维普资讯 http://www.cqvip.com

· 研究报告 ·

腹腔注射全氟化碳原液治疗急性肺损伤的可行性探讨

樊毫军 刘书盈 张健鹏 刘又宁

【关键词】 全氟化碳； 腹腔注射； 肺损伤，急性

全氟化碳(PFC)是碳氢化合物中氢原子被氟原子取代后形成的一类化合物。医学常用的 PFC 碳原子为 8～12 个，其具有气体溶解度高、携带和释放快(对 O_2、CO_2 的溶解和释放时间分别为血红蛋白的 1/3 和 1/7)、表面张力低、体积质量高、挥发性适中、组织相容性好、在体内基本不吸收代谢等特点，是目前较为理想的液态呼吸介质，已被临床应用于完全液体通气(TLV)和部分液体通气(PLV)来治疗急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)[1]。基础研究表明，PFC 具有广泛的非特异性抗炎作用，可以抑制炎性细胞黏附、浸润以及炎性介质合成和释放。1999 年 Bleyl 等[2]研究发现，将 PFC 颗粒气化后经呼吸机进气管吸入(气化吸入技术)配合常规机械通气，与 PLV 同样有效。PFC 在ALI/ARDS的治疗领域中的应用更加广泛[3]。但无论是 TLV、PLV 还是气化吸入技术，均需建立人工气道才能将PFC导入肺内，无法对早期 ALI 患者进行干预治疗。基于体内 PFC 不经肾脏代谢而主要通过肺呼出排泄的特点，我们设想通过腹腔注射方式将 PFC 注入体内，PFC 吸收入血后可通过气-血屏障均匀分布于肺泡，发挥效应。本研究中将通过观察腹腔注射不同种类 PFC 的吸收效果、血药浓度、安全性等，探讨腹腔注射 PFC 治疗 ALI 的可行性。

1 材料与方法

1.1 仪器和试剂：Mettler AE160 电子秤(瑞士)；AVL993 型全自动血气分析仪；Agilent6890N 气相色谱仪，安捷伦 5973i 型质谱仪。3 种 PFC 原液(C6F14、C8F18、C10F22)由上海华捷视医疗设备有限公司提供。

1.2 动物分组与模型制备：健康雄性 Wistar 大鼠 45 只，由解放军总医院实验动物中心提供，体重 200 g 左右。按照随机数字表法分为 5 组：①C6F14 组：共 5 只，腹腔注射 15 ml/kg C6F14 后 24 h 处死。②C8F18 组：共 15 只，腹腔注射 15 ml/kg C8F18 后分别于 24、48 和72 h 处死，每个时间点5 只。③C10F22 组：共 15 只，腹腔注射 15 ml/kg C10F22 后分别于 24、48 和 72 h 处死，每个时间点 5 只。④正常对照组：共 5 只，腹腔注射生理盐水 15 ml/kg 后 24 h 处死。⑤安全性评价组：共 5 只，腹腔注射 25 ml/kg C8F18，30 d 后处死。

1.3 检测指标及方法：于相应时间点处死动物，打开腹腔用 2 ml 注射器抽出腹腔残余油性液体，记录腹腔残余 PFC 量，计算 PFC 腹腔吸收率〔PFC 腹腔吸收率＝(腹腔注射剂量－腹腔残余量)/腹腔注射剂量×100%〕；腹腔动脉抽血行血气分析；抽静脉全血 1 ml 抗凝后于 4 ℃保存待测，取全血 100 μl，加入萃取液三氯三氟乙烷，密封混合 1 min，加入乙醇 100 μl，再密封管子，冰浴中超声 15 min，再涡旋 120 s，冷冻，2 000×g 离心 5 min，取 1 μl 有机层进样，测定全血 PFC 浓度[4]。

1.4 病理学观察：留取大鼠肺脏、肝脏、肾脏、心脏，用体积分数 10%的甲醛浸泡固定 24 h，石蜡包埋切片，常规苏木素-伊红(HE)染色，观察各脏器组织病理学改变。

1.5 统计学处理：结果均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，两组间比较采用 t 检验，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 动物一般情况观察：5 只大鼠腹腔注射 C6F14 后先后于 10～12 h 内死亡，外观腹部膨隆(图 1)，注射器抽出 200～300 ml 气体，密闭冷凝后得到无色透明液体 1.0～1.5 ml，不溶于水，经化学分析测定为 PFC；尸检发现腹腔内仍残余 0.5～1.5 ml 油性液体，肺脏、肝脏淤血明显。腹腔注射 C8F18、C10F22 后 24、48、72 h 及 30 d，大鼠意识、呼吸、肌肉紧张度及活动均无异常。

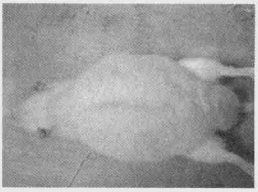


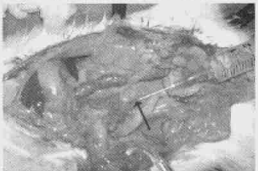
图 1 C6F14 组 12 h 动物外观

2.2 腹腔液体残余：正常对照组腹腔注射生理盐水后 24 h 腹腔积液完全吸收。C8F18、C10F22 组腹腔残余液体情况见表 1。安全性评价组腹腔注射 C8F18 后 30 d，4 只大鼠腹腔无任何液体残余，1 只大鼠肠系膜内可见大小不等的液性囊泡(图 2)。

表 1 腹腔注射不同 PFC 后 PFC 腹腔吸收率比较($\bar{x}\pm s$，$n=5$)

组别	24 h	48 h	72 h
C8F18组	(28.1±3.9)%	(56.3±4.1)%	(92.2±5.4)%
C10F22组	(13.5±3.2)%△	(58.4±5.2)%	(82.7±5.9)%△

注：与 C8F18 组比较：△$P<0.05$



箭头示肠黏膜内可见 2 个液性囊泡

图 2 安全性评价组大鼠腹腔情况

2.3 动脉血气：腹腔注射 C8F18 后 24、48 和72 h 动脉血氧分压(PaO_2)分别为(101.9±6.5) mm Hg(1 mm Hg＝0.133 kPa)、(98.9±5.3) mm Hg 和

基金项目：国家"十五"重大攻关课题项目(2003BA712A07-01)

作者单位：100039 北京，武警总医院呼吸科(樊毫军，张健鹏)；250031 济南，济南军区总医院呼吸科(刘书盈)；100853 北京，解放军总医院呼吸科(刘又宁)

通讯作者：张健鹏(Email：zjp99@vip.sina.com)

作者简介：樊毫军(1974－)，男(汉族)，河南新乡人，博士研究生，主治医师(Email：fanhaojun999@126.com)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

(97.8±4.2)mm Hg；腹腔注射 C10F22 后 24、48 和 72 h PaO_2 分别为(97.9±3.4) mm Hg、(100.9±5.4)mm Hg 和(99.0±1.5)mm Hg；两组与正常对照组(100.4±4.4)mm Hg 比较，差异均无显著性(P 均>0.05)。

2.4 血液 PFC 浓度：C8F18 组 24 h 和 48 h 血中 PFC 浓度分别为(0.54±0.06)mg/L 和(0.75±0.13)mg/L，72 h 血液 PFC 浓度测不到。C10F22 组 24 和 48 h 血中 PFC 浓度分别为(0.36±0.04)mg/L 和(0.58±0.11)mg/L，72 h 血液 PFC 浓度测不到。

2.5 病理学观察：腹腔注射 C8F18、C10F22 后 24、48、72 h 及 30 d 后，大鼠肺脏组织光镜下可见肺泡结构正常，未见肺泡出血、间质水肿、炎性细胞浸润等异常。肝脏、肾脏、心脏均未出现明显的病理性损害。

3 讨　论

液体通气(LV)由最初的 TLV 发展到 PLV，再由 PLV 发展到气化吸入 PFC，PFC 在 ALI/ARDS 治疗领域使用越来越广泛。但早期 ALI/ARDS 患者不需要建立人工气道，所以无法通过上述技术使用 PFC 进行预防和治疗。此外 ALI/ARDS 患者多存在严重通气/血流比例失调，塌陷的肺泡有血流而无气流通过，这样通过人工气道灌入的 PFC 不能到达塌陷的肺泡，无法发挥效应。

考虑到进入体内的 PFC 主要是通过肺脏呼出排泄，我们推测：通过肺外途径——腹腔注射把 PFC 注入体内，入血的 PFC 到达肺毛细血管后通过气-血屏障均匀分布于各个肺泡表面，再经肺呼气排出体外。从腹腔吸收到肺呼出排泄呈缓慢的动态过程，达到 PFC 持续在肺内发挥效应的目的。

本研究结果显示，腹腔注射 C6F14 后 5 只大鼠在 12 h 内均全部死亡。分析原因：C6F14 在 20 ℃时蒸气压即高达 177 mm Hg，腹腔内压力过高造成胸腔压力随之剧增，循环系统淤血造成大鼠死亡。安全性评价组注射超常剂量 C8F18 (25 ml/kg)后30 d，1 只大鼠肠系膜内出现液性囊泡，考虑为 PFC 未被及时吸收而在腹腔形成包裹，也不排除腹腔注射时穿刺过深误刺入肠系膜。

腹腔注射 C8F18、C10F22 后 48 h的 PFC 吸收率分别为(66.3±4.1)%和(58.4±0.2)%，血药浓度为(0.75±0.13)mg/L、(0.58±0.11)mg/L。说明腹腔注射 PFC 原液后大部分可在短期内吸收，C8F18 腹腔吸收率略优于 C10F22，二者可在血液中形成一定浓度。Reickert 等[5]报道 PLV 期间血液 PFC 浓度达到 1.6 mg/L，明显高于腹腔注射可以达到的浓度，这可能与二者使用的 PFC 剂量差别有关。

以 PFC 为原料的乳剂作为一种“人工血液”于 1981 年已经进入Ⅲ期临床试验，1982 年全球临床应用了 500 多例患者，均未发现明确的不良反应[6]。本研究中腹腔注射 C8F18、C10F22(15 ml/kg)后 24、48 和 72 h 以及腹腔注射大剂量 C8F18(25 ml/kg)30 d 后大鼠均未出现异常行为，肺组织、肝脏、肾脏、心脏均未出现出血点、坏死等异常改变，表明腹腔注射 PFC 是一种安全的使用途径。

综上所述，腹腔注射 PFC 可能是继 TLV、PLV、气化吸入之后用于治疗 ALI/ARDS 的新途径，该技术不受是否具备人工气道条件的限制，其预防和治疗效果还需进一步验证。

参考文献：

1 李金宝，邓小明. 液体通气的研究进展〔J〕. 中国危重病急救医学，2002，14：181－184.

2 Bleyl J U, Ragaller M, Tscho U, et al. Vaporized perfluorocarbon improves oxygenation and pulmonary function in an ovine model of acute respiratory distress syndrome〔J〕. Anesthesiology, 1999, 91: 461－469.

3 陈永华，蒋建新，谢国旗，等. 内毒素血症时小鼠肺局部致炎及抗炎因子与急性肺损伤的关系〔J〕. 中国危重病急救医学，2000，12：331－333.

4 Mathurin J C, de Ceaurriz J, Audran M, et al. Detection of perfluorocarbons in blood by headspace solid-phase microextraction combined with gas chromatography/mass spectrometry〔J〕. Biomed Chromatogr, 2001, 15: 443－451.

5 Reickert C, Pranikoff T, Overbeck M, et al. The pulmonary and systemic distribution and elimination of perflubron from adult patients treated with partial liquid ventilation〔J〕. Chest, 2001, 119: 515－522.

6 Suyama T, Yokoyama K, Naito R. Development of a perfluorochemical whole blood substitute (Fluosol-DA, 20%)——an overview of clinical studies with 185 patients〔J〕. Prog Clin Biol Res, 1981, 55: 609－628.

(收稿日期：2005－11－11
修回日期：2006－05－13)
(本文编辑：李银平)

· 启事 ·

“微创颅内血肿清除术”专题高级研讨班通知

由中国医院协会(原中华医院管理学会)主办的全国神经内科主任(微创颅内血肿清除术)临床适宜技术高级研讨班，拟定于 2006 年 9 月 10—15 日在安徽省黄山市举办，培训费 980 元，食宿统一安排，费用自理。学习期满授予学员Ⅰ类继续教育学分。

内容：立体定向硬通道管引流治疗脑深部小血肿；高血压脑出血的简易血肿穿刺定位方法；微创颅内血肿穿刺清除技术治疗常规；高血压脑出血穿刺引流并发症的治疗；硬通道穿刺抽吸引流治疗高血压脑出血(附 1 210 例病例总结)；多点微创穿刺引流治疗重症高血压脑出血(附 39 例报告)；持续腰大池引流脑脊液的安全性及临床应用的探讨；外伤性颅内血肿的微创治疗；临床录像、模拟操作、现场答疑等。教师：顾征、孙仁泉等教授；学员要求：神经内、外科及急诊科医生；报名办法：将姓名、单位、职务、职称、电话、地址、邮编写清楚后寄至北京市东城区东四西大街 46 号 5406 室中国医院协会科技开发部 张君收；邮编：100711；信封请注明：“颅内高研班”；电话：(010)85416788/65238282；传真：(010)65238282；Email：chapx@sina.com。

(中国医院协会)