DOI:10.16016/j.1000-5404.1981.04.005

人造血液Fluosol-DA（FDA）对网状内皮系统吞噬功能影响的实验研究

野战外科研究所 一室 钱昶文 张大春 李德琼
二室 陈惠荪 陆松敏 杨志焕

全氟化物（PFC）乳剂作为人造血液的实验研究近年来在国内外已有显著进展[1]，并已试用于临床病例[2][3]。全氟化物乳剂经静脉输注后，在体内作为一种异物，会进入机体的网状内皮系统（单核吞噬细胞系统或巨噬细胞系统），而潴留于机体的肝、脾等许多脏器中。因此，全氟化物乳剂是否会对网状内皮系统产生封闭（blockade）作用，在伤病过程中对网状内皮系统继续吞噬病菌、异物，发挥防御和免疫功能是否会产生影响？也是全氟化物乳剂应用于临床所必须探讨的问题。关于这方面的研究，在国内尚未见有报导[1]，在国外也未见有较详尽的报导[5][6]。为此，我们用全氟化物乳剂FDA一次较大剂量输入大白鼠后，作了对网状内皮系统吞噬功能影响的实验研究，现将实验结果报导如下，并作简要讨论。

材料和方法

一、FDA乳剂： FDA乳剂是全氟萘烷（FDC）和全氟三丙胺（FTPA）以7：3的比例混合，并用PLF-68进行乳化而制成，为上海有机化学研究所所合成（FDA80—28）。其浓度为每100毫升FDA乳剂中含全氟化物18克。注射量为每公斤体重4克全氟化物，相当于一次注入人体约1000毫升FDA乳剂的量。

二、炭末混悬液的制备： 称8克炭末（购自重庆墨水厂，为制绘图墨汁之原料）和6克羟乙基淀粉，加蒸馏水200毫升，用高速组织捣碎机（8000—10000转/分）捣碎炭末15分钟，再以离心机（3000转/分）离心20分钟，倾去底部沉淀，取上中混悬液以粗滤纸过滤，滤出液置60℃温箱中烤干，然后用蒸馏水将此烤干的炭末粉配成每毫升中含16毫克炭末粉的混悬液备用。注射量为每公斤体重10毫升[7]。炭末颗粒的大小及注射量以不致在肺、肾等处毛细血管内引起栓塞，并不致进入肝实质细胞为适当。

三、方法： 大白鼠40只，体重200克左右，性别不拘，分为8组，每组5只动物。其中7组为实验组，一组为对照组。实验组动物从尾静脉注入FDA乳剂后，7组动物分别经5、24、48、72、96小时及6、12天，再从尾静脉注入炭末混悬液。在注射炭末混悬液前及注射后30秒钟、2、5、10、15、20、30、45、60、90分钟，将大白鼠尾巴末端剪去少许，用吸量管吸取血液0.025毫升，移入予先盛放2.0毫升蒸馏水之试管中，摇匀，然后将一毫升稀释的血样置于光电分光光度计中，用红色滤光片比色，记录光密度[8][9]。对照组动物除未经注射FDA乳剂外，其余实验方法与实验组相同。

各组动物在采取比色血样结束时，动物必须处于健康活泼状态，然后用乙醚麻醉，活杀，切取肝、脾标本，经福马林固定，常规石腊切片，作组织学观察。

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

结　　果

一、光电分光光度计比色结果： 各组动物静脉注入炭末混悬液后，采取的血样经光电分光光度计比色后的结果见表1。

表1　各组动物注射炭末混悬液前后血样比色光密度的平均数

组别	采血时间										
	注射前	30秒	2分	5分	10分	15分	20分	30分	45分	60分	90分
对照组	0.086	0.160	0.164	0.130	0.117	0.113	0.097	0.091*	0.084*	0.082*	0.078*
5小时组	0.087	0.143	0.182	0.165	0.160	0.153	0.141	0.140	0.121	0.110	0.103*
24小时组	0.087	0.168	0.170	0.151	0.154	0.136	0.131	0.118	0.114	0.110*	0.097*
48小时组	0.078	0.230	0.233	0.161	0.142	0.133	0.123	0.110	0.100	0.098	0.084*
72小时组	0.073	0.298	0.255	0.175	0.141	0.128	0.116	0.099	0.085	0.077*	0.075*
96小时组	0.093	0.283	0.192	0.171	0.163	0.144	0.141	0.140	0.110	0.099*	0.093*
6天组	0.084	0.215	0.178	0.143	0.161	0.150	0.132	0.118*	0.113*	0.097*	0.082*
12天组	0.080	0.183	0.158	0.147	0.130	0.128	0.118	0.105	0.096*	0.086*	0.078*

注　有* 者表示血样光密度的平均数与注射炭末混悬液前比较，差别不显著（$P>0.05$），无* 者差别显著（$P<0.05$）

二、病理组织学观察结果： 镜下见各实验组动物的肝、脾的巨噬细胞明显增生，其中许多细胞体积增大，呈泡沫状，脂肪染色阴性。泡沫细胞的形成一般认为是由于内吞氟化物乳剂所致。此种细胞随着实验时间的延长而日见增多，6—12天的肝脏标本，泡沫细胞常三五集聚成堆，不仅是枯否氏细胞呈泡沫状，而且少数个别肝实质细胞也呈泡沫状[6]。吞噬的炭末颗粒则见于含泡沫较少的枯否氏细胞体中及泡沫细胞的周边部。泡沫细胞及炭末的吞噬在肝小叶的周围部及中间部较肝小叶中央部更为多见，这是由于肝小叶的血流方向所致（图1、2）。6—12天的脾脏标本，见脾窦内有成片的泡沫细胞，吞噬的炭末颗粒较少，主要见于脾索的巨噬细胞体中（图3）。

讨　　论

作为人造血液的全氟化物乳剂，有许多不同的种类，但从毒性、粒子稳定性、氧溶解度和体内蓄积、排泄速度等方面来看，目前认为较好的是FDA乳剂。它是全氟萘烷和全氟三丙胺按7：3的比例混合，并用PLF-68和卵磷脂乳化而制成的，很有希望应用于临床大出血的伤病员、脏器（例如肝）部分切除术血流阻断时的灌流、移植脏器的灌流保存、心脏手术的体外循环、一氧化碳中毒的治疗等适应症，所以我们选用FDA乳剂作为实验材料。FDA乳剂输入机体后，2周时在体内蓄积约为注射量的4%，8周时约为1%[10]，主要经肺排出体外，在体内作为一种异物，绝大部分蓄积在网状内皮系统丰富的肝、脾中，少量并可进入肝的实质细胞，只有极少量蓄积于肺、骨髓、淋巴结、肾等处。氟化物蓄积之处，镜下表现为泡沫细胞。电镜观察，见内吞的氟化物并不能被溶酶体消化，经过相当时间，仍被排出细胞外[11]。

网状内皮系统具有吞噬体内病菌、清除异物以及重要的免疫功能，因此，在机体防御疾

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

病和维持生命上起着重要作用。由于全氟化物乳剂注入后会在网状内皮系统蓄积，因此，在伤病过程中，应用全氟化物乳剂后，对机体网状内皮系统继续吞噬病菌、异物，发挥防御和免疫功能是否会产生影响，也是全氟化物乳剂应用于临床所面临的一个重要问题而受到重视。上海劳动卫生职业病研究所用放射性同位素法[4]，日本田边制药生物研究所用刚果红法[5][6]，作了全氟化物乳剂输注后对网状内皮系统吞噬功能影响的实验研究，结果均发现有短暂的一过性的抑制影响，但未见详细报导。我们实验采用适量的炭末混悬液注入大白鼠的尾静脉，注入后血流中的炭末主要由肝、脾的巨噬细胞所清除，肝的枯否氏细胞吞噬约90%，脾的巨噬细胞吞噬约10%[9]，因此，从血流中清除炭末的速度即可测得网状内皮系统的吞噬活性。

从我们实验的血样比色结果来看，对照组注入炭末混悬液后30分钟，比色结果与注入前差别已不显著，也就是说此时血流中的炭末已基本上被肝、脾清除殆尽。实验组中5—96小时5组的结果则要60分钟，甚至90分钟时才和注入前差别不显著。6—12天组，其吞噬活性则大致已恢复到对照组的水平。由此可见，一次输入较大剂量的FDA乳剂后，在96小时内，对机体的网状内皮系统的吞噬功能是有抑制作用的。但是，在此期间内，吞噬功能减低的现象只是一时性的，在炭末注入后60—90分钟，吞噬活性即可恢复正常。从组织学观察结果来看，注入FDA乳剂后，随着实验时间的延长而泡沫细胞日见增多，这是血流中的氟化物不断在网状内皮系统中蓄积的结果。虽然泡沫细胞体积已经增得很大，但这种细胞仍表现着旺盛的继续吞噬炭末的能力，镜下见泡沫细胞的周边部分仍吞噬着一些炭末颗粒，而许多含泡沫较少的或不含泡沫的巨噬细胞则更是吞噬着多量的炭末颗粒。由此可见，机体网状内皮系统的吞噬能力是很强的，而且其潜在的吞噬能力也是很强的。因此，我们可以设想，在失血性休克伤员合并全身感染等情况下，一次应用较大剂量人造血液FDA乳剂作为急救输注，对机体网状内皮系统继续吞噬病菌、清除异物等功能，并无多大影响。

摘　　要

人造血液FDA乳剂静脉注入大白鼠后，经不同时间再注入炭末混悬液，以观察FDA乳剂对机体网状内皮系统吞噬功能的影响。实验结果表明，在注入FDA乳剂后96小时内，对网状内皮系统继续吞噬炭末颗粒有一时性的抑制作用，但在此期间内，炭末注入后60—90分钟，吞噬活性即恢复正常。因此，一次较大剂量FDA乳剂应用于失血性休克合并全身感染等伤员、对机体网状内皮系统继续吞噬病菌、清除异物等功能，不致会产生多大影响。

参 考 文 献

1. 野战外科研究所二室等：第三军医大学学报 1：33，1980
2. 熊汝成等：中华外科杂志19：213，1981
3. 本多宪儿等：移植 15(1)：7，1980
4. 上海市劳动卫生职业病研究所：Ⅱ号氟碳人造血毒性实验通报（第一号），内部资料，1981
5. 光野孝雄著，杨志焕译：战伤参考资料 3：10，1979
6. 大柳治正等著，陈惠荪译：国外军事医学资料 6：18，1977
7. Halpern BN, et al: Brit J Exp Path 34:441, 1953
8. Hudson L, et al: Practical Immunology, ed 1, p71, Blackwell, Oxford, 1976
9. Weir DM: HandbooK of Experimental Immunology in Three Volumes, Vol. 2, Cellular Immunology, ed 2, p24·18, Blackwell, Oxford, 1973
10. 横山和正著，陈惠荪译：战伤参考资料 3：8，1979
11. 横山和正著，杨志焕译：战伤参考资料 3：2，1979

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



图11　复合创伤组，伤后25天。创面的新生表皮呈乳头状突入真皮层（图左侧），创绿附近有增生的皮脂腺，开口于乳头状增生的上皮内 HE 116×

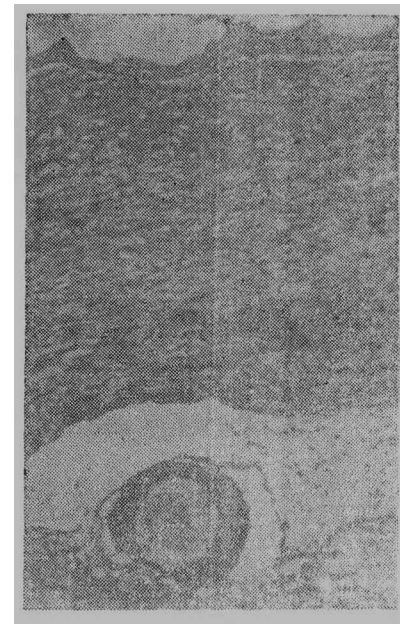


图12　单纯创伤组，伤后27天。创面深层有大的毛囊（横断面），毛囊上皮增生活跃，胞浆内有大量PAS阳性颗粒 PAS染色 110×

人造血液 Fluosol-DA(FDA)对网状内皮系统吞噬功能影响的实验研究（正文见第19页）

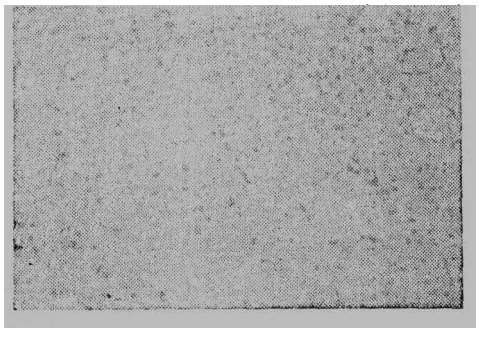


图1　6天组的肝脏，泡沫细胞及吞噬炭末的分布以肝小叶的周围部及中间部更为多见，图中下部为肝小叶的中央静脉HE×100

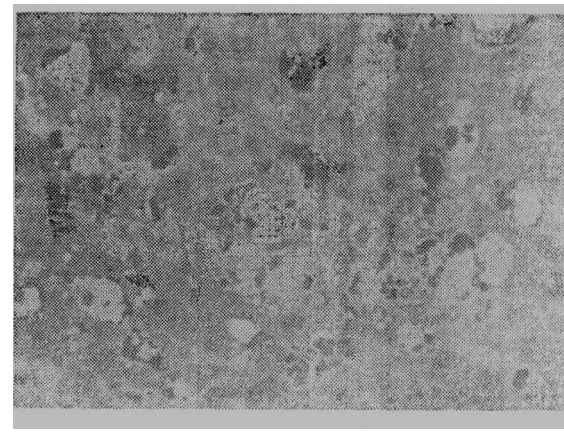


图2　12天组的肝脏，泡沫细胞三五成堆，吞噬的炭末大部位于细胞的周边部 HE×350

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

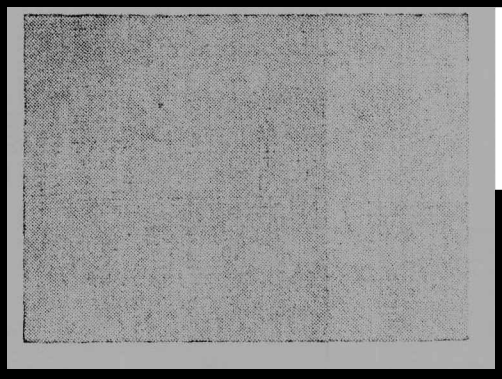
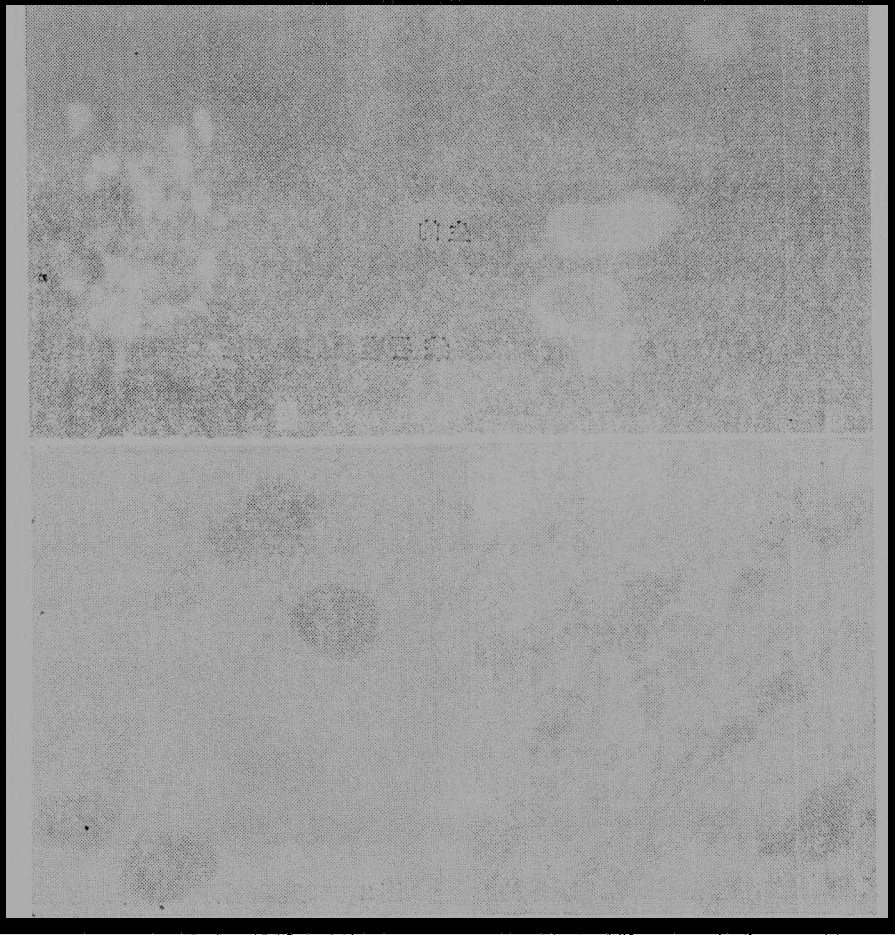


图 3　6天组的脾脏，脾窦内有成片的泡沫细胞，吞噬炭末较小，主要见于脾索中。HE×100



图一　小白鼠死后在脑神经连脑处断端涂HRP，标记到的有关脑神经核细胞。A.动眼神经核，暗视野，低倍；B.三叉神经中脑核，暗视野，高倍；C.三叉神经中脑核，明视野，450倍，可看到标记颗粒显示的中脑根纤维；D.面神经核，明视野，410倍，一些细胞的突起也显现出来。

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