

Hypertonic Saline Dextran (HSD) の循環動態に及ぼす影響

—特に一酸化窒素の関与に関する研究—

河野 匡彦

7.5% NaCl + 6% 低分子デキストラン溶液 (HSD) は、出血性ショックや熱傷ショックに対し少量 bolus 投与で心拍出量を増やし末梢循環改善作用のあることが知られている。この作用機序としては循環血漿量増加作用、末梢血管拡張作用、心収縮性増強作用などが考えられているが、その詳細は明らかにされていない。本研究では HSD 投与後にみられる血行動態と心機能の変化に、血管内皮由来弛緩因子である一酸化窒素 (NO) の関与について検討した。

12頭の雑種成犬をコントロール群と NO 合成酵素阻害薬である L-NMMA を投与した L-NMMA 群の2群に分けた。コントロール群は生理食塩液100 mlのみを、L-NMMA 群は1 mg/kg を生理食塩液100 ml に溶解しそれぞれを30分で投与した。その後に HSD 4 ml/kg を bolus 投与し、10分間の血行動態と bolus 投与前後の心収縮性 (収縮末期圧-容積関係) を比較検討した。

L-NMMA 投与前後ではコントロール群に比べ血管抵抗が有意に上昇したが、その他の血行動態は両群で差がなかった。HSD 投与後の血行動態の変化では、L-NMMA 群で心拍数が10%程度増加する以外は血管抵抗も含め両群で差がなかった。また HSD 投与前後では心収縮性も血中 NO 濃度も両群で差がなかった。

今回の検討結果では、HSD 投与10分間にみられる血行動態の変動は L-NMMA の投与で抑制されなかった。従って HSD 投与により出現する血行動態の変動には、NO 以外の血管拡張因子の関与の可能性があると考えられた。

(平成11年10月30日受理)

Influence of Nitric Oxide on Hemodynamic Changes Induced by Intravenous Administration of Hypertonic Saline Dextran (HSD) in Anesthetized Dogs

Masahiko KOHNO

A small volume of HSD has been shown to improve circulation after massive hemorrhage and severe burns in human and animal studies. Common findings after a bolus infusion of HSD are rapid restoration of cardiac output and an improvement in peripheral circulation. Some mechanisms by which HSD increases cardiac output have been proposed: intravascular volume expansion caused by a body fluid shift from intracellular space, dilatation of blood vessels, and increased cardiac contractility. However, the exact mechanisms are still under investigation. In the present

study, we examined the influence of nitric oxide (NO) on hemodynamic changes induced by bolus infusion of HSD in anesthetized dogs. Twelve mongrel dogs were divided into two groups: a control group ($n = 6$) and an L-NMMA group ($n = 6$). The L-NMMA group received L-NMMA (1 mg/kg) in 100 ml of normal saline for 30 min, while the control group received only 100 ml of normal saline. Before and after infusion of L-NMMA, hemodynamics and cardiac contractility using the left ventricular end-systolic pressure-volume relationship were measured. Then, a bolus of HSD (4 ml/kg iv) was given to the groups, and hemodynamic measurements were repeated during the experimental period: before HSD infusion, 30 sec after the infusion, 1 min, 3 min, 5 min, and 10 min after infusion. NO was also measured before HSD infusion and 10 min after the infusion. The infusion of L-NMMA increased systemic vascular resistance (SVR) in the L-NMMA group significantly as compared with the control group. Other hemodynamic parameters including heart rate (HR), blood pressure (BP) and cardiac output (CO) were similar in the groups. After the infusion of HSD, there were no changes in SVR, BP, and CO between the groups. However, a significant but small increase in HR was found in the L-NMMA group. Cardiac contractile changes in the groups did not differ significantly. The sum of nitrate and nitrite concentrations in arterial blood was also insignificant between the groups before and after the infusion of HSD. The present findings suggest that NO may not play a major role in HSD-induced hemodynamic changes. (Accepted on October 30, 1999) *Kawasaki Igakkaishi* 25(4): 297-306, 1999

Key Words ① Hypertonic saline dextran (HSD) ② Nitric oxide (NO)
③ L-NMMA ④ Cardiac contractility
⑤ End-systolic pressure-volume relationship (ESPVR)

はじめに

7.5% NaCl + 6% 低分子デキストラン溶液 (HSD; Hypertonic Saline Dextran) は、出血性ショックや熱傷ショックに対し少量 bolus 投与 (4 ml/kg) で心拍出量を増やし末梢循環改善作用のあることが知られている^{1)~5)}。心拍出量増加の機序として、HSD による循環血漿量増加作用^{1), 6), 7)}、末梢血管拡張作用^{7), 8)}、心収縮性増強作用^{9)~11)}などの関与が考えられている。我々はこれまでに出血性ショック¹²⁾と熱傷ショック¹³⁾において HSD の少量 bolus 投与により、心拍出量が増加して血液循環が改善されることを報告した。しかし、これらのショックにおける HSD の心拍出量増加の機序としては、前負荷の増加と後負荷の減少によるものであり、心収縮性の増強は認められないことも報告してきた。

高張溶液には血管拡張作用があることは古くから知られていた¹⁴⁾が、その作用機序の詳細は明らかにされていない。一方、1980年に血管内皮由来弛緩因子 (EDRF; endothelium derived relaxing factor)¹⁵⁾が発見されて以来、生理的および病態生理的条件下における血液循環調節に EDRF が重要な働きをしていることが明らかになってきた¹⁶⁾。そして1987年に EDRF の本体は一酸化窒素 (NO; nitric oxide) であることが証明された^{17), 18)}。血管内皮は種々の化学的刺激や物理的刺激により NO を産生することが知られている^{16), 19)}。物理的刺激としては、特に血流・血圧による拍動性伸展張力とずり応力 (shear stress) が重要な因子であると考えられており、これは高張溶液投与による血管拡張作用との関連性を窺わせるものである。しかし、高張溶液の作用と NO との関連性を調べた報告は現在のところほとんどみられていない^{20), 21)}。

そこで、本研究においては HSD 投与後にみ

られる血行動態と心機能の変化に NO が関与するとの仮説を立て、NO 合成酵素 (NOS ; nitric oxide synthase) 阻害薬の前処置によりこれらの変化がどのように影響されるのかについて検討した。

方 法

本実験は川崎医科大学動物実験委員会の承認を受け (No. 99-003, 1999年), 川崎医科大学の動物実験指針に基づき実施された。

・測定装置の装着：体重15~26 kgの雑種成犬12頭 (19.7 ± 4.4 kg) に対して ketamine hydrochloride (10 mg/kg) を筋注後, pentobarbital (30 mg/kg) の静脈内投与により麻酔を行い気管内挿管を行った。麻酔の維持は1% halothaneで行い, 筋弛緩剤を併用して人工呼吸 (一回換気量 20 ml/kg) を行った。外頸静脈には輸液用のカテーテルを留置して生理食塩液を約 18 ml/kg/h で輸液を行った。内頸動脈には動脈圧測定用カテーテルを, 大腿動脈には採血用カテーテルをそれぞれ留置した。

次に左第5肋間で開胸, 心膜を切開して心臓の3軸 (Dap: 左室短軸前後径, Dsl: 中隔自由側壁径, Dla: 長軸径) を測定するための3対の超音波クリスタルを心内膜面に装着した。カテ先圧トランスデューサー (Millar Instruments: SPC-471A) を内頸動脈から逆行性に左室内に留置し, ゼロ点補正は左室内の7Frカテーテルを体外型圧トランスデューサー (Nihon Kohden: TP-200T) に接続して行った。心拍出量測定のために超音波血流計プローベ (Transonic Systems: Flowprobe #16A52) を大動脈起始部に装着した。また左室圧-容積 loop 計測に用いるカフオクルーダーを下大静脈に装着した。その後, 心膜を粗に閉じ胸腔チューブを留置して閉胸した。そして約1時間の安定期間を保った後に測定を開始した。

・実験のプロトコル：雑種成犬12頭を L-NMMA 群 (6頭) とコントロール群 (6頭) の2群に分けた。L-NMMA 群は, NOS 阻害薬

である L-NMMA (N^G -monomethyl-L-arginine) 1 mg/kg を生理食塩液 100 ml に溶解し30分で輸液した後に, HSD 溶液 4 ml/kg を30秒で静注した。コントロール群は, 生理食塩液 100 ml を30分で輸液した後に, HSD 4 ml/kg を30秒で静注した。

L-NMMA 溶液あるいは生理食塩液 100 ml の投与前を pre-infusion, HSD 静注開始直前を pre-HSD, 開始30秒後を HSD-0.5, 1分後を HSD-1, 3分後を HSD-3, 5分後を HSD-5, 10分後を post-HSD とし, 動脈圧 (BP), 心拍数 (HR), 心拍出量 (CO), 左室内圧 (LVP), 左室内径を測定した。また pre-infusion と post-HSD では硫酸アトロピン 1~2 mg の投与後に生理食塩液 10 ml/kg で容量負荷を行い, 下大静脈のカフオクルーダーを膨らませて左室圧-容積 loop を作製した。loop の作製は, 不整脈の出現がなく左室内圧が約 40 mmHg 低下したものを用いた。

各種血液検査のために, 大腿動脈カテーテルより pre-infusion, pre-HSD, post-HSD において動脈血採血を行った。

・データの解析：循環動態の測定は, 気管チューブと胸腔チューブを大気中に開放した状態で行った。3対の超音波クリスタルから得られた3軸の左室内径データは, デジタル超音波測定装置 (Sonometrics: TRX Series 6) を用いて 0.03秒毎に PC/AT 互換コンピューターに記録して処理をした。また BP, HR, CO, LVP は 0.03秒毎に A/D 変換して同じコンピューターに記録して計算処理をした。同時に, ペンレコーダー (Nihon Kohden: Thermal Array Recorder) にも記録した。

3軸の左室内径データから $(\pi/6) \times \text{Dap} \times \text{Dsl} \times \text{Dla}$ の式で左室容積 (LVV) を算出した。平均血圧 (mBP) は $\{(\text{収縮期血圧} - \text{拡張期血圧}) / 3\} + \text{拡張期血圧}$ の式で求め, 体血管抵抗 (SVR) は mBP / CO で求めた。HR, mBP, CO, SVR, 拡張末期容積 (EDV), LVP の一次微分 (dP/dt) は 10~15心拍の平均で求めた。以上の循環動態の計測は, pre-infusion, pre-

HSD, HSD-0.5, HSD-1, HSD-3, HSD-5, および post-HSD において行った。

心収縮性の指標は pre-infusion と post-HSD における左室圧-容積 loop から求めた。一つの loop 毎に LVP/LVV が最大になる時を収縮末期として、その時の圧と容積を収縮末期圧容積関係 (ESPVR; end-systolic pressure-volume relationship)^{22), 23)}である $Pes = Ees (Ves - V_0)$ の式に近似して傾き (Ees) と X 軸切片 (V_0) を求めた。また、ESPVR の位置の変動を調べるために、 V_0 とともに左室収縮末期圧が 90 mmHg での収縮末期容積 (ESV_{90}) を求めた²⁴⁾。

pre-infusion, pre-HSD, post-HSD における大腿動脈からの採血により、Ht 値、血清 Na 濃度、血清浸透圧、NO を測定した。また、同時に動脈血ガス分析を行い、pH は 7.35~7.45 に、 PaO_2 は 80~140 mmHg に、 $PaCO_2$ は 35~45 mmHg にそれぞれ保つように呼吸管理をした。NO 動態の指標として血中亜硝酸イオン、硝酸イオンの濃度変化量を用いた。血漿にエタノールを同量加えて除蛋白を行った後、上清サンプル中の亜硝酸イオンと硝酸イオン濃度を Griess 法により計測し (エイコム: ENO-20)²⁵⁾、総濃度 (NO_x) により評価した。また、心拍出量変化による希釈効果を考慮し NO_x と CO の積の変化も検討した。

統計学的検討はコントロール値を 100 として % で求め、二元配置分散分析で両群を比較検討し、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

結 果

コントロール群と L-NMMA 群の循環動態指標と心収縮性指標の pre-infusion における値を Table 1 に示した。いずれの値も両群間で差を認めなかった。

Table 2 に L-NMMA 投与前 (pre-infusion) と投与後 (pre-HSD) の循環動態指標の変化を示した。L-NMMA 群では SVR が有意に上昇したが、HR, mBP, CO は両群で差を認めなかった。

HSD 投与直前値 (pre-HSD) を 100 とした循環動態指標の経時的変化を Figure 1 に示した。HR は両群で差を認め、L-NMMA 群ではコントロール群に比べ 10% 近く上昇した。mBP は両群において HSD 投与直後から低下し、HSD 投与 1 分でコントロール値の約 40% に減少した。その後徐々に回復し、HSD 投与 5 分後にはコントロール値にもどり、これらの変化は両群で差を認めなかった。CO はコントロール群で HSD 投与 1 分後には上昇し、3 分後にコントロール値の 160% に達した後、徐々に減少した。L-NMMA 群はコントロール群に比較してやや遅れて増加する傾向を認めたが、HSD 投与 3 分以降の変化はコントロール群と同じであり、両群間に差を認めなかった。SVR は、両群とも HSD 投与により急激に減少し、HSD 投与 1 分後に最低となりその後は徐々にコントロール値まで回復した。HSD 投与後の SVR の変化には両群で差を認めなかった。EDV は両群とも

Table 1. Hemodynamic parameters and cardiac contractility values under the pre-infusion condition of the control and L-NMMA groups

	HR (beats/min)	mBP (mmHg)	CO (l/min)	SVR (dyne · sec/cm ⁵)	EDV (ml)	EF (%)	dP/dt max (mmHg/sec)	ESPVR Ees (mmHg/ml)	V_0 (ml)
Control Group	146.7 ± 27.3	112.4 ± 18.9	2.1 ± 1.0	5470.7 ± 3110.2	30.2 ± 7.0	30.1 ± 13.6	1925.5 ± 565.0	7.8 ± 3.1	-42.8 ± 33.8
L-NMMA Group	143.3 ± 16.3	101.6 ± 14.7	1.7 ± 0.9	6358.7 ± 4064.7	25.2 ± 6.9	29.0 ± 6.3	1807.2 ± 410.4	8.1 ± 1.7	-34.4 ± 36.2

values are means ± SD; n = 6 /group. HR, heart rate; mBP, mean arterial blood pressure; CO, cardiac output; SVR, systemic vascular resistance; EDV, end diastolic volume; EF, ejection fraction; dP/dt max, maximal rate of left ventricular pressure rise; ESPVR, end-systolic pressure-volume relationship; Ees, slope of the ESPVR; V_0 , volume axis intercept of the ESPVR.

Table 2. Percent change of hemodynamic parameters at pre-HSD from pre-infusion values in the control and L-NMMA groups and p value of each parameter between the two groups

	HR (%)	mBP (%)	CO (%)	SVR (%)
Control Group	101 ± 8	95 ± 11	105 ± 14	92 ± 15
L-NMMA Group	94 ± 5	104 ± 10	96 ± 10	109 ± 8
p	0.12	0.19	0.23	0.04 *

Values are means ± SD; n = 6 /group. HR, heart rate; mBP, mean arterial blood pressure; CO, cardiac output; SVR, systemic vascular resistance. p values were obtained by nonpaired t-test between the two groups.

HSD 投与 3 分後にはほぼ10%上昇し、その後徐々に減少した。EDV のこれらの変化も両群で差を認めなかった。

ESPVR を用いた心収縮性の検討 (Fig. 2) では、Ees と V_0 は両群で差を認めなかった。また、収縮末期圧90 mmHg における ESV_{90} も両群で差を認めなかった。

NO_x および NO_x と CO の積について、そのコントロール値を Table 3 に示した。両者ともに両群間で差を認めなかった。また、それぞれの値の経時的変化を Figure 3 に示した。実験経過中、 NO_x はやや減少傾向を示すが両群に差を認めなかった。血流量変化による希釈効果を考慮した NO_x と CO の積は HSD 投与10 分後で両群とも増加傾向を示し、L-NMMA 群がコントロール群より低値傾向であったが、これも両群間で差を認めなかった。

実験経過中の血清浸透圧、血清 Na 濃度および Ht 値の変化を Figure 4 に示した。血清浸透圧と血清 Na 値は HSD 投与により有意な上昇を認めた。Ht 値は HSD 投与前後で大きな変化を認めなかった。また、各測定項目の経時的変化は両群で差を認めなかった。

考 察

HSD の投与により、両群の CO は急激に増加し、血圧は投与直後に一過性に低下した後前値に回復するという同様の変化を見せた。また、

HSD 投与前と投与10分後の心収縮性にも両群で差を認めなかった。L-NMMA 投与により血管抵抗は有意に上昇したが、その他の血行動態パラメーターには有意な変化を認めなかった。L-NMMA 投与後で HSD 投与直前の血行動態パラメーターを基準値とした両群の比較では、HR を除けば血管抵抗も含む血行動態の変化に差を認めなかった。なお L-NMMA 群の HR はコントロール群に比べ有意に高値であったが、その差は10%以内の小さなものであった。 NO_x の濃度と量に関しても HSD 投与前後で両群間に差がなく、今回の結果から健常犬における HSD の循環動態に及ぼす効果には NO 以外の血管拡張因子の関与を疑う必要があると考えられた。

HSD 投与における血行動態の変動は、我々がこれまでに行ってきた熱傷ショックや出血モデル動物にみられた変化^{12),13)}と同様の変化を示した。すなわち、急激な血圧の低下に引き続いて EDV の増加が認められており、HSD 投与直後の心拍出量の増加には前負荷の増加と後負荷の減少が関与していると考えられた。また、HSD 投与直前と投与10分後の心収縮性には差がなく、この心拍出量の増加には心収縮性の関与は少ないものと考えられた (後述)。HSD 投与後の HR の変化は、L-NMMA 群で有意に上昇していた。以前の研究では、熱傷や出血などの健常動物の HSD 投与後の心拍数の変動はほぼ±10%以内であり^{12),13)}、その点では今回の両群の変動も同様である。しかし、L-NMMA 群ではコントロール群に比べ有意に増加しており、これは L-NMMA 投与の影響である可能性も否定できない。ただし、Klabunde ら²⁶⁾の健常犬を用いた研究では、L-NMMA や L-NAME (NG -nitro-L-arginine methyl ester) の投与量を変えても HR はほとんど変化しておらず、今回の両群の差については今後検討が必要である。

血管内皮は種々の薬物や物理的刺激により NO を産生するが、後者においては拍動性伸展張力と shear stress が最も重要な因子であると

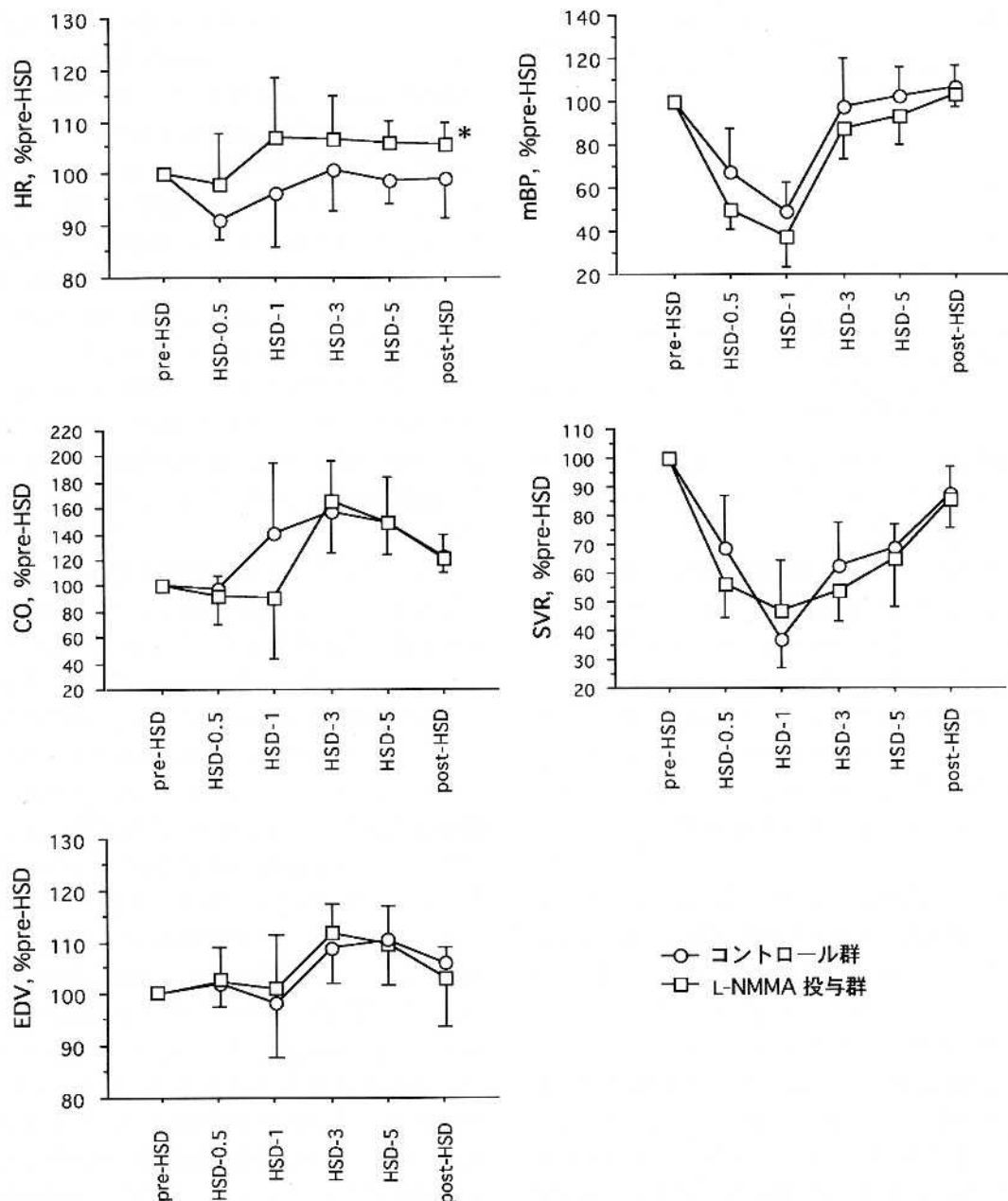


Fig. 1. Percent changes from pre-HSD values in heart rate (HR), mean arterial blood pressure (mBP), cardiac output (CO), systemic vascular resistance (SVR) and end diastolic volume (EDV). Values are means \pm SD. *: $p < 0.05$, control group v.s. L-NMMA group.

考えられている^{16), 19)}。HSDは投与直後から急激な心拍出量の増加と血圧の低下を引き起こすことから、その機序としてflow依存性のNO産生増加が関与する可能性は大いに考えられる。Vaccaら²⁰⁾は豚の冠動脈に2.5, 5, 7.5%高張

Na溶液を一定流量で投与すると濃度依存性に冠動脈が拡張すること、この拡張はL-NAMEの冠動脈内投与により消失することを示した。彼らの冠動脈内局所投与の結果は、高張Na溶液の拡張作用にNOの関与を疑わせるものであ

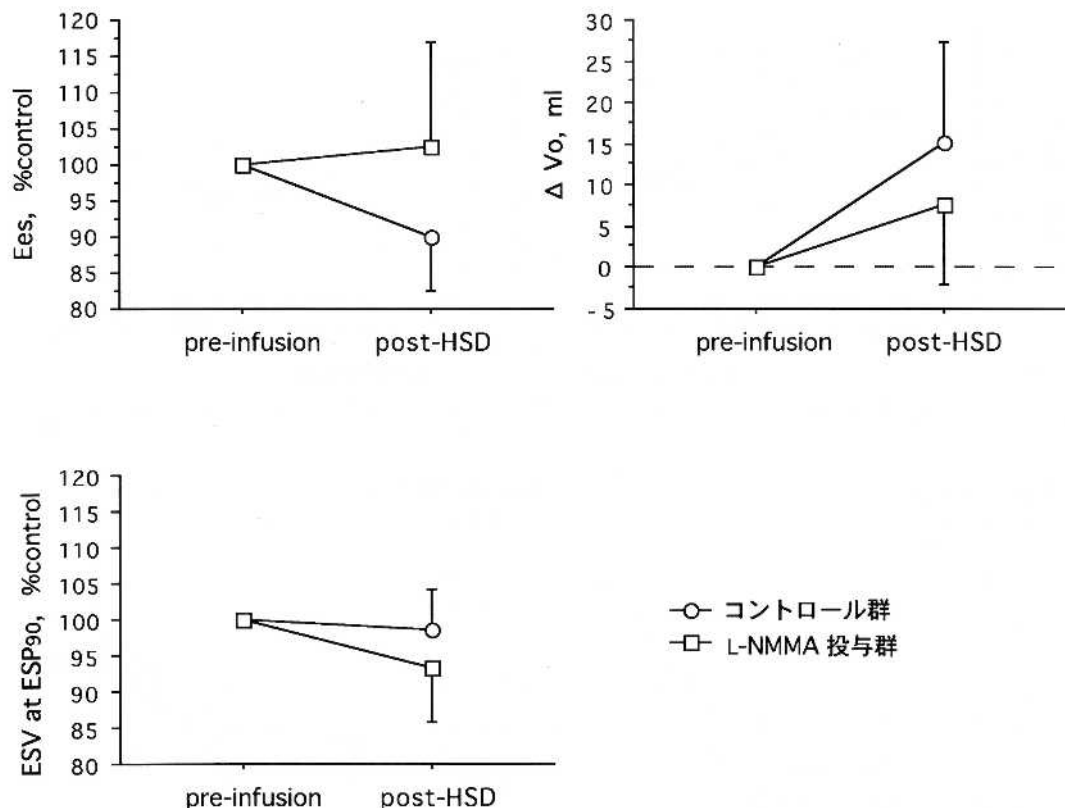


Fig. 2. Changes in slopes and volume axis intercepts of the end-systolic pressure-volume relationship as in the text. Additional statistical comparisons were made by comparing end-systolic volumes measured at ESP of 90mmHg in order to confirm the ESPVR placement. Values are means \pm SD.

Table 3. NO_x and NO_x · CO values under the pre-infusion condition of the control and L-NMMA groups

	NO _x (μ mol/l)	NO _x · CO (μ mol/min)
Control Group	10.7 \pm 2.6	21.5 \pm 9.5
L-NMMA Group	10.3 \pm 3.1	19.1 \pm 14.7

Values are means \pm SD; n = 6/group. NO_x, nitric oxide derivatives including NO₂ and NO₃; CO, cardiac output.

る。それに引き替え、全身投与による結果は少し異なる。Krausz ら²¹⁾はラットの出血性ショックモデルに L-NAME 50 mg/kg を静脈内投与するとショック前値に近い値まで血圧が再上昇して保たれること、しかしそこに 7.5% 食塩液を静脈内投与すると血圧は低下することを示した。これは L-NAME で NO 産生をブロックしても 7.5% 食塩液の血管拡張作用を抑制できな

いことを示しており、今回の実験結果と同じである。このような結果は、NOS 阻害薬と高張食塩液の局所投与と全身投与の反応の差、あるいは NO 以外の EDRF が関与している可能性²⁷⁾などが考えられる。

Melkumyants ら²⁸⁾は猫に L-NMMA あるいは L-NAME を静脈内投与し、大腿動脈の圧をサーボコントロール (100 mmHg) して血流速度を変えた場合の大腿動脈径の変化を in vivo で調べた。NOS 阻害薬の投与によりアセチルコリンや ATP による血管拡張は抑制されたが、血流速度を増やした際の大腿動脈の拡張は抑制されなかった。これらのことから彼らは、flow 依存性の動脈拡張には NO が関与しないか、L-arginine とは別の経路の EDRF が関与しているのではないかと述べている。今回の研究でも、NO_x の動脈血中濃度や CO との積の値は HSD

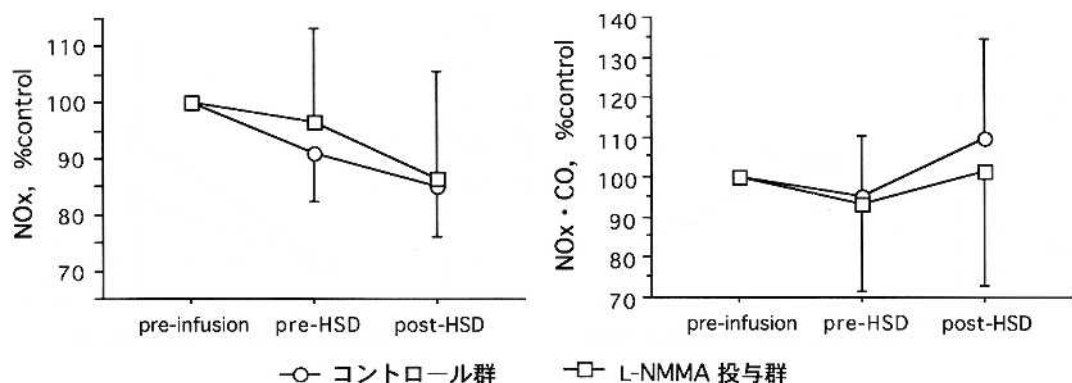


Fig. 3. Changes in nitric oxide derivatives (NO_x) and $\text{NO}_x \cdot \text{CO}$. Values are means \pm SD.

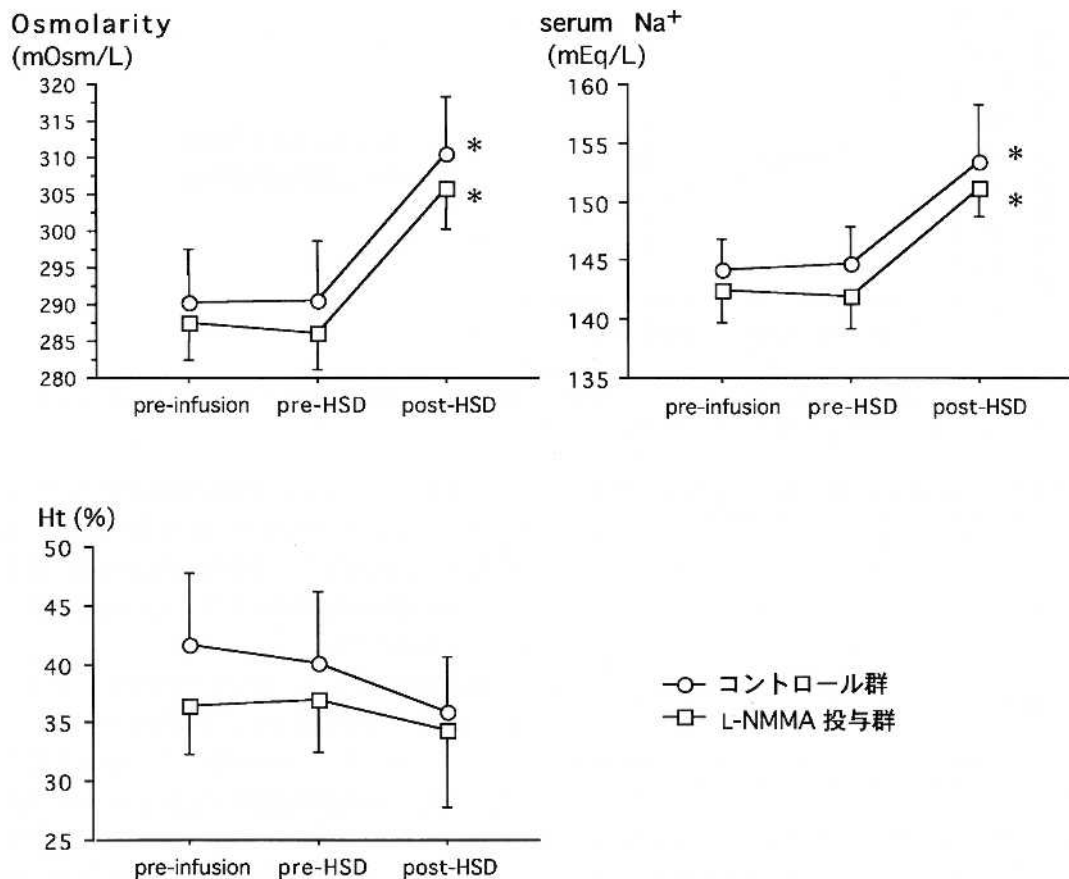


Fig. 4. Changes in serum osmolarity, serum sodium ion (Na^+) and hematocrit (Ht). Values are means \pm SD. *: $p < 0.05$, pre-HSD v.s. post-HSD.

投与後も両群で差がなく、HSDの血管拡張作用にはNO以外の要因の関与を疑わせる。

心収縮性については負荷条件に影響されにくいといわれている収縮末期圧-容積関係 (Ecs)

を用いて検討した。HSDの心収縮性に及ぼす影響については議論のあるところで、非イオン性の高張溶液には収縮力を高める効果が認められている⁹⁾が、高張Na溶液の場合は増強効果

有りとする報告^{10), 11)}と増強効果を認めないとする報告^{12)~14), 29), 30)}に分かれる。我々はこれまでに出血性ショック¹²⁾と熱傷ショック¹³⁾におけるHSDの心収縮性に及ぼす効果を検討してきたが、いずれの場合もHSDによる心収縮性の増強は認めなかった。今回は健常犬におけるHSDの効果をNOとの関連性の面から検討したが、もしHSDにより心臓の細胞のNOSが活性化されてNOを産生するとすれば、L-NMMA群ではNO産生が抑制された効果が認められても良いと思われる。しかし、HSD投与10分後の心収縮性指標は両群で差がないことから、少なくともこの時点ではNOは関与しなかったものと考えられる。

今回の研究ではNOS阻害薬としてL-NMMA (1 mg/kg, iv/30分)を用いたが、Klabundeら²⁶⁾は犬を用いた実験で3, 10, 30, 100 mg/kgを動脈内投与すると用量依存性に血管抵抗が高くなること、収縮期血圧は100 mg/kgでのみ10 mmHg高くなることを報告した。今回の研究でもL-NMMA群において、L-NMMA投与後(HSD投与直前)の血管抵抗が

増加しており、NOS阻害の効果はあったものと考えられる。また、NO動態の指標として血液中の亜硝酸イオンと硝酸イオンの総和をHPLCを用いて測定した²⁵⁾。HSD投与前と投与10分後に測定したため、尿中への排泄の影響は両群で差がないものと考えられる。しかし、HSD投与直後の循環動態の最も変動する時点での測定は行っておらず(この時点では心収縮性を評価するための左室圧-容積loopの作製が行えないため)、HSD投与後の超急性期にNOが関係しているかどうかについては今後検討する必要があるものと思われた。

謝 辞

今回の研究全般にわたりご指導頂きました救急医学教室鈴木幸一郎助教授、同荻野隆光講師に感謝申し上げます。また、NO_x濃度の測定についてご指導頂きました川崎医療短期大学臨床工学科望月精一助教授に感謝申し上げます。同僚の熊田恵介先生には実験を手伝って頂きました。ここに感謝申し上げます。最後に本研究のご指導と本論文のご校閲を賜った小濱啓次教授に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Baue AE, Tragus ET, Parkins WM : A comparison of isotonic and hypertonic solutions and blood on blood flow and oxygen consumption in the initial treatment of hemorrhagic shock. *J Trauma* 7 : 743-756, 1967
- 2) De Felipe J, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha e Silva M : Treatment of refractory hypovolemic shock by 7.5 % sodium chloride injection. *Lancet* 2 : 1002-1004, 1980
- 3) Monafio WW : The treatment of burn shock by the intravenous and oral administration of hypertonic lactated saline solution. *J Trauma* 10 : 575-586, 1970
- 4) Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aprahamian C, Burch JM, Pepe PE : Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension : The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann Surg* 213 : 482-491, 1991
- 5) Cross JS, Gruber DP, Burchard KW, Singh AK, Moran JM, Gann DS : Hypertonic saline fluid therapy following surgery : a prospective study. *J Trauma* 29 : 817-826, 1989
- 6) Smith GJ, Kramer GC, Perron P, Nakayama S, Gunther RA, Holcroft JW : A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res* 39 : 517-528, 1985
- 7) Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE, Intaglietta M : Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol* 255 : H629-H637, 1988
- 8) Behrman SW, Fabian TC, Kudsk KA, Proctor KG : Microcirculatory flow changes after initial resuscitation of hemorrhagic shock with 7.5% hypertonic saline/6% dextran 70. *J-Trauma* 31 : 589-598, 1991

- 9) Wildenthal K, Mierzwik DS, Mitchell JH : Acute effects of increased serum osmolality on left ventricular performance. *Am J Physiol* 216 : 898-904, 1969
- 10) Kien ND, Reitan JA, White DA, Wu CH, Eisele JH : Cardiac contractility and blood flow distribution following resuscitation with 7.5% hypertonic saline in anesthetized dogs. *Circ Shock* 35 : 109-116, 1991
- 11) Horton JW, White DJ, Baxter CR : Hypertonic saline dextran resuscitation of thermal injury. *Ann Surg* 211 : 301-311, 1990
- 12) Ogino R, Suzuki K, Kohno M, Nishina M, Kohama A : Effects of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac contractility after hemorrhagic shock. *J Trauma* 44 : 59-67, 1998
- 13) Suzuki K, Ogino R, Nishina M, Kohama A : Effects of hypertonic saline and dextran 70 on cardiac functions after burns. *Am J Physiol* 268 : H856-H864, 1995
- 14) Marshall RJ, Shepherd JT : Effect of injections of hypertonic solutions on blood flow through the femoral artery of the dog. *Am J Physiol* 197 : 951-954, 1959
- 15) Furchgott RF, Zawadzki JV : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288 : 373-376, 1980
- 16) Moncada S, Palmer RMJ, Higgs EA : Nitric oxide : physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43 : 109-142, 1991
- 17) Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G : Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 84 : 9265-9269, 1987
- 18) Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S : Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327 : 524-526, 1987
- 19) Busse R, Fleming I : Pulsatile stretch and shear stress : physical stimuli determining the production of endothelium-derived relaxing factors. *J Vasc Res* 35 : 73-84, 1998
- 20) Vacca G, Papillo B, Battaglia A, Grossini E, Mary DASG, Pelosi G : The effects of hypertonic saline solution on coronary blood flow in anesthetized pigs. *J Physiol* 491(3) : 843-851, 1996
- 21) Krausz MM, Amstislavsky T, Bitterman H : The effect of nitric oxide synthase inhibition on hypertonic saline treatment of controlled hemorrhagic shock. *Shock* 8 : 422-426, 1997
- 22) Sagawa K : The end-systolic pressure-volume relation of the ventricle : definition, modification and clinical use. *Circulation* 63 : 1223-1227, 1979
- 23) Suga H, Sagawa K : Instantaneous pressure-volume relationship and their ratio in the excised, supported canine ventricle. *Circ Res* 35 : 117-126, 1979
- 24) Kass DA, Beyar R, Lankford E, Heard M, Maughan WL, Sagawa K : Influence of contractile state on curvilinearity of in situ end-systolic pressure-volume relations. *Circulation* 79 : 167-178, 1989
- 25) Adachi J, Morita S, Yasuda H, Miwa A, Ueno Y, Asano M, Tatsuno Y : Elevated plasma nitrate in patients with crush syndrome caused by the Kobe earthquake. *Clin Chim Acta* 269 : 137-145, 1998
- 26) Klabunde RE, Ritger RC, Helgren MC : Cardiovascular actions of inhibitors of endothelium-derived relaxing factor (nitric oxide) formation/release in anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 199 : 51-59, 1991
- 27) Vanhoutte PM : The end of the quest?. *Nature* 141 : 49-56, 1991
- 28) Melkumyants AM, Balashov SA, Klimachev AN, Kartamyshev SP, Khayutin VM : Nitric oxide does not mediate flow induced endothelium dependent arterial dilatation in the cat. *Cardiovasc Res* 26 : 256-260, 1992
- 29) Newell JD, Higgins CB, Kelley MJ, Green CE, Schmidt WS, Haigler F : The influence of hyperosmolality on left ventricular contractile state : disparate effects of nonionic and ionic solutions. *Invest Radiol* 15 : 363-370, 1980
- 30) Welte M, Goresch T, Frey L, Holzer K, Zwissler B, Messmer K : Hypertonic saline dextran does not increase cardiac contractile function during small volume resuscitation from hemorrhagic shock in anesthetized pigs. *Anesth Analg* 80 : 1099-1107, 1995