

• 论著 •

卡巴胆碱对犬 50% 总体表面积烧伤口服补液时肺血管通透性和肺组织含水量的影响

胡森 车晋伟 包呈梅 盛志勇

【摘要】 目的 研究卡巴胆碱(CAR)对犬 50% 总体表面积(TBSA)烧伤休克期口服补液时肺血管通透性和肺组织含水量的影响。**方法** 成年雄性 Beagle 犬 12 只, 先行颈动、静脉置管, 24 h 后造成 50% TBSA Ⅲ 度烧伤。伤后 24 h 随机分为口服补液组和口服补液+CAR 组, 每组 6 只, 从胃内分别输注葡萄糖-电解质溶液(GES)和含 CAR 的 GES 液(20 μg/kg CAR 溶于 GES), 伤后 24 h 起实施静脉延迟补液, 补液量和速率均根据 Parkland 公式确定。于伤前(0)及伤后 2、4、8、24、48 和 72 h 测定各组犬呼吸频率(RR)、动脉血氧分压(PaO₂)、血管外肺水指数(ELWI)和肺血管通透性指数(PVPI); 于伤后 72 h 处死动物, 取肺组织测定髓过氧化物酶(MPO)活性、丙二醛(MDA)含量以及肺组织含水量。**结果** 烧伤后两组动物 RR、ELWI 和 PVPI 较伤前均显著增加, PaO₂ 显著降低($P < 0.01$); 伤后 72 h PaO₂ 恢复至伤前水平。口服补液+CAR 组伤后 4、8 和 24 h RR、ELWI 和 PVPI 显著低于口服补液组, 伤后 8、24、48 h PaO₂ 显著高于口服补液组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 但伤后 72 h 两组间上述指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。伤后 72 h 口服补液+CAR 组肺组织 MPO 活性、MDA 含量及肺组织含水量均显著低于口服补液组[(2.64 ± 0.38)U/mg 比 (4.12 ± 0.46)U/mg, $P < 0.01$; (3.60 ± 0.54) μmol/mg 比 (5.14 ± 0.62) μmol/mg, $P < 0.01$; (77.40 ± 0.56)% 比 (78.30 ± 0.54)%, $P < 0.01$]。**结论** 50% TBSA 烧伤口服补液时给予 CAR 能抑制肺组织炎症反应和过氧化损伤, 减轻烧伤休克引起的肺血管通透性增加和肺水肿。

【关键词】 烧伤; 休克; 补液疗法; 卡巴胆碱; 血管通透性; 肺水肿

The effect of carbachol on pulmonary vascular permeability and lung water content during oral fluid resuscitation of burn shock induced by a 50% total body surface area full-thickness flame injury in dogs HU Sen, CHE Jin-wei, BAO Cheng-mei, SHENG Zhi-yong. Laboratory of Shock and Organ Dysfunction, Burns Institute, First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of carbachol (CAR) on pulmonary vascular permeability and pulmonary water content during oral fluid resuscitation of burn shock. **Methods** Twelve male Beagle dogs with intubation of carotid artery and jugular vein for 24 hours were subjected to a 50% total body surface area (TBSA) full-thickness burn, then they were equally divided into oral resuscitation (OR) and OR plus CAR groups (OR+CAR). Dogs were given either a glucose-electrolyte solution (GES) in OR group or GES containing CAR (20 μg/kg) in OR+CAR group by gavage within 24 hours after burn. Dogs in each group were given intravenous fluid resuscitation after 24 post burn hour (PBH). The delivery rate and volume of GES was in accordance with that of Parkland formula. Respiratory rate (RR), arterial partial pressure of oxygen (PaO₂), extravascular lung water index (ELWI) and pulmonary vascular permeability index (PVPI) were determined before burn (0 hour), and at 2, 4, 8, 24, 48 and 72 PBH. At 72 PBH or before death, dogs were sacrificed to collect lung tissue for evaluation of myeloperoxidase (MPO), malondialdehyde (MDA), and assessment of the tissue water content by dry to wet weight. **Results** Compared with those before burn, RR, ELWI and PVPI were greatly increased, and PaO₂ obviously decreased in two groups after burn (all $P < 0.01$). At 72 PBH, PaO₂ returned to preburn level, while RR, ELWI and PVPI were still higher than preburn levels. RR, ELWI and PVPI at 4, 8 and 24 PBH, and PaO₂ at 8, 24, 48 PBH in OR+CAR group were respectively lower or higher than those in OR group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but those measurements showed no statistical differences between two groups at 72 PBH (all $P > 0.05$). MPO, MDA and lung water contents in OR+CAR group were significantly lower than those in OR group at 72 PBH [(2.64 ± 0.38) U/mg vs. (4.12 ± 0.46) U/mg, $P < 0.01$; (3.60 ± 0.54) μmol/mg vs. (5.14 ± 0.62) μmol/mg, $P < 0.01$; (77.40 ± 0.56)% vs. (78.30 ± 0.54)%, $P < 0.01$]. **Conclusion** The results indicate that CAR inhibits inflammatory response and oxidative damage in lung tissue, and alleviates pulmonary vascular permeability and lung edema during oral fluid resuscitation of burn shock.

【Key words】 burn; shock; fluid therapy; carbachol; vascular permeability; pulmonary edema

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.05.010

基金项目:全军医学科研“十一五”专项课题(06Z055)

作者单位:100048 北京,解放军总医院第一附属医院烧伤研究所休克与多器官障碍实验室,Email:hs82080@yahoo.com.cn

急性肺水肿是烧伤后常见并发症之一。严重烧伤时热力损伤和炎症因子的综合作用使血管通透性及脏器组织含水量增加,进而造成肺组织水肿和肺功能障碍^[1]。卡巴胆碱(CAR)是一种拟胆碱药,以往研究表明其能抑制烧伤休克动物小肠组织炎症和血管通透性增加^[2]。本研究目的是观察 CAR 对犬 50% 总体表面积(TBSA)Ⅲ度烧伤休克期口服补液时肺血管通透性和肺水肿的影响,旨在为口服补液的临床应用及其并发症的防治提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物模型制备及分组:雄性 Beagle 犬 12 只, 16~20 月龄,体重 11~13 kg,由北京协尔鑫生物资源研究所提供(动物合格证书号:SCXK(京)2005-0005)。适应性饲养 2 周,实验前 24 h 禁食、4 h 禁水。经氯胺酮加速眠新 I 肌肉注射麻醉犬,右颈总动脉置管接 PiCCO plus 容量监护仪(德国 PULSION 公司)监测平均动脉压(MAP),颈外静脉置管供取血和输液用。术后 24 h 制备动物烧伤模型,在动物颈后、背部、臀部、胸腹两侧和整个前胸用凝固汽油燃烧 30 s 造成Ⅲ度烧伤,依据贴纸拼图法计算该区域总面积约为(51.2±2.6)%TBSA,烧伤深度经组织病理学检查证实。伤后 24 h 按随机数字表法分为口服补液组和口服补液+CAR 组,每组 6 只,从胃内分别输注葡萄糖-电解质溶液(GES)和含 CAR 的 GES 液(20 μg/kg CAR 溶于 GES);伤后 24 h 起实施静脉延迟补液,补液量和速率均根据 Parkland 公式确定为 4 ml·kg⁻¹·%TBSA⁻¹。GES 配制:1 L 水中溶解 3.5 g NaCl、2.5 g NaHCO₃、1.5 g KCl、20 g 葡萄糖,使用前置于 37 °C 恒温水浴箱预热。

1.2 指标检测及方法:于伤前(0)和伤后 2、4、8、24、48 和 72 h 在动物非麻醉状态下用心肺容量监护仪测定呼吸频率(RR)、血管外肺水指数(ELWI)和肺血管通透性指数(PVPI);用血气分析仪测定动脉血氧分压(PaO₂)。于伤后 72 h 或动物濒死前处死动物,取肺组织测定髓过氧化物酶(MPO)活性和丙二醛(MDA)含量(南京建成生物工程研究所检测试剂盒)。取肺组织称湿重后,放入烤箱 90 °C 烤 72 h,称干重,按公式计算肺组织含水量。

$$\text{肺组织含水量}(\%) = (\text{湿重} - \text{干重}) / \text{湿重} \times 100\%$$

1.3 统计学分析:实验数据采用 SPSS 11.5 统计软件,结果均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行组间方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肺组织 MPO、MDA 和组织含水量比较

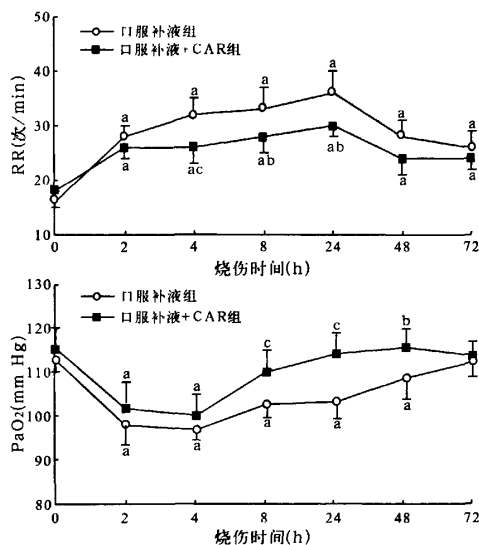
(表 1):伤后 72 h 口服补液+CAR 组肺组织 MPO 活性、MDA 含量及肺组织含水量均显著低于口服补液组(P 均 < 0.01)。

表 1 CAR 对犬 50%TBSA 烧伤后 72 h 口服补液时肺组织 MPO、MDA 及肺组织含水量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	MPO (U/mg)	MDA (μmol/mg)	肺组织含水量(%)
口服补液组	6	4.12±0.46	5.14±0.62	78.30±0.54
口服补液+CAR 组	6	2.64±0.38 ^c	3.60±0.54 ^c	77.40±0.56 ^c

注:与口服补液组比较,^c $P < 0.01$

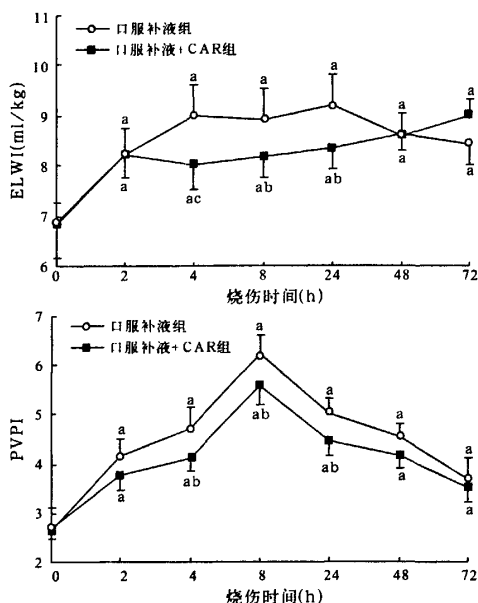
2.2 两组 RR 和 PaO₂ 比较(图 1):两组伤后 RR 较伤前显著增加,PaO₂ 显著降低(P 均 < 0.01);伤后 72 h PaO₂ 均恢复至伤前水平,但 RR 仍高于伤前。口服补液+CAR 组伤后 4、8 和 24 h RR 显著低于口服补液组,伤后 8、24、48 h PaO₂ 显著高于口服补液组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);但伤后 72 h 两组间 RR、PaO₂ 比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。



注:与本组 0 h 比较,^a $P < 0.01$;与口服补液组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;1 mm Hg=0.133 kPa

图 1 CAR 对犬 50%TBSA 烧伤口服补液时 RR 和 PaO₂ 的影响

2.3 两组 ELWI 和 PVPI 比较(图 2):两组伤后 ELWI 和 PVPI 均显著增高,之后逐渐恢复,但伤后 72 h 未恢复至伤前水平。口服补液+CAR 组伤后 4、8、24 h ELWI 和 PVPI 显著低于口服补液组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),两组间伤后 48 h 和 72 h 比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。



注:与本组 0 h 比较, * $P < 0.01$;
与口服补液组比较, ^b $P < 0.05$, ^c $P < 0.01$
图 2 CAR 对犬 50%TBSA 烧伤口服补液时
ELWI 和 PVPI 的影响

3 讨论

急性肺水肿是烧伤后常见并发症之一。休克期内发生肺水肿除与吸入性损伤和心功能障碍有关外,其主要原因之一是未及时充分补液致使严重休克状态持续存在,造成组织缺血缺氧性损害,肺毛细血管内皮细胞受损,毛细血管通透性增高,大量液体渗至肺间隙。动物实验证明超过 40%TBSA 烧伤后 24~48 h,未烧伤部位皮肤含水量无明显增加,但肺、肝、肾等内脏组织含水量则有不同程度增加,其中肺组织含水量增加最为显著^[3]。口服补液是在静脉补液难以及时实施情况(如偏远地区、战争、灾害等)下采用的一种应急补液措施^[4]。与静脉补液相比,口服补液是一种不完全液体复苏,此时内脏组织仍处于一定程度的缺血、缺氧状态,可能导致微血管通透性增加和脏器组织水肿。本研究中也观察到,单纯口服补液组 ELWI 和 PVPI 伤后持续增高,RR 加快,PaO₂ 也有一定程度的降低。

本研究中采用 PiCCO 技术监测血流动力学和心肺容量变化,该技术无需置入肺动脉导管,仅通过中心静脉和一条尖端带有热敏电阻的动脉 PiCCO 导管就能连续动态测定肺水量和肺血管通透性的变化,并且在床旁即可以定量评估肺水肿的变化,用其评估肺水肿远远优于肺部 X 线^[5-6]。

CAR 为拟胆碱药,能同时兴奋 M 样和 N 样受体,兴奋 M 样受体具有促进胃肠动力、扩张血管的作用,以往临床用于防治术后胃肠胀气和尿潴留等。根据“胆碱能抗炎通路”理论^[7],近年来本课题对 CAR 兴奋 N 样受体的作用也进行了深入研究,证明 CAR 能结合细胞膜上的胆碱能受体 $\alpha 7$ 亚单位,发挥有效的抗炎作用,并能抑制细胞和组织促炎因子和氧自由基的产生,减轻休克和肠缺血时的肠道及全身脏器功能损害^[8-10]。本研究显示,口服补液+CAR 组伤后 4、8 和 24 h RR、ELWI 和 PVPI 显著低于口服补液组,8、24 和 48 h PaO₂ 显著高于口服补液组,72 h 肺组织 MPO 活性、MDA 含量及肺组织含水量显著低于口服补液组。表明烧伤休克口服补液时给予 CAR 能抑制肺组织炎症反应和过氧化损伤,减轻烧伤休克引起的肺血管通透性增加和肺水肿。

CAR 减轻肺血管通透性和肺水肿的机制可能与下列因素的综合作用有关:①与胆碱能神经 N 样受体结合,增强胆碱能通路的抗炎作用,减轻烧伤引起的全身炎症反应;②直接抑制脏器毛细血管通透性升高,减少血浆渗出,从而减轻脏器组织水肿^[2];③抑制烧伤后炎症和缺血导致的氧自由基产生及组织过氧化损伤^[11];④增加内脏包括肺组织的血流,改善肺组织缺血引起的细胞损伤^[12];⑤抑制中性粒细胞在肺组织聚集和 MPO 等蛋白酶释放^[13]。

参考文献

- [1] 钱桂生. 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征的临床研究. 中华烧伤杂志, 2004, 20(3): 129-131.
- [2] 吴静, 胡森, 汪剑威, 等. 卡巴胆碱对大鼠烧伤休克肠内补液时肠血管通透性及组织水肿的影响. 创伤外科杂志, 2008, 10(5): 450-452.
- [3] 陈意生, 史景泉, 梁延杰. 烧伤的病理形态学改变//黎黎, 杨宗诚. 烧伤治疗学. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 36-80.
- [4] 胡森, 盛志勇. 口服补液——战争或突发事件及灾害时救治烧伤休克的液体复苏途径. 解放军医学杂志, 2008, 33(6): 635-636.
- [5] Sakka SG, Klein M, Reinhart K, et al. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. Chest, 2002, 122(6): 2080-2086.
- [6] Sakka SG, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic value of the indocyanine green plasma disappearance rate in critically ill patients. Chest, 2002, 122(5): 1715-1720.
- [7] Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. Nature, 2000, 405(6785): 458-462.
- [8] 胡森, 周国勇, 吕艺, 等. 卡巴胆碱对脂多糖刺激巨噬细胞释放炎症细胞因子的影响及其受体研究. 中国药理学通报, 2007, 23(12): 1575-1579.
- [9] 姜小国, 胡森, 石德光, 等. 卡巴胆碱对肠缺血/再灌注大鼠血浆肿瘤坏死因子- α 和白介素-10 含量的影响. 中国危重病急救医

学, 2003, 15(2): 167-169.

[10] 胡森, 曹卫红, 孙丹, 等. 卡巴胆碱对肠部分缺血/再灌注损伤所致全身炎症反应和多器官功能障碍的影响. 中国危重病急救医学, 2005, 17(1): 49-52.

[11] 车晋伟, 胡森, 耿世佳, 等. 卡巴胆碱减轻大鼠烫伤休克期肠内补液时肠组织氧自由基的损伤. 世界华人消化杂志, 2008, 16(8): 900-903.

[12] 胡森, 车晋伟, 杜颖, 等. 卡巴胆碱对烧伤犬肠内补液时肠黏膜血流量和吸收效率的影响. 中国危重病急救医学, 2008, 20(3): 167-171.

[13] 吕艺, 牛梅梅, 周洁平, 等. 卡巴胆碱减轻肠缺血/再灌注大鼠中性粒细胞活化和多器官损伤. 中国药物与临床, 2008, 8(10): 770-773.

(收稿日期: 2009-01-03) (本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

连续性血液净化治疗儿童药物性肾功能衰竭 2 例

霍习敏 耿文锦 郭艳梅

【关键词】 连续性血液净化; 肾功能衰竭; 药物中毒

由于小儿肾脏解剖和生理特点, 因此肾脏对药物损害更加敏感, 甚至难以恢复。我们用连续性血液净化(CBP)治疗 2 例重症药物性肾功能衰竭(肾衰)患儿, 报告如下。

1 病历简介

1.1 例 1: 患儿男性, 6 岁, 主因发热、咳嗽 4 d, 于当地医院诊断为“支气管炎”, 给予静脉滴注(静滴)阿奇霉素、喜炎平治疗 3 d, 疗效欠佳, 换用头孢吡肟静滴 1 次后出现腹痛、酱油色尿, 第 2 次静滴过程中再次出现腹痛、呕吐, 腰痛, 继之昏迷, 当地医院考虑药物过敏, 立即给予苯海拉明、地塞米松、甲泼尼龙等治疗, 为进一步诊治急转本院。入院查体: 深昏迷, 全身皮肤苍黄, 未见出血点、瘀斑, 双瞳孔直径 6 mm, 对光反射迟钝, 呼吸频率 60 次/min, 双肺呼吸音粗, 未闻及干湿啰音, 心率 152 次/min, 律齐, 肝右肋缘下 7 cm, 质中边钝, 脾左肋缘下 2 cm, 四肢肌张力低, 末端凉, 毛细血管再充盈时间 5 s, 导出大量血色尿。血气分析示: pH 值 6.82, 动脉血二氧化碳分压(PaCO₂) 22.3 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa), 动脉血氧分压(PaO₂) 18.2 mm Hg, 剩余碱(BE)未测出, 动脉血氧饱和度(SaO₂) 0.103。血常规: 白细胞计数(WBC) 44.0 × 10⁹/L, 血红蛋白(Hb) 28.0 g/L, 红细胞计数(RBC) 0.7 × 10¹²/L, 血小板计数(PLT) 146 × 10⁹/L。尿常规: 尿隐血(+), 尿胆原(+++), 镜检红细胞 1~3 个/HP。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.05.011

作者单位: 050031 石家庄, 河北省儿童医院 PICU

Coombs 试验强阳性, 触珠蛋白明显降低。入院后立即给予呼吸机辅助呼吸、扩容纠酸、洗涤红细胞纠正贫血、激素以及大剂量免疫球蛋白后, 患儿意识转清, Hb 79.0 g/L。入院后 3 d 血尿素(UR) 60.66 mmol/L, 肌酐(Cr) 780 μmol/L, 予 CBP 3 次, 每次 24 h, 患儿肾功能逐渐恢复正常。共住院治疗 1 个月, 复查 Coombs 试验阴性, Hb 107.0 g/L, 肝、肾功能正常, 触珠蛋白正常。出院诊断: 免疫性溶血性贫血、休克、代谢性酸中毒、急性肾衰。

1.2 例 2: 患儿女性, 10 个月, 主因发热 5 d, 少尿 1 d 入院。患儿 5 d 前发热, 体温 39.8 °C, 无呕吐、咳嗽, 当地医院给予肌肉注射(肌注)庆大霉素 2 支(剂量不详), 1 d 前精神差, 尿少, 输液 1 次, 内加药物不详。入院查体: 体温 38.5 °C, 脉搏 130 次/min, 呼吸频率 45 次/min, 血压 76/47 mm Hg, 意识清, 面部及四肢发花, 末梢凉, 肝肋下 3 cm。血常规: WBC 12.6 × 10⁹/L, 中性粒细胞 0.28, Hb 89.0 g/L, C-反应蛋白 158 mg/L, Na⁺ 124.4 mmol/L, K⁺ 6.87 mmol/L, Cl⁻ 97.6 mmol/L, 二氧化碳结合力 3.4 mmol/L。血糖 7.0 mmol/L, 乳酸 1.26 mmol/L。血气分析示: pH 值 7.27, PaCO₂ 16.2 mm Hg, PaO₂ 109.7 mm Hg, BE - 19.5 mmol/L, SaO₂ 0.976, UR 23.73 mmol/L, Cr 433 μmol/L, 尿酸 818 μmol/L。肝功能: 总胆红素 1.3 μmol/L, 结合胆红素 0.6 μmol/L, 天冬氨酸转氨酶 5 U/L, 丙氨酸转氨酶 0.8 U/L。肾脏 B 超示双肾增大。诊断为全身炎症反应综合征(SIRS), 腹泻伴中度脱水, 急性肾衰。给

予抗感染、利尿及其他治疗。入院第 2 日行 CBP, 约每周 1 次, 共 5 次, 166 h, 效果良好, 到第 19 日排尿 2 ml, 尿常规检查: pH 值 7.50, 尿相对密度 1.010, 蛋白(+++), 隐血(+++), 酮体(±), 红细胞(3~5)万/h, 白细胞(5~8)万/h。以后尿液逐渐增多, 到第 29 日 24 h 尿量达到 106 ml; 第 38 日时患儿出现发热, 体温达 39~40 °C, 血压 210/105 mm Hg, 口周发绀, 呕吐, 呼吸困难, 呼吸频率 70 次/min, 两肺密集大中水泡音, 并有粉红色泡沫样痰, 考虑急性肺水肿, 给予呼吸机呼气末正压通气, 并急行 CBP 治疗, 超滤速度 100 ml/h, 硝普钠静滴改善循环, 5 h 肺水肿得到控制, 同时肾功能好转, 住院 45 d 因家庭经济困难出院, 出院时一般情况好, 饮食可, 24 h 尿量 50 ml 左右, 仍然少尿。

2 讨论

本组 2 例患儿均以发热起病, 例 1 诊断为支气管炎, 入院时两肺无啰音, 病情无明显加重的情况下应用了四代头孢类头孢吡肟, 属特殊用药范围; 例 2 发热伴腹泻 2 d, 诊断不清的情况下选用儿童慎用的药物庆大霉素, 致使肾功能严重损害, 出现肾衰, 危及生命。两者属不合理用药所致。CBP 可清除体内产生的各种代谢产物、毒物、药物等, 尤其适用于各种原因引起的急性慢性肾衰。我们采用持续性静-静脉血液滤过(CVVH)治疗 2 例患儿其临床症状明显改善, 肾功能明显好转, 同时又能减轻肺水肿。说明 CBP 不仅能治疗肾衰, 还是治疗中毒、脑水肿、肺水肿、心力衰竭等的有效方法。

(收稿日期: 2008-09-14) (本文编辑: 李银平)