

血栓形成中的激发机理和血液成分的作用探讨

钱民全、赵笃凤、彭荣蕤、钱大兴、萧蓝*
中国科学院力学研究所, 北京, 100080
*北京市第 56 中学, 北京, 100044

国家自然科学基金资助项目(199772061)

摘要 我们研究血栓形成经历了四分之一世纪, 加深了对血栓形成的认识。在一些初步推理下, 提出血管激发血液形成血栓的设想。对血液成分在血栓形成中的作用进行了探讨, 特别提出纤维蛋白原在血栓形成中是不可缺少的观点。同时根据实验, 我们指出高的血液流速和低于 0°C 的血液温度可以抑制血管激发血液形成血栓。

1. 引言

心脑血管疾病是人类最大的杀手, 其中心脑血管中血栓形成威胁人的生命尤为严重。得了血栓的病人, 尤其是严重的往往致残、瘫痪、语言不清、嘴眼歪斜等等, 造成生活质量的极大下降, 对病人自身和家庭及社会带来很大的麻烦和负担。因此血栓形成机理、预报、检测、治疗和愈后判断的研究有极大的社会意义, 为世人所特别关注。经网上 Pubmed 文献调查发现血栓形成(thrombosis)有 88610 篇, 人工血栓形成(artificial thrombosis)也有 1248 篇。1976 年以来的四分之一世纪中, 中国科学院力学研究所生物力学组和北京大学力学系, 中国中医研究院西苑医院长期合作, 并得到国家自然科学基金委员会的资助, 对血栓形成, 特别是体外血栓形成的生物力学方面进行了一系列的实验研究和理论分析, 取得了一些重要的有意义的成果, 使我们在血栓形成的生物力学研究方面一直占有一席之地。

1958 年, Chandler 提出了在旋转圆环内形成人工血栓的血液流动装置^[1], 这种装置形成的人工血栓经详细的组织学分析, 证明它同在活体中形成的血栓有相同性质的结构^[1, 2], 我们发展这种装置为旋转带环和带环的直管段使血液在它们中都形成了人工血栓^[3, 4]。

我们发展了一种内外套管血液流动装置, 由内管转动带动外管中血液转动而形成血块/血栓^[7]。

我们为探讨血栓形成的流动状态, 计算了竖直毛细管中有限长液柱的粘性液体运动^[4, 5]和 Chandler 园环内的流动分析^[4, 6]。

以上的实验和计算分析说明, 血栓形成的病灶是有选择性的, 不管直血管或弯血管, 它们可能在分叉流动的部位, 或者在涡旋的中心位置形成。

我们首次得到了血栓成分的定量结果^[8]。要使已经形成的血栓, 对其成分作定量分析显然是十分困难的。我们通过比较全血的各种成分的数值, 和在旋转圆环中形成血栓以后剩余血液的各种成分的数值, 将它们作一次减法, 巧妙地得到了血栓成分的定量结果。

我们在更广泛的流速和温度的范围内, 研究了它们对血液在旋转圆环内形成血栓的影响^[9, 10]。

为了进一步深入研究血栓形成过程, 我们测量了体外血栓形成前后的血液流变学变化^[11]。

我们探讨了模拟血液有形成分的聚集机理。最先我们从液体力学观点讨论了血栓形成^[12], 初步计算了人工血栓装置中粒子聚集机理^[13, 14]。我们还发现了固液两相悬浮液在 Chandler 园环内的多种流动状态^[15]。这些研究工作说明了血液在旋转圆环内流动中, 尤其是血液在血管内流动中, 形成血栓时血液有形成成分在聚集过程的复杂性。

为了更好地为临床服务, 我们将国外的血栓形成时间作为检测指标^[16], 发展为更为直观和形象的血栓湿重、干重和长度作为体外血栓形成国内的检测指标的建议^[17], 得到了国内各单位的认可和推广。我们更进一步为简化检测, 提出血栓湿重可以作为唯一的检测指标, 长度可以作为保留指标, 经过对几家医院的实验资料 and 我们的实验结果, 计算结果证明是可行的^[18]。

我们发现血液在旋转圆环中形成人工血栓存在一个极限时间。在这个旋转极限时间以前, 血栓的长

度在增加, 血栓的重量在增加; 而在这个时间之后, 血栓的长度不再增加, 而且重量基本维持不变。我们称这个时间为"血栓形成极限时间"(limit time of thrombosis, LTT)^[24]。

这些研究成果无疑为研究血栓形成起一定的促进作用, 并为进一步深入研究打下了坚实的基础。我们在"力学 2000"会议上报告了"血栓形成研究的进展及对 21 世纪的展望"^[23], 引起了生物力学和医学工作者的关注, 特别是引起了"科学时报"记者的兴趣, 记者专访了我们, 以"力学问鼎血栓病, 人活百岁不稀奇"为题作了报道("科学时报", 2000.9.1. 第四版)。此后"中国基础科学"编辑部向我们约稿, 要求我们介绍血栓形成研究工作的进展^[25]。"科学周报"的记者也表示有兴趣向国外介绍我们的工作。我们的血栓形成生物力学研究已引起了社会上的很大关注。

2. 对血管激发血液形成血栓的探讨

经过多年来对血栓形成的深入研究, 加深了我们对血栓形成的进一步认识。我们认为血栓和血块不同。血栓是血液处在血栓形成的激发状态下, 在一定的流场中, 血液有形成成分聚集而形成的凝块, 它有一定的结构, 通常是不可自逆的。

在正常的生理条件下, 血液在血管中流动, 它们之间的相容性是很好的。尽管血液有形成成分在流场中的某些部位, 通常也会有聚集, 但不会形成血栓, 因为这种聚集体经过一定的流动是可自逆的。

血栓形成是血管与血液相互作用的结果。我们认为血栓形成中血管和血液起的作用是不同的, 是由血管激发血液形成血栓的, 血管的作用在先, 血液的作用在后(这里并不是说血液在血栓形成中不重要)。这种设想是建立在我们初步的推理:

1) 不管是正常生理状态下的健康人, 或者是病理状态下的血栓病人, 他们的血液都可以在人工制成的胶管旋转圆环内形成人工血栓;

2) 人们将旋转圆环上部充以惰性气体, 排除了血液与空气接触氧化而影响血栓形成;

3) 人们发现置换在体内的人造血管容易形成血栓。

4) 健康人是不会在血管中形成血栓的, 血栓病人如果不是血管处在血栓形成的激发状态, 也是不会形成血栓的。据我们的认识, 血栓形成激发状态只在某些情况短暂地发生, 否则处于这种血栓形成激发状态下的血管一直激发血液, 血栓是一定要形成的, 那人是活不了多久的(事实上得了血栓的人, 只要不是很严重, 通常可以生活很长时间)。

5) 固体颗粒悬浮液在旋转圆环中流动时, 固体颗粒可以在前弯月面聚集, 例如纸屑悬浮液在旋转圆环中流动时, 纸屑在前弯月面聚集。但这种聚集体是可自逆的, 只要圆环转动方向改变了, 纸屑聚集体就被打散, 不久纸屑又会在另一前弯月面聚集。

这样我们似乎有理由推测, 是由于血管受到某种刺激, 是血管首先激发血液在体内形成血栓。

我们的这种推理将由申请国家自然科学基金由实验进行验证。初步的设想是用同一人或动物的相同血量的血样, 在同一常温或 37°C 下, 用相同的几何尺寸的圆管制成的圆环, 以相同的圆环转速, 比较不同材料和不同涂料对旋转圆环中血栓形成的主要参数血栓重量和长复的影响。我们以往由普通塑料管改用硅胶管, 以及普通塑料管涂与不涂硅油, 发现对血液在旋转圆环中血栓形成是有影响的。这无疑为我们的验证指出了可行性。

3. 血液成分在血栓形成中作用的探讨

上面讨论了是血管激发血液形成了血栓的问题, 但是没有血液当然形不成血栓。再说在激发状态下的血液, 其有形成成分在血栓形成中是哪些成分起作用呢? 一般人们认为血液中的各种成分都起了重要作用^[19, 20]。我们发现在旋转圆环中将已经形成的人工血栓取出后, 剩余的血液再在旋转圆环中转动再也形成不了人工血栓了。尽管除去血栓后的剩余血液中仍然有部分血小板(近乎原来全血血小板的 20%), 白血球(近乎全血的 50%), 红血球(逐大部分全血成分)等等, 而其中纤维蛋白原已经降至极低。反过来, 对于离心后除去血小板, 红血球, 白血球等得到的血浆, 人们认为在旋转圆环中含有丰富的纤维蛋白原的血浆可以形成网状聚集体的。随着纤维蛋白原在聚集体中变成纤维蛋白, 直至纤维素。这种网状聚集体也是不可自

逆的。这样在血栓形成中,纤维蛋白原是不可缺少的。没有这个纤维蛋白原的成分参与就形不成血栓。

总之,血栓形成首先是从血管或体外胶管来激发血液的有形成分,尤其是纤维蛋白原形成网络结构,俘虏其他有形成分在血小板的凝聚作用下,形成有结构的、不可自逆的聚集体---血栓。

没有或很少量的纤维蛋白原的血液不形成血栓可以解释为这种血液不足以形成网络结构,捕捉其他血液有形成分而形成血栓。

人们通常利用多种的治疗措施:药物治疗有尿激酶素、链激酶素、蚓激酶素、蛇毒等各种溶栓药物;物理治疗有有创伤的由导管插到血管内血栓形成处,在超声的气穴作用下^[21]和激光烧蚀作用下^[22]溶栓。不管是药物溶栓还是物理溶栓都有一个时效性的问题。通常是血栓形成后几个小时或十几个小时内,溶栓比较容易,我们认为这是因为形成血栓的纤维蛋白原还没来得及变成纤维蛋白或纤维素,这时采取溶栓措施,血液有形成分形成的聚集体比较容易可逆。

另外,我们在前言中提到,我们在更广泛的流速和温度的范围内,研究了它们对血液在旋转圆环内形成血栓的影响^[9,10]。我们首次发现旋转圆环转速很高时(实验值为圆环最大线速度大于 20cm/s),甚至不形成血栓。这是与人们观察到的生理和病理情况相一致的。在临床上常见下肢静脉血栓容易形成;而通常在大动脉中血液流速较快,所以不容易形成血栓。在 0--37°C 范围内血液在旋转圆环内转动都可以形成血栓,而低温会加速血栓形成。深静脉血栓是世界寒冷地区及中国北方地区的一种多发性顽疾。但有意思的是我们首次发现在零度以下(-2 至-4°C)血液在旋转圆环内转动不形成血栓。这说明高的血液流速和低于 0°C 的血液温度可以抑制血管激发血液形成血栓。

4. 小结与讨论

- 1) 通过一些推理,认为是血管或胶管激发血液形成血栓的假设值得由实验进行验证。
- 2) 如果这种假设成立,将会指导血栓形成的预防、诊断、治疗。甚至影响人造血管制造,以寻找不激发或激发作用弱的材料,使血液在血管中不形成或难形成血栓。
- 3) 血液中的多种有形成分对血栓形成有作用,但从我们的实验看,纤维蛋白原是不可缺少的。
- 4) 在旋转圆环中对含有丰富纤维蛋白原的血浆可否形成网状聚集体的实验值得由实验进行验证。
- 5) 高的血液流速和低于零度的血液温度可以抑制血管激发血液形成血栓。

新的世纪即将到来,一切充满着希望和挑战。21 世纪将是生物学的世纪,血栓形成研究必将会有重大的发展,以至完全突破。生物力学也会在血栓研究中起更大的作用,研究血栓形成也是生物力学工作者责无旁贷的事。

正如我们在不久前说过的^[23]:心脑血管疾病这个人类最大的杀手在 21 世纪将被人类所征服。我们也完全可以期望:癌症、传染病也可以为人类所战胜,意外伤害可以降低到最低程度。人们梦寐以求的正常死亡年龄 120-150 岁将会变成现实。

参考文献

- [1]Chandler, A. B.: In vitro thrombotic coagulation of the blood, a method for producing a thrombus. Lab. Invest., 7(1958), 110-114
- [2]Poole, J. C. F.: A study of artificial thrombi produced by a modification of Chandler's method. Q. J. Exp. Physiol, 44(1959), 377-384
- [3]钱民全,吕恩武. 旋转带环中血栓形成实验研究, 第一届全国生物力学会议, 上海, 1981
- [4]Wu Wang-yi, Lu En-wu, Qian Min-quan. Hydrodynamical aspect of thrombus formation, Proceedings of the fourth international congress of biorheology, pp198-200, Japan, July, 27-August, 1981; Biorheology, Oct. 1982. 18(1): 64~65
- [5]吴望一, 钱民全, 温功碧. 竖直毛细管中有限长液柱的粘性流体运动, 应用数学和力学, 1981. 8, 2(4): 407~418
- [6]吴望一, 钱民全. 形成人工血栓的 Chandler 圆环内的流动分析, 中国科学, 1981, 1458~1467

- [7] 钱民全等. 血液有形成分在转动圆管中形成血栓/血块的实验研究, 全国第三届医学生物物理学学术会议, 1998.11, 上海
- [8] 钱民全, 彭荣蕤, 赵笃凤, 钱大兴, 刘剑刚, 许勇刚. 血液有形成分对体外血栓形成的影响实验研究 初步报告, 第六届全国流变学学术会议, 1999.11, 武汉, 1999 流变学进展 pp495-496
- [9] 钱民全, 彭荣蕤, 赵笃凤, 钱大兴, 刘剑刚, 流速对 Chandler 圆环中形成人工血栓的影响, 第六届全国生物力学学术会议, 2000.5, 上海
- [10] 刘剑刚, 钱民全, 彭荣蕤, 赵笃凤, 钱大兴. 温度对血栓形成的影响, 第六届全国生物力学学术会议, 2000.5, 上海
- [11] 刘剑刚, 钱民全, 许勇刚, 彭荣蕤, 赵笃凤, 钱大兴. 体外血栓形成前后血液流变变化及其标准化操作, 第六届全国流变学学术会议, 1999.11, 武汉, 1999 流变学进展 pp472-474
- [12] Qian Min-quan, Discussion on the thrombus formation in view of hydrodynamics. Proceedings of the joint meeting for the 2nd international conference on medical biorheology and the 2nd Chinese national congress of medical biophysics (Journal of applied biomechanics, Vol. 10, pp100-102), September, 1995. 9, Shanghai
- [13] 徐建军, 血小板微团在 Chandler 旋转环内选择聚集过程的一维数学模型, 力学研究所内部资料, 1981.6
- [14] 孙克利, 人工血栓装置中粒子聚集机制的探讨, 北京大学硕士学位论文, 1994.6
- [15] 钱民全, 彭荣蕤, 赵笃凤, 钱大兴, 固液两相悬浮液在 Chandler 圆环中的多种流动状态, 第 8 届全国生物力学和流变学术会议, 1999.11. 昆明
- [16] Gardner, R. A.: An examination of the fluid mechanics and thrombus formation time parameters in a Chandler rotating loop system J. Lab. Clin. Med., 84 (1974), 494-508
- [17] 王怡, 王仰宗, 实用临床血液流变学 学苑出版社 1994, 12
- [18] 钱民全, 彭荣蕤, 赵笃凤, 钱大兴, 刘剑刚, 王怡, 关于 Chandler 圆环中形成血栓检测指标的建议, 第八届全国生物力学和流变学学术会议, 1999.11, 昆明
- [19] 王振义, 李家增, 阮长耿等: 血栓与止血 基础理论与临床 (第二版) 上海科学技术出版社 1996, 9
- [20] 汪钟, 郑植苓: 现代血栓病学 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社 1995
- [21] 好诚, 中国静脉内超声溶栓术国际领先 中国科学周报(侨报) 2000, 5, 28
- [22] 唐宜摘译, 激光能在瞬间使血栓破裂
中国医学论坛报 2000, 6, 15 (美国心脏学会"新闻公报"2000, 2, 10)
- [23] 钱民全, 彭荣蕤, 赵笃凤, 钱大兴, 吴望一, 温功碧, 翁维良, 刘剑刚, 王怡, 血栓形成研究的进展及对 21 世纪的展望 "力学 2000", pp534-536 气象出版社 2000, 8
- [24] 钱民全, 刘剑刚, 彭荣蕤, 赵笃凤, 钱大兴 旋转时间对圆环中血液形成血栓的影响 待发表于第九届生物力学和流变学术会议, 2001.5. 张家界
- [25] 钱民全, 血栓形成的生物力学研究, 中国基础科学, 2000.8. pp27-30

Exploration of triggering mechanism and role of blood elements in thrombus formation

Qian Minquan, Zhao Dufeng, Peng Rongrui, Qian Daixing, Xiao Lan*
Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing, 100080
*Beijing No.56 Middle School, Beijing, 100044

Abstract:

Thrombus has been studied in our research group for more than one fourth centenary, and the understanding on thrombosis is further deepened. By some preliminary inferences assume that blood vessel triggers blood to form thrombus is put forward. The role of blood elements in the thrombosis is explored, especially by our viewpoint the fibrinogen is indispensable in the thrombosis. We also point out that high blood velocity and temperature below zero can restrain blood vessel to trigger blood to form thrombus.