不同复苏压力对颅脑创伤合并非控制性失血性休克大鼠血流动力学及存活率的影响

朱 娱,田昆仑,吴 跃,蓝 丹,陈向云,刘良明,李 涛 (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** 探讨颅脑创伤合并非控制性失血性休克大鼠彻底止血前的理想复苏压力。**方法** 制作大鼠颅脑创伤合并非控制性失血性休克模型,观察彻底止血前不同复苏压力(50 mmHg、60 mmHg、70 mmHg、80 mmHg 和 90 mmHg)对输液量、失血量、血流动力学、大脑灌注以及动物存活率的影响。**结果** 不同复苏压力对颅脑创伤合并非控制性失血性休克的失血量有明显的影响,随着复苏压力的增加,大鼠的失血量、输液量逐渐增加,当复苏压力大于 80 mmHg 时,其失血量和输液量显著高于 70 mmHg。当复苏压力小于 70 mmHg 时,随着复苏压力增加,脑含水量和血流量逐渐增加,70 mmHg 复苏组脑含水量接近假手术组,而 80 mmHg 和 90 mmHg 组的血流量反而下降。血压维持在 50 mmHg、60 mmHg、70 mmHg 动物的存活时间和存活率明显高于常压(80 mmHg 和 90 mmHg)复苏组;50 mmHg、60 mmHg、70 mmHg 组的血流动力学指标明显得到改善。**结论** 对于颅脑创伤合并非控制性出血性休克,最理想的复苏压力是 70 mmHg,它能改善血流动力学,降低脑水肿,提高动物存活率。

[关键词] 颅脑创伤;非控失血性休克;复苏压力;大鼠

[中图分类号] R651.1 +5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2014)04-0372-04

Proper target pressure to resuscitate uncontrolled hemorrhagic shock with traumatic brain injury in rats

ZHU Yu, TIAN Kun-lun, WU Yue, LAN Dan, CHEN Xiang-yun, LIU Liang-ming, LI Tao (State Key Laboratory of Trauma, Burn and combined Injury, Department 2, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military medical University, Chongqing 400042, China)

Abstract: Abjective To investigate the effect of different resuscitation pressure for hemodynamics and survival rate of traumatic brain injury (TBI) combined with uncontrolled hemorrhagic shock(UHS) in rats. **Methods** With the rat model of combined TBI and UHS, we investigated the effects of a series of target resuscitation MAP (50 mmHg, 60 mmHg, 70 mmHg, 80 mmHg and 90 mmHg) before controlling of bleeding on animal blood loss, fluid requirment, survival, brain perfusion and hemodynamics. **Results** Different target resuscitation pressure played an important role of TBI combined with UHS in rats' blood loss. With the increasing of target resuscitation pressure, the blood loss and fluid requirement increased. When the resuscitation pressure was up to 80 mmHg, the blood loss and fluid requirement were significantly higher than those of 70 mmHg. When the resuscitation pressure was low to 70 mmHg, with the increasing of target resuscitation pressure, the brain water content and brain blood flow were increasing. The brain water content of 70 mmHg approached to sham operation, but the blood flow of 80 mmHg and 90 mmHg were descent. The animal survival rates of 50 mmHg, 60 mmHg, 70 mmHg were higher than those of 80 mmHg and 90 mmHg. The hemodynamics of 50 mmHg, 60 mmHg, 70 mmHg were stable. **Conclusion** 70 mmHg is the ideal target resuscitation pressure for this trauma, which can improve hemodynamics, decrease cerebral edema and increase survival rate.

Keywords: traumatic brain injury; uncontrolled hemorrhagic shock; resuscitation pressure; rats

近期有研究表明,创伤是导致人类死亡除肿瘤、心血管疾病以外的主要原因[1-2]。其中创伤致死亡的主要原因包括失血性休克、颅脑创伤等,且颅脑创伤常伴随着失血性休克[3-5]。也有研究表明,失血性休克合并颅脑创伤比单纯的颅脑创伤死亡率更高[3]。有关失血休克后液体复苏方案目前研究较多,也提出了非控出血性休克低压、延迟复苏等概念。有效的液体复苏能够恢复和维持全身和大脑循环,减少由于低血容量、低压和组织缺氧引起的死亡[6]。本实验室前期研究证实:对于单纯的非控制性出血性休克,其理想的复苏

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201404016

[收稿日期] 2014-03-07 [修回日期] 2014-03-27

[J]. 中国医科大学学报,2010,39(4):308 -310.

[7] 邹远航,马 涛,贾乾斌. 术前胆道引流对恶性阻塞性黄疸患者免疫、炎症状况的影响[J]. 中国医药导报,2011,8(8):51 -52.

[8] 王振杰,邱兆磊,黄建康,等. TNF-α 单克隆抗体对梗阻性黄疸大鼠肾脏保护作用的实验研究[J]. 中华全科医学,2010,8(10):1208 -1209.

[9] 陈 东,周 奇,赖佳明,等. 术前胆道引流对恶性阻塞性黄疸患者免疫功能的影响[J]. 中华普通外科学文献,2010,4(2):123 -127.

(编辑:周小林)

压力为 50 ~ 60 mmHg[7]，它可在维持组织基本灌流的同时减少出血量。基础与临床研究证实，单纯的颅脑创伤，其液体的复苏压力应维持平均动脉压在 90 mmHg 以上，以保证充足的大脑血供。但对颅脑创伤合并非控制性失血性休克的理想复苏压力未见相关研究。为了探讨颅脑创伤合并非控制性失血性休克止血前的理想复苏压力，我们通过建立颅脑创伤合并非控制性失血性休克大鼠模型，并在彻底止血前，观察不同复苏压力（50 mmHg、60 mmHg、70 mmHg、80 mmHg 和 90 mmHg）对失血量、输液量、血流动力学以及存活的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SD 大鼠，雌雄不拘，体质量 220 g 左右，由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，实验前禁食 12 h，自由饮水。实验当天用浓度为 30 mg/kg 的戊巴比妥钠腹腔麻醉大鼠，股动脉插管用于放血和监测血压，股静脉用于输液，右颈动脉插管监测血流动力学指标，包括左心室收缩压（LVSP）、左心室压力上升或下降的最大速率（ ± dp/dtmax）。为了预防凝血，从插管中注入 500 U/kg 的肝素钠。

1.2 实验方案

112 只 SD 大鼠随机分成 7 组，每组 16 只，分别为假手术组（Sham）、未治疗组（No-T 组）及不同复苏血压 50 mmHg、60 mmHg、70 mmHg、80 mmHg 和 90 mmHg 组。实验分为 4 个阶段，第 1 阶段为制作模型，建立颅脑创伤合并非控制失血性休克模型，通过撞击大鼠头枕部（撞击气压 40 ~ 41 kPa）制成脑中度损伤模型，颅脑组织未见明显出血点[8]，随后通过剪断脾脏的一个分支动脉制成非控制失血性休克模型[9]，让血液自由流到腹腔中，大约 20 ~ 30 min 血压降到 40 mmHg 为造模成功；第 2 阶段为止血前复苏阶段，用乳酸林格氏液（Lactated Ringer's，LR）和羟乙基淀粉（HES）2 ∶1 进行复苏，将平均动脉血压分别维持在 50 mmHg、60 mmHg、70 mmHg、80 mmHg 和90 mmHg1 h；第 3 阶段为确定治疗阶段，彻底结扎止血后，用全血和 LR 1 ∶2 进行复苏，使血压维持在 90 mmHg 以上，持续时间为 2 h；第 4 阶段为观察阶段，观察失血量、输液量、血流动力学指标、脑含水量、脑血流量以及动物存活率的影响。

1.3 统计分析方法

所有数据用均数 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示，采用 SPASS 18.0 统计学软件处理。包括平均动脉压（MAP）、左室收缩峰压（LVSP）、输液量、失血量数据均用重复测量单因素或双因素方差分析，存活时间和存活率通过中位数和四分位数间距进行分析，用 Kruskal-Wallis 检验进行比较。认为 $P<0.05$ 是有统计学差异的，$P<0.01$ 有显著差异。

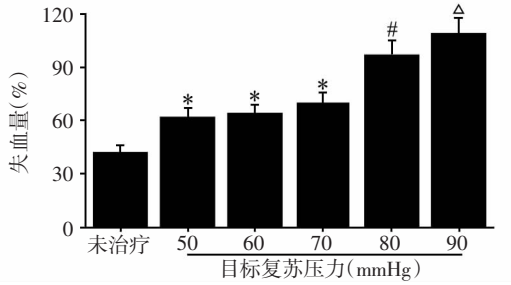
2 结果

2.1 不同复苏压力对失血量的影响

与未治疗组比较，不同目标复苏压力均会明显增加失血量，其中 50 mmHg、60 mmHg、70 mmHg 组失血量分别是（61.5 ± 5.2）%，（63.5 ± 5.3）%，（70.2 ± 5.9）%，比未治疗组（42.4 ± 3.7）% 明显增高，随着复苏压力增高，失血量增加。80 mmHg 和 90 mmHg 组的失血量分别为（96.5 ± 7.9）% 和（108.65 ± 8.9）%，比 70 mmHg 组失血量显著增多（图 1）。

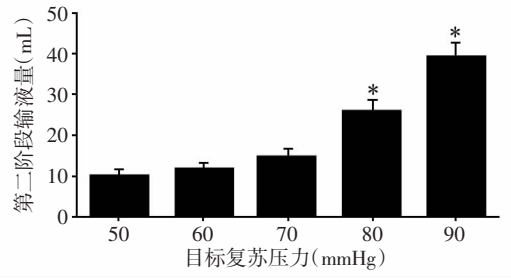
2.2 不同复苏压力对输液量的影响

颅脑创伤合并非控制出血性休克止血前随着目标复苏压力的增加，所需要的液体量逐渐增加，50 mmHg、60 mmHg、70 mmHg组输液量分别为（10.4 ± 1.1）mL，（11.9 ± 1.3）mL 和（14.9 ± 1.5）mL。与 70 mmHg 组比较，80 mmHg 和 90 mmHg 组的输液量显著增加，分别为（26.2 ± 2.4）mL 和（39.3 ± 3.4）mL（图 2）。止血后彻底复苏阶段液体输注量各组间无显著差异（数据未显示）。



*：与未治疗组比较，$P<0.05$；#：与 70 mmHg 组比较，$P<0.05$；△：与 70 mmHg 组比较，$P<0.01$

图 1 不同复苏压力失血量的变化



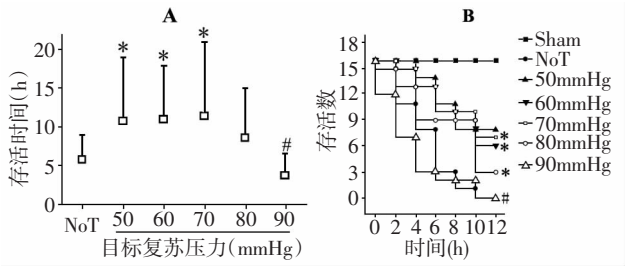
*：与 70 mmHg 组比较，$P<0.01$

图 2 不同复苏压力输液量的变化

2.3 不同复苏压力对动物存活的影响

颅脑创伤合并非控制出血性休克不进行治疗，超过一半的动物在 4 h 内死亡，无动物存活时间超过 12 h，其平均存活时间约 5.65 h。较高的压力复苏（大于 80 mmHg）对颅脑创伤合并非控制出血性休克动物的存活率无明显影响，其中目标压力为 80 mmHg 时，其存活时间为 8.53 h，12 h 存活率为 18.75%（3/16），而目标压力为 90 mmHg 时，其存活时间仅为 3.62 h，无动物存活超过 12 h。小于 70 mmHg 的目标压力复苏可以延长动物的存活时间，50 mmHg、60 mmHg 和 70 mmHg 存活时间分

别为 10.7 h、10.88 h 和 11.3 h,存活率分 别为 50%(8/16)、37.5%(6/16)、43.75%(7/16),图 3A、图 3B。



A:不同复苏压力对动物存活时间的影响;B:不同复苏压力对动物存活率的影响;*:与未治疗组比较,$P<0.05$;#:与 70 mmHg 组比较,$P<0.05$。

图 3 不同复苏压力对动物存活的影响

2.4 不同复苏压力对血流动力学的影响

不同复苏压力对血流动力学有明显的影响,在休克末,血流动力学明显降低,表现为 LVSP 和 ± dp/dtmax 值降低(表 1 ~ 4)。彻底止血前,复苏压力 90 mmHg 组需要大量的液体才能维持到 90 mmHg,但是很快血压就降到 70 mmHg,彻底止血后,各组的血压均能维持在 90 ~ 110 mmHg,但是在观察阶段各组血压有不同程度的降低。在第 4 阶段,80 mmHg 和 90 mmHg 组存活动物的血压比 50 mmHg、60 mmHg、70 mmHg 组的血压低。第 2 阶段为彻底止血前的复苏阶段,第 3 阶段为确定性治疗阶段,第 4 阶段为观察阶段。

表 1 不同复苏压力对 MAP 的影响($\bar{x}\pm s$,mmHg)

分组	基础值	第 1 阶段末	第 2 阶段末	第 3 阶段末	第 4 阶段末
假手术组			108.7 ± 11.0	108.0 ± 11.4	109.0 ± 9.7
未治疗组			31.3 ± 3.7*	35.3 ± 7.0*	36.6 ± 7.6*
50 mmHg 组			50.3 ± 3.7#	112.4 ± 10.3#	98.7 ± 7.7#
60 mmHg 组	112.5 ± 10.4	41.4 ± 2.4	61.3 ± 4.3#	108.7 ± 11.0#	96.3 ± 10.2#
70 mmHg 组			69.9 ± 3.2#	107.5 ± 9.6#	90.4 ± 9.7#
80 mmHg 组			80.2 ± 6.7#	92.7 ± 7.6#	80.6 ± 11.0#
90 mmHg 组			70.7 ± 8.3#	90.6 ± 8.6	82.7 ± 18.0

*:与假手术组比较,$P<0.05$,#:与假手术组比较,$P<0.01$

表 2 不同复苏压力对 LVSP 的影响($\bar{x}\pm s$,mmHg)

分组	基础值	第 1 阶段末	第 2 阶段末	第 3 阶段末	第 4 阶段末
假手术组			144.3 ± 11.3	142.4 ± 9.7	139.7 ± 12.0
未治疗组			103.3 ± 9.7*	106.7 ± 10.2*	111.0 ± 12.3*
50 mmHg 组			118.1 ± 18.0	144.6 ± 19.4#	135.7 ± 16.7△
60 mmHg 组	143.6 ± 11.2	96.4 ± 9.7	125.6 ± 14.7△	147.3 ± 10.5#	132.4 ± 8.2△
70 mmHg 组			136.1 ± 11.5#	147.8 ± 17.3#	128.7 ± 13.8△
80 mmHg 组			142.3 ± 18.8#	136.6 ± 10.8△	115.7 ± 12.7*
90 mmHg 组			129.5 ± 17.8*	109.7 ± 11.2*	109.5 ± 9.7

*:与假手术组比较,$P<0.05$,#:与假手术组比较,$P<0.01$;△:与未治疗组比较,$P<0.05$。

表 3 不同复苏压力对 + dp/dt max 的影响($\bar{x}\pm s$,mmHg/s)

分组	基础值	第 1 阶段末	第 2 阶段末	第 3 阶段末	第 4 阶段末
假手术组			5 469 ± 132 6	5 426 ± 110 2	5 025 ± 123 0
未治疗组			3 102 ± 562*	2 658 ± 969*	2 136 ± 756*
50 mmHg 组			3 785 ± 143 8	5 306 ± 111 8#	4 804 ± 124 7#
60 mmHg 组	5 436 ± 102 5	3 637 ± 987	4 115 ± 111 1	5 127 ± 120 2#	4 973 ± 124 0#
70 mmHg 组			4 747 ± 641#	5 074 ± 694#	4 525 ± 100 8#
80 mmHg 组			4 968 ± 101 8#	4 236 ± 511#	4 000 ± 107 1#
90 mmHg 组			3 902 ± 103 6*	3 882 ± 174 9*#△	3 725 ± 103 4

*:与假手术组比较,$P<0.05$,#:与假手术组比较,$P<0.01$;△:与 70 mmHg 组比较,$P<0.05$

表 4 不同复苏压力对 - dp/dt max 的影响($\bar{x}\pm s$,mmHg/s)

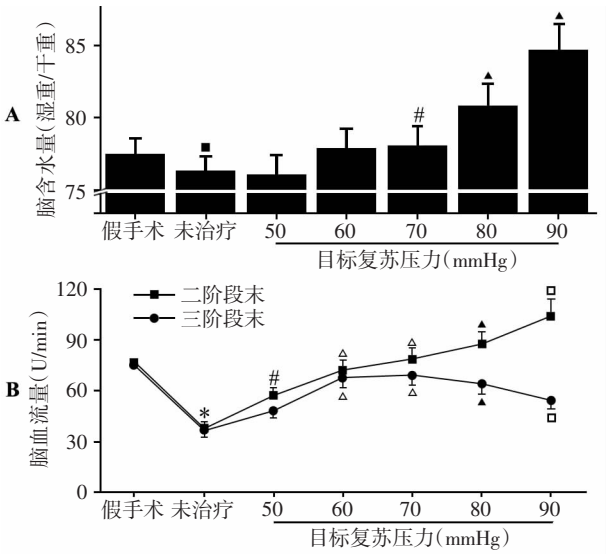
分组	基础值	第 1 阶段末	第 2 阶段末	第 3 阶段末	第 4 阶段末
假手术组			- 4 565 ± 102 4	- 4 502 ± 112 3	- 4 452 ± 109 8
未治疗组			- 2 313 ± 546*	- 2 036 ± 874*	- 1 569 ± 987*
50 mmHg 组			- 2 816 ± 919	- 4 129 ± 996#	- 3 930 ± 137 4#
60 mmHg 组	- 4 829 ± 998	- 2 258 ± 654	- 3 192 ± 702△	- 4 654 ± 836#	- 3 722 ± 826#
70 mmHg 组			- 3 549 ± 929△	- 4 403 ± 606#	- 4 077 ± 964#
80 mmHg 组			- 4 008 ± 861#	- 3 664 ± 656*	- 2 665 ± 790*
90 mmHg 组			- 3 218 ± 888*	- 2 864 ± 116 0*△	- 2 006 ± 774

*:与假手术组比较,$P<0.05$;#:与假手术组比较,$P<0.01$;△:与 70 mmHg 组比较,$P<0.05$

2.5 不同复苏压力脑含水量和血流量的变化

脑含水量 - 颅脑创伤合并非控制出血性休克止血前随着目标复苏压力的增加,脑含水量逐渐增加,与假手术组比较,未治疗组的脑含水量降低,70 mmHg 组的脑含水量接近假手术组。80 mmHg 和 90 mmHg 组脑含水量明显增加,与 50 mmHg、60 mmHg 和 70 mmHg 组相比,脑含水量高,脑水肿加重(图 4A)。

脑血流量 - 颅脑创伤合并非控制失血性休克后,脑血流量下降。彻底止血前,随着复苏压力增加脑血流量逐渐增加。彻底止血后,复苏压力达到 50 ~ 70 mmHg,脑血流量可维持在较好水平,但 80 mmHg 和 90 mmHg 组的脑血流量反而降低,与 70 mmHg比较明显降低(图 4B)。



A:脑含水量变化;B:脑血流量变化;*:与假手术组比较;■:与假手术比较,$P<0.05$;#:与未治疗组比较,$P<0.05$;△:与未治疗组比较,$P<0.01$;▲:与 70 mmHg 组比较,$P<0.05$;□:与 70mmHg 组比较,$P<0.01$;

图 4 脑含水量和脑血流量的变化

3 讨论

本研究观察了不同复苏压力对颅脑创伤合并非控制失血性休克大鼠血流动力学和动物存活的影响以寻找其理想复苏压力。结果表明在彻底止血前进行常压复苏降低动物的存活率,出现严重的血液稀释、增加失血量、不能改善血流动力学参数,而且存在严重的脑水肿。与常压复苏组比较,允许性低压复苏能够改善动物存活和血流动力学,脑水肿较轻。结果表明对于颅脑创伤合并非控制失血性休克大鼠,70 mmHg 可能是改善动物存活和血流动力学最好的复苏压力,它在增加失血量不太多的情况下,增加脑灌注而不引起脑水肿。

颅脑损伤发生后由于血液的直接流失及创伤引起的炎症反应,炎性介质释放,毛细血管通透性增加,有效循环血容量下降导致低血容量性休克[10]。循环血量及心输出量的下降不能保证脑血液灌注,致使脑组织缺血缺氧而加重其损伤,发生脑水肿甚至脑疝等一系列并发症,可进一步加重脑损伤,使患者病死率升高[11]。因此,积极有效的液体复苏对颅脑创伤合并非控制失血性休克的治疗非常关键。我们先前的研究表明允许性低压复苏(50 mmHg)是一个比较好的复苏压力,能够减少非控制失血性休克模型的死亡率[12],但是对于颅脑创伤合并非控制失血性休克大鼠,我们的研究发现 70 mmHg 可以降低动物的失血量,改善血流动力学参数,减轻脑水肿,提高动物的存活率。50 mmHg 和 60 mmHg 复苏不能保证有效的大脑灌注,同时也表明常压(80 mmHg 和 90 mmHg)对颅脑创伤合并非控制失血性休克大鼠的复苏效果不理想。

[参考文献]

[1] Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. Lancet, 2012, 380(9859): 2095 - 2128.

[2] Norton RL, Kobusingye O. Injuries[J]. N Engl J Med, 2013, 368(18): 1723 - 1730.

[3] Jin G, DeMoya MA, Duggan M, et al. Traumatic brain injury and hemorrhagic shock: evaluation of different resuscitation strategies in a large animal model of combined insults[J]. Shock, 2012, 38(1): 49 - 56.

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

[5] Rosenfeld JV, Maas AI, Bragge P, et al. Early management of severe traumatic brain injury[J]. Lancet, 2012, 380(9847): 1088 - 98.

[6] 李 涛, 杨光明, 刘良明. 乳酸林格氏液和羟乙基淀粉对失血性休克大鼠血气的影响[J]. 局解手术学杂, 2008, 17(2): 80 - 81.

[7] 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.

[8] Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, et al. Responses to cortical injury: I. methodology and local effects ofcontusions in the rat[J]. Brain Res, 1981, 211: 67 - 77.

[9] Okiyama K, Smith DH, Gennarelli TA, et al. Thesodium channel blocker and glutamate release inhibitor BW1003C87 and magnesium attenuate regional cerebral edema following experimental brain injury in the rat[J]. J Neurochem, 1995, 64: 802 - 809.

[10] 刘华清, 李福龙, 陈 琛. 限制性液体复苏对创伤失血性休克合并慢性肾衰竭代偿期的影响[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(10): 1778 - 1779.

[11] 冯 洋, 尹 文. 创伤失血性休克限制性液体复苏的研究进展[J]. 中国急救医学, 2012, 6(32): 542 - 545.

[12] 朱 娱, 李 涛, 李力捷, 等. 轻度低温联合低压复苏对非控制出血性休克大鼠的保护作用及与线粒体功能改善的关系[J]. 创伤外科杂志, 2011, 13(1): 15 - 20.

(编辑:周小林)