

# 创伤失血性休克液体复苏的研究进展

李文秀, 张琪, 尹文

空军军医大学第一附属医院急诊科, 西安 710032

**【摘要】** 创伤失血性休克时循环血量不足, 组织灌注降低, 组织细胞从有氧代谢过渡到无氧代谢, 乳酸集聚, 若不及时治疗最终可能导致机体死亡。液体复苏是创伤失血性休克的重要治疗手段, 本文详细总结了目前创伤失血性休克液体复苏的现状, 重点讨论了潜在复苏液的研究进展, 以期为临床应用及科研提供参考。

**【关键词】** 创伤失血性休克; 液体复苏; RBC 代用品

**【中图分类号】** R 605.971 **【文献标识码】** A **【DOI】** 10.3969/j.issn.1009-4237.2024.11.012

## Research progress on fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock

Li Wenxiu, Zhang Qi, Yin Wen

Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China

**【Abstract】** Traumatic hemorrhagic shock (THS) is characterized by insufficient circulating blood volume and reduced perfusion of organic tissues. Lactic acid accumulates when cells transition from aerobic to anaerobic metabolism, which can ultimately lead to fatal outcomes. Fluid resuscitation is regarded as the primary treatment for THS. Therefore, this study aims to comprehensively summarize the current status of fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock involving crystalloid solutions, colloid solutions, blood products, and other potential fluids for THS management, in order to provide evidence for clinical practice and scientific research.

**【Key words】** Traumatic hemorrhagic shock; Fluid resuscitation; Red blood cell substitute

创伤失血性休克 (traumatic hemorrhagic shock, THS) 是指因创伤致机体大量失血, 有效循环血量减少、组织灌注不足、细胞代谢紊乱和器官功能受损的临床症候群<sup>[1]</sup>。THS 的治疗关键是迅速控制出血、补充循环容量、恢复血流动力学, 以维持血压为重要脏器供血, 恢复患者组织灌注、血液携氧能力, 减少休克状态的深度和持续时间, 逆转无氧代谢及乳酸集聚。THS 的本质是血液流失后其功能受损的临床症候群。THS 液体复苏的作用即对流失血液的容量替代及一定程度上的功能替代。本文从 THS 的液体复苏治疗出发, 详细探讨复苏液体的种类、优缺点, 为 THS 的临床诊断和治疗提供依据。

### 1 血液制品输注

THS 血液制品复苏经历了从全血复苏到成分输血, 近年来似乎又有向全血复苏转变的趋势。THS 血液制品复苏的大量使用源于第一次世界大战期间, 由于战争造成大量伤员需要紧急救治, 全血输注得到了广泛应用。到第二次世界大战期间, 全血输血是 THS 的主要复苏方式。到 20 世纪 70 年

代初, 随着血液分离技术的成熟, 成分输血成为了输血的主要方式。

**1.1 成分输血** 成分输血通过血液分离技术分成不同成分, 实现针对患者具体需要的精确输血。这种方法能够实现一血多用从而节约血源, 且最大限度地降低了输血的不良反应及疾病的传播风险。在 THS 的紧急情况下, 成分输血复苏策略已经从最初侧重于 RBC 输注, 强调最小剂量和个体化输注原则, 根据患者的具体情况, 合理选择输血成分和剂量, 发展到更加重视血浆和 PLT 的平衡输注。损害控制复苏 (damage control resuscitation, DCR) 强调在输血时重视血制品的比例, 输入足够的凝血因子<sup>[2]</sup>。一项关于严重创伤患者输血策略的研究发现在严重创伤和大出血的患者中, 早期给予血浆、PLT 和 RBC 1:1:1 的比例与 1:1:2 的比例相比, 在入院 24 h 或 30 d 的病死率方面差异无统计学意义 (24 h: 12.7% vs. 17.0%,  $P=0.120$ ; 30 d: 22.4% vs. 26.1%,  $P=0.260$ ) 然而, 1:1:1 组中更多患者

**【基金项目】** 军队后勤科研重点项目 (BWS21J002)

**【通信作者】** 尹文, E-mail: xjyyw@126.com

实现止血 24 h 内因失血而死亡的患者较少<sup>[3]</sup>。考虑到失血致死率的降低和无差别的安全性,该研究建议临床医师使用 1:1:1 的输血方案,这一建议也得到了最新专家共识的推荐<sup>[1]</sup>。

成分输血在 THS 的救治中发挥着重要作用,目前仍然是院内救治的主要复苏措施。通过精确的血液成分输注,可以有效地控制出血,改善患者的预后。同时,临床医师应当根据最新的研究和专家共识,不断优化输血策略,提高患者的治疗效果和生存质量。

**1.2 全血输注** DCR 也强调了全血输注的价值,但在大量输血时选择全血还是成分血仍有较多争议。与成分输血相比,全血输注可以立即提供止血所需的凝血因子;全血体积小,抗凝剂和添加剂更少;全血 RBC 储存损伤小,携氧能力更强;此外,由于患者接触较少的供体,全血输注在安全性方面也较为理想<sup>[4]</sup>。而且,THS 患者是等比例失血,全血输注是最接近生理的。全血输注在军事救援中也有充足的优势。因战场的复杂性,成分血的保障非常困难。而战前对战斗人员的血型检测及血液传染病的检测及输血前快速病原体检测为战友间输血提供了便利<sup>[5]</sup>。一项试验发现,严重创伤患者到达急救中心 24 h 内接受全血作为大量输血方案的辅助治疗与 24 h 和 30 d 生存率提高相关<sup>[6]</sup>。多项临床试验也发现全血输注比成分输血更能获得比较满意的结果<sup>[7-9]</sup>。为了在紧急情况下使用全血增加救治机会,提出了低滴度 O 型全血(low titer O whole blood, LTOWB)的概念。LTOWB 是指含有较低水平抗 A 和抗 B 抗体的 O 型全血。这种血液产品在紧急情况可以立即输注,并且由于其低抗体水平,降低了与 ABO 血型不合的输血反应风险。有试验比较了需大量输血的创伤患者分别接受 LTOWB 与成分输血,在多变量 Cox 回归校正分析中,LTOWB 组与 24 h 病死率降低独立相关(风险比:0.21,95% CI:0.07~0.67,  $P=0.004$ )。LTOWB 组 72 h 总血液制品输入明显减少 [80.9(41.6~139.3) mL/kg vs. 48.9(25.9~106.9) mL/kg,  $P<0.001$ ]<sup>[10]</sup>。欧美部分创伤中心已将 LTOWB 作为血液制品的首选。但国内目前全血输注不作推荐<sup>[1]</sup>,这与国内血液供应、临床实践和监管要求有关。对于全血输注的更广泛引入,还需要更多的研究和评估,以确定最佳的全血输注方案及适应证。

## 2 血液替代品输注

血液制品输注也存在一些缺点,免疫原性会引

起输血并发症如过敏反应等,交叉配型会影响 THS 救治的时效性。而且血液也是一种稀缺资源,并不能满足庞大的用血需求。因此,一直在探索使用血液替代品复苏 THS。血液替代品主要包括血浆替代品和 RBC 替代品。

**2.1 血浆替代品** 血浆替代品是一种血容量替代品,包括晶体液和胶体液。晶体液模拟血浆中水和电解质的成分,替代血浆的容量功能和晶体渗透压功能。胶体液模拟血浆蛋白质成分,替代血浆胶体渗透压功能。在院前急救环境中,THS 患者通常首先给予晶体和胶体作为液体复苏方案,以保护血流动力学,尽快恢复患者有效循环血容量。

**2.1.1 晶体液:** 临床常用的晶体液有生理盐水(0.9%氯化钠)和平衡盐溶液。生理盐水含有 154 mmol/L 的  $\text{Na}^+$  和  $\text{Cl}^-$ ,其  $\text{Na}^+$  含量接近血浆  $\text{Na}^+$  含量(142 mmol/L),渗透浓度接近正常血浆渗透浓度。然而,生理盐水的  $\text{Cl}^-$  含量远高于血浆含量,过度输注生理盐水会诱发高氯血症进而引发代谢性酸中毒<sup>[11-12]</sup>。

平衡盐溶液是用碳酸氢盐或缓冲液代替  $\text{Cl}^-$  以减少液体给药引起的酸碱平衡紊乱的溶液。平衡盐溶液的  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  和氯化物含量更接近细胞外液的含量,且静脉给药时,有利于维持酸碱平衡。多项研究比较了生理盐水和乳酸林格氏液对于复苏危重症患者的预后影响,结果均未发现明显差异<sup>[12-14]</sup>。有 Meta 分析比较了平衡盐溶液和生理盐水的疗效和安全性,结果发现在接受晶体液治疗的危重症患者中,与生理盐水相比,使用平衡盐溶液并不能降低病死率、严重急性肾损伤的发生风险和肾脏替代治疗使用率<sup>[15]</sup>。虽然关于平衡盐溶液和生理盐水的疗效和安全性比较,目前尚无一致的定论,还需要进一步的大型随机临床试验来比较两者差异,但专家共识更推荐活动性出血患者在院前环境无法获得成分血或血源紧张的院内情况下采用平衡液扩容<sup>[1]</sup>,因为相比较生理盐水,平衡液更接近人体内环境。

**2.1.2 胶体液:** 胶体液是含有蛋白质或多糖的盐溶液,因其溶质是大分子物质,不能自由通过大部分毛细血管而在血管内产生较高的渗透压,且比晶体液在血管内空间中保留更长时间,因此在维持渗透压方面更有效。

ALB 是最常用的天然胶体液,在产科出血、烧伤所致的休克以及感染性休克复苏中发挥重要作用<sup>[16-17]</sup>,而在 THS 患者复苏中尚未得到广泛使用。但有证据表明 ALB 复苏在恢复血管内皮基底膜完

整性、减弱对再灌注损伤的炎症反应及增加血浆中的钙离子来优化止血方面起着关键作用<sup>[18-19]</sup>。羟乙基淀粉曾是 THS 常用的胶体液,具有非常好的扩容效果。多项试验证明了羟乙基淀粉在复苏 THS 时的有效性<sup>[20-21]</sup>。美军曾把 6% 羟乙基淀粉溶液作为无法获得血制品输注时的首选复苏液<sup>[22]</sup>。但由于羟乙基淀粉的使用与肾脏功能不全、出血和病死率的增加相关<sup>[23]</sup>,因此其不是常规选择。最新专家共识建议限制使用胶体复苏<sup>[1]</sup>。明胶是另一种合成胶体液,之前上市的琥珀酰明胶注射液由于其可能导致过敏反应及可能导致肾损伤、出血和凝血功能障碍等风险安全问题<sup>[24]</sup>,尚未得到广泛应用。新一代的琥珀酰明胶电解质醋酸钠注射液相较于初代产品,增加了电解质和醋酸钠,电解质浓度更接近人血浆水平,其在临床使用更具有安全性<sup>[25]</sup>,不过其致过敏反应方面是否优于初代产品还需要更多的临床观察。国外研究者设计了一种低污染的胺氧化物基两性离子聚合物,该聚合物不影响血液细胞功能并通过肾滤过和肝循环迅速清除,相较传统人工胶体液明显减少了不良反应<sup>[26]</sup>。由于胶体液良好的扩容效果,开发高性能、低毒性、生物相容性的胶体产品一直是研究者追求的目标。

**2.2 RBC 替代品** RBC 替代品主要模拟 RBC 的携氧释氧功能,用于将 O<sub>2</sub> 从肺部输送到人体各器官和组织,主要包括以下两大类:基于全氟碳化合物的氧载体(perfluorocarbon-based oxygen carriers, PFBOCs) 和基于 Hb 的氧载体(hemoglobin-based oxygen carriers, HBOCs)。

**2.2.1 PFBOCs: 全氟碳化合物**(perfluorocarbon, PFC) 是以氟原子取代所有氢原子的碳氢化合物家族,其化学结构缩写为 C<sub>x</sub>F<sub>y</sub>。1966 年,Clark 和 Gol-lan 首先证明,PFC 具有携带和输送 O<sub>2</sub> 的能力。PFC 对包括 O<sub>2</sub> 和 CO<sub>2</sub> 在内的气体具有很高的溶解度,且不会与气体发生化学结合,因此可以把体内的 CO、N<sub>2</sub> 带出体外,在 CO 中毒和减压病<sup>[27]</sup> 的治疗中有非常好的应用前景。而且由于其携氧释氧的能力,可被用作人工氧载体。PFC 对 O<sub>2</sub> 的解离是呈线性的。虽然 PFC 有非常好的携氧释氧特性,但由于其疏水性使其无法溶于血液等水介质,必须将 PFC 制成乳化或封装的形式,以便在血管内使用。

PFC 目前更多应用于医学影像领域,如作为供氧剂用于高强度聚焦超声技术。而在 THS 患者复苏中,Perftoran 已取得良好的效果。Perftoran 是全氟萘烷和全氟-N-(4-甲基环己基)哌啶按 7:3 比例

配置的混合物,使用非离子表面活性剂 Proxanol 268 和蛋黄卵磷脂乳化<sup>[28]</sup>。Perftoran 在俄罗斯、哈萨克斯坦、吉尔吉斯斯坦和乌克兰获得批准,并于 2005—2010 年在墨西哥获得批准用于治疗失血<sup>[28]</sup>。在血液制品不足,如战争、地质灾害致大量创伤或因宗教信仰不愿使用血液制品的情况下,Perftoran 将提供一种治疗选择。

PFC 乳化颗粒有发生奥斯瓦尔德熟化趋势,为解决这一问题,Wrobeln 等<sup>[29]</sup>成功地合成了 ALB 外壳包裹的全氟萘烷纳米颗粒来进行全新的探索,在动物实验中表现出很好的释氧效果。

**2.2.2 HBOCs:** 20 世纪 30 年代,Amberson 进行了开创性的实验,通过给犬注射了牛去膜 Hb(stroma free hemoglobin, SFH),观察到在换血后的最初几个小时内,受试动物的耗氧量保持正常<sup>[30]</sup>。这一实验不仅证明了 SFH 也可以输送 O<sub>2</sub> 的事实,而且为后续 HBOCs 研究奠定了基础。成人 Hb 是由四条珠蛋白链(两个 α 和两个 β)组成的四聚体蛋白,而 SFH 在循环内易解离为 αβ 二聚体。这种解离后的二聚体可以通过肾脏代谢堵塞肾小管引起肾衰竭、渗入血管内皮下去除 NO 引起血管收缩、或被氧化而发生高铁血红蛋白血症。后来研究者用交联、聚合、共轭修饰、人工囊泡封装等方法增加 Hb 的稳定性和大小(图 1)以解决上述问题。

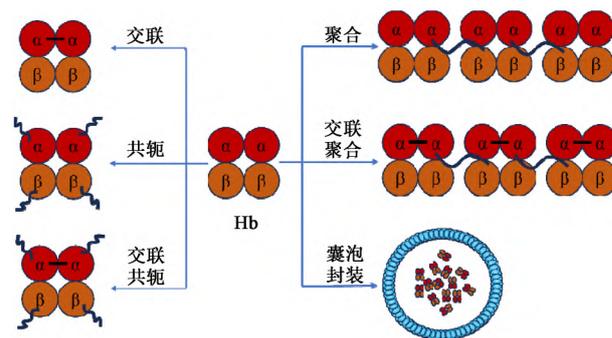


图 1 HBOCs 修饰机制

HBOCs 在全球 36 个国家或地区被广泛研究<sup>[31]</sup>,目前采用多种修饰方式合成以 Hb 为基础的 HBOCs(表 1)。其中,已用于复苏 THS 的 HBOCs 为 Hemopure(HBOC-201,戊二醛聚合牛血红蛋白,美国 Biopure 公司)。HBOC-201 在治疗 THS、溶血、心肌梗死等各种缺血性低氧性疾病以及体外循环、围手术期、器官移植中逐渐得到应用<sup>[32]</sup>。因为 HBOC-201 没有被细胞膜包裹,因而易引起血管收缩和高铁 Hb 升高等不良反应,这是临床应用中的主要问

题。这些不良反应可以通过密切的临床监测和适当的治疗措施来控制,如吸入 NO 控制高血压<sup>[33]</sup>、注射亚甲蓝或其他抗氧化剂治疗高铁 Hb 血症<sup>[34]</sup>。

目前正在研究中的或是处于临床试验中的 HBOCs 均观察到包括高血压、贲门失弛缓症、恶心、腹痛、皮肤变色、肝酶升高、胰酶升高不良反应。更严重的不良反应,如心肌梗死、心力衰竭、心律失常和脑血管意外也有报道<sup>[35]</sup>。以上不良反应均是制约 HBOCs 研究的障碍,临床治疗广泛应用前,这些问题必须得到妥善解决。

RBC 除具有运输 O<sub>2</sub> 的功能之外还有清除氧自由基和运输 CO<sub>2</sub> 的作用。传统的 HBOCs 只具备了携氧释氧功能,张明瑞教授团队通过纳米生物技术在聚合牛 Hb 中结合超氧化物歧化酶( superoxide

dismutase ,SOD)、过氧化氢酶( catalase ,CAT) 和碳酸酐酶( carbonic anhydrase ,CA) 来组成新型复合物 PolyHb-SOD-CAT-CA<sup>[36]</sup>, 这种复合物在增强携氧能力的同时,提供抗氧化保护并促进 CO<sub>2</sub> 的运输。另一方面,脂质体封装的人血红蛋白( liposome encapsulated hemoglobin ,LEH) 亦称血红蛋白囊泡,通过将血红蛋白分子完整包裹于脂质体中制备而成。在动物模型中,LEH 作为治疗失血性休克的潜在疗法得到了广泛研究,其展现出的卓越生物相容性、生物安全性、易于代谢排泄的特性以及低血管活性,使其成为治疗失血性休克的有力候选<sup>[37]</sup>。纳米技术及其材料学的飞速进步,为 HBOCs 的发展带来了新机遇,预示着未来在血液替代品和相关治疗领域将有更多创新和突破。

表 1 HBOCs 产品

品名	技术路线	Hb 来源	现状
HemAssist	交联	人	终止于 III 期临床试验
Hemopure	聚合	牛	在南非、俄罗斯上市
Hemospan	共轭	人	已完成 II 期和 III 期临床试验,2015 年终止研究
Sanguinate	共轭	牛	已完成 II 期临床试验
PolyHeme	交联及聚合	人	终止于 III 期临床试验
Hemoximer	交联及共轭	人	已完成 I 期和 II 期临床试验,III 期试验失败
HemO <sub>2</sub> life	天然	沙蠋	欧盟批准用于移植前的供体器官保存

HBOC: 基于 Hb 的氧载体

### 3 展望

THS 由于大量失血导致血容量下降,进而影响到心脏泵血功能和微循环灌注,最终导致组织低氧和代谢紊乱。因此,对于 THS 患者来说,及时有效地恢复其血液功能是极大提高其生存率的关键措施。晶体液和人工胶体液复苏只能补充患者血容量,维持一定的血压,不能提供携氧释氧能力。输注血浆既能补充血容量,也可以提供凝血因子,这对于 THS 患者至关重要。输注 RBC 可以为组织恢复氧供,以供细胞得到足够的 O<sub>2</sub> 来维持其正常功能,但是单纯地输注 RBC 而不与血浆、PLT 进行配比不能恢复患者的凝血功能。全血复苏应该是最优的选择,首先是其各种成分比例更接近于丢失的血液;其次全血输注可以立即提供止血所需的凝血因子,而且全血体积小,抗凝剂和添加剂更少;再者全血 RBC 储存损伤小,携氧能力更强,全血输注因为患者接触更少的供体而更为安全。只是由于全血储存时间的问题,目前最佳方式为 RBC、血浆、PLT 以 1:1:1 比例进行复苏。PFBOCs 及 HBOCs 最开始是作为 RBC 替代品研发的,但是其只有携氧释氧的功能

而没有 RBC 其他功能,因而目前多数研究者考虑不再把它们作为 RBC 替代品,而是 O<sub>2</sub> 治疗剂,即临时氧桥( 延长输血等待时间)。不论是晶体液、胶体液复苏或同种异体成分输血以及处在研究中的 HBOCs,均不能完全等同于患者失去的血液。救治 THS 患者应合理、合量选用复苏液。当然,为应对可能出现的血液危机( 地质灾害、战争所致用血增加或传染病大流行、人口老龄化所致献血减少),血液替代品在储存方便、及时取用、增加携氧能力方面有充足的优势。

作者贡献声明: 李文秀: 文章选题、文献检索及文章撰写; 张琪: 内容设计、文稿修改及排版、文献检索; 尹文: 研究指导、文章选题、修改及审校

#### 参考文献:

[1] 中国人民解放军急救医学专业委员会,中国医师协会急诊医师分会,北京急诊医学学会,等. 创伤失血性休克中国急诊专家共识(2023) [J]. 中国急救医学, 2023, 43(11): 841 - 854. DOI: 10. 3969/j. issn. 1002 - 1949. 2023. 11. 001.

- [2] Lammers DT ,Holcomb JB. Damage control resuscitation in adult trauma patients: what you need to know [J]. *J Trauma Acute Care Surg* ,2023 ,95 ( 4 ) : 464 – 471. DOI: 10. 1097/TA. 0000000000004103.
- [3] Holcomb JB ,Tilley BC ,Baraniuk S ,et al. Transfusion of plasma ,platelets and red blood cells in a 1 : 1 : 1 vs. a 1 : 1 : 2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial [J]. *JAMA* ,2015 ,313 ( 5 ) : 471 – 482. DOI: 10. 1001/jama. 2015. 12.
- [4] 王政军 张玉龙 周欠欠 ,等. 全血在应急输血救治中的应用进展[J]. *中国输血杂志* ,2019 ,32( 6 ) : 598 – 602. DOI: 10. 13303/j. cjb. issn. 1004 – 549x. 2019. 06. 026.
- [5] 张铭宇. 伙伴输血在战伤救治中的应用[J]. *东南国防医药* ,2022 ,24( 3 ) : 302 – 305. DOI: 10. 3969/j. issn. 1672 – 271X. 2022. 03. 017.
- [6] Torres CM ,Kenzik KM ,Saillant NN ,et al. Timing to first whole blood transfusion and survival following severe hemorrhage in trauma patients [J]. *JAMA Surg* ,2024 ,159( 4 ) : 374 – 381. DOI: 10. 1001/jamasurg. 2023. 7178.
- [7] Hazelton JP ,Ssentongo AE ,Oh JS ,et al. Use of cold-stored whole blood is associated with improved mortality in hemostatic resuscitation of major bleeding: a multicenter study [J]. *Ann Surg* ,2022 ,276( 4 ) : 579 – 588. DOI: 10. 1097/SLA. 0000000000005603.
- [8] Brill JB ,Tang B ,Hatton G ,et al. Impact of incorporating whole blood into hemorrhagic shock resuscitation: analysis of 1 377 consecutive trauma patients receiving emergency-release uncrossmatched blood products [J]. *J Am Coll Surg* ,2022 ,234 ( 4 ) : 408 – 418. DOI: 10. 1097/XCS. 000000000000086.
- [9] Torres CM ,Kent A ,Scantling D ,et al. Association of whole blood with survival among patients presenting with severe hemorrhage in US and Canadian adult civilian trauma centers [J]. *JAMA Surg* ,2023 ,158( 5 ) : 532 – 540. DOI: 10. 1001/jamasurg. 2022. 6978.
- [10] Shea SM ,Mihalko EP ,Lu L ,et al. Doing more with less: low-titer group O whole blood resulted in less total transfusions and an independent association with survival in adults with severe traumatic hemorrhage [J]. *J Thromb Haemost* ,2024 ,22( 1 ) : 140 – 151. DOI: 10. 1016/j. jtha. 2023. 09. 025.
- [11] Rudloff E ,Hopper K. Crystalloid and colloid compositions and their impact [J]. *Front Vet Sci* ,2021 ,8: 639848. DOI: 10. 3389/fvets. 2021. 639848.
- [12] Woo JH ,Lim YS ,Cho JS ,et al. Saline versus plasma solution-A in initial resuscitation of patients with out-of-hospital cardiac arrest: a randomized clinical trial [J]. *J Clin Med* ,2023 ,12( 15 ) : 5040. DOI: 10. 3390/jcm12155040.
- [13] Zampieri FG ,Machado FR ,Biondi RS ,et al. Effect of intravenous fluid treatment with a balanced solution vs 0. 9% saline solution on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial [J]. *JAMA* ,2021 ,326( 9 ) : 1 – 12. DOI: 10. 1001/jama. 2021. 11684.
- [14] Finfer S ,Micallef S ,Hammond N ,et al. Balanced multi-electrolyte solution versus saline in critically ill adults [J]. *N Engl J Med* ,2022 ,386( 9 ) : 815 – 826. DOI: 10. 1056/NEJMoa2114464.
- [15] Wang P ,Huang Y ,Li J ,et al. Balanced crystalloid solutions versus normal saline in intensive care units: a systematic review and meta-analysis [J]. *Int Urol Nephrol* ,2023 ,55( 11 ) : 2829 – 2844. DOI: 10. 1007/s11255 – 023 – 03570 – 9.
- [16] 于洋 张龔. 产后出血输血和液体复苏[J]. *实用妇产科杂志* ,2024 ,40( 3 ) : 170 – 173.
- [17] 王燕妮 陈吉钢. 烧伤液体复苏研究进展[J]. *中国临床医生杂志* ,2024 ,52( 5 ) : 508 – 511. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095 – 8552. 2024. 05. 002.
- [18] Torres LN ,Salgado CL ,Dubick MA ,et al. Role of albumin on endothelial basement membrane and hemostasis in a rat model of hemorrhagic shock [J]. *J Trauma Acute Care Surg* ,2021 ,91 ( Suppl 2 ) : S65 – S73. DOI: 10. 1097/TA. 0000000000003298.
- [19] Penn AH ,Dubick MA ,Torres Filho IP. Albumin saturated with fatty acids prevents decompensation in a rat hemorrhagic shock trauma model with tourniquet and hypotensive resuscitation [J]. *Shock* ,2021 ,55 ( 6 ) : 832 – 841. DOI: 10. 1097/SHK. 0000000000001667.
- [20] Arnemann PH ,Hessler M ,Kampmeier T ,et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch maintains hemodynamic coherence in ovine hemorrhagic shock [J]. *Anesthesiology* ,2020 ,132 ( 1 ) : 131 – 139. DOI: 10. 1097/ALN. 0000000000002998.
- [21] Ando T ,Uzawa K ,Yoshikawa T ,et al. The effect of tetra-starch on the endothelial glycocalyx layer in early hemorrhagic shock using fluorescence intravital microscopy: a mouse model [J]. *J Anesth* ,2023 ,37( 1 ) : 104 – 118. DOI: 10. 1007/s00540 – 022 – 03138 – 4.
- [22] Ravi PR ,Puri B. Fluid resuscitation in haemorrhagic shock in combat casualties [J]. *Disaster Mil Med* ,2017 ,3: 2. DOI: 10. 1186/s40696 – 017 – 0030 – 2.
- [23] Landow L ,Wei S ,Song L ,et al. Food and drug administration labeling changes for hydroxyethyl starch products due to concerns about mortality , kidney injury , and excess bleeding [J]. *Anesthesiology* ,2022 ,136( 5 ) : 868 – 870. DOI: 10. 1097/ALN. 0000000000004164.
- [24] Charlesworth M ,Shelton CL. Should intravenous gelatins

- have a role in contemporary peri-operative and critical care [J]. *Anaesthesia* 2020 ,75( 2) : 266 – 269. DOI: 10. 1111/anae. 14936.
- [25] Duan G ,Deng H ,Fu H ,et al. Comparisons of electrolyte balance efficacy of two gelatin-balanced crystalloid for surgery patients under general anesthesia: a multi-center , prospective , randomized , single-blind , controlled study [J]. *Int J Gen Med* ,2023 ,16: 5855 – 5868. DOI: 10. 2147/IJGM. S427904.
- [26] Kumar R ,Mancebo JG ,Patenaude R ,et al. Low-fouling zwitterionic polymeric colloids as resuscitation fluids for hemorrhagic shock [J]. *Adv Mater* ,2022 ,34 ( 47) : e2207376. DOI: 10. 1002/adma. 202207376.
- [27] Marsh PL ,Moore EE ,Moore HB ,et al. Iatrogenic air embolism: pathoanatomy ,thromboinflammation ,endotheliopathy , and therapies [J]. *Front Immunol* , 2023 , 14: 1230049. DOI: 10. 3389/fimmu. 2023. 1230049.
- [28] Jägers J ,Wrobeln A ,Ferenz KB. Perfluorocarbon-based oxygen carriers: from physics to physiology [J]. *Pflugers Arch* 2021 ,473( 2) : 139 – 150. DOI: 10. 1007/s00424 – 020 – 02482 – 2.
- [29] Wrobeln A ,Laudien J , Groß-Heitfeld C ,et al. Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers: a physico-chemical characterization and first in vivo evaluation of biocompatibility [J]. *Eur J Pharm Biopharm* 2017 , 115: 52 – 64. DOI: 10. 1016/j. ejpb. 2017. 02. 015.
- [30] Jahr JS ,Walker V ,Manoochehri K. Blood substitutes as pharmacotherapies in clinical practice [J]. *Curr Opin Anaesthesiol* ,2007 ,20 ( 4) : 325 – 330. DOI: 10. 1097/ACO. 0b013e328172225a.
- [31] Zhang Q ,Ma YX ,Dai Z ,et al. Tracking research on hemoglobin-based oxygen carriers: a scientometric analysis and in-depth review [J]. *Drug Des Devel Ther* 2023 ,17: 2549 – 2571. DOI: 10. 2147/DDDT. S422770.
- [32] Cao M ,Zhao Y ,He H ,et al. New applications of HBOC-201: a 25-year review of the literature [J]. *Front Med ( Lausanne)* ,2021 ,8: 794561. DOI: 10. 3389/fmed. 2021. 794561.
- [33] Yu B ,Raheer MJ ,Volpato GP ,et al. Inhaled nitric oxide enables artificial blood transfusion without hypertension [J]. *Circulation* 2008 ,117( 15) : 1982 – 1990. DOI: 10. 1161/CIRCULATIONAHA. 107. 729137.
- [34] Batton R ,Villard S ,Popoff B. Methemoglobinemia [J]. *Rev Med Interne* ,2024 ,45 ( 8) : 479 – 487. DOI: 10. 1016/j. revmed. 2024. 05. 001.
- [35] Alayash AI. Mechanisms of toxicity and modulation of hemoglobin-based oxygen carriers [J]. *Shock* 2019 ,52( Suppl 1) : 41 – 49. DOI: 10. 1097/SHK. 0000000000001044.
- [36] Bian Y ,Chang TM. A novel nanobiotherapeutic poly-hemoglobin-superoxide dismutase-catalase-carbonic anhydrase with no cardiac toxicity for the resuscitation of a rat model with 90 minutes of sustained severe hemorrhagic shock with loss of 2/3 blood volume [J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2015 ,43( 1) : 1 – 9. DOI: 10. 3109/21691401. 2014. 964554.
- [37] Zhu K ,Wang L ,Xiao Y ,et al. Nanomaterial-related hemoglobin-based oxygen carriers ,with emphasis on liposome and nano-capsules ,for biomedical applications: current status and future perspectives [J]. *J Nanobiotechnology* , 2024 ,22( 1) : 336. DOI: 10. 1186/s12951 – 024 – 02606 – 1.

( 收稿日期: 2024 – 03 – 29; 修回日期: 2024 – 06 – 22)

( 本文编辑: 黄小英)