

血液流变学与心肌微循环灌注相关性的研究现状

任喜君 李学奇[△] 李佳欣

(哈尔滨医科大学附属第四医院心内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

摘要 心肌微循环灌注不良是引起心肌缺血症状的常见原因,然而在临床工作中,临床医生对于心肌微循环灌注不良的认识不足,目前对于心肌微循环障碍的研究较少。本文从血液流变学的角度阐述心肌微循环灌注不良的机制,研究现状,以及改善心肌微循环灌注方法的主要进展及其局限性。旨在更好地研究心肌微循环灌注不良的原因及机制,为临床防治心肌缺血提供新思路。

关键词 冠心病;微栓塞;心肌微循环;血液流变学

中图分类号 R54 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)14-2794-03

The Current Research on the Relationship between Hemorheology and Myocardium Microcirculation

REN Xi-jun, LI Xue-qi[△], LI Jia-xin

(The Department of Cardiology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Heilongjiang, China)

ABSTRACT: Myocardium microcirculation disorder was the common cause of myocardium ischemia. But in the clinic, the physicians paid little attention to it, and there is less research on this domain. This paper aimed to illustrate the mechanism, current situation of the myocardium microcirculation disorder from the point of hemorheology view, the research progression and this myocardium microcirculation disorder.

Key words: Coronary arterial disease; Microembolization; Myocardium microcirculation; Hemorheology

Chinese Library Classification(CLC): R54 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)14-2794-03

心血管疾病的发病与血液流变性的异常和微循环障碍密切相关。血液流变学异常与冠心病密切相关,冠心病的发病中心肌微循环障碍严重导致心肌急性缺血缺氧,最终导致心功能受损,而心肌微循环障碍中的发病因素中血液呈高粘滞综合征改变,通过改变血液流变学异常指标来改善微循环障碍越来越受关注。

1 CFS与心肌微循环灌注

心肌微循环是指冠脉微动脉和小静脉之间的血液循环,是心肌细胞与血液进行物质交换的重要场所。心肌微循环灌注不良,会引起相应的心肌缺血临床症状^[1]。已经越来越重视微循环水平的血流灌注的研究。通过深入地了解心肌微循环灌注可以为临床检测以及治疗提供有力的帮助。冠状动脉粥样硬化不稳定性斑块自行破裂或在冠脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)或溶栓过程中的碎裂斑块或小血栓堵塞冠脉远端发生冠状动脉微栓塞(coronary microembolization, CME)^[2],引起冠状动脉慢血流(coronary slow flow, CSF)现象或无复流(no reflow)现象,多项临床试验观察发现,一些AMI病人虽经溶栓和血管成形术后心外膜冠状动脉再通,但生存率并没有显著提高。IRA通畅率与生存率之间不一致的原因可能在于心外膜冠状动脉血流的通畅并不意味着心肌组织水平再灌注得到

完全恢复,微循环仍然阻塞,心肌得不到有效的血流灌注,表现为无复流(no-reflow)现象。CME是PCI或溶栓治疗等过程中常见的并发症,因此可以解释一些患者行PCI术后,虽然TIMI血流达到Ⅱ级但患者仍有心绞痛症状,心功能仍然不能恢复正常^[3]。此外,冠脉粥样斑块可释放内皮素等缩血管物质,引起微血管异常收缩,加重冠脉微循环功能障碍,这些可以解释那些即使无明显冠脉大血管狭窄,由于有微循环功能障碍造成微循环灌注不足出现临床不良事件的发生。研究证实梗死区微血管的再灌注程度对心肌梗死患者预后极为重要,表明心肌微循环灌注对于评价患者预后的重要性^[2]。

目前临床上用于评价心肌微循环灌注的方法有很多,大部分方法存在一定的局限性。常用的几种评价方法:(1)目前冠状动脉造影仍是诊断CSF现象的最常用手段,通常采用TIMI分级来评价冠脉血流,即在进行CAG过程中,观察造影剂通过冠脉时的流速和排空,为了缩小在不同的设备上和不同的观察者之间的差异,临床上通常采用可重复性较好的校正TIMI帧数计数(CTFC)定量评价冠脉血流,采集速度校正为30帧/秒^[4]。(2)超声心动图心肌显像:超声造影剂的临床应用使超声心动图可以直接观察心肌灌注过程,声学造影剂不经静脉直接冠脉注射,超声心肌显像应被认为是评价心肌组织灌注的金指标,超声心肌显像对CSF患者有极大诊断价值^[4]。(3)放射性核素负荷灌注检查,文献荟萃分析显示:CSF患者人群进行放射性核素负荷灌注(SPECT)检查时,有30-75%的患者存在可逆的心肌灌注异常,提示心肌缺血^[5]。OTatli等报道1例33岁男性患者运动时发生心绞痛(加拿大分级Ⅱ级),心肌灌注显像提示左室前间壁可逆性心肌缺血,冠状动脉造影显示LAD无狭窄,

作者简介:任喜君(1985-),女,硕士研究生,医师,
电话:18724628029 E-mail: renxijun_2004@163.com
[△]通讯作者:李学奇 E-mail: lixueqiydsy@163.com
(收稿日期:2011-11-05 接受日期:2011-11-30)

但存在原发性慢血流现象。(4)冠状动脉内多普勒超声 Jwakura 等人描述典型 CSF 患者的多普勒超声特点:收缩期前向血流减少甚至消失,随之出现逆行性血流和舒张期血流速度迅速减慢,认为 CSF 患者的冠脉微循环容积因严重的微血管阻塞而明显减少,这可以解释容积减少的心肌血池在舒张期被迅速充满,引起舒张期血流快速变慢,而心肌血池中残留的部分血液在收缩期又被排回冠状动脉中,产生收缩期逆行性血流^[7]。(5)组织多普勒显像 Nurkalem 等人应用组织多普勒显像对 CSF 患者的心脏收缩功能评价时发现:CSF 组患者的收缩期应变率峰值与正常对照组比较存在显著差异($P \leq 0.0001$),收缩期应变率峰值与平均 CTFC 显著相关($r = -0.80$, $P \leq 0.0001$),发生慢血流的冠状动脉支数增加时,左室应变率可进一步下降^[8]。(6)其它的心肌显像技术 MRI、PET 也已被证明是诊断 CSF 的有效手段。

2 血流变学与心肌微循环灌注

微循环中的正常血液灌注是保证物质交换的必要条件,正常的血液灌注要有正常的血液流态来维持。因此微循环中血液流动性和变形性的研究是认识微循环的必要环节。

血液流变学分两部分内容^[9]:从宏观和微观两方面谈论血液流变学,宏观包括血液、血沉、血浆粘度、血液粘度、及管壁应力分布,微观包括血小板粘附性、血小板聚集性、红细胞变形性、红细胞聚集性等,故血液流变学细胞流变学。

微循环与血液流变学指标的相互影响的研究进展 (1)微循环内红细胞聚集性:1836 年 Nass 发现红细胞沉降率增快者,微循环中的红细胞聚集也增加^[2]。1929 年 Fahareus 阐释了红细胞聚集的病理生理作用^[10], NicolaPD 等认为血管内红细胞聚集是由红细胞相互粘附以及血管内皮细胞粘附形成,多发生在微动脉、毛细血管和微静脉中^[11]。当全血或血浆粘度升高时,会影响微循环中的血流流态^[12]。(2)红细胞膜变异:如棘状红细胞,氧化的胆固醇进入红细胞膜,使细胞膜的骨架结构发生变化,红细胞从正常形状变为棘状细胞。容易导致红细胞聚集而发生微循环障碍。(3)白细胞的影响:白细胞体积相对较大,白细胞在血管中是沿血管壁滚动或流动,停留附壁易导致微血管阻塞。微血管缺氧、缺血时易导致微血管痉挛,白细胞变形能力和率过滤降低,白细胞附壁阻塞加重心肌的缺血低氧和再灌注损伤。有作者观察,缺血再灌注损伤时白细胞在静脉壁的粘附数量增加,静脉壁过氧化物产生增多,血浆清蛋白渗出增多,粒细胞粘附分子 CD18 表达增加等。这些改变均可引起微循环和血液流变学障碍^[14]。(4)血小板附壁,血小板在血液中占血细胞总数的 4.9%,其直径很小,血管内皮细胞受损时可释放的 ADP、血栓素(TXA)以及内皮细胞中危险因子 vWF 在血管中形成栓塞和管腔狭窄,进一步使红细胞流动受阻加剧而发生聚集。冠脉血管堵塞的主要是血小板和纤维蛋白块粘附于冠脉血管腔内,以致血流受阻、红细胞聚集、心肌缺血缺氧^[15]。

3 冠心病患者的血液流变学改变

心绞痛患者血液流变学的异常改变^[16] (1)血液粘度增高,尤以低切速下为明显。(2)血浆粘度均有升高。有人提出,用反映脂质与血浆粘度的复合指数(PRI)来用于动脉粥样硬化的诊

断,并发现它的诊断意义要优于单纯的冠状粥样硬化指数(LDL/HDL)。(3)红细胞聚集性增加 (4)红细胞变形性下降, (5)体外血栓长度、重量均高于健康人 (6)血小板粘附性和聚集性增高。

心肌梗塞患者血液流变学的异常改变^[17] (1)血液粘度升高 (2)血浆粘度、血沉、压积增加 (3)红细胞聚集性增加 (4)纤维蛋白溶解活性降低,而纤维蛋白原浓度升高,最高可达 448mg%。纤维蛋白原升高可影响血液粘度和血浆粘度。(5)血小板聚集性增高,对低浓度的聚集剂反应增强,聚集性的增高与梗塞的部位、发病时期、冠状狭窄程度有关。血小板粘附性亦增高,血小板聚集体的存在,明显增加微血流的阻力,甚至聚集体可以闭塞毛细血管或微动、静脉。血液粘度增高,临界毛细血管半径值增加,使血流阻力增加,循环减慢,血流淤滞,毛细血管或静脉血流停止^[18]。局部组织血压灌注量显著减少,影响组织氧和营养物质的交换。代谢产物在局部的潴留,导致局部酸中毒。组织氧供不足,酸性物质堆积,又可影响细胞聚集状态和细胞变形,并可影响毛细血管通透性,使血液仅以浓缩。如此恶性循环,脏器组织不仅功能受到影响,严重时组织细胞可以变形坏死,脏器梗塞^[19]。(6)红细胞变形性降低,在发病第 1 天即降低,一致持续到 10 天以后 (7)血液触变性和粘弹性,红细胞聚集性增高,红细胞聚集体难以解聚。

4 小结与展望

综上所述,心肌微循环灌注不良是由于心肌微血管发生病变或受阻塞后造成的。血液流变学的变化的可作为检测微循环灌注的一个指标,对血液流变学指标更深入的分子水平研究我们将更好地了解心肌微循环灌注不良的原因及机制,血液流变学的新发展集中在细胞流变学、血流、血液及血管相互作用及改善血液流变学药物的发展,目前改善血液流变学药物有改善血液、血浆粘度、红细胞聚集与变形、抗血小板粘附与聚集、抗凝、调解白细胞流变性的药物,还包括抗凝药物、血管扩张剂、血管收缩剂及血管内皮功能调节剂等。改善心肌微循环灌注的主要进展及其局限性 (1)药物治疗:血小板糖蛋白 b/ a 受体抑制剂 阿昔单抗、替罗非班能显著改善冠脉微循环灌注,同时能明显减低心脏不良事件的发生^[14]。其他药物腺苷、地尔硫卓、等药物也能缓解微血管痉挛、增加冠脉内血流。(2)器械装置:远端保护装置能在实施 PCI 过程中回收大量的碎斑块和血栓栓子,能起到预防微栓塞及无复流现象的发生,其具体作用还有待于进一步研究证实^[14]。

参考文献(References)

- [1] 朱智德. 心肌微循环障碍的中医药防治进展[J]. 广西中医学院学报, 2011, 14: 58-60
Zhu De-zhi. The traditional Chinese medicine prevention and cure progression on myocardium microcirculation disorder[J]. Guangxi Chinese medical college, 2011, 14: 58-60
- [2] 宋光远, 吴永健, 杨跃进. 冠状动脉介入治疗术中的微循环灌注及其检测手段[J]. 血管病学进展, 2009, 30: 36-40
Song Guang-yuan, Wu Yong-jian, Yang Yue-jin. The microcirculation perfusion and its detection methods in the coronary intervention treatment[J]. The progression of cardiology, 2009, 30: 36-40

- [3] 邹凡文, 鲁力. 心肌微循环与心肌梗死后心肌灌注[J]. 中国医药指南, 2008, 6: 4-7
Zou Fan-wen, Lu Li. Myocardium microcirculation and reperfusion after myocardial infarction[J]. The Chinese medical guidelines, 2008, 6: 4-7
- [4] 苏波, 李浪. 心肌微循环灌注的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2010, 26: 1659-1661
Su Bo, Li Lang. The research progression of myocardium microcirculation[J]. Practical Journal of medicine, 2010, 26: 1659-1661
- [5] Postgraduate: YAN Yan :Director. 校正 TIMI 帧数法对冠脉再通后心肌再灌注的评价[J]. 世界危重病医学杂志, 2007, 4: 1755-1756
Postgraduate: YAN Yan :Director. The evaluation of corrected thrombolysis in myocardium reperfusion after coronary artery recanalization [J]. The international journal of critical care, 2007, 4: 1755-1756
- [6] Lodge MA, Braess H, Mahmoud F, et al. Developments in nuclear cardiology: transition from single photon emission computed tomography to positron emission tomography- computed tomography [J]. J Invasive Cardiol, 2005, 17: 491-496
- [7] Di Mario C, Krams R, Gil R, et al. Slope of the instantaneous hyperemic diastolic coronary flow velocity-pressure relation. A new index for assessment of the physiological significance of coronary stenosis in human [J]. Circulation, 1994, 90: 1215-1224
- [9] 王雪桃. 几种疾病的血液流变学改变分析[J]. 职业与健康, 2002, 18: 157-158
Wang Xue-tao. Several diseases hemorheology analysis[J]. Profession and health, 2002, 18: 157-158
- [10] Davis E, Landan J, Ivry M. Clinical capillary microscopy Charles C Thomas-Pub[J]. Springfield Illinois U. S. A, 1966, 2: 7
- [11] Stoltz JF. Blood cell Rheology and microcirculation, cell Aggregation. Microcirculation. The official Journal of the Chinese society for Microcirculation[C]. second Asi congress for Microcirculation Beijing china, 1995: 197
- [12] Altmann AW. Handbuck der allgemeinen pathologic mikro-zirkulation springer-velag. New York, 1977: 266
- [13] 曾昭伟. 微血管内红细胞聚集与临床[J]. 微循环学杂志, 2008, 18 (3): 1-6
Ceng Zhao-wei. Red blood cells gathering in microvascular and clinic [J]. The Journal of microcirculation, 2008, 18(3): 1-6
- [14] 张孝国, 陈章, 白小红. 心肌缺血再灌注损伤血流变性及血小板改变的实验研究[J]. 四川医学, 2010, 12: 1751-1752
Zhang Xiao-guo, Chen Zhang, Bai Xiao-hong. The experimental study for the hemorheology and platelet change in myocardium ischemia-reperfusion injury[J]. Sichuan medicine, 2010, 12: 1751-1752
- [15] Kristina FS, Robert ASA, Peternity JG. The molecular physiology and pathology of fibrin structure/function [J]. Blood Reviews, 2005: 275-288
- [16] 张春萍, 汪莉, 赵鑫蔡, 等. 老年血液流变学参数变化与动脉粥样硬化危险因素的相关分析[J]. 老年医学与保健, 2011: 17
Zhang Chun-ping, Wang Li, Zhao Xin-cai, et al. The correlation analysis of parameter changes of hemorheology and risk factors of atherosclerosis in the aged [J]. The Aged Medicine and Health, 2011: 17
- [17] 伍松蛟, 闭肇龙, 邓洪彪. 血液流变学检测在冠心病心绞痛分型诊断中的价值[J]. 微循环学杂志, 2007, 17(4): 35-36
Wu Song-jiao, Bi Zhao-long, Deng Hong-piao. The role of the hemorheology detection for the type diagnosis in the angina [J]. The Journal of microcirculation, 2007, 17(4): 35-36
- [18] 李幼红, 谢莉. 40 例冠心病血流变学分析[J]. 成都医药, 2003, 29: 158
Li You-hong, Xie Li. The hemorheology analysis of 40 patients with coronary artery disease [J]. Chengdu Medicine, 2003, 29: 158
- [19] 李青山, 周振宇, 龚洪涛. 既往心绞痛对急性心肌梗死介入治疗成功后心肌微循环功能的影响及其临床意义 [J]. 实用心电学杂志, 2003, 12: 285-286
Li Qing-shan, Zhou Zhen-yu, Gong Hong-tao. The effect and clinical significance of previous angina for the myocardium microcirculation function after successful acute myocardial infarction PCI. [J]. Journal Of Practical Electrocardiology, 2003, 12: 285-286
- [20] Marzilli M, Sambucetti G, Testa R, et al. Platelet glycoprotein IIb/III a receptor blockade and coronary resistance in unstable angina [J]. J Am Coll Cardiol, 2002, 40 (12): 2102-2109