



低剂量不同浓度盐水对于失血性 休克家兔血流动力学的影响

康丰娟^{1,2}, 马锦华¹, 张银娟¹, 刘喜文¹

(1. 第四军医大学护理学院基础护理教研室, 陕西 西安 710032; 2. 中国人民解放军总医院南楼神经内科, 北京 100853)

【摘要】 目的 研究不同浓度盐水(4.5%与7.5%)对非控制性失血性休克家兔早期复苏效果的影响,尤其是对家兔血流动力学的影响。方法 将32只家兔随机分成4组,每组8只,分别为假手术组(SHAM组)、休克未治疗组(SWT组)、4.5%盐水复苏组(4.5%组)、7.5%盐水复苏组(7.5%组),麻醉后建立非控制性失血性休克模型,在设定时间内,使用预定方案进行液体复苏,监测不同时间点(0 min、30 min、60 min、90 min)家兔血流动力学指标(左心室内压(left intraventricular systolic pressure, LVSP)、左心室压力上升或下降的最大速率(the maximal change rate of left intraventricular pressure, $\pm dp/dt_{max}$)的变化情况。结果 (1)30 min时,SWT、4.5%组、7.5%组各组数值与SHAM组比较,均发生明显改变($P < 0.05$),这三组两两比较无统计学差异($P > 0.05$),表明休克模型复制成功;(2)三种血流动力学指标实验过程中变化趋势比较一致,60 min、90 min时,SWT组与其他三组相比较,LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 值明显减小($P < 0.05$);60 min时,7.5%组的LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 值明显大于4.5%组,差异有统计学意义($P < 0.05$);90 min时,7.5%组数值略大于4.5%组,但是差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 采用液体复苏可以改善家兔的血流动力学指标;与4.5%高渗盐水相比,7.5%高渗盐水在改善非控制性失血性休克家兔血流动力学方面作用更为明显,为临床失血性休克伤员的救治提供了一定的数据支持。

【关键词】 失血性休克;液体复苏;高渗盐水

【中图分类号】 【文献标识码】A 【文章编号】1671-7856(2014)10-0027-05

doi: 10.3969/j.issn.1671.7856.2014.010.005

Effects of different hypertonic saline in fluid resuscitation on hemodynamics in traumatic rabbits with hemorrhagic shock

KANG Feng-juan^{1,2}, MA Jin-hua¹, ZHANG Yin-juan¹, LIU Xi-wen¹

(1. Department of Nursing, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China;

2. Department of Geriatric Neurology, General Hospital of PLA, Beijing 100853)

【Abstract】 Objective To study the effects of different hypertonic saline (4.5% and 7.5%) in fluid resuscitation on hemodynamics in traumatic rabbits with hemorrhagic shock. **Methods** Thirty-two healthy rabbits (male or female, 2.0–3.0 kg body weight) were divided into 4 groups randomly: SHAM group, SWT group (shock without treatment), 4.5% group (resuscitation with 4.5% hypertonic saline), and 7.5% group (resuscitation with 7.5% hypertonic saline), 8 rabbits in each group. The rabbit model of uncontrolled hemorrhagic shock was established after anesthesia. The fluid used in the two methods of fluid resuscitation was infused into the rabbits at designed times. The hemodynamic data including the

[基金项目] 陕西省自然科学基金(2013JM4061)。

[作者简介] 康丰娟(1986-),护师,硕士研究生在读,研究方向:创伤救护。

[通讯作者] 刘喜文(1962-),教授,硕士生导师,研究方向:创伤救护。

left intraventricular systolic pressure (LVSP) and maximal change rate of left intraventricular pressure ($\pm dp/dt_{max}$) were determined at 0 min, 30 min, 60 min, and 90 min. **Results** (1) The rabbit models of uncontrolled hemorrhagic shock were generated successfully. At 30 min, data of SWT in the 4.5% and 7.5% groups had no significant difference through pairwise comparison ($P > 0.05$). (2) The hemodynamic parameters changed similarly during the experiment. At 60 min, the values of the 7.5% group (LVSP = 115.00 ± 8.37 mmHg, $+ dp/dt_{max} = 4.29 \pm 0.50$ mmHg/ms, $- dp/dt_{max} = -3.25 \pm 0.25$ mmHg/ms) were significantly higher than those in the 4.5% group ((LVSP = 104.14 ± 7.73 mmHg, $+ dp/dt_{max} = 3.35 \pm 0.39$ mmHg/ms, $- dp/dt_{max} = -2.27 \pm 0.12$ mmHg/ms) ($P < 0.05$). At 90 min, the data of the 7.5% group were higher, but statistically not significantly different ($P > 0.05$). **Conclusions** Fluid resuscitation can improve the hemodynamic function in traumatic rabbits with uncontrolled hemorrhagic shock. Comparing with the 4.5% hypertonic saline, 7.5% hypertonic saline can improve the hemodynamic function more apparently. Our results may provide an experimental support for the treatment of clinical patients with uncontrolled hemorrhagic shock.

【Key words】 Hemorrhagic shock; Fluid resuscitation; Hypertonic saline; Rabbit

失血性休克是由于受到创伤等致病因素的影响导致机体有效循环血量骤减,器官、组织灌注不足,可以引起广泛的器官功能障碍及代谢紊乱^[1]。有研究显示,临床上常见的失血性休克主要以非控制性失血性休克为主,在患者得到手术止血等确定性治疗前,液体复苏是治疗失血性休克的重要手段。高渗盐水通过恢复血容量、增强心肌收缩力、降低外周阻力、减少炎症因子(如 TNF- α 、IL-1、IL-10)的产生,增加抗炎细胞因子的分泌、改善肠系膜微循环和保护重要器官(如心、脑、肺)功能等多种机制发挥了良好的抗休克作用^[2-4],被推荐用于失血性休克救治的早期复苏阶段^[5,6],成为许多研究的热点。常用的高渗盐水的浓度有 4.5% 与 7.5%,本实验通过建立家兔非控制性失血性休克模型,模拟院前急救过程,探讨两种浓度盐水(4.5% 与 7.5%)对于失血性休克家兔救治效果的影响,尤其是血流动力学指标的影响,希望能对失血性休克的临床救治提供一定的参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物与分组

随机选取 32 只家兔(购于第四军医大学实验动物中心,动物生产合格证号 SCXK(军)2012-0006,动物使用合格证号 SYXK(军)2012-0023)雌雄不限,体重 2.0 ~ 3.0 kg,32 只家兔在生理年龄、性别、体重等基础指标差异无统计学意义($P > 0.05$),实验前禁食 12 h,自由饮水。

1.2 主要仪器与试剂

BL-420F 生物机能实验数据采集系统(成都泰盟科技有限公司)用于监测家兔血流动力学指标。实验中采用的试剂主要包括晶体溶液(乳酸林格注射液, LRS, 华仁药业股份有限公司, 批号

F1309086),胶体溶液(羟乙基淀粉 130/0.4 氯化钠溶液, HES, 北京费森尤斯卡比医药有限公司, 批号 81FL51),肝素钠注射液(江苏万邦生化医药股份有限公司, 批号 1312126),7.5% 高渗氯化钠溶液(自配),4.5% 高渗氯化钠溶液(自配),3% 戊巴比妥钠注射液(自配)等。动物手术器材一套,使用之前经过高温灭菌。

1.3 实验方法

1.3.1 休克模型制备:3% 戊巴比妥钠注射液 30 mg/kg 耳缘静脉注射,做好固定,便于实验过程中麻药追加,家兔出现疼痛反射消失等体征后,将家兔固定于手术台上,轻夹出舌头以防止舌后坠引起窒息。备皮、碘伏消毒颈部以及双侧腹股沟区皮肤,分层剪开颈部皮肤并分离气管,给予气管插管,然后分离左侧颈动脉以及双侧的股动脉和股静脉。肝素化动静脉插管并连接生物机能实验数据采集系统,颈动脉插管用于监测左室内压等血流动力学指标,一侧股动脉插管用于监测平均动脉血压,一侧股动脉插管用于放血、抽血操作,股静脉插管用于输入液体。

插管稳定 15 min 后,由股动脉缓慢匀速抽血,抽血时计时为 0 min,模型分为 3 期:(1)急性失血休克期(0 ~ 30) min,由股动脉放血,使家兔平均动脉压(MAP)在 15 min 内下降到 40 mmHg,放出的血无菌保存,用于回输。剩余 15 min 通过少量放血或者回输血液使 MAP 维持在(40 ~ 45) mmHg 之间,之后打开动脉插管前端的三通,使血液流入无菌容器中,造成有活动性出血的非控制性出血性休克模型。(2)院前急救期(30 ~ 60) min,采用设定的方案进行液体复苏。(3)院前维持期(60 ~ 90) min,同样采用设定方案进行维持。

1.3.2 实验分组:实验分为四组,每组 8 只。假手

术组(SHAM 组):对家兔进行麻醉、插管的操作,但不进行放血、输液的处理。休克未治疗组(SWT 组):进行急性失血休克期的操作,保持股动脉的活动性出血,但不给予液体复苏。4.5%高渗盐水组(4.5%组):在急性失血休克期后,院前急救期先给予 4 mL/kg 剂量的 4.5%高渗盐水,并在 10 分钟内输完,之后给予 LRS 与 HES 体积比 2:1 混合液,控制输液速度使 MAP 维持在 50~55 mmHg 之间,院前维持期同样给予晶-胶混合溶液,维持 MAP 在 50~55 mmHg。7.5%高渗盐水组(7.5%组):操作同 4.5%高渗盐水组,但在院前急救期给予 4 mL/kg 剂量的 7.5%高渗盐水,并在 10 min 之内输完。

1.3.3 测量指标:采用生物机能实验数据采集系统监测血流动力学等指标,在实验的 0 min、30 min、60 min、90 min 记录左心室内压(left intraventricular systolic pressure, LVSP)、左心室压力上升或下降的最大速率(maximal change rate of left intraventricular pressure, $\pm dp/dt_{max}$)。

2 结果

2.1 休克模型复制

0 min 时,四组数据两两比较无统计学意义($P > 0.05$);30 min 时,4.5%组、7.5%组、SWT 组数据两两比较无统计学意义($P > 0.05$),但这三组与 SHAM 组比较均有统计学意义($P < 0.05$),表明休克模型复制成功(表 1)。

2.2 不同浓度盐水对于 LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$ 的影

响

实验中, LVSP、 $+ dp/dt_{max}$ 、 $-dp/dt_{max}$ 三组数据变化趋势比较一致。60 min、90 min 时, SWT 组与 SHAM 组、4.5%组和 7.5%组等三组比较, LVSP、 $+ dp/dt_{max}$ 、 $-dp/dt_{max}$ 数值均明显降低($P < 0.05$);60 min 时,7.5%组数据明显大于 4.5%组,有统计学意义($P < 0.05$);90 min 时,7.5%组数据略大于 4.5%组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);与 4.5%组相比,7.5%组在 60 min、90 min 时各指标均维持在一个较高的水平(表 1)。

3 讨论

3.1 动物模型

目前,较为成熟的创伤性失血性休克模型有改良的 Wiggers 模型、Solomonov 的 MSI 模型等,在预实验中,作者尝试采用 Solomonov 的脾大部损伤模型,但是发现家兔血压个体差异较大,脾损伤之后血压不易控制并且处在较低血压水平,达不到实验要求。最后采用股动脉放血完成失血性休克动物模型的复制,此模型的优点:实验数据表明,采用此种家兔模型可以比较稳定地表现出创伤后失血性休克的状态;能较好地模拟血管损伤引起的失血性休克患者的液体救治过程,对于实验室的要求较低,且可操作性强。此模型有其缺点:不能完全模拟临床失血性休克患者的情况,多数临床患者并不是单一的血管损伤,往往还并发其它部位的损伤。

表 1 不同浓度盐水对于家兔 LVSP (mmHg)、 $\pm dp/dt_{max}$ (mmHg/ms)的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Tab. 1 Effects of two saline fluids on LVSP (mmHg) and $\pm dp/dt_{max}$ (mmHg/ms) in the rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别 Groups	0 min	30 min	60 min	90 min
LVSP				
SHAM 组	142.03 \pm 10.95	140.07 \pm 10.10 [△]	140.72 \pm 10.23 [△]	140.60 \pm 10.69 [△]
SWT 组	133.86 \pm 14.30	91.32 \pm 9.41	74.44 \pm 11.98	68.45 \pm 10.91
4.5%组	136.56 \pm 12.44	92.54 \pm 7.39	104.14 \pm 7.73 [△]	102.06 \pm 7.26 [△]
7.5%组	134.04 \pm 9.56	87.88 \pm 9.35	115.00 \pm 8.37 ^{△▲}	107.09 \pm 9.86 ^{△☆}
$+ dp/dt_{max}$				
SHAM 组	6.24 \pm 1.44	6.16 \pm 1.18 [△]	6.13 \pm 1.12 [△]	6.13 \pm 1.03 [△]
SWT 组	6.71 \pm 1.40	2.23 \pm 1.11	1.60 \pm 0.92	1.24 \pm 0.86
4.5%组	7.33 \pm 1.22	2.76 \pm 0.39	3.35 \pm 0.39 [△]	3.16 \pm 0.44 [△]
7.5%组	7.25 \pm 0.73	3.10 \pm 0.66	4.29 \pm 0.50 ^{△▲}	3.85 \pm 0.63 ^{△☆}
$-dp/dt_{max}$				
SHAM 组	-5.04 \pm 1.03	-5.04 \pm 1.05 [△]	-5.04 \pm 1.04 [△]	-5.01 \pm 1.02 [△]
SWT 组	-5.05 \pm 1.23	-2.17 \pm 1.27	-1.67 \pm 1.57	-1.28 \pm 1.13
4.5%组	-5.21 \pm 0.89	-1.68 \pm 0.34	-2.27 \pm 0.12 [△]	-2.17 \pm 0.22 [△]
7.5%组	-4.30 \pm 0.72	-1.70 \pm 0.38	-3.25 \pm 0.25 ^{△▲}	-3.00 \pm 0.45 ^{△☆}

注:△与 SWT 组比较, $P < 0.05$;▲与 4.5%组比较, $P < 0.05$;☆与 4.5%组比较, $P > 0.05$ 。

Note. [△] $P < 0.05$, vs. the SWT group. [▲] $P < 0.05$, vs. the 4.5% group. [☆] $P > 0.05$, vs. the 4.5% group.

3.2 复苏方案

非控制性出血性休克是创伤后常见的急危重症,早期的液体复苏是重要的救治措施,可以提高患者成功率^[7,8]。目前大量的动物以及临床实验证实,对于非控制失血性休克的患者,在得到彻底止血前,采用限制性液体复苏方案比使用积极性液体复苏方案效果更为明显^[9,10],本实验在院前急救期以及院前维持期采用限制性液体复苏方案,将 MAP 维持在 50 ~ 55 mmHg,效果明显好于 SWT 组,这与 Zhang 等^[11]和杜鹏飞等^[12]的实验研究结果一致。

3.3 血流动力学

血流动力学指标是医护人员用来判断患者生命体征状况的主要依据之一,也是心肌缺血表现的特异性指标之一,其中 LVSP、+ dp/dtmax 的变化受到心脏的前后负荷以及心肌收缩力的影响,与心肌收缩强度关系密切,能在一定程度上反映出心室壁张力的变化,可以用来评价心肌细胞的收缩功能;- dp/dtmax 是等容舒张期左心室压力下降的最大速度,可以反映出左心室的舒张功能;有研究报道^[13],急性心肌缺血后, LVSP、± dp/dtmax 均产生显著性下降变化,导致心肌的顺应性降低,容易造成心肌缺血。

本实验结果表明家兔在急性失血性休克之后, SWT 组、4.5% 组与 7.5% 组的 ± dp/dtmax、LVSP 均比 SHAM 明显下降 ($P < 0.05$),表明在全身失血后引发心肌缺血症状,左心室的收缩功能下降;30min 时,4.5% 组与 7.5% 组各项血流动力学指标均明显高于 SWT 组 ($P < 0.05$);60 min 时,4.5% 组与 7.5% 组对于血流动力学影响有显著差异 ($P < 0.05$),并且 7.5% 组指标要高于 4.5% 组;90 min 时,7.5% 组指标略高于 4.5% 组,但是差异没有统计学意义 ($P > 0.05$),这可能是由于高渗盐水可以升高心肌细胞中的 Na^+ 浓度,这就可以促使 Na^+ 与 Ca^{2+} 交换,使心肌中的 Ca^{2+} 浓度增加,心肌收缩性加强;与 4.5% 浓度相比,7.5% 浓度更能提升钠离子浓度,但是钠离子又很快扩散到组织间隙,作用维持较短。这与李荣国等^[14]的研究结果较为一致。

3.4 临床意义

创伤是影响公众健康的一大社会问题,2011 年世界卫生组织数据显示每年约有 175 万名中青年死于创伤,其中超过 40% 死于失血性休克^[15]。本实验研究通过建立家兔非控制性失血性休克模型,在模拟临床救治过程中给予不同浓度的小剂量高渗

盐水,通过监测实验过程中不同时间血流动力学指标来比较 4.5% 与 7.5% 两种浓度高渗盐水在非控制性失血性休克救治过程中的作用,发现 7.5% 浓度的盐水能更好地保持血流动力学指标的稳定性,并以此来保护心肌细胞,这种优势在院前急救期(伤后 30 ~ 60 min)更为明显,这可以为临床失血性休克伤员的救治提供一定的理论指导。

4 结论

本动物实验只研究了高渗盐水在某一方面对于非控制性失血性休克的救治效果,并不能全面诠释高渗盐水在失血性休克救治过程的效果及机制,也不能完全解释两种浓度的高渗盐水孰优孰劣;同时,所采用的动物模型不能完全模拟临床真实环境,这也是我们以后的研究重点。

但是,液体复苏作为休克早期救治的重要措施之一,其在抢救失血性休克患者中的作用不容小觑,本实验研究也证实了采用液体复苏确实可以改善休克机体的指标,为临床失血性休克伤员的救治提供了重要的数据支持。

参考文献:

- [1] 褚万立,刘军英,刘雪峰,等. 失血性休克大鼠模型的改进及胃黏膜血流量的测定[J]. 中国实验动物学报, 2008, 16(1):6-9.
- [2] Luiz Zanoni F, Costa Cruz JW, Martins JO, et al. Hypertonic saline solution reduces mesenteric microcirculatory dysfunctions and bacterial translocation in a rat model of strangulated small bowel obstruction[J]. Shock, 2013, 40(1):35-44.
- [3] Wolfgang GJ, Shawn GR, Sandro BR, et al. Prehospital hypertonic saline resuscitation attenuates the activation and promotes apoptosis of neutrophils in patients with severe traumatic brain injury [J]. Shock, 2013, 40(5):366-374.
- [4] Frithiof R, Ramchandra R, Hood SG, et al. Hypertonic sodium resuscitation after hemorrhage improves hemodynamic function by stimulating cardiac, but not renal, sympathetic nerve activity [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011, 300(2):H685-692.
- [5] 中华医学会重症医学分会. 低血容量休克复苏指南(2007) [J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(3):129-134.
- [6] Legrand M, Mik EG, Balestra GM, et al. Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats [J]. Anesthesiology, 2010, 112(1):119-127.
- [7] Moore FA, McKinley BA, Moore EE. The next generation in shock resuscitation [J]. Lancet, 2004, 363(9425):1988-1996.
- [8] Durusu M, Eryilmaz M, Oztürk G, et al. Comparison of permissive hypotensive resuscitation, low-volume fluid

- resuscitation, and aggressive fluid resuscitation therapy approaches in an experimental uncontrolled hemorrhagic shock model [J]. *Turkish J Trauma Emerg Surg*, 2010, 16(3): 191.
- [9] Meybohm P, Cavus E, Bein B, et al. Small volume resuscitation: a randomized controlled trial with either norepinephrine or vasopressin during severe hemorrhage [J]. *J Trauma*, 2007, 62(3): 640–646.
- [10] 王海霞, 李永明, 周华成. 低压复苏对非控制出血性休克抢救效果的探讨 [J]. *中国比较医学杂志*, 2008, 18(4): 14–17.
- [11] Zhang YM, Gao B, Wang JJ, et al. Effect of hypotensive resuscitation with a novel combination of fluids in a rabbit model of uncontrolled hemorrhagic shock [J]. *Plos ONE*, 2013, 8(6): 1–10.
- [12] 杜鹏飞, 朱海彬, 赵会民. 不同补液强度对重度失血性休克早期血清乳酸及钾的影响 [J]. *中国急救医学*, 2013, 3(5): 462–464.
- [13] 陈唐葶, 周翔, 王立群, 等. 急性心肌缺血大鼠心肌 α 辅肌动蛋白含量变化及其与心功能的关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2011, 31(6): 970–974.
- [14] 李荣国, 王剑, 王小欧, 等. 7.5% 高渗盐水用于创伤性失血性休克早期复苏的观察 [J]. *现代临床医学*, 2012, 38(3): 182–184.
- [15] 尹文. 创伤失血性休克早期复苏的几个关键问题 [J]. *创伤外科杂志*, 2013, 15(6): 485–488.

[修回日期]2014-09-01

(上接第 26 页)

- [13] Unoki H, Takahashi A, Kawaguchi T, et al. SNPs in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes in East Asian and European populations [J]. *Nature Genet*, 2008, 40(924): 1098–1102.
- [14] Yasuda K, Miyake K, Horikawa Y, et al. Variants in *KCNQ1* are associated with susceptibility to type 2 diabetes mellitus [J]. *Nature Gene*, 2008, 40(328): 1092–1097.
- [15] Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2007, 445(553): 881–885.
- [16] 牟道华, 谭正怀. II 型糖尿病动物模型研究进展 [J]. *四川生理科学杂志*, 2010, 32(4): 172–174.
- [17] 万玉玲, 刘晓明. 自发性 II 型糖尿病动物模型 [J]. *医学综述*, 2008, 14(14): 2175–2177.
- [18] 汪志红, 张素华, 王增产. 中国汉族人群 *TCF7L2* 基因多态性与 2 型糖尿病的关联分析 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2009, 25(2): 139–143.
- [19] Prokopenko I, Langenberg C, Florez JC, et al. Variants in *MTNR1B* influence fasting glucose levels [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(5): 77–81.
- [20] Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels [J]. *Science*, 2007, 316(475): 1331–1336.
- [21] Rane SG, Dubus P, Mettus RV. Loss of *Cdk4* expression causes insulin-deficient diabetes and *Cdk4* activation results in beta-islet cell hyperplasia [J]. *Nat Genet*, 1999, 22: 44–52.
- [22] Wen J, Tina R, Anders O. Investigation of type 2 diabetes risk alleles support *CDKN2A/B*, *CDKAL1*, and *TCF7L2* as susceptibility genes in a Han Chinese cohort [J]. *Nat Genet*, 2010, 5: 354–362.
- [23] Marzo N, Mora C, Fabregat ME. Pancreatic islets from cyclin-dependent kinase 4/R24C knock-in mice have significantly increased beta cell mass and are physiologically functional, indicating that *Cdk4* is a potential target for pancreatic beta cell mass regeneration in type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2004, 47: 686–694.
- [24] Toshihiko O, Minoru I, Shiro M. Association of new loci identified in European Genome-Wide Association Studies with susceptibility to type 2 diabetes in the Japanese [J]. *Nat Genet*, 2004, 24: 218–225.
- [25] Wan YL. Screening of spontaneous diabetes mellitus in middle-aged cynomolgus monkey [J]. *Zool Res*, 2010, 32: 307–310.

[修回日期]2014-07-23