

## 己酮可可碱对创伤失血性休克大鼠心血管功能和血液流变学的影响\*

成天军, 丁虹, 邓志龙<sup>△</sup>

(重庆市急救医疗中心骨科 400014)

**[摘要]** **目的** 探讨己酮可可碱(PTX)对液体复苏后创伤失血性休克大鼠心血管功能及血液流变学的影响。**方法** 30只健康雄性Wistar大鼠随机分为3组。采用股骨骨折+颈外静脉放血方法构建创伤失血性休克模型,观察和记录各组大鼠在复苏不同阶段心血管参数变化,同时抽血检测各组血细胞比容(Hct)和全血及血浆黏度改变情况。**结果** 经液体复苏后,PTX组大鼠平均动脉压恢复较明显,复苏后360min恢复到(83.55±2.40)mmHg,明显高于LR组的(75.53±7.95)mmHg( $P<0.01$ );复苏后360min,PTX组大鼠心率恢复到(447±17)次/分钟,接近SS组的(458±9)次/分钟,明显高于LR组的(376±16)次/分钟( $P<0.01$ );大鼠中心静脉压波动明显,复苏后360minPTX组为(36.13±2.03)cmH<sub>2</sub>O,明显低于LR组的(48.44±3.09)cmH<sub>2</sub>O( $P<0.001$ )。经液体复苏后,两组左心室压力最大上升和下降速度均有不同程度回升,PTX组恢复更明显;液体复苏后PTX组大鼠左心室收缩压(LVSP)逐渐恢复至(122.25±2.70)mmHg,明显高于LR组的(96.08±7.43)mmHg( $P<0.01$ )。复苏后4.5、6.5h,PTX组大鼠Hct、全血及血浆黏度均明显低于LR组( $P<0.01$ )。**结论** PTX对经液体复苏后创伤失血性休克大鼠有一定疗效,可改善心血管功能及血液流变学指标。

**[关键词]** 己酮可可碱;休克;创伤性;出血;心血管功能;血液流变学

**[中图分类号]** R459.7

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)22-3714-06

## Effects of pentoxifylline on cardiovascular function and hemorheology in rats with traumatic hemorrhagic shock\*

CHENG Tianjun, DING Hong, DENG Zhilong<sup>△</sup>

(Department of Orthopedics, Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 4000 14, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the effects of pentoxifylline (PTX) on cardiovascular function and hemorheology in rats with traumatic hemorrhagic shock after fluid resuscitation. **Methods** A total of 30 healthy male Wistar rats were randomly divided into three groups. The traumatic hemorrhagic shock model was simulated by femur fracture combined with external jugular vein bloodletting method. Cardiovascular parameters at different stages of resuscitation in each group were observed and recorded. Meanwhile, blood samples were drawn to detect the changes of hematocrit (Hct), whole blood and plasma viscosity of each group. **Results** After fluid resuscitation, the mean arterial pressure of rats in the PTX group recovered significantly, and it increased to (83.55±2.40)mmHg at 360min after resuscitation, which was significantly higher than (75.53±7.95)mmHg of the LR group ( $P<0.01$ ). At 360min of resuscitation, the heart rate of the rats in the PTX group increased to (447±17)beats/min, which was close to (458±9)beats/min in the SS group, and was significantly higher than (376±16)beats/min in the LR group ( $P<0.01$ ). The central venous pressure (CVP) of rats fluctuated significantly, 360min after resuscitation, the CVP in the PTX group was (36.13±2.03)cmH<sub>2</sub>O, which was significantly lower than (48.44±3.09)cmH<sub>2</sub>O in the LR group ( $P<0.001$ ). After fluid resuscitation, maximum speed of increase and decrease in the left ventricular pressure recovered at different degrees in the two groups, and the recovery in the PTX group was more obvious. After fluid resuscitation, the left ventricular systolic pressure (LVSP) of the rats in the PTX group gradually increased to (122.25±2.70)mmHg, which was significantly higher than (96.08±7.43)mmHg in the LR group ( $P<0.01$ ). At 4.5 and 6.5h after resuscitation, the Hct, whole blood and plasma viscosity of rats in the

PTX group were significantly lower than those in the LR group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** PTX has a certain effect on rats with traumatic hemorrhagic shock after fluid resuscitation, and can improve cardiovascular function and blood rheology indexes.

**[Key words]** pentoxifylline; shock, traumatic; hemorrhage; cardiovascular function; hemorheology

创伤已成为 40 岁以下人群的主要死因之一,全球约有 10% 的死亡病例和 16% 的伤残病例由创伤导致<sup>[1]</sup>。严重创伤后导致的创伤失血性休克已成为危害人群生命安全的重要课题。严重创伤后,患者体内有效循环血量迅速减少,组织器官灌注严重不足,细胞代谢紊乱,以及机体免疫功能异常等病理生理过程贯穿发生<sup>[2-3]</sup>,严重影响患者生存。创伤失血性休克的病理基础是血容量与血管容量不匹配,为维持机体血压及组织器官的血流灌注,普遍认为需要补充大量的等渗晶体液进行有效的液体复苏<sup>[4]</sup>。但早期大量液体进入体内,严重扰乱机体对于失血的代偿机制,血管舒缩功能紊乱;同时,大量液体稀释血液,降低了血液携氧功能,进一步加重组织缺氧,加重酸中毒,导致凝血功能障碍,出血风险增加,形成恶性循环<sup>[5]</sup>。若能在复苏早期运用药物改善心血管功能、器官血液灌注及微循环血流状况,提高血流动力学和血液流变学效率,从而巩固晶体液复苏效果,对于创伤失血性休克的救治具有重要意义。

己酮可可碱(pentoxifylline, PTX)又名 Oxpentifylline、Trental-400 或 BL191,化学名为 3,7-二甲基黄嘌呤,它既是甲基黄嘌呤衍生物,又是磷酸二酯酶及肿瘤坏死因子(TNF)的抑制剂<sup>[6-7]</sup>。PTX 已广泛应用于临床,对于许多慢性疾病尤其是外周动脉硬化性疾病取得良好的治疗效果,其主要机制为 PTX 增强了红细胞、白细胞的变形能力,降低了血小板的聚集,增加了纤维蛋白溶解<sup>[8]</sup>。但 PTX 是否可用于创伤失血性休克的救治还鲜有报道。本研究通过实验建立创伤失血性休克模型,观察 PTX 对于创伤失血性休克大鼠的心血管功能、血流动力学、血液流变学等方面的影响,进一步评估 PTX 的抗休克作用,为 PTX 应用于创伤失血性休克的救治提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物及分组

清洁级健康雄性 Wistar 大鼠 30 只,平均体重( $263 \pm 22$ )g,由陆军军医大学实验动物中心提供,动物单笼喂养,自由饮水摄食,实验前 12 h 禁食。30 只大鼠随机分成 3 组:假性休克组(SS 组)、乳酸林格液复苏组(LR 组)、乳酸林格液复苏 + PTX 治疗组(PTX 组),每组 10 只,平均体重分别为( $258 \pm 18$ )、( $265 \pm 21$ )、( $264 \pm 19$ )g。3 组大鼠体重比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 创伤失血性休克动物模型的建立

腹腔内注射 10% 水合氯醛(3.5 mL/kg)麻醉大鼠,麻醉后置于动物实验台,行右侧股动脉插管,连接

电子血压计用于测定平均动脉压(MAP)。暴露大鼠右侧颈外静脉,切开并插管至右侧心房,检测中心静脉压(CVP),补充晶体复苏液及给药;仔细分离左侧颈总动脉,避免损伤颈神经丛,插入 0.9 mm 塑料软管至左心室,连接 RM-6200 生理记录仪(成都仪表厂),记录左心室收缩压(LVSP)、左心室压力最大上升和下降速度( $\pm dp/dt_{max}$ )及大鼠心率(HR)。为方便血管插管,在行手术血管插管时用 1% 普鲁卡因浸泡至血管扩张。插管完毕后,待大鼠生命体征平稳后记录各心血管参数作为创伤前基础值[MAP 为( $120.53 \pm 3.38$ )mm Hg];用咬骨钳咬断大鼠左侧股骨模拟创伤,记录创伤后心血管参数作为伤后值;后经股静脉放血,10 min 内放血至( $39.75 \pm 2.25$ )mm Hg,完成休克模型,并以此时作为时相起点;后用 4 倍于放血量的乳酸林格液通过颈外静脉插管进行补液复苏;PTX 组模拟创伤和放血处理同 LR 组,但用乳酸林格液复苏后加入 PTX(50 mL/kg),LR 组给予等量的生理盐水作为对照。在休克、复苏及复苏后每 60 分钟记录 1 次大鼠的各心血管参数(MAP、CVP、LVSP、 $\pm dp/dt_{max}$  和 HR)。

#### 1.2.2 PTX 的给药途径和方法

将 PTX(美国 Sigma 公司)配成治疗量(50 mg/kg,由生理盐水配成 4 mL),从复苏时通过颈外静脉进行给药,其半量于 5 min 内均匀泵入,余量(2 mL)于试验过程中由微量泵均匀泵入;对照组(LR 组)相应时间给予等量生理盐水。

#### 1.2.3 大鼠血细胞比容(Hct)及血液黏度的测定

对实验大鼠进行模拟创伤失血性休克处理及复苏后,在复苏后 4.5、6.5 h 从颈外动脉插管处抽取动脉血液用于检测 Hct 和血液黏度。Hct 的测定采用微管高速离心法(3 000 r/min 离心 15 min),另取 4 mL 抗凝血用于测定血液切变率(3.0 mPa/s)、血液黏度及血浆黏度(全自动血液黏度计,成都科研仪器厂)。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,3 组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;检验水准  $\alpha = 0.05$ ,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PTX 对创伤失血性休克大鼠心血管功能的影响

#### 2.1.1 MAP 的变化趋势

经创伤处理后,SS 组 MAP 为( $120.53 \pm 3.38$ )mm Hg,生命体征平稳;LR 组经创伤和放血处理后,MAP 迅速下降至( $37.23 \pm 0.83$ )mm Hg,后经乳酸

林格液复苏后 120 min MAP 上升至(82.35±1.58) mm Hg,但仍明显低于 SS 组( $P<0.001$ ),且在复苏后 180 min MAP 逐渐下降。PTX 组复苏时给予静脉泵匀速泵入 PTX,复苏后 120 min MAP 上升至(81.83±2.28)mm Hg,与 LR 组对比差异无统计学意义( $P<0.05$ );其后 MAP 继续缓慢回升,在复苏后 300 min MAP 恢复到(80.93±1.43)mm Hg,而给予生理盐水的 LR 组 MAP 为(75.90±7.95)mm Hg,两组比较差异有统计学意义( $P<0.01$ );后 PTX 组 MAP 继续上升,但仍明显低于 SS 组( $P<0.001$ ),LR 组一直未见明显增加,见表 1。

表 1 各组不同时间 MAP 比较( $n=10, \bar{x} \pm s$ , mm Hg)

组别	创伤处理后	休克	复苏	复苏后					
				60 min	120 min	180 min	240 min	300 min	360 min
SS 组	120.53±3.38	114.05±3.43	112.65±0.53	112.00±0.53	110.48±1.58	110.48±1.05	111.68±2.23	108.68±1.20	107.33±1.05
LR 组	118.20±3.36	37.23±0.83 <sup>a</sup>	40.13±8.03 <sup>a</sup>	40.05±0.83 <sup>a</sup>	82.35±1.58 <sup>a</sup>	80.18±8.55 <sup>a</sup>	79.73±4.80 <sup>a</sup>	75.90±7.95 <sup>a</sup>	75.53±7.95 <sup>a</sup>
PTX 组	117.68±4.73	40.28±0.60 <sup>ac</sup>	39.13±0.38 <sup>a</sup>	39.83±0.53 <sup>a</sup>	81.83±2.28 <sup>a</sup>	79.43±1.80 <sup>ab</sup>	77.78±0.53 <sup>ab</sup>	80.93±1.43 <sup>ac</sup>	83.55±2.40 <sup>ac</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.001$ ,与 SS 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.05$ ;<sup>c</sup>: $P<0.01$ ,与 LR 组比较。

表 2 各组不同时间 HR 比较( $n=10, \bar{x} \pm s$ , 次/分钟)

组别	创伤处理后	休克	复苏	复苏后					
				60 min	120 min	180 min	240 min	300 min	360 min
SS 组	475±30	464±15	468±15	463±19	466±14	464±14	462±21	461±12	458±9
LR 组	457±22	400±17 <sup>a</sup>	408±20 <sup>a</sup>	400±19 <sup>a</sup>	421±40 <sup>a</sup>	416±28 <sup>a</sup>	413±35 <sup>a</sup>	388±17 <sup>b</sup>	376±16 <sup>b</sup>
PTX 组	464±21	386±17	401±17	395±15	430±22 <sup>c</sup>	442±13 <sup>d</sup>	452±28 <sup>d</sup>	443±18 <sup>d</sup>	447±17 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ;<sup>b</sup>: $P<0.001$ ,与 SS 组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ;<sup>d</sup>: $P<0.01$ ,与 LR 组比较。

### 2.1.3 CVP 变化趋势

创伤后 SS 组大鼠 CVP 下降不明显,为(17.33±1.35)cm H<sub>2</sub>O,后维持在此水平;LR 组在创伤及放血处理后,CVP 降至(-2.19±0.93)cm H<sub>2</sub>O,后经 4 倍于失血量的乳酸林格液复苏后,CVP 迅速恢复,复苏后 120 min CVP 上升至(52.56±6.71)cm H<sub>2</sub>O。

### 2.1.2 HR 变化趋势

经创伤处理后,SS 组大鼠 HR 为(475±30)次/分钟,后一直维持在这一水平;LR 组大鼠经创伤和放血处理后,HR 迅速下降至(400±17)次/分钟,在复苏后 120 min HR 恢复到(421±40)次/分钟;PTX 组大鼠在经液体复苏及 PTX 治疗后 120 min HR 恢复到(430±22)次/分钟,与 LR 组相比差异有统计学意义( $P<0.05$ ),后随着治疗时间的延长,HR 恢复至接近正常水平,复苏后 360 min 达到(447±17)次/分钟。而 LR 组 HR 在液体复苏后有所回升,但随着时间延长,HR 呈下降趋势,见表 2。

PTX 组在液体复苏后,静脉泵入 PTX 治疗,复苏后 120 min CVP 恢复至(54.89±2.71)cm H<sub>2</sub>O,复苏后 360 min CVP 降为(36.13±2.03)cm H<sub>2</sub>O;而 LR 组大鼠心功能恢复不明显,心脏前负荷仍高于正常,CVP 仍高达(48.44±3.09)cm H<sub>2</sub>O,明显高于 SS 组( $P<0.001$ ),见表 3。

表 3 各组不同时间 CVP 比较( $n=10, \bar{x} \pm s$ , cm H<sub>2</sub>O)

组别	创伤处理后	休克	复苏	复苏后					
				60 min	120 min	180 min	240 min	300 min	360 min
SS 组	17.33±1.35	17.33±1.35	17.60±0.62	17.47±0.71	17.58±0.64	17.35±0.56	17.29±0.66	17.29±0.49	17.31±0.53
LR 组	17.28±0.76	-2.19±0.93 <sup>a</sup>	-2.39±0.78 <sup>a</sup>	-2.72±0.93 <sup>a</sup>	52.56±6.71 <sup>a</sup>	57.78±2.59 <sup>a</sup>	54.44±3.13 <sup>a</sup>	51.22±3.23 <sup>a</sup>	48.44±3.09 <sup>a</sup>
PTX 组	17.29±0.84	-2.78±0.62	-2.59±0.89 <sup>b</sup>	-2.28±0.44	54.89±2.71 <sup>b</sup>	51.78±2.73 <sup>b</sup>	46.67±1.73 <sup>b</sup>	51.56±2.60 <sup>b</sup>	36.13±2.03 <sup>c</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.001$ ,与 SS 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.01$ ;<sup>c</sup>: $P<0.001$ ,与 LR 组比较。

### 2.1.4 左室收缩压±dp/dtmax 变化趋势

实验过程中,SS 组+dp/dtmax 值明显高于 LR 组及 PTX 组;给药 120 min 后至实验结束 PTX 组+dp/dtmax 值明显高于 LR 组( $P<0.01$ ),而复苏后 240 min PTX 组+dp/dtmax 值与 SS 组值比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。经 PTX 治疗 120 min 后,PTX 组-dt/dtmax 值明显高于 LR 组( $P<0.05$ ),并接近 SS 组正常值,见表 4、5。

### 2.1.5 LVSP 变化趋势

创伤后 SS 组大鼠 LVSP 变化不大,维持在(131.10±9.15)mm Hg 左右;而在经过创伤和失血处理后 LR 组大鼠的 LVSP 迅速下降至(63.72±4.15)mm Hg,后在乳酸林格液复苏后血容量有所恢复,在复苏后 120 min LVSP 达到(107.32±12.53)mm Hg,并维持在这一水平;而 PTX 组大鼠经复苏后泵入 PTX 治疗,LVSP 在复苏后 120 min 增加到

(101.25±6.30)mm Hg,复苏后 360 min 进一步恢复到接近正常水平,达到(122.25±2.70)mm Hg,明显高于 LR 组( $P<0.01$ ),见表 6。

表 4 各组不同时间+DP/DTMAX 比较( $n=10, \bar{x} \pm s$ , mm Hg/min)

组别	创伤处理后	休克	复苏	复苏后					
				60 min	120 min	180 min	240 min	300 min	360 min
SS 组	31.10±2.21	28.13±2.82	29.75±3.82	29.67±3.30 <sup>b</sup>	29.09±4.08 <sup>b</sup>	29.49±3.14 <sup>g</sup>	29.50±3.39	28.82±2.80	28.84±2.96
LR 组	30.03±1.80 <sup>a</sup>	10.41±1.59 <sup>c</sup>	11.86±1.61 <sup>c</sup>	12.14±1.80 <sup>c</sup>	26.13±2.73 <sup>b</sup>	25.34±2.44 <sup>b</sup>	22.79±2.00 <sup>b</sup>	21.13±1.89 <sup>f</sup>	21.13±1.88 <sup>c</sup>
PTX 组	31.08±2.56	11.06±1.16 <sup>d</sup>	11.63±0.55 <sup>d</sup>	11.67±0.73 <sup>d</sup>	26.90±3.80 <sup>e</sup>	28.31±1.58 <sup>e</sup>	29.05±2.73 <sup>e</sup>	28.44±1.68 <sup>f</sup>	28.35±1.63 <sup>f</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,<sup>b</sup>: $P<0.01$ ,<sup>c</sup>: $P<0.001$ ,与 SS 组比较;<sup>d</sup>: $P<0.05$ ,<sup>e</sup>: $P<0.01$ ,<sup>f</sup>: $P<0.001$ ,与 LR 组比较;<sup>g</sup>: $P<0.05$ ,<sup>h</sup>: $P<0.01$ ,与 PTX 组比较。

表 5 各组不同时间-DP/DTMAX 比较( $n=10, \bar{x} \pm s$ , mm Hg/min)

组别	创伤处理后	休克	复苏	复苏后					
				60 min	120 min	180 min	240 min	300 min	360 min
SS 组	23.23±2.19	21.59±1.02	21.63±2.24	22.45±2.29 <sup>f</sup>	21.35±1.99 <sup>f</sup>	21.29±1.19 <sup>f</sup>	21.38±1.45 <sup>e</sup>	21.36±1.44 <sup>e</sup>	21.08±1.67 <sup>e</sup>
LR 组	21.99±0.99 <sup>a</sup>	6.56±0.64	7.36±0.35 <sup>b</sup>	7.72±1.15 <sup>b</sup>	17.91±1.39 <sup>a</sup>	18.17±1.67 <sup>a</sup>	14.72±1.10 <sup>b</sup>	14.72±1.27 <sup>b</sup>	14.42±1.05 <sup>b</sup>
PTX 组	22.66±1.57	6.89±1.13	7.19±0.43 <sup>c</sup>	7.20±0.56	17.50±1.91 <sup>c</sup>	19.49±2.13 <sup>c</sup>	19.47±2.10 <sup>d</sup>	18.88±0.94 <sup>d</sup>	19.75±0.70 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,<sup>b</sup>: $P<0.001$ ,与 SS 组比较;<sup>c</sup>: $P<0.05$ ,<sup>d</sup>: $P<0.01$ ,与 LR 组比较;<sup>e</sup>: $P<0.05$ ,<sup>f</sup>: $P<0.01$ ,与 PTX 组比较。

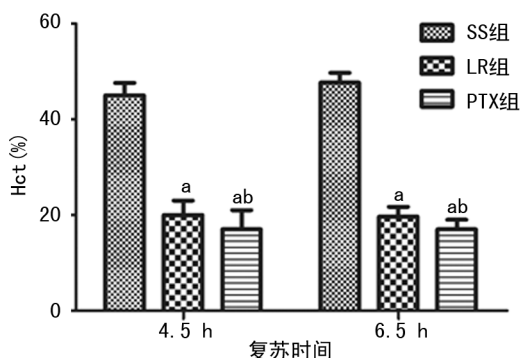
表 6 各组不同时间 LVSP 比较( $n=10, \bar{x} \pm s$ , mm Hg)

组别	创伤处理后	休克	复苏	复苏后					
				60 min	120 min	180 min	240 min	300 min	360 min
SS 组	131.10±9.15	130.65±7.88	126.45±11.18	128.18±11.48	126.00±8.40	126.00±8.03	123.15±8.55	121.05±6.83	120.75±4.80
LR 组	129.38±6.38 <sup>a</sup>	63.72±4.15 <sup>b</sup>	66.52±3.38 <sup>b</sup>	65.78±4.60 <sup>b</sup>	107.32±12.53 <sup>a</sup>	100.12±9.45 <sup>a</sup>	101.85±7.88 <sup>a</sup>	99.60±7.28 <sup>a</sup>	96.08±7.43 <sup>a</sup>
PTX 组	128.18±5.18	61.88±3.75 <sup>b</sup>	63.60±3.83	62.78±4.13	101.25±6.30 <sup>b</sup>	114.60±4.50 <sup>b</sup>	121.42±4.20 <sup>b</sup>	124.35±3.30 <sup>b</sup>	122.25±2.70 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.001$ ,与 SS 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.01$ ,与 LR 组比较。

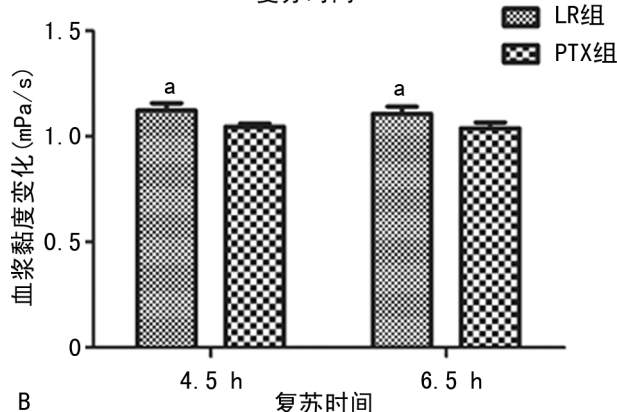
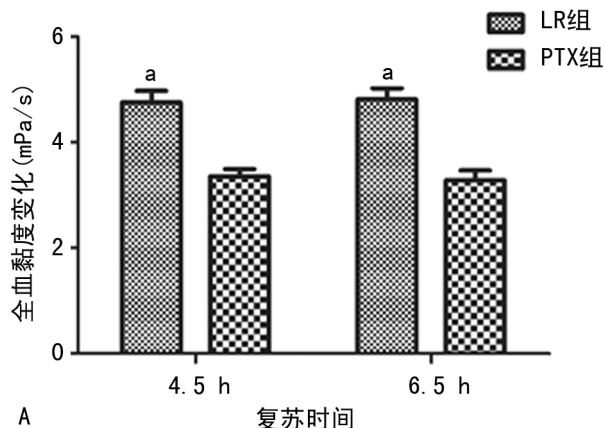
2.2 全血及血液黏滞度的变化

复苏 4.5、6.5 h,分别取 SS 组、LR 组和 PTX 组实验大鼠血液测定 Hct 和血液黏度。复苏后 4.5 h,SS 组 Hct 为(46±1)%,而 LR 组和 PTX 组 Hct 均较 SS 组明显降低( $P<0.001$ ),分别为(20±1)%和(17±1)%,且 PTX 组明显低于 LR 组( $P<0.01$ );复苏后 6.5 h,再次测量得到类似的结果,见图 1。复苏后 4.5 h,LR 组大鼠全血及血浆黏度分别为(4.75±0.23)和(1.12±0.03)mPa/s,而 PTX 组的全血及血浆黏度分别为(3.35±0.15)和(1.06±0.01)mPa/s,明显低于 LR 组( $P<0.01$ ),复苏后 6.5 h 测量得到类似的结果,见图 2。



<sup>a</sup>: $P<0.001$ ,与 SS 组比较;<sup>b</sup>: $P<0.01$ ,与 LR 组比较。

图 1 各组 Hct 比较



A:全血黏度比较;B:血浆黏度比较;<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,与 PTX 组比较。

图 2 LR 组与 PTX 组全血及血浆黏滞度的变化对比

### 3 讨 论

创伤失血性休克是院前急救的急危重症,伴随着血容量下降、血液流变学改变、心功能受损、器官灌注不足、微循环灌注不足、体内免疫炎症系统激活等病理生理改变<sup>[9-11]</sup>,救治难度极大。PTX 最先被报道用于血管闭塞性疾病的治疗,后发现其在心脑血管疾病、抗肝细胞纤维化、慢性肾小球肾炎等疾病治疗中具有良好效果。本研究通过建立大鼠创伤失血性休克模型,探讨 PTX 对创伤失血性休克状态下大鼠心血管功能和血液流变学的影响,明确其在治疗创伤失血性休克时的作用。

#### 3.1 PTX 对创伤失血性休克大鼠心血管功能的影响

血容量下降,组织器官有效灌注不足及供氧减少,微循环障碍等病理生理过程是创伤失血性休克治疗过程中面对的主要难点,同时,大量液体复苏又加重心脏负荷、扰乱凝血功能、加重组织水肿等,进一步增加复苏难度。本研究发现,PTX 治疗液体复苏后创伤失血性休克的大鼠,能升高 MAP、HR、 $\pm dp/dt_{max}$  和 LVSP,并降低 CVP。说明 PTX 可以增加心肌收缩性,改善心血管功能状态,这与 ROBINSON 等<sup>[12]</sup>休克实验注入 PTX 后增加心排量及降低外周血管阻力,升高 MAP 的结果一致。另外,本研究建立的动物模型大鼠平均失血量占总血量的 45%~50%,对大鼠的心血管功能影响极大,大鼠心脏功能不能代偿,导致心率失代偿下降,这与相关研究相符<sup>[13-14]</sup>。PTX 的作用可能与以下机制有关:(1)PTX 为磷酸二酯酶抑制剂,通过抑制磷酸二酯酶使环磷酸腺苷(cAMP)分解减少,心肌细胞内 cAMP 增多,cAMP 既可直接促进细胞内钙离子( $Ca^{2+}$ )从肌浆网释放,又可以开放  $Ca^{2+}$  通道,促进细胞外  $Ca^{2+}$  内流,使心肌兴奋-收缩耦联增加,从而增强心肌收缩力<sup>[15-16]</sup>;(2)PTX 可降低 CVP,从而减少心脏前负荷,有利于心肌收缩和心脏做功;(3)PTX 可降低 Hct、全血及血浆黏度,改善血液流变性,从而增加冠状动脉血流,改善心肌供氧,增加心肌收缩性;(4)PTX 可改善白细胞功能,减少白细胞脱颗粒,从而减少氧自由基及 TNF 的产生,减少其对心肌及血管内膜的损伤<sup>[17]</sup>。

#### 3.2 PTX 对于血液流变学的影响

本实验同时表明,PTX 具有降低全血及血浆黏度的作用。在创伤失血性休克过程中选取 2 个时间点分别检测血液流变学指标,即失血性休克中期(4.5 h)、失血性休克后期(6.5 h),以分析在不同治疗阶段,PTX 改善大鼠器官灌注的作用。心血管功能检测是一个连续性的检测,用于反映整个过程中的各心血管参数的波动趋势,结果显示,PTX 对改善液体复苏后大鼠创伤失血性休克过程中血液流变学指标的作用前后一致。复苏后 4.5、6.5 h PTX 组 Hct、血浆及全血黏度均明显低于 LR 组,表明 PTX 可改善血液流变性。其机制可能与 PTX 的以下作用有关:(1)Hct 是决定血液黏度的主要因素<sup>[18]</sup>,PTX 通过降低 Hct,

从而降低血液黏度。这可能与 PTX 改善内皮细胞功能,增加组织器官的供血、供氧,减轻酸中毒,从而减少晶体液漏出,增加血容量有关;Hct 的降低也可能与 PTX 增强红细胞利用葡萄糖产生三磷酸腺苷(ATP)的能力,降低二磷酸腺苷(ADP)水平,降低红细胞脆性,增加其变形能力相关<sup>[19]</sup>。(2)体外实验表明 PTX 可减少白细胞伪足的形成,增加其变形能力,从而改善了血液流变性<sup>[20]</sup>。(3)刺激前列环素(PGI<sub>2</sub>)的形成和释放,抑制磷酸二酯酶,增加 cAMP 水平,降低血小板的聚集作用<sup>[21]</sup>。(4)增加血浆纤维蛋白的溶解活性,降低血浆纤维蛋白原水平<sup>[22]</sup>。(5)PTX 可改善心血管功能,增加血液流动性,降低血液黏度,改善了休克及其复苏后的微循环障碍,增加了组织器官的供氧。

相较于传统血管活性药物,如多巴胺、去甲肾上腺素、山莨菪碱等主要通过正性肌力作用和舒缩脏器微血管来抗休克治疗<sup>[23]</sup>,PTX 既改善了创伤失血性休克大鼠的心血管功能,又降低了血液及血浆黏度,因而改善了休克 LR 复苏后血流动力学及流变学的改变。并且,PTX 还能有效控制全身炎症反应,这对休克复苏后机体各组织器官微循环障碍的改善和恢复提供了有益的保障。

虽然本研究结果显示 PTX 能够改善液体复苏后创伤失血性休克大鼠血流动力学和血液流变学效率,但仍有不足之处:(1)实验大鼠数量较少,得出的结论可能有偏倚,需在以后的研究中完善更大样本量重复实验;(2)短期观察实验研究,未能完整记录创伤失血性休克大鼠的各个重要脏器变化情况,并且未能统计出实验大鼠的存活率;(3)仅针对心血管功能及血流流变学指标进行检测,对于灌注相关指标(如乳酸)未加以检测;(4)未能深入研究 PTX 作用的生物机制及靶点。

### 参考文献

- [1] CANNON J W. Hemorrhagic shock[J]. N Engl J Med, 2018, 378(4): 370-379.
- [2] 栾樱译,姚咏明. 创伤失血性休克诊治中的病理生理机制[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(11): 1189-1191.
- [3] 中国医师协会急诊分会,中国人民解放军急救医学专业委员会,中国人民解放军重症医学专业委员会,等. 创伤失血性休克诊治中国急诊专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(12): 1358-1365.
- [4] FEINMAN M, COTTON B A, HAUT E R. Optimal fluid resuscitation in trauma: type, timing, and total [J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20(4): 366-372.
- [5] 刘国辉. 创伤失血性休克液体复苏策略[J]. 中华

- 急诊医学杂志,2018,27(5):473-475.
- [6] SATHE S S, TSIGLER D, SARAI A, et al. Pentoxifylline impairs macrophage defense against *Mycobacterium avium* complex [J]. *J Infect Dis*, 1995, 172(3):863-866.
- [7] WARD A, CLISSOLD S P. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy [J]. *Drugs*, 1987, 34(1):50-97.
- [8] CHAE M K, PARK S G, SONG S O, et al. Pentoxifylline attenuates methionine-and choline-deficient-diet-induced steatohepatitis by suppressing TNF- $\alpha$  expression and endoplasmic reticulum stress [J]. *Exp Diabetes Res*, 2012 (2012):762565.
- [9] MANSON J, THIEMERMANN C, BROHI K. Trauma alarmins as activators of damage-induced inflammation [J]. *Br J Surgery*, 2012, 99 (Suppl 1):S12-20.
- [10] OLAUSSEN A, BLACKBURN T, MITRA B, et al. Review article: shock index for prediction of critical bleeding post-trauma: a systematic review [J]. *Emerg Med Australas*, 2014, 26(3):223-228.
- [11] SPAHN D R, BOUILLON B, CERNY V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline [J]. *Crit Care*, 2013, 17(2):R76.
- [12] ROBINSON D A, WANG P, CHAUDRY I H. Pentoxifylline restores the depressed cardiac performance after trauma-hemorrhage and resuscitation [J]. *J Surg Res*, 1996, 66(1):51-56.
- [13] 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.
- [14] YANG G, HU Y, PENG X, et al. Hypotensive resuscitation in combination with arginine vasopressin may prolong the hypotensive resuscitation time in uncontrolled hemorrhagic shock rats [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78(4):760-766.
- [15] ARCARO C A, ASSIS R P, ZANON N M, et al. Involvement of cAMP/EPAC/Akt signaling in the antiproteolytic effects of pentoxifylline on skeletal muscles of diabetic rats [J]. 2018, 124(3):704-716.
- [16] AZHAR A, EL-BASSOSSY H M. Pentoxifylline alleviates cardiac ischemia and dysfunction following experimental angina in insulin resistance [J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(5):e98281.
- [17] BRIE D, SAHEBKAR A, PENSON P E, et al. Effects of pentoxifylline on inflammatory markers and blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Hypertens*, 2016, 34(12):2318-2329.
- [18] SONG S H, KIM J H, LEE J H, et al. Elevated blood viscosity is associated with cerebral small vessel disease in patients with acute ischemic stroke [J]. *BMC Neurol*, 2017, 17(1):20.
- [19] PLOTNIKOV M B, ALIEV O I, SHAMANA EV A Y, et al. Effects of pentoxifylline on hemodynamic, hemorheological, and microcirculatory parameters in young SHR during arterial hypertension development [J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(6):570-578.
- [20] HORVATH B, MARTON Z, HALMOSI R, et al. In vitro antioxidant properties of pentoxifylline, piracetam, and vinpocetine [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2002, 25(1):37-42.
- [21] ZHANG Q F, WEI W, SHANG T, et al. Influence of high-voltage electrical burn on the rheological property of platelet and leukocyte in rats and the interventional effect of pentoxifylline [J]. *Chin J Burns*, 2012, 28(6):428-434.
- [22] ADEL M, AWAD H A S, ABDEL-NAIM A B, et al. Effects of pentoxifylline on coagulation profile and disseminated intravascular coagulation incidence in Egyptian septic neonates [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2010, 35(3):257-65.
- [23] HOLLENBERG S M. Vasoactive drugs in circulatory shock [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 183(7):847-855.