

· 休克与脏器损害 ·

# 严重烫伤大鼠早期心肌抑制对肝肾肠损害的影响



肖荣 黄跃生 雷泽源

**【摘要】 目的** 了解严重烫伤大鼠早期心肌抑制对肝、肾、肠损害及血流灌注的影响。 **方法** 将 32 只 Wistar 大鼠按随机数字表分为假伤组、普萘洛尔组、烫伤对照组和烫伤 + 普萘洛尔组, 每组 8 只。各组大鼠腹腔注射 10 g/L 戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 麻醉后, 假伤组、普萘洛尔组置于 37 °C 水中 18 s 致假伤, 其余 2 组置于 97 °C 水浴中 18 s, 造成 30% TBSA Ⅲ度烫伤。伤后 30 min 按 Parkland 公式腹腔注射复方乳酸钠林格液 (4 mL · kg<sup>-1</sup> · 1% TBSA<sup>-1</sup>)。普萘洛尔组、烫伤 + 普萘洛尔组补液的同时静脉注射普萘洛尔 0.75 mg/kg。伤后 6 h 以多道生理信号采集仪检测大鼠动脉收缩压 (SBP)、动脉舒张压 (DBP)、平均动脉压 (MAP) 以及左心室收缩压 (LVSP)、左心室舒张末期压 (LVEDP)、左心室压力最大上升/下降速率 (± dp/dt max); 以激光多普勒血流仪检测肝、肾、肠血流量; 同时抽取大鼠静脉血检测血清心肌钙蛋白 I (cTnI)、总胆汁酸 (TBA)、β<sub>2</sub>-微球蛋白 (β<sub>2</sub>-MG) 浓度和二胺氧化酶 (DAO) 活性。 **结果** 普萘洛尔组除 LVEDP 外, SBP、DBP、MAP、LVSP、± dp/dt max 均低于假伤组 (P < 0.05)。烫伤对照组与假伤组比较, 心肌力学指标均下降 (P < 0.05)。烫伤 + 普萘洛尔组与烫伤对照组比较, 各项心肌力学指标均明显下降 (P < 0.05)。与假伤组比较, 烫伤对照组肝、肾、肠血流量显著降低 (P < 0.05); 与烫伤对照组比较, 烫伤 + 普萘洛尔组肝、肾、肠血流量降低 (P < 0.05)。烫伤对照组血清 cTnI、TBA、β<sub>2</sub>-MG 和 DAO 值分别为 (4.86 ± 0.29) μg/L、(83.6 ± 18.2) μmol/L、(2.75 ± 0.19) mg/L、(1.45 ± 0.09) × 10<sup>3</sup> U/L, 均高于假伤组 [(1.73 ± 0.09) μg/L、(24.5 ± 2.4) μmol/L、(1.15 ± 0.18) mg/L、(0.87 ± 0.13) × 10<sup>3</sup> U/L, P < 0.05]; 与烫伤对照组比较, 烫伤 + 普萘洛尔组血清 cTnI (5.95 ± 0.42) μg/L、TBA (125.8 ± 21.3) μmol/L、β<sub>2</sub>-MG (3.25 ± 0.17) mg/L、DAO (1.83 ± 0.13) × 10<sup>3</sup> U/L 均明显升高 (P < 0.05)。 **结论** 严重烫伤大鼠早期心肌抑制能加剧肝、肾、肠损害, 提示“休克心”可能是严重烧伤后早期肝、肾、肠血流量减少和损害的启动因素之一。

**【关键词】** 烧伤; 休克心; 心肌损害; 脏器血流量

**Influence of myocardial inhibition on injury to liver, kidney and intestine at early stage in rat with severe scald** XIAO Rong, HUANG Yue-sheng, LEI Ze-yuan. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, China

Corresponding author: HUANG Yue-sheng, Email: yshuang@public.cta.cq.cn, Tel: 023-68754173

**【Abstract】 Objective** To investigate the influence of myocardial inhibition on injury to liver, kidney and intestine and blood perfusion at early stage in rat with severe burn. **Methods** Thirty-two healthy male Wistar rats were enrolled in the study and randomly divided into sham scald, propranolol, scald control and scald + propranolol groups, with 8 rats in each group. After intraperitoneal injection of 10 g/L pentobarbital sodium for anesthesia, rats of the former two groups were sham scalded in a water bath of 37 °C for 18 s, while the latter two groups were inflicted with 30% TBSA full-thickness scald in a 97 °C water bath for 18 s. Rats were resuscitated with Ringer's lactate solution (4 mL · kg<sup>-1</sup> · 1% TBSA<sup>-1</sup>, i. p.) following the Parkland formula 30 mins after the injury. At the same time, rats in propranolol and scald + propranolol groups received propranolol 0.75 mg/kg intravenously. After 6 hours, parameters of myocardiac mechanics (SBP, DBP, MAP, LVSP, LVEDP, ± dp/dt max) were recorded by the multiple channel physiological signal collecting and processing system; blood flow of liver, kidney and intestine were detected with the laser doppler flowmetry; the serum contents of cTnI, TBA, beta2-MG and DAO were determined for reflecting in-

DOI:10.3760/ema.j.issn.1009-2587.2009.03.006

基金项目:国家重点基础研究发展计划(2005CB522601);国家自然科学基金重点项目(30430680);全军医学科学技术研究“十一五”计划专项课题(06Z033)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室

通信作者:黄跃生, Email: yshuang@public.cta.cq.cn, 电话:023-68754173

juries to the heart, liver, kidney and intestine, respectively. **Results** Myocardial mechanics parameters, with the exception of LVEDP, were decreased in propranolol group as compared with those in sham group ( $P < 0.05$ ). All myocardial mechanics parameters in burn control group were lower than those in sham group and higher than those in burn + propranolol group ( $P < 0.05$ ). Blood flow of organs showed similar changes in above-mentioned 3 groups ( $P < 0.05$ ). Organ damages as shown in burn control group [cTnI ( $4.86 \pm 0.29$ )  $\mu\text{g/L}$ , TBA ( $83.6 \pm 18.2$ )  $\mu\text{mol/L}$ ,  $\beta_2$ -MG ( $2.75 \pm 0.19$ )  $\text{mg/L}$ , DAO ( $1.45 \pm 0.09$ )  $\times 10^3$  U/L] were more serious than those in sham control group [cTnI ( $1.73 \pm 0.09$ )  $\mu\text{g/L}$ , TBA ( $24.5 \pm 2.4$ )  $\mu\text{mol/L}$ ,  $\beta_2$ -MG ( $1.15 \pm 0.18$ )  $\text{mg/L}$ , DAO ( $0.87 \pm 0.13$ )  $\times 10^3$  U/L], and less serious than those in scald + propranolol group [cTnI ( $5.95 \pm 0.42$ )  $\mu\text{g/L}$ , TBA ( $125.8 \pm 21.3$ )  $\mu\text{mol/L}$ ,  $\beta_2$ -MG ( $3.25 \pm 0.17$ )  $\text{mg/L}$ , DAO ( $1.83 \pm 0.13$ )  $\times 10^3$  U/L] ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Propranolol can aggravate injury to the liver, kidney and intestine at early stage in rat with severe burn, suggesting that "shock heart" may be one of initial factors in lowering blood flow to the organs, thus inducing injury to them.

**【Key words】** Burns; Shock heart; Myocardial damage; Visceral blood flow

严重烧伤后,在血管通透性增加导致血容量明显下降之前,就已经出现心肌损害和心功能下降。研究表明,这种即早出现的心肌损害与心脏泵血功能减弱及心脏局部的肾素-血管紧张素系统(RAS)迅速激活,导致早期心肌缺血缺氧有关<sup>[1]</sup>;烧伤后血液成分的改变导致红细胞膜黏弹性改变,使心肌局部血流量减少<sup>[2]</sup>;心肌细胞膜受体[ $\beta$ 肾上腺素受体( $\beta$ -AR)]介导的信号转导系统及“分子开关——兴奋性/抑制性鸟核苷耦联蛋白 $\alpha$ 亚基( $G_{s\alpha}/G_{i\alpha}$ )”的变化,使心功能很快受到抑制<sup>[3]</sup>。这种即早出现的心肌损害和心功能降低不仅直接导致心功能不全,而且诱发或加重休克,启动烧伤后早期各脏器的缺血缺氧性损害,我们将这一现象称之为“休克心”假说<sup>[4-8]</sup>。在严重烧伤后早期的液体复苏中,临床救治往往强调“有效血容量”的充足,而忽视对心脏的保护。研究表明,过快、过量补液导致的心肌机械性牵张也是“休克心”产生和恶化的因素之一<sup>[9]</sup>。本研究为了模拟烧伤后“休克心”进一步恶化的情景,采用 $\beta$ 受体阻滞剂普萘洛尔制作大鼠心肌抑制模型,以探讨其对早期肝、肾、肠损害的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 主要仪器与试剂

RM642 型多道生理信号采集仪(成都仪器公司),PeriFlux5000 型激光多普勒血流仪(瑞典 Perimed 公司)。大鼠心肌肌钙蛋白 I(cTnI)酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒(美国 Usenlife 公司),总胆汁酸(TBA)、 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)试剂盒(美国 ADL 公司),二胺氧化酶(DAO)标准品、盐酸普萘洛尔(P0884-1G,配制成 1 mg/mL 无菌水溶液)为美国 Sigma 公司产品。

### 1.2 动物模型与分组

32 只健康雄性 Wistar 大鼠(第三军医大学大坪

医院实验动物所),8~12 周龄,体质量( $250 \pm 20$ )g。按随机数字表分为假伤组、普萘洛尔组、烫伤对照组和烫伤+普萘洛尔组,每组 8 只。各组大鼠腹腔注射 10 g/L 戊巴比妥钠(30 mg/kg)麻醉后,背部剃毛,假伤组、普萘洛尔组置于 37 °C 水中 18 s 假伤,其余 2 组置于 97 °C 水浴中 18 s,造成 30% TBSA III 度烫伤(经病理切片证实)。大鼠伤后 30 min 按 Parkland 公式腹腔注射复方乳酸钠林格液( $4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 1\% \text{ TBSA}^{-1}$ )。普萘洛尔组、烫伤+普萘洛尔组补液同时静脉注射普萘洛尔 0.75 mg/kg。于伤后 6 h 检测大鼠各项心功能指标。

### 1.3 检测指标

**1.3.1 心肌力学指标的检测** 参照文献[8]方法检测伤后 6 h 大鼠动脉收缩压(SBP)、动脉舒张压(DBP)、平均动脉压(MAP)以及左心室收缩压(LVSP)、左心室舒张末期压(LVEDP)、左心室压力最大上升/下降速率( $\pm dp/dt \text{ max}$ )。

**1.3.2 血清 cTnI、TBA、 $\beta_2$ -MG、DAO 的测定** 抽取大鼠动脉血,离心后采用 ELISA 法测定血清 cTnI、TBA、 $\beta_2$ -MG 浓度,操作方法按试剂盒说明书进行。血清 DAO 测定按文献[10]方法进行。

**1.3.3 肝、肾、肠血流量的检测** 参见文献[8],采用多道生理信号采集仪测定。所测得的血流量以血流灌注单位(PU)表示。

### 1.4 统计学处理

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,用 SPSS 13.0 统计软件分析,多组间相互比较采用 one-way ANOVA,两两比较采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 心肌力学指标

普萘洛尔组除 LVEDP 外,所有心肌力学指标均显著低于假伤组( $P < 0.05$ );烫伤对照组低于假伤

表 1 各组大鼠心肌力学指标比较(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	鼠数(只)	SBP	DBP	MAP	LVSP	LVEDP	+ dp/dt max	- dp/dt max
假伤组	8	18.9 ± 2.1	15.0 ± 1.6	16.8 ± 1.5	21.0 ± 1.9	1.84 ± 0.57	1063 ± 149	871 ± 129
普萘洛尔组	8	16.3 ± 1.7 <sup>a</sup>	12.7 ± 1.5 <sup>a</sup>	14.5 ± 1.4 <sup>a</sup>	17.4 ± 1.6 <sup>a</sup>	0.88 ± 0.26	821 ± 151 <sup>a</sup>	644 ± 147 <sup>a</sup>
烫伤对照组	8	14.7 ± 1.5 <sup>a</sup>	10.5 ± 2.2 <sup>a</sup>	12.5 ± 2.0 <sup>a</sup>	16.3 ± 2.2 <sup>a</sup>	0.72 ± 0.13 <sup>a</sup>	669 ± 93 <sup>a</sup>	487 ± 54 <sup>a</sup>
烫伤 + 普萘洛尔组	8	12.3 ± 1.3 <sup>ab</sup>	7.4 ± 1.5 <sup>ab</sup>	9.5 ± 1.1 <sup>ab</sup>	13.3 ± 2.2 <sup>ab</sup>	0.53 ± 0.17 <sup>ab</sup>	534 ± 131 <sup>ab</sup>	375 ± 118 <sup>ab</sup>

注:SBP 为动脉收缩压,DBP 为动脉舒张压,MAP 为平均动脉压,LVSP 为左心室收缩压,LVEDP 为左心室舒张末期压,± dp/dt max 为左心室压力最大上升/下降速率;前 5 项检测指标的单位为 kPa,后 2 项检测指标的单位为 kPa/s;1 kPa = 7.5 mm Hg;与假伤组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与烫伤对照组比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05

表 2 3 组大鼠 cTnI、TBA、β<sub>2</sub>-MG、DAO 变化情况(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	鼠数(只)	cTnI(μg/L)	TBA(μmol/L)	β <sub>2</sub> -MG(mg/L)	DAO(× 10 <sup>3</sup> U/L)
假伤组	8	1.73 ± 0.09	24.5 ± 2.4	1.15 ± 0.18	0.87 ± 0.13
烫伤对照组	8	4.86 ± 0.29 <sup>a</sup>	83.6 ± 18.2 <sup>a</sup>	2.75 ± 0.19 <sup>a</sup>	1.45 ± 0.09 <sup>a</sup>
烫伤 + 普萘洛尔组	8	5.95 ± 0.42 <sup>ab</sup>	125.8 ± 21.3 <sup>ab</sup>	3.25 ± 0.17 <sup>ab</sup>	1.83 ± 0.13 <sup>ab</sup>

注:cTnI 为心肌肌钙蛋白 I,TBA 为总胆汁酸,β<sub>2</sub>-MG 为 β<sub>2</sub>-微球蛋白,DAO 为二胺氧化酶;与假伤组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与烫伤对照组比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05

组(*P* < 0.05);烫伤 + 普萘洛尔组明显低于烫伤对照组(*P* < 0.05)。见表 1。

### 2.2 血清 cTnI、TBA、β<sub>2</sub>-MG、DAO 变化情况

与假伤组比较,烫伤对照组的血清 cTnI、TBA、β<sub>2</sub>-MG 浓度和 DAO 活性显著升高(*P* < 0.05);与烫伤对照组比较,烫伤 + 普萘洛尔组血清 cTnI、TBA、β<sub>2</sub>-MG 浓度和 DAO 活性均明显升高(*P* < 0.05)。见表 2。

### 2.3 大鼠肝、肾、肠血流量的变化

与假伤组比较,烫伤对照组肝、肾、肠血流量显著降低(*P* < 0.05);与烫伤对照组比较,烫伤 + 普萘洛尔组肝、肾、肠血流量进一步降低(*P* < 0.05)。见图 1。

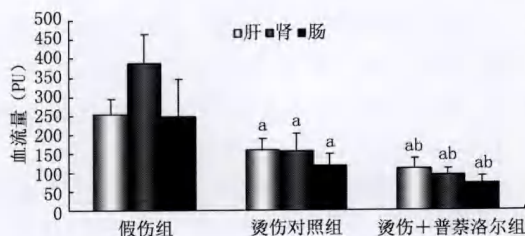


图 1 3 组大鼠肝、肾、肠血流量变化情况。与假伤组比较,<sup>a</sup>*P* < 0.05;与烫伤对照组比较,<sup>b</sup>*P* < 0.05

### 3 讨论

研究表明,严重烧伤后早期即存在心肌器质性损害,心功能降低和心肌细胞结构受损的高峰期在伤后 6 ~ 12 h<sup>[4-5,8,11]</sup>。为此,本研究将观察时相点定在烫伤后 6 h。结果表明,大鼠烫伤后 6 h 血清 cTnI 浓度显著升高。cTnI 是 cTn 的组成亚基之一,是心肌的特异性结构蛋白,心肌细胞破坏后释放入

血,而且其浓度与心肌细胞损害的程度相关,提示伤后 6 h 心肌细胞已发生严重器质性损害。同时,伤后 6 h 心肌力学指标也明显降低。这种即早出现的心肌损害和心功能降低,印证了“休克心”的存在。

普萘洛尔属 β-受体阻滞剂,可抑制心肌对 β-AR 激动剂的反应性,减慢舒张期自动除极速度,降低心肌细胞自律性,减慢冲动的传导速度,使有效不应期相对延长,也有减慢心率和房室传导速度的作用。由于它能减慢心率、抑制心肌收缩、降低心输出量,故可用于制作心肌抑制模型。本研究结果表明,假伤组大鼠在静脉注射普萘洛尔后,心肌力学指标明显下降,心功能受抑。说明普萘洛尔明显抑制正常大鼠心功能。烫伤大鼠静脉注射普萘洛尔后,不仅心肌力学指标降低,而且出现更加严重的心肌损害。因此,普萘洛尔能成功模拟“休克心”进一步恶化的状况。

本研究结果表明,大鼠烫伤后 6 h,不仅存在严重的心肌损害和心功能降低,而且出现肝、肾、肠血流灌注明显下降和血清 TBA、β<sub>2</sub>-MG、DAO 升高。TBA 是胆汁中的主要成分,是胆固醇经肝组织代谢的最终产物。胆汁酸的生成和代谢与肝脏关系密切,是惟一可以同时反映肝脏分泌、合成与肝损害 3 种状态的血清学指标。β<sub>2</sub>-MG 可作为一种内生性物质,其浓度能反映肾小球滤过功能且较肌酐敏感,故能较准确反映烧伤后早期肾功能损害。DAO 存在于哺乳动物小肠黏膜上层,是具有高度活性的细胞内酶,其活性与绒毛高度和黏膜细胞的核酸、蛋白合成密切相关,是反映小肠黏膜结构和功能的较好指标<sup>[12]</sup>。提示大鼠严重烫伤后 6 h 存在肝、肾、肠等

脏器的器质性损害。

为了进一步明确这种肝、肾、肠损害是否与心肌损害和心脏功能降低相关,我们以普萘洛尔对心脏实施负性干预,在“休克心”状况进一步恶化情况下,观察肝、肾、肠血流量及其脏器损害指标变化。结果表明,在心肌损害加剧和心功能进一步降低的情况下,肝、肾、肠血流量也进一步降低,各损害指标显著升高。该现象从另一侧面证实,“休克心”对严重烧伤后早期脏器缺血缺氧性损害具有一定的启动作用,为“休克心”假说的进一步完善提供了重要实验依据。

参考文献

[1] 杨建民,杨宗城,陈发明,等. 心肌局部肾素-血管紧张素系统在烧伤早期心肌损害中的作用. 中国危重病急救医学, 10 (1):23-25.

[2] 吴庆云,王翔,罗向东,等. 烧伤后红细胞膜粘弹性改变对心肌局部血流量的影响. 中华烧伤杂志, 2001, 17(6):354-356.

[3] Li XH, He BB, Yang ZC, et al. Regulatory effects of saponins of panax notoginseng on the myocardial  $\beta$ -adrenergic receptor-mediated signal transduction system after scald stress in rats. Drug Dev

Res, 2002, 55(4):252.

[4] 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.

[5] 黄跃生. 烧伤后“休克心”与早期损害. 中国医师杂志, 2002, 4(2):120-121.

[6] Huang Y, Li Z, Yang Z. Roles of ischemia and hypoxia and the molecular pathogenesis of post-burn cardiac shock. Burns, 2003, 29 (8):828-833.

[7] Huang Y, Zhang J, Li X. A serial studies on postburn shock heart. Burns, 2007, 33 Suppl 1:S14-15.

[8] 肖荣,黄跃生,雷泽源,等. “休克心”对严重烫伤大鼠早期肝肾肠损害的启动作用. 中华烧伤杂志, 2008, 24(3):175-178.

[9] 李晓东,黄跃生,张家平. 机械牵张对缺血缺氧心肌细胞肌球蛋白重链 mRNA 表达的影响. 中华烧伤杂志, 2004, 20(3):138-140.

[10] 黎君友,于燕,郝军,等. 分光光度法测定血和小肠组织二胺氧化酶活性. 氨基酸和生物资源, 1996, 18 (4):28-30.

[11] 阎柏刚,黄跃生,杨宗城. 严重烫伤后早期血浆心肌肌钙蛋白 T 含量的变化. 中国危重病急救医学, 1998, 10(3):145-147.

[12] 于勇,黎君友,姚咏明,等. 烧伤后回肠组织二胺氧化酶活性变化的动态观察. 氨基酸和生物资源, 2000, 22(4):47-49.

(收稿日期:2008-06-28)  
(本文编辑:张红)

读者·作者·编者

本刊可直接使用英文缩写的常用词汇

从 2009 年第 1 期开始,本刊对大家较熟悉的以下常用词汇,允许直接使用英文缩写,即在文中首次出现时可不标注中文。

脱细胞真皮基质 (ADM)	白细胞介素 (IL)	动脉血二氧化碳分压 (PaCO <sub>2</sub> )
腺苷三磷酸 (ATP)	角质形成细胞 (KC)	动脉血氧分压 (PaO <sub>2</sub> )
碱性成纤维细胞生长因子 (bFGF)	半数致死烧伤面积 (LA50)	磷酸盐缓冲液 (PBS)
集落形成单位 (CFU)	内毒素/脂多糖 (LPS)	血小板计数 (PLT)
每分钟放射性荧光闪烁计数值 (cpm)	丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)	红细胞计数 (RBC)
细胞外基质 (ECM)	最低抑菌浓度 (MIC)	反转录-聚合酶链反应 (RT-PCR)
表皮生长因子 (EGF)	多器官功能障碍综合征 (MODS)	超氧化物歧化酶 (SOD)
成纤维细胞 (Fb)	多器官功能衰竭 (MOF)	血氧饱和度 (SO <sub>2</sub> )
胎牛血清 (FBS)	一氧化氮 (NO)	转化生长因子 (TGF)
血红蛋白 (Hb)	一氧化氮合酶 (NOS)	肿瘤坏死因子 (TNF)

注:缩写按英文首字母排序

本刊编辑部

· 广告目次 ·

- (一) 长春金赛药业(封二)
- (二) 深圳兴源纳米医药科技有限公司(插页对封二)
- (三) 珠海亿胜生物制药有限公司(插页对目次 1)
- (四) 海南惠氏药业(插页对目次 3)
- (五) 上海贵群经贸有限公司(插页对正文)
- (六) 兴运实业(成都)有限公司(封三)
- (七) 常熟汇涵医用材料厂(封底)