

严重烧伤早期心肌损害机制及临床意义的再认识

黄跃生

Further understanding on myocardial damage in the early stage post severe burn and its clinical significance Huang Yuesheng. 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 Yuesheng, Email: yshuang1958@163.com

【Abstract】 A series of studies demonstrated that myocardial damage and cardiac dysfunction occurs immediately following severe burn, even before significant reduction in blood volume due to increased capillary permeability. Such myocardial damage and cardiac dysfunction leads to cardiac deficiency, and it is a precipitating factor for burn shock and ischemic/hypoxic injury. In recent years, many experimental and clinical studies elucidated the pathogenesis and confirmed the clinical importance of prevention and treatment of "shock heart" in the early stage post severe burn.

【Key words】 Burns; Shock; Ischemia; Anoxia; Shock heart; Fluid resuscitation

Fund program: Key Program of National Natural Science Foundation of China (81430042); Special Foundation for Scientific Research of Health Care Industry of China (201202002)

【关键词】 烧伤; 休克; 缺血; 缺氧; 休克心; 液体复苏

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81430042);卫生行业科研专项(201202002)

众所周知,休克的发生主要与血容量、心脏动力、血管张力等 3 个因素密切相关。以往将严重烧伤休克期心功能减退的原因,主要归咎于烧伤后毛细血管通透性增加导致血容量减少或心肌抑制因子的作用^[1-2];对于心脏动力和血管张力在休克发生中的作用,缺乏应有的认识 and 关注。大量临床实践表明,即使伤后立即按照补液公式进行复苏治疗,有时仍难以纠正烧伤休克。20 世纪 80 年代以来,随着实验和临床研究的深入,心脏动力在烧伤休克/缺血缺氧中的作用逐渐受到重视,国内外均有相关报道。研究证明,严重烧伤后在因毛细血管通透性增加导



致血容量显著下降之前,心肌即发生了缺血缺氧损害和功能减退。这种迅速发生的心肌损害及功能减退,不仅会引起心功能不全,还会诱发或加重休克,成为烧伤早期其他组织器官缺血缺氧的重要始动因素之一,笔者将此表现称为“休克心”^[3-8]。

烧伤早期发生心肌损害的机制较为复杂,应激反应导致的神经-体液因素作用,是严重烧伤后迅速出现心肌损害和心功能降低的重要原因。应激因素作用下,心肌自身的肾素-血管紧张素系统迅速被激活,导致局部血管紧张素增加,引起心肌微血管收缩,心肌局部血流灌注减少,这可能是早期心肌缺血缺氧损害的重要始动因素^[9-11]。

近年来研究表明,应激刺激激活的信号分子可快速引发细胞骨架变化。缺氧细胞微管结构迅速发生变化的原因是,缺氧迅速激活的 p38 MAPK 激酶使心肌细胞微管相关蛋白 4 (MAP4) 的功能位点磷酸化增加,并导致微管解聚^[12]。微管解聚可导致线粒体通透性转换孔 (mPTP) 开放,使线粒体有氧代谢受到抑制。缺氧早期,心肌细胞微管结构改变可通过调控缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 引起能量代谢的变化。研究表明,对缺氧心肌细胞进行微管稳定处理,可促进肿瘤抑制基因 vonHippie-Lindau 蛋白 (pVHL) 从细胞核中转出,使其在细胞质中聚集增加;而破坏微管则可抑制 pVHL 的核转位。同时, pVHL 的核质比与缺氧心肌细胞中 HIF-1 α 的降解密切相关。此外,缺氧心肌细胞微管结构的改变对 Ran 蛋白的亚细胞定位也起着重要的调节作用,且 Ran 蛋白在细胞中的位置分布改变又可介导 pVHL 的核转位过程^[13-15]。这些结果提示,缺氧心肌细胞中微管结构改变可通过调节 Ran 蛋白的亚细胞定位,从而发挥对 pVHL 核转位的调节并影响 HIF-1 α 的泛素化降解过程,影响缺氧心肌细胞早期糖酵解。

除影响能量代谢外,磷酸化 MAP4 的线粒体转位还是介导缺氧心肌细胞凋亡的重要机制。研究证实,体积分数 1% 氧气缺氧处理 1~3 h,使得 MAP4 微管结合区域内的丝氨酸 696、丝氨酸 768 和丝氨

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.05.001

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:yshuang1958@163.com

酸 787 位点磷酸化,促使 MAP4 从微管蛋白上脱落,并向线粒体转移。转移到线粒体上的磷酸化 MAP4 与线粒体内膜上的腺嘌呤核苷酸转移酶 1 (ANT1) 结合,并通过增强 ANT1 与环孢素 D 的相互作用,导致 mPTP 开放,继而引起促凋亡因子细胞色素 C 释放、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 9 途径激活和心肌细胞凋亡。进一步研究显示,与 SaO₂ 正常的法洛四联症患者比较,法洛四联症伴低氧血症患者心肌中的 MAP4 磷酸化水平显著增加,同时 MAP4/ANT1/环孢素 D 复合物的形成也显著增加,与心肌细胞的凋亡呈正相关^[16]。表明磷酸化 MAP4 的线粒体转位介导了缺氧心肌细胞凋亡,这可能是干预缺氧心肌细胞凋亡的重要靶点。

自噬在心肌细胞缺血缺氧损伤中起重要作用。研究显示,大鼠严重烧伤后 3 h 时心肌即可出现自噬性细胞死亡,而正常对照大鼠心肌未见自噬性细胞死亡。与凋亡比较,自噬性细胞死亡发生更早,数量更多。雷帕霉素可增加自噬,使大鼠严重烧伤后 6 h 离体心脏灌流模型心功能减退;依那普利拉等则可抑制自噬,改善心脏功能^[17]。这提示伤后 3 h 即发生的心肌自噬增加和自噬性细胞死亡,可能在烧伤早期心脏功能减退的发生中起一定作用;血管紧张素 II 和活性氧通过调节细胞信号转导,可能在自噬发生过程起重要作用。体外单纯缺氧处理 3 h 即可导致心肌细胞自噬流受损,并伴随心肌细胞功能缺陷。干预自噬流损伤状况可显著改善心肌细胞功能状态。研究其发生机制显示,ATP 耗竭与活性氧爆发可引起自噬流受损,但缺氧后调控细胞能量耗竭与氧化损伤状态不能改善自噬流受损程度,提示缺氧后存在其他引起心肌细胞自噬流受损的重要因素。进一步研究表明,缺氧心肌细胞中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)耗竭是导致自噬流受损的关键因素,常氧下耗竭细胞内 NAD⁺可引起自噬流受损,而向缺氧细胞内补充 NAD⁺可显著减轻自噬流损伤程度。此外,下调缺氧心肌细胞中 CD38 表达也可显著提高细胞内 NAD⁺水平,减轻自噬流受损状况^[17]。

深入认识烧伤早期出现的“休克心”现象,对于指导临床烧伤休克的有效复苏,预防或减轻早期缺血缺氧损伤,提高治愈率,均具有积极意义。

实验显示,55% TBSA III 度烫伤能造成大鼠心肌组蛋白 H3 乙酰化表达降低、心肌细胞凋亡蛋白半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 表达增加、血浆心肌型肌酸激酶同工酶(CK-MB)活性增强、心脏功能障碍及

组织学损害。丙戊酸治疗能显著增加大鼠心肌组蛋白 H3 乙酰化水平,抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 的表达,显著降低 CK-MB 活性,保护心脏功能,延长大鼠存活时间,提高其存活率^[18]。

近期临床研究显示,总面积大于 30% TBSA 的严重烧伤患者入院时心肌损伤发生率高达 53.2%,且烧伤总面积越大,心肌损伤发生率则越高。入院时,患者发生心肌损伤的预测临界烧伤总面积为 51.5% TBSA,提示临床工作中对烧伤总面积超过 51.5% TBSA 的患者,更需尽早注意心肌损伤的防治。该研究还显示,严重烧伤伴心肌损伤的患者,休克期更容易出现有效循环容量减少和组织氧合障碍,主要表现为血细胞比容、Hb、血乳酸升高,尿量减少,另还易伴肾脏及肠道功能损伤^[19]。这充分说明了防治心脏损害在严重烧伤救治中的重要性。

基于“休克心”这一理论认识,笔者提出了“容量补充+动力扶持”复苏方案,其中“容量补充”应用第三军医大学补液公式补液,“动力扶持”则通过静脉给予小剂量依那普利拉注射液(常州制药厂有限公司)减轻心肌缺血、左卡尼丁注射液(东北制药集团沈阳第一制药有限公司)改善脂肪酸代谢、果糖二磷酸钠注射液(辰欣药业股份有限公司)改善葡萄糖代谢、前列地尔注射液(西安力邦制药有限公司)抗心肌氧化损伤。这一方案已在国内 11 个主要烧伤救治单位开展多中心临床研究。结果显示,与单纯容量补充组比较,“容量补充+动力扶持”组烧伤患者血液浓缩减轻,组织灌流和氧合显著改善,血乳酸显著降低;心肌损害指标血清肌钙蛋白 I、CK-MB 和反映肾脏损伤情况的指标血清 β₂ 微球蛋白显著降低;更为重要的是,单纯容量补充组患者病死率高达 25.0%,而“容量补充+动力扶持”组病死率仅 12.1%,治疗效果显著(另文发表)。这提示严重烧伤早期入院复苏患者,应用第三军医大学补液公式立即补液进行“容量补充”,同时应用依那普利拉行“动力扶持”,或复合应用依那普利拉、左卡尼丁、果糖二磷酸钠、前列地尔治疗,可有效改善组织器官缺血缺氧、改善组织氧合和有氧代谢,从而减少内脏并发症,提高治愈率。这也进一步证明,加强烧伤早期心肌损害的防治,对休克防治以及减少并发症、提高严重烧伤存活率均具有非常重要的临床意义。

越来越多的证据表明,早期心肌损害是严重烧伤后较为普遍存在的重要病理生理现象。加强严重烧伤早期心肌损害的防治,对休克治疗和并发症防

治具有重要作用。但心肌损害的机制还有待深入研究,针对机制开展精准防治,是今后努力的方向。

参考文献

- [1] Moncrief JA. The body's response to heat [M]//Artz CP, Moncrief JA, Pruitt BA. Burns: a team approach. Eastbourne: W. B. Saunders, 1979: 23-44.
- [2] 郭振荣. 烧伤休克期补液治疗 [M]//杨宗城. 中华烧伤医学. 北京:人民卫生出版社, 2008: 26-27.
- [3] Huang YS, Yang ZC, Yan BG, et al. Pathogenesis of early cardiac myocyte damage after severe burns [J]. J Trauma, 1999, 46(3): 428-432.
- [4] 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 [J]. Burns, 1999, 25(1): 35-41. DOI:10.1016/S0305-4179(98)00129-6.
- [5] 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 [J]. Burns, 1998, 24(8): 706-716. DOI:10.1016/S0305-4179(98)00123-5.
- [6] 黄跃生,黎鳌,杨宗城. 烧伤病人心肌损害及其机理的临床探讨 [J]. 中华整形烧伤外科杂志, 1993, 9(2): 99-102.
- [7] 黄跃生,杨宗城,迟路湘,等. 烧伤后“休克心”的研究 [J]. 中华烧伤杂志, 2000, 16(5): 275-278. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2000.05.005.
- [8] Xiao R, Lei ZY, Dang YM, et al. Prompt myocardial damage contributes to hepatic, renal, and intestinal injuries soon after a severe burn in rats [J]. J Trauma, 2011, 71(3): 663-671; discussion 672. DOI: 10.1097/TA.0b013e31822175f6.
- [9] 张兵钱,王广,张东霞,等. 依那普利对严重烫伤大鼠早期心肌力学的影响 [J]. 中华烧伤杂志, 2008, 24(3): 183-186. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2008.03.007.
- [10] 张兵钱,黄跃生,张家平,等. 依那普利对严重烫伤大鼠早期心肌损害的防治作用 [J]. 中华烧伤杂志, 2007, 23(5): 335-338. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2007.05.005.
- [11] Zhang BQ, Wang G, Zhang JP, et al. Protective effects of enalapril, an angiotensin-converting enzyme inhibitor, on multiple organ damage following scald injury in rats [J]. Biotechnol Appl Biochem, 2012, 59(4): 307-313. DOI: 10.1002/bab.1027.
- [12] Hu JY, Chu ZG, Han J, et al. The p38/MAPK pathway regulates microtubule polymerization through phosphorylation of MAP4 and Op18 in hypoxic cells [J]. Cell Mol Life Sci, 2010, 67(2): 321-333. DOI: 10.1007/s00018-009-0187-z.
- [13] Jiang X, Zhang D, Zhang H, et al. Corrigendum: role of Ran-regulated nuclear-cytoplasmic trafficking of pVHL in the regulation of microtubular stability-mediated HIF-1 α in hypoxic cardiomyocytes [J]. Sci Rep, 2015, 5: 11307. DOI: 10.1038/srep11307.
- [14] Xu X, Zhang Q, Hu JY, et al. Phosphorylation of DYNLT1 at serine 82 regulates microtubule stability and mitochondrial permeabilization in hypoxia [J]. Mol Cells, 2013, 36(4): 322-332. DOI: 10.1007/s10059-013-0114-x.
- [15] Fang YD, Xu X, Dang YM, et al. MAP4 mechanism that stabilizes mitochondrial permeability transition in hypoxia: microtubule enhancement and DYNLT1 interaction with VDACL1 [J]. PLoS One, 2011, 6(12): e28052. DOI: 10.1371/journal.pone.0028052.
- [16] Hu J, Chu Z, Han J, et al. Phosphorylation-dependent mitochondrial translocation of MAP4 is an early step in hypoxia-induced apoptosis in cardiomyocytes [J]. Cell Death Dis, 2014, 5: e1424. DOI: 10.1038/cddis.2014.369.
- [17] Xiao R, Teng M, Zhang Q, et al. Myocardial autophagy after severe burn in rats [J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39488. DOI: 10.1371/journal.pone.0039488.
- [18] Luo HM, Hu S, Bai HY, et al. Valproic acid treatment attenuates caspase-3 activation and improves survival after lethal burn injury in a rodent model [J]. J Burn Care Res, 2014, 35(2): e93-98. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31828a8d32.
- [19] 张灿,张均辉,张东霞,等. 252 例严重烧伤患者心肌损伤情况的回顾性研究 [J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(5): 260-265. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.05.002.

(收稿日期:2016-03-21)

(本文编辑:谢秋红)

本文引用格式

黄跃生. 严重烧伤早期心肌损害机制及临床意义的再认识 [J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(5): 257-259. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.05.001.

Huang YS. Further understanding on myocardial damage in the early stage post severe burn and its clinical significance [J]. Chin J Burns, 2016, 32(5): 257-259. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.05.001.

· 消息 ·

本刊 2016 年 8 ~ 12 期及 2017 年 1、2 期重点号预告

- 2016 年 8 期 整形美容 组稿专家:谭谦,责任编辑:贾津津
 2016 年 9 期 感染 组稿专家:彭毅志,责任编辑:谢秋红
 2016 年 10 期 慢性创面 组稿专家:陆树良、韩春茂,责任编辑:莫愚
 2016 年 11 期 瘢痕防治 组稿专家:岑瑛,责任编辑:程林
 2016 年 12 期 重度吸入性损伤 组稿专家:陈华德,责任编辑:贾津津
 2017 年 1 期 干细胞与再生医学 组稿专家:胡大海,责任编辑:莫愚
 2017 年 2 期 难愈性创面 组稿专家:吕国忠,责任编辑:谢秋红

欢迎大家根据重点选题内容踊跃撰稿。请作者先联系组稿专家阅稿,根据专家意见修改后登录本刊网站“http://www.zhsszz.org”通过远程稿件处理系统投稿(请注明投第几期重点选题),以保证稿件质量符合刊出要求。

本刊编辑部