

是烧伤后心肌线粒体 PTP 开放的重要原因。因此, 采用调控线粒体离子通道的物质, 如 Ca^{2+} 转运阻断剂钆红、线粒体 K^{+} -ATP 开放剂二氮嗪等, 均可改善线粒体呼吸功能, 减轻烧伤后早期心肌损害。而应用 caspase-3 的特异性抑制剂和细胞内钙螯合剂预处理心肌细胞, 可以拮抗缺氧诱导的心肌细胞凋亡。应用 L-肉毒碱预处理心肌细胞和转染肉毒碱脂酰转移酶 (CAT) 基因亦可拮抗心肌细胞缺氧损伤, 具有潜在的临床应用价值。

3. 认识到心肌细胞促炎性因子表达上调是烧伤后心肌损害的重要因素^[6]。烧伤后早期, 中性粒细胞 (PMN) 黏附、聚集于心肌组织微血管内, 阻碍微血管血流, 加重心肌组织微循环障碍和缺血缺氧。活化的 PMN 产生大量细胞因子, 损害组织细胞。而 p38 激酶激活后亦上调细胞因子表达, 成为介导烧伤后早期心肌损害的重要信号途径。用缺氧复合烧伤血清作用大鼠心肌细胞后 0.5 h, 心肌细胞 p38 激酶即明显活化, 用 p38 激酶抑制剂 SB203580 预处理, p38 激酶活化受抑, 心肌细胞凋亡减少、活力增强。在整体动物水平方面, 腹腔注射 SB203580 可有效抑制心肌细胞 p38 激酶活化, 下调心肌组织细胞因子表达, 减轻心肌细胞凋亡和左心功能损害。转染反义 p38 α 基因也可使 p38 α 激酶表达水平显著降低, 核因子 (NF) κB 和促炎性因子肿瘤坏死因子 (TNF) α 等表达显著受抑, 心肌细胞损害减轻。

4. 认识到心肌细胞骨架受损是烧伤后早期心肌损害的重要机制^[7]。缺血缺氧诱发即早基因 c-fos、c-jun 表达增加, 后者通过影响心肌 Tn 和 β 微管蛋白表达, 造成心肌细胞骨架损伤。采用 c-fos、c-jun 反义基因重组体转染, 可抑制缺氧复合烧伤血清处理的心肌细胞 c-fos、c-jun 表达, 上调心肌细胞 Tn 和微管蛋白表达, 使其形态结构、功能蛋白表达量、蛋白组分和蛋白比例趋于正常, 从而减轻了心肌细胞的损伤。应用心肌细胞机械牵张复合缺血缺氧 (无糖复合体积分数 1% 的 O_2 培养) 模型, 在缺血缺氧条件下施加机械牵张, 细胞微丝与微管被严重破坏, β 微管蛋白含量减少, 心肌损害加重。而稳定细胞骨架可减轻力学高负荷所致的缺血缺氧心肌细胞损伤。

二、提出了烧伤后早期缺血缺氧损害的“休克心”学说

严重烧伤后, 由于心肌自身的 RAS 激活, 迅即导致早期心肌缺血缺氧; 烧伤后血液成分的改变致使红细胞膜黏弹性改变, 心肌局部血流量减少; 心肌

细胞膜受体 β -AR 介导的信号转导系统及“分子开关 (G α /G β)”的变化所致的心功能很快受抑等, 使得心肌在毛细血管通透性增加导致全身血容量显著下降之前, 即发生缺血缺氧损害和心功能减退。这种伤后早期出现的心肌损害及心脏泵血功能减弱, 不仅易引起心功能不全, 还可诱发或加重休克, 成为烧伤后早期机体缺血缺氧的重要启动因素之一。根据上述认识, 提出了烧伤后早期缺血缺氧损害的“休克心”学说 (图 1), 为烧伤后早期缺血缺氧损害的防治指出了新的方向。

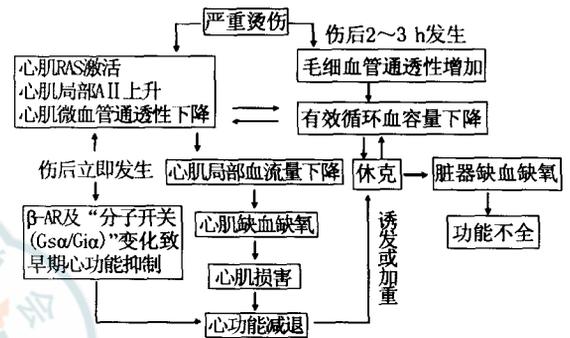


图 1 烧伤后早期缺血缺氧损害的“休克心”学说

三、根据上述新观点, 提出了防治严重烧伤后早期心肌损害和“休克心”的新策略, 提高了严重烧伤的救治水平

1. 乌司他丁的合理应用^[8]。乌司他丁对烧伤后心肌起保护作用的机制是多方面的, 包括调整抗炎性因子与促炎性因子间的平衡, 减少烧伤患者血浆中粒细胞弹性蛋白酶的含量, 减轻心肌组织脂质过氧化损害, 降低心肌组织 caspase-3 活性, 减少伤后心肌细胞的凋亡。

2. 应用抗氧化剂及扶持心功能、改善心肌营养的药物防治烧伤后早期心肌损害。抗氧化剂吡咯烷二硫代氨基甲酸盐 (PDTC) 能减少 PMN 在心肌组织的聚集, 抑制 NF- κB 活化和 TNF- α mRNA 等表达, 显著改善左心室收缩和舒张功能。根据这一实验结果, 目前临床上已常规应用大剂量的维生素 C 等抗氧化剂, 以减轻烧伤后早期心肌损害。在补液抗休克、补足血容量的基础上, 对心肌收缩乏力、心率过慢者, 及时给予多巴酚丁胺等非洋地黄类药物, 常规给予氯化钾溶液、果糖二磷酸钠、能量合剂等改善心肌营养状况的药物, 以减轻烧伤后早期心肌损害。临床研究亦证实, 严重烧伤后早期应用生脉注射液和三七总皂苷可以有效地减轻心肌损害, 改善心肌功能, 减少并发症, 提高大面积烧伤救治的成功率。

3. 烧伤后早期合理快速补液对心肌具有保护作

用。采用大鼠 30% TBSA III 度烧伤并延迟复苏模型,观察到血浆 CM-LC₁ 在伤后 1 h 即显著升高,6 h 达峰。快速补液组血浆 CM-LC₁ 水平下降幅度显著大于均匀补液组 ($P < 0.05$),伤后 24 h 动物死亡率为 14.66%,显著低于均匀补液组 (46.66%),提示快速补液能有效遏制烧伤后延迟复苏所致的心肌缺血缺氧损害,减轻心肌受损程度。快速补液组心肌组织 ACE 和 A II 含量显著低于均匀补液组,且 ACE 和 A II 含量与血浆 CM-LC₁ 水平呈显著正相关;快速补液组心肌局部血流量显著增加,病理改变显著减轻,提示快速补液能降低心肌 RAS 的活性,减少心肌局部 A II 生成,增加心肌局部血流灌注,保护心肌。这对临床有很好的借鉴作用。

4. 从 mtDNA 和能量代谢水平证明早期一次大面积切痂可以防治烧伤后心肌损伤^[9]。大鼠 30% TBSA III 度烧伤后立即行一次切痂,可减轻 mtDNA 损伤,改善烧伤后线粒体能量代谢,减轻心肌损害。立即切痂后血中 TnT 和 CM-LC₁ 含量降低,心肌力学参数下降幅度较小,血管通透性显著降低。且烧伤后早期一次切痂,通过抑制机体效应细胞 NF- κ B 活化,从而抑制细胞因子或炎性介质、酶等大量释放,有利于阻断或减轻烧伤后心肌损害,为防止发生“休克心”提供了理论依据。现已证实甘氨酸对心肌细胞具有保护作用^[10],提示心肌细胞膜上存在甘氨酸受体 (GlyR) $\alpha 1$ 亚基,其保护作用机制可能通过与受体结合最终减轻 Ca²⁺ 超载有关。

5. 根据 β -AR 介导的信号转导系统及“分子开关 (G α /G β)”是早期心功能抑制的重要机制,探讨了可乐定和三七总皂苷改善烧伤后早期心功能的作用^[11,12]。严重烧伤以后,可乐定通过上调心肌组织 β -AR 信号系统改善烧伤后早期心功能,阻止左室内压最大上升和下降变化率 (dp/dtmax)、左室收缩压 (LVSP) 和 Bmax 的降低且呈剂量-效应关系,增加烧伤后心肌组织膜受体 β -AR 的 Bmax 和 G α 及其 mRNA 的表达,抑制烧伤后心肌 G β 的增加,显

著升高 AC 基础活性及三磷酸鸟嘌呤的非水解类似物 [Gpp(NH)P] 刺激活性,增加烧伤后心肌组织中 cAMP 含量。三七总皂苷也可上调烧伤后心肌 β -AR 信号系统,明显增加烧伤大鼠心肌组织 G α mRNA 的表达,使 G β mRNA 表达量减少、cAMP 含量增加、AC 基础活性增强。该研究结果对临床防治烧伤后立即发生的心功能抑制具有指导意义。

参 考 文 献

- 1 吴庆云,王翔,罗向东,等. 烧伤后红细胞膜黏弹性改变对心肌局部血流量的影响. 中华烧伤杂志, 2001, 17: 354 - 356.
- 2 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: 252.
- 3 Liang WY, Yang ZC, Huang YS. Ruthenium red attenuated cardiomyocyte and mitochondrial damage during the early stage after severe burn. Burns, 2002, 28: 35 - 38.
- 4 Liang WY, Yang ZC, Huang YS. Calcium induced the damage of myocardial mitochondrial respiratory function in the early stage after severe burns. Burns, 2002, 28: 143 - 146.
- 5 Liang WY, Yang ZC, Huang YS. Changes of myocardial mitochondrial Ca²⁺ transport and mechanism in the early stage after severe burns. Burns, 2002, 28: 431 - 434.
- 6 Huang YS, Li ZQ, Yang ZC. Roles of ischemia and hypoxia and the molecular pathogenesis of post-burn cardiac shock. Burns, 2003, 29: 828 - 833.
- 7 Huang YS, Hu AG. Molecular mechanism of c-jun antisense gene transfection in alleviating injury of cardiomyocytes treated with burn serum and hypoxia. World J Surg, 2004, 28: 951 - 957.
- 8 谢康,黄跃生,安瑞,等. 乌司他丁对严重烧伤患者伤后早期心肌损害的防治作用. 中华烧伤杂志, 2006, 22: 180 - 183.
- 9 张东霞,黄跃生,赵颂涛,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: 271 - 274.
- 10 周军利,黄跃生,党永明. 甘氨酸对 SD 大鼠心肌细胞缺氧损伤的保护作用. 第三军医大学学报, 2004, 26: 2105 - 2107.
- 11 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: 35 - 41.
- 12 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: 541 - 546.

(收稿日期: 2006 - 03 - 22)

(本文编辑: 赵敏)

读者 · 作者 · 编者

欢迎用电子邮件形式投稿

为缩短作者投稿至刊出时间,本刊编辑部接受电子邮件 (Email) 形式投稿。单位介绍信、基金资助证明复印件请沿用信函方式邮寄,并在 Email 投稿的同时进行补充说明。对采用 Email 形式所投稿件,编辑部一律采用相同方式送审,编委亦通过此方式审回。编辑部 Email 地址: cmashz@mail.tmmu.com.cn 或见每期杂志目次页左栏。