

慢性高原病与血常规和血生化指标的相关性研究*

高志奇^{1,2} 谢慎威³ 何文娟^{1,2} 赵力^{1,2} 陈媛媛^{1,2} 张春梅³ 王玲³ 倪兵^{1,2} 陈德伟^{2,4}

[摘要] 目的:检测久居高海拔地区人群血常规和血生化指标情况,并探讨其与慢性高原病(CMS)之间的关系,为常驻高原人群健康研究提供参考。方法:选取在 2 880~5 400 m 海拔生活 1 个月以上的 252 例男性受试者为研究对象,对受试者静脉血进行血常规和血生化指标检测,并通过血细胞分析参考区间和临床常用生化检验项目参考区间判断血常规和血生化指标异常情况;应用 CMS 量表调查 CMS 患病情况,并比较血常规和血生化指标在 CMS 患病人群和非患病人群之间的差异;分析血常规及血生化指标与 CMS 的关系。结果:①多项血液指标在常驻高原人群中存在异常,其中红细胞数量、血红蛋白浓度(HGB)、红细胞压积(HCT)、平均血小板体积以及尿酸(UA)水平高于正常参考值上限的人群分别占比 71.0%、75.8%、96.4%、82.1%和 72.1%;血小板分布宽度低于正常参考值下限的人群占比 76.3%。②与非 CMS 患病人群相比,CMS 患病人群的 HGB、HCT、总蛋白、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇水平显著增高;③与非 CMS 患病人群相比,CMS 患病人群的血小板计量和总胆汁酸水平的异常率显著增高;④嗜酸性粒细胞百分比增加(EOS%)、HGB 升高和 TG 增高是 CMS 患病的主要危险因素;⑤TG 的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)预测 CMS 的 ROC 曲线下的面积(AUC)为 0.710。结论:EOS%、HGB 和 TG 增高是 CMS 患病的主要危险因素,其中 TG 水平增高可用于 CMS 早期预警,值得重点关注。

[关键词] 高原;低氧;慢性高原病;血常规;血生化

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2023.08.004

[中图分类号] R446.11 [文献标志码] A

Study on correlation between chronic mountain sickness and blood routine and blood biochemical indexes

GAO Zhiqi^{1,2} XIE Shenwei³ HE Wenjuan^{1,2} ZHAO Li^{1,2} CHEN Yuanyuan^{1,2}
ZHANG Chunmei³ WANG Ling³ NI Bing^{1,2} CHEN Dewei^{2,4}

(¹Department of Pathophysiology, College of High Altitude Military Medicine, Army Medical University[Third Military Medical University], Chongqing, 400038, China; ²Key Laboratory of Extreme Environmental Medicine, Ministry of Education of China, Key Laboratory of High Altitude Medicine, PLA; ³Department of Health Management, Hospital 953 of PLA Ground Force; ⁴Department of High Altitude Physiology & Pathology, College of High Altitude Military Medicine, Army Medical University[Third Military Medical University])

Corresponding author: CHEN Dewei, E-mail:cdw528913@163.com

Abstract Objective: To detect the blood routine and blood biochemical indexes of residents in plateau areas, and analyze their association with chronic mountain sickness(CMS), providing a reference for the health research of the plateau population. **Methods:** A total of 252 male subjects living at an altitude of 2 880-5 400 m for more than one month were selected as the research subjects. The blood routine and blood biochemical indexes were detected, and the abnormal blood routine and blood biochemical indexes were judged by the reference intervals for blood cell analysis and the reference intervals for common clinical biochemistry tests. The CMS scale was used to investigate the prevalence of CMS, and the differences between blood routine and blood biochemical indexes in the CMS patients and non-CMS people were compared. The relationship between blood routine and blood biochemical indexes and CMS was analyzed. **Results:** ①Multiple blood indicators were abnormal in the residents in plateau areas, among which the number of red blood cells, hemoglobin concentration(HGB), hematocrit, mean platelet volume and uric acid levels were higher than the upper limit of normal reference values accounted for 71.0%,

*基金项目:陆军军医大学科技创新能力提升专项项目(No:2021XQN09)

¹陆军军医大学(第三军医大学)高原军事医学系病理生理学教研室(重庆,400038)

²极端环境医学教育部重点实验室,全军高原医学重点实验室

³中国人民解放军陆军第 953 医院健康管理科

⁴陆军军医大学(第三军医大学)高原军事医学系高原生理学与病理学教研室

通信作者:陈德伟,E-mail:cdw528913@163.com

75.8%, 96.4%, 82.1% and 72.1%, respectively; the width of platelet distribution was lower than the lower limit of the normal reference value in 76.3% of the population. ②The levels of hemoglobin concentration, hematocrit, total protein, triglycerides, and LDL cholesterol in CMS patients were significantly increased. ③The abnormal rate of platelet number and total bile acid level in CMS patients was significantly increased. ④Eosinophil percentage, hemoglobin concentration, and triglycerides were the main risk factors of CMS. ⑤The receiver operating characteristic curve of TG revealed that the AUC of CMS prediction was 0.710. **Conclusion:** EOS%, HGB, and TG were the main risk factors of CMS, and TG level changes could be used for early warning of CMS, which deserved special attention.

Key words plateau; hypoxia; chronic mountain sickness; blood routine; blood biochemistry

高原缺氧、寒冷、干燥和强紫外线等特殊环境因素会对人体健康产生广泛影响,长期生活在高原的人群如果习服适应不良,则易患慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS)^[1],严重影响工作和生活。血常规和血生化指标的变化往往能很好地反映人体生理功能的变化^[2]。高原特殊环境下,人体血液指标也会发生相应的改变,是疾病诊断和治疗的重要依据,也是了解人体健康状态的重要参考^[3-4]。本研究通过对 2019 年生活在海拔 2 880~5 400 m 的人群进行 CMS 患病情况调查以及血常规和血生化指标的检测和分析,探讨高原特殊环境下,外周血常规和血生化指标的变化特点及其与 CMS 发病的关系,为常驻高原人群健康研究提供数据支撑。

1 资料与方法

1.1 资料

以 2019 年 7 月 1 日—2019 年 7 月 31 日,居住在海拔 2880~5400 m 地区、年龄 18~46 岁、在高原生活时间 1 个月以上、无重大疾病史的 252 例男性志愿者为研究对象。通过 CMS 调查问卷获得研究对象的基本信息以及 CMS 症状情况,通过血常规和血生化指标检测获得相关数据。所有调查对象均签署书面知情同意书,且所有数据均做匿名化处理、不涉及任何健康干预。

1.2 指标检测

采集受试者清晨空腹静脉血 2 mL 于 EDTA-K2 的抗凝真空管内,使用 Sysmex-KX-21 全自动血细胞分析仪和 TBA-40FR 生化分析仪完成指标检测分析,血常规检测指标包括:白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEU)及百分比(NEU%)、淋巴细胞计数(LYM)及百分比(LYM%)、单核细胞计数(MON)及百分比(MON%)、嗜酸性粒细胞计数(EOS)及百分比(EOS%)、嗜碱性粒细胞计数(BAS)及百分比(BAS%)、红细胞计数(RBC)、血红蛋白浓度(HGB)、红细胞压积(HCT)、平均红细胞体积(MCV)、平均血红蛋白含量(MCH)、平均血红蛋白浓度(MCHC)、红细胞分布宽度 SD(RDW-SD)、红细胞分布宽度(RDW-CV)、血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、

大血小板比率(P-LCR);血生化检测指标包括:总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、间接胆红素(IBIL)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、AST/ALT、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、球蛋白(GLB)、ALB/GLB(A/G)、 γ -谷氨酰基转移酶(GGT)、碱性磷酸酶(ALP)、葡萄糖(GLU)、尿素(UREA)、尿酸(UA)、总胆汁酸(TBA)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(CHOL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肌酐(Cr)。以《血细胞分析参考区间》(WS/T 405-2012)和《临床常用生化检验项目参考区间》(WS/T 404-2018),判断血常规和血生化指标异常情况。

1.3 CMS 诊断

CMS 诊断基于青海标准^[5],通过受试者症状评分以及血红蛋白浓度评分情况判定。相关症状包括呼吸困难/心悸、睡眠障碍、紫绀、静脉曲张、局部感觉异常、头痛和耳鸣。根据每个症状情况进行评分(无症状计 0 分,轻度症状计 1 分,中度症状计 2 分,重度症状计 3 分),根据血常规指标检测结果对 HGB 进行评分(HGB < 210 g/L 计 0 分, HGB \geq 210 g/L 计 3 分)。将症状评分与 HGB 浓度评分进行累加后,总评分 > 5 分,则认为患有 CMS。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析,正态分布计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,计数资料以例(%)表示,通过独立样本 t 检验比较 CMS 患病组和未患病组各项指标的差异; χ^2 检验比较 CMS 患病组和未患病组各指标的异常率;logistic 回归分析 CMS 患病的影响因素;首先利用各指标对 CMS 进行单因素回归分析,筛选具有统计学意义的单因素指标;而后通过相关性分析和共线性诊断对上述指标进一步筛选,确保所选相关系数在 0.7 以下且共线性诊断的方差膨胀因子在 10 以下,以避免多重共线性;最后将筛选后的指标作为协变量进行回归分析,分析方法采用向前逐步分析法;采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)分析指标水平对 CMS 的诊断价值;以 logistic 回归分析的预测概率 $\text{logit}(p)$ 作为独立变

量,用于多个指标联合 ROC 曲线分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 常驻高原人群血常规与血生化指标异常情况

血液检测结果显示,常驻高原人群血常规指标和血生化指标中有多项存在异常(低于正常值下限或高于正常值上限)。其中,RBC、HGB 和 HCT 异常增高人群比例很高,分别达 71.0%、75.8% 和 96.4%,MCV 异常人群比例为 21.8%;PLT 异常人群比例为 4.4%(10 例偏低,1 例偏高),MPV 异常增高人群比例高达 82.1%,而 PDW 偏低人群比例为 76.3%;Cr 异常增高人群比例为 73.8%,UA 水平异常增高人群比例为 72.1%。

2.2 常驻高原人群血常规与血生化指标水平与 CMS 的关系

根据青海标准,252 例受试者中,34 例患有 CMS。其 HGB、HCT、TP、TG 和 LDL-C 指标水平较非 CMS 患者显著升高,见表 1。

通过对 CMS 患者与未患 CMS 的各项血液指标异常率的分析发现,PLT 和 TBA 在 CMS 患病人群中的异常率显著增高,而其他指标异常率在 CMS 患者与非 CMS 患者之间差异无统计学意义。见表 2。

2.3 影响 CMS 患病的血液指标分析

以血常规和血生化各项指标对 CMS 进行单因素回归分析,结果显示,EOS%、RBC、HGB、HCT、MCH、TP、TG、CHOL 和 LDL-C 为 CMS 的危险

因素,见表 3。为去除多因素回归分析时的多重共线性问题,我们对上述指标进行筛选:相关性分析发现,HGB 与 HCT ($r = 0.899, P < 0.001$)、CHOL 和 LDL-C ($r = 0.916, P < 0.001$) 存在显著相关性,而后对 EOS%、RBC、HGB、MCH、TP、TG 和 LDL-C 进行共线性诊断发现,剔除 RBC 后,各指标方差膨胀因子 < 10 。因此,最终选用 EOS%、HGB、MCH、TP、TG 和 LDL-C 作为协变量进行 logistic 向前逐步法分析。结果显示,CMS 的患病风险随 EOS%、HGB、TG 水平增加,见表 4。

表 1 非 CMS 患者和 CMS 患者血液指标比较

指标	$\bar{X} \pm S$	
	非 CMS 患者 ($n = 185$)	CMS 患者 ($n = 67$)
HGB/(g/L)	187.06 ± 16.82	199.85 ± 25.28 ²⁾
HCT/%	57.13 ± 4.66	60.93 ± 8.09 ¹⁾
TP/(g/L)	70.84 ± 3.92	72.47 ± 5.59 ¹⁾
TG/(mmol/L)	1.04 ± 0.52	1.41 ± 0.61 ²⁾
LDL-C/(mmol/L)	2.23 ± 0.63	2.50 ± 0.63 ¹⁾

与非 CMS 患者比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

表 2 非 CMS 患者和 CMS 患者血液指标异常率比较

指标	指标异常率/%		χ^2	P
	非 CMS 患者	CMS 患者		
PLT	2.80	14.70	10.068	< 0.01
TBA	9.20	20.60	3.960	< 0.05

表 3 CMS 患病危险因素单因素回归分析结果

项目	回归系数	SE	Wald	OR	95%CI	P
EOS%	0.251	0.115	4.786	1.286	1.027~1.610	0.029
RBC	0.558	0.256	4.752	1.746	1.058~2.883	0.029
HGB	0.032	0.009	12.296	1.033	1.014~1.052	< 0.001
HCT	0.113	0.032	12.570	1.120	1.052~1.192	< 0.001
MCH	0.251	0.123	4.179	1.285	1.010~1.635	0.041
TP	0.084	0.041	4.192	1.087	1.004~1.178	0.041
TG	1.002	0.297	11.359	2.724	1.521~4.878	0.001
CHOL	0.494	0.228	4.681	1.638	1.048~2.563	0.030
LDL-C	0.628	0.279	5.065	1.874	1.084~3.239	0.024

表 4 CMS 患病危险因素多因素回归分析结果

项目	回归系数	SE	Wald	OR	95%CI	P
EOS%	0.335	0.123	7.456	1.398	1.009~1.777	< 0.01
HGB	0.031	0.010	9.701	1.032	1.012~1.052	< 0.01
TG	0.754	0.309	5.973	2.126	1.161~3.892	< 0.05
常数	-9.352	2.003	21.799			

对各指标绘制 ROC 曲线联合分析结果显示, HGB、HCT、MCH、PLT、PCT、GGT、TG、CHOL、LDL-C 以及 EOS%、HGB、TG 联合预测 CMS 有统计学意义,其中 TG 单指标预测的 AUC 为

0.710, EOS%、HGB 和 TG 联合预测的 AUC 为 0.718,见表 5,其他指标的 AUC 均在 0.7 以下。见图 1。

表 5 TG 及 EOS%、HGB、TG 联合分析对 CMS 的预测价值

指标	AUC	94%CI	截断值/(mmol/L)	灵敏度	特异度	P
TG	0.710	0.627~0.793	0.955	0.765	0.548	<0.001
EOS%、HGB、TG 联合	0.718	0.620~0.817	—	0.618	0.737	<0.001

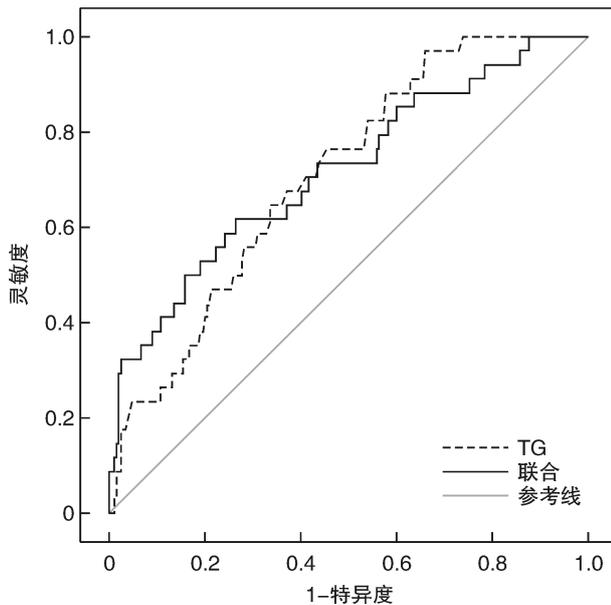


图 1 TG 以及 EOS%、HGB、TG 联合预测 CMS 的 ROC 曲线

3 讨论

高原低氧环境会对人体健康产生广泛影响,长期在高原生活的人群将面临 CMS 的风险。目前,青海标准^[5]对 CMS 的判定主要依赖于临床表现,除 HGB 浓度外,主要对受试者对自身相关症状的程度进行打分,主观性较强。如果可以找到相应的生物学指标,对 CMS 的预防和诊断具有重要意义。血液各项指标与各种疾病的诊断和预测密切相关,本研究调查了长驻高原人群的 CMS 患病情况,并分析了受试者血常规指标和血生化指标的情况,为慢性缺氧对人体影响研究以及 CMS 的预防和诊断提供数据支撑。

高原低氧可引起血液 RBC 和 HGB 显著升高。本研究结果显示,受试者 RBC 和 HGB 高于正常值范围的比例分别为 71.0%和 75.8%,此外 HCT 高于正常值范围的比例高达 96.4%。但 MCV 异常变化的比例相对不高,提示受试者主要发生了红细胞数量上的改变。红细胞数量增多,可增加其携氧能力,但也会增加血液黏度,高血液黏滞度会增加血栓的发生率^[6-7]。因此,久居高原人群一旦红细

胞过度增多,要警惕红细胞增多症的同时,还要防范血栓的发生。

血小板相关指标结果表明,长期缺氧对 PLT 影响较小,但会增大 MPV,与此同时 PDW 降低,说明 MPV 增大的同时体积分布也更加均匀。各种研究表明,血小板改变可能与多种疾病相关:MPV 增大可能与心血管疾病存在一定关联^[8],并且是高原地区慢阻肺患者发生肺动脉高压的危险因素^[9]。此外,MPV 可以作为动脉性肺动脉高压诊断的炎症标志物^[10]。本次研究还发现,虽然 PLT 数量总体异常比例不高,但其在 CMS 患病人群的异常比例显著高于非患病人群。目前研究认为低氧会引起血小板活化增强^[11-12],可能是高海拔地区发生血栓风险增加的原因^[11]。但低氧对 PLT 数量影响研究结论并不一致,有研究认为,巨核系细胞与红细胞由共同的前体细胞分化而来,低氧时促红细胞生成素生成增加,引起红细胞代偿性增生,红细胞的增多通过引起前体细胞的竞争而导致了 PLT 生成减少^[13-14];但也有研究认为低氧通过影响骨髓巨核细胞的增殖、分化来使 PLT 数量增加^[15-17]。因此,PLT 的异常改变是导致疾病发生的原因还是结果,有待进一步研究证实。

受试人群 TG 水平异常率为 12.7%(含 4.4%的偏高和 8.3%的偏低),相比于其他高异常率指标并不突出。TG 在 CMS 患病人群中的平均水平为 1.41 mmol/L,较非 CMS 患病人群(平均值为 1.04 mmol/L)显著增高。TG 的正常值上限为 2.26 mmol/L,1.70~2.25 mmol/L 为边缘性升高范围,目前 CMS 患病人群的 TG 平均水平虽未达到边缘性升高范围,但对 CMS 患病主要危险因素分析结果显示,TG 是 CMS 患病主要危险因素之一($OR = 2.126$)。上述结果说明,长期缺氧条件下,TG 水平偏高会促进 CMS 的发生。此结果也提示,平原的健康指标范围对于长期缺氧人群而言,可能过于宽泛。采用 ROC 曲线分析发现,TG 对 CMS 预测的 AUC 为 0.710,截断值为 0.955 mmol/L,对 CMS 的诊断具有一定价值。因此,对常驻高原人群外周血 TG 水平的关注,将有助于及早识别 CMS 患病人群,可作为 CMS 的早期

预警指标。

研究还发现,EOS%增高是 CMS 的危险因素。嗜酸性粒细胞与炎症、血管生成和血管重塑过程密切相关,低氧可增强嗜酸性粒细胞的存活,并促进 HIF-1 α 水平升高以及 VEGF 和 IL-8 的释放^[18],但 EOS%增高如何参与 CMS 的发生,还需进行针对性研究。此外,CMS 患病人群 TBA 异常增高的比例显著高于未患病组,提示少部分 CMS 患者可能存在肝脏损伤。

高原缺氧引起的 CMS 对久居高原人群的健康产生严重威胁。本研究通过对常驻高原人群的 CMS 患病情况及其血常规和血生化指标的分析发现,MPV 变化或许在高原低氧影响人体过程中具有重要作用;TG 水平是 CMS 患病的主要危险因素之一,且具有 CMS 早起预警和诊断的潜在价值。上述结论为慢性低氧对人体影响研究提供了参考依据,但由于本研究样本量有限,部分结论还需要在后续研究中增加样本量加以验证。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Rimoldi SF, Rexhaj E, Pratali L, et al. Systemic vascular dysfunction in patients with chronic mountain sickness[J]. *Chest*, 2012, 141(1): 139-146.
- [2] 王红. 血常规检测的临床意义分析与研究[J]. *青岛医药卫生*, 2013, 45(2): 140-141.
- [3] Yang W, Zhao S, Liu D, et al. Establishment of reference intervals for blood cell analysis of adult Tibetan farmers and herdsman over 4100 meters above sea level in Tibet based on a health survey[J]. *High Alt Med Biol*, 2020, 21(3): 223-231.
- [4] 宋佳琪, 马振, 曾泽, 等. 某部长期驻 4500 m 高原官兵血常规及血生化检查特点分析[J]. *人民军医*, 2021, 64(9): 801-804.
- [5] 中华医学会高原医学分会. 关于统一使用慢性高原(山)病“青海标准”的决定[J]. *高原医学杂志*, 2007, 17(1): 1-2.
- [6] 牛园满, 李振宇, 邱婷婷, 等. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与真性红细胞增多症血栓事件关系的研究[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(3): 192-197.
- [7] 卢瑞, 张梦潇, 张爱边, 等. 红细胞分布宽度对原发性血小板增多症和真性红细胞增多症患者血栓形成及其预后的预测价值[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(11): 785-789.
- [8] 余雯静, 王大新. 急性感染诱发急性心肌梗死的临床特点及炎症指标相关分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2021, 37(7): 615-619.
- [9] 王俊力, 鄢翎, 伍燕, 等. 高原地区慢性阻塞性肺疾病患者肺动脉高压发生率及危险因素分析[J]. *检验医学与临床*, 2018, 15(12): 1803-1805, 1868.
- [10] 陈火元, 朱鲜阳, 王琦光, 等. 平均血小板体积与动脉型肺动脉高压关系的研究[J]. *生物医学工程与临床*, 2018, 22(2): 183-186.
- [11] Mäntysaari M, Joutsu-Korhonen L, Siimes MA, et al. Unaltered blood coagulation and platelet function in healthy subjects exposed to acute hypoxia[J]. *Aviat Space Environ Med*, 2011, 82(7): 699-703.
- [12] Tyagi T, Ahmad S, Gupta N, et al. Altered expression of platelet proteins and calpai activity mediate hypoxia-induced prothrombotic phenotype[J]. *Blood*, 2014, 123(8): 1250-1260.
- [13] McDonald TP, Cottrell MB, Swearingen CJ, et al. Comparative effects of thrombopoietin and interleukin-6 on murine megakaryocytopoiesis and platelet production[J]. *Blood*, 1991, 77(4): 735-40.
- [14] Erslev A J. Megakaryocytic and erythrocytic cell lines share a common precursor cell[J]. *Exp Hematol*, 1993, 21(10): 1316-1320.
- [15] Saxonhouse MA, Rimsza LM, Christensen RD, et al. Effects of anoxia on megakaryocyte progenitors derived from cord blood CD34pos cells[J]. *Eur J Haematol*, 2003, 71(5): 359-365.
- [16] Qi JQ, You T, Pan TT, et al. Erratum to: downregulation of hypoxia-inducible factor-1 α contributes to impaired megakaryopoiesis in immune thrombocytopenia[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(10): e1-e2.
- [17] Lebedeva EV, Yushkov BG, Chereshev VA. Megakaryocytopoiesis under hypoxic conditions[J]. *Bull Exp Biol Med*, 2003, 136(6): 554-556.
- [18] Nissim Ben Efraim AH, Eliashar R, Levi-Schaffer F. Hypoxia modulates human eosinophil function[J]. *Clin Mol Allergy*, 2010, 8: 10.

(收稿日期:2023-01-03)