

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200510054407.3

[51] Int. Cl.

A61K 31/02 (2006.01)

A61K 38/42 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

A61P 7/08 (2006.01)

[43] 公开日 2006年1月18日

[11] 公开号 CN 1720904A

[22] 申请日 1996.6.7

[21] 申请号 200510054407.3

分案原申请号 96195920.7

[30] 优先权

[32] 1995.6.7 [33] US [31] 08/484166

[71] 申请人 联合药品公司

地址 美国加利福尼亚州

[72] 发明人 N·S·法福尔 P·E·凯佩尔特

D·J·罗思 R·M·霍金斯

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 邹雪梅

权利要求书1页 说明书22页 附图5页

[54] 发明名称

用于氧载体的氟化碳乳液

[57] 摘要

本发明提供了一种用于氧载体的氟化碳乳液，该载体有助于需要的患者自体输血的使用，其中所述氟化碳乳液具有连续相和 60% w/v 的非连续氟化碳相，并且所述非连续氟化碳相含有氟化碳的混合物，其中至少一种所述氟化碳是全氟辛基溴，其中所述氟化碳乳液是适宜于静脉输入形式，其量与供患者组织达所需组织氧合水平之量相符。

1. 一种用于氧载体的氟化碳乳液，该载体有助于需要的患者自体输血的使用，其中所述氟化碳乳液具有连续相和 60%w/v 的非连续氟化碳相，并且所述非连续氟化碳相含有氟化碳的混合物，其中至少一种所述
- 5 氟化碳是全氟辛基溴，其中所述氟化碳乳液是适宜于静脉输入形式，其量与供患者组织达所需组织氧合水平之量相符。
2. 根据权利要求 1 的氟化碳乳液，其中氟化碳乳液进一步含有一种乳化剂。
3. 根据权利要求 2 的氟化碳乳液，其中乳化剂是磷脂。
- 10 4. 根据权利要求 3 的氟化碳乳液，其中乳化剂是蛋黄磷脂。
5. 根据权利要求 1 的氟化碳乳液，氟化碳乳液含有第二种溴化全氟碳。
6. 根据权利要求 1 的氟化碳乳液，其进一步含有 NaCl、EDTA、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、d- α -生育酚和水。
- 15 7. 根据权利要求 2 的氟化碳乳液，其中乳化剂的存在量为所述乳液的 2-14% w/v。

用于氧载体的氟化碳乳液

本案是优先权申请日为 1995 年 6 月 7 日、中国专利申请号为
5 96195920.7、发明名称为“通过监测氧合状态有助血液稀释”的申请的
分案申请。

技术领域

本发明涉及有关血液稀释的改进制剂。所述改进制剂包括氧载体
(其量以连续监测混合静脉氧分压(PvO_2),或其它组织氧合指标为基
10 础确定),还包括自身血液,或能保持 PvO_2 ,或其它指标达预定水平,
或预定水平以上的附加氧载体。

背景技术

仅就美国而言,每年要收集一千三百万单位以上的血液,并且有 1
千万单位左右输入 4 百万个受治者。输注单位的约 2/3 被用于外科手
15 术中,而其余的主要用于治疗严重贫血或急救。临床研究经验表明,如果
血红蛋白浓度不降到 10g/dL 以下(即从前普遍接受的输血指示指标,
参见 Zauder, Anesth, Clin, North Amer. 8: 471-80 (1990)),则手术后的
康复期可以缩短。但部分由于目前对同种异体输血并发的危险性之认识
提高,因而该标准正被重新评价(NIH Consensus Conference JAMA 260:
20 2700-2703 (1988))。这就导致了人们对使用自体输血技术的新兴趣,
特别是予捐献,以及紧急正常血量血液稀释(ANH)技术。

虽然自体输血(即再输进患者自己的血)在 170 年前就已开始采
用,但直到 1970 年代早期因为加深对肝炎传播的考虑才广泛采用。而
尤其是目前,因为爱滋病的出现对患者和医生的刺激,使自体输血更受
25 青睐。尽管对自体输血的优点加深了认识并被接受,但最近的研究表明
自体予捐血仍普遍利用不足(估计全国范围内只占抽血总单位的 2-5
%)。

ANH 是一种方法,即手术开始从患者身上抽出几单位血,而同时
用晶体液或胶体人造血浆增容剂来代替(Stehling 等人, Transfusion 31:
30 857 (1991))。补偿大部分因稀释血降低的氧容量之基本机理是提高心
脏血输出量并增加器官血流量,即在低血细胞比容水平下改善血液流动
性(就是说粘度较低),从而达到所需指标(Messmer 等人, Eur. Surg.

Res. 18: 254-263 (1986))。Weisskopf, 在 *Transfusion* 35 (1): 37-41 (1995) 上介绍了有关手术失血前紧急等容血稀释的数学分析法, 该方法用于确定同种异体输血可能减少的幅度。Weisskopf 得出结论, 手术前等容血稀释可以避免同种异体输血, 或减少输血量。

- 5 予捐血一般包括术前 6 星期之内抽取患者几单位血。为避免严重贫血, 对术前几星期的安全予捐血量要加以限制, 即限制于 ANH 期间可能抽除的血量。

除了 ANH 和予捐血外, 人们还建议在手术期间, 可以用红细胞替代品, 或血液替代品来代替同种异体输血 (即来自他人的血液)。采用合成氧载体或血液替代品有助于自体血利用的方法公开在 US 专利 10 5,344,393 (Roth 等人) 中。过去 20 年来有关血替代品的深入研究已推出了几种候选组合物。这些包括全氟化碳乳液、例如 FLUOSOL (Green Cross Corporation, Tapan) 和 OXYGENT (Alliance Pharmaceutical Corp., San Diego, USA), 以及血红蛋白组合物, 例如来自人, 动物和重组体源 15 的血红蛋白组合物。

传统的想法是, 以体积等于用于同样目的的全血之量给予红细胞替代品。早期应用中, 此种血替代品以大体积之量在输血时替代血液的方式并不完全令人满意。例如早期研究中, 用 FLUOSOL 作为大体积血替代品, 发现随后引起失血, FLUOSOL 是“中度贫血不必要, 重度贫血 20 无效”。参见 Gould 等人 *New Engl. J. Med.* 314: 1653 (1986)。该研究表明, 在带有药物时动脉氧含量的平均增加只有 0.7ml/dL。因此得出结论, 若使用氟化碳乳液作为血替代品, 对严重贫血和失血病人没有明显好处。事实上, 虽然美国食品和药物管理局, 在 1989 年批准 FLUOSOL 用作皮下透光冠状血管造型术 (PTCA) 中为提高心肌氧氧合作用的输注剂, 但早期并未批准其作为大量血替代品的一般应用。 25

使用氟化碳乳液和血红蛋白组合物作为红细胞替代品或血液替代品, 补偿手术, 疾病或受伤造成的失血时存在的问题, 在于这些物质在体内的血循环半衰期相对较短。健康人一般需要约二礼拜制造新的红细胞, 和在失血后将其血细胞比容提高到正常水平。与此相对照, 在体内 30 氟化碳乳液和血红蛋白替代品在血管内的半衰期一般短于 72 小时, 大部分通常大大短于 24 小时。因此即使在手术期间和/或手术后施用足够量的红细胞替代品, (例如, 为提供足够的氧气输送), 而在身体可以

制造新的红细胞加以补充以前很长一段时间，氧的携载能力仍将明显降低。因而，本发明的一个方面是定义一种改进方法，使用红细胞替代品或血液替代品，联合自体血保留策略用于临时短期手术，作为达到减少或消除同种异体输血之手段。

- 5 治疗冠状动脉内血栓症，例如心肌梗死，通常涉及系统性施用溶血栓剂，例如组织血浆酶原活性剂（tPA），或链激酶。也使用皮下冠状血管造型术（PTCA）这样的机械介入法。目前的治疗法中，绝无有将血液有意识的加以稀释的先例，因为这将使红细胞浓度变稀，因而减少对心脏的输氧量。但在心肌梗死病例中，许多血细胞元素是有害的。例如众所周知血栓形成过程中必需血小板，若减少血小板，则梗死后血栓形成速度减缓。而且，已知某些白血细胞，如多形核白细胞（中性白细胞）在梗死位被激活，释放包括氧自由基在内的胞毒成分，当成功地开通狭窄动脉时，这些胞毒成分通过称之为“再灌注伤害”这一现象而对正常细胞造成损伤。因此，如果在心肌梗死治疗期间或治疗后的特定时间
- 10 间内，将血液稀释，使会造成心肌梗死结果恶化的血小板和中性白细胞减少，那将是非常有益的。然而血液稀释这种技术并未采纳，因为同时还需要保持高水平血红细胞，以输送氧气到心肌。

- 15 因此，本发明也定义一种将红细胞替代品或血液替代品用于与心肌梗死治疗相结合的暂时短期施治中的改进方法，以此作为减小或消除与梗死症伴生的损伤恶果，而同时又作为提高对组织的输氧量之手段。

发明内容

- 20 本发明提供了一种用于氧载体的氟化碳乳液，该载体有助于需要的患者自体输血的使用，其中所述氟化碳乳液具有连续相和 60%w/v 的非连续氟化碳相，并且所述非连续氟化碳相含有氟化碳的混合物，其中至少一种所述氟化碳是全氟辛基溴，其中所述氟化碳乳液是适宜于静脉输入形式，其量与供患者组织达所需组织氧合水平之量相符。

在本发明的一个实施方案中，其中氟化碳乳液进一步含有一种乳化剂，优选其中乳化剂是磷脂，更优选其中乳化剂是蛋黄磷脂。优选其中乳化剂的存在量为所述乳液的 2-14% w/v。

- 30 在本发明的一个实施方案中，氟化碳乳液含有第二种溴化全氟碳。

在本发明的一个实施方案中，其进一步含有 NaCl、EDTA、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 、d- α -生育酚和水。

本发明提供一种组合物,该组合物用在有助于面临失血的患者利用自体血的方法中,所述方法包括下述步骤:抽取并贮存患者一份血液,同时静脉输入足够量生物相容性液体,使患者的血红蛋白水平达到所需浓度;静脉输入生物相容性氧载体,同时周期性地或连续地测定患者组织的氧合作用,然后患者经受再次失血;再对测定的氧合作用数据作出反应,将贮存的血静脉再输入病人体内,维持其氧合作用测定值达所需值或所需值以上。一个实施方案中,生物相容性液体包括血液稀释剂。另一实施方案中血液稀释剂与氧载体分开给药。该方法还包括施用附加的氧载体,以对氧合作用测定值作出反应,在再输入贮存血以前,维持测定的氧合作用值在所需值或所需值以上这一步骤。所述氧载体优选来自人,动物,植物,或重组血红蛋白,或者可以是氟化碳乳液。

如果氧载体是氟化碳乳液,则该氧载体施用体积小于生物相容性液体体积的50%有利。氟化碳乳液优选浓度至少40%,50%或60%(w/v)更宜。

选自类晶体、胶体、生物相容性氧载体或它们的结合物的生物相容性液体是有益的。该方法还可包括在所述过程中给患者施用呼吸用氧气之步骤。失血通常是外科手术引起的失血,此外是受伤出血。

施用氧载体量通常根据患者体重为0.5-10ml/kg左右。所需血红蛋白浓度为8g/dL左右较宜。患者组织氧合作用可通过评估PvO₂(例如使用肺动脉导管)来测定。与上面相应的所需PvO₂值优选约40mmHg。

本发明还包括一种用于器官局部缺血或梗死(包括心肌梗死)治疗方法中的组合物。所述方法包括下面几个步骤:抽取需要治疗器官局部缺血或梗死的患者一份血液、并静脉输入足够量生物相容性液体,使患者血红蛋白水平降至所需浓度;与抽血步骤相配合静脉施用生物相容性非红细胞氧载体,以使患者组织的氧合作用维持在预定水平,或预定水平之上。一个实施方案中,生物相容性液体包括血液稀释剂,另一实施方案中,所述血液稀释剂与氧载体分开给药。氧载体和生物相容性液体可以相同,或不同,可以如上面所介绍的。该方法也优选包括进行该操作时施用呼吸用氧气给病人这一步骤。施用氧载体量优选根据患者体重为0.5-10ml/kg左右。如上所述,血液稀释后血红蛋白优选浓度为约8g/dL。为了保证包括心肌在内的组织有足够的氧合作用,如上面所介绍的,该方法还包括通过评估PvO₂而测定患者组织中的氧合作用这一

步骤，以维持 PvO_2 所需值达（例如）40mmHg 左右。在一个改进方法中，氧载体构成生物相容性液体的至少一部分。

除了前面所述，本发明还包括稀释患者血液方法中所用的一种组合物，该方法包括以下几个步骤：抽取和贮存一份患者的血液，同时静脉输入生物相容性氧载体、并且周期性地或连续地测定患者组织的氧合作用，然后病人经受再次失血，给患者施用附加的氧载体，以对氧合测定值作出反应，维持氧合测定值在所需值或所需值以上。该方法还进一步包括再输入贮存血液给病人之步骤。氧载体和所需氧载体输送值，以及氧合作用值均如上面所述。该方法也包括该操作中给病人施用呼吸用氧气之步骤。

本发明还有一个方面是稀释患者血液方法中所用的一种组合物，该方法包括以下几个步骤：抽取并贮存一份患者的血液，同时静脉输入生物相容性氧载体，并周期性地或连续地测定患者组织的氧合作用，然后患者经受再次失血。该方法可以进一步包括将贮存血再输给所述患者之步骤。氧载体，及氧载体输送所需值和氧合作用所需值均如上所述。该方法也可以包括该操作中给患者施用呼吸用氧气之步骤。

附图简要说明

图 1 表示不进行血液稀释、输入同种异体血、或输入合成氧载体的情况下，手术期间可接受的失血量，手术时患者的正常血红蛋白（Hb）浓度为 14g/dL，而手术结束时，要求该浓度为 10g/dL。输血以前经计算的允许失血量认为达 1682ml 是必要的。

图 2 表示使用常规血液稀释法在手术期间可接受的失血量。假定不给与同种异体血，开始 ANH 是 Hb 为 10gm/dL 时，在 Hb 为 8gm/dL 时手术中输入 ANH 血，手术结束时 Hb 为 10gm/dL。允许失血计算量达 2366ml。

图 3 表示使用 Weisskops 所述（Transfusion 35(1): 37-41 (1995)）等容血液稀释法在手术期间可接受的失血量。该方法允许失血 2500ml。

图 4 表示使用本发明方法手术期间可接受的失血量，该方法允许失血 4000ml。本例在血红蛋白浓度为 8gm/dL 时，使用 1.8gm/kg 全氟辛基溴（perflubron）乳液。该方法设定 Hb 浓度为 8gm/dL 时开始 ANH。当手术开始失血时，进行 ANH 输血，维持 Hb 于 8gm/dL。

图 5 表示正常条件下（血细胞比容 = 45%）血液中血红蛋白输送的

O₂ 和心脏输出量之间的关系。总 O₂ 利用率（或消耗率；VO₂）等于心脏输出量乘以动脉与静脉 O₂ 含量差之积，图中以阴影斜线面积表示。OxyHb 解离曲线由 Winslow 在 Int. J. Clin. Monitor Comp. 2: 81-93 (1985) 中设计的模型提供的数据而产生。

5

具体实施方式

A. 本发明综述

本发明介绍下面利用静脉内有限半衰期氧载体（血替代品）与血液稀释法相结合，以提高手术中的允许失血量。提高了允许失血量，则降低了自体输血及同种异体输血的需求量，由此减少或消除了随之带来的危害及引起的并发症。本发明也提供使用血液稀释法和施用静脉内氧载体辅助治疗器官局部缺血或梗死症（包括心肌梗死）的方法。

本发明的一个实施方案中，手术程序开始以前，抽取患者的血液，并贮存该抽出之血供以后回输给该患者。该抽出的血由一种特定的（asanguineous）流体代替，一般是以类晶体和/或胶体为基础的溶液，也可以是以血红蛋白（Hb）或氟化碳为基础的氧载体血红细胞替代品，以维持正常血量，同时使红细胞所含血红蛋白浓度降至预定水平。此时，如果在 ANH 期间氧载体尚未作为血液稀释剂施用时，则给与所述氧载体。再从患者身上抽血，同时监测混合静脉氧分压（PvO₂），或者全部或局部组织氧合作用的其它指标。借助氧电极，NADH 荧光或其它方法可以测定组织氧合作用。如果 PvO₂ 或其它指标达到某一启动值，即可开始手术。在手术进行期间，PvO₂ 或其它氧合指标被连续地或周期性地监测，并回输自体血给该患者，以对氧合作用水平作出反应，使该水平维持于启动水平或启动水平之上。此外，可以施用附加剂量的氧载体直至达到最大耐受剂量。

在用类晶体和/或胶体为基础的溶液稀释血液期间或以后，给病人施用氧载体，以补充血液的载氧能力，或者氧载体本身也可作为稀释剂使用。对该临床应用来说，要给与血液稀释患者一个安全性的余额，即要提高总氧输送量。

该自体血和血替代品输入技术的结合使用，避免了同种异体输血。本发明意欲使用预贮存和围绕手术的自体输血技术，同时各种载氧血替代剂输入优选小于 1:1 体积。本发明包括任何这些技术，或者说所有这些技术的应用，无论其在所述的围绕手术临床安排上的顺序或程

度如何。

本发明的另一方面是提供治疗器官局部缺血或梗死（包括心肌梗死）的组合技术及其应用。为更有利的辅助治疗，既采用血液氧合技术又采用稀释技术。本发明这一方面包括用以普通类晶体和/或胶体为基础的溶液给患器官局部缺血的病人进行血液稀释。从患者体内抽血，并用一种特定流体代替，而同时给患者施用氧载体红细胞替代品，例如氟化碳乳液或血红蛋白溶液。如前所述，所述以类晶体或胶体为基础的溶液也可以是以血红蛋白（Hb）或氟化碳为基础的氧载体红细胞替代品。施用氧载体保证有足量的氧输送到心脏或其它组织，同时血液稀释降低了血小板、中性血细胞以及其它恶化心肌梗死的细胞成分的数量。连续或周期性地监测 PvO_2 或其它氧合指标，并给与氧载体附加剂量直至达到其最大耐受剂量为止，以此对氧合水平作出反应，而使该水平维持在启动水平或启动水平之上。

在用以类晶体和/或胶体为基础的溶液稀释血液期间，给患者施用氧载体以补充血液载氧能力。该临床病例中总氧输送量提高，而血液中有害细胞数量却降低了。

本发明的一个独特特征是非常重要的。通过监测手术中或器官局部缺血患者的混合静脉氧分压或其它氧合指标（不使用常规血红蛋白或血细胞比容测定法），并使用非血氧载体，可以安全地增加出血量（在外科手术病例中，其输出启动值在常规以血细胞比容为基础的输血启动值以下）。因此本发明提高了自体输血技术的安全性范围，即提高了手术期间的安全失血量，并能更为精确地测定组织的氧合情况。也提高了对心肌及其它器官和组织的输氧量，同时减少了能恶化局部缺血及梗死的血细胞数量。

25 B. 材料

大量适宜于本发明使用的材料是本技术领域已知的，某些有代表性的材料将在下面讨论，但并不以此限制本发明之范围。

人们已建议采用几种组合物，或已证明其有静脉氧载体之功能。这些包括氟化碳乳液类，其中包括（但不限于）全氟化碳乳液。此种乳液一般是有非连续氟化碳相及连续水相的水包氟化碳乳液。该乳液一般包括乳化剂和渗透剂，并加有缓冲剂及电解质。

氟化碳乳液可以从范围很广的适宜乳液中挑选，优选水包氟化碳乳

液, 优选使用的每单位体积含氟化碳浓度约 5% - 约 125% 重量 (w/v)。

氟化碳是氟取代的烃, 被用于医药应用中, 作为成像剂和血替代品。授与 Long 的美国专利 3,975,512 披露氟化碳(包括溴代的全氟化碳)被用作放射照相的提高反差介质。已知溴代氟化碳和其它氟化碳在适当
5 应用于医药中时是安全、生物相容性的物质。

另外还知道氧和一般气体在某些氟化碳中有很高溶解性。这一特征使得研究者们开发乳化氟化碳作为血替代品。有关用氟化碳作血替代品这一目标的总介绍, 以及为达此目的所作的努力和存在的问题之回顾, 参见 “Reassessment of Criteria for the Selection of Perfluorochemicals for
10 Second -Generation Blood Substitutes: Analysis of Structure/Property Relationship” by Iean G. Riess, Artificial Organs 8: 34-56 (1984)。

在一优选实施方案中, 氟化碳是全氟化碳或取代的全氟化碳。这些乳液中使用的氟化碳分子可以是各种结构的、包括直链、支链或环状结构, 如 Riess 在 J. Artificial Organs 8 (1): 44-56 (1984) 中所述。这些分子
15 也可以有一定程度的不饱和度, 还可以含有溴或氢原子, 或者它们可以是胺衍生物。氟化碳可以在乳液中以任何有用浓度存在, 但通常在约 5% - 125% w/v 范围。本文全文中所用的浓度定义为重量/体积, 应理解为代表 grams/ml, 及单位体积 % 重量代表 grams/100ml。

虽然低至 5% w/v 的浓度也能用, 但优选实施方案中该浓度至少 25
20 % 或 30%, 优选至少 40%、50%、55%、60%、75% 或 80% w/v。60%、85%、90% 和 100% 的乳液特别优选。优选氟化碳乳液制剂是美国专利 4,865,836, 4,987,154 及 4,927,623 所介绍的, 这些文献引入本文作为参考。

有很多氟化碳被考虑用于本发明中, 这些氟化碳包括二 (F-烷基)
25 乙烷, 例如 $C_4F_9CH=CH_4CF_9$ (有时写作 “F-44E”)、 $i-C_3F_9CH=CHC_6F_{13}$ (“F-i36E”)、和 $C_6H_{13}CH=CHC_6F_{13}$ (“F-66E”); 环状氟化碳, 例如 C10F18j (“F-萘烷”、“全氟萘烷”或 “FDC”)、F-金刚烷 (“FA”)、F-甲基金刚烷 (“FMA”)、F-1,3-二甲基金刚烷 (“FDMA”)、F-二或 F-三甲基二环 [3.3.1] 壬烷 (“壬烷”); 全氟化胺, 例如 F-三丙胺 (“FTP”) 和 F-三丁胺 (“FTBA”)、F-4-甲基八氢喹啉 (“FMOQ”)、F-正-甲基十氢异喹啉 (“FMIQ”)、F-正-甲基十氢喹啉 (“FHQ”)、F-正-环己基吡咯烷 (“FCHP”) 和 F-2-丁基四氢咪喃 (“FC-75”或 “RM101”)。其它适宜
30

的氟化碳可以选自溴代氟化碳,例如 1-溴-十七氟-辛烷($C_8F_{17}Br$, 有时称为全氟辛基溴、“PFOB”,或“perflubron”), 1-溴-十五氟庚烷($C_7F_{15}Br$)、和 1-溴-十三氟己烷($C_6F_{13}Br$, 有时称作全氟己基溴或“PFHB”)。其它溴代氟化碳由 Long 的美国专利 3,975,512 介绍过。也

5 包括有非氟取代基的氟化碳,例如全氟辛基氟、全氟辛基氢化物,以及有不同数量碳原子(例如 6-12 个碳原子)的相似化合物。

根据本发明的其它氟化碳包括全氟烷基醚或聚醚,例如 $(CF_3)_2CFO$
 $(CF_2CF_2)_2OCF(CF_3)_2$ 、 $(CF_3)_2CFO-(CF_2CF_2)_3OCF(CF_3)$ 、 $(CF_3)CFO(CF_2CF_2)$
F、 $(CF_3)_2CFO(CF_2CF_2)_2F$ 、 $(C_6F_{13})_2O$ 。还包括氟化碳-烃类化合物,例

10 如通式为 $C_nF_{2n+1}-C_{n'}F_{2n'+1}$, $C_nF_{2n+1}OC_{n'}F_{2n'+1}$, 或 $C_nF_{2n+1}CF=C_{n'}F_{2n'+1}$, 其中 n 和 n' 相同或不相同,是约 1-约 10(只要该化合物或含该化合物的混合物在室温下为液体即可)。此类化合物例如包括 $C_8F_{17}C_2H_5$ 和 $C_6F_{13}CH=CHC_6H_{13}$ 。应注意到酯类,硫醚类,及各种改性混合氟化碳-烃类化合物,也包括在适宜于本发明使用的广义定义的“氟化碳”物质

15 之列。氟化碳的混合物也可采用。本文没有列出的其它氟化碳,但其具有本文所述性质,能将其用作根据本发明的体内施用者均包括在内。

本发明乳液中使用的乳化剂可以是阴离子、阳离子、或非离子表面活性剂或其结合物,正如化学领域已知的那些。或者可以是合成化合物混合物,例如 Pluronic F-68, 一种环氧乙烷与丙二醇的缩合产物,如 Long

20 的美国专利 4,073,879 所用的。氟化表面活性剂、例如 J. Riess 等人在 Int'l Symposium on Blood Substitutes, Montreal, (1987 年 5 月)中所介绍的那些,是特别适宜的,均可使用。乳化剂也可以是上面试剂的混合物。特别适宜的乳化剂可以包括天然两亲化合物,例如磷脂,特别是卵磷脂、它们结合有亲水性和疏水性,能使该分子既联系水系又联系氟化碳系,

25 由此形成乳液滴。每类磷脂还分为不同品种,例如卵磷脂,包括饱和和不饱和脂肪酸与甘油形成的各种不同种类的卵磷脂。卵磷脂是一种丰富的天然物质(lecithin),可以从蛋黄中提纯,或可合成生产(Avanti Polar Lipids, Pelham, AL)。特别优选磷脂乳化剂,尤其是蛋黄磷脂和卵磷脂。

磷脂乳化剂一般含 2-14% w/v 范围,通常随氟化碳浓度提高而提高

30 磷脂浓度。含 75% w/v 溴代氟化碳的乳液中磷脂优选量是 2.5-5% w/v,而含有 100% w/v 溴代氟化碳的乳液中、磷脂为 3.5-10% w/v。优选实施方案中,磷脂含乳液的至少 2% w/v。

乳化作用需要大量能量,来使两相互不溶混体系转化成水连续相中疏水流体非连续性小滴的悬浮液。一般通过两种普通方法之一给体系提供能量,将氟化碳的整个体积破碎成小滴,由此完成氟化碳乳化作用。超声乳化法中,将探针插入氟化碳、乳化剂和水相的混合物中,从探针尖释放出爆破力。而机械法中,例如由微强化流态装置(微射流技术, Newton, MA 02164)进行时,混合乳液成分的液流通过装置控制于高速和高压下(例如 15,000psi),并且由施加于流体上的机械应力产生高剪切力和涡凹,从而形成乳液。

乳液的水相可以含有溶于其中赋予乳液所需性质的成分。例如,可以含渗透剂使乳液具有生理等渗性。所述渗透剂可以是氯化钠,或可以是多羟基化合物、例如糖或甘露糖醇。该水相也含可溶性缓冲剂。

乳液的脂相也可含溶于其中的成分,例如卵磷脂乳化剂可含甘油,磷脂酰甘油、其它磷脂或胆固醇与之混合,还可含抗氧化物质,例如生育酚,以保护脂类不受氧化。

几种用作静脉内氧载体的氟化碳乳液已有工业规模生产。这包括从前由 Alpha Therapeutics Corp. (Los Angeles, California)以商品名 FLUOSOL 出售的混合萘烷乳液,由 Alliance Pharmaceutical Corp. (San Diego, California)以商品名 OXYGENT 生产的以全氟辛基溴(Perflubron)为基础的乳液。

一种典型的全氟辛基溴乳液是下述配方 1 的 90%(w/v)全氟辛基溴乳液(Alliance, Pharmaceutical Corp., San Diego, CA):

配方 1 全氟辛基溴乳液

	成分	百分比 (w/v)
25	全氟辛基溴	90.000
	蛋黄磷脂	4.000
	NaH ₂ PO ₄ ·H ₂ O, USP	0.052
	Na ₂ HPO ₄ ·7H ₂ O, USP	0.355
	NaCl, USP	0.280
30	EDTA, USP	0.020
	d-α-生育酚, USP	0.002
	注射用水	48.400

考虑用于本发明的血红蛋白组合物是已知的, 此类组合物公开在例如下述美国专利中(引入本文作为参考): US. Patent Nos. 4,911,929; 4,861,867; 4,857,636; 4,777,244; 4,698,387; 4,600,531; 4,526,715; 5 4,473,494;和 4,301,144。

各种各样的物质已成功地用作血浆增容剂与血红蛋白处置技术结合应用, 包括已知类晶体型组合物(例如购自 Baxter Healthcare Corp., Deerfield, IL 腺 Ringers 乳酸和盐水(0.9%))以及胶体组合物。胶体组合物包括(1)改性流体明胶。例如以下述商品名出售的: PLASMAGEL(R. 10 Bellon Lab., Neuilly-sur Seine, France), GELIFUNDOL(Biotest, Frankfurt, Germany), GELOFUSINE(Braun, Melsungen, Germany)和 HAEMACEL (Hoechst-Roussel Pharmaceutical Inc., Sommerville, NJ); (2)葡聚糖溶液, 例如由下述商品名出售的: MACRODEX(dextran-70)和 RHEOMACRODEX (dextran-40) both from Pharmacia, Piscataway, NJ; (3) 15 白蛋白溶液, 例如以下述商品名出售的 ALBUTEIN(Alpha Therapeutics, Los Angeles, CA)和人血清白蛋白(5%)来自 Abbott Labs, North Chicago, IL; (4)淀粉溶液例如 Hetastarch(羟乙基淀粉), HAES(Fresenius, Hamburg, Germany)和 HESPAN(DuPont, Willmington, DE)。这些物质以各种不同体积施用, 使患者血液体积维持于正常范围, 并且在伴随血红细胞处置的同时使心脏输出血量增加。一般来说, 以类晶体为基础的溶液需给与的 20 体积与抽出血液体积之比为 2:1 或 3:1), 而胶体通常给出量较少。

C. 程序

自体血的应用有效地消除了患输血引起的血液承受病, 以及供体血与受体血之间不相容性所产生的输血反应之可能性。为随后输血所用的 25 自体血可以由许多方法获得, 包括下述一种或多种方法: 预贮存法、围绕手术的等容血液稀释法、手术中抢救法。

预贮存要求在实际日期前就手术作周密计划。在手术前几个星期内由病人献出血, 将其贮存供随后输回该病人。放血 350 - 400ml 一般以 2 - 7 天间隔进行, 同时最后一次取血要在手术前 72 小时以前。该血可 30 以作为全血以液体贮存, 或者可以将其分成红细胞和血浆冷冻保护易变成分。

围绕手术的等体积血液稀释法, 是在手术将要开始时收取血, 并同

时用足量体积类晶体或胶体溶液来代替的方法。该措施降低手术中血液的粘度，由此降低心脏工作负担，使心脏输出量增加，并改善微循环氧流通和分布。一般来说，抽出足量血使血红蛋白浓度从普通正常值约14g/dL降至10g/dL左右。该血被贮存供手术中或手术后回输给患者。

- 5 抽出一些血后，或者在抽的同时，将类晶体或胶体血浆增容剂（或二者）输给患者，使血液体积保护在所需值，一般在正常值。

手术中血液抢救法，指在手术中收集从创口或体腔流失的血，加以处理，并将该处理的血再输给同一病人。如果采取某些预防措施，保证该血不受细菌或其它病原体，或有害细胞污染，则该法既安全又有效。

- 10 为收集、过滤、和回输血用的自体输血装置是市售的。还有一些装置可分离并洗涤血红细胞，由此避免输入由碎片、冲洗溶液、激活因子、抗凝血剂及游离血红蛋白污染的血液。这类适宜的装置例如由Haemonetics Cell Separator 和 Cell Washer, Haemonetics Corp.(Braintree, MA)所提供的。

- 15 有关自体输血法和紧急等容血液稀释法，或正常血量血液稀释法的详细综述，例如参见Stehling, 等. Transfusion 31: 857 (1991)和Mercuriali, 等, Autologous Blood, Transmedica Europe Limited, Eastbourne, United Kingdom (1991)，这些文献列入本文作为参考。

- 20 本发明实践中，自体血液处置（优选包括围绕手术的血液稀释法）与施用非血氧载体相结合，这些氧载体包括血红蛋白组合物和（更优选）氟化碳乳液，再配合静脉血氧分压（PvO₂）或病人其它氧合指标的监测。

- 25 虽然一般认为静脉血氧压反映该静脉血流出之组织内的PO₂，但并不测定该值，因为除非在非普通情况下，监测从个体组织或器官中排出之静脉血的PO₂一般是不现实的。因此，混合静脉PO₂（PvO₂）通常作为全身氧输送/消耗比的可接受评估值，并被用作全身氧合状态的指南。因此用PvO₂作为手术处置期间或受伤情况下需要输血的指示，便是合乎逻辑的。

- 30 在围绕手术期间，当血红蛋白（Hb）浓度或血细胞比容达到临界值时，按惯例要输入血液。该临界水平传统上是Hb浓度为10g/dL时。为测定最低可接受Hb水平和适宜的输血启动值水平，必需首先考虑血液稀释期间因抽血和维持正常血量而产生的变化。

当患者进行血液稀释时，无论作为自体血保存方案之部分，或手术出血后维持正常血量之部分，其 Hb 浓度及动脉 O₂ 含量 (CaO₂) 均降低。因为红细胞浓度降低，则全血粘度随之降低，这一点，再加上同时出现的静脉回流增加，引起心脏输出量 (CO) 增加，并改善对组织的输送氧总量 (PO₂)。这种生理补偿达到的程度主要取决于 CO 对红细胞群减少的反应。某些权威得出结论 Hb 浓度降低和 CO 之间的关系是线性的，而其它一些权威坚持认为它遵循曲线关系，发现弯曲度是极小的，这使得许多研究人员进行计算假定其具有线性关系。

对男性而言，心脏输出量随 Hb 浓度降低而增加的程度由每改变 1gm Hb，每分钟增加 0.25l，到增加 0.70L/分/g 之间变化。因此，心脏输出量对血液稀释的反应病人之间有差别，这将影响血液中需要附加载氧能力的 Hb 水平。输入血红细胞的必要性也取决于血管健康状况（这将使得粘度对总系统抗性的影响发生变化），和低 Hb 水平下心肌发挥功能的能力之类的因素。适度血液稀释期间，心肌血流量比总心脏输出量按比例提高更多，因此，在无明显冠状动脉粥样硬化的情况下，不会出现心肌局部缺血。然而，业已证明对于患有全身性血管粥样硬化的患者来说，手术后低的血细胞比容 (Hct) 可能并发手术后心肌局部缺血。虽然试图定义临界 Hct 水平，但应避免使用经验性的自体输血启动值，而红细胞的输入应针对个体患者来确定，并由他或她对贫血的反应来启动。

当动脉血通过组织时，进入组织的小动脉中和组织本身中血液的 PO₂ 之间存在分压梯度。因此，氧从红细胞中的血红蛋白中释放，也从血浆中的溶液里释放，然后氧扩散入组织中。从毛细血管静脉端流出的血的 PO₂ 将反映（但并不一定相等）毛细血管通过之组织的远（静脉）端的 PO₂，正常情况下，这与和毛细血管外部接触的间质流体的 PO₂ 基本相同。血液与组织之间平衡程度，可能取决于血液通过毛细血管床的速度，在由极度贫血引起的临界氧输送条件下，没有时间可供组织和血液 PO₂ 水平之间平衡，这可能导致比预期混合静脉 PO₂ (PvO₂) 较高的值。虽然如此，但在临床应用中，一般还是认为，为评估氧供给与需要之间的总平衡的可能最可靠单一生理显示指标，是混合静脉氧压。因此。人们理解到宁可采用 PvO₂ 作为组织氧合总体充足的显示，并不用作输血启动指示，而不用传统的“10/30 规则”作为需血红细胞输入的指

示。

如果 PvO₂ 被接受作为病人安全的合理指示指标，那么相应出现的
问题是，可以考虑属于安全水平的该指标到底是什么？虽然对于动物的
临界氧输送水平积累了很多数据，但很少显示有可用于临床状况的临界
5 PvO₂ 数据。可获取的数据表明该水平是极为多变的。例如，就准备进行
心肺分流术的病人来说，临界 PvO₂ 在约 30mmHg 和 45mmHg 范围之
间变化，在发现的该正常范围内之值中，较后的值对病人很相宜。而且
组织中血分流将引起 PvO₂ 水平升高，例如败血症休克的病人所出现的
情况，并将产生供氧从属性。

10 35mmHg 或更高 PvO₂ 值可认为表示总的组织氧是充足的，但这内
含有假定血管舒缩系统是未损伤的和有功能之条件。对于心肺功能良好
的患者来说，Hb 为约 4g/dL 时便可达到该 PvO₂ 值，如果采用分级提高
吸入 O₂ 浓度 (FiO₂S) 的办法，则某些病人甚至对更低 PvO₂ 仍能忍受。
各种情况下都需维持一个安全性余额，就氧动力学考虑来看最好取能使
15 患者明显处于良好状况的 PvO₂ 输血启动值。

涉及氧合指标测量和计算的生理学和临床研究，通常使用心脏输出
测量法来进行，所述测量使用肺动脉导管（例如 Swan-Ganz 导管）通过
热稀释法来获得。然后使用 Fick 公式，从测量和计算动脉和混合静脉
氧含量推导出氧的输送和氧的消耗量 (VO₂)。该 Fick 公式是根据动脉
20 和静脉氧含量之差乘以心脏输出量来确定氧消耗。该公式如下：

$$VO_2 = (C_aO_2 - C_vO_2) \times CO$$

其中 VO₂ = 氧消耗量，C_aO₂ = 动脉氧含量、C_vO₂ = 静脉氧含量，而 CO
25 = 心脏静出量。

因此，本发明的一个实施方案涉及抽取病人一份血液，并输入静脉
流体使患者的血红蛋白浓度从大致正常值水平 14g/dL 左右降至第一启
动点。静脉流体优选包括血浆增容剂，例如胶体或类晶体溶液，这些溶
液可以是以 Hb 或 PFC 为基础的氧载体红细胞替代品或血替代品。此种
30 抽血通常是有意的，虽然本发明也可被用于受伤者或遭受无意失血的其
它患者。与有意抽血同时将该血贮存，等以后再输入该病人。

当血红蛋白水平达到第一启动点时，如果尚未输过氧载体，作为

ANH 程序之部分、则静脉输入氧载体。然后再抽去额外的血，连续地或周期性地监测 PvO_2 和/或组织氧合的其它指示指标，例如使用肺动脉导管，直至氧合作用达到第二启动点。在该点，可以输给病人自体血，使氧合作用维持于第二启动点或其上，或者可以给与附加剂量的氧载体，直至达到最大耐受剂量为止。在某些情况下，因为氧载体的最初剂量足以使氧合作用维持在第二启动点之上，患者将不会处于第二启动点，这样就不需要输入附加氧载体或自体血。

使用的氧载体是非血红细胞类，优选一种前面讨论的生物相容性氟化碳乳液，虽然血红蛋白组合物也被考虑作为其它氧载体。

10 本发明的另一方面提供血液稀释和施用氧载体相结合，作为器官局部缺血和梗死（包括心肌梗死）辅助治疗的应用。通常的处置是将较高浓度的吸入氧给予患心肌梗死的患者，以保证血红细胞中血红蛋白的最大饱和，而由此给受损伤的，或可能受损伤的心肌组织输送极大量氧。但绝无将血液有目的的加以稀释的情况，因为这将稀释血红细胞浓度，

15 和降低血携氧到心脏的能力。即使已知血中其它细胞成分是有毒的（即参与心肌梗死引起的损伤），而仍然那样处理。例如，血小板是血栓形成过程中必需的，已知中性白细胞在梗死位被激活而释放胞毒成分，包括自由基，这些成分起到损害正常细胞的作用。

因此，如果可以保持足量的氧输送到心肌或其它组织，那么在治疗

20 心肌梗死期间或治疗后的特定时间内，将血液稀释，以便降低会使心肌梗死结果恶化的血小板和中性白细胞数量，那将是有利的。

本发明使用类晶体或胶体为基础的血液稀释剂，并静脉输入非血氧载体，例如血红蛋白组合物，或氟化碳乳液，为患器官局部缺血或梗死的病人提供血液稀释处理。此外血液稀释剂也可以是氧载体。在血液稀

25 释和施用氧载体期间，监测患者的 PvO_2 或其它氧合指标，输入氧载体以维持所述 PvO_2 或其它氧合指标处于预定水平或预定水平之上。

本发明的该实施方案包括在治疗器官局部缺血或梗死症期间和/或治疗后一特点期间，抽出一份病人的血液，并输入静脉内流体，使病人的血红蛋白浓度从正常值约 14g/dL 降至第一启动点。该静脉流体优选

30 包括血浆增容剂，例如类晶体或胶体溶液，也可以是根据 Hb 或 PFC 的载氧红细胞替代品，或血替代品。该血被贮存，用于以后给病人任意再输回。一个实施方案中，静脉流体含氧载体，不进一步血液稀释，而

本发明血液稀释程序即完成。该方法减低血循环中血小板和中性白细胞之量，降低血液粘度，并由于加入氧载体而保证了组织内的足量输注。

5 本发明的一个器官局部缺血或梗死治疗任选方案中，当血红蛋白水平达到第一启动点时，如果尚未输入氧载体作为 ANH 程序之部分，则输入氧载体。然后再抽出另一些血，并连续地或周期性地监测组织氧合作用的 PvO_2 和/或其它指示指标（例如使用肺动脉导管）直至氧合作用达到第二启动值。这时，可给予附加剂量氧载体，直至达最大耐受剂量，以维持氧合作用于第二启动点或第二启动点以上，或者可给病人输入自体血。

10 不管血液稀释配合手术，或血液稀释配合治疗器官局部缺血或梗死，给患者进行静脉内流体输入之体积，至少要大致等于从患者体内抽出血液之体积的 75%，优选至少 100%，更优选约 150% 到 300% 之间，这取决于是否该流体主要是胶体或类晶体，并取决于它是否由氧载体组成或含氧载体。此外，输给病人的静脉内流体体积，足以使患者血红蛋白浓度降至上面讨论的启动水平。

15 一个实施方案中，静脉内流体含大部分血浆增容剂和少部分氧载体。施用增容剂与氧载体之体积比从 0:1 到至少 10:1，取决于该流体是否是类晶体或胶体，还取决于氧载体的组合，氧载体的浓度、 PO_2 和心脏输出量。若使用高浓度氟化碳乳液，则最为希望的该范围为至少约 40% 20 25 50%，优选至少约 50% 或 60% 氟化碳（w/v）。

一个优选实施方案中，以全氟辛基溴乳液之类的氟化碳乳液作氧载体使用，实际给予患者的全氟化碳总量从约 0.5g/kg 至约 10g/kg 有利，优选 1-6g/kg（根据患者的体重计）。如果使用 90% w/v 或 100% w/v 氟化碳乳液，则必需输送所希望剂量的乳液之体积为约 0.25 或 25 0.255ml/kg 至约 10 或 11ml/kg，优选约 1-6ml/kg。当使用不同浓度氟化碳时，通过简单计算即可提供优选乳液体积。

血液稀释的病人优选施用富含氧的呼吸用气体，优选至少 50-60% 30 75% 或 100% 氧。富氧呼吸用气体的效果，由血液稀释提高的氧输出量、氧载体、以及循环静脉内流体和血浆水相中溶解的氧，所有这些相结合给病人供给高水平的氧。对给患者输氧的这些因素的结合影响，在下面第 D 节将更详细讨论。

在手术处置期间或以后，或者其它情况引起的失血，或者器官局部

缺血或梗死治疗以后,可以再输给患者从该患者身上抽出的自体血(或其红细胞部分,以维持 PvO_2 和/或其它氧合指标处于第二启动点或第二启动点以上。同时氧载体在相当短的时间内从血循环中被清除,并且如果需要的话,其载氧功能以自体红细胞输入来加以补充。

5 因此,存在对于本发明应用至关重要的各种启动点。一个是如果 ANH 期间尚未施用氧载体的情况下,需输入氧载体时的血红蛋白或 PvO_2 值。其它的是氧载体附加剂量,或开始输入自体血时的 PvO_2 值。对于任何特定情况下或任何特定类型处置的适当值,将考虑年龄、性别、体重、心脏状况、病患状态之类可变因素来确定。但是一般来说, 10 人们预期血液稀释期间,在血红蛋白水平处于约 7-10g/dL,一般约 8g/dL 时第一启动点应出现,(另外在 PvO_2 值为约 35mmHg 至约 45mmHg,优选约 40mmHg 时可出现)。人们预期在 PvO_2 值为约 30mmHg 至约 50mmHg,优选 40mmHg 时第二启动点出现。

使用常规方法和使用本发明时,可接受的失血水平的比较示于图 1 15 -4 中。

图 1 表示不进行血液稀释、输入同种异体血、或输入合成氧载体的情况下,手术期间可接受的失血量。手术时患者的正常血红蛋白浓度为 14g/dL,而手术结束时要求该浓度为 10g/dL。一般不允许血红蛋白浓度手术后降到约 10g/dL 以下。认为输血以前允许失血量 1682ml 是必要 20 的。

图 2 表示使用常规血液稀释法手术期间可接受的失血量,其中血红蛋白浓度允许降至约 8gm/dL 水平。该方法允许失血量高达约 2366ml。

图 3 表示使用 Weisskopf 所述数学分析法 (Transfusion 35 (1) 37-41 (1995) 手术期间可接受的失血量。设定手术失血开始前完成血液稀 25 释,手术失血开始时便开始输入抽出的血,并且要以维持血细胞比容达目标值的速度施用失血代用品,该方法允许失血量为 2500ml。

图 4 是使用本发明手术期间可接受的失血量,通过监测 PvO_2 水平和组织氧合的其它指标,作为患者总氧合状态的指示指标,而不测量血红蛋白和血细胞比容,并通过输入氧载体,失血可安全地提高到 30 4000ml。本例使用 1.8gm/kg 全氟辛基溴乳液,于 8gm/dL 血红蛋白浓度时给予。该方法设定开始 ANH 处理是在 Hb 浓度 8gm/dL 时。当手术失血开始时,输入 ANH 血维持 Hb 于 8gm/dL。

D. 对组织的氧输送

虽然并不企图与任何具体手术理论相连接，但下面的讨论，提供一种了解参与本发明功能的身体和生理学机理的框架。

氧输送到组织可考虑为通过两种过程实现，第一是传递性（批量）
5 输氧到组织中，第二是通过扩散输氧到组织。

(1) 传递性输氧

第一种方式，即传递性 O₂ 输送由 Fick 公式描述：

$$VO_2 = (C_aO_2 - C_vO_2) \times CO$$

10

虽然该 Fick 公式是很易懂的，但包容了很多重要的生理学变量。例如，氧含量 $C_aO_2 - C_vO_2$ 中动脉 - 静脉差，分别由动脉 (C_aO_2) 和静脉 (C_vO_2) 血二者中的氧含量决定，而它们本身又直接关系到血红蛋白 (Hb) 浓度和 O₂ 饱和度，以及血浆中的 O₂ 接触。氧饱和度由 PO₂
15 和由 oxyHb (Hb 的氧合形式) 离解曲线布局来确定。PO₂ 由吸入空气中的氧压和肺氧合肺毛细血管血的功能来确定。最后 oxyHb 离解曲线的布局由 2, 3 - 二磷酸甘油酸酯 (2, 3 - DPG) 以及 pH 值和 pCO₂ 来确定，动脉和静脉之间以及温度均使其有差异。

同样，心脏输出量由许多因素来控制，包括心跳速度，左心室充注
20 体积和排出分数（即搏动体积），以及组织需氧量（即氧消耗 VO₂）。设定恒定血体积和稳定血动力学条件下，左心室充注体积与血液粘度成比例，对于正常人来说，粘度基本上是血细胞比容（血中红细胞百分比）的函数。

此种复杂关系某些可由图解表示（见图 5）。该图 5 中，O₂ 含量对
25 O₂ 压 (PO₂) 作图。图 5 呈现的数据是一个正常的 70kg 体重处于静止状态的男性，其血红蛋白浓度 14.4g/dL（血细胞比容 = 45%）。用于建立该图示的 oxyHb 离解曲线的的数据由 Winslow (1995) 设计的模型产生，该模型计算出溶于血浆并与血红蛋白结合的总 O₂ 含量。对于分别给定的动脉和静脉 PO₂ 100 torr 和 40torr，动脉与静脉氧含量差 ($C_aO_2 -$
30 C_vO_2) 是 5ml/dL。在正常心脏输出量 5L/分条件下，O₂ 消耗 (VO₂，由阴影线面积表示) 大致是 250ml/分或 5ml/kg/分。

正常情况下，输送到组织的氧比能利用的更多，提供一个“安全性

余额”。当传递性（批量）输氧降至某一临界点，组织功能可能受到损伤伴随各种后果，例如组织缺氧，产生乳酸、梗塞形成、坏死等等。一旦达到该临界输氧水平（即此时 O_2 输送严重受限），随后 VO_2 （耗氧量）的供给受限。临界氧输送水平实际值很难指定，因为对于不同器官或不同毛细血管床很可能有不同的值。

当 O_2 消耗未处于供给受限时，动脉血中氧含量的变化可由其它正常生理机理来补充。例如患贫血症时，心脏输出量升高（见下面），正如红细胞 2, 3-DPG 水平所起作用一样。后者严重偏移 oxyHb 离解曲线向右（降低亲和力，提高 P_{50} [血红蛋白被 O_2 50%饱和时的 PO_2]）。

10 在紧急等容血液稀释期间出现相似的补救机理（关系到心脏输出量）（Messmer 等人，*Res. Exp. Med.* 159: 152-56 (1986)）。因血液稀释期间血细胞比容降低，血液粘度明显降低，这使得在不明显改变心脏工作负荷的情况下提高了心脏输出量，以这种方式可维持总氧输送量（ DO_2 ）。

15 Guyton 等人（*Cardiac Output and its Regulation*, 2nd Ed. Saunders, Philadelphia (1973)）表明在很广范围内，心脏输出与血细胞比容成反比。血细胞比容处于约 40 - 45% 范围时，对于正常的，处于休息状态的人最为适宜。如果血细胞比容超过 45%，血粘度限制了心脏输出量，以至于由于血循环中红细胞数增加带来的附加携氧能力，不会有什么有利效果。如果血细胞比容小于约 40%，则较低的粘度引起针对血流动的总周边抗性降低，而所述血流周边抗性可使心脏输出提高而保持正常氧输送。

25 应当注意到，通过施用无细胞氧载体增加输氧量有几个重要方面不同于简单输血。关键点在于将低剂量无细胞“血替代品”的价值理解为提高血浆中氧，而不是像输血情况下一样是增加红细胞氧。红细胞输入将提高大批量血粘度，可以引起心脏输出量减少，而因此并不能增加大批量 O_2 输送。

30 另一方面无细胞 O_2 的加入，由于提高了血浆氧含量并能够增加心脏输出量（因为综合血粘度减小）而将增加批量 O_2 输送。对 DO_2 附加的影响主要由于提高了溶解于血浆空间的 O_2 量。在要提供甚至更大安全余额的条件下，通过加入一剂全氟辛基溴乳液或其它氧载体，可进一步提高 DO_2 。

因此，与先有技术方法相比，血细胞比容和血红蛋白水平可以明显降低，因为血红细胞和血细胞比容测量值不足以反映加入的液体体积中携带的氧，和由氧载体所携带的氧，这还不算血液稀释后所增加的心脏输出量。因此 PvO_2 测量是一种较好的病人氧合状况的指示。

5 (2) 扩散氧输送

给组织输氧也通过扩散来实现。从红细胞到组织途中存在一系列 O_2 必需通过的边界。Fick 氏扩散定律表示气体从一个空间扩散到另一空间的速度由扩散梯度、即两空间之中气体浓度 ($P_1 - P_2$) 之差，和扩散常数 K_d 决定，所述扩散常数是许多因素的集总反映，其中也包括边界层性质、温度等。

$$15 \quad \frac{d(O_2)}{dt} = K_d (P_c - P_t)$$

O_2 扩散过程可以简单地由水通过分隔开的高位水槽和低位水槽之壁上的洞流动的情况来描述。水供给最初高度 (P_1)，并流向第二较低水平 (P_2)。该流动产生的静水压与两槽高度之差垂直。水流动总速度也由隔板 (该板对水从隔间 1 流向隔间 2 提供对抗力) 上洞的横截面积来限制。与此相似，两槽水位相当于 Fick 氏扩散定律的两 O_2 压 (P_1 和 P_2)，如上所示，而隔板 (水穿过其中流过) 上洞的横截面积则如扩散常数 K_d 。

实验研究表明，从红细胞到组织，对于 O_2 扩散来说可能存在两个“隔板”：围绕血红细胞未搅动的血浆层，和将血浆空间与相邻组织的细胞胞质隔开的共同膜。提高血浆中 PO_2 ，将有加速扩散入组织的效果，因为如前面的模拟中，血浆代表“中间水位槽”。事实上，如果红细胞中不存在供氧限制的话，氧从血浆到组织的运动速度将与该血浆“槽”成比例。这代表了建议使用低剂量 O_2 载体，减少异体同种输血需求的本质。

30 已有提出的机理假设槽中可获得的 O_2 稍降低 (例如血液稀释) 将不会太大改变扩散总速度，因为假定由血浆和组织胞质空间之间的膜所代表的扩散屏障才是对速度起限制作用的。已有实验证据支持这一假设。

提高对组织的扩散输氧，有时称为“扩散促进法”，可以在输氧可

能受其它供给限制的情况下提高对组织的输氧量。换言之,提高溶解(血浆) O_2 浓度,可望降低临界输氧出现的水平,并由此提高避免组织缺氧的安全性余额。事实上,实验证据显示确实如此。

由 Faithfull 和 Cain 进行的研究 (J. Crit. Care 3: 14-18 (1988)) 中, 5
用 6% 葡萄糖 (平均分子量 70,000, 在 Tyrode 氏溶液中), 或全氟化碳
乳液 FLUOSOL 先给狗进行血液稀释, 然后逐步失血, 测定临界氧吸取
比例。在临界 O_2 输送点, FLUOSOL 处理的狗有较低混合静脉 PvO_2 水
平, 和较高 O_2 吸取分数。这表明 FLUOSOL 中的全氟化学物质可以促进
10 O_2 扩散进组织中。该效果在有关 FLUOSOL 研究中很为明显, 因为
由于在注射仅仅 1 - 2ml FLUOSOL 乳液后, 狗会立即出现严重的毛细血
管流动不均匀性, 从而很可能这些狗有受损害的微循环 (Faithfull 等,
Microvasc. Res. 33: 183-93 (1987))。

应注意到红细胞输入将不会影响按上述同样方式的 O_2 扩散。事实
上, 由 Federspiel 等人 (Microvasc. Res. 32: 164-89 (1986)) 所述的附加
15 生理效应, 认为, 正常毛细血管床中, 当红细胞个体地穿过毛细血管同时,
它们被分开相当远的距离。预期 O_2 从红细胞输送到组织主要要穿过红
细胞与脉管系统衬里的内皮细胞紧密相接触的区域。无细胞 O_2 载体的
加入可以提高 O_2 输送速度, 简单的依据是有更多的氧将与内皮细胞接
触。

20 总的来说, 借助血液稀释改善血流动性已证明提高了各器官中平均
的组织 PO_2 (Messmer 等人, Res. Exp. Med. 159: 152-56 (1973))。此
种组织 PO_2 提高归因于微循环水平的更均匀流量分配, 并理解为改善组
织的氧合作用。另一方面, Homer 在 Microvasc. Res. 22: 308-23 (1981)
中指出, 对于急性贫血来说, 红细胞 PO_2 和血浆 PO_2 之间可存在很大差
25 别。这种情况的出现是由于通过血浆 (它有很低 O_2 溶解特性) O_2 从红
细胞扩散被减慢的结果。随着血液稀释, 组织毛细血管中血红细胞之间
的间隔增加, 由于血浆的扩散障碍增加了, 从而进一步减慢了 O_2 从红
细胞向外扩散的速度。在红细胞于毛细血管中停留的短时间内所产生的
 PO_2 增减可能分辨不出 (即不是所有的氧有时间离解下来), 由此 O_2
30 吸取可能降低 (Gutierrez, Respirat. Physiol. 63: 79-96 (1985))。

加入全氟化合物之类的附加 O_2 载体于血浆中, 将提高血液中血浆
空间中的 O_2 总含量, 可促进 O_2 从红细胞扩散入组织中。加入相对小剂

量 (3ml[2.7g 全氟辛基溴]/kg BW) 浓的 90% w/v 全氟辛基溴乳液, 将使血浆中总 O_2 含量明显提高。如果在吸入 100% O_2 期间进行, 并存在紧急等容血稀释 (到血细胞比容为 25%) 最后结果将表明可获取的氧增加了。正常的氧消耗优先来自全氟辛基溴和血浆, 因为这些氧只是物理溶解, 因此很容易利用 (与作为配位体与血红蛋白化学结合的 O_2 相比较而言)。因此红细胞携带的其余 O_2 表示额外 O_2 的可利用性贮备, 当需要的时候, 可补充额外的氧, 避免某些敏感组织达到输氧临界水平。

因此低剂量无细胞氧载体, 对于组织氧合作用来说, 与其它红细胞输入相比更为优越。此种氧载体在手术紧急期间或器官局部缺血或梗死之后, 用于暂时性提高输氧量。目前为止尚无有氧载体可认为是有效的“血替代品”, 因为它们与红细胞相比在血循环中保留时间很短, 只有几个小时, 而红细胞有几个月。对常规使用、尤其是挑选的不复杂的手术与紧急等容血液稀释法相结合, 可降低“输血启动点”。配合本发明, 连续地或周期性地监测 PvO_2 或组织氧合的其它指标, 给患者输入自体血或附加氧载体, 以对 PvO_2 水平作出反应, 则所谓“输血启动点”可更进一步降低。在许多病例中, 可消除对输入异体同种红血细胞的需求, 由此明显降低输血承受病和输血反应的危险。本发明也提供作为对器官局部缺血或梗死辅助治疗的血液稀释法, 该方法保持对组织充足输氧, 同时降低已知会恶化局部缺血和梗死结果的细胞数量。

20

实施例 1

由全氟化碳乳液增加 O_2 输送量

在将要进行手术时, 给病人进行围绕手术的等容血液稀释。抽血贮存备用。抽血同时静脉内由类晶体溶液替代。在此期间, 患者的分级吸入氧浓度 (FiO_2) 提高到 1。该患者进行血液稀释直至血红蛋白浓度达 8gm/dL, 同时各等分量抽出的血由 3 体积 Ringers 乳酸盐替代。含配方 1 组合物的 90% w/v 全氟辛基溴乳液经静脉输入, 至总剂量为 1.8gm/kg 体重, 同时用 Swan-Ganz 套管监测患者的 PvO_2 。继续血液稀释和输入全氟辛基溴乳液, 直到 PvO_2 达到 40mmHg (血红蛋白水平为 2gm/dL)。然后开始手术, 同时失血高达 3l。然后再输入自体血给病人, 维持 PvO_2 在 40mmHg 或其上。

30

虽然本发明以参考具体优选的实施方案未加以描述, 但本发明的范围由下述权利要求来划分, 并应当包括合理的等同内容。

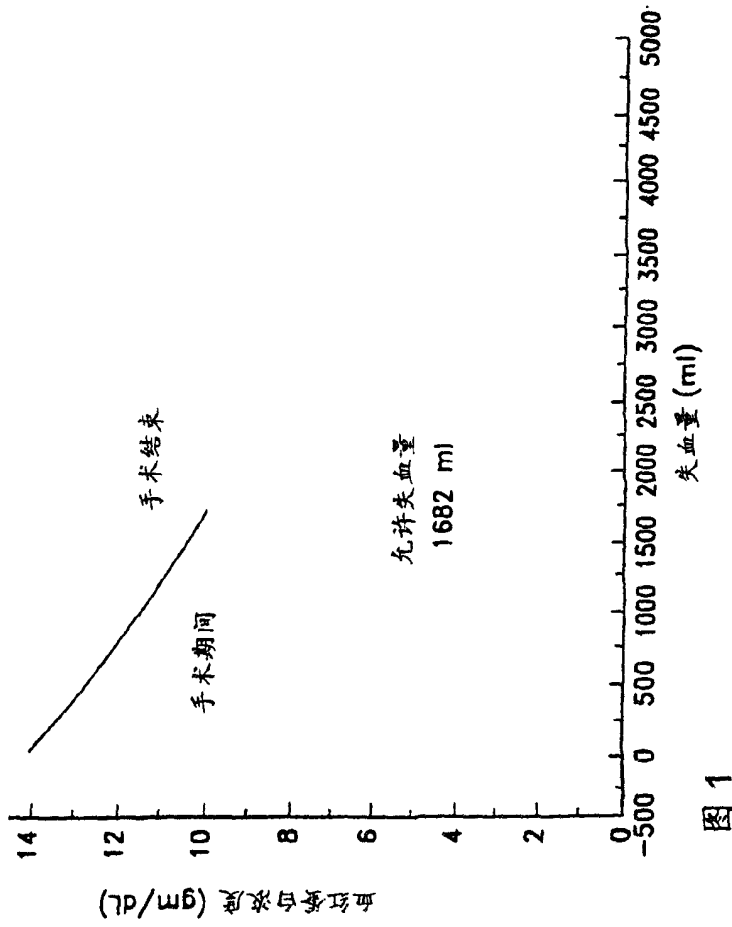


图 1

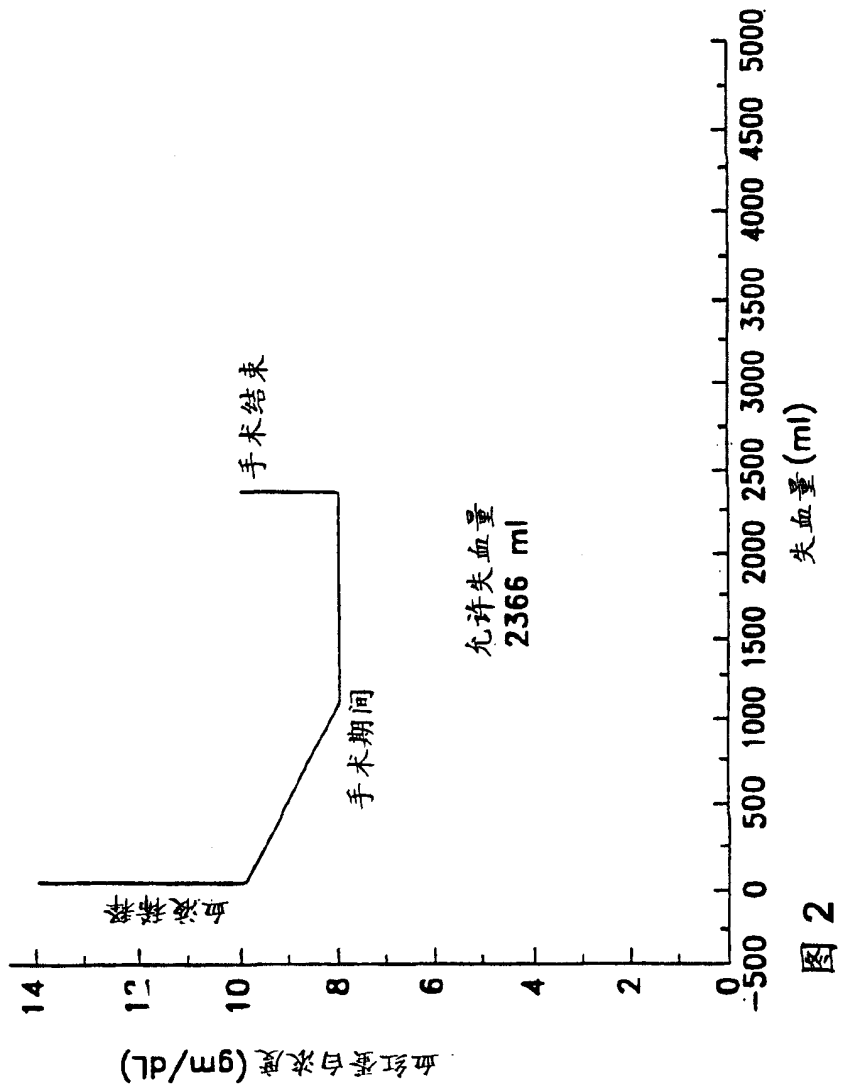


图 2

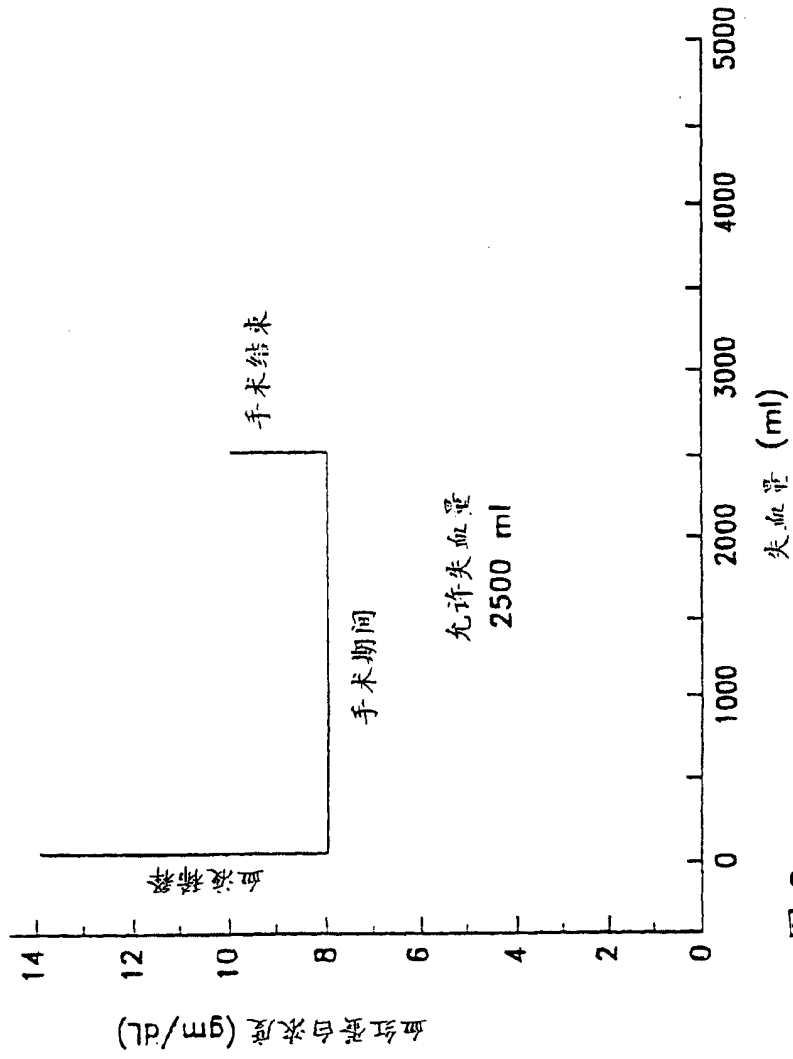


图 3

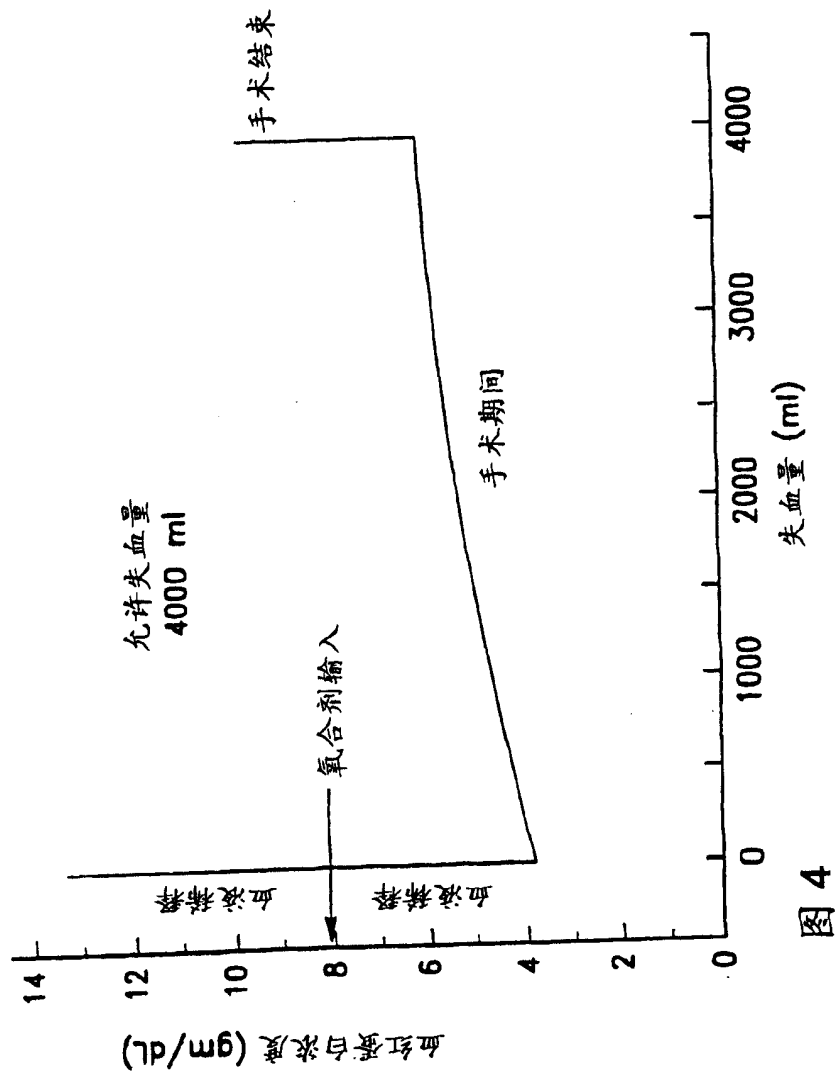


图 4

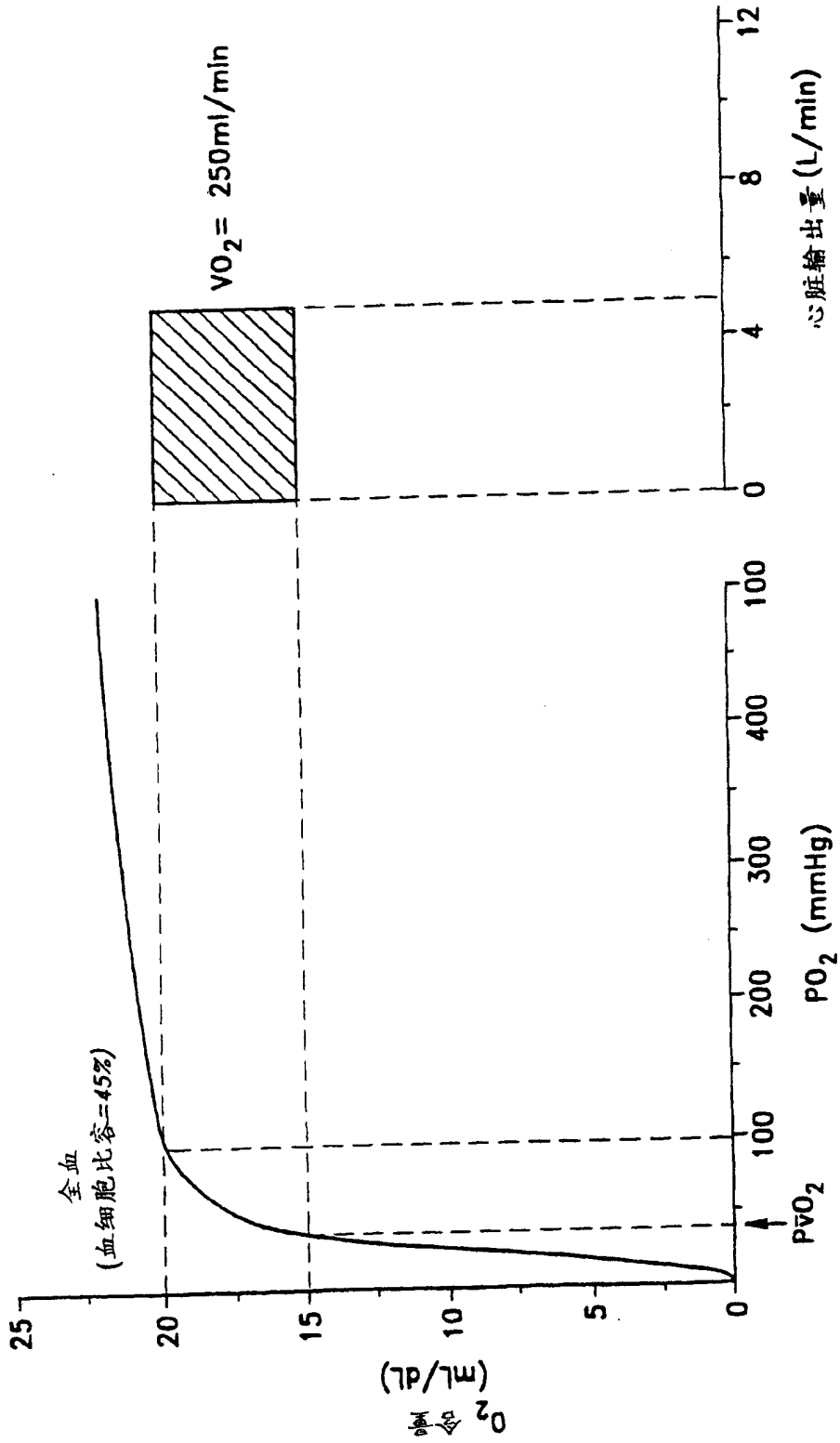


图 5