

临床血液流变学

天津科技翻译出版公司

责任编辑 印嘉祥
特约编辑 李世俊

临床血液流变学

临床荟萃杂志社编译
主编 廖福龙 李国贤 刘占国

天津科技翻译出版公司出版 新华书店天津发行所经销

石家庄市中原印刷厂排版印刷

787×1092毫米 32开本 6.56印张 141千字

印数：1—15,000册

统一书号：14508.003 ISBN 7—5433—0022—2/R.3

定 价：1.60元

目 录

上篇 论述部份

- 第一章 临床血液流变学进展…………… (1)
- 第二章 血液流变学在中医活血化瘀研究中的应用…(14)
- 第三章 血液流变学在临床上的应用…………… (27)
- 第四章 血液高粘滞综合征与临床…………… (43)
- 第五章 红细胞变形性和应用…………… (58)

下篇 检测部份

- 第六章 血液与血浆粘度测定…………… (84)
- 第七章 红细胞变形性测定…………… (107)
- 第八章 血小板粘附性测定…………… (121)
- 第九章 体外血栓形成测定…………… (128)
 - “两用仪”操作规程和注意事项…………… (138)
- 第十章 血小板聚集性测定…………… (145)
- 第十一章 中风预报…………… (152)
 - 中风预报实验室…………… (161)
- 第十二章 细胞电泳测定…………… (163)
- 第十三章 其他测定
 - 第一节 纤维蛋白原测定…………… (173)
 - 第二节 红细胞沉降率测定…………… (176)
 - 第三节 红细胞比积测定…………… (178)

| | | |
|------|---|---------|
| | 第四节 血沉方程K值计算..... | (179) |
| 附录 1 | 0℃至100℃的水的粘度..... | (181) |
| 附录 2 | 血液粘度测定常用单位..... | (182) |
| 附录 3 | 关于血液粘度及红细胞变形性测定的指导 意见 (ICSH) | (183) |
| 附录 4 | 血液流变学正常参考值..... | (205) |
| 附录 5 | 江苏无锡石塘湾医疗电子仪器厂血液流变学 系列仪器价格表..... | (209) |

上 篇 论 述 部 份

第一章 临床血液流变学进展

血液流变学是一门新兴的生物力学分支。近十年来，它在我国已获得生物力学界、工程技术界和医学界的普遍重视，成为一门新的边缘学科。在国际上，血液流变学已有20多年的发展史。临床血液流变学在欧洲的发展尤为突出，每两年就有一次会议，1987年6月已召开了第五届会议。本章拟讨论近年来临床血液流变学的一些主要进展。

临床血液流变学主要内容包括三个层次：血液的宏观流动性质；血细胞（红细胞、白细胞及血小板）的流变性质；生物化学成份（包括凝血有关因子等）有关的流变学问题。本章对此将逐一探讨。

一、血液的宏观流变性质

血液流变学开始于对于血液异常流动性质的研究；如从历史上追溯，则可以认为是开始于古代人们对于“血管——血液器官”（A.L.Copley的提法）的原始认识。因此，血液的宏观流动性质，尤其是血液与血浆粘度的研究，仍然是当今临床血液流变学发展中的基本侧面。

心血管病与脑血管病的临床流变学研究最为普遍。关于急性心肌梗塞的研究表明，患者的血液粘度随血细胞比积而增高，血浆纤维蛋白原及某些球蛋白也增多。患者入院时多有总外周阻力的增高（ $TPR = \text{动脉压} / \text{心输出量}$ ），这主要是全血粘度与血管障碍的增高所致。在入院治疗期间，患者上述参数都有所改善。高血压的血液动力学改变与流变学是分不开的。中度高血压者（平均动脉压113mmHg）全血粘度有所升高，而血管位阻（vascular hindrance）则有所下降。这可能是为了对抗TPR增高而出现的血管舒张反应。因为 $TPR = \text{血管位阻} \times \text{血液粘度}$ 。重度高血压患者（平均动脉压123mmHg）则表现为全血粘度升高，而血管位阻正常。情况似乎说明，全血粘度的升高是高血压病理过程中初期的一项基本变化。

在血液流变学研究中，当前也很重视生理功能与流变参数的关系。例如，微动脉的收缩可使其后毛细血管中的细胞比积（HCT）下降，出现一个低流速时相。当微动脉舒张时，毛细血管中的HCT又升高，同时出现高流速时相。与此相应，驱动压差的阈值也在升降。这些现象也可以说明要改善微循环的低流状态，需要使用血管扩张药。

除全血粘度与血浆粘度之外，血液的粘弹性测定已经开始临床应用。例如，关于100例缺血性中风患者的血样测定表明，其粘弹性显著不同于对照的35例血样。而Pentoxifylline与阿斯匹林合并治疗则又可使患者血液粘弹性明显改善。再如，糖尿病兼有视网膜病变的患者的血粘弹性比正常人血样为高。另一项关于糖尿病与微血管病变的研究则说明，视网膜的微血管病变与血液的触变性及红细胞的聚集

关系密切。这就无怪乎有人提出对于糖尿病患者进行“抗触变疗法”了。

近年临床血液流变学的发展还突出反映在血液稀释疗法在欧洲的“复兴”。例如，血液等容稀释疗法被广泛用于缺血性脑中风的治疗，一项在欧洲进行的多单位协作观察包括了20余个意大利的医疗单位，计划观测1200例。在我国，血液稀释疗法也已开展数年，并对脑栓塞等病的治疗取得较好疗效。

临床血液流变学的应用面正在扩展。外科手术方面，对于缺血性疾患的手术效果，实验与临床证据都说明全血粘度、HCT及纤维蛋白原的水平有决定性意义。为此，外科医生对于血红蛋白和输血的态度正在变化。有关营养保健与血液流变性的关系也在进行，一篇关于素食者的报告说明，素食可使血液粘度、HCT及血浆粘度均有所下降。职业与环境因素的影响也受到注意。一项关于飞越太平洋机组人员血样的研究说明，经过13~14小时的连续飞行，低切变率(0.1S^{-1})下的血液粘度可上升50%；而6小时的飞行则只表现为粘度有所升高，高切变率 100s^{-1} 下的血液粘度没有显著变化。空间医学中的血流变问题也有进展。过去认为红细胞在宇航中可能改变为奇特的外形，最近研究说明这一情况不一定属实，红细胞在失重条件下仍可形成缞线状聚集体。

血液流变学的临床应用已经面临技术规范化的问题，为此，国际血液学标准化委员会指定血液流变学专家组对此进行了讨论，并提出血液粘度测定的标准化建议。在该建议中，对于采血、抗凝剂、血样于采血后的处置、粘度计的性能、测定湿度、测定方式及结果的表述等方面都提出了具体

的方案。简要而言，血样应以肝素或EDTA抗凝，于采血后4小时内测定37℃下的血液粘度，测定应包括1~200S⁻¹的工作范围，对于一般临床可以采用两点法。结果的表述应注意在同等红细胞比容下比较血液的粘度。

血液粘度测定技术的规范化与新技术的发展并无矛盾，它正是新技术的基础。近年来，仍有不少新的尝试，例如Whittington等提出下述公式，用于决定在不同切变率下及细胞比积下的血液粘度：

$$\eta / \eta_0 = [A / f(\dot{\gamma})]$$

$$\text{其中 } f(\dot{\gamma}) = \left[1 - \frac{\log \dot{\gamma}}{\log \dot{\gamma}_c} \right]^\beta$$

其中 η_0 为血浆粘度， η / η_0 为血液的相对粘度，Hc为细胞比积， $\dot{\gamma}$ 为切变率， $\dot{\gamma}_c$ 为仪器有关的常数，A与 β 则为与血样有关的参数。

最近，Bernasconi等采用指数公式来进行血液粘度的定量。他们用 $\eta = a \cdot D^b$ 的指数相关来描述血液粘度 η 与切变率D之间的关系，a与b则为相关方程中的两个系数。实际上，a是切变率为1S⁻¹条件下的血液粘度，b则为 $\ln \eta - \ln D$ 相关线的斜率。这一指数相关可以在相当广的HCT范围内描述血样。因此，也可以对于HCT及血浆粘度都进行标准化后再得到修正后的a与b。

二、血细胞的流变学

红细胞的流变学是近年来发展最快的一个领域，红细胞的变形由于与微循环的关系密切，因而是倍受重视的一个课

题。在观测方法、病理生理研究及药物治疗方面都有迅猛的进步。

关于红细胞变形的测定方法，国际血液学标准化委员会亦做了标准化建议(见附录3)。根据该建议，测定方法基本上可归纳为两大类，即在较大容积内使红细胞受剪切的方法(包括粘度测定法及激光衍射法等)，以及迫使红细胞通过狭窄通道的方法(滤过法及微吸管法)。粘度测定法使用最早，也最简便易行。其他方法则需要粘度计(流变学的最基本手段)之外的专用设备。近年来，国际上用滤过法较为普遍。新装置诞生的速度超过了对其进行评价的速度。滤过法使用的膜孔径多为3~5微米，其中3 μ 的滤膜对于平均细胞容积(MCV)的改变敏感，并对于发现不易变形的红细胞亚群也较敏感。实际上，目前多用5 μ 过滤膜，滤过法的仪器结构原理一般分为两种：1、在恒定流速下测定红细胞悬浮液通过滤膜时的压差改变；2、在给定压差(恒定的或变化的)下测定细胞悬液通过滤膜时的流量。国际上有数种商品化仪器，一些实验室对其进行了比较与评价。国内也已生产两种滤过式变形测定仪。

近年还出现一种单个红细胞通过滤膜时间的分析仪器。它采用少数核孔(20~30)，可使1000个红细胞于1分钟内通过这些微孔，然后自动打印出单个细胞流过时间的频率分布曲线。

微吸管方法多用于细胞变形的机理研究。例如Chien S研究红细胞膜被1~3 μ 微吸管吸住时的小变形，发现人的红细胞膜的变形遵循弹性(E)与粘性(η)并联的二单元模型，两个分量分别为 $E = 5 \times 10^{-8} \text{ dyn/cm}$ ，及 $\eta = 6 \times$

$10^{-4} \text{dyn} \cdot \text{s}/\text{cm}$ 。微吸管近来也有用于临床研究的例子，Linderkamp曾对数十例新生儿的红细胞进行测定，说明生理状态对于红细胞变形有明显影响。一个月以内的新生儿，红细胞的体积大，细胞内的血红蛋白结构也与成人不同。采用剪切流变观测仪的实验说明，在 $2.5-500 \text{dyn}/\text{cm}^2$ 的切应力下，新生儿与成人红细胞变形相似。采用 3.3μ 的微吸管观测，则新生儿红细胞平均吸入压为 $129 \pm 87 \text{dyn}/\text{cm}^2$ ，成人红细胞为 $71 \pm 37 \text{dyn}/\text{cm}^2$ ，而且新生儿红细胞的拉伸与弯曲变形的弹性恢复时间比成人细胞要长14%。实验说明，新生儿红细胞的特殊变形性主要是由于较大的体积所造成的；同时，这种变形性也可以解释为何新生儿的红细胞平均寿命较短。

病理状态对于红细胞变形性有明显影响。心肌缺血是人们最重视的病理状态之一，它对于血液流变的作用有不少报告。Volger等人的研究表明，在105名患者与114名对照的对比测定中红细胞的聚集性升高，而滤过性则下降。Parnetti等对于老年人血液流变参数与智力与机敏状况的研究说明，老年人的心理与智力情况与血液流变参数有关，而某些改善红细胞变形能力的药物也可以改善老年人的心理与智力状况。这对于老年病的研究提供了新的信息。Bareford等注意到慢性肾功能衰竭患者的红细胞滤过率明显受到损害，而且可与肾衰的程度相关。采用血液透析疗法，可以改善有关的血液流变学指标。Driss等发现，饮酒造成的肝脏疾患可使红细胞的变形能力下降，表现为全血滤过率的降低。这主要是血脂代谢的异常以及脂肪酸、胆固醇和磷脂在细胞膜上的异常分布（胆固醇增多，不饱和脂肪酸减

少)。

Stoltz对于红细胞膜的结构及其有关的临床研究方法进行了综述,认为要理解细胞膜的流动性需要从细胞有关的成分及分子结构上入手。分子发射光谱,顺磁共振以及核磁共振都是可供利用的方法。由于发射光谱法较为简便,而且灵敏度也高,所以已经广为采用。有关研究表明,肝脏疾患伴有红细胞膜流动性的下降;高血压患者红细胞膜流动性下降,但与细胞滤过性之间尚未发现显著相关;对于糖尿病患者细胞膜的流动性问题存在矛盾的报告;有关进行性肌萎缩患者的细胞的报道也有类似的情况。有关红细胞膜的流动性的研究,要注意所采用技术的细节。

白细胞在血液中的数量虽然比红细胞少得多,但是它的重要性却不容忽视。这是因为白细胞的内粘度比红细胞高,是后者的两个数量级,白细胞变形缓慢,它可以一过性地或长期地阻塞某处的毛细血管血流;它对于健康人的血流动力学有明显影响;病因学研究说明,白细胞数是心血管病有关的一个独立的危险因子;白细胞的机械性质可由药物来改变。

Chien S.关于白细胞变形过程的研究表明,可用三单元模型来描述,即由粘性单元 μ 与弹性单元 K_2 组成的Maxwell模型,再去与一个弹性单元 K_1 并联。测定人类白细胞的有关参数为 $K_1 = 275 \text{ dyn/cm}^2$, $K_2 = 740 \text{ dyn/cm}^2$, $\mu = 130 \text{ dyn-s/cm}^2$ 。

Dormandy用滤膜法研究白细胞的变形性,他建议用 8μ 孔径的滤膜以及300帕斯卡的驱动压差。有关实验也说明,微循环中毛细血管血流的“停—动”(或称为“全—无”

象，与白细胞的阻滞有关。

在讨论白细胞的流变学时，特别需要注意白细胞与红细胞在生理或病理状态下的相互作用。近来的研究表明，患风湿性关节炎等炎症时，微血管及血液流变学的异常是十分明显的，尤其是红细胞的高度聚集以及舒张而又不充盈的毛细血管。血管的改变是与内皮损伤、间质的生化改变以及粒细胞的迁移有关的。白细胞的迁移则与血液微动力学现象有密切的关系，即血管内血流中的红细胞聚集体存在时，迫使白细胞从血流的轴心迁移到管壁附近。由于这一现象最先由 *Fahraeus* 发现，被称为 *Fahraeus-veylens* 现象。从另一方面来看，白细胞的存在对于红细胞在血流中的行为也有重要影响，所以，毛细血管阻力也取决于细胞之间的相互作用。

外科手术时对于白细胞变形有影响，尤其是手术中输血者，白细胞与红细胞变形性均下降，表现为滤过阻塞率的升高。外周（例如下肢）缺血的患者白细胞变形能力也下降，采用 *Ketanserin* 的葡萄糖生理盐水（50mg/1000ml）进行血液稀释疗法七天，可使白细胞滤过阻塞率下降50%，同时红细胞流过时间改善，全血粘度下降11~21%。

红细胞的变形能力主要取决于三个因素，即表面积与内容积的比值，细胞内液的粘度以及膜本身的变形性。药物对于细胞变形的作用需通过这三个途径或者其中之一。目前，常用的治疗手段包括 *Trental* (*Pentoxifylline*) 以及钙离子拮抗剂等，后者的作用正在评价之中。

药物对于血细胞变形能力的影响，近年研究较多，今概括情况为表1。

表 1—1 药物对于血细胞变形能力的影响

| 药名 | 应用条件 | 对细胞变形的影响 |
|-----------------------------|---------|--------------------------|
| Pentoxifylline | 脑血管病 | 改善 |
| 同上 | 外周血管病 | 同上 |
| 同上 | 同上 | RBC粘弹性下降 |
| 同上 | 同上 | WBC变形可能改善 |
| Defibrotide | 外周血管病 | 改善 |
| Ketanserin | 同上 | RBC、WBC变形 改善 |
| Trapidyl | 同上 | 低切变率下血液粘度降低 |
| Cicletanide | 高血压 | 改善 |
| Troxerutine | 下肢供血不足 | 同上 |
| Bencianol | 体内、体外实验 | 同上 |
| β—阻断剂 | 稳定心绞痛 | 无明显作用 |
| pGI ₂ | 外周血管病 | 同上 |
| Ioprost | 家兔实验 | 改善 |
| (PGI ₂ 的稳定衍生物) | | |
| 潘生丁 | 外周血管病 | 无明显作用 |
| Isosorbitdinitrate | 冠心病 | 改善 |
| Metoprolol | 同上 | 同上 |
| Nifedipine | 稳定心绞痛 | 同上 |
| Nifedipine | 体 外 | 高Ca ⁺⁺ 条件下,改善 |
| Diltiazem | 同 上 | 同 上 |

续表

| 药名 | 应用条件 | 对细胞变形的影响 | |
|-------------|--------|----------|---|
| Flunarizin | 同 上 | 同 | 上 |
| Verapamil | 同 上 | 同 | 上 |
| 丹参注射剂 | 体 外 | 改 | 善 |
| 川芎 | 同 上 | 同 | 上 |
| 苈蓉碱 | 同 上 | 同 | 上 |
| Furosemide | 健康青年 | 无明显作用 | |
| 肝素 | 体外抗凝 | 有 | 损 |
| 臭氧 | 体外加入血中 | 有 | 利 |
| Diatrizoate | 脑动脉造影 | RBC变形下降 | |
| Iopamidolo | 影像增强剂 | 血液粘度上升 | |

血小板的粘附与聚集功能与许多病理生理过程有关，而血小板的功能又受到血流状态的影响。实验说明，当血液流经有病变的血管时，血小板血栓仅在涡流中生成，即血管狭窄的地域；在人造血管中，血小板附壁血栓仅在非层流的状态下生成，并与红细胞的存在有关；红细胞数量的增多使血小板在人造血管表面的粘附与聚集增多。当然，应当说明的是，单单是血流动力学的应力还不足以使血小板激活到很高的程度，同时需要某些化学介质的作用，例如红细胞所释放的ADP。血小板与血流的关系近年有不少实验工作。

动脉粥样硬化也是非常引人入胜的研究领域。最近，根据Davies等的研究，血管内皮细胞的更新与血液流动状态有很大关系，在紊流时， 1.6 dyn/cm^2 的切应力就可以促进细胞更新；而在层流条件下，小于 15 dyn/cm^2 的切应力

就不能促进细胞DNA的合成。从细胞变形来看两种流态也有区别：层流时，大于 8 dyn/cm^2 的切应力就可看到细胞在流动方向上伸长；紊流时，切应力大于 15 dyn/cm^2 才可看到细胞变形。

三、分子水平的血液流变学问题

分子水平的血液流变学问题可能包括两个方面的问题：从分子水平研究血液中的某些分子物质与血液流变性质的量效关系；血液流变状态对于血管及血液中某些生物化学物质及其有关反应的影响。总之，这一水平的血液流变学问题是探讨生物物理状态与血液生物化学反应的相互影响与关联。目前来看，这方面的工作多集中在凝血、血栓形成以及纤维蛋白溶解等方面。

血栓形成，纤维蛋白溶解和血液流变性质之间是有内在联系的，其中一个最突出的联系物就是纤维蛋白原的溶度。近年有关的病因学研究说明，纤维蛋白原的水平可与胆固醇的重要性相当，它能使心血管病的死亡率产生统计学上明显的变化。另外，患心血管病而死亡的人一般表现在为低纤维蛋白溶解活性。肥胖症一般也都是高纤维蛋白原血症与低纤溶活性共存。所以，高纤维蛋白原水平似乎与低纤溶活性有某种联系。事实上，对于心血管病患者，这个相关是存在的，但不是因果关系。对于脑血管病及外周血管病，这种情况也很普遍，但统计学上尚未达到显著水平。

高纤维蛋白原水平的原因是由于其合成增多而分解减少。低纤溶活性则原因较多，例如纤维蛋白溶酶低下，血

中或组织中纤维蛋白溶酶激活酶的降低以及该酶抑制物的增多，等等。

对于血液流变学来说，更有意义的是纤维蛋白原及其有关衍生物对于血液及血浆流变性质的影响。研究表明，由纤维蛋白溶酶原引起的纤维蛋白原衍生物在早期可使溶液粘度上升，这主要是由纤维蛋白原与它的衍生物形成某些大分子复合物所造成的；随后当降解产物数量增多之后，溶液粘度下降。此外，降解产物(FDP)对于红细胞聚集的影响显然不如纤维蛋白原。由凝血酶诱导纤维蛋白原衍生物的作用与上述情况有所不同：纤维蛋白原与纤维蛋白单体生成的复合物只增大低切变率下的溶液粘度；纤维蛋白单体的可溶性复合物使溶液具有非牛顿特性；纤维蛋白单体并不增加纤维蛋白原对于红细胞的聚集作用。类似的实验报告还见于Rampling等。

降低纤维蛋白原水平和增高纤溶活性在一定条件下可以改善血液的流动性，因而可以考虑为血液流变学的治疗途径。

在凝血与血栓形成的观测方法方面近年有新进展，常规的血栓弹力图(TEG)已经发展为共振血栓图(RTG)。Hartert在多年血栓形成研究基础上，设计了这一新方法。其原理是利用一个弹性悬浮棒，外加电磁场使之在一个圆筒内以某种外加频率旋转，当样品中纤维蛋白出现时(即凝血或血栓形成)，纤维蛋白的弹性可增加悬浮棒的振动频率，这就是“共振”一词的由来。RTG的临床应用说明，这种方法能更有效地鉴别弥慢性血管内凝血、血小板减少、纤维蛋白原血症等病理改变。

采用旋转粘度计，也可以对于凝血过程的始动阶段做出定量的评价。该方法的原理为在很低的切变率下测定凝血过程的粘度变化。这一方法可以应用于抗凝血药物及抗血小板药物，中医活血化瘀药物的研究以及某些病理状态的临床观察。最近，这一方法已用于凝血酶与纤维蛋白原反应的定量研究。

（廖福龙）