

# 异羟戊酸复合高渗盐对失血性休克模型大鼠血流动力学的影响

刘洁, 耿智隆<sup>1</sup>(兰州大学第二医院, 甘肃省兰州市 730000; <sup>2</sup>解放军兰州军区总医院麻醉科, 甘肃省兰州市 730000)

## 文章亮点:

- 1 文章结果显示, 7.5%高渗盐液复合异羟戊酸在治疗失血性休克大鼠中, 具有见效快, 稳定时间长等优点, 结果提示 7.5%高渗盐溶液复合异羟戊酸较其他复苏液体更适合失血性休克的治疗。
- 2 实验为基础实验提供了一定的参考, 7.5%高渗盐溶液复合异羟戊酸液治疗失血性休克具有传统复苏液所不具备的优点, 相较单纯 7.5%高渗盐溶液和药物复苏优势也十分明显。

## 关键词:

实验动物; 组织工程; 异羟戊酸; 大鼠; 失血性休克; 高渗盐; 单纯药物复苏; 血流动力学; 心率; 平均动脉压; 右室收缩压

## 主题词:

组织工程; 休克; 盐水; 高渗; 心率

## 摘要

**背景:** 研究表明异羟戊酸对于失血性休克后动物重要脏器有一定的保护作用, 7.5%高渗盐对于失血性休克血流动力学的稳定作用显著。

**目的:** 观察异羟戊酸复合 7.5%高渗盐对失血性休克大鼠血流动力学的影响。

**方法:** 将 50 只大鼠随机等分为 5 组: 假手术组、休克不复苏组、异羟戊酸组、7.5%高渗盐组和 7.5%高渗盐复合异羟戊酸组, 除假手术组外其他 4 组建立失血性休克模型。假手术组麻醉置管后不予失血; 休克不复苏组失血不复苏, 观察 60 min 后处死; 其他 3 组在失血 60 min 后分别在 5 min 和 20 min 内经静脉给予异羟戊酸、7.5%高渗盐溶液、异羟戊酸溶于 7.5%高渗盐干预。各组经股动脉和右颈总动脉置管实时监测心率、平均动脉压和右室收缩压变化。

**结果与结论:** 采取一定的复苏措施 3 h 后, 与异羟戊酸组和 7.5%高渗盐组相比, 7.5%高渗盐复合异羟戊酸组心率最高( $P < 0.05$ ), 复苏后不仅平均动脉压和右室收缩压上升平稳, 作用时间持久且波动较小( $P < 0.05$ )。实验结果证实, 7.5%高渗盐复合异羟戊酸干预对于失血性休克后大鼠复苏效果优于传统的高渗盐溶液复苏以及单纯的药物复苏。

刘洁, 耿智隆. 异羟戊酸复合高渗盐对失血性休克模型大鼠血流动力学的影响[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(27):4400-4404.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.27.025

刘洁, 女, 硕士。

通讯作者: 耿智隆, 博士, 主任医师, 硕士生导师, 解放军兰州军区总医院麻醉科, 甘肃省兰州市 730000

中图分类号:R318

文献标识码:B

文章编号:2095-4344

(2015)27-04400-05

稿件接受: 2015-04-07

http://www.crter.org

## Effect of suberoylanilide hydroxamic acid combined with hypertonic saline on the hemodynamics of hemorrhagic shock rats

Liu Jie, Geng Zhi-long (<sup>1</sup>the Second Clinical Medicine College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; <sup>2</sup>Department of Anesthesiology, General Hospital of Lanzhou Military Area Command of Chinese PLA, Lanzhou 730000, Gansu Province, China)

## Abstract

**BACKGROUND:** Studies have shown that suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) has protective effects in some vital organs in animals after hemorrhagic shock, and 7.5% hypertonic saline (HS) exerts significant effects on stabilizing the hemodynamics of hemorrhagic shock animals.

**OBJECTIVE:** To evaluate the effect of SAHA combined with HS on the hemodynamics of hemorrhagic shock rats.

**METHODS:** Fifty rats were randomly and equally divided into five groups: sham, shock non-resuscitation, SAHA, 7.5% HS, and 7.5% HS + SAHA. Each group contained 10 rats. Except the sham group, rats in the remaining four groups were applied to establish hemorrhagic shock models. In the sham group, rats were given anesthesia catheter, not bleeding; in the shock non-resuscitation group, the bleeding was found, but rats were not resuscitated and were killed after 60 minutes of observations; in the other three groups, rats were respectively resuscitated at 60 minutes after bleeding, through intravenous administration of SAHA within 5 minutes, 7.5% HS and SAHA + 7.5% HS within 20 minutes. Heart rate, mean arterial pressure and left ventricular systolic pressure were monitored through the femoral artery and the right common carotid artery catheter in each group.

**RESULTS AND CONCLUSION:** At 3 hours after resuscitation, the heart rate was the highest in the 7.5% HS + SAHA group, compared with the SAHA and 7.5% HS groups ( $P < 0.05$ ). After resuscitation, the mean arterial pressure and left ventricular systolic pressure were increased, with long-lasting effect and less fluctuation ( $P < 0.05$ ). Experimental results show that 7.5% HS combined with SAHA has a superiority than traditional HS and

Liu Jie, Master, the Second Clinical Medicine College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Corresponding author: Geng Zhi-long, M.D., Chief physician, Master's supervisor, Department of Anesthesiology, General Hospital of Lanzhou Military Area Command of Chinese PLA, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Accepted: 2015-04-07

simple drugs for resuscitation after hemorrhagic shock.

**Subject headings:** Tissue Engineering; Shock; Saline Solution, Hypertonic; Heart Rate

Liu J, Geng ZL. Effect of suberoylanilide hydroxamic acid combined with hypertonic saline on the hemodynamics of hemorrhagic shock rats. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2015;19(27):4400-4404.

## 0 引言 Introduction

现代社会交通业的飞速发展导致了严重多发伤的发生率不断增高, 创伤性休克的发生率也随之增高, 失血性休克是近年来创伤患者死亡的主要原因, 其病情重, 变化快, 传统的治疗方法认为失血性休克应该进行早期、大量的液体复苏, 用最短的时间恢复人体血流动力学的稳点, 随着近年来随着相关研究的深入发现这种复苏方法无法从根本上恢复组织器官的血液灌注, 还在一定程度上扰乱了人体的代偿机制和内环境, 无法减少创伤后并发症的发生率。而且传统复苏手段可能导致出血的增加<sup>[1]</sup>, 也无法改变重要脏器的缺血缺氧后促炎因子激活、细胞凋亡等病理改变。

自1980年Velcso等<sup>[2]</sup>首次报道使用小剂量高渗氯化钠溶液抢救失血性休克可维持血压稳定, 增加组织灌注, 改善微循环, 同时降低组织水肿, 保护组织器官免受伤害, 并且可以降低缺血再灌注损伤<sup>[3]</sup>。

高渗盐溶液对于低血容量后逆转细胞内Na<sup>+</sup>和水, 扩张细胞外液量<sup>[4]</sup>、降低血管阻力调节免疫和保护重要器官功能等方面有着积极的作用<sup>[5]</sup>, 但是高渗盐溶液大量的使用后可引起血小板聚集障碍, 加重出血, 也不能增加组织氧供。异羟戊酸是近年来酶研究领域的热点, 相关实验证实对于失血性休克后的脏器有一定的保护作用<sup>[6]</sup>。

失血性休克引起细胞损伤的一个重要途径就是丝裂原活化蛋白激酶被激活, 失血、缺血再灌注损伤等可影响丝裂原活化蛋白激酶活性<sup>[7-8]</sup>, 异羟戊酸可减弱丝裂原活化蛋白激酶活性, 改变促炎一抗炎介质含量, 改善生存率。异羟戊酸还可以通过激活PI3K-AKT信号传导途径增加失血后组织内抗凋亡细胞, 从而增强人体对缺血的耐受力。人体缺血缺氧后核因子核转录因子κB被激活<sup>[9]</sup>, 诱导多种细胞黏附因子, 趋化因子表达。而异羟戊酸刚好可以抑制核转录因子κB, 从而降低造成细胞损伤相关基因的表达。起到对重要脏器的保护作用。但是研究发现单纯使用异羟戊酸对失血后血流动力学的稳定和提高组织的灌注并不明显<sup>[10-11]</sup>。

实验拟探讨异羟戊酸复合7.5%高渗盐液对失血性休克大鼠血流动力学的影响, 通过检测失血后不同复苏方法大鼠的心率、平均动脉压和右室收缩压, 并对这些指标进行评测。从而找到一种既可以在失血性休克后能够维持流体力学稳定, 保持组织器官的有效灌注, 又可以在一定程度上抑制缺血、缺氧后组织内促炎因子的释放及细胞凋亡的复苏方式。

## 1 材料和方法 Materials and methods

**设计:** 随机对照动物实验。

**时间及地点:** 于2014年7月至2014年10月在解放军兰州军区总医院动物实验室完成。

**材料:**

**实验动物:** 雄性两三月龄Wistar大鼠50只, 体质量260-300 g, 购自解放军兰州军区总医院动物实验科, 动物许可证号SYXKA (甘) 2011-0001。

异羟戊酸复合高渗盐对失血性休克后大鼠血流动力学的影响实验主要试剂及仪器:

试剂及仪器	来源
异羟戊酸	美国selleck公司
MPA2000型16通道心功能检测仪	上海奥尔科特生物科技有限公司
PE50管	英国Smith Medical公司
可编程自动微量注射泵 (ALC-IP800G/Gb)	上海奥尔科特生物有限公司

**方法:**

**分组及建模:** 采用随机数字表法将50只大鼠随机分为5组, 假手术组、休克不复苏组、异羟戊酸组、7.5%高渗盐溶液组、7.5%高渗盐溶液复合异羟戊酸组, 建立失血性休克模型, 每组10只。

**构建失血性休克大鼠模型:** 大鼠实验前自由进食水, 常规称体质量。各组实验动物均采用体积分数3%异氟醚-空气吸入麻醉诱导, 诱导完成后将大鼠将动物仰卧固定在手术台上, 并以氧气-体积分数0.5%异氟醚维持麻醉, 实验期间保留大鼠的自主呼吸。根据股动脉搏动情况确定股动脉的位置和走向, 大鼠双侧腹股沟区和右侧颈部碘伏消毒后使用1%利多卡因行局部浸润麻醉, 沿股动脉走向做1个长约1 cm的纵形切口, 沿肌纤维走向钝性依次分离两侧股动脉, 股静脉周围的肌肉组织、结缔组织, 暴露股动脉鞘。用眼科镊沿血管走向钝性分离动脉, 静脉约3 cm。置管时先用4-0丝线结扎远端, 近心端用动脉夹夹闭, 并由显微剪剪1个斜行切口(约45°)切口大小小于血管径的一半<sup>[12]</sup>, 一手用无齿镊夹住动脉口, 一手将导管沿血管方向送入, 同时松开动脉夹, 置入PE50管(内径0.58 mm, 外径0.96 mm)3.0-4.0 cm后固定。右颈部做1个长约2 cm切口, 依次分离皮肤, 皮下组织于气管周围找到并分离颈动脉, 分离出1.0-1.5 cm, 靠近头部一侧先结扎, 线头勿剪, 置管过程同上, 右颈总动脉置管时需连接传感器开始观察压力波形的变化, 左心室压力波形出现即刻停止置入PE50管, 并固

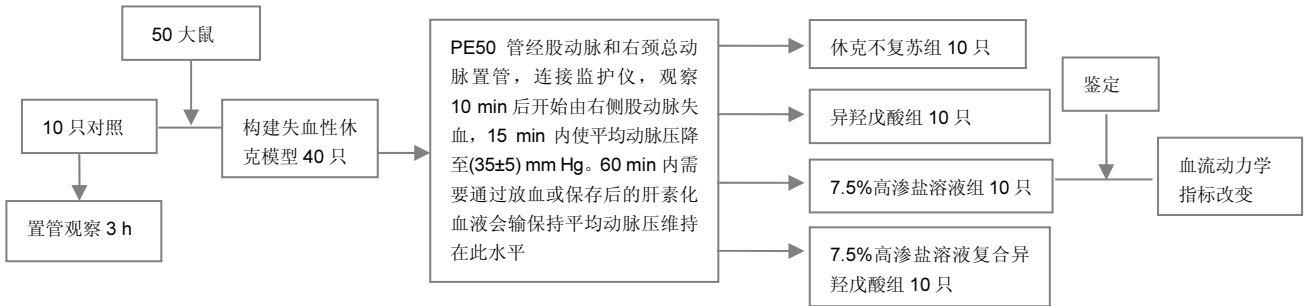


图1 建模流程图

Figure 1 Flowchart of model establishment

表1 异羟戊酸复合高渗盐对失血性休克后大鼠血流动力学的影响

( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 1 Effect of suberoylanilide hydroxamic acid combined with hypertonic saline on the hemodynamics of hemorrhagic shock rats

指标	基础值	休克 1 h	复苏 3 h
心率(次/min)			
假手术组	400.31±28.43	409.43±16.43	406.37±21.31
休克不复苏组	416.47±10.76	190.56±28.59 <sup>a</sup>	-
异羟戊酸组	419.32±12.43	174.36±31.49 <sup>ab</sup>	336.45±19.43 <sup>ab</sup>
7.5%高渗盐组	415.43±15.45	195.47±22.43 <sup>abc</sup>	370.43±5.39 <sup>abc</sup>
7.5%高渗盐复合异羟戊酸组	420.48±14.56	190.54±40.43 <sup>abcd</sup>	382.43±19.54 <sup>abcd</sup>
平均动脉压(mm Hg)			
假手术组	128.56±8.56	130.43±6.93	128.65±7.74
休克不复苏组	129.65±7.6	33.56±4.75 <sup>a</sup>	-
异羟戊酸组	130.43±6.45	35.54±4.54 <sup>ab</sup>	40.54±3.56 <sup>ab</sup>
7.5%高渗盐组	129.54±4.54	37.84±4.14 <sup>abc</sup>	89.56±5.98 <sup>abc</sup>
7.5%高渗盐复合异羟戊酸组	131.45±6.02	38.65±3.01 <sup>abcd</sup>	94.89±8.74 <sup>abcd</sup>
右室收缩压(mm Hg)			
假手术组	162.43±7.78	162.43±8.56	164.13±8.98
休克不复苏组	163.52±9.54	62.54±6.93 <sup>a</sup>	-
异羟戊酸组	165.36±7.37	64.74±6.57 <sup>ab</sup>	103.43±4.56 <sup>ab</sup>
7.5%高渗盐组	165.98±9.02	60.52±4.24 <sup>abc</sup>	129.54±11.76 <sup>abc</sup>
7.5%高渗盐复合异羟戊酸组	162.65±7.76	58.76±3.79 <sup>abcd</sup>	138.33±14.32 <sup>abcd</sup>

表注: 与假手术组比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ ; 与休克不复苏组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ ; 与异羟戊酸组比较, <sup>c</sup> $P < 0.05$ ; 与7.5%高渗盐组比较, <sup>d</sup> $P < 0.05$ 。1 mm Hg=0.133 kPa。

定。碘伏纱布保护切口并用肝素盐水抗凝。所有导管置入前使用100 U/mL肝素生理盐水进行预充, 并连接肝素盐水的注射器。其中右侧股静脉给药左侧股动脉用于失血, 经右颈总动脉导管和右侧股动脉连接MPA多通道心功能检测仪, 持续监测心率、平均动脉压和右室收缩压。置管时间保持在30 min之内。置管完成后经右侧股静脉给予500 U/kg进行全身肝素化处理, 观察10 min后稳定后, 开始由左侧股动脉用于失血, 并在15 min内使平均动脉压下降至(35±5) mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 期间抽出的血液给予肝素化(7.5 U/mL)后保存, 60 min内需要通过放血或回输保存后的肝素化血液以保持平均动脉压维持在(35±5) mm Hg的水平, 失血性休克模型建立成功<sup>[13]</sup>。各组经股动脉和右颈总动脉置管实时监测心率、平均动脉压和右室收缩压。实

验全程动物肛温控制在约37.5 °C。

假手术组麻醉置管后不予失血; 观察3 h处死。休克不复苏组失血不复苏, 观察60 min后处死; 其他3组均在失血观察60 min后开始复苏处理。异羟戊酸组在5 min内使用恒速输液泵泵入异羟戊酸(7.5 mg/kg)加入0.25 mL生理盐水; 7.5%高渗盐溶液组20 min内经静脉恒速泵入给7.5%高渗盐(4 mL/kg); 7.5%高渗盐溶液复合异羟戊酸组经静脉20 min内给予异羟戊酸[7.5 mg/kg溶于高渗盐(4 mL/kg)]。

主要观察指标: 各组大鼠心率、平均动脉压和右室收缩压变化。

统计学分析: 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用SPSS 19.0统计学软件进行数据分析, 组间数据差异的比较采用单因素方差分析法,  $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

## 2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 纳入大鼠50只, 均进入结果分析, 无死亡和感染, 无补充, 无脱失值。建模流程图见图1。

2.2 异羟戊酸复合高渗盐对失血性休克后大鼠血流动力学指标变化的影响 与异羟戊酸组比较, 不同治疗组对于失血性休克后大鼠的心率影响逐渐升高, 7.5%高渗盐复合异羟戊酸组 > 7.5%高渗盐复合异羟戊酸组 > 异羟戊酸组 ( $P < 0.05$ )。与休克不复苏组比较不同治疗方法对平均动脉压和右室收缩压的影响逐渐升高, 休克不复苏组 < 异羟戊酸组 < 7.5%高渗盐组 < 7.5%高渗盐复合异羟戊酸组, 其中7.5%高渗盐复合异羟戊酸组对失血性休克复苏效果好, 升压作用持久, 3 h后仍能维持于90 mm Hg ( $P < 0.05$ )。详见表1。

## 3 讨论 Discussion

失血性休克由于缺血, 缺氧极易造成多脏器衰竭。对于失血性休克的液体复苏, 传统观点认为应该积极进行快速、大量的液体复苏, 迅速恢复有效循环血容量, 改善组织灌注, 补液量要超过失血量的两到三倍才算足量, 被称为充分液体复苏或积极液体复苏, 并作为临床上重要的治疗手段一直沿用至今。相关动物实验和临床观察表明, 在出血未控制前积极进行大量液体复苏可以引起组织水肿的增

加<sup>[14-15]</sup>, 并影响细胞代谢和免疫功能。大量的液体复苏引起稀释性凝血功能障碍, 增加出血量传统的救治观点认为, 复苏的完全与否与器官功能衰竭程度有直接的关系。但大量药物液体复苏可以诱发肺水肿和脑水肿, 甚至并发右心衰竭, 药物液体复苏后血压的迅速恢复可以将小血管内已形成的栓塞冲掉<sup>[16]</sup>, 而大量的液体输注, 不仅降低了血液黏稠度、而且稀释凝血因子, 从而加剧了进一步出血<sup>[17-18]</sup>。传统的液体复苏失败会导致患者发生多器官功能不全综合征等严重并发症。故大量的液体药物复苏对于失血性休克后脏器的保护以及血流动力学的稳定没有积极的治疗意义, 且疗效不够稳定。

有研究报道称高渗高渗氯化钠羟乙基淀粉40通过高渗脱水作用, 也可以是使血容量增加升高血压, 改善组织灌注<sup>[19]</sup>。但近年来研究发现, 7.5%高渗盐溶液对于失血性休克后的复苏能在一定程度上减轻肾脏损害, 羟乙基淀粉130/0.4溶液和高渗氯化钠羟乙基淀粉40抗氧化损伤能力更强<sup>[20]</sup>。但也发现羟乙基淀粉与死亡率和急性肾损伤的显著风险增加有关<sup>[21]</sup>, 故实验选用既能保证血流动力稳定又能改善失血性休克时人体的免疫功能, 阻止休克导致的多脏器损伤尤其是肾脏损伤的7.5%高渗盐溶液<sup>[22-23]</sup>。相关实验已经证明7.5%高渗盐液对于失血性休克后血流动力学稳定作用明显能够有效预防组织水肿并减少失血性休克后的输血量<sup>[24]</sup>。单独使用7.5%高渗盐液是现阶段限制性复苏的研究热点, 其对失血性休克后的血流动力学稳定确实有一定效果<sup>[25-26]</sup>。研究表明高渗盐溶液复苏可以通过上调血红素氧化酶1等细胞保护蛋白的表达, 减少氧自由基的产生, 调节免疫反应和细胞呼吸, 减弱器官的细胞凋亡, 降低氧化应激反映<sup>[27-28]</sup>。7.5%高渗盐溶液液细胞对炎性细胞因子在免疫和炎症级联反应以及分子生物学<sup>[29-30]</sup>, 组织中中性粒细胞聚集以及相关信号传导通路的影响真实机制并没有被清楚阐述, 有待进一步研究证实。异羟戊酸显著增加失血性休克后热休克蛋白70和超氧化歧化酶, 抑制促炎因子的激活和细胞的凋亡的作用, 相关研究表明异羟戊酸可以在失血性休克及后续病程(如败血症和全身炎症反应综合征等)中发挥重要作用<sup>[31-32]</sup>。实验则是想寻求一个复苏平衡点。在此点既可通过液体复苏恢复组织器官的血流灌注, 又不至于过多地扰乱人体的内环境和代谢机制, 并有效的抑制缺血, 缺氧后一系列损害重要脏器功能的细胞和相关因子的改变。

心率、平均动脉压和右室收缩压失血性休克后检测血流动力学常用且经典检测指标, 对血流动力学的变化有一定的敏感性。通过右侧股动脉和右颈总动脉导管进行检测, 可以比较准确的得到血流动力学变化的水平。由于心率在失血后容易受不同个体代偿能力不同的影响而出现变化, 故在实验中仅作参考。实验结果显示, 休克大鼠心率、平均动脉压和右室收缩压出现明显的变化, 说明失血性休克模型制备成功。

血压是抢救失血性休克最主要的指标之一。实验证实

失血性休克后使用7.5%高渗盐溶液复合异羟戊酸能快速恢复血压和左心室舒张末期压力, 且维持比较高的水平, 在失血性休克急救复苏液抢救过程中不仅减少了输血量而且有效的维持大鼠的血流动力的稳定, 解决了快速恢复有效循环血容量, 维持血液携氧功能。并且作用时间持久, 在一定程度上阻止失血对于脏器造成的损害, 是一种安全有效的复苏手段。输注7.5%高渗盐溶液复合异羟戊酸溶液迅速升高平均动脉压, 并且在3 h后仍然维持在90 mm Hg, 改善失血性休克后大鼠动物的预后可能与以下因素有关: 7.5%高渗盐溶液复合异羟戊酸溶液能够调动细胞内液, 增加血容量并增加心输出量, 并且使胃肠道内水分沿渗透压梯度进入血管腔, 进而减轻组织水肿, 并能解除血管痉挛, 降低外周阻力并改善微循环, 并能够在一定程度上阻止失血性休克后大量促炎因子的释放和细胞凋亡, 说明7.5%高渗盐溶液复合异羟戊酸溶液也许是一个新的复苏平衡点。

总之, 7.5%高渗盐液复合异羟戊酸在治疗失血性休克大鼠中, 具有见效快, 稳定时间长等优点, 以上结果均提示7.5%高渗盐溶液复合异羟戊酸较其他复苏液体更适合失血性休克的治疗。实验为基础实验提供了一定的参考, 7.5%高渗盐溶液复合异羟戊酸液治疗失血性休克具有传统复苏液所不具备的优点, 相较单纯7.5%高渗盐溶液和药物复苏优势也十分明显, 对于失血性休克后的治疗有一定的指导意义, 对于失血性休克后复苏策略的制定提供了实验依据。使用多少浓度的高渗盐溶液和异羟戊酸剂量的作用最佳, 不良反应最少, 如何解决高渗盐复苏引起人体高钠血症、对免疫调节的作用时间较短等问题<sup>[29]</sup>, 复苏6 h甚至更长时间的效果仍需要进一步实验进行探讨和研究。以充分利用7.5%高渗盐溶液复合异羟戊酸液潜在的治疗效力。

**致谢:** 感谢兰州军区总医院麻醉科主任耿智隆教授、兰州军区总医院动物科老师对实验的支持。

**作者贡献:** 实验主要有兰州军区总医院麻醉科主任耿智隆主任设计, 由兰州大学第二临床医学院刘洁负责具体操作。

**利益冲突:** 文章及内容不涉及相关利益冲突。

**伦理要求:** 实验过程中对动物的处置应符合2009年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

**学术术语:** 异羟戊酸-是组蛋白去乙酰化酶抑制剂的一种, 异羟戊酸可以治疗肿瘤和免疫系统疾病等。近年来研究表明组蛋白去乙酰化酶抑制剂可以改善失血性休克的生存率, 保护神经元免受缺氧而产生细胞凋亡, 最终阻断病变向多器官障碍综合症的发展。

**作者声明:** 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

#### 4 参考文献 References

- [1] 刘志国, 徐冰心, 李建忠, 等. 液体复苏时机对烫伤休克大鼠内脏血管通透性的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 14(10): 811-813.

- [2] Paes-da-Silva F, Gonzalez AP, Tibiriçá E. Effects of fluid resuscitation on mesenteric microvascular blood flow and lymphatic activity after severe hemorrhagic shock in rats. *Shock*. 2003;19(1):55-60.
- [3] Lu YQ, Gu LH, Jiang JK, et al. Effect of hypertonic versus isotonic saline reuscit-ation on heme oxygenase-1 expression in visceral organs following hemorrhagic shock in rats. *Biomed Environ Sci*. 2013;26(8):684-688.
- [4] Gonzales ER, Chen H, Munuve RM, et al. Hepatoprotection and lethality rescue by histone deacetylase inhibitor valproic acid in fatal hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2008;65(3):554-565.
- [5] 朱捷, 帅小军, 何晓冉. 高渗盐水对创伤失血性休克患者T细胞免疫的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2009, 18(4):376-379.
- [6] Shang Y, Jiang Y, Ze-jun D, et al. Valproic acid attenuates the multiple-organ dysfunction in a rat model of septic shock. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(19):2682.
- [7] Finkelstein RA, Li Y, Liu B, et al. Treatment with histone deacetylase inhibitor attenuates MAP kinase mediated liver injury in a lethal model of septic shock. *J Surg Res*. 2010;163(1):146-154.
- [8] DuBose JJ, Kobayashi L, Lozornio A, et al. Clinical experience using 5% hypertonic saline as a safe alternative fluid for use in trauma. *J Trauma*. 2010;68(5):1172-1177.
- [9] Cotton BA, Guy JS, Moms JA Jr, et al. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006;26(2):115-121.
- [10] Zacharias N, Sailhamer EA, Li Y, et al. Histone deacetylase inhibitors prevent apoptosis following lethal hemorrhagic shock in rodent kidney cells. *Resuscitation*. 2011;82(1):105-109.
- [11] Liu Z, Li Y, Liu B, et al. Synergistic effects of hypertonic saline and valproic acid in a lethal rat two-hit model. *J Trauma*. 2013;74(4):991-998.
- [12] 杨瑞, 李亚洁. 行大鼠股动脉插管术的体会[J]. *护理研究*, 2004, 18(3):429-430.
- [13] Wiggers HC, Ingraham RC. Hemorrhagic shock; definition and criteria for its diagnosis. *J Clin Invest*. 1946;25(10):30-36.
- [14] Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future. *Shock*. 2010;33(3):229-241.
- [15] Thompson R, Greaves I. Hypertonic saline-hydroxyethyl starch in trauma resuscitation. *J R Army Med Corps*. 2006;152(1):6-12.
- [16] Machiedo GW, Zaets SB, Berezina TL, et al. Trauma-hemorrhagic shock- induced red blood cell damage leads to decreased microcirculatory blood flow. *Crit Care Med*. 2009;37(3):1000-1010.
- [17] Li HB, Wang GZ, Gong J, et al. BML-111 attenuates hemorrhagic shock-induced acute lung injury through inhibiting activation of mitogen-activated protein kinase pathway in rats. *J Surg Res*. 2013;183(2):710-719.
- [18] Mihaescu A, Santén S, Jeppsson B, et al. p38 Mitogen-activated protein kinase signalling regulates vascular inflammation and epithelial barrier dysfunction in an experimental model of radiation-induced colitis. *British J Surg*. 2010;97(2):226-234.
- [19] 望亭松, 陆一鸣, 喻中城. 高渗氯化钠羟乙基淀粉40治疗失血性休克的初步研究[C]. 第17届世界灾难及急救医学学术会议暨第14次全国急诊医学学术年会论文汇编. 2011.
- [20] 余高锋, 庞红宇, 郭娜, 等. 不同溶液小容量复苏对内毒素休克大鼠肾组织病理和氧化应激的影响[J]. *中华生物医学工程杂志*, 2012, 17(6):491-495.
- [21] Zarychanski R, Abou-Setta A M, Turgeon A F, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2013;309(7):678-688.
- [22] Kim HJ, Lee KH. The effectiveness of hypertonic saline and pentoxifylline (HTS-PTX) resuscitation in haemorrhagic shock and sepsis tissue injury: comparison with LR, HES, and LR-PTX treatments. *Injury*. 2012;43(8):1271-1276.
- [23] 李荣国, 王剑, 王小欧, 等. 7.5%高渗盐水用于创伤性失血性休克早期复苏的观察[J]. *现代临床医学*, 2012, 38(3):182-184.
- [24] Besnard AG, Togbe D, Couillin I, et al. Inflammasome-IL-1-Th17 response in allergic lung inflammation. *J Mol Cell Biol*. 2012;4(1):3-10.
- [25] Shih CC, Chen SJ, Chen A, et al. Therapeutic effects of hypertonic saline on peritonitis-induced septic shock with multiple organ dysfunction syndrome in rats. *Crit Care Med*. 2008;36(6):1864-1872.
- [26] Bouglé A, Harrois A, Duranteau J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock. *Ann Int Care*. 2013;3(1):1-9.
- [27] Oreopoulos GD, Bradwell S, Lu Z, et al. Synergistic induction of IL-10 by hypertonic saline solution and lipopolysaccharides in murine peritoneal macrophages. *Surgery*. 2001;130(2):157-165.
- [28] Wohlauer M, Moore EE, Silliman CC, et al. Nebulized hypertonic saline attenuates acute lung injury following trauma and hemorrhagic shock. *Crit Care Med*. 2012;40(9):2647.
- [29] Junger WG, Rhind SG, Rizoli SB, et al. Resuscitation of traumatic hemorrhagic shock patients with hypertonic saline-without dextran-inhibits neutrophil and endothelial cell activation. *Shock*. 2012;38(4):341.
- [30] Kochanek AR, Fukudome E Y, Li Y, et al. Histone deacetylase inhibitor treatment attenuates MAP kinase pathway activation and pulmonary inflammation following hemorrhagic shock in a rodent model. *J Surg Res*. 2012;176(1):185-194.
- [31] Li Y, Alam HB. Creating a pro-survival and anti-inflammatory phenotype by modulation of acetylation in models of hemorrhagic and septic shock. *Recent Advances on Model Hosts*. Springer, New York, USA. 2012:107-133.
- [32] Zacharias N, Sailhamer EA, Li Y, et al. Histone deacetylase inhibitors prevent apoptosis following lethal hemorrhagic shock in rodent kidney cells. *Resuscitation*. 2011;82(1):105-109.