

## 羟乙基淀粉对失血性休克血管反应性的影响

赵志斌 陈莺 高新跃 曾因明

**【摘要】** 目的 观察羟乙基淀粉(HES)对失血性休克血管反应性的影响,并探讨其机制。方法 40只SD大鼠,雌雄不限,按照随机数字表法分为正常组、休克组、复方氯化钠(即林格液,SC)组、HES 130/0.4组和HES 200/0.5组,每组8只。股动脉放血至大鼠平均动脉压(MAP)为40 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),维持30 min后分别输注溶液,使MAP升至70 mm Hg,并维持60 min;观察各用药组在60 min内维持MAP 70 mm Hg所需补液量。分别在休克前及休克30、60和90 min静脉注射去甲肾上腺素(NE)2 μg/kg,观察液体对NE升压反应的影响;取动脉血测定血浆一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(NOS)含量。结果 各用药组之间维持MAP 70 mm Hg所需补液量比较差异均有显著性( $P$ 均 $<0.01$ ),其中HES 200/0.5组所需补液量最少,HES 130/0.4组次之,SC组最多。休克90 min时,HES 130/0.4组、HES 200/0.5组MAP升高幅度均明显高于SC组( $P$ 均 $<0.05$ ),血浆NO和NOS含量均明显低于SC组( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。结论 HES 130/0.4和HES 200/0.5可通过降低血浆NO和NOS含量,从而改善休克大鼠的血管反应性。

**【关键词】** 羟乙基淀粉; 休克,失血性; 血管反应性; 一氧化氮

**Effect of hydroxyethyl starch on vascular reactivity of rat during hemorrhagic shock** ZHAO Zhi-bin\*, CHEN Ying, GAO Xin-yue, ZENG Yin-ming. \* Department of Anesthesiology, The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, Jiangsu, China

**【Abstract】** **Objective** To study the effect of hydroxyethyl starch (HES) on vascular reactivity of rat during hemorrhagic shock and its mechanism. **Methods** Forty SD rats were randomly divided into 5 groups: normal control group, shock group, sodium chloride (SC) group, HES 130/0.4 group and HES 200/0.5 group with 8 rats in each group. Rats were hemorrhaged and maintained mean arterial pressure (MAP) at 40 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa) for 30 minutes, then rats were infused with fluids to restore and maintain MAP at 70 mm Hg for 60 minutes. The infusion volumes of each fluid to maintain MAP were recorded. The responses of MAP to norepinephrine (NE) were measured before shock, at 30, 60 and 90 minutes during hemorrhagic shock. Concentrations of nitric oxide (NO) and nitric oxide synthase (NOS) of plasma were measured at 90 minutes during hemorrhagic shock. **Results** The infusion volumes of each fluid to maintain MAP were significantly different (all  $P<0.01$ ). HES 200/0.5 group<HES 130/0.4 group<SC group. In HES 130/0.4 group and HES 200/0.5 group at 90 minutes during hemorrhagic shock, the responses of MAP to NE were improved significantly compared with those of SC group (both  $P<0.05$ ), plasma contents of NO and NOS were reduced markedly compared with those of SC group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). **Conclusion** HES can improve vascular reactivity during hemorrhagic shock by inhibiting plasma contents of NO and NOS.

**【Key words】** hydroxyethyl starch; hemorrhagic shock; vascular reactivity; nitric oxide

在失血性休克的病理生理发展过程中,外周血管对儿茶酚胺等缩血管物质的反应性继早期升高后进行性下降,将造成血管扩张,心排血量和血压进行性下降,微循环功能紊乱甚至衰竭,是休克致死的主要原因之一<sup>[1,2]</sup>。早期液体复苏是休克救治过程中的一个重要环节,在临床上有多种液体治疗的方案,其中羟乙基淀粉(HES)溶液是目前常用的扩容剂。既往对HES的研究主要集中在其对血流动力学及血

液流变学的影响,但对其是否能够提高血管反应性的影响目前报道较少,其机制也不明确。本研究通过补充复方氯化钠(即林格液,SC)、HES 130/0.4和HES 200/0.5,比较3种药物对失血性休克血管反应性的影响,并进一步探讨其可能的作用机制。

### 1 材料和方法

**1.1 主要实验仪器和试剂:** MacLab 多道生理记录仪(澳大利亚 ADInstruments 公司);质量分数为6%的HES 130/0.4和HES 200/0.5,由北京费森尤斯卡比医药有限公司提供,SC由徐州远恒药业有限公司提供。一氧化氮(NO)和一氧化氮合酶(NOS)试剂盒购于南京建成生物工程公司。

**1.2 失血性休克模型制备:** SD大鼠40只,雌雄不

作者单位:222002 江苏,连云港市第一人民医院麻醉科(赵志斌,陈莺);214062 江苏省无锡市第四人民医院麻醉科(高新跃);221002 徐州医学院江苏省麻醉医学研究所(曾因明)

作者简介:赵志斌(1963-),男(汉族),江苏连云港人,副主任医师,研究方向为重要脏器衰竭与防治(E-mail:zzb811@yahoo.com.cn)。

限,体重(300±20)g,由徐州医学院实验动物中心提供。按随机数字表法分为 5 组:正常组、休克组、SC 组、HES 130/0.4 组和 HES 200/0.5 组,每组 8 只。参照文献[3]方法制备大鼠失血性休克模型。实验前 12 h 给动物禁食、自由饮水。实验当日用戊巴比妥钠 30 mg/kg 腹腔注射麻醉后,经双侧股动脉及左侧股静脉插管,其中左股动脉用于放血,右股动脉接传感器,连接到多道生理记录仪上监测平均动脉压(MAP),左股静脉供液体复苏和给药,用肝素钠 500 U/kg 抗凝。术毕将大鼠稳定 10 min,然后经左股动脉放血,10 min 内放血至 MAP 为 40 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),并维持 30 min。然后分别用输液泵输注溶液,使 MAP 升至 70 mm Hg,维持 60 min。休克组不输注任何液体,使 MAP 一直维持在 40 mm Hg。正常组不做任何处理。

**1.3 观察指标:**观察各用药组在 60 min 内维持 MAP 在 70 mm Hg 所需的补液量。分别在休克前(0 min)及休克 30、60 和 90 min 静脉注射去甲肾上腺素(NE)2 μg/kg,观察液体对 NE 升压反应的影响,并在给药后 60 min(休克 90 min)取动脉血,采用化学比色法测试血浆 NO 含量和 NOS 活性。

**1.4 统计学处理:**实验数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组维持 MAP 在 70 mm Hg 所需的补液量:**HES 200/0.5 组所需补液量为(1.80±0.32)ml, HES 130/0.4 组所需补液量为(3.50±0.79)ml, SC 组所需补液量为(10.30±2.47)ml。各组之间维持 MAP 在 70 mm Hg 所需补液量相比较,差异均有显著性( $P$ 均<0.01)。

**2.2 血管对 NE 的反应性(表 1):**正常组各时间点注射 NE 后,MAP 升高幅度差异无显著性。在休克组休克 30 min 时,NE 的升压作用增强,MAP 升高

幅度有明显增高;随着休克时间延长,NE 的升压逐渐减弱,MAP 升高幅度逐步降低。在各用药组休克 60 min 和 90 min 时,MAP 升高幅度均明显高于休克组( $P$ 均<0.01),其中 SC 组 MAP 升高幅度随休克时间的延长而降低,而 HES 130/0.4 组和 HES 200/0.5 组则无明显波动,休克 90 min 时明显高于 SC 组( $P$ 均<0.05)。

**2.3 血浆 NO 含量和 NOS 活性的变化(表 1):**休克 90 min 时休克组血浆 NO 含量和 NOS 活性均明显高于正常组( $P$ 均<0.01),HES 130/0.4 组、HES 200/0.5 组、SC 组血浆 NO 含量和 NOS 活性均显著低于休克组( $P$ 均<0.01),其中 HES 130/0.4 组、HES 200/0.5 组血浆 NO 含量和 NOS 活性又明显低于 SC 组( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

急性失血、创伤等引起的失血性休克是临床上十分常见的急危重症,因而控制液体丢失和早期恢复血容量是首要的、至关重要的治疗措施。倘若低血容量不能及时充分地恢复,很容易发展成为多器官功能衰竭,甚至死亡<sup>[4]</sup>。临床上所用的扩容剂有胶体液和晶体液,由于胶体液能够提高血浆胶体渗透压,所以扩容效应明显强于晶体液,持续时间也更长<sup>[5]</sup>。目前常用的胶体溶液除 HES 外,还有白蛋白、明胶和右旋糖酐。HES 主要由高分子质量的支链淀粉改造而成,过去常用 HES 200/0.5,而新近的产品 HES 130/0.4 扩容效果更稳定,对凝血功能和肾功能的影响也小,因而在临床上使用越来越多<sup>[6]</sup>。

在本实验中,HES 130/0.4 和 HES 200/0.5 对维持休克后 MAP 在 70 mm Hg 所需补液量明显低于 SC,这与文献报道相一致;但 HES 200/0.5 所需补液量又明显低于 HES 130/0.4,根据文献报道两者在扩充血容量方面应该是等效的,但这些研究多是在常规手术中比较的,而对失血性休克治疗的报道还很少<sup>[7,8]</sup>。本实验结果显示,失血性休克开始只

表 1 各组血管对 NE 的反应性及血浆 NO 含量和 NOS 活性的变化比较( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

Table 1 Comparison of responses of vascular to NE, plasma NO concentration and NOS activity in each group( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	MAP 升高幅度(mm Hg)				NO(μmol/L)	NOS(kU/L)
	0 min	30 min	60 min	90 min		
正常组	13.20±2.32	13.70±2.25	13.40±1.97	13.30±2.86	27.60±4.84	9.60±1.54
休克组	13.50±2.98	35.40±6.36 <sup>△△</sup>	6.10±1.22 <sup>△△□□</sup>	3.20±0.64 <sup>△△□□</sup>	85.30±14.63 <sup>△△</sup>	32.50±3.65 <sup>△△</sup>
SC 组	12.70±2.62	34.90±7.24 <sup>△△</sup>	9.20±2.14 <sup>##△□□</sup>	7.70±1.54 <sup>##△△□□</sup>	44.80±6.67 <sup>△△##</sup>	21.90±2.01 <sup>△△##</sup>
HES 200/0.5 组	12.80±3.15	35.10±8.17 <sup>△△</sup>	10.30±1.96 <sup>##□□</sup>	9.80±1.35 <sup>##△□□</sup>	36.10±4.95 <sup>△△##</sup>	12.10±2.54 <sup>△△##</sup>
HES 130/0.4 组	13.40±2.34	35.30±7.62 <sup>△△</sup>	10.80±2.32 <sup>##△□□</sup>	10.20±2.17 <sup>##△□□</sup>	35.60±5.54 <sup>△△##</sup>	11.80±2.41 <sup>△△##</sup>

注:与正常组比较:△ $P < 0.05$ ,△△ $P < 0.01$ ;与休克组比较:## $P < 0.01$ ;与 SC 组比较:\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与本组 0 min 比较:

△ $P < 0.05$ ,△△ $P < 0.01$ ;与本组 30 min 比较:□□ $P < 0.01$

需少量补充 HES 200/0.5, 即可长时间维持血压稳定, 而 HES 130/0.4 和 SC 均需不断补液, 才能维持血压, 其原因可能与 HES 130/0.4 半衰期短、血浆清除率较高、失血性休克时肾清除加速有关。在失血性休克持续约 30 min 时, NE 的升压作用显著强于休克前, 提示在休克早期大鼠血管对缩血管活性药物的反应性增高, 机体处于代偿阶段; 随着休克时间延长, NE 的升压作用逐渐降低, 表明此时血管对缩血管活性药物的反应性降低, 转为低反应状态, 休克进入失代偿阶段。

另外, 在补液后将 MAP 维持于 70 mm Hg, NE 的升压作用有明显提高, 而 HES 130/0.4 和 HES 200/0.5 对血管反应性的改善作用又明显好于 SC, 但 HES 130/0.4 和 HES 200/0.5 之间没有区别。提示 HES 对迅速和有效改善休克时血管收缩反应水平是有利的。

近年来, NO 在失血性休克中的作用引起了人们的关注, 但研究结果不尽一致<sup>[9,10]</sup>。有文献报道, 在失血性休克早期, 血浆 NO 水平无明显变化, 而此时细胞损伤较轻, 代偿机制较完备, 血管反应性升高显著, 而随着失血状态的持续, 通过某种机制导致舒血管活性物质如 NO 产生增多, 致使细胞损伤持续加重, 机体由代偿转为失代偿, 从而导致在休克后期出现血管反应性下降<sup>[11]</sup>。而文献<sup>[12]</sup>报道, 应用 NOS 抑制剂可逆转血管反应性降低。在本实验中, 休克 90 min 后, 血浆 NO 含量和 NOS 活性均明显增高, 给予补液后 NO 含量和 NOS 活性均有所下降, 而 HES 130/0.4 和 HES 200/0.5 血浆 NO 含量和 NOS 活性又明显低于 SC, 这提示 HES 130/0.4 和 HES 200/0.5 可通过降低血浆 NO 含量和 NOS 活性, 从而提高血管反应性。在临床上发现, 许多重症休克患者对血管活性药物治疗效果反映不敏感, 都可能与血管的低反应性有关。而用 HES 130/0.4

和 HES 200/0.5 将对严重创伤、休克的治疗有利。

#### 参考文献:

- 1 Liu L M, Dubick M A. Hemorrhagic shock-induced vascular hyporeactivity in the rat: relationship to gene expression of nitric oxide synthase, endothelin - 1, and select cytokines in corresponding organs[J]. J Surg Res, 2005, 125: 128 - 136.
- 2 Liu L M, Ward J A, Dubick M A. Hemorrhage-induced vascular hyporeactivity to norepinephrine in select vasculatures of rats and the roles of nitric oxide and endothelin[J]. Shock, 2003, 19: 208 - 214.
- 3 Liu L M, Ward J A, Dubick M A. Effects of crystalloid and colloid resuscitation on hemorrhage induced vascular hyporesponsiveness to norepinephrine in the rat[J]. J Trauma, 2003, 54: S159 - 168.
- 4 刘良明, 李萍, 刁有芳, 等. ICI174,864 对失血性休克大鼠全身及局部血管反应性变化的作用[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17: 16 - 19.
- 5 Handrigan M T, Bentley T B, Oliver J D, et al. Choice of fluid influences outcome in prolonged hypotensive resuscitation after hemorrhage in awake rats[J]. Shock, 2005, 23: 337 - 343.
- 6 Leuschner J, Opitz J, Winkler A, et al. Tissue storage of 14C - labelled hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 and HES 200/0.5 after repeated intravenous administration to rats[J]. Drugs R D, 2003, 4: 331 - 338.
- 7 Van der Linden P J, De Hert S G, Deraedt D, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.4 versus modified fluid gelatin for volume expansion in cardiac surgery patients: the effects on perioperative bleeding and transfusion needs[J]. Anesth Analg, 2005, 101: 629 - 634.
- 8 Marx G, Pedder S, Smith L, et al. Resuscitation from septic shock with capillary leakage: hydroxyethyl starch (130 kd), but not Ringer's solution maintains plasma volume and systemic oxygenation[J]. Shock, 2004, 21: 336 - 341.
- 9 孙高斌, 黄宗海, 孙英刚, 等. 一氧化氮合酶抑制剂对大鼠创伤性休克的治疗作用[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15: 275 - 278.
- 10 Shirhan M, Moochhala S M, Kerwin S Y, et al. Influence of selective nitric oxide synthetase inhibitor for treatment of refractory haemorrhagic shock[J]. Resuscitation, 2004, 61: 221 - 229.
- 11 Md S, Moochhala S M, Siew-Yang K L. The role of inducible nitric oxide synthase inhibitor on the arteriolar hyporesponsiveness in hemorrhagic-shocked rats[J]. Life Sci, 2003, 73: 1825 - 1834.
- 12 Md S, Moochhala S M, Siew-Yang K L, et al. The role of selective nitric oxide synthase inhibitor on nitric oxide and PGE<sub>2</sub> levels in refractory hemorrhagic-shocked rats[J]. J Surg Res, 2005, 123: 206 - 214.

(收稿日期: 2006 - 07 - 04)

(本文编辑: 李银平)

#### • 读者 • 作者 • 编者 •

#### 《中国危重病急救医学》杂志投稿须知

为缩短稿件修改时间, 提高效率, 加快文稿刊发速度, 请作者在投稿时注意以下问题: ①来稿须实事求是、数据可靠, 具有科学性、逻辑性和时效性, 文字精练, 引用资料应给出文献依据。②论著类文章在正文前应有内容、格式完全相同的中英文摘要[按目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results)、结论(Conclusion)4个部分分别说明]及关键词(3~8个), 全部作者的中、英文姓名及单位, 中、英文摘要均一式2份。③文稿作者顺序排名(不排并列作者), 作者单位及邮政编码在作者姓名后注明。英文的作者顺序及单位写法与中文完全相同。④在文稿首页下脚注明第一作者姓名(出生年), 性别(民族), 籍贯, 硕士以上学位, 职称, 主要研究方向、研究成果及业绩, 发表论文数, 国外进修情况及学术地位等。⑤如文稿属科研基金资助项目或重点攻关、研究课题, 请在文稿首页的脚注中一并注明, 出示课题号, 并务必同时寄上述证明复印件(A4复印纸)。⑥投稿请提供软盘(WPS、WORD打字, 如用方正、华光系统打字, 请另存为“纯文本”文件, 文件名控制在8个字符以内), 并交文稿2份。

(本刊编辑部)