

大鼠严重烧伤后早期心功能和脏器血流量的变化及关系

尹泽钢 黄跃生 李百姓



【摘要】 目的 了解大鼠严重烧伤后早期迅即发生的心功能和脏器血流量变化规律及关系。
方法 将 36 只 SD 大鼠按随机数字表法分为假伤组(6 只)和烧伤组(30 只)。烧伤组大鼠制成 30% TBSA Ⅲ度烧伤模型,并设伤后 10、30 min 及 1、3、6 h 共 5 个时相点(每时相点 6 只);假伤组用 37 ℃ 温水致假伤。检测 2 组大鼠心率、平均动脉压(MAP)、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(LV ± dp/dt max),并以荧光微球法检测大鼠心脏、大脑、肾、脾、胃、回肠血流量。对 LV ± dp/dt max 与心肌血流量进行相关性分析。
结果 (1)与假伤组比较,烧伤组大鼠伤后心率逐渐下降;伤后 10 min,MAP、LVSP、LV + dp/dt max、LV - dp/dt max 及心肌血流量均明显降低(*F* 值分别为 12.062、12.629、11.066、18.374、9.468, *P* 值均小于 0.01),其中心肌血流量由(6.8 ± 0.8) mL · min⁻¹ · g⁻¹降至(2.6 ± 0.5) mL · min⁻¹ · g⁻¹。而后随着时间的推移,上述各指标逐渐回升,伤后 1 h 达最高值(LV - dp/dt max 除外),此后再次降低,伤后 3、6 h 均显著低于假伤组(各指标 *F* 值同前, *P* 值均小于 0.01)。烧伤组各时相点 LVEDP 与假伤组接近(*F* = 1.205, *P* 值均大于 0.05)。(2)与假伤组比较,烧伤组大鼠伤后 10 min 肾、脾、胃、回肠血流量亦明显下降(*F* 值分别为 22.694、20.856、12.653、7.293, *P* < 0.05 或 *P* < 0.01),但下降幅度不如心脏;伤后 1 h 或 3 h 达到最低值。烧伤组大鼠各时相点的大脑血流量与假伤组接近(*F* = 1.812, *P* 值均大于 0.05)。(3) LV + dp/dt max 和 LV - dp/dt max 与心肌血流量均呈显著正相关(*r* 值分别为 0.651 和 0.617, *t* 值分别为 4.456、4.222, *P* 值均小于 0.01)。
结论 严重烧伤后极短时间内(伤后 10 min)即可发生心肌缺血和心功能下降,心脏血流量迅即减少是心功能变化的重要原因,心肌损害和心功能下降可能是导致其他脏器血流量降低的重要因素之一。

【关键词】 烧伤; 心脏; 血流动力学; 荧光微球法; 脏器血流量

Changes and relations between heart function and organ blood flow in rats at early stage of severe burn YIN Ze-gang, HUANG Yue-sheng, LI Bai-xing. 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.tmmu@gmail.com, Tel: 023-68754173

【Abstract】 Objective To investigate the instant changes in heart function and organ blood flow, and their relations in rats at early stage of severe burn. **Methods** Thirty-six SD rats were divided into sham injury group (S, *n* = 6) and burn group (B, *n* = 30) according to the random number table. Rats in B group were subjected to 30% TBSA full-thickness burn. Five time points for observation: 10 and 30 minutes, and 1, 3, and 6 hour (s) post injury (PIM/H) were set up, with 6 rats at each time point. Rats in S group were sham scalded with 37 ℃ warm water. Hemodynamics indexes including heart rate (HR), mean artery pressure (MAP), left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), LV ± dp/dt max were determined. Blood flow of heart, brain, kidney, spleen, stomach, and ileum was determined respectively with fluorescent microspheres method. The correlation between LV ± dp/dt max and myocardial blood flow was analyzed. **Results** (1) Compared with those of S group, HR in B group decreased gradually after injury; MAP, LVSP, LV + dp/dt max, LV - dp/dt max and myocardial blood flow in B group decreased obviously at PIM 10 (with *F* value respectively 12.062, 12.629, 11.066, 18.374, 9.468, and *P* values all below 0.01). Among them, myocardial blood flow decreased from (6.8 ± 0.8) mL · min⁻¹ · g⁻¹ to (2.6 ± 0.5) mL · min⁻¹ · g⁻¹. Above-mentioned indexes increased grad-

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2010.01.004

基金项目:创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室自主研究课题(SKLZZ200806)

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.tmmu@gmail.com,电话:023-68754173

ually as the time after injury went on, with the highest values (except for LV + dp/dt max) observed at PIH 1, which decreased again later, with values at PIH 3 and 6 significantly lower than those in S group (the same F values as above, P values all below 0.01). There was no obvious difference in LVEDP between S group and B group at each time point ($F = 1.205$, with P values all above 0.05). (2) Compared with those of S group, blood flow of kidney, spleen, stomach, and ileum of rats in B group at PIM 10 declined obviously (with F value respectively 22.694, 20.856, 12.653, 7.293, $P < 0.05$ or $P < 0.01$), but the decline range was smaller than that in heart. The lowest values of above-mentioned indexes were observed at PIH 1 or PIH 3. Brain blood flow of rats in B group at each time point was close to that in S group ($F = 1.812$, with P values all above 0.05). (3) The correlation coefficient r between LV + dp/dt max, LV - dp/dt max and myocardial blood flow was respectively 0.651 and 0.617, showing significant positive correlation (with t value respectively 4.456 and 4.222, and P values all below 0.01). **Conclusions** The myocardial ischemia and decrease in cardiac function may occur in a very short time after severe burn (PIM 10). The rapid decrease of heart blood flow plays an important role in the change in cardiac function. Myocardial damage and decrease of cardiac function may be one of the important factors result in the decline of blood flow in other organs.

[Key words] Burns; Heart; Hemodynamics; Fluorescent microspheres method; Organ blood flow

既往研究提示,严重烧伤可造成心肌损害和心功能下降^[1-2]。烧伤后,在毛细血管通透性增加导致全身循环血量下降以前,即可发生心肌缺血缺氧损害和心功能减退,从而诱发或加重烧伤休克,即“休克心”现象^[3],但原因并未完全清楚。关于严重烧伤后早期心功能和心肌血流量降低,以往多归咎于全身循环血量下降和心肌抑制因子等的作用,相关研究多集中在受伤 1 h 后,缺乏烧伤后初期,尤其是 1 h 内的心功能动态变化数据。此外,烧伤后心脏与其他脏器血流量变化的关系也鲜见报道。本文探讨大鼠严重烧伤后早期上述指标的变化规律及相互关系,为阐明其机制奠定基础。

1 材料与方法

1.1 实验分组及模型制作

健康雄性 SD 大鼠 36 只,体质量 250 ~ 300 g,由第三军医大学实验动物中心提供,按随机数字表法分为假伤组(6 只)和烧伤组(30 只)。烧伤组大鼠预设伤后 10、30 min 及 1、3、6 h 共 5 个时相点,每时相点 6 只。烧伤组大鼠腹腔注射 10 g/L 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉,背部剃毛,浸于 98 °C 热水中 18 s,造成 30% TBSA III 度烫伤(经病理切片证实,以下称烧伤)。假伤组水浴温度为 37 °C,其余处理同烧伤组。所有大鼠伤后按 Parkland 公式腹腔注射乳酸林格液 4 mL · kg⁻¹ · % TBSA⁻¹ 抗休克,伤后即刻注入 24 h 总量的 1/4,4 h 后再补入总量的 1/4。伤后大鼠均分笼饲养,禁食、禁饮以确保补液抗休克的一致性。

1.2 心功能指标检测

以伤后 10 min 为观察时相点的 6 只烧伤组大鼠,于伤前进行血流动力学监测插管操作,其余烧伤

大鼠分别于伤后各时相点前 10 min 左右行插管操作,假伤组伤后立即插管。将大鼠仰卧固定于操作台上,剪开颈部皮肤,经右颈总动脉插管至左心室,连接生理信号采集系统(RM6240B 型,成都仪器厂),根据压力波形调整导管位置,直至出现典型的左心室压力波形,稳定 5 min 后记录压力曲线,测量心率、平均动脉压(MAP)、左心室收缩压(LVSP)、左心室舒张末期压(LVEDP)以及左心室压力最大上升/下降速率(LV ± dp/dt max)。

1.3 各脏器灌注量检测

参照文献[4-5]采用荧光微球法进行:各组大鼠行左心室插管记录血流动力学波形后,行股动脉插管。从右颈总动脉注入约 2×10^4 个荧光微球(美国 Molecular Probes 公司,微球注射前经过充分振荡以保证均匀分布),注射同时用单通道微量注射泵(TJ-2A 型,保定兰格恒流泵有限公司)从股动脉以 0.5 mL/min 的速度抽取适量血液样本。而后处死大鼠,取心脏、大脑、双肾、脾、胃、部分回肠,洗去血液、结缔组织及排泄物,吸干水分后称质量,以 5 mL KOH (2 mol/L) 消化 48 h,再以 Diethylene glycol monoethyl ether acetate(天津 Alfa Aesar 化学有限公司)溶解微球。以酶标仪(Model 550 型,美国 Bio-Rad 公司)检测各样本荧光值。灌注量按以下公式计算: $Q = (At/Ab) \times (s/w)$ 。其中 Q 为器官灌注量, At 为组织荧光值, Ab 为血液样本荧光值, s 为股动脉抽血速度, w 为组织质量。

1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 SPSS 13.0 统计软件进行单因素方差分析,并用 Bonferroni 法进行均数间多重比较,结果中给出方差分析的 F 值及多重比较的 P 值。对 LV ± dp/dt max 与心肌血流量进行相关性

分析,并拟合直线回归方程。

2 结果

2.1 心功能指标变化

2.1.1 心率的变化 假伤组大鼠心率为(419 ± 42)次/min,烧伤组伤后 10、30 min 及 1、3、6 h 心率分别为(380 ± 67)、(372 ± 29)、(337 ± 43)、(319 ± 18)、(307 ± 28)次/min。伤后 3、6 h 与假伤组比较,差异有统计学意义($F = 5.312, P$ 值均小于 0.01)。

2.1.2 MAP、LVSP、LVEDP 的变化 与假伤组比较,烧伤组大鼠伤后 10 min MAP、LVSP 均明显下降(P 值均小于 0.01),而后逐渐恢复,伤后 1 h 达最高,然后再次下降,伤后 3、6 h 均明显低于假伤组(P 值均小于 0.01)。烧伤组各时相点 LVEDP 水平与假伤组接近(P 值均大于 0.05)。见表 1。

表 1 各组大鼠 MAP、LVSP、LVEDP 比较(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	MAP	LVSP	LVEDP
假伤组	6	128 ± 9	146 ± 11	-0.84 ± 0.51
烧伤组				
伤后 10 min	6	80 ± 11 ^b	100 ± 6 ^b	-0.22 ± 0.16
伤后 30 min	6	101 ± 10 ^a	125 ± 14 ^a	-1.41 ± 0.45
伤后 1 h	6	108 ± 7	131 ± 9	-1.36 ± 0.62
伤后 3 h	6	96 ± 14 ^b	116 ± 9 ^b	0.44 ± 0.34
伤后 6 h	6	80 ± 16 ^b	116 ± 10 ^b	0.93 ± 0.45
F 值		12.062	12.629	1.205

注: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; 1 mm Hg = 0.133 kPa; 与假伤组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

2.1.3 LV ± dp/dt max 的变化 与假伤组比较,烧伤组大鼠伤后 10 min 此 2 项指标均明显下降(P 值均小于 0.01),而后逐渐回升,至伤后 30 min 或 1 h 达到最高,随后再次下降,伤后 3、6 h 均明显低于假伤组(P 值均小于 0.01)。见表 2。

表 2 各组大鼠 LV ± dp/dt max 比较(mm Hg/s, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	LV + dp/dt max	LV - dp/dt max
假伤组	6	10 616 ± 430	7981 ± 443
烧伤组			
伤后 10 min	6	4972 ± 350 ^a	3948 ± 730 ^a
伤后 30 min	6	7775 ± 1959	5229 ± 1008 ^a
伤后 1 h	6	8441 ± 1126	5109 ± 708 ^a
伤后 3 h	6	6845 ± 1386 ^a	3713 ± 632 ^a
伤后 6 h	6	6211 ± 1746 ^a	3901 ± 1253 ^a
F 值		11.066	18.374

注:LV ± dp/dt max 为左心室压力最大上升/下降速率; 1 mm Hg = 0.133 kPa; 与假伤组比较, ^a $P < 0.01$

2.2 内脏血流量变化

2.2.1 心脏及大脑血流量变化 与假伤组比较,烧伤组大鼠伤后 10 min 心脏血流量显著下降($P <$

0.01),而后开始回升,伤后 1 h 达最高点,此后又逐渐下降,伤后 3、6 h 均明显低于假伤组(P 值均小于 0.01)。烧伤组大鼠各时相点大脑血流量与假伤组接近(P 值均大于 0.05)。见表 3。

表 3 各组大鼠心脏及大脑血流量比较($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	心脏	大脑
假伤组	6	6.8 ± 0.8	0.53 ± 0.11
烧伤组			
伤后 10 min	6	2.6 ± 0.5 ^a	0.49 ± 0.10
伤后 30 min	6	5.2 ± 2.1	0.45 ± 0.07
伤后 1 h	6	5.5 ± 0.5	0.40 ± 0.12
伤后 3 h	6	3.5 ± 1.0 ^a	0.40 ± 0.14
伤后 6 h	6	3.4 ± 1.3 ^a	0.40 ± 0.07
F 值		9.468	1.812

注:与假伤组比较, ^a $P < 0.01$

2.2.2 肾、脾、胃、回肠血流量变化 与假伤组比较,烧伤组大鼠伤后 10 min 肾、脾、胃、回肠血流量均明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。伤后 30 min 脾、胃、回肠血流量短暂回升,肾血流量仍低于假伤组($P < 0.01$)。随后各脏器血流量再次下降,伤后 1 h 或 3 h 达最低。此后均回升,伤后 6 h 与假伤组比较,差异均无统计学意义(P 值均大于 0.05)。见表 4。

表 4 各组大鼠 4 种脏器血流量比较($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}, \bar{x} \pm s$)

组别	肾	脾	胃	回肠
假伤组	7.7 ± 1.6	0.96 ± 0.28	0.77 ± 0.25	1.07 ± 0.26
烧伤组				
伤后 10 min	5.2 ± 1.3 ^b	0.28 ± 0.12 ^b	0.33 ± 0.09 ^a	0.58 ± 0.13 ^a
伤后 30 min	3.8 ± 1.2 ^b	0.38 ± 0.06	0.37 ± 0.17	0.77 ± 0.16
伤后 1 h	2.6 ± 1.0 ^b	0.14 ± 0.09 ^b	0.24 ± 0.10 ^a	0.49 ± 0.19 ^b
伤后 3 h	2.5 ± 1.3 ^b	0.23 ± 0.09 ^b	0.20 ± 0.07 ^a	0.51 ± 0.20 ^b
伤后 6 h	5.4 ± 2.2	0.43 ± 0.16	0.61 ± 0.17	0.89 ± 0.34
F 值	22.694	20.856	12.653	7.293

注:烧伤组各时相点及假伤组鼠数均为 6 只;与假伤组比较, ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$

2.3 相关性分析

直线相关分析结果显示,心肌血流量(自变量 X)与 LV + dp/dt max(因变量 Y)呈显著正相关,回归方程: $Y = 4013 + 808X$ ($r = 0.651, t = 4.456, P < 0.01$);心肌血流量(自变量 X)与 LV - dp/dt max(因变量 Y)亦呈显著正相关,回归方程: $Y = 2496 + 541X$ ($r = 0.617, t = 4.222, P < 0.01$)。

3 讨论

以往研究已证实,严重烧伤可造成心肌损害和心功能降低,通常认为伤后 1~2 h 心脏收缩功能才开始下降,伤后 24~30 h 达最低点,48~72 h 恢复

正常^[6-8]。但对于伤后 1 h 以内的心功能变化情况鲜见报道,未能揭示其完整过程。本研究结果显示,烧伤组大鼠伤后极短时间(10 min)内,反映心功能的指标即明显下降,而伤后 10 min~1 h(或 3 h)则存在一个恢复期,然后再次下降。心功能迅即降低明显先于毛细血管通透性增加导致的血容量减少,由于心脏是循环动力器官,伤后 10 min 心功能明显下降可能是烧伤休克的重要始动因素之一。

心功能降低的一个重要原因是心脏灌注不足,发生缺血缺氧性损害。传统观点认为,烧伤后早期由于血流再分配,心、脑等重要脏器会保持充足的血供。而近年一些研究则提示,烧伤后早期心脏即发生了缺血缺氧性损害^[9]。本课题组既往的研究显示,严重烧伤后心功能降低与肝、肾、肠血流量下降有显著相关性^[10]。但当时由于观察手段的局限,不能检测心肌血流量,无法证实心肌遭受了缺血损害。本实验采用检测脏器血流量的先进技术——荧光微球法,测定大鼠严重烧伤后早期包括心脏在内的多个重要脏器的血流变化情况。结果显示,大鼠严重烧伤后大脑的确得到了有效保护,其血流量没有发生明显改变,心脏血流量却显著减少,伤后 10 min 约减少 62%,同时心功能也明显降低。此时腹腔脏器血流量虽然也下降,但降幅远小于心脏。随后,心脏血流量和心功能都开始回升,1 h 后又逐渐降低,肾、脾、胃、回肠血流量的变化则与此相反。由此提示严重烧伤后心肌立即发生急性缺血,机体迅速启动自身调节机制以保证心脏血供,然而效果非常有限,持续时间短暂,很快再次降低。在这一过程中,心脏血流量和心功能的变化始终保持一致,表现出密切的相关性。

严重烧伤后心肌缺血和心功能损害的分子生物学机制尚不完全清楚。有研究表明,烧伤后血浆和

心肌组织中的缩血管物质如内皮素和血管紧张素 II 等很快升高^[7,11]。但目前尚未证实内皮素和血管紧张素 II 在烧伤后立即升高。本实验结果显示,心肌组织在伤后 10 min 发生急性缺血后血流量轻度短暂回升,心功能也有一定程度的恢复,可很快再次下降,这一降低现象可能与心肌血流量轻度短暂回升导致缺血再灌注损伤有关,有待进一步观察。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Horton JW. Left ventricular contractile dysfunction as a complication of thermal injury. *Shock*, 2004, 22(6):495-507.
- [3] Huang YS, Zhang JP, Li XH. A serial studies on post-burn shock heart. *Burns*, 2007, 33 Suppl 1:S14-15.
- [4] De Visscher G, Haseldonckx M, Flameng W. Fluorescent microsphere technique to measure cerebral blood flow in the rat. *Nat Protoc*, 2006, 1(4):2162-2170.
- [5] Deveci D, Egginton S. Development of the fluorescent microsphere technique for quantifying regional blood flow in small mammals. *Exp Physiol*, 1999, 84(4):615-630.
- [6] Maass DL, Hybki DP, White J, et al. The time course of cardiac NF-kappaB activation and TNF-alpha secretion by cardiac myocytes after burn injury: contribution to burn-related cardiac contractile dysfunction. *Shock*, 2002, 17(4):293-299.
- [7] 雷泽源, 黄跃生, 肖荣, 等. 大鼠严重烧伤早期 RAS 的变化对心功能及心肌损害的影响. *第三军医大学学报*, 2008, 30(19):1779-1782.
- [8] 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.
- [9] 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.
- [10] 肖荣, 黄跃生, 雷泽源, 等. “休克心”对严重烧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.
- [11] Brunner F, Brás-Silva C, Cerdeira AS, et al. Cardiovascular endothelins: essential regulators of cardiovascular homeostasis. *Pharmacol Ther*, 2006, 111(2):508-531.

(收稿日期:2009-11-20)

(本文编辑:罗勤)

· 烧伤并发症进展链接 ·

婴儿期烧伤是否会影响其后儿童期的疼痛和感觉敏感度?

对动物和人类进行的研究显示,新生期和婴儿时期的疼痛与压力体验会导致长期疼痛及体表感觉改变。作者对幼年时期(年龄 6~24 个月)曾经遭受中度(24 例)或重度(24 例)烧伤的学龄期(9~16 岁)儿童的疼痛和感觉敏感度进行调查,并以 24 名正常儿童作为对照。受试者均接受对温度和机械刺激的检测阈和痛阈测定,以及对热力和重复机械刺激的敏感度测定。选择的 2 个测试部位均未受伤(手掌和三角神经),以确定测试结果的差别为大脑感觉差异所致。结果显示,上述指标的变化与烧伤严重程度有关。与对照组相比,中度烧伤组患儿表现出明显较高的机械检测阈(手掌),以及明显较低的机械刺激痛阈和重复机械刺激的感觉敏感度(2 个部位),但对温度刺激变化的敏感度无明显差别。相反,与对照组相比,重度烧伤组患儿对温度的刺激反应敏感度明显不同(2 个部位痛阈以及手掌的感觉敏感度均明显提高);在这些儿童中,机械刺激的痛阈和感觉敏感度无明显变化。这种差别也许反映了中度和重度烧伤幼儿对压力、疼痛以及镇痛治疗的不同体验。该研究证实:早期的损伤和疼痛体验,比如烧伤,会导致普遍和长期的疼痛感觉改变。

宁方刚,编译自《Pain》,2009,141(1/2):165-172;张国安,审校