

• 综述 •

创伤失血性休克患者早期液体复苏的研究进展

董喜乐¹ 耿仕涛¹ 祝鑫¹ 姜应波^{1Δ}

[摘要] 创伤失血性休克(traumatic hemorrhagic shock, THS)是创伤患者死亡的主要原因,早期控制出血和液体复苏是提高 THS 患者存活率的关键措施。随着对 THS 病理生理机制的深入研究,早期液体复苏已经成为共识,复苏策略也在不断改进,然而,在临床实际应用中,THS 的早期液体复苏策略仍存在争议。文章对近年来有关 THS 早期液体复苏治疗进行综述,就液体复苏方法、液体复苏目标血压以及复苏液体的选择等问题,探讨了复苏最佳方式、液体和血压目标。并对近年来新出现的复苏液体和液体复苏辅助疗法进行探讨,为 THS 患者的早期液体复苏提供参考,对改善预后、提高存活率具有重要意义。

[关键词] 创伤失血性休克;限制性液体复苏;血压;辅助疗法

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.01.009

[中图分类号] R605.971 **[文献标志码]** A

Research progress in early fluid resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock

DONG Xile GENG Shitao ZHU Xin JIANG Yingbo

(Department of Emergency, the First Naval Hospital of Southern Theater Command, Zhanjiang, Guangdong, 524000, China)

Corresponding author: JIANG Yingbo, E-mail: 13360103036@163.com

Abstract Traumatic hemorrhagic shock (THS) is the main cause of death in trauma patients, and early control of hemorrhage and fluid resuscitation are key measures to improve the survival rate of THS patients. With the in-depth study of the pathophysiological mechanisms of THS, early fluid resuscitation has become a consensus, and the resuscitation strategy has been continuously improved, however, the early fluid resuscitation strategy of THS is still controversial in the practical clinical application. This paper reviews the recent years about the early fluid resuscitation treatment of THS, and discuss the optimal way of resuscitation, fluid and blood pressure targets regarding the method of fluid resuscitation, the target blood pressure of fluid resuscitation, and the selection of resuscitation fluid. The newly emerged resuscitation fluids and liquid resuscitation adjuvant therapies in recent years were also discussed to provide reference for early liquid resuscitation in THS patients, which is of great significance for improving prognosis and survival rate.

Key words traumatic hemorrhagic shock; restrictive fluid resuscitation; blood pressure; adjuvant therapy

创伤失血性休克(traumatic hemorrhagic shock, THS)是指创伤导致患者体内有效循环血液大量流失,导致组织灌注不足、细胞代谢紊乱、器官功能损害的病理生理过程,占创伤后 24 h 内死亡人数的 30%~40%,是创伤患者死亡的主要原因^[1]。失血性休克(hemorrhagic shock, HS)会导致恶性循环,包括低体温、酸中毒和凝血功能障碍,从而导致高死亡率^[2]。研究显示,尽管创伤后外周血管收缩可实现短暂止血,但循环血量仍通过受伤

组织丢失^[3],创伤的这种效应分为两个阶段:第一阶段包括创伤直接传递能量引起的局部和全身反应,导致出血、缺氧和组织损伤;第二阶段包括损伤和代谢反应的继发反应,包括缺血/再灌注现象、感染等^[4]。为了减轻这些影响,人们提出了损害控制策略,包括早期控制出血、允许性低血压和损伤控制性手术^[5]。

液体复苏是 THS 血流动力学管理的第一步^[6],可以根据血流动力学、尿量、血清乳酸水平或碱缺乏的变化进行,旨在维持和恢复血管内容积,并且通过优化前负荷来增加心输出量并改善组织灌注^[7-8]。尽管目前对于液体复苏的研究很多,但仍然存在诸多有争议的地方,本文就目前关于

¹ 中国人民解放军南部战区海军第一医院急诊科(广东湛江,524000)

^Δ 审校者

通信作者:姜应波, E-mail: 13360103036@163.com

THS液体复苏相关争议的最新研究进展进行总结。

1 液体复苏方法的选择

液体复苏是一种抢救治疗方法,通过快速静脉输液直至血压恢复正常,这在一定程度上提高了THS患者的存活率^[9]。THS患者的液体复苏方法有2种:积极复苏和限制性复苏。早期认为对THS患者的抢救采用更积极的液体复苏,包括早期、大量和快速补充胶体或晶体液,从而提高其收缩压和平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)水平,改善重要器官的灌注^[10-11],但后来的研究发现过度液体复苏会导致并加剧致命三联征(低体温、酸中毒和凝血功能障碍),出现组织灌注改变和并发症,如腹腔间隔室综合征或成人呼吸窘迫综合征^[6,12],从而提高死亡率。因此,一些研究者认为在保证休克患者重要器官血液灌流的同时,不必过于积极、过度地补充液体,在严重出血得到控制之前给予少量液体,是更为有效的复苏策略,由此提出了一种更为保守的液体复苏方案,即限制性液体复苏(restricted fluid resuscitation, RFR)^[13]。

RFR也称允许性低血压复苏或延迟复苏,是在治疗HS的早期阶段使用有限液体和血液制品的一种新复苏策略^[14],目的是限制复苏液体量,维持一定程度的血压目标,以维持机体重要器官灌注^[15]。在THS患者中,RFR主张在出血未得到有效控制之前通过限制补液速度和补液量等方式给予机体所需最小的容量输注,维持机体血压低于或接近正常,从而保证基本的器官灌注和避免大量补液后不良事件的发生,如稀释性凝血功能障碍及出血加重。在过去的20余年中,RFR已被临床接受,其疗效明显优于大容量液体复苏,并且在稳定维持MAP或收缩压的基础上,RFR可缓解相关的内环境紊乱^[16]。尽管有关低血压复苏的数据量在不断增加,但关于这种减轻创伤策略的疗效的报告结果却相互矛盾^[15]。

Owattanapanich等^[15]提到,RFR可降低死亡率,似乎与较少的并发症如凝血病、心脏衰竭、呼吸衰竭和急性肾损伤有关。一项关于THS患者限制性与大量液体复苏的疗效比较的回顾性研究显示,RFR组的复苏时间、输血量、乳酸水平均降低,血红蛋白水平、血气碱剩余值升高。此外,RFR组的活化部分凝血活酶时间、凝血酶时间、凝血酶原时间水平和动脉血二氧化碳分压较低,动脉血氧分压和pH值较高。这进一步证明RFR治疗可有效加快患者的复苏,减少复苏液的输注量,缩短机械通气时间和ICU住院时间,促进凝血功能的恢复。但RFR组和大量液体复苏组在72h内死亡率和并发症发生率差异无统计学意义^[16]。多项荟萃分析显示,低血压复苏对THS患者的存活有好处,与

复苏液和红细胞的输注量明显降低、急性呼吸窘迫综合征和多器官功能障碍发生率明显降低有关^[15,17-18]。相比之下,不同复苏方法在急性肾损伤的发生率上差异无统计学意义,但不能排除研究之间存在一些临床和方法上的异质性,而且可能存在一些超时偏倚。因此,应进行大型、多中心、随机对照试验来证实这些发现^[15]。此外,Chi等^[19]的动物试验还发现,与院前短时间内的充分复苏相比,RFR在维持组织氧供方面可达到相似的效果,并可在一定程度上减少血管内皮糖萼的丢失,在一定程度上有利于血管的保护。

值得注意的是,虽然RFR可以避免早期和大剂量液体复苏的不良影响,但也存在组织灌注不足的潜在风险,尤其是合并有创伤性脑损伤和脊柱损伤的患者。因此,并非所有创伤患者都适合采用RFR,RFR可在出血症状未得到有效控制THS患者中早期使用,但在通过侵入性干预止血后,有必要维持正常血压和足够的尿量。RFR可用于对复苏有反应的创伤患者,但是,对复苏(即使是积极的液体复苏)无反应的重大创伤患者的死亡率可能更高,因此不应对这些患者采用允许性低血压^[20]。RFR禁止用于伴有脑外伤的THS患者,这类患者要求复苏过程收缩压必须高于90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。此外,老年患者和合并有慢性高血压患者、颈动脉狭窄、心绞痛和肾功能不全的THS患者,是RFR的相对禁忌证^[21]。另外,正如许多随机研究和荟萃分析所指出的,低血容量液体复苏可为创伤患者的治疗带来益处,但低血压持续时间不应超过1 h^[22]。此后,必须尽快升高血压(收缩压110~120 mmHg),以确保适当的脑灌注并防止继发性脑损伤。

目前的临床指南建议对THS患者使用RFR,然而,在考虑年龄、受伤机制、受伤严重程度、环境以及是否存在低血压等因素时,并未提及哪些受试者能从这种方法中获益最多,需要进一步调查以阐明RFR的有效性,从而制定出更好的治疗策略。此外,还缺乏针对RFR的评估措施、设备及生物标志物,这给在液体复苏中平衡组织灌注和不良事件风险带来了困难^[23]。未来应该针对这些问题开展更多的研究确定更精准的RFR策略。

2 液体复苏的血压标准

目前对于HS,特别是有活动性出血的HS,RFR的观点和疗效已得到肯定,但关于允许行低血压的标准在不同研究中并未得到统一。早期的一项研究显示,以全血将MAP恢复至80 mmHg(低于基线)为目标的轻度复苏提供了更好的血流动力学稳定性和生存率^[24]。但后续的研究提出不同的观点,一项针对不同目标血压复苏对THS患者外周血炎症因子和血流动力学的影响的研究显

示, THS 患者进行 RFR 至 MAP 为 65~70 mmHg 时, 其降低全身炎症反应、改善血流动力学的效果优于 60~65 mmHg 或 70~75 mmHg 的目标 MAP, 提示 65~70 mmHg 可能是 RFR 的理想目标 MAP 水平^[25]。随后的研究也显示 MAP 为 60 mmHg 和 70 mmHg 时, 患者的脑灌注压、脑组织氧分压和脑水肿得到改善。总之, 这些结果提供了证据, 即较低的 MAP 复苏阈值可以减少院前液体需求, 同时在 HS 伴随创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 的患者中仍然保持关键的脑生理学需要^[26]。关于收缩压, Ho 等^[20]指出, 允许性降压复苏旨在控制收缩压, 将其维持在 80~100 mmHg 的范围内, 并减少伤者或手术部位动脉的出血。对于创伤患者应使用低容量晶体液开始输液管理, 并保持允许性低血压原则, 维持收缩压在 80~90 mmHg^[4]。最新指南推荐无颅脑外伤的患者维持收缩压在 80~90 mmHg^[27]; 严重颅脑损伤 (GCS \leq 8 分) 患者, 维持收缩压 $>$ 110 mmHg 或 MAP \geq 80 mmHg, 但其证据质量低, 需要进一步的研究来证实。基于之前的数据, 不难发现, HS 患者复苏时的最佳血压水平仍有争议, 根据休克复苏的临床标准与先前的研究结果, 我们认为 THS 早期复苏的收缩压应维持在 80~90 mmHg, MAP 维持在 60~70 mmHg, 但在实践过程中, 很少能在出血患者中达到设定的血压目标。总之, 在明确控制出血之前, 对 HS 进行初步复苏的理想目标血压仍不明确, 血压可以保持多低、多长时间仍是一个悬而未解的问题, 因此需要大量的前瞻性的临床试验来确定最合适的复苏目标血压标准。

3 复苏液体选择

休克的治疗集中于通过改善宏观和微循环中的血容量和血流量来恢复组织氧递送。然而, 尽管组织氧输送的标志物 (血压、血红蛋白浓度、动脉氧分压等) 正常化, 患者可能由于微循环和线粒体障碍而遭受持续的器官损伤。理想的复苏液体应该有助于解决休克这种病理生理学的改变^[28]。目前, THS 患者最佳复苏液的选择仍是一个有争议的问题。寻找适合早期复苏的液体是 THS 患者临床治疗中亟待解决的关键问题。

3.1 非血液制品

在过去的几十年中, 许多临床研究已经证实, 使用血液制品的早期液体复苏是最好的选择。然而, 在创伤的早期阶段通常难以立即获得血液制品。指南建议在不能立即获得血液制品的情况下使用等渗晶体复苏^[29-31]。研究表明, 与血浆成分相似的等渗晶体成为 THS 患者的主要选择, TBI 除外, 并且具有恢复 pH 值潜力的液体可能有利于复苏^[30, 32]。然而, 对高渗和等渗晶体液进行的广泛研究表明晶体液复苏存在许多局限性, 如血液稀释、

血液酸化、低体温、凝血病等。因此, 开发新型的复苏液体成为研究重点。

碳酸氢盐林格氏液 (bicarbonate Ringer's solution, BRS) 是一种新型的平衡晶体, 能提供生理水平的重碳酸根离子和电解质离子, 可用于补充缺失的细胞外液和纠正代谢性酸中毒。CONSORT 随机对照研究显示, 与接受乳酸钠林格氏液复苏相比, 接受 BRS 复苏组的并发症发生率、ICU 的住院时间和机械通气时间明显低于对照组^[33]。复苏后, BRS 组的 IL-6、TNF- α 和乳酸盐水平明显下降且低于对照组。这表明在 HS 复苏中, 其维持酸碱平衡和保护组织器官的作用优于常规使用的晶体, 在其他研究中也得到了类似的结果^[8, 34]。但是, 有研究表明, BRS 复苏时, 会导致 miR-21-3p 的表达下调, 并激活 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路促进炎症和糖萼损伤, 从而加重 THS 大鼠的肺损伤^[35], 这可能会限制 BRS 的使用。

最近, 一种支持一氧化氮合成和自由基清除的类晶体在改善 HS 低灌注血流动力学指标 (MAP、血清乳酸、中心静脉血氧饱和度) 方面与全血相似^[36]。与全血相比, 该晶体显示出相似的组织糖萼损伤组织学指标, 能够解决休克状态下观察到的微循环功能障碍。另一种方法是添加聚乙二醇聚合物, 能在微循环中发挥渗透和亲水作用。在临床前研究中, 该溶液与全血或淀粉相比仍显示出良好的效果, 24 h 的存活率明显高于全血 (分别为 100%、17%), 并且可使 MAP、血管内容量和毛细血管灌注量明显得到改善^[37]。

此外, 在 THS 中比较特殊的是 TBI 后并发的 HS, 由于低血压导致的微血管脑血流量 (microvascular cerebral blood flow, mvCBF) 严重受损和氧气输送减少, 导致死亡率加倍。HS 复苏液扩容不能改善微血管 CBF, 它还加重了脑水肿并升高了颅内压^[38]。因此, 需要新的方法。可能的新方法之一是向复苏液中添加减阻聚合物 (drag reducing polymer, DRP)。研究表明, 这种复苏液可显著改善 TBI+HS 大鼠的 mvCBF、氧供应和神经元存活^[39-40]。与含 DRP 的乳酸林格氏液相比, 等渗羟乙基淀粉 (isotonic hetastarch, HES)-DRP 具有更强的神经保护作用, 并且需要的输注体积更小, 从而减少了高血容量诱导的脑水肿的发生^[41-42]。另一种是富含腺苷、利多卡因和镁 (adenosine-lidocaine-magnesium, ALM) 的高渗盐水 (3.5%~7.0%), 被命名为 ALM 疗法。这种溶液可延长存活时间、减少持续出血、纠正凝血功能障碍, 并预防免疫缺陷^[43]。在啮齿类动物脑外伤模型中观察到存活率、心脏功能和皮质血流量均有所提高, 防止了继发性损伤^[44]。同时, 相关研究表明, 这种液体可以调节损伤相关分子通路和降低炎性体的活

性^[45],具有减轻炎症反应的作用。另一种新的胶体复苏液,即羟乙基淀粉+血管加压素+纤维蛋白原浓缩物,可使存活率提高、失血量减少、重要器官血流量改善^[46],动物模型显示,也可改善多发性创伤合并 TBI 患者的重要器官血流和止血状况^[47]。

3.2 血液制品

目前,越来越多的文献表明,针对 HS 的液体复苏策略,包括在院前使用冷藏或新鲜全血(如有),或在没有全血时使用血液成分,都优于晶体液和胶体液^[48-49],这是因为过度使用等渗晶体液进行复苏会造成水肿、细胞、代谢和免疫功能障碍。在有大量出血和休克风险的患者的创伤复苏过程中,血液成分的早期使用正在增加^[50]。一项横断面研究显示,创伤患者如果有临床休克的证据,应避免过量输注晶体液(限 1 L),并应尽快开始血液和血液制品输注^[48]。

临床前模型表明用全血或血液成分进行复苏可提高存活率并减轻 THS 的病理生理负担。研究人员指出,由于血液/血液成分复苏的质量和稳定性更好,有可能改善患者的预后,因此接受高级医疗护理的时间延长时,建议使用血液/血液成分复苏,而不是生理盐水^[49]。同样的,对于伴有 TBI 的休克患者中,与乳酸林格氏液相比,输注全血表现出脑灌注压、脑组织氧分压和脑水肿的改善,有利于预防继发性脑损伤^[50]。一项多中心、开放标签、随机对照的 3 期试验显示,在改善组织灌注和降低 THS 死亡率方面,使用血液复苏优于 0.9%氯化钠疗法^[51]。根据这些最新证据,战术战伤救护(tactical combat casualty care, TCCC)委员会对 HS 伤员的液体复苏提出了新建议,即不再建议将晶体液和羟乙基淀粉作为 HS 的液体复苏选择,而是将全血指定为首选复苏液体^[48]。但是,利用全血复苏存在血型不匹配的问题,针对这一问题,TCCC 提出冷藏低滴度 O 型全血(low titer O whole blood, LTOWB)可为首选复苏液体,如果没有冷藏 LTOWB,新鲜 LTOWB 将被确定为第一备用液体。LTOWB 输血在特殊的环境中是可行的,需要进一步研究 LTOWB 输血的安全性、临床结局和驱动因素^[52]。

由于血液供应有限,短期内可能完全无法获得,储存复杂,保质期有限,并可能与细菌污染有关。因此开发快速血液制品或替代品是现阶段的目标。一种新的基于血红蛋白的氧载体(haemoglobin-based oxygen carrier, VIR-HBOC)^[53],可以克服这些限制,减轻 HS 期间的微血管缺血和组织缺氧。动物实验观察了经过 PEG 化和 CO 分子修饰的基于血红蛋白的氧载体(pegylation and CO moieties hemoglobin, PEG-COHB)对 HS 大鼠的全身和微循环的影响。与 6%羟乙基淀粉复苏相

比,PEG-COHB 改善了 MAP、乳酸和存活时间。重要的是,PEG-COHB 复苏过程中未出现高血压和血管活性效应,支持对该复苏策略的进一步研究^[53-54]。多硝基聚乙二醇化血红蛋白(poly-nitroxylated pegylated hemoglobin, PNPB)具有超氧化物歧化酶/过氧化氢酶模拟活性,可直接保护大脑免受氧化应激。使用 PNPB 进行复苏可使 HS 患者的 MAP 显著提高 10~18 mmHg,全血高铁血红蛋白仅升高 1%,碳氧血红蛋白升高 2%。同时,使用 PNPB 治疗的动物在海马和齿状回的存活神经元显著增多。因此,PNPB 可作为一种小容量复苏液用于治疗涉及 TBI 和 HS 的多发性创伤^[55]。但目前对这些载体的研究结果有限,并显示出临床不良反应、缺乏疗效和死亡率增加,距离应用于临床尚需要一段时间。

目前有关使用新型复苏液进行低血压复苏的数据很少,还没有研究能证明何种液体是最优的选择,但根据之前的研究,血液制品似乎有更多的益处,如恢复血管内容量、减轻血小板功能障碍及修复内皮损伤。但血液制品包括新型血液替代品,存在一些局限性,如储存条件严格、价格昂贵以及潜在的血源性病原体,这限制了它们的使用。现有的证据下,无论是血液制品还是非血液制品,其应用价值、并发症率、安全性仍然有待进一步的验证。

4 辅助疗法

早期复苏除了液体复苏之外,一些辅助措施,如去甲肾上腺素、多巴胺等药物,有利于帮助复苏的同时减少液体输入量,但这些药物的使用存在一些限制条件及不良反应。因此,研究人员开发了一些新的辅助疗法,如趋化因子受体拮抗剂,组蛋白去乙酰化酶抑制剂(histone deacetylase inhibitor, HDACis),羟钴胺(hydroxocobalamin, HOC)。

临床相关性表明,在 THS 的早期炎症反应中,趋化因子配体[Chemokine (C-C Motif) ligand, CCL]2 的释放可能有助于血压调节和血流动力学不稳定性的发展。动物模型显示,在出血和液体复苏期间,在短期实验中,趋化因子受体[Chemokine (C-C Motif) receptor, CCR]2 拮抗剂 INCB3284 降低了(58±11)%的液体需求,当复苏直至 t=300 min 时,INCB 3284 将液体需求量降低了(62±6)%,防止了血流动力学失代偿,将死亡率从 50%降至 0,并降低了总体组织湿重/干重比^[56]。进一步的研究也证实了 CCR2 拮抗剂对 HS 的疗效^[57]。因此,可以将 CCR2 确定为减少液体需求和防止 HS 复苏期间血流动力学失代偿死亡的靶点。

近年来,HDACis 已显示出作为药剂用于创伤和败血症的前景。先前的动物研究显示,与单独使用生理盐水相比,使用 HDACis 可显著延长存活时间^[58-59]。在其他治疗策略的基础上增加 HDACis

作为出血后治疗能提供更好的细胞保护^[60]。即使在复杂的 HS 和多发性创伤中,HDACis 的有益作用也是显而易见的,与新鲜全血治疗相比,可改善短期存活率,改善复苏期间的血流动力学和生理学。此外,HDACis 治疗大大降低了损伤后的酸中毒、凝血病和复苏需求(晶体液和肾上腺素)^[61]。在这些研究中,HDACis 取得了成功,这表明它们在 HS 中具有独立治疗和辅助治疗的潜力。然而以上结果都停留于动物模型试验阶段,对于人体的剂量安全性还未可知,尚需进行剂量递增试验,评估用于 HS 患者的安全性。

HOC 是一种人工合成的维生素 B₁₂,是一种安全、经美国食品药品监督管理局批准的有效生物制剂,可用于治疗氰化物引起的休克,还能通过增加收缩压来改善低血压^[62]。Paredes 等^[63]通过动物出血模型中评价了 HOC 作为复苏液的作用,结果显示 HOC 治疗可维持较高的收缩压,HOC 治疗组的心率、心输出量、动脉血氧分压和血管阻力与全血组相当,与乳酸林格氏液相比改善了血流动力学参数和 Ca²⁺水平。因此,当无法使用全血时,HOC 可能是一种可行的替代方法。

尽管这些辅助疗法对 THS 患者具有积极效果,但仍存在一些未解决的问题。首先,目前还无法确定在促进创伤患者存活同时又安全的剂量,其安全性无法保证。其次,存在一些潜在的严重的毒副作用,包括低血压、心动过速、血小板减少、呼吸抑制、心搏骤停以及严重神经损伤^[64]。此外,临床上伤情复杂,面对不同类型的 THS,这些辅助疗法是否都能有效还未可知。总之,临床前研究证实了这些辅助疗法的有效性,但还无法应用于临床实践,尚需大量前瞻性临床随机试验来指导其使用。

综上所述,早期液体复苏是 THS 患者抢救治疗的一线选择,越来越多的证据证实了 RFR 的疗效优于大容量液体复苏,不过在复苏过程中,需要考虑 RFR 所达到的允许性低血压标准,保证重要器官的灌注。同时,复苏液体的选择也是保证早期液体复苏疗效的关键,一些新的复苏液体和复苏辅助疗法克服了传统液体复苏的限制,可能是未来液体复苏的一种新的选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang IJ, Bae BK, Park SW, et al. Pre-hospital modified shock index for prediction of massive transfusion and mortality in trauma patients [J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(2): 187-190.
- [2] Wise R, Faurie M, Malbrain M, et al. Strategies for Intravenous Fluid Resuscitation in Trauma Patients [J]. *World J Surg*, 2017, 41(5): 1170-1183.
- [3] Harris T, Davenport R, Mak M, et al. The Evolving Science of Trauma Resuscitation [J]. *Emerg Med Clin North Am*, 2018, 36(1): 85-106.
- [4] Melendez-Lugo JJ, Caicedo Y, Guzman-Rodriguez M, et al. Prehospital Damage Control: The Management of Volume, Temperature and Bleeding! [J]. *Colomb Med(Cali)*, 2020, 51(4): e4024486.
- [5] Gonzalez Posada MA, Biarnes Sune A, Naya Sieiro JM, et al. Damage Control Resuscitation in polytrauma patient [J]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*, 2019, 66(7): 394-404.
- [6] Krzych LJ, Czempik PF. Effect of fluid resuscitation with balanced solutions on platelets: In vitro simulation of 20% volume substitution [J]. *Cardiol J*, 2018, 25(2): 254-259.
- [7] Eastridge BJ, Holcomb JB, Shackelford S. Outcomes of traumatic hemorrhagic shock and the epidemiology of preventable death from injury [J]. *Transfusion*, 2019, 59(S2): 1423-1428.
- [8] Zhang J, Han D, Zhang K, et al. Observation on the effectiveness and safety of sodium bicarbonate Ringer's solution in the early resuscitation of traumatic hemorrhagic shock: a clinical single-center prospective randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2022, 23(1): 825.
- [9] Mayer AR, Dodd AB, Ling JM, et al. Survival rates and biomarkers in a large animal model of traumatic brain injury combined with two different levels of blood loss [J]. *Shock*, 2021, 55(4): 554-562.
- [10] Dyer WB, Tung JP, Li Bassi G, et al. An ovine model of hemorrhagic shock and resuscitation to assess recovery of tissue oxygen delivery and oxygen debt and inform patient blood management [J]. *Shock*, 2021, 56(6): 1080-1091.
- [11] Woodward L, Alsabri M. Permissive Hypotension vs. Conventional resuscitation in patients with trauma or hemorrhagic shock: A review [J]. *Cureus*, 2021, 13(7): e16487.
- [12] Muttath A, Annayappa Venkatesh L, Jose J, et al. Adverse outcomes due to aggressive fluid resuscitation in children: A prospective observational study [J]. *J Pediatr Intensive Care*, 2019, 8(2): 64-70.
- [13] Giudice E, Crino C, Macri F, et al. Limited fluid volume resuscitation in severe shock unresponsive to initial fluid challenge: A pilot study in 10 cats [J]. *Vet Anaesth Analg*, 2018, 45(6): 782-787.
- [14] Lu Y, Liu L, Wang J, et al. Controlled blood pressure elevation and limited fluid resuscitation in the treatment of multiple injuries in combination with shock [J]. *Pak J Med Sci*, 2018, 34(5): 1120-1124.
- [15] Owattanapanich N, Chittawatwanarat K, Benyakorn T, et al. Risks and benefits of hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock: a meta-analysis [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2018, 26(1): 107.
- [16] Lu X, Ying L, Wang H, et al. Efficacy comparison of restrictive versus massive fluid resuscitation in pa-

- tients with traumatic hemorrhagic shock[J]. *Am J Transl Res*, 2022, 14(10):7504-7511.
- [17] Jiang S, Wu M, Lu X, et al. Is restrictive fluid resuscitation beneficial not only for hemorrhagic shock but also for septic shock: A meta-analysis? [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(12):e25143.
- [18] Safiejko K, Smereka J, Filipiak KJ, et al. Effectiveness and safety of hypotension fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Cardiol J*, 2022, 29(3):463-471.
- [19] Chi Y, Jiang X, Chai J, et al. Protective effect of restrictive resuscitation on vascular endothelial glycocalyx in pigs with traumatic hemorrhagic shock[J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(4):177.
- [20] Ho KH, Tarng YW, Chou YP, et al. Permissive hypotensive resuscitation in patients with traumatic hemorrhagic shock[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2019, 27(1):14.
- [21] 刘克玄. 围术期液体管理核心问题解析[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:138-139.
- [22] Morrison CA, Carrick MM, Norman MA, et al. Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock: preliminary results of a randomized controlled trial[J]. *J Trauma*, 2011, 70(3):652-663.
- [23] Kudo D, Yoshida Y, Kushimoto S. Permissive hypotension/hypotensive resuscitation and restricted/controlled resuscitation in patients with severe trauma[J]. *J Intensive Care*, 2017, 5(1):11.
- [24] Leibowitz A, Brotfain E, Koyfman L, et al. Treatment of combined traumatic brain injury and hemorrhagic shock with fractionated blood products versus fresh whole blood in a rat model[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2019, 45(2):263-271.
- [25] 邵志林, 杜召辉, 王如意, 等. 不同目标血压复苏对创伤失血性休克患者外周血炎症因子和血流动力学的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31(4):428-433.
- [26] Bailey ZS, Leung LY, Yang X, et al. Prehospital Whole Blood Resuscitation Reduces Fluid Requirement While Maintaining Critical Physiology in a Model of Penetrating Traumatic Brain Injury and Hemorrhage: Implications on Resource-Limited Combat Casualty Care[J]. *Shock*, 2021, 55(4):545-553.
- [27] 中国人民解放军急救医学专业委员会, 北京急诊医学学会, 中国急诊专科医联体. 创伤失血性休克中国急诊专家共识(2023)[J]. *临床急诊杂志*, 2023, 24(12):609-623.
- [28] Edwards TH, Hoareau GL. Fluids of the Future[J]. *Front Vet Sci*, 2020, 7:623227.
- [29] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma; fifth edition[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):98.
- [30] Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(9):829-839.
- [31] Moore HB, Moore EE, Chapman MP, et al. Plasma-first resuscitation to treat haemorrhagic shock during emergency ground transportation in an urban area: a randomised trial [J]. *Lancet*, 2018, 392 (10144):283-291.
- [32] Semler MW, Self WH, Rice TW. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(20):1951.
- [33] Han SJ, Zhou ZW, Yang C, et al. Hemorrhagic, hypovolemic shock resuscitated with Ringer's solution using bicarbonate versus lactate: A CONSORT-randomized controlled study comparing patient outcomes and blood inflammatory factors [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(46):e31671.
- [34] Wang L, Lou J, Cao J, et al. Bicarbonate Ringer's solution for early resuscitation in hemorrhagic shock rabbits[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(6):462.
- [35] Xu S, Qiu Z, Zheng C, et al. Effect of miR-21-3p on lung injury in rats with traumatic hemorrhagic shock resuscitated with sodium bicarbonate Ringer's solution [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(24):1331.
- [36] Oller L, Dyer WB, Santamaria L, et al. The effect of a novel intravenous fluid Oxsealife(R) on recovery from haemorrhagic shock in pigs[J]. *Anaesthesia*, 2019, 74(6):765-777.
- [37] Khoraki J, Wickramaratne N, Kang HS, et al. Superior Survival Outcomes of a Polyethylene Glycol-20k Based Resuscitation Solution in a Preclinical Porcine Model of Lethal Hemorrhagic Shock[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(5):e716-e724.
- [38] Balzi A, Otsuki DA, Andrade L, et al. Can a Therapeutic Strategy for Hypotension Improve Cerebral Perfusion and Oxygenation in an Experimental Model of Hemorrhagic Shock and Severe Traumatic Brain Injury? [J]. *Neurocrit Care*, 2023, 39(2):320-330.
- [39] Bragin DE, Lara DA, Bragina OA, et al. Resuscitation Fluid with Drag Reducing Polymer Enhances Cerebral Microcirculation and Tissue Oxygenation After Traumatic Brain Injury Complicated by Hemorrhagic Shock[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1072:39-43.
- [40] Bragin DE, Bragina OA, Kameneva MV, et al. Resuscitation with Drag Reducing Polymers after Traumatic Brain Injury with Hemorrhagic Shock Reduces Microthrombosis and Oxidative Stress[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1232:39-45.
- [41] Bragin DE, Bragina OA, Trofimov A, et al. Improved Cerebral Perfusion Pressure and Microcirculation by Drag Reducing Polymer-Enforced Resuscitation Fluid After Traumatic Brain Injury and Hemorrhagic Shock [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2021, 131:289-293.

- [42] Bragin DE, Bragina OA, Berliba L, et al. Addition of Drag-Reducing Polymers to Colloid Resuscitation Fluid Enhances Cerebral Microcirculation and Tissue Oxygenation After Traumatic Brain Injury Complicated by Hemorrhagic Shock[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1269:283-288.
- [43] Dobson GP, Letson HL. Far Forward gaps in hemorrhagic shock and prolonged field care: An update of ALM fluid therapy for field use[J]. *J Spec Oper Med*, 2020, 20(3):128-134.
- [44] Letson HL, Dobson GP. Adenosine, lidocaine and Mg²⁺ (ALM) resuscitation fluid protects against experimental traumatic brain injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2018, 84(6):908-916.
- [45] Letson H, Dobson G. Adenosine, lidocaine and Mg²⁺ (ALM) fluid therapy attenuates systemic inflammation, platelet dysfunction and coagulopathy after non-compressible truncal hemorrhage [J]. *PLoS One*, 2017, 12(11):e0188144.
- [46] White NJ, Asato C, Wenthe A, et al. Slow Intravenous Infusion of a Novel Damage Control Cocktail Decreases Blood Loss in a Pig Polytrauma Model[J]. *J Spec Oper Med*, 2023.
- [47] St John AE, Wang X, Ringgold K, et al. A Multifunctional, low-volume resuscitation cocktail improves vital organ blood flow and hemostasis in a pig model of polytrauma with traumatic brain injury [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(23).
- [48] Deaton TG, Auten JD, Betzold R, et al. Fluid resuscitation in tactical combat casualty care, TCCC Guidelines Change 21-01. 4 November 2021[J]. *J Spec Oper Med*, 2021, 21(4):126-137.
- [49] Rangrass G. Whole blood use in trauma resuscitation: targeting prehospital transfusion[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2022, 35(2):146-149.
- [50] Thies KC, Truhlar A, Keene D, et al. Pre-hospital blood transfusion-an ESA survey of European practice [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2020, 28(1):79.
- [51] Paydar S, Taheri Akerdi A, Nikseresht S, et al. Should we change our approach to resuscitating victims of femoral fracture? A clinical experience in a busy trauma hospital in Shiraz, Iran [J]. *Chin J Traumatol*, 2021, 24(1):30-33.
- [52] Vanderspurt CK, Spinella PC, Cap AP, et al. The use of whole blood in US military operations in Iraq, Syria and Afghanistan since the introduction of low-titer Type O whole blood: feasibility, acceptability, challenges[J]. *Transfusion*, 2019, 59(3):965-970.
- [53] Song BK, Light WR, Vandegriff KD, et al. Systemic and microvascular comparison of Lactated Ringer's solution, VIR-HBOC and alpha-alpha crosslinked haemoglobin-based oxygen carrier in a rat 10% topload model[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2020, 48(1):1079-1088.
- [54] Nugent WH, Sheppard FR, Dubick MA, et al. Microvascular and systemic impact of resuscitation with pegylated carboxyhemoglobin-based oxygen carrier or hetastarch in a rat model of transient hemorrhagic shock[J]. *Shock*, 2020, 53(4):493-502.
- [55] Seno S, Wang J, Cao S, et al. Resuscitation with macromolecular superoxide dismutase/catalase mimetic polynitroxylated pegylated hemoglobin offers neuroprotection in guinea pigs after traumatic brain injury combined with hemorrhage shock[J]. *BMC Neurosci*, 2020, 21(1):22.
- [56] DeSantis AJ, Weche M, Enten GA, et al. The chemokine(C-C motif) receptor 2 antagonist INCB3284 reduces fluid requirements and protects from hemodynamic decompensation during resuscitation from hemorrhagic shock [J]. *Crit Care Explor*, 2022, 4(5):e0701.
- [57] Weche M, DeSantis AJ, McGee MY, et al. Effects of chemokine(C-C motif)receptor 2 and 3 antagonists in rat models of hemorrhagic shock [J]. *PLoS One*, 2023, 18(4):e0284472.
- [58] Gonzales E, Chen H, Munuve R, et al. Valproic acid prevents hemorrhage-associated lethality and affects the acetylation pattern of cardiac histones[J]. *Shock*, 2006, 25(4):395-401.
- [59] Shults C, Sailhamer EA, Li Y, et al. Surviving blood loss without fluid resuscitation[J]. *J Trauma*, 2008, 64(3):629-638; discussion 638-640.
- [60] Bambakidis T, Dekker SE, Liu B, et al. Hypothermia and valproic acid activate prosurvival pathways after hemorrhage[J]. *J Surg Res*, 2015, 196(1):159-165.
- [61] Causey MW, Miller S, Hoffer Z, et al. Beneficial effects of histone deacetylase inhibition with severe hemorrhage and ischemia-reperfusion injury [J]. *J Surg Res*, 2013, 184(1):533-540.
- [62] Bebart VS, Garrett N, Boudreau S, et al. Intravenous Hydroxocobalamin Versus Hextend Versus Control for Class III Hemorrhage Resuscitation in a Prehospital Swine Model [J]. *Mil Med*, 2018, 183(11-12):e721-e729.
- [63] Paredes RM, Castaneda M, Mireles AA, et al. Comparison of hydroxocobalamin with other resuscitative fluids in volume-controlled and uncontrolled hemorrhage models in swine(Sus-scrofa) [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2023, 95(2S Suppl 1):S120-S128.
- [64] Dekker SE, Nikolian VC, Sillesen M, et al. Different resuscitation strategies and novel pharmacologic treatment with valproic acid in traumatic brain injury[J]. *J Neurosci Res*, 2018, 96(4):711-719.

(收稿日期:2023-09-29;修回日期:2023-12-19)