文章编号:1000-5404(2009)15-1425-03

论著

精氨酸血管加压素对非控制性出血性休克大鼠彻底止血后的复苏效果

李 涛,刘良明,范小青,朱 娱,廖自福,程 凤 (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 观察精氨酸血管加压素(arginine vasopressin, AVP)对非控制性出血性休克大鼠彻底止血后复苏效果。**方法** 采用大鼠脾实质切除及脾动脉切断方法复制非控制性出血性休克模型,在止血前采用低压复苏(50 mmHg, 1 h)后结扎血管彻底止血,观察乳酸林格氏液(Lactated Ringer's, LR)、AVP(0.4 U/kg 和 0.04 U/kg)对大鼠血流动力学指标、血气指标、存活时间和存活率的影响。LR 组在彻底止血后输注 2 倍失血量 LR;AVP 0.1 U/kg 组和 0.4 U/kg 组在 2 倍量的 LR 中分别加入 AVP 0.4 U/kg 和 0.04 U/kg 输注。**结果** 非控制性出血性休克大鼠在休克后以及低压复苏后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(the maximal change rate of left intraventricular pressure, $\pm dp/dt_{max}$)明显低于休克前($P<0.05$),血气也发生了明显改变;2 倍失血量的 LR 输注不能较好地恢复平均动脉血压(mean artery pressure, MAP)和血流动力学指标, AVP 0.4 U/kg 和 0.04 U/kg 输注,明显增加 MAP 和改善休克大鼠血流动力学指标,延长休克动物存活时间并提高存活率,与 LR 组相比明显升高($P<0.05$)。**结论** AVP 对非控制性出血性休克大鼠彻底止血后有较好的复苏效果。

关键词: 非控制性出血性休克;精氨酸血管加压素;大鼠
中图法分类号: R605.971; R605.972; R977.4 **文献标识码:** A

AVP used in stage of definitive treatment for uncontrolled hemorrhagic shock

LI Tao, LIU Liang-ming, FAN Xiao-qing, ZHU Yu, LIAO Zi-fu, CHENG Feng (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 investigate the beneficial effect of arginine vasopressin (AVP) on uncontrolled hemorrhagic shock when used in the stage of definitive treatment in rats. **Methods** SD rats were used to make uncontrolled hemorrhagic shock by resection of the splenic parenchyma and one of the branches of splenic artery. Experiments were conducted by observing the resuscitative effects of Lactated Ringer's (LR), AVP (0.4 or 0.04 U/kg) on shock rats at the decisive treatment stage to search for the ideal treatment measures. **Results** AVP at the concentration of 0.4 U/kg and 0.04 U/kg can significantly improve the hemodynamic parameters including left intraventricular systolic pressure (LVSP), the maximal change rate of left intraventricular pressure ($\pm dp/dt_{max}$), and the 24-h survival rate of uncontrolled hemorrhagic shock rats in stage of definitive phase ($P<0.05$) as compared with those in LR group. **Conclusion** AVP may be beneficial for the treatment of uncontrolled hemorrhagic shock.

Key words: uncontrolled hemorrhagic shock; arginine vasopressin; rat

创伤失血性休克为临床常见综合征,是战创伤早期死亡的主要原因之一,创伤失血性休克多为非控制性出血性休克。目前有许多关于非控制性出血性休克彻底止血前的研究较多,包括复苏压力,温度、复苏时机的选择等[1],但对此类患者在进行了彻底止血后治疗措施却研究较少。精氨酸血管加压素(arginine vasopressin, AVP)在渗透压调节、心血管功能控制和保持内环境稳定中具有重要作用[2]。研究表明,AVP 对内毒素休克、血管扩张型休克有较好的作用[3]。但对非控制性失血性休克彻底止血后是否具有好的治疗作用目前尚不清楚。本研究采用非控制性失血性休克大鼠模型,观察 AVP 对大鼠彻底止血后的平均动脉血压(mean artery pressure, MAP)、血流动力学指标以及 24 h 存活率的影响,以探讨 AVP 对非控制性出血性休克彻底止血后的治疗效果。

基金项目: 国家自然科学基金(30600228,30625037);国家重点基础研究发展计划(973 计划)(2005 CB522601);全军医学科研"十一五"计划专项课题(06Z030)
Supported by the National Natural Science Foundation of China (30600228, 30625037), the National Basic Research Program (973 Program, 2005CB522601), and the Tackling Program of the "Eleventh Five-Year Plan" of PLA (06Z030)
作者简介: 李 涛,女,重庆市江津区人,博士,副研究员,主要从事战创伤休克防治方面的研究。E-mail:lt200132@163.com
通信作者: 刘良明,E-mail:liangmingliu@yahoo.com.cn
收稿日期: 2008-11-05;**修回日期:** 2008-12-09

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

SD 大鼠(12～14 周)(第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供)40 只,雌雄各半,体质量(205.7 ± 18.1)g。制作休克模型,分为休克对照组、乳酸林格氏液(LR)组、AVP(Sigma 公司) 0.4 U/kg 组和 0.04 U/kg 组。实验前 12 h 禁食、自由饮水。

1.2 模型制备

以 3% 戊巴比妥钠 30 mg/kg 腹腔内注射麻醉。动物仰卧固定,左股静脉插管供输液,左股动脉插管供采血、测 MAP,右颈总动脉插管至左心室连接血流动力学测定系统。插管完成后,稳定 10 min。腹中线酒精消毒后剖腹,显露脾脏,用剪刀从脾动脉分支之间横行切断脾实质,并切断 1 条脾动脉分支,使血自由流至腹腔内,关闭腹腔[4]。当 MAP 降至 40 mmHg 时(第 1 期),开始进行低压复苏。根据本实验室及文献[4]报道,采用羟乙基淀粉(HES)和 LR(1∶2)混合液进行低压复苏,使 MAP 维持在 50 mmHg 1 h(第 2 期)。低压复苏完毕后,结扎血管彻底止血,清理腹腔内积血,并计算出血量。

1.3 治疗措施及效果观察

大鼠在彻底止血后,采用不同治疗措施进行确切性治疗(第 3 期),休克对照组在彻底止血后不进行复苏;LR 组输注 2 倍失血量的乳酸林格氏液(LR)溶液;AVP 0.4 U/kg 组和 0.04 U/kg 组大鼠彻底止血后,在 2 倍失血量的 LR 溶液中分别加入 AVP 0.4 U/kg 和 0.04 U/kg,输注速度为 20 ml/h。在休克前第 1 期末,第 2 期末,第 3 期 30、60 min 以及观察期(第 4 期)1、2 h 分别观察 MAP、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(the maximal change rate of left intraventricular pressure, $\pm dp/dt_{max}$),同时在第 2 期末、第 3 期末以及第 4 期 2 h 取动脉血测血气指标,包括 pH 值、剩余碱(base excess, BE)、氧分压[$p(O_2)$]、氧饱和度(SaO_2)的变化。最后观察大鼠存活时间以及存活率。

1.4 统计学分析

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

2 结果

2.1 AVP 对非控制性出血性休克大鼠彻底止血后 MAP 的影响

非控制性出血性休克大鼠在彻底止血后采用 LR 进行复苏时,MAP 较低,只能维持在 60～70 mmHg,在复苏完毕后 MAP 进一步降低。加入 AVP(0.4、0.04 U/kg)进行复苏后,MAP 显著高于 LR 组($P<0.05$,$P<0.01$),可维持在 80 mmHg 左右(表 1)。

2.2 AVP 对非控制性出血性休克大鼠彻底止血后 LVSP 的影响

非控制性出血性休克大鼠在模型完成时,LVSP 明显低于休克前,低压复苏后 LVSP 有部分升高。彻底止血后进行确定性治疗时,输入 LR 后 LVSP 没有明显升高,但输入 AVP(0.4、0.04 U/kg)后,LSVP 明显升高,显著高于 LR 组($P<0.05$,表 2)。

2.3 AVP 对非控制性出血性休克大鼠彻底止血后 $\pm dp/dt_{max}$ 的影响

非控制性出血性休克大鼠在休克末和低压复苏末 $\pm dp/dt_{max}$ 明显降低,在彻底止血后,采用 LR 输注不能较好地改善大鼠的 $\pm dp/dt_{max}$,加入 AVP(0.4、0.04 U/kg)可使 $\pm dp/dt_{max}$ 升高,明显高于 LR 组($P<0.05$,$P<0.01$),见表 3、4。

表 1 AVP 对非控制性出血性休克大鼠彻底止血后 MAP 的影响(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	休克前	第 1 期末	第 2 期末	第 3 期		第 4 期	
				30 min	60 min	1 h	2 h
LR 组	117.9 ± 12.5	41.3 ± 1.1	55.6 ± 4.8	70.2 ± 8.9	63.5 ± 10.7	56.8 ± 6.9	53.5 ± 7.5
AVP 0.4 U/kg 组	118.5 ± 11.8	39.8 ± 2.0	56.1 ± 6.6	79.8 ± 8.8	79.8 ± 6.9[a]	81.1 ± 10.7[a]	71.7 ± 9.9
AVP 0.04 U/kg 组	114.5 ± 13.0	41.4 ± 1.6	52.5 ± 7.6	80.2 ± 9.6	83.8 ± 8.6[a]	84.9 ± 8.6[a]	80.7 ± 7.8[a]

a: $P<0.05$,与 LR 组比较

表 2 AVP 对非控制性出血性休克大鼠彻底止血后 LVSP 的影响(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	休克前	第 1 期末	第 2 期末	第 3 期		第 4 期	
				30 min	60 min	1 h	2 h
LR 组	160.8 ± 21.5	91.0 ± 14.5	119.6 ± 12.1	120.7 ± 17.8	112.5 ± 21.1	103.9 ± 19.8	101.1 ± 17.3
AVP 0.4 U/kg 组	159.9 ± 21.1	91.7 ± 11.0	111.4 ± 13.1	142.2 ± 14.5[a]	133.2 ± 19.2[a]	130.9 ± 18.2[a]	134.0 ± 18.2[a]
AVP0.04 U/kg 组	156.5 ± 19.8	94.3 ± 14.5	116.4 ± 12.9	143.8 ± 19.1[a]	131.4 ± 18.9[a]	136.6 ± 19.3[a]	129.0 ± 19.2[a]

a: $P<0.05$,与 LR 组比较

表 3 AVP 对非控制性出血性休克大鼠彻底止血后 + dp/dt $_{max}$ 的影响(mmHg/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	休克前	第 1 期末	第 2 期末	第 3 期		第 4 期	
				30 min	60 min	1 h	2 h
LR 组	6 065 ± 1 019	2 304 ± 1 009	3 407 ± 1 009	3 705 ± 786	3 365 ± 886	3 040 ± 1 239	2 986 ± 1 098
AVP0.4 U/kg 组	5 865 ± 1 086	2 535 ± 1 309	3 485 ± 1 023	4 901 ± 987[a]	4 487 ± 1 796	4 161 ± 2 031[a]	4 242 ± 1 456[a]
AVP0.04 U/kg 组	5 749 ± 1 109	2 688 ± 943	3 590 ± 1 014	4 808 ± 1 369[a]	4 774 ± 1 360[a]	4 513 ± 812[a]	4 092 ± 1 075[b]

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与 LR 组比较

表 4　AVP 对非控制性出血性休克大鼠彻底止血后 $-dp/dt_{max}$ 的影响(mmHg/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	休克前	第 1 期末	第 2 期末	第 3 期		第 4 期	
				30 min	60 min	1 h	2 h
LR 组	−5 037 ±1 169	−2 141 ±1 016	−3 054 ±1 675	−3 353 ±965	−3 041 ±1 012	−2 589 ±989	−2 956 ±908
AVP0.4 U/kg 组	−4 648 ±1302	−1 990 ±1 036	−2 454 ±1 001	−3 924 ±876	−4 063 ±987[a]	−3 741 ±1 034[a]	−3 729 ±1 098[a]
AVP0.04 U/kg 组	−4 830 ±1 449	−2 018 ±1 001	−2 400 ±1 231	−4 209 ±990[a]	−4 392 ±897[a]	−3 602 ±1031[a]	−3 538 ±1340[a]

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与 LR 组比较

表 5　AVP 对大鼠血气的影响

组别	pH			BE		
	第 2 期末	第 3 期末	第 4 期 2 h	第 2 期末	第 3 期末	第 4 期 2 h
LR 组	7.292 ±0.036	7.256 ±0.034	7.188 ±0.069	−11.3 ±1.4	−12.3 ±2.2	−15.7 ±2.1
AVP0.4U/kg 组	7.286 ±0.087	7.332 ±0.058[a]	7.398 ±0.090[a]	−11.3 ±1.9	−9.5 ±1.9	−6.2 ±1.9[a]
AVP0.04 U/kg 组	7.277 ±0.098	7.362 ±0.048[a]	7.389 ±0.087[a]	−10.4 ±2.2	−7.7 ±2.2[a]	−7.7 ±2.2[a]
组别	SaO_2(%)			$p(O_2)$(mmHg)		
	第 2 期末	第 3 期末	第 4 期 2 h	第 2 期末	第 3 期末	第 4 期 2 h
LR 组	96.4 ±2.1	81.5 ±1.2	82.3 ±2.4	102.8 ±19.5	83.8 ±16.5	80.7 ±18.4
AVP0.4 U/kg 组	95.9 ±1.3	84.4 ±1.2	86.6 ±2.2[a]	102.8 ±20.8	117.5 ±19.8[a]	101.8 ±16.8[a]
AVP0.04 U/kg 组	96.3 ±1.1	85.2 ±2.0	86.1 ±1.2[a]	100.9 ±19.4	111.1 ±18.0[a]	106.1 ±14.3[a]

a: $P<0.05$,与 LR 组比较

2.4　AVP 对非控制性出血性休克大鼠彻底止血后存活时间和存活率的影响

非控制性出血性休克大鼠在彻底止血后不复苏时,大鼠很快死亡,存活时间仅为(0.58 ±0.78) h,输注 LR 进行复苏后,存活时间为(3.04 ±1.54) h,4 h 存活率明显高于休克对照组,加入 AVP(0.4、0.04 U/kg)后存活时间明显高于 LR 组($P<0.01$),分别为(6.36 ±2.15)h 和(6.89 ±2.12) h,4 h 存活率也明显延长。

2.5　AVP 对非控制性出血性休克大鼠彻底止血后血气的影响

非控制性出血性休克大鼠在低压复苏后 BE 值升高,pH 值降低,呈现酸中毒,$p(O_2)$明显降低。LR 输注后不能较好在改善血气指标,AVP(0.4、0.04 U/kg)输注后有明显改善,BE 值降低,pH 值升高,$p(O_2)$升高($P<0.05$, 表 5)。

3　讨论

本研究结果表明,非控制性出血性休克在彻底止血后采用 LR 复苏,不能更好地维持大鼠 MAP,血流动力学指标及血气指标。而 AVP 0.4 U/kg 和 0.04 U/kg 输注,大鼠 MAP 明显上升,血流动力学指标改善明显,存活时间延长存活率提高。结果说明 AVP 是一种较好的非控制性出血性休克大鼠治疗药物。

本研究发现 AVP 在 0.4 U/kg 和 0.04 U/kg 浓度时对非控制性出血性休克彻底止血后均具有较好的复苏效果。关于 AVP 在治疗休克时的有效剂量,发现小剂量的 AVP 具有较好的恢复休克效果,临床研究结果发现 AVP 在 0.01 U/min 输注时能发挥抗休克作用,本实验室在前期研究发现[5],对控制性出血性休克 AVP 在 0.4 U/kg 和 0.04 U/kg 均具有较好的抗休克作用,但具体哪一种剂量能更好地保护器官组织有待进一步研究。

研究发现小剂量 AVP 对血管扩张型休克,内毒素休克均有较好的效果,AVP 可明显升高动脉血压,提高心功能,延长存活时间[6,7]。有关 AVP 抗休克的机制,有研究认为一方面 AVP 可通过 V1 受体增加血管平滑肌细胞内钙离子浓度,也可通过抑制 ATP-依赖钾通道和一氧化氮的释放来增加动脉压力;本实验室前期研究表明[8],AVP 可通过激活 Rho kinase、PKC 等增加血管平滑肌钙敏感性进而增加血管反应性以维持血流动力学指标的稳定性[5]。本实验效果提示 AVP 改善非控制性出血性休克复苏效果可能与其改善休克动物和血管反应性,增加休克动物血流动力学稳定性有关。

参考文献:

[1] Connolly C M, Kramer G C, Hahn R G, *et al*. Isoflurane but not mechanical ventilation promotes extravascular fluid accumulation during crystalloid volume loading[J]. Anesthesiology, 2003, 98(3): 670 – 681.

[2] Oliver G. On the physiological of extracts of the pituitary and certain other glander organ[J]. J Physiol, 1985, 18(7): 27 – 31.

[3] Voelckel W G, Lurie K G, Lindner K H, *et al*. Vasopressin improves survival after cardiac arrest in hypovolemic shock[J]. Anesth Analg, 2000, 91(3): 627 – 634.

[4] 林秀来, 李　涛, 杨光明,等. 3 种不同分子量的羟乙基淀粉对大鼠非控制出血性休克的复苏效果比较[J]. 创伤外科杂志, 2008, 10(3): 203 – 206.

[5] 杨光明, 李　涛, 徐　竞,等. 参与 AVP 改善休克血管低反应及钙失敏的 PKC 亚型及其机制[J]. 中国危重病急救医学, 2008, 20(3): 139 – 143.

[6] Dunser M W, Mayr A J, Ulmer H, *et al*. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study [J]. Circulation, 2003, 107(18): 2313 – 2319.

[7] Malay M B, Ashton R C Jr., Landry D W, *et al*. Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock[J]. J Trauma, 1999, 47(4): 699 – 703.

[8] 李　涛, 徐　竞, 杨光明, 等. 精氨酸血管加压素对大鼠失血性休克的作用[J]. 创伤外科杂志, 2008, 10(3): 211 – 213.

(编辑　张　维)