DOI:10.16016/j.1000-5404.1985.02.013

II号氟碳代血液正常人体试验

杨志焕 蒋耀光 陈惠荪 陆熙昶 刘怀琼 仇志凯
米有才 梁德佳 李贤玉 杨通汉 唐海清 李天星

（野战外科研究所）

提 要

健康志愿者10名，其中男性7名，女性3名，年龄19～58岁，输注50～145ml。在输注过程中和输注后生命体征平稳，心电图、心功能、尿常规、肝肾功能和诱变性测定均未见明显改变。除输注后6小时白细胞升高外，血像也未见明显改变。但对血小板功能、血凝纤溶系统功能和免疫系统功能有一过性影响。结果提示输注氟碳代血液是比较安全的，有临床应用的可能性。对类过敏样反应有必要作更深入的研究，以提出相应的预防和治疗措施。

氟碳代血液具有载氧和扩充血容量的作用，本文报告10例志愿者进行Ⅱ号氟碳代血液正常人体试验的结果。

材料和方法

1．受试对象及输注量 受试对象为正常健康志愿者10名，男性7名，女性3名，年龄19～58岁，输注量为50～145ml。

2．输注方法 在心电、血压等监护下，先静脉推注1 ml试验剂量，然后观察15～20分钟，确定无明显的副作用后再静脉滴注全量Ⅱ号氟碳代血液。

3．检查项目 包括输注后的症状体征、生命体征（血压、脉搏、呼吸）、心电图、心功能、血像、尿常规、血小板功能、血凝纤溶系统功能测定以及免疫系统功能、肝肾功能、诱变性指标、血中全氟化物(PFC)浓度和五羟色胺（5-HT）浓度测定。

结 果

1．症状、体征 在输注1 ml试验剂量时较为明显，主要表现有胸闷、热感、颜面潮红等（详见表1）。胸闷为一过性的，持续数秒或20多秒后即缓解，其它症状、体征也在5分钟内消失。在输注过程中和输注后各有一例受试者出现上述反应。

2．血压、脉搏、呼吸、体温、心电图 输注过程中血压、脉搏和呼吸均未见明显改变。体温微升。心电图除心率稍增快外，心律及各波形均无变化。

3．心功能测定 输注后心每搏量(SV)、心搏出量(CO)、心指数(CI)、

表1 输注Ⅱ号氟碳代血液1ml时的症状体征

症状体征	胸闷	热感	颜面潮红	腹痛	干咳	腰部酸胀感
例 数	4	5	3	1	1	1

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

射血前期（PEP）、射血前期/左室射血时间（PEP/LVET）和导纳（h/H）均未见明显改变（P>0.05），详见表2。

4. 血像检查 除输注后6小时血红蛋白和白细胞数升高外（P<0.01），直至输注后3个月的检查，均未见明显改变（P>0.05）。输注后血像的改变详见表3。

表2 输注Ⅱ号氟碳代血液后心功能的改变

时间	SV(ml/次)	CO(L/mim)	CI(L/mim/m²)	PEP(毫秒)	PEP/LVET(毫秒)	h/H
输前	70.556±23.184*	5.1613±1.5927	3.118±0.916	70±10	0.276±0.064	0.285±0.075
输后	60.738±16.267	4.9307±1.3467	2.959±0.671	66.7±20.62	0.282±0.093	0.263±0.048

注：*平均值±标准差，下同

表3 输注Ⅱ号氟碳代血液后血像的改变

时间	Hb (g/dl)	RBC (×10⁴mm³)	WBC (×10³mm³)	WBC分类(%)			
				N	L	E	M
输前	12.96 ±1.06	410 ±28.5	4.9 ±1.095	66.4 ±8.34	31.0 ±9.07	1.3 ±1.64	1.3 ±0.95
输后10′	13.53 ±1.11	415.56 ±23.38	6.03 ±2.814	73.9 ±11.5	23.7 ±10.99	1.5 ±1.84	1.0 ±0.82
输后6⁰	13.89 ±1.18**	424.56 ±34.03	8.52 ±2.522**	79.8 ±8.66*	18.3 ±8.73*	1.1 ±1.45	0.7 ±1.06
输后24⁰	13.01 ±1.01	405.5 ±19.78	5.135 ±1.63	66.9 ±9.41	28.8 ±9.48	2.5 ±2.51	1.7 ±1.33
输后72⁰	12.72 ±1.20	402.7 ±32.29	5.505 ±2.0	68.4 ±7.06	29.2 ±6.29	1.1 ±2.02	1.3 ±1.25
输后1W	12.70 ±1.11	404.29 ±30.47	4.689 ±0.909	70.66 ±5.27	26.56 ±5.96	1.33 ±2.0	1.44 ±1.01
输后1M	13.3 ±1.06	430 ±32.58	4.965 ±1.32	68.1 ±5.97	30.2 ±7.04	1.2 ±1.65	0.5 ±0.85*
输后3M	12.43 ±1.54	419 ±46.05	5.89 ±1.659	67.5 ±5.93	30.9 ±3.93	1.4 ±1.65	0.8 ±1.14

注：*P<0.05　**P<0.01

5. 尿常规 输注后尿常规未见明显改变。

6. 血小板功能检查 输注后血小板数下降明显（P<0.01），输后24小时尚未恢复（P<0.05），但已在正常范围，输后1周已无明显差别。输注后血小板粘附率（PAdT）增加（P<0.05），输后24小时基本恢复。输后血小板聚集力（PAgT）增加（P<0.05），输后24小时基本恢复。血小板3因子有效性（PF3aT）未见明显改变。结果详见表4。

7. 血凝纤溶系统功能检查 输注后血液凝固时间（CT）明显延长（P<0.001），输后24小时尚未恢复（P<0.05）。输后优球蛋白溶解时间缩短（P<0.05），输后24小时恢复正常。出血时间（BT）、凝血酶时间（TT）、凝血酶元时间（PT）、纤维蛋白原量（Fb）、抗凝血酶Ⅲ（AT-Ⅲ）、血块溶解时间、血块回缩试验输后均未见明显改变。血浆鱼精蛋白副凝试验(三P试验)也均为阴性。结果详见表5。

8. 免疫功能检查 CH_{50}输后明显下

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

表4 输注前后血小板功能的改变

时　间	血小板数 (×10⁴/mm³)	PAdT (%)	PAgT (ADPμg/ml)	$PF_{3a}T$ (秒)
输　前	12.92±1.503	72.18±7.54	3.12±1.52	45±4.5
输后10′(n=9)	9.71±1.0416 **	80.12±4.68 *	2.22±1.20 *	44.4±6.6
输　后24⁰	11.72±1.0337 *	77.86±7.99	2.88±1.72	45.7±7.0
输　后72⁰	10.92±1.70 **	—	—	—
输　后1W	11.8 ±2.47	—	—	—
输　后1M	12.39±2.50	—	—	—
输　后3M	13.51±2.07	—	—	—

注：*P<0.05　**P<0.01

表5 输注前后血凝纤溶系统功能的改变

项　目	输　前	输后10′(n=9)	输后24⁰
BT	1′30″±25″	1′39″±30″	1′33″±40″
CT	8′12″±1′22″	11′54″±1′45″ ***	10′12″±1′30″ *
TT(秒)	15.1±1.2	14.8±1.4	15.7±1.4
PT(秒)	13.6±0.5	13.1±1.2	13.8±0.9
Fb(mg/dl)	285.7±48.4	297.1±47.9	311.6±35.7
AT-Ⅲ(%)	98.5±3.9	96.2±5.5	98.5±5.0

注：*P<0.05　***P<0.001

降（P<0.01），输后24小时已恢复。IgG、IgA输后未见明显改变。IgM输后下降较明显，但仍属正常范围。环磷酸腺苷（cAMP）输后下降，但输后1月已恢复正常。环磷酸鸟苷（cGMP）和淋巴母细胞转化指数输后未见明显改变。结果详见表6。

9. 肝肾功能测定　输注后肝肾功能均未见明显改变，详见表7。

表6 输注前后免疫系统功能的改变

项　目	输　前	输后10′(n=9)	输后24⁰	输后72⁰	输后1M(n=9)
CH_{50}(μ/ml)	68.9 ± 4.84	54.0 ± 8.87**	67.9± 7.87	72.9± 6.84 *	
C_3(mg/dl))	92.5 ± 19.46	70.11± 13.38 *	74.4±10.7**	84.1± 14.75**	
IgG(mg/dl)	1233.5 ±257.55	1155.56±236.44	1155±220.94	1131.7±228.93 *	1136.87±220.09
IgA(mg/dl)	220.4 ± 26.23	213.11± 22.16	222.2 ± 22.02	211.8± 17.80	218± 23.07
IgM(mg/dl)	110.1 ± 16.33	75.78± 13.36***	82.8 ± 9.96***	90.8± 10.83**	89.67± 7.42**
cAMP(pmol)	19.06± 2.62	16.9 ± 2.05 *	17.15± 2.15 *	17.09± 2.28 *	18.37± 2.18
cGMP(pmol)	7.13± 1.65	7.01± 1.09	6.67± 0.82	6.85± 1.16	6.72± 1.18
淋转指数	203.02±101.39	—	234.42±150.36	254.02±148.37	——

注：*P<0.05　**P<0.01　***P<0.001

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

表7 输注后肝肾功能的改变

项目	输前	输后1W	输后1M	输后3M
总蛋白(g/dl)	7.05 ± 0.52	7.208± 0.98	7.126± 0.50	7.110± 0.39
ZnTT(u)	5.83 ± 0.98	5.67 ± 1.73	5.64 ± 2.04	7.54 ± 1.71
GOT(u)	21.88 ±10.37	28.63 ± 15.56	33.51 ±12.28	25.4 ± 10.18
GPT(u)	10.93 ±10.26	14.51 ± 14.91	13.29 ± 9.96	15.91 ± 10.10
LDH(u)	435.5 ±91.95	375.4 ±132.8	345.5 ±98.8	353.6 ±101.96
AKP(u)	6.35 ± 2.17	4.56 ± 1.70**	7.78 ± 2.55	7.40 ± 2.94
ACP(u)	1.583± 0.418	1.393± 0.433	1.197± 0.49	2.34 ± 0.36***
γ-GT(u)	20.64 ±17.1	13.35 ± 5.06	12.6 ± 3.84	14.1 ± 6.14
BUN(mg/dl)	14.27 ± 2.73	15.26 ± 1.69	13.27 ± 2.03	14.75 ± 2.54
Cr (mg/dl)	1.58 ± 0.16	1.304± 0.153**	1.357± 0.162 *	1.199± 0.094***

注：*P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001

10. 诱变性指标测定 输注后淋巴细胞微核率未见明显改变。姊妹染色单体互换率（SCE）输后24小时有所增高（P<0.05），但没有显示临床意义。

11. 血液中PFC浓度测定 由于本试验输注量较小，所以血液中测得的PFC含量较低，输注145ml的受试者输后即刻测得的PFC含量为1.14mg/ml血液。另外PFC在血液中存留时间很短，输后3小时血液中PFC的量就很少了，输后6小时已不能检出。

12. 血液中5-HT的测定 对2例受试者于输注前后进行了5-HT测定，结果未见明显改变。

讨 论

自1966年Clark等[1]提示全氟化物有作为血液代用品的可能性以来，大量的基础研究证明了氟碳代血液的安全有效性。据光野等[2]1983年报导，迄今日本在临床已应用400例以上，美国使用了50多例。结果表明氟碳代血液在代替失血时血液的补充，作为器官灌流保存和治疗脑缺血性疾病等方面是有效的。

输注氟碳最担心的一个问题是对循环系统的影响，狗输注氟碳代血液后即刻可引起血压下降等类过敏样反应。本试验在输注过程中未发现有血压下降现象，循环系统的其它参数也未见明显改变。但部分受试者输注后有一过性胸闷、热感和颜面潮红等类过敏样反应。产生这种类过敏反应的确切机制目前还不完全清楚，推测与氟碳激活补体系统诱发血小板和白细胞一过性聚集及由此引起的释放反应有关。在这种反应的机制尚未完全阐明之前，临床应用氟碳代血液时，予先给1ml试验剂量，我们认为是很必要的。

Colman和藤田等[3][4]报导输注氟碳代血液后可促进血小板聚集和循环血液中血小板数减少。Lau[5]等报导可使凝血因子Ⅻ、Ⅺ、X降低和纤维蛋白降解产物（FDP）增加。本试验的结果也发现输注Ⅱ号氟碳代血液后循环血液中血小板数有一过性减少，同时伴有血小板粘附率和聚集力增加。由于血小板数量上的减少和功能上的异常，使全血凝固时间延长。优球蛋白溶解时间缩短说明有纤溶酶的出现，可理解为血小板聚集过程中，同时也有纤维蛋白的形成，体内纤溶系统被激活。但上述改变是一过性的，轻微的，不足以产生明显的全身症状。关于输注

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

氟碳代血液对血小板和血凝纤溶系统的影响，Sloviter[6]认为与乳化剂 F_{68} 有关，如用卵磷脂代替 F_{68} 作为乳化剂，就可以避免氟碳代血液对血小板和血凝纤溶系统的这种影响。

大柳等[7]报告输注 Fluosol-DA 的正常志愿者，CH_{50} 在输注后均有不同程度的降低。本试验发现输注后 CH_{50} 明显下降，输后24小时恢复。免疫功能的其它参数（C_3、IgM、cAMP）也有一过性的降低。结果提示氟碳代血液可能有激活补体系统的作用，但这种改变是一过性的，对机体未见有持久性的影响。

本试验的结果提示氟碳代血液还是相对比较安全的，有临床应用的可能性，但要在临床广泛开展和能更安全地使用，必须对"类过敏样反应"的机制作更深入的研究，提出相应的措施或对制剂作进一步的改进。

（参加这一工作的还有：王如文、韦书华、孟海杰、胡子华、廖世海、伍胜英、贾 新、陈荣德、王建平、吕建华以及上海有机化学研究所曹文娟、上海劳动卫生职业病研究所钟宝珍、唐琪妮、刘春芳、沈菊芳等同志。）

参 考 文 献

1. Clark LC, et al: Science 1966; 152:1755
2. 光野孝雄ほか: 麻酔 1983; 32(11):1292
3. Colman RW, et al: J Lab Clin Med 1980; 95:533
4. 藤田达士: 临床麻酔 1983; 7(6):951
5. Lau P, et al: Transfusion 1975; 15:432
6. Sloviter HA, et al: Advances in Blood Substitute Research. Alan R, Liss Inc, New York, 1983, 181
7. 大柳治正ほか: 臨床と研究 1980; 57(1):264

Infusion of No.2 Fluorocarbon Blood Substitute in Normal Volunteers

Yang Zhihuan, et al

(Research Institute of Surgery, Third Military Medical College)

Fifty to 145 ml of No. 2 fluorocarbon blood substitute was intravenously given to 10 normal adult volunteers (7 male and 3 female). Their vital signs were stable during and after the infusion. The ECG, the cardiac, hepatic and renal functions, the mutagenicity test and the routine urine test were maintained

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

in the normal range. No overt changes in the blood picture except a slight elevation of white count were found at the beginning of the infusion. Transient changes were observed in the function of platelets and the coagulofibrinolytic and immune systems.

These results suggest that the infusion of No. 2 fluorocarbon blood substitute is rather safe and the possibility of its clinical application is great but further investigation is essential to find out measures to prevent and treat the anaphylactoid reactions of this fluorocarbon emulsion observed in our study.

著名生理学家张香桐教授等来渝讲学

由重庆市生理科学会和第三军医大学联合主办的1985年重庆生理学术报告会，已于6月3日至6日在第三军医大学举行。

应邀前来讲学的有著名生理学家张香桐、卢振东、陈孟勤、周衍椒等18位专家教授，报告了专题学术论文20多篇，既有神经、循环、消化等系统新的研究成果，也有对某些生理机制的探讨，以及对实验方法改进的经验体会等。

来自84所院校的生理学及横向学科工作者240多人听取了报告。

（生理教研室）

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