文章编号:1000-5404(2008)14-1319-03

论著

羟乙基淀粉对失血性休克大鼠复苏效果的影响

李 涛[1],方玉强[2],刘良明[2],杨成民[1] ([1]天津协和生物科技发展研究所,天津 310045;[2]第三军医大学大坪医院野战外科研究所第二研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400042)

摘 要:目的 比较不同相对分子质量的6%羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES)/0.9% NaCl溶液对大鼠失血性休克的复苏效果。**方法** SD大鼠制作45%放血失血性休克模型,观察相对分子质量为40、130、200的HES40、HES130、HES200对休克动物平均动脉血压(mean arterial blood pressure, MAP)、血流动力学和血气指标的影响,同时观察存活时间和24 h存活率,并以万汶和贺斯作为对照组。**结果** 自制不同相对分子质量HES可以改善MAP、左心室收缩压(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, $\pm dp/dt_{max}$)等血流动力学指标,效果与血气贺斯组相当,HES130和HES200组动物存活时间略高于HES40,其中以HES200效果最好,与万汶和贺斯效果相当。**结论** 3种不同相对分子质量的HES均具有明显抗失血性休克作用,其中以HES200效果更明显。

关键词: 失血性休克;羟乙基淀粉;万汶;贺斯
中图法分类号: R457;R605.971;R977.6 **文献标识码:** A

Effects of hydroxyethyl starch at different molecular weights on hemorrhagic shock in rats

LI Tao[1], FANG Yu-qiang[2], LIU Liang-ming[2], YANG Cheng-min[1] ([1]Tianjin Concord Biotech Development Research Institute, Tianjin 310045; [2]State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department 2, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To compare the resuscitation effect of 6% hydroxyethyl starch (HES) of different molecular weight in normal saline on hemorrhagic shock in rats. **Methods** Hemorrhagic shock model was established in 50 SD rats by 45% hemorrhage, and then they were equally divided into 5 groups. The rats were administered with HES40/, HES130/, HES200/normal saline, Voluven or Haes. Their mean arterial blood pressure (MAP), left intraventricular systolic pressure (LVSP), the maximal change rate of left intraventricular pressure ($\pm dp/dt_{max}$) of hemorrhagic shock rat were observed. Meanwhile, the artery blood gas, the survival time and 24-hour survival rate were also observed. **Results** Similar hemodynamic parameters values were obtained in the rats treated with our HES and those with Voluven or Haes. HES130 and HES200 prolonged the survival time of shocked animals in comparison with HES40. Among the 3 types of HES, HES200 had the best effect, which is equivalent to Voluven and Haes. **Conclusion** HES of 3 molecular weights have beneficial effect on hemorrhagic shock, and HES200 exerts best.

Key words: hemorrhagic shock; hydroxyethyl starch; Voluven; Haes

液体复苏是休克早期治疗的重要手段之一,它严重影响休克后续治疗。目前有关休克液体复苏的液体种类有晶体液和胶体液,其中胶体液以羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES)目前临床应用较好[1-3],不同相对分子质量HES由于其半衰期和对血浆胶体渗透压的影响不同,因而其扩容效果存在差异。本研究比较了不同相对分子质量HES抗大鼠失血性休克的效果,以观察自制HES能否具有较好抗失血性休克大鼠作用。

基金项目: 全军医学科研"十一五"计划专项课题(06Z030)
Supported by the Research Project of the "Eleventh Five-Year Plan" for Medical Science Development of PLA (06Z030)
作者简介: 李 涛,女,重庆市人,博士,助理研究员,主要从事休克后心血管功能障碍病理生理及防治方面的研究。电话:(023)68757420, E-mail: LT200132@163.com
通信作者: 刘良明,电话:(023)68757421,E-mail: liuliangming2002@yahoo.com
杨成民,电话:(022)66292314
收稿日期: 2007-09-07;**修回日期:** 2007-11-12

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

Wistar(10~12周)大鼠(由本院野战外科研究所实验动物

中心提供）50 只，雌雄各半，体质量（225.0 ± 18.1）g。实验分为 5 组，每组 10 只：6% HES40/0.9% NaCl 组、6% HES130/0.9% NaCl 组、6% HES200/0.9% NaCl 组、万汶组和贺斯组。实验前禁食、自由饮水。

1.2 模型制备

用戊巴比妥钠麻醉大鼠后行右侧股动脉、股静脉和右颈动脉插管，股动脉插管，用于观察血压和放血，经插管注射肝素钠生理盐水（500 U/kg）抗凝；股静脉插管供给药；经右颈动脉行左心室插管测量血流动力学指标，包括左心室收缩压（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，$\pm dp/dt_{max}$）。

各组以 45% 放血量做休克模型，休克完毕后给予 30 ml/kg 不同相对分子质量的 HES、万汶和贺斯，输注速度为 20 ml/h，约 20 min 液体输注完毕。分别于休克前、休克末，输液后 1、2 h 测量 MAP 和血流动力学指标，并分别在休克前、休克末，输液后 1、2 h 取血测动脉血气变化。而后拔除各血管插管，结扎，缝合伤口，观察动物存活时间至 24 h（从复苏开始时起计时）。

1.3 统计学处理

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 SPSS 13.0 统计分析软件进行方差分析。

2 结果

2.1 不同相对分子质量 HES 溶液复苏对失血性休克大鼠 MAP 的影响

休克后各组 MAP 均明显下降，不同相对分子质量的 HES、万汶组和贺斯组输注后，MAP 均明显上升，除 HES40 输液末 MAP 与 HES200 有差异外（$P<0.05$），其余各时相点各组 MAP 无统计学差异（$P>0.05$，表 1）。

2.2 不同相对分子质量 HES 溶液复苏对失血性休克大鼠 LVSP 和 $\pm dp/dt_{max}$ 的影响

休克后各组 LVSP、$\pm dp/dt_{max}$ 均明显降低，输注不同相对分子质量 HES 后，LVSP 和 $\pm dp/dt_{max}$ 均明显上升，各组在输液后各时相点之间无明显差异（$P>0.05$），且与万汶和贺斯效果相当（表 2、3）。

表 1 不同相对分子质量 HES 对失血性休克大鼠 MAP 的影响
（mmHg，$n=10$，$\bar{x} \pm s$）

组别	基础值	0	时间			
			输液末	输液后 1 h	输液后 2 h	输液后 3 h
HES40 组	118.4 ± 8.3	32.8 ± 4.5	93.8 ± 9.3	91.6 ± 8.1	95.3 ± 9.8	97.6 ± 8.5
HES130 组	108.6 ± 8.6	29.6 ± 3.2	80.7 ± 6.8	92.8 ± 10.9	93.2 ± 5.6	98.5 ± 5.9
HES200 组	106.5 ± 6.2	27.2 ± 3.3	77.7 ± 6.4 [a]	6.3 ± 9.1	91.1 ± 10.1	94.0 ± 6.1
万汶组	107.1 ± 9.7	31.6 ± 2.6	80.7 ± 9.8	94.8 ± 5.4	100.5 ± 5.8	97.3 ± 5.9
贺斯组	107.1 ± 9.9	30.4 ± 6.3	89.3 ± 6.9	84.2 ± 7.6	89.3 ± 8.5	96.8 ± 5.4

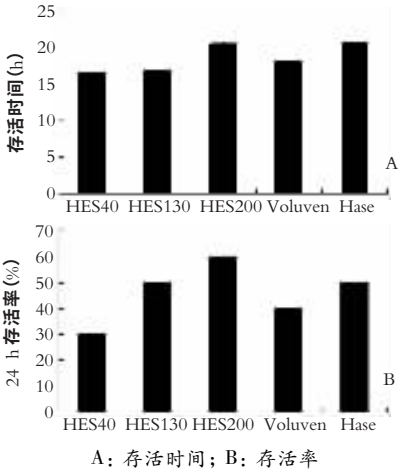
a：$P<0.05$，与 HES40 组比较

表 2 不同相对分子质量 HES 对失血性休克大鼠 LVSP 的影响
（mmHg，$n=10$，$\bar{x} \pm s$）

组别	基础值	0	时间			
			输液末	输液后 1 h	输液后 2 h	输液后 3 h
HES40 组	120.5 ± 8.4	51.7 ± 5.6	92.5 ± 10.2	103.4 ± 13.2	101.8 ± 9.8	100.8 ± 10.8
HES130 组	124.3 ± 11.5	59.2 ± 8.6	95.8 ± 8.9	108.1 ± 10.8	99.3 ± 10.2	102.3 ± 9.9
HES200 组	119.5 ± 9.8	51.2 ± 11.3	104.0 ± 9.6	103.5 ± 10.3	99.6 ± 6.7	102.9 ± 10.7
万汶组	118.6 ± 9.9	48.2 ± 8.9	97.2 ± 10.6	107.4 ± 10.1	106.2 ± 12.9	102.2 ± 7.9
贺斯组	113.9 ± 10.8	59.8 ± 11.3	102.6 ± 12.6	112.4 ± 9.3	109.8 ± 13.1	116.4 ± 14.5

2.3 不同相对分子质量 HES 溶液对失血性休克大鼠存活时间和存活率的影响

不同相对分子质量 HES 输注后，HES130 和 HES200 存活时间（图 1A）和 24 h 存活率（图 1B）略高于 HES40，其中以 HES200 最好，效果相当于万汶组及贺斯组，各组间无统计学差异（$P>0.05$）。



A：存活时间；B：存活率

图 1 不同相对分子质量 HES 输注对休克大鼠存活时间和存活率的影响

表 3 不同相对分子质量 HES 对失血性休克大鼠 $\pm dp/dt_{max}$ 的影响（mmHg/s，$n=10$，$\bar{x} \pm s$）

组别	基础值	0	时间			
			输液末	输液后 1 h	输液后 2 h	输液后 3 h
$+dp/d_{tmax}$						
HES40 组	2 878 ± 326	1 005 ± 278	1 876 ± 401	2 431 ± 468	2 431 ± 554	2 459 ± 502
HES130 组	2 852 ± 446	1 150 ± 365	2 024 ± 551	2 729 ± 568	2 506 ± 582	2 467 ± 449
HES200 组	2 857 ± 369	1 115 ± 341	2 032 ± 254	2 432 ± 498	2 527 ± 883	2 513 ± 883
万汶组	2 907 ± 469	1 203 ± 456	2 380 ± 506	2 665 ± 399	2 474 ± 659	2 356 ± 524
贺斯组	3 001 ± 554	1 098 ± 584	2 441 ± 521	2 687 ± 425	2 564 ± 685	2 463 ± 495
$-dp/d_{tmax}$						
HES40 组	−2 808 ± 291	−722 ± 98	−1 651 ± 455	−2 158 ± 468	−2 346 ± 658	−2 188 ± 326
HES130 组	−2 977 ± 361	−876 ± 154	−1 966 ± 465	−2 600 ± 564	−2 206 ± 541	−2 338 ± 564
HES200 组	−2 784 ± 607	−820 ± 419	−2 060 ± 299	−2 332 ± 547	−2 287 ± 580	−2 262 ± 446
万汶组	−3 023 ± 856	−889 ± 524	−2 101 ± 495	−2 765 ± 667	−2 624 ± 668	−2 365 ± 637
贺斯组	−3 006 ± 659	−898 ± 564	−2 077 ± 456	−2 655 ± 231	−598 ± 326	−2 398 ± 329

表 4　不同相对分子质量 HES 对失血性休克大鼠 pH 和 $p(CO_2)$ 的影响(mmHg, $n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	pH					$p(CO_2)$				
	休克末	输液末	输液后 1 h	输液后 2 h	输液后 3 h	休克末	输液末	输液后 1 h	输液后 2 h	输液后 3 h
HES40 组	7.332 ±0.006	7.329 ±0.008	7.314 ±0.003	7.326 ±0.004	7.339 ±0.002	44.7 ±2.9	40.3 ±2.1	42.1 ±2.5	39.8 ±1.3	38.2 ±1.9
HES130 组	7.326 ±0.008	7.312 ±0.007	7.312 ±0.005	7.344 ±0.008	7.356 ±0.005	45.3 ±2.2	39.9 ±3.2	43.3 ±2.8	39.9 ±2.6	35.9 ±2.4
HES200 组	7.328 ±0.007	7.315 ±0.007	7.316 ±0.008	7.334 ±0.005	7.341 ±0.005	44.7 ±3.1	40.2 ±2.5	40.7 ±2.6	35.8 ±3.8	34.3 ±3.4
万汶组	7.321 ±0.009	7.318 ±0.009	7.334 ±0.011	7.344 ±0.008	7.360 ±0.015	46.2 ±3.5	40.7 ±5.5	42.4 ±3.8	40.6 ±5.8	38.5 ±5.2
贺斯组	7.330 ±0.008	7.311 ±0.007	7.352 ±0.008	7.341 ±0.009	7.361 ±0.015	45.1 ±2.9	40.5 ±4.5	37.7 ±3.9	39.6 ±6.2	37.3 ±4.9

表 5　不同相对分子质量 HES 对失血性休克大鼠 $p(O_2)$ 和 SaO_2 的影响(mmHg, $n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	$p(O_2)$					SaO_2				
	休克末	输液末	输液后 1 h	输液后 2 h	输液后 3 h	休克末	输液末	输液后 1 h	输液后 2 h	输液后 3 h
HES40 组	116.5 ±6.5	87.9 ±10.2	80.5 ±7.9	78.4 ±8.6	74.5 ±9.8	98.10 ±0.91	93.18 ±0.88	92.60 ±0.92	92.40 ±1.11	91.70 ±1.03
HES130 组	120.1 ±10.1	92.8 ±9.9	78.3 ±6.5	78.4 ±5.8	80.4 ±9.9	98.50 ±0.38	96.10 ±0.55	95.60 ±0.64	96.40 ±0.38^{abcd}	96.90 ±0.41^{acd}
HES200 组	103.1 ±8.2	89.3 ±6.9	83.9 ±6.7	75.4 ±4.8	84.9 ±10.7	96.90 ±0.54	94.80 ±0.39	93.50 ±0.69	91.80 ±0.89	95.80 ±0.71
万汶组	113.8 ±6.5	90.3 ±9.6	84.4 ±9.7	79.1 ±10.2	80.8 ±10.4	97.10 ±0.35	94.90 ±0.44	93.50 ±0.54	93.10 ±0.44	93.20 ±0.59
贺斯组	109.8 ±9.3	94.2 ±10.3	88.2 ±9.3	82.7 ±9.8	79.1 ±8.8	96.90 ±0.71	95.20 ±0.49	94.80 ±0.55	92.60 ±0.55	93.50 ±0.88

a: $P<0.05$,与 HES40 组比较; b: $P<0.05$,与 HES200 组比较; c: $P<0.05$,与万汶组比较; d: $P<0.05$,与贺斯组比较

2.4　不同相对分子质量 HES 溶液对失血性休克血气指标的影响

在休克末和输液末,各组 pH 值无显著性差异,在输液后各时相点,各组 pH 值基本正常。在各时相点,各组之间 CO_2 分压[$p(CO_2)$]和 O_2 分压[$p(O_2)$]无明显差异($P>0.05$)(表 4、5)。

氧饱和度(SaO_2)在输液后 2 h,HES130 组明显高于其他各组($P<0.05$),在输液后 3 h,HES130 组 SaO_2 明显高于 HES40 组、万汶组和贺斯组($P<0.05$,表 5)。

3　讨论

血浆代用品主要用于大量失血、失血浆及大面积烧伤等所致的血容量降低、休克等紧急情况,用以扩充血容量,改善微循环,从而提高患者的生存率[4,5]。由于临床上血源的短缺以及血源具有传播血源性疾病的潜在危险,研究扩容效果好,维持时间长的血浆代用品用于容量复苏极其重要。近年来随着人工胶体液的研究进展,中分子 HES 相继投入到临床使用。研究表明不同相对分子质量的 HES 其扩容作用,在体内存留时间上均有所差异[6]。本研究观察了自制不同相对分子质量的 HES 对休克后 MAP、血流动力学指标以及血气指标的影响。

研究结果显示,自制不同相对分子质量的 HES 具有明显的抗失血性休克大鼠作用,其效果与万汶组和贺斯组相当。低相对分子质量 HES(HES40)由于其较好扩容作用,所以在输注后 1 h 内其升高血压的作用强于中相对分子质量和高相对分子质量的 HES,HES130 和 HES200,高相对分子质量的 HES 由于其血浆半衰期长,在血浆中停留时间长,所以其血流动力学指标改善维持时间长于低相对分子质量的 HES,且动物存活时间与存活率也好于低相对分子质量 HES,其中以 HES200 较好。

理想的血浆代用品要有稳定的理化性质,能够快速补充血容量,增加组织灌流并在血管内有足够的停留时间,同时对凝血功能和肾功能无明显的影响,无过敏反应和组织毒性,能改善氧供和器官功能并在体内容易代谢和排出[7,8]。本研究结果显示本公司生产的不同相对分子质量的 HES 对失血性休克后血流动力学指标以及血气与目前临床应用的万汶组和贺斯组相比差异不大,甚至有些指标略高于万汶组及贺斯组。

参考文献:

[1] 朱敬明, 刘存明, 陆　琳, 等. 羟乙基淀粉对血液流变学及凝血功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2001, 17(4): 194 -196.

[2] Neff T A, Doelberg M, Jungheinrich C, *et al*. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury[J]. Anesth Analg, 2003, 96(5): 1453 -1459.

[3] 李　涛, 刘良明, 刁有芸, 等. 几种不同液体复苏失血性休克大鼠的适宜量研究[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(3): 199 -202.

[4] 林秀采, 刘良明, 刁有芸, 等. 复苏压力对大鼠未控制出血性休克早期复苏效果的影响[J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(3): 203 -206.

[5] 叶穗雯. 血浆代用品的应用现状和研究进展[J]. 中山大学学报论丛, 2005, 25(5): 289 -292.

[6] Kasper S M, Meinert P, Kampe S, *et al*. Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses[J]. Anesthesiology, 2003, 99(1): 42 -47.

[7] 高　林, 张文博, 胡永祥, 等. 红细胞代用品的临床研究进展[J]. 中国输血杂志, 2004, 17(6): 468 -471.

[8] Winslow R M. Blood substitutes[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2000, 40(3): 131 -142.

(编辑　薛国文)