

自制速凝止血敷料对犬上矢状窦破裂出血的止血作用

杨治荣^{1,2}, 卢亦成^{2*}, 侯立军², 白如林²

(1.上海交通大学附属第六人民医院脑创中心,上海 200233;2.第二军医大学长征医院神经外科,上海市神经外科研究所,上海 200003)

[摘要] 目的:评价速凝止血敷料对犬静脉窦破裂出血的止血效果。方法:采用枪伤结合手术的方法建立犬上矢状窦破裂出血模型($n=15$),15只犬分为2组,速凝止血敷料组和即速纱对照组,分别应用自行研制的速凝止血敷料($n=10$)和即速纱($n=5$)进行止血,观察比较止血1h后两组的存活时间、出血量及血液学参数。结果:成功建立犬上矢状窦破裂出血模型。速凝止血敷料组止血1h后犬血液学参数与制模前无显著差异,且存活时间明显长于即速纱对照组($P<0.05$),出血量明显少于即速纱对照组($P<0.05$)。结论:速凝止血敷料对犬上矢状窦破裂出血止血满意,是一种良好的止血敷料。

[关键词] 上矢状窦;破裂;止血;敷料

[中图分类号] R 651.15 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2006)10-1131-03

Hemostatic effects of a self-designed rapid-hemostatic-dressing on bleeding of partially ruptured superior sagittal sinus in dogs

YANG Zhi-rong^{1,2}, LU Yi-cheng^{2*}, HOU Li-jun², BAI Ru-lin² (1. Center of Brain Trauma, The 6th People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 2. Department of Brain Surgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003)

[ABSTRACT] **Objective:** To evaluate hemostatic effects of a self-designed rapid-hemostatic-dressing (RHD) on bleeding of the partially ruptured superior sagittal sinus in dogs. **Methods:** Bleeding models of the partially ruptured superior sagittal sinus were established in 15 dogs by gunshot and surgery. The 15 model dogs were divided into 2 groups: RHD group ($n=10$) and control group (treated with surgical, $n=5$). The survival time, blood loss, and other hematological parameters were measured over a 1-hour period. **Results:** The bleeding models of the partially ruptured superior sagittal sinus were successfully established in dogs. There were no significant differences in the baseline parameters of dogs compared with those 60 minutes after RHD treatment. The survival time in RHD group was significantly longer than that in control group and the blood loss was significantly lower than that of the control group (both $P<0.05$). **Conclusion:** RHD has satisfactory hemostatic effects on partially ruptured superior sagittal sinus in dogs, indicating it is an excellent hemostatic dressing.

[KEY WORDS] superior sagittal sinus; ruptured; hemostatic; dressings

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2006, 27(10): 1131-1133]

颅脑外伤所致的颅内静脉、硬膜窦破裂出血是平战时难以有效进行院前和火线急救的严重损伤,常常导致失血性休克甚至死亡。静脉窦破裂出血的控制是急救和野外创伤救护至关重要的一步。遗憾的是,目前常用的院前急救的止血方法(指压法、止血带法、屈曲肢体加垫止血法、敷料包扎法等^[1,2])难以应用于颅内静脉窦破裂出血的救治中。寻求一种有效的院前止血方法应用于急救,方可提高这类患者的生存率。目前国内用于创伤的医用敷料和药品种类繁多,而功能多集中于创面止血^[3,4],在控制静脉窦破裂出血方面作用并不理想。如何既能快速、有效终止静脉窦破裂出血,又可以避免止血过程对患者血液循环造成的不利影响(如血栓形成等),成为目前火线急救以及院前急救亟待解决的难题。本研究采用自行研制的速凝止血敷料,对犬上矢状窦部分破裂出血模型进行止血研究,以探索解决这

一难题的有效方法。

1 材料和方法

1.1 速凝止血敷料的组成和制备仪器 伤口急救速凝止血敷料主要由医用粉末状的纤维蛋白原、凝血酶、蛋白凝胶、CaCl₂、即速纱(Surgicel,可吸收的氧化纤维素, Ethicon 公司)组成,为白色不透明固体。使用前即时制作或制好冻干储存,在实验时直接敷贴伤口即可。由于该材料遇到组织、血液时可将创面血液成分如红细胞等网络到膜下,产生止血作用。制备仪

[基金项目] 全军“十五”重点课题(01Z062)。Supported by Key Project of the “Tenth Five-Year Plan” of PLA(01Z062)。

[作者简介] 杨治荣,博士,主治医师。

E-mail: zhirongy@hotmail.com

* Corresponding author. E-mail: ycheng@public7.sta.net.cn

器有:电炉、剪刀、直尺及其他辅助工具。

1.2 速凝止血敷料的制备 90 mg 医用粉末状的纤维蛋白原(购于第二军医大学长征医院药房)溶解于 1 ml 蒸馏水中;100 IU 的凝血酶(购于长征医院药房)溶解于 25 mmol/L CaCl₂ 溶液中;2%的凝胶用磷酸盐缓冲液稀释再加入 90 mg/ml 纤维蛋白原溶液中混合后,倒入已铺好即速纱衬垫的玻璃皿中,再加入 100 IU 的凝血酶溶液,2 min 后把刚制备的纤维蛋白-凝胶混合物放入深低温冰箱 - 70 保存直至冻干,根据需要剪成所需尺寸。

1.3 实验动物与分组 健康杂种犬 15 只,雌雄不限,体质量为 9~16 kg,由第三军医大学大坪医院动物所提供。随机分为 2 组,速凝止血敷料组 10 只,即速纱对照组 5 只。

1.4 犬上矢状窦破裂出血模型的建立和止血处理

1.4.1 外科准备 实验时用 3%戊巴比妥钠按 50

mg/kg 的剂量行大隐静脉注射麻醉。麻醉成功后,犬仰卧位,四肢固定于手术台固定架上。穿刺右侧股动静脉并置入聚乙烯导管,以便监测股动脉压、采血和应用复苏药物,动脉管外接生物信号采集处理系统换能器,连续观测记录股动脉压。静脉管连接复苏灌注线(完成观察指标后开始复苏)。

1.4.2 动物模型的建立和止血处理 把实验动物俯卧位固定于靶道致伤架,选定右侧角突为致伤部位的入射点,并标记,采用五三式滑膛枪发射 1.03 kg 不规则弹片,以 660 m/s 的初速度致伤动物。入口正是标记部位,测量创口直径;如伤道皮肤覆盖完整,切开皮肤,探查;没有上矢状窦损伤的动物人为剪破,保证破口大小在 5 mm 左右,模型建立成功。大量静脉血涌出时,一边用吸引器吸血(收集失血),一边贴敷相应的止血敷料。敷好后,指压 4 min,建模全过程严格止血。手术过程如图 1 所示。

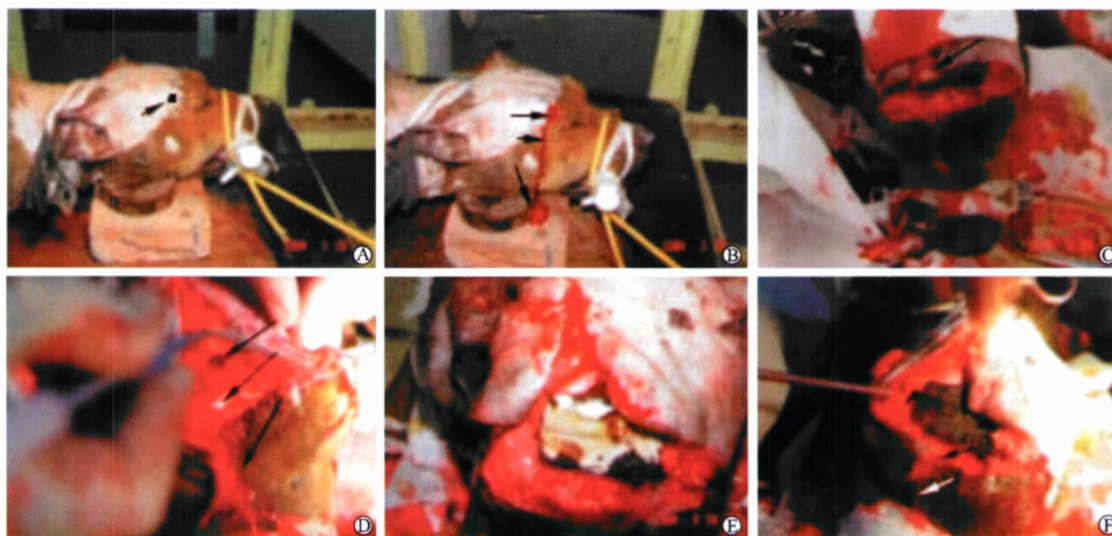


图 1 动物模型的建立和止血处理过程

Fig 1 Animal models preparation and bleeding control management protocol

A: Entry point; B: Bleeding after gunshot wounds; C: Superior sagittal sinus ruptured by bone; D: Bleeding after bone piece was taken out (2-5 seconds); E: Bleeding after treated with RHD; F: Continuous bleeding in surgical group

1.4.3 复苏 松手观察 2 min,如无活动性出血,还纳软组织,开始复苏;如有活动性出血,放弃复苏。有创股动脉压降到 20 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 以下视为动物死亡。为了测试止血敷料与组织的黏附力是否足够,迅速加压静脉输注平衡液把血压提到生理水平,然后维持 60 min 或至动物死亡。

1.5 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行统计学分析。

2 结果

2.1 止血敷料的制备 用上述方法成功制备了速

凝止血敷料,外观呈黄色略发白,较硬。

2.2 模型的建立情况 入口直径平均 0.4 cm,圆形,出口在对侧对称部位,创口大小平均 0.2 cm,圆形,伤道血流不止,伤道皮肤覆盖完整。切开皮肤,10 只动物可见颅骨呈沟槽样缺损,沟槽深处有碎骨片,进一步探查发现部分动物额窦后壁粉碎性骨折,并有骨片刺入上矢状窦,拔除骨片大量静脉血涌出。5 只动物没有上矢状窦损伤,人为剪破,保证破口大小在 5 mm 左右。15 只犬均成功建立模型。

2.3 两组动物股动脉平均动脉压和复苏情况 两组动物窦破后血压均迅速下降,应用止血敷料后出

血停止,血压回升,经补液复苏血压可回升到正常水平;应用即速纱4 min后放手仍然出血,血压继续下降,因有活动出血所以没有复苏。

2.4 两组动物生存数、生存时间和出血量的比较 观察至60 min时,速凝止血敷料组生存数明显多于即速纱对照组(10/10 vs 0/5, $P < 0.05$)、生存时间(min)明显长于即速纱对照组[(60 ± 0) vs (9 ± 3), $P < 0.05$],而出血量(ml)明显少于即速纱对照组[(157 ± 21) vs (569 ± 95), $P < 0.05$]。

2.5 血液学参数观察 如表1所示,速凝止血敷料组动物在止血60 min后,其血液学参数与制模前的基础值相比无显著差异,这说明速凝止血敷料组动物凝血功能变化不大。因60 min时即速纱对照组犬均已死亡,故未能测得血液学参数。

表1 速凝止血敷料组血液学参数与制模前基础值相比较

Tab 1 Comparison of blood parameters between baseline values and after RHD treatment

Blood parameters	Baseline	60 min postocclusion
Hct (ml/ml, %)	54 ± 3 (n = 15)	52 ± 4 (n = 10)
Hb (g/100 ml)	17 ± 1 (n = 15)	16.4 ± 1.4 (n = 10)
Plt (×10 ³ /mm ³)	420 ± 98 (n = 15)	408 ± 128 (n = 10)
PT (t/s)	12 ± 1 (n = 13)	10.5 ± 0.1 (n = 9)
APTT (t/s)	30 ± 12 (n = 13)	31 ± 18 (n = 9)
TT (t/s)	14 ± 3 (n = 13)	12 ± 4 (n = 9)

3-T (denoted by the difference in number) for some samples were not available because of some samples coagulation

3 讨论

3.1 犬上矢状窦破裂出血模型的建立 本研究立足于战时颅内浅表静脉及硬膜窦破裂出血伤口的火线急救,模拟战时现代火器中高速小质量枪弹或高能破片击中人的头部造成浅表静脉及硬膜窦破裂出血的情况^[5],以研究自行研制的速凝止血敷料的止血效果。一般而言,颅内的大动脉位于颅底,部位深在,与静脉窦相比不易造成损伤;一旦不幸颅内大动脉损伤,说明伤情十分严重,恐非单凭现场急救所能解决。如果是皮质动脉(接近末梢血管)破裂,一般出血量不大,且血管痉挛,破口容易形成血凝块,堵塞破口。而硬膜窦破裂时,硬膜窦壁难以回缩,出血不容易自行停止,所以本研究选择建立上矢状窦模型。众所周知,在活体动物上以现代火器伤造成颅内浅表静脉及硬膜窦破裂是非常困难的。我们预实验结果也发现,单纯用创伤(枪伤)建立上矢状窦破裂模型,致伤条件非常难以把握,轻型切线伤不易损伤矢

状窦,打贯通伤容易造成动物死亡。因此本研究选用枪伤结合手术的方法,制作一个深及犬颅内且损伤上矢状窦的出血模型,为速凝止血敷料止血效果的评价提供一个平台。结果表明,用这种方法建立模型的成功率很高,且可保证模型的质量。

需要指出的是,本研究中创伤结合手术法制作的上矢状窦破裂出血模型只能在某种程度上模拟现代火器伤,仅能初步反映速凝止血敷料对火器伤所致上矢状窦破裂出血的止血效果,对其确切效果仍需进一步探讨,有赖实战检验。

3.2 速凝止血敷料对动物上矢状窦破裂出血的止血效果 在国内,对于并发颅内静脉或硬膜窦破裂出血伤口的止血材料研究未见公开报道,国外也仅有少量报道^[6]。本研究结果显示,采用自行研制的速凝止血敷料止血,对犬上矢状窦破裂出血的止血成功率较高。分析其可能的机制,我们认为:敷料主要由粉末状的纤维蛋白原、凝血酶、钙和即速纱组成,在纤维蛋白原转化为纤维蛋白瀑布反应的最终步骤,凝血酶发挥了关键作用,而所形成血栓的最大张力和黏附力是由纤维蛋白原的浓度决定的。因为速凝止血敷料中含有活性成分纤维蛋白原和凝血酶,它们在体外制备时就能完成凝血反应的最终步骤,生成最终止血产物纤维蛋白。所以损伤部位的凝血过程不依赖于体内血液中纤维蛋白原、凝血酶和血小板的水平。在动物模型中使用后发现,速凝止血敷料以最适合的形状,紧紧黏附在血管和周围组织上;而对照组的止血材料与血管和周围组织几乎没有黏附力。但本材料也有缺点,主要表现为其制成冻干后僵硬、很脆、易碎,用血清浸湿后粘手难以放置到位,仍有待进一步改进。

[参考文献]

- [1] 葛宝丰, 剡海宇, 张功林. 现代创伤治疗学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 8.
- [2] 付小兵, 王德文. 现代创伤修复学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1999: 341-342.
- [3] Krishnan L K, Vijayan Lal A, Uma-Shankar PR, et al. Fibrinolysis inhibitors adversely affect remodeling of tissues sealed with fibrin glue[J]. *Biomaterials*, 2003, 24: 321-327.
- [4] Krishnan L K, Mohanty M, Umashankar PR, et al. Comparative evaluation of absorbable hemostats: advantages of fibrin-based sheets [J]. *Biomaterials*, 2004, 25: 5557-5563.
- [5] 刘荫秋, 王正国, 马玉媛. 创伤弹道学[M]. 北京: 人民军医出版社, 1991: 243-250.
- [6] Sondeen JL, Pusateri AE, Coppes VG, et al. Comparison of 10 different hemostatic dressings in an aortic injury[J]. *J Trauma*, 2003, 54: 280-285.

[收稿日期] 2006-03-20

[修回日期] 2006-08-26

[本文编辑] 贾泽军