

血浆和血浆容量代用品在发展中国家应用 (上)

P. Lundsgaard—Hansen

(瑞士, 伯尔尼大学实验外科系教授) 等

摘要: 血浆及血浆代用品可用以治疗多种病情, 如出血、休克等。本文特别调查了发展中国家的外围卫生机构, 对晶体、人工胶体、人血浆、人体白蛋白、以及血浆蛋白质成份等在应用治疗中所起的作用。

可以断言, 含 5~6% 葡萄糖的 0.9% 生理盐水是居首位的, 因为易于就地生产, 耐高温, 成本/效益比例低。其次是要确保一定数量的一种或多种胶体血浆代用品。在血浆方面, 新鲜的冷冻或液体血浆对各种原因的出血和严重烧伤的后续治疗是最有效的。因为血浆含有最广范围的有效成份, 并且在当地可以克服困难而生产。

关于碱性电解质溶液和口服补液治疗严重腹泻的问题本文也作了叙述。

血浆及血浆代用品用以治疗各种病人, 如严重损伤或烧伤、择期或急诊手术的病人、产科和各种出血病人、以及对口服补液无效的腹泻病人。

需用这些制剂的大多数病人是要求辅助治疗的, 特别是麻醉、外科手术、输血和损伤后的医疗护理。因此, 在有效的卫生保健系统中, 静脉输液的采用必须给予检查, 这特别关系到输血机构的发展和措施的制订。

血浆代用品包括:

- (1) 简单电解质溶液或晶体;
- (2) 非人体的或人工大分子胶体。如右旋糖酐、羟乙基淀粉和明胶溶液;
- (3) 人血浆、白蛋白和血浆蛋白成份。

携氧血液代用品如碳氟化合物(全氟化学药品)和无基质血红蛋白溶液尚处于实验阶段, 它们还未能推荐于临床常规使用。

本文回顾了发展中卫生保健系统的机构中的血浆及血浆代用品的使用情况。全血使用或红细胞的制备不在此讨论, 仅在需要补充时提及。虽然突出了静脉输液的治疗, 但不应忽视口服补液的高度实用性。

一、晶体和人工胶体

这部分包括简单电解质溶液或晶体, 以及非人类胶体如右旋糖酐、羟乙基淀粉和明胶溶液。

(一) 基本适应症和应用限度

基本适应症是循环血液或血浆容量的丧失, 例如出血、烧伤以及腹泻伴脱水, 这种病人不能口服补液或是补液不足量者。当血液或血浆中的一些不能以代用品替代的成份, 特别是红细胞和血浆蛋白达到临危浓度时, 则应限用代用品。

在危及生命的意外事故中, 血液容量丧失达50%的病人, 暂时可使用无细胞血浆代用品, 但决定性治疗还需用红细胞。如果失血超过血容量的20~30%而可得到血液时, 就应当考虑输血。如果病人原有贫血, 那末以无红细胞的代用品来治疗出血的范围则相应降低。

诸如烧伤、广泛软组织感染以及急腹症象消化道溃疡穿孔、胰腺炎、腹膜炎等所造成的纯血浆或几乎纯血浆容量损失的情况下, 如有必要可单纯用血浆代用品来治疗。

对于烧伤，当前赞成在开始的24小时期间，大多采用电解质溶液或晶体即足够，而随后应添加血浆蛋白。然而有证据表明，如果血浆蛋白以后不能得到，烧伤休克治疗是可以单独用血浆代用品的。

血浆蛋白下降的最低安全限度虽然没有一致的意见，但最好要适当地保持在50g/L以上或恢复到病人来应付应激的水平。

1、晶体

因为晶体分子体积小，所以晶体溶液能自由地通过毛细血管壁而迅速地扩散到组织间液中，造成水肿。通常，只有三分之一的输入容积能保留在血浆中。对于大量失血或血浆者，能保留的份量更小，大约按三个容积晶体能取代一个容积血液或血浆的比例，是一个有用的临床指标。一个70公斤的病人，失去30~50%血液容量等于失去1700~2500毫升的血液，因此，代替时就需要补充5~8升的晶体容量。

在严重腹泻中，失去的液体和电解质影响血管内、外的空间，晶体溶液可作为补充损失的首选代用品。

所给的盐份和液体负荷部分从尿中排泄。因此，晶体溶液的容量效应持续时间取决于排尿量的速度。结果在使用晶体溶液成功恢复的病人在数小时内还需要补充治疗。通常，作为衡量有效治疗的最适用的唯一标准是血压得以维持。

选择晶体好还是胶体好，当前意见分歧的焦点是有关临床的组织间质水肿问题。但大多数人认为暂时性的间质水肿是可允许的，除非病人危重，例如严重贫血或有心肺功能障碍的病人。一般在无心衰情况下，即使应用大容积晶体溶液复苏的病人，亦很少产生肺水肿。然而，长期滞留液体是不好的。

2、胶体

胶体溶液可提供血管内的容量，因为胶体溶液含有大分子，不能自由通过毛细血管

壁和肾小球。为此，便产生一种胶体渗透压或膨胀压，得以保住循环中的水，即容量。

这种溶液的膨胀作用取决于三个因素：

(1) 大分子数目；(2) 大分子体积或重量(较大分子脱离循环更慢)；(3) 胶体的浓度，通常以g/dl(%)表示。在一个给定的浓度下，有效膨胀分子的数目与其体积或重量成反比。

注意到由人体合成的血浆蛋白与非人体或人工胶体之间的基本区别是有实际重要意义的。人血清白蛋白的相对分子量(RMM)为66,000,占正常血清膨胀压(26~28mmHg)的三分之二，它是一种单分散胶体，即所有的白蛋白分子有完全一致的体积和重量。相反，所有市售商品的胶体血浆代用品是多分散性的，即其中含有体积和重量确实不同的多种组分的混合物。因此，这些制品必须以一个平均分子量为特定标准。这种平均值有两种——分子数目平均值 M_n 和分子重量平均值 M_w (对于单分散胶体， $M_n = M_w$)。

分子数目平均值 M_n ，反映在此混合物中的各种组分的分子数目分布情况，因此是膨胀作用的有效测度。分子重量平均值 M_w ，是各种组分的分子数分别乘以其质量，再除以总的分子数计算而得的。结果是较高分子的组成就影响这平均值与数目不成比例。因此对所有人工胶体产品来说， M_n 这个相关参数都小于 M_w ，而 M_w 通常包括在通用名称中，并在产品标签上标明。

当前市场上销售的胶体血浆代用品的数据概括于表1中。可见，右旋醣酐和羟乙基淀粉是真正的血浆扩充剂。即静脉容量的增加超过输入容量，因为血管外间隙的液体被吸入静脉，而后形成组织脱水。相反从扩容的意义上来看，明胶仅是血浆的代替物，开始静脉容量的增加大致等于输入量。右旋醣酐40是最强的扩容剂，因为它含有高浓度的小分子，开始扩容作用迅速，有一个中间持续的作用。明胶没有扩容作用，因其分子浓

度较低，并且它的一些较小分子很迅速地从循环中排出。还应提到，Mn值可与白蛋白的相对分子量(66,000)相比的人工胶体品种只有羟乙基淀粉450，表1的右栏表明平均RMM和血管内容量作用持续时间的关系。较小的分子(特别是右旋糖酐40和明胶)能

更快地透入血管外空间并经肾排入尿中。因此，它们可能起到渗透性利尿作用。除了每天的代谢需要量外，还应补给1~2升的晶体溶液。此外，应测排尿量，对任何过份的液体损失，最好优先选择口服补充。

表1 当前市场销售的胶体血浆代用品数据

通用名称	商品浓度 (%)	Mw	Mn	最初容量效应 (输入容积%)	血管内半衰期 (小时)
右旋糖酐40	10.0	40,000	27,000	185	4~6
右旋糖酐70	6.0	70,000	35,000	150	6~8
羟乙基淀粉450	6.0	450,000	70,000	133	8
明胶	3.5~5.6	35,000	23,000~25,000	90~100	3~5

(二) 血浆代用品的一般副作用

输入血浆代用品的潜在副作用对患有急性左心室衰竭和肺水肿的患者来说，可加重循环负担，尤其是严重贫血病人。使用晶体的唯一其它危险是热原或其它微量化合物，如制备平衡溶液用的乳酸盐的污染，以及由于包装不佳和溶液处理不当引起的污染。

相反，非人类或人工胶体血浆代用品的内在危险是过敏反应，表现为无害的皮疹以至致命的休克。严重的反应往往在最初输入几毫升溶液时发生。对病人进行相应的监护，如果不良反应的信号一出现，可立即停止输液。大多数临床医师认为这种反应较常发生在无明显休克的病人身上。医务人员应对处理这种偶然意外事件做好精神和物质上的准备。总发生率约为1/1500，有生命危险的反应发生率为1/10,000。然而总的来说，危险并不比输血大。如果把副作用与所获益处权衡一下，胶体血浆代用品在临床上是可以使用的。

除了右旋糖酐40外，胶体血浆代用品可能引起一些血细胞聚集，但对目前所用的产品来说不成为明显的问题，尤其在输液前血样进行交叉试验就更为安全。

有关某些胶体代用品的特殊副作用将在后面叙述。

(三) 特殊制品

1、晶体

5~6%的等渗葡萄糖溶液，不用作容量的代用品，但每24小时可输入1500~2,000 ml作为无渗透水或“代谢水”，此外，晶体还包括0.9%等渗或生理盐水以及其它溶液，如林格尔氏乳酸盐溶液(或醋酸盐)，半强度的0.45%氯化钠+2.5%葡萄糖溶液，2.5%葡萄糖内含半强度复方氯化钾(Darrow's)，以及腹泻治疗溶液。现将此类制品使用的适应症列于表2。

如果不能得到供静脉输入的这些晶体，严重的肢体机械伤或热损伤病人可用口服液体或电解质来维持血液或血浆容量。重要的是应尽快地进行这种治疗，因为休克一发生就会削弱肠道对盐和水的吸收。为此目的合适制剂有WHO袋装口服补盐液，内含3.5g氯化钠(食盐)，2.5g碳酸氢钠(小苏打)，1.5g氯化钾和20.0g葡萄糖，溶于1升饮水中。当地制备这种溶液时，可用汤匙大致量取很方便。

表 2

晶体溶液使用适应症

制 剂	血液或血浆损失	腹 泻	代 谢 水
5~6%葡萄糖	-	-	+
0.9%盐水	+	(+)	-
林格氏乳酸盐	+	+	-
半强度盐水/葡萄糖(0.45%/2.5%)	-	+	+
半强度达罗氏液+2.5%葡萄糖	-	+	-
腹泻治疗液	-	+	-

2、胶体

胶体用于补偿失去的血液或血浆，包括右旋糖酐、明胶和羟乙基淀粉。右旋糖酐和羟乙基淀粉是多糖类，而明胶是从胶原中得到的。

(a) 右旋糖酐40 (低RMM右旋糖酐)

作用——由于右旋糖酐40具高浓度和相对低的平均RMM,是最有效的血浆扩充剂，但因为肾脏排除较快，所以作用持续时间比羟乙基淀粉和右旋糖酐70短。低RMM右旋糖酐的扩容性能，对未同时给予晶体的病人，必然会产生组织间质脱水。

副作用——与强扩容剂作用一样，右旋糖酐40最大的危险是急性循环超载，如果作为容量补充对贫血患者的影响更为严重。由于大量胶体以较快速度从尿中排出，对脱水病人常常观察到肾小管阻塞。

用量过多可因血小板功能抑制，而发生凝血机制障碍，过敏样反应亦有发生。

通常认为右旋糖酐40的剂量24小时内一般成人不宜超过500毫升。

(b) 右旋糖酐70 (临床用右旋糖酐)

作用——由于右旋糖酐70的作用强而持续时间较长，故已广泛用为一种可靠的容量代用品。

副作用——右旋糖酐70的扩容作用虽然没有右旋糖酐40那么明显、但对于贫血病人仍有发生急性循环超负荷的一定危险。在气候温和的地带应用尚未发生肾小管阻塞的情况。

右旋糖酐70干扰血小板和凝血因子Ⅶ的功能。每24小时输500毫升右旋糖酐70可有效地防止手术后血栓性栓塞的并发症。但是，一般成人如果在24小时内输入1000~1,500毫升以上即能造成异常出血。故此量不应超过，对原有凝血异常的病人禁用右旋糖酐。使用右旋糖酐70发生过敏样反应似乎比右旋糖酐40更常见，在老年病人曾发生过意外死亡。

(c) 羟乙基淀粉450 (HES)

作用——由于最近才采用，所以，这种胶体血浆代用品的临床对照试验资料较少。它的扩容作用比右旋糖酐70要温和，而在血管内的半寿期要长些。

副作用——HES在某种程度上干扰凝血机理，虽然没有右旋糖酐那么严重。到目前为止，还没有作为防血栓剂使用。耐受量每24小时约为3,000~4,000毫升。肾功能似乎不受HES影响，却曾观察到严重的过敏样反应。

目前，值得关心的是高分子组成或物质在组织中长期蓄积及其潜在的影响。在一次输注HES450六个星期后，在循环中尚有存留，多次使用有蓄积作用。

(d) 明胶

作用——明胶平均RMM相当低，浓度也低，因此是一种效果最差的胶体血浆代用品。然而，广泛的实验研究和临床经验已证实，其容量效应是令人满意的。

副作用——在胶体中使用明胶发生急性循环超负荷的危险性最小。对肾功能无不良反应，临床应用在24小时内输入容积达10,000~15,000毫升，并不发生凝血障碍。实验和临床证实，即使有严重的血小板减少亦不妨碍本品的使用，但本品并无抗血栓形成作用。使用中唯有在血红蛋白或红细胞压积低下时有定量限制。过敏样反应有所发现；在输入500毫升而发生死亡事件大约是120,000分之一。

(四) 评论

综观晶体和胶体血浆代用品性质揭示了一个原则，必须根据各国的条件来判断其重要性：这些制品的有效程度与治疗的安全限度成反比，晶体在血管内的扩容作用最小，作用时间也最短，而其安全限度则最大，反之真正的血管扩容剂却适得其反。

辅助医务人员在紧急情况下使用这些制品的危险性，应该对照治疗中有不可避免的延误的影响加以权衡利弊。因此，由于它们干扰凝血，在不能立即获得血液的机构中，某些人工胶体的剂量限度，对于治疗出血病人是特别令人担心的。口服补液可以立即使用，并无这些危险。

二、血浆、白蛋白和血浆蛋白成份

(一) 血浆

1、基本适应症和应用限度

血浆作为容量代用品似乎是引入的，原因有两个。首先，由于血浆的相对分子量(RMM)高，可以预期得到满意的、持久的扩容效果。其次根据制备方法的不同，血浆可提供某些不稳定的或稳定的天然蛋白质，这是晶体和人工胶体所无法供应的。血浆至少在使用血液成份治疗的中心输血站是容易获得的。

然而，血浆作为普通容量补充而使用则

有几个缺点：

(1) 在实验和临床研究中，对血容量减少的治疗未达到预期的有效程度，其原因尚未完全阐明；

(2) 有传染疾病的危险，尤其是肝炎；

(3) 需要化验ABO血型或至少要排除溶血抗体；

(4) 为尽可能地减少污染的危险，如果一种比较昂贵、密封的输液装置(例如双层容器)，无法获得，那末血浆必须在数小时内使用，否则必须通过相当复杂的程序加以保存。

(5) 新鲜冷冻血浆融化要费时间，并在水浴上保持特定温度。而且融化后要在一定时间内使用。

血浆使用的特殊适应症：

(1) 新鲜冷冻血浆(FFP)可提供某些不稳定凝血因子，治疗某些出血性疾病。显然对大量输入库存血而出现的多因素凝血机制紊乱如稀释综合症以及弥散的血管内凝血是较好的，因为FFP既含凝血因子，也含抗凝因子。如果得不到分离的特殊成份，那么FFP亦可用于单因子出血疾病。

(2) 当得不到血浆的特殊成份时，则血浆可提供稳定的白蛋白和免疫球蛋白。这在烧伤的继续治疗是需要的。

血浆可通过离心或简单沉积法从血液细胞成份中分离出来。沉积法至少需要8~10小时才能得到足够的血浆。因此，离心法是得到新鲜血浆的一种首选方法。原则上，血浆可以三种状态保存：①液体；②干燥或冻干状态及③冷冻状态。应避免将血浆混合集中，这样会增加肝炎传染的危险。一份供体血浆的所有形式和一份供血带有同样传染肝炎的危险。

2、液体(陈的)血浆

液体血浆取自失效期后不超过5天的库存血，因为分离前贮存期过长会增高钾和氨

离子含量,有时增高游离的血红蛋白。通常液体血浆没有不稳定凝血因子的活性。由于这些缺点,陈血中提取的血浆最好避免直接输用。

3、干血浆或冻干血浆

目前一般认为干血浆已经过时。它同新鲜冷冻血浆不一样,几乎没有凝血因子活性。如果混合集中,干血浆带有高度传染肝炎的危险。干粉重新配制是较困难的,而且经验不足常导致物质损失。冷冻干燥法需要复杂的仪器和熟练的人员。不过在少数发展中国家,干血浆或冻干血浆使用却尚相当普遍,因为原始材料容易取得。

4、新鲜冷冻血浆

在设备便利的地方,血浆应在献血后的六小时内从血细胞分离,并立即使用或者冷冻并在 -20°C 或以下储存。在此温度下,新鲜冷冻血浆内对治疗有效的凝血因子活性可保持约六个月。当需要时,FFB应在 $30\sim 37^{\circ}\text{C}$ 的水浴中融化,并立即使用。

FFB应与受血者ABO一致,但不需要考虑Rh血型,并且不必要交叉匹配。在急救中,AB血型的新鲜冷冻血浆可作为通用的供者血浆。

(二) 4~5%的白蛋白和血浆蛋白成份

白蛋白和血浆蛋白(PPF)两者主要供给白蛋白,白蛋白具有良好的膨胀或扩容的功能,根据病人疾病的情况,在应用后这些白蛋白具有接近生理功能的半寿期约为18天。这些制品不含有任何凝血因子。主要的优点是可用巴氏法消毒来杀死肝炎病毒。如果在冰箱温度下储存,可保持数年有效。如在室温储存,白蛋白溶液不能超过3年,如气候炎热,其有效寿命将会更短些。白蛋白有效成份要比血浆蛋白更多,热稳定性更好,不良反应更少,但生产则更昂贵。白蛋白和血浆蛋白两者都需要严格的质量控制和

复杂的生产工艺。因此,在发展中国家把它们作为血浆容量代用品普遍使用,在短期内大概还是很有限的。

(三) 血浆和血浆蛋白成份的副作用

这些产品没有一种可说是血浆扩容剂,但它们都能引起左心室衰竭和肺水肿的循环超载,尤其是贫血的病人。当新鲜冷冻血浆用于治疗大量输血后有凝血机制破坏时,这种危险尤其突出,因为要获得预期的结果,非在60分钟内输入3~4个单位(600~800毫升)不可。因此,对这类病人必须仔细观察有无循环超载的迹象。

最近有报道,在快速输注血浆蛋白成份时,发生过由于影响血管的激肽/激肽原而引起的低血压。为此,这种产品现在发达国家中未能广泛出售。偶尔可见发生血浆过敏样反应。同白蛋白的配伍禁忌非常罕见,比起同胶体血浆代用品的配伍禁忌明显要少。除了与血浆蛋白成份的反应以外,这些危险都不影响人血浆及其衍生物的临床应用。

(四) 评论

为了使用人体血浆蛋白质起见,在各个发展中国家中至少要设一个中心全力以赴地实行基本血液成份治疗。这个系统除了生产新鲜冷冻血浆以外,还应生产红细胞压积为70%的红血球浓缩物(RCC),这个成份能作为血浆代用品治疗紧急出血的补充,而且对血量正常的贫血治疗也优于全血,这种贫血在发展中国家是常见的。红血球浓缩物和新鲜冷冻血浆的制备最好靠外围机构进行,便于工作在第一线的医生使用。

[Bulletin of the World Health Organization 《世界卫生组织公报》, 61 (1): 7~15, 1983 (英文)]

陆晓和译 蒋孝忠校 张紫洞审