

# 防治严重烧伤后心肌缺血缺氧损害的新措施

黄跃生

The potential clinical strategies for prevention and treatment of ischemic/hypoxic myocardial damage following severe burns  
HUANG Yue-sheng. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Third Military Medical University, Chongqing 400038, P. R. China

**【Abstract】** Myocardial damage and decrease in blood-pumping function, which occur immediately after severe burns, not only lead to cardiac insufficiency, but also induce or exacerbate burn shock, constituting one of the initiating factors for visceral ischemic/hypoxic damage. Therefore, prompt and effective prevention and treatment of myocardial damage are important for resuscitation of burn patients with severe burns, especially in those whose hospitalization is delayed. In this review, the potential clinical strategies including angiotensin-converting enzyme inhibitors, modulation of  $\beta$ -AR-mediated signal transduction and the "molecular switch  $G_{\alpha}/G_{i\alpha}$ ", modulation of ion channels, the control of NO donor, the use of anti-inflammatory agents, and antioxidants, and energy metabolic modulation are introduced in details.

**【Key words】** Burns; Myocardium ischemia; Hypoxia; Management

**【关键词】** 烧伤; 心肌缺血; 缺氧; 防治

严重烧伤后虽然给予了及时的复苏,但缺血缺氧损害仍难以避免。究其原因:一是烧伤后血液灌注不足,除了毛细血管通透性增加使有效血容量减少外,是否还有别的启动因素参与尚不清楚;二是细胞病理性缺氧的机制未明了。研究表明,严重烧伤后,在毛细血管通透性增加、血容量显著下降之前,心肌即发生了缺血缺氧损害和心功能减退<sup>[1,2]</sup>。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。为此,我们提出了烧伤后早期缺血缺氧损害的“休克心”学说。引起严重烧伤后心肌损害和功能减退的机制主要是:心肌自身的肾素-血管紧张素系统(RAS)激活,导致早期心肌缺血缺氧;烧伤后血液成分的改变致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 $\beta$ 肾上腺素受体( $\beta$ -AR)



介导的信号转导系统及“分子开关”——兴奋性鸟核苷耦联蛋白 $\alpha$ 亚基( $G_{\alpha}$ )/抑制性鸟核苷耦联蛋白 $\alpha$ 亚基( $G_{i\alpha}$ )的变化导致心功能受抑制;线粒体损伤导致能量生成减少或凋亡途径被激活;促炎性因子表达上调和炎性反应信号通路的激活;细胞骨架受损等。近年来,针对上述发生机制,对心肌损害的防治进行了探讨。

## 1 血管紧张素转换酶(ACE)抑制剂

心脏有独立的RAS,可自身合成、释放肾素。与循环RAS不同,心脏局部RAS采用自分泌、旁分泌等方式作用于心脏局部,既参与心肌局部血流量和血管紧张性的调节,也参与心肌收缩力的调节<sup>[3]</sup>。心脏局部RAS在维持心血管正常功能活动及参与心血管疾病的发生、发展过程中起着不容忽视的作用。ACE是RAS重要的调节分子,ACE2基因被敲除后小鼠心肌收缩功能严重受损,且血浆、心脏、肾脏血管紧张素II(AII)水平明显增高,说明ACE2在对AII的清除和失活中起重要作用,有利于对心脏功能的维持<sup>[4]</sup>。烧伤后心肌局部RAS迅速被激活,心肌组织AI、AII生成增加,与心肌局部血流量减少和肌球蛋白轻链1升高呈显著相关<sup>[5]</sup>。ACE抑制剂(ACEi)对其他缺血性心肌具有保护作用,可改善冠状动脉血流和心脏舒张功能,减少心肌细胞凋亡<sup>[6]</sup>。同时严重烧伤后早期在迅速补充血容量后,采用适当剂量的ACEi可以减轻心肌损害,而对早期血流动力学指标无明显影响。

## 2 调控 $\beta$ -AR介导的信号转导及 $G_{\alpha}/G_{i\alpha}$ 比值

可乐定通过上调严重烫伤后心肌组织 $\beta$ -AR信号系统,可改善烫伤后早期心脏功能;增加心肌组织 $\beta$ -AR最大结合量及 $G_{\alpha}$  mRNA的表达;抑制心肌 $G_{i\alpha}$ 的增加;升高心肌腺苷酸环化酶(AC)基础活性及三磷酸鸟嘌呤的非水解类似物[Gpp(NH)P]的刺激活性;增加心肌组织中环腺苷一磷酸(cAMP)含量。三七总甙也可上调心肌 $\beta$ -AR信号系统,明显增加烫伤大鼠心肌组织 $G_{\alpha}$  mRNA的表达,使心肌

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

组织 Giα mRNA 表达量减少、cAMP 含量增加、AC 基础活性增强,改善心脏功能<sup>[7-9]</sup>。

### 3 调控离子通道

大鼠 30% TBSA III 度烧伤后, 线粒体 K<sup>+</sup>-腺苷三磷酸(ATP)开放剂二氮嗪可使线粒体 K<sup>+</sup>内流速率明显加快, 线粒体呼吸控制率(RCR)、III 态呼吸速率明显改善, Ca<sup>2+</sup>、丙二醛(MDA)含量以及血清肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)含量均显著降低, 提示二氮嗪可减轻严重烧伤后早期心肌细胞损害, 其机制与开放线粒体 K<sup>+</sup>通道、抑制线粒体 Ca<sup>2+</sup>超载及减少自由基产生有关; 同时 Ca<sup>2+</sup>转运阻断剂钆红也可减轻严重烧伤后早期心肌细胞和线粒体损害<sup>[10-12]</sup>。甘氨酸受体(GlyR)为配体门控的离子通道, 心肌细胞也存在 GlyR 的 α<sub>1</sub> 亚基<sup>[13]</sup>。甘氨酸对体外培养的缺血缺氧心肌细胞和烧伤大鼠心肌组织均有保护作用, 可改善缺血缺氧心肌细胞活力, 增加 ATP 含量<sup>[13]</sup>。甘氨酸可以减轻缺氧心肌细胞的钙超载, 加入 anti-GlyRα1 阻断 GlyRα1 亚基后, 缺氧心肌细胞钙超载又明显加重, 加入 GlyR 激动剂牛磺酸后钙超载显著减轻, 从不同的侧面证明甘氨酸是通过其受体 α<sub>1</sub> 亚基发挥保护作用的。甘氨酸与其受体结合后, 可减轻心肌细胞膜去极化, 使细胞膜电压依赖性钙通道开放减少, 钙离子内流明显减少, 起到保护作用<sup>[13]</sup>。

### 4 一氧化氮(NO)供体

将 3 种不同浓度的 NO 供体 S-亚硝基谷胱甘肽加入心肌细胞培养液中, 在一定时间内为细胞提供低、中、高 3 种稳定浓度的 NO。结果显示, 中浓度 NO 可增强缺氧心肌细胞的抗损伤能力, 其机制可能通过增加心肌细胞内缺氧诱导因子 1α(HIF-1α)蛋白水平, 加强了心肌细胞对缺氧的内源性保护机制。中浓度 NO 诱导缺氧心肌细胞内 HIF-1α 蛋白水平增加的机制, 可能是通过磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)信号途径的活化, 增强了 HIF-1α 蛋白水平。NO 对严重烫伤大鼠心肌组织也具有保护效应, 其作用机制可能是通过生成 NO 促使烫伤大鼠心肌细胞内 HIF-1α 表达增加, 进而增强组织的耐缺氧能力。抑制 NO 生成可加重心肌细胞损害, 给予 NO 合成前体 L-精氨酸则可明显改善烫伤后心脏功能。

### 5 拮抗炎性介质

促炎细胞因子表达上调是烧伤后心肌损害的重

要因素, 心脏是产生肿瘤坏死因子 α(TNF-α)的器官, 缺血心肌组织 TNF-α 显著增加与心肌收缩力和冠状动脉血流量降低相关, 因此减少心肌 TNF-α 产生可能有助于心肌缺血的治疗<sup>[14]</sup>。生复注射液可抑制缺血再灌注心肌核因子 κB(NF-κB)的活性, 下调促炎细胞因子表达是其心肌保护作用的重要分子机制<sup>[15]</sup>。p38 激酶途径是介导促炎细胞因子引起烧伤后早期心肌损害的重要信号途径, 采用 p38 激酶抑制剂或转染反义 p38α 基因抑制心肌 p38α 激酶活化, 可下调心肌组织 TNF-α 等表达, 减少心肌组织肌酸激酶同工酶释放和心肌细胞凋亡, 减轻左心功能损害<sup>[16]</sup>。应用吡咯烷二硫代氨基甲酸盐能减少中性粒细胞在心肌组织聚集, 抑制烧伤大鼠早期心肌细胞 NF-κB 活性增高及心肌组织 TNF-α mRNA 和白细胞介素 8(IL-8) mRNA 表达; 降低心肌组织和血浆 TNF-α、IL-8 的含量及心肌组织中 MDA 的含量和髓过氧化物酶活性, 改善左心室收缩和舒张功能<sup>[17]</sup>。乌司他丁可明显减少烧伤后血清 IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的含量, 减轻由促炎细胞因子介导的炎性反应<sup>[18]</sup>。

### 6 抗氧化剂

心肌缺血再灌注损伤是心脏氧化与内源性抗氧化系统失衡的结果, 内源性抗氧化剂如谷胱甘肽过氧化物酶、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶以及维生素 E, 均可减轻心肌缺血再灌注损伤<sup>[19]</sup>。黄芪甲苷、槲皮素能有效保护缺氧心肌细胞、减轻氧化损伤, 其作用优于维生素 E。黄芪甲苷对缺氧心肌细胞的保护作用较槲皮素更好。黄芪甲苷进入细胞内, 通过上调 SOD 基因和蛋白表达, 提高内源性抗氧化酶活性, 发挥心肌保护作用。

### 7 代谢调理

能量代谢障碍是缺氧损害的核心, 如何有效地改善缺氧细胞能量代谢, 是防治和减轻缺氧损害的关键。但由于其机制未完全阐明, 临床上还缺乏针对性措施。缺氧心肌细胞骨架损害可影响能量代谢<sup>[20,21]</sup>。缺氧心肌细胞微管损伤早于线粒体结构与功能损害。缺氧早期心肌细胞微管破坏可导致线粒体通透性转换孔(MPTP)开放, 使线粒体内膜电位(MIMP)及细胞活性降低。微管稳定剂能有效减轻缺氧引起的微管破坏, 减轻细胞 MPTP 开放、降低 MIMP 及细胞活性, 减轻心肌细胞的缺氧性损伤。微管破坏可能通过下调 HIF-1α 表达对缺氧早期心

肌细胞糖酵解途径及能量代谢产生影响。同时,微管破坏导致的 MPTP 开放,还可通过影响线粒体腺苷二磷酸/ATP 比值抑制有氧代谢途径。应用微管稳定剂或转染具有稳定微管作用的微管相关蛋白 4 基因,可改善缺氧早期心肌细胞活性及能量代谢,表明细胞骨架破坏在缺氧细胞能量代谢障碍中具有重要作用,这对阐明缺氧细胞能量代谢障碍的机制具有重要理论意义。通过稳定细胞骨架,可为缺氧细胞能量代谢的调理提供新的思路和靶点,具有潜在临床意义。在研究中还观察到,大鼠 30% TBSA III 度烧伤后,心肌线粒体 DNA 发生 4.8 kb 大片段缺失,所缺失的大片段包含氧化磷酸化关键酶 FOF1-ATPase 亚单位 6、细胞色素 c 氧化酶亚单位 III 和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸还原酶等基因,这些基因的缺失影响相应氧化磷酸化关键酶的活性,导致烧伤大鼠心肌组织中 ATP 生成减少<sup>[22]</sup>,因此促进线粒体 DNA 损伤的修复,也可能成为改善缺氧细胞能量代谢的靶点。

#### 参考文献

- [1] Huang YS, Zhang JP, Li XH. A serial studies on postburn shock heart. *Burns*, 2007, 33(1 Suppl): 14 - 15.
- [2] 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.
- [3] Lindpaintner K, Ganten D. The cardiac renin-angiotensin system. An appraisal of present experimental and clinical evidence. *Circ Res*, 1991, 68(4): 905 - 921.
- [4] Bernstein KE. Physiology: two ACEs and a heart. *Nature*, 2002, 417(6891): 799 - 802.
- [5] 杨建民, 杨宗城, 陈发明. 烧伤早期心肌局部肾素-血管紧张素系统对心脏的作用. *中华外科杂志*, 1996, 34(11): 667.
- [6] Der Sarkissiana S, Huentelmana MJ, Stewart J, et al. ACE2: a novel therapeutic target for cardiovascular diseases. *Prog Biophys Mol Biol*, 2006, 91(1/2): 163 - 198.
- [7] Li XH, He BB, Yang ZC, et al. Regulatory effects of saponins of *Panax notoginseng* on the myocardial  $\beta$ -adrenergic receptor-mediated signal transduction system after scald stress in rats. *Drug Dev Res*, 2002, 55(4): 252.
- [8] Huang YS, Yang ZC, Yan BG, et al. Improvement of early postburn cardiac function by use of *Panax notoginseng* and immediate total eschar excision in one operation. *Burns*, 1999, 25(1): 35 - 41.
- [9] Zhang HG, Li XH, Yang ZC. Effects of *panax notoginseng* saponins on myocardial Gs $\alpha$  mRNA expression and ATPase activity after severe scald in rats. *Burns*, 2003, 29(6): 541 - 546.
- [10] Liang WY, Yang ZC, Huang YS. Ruthenium red attenuated cardiomyocyte and mitochondrial damage during the early stage after severe burn. *Burns*, 2002, 28(1): 35 - 38.
- [11] 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(2): 143 - 146.
- [12] Liang WY, Yang ZC, Huang YS. Changes of myocardial mitochondrial Ca<sup>2+</sup> transport and mechanism in the early stage after severe burns. *Burns*, 2002, 28(5): 431 - 434.
- [13] 周军利, 黄跃生, 党永明, 等. 甘氨酸对缺氧大鼠心肌细胞的保护作用及机制. *中华烧伤杂志*, 2005, 21(5): 329 - 332.
- [14] Daniel RM, Joseph C, Cleveland Jr, et al. Increased myocardial tumor necrosis factor- $\alpha$  in a crystalloid-perfused model of cardiac ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg*, 1998, 65(2): 439 - 443.
- [15] Zhang BJ, Wang YL, Wang CY, et al. Effect of Shenfu injection on nuclear factor- $\kappa$ B during myocardial ischemia/reperfusion injury in rats. *Chin J Traumatol*, 2005, 8(4): 200 - 204.
- [16] 郑军, 黄跃生, 黄晓元, 等. 反义 p38 $\alpha$  基因转染对缺氧复合烧伤血清处理心肌细胞炎症因子的表达. *第三军医大学学报*, 2004, 26(23): 2097 - 2101.
- [17] 李志清, 黄跃生, 杨宗城, 等. 大鼠烧伤后早期心肌组织核因子  $\kappa$ B 活化对细胞因子表达及心肌功能的影响. *中华烧伤杂志*, 2006, 22(6): 448 - 451.
- [18] 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(3): 180 - 183.
- [19] Dhalla NS, Elmosehli AB, Hata T, et al. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 2000, 47(3): 446 - 456.
- [20] 郑芳, 房亚东, 腾苗, 等. 心肌细胞缺氧引起微管结构破坏导致线粒体通透性转换孔开放的实验研究. *中华烧伤杂志*, 2006, 22(3): 195 - 198.
- [21] 房亚东, 徐雪, 党永明, 等. 大鼠微管相关蛋白 4 重组腺病毒载体的构建及在细胞中的表达鉴定. *第三军医大学学报*, 2006, 28(9): 880 - 882.
- [22] 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(5): 271 - 274.

(收稿日期: 2007 - 02 - 25)

(本文编辑: 张红)

## 读者 · 作者 · 编者

### 关于论著中摘要的写作要求

论著类文章摘要写作中常出现的问题有: 目的栏重复文章题名; 方法栏缺少特征性资料的描述; 结果栏缺少数据性资料; 结论栏语义空洞。医学会要求在写论著摘要时应尽量将核心内容表述清楚, 要求: (1) 目的表述简单明确; (2) 方法中应有重要的阳性指标、与本文结果密切相关的临床资料及观察项目; (3) 结果应针对方法中给出的项目一一作答, 且逻辑关系清晰、言之有据, 结果真实可靠; (4) 结论应言之有物, 避免出现“本研究的结果对临床治疗方案的选择提供有意义的参考”等内容。