

· 基础研究 ·

## 己酮可可碱对创伤失血性休克大鼠器官血流量及存活率的影响

邓志龙, 张晓星<sup>△</sup>, 李邦春

(重庆市急救医疗中心骨科 400014)

**摘要:**目的 探讨己酮可可碱(PTX)对创伤失血性休克大鼠肝、脾、肾血流量和存活率的影响及其机制。方法 选择健康雄性 Wistar 大鼠 30 只,随机分为正常组、对照组和治疗组各 10 只。对照组和治疗组大鼠经右股动脉 10 min 内放血至平均动脉压(MAP)为(40±2.0)mm Hg,此后间断放血或回输血以维持此血压水平 1.5 h,以 4 倍失血量的乳酸复方乳酸钠(LR)复苏休克大鼠,复苏量于 1 h 内经右颈外静脉由微量泵均匀泵入;治疗组大鼠于复苏 45 min 后经右颈外静脉插管按 30 mg/kg 加用 PTX 治疗,并以此时作为时相起点,治疗剂量 PTX 由生理盐水配成 4 mL,其半量于 5 min 内均匀泵入,余量即 2 mL 于 90 min 由微量泵均匀泵入;对照组相应时间给予等量生理盐水。比较 3 组大鼠 4.5、6.5 h 肝、脾及肾脏器官的血流量及 8、16 h 的成活数。结果 治疗组大鼠肝、脾及肾脏器官的血流量明显高于对照组( $P<0.05$ )。结论 PTX 显著提高创伤失血性休克大鼠 LR 复苏后肝、脾、肾脏器官的血流量,增加实验动物的存活率。

**关键词:**己酮可可碱;休克,创伤性;休克,出血性;存活率;器官血流量

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.15.029

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)15-1522-02

## Effects of pentoxifylline on organ blood flow and survival rate in rat traumatic-hemorrhagic shock

Deng Zhilong, Zhang Xiaoxing<sup>△</sup>, Li Bangchun

(Department of Orthopedics, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the effects of pentoxifylline(PTX) on the organ blood flow and the survival rate in rat traumatic-hemorrhagic shock. **Methods** 30 male Wistar rats were randomly divided into 3 groups: normal group(SS), control group(LR) and therapy group(PTX), 10 cases in each group. All rats in the three groups were wounded by laparotomy and fracture of left femur. The rats in control group and therapy group were bled from the right femoral artery to reduce the mean arterial pressure (MAP) to (40±2.0)mm Hg with in 10 min after trauma. MAP was kept at this level for 1.5 h and then the rats were resuscitated with lactated Ringer's solution (LR), four times of shed blood volume, through the right external jugular vein within 1 h. At 15 min before the end of resuscitation, the rats in therapy group were infused PTX(30 mg/kg body weight) through the vein within 95 min during and after resuscitation, simultaneously, the rats in control group were given the same volume of normal saline solution during the same period. The organ blood flow of liver, kidney and spleen were determined respectively at 4.5, 6.5 h after PTX treatment. The rat survival rates at 8, 16 h were calculated. **Results** The experiment results indicated that the organ blood flow (liver, spleen and kidney) was significantly higher in PTX group than in LR group( $P<0.05$ ). **Conclusion** PTX restores the blood flow of liver, kidney and spleen and increases the survival rate of animals after PTX administration.

**Key words:** pentoxifylline; shock, traumatic; shock, hemorrhagic; survival rate; organ blood flow

创伤后早期死亡主要是由于出血引起的低容量性休克,后期死亡则与出血导致过度的全身炎症反应综合征、感染、器官功能不全和衰竭等因素相关<sup>[1-4]</sup>。现行创伤失血性休克的标准治疗之一是静脉输注大量的晶体液,如复方乳酸钠(ringer lactate solution, LR),以恢复有效的血流量及血流动力学。但研究表明,LR 复苏可引起白细胞激活及器官功能损伤,故复苏损伤的概念正日益受到关注,替换晶体或添加药物减轻复苏损伤的对策也开始得到重视<sup>[5-7]</sup>。己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)为磷酸二酯酶抑制剂,本身不具备液体扩张的功能,但 PTX 具有减轻休克复苏后中性粒细胞的激活、血管内皮细胞功能的紊乱、肝及肺损伤的作用,而被作为失血性休克复苏的佐剂得到广泛应用<sup>[8-10]</sup>。PTX 对失血性休克 LR 复苏后器官血流量的影响少见报道,本文在 LR 复苏的基础上探讨 PTX 对创伤失血性休克大鼠肝、脾、肾器官血流量和存活率的影响。

## 1 材料与方法

## 1.1 材料

1.1.1 动物分组 选择健康雄性 Wistar 大鼠 30 只,体质量

(232±17)g(第三军医大学实验动物中心提供);随机分为正常组、对照组和治疗组,每组 10 只。

1.1.2 药品和仪器 LR(重庆制药三厂);PTX(美国 Sigma 公司)。0.9 mm 外径血管插管及 3.5 mm 外径气管插管、U 型血压计、微量泵、末梢组织血流仪(PHG-300,日本)。

## 1.2 方法

1.2.1 模型制作 按 5 mg/kg 腹腔内注入 20%乌拉坦麻醉大鼠,麻醉后动物仰卧固定于手术台上。3 组动物均做上腹正中 5 cm 长的剖腹探查切口,切开壁腹膜后即缝合;咬骨钳致左股骨闭合骨折;右股动脉插管后接医用三通,用于测定平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和放血;右侧颈外静脉插管至近右心房且外接医用三通,用于测定中心静脉压(CVP)、补液和给药;气管切开并插入气管插管,维持呼吸通畅;缝合插管处组织。正常组动物至此即进入观察。对照组和治疗组大鼠经右股动脉 10 min 内放血至 MAP 为(40±2.0)mm Hg,此后间断放血或回输血以维持此血压水平 1.5 h,以 4 倍失血量的 LR 复苏休克大鼠,复苏量于 1 h 内经右颈外静脉由微量泵均

<sup>△</sup> 通讯作者, Tel:13594378083; E-mail: zxx2263@163.com。

匀泵入;治疗组大鼠于复苏 45 min 后经右颈外静脉插管按 30 mg/kg 加用 PTX 治疗,并以此时作为时相起点,治疗剂量 PTX 由生理盐水配成 4 mL,其半量于 5 min 内均匀泵入,余量即 2 mL 于 90 min 由微量泵均匀泵入;对照组相应时间给予等量生理盐水。

**1.2.2 肝、脾及肾的血流量检测** 4.5 h 及 6.5 h 前 30 min 拆开 3 组大鼠的剖腹探查切口缝线,显露左侧肝脏、脾脏及肾脏,参考电极置于腹部切口右侧皮下,记录电极经肝左叶下缘上方 0.5 cm、左肾下极上方 1 cm 及脾上极下方 0.5 cm 斜行 45° 插入,插入的方向、部位及深度各动物力求相同。电极固定 10 min 后,经气管插管进行人工呼吸,频率为 40 次/分,稳定后吸入 20% 氢气,PHG-300 记录氢气清除曲线。将记录的氢气清除曲线经半对数转换,求出半衰期( $T_{1/2}$ ),根据该仪器提供的血流量计算法,计算肝、脾及肾的血流量:器官血流量 =  $0.693 \div T_{1/2} \times 100\% (\text{mL} \cdot 100 \text{g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1})$ 。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS15.0 软件进行统计学数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验和  $\chi^2$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

3 组大鼠 4.5 h 肝、脾及肾脏的器官血流量及 8、16 h 时的存活数见表 1~2。

**表 1 3 组大鼠 4.5、6.5 h 肝、脾及肾脏的器官血流量比较( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	肝	脾	肾
4.5 h			
正常组	40.10 ± 2.58	35.29 ± 2.05	79.29 ± 4.69
对照组	24.78 ± 2.56	20.96 ± 2.38	51.79 ± 2.75
治疗组	38.24 ± 4.85*	36.39 ± 2.19*	78.95 ± 3.27*
6.5 h			
正常组	36.34 ± 2.28	34.04 ± 3.20	78.10 ± 3.97
对照组	18.29 ± 1.74	19.34 ± 2.51	42.75 ± 2.21
治疗组	40.06 ± 2.39*	36.49 ± 4.35*	80.10 ± 4.41*

\*:  $P < 0.05$ ,与对照组比较。

**表 2 3 组大鼠 8、16 h 的存活数比较[n(%)]**

组别	8 h	16 h
正常组	10(100.00)	10(100.00)
对照组	7(70.00)	3(60.00)
治疗组	10(100.00)*	7(70.00)*

\*:  $P > 0.05$ ,与对照组比较。

**3 讨论**

创伤失血性休克的动物模型仍然是一个探索中的课题,没有一个公认的实验动物模型标准<sup>[11-12]</sup>。但一般认为,较理想的创伤失血性休克模型应包括以下几个方面:创伤和失血是主要的致伤因素;创伤和失血易于控制、定量和复制;能反应失血性休克的过程和特征;可导致器官功能不全并有一定的死亡率。本研究采用大鼠左股骨骨折及经右股动脉放血至 MAP 为  $(40 \pm 2.0)$  mm Hg 并维持 90 min 的创伤失血性休克模型,该模型易于控制和复制。休克后大鼠表现为四肢温度明显降低,口唇发绀,呼吸增快及无尿;监测显示 MAP 下降、心率变慢、心排血量减少。实验动物呈现典型的失血性休克临床过

程。符合上述建模标准。

使用 LR 复苏是失血性休克的标准治疗方法之一,文献报道应用 LR 复苏的量差别很大,经预实验后选择 4 倍失血量的 LR 进行复苏。LR 复苏后机体表现为微循环障碍、缺血-再灌注损伤、免疫功能下降、炎症反应综合征等<sup>[7-10]</sup>。因而,寻求改善复苏效果的方案有一定的价值。PTX 对多种慢性疾病尤其是外周动脉阻塞性疾病的的治疗取得了较好的疗效<sup>[13]</sup>,主要是因为 PTX 可增强红细胞的变形能力、减少白细胞的血管壁黏着、降低血小板的聚集和增加纤维蛋白溶解。Jessica 等<sup>[14]</sup>在休克复苏中应用 PTX 治疗,取得了较好的效果。经预实验后选用 30 mg/kg 的 PTX 治疗,半量于 5 min 内给予,余半量于 3 个半衰期即 90 min 给予。

本研究结果表明,PTX 治疗后 4.5、6.5 h 肝、脾及肾血流量已恢复到正常组值水平,并明显高于对照组。表明 PTX 可恢复创伤失血性休克大鼠 LR 复苏后器官的血流量。PTX 增加器官血流量可能与其改善血流动力学和微循环等有关联。PTX 对创伤失血性休克大鼠 LR 复苏后血流动力学的同期研究表明:(1)PTX 明显提高心脏左室收缩压、左室内压最大上升速度、左室内压最大下降速度,提示心脏收缩功能得到改善,有助于增加心脏的每搏输出量;PTX 可增快心率,加之每搏输出量的增加,共同致心排血量的增加,从而增加组织器官的血液灌注。(2)PTX 可提高 LR 复苏大鼠的 MAP,提高了组织器官的动脉灌注压,增加了组织器官的血流量。(3)PTX 还可降低实验大鼠的 CVP 及血液的全血和血浆的黏度,即降低心脏的前负荷和增加血液的流动性,进而增加组织的灌注和回流。此外,还与 PTX 改善微循环、减轻肺损伤及降低全身炎症反应综合征级联等有关<sup>[15-18]</sup>。

本研究表明,使用 PTX 治疗创伤失血性休克大鼠,提高了大鼠 8 h 及 16 h 的存活数,这与 PTX 治疗后组织器官的血流量增加、器官功能改善等有关。尽管治疗组大鼠的存活数与对照组比较差异无统计学意义,但是治疗组的大鼠存活数较对照组提高将近 1 倍。本研究认为,这可能与样本量偏小及创伤失血性休克程度较重有关,对此有待进一步的探讨。

**参考文献:**

[1] Alam HB, Rhee P. New developments in fluid resuscitation[J]. Surg Clin North Am, 2007, 87(1): 55-72.  
 [2] Lee WL, Downey GP. Neutrophil activation and acute lung injury [J]. Curr Opin Crit Care, 2001, 7(1): 1-7.  
 [3] Fan J. TLR cross-talk mechanism of hemorrhagic shock-primed pulmonary neutrophil infiltration [J]. Open Crit Care Med J, 2010(2): 1-8.  
 [4] Liu Y, Yuan Y, Li Y, et al. Interacting neuroendocrine and innate and acquired immune pathways regulate neutrophil mobilization from bone marrow following hemorrhagic shock [J]. J Immunol, 2009, 182(1): 572-580.  
 [5] Alam HB, Sun L, Ruff P, et al. E-and P-selectin expression depends on the resuscitation fluid used in hemorrhaged rats [J]. J Surg Res, 2000, 94(2): 145-152.  
 [6] Alam HB, Santon K, Koustova E, et al. Effects of different resuscitation strategies on neutrophil activation in a swine model of hemorrhagic shock [J]. Resuscitation, 2004, 60(1): 91-99.

自动学习理论而提出的灰色学习系统,它直接给出结果,不能通过具体模型方程确切表达出输入与输出之间的映射关系,这与回归预测模型有所区别;并且 ANN 存在不稳定性现象<sup>[4]</sup>,即对同一训练数据重复运行模型程序后得到的结果并不总是一样,不稳定性现象主要是由于初始网络参数为随机数,而不同的初始网络参数又会导致网络不同的输出造成的。此外,人工神经网络理论尚不十分成熟,如隐含层节点数的选择目前尚无统一认可的选择依据或公式,本研究所建立的人工神经网络在选择隐含层节点时,先给出最佳隐含层节点所在大致区间,然后分别取该区间的任一整数为隐含层神经元的个数,分别建立神经网络模型,通过同一研究数据的计算与分析,以最终的网络训练误差为选择标准,以决定最优隐含层节点数目。

#### 参考文献:

- [1] 王淑军. 从“十二五”规划看中医药新布局[J]. 中国中医药导报, 2011(3): 65-66.
- [2] 武继彪, 徐传庚, 宋永刚, 等. 中医相关类职业教育现状分析与人才需求预测[J]. 中医教育, 2010, 29(1): 80-83.
- [3] 袁索. 中医药人才培养现状及对策探讨[J]. 中医药学刊, 2005, 23(3): 146-148.
- [4] 张学清, 席晶晶, 崔颖. 西部四省村卫生室基本卫生服务能力现状调查[J]. 中华医院管理杂志, 2009, 25(5): 353-355.
- [5] 杨月, 沈进. 多元线性回归模型分析在人才需求预测中的应用[J]. 商场现代化, 2006(32): 40-41.
- [6] 袁海平, 赵科, 王继伦. 多元线性回归地应力场反演方法研究[J]. 有色金属科学与工程, 2011, 2(1): 61-64.
- [7] 剧琨. 基于多元线性回归模型与应用软件对世博会影响力评估研究[J]. 自动化与仪器仪表, 2011(2): 106-107.
- [8] 龙德江. 基于主成分回归模型分析的城市需水量预测[J]. 水科学与工程技, 2010(1): 17-19.
- [9] 姜信君, 佟瑞洲. 大气污染主成分回归预报模型及试报分析[J]. 辽宁大学学报: 自然科学版, 2010, 37(2): 92-94.
- [10] 尹元福. 影响吉林省农村地区生活水准因素的主成分回归模型分析[J]. 中国农学通报, 2011, 27(4): 418-423.
- [11] 林和平, 朱道敏, 刘庆超. 二次回归模型分析人工神经网络[J]. 信息技术, 2011(9): 38-41.
- [12] 裴志. BP 人工神经网络隐层结构设计的思考[J]. 科技研究, 2011(10): 44-45.
- [13] 周利锋, 高尔生. 神经网络的应用[J]. 现代预防医学, 1998, 25(3): 272-274.
- [14] Chiang JH. A hybrid neural network in handwriting word recognition[J]. Neural Networks, 1998, 11(3): 337-346.

(收稿日期: 2011-12-05 修回日期: 2012-03-02)

(上接 1523 页)

- [7] Savage SA, Fitzpatrick CM, Kashyap VS, et al. Endothelial dysfunction after lactated Ringer's solution resuscitation for hemorrhagic shock[J]. J Trauma, 2005, 59(2): 284-290.
- [8] 杨木强, 耿智隆, 陆化梅, 等. RL 联合 PTX 对重度失血性休克大鼠早缺血再灌注损伤的影响[J]. 山东医药, 2011, 51(3): 18-20.
- [9] Deree J, de Campos T, Shenvi E, et al. Hypertonic saline and pentoxifylline attenuates gut injury after hemorrhagic shock: the kinder, gentler resuscitation[J]. J Trauma, 2007, 62(4): 818-828.
- [10] Deree J, Martins J, de Campos T, et al. Pentoxifylline attenuates lung injury and modulates transcription factor activity in hemorrhagic shock[J]. J Surg Res, 2007, 143(1): 99-108.
- [11] Lomas-Niera JL, Perl M, Chunq CS, et al. Sock and hemorrhagic: an overview of animal models[J]. Shock, 2005, 24 Suppl 1: 33-39.
- [12] Mochhala S, Wu J, Lu J. Hemorrhagic shock: an overview of animal models[J]. Front Bio Sci, 2009, 14(1): 4631-4639.
- [13] Schwartz RW, Logan NM, Johnson PJ, et al. Pentoxifylline increases extremity blood flow in diabetic atherosclerotic patients[J]. Arch Surg, 1989, 124(4): 434-437.
- [14] Jessica D, William H, Loomis BS, et al. Hepatic transcription factor activation and proinflammatory mediator production is attenuated by hypertonic saline and pentoxifylline resuscitation after hemorrhagic shock[J]. J Trauma, 2008, 64(5): 1230-1239.
- [15] 吕镗烽, 宋勇, 施毅, 等. 己酮可可碱预处理对单纯失血休克致小鼠急性肺损伤的影响及其机制[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 6(9): 619-623.
- [16] Coimbra R, Razuk-Filho A, Yada-Lanqui MM, et al. Intraarterial pulmonary pentoxifylline improves cardiac performance and oxygen utilization after hemorrhagic shock: a novel resuscitation strategy[J]. Anesth Analg, 2004, 98(5): 1439-1446.
- [17] Huang HL, Chiang MF, Lin CW, et al. Lipopolysaccharide directly stimulate aldosterone production via toll-like receptor 2 and toll-like receptor 4 related PI(3)K/Akt pathway in rat adrenal zona glomerulosa cells[J]. J Cell Biochem, 2010, 111(4): 872-880.
- [18] Yada-Lanqui MM, Anjos-Valotta EA, Sannomiya P, et al. Resuscitation affects microcirculatory polymorphonuclear leukocyte behavior after hemorrhagic shock: role of hypertonic saline and pentoxifylline[J]. Exp Biol Med(Maywood), 2004, 229(7): 684-693.

(收稿日期: 2012-01-15 修回日期: 2012-03-02)