

• 论著 •

卡巴胆碱对烧伤休克犬口服补液时胃排空和胃黏膜二氧化碳分压的影响

田易军 胡森 杜颖 车晋伟 耿世佳 吴静 盛志勇

【摘要】 目的 研究卡巴胆碱对烧伤犬休克早期口服补液时胃排空和胃黏膜二氧化碳分压(PgCO₂)的影响。方法 将 24 只成年雄性 Beagle 犬随机分为 4 组:35%总体表面积(TBSA)烧伤后口服葡萄糖-电解质液(GES)组及其卡巴胆碱干预组(35%TBSA GES 组和 35%TBSA GES/CAR 组);50%TBSA 烧伤后口服 GES 液组及其卡巴胆碱干预组(50%TBSA GES 组和 50%TBSA GES/CAR 组),每组 6 只。采用凝固汽油燃烧法分别造成颈背部 35%TBSA Ⅲ度烧伤和颈背部+胸腹部 50%TBSA Ⅲ度烧伤。各组于烧伤后 0.5 h 开始按 Parkland 公式量和速率(4 ml · kg⁻¹ · 1%TBSA⁻¹,前 8 h 内补 1/2 量,后 16 h 内补另 1/2 量)口服补液;GES/CAR 组于伤后 0.5 h 口服卡巴胆碱(20 μg/kg 溶于 GES 中)。烧伤后 2、4、8 和 24 h 测定胃排空率和 PgCO₂,并观察胃不耐受症状。结果 烧伤后各组犬胃排空率均显著低于伤前(P 均<0.05),伤后 2 h 35%TBSA GES 组降至 51.5%,伤后 4 h 50%TBSA GES 组降至 39.2%,之后逐渐恢复,但伤后 24 h 仍显著低于伤前(P 均<0.05)。35%TBSA GES/CAR 组伤后各时间点胃排空率均显著高于同烧伤面积 GES 组(P 均<0.05),平均提高 15.0%,伤后 8 h 恢复至伤前水平;50%TBSA GES/CAR 组于 8 h 起胃排空率显著高于同烧伤面积 GES 组,但伤后 24 h 仍低于伤前水平(P<0.05)。伤后各组犬 PgCO₂均较伤前显著升高(P 均<0.05),35%TBSA GES/CAR 组伤后各时间点显著低于同烧伤面积 GES 组,50%TBSA GES/CAR 组伤后 4 h 起显著低于同烧伤面积 GES 组(P 均<0.05)。伤后各组犬出现呕吐等胃不耐受症状情况比较:50%TBSA GES 组(83.3%,5/6)>50%TBSA GES/CAR 组(50.0%,3/6)>35%TBSA GES 组(16.7%,1/6)>35%TBSA GES/CAR 组(0,0/6)。结论 卡巴胆碱能显著改善 Beagle 犬烧伤休克早期胃对 GES 的排空,降低 PgCO₂,提高口服液体复苏的效果。

【关键词】 烧伤; 卡巴胆碱; 胃排空; 胃黏膜二氧化碳分压

Effect of carbachol on gastric emptying and gastric mucosa partial pressure of carbon dioxide in oral resuscitation of burn shock with a glucose-electrolyte solution in dogs TIAN Yi-jun*, HU Sen, DU Ying, CHE Jin-wei, GENG Shi-jia, WU Jing, SHENG Zhi-yong. * Laboratory of Shock and Organ Dysfunction, Burns Institute, First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100037, China
Corresponding author: HU Sen(Email: hs82080@yahoo.com.cn)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of carbachol (CAR) on gastric emptying and gastric mucosa partial pressure of carbon dioxide (PgCO₂) in the resuscitation of burn shock with oral administration of glucose-electrolyte solution (GES) in dogs. **Methods** Twenty-four adult male Beagle dogs were randomly divided into 4 groups: 35% total body surface area (TBSA) Ⅲ degree burn resuscitated with oral GES (35% TBSA GES, n=6), 35% TBSA Ⅲ degree burn with oral GES containing 20 μg/kg of CAR (35% TBSA GES/CAR, n=6), 50% TBSA Ⅲ degree burn with oral GES (50% TBSA GES, n=6) and 50% TBSA Ⅲ degree burn with oral GES containing 20 μg/kg of CAR (50% TBSA GES/CAR, n=6). Dogs were subjected to 35% TBSA or 50% TBSA full-thickness flame injury respectively. Thirty minutes after burn, dogs were given GES or GES containing CAR according to Parkland formula (1/2 of 4 ml · kg⁻¹ · 1% TBSA⁻¹ within 8 hours post burn, and the remaining 1/2 within next 16 hours post burn) by gavage. The gastric emptying rate, PgCO₂ and intolerance symptoms were determined at 2, 4, 8 and 24 hours post burn. **Results** The gastric emptying rate was significantly decreased in all groups after the burn (P<0.05), and it was 51.5% at 2 hours after burn in 35% TBSA GES group and 39.2% at 4 hours after burn in 50% TBSA GES group. It was gradually ameliorated, but still much lower than pre-injury levels (both P<0.05). The gastric emptying rate in GES/CAR group were significantly higher at all time points after injury than those in 35% GES group (P<0.05), and it was higher than that in 50% GES group at 8 hours and 24 hours (both P<0.05). The gastric emptying rate restored to pre-injury levels (P>0.05) in 35% GES/CAR group, and it was still lower than pre-injury level in 50% GES/CAR group (P<0.05). The PgCO₂ were significantly elevated in all groups post burn (all P<0.05), and could not return to pre-injury levels. The PgCO₂ in GES/CAR group were significantly higher at all time points after injury than those in 35% GES group (P<0.05), and it was higher than that in 50% GES group at 4 hours and 24 hours (P<0.05). The degree of gastric intolerance symptoms could be ranked as follows: 50%TBSA GES group (83.3%, 5/6)>50%TBSA GES/CAR group (50.0%, 3/6)>35%TBSA GES group (16.7%, 1/6)>35%TBSA GES/CAR group

(0, 0/6). **Conclusion** The results indicate that CAR has a significant effect in improving gastric emptying and gastric ischemia during oral resuscitation of burn shock with a glucose electrolyte solution.

【Key words】 burn; carbachol; gastric emptying; gastric mucosa partial pressure of carbon dioxide

战争、灾害等特殊环境下,烧伤休克患者施行早期静脉补液常因各种原因难以实施,此时口服补液具有重要意义,但实践表明,烧伤休克伤员由于胃肠道缺血,常对口服补液“不耐受”,表现为呕吐及胃排空障碍^[1-2]。我们设想如果在口服液中加入能促进胃肠血流和动力的药物,将有助于提高口服补液的效果。卡巴胆碱是一种胆碱能受体激动剂,具有促进胃肠动力、扩张血管以及减轻炎症的作用。本研究拟观察卡巴胆碱能否改善 Beagle 犬烧伤休克早期降低的胃排空和胃血流量,为提高烧伤休克早期口服补液的疗效提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物及分组:成年雄性 Beagle 犬 24 只,体重(11.0±0.8)kg,购自中国医学科学院动物中心,适应性喂养 2 周,术前禁食 24 h、禁水 4 h。按随机数字表法分为 4 组:35%总体表面积(TBSA)烧伤后口服葡萄糖-电解质液(GES)组(35%TBSA GES 组)及其卡巴胆碱干预组(35%TBSA GES/CAR 组);50%TBSA 烧伤后口服 GES 组(50%TBSA GES 组)及其卡巴胆碱干预组(50%TBSA GES/CAR 组),每组 6 只。

1.2 动物模型制备:氯胺酮(8 mg/kg)+速眠新 II(0.1 mg/kg)肌肉注射麻醉犬,用质量分数为 20%的硫化钠脱去颈、背、胸、腹部毛发,皮肤消毒后实施颈总动脉和颈外静脉切开插管术。术毕将动物置于笼中,经颈外静脉导管输注质量分数为 5%的葡萄糖溶液,补足生理需要量,24 h 后动物完全苏醒再进行烧伤。烧伤前静脉注射质量分数为 1%的丙泊酚(0.5 ml/kg)作短效麻醉(10~15 min),动物俯卧位固定,在其颈、背部均匀涂抹凝固汽油,燃烧 30 s 造成 35%TBSA III 度烧伤[n=12,烧伤面积通过纸拼图法计算,约(34.8±4.6)%TBSA]。50%TBSA III 度烧伤在动物 35%TBSA III 度烧伤基础上,将动物仰卧位固定,在其胸、腹部均匀涂抹凝固汽油,燃烧 20 s 造成[n=12,约(52.3±4.6)%TBSA]。各组

动物于伤后 0.5 h 开始按照 Parkland 公式的量和速率(4 ml·kg⁻¹·1%TBSA⁻¹,前 8 h 内补 1/2 量,后 16 h 内补另 1/2 量)通过胃管注入口服补液;GES/CAR 组于伤后 0.5 h 口服卡巴胆碱(Carbachol,美国 Sigma 公司产品,20 μg/kg 溶于 GES 中)。GES 液配制:每 1 000 ml 蒸馏水中加入 NaCl 3.5 g, NaHCO₃ 2.5 g, KCl 1.5 g, 葡萄糖粉 20 g。

1.3 胃排空率测定:按 Scarpignato 等^[3]介绍的方法用酚红(Phenol red,美国 Sigma 公司产品)作指示剂,于伤前及伤后 2、4、8 和 24 h 测定。实验前先制作酚红浓度和 560 nm 光波下吸光度(A)的标准曲线,将酚红按已知浓度溶于口服溶液中;测量时经胃管定量注入胃内,30 min 后抽取胃内剩余液少量,处理后经分光光度计读取 A 值后按标准曲线转换为浓度值;测出胃残留量及胃总量。

$$\text{胃排空率}(\%) = (1 - \text{胃残留量} / \text{胃总量}) \times 100\%$$

1.4 胃黏膜二氧化碳分压(PgCO₂)测定:采用气体张力测定仪(Tonocap 型 Tonometry,芬兰)测定,结果以 mm Hg 为单位直接在计算机显示器上读出。

1.5 胃不耐受症状的判定^[4-5]和预实验结果:以呕吐症状作为胃不能耐受时的指标,呕吐量在<50 ml 为+,50~100 ml 为++,>100 ml 为+++。

1.6 统计学处理:采用 SPSS 11.0 统计软件,实验数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用方差分析,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 胃不耐受症状:所有不耐受动物伤后 6 h 内出现呕吐,呕吐物为胃内容物。35%TBSA GES 组有 1 只犬出现呕吐(+);35%TBSA GES/CAR 组动物无呕吐,全部耐受。50%TBSA GES 组有 5 只犬出现呕吐(+++ 3 只,++ 2 只);50%TBSA GES/CAR 组有 3 只犬出现呕吐(+++ 2 只,++ 1 只)。不耐受率比较:50% TBSA GES 组(83.3%)>50% TBSA GES/CAR 组(50.0%)>35%TBSA GES 组(16.7%)>35%TBSA GES/CAR 组(0)。

2.2 胃排空率(图 1):烧伤后各组胃排空率均显著低于伤前(P 均<0.05);伤后 2 h 35%TBSA GES 组胃排空率下降至 51.5%,之后开始回升,24 h 恢复为伤前的 80.0%;伤后 4 h 50%TBSA GES 组胃排空率降至 39.2%,之后缓慢回升,24 h 恢复至伤前的 45.0%。伤后各时间点 35%TBSA GES/CAR

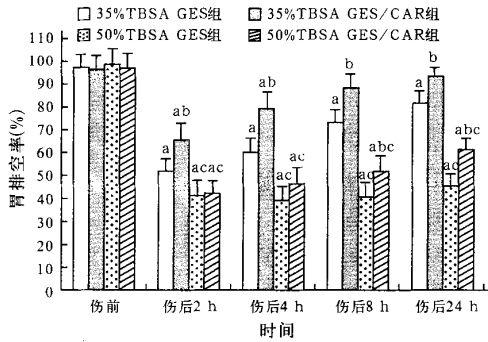
基金项目:军队“十一五”专项课题基金(06Z055)

作者单位:100037 北京,解放军总医院第一附属医院全军烧伤研究所(车晋伟,胡森,王磊,田易军,盛志勇);010059 内蒙古医学院基础医学部(杜颖,耿世佳,吴静)

通讯作者:胡森,博士生导师,Email:hs2080@yahoo.com.cn

作者简介:田易军(1976-),男(汉族),河北省人,硕士研究生,Email:tian951609@126.com。

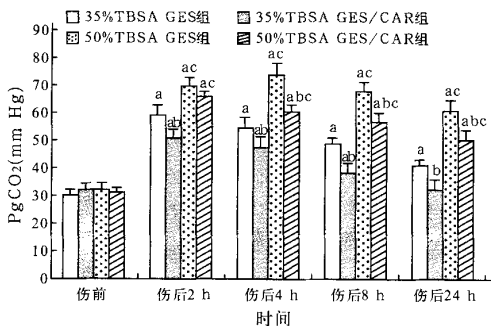
组胃排空率均显著高于 35%TBSA GES 组 (P 均 < 0.05), 平均提高 15.0%; 伤后 8 h 恢复至伤前水平 ($P > 0.05$); 伤后 8 h 起 50% TBSA GES/CAR 组胃排空率显著高于 50% TBSA GES 组 (P 均 < 0.05), 伤后 24 h 恢复至 61.0%, 但仍低于伤前水平 ($P < 0.05$).



注:与本组伤前比较,^a $P < 0.05$;与相同烧伤面积不同处理组比较,^b $P < 0.05$;与不同烧伤面积相同处理组比较,^c $P < 0.05$

图 1 卡巴胆碱对各组烧伤休克犬口服补液时胃排空率的影响

2.3 PgCO₂(图 2): 烧伤后各组犬 PgCO₂ 均显著高于伤前水平 (P 均 < 0.05), 2 h 后开始下降, 至伤后 24 h, 35%TBSA GES 组、50%TBSA GES 组和 50%TBSA GES/CAR 组均未恢复至伤前水平 (P 均 < 0.05). 与相同烧伤面积 GES 组比较, 35%TBSA GES/CAR 组 PgCO₂ 伤后各时间点均显著下降 (P 均 < 0.05); 50%TBSA GES/CAR 组于伤后 4 h 起 PgCO₂ 显著下降 (P 均 < 0.05). 35% TBSA GES/CAR 烧伤犬 PgCO₂ 于伤后 24 h 恢复至伤前水平 ($P > 0.05$). 与 50%TBSA 烧伤相同处理组比较, 35%TBSA 烧伤后各时间点犬 PgCO₂ 下降差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05).



注:与本组伤前比较,^a $P < 0.05$;与相同烧伤面积不同处理组比较,^b $P < 0.05$;与不同烧伤面积相同处理组比较,^c $P < 0.05$;

1 mm Hg = 0.133 kPa

图 2 卡巴胆碱对各组烧伤休克犬口服补液时 PgCO₂ 的影响

3 讨论

烧伤休克救治的有效方法是及时充分地进行液体复苏, 常用补液途径为静脉补液。但在战争及大规模自然灾害环境下, 常由于卫勤能力和环境条件限制使静脉补液难于实施, 此时口服补液成为现场急救的重要措施。但烧伤休克时由于血容量减少和血液重新分布, 使胃肠道血流量减少, 胃肠道运动受到抑制, 导致伤员对口服补液难以耐受, 出现呕吐等胃排空障碍症状, 直接影响口服液体复苏的效果^[1-2]。

正常胃血流量是维持胃动力的首要条件^[6], 胃肠血流量减少可导致胃肠运动障碍。烧伤后胃黏膜处于缺血、缺氧状态, 黏膜血循环中 PCO₂ 增高, 无氧代谢产生的酸性代谢产物积聚导致胃黏膜 pH 值降低, 研究显示胃肠黏膜 pH 值随休克程度加重而进行性降低, 可以反映胃肠黏膜缺血状况^[7]。PCO₂ 与 pH 值呈负相关, 因此, PCO₂ 值越高表明缺血越严重。目前临床观察胃黏膜血流灌注的手段主要是测量 PgCO₂ 值, 通过 PgCO₂ 变化间接反映局部血流灌注及氧代谢情况, 该指标测量方法相对无创, 用于测量的三腔管可同时作为补液和测量胃排空率的通道, 操作步骤简便易行。

本实验结果显示, 犬烧伤休克早期 PgCO₂ 增高, 胃黏膜血流量减少, 胃排空率明显降低, 表明烧伤早期由于全身循环血量减少及应激作用, 导致胃血流减少, 而胃缺血及再灌注损伤能严重干扰胃黏膜细胞的能量代谢, 胃黏膜 ATP 的含量显著降低, 加重了胃的代谢应激, 造成胃排空障碍。有研究表明, 通过提高胃黏膜 ATP 酶活性, 可使胃黏膜损伤患者的胃黏膜糜烂治愈率明显高于对照组^[8]。本研究结果显示, 35%TBSA 烧伤后, GES 组有 1 只犬出现不耐受症状; 35%TBSA GES/CAR 组未出现不耐受情况, 且 35%TBSA GES/CAR 组胃排空率于 24 h 基本恢复至伤前水平。50%TBSA 烧伤后犬 PgCO₂ 增高更多, 胃排空率下降更明显, 恢复更缓慢, 出现呕吐等不耐受症状的犬增多, 其中 50% GES 组为 5 只, 50% GES/CAR 组为 3 只, 至 24 h 胃排空率仍较低; 给予口服液体复苏后, 单纯 GES 液或 GES/CAR 液均可增加胃黏膜血液, 提高胃排空率, 但以 GES/CAR 口服液效果更为显著, 说明卡巴胆碱可显著改善胃组织的血液灌流及功能指标, 对胃黏膜有保护作用。

GES 液为等渗溶液, 相对于蛋白质、脂肪等物质, 胃对糖和盐的排空速度更快。以往研究证明, 肠缺血时胃肠上皮细胞可通过无氧代谢途径利用葡萄

糖产生 ATP 供能,促进钠和水的吸收^[9]。因此,口服 GES 液不仅不增加休克缺血后胃肠组织的氧化应激,还可通过糖酵解途径供能,改善受损的胃肠黏膜细胞功能。

卡巴胆碱是一种胆碱能受体激动剂,能同时兴奋 M 和 N 受体,具有促进胃肠运动、扩张血管以及减轻组织炎症的作用。本实验中给予卡巴胆碱对烧伤后胃排空率及胃血流量均有明显恢复作用,其作用机制可能与直接兴奋 M 受体,增加胃动力和胃血流量以及刺激胃动素释放引起胃排空有关。卡巴胆碱还可兴奋 N 受体,减轻肠缺血和烧伤休克时组织局部及全身炎症反应,抑制血管内液体向组织渗漏,减少血容量的丢失^[10-11]。卡巴胆碱与 GES 液联用,既能增加休克时胃肠缺血状态下的细胞能量供应,改善烧伤休克早期受抑的细胞功能,又可增加胃肠道血流量,提高胃排空率,促进 GES 液排入小肠,增加小肠对口服液的吸收,有效提高循环血容量。

综上所述,卡巴胆碱对于改善烧伤休克时胃肠道的血流量以及对口服液的排空和吸收,减少血管内液体丢失及口服补液量,增加机体对烧伤休克的耐受能力,提高复杂条件下烧伤休克患者口服液体复苏的效果具有较好的应用前景。

参考文献

[1] 车晋伟,胡森,盛志勇. 烧(创)伤休克战地液体复苏研究进展[J]. 解放军医学杂志,2007,32(3):271-273.

- [2] Thomas S J, Kramer G C, Herndon D N. Burns; military options and tactical solutions [J]. J Trauma, 2003, 54 (5 Suppl):S207-218.
- [3] Scarpignato C, Capovilla T, Bertaccini G. Action of caerulein on gastric emptying of the conscious rat [J]. Arch Int Pharmacodyn, 1980, 246(2):286-294.
- [4] 胡森,夏斌,黎君友,等. 犬肠缺血/再灌注时小肠对早期肠内营养耐受能力的实验研究[J]. 中国危重病急救医学,2006,18(10):605-608.
- [5] Davies A R, Froome P R, French C J, et al. Randomized comparison of nasojejunal and nasogastric feeding in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2002, 30(3): 586-590.
- [6] Minami H, McCallum R W. The physiology and pathophysiology of gastric emptying in humans [J]. Gastroenterology, 1984, 86(6):1592-1610.
- [7] 胡森,晋桦,吕艺,等. 山羊低血容量性休克和复苏后胃肠黏膜内 pH 值的变化 [J]. 中国危重病急救医学,1997,9(12):708-710.
- [8] 张永锋,谭永港,贾秀琴,等. 理气活血法配合西药治疗急性胃黏膜病变的临床研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志,2003,10(2):93-95.
- [9] 胡森,盛志勇,柳琪琳,等. 大鼠小肠缺血再灌注时肠内给予不同营养物质对肠黏膜吸收功能和能量代谢的影响 [J]. 中华医学杂志,2002,82(10):689-691.
- [10] 胡森,姜小国,石德光,等. 卡巴胆碱对缺血/再灌注损伤时肠道局部炎症反应的影响 [J]. 中国危重病急救医学,2003,15(12):748-750.
- [11] 邱方,周洁平,王瑞刚,等. 卡巴胆碱对烫伤休克大鼠肺血管通透性影响的初步研究 [J]. 感染、炎症、修复,2007,8(2):72-74.

(收稿日期:2008-01-19 修回日期:2008-02-22)
(本文编辑:李银平)

• 启事 •

2008 年度全国内科急危重病医学学术研讨会征文与报名通知

为进一步推动危重病医学学科的发展,交流各地先进经验,中华医学会继续教育部决定于 2008 年 4 月中旬在福建省厦门市、5 月下旬在辽宁省大连市召开 2008 年度全国内科急危重病医学学术研讨会,欢迎有关人员参加征文与报名参会。国家级继教项目编号:2008-10-00-056,10 学分。

1 厦门会议报到日期:4 月 11 日;会议日期:4 月 12—17 日;地点:厦门金宝大酒店银楼(厦门东渡疏港路,三星级);联系电话:0592-6015300 总机转。

大连会议报到日期:5 月 23 日;会议日期:5 月 24—28 日;地点:邮政宾馆(大连市中山区长江路 271 号,火车站南广场西侧,三星级);电话:0411-83661388,83661488(总台)。

2 会议期间举办高级学习班,拟邀请国内知名专家进行专题报告。主要内容如下:急性呼吸窘迫综合征与机械通气进展;心、肺、脑复苏最新进展;严重感染的诊疗策略;细菌耐药监测与药物选择、医院获得性肺炎治疗对策;休克与循环功能支持新理论;液体复苏;脓毒症诊疗策略;多器官功能衰竭救治的有关进展;出、凝血障碍诊疗进展;危重患者的合理营养与免疫调理;血流动力学监测与循环功能支持;肾脏替代治疗在危重病中的应用;各类中毒的诊疗进展;心脑血管、呼吸、消化、神经、内分泌等系统急危重病的热点、难点问题等。

3 征文内容:有关急诊、ICU 及内科各专科各类急危重病诊断与治疗等相关内容。

4 征文要求:2 000 字左右论文 1 份,或只寄 600 字左右摘要 1 份,征文请打印,论文题目下注明省市、工作单位、科室、姓名及邮编。自留底稿,恕不退回。来稿请寄:100710 北京东西大街 42 号中华医学会继续教育部“厦门危重病会议”或“大连危重病会议”,梁鸿同志收。Email:jxjy@vip.163.com (Email 发稿时务必注明“厦门危重病会议”或“大连危重病会议”字样)。征文截止日期:厦门会议邮局寄稿为 3 月 26 日前,Email 为 4 月 1 日前;大连会议邮局寄稿为 5 月 5 日前,Email 为 5 月 14 日前)。

5 每位参会代表需交纳会务费 980 元,住宿费每人每天 120 元左右。

6 联系人及电话:杨桂芳 010-51798200(带传真),88820399;梁鸿 010-85158402。

(中华医学会继续教育部)