

# 血红蛋白氧载体对非控制性失血性休克大鼠早期复苏效果的影响

朱娱 张杰 吴跃 田昆仑 彭小勇 向鑫明 刘良明 李涛

陆军军医大学大坪医院野战外科研究所, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室, 重庆 400042

通信作者: 李涛, Email: LT200132@163.com

**【摘要】 目的** 观察血红蛋白氧载体(HBOC)对非控制性失血性休克大鼠的早期复苏效果。**方法** 将170只SD大鼠按随机数字表法分为乳酸林格液(LR)对照组、全血对照组及0.5%、2.0%、5.0% HBOC组,每组34只。采用离断脾动脉方法使平均动脉压(MAP)降至40 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)制备非控制性失血性休克大鼠模型。各组分别于制模成功后输注相应液体,维持MAP在50 mmHg 1 h,然后结扎脾动脉彻底止血,再次输注液体,维持MAP 70 mmHg和80 mmHg各1 h,在维持MAP 80 mmHg输注液体完毕后,均用LR补充至2倍失血量,再继续观察2 h。各组分别取16只大鼠用于观察存活率和失血率;再取10只大鼠用于测定血流动力学指标[MAP、左室收缩压(LVSP)和左室压力上升最大速率(+dp/dt max)];另外8只大鼠用于测定心排血量(CO)和组织氧供(DO<sub>2</sub>)。**结果** ①单纯采用LR复苏时,动物失血率高达60%~70%。与LR对照组比较,全血复苏可显著降低非控制性失血性休克大鼠止血前失血率[(46.6±4.5)%比(62.3±4.0)%,  $P<0.01$ ];0.5%、2.0%、5.0% HBOC复苏也可显著降低失血率,以5.0% HBOC组降低更为显著,与LR对照组比较差异有统计学意义[(45.6±4.1)%比(62.3±4.0)%,  $P<0.01$ ]。②单纯采用LR复苏时,大鼠死亡较快,存活时间短,12 h仅存活1只,没有大鼠存活超过24 h。与LR对照组比较,全血复苏可提高非控制性失血性休克大鼠存活率,且存活时间明显延长(h: 20.4±4.6比3.5±1.1,  $P<0.01$ );0.5%、2.0%、5.0% HBOC也可显著延长大鼠存活时间,以5.0% HBOC组效果最好,24 h存活4只,存活时间较LR对照组明显延长(h: 18.4±4.0比3.5±1.1,  $P<0.01$ ),且与全血对照组相当。③与休克前比较,非控制性失血性休克大鼠CO、DO<sub>2</sub>和血流动力学指标均显著降低;随补液时间延长,各组上述指标均逐渐升高。与LR对照组比较,全血复苏可明显提高非控制性失血性休克大鼠各时间点CO、DO<sub>2</sub>,改善血流动力学;3个浓度HBOC也可提高止血后维持MAP 80 mmHg 1 h及复苏后1 h、2 h大鼠的CO、DO<sub>2</sub>和血流动力学指标,以5.0% HBOC组效果更加显著,与LR对照组比较差异有统计学意义[CO( $\times 10^{-3}$ , L/min):维持MAP 80 mmHg 1 h为72.84±2.84比63.11±2.38,复苏后1 h为70.25±4.55比59.88±9.31,复苏后2 h为71.51±2.90比53.24±6.32;DO<sub>2</sub>(L·min<sup>-1</sup>·m<sup>-2</sup>):维持MAP 80 mmHg 1 h为271.9±13.5比159.1±25.4,复苏后1 h为261.0±15.0比145.7±20.1,复苏后2 h为249.6±12.0比107.4±18.2;MAP(mmHg):维持MAP 80 mmHg 1 h为82.1±2.1比74.0±2.8,复苏后1 h为107.5±9.3比64.0±5.7,复苏后2 h为104.0±9.7比73.0±4.2;LVSP(mmHg):维持MAP 80 mmHg 1 h为128.6±7.9比103.8±0.8,复苏后1 h为129.3±15.0比99.4±0.0,复苏后2 h为127.5±11.3比97.4±0.0;+dp/dt max(mmHg/s):维持MAP 80 mmHg 1 h为6534.2±787.6比5074.0±71.7,复苏后1 h为5961.5±545.4比4934.5±510.2,复苏后2 h为5897.4±350.5比4534.7±489.2,均 $P<0.05$ ]。**结论** 创伤失血性休克早期应用HBOC能明显延长大鼠的存活时间,提高存活率,改善血流动力学、心脏功能和组织氧供应,并呈剂量依赖性,5.0% HBOC的复苏效果与全血相当。

**【关键词】** 血红蛋白氧载体; 创伤; 失血性休克; 大鼠

**基金项目:** 全军“十三五”重大项目(AWS16J032)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.016

## Beneficial effects of hemoglobin-based oxygen carriers on early resuscitation in rats with uncontrolled hemorrhagic shock

Zhu Yu, Zhang Jie, Wu Yue, Tian Kunlun, Peng Xiaoyong, Xiang Xinming, Liu Liangming, Li Tao

State Key Laboratory of Trauma, Burn and Combined Injury, Institute of Surgery Research, Daping Hospital of Army Medical University, Chongqing 400042, China

Corresponding author: Li Tao, Email: LT200132@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the early resuscitation effect of hemoglobin-based oxygen carriers (HBOC) in rats with uncontrolled hemorrhagic shock. **Methods** 170 Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into five groups: lactate Ringer solution (LR) control group, whole blood control group, and 0.5%, 2.0%, 5.0% HBOC groups, with 34 rats in each group. The uncontrolled hemorrhagic shock model in SD rats was reproduced by cutting off the splenic artery branch, and induced mean arterial pressure (MAP) reducing to 40 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa). The corresponding solution was infused after model reproduction in each group, maintaining MAP at 50 mmHg for 1 hour, then completely ligating and hemostasis, and maintaining MAP at 70 mmHg for 1 hour and 80 mmHg for 1 hour

respectively, after maintaining MAP 80 mmHg, all were supplemented with LR to 2 times blood loss volume. The survival rate and blood loss rate were observed in 16 rats in each group, hemodynamics parameters including MAP, left ventricular systolic pressure (LVSP) and the maximum rate of left ventricular pressure rise (+dp/dtmax) were determined in another 10 rats, and cardiac output (CO) and tissue oxygen supply ( $\text{DO}_2$ ) were observed in the rest 8 rats. **Results** ① When resuscitation by LR alone, the blood loss rate of animals was as high as 60% to 70%. Compared with the LR control group, whole blood recovery could significantly reduce the blood loss rate before hemostasis in uncontrolled hemorrhagic shock rats [(46.6±4.5)% vs. (62.3±4.0)%,  $P < 0.01$ ]; 0.5%, 2.0%, 5.0% HBOC could significantly decrease the blood loss rate, especially in 5.0% HBOC group with significant difference as compared with that in the LR control group [(45.6±4.1)% vs. (62.3±4.0)%,  $P < 0.01$ ]. ② When LR was used alone for resuscitation, the rats died quickly and survived for a short time. Only one rat survived for 12 hours, and no rat survived for more than 24 hours. Compared with the LR control group, whole blood resuscitation could improve the survival rate of uncontrolled hemorrhagic shock rats, and the survival time was significantly prolonged (hours: 20.4±4.6 vs. 3.5±1.1,  $P < 0.01$ ); 0.5%, 2.0% and 5.0% HBOC also significantly prolonged the survival time of rats. The 5.0% HBOC group had the best effect, 4 rats survived in 24 hours, and the survival time was significantly longer than that of the LR control group (hours: 18.4±4.0 vs. 3.5±1.1,  $P < 0.01$ ), and it was the same as the whole blood control group. ③ Compared with pre-shock, CO,  $\text{DO}_2$  and hemodynamic parameters of uncontrolled hemorrhagic shock rats were significantly decreased, and the above parameters were gradually increased with the prolongation of rehydration time. Compared with the LR control group, whole blood resuscitation could significantly increase CO and  $\text{DO}_2$ , and improve hemodynamics in rats with uncontrolled hemorrhagic shock at different time points. Three concentrations of HBOC could also increase CO,  $\text{DO}_2$  and other hemodynamic parameters of rats at 1 hour of maintaining MAP of 80 mmHg after hemostasis and 1 hour and 2 hours after resuscitation. The effect of 5.0% HBOC group was more significant than that of the LR control group with statistically significant difference [CO ( $\times 10^{-3}$ , L/min): 72.84±2.84 vs. 63.11±2.38 at 1 hour of maintaining MAP of 80 mmHg, 70.25±4.55 vs. 59.88±9.31 at 1 hour after resuscitation, 71.51±2.90 vs. 53.24±6.32 at 2 hours after resuscitation;  $\text{DO}_2$  ( $\text{L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ ): 271.9±13.5 vs. 159.1±25.4 at 1 hour of maintaining MAP of 80 mmHg, 261.0±15.0 vs. 145.7±20.1 at 1 hour after resuscitation, 249.6±12.0 vs. 107.4±18.2 at 2 hours after resuscitation; MAP (mmHg): 82.1±2.1 vs. 74.0±2.8 at 1 hour of maintaining MAP of 80 mmHg, 107.5±9.3 vs. 64.0±5.7 at 1 hour after resuscitation, 104.0±9.7 vs. 73.0±4.2 at 2 hours after resuscitation; LVSP (mmHg): 128.6±7.9 vs. 103.8±0.8 at 1 hour of maintaining MAP of 80 mmHg, 129.3±15.0 vs. 99.4±0.0 at 1 hour after resuscitation, 127.5±11.3 vs. 97.4±0.0 at 2 hours after resuscitation; +dp/dt max (mmHg/s): 6534.2±787.6 vs. 5074.0±71.7 at 1 hour of maintaining MAP of 80 mmHg, 5961.5±545.4 vs. 4934.5±510.2 at 1 hour after resuscitation, 5897.4±350.5 vs. 4534.7±489.2 at 2 hours after resuscitation, all  $P < 0.05$ ]. **Conclusions** HBOC infusion prolonged the survival time, increased survival rate, and improved hemodynamics, cardiac function and tissue oxygen supply in a dose-dependent manner in the early stage of uncontrolled hemorrhagic shock. The recovery effect of 5.0% HBOC was similar to that of the whole blood.

**【Key words】** Hemoglobin-based oxygen carriers; Trauma; Hemorrhage shock; Rat

**Fund program:** Army "13th Five-Year" Major Project of China (AWS16J032)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.01.016

创伤是年轻人(45岁以下)死亡的主要原因,全球每年因创伤导致死亡的人数高达350万~580万。在严重创伤患者中,失血性休克是早期死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。液体复苏是创伤失血患者早期救治的重要措施,是影响创伤休克患者生存的关键。传统液体复苏主张对创伤出血患者彻底止血前输注大量液体,以尽快恢复血流动力学,但是近年来针对创伤出血未控制患者早期救治提出了允许性低压复苏等新的观念<sup>[2]</sup>,即创伤出血患者在彻底止血前,给予适当的压力复苏有利于患者恢复。但是大多复苏液体如乳酸林格液(LR)等缺乏携氧能力<sup>[3-6]</sup>,对恢复组织器官氧供能力有限,因此寻找一种能携氧的复苏液体尤为重要。

输血被认为是创伤失血患者最有效的救治措施,但由于其存在诸多副作用以及供应缺乏等,限制了临床应用。血红蛋白氧载体(HBOC)是一种生物增强型的高活性携氧蛋白。窦清理等<sup>[7]</sup>研究表明,

HBOC可以在氧分压高的环境下携带氧,在氧分压低的环境下释放氧;且HBOC可与任何血型相配,不需要交叉配血,无感染病毒的风险<sup>[8]</sup>,在治疗领域具有较大的发展前景。本课题组前期研究表明,HBOC作为一种新型携氧复苏液体,可以有效改善组织的缺氧状态,防止组织坏死,保护组织功能<sup>[9]</sup>,但是其对非控制性失血性休克的应用效果如何尚未明确。因此,本研究旨在观察HBOC对非控制性失血性休克大鼠失血率、心脏功能、组织氧供( $\text{DO}_2$ )、血流动力学以及存活率的影响。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物及模型建立:** 170只SPF级SD大鼠,雌雄各半,12周龄,体重(220±20)g,由陆军军医大学实验动物中心提供,生产许可证号:SCXK(渝)20170002。用3%戊巴比妥钠30~50 mg/kg腹腔注射麻醉大鼠并固定,分别经左侧股动脉、股静脉插管用于血压检测及液体输注,经右颈动脉插管监

测血流动力学指标,包括平均动脉压(MAP)、左室收缩压(LVSP)、左室压力上升最大速率(+dp/dt max)。插管后稳定 10 min(休克前),经动物腹中线开腹,暴露脾脏,从脾动脉分支之间切开脾实质,并切断 1 条脾动脉分支,使血液自由流至腹腔后关腹,使 MAP 降至 40 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),制备非控制性失血性休克模型。

**1.2 伦理学:**本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准,并通过陆军军医大学实验动物福利伦理审查委员会审批(审批号:2017-3-20)。

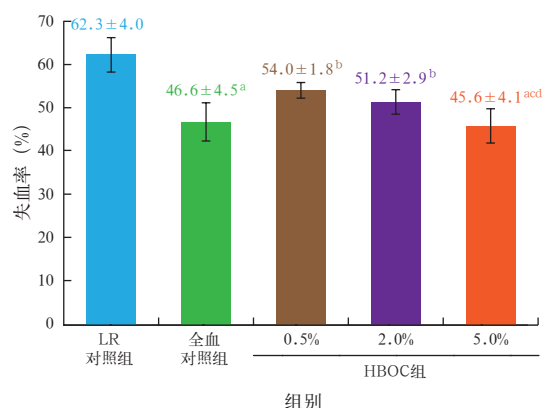
**1.3 实验方案:**将 170 只 SD 大鼠按随机数字表法分为 LR 对照组、全血对照组及 0.5%、2.0%、5.0% HBOC 组,每组 34 只。非控制性失血性休克大鼠模型建立后,HBOC 各组分别用输液泵从股静脉输注相应浓度 HBOC,维持 MAP 在 50 mmHg 1 h;LR 对照组和全血对照组分别给予 LR 或全血同样维持 MAP 在 50 mmHg 1 h。HBOC 由中国香港新意康生物科技有限公司提供,使用前以 LR 稀释;全血与 LR 不混合,以体积比 1:2 与 LR 依次轮流输注,即先输 2.5 mL 全血,再输 5 mL LR,以此类推。1 h 后结扎脾动脉彻底止血,再次输注相应液体维持 MAP 在 70 mmHg 1 h,然后维持 MAP 在 80 mmHg 1 h,最后根据确定性治疗需要,如输注液体总量不足则用 LR 补足,使复苏液体总量达到 2 倍失血量,维持 MAP 80 mmHg 1 h 后再观察 2 h。

**1.4 检测指标及方法:**各组取 16 只大鼠用于观察存活率和计算失血率[失血率=失血量/全身血容量(70 mL/kg)×100%],实验完成后记录存活时间至 72 h,分别计算 12、24、48、72 h 动物存活率。各组另取 10 只大鼠用于测定血流动力学指标,经右颈总动脉插管至左心室,接八通道数据采集系统,测定 MAP、LVSP 和 +dp/dt max。各组再取 8 只大鼠用于测定心排血量(CO),计算组织 DO<sub>2</sub>。按照公式<sup>[10]</sup>计算:体表面积(cm<sup>2</sup>)=K×W<sup>2/3</sup>[K=9.1,W 为体重(g)];心排血指数(CI)=CO/体表面积;DO<sub>2</sub>=CI×13.4×血红蛋白(Hb)×动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)。

**1.5 统计学方法:**采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),进一步两两比较采用 Tukey 法。各组间动物存活时间比较采用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 检验。各组间计数资料比较采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 HBOC 对非控制性失血性休克大鼠失血率的影响(图 1):**不同液体复苏对非控制性失血性休克大鼠止血前的失血率均有显著影响。单纯采用 LR 复苏时,动物失血率可高达 60%~70%。与 LR 对照组比较,全血复苏可显著降低非控制性失血性休克大鼠止血前的失血率( $P < 0.01$ );0.5%、2.0%、5.0% HBOC 复苏也可显著降低失血率,与 LR 对照组比较差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),以 5.0% HBOC 组降低更为显著(均  $P < 0.01$ ),失血率接近全血对照组( $P > 0.05$ )。



注:LR 为乳酸林格液,HBOC 为血红蛋白氧载体;与 LR 对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ;与 0.5% HBOC 组比较,<sup>c</sup> $P < 0.01$ ;与 2.0% HBOC 组比较,<sup>d</sup> $P < 0.01$

图 1 各组非控制性失血性休克大鼠失血率的比较

**2.2 HBOC 对非控制性失血性休克大鼠存活的影响(图 2):**单纯采用 LR 复苏时,大鼠死亡较快,存活时间短,12 h 仅存活 1 只,没有大鼠存活超过 24 h。与 LR 对照组比较,全血对照组大鼠存活时间明显延长( $P < 0.01$ );0.5%、2.0%、5.0% HBOC 也可延长非控制性失血性休克大鼠的存活时间,12 h 分别存活 5、6、8 只,以 5.0% HBOC 组效果最好( $P < 0.05$ ),24 h 存活 4 只,且存活时间与全血对照组相当( $P > 0.05$ )。仅全血对照组、5.0% HBOC 组在 72 h 时各存活 1 只大鼠。

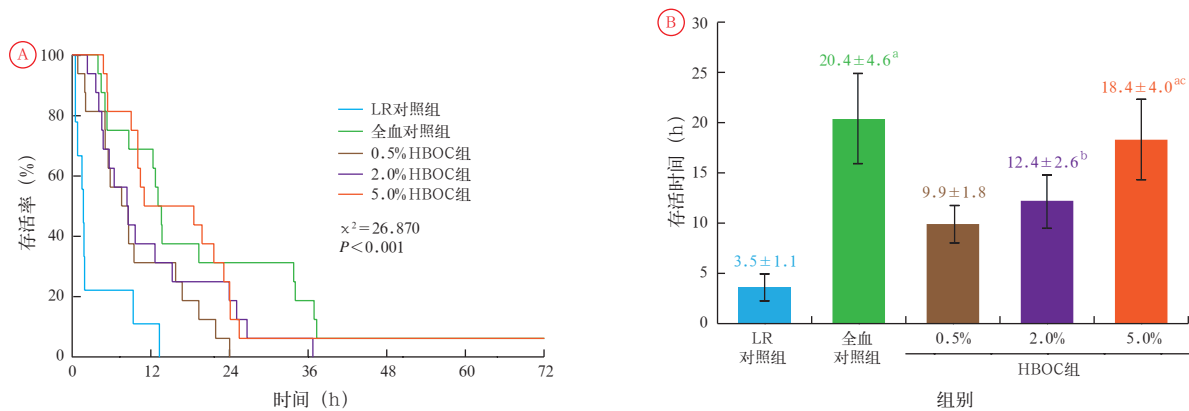
**2.3 HBOC 对非控制性失血性休克大鼠 CO 的影响(表 1):**与休克前比较,各组非控制性失血性休克大鼠 CO 均显著降低(均  $P < 0.01$ );随补液时间延长,各组 CO 逐渐增加,于止血后维持 MAP 80 mmHg 1 h 达峰值。与 LR 对照组比较,全血复苏可增加非控制性失血性休克大鼠各时间点 CO,且以止血后维持 80 mmHg 1 h 及复苏后 1 h、2 h 增加更为显著(均  $P < 0.01$ );3 个浓度 HBOC 也可增加止血后维持 MAP 80 mmHg 1 h 及复苏后 1 h、2 h 的 CO,以 5.0%

HBOC 组增加更为显著 (均  $P < 0.05$ ), 且更接近全血对照组 (均  $P > 0.05$ )。说明 HBOC 对非控制性失血性休克大鼠的心功能有明显的增强作用, 并呈剂量依赖性。

**2.4 HBOC 对非控制性失血性休克大鼠组织  $DO_2$  的影响 (表 1):** 与休克前比较, 各组非控制性失血性休克大鼠  $DO_2$  均显著降低 (均  $P < 0.01$ ); 随补液时间延长, 各组  $DO_2$  逐渐增加, 于止血后维持 MAP 80 mmHg 1 h 达峰值。与 LR 对照组比较, 全血复苏可增加非控制性失血性休克大鼠各时间点  $DO_2$ , 以止血后维持 MAP 70 mmHg 1 h、80 mmHg 1 h 及复苏后 1 h、2 h 增加更为显著 (均  $P < 0.01$ ); 3 个浓度 HBOC 也可以增加止血后维持 MAP 70 mmHg 1 h、80 mmHg 1 h 及复苏后 1 h、2 h  $DO_2$ , 以 5.0% HBOC 组增加更为显著 (均  $P < 0.05$ ), 且更接近全血对照

组 (均  $P > 0.05$ )。说明 HBOC 可增加非控制性失血性休克大鼠组织的氧供应, 并呈剂量依赖性。

**2.5 HBOC 对非控制性失血性休克大鼠血流动力学的影响 (表 2):** 与休克前比较, 各组非控制性失血性休克大鼠血流动力学指标均显著降低 (均  $P < 0.01$ ); 随补液时间延长, 各组血流动力学指标均逐渐升高并且维持在相对恒定水平。与 LR 对照组比较, 全血对照组各时间点血流动力学指标均升高, 以止血后维持 MAP 80 mmHg 1 h 及复苏后 1 h、2 h 升高更为显著 (均  $P < 0.05$ ); 3 个浓度 HBOC 也可不同程度提高止血后维持 MAP 80 mmHg 1 h 及复苏后 1 h、2 h 血流动力学指标, 以 5.0% HBOC 组升高更为显著 (均  $P < 0.05$ ), 且更接近全血对照组 (均  $P > 0.05$ )。说明 HBOC 可增加非控制性失血性休克大鼠血流动力学, 并呈剂量依赖性。



注: LR 为乳酸林格液, HBOC 为血红蛋白氧载体; 与 LR 对照组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 0.5% HBOC 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$

图 2 各组非控制性失血性休克大鼠 72 h 存活率 (A) 及存活时间 (B) 的比较

表 1 各组非控制性失血性休克大鼠各时间点心功能和组织  $DO_2$  的变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	$CO (\times 10^{-3}, L/min)$						
		休克前	休克末	补液维持 MAP 50 mmHg 1 h	止血后补液维持 MAP 70 mmHg 1 h	止血后补液维持 MAP 80 mmHg 1 h	复苏后 1 h	复苏后 2 h
LR 对照组	8	81.66 ± 7.45	45.04 ± 3.02 <sup>a</sup>	54.18 ± 3.52 <sup>a</sup>	51.86 ± 2.30	63.11 ± 2.38 <sup>b</sup>	59.88 ± 9.31	53.24 ± 6.32
全血对照组	8	82.76 ± 4.41	45.39 ± 2.09 <sup>a</sup>	58.44 ± 2.88 <sup>a</sup>	68.51 ± 4.61	79.82 ± 7.74 <sup>ac</sup>	75.50 ± 3.43 <sup>c</sup>	77.91 ± 7.95 <sup>c</sup>
0.5% HBOC 组	8	82.86 ± 6.17	45.35 ± 2.65 <sup>a</sup>	52.87 ± 6.10 <sup>a</sup>	52.27 ± 5.76	69.05 ± 4.89 <sup>a</sup>	59.71 ± 1.24 <sup>a</sup>	54.82 ± 2.75 <sup>a</sup>
2.0% HBOC 组	8	86.71 ± 5.51	46.24 ± 2.21 <sup>a</sup>	55.90 ± 4.50 <sup>a</sup>	54.30 ± 6.68	70.98 ± 6.82 <sup>a</sup>	66.52 ± 2.90 <sup>bdf</sup>	64.27 ± 3.12 <sup>de</sup>
5.0% HBOC 组	8	83.49 ± 8.02	45.32 ± 3.01 <sup>a</sup>	56.00 ± 6.55 <sup>a</sup>	62.73 ± 6.45 <sup>beg</sup>	72.84 ± 2.84 <sup>ad</sup>	70.25 ± 4.55 <sup>de</sup>	71.51 ± 2.90 <sup>deg</sup>

组别	动物数 (只)	$DO_2 (L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2})$						
		休克前	休克末	补液维持 MAP 50 mmHg 1 h	止血后补液维持 MAP 70 mmHg 1 h	止血后补液维持 MAP 80 mmHg 1 h	复苏后 1 h	复苏后 2 h
LR 对照组	8	382.4 ± 36.4	174.8 ± 14.4 <sup>a</sup>	183.4 ± 9.7 <sup>a</sup>	150.5 ± 10.9	159.1 ± 25.4 <sup>b</sup>	145.7 ± 20.1	107.4 ± 18.2
全血对照组	8	384.7 ± 19.9	180.0 ± 12.2 <sup>a</sup>	260.5 ± 24.7 <sup>a</sup>	249.1 ± 23.6 <sup>c</sup>	344.7 ± 28.6 <sup>ac</sup>	329.4 ± 22.0 <sup>c</sup>	327.1 ± 41.0 <sup>c</sup>
0.5% HBOC 组	8	389.1 ± 32.5	171.9 ± 13.8 <sup>a</sup>	202.6 ± 22.8 <sup>a</sup>	192.7 ± 28.8	240.0 ± 20.3 <sup>a</sup>	207.6 ± 7.3 <sup>a</sup>	178.6 ± 11.4 <sup>a</sup>
2.0% HBOC 组	8	390.6 ± 31.7	168.8 ± 8.2 <sup>a</sup>	210.4 ± 29.5 <sup>a</sup>	213.7 ± 26.0	266.1 ± 25.9 <sup>ad</sup>	241.4 ± 15.6 <sup>bde</sup>	218.4 ± 18.2 <sup>ade</sup>
5.0% HBOC 组	8	377.8 ± 28.1	176.2 ± 17.0 <sup>a</sup>	221.8 ± 24.6 <sup>a</sup>	249.8 ± 30.6 <sup>bceg</sup>	271.9 ± 13.5 <sup>df</sup>	261.0 ± 15.0 <sup>de</sup>	249.6 ± 12.0 <sup>deh</sup>

注:  $DO_2$  为氧供, LR 为乳酸林格液, HBOC 为血红蛋白氧载体, CO 为心排量, MAP 为平均动脉压; 1 mmHg = 0.133 kPa; 与本组前一时间点比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 LR 对照组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$ , <sup>d</sup> $P < 0.05$ ; 与 0.5% HBOC 组比较, <sup>e</sup> $P < 0.01$ , <sup>f</sup> $P < 0.05$ ; 与 2.0% HBOC 组比较, <sup>g</sup> $P < 0.01$ , <sup>h</sup> $P < 0.05$

表2 各组非控制性失血性休克大鼠各时间点血流动力学的变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数 (只)	MAP (mmHg)						
		休克前	休克末	补液维持 MAP 50 mmHg 1 h	止血后补液维持 MAP 70 mmHg 1 h	止血后补液维持 MAP 80 mmHg 1 h	复苏后 1 h	复苏后 2 h
LR 对照组	10	118.6 ± 7.2	40.3 ± 1.4 <sup>a</sup>	50.4 ± 1.3 <sup>a</sup>	67.7 ± 2.3 <sup>a</sup>	74.0 ± 2.8 <sup>b</sup>	64.0 ± 5.7	73.0 ± 4.2
全血对照组	10	119.8 ± 9.6	40.4 ± 1.2 <sup>a</sup>	51.5 ± 1.2 <sup>a</sup>	71.7 ± 1.1 <sup>a</sup>	81.8 ± 1.5 <sup>ac</sup>	92.9 ± 7.1 <sup>ad</sup>	91.4 ± 7.9 <sup>c</sup>
0.5% HBOC 组	10	119.6 ± 8.1	40.1 ± 1.3 <sup>a</sup>	50.9 ± 1.1 <sup>a</sup>	68.5 ± 2.5 <sup>a</sup>	79.3 ± 2.3 <sup>a</sup>	86.5 ± 9.7 <sup>bd</sup>	83.1 ± 9.7
2.0% HBOC 组	10	116.1 ± 10.0	40.3 ± 1.4 <sup>a</sup>	51.6 ± 0.9 <sup>a</sup>	71.3 ± 1.4 <sup>a</sup>	80.9 ± 1.7 <sup>ac</sup>	86.1 ± 8.3 <sup>bd</sup>	83.4 ± 9.1
5.0% HBOC 组	10	111.6 ± 11.4	40.7 ± 1.3 <sup>a</sup>	50.9 ± 0.9 <sup>a</sup>	72.0 ± 1.3 <sup>a</sup>	82.1 ± 2.1 <sup>ac</sup>	107.5 ± 9.3 <sup>adeg</sup>	104.0 ± 9.7 <sup>deg</sup>
组别	动物数 (只)	LVSP (mmHg)						
		休克前	休克末	补液维持 MAP 50 mmHg 1 h	止血后补液维持 MAP 70 mmHg 1 h	止血后补液维持 MAP 80 mmHg 1 h	复苏后 1 h	复苏后 2 h
LR 对照组	10	160.7 ± 7.3	81.7 ± 9.7 <sup>a</sup>	88.9 ± 7.2	90.5 ± 8.5	103.8 ± 0.8	99.4 ± 0.0	97.4 ± 0.0
全血对照组	10	158.4 ± 4.8	83.5 ± 8.7 <sup>a</sup>	120.3 ± 11.9 <sup>a</sup>	123.5 ± 10.2	124.6 ± 8.5 <sup>c</sup>	123.0 ± 11.7 <sup>d</sup>	124.6 ± 9.1 <sup>d</sup>
0.5% HBOC 组	10	160.4 ± 8.6	85.5 ± 7.2 <sup>a</sup>	110.6 ± 12.0 <sup>a</sup>	114.8 ± 7.8	116.0 ± 4.6	100.6 ± 13.5 <sup>a</sup>	91.3 ± 14.6
2.0% HBOC 组	10	159.7 ± 6.8	81.8 ± 6.8 <sup>a</sup>	111.8 ± 11.3 <sup>a</sup>	120.8 ± 9.1	119.5 ± 10.4	107.4 ± 10.8 <sup>b</sup>	103.5 ± 9.8
5.0% HBOC 组	10	160.8 ± 9.7	82.7 ± 7.0 <sup>a</sup>	129.0 ± 13.2 <sup>deg</sup>	126.0 ± 7.8	128.6 ± 7.9 <sup>cfh</sup>	129.3 ± 15.0 <sup>deg</sup>	127.5 ± 11.3 <sup>deg</sup>
组别	动物数 (只)	+dp/dt max (mmHg/s)						
		休克前	休克末	补液维持 MAP 50 mmHg 1 h	止血后补液维持 MAP 70 mmHg 1 h	止血后补液维持 MAP 80 mmHg 1 h	复苏后 1 h	复苏后 2 h
LR 对照组	10	6420.8 ± 691.0	4115.0 ± 586.0 <sup>a</sup>	4402.4 ± 1335.8	4868.2 ± 1059.6	5074.0 ± 71.7	4934.5 ± 510.2	4534.7 ± 489.2
全血对照组	10	6204.8 ± 651.1	4270.0 ± 689.9 <sup>a</sup>	5551.3 ± 790.6 <sup>a</sup>	6202.8 ± 944.5	6545.6 ± 636.3 <sup>d</sup>	5944.6 ± 703.4 <sup>d</sup>	5668.8 ± 556.3 <sup>c</sup>
0.5% HBOC 组	10	6334.5 ± 924.8	4113.3 ± 407.6 <sup>a</sup>	5433.1 ± 642.4 <sup>a</sup>	5727.4 ± 656.2	5681.8 ± 562.3	5350.6 ± 520.0	5325.9 ± 643.1 <sup>d</sup>
2.0% HBOC 组	10	6339.2 ± 650.7	4367.8 ± 516.3 <sup>a</sup>	5646.0 ± 881.4 <sup>a</sup>	5880.4 ± 766.6	5620.6 ± 754.2	5481.9 ± 511.3	5482.0 ± 475.0 <sup>d</sup>
5.0% HBOC 组	10	6235.5 ± 646.8	4203.2 ± 665.8 <sup>a</sup>	5693.4 ± 780.3 <sup>a</sup>	6025.8 ± 1178.9	6534.2 ± 787.6 <sup>dgh</sup>	5961.5 ± 545.4 <sup>c</sup>	5897.4 ± 350.5 <sup>c</sup>

注: LR 为乳酸林格液, HBOC 为血红蛋白氧载体, MAP 为平均动脉压, LVSP 为左室收缩压, +dp/dt max 为左室压力上升最大速率; 1 mmHg=0.133 kPa; 与本组前一时间点比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ , <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与 LR 对照组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ , <sup>d</sup> $P < 0.01$ ; 与 0.5% HBOC 组比较, <sup>e</sup> $P < 0.01$ , <sup>f</sup> $P < 0.05$ ; 与 2.0% HBOC 组比较, <sup>g</sup> $P < 0.01$ , <sup>h</sup> $P < 0.05$

### 3 讨论

据统计,美国每年有 2.5 万例创伤失血患者在院前复苏阶段死亡<sup>[11]</sup>,其死亡原因多数为彻底止血前液体复苏方法不当。对于非控制性失血性休克,目前提出了限制性液体复苏,即在彻底止血前,通过限制液体输注量,使血压维持在较低水平。以往研究表明,在彻底止血前输注晶体液能有效补充血容量,而早期复苏用量较大不但会引起血液稀释,而且还会增加失血量,加重组织水肿、凝血功能障碍<sup>[12]</sup>。因此,在彻底止血前,高容量的晶体液复苏被血液制品所取代<sup>[13]</sup>。有研究表明,全血是创伤休克患者的希望,但是全血来源有限<sup>[14]</sup>,而且存储时间短、配型困难,因此,血液代用品对创伤休克患者尤为重要。目前比较有前景的治疗液体是血液代用品,因具有可与任何血型相配、即时可用等优点被广泛应用在紧急状况特别是战争和灾难救援中,其来源充足,具有携氧、扩容功能。

HBOC 是较理想的血液代用品,储存时间长,便于生产,不需交叉配型便可输入人体。有研究表明,在创伤休克早期输注 HBOC 可以快速恢复血浆容量,改善微循环灌注和组织 DO<sub>2</sub><sup>[15]</sup>。本研究通过离

断脾动脉复制非控制性失血性休克大鼠模型,观察 HBOC 对大鼠失血率、心脏功能、组织 DO<sub>2</sub>、血流动力学以及存活率的影响。结果显示, HBOC 对非控制性失血性休克有很好的抗休克作用,在较好地维持血流动力学和组织 DO<sub>2</sub> 的基础上,可以减少出血,延长动物存活时间,提高存活率,且以 5.0% HBOC 的疗效最好,其抗休克作用接近全血。

HBOC 的抗休克效应可能与其迅速发挥携氧、扩容作用有关,可有效防止重要器官由于血容量降低、红细胞丢失而发生缺血、缺氧,这也是其效果优于目前临床常用的 LR 的主要原因。本课题组前期研究表明, HBOC 对控制性失血性休克有很好的作用,新型 HBOC (YQ23) 具有很好的携氧和释氧功能,可有效改善控制性失血性休克动物的血流动力学和心脏功能<sup>[9]</sup>。本研究表明, HBOC 对非控制性失血性休克大鼠的 DO<sub>2</sub> 也有恢复作用,说明 HBOC 可通过改善携氧功能发挥对非控制性失血性休克大鼠的抗休克作用。

目前 HBOC 类产品的副作用主要涉及在以下方面: ① HBOC 大多数是聚合血红蛋白,容易转化成高铁血红蛋白,而高铁血红蛋白不与氧结合,因此

不能携氧到组织<sup>[16]</sup>; ② HBOC 含有高浓度的二聚血红蛋白, 可导致严重的肾脏疾病<sup>[17]</sup>。HBOC 的相关副作用仍需深入研究, 以确保其安全性。

综上所述, 本研究显示, HBOC 对非控制性失血性休克大鼠有很好的抗休克作用, 可较好地维持血流动力学和组织氧供应, 减少出血, 延长动物存活时间, 提高存活率, 为临床治疗创伤失血提供了新的策略, 为 HBOC 的临床应用提供了新的理论基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[ 1 ] 杜鹏飞, 赵会民. 创伤出血性休克液体复苏的策略与证据 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2013, 8 (4): 354, 357. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2013.04.025.  
Du PF, Zhao HM. Strategies and evidence for fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock [J]. Chin J Emerg Resusc Disaster Med, 2013, 8 (4): 354, 357. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2013.04.025.

[ 2 ] Tran A, Yates J, Lau A, et al. Permissive hypotension versus conventional resuscitation strategies in adult trauma patients with hemorrhagic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2018, 84 (5): 802-808. DOI: 10.1097/TA.0000000000001816.

[ 3 ] Rohrig R, Rönn T, Lendemans S, et al. Adverse effects of resuscitation with lactated ringer compared with ringer solution after severe hemorrhagic shock in rats [J]. Shock, 2012, 38 (2): 137-145. DOI: 10.1097/SHK.0b013e31825b4ed9.

[ 4 ] Li Y, Yan D, Hao S, et al. Polymerized human placenta hemoglobin improves resuscitative efficacy of hydroxyethyl starch in a rat model of hemorrhagic shock [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol, 2015, 43 (3): 174-179. DOI: 10.3109/21691401.2015.1024846.

[ 5 ] Schmidt-Hieber M, Lodenkemper C, Schwartz S, et al. Hydrops lysosomal generalisatus: an underestimated side effect of hydroxyethyl starch therapy? [J]. Eur J Haematol, 2006, 77 (1): 83-85. DOI: 10.1111/j.1600-0609.2006.00657.x.

[ 6 ] Mohseni M, Ziaefard M, Abbasi Z. Protection against ischemia-reperfusion injury in prolonged resuscitation: a case report and review of literature [J]. ARYA Atheroscler, 2014, 10 (4): 227-229.

[ 7 ] 窦清理, 于湘友, 顾亚楠, 等. 重组血红蛋白对冠心病大鼠氧供需平衡的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (12): 1118-1122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.011.  
Dou QL, Yu XY, Gu YN, et al. Effects of recombinant hemoglobin

on balance of oxygen supply and demand in coronary heart disease rats [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (12): 1118-1122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.12.011.

[ 8 ] Gibson JB, Maxwell RA, Schweitzer JB, et al. Resuscitation from severe hemorrhagic shock after traumatic brain injury using saline, shed blood, or a blood substitute [J]. Shock, 2002, 17 (3): 234-244. DOI: 10.1097/00024382-200203000-00013.

[ 9 ] Li T, Yang G, Zhu Y, et al. Beneficial effects of novel cross-linked hemoglobin YQ23 on hemorrhagic shock in rats and pigs [J]. J Surg Res, 2017, 210: 213-222. DOI: 10.1016/j.jss.2016.11.045.

[ 10 ] Zhu Y, Wu H, Wu Y, et al. Beneficial effect of intermedin 1-53 in septic shock rats: contributions of rho kinase and BKCA pathway-mediated improvement in cardiac function [J]. Shock, 2016, 46 (5): 557-565. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000639.

[ 11 ] Spinella PC, Cap AP. Prehospital hemostatic resuscitation to achieve zero preventable deaths after traumatic injury [J]. Curr Opin Hematol, 2017, 24 (6): 529-535. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000386.

[ 12 ] 岳茂兴, 夏锡仪, 李瑛, 等. 丰诺安联用大剂量维生素 B6 新疗法救治严重创伤后凝血病犬出血患者的临床研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25 (5): 310. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.05.018.  
Yue MX, Xia XY, Li Y, et al. Clinical study of Fenaoan combined with high-dose vitamin B6 in the treatment of severe post-traumatic coagulopathy hemorrhage [J]. Chin Crit Care Med, 2013, 25 (5): 310. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.05.018.

[ 13 ] Davies-William RO, Hutchings SD. Haemodynamic resuscitation following traumatic haemorrhagic shock: an overview [M]// Hutchings SD. Trauma and combat critical care in clinical practice, Berlin: Springer International Publishing, 2016: 83-99.

[ 14 ] Murdock AD, Berséus O, Hervig T, et al. Whole blood: the future of traumatic hemorrhagic shock resuscitation [J]. Shock, 2014, 41 Suppl 1: 62-69. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000134.

[ 15 ] Young MA, Riddez L, Kjellström BT, et al. MalPEG-hemoglobin (MP4) improves hemodynamics, acid-base status, and survival after uncontrolled hemorrhage in anesthetized swine [J]. Crit Care Med, 2005, 33 (8): 1794-1804. DOI: 10.1097/01.CCM.00000172648.55309.13.

[ 16 ] Paco L, Galarneau A, Drone J, et al. Catalase-like activity of bovine met-hemoglobin: interaction with the pseudo-catalytic peroxidation of anthracene traces in aqueous medium [J]. Biotechnol J, 2009, 4 (10): 1460-1470. DOI: 10.1002/biot.200900100.

[ 17 ] 周文涛, 刘嘉馨, 王红, 等. HBOCs 修饰的研究进展 [J]. 中国输血杂志, 2015, 28 (1): 90-94. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2015.01.033.  
Zhou WT, Liu JX, Wang H, et al. Research progress of the modification of HBOCs [J]. Chin J Blood Transfusion, 2015, 28 (1): 90-94. DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2015.01.033.

(收稿日期: 2018-08-16)

• 科研新闻速递 •

低温治疗并不能改善严重颅脑损伤患者的神经功能预后

严重颅脑损伤后, 预防性低温治疗被认为可以保护神经并改善患者的远期神经功能预后。为此, 有研究人员进行了一项多中心随机临床试验, 旨在比较预防性低温治疗与常规治疗对患者预后影响的差异。该研究共招募了 511 例严重脑外伤后急诊患者, 其中 266 例患者接受预防性低温治疗, 245 例患者接受常规治疗。第一例患者于 2010 年 12 月 5 日入组, 最后一例患者于 2017 年 11 月 10 日入组, 最终随访日期为 2018 年 5 月 15 日。预防性低温治疗组在伤后迅速开始低温治疗 (33 ~ 35 °C) 至少 72 h, 如果颅内压升高, 则延长至 7 d, 然后逐渐复温, 常温目标为 37 °C。两组均控制温度 7 d, 其他治疗由主治医师决定。主要评价指标为患者 6 个月后神经功能恢复良好的比例 [格拉斯哥预后评分 (GOS) 5 ~ 8 分的患者比例]。结果显示: 在 511 例患者中有 466 例完成了主要结局评估。预防性低温治疗组在早期低温干预中位时间为 1.8 h, 四分位数为 1.0 h、2.7 h; 后期缓慢复温中位时间为 22.5 h, 四分位数为 16.0 h、27.0 h。预防性低温治疗组 6 个月神经功能恢复良好的比例为 48.8%, 常规治疗对照组为 49.1% [风险差异为 0.4%, 95% 可信区间 (95%CI) = -9.4% ~ 8.7%; 发生体温过低的相对风险为 0.99, 95%CI = 0.82 ~ 1.19, P=0.94], 肺炎发生率分别为 55.0% 和 51.3%, 颅内出血发生率分别为 18.1% 和 15.4%。研究人员据此得出结论: 对于严重颅脑损伤患者, 早期低温干预对改善神经功能预后的效果不显著。该研究结果不支持对严重创伤性脑损伤患者早期使用预防性低温治疗。

罗红敏, 编译自《JAMA》, 2018, 320(21): 2211-2220