

본태성 고혈압 환자에서의 적혈구 변형능(變形能)에 관한 연구

서울적십자병원 내과

이양규 · 김중근 · 추장식 · 김방수 · 이영우 · 송창섭

= Abstract =

A Study on Erythrocyte Deformability in Essential Hypertension

Yang Gyu Lee, M.D., Jung Keun Kim, M.D., Jang Sik Choo, M.D.,
Bang Soo Kim, M.D., Young Woo Lee, M.D., Chang Sup Song, M.D.

Department of Internal Medicine, Red Cross Hospital, Seoul, Korea

Background : To pass through the microcirculation, erythrocytes need to undergo considerable deformation. We performed an experiment to investigate the erythrocyte deformability in healthy adults and in patients with uncontrolled hypertension and controlled hypertension.

Methods : 5ml of whole blood is anticoagulated with 2mg ethylenediaminetetra-acetic acid (EDTA). 1ml graduated plastic syringe, without its plunger, is filled with anticoagulated whole blood to the 1ml mark. And the syringe is put into the assembled membrane holder. Under standard condition, whole blood is passed through a 5 μ polycarbonate membrane filter under negative pressure of 20cm H₂O. The studies are performed at room temperature and within two hours of venipuncture.

Results : Erythrocyte deformability was observed in 91 normal healthy adults and 25 patients with uncontrolled hypertension and 18 patients with controlled hypertension. Following results were obtained.

1) In male control age group I, II, III, the erythrocyte deformability indices were 0.776 ± 0.125 , 0.792 ± 0.189 , and 0.714 ± 0.172 respectively and in female the indices were 0.880 ± 0.138 , 0.865 ± 0.182 and 0.796 ± 0.170 accordingly.

2) The RBC deformability indices in female control group were significantly higher than the male group in statistics($p < 0.05$).

3) No significant differences were observed among each age group in control.

4) In patients with uncontrolled hypertension, each age group I, II and III, the erythrocyte deformability indices were 0.785 ± 0.050 , 0.775 ± 0.122 , and 0.692 ± 0.133 respectively and in control group, the indices were 0.8365 ± 0.140 , 0.8252 ± 0.186 and 0.7534 ± 0.173 accordingly. And in patients with controlled hypertension, the indices were 0.820 ± 0.00 , 0.788 ± 0.135 and 0.716 ± 0.141 accordingly.

5) The erythrocyte deformability index in patients with uncontrolled hypertension were significantly lower than the control group($p < 0.05$), and no significant differences were observed

among each age group between male and female in patients with uncontrolled hypertension.

6) There was no significant statistical difference of deformability indices between uncontrolled group and controlled group($p>0.05$).

Conclusion : This study reveals that the erythrocyte deformability in patients with essential hypertension is significantly lower than the healthy adults.

KEY WORDS : Erythrocyte deformability • Essential Hypertension.

서 론

모세혈관내 혈류에서 약 7.5μ 의 직경을 가진 적혈구는 적게는 3μ 의 직경과 14μ 이상 길이의 통로를 통과하여야 하므로 혈관벽으로부터 간접적인 힘을 받아 형태가 변화되는데 이런 성질을 적혈구의 변형능(Erythrocyte deformability)이라 하며, 이것은 말초혈액 순환을 결정하는데 중요한 의의를 가진다¹⁻²⁾.

혈액 순환에서 적혈구 변형에 관한 최초의 보고는 1923년 Rous³⁾에 의해 이루어졌고, 초창기의 Fahraeus등⁴⁾에 의한 연구들이 여러학자들⁵⁻⁷⁾에 의해 집중되었고, 특히 Branemark등⁸⁻¹⁰⁾에 의한 microcinagraph가 개발되어 미세혈관에서의 적혈구 변형을 정확히 관찰하게 되었다. 또한 Reid등¹¹⁾이 여과법의 원리로 개발한 적혈구 변형능 측정방법은 비교적 편리하였다.

최근 혈류역동학에 대한 관심이 고조되고 고노산혈증·동맥경화·당뇨병·고지혈증·유전성구상적혈구증 등에서 적혈구변형능이 감소되어 있다는 많은 연구들¹³⁻¹⁴⁾이 있어 왔으나 본태성고혈압 환자에 관한 보고들은 별로 없다. 이에 저자들은 정상인들과 본태성고혈압을 가진 환자에서의 적혈구 변형능에 대한 실험성적들을 얻어 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

연구대상 및 방법

1. 대 상

대조군으로는 병력청취, 이학적소견 및 신검기준 일반혈액화학검사상 정상인 남자 45명, 여자 46명으로 모두 91명이었고, 서울적십자 병원에서 본태성고혈압으로 치료를 받고있는 외래 환자중 43명을 대상으로, 적어도 세번 내원시 이완기 혈압이 105

mmHg 이상인 환자를 비조절고혈압환자, 이완기 혈압이 90mmHg 이하인 환자를 조절고혈압환자로 정하고 각각 25명(남 11, 여 14), 18명(남 12, 여 6)을 대상으로 하였다. 편의상 연령별로 15~29세의 연령군을 Group I, 30~49세의 연령군을 Group II, 50~69세의 연령군을 Group III라 정의하였다. 환자들의 고혈압 치료에는 Angiotension converting enzyme inhibitor, B-blocker, Diuretics, Ca^{++} channel blocker 등의 약제를 단독 또는 복합처방을 하였다.

2. 방 법

Schmid-Schonbein등¹⁰⁾과 H.L. Reid¹¹⁾의 실험방법을 채택하였으나 약간의 변법을 사용하였다.

1) 원 리

표준화된 상태에서 미세혈관과 비슷한 직경의 여과지를 통해 음압(negative pressure)을 걸어 전혈을 통과시켰다. 여과지의 직경은 적혈구의 직경보다 작은 5μ 정도로 적혈구의 변형없이 통과될 수 없도록 고안되었다.

2) 기 구

초자류를 사용하여 Fig. 1과 같은 기구를 만들었다. 유리관 꼭지(Tap)의 오른쪽은 음압 발생장치 및 이의 완충역할기이고 왼쪽은 전혈의 여과장치이다. 여과지는 Nuclepore corporation에서 만든 pore 직경 5.0μ 의 polycarbonate membrane을 사용하였고, 이의 지지대는 같은 회사의 제품을 사용하였다.

3) 여과 방법

여과지를 지지대에 장착한 후 37°C 항온 수조에 미리 담귀둔다. 이때 기포가 생기지 않도록 주의하며 여과지는 충분히 젖은 상태가 되도록 한다. 전혈은 정맥혈로 5ml를 채취 후 2mg EDTA(Ethyle-

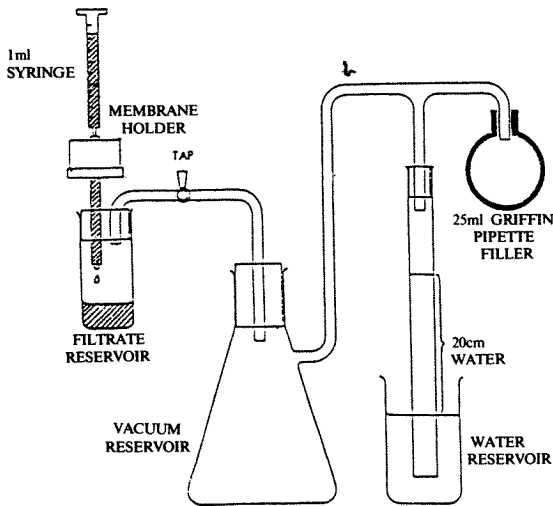


Fig. 1. A schematic representation of the apparatus.

nediaminetetra-acetic acid)로 항응고 처리후 1ml 1 회용 주사기로 옮겨 여과지 지지대에 기포가 생기지 않도록 연결후 초자기에 부착한 다음 유리관 꼭지를 돌려 음압을 받도록 하였다. 모든 실험은 실온에서 채혈후 2시간 이내에 시행하였다.

4) 결과 기록

실험결과는 15초, 30초, 45초, 60초 경과시 여과된

전혈량을 기록하였고, 각 검체마다 3회씩 각각 새 여과지를 사용, 반복 시행하여 그 평균을 구했다. 이때 60초동안 여과된 혈액의 용적(V_{RBC})을 적혈구 변형지수(Erythrocyte deformability index)로 정의 하였다. 통계처리는 SAS(Statistical analysis of system) Package를 사용했으며 T-test procedure를 사용해서 평균차 검정을 했다($p < 0.05$ 인 경우를 통계적으로 유의하다고 하였다).

결 과

대조군 남자의 연령에 따른 적혈구 변형지수는 15세부터 29세사이(이하 I 군으로 칭함)는 0.776 ± 0.125 , 30세부터 49세사이(이하 II 군으로 칭함)는 0.792 ± 0.189 , 그리고 50세부터 69세사이(이하 III 군으로 칭함)는 0.714 ± 0.172 였고, 대조군 여자에서는 순서대로 0.880 ± 0.138 , 0.865 ± 0.182 , 그리고 0.796 ± 0.170 이었다(Table 2). 대조군 여자의 적혈구 변형능이 남자보다 높은 수치를 보였고, 통계적으로도 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). 대조군에서 각 연령 집단별로는 적혈구 변형능의 차이가 없었다(Table 2). 본태성고혈압환자에서 남녀간의 적혈구 변형능에 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

Table 1. Sex and age distributions of subjects

	Sex			Age(Year)		
	No.	Male	Female	15-29	30-49	50-69
Control	91	45	46	31	31	29
Uncontrolled Hypertension	25	11	14	2	6	17
Controlled Hypertension	18	12	6	1	4	13

Table 2. Filtered blood volume in controls by age and sex

Age	Sex(No.)	ml/15sec	ml/30sec	ml/45sec	ml/60sec
15-29	M(13)	$0.308 \pm 0.089^*$	0.513 ± 0.115	0.667 ± 0.113	0.776 ± 0.125
	F(18)	0.296 ± 0.078	0.546 ± 0.133	0.751 ± 0.137	0.880 ± 0.138
30-49	M(17)	0.258 ± 0.069	0.458 ± 0.118	0.649 ± 0.164	0.792 ± 0.189
	F(15)	0.312 ± 0.077	0.550 ± 0.126	0.751 ± 0.176	0.865 ± 0.182
50-69	M(15)	0.261 ± 0.066	0.447 ± 0.109	0.588 ± 0.140	0.714 ± 0.172
	F(14)	0.274 ± 0.068	0.486 ± 0.126	0.666 ± 0.173	0.796 ± 0.170
Total	M(45)	0.273 ± 0.076	0.470 ± 0.115	0.634 ± 0.148	0.762 ± 0.167
	F(46)	0.294 ± 0.075	0.528 ± 0.129	0.725 ± 0.162	0.850 ± 0.163
	T(91)	0.284 ± 0.076	0.500 ± 0.125	0.680 ± 0.161	0.806 ± 0.170

*Mean \pm SD.

Table 3. Filtered blood volume in patients with uncontrolled hypertension by age and sex

Age	Sex(No.)	ml/15sec	ml/30sec	ml/45sec	ml/60sec
15-29	M(1)	0.28 ± 0.00	0.48 ± 0.00	0.67 ± 0.00	0.75 ± 0.00
	F(1)	0.31 ± 0.00	0.52 ± 0.00	0.71 ± 0.00	0.82 ± 0.00
30-49	M(4)	0.275± 0.013	0.448± 0.022	0.587± 0.087	0.768± 0.017
	F(2)	0.275± 0.007	0.43 ± 0.00	0.66 ± 0.017	0.79 ± 0.028
50-69	M(6)	0.222± 0.020	0.428± 0.028	0.553± 0.039	0.693± 0.014
	F(11)	0.219± 0.017	0.425± 0.023	0.562± 0.031	0.692± 0.401
Total	M(11)				*0.7255± 0.0396
	F(14)				*0.7157± 0.0589

Note : Mean± SD

*p<0.05 between controlled group and uncontrolled hypertension group

Table 4. Filtered blood volume in patients with controlled hypertension by age and sex

Age	Sex(No.)	ml/15sec	ml/30sec	ml/45sec	ml/60sec
15-29	M(1)	0.33 ± 0.00	0.57 ± 0.00	0.70 ± 0.00	0.82 ± 0.00
	F(0)				
30-49	M(3)	0.283± 0.031	0.456± 0.032	0.627± 0.025	0.783± 0.042
	F(2)	0.28 ± 0.00	0.44 ± 0.00	0.63 ± 0.00	0.80 ± 0.00
50-69	M(8)	0.250± 0.038	0.459± 0.461	0.636± 0.056	0.720± 0.050
	F(5)	0.258± 0.025	0.440± 0.034	0.606± 0.030	0.710± 0.025
Total	M(12)				0.7442± 0.0570
	F(6)				0.7386± 0.0531

Note : Mean± SD

Table 5. Filtered blood volume in patients with uncontrolled hypertension(u-H/T) and controlled hypertension(c-H/T)

Age	Sex(No.)	ml/15sec	ml/30sec	ml/45sec	ml/60sec
15-29	u-H/T(2)	0.295 ± 0.021	0.500 ± 0.028	0.690 ± 0.028	0.785 ± 0.050
	c-H/T(1)	0.330 ± 0.000	0.570 ± 0.000	0.700 ± 0.000	0.820 ± 0.000
30-49	u-H/T(6)	0.275 ± 0.010	0.442 ± 0.020	0.610 ± 0.077	0.775 ± 0.122
	c-H/T(4)	0.283 ± 0.025	0.453 ± 0.028	0.628 ± 0.021	0.788 ± 0.135
50-69	u-H/T(17)	0.220 ± 0.017	0.426 ± 0.024	0.560 ± 0.033	0.692 ± 0.133
	c-H/T(13)	0.253 ± 0.033	0.452 ± 0.041	0.625 ± 0.049	0.716 ± 0.141
Total	u-H/T(25)	0.234 ± 0.033	*0.4362± 0.030	*0.0582± 0.592	*0.720 ± 0.151
	c-H/T(18)	0.267 ± 0.038	0.464 ± 0.052	0.633 ± 0.047	0.742 ± 0.154

Note : Mean± SD

*p<0.05 between controlled group and uncontrolled hypertension group

대조군과 비조절고혈압환자의 비교에서 적혈구 변형지수는 남자에서 0.7616 ± 0.0167 , 0.7255 ± 0.0396 여자에서 0.8498 ± 0.163 , 0.7157 ± 0.0589 으로 모두 고혈압환자에서 낮은 수치를 보였고 통계적으로도 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$)(Table 3, 5, 6). 조절고혈압환자의 남여의 적혈구 변형지수는 각각 0.

7442 ± 0.0570 , 0.7386 ± 0.0534 로 비조절고혈압환자에 비해서 수치상의 약간의 차이는 있지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p = 0.1955$)(Table 4). 대조군과 조절되지 않은 고혈압환자의 여과된 전혈량의 비교도표는 아래와 같다(Fig. 2, 3, 4, 5).

Table 6. Deformability index in controls, uncontrolled hypertensive groups and controlled hypertensive groups

Group	Age	15-29	30-49	50-69	Total
Control group	M	0.776 ± 0.125	0.792 ± 0.189	0.714 ± 0.172	0.7616 ± 0.167
	F	0.880 ± 0.138	0.865 ± 0.182	0.796 ± 0.170	0.8498 ± 0.163
	T				0.8062 ± 0.170
Uncontrolled hypertensive group	M	0.75 ± 0.00	*0.768 ± 0.017	*0.693 ± 0.014	*0.7255 ± 0.0396
	F	0.82 ± 0.00	*0.79 ± 0.028	0.692 ± 0.401	*0.7157 ± 0.0589
	T				*0.720 ± 0.151
Controlled hypertensive group	M	0.82 ± 0.00	0.783 ± 0.042	0.720 ± 0.050	0.7442 ± 0.0570
	F	± 0.00	0.80 ± 0.00	0.710 ± 0.025	0.7386 ± 0.0534
	T				0.742 ± 0.154

Note : Mean ± SD

*p < 0.05 between controlled group and uncontrolled hypertension group

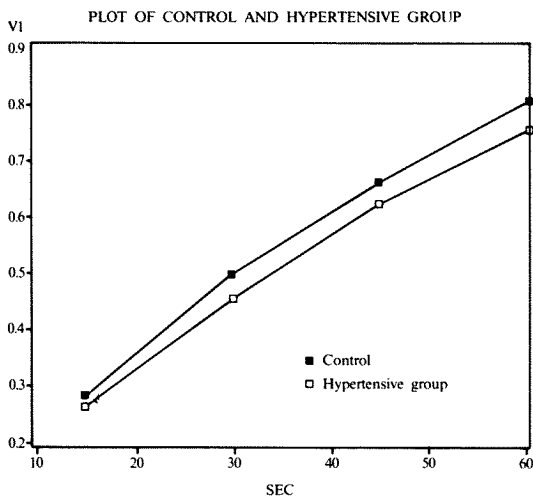


Fig. 2. The comparison of filtered volume between control and uncontrolled hypertensive group.

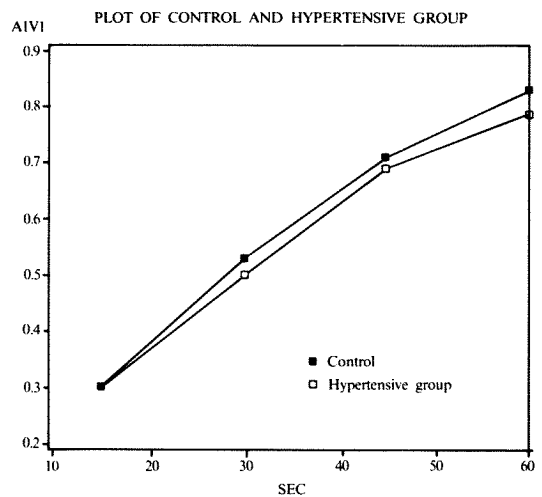


Fig. 3. The comparison of filtered volume between control and uncontrolled hypertensive group in 15-29 ages.

고 안

미세순환은 조직과 혈액 사이의 산소/이산화탄소 교환 등 생체유지에 가장 중요한 역할을 하며, 이의 장애는 곧 조직의 허혈이나 괴사로 이어져 질병 상태로 이행할 수 있다. Chien 등¹²⁾은 미세혈관순환에 영향을 주는 가장 중요한 인자는 적혈구 변형능이라 하였고, Dormandy 등¹³⁻¹⁴⁾ 여러 학자들은 고혈압, 당뇨병, 고노산혈증, 허혈성심질환, Raynaud씨병, 뇌졸중 등 많은 질환들에서 적혈구 변형능이 저하되어 있다고 보고하였다. 또 적혈구 변형

능은 조직의 미세순환뿐 아니라 적혈구 자체의 수명에도 큰 영향을 주며, 이는 질환의 병인에 또 다른 영향을 줄 것으로 시사되었다¹⁵⁻¹⁷⁾.

전술한 대로 in vivo에서는 미세혈관순환은 Cinephotomicrograph의 개발로 다양한 관찰이 이루어졌고, 적혈구 변형능에 대한 in vitro 실험에서는 glass micropipette를 이용한 것과¹⁸⁻²⁰⁾ micropore filter를 이용한 방법들²¹⁻²³⁾이 고안되었다.

지금까지 여러 종류의 여과지가 사용되었는데 대표적인 것으로 Paperfiber filter, Millipore fiber, Polycarbonate sieves 등이 있다. Paperfiber filter는 값이

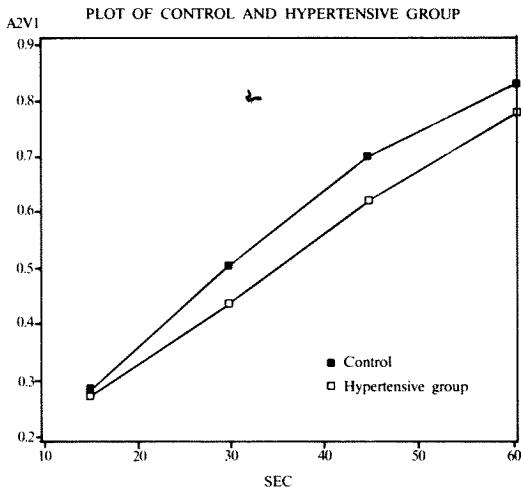


Fig. 4. The comparison of filtered volume between control and uncontrolled hypertensive group in 30 - 49 ages.

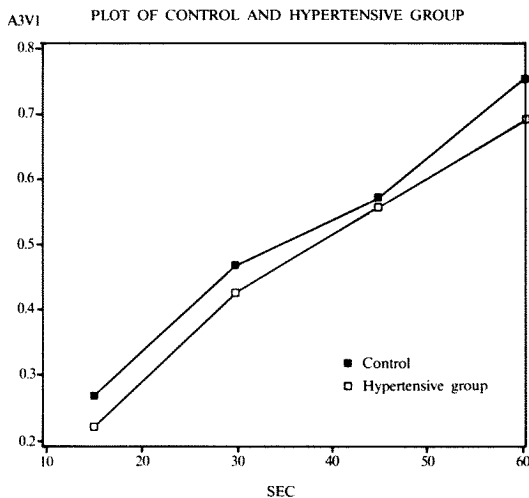


Fig. 5. The comparison of filtered volume between control and uncontrolled hypertensive group in 50 - 69 ages.

저렴하고 친수성이 탁월하나 적혈구가 통과하는 구경이 일정치 않고, 여과지마다 표준화를 기대하기 어려운 단점이 있다. Millipore filter는 pore 구경이 일정하고, 여과지의 표준화가 가능하지만 흡수성이 강해 적혈구 여과시 wetting agent(detergent)로 먼저 처리하는 과정이 필요하고, 이때 적혈구의 용해가 잘 일어나는 단점이 있다²⁴⁾. 이에 대해 Polycarbonate sieves는 친수성과 흡수성을 동시에 가지나 비교적 친수성이 좋고 일정한 pore 구경 및 각

여과지의 표준화가 가능하여 이를 채택하였고, pore 구경은 이론적으로 3μ 까지 적혈구의 통과가 가능하다^{1,2)}. 저자들은 Gregerson등²¹⁾의 보고대로 5μ 구경의 여과지를 채택하였다.

본 실험에서는 적혈구 부유액 대신 전혈을 사용하였다. 보고자에 따라 다르나 전혈의 사용은 실험의 용이성과 재현성이 우수하고¹¹⁾ 또 일반적인 예측과는 달리 혈액의 점도²²⁾나 혈장 섬유소원²⁵⁻²⁶⁾등이 적혈구 변형능에 영향을 미치지 않는다고 하였다. 적혈구 변형능에 영향을 주는 인자로는 1) 적혈구의 형태, 2) 적혈구 세포질의 내용, 3) 내인성 세포막내 형질 등이 거론되었다²⁷⁾.

적혈구의 형태는 용적에 대한 표면적의 비율이 크면 클수록 변형능이 크다고 하였고, 유전성구상 적혈구나 여러화합물질들에 의해 그 비율이 감소할수록 변형능이 감소하며 또한 적혈구의 수명이 단축되는 것으로 알려졌다²⁸⁾. 또한 본래의 적혈구 형태를 유지하는데는 세포내 ATP(adenosine triphosphate)의 농도가 중요한 역할을 한다고 알려졌다²⁹⁻³⁰⁾. 적혈구 세포질의 병변으로는 여러 헤모글로빈 질환과 Heinz-body anemia등이 관계되며, 여기에는 hexose monophosphate shunt의 결함이나 globin chain 생성의 이상등에 속하는 질환들이 속해있다³¹⁾. 내인성 세포막내 형질에서는 Intracellular ATP, Calcium, Magnesium 등의 농도가 가장 큰 인자가 된다고 하였다.

본 실험에서 얻어진 적혈구 변형지수의 결과를 종합해보면 고혈압환자에서 적혈구변형능이 저하됨을 알 수 있었다. 이것은 혈압상승이 적혈구의 변형능저하와 밀접한 관련이 있음을 시사하고 있으며 이러한 사실은 Lagrue³²⁻³⁴⁾등의 보고와 일치하는 것을 볼 수 있었다.

고혈압환자에서 항고혈압제중 Ca^{++} -channel blocker인 Diltiazem등을 사용하였을 때 적혈구 변형능이 증가되었다는 보고³⁵⁾등은 있으나, 본 실험에서처럼 고혈압조절을 Ca^{++} -channel blocker 이외의 항고혈압제, 예를 들면 Angiotensin converting enzyme inhibitor, Diuretics, B-blocker 등을 단독 또는 복합처방하여 혈압을 조절하였을 경우 적혈구 변형능개선에 영향을 주었는지의 비교실험에서는 조절되지 않은 고혈압환자에 비해 적혈구변형능 개선에는 유의성있게는 커다란 영향을 나타내지

못하였다.

이러한 사실은 ACEI, B-blocker, Diuretics 등의 약물에 의한 고혈압치료효과는 적혈구변형능개선에 상관성이 크게 없음을 시사한다고 생각할 수 있으며, 또한 혈압상승시에 나타나는 적혈구의 변형능저하는 혈압상승이라는 인자외에 다른 요인이 개재되어 있다고 생각해 볼 수 있음을 의미한다 하겠다.

그리고 많은 보고들³⁶⁻³⁷⁾에서 적혈구 변형능의 성별, 연령별차이는 없다고 하였으나 본 연구의 대조군에서는 성별차이에서는 유의한 차이를 보여 1) 대상선택의 문제점-남성의 격연습관, 음주 등과 2) 적혈구 변형능과 관련된 질환에 있어서 여성의 유병률 저하-뇌졸중, 허혈성 심질환 등의 요인들이 거론되었다.

요 약

연구배경 :

미세순환에서 적혈구는 상당한 변형이 필요하다. 저자들은 91명의 정상대조군과 43명의 고혈압을 가진 환자(고혈압이 조절되지 않는 25명이 환자와 조절이 되고있는 18명의 환자)에서 적혈구 변형능을 측정하였다.

방 법 :

5ml 정맥혈을 2mg EDTA로 항응고시켜 1ml 주사기에 1ml를 채운뒤 5μ polycarbonate 여과지의 지지대에 연결후 표준화된 상태에서 초자기를 이용해서 20cm H₂O 음압으로 통과시켰다. 모든 실험은 실온에서 정맥 채혈후 2시간 내에 시행하였다.

결 과 :

정상대조군으로 분류된 남성 45명, 여성 46명으로부터 혈액을 채취하여 적혈구변형능을 관찰하였다. 이를 성별 및 연령별로 구분하여 비교하고 통계처리한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 대조군의 적혈구 변형지수는 남자에서 I, II, III군이 각각 0.776 ± 0.125 , 0.792 ± 0.189 및 0.714 ± 0.172 였고, 여자에서는 각각 0.880 ± 0.138 , 0.865 ± 0.182 및 0.796 ± 0.170 로 여자에서 높은 수치가 나왔고, 통계학적으로도 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$).

2) 대조군에서 각 연령집단별 상호비교에서는 적혈구 변형능에 유의한 차이가 관찰되지 않았다.

3) 대조군에서의 적혈구 변형지수는 I, II, III군이 각각 0.836 ± 0.140 , 0.8252 ± 0.816 및 0.7534 ± 0.173 이었고 조절되지 않은 고혈압군 환자에서의 변형지수는 각각 0.785 ± 0.050 , 0.775 ± 0.122 및 0.692 ± 0.133 이었고 조절고혈압군환자에서의 변형지수는 각각 0.820 ± 0.000 , 0.788 ± 0.135 및 0.716 ± 0.141 이었다.

4) 조절되지 않는 고혈압을 가진 환자에서의 적혈구변형능은 대조군에 비해 유의성있는 차이를 보였다($p < 0.05$).

5) 조절고혈압군과 조절되지 않는 고혈압군에서의 적혈구변형능에 있어서는 통계학적으로 유의성있는 차이를 보이지 않았다($p > 0.05$).

결 론 :

여과법을 이용한 대조군과 고혈압환자군의 적혈구변형능측정에서 고혈압환자군이 대조군보다 적혈구변형능에 있어서 유의한 감소를 보였다.

References

- 1) Faehraeus R, Lindquist T : *The viscosity of Blood in narrow capillary tubes*. Am J physion 96, 562-568, 1981
- 2) Weed RI : *The importance of erythrocyte deformability*. Amer J Med 49 : 147, 1970
- 3) Rous P : *Destruction of the red blood corpuscles in health and disease*. Physiol Rev 3 : 75, 1923
- 4) Fahraeus R & Lindquist T : *The viscosity of the blood in narrow capillary tubes*. Amer J Physiol 96 : 652, 1931
- 5) Guest MM, Bond TP, Cooper RG & Derrick JR : *Red blood cells : Change in shape in capillaries*. Science 142 : 1319, 1963
- 6) Skalak R & Branemark PI : *Deformation of red blood cells in capillaries*. Science 164 : 717, 1969
- 7) Fitz-Gerald JM : *Mechanics of red cell motion through very narrow capillaries*. Proc Roy Soc(Biol) 174 : 193, 1969
- 8) Branemark PI & Lindström J : *Shape of circulating blood corpuscles*. Brorheology 1 : 139, 1963
- 9) Branemark PI, Aspegren K & Breine U : *Microci-*

- regulatory studies in man by high resolution vital microscopy. Angiology 15 : 329, 1964*
- 10) Schmid-Schönbein H, Weiss J & Ludwig H : *A simple method for measuring red cell deformability in models of the microcirculation. Blut 26 : 369-379, 1973*
 - 11) Reid HL, Dormandy JA, Barnes AJ, Lock PJ & Dormandy TL : *Impaired red cell deformability in peripheral vascular disease. Lancet I 666-668, 1976*
 - 12) Chien S : *Red cell deformability and its relevance to blood flow. Annu Rev Physiol 49 : 177-192, 1987*
 - 13) Dormandy JA, Hoare E, Colley J, Arrowsmith DE, Dormandy TL : *A simple method for measuring erythrocyte deformability. J Clin Path 29 : 855-858, 1976*
 - 14) Murphy JR : *Hemoglobin CC disease. Rheological properties of erythrocytes and abnormalities in cell water. J Clin Invest 47 : 1483, 1968*
 - 15) Weed RI, Reed CF : *Membrane alterations leading to red cell destruction. Amer J Med 41 : 681, 1966*
 - 16) Haradin AR, Weed RI, Reed CF : *Changes in physical properties of stored erythrocytes. Relation to in vivo survival. Transfusion 9 : 229, 1969*
 - 17) Murphy JR : *The influence of pH and temperature on the physical properties of normal erythrocytes and erythrocytes from patients with hereditary spherocytosis. J Lab Clin Med 69 : 785, 1967*
 - 18) Raud RP, Burton AC : *Mechanical properties of the red cell membrane I. Membrane stiffness and intracellular pressure. Biophys J 4 : 115, 1964*
 - 19) Raud RP : *Mechanical properties of the red cell membrane II. Viscoelastic breakdown of the membrane. Biophys J 4 : 303, 1964*
 - 20) LaCelle AR, Weed RI, Reed CF : *Changes in physical properties of stored erythrocytes. Relation to in vivo survival. Transfusion 9 : 229, 1969*
 - 21) Gregerson MI, Bryant CA, Mannerle WE, Usami S, Chien S : *Flow characteristics of human erythrocyte through polycarbonate sieves. Science 157 : 325, 1967*
 - 22) Chien S, Usami S, Dellenback RJ, Gregersen MI : *Blood viscosity. Influence of erythrocyte deformation. Science 157 : 327, 1967*
 - 23) Teitel A, Rodulesco I : *O metoda del determinaire a plasticitatii globulelor rosii. Med Intern(Bucur) 5 : 32, 1952*
 - 24) Weed RI, LaCelle PL & Merrill EW : *Metabolic dependence of red cell deformability. J Clin Invest 48 : 795, 1969*
 - 25) Merrill EW, Cherig CS & Pelletier GA : *Yield stress of normal human blood as a function of endogenous fibrogen. J Appl Physiol 26 : 1, 1969*
 - 26) Dupont DA, Sirs JA : *The relationship of plasma fibrinogen, erythrocyte flexibility and blood viscosity. Thomas Haemostas(Stuffh) 38 : 660, 1977*
 - 27) LaCelle PL, Weed RI : *The contribution of normal and pathologic erythrocytes to blood rheology. Prog Hematol 7 : 1, 1971*
 - 28) Ponder E : *Hemolysis and related phenomena. New York, Grune & Stratton 76, 1948*
 - 29) Nakao N, Nakao T, Yamazoe S : *Adenosin triphosphate and maintenance of shape of human red cells. Nature 187 : 945, 1960*
 - 30) Red CF, Swisher SN : *Erythrocyte lipid loss in hereditary spherocytosis. J Clin Invest 45 : 777, 1966*
 - 31) Dintenfass L : *Molecular and rheological considerations of the red cell membrane in view of the internal fluidity of red cell. Acta Haemat 32 : 299, 1964*
 - 32) Lagrue G, Marcel GA, Faucher G, Gallais M, Branellec A : *Deformabilite erythrocytaire : Influence du tabagisme et des Fracteurs de risque vasculaire, Nouv Presse med 8 : 4079-4081, 1979*
 - 33) Sandhagen B, Frithz G, Waern U & Ronquist G : *Increased whole blood viscosity combined with decreased erythrocyte fluidity in untreated patients with essential hypertension. Journal of internal medicine 228-626, 1990*
 - 34) Zannad F, Voisin P, Brunotte F, Bruntz JF, Stostz JF, Gilgenkrantz JM : *Haemorheological abnormalities in arterial hypertension and their relation to cardiac hypertrophy. J-Hypertension 6(4) : 293-297, 1988 Apr*
 - 35) Ernst E, Matrai A : *Diltiazem alters blood rheology. Pharmatherapeutica 5(4)213-216, 1988*
 - 36) Phillips JR, Cadwallader DE : *Behavior of erythrocyte in phosphate buffer system. J Pharm Sci 60, 1033, 1971*
 - 37) Sirs JA : *The respiratory efficiency and flexibility of erythrocytes stored in acid citrate dextrose solution. J Physiol(Lond) 203, 93, 1969*