

· 药物评价 ·

全氟碳类血液代用品

K·C·Lowe (英国, 诺丁汉大学动物生理学讲师)

能否用全合成代用品取代人体血液? 这是个在药物发展过程中科学家们和临床医生多次提出的问题, 今天我们仍有同感。这已成为一个难以回答的问题: 人们曾多方试图去开发一种可接受的血液代用品, 但大都没有成功。

因此人血或其成分在常规输液疗法中仍是必需给予的重要物质。胶体血浆扩充剂的临床应用已很广泛, 但都不能代替红血球输氧的功能。根据天然存在的呼吸色素、血红蛋白也生产了各种红血球代用品, 但尚未在临床广泛试用。

然而在过去四年间, 源出于一种尚未定型的物质氟化烃类的携氧血液代用品正在临床进行试验和评价。初步试验已获得了令人鼓舞的结果, 虽说并非全无问题, 但是氟碳制品似乎是最有发展前途的血液代用品。

全氟碳类化合物

全氟碳类为一类氢原子全部被氟原子所取代的环链或直链碳氢化合物。由于碳—氟键的强度, 使得其化学和生物性质极不活泼。氟烃类化合物已广泛地用于工业和临床, 如作制冷液体、气体发射剂和麻醉剂等。

对生理学家感兴趣的是, 全氟碳液体类具有溶解大量氧和二氧化碳的重要特性; 气体溶解度按亨利定律随分压增大而呈线性增加。

虽然最初有许多全氟碳类化合物试用作某些血液成分的代用品, 但发现有些不适用, 因为它们或者具有毒性, 或者在组织中滞留时间较长。不过, 日本绿十字公司已生

产出商品乳剂, 上市商品名为Fluosol—DA, 它是目前用于血液置换较为广泛的试用乳剂。

Fluosol制剂

Fluosol—DA是用20%或35%的两种全氟碳化合物——全氟萘烷和全氟三丙胺, 以Pluronic F-63表面活性剂和卵磷脂作稳定剂, 然后将其分散在含羟乙基淀粉的等渗电解质溶液中形成溶胀渗透压而制成(见表1)。这些全氟化合物的氧溶解度非常高: 在一个氧压及37℃时测定, 每100ml的全氟萘烷和全氟三丙胺液体能溶解45ml和48ml之间的氧。不过Fluosol—DA乳剂在室温下不稳定, 需要冷冻贮存, 直至用时。

绿十字公司除了生产Fluosol—DA外, 还生产Fluosol—43 (FC—43), 本品含全氟三丁胺(见表1)。与Fluosol—DA相比, FC—43乳剂更为稳定, 冷藏可保存两年以上。然而不象Fluosol—DA, 它在体内滞留时间较长, 这对临床使用是个主要限制。因此, 目前本品作为血液代用品仅进行动物实验。本品也曾用于制作所谓的“无血”动物来进行上皮蛋白质的动力学研究。

Fluosol—DA比任何其它乳剂更为广泛地试用于几种哺乳动物的血液替换研究。采用简便而易于重复的技术, 对于处于苏醒状态的动物近乎全血替换, 这已有可能详尽地分析输注Fluosol—DA的期间和以后所出现的自体调节变化。虽然可以用某些理由来论证, 但上述实验还没有立即和直接与人类医学发生关系, 然而该项工作对Fluosol—DA在短期内能作为血液代用品却提供了

表1 Fluosol—DA和Fluosol—43的组成 (日本绿十字公司生产)

	20% Fluosol—DA	35% Fluosol—DA	Fluosol—43
全氟萘烷	14.0	24.5	
全氟三丙胺	6.0	10.5	
全氟三丁胺			20.0
Pluronic F—68	2.7	2.7	2.56
卵磷脂	0.4	0.4	
甘油	0.8	0.8	
氯化钠	0.600	0.550	0.600
氯化钾	0.034	0.031	0.034
氯化镁	0.020	0.180	0.020
氯化钙	0.028	0.026	0.028
碳酸氢钠	0.210	0.191	0.210
葡萄糖	0.180	0.164	0.180
羟乙基淀粉	3.0	3.0	3.0

某些有用的资料。

20% Fluosol—DA已经作为可能的血液代用品试用于人体的唯一商品全氟碳乳剂。美国和日本已进行了初期临床试验。如洛杉矶加利福尼亚大学医学院的Kevin Tremper等人,在外科急救治疗前,将Fluosol—DA给予几例危重的贫血患者,尽管给予Fluosol—DA的容量较之估计的血容量少得多(亦即不足1/3),如果病人能百分之百地吸氧时,本乳剂则能显著地改善组织的氧合作用。但在周围氧紧张时,本品不能改善氧的输送,只是简单作为一种扩容剂。动物实验表明,当同补充氧应用时,本品作为携氧的复苏液体是有价值的。

存在的问题

尽管对Fluosol—DA的临床兴趣正在不断增加,但某些实际性和生理学问题也很明显。乳剂要求深度冷冻状态下贮存和需要补充氧来提供有效的氧输送,虽然这在医院不存在大的问题,但若在野战情况下和在灾难地点,这两个条件则限制了它的使用。

已获得的初步证据表明,Fluosol—DA能干扰正常的血液学和免疫学参数。Vercellotti等人观察到,美国第一个接受本乳剂的病人发生暂时性低血压和肺浸润。

两例接受试验剂量乳剂的患者也观察到明显症状的血液动力学反应。那些不良反应最可能的途径是补体串连:当人体血浆用全Fluosol或其Pluronic表面活性剂培养时,出现补体活化。

相反,日本的早期临床试验报道,Fluosol并无不良反应,但这可能是在输注乳剂后未详细检验免疫学和血液学的后果而忽略了这些变化。

用免疫细胞培养实验表明,Fluosol乳剂及其某些成分有直接的细胞毒性作用。尽管该项工作进一步证明了全氟碳乳剂的不利作用,但同时也认为,在控制条件下应用这类物质,对治疗某种血液和免疫性疾病是很有价值的。

未来展望

开发一种具有能够维持血浆容积,并代替红血球携氧功能的实用性血液代用制剂,将是一个重大创新,它对人类医学和外科的应用将产生深远的影响。输血就可大大地用血液代用品来代替。它们不需要交叉配血,无确切的贮藏期,可以有效地贮存和运输便利,尤其在急救情况下以及世界上医疗服务落后地区特别重要。

而且,血液代用品在严重失血的外科手

术中和诸如需要进行体外循环的心外科手术中,将有很重要的价值。血液代用品也用于预防医学,例如血液性疾病如镰形细胞性贫血的治疗、恶性疾病的治疗控制以及改善局部缺血组织的氧输送。通过实验后者也得到一些支持,即全氟碳乳剂对动物能降低由实验诱导的心肌和大脑局部缺血所引起的梗塞的发生。

结 语

尽管人类医学应用全氟碳乳剂作血液代

用品尚需做出有力的实验,然而很明显现存的第一代Fluosol制品将被改进的制品所取代。目前几个实验室正在研制更稳定、生理上易于接受、不需要补充氧治疗的乳剂。不过此类改进只能依据实验和临床条件来严格评价。人类医学最终广泛采用血液代用品的先决条件就是这些研究工作的成功。

〔PJ《药学期报》,232(6261),73,1983(英文)〕

邹敏华节译 贾东岗校 张紫洞审

血管活性肠肽研究的简况

第二军医大学药理教研室

楚正绪综述 谭建权审校

血管活性肠肽(Vasoactive Intestinal Peptide, VIP)是Said与Mutt从猪小肠中首先发现。对心血管系统、消化系统、呼吸系统及腺体等有生理与药理活性。近十几年来对它的结构、分布以及生物活性作了比较广泛的研究,从而揭开了VIP的神经生理学、药理学、病理生理学新序幕,本文综述近几年来研究的概况。VIP的化学结构,目前已经确定氨基酸顺序的肠肽有10余种,其中包括了VIP,它是有28个氨基酸组成的。

一、VIP的分布和释放

VIP的得名是由于它首先在小肠中发现,原来认为仅是胃肠分泌的激素,近年来应用放射免疫测定及免疫细胞化学技术证明在脑、肺、支气管等许多组织中也存在,中枢神经系统及外周神经系统也有着广泛的分布,比如(1)肠壁的粘膜下和肠肌神经丛;(2)支配食道平滑肌的神经;(3)支配胰腺细胞、胰岛和胰腺血管的神经纤维;(4)支配胆囊神经纤维;(5)支配泌尿生殖系统如阴道、子宫内膜、输精管、膀胱、输尿管和肾皮质神经;(6)脑血

管的神经末梢;(7)气管支气管树的神经,特别是围绕分泌腺体、血管平滑肌的神经;(8)坐骨神经和迷走神经等。另外以特殊放射免疫分析法得知,猫和兔的脑血管中存在比周围血管中更高的浓度的VIP⁽⁷⁾,提示对脑血管的调节除了去甲肾上腺素、乙酰胆碱外,VIP可能在其中也起一定的作用。

实验表明给予某些“生理刺激”均能导致VIP的释放,给正常人和迷走神经切除病人的十二指肠内灌注脂肪或乙醇,电刺激麻醉猪的迷走神经、离体兔回肠以及狗胃底扩张和猪肠粘膜机械性刺激等,均可促使VIP的释放。目前认为肠肽内分泌细胞或含肽能神经原释放后传送到靶细胞的方式可能有四种(1)经典的内分泌型,(2)旁分泌型,(3)神经内分泌型(4)神经递质型。VIP的释放究竟以那一种方式为主还没有最后确定。

二、VIP可能是植物神经系统第三类神经递质

植物神经系统按其神经末梢释放乙酰胆碱或去甲肾上腺素、肾上腺素分为胆碱能神经和肾上腺素能神经两大类传统的概念,长