文章编号:1000-5404(2008)17-1647-03

论著

两种胶体用于治疗失血性休克犬对红细胞免疫功能影响的对比研究

王海英,曾洪波,靳琼瑶,孙小琳,朱昭琼 (遵义医学院附属医院麻醉科,贵州 遵义 563003)

摘 要:**目的** 应用 6% 羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch,HES)130/0.4(商品名:万汶)和国产聚明胶肽(商品名:菲克雪浓)治疗失血性休克犬,对比观察 2 种胶体的治疗效果和对红细胞免疫功能的影响。**方法** 将 18 只犬用随机数字表法分成 3 组,每组 6 只:生理盐水组(A 组)、HES 组(B 组)、聚明胶肽组(C 组)。采用 Wiggers 改良法制作犬可逆性休克模型,使平均动脉血压降至(45.56±3.69)mmHg,并维持 60 min。然后,各组分别回输不同成分的液体进行治疗。分别于休克前、休克 60 min 和休克治疗 10、30、60 min 测血流动力学指标(MAP、HR、CO)。同时,于休克前、休克 60 min 及休克治疗 60 min 取静脉血检测血浆中 MDA 的含量及红细胞 C_3b 受体花环率和红细胞免疫复合物花环率。**结果** 各组休克 60 min 时 MAP 与 CO 明显低于休克前($P<0.01$),而 HR 明显高于休克前($P<0.01$);血浆中 MDA 的含量明显升高($P<0.01$),红细胞 C_3b 受体花环率降低而红细胞免疫复合物花环率增高($P<0.01$);各组休克治疗 10、30、60 min 时,各项指标均有不同程度地恢复,其中以 HES 组恢复最佳($P<0.01$,$P<0.05$)。**结论** HES 能达到良好的休克治疗效果,并能减轻失血性休克引起的红细胞免疫功能的降低。

关键词:失血性休克;羟乙基淀粉;聚明胶肽;红细胞免疫
中图法分类号:R331.141;R605.971;R977.8 **文献标识码**:A

Effect of two colloidal fluids on red blood cell immune function in dog model of hemorrhagic shock

WANG Hai-ying, ZENG Hong-bo, JIN Qiong-yao, SUN Xiao-lin, ZHU Zhao-qiong (Department of Anesthesiology, Zunyi Medical College, Zunyi Guizhou 563003, China)

Abstract: Objective To observe the therapeutic efficacy of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 (trade name: voluven) and polygeline on dog with hemorrhagic shock and their effect on immune function of red blood cells (RBC). Methods Eighteen dogs were randomized into three groups ($n=6$ in each group): normal sodium group, voluven group and polygeline group. Hemorrhagic shock models were set up according to Wiggers' method. The mean arterial pressure value was bled to (45.56±3.69) mmHg within 10 min and maintained at this level for 60 min. Subsequently the dogs were resuscitated with normal saline or voluven or polygeline. The hemodynamics were measured before and 60 min after shock and 10, 30 and 60 min after infusion. The concentrations of MDA in plasm, C_3b receptor garland rate (RBC-C_3bRR) and RBC immune complexes garland rate (RBC-ICR) were measured. Results At 60 min after shock, MAP and CO were significantly lower than these before shock ($P<0.01$), but HR was significantly higher than that before shock ($P<0.01$). The concentrations of MDA in plasm were increased significantly ($P<0.01$), and the levels of RBC-C_3bRR were depressed in all three groups, but the levels of RBC-ICR in three groups were increased significantly in all three groups ($P<0.01$). At 10, 30, 60 min after infusion, all indexes in the three groups recovered in various degree, especially in the voluven group ($P<0.01$ or $P<0.05$). Conclusion Hydroxyethyl starch has satisfactory anti-hemorrhagic shock therapeutic efficacy and can relieve the depressed immune function of red blood cells caused by hemorrhagic shock.

Key words: hemorrhagic shock; hydroxyethyl starch; polygeline; red blood cell immunity

作者简介:王海英,女,天津市人,硕士,副主任医师,主要从事心血管临床麻醉方面的研究,电话:(0852)8609145,E-mail:wanghaiting-8901@163.com

收稿日期:2007-09-03;修回日期:2007-11-10

失血性休克是一种最常见的休克,是低血容量性休克的一种,容量治疗是其最重要的措施,但以何种溶液能够更有效地恢复血流动力学,改善机体的病理生理状况,提高生存率仍在研究中。6% 羟乙基淀粉

(hydroxyethyl starch,HES)(商品名:万汶)和聚明胶肽(商品名:菲克雪浓)是临床上常用的治疗失血性休克的两种胶体液。目前,关于它们的扩容效果及对凝血功能、血液流变学影响的报道较多[1,2],但对于它们是否影响红细胞免疫功能,国内外尚少见报道。本实验拟探讨应用 HES 和聚明胶肽治疗失血性休克犬,对比观察它们的治疗效果以及对红细胞免疫功能的影响,为临床治疗失血性休克提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

MDA 试剂盒由南京建成生物有限公司提供;酵母菌由上海长海医院血液免疫科提供;7000 型多功能心电监护仪购于德国 SIEMENS 公司。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 体质量 15~20 kg 的健康实验犬 18 只,雌雄兼用,由本校实验动物中心提供。按随机数字表法将这 18 只犬分成 3 组,每组 6 只。根据抗休克中输入液体成分的不同分为生理盐水组(A 组):输入等量的生理盐水;HES 组(B 组):输入等量的 HES;聚明胶肽组(C 组):输入等量的聚明胶肽。

1.2.2 实验步骤 实验组动物经腹腔注射 2.5% 戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉,然后经静脉注射肝素(300 U/kg)致全身肝素化。行动静脉穿刺,右股动脉插管接换能器以进行有创血压测定;左股动脉插管连接储血袋用来放血;左股静脉插管以备输液。经右颈内静脉插入 Swan-Ganz 导管至肺动脉总干,备血流动力学指标的测定。采用 Wiggers 改良法制作犬可逆性休克模型:左股动脉放血(速度为 2.0~2.5 ml·kg^{-1}·min^{-1})使平均动脉血压降低在(45.56±3.69)mmHg,并维持 60 min。在此期间根据平均动脉压的波动情况给予放血或回输血液,以稳定血压。待休克 60 min 后回输液体进行抗休克治疗,回输时间与放血时间基本保持一致,抗休克治疗 60 min 后进行观察。

1.2.3 实验指标测定 ①血流动力学:用多功能心电监护仪,分别于休克前(T_0)、休克 60 min(T_1)和抗休克治疗 10 min(T_2)、30 min(T_3)及 60 min(T_4)测定血流动力学平均动脉压(MAP)、心率(HR)和心排出量(CO)的变化。②血浆丙二醛含量(MDA):分别于 T_0、T_1、T_4 取静脉血 5 ml 注入抗凝管中混匀,3 000 r/min 离心 10 min 后取血浆,用硫代巴比妥酸法测定血浆中 MDA 含量的变化。③红细胞 C_3b 受体花环率(RBC-C_3bRR)和红细胞免疫复合物花环率(RBC-ICR):分别于 T_0、T_1、T_4 取静脉血 5 ml 注入抗凝管中混匀,3 000 r/min 离心 10 min 后,取红细胞与等体积红细胞保存液(Rowe 液)混合后放入液氮保存。采用酵母菌玫瑰花环法检测 RBC-C_3bRR 和 RBC-ICR。

1.3 统计学处理

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,用 SPSS 11.0 统计学软件进行单因素方差分析,多组间两两比较行 q 检验。

2 结果

2.1 血流动力学指标

2.1.1 MAP 检测 各组在抗休克治疗后各时点的 MAP 较 T_1 时均有明显回升($P<0.01$)。A 组抗休克治疗后 MAP 恢复较差,T_2、T_3 时 A 组 MAP 显著低于 B 组和 C 组($P<0.05$)。T_4 时,B 组显著高于 A 组($P<0.01$),C 组显著低于 B 组($P<0.05$)。

2.1.2 HR 检测 各组在抗休克治疗后各时点的 HR 较 T_1 时均有明显地回降($P<0.01$)。A 组抗休克治疗后 HR 恢复较差,T_2、T_3 时,A 组与 B、C 组比较有显著性差异($P<0.01$,$P<0.05$)。T_4 时,B 组均显著低于 A 组与 C 组($P<0.01$)。

2.1.3 CO 变化 各组在抗休克治疗后各时点的 CO 较 T_1 时均有明显地回升($P<0.01$)。A 组抗休克治疗后 CO 恢复较差,T_3 时,A 组与 B、C 组比较有显著性差异($P<0.01$),T_4 时,B 组均显著高于 A 组与 C 组($P<0.01$,$P<0.05$)。另外,B 组抗休克治疗后各时点的 CO 均高于 T_0 时水平($P<0.01$,$P<0.05$)(表 1)。

2.2 血浆中 MDA 含量

与 T_0 相比,各实验组在 T_1 时血浆中 MDA 含量均显著增加($P<0.01$)。T_4 时,各组血浆中 MDA 含量较 T_1 时均有不同程度的显著下降($P<0.01$),但各组仍高于 T_0 时水平($P<0.01$),且 B 组显著低于 A 组与 C 组($P<0.01$,$P<0.05$)。

表 1 休克前、后及抗休克后各时相点血流动力学的变化($n=6$,$\bar{x}\pm s$)

指标	T_0	T_1	T_2	T_3	T_4
MAP(mmHg)					
A 组	135.67±14.01	46.33±2.50^{b}	105.33±14.65^{bd}	106.50±12.83^{bd}	98.83±13.24^{bd}
B 组	132.33±15.62	47.33±2.34^{b}	126.17±13.70^{de}	123.33±12.27^{de}	122.67±13.88^{df}
C 组	132.00±12.13	47.17±3.45^{b}	124.83±16.25^{de}	122.17±11.16^{de}	106.00±11.97^{bdg}
HR(次/min)					
A 组	172.33±9.73	223.17±18.33^{b}	195.50±10.10^{bd}	193.17±13.86^{ad}	192.17±11.67^{ad}
B 组	175.50±14.04	218.83±17.21^{b}	170.50±13.59^{df}	167.00±15.84^{df}	164.00±13.71^{df}
C 组	175.00±13.46	216.33±18.93^{b}	169.83±14.02^{df}	173.17±15.41^{de}	192.83±11.44^{ach}
CO(L/min)					
A 组	1.84±0.41	<0.5^{b}	1.70±0.39^{d}	1.38±0.34^{ad}	1.16±0.51^{bd}
B 组	1.78±0.66	<0.5^{b}	2.96±0.90^{bde}	3.00±0.80^{bdf}	2.68±0.54^{adf}
C 组	1.76±0.73	<0.5^{b}	2.47±0.83^{d}	2.38±0.46^{df}	1.67±0.77^{dg}

T_0:休克前;T_1:休克 60 min;T_2、T_3、T_4 分别为抗休克治疗 10、30、60 min a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与 T_0 比较;c:$P<0.05$,d:$P<0.01$,与 T_1 比较;e:$P<0.05$,f:$P<0.01$,与 A 组比较;g:$P<0.05$,h:$P<0.01$,与 B 组比较

2.3　红细胞免疫功能

与 T_0 相比，各实验组在 T_1 时 RBC-C_3bRR 均显著降低（$P<0.01$），而 RBC-ICR 均显著增高（$P<0.01$）。T_4 时，各组 RBC-C_3bRR 较 T_1 时均有不同程度的增高（$P<0.01$，$P<0.05$），但各组仍低于 T_0 时水平（$P<0.01$），且 B 组显著高于 A 组与 C 组（$P<0.01$，$P<0.05$）。T_4 时，各组 RBC-ICR 较 T_1 时均有显著地降低（$P<0.01$，$P<0.05$），但各组仍高于 T_0 时水平（$P<0.01$，$P<0.05$），且 B 组显著低于 A 组与 C 组（$P<0.01$，$P<0.05$）（表 2）。

表 2　休克前、后及抗休克后各时相点 MDA、红细胞免疫功能的变化（$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

指标	T_0	T_1	T_4
MDA（nmol/L）			
A 组	5.02 ± 1.03	18.68 ± 1.39^{b}	13.80 ± 0.98^{bd}
B 组	5.58 ± 1.52	18.52 ± 1.58^{b}	10.51 ± 1.03^{bdf}
C 组	5.39 ± 1.23	18.41 ± 1.07^{b}	12.46 ± 2.06^{bdg}
RBC-C_3bRR（%）			
A 组	35.50 ± 3.02	16.50 ± 2.74^{b}	21.50 ± 4.42^{bc}
B 组	36.17 ± 3.49	16.33 ± 2.94^{b}	30.17 ± 3.76^{bdf}
C 组	35.67 ± 4.63	17.50 ± 3.08^{b}	25.00 ± 3.90^{bdg}
RBC-ICR（%）			
A 组	35.83 ± 3.49	56.33 ± 4.68^{b}	49.67 ± 4.84^{bc}
B 组	35.67 ± 4.03	55.50 ± 3.39^{b}	41.17 ± 3.06^{ade}
C 组	35.67 ± 3.38	56.17 ± 4.07^{b}	47.00 ± 4.34^{bdg}

T_0：休克前；T_1：休克 60 min；T_4：抗休克治疗 60 min　a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与 T_0 比较；c：$P<0.05$，d：$P<0.01$，与 T_1 比较；e：$P<0.05$，f：$P<0.01$，与 A 组比较；g：$P<0.05$，与 B 组比较

3　讨论

提高失血性休克的治疗效果是患者安全的渡过围手术期必要条件之一。近年来，中分子羟乙基淀粉（HES）广泛应用于预防和治疗低血容量，HES（130/0.4）[3] 是新一代的中分子羟乙基淀粉，与 HES（200/0.5）相比其副作用更小。它具有扩容效果显著、维持时间长、过敏发生率较低、无抗原性、对肝肾功能影响小，另外还具有改善微循环和增加组织氧供的优点[4]。聚明胶肽是新一代的明胶类血浆代用品，是牛胶原蛋白降解后球状明胶多肽，相对分子质量为 $27.5\times10^3\sim39.5\times10^3$ [5]。本实验通过应用 HES 与聚明胶肽治疗休克犬的研究显示：在休克治疗 10 min 和 30 min 时，MAP、HR、CO 均能较好的恢复，两者无显著性差异，均优于生理盐水组，但在休克治疗 60 min 时，仅 HES 能维持较好的血流动力学指标，优于生理盐水组和聚明胶肽组，说明 HES 的扩容效能强，能有效改善休克机体的血流动力学，而且扩容维持时间较长，优于聚明胶肽。另外，HES 在休克治疗后的各时间点的心排量均高于休克前，说明其增加心排量的能力较强。

红细胞膜上具有免疫黏附作用的 C_3b 受体，通过该受体的免疫粘附作用使红细胞具有携带、清除免疫复合物、识别储存抗原、促进吞噬细胞吞噬等多种免疫功能。测定 RBC-C_3bRR 和 RBC-ICR，可分别了解红细胞 C_3b 受体活性和红细胞黏附免疫复合物的能力。本研究结果显示：犬经过 1 h 的休克期后，其 RBC-C_3bRR 降低、RBC-ICR 升高，说明休克造成红细胞继发性免疫功能下降；经过抗休克治疗后 1 h，各组 RBC-C_3bRR 和 RBC-ICR 较休克时均有不同程度的恢复，但以 HES 组恢复较好，均显著优于其余两组。说明 HES 通过纠正休克使红细胞免疫功能得到改善。

许多研究表明组织在失血性休克和抗休克的过程中可产生大量氧自由基[6]，它能攻击生物膜磷脂中的多不饱和脂肪酸，引发脂质过氧化作用，导致细胞代谢、功能障碍甚至死亡。红细胞膜富含多不饱和脂肪酸，极易受氧自由基的攻击而出现功能障碍[7]。大量研究表明氧自由基可损害红细胞的免疫功能。丙二醛（MDA）是过氧化物的降解产物，可间接反映细胞损伤的程度。本研究结果显示：犬休克 60 min 时，其 MDA 显著增加，而此时 RBC-C_3bRR 降低、RBC-ICR 升高，似乎 MDA 和红细胞免疫功能存在着某种联系，也就是说氧自由基有可能是造成红细胞免疫功能下降的重要因素之一；经休克治疗 60 min 后，血浆中 MDA 含量较休克时均有不同程度的显著下降，但 HES 组均显著低于其余两组，说明 HES 通过其较强的抗休克能力而使血浆中 MDA 含量降低，进而使红细胞免疫功能得到改善。

综上所述，本实验结果提示：①失血性休克期可使氧自由基大量产生同时伴有红细胞免疫功能低下，氧自由基可能损害红细胞免疫功能。②HES 通过其较强的抗休克能力而使血浆中 MDA 含量降低，进而使红细胞免疫功能得到改善，优于聚明胶肽。

参考文献：

[1] 柯剑娟，张宗泽，刘会长，等. 聚明胶肽和羟乙基淀粉急性等容血液稀释对犬氧代谢和血液流变学的影响[J]. 中华麻醉学杂志，2005，25(2)：156－157.

[2] 蔡　兵，黄晓波，谢东篱，等. 两种胶体预充对体外循环血流动力学和凝血功能的影响[J]. 四川医学，2005，26(12)：1414－1415.

[3] 周　俊，杨承祥. 临床应用万汶的安全性与特点[J]. 国际麻醉学与复苏杂志，2006，27(5)：296－299.

[4] Standl T，Burmeister MA，Schroeder F，*et al*. Hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 provides larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution values than HES70/0.5 or HES200/0.5 in volunteers undergoing acute normovolemic hemodilution[J]. Anesth Analg，2003，96(4)：936－943.

[5] 王　勇，孟凌新. 两种胶体用于血浆替代疗法的对比研究[J]. 中国急救医学，2005，25(9)：630－632.

[6] 王明军，张　宏. 异丙酚对失血性休克复苏后肺损伤的保护作用[J]. 国外医学：麻醉学与复苏分册，2004，25(1)：31－32.

[7] 金惠铭，卢　建，殷莲华. 细胞分子病理生理学[M]. 郑州：郑州大学出版社，2002：558－559.

（编辑　陈聪连）