DOI:10.16016/j.1000-5404.1986.03.009



# 用放射活性生物微球测心输出量和区域血流量方法的初步探讨

刘士群 高京生 田景亮 梁 燕

(病理生理学教研室)

**提 要** 将$^{51}Cr$标记的蛙红细胞作为放射活性生物微球,测定了正常成年麻醉大白鼠的心输出量和各器官的血液灌流量,其结果与文献报道值接近一致。肺血流(支气管动脉+静脉分流)、肝血流(肝动脉+门脉分流)显著低于碳化微球所测得的值,表明生物微球优于碳化微球。

**关键词** 生物微球;碳化微球;心输出量;区域血流量

1967年Rudolph和Heymann[1]首次使用放射活性微球作指示剂研究胎羊的血液循环。随着方法的完善,目前是将微球直接注入左房或左室,在不影响血液动力学的条件下,由于微球在心腔和血液一致性混合,然后均匀分布到整个动脉系统。因微球大小不能通过毛细血管床,器官或组织嵌入微球的多少及其放射活性强度与该器官或组织的血液灌流量成正比,从而得出到达该器官或组织的心输出量分布分数。而后Neutze[2]、Forsyth[3]、Roth等[4]事先用染料稀释法测心输出量,而后用放射活性微球测定器官或组织的心输出量分布分数,两者的乘积则为各器官或组织的血液灌流量。

1976年Malik[5]介绍了参考样本法。他们应用放射活性微球能同时测得大白鼠的心输出量和区域血流量,因小动物的器官总放射活性很易测得,故大白鼠很适合各器官血流量的测定,从而使微球法用于小动物的实验,简便易行。目前已广泛应用[6-11],成为研究血液动力学重要手段之一。

国外所使用的放活射性微球主要由美国三M公司(The Minnesota Mining and Manufactuing Company)生产,其成分碳占67%,故亦称碳化微球(Carbonized microsphere)。微球比重平均为1.4(全血比重为1.05)。微球的直径通常多选用15μm左右。

关于放射活性生物微球的应用,首先是由Baehler等[12]于1973年提出。他们采用$^{99M}Tc$标记牛蛙红细胞注入狗的左室或肾动脉,研究不同条件下肾皮质血流的分布变化。1981年王景贤等[13]曾用$^{51}Cr$标记蛙红细胞,测定了兔的局部血流量。但用$^{51}Cr$标记蛙红细胞,以参考样本法同时测心输出量和区域血流量,国内、外尚未见报道。

## 材料和方法

一、用$^{51}Cr$标记蛙红细胞的方法 消毒空针直接刺入心腔取蛙血2~3 ml,立即注入盛有十余枚小玻璃珠的小锥形瓶或玻璃皿中,匀速振荡15分钟,然后将其中凝结的纤维蛋白丝和玻璃珠取出。经此法处理的血液,可除去大部分白细胞和血小板[12]。然后用刻度吸管,吸取机械抗凝蛙血0.05ml,注入小试管中,用0.65%蛙生理盐水洗涤3次。最后在沉淀的蛙红细胞中加入0.2ml 0.65%生理盐水混匀,再加入80μCi$^{51}Cr$,同时经常振动使其充分混合,在室温下标记2小时,最后加入10%福尔马林液固定过夜,标记率可达50%左右,总放射活性可达400万cpm左右。使用前将已标记好的蛙红细胞,用生理盐水充分洗涤,最后用6%右旋糖酐配成混悬液,每毫升约含100万cpm,每只动物注射0.2ml,约20万cpm,其中含蛙红细胞

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

数约70～80万。

**二、动物准备** 体重为250g左右的大白鼠，实检前禁食8小时，饮水不限。腹腔麻醉用5%乌拉坦和0.25%氯醛糖混合液，按每100g体重1ml。仰卧固定，切开颈部皮肤，分离右颈总动脉，结扎远心端；用约1mm直径聚乙稀导管经切口向右颈总动脉近心端插入，直达左心室。通过YH-IB微型压力传感器（航天医学工程研究所生产）经LMS-2A型二道生理记录仪记录和监护左心室内压。分离左侧股动脉，插入聚乙稀导管，经三通活塞与恒速抽血泵上固定的1ml肝素化注射器相连，以便抽取参考血标本。在部分动物中，也将右侧股动脉剥离，以便在注射微球时，可经传感器记录动脉压的变化。最后尸检证实左心室中导管位置。

**三、实验步骤** 当左心室和股动脉导管插入后，待动物平静时，抽取参考血标本；10秒后在手控下经左心室导管注入充分混合的$^{51}Cr$-蛙红细胞混悬液0.2ml（在15秒内注毕）；立即用0.5ml生理盐水冲洗注入微球的导管，注射时间持续10秒；参考血标本抽取总时间为75～80秒；抽血速率约0.75～0.85ml/min。然后经导管注入饱和KCl溶液，杀死动物；立即尸检，观察导管尖端的精确位置；然后将取出的器官，先用生理盐水冲洗血迹，并用滤纸吸去多余的水分；再将取出的标本（心室，左、右脑，左、右肺，胃，大、小肠，肝，脾，肠系膜，左、右肾，膈肌，腹壁肌和皮肤等），一一称重后放入计数管（高度不超过2cm）；在r-井型闪烁探测仪中测定每个标本的cpm。对较大的器官如肝和小肠，称取其总重后，在各不同部位取下不超过2g重的标本，测定其放射活性；根据总重量，计算该器官的总放射活性。

**四、心输出量和器官血液流量的计算**

1. 心输出量（ml/min）

$$= \text{参考血标本流率 (ml/min)} \times \frac{\text{注入左室的总放射活性 (cpm)}}{\text{参考血标本的放射活性 (cpm)}}$$

2. 器官血流量占心输出量的%

$$= \frac{\text{器官放射活性 (cpm)}}{\text{注入左室总放射活性 (cpm)}} \times 100$$

3. 器官血流量（ml/min）

$$= \text{心输出量 (ml/min)} \times \frac{\text{器官放射活性 (cpm)}}{\text{注入左室总放射活性 (cpm)}}$$

4. 每克组织血流量（ml/min/g）

$$= \text{器官血流量 (ml/min)} / \text{器官重量(g)}$$

## 结　果

本实验共用13只大鼠，其中3只动物状态不良，血压和心输出量偏低，以及微球混悬液搁置过久，微球变形，引起明显分流，未作各项指标的统计。剩余10只动物中，有4只注射微球时记录了血压变化；另有3只动物，因其成对器官（如双肾或双侧大脑）的血流分布，很不一致；表明微球在血液中混合不良，故未作其他器官和组织血流量的统计。这10只动物的结果如下：

**一、血液动力学变化**

如表1所示。注入微球后心率的变化，在10只动物中有5只与注射前基本一致，有2只动物比注射前略为减少，有3只动物比注射前略增加，注射前、后心率的均值和标准误分别为389.8±46.62和389.9±47.21，两者基本一致。注射微球后的平均动脉压，在4只动物中，一例未见明显改变；两例在

表1　血液动力学变化

| 观察项目 | X±SE |
|---|---|
| 心率(次/分) | 389.9±47.21(n=10) |
| 平均动脉压(mmHg) | 84.5±12.78(n=4) |
| 心输出量(ml/min) | 71.15±16.9(n=10) |
| 心指数(ml/min/kg) | 290.65±69.36(n=10) |
| 外周血管总阻力(mmHg/ml/min) | 1.42±0.14(n=4) |
| 外周血管总阻力指数(mmHg/ml/min/kg) | 5.84±0.78(n=4) |

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

最初6～8秒内轻度降低；一例发生轻度升高。这些结果表明：注射微球后，对血液动力学仅有轻度影响。而心输出量与文献报道较为一致；唯标准误较大；外周血管总阻力略有升高。

表2总结了各器官血流占心输出量的百分比、各器官血流量的绝对值以及每克组织湿重的血液流量。这些结果都与国外作者用碳化微球所测得的结果接近。若以每器官血流量占心输出量的百分比由大到小顺序排列，则为总肝血流、门脉血流、小肠、双肾、心、大肠、肝动脉、肠系膜、脑、胃、胰、脾、双肺（图1）。若以每克组织血流量由大到小顺序排列，则为肾、心、总肝血流、胰、小肠、脾、胃、脑、大肠、膈肌、肺、肠系膜、肝动脉、皮肤、腹壁肌（图2）。双侧脑血流量基本一致，并不因右颈总动脉结扎而影响该侧大脑血流。唯肺和肝动脉血流比碳化微球所测得数值较低。

表2　各器官和组织的血流量（$\bar{X}\pm SE$）

| 器　官 | n | 血流量占心输出量的% | 血流量 (ml/min) | 每克组织血流量 (ml/min/g) |
|---|---|---|---|---|
| 心 | 6 | 4.17±0.61 | 3.10±0.87 | 4.46±1.22 |
| 双肺 | 7 | 0.77±0.20 | 0.58±0.15 | 0.51±0.23 |
| 左脑 | 7 | 0.83±0.27 | 0.60±0.21 | 0.70±0.26 |
| 右脑 | 7 | 0.84±0.25 | 0.61±0.14 | 0.70±0.15 |
| 肝* | 7 | 2.14±0.80 | 1.52±0.37 | 0.16±0.06 |
| 脾 | 7 | 1.04±0.57 | 0.84±0.62 | 0.84±0.45 |
| 胰 | 7 | 1.26±0.61 | 1.03±0.67 | 1.40±0.76 |
| 胃 | 7 | 1.49±0.40 | 1.15±0.20 | 0.83±0.18 |
| 小肠 | 7 | 9.79±2.97 | 7.10±1.68 | 1.24±0.25 |
| 大肠 | 7 | 2.95±1.03 | 2.15±0.66 | 0.64±0.14 |
| 肠系膜 | 7 | 2.10±0.61 | 1.62±0.63 | 0.47±0.22 |
| 门静脉** | 7 | 18.63±3.36 | 13.90±2.82 | 1.40±0.21 |
| 肝动脉和门脉 | 7 | 20.14±4.09 | 15.44±2.71 | 1.56±0.22 |
| 左肾 | 7 | 4.80±0.50 | 3.72±1.03 | 4.51±1.10 |
| 右肾 | 7 | 4.90±0.58 | 3.83±1.13 | 4.51±1.20 |
| 皮肤 | 7 | | | 0.11±0.06 |
| 腹壁肌 | 7 | | | 0.09±0.05 |
| 膈肌 | 7 | | | 0.61±0.22 |

*主要代表肝动脉血流

**门静脉血流包括脾、胰、胃、小肠、大肠、肠系膜。

## 讨　论

我们实测了50个$^{51}Cr$标记和福尔马林固定后的蛙红细胞：其平均大小为21.38±2.43×14.69±1.55μm，比较均匀一致；比重约与哺乳动物血液接近；物理性状方面也都优于碳化微球；而且来源十分方便。故以蛙红细胞作为标记物，取代国外的碳化微球，显然十分理想。在选用同位素$^{51}Cr$标记蛙红细胞的过程中，为了达到既有一定强度的放射活性、又不因注入蛙红细胞数目过多而引起血液动力学变化的目的，经我们多次摸索，

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

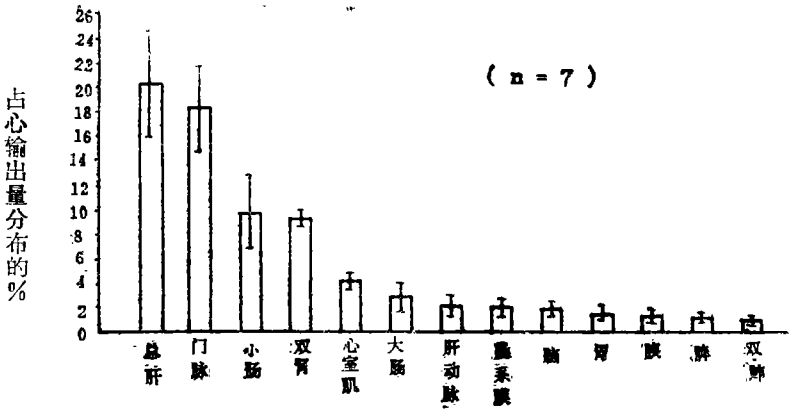



图1　各器官血流量占心输出量的百分比

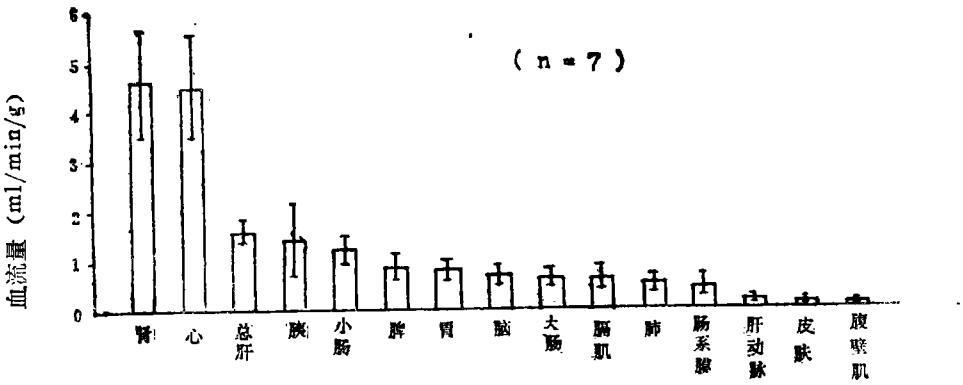



图2　每克组织的血流量

最终达到用0.05ml机械抗凝蛙血的红细胞进行标记可以到近400万放射活性（cpm）；为了满足实验所需的放射活性，每只大鼠必需注入左室20万cpm左右，其中细胞数约70～80万个。Hafström等[14]曾用$^{99M}$Tc标记15μm右旋糖酐微球，注入大鼠左室80～100万，并不引起心率和动脉血压的变化。但据Tsuchya等[15-16]和Ishise等[17]一致指出：注入大鼠左室15μm微球数超过10万时，将会产生明显的血液动力学变化。本实验结果表明，注入微球后，心率和血压均有轻度改变，可能与注入的微球量过多有关。

Fan等[18]在麻醉狗应用15μm碳化微球测量了脑、心、肾、肠和肺的分流量，约为2%左右，即约2%的微球不被嵌入毛细血管床。Malik等[5]用15μm碳化微球测得大白鼠肺血流量（包括支气管动脉＋动-静脉分流）占心输出量的百分比为3.00±0.54，表明约3%的微球不被嵌入毛细血管床，而本实验结果仅为0.77±0.20，尚不足心输出量的1%，表明生物性微球的分流量很小。肝动脉血流，在本实验中占心输出量的百分比为2.14±0.80；每克肝的血流量为0.16±0.06 ml/min。而Mcdevitt等[19]用15μm碳化微球所测得的结果分别为4.0±0.5和0.3±0.1。这也表明：可能是生物性微球通过门脉循环分流至肝较少的原因。以上表明：以蛙红细胞作为生物微球比碳化微球具有一定的优越性。这可能是因碳化微球的大小不均匀所致，因一般使用的15μm碳化微球标准差均在±5左右。本实验腹壁肌的血流明显低于一般所报道的骨骼肌血流。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

总之，在本实验中，可能是因注入微球数量过多，产生轻度血液动力学变化外，其它心输出量和器官血流量等项主要指标数值均在其他作者报道的正常值范围之内[8][14][18]。如能进一步提高生物微球的标记率，减少注入的微球数量，使血液动力学不因注入生物微球数量过多而受影响，生物微球技术很有可能成为研究血液动力学的重要手段之一。

## 参 考 文 献


1. Rudolph AM, Heymann MA. The circulation of the fetus in utero. Methods for studying distribution of blood flow, cardiac output and organ blood flow. Circulation Res 1967; 21(2):163

2. Neutze JM, Wyler F, et al. Use of radioactive microspheres to assess distribution of cardiac output in rabbits. Am J Physiol 1968; 215(2):486

3. Forsyth RP, Nies AS, et al. Normal distribution of cardiac output in the unanesthetized, restrained rhesus monkey. J Appl Physiol 1968; 25(6):736

4. Roth JA, Greenfield AJ, et al. Total and regional cerebral blood flow in unanesthtized dogs. Am J Physiol 1970; 219(1):96

5. Malik AB, Kaplan JE, et al. Reference sample method for cardiac output and regional blood flow determinations in the rat. J Appl Physiology 1976; 40(3):472

6. Bell GJ, Hiley CR, et al. The effects of four general anaesthetic agents on the regional distribution of cardiac output in the rat. Br J Pharmacol 1977; 61(1):126

7. Hiley CR and Yates MS. The distribution of cardiac output in the anaesthetized spontaneously hypertensive rat. Clin Sci Mol Med 1978; 55(3):317

8. Malik AB, Loegering DJ, et al. Cardiac output and regional blood flow following trauma. Circ Shock 1978; 5(1):73

9. Ferrone RA, Walsh GM, et al. Comparision of hemodynamics in conscious spontaneous and renal hypertensive rats. Am J Physiol 1979; 236(3):H403

10. Little RA, Yates DW, et al. Changes in cardiac output and its distribution after non-haemorrhagic injury in the rat. Br J Exp Path 1980; 61(4):421

11. Lang CH, Bagby GT, et al. Cardiac output and redistribution of organ blood flow in hypermetabolic sepsis. Am J Physiol 1984; 246(3):R331

12. Baehler RW, Catanzaro AJ, et al. The radiolabeled frog red blood cell. A new marker of cortical blood flow distribution in the kidney of the dog. Circ Res 1973; 32(6):718

13. 王景贤、于占久，等。标记$^{51}$铬的蛙红细胞测量家兔局部血流量的方法。河北省医学科学院院报 1981; 5:4～7

14. Hafstrom L, Persson B, et al. Measurements of cardiac output and organ blood flow in rats using $^{99M}$Tc labelled microspheres. Acta Physiol Scand 1979; 106(1):123

15. Tsuchiya M, Walsh GM, et al. Systemic hemodynamic effects of microspheres in conscious rats. Am J Physiol 1977; 233(3):H617

16. Tsuchiya M, Ferrone RA, et al. Regional blood flows measured in conscious rats by combined Fick and microspheres methods. Am J Physiol 1978; 235(3):H357

17. Ishise S, Pegiam BL, et al. Reference sample microsphere methods, Cardiac output and blood flows in conscious rat. Am J Physiol 1980; 239(4):H443


?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

18. Fan FC, Schuessler GB, et al. Determinations of blood and shunting of 9-and 15μm spheres in regional beds. Am J Physiol 1979; 237(1):H25

19. Mcdevitt DG and Nies AS. Simultaneous measurement of cardiac output and its distribution with microspheres in the rat. Cardiovascular Res 1976; 10(4):494

# An Investigation on Cardiac Output and Regional Blood Flow with Radioactive Biologic Microsphere Technique in Rats

Liu Shiqun, et al

(Department of Pathophysiology, Third Military Medical College)

$^{51}$Cr-labelled frog red blood cells are used to study the cardiac output and blood flow of organs in anesthetized adult rats. The results are generally consistent with those reported by other investigators. Lung flow (bronchial artery and vein shunt) and liver flow (hepatic artery and portal vein shunt) measured with this method are all lower than those obtained with carbonized microspheres. This result suggests that the biologic microsphere technique is superior to the carbonized microsphere technique.

**Key words:** Biologic microsphere; Carbonized microsphere; Cardiac output; Regional blood flow

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net