

氟碳代血液引起的过敏样反应

张胜年 刘春芳 董克武 丁训诚

(上海劳动卫生职业病研究所毒理研究室, 上海 200003)

摘要 以 FCE 为抗原检测大鼠 PCA 呈阴性。用 RSRI 测定兔 iv FCE(10 ml/kg) 后 20 min 和 24 h, 血清内沉淀 FRA 呈阳性。兔 iv FCE 后 10 min 血组胺和 5-HT 分别降低 79% 和 92%, 同时血小板、WBC 亦下降 67% 和 47%, P/L 值降低一倍。并见肺小动脉内有多数巨噬细胞集聚。提示 FCE 引起的过敏样反应与 FCE-FRA 的结合以及巨噬细胞在肺小动脉内的集聚有关。

关键词 氟碳乳剂; 过敏性; 被动皮肤过敏; 组胺; 5-羟色胺; 血小板凝聚; 巨噬细胞

氟碳乳剂(fluorocarbon emulsion, FCE)作为血液代用品时, 个别病人可发生一过性的以呼吸窘迫为特征的过敏样反应。这种过敏样反应是否可能与组胺、5-HT 等血管活性介质的释放和血液有形成分在循环内的凝集有关⁽¹⁾。本文以免疫反应和血管活性介质含量等为指标, 研究 FCE 引起过敏样反应的可能机理, 为 FCE 的安全性评价和临床使用提供参考。

材 料

FCE 由中国科学院有机化学研究所提供, 符合临床应用要求, 批号 830603, 830241。6% 右旋糖酐(dextran 70)由长征制药厂出品。Wistar 大鼠和新西兰白兔由中国科学院分院动物管理中心提供。

方 法 和 结 果

大鼠被动皮肤过敏(PCA)试验 体重 $225 \pm SD 20$ g ♂ Wistar 大鼠 22 只, 分阳性对照组和 FCE 组。按文献⁽²⁾方法, 以天花粉-Al(OH)₃ 和 FCE-Al(OH)₃ 为抗原免疫大鼠, 制备抗血清。每鼠背部皮内注射 1:2 和 1:16 稀释抗血清各 2 点, 48 h 后给天花粉组鼠尾 iv 天花粉-Evans 蓝, FCE 组尾 iv FCE-Evans 蓝,

20 min 后处死动物, 测量背部皮肤的蓝色反应斑直径。

结果显示天花粉组鼠背部皮肤有明显蓝色反应斑, 其中 1:2 稀释血清注射点的反应斑直径为 17 ± 6 mm, 1:16 点为 9 ± 5 mm。FCE 鼠均无蓝色反应斑出现。

沉淀 FCE 反应抗体(FRA)测定 体重 2.1 ± 0.2 kg ♂ 新西兰兔 4 只, 由耳 iv FCE 10 ml/kg, 在注前及注后 20 min 和 24 h 耳静脉取血, 用逆转单向辐射免疫扩散(RSRI)法, 将血清 5 μ l 加入含 FCE 凝胶板孔内, 48 h 后, 测定沉淀环密度(+, ++, +++) 和直径⁽³⁾。将沉淀环密度转化为 1-3, 计算沉淀 FRA 指数(PI) = 密度 \times 直径(mm)。

结果如表 1, 注前 RSRI 均为阴性。注后 20 min 和 24 h RSRI 均为阳性, PI 大小与 FCE 稀释度呈负相关(24 h, $r = -0.9998$)。

Tab 1. Precipitating index of fluorocarbon emulsion reaction antibody in rabbit sera of dilution (1:10-80) after iv infusion of FCE 10 ml/kg.

Time	1:10	1:20	1:40	1:80
0	0	0	0	0
20 min	8	5	4	3.5
24 h	8.8	6.8	2.5	0

FCE 对外周血组胺和 5-HT 含量的影响 体重 2.6 ± 0.3 kg ♂ 新西兰白兔 12 只, 分 2 组。给药组耳 iv FCE 10 ml/kg, 对照组注入等量 6% dextran 70。在注前和注后 1, 5, 10, 20 min 及 4 h 分别从耳静脉取肝素抗凝血 2 ml。用日立 650-10 S 型荧光分光光度计, 按文献⁽⁴⁾方法测定全血组胺含量, 以组胺二磷酸盐做内标准工作曲线, 当组胺 5-2000 μ g/ml 时, 组胺与荧光强度呈直线相关, 其回收率为 90% 以上;

Tab 2. Changes of blood histamine and 5-HT contents (ng/kg) in 6 rabbits after iv FCE 10 ml/kg. $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

	Histamine		5-HT	
	Control	FCE	Control	FCE
0	5.2±1.2 (100%)	6.0±1.9 (100%)	5.3±0.8 (100%)	3.7±2.0 (100%)
1 min	4.5±1.5* (-14)	3.2±1.4*** (-46)	4.4±1.0* (-17)	1.7±1.0* (-55)
5 min	3.9±0.8* (-26)	2.2±1.4*** (-63)	4.0±1.7* (-24)	0.7±0.5*** (-80)
10 min	3.9±1.0* (-26)	1.3±0.3*** (-79)	4.0±1.0* (-23)	0.3±0.3*** (-92)
20 min	5.4±1.4* (+3)	2.7±0.7*** (-56)	4.5±1.8* (-20)	1.5±0.5** (-59)
4 h	4.5±1.0* (-14)	3.0±0.7*** (-50)	5.8±1.3* (+10)	1.7±0.5** (-54)

同时按文献⁽⁵⁾稍加改良的方法测定全血 5-HT 含量,以 5-HT 肌酐做内标准工作曲线,当 5-HT 5-2000 $\mu\text{g/ml}$ 时,5-HT 与荧光强度呈直线相关,其回收率为 90% 左右。

如表 2 所示,兔注入 FCE 后即刻可见血组胺和 5-HT 含量明显下降,注后 10 min 含量最低,分别下降 79% 和 92% ($p < 0.01$),以后渐趋回升。对照兔注射前后外周血组胺和 5-HT 含量均无明显改变。

FCE 对血小板、WBC 和其分类的影响 在

每次取血样测组胺和 5-HT 含量的同时,均取耳静脉血,常规计数血小板、WBC,并计算多形核细胞(PMN)和淋巴细胞(LC)比值(P/L)。

结果见表 3,兔 iv FCE 后,血小板即刻明显降低,注后 10 min 血小板降低 67%,WBC 降低 47%,与注前相比,均有非常显著差异。同时 P/L 值由注前 0.4 降至 0.2。20 min 后血小板和 WBC 渐趋回升,在注后 4 h, WBC 较注前显著增加(+24%),P/L 值升至 2.7。

肺脏光镜检查 新西兰兔 iv FCE 10 ml/kg 后 10 min,取两肺,固定于 Bouin 氏液,常规制片。镜检可见肺小动脉内有许多巨噬细胞沿管壁集聚,胞浆被多个吞噬小泡所充盈,呈苍白色,核挤于一侧。少数巨噬细胞还有插入管壁现象(图 1),未见透明血栓。对照兔耳 iv 等量生理盐水,两肺无特殊发现。

讨 论

以 FCE 免疫大鼠的 PCA 试验呈阴性,兔 iv FCE 后,外周血组胺和 5-HT 含量显著降低,血小板明显减少,说明 FCE 引起过敏样反应不是 IgE 介导的 I 型变态反应,也不是由血液内组胺和 5-HT 含量升高所引起。兔 iv FCE 后,血组胺和 5-HT 含量的降低和血小板减少

Tab 3. Changes of platelet, WBC, PMN, lymphocyte and P/L value in 6 rabbits after infusion of FCE 10 ml/kg. $\bar{x} \pm SD$, * $p > 0.05$; ** $p < 0.05$; *** $p < 0.01$

		Before	1 min	5 min	10 min	20 min	4 h
Platelet ($\times 10^{-5}/\text{mm}^3$)	Control	4.9±1.0 (100%)	4.8±1.0* (-3)	4.9±1.0* (-1)	4.8±1.0* (-3)	5.3±1.0* (-7)	4.9±0.9* (-1)
	FCE	4.3±1.1 (100%)	2.7±1.3* (-38)	1.7±0.7*** (-60)	1.4±0.3*** (-67)	2.7±0.7** (-36)	2.8±0.7** (-35)
WBC ($\times 10^{-3}/\text{mm}^3$)	Control	13.4±4.5 (100%)	12.9±2.0* (-4)	10.7±5.6* (-20)	10.2±2.7* (-24)	10.3±2.5* (-23)	16.0±6.2** (+19)
	FCE	10.9±2.3 (100%)	11.3±4.4* (+3)	8.0±1.6** (-27)	5.8±1.3*** (-47)	5.4±0.6*** (-51)	13.5±4.2** (+24)
PMN(%)	Control	28.0±10	33.0±13*	29.0±9.0*	35.0±10*	35.0±13*	48.0±17***
	FCE	29.0±18	22.0±18*	15.0±8.0*	13.0±8.0*	24.0±20*	72.0±12***
LC(%)	Control	72.0±11	76.0±13*	71.0±9.0*	65.0±9.0	65.0±13*	51.0±16***
	FCE	70.0±18	76.0±17*	84.0±8.0*	86.0±7.0*	75.0±29*	27.0±11***
P/L	Control	0.4	0.5	0.4	0.5	0.5	0.9
	FCE	0.4	0.3	0.2	0.2	0.3	2.7



Fig 1. A marked accumulation of macrophages around the pulmonary arteriole in a rabbit 10 min iv infusion of FCE 10 ml/kg ($\times 400$).

同时迅速发生, 两者变化%呈正相关, r 分别为 0.9997 和 0.9119. 推测外周血组胺和 5-HT 含量降低可能是由于 FCE 引起的血小板减少所致. Lan 等⁽⁶⁾也曾观察到 FCE 能引起血小板凝聚而暂时离开外周循环, 但 FCE 并不引起血小板的破坏和血管活性介质的释放. Colman 等⁽⁷⁾用体外实验证明, FCE 引起的血小板凝聚是由其乳化剂的低表面张力所产生细胞趋化作用造成的.

兔 iv FCE 10 ml/kg 后, WBC 明显减少,

P/L 值较注前降低 1 倍, 可见 FCE 主要引起 PMN 减少和 LC 相对增多, 同时在肺小动脉内有较多巨噬细胞集聚. 此结果与文献⁽⁸⁾的结果基本一致. 推测 FCE 引起以呼吸窘迫为主要表现的过敏样反应与巨噬细胞在肺循环内的一过性集聚有关.

本实验用 RSRI 测定 FCE 的抗原性显示兔 iv FCE 后沉淀 FRA 呈阳性, 其反应强度与 FCE 浓度相关, 说明 FCE 可能在动物体内迅速形成 FCE-FRA 复合物. 此结果还提示, FCE 很可能通过 FCE-FRA 复合物的补体激活作用, 引起 PMN 凝聚.

参 考 文 献

- 1 Watkins J, Thornton JA. *Klin Wochenschr* 1982; 60: 958
- 2 少年红协作组. *中华医学杂志* 1977; 57: 81
- 3 Hedin H, Richter W. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1982; 68: 122
- 4 向军俭、陈华粹. *中国医学科学院学报* 1981; 3: 183
- 5 Gurzon G, Green AR. *Br J Pharmacol* 1970; 39: 653
- 6 Lau P, Shankar US, Mayer LL, Wurzel HA, Sloviter HA. *Transfusion* 1975; 15: 432
- 7 Colman RW, Chang LK, Mukherji B, Sloviter HA. *J Lab Clin Med* 1980; 95: 553
- 8 Vercellotti GM, Hammerschmidt DE, Craddock PR, Jacob HS. *Blood* 1982; 59: 1299

Acta Pharmacologica Sinica 1985 Sep; 6 (3): 172-175

ANAPHYLACTOID REACTIONS INDUCED BY FLUOROCARBON BLOOD SUBSTITUTE

ZHANG Sheng-nian, LIU Chun-fang, DONG Jin-wu, DING Xun-cheng

(Shanghai Inst of Industrial Hygiene and Occupational Diseases, Shanghai 200003)

ABSTRACT The potential mechanisms of fluorocarbon emulsion FCE-induced anaphylactoid reactions were studied by detecting the immunological responses and the blood vessel active content. The passive cutaneous anaphy-

laxis (PCA) test in rats determined by FCE antigen was negative. The precipitating fluorocarbon emulsion reaction antibody (FRA) in sera of rabbit 20 min and 24 h after iv infusion of FCE (10 ml/kg) by reversible single radioactive

immunodiffusion (RSRI) was positive. Histamine and 5-HT content in rabbit were decreased by 79% and 92% respectively, 10 min after infusion of FCE. platelet counts fell to 67%, WBC to 47% and P/L value depressed as much half of that before infusions. Small arteriole of lungs were filled with macrophages.

These results indicated that the mechanisms of FCE-induced anaphylactoid reactions

did not involve histamine and 5-HT release, but associated with FCE-FRA complex and macrophage-stasis in pulmonary vessels.

KEY WORDS fluorocarbons, anaphylaxis, passive cutaneous anaphylaxis, histamine, 5-hydroxytryptophan, platelet aggregation, macrophages

* * * * *