

第XVI章 血液流变学在临床医学中的应用

血液流变学在临床医学中的应用要点

- (1) 阐明某些疾病的病因和发病机制时，注意到血液流变学异常所起的相关性作用；
- (2) 血液流变学的某些参数可作为诊断某些疾病的参考指标；
- (3) 根据治疗过程中某些血液流变学指标的变化，可提出预见性建议；
- (4) 根据血液流变学变化来预测某些疾病发作的概率；
- (5) 根据药物治疗前后血液流变学指标的变化，检查某些药物疗效；
- (6) 血液流变学在治疗上能为某些疾病提供有效预防与治疗的新方法。

血液流变学具体指标在临床应用时的做法

- (1) 病人与健康人的比较，为医生提供诊断、治疗信息、发病原因、机理的可能分析；
- (2) 发病前的体验，预言某些病发病（如中风和心肌梗塞等）可能性，把某些疾病在未发生以前加以预防；
- (3) 发病以后，治疗前后的对比检查，观察疗效情况；
- (4) 疾病全过程观察，如发病前，发病时，治疗中，恢复中，完全恢复期间的比较；
- (5) 预测某些疾病的预后及其归宿；
- (6) 对于某些恶性病和慢性病，借助流变学指标可以对病人作恶坏期和稳定期的比较；
- (7) 非药物性治疗前后的比较；
- (8) 物理疗法疗前后的比较；
- (9) 药物治疗前后比较：如多种中药，多种西药等治疗前后比较；
- (10) 药物的体外筛选，是否对于血液流变学有改善的作用；
- (11) 观察动物模型：如血管结机型，高分子右旋糖苷型，喂高脂食物型等。以及这些物理处理组和对照组的比较。

指标和正常值问题

生物流变学的正常人指标，严格来说，每一个单位均需自己建立才好。原因有：(1) 厂家仪器在性能上有区别，仪器之间即使用同一个样品进行测定，由于方法不同其测定值也有区别；(2) 由于力学上的测定值，与样品的处理过程有关，每个实验室的细节过程不完全相同，因此应该每一个单位建立自己的正常值范围；(3) 正常值于很多因素有关，如年龄、性别、地区等，每个单位应该注意不同年龄的正常人值的重要性；(4) 市场仪器质量不一样，如经得起建立正常值的实践，是对仪器的一个考验。

目前从血液流变学角度研究较多疾病

血管病

脑血管病：缺血性中风，一过性脑缺血发作、出血性中风等；

冠心病：急性心肌梗塞、心绞痛、心律失常等；

外周血管病：高血压、血栓闭塞性脉管炎、视网膜血管病、深静脉血栓等；

肺血管疾病：慢性支气管炎、哮喘性支气管炎、慢性支气管炎拌肺气肿、肺心病等

肿瘤、免疫性、传染性疾病

肿瘤：恶性肿瘤、多发性骨髓瘤、动物肿瘤、人类白血病、动物白血病等；

免疫性疾病：系统性红斑狼疮、巨球蛋白血症、多种皮肤病等；

传染性疾病：各种感染、肝炎、肝硬化腹水等；

肿瘤：骨髓瘤；

代谢、血液、出血性疾病

代谢性疾病：糖尿病、高血脂症、高球蛋白症、高纤维蛋白原血症等

血液病：急性白血病、慢性白血病、血友病、红细胞增多症、血小板增加症、高山病、贫血；

出血性疾病：流行性出血热、皮下紫癜、上消化道出血等；

中医的血瘀症：

紫舌为血瘀

久病人络为血瘀

内结为血瘀

污血为血瘀

恶性留内为血瘀

气滞血淤

气血两虚

阴虚，阳虚，阴阳两虚，气阴两虚，气血两虚等；

其他疾病

精神科病症：抑郁性精神病、精神上痛苦；

儿科：小儿硬肿症；

妇科：月经不调，痛经，妊娠中毒；

几个容易理解的例子

出血和止血过程的流变学解释

出血即血管破裂，血液离开血管，使血液失去心脏的推力，使血液的剪切应力为零，切变速度为零，此时血液粘度无限增大，血液屈服应力大大增大，血液呈固体性质，故起到物理学上阻塞血管伤口作用，而达到止血；同时血小板在血管变换内皮细胞处聚集形成白色血栓，以上均依靠血液流变学上流动状态改变达到止血作用，继之才是一系列的生物化学上的凝血反应，由凝血酶原变为凝血酶，使纤维蛋白原成为纤维蛋白凝块，因而形成血块到止血。

高山病的血液流变学机理

平原上进入高原地带，由于高原气压下降，氧分压下降，故使红细胞摄氧能力下降，致使某组织缺氧，RBC 生成素分泌增加来补偿，继之 RBC 增加，这一结果又促使血液粘度增加，又致使血流量下降，又进一步致组织缺氧。以上恶性循环如果由高原回到平地，可以转变为良性循环，RBC 回复原先数量，血液表现粘度返至正常，症状解除。

血液流变学对于休克解释

休克可理解为血压下降，全身脏器供血不足。血压下降原因可理解为心输出量不足，心脏缺血，泵作用不足或外周阻力增大。其重要的原因还在于血液流变学上的红细胞和血小板高聚集性，血液处于高粘、高凝状态，红细胞在酸中毒及内毒素存在时刚性增加，微血栓在微内普遍形成。这一系列变化均与血液失去剪切时而造成血液稠化，及其血液高粘、高凝状态有关，因为血液在低剪应力下，血液切变率下降，导致血液粘度明显增高。唯一解决方法，是下降血液粘度和解散血细胞的大的聚集体，最好的方法是血液稀释疗法，血液扩容疗法，下

降血液粘度，使血液由高粘，下降为低粘，血液由低剪切变为高剪切，使红细胞大缞钱体解体，到达了剪切稀化，改善微循环，最后达到克服休克和解除休克。

高血压病

很多研究者的工作已证明平均动脉压（MAP）决定于心输出量，血管阻抗、血液粘度。它们之间的关系可以表达为： $MAP \propto CO \cdot R \cdot \eta$ ，式中 MAP(Mean Arterial pressure)为平均动脉压，CO（Cardial output）为心输出量，R 为血管阻抗， η 为血液粘度。该式说明在血压升高中，血液粘度起着重要作用。血液在动脉中的流动是脉动流，而不是象泊肃叶定律描述的定常流。然后人们常常喜欢用泊肃叶定律来近似地描述它。泊肃叶定律认为：

$$Q = \frac{\pi R^4}{8 \eta L} \Delta P$$

流量 Q 与半径 R⁴、血压 ΔP 成正比，与管长 L 和血液黏度 η 成反比。对于一个人某一个时期来说，血管的半径 R 和长度 L 是一个常数，要维持一定的血液流量 Q，就要通过血压 ΔP 和血液黏度 η 来调节。如果血液黏度的增加，根据下式，将会导致血压的增加：

$$\Delta P = \frac{8LQ}{\pi R^4} \eta$$

吕传真等报道，男女高血压病人的平均动脉压与血液黏度回归结果表明，确实成正比例。施永德等报等认为，在大多数情况下病人是如此作适应性的调节的，但是血液黏度的过高或过低，病人不能实现此种调节的。他们认为这里存在着双相调节：如果血液黏度适当增加，机体会适当地增加血压加以适应；如果血液黏度增加太多，病人的心脏本身就可能缺血，丧失这种调节的功能；如果病人血液黏度过低，病人的血细胞压积偏低，输氧和供氧也不足，机体夜会适当地增加其血压来补偿，但是病人的血液黏度下降的过低，这也会超出机体心脏所能适当的范围。会出现“M”型的变化。在这两相的中间，存在着一个最适低的血压、血液黏度和最适的血细胞压积。具有这“三个最适”者，应该是较健康的人。施永德等还报道，对于某些高血压的病人，通过中医的活血化瘀或降血液黏度的治疗，可以使其血压下降，但并非所有的高血压的病人全部下降。

国内外一些工作报道，大多认为高血压的发病，与血液流变学之存在着某种关系，如有人认为，原发性高血压病人（舒张压高于 90mmHg），切变率 0.52 秒⁻¹下的血液粘度与收缩压和舒张压的升高明显呈相关。高血压病时，高、低切变率下的全血粘度、红细胞压积、血浆粘度和纤维蛋白原均增高。高血压病分型的方法很多，其中之一是根据肾素、血管紧张素系统来分型，该系统在很多种高血压发病的过程中起着一定的作用。正常人的血浆肾素活性和每天 Na⁺排出量之间存在着反比关系，据此可将高血压病人分成高肾素、正常肾素和低肾素三个组，在这三个组中全血粘度比正常组明显升高，尤其是高肾素组更是如此，在这个组内红细胞压积和血浆粘度均升高。高血压病人血液流变学异常与他们的肾素水平有关，甚至在高血压完全确诊以前的可疑病例中，已可看出这种依赖关系。

使用交感肾素能阻滞剂治疗高血压，一般是根据这些药物对心脏和/或血管治疗作用而选择的。已证明这种治疗对血液流变学也有利作用，派座嗪是 α -阻滞剂类抗血压药物，用此药物治疗原发性高血压前后测定血液粘度，结果发现很多病人治疗后血液粘度明显降低，并且血液粘度的改变与血压的变化有明显的相关性。虽然治疗的目的主要是使血管舒张，但伴随的血液粘度降低在使动脉血压降低的过程中起到协同作用。这可能是由于 α -阻滞剂对毛细血管前、后的血管内液体平衡有影响，结果使液体跨过毛细血管向血管内流入。红细胞压积与血液粘度变化相平行，这一事实支持了上述的看法。 β -阻滞剂噻吗心安（timolol），对高血压病

人的血液流变学变化有明显影响,使血液粘度降低,红细胞压积也降低。在用噻吗心安治疗高血压后,血液粘度降低与血压降低有平行关系。但也有些 β -阻滞剂对血液流变学没有什么影响,如oxypranolol引起血压降低,但不降低血液粘度。

Chien等研究了原发性高血压病人和正常对照组的血液粘度与左心室重量之间的关系,发现高血压病人比正常对照组左心室重量增大,血液粘度增高。而左心室重量和血液粘度之间相关系数为0.82,而左心室重量与其他心血管参数,如动脉血压、心输出量、每搏输出量等的相关系数小于0.65。左心室重量与血液粘度之间的相关系数这么高到底是偶合,还是有一定因果关系还得不到解释,但是有资料表明高血压最重要的并发症-左心室肥厚与血液粘度之间的相关性很好。

为了评价高血压病人血流动力学变化过程中血液流变学参数的作用,需要研究改变血液流变学参数时,会对血流动力学有哪些影响。用自发高血压鼠进行这种实验,这种鼠的平均动脉压 $200 \times 133.32 \text{ Pa}$ (200 mmHg),红细胞压积 ≥ 0.5 。不作任何治疗,仅使这些动物慢性出血,一周两次,红细胞压积降低,血压也下降,降低红细胞压积的另一方法是注射肝素(300单位),血压和红细胞压积也一起下降。用放血和肝素使红细胞压积降低,血浆粘度也降低,同时血压降低。给肝素处理过的鼠输入浓缩的红细胞,可以防止红细胞压积和血压下降。旨在改变红细胞压积,也即是改变血液粘度的各种实验导致了动脉血压的改变。这些结果说明在影响高血压鼠的血压过程中流变学因素有着明显的作用。

同时,可以用动物实验来研究血液粘度升高和肾素水平之间的关系。用实验方法使狗的血液流变学改变将导致肾素分泌的改变。流变学参数改变可用两种方法达到:(1)给予高粘度的右旋糖肝以增高血浆粘度;(2)用浓缩红细胞交换输出以提高红细胞压积。结果表明血液粘度增高(此实验中血液粘度是独立参数),导致血浆肾素的相应改变。这说明肾脏能对血液流变学改变起反应而改变其肾素分泌。在这些实验中虽然血浆肾素活性增高,明显地与血液粘度增高相关。但是前者与肾血管阻抗(肾血管阻抗=肾血流阻力/血液粘度),亦即与肾阻力血管的几何特性的相关性更密切。实验证明血浆肾素活性增高,肾血管阻抗反而降低。这结果意味着血液粘度增高导致肾血管代偿性舒张,表现为血管阻抗降低。肾血管舒张可作为这种情况下是肾素释放的信号,在肾素和血液粘度之间存在着微妙的反馈关系。关于高血压病人和实验高血压的资料说明这两个因素能彼此相互影响。

利用微吸管技术,对自发高血压鼠的单个红细胞的黏弹性特点进行实验研究。年龄为3个星期的鼠,血压稍增高,红细胞膜弹性模量则较大(为 9.0×10^{-2} 牛/米),随着鼠的年龄增大,血压的差别逐渐增大,鼠的红细胞膜弹性模量逐渐减少至正常水平。因此,红细胞膜的流变特性变化是暂时的,在血压升高以前红细胞刚性是增加的,这种变化与可疑高血压病人的流变特性改变很相似。

Loghine等人研究了25个原发性高血压病人,8个继发性高血压病人以及有阳性高血压家族史的但血压正常的8个被试者的血液流变学,另有20个正常被试者作为对照组。所有高血压病人,在高、低变率下全血粘度增高。原先性和继发性高血压病人红细胞聚集性比正常组增高,原发性高血压者增高更明显。在所有高血压组病人,血液滤过性均降低。若用速尿加入到天然血液中,最终浓度为 $3 \times 10^{-3} \text{ M}$,这种浓度很容易使红细胞膜表面上的联合转运受体位点得到饱和,速尿是红细胞膜 Na^+/K^+ 联合转运系统的阻滞剂。用速尿处理的标本在室温下培养30分钟,在加药前后分别进行血液滤过试验,继发性高血压病人,血液滤过指数降低,而原发性高血压病人,滤过指数没有明显降低。有阳性高血压家族史的血压正常者,血液滤过性不降低,基本上不受速尿的影响。上述的结果支持下列假设:原发性高血压病人和有阳性高血压家族史的血压正常的被试者,他们的红细胞膜 Na^+/K^+ 联合转运系统受到遗传因素造成的损伤。

高血压病人红细胞刚性增高导致血流减慢,缺氧和酸中毒明显,这些变化又反过来进一步使

红细胞刚性增加。同时，酸中毒导致肾脏儿茶酚胺生成增加，这又引起血小板聚集增加，粘附增强，形成恶性循环。红细胞变硬和变脆可能是组织灌注降低的原因和特征，这可能是不同类型高血压的特征。

在组织缺血时，组织内钙明显增高，接着 ATP 生成受损害。人体红细胞 Ca^{2+} 含量很低，40% 结合在膜上，已证明有三种钙的结合位点：蛋白质、唾液酸和磷脂。由于钙-ATP 酶又受到一种低分子量蛋白质-钙调蛋白的调节，它含有 4 个钙结合位点。还有一种与钙调蛋白不同的 Ca^{2+} -ATP 酶激活物，被证明有 Mg^{2+} 依赖性。 Ca^{2+} 进入红细胞后引起的破坏作用有：红细胞失去了双凹圆盘形，而变成带有棘状的或球形棘状形态， K^+ 被排出而同时 Na^+ 流入，酶系统激活或抑制，引起膜蛋白和磷脂构型的改变，这过程导致钾的丢失，细胞内液体减少，红细胞内粘度增高。此外，收缩蛋白和肌动蛋白溶液提取物的粘度有强烈的钙离子浓度依赖性，这说明膜内蛋白的复杂的联合在红细胞形状的调节中起关键性作用。有趣的是流动条件能改变红细胞的钙/膜关系，在施加切变率时，膜对钙离子的通透性增高。红细胞中 ATP 水平越低，这种增高越明显。

Dintenfass 等发现高血压时甲状旁腺素增多，红细胞刚性也增高，两者有明显相关性。甲状旁腺机能亢进病人，动脉血压比正常人高，这种血压升高不是由于肾脏损害之故。这类高血压可用外科切除甲状旁腺来治疗，甲状旁腺机能亢进引起的高血压可能是过量的钙导致红细胞膜硬化，硬化红细胞使血液粘度升高，最后使血压升高。

Mg^{2+} 是 Ca^{2+} 拮抗离子，有些研究证明镁离子浓度降低和高血压之间存在因果关系。高血压病人血镁水平过低。Altura 指出在低镁状态下，鼠肠系膜循环中真毛细血管减少，毛细血管中，毛细血管后微静脉中血流速度减慢。人工降低动物、人体的游离冠状、脑和外周血管标本的镁离子浓度导致快速收缩反应和增强各种神经体液收缩药物的作用。 Ca^{2+} 浓度降低、伴随 Mg^{2+} 浓度升高，使红细胞变形性提高。

总之，高血压病人血液流变学存在明显异常。血液黏度明显升高，红细胞刚性增高。大量的研究工作均证明了这一点，以期分析血液粘度和红细胞刚性增高的原因和后果，这些指标的变化与血流动力学指标的关系，和心脏血管等病理改变的关系在不同程度上得到阐明，但是有些问题如血液流变学改变在高血压发病机制中的地位和作用还需进一步研究和探讨。

血液流变学在诊治预防冠心病中的作用

心肌梗塞是冠状动脉闭塞，血流中断，使部分心肌因严重的持久性缺血而发生局部坏死，是冠心病中最严重的一种。我国的冠心病不如欧美国家多见，据我国急性心肌梗塞的年发病率为千分之 0.4 左右，但近年来各地发现的急性心肌梗塞病人逐年增多，北方又较南方多，国内戴瑞鸿、朱伯清、何维新工作组曾在 70 年代末和 80 年代初就报道了 309 例冠性病患者的血液，流变学研究结果，其中包括 56 例的急性心肌梗塞、77 例的心绞痛和 176 例的心律失常于 237 例健康人的比较。他们发现 309 例的全血黏度、全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、红细胞电泳时间、血沉、血沉方程 K 值、血浆纤维蛋白原与健康人相比均有明显的增加，其中以急性心肌梗塞组为最高，心绞痛组居第二，心律失常居第三。对于心肌梗塞组而言，他们用一个经验式来表示，则示在两周内，急性心肌梗塞病人出现的综合血液流变学的异常率为最高，故在此两周内病人的死亡率为最高，经过这两周后几乎没有病人死亡。对于存活下来的急性心肌梗塞的病人，他们继续随访了一年，则发现血细胞压积、全血黏度、全血还原黏度、红细胞电泳时间、血沉、血沉方程 K 值、血浆纤维蛋白原，将由高变为低，甚至接近正常。他们报道经过两周的丹参或中西医结合治疗。其血液流变学指标有一定的好转，国内外对于冠心病病人的血液流变学变化得比较多，认为在防治中有如下几个方面的作用：

(1) 对冠心病而言，有鉴别诊断的价值：冠心病中以心肌梗塞和心绞痛相比，普遍地前者

血液表现粘度大于后者，而后者略高于健康人，故冠心病病人中凡血液表现粘度特高者，可疑为心肌梗塞或其先兆；

(2) 其次在治疗过程中，急性心肌梗塞病人存在着动态变化：在急性发作之后，约两周左右时间内，存在血液表现粘度的动态增高期，为此在这一期间，病人死亡率比较高。

(3) 指导预后：对相同年龄对照组，稳定型心绞痛和不稳定心绞痛向急性心肌梗塞的演变过程中，对病人而言血液表现粘度由低至高，血浆粘度也有低到高，而血球压积维持不变，说明冠心病病人血粘增加的原因不是由于数量，而是由于红细胞聚集性增加和变形性下降所致。此外这种变化对指导病人和医生防止病情恶化有价值。

(4) 指导病人体育锻炼：病人在作运动前，中，后在血液表现粘度上表现不同，对正常人和运动员，在运动中，粘度反而下降，而对心绞痛病人则增加，但休息后仍可恢复。运动中及休息后血液表现粘度的变化是衡量病体育锻炼的良好标志。以上表明人体内存在着血液的感受器，来调整血液粘度，其中存在着 α 感受器，即通过红细胞数量来调整数度； β 感觉器，即通过红细变形来调整粘度。

(5) 先兆预测：不少急性心肌梗塞病人，其发病先兆是血液表现粘度首先出现增高，因此可以对一般冠心病病人进行普查，普查到其中特高者，先进行预防性治疗。

冠心病易患因子与血流变学的关系

易患因子有：衰老与年龄，性别差别，饮酒，吸烟，高血脂，高血压，糖尿病，肥胖和超重，缺少体育活动，精神紧张，口服避孕药，其中血液流变学关系分析为：

(1) 冠心病中，老年人发病率高，其原因出于老年人在血液流变学存在着双相变化，一相变化为红细胞生成素下降，故血球压积下降，故血液表现粘度下降；另一相变化为红细胞聚集因素增加和变形因素下降，血小板聚集因素增加，故使血液表现粘度增加。因此每位老人处于这两相因素的互相拮抗中，看那一方面占优势。如果第一相占优势，则血液切应力和切变率流动曲线低下，反之则增高。前者宜患出血疾病，后者宜患血栓性或血性疾病。只有适中者，患以上两种疾病可能性减少。

(2) 患冠心病者，男性远远地多于女性，原因在于雄性激素促使红细胞生成素增加，而雌性激素使红细胞生成率下降，故人体来说，男性红细胞数多，血液表现粘度高，易患冠心病。女性达停经年龄的发病率，几乎男女两性无区别，故可认为性激素起作用。

(3) 喝酒：大剂量饮酒，肯定对血液流变学上产生有害作用，主要有溶血，膜流动性和变形性下降。但小剂量饮酒，有何作用尚未定论。

(4) 抽烟：使全身小血管收容，红细胞变形性差，很多学者都认为吸烟是心、脑、肾及外周的缺血性血管疾病最重要的危险因子。其机制尚待证实，一根烟能释放至少 400 种物质，各种病理过程与这么多物质综合作用有关。在这些化学物质中现在研究得较多的是尼古丁，一氧化碳和烟焦油。尼古丁影响收缩压和心率（由于儿茶酚胺增多），使血小板聚集发生障碍。尼古丁和烟焦油能引起内皮细胞易脱落的形态改变，致使血小板粘附和有利于血栓素的合成。血管壁前列环素合成减少，一氧化碳对心血管系统有特殊重要的作用。CO 对血红蛋白的亲合力比氧的大 245 倍，因此吸入 CO 使对心肝的氧供应减少，使血红蛋白离解曲线左移，阻滞了肌肉中的氧扩散，CO 对心肌有负性力效应，使左室舒张前压降低，Forconi 等让 10 名年轻健康吸烟者两支尼古丁含量很高的香烟，观察吸烟的急性效果，在吸烟前、后测定了全血和血浆度、血液滤过性，用容积描记器记录安静时和反应性缺血后血液过多时下肢的血流量、pH、 pO_2 、 PCO_2 、碳氧血红蛋白百分比等指标。结果表明吸烟使脱氧血红蛋白增多，血液滤过性降低，这些变化说明吸烟后微循环系统血流有改变。所以吸烟者冠心病的发病率比不吸烟者高三倍。对于吸烟患者说，戒烟是一项十分有效的治疗手段，戒烟后，血液流变学异常能恢复正常。

(5) 高血脂：低密度脂蛋白，促进动脉硬化；高密度脂蛋白，促进血管变软。前者促进血栓形成，后者促进脉瘤生成，易血管破裂而出血。

(6) 高血压：收缩压的增加，与心脏，血管功能有关；而舒张压的增加，与血液表现粘度增有关。舒张压增加应用血液稀释疗法才有疗效，而用利尿剂则适得其反。

(7) 糖尿病：与激素胰岛素有关，胰岛素缺乏，使红细胞聚集性增加，红细胞变形性下降，造成微循环障碍，造成缺血状态。

(8) 肥胖：负荷加重，加重了心脏负担，心泵不足，血流减缓，切变率下降，血液表现粘度增大。

(9) 缺少体育活动，心功能差，血流量不足，血液表现粘度增大。

(10) 精神因素：ADP，肾素，血管紧张素，肾上腺素和精神因素有关，这些物质与血小板，红细胞聚集和凝聚有关。

(11) 口服避孕药：抑制雌性激素，使女性雌性激素分泌失调，通过内分泌影响血液流变学行为。

急性心肌梗塞患者血液流变的特点

1，比普通冠心病更为突出异常，有先兆作用：戴瑞鸿等报道，急性心肌梗塞病人的全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、红细胞电泳时间、血沉、血沉方程 K 值、血浆纤维蛋白原与健康人相比均有明显的增加，比普通的冠心病病人（心绞痛和心律失常）要更为突出。血液流变学的指标异常有预示发病先兆的可能性。血液流变学异常者在急性梗塞后两周内，其血液流变学指标持续异常，病人死亡率也高，过了两周以后，流变学指标也好转，死亡率也下降或没有了。

2，血液粘度方面：Burch, Depasgual 和 Dintenfass 等在 60 年代初期，主发现心肌梗塞病人血液粘度增高，很多学者的工作证实了这些发现，Chien 等人曾对心肌梗塞病人的血液粘度变化进行了动态观察，他们发现在急性心肌梗塞的第一天，血液粘度明显升高，并且持续几天，以后血液粘逐步下降，在 2 个月以后下降到正常水平。心肌梗塞病人血液粘度升高是由于细胞聚集增加，红细胞刚性增高，血栓形成增加，有时红细胞压积也增高，纤维蛋白原增多，血浆粘度增高。Caunu 报导急性心肌梗塞病人和正常人相比，血球压积没有明显的差异，但切变率在 $115-230 \text{ 秒}^{-1}$ 范围内的全血黏度和血浆黏度在病人组明显增高，纤维蛋白原水平、纤维蛋白原/白蛋白比率和粘度乘积（=全血粘度 $\times$ 血浆粘度 $\times$ 纤维蛋白原/白蛋白）在病人组明显升高。心绞痛病人的高切变率血液粘度，纤维蛋白原/白蛋白比率，血液粘度乘积也明显升高。Stoltz 报导 14 个 48-75 岁（男性 9 例，女性 5 例）住进冠状动脉监护中心的诊断为心肌梗塞前期综合症的病人，有持续的典型的心绞痛，心电图改变。测定病人的红细胞压积、全血粘度、血浆粘度、全血滤过性，其中 6 个病人症状改善，没有心肌梗塞而出院。另外 8 外病人在入院后 12 小时到 4 天中发生了心肌梗塞，这些病人在各种切变率下血液粘度（包括病人自然的血细胞压积和及其纠正为 0.40 时的血粘度）、血浆粘度明显增高。心肌梗塞病人的血细胞压积也增高，全血滤过能力也降低，但是差别没有统计学意义。这事实说明在触发和恶化导致心肌梗塞的血流动力学改变中血液流变学起着重要作用。Sack 等测定血液粘弹特性，发现急性心肌梗塞病人血液复粘度的粘性分量比正常从增高 9%，弹性分量增高 30%（测定时切变率为 10 秒^{-1} ）。今后如能根据血液流变学某些指标和改变程度预测心肌梗塞发生的可能性和严重性将有助于降低心肌梗塞病人的死亡率和发病率。

3，血浆粘度和红细胞聚集性：急性心肌梗塞病人血浆粘度比正常对照组高，在入院后头几天，血浆粘度持续升高。在以后 2 个小时内逐渐恢复至正常，但是总蛋白浓度没有明显改变，白蛋白含量降低， α_2 球蛋白和纤维蛋白原增多，这些改变能解释血浆粘度的增高。血浆蛋白浓度的改变导致红细胞聚集倾向增高，这种倾向增高可以用低切变率（ 0.5 秒^{-1} ）下相对

粘度（血液粘度/血浆粘度）增高来表示。在低切变率下发生红细胞聚集引起相对粘度升高。高切变率下，切应力使红细胞聚集分散，心肌梗塞病人血液的相对粘度与对照组相比没有统计学差异。

4, 红细胞滤过能力: 急性心肌梗塞病人红细胞在血浆中通过 5 μ m 核孔滤膜的滤过能力减少, 这种变形能力降低持续时间很短, 发病后 14 小时, 红细胞滤过能力降到最低点, 在发病第一天主动恢复正常。若用病人和正常人红细胞和血浆进行体外试验, 结果证明急性心肌梗塞病人红细胞滤过能力降低不是由于红细胞的改变, 而归因于血浆成分的改变, 血浆成分改变使红细胞变形能力降低。这些结果与下述发现是一致的: 急性心肌梗塞病人红细胞的任氏—白蛋白溶液悬浮液, 血细胞压积控制在 0.45, 其粘度与对照组相比, 没有明显差异。

5, 心肌梗塞中白细胞的作用: 急性心肌梗塞病人心肌的病理学检查检查已发现白细胞浸润, 在心肌梗塞发作头两天白细胞计数增高。微循环中白细胞对血流通过狭窄血管有明显影响, 除了红细胞和血浆因素外, 白细胞计数增高在心肌梗塞的发病机制中可能有病理生理意义。心肌梗塞时白细胞变形性减少, 这已为近来的微吸管法和滤过法所证实, 并且实验已证明在心肌梗塞再灌注时所见的无再流动现象中, 白细胞起着重要作用。

6, 血小板的变化: 有很多原因, 从中毒到情绪紧张都可触发血小板聚集, 血小板聚集是影响血液粘度的原因之一。El-Maraghi 和 Genton 提出近端冠脉壁血栓可能使远侧心肌微循环扰乱, 心肌损伤进一步刺激血小板聚集, 引起远离原发损伤灶部分的心肌损伤。突然死亡的病人可能死于心肌损伤, 室性心律不齐也是病人死亡的可能原因, Mustard 提出可逆性的血小板血栓能引起心肌损伤, 即使冠状动脉不存在狭窄, 也会导致梗塞和死亡。Harerim 也指出冠心病突然致可能是由于短暂的血小板聚集, 这种聚体能阻塞心外膜冠状动脉。心肌梗塞不仅有冠脉的血栓性阻塞, 并且所有循环的血小板都被激活。有梗塞和心肌酶学变化的病人? - 血小板球蛋白(? -TG) 水平比没有梗塞的病人高, 其临床意义是不清楚的, 有人指出是否与某些心肌梗塞病人红细胞类淤泥状聚集的形态有关。

心肌梗塞时血液流变学变化有如上的几个方面, 这些变化有心肌梗塞的发病机理中, 是因还是果, 究竟占什么地位, 及其分子生物学基础如何, 现在和最近将会有很多的进一步研究。

动脉硬化和脑血管病

动脉硬化一般指动脉动的一种非炎性、退行性与增生性的病变, 最后结果为管壁增厚变硬、致使弹性与管腔缩小, 血液流动困难, 从而使血液变得于凝固, 或导致血栓形成, 或血管闭塞。人们早就认识到动脉硬化是心肌梗塞、脑梗塞、血栓形成主要原因。动脉硬化发病的潜伏期很长, 一般多始于壮年, 病情发展缓慢, 症状多在老年期出现。本病的病因和发病机理尚未完全阐明, 但很多资料表明脂质代谢紊乱和动脉管壁损伤是引起本病及形成粥样斑块的重要因素, 也与高级神经活动障碍有关, 该病的危险因素是高血脂症和高血压。动脉硬化斑块好发部位包括血管弯曲的内侧管壁、血管分支的前口及主动脉-髂总动脉分支处的外侧管壁, 靠近这些部位, 血流处于湍流区和接受高剪切梯度区。为了解释动脉硬化的发病机理, 国内秦芝九等在研究脑血管病的发病机理, 曾经从循环力学和血液流变学的实验室和临床的角度, 对于动脉化的机理进行了研究。他们认为, 脑血管病是危害人类十分严重的疾病, 对此病防治的研究已引起世界各国的普遍重视。50 年代为此类病因在于动脉壁的粥样硬化, 60 年代以后开始认为血液流变学上的变化与该病的病情和发病病因有一定关系。70 年代以来他们曾从血液流变学角度观察到各类脑血管病的大多数人在血液流变学上有明显的变化, 但也有一些病人没有变化。他们的结果初步提示血液流变学上的改变是脑血管病重要病因之一, 而且涉及病人约占 50-70%之间。由于这一病因在以往有不同看法, 在应用血液流变学的治疗, 不少医生也将信将疑, 贬褒不一。秦芝九的工作组认为, 从血液流变学的异常化而导致脑血管的发病上, 有其较可靠的物质基础。他们认为这种基础的阐明是非常重要的, 因

为血液是一个重要的“窗口”，一方面可以测定其动态变化监视病人，另一方面其血液流变学上的可改变性，可以较早期即可发现，而且血管壁的动脉化程度，在缓缓地进行着，若出现了病理学和形态学上的改变，要让其逆转，这种可逆性较差，而血液流变学上的逆转似乎可能性较大。因此阐明血液流变学上与动脉硬化相关性，将在预防、治疗、防止复发脑血管病，对提出脑血管病的防治决策，对下降脑血管病的发病率，病残率，死亡率和复发率有重大价值。他们进行了临床和实验室这两个方面的工作。

在实验室方面，他们制造了两种动物模型：A、高分子右旋糖苷致 Wastar 大鼠全身血液流变学异常模型：这是一种外源性物质注入血液系统内导致全身血液流变学障碍，观察此种人为血液流变学障碍后各主要脏器的损伤变化，特别是观察脑组织及脑血管在各脏器的变化中所占的地位和程度，这一模型虽然离人体通常发病过程较远，但研究血液高度血液流变学异常致病性比较单一，对阐明单纯性血液流变学的致动脉化作用结论比较明确。B、高脂食物致新西兰兔动脉硬化，同时观察血液流变学的变化与脑组织和脑血管形态学上变化间的关系，阐明高脂—动脉硬化—血液流变学—脑组织和脑血管形态学这四者关系。这一模型优点比较接近于人体发病过程。

他们对如上两种模型，用上海航天部生产的国产流变仪测定血液滞后环，触变性和粘弹性；也观察不同切变率下血液表观粘度和切变率之间的曲线关系，且用五个流体方程进行此曲线的拟合，从中选择出 Casson 方程最符合于血液流动曲线；继之用 Casson 方程拟合之。从中获取反映血液固体性行为的 Casson 屈服应力和及反映血液液体性行为的 Casson 粘度系数；此外还应用 Stokes 定律测定红细胞绵钱体参数包括 Stokes 半径，体积、组成 RBC 个数，扩散系数和质量等；还对或细胞表面微粘度及荧光偏振度测量其细胞表面流动性的变化；另外还把血管弹性力学上的指标包括残余变形率，应力应变本构关系，松弛曲线也进行了观察，同时还从病理学上的肉眼、光学显微镜、透射电镜和扫描电镜观察。

他们的高分子右旋糖苷致 Wastar 大鼠血液流变学异常实验分两个阶段：第一阶段总剂量为 3g/鼠，实验组 6 和对照组各 6 只；第二阶段总剂量为 6.75g/鼠，实验组和对照各 6 只。20 天且每天一次，分别由尾静脉注入鼠内，以此造成大鼠血液流变学高度异常。其结果为：可观察到脑血管和全身血管系统内皮细胞在形态上的损伤、脱变、内皮细胞间隙加宽、甚至观察到内皮细胞脱落及其留下的“坑洼”，并暴露其胶原纤维。而致使血小板粘附、聚集、释放反应，起动其内凝血系统的连锁反应。最终致使血管内腔附着形成的血小板、红细胞和纤维蛋白原的混合血栓。血液流变学上的如此作用，系通过血液动力学行为的改变、生物化学代谢对内皮细胞的影响和微循环障碍造成内皮细胞蜕变间隙增宽和脱落，因而形成附壁血栓，尤以血管分叉口处更为明显。与此同时在脑组织细胞和脑室内也有异常的病理变化，如脑细胞蜕变种水肿，脑室内有渗出物，可见血液流变学上的异常变化可直接导致组织细胞损伤。然后这种对脑组织和脑血管的损害作用系为机体较后期变化，在此变化之先，首先见于肺、肾，其次是肝和淋巴系统，再次是肾上腺和心脏，最后才涉及脑。机体在自我保护上，具有丢“车马”，保“将帅”的自我机制存在。这“将帅”即机体的“脑”。

他们的高脂食物致兔动脉硬化实验为：对照组（普通食物组）15 只，高脂组（高脂食物）15 只，高脂食物加甘露醇处理组 15 只，还有正常食物加甘露醇处理组 15 只。通过扫描电镜可见基底动脉内皮细胞高低不平，呈搓板状，细胞肿胀向腔面凸出，细胞间连接断裂，模糊不清，腔面微绒毛减少，随着实验期增长，病损更重。透射电镜还可见内皮细胞和平滑肌细胞均有吞？脂滴。脑组织和脑血管的变化，与其他全身各脏器和各血管相比，前者较为温和，后者变化更为剧烈。高脂组的全身大动脉及主要脏器作光镜检查，发现各大动脉内膜脂斑处，内膜层增厚，内皮细胞肿胀，内皮下层有较多的泡沫细胞沉积，内弹性膜断裂、崩解。中膜层平滑肌细胞有增生，并有部份细胞靠近内膜贴近腔面，在肌层处还可见坏死的病灶。在扫描电镜下高脂大动脉内皮细胞排列极不规则，失去原先与血流平行的极性，内皮细胞核

区收缩，细胞核变高，突出表面，表面微绒毛减少，细胞连接开大，间隙明显有穿孔现象，随着喂饲高脂延长，内皮细胞卷起、变形、剥离与脱落。内皮细胞脱落以后可见到下面的泡沫细胞和纤维组织，胶原纤维暴露，特别易于血小板的粘附、聚集、释放反应发生。此外在肝、肾上腺、脾、肾、肺、淋巴结等器官中均有不同程度的脂肪变性，大部分实质细胞内有大量脂滴堆积及胆固醇结晶以及细胞被解体，故可见残留细胞。在脾、淋巴结、肾、肺中更为严重。以上可见高脂食物不仅属于动脉硬化的危险因子，而且也使其他脏器功能严重受损。在造成以上形态变化同时，也已经在血液流变学上发现明显变化，主要表现于血液滞后环有缺血性中风病人样变化，血液 Casson 屈服应力增大，有时伴 Casson 粘度常数增高，红细胞缢缩体块增大，这种变化原因推测是脂质对全身和血液系统作用的内在表现，这种表现将进一步促使动脉硬化的进程。这一点恰恰与以上高脂兔的发现和临床上的发现一致。如高脂兔中也是脑部血管病变迟于全身大血管系统。临床上也发现在各种血管病变中，脑血管病变病人的血液流变学异常程度最高，心血管病系统为第二，而其他脏器的病变先于心脏。脑血管的病变是所有脏器中最迟的一个。因此从血液流变学上的检测，发现其较严重的病例，对预防老年人的心脑血管病而言，有较早的预示价值，离发病尚有一段时间，只要抓住时机，确可起到预防和推迟作用。血管弹性力学的研究表明：高脂兔血管残余收缩变形率增大，表明弹性下降，应力和应变率关系展示，单位应力产生应变能力下降，血管拉伸能力下降，血管应力松弛加快。这些说明经高脂喂养的兔子动脉血管结构可变形性下降，经变形以后的可恢复能力也下降，说明其细胞、亚细胞和分子结构有明显的变化，这种改变使内部有序性下降，粘弹性下降，而有序性增加，脆性增多。

早在 70 年代，他们已在临床上对于一系列脑血管疾病病人进行了观察，早先他们用毛细管黏度计的全血比粘度，全血还原粘度，血浆粘度等黏度指标，红细胞和血小板电泳，红细胞压积，血沉，血沉方程 K 值和红细胞变形指数，血浆中冷凝蛋白，纤维蛋白原和免疫球蛋白的水平进行观察，80 年代后他们也用上述较新的指标，如血液滞后环，触变性和粘弹性；用 Casson 方程进行血液流动曲线的拟合，从中获取 Casson 屈服应力和 Casson 粘度系数；部分病人也用 Stokes 定律测定红细胞缢缩体参数包括 Stokes 半径，体积、组成 RBC 个数，扩散系数和质量，有的病人还进行了细胞表面微粘度及荧光偏振度测量其细胞表面流动性的变化。

通过 1000 余例的临床病例的分析，他们认为缺血性中风发作之先、之时和急性期内血液流变学上有明显异常，表现于血液滞后环上升和下降线向上，向右偏移，顺时针方向滞后环后包围面积展示红细胞缢缩体解体的耗散能，明显增大；逆时针方向的滞后环包围面积展示红细胞缢缩体解体前的固体弹性贮存能增大，展示缢缩体刚性强化。下降线与横坐标所成的曲线梯形面积展示血液在血管中保持自己始终为液体流动状态和流动时消耗于内部的摩擦能也增大。以上三种能消耗于心脏血管的本身运动的消耗，也就是外因阻力的增大。经 Casson 方程拟合，反映其液体内耗阻力的 Casson 粘度常数增大以及反应其固体行为的 Casson 屈服应力也增大。此外还有血浆粘度增大，红细胞变形能力下降、红细胞聚集性增大和表面负电荷密度，形成较大的缢缩体块而阻塞微血管而影响微循环。红细胞表面微粘度和荧光偏振度增大。血小板表面电荷下降，对 ADP 的反映性增强，易于粘附血管表面形成白色血栓。血液流变学异常在脑血栓病人中约占 50-70%，以上变化系与血浆（如血浆中纤维蛋白原、冷凝蛋白、球蛋白增加）红细胞膜和血小板膜的成分和质的改变及它们之间的互相作用有关。中风急性期过后和治疗以后，部份康复和完全康复以后，以上变化得到缓解，表明以上变化在缺血性中风致病上或多或少，或急或缓是一个不可排除的环节。并且我们研究表面当血液流变学由正常向异常转化时，缺血性中风极易或确实发病，表明血液流变学对中风有预防有好的督促作用。对中风发病人的检测病情、预后、治疗效果和预防复发有重要意义。他们认为，血液流变学的异常性的变化，对全身脏器及血管均有作用，而且血液流变学对脑及脑血

管在组织上出现可检到的变化，是迟于其他器官，首先受到冲击的是肺、肾，其次是肝、淋巴系统，再次是肾上腺、心脏，最后是脑。因此预防脑血管应与其他脏器疾病和其他血管病结合起来，这样可推迟脑血管病的发生。此外，他们在缺血性中风急性期应用低分子右旋糖苷、丹参静滴注治疗过程中发现血液流变学经治疗后有明显改善。在中风后遗症治疗上应用中药补阳还五汤治疗后全血比粘度和全血还原粘度有明显下降作用。在高脂兔实验中，加用甘露醇处理，有改善血液流变学滞后环的作用，有改善动脉血管壁的损伤作用。这些均提示通过血液流变学上的作用，不仅有改善血液流变学行为本身，还有缓解血管壁上损伤的作用。从改善血液流变学来防治动脉硬化和脑血栓形成是一个有前途的方向，其理如下：

- 1) 脑血管病在发病前和病急性期约有 50-70%病人身上有可检测出血液流变学上的异常性指标。
- 2) 这种异常性检测出时，已经发现在某些器官已受到一定的生理学上的障碍症状，但离开脑血管病的发生还有一段可潜伏期。
- 3) 以上血液流变学的异常因素分析及其与脑血管病发病机理的理论，有实验依据，数据充实，在理论上已被医务者所接受，认为这一理论有其物质基础和实验基础，具有血液流变学的动态可检查性，并且在血液流变学上，具有一定的可改变性。

为此他们建议在以后研究中应强调以下环节对脑血管病的防和治。他们的建议为：

- 1、从中药中筛选有对于改善血液流变学异常的药物及有效成分，根据以前报导有丹参、川穹、丁簪花等单药；有补阳还五汤、穹龙汤等复方，但这些研究除丹参以外，均不深入，有待系统研究。
- 2、从西药中筛选有对于改善血液流变学异常的药物，以前报导有阿斯匹林、潘生丁等。
- 3、从血液稀释剂中入手研制、有专门下降红细胞聚集性、提高红细胞表面电荷，改善红细胞变形能力的血液稀释剂，这方面药物研究、受肯定的很少，应加强研究。
- 4、改变机体本身血液有害成分的临床疗法，如血液中如何去除红细胞增多症的红细胞成分，而保留其他成分；血液中纤维蛋白原和冷凝蛋白过多时，如何去除自己的这些过多成分，因为这些成分存在，是有只促使红细胞聚集性的增加和粘性的增加的。
- 5、统一规范化国内现存的仪器，淘汰重复性差、耐用性差、可比性差的血液流变学仪器，支持工厂和研究单位生产符合国情、重复性好、耐用性好，又有一定精度的血液流变学仪器。目前很多单位强调实用性不够，而采取贪大求洋，赶浪潮，工作不实，这种倾向应克服，他们的合理化建议如图 16-1 示。我们相信这一建议将会对于今后的脑血管的防治带来巨大的社会效益。

到目前为止，国内情况来看，秦芝九、唐镇生、施永德这一工作组在脑血管病和动脉硬化的血液流变学研究开展比较早，积累的资料也较多，此外天津杨露春工作组也在脑血管病的血液流变学上作了不少工作。为此他们提出了自己的分析观点和作用机理假说，见图 16-2 和 3 展示了他们的基本思想。他们认为血液流变学在脑血管病的防治上是大有作为的，应该呼吁有关部门，在我国脑血管病的防治策略上，应把它提到议事日程上来。特别在仪器的制造上应有较好的监督系统，鼓励国内能造成具有质量的检测仪器以代替进口，减少外汇流出。

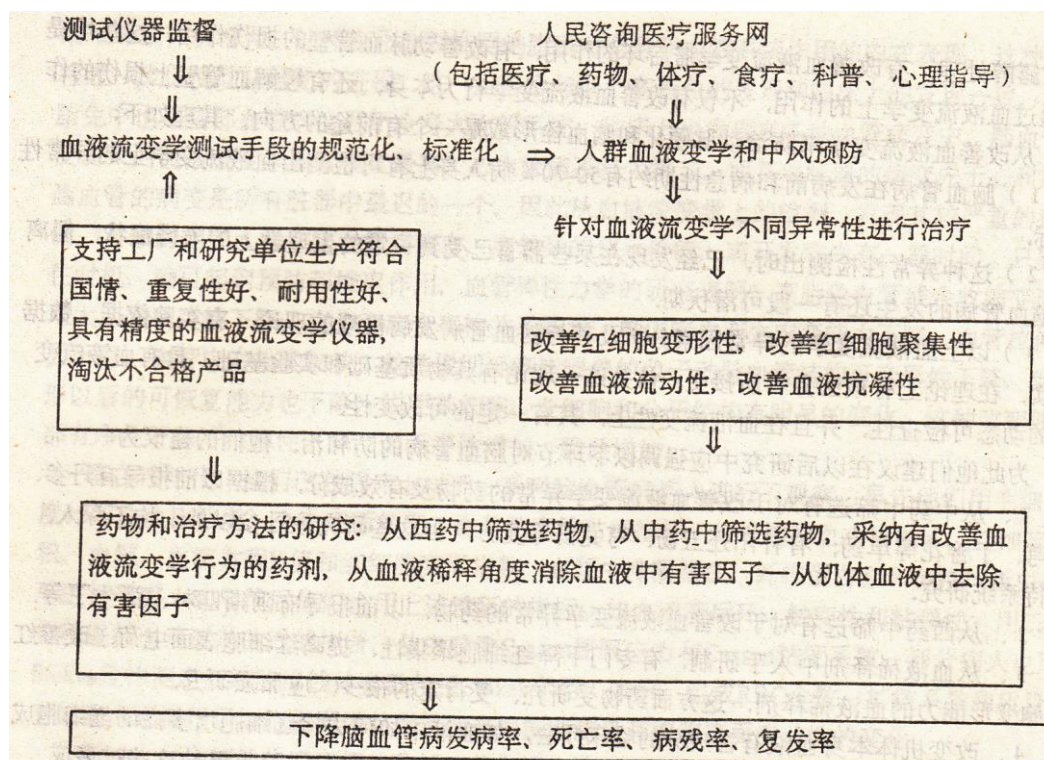


图 16-1 脑血管病预防建议

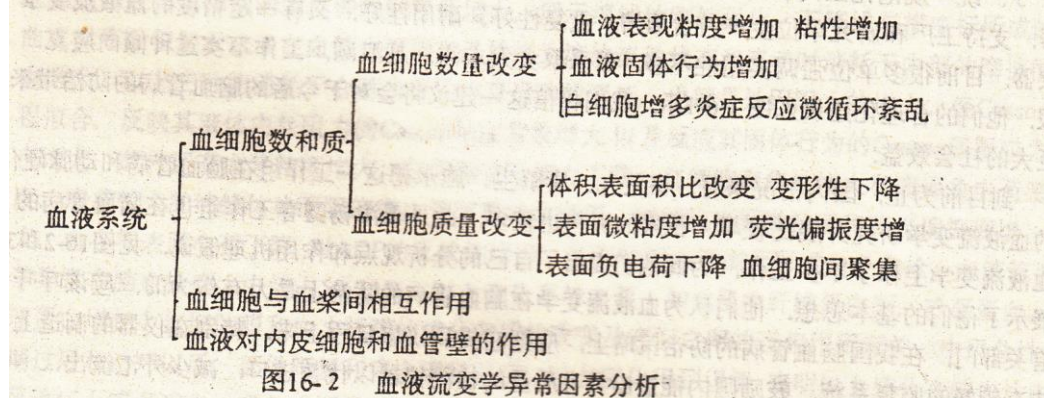


图16-2 血液流变学异常因素分析

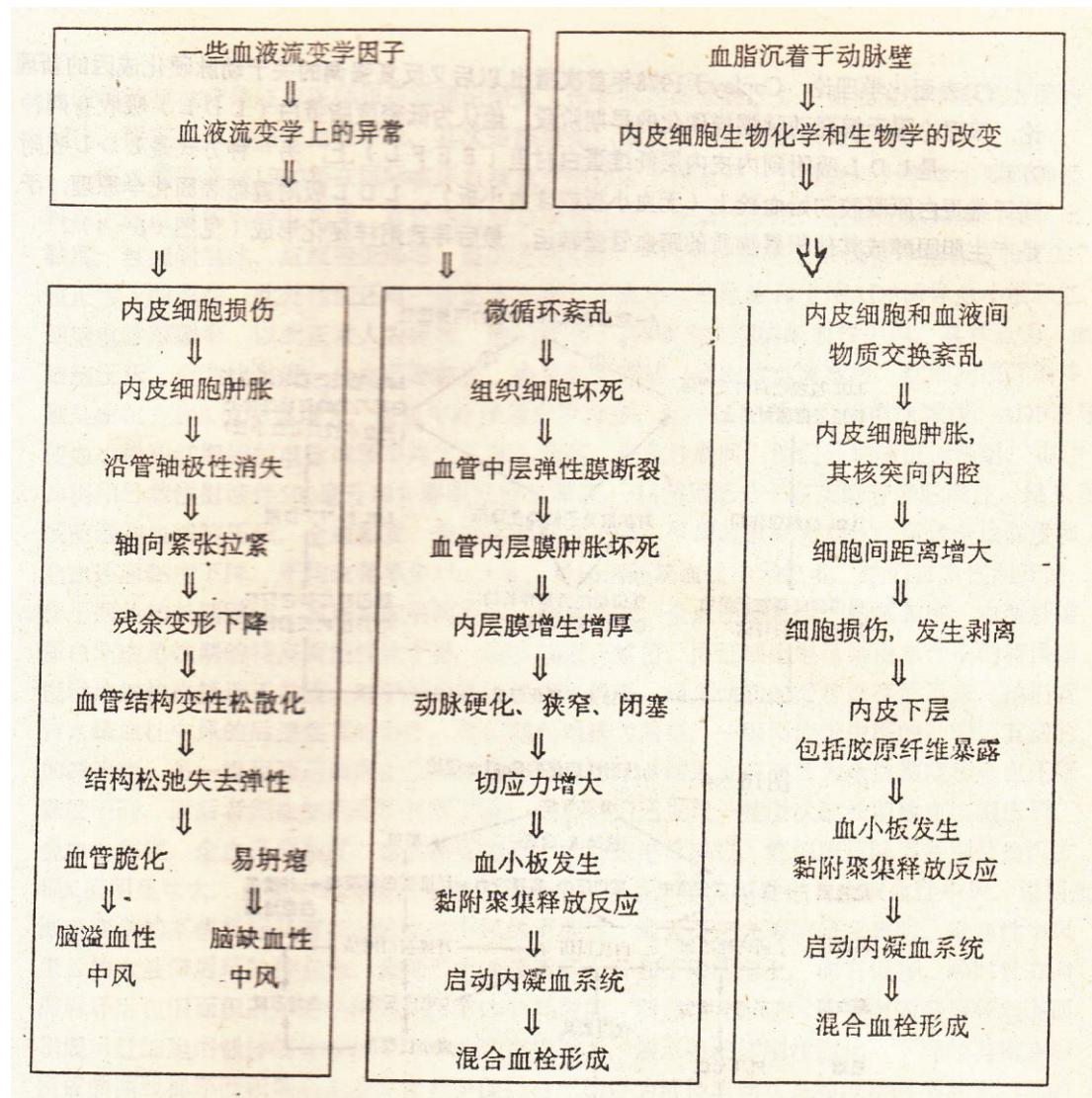


图 16-3: 脑血栓与血液流变关系及其机理示意图

陈槐卿也曾经在他的书中归纳了下面三种较流行的动脉硬化的理论和学说:

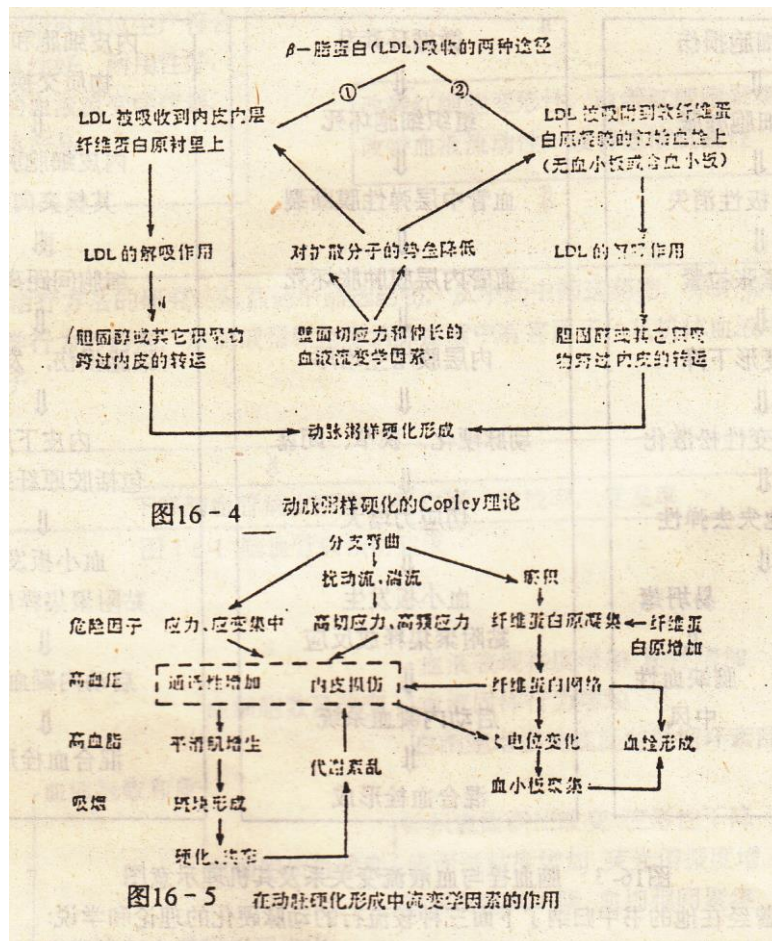
(1) 湍流理论: 血液湍流能引起多种病理学改变, 如血流由层流向湍流发展时, 切应力变大, 是造成溶血的原因之一; 湍流引起的压力和切应力的激剧变化, 将影响到血管壁的力学性质和血液壁之间的物质转去; 湍流还可能是狭窄后扩张的原因之一。分支处湍流所造成的速度和压力的紊乱将损伤血小板, 最后形成血栓或内膜上形成动脉硬化斑块。同时动脉壁的振动或振动或壁外侧局部压力的增加可能导致湍流区动脉硬化损伤的进一步发展。

(2) 切应力理论: 在壁面切应力较高区或, 将出现内皮细胞变形、肿胀, 最后发展成糜烂。FRY 进一步用壁面切应力为 38 牛/米^2 作用到内皮表面上, 发现内皮表面发生了显著的变化。但是 Caro 指出, 在低壁面切应力区域, 如腹主动脉-髂总动脉分支处的腹主动脉末端和分支管前口附近等区域比较容易发生早期损伤。这两种结果看来是有矛盾的, 还需要作进一步深入的研究。

(3) 表面化学理论: Copley 于 1978 年首次指出, 以后又反复强调的关于动脉硬化成因的新理论。该理论限于解释动脉粥样硬化的早期阶段, 他认为低密度脂蛋白 (LDL) 吸收有两种方式: 一是 LDL 吸附到内皮内层纤维蛋白衬里 (EEFL) 上; 另一种方式是 LDL 吸附到纤维蛋白原凝胶初始血栓上 (无血小板或含血小板)。LDL 吸附遵循表面化学原理, 于是产生

胆固醇或其他积累物质的跨血管壁转运，最后导致粥样硬化形成（见图 16-4）。

Oka 总结了动脉硬化和血栓形成过程中血液流变学所起的作用。他指出，血管分支或弯曲能影响血液流动，或通过血流壁内应力集中，从而导致内皮受损和通透性增高。一方面，血流淤积很容易在壁面附近形成纤维蛋白网络，由于代谢异常，可能导致内皮损伤，平滑肌增生，斑块形成，动脉硬化狭窄；另一方面，内皮损伤通过 ξ 电位变化使血小板聚集，并与纤维蛋白网络结构形成血栓，导致血栓形成，如图 16-5 所示。



脑血管病

脑血管病可以分成下列三类：（1）缺血性中风：其中大多数为脑血栓形成，也包括心源性栓塞；血栓栓塞（颈动脉系统血栓栓塞和椎底动脉系统血栓栓塞）等；（2）出血性中风：包括脑内出血，蛛网膜下腔出血。（3）其他：脑脉管炎、静脉动血栓、淀粉样血管病。中风发病率和病死率在我国高于欧美等国，也是引起我国老年人死亡的主要原因之一。因此，中风的预防和临床医师和基础理论研究工作共同面临的课题，血液流变学在这方面的变化，研究最多是缺血性中风，其次是脑溢血，第三者一过性脑缺血发作。

施永德等曾在 1990 年国际临床血液流变学杂志上报道了，上海医科大学华山医院神经科对于脑血病的研究结果，首先他们对血细胞压积、全血比黏度、全血还原黏度、血浆比黏度、红细胞电泳、红细胞沉降率、血沉方程 K 值、纤维蛋白原等血液流变学指标进行了 237 位正常人的观察，此外他们还对一些正常人进行了血小板的电泳和应用 ADP 诱导血小板和红细胞电泳减缓率。比正常人为标准，他们观察了 163 例急性期的缺血性中风，其特点为：血细胞压积、全血比黏度、全血还原黏度、血浆黏度增高，红细胞电泳减缓，红细胞沉降率特别是血沉方程 K 值明显增大，血浆中纤维蛋白原增多，此外还发现血小板电泳减缓，ADP

诱导使血小板和红细胞电泳减缓均比正常人为高。在急性期间，他们分别随机选两组，其中 24 例用丹参注射液伴 500 毫升 10% 葡萄糖静脉滴注，14 例低分子右旋糖苷静脉滴注，结果发现前者的血细胞压积、全血黏度、全血还原黏度下降，平均改善率为 70%；后者全血黏度和全血还原黏度下降，平均改善率为 57.1%。对 16 例的缺血性中风患者，他们自急性期开始，作了两年的长期随访，发现其血细胞压积、全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、血浆纤维蛋白原由急性期的特高而慢慢地下降，逐步接近正常值，而红细胞电泳则由急性期的特慢而慢慢地加快也接近正常值。对于不少缺血性中风患者，经急性期的治疗而存活下来，他们就转入缺血性中风的后遗症其的治疗，他们随机地选为两组，一组用传统中医的补阳还五汤的加减治疗，另一组用西药如降血压降血脂等药物治疗，结果发现前者为全血黏度和全血还原黏度下降，而后者则血细胞压积有所下降。此外他们还发现一些屡次地长期地血细胞压积、全血比黏度、全血还原黏度、血浆黏度增高，红细胞电泳减缓，红细胞沉降率特别是血沉方程 K 值明显增大，血浆中纤维蛋白原增多者未中风患者，不久以后也发生缺血性中风，说明血液流变学的某些指标具有指地缺血性中风的可能性。最近秦芝九等的研究表明，缺血性中风患者的血液滞后环的特点为，表现于血液滞后环上升和下降红向上，向右偏移，顺时针方向滞后环后包围面积展示红细胞缢钱体解体的耗散能，明显增大；逆时针方向的滞后环包围面积展示红细胞缢钱体解体前的固体弹性贮存能增大，展示缢钱体刚性强化。下降红与横座标所成的曲线梯形面积展示血液在血管中保持自己始终为液体流动状态和流动进消耗于内部的摩擦能也增大。以上三种能消耗于心脏血管的本身运动的消耗，也就是外因阻力的增大。他们还对血液的流动曲线有 Casson 方程拟合，反映其高切变率下的液体内耗阻力的 Casson 方程拟合，反映其高切变率下的液体内耗阻力的 Casson 粘度常数增大，以及反应其低切变率下的固体行为的 Casson 屈服应力也增大。此外红细胞变形能力下降、红细胞聚集性增大和表面负电荷密度，形成较大的缢钱体而阻塞微血管而影响微循环。红细胞表面微粘度和荧光偏振度增大。血小板表面电荷下降，对 ADP 的反映性增强，易于粘附血管表面形成白色血栓。血液流变学异常在脑缺血性中风病人中约占 50-70%，以上变化系与血浆（如血浆中纤维蛋白原、冷凝蛋白、球蛋白增加）红细胞膜和血小板膜的成分和质的改变及它们之间的互相作用有关。缺血性中风中，有一类称之为短暂性脑缺血发作（英文 Transient Ischemic Attack, 简称 TIA），通称为小中风，这是一种 24 小时内可以恢复的中风，他们的研究表明，他们曾经对于 42 例作了报道，他们认为有两种倾向：一种是如同缺血性中风一样的变化，而且后者出现于血性脑脊液患者之中。以上中风中，则以脑血栓形成居多，陈槐卿曾以脑血栓形成为例，综述了脑血管病的血液流变学的改变以及采用血液流变学疗法的依据，他认为主要表现如于几点：

1，缺血性脑血管病发作时，血液粘度升高

1953 年 Swank 首次研究脑血管病人的血液粘度发现全血粘度和血浆粘度均升高。在临床可见到血液粘度升高的病人在晚上头痛的频率增高，有时伴发血压升高，头痛发作更剧烈。最近很多关于缺血性中风血液流变学异常的报告，Lechner 观察了 74 例（平均年龄 66 岁）急性脑缺血病人急性期和恢复期的血液流变学变化，发现在急性期，高、低切变率下全血粘度升高，血浆粘度也升高，血红蛋白、红细胞压积、红细胞滤过能力、血浆纤维蛋白原均有明显改变，自发血小板聚集，对 ADP 和肾上腺素诱发的双相或不可逆血小板聚集发生率更高。急性期以后随着血红蛋白和红细胞压积减少，全血粘度逐步降低。红细胞滤过也有改善，但是纤维蛋白原明显增加，在缺血后 2 周达到最高值。病人自发血小板聚集频率增高，在 7 天内明显降低。由 ADP 或肾上腺素诱导的双相或不可逆血小板聚集也有相同的变化过程。

2，红细胞流变学行为异常

实验和临床都证实红细胞流变学上异常直接与缺血性中风有关。血红蛋白增多或红细胞压积增高是中风的危险因子，男女两性患脑梗塞的危险处血红蛋白含量相关。男、女两性血红含

量蛋白（Hb）分别高于 15 克、14 克的人群中的脑梗塞患者要比低于此值者高一倍。Lowe 的资料表明 75 岁的缺血性中风病人，血细胞压积大于 0.50，其病死率是对照组的两倍缺血性中风患者最低死亡率在血细胞压积 0.40-0.44 范围内，并认为梗塞区域的大小与血细胞压积直接有关。红细胞（含红细胞）促成大区域的脑梗塞，但是对脑梗塞患者的大量观察表明。血细胞压积多数处于正常范围内，甚至有作者报导缺血性中风患者有一半的血细胞压积较低。关于高血细胞压积与缺血性中风发生的关系，日前多数学者认为，高血细胞压积是通过中风的高危因子而间接地影响中风的发生或预后的。红细胞变形性降低也是发生在中风的方巾危险因子，包括糖尿病、外周血这疾病、心肌梗塞、心绞痛、吸烟等。在急性中风时红细胞变形性降低，这已为很多人的工作所证实。Boisseau 等人测定了三组脑血管意外病人的全血滤过和红细胞滤过能力（通过孔径为 5um 的滤膜）。第一组是严重的脑血管意外 52 例（平均年龄 58 岁，男性 38 例，女性 14 例），其中 16 例为缺血性中风，36 例为出血性中风，死亡率为 50%，其中并症很多，38% 由于肺部感染而发高烧而死亡。第二组较轻的脑血管意外，10 例病人（平均年龄 69 岁，男性 6 例，女性 4 例）神经系统症状较轻，该组无死亡病例，无并发症。第三组采用血液稀释疗法的严重脑血管意外病人组（平均年龄 60 岁，男性 9 例，女性 1 例），用 2-3 升新鲜冰冻血浆等容稀释使血细胞压积从 0.50 降低为 0.38 左右。第一、二组病人全血滤过能力降低，这种异常持续 2-3 周，在 8-10 天范围内变化最明显。红细胞悬浮液的滤过性变化与上述变化相似。第一组内，存活者与死亡病例之间红细胞滤过性也有明显不同。滤过时间的改变与有无合并症有关，危险因子如高血压、肥胖、高血脂症、糖尿病、吸烟都对滤过时间也有明显影响。临床资料显示出在脑血管意外的严重程度及其预后与血液的滤过能力之间有明显关系。第三组显示血液稀释疗法对滤过能力的影响，有两个时相，初期血液稀释使血细胞压积降低，滤过时间也缩短；后期血细胞压积虽然小于 0.40，但滤过时间又恢复到原来异常长的情况，亦即血液稀释只能暂时纠正血液滤过性。陈槐卿认为他们的工作在实验设计上应将出血性和缺血性脑血管意外病人分开，不能归在同一组内，这是在实验设计有待改进之处，否则全血滤过资料比较粗糙，尤其在病人有感染情况下，白细胞肯定增多，白细胞对滤膜的核孔也有堵塞作用，这些会干扰实验结果。红细胞变形性降低可能引起或扩大缺血性中风的病灶有下列途径：变形性降低的红细胞对溶血很敏感，红细胞破裂释放 ADP，进而使血管内血小板激活。在高剪切状态下，ADP 也可从红细胞和血小板中释放出来，结果都能使血小板产生聚集反应，并且，血小板聚集释放出多种产物，又可进一步降低红细胞的变形能力。红细胞变形能力降低是全血粘度增高的主要决定因素，而很多人已经证明血液粘度增高使脑血流量降低。但是，最近的研究又指出不应特别强调这种关系，他们认为血粘度即使有相当程度的升高，脑血循环仍可通过舒张血管而维持脑血流量不变。但陈槐卿认为对于缺血性中风病人红细胞的变形性问题，因实验方法不同，结果也不尽一致，如有人发现中发现中风病人的红细胞洗涤后悬浮在同源贫血小板血浆中，红细胞变形能力在正常范围。但另一部分学者报道中风病人红细胞在缓冲液中变形性也降低，而且在同源贫血小板血浆中变形性降低更明显。因此，认为急性中风病人的红细胞变形性降低除了和红细胞本身因素有关外，还与血浆因素有关。由于多种中风病人的红细胞变形性，今后需要更进一步研究，而且实验条件应控制得好，使用的仪器要更精确，实验设计应更科学，才能真正掌握到病人红细胞变形性的变化规律。研究证明已酮可可碱能改善红细胞的变形性，提高滤过率，抑制血小板聚集，若经静脉给予已酮可可碱，则能改善大脑各区域的脑血流，特别是原来低灌注区域，所以对缺血性脑血管意外的病人有明显治疗效果。

3，血浆蛋白的变化

血浆中以纤维蛋白原与血浆粘度最密切相关，纤维蛋白原增多，导致红细胞聚集增多，使全血粘度增高。Grotta 等证实 53 个病人的脑血流量与血浆纤维蛋白原含量、血细胞压积有负相关，即纤维蛋白含量增多，或血细胞压积增高，根据 Merrill 公式，推算出来的屈服应力

(Y_{ss}) 增长, 而脑血流量 (CBF) 则减少:

$$Y_{ss}=13.5^{-6} \cdot C_f^2(Hct-6)^3$$

$$CBF=103-40C_f-H$$

式中, C_f 为纤维蛋白原浓度 (9%), Hct 为红细胞压积 (百分数)。Ott 等人发现脑血管病人的脑血流量变化与纤维蛋白原和红细胞滤过能力的变化相关性最好, 纤维蛋白原增多, 脑血流量增多, 红细胞滤过能力降低, 脑血流量也减少。正常人群的调查证明纤维蛋白原水平增高明显地预示随即发生的中风, 这说明纤维蛋白原浓度增高是中风的重要危险因子, 其他研究证明纤维蛋白原增高与冠状动脉疾病也有关。在血栓栓塞性脑梗塞急性期病人纤维蛋白原水平增高, 但是 Marra 及其同事发现在 24 个脑梗塞 8 周或更长时间病人的纤维蛋白原与 18 个健康对照组相比并示增高。Coull 等观察到脑梗塞时纤维蛋白原水平大部分在正常范围内, 中风后仅头两个星期时纤维蛋白原水平升高。总之, 纤维蛋白原浓度升高不一定是急性血栓性脑梗塞的肯定指标, 但是纤维蛋白浓度升高肯定是中风发生的危险因子。Rampling 等研究了纤维蛋白原及其纤维蛋白溶酶降解产生对红细胞悬浮液流变学的影响, 他们证实了纤维蛋白原增高, 引起低切变率时全血表观粘度增高, 是由于红细胞叠连形成, 他还报道血液粘度的增高也由于纤维蛋白溶酶系统造成的纤维蛋白降解产物的影响所致。这些观察对纤维蛋白溶解治疗的价值提出了疑问, 这是一个很值得进一步肯定的问题。其他血浆蛋白和因素也有不少报道, 如认为其他血浆蛋白浓度足够高时, 和纤维蛋白原的作用相似。直接引起血浆粘度升高, 红细胞之间的连接增多, 红细胞间聚集性增大, 故全血粘度升高, 尤其是低切变率下和血粘度升高。特殊血浆蛋白明显升高, 也发生在各种疾病中, 包括多发性骨髓瘤, 此病 IgG 和 IgA 升高。Waldenstrom's 原发巨球蛋白血症有 IgM 升高, 血浆、血清粘度升高。血浆蛋白成分在肺结核、风湿病和各种肿瘤病人也升高, 血浆糖蛋白升高在恶性疾病特别明显。Coull 和实验资料证明除了纤维蛋白原以外, 其他血浆因素在急性血栓栓塞性和心源性栓塞性脑梗塞病人是重要的。常见到急性中风病人血浆粘度增高, 尽管比时纤维蛋白原含量正常也有不少。

4, 血小板的变化

Stoltz 等人在 36 例脑血管意外病人 (平均年龄 79 岁, 56-90 岁) 测定了血液粘度和血小板参数, 测定是在中风后 24 小时内进行的, 他们发现病人的血浆粘度高于正常对照组。血细胞压积调整到 0.40, 切变率小于 8 s^{-1} 测得全血粘度为, 病人组明显高于对照组。血小板聚集在 ADP 低剂量 (0.66 和 $1.33 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$) 时病人组高于对照组。ADP 剂量高时, 只有伴发高血压的脑血管病人组血小板聚集高于对照组, β -血小板球蛋白 (β -TG) 在病人组比对照组明显增高。当血液中红细胞压积增高时, 血小板聚集的程度也增高, 这一方面是由于红细胞增多, 增加了血小板的碰撞机会, 另一方面, 血标本在搅动时红细胞受损伤, 释放出 ADP 增多, 引起血小板聚集增强。在脑血管病人急性期, 完全性中风病人的自发血小板聚集发生频率最高, 急性脑血管病人血小板对低密度 ADP (0.66 和 $1.33 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$) 和肾上腺素 (0.66 和 $1.33 \times 10^{-6} \text{ mol/L}$) 反应出现相和不可逆聚集, 与对照组相比, 差别有统计意义。在发病 6 个月后, 这种血小板聚集反应较小, 与对照组相比甚至没有多少差别。口服抗血小板聚集药物对于治疗脑血管病非常有效。每天口服抗血小板聚集药物如阿司匹林 1.2 克的前瞻性研究证明, 短暂性脑缺血发作明显减少, 最近的研究每天服用 1 克也有相同的效果。另外 pentoxifylline 预防短暂性脑缺血发作可使危险性降低为 10%。用 pentoxifylline (1.2 克/天) 作长期试验进行了 18 个月, 具有可逆的神经症状的病人脑缺血发病率仅为 5.3%。

5, 表面分子现象

在血管系统中, 血液悬浮稳定是由于血细胞成分表面带负电荷, 以及血管内皮表面也带负电荷, 这个表面电荷机制一般能解释循环着的细胞彼此之间相互不粘附, 也不会粘附在血管上。扰动表面电荷的过程可能导致血细胞成分相互粘附和对血管壁的附着, 循环狭窄区域的高切

应力要导致红细胞损伤，红细胞如与人造装置的表面接触，此表面缺少正常血管内皮抗血栓形成的能力，红细胞也受到损伤。红细胞加速老化，失去变形能力，细胞形态改变，脆性增加。体内红细胞老化造成的变形性降低归因于膜的变硬以及某种程度的血红蛋白粘度增加， Ca^{2+} 在细胞内积累是体内老化细胞丧失变形能力的主要原因。正常红细胞能维持很低的细胞内钙离子浓度，是通过膜-结合 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} -ATP 酶的，它是受钙调蛋白的激活，且由 ATP 供能。正常细胞内钙浓度在微摩尔范围内，细胞外浓度在毫摩尔范围，又红细胞膜特性受细胞骨架蛋白的控制， Ca^{2+} 进入细胞改变收缩蛋白磷酸化的速率，于是产生红细胞形态改变和变形性丧失。“有害”的钙离子流入可能和高切应力有关。细胞内 Ca^{2+} 的各聚最终导致 K^{+} ，阴离子、水分的漏出，结果造成红细胞变形性丧失。衰老的或人工老化的红细胞比正常对照更具脆性，这种老化细胞更易发生溶血或破坏，尤其是在高切应力条件下，结果使内源性 ADP 释放。ADP 是强烈的小血小板聚集剂，ADP 能使血小板表面电位明显减少，导致血小板聚集。释放反应，最后血栓形成。不同的表面基团与红细胞表面电荷有关，最重要的是唾液酸。电泳测定和流变学研究说明酶引起表面电荷降低，释放唾液羟基团。结果增加红细胞聚集。红细胞聚集性增强和血液粘度升高已在红细胞表面电荷下降的病人身上得到证实。用神经氨酸酶处理全血，使红细胞表面电荷减少，结果使表面粘度明显升高，尤其是低切变率时的表观粘度。动脉血栓形成过程中表面电荷的作用正在研究中，虽然在分子水平上对于血细胞成分粘附或聚集的理论基础还未搞清楚，但已有越来越多的证据说明在导致血管阻塞的复杂过程中表面电荷起着重要作用。

6，血液粘弹性

最近，不少实验室将他们对于血液粘弹性、触变性的研究成果应用于临床医学，发现了一些有意义的规律。Anadere 等人对因完全中风住院的 60 例病员测定了 23°C 时全血粘弹性、血浆粘度、红细胞压积、全血和血浆密度，发现病人组的血液复粘度的粘性成分 ($\eta' = 10.63 \pm 1.35\text{mPas}$)和弹性成分 ($\eta'' = 3.16 \pm 0.59\text{mPas}$)均高于健康对照组 ($\eta' = 8.08 \pm 0.28$, $\eta'' = 1.87 \pm 0.2$)，即病人组血液粘性成分要比健康对照组高 31.6%，而弹性成分高 69%，病人的血浆粘度平均增高 11.1%。这说明在中风发生过程中血浆粘度、全血复粘度，尤其是弹性成分明显增高。复粘度的弹性成分是红细胞聚集的敏感指标，在病人血液中，红细胞聚集体增多，聚集体的分支在三度空间形成网络增强。另一方面弹性成分还能反映红细胞的刚性，完全性中风病人的弹性分量增高，在一定程度上还说明病人红细胞的刚性增加，则变形性降低。这些结果都与前述很多学者的结果是一致的。周东等人测定了脑动脉硬化（36 例），短暂性脑缺血（15）和脑血栓形成（35 例）三组病人明显高于对照组。在三个病人组之间，这些指标均无显著性差异。Ernst 等人也报道，26 个有短暂性缺血性发作（TIA）史的门诊病人（男性 14 例，女性 12 例，平均年龄 50 ± 15 岁）超声检查至少 75%的病人有颈内动脉狭窄，对照组为年龄（ 47 ± 4 岁）、性别（男性 14 例，女性 12 例）匹配的 26 例被试者，两者的心血管病危险因子的频率和分布均相似（包括高血压、吸烟、高血脂症、糖尿病、肥胖等）。对照组没有颈动脉硬化史的体征，结果表明 TIA 病人组的血液粘度与对照组间无明显差异，病人组的血细胞压积稍高于对照组，但统计学上无意义。血浆粘度和红细胞聚集病人组明显高于对照组，而血细胞滤过能力病人组低于对照组。认为血液流变学异常与 TIA 的严重性和病史长短无相关性。

7，脑血管病的治疗

根据急性缺血性中风病人血液流变学研究结果，对于该病的治疗，除原有的疗法外，现在提出等容血液稀释疗法，欧美国家正在试用。对这疗法的看法也有分歧，下面介绍两种不同的观点的实验结果：意大利的 Cavestri 等人在 16 名用 CT 证实的缺血性中风病人（平均年龄 76.3 ± 10.4 ，女性 7 例，男性 9 例），随机给其中 10 例进行等容血液稀释疗法，在中风发作后 48 小时内进行红细胞去除术，代之以人体白蛋白生理盐水深液，使血细胞压积调到 35%

以下。病人无心脏病和慢性阻塞性肺部疾病，用同位素清除术测定的脑血流量和动脉血氧分压在稀释疗法治疗组明显增加，但氧释放容量无统计学差异，可能是由于血液稀释使携氧容量减少之故。在血液稀释治疗组，收缩压没有明显改变，而舒张明显降低。在经稀释疗法治疗组，平均红细胞聚集指数增高以外，其他各参数无明显变化。结果证明等容血液稀释疗法明显降低血管阻力，而氧释放容量并不降低，使病人得到短期临床症状好转，这发现似乎说明在脑血管发病机制中，血液流变学改变是重要因素，血液流变学疗法有明显有益的治疗效果。但是斯堪的纳维亚中风研究组总结多个中心的研究结果，183例急性缺血性中风病人，血细胞压积为0.38-0.50，在发病后48小时内采用标准的血液稀释疗法（静脉切开放血和输入低分子右旋糖酐40），另有190例同样的病人作对照组，不作血液稀释疗法，两组病人平均年龄分别为72.00和71.6岁。他们分析了死亡率和存活病人神经系统症状好转情况（随访三个月），病人又根据下列因素不同再分组：性别、年龄、病史、吸烟习惯、病症发作到治疗开始的需时间，入院时的血细胞压积、静脉放血量、入院时神经症状评分、急性期的血压变化、有无房颤、CT证实的脑损伤部位、诊断措施的分类、住院情况等等。结果表明进行血液稀释疗法，死亡率明显高于具有同样脑损伤的对照病人。根据临床标准，他们不能确定中风病人进行标准的血液稀释疗法有好处，但是要排除某些中风病人进行血液稀释疗法可能有好的临床效果的可能性，所收集的样本嫌太少，还不能作出肯定结论。除了血液稀释疗法以外，流变学疗法还包括用其所长草药制剂来治疗急性缺血性中风，Anadere用银杏制剂（Gingko biloba extract 100ml/天）和10%的低分子右旋糖酐40，不给予银杏制剂，在治疗5和10天后，第一组病人复粘度的粘性分量和弹性分量明显降低，而第二组血液粘弹性无明显变化，说明银杏制剂对急性缺血性中风治疗的有效性。周冠红等用丹参治疗中风易患者，发现静脉滴注丹参有很好的临床疗效，血液粘度和红细胞聚集都有明显降低，其作用与阿匹林相似，口服丹参片效果不及静滴好。顾承晏等用川穹嗪治疗脑血栓形成病人，发现红细胞在自身血浆中及生理盐水中电泳速度加快，血浆纤维蛋白浓度降低，他们认为川穹嗪主要作用是增加红细胞表面电荷，川穹嗪治疗脑血栓形成较阿匹林，潘生丁更安全。

肺心病和老慢支

慢性肺源性心脏病（肺心病）和老慢支是我国居民常见病，对老年人的健康威胁较大。本病发病率较高，血液流变学研究对于阐明肺心病和老慢支的病理生理学机理和探索有效的治疗方案有十分积极的意义，施永德等在1978年报道了104例的老慢支和肺心病患者的血液流变学的观察。他们观察的主要指标有：血细胞压积、全血比黏度、全血还原黏度、血浆比黏度、红细胞电泳、红细胞沉降率、血沉方程K值、纤维蛋白原等八项，其共同的特点是：血细胞压积明显增大，全血比黏度和全血还原黏度也明显增大，红细胞电泳明显减缓，血沉方程K值明显增大，血浆中纤维蛋白原明显增高，其中以肺心病为最明显，其次是老慢支或哮喘伴肺气肿，第三为老慢支或哮喘。他们用活血化淤药剂治疗16例的老慢支或肺心病病人，观察到临床上和血液流变学同步性的改善。以上结果陈槐卿对于国内外的综述的结论相符合。以肺心病为例其特点有如下几点：

1，肺心病人红细胞压积明显增高

20-50%的肺心病人由于缺氧出现继发性红细胞增多症，缺氧所致的红细胞增多最初是有益的，可增加携氧能力，因携氧能力大小与血红蛋白及红细胞压积成正比关系，但另一方面血液表观粘度随红细胞压积增高而呈指数增高。当红细胞压积超过一定临界值后，红细胞的增多将不再引起传送给组织的氧增加，血液粘度增高，血流阻力增大，组织血流量减少。另一方面红细胞压积增高，血液粘度增高，肺血管阻力增大，增加了右心室的负担，引起右心室肥大。红细胞压积超过0.51的病人均有右心室肥大，最后导致右心衰竭。引起肺血管阻力增高主要原因有：（1）肺血管结构损伤，肺血管床减少；（2）红细胞增多，血液粘度增高，血

流阻力增大；(3) 肺小动脉痉挛收缩。由于法-林逆效应存在，在酸中毒及儿茶酚胺的释放、红细胞变形性降低，血小板发生聚集等条件下，血管临界半径可提高至 50-100 μ m，当血液流过比临界半径更狭窄的血管时，血液粘度明显增高，形成了一个恶性循环，总的结果都是肺血管阻力增加，右心负荷加重，右心室肥大，最后导致右心衰竭。

2, 红细胞聚集增高

肺心病人血液在低切变率下的全血表观粘度明显增高，这表示红细胞聚集性明显增高。其原因可能有：(1) 继发性红细胞增多。(2) 红细胞表面电荷降低，有人发现肺心病人红细胞电泳时间明显延长。红细胞表面带负电荷，在外加电场作用下，红细胞趋向于正电极，如果表面电荷减少，红细胞向正电极的运动速度减慢，电泳时间延长。(3) 有些病人的血浆纤维蛋白原增多。

3, 红细胞变形性降低

肺心病酸中毒和缺氧引起红细胞内粘度增高，红细胞变硬。如果血液氧分压低于 30mmHg 时，红细胞显著硬化，变形性明显降低。缺氧刺激红细胞内血红蛋白增多，红细胞内粘度增高，氧从红细胞内逸出减慢，更进一步加重组织缺氧。Kikuchi 采用核孔滤过测定高碳酸血症病人红细胞的滤过性，发现血 CO_2 分压从 $50 \times 133.32\text{Pa}(50\text{mmHg})$ 到 $200 \times 133.32\text{Pa}(200\text{mmHg})$ ，红细胞变形性将下降 20-40%。但是 Tutinelli 等研究了 26 例健康者和 26 例患有慢性阻塞性肺部疾病和各种程度慢性呼吸衰竭病人的血液流变特性的改变，他们发现病人组全血滤过率明显降低，并测定血浆和全血粘度，根据 Dintenfass 提出的公式，算出 KT 值，KT 值与红细胞变形性成反比关系，实验组 KT 值减少，红细胞变形性增高。他们解释病人组全血滤过率降低是由于红细胞增多之故，他们推测慢性呼吸衰竭时，红细胞变形性增高是由于血液 pH、氧分压、 CO_2 分压改变引起红细胞代谢和结构的变化，从而加速红细胞老化或使红细胞在流动中受到轻微损伤，过早地导致红细胞在脾脏的破坏，并从循环系统中迅速消除，由更具变形能力的新生红细胞所代替。

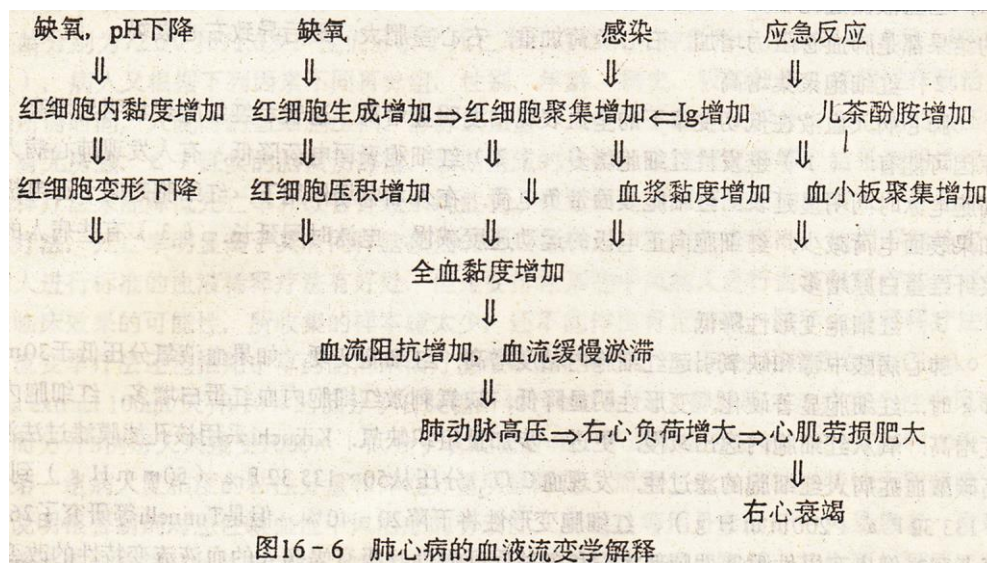
4, 血浆粘度升高

肺心病人长期感染，免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 增多，其中任何一项增高，均可导致血浆粘度增高。

5, 血小板

有人报道血小板数量仍在正常范围，但其聚集性增高。

总结肺心病的血液流变学变化，存在着“浓”（红细胞增多）、“粘”（全血粘度增高）、“聚”（红细胞聚集增强）三大特点，其基本的病理生理过程可总结成图 16-6。流变学疗法也可用来治疗肺心病，静脉放血与等容量低分子右旋糖输入。目前认为是治疗肺心病红细胞增多症迅速变全有效的治疗手段，红细胞压积超过 0.55，是采取该疗法的肯定指征。红细胞压积在 0.50-0.55，应该结合临床综合考虑而定，还可采用肝素、藻酸内酯等物治疗。



雷诺氏病和外周闭塞性动脉疾病

雷诺氏病又可分为两类：一类称原发 Morbus Raynaud 氏病：由于寒冷引起的双侧肢体青紫，无全身性疾病；另一种是继发 Raynaud 氏病，除了寒冷引起双侧肢体青紫外，还有全身性疾病，如进行性全身性动脉硬化、风湿性动脉炎、红斑狼疮和其他结缔组织疾病。Weber 等发现原发性 Raynaud 氏病人的洗涤过的红细胞通过直径为 3 μ m 和 5 μ m 为孔径的滤膜的滤过能力明显降低。血浆粘度明显升高。在 15℃ 时的流变学异常比 37℃ 时更明显。Gorjao-Clara 等在 15 个原发性 Raynaud 病人中测定红细胞滤过能力、血细胞压积、血红蛋白、血浆粘度、纤维蛋白原和红细胞沉降率等血液流变学参数。与 14 名健康对照组相比，病人组血浆粘度和红细胞沉降率比对照组明显增高。其他指标两组之间无统计学差别。Weber 等采用血浆净化术使 9 个继发性 Raynaud 氏病人中的 7 个有明显的好转，寒冷引起的发作明显减少，溃疡愈合，以及血液流变学指标恢复正常。另 2 个病人血液流变学有改善，但症状没有缓解。施永德等 1977 报道 44 例血栓闭塞性脉管炎，发现病人全血黏度增高，红细胞电泳减缓，血沉方程 K 值增大，血浆中纤维蛋白原下降；冯友贤等报道 100 例，发现病人全血黏度增高，红细胞电泳减缓，血浆黏度增高，病人的第二、三期与第一期相比，第二、三期更为严重些，病人用活血化淤药丹参治疗以后，病情和血液流变学的指标均有好转。意大利 Forconi 等人在 7 个（男性 6 例，女性 1 例，平均年龄 61 $\pm$ 10）外周闭塞性动脉疾病伴间歇性跛行的病人身上，使其下肢作等张运动，测定动、静脉血液流变学参数和某些生化指标，包括切变率为 90 秒⁻¹ 时的全血和血浆粘度、全血滤过性（核孔滤膜的孔直径 5 μ m）、洗涤过的红细胞滤过性、氧分压（PO₂）、二氧化碳分压（PCO₂）、pH、乳酸、血浆纤维蛋白原浓度、优球蛋白水解时间、白细胞计数、 β -血小板球蛋白（ β -TG）、乳铁蛋白、血细胞压积等。在下肢运动以后，血细胞压积无明显改变，而股静脉血粘度增高。全血滤过性下降，但红细胞滤过性下降不明显。股动、静脉氧压差增高，纤维蛋白原浓度、血浆粘度变化不明显，优球蛋白水解时间缩短表示纤维蛋白溶解活性增高，静脉血中 β -TG 增多表示血小板功能激活，而白细胞计数和乳酸铁蛋白变化不明显。如果在运动前服用阿匹林，则运动后血浆 β -TG 浓度不增加，血液流变学改变就能明显地减小。他们认为红细胞流变学改变能使血小板系统激活，另一方面，血小板激活，释放出化学物质也能使红细胞变硬。但是 Ehrly 认为从静脉血标本测得的血液流变学参数可以反映血管疾病的情况，但不能对病变部位精确定位。另外一些研究证实有些急、慢性血管病人，如果静脉血栓形成，慢性动脉硬化化疾病，血液流变学参数是正常的，因此他认为，在个别病人把血液流变学参数当作诊断手段是困难的。虽然如此

在鉴别诊断某些血管病时，血液流变学参数是十分有价值的：

- 1) 鉴别原发性还是继发性 Raynaud 氏病：开始阶段症状与原发性 Raynaud 氏病十分相似。和其他测试一起，血液流变学参数适用于鉴别疾病的轻重类型，在原发性 Raynaud 氏病血液流动行为是正常的，而继发性 Raynaud 氏病，血粘度明显升高，红细胞聚集增强。
- 2) 鉴别急性炎症性血管病：在急性血栓性动脉炎、闭塞性血栓性血管炎以及其他种类的血管病，急性期血浆蛋白，尤其是纤维蛋白原浓度增高，使血液流动特性改变，这种病人的血浆粘度和红细胞聚集增高。
- 3) 冠状动脉灌注不足：在少数心绞痛病例，没有发现狭窄和阻塞，也可排除冠状动脉痉挛，心绞痛症状是由于血液流动特性改变所致，这类疾病需要特殊的血液流变学治疗，如血浆净化和去纤维蛋白原治疗。

红细胞性疾病

原发性真性红细胞增多症

真性红细胞增多症是一种少见的原因不明、慢性进行造血系统疾病。血液学特征为骨髓造血功能亢进，红细胞计数高达 $(7\sim 10) \times 10^{12}/L$ ，总血容量增多，临床特征为皮肤红紫、脾肿大以血管性和神经性症状。施永德作为中医血淤症的研究中，作为污血为血淤，曾报道 28 例红细胞增多症中发现，病人红细胞压积增大，全血黏度增高，但血浆黏度、红细胞电泳、纤维蛋白原、血沉、血沉方程 K 值是正常的。Palareti 等人在 69 例真性红细胞增多症病人（46 例男性，22 例女性，平均年龄 63 岁，34-82 岁）单独采用静脉放血治疗，或采用细胞生长抑制剂伴或不伴静脉放血。与健康对照组（40 例年龄性别匹配）相比，这种病人红细胞压积和血浆粘度增高，全血粘度增高，即使血细胞压积校正为 0.45 后，高切变率下全血粘度仍增高，但红细胞平均体积（MCV）、红细胞平均血红蛋白（MCH）、红细胞平均血红蛋白浓度（MCHC）明显低于对照组，这表示该种病人的红细胞为低血红蛋白小细胞型。红细胞滤过时间延长，但这仅提供了关于红细胞变形性的间接资料，很多因素如白细胞计数、纤维蛋白原和血浆粘度等都会影响结果。若把红细胞滤过时间延长直接归因于红细胞变青工能力降低。可能是过于武断的。此外还发现真性红细胞增多症病人伴有血管病的危险因子，如纤维蛋白原、血浆粘度、高切变率（ 94.5 秒^{-1} ）和低切变率（ 0.2 秒^{-1} ）下全血粘度均明显增高。由于反复静脉放血而造成的低血红蛋白小红细胞对该病人血粘度的影响，这一点未能被证实。在真性红细胞增多症病人，一般采用静脉放血治疗，但若单独采用这种方法往往会导致心输出量降低，血管塌和脑血供应不足。若用低分子右旋糖酐 40 同时作稀释疗法，使总血容量不变，则血液流变特性和组织灌注将得到改善。

继发性真性红细胞增多

系由于其他原因继发性真性红细胞增多，如前面已经提到的高山病和肺心病和老慢支的红细胞增多。还有一种称为应激红细胞增多症，1987 年 Isbister 指出应激性红细胞增多症是一种血浆容量减少造成的红细胞增多，不存在脱水和毛细血管泄漏，基本生理病理过程是血管容量的缩小而不是细胞外液总容量的减少。Gaisbock 首次描述了这种疾病，这种病人有红细胞增多，高血压，但脾脏不肿大，所以这种病也称为 Gaisbock 氏症，或良性红细胞增多症。各种内源性或外源性因素，如精神紧张、高血压、肥胖、血管阻塞性疾病、酗酒和吸烟都与此病有关。这种病人红细胞增多、血细胞压积增高、红细胞变形性降低，血浆和中性粒细胞都有改变，血小板被激活，使血液流变性异常。交感神经活动增高不仅影响到心脏和循环系统，也影响你谢，电解质平衡和白细胞、血小板功能。

遗传性球形细胞增多症

球形细胞增多症是一种先天性溶血贫血，其生物学诊断曾经是根据流变学标准而确实。这些球形红细胞对低渗溶液的抵抗力降低，即脆性增高，这种病人的血液粘度升高，而红细胞滤过能力明显下降。球形红细胞有缺陷，钠离子被动扩散进入红细胞的确速率增快，由于红细胞膜对钠离子的通透性增高，导致红细胞内钠离子过多。水分子也随钠离子进入红细胞，使双凹圆盘形红细胞变成球形，球形细胞的直径小于 6 μ m，为了保持细胞内、外钠离子浓度的正常比例，需要产生更多的 ATP，以加速排钠摄钾。因此，球形细胞的糖酵解率往往较正常红细胞增加 20-30%，以补偿大量 ATP 的消耗。另一方面，ATP 相对缺乏，使膜上钙-活性 ATP 酶受到抑制，钙容易沉积在膜上，使膜的变形性降低。血液脱氧时对该病人血液粘度没有影响，这也说明流变学改变确实是与膜密切有关的。偶尔也可见到椭圆形红细胞，这时渗透脆性和红细胞自溶也明显增强。

镰形细胞贫血

这是典型的流变学疾病，镰形细胞贫血的特点是由于这种贫血病人的部分红细胞含有血红蛋白 S (HbS)。人体血红蛋白的球蛋白部分有 500 多个氨基酸组成，每个分子有 4 个具有螺旋结构的单体聚合而成 ($\alpha_1\alpha_2\beta_1\beta_2$)，在两条 β 链上氨基端的头 11 个氨基酸的顺序为 NH₂-缬-组-亮-苏-脯-谷-谷-赖-丝-丙-缬-。如果在此两条 β 链上的谷氨酸被缬氨酸代替，这种血红蛋白就是 HbS。含有 HbS 的红细胞在和氧结合时其细胞变形性正常，但在脱氧时其变形性下降。HbS 在脱氧时其立体化学结构发生改变，在血红蛋白 (HB) 分子间形成非共价键。开始时，形成 10-40 个 HbS 分子聚集在一起，但由于这时体积还不大，并且较对称，所以对细胞质粘度影响不大，当其分子聚集到一定程度时，变成很长的高分子，体积增大，逐步不对称，使红细胞质的粘度明显升高，产生血红蛋白凝胶化，细胞变形降低，以后细胞变成弯曲的镰刀形。大多数镰形细胞即使完全氧合时，也由于细胞内的高粘度和细胞膜异常而仍保持镰刀形，这种不可恢复的镰形细胞在全血中的浓度与病人身上出现的溶血程度有平行关系，这种细胞的脆性大，并且很易粘附在血管上皮细胞上，造成血管阻塞。含有镰形细胞的血液的流变行为决定于这种红细胞的浓度、变形性和聚集性之间的平衡。在高切变率下，红细胞压积为 0.45 的正常血液的粘度，而红细胞压积相等时，氧合镰形细胞血液粘度几乎是正常血液的几倍。镰形细胞变形性对血液粘度影响决定于氧饱和度和切变率。氧饱和度低于 86% 导致变形性降低，红细胞不能变形，膜的坦克履带式运动消失，不能径向转移，使血液粘度明显增高。脱氧细胞刚性增高可部分地被切应力增高所克服，在切变率增高时，脱氧镰形细胞血液的粘度相对降低。在低切变率下含有 HbS 红细胞血液的粘度明显升高，除了红细胞变形性降低以外，这种病人血浆内有较多的 γ 球蛋白，这促进红细胞聚集，也是血液粘度增高的原因之一。

用微吸管技术研究红细胞膜的粘弹特性，可以测得膜的剪切弹性模量和扩展形状复的时间常数，弹性模量代表对剪切变形的膜阻抗（即刚性），时间常数是变形速率的量度。对于正常红细胞，这两个参数和积代表有效粘度。可逆镰形细胞为圆盘状，粘弹特性基本正常，而不可逆镰形细胞膜刚性升高，有效膜粘度升高。膜粘度升高的直接原因是由于细胞脱水引起血红蛋白浓度升高。镰形细胞与正常红细胞相比，体积减小，这是膜通透性改变之故在 PO₂ 下降时，镰形细胞刚性增高和变形半时延长，比正常红细胞大 1-2 个数量级。Hbs 细胞对内皮细胞的粘附增强，这使血流阻力增大，这种不正常的粘附只在分岔处和流动扰乱区发生。Huang 及其同事测定了 10 个健康的无镰形细胞贫血的血标本和 11 个不同程度的镰形细胞贫血病人的血液，两组的屈服应力、黏度牛顿分量约比正常低 40%，粘度的非牛顿分量比正常组低 3 倍，表观粘度是正常组的 50% 这些结果说明镰形红细胞贫血的特征。最重要的发生是叠连解体反应速率常数 C 仅是正常组的 50%，这表示病人叠连解体成单个红细胞速率比正常组慢得多。

Chien 等进行体内实验证明左腿有溃疡的镰形细胞贫血病人在运动以后，双下肢的血流量减少，尤其是左腿的血流量减少更明显。因为运动造成肌肉内氧分压降低，在正常人，血管舒张，通过运动肢体的血流量增加，但在此种病人身上，肌肉内氧分压降低，使镰形细胞变硬，使粘性阻力增加，超过因血管舒张造成的血管阻力减低这种代偿作用，最后导致下肢血流量减少。

根据已发现的镰形细胞贫血的血液流变学异常，就能制订出该病的治疗方案。首先，输血是治疗镰形细胞贫血的良好方法，用正常血液输入病人体内以改变镰形细胞贫血的流变学，输血能增加红细胞数量，提供变形性正常的红细胞通过微循环，提高运输氧的能力，但是输血使红细胞压积升高，导致粘度增高。即使红细胞压积增高，坚硬的镰状细胞相对减少却可使粘度有所降低，多次少量输血效果更好，使 HbS 的浓度低于 40-50%，红细胞压积值超过 0.30。

其次是降低脱氧 HbS 的方法：使用血红蛋白 F (HbF) 使 HbS 的浓度稀释，但获得血红蛋白 F 需要遗传工程技术，现在还不能大量投入应用。HbS 只有在脱氧时才成凝胶状态，若能增加血红蛋白对氧的亲合力，就能在一定氧张力下减少脱氧 HbS 的浓度，一些化学药物可使氧合 HbS 的氧饱和曲线左移（如氰化物、一氧化碳）。这种处理不仅能延长红细胞生存期，并且能刺激红细胞生长。因为这时氧与血红蛋白结合得更牢，组织进一步缺氧所致它带来的副作用是红细胞压积升高，但是增高了 HbS 对氧的亲合力并不一定导致危象减少，因为这种治疗对血管阻塞的治疗作用决定于多种流变因素（如红细胞浓度增高和红细胞变形性增高）之间的相互平衡。

另一想法是中断脱氧 HbS 凝胶化过程，在 HbS 开始出现时，就停止聚合，体外实验用尿素能打断疏水键，但是临床试验尿素没有治疗效果，也可用 dimethyladipimide，它能影响 HbS 的亲合力，而且增加 HbS 脱氧构型的溶解度。

还有一种想法是改变细胞膜的特性：锌和盐酸普鲁卡因不进入红细胞，但有抗镰形作用。少数临床试验证明口服锌剂有治疗效果。抗氧化剂如抗坏血酸和钙拮抗剂都能影响膜的通透性和膜结构，有抗镰形作用，如钙阻滞剂异搏定、nifedipine 和 nitrendipine 在体外实验中能降低凝胶形成的速率，可能有抗镰形作用，但临床效果还需进一步观察。

代谢性疾病

糖尿病

代谢性疾病中从血液流变学角度研究得最多的是糖尿病，早在 1955 年 Ditzel 就发现糖尿病人的微动脉中红细胞聚集程度增高。1966 年 Shovoberg 等第一次提出糖尿病全血粘度升高。从此，很多学者都注意测定糖尿病人血液的粘度，但是由于实验所用的设备不同，所采取的切变率不同，在病人的血细胞压积不同的条件理。所测得的结果很不一致。如有人在 230 秒^{-1} 下测定糖尿病人的血液粘度为 4.9 mPas ，而正常人为 4.3 mPas ，在切变率为 23 秒^{-1} 下测定，糖尿病人的血粘度为 7.9 mPas ，而正常人为 6.8 mPas ，血液粘度的升高与血浆中 α_2 -和 β_2 -球蛋白、纤维蛋白原升高有关。Ditzel 又研究了有糖尿病史 10 年的无严重并发症的糖尿病人的血液粘度，未发现明显升高。Skovberg 等证明正常人的血细胞压积 (0.465) 高于糖尿病人 (0.459)，但是糖尿病人的纤维蛋白原为 4.5 g/L ，正常人为 3.1 g/L ，白蛋白在病人为 52.6 g/L ，正常人为 47.5 g/L ，球蛋白在病人为 22.5 g/L ，正常人为 21.5 g/L ，似乎这些生化指标也有区别的。国内唐冰心等 1986 年报道 118 例糖尿病的结果为：全血还原黏度增加，红细胞电泳减缓，而血浆黏度、血浆中纤维蛋白原、血沉和血沉方程 K 值正常，118 例中约有 38% 的人是有异常增高的血液流变学指标的，其中 8 例尤其突出几乎所有的指标均为恶化，这 8 例已伴有各种血管病的并发症，这 8 例中有一例，因患急性心肌梗塞突然死亡。Memillan 证实糖尿病人的血液在开始受到剪切时表现出更大的粘滞性，继续剪切时，其粘

度几乎与正常血液是一样的。因此，他认为糖尿病人血液粘度增高与其触变性增大关系更密切（由于红细胞聚集增多、红细胞变形性降低、白细胞存在以及血小板的聚集等因素），而与稳态时粘度增高关系较小。Vague 和 Juhan 证实糖尿病人的血液粘度与高血糖有关，若血糖降低，血液粘度迅速恢复。在代谢控制较满意的病人，有些血液粘度在正常范围内，有此血液粘度有轻度升高。

关于糖尿病人的红细胞的研究：根据全血或浓缩红细胞悬浮液滤过能力测定的结果，已证明红细胞的变形性降低，当用洗涤过的红细胞悬浮在缓冲液中，糖尿病人红细胞的滤过能力降低或不变，后者可能是由于将白细胞和血小板聚集洗去了结果。

糖尿病人红细胞变形性降低与饿血血糖水平有良好的负相关关系，变形性降低似乎与糖尿病发作的持续期无关，但决定于糖尿病的代谢控制情况。决定红细胞变形性降低的不是血糖过高而是胰岛素的缺乏。在体内的体外实验均证实代谢未得到控制的糖尿病人红细胞悬液中加入胰岛素，使红细胞恢复正常滤过能力，尽管这时高血糖仍存在。已发现糖尿病人红细胞的生化改变，膜的收缩蛋白多聚体的交链氧化使红细胞膜特性发生改变，使红细胞变形性降低，也可能影响红细胞聚集。另一方面，糖尿病人红细胞中与血糖增高直接有关的多元醇代谢支路的激活使还原型辅酶 II（NADPH）消耗增多，而且使还原型谷胱甘肽（GSH）的细胞内浓度降低，增加对氧化反应的敏感性，结果产生收缩蛋白的多聚化作用。与高血糖程度有关的蛋白质无酶糖化引起红细胞膜和细胞质成分的改变。这可能与某些细胞内酶活性改变有关，通过减少表面排斥电荷，使红细胞聚集增加。细胞内 ATP 含量减少可能是膜的选择性降低使 ATP 丢失所致，这样就降低了收缩蛋白的磷酸化作用。糖尿病人红细胞膜内脂质层生化成分发生改变，磷脂（鞘磷脂）的饱和酰基链含量不饱受磷脂（磷脂酰-胆胺）的相比有明显增加，所有这些机制使糖尿病人红细胞膜微粘度增高。但是 Muller 等人用两种荧光探针，即 DPH 探针（1, 6-diphenyl-1,3,5-hexatriene）和 TMA-DPH 探针（1-[4-trimethylamin]phenylhexa-a,2,5-triene），放在红细胞膜不同层次中，造成荧光极化，研究代谢控制得好的胰岛素依赖性糖尿病人红细胞的分子流变学参数，同时测定血浆粘度、红细胞聚集、红细胞滤过能力，结果证明，病人血浆粘度和红细胞聚集增高。病人红细胞膜用 TMA-DPH 测得的流动性比对照组明显增高，并且红细胞滤过能力也没有明显。他们关于糖尿病红细胞膜流动性的结果与其他作者不一致，在讨论结果的，他们认为对于实验所选择的糖尿病人和所采用的方法都要进行标准化。

糖尿病人的血浆粘度和红细胞聚集：1961 年 Cogan 等第一次发现糖尿病粘度升高，血浆粘度升高是由于纤维蛋白原和糖蛋白含量增多。引起成年糖尿病人红细胞聚集明显增高的原因是高分子量蛋白质。糖尿病儿童视网膜病变很少见，他们的血浆粘度和红细胞聚集均正常，而红细胞变形性有改变。这一事实与以下假设是一致的：糖尿病人微血管并发症与血浆蛋白、红细胞聚集的关系，比与红细胞变形性降低的关系更为密切。

血浆粘度与糖尿病持续时间，血糖水平有关。代谢控制良好，血浆粘度几乎恢复正常，尤其是采用人工胰后，这时纤维蛋白原不受影响。

糖尿病人的血小板功能：糖尿病人易患血管并发症，使很多学者进行大量工作来研究糖尿病人的血小板粘附与聚集。很多研究已证明不仅在伴有微血管病变的糖尿病，并且在临床发现并性症以前就已经存在血小板粘附异常。血浆中血小板因子 4（PF4）含量、 β -血小板球蛋白（ β -TG）和纤维蛋白肽 A（FPA）含量均增高。同时，von Willebrand 因子（VWF）血浆含量也增高。糖尿病人血浆中 ADP 诱导血小板聚集的第二相增高。糖尿病人的血小板聚集解聚被延迟，这说明某些病人循环血小板微集体增多。血小板微集体在微循环中形成阻塞使血流减少，并使血管阻塞的血管半径阈值提高，已证实下列因素能改变血小板的行为：膜磷脂上花生四烯酸浓度增高；PGI₂ 合成与释放减少；血小板中 TXA₂ 合成增加，前凝活性增加；内皮细胞中 VIII R-WF 因子增多的纤维结合蛋白产生增多。

血小板的某些生物化学机制发生改变, 糖尿病血浆 ADP 含量增高, 这是因为 ADP 通过多孔的红细胞膜而漏出来。红细胞刚性异常本身可通过 ADP 释放而使血小板激活, 由于环内过氧化物和 TXA_2 合成增多, NADPH 和 GSH 消耗, 氧化还原状态发生改变, 使血小板激活。一种新的假设认为表面电荷的改变能加速钙结合, 激活凝血系统, 使血小板聚集, 再加上环内过氧化物合成增多, PGI_2 生成减少, 这些因素促使血栓形成。红细胞和血小板表面电荷改变使红细胞更易相互接触, 尤其是胰岛素存在晨, 加速红细胞聚集形成和血小板聚集。

上述介绍了目前关于糖尿病的血液流变研究, 有些结果是相互矛盾的。这是因为糖尿病是一种十分复杂的疾病, 伴有多种病理改变, 每个病人的血糖水平不一样, 就是同一病人血糖也随时在变化, 血浆胰岛可能是低的(第一类胰岛素依赖的病人)或正常的, 甚至是高的(第二类非胰岛素依赖性的肥胖糖尿病人)。大量的代谢底物和激素发生改变, 这些将影响红细胞的流变特性。糖尿病还常伴发高脂蛋白血症, 高血压、心血管疾病、肾功能不全, 这些条件都将改变血液的流变特性。另外, 所采用的治疗方法不同, 如控制饮食、胰岛素治疗、也庆考虑。所以, 在研究糖尿病人的血液流变学时应细致挑选病人, 尽可能控制上述的变量, 使病人标准化, 否则结果难以比较。

高脂血症

根据施永德等报道高脂患者其血浆血清黏度均增加, 红细胞电泳减缓, 同时后期患有动脉硬化, 同时很多病人具有与高血压、冠心病、缺血性中风病人一样的变化。

高纤维蛋白原症

在第 XIV 章中已经总结了纤维蛋白原血症对于血液流变学的影响及其所患的病症。

正常妊娠和妊娠高血压综合征

上海医科大学妇产科曾对于正常妊娠和妊娠高血压综合征进行了研究。他们发现正常孕妇 32-34 周时, 其血细胞压积、全血黏度、血浆黏度为最低, 而红细胞电泳为最快, 彼此之后至分娩以前, 以上指标逐步向正常妇女的指标进行恢复。写 Hays 等的报道有一致, 也有不同。他们认为正常妊娠妇女在第 6-8 周开始血浆容量迅速增加, 一直到第 24 周, 在 24-34 周之间, 血浆容量缓慢增多, 34 周后达到平衡阶段, 维持到分娩为止。与此同时, 血细胞生长跟不上血浆增多的速度。所以, 红细胞压积在第 7 周开始明显降低, 到 24-31 周达最低点, 从 31 周前后开始缓慢增高直到分娩。血浆纤维蛋白原含量在整个妊娠过程中是逐步增多的。低切变率下全血粘度在孕中期迅速降低, 在孕后期缓慢升高。若将孕妇的血标本血细胞压积都校正为 0.45, 则全血粘度在孕中期也是升高的, 持续升高趋势一直维持到分娩。王良义等研究正常妊娠过程血液粘弹特性的变化, 发现孕妇血液的粘性分量 η' 、弹性分量 η'' 和储存模量 G' 均在孕早期开始明显降低, 孕早、中期变化比较平缓, 至第 29-32 周达最低水平, 此后粘性分量 η' 明显上升 ($P < 0.01$), 并缓慢上升至足月。而弹性分量 η'' 和储存模量 G' 在孕晚期缓慢上升至分娩, 但绝对值均低于妊娠前, 并证明孕妇第 37-40 周的血液粘性分量与该组孕妇的胎儿出生体重有直线负相关关系。

孕妇红细胞变形能力持续增强至 36 周, 而后逐渐减低至分娩。Kaibara 等发现孕妇红细胞滤过率与胎儿出生体重有正相关关系。胎儿发育依赖于胎盘血流量, 红细胞滤过率增高表示红细胞变形性良好, 血液流动性好, 胎盘血流量增多, 保证胎儿发育对营养和氧气的需要。但是, Noreliffe 等发现红细胞刚性在妊娠 26 周达最高值, 以后下降, 在分娩时刚性又增高。根据血红蛋白/全血粘度求得的商, 称为氧释放系数, 在孕早、中期, 此系数明显降低, 至第 28 周达最低点, 在 30-32 周又迅速升高, 以后逐步下降, 到分娩时, 氧释放系数下降 55%

妊娠高血压综合征(妊高征)的血液流变学变化: 妊高征的病因不清楚, 其主要病理

生理变化是全身小动脉痉挛和血浆容量减少,导致血液红细胞压积增高,血浆纤维蛋白原含量增高。全血高、低切变率下表观粘度均明显升高。全血低切变率表观粘度与舒张压呈直线正相关关系,血浆粘度的变化各家报导不一致,有的升高,有的降低。

高秀伟等报道,妊娠高血压综合征病人全血还原黏度增高。此外其他一些作者报道妊高征病人红细胞变形能力降低,其原因首先是由于血浆中大量白蛋白丢失,血浆胶体渗透压降低,进入细胞内的水分增多,红细胞失去正常形态,这是导致妊高征病人红细胞变形能力降低的重要原因。第二、血浆白蛋白含量明显降低,纤维蛋白原增加,血浆蛋白的变化使红细胞变形能力降低。第三、红细胞变形能力受温度影响较大,在气温较低的地区和季节。妊高征发病率增高。妊高征病人红细胞聚集增多,因为纤维蛋白原增多,血细胞压积增高之故。

王良义等发现轻度妊高征病人的血液流变学基本正常,只有红细胞聚集指数较对照组明显增高。中等妊高征病人的纤维蛋白原、低切变率(0.512 秒^{-1})中(5.96 秒^{-1})高(51.2 秒^{-1})切变率全血表观粘度、红细胞聚集指数、 η' 、 η'' 和 G' 明显高于正常对照组。以 η'' 和 G' 增高的更明显,说明红细胞聚集增多,并且红细胞脆性增高,变形性下降。

在中度先兆子痫病人虽然血浆粘度明显升高,但由于红细胞压积明显降低,低切变率全血粘度明显降低。在严重先兆子痫病人血标本在校正血细胞压积为 0.45,全血粘度明显升高,红细胞变形性降低,纤维蛋白含量降低,其他变量没有明显改变(如血小板计数、纤维蛋白原、纤维蛋白降解产物等)。若用 500 毫升低分子右旋糖酐 40 静脉注入,以扩充血容量,结果血细胞压积,纤维蛋白原含量下降,红细胞聚集减少,血管阻力降低,心输出量增高,整个循环状态和微循环得到改善,病人症状得到缓解。

肿瘤及其转移

一般不说,肿瘤可分成三类:(1)致死性肿瘤,直接或间接地使病人死亡;(2)伴随性肿瘤,在病人生前没有被发现,不会使病人致死;(3)多发性原发性癌,可用临床医疗技术来诊断或尸检后诊断。从流变学观点来说,可从癌肿分成固体癌肿和液态癌肿(或称血癌)。

60 年代 Dintenfass 就发现急性白血病人血液粘度增高几倍,这是由于红细胞刚性增高和血浆粘度增高的结果。恶性肿瘤的血液粘度增高是与下列因素有关:红细胞聚集、血小板聚集、高凝状态、棘突状红细胞,纤维蛋白原增多和血小板粘附性增强是恶性肿瘤的共同特性。

Dintenfass (1978) 研究了 125 例死于转移的恶性黑色素瘤病人血液,发现血浆粘度明显增高,红细胞聚集明显增多。男性病人血液球蛋白和血浆粘度之间有直线正相关关系到,红细胞聚集与白蛋白/纤维蛋白原之比值有负相关关系,而血浆粘度与病人从检查到死亡之间的时间有负相关关系,血浆粘度升高,越接近死亡。而死于转移的黑色素瘤病人的红细胞聚集与从检查到死亡之间的时间也有负相关关系,线性回归结果显示临近死亡时红细胞聚集增加。他们认为导致血液粘度增高的因素尤其是红细胞聚集增多将使癌细胞转移增加,在有些病人(不是所有病人)血浆粘度和/或红细胞聚集有助于有无转移的诊断和推测预后。

上海医科大学华山医院陈健民和施永德报道,癌症患者与健康人相比,血液黏度的绝对值没有增加,但是其高粘血症的因子是存在的。如其全血还原黏度、纤维蛋白原、血沉、血沉方程 K 值明显增加,而且红细胞电泳减缓;青紫舌的癌症病人以上变化更为突出,故中医以青紫舌来诊断癌症极一定的根据;应用由陈健民改良的补阳还五汤治疗青紫舌的病人,其青紫舌得到改善的同时,而且其血液流变学的指标也得到改善;他们还认为,纤维蛋白原增加、癌症转移、血液流变学的指标异常这三者之间存在着相关性;在存活时期上,他们还认为免疫球蛋白过高增加、血浆黏度的过高增加、血液流变学指标的恶化是缩短病人的存活时间的。

Chien 报导了 31 例多发性骨髓瘤病人血浆粘度明显升高,而血细胞压积降低,如果将取自多发性骨髓瘤病人的血标本血细胞压积调节到 0.45,则无论是低切变率还是高切变率下,

其血液粘度均比正常对照组高几倍。

转移癌是由原发性癌肿转移而来，对患有“固体”癌的病人，医生不仅要处理他的原发癌，并且还要处理转移癌。转移过程中是很复杂的。癌肿通过流变学途径而转移的。癌症病人的血液黏度因素增高，如红细胞聚集性增加，红细胞轴线集中，使血小板、白细胞、游离于血液中癌细胞贴壁黏附，癌细胞与血小板形成血栓阻塞或黏附于内皮细胞而达到转移。另一方面，红细胞过度聚集，使血流缓慢，血液泥化，在高切变率区，血小板易于聚集，与游离于血液中的癌细胞贴壁黏附，癌细胞与血小板形成血栓阻塞或黏附于内皮细胞而达到转移。

由于原发性癌组织破裂，癌细胞主动运动，癌细胞冲破原来的组织基膜进入各种扩散途径。癌细胞进入血液循环后，在微循环中癌细胞微血栓被扣获前后，由于宿主的细胞和体液反应系统作用，循环癌细胞很快被破坏，癌细胞在微血管中逗留触发了复杂的宿主反应。当癌细胞与血管内皮接触时，内皮细胞收缩，使内皮下组织暴露，后者与血小板和其他细胞相互作用，导致血管泄漏和局部凝血，而且促使癌细胞外渗。另一方面这些细胞相互作用的产物引起内皮细胞增生，这是修复过程的一个组成部分。由前列腺素和其它产物引起的内皮增生，在癌转移的新血管形成过程中是十分重要的，是癌细胞发展的必要条件。细胞膜损伤在微血栓形成过程中必然发生，细胞膜损伤触发了花生四烯酸代谢连锁反应，血栓烷 A_2 的合成引起血小板聚集，而前列环素合成又可抑制血小板聚集，但是在癌细胞被扣获的条件下，血栓烷 A_2 的作用占优势。

内皮细胞损伤，使补体与暴露出的细胞质骨架微丝相结合，导致伴有免疫机制改变的炎性血管损害。白细胞和蛋白酶引起红细胞溶解和被动损伤，内皮细胞可以被特殊介质如凝血酶激活，内皮细胞激活可导致组织因子、纤维结合蛋白、von Willebrand 因子和纤维水解抑制物等的合成增加，而且由于扰乱了多糖蛋白复合物，使能与免疫球蛋白结合片段相结合的 Fc 受体和补体 C_3b 受体暴露，因此内皮细胞是一个焦点，它使凝血过程与补体结合反应耦合起来。

一些炎症反应与白细胞有关，它通过补体片段 C_5a 和花生四烯酸代谢过程中产生的白三烯 B_4 粘附到损伤部位，有人提出这些产物通过共同途径，促使白细胞粘附到血管内皮上，白细胞主动运动而外渗，产生活性基团，而出现脱颗粒现象。此外，中性白细胞作为“帮忙者”能加速癌细胞的外渗，由于颗粒相关酶和阳离子蛋白的释放，颗粒非依赖性血小板激活因子和氧自由基的释放，引起微血管损伤。

虽然宿主对微血栓的各种反应对于癌细胞都是破坏性的，与此同时，也伴随发生组织损伤，在静息相以后，癌转移过程全面加快。有些学者将癌细胞转移程度与它们引起血小板聚集和血栓形成的能力联系起来，癌细胞打破了前列环素 (PGI_2) 和血栓烷 (TXA_2) 之间正常的血管内平衡，有利于血小板聚集和血栓形成，如果采用药物来抑制这些过程就可能达到治疗的目的。

Weiss 报导了血液流变学能使循环癌细胞破坏，因为血液是转移癌细胞的最主要的播散途径，癌细胞微栓子在微循环中扣获时，就形成了癌转移。但是在癌细胞扣获前后的很短时间内，大多数循环癌细胞迅速被破坏，正如前所述，前人一般将这种癌细胞破坏归之于宿主防卫系统的细胞，体液反应。Weiss 等提出了另一种癌细胞破坏的另一种机制，即在循环细胞和毛细血管壁之间的摩擦或粘附引起局部血管阻塞，在整个毛细管长度上存在血压降必然也施加在癌细胞上，这压降能使癌细胞膜扩展，使癌细胞膜表面原有的皱褶展平，使膜上的张力超过一临界水平，结果使癌细胞膜破裂，细胞死亡，他们已用实验证实了这一假设。

血液流变学在外科的应用

外科学上早就应用血液流变学的基本原理于心肝直视手术和一些择期手术中，经常应用血液

稀释疗法，使血细胞压积降低到一定程度，不仅是安全和可忍受的，并且对病人是有利的。在给病人动大型手术时，必须输血，目前血源相当紧张，并且很很难保证血源的质量，尤其现今世界上艾滋病和乙型肝炎流行，因此有很多医院实行“自体血术前收集”，即在手术前，定期从病人体上抽取一定量血液，当收集到足够血液后，再为病人进行手术，这样即避免不了传染疾病和输入异型血的危险，又保证手术的顺利进行。

不少学者研究过手术前血液流变学变化，P.M.Scholtz 等在 14 个经受腹部择期手术病人身上进行系统的血液学测定的结果表时：手术后 1-3 天内，给病人输入生理盐水、低分子右旋糖酐或血浆进行稀释时，血液粘度降低。在手术后 10 天左右血液粘度恢复，主要是因为血浆粘度升高的结果，血浆中纤维蛋白原、 α_2 及 β_2 球蛋白浓度增高，手术病人的红细胞变形性属正常，但在低切变率时，红细胞聚集倾向增高。为改善微循环，提高对组织的氧供应，有时必须输入全血，最好能输入新鲜全血。因为经血库贮存的血液含在一部分变硬的红细胞，如果多次输入这种血液，要考虑血液流变学特性不利的一面。Burke 和 Chien 等在颅内动脉瘤病人经颅骨切开后 1-10 天内测定其血液粘度，发现在术后第一天血液粘度降低，以后慢慢恢复，给病人输入低分子右旋糖酐，则血液粘度降低，尤其在低切变状态下更明显，这与低分子右旋糖酐的稀释作用和去聚集作用有关，它有利于改善微循环。

其他疾病

视网膜血管病

施永德等曾报道视网膜中央动脉栓塞、中央静脉栓塞、其他眼病三个组 139 例的血液流变学的指标，包括血细胞压积、全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、红细胞电泳时间、纤维蛋白原、血沉、血沉方程 K 值、甘油三酯和胆固醇等十项，并与对照组作了比较，结果发现视网膜中央动脉栓塞最为异常增高，其次是视网膜中央静脉栓塞也有明显增高，其他眼病组几乎与对照组是一样的。说明视网膜血管的发病与血液流变学的指标异常明显相关，但是发病以后的疗效，并不于流变学的指标的改善相关。如蔡松年等用中西医结合疗法进行治疗，虽然其血液流变学的指标有改善，但是在视力上改善不显著。

血管炎

廖康煌曾对 113 例皮肤血管炎和 40 例贝切特综合症进行了研究。这两种皮肤病均是皮肤血管损伤，研究的指标有血细胞压积、全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、红细胞电泳时间、纤维蛋白原、血沉、血沉方程 K 值等八项，与对照组相比，血细胞压积是明显下降的，全血黏度是正常的，全血还原黏度是明显增加的，其他的指标也是明显增加的。皮肤血管炎和贝切特综合症之间并无重大的区别。当病人的病情发展的时候，血液流变学的指标变化更为明显。此两种病的病情是明显与血液流变学的指标变化相关的。

皮肤病

秦万章等曾对皮肤划痕症、瘙痒症、湿疹、荨麻疹、神经性皮炎、进行性色素沉着、白癜风、寒冷性红斑、过敏性紫癜、牛皮癣、其他皮肤等 11 种，共 191 例进行了报道，研究了指标有血细胞压积、全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、红细胞电泳时间、纤维蛋白原、血沉、血沉 K 值等八项，其中大部分病种和病例均显示正常，但其中过敏性紫癜，均属于女性，共 7 例，显示血细胞压积低下，全血黏度却接近正常，但是全血还原黏度是明显地增高，其他指标也明显地增加。秦万章等认为大多数皮肤病与血液流变学的指标变化关系不太大，但是其中的青紫舌者、微循环的障碍与血液流变学的指标变化很大，他们用中西医结合的方法治疗以后，发现一方面血液流变学的指标好转，另一方面青紫舌也改善，微循环也好转。

系统性红斑狼疮

秦万章等曾对 132 例系统性红斑狼疮进行了报道，研究的指标也是血细胞压积、全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、红细胞电泳时间、纤维蛋白原、血沉、血沉 K 值等八项，其结果与过免疫性紫癜一样，均属于女性，显示血细胞压积低下，全血黏度却接近正常，但是全血还原黏度是明显地增高，其他指标也明显地增加。并比过免疫性紫癜更为突出。其中的青紫色舌者、微循环的障碍者的血液流变学的指标变化更大，他们也用中西医结合的方法治疗以后，发现一些病人，一方面血液流变学的指标好转，另一方面青紫舌也改善，微循环也好转，病情也有稳化趋势。

强直性脊椎炎

是一种结缔组织疾病，Ernst 等在 19 例诊断为强直性脊椎炎病人研究了血清、血浆和全血的粘度、血细胞压积、红细胞滤过能力、红细胞聚集、纤维蛋白原和红细胞沉降率（ESR），与对照组相比较，他们发现这些病人的血细胞压积增高，血清和血浆的粘度增高，红细胞变形性降低，使病人全血粘度（自然血细胞压积时或血细胞压积校正为 0.45 时）明显增高。对于这些血液流变学异常的病理生理作用，尚待进一步探讨。他们还在类风湿性关节炎病人也发现有血液流变学异常。

休克

上海医科大学华山医院袁曼报道 30 例感染性休克的血液流变学的指标的变化。他们认为感染性休克病人持有双相的变化，研究的指标也是血细胞压积、全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、红细胞电泳时间、纤维蛋白原、血沉、血沉方程 K 值等八项，还观察血液中乳酸的水平，对于其中八项血液流变学的指标而言，50%病人的远远地偏离正常人的平均值，上升两个标准差，或下降两个标准差，凡是如此的病人，乳酸水平也很多，死亡率也很高；另 50%的病人，没有如此大的变化偏离正常人的平均值，这些病人就成活率高，几乎无死亡率，乳酸水平也比较正常。因此休克病人的双相变化及其程度是衡量预后的重要指标。

精神心理疾病

Dintenfass 还研究了心理紧张，精神郁抑，精神分裂，焦虑症等病人的血液流变学异常。黄敬荣等研究了手术前的紧张也会引起他的五个血液流变学触变性指标的可以觉察的变化。上海医科大学徐声汉等也报道精神病人的如上指标，除血细胞压积，其他指标也比正常人明显高，应用中医的活血化淤疗法有明显的疗效。还有作者报道，肉体上的痛苦也使血液流变学的某些指标增高。

肾功能衰竭

如 Bareford 等用银膜（标准的孔径为 5 μ m 的孔道）滤过法和激光衍射法测定 30 例未用透析疗法的慢性肾功能衰竭病人的红细胞变形性，与 30 例配对的健康对照组相比较，发现慢性肾功能衰竭病人的红细胞滤过性受损，且与肾功能衰竭的程度有关。衍射法测得的渗透变形性分布左移，说明在较低的渗透压下红细胞被伸长的程度有改善。可能是由于慢性肾功能衰竭病有红细胞平均血红蛋白浓度（MCHC）降低有关，这种含量降低使红细胞更能忍受低渗透应力作用。慢性肾功能衰竭程度（以血清肌酐浓度为标准）与这种左移程度有相关性。20 例经常规血液透析和 23 例病人经连续的腹膜透析治疗后红细胞滤过性有明显的或部分地改善。慢性肾衰竭病人红细胞生存其缩短是由于其变形性受损，这是导致慢性衰竭病人严重贫血的原因。

酒精中毒

Gueguen 等研究慢性酒精中毒的血液流变学异常,发现红细胞滤过能力明显降低,血浆和全血粘度升高,红细胞内 ATP 水平下降,红细胞膜胆固醇含量增多,胆固醇/磷脂含量增高,扫描电镜下红细胞形状改变。当病人戒酒后,这些变化有所改善。他们甚至提出酗酒者红细胞变形异常似乎能作为酒精中毒的明显指标。

中医与生物流变学的关系

中医的淤症理论与生物流变学十分相关,上海医科大学自 70 年代至今,对于中医的血淤理论和活血化淤原理进行了系统的研究,尤其是对于紫舌为血淤,内结为血淤,污血为血淤,恶血留内为血淤,久病人络为血淤等祖医学的论述进行了生物流变学的系统研究,均证明与血液流变学的指标的异常化有关。而很多活血化淤药物如丹参、川芎等与改善血液流变学性质有关,关于这一方面的研究进展可以参阅上海医科大学所编写的“活血化淤”(上海科学技术出版社)和“活血化淤新编”(上海医科大学出版社)

体育锻炼

尤其对于中老年人来说,适度的体育锻炼能增强心肺功能,加速血液在循环系统中的运行,增强血液与组织之间的气体和物质交换,增强组织细胞的新陈代谢,加速代谢产物的排泄,增加食物和水分的摄入,这种全身性的各器官系统,各组织细胞活动的结果使血液流动特性得到改善。Coccheric 等人报导了 20 个外周塞性动脉炎病人经适度体育锻炼以后,血细胞压积虽然没有改变,但在切变率为 230 秒^{-1} 和 23 秒^{-1} 时的血液粘度,血浆粘度、纤维蛋白原和优球蛋白溶解时间都明显地降低。瞿宁厚等观察了体育学院高年级学生由于经常锻炼,他们高、低切变率下的全血粘度、血细胞压积、全血还原粘度等指明明显低于新入学的学生的相应指标,这些发现都证实体育锻炼是有长期作用的改善血液流变学有效疗法。

血液流变学疗法

静脉放血疗法和血液稀释疗法

2000 年前欧洲人就用静脉放血来治病,我国民间也有这种治疗方法。但是近 2000 年来,几乎被废除了。从静脉放出一定量的血液,由于机体存在着神经-体液调节机制,尤其是通过肾素-血管紧张素-醛固酮系统,促进肾小管对 Na^+ 的重吸收,保钠、保水,使毛细管外液进入血管内,血量增加,在一程度上可使血细胞压积降低。但是如果经常反复静脉放血将使循环血容量不足,血管塌陷,不利于器字的血液灌注,因此,现代一般将静脉放血和输入等体积的血浆代用品联合使用,这就是血液稀释疗法。

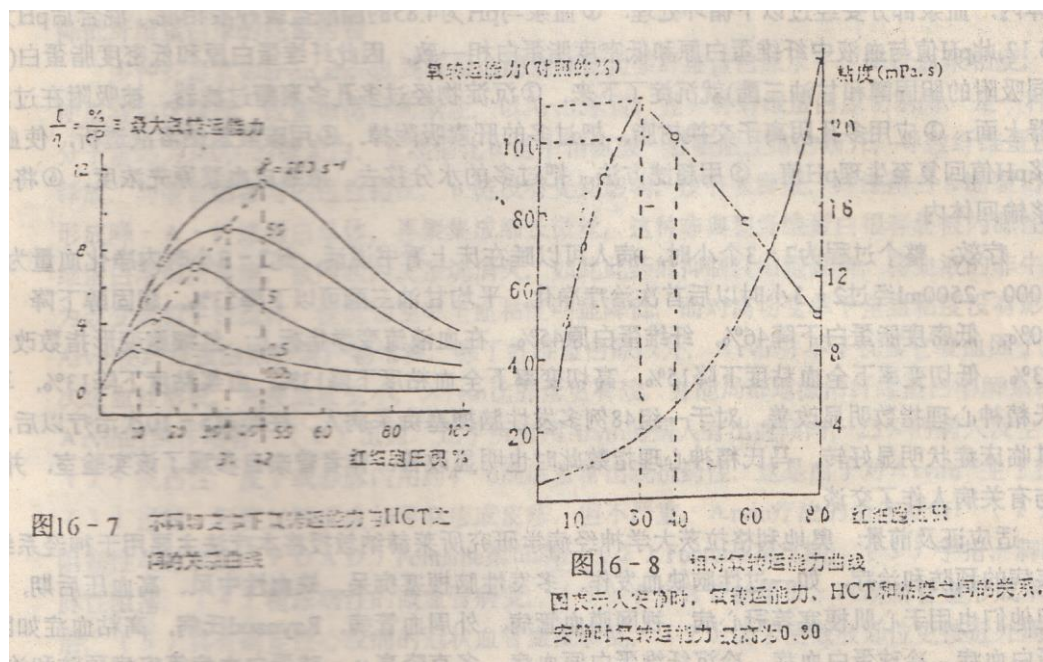
原理:血管中流动的血液氧转运能力与血细胞压积呈正比关系,与血液粘度呈反比关系。Chien 将血细胞压积与粘度 (mPas) 之比作为氧转运能力的指标。在一定切变率下氧转运能力与血液血细胞压积之间的关系曲线为钟罩形,曲线最高点相应的氧转运能力称为最大氧转运能力,曲线最高点相应的血细胞压积称为最适血细胞压积(见图 10-7),人体在安静状态下氧利用能力最高的最适血细胞压积为 0.30-0.40 (见图 10-8),因此将血液等容稀释至 0.30-0.40,又人体是十分有利的。由图 10-7 可见,血细胞压积若从 0.45 降为 0.30,血液粘度几乎下降一倍,亦即外周阻力减少近一倍,等容稀释随心输出量增加;血细胞压积为 0.30 时,心输出量 (CO) 增加 20%;血细胞压积为 0.25 时,CO 增加 40%;血细胞压积为 0.20 时,CO 增加 60%;血细胞压积降为 0.15 时,CO 增加 80-100%相反,若血细胞压积增高,心输出量下降;血细胞压积为 0.50,CO 下降为正常值的 75%;血细胞压积为 0.60 时,其 CO 为正常值 60%;血细胞压积为 0.70 时,CO 下降为正常值的 40%。并且,血液稀释疗法以后,心肌收缩力增强,若有心肌缺血存在时,则侧支循环得到改善,使梗塞区范围缩小,

到脑、肝、肾、骨骼肌的血流量增多。

临床应用：(1) 在心脏外科手术，作为心肺机的预充液，大量晶体溶液引入循环系统，使手术病人的血液得到稀释，这样可以减少输血的危险性，防止溶血和同样异体血液综合征。(2) 在低血容量性休克治疗中，血液稀释疗法是最重要的治疗措施，以扩充足够的心输出量，并且能降低红细胞的聚休。(3) 等容稀释疗法是红细胞增多症的极有效的治疗手段。(4) 治疗外周性阻塞性动脉炎病人，Voisin 等人每天用 250ml 4% 白蛋白，250ml 低分子右旋糖酐取代病人血液 500ml，连续 3 天，使血细胞压积降到 0.30 为止，治疗八周，16 个病人中有 8 个取得了很好疗效，褥疮疼痛消失，行走距离增加一倍，伤口愈合，4 个病人未改善，4 个病人恶化。

在等容稀释疗法中，一定量的血液从静脉抽出后，等量的稀释液应缓缓输入病人体内，最常见的稀释液有下列几种：(1) 任氏乳酸溶液和任氏葡萄糖溶液：因为是晶体溶液，很快通过毛细血管壁进入组织间隙，一般与右旋糖酐合用。(2) 血浆、经巴氏消毒的血浆溶液和白蛋白：这些制剂代价高昂，在血流动力学和流变学上，这些制剂不及右旋糖酐适用。(3) 右旋糖酐是最合适的稀释液，完全符合下列 4 条标准：a. 能恢复血容量；b. 能恢复血流量，提高心输出量；c. 使氧转运处于最适水平；d. 防止血栓形成。在流变学上右旋糖酐能抑制红细胞聚集形成，使血粘度降低。迅速输入右旋糖酐不会引起组织胺的释放，所以很少发生过敏反应。若用等量生理盐水一起输入，不会引起肾功能紊乱。

右旋糖酐 (D×40，分子量约 40,000) 和 D×70 (分子量约为 70,000) 相比，在流变学上更具优越性，D×40，不象 D×70 那样能引起红细胞聚集，使屈服应力、粘度的非牛顿分量和结构参数平衡值升高。相反，D×40 有解聚作用，所以 D×40 更适用于血液稀释疗法。血液稀释疗法在下列情况慎用：(1) 在高热、高血压和瓣膜损伤情况下，心肌氧耗量增加时；(2) 由于冠状血管机能不足，对心脏的氧供减少时；(3) 因肺部疾患，全身性缺氧时。



血液净化疗法

即 HELP 疗法，也即肝素化体外低密度脂蛋白、纤维蛋白原沉除法。充分的实验和临床资料证明，血液中过多的胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、纤维蛋白原，在病理学上加速了动脉内皮细胞的损伤和动脉粥样硬化的进程。这种病理学上进程的加速；当然也与以上物质的增加，促使血液流变学性质的异常变化，如血液粘度（特别是低切变率下的粘度值）增加，

血浆粘度增加,红细胞变形能力的下降,红细胞的血小板的聚集粘附性的增加,使血液处于高凝状态。因此国内外的科学家公认胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、纤维蛋白原异常为中风和冠心病危险因子之一,也认为血液粘度、血浆粘度、红细胞和血小板粘附聚集性的增加、红细胞变形能力的下降也属于中风和冠心病的直接或间接危险因子。如能设法将血液中过多的胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、纤维蛋白原移去,就能有效地阻止动脉硬化的进程,以达到预防中风和心脏梗塞等血管病的目的。对于已发生中风和心肌梗塞者也有治疗及疗法。在欧洲近年新出现的一种血液净化疗法。

其原理为:早先科学采用,把血液从静脉里抽出来,分离出血浆,再把红细胞从静脉重新还给病人。所分离的血浆用化学方法、免疫吸附方法或树脂新和吸附方法去除去除血脂和低密度脂蛋白,然后还原个病人自己。经过一段时间试验,这种方法已被淘汰,原因在于在做法上有困难,并且在临床上难以操作。目前欧洲所流行的方法,系在总结以上教训基础上推行的一种新型的净血仪,用体外循环的方法。奥地利格拉茨大学神经病学研究所莱赫纳教授已应用这一方法多年,并取得了明显疗效和丰富的经验。他采用美国 Branun Melsungen AG 公司生产的血液净化仪,这一机器他们称为 HELP 系统,其原理和做法如下:病人体内静脉引出血液,与肝素混合(100u/ml),把血液分为两部分:①血浆与 pH 为 4.85 的醋酸盐缓冲液相混,混合后 pH 为 5.12,此 pH 值与血液中纤维蛋白原和低密度脂蛋白的等电点相一致,因此纤维蛋白原和低密度脂蛋白(连同吸附的胆固醇和甘油三酯)就沉淀了下来。②沉淀物经过多孔聚醚过滤器,被吸附在过滤器上面。③应用多孔阴离子交换树脂,把过多余肝素吸附掉。④用碳酸氢钠溶液透析,使血浆 pH 值回复至生理 pH 值。⑤用超滤方法,把过多的水分移去,浓缩成血原先浓度。⑥将血浆输回体内。

疗效:整个过程为 2~3 个小时,病人可以睡在床上看书说话。此 2~3 小时内净化血量为 2000~2500ml 经过 2~3 小时以后首次净化,平均甘油三酯可以下降 53%,胆固醇下降 50%,低密度脂蛋白下降 46%,纤维蛋白原 45%,在血液流变学指标上:红细胞变形指数改善 23%,低切变率下全血粘度下降 15%,高切变率下全血粘度下降 13%,血浆粘度下降 13%,马氏精神心理指数明显改善。对于一组 48 例多性脑梗塞痴呆病人,在经过 5~10 次治疗以后,其临床症状明显好转,马氏精神心理指数此时也明显改善。

适应证及前景:奥地利格拉茨大学神经病学研究所莱赫纳教授将本疗法主要用于神经系统疾病的预防和治疗,如一过性脑缺血发作、多发性脑梗塞痴呆、缺血性中风、高血压后期,也用于心肌梗塞等冠心病、视网膜血管病、外周血管病、Raynaud 氏病,高粘血症如巨蛋白血症,冷球蛋白血症、冷沉纤维蛋白原血症、多克隆高 γ -球蛋白血症等疾病预防和治疗,并且现在还用来治疗重症肌无力、类风湿性关节炎、自身免疫疾病等。

污血净化系统是一个具有生物物理学物质基础的新疗法,也可以认为是一个非药物性的血液流变学体外循环疗法,其基本思想是通过等电点沉淀吸附沉淀去除血液中的危险致病因素到净化,以达到预防和推迟动脉硬化的目的世界各国科学家重视,由于这是一个生物物理、医学工程、生物流变学、临床医学多学科的研究项目,有一定的难度。作者认为通过协作,在我国也可以实现这一新疗法,以造福人民。

血液浓缩-超滤的应用

在另一种特殊情况下,如心脏直视手术使用人工心肺机时,血液过度稀释至血细胞压积仅仅为 0.20 左右,血液氧运转能力下降,不能满足身体各部,尤其是心、脑、肾、肌肉等器官对氧的需要,同时稀释导致的血浆胶体渗透压下降,使体内水分聚集,使心、肺、肾、肝、胃肠道含水量明显增加,由于存在低蛋白血症,很易发现肺水肿,现在临床上已采用超滤来防止血液稀释疗法的副作用。这实际上是一种血液浓度疗法,超滤是一种简单、安全、有效的浓缩血流,排除体内水分和代谢产生的方法,张尔永等研究了超滤对心脏手术病人血液流

变学影响，在超滤前，由于使用人工心肺机，血液稀释至血细胞压积达 0.20 左右，76%的病人血液成为牛顿流体，失去粘弹特性，超滤后血浆粘度，低（0.512 秒⁻¹）、中（5.96 秒⁻¹）和高（51.2 秒⁻¹）切变率下全血粘度明显增高，部分病人血液恢复弹性。超滤组的手术死亡率，心肺肾并发症的发生率较对照组低，但因为观察的例数较小，在统计学上还没有出现并出现差别。超滤的适应症为：（1）肾功能不全者；（2）手术前心功能差，有水钠潴留征象或长期大剂量应用利尿剂者；（3）术中小便量少，对利尿剂又敏感者；（4）手术中血液过度稀释过多时。

药物治疗

降低纤维蛋白原的蛇毒药物

多种蛇毒素如 arvin,ancrod,蛇毒凝血酶能降低血浆纤维蛋白原水平，降低血浆粘度，进而使血液粘度降低，改善微循环的灌注。以 Arvin 来说，是一种纤维蛋白原切割酶，是一种平均分子量为 38000 的糖蛋白。它能催化 α 链中精氨酸-甘氨酸连接的断开，导致纤维蛋白肽 A 释放。与凝血酶参与的过程相反， β 链没有受到影响，没有被释放。纤维蛋白 A 断裂出去，形成降-A-纤维蛋白单体，再聚集成细长微丝，这种非典型纤维蛋白很容易被内源性的纤维蛋白溶酶所溶解，被网状内皮系统消灭。如此此药能抑制红细胞聚集，将血液的非牛顿行为改成拟牛顿流体，使低切变率全血粘度明显降低，而对高切变率下全粘度没有影响。Arvin 使纤维蛋白原分解产物增多，除了纤维蛋白原以外，Arvin 并不干扰其它凝血因子，防止次级血栓形成，并使血栓变小，Arvin 比肝素更有效，并能局部地激活蛋白溶解系统。Arvin 的副作用有：（1）出血：几乎所有用 Arvin 的病人有出血倾向，25%病人发生出血。（2）抗药性：皮下或静脉内用药 4-6 周后常常出现抗药性，这是由于对 Arvin 产生了抗体。（3）过敏：轻度过敏反应如荨麻疹或皮疹，但不严重。Arvin 疗法的适应症有：（1）外周阻塞性动脉疾病（POAD）Fontaine 第 III 期；（2）Fontaine 第 IV 期；（3）手指、脚趾的动脉性阻塞；（4）糖尿病性的微血管病变；（5）POAD 的第 III、IV 期新管道形成术前；（6）妊娠期；（7）癌肿病人（相对禁忌）；（8）肾功能不足或肾结石；（9）肝功能紊乱；（10）休克；（11）糖尿病性视网膜膜伴出血。

降血脂药物

安妥明是一种氧异丁烯酸衍生物，它能降低血脂，使血浆胆固醇降低 15—30%，甘油三酯降低 20—50%，并且安妥明能降低纤维蛋白原水平，增高血液纤维蛋白水解活性，抑制血小板聚集和减少循环血小板数量，但是它的代谢产物 CPIB（Chlorophenovyisobutyric acid）能引起肝肿大，所以肝功能损害病人禁忌安妥明。

改善红细胞变形和降低血液粘度的药物

甲氧吡丁苯：用来治疗外周动脉动脉血管病，使疼痛减轻，跛行总距离明显增加。用来治疗糖尿病人，血液流变学特性也有改善。

氟苯桂嗪是一种非心肌特异性的拮抗剂，由于抑制钙离子进行细胞，破坏了兴奋-收缩耦联，使血管平滑肌舒张，同时它作用于红细胞，可能引起红细胞内钙离子浓度降低，红细胞变形性得到改善。用它来治疗 POAD，它不仅作用于外周血管，而且作用于全身。用它治疗 POAD 3 个月以后，行走距离明显增加，随访 12 个月，此药物比安慰剂更为效。

己酮可可碱是一种黄嘌呤衍生物，可抑制环磷酸苷双酯酶，增加红细胞的 ATP 和 2, 3-二磷酸甘油酸盐含量，或许通过糖酵解作用，使乳酸和丙酮酸盐减少，研究证明它能改善红细胞变形性，提高红细胞滤过率，抑制血小板聚集，降低血液粘度，增高血液流动性，经静脉给予此药，能改善大脑各区域的脑血流量，特别是原来低灌注区域，对缺血性脑血管意外病人

有明显的治疗效果。在持续 2-4 个月的双盲对照研究中，观察到此药物对慢性脑血管痴呆病有效，用己酮可可碱治疗 POAD，随访 6 个月，治疗组和安慰剂组在解痛和步行距离方面有明显差异，治疗组效果好得多，有些病例有突出的改善。

苯氧丙酚胺是一种 β -受体形阻滞剂，有舒张血管的作用，用它来降低血压或使血管解痉挛。在流产术时，用它来舒张子宫，也用来治疗子宫痉挛性痛经。目前用此药物来治疗 POAD，有一定疗效，估计可能与此药能改变红细胞代谢，提高红细胞变形能力有关。

硫辛苄醇：此药物用作抗血栓，但它有也能降低血液粘度。用它来治疗 POAD，6 个月以后行走距离明显延长，此药可在 6 个月以上的双盲对照试验中减少糖尿病患者的纤维蛋白原和血粘度。目前此药物降低血液粘度的机制不清，尚待进一步研究。

目前在欧洲市场推出的血液流变学的药物

Praxilene，由法国 LIPHA 药厂生产，中文商品名为必来循宁，化学名为 Naftidrofuryl，是一种抗 5-羟胺 S2 受体药物，能阻断平滑肌纤维 S2 受体，对抗 5-羟色胺的收缩血管的作用，并降低血小板和红细胞的聚集性。适应症有：脑血管病、下肢动脉病、老年性记忆衰退等的防治。

Trental 400，由德国 Hoechst 公司生产，化学名为 Pentoxifyline，有恢复红细胞变形性，抗血小板凝聚，下降血液黏度改善氧供，适应症有：血栓栓塞性疾病、脑中风、冠心病、脉管炎、糖尿病的预防、发展、复发和恶化。

Vasobral，由法国 Jacques Legeal-Laboratoires 生产，中文商品名为“活血素”，中国郑志学报道有改善红细胞变形，下降血液黏度，对抗红细胞聚集等作用，适应症有脑血管、脉管炎、老年性记忆障碍，心血管病等的防治。

Ginkgo 即银杏中提取的化学品（EGB761）在德国和中国有广泛的应用，据 Artmann 和施永德报道，有改善红细胞变形和抗过氧化自由基的作用。广泛用于心脑血管的防治。

Ilomedin 由德国 Schering Aktiengesellschaft 药厂生产，化学名为 iloprost，主治外周动脉闭塞性疾病第 IV 期和进展血栓闭塞性管炎，有下降血液黏度，改善红细胞变形和微循环的作用。

Fragmin，由瑞典 Pharmacia AB 药厂生产，是一种类肝素药物，对抗凝血因子 Xa 和血栓素的作用。是一个外科手术后和心脏血管抗高凝治疗的通用药物。

Prostvasin 由德国 SCHWARZ 药厂生产，主治下肢静脉淤血和内痔，有改善血液流变学的作用。

Daflon500 由法国 SERVIER 药厂生产，主治下肢静脉淤血和内痔，有改善血液流变学的作用。

Veinanal Pcoto 3500，中文商品名为威纳脉舒，由法国 Negema 药厂生产，化学名为 3-4-7 三羟乙基芸香醇（Torxerutin），此药有静脉和毛细血管的滋补作用，减少红细胞和血小板的聚集作用，减少毛细血管的通透性，适用与静脉淤血，各种内痔。