DOI:10.16016/j.1000-5404.1990.06.002

血栓素和前列环素变化在严重烧伤后多脏器衰竭发病机制中的作用

黄跃生 杨宗城 黎 鳌（西南医院 烧伤研究所）

提 要 本研究观测了16例烧伤MOF和41例无MOF病人血浆TXB_2、6-酮-$PGF_1\alpha$、TXB_2/6-酮-$PGF_1\alpha$比值、CPAR、心肌酶谱及死亡病人主要脏器的病理形态变化。结果发现，MOF病人血浆TX_2、TXB_2/6-酮-$PGF_1\alpha$比值持续明显增高，3d～7d进一步增高；发生功能衰竭的脏器组织TXB_2和TXB_2/6-酮-$PGF_1\alpha$比值也明显高于“正常”脏器组织。而MOF病人CPAR伤后持续降低，5d～7d进一步降低，表明微聚物形成增多。MOF病人CPK、LDH和GOT伤后第1天即明显增高，2d～3d进一步增高，1周内均持续在较高水平。发生功能衰竭的脏器组织有变性、结构破坏、出血、水肿等。本组16例MOF有13例发生于伤后3d～7d，11例于伤后1周内死亡。这些结果表明，TXA_2/PGI_2比值失衡与烧伤后MOF的发生和发展有密切关系，是烧伤后MOF的原因之一。其主要机理可能是通过细胞破坏和膜去稳定性作用，促使微聚物和血栓形成，加重缺血组织再灌流损伤等作用，引起组织器官缺血损害。

关键词 烧伤；MOF；TXA_2；心肌酶谱

MOF是严重烧伤病人的主要死亡原因之一，但其发生的机理尚不完全清楚。以往的文献均属临床回顾性分析，本文报道了临床烧伤病人MOF发生机制的研究，检测了16例MOF病人的血栓素（TXA_2）和前列环素（PGI_2）含量及有关指标，结合MOF发生和发展的临床情况，探讨了TXA_2和PGI_2变化在烧伤后MOF发生和发展中的作用及其机理。

1 材料和方法

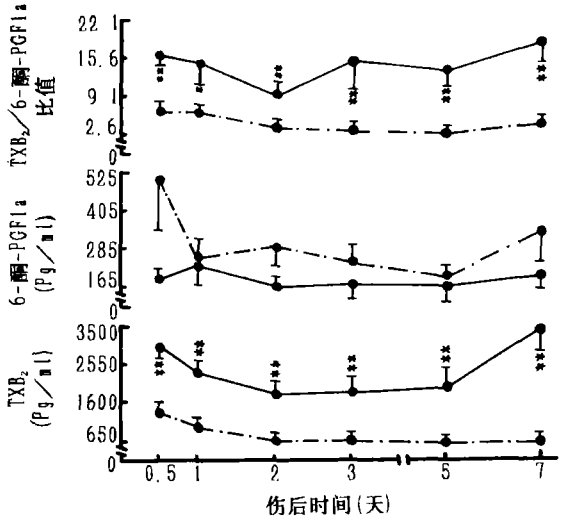


图1 烧伤后MOF与无MOF病人血浆TXB_2、6-酮-$PGF_1\alpha$和TXB_2/6-酮-$PGF_1\alpha$比值的动态变化

—MOF（n=16），—·—无MOF（n=41）

●$P<0.05$，●●$P<0.01$

1.1 临床资料

参见本期另文[1]。

1.2 观测指标及方法

1.2.1 血浆和脏器组织TXB_2和6-酮-$PGF_1\alpha$采用放射免疫测定法[2]；

1.2.2 循环血小板微聚物比率（CPAR）采用Wu-Hoak's法[3]；

1.2.3 心肌酶谱采用常规方法测定；

1.2.4 病理检查：观察了10例MOF死亡病人的主要脏器（心、肺、肝、肾）的大体病理变化，并常规取材行光镜检查。

2 结果

2.1 血浆TXB_2、6-酮-$PGF_1\alpha$和TXB_2/6-酮-$PG_1\alpha$比值

伤后1/2d至伤后7d的变化见图1。

2.2 主要脏器组织TXB_2、6-酮-$PGF_1\alpha$和TXB_2/6-酮-$PGF_1\alpha$比值

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

如表1所示，发生功能衰竭的心、肺和肾组织TXB_2含量均明显高于“正常”（创伤立即死亡者）脏器

附表 脏器组织TXB_2、6-酮-PGF1α和TXB_2/6-酮-PGF1α比值检测结果 $\bar{X}\pm SE$

	TXB_2 (pg/mg组织)		6-酮-PGF1α (pg/mg组织)		TXB_2/6-酮-PGF1α比值	
	MOF(n=2)△	“正常”(n=6)+	MOF(n=2)△	“正常”(n=6)+	MOF(n=2)△	“正常”)n=6) +
心肌	111±17*	60±2	70±17	54±4	1.7±0.6	1.1±0.1
肺	160±1**	74±10	74±5	63±12	2.2±0.2*	1.2±0.2
肾	86±8*	55±11	51±31	61±17	2.0±1.1	1.0±0.3
肝	53±19	34±23	28±2	31±15	1.9±0.5	1.5±1.4

△ 两例均因MOF死亡，均有心、肺和肾功能衰竭。

+ “正常”组：系6例创伤立即死亡，死后2h内取组织标本的测定值。

*P<0.05; **P<0.01。

组织，而无功能衰竭的肝组织，其含量与“正常”肝组织无明显差异。两组脏器的6-酮-$PGF_1\alpha$含量也无明显差异。功能衰竭肺组织的TXB_2/6-酮-$PGF_1\alpha$含量也明显高于“正常”肺组织。

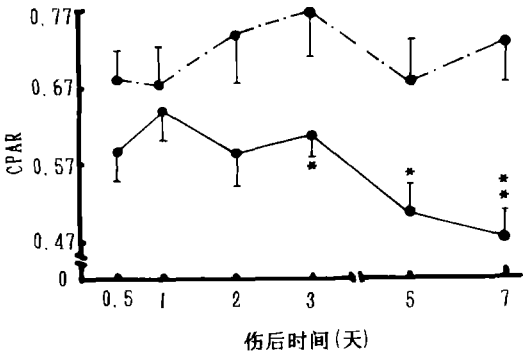


图2 烧伤后MOF与无MOF病人CPAR的动态变化

—MOF (n=16)，—·—无MOF (n=41)；
*P<0.05, **P<0.01

2.3 CPAR

伤后1/2d，MOF组CPAR为0.58±0.04，以后一直处于低水平，均无明显回升，且于5d～7d继续降低。对照组CPAR第1/2天为0.68±0.04，第2天回升至0.74±0.05，3d以后均明显高于MOF病人（图2）。

2.4 反映组织缺血和细胞破坏的指标

伤后MOF和对照组CPK均增高，但MOF组增高更为明显。伤后第1天，MOF组CPK为311±40U，第2天进一步增至456±61U，为正常(以90u计)的5.1倍，且在1周内均持续增高，第7天仍高达217±126U。而对照组伤后1/2d CPK为119±36U，第1天增至179±31U，第2天为174±34U，只有正常值的1.9倍，伤后7d已回到正常范围。MOF组LDH

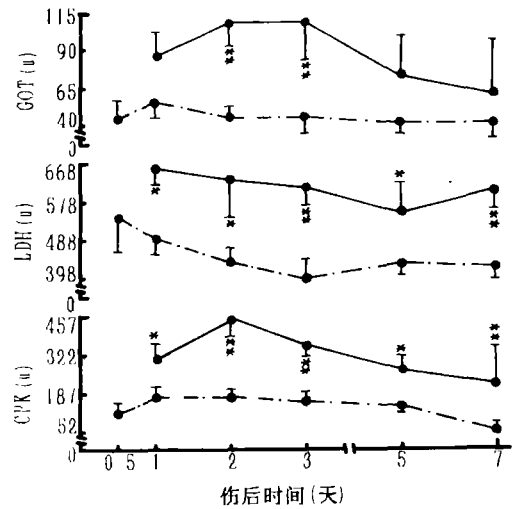


图3 烧伤后MOF与无MOF病人心肌酶谱的动态变化

—MOF (n=16)，—·—无MOF (n=41)
*P<0.05, **P<0.01

和GOT也明显高于对照组（图3）。

2.5 病理检查

10例MOF死亡病人脏器均发现有明显的病理变化。大体观察：心脏均明显增大；肺脏见不同程度的充血、淤血、肿胀，可见大块出血病灶，切面见大量白色或粉红色泡沫样液体，气道腔内也可见大量水肿液积聚；肾体积增大、外观肿胀，切面观皮质增厚、浊肿；肝体积增大。镜下观：心肌纤维浊肿，

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

部分显空泡变性，部分心肌纤维断裂，间质充血、水肿、出血。肺明显充血、出血、水肿，肺小血管内可见弥漫性血细胞凝聚和血栓形成；间质大量炎细胞浸润；细支气管腔内炎性分泌物积聚和出血。肾小球缺血，血管球塌陷、球囊扩张、结构破坏、肾间质血管内血细胞凝聚和血栓形成；肾小管上皮细胞高度浊肿，囊状扩张，上皮萎缩变平，管腔内可见较多透明管型或红细胞管型。肝细胞浊肿、脂肪变性，灶性坏死，肝小叶中央静脉和肝窦扩张，汇管区炎细胞增多。

3 讨论

TXA_2/PGI_2平衡失调与脏器损害的关系已有不少文献报道[4~6]。研究发现，TXA_2增多可致心肌缺血损伤，在已缺血的区域，TXA_2导致溶酶体酶的释放将大大增加心肌组织的破坏[4]，与脓毒症休克心功能抑制有关；TXA_2/PGI_2失衡是肺损伤的重要因素之一，血浆和肺淋巴液TXB_2增加与肺动脉压增高、肺顺应性降低、气道阻力增高、PaO_2降低和肺淋巴流量增多呈线性相关；可致肝血流量减少，使用TXA_2合成酶抑制剂7-IHA可使内毒素休克大鼠的GPT和GOT含量降低[6]，使肝细胞损害减轻；是引起肾缺血和急性肾功能衰竭的重要介质[6]。尚未见有与MOF特别是烧伤后MOF的关系的报道。

本研究16例MOF病例的结果表明，伤后7 d内血浆TXA_2含量均持续明显增高，明显高于无MOF病人。伤后1/2天，为无MOF病人的2.2倍，第3天增至2.7倍，第7天进一步增至5.1倍；烧伤3 d以后，MOF病人TXA_2/PGI_2比值也再次大幅度增高。这些结果提示，MOF病人TXA_2/PGI_2比值失衡的程度较无MOF病人严重。结合本组MOF发生的临床进程分析，发现血浆TXA_2/PGI_2比值随病情恶化而增加。本组16例MOF中，13例（81.3%）发生于伤后3 d～7 d内，11例（68.8%）于伤后1周内死亡，而TXA_2/PGI_2比值于3 d～7 d也进一步增高。这表明随着MOF的发生和病情的加重，TXA_2/PGI_2比值失衡的程度也越严重。MOF死亡病人脏器组织TXA_2和TXA_2/PGI_2比值检测结果表明，在发生功能衰竭的心、肺和肾组织，TXA_2和TXA_2/PGI_2比值也高于“正常”脏器组织；而未发生功能衰竭的肝组织，其含量与“正常”肝组织无明显差异。上述结果提示，TXA_2/PGI_2比值失衡与MOF的发生和发展有一定关系，是烧伤MOF的原因之一。

TXA_2/PGI_2失衡引起MOF可有多种途径，根据本研究观察到的结果结合文献分析，主要有：①细胞破坏和膜去稳定作用。研究发现[4]，TXA_2能引起胃粘膜和心肌组织损伤，破坏胃粘膜和心肌细胞的完整性。TXA_2可致敏感细胞膜直接溶解和使膜结构稳定性降低，导致化学介质和酶类释放。TXA_2合成酶抑制剂7-IHA可减少内毒素休克GPT和GOT释放[5]。TXA_2受体拮抗剂BM-13505可使血浆组织蛋白酶D和心肌抑制因子含量降低[7]。PGI_2则具有细胞保护作用，能稳定膜结构、减少溶酶体酶和化学介质的释放[4]。在实验性心肌梗塞，PGI_2能减小梗塞范围，减少心肌需氧量和细胞自溶酶D及CPK从梗塞区释放[4]。本研究以CPK、LDH和GOT作为组织缺血、细胞破坏和酶类释放的指标，发现MOF病人CPK、LDH、GOT和TXA_2/PGI_2比值1周内均持续明显增高，而无MOF病人无论心肌酶谱和TXA_2/PGI_2比值均明显低于MOF病人，表明MOF病人CPK、LDH和GOT的大量释放与TXA_2增多有一定关系。②使微聚物增多和血栓形成。不少研究表明，微聚物和微血栓形成是引起MOF的重要原因之一。TXA_2能引起血小板和白细胞聚集[8]，形成循环微聚物和血栓，一方面引起组织器官微血管阻塞，加重血流动力学和流变学紊乱，导致组织器官缺血损伤；另一方面，微聚物可释放一系列化学介质如ADP、PGs、TXA_2、组织胺、5-HT、缓激肽、FDP、血小板因子Ⅳ、溶酶体酶等，从而引起血管通透性增加和组织损

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

伤。在严重感染引起的MOF，病理可见脑、肾和胃肠等脏器有微血栓形成，肺内微血栓是导致肺水肿和呼吸衰竭的重要原因。Teoh发现，术后TXA_2增多引起血小板和白细胞激活并聚集于心肌微血管内，给病人服用TXA_2抑制剂潘生丁，术后TXA_2释放量、心肌血管内沉积的血小板和白细胞数量均减少，使心肌缺血减轻。本研究MOF病人CPAR明显低于无MOF病人，且持续降低，5 d后进一步降低，提示血中微聚物形成持续增多；病理也发现肺、肾等脏器微血管内血细胞凝集和血栓形成。而在MOF病人CPAR进一步降低（即微聚物增多）时，TXA_2和TXA_2/PGI_2比值则均进一步增高。这表明TXA_2增加是MOF病人微聚物增多和微血栓形成的原因之一。③TXA_2使血管强力收缩，导致血流动力学紊乱和组织器官缺血，可能是TXA_2引起脏器损害的另一原因。据报道[4]，TXA_2可强力收缩胃粘膜血管，促使应激性溃疡的发生；而PGI_2可选择性增加易发应激性溃疡区域的血流，能防止或减少应激性溃疡的发生。研究发现，TXA_2对血管平滑肌的收缩作用是通过增加胞浆Ca^{++}浓度而实现的。TXA_2还使支气管平滑肌收缩[9]，引起气道阻力增加，影响肺功能。④TXA_2引起MOF的另一可能途径是加重了缺血组织的再灌流损伤。本研究的资料表明，MOF的发生与休克有密切关系。本组16例MOF病人有7例（43.8%）于伤后3 d内相继发生，与休克的严重程度、休克治疗不及时和休克期渡过不平稳有关。由于缺血缺氧时间长或较重，扩容后引起的再灌流损伤也重。本组MOF病人CPK、LDH和GOT含量伤后2 d～3 d（补液后）比第1天增高幅度更大，即提示发生了再灌流损伤。研究表明，缺血组织再灌流损伤与TXA_2有关。Alemayehu发现[10]，TXA_2/PGI_2失衡是失血性休克肠道再灌流损伤的重要因素。Leleuk发现[6]，肾缺血时TXA_2增加而PGI_2不增加，解除缺血后24h，血Cr由35.36μmol/L急增至365.2μmol/L，病理见急性肾小管坏死和肾重量增加；预先抑制TXA_2合成，则解除缺血后TXA_2，血Cr和肾重量均不增加。新近有研究发现，组织的再灌流损伤与TXA_2合成有关，自由基清除剂在再灌流损伤期间对肾脏的显著保护作用是通过抑制TXA_2合成所致。Anner等发现，肢体缺血后再灌注，血浆和淋巴中TXA_2可导致暂时性肺动脉高压和肺部微血管通透性增高。这些研究均表明，TXA_2/PGI_2平衡失调是缺血组织再灌流损伤的重要介质，而这一作用又可能是TXA_2/PGI_2平衡失调引起MOF的机理之一。

（本文病理部分得到校病理教研室张建中、陈意生和史景泉，西南医院病理科柳凤轩，本所刘明政的热情指导和帮助，谨致以谢意！）

参考文献

1. 黄跃生，等。严重烧伤后MOF的主要发病因素及其预警指标的初步探讨。第三军医大学学报 1990；12(6)：463
2. 李振甲，等。人血浆TXB_2放射免疫测定。解放军医学杂志 1985；10(1)：35
3. Wu KK and Hoak JC. A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. Lancet 1974;2:924
4. Whittle BJR, et al. Pharmacological interactions between prostacyclin and thromboxanes. Br Med Bull 1983;39(3):232
5. Wise WC, et al. Protective effects of thromboxane synthetase inhibitors in endotoxic shock. Circ Res 1980;46(6):854
6. Lelcuk S, et al. Prostacyclin and thromboxane A2 moderate postischemic renal failure. Surgery 1985;98(2):207

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

7 Bitterman H. et al. Beneficial actions of thromboxane receptor antagonism in hemorrhagic shock. Circ Shock 1986;20(1):1

8. Huang Yuesheng, et al. Effect of smoke inhalation injury on thromboxane levels and platelet counts. Burns 1988;14(6):440

9 Greenberg R. et al. Thromboxane A_2 mediated bronchoconstriction in the anesthetized guinea pig. Eur J Pharmacol 1982;80(1):17

10. Alemayehu A.et al.Intestinal prostacyclin and thromboxane production in irreversible hemorrhagic shock. Circ Shock 1987;23(2):119

(收稿: 1989.12.25; 修回: 1990.10.28)

Changes of Thromboxane and Prostacyclin Following Severe Burns: Roles in the Pathogenesis of Postburn MOF

Huang Yuesheng, et al. (Burn Research Institute, Southwest Hospital, Third Military Medical College

Plasma TXB_2 and 6-keto-PGF1α in 16 multiple organ failure (MOF)and 41 non-MOF together with visceral TXB2 and 6-keto-PGF1α from patients dying of MOF were determined. Measurements of CPAR and myocardiac enzyme spectrum (CPK, LDH and GOT) , and pathomorphological studies as well were carried out. The findings demonstrated that plasma levels of TXB_2 and TXB_2/6-keto-PGF1α ratio in MOF group ascended and sustained at levels significantly higher than in non-MOF patients, and increased further at 5 to 7 days postburn(PB) . Values of TXB_2 and TXB_2/6-keto-PGF1α ratio in myocardiac, lung and renal tissues of MOF patients were significantly higher than those of normal subjects, but not in hepatic tissue whose function was clinically normal. CPAR in MOF group reduced continuously and dropped profoundly at 5 to 7 days PB, indicating more microaggregate formation. CPK, LDH and GOT in MOF increased markedly at 1 postburn day (PBD) ,elevated further at 2 to 3 PBD, and remained at higher levels within 7 days PB. Degeneration,destruction, hemorrhage, edema and thrombosis were revealed in tissues of patients succumbing to heart, lung, renal and hepatic failure. Clinically, of the 16 MOF cases, 13 (81.3%) during 3 to 7 days PB developed MOF and 11 (68.8%) died. These findings substantiated that the sustained increase of TXA_2 and TXA_2/PGI_2 ratio was closely related to the genesis and development of postburn MOF.TXA_2 can cause cytodestruction,destabilization of membrane,microaggregate formation and thrombosis. It causes or aggravates reperfusion damage of ischemic tissues. All of thes actions may lead to ischemia and damage of visceral tissues.

Key words: burns; MOF; TXA_2; myocardiac enzyme spectrum

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