

# 高渗盐溶液减轻严重烫伤大鼠 早期肺损伤的机制研究

袁春雨 孙从松 孙业祥 王沁澄 王彪 王春华 唐益忠 胡德林 李兴照 宋均辉

230022 安徽合肥,安徽医科大学第一附属医院烧伤科

通讯作者:孙业祥,Email:sunyexiang@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.09.009

**【摘要】** **目的** 探讨高渗盐溶液(HS)减轻严重烫伤大鼠早期肺损伤的机制。**方法** 将32只雌性SD大鼠按随机数字表法分为假伤组、乳酸钠林格液(LR)组、HS200组(200 mmol/L HS组,1 L 200 mmol/L HS含LR 955 mL和10% NaCl 45 mL)和HS400组(400 mmol/L HS组,1 L 400 mmol/L HS含LR 846 mL和10% NaCl 154 mL),每组8只。将大鼠浸入98℃开水中12 s制备背部30%总体表面积(TBSA)Ⅲ度烫伤模型;假伤组大鼠背部置于37℃水浴中。3个药物干预组于制模后即刻分别经大鼠尾静脉泵入LR、200 mmol/L HS和400 mmol/L HS,按Parkland方案补液;假伤组不予液体复苏。各组大鼠于伤后8 h取腹主动脉血,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清中白细胞介素(IL-6、IL-10、IL-17)的含量;处死大鼠取肺组织,应用紫外分光光度计检测肺组织中丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)水平,采用蛋白质免疫印迹试验(Western Blot)检测肺组织中p38丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)和细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)表达,苏木素-伊红(HE)染色后光镜下观察肺组织病理学改变。**结果** 与假伤组相比,LR组肺组织损伤明显,可见大量炎性细胞浸润、细胞水肿和肺间隔增厚;血清中IL-6、IL-10、IL-17含量以及肺组织MDA含量和p38MAPK、ERK1/2的磷酸化程度均明显升高,而SOD活性显著下降。与LR组相比,两个HS组肺损伤程度明显减轻,且血清中IL-6、IL-17含量以及肺组织MDA含量和p38MAPK、ERK1/2的磷酸化程度均明显降低,血清IL-10含量进一步升高,肺组织SOD活性明显增加,且均呈一定剂量依赖性,HS400组各指标与LR组比较差异均有统计学意义〔血IL-6 (ng/L):  $3.76 \pm 0.12$  比  $6.72 \pm 0.90$ , 血IL-10 (ng/L):  $33.76 \pm 3.71$  比  $16.77 \pm 3.19$ , 血IL-17 (ng/L):  $103.52 \pm 2.78$  比  $124.96 \pm 4.96$ , 肺MDA (nmol/mg):  $5.59 \pm 0.24$  比  $7.09 \pm 0.39$ , 肺SOD (U/mg):  $226.7 \pm 3.9$  比  $172.7 \pm 3.4$ , 肺磷酸化p38MAPK (p-p38MAPK)/p38MAPK:  $0.15 \pm 0.09$  比  $0.35 \pm 0.19$ , 肺磷酸化ERK1/2 (p-ERK1/2)/ERK1/2:  $0.27 \pm 0.01$  比  $0.70 \pm 0.01$ , 均  $P < 0.01$ 〕。**结论** HS对严重烫伤大鼠肺损伤的保护作用优于LR,且呈一定剂量依赖性,其机制可能是HS能抑制肺组织p38MAPK和ERK1/2通路活化,提高抑炎因子水平,同时减少促炎因子释放,从而抑制肺组织过度炎症反应和氧化应激损伤。

**【关键词】** 烫伤; 高渗盐溶液; 肺; 白细胞介素; 信号转导通路

**基金项目:** 国家自然科学基金(81272092)

**Study on the mechanism of hypertonic salt solution alleviates lung injury of rats at the early stage of severe scald** Yuan Chunyu, Sun Congsong, Sun Yexiang, Wang Qincheng, Wang Biao, Wang Chunhua, Tang Yizhong, Hu Delin, Li Xingzhao, Song Junhui

Department of Burns, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China

Corresponding author: Sun Yexiang, Email: sunyexiang@163.com

**【Abstract】** **Objective** To explore the mechanism of hypertonic salt solution (HS) alleviates lung injury of rats at the early stage of severe scald. **Methods** Thirty-two female Sprague-Dawley (SD) rats were randomly assigned to sham group, lactated Ringer solution (LR) group, HS200 group (200 mmol/L HS group, 1 L 200 mmol/L HS contained 955 mL LR and 45 mL 10% NaCl) and HS400 group (400 mmol/L HS group, 1 L 400 mmol/L HS contained 846 mL LR and 154 mL 10% NaCl), with 8 rats in each group. A 30% total body surface area (TBSA) Ⅲ degree scalded model was reproduced by scalded on the back with 98℃ boiling water for 12 seconds, whereas those in the sham group were exposed to 37℃ water without liquid resuscitation. Rats in the three drug intervention groups were resuscitated with LR, 200 mmol/L HS and 400 mmol/L HS by caudal vein according to the Parkland formula, respectively. All rats were sacrificed at 8 hours after scald injury to harvest abdominal aorta blood and lung tissues. Interleukins (IL-6, IL-10 and IL-17) in serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Samples from the lung tissue were used to measure malondialdehyde (MDA) and superoxide dismutase (SOD) levels by ultraviolet spectrophotometer. Expressions of p38 mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) and extracellular regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2) in the lung were determined by Western Blot. The lung tissue was stained with hematoxylin and eosin (HE), and the pathological changes were observed with a light microscope. **Results** Compared with the sham group, the lung tissues in the LR group were damage obviously, which accompanied with more inflammatory cell infiltration, cell edema and pulmonary septum thickening, and the levels of IL-6, IL-10, IL-17 in serum and MDA content, the phosphorylation of p38MAPK and ERK1/2 in lung tissues were increased whereas the activity of SOD was decreased. Compared with

the LR group, the lung injury was significantly alleviated, the levels of IL-6, IL-17 in serum and MDA content and the phosphorylation of p38MAPK and ERK1/2 were decreased, and the levels of IL-10 and SOD were increased in both HS groups with a dose-dependent manner. There were significant difference in above parameters between HS400 group and LR group [serum IL-6 (ng/L):  $3.76 \pm 0.12$  vs.  $6.72 \pm 0.90$ , serum IL-10 (ng/L):  $33.76 \pm 3.71$  vs.  $16.77 \pm 3.19$ , serum IL-17 (ng/L):  $103.52 \pm 2.78$  vs.  $124.96 \pm 4.96$ , lung MDA (nmol/mg):  $5.59 \pm 0.24$  vs.  $7.09 \pm 0.39$ , lung SOD (U/mg):  $226.7 \pm 3.9$  vs.  $172.7 \pm 3.4$ , lung phosphorylation of p38MAPK (p-p38MAPK)/p38MAPK:  $0.15 \pm 0.09$  vs.  $0.35 \pm 0.19$ , lung phosphorylation of ERK1/2 (p-ERK1/2)/ERK1/2:  $0.27 \pm 0.01$  vs.  $0.70 \pm 0.01$ , all  $P < 0.01$ ]. **Conclusion** HS protected against lung injury induced by severe burns in rats with a dose-dependent manner, and it was better than LR, and its possible mechanism was related with reducing the expression of p38MAPK and ERK1/2 pathway in lung tissue, increasing the level of anti-inflammatory cytokines and decreasing the release of pro-inflammatory cytokines, thus inhibiting excessive inflammation and oxidative stress injury in lung.

**【Key words】** Scald; Hypertonic salt solution; Lung; Interleukin; Signal transduction pathway

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81272092)

严重烧伤发生早期毛细血管通透性增加引起体内大量液体丢失,导致休克及组织器官水肿,可造成一系列并发症。对于大面积烧伤患者,肺水肿是最常见的并发症之一,可增加肺部感染率,甚至发展为急性呼吸窘迫综合征(ARDS),加重患者病情<sup>[1]</sup>。有文献报道,肺部感染或呼吸衰竭是导致大面积烧伤患者死亡的首要因素<sup>[2]</sup>。因此,防治烧伤后急性肺损伤(ALI)是救治大面积烧伤患者及利于疾病转归的关键因素之一。针对严重烧伤患者的休克复苏治疗,多年来一直应用乳酸钠林格液(LR)。近年来研究显示,采用LR复苏存在血流动力学恢复慢、补液量大等缺点,且极易造成补液过度,导致肺、肠等组织水肿,甚至加重炎症损伤<sup>[3-4]</sup>。早在1973年,Monafu等<sup>[5]</sup>报道临床应用高渗乳酸盐溶液( $\text{Na}^+$ 浓度约为240~300 mmol/L)复苏烧伤患者疗效良好,且相对较小的液体容量负荷能减少烧伤患者体重增加等并发症。高渗盐溶液(HS)已被证实可快速扩充循环血容量,减少低钠血症、ARDS以及腹腔间隔室综合征的发生率<sup>[6]</sup>。本课题组前期研究已经表明,烫伤后8 h大鼠内脏应激损伤最明显,不同浓度的HS均能减轻严重烫伤后大鼠肝脏和肠损伤<sup>[7-8]</sup>,但其对肺脏的保护作用尚未明确。因此,本实验选取烫伤后8 h为观察时间点,以大鼠肺脏作为研究对象,进一步探讨HS对严重烫伤大鼠肺脏损伤的保护机制。

## 1 材料与方法

**1.1 实验动物:**雌性SD大鼠32只,体重200~250 g,购自安徽医科大学动物实验中心,合格证号:SCXK(皖)2011-02,大鼠自由进食水并适应实验室环境1周。实验过程及动物处置符合《实验动物管理和使用指南》,并经安徽医科大学动物实验伦理委员会批准(审批号:LLSC20160138)。

**1.2 主要试剂:**白细胞介素(IL-6、IL-10、IL-17)试剂盒购于北京普利莱基因技术有限公司;丙二

醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒购于上海拜沃生物科技有限公司;p38丝裂素活化蛋白激酶(p38MAPK)及细胞外信号调节激酶1/2(ERK1/2)相关抗体购于北京康为世纪生物科技有限公司。

**1.3 动物分组及烫伤模型的建立:**将大鼠按随机数字表法分为假伤组、LR组、HS200组和HS400组,每组8只。腹腔注射10%水合氯醛0.3 g/kg麻醉大鼠,背部剃毛后经尾静脉置管,将大鼠浸入98℃开水中12 s制备背部30%总体表面积(TBSA)Ⅲ度烫伤模型;假伤组大鼠背部置于37℃水浴中。3个药物干预组于制模成功后即刻分别经尾静脉泵入LR、200 mmol/L HS(1 L 200 mmol/L HS含LR 955 mL和10% NaCl 45 mL)和400 mmol/L HS(1 L 400 mmol/L HS含LR 846 mL和10% NaCl 154 mL)。按Parkland公式计算含钠量 $0.52 \text{ mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot 1\% \text{ BSA}^{-1}$ 确定第1个24 h补液量,前8 h补入第1个24 h补液量的50%<sup>[7]</sup>;假伤组不予液体复苏。

**1.4 标本采集:**于伤后8 h麻醉大鼠取腹主动脉血5 mL,用于酶联免疫吸附试验(ELISA);取全肺组织,置于-80℃低温冰箱中储存。取右肺上叶用于蛋白酶免疫印迹试验(Western Blot);取右肺下叶,用0.9% NaCl清洗表面血渍并用吸水纸擦干后浸入10%甲醛溶液中固定,用于病理学观察;取左肺用于氧化应激指标检测。

## 1.5 检测指标及方法

**1.5.1 血清炎症指标:**采用ELISA试验测定大鼠血清IL-6、IL-10和IL-17水平,操作方法遵循ELISA试剂盒说明书建议执行。

**1.5.2 肺组织氧化应激指标:**取左肺组织,与生理盐水按1:10的比例制作10%匀浆,离心取上清并稀释相应倍数后,严格按照试剂盒说明书操作,在对应波长处应用紫外分光光度计测定其吸光度(A)值,再按照公式计算实际MDA和SOD值。

**1.5.3 Western Blot 试验检测肺组织中 p38MAPK 和 ERK1/2 的表达:** 低温提取肺脏组织蛋白液,经十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)分离后转至硝酸纤维素膜上,封闭 1 h。将硝酸纤维素膜与 p38MAPK 和 ERK1/2 的一抗、二抗结合孵育,曝光显影,采用 Image J 软件处理分析目标条带,以磷酸化 p38MAPK(p-p38MAPK)与 p38MAPK 以及磷酸化 ERK1/2(p-ERK1/2)与 ERK1/2 的 A 值比值分别代表 p38MAPK 和 ERK1/2 通路的活化程度。

**1.5.4 肺脏病理学观察:** 取浸泡在 10% 甲醛溶液中的肺脏组织,经组织脱水透明、石蜡包埋处理后,制成厚度为 3 μm 的切片。苏木素-伊红(HE)染色后,于倒置显微镜下观察肺组织形态变化。

**1.6 统计学处理:** 使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。采用 Kolmogorov-Smirnov 法对计量数据进行正态性检验,服从正态分布的计量资料以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,若方差齐则采用 LSD 检验,若方差不齐则采用 Tamhane T2 检验;  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

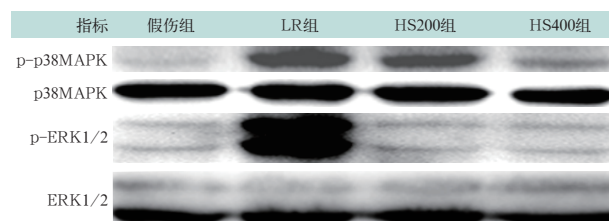
**2 结果**

**2.1 各组血清 IL-6、IL-10、IL-17 含量比较(表 1):** 与假伤组比较, LR 组和两个 HS 组伤后 8 h 血清中 IL-6、IL-10、IL-17 含量均显著升高(均  $P < 0.01$ )。与 LR 组比较,两个 HS 组血清 IL-6 和 IL-17 含量均明显下降,而 IL-10 含量则进一步升高,并呈一定剂量依赖性(均  $P < 0.01$ )。

**2.2 各组肺组织中 MDA 和 SOD 含量比较(表 1):** 与假伤组比较, LR 组和两个 HS 组伤后 8 h 肺组织中 MDA 含量均显著增加,而 SOD 活性均显著降低(均  $P < 0.01$ )。与 LR 组相比,两个 HS 组肺组织中 MDA 含量均明显降低, SOD 活性均显著增加,并呈一定剂量依赖性(均  $P < 0.01$ )。

**2.3 各组肺组织中 p38MAPK 和 ERK1/2 的表达比较(表 1; 图 1):** LR 组和两个 HS 组伤后 8 h 肺组织

中 p38MAPK 和 ERK1/2 的磷酸化程度均较假伤组明显升高(均  $P < 0.01$ )。与 LR 组比较,两个 HS 组肺组织中 p38MAPK 和 ERK1/2 的磷酸化程度均明显降低(均  $P < 0.01$ ),并呈一定剂量依赖性。



Western Blot 为蛋白质免疫印迹试验, p38MAPK 为 p38 丝裂素活化蛋白激酶, ERK1/2 为细胞外信号调节激酶 1/2, LR 为乳酸钠林格液, HS200、HS400 分别为 200 mmol/L、400 mmol/L 高渗盐溶液, p-p38MAPK 为磷酸化 p38MAPK, p-ERK1/2 为磷酸化 ERK1/2

图 1 Western Blot 检测各组严重烫伤后 8 h 大鼠肺组织中 p38MAPK、ERK1/2 的表达

**2.4 肺组织病理学改变(图 2):** 与假伤组比较, LR 组肺组织中有大量炎性细胞浸润,细胞严重水肿,肺泡间隔明显增厚;两个 HS 组肺组织中有炎性细胞浸润、肺组织细胞水肿及肺泡间隔增厚,但较 LR 组明显减轻,以 HS400 组肺组织损伤最轻。

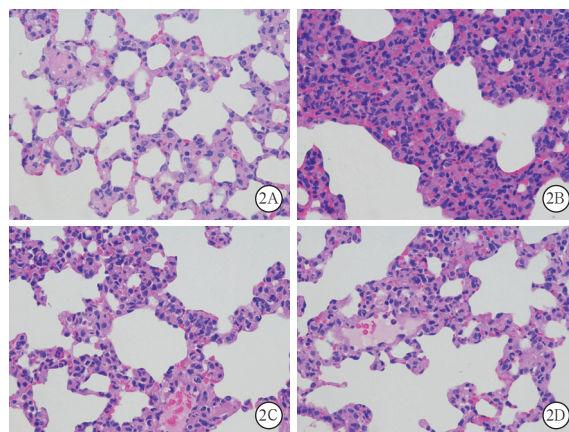


图 2 光镜下观察各组大鼠严重烫伤后 8 h 肺组织病理学改变 假伤组(A)肺组织细胞正常;而乳酸钠林格液组(LR 组, B)有大量炎性细胞浸润,细胞严重水肿,肺泡间隔明显增厚;高渗盐溶液 200 mmol/L 和 400 mmol/L 组(HS200、HS400 组, C~D)炎性细胞浸润明显减少,细胞水肿及肺泡间隔增厚均明显减轻,且以 HS400 组病理损伤减轻更明显 HE 染色 高倍放大

表 1 不同浓度 HS 对严重烫伤后 8 h 大鼠血清炎症指标及肺组织氧化应激指标和 p38MAPK、ERK1/2 表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数(只)	血 IL-6 (ng/L)	血 IL-10 (ng/L)	血 IL-17 (ng/L)	肺 MDA (nmol/mg)	肺 SOD (U/mg)	肺 p-p38MAPK/p38MAPK	肺 p-ERK1/2/ERK1/2
假伤组	8	2.90 ± 0.16	8.11 ± 2.95	82.80 ± 2.94	4.93 ± 0.55	272.3 ± 4.7	0.06 ± 0.03	0.25 ± 0.07
LR 组	8	6.72 ± 0.90 <sup>a</sup>	16.77 ± 3.19 <sup>a</sup>	124.96 ± 4.96 <sup>a</sup>	7.09 ± 0.39 <sup>a</sup>	172.7 ± 3.4 <sup>a</sup>	0.35 ± 0.19 <sup>a</sup>	0.70 ± 0.01 <sup>a</sup>
HS200 组	8	4.84 ± 0.15 <sup>ab</sup>	24.74 ± 2.58 <sup>ab</sup>	105.12 ± 1.32 <sup>ab</sup>	6.16 ± 0.19 <sup>ab</sup>	200.1 ± 4.5 <sup>ab</sup>	0.25 ± 0.13 <sup>ab</sup>	0.29 ± 0.01 <sup>b</sup>
HS400 组	8	3.76 ± 0.12 <sup>abc</sup>	33.76 ± 3.71 <sup>abc</sup>	103.52 ± 2.78 <sup>abc</sup>	5.59 ± 0.24 <sup>abc</sup>	226.7 ± 3.9 <sup>abc</sup>	0.15 ± 0.09 <sup>abc</sup>	0.27 ± 0.01 <sup>b</sup>

注: HS 为高渗盐溶液, p38MAPK 为 p38 丝裂素活化蛋白激酶, ERK1/2 为细胞外信号调节激酶 1/2, LR 为乳酸钠林格液, HS200、HS400 分别为 200 mmol/L、400 mmol/L 高渗盐溶液, IL-6、-10、-17 为白细胞介素 -6、-10、-17, MDA 为丙二醛, SOD 为超氧化物歧化酶, p-p38MAPK 为磷酸化 p38MAPK, p-ERK1/2 为磷酸化 ERK1/2; 与假伤组比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与 LR 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与 HS200 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$

### 3 讨论

烧伤早期由于微血管通透性改变,大量血管内液向细胞间隙转移造成组织器官水肿,继而促进全身炎症反应的发生<sup>[9]</sup>。当机体遭受严重烧伤时,肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、IL-6等大量促炎性细胞因子释放入血,以及组织缺氧产生氧自由基,被认为是造成毛细血管通透性改变的主要原因。有文献指出,与LR相比,HS应用于创伤性患者可发挥其免疫调节和抗炎作用,同时保护器官功能避免损伤<sup>[10-11]</sup>。因此,严重烧伤早期可通过减少炎性介质和氧自由基的释放减轻组织水肿,从而保护器官功能。

严重烧伤发生后,由烧伤应激产生的大量炎性介质及氧自由基损伤内皮细胞,血管通透性增高,导致大量体液外渗及电解质丢失,引起机体内环境紊乱<sup>[12]</sup>。血管通透性增高还可以引起血管中大量血浆样液体丢失,导致低蛋白血症,使组织器官出现水肿<sup>[13]</sup>。肺脏的血供比较丰富,是烧伤早期较易发生水肿的器官之一。研究表明,在休克早期输注HS可减少肺水肿并发症的发生<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,输入LR后大鼠肺脏出现较多的炎性细胞浸润及严重的肺组织细胞水肿,而上述肺损伤在HS组相对减轻,其中400 mmol/L HS的效果比200 mmol/L HS更显著,表明HS可缓解严重烫伤后大鼠肺水肿程度。

烧伤应激使过多的炎性细胞因子产生并释放入血,当超过机体代偿能力后便会诱发全身炎症反应综合征(SIRS)<sup>[15]</sup>。IL-6和IL-17是重要的促炎性细胞因子,而IL-10被认为是一种抗炎性细胞因子,其作用机制是通过阻断巨噬细胞的代谢来减轻炎症反应<sup>[16]</sup>,它们均可在肺部损伤后发挥炎症调控作用<sup>[17-18]</sup>。有文献报道,肺部感染后IL-6和IL-10均显著升高,巨噬细胞呈M1偏向M2亚群优势活化状态,参与了肺部炎症调控<sup>[17]</sup>。本研究结果显示,输入HS后烫伤大鼠血清中IL-6和IL-17释放相对减少,而IL-10的产生增加,这与文献报道结果一致<sup>[19]</sup>。表明应用HS复苏较LR能明显抑制促炎性细胞因子的释放,增加抗炎性细胞因子含量,从而减轻过度炎症反应导致的内脏损伤。另外,在输入400 mmol/L HS后血清IL-6含量降低和IL-10含量升高较200 mmol/L HS更明显,说明400 mmol/L HS在抑制炎症反应方面疗效更好。

有研究表明,MDA和SOD可用于评估疾病严重程度,早期应用氧自由基清除剂可预防氧化应激损伤<sup>[20]</sup>。氧化应激被认为是烧伤诱发炎症和代谢

反应发展的关键因素,参与烧伤后机体病理损伤过程<sup>[21]</sup>。细胞内脂质发生过氧化,最终分解为MDA,且对肺组织细胞具有较强的毒性作用。有文献表明,脓毒症导致小鼠发生严重氧化应激和氧化损伤,MDA含量明显升高,可用来判断氧化损伤严重程度,通过增强抗氧化能力,抑制脂质代谢产物MDA含量升高,从而减轻氧化应激损伤<sup>[22]</sup>。SOD作为一种细胞内源性抗氧化酶,其作用是将细胞内的阴离子( $O_2^-$ )转变为低活性的过氧化氢( $H_2O_2$ ),从而减轻氧自由基引起的损伤,同时能够减少组胺的聚集而降低血管通透性,因此,在烧伤早期可通过提高SOD活性来减轻肺氧化损伤<sup>[23]</sup>。本研究结果显示,输入LR后严重烫伤大鼠肺组织中MDA累积和SOD消耗增加,而HS显著降低了肺组织中MDA含量,提高了SOD活性,从而减轻了肺脏损伤,与Du等<sup>[24]</sup>的研究结果一致。此外,本研究结果还提示,400 mmol/L HS相较于200 mmol/L HS在减轻肺脏组织氧化损伤方面作用更明显。

MAPKs信号转导通路广泛存在于细胞内,可以将细胞外的刺激信号传递到细胞内,从而发生细胞生物学效应。MAPKs信号转导通路在创伤后机体炎症反应调节中占有十分重要的地位,其主要包括p38MAPK、c-Jun氨基末端激酶/应激活化蛋白激酶(JNKs/SAPKs)以及ERK。p38MAPK作为最经典的细胞内炎症信号通路之一,参与烧伤后机体对肺损伤反应的调控作用<sup>[25]</sup>。活化的ERK参与细胞生长和分化、调节细胞凋亡等一系列生物学反应<sup>[26]</sup>。张家平等<sup>[27]</sup>报道,p38MAPK和ERK信号通路参与烧伤后心肌细胞应激损伤调节过程。本研究结果表明,严重烫伤后大鼠肺组织中p38MAPK和ERK1/2的磷酸化程度明显增加,而HS能够降低p38MAPK和ERK1/2的磷酸化水平,因此推测p38MAPK和ERK1/2信号通路参与烧伤后肺组织细胞应激损伤的调节。

综上所述,与LR相比,HS可缓解严重烫伤大鼠早期肺脏损伤,以400 mmol/L HS的复苏效果更好,其机制可能是抑制肺组织p38MAPK和ERK1/2通路活化,提高抑炎因子水平和减少促炎因子的释放,从而抑制肺组织过度炎症反应与氧化应激损伤。本课题组前期研究显示,在补充总钠量不变的情况下,400 mmol/L HS能够明显减轻严重烫伤大鼠肠损伤,且效果显著优于200 mmol/L和300 mmol/L的HS<sup>[8]</sup>;而600 mmol/L HS能够减轻严重烫伤大鼠肝

损伤,且效果显著优于 800 mmol/L 和 1 000 mmol/L 的 HS<sup>[7]</sup>。表明采用 HS 复苏烧伤休克存在最佳治疗浓度,但具体是 400 mmol/L 还是 600 mmol/L,以及不同浓度对不同器官损伤的减轻作用是否有差异,仍需要进一步研究探讨。

## 参考文献

- [1] 左凤利,任辉,张家平.限制性液体管理策略防治严重烧伤早期肺脏并发症的临床研究[J].第三军医大学学报,2017,39(8):794-800. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201610090.
- [2] Zuo FL, Ren H, Zhang JP. A restrictive fluid management strategy for prevention of pulmonary complications early after severe burns: a report of 29 cases [J]. J Third Mil Med Univ, 2017, 39 (8): 794-800. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201610090.
- [3] 章杰,夏正国,李兴照,等.二十二碳六烯酸对严重烫伤大鼠血液与肺组织炎症相关因子的影响[J].中华烧伤杂志,2015,31(1):16-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2015.01.005.
- [4] Zhang J, Xia ZG, Li XZ, et al. Effects of docosahexaenoic acid on inflammation-associated cytokines in blood and pulmonary tissue of rats with severe scald injury [J]. Chin J Burns, 2015, 31 (1): 16-20. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2015.01.005.
- [5] Hayek S, Ibrahim A, Abu Sittah G, et al. Burn resuscitation: is it straightforward or a challenge? [J]. Ann Burns Fire Disasters, 2011, 24 (1): 17-21.
- [6] 郇京宁.烧伤休克液体复苏研究进展[J].中华烧伤杂志,2013,29(3):285-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2013.03.014.
- [7] Huan JN. Advances in the research of fluid resuscitation for burn shock [J]. Chin J Burns, 2013, 29 (3): 285-288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2013.03.014.
- [8] Monafó WW, Chuntarasakul C, Ayyazian VH. Hypertonic sodium solutions in the treatment of burn shock [J]. Am J Surg, 1973, 126 (6): 778-783. DOI: 10.1016/S0002-9610(73)80070-4.
- [9] Oda J, Ueyama M, Yamashita K, et al. Hypertonic lactated saline resuscitation reduces the risk of abdominal compartment syndrome in severely burned patients [J]. J Trauma, 2006, 60 (1): 64-71. DOI: 10.1097/01.ta.0000199431.66938.99.
- [10] 孙从松,周季平,袁春雨,等.不同浓度高渗钠盐复苏液对严重烫伤大鼠早期肝损伤的影响[J].中华危重病急救医学,2017,29(8):726-730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.011.
- [11] Sun CS, Zhou JP, Yuan CY, et al. Effects of three different concentrations of hypertonic sodium salt resuscitation on liver injury of rats at the early stage of severe burned [J]. Chin Crit Care Med, 2017, 29 (8): 726-730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.08.011.
- [12] 孙业祥,袁春雨,陈旭林,等.不同浓度高渗钠盐溶液对严重烫伤大鼠早期肠损伤的影响[J].中华危重病急救医学,2018,30(3):198-203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.002.
- [13] Sun YX, Yuan CY, Chen XL, et al. Effect of different concentrations of hypertonic sodium fluid resuscitation on intestine injury in rats at the early stage of severe burned [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (3): 198-203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.03.002.
- [14] Kohl BA, Deutschman CS. The inflammatory response to surgery and trauma [J]. Curr Opin Crit Care, 2006, 12 (4): 325-332. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235210.85073.fc.
- [15] Patanwala AE, Amini A, Erstad BL. Use of hypertonic saline injection in trauma [J]. Am J Health Syst Pharm, 2010, 67 (22): 1920-1928. DOI: 10.2146/ajhp090523.
- [16] Maleki M, Nematbakhsh M. Renal blood flow response to angiotensin 1-7 versus hypertonic sodium chloride 7.5% administration after acute hemorrhagic shock in rats [J]. Int J Vasc Med, 2016, 2016: 6562017. DOI: 10.1155/2016/6562017.
- [17] 孙业祥,王寿鹏,陈旭林,等.严重烧伤休克期不同时间段血清电解质变化[J].中华危重病急救医学,2005,17(1):60-61. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2005.01.021.
- [18] Sun YX, Wang SP, Chen XL, et al. Changes in serum electrolytes of severe burn patients at different stages of shock [J]. Chin Crit Care Med, 2005, 17 (1): 60-61. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2005.01.021.
- [19] Hernekamp JF, Hu S, Schmidt K, et al. Methysergide attenuates systemic burn edema in rats [J]. Microvasc Res, 2013, 89: 115-121. DOI: 10.1016/j.mvr.2013.03.002.
- [20] Han J, Ren HQ, Zhao QB, et al. Comparison of 3% and 7.5% hypertonic saline in resuscitation after traumatic hypovolemic shock [J]. Shock, 2015, 43 (3): 244-249. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000303.
- [21] Hur J, Yang HT, Chun W, et al. Inflammatory cytokines and their prognostic ability in cases of major burn injury [J]. Ann Lab Med, 2015, 35 (1): 105-110. DOI: 10.3343/alm.2015.35.1.105.
- [22] Ip WKE, Hoshi N, Shouval DS, et al. Anti-inflammatory effect of IL-10 mediated by metabolic reprogramming of macrophage [J]. Science, 2017, 356 (6337): 513-519. DOI: 10.1126/science.aal3535.
- [23] 秦科,邝晓聪,孙煦勇,等.免疫抑制小鼠急性重症肺部感染中巨噬细胞亚型变化与乌司他丁调控效应[J/CD].实用器官移植电子杂志,2016,4(1):46-51. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.01.009.
- [24] Qin K, Kuang XC, Sun XY, et al. Alterations of macrophage subsets and the regulation of ulinastatin in the immunosuppressed mouse with severe pulmonary infection [J/CD]. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2016, 4 (1): 46-51. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2016.01.009.
- [25] Zhang F, Li MY, Lan YT, et al. Imbalance of Th17/Tregs in rats with smoke inhalation-induced acute lung injury [J]. Sci Rep, 2016, 6: 21348. DOI: 10.1038/srep21348.
- [26] Isayama K, Murao Y, Saito F, et al. Effects of hypertonic saline on CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells after hemorrhagic shock in relation to iNOS and cytokines [J]. J Surg Res, 2012, 172 (1): 137-145. DOI: 10.1016/j.jss.2010.07.042.
- [27] 刘彦明,曹越,吴勤如,等.手足口病患儿氧化应激指标及外周血淋巴细胞百分比检测结果分析[J].实用检验医师杂志,2015,7(4):203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.04.002.
- [28] Liu YM, Cao Y, Wu QR, et al. Oxidative stress and peripheral blood lymphocyte percentage analysis in HFMD children [J]. Chin J Clin Pathol, 2015, 7 (4): 203-206. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.04.002.
- [29] Szczesny B, Brunyánszki A, Ahmad A, et al. Time-dependent and organ-specific changes in mitochondrial function, mitochondrial DNA integrity, oxidative stress and mononuclear cell infiltration in a mouse model of burn injury [J]. PLoS One, 2015, 10 (12): e0143730. DOI: 10.1371/journal.pone.0143730.
- [30] 曹婧然,骆彬,王海燕,等.谷氨酰胺对脓毒症小鼠氧化应激损伤的保护作用研究[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(4):374-377. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.010.
- [31] Cao JR, Luo B, Wang HY, et al. A study on protective effect of glutamine on oxidative stress injury in mice with sepsis [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (4): 374-377. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.010.
- [32] 秦超,边映雪,冯甜甜,等.氢气对重度烧伤小鼠早期肺损伤的影响[J].中华烧伤杂志,2017,33(11):682-687. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.11.005.
- [33] Qin C, Bian YX, Feng TT, et al. Effects of hydrogen on the lung damage of mice at early stage of severe burn [J]. Chin J Burns, 2017, 33 (11): 682-687. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.11.005.
- [34] Du Z, Jia H, Liu J, et al. Effects of three hydrogen-rich liquids on hemorrhagic shock in rats [J]. J Surg Res, 2015, 193 (1): 377-382. DOI: 10.1016/j.jss.2014.06.051.
- [35] 陈旭林,夏照帆,韦多,等.p38丝裂原活化蛋白激酶在烧伤大鼠急性肺损伤中的作用机制[J].中华烧伤杂志,2004,20(5):262-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2004.05.003.
- [36] Chen XL, Xia ZF, Wei D, et al. Mechanism of p38 mitogen-activated protein kinase in postburn acute pulmonary injury in scalded rats [J]. Chin J Burns, 2004, 20 (5): 262-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2004.05.003.
- [37] 罗玉梅,张立羽,刘芳.细胞外信号调节激酶的研究进展[J].中国生物制品学杂志,2018,31(1):93-96. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.002062.
- [38] Luo YM, Zhang LY, Liu F. Progress in study on extracellular regulated protein kinase [J]. Chin J Biologicals, 2018, 31 (1): 93-96. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.002062.
- [39] 张家平,黄跃生,刘敬,等.烫伤大鼠心肌细胞丝裂原活化蛋白激酶的活化及胞内分布规律的研究[J].中华烧伤杂志,2003,19(3):137-140. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2003.03.004.
- [40] Zhang JP, Huang YS, Liu J, et al. An experimental study of the intracellular distribution and the activation of mitogen-activated protein kinases in myocardial cells in scalded rats [J]. Chin J Burns, 2003, 19 (3): 137-140. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2003.03.004.