

高渗盐水在心搏骤停动物模型心肺复苏中应用疗效的 Meta 分析

李伟 徐军 谈定玉 于学忠

【摘要】目的 系统评价高渗盐水(HS)对心搏骤停动物模型心肺复苏(CPR)的有效性。**方法** 分别检索美国国立医学图书馆 PubMed 数据库、荷兰医学文摘 EMBASE 数据库 1966 年 1 月 1 日至 2014 年 9 月 30 日,以及万方数据库、中国知网 1990 年 1 月 1 日至 2014 年 9 月 30 日,有关 HS 对心搏骤停模型动物干预作用的随机对照研究。HS 组于 CPR 开始即刻给予 HS,剂量、浓度不限;NS 组于 CPR 开始即刻给予等量生理盐水(NS)。采用 RevMan 5.3 软件对 HS 应用于心搏骤停模型动物 CPR 的自主循环恢复率(ROSC),心搏骤停前及 CPR 期间血钠水平, CPR 时及 ROSC 后 90 min 时的平均动脉压(MAP)、冠状动脉灌注压(CPP)进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 8 篇文献, Meta 分析显示,与 NS 组相比, HS 组可提高 ROSC 率[相对危险度(RR)=1.23, 95% 可信区间(95%CI)=1.05~1.43, P=0.010]、CPR 期间血钠水平[加权均数差(WMD)=17.44, 95%CI=12.57~22.31, P<0.01]及 ROSC 后 90 min 时的 MAP(WMD=4.81, 95%CI=1.58~8.03, P=0.003),但心搏骤停前血钠水平(WMD=0.78, 95%CI=-0.26~1.82, P=0.14)、CPR 时 MAP(WMD=5.43, 95%CI=-0.74~11.59, P=0.08)、CPR 时 CPP(WMD=6.82, 95%CI=-5.54~19.19, P=0.28)、ROSC 后 90 min 时 CPP(WMD=-0.77, 95%CI=-10.33~8.80, P=0.88)差异均无统计学意义。漏斗图显示,入选文章发表偏倚不大。**结论** HS 能够提高 CPR 时 ROSC 率,并提高 CPR 期间血钠水平及 ROSC 后 90 min 时的 MAP。

【关键词】 心肺复苏; 心搏骤停; 高渗盐水; Meta 分析

The efficacy of hypertonic saline treatment in cardiopulmonary resuscitation in animal model with cardiac arrest: a Meta-analysis Li Wei, Xu Jun, Tan Dingyu, Yu Xuezhong. Department of Emergency, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding author: Yu Xuezhong, Email: yxz@medmail.com

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy of hypertonic saline (HS) treatment in cardiopulmonary resuscitation (CPR) in animal models of cardiac arrest (CA). **Methods** PubMed and EMBASE data were retrieved from January 1st, 1966 to September 30th, 2014, and Wanfang data and CNKI were searched from January 1st, 1990 to September 30th, 2014 for randomized controlled trials (RCTs) regarding CPR intervention of CA animal models with HS. HS was intravenously infused at the initiation of CPR in HS group, without limiting its dosage or concentration. The same volume of normal saline (NS) was given in NS group. Meta-analysis concerning the rate of restoration of spontaneous circulation (ROSC), the serum sodium concentration before CA and during CPR, and related hemodynamic parameters, including mean arterial pressure (MAP) and coronary perfusion pressure (CPP) at the immediate beginning of CPR and 90 minutes after ROSC was conducted by RevMan 5.3 software. **Results** A total of 8 RCTs were included. Meta-analysis showed that compared with NS group, the rate of ROSC [relative risk (RR) = 1.23, 95% confidence interval (95%CI) = 1.05-1.43, P = 0.010], serum sodium concentration during CPR [weight mean difference (WMD) = 17.44, 95%CI = 12.57-22.31, P < 0.01], and the level of MAP at 90 minutes after ROSC (WMD = 4.81, 95%CI = 1.58-8.03, P = 0.003) were significantly improved in HS group. There was no significant statistic difference in other hemodynamic parameters, including serum sodium concentration before CA (WMD = 0.78, 95%CI = -0.26-1.82, P = 0.14), MAP (WMD = 5.43, 95%CI = -0.74-11.59, P = 0.08) and CPP at the immediate beginning of CPR (WMD = 6.82, 95%CI = -5.54-19.19, P = 0.28), and CPP at 90 minutes after ROSC (WMD = -0.77, 95%CI = -10.33-8.80, P = 0.88) between two groups. It was showed by funnel chart that bias was not significant in the published articles. **Conclusion** This systematic review indicates that HS infusion is followed by an improved ROSC rate, serum sodium concentration during CPR, and MAP at 90 minutes after ROSC in animal models of CA.

【Key words】 Cardiopulmonary resuscitation; Cardiac arrest; Hypertonic saline; Meta-analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.03.008

基金项目:国家临床重点专科建设项目(2012-650)

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医院急诊科

通讯作者:于学忠, Email: yxz@medmail.com

目前,院前及院内心搏骤停患者心肺复苏(CPR)成功率仍然很低,北京市心搏骤停患者出院存活率仅为1.3%,远低于欧美和日韩等国家^[1-5]。2010年美国心脏协会(AHA)CPR及心血管急救指南仍推荐肾上腺素、血管加压素为CPR时首选用药^[6];近年来,有多种药物在动物实验或临床试验CPR中展现出一定的应用前景,如糖皮质激素、亚甲蓝、黄芪注射液、高渗盐水(HS)等^[7-13]。本实验旨在通过对多个动物实验进行荟萃分析,重点评价HS干预CPR时的有效性。

1 材料与方法

1.1 文献检索方法:检索美国国立医学图书馆PubMed数据库、荷兰医学文摘EMBASE数据库1966年1月1日至2014年9月30日,万方数据库、中国知网1990年1月1日至2014年9月30日所有相关文献。文献检索英文关键词:cardiac arrest OR cardiopulmonary resuscitation AND hypertonic saline OR hypertonic fluids,中文关键词:心脏骤停 OR 心搏骤停 OR 心肺复苏 AND 高渗;同时限制为动物实验,除个别案报道、综述、述评、指南等类型的文献。考虑到部分文献可能未被上述数据库收录,在阅读文献时仔细阅读相关参考文献,补充未被数据库收录的文献。

1.2 文献纳入标准:①研究对象:成功诱导心搏骤停并行CPR的动物模型。②研究方法:随机对照研究。③干预方法:治疗组于CPR开始即刻给予HS,剂量、浓度不限;对照组于CPR开始即刻给予等量生理盐水(NS),比较HS在CPR过程中的作用。④研究记录至少包含以下指标之一:自主循环恢复率(ROSC),心搏骤停前及CPR期间血钠浓度,CPR时及ROSC后90 min时平均动脉压(MAP)和冠状

动脉灌注压(CPP)。

1.3 数据提取:首先由2位研究者独立提取数据,包括研究设计类型、研究对象、干预措施、研究结局,共同核对纳入的文献,如意见不统一时,由第3位研究者协助解决。

1.4 统计学处理:应用Cochrane协作网提供的统计软件RevMan 5.3,对纳入Meta分析的研究进行异质性检验,如 $P > 0.1$ 、 $I^2 \leq 50\%$ 则采用固定效应模型,如 $P \leq 0.1$ 、 $I^2 > 50\%$ 则采用随机效应模型,二分类变量采用相对危险度(RR)及95%可信区间(95%CI)表示,连续变量采用加权均数差(WMD)及95%CI表示。

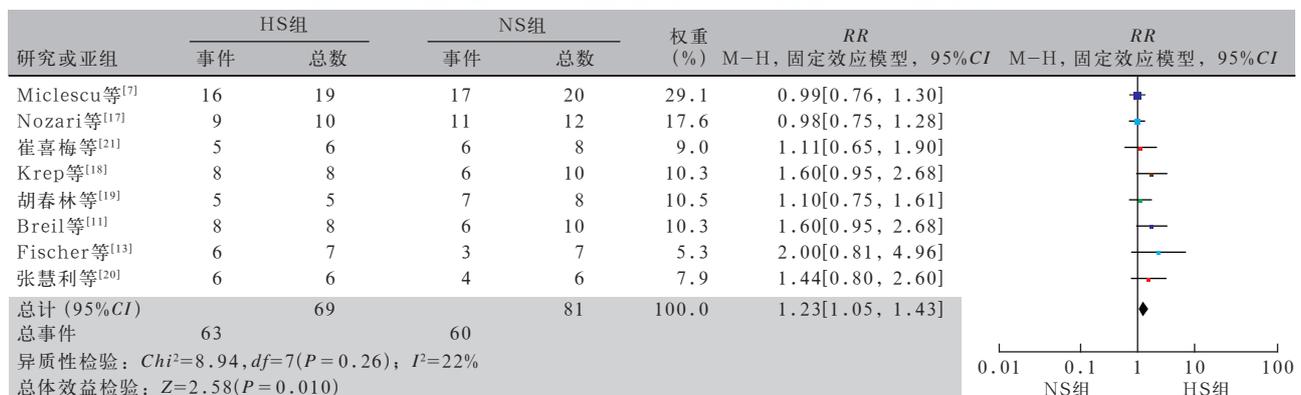
2 结果

2.1 文献入选情况:经检索得到文献136篇,逐篇阅读全文后得到有关CPR时输注HS的随机对照动物实验12篇,其中3篇文献在ROSC后开始输注HS^[12, 14-15],1篇文献在输注HS的同时配合主动脉内球囊反搏术治疗^[16]。排除上述4篇文献后,最终有8篇文献纳入本Meta分析^[7, 11, 13, 17-21]。

2.2 Meta分析结果

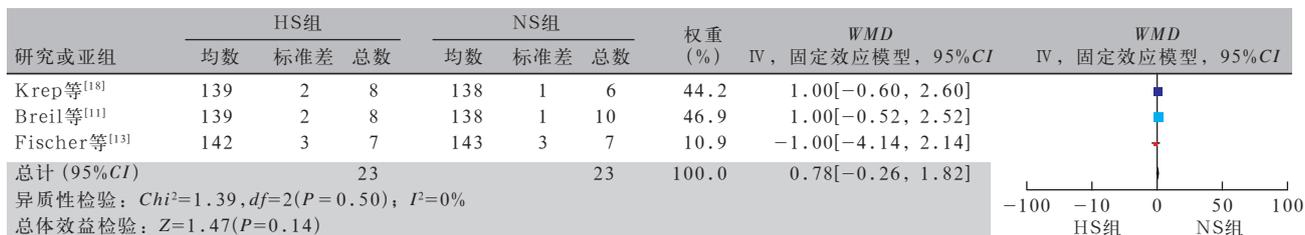
2.2.1 ROSC率(图1):8篇文献^[7, 11, 13, 17-21]均报道了两种干预措施的ROSC率。Meta分析各研究间无异质性($I^2=22\%$, $P=0.26$),采用固定效应模型,结果显示,CPR时输注HS能够提高心搏骤停动物ROSC率($RR=1.23$, $95\%CI=1.05 \sim 1.43$, $P=0.010$)。

2.2.2 血钠浓度(图2~3):3篇文献^[11, 13, 18]检测了心搏骤停前血钠水平,2篇文献^[11, 18]检测了CPR期间的血钠水平,1篇文献^[13]检测了ROSC后的血钠水平。Meta分析采用固定效应模型,结果显示,两组心搏骤停前血钠水平差异有统计学意义($WMD=0.78$, $95\%CI=-0.26 \sim 1.82$, $P=0.14$);



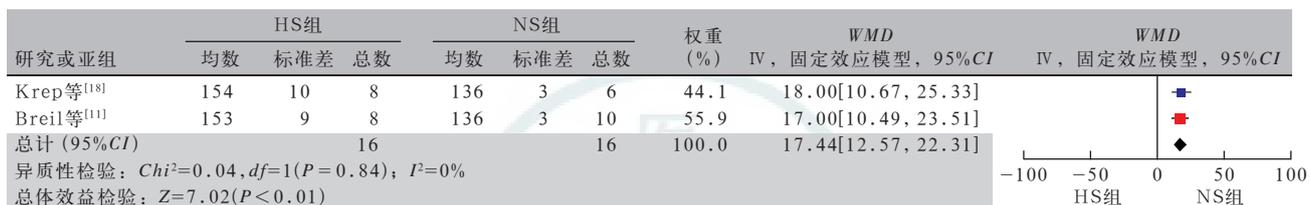
注: CPR为心肺复苏, HS为高渗盐水, NS为生理盐水, ROSC为自主循环恢复, RR为相对危险度, 95%CI为95%可信区间

图1 对比CPR开始即刻给予HS或NS干预对心搏骤停动物ROSC率影响的Meta分析



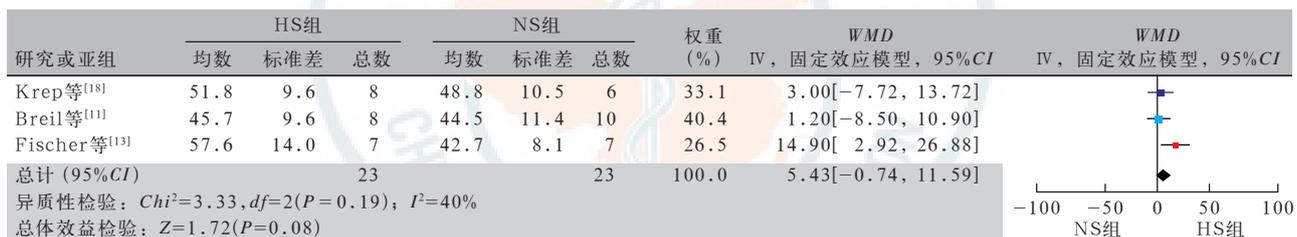
注: CPR 为心肺复苏, HS 为高渗盐水, NS 为生理盐水, WMD 为加权均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 2 对比 CPR 开始即刻给予 HS 或 NS 干预两组心搏骤停动物心搏骤停前血钠浓度影响的 Meta 分析



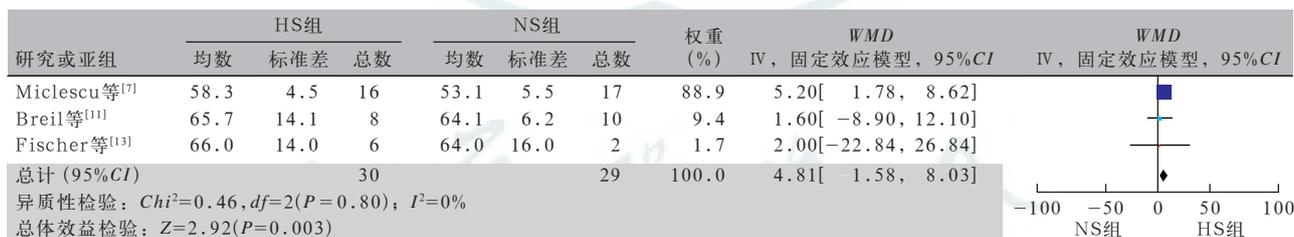
注: CPR 为心肺复苏, HS 为高渗盐水, NS 为生理盐水, WMD 为加权均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 3 对比 CPR 开始即刻给予 HS 或 NS 干预对心搏骤停动物 CPR 期间血钠影响的 Meta 分析



注: CPR 为心肺复苏, HS 为高渗盐水, NS 为生理盐水, MAP 为平均动脉压, WMD 为加权均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 4 对比 CPR 开始即刻给予 HS 或 NS 干预对心搏骤停动物 CPR 时 MAP 影响的 Meta 分析



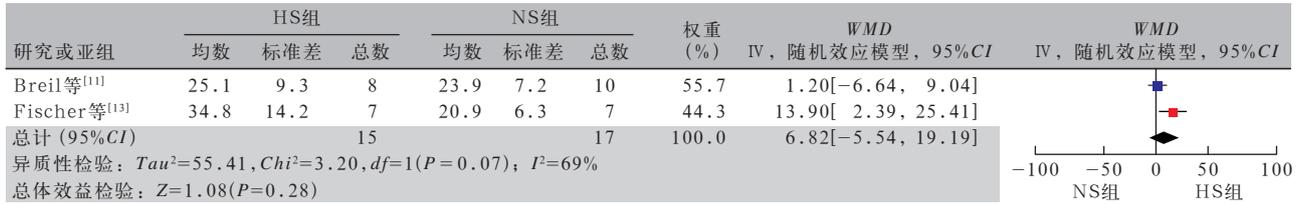
注: CPR 为心肺复苏, HS 为高渗盐水, NS 为生理盐水, ROSC 为自主循环恢复, MAP 为平均动脉压, WMD 为加权均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 5 对比 CPR 开始即刻给予 HS 或 NS 干预对心搏骤停动物 ROSC 后 90 min 时 MAP 影响的 Meta 分析

HS 组 CPR 期间血钠水平明显高于 NS 组 ($WMD=17.44, 95%CI=12.57 \sim 22.31, P<0.01$)。

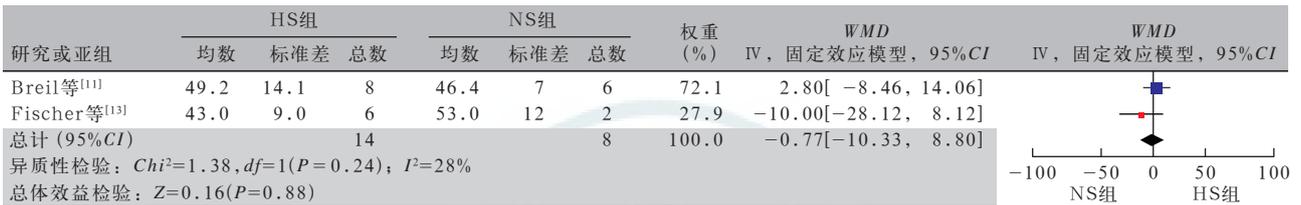
2.2.3 MAP (图 4~5): 3 篇文献^[11,13,18] 比较了两组 CPR 时的 MAP, 2 篇文献^[11,13] 比较了两组 ROSC 后 90 min 时的 MAP。Meta 分析采用固定效应模型, 结果显示, 两组 CPR 时 MAP 差异无统计学意义 ($WMD=5.43, 95%CI=-0.74 \sim 11.59, P=0.08$); HS 组 ROSC 后 90 min 时 MAP 较 NS 组明显升高 ($WMD=4.81, 95%CI=1.58 \sim 8.03, P=0.003$)。

2.2.4 CPP (图 6~7): 2 篇文献^[11,13] 分别比较了两组 CPR 时的 CPP 和 ROSC 后 90 min 的 CPP, 其中文献 [13] 显示 HS 能够提高 CPP, 文献 [11] 则显示两组 CPP 差异无统计学意义。Meta 分析 CPR 时的 CPP 水平采用随机效应模型, 结果显示, 两组 CPP 差异无统计学意义 ($WMD=6.82, 95%CI=-5.54 \sim 19.19, P=0.28$); 而分析 ROSC 后 90 min 时 CPP 采用固定效应模型, 结果显示, 两组 CPP 差异也无统计学意义 ($WMD=-0.77, 95%CI=-10.33 \sim 8.80, P=0.88$)。



注: CPR 为心肺复苏, HS 为高渗盐水, NS 为生理盐水, CPP 为冠状动脉灌注压, WMD 为加权均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

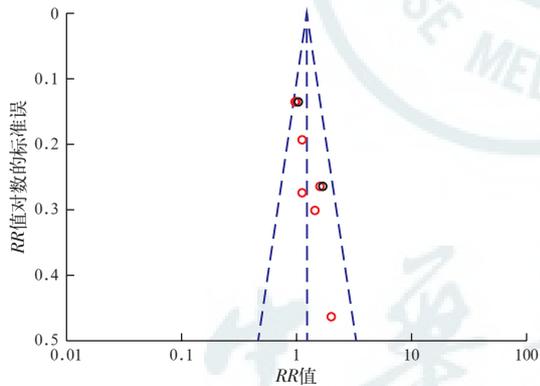
图 6 对比 CPR 开始即刻给予 HS 或 NS 干预对心搏骤停动物 CPR 时 CPP 影响的 Meta 分析



注: CPR 为心肺复苏, HS 为高渗盐水, NS 为生理盐水, ROSC 为自主循环恢复, CPP 为冠状动脉灌注压, WMD 为加权均数差, 95%CI 为 95% 可信区间

图 7 对比 CPR 开始即刻给予 HS 或 NS 干预对心搏骤停动物 ROSC 后 90 min 时 CPP 影响的 Meta 分析

2.3 发表偏倚的估计 (图 8):以纳入研究的效应量为横坐标,效应量对数标准误为纵坐标,制作漏斗图,了解文献潜在的发表偏倚情况。结果显示,各研究效应的点大致呈对称的倒漏斗形分布,说明发表偏倚不大。



注: CPR 为心肺复苏, HS 为高渗盐水, NS 为生理盐水, ROSC 为自主循环恢复, RR 为相对危险度

图 8 对 CPR 开始即刻给予 HS 或 NS 干预后心搏骤停动物 ROSC 率评估的漏斗图

3 讨论

早期有关 HS 的研究主要集中在对创伤性脑损伤和失血性休克的治疗^[22-25];后来多个心搏骤停动物模型研究发现,HS 可改善心搏骤停动物血流动力学,甚至可改善短期存活率^[7-8,11]。

本次 Meta 分析结果提示, CPR 时 HS 的干预治疗可提高心搏骤停动物 ROSC 率、CPR 期间血钠水平及 ROSC 后 90 min 时的 MAP,但不能提高 CPP。

本次 Meta 分析缺乏 HS 对脑灌注压的数据分析,但 MAP 也是反映脑灌注压及脑血流变化的重要检测指标之一。Safar 等^[26]认为,复苏时血压升高有利于脑功能的恢复;也有文献报道,HS 可降低心搏骤停后血清及海马组织中脑损伤标志物 S-100 β 蛋白表达水平,间接提示 HS 潜在的脑保护作用^[7,14]。本次纳入的 8 篇文献有 3 篇涉及血钠水平测定,Meta 分析发现组间血钠水平在 HS 干预前差异无统计学意义,HS 干预后差异显著。有文献报道血钠波动可在 HS 输注后 2~3 h 恢复至基础值,而且血钠水平波动并未对神经功能造成影响^[27-28]。因为此次 Meta 分析纳入的均为动物实验,无长期存活的随访资料。目前关于 HS 干预 CPR 的临床试验较少,研究显示,给予院外心搏骤停 (OHCA) 患者高渗氯化钠羟乙基淀粉可显著改善其入院生存率 [优势比 (OR) = 2.19, $P < 0.01$] ^[29]。Bender 等^[27] 在一项队列研究中也发现, OHCA 患者输注 HS 较输注羟乙基淀粉 (HES) 有改善 ROSC 率和入院生存率的趋势 (ROSC 率: 66.7% 比 51.5%, $P=0.21$; 入院生存率: 57.6% 比 39.4%, $P=0.14$)。该研究团队在另一项 HS 治疗 OHCA 的试验中也并未发现 HS 可以改善入院及出院生存率,但是能够改善出院存活患者的脑功能评分 (CPC 评分) ^[28]。Hahn 等^[29] 在一项 OHCA 匹配病例对照研究中发现,HS 联合标准 CPR 能提高复苏成功率和入院生存率,该研究入组样本量大 (10 967 例 OHCA 患者),并从流行病学资料、复苏用药等 14 个方面进行一一匹配,去除性别、年龄、心搏

骤停时间及是否使用肾上腺素、胺碘酮等因素对结果的干扰,提高了研究效率和研究结果的可信度。

在探讨脑保护方面,文献报道观察标准并不一致,有的测量颈动脉流速,有的测量脑组织局部血流速度、有的直接测量颅内压,无法设定统一的观察终点进行 Meta 分析。但在创伤性脑损伤和失血性休克动物模型中,Junger 等^[30-32]发表过较多文献报道 HS 能够抑制炎性细胞在脑组织中的浸润,促进脑组织细胞凋亡等。理论上这一系列的病理生理改变对脑复苏会有一定的有利影响。

HS 的药理作用机制复杂,小剂量 HS 的复苏原理可能与以下机制有关:① HS 输注后提高了血浆渗透压,液体从内皮细胞、组织间隙转移到血浆,扩充血容量、增加心排血量,改善循环功能,此作用一般维持 60 min 左右^[33]。研究证实,4 mL/kg 的 HS 可使失血量 40 mL/kg 动物的血流动力学恢复正常^[34]。Breil 等^[28]在动物实验中发现,CPR 时单独输注胶体液(HES)未发现获益,提示 HS 作用机制不能完全用高渗透压解释。② HS 的渗透梯度可缓解内皮细胞水肿,同时抑制内皮细胞表达过多黏附分子,如 L-选择素、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)等,抑制中性粒细胞黏附,共同减轻微循环机械性阻塞^[35-36]。③ HS 输注后产生一过性高钠血症,激活细胞膜 Na⁺-Ca²⁺ 泵,泵入 3 个 Na⁺,泵出 1 个 Ca²⁺,可以藉此减轻缺血/再灌注后细胞内钙超载,同时激活 Na⁺-谷氨酸同向转运体,减少细胞外谷氨酸浓度,阻断其毒性作用,抑制神经元凋亡或坏死^[37],由此产生的一过性高钠血症一般都在输注后 3 h 左右恢复至基础值,血钠水平波动并未对神经功能造成影响^[11]。更有实验证实,牛离体主动脉内皮细胞即使置于渗透压高达 570 mmol/L 的环境中,也并未影响其细胞活性^[38]。④ 高渗迷走神经效应也是目前研究较多的机制,动物实验证实,切断双侧迷走神经后,HS 的抗休克作用明显受抑,表现为 MAP 和中心静脉压(CVP)明显低于未切除迷走神经组,动物存活时间缩短。Lopes 等^[39]提出高渗迷走神经反射是 HS 引起神经血管和神经递质反射,使渗透压在数小时内维持在较高水平,选择性收缩血管,特别是肌肉血管,体内血液发生重分布^[39-40]。⑤ 更为重要的是,目前发现 HS 还有抑制炎症及调节免疫的作用,HS 不仅抑制炎症介质,如肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、核转录因子-κB(NF-κB)等,同时抑制中性粒细胞活化,并诱导已活化的中性

粒细胞表面高表达热休克蛋白 72(HSP72),继而被细胞毒性 T 细胞识别杀伤。HS 通过促进 IL-2 高表达,增殖并活化 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞,前者分化为辅助性 T 细胞(Th1、Th2),分别参与细胞免疫和体液免疫;后者分化为抑制性 T 细胞和细胞毒性 T 细胞,负责抑制免疫反应和杀伤靶细胞(分叶核中性粒细胞为主)^[32,41-43]。

值得注意的是,HS 的应用可能存在浓度依赖性和时相性,如渗透压浓度过高,将会导致促炎症细胞因子分泌显著增加^[35]。Gonzalez 等^[44-45]分别采用 7.5% 和 10% HS 对动物肠缺血模型进行预处理发现,HS 对器官功能保护作用并未随着溶液的质量分数升高而递增。Hashiguchi 等^[46]研究急性严重创伤患者的中性粒细胞活化情况后发现,HS 预处理能够抑制尚未被激活的中性粒细胞的活化,对已经活化的中性粒细胞抑制力度较小。徐军等^[47]在兔肠系膜上动脉缺血/再灌注损伤模型中发现,HS 预处理较 HS 延迟治疗更能够抑制炎症反应激活,减轻肠组织氧自由基浸润,减少组织中中性粒细胞聚集。

目前关于 CPR 时 HS 治疗的临床研究仍较少,有必要进行大样本多中心的前瞻性随机对照研究,以进一步明确 CPR 时 HS 治疗的安全性及有效性。

参考文献

- [1] Shao F, Li CS, Liang LR, et al. Outcome of out-of-hospital cardiac arrests in Beijing, China [J]. Resuscitation, 2014, 85 (11): 1411-1417.
- [2] Steinmetz J, Barnung S, Nielsen SL, et al. Improved survival after an out-of-hospital cardiac arrest using new guidelines [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2008, 52 (7): 908-913.
- [3] Estner HL, Günzel C, Ndrepepa G, et al. Outcome after out-of-hospital cardiac arrest in a physician-staffed emergency medical system according to the Utstein style [J]. Am Heart J, 2007, 153 (5): 792-799.
- [4] Waalewijn RA, de Vos R, Koster RW. Out-of-hospital cardiac arrests in Amsterdam and its surrounding areas: results from the Amsterdam resuscitation study (ARREST) in 'Utstein' style [J]. Resuscitation, 1998, 38 (3): 157-167.
- [5] Hollenberg J, Herlitz J, Lindqvist J, et al. Improved survival after out-of-hospital cardiac arrest is associated with an increase in proportion of emergency crew-witnessed cases and bystander cardiopulmonary resuscitation [J]. Circulation, 2008, 118 (4): 389-396.
- [6] Field JM, Hazinski MF, Sayre MR, et al. Part 1: executive summary: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care [J]. Circulation, 2010, 122 (18 Suppl 3): S640-656.
- [7] Miculescu A, Basu S, Wiklund L. Methylene blue added to a hypertonic-hyperoncotic solution increases short-term survival in experimental cardiac arrest [J]. Crit Care Med, 2006, 34 (11): 2806-2813.
- [8] 梁建庆,何建成. 黄芪注射液联合集束化治疗对心肺复苏后兔心脏保护作用的实验研究[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21 (4): 241-244.

- [9] Varvarousi G, Stefanidou A, Varvaroussi D, et al. Glucocorticoids as an emerging pharmacologic agent for cardiopulmonary resuscitation [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28 (5): 477-488.
- [10] 穆昌军,李文强,周永明,等. 氯化可的松琥珀酸钠对心肺复苏患者预后的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 229-231.
- [11] Breil M, Krep H, Sinn D, et al. Hypertonic saline improves myocardial blood flow during CPR, but is not enhanced further by the addition of hydroxy ethyl starch [J]. *Resuscitation*, 2003, 56 (3): 307-317.
- [12] Noppens RR, Kelm RF, Lindemann R, et al. Effects of a single-dose hypertonic saline hydroxyethyl starch on cerebral blood flow, long-term outcome, neurogenesis, and neuronal survival after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in rats [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (7): 2149-2156.
- [13] Fischer M, Dahmen A, Standop J, et al. Effects of hypertonic saline on myocardial blood flow in a porcine model of prolonged cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2002, 54 (3): 269-280.
- [14] 漆红,袁世炎,姚尚龙,等. 高渗高张溶液对心肺复苏后兔脑、心肌损伤及胃粘膜灌注水平的影响[J]. *中华麻醉学杂志*, 2009, 29 (11): 1026-1029.
- [15] 许森,袁世炎,姚尚龙. 高晶体-高胶体渗透压混合液对心肺复苏后大鼠脑水肿影响的研究[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2005, 34 (1): 111-114.
- [16] Nozari A, Rubertsson S, Wiklund L. Intra-aortic administration of epinephrine above an aortic balloon occlusion during experimental CPR does not further improve cerebral blood flow and oxygenation [J]. *Resuscitation*, 2000, 44 (2): 119-127.
- [17] Nozari A, Rubertsson S, Gedeberg R, et al. Maximisation of cerebral blood flow during experimental cardiopulmonary resuscitation does not ameliorate post-resuscitation hypoperfusion [J]. *Resuscitation*, 1999, 40 (1): 27-35.
- [18] Krep H, Breil M, Sinn D, et al. Effects of hypertonic versus isotonic infusion therapy on regional cerebral blood flow after experimental cardiac arrest cardiopulmonary resuscitation in pigs [J]. *Resuscitation*, 2004, 63 (1): 73-83.
- [19] 胡春林,尹林. 心肺复苏期间肝素钠和小剂量高渗盐水对复苏后兔脑微循环灌注障碍的影响[D]. 南昌:南昌大学医学院, 2006.
- [20] 张慧利,康秀文,柳远飞. 4℃高渗盐对大鼠心搏骤停脑Caspase-3及GFAP表达的影响[J]. *江西医药*, 2009, 44 (4): 316-319.
- [21] 崔喜梅,胡春林,尹林,等. 肝素钠和小剂量高渗盐水对心肺复苏后兔小肠微循环灌注障碍的影响[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2009, 23 (10): 988-990.
- [22] Hoppen RA, Corso CO, Grezzana TJ, et al. Hypertonic saline and hemorrhagic shock: hepatocellular function and integrity after six hours of treatment [J]. *Acta Cir Bras*, 2005, 20 (6): 414-417.
- [23] Homma H, Deitch EA, Feketeova E, et al. Small volume resuscitation with hypertonic saline is more effective in ameliorating trauma-hemorrhagic shock-induced lung injury, neutrophil activation and red blood cell dysfunction than pancreatic protease inhibition [J]. *J Trauma*, 2005, 59 (2): 266-272.
- [24] Bhardwaj A, Ulatowski JA. Hypertonic saline solutions in brain injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2004, 10 (2): 126-131.
- [25] 徐军,梁璐,王仲,等. 四种溶液对失血性休克犬血流动力学的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2007, 16 (1): 21-25.
- [26] Safar P, Behringer W, Böttiger BW, et al. Cerebral resuscitation potentials for cardiac arrest [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30 (4 Suppl): S140-144.
- [27] Bender R, Breil M, Heister U, et al. Hypertonic saline during CPR: Feasibility and safety of a new protocol of fluid management during resuscitation [J]. *Resuscitation*, 2007, 72 (1): 74-81.
- [28] Breil M, Krep H, Heister U, et al. Randomised study of hypertonic saline infusion during resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest [J]. *Resuscitation*, 2012, 83 (3): 347-352.
- [29] Hahn C, Breil M, Schewe JC, et al. Hypertonic saline infusion during resuscitation from out-of-hospital cardiac arrest: a matched-pair study from the German Resuscitation Registry [J]. *Resuscitation*, 2014, 85 (5): 628-636.
- [30] Junger WG, Rhind SG, Rizoli SB, 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.
- [31] Junger WG, Rhind SG, Rizoli SB, et al. Resuscitation of traumatic hemorrhagic shock patients with hypertonic saline-without dextran-inhibits neutrophil and endothelial cell activation [J]. *Shock*, 2012, 38 (4): 341-350.
- [32] Hirsh MI, Hashiguchi N, Junger WG. Hypertonic saline increases gamma delta T cell-mediated killing of activated neutrophils [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (12): 3220-3225.
- [33] Järvelä K, Koskinen M, Kaukinen S, et al. Effects of hypertonic saline (7.5%) on extracellular fluid volumes compared with normal saline (0.9%) and 6% hydroxyethyl starch after aortocoronary bypass graft surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2001, 15 (2): 210-215.
- [34] Kramer GC, Perron PR, Lindsey DC, et al. Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution [J]. *Surgery*, 1986, 100 (2): 239-247.
- [35] Pascual JL, Ferri LE, Seely AJ, et al. Hypertonic saline resuscitation of hemorrhagic shock diminishes neutrophil rolling and adherence to endothelium and reduces in vivo vascular leakage [J]. *Ann Surg*, 2002, 236 (5): 634-642.
- [36] 廖建坤,罗学宏,陈瑜. 高渗盐合甘露醇液对大鼠烧伤复苏后血中细胞间黏附分子-1及中性粒细胞的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2002, 14 (9): 556-558.
- [37] Horton JW, Maass DL, White DJ. Hypertonic saline dextran after burn injury decreases inflammatory cytokine responses to subsequent pneumonia-related sepsis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2006, 290 (4): H1642-1650.
- [38] Luh EH, Shackford SR, Shatos MA, et al. The effects of hyperosmolarity on the viability and function of endothelial cells [J]. *J Surg Res*, 1996, 60 (1): 122-128.
- [39] Lopes OU, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, et al. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock: role of the innervated lung [J]. *Am J Physiol*, 1981, 241 (6): H883-890.
- [40] 王立金,王慧,王玉荣,等. 迷走神经在高渗盐液复苏低血容量性休克中的作用[J]. *中华危重病急救医学*, 1999, 11 (2): 120.
- [41] 丁威威,李维勤,童智慧,等. 高渗盐水体复苏对脓毒症患者免疫功能的调节作用[J]. *中华危重病急救医学*, 2012, 24 (8): 465-469.
- [42] Yang DJ, Zhu ZX, Fu HB, et al. Hypertonic saline activates CD4⁺ and CD8⁺ T-lymphocytes in the small intestine to alleviate intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18 (20): 3069-3075.
- [43] Chen LW, Su MT, Chen PH, et al. Hypertonic saline enhances host defense and reduces apoptosis in burn mice by increasing toll-like receptors [J]. *Shock*, 2011, 35 (1): 59-66.
- [44] Gonzalez EA, Kozar RA, Suliburk JW, et al. Hypertonic saline resuscitation after mesenteric ischemia/reperfusion induces ileal apoptosis [J]. *J Trauma*, 2005, 59 (5): 1092-1098.
- [45] Gonzalez EA, Kozar RA, Suliburk JW, et al. Conventional dose hypertonic saline provides optimal gut protection and limits remote organ injury after gut ischemia reperfusion [J]. *J Trauma*, 2006, 61 (1): 66-73; discussion 73-74.
- [46] Hashiguchi N, Lum L, Romeril E, et al. Hypertonic saline resuscitation: efficacy may require early treatment in severely injured patients [J]. *J Trauma*, 2007, 62 (2): 299-306.
- [47] 徐军,郑亮亮,梁璐,等. 高渗盐溶液对肠缺血/再灌注损伤兔肠屏障功能保护的时相性研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (6): 365-368.

(收稿日期: 2014-11-25)

(本文编辑: 李银平)