文章编号:1000-5404(2009)11-1029-03

论著

非控制失血性休克大鼠输液输血的研究

陈方祥[1], 滕 方[1], 廖自福[2], 刘良明[2], 胡 波[3] (第三军医大学大坪医院野战外科研究所:[1]输血科,[2]第二研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,[3]检验科,重庆 400042)

摘 要:目的 观察非控制失血性休克大鼠输注不同血液成分的复苏效果。**方法** SD大鼠24只,复制非控制失血性休克(失血45%)模型。用随机数字表法将大鼠分为3组,每组8只,Ⅰ组输注林格液+羟乙基淀粉(LR+HES),Ⅱ组输注LR+HES+自身全血,Ⅲ组输注LR+HES+自体红细胞。观察休克前、休克1 h、复苏2 h各时间点血常规、心率(HR)、血压、左心室收缩压(LVSP)、左心室压力上升和下降的最大变化速率($\pm dp/dt_{max}$)和存活时间。**结果** 血常规指标各组休克1 h、复苏2 h与休克前比较均显著下降($P<0.01$),Ⅱ、Ⅲ组与Ⅰ组比较差异有统计学意义($P<0.01$),各组复苏2 h与休克1 h比较差异有统计学意义($P<0.01$);存活时间Ⅱ、Ⅲ组显著长于Ⅰ组($P<0.01$);HR、LVSP和$\pm dp/dt_{max}$各组休克1 h、复苏2 h与休克前比较显著降低($P<0.01$),Ⅱ、Ⅲ组与Ⅰ组比较差异有统计学意义($P<0.01$,$P<0.05$),各组复苏2 h与休克1 h比较差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 大鼠急性失血45%用晶体液和胶体液补充血容量,输注自身红细胞纠正贫血可以有效复苏,没有发生凝血异常表现。

关键词: 大鼠;失血性休克;羟乙基淀粉;全血;红细胞
中图法分类号: R457; R605.971; R977.8 **文献标识码:** A

Resuscitation for hemorrhagic shock rats: lactated Ringer's solution with whole blood or red blood cells

CHEN Fang-xiang[1], TENG Fang[1], LIAO Zi-fu[2], LIU Liang-ming[2], HU Bo[3] ([1]Department of Blood Transfusion, [2]State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department 2, [3]Department of Laboratory Medicine, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Objective To compare the resuscitation effect of lactated Ringer's solution (LR) combined with hydroxyethyl starch (HES), whole blood or red blood cells on hemorrhagic shock rats. **Methods** SD rats ($n=24$) were inflicted with a sharp resection of 75% of the tail to initiate the hemorrhage. When the blood pressure (BP) was decreased to 40 mmHg, LR solution was infused to the rats for 1 h. Then the animals were randomly divided into 3 groups, LR+HES (group Ⅰ), LR+HES+auto-whole blood (group Ⅱ), and LR+HES+auto-red blood cells groups (group Ⅲ), and received the corresponding infusion respectively for 2 h when the BP was increased to 80 mmHg. The blood samples were collected before shock, 1 h after shock and 2 h after resuscitation. Hematologic and hemodynamics parameters, such as blood cell count, heamoglobin, hematocrit, platelet count, heart rate, BP, survival time, left intraventricular systolic pressure (LVSP), maximal change rate of left intraventricular pressure ($\pm dp/dt_{max}$), were measured and recorded. **Results** Hematologic parameters of each group had significant difference in 1 h after shock compared with 2 h after resuscitation, and the 2 time points compared with before shock. Those of group Ⅱ and group Ⅲ were significantly higher than those of group Ⅰ. In every group, the parameters at the time of 2 h after resuscitation had significant difference to those at 1 h after shock. Group Ⅱ and group Ⅲ had a significantly longer survival time compared with group Ⅰ. HR, LVSP and $\pm dp/dt_{max}$ in each group at 1 h after shock and 2 h after resuscitation were significantly decreased compared with before shock. Those of group Ⅱ and group Ⅲ were significantly higher compared with group Ⅰ; those of each group in 2 h after resuscitation were markedly increased compared with 1 h after shock. **Conclusion** LR solution plus HES has efficient effect on the resuscitation of hemorrhagic shock rats to maintain normovolemia, and the infusion of auto-red blood cells is helpful to correct anemia. Plasma-poor red cell concentrates is safe and causes no abnormal phenomena of blood clotting.

Key words: rat; hemorrhagic shock; hydroxyethyl starch; whole blood; red blood cells

基金项目: 全军医学科研"十一五"计划专项课题(06Z030)
Supported by the Tackling Program of the "Eleventh Five-year Plan" of PLA (06Z030)
作者简介: 陈方祥,男,湖北省恩施市人,硕士,主任医师,教授,主要从事临床输血输液方面的研究,发表论文40余篇。电话:(023)68757651
收稿日期: 2008-10-03; **修回日期:** 2008-11-03

临床上抢救大出血患者必需输液输血。一般战、创伤休克的发生率为10%～15%,在高技术局部战争中,休克的发生率可高达25%～30%,有报道伤员死于失血性休克高达32.6%～59.5%[1,2]。对于液体和血液成分如何选择才能获得最佳救治效果已有不少研究,表明用林格液(Lactated Ringer's, LR)+羟乙基淀粉(hydroxyethyl starch, HES)复苏效果较好[3]。目前临床上使用的血液成分为红细胞制品、血浆、浓缩血小板、浓缩白细胞、冷沉淀等。但对于急性失血后如何选择输注,特别是使用最多的前2种如何搭配输注,查阅文献没有明确标准介绍。本实验参照付春晓等[4]报道的大鼠失血性休克模型,模拟急性创伤失血休克输液、输血的复苏,探讨一定失血量选用全血或红细胞输注的治疗效果。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器

晶、胶体液:LR(四川科伦药业股份有限公司),HES 130/0.4氯化钠注射液(6% HES 130/0.4)由北京费森尤斯卡比医药有限公司提供。主要仪器:ML785 血流动力学测定系统(Power Lab,澳大利亚)。

1.2 方法

1.2.1 实验动物及分组 成年SD大鼠24只,雌雄各半,10～12周龄,体质量(213.5±12.3)g,由第三军医大学野战外科研究所实验动物中心提供。按随机数字表法分为3组,每组8只。Ⅰ组:LR+HES组,Ⅱ组:LR+HES+自体红细胞组,Ⅲ组:LR+HES+自身全血组。实验前晚禁食、自由饮水,实验当日用戊巴比妥钠麻醉,右侧股动脉、股静脉和右颈动脉(导管内径0.58 mm,外径0.965 mm)插管,股动脉插管用三通管连接水银血压计和注射器,供观察血压和放血,经插管注射肝素钠生理盐水(500 U/kg)抗凝,股静脉插管供输液输血用,颈动脉插管供测量血流动力学指标,包括左心室收缩压(left intraventricular systolic pressure, LVSP),心率(HR)和左心室压力上升或下降的最大速率(the maximal change rate of left intraventricular pressure, $\pm dp/dt_{max}$)。

1.2.2 自体红细胞制作 用ACD保养液采集血液,离心分离出血浆,加入生理盐水制作成60%压积红细胞,备用。

1.2.3 失血性休克模型 参照Selby等[5]方法复制45%失血量休克模型,断尾75%,不止血,同时经股动脉快速放血,使血压降至40 mmHg,各组用LR维持血压40 mmHg,观察1 h,结扎断尾端止血,开始复苏。Ⅰ组LR与HES以3∶1输注;Ⅱ组先输注1 ml生理盐水,然后输注自体红细胞,间断补充LR+HES;Ⅲ组先输注1 ml生理盐水,然后输注自身全血,间断补充LR+HES,从开始复苏至血压升至80 mmHg以上时开始记录时间维持2 h。各组分别于休克前、休克1 h、复苏2 h采集标本(专用采血管)测定血常规,监测血流动力学指标。而后不给任何液体,观察动物存活时间。

1.3 统计学处理

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,用统计软件EZSTAT Version 2.0对组间比较进行 t 检验。

2 结果

2.1 血常规的变化

血常规指标各组休克1 h、复苏2 h与休克前比较均显著下降($P<0.01$),休克1 h、复苏2 h Ⅱ、Ⅲ组与Ⅰ组比较差异有统计学意义($P<0.01$),各组复苏2 h与休克1 h比较差异均有统计学意义($P<0.01$,表1)。

2.2 存活时间

Ⅱ、Ⅲ组存活时间分别为(447±214)、(434±153)min,显著长于Ⅰ组[(241±33)min,$P<0.01$]。Ⅱ、Ⅲ组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 血流动力学指标的变化

HR和LVSP各组休克1 h、复苏2 h与休克前比较均显著降低($P<0.01$),组间比较Ⅱ、Ⅲ组显著高于Ⅰ组($P<0.01$),各组复苏2 h与休克1 h比较差异有统计学意义($P<0.01$,表2)。

$\pm dp/dt_{max}$ 各组休克1 h、复苏2 h与休克前比较均显著降低($P<0.01$),Ⅱ、Ⅲ组与Ⅰ组比较差异有统计学意义($P<0.05$),各组复苏2 h与休克1 h比较均显著增高($P<0.01$,表2)。

表1 休克前、休克1 h及复苏2 h各组血常规指标的变化($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

组别	白细胞($\times10^9$/L)			血小板($\times10^9$/L)			红细胞($\times10^{12}$/L)			血红蛋白(g/L)			血细胞比容(%)		
	休克前	休克1 h	复苏2 h	休克前	休克1 h	复苏2 h	休克前	休克1 h	复苏2 h	休克前	休克1 h	复苏2 h	休克前	休克1 h	复苏2 h
Ⅰ组	6.06±2.65	3.32±1.52^{a}	2.50±0.82^{ac}	780±77	364±145^{a}	258±91^{ac}	6.18±0.72	4.23±0.51^{a}	3.61±0.91^{ac}	123±10	84±9^{a}	76±12^{ac}	36.3±2.9	26.3±2.9^{a}	22.9±3.8^{ac}
Ⅱ组	6.16±2.00	2.77±0.84^{ab}	2.48±0.70^{abc}	791±106	448±126^{ab}	253±97^{abc}	6.98±0.88	4.16±0.71^{ab}	5.66±0.81^{abc}	132±18	80±12^{ab}	113±21^{abc}	38.7±3.9	24.0±3.5^{ab}	33.2±5.9^{abc}
Ⅲ组	6.49±3.63	3.10±1.93^{ab}	2.63±1.75^{abc}	688±140	472±161^{ab}	241±159^{abc}	6.49±0.88	4.57±0.63^{ab}	5.41±1.09^{abc}	124±17	88±13^{ab}	106±21^{abc}	36.2±4.4	26.8±3.6^{ab}	31.7±5.8^{abc}

a:$P<0.01$,与休克前比较;b:$P<0.01$,与Ⅰ组比较;c:$P<0.01$,与休克1 h比较

表2 休克前、休克1 h及复苏2 h各组血流动力学指标的变化($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

组别	HR(次/min)			LVSP(mmHg)			$+dp/dt_{max}$(mmHg/s)			$-dp/dt_{max}$(mmHg/s)		
	休克前	休克1 h	复苏2 h	休克前	休克1 h	复苏2 h	休克前	休克1 h	复苏2 h	休克前	休克1 h	复苏2 h
Ⅰ组	475±46	341±57^{a}	334±67^{ac}	143±16	99±17^{a}	118±18^{ac}	5 426±682	3 286±643^{a}	3 706±470^{ad}	4 565±553	2 767±608^{a}	3 244±467^{ad}
Ⅱ组	461±42	367±36^{a}	394±58^{abc}	152±32	106±44^{ab}	125±32^{abc}	6 020±1 262	3 383±704^{ac}	3 802±2 291^{acd}	5 248±1 200	2 668±896^{ac}	3 688±1 928^{acd}
Ⅲ组	449±50	374±52^{a}	400±82^{abc}	154±21	104±18^{ab}	129±19^{abc}	5 475±1 158	3 364±1 181^{ac}	3 919±1 193^{acd}	4 968±1 118	2 729±1 419^{ac}	3 569±959^{acd}

a:$P<0.01$,与休克前比较;b:$P<0.01$, c:$P<0.05$, 与Ⅰ组比较;d:$P<0.01$,与休克1 h比较

3　讨论

严重创伤失血性休克救治的当务之急是选择何种液体和何种血液成分输注。目前关于休克后液体复苏种类主要有晶体液和胶体液,由于这 2 类液体都不含有血小板和凝血因子,大量输注可能发生凝血功能障碍。输注多大量会出现凝血功能障碍,取决于失血量多少、补充液体多少、输注速度以及受伤程度和相应的治疗等多种因素。早期积极补液、恢复血容量对患者后期恢复是有利的[6]。已有研究表明 LR + HES 用于失血性休克复苏比较好[3]。本组实验急性失血 45% 的大鼠选用 LR + HES(3∶1)复苏,未补充任何血液制品,结果未发生凝血功能障碍,伤口一直没有渗血现象。表明受伤前健康的大鼠急性失血 45% 可以不补充血小板和凝血因子,就能够维持正常的凝血功能。但是失血后不输血,缺氧不能纠正,由此将带来血液系统及全身多器官功能受损,存活时间显著短于输血组。实验证明失血性休克补液后必须输血纠正贫血,才能提高抢救成功率。

血液成分的选择,临床上对于急性失血性休克倾向于用全血输注[7]。我们回顾性观察发现,输注全血比输注红细胞制品发生输血不良反应明显增多。本院自 1999 年以来对全血和红细胞制品去除白细胞后输注,使非发热性输血反应(NHFTR)发生率从 1998 年以前的 0.17% 降到 1999 年以后的 0.05%,下降了 3.4 倍[8]。本组实验大鼠 45% 急性失血用 HES + LR + 红细胞悬液输注,复苏后血红蛋白恢复到 113 g/L,输注全血组恢复到 103 g/L,输注红细胞同样达到理想水平。失血后血小板明显下降,复苏 2 h Ⅱ、Ⅲ组分别维持在 253×10^9/L 和 241×10^9/L,颈部、股动脉插管处创面无渗血现象。血流动力学指标表明输注全血与红细胞 2 种方式比较差异有统计学意义($P < 0.01$),但临床意义不大,2 组心功能指标恢复均较好。失血在一定范围内输注红细胞能够达到治疗效果,避免输注全血,从而节约血源,减少输血副作用,分离出的血浆又能用来救治凝血功能紊乱的患者,这就是成分输血的优越性。但对于继续失血以及休克后期发生凝血功能紊乱的救治,如何选择血液成分输注有待进一步研究。

参考文献:

[1] 刘良明,胡沛红. 严重创伤休克的液体复苏新进展[J]. 中国危重病急救医学, 2003, 15(5): 314 - 316.

[2] Champion H R, Bellamy R F, Roberts C P, *et al*. A profile of combat injury[J]. J Trauma, 2003, 54(5 Suppl): S13 - S19.

[3] 李　涛,刘良明,刁有芳,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] 付春晓,王广义,卜凤荣. 一种大鼠失血性休克模型的建立[J]. 中国应用生理学杂志, 2000, 16(2): 188 - 190.

[5] Selby J B, Mathis J E, Berry C F, *et al*. Effects of isotonic saline solution resuscitation on blood coagulation in uncontrolled hemorrhage[J]. Surgery, 1996, 119(5): 528 - 533.

[6] 朱长江,马永达,葛衡江,等. 两种血浆制剂及 10% 羟基淀粉对人体凝血和纤溶功能的影响[J]. 重庆医学, 2008, 37(17): 1919 - 1921.

[7] 田兆嵩. 临床输血[J]. 中国输血杂志, 1998,11(4): 224.

[8] 陈方祥,何　静,袁　玲,等. 6 年临床用血分析[J]. 四川医学, 2005, 26(1): 29 - 30.

(编辑　王小寒)

(上接 1028 页)

2.1　临床表现

MCL 除了有一般急性白血病的症状和体征外,尚有较特异的表现。由于肥大细胞颗粒内活性物质(如组织胺、肝素、TNF-α等)的释放,可引起一系列变态反应,如临床出现皮肤潮红、头痛、心悸、支气管痉挛及荨麻疹等。胃肠道浸润时可引起腹泻、腹痛、恶心和呕吐,甚至出现胃穿孔。

2.2　实验室检查

血象:一般表现为正细胞正色素性贫血,血小板减少或增多,白细胞数($8 \sim 15$) $\times 10^9$/L,肥大细胞占 10% ~90%[1]。一般认为外周血液中出现肥大细胞≥10% 则为 MCL。骨髓象:典型表现为细胞质颗粒多少不一的肥大细胞聚集,可达 90%(26.2% ~91.8%),有时伴有中性粒细胞和嗜酸性粒细胞增多[2]。细胞化学特点:甲苯胺蓝、PAS、萘酚 AS-D 氯乙酸酯酶、ACP 染色阳性,POX 染色和非特异性酯酶染色阴性。免疫表型:恶性肥大细胞表达 CD9、CD33、CD44 和 CD117,而不表达嗜碱粒细胞相关抗原 CD116、CDw17、CD123/IL-3RCK,也缺乏皮肤肥大细胞标记抗原 CD88。

2.3　诊断与鉴别

我国建议 MCL 诊断标准:①临床上除有白血病临床表现外,还有肥大细胞增生的表现如色素性荨麻疹和释放组胺、PGDz 等介质引发的表现,如皮肤潮红、瘙痒、发作性哮喘、呼吸困难、心悸、低血压、晕厥、腹痛、腹泻等。肝素释放过多有出血倾向;②外周血有肥大细胞;③骨髓肥大细胞增多 >30%;④尿组胺增高;⑤骨髓干抽或皮肤浸润可作活检以确诊[3]。

MCL 主要应与嗜碱性粒细胞白血病、系统性肥大细胞增生症(SM)相鉴别。嗜碱性粒细胞白血病常无组胺等介质引发的变态反应表现,细胞形态较圆整,POX 检查阳性有助于鉴别。SM 骨髓中肥大细胞 <20%,外周血中无肥大细胞有助于二者鉴别。

关键词: 白血病;肥大细胞;骨髓
中图法分类号: R733.7　　**文献标识码:** B

参考文献:

[1] Valentini C G, Rondoni M, Pogliani E M, *et al*. Mast cell leukemia: a report of ten cases[J]. Ann Hematol,2008, 87(6): 505 - 508.

[2] 万美蓉,徐开林,鹿群先,等. 肥大细胞白血病 1 例报告及文献复习[J]. 徐州医学院学报,1993,13(2): 148 - 151.

[3] 姚尔固. 肥大细胞增生症[J]. 白血病·淋巴瘤, 2003, 12(1): 49 - 52.

(编辑　吴培红)