

血液流变学及其在支架置入术后的变化

欧阳墉

血液流变学(hemorheology)的研究范畴已扩展到血液——血管流变特性的研究。正常情况下,血管内流动血液的流变特性不但取决于血管的几何学特性(如管径、形态)、机械学特性(如弹性、顺应性)以及血液的流体力学特性(如屈服应力、切应力和切变率),而且还与血流的脉压、血液粘度以及血流中血浆和有形成分的物理化学性质等密切相关。狭窄性病变血管的内支架置入术后,其血液流变学变化必然更趋于复杂化。为获得全面的认识,本文结合近期文献复习对血液流变学的基础知识、狭窄性病变血管的血液流变学和血管内支架置入术后的血液流变学变化。

一、血液流变学的基础知识^[1-6]

血液是由血浆和有形成分组成的粘性流体,血液(全血)的粘度取决于红细胞的数量多少,血浆的粘度主要与纤维蛋白原的浓度有关,且两者粘度皆与温度呈负相关,与一般粘性流体相似。在粘性流体的平行层流之间出现的相关运动,称为剪切(shear),使一粘性流体的任意层流(dy)产生一定的流动变形(剪切)时每单位面积的受力,称为(剪)切应力(τ),其国际单位为 N/m^2 或 $dyne/cm^2$,于此流动变形中单位长度的流体速度变化率,称为速率梯度(du/dy),更常称之为(剪)切变率(γ),其国际单位为反秒(s^{-1})。切应力和切变率的比例关系,可用牛顿切应力公式(或称牛顿粘性定律)示之:

$$\tau = \mu \times \frac{(u + du) - u}{dy} = \mu \times \frac{du}{dy} \text{ (或 } \mu \times \gamma \text{)}$$

式中: μ 为粘性系数(粘度), u 、 $u + du$ 分别为层流上、下表面的流速

凡是流动规律符合牛顿粘性定律的流体,称为牛顿流体,如水、血浆,这种流体的流动称为牛顿流动(呈定常层流动),其切应力和切变率为线性关系,任意小的切应力作用下都会产生流动变形。反之,则称为非牛顿流体和非牛顿流动(呈非定常流动),如油漆、糖浆和血液(全血);它们的切应力和切变率为非线性关系,切应力未超过一定值时不会产生流

动变形,所谓的屈服应力即指一非牛顿流体不产生流动变形所能承受的最大切应力。血液的屈服应力大小与血浆中纤维蛋白原浓度、红细胞压积(一定范围内)成正比,常人的血液屈服应力为 $0.05 \sim 0.1 dyne/cm^2$ 。

血管中流动血液的切应力/切变率除与血液粘度密切相关外,还与血管直径成反比、血流速度成正比。正常人不同血管的切应力和切变率值见表 1。

表 1 正常人不同血管的切应力和切变率值

血管	直径 (cm)	管壁切变率 (s^{-1})	管壁切应力 ($dyne/cm^2$)
升主动脉	2.3 ~ 4.5	50	2
颈总动脉	0.6	235	8
股动脉	0.5	325	11
颈外动脉	0.4	330	11
细小动脉	0.03	1500	53
微动脉	0.003	1900	60
毛细血管	0.0006	2800	-
腔静脉	2.0 ~ 3.0	40	-

流体在一圆管中的流动状态,通过著名的雷诺(Reynolds)实验研究已经得知:一般流速下表现为流线层次分明的层流,流速增快到一定程度时层流会突然破散而形成无规则的湍流。反映流体流动特征的无量纲数,称为雷诺数(Re),如下式所示:

$$Re = \frac{\rho VD}{\mu}$$

式中: V 为平均流速 D 为圆管直径

ρ 为流体密度 μ 为流体粘度

凡是雷诺数(Re)<2000 的流体,其流动状态均属层流,雷诺数值超出上值,即提示有湍流形成。

在血管(尤其是小动脉)中呈层流状态流动的血液,可出现贴近血管壁流动的边界层,于此层中粘性力起着很大作用,故血流所受阻力和各层间速度变化(切变率)均较大,血液流动状态复杂。对血管内皮层的损伤起着重要的起始作用。在边界层以外(即血管轴心部)的粘性力很小,血流所受阻力和切变率均较小,血流速度快而平衡,对血管内皮层的影响也很小。然而,由于血液是由血浆和血细胞组成

的悬浮系统,所以在正常情况下边界层几乎全部为血浆充盈,血细胞稀少,形成了所谓的血浆(边界)层。在此层之外,越接近血管轴心部位,血细胞越密集,即所谓的血细胞趋轴性。由此,血浆(边界)层于血管壁与血细胞之间就形成了有润滑作用的保护层,可使血液在细小动脉中流动的阻力明显降低,同时血细胞的趋轴性最大限度地减少了血细胞与血管内皮层的摩擦和碰撞,以及由此引起的内皮细胞损伤和血细胞粘附概率。

二、狭窄性病变血管的血液流变学变化^[1,2,6,7]

狭窄性病变(如动脉粥样或管壁血栓形成)引起的血管壁组织病理变化,首先使受累血管段的几何学和机械学特性发生改变,如管腔的变窄和变形、管壁的弹性减弱等。继而可出现一系列血液流变学特性的改变:当血液流经狭窄段血管时,高速层流将明显增加,随狭窄程度的加剧,血流速度可进一步加快而形成湍流,同时伴有切应力/切变率的异常增高;而于狭窄的近心和远心两端血管壁的切应力却明显降低,缓慢的血流于局部可形成血流淤滞区;另外,狭窄段的高速血流达到狭窄段远心端时,由于血管管径的突然变粗和切应力的骤然下降,局部还可形成一涡流区。

三、血管内支架置入术后的血液流变学变化^[4,6,8-18]

狭窄性病变血管的内支架置入术后,虽然可使狭窄段血管恢复到与邻近血管段近似一致的几何学形态和管径,消除上述异常的切应力的不良影响,改善局部的血流状态;然而,由于支架的置入,又可引发一些不利的血液流变学变化。

首先,释放于狭窄血管腔内的支架,特别是当支架杆突进血流中时,可使局部的流动血液层流突然破散,形成无规则的非定常流动,甚至湍流,也可形成支架杆近心和远心两端的血流淤滞区和支架杆远心端的涡流,以及相应的切应力/切变率异常改变;其程度与支架杆的粗细、支架剖面积的大小和雷诺数(Re)增高值呈正相关,与支架扩张程度呈负相关。采用计算机流体动力学(CFD)设制的仿真弹性管非定常流动的流体模型,行不同支架置入实验,观察到:于支架置入段弹性管中,支架杆未覆盖的管壁区(相当于支架杆近心和远心两端的血流淤滞区)的流体速率很低,几乎停止不动,切应力也相应非常低而不稳定,有人称其为“死水区”(dead water area);其程度与支架杆间距/未覆盖的支架杆厚度比率(pitch-to-height ratio)的大小呈负相关。因此,如选

用较细的支架杆(丝)和较宽的支架杆间距(网眼)支架,是可以减小这种不利的血液流变学变化。

其次,由于支架置入段血管壁组织的机械学和生理学特性发生改变,可使此段血管与其邻接的未置放支架的自然血管段产生顺应性失匹配,尤其于它们的连接处更为明显;如若置入球囊扩张式支架时,过度扩张的结果还可引起支架置入段和未置入段血管间的管径失匹配。在出现顺应性或/和管径失匹配的部位,流动血液的层流间的剪切作用明显增强,也即局部的切应力/切变率可异常增高,此种现象有人称之为顺应性失匹配部位的应力集中(stress concentration)。

支架置入段和未置入段血管间的顺应性失匹配以及支架置入段血管的弹性减弱,还可使动脉压力和血流波的受累血管中得不到有效的传递。

上述的支架置入术后出现的血流紊乱和切应力/切变率异常,进一步可导致下列细胞流变学变化:

①局部的血浆(边界)层和血细胞趋轴性等血液流动特性发生改变,甚至消失;其结果是血细胞不再集聚于轴流中,而是贴近血管壁流动,并不断地与已损伤的血管内皮层摩擦和碰撞,从而可促进血小板血凝活性增加和血小板于血管内皮下层的粘附和聚集。

②在低切应力/切变率的血流淤滞区和涡流区,长时间留滞于局部且浓度较高的血小板,很易被诱导与血管内皮下组织中的Ⅴ型胶原蛋白、纤维连接蛋白(fibronectin)、层粘连蛋白(laminin)发生粘附;在高切应力/切变率的狭窄段和连接段,血小板则易被诱导与血管内皮下组织中的Ⅰ型和Ⅲ型胶原蛋白、纤维蛋白原和纤维蛋白等发生粘附;而且体外流体模型实验还表明:当切变率增高到 $2000s^{-1}$ 时,血小板粘附于暴露的血管内皮下层的能力,将随切变率的继续增高而增大。

③狭窄段和连接段的异常高切应力,可直接激活血小板,或使血小板“撕裂”并释放出储存的致聚剂(主要是ADP),从而促使血小板与纤维蛋白原结合而发生血小板聚集;当血流通过狭窄段高切应力的作用后,进入并滞留于涡流区的血小板多数也已被激活,甚至已碎裂释放出内涵物,因此也易发生血小板的粘附和聚集。

④不论高或低的异常切应力,皆可减弱血管内皮细胞对组织血浆原激活因子(tPA)、前列环素(PGI_2)和内皮源性血管舒张因子(EDRF)等血管内皮保护性因子和抗血小板因子的分泌和释放功能,从而使其不能有效地抑制血小板活化、血小板粘附和聚集以及血栓形成。另外,持续存在的无规则湍流或涡流,还可使血管内皮

细胞失去沿定向的切应力排列和迁移的倾向,导致内皮细胞再生修复过程的延缓。动物实验结果还证实持续存的低切应力较之高切应力更易引起内膜增生。

综上所述,为提高血管内支架置入术的远期开通率,降低血栓形成或内膜增生所致的再狭窄发生率,除了改善支架的物理机械性能和生物性能以外,还必须充分认识支架置入术后的血液流变学变化,并及时给予有效地相应防治措施。

参 考 文 献

- 1 陈文杰,主编.血液流变学.天津:天津科学技术出版社,1987. 10-37,123-136,174-193.
- 2 冈小天(日)编著,康振黄,陈君楷,邹盛铨,等译.心血管血液流变学.北京:计算出版社,1984.15-46,136-150.
- 3 Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, et al. eds. 丁启明,倪一伟,译.血液循环力学.北京:科学出版社,1986.30-81,153-183.
- 4 胡金麟,主编.细胞流变学.北京:科学出版社,2000.1-30,78-83,235-237.
- 5 胡金麟,贾银红,宋欣.正常人血液的粘弹性和触变性研究.微循环杂志,1998,8:30-32.
- 6 Goodall AH. Role of shear stress and turbulence on platelets in blood conduits and on endothelial cells in arterial conduits. In: Sigwart U, ed. Endoluminal stenting. London: W. B. Saunders Company Ltd., 1996. 65-78.
- 7 班兴敏,张延芳.动脉血栓形成过程的血流动力学有限元分析.医用生物力学,2001,16:44-47.
- 8 Xu XY, Collins MW. Fluid dynamics in stents. In: Sigwart U, ed. Endoluminal stenting. London: W. B. Saunders Company Ltd., 1996. 52-59.
- 9 How TV, Black RA, Harris PL. Hemodynamic consequence of intravascular stent deployment. In: Sigwart U, ed. Endoluminal stenting. London: W. B. Saunders Company Ltd., 1996. 60-64.
- 10 Rolland PH, Charifi AB, Verrier C, et al. Hemodynamic and wall mechanics after stent placement in swine iliac arteries: comparative results from six designs. Radiology, 1999, 213: 229-246.
- 11 Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, et al. Platelets and shear stress. Blood, 1996, 88: 1525-1541.
- 12 Konstantopoulos K, Chow TW, Turner NA, et al. Shear stress-induced binding of von Willebrand factor to platelets. Biorheology, 1997, 34: 57-71.
- 13 焦立公,廖福龙.剪切诱导血小板聚集及其机理研究.中国微循环,1999,3:124-126.
- 14 Miyazaki Y, Nomura S, Miyake T, et al. High shear stress can initiate both platelet aggregation and shedding of procoagulant containing microparticles. Blood, 1996, 88: 3456-3464.
- 15 丁肇华.剪切应力对血管内皮细胞的影响.生物医学工程杂志,1995,12:70-74.
- 16 王建红.流动剪切力对体外培养的内皮细胞形态及功能的影响.国外医学生物医学工程分册,1994,17:73-77.
- 17 陈槐卿,丁肇华,王玲,等.切应力作用下脐静脉内皮细胞的流变特性.华西医科大学学报,1995,26:181-186.
- 18 黄勋,王玲,丁肇华,等.阶跃切应力对内皮细胞释放前列环素的影响.华西医科大学学报,1995,26:271-274.

(收稿日期:2001-12-11)

· 消息 ·

《中国医药导刊》2003 年征订启事

《中国医药导刊》是由国家药品监督管理局主管,国家药品监督管理局信息中心主办,国内外公开发行的医药科技性专业期刊(CN11-4359/R)。读者对象为国内临床医师、临床药学工作者及从事药品研发和生产的科研人员。

本刊主要设置 14 个栏目:临床医学、药物临床研究及应用、大规模临床试验、疾病治疗指南、卫生经济学、临床药事管理、药物安全性监察、新产品介绍与述评、信息快递、医海撷英、GCP 讲座、OTC 专栏、争鸣以及其他。

本刊由国内著名心血管专家胡大一教授担任总编辑,国内 100 多位著名临床医药专家参与编审。

本刊紧密结合临床实际,突出先导性、实用性和时效性,是临床医药工作者的重要参考文献,也是药品和医疗设备生产、营销企业了解我国临床需求信息的重要窗口。

《中国医药导刊》为双月刊,大 16 开本,胶印,80 页,全年约 18 万字,每册定价 15 元,全年 6 期,共 90 元。全国邮局均可订阅,邮发代号 2—492。读者也可直接与本刊编辑部联系,汇入行开户名称:国家药品监督管理局信息中心,开户行:建设银行北京展览路分理处,帐号:2610002517,通讯地址:北京西城区北礼士路甲 38 号(100810);电话:68350889;传真:68311978

血液流变学及其在支架置入术后的变化

作者: 欧阳墉
作者单位: 010017, 呼和浩特, 内蒙古自治区医院介入放射科
刊名: 介入放射学杂志 ISTIC PKU
英文刊名: JOURNAL OF INTERVENTIONAL RADIOLOGY
年, 卷(期): 2002, 11(5)
被引用次数: 3次

参考文献(18条)

1. 陈文杰. [血液流变学](#) 1987
2. 冈小天. 康振黄. 陈君楷. 邹盛铨. [心血管血液流变学](#) 1984
3. Caro CG. Pedley TJ. Schroter RC. 丁启明. 倪一伟. [血液循环力学](#) 1986
4. 胡金麟. [细胞流变学](#) 2000
5. 胡金麟. 贾银红. 宋欣. [正常人血液的粘弹性和触变性研究](#)[期刊论文]-[微循环学杂志](#) 1998
6. Goodall AH. [Role of shear stress and turbulence on platelets in blood conduits and on endothelial cells in arterial conduits](#) 1996
7. 班兴敏. 张延芳. [动脉血栓形成过程的血流动力学有限元分析](#)[期刊论文]-[医用生物力学](#) 2001(01)
8. Xu XY. Collins MW. [Fluid dynamics in stents](#) 1996
9. How TV. Black RA. Harris PL. [Hemodynamic consequence of intravascular stent deployment](#) 1996
10. Rolland PH. Charifi AB. Verrier C. [Hemodynamic and wall mechanics after stent placement in swine iliac arteries: comparative results from six designs](#) 1999
11. Kroll MH. Hellums JD. McIntire LV. [Platelets and shear stress](#) 1996
12. Konstantopoulos K. Chow TW. Turner NA. [Shear stress-induced binding of von Willebrand factor to platelets](#) 1997
13. 焦立公. 廖福龙. [剪切诱导血小板聚集及其机理研究](#)[期刊论文]-[中国微循环](#) 1999(02)
14. Miyazaki Y. Nomura S. Miyake T. [High shear stress can initiate both platelet aggregation and shedding of procoagulant containing microparticles](#) 1996
15. 丁肇华. [剪切应力对血管内皮细胞的影响](#) 1995(12)
16. 王建红. [流动剪切力对体外培养的内皮细胞形态及功能的影响](#) 1994(02)
17. 陈槐卿. 丁肇华. 王玲. [切应力作用下脐静脉内皮细胞的流变特性](#) 1995
18. 黄勋. 王玲. 丁肇华. [阶跃切应力对内皮细胞释放前列环素的影响](#) 1995

引证文献(3条)

1. 吴瑕. 徐克. 陈冉. 肖亮. 张曦彤. 苏红英. 冯博. [主动脉及分支血管支架植入后血流动力学分析](#)[期刊论文]-[生物医学工程学杂志](#) 2009(6)
2. 欧阳墉. [管腔内支架治疗术后血液流变学变化](#)[期刊论文]-[当代医学](#) 2008(19)
3. 欧阳墉. [管腔内支架治疗术后血液流变学变化](#)[期刊论文]-[当代医学\(学术版\)](#) 2008(10)