

· 临床研究 ·

# 慢性肺源性心脏病急性加重期患者红细胞的血液流变学和生物力学特性研究

张 燕, 黄 勇<sup>△</sup>

(重庆市中山医院呼吸内科 400013)

**摘要:**目的 探讨慢性肺源性心脏病(简称肺心病)急性加重期患者血液流变学参数和红细胞生物力学特性。方法 分别测定 40 例慢性肺心病急性发作期患者(肺心病组)和 38 例正常人(对照组)血液流变学参数和红细胞弹性模量、黏性系数、表面积/体积等。结果 (1)慢性肺心病急性加重期患者血液呈高黏状态,全血和血浆黏度增加,聚集指数增加,血沉加快,红细胞变形指数降低。(2)肺心病组患者与对照组比较,红细胞表面积/体积降低,红细胞膜弹性模量、黏性系数增加。结论 慢性肺心病急性加重期患者红细胞变形性明显下降,这可能与其几何形状和细胞膜黏弹性异常,不利于变形有关。

**关键词:**肺心病;红细胞;血液流变学;红细胞变形性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.11.012

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)11-1070-03

## Erythrocyte hemorheology and biomechanics properties in acute phase patients with chronic pulmonary heart disease

Zhang Yan, Huang Yong<sup>△</sup>

(Respiratory Department, Chongqing Zhongshan Hospital, Chongqing 400013, China)

**Abstract: Objective** To compare erythrocyte hemorheology and biomechanics properties in acute phase patients with chronic pulmonary heart disease with healthy controls. **Methods** In the venous blood 40 acute phase patients with chronic pulmonary heart disease and 38 healthy controls, the erythrocyte hemorheology parameter, modulus of elasticity, viscous coefficient, the ratio of surface area/volume were determined. **Results** (1) The blood of acute phase patients with chronic pulmonary heart disease was in the hyperviscosity state. The blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit, aggregation indexes, erythrocyte sedimentation were higher compared with healthy controls, but erythrocyte deformability index was decreased. (2) In the acute phase patients with chronic pulmonary heart disease, the ratio of erythrocyte surface/volume was decreased, membrane elastic modulus and viscous coefficients erythrocytes were increased. **Conclusion** The decrease of erythrocyte deformability of the acute phase patients with chronic pulmonary heart disease maybe result from the abnormal of geometry and membrane viscoelastic properties. These abnormal will be unfavorable to erythrocyte deformability.

**Key words:** pulmonary heart disease; erythrocytes; hemorheology; erythrocyte deformability

慢性肺源性心脏病(简称肺心病)是一种严重威胁人类健康的常见病、多发病<sup>[1]</sup>。肺心病的防治工作一直是医学界研究的重大课题。血液流变学的研究有助于进一步阐明肺心病的病理生理学基础和制订有效的防治措施。慢性肺心病急性发作期患者往往伴有继发性血液高黏滞综合征,有研究发现其发生机制与继发性红细胞增多、红细胞变形性减退、红细胞聚集性增加等因素有关<sup>[2-3]</sup>。其中,红细胞变形性减退是高黏血症形成的重要环节<sup>[4]</sup>。影响红细胞变形性的内部因素:(1)红细胞膜黏弹性;(2)红细胞几何形状;(3)红细胞的胞浆黏度<sup>[5]</sup>。此前,少有将红细胞的变形性与其生物力学特性结合起来研究的报道。本文观察了慢性肺心病急性期患者红细胞的宏观血液流变学的变化,并采用微管吸吮技术,从细胞水平定量研究慢性肺心病急性期患者红细胞黏弹特性和几何形状的特性。

### 1 资料与方法

#### 1.1 对象与入选标准

**1.1.1 肺心病组** 据 1977 年第 2 次全国肺心病专业会议修订的诊断标准,选择无糖尿病、冠心病、慢性肾炎、高血压和甲

状腺功能亢进等合并症的慢性肺心病急性加重期患者 40 例(肺心病组),均为男性,平均年龄(65±13)岁。

**1.1.2 对照组** 选择健康男性献血员 38 例(对照组),平均年龄(64±8)岁。

**1.2 血液流变学检测方法及观察指标** 抽取空腹静脉血 4 mL,用全自动黏度快测仪 FASCO-94A(重庆大学维多生物工程研究所生产)按操作规范测定红细胞压积(HCT)、全血黏度、全血还原黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数、红细胞变形指数、血沉(ESR)等。

**1.3 细胞样本的制备** 肘静脉抽取血液 3 mL,经肝素抗凝,加适量悬浮介质 Hank's 液,以 500~800 r/min 离心 5 min,弃上清液后加 Hank's 液重复离心 3 次,分离出红细胞,再配制成 0.1% 的悬浮液备用。

**1.4 微管吸吮实验系统及微管吸吮实验过程** 微管吸吮实验系统装置主要由压力控制及记录系统(自制)、显微操作器(MR5170,美国 Eppendorf 公司)、倒置显微镜(Axiovert35,德国 Zeiss 公司)、电视摄像机和磁带录像机(NV-HD100MC,日

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:13637903261; E-mail: yonhuang@163.com。

本 Panasonic 公司)、图像处理系统 (Vidas 21, 日本 Kontron 公司) 及微管等部分组成。微管由毛细玻管在微管控制器 (P-87 型, 美国 Sutter Instrument 公司) 上控制而成, 内半径为 0.53 ~ 1.02 mm。整个系统在图像监视器上的放大倍数约为 3 500 倍, 并用 40 mm 的光栅尺进行标定。

实验系统连接后<sup>[6]</sup>, 取 0.2 mL 红细胞悬液注入一特制的实验用圆形小室 (chamber) 内, 并置于倒置显微镜载物台上, 镜下选择确定待实验的红细胞后, 利用显微操作器引导微管尖端靠近红细胞表面, 通过压力控制系统产生一阶跃负压以吸吮红细胞, 使红细胞膜的一部分被吸入微管内, 通过电视摄像和图象处理仪记录红细胞进入微管的变形过程 (图 1)。每例标本随机测定 30 个红细胞, 测定几何形状和黏弹性参数, 取其平均值。

**1.5 统计学处理** 所有指标都以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间指标比较用 *t* 检验。

**2 结 果**

**2.1 肺心病组患者急性期红细胞的宏观血液流变学变化** 慢性肺心病急性期患者全血和血浆黏度、全血还原黏度增加, ESR 加快, HCT 增大, 红细胞聚集指数增加; 而红细胞变形指

数较对照组极显著降低, 见表 1。

**2.2 肺心病组与对照组红细胞几何形状、黏弹性参数比较** 通过每例标本随机测定 30 个红细胞, 发现肺心病组表面积/体积 (S/V) 明显下降, 而弹性模量 ( $\mu$ ) 和黏性系数 ( $\eta$ ) 则明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

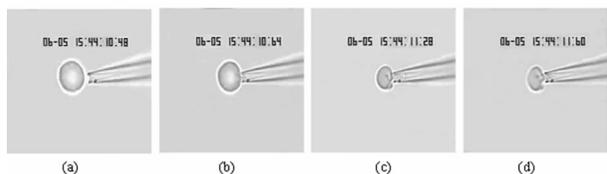
**表 1 肺心病组患者血液流变学测定结果 ( $\bar{x} \pm s$ )**

项目	肺心病组 (n=40)	对照组 (n=38)	P
全血黏度 (mPa · s)			
高切 (200/s)	4.24 ± 0.25	3.54 ± 0.26	<0.05
中切 (30/s)	5.25 ± 0.32	4.46 ± 0.38	<0.05
低切 (3/s)	9.25 ± 0.96	5.05 ± 0.28	<0.01
血浆黏度 (mPa · s)	1.50 ± 0.14	1.15 ± 0.08	<0.05
HCT (%)	0.51 ± 0.05	0.48 ± 0.03	<0.05
全血还原黏度 (R. V.)	11.2 ± 0.38	8.20 ± 0.54	<0.01
红细胞聚集指数 (Arbc)	8.42 ± 0.70	7.55 ± 0.46	<0.01
红细胞变形指数 (TK)	0.68 ± 0.19	0.96 ± 0.34	<0.01
ESR (mm/h)	23.34 ± 5.37	19.64 ± 4.97	<0.05

**表 2 肺心病组与对照组红细胞几何形状、 $\mu$ 、 $\eta$  比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

项目	微管内径 ( $\mu\text{m}$ )	$\mu (10^{-3} \text{ dyn/cm})$	$\eta (10^{-4} \text{ dyn} \cdot \text{s/cm})$	S/V ( $\mu\text{m}^{-1}$ )
对照组	0.85 ~ 1.00	5.203 ± 1.051	0.620 ± 0.053	1.452 ± 0.067
肺心病组	0.85 ~ 1.00	6.970 ± 1.050*	0.936 ± 0.475*	1.340 ± 0.045*

\* :  $P < 0.01$ , 与对照组比较。



(a): 微管靠近红细胞; (b): 红细胞被吸吮入微管内; (c): 红细胞变形达到最大; (d): 红细胞膜部分离开微管。

**图 1 红细胞在一定阶跃压力作用下在微管中变形时间序列图**

**3 讨 论**

慢性肺心病急性加重期患者血液呈高黏状态<sup>[7]</sup>, 本实验结果表明, 慢性肺心病急性期患者全血和血浆黏度、全血还原黏度增加, HCT 增大, ESR 加快, 红细胞聚集指数增加; 而红细胞变形指数显著降低 ( $P < 0.01$ ), 即红细胞变形能力显著减退。红细胞变形性是指红细胞在一定的机械外力下, 改变形状的性质, 它是影响宏观血液流变特性的主要因素之一, 是保证膜功能实现的前提条件, 是微循环有效灌注的必要条件, 有利于红细胞发挥生理携氧功能<sup>[8-9]</sup>。红细胞变形性降低将导致全血黏度升高, 加大血流阻力, 阻碍血液循环, 这一阻碍作用对代谢活跃的器官 (心、脑、肺) 影响更加明显<sup>[10-11]</sup>。

影响红细胞变形性的内部因素: (1) 红细胞几何形状; (2) 红细胞膜黏弹性; (3) 红细胞胞浆黏度。红细胞变形性与其力学性状密切相关<sup>[12]</sup>。红细胞的主要功能是给体内多个组织和器官输送氧, 这一功能的正常发挥主要取决于 2 个因素: (1) 细

胞内血红蛋白是否有正常的构型并具有完善的携氧能力; (2) 细胞是否有合适的几何形态, 并有较好的变形能力使之可适应流场, 便于通过各种血管到达全身各个组织器官<sup>[13]</sup>。红细胞的这一功能与其形态、细胞膜黏弹性以及细胞内血红蛋白的结构和功能密切相关, 其中红细胞膜黏弹性在很大程度上决定红细胞的黏弹性。

红细胞几何形状, 亦即其双凹圆盘形的维持, 红细胞维持这种正常形态, 可使其表面积 (S) 与体积 (V) 比值较大, 有利于红细胞经历各种变形而不增加其表面积<sup>[14]</sup>。过量的膜表面积水平是维持红细胞变形度的一个主要因素。本实验发现慢性肺心病急性期患者红细胞 S/V 显著低于对照组, 不利于红细胞变形。

红细胞膜黏弹性是脂双层与膜骨架蛋白综合作用的结果, 二者的变化均会影响膜的力学性质, 进而使红细胞的变形性发生改变。膜骨架与膜连接控制着细胞在外力作用下的变形以及外力消除后的复原, 使细胞在既无体积增大、又无面积减少的情况下变形, 膜骨架蛋白的完好也使膜的韧性增强, 稳定性强, 不易在机械损伤下破裂<sup>[15]</sup>。通常用  $\mu$  和  $\eta$  反映红细胞膜的生物力学特性。其中  $\mu$  是指产生非轴向伸展所需的力;  $\eta$  指细胞膜受力发生变形反应或外力撤消后形成的恢复时间依赖性, 所需时间越长, 其表面黏度系数愈大。所以, 红细胞膜弹性系数和黏性系数愈大, 表明红细胞愈硬, 愈不易变形。本实验结果表明肺心病患者血中红细胞膜  $\mu$ 、 $\eta$  分别显著高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 提示患者红细胞膜硬度变大, 变形不易。

本研究结果表明, 慢性肺心病患者急性加重期的宏观血液

流变学中红细胞变形性显著降低,其机制可能与下列生物力学特性相关:(1)红细胞 S/V 降低,其几何形状不利于变形;(2)红细胞膜黏弹性异常,表现为  $\mu$  和  $\eta$  增加,此时红细胞硬度变大,变形不易。本文在细胞水平上研究了慢性肺心病患者急性加重期时宏观血液流变学指标中红细胞变形指数降低的生物力学机制,希望为下一步针对性的治疗提供理论依据。

#### 参考文献:

- [1] 王永,朱宝山,韩淑艳.慢性肺源性心脏病急性加重期合并多器官功能衰竭 32 例临床分析[J].重庆医学,2010,39(21):2999-3001.
- [2] 刘伟伟,刘向东.慢性肺心病急性发作期血液流变学的变化[J].临床医药实践杂志,2008,17(8):742-744.
- [3] 刘清毅,郑惠英.川芎嗪对肺源性心脏病急性加重期血液流变学的影响[J].临床医学,2008,28(1):6-8.
- [4] 陈阵,李小鹏.川芎嗪与肝素合用对慢性肺心病急性期血液流变学的影响[J].中医学报,2010,25(2):276-278.
- [5] 向甄,杨继庆,文峻.红细胞变形性的影响因素及测量方法[J].中国医学物理学杂志,2006,23(4):423-425.
- [6] 曲华,吴文周.拉伸应变波形对人肺腺癌细胞 A549 黏弹性的影响[J].自然科学进展,2008,18(4):466-468.
- [7] 左昔清,章建良,沈惠珉.丹红注射液治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期及对血液流变学的影响[J].中国中医急症,2010,19(2):197-199.

- [8] 张洪为,李代渝,赵华,等.一氧化氮对库血红细胞变形性的影响特征之探讨[J].重庆医学,2009,38(21):2695-2697.
- [9] 尹翠娥,何作云.红细胞变形性的研究进展[J].重庆医学,1997,26(1):81-83.
- [10] 唐莉歆,戴永勤,李学军.银杏达莫对心肌梗死后微循环影响的研究[J].重庆医学,2010,39(22):3011-3013.
- [11] 夏季平,袁发焕,冯兵,等.左卡尼汀对血液透析患者红细胞变形性和膜稳定性的效应[J].重庆医学,2008,37(22):2594-2596.
- [12] Bor-Kucukatay M, Meiselman HJ, Baskurt OK. Modulation of density-fractionated RBC deformability by nitric oxide[J]. Clin Hemorrhol Microcirc, 2005, 33(4): 363-365.
- [13] 钟庆,唐显玲.脓毒症微循环障碍的红细胞流变性改变[J].医学综述,2010,16(10):1462-1464.
- [14] 刘瑶,王翔,麻开旺,等.红细胞膜黏弹性的影响因素及其检测方法[J].第三军医大学学报,2006,29(1):123-125.
- [15] 林琳,巴燕燕,吕品,等.红细胞变形性及其在血液流变学研究中的意义[J].内蒙古民族大学学报:自然科学版,2006,21(4):430-432.

(收稿日期:2010-11-09 修回日期:2011-01-22)

(上接第 1069 页)

- [13] Yang SK, Attipoe S, Klausner AP. In vivo detection of apoptotic cells in the testis using fluorescence labeled annexin in a mouse model of testicular torsion[J]. J Urol, 2006,176:830-835.
- [14] Capraro GA, Mader TJ, Coughlin BF. Feasibility of using near-infrared spectroscopy to diagnose testicular torsion: an experimental study in sheep[J]. Ann Emerg Med, 2007, 49(4):520-521.
- [15] 徐世田.6 例睾丸扭转误诊分析[J].重庆医学,2007,36(14):1385-1387.
- [16] Anderson J, Williamson R. Testicular torsion in Bristol: a 25-year review[J]. Br J Surg, 1988, 75(10):988-992.
- [17] Can C, Tore F, Tuncel N, et al. Protective effect of vasoactive intestinal peptide on testicular torsion-detorsion injury: association with heparin containing mast cells[J]. Urology, 2004, 63:195-200.
- [18] Turner TT, Tung KS, Tomomasa H, et al. Acute testicular ischemia results in germ cell-specific apoptosis in the rat[J]. Biol Reprod, 1997, 57:1267-1274.
- [19] Wei SM, Yan ZZ, Zhou J. Role of cAMP-responsive element modulator- $\gamma$ (CREM $\gamma$ ) in ipsilateral testicular injury after unilateral testicular torsion-detorsion [J]. Fertil

Steril, 2008, 89(6):1737-1742.

- [20] Ozkan KU, Boran C, Kilinc M. The effect of zinc aspartate pretreatment on ischemia-reperfusion injury and early changes of blood and tissue antioxidant enzyme activities after unilateral testicular torsion-detorsion [J]. J Ped Surg, 2004, 39(1):91-95.
- [21] Beheshtian A, Salmasi AH, Payabvash S. Role of endogenous cannabinoids in ischemia/reperfusion injury following testicular torsion in rats[J]. Int J Urol, 2008, 15:449-454.
- [22] Abasiyanik A, Dağdönderen L. Beneficial effects of melatonin compared with allopurinol in experimental testicular torsion[J]. J Ped Surg, 2004, 39(8):1238-1241.
- [23] Amirali HS, Azadeh B, Seyedmehdi P. Effect of morphine on ischemia-reperfusion injury: experimental study in testicular torsion in testicular rat model[J]. Urology, 2005, 66:1338-1342.
- [24] Somuncu S, Cakmak M, Erdogan S. Protective effects of trapidil in ischemia-reperfusion injury due to testicular torsion and detorsion: An experimental study [J]. Int J Urol, 2006, 13:601-605.

(收稿日期:2010-09-10 修回日期:2010-11-29)