DOI:10.16016/j.1000-5404.2000.01.005
第22卷第1期 第三军医大学学报 Vol. 22, No. 1
8 2000年1月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jan. 2000

论著

文章编号:1000-5404(2000)01-0008-04

烫伤犬延迟快速复苏对心肌损伤的影响

闫柏刚,杨宗城,黄跃生,刘志远,傅琼芳,何保斌,黎 鳌 (第三军医大学附属西南医院烧伤研究所,重庆 400038)

提 要 目的:探讨烫伤后延迟复苏情况下,快速补液对伤后早期心肌损害的影响。方法:利用犬40%TBSA Ⅲ度烫伤模型,24只狗被随机分为烫伤对照组、延迟快速补液组和延迟均匀补液组进行补液,观察伤前、伤后2、6、8、12、24、36和48 h血浆肌球蛋白轻链1(MLC$_1$)、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)和肿瘤坏死因子(TNF)等指标的变化。结果:烫伤后各组血浆MLC$_1$、LDH、CK和TNF都逐渐升高,2~6 h即显著高于伤前,但补液两组MLC$_1$、LDH、CK和TNF上升幅度明显低于烫伤对照组,而快速补液组烫伤8~12 h后(快速补液后)上述指标均显著低于均匀补液组。结论:在烫伤后延迟复苏情况下,快速补液可以减轻烫伤后早期心肌损害。

关键词 烫伤;休克;延迟复苏;快速补液;心肌损害
中图法分类号 R332;R541;R644 文献标识码 A

Effects of rapid fluid replacement in delayed resuscitation on myocardial damages during thermal injury in dogs

YAN Bai-gang, YANG Zhong-cheng, HUANG Yue-sheng, LIU Zhi-yuan, FU Qiong-fang, HE Bao-bin, LI Ao (Research Institute of Burn Injury, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038)

Abstract Objective: To study the effects of rapid fluid replacement in delayed resuscitation on myocardial damages during severe scalding in dogs. Methods: 24 dogs were inflicted with 40% TBSA full thickness scalding and randomized equally into the control group (C), delayed rapid fluid replacement group (R) and delayed even fluid replacement group (E). Serum myosin light chain 1 (MLC$_1$) and myocardial lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK) and tumor necrosis factor (TNF) were determined before scalding and in the 2nd, 6th, 8th, 12th, 24th, 36th and 48th hour postscalding. Results: After scalding, MLC$_1$, LDH, CK and TNF were gradually increased and their leavel were significantly higher than the prescalding level in the 2nd to 6th hour postscalding. Nevertheless, all the 4 parameters were lower in R and E groups than those in C group. In the 8th to 12th hour and thereafter (after rapid or even fluid replacement), the 4 parameters were lower in the R group than those in the E group. Conclusion: In delayed resuscitation after severe scalding, rapid fluid replacement will result in less severe myocardial damages than even fluid replacement.

Key words thermal injury; shock; delayed resuscitation; rapid fluid replacement; myocardial damage

目前在我国,烫伤后不得已接受延迟复苏的病人仍占相当部分,如何迅速纠正休克,减轻脏器损害是我们研究的目的。本实验利用犬40% Ⅲ度烫伤模型,旨在探讨延迟快速补液对伤后心肌损害的影响及机制。

1 材料与方法

1.1 动物分组及致伤

重庆地区健康雄性杂种狗24只,体重(12.5±2.0)kg,随机分为烫伤对照组、延迟均匀补液组(H)和延迟快速补液组(R),每组8只动物。3%戊巴比妥钠静脉麻醉后,10%硫化钠脱毛,85℃水浴35 s致40%TBSA Ⅲ度烫伤(病理证实)。

1.2 复苏

烫伤对照组伤后不补液;延迟均匀补液组伤后6 h起将第一个24 h公式计算量[2(电解质与胶体各1 ml)×烫伤面积(%)×体重(kg)+基础需要量(50 ml/kg)]在伤后6~24 h内均匀静脉输入;延迟快速补液组液体用量和种类与延迟均匀补液组一致,不同之处在于伤后6~8 h内即将液体总量的一半快速静脉输入,其余在伤后8~24 h均匀静脉输入;第二个24 h液体用量和种类[1(电解质与胶体各0.5 ml)×烫伤面积(%)×体重(kg)+基础需要量(50 ml/kg)]两组一致。其中胶体采用德国B. Braun公司产品4%琥珀酰明胶(Gelofusine商品名:血定安),电

基金项目:全军"九五"指令性攻关项目(96L043)
作者简介:闫柏刚(1964.12),男,辽宁省沈阳市人,博士,主治医师,主要从事烧伤后早期多脏器衰竭及防治方面的研究,发表论文10篇。电话:(023)68754148-8046
收稿日期:1999-03-01;修回日期:1999-11-04

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

解质采用复方乳酸钠溶液, 水分为 10%葡萄糖溶液。

1.3　标本采集

每只动物分别在伤前、伤后 2、6、8、12、24、36 和 48 h 测量股动脉血压并抽血, 离心后－20℃保存血浆。

1.4　指标检测

乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)测定采用常规方法, 试剂盒购自重庆医学检验试剂研究所。肌球蛋白轻链 1(MLC_1)测定采用 ELISA 法, 试剂盒由北京中日友好医院临床研究所提供。肿瘤坏死因子 (TNF) 测定采用放免法, 试剂盒购自北京中科院同位素研究所。

1.5　病理学检查

伤后 48 h 活杀动物, 取心肌组织常规石蜡包埋, HE 染色。

1.6　统计学分析

采用华西医科大学 PEMS 医用统计程序包进行统计学分析, 结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

2　结果

烫伤对照组伤后 12～36 h 内全部死亡(12～24 h 死亡 5 只; 24～48 h 死亡 3 只), 故对照组仅统计到伤后 12 h。烫伤后股动脉血压显著下降, 补液后有所回升, 尤以快速补液时效果明显, 见表 1。伤后各组血浆 MLC_1、LDH、CK 和 TNF 都逐渐升高, 2～6 h 即显著高于伤前, 但补液两组 MLC、LDH、CK 和 TNF 上升幅度明显低于烫伤对照组, 而快速补液组烫伤 8～12 h 后(快速补液后)上述指标均显著低于均匀补液组, 见表 2～4。

表 1　烫伤犬股动脉血压的变化(mmHg#)

Tab 1　Change of blood pressure in scalding dogs(mmHg)

Group	Prescalding	Time after scalding (t/h)						
		2	6	8	12	24	36	48
Control	146 ± 10	126 ± 6△	113 ± 6△△	104 ± 4△△	101 ± 8△△			
H	148 ± 14	124 ± 7△	113 ± 7△△	115 ± 13△△	121 ± 11△	121 ± 21△	114 ± 16△△	114 ± 20△△
R	148 ± 14	124 ± 10△	107 ± 8△△	131 ± 12*	128 ± 8△	115 ± 16△△	102 ± 9△△	102 ± 12△△

#：1 mmHg = 0.133 kPa; △：$P<0.05$, △△：$P<0.01$ *vs* prescalding; *：$P<0.01$ *vs* H group

表 2　烫伤犬血浆肌球蛋白轻链的变化(ρ_B/μg·L^{-1})

Tab 2　Change of blood myosin light chain 1 (MLC_1) in scalding dogs(ρ_B/μg·L^{-1})

Group	Prescalding	Time after scalding (t/h)						
		2	6	8	12	24	36	48
Control	4.48 ± 0.29	8.52 ± 0.29△	30.81 ± 2.68△	60.06 ± 3.50△	83.72 ± 4.29△			
H	4.51 ± 0.33	8.49 ± 0.35△	29.74 ± 2.99△	46.88 ± 3.21△	69 91 ± 2.51△	62.78 ± 2.35△	42.18 ± 2.34△	25.73 ± 2.59△
R	4.62 ± 0.31	8.61 ± 0.41△	30.31 ± 3.13△	34.19 ± 2.43*△	40.59 ± 3.16*△	35.87 ± 2.76*△	25.94 ± 2.46*△	20.35 ± 2.43*△

△：$P<0.01$ *vs* prescalding; *：$P<0.01$ *vs* H group

表 3　烫伤犬血浆 LDH 和 CK 的变化(U/L)

Tab 3　Change of lactate dehydrogenase and creatine kinase in plasma in scalding dogs(U/L)

	Group	Prescalding	Time after scalding (t/h)						
			2	6	8	12	24	36	48
LDH	Control	118 ± 18	182 ± 17△	527 ± 46△	713 ± 36△	854 ± 46△			
	H	113 ± 16	182 ± 19△	508 ± 47△	556 ± 50△	701 ± 50△	567 ± 40△	319 ± 28△	167 ± 23△
	R	124 ± 20	188 ± 24△	526 ± 64△	513 ± 39△	559 ± 31*△	489 ± 36*△	254 ± 24*△	161 ± 28△
CK	Control	52.0 ± 10.5	96.7 ± 9.0△	225.1 ± 29.8△	316.1 ± 37.0△	524.6 ± 82.3△			
	H	54.9 ± 11.4	97.7 ± 10.9△	196.1 ± 14.0△	229.2 ± 28.4△	353.8 ± 29.4△	679.5 ± 45.7△	369.7 ± 54.7△	151.4 ± 27.5△
	R	51.4 ± 9.3	101.2 ± 12.4△	230.0 ± 32.6△	228.0 ± 24.5△	305.8 ± 17.9*△	471.2 ± 40.3*△	325.6 ± 45.8*△	116.8 ± 29.3*△

△：$P<0.01$ *vs* prescalding; *：$P<0.01$ *vs* H group

表 4　烫伤犬血浆肿瘤坏死因子的变化(ρ_B/μg·L^{-1})

Tab 4　Change of tumor necrosis factor in plasma in scalding dogs(ρ_B/μg·L^{-1})

Cronp	Prescalding	Time after scalding (t/h)						
		2	6	8	12	24	36	48
Control	0.25 ± 0.08	0.32 ± 0.04	0.77 ± 0.10△	1.39 ± 0.10△	3 85 ± 0.77△			
H group	0.22 ± 0.04	0.31 ± 0.04	0.81 ± 0.13△	0.96 ± 0.18△	1.71 ± 0.28△	3.27 ± 0.52△	1.95 ± 0.34△	1.25 ± 0.34△
R group	0.22 ± 0.04	0.31 ± 0.03	0.80 ± 0.19△	0.68 ± 0.13△	1.03 ± 0.21△	2.41 ± 0.26△	1 41 ± 0.31*△	0.73 ± 0.17*△

△：$P<0.01$ *vs* prescalding; *：$P<0.01$ *vs* H group

病理检查所见, 烫伤对照组心肌变性、坏死, 出现肌纤维断裂; 延迟均匀组心肌变性, 出现肌纤维收缩横带, 小灶性溶解; 延迟快速组可见心肌间质扩张、充血, 小灶性出血, 少量炎细胞浸润, 见图 1～3。

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

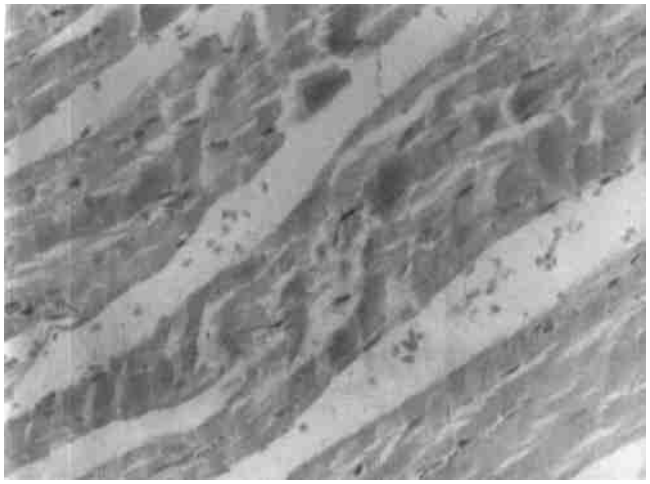


图 1 烫伤对照组心肌组织 (HE× 100)

Fig 1 Myocardial tissue of control group (C-group) (HE× 100)

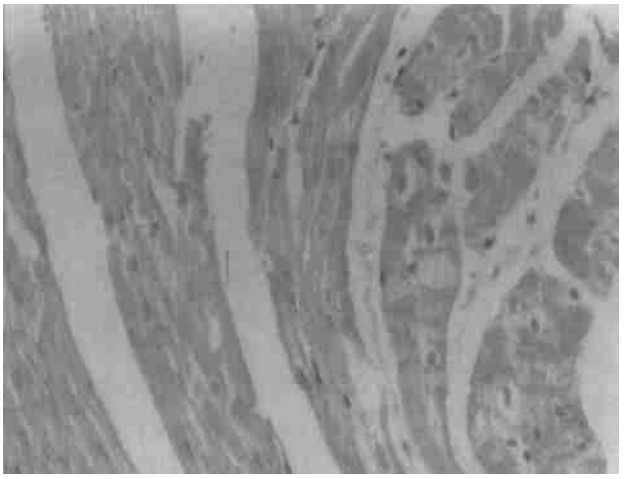


图 2 延迟均匀组心肌组织 (HE× 100)

Fig 2 Myocardial tissue of delayed even fluid replacement group (E-group) (HE× 100)

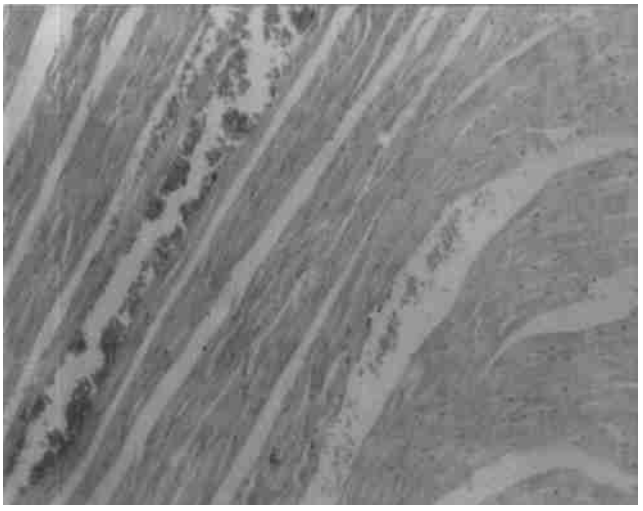


图 3 延迟快速组心肌组织 (HE× 100)

Fig 3 Myocardial tissue of delayed rapid replacement group (R-group) (HE× 100)

3 讨论

烫伤休克属于低血容量性休克, 由此引发的缺血缺氧性损害及失控性炎症反应是严重烫伤后脏器损害的首要发病因素[1]。我们的研究已证实[2~4], 血浆肌球蛋白轻链 1(Myosin light chain 1, MLC_1)是反映心肌损害及其程度较特异和敏感的指标, 肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor, TNF)在严重烫伤后脏器损害的发生发展中起重要作用。本实验中, 我们检测了 MLC_1 及 LDH、CK 等临床常用指标, 结果发现犬严重烫伤 2~6 h 后, 血浆 MLC_1 和心肌酶学指标即显著高于伤前并持续升高, 严重烫伤后早期即可出现心肌损害。而烫伤后血中 TNF 的浓度与心肌损害程度趋于一致, 表明严重烫伤后早期产生的大量 TNF, 在心肌损害的发生发展中起重要作用。

补液是抗烫伤后低血容量性休克的基本方法, 且越早实施效果越好, 虽然延迟复苏动物的脏器损伤重于伤后立即复苏动物[5~7], 但补液复苏仍是挽救生命的首要措施。本实验烫伤对照组伤后 24 h 内大部分死亡, 而接受复苏动物全部存活 48 h 以上, 表明无论伤后延迟与否, 都应积极给予补液复苏。病理检查发现补液 2 组心肌损害程度轻于烫伤对照组, 说明尽管复苏延迟, 但仍有减轻心肌损害的作用。本实验中伤后 48 h 血浆 MLC_1 和心肌酶谱仍高于伤前, 提示心肌损害仍然存在, 这可能是由于伤后复苏较晚, 尽管快速补液时, 血压下降得到明显纠正, 但此时脏器已形成一定损害。烫伤后单纯依靠补液并不能完全防治脏器损伤, 烫伤还需综合治疗。

临床工作中, 我们常常要面对由于种种原因未能及时入院或得到正确治疗的烫伤患者。因此从临床实际出发, 探讨在延迟接受治疗情况下, 如何更好地复苏是我们研究的目的。我们既往的研究中发现虽然延迟复苏动物的脏器损伤重于伤后立即复苏动物, 但延迟快速补液后动物多脏器衰竭及病死率明显低于延迟均匀补液动物[5,8]。本实验中, 快速补液组快速补液后 MLC_1、LDH、CK 和 TNF 均显著低于均匀补液组, 病理检查发现快速组心肌损伤明显轻于均匀组, 提示快速补液可以更为有效的减轻心肌损害。这可能一方面快速

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

补液可以更迅速的恢复血容量,减轻缺血缺氧性损害;另一方面同时大量液体短时间内进入外周循环, 对血液可能有一定稀释作用, 也降低了 TNF 血中浓度, 减轻了炎症介质对心肌的损害作用。提示我们在延迟复苏前提下,更应在短时间内快速大量补液,迅速恢复血容量,纠正休克,改善脏器的缺血状态。

参考文献

[1] 杨宗城,黎　鳌 . 提高烧伤治疗水平的展望[J] . 解放军医学杂志, 1997, 22(1): 11－12.

[2] 闫柏刚,李树森,黄跃生,等 . 大鼠烧伤后立即切痂对心肌损伤的保护作用[J] . 第三军医大学学报, 1998, 20(6): 524－526.

[3] Liu X S, Yang Z C, Lou Z H, *et al*. A preliminary exploration of the relationship between tumor necrosis factor (TNF) and monocytes *in vitro* production of interleukin-1(IL-1) and internal organ dysfunction in severely burned patients[J] . Burns, 1995, 21(1) :29－33.

[4] 杨建民,杨宗城,傅琼芳,等 . 血清心肌肌球蛋白轻链 1 测定在烧伤后心肌损伤诊断中的应用[J] . 中华整形烧伤外科杂志, 1997, 13(1): 34－36.

[5] 陈发明,杨宗城,傅琼芳,等 . 严重烧伤后早期多内脏衰竭的实验研究[J] . 中华整形烧伤外科杂志, 1992, 8(1): 16－21.

[6] 路　卫,陈玉林,陈士明,等 . 烧伤休克延迟补液对肝肾的影响[J] . 中华外科杂志, 1995, 33(12): 745－748.

[7] Xia Z F, He F, Barrow R. Reperfusion injury in burned rats after delayed fluid resuscitation[J] . J Burn Care Rehabil, 1991, 12(3) :430－436.

[8] 陈发明,杨宗城,康绍禹,等 . 快速输液对严重烧伤早期多脏器功能衰竭预防动物实验研究[J] . 第三军医大学学报, 1992, 14(1): 10－13.

(编辑　王　红)

(上接 7 页)

1.2　方法

1.2.1　标本采集　　病人 2 周内未输血及血液制品,取空腹静脉血,分离血清,冻存待测。

1.2.2　血小板计数　　瑞典产 MEDONIC CA610 血细胞自动分析仪计数血小板浓度。

1.2.3　骨髓巨核细胞计数　　计数骨髓推片 2.5 cm× 3.5 cm 范围内巨核细胞数。

1.2.4　TPO 水平测定　　用美国 R&D 公司生产的 Quantikin™人 TPO 免疫检测试剂盒, 严格按说明书操作, 计算血清 TPO 浓度。

1.2.5　统计学方法　　数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 采用 t 检验和相关分析。

2　结果

ITP 患者血小板计数、骨髓巨核细胞计数和血清 TPO 水平,结果见表 1,与正常对照组比较均有显著差异。患者 TPO 水平与血小板计数相关系数为－0.16, $P>0.05$; 与骨髓巨核细胞计数相关系数为 0.30, $P>0.05$, 说明 ITP 患者 TPO 水平与血小板计数,骨髓巨核计数均无明显相关关系。

表 1　ITP 患者血小板计数、骨髓巨核细胞计数和 TPO 水平

分组	血小板计数($\times 10^9$/L)	巨核细胞计数	TPO 水平(pg/ml)
正常对照组	211.56 ± 60.10	28.60 ± 10.27	53.47 ± 21.74
ITP 患者组	32.55 ± 19.19*	131.23 ± 115.34*	112.31 ± 57.71*

*: $P<0.01$ 与正常对照比较

3　讨论

本实验表明, ITP 患者血清 TPO 水平、骨髓巨核细胞数明显高于正常对照,而血小板计数则明显低于正常。TPO 水平平均为 112.31 pg/ ml, 约是正常对照的 2 倍, 与文献报道相符[2,3], 但也有人发现其与正常人群 TPO 水平相差不显著[4]。ITP 患者 TPO 水平与血小板计数的关系报道尚不一致, 有人认为呈负相关[2,4], 有人则认为无相关性[3], 我们的实验结果支持后者。我们也没能证实 TPO 水平与巨核细胞数的相关性, Ichikawa[2] 的研究支持 TPO 水平与骨髓巨核细胞计数呈正相关。

TPO 调控机制尚不清楚。现在认为, TPO 基因表达近乎恒定,其水平受血小板和巨核细胞总量的调控, 巨核细胞调控作用大于血小板,可能还有未知因素。ITP 患者血小板减少,血小板消耗降解 TPO 减少, 血中 TPO 升高; 血中 TPO 升高, 又使骨髓巨核细胞数量增加; 骨髓中巨核细胞数量的增加,消耗 TPO 增多,又使血中 TPO 水平不能过份升高, 这就决定了 ITP 患者不象再生障碍性贫血患者那样, TPO 升高可达正常人的 20 倍左右[3]。因此, 可以认为 ITP 患者存在内源性 TPO 相对缺陷。

TPO 能减少细胞毒性药物所致的血小板减少程度和血小板低下持续时间, 在化疗后减轻骨髓毒性方面具有良好的前景, 因此, TPO 能否用于 ITP 患者的治疗有待研究。

关键词　特发性血小板减少性紫癜; 促血小板生成素
中图法分类号　R554.6　　文献标识码　B

参考文献

[1] 张之南 主编 . 血液病诊断及疗效标准[M] . 天津: 天津科学技术出版社, 1991. 245－250.

[2] Ichikawa N, Ishida F, Shimodaira S, *et al*. Regulation of serum thrombopoietin levels by platelets and megakaryocytes in patients with aplastic anemia and idiopathic thrombocytopenic purpura[J] . Thromb Haemost, 1996, 76(2) :156－160.

[3] Kosugi S, Kurata Y, Tomiyama Y, *et al*. Circulating thrombopoietin level in chronic immune thrombocytopenic purpura[J] . Br J Haematol, 1996, 93(3) :704－706.

[4] Hiyoyama K, Wada H, Shimura M, *et al*. Increased serum levels of thrombopoietin in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura, idiopathic thrombocytopenic purpura, or disseminated intravascular coagulation[J] . Blood Coagul Fibrinolysis, 1997, 8(6) : 345－349.

(编辑　冷怀明)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net