

## 难逆性失血性休克早期血液流变学变化的研究

赵莲 王波 尤国兴 苏丽艳 于磊 王宇玲 周虹

**【摘要】** 目的 观察难逆性失血性休克大鼠早期血液流变学的变化特点。方法 建立失血性休克大鼠模型后,将模型大鼠随机分为 4 组:第 1 组动物观察模型制备结束后 180 min 内的存活情况,记录平均动脉压(MAP)和存活时间(S 组)。第 2~4 组动物均在模型制备前取血,为基础值;第 2 组动物在休克后 0 min 活杀(S0 组);第 3 组动物在休克后 60 min 活杀(S1 组);第 4 组动物在休克后 120 min 活杀(S2 组)。检测指标包括血乳酸值、全血和血浆黏度、红细胞的变形性和聚集特性。**结果** S 组的平均放血量为(22.9±3.8)ml/kg,约占总血量的(38.1±6.3)%。在失血性休克后 60、120 和 180 min 存活率分别为 100%、72%和 64%。与基础值比较,失血性休克后 0、60 和 120 min 血乳酸值明显升高( $P$  均 $<0.01$ ),120 min 较 0 min 降低明显( $P$   $<0.05$ );休克后 0 min 和 60 min,在剪切速率为  $10\text{ s}^{-1}$ 、 $60\text{ s}^{-1}$  和  $150\text{ s}^{-1}$  时全血黏度均明显降低( $P$  均 $<0.01$ ),120 min 时在剪切速率为  $10\text{ s}^{-1}$  和  $60\text{ s}^{-1}$  时,全血黏度明显降低( $P$  均 $<0.01$ );失血性休克后 0、60 和 120 min 血浆黏度及剪切速率为  $600\text{ s}^{-1}$ 、 $800\text{ s}^{-1}$  和  $1\ 000\text{ s}^{-1}$  时的红细胞变形性、红细胞聚集指数均明显降低( $P$  均 $<0.01$ )。**结论** 在难逆性失血性休克早期,血乳酸值明显升高,其后有所下降,提示机体对代谢紊乱有一定的代偿和修复功能。在难逆性失血性休克后早期的不同时间点,全血黏度、血浆黏度、红细胞变形性和聚集指数均持续降低,并且在观察期内没有明显的改善。其中黏度和红细胞聚集性的变化与休克末微循环淤滞期有所不同,提示失血性休克早期救治应该纠正当时的血液流变学异常。

**【关键词】** 失血性休克; 血液流变学; 血乳酸值

**Hemorrhological changes in irreversible hemorrhagic shock** ZHAO Lian, WANG Bo, YOU Guo-xing, SU Li-yan, YU Lei, WANG Zi-ling, ZHOU Hong. Institute of Transfusion Medicine, Academy of Military Medical Science, Beijing 100850, China

Corresponding author: ZHOU Hong (Email: zhouht@yahoo.com.cn)

**【Abstract】** **Objective** To observe the characteristics of changes in hemorrheology at the early stage of irreversible hemorrhagic shock in a rodent model. **Methods** Rodent model of irreversible hemorrhagic shock was reproduced. Animals were randomized into 4 groups. In the first group, survival rate and mean arterial pressure (MAP) in 180 minutes were observed after hemorrhagic shock (S group). In the second group, animals were sacrificed soon after hemorrhagic shock (S0 group). In the third group, animals were sacrificed 60 minutes after hemorrhagic shock (S1 group). In the fourth group, animals were sacrificed 120 minutes after hemorrhagic shock (S2 group). Blood samples of animals of S0, S1 and S2 were all obtained before hemorrhagic shock. Blood lactate, hemorrheological parameters, red blood cell (RBC) deformability and RBC aggregation index were determined. **Results** Mean blood loss of S group was (22.9±3.8) ml/kg, constituting about (38.1±6.3)% of total blood volume. At 60, 120 and 180 minutes after hemorrhagic shock, survival rates were 100%, 72% and 64%, respectively. Compared with baseline, 0, 60 and 120 minutes after hemorrhagic shock, blood lactate increased significantly (all  $P$   $<0.01$ ), but 120 minutes after hemorrhagic shock, it decreased significantly compared with 0 minute after hemorrhagic shock ( $P$   $<0.05$ ). Compared with baseline, 0 minute and 60 minutes after hemorrhagic shock, blood viscosity was found to be decreased at shear rate of  $10\text{ s}^{-1}$ ,  $60\text{ s}^{-1}$  and  $100\text{ s}^{-1}$  (all  $P$   $<0.01$ ); 120 minutes after hemorrhagic shock, at shear rate of  $10\text{ s}^{-1}$  and  $60\text{ s}^{-1}$ , blood viscosity decreased significantly (both  $P$   $<0.01$ ); 0, 60 and 120 minutes after hemorrhagic shock, plasma viscosity, RBC deformability and RBC aggregation index at shear rates of  $600\text{ s}^{-1}$ ,  $800\text{ s}^{-1}$  and  $1\ 000\text{ s}^{-1}$  decreased significantly (all  $P$   $<0.01$ ). **Conclusion** At the early stage of irreversible hemorrhagic shock, blood lactate increased significantly, and decreased afterwards. These indicate reversal of deterioration of metabolism. At different time after the early stage of irreversible hemorrhagic shock, blood and plasma viscosity, RBC deformability and aggregation index lowered significantly and did not improve. Changes in viscosity and RBC aggregation are different from the changes in late stage, and this indicates that hemorrheological disorders should be corrected in the treatment at the early stage after hemorrhagic shock.

**【Key words】** hemorrhagic shock; hemorrheology; blood lactate

基金项目:首都特色临床医学技术发展研究(Y0905001040131)

作者单位:100850 北京,军事医学科学院野战输血研究所

通讯作者:周虹,研究员,Email:zhouht@yahoo.com.cn

作者简介:赵莲(1974-),女(汉族),辽宁省人,助理研究员。

失血性休克是临床常见的休克类型,是导致健康人群死亡的重要原因。血液流变学的异常是引起失血性休克组织低灌注的原因之一,在休克的发生发展中起重要的作用<sup>[1-3]</sup>。以往的研究多关注失血性休克微循环淤滞期(失代偿期)血液流变学的变化,如血液黏度升高、红细胞变形性下降和聚集性升高等<sup>[1]</sup>,对失血性休克早期血液流变学的变化缺乏系统的报道。本研究中通过建立难逆性失血性休克大鼠模型,观察失血性休克后 0、60 和 120 min 血液流变学特性的变化,以探讨失血性休克的发病机制,为寻找早期纠正血液流变学异常的方法奠定基础。

**1 材料与方**

**1.1 实验材料:**戊巴比妥(北京化学试剂公司);肝素钠(国药集团化学试剂有限公司);乳酸测试盒(南京建成生物工程研究所)。MP100 多导生理仪(美国 Biopac 公司);LBY-N6B 型全自动血流变仪(北京普利生仪器有限公司);LBY-BX 自清洗红细胞变形聚集仪(北京普利生仪器有限公司);HeλIOS β 型分光光度计(美国 Thermo 电子公司)。

**1.2 失血性休克大鼠模型的制备及标本采集:**雄性 Wistar 大鼠 44 只,体重 180~220 g,由军事医学科学院动物中心提供(质量合格证号:SCXK-军 2002 001)。用质量分数为 2% 的戊巴比妥(50 mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,常规手术分离股动脉、颈总动脉和股静脉并插管,以 1 kU/kg 肝素钠静脉输注致全血肝素化。将颈动脉插管与压力传感器相连以记录血压;心电电极按标准肢体导联连接于动物四肢以记录心电和心率;温度传感器插入肛门约 5 cm 以记录直肠温度;股动脉插管连于恒流泵以备放血;股静脉用于输注复苏液体;用手术灯给动物保温。匀速放血约 15 min,使平均动脉压(MAP)降至 45 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa),通过间断放血使血压维持在 45~65 mm Hg 约 45 min,制成失血性休克模型。监测 MAP、心电图、肛温和失血量<sup>[4]</sup>。

**1.3 实验分组:**动物制模后按随机数字表法分为 4 组,每组 11 只。第 1 组动物观察制模结束后 180 min 内的存活情况,记录存活时间及 MAP(S 组)。第 2~4 组动物在模型制备前取血检测各项指标,为基础值(B);第 2 组在休克后 0 min 活杀动物,检测各项指标(S0 组);第 3 组在休克后 60 min 活杀动物,检测各项指标(S1 组);第 4 组在休克后 120 min 活杀动物,检测各项指标(S2 组)。其中,S2 组的 2 只动物在休克后 60~120 min 内死亡,数据损失。

**1.4 血乳酸值检测:**乳酸在乳酸脱氢酶的作用下脱氢生成丙酮酸,此过程中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD<sup>+</sup>)为受氢体,吩嗪二甲酯硫酸盐(PMS)递氢使硝基四氮唑蓝(NBT)还原为紫色物,在 532 nm 处的吸光度(A)值与乳酸含量成正比。根据以上原理,按照南京建成乳酸试剂盒说明,测定 A 值,计算血浆中乳酸的含量。

**1.5 血液流变学指标的检测**

**1.5.1 全血黏度和血浆黏度:**采用锥板稳态法测定全血黏度,剪切速率分别为 10 s<sup>-1</sup>、60 s<sup>-1</sup>和 150 s<sup>-1</sup>,上样量为 800 L。全血经 1 500×g 离心 10 min 后,采用毛细管法测定血浆黏度,上样量为 200 L 血浆。按 LBY-N6B 型全自动血流变仪的常规操作方法进行测定,操作过程中避免气泡产生。

**1.5.2 红细胞变形性和聚集特性:**将 7.5 L 的全血重悬于 1 ml 质量分数为 1.5% 的聚乙烯吡咯酮(PVP)缓冲液中(PVP 相对分子质量为 30 000,另含有 61 mmol/L NaCl, 0.8 mmol/L Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 和 0.2 mmol/L KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, pH 7.4),测定剪切速率为 600 s<sup>-1</sup>、800 s<sup>-1</sup>和 1 000 s<sup>-1</sup>时红细胞变形性,用伸长指数(EI)来表示。将 440 L 全血和 110 L PVP 缓冲液混合,取 500 L 混合液测定红细胞聚集指数。

**1.6 统计学分析:**用 SAS 软件包进行统计学处理。数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 F 检验,P<0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 动物平均放血量 and 不同时间点的存活率:**动物平均放血量为(22.9±3.8)ml/kg,约占总血量的(38.1±6.3)%。图 1 示,S 组在失血性休克后 60、120 和 180 min 存活率分别为 100%、72%和 64%。

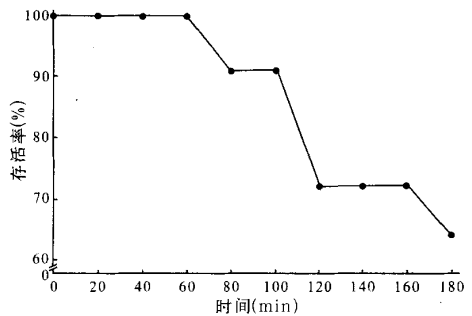


图 1 大鼠休克后不同时间点存活率的变化

**2.2 动物失血性休克后不同时间点 MAP 的变化(图 2):**S 组动物在失血性休克模型制备结束时 MAP 为 65.7 mm Hg,在模型制备结束后 60、120 和

180 min MAP 分别为 77.9、65.5 和 69.5 mm Hg。

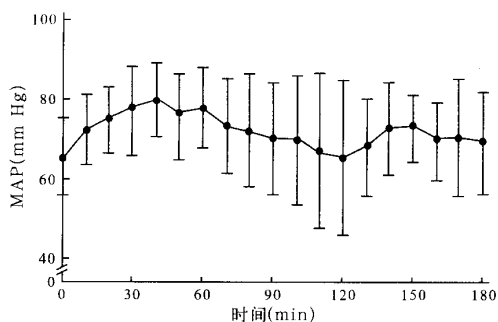
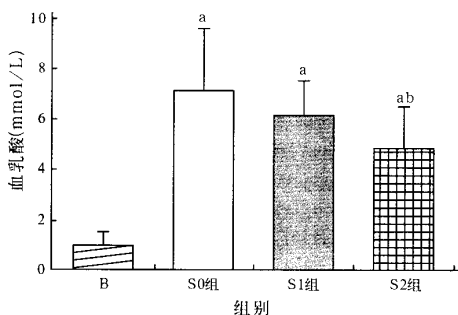


图 2 大鼠休克后不同时间 MAP 的变化

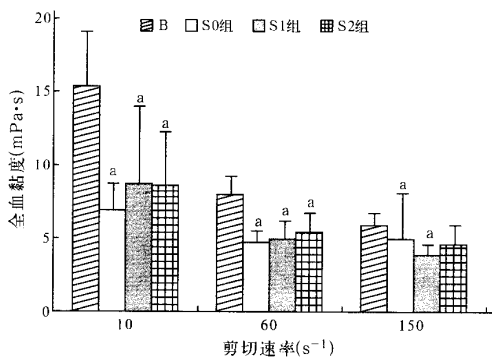
2.3 失血性休克后血乳酸值的变化(图 3):与基础值(B)比较,失血性休克后 0、60 和 120 min 血乳酸值均明显升高( $P$  均 $<0.01$ );120 min 较 0 min 降低明显( $P<0.05$ )。



注:与 B 比较, $^aP<0.01$ ;与 S0 组比较, $^bP<0.05$

图 3 大鼠休克后不同时间点血乳酸值的变化

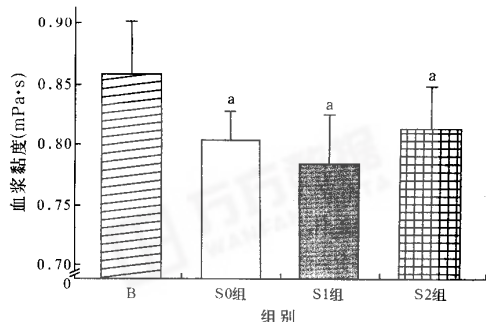
2.4 失血性休克后全血黏度的变化(图 4):与基础值(B)比较,失血性休克后 0 min 和 60 min,在各剪切速率下全血黏度均明显降低( $P$  均 $<0.01$ );失血性休克后 120 min,在剪切速率为  $10\text{ s}^{-1}$  和  $60\text{ s}^{-1}$  时,全血黏度均明显降低( $P$  均 $<0.01$ )。



注:与 B 比较, $^aP<0.01$

图 4 大鼠休克后不同时间点全血黏度的变化

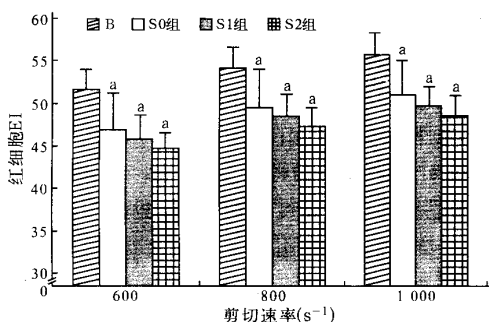
2.5 失血性休克后血浆黏度的变化(图 5):与基础值(B)比较,失血性休克后 0、60 和 120 min 血浆黏度均明显降低( $P$  均 $<0.01$ )。



注:与 B 比较, $^aP<0.01$

图 5 大鼠休克后不同时间点血浆黏度的变化

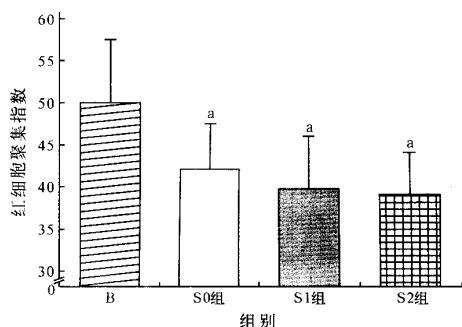
2.6 失血性休克后红细胞变形性的变化(图 6):与基础值(B)比较,失血性休克后 0、60 和 120 min 在剪切速率为  $600\text{ s}^{-1}$ 、 $800\text{ s}^{-1}$  和  $1000\text{ s}^{-1}$  时红细胞变形性均明显降低( $P$  均 $<0.01$ )。



注:与 B 比较, $^aP<0.01$

图 6 大鼠休克后不同时间点红细胞变形性的变化

2.7 失血性休克后红细胞聚集指数的变化(图 7):与基础值(B)比较,失血性休克后 0、60 和 120 min 红细胞聚集指数均明显降低( $P$  均 $<0.01$ )。



注:与 B 比较, $^aP<0.01$

图 7 大鼠休克后不同时间点红细胞聚集指数的变化

### 3 讨 论

从失血性休克大鼠模型的平均放血量、不同时间存活率和 MAP 随时间变化的结果来看,该模型为难逆性失血性休克<sup>[5]</sup>。失血性休克时乳酸生成增加、清除减少,血乳酸值是反映组织灌注情况的重要指标,与休克的严重程度密切相关<sup>[6]</sup>。从本研究的结果来看,休克后 0 min 血乳酸值即明显升高,至休克后 120 min,血乳酸值有所下降,但仍明显高于基础值,提示失血性休克引起的组织低灌注和缺氧比较明显。血乳酸值在休克后 120 min 低于 0 min,提示机体对代谢紊乱有一定的代偿和修复功能。

全血黏度与血细胞比容密切相关,受红细胞变形性和血浆黏度的影响。血浆黏度主要取决于血浆蛋白的含量<sup>[2,7]</sup>。失血性休克时血细胞比容的降低和血浆蛋白的丢失引起全血和血浆黏度明显下降。本研究结果表明,失血性休克所引起的血液流变学特性变化是直接而快速的。全血黏度和血浆黏度明显降低,并且在观察期内没有明显的改善。经典的观点认为,高血浆黏度对失血性休克复苏是不利的,血浆黏度降低才能增加血流灌注。而 20 世纪 90 年代以来,越来越多的研究表明,血液黏度降低能引起功能毛细血管密度(FCD)降低,致使组织的代谢产物无法通过毛细血管排出。有研究表明,与组织氧供比较,FCD 对存活的影响更为重要<sup>[8-9]</sup>。失血性休克早期,全血黏度和血浆黏度迅速降低,势必引起血管壁剪切力下降,加重休克引起的低灌注状态。所以,在失血性休克早期,采用提高血浆黏度和全血黏度的液体复苏方式可能对改善微循环具有重要的意义。

在失血性休克病理生理变化中,红细胞变形性和聚集性紊乱是引起微循环障碍的重要因素<sup>[10]</sup>。从本研究结果看,难逆性失血性休克早期红细胞变形性和聚集指数明显降低,在观察期内无明显的改善。红细胞变形性的降低将进一步引起微循环障碍,影

响组织氧供。王黎等<sup>[11]</sup>研究结果表明,通过抑制血液脂质过氧化增强,提高红细胞变形能力和进一步降低血黏度,可明显改善微循环。红细胞聚集指数的变化与微循环淤滞期的变化不同。

综上所述,鉴于难逆性失血性休克早期血液流变学特性的变化与微循环淤滞期有所不同,即血液黏度和红细胞聚集性降低。所以,传统复苏方式在降低血液黏度情况下可能加重组织损伤。而高黏度的复苏可能成为失血性休克早期有效救治策略之一。

### 参 考 文 献

- [1] 赵春亭,赵子文. 临床血液流变学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1997:180-188.
- [2] Koppensteiner R. Blood rheology in emergency medicine[J]. Semin Thromb Hemost, 1996, 22(1): 89-91.
- [3] Lowe G D. Blood rheology in general medicine and surgery[J]. Baillieres Clin Haematol, 1987, 1(3): 827-861.
- [4] 高新跃,任从才,张欣,等. 血红素加氧酶-1 重组乳酸球菌灌胃对失血性休克大鼠肠黏膜屏障的保护作用[J]. 中国危重病急救医学, 2007, 19(4): 225-228.
- [5] 罗正曜. 休克学[M]. 天津:天津科学技术出版社, 2001: 680-681.
- [6] 邓普珍. 临床休克学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2006: 62-63.
- [7] Chien S. Blood rheology in myocardial infarction and hypertension[J]. Biorheology, 1986, 23(6): 633-653.
- [8] Tsai A G, Intaglietta M. High viscosity plasma expanders: volume restitution fluids for lowering the transfusion trigger [J]. Biorheology, 2001, 38(2-3): 229-237.
- [9] Cabrales P, Intaglietta M, Tsai A G. Increase plasma viscosity sustains microcirculation after resuscitation from hemorrhagic shock and continuous bleeding [J]. Shock, 2005, 23(6): 549-555.
- [10] Tatarishvili J, Sordia T, McHedlishvili G. Comparison of blood rheological changes in the microcirculation during experimental hemorrhagic and traumatic shock[J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2006, 35(1-2): 217-221.
- [11] 王黎,陈洁,裴瑞,等. 灵芝多糖对兔失血性休克再灌注血液流变学和脂质过氧化的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(4): 215-217.

(收稿日期:2007-10-31 修回日期:2008-02-16)

(本文编辑:李银平)

### • 科研新闻速递 •

#### 羟乙基淀粉液体复苏脓毒性休克的临床回顾性分析

最近国外学者对羟乙基淀粉液体治疗脓毒性休克患者的有效性和安全性进行了回顾性分析。通过检索大量文献,共分析了 12 个随机对照临床试验、1 062 例患者,其中 10 项是针对 5 d 或更短时间内急性脓毒性休克患者的研究,2 项实验是针对 34~90 d 脓毒症中后期液体的研究,将心肺功能和血流动力学的变化作为评价指标。结果显示,使用羟乙基淀粉液体复苏的脓毒症患者,急性肾功能损害发生率明显高于使用胶体液和类晶体液复苏者。几项近期试验还显示,使用羟乙基淀粉复苏增加了脓毒性患者的总体病死率,其中每日使用羟乙基淀粉 22 ml/kg 的患者病死率明显高于使用低剂量羟乙基淀粉者。研究者因此得出结论:脓毒性休克时采用羟乙基淀粉液体复苏治疗可增加急性肾功能损害的风险,降低了患者的生存率;应避免将羟乙基淀粉使用于脓毒症患者的液体复苏。

黄彬,编译自《BMC Emerg Med》,2008,8(1):1;胡森,审核