

# 人 造 血 液

蘇賢錫

國立臺灣師範大學物理系

## § 1 前 言

最近隨著外科手術的神速進步，輸血用血液的需求量也顯著增加。但是，供應量不容易相對增加而一直保持慢性的血液缺乏狀態。縱然血液分離與保存的技術長足進步，血液的主要成分如紅血球、血小板、白血球、血漿等能夠製造，而可以實施成分輸血，這種血液缺乏狀態也可能仍然無法緩和。

因此，世界各國一直嘗試着，利用人工的方法來製造血液的代用品。然而，血液機能中最重要者之一，而能夠補給氧的血液代用品——亦即本文所謂人造血液——尚未達到實用階段。能夠用來輸血的真正人造血液，雖已開發成功（參閱「民生報」71年6月6日版），我們必須注意的是，人造血液即使達到實用階段，世界的血液需求以及有關的問題，可能無法一舉獲得解決。然而，人造血液的出現，將大大改善輸血時的血型配合，病毒（virus）肝炎的感染；血液的供應以及保存等問題，這是毫無疑問的。

衆已週知，人造血液不可缺少氧的搬運體，亦即人造紅血球。尋找這種氧搬運體的方法，大致上有下列三種途徑。

- (1) 利用能夠大量溶解氧的物質——例如，全氟化碳（Perfluoro — carbon）——的物理化學法
- (2) 從動物血液中取出乾淨紅血球素（hemoglobin，又稱血紅朊）的生物化學法。
- (3) 利用人工的方法來合成搬運氧所需的錯鹽（complex salt）之化學合成法。

當然，上列各種方法的彼此配合也可以使用。下面將依照上列分類，簡單介紹世界各國有關人造血液的研究現況。

## § 2 物理化學法

液體或多或少具有溶解氧的性質，因而魚類依靠溶在水中少許的氧來維持生命。能夠充分溶解氧的液體，倘若有辦法將其注入血管內，則在沒有紅血球的情況下，應該也可以維持生命。但是，這種液體當然必須對人體是無害的。美國的克拉克（Clark）偶然發現，掉落在全氟化碳（碳氯化物中的氫原子全部被氟原子所取代的化合物之總稱，簡稱PFC）中的老鼠可以生存一段時間。他宣稱，這是

由於這種液體對老鼠無害，而且具有氧的高溶解度之緣故。這是 1966 年的事，後來，史洛維特（Sloviter）讓乳化了 PFC 在老鼠的腦中通過，證明 PFC 確實具備優異的供氧能力。除此而外，蓋爾（Geyer）證實，縱然用乳化 PFC 來取代老鼠的全部血液，在純氧的環境中，老鼠可以生存 8 小時之久。動物沒有自己的血液是不能維持生命的，這種傳統的觀念完全被這項實驗給打破了。因此，在這意義上，蓋爾的實驗可以說是劃時代的。

表 1 顯示 PFC 對氧的溶解度，同時，爲了參考起見，併列記載水與血液對氧的溶解度。圖 1 爲表 1 內三種 PFC 的化學構造式。

表 1 PFC 溶解氧之能力（1 氣壓  $O_2$ ， $37^\circ C$ ）

|                                                 | 溶解度 (ml / 100 ml) |
|-------------------------------------------------|-------------------|
| tri (perfluorobutyl) amine ( $C_{12}F_{27}N$ )  | 38.9              |
| perfluorodecalin ( $C_{10}F_{18}$ )             | 45.0              |
| perfluorobutyl tetrahydrofuran ( $C_8F_{16}O$ ) | 58.0              |
| 水                                               | 2.2               |
| 血液                                              | 22.5              |

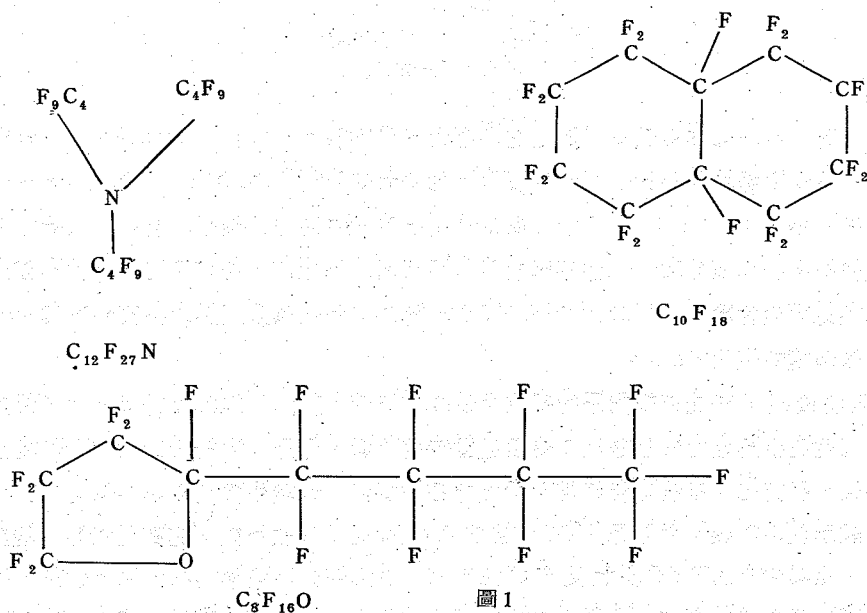


圖 1

在常溫時，PFC 依其分子量的多寡，由氣態分佈到固態。但是，用來當人造血液的材料是，分子量 300 到 600 的液態 PFC。PFC 是完全不溶於水的重液體（比重大約 2），其化學性質非常穩定，即使在高溫狀態，幾乎所有的 PFC 都不會與鹼或酸類發生反應，就是把 PFC 注入生物體內，也

完全不會被生物體內的氧所代謝。這種高度穩定性，可能與注入生物體內時的低毒性有關係。

由於PFC不溶於水，如果把液態PFC注入血管內，則血栓或PFC本身將堵住血管而遮斷血流的暢通，而使動物立即死亡。因此，要把PFC用在人造血液時，必須把它變成微小粒子，以免堵住毛細血管。因為紅血球的大小是 $7 \sim 8 \mu\text{m}$  ( $1 \mu\text{m} = 10^{-6} \text{ m} = 10^{-4} \text{ cm}$ )，所以或許有人以為PFC粒子的大小也是這麼大就可以了。其實，PFC粒子遠比紅血球為小，直徑大約 $0.4 \mu\text{m}$ 。PFC粒子一大起來，它的彈性就消失，不容易變形，而容易堵住毛細血管。因此，用於人造血液的PFC，必須利用乳化劑在水中乳化成為微小粒子。此外，這種人造血液還要加上葡萄糖 (glucose) 等營養劑，以及血漿增量劑與無機離子，以便維持滲透壓。

雖然PFC具有溶解氧的優異能力，但是，它如果不能像紅血球般把氧供應給生物體的組織，則它不能成為人造血液。血液搬運氧的過程是，根據氧分壓的變化所引起的紅血球素與氧之間的可逆反應。在這反應中，氧的離解曲線成S字形，當肺內生理性氧分壓值等於 $110 \text{ mm Hg}$ 時，達到飽和狀態。另一方面，PFC乳劑的氧離解曲線，不同於紅血球者，乃與氧分壓的大小成正比，亦即成直線關係。圖2表明這種情形。

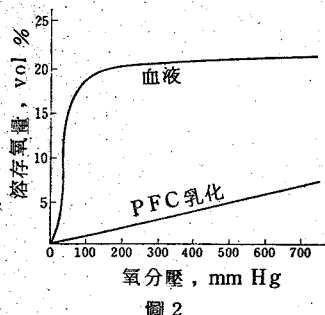


圖 2

血液在氧分壓較高的肺部接受氧，而把它供應到氧分壓較低 (大約  $40 \text{ mmHg}$ ) 的末梢組織。在這過程中，大約 5% (體積百分比) 的氧供應給生物體組織。就PFC乳劑而言，不像血液那樣理想，肺部生理性氧分壓為  $110 \text{ mmHg}$  時，溶存氧量不過 1% 左右而已，幾乎不能發揮人造血液的機能。然而，假使大幅提高肺部氧分壓，則溶存氧量可以顯著增加。例如，由圖2可知，欲猶如血液一般將 5% 體積的氧供應給生物體，則在利用 20% PFC乳劑時，肺部氧分壓必須提高到  $550 \text{ mmHg}$ 。因此，不得不在純氧環境中使用PFC。

PFC進入血液後，首先被網內系的細胞所吸收。這時，網內系的機能暫時降低，但是，數天後會恢復正常。產生免疫的能力，也是注入時發生暫時性降低，但是，大約 10 天後就恢復正常。至於致畸性與致癌性，研究結果沒有發現異常。腎機能在高度瀉血時發生機能降低，但是，在半量左右的換血中，沒有顯示任何障礙。問題是，PFC被網內系的組織吸收以後，它在生物體內的經過情形。研究結果顯示，極其少量的PFC隨大便被排泄出來，而大部分則通過肺部，由呼氣排出體外。雖然如此，目前還不能證實，來自肺部的排泄在短期間內完全進行，因此，不能否認少量PFC可能有一段時間留存在生物體內。這個問題的解決，可以說是PFC人造血液的成敗關鍵。

### § 3 生物化學法

從同種或異種動物的紅血球分離紅血球素，以便用以輸血，這種嘗試因為腎障礙與其所引起的排尿困難而終告失敗。這大概是由於腎絲球體發生堵塞，或產生在血流中的小凝聚體堵住毛細血管而導致腎臟障礙的緣故。生物化學家發現，凝聚體的生成與紅血球膜（Stroma，又稱基質）有關係之後，開始設法除去紅血球膜。到了1968年，美國雷比納（Rabiner）與其共同研究人員，終於克服困難，利用磷酸緩衝溶液來溶血，以免紅血球膜變成碎片，再用濾器來分離未溶解的紅血球膜，終於獲得不含膜成分的紅血球素溶液。這種所謂無膜紅血球素（Stromafree hemoglobin，簡稱SFH）的紅血球膜成分，其99%左右已被除去。透過狗與猴的實驗知，SFH沒有腎毒性。

至於SFH的調製法，有幾家歐美的製藥公司獲得製法專利，但是，就本質而言，均與雷比納的方法類似。SFH還有1%左右的膜成分，雖然如此，發熱質（Pyrogen）試驗與細菌（bacteria）數試驗的結果，都是符合規格。因靜脈注射的LD<sub>50</sub>（試驗動物的50%死亡）為100ml/kg（體重），而沒有B型肝炎病毒的抗原。表示與氧的親和性之P<sub>50</sub>（氧50%飽和時的氧分壓值）降低到15mmHg，顯示SFH與氧的結合力很強。這件事實表示，紅血球外的紅血球素，其氧離解性接近於肌血球素（myoglobin，又稱肌紅——）。此外，SFH在4°C的溫度之下保存1年以後，其性質不會改變。

利用SFH來做全量換血時的最大問題是，注入下去的紅血球素迅速在體內消失。因此，必須反覆再三注入SFH。然而，SFH沒有腎毒性，也不會發生其他生物體機能的障礙。SFH迅速在血流中消失的原因，是紅血球素本身的性質，所以必須改變其形態，否則沒有希望獲得改善。

氧的搬運體不要採取紅血球的形態，而讓它直接溶解在血漿中來使用，這種例子在自然界並不是沒有。例如，某種無脊椎動物，當氧搬運體的分子量較小時，用細胞膜包起來使用，分子量大的氧搬運體，直接溶解在血流中來搬運氧。於是，研究人員開始利用化學反應，來使紅血球素的分子量變大，以便用於人造血液。例如，有人將紅血球素與聚合葡萄糖（dextran）結合起來，對狗施行交互輸血（reciprocal transfusion）。實驗結果顯示，注入的聚合葡萄糖紅血球素，其在血流中的濃度減半期間為2日以上，而在這段時間，生物體的造血作用使得不必追加注入，6個月後，狗仍然正常生活。這種人造血液的問題是，由於高分子與高分子的結合，紅血球素衍生物的黏度較高，可能影響到體內的循環。雖然如此，這種人造血液在安全方面毫無問題，所以值得進一步的研究。

### § 4 合成化學法

由分子論來探討紅血球所進行的氧搬運工作，便知紅血球素分子中的血基質（heme）之鐵原子，與氧的輸送有關係。這鐵錯鹽（Complex salt）的分子量只有紅血球素的1/30左右，而就所有的哺乳動物而言，其構造都是共同的，並且沒有抗原性。把這血基質變成人造血液的氧搬運體，這種嘗試因為其不穩定性而屢告失敗。

然而，到了1974年，美國的化學家參考紅血球素的分子構造，順利合成一系列化合物，室溫情

況下也能夠穩定地輸送氧。但是，這些化合物不溶於水，而且具有毒性，所以沒有達到動物試驗的階段。此外，西德的貝爾（Bayer）等人報導，血基質連結在聚乙二醇（Polyethylene glycol）的化合物，在生理條件之下，能夠搬運氧。雖然如此，沒有動物實驗的報告。然而，假如血液的必要條件（例如，對氧的親和性、水溶性等）一旦清楚了，就可以根據這些資料來設計合成所需的化合物，所以這種化學合成的人造血液，其出現不一定完全是白日夢。

純粹合成化學法以外，另有一種把動物紅血球的內容物質封進微膠囊而成的人造紅血球。紅血球素被包在紅血球內時的黏度與溶解在水中時的黏度，相差頗大。然而，氧搬運物被封進膠囊狀血球膜內，而構成物理性隔離時，就血液機能的發揮而言，優點很多。例如，氧搬運體為低分子時，如果不把它放在膠囊中，則它可能通過血管膜而擴散到體內去。於是，許多研究人員設法利用沒有血液性物質的人造膜，來取代紅血球膜。這種過程叫做微膠囊化（microcapsulization）。微膠囊的中心物質常用他種動物紅血球的內容物質，紅血球素，氧搬運合成物等，而包裝用膜物質常用聚苯乙烯（Polystyrene），明膠（gelatin），聚合葡萄糖硬脂酸鹽（dextran stearate）等，以便製成直徑  $2 \sim 8 \mu\text{m}$  的人造紅血球。然而，這些人造紅血球（artificial red blood cell，簡稱ARBC）由靜脈注入血流中時，大粒子與小粒子分別被肺臟與肝臟所捕捉，在短時間內就在血流中消失了。從這個例子可知，生物體認識異物的過程極其敏感，所以技術方面必須多多改善，ARBC始能衝破生物體的監視網而發揮氧搬運體的機能。

最近，東京理科學大學藥學院，調製成功一種ARBC，其氧離解的情形非常接近紅血球，平均粒子直徑  $0.4 \mu\text{m}$ ，可以順利通過毛細血管。下面將其調製方法，一些性質，以及今後的問題，作簡單的介紹。

ARBC的內容是，用蒸餾水把動物紅血球滲透壓溶血後，儘量除去血球膜的。這個血溶液將以合成高分子膜予以包裝，而高分子膜最好在水中帶負電。這是避免ARBC互相凝聚或附著在血管壁的必要條件。於是，必須合成一種能使膜表面帶負電的高分子。同時，利用這高分子膜來包裝血溶液的微滴。這要依靠界面再聚合過程的微膠囊化技術。換言之，首先要讓血溶液分散乳化在不會和血溶液混合的有機溶劑中。這時，血溶液內溶有適當量的鹼，以便中和再聚合反應中的一個單體（monomer）L-賴氨酸（L-lysine，亦即鹼性氨基酸）與該反應的副產物氯化氫。有機溶劑是環己烷（cyclohexane）與氯仿（chloroform）的混合物，其中溶有若干量的乳化劑。

其次，在乳化的階段，將1,000伏特左右的直流電壓，加在血溶液與有機溶劑之間的境界面，則界面張力因這電壓而幾乎變成零，而血溶液在有機溶劑中變成微滴，自然而然地分散乳化。乳化劑的存在使乳化作用更加容易進行，並且促進L-賴氨酸朝向有機溶劑中移動，使再聚合反應容易發生。實際進行乳化時，要把電極的一端浸入裝著有機溶劑的燒杯中，把注射針的前端浸在這溶劑中，來滴下血溶液。由於注射針兼任電極的角色，所以一面加電壓於二電極間，一面從注射針的前端擠出血溶液，即可出現血溶液的射叢。如果預先把再聚合反應的另外一個單體氯化對苯二甲醯（terephthaloyl-dichloride）溶解在有機溶劑中，則它將與從血溶液中朝向有機溶劑移動過去的L-賴氨酸發生圖3所示的反應。這反應是發生在血溶液與有機溶劑的界面之再聚合反應，所以稱為界面再聚合反應。由圖3可知，副產物是氯化氫，但是，溶在血溶液中的鹼，立刻與氯化氫中和。

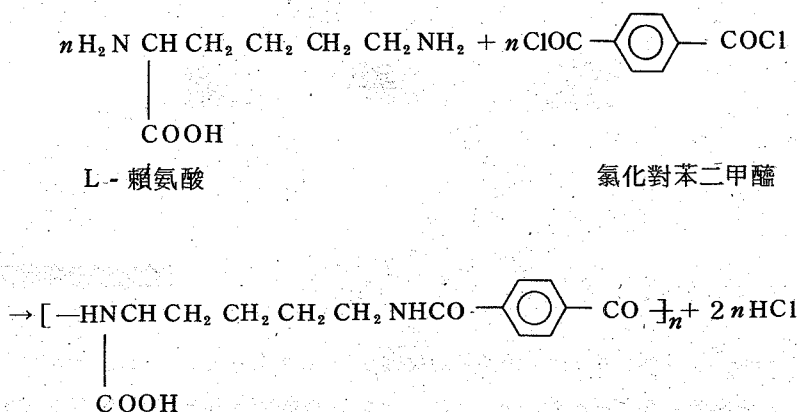


圖 3

再聚合反應所生成的高分子是一種聚醯胺 (Polyamide)，能夠在血溶液的微滴表面產生帶負電的膜 (負電來自 L - 賴氨酸的羧基 (carboxyl group) 之解離)。於是，終於得到人造紅血球。用這種方法調製的 ARBC，其平均直徑為  $0.4 \mu\text{m}$ ，所以可能通過毛細血管。圖 4 表示其粒子直徑分布的柱狀圖 (histogram)。這柱狀圖是根據 ARBC 的電子顯微鏡照片而製作的。

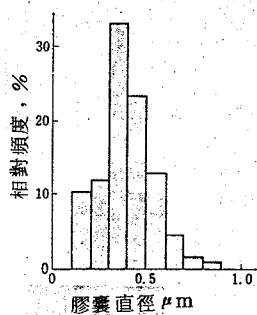


圖 4

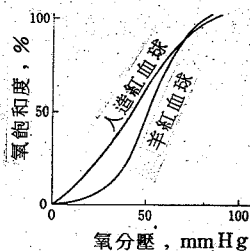


圖 5

紅血球的最重要機能是，沿著血流搬運氧，而在必要的地方把它放出去。這種機能的程度，端賴測定在各種氧分壓之下其紅血球中的紅血球素吸收氧的能力。ARBC 的情形，也是利用完全相同的方法，來估計它吸收氧的能力。圖 5 表示含有羊紅血球血溶液的 ARBC 與羊紅血球的氧離解曲線。兩條曲線在氧分壓較高處，幾乎沒有差別，但是，氧分壓較低處，ARBC 對氧的結合能力較強。換言之，對氧的結合能力接近肌血球素，這可能是因為 ARBC 中的血溶液之紅血球素濃度，大約等於羊紅血球素濃度的  $1/3$  之緣故。

如此，ARBC 對氧具有紅血球般的結合能力，也有碳酸酐酶與接觸酶 (catalase，亦即過氧化氫酶) 的活性。然而，根據最近的動物試驗顯示，注入動物血流中的 ARBC，迅速被排泄到體外去。這種現象暗示，ARBC 在動物體內崩潰，但是，崩潰在體內的何處發生？其過程又如何？目前仍屬未知數。

(取材自「理科の教育」1981 年 1 月號)