

中康酸联合乳酸钠林格注射液延长高原失血性休克大鼠黄金救治时间窗的作用及复苏效果^Δ

周远群*, 向鑫明, 欧阳杏楠, 张 杰, 李清晖, 刘良明, 李 涛[#](陆军军医大学陆军特色医学中心战伤休克与输血研究室/创伤与化学中毒全国重点实验室, 重庆 400042)

中图分类号 R965;R82 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)06-0720-07

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.06.05



摘要 **目的** 观察内源性代谢物中康酸联合乳酸钠林格注射液(LR)延长高原条件下失血性休克大鼠黄金救治时间窗的作用及复苏效果。**方法** 将大鼠分为休克组、LR组和5、20、50 mg/kg中康酸+LR组,每组20只,以考察加用中康酸对黄金救治时间窗的影响。各组大鼠以低压缺氧舱饲养+脾动脉离断的方式构建高原条件下非控制性失血性休克模型后,休克组大鼠不进行复苏,LR组和中康酸+LR组大鼠以LR或中康酸联合LR进行低压复苏,观察各组大鼠的血压控制情况、输血量、失血率和存活情况。进一步将大鼠分为正常组、休克组和中康酸(50 mg/kg)+LR组,每组10只或20只,以考察加用中康酸延长黄金救治时间窗后的复苏效果。除正常组外,其余各组同法构建高原条件下非控制性失血性休克模型。休克组大鼠不进行复苏;中康酸+LR组大鼠以中康酸联合LR进行低压复苏至3 h,结扎脾动脉止血,记录输血量 and 失血率,随后按2倍失血量进行LR复苏。检测中康酸+LR组大鼠不同时间点的血气指标,观察各组大鼠的存活情况、舌下微循环灌注功能相关指标、肝/肾血流量、重要器官功能相关指标和肺/脑含水量。**结果** 单纯LR复苏能使休克大鼠平均动脉压(MAP)在50~60 mmHg内维持约1 h,中康酸与LR联合应用可使其MAP在50~60 mmHg稳定维持3 h以上,且50 mg/kg中康酸+LR组大鼠的输血量、失血率均较LR组显著减少($P<0.05$)。LR组大鼠低压维持至1 h后,存活率为52.94%,无大鼠存活超过2 h;5、20、50 mg/kg中康酸+LR组大鼠低压维持至1 h后,存活率均超过80%;20、50 mg/kg中康酸+LR组大鼠低压维持至3 h后,存活率仍超过70%。经中康酸联合LR彻底复苏后,该组大鼠的72 h存活率为43.75%,其血气指标均较休克期末显著改善($P<0.05$)。与休克组比较,中康酸+LR组大鼠彻底复苏后的舌下微循环相关指标和肝、肾血流量均显著恢复($P<0.05$),心、肝、肾功能相关指标和肺含水量均显著降低($P<0.05$)。**结论** 中康酸联合LR可显著延长高原条件下失血性休克大鼠黄金救治时间窗,改善其血气指标、舌下微血管循环灌注及肝/肾血流量,减轻重要器官功能损伤和肺水肿,提高休克大鼠的存活率。

关键词 中康酸;乳酸钠林格注射液;高原条件;失血性休克;早期救治;液体复苏;黄金救治时间窗;复苏效果

Effect of mesaconate combined with LR on prolonging the golden treatment time window and its resuscitation efficacy for hemorrhagic shock rats under high-altitude conditions

ZHOU Yuanqun, XIANG Xinming, OUYANG Xingnan, ZHANG Jie, LI Qinghui, LIU Liangming, LI Tao (Research Laboratory for War Wound Shock and Transfusion Medicine/State Key Laboratory of Trauma and Chemical Poisoning, Army Medical Center of PLA, Army Medical University, Chongqing 400042, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To observe the effects of endogenous metabolite mesaconate combined with Sodium lactate Ringer's injection (LR) on prolonging the golden treatment time window and its resuscitation efficacy in rats with hemorrhagic shock under high-altitude conditions. **METHODS** Rats were divided into the shock group, LR group, and 5, 20, 50 mg/kg mesaconate+LR groups, with 20 rats in each group, to investigate the effect of additional use of mesaconate on the golden treatment time window. After establishing a model of uncontrolled hemorrhagic shock under high-altitude conditions in all groups by housing in a hypobaric hypoxia chamber combined with splenic artery transection, rats in the shock group received no resuscitation, while rats in the LR group and mesaconate+LR groups underwent low-pressure resuscitation with LR or mesaconate combined with LR. Blood pressure control, fluid infusion volume, blood loss rate and survival status were observed in each group. Rats were further divided into the normal group, shock group and mesaconate (50 mg/kg)+LR group, with 10 or 20 rats in each group, to evaluate the resuscitation effects after extending the golden treatment time window by additionally using mesaconate. Except for the normal group, the other

^Δ 基金项目 国家自然科学基金项目(No.82402549)

* 第一作者 助理研究员, 硕士。研究方向: 战创伤休克器官功能障碍发生机制及防治措施。E-mail: zhouyuanqun123@tmmu.edu.cn

[#] 通信作者 研究员, 博士。研究方向: 战创伤休克器官功能障碍发生机制及防治措施。E-mail: lt200132@tmmu.edu.cn

groups underwent the same procedure to establish an uncontrolled hemorrhagic shock model under high-altitude conditions. Rats in the shock group received no resuscitation. In the mesaconate+LR group, after 3 h of low-pressure resuscitation, bleeding control was performed by ligation of

the spleen artery, and the infusion volume and blood loss rate were recorded; subsequently, the rats received LR resuscitation with twice the volume of blood loss. Then, blood gas indicators of the mesaconate+LR group were measured at different time points. Survival rates, indicators related to sublingual microcirculatory perfusion, liver and kidney blood flow, indicators related to the function of vital organs, and lung and brain water content were observed in all groups. **RESULTS** LR infusion alone could effectively maintain mean arterial pressure (MAP) within 50-60 mmHg for approximately 1 h. The administration of mesaconate combined with LR during hypotensive resuscitation could maintain MAP within 50-60 mmHg for over 3 h, with significantly reduced fluid infusion volume and blood loss rate in 50 mg/kg mesaconate+LR group, compared to the LR group ($P<0.05$). In the LR group, rats maintained low pressure for up to 1 hour with a survival rate of 52.94%, and no rats survived beyond 2 h. In the 5, 20 and 50 mg/kg mesaconate+LR groups, rats maintained low pressure for up to 1 h with a survival rate exceeding 80%; in the 20 and 50 mg/kg mesaconate+LR groups, rats maintained low pressure for up to 3 h with a survival rate exceeding 70%. After complete resuscitation with mesaconate combined with LR, the 72 h survival rate of rats was 43.75%, and significant improvements in blood gas parameters were observed compared to the end of the shock phase ($P<0.05$). Compared to the shock group, the mesaconate+LR group showed significant recovery in sublingual microcirculatory indicators, and liver/kidney blood flow after complete resuscitation ($P<0.05$), with significant reductions in heart, liver and kidney function-related indicators and lung water content ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** Mesaconate combined with LR significantly extends the golden treatment time window for hemorrhagic shock in rats under high-altitude conditions, improves blood gas parameters, sublingual microcirculatory perfusion, and liver/kidney blood flow, mitigates vital organ impairment and pulmonary edema, and increases the survival rate of shocked rats. **KEYWORDS** mesaconate; Sodium lactate Ringer's injection; high-altitude conditions; hemorrhagic shock; fluid resuscitation; early therapy; golden treatment time window; resuscitation efficacy

战创伤失血性休克的发生率极高,达50%以上,是导致战创伤患者早期死亡的重要原因之一^[1]。在高原地区,缺氧寒冷的环境进一步加重了战创伤患者失血性休克后的微循环障碍和器官功能损伤,故该地区战创伤患者死亡率较平原地区患者高30%以上^[2]。液体复苏是早期治疗战创伤患者外伤性失血性休克的首要关键措施,可及时恢复有效血容量、提高患者的救治成功率,在整个救治过程中具有重要作用。

近年来,学者针对常规环境下战创伤休克患者的早期液体复苏提出了多种观点,包括允许性低压复苏、延迟复苏等,以协助提高该类患者休克早期的救治水平^[3-4]。针对高原环境合并战创伤失血性休克,本课题组前期提出了快速降低海拔高度、靶向线粒体功能等防治措施^[5-6]。但高原地区资源有限、患者后送时间较长,且高原环境合并战创伤休克常常伴随着低氧、炎症和组织损伤等多重打击,导致其黄金救治时间窗较平原环境大幅缩短,给高原条件下战创伤失血性休克患者的救治带来了严峻挑战^[7]。因此,探索新的治疗策略以延长高原条件下战创伤失血性休克患者的黄金救治时间窗,对于提高其早期救治水平至关重要。

近年研究表明,失血性休克常伴随复杂的代谢紊乱,涉及氨基酸、脂肪酸、糖类等代谢异常。这些代谢变化不仅是休克严重程度的重要反映,也是推动组织微循环障碍和多器官功能损伤的核心因素;在高原缺氧环境

下,机体会进行代谢重编程以适应特殊环境,而上述代谢改变可能会增加人群罹患高原病的风险^[8]。当高原环境合并战创伤失血性休克时,组织灌注不足和氧债会进一步加剧休克患者的能量代谢危机,从而导致线粒体功能受损、三羧酸循环中间产物(如琥珀酸等)积累,而这些产物可直接作为信号分子驱动免疫炎症,严重影响患者预后^[9-10]。因此,针对“代谢-免疫”的干预策略在失血性休克救治领域具有广阔前景。

内源性代谢物具有分子量小、代谢活性高、作用靶点明确等特点,是休克代谢干预的理想候选物质。这类物质可通过多种机制调节休克病理进程,包括纠正酸中毒、改善线粒体功能、抑制过度炎症反应、减轻氧化应激损伤等,从而形成多靶点协同保护效应^[10-11]。中康酸是一种来自人体肠道菌群的天然代谢产物,其同分异构体衣康酸及衍生物4-辛基衣康酸已被证实在多种疾病中具有治疗潜力^[12]。同时,中康酸在能量代谢、信号转导和炎症反应中起重要作用——在脂多糖诱导的神经炎症小鼠中,中康酸可显著降低其脑内炎症介质水平^[13];可通过抑制糖酵解而不影响三羧酸循环和线粒体呼吸,在巨噬细胞中发挥免疫调节作用,从而延长脓毒性休克小鼠的生存时间^[14]。但在高原环境合并战创伤失血性休克中,中康酸能否通过其代谢-免疫调节活性发挥器官功能保护作用,从而延长黄金救治时间窗,目前尚不清楚。为此,本研究通过低压缺氧舱模拟高原环境,以

脾动脉离断法复制失血性休克大鼠模型,观察中康酸对大鼠低压维持时间、失血率、输血量、重要器官功能、组织灌注及存活的影响,以期为高原战创伤失血性休克的早期救治提供新的方案。

1 材料

1.1 主要仪器

ProOX-810型动物实验低压氧舱购自上海塔望智能科技有限公司;Spark® 20M型多功能微孔板检测仪购自瑞士Tecan公司;GEM3500型全自动血气分析仪购自上海朗逸医疗器械有限公司;moorLDLS-2型激光多普勒血流成像仪购自瑞典Perimed AB公司;DX800型生化分析仪购自美国Beckman Coulter公司;V200型旁流暗场成像设备购自美国MicroSense公司;HG-808XB型智能数字压力表购自深圳市浩感测控仪表有限公司。

1.2 药品与试剂

中康酸(对照品,批号M158069,纯度≥98%)购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司;油酸(货号A422886)购自生工生物工程(上海)股份有限公司;乳酸钠林格注射液(简称“LR”,规格500 mL,批号12025022404)购自四川科伦药业股份有限公司;戊巴比妥钠(货号57-33-0)购自上海依赫生物科技有限公司;肝素钠注射液(批号16230605SA,规格2 mL:12 500单位)购自常州千红生化制药股份有限公司。

1.3 实验动物

SPF级雄性SD大鼠,体重180~220 g,由陆军特色医学中心实验动物中心提供,动物生产许可证号为SCXK(渝)20170002。所有大鼠均饲养于温度22~24℃、相对湿度50%~60%、每12 h光照/黑暗交替的环境下,自由摄食、饮水。本研究方案已获陆军军医大学实验动物福利伦理审查委员会批准(AMUWEC-2019-4758)。

2 方法

2.1 实验设计

实验分为两部分(图1)——第一部分:构建非控制性失血性休克大鼠模型,分别使用LR、中康酸+LR进行低压复苏,观察大鼠血压维持情况、输血量、失血率及存活情况,探讨中康酸+LR对模型大鼠低压维持时间的影响,以明确加用中康酸能否延长大鼠的黄金救治时间窗;第二部分:在第一部分实验结果的基础上,仍以非控制性失血性休克大鼠模型为对象,使用中康酸+LR进行3 h低压复苏,随后止血并进行确定性治疗,检测大鼠的输血量、失血率、血气指标、重要器官功能、舌下微循环灌注功能、肝/肾血流量、肺/脑含水量及72 h存活率,探

讨中康酸+LR延长模型大鼠黄金救治时间窗后的复苏效果,以明确该方案的有效性。

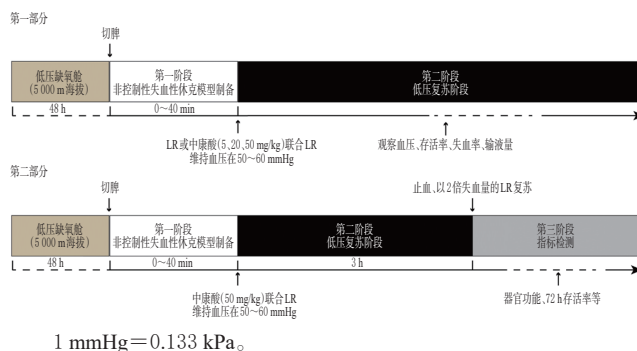


图1 本研究实验方案

2.2 模型构建

将大鼠置于模拟海拔5 000 m的低压氧舱内饲养48 h,其间自由摄食、饮水。出舱后,将大鼠以腹腔注射3%戊巴比妥钠30 mg/kg麻醉,再经尾静脉注入油酸50 μg/kg(根据前期预实验确定)诱导0.5 h;随后,于大鼠左股动、静脉插管采血,并进行平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)监测;插管完成后,经股动、静脉各注入100单位的肝素钠,稳定10 min;从腹中线剖腹,暴露脾脏,从脾动脉分支之间横向切断脾实质及1条脾动脉分支,使血液自由流至腹腔,关闭腹腔。若大鼠MAP降至40 mmHg,表明高原条件下非控制性失血性休克模型构建成功^[15]。

2.3 中康酸联合LR对大鼠黄金救治时间窗的影响

将大鼠随机分为休克组、LR组、5 mg/kg中康酸+LR组、20 mg/kg中康酸+LR组和50 mg/kg中康酸+LR组(中康酸剂量参考相关文献^[12,16]设置),每组20只。各组大鼠按“2.2”项下方法构建高原条件下非控制性失血性休克模型后,休克组大鼠不进行复苏;LR组大鼠输注LR进行低压复苏,同时观察目标血压维持时间;5、20、50 mg/kg中康酸+LR组大鼠联合输注相应浓度的中康酸+LR(先将相应浓度的中康酸加至5 mL LR中,输注完成后继续输注LR)进行低压复苏,同时观察目标血压维持时间。在低压复苏过程中,输液速度均为25 mL/h,目标血压为50~60 mmHg,血压维持情况采用智能数字压力表监测;记录其输血量、失血量以及存活情况,并计算失血率:失血率=失血量/(体重×70%)×100%。

2.4 中康酸联合LR延长黄金救治时间窗对大鼠止血后复苏效果的影响

2.4.1 分组、造模、给药及输液、失血、存活情况观察

将大鼠随机分为正常组、休克组和中康酸+LR组(中康酸剂量为50 mg/kg,按“2.3”项下结果设置;此外,由于单纯LR复苏无法维持3 h,故此部分实验未设置LR

组),每组10只。除正常组外,其余各组大鼠按“2.2”项下方法构建高原条件下非控制性失血性休克模型。造模成功(记为休克期末)后,休克组大鼠不进行复苏;中康酸+LR组大鼠联合输注相应浓度的中康酸+LR(给药方式同“2.3”项)进行低压复苏(目标血压50~60 mmHg)至3 h(记为低压复苏期末),结扎脾动脉止血,清理腹腔内积血,记录此过程中的失血量和输血量,并同法计算失血率。随后,中康酸+LR组大鼠按2倍失血量进行LR复苏(按25 mL/h的速度输注,输注完成之际,记为彻底复苏期末);2 h后,对各组大鼠进行器官功能等指标检测。

另取大鼠,按前述方法分组(正常组、休克组和中康酸+LR组,每组20只)、造模、给药。休克组大鼠不进行复苏,观察并计算其自然死亡率;中康酸+LR组大鼠同法彻底复苏后,结扎股动、静脉,观察其72 h内的存活情况进行生存分析。

2.4.2 血气指标检测

取中康酸+LR组大鼠,分别于造模前、休克期末、低压复苏期末及彻底复苏期末采集其动脉血0.5 mL,使用血气分析仪测定血气指标,包括血红蛋白(hemoglobin, Hb),动脉血氧分压(arterial partial pressure of oxygen, PaO₂)、动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)、动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO₂)、pH、乳酸(lactic acid, Lac)、半饱和氧分压(partial pressure of semi saturated oxygen, P50)。

2.4.3 舌下微循环灌注功能相关指标检测

取各组大鼠(中康酸+LR组大鼠检测时间为彻底复苏2 h后)以仰卧位固定,充分暴露其舌部,用以生理盐水浸润的无菌棉签轻柔清洁舌下区域后,使用旁流暗场成像设备对大鼠舌下微循环网络进行图像采集(确保采集过程无压迫),每只大鼠至少采集舌下5个不同区域的稳定视野,每个视野采集20 s动态视频序列,记录其总血管密度(total vascular density, TVD)、灌注血管密度(perfused vascular density, PVD)和微血管流量指数(microvascular flow index, MFI),以评估舌下微循环灌注功能。

2.4.4 肝、肾血流量测定

舌下微循环灌注功能检测完成后,将各组大鼠麻醉并剪开其腹部,充分暴露其肝脏和肾脏,采用激光多普勒血流成像仪测量肝、肾血流情况,利用PIM软件分析上述器官的血流灌注情况。

2.4.5 重要器官功能相关指标测定

于肝/肾血流量检测完成后,采集各组大鼠全血,使用生化分析仪测定其心脏损伤指标肌钙蛋白I(cardiac

troponin I, cTn I)、肝脏损伤指标[天冬氨酸转氨酶(aspartate transferase, AST)、丙氨酸转氨酶(alanine transferase, ALT)]和肾功能损伤指标[尿素氮(urea nitrogen, Urea)、肌酐(creatinine, Crea)]水平。

2.4.6 脑、肺含水量检测

采血后,将大鼠麻醉、处死,分离其全脑和右肺,清理表面血迹后称重,记为湿重;将全脑及右肺置于37 °C烤箱中干燥72 h,再次称重,记为干重;按下式计算脑、肺含水量:含水量=(湿重-干重)/湿重×100%。

2.5 统计学方法

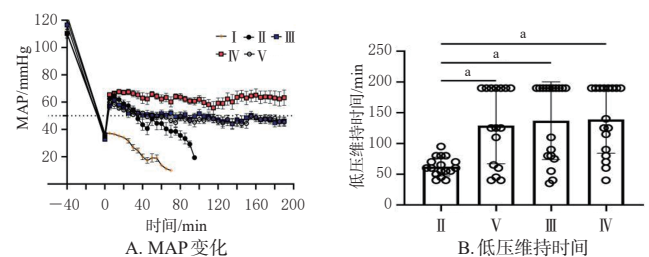
采用SPSS 20.0软件对数据进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用Tukey检验。生存分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

3 结果

3.1 中康酸联合LR可延长大鼠的黄金救治时间窗

3.1.1 MAP及低压维持时间

造模前,大鼠的血压为110~120 mmHg;造模后,休克组、LR组和5、20、50 mg/kg中康酸+LR组分别有16、17、17、18、17只大鼠造模成功。经LR或中康酸+LR进行低压复苏但不进行止血处理,结果(图2)显示,休克组大鼠的MAP呈自然持续下降趋势。单纯LR复苏能使模型大鼠的MAP在50~60 mmHg内维持1 h;超过1 h,模型大鼠的血压开始下降,增加输血量亦无法维持;超过90 min,模型大鼠的血压降至20 mmHg。经不同剂量中康酸(5、20、50 mg/kg)与LR联合复苏可使模型大鼠血压在50~60 mmHg内稳定维持3 h以上,低压维持时间显著长于LR组($P<0.05$)。

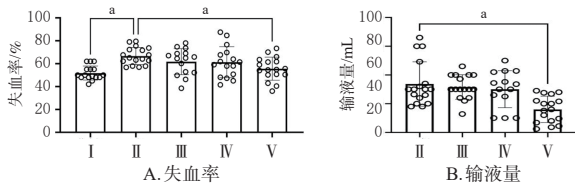


I: 休克组; II: LR组; III: 20 mg/kg中康酸+LR组; IV: 50 mg/kg中康酸+LR组; V: 5 mg/kg中康酸+LR组; a: 组间比较, $P<0.05$; 从低压复苏开始记为起始时间点“0” min。

图2 中康酸联合LR对模型大鼠MAP及低压维持时间的影响($\bar{x} \pm s, n=16\sim18$)

3.1.2 失血率和输血量

与休克组比较,LR组大鼠的失血率显著增加($P<0.05$)。与LR组比较,5、20、50 mg/kg中康酸+LR组大鼠的失血率、输血量均有降低趋势,且50 mg/kg中康酸+LR组的上述指标均显著低于LR组($P<0.05$)。结果见图3。



I:休克组;II:LR组;III:5 mg/kg中康酸+LR组;IV:20 mg/kg中康酸+LR组;V:50 mg/kg中康酸+LR组;a:组间比较, $P<0.05$ 。

图3 中康酸联合LR对模型大鼠失血率、输液量的影响($\bar{x} \pm s, n=16\sim 18$)

3.1.3 存活时间和存活率

休克组在造模成功1 h后仅有4只大鼠存活,存活率为25.00%(4/16)。低压维持至1 h后,LR组仅有9只大鼠存活,存活率为52.94%(9/17),且没有大鼠存活超过2 h(最长存活时间为90 min);5.20、50 mg/kg中康酸+LR组分别有14、16、17只大鼠存活,存活率分别为82.35%(14/17)、88.89%(16/18)、100%(17/17)。5 mg/kg中康酸+LR组中,64.71%(11/17)的大鼠存活超过2 h,47.06%(8/17)的大鼠存活超过3 h;20、50 mg/kg中康酸+LR组大鼠低压维持2、3 h后的存活率均超过70%[2 h存活率分别为77.78%(14/18)和88.24%(15/17),3 h后的存活率分别为72.22%(13/18)和76.47%(13/17)]。上述结果表明,中康酸联合LR可显著延长高原条件下失血性休克大鼠的黄金救治时间窗,其中50 mg/kg中康酸联合LR的效果最好,该组大鼠的输液量和失血率更低。

3.2 中康酸联合LR延长黄金救治时间窗可改善大鼠止血后的复苏效果

3.2.1 输液量、失血率和存活情况

当样本量为10时,休克组、中康酸+LR组各有8只大鼠造模成功;当样本量为20时,休克组、中康酸+LR组各有16只大鼠造模成功。输液量、失血率检测结果(图4A、4B)显示,中康酸+LR组大鼠的输液量显著多于休克组,失血率显著低于休克组($P<0.05$)。存活时间检测结果(图4C)显示,休克组大鼠存活时间仅为(1.22±0.31)h,且在2 h内全部死亡;中康酸+LR组大鼠的存活时间延长至(39.00±30.70)h,72 h存活率为43.75%(7/16)。各组大鼠的生存曲线如图4D所示。

3.2.2 血气指标

与造模前比较,中康酸+LR组大鼠休克期末的动脉血pH、Hb、PaO₂、SaO₂均显著降低,而PaCO₂、Lac、P50均显著升高($P<0.05$)。应用中康酸+LR可显著改善休克大鼠上述血气指标,即大鼠彻底复苏期末的pH、Hb、PaO₂、SaO₂均较休克期末显著升高,PaCO₂、Lac、P50均较休克期末显著降低($P<0.05$),且接近正常(造模前)水平。结果见表1。

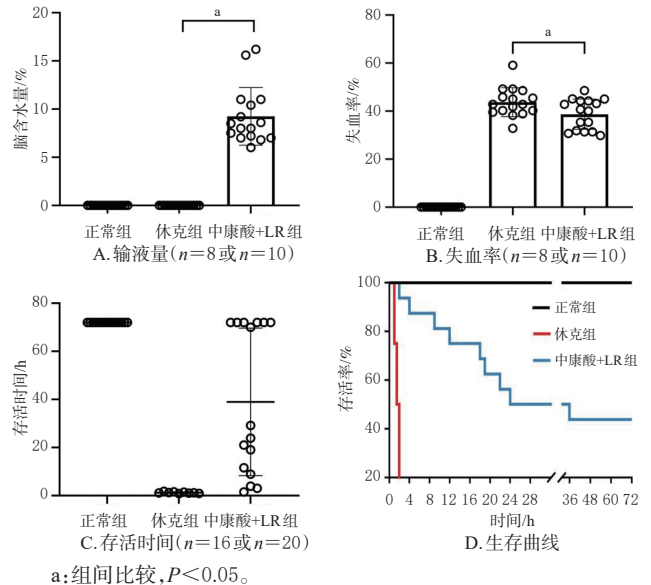


图4 中康酸联合LR对模型大鼠低压复苏阶段输液量、失血率及彻底复苏后存活情况的影响

表1 中康酸+LR组大鼠不同时间点的血气指标比较($\bar{x} \pm s, n=8$)

时间点	pH	Hb(g/dL)	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	SaO ₂ %	Lac(mmol/L)	P50/mmHg
造模前	7.22±0.03	15.80±1.42	43.46±7.49	106.36±14.79	96.91±1.10	3.44±1.10	27.36±2.87
休克期末	6.97±0.08 ^a	6.98±2.42 ^a	60.38±12.9 ^a	86.73±9.59 ^a	91.76±3.60 ^a	8.60±2.80 ^a	30.37±4.45 ^a
低压复苏期末	7.04±0.11	9.25±1.82	56.08±12.96	81.86±10.20	95.28±2.72	6.96±1.95	36.63±4.59
彻底复苏期末	7.17±0.06 ^b	14.49±2.55 ^b	41.68±7.11 ^b	96.35±7.65 ^b	95.79±3.62 ^b	2.96±1.41 ^b	28.62±3.54 ^b

a:与造模前比较, $P<0.05$;b:与休克期末比较, $P<0.05$ 。

3.2.3 舌下微循环灌注功能及肝、肾血流情况

与正常组比较,休克组大鼠的TVD、PVD、MFI均显著降低,肝、肾血流量分别仅为正常水平的33.07%、27.48%($P<0.05$);与休克组比较,中康酸+LR组大鼠上述指标均显著升高,肝、肾血流量可分别恢复至正常水平的63.57%、87.01%($P<0.05$)。结果见图5、表2。

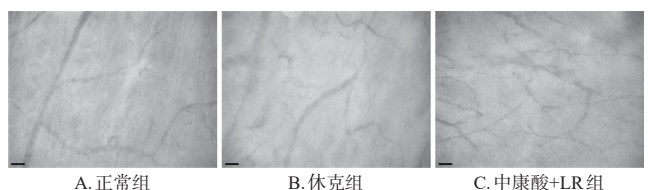


图5 中康酸联合LR对模型大鼠彻底复苏后舌下微循环影响的显微图(标尺:20 μm)

表2 中康酸联合LR对模型大鼠彻底复苏后舌下微循环相关指标及肝、肾血流量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	TVD/(mm/mm ²)	PVD/(mm/mm ²)	MFI	肝血流量/PU	肾血流量/PU
正常组(n=10)	17.23±0.93	16.89±2.10	3.00±0.01	376.80±65.81	371.82±67.93
休克组(n=8)	8.34±1.50 ^a	8.68±2.46 ^a	1.90±0.17 ^a	124.62±35.76 ^a	102.19±31.83 ^a
中康酸+LR组(n=8)	12.63±1.85 ^b	13.64±1.67 ^b	2.86±0.17 ^b	239.53±20.95 ^b	323.52±87.88 ^b

a:与正常组比较, $P<0.05$;b:与休克组比较, $P<0.05$;PU:相对灌注单位(perfusion unit)。

3.2.4 重要器官功能

与正常组大鼠比较,休克组大鼠的心、肝、肾脏功能明显受损,cTn I、AST、ALT、Urea、Crea水平均显著升高($P<0.05$);与休克组比较,中康酸+LR组大鼠心、肝、肾脏功能明显改善,上述指标均显著降低($P<0.05$)。结果见表3。

表3 中康酸联合LR对模型大鼠彻底复苏后重要器官功能相关指标的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	cTn I/($\mu\text{g/L}$)	AST/(U/L)	ALT/(U/L)	Urea/(U/L)	Crea/(U/L)
正常组($n=10$)	0.26 \pm 0.03	29.60 \pm 6.50	91.00 \pm 11.77	5.59 \pm 0.86	26.33 \pm 7.42
休克组($n=8$)	0.42 \pm 0.08 ^a	81.54 \pm 17.01 ^a	207.50 \pm 22.17 ^a	11.58 \pm 1.05 ^a	48.52 \pm 6.13 ^a
中康酸+LR组($n=8$)	0.23 \pm 0.08 ^b	58.67 \pm 19.95 ^b	167.6 \pm 21.32 ^b	8.52 \pm 1.53 ^b	18.34 \pm 3.82 ^b

a:与正常组比较, $P<0.05$;b:与休克组比较, $P<0.05$ 。

3.2.5 肺、脑含水量

与正常组比较,休克组大鼠的脑含水量无显著变化($P>0.05$),而肺含水量显著升高($P<0.05$)。与休克组比较,中康酸+LR组大鼠脑含水量亦无显著变化($P>0.05$),而肺含水量显著降低($P<0.05$),且接近正常水平。结果见图6。

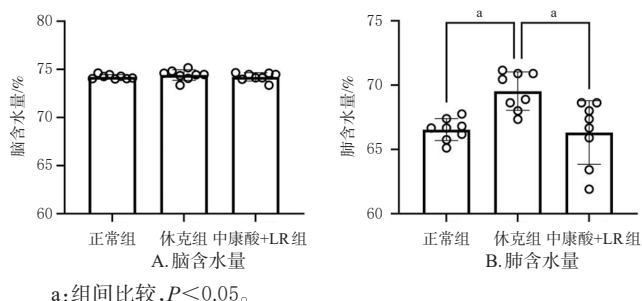


图6 中康酸联合LR对模型大鼠彻底复苏后脑、肺含水量的影响($\bar{x}\pm s$, $n=8$ 或 $n=10$)

4 讨论

高原战创伤休克是一种在特殊低压缺氧环境下发生的失血性休克,其病理生理过程复杂、进展迅猛,有效黄金救治时间窗窄,且救治难度远高于平原地区。因此,寻求能够在高原现场或早期转运途中快速应用、有效稳定内环境并争取更多救治时间的干预措施,具有极其重要的军事医学意义。

液体复苏是失血性休克早期救治的重要治疗手段,晶体液(如LR)是常用的复苏液体,旨在恢复患者有效循环血量、改善组织灌注和氧合;然而,过度液体复苏可导致糖萼脱落,进而引发全身通透性增加综合征,加剧出血和器官功能障碍^[7,17]。为此,学者在非控制性失血性休克早期救治中提出了允许性低压复苏策略,即在止血前将血压维持在较低水平(50~60 mmHg),减少晶体液的输注量,以显著提高非控制性失血性休克患者的早期救治成功率^[17]。然而,本课题组前期研究发现,在高

原条件下发生失血性休克后,大鼠重要器官功能严重受损,组织氧供及肺含水量均有显著改变;单纯使用常规晶体液(如LR)进行液体复苏,尽管可一定程度升高MAP,但维持时间有限,超过1.5 h后复苏效果甚至恶化,进一步加重器官损伤,难以满足高原战创伤休克早期救治的实际需求^[5],这与本研究结论相似。近期研究表明,内源性代谢物可能是休克治疗的理想候选物质,如丙酮酸、酮体、富马酸、 β -羟基丁酸等代谢物在失血性休克的复苏阶段和治疗过程中均表现出积极的效果^[10]。本课题组前期研究也发现,在失血性休克中,含有苹果酸的瑞咯啉晶体液的复苏效果显著优于LR和醋酸纳林格注射液,且瑞咯啉晶体液可通过改善心肌细胞能量供应来发挥对脓毒性休克心肌损伤的保护作用^[18-19],进一步证实了内源性代谢物在改善休克代谢紊乱和提升液体复苏效果方面的价值。本研究结果显示,内源性代谢物中康酸联合LR可将高原环境下失血性休克大鼠的低压维持时间延长至3 h,同时减少输血量、降低失血率,表明中康酸联合LR早期应用可作为延长高原环境下失血性休克大鼠黄金救治时间窗的潜在有效措施。本研究结果还显示,在高原条件合并失血性休克大鼠模型中,以中康酸联合LR进行低压复苏3 h后再进行确定性治疗,可明显改善休克大鼠的血气相关指标(包括pH、氧分压等),同时改善其重要器官功能、舌下微循环灌注及肝、肾血流量,减轻肺水肿,并可将大鼠72 h存活率提升至40%以上,表明中康酸联合LR在延长黄金救治时间窗及止血后仍能维持良好的复苏效果,是一种理想的复苏措施。

研究表明,中康酸作为衣康酸的异构体,与衣康酸具有同等强大的免疫调节作用,可通过抑制炎症因子的释放来阻断炎症相关信号通路,抑制氧化应激反应,减轻组织损伤^[20];更重要的是,中康酸在发挥免疫调节作用的同时,并不影响三羧酸循环和线粒体呼吸^[14],其治疗潜力强于衣康酸。这可能是中康酸减轻高原条件下失血性休克致广泛器官功能损伤的重要机制。此外,中康酸还可能通过增强线粒体功能来减少脂质堆积,从而保护器官功能^[21]。本研究结果显示,经中康酸联合LR干预后,模型大鼠彻底复苏后的微循环和组织灌注均明显改善,提示中康酸可在改善血管内皮细胞屏障功能、调节血管反应性方面发挥重要作用,从而改善器官供血和供氧。总之,中康酸联合LR对高原条件下失血性休克大鼠具有广泛的保护作用,其具体分子机制仍需进一步阐明。

本研究存在一定局限性:首先,本研究证实了中康

酸联合LR早期应用可以保护高原条件下失血性休克大鼠的器官功能,并延长其黄金救治时间窗,但其具体作用机制仍有待深入阐明;其次,本研究基于动物模型模拟高原环境战创伤失血性休克,与人体存在一定的生理差异,中康酸联合LR的早期救治效果仍需通过大样本动物实验或临床研究进一步验证。

综上所述,内源性代谢物中康酸联合LR早期应用可显著延长高原条件下失血性休克大鼠的黄金救治时间窗,改善其血气指标、舌下微循环灌注及肝、肾血流量,减轻重要器官功能损伤和肺水肿,提高休克大鼠的存活率。

参考文献

- [1] CANNON J W. Hemorrhagic shock[J]. *N Engl J Med*, 2018,378(4):370-379.
- [2] XU J, YU W T, LI N, et al. The impact of high-altitude and cold environment on brain and heart damage in rats with hemorrhagic shock[J]. *Brain Circ*, 2024, 10 (2) : 174-183.
- [3] BOUGLÉ A, HARROIS A, DURANTEAU J. Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock[J]. *Ann Intensive Care*, 2013,3(1):1.
- [4] YANG G M, HU Y, PENG X Y, 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.
- [5] 吴跃,朱娱,周远群,等. 线粒体分裂抑制剂Mdivi-1对高原战创伤休克大鼠的保护作用[J]. *陆军军医大学学报*, 2022,44(20):2030-2036.
- [6] ZHANG J, WU Y, PENG X Y, et al. The protective effect of a novel cross-linked hemoglobin-based oxygen carrier on hypoxia injury of acute mountain sickness in rabbits and goats[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:690190.
- [7] 刘良明. 战创伤休克早期救治研究进展与思考[J]. *陆军军医大学学报*, 2022,44(20):2025-2029.
- [8] BAI X, QI Y J, ZHANG Q. Dysregulation of metabolites and high-altitude illnesses development under plateau conditions[J]. *Front Physiol*, 2025,16:1600374.
- [9] DEMAILLY Z, TAMION F, BESNIER E, et al. Understanding metabolic remodeling in shock through metabolomics lenses[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2025, 600:112491.
- [10] ANDRIANOVA N V, BUYAN M I, BREZGUNOVA A A, et al. Hemorrhagic shock and mitochondria: pathophysiology and therapeutic approaches[J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(5):1843.
- [11] TAN L, SHE H, WANG Y, et al. The new nanoresuscitation solution (TPP-MR) attenuated myocardial injury in hemorrhagic shock rats by inhibiting ferroptosis[J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19:7567-7583.
- [12] ZHAO N, YI M, ZHANG L J, et al. 4-octyl itaconate attenuates neuroinflammation in experimental autoimmune encephalomyelitis via regulating microglia[J]. *Inflammation*, 2025,48(1):151-164.
- [13] OHM M, HOSSEINI S, LONNEMANN N, et al. The potential therapeutic role of itaconate and mesaconate on the detrimental effects of LPS-induced neuroinflammation in the brain[J]. *J Neuroinflammation*, 2024,21(1):207.
- [14] HE W, HENNE A, LAUTERBACH M, et al. Mesaconate is synthesized from itaconate and exerts immunomodulatory effects in macrophages[J]. *Nat Metab*, 2022, 4 (5) : 524-533.
- [15] 王易,朱娱,汤春琼,等. 右美托咪定对高原环境暴露后失血性休克大鼠肺水肿的保护作用[J]. *陆军军医大学学报*, 2023,45(24):2570-2578.
- [16] XU L J, CAI J, LI C R, et al. 4-Octyl itaconate attenuates LPS-induced acute kidney injury by activating Nrf2 and inhibiting STAT3 signaling[J]. *Mol Med*, 2023,29(1):58.
- [17] 刘良明,白祥军,李涛,等. 创伤失血性休克早期救治规范[J]. *创伤外科杂志*, 2017,19(12):881-883,891.
- [18] 谭磊,余汉,郭宁珂,等. 瑞咯啉对脓毒症大鼠心肌损伤的保护作用[J]. *陆军军医大学学报*, 2022,44(20):2054-2060.
- [19] TAN L, SHE H, ZHENG J, et al. Effects of malate Ringer's solution on myocardial injury in sepsis and enforcement effects of TPP@PAMAM-MR[J]. *J Transl Med*, 2022,20(1):591.
- [20] ZHANG Q, WANG J J, HE Y F, et al. Protective effect of mesaconate on autoimmune hepatitis via suppression of inflammatory response and oxidative stress[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2025,13(10):847-856.
- [21] MUÑOZ V R, MOREAU F, SOTO M, et al. Portal vein-enriched metabolites as intermediate regulators of the gut microbiome in insulin resistance[J]. *Cell Metab*, 2025, 37 (10):2048-2065.e6.

(收稿日期:2025-11-04 修回日期:2026-02-11)

(编辑:张元媛)