

再论烧伤后“休克心”及其临床意义

黄跃生

Further discussion on postburn "shock heart" and its clinical significance HUANG Yue-sheng. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

【Abstract】 A series of studies demonstrated that myocardial damage and cardiac dysfunction occur immediately after severe burn even before the intervention of significant reduction in blood volume as a result of increased capillary permeability. Because the heart is the power organ of the circulation, such myocardial damage and cardiac dysfunction lead not only to cardiac deficiency, it is also a precipitating factor of burn shock and ischemic/hypoxic injury. Therefore, we nominate this phenomenon as "shock heart". New measures including "volume replacement" plus "dynamic support" proposed according to this new recognition is of important clinical significance for burn shock resuscitation and prevention and treatment of ischemic/hypoxic injury, as well as reducing organ complications resulting from insufficient or excessive fluid resuscitation during early postburn stage.

【Key words】 Burns; Shock heart; Hypoxia-ischemia; Prevention and treatment

【关键词】 烧伤; 休克心; 缺血缺氧; 防治

烧伤后早期缺血缺氧损害难以避免,是引起严重烧伤并发症和死亡的最重要原因。早在 20 世纪 60 年代,人们已发现严重烧伤休克期心功能减退的现象。20 世纪 80 年代以前,人们将其归咎于烧伤后毛细血管通透性增加使血容量显著减少,导致回心血量减少;以后则认为还与心肌抑制因子等的作用有关^[1-2]。产生这种认识的主要原因:在烧伤有害刺激等应激情况下,机体血流再分配,以保障心脏等主要脏器的血流灌注,使烧伤后早期(尤其是休克早期)心肌血流量不会明显减少,心肌也不会有明显的结构损伤和器质性功能障碍。因此国内外学者普遍认为,烧伤休克主要是血管通透性增高所引起的低血容量性休克^[2]。心脏在早期不参与烧伤休克的发生,休克的治疗主要是针对毛细血管通透性增加所引起的血容量减少而进行“容量补充”,经研究提出了一系列烧伤休克补液公式^[3-4],对休克的治

疗起到了积极作用。但大量临床实践显示,一些严重烧伤患者即使伤后立即按照补液公式进行治疗,但烧伤休克仍难避免,有时甚至难以纠正,造成组织器官较长时间缺血缺氧,发生功能不全甚至衰竭,成为影响严重大面积烧伤治愈率进一步提高的重要“瓶颈”之一。

从 20 世纪 80 年代至今,笔者单位针对这一问题开展了系列研究。观察到严重烧伤后 10 min,心肌细胞骨架受损,30 min 至 1 h 心肌血流量开始明显减少,同时出现心肌特异性结构蛋白——肌球蛋白轻链 1(MLC1)、肌钙蛋白 T(TnT)和 TnI 漏出增多,心肌细胞凋亡增加,病理形态、心功能和心肌学指标也出现明显变化,表明严重烧伤后可很快发生心肌损害。由此看来,以往的“烧伤后早期心肌血流量不会明显减少,心肌也不会有明显的结构损伤和器质性功能障碍”这一观点,并不符合严重烧伤的实际情况。

众所周知,休克的发生与血容量、心脏动力、血管张力等 3 个主要因素密切相关。以往对心脏动力和血管张力在休克发生中的作用缺乏足够的认识和关注。自 20 世纪 80 年代开始,心脏动力在烧伤休克/缺血缺氧中的作用逐渐受到重视,国内外均有研究报道^[5-9]。预防心肌损害和扶持心功能可使肝、肾、肠等组织器官血流量增加,进而减轻损害,反之亦然。由于心脏是循环动力器官,这种迅速发生的心肌损害及心功能减退,不仅引起心功能不全,还可诱发或加重休克,成为烧伤后早期缺血缺氧的重要始动因素之一。我们把这一现象称为烧伤后“休克心”,并通过系列研究较系统地分析了烧伤后早期心肌损害的原因、细胞分子机制以及防治策略,提出了烧伤后早期缺血缺氧损害的“休克心”学说^[9-11]。

严重烧伤后立即出现的心肌损害和心功能降低的一个重要原因是,应激刺激激活的信号分子引起细胞骨架变化。细胞骨架除了具有锚定亚细胞结构如线粒体、高尔基体、细胞核、肌丝等而对细胞起稳定性作用外,还参与调节信号转导、核转录及蛋白质合成等^[12]。研究表明,微管受损是烧伤后心肌损害的早期事件,缺氧 10 min 即可出现微管受损,明显早



于线粒体结构和功能损害^[13]。微管相关蛋白 4 (MAP4) 的主要功能是通过与微管蛋白结合以稳定微管结构。磷酸化修饰是调节 MAP4 活性的重要方式。磷酸化的 MAP4 稳定微管的能力下降, 导致微管解聚。缺氧细胞微管结构迅速发生变化的原因可能是, 缺氧迅速激活的 p38/MAPK 使心肌细胞 MAP4 的功能位点磷酸化增加, 并导致微管解聚(另文发表)。由于微管对细胞结构和功能的维持具有重要作用, 其解聚可使心肌细胞结构和功能受损。笔者的研究还证明了缺氧心肌细胞微管损伤可影响能量生成, 一是微管损伤可导致线粒体通透性转换孔(mPTP) 开放, 引起腺苷二磷酸/ATP 降低, 抑制线粒体有氧代谢; 二是微管结构变化通过调节缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 活性, 影响缺氧心肌细胞早期糖酵解^[14-15]。上调 MAP4 表达稳定缺氧心肌细胞微管结构, 可改善心肌细胞缺氧早期能量代谢, 为临床提供了潜在的治疗靶点。

严重烧伤后出现心肌损害和心功能降低的另一重要原因是, 应激反应导致的神经-体液因素作用。与其他脏器不同, 心脏自身有肾素-血管紧张素系统 (RAS), 在应激因素作用下, 心肌自身的 RAS 可迅速被激活, 导致局部血管紧张素 (Ang) 增加, 使心肌微血管收缩, 心肌局部血流灌注减少, 是早期心肌缺血缺氧损害的重要始动因素^[16-17]。大鼠 30% TBSA III 度烧伤后, 心肌局部血流量、血浆 MLC1、心肌病理改变、心肌微血管通透性、心肌组织血管紧张素转换酶 (ACE) 和 Ang II 含量均显著增加, 其中 ACE 和 Ang II 含量与血浆 MLC1 水平呈显著正相关。此外, 大鼠严重烧伤后心肌组织 ACE2-Ang (1-7) 轴和 ACE-Ang II 轴失衡是心肌损害重要原因, 应用 ACE 抑制剂依那普利拉和外源性 Ang (1-7) 调节 ACE-Ang II 轴和 ACE2-Ang (1-7) 轴的平衡, 有助于减轻烧伤后早期心肌损害^[18]。为进一步证明心肌自身的 RAS 在心肌缺血缺氧损害中的作用, 我们利用烧伤血清刺激 Langendorff 离体心脏灌注模型, 结果提示调节 RAS 失衡可改善离体心脏的冠状动脉流量, 改善左心功能, 减轻心肌损害。Langendorff 离体心脏灌注模型排除了全身 RAS 对心脏血流量的可能作用, 也排除了其他因素对心脏血流量可能造成的影响, 这就进一步证明了心脏自身的 RAS 激活是造成烧伤后早期心肌血流量减少引发心肌损伤的重要启动因素。

β 肾上腺素受体 (β -AR) 介导的信号转导系统及“分子开关——兴奋性/抑制性鸟苷耦联蛋白 α

亚基 ($G\alpha/Gi\alpha$)”变化, 也是早期心功能抑制的重要因素之一。研究表明, 严重烧伤后心肌组织 β -AR 信号转导系统发生显著变化, 左心室压力、左心室压力最大上升/下降速率明显降低; 心肌组织信使分子环腺苷一磷酸及其代谢关键酶腺苷酸环化酶 (AC)/磷酸二酯酶活性发生显著变化^[19-20]。早期 AC 活性的降低主要由 β -AR 下调所致, 稍后 AC 活性降低还与 G 蛋白耦联 AC 催化亚基的功能障碍有关。 $G\alpha/Gi\alpha$ 被认为是受体后环节中调节心肌 AC 活性, 进而调节心肌功能起“分子开关”作用的关键分子元件。烧伤后心肌组织 $G\alpha$ 及其 mRNA 表达明显减少, 而 $Gi\alpha$ 及其 mRNA 则显著增加。表明伤后初期的 β -AR 下调及随之发生的 $G\alpha/Gi\alpha$ 分子比倒置是心肌早期舒缩功能障碍的重要分子机制。

以上是目前已知严重烧伤后立即出现心肌损害和心功能降低的几个重要因素。随着血容量逐渐减少, 心肌缺血缺氧进一步加重, 除有氧代谢降低外, 可出现氧自由基、细胞因子等介导的损害。线粒体损伤是烧伤后早期心肌损害的核心环节^[21-24], 包括引起能量代谢障碍和启动线粒体途径凋亡。烧伤后氧化应激等因素可造成心肌线粒体 DNA 大片段缺失, 导致氧化磷酸化关键酶表达减少和 ATP 生成减少; 线粒体 Ca^{2+} 超载及自由基增加引起的 mPTP 开放除抑制有氧代谢外, 更重要的是释放细胞色素 c, 激活胞质半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3, 导致线粒体途径凋亡。此外, 内源性保护机制相对减弱或受损, 也是心肌损害的重要机制。

充分认识严重烧伤后迅即出现的心肌损害和心功能降低, 或烧伤后“休克心”学说, 对于指导烧伤休克的有效复苏、防治或减轻伤后早期缺血缺氧损害具有重要意义。以往的烧伤休克治疗方案是, 伤后第 1 个 24 h 补液量为 $1.5 \sim 4.0 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 1\% \text{ TBSA}^{-1}$, 有的甚至更多, 却无任何补液公式真正解决烧伤休克复苏的问题。相反随之而来的问题是: 补液量偏少的公式往往不能较好地维持循环血容量, 致使缺血缺氧损害持续存在; 补液量偏多的公式虽然在理论上能维持良好的循环血容量, 但由于液体负荷过重, 往往加重水肿、引发筋膜腔间隙综合征, 甚至出现心力衰竭、肺水肿和脑水肿等并发症, 使病情加重, 难以纠正休克。目前, 这些问题在国内外均已达成共识。Pruitt^[25]认为目前的复苏公式存在很多不足, 并指出为获得良好的复苏效果和避免过多补液引起的并发症, 需评估新的补液成分和复苏方案。

烧伤后“休克心”学说为评估新的休克复苏方

案提供了又一思路:结合考虑“毛细血管通透性增加使血容量减少”及“心脏动力因素”在休克发生中的作用。具体来说,就是要探讨适量补液结合心脏损害预防措施的新复苏方案,即“容量补充”加“动力扶持”。这不仅有助于严重烧伤休克的有效复苏,还可以减少因补液不足或过量引起的内脏并发症。

“动力扶持”主要针对早期心肌损害机制,例如适量 ACE 抑制剂减轻心肌缺血;可乐定和三七皂甙调控心肌 β -AR 介导的信号转导及“分子开关—— $G_{\alpha}/G_{i\alpha}$ ”,改善心功能;补充足量液体后,对于心率不快者酌情给予多巴胺或多巴酚丁胺,对于心率过快者给予去乙酰毛花甙加强心脏泵血功能,以及调控内源性保护机制的药物如黄芪等。研究显示,对于立即复苏,可应用第三军医大学补液公式进行“容量补充”,同时采用适量 ACE 抑制剂和(或)黄芪注射液进行“动力扶持”;对于延迟复苏,可应用第三军医大学延迟复苏补液公式进行“容量补充”,同时应用黄芪注射液进行“动力扶持”,其效果均优于单纯“容量补充”复苏方案^[26-27]。

参考文献

- [1] Moncrief JA. The body's response to heat//Artz CP, Moncrief JA, Pruitt BA Jr. Burns. Philadelphia: WB Saunders Company, 1979: 23-44.
- [2] 第三军医大学烧伤防治研究协作组. 烧伤治疗学. 北京:人民卫生出版社,1977:55.
- [3] 第三军医大学烧伤防治研究协作组. 烧伤治疗学. 北京:人民卫生出版社,1977:108.
- [4] 郭振荣. 烧伤休克期补液治疗//杨宗城. 中华烧伤医学. 北京:人民卫生出版社,2008:26-27.
- [5] Huang YS, Yang ZC, Yan BG, et al. Pathogenesis of early cardiac myocyte damage after severe burns. J Trauma, 1999, 46(3): 428-432.
- [6] Huang YS, Yang ZC, Yan BG, et al. Improvement of early post-burn cardiac function by use of Panax notoginseng and immediate total eschar excision in one operation. Burns, 1999, 25(1):35-41.
- [7] Huang YS, Yang ZC, Liu XS, et al. Serial experimental and clinical studies on the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome (MODS) in severe burns. Burns, 1998, 24(8):706-716.
- [8] 黄跃生,黎鳌,杨宗城,等. 烧伤病人心肌损害及其机理的临床探讨. 中华整形烧伤外科杂志, 1993,9(2):99-102.
- [9] 黄跃生,杨宗城,迟路湘,等. 烧伤后“休克心”的研究. 中华烧伤杂志, 2000, 16(5):275-278.
- [10] 黄跃生. 严重烧伤后早期心肌损害的细胞分子机制与防治策略研究进展. 中华烧伤杂志,2006,22(3):161-163.
- [11] Huang Y, Zhang J, Li X. A serial studies on postburn shock heart. Burns,2007,33 Suppl 1: S14-15.
- [12] de Lanerolle P, Cole AB. Cytoskeletal proteins and gene regulation: form, function and signal transduction in the nucleus. Sci STKE, 2002,2002(139):PE30.
- [13] 邝勇,黄跃生. 微管损伤与缺氧心肌细胞线粒体损害的关系研究. 第三军医大学学报, 2006,28(15):1547-1549.
- [14] 滕苗,黄跃生,郑舜,等. 微管干预剂对大鼠缺氧心肌细胞能量生成的影响. 中华烧伤杂志, 2007,23(3):164-167.
- [15] 滕苗,黄跃生,党永明,等. 微管干预剂对缺氧心肌细胞糖酵解途径关键酶的影响. 中华烧伤杂志, 2008,24(2):102-106.
- [16] 张兵钱,王广,张东霞,等. 依那普利拉对严重烫伤大鼠早期心肌力学的影响. 中华烧伤杂志, 2008,24(3):183-186.
- [17] 张兵钱,黄跃生,张家平,等. 依那普利拉对严重烫伤大鼠早期心肌损害的防治作用. 中华烧伤杂志, 2007,23(5):335-338.
- [18] 雷泽源,黄跃生,肖蓉,等. Ang(1-7)和依那普利拉对大鼠严重烧伤早期心脏保护作用的研究. 现代生物医学进展, 2008, 8(7):1242-1244.
- [19] Li XH, He BB, Yang ZC, et al. Regulatory effects of saponins of Panax notoginseng on the myocardial β -adrenergic receptor-mediated signal transduction system after scald stress in rats. Drug Dev Res,2002, 55(4):252.
- [20] Zhang HG, Li XH, Yang ZC. Effects of panax notoginseng saponins on myocardial G α mRNA expression and ATPase activity after severe scald in rats. Burns, 2003, 29(6):541-546.
- [21] Wan-Yi L, Hui T, Zong-Cheng Y, et al. Ruthenium red attenuated cardiomyocyte and mitochondrial damage during the early stage after severe burn. Burns, 2002, 28(1): 35-38.
- [22] Liang WY, Tang LX, Yang ZC, et al. Calcium induced the damage of myocardial mitochondrial respiratory function in the early stage after severe burns. Burns, 2002, 28(2): 143-146.
- [23] Wan-Yi L, Hui T, Zong-Cheng Y, et al. Changes of myocardial mitochondrial Ca(2+) transport and mechanism in the early stage after severe burns. Burns, 2002, 28(5): 431-434.
- [24] 张东霞,黄跃生,赵筠涛,等. 烧伤后早期心肌线粒体 DNA 大片段缺失的实验研究. 中华烧伤杂志, 2004,20(5):271-274.
- [25] Pruitt B. Fluid resuscitation: what, when, and how much? Burns, 2007, 33 Suppl 1: S161-162.
- [26] 王广,黄跃生,罗中华,等. 模拟海上颠簸刺激对严重烧伤家兔心肌力学指标的影响. 第三军医大学学报, 2008,30(8): 702-705.
- [27] 王广,张兵钱,阮兢,等. 模拟海上颠簸刺激加重严重烧伤家兔休克的研究. 中华烧伤杂志, 2008, 24(4):258-262.

(收稿日期:2009-04-01)

(本文编辑:莫愚)

读者·作者·编者

欢迎浏览《中华烧伤杂志》网站

《中华烧伤杂志》编辑部已建立网站,2009年1月开始正式启用,网址为 <http://www.zhsszz.org>。网站内有本刊各期刊登的文章以及最新学术动态、最新消息和通知公告等。欢迎广大读者和作者朋友上网浏览。

本刊编辑部