

依那普利拉对严重烫伤大鼠早期心肌损害的防治作用

张兵钱 黄跃生 张家平 张东霞 党永明 王广 胡炯宇 雷泽源 肖荣



【摘要】 目的 了解依那普利拉对烧伤后早期心肌损害的防治效果。方法 将 60 只 SD 大鼠制成 30% TBSA III 度烫伤模型,分为单纯烫伤组(30 只,伤后常规补液)和依那普利拉组(30 只,伤后立即一次性腹腔注射依那普利拉 1 mg/kg 并行常规补液)。另取 6 只大鼠不致伤作为正常对照组。检测正常对照组及 2 组烫伤大鼠伤后 1、3、6、12、24 h 血清心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 的含量、心肌型肌酸激酶同工酶(CK-MB)的活性,并观察心肌组织病理学变化。结果 (1)单纯烫伤组大鼠伤后各时相点 cTnI、CK-MB 均显著高于正常对照组 ($P < 0.01$)。依那普利拉组伤后各时相点 cTnI 为 $(1.32 \pm 0.12) \sim (2.47 \pm 0.22) \mu\text{g/L}$,均显著低于单纯烫伤组 [$(6.42 \pm 0.96) \sim (15.10 \pm 3.69) \mu\text{g/L}$, $P < 0.01$];其各时相点 CK-MB 活性为 $(438 \pm 68) \sim (5569 \pm 322) \text{U/L}$,亦均低于单纯烫伤组 [$(2556 \pm 74) \sim (8047 \pm 574) \text{U/L}$, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$]。(2)与正常对照组比较,单纯烫伤组伤后出现心肌细胞浊肿、间质血管扩张充血、炎性细胞浸润等病理改变;依那普利拉组病变程度较之减轻。结论 大鼠严重烫伤后早期心肌组织受损明显,依那普利拉能显著减轻这些损害。

【关键词】 烧伤; 心肌; 依那普利拉

Protective effects of administration of enalapril maleate on rat myocardial damage in early stage of burns
 ZHANG Bing-qian, HUANG Yue-sheng, ZHANG Jia-ping, ZHANG Dong-xia, DANG Yong-ming, WANG Guang, HU Jiong-yu, LEI Ze-yuan, XIAO Rong. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined injury, the Third Military Medical University, Chongqing 400038, P. R. China

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

【Abstract】 Objective To investigate the preventive and therapeutic effects of enalapril maleate (Enalaprilate) (E) on myocardial damage in early stage after burns. Methods A total of 60 SD rats were subjected to 30 % TBSA III degree scald injury, and randomly divided into scald group (with conventional fluid transfusion after scald) and ENA group (with intraperitoneal injection of 1mg/kg Enalaprilat after scald). Normal control consisted of 6 rats. Plasma levels of cTnI and CK-MB were determined in all the groups at 1, 3, 6, 12, 24 post-scald hours (PSH) by enzyme linked immunosorbent assay. The pathological changes in myocardium were observed at the same time-points. Results (1) The serum level of cTnI and CK-MB in scald group were significantly higher than that of normal controls at each time-point ($P < 0.01$). The serum level of cTnI and CK-MB in ENA group were $(1.32 \pm 0.12 \mu\text{g/L}$ to $2.47 \pm 0.22 \mu\text{g/L}$) and $(438 \pm 68 \text{U/L}$ to $5569 \pm 322 \text{U/L}$), respectively, which were obviously lower than those in B group ($6.42 \pm 0.96 \mu\text{g/L}$ to $15.10 \pm 3.69 \mu\text{g/L}$) and $(2556 \pm 74 \text{U/L}$ to $8047 \pm 574 \text{U/L}$, $P < 0.05$ or $P < 0.01$) at different time-points. (2) Compared with normal controls, cloudy swelling, stromal blood vessel dilatation and congestion, inflammatory cell infiltration were observed in scald group, but these pathological changes were less marked in ENA group. Conclusion Severe myocardial damage in rat occurred early after burns. Enalaprilat injection can markedly alleviate myocardial damage.

【Key words】 Burns; Myocardium; Enalaprilat

严重烧伤后早期,心肌局部肾素-血管紧张素系统(RAS)被激活,局部血管紧张素 II (Ang II) 生成

增加,导致血流灌注减少,是早期心肌缺血缺氧损害的重要始动因素。研究表明,血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)对缺血再灌注心肌损害具有良好的保护作用^[1]。但在严重烧伤后早期休克情况下,能否将 ACEI 用于心肌损害的防治,尚罕见文献报道。为此笔者以心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、心肌型肌酸激酶同工酶(CK-MB)及心肌组织病理学改变为观察指标,以了解 ACEI 之一——依那普利拉对大鼠严

基金项目:国家重点基础研究发展规划(2005CB522601);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

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

重烫伤后早期心肌损害的作用。

1 材料与方法

1.1 动物模型及分组

健康 SD 大鼠(第三军医大学实验动物中心)66 只, 体重(250 ± 20) g, 雌雄不拘。(1)任取其中 60 只, 按随机奇偶分组法分为单纯烫伤组和依那普利拉组, 每组 30 只。用戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉 2 组大鼠, 剪去其背部毛发, 置于 98 °C 水中 18 s 造成 30% TBSA III 度烫伤(经病理切片证实)。单纯烫伤组伤后按 Parkland 公式腹腔注射等渗盐水补液。依那普利拉组除按此法补液外, 伤后即刻一次性腹腔注射依那普利拉(常州制药有限公司, 国药准字 H20010498)1 mg/kg。(2)余下 6 只大鼠不烫伤, 作为正常对照组。

1.2 标本采集与处理

单纯烫伤组和依那普利拉组大鼠分别于伤后 1、3、6、12、24 h 处死, 每时相点 6 只。处死前采集其颈总动脉血, 常规分离血清后于 -20 °C 冻存待测; 处死后迅速取出心脏, 用体积分数 10% 甲醛固定。同法采集正常对照组大鼠的血清和心脏标本, 冻存或固定待检。

1.3 检测指标

1.3.1 cTnI 的含量 取冻存的血清标本, 采用化学发光法检测 cTnI 含量。所用 ADESS 型全自动微粒子化学发光免疫分析仪及检测试剂盒均购自美国 Beckman 公司。

1.3.2 CK-MB 活性 取冻存的血清标本, 按酶联免疫吸附测定试剂盒(北京莱帮生物技术有限公司)说明书操作, 采用日本 Olympus 公司 AU2700 型全自动生化分析仪检测 CK-MB 活性。

1.3.3 心肌组织病理学观察 取已固定的各组大鼠心脏组织, 常规脱水、石蜡包埋、切片, HE 染色, 置于光学显微镜下观察。

1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 11.5 统计软件行单因素方差分析及均数间多重比较。

2 结果

2.1 血清 cTnI 含量的变化

单纯烫伤组大鼠伤后各时相点 cTnI 含量均明显高于正常对照组 ($P < 0.01$)。依那普利拉组各时相点 cTnI 含量与正常对照组接近 ($P > 0.05$), 均明显低于单纯烫伤组 ($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组大鼠血清心肌钙蛋白 I 含量的比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数 (只)	伤后时间(h)				
		1	3	6	12	24
单纯烫伤组	30	6.42 ± 0.96 ^a	12.27 ± 1.00 ^a	15.10 ± 3.69 ^a	7.96 ± 1.67 ^a	8.06 ± 1.11 ^a
		1.32 ± 0.12 ^b	2.19 ± 0.58 ^b	2.38 ± 0.41 ^b	2.22 ± 0.35 ^b	2.47 ± 0.22 ^b
依那普利拉组	30	1.32 ± 0.12 ^b	2.19 ± 0.58 ^b	2.38 ± 0.41 ^b	2.22 ± 0.35 ^b	2.47 ± 0.22 ^b

注: 正常对照组 6 只大鼠, 心肌钙蛋白 I 含量为 (0.08 ± 0.03) $\mu\text{g/L}$; 与正常对照组比较, a: $P < 0.01$; 与单纯烫伤组比较, b: $P < 0.01$

2.2 血清 CK-MB 活性变化

单纯烫伤组大鼠伤后各时相点 CK-MB 活性均明显高于正常对照组 ($P < 0.01$), 3 h 时达到高峰。伤后 1、3 h, 依那普利拉组 CK-MB 活性也显著高于正常对照组 ($P < 0.01$), 但 6 h 起与正常对照组接近 ($P > 0.05$); 各时相点均明显低于单纯烫伤组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 各组大鼠血清心肌肌酸激酶同工酶活性的变化 (U/L , $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数 (只)	伤后时间(h)				
		1	3	6	12	24
单纯烫伤组	30	4897 ± 795 ^a	8047 ± 574 ^a	3035 ± 868 ^a	2743 ± 218 ^a	2556 ± 74 ^a
		3348 ± 169 ^{ab}	5569 ± 322 ^{ac}	671 ± 53 ^c	438 ± 68 ^c	447 ± 62 ^c
依那普利拉组	30	3348 ± 169 ^{ab}	5569 ± 322 ^{ac}	671 ± 53 ^c	438 ± 68 ^c	447 ± 62 ^c

注: 正常对照组 6 只大鼠, 心肌肌酸激酶同工酶活性为 (419 ± 55) U/L ; 与正常对照组比较, a: $P < 0.01$; 与单纯烫伤组比较, b: $P < 0.05$, c: $P < 0.01$

2.3 心肌组织病理学变化

与正常对照组比较, 单纯烫伤组大鼠伤后 3 h 心肌细胞浊肿、间质血管扩张充血、水肿、出血及炎性细胞浸润; 伤后 12 h 上述病变有所加重, 可见心肌纤维呈波浪状改变, 肌浆凝聚红染。依那普利拉组在相应时相点的病变程度有所减轻。见图 1~4。

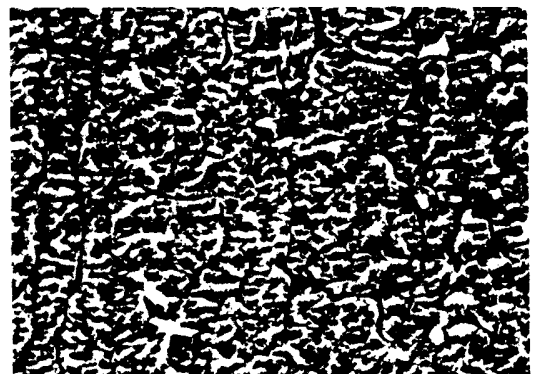


图 1 单纯烫伤组大鼠伤后 12 h 心肌细胞呈浊肿改变 HE × 400

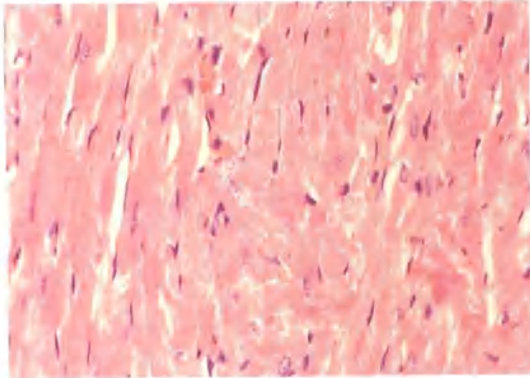


图 2 依那普利拉组大鼠伤后 12 h 仅见少数心肌细胞浊肿 HE × 400

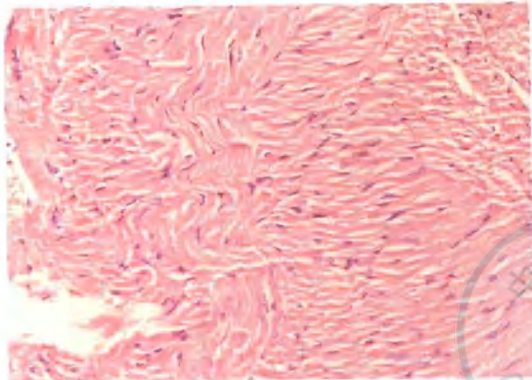


图 3 单纯烫伤组大鼠伤后 12 h 心肌纤维呈波浪状改变 HE × 200

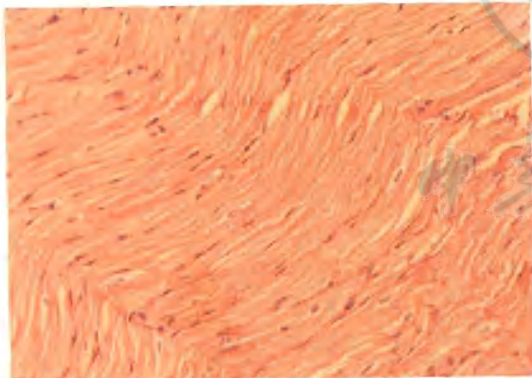


图 4 依那普利拉组大鼠伤后 12 h 心肌纤维波浪状改变有所减轻 HE × 200

3 讨论

“休克心”可成为严重烧伤后早期休克和缺血缺氧损害的启动因素之一^[2,3]。研究显示,心肌组织内存在独立的局部 RAS,它不同于循环性的 RAS,而是只作用于心肌局部,在维持心血管正常功能及心血管疾病的发生、发展过程中起着不容忽视的作用^[4-6]。严重烧伤后早期心肌局部 RAS 被激活,使局部 Ang II 生成增加。Ang II 对心肌细胞具有直接毒性作用,病理生理水平的 Ang II 可致血管强烈收缩,外周阻力增加,从而使心肌细胞因缺血缺氧

等因素发生明显损害,肌膜通透性改变,细胞坏死,心肌局部血流灌注减少,是烧伤后心肌血流量锐减和早期缺血缺氧损害的重要始动因素。依那普利注射液是口服 ACEI 马来酸依那普利的活性代谢物,能抑制血管紧张素转换酶,降低 Ang II 的含量,目前广泛应用于心脑血管疾病的治疗中。

CK-MB 和 cTnI 作为反映心肌损害较敏感的指标,在临床上广泛应用,但由于严重烧伤往往伴有潜在性骨骼肌损伤,故 CK-MB 的特异性稍差;而 cTnI 是心肌细胞特有的结构性蛋白,只有当心肌细胞因缺血缺氧等因素发生变性坏死时,cTnI 才通过破损的细胞膜释放入血,因而血清中 cTnI 含量能更好地反映烧伤后心肌损害。本文结果显示,依那普利拉组各时相点血清 cTnI 含量、CK-MB 活性均明显低于单纯烫伤组,且 cTnI 的含量与正常对照组接近;病理学观察结果显示,依那普利拉组伤后各时相点病理变化较单纯烫伤组明显减轻。表明依那普利拉可减轻烫伤后早期心肌细胞损害。本实验中依那普利拉用药剂量为 1 mg/kg,系依据分实验中依那普利拉对烫伤大鼠脏器损害保护作用的量效关系而定(另文发表)。

有关依那普利拉减轻烫伤后早期心肌损害的机制尚不清楚。笔者推测如下:它作为一种竞争性 ACEI,能抑制血浆和局部组织的 RAS 活性,降低血管壁及血浆中 Ang II 水平,扩张心血管系统,改善心脏及全身血液循环,降低心脏后负荷,增加心排出量,从而保护心肌组织。研究显示,Ang II 介导了凋亡基因的表达,使心肌细胞凋亡增加;依那普利拉通过调节心肌细胞凋亡基因 bcl-2/Bax 的比率,减少心肌细胞凋亡,从而保护心脏功能^[7]。

志谢 本文病理学观察系在第三军医大学西南医院病理学研究所陈意生教授指导下完成,在此表示衷心感谢

参考文献

- [1] 张建青,刘伊丽,赖世忠,等.血管紧张素转换酶抑制剂对缺氧心肌细胞的保护机制.中国循环杂志,1996,11(10):595-598.
- [2] Huang Y, Zhang J, Li X. A serial studies on postburn shock heart. Burns, 2007, 33 Suppl 1: 14-15.
- [3] Huang Y, Zheng J, Fan P, et al. Transfection of antisense p38 a gene ameliorates myocardial cell injury mediated by hypoxia and burn serum. Burns, 2007, 33(5): 559-605.
- [4] 杨建民,杨宗城,陈发明,等.大鼠烧伤后心肌局部肾素-血管紧张素系统的改变.中华整形烧伤外科杂志,1999,15(2): 102-104.
- [5] Thomas U. The role of the renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. Am J Cardiol, 2002, 89(2): 3-10.
- [6] 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.

2005, 21(3): 158 - 161.

[7] 蔡智荣, 孙婷, 王仁萍, 等. 依那普利对心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及凋亡基因 bcl-2、Bax 的影响. 临床心血管病杂志,

(收稿日期: 2007 - 05 - 10)

(本文编辑: 罗勤)

· 警钟 ·

烧伤并发腹腔间隙综合征延误诊断三例

张科军 张建锋 杨刚三

例 1 男, 32 岁, 2000 年 8 月因氧气爆炸致烧伤, 总面积 97%、其中Ⅲ度 94% TBSA, 合并重度吸入性损伤。患者伤后 30 min 入院, 意识清楚, 体温 37.5℃, 脉搏 132 次/min, 呼吸 38 次/min, 血压 85/50 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)。导出血红蛋白尿约 50 ml, 行深静脉置管和气管切开, 快速补液。伤后第 1 个 24 h 补液 17 500 ml, 其中电解质 14 000 ml、胶体 3500 ml (血浆 1500 ml、羟乙基淀粉 2000 ml), 尿量 70 ~ 90 ml/h。伤后 26 h, 患者烦躁、腹胀, 脉搏 140 ~ 150 次/min, 呼吸 35 ~ 40 次/min, 血压 95/60 mm Hg, 尿量 20 ~ 30 ml/h, 血氧饱和度 0.82, 中心静脉压 (CVP) 6 cm H₂O (1 cm H₂O = 0.098 kPa)。考虑未纠正低血容量性休克, 继续给予快速补液 (2 h 内补液 2500 ml), 脉搏增至 160 次/min, 呼吸 42 ~ 45 次/min, 尿量 15 ~ 20 ml/h, 腹部极度膨胀, 有移动性浊音, 患者呼吸困难, 烦躁不安。行 B 超检查示腹腔内有大量积液, 经福来尿管测膀胱压为 32 cm H₂O, 诊断为腹腔间隙综合征 (ACS)。因患者腹部有广泛的创面, 行腹腔穿刺引流腹腔积液 1200 ml 后, 腹胀明显减轻, 腹部变软, 脉搏 120 次/min, 呼吸 30 ~ 35 次/min, 尿量恢复至 30 ~ 50 ml/h, 血氧饱和度 0.95。后经切痂, 行自体微粒皮移植加异体皮覆盖等多次手术, 住院半年患者痊愈出院。

例 2 男, 45 岁, 硫酸烧伤总面积 91%、其中Ⅲ度 65% TBSA, 伤后 1 h 入院。入院后积极抗休克, 第 3 天患者出现腹胀, 体温约 37.5℃。伤后 5 d, 患者腹胀逐渐加重, 每天排便 3 ~ 4 次, 颜色正常, 脉搏 155 ~ 160 次/min, 呼吸 35 ~ 40 次/min, 血压 90/60 mm Hg, 氧分压 65 mm Hg, 二氧化碳分压 45 mm Hg, 血氧饱和度 0.85, 尿量 20 ~ 25 ml/h, WBC 13 × 10⁹/L, 血红蛋白 80 g/L, 血小板计数 80 × 10⁹/L。考虑患者为脓毒性休克, 改用亚胺培南、盐酸万古霉素进行治疗。呼吸机辅助通气, 持续静脉滴注多巴胺 160 mg + 等渗盐水 250 ml 维持血压, 快速补液 2000 ml (电解质与胶体比例为 1:1)。患者腹胀更加明显, 尿量减至 20 ml/h, 呼吸 45 次/min, 呼吸机气道峰压持续增至 45 cm H₂O, 脉搏 170 次/min, 氧分压 60 mm Hg, 二氧化碳分压 49 mm Hg, B 超检查示腹腔内有较多积液, 经福来尿管测膀胱压为 28 cm H₂O, 诊断为 ACS。行腹腔穿刺引流腹腔积液 550 ml, 减少补液量, 利尿, 上呼吸机采用压力支持通气 + 呼气末正压通气的辅助治疗, 患者腹

胀减轻、腹部变软, 血气分析示: 氧分压 85 mm Hg、二氧化碳分压 35 mm Hg、pH 值 7.36、血氧饱和度 0.95、剩余碱 1 mmol/L, 脉搏 120 次/min, 血压 105/75 mm Hg。给予切痂、移植微粒皮、营养支持, 2 周后撤离呼吸机。2 个月后创面愈合, 患者出院。

例 3 男, 23 岁, 因氧气爆炸致全身烧伤 100%、其中Ⅲ度面积 95% TBSA, 合并吸入性损伤, 伤后 30 min 入院。患者全身皮肤焦痂炭化, 呈皮革样改变, 急诊行深静脉置管和气管切开, 胸、腹及四肢焦痂切开减张, 快速补液。脉搏 135 次/min, 呼吸 35 次/min, 血压 70/40 mm Hg, 导尿管导出血红蛋白尿 20 ml。伤后 16 h 补液总量 15 500 ml, 其中电解质 12 500 ml、胶体 3000 ml (血浆 1000 ml、羟乙基淀粉 2000 ml)。患者脉搏增至 160 次/min, 呼吸 45 次/min, 血压 80/60 mm Hg。血气分析示: 氧分压 55 mm Hg、二氧化碳分压 48 mm Hg、pH 值 7.30、血氧饱和度 0.80, 经福来尿管测膀胱压为 30 cm H₂O, 给予腹部及四肢切开减张, 患者情况曾一度好转, 但终因病情严重抢救无效死亡。

讨论 对危重患者补充大量液体复苏时必须慎重, 应注意电解质、胶体的比例, 有些小分子胶体液如蛋白、羟乙基淀粉会渗漏至组织间隙, 加重组织水肿。对于腹胀的患者, 可通过尿管间接测量腹腔内压, 如有升高, 应警惕 ACS 的发生^[1-3]。ACS 早期有脉搏快、尿量少、血压低的现象, 与低血容量性休克相似 (特别是 CVP 值较低)。由于大面积深度烧伤使毛细血管极度扩张, 大量电解质、胶体液 (包括小分子胶体液) 渗漏至腹腔内 (肠内或肠间), 虽然补液总量较多, 但均进入第三间隙导致 ACS^[3]。本组 3 例患者皆因医师对 ACS 病症认识不足而延误诊断, 因此临床上应加强对该综合征的认识, 做到早诊断、早治疗。早期可行腹腔穿刺引流, 但若腹腔内压极度升高, 患者病情危重, 宜行剖腹减压^[1-3]。

参考文献

- [1] 程君涛, 肖光夏. 腹腔间隙综合征. 中华烧伤杂志, 2002, 18(2): 122 - 125.
- [2] 肖光夏. 腹腔间隙综合征——应引起重视的烧伤并发症. 中华烧伤杂志, 2002, 18(2): 69 - 70.
- [3] 王配合. 创伤后并发腹腔间隙综合征的诊断和治疗. 医学理论与实践, 2003, 16(9): 1024 - 1025.

(收稿日期: 2006 - 11 - 23)

(本文编辑: 莫愚)

作者单位: 277527 山东滕州, 兖矿鲁南化肥厂职工医院外科