

## 猴静脉滴注氟碳代血液的血液流变学研究

丁训诚 姜蕙馨 曹文娟\* 王根发 陈峰

(上海市劳动卫生职业病研究所, 上海 200003)

**提要** 清醒猴单次 iv 滴注氟碳代血液 60 ml/kg. 滴注前及滴注后 1.5, 3, 6, 24, 48 和 72 h, 观察血液流变性的结果表明, 在滴注后 1.5, 3 和 6 h 全血粘度、血浆粘度明显增高, RBC 在自身血浆中电泳时间显著延缓, 上述变化均能在滴注后 72 h 恢复, 为一过性反应. 作者认为, 血液流变性质的异常与血液中氟碳含量或氟比容密切相关. 同时, RBC 电泳时间的延缓和表面电荷降低所引起的 RBC 聚集性增强可能是滴注氟碳代血液后, 血液粘度增高的主要原因.

**关键词** 氟碳代血液; 全氟碳化合物乳剂; 红细胞电泳时间; 血液流变学; 猴

1977 年以来, 全氟碳化合物乳剂作为代血液的研究取得了显著进展, 并已进入临床应用阶段<sup>(1-3)</sup>. 中国科学院上海有机化学研究所研制成功的氟碳代血液, 对多种失血动物(鼠、兔、猴、狗)具有明显的抢救效果和安全性, 已为临床和实验研究所证实<sup>(4)</sup>. 但氟碳代血液与其它药物不同, 在短期内输入数升, 要在循环血液中停留一定的时间, 以起到替代 RBC 携 O<sub>2</sub> 和排泄 CO<sub>2</sub> 的作用. 鉴于红细胞除了有携 O<sub>2</sub> 和排泄 CO<sub>2</sub> 的作用外, 对维持血液流变性起到一定的作用, 因此, 了解输注大量氟碳代血液后, 血液的流变性有否变化, 对于临床应用以及其本身的改进和完善都有重要意义. 为此, 我们进行了氟碳代血液对猴血液流变性影响的实验研究.

## 材 料 和 方 法

**1. 氟碳代血液 (perfluorinated emulsions, PFE)** 由氟碳代血液协作组提供, 氟碳含量实测值为 25 mg/ml. 用磷钨酸负染法<sup>(5)</sup>, 电子显微镜摄片证实, 96% 的乳粒直径小于 0.2 μm, 其中小于 0.1 μm 的乳粒占 35% (图 1). 与日本进行正常人体试验所用 PFE<sup>(6)</sup> 相似. 粘度实测值为 2.54 (mPas) (25 C).

**2. 动物及实验过程** 用上海科学院动物

供应中心饲养体重 5-6 kg 成年恒河猴 4 只, ♀ 3 只. ♂ 1 只, iv 滴注 PFE 时, 清醒猴坐位固定在实验架上, 以 5-8 ml/min 的速度, iv 滴注 60 ml/kg, 于 40-60 min 内输注完毕. 在滴注前、滴注后 1.5, 3, 6, 24, 48, 72 h 及第 7 d, 分别取血测定有关指标.

## 3. 测定指标

**3.1 血液流变学测定** 按文献<sup>(7)</sup>方法取血并测定血细胞压积、全血比粘度、血浆比粘度和 RBC 电泳时间.

**3.2 外周血细胞计数** Hb, RBC 和 WBC.

**3.3 血清免疫球蛋白** IgM, IgG 用入血清环状免疫单扩散法.

**3.4 血液中 PFE 含量和氟比容测定** 按文献<sup>(8)</sup>方法, 取 1.0 ml 肝素抗凝血, 加入 5.0 ml 无水乙醇, 破乳. 离心后, 沉淀物用 2.0 ml F<sub>113</sub> 萃取 PFE. 以全氟苯作内标, 气相色谱法测定.

## 结 果

**1. 血液流变性的变化** 从表 1 看出, 滴注 PFE 后至第 6 h, 除 RBC 在生理盐水中电泳时间和 hematocrit 外, 其余 3 项与滴注前相比, 有明显变化 ( $P < 0.05$ ). 其中, 全血粘度和血浆粘度分别由滴注前 3.73 和 1.54 增高到 5.0-5.24 和 1.70-1.87. 将猴的 RBC 放在自身血浆中进行 RBC 电泳观察, 看到滴注后 6 h 的 RBC 电泳时间显著变慢, 由滴注前的 30.8 s 变慢为 33.0-33.9 s, 若将 RBC 置于生理盐水中进行电泳时间测定, 结果发现, 电泳速度没有变化. 说明 RBC 电泳速度变慢可能与全血

1981年8月13日收稿 1981年9月9日修回

\* 中国科学院上海有机化学研究所

粘度或血浆成份改变有关。

## 2. 血液中 PFE 含量以及氟比容的变化

从表 1 可知, 滴注 PFE 后至第 6 h, PFE 含量及氟比容分别在 86-126 mg/ml 和 10.3-11.8% 之间, 滴注后 24 h 至 72 h, 则分别为 35.4-19.6 mg/ml 和 4.5-3.1% 之间。滴注后 24 h 血液中 PFE 含量仅为滴注后 1.5 h 的 1/4 左右, 而氟比容变化规律基本与 PFE 变化相似。

**3. 外周血液细胞计数** 表 1 可见, 外周血液的 WBC 总数, 在滴注后立刻明显升高 ( $P < 0.05$ ), 与文献报道<sup>(9,10)</sup>一致, RBC 稍有降低, Hb 稍有增加, 但均不显著 ( $P > 0.05$ )。

**4. 血清免疫球蛋白含量** 滴注前 IgG 和 IgM 含量分别为  $833 \pm 105 \mu\text{g/ml}$  和  $502 \pm 120 \mu\text{g/ml}$ , 与滴注后 24 h 相比较 IgG 为  $550 \pm 121 \mu\text{g/ml}$  和 IgM 为  $512 \pm 95 \mu\text{g/ml}$ , ( $P > 0.05$ )。

## 讨 论

猴单次 iv 滴注 PFE 的结果显示, 在滴注后 1.5, 3 和 6 h 的全血粘度、血浆粘度、RBC 在自身血浆中的电泳时间明显异常, 但上述血液流变性的影响在滴注后 72 h 即恢复, 为一过性反应。Lowe 等认为, 液体的流变性通常用液体的内摩擦力(液体的粘度)来量度, 粘度大, 则流变性小, 反之, 则流变性大。而血管内血液的粘度及其变化又与构成血液的各种不同成份如各种凝血因子含量, 促凝因子, 纤维蛋白元, 免疫球蛋白以及血脂量有关<sup>(11)</sup>。从表 1 可知, 滴注后的血细胞压积和 RBC 总数, 与滴注前比较 ( $P < 0.05$ ), 提示全血粘度的增高, 主要不是由于 RBC 数量所引起, 此外 PFE 本身是一种粘度较高的乳剂, 其粘度为 2.54 mPas, 滴注后立刻能与循环血液混合, 势必

Table 1. Physicochemical analyses of circulating blood after iv infusion of fluorocarbon blood substitute in 4 monkeys ( $\bar{x} \pm \text{SD}$ )

	0 h	1.5 h	3 h	6 h	24 h	48 h	72 h	7 d
Whole blood viscosity (mPas)	3.73 $\pm 0.32$	5.18* $\pm 0.54$	5.24** $\pm 0.48$	5.0* $\pm 0.41$	4.17 $\pm 0.38$	3.67 $\pm 0.34$	3.71 $\pm 0.32$	—
Plasma viscosity (mPas)	1.54 $\pm 0.12$	1.87** $\pm 0.14$	1.79* $\pm 0.12$	1.70* $\pm 0.11$	1.58 $\pm 0.11$	1.55 $\pm 0.11$	1.56 $\pm 0.10$	—
RBC electrophoretic time (s)								
in plasma	30.8 $\pm 2.3$	33.9** $\pm 2.5$	33.4* $\pm 2.6$	33.0* $\pm 2.1$	31.0 $\pm 2.0$	31.2 $\pm 2.0$	31.0 $\pm 2.0$	—
in saline	26.9 $\pm 2.2$	27.6 $\pm 2.7$	27.0 $\pm 2.3$	26.7 $\pm 2.0$	27.0 $\pm 2.6$	27.0 $\pm 2.2$	26.6 $\pm 2.0$	—
Hematocrit(%)	43.5 $\pm 4.4$	54.5 $\pm 4.8$	57.6 $\pm 4.1$	53.1 $\pm 4.2$	43.0 $\pm 4.2$	39.3 $\pm 3.8$	39.1 $\pm 3.6$	—
PFE(mg/ml blood)	0	$126 \pm 2$	$86 \pm 9$	$96 \pm 7$	$35 \pm 5$	$34 \pm 3$	$20 \pm 5$	—
Fluorotrocrit(%)	0	$11.8 \pm 0.5$	$11.6 \pm 2.1$	$10.3 \pm 2.0$	$4.5 \pm 1.0$	$3.6 \pm 0.5$	$3.1 \pm 0.4$	—
Hb (g%)	$9.8 \pm 1.5$	$11.0 \pm 2.5$	—	—	$11.4 \pm 3.2$	—	$10.8 \pm 3.7$	$9.8 \pm 1.0$
RBC ( $10^{-4}/\text{mm}^3$ )	$545 \pm 51$	$496 \pm 48$	—	—	$552 \pm 62$	—	$541 \pm 55$	$535 \pm 45$
WBC ( $10^{-2}/\text{mm}^3$ )	$98 \pm 14$	$147 \pm 28^*$	—	—	$101 \pm 30$	—	$76 \pm 18$	$80 \pm 15$

Compared with 0 h \*  $P < 0.05$ ; \*\*  $P < 0.01$

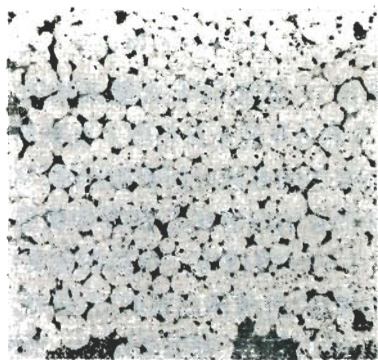


Fig 1. Electron micrograph of fluorocarbon blood substitute particles sizes 0.07-0.25  $\mu\text{m}$ . (most particles about 0.1  $\mu\text{m}$ )

造成血浆粘度的增高。

另一方面，全血粘度还受 RBC 处于分散还是聚集状态的影响，这种状态直接与 RBC 表面电荷多少有关，而 RBC 电泳时间是反映 RBC 表面电荷密度的一项指标。在滴注 PFE 的 6 h 内，RBC 在自身血浆中的电泳时间与滴注前比，明显延缓(表 1)，这一现象未见于将 RBC 置于生理盐水中测定。说明在滴注 PFE 后 RBC 的表面电荷减少。与此同时，循环血液中 PFE 量在 86-126 mg/ml 以及氟比容在 11.8-10.0% 之间。当 RBC 电泳时间恢复时，相对应的 PFE 量和氟比容亦在较低水平(表 1)。由此看来，RBC 电泳时间延缓或恢复亦与血液 PFE 量密切相关，而与血清免疫球蛋白含量无关。根据实验结果初步认为，由于 RBC 表面电荷降低而引起的 RBC 聚集性的增强以及 PFE 本身为较高粘度物质，可能使滴注 PFE 后，血液粘度一过性增高的主要原因。这

一点与滴注 FC-43 后引起视网膜微循环障碍的结果<sup>(12)</sup>相符合。应特别注意，在滴注 PFE 后，肺毛细血管可能血栓形成，除了与乳粒大小有关外，血液粘度增高亦是原因之一。

致谢 上海第一医学院梁子钧教授提供宝贵意见。

### 参 考 文 献

- 1 Honda K, Heshino S, Shoji M, Usuba A, Motoki R, Tsuboi M, Inoue H, Iwaya F. *N Engl J Med* 1980 Feb 25; 303 (7):391
- 2 Maugh TH. *Science* 1979 Oct 12; 206 (4415): 205
- 3 Gonzalez ER. *J Am Med Assoc* 1980 Feb 15; 243 (8):719
- 4 熊汝成、黄维垣、章仁安、骆昌平、陈惠芳、曹文娟. 中华外科杂志 1980 年 4 月; 19 (4):213
- 5 戴志强. 中国药理学报 1982 年 3 月; 3 (1):35
- 6 大柳治正、户嶋和彦、関田幹雄、岡本光人、伊藤 努、光野孝雄、内藤良一、须山忠和、横山和正. 临床と研究 1980 Jan; 57 (1):264
- 7 Shanghai First Medical College, Hua Shan Hospital. *Chin Med J* 1977 Apr; 3 (4):224
- 8 Yokoyama K, Yamanouchi K, Ohyanagi H, Mitsuno T. *Chem Pharm Bull*(Tokyo) 1978 Mar; 26 (3):956
- 9 Zucali RJ, Mirand AE, Gordon AS. *J Lab Clin Med* 1979 May; 94 (5):742
- 10 Clark LC Jr, Wesseler EP, Kaplan S, Emory C, Moore R, Denson D. In: Filler R, ed. *Biochemistry involving carbon-fluorine bonds*. 1st ed. Washington DC: American Chemical Society, 1976:135
- 11 Lowe ODG, Barbenel CJ, Forbes DC, eds. *Clinical aspect of blood viscosity and cell deformability*. 1st ed. New York: Springer-Verlag, 1981:78-88
- 12 Endrich B, Gerdon AG, Intagliata M, Peskin GW. *J Surg Res* 1979 Feb; 26 (2):189

*Acta Pharmacologica Sinica* 1982 Mar; 3 (1): 38-41

## HEMORHEOLOGIC STUDIES ON INTRAVENOUS INFUSION OF PERFLUOROCARBON BLOOD SUBSTITUTE IN MONKEYS

DING Xun-cheng, JIANG Hui-xin, CAO Wen-juan, WANG Gen-fa, CHEN Feng  
(Shanghai Institute of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Shanghai 200003)

**ABSTRACT** The effects of perfluorocarbon blood substitute (60 ml/kg) on the hemo-

reology in rhesus monkeys have been investigated. Whole blood viscosity (WBV)

and plasma viscosity (PV) were increased. The erythrocyte electrophoretic time (EET) was prolonged in autologous plasma in 6 h. In monkeys under iv infusion of perfluorinated emulsions (PFE), the whole blood and plasma became more viscous, and RBC surface electric charge became lower. Rheologic changes correlated closely to the amount of perfluorinated compounds in circulating blood and

hematocrit of fluoride. These results suggest that prolonged EET might be due to the decrease in negative electric charge on the surface of RBC, and elevated PV might be due to the high viscosity of PFE.

**KEY WORDS** perfluorocarbon blood substitute; perfluorinated emulsions; erythrocyte electrophoretic time (EET); hemorheology; monkey

\* \* \*

\* \* \*