

依那普利拉对严重烫伤大鼠 早期心肌力学的影响

张兵钱 王广 张东霞 党永明 胡炯宇 宋华培 张家平 卞修武 黄跃生



【摘要】 目的 了解依那普利拉对严重烫伤大鼠早期心肌力学的影响。方法 将 84 只 SD 大鼠背部造成 30% TBSA 的Ⅲ度烫伤后,随机分为烫伤组,伤后按 Parkland 公式腹腔注射等渗盐水;小剂量治疗组、中剂量治疗组、大剂量治疗组,伤后即刻分别腹腔注射 1、2、4 mg/kg 依那普利拉。烫伤组、小剂量治疗组伤后 1、3、6、12、24 h,中剂量治疗组、大剂量治疗组伤后 6、12 h 左心室置管检测大鼠左心室收缩压(LVSP)、左心室舒张末期压(LVEDP)、左心室压力最大上升/下降速率($\pm dp/dt \max$),并处死大鼠取心肌组织检测血管紧张素Ⅱ(AⅡ)含量。另取 6 只大鼠作为假伤组,模拟烫伤后检测以上指标。结果 伤后 3~24 h,烫伤组及各剂量治疗组大鼠 LVSP、LVEDP、 $\pm dp/dt \max$ 值普遍低于假伤组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);而各剂量治疗组 LVSP、LVEDP、 $\pm dp/dt \max$ 值普遍高于烫伤组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);伤后 6、12 h,大剂量治疗组 $\pm dp/dt \max$ 明显低于小、中剂量治疗组。伤后 1 h,烫伤组心肌组织 AⅡ 含量[(53.0 \pm 2.6) pg/200 mg]明显高于假伤组[(14.8 \pm 0.7) pg/200 mg, $P < 0.01$],6 h 达高峰,以后逐渐下降,伤后 24 h 仍明显高于假伤组($P < 0.01$);伤后 3~24 h,小剂量治疗组 AⅡ 含量均明显高于假伤组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但均低于烫伤组。伤后 6 h 烫伤组 AⅡ 含量为(145.2 \pm 14.5) pg/200 mg,高于小、中、大剂量治疗组[(65.1 \pm 0.9)、(53.6 \pm 1.1)、(34.2 \pm 0.9) pg/200 mg, $P < 0.01$]。结论 严重烫伤后早期心肌组织损害明显,心功能即明显下降,依那普利拉注射液可以改善心肌力学指标、保护心功能,以小剂量效果最为明显。

【关键词】 烧伤; 依那普利拉; 心肌力学

Protective effects of Enalaprilat on the myocardial kinetics in rats at early stage of severe scald ZHANG Bing-qian, WANG Guang, ZHANG Dong-xia, DANG Yong-ming, HU Jiong-yu, SONG Hua-pei, ZHANG Jia-ping, BIAN Xiu-wu, HUANG Yue-sheng. Institute of Burns 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 therapeutic effects of Enalaprilat on the myocardial kinetics in rats at early stage of severe scald. Methods Eighty-four SD rats were inflicted with 30% TBSA full-thickness scald, and randomly divided into scald (S, with intraperitoneal injection of isotonic saline according to Parkland formula, $n = 30$), L ($n = 30$), M ($n = 12$) and H ($n = 12$) groups. The rats in L, M, H groups were intraperitoneally injected with 1, 2, 4 mg/kg Enalaprilat. Other 6 healthy rats were enrolled into study as control (C group). The myocardial kinetic parameters including left ventricular systolic pressure (LVSP), left ventricular end diastolic pressure (LVEDP), $\pm dp/dt \max$ and the levels of AⅡ in myocardium were observed at 1, 3, 6, 12 and 24 post scald hour (PBH) in L and S groups, and at 6, 12 PBH in M and H groups. The above indices in C group were also examined. Results The levels of LVSP, LVEDP, $\pm dp/dt \max$ in C group were higher than those in other groups during 3~24 PBH ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while those in L, M, H groups were obviously higher than those in S group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The level of $\pm dp/dt \max$ in H group at 6, 12 PBH were obviously lower than those in L and M groups. The level of AⅡ in S group at 1 PBH was (53.0 \pm 2.6) pg/200 mg, which was significantly higher than that in C group [(14.8 \pm 0.7) pg/200 mg, $P < 0.05$ or $P < 0.01$]; it peaked at 6 PBH and lowered afterwards, and they were significantly higher than that in C group at 24 PBH ($P < 0.01$). The levels of AⅡ in L group during 3~24 PBH were obviously higher than those in C group ($P < 0.01$), which were also lower than those in S group. The level of AⅡ in S group was significantly higher than in L, M, H groups at 6 PBH [(145.2 \pm 14.5) pg/200

基金项目: 国家重点基础研究发展规划(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(张兵钱、王广、张东霞、党永明、胡炯宇、宋华培、张家平、黄跃生), 病理研究所(卞修武)

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

mg. vs. (65.1 ± 0.9) pg/200 mg, (53.6 ± 1.1) pg/200mg, (34.2 ± 0.9) pg/200 mg, respectively, *P* < 0.01]. **Conclusion** Myocardium can be obviously damaged at early stage after severe scald, cardiac function is impaired. Enalaprilat injection (especially at low dose) can significantly ameliorate the myocardial kinetics indices ,and it seems to exert a protective effect on cardiac function.

【Key words】 Burns; Enalaprilat; Myocardial kinetics

严重烧伤后早期,心肌局部肾素-血管紧张素系统(RAS)被激活,使心肌局部血管紧张素 II (A II) 生成增加,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机体自身血压降低,加之 ACEI 能够舒张血管,引起血压进一步下降,从而制约了 ACEI 在防治烧伤后早期心肌损害方面的应用。本实验以心肌力学指标及心肌组织中 A II 含量为依据,观察 ACEI——依那普利拉对大鼠严重烫伤后心功能的影响。

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)90 只,体质量(250 ± 20)g,雌雄不拘。将 84 只大鼠背部脱毛后置 98 ℃ 热水 18 s,造成 30% TBSA 的Ⅲ度烫伤(经病理切片证实)。按随机奇偶法分为:烫伤组,伤后按 Parkland 公式腹腔注射等渗盐水;小剂量治疗组、中剂量治疗组、大剂量治疗组,伤后即刻分别腹腔注射依那普利拉(常州制药有限公司,国药准字 H20010498)1、2、4 mg/kg。烫伤组、小剂量治疗组设伤后 1、3、6、12、24 h 时相点,中、大剂量治疗组设伤后 6、12 h 时相点。每组每时相点 6 只大鼠。另取 6 只大鼠作为假伤组,置 37 ℃ 水中模拟烫伤。

1.2 检测指标

1.2.1 心肌力学指标的检测 左心室置管,出现

心脏波形后,稳定约 5 min,应用生理信号采集仪(RM6240 型,成都仪器厂)采集波形,经同型号生理信号采集处理系统处理分析相应波形后,测定左心室收缩压(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(± dp/dt max)。

1.2.2 心肌组织匀浆液 A II 含量的检测 用 4 ℃ 等渗盐水冲洗心肌组织,称取 200 mg 研磨成粉后放入玻璃匀浆器,加入 1 mL 冷等渗盐水,上下转动研磨使组织匀浆化。匀浆液置入 2 mL EP 管中,静置 10 min 后,4 ℃、3000 × *g* 离心 20 min,留取上清液,置入 -20 ℃ 冰箱保存。采用放射免疫分析试剂盒(北京北方生物技术研究所)集中检测心肌组织匀浆液中 A II 含量。

1.3 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 大鼠 LVSP、LVEDP 的变化

伤后 3 ~ 24 h,烫伤组和各剂量治疗组大鼠 LVSP、LVEDP 值普遍低于假伤组,而各剂量治疗组值普遍高于烫伤组;伤后 6、12 h 小剂量治疗组明显高于烫伤组和中、大剂量治疗组(*P* < 0.05 或 *P* < 0.01)。见表 1。

2.2 ± dp/dt max 的变化

伤后各致伤组大鼠 ± dp/dt max 均呈下降趋势,伤后 12 h 降至最低(小剂量治疗组除外),伤后 24 h

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

组别	鼠数(只)	观察指标	伤后时间(h)				
			1	3	6	12	24
烫伤组	30	LVSP	133 ± 6 ^a	122 ± 6 ^b	117 ± 3 ^b	99 ± 4 ^b	118 ± 5 ^b
		LVEDP	6.29 ± 0.30	5.16 ± 0.27 ^b	4.59 ± 0.30 ^b	3.77 ± 0.19 ^b	4.73 ± 0.36 ^b
小剂量治疗组	30	LVSP	144 ± 6	141 ± 5 ^d	134 ± 3 ^{ad}	126 ± 4 ^{bd}	131 ± 4 ^{bc}
		LVEDP	6.86 ± 0.35	6.53 ± 0.13 ^d	6.00 ± 0.12 ^{ad}	5.48 ± 0.19 ^{bd}	5.79 ± 0.17 ^{bd}
中剂量治疗组	12	LVSP	—	—	128 ± 4 ^{bc}	114 ± 4 ^{bde}	—
		LVEDP	—	—	5.40 ± 0.10 ^{bce}	4.39 ± 0.19 ^{bf}	—
大剂量治疗组	12	LVSP	—	—	120 ± 3 ^{bf}	106 ± 4 ^{bf}	—
		LVEDP	—	—	4.66 ± 0.23 ^{bfg}	4.00 ± 0.23 ^{bf}	—

注:“—”表示未检测;假伤组大鼠 6 只,左心室收缩压(LVSP)为(147 ± 4)mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa),左心室舒张末期压(LVEDP)为(6.98 ± 0.45)mm Hg;与假伤组比较,^a*P* < 0.05, ^b*P* < 0.01;与烫伤组比较,^c*P* < 0.05, ^d*P* < 0.01;与小剂量治疗组比较,^e*P* < 0.05, ^f*P* < 0.01;与中剂量治疗组比较,^g*P* < 0.05

表 2 各组大鼠左心室压力 ± dp/dt max 的变化 (mm Hg /s, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	观察指标	伤后时间(h)				
			1	3	6	12	24
烫伤组	30	+ dp/dt max	5137 ± 146 ^a	4311 ± 228 ^b	3284 ± 131 ^b	2718 ± 109 ^b	3178 ± 302 ^b
		- dp/dt max	3823 ± 192 ^b	3421 ± 205 ^b	2878 ± 115 ^b	2163 ± 108 ^b	2864 ± 259 ^b
小剂量治疗组	30	+ dp/dt max	5719 ± 139 ^c	5044 ± 263 ^{bd}	4642 ± 102 ^{bd}	4300 ± 212 ^{bd}	4239 ± 159 ^{bd}
		- dp/dt max	4595 ± 182 ^d	4348 ± 262 ^d	3854 ± 247 ^{bd}	3499 ± 225 ^{bd}	3715 ± 319 ^{bd}
中剂量治疗组	12	+ dp/dt max	—	—	4131 ± 216 ^{bde}	3391 ± 126 ^{bdf}	—
		- dp/dt max	—	—	3513 ± 145 ^{bd}	2661 ± 146 ^{bef}	—
大剂量治疗组	12	+ dp/dt max	—	—	3524 ± 136 ^{bfg}	3157 ± 156 ^{bf}	—
		- dp/dt max	—	—	2994 ± 117 ^{bfg}	2390 ± 131 ^{bf}	—

注：“—”表示未检测；假伤组大鼠 6 只，左心室压力最大上升速率 (+ dp/dt max) 为 (5826 ± 269) mm Hg/s (1 mm Hg = 0.133 kPa)，左心室压力最大下降速率 (- dp/dt max) 为 (4744 ± 125) mm Hg/s；与假伤组比较，^aP < 0.05, ^bP < 0.01；与烫伤组比较，^cP < 0.05, ^dP < 0.01；与小剂量治疗组比较，^eP < 0.05, ^fP < 0.01；与中剂量治疗组比较，^gP < 0.05

表 3 各组大鼠心肌组织血管紧张素 II 含量变化 (pg/200 mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	伤后时间(h)				
		1	3	6	12	24
烫伤组	30	53.0 ± 2.6 ^b	109.9 ± 6.6 ^b	145.2 ± 14.5 ^b	94.3 ± 10.5 ^b	74.9 ± 4.2 ^b
小剂量治疗组	30	20.9 ± 1.4 ^d	32.0 ± 1.9 ^{ac}	65.1 ± 0.9 ^{bc}	57.7 ± 1.0 ^{bc}	40.3 ± 2.5 ^{bc}
中剂量治疗组	12	—	—	53.6 ± 1.1 ^{bc}	45.0 ± 0.9 ^{bc}	—
大剂量治疗组	12	—	—	34.2 ± 0.9 ^{acde}	27.5 ± 0.7 ^{acde}	—

注：“—”表示未检测；假伤组大鼠 6 只，血管紧张素 II 含量为 (14.8 ± 0.7) pg/200 mg；与假伤组比较，^aP < 0.05, ^bP < 0.01；与烫伤组比较，^cP < 0.01；与小剂量治疗组比较，^dP < 0.01；与中剂量治疗组比较，^eP < 0.05

有所回升，但仍显著低于假伤组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。伤后 1 ~ 24 h，小剂量治疗组 ± dp/dt max 均较烫伤组高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。伤后 6、12 h 大剂量治疗组 ± dp/dt max 明显低于小、中剂量治疗组。见表 2。

2.3 心肌组织 A II 含量变化

伤后 1 h，烫伤组心肌组织 A II 含量即明显高于假伤组 ($P < 0.01$)，6 h 达高峰，以后逐渐下降，伤后 24 h 仍明显高于假伤组 ($P < 0.01$)；伤后 3 ~ 24 h，小、中、大剂量治疗组 A II 含量均明显高于假伤组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)，但均低于烫伤组 ($P < 0.01$)。中、大剂量治疗组心肌组织 A II 含量均低于小剂量治疗组，以大剂量治疗组最低 ($P < 0.01$)。见表 3。

3 讨论

严重烧伤后早期由于血管通透性增加，血管内液大量外渗，使有效循环血量锐减，从而引发烧伤休克。烧伤休克主要是一种低血容量性休克，但其发生不仅仅是由低血容量引起，伤后早期出现的心肌损害和心功能降低也是促发和加重休克的重要因素。研究表明，严重烧伤后早期，各种原因如心肌缺血再灌注损伤、心肌组织水肿、心肌细胞氧利用及能量代谢障碍、失控性炎症反应等引起明显的心肌

损害，并导致心功能严重减退，能诱发或加重烧伤休克发生，并将这种现象称为“休克心”^[2-4]。王德伟等^[5]观察到，犬烧伤后早期即出现明显的血流动力学紊乱，单用血容量减少不足以解释。致伤后 0.5 h 平均动脉压、LVSP、± dp/dt max 即开始明显降低，在液体复苏后 2.0 h 逐渐回升并接近正常值，认为烧伤后早期即出现了心功能受损及明显的心功能不全。

严重烧伤后早期出现的心肌细胞损伤、心功能降低等增加了抗休克的难度和早期的病死率，除血容量、回心血量、外周阻力等因素外，伤后心肌自身功能变化亦是重要因素。传统的心搏出量、心脏做功等泵血功能指标，不能反映心肌舒缩性能的本质和水平。心肌力学指标主要包括：LVSP、LVEDP、± dp/dt max 等。当左心室前后负荷过重或心肌收缩力加强时，LVSP 上升；LVEDP 反映左心室前负荷，是分析心功能的重要指标，当左心室收缩功能减弱或容量负荷过度时，该值增高；+ dp/dt max 是评价心肌收缩性能的常用指标，心肌收缩力减弱时，此值减小；- dp/dt max 反映心肌舒张时收缩成分延长的最大速率，用于评价心肌舒张功能，若心肌舒张功能减弱，其值下降。

研究显示，烧伤能引起 RAS 激活，心肌组织血管紧张素转换酶 (ACE) 活性增高，使得 A II 产生增

多,病理生理水平的 A II 可致心肌组织血管强烈收缩,使心肌细胞因缺血、缺氧等因素发生损害,肌膜通透性改变,心肌细胞坏死^[6-7]。研究表明,ACEI 可对抗心肌缺血和梗死,减轻心肌缺血后的再灌注损害,具有良好的心肌保护效应。依那普利的有效成分为依那普利拉,是一种竞争性 ACEI,使 A I 不能转换 A II,从而发挥降压、减低心脏负荷的一系列生物学效应^[1,6]。

我们前期的研究已证实,依那普利拉注射液能够明显降低烫伤后大鼠血浆肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶含量,并明显减轻心肌损害程度^[8]。本实验从心肌力学着手,研究心肌的张力、长度、收缩及舒张速度等 4 个力学指标及其相互关系,从而进一步确定了 ACEI——依那普利拉对烫伤大鼠心肌损害的保护作用。本研究观察到,烫伤后 1 h 心肌组织 A II 含量明显升高,而 LVSP、LVEDP、± dp/dt max 于烫伤后 3 h 明显下降,心肌损害严重程度与心肌组织 A II 含量显著相关,依那普利拉注射液治疗后心肌组织 A II 含量明显降低,LVSP、LVEDP、± dp/dt max 等均较烫伤组明显改善,心肌损害程度减轻。这提示严重烫伤后能引起心肌舒缩功能的降低,而应用依那普利拉注射液可有效改善心肌舒缩功能,以小剂量效果最佳。实验中烫伤组 LVEDP 一直较低,并不意味着左心室收缩功能未减弱,而是在该功能减弱的同时,又因大量体液丧失致容量负荷极度降低,

故 LVEDP 无明显升高,反而明显降低。我们观察到,烧伤后早期改善心功能最有效的方法是及时有效地恢复机体血容量^[5]。故在有效液体复苏的同时,应用小剂量依那普利拉来辅助改善心肌功能,有利于烧伤后早期心肌损害的防治。

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 YS,Zhang JP,Li XH. A serial studies on postburn shock heart. Burns,2007,33 Suppl 1:S14-15.
 [3] Huang YS, Zheng J, Fan P, et al. Transfection of antisense p38 a gene ameliorates myocardial cell injury by hypoxia and serum. Burns, 2007, 33(5):599-605.
 [4] 黄跃生. 防治严重烧伤后心肌缺血缺氧损害的新措施. 中华烧伤杂志,2007,23(3):161-163.
 [5] 王德伟,王长慧,丁祥生,等. 烧伤早期心肌力学的变化及延迟快速补液对其的影响. 中国危重病急救医学,2005,17(12):756-758.
 [6] Thomas U. The role of the Renin - Angiotensin System in the development of cardiovascular disease. Am J Cardiol, 2002, 89(2):3-10.
 [7] 梁子敬,钟敏然. 依那普利拉对大鼠再灌注心律失常的影响. 急诊医学, 1996,5(4):214-216.
 [8] 张兵钱,黄跃生,张家平,等. 依那普利拉对严重烫伤大鼠早期心肌损害的防治作用. 中华烧伤杂志, 2007,23(5):335-338.

(收稿日期:2007-09-05)

(本文编辑:张红)

读者 · 作者 · 编者

几种特殊参考文献的著录格式

1. 标准(包括国际标准、国家标准、行业标准等)的著录格式:

主要责任者. 标准编号 标准名称. 出版地:出版者,出版年。(注:标准编号与标准名称之间留 1 个汉字的空隙)

示例:全国文献工作标准化技术委员会第七分委员会. GB/T 3179-1992 科学技术期刊编排格式. 北京:中国标准出版社, 1992.

2. 以电子版优先发表文献的著录格式:

作者. 题名[J/OL][拟刊日期]. 刊名,刊出年份,刊出卷号:[访问时间]. 网址.

示例:Kurth T,Gaziano JM,Cook NR. Unreported financial disclosures in a study of migraine and cardiovascular disease[J/OL] [published online ahead of print July 18,2006]. JAMA,2006,296:E1 [2006-08-01]. <http://jama.ama-assn.org/cgi/data/296/3/283/DC1/1>. 注:示例中的 E1 为此篇文献的类似页码标识。

3. 待发表文献的著录格式:

对于已明确被杂志接受的待发表文献,应标明作者、题名、刊名及年代,并注明:待发表,或 In press。

示例:Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med, In press 1996.

范红霞,时勤,徐长江,等. 组织公民行为结构的实证研究. 心理科学,2004,待发表。

中华医学会杂志社