文章编号:1000-5404(2013)19-2001-04

专家述评

战创伤休克的研究进展与趋势



刘良明 (400042 重庆,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)

[关键词] 战伤;创伤;休克;早期救治;新型复苏液体;抗休克药物
[中图法分类号] R605.971;R826 [文献标志码] A

Progress and tendency of war wound and traumatic shock

Liu Liangming (State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] War wound and trauma are the important public hazards in modern society and warfare. Its mortality has advanced to the third place in the profile of diseases mortality. Traumatic hemorrhagic shock is an important complication of war wound and trauma, and accounts for about 50% early death of war wound or trauma. In recent years, some new concepts and measures such as damage control resuscitation, limited fluid resuscitation, new types of resuscitation fluids and anti-shock agents, and new mechanisms for cardiovascular disorder are brought forward following traumatic-hemorrhagic shock. A brief comment and future suggestions were discussed in this paper.

[**Key words**] war wound; trauma; shock; early emergency care; new resuscitation fluids; anti-shock agents

Supported by the National Natural Science Foundation for Distinguished Young Scholars of China (30625037), the Key Program of National Natural Science Foundation of China (30830053) and the Key Project of "Eleventh Five-year Plan" of Medical Research of PLA(06Z030). Corresponding author: Liu Liangming, Tel:86-23-68757421, E-mail: liangmingliu@yahoo.com

休克,一个古老而仍具挑战性的课题,无论是战时,还是平时,其发生率和死亡率都很高。资料显示失血休克占战伤死亡的近50%,且80%的死亡发生在伤后30 min内,因此战创伤休克的早期救治在战创伤救治中非常重要。近年来大量研究者围绕其早期救治做了大量工作,并取得了重要进展,对此做一评述。

[基金项目] 国家杰出青年基金(30625037);国家自然科学基金重点项目(30830053);全军医学科研"十一五"计划重点项目(06Z030)

[通信作者] 刘良明,男,博士,研究员,博士生导师。现任中国病理生理学会休克专业委员会副主任委员,中国生物医学工程学会血液代用品专业委员会副主任委员,全军战创伤专业委员会和重庆市创伤学会副主任委员,中国药理学会理事,中国药理学会心血管专业委员会常务委员。担任《中华创伤杂志》(中、英文版)和《创伤外科杂志》等十余种杂志编委\常务编委。主持国家杰出青年基金、国家自然科学基金重点项目、国家973计划、国家重大新药创制-军特需药、军队"九五"、"十五"、"十一五"有关战伤急救和战创伤休克防治研究的指令和攻关项目以及全军"十二五"重大研究计划等十余项。获国家科技进步二等奖1项,军队科技进步一等奖1项、二等奖6项,授权国家发明专利4项,实用新型专利8项。荣立个人二等功1次,三等功3次,享受政府特殊津贴和军队优秀专业人才Ⅰ类岗位津贴。2011年入选全军高层次创新人才工程拔尖人才培养计划。培养的研究生获全军优秀博士、硕士论文各1篇,重庆市优秀博士论文2篇,硕士论文1篇。发表论文300余篇,其中以第一作者或通信作者在国外SCI收录杂志发表论文60余篇。主编、副主编专著3部,参编专著15部。主要从事战伤急救与战创伤休克防治方面的研究。电话:(023)68757421,E-mail: liangmingliu@yahoo.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130903.0928.002.html(2013-09-03)

1 战创伤休克早期复苏时机与理念

文献分析发现,常规战争中,80%的死亡发生在伤后即刻至30 min内,其中大部分是死于大失血和休克。平时灾难和道路交通伤伤员也是如此,80%的死亡发生在早期6 h以内[1-3]。全球每年因创伤死亡的人数高达350万~580万,已占疾病死亡谱的第3位。有专家预测到2020年全球每年因各种创伤死亡的人数可高达840万。因此,针对战创伤的早期救治,提出了"黄金半小时和白金10 min"早期救治的理念,这一理念的提出,为战创伤早期救治技术和措施的研究提出了新的要求和方向。几个发达国家(包括其军队)针对这一理念在战创伤休克救治时采取了相应的策略和措施,取得了显著效果,值得借鉴和推广。

英、美军队对战伤失血休克采取的新的治疗原则是:对出血控制的伤员,伤情稳定的(桡动脉脉搏强),可不予输液;对有休克表现的(桡动脉脉搏微弱或缺失),可用乳酸林格液(LR)或6%的羟乙基淀粉维持平均动脉压在70 mmHg左右;对未控

制出血性休克者,给予小剂量补液,维持机体基本需要。考虑到液体携带的问题,在美国,初始复苏液体为7.5%氯化钠和6%右旋糖苷(HSD)250 mL(缓慢输注,至少10~15 min),如伤员无反应再给250 mL,总量不超过500 mL,其后根据情况可给一定容量的等渗溶液。复苏的标准是桡动脉脉搏可触及(收缩压80~90 mmHg)和恢复意识[3]。以色列军队因所有的战争都发生于其国境边缘,伤员受伤地离国内最先进的医疗中心最远不过100 km,加上以军强大的军事力量和先进的空中救护直升机后送系统,所以其战伤及休克的救治与其他国家有不同之处。以军的医疗救治阶梯分级不明显,因为伤员一般可很快(平均50 min左右)被送到国内的非军队医疗中心治疗,所以以军对战伤出血及休克的治疗进行了调整,即对已控制出血者,在后送途中输液;对出血未控制者不输液;如后送时间在1 h内,保持呼吸正常后立即后送,在途中建立静脉通道;如后送时间超过1 h时,在晶体液中加入胶体,在出血未控制的情况下,输液速度调整至以防止再出血为度。

2 战创伤休克新的复苏概念与方法

严重战创伤休克传统的复苏原则是主张积极快速复苏,及时使用正性肌力或血管活性药物以尽快恢复血压至正常水平,即所谓的积极(正压)复苏(aggressive/normotensive resuscitation)或即刻复苏(immediate resuscitation),但近年来随着休克病理生理研究的不断深入和对组织体液和氧代谢的深入研究,这些传统的休克液体复苏概念正受到挑战。有学者提出了一些新的复苏理念,包括限制性(低压性)液体复苏(limited/hypotensive fluid resuscitation)、延迟性液体复苏(delayed fluid resuscitation)和低温复苏(hypothermic resuscitation)[4-7],这些新的战创伤休克早期复苏理念和方法为战创伤休克患者的早期救治带来了新的措施,正日益受到临床医生的重视和接受。

2.1 允许性低压复苏(permissive hypotensive resuscitation)

休克后快速恢复血压的传统复苏概念主要源于Wiggers控制性出血性休克(controlled hemorrhagic shock)模型。但在临床,特别是战创伤休克大多为非控制性出血休克(uncontrolled hemorrhagic shock)。近年的研究表明,对于非控制性出血休克患者在手术彻底止血前大量快速液体复苏可增加血液丢失,引起稀释性凝血功能障碍和代谢性酸中毒。同时大量快速液体输注可影响血管收缩反应,导致血栓易位或引起伤口再次出血。目前的研究结果推荐允许性低压复苏的目标复苏压力以收缩压控制在90 mmHg,平均动脉压控制在50~60 mmHg为宜,低压复苏时间不宜过长,最好不超过90 min,若超过90 min,应考虑器官功能保护措施[8-10]。虽然这一新的方法在实验室和临床复苏战创伤休克中已取得良好效果,但尚需更多的临床研究以进一步验证此方法的有效性、安全性和适用范围[11-12]。

2.2 延迟复苏(delayed resuscitation)

传统观点认为,战创伤休克低血压应立即进行液体复苏,使用血管活性药物,尽快提升血压。但近年的研究发现严重战创伤休克,特别是非控制性出血休克,在手术彻底止血前若过早使用血管活性药物或大量液体提升血压,并不能提高患者的存活率,事实上有增加死亡率和并发症的危险[13]。基于实验室和临床研究结果,近年来提出了延迟复苏的新概念,即对创伤失血性休克,特别是有活动性出血的休克患者,在彻底手术止血前不主张快速给予大量的液体进行即刻复苏,而主张在到达手术室彻底止血前,只给予少量的平衡盐液维持机体基本需要,在手术彻底处理后再进行大量复苏,这样比即刻积极复苏会有更好的复苏效果。

2.3 低温复苏(hypothermic resuscitation)

低温复苏一直是一个有争议的课题,长时间深度低温会影响机体代谢,影响凝血功能和心血管功能[14]。但目前越来越多的研究表明,对于严重创伤失血休克,给予短时、轻度的低温(在伤后到彻底手术前这段时间给予短时、轻度的低温,一般不要低于34 ℃)可增强低压复苏效果,降低组织细胞代谢率,降低机体对氧的需求,延长休克的黄金抢救时间,同时防止毛细血管通透性升高[8]。但未来需要深入研究的是在临床如何实施低压复苏,用什么方法降低体温,如何与限制性液体复苏配合的问题。值得指出的是,此处所说的治疗性、控制性的低温与发生在创伤患者的自发性、非控制性低温是不同的,前者对创伤患者的治疗是有益的,而后者是有害的。

2.4 损害控制性复苏(damage control resuscitation)

对严重创伤患者,近年来除限制性液体复苏外,又提出了损害控制性复苏的概念[4]。损害控制性复苏是指在对非常严重的创伤患者最初24~48 h的治疗中,用非手术治疗策略和方法来防止或者逆转血液丢失性贫血、凝血功能障碍、酸中毒以及低体温(自发性)等一系列减轻损害,提高复苏效果的措施。这些措施具体包括:允许性低压复苏的应用;集被动和主动加温方法于一体的预防和治疗低体温;用外源性缓冲液等措施纠正酸中毒;直接应用1∶1解冻血浆和红细胞悬液;早期应用血小板;早期应用重组细胞因子Ⅶa等[15-16]。损害控制性复苏在战创伤休克早期救治中虽然已得到广泛应用,但一些具体的方案和措施,特别是对凝血功能障碍的处理尚需深入研究,以提高救治效果。

3 战创伤休克液体复苏终点标准

恢复血容量、恢复组织灌流和氧供是休克复苏的核心问题。传统的液体复苏标准是恢复血压、心率和尿量。但这些指标不能很好反映组织灌流和氧合状况,特别是当患者处于代偿期时或使用了缩血管药物后。近年来许多学者提出了许多新的复苏参考指标,包括氧供(DO_2)、氧耗(VO_2)、血乳酸盐、碱缺失和胃黏膜pH值等,为战创伤休克的理想复苏和提高复苏成功率提供了客观、可靠的指标。

3.1 DO_2、VO_2

研究表明,严重创伤休克、脓毒休克患者组织细胞缺血、缺氧并非单纯血供不足所致,而是与组织的DO_2和VO_2密切相关,所以近年来休克复苏除用心脏指数(CI)作为复苏标准外,有学者提出了用DO_2和VO_2作为复苏标准的观点,且强调在复苏时使DO_2和VO_2复苏达超常值。临床研究表明,获得DO_2、VO_2超常值复苏的休克患者存活率明显高于未达超常值复苏者[17]。常用的提高DO_2、VO_2的方法包括:①扩容,提高有效循环血量;②使用正性肌力药物(多巴胺、多巴酚丁);③多巴胺无效或高动力型休克患者应用血管收缩剂(肾上腺素、去甲肾上腺素、苯肾上腺素);④改善通气,维持动脉血氧饱和度。

3.2 血乳酸盐、剩余碱和胃黏膜pH值

研究表明血乳酸盐水平、剩余碱和胃黏膜pH值与严重休克患者的预后及死亡率密切相关,是较好的复苏终点指标和预后预测指标[18]。研究发现血乳酸盐水平在复苏后24 h内达正常的患者100%存活,在24~48 h达正常的患者78%存活,超过48 h达正常的患者仅14%存活。胃黏膜pH值<7.32,在最初24 h内纠正的患者死亡率为零,未纠正的死亡率为50%。胃黏膜pH值未纠正的平均每例患者有2.6个器官发生器官功能障碍,胃黏膜pH值纠正的每例患者仅有0.62个器官发生器官功能障碍。

4 新型复苏液体及血液代用品研究

复苏液体通常分为晶体液和胶体液,晶体液又分为等渗液和高渗盐液,胶体液有白蛋白、右旋糖酐、明胶和羟乙基淀粉,它们有各自的优势,也有自己的不足。一个理想的战伤复苏液体应满足以下几个要素:①能快速恢复血浆容量,改善微循环灌流和氧供;②有携氧功能;③无明显的副作用,如免疫反应等;④具备细胞保护作用;⑤易储存、运输,且价格便宜。很明显,目前临床用的液体均不能满足这些要求。因此人们一直在努力试图解决这个问题:①努力在研究修饰血红蛋白溶液,试图利用人的废血、动物血通过人工修饰或分子间交联的方式研制出能模拟人体的血红蛋白,同时消除其免疫原性,消除过敏反应,免除交叉配血及感染等问题。近年来美国、日本、加拿大等国一直在花大量资金研发这类产品,虽然在技术上已取得很多进展,许多产品已进入Ⅲ期临床,部分产品已在南非和墨西哥等国上市[19-21],但因一些毒性反应(如缩血管反应、肾脏毒性和氧化损伤毒性)未能克服,所以此类产品尚未大规模上市,还需继续深入研究,以克服这些问题。②努力在研究具有细胞保护作用的功能液体,以防止战创伤休克引起的组织细胞缺血缺氧损害或休克后液体复苏引起的再灌注损伤,但目前尚无这类产品用于临床。③近年来研究表明,大量输注LR后可激活中性粒细胞(PMN),导致组织损伤。研究证实,LR中的D-乳酸是其激活PMN的主要原因。LR中含有L-乳酸和D-乳酸各14 mmol/L,若用含有28 mmol/L的L-乳酸则激活PMN的作用明显降低,若将乳酸完全用酮体取代,结果相似,说明D-乳酸与PMN激活作用有关[22]。因此,美军建议改进现在的LR,去除D-乳酸,降低L-乳酸的总量,加入酮体作为能源物质。目前已研制出一种酮体林格液,并证明有良好的抗休克作用。

5 新的抗休克药物研究

随着对休克病理生理研究的不断深入,发现了一些针对性抗休克措施和药物,如新型肾上腺素能激动剂(多巴酚丁胺)、阿片受体拮抗剂(纳洛酮、纳曲酮、纳布啡)、钙通道阻滞剂(尼卡地平、尼莫地平)、花生四烯酸代谢产物抑制剂(布洛芬、酮基布洛芬)、磷酸二酯酶抑制剂(依若昔酮、己酮可可碱)、氧自由基清除剂(别嘌呤醇、超氧化物歧化酶)、休克细胞因子拮抗剂及内毒素拮抗剂等,这些药物或治疗措施对内毒素休克、失血性休克和心源性休克等均有较好的治疗作用,为休克的治疗展示了广阔的前景。但目前的这些抗休克药物存在两大问题:①需要在充分的容量复苏基础上才能发挥良好的抗休克作用,不适合战创伤休克的早期急救[23-28]。②具有促钙内流作用,可加重休克后细胞的钙超载。因此下一步需要寻找或研发一些不依赖或较少依赖于容量复苏的抗休克药物或措施,用于战创伤休克的早期急救,以便为随后的手术治疗和后期的确定性治疗赢得时间,以提高战创伤休克的整体救治水平。

6 心血管功能障碍研究进展

严重战创伤休克或战创伤休克救治不及时可发展为难治性休克,难治性休克目前临床救治非常困难,即使用强力血管活性药物,血压也难以回升,现有方法对其无能为力,其他临床重症也存在这种现象,其关键问题是血管的低反应性和心脏功能障碍,它作为影响组织灌流和血液分布的中心环节,可进一步诱发其他器官的功能障碍甚至死亡,目前的常规治疗效果不好,主要原因是其发生机制不清,没有针对性的治疗措施,这一直是困扰临床医生的一大难题。

近年来许多研究者一直致力于这方面的研究,提出了休克后心脏和血管功能障碍钙失敏的机制和防治措施,为战创伤休克特别后期的难治性休克带来了新的理论基础和方法,包括:①针对休克后血管低反应性发生的膜受体失敏和膜超极化机制存在的问题,提出了休克后血管低反应性发生的钙失敏机制,即休克后血管平滑肌细胞存在钙失敏,钙失敏在休克后血管的低反应性发生中起重要作用,同时发现心肌细胞钙失敏在休克心脏功能障碍中也发挥重要作用[29-32];②针对休克血管低反应性和心脏功能障碍发生的钙失敏机制,提出了针对性防治措施。目前的实验和临床研究发现小剂量的精氨酸血管加压素(AVP,0.04 ~0.4 U/kg)复合一定剂量的去甲肾上腺素可很好地改善创伤失血性休克和脓毒性休克等临床重症的血管低反应性和心脏功能,通过改善和稳定血流动力学指标,帮助这些临床重症实现早期复苏目标,发挥抗休克作用[33]。另有研究发现,NO合酶的抑制剂L-NAME、ET-1的拮抗剂PD142893、阿片受体的特异性拮抗剂ICI174,864和Nor-BNI、KATP通道的抑制剂优降糖以及蛋白酪氨酸激酶抑制剂Genistein等,也有较好的抗休克血管低反应性和心脏功能障碍的作用,但这些药物的效果目前仅为实验室研究,能否用于临床尚需进一步研究[34-36]。

7 展望

近年来国内外在战创伤休克早期救治、心血管功能障碍发生机制以及新型抗休克药物研究等方面都取得了长足进步,提出了许多新理念和技术,显著提高了战创伤休克的防治水平,但仍有许多问题需要深入研究,因此未来应加强以下几个方面的研究:①加强和完善战创伤急救体系的建设,研究医疗急救人员和条件前伸配置机制,确保伤后"黄金半小时"内或在更短的时间内让战创伤伤员特别是失血休克伤员得到有效救治。②虽然一些新的战创伤休克急救措施和方法已取得良好效果,但尚需扩大临床研究以进一步验证这些方法的有效性、安全性和适用范围。③需要针对战创伤休克早期救治的实际和需要,研制新型功能复苏液体和少依赖于容量复苏的新型抗休克药物。④为了使实验室研究结果更符合临床实际,需要研究更加符合临床实际的休克动物模型和体外模拟模型。⑤加强休克并发症——多脏器功能不全综合征相关发生机制及防治措施研究,以提高战创伤休克的整体救治水平。

参考文献：

[1] 王正国. 创伤研究进展[J]. 临床外科杂志, 2007, 15(11): 727-730.

[2] 周继红, 王正国. 我国交通伤研究进展[J]. 中华创伤杂志, 2005, 21(1): 71-73.

[3] 刘良明. 战伤休克早期液体复苏新方法与新策略[J]. 中国实用外科杂志, 2006, 26(12): 913-915.

[4] Beekley A C. Damage control resuscitation: a sensible approach to the exsanguinating surgical patient[J]. Crit Care Med, 2008, 36(7 Suppl): S267-S274.

[5] Brohi K, Cohen M J, Ganter M T, *et al*. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis[J]. J Trauma, 2008, 64(5): 1211-1217.

[6] Hoyt D B, Dutton R P, Hauser C J, *et al*. Management of coagulopathy in the patients with multiple injuries: results from an international survey of clinical practice[J]. J Trauma, 2008, 65(4): 755-765.

[7] Perkins J G, Andrew C P, Spinella P C, *et al*. An evaluation of the impact of apheresis platelets used in the setting of massively transfused trauma patients[J]. J Trauma, 2009, 66(4 Suppl): S77-S85.

[8] Li T, Lin X, Zhu Y, *et al*. Short-term, mild hypothermia can increase the beneficial effect of permissive hypotension on uncontrolled hemorrhagic shock in rats[J]. Anesthesiology, 2012, 116(6): 1288-1298.

[9] Li T, Zhu Y, Fang Y, *et al*. Determination of the optimal mean arterial pressure for postbleeding resuscitation after hemorrhagic shock in rats[J]. Anesthesiology, 2012, 116(1): 103-112.

[10] Li T, Zhu Y, Hu Y, *et al*. Ideal permissive hypotension to resuscitate uncontrolled hemorrhagic shock and the tolerance time in rats[J]. Anesthesiology, 2011, 114(1): 111-119.

[11] Zhang Y M, Gao B, Wang J J, *et al*. Effect of Hypotensive Resuscitation with a Novel Combination of Fluids in a Rabbit Model of Uncontrolled Hemorrhagic Shock[J]. PLoS One, 2013, 8(6): e66916.

[12] Granfeldt A, Nielsen T K, Solling C, *et al*. Adenocaine and Mg(2+) reduce fluid requirement to maintain hypotensive resuscitation and improve cardiac and renal function in a porcine model of severe hemorrhagic shock[J]. Crit Care Med, 2012, 40(11): 3013-3025.

[13] Teranishi K, Scultetus A, Haque A, *et al*. Traumatic brain injury and severe uncontrolled haemorrhage with short delay pre-hospital resuscitation in a swine model[J]. Injury, 2012, 43(5): 585-593.

[14] Mohr J, Ruchholtz S, Hildebrand F, *et al*. Induced hypothermia does not impair coagulation system in a swine multiple trauma model[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(4): 1014-1020.

[15] Palm K, Apodaca A, Spencer D, *et al*. Evaluation of military trauma system practices related to damage-control resuscitation[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 73(6 Suppl 5): S459-S464.

[16] Gruen R L, Brohi K, Schreiber M, *et al*. Haemorrhage control in severely injured patients[J]. Lancet, 2012, 380(9847): 1099-1108.

[17] van-Beest P, Wietasch G, Scheeren T, *et al*. Clinical review: use of venous oxygen saturations as a goal-a yet unfinished puzzle[J]. Crit Care, 2011, 15(5): 232.

[18] Sobhian B, Kropfl A, Holzenbein T, *et al*. Increased circulating D-lactate levels predict risk of mortality after hemorrhage and surgical trauma in baboons[J]. Shock, 2012, 37(5): 473-477.

[19] Galvagno S M Jr, Mackenzie C F. New and future resuscitation fluids for trauma patients using hemoglobin and hypertonic saline[J]. Anesthesiol Clin, 2013, 31(1): 1-19.

[20] White N J, Wang X, Bradbury N, *et al*. Fluid resuscitation of uncontrolled hemorrhage using a hemoglobin-based oxygen carrier: effect of traumatic brain injury[J]. Shock, 2013, 39(2): 210-219.

[21] Elmer J, Alam H B, Wilcox S R. Hemoglobin-based oxygen carriers for hemorrhagic shock[J]. Resuscitation, 2012, 83(3): 285-292.

[22] Lee C C, Chang I J, Yen Z S, *et al*. Effect of different resuscitation fluids on cytokine response in a rat model of hemorrhagic shock[J]. Shock, 2005, 24(2): 177-181.

[23] Watters J M, Tieu B H, Differding J A, *et al*. A single bolus of 3% hypertonic saline with 6% dextran provides optimal initial resuscitation after uncontrolled hemorrhagic shock[J]. J Trauma, 2006, 61(1): 75-81.

[24] Hollenberg S M. Vasoactive drugs in circulatory shock[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(7): 847-855.

[25] Lee J H, Kim K, Jo Y H, *et al*. Early norepinephrine infusion delays cardiac arrest after hemorrhagic shock in rats[J]. J Emerg Med, 2009, 37(4): 376-382.

[26] Poloujadoff M P, Borron S W, Amathieu R, *et al*. Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock[J]. Anesthesiology, 2007, 107(4): 591-596.

[27] Anand T, Skinner R. Arginine vasopressin: the future of pressure-support resuscitation in hemorrhagic shock[J]. J Surg Res, 2012, 178(1): 321-329.

[28] Voelckel W G, Convertino V A, Lurie K G, *et al*. Vasopressin for hemorrhagic shock management: revisiting the potential value in civilian and combat casualty care[J]. J Trauma, 2010, 69(Suppl 1): S69-S74.

[29] Xu J, Liu L. The role of calcium desensitization in vascular hyporeactivity and its regulation after hemorrhagic shock in the rat[J]. Shock, 2005, 23(6): 576-581.

[30] Li T, Liu L, Xu J, *et al*. Changes of Rho kinase activity after hemorrhagic shock and its role in shock-induced biphasic response of vascular reactivity and calcium sensitivity[J]. Shock, 2006, 26(5): 504-509.

[31] Xu J, Li T, Yang G M, *et al*. Protein kinase C isoforms responsible for the regulation of vascular calcium sensitivity and their relationship to integrin-linked kinase pathway after hemorrhagic shock[J]. J Trauma, 2010, 69(5): 1274-1281.

[32] Li T, Fang Y, Yang G, *et al*. Effects of the balance in activity of RhoA and Rac1 on the shock-induced biphasic change of vascular reactivity in rats[J]. Ann Surg, 2011, 253(1): 185-193.

[33] Li T, Fang Y, Zhu Y, *et al*. A small dose of arginine vasopressin in combination with norepinephrine is a good early treatment for uncontrolled hemorrhagic shock after hemostasis[J]. J Surg Res, 2011, 169(1): 76-84.

[34] Fang Y, Li T, Fan X, *et al*. Beneficial effects of activation of PKC on hemorrhagic shock in rats[J]. J Trauma, 2010, 68(4): 865-873.

[35] Hu Y, Li T, Tang X F, *et al*. Effects of ischemic preconditioning on vascular reactivity and calcium sensitivity after hemorrhagic shock and their relationship to the Rho A-Rho-kinase pathway in rats[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2011, 57(2): 231-239.

[36] Xu J, Lan D, Li T, *et al*. Angiopoietins regulate vascular reactivity after haemorrhagic shock in rats through the Tie2-nitric oxide pathway[J]. Cardiovasc Res, 2012, 96(2): 308-319.

（**收稿**:2013-07-22;**修回**:2013-08-08）

（编辑 王 红）