DOI:10.16016/j.1000-5404.1980.01.006

人工血液的研究——全氟三丁胺乳剂用于猴子换血的效应

野战外科研究所二室
有机化学研究所六室

近十余年来国际上血液代用品的研究甚为活跃，特别是全氟碳化物乳剂作为能携氧和排泄二氧化碳的红细胞代用品受到了广泛的重视和深入的探讨，取得了显著的进展。[1][2]全氟三丁胺具有生物学惰性，稳定而无毒和良好的携氧、排泄二氧化碳的能力，因此被认为是一种较好的人工血液的材料。本文报告全氟三丁胺乳剂用于猴子大量换血的效应。

材料和方法

广西恒河猴14只，雌雄不拘但无怀孕者，体重2.4—5.7公斤。实验组9只用全氟三丁胺乳剂换血。对照组5只用6%羟乙基淀粉换血。动物用戊巴比妥钠（30毫克/公斤）腹腔内或静脉麻醉。小腿动脉、静脉插管供换血、抽取血标本及输注液体用。全身肝素化（5毫克/公斤）。换血前测血压、抽血作血球比积、血气分析、血氧含量、血浆乳酸脱氢酶同功酶、外周血相检查。然后在吸氧的情况下开始换血，根据动物的体重每次从动脉抽血15—20毫升，同时以相同的速度从静脉输入等量的全氟三丁胺乳剂（表1），如此反复进行，根据血球比积计算直至换血量达总血量的70%左右为止，然后重复上述指标的检查，观察活存时间。死亡动物则作病理检查。

表1　全氟三丁胺乳剂的组分

全氟三丁胺	30克
PLF—68	5克
羟乙基淀粉	3克
葡萄糖	0.10克
氯化钠	0.50克
氯化钾	0.030克
氯化钙	0.018克
氯化镁	0.007克
磷酸二氢钠	0.0096克
碳酸钠	调节pH至7.5
水	加至100毫升

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

结　　果

一、48小时活存率：实验组平均换血量为71.4%，48小时活存率为5/9。对照组平均换血量为72.9%，48小时活存率为0/5。

二、血压：无论实验组或对照组动物的血压在换血初期均略上升。当换血至一半时，血压开始下降，但对照组出现更早。在换血结束时实验组血压平均为70毫米汞柱而对照组则仅为38毫米汞柱。

三、血气分析：根据数据完整的8只猴子（实验组5只，对照组3只），换血结束时实验组动物的动脉血pH高于换血前水平，但对照组动物则比换血前为低。静脉血pH于换血结束时两组均低于换血前，但对照组下降则更为明显。动脉氧分压两组均高于换血前，但实验组则上升更多。动脉血氧含量于换血结束时实验组比对照组高，动静脉氧差亦较对照组为高。实验组动物于换血结束时动脉二氧化碳分压的下降幅度较对照组为大，而静脉二氧化碳分压的上升则较对照组动物为低。

表2　换血猴的血压和血气的改变

指　　标	实验组		对照组	
	换血前	换血后	换血前	换血后
血球比积（%）	42.9	12.10	39.8	10.98
血压(毫米汞柱)	106	70	106	38
动脉血 pH	7.375	7.498	7.373	7.357
静脉血 pH	7.357	7.309	7.347	7.187
动脉血氧分压（毫米汞柱）	103	453	108	340
静脉血氧分压（毫米汞柱）	59	98	56	48
动脉血二氧化碳分压(毫米汞柱)	54	38	45	39
静脉血二氧化碳分压(毫米汞柱)	57	66	48	61
动脉血氧含量（毫升%）	19.52	10.87	17.0	7.58
静脉血氧含量（毫升%）	15.30	6.40	14.67	4.33
动静脉氧差	4.22	4.47	2.33	3.25

四、外周血相的改变：换血结束时，实验组和对照组动物的红细胞计数分别降为换血前之37%和27%。血小板计数下降较少，均为换血前之50—80%。于换血结束时两组动物的白细胞计数较伤前明显增高，而网织红细胞计数则无明显变化。

五、血浆乳酸脱氢酶同功酶的改变：两组动物在换血前后血浆乳酸脱氢酶同功酶均在正常范围内波动（表3）。

六、病理改变：实验组动物的肺常可见出血、水肿和实变。镜检可见肺泡壁增厚、充血、水肿和细胞增生，部分肺泡腔内有出血。此外肺泡壁中可见泡沫样细胞。心脏可见心肌纤维浊肿等退行性变，有的心内膜下有大片出血，部分心肌细胞有局灶性溶解坏死改变。肝脏除可见肝细胞浊肿外，肝细胞浆内可见多量的空泡状小泡，肝窦内可见明显的枯否氏细胞增生，并吞噬大量脂质样物质表现为泡沫样细胞。肝细胞排列和汇管区结构未见明显改变。

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

表3 猴换血前后血浆乳酸脱氢酶同功酶的变化

组别	动物号	换血量(%)	换血前(%)					换血后(%)				
			LDH_1	LDH_2	LDH_3	LDH_4	LDH_5	LDH_1	LDH_2	LDH_3	LDH_4	LDH_5
实验组	013	64.6	19.7	45.3	25.0	10.0	0	19.9	47.8	26.9	5.5	0
	016	72.05	41.1	54.2	4.7	0	0	59.8	20.7	6.1	13.4	0
	017	68.0	41.6	45.4	4.7	8.3	0	39.2	48.1	2.5	10.1	0
	018	66.9	32.6	43.5	20.3	3.6	0	33.0	21.0	21.8	19.5	4.3
对照组	011	70.0	33.9	46.2	18.0	1.9	0	25.1	61.2	13.8	0	0
	012	74.4	35.5	24.3	16.8	23.4	0	33.3	19.7	22.7	6.1	18.2
	014	68.5	51.2	29.2	12.0	1.0	6.7	56.7	23.9	6.0	4.5	9.0

脾脏的红髓脾窦内可见多量的泡沫样细胞，脾小体及中央动脉结构均未见明显改变，随着实验组动物活存时间的延长，肝脾内的泡沫样细胞也更增多。肾脏除了肾小管浊肿等非特异性改变外，未见泡沫样细胞。对照组动物肺的出血、水肿和实变比实验组为轻，镜检可见肺泡间隔增厚、小园细胞浸润、水肿，血管和支气管周围有明显的纤维素渗出。心肌纤维除浊肿外未见其它异常。肝脏除浊肿外偶可见点状坏死灶。肾皮质明显缺血，肾血管可见浊肿，偶可见肾小管上皮细胞崩解。

讨　论

迄今为止除全氟化物乳剂外，其它的代血浆只有扩充血容量的效应，并没有携氧和排泄二氧化碳的能力，大量应用时常会出现凝血机制的紊乱[3]，因而在大量失血的情况下无法大量应用。离体心、脑等用全氟化物乳剂的灌流试验表明，它完全具有与血液相同的基本功能。Geyer[5] 用全氟三丁胺乳剂给大鼠置换了全部血液，而大鼠在吸氧情况下仍能正常生活、发育和繁殖。但用于猴子的大量换血还甚少报导。我们以往的实验表明换血量在60%以下的猴子无论用全氟三丁胺乳剂或羟乙基淀粉均能活存。当换血量达60%以上时，用羟乙基淀粉换血的48小时活存率为0/5，而用全氟三丁胺乳剂换血则为5/9，显然比羟乙基淀粉为好。

Clark[1] 报告给狗即使静脉注射很小量的全氟三丁胺乳剂，就会出现即刻性血压下降至40毫米汞柱左右，经一小时左右才恢复，他认为是一种过敏样反应。我们的实验表明未经提纯的全氟三丁胺乳剂确有明显的降压现象，但改用提纯的乳剂就无此现象。本组猴子换血试验中亦未见此现象，相反在换血开始初期血压反而轻度上升。换血结束时实验组动物血压为70毫米汞柱，而对照组仅为38毫米汞柱，说明全氟三丁胺乳剂有较好的维持血压的效应。

血气分析表明全氟三丁胺乳剂在携氧、排泄二氧化碳和维持血液 pH 方面均具有良好的效果。在吸氧的情况下用全氟三丁胺乳剂置换猴子血液70—80%后，动静脉氧含量差仍可保持换血前的水平，也就是基本上能够满足机体的需要。由此推想全氟三丁胺乳剂用于猴子换血时一般以不超过80%为宜。

为了了解全氟三丁胺乳剂换血对骨髓的影响，我们曾对用全氟三丁胺乳剂换血25—79.6%的6只猴子分别于换血前、换血后一年内定期进行骨髓检查。除一只（换血79.6%）于换血后曾有暂时性骨髓抑制，恢复较慢，至换血后一年完全恢复外，其余各猴无论在骨髓增

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

生、细胞形态和骨髓细胞的比例等在换血后两个月时已恢复正常。

关于输注全氟碳乳剂后的病理改变，大柳治正⑥作了较详细的报导，他发现静脉一次输注全氟碳乳剂后24小时到60天内，肝、脾、骨髓、肺、垂体前叶及肾上腺均可见泡沫样细胞，且发现不仅可存留于网状内皮系统内，还可一时性地进入实质细胞。据报导这种泡沫样细胞作脂肪染色时不能着色，电镜组织化学用酸性磷酸酶染色在小空泡周围可看到溶酶体活性，因此这种空泡被认为是氟碳颗粒。我们的猴子试验表明肝脾中可见多量的泡沫样细胞，且随动物活存时间的延长而增多，在猴的肺中也可见泡沫样细胞。显然这是由于氟碳乳剂作为一种异物在体内而被网状内皮系统吞噬所致。据报导全氟三丁胺在体内潴留期相当长（半减期达890天）⑦，因此被认为是它的主要缺陷。然而我们对活存的换血猴经过两年的观察还未发现对动物的生长和发育有什么异常的影响。为了弄清其转归和对机体的影响，还需要作进一步的观察和探讨。

部分猴子用全氟三丁胺乳剂换血后死亡的原因还不完全清楚，但可能是多方面的。灌流肺综合症的可能性是存在的，某些用体外循环进行手术的病人，往往会出现呼吸功能不全，镜检有明显的肺水肿、透明膜变和肺泡内出血。长时间吸入纯氧引起的氧中毒也不能除外。据Soloway⑧报导引起肺氧中毒所需的最低氧分压是300毫米汞柱；吸入两个大气压的纯氧3—6小时即可引起氧中毒的症状。本组猴子均吸入纯氧10—50小时不等。死亡动物肺镜检可见肺泡间隔增厚、充血、水肿及细胞增生，部分肺泡腔内有出血，这些改变与氧中毒的改变甚为相似。对照动物病变较轻可能与死亡较早吸氧时间短有关。肺功能不全引起的缺氧在后期往往是造成动物死亡的直接原因之一。减少换血对动物造成的损伤和尽可能减少心血管功能的扰乱以及改为吸入含有5％二氧化碳的氧也许有助于提高动物的活存率和活存时间。

摘　　要

1．本文报告用全氟三丁胺乳剂和6％羟乙基淀粉对14只猴进行换血70％左右的效应。

2．实验表明全氟三丁胺乳剂有良好的携氧能力，从动物的生存时间、维持血压、血气和氧含量等方面看均比羟乙基淀粉为好。

3．对用全氟三丁胺乳剂的换血限度，换血后的病理改变以及死亡原因等作了简要的讨论。

参　考　文　献

1．Riess, J. G.: Angewante Chemie. Intern. Ed in Eng. 17:621, 1978

2．Miller, I. F.: Critical Reviews in Bioengineering 3(2):149, 1978

3．Alexander, B.: Federation Proc. 34(6):1429, 1975.

4．Clark, L. C.: J. Thoracic Cardiovascular. Surg. 60(6):757, 1970.

5．Geyer, R. P.: Federation Proc, 34(6):1499, 1975.

6．大柳治正：呼吸と循环 22(6):468, 1974

7．横山和正：表面15（3）:147, 1977

8．Soloway, H. B.: Ann. Surg. 168:937, 1968

执笔者　陈惠孙

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