

中长效胰岛素预处理对烧伤延迟复苏大鼠心肌主要氧化酶和抗氧化酶活性的影响

吴均臻¹ 张筑阳² 李伟人³ 费樱² 文雪³

¹贵州省人民医院烧伤整形外科, 贵阳 550002; ²贵州医科大学附属医院临床检验中心, 贵阳 550004; ³贵州医科大学附属医院烧伤整形外科, 贵阳 550004

通信作者: 李伟人, Email: gz_lwr@163.com

【摘要】 目的 探讨中、长效胰岛素预处理对烧伤延迟复苏大鼠心肌主要氧化酶、抗氧化酶活性的影响。方法 将 40 只雄性 SD 大鼠按随机数字表法分为假烫组、烧伤延迟复苏组、甘精胰岛素预处理组、精蛋白生物合成胰岛素预处理组, 每组 10 只。以大鼠背部 95 °C 水浴 15 s 制备总体表面积 (TBSA) 30% III 度烫伤模型; 假烫组大鼠背部于 37 °C 温水中 15 s 模拟烫伤。甘精胰岛素预处理组、精蛋白生物合成胰岛素预处理组、烧伤延迟复苏组分别于伤后 2 h 皮下注射甘精胰岛素、精蛋白生物合成胰岛素、生理盐水 1.0 U · kg⁻¹ · d⁻¹, 伤后 6 h 腹腔注射生理盐水 40 mL/kg 模拟液体延迟复苏; 假烫组不进行给药及延迟复苏。假烫组于伤后即刻、其他 3 组于伤后 24 h 采集大鼠腹主动脉血及摘取心脏, 用分光光度法测定血糖以及心肌组织中氧化酶黄嘌呤氧化酶 (XOD)、髓过氧化物酶 (MPO)、抗氧化酶铜锌超氧化物歧化酶 (CuZn-SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性。结果 与假烫组比较, 烧伤延迟复苏组血糖及心肌组织中 XOD、MPO 活性均显著升高, CuZn-SOD、CAT、GSH-Px 活性显著下降。与烧伤延迟复苏组比较, 甘精胰岛素预处理组、精蛋白生物合成胰岛素预处理组血糖及心肌组织中 XOD 均显著降低 [血糖 (mmol/L): 6.37 ± 1.22、6.66 ± 1.45 比 9.47 ± 0.80, XOD (U/g): 271.93 (261.59, 275.91)、285.32 (251.96, 297.29) 比 363.37 (354.12, 377.76), 均 $P < 0.05$], 心肌组织中 CuZn-SOD、CAT、GSH-Px 活性均显著升高 [CuZn-SOD (U/g): 0.13 ± 0.01、0.14 ± 0.01 比 0.10 ± 0.01, CAT (U/g): 29.17 ± 7.28、27.16 ± 7.37 比 18.36 ± 4.53, GSH-Px (U/g): 0.33 (0.16, 0.41)、0.30 (0.17, 0.41) 比 0.07 (0.04, 0.11), 均 $P < 0.05$]; MPO 活性仅在甘精胰岛素预处理组显著低于烧伤延迟复苏组 (U/g: 0.016 ± 0.002 比 0.020 ± 0.002, $P < 0.05$), 但精蛋白生物合成胰岛素预处理组 MPO 活性与烧伤延迟复苏组比较差异无统计学意义 (U/g: 0.019 ± 0.003 比 0.020 ± 0.002, $P > 0.05$)。甘精胰岛素预处理组与精蛋白生物合成胰岛素预处理组间血糖、XOD、MPO、CAT、GSH-Px 活性比较差异均无统计学意义, 但精蛋白生物合成胰岛素预处理组 CuZn-SOD 活性较甘精胰岛素预处理组进一步升高 (U/g: 0.14 ± 0.01 比 0.13 ± 0.01, $P < 0.05$)。结论 中、长效胰岛素预处理均可以改善烧伤延迟复苏大鼠心肌组织抗氧化能力, 从而抑制活性氧的产生, 提高活性氧的清除能力, 但二者间仅 CuZn-SOD 活性有差异, 这是否与胰岛素类型有关还需要进一步研究。

【关键词】 烧伤; 延迟复苏; 中、长效胰岛素; 心脏; 氧化酶; 抗氧化酶

基金项目: 贵州省科技合作项目 (LH-2015-7408)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210718-01062

Effects of medium and long-term insulin pretreatment on the activity of main oxidase and antioxidant enzyme in the myocardium of burned rats with delayed fluid resuscitation

Wu Dili¹, Zhang Zhuyang², Li Weiren³, Fei Ying², Wen Xue³

¹Department of Burn and Plastic Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China;

²Department of Center for Clinical Laboratories, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, Guizhou, China; ³Department of Burn and Plastic Surgery, Guizhou Medical University Affiliated Hospital, Guiyang

550004, Guizhou, China

Corresponding author: Li Weiren, Email: gz_lwr@163.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of medium and long-term insulin pretreatment on the activity of main oxidase and antioxidant enzyme in the myocardium of burned rats with delayed fluid resuscitation. **Methods** According to random number table method, forty male Sprague-Dawley (SD) rats were divided into pseudo-burn group, burn delayed resuscitation group, insulin glargine pretreatment group and neutral protamine hagedorn (NPH) insulin pretreatment group, with 10 rats in each group. 30% total body surface area (TBSA) as III degree scald model was prepared by bathing the back of rats in 95 °C hot water for 15 s; the rats in the pseudo-burn group were immersed in 37 °C warm water for 15 s as control. Insulin glargine pretreatment group, NPH insulin pretreatment group and burn delayed resuscitation group were injected subcutaneously with insulin glargine, NPH insulin, and normal saline 1.0 U · kg⁻¹ · d⁻¹ 2 hours after injury, and intraperitoneal injection of normal saline 40 mL/kg simulated delay resuscitation 6 hours after injury. The pseudo-burn group didn't receive medicine and delayed resuscitation. Abdominal aortic blood samples and

heart tissue were collected immediately after simulating scald in the pseudo-burn group, and 24 hours after scald in three burn groups. Blood glucose, xanthine oxidase (XOD), myeloperoxidase (MPO), CuZn-superoxide dismutase (CuZn-SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GSH-Px) of the heart tissue were determined by spectrophotometry.

Results Compared with the pseudo-burn group, the burn delayed resuscitation group have significantly higher blood glucose level and the XOD and MPO in the heart tissue, while significantly lower CuZn-SOD, CAT, and GSH-Px in the heart tissue. Compared with the burn delayed resuscitation group, insulin glargine pretreatment group and NPH insulin pretreatment group have lower blood glucose level and heart tissue XOD [blood glucose (mmol/L): 6.37 ± 1.22 , 6.66 ± 1.45 vs. 9.47 ± 0.80 ; XOD (U/g): 271.93 (261.59, 275.91), 285.32 (251.96, 297.29) vs. 363.37 (354.12, 377.76), all $P < 0.05$], while significantly higher heart tissue CuZn-SOD, CAT, and GSH-Px [CuZn-SOD (U/g): 0.13 ± 0.01 , 0.14 ± 0.01 vs. 0.10 ± 0.01 ; CAT (U/g): 29.17 ± 7.28 , 27.16 ± 7.37 vs. 18.36 ± 4.53 ; GSH-Px (U/g): 0.33 (0.16, 0.41), 0.30 (0.17, 0.41) vs. 0.07 (0.04, 0.11), all $P < 0.05$]. MPO activity in insulin glargine pretreatment group was significantly lower than that in burn delayed resuscitation group (U/g: 0.016 ± 0.002 vs. 0.020 ± 0.002 , $P < 0.05$), but there was no significant difference between insulin pretreatment group and NPH insulin pretreatment group (U/g: 0.019 ± 0.003 vs. 0.020 ± 0.002 , $P > 0.05$). There was no significant difference in the blood glucose, and activities of XOD, MPO, CAT, GSH-Px between insulin glargine pretreatment group and NPH insulin pretreatment group, but the activity of CuZn-SOD in NPH insulin pretreatment group was further higher than that in insulin glargine pretreatment group (U/g: 0.14 ± 0.01 vs. 0.13 ± 0.01 , $P < 0.05$). **Conclusions** Medium and long-term insulin pretreatment can improve the antioxidant capacity of myocardium in delayed resuscitation rats after burns, inhibit the production of reactive oxygen species and improve the scavenging capacity of reactive oxygen species. However, only CuZn-SOD activity is different between the two groups, and further study needs to be carried out to determine whether it is related to the type of insulin.

【Key words】 Burn; Delayed fluid resuscitation; Medium and long-term insulin; Heart; Oxidase; Antioxidant enzyme

Fund program: Science and Technology Cooperation Project of Guizhou Province of China (LH-2015-7408)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210718-01062

严重烧伤患者于伤后 6 h 或更晚接受复苏治疗称为延迟复苏。延迟复苏引起心肌的缺血缺氧性损害和心功能下降,是导致休克及发生器官并发症的重要因素^[1]。氧化应激在严重烧伤早期器官损伤中发挥着重要作用,抗氧化干预对保护器官功能有效^[2]。

胰岛素不仅参与糖代谢的调节,还具有器官保护、抗凋亡、抗炎等效应,这些效应与胰岛素调节氧化还原作用有关^[3]。有关中、长效胰岛素对烧伤延迟复苏器官组织中主要氧化酶、抗氧化酶活性的影响尚不清楚,为此,本研究旨在探讨复苏前皮下注射低剂量长效甘精胰岛素、中效精蛋白生物合成胰岛素对烧伤延迟复苏大鼠伤后心肌主要氧化酶和抗氧化酶活性的影响,以期对烧伤延迟复苏选择胰岛素抗氧化干预提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及主要试剂: SPF 级成年健康雄性 SD 大鼠 40 只,体质量 250 ~ 270 g,由贵州医科大学动物实验中心提供,动物合格证号:SYXK(黔)2018-0001。实验前适应性饲养 1 周,大鼠自由进食、水。甘精胰岛素注射液、精蛋白生物合成胰岛素注射液、葡萄糖测定试剂盒、蛋白定量测试盒、黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)、铜锌超氧化物歧化酶(CuZn-superoxide dismutase, CuZn-SOD)、谷胱甘肽

过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(catalase, CAT)均购自南京建成生物科技研究所。

1.2 动物分组及模型制备:按随机数字表法将大鼠分为假烫组、烧伤延迟复苏组、甘精胰岛素预处理组、精蛋白生物合成胰岛素预处理组共 4 组,每组 10 只。10% 水合氯醛腹腔注射麻醉大鼠,参照文献[4]方法,将大鼠背部置于 95 °C 水浴锅中 15 s 制备总体表面积(total body surface area, TBSA)30% III 度烫伤模型;假烫组大鼠置于 37 °C 水浴锅中 15 s 模拟烫伤。烫伤后大鼠单笼饲养。

参照文献[5]报道剂量,甘精胰岛素预处理组、精蛋白生物合成胰岛素预处理组、烧伤延迟复苏组伤后 2 h(复苏前)分别于大鼠左后肢腹侧面皮下注射甘精胰岛素、精蛋白生物合成胰岛素、生理盐水各 $1 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;并于伤后 6 h 腹腔注射生理盐水 40 mL/kg 模拟液体延迟复苏。假烫组不进行给药及延迟复苏。实验期间观察动物活动、睡眠、进食、进水等情况。

本实验中动物处置方法符合动物伦理学标准,并经贵州医科大学实验动物伦理委员会审核批准(审批号:1901103)。

1.3 标本采集及指标测定:假烫组于伤后即刻,烧伤延迟复苏组、甘精胰岛素预处理组、精蛋白生物合成胰岛素预处理组于伤后 24 h 采集大鼠腹主

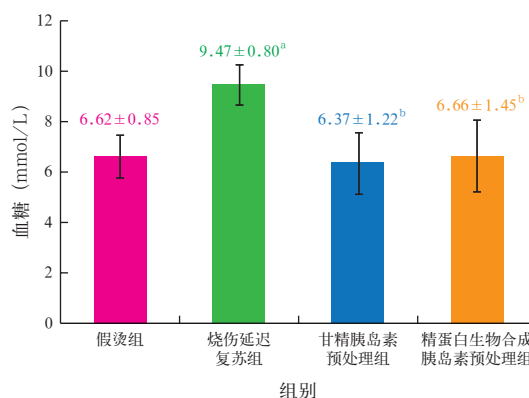
动脉血及摘取心脏。采集的血液室温放置 40 min, 3 000 r/min(离心半径 12 cm)离心 20 min, 取上清液。将心脏尽快置于 -80 °C 超低温冰箱保存, 测定时称取心肌组织约 0.3 ~ 0.4 g, 制备 10% 组织匀浆液, 4 000 r/min(离心半径 16 cm)低温离心 10 min, 取上清液。用分光光度法测定血糖, 以及心肌组织中氧化酶 XOD、MPO 和抗氧化酶 CuZn-SOD、CAT、GSH-Px 的活性, 并按相应公式计算结果。

1.4 统计学处理: 采用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。因样本量小于 50, 采用 Shapiro-Wilk 法检测数据正态性分布, 数据符合正态分布时用 Levene 法检测方差齐性, 方差齐时以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析比较 4 组间数据差异, 用 LSD 法进行两两比较; 不符合正态分布或方差不齐时以中位数(四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 采用 Kruskal-Wallis 秩和检验比较 4 组间数据差异, 用 Dunn-Bonferroni 法进行两两比较。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 甘精胰岛素、精蛋白生物合成胰岛素对烧伤延迟复苏大鼠血糖的影响(图 1): 与假烫组比较, 烧伤延迟复苏组血糖显著升高 (P < 0.05)。与烧伤延迟复苏组比较, 甘精胰岛素预处理组、精蛋白生物合成胰岛素预处理组血糖显著下降 (均 P < 0.05); 而甘精胰岛素预处理组与精蛋白生物合成胰岛素预处理组间血糖比较差异无统计学意义 (P > 0.05)。

2.2 甘精胰岛素、精蛋白生物合成胰岛素对烧伤延迟复苏大鼠心肌组织氧化酶活性的影响(表 1): 与假烫组比较, 烧伤延迟复苏组 XOD、MPO 活性显著升高 (均 P < 0.05)。与烧伤延迟复苏组比较, 甘精胰岛素预处理组、精蛋白生物合成胰岛素预处理组 XOD 活性显著下降 (均 P < 0.05), 甘精胰岛素预处理组 MPO 活性显著下降 (P < 0.05), 而精蛋白生物



注: 与假烫组比较, ^aP < 0.05; 与烧伤延迟复苏组比较, ^bP < 0.05

图 1 各组大鼠血糖水平比较

合成胰岛素预处理组 MPO 活性虽有下降但差异无统计学意义 (P > 0.05)。甘精胰岛素预处理组与精蛋白生物合成胰岛素预处理组间 XOD、MPO 活性比较差异均无统计学意义 (均 P > 0.05)。

2.3 甘精胰岛素、精蛋白生物合成胰岛素对烧伤延迟复苏大鼠心肌组织抗氧化酶活性的影响(表 1): 与假烫组比较, 烧伤延迟复苏组 CuZn-SOD、CAT、GSH-Px 活性均显著下降 (均 P < 0.05)。与烧伤延迟复苏组比较, 甘精胰岛素预处理组、精蛋白生物合成胰岛素预处理组 CuZn-SOD、CAT、GSH-Px 活性显著升高 (均 P < 0.05)。精蛋白生物合成胰岛素预处理组 CuZn-SOD 活性较甘精胰岛素预处理组进一步升高 (P < 0.05), 而两组间 CAT、GSH-Px 活性比较差异均无统计学意义 (均 P > 0.05)。

3 讨论

严重烧伤患者糖代谢异常可出现应激性高血糖及胰岛素抵抗等。研究表明, 烧伤后应激性高血糖发生时间早, 分布人群广^[6]。37 例 TBSA > 25% 的烧伤患者伤后 48 h 内有 34 例血糖 > 7.78 mmol/L (140 mg/dL), 在 185 个血糖检测值中有 108 个高于 7.78 mmol/L^[7]; 血糖在烧伤后 7 ~ 14 d 达到高峰,

表 1 各组大鼠心肌组织氧化酶和抗氧化酶活性比较

组别	动物数 (只)	XOD [U/g, M(Q _L , Q _U)]	MPO (U/g, $\bar{x} \pm s$)	CuZn-SOD (U/g, $\bar{x} \pm s$)	CAT (U/g, $\bar{x} \pm s$)	GSH-Px [U/g, M(Q _L , Q _U)]
假烫组	10	309.06 (241.99, 322.81)	0.016 ± 0.001	0.15 ± 0.02	42.77 ± 4.73	0.69 (0.57, 0.83)
烧伤延迟复苏组	10	363.37 (354.12, 377.76) ^a	0.020 ± 0.002 ^a	0.10 ± 0.01 ^a	18.36 ± 4.53 ^a	0.07 (0.04, 0.11) ^a
甘精胰岛素预处理组	10	271.93 (261.59, 275.91) ^b	0.016 ± 0.002 ^b	0.13 ± 0.01 ^{ab}	29.17 ± 7.28 ^{ab}	0.33 (0.16, 0.41) ^{ab}
精蛋白生物合成胰岛素预处理组	10	285.32 (251.96, 297.29) ^b	0.019 ± 0.003	0.14 ± 0.01 ^{bc}	27.16 ± 7.37 ^{ab}	0.30 (0.17, 0.41) ^b
H/F 值		14.625	5.291	33.452	16.285	21.520
P 值		0.002	0.007	0.000	0.000	0.000

注: XOD 为黄嘌呤氧化酶, MPO 为髓过氧化物酶, CuZn-SOD 为铜锌超氧化物歧化酶, CAT 为过氧化氢酶, GSH-Px 为谷胱甘肽过氧化物酶; 与假烫组比较, ^aP < 0.05; 与烧伤延迟复苏组比较, ^bP < 0.05; 与甘精胰岛素预处理组比较, ^cP < 0.05

血糖升高最长可持续至伤后2~3年^[8]。高血糖可显著增加感染、脓毒症、器官损伤等发生率,使伤口愈合延迟,病死率增加^[9]。高血糖还可加重心肌缺血/再灌注损伤,增加体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)自由基的产生^[10]。烧伤后控制血糖可以促进创面愈合、保护器官功能、预防烧伤相关严重并发症及降低远期病死率^[11]。近年来有学者通过实验表明,在烧伤血清诱导的乳鼠心肌细胞损伤模型中,胰岛素可能通过抗炎、抗损伤和抑制凋亡等发挥细胞保护作用^[12]。对于胰岛素不同注射方式,有研究显示,持续静脉注射对比间断皮下注射普通胰岛素控制血糖(保持血糖在4.4~6.1 mmol/L),对创伤患者重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间、总住院时间、呼吸机支持时间、输血量、感染和急性肾损伤发生率、病死率的影响均无差异;当血糖>6.1 mmol/L时,间断皮下注射普通胰岛素的治疗方案更方便、省力,而且低血糖反应发生率^[13]。表明间断皮下注射胰岛素方案适用于严重创伤患者的血糖控制。本实验结果显示,烧伤延迟复苏后大鼠血糖显著升高;使用甘精胰岛素、精蛋白生物合成胰岛素预处理后血糖显著下降,且与假烫组比较差异无统计学意义,与以往研究结果相似^[5, 14],这有益于减少低剂量中、长效胰岛素干预后低血糖的发生。

胰岛素具有抑制促炎反应、抗氧化的效应。在不同剂量甘精胰岛素(1.0、2.5、5.0 U·kg⁻¹·d⁻¹)干预实验中,低剂量甘精胰岛素(1.0 U·kg⁻¹·d⁻¹)通过抑制促炎反应可提高烧伤脓毒症大鼠的存活率,延长存活时间;大剂量甘精胰岛素(5.0 U·kg⁻¹·d⁻¹)可能因为低血糖反应增加而对烧伤脓毒症大鼠存活率无影响^[15]。在随后的研究中,低剂量精蛋白生物合成胰岛素(1.0 U·kg⁻¹·d⁻¹)可抑制重度烧伤即时复苏大鼠心肌组织的脂质过氧化,使升高的心肌酶活性下降,呈现心肌保护效应^[5],但对肾脏组织的脂质过氧化作用无显著影响^[16]。现已明确,烧伤延迟复苏可引起重要器官缺血/再灌注损伤,使组织中ROS的产生进一步增加,加重氧化应激^[17-18]。在烧伤延迟复苏研究中,中等剂量精蛋白生物合成胰岛素(2.0 U·kg⁻¹·d⁻¹)可降低烧伤延迟复苏大鼠的血糖水平,并减轻心脏及肾脏损伤^[19];低剂量甘精胰岛素(1.0 U·kg⁻¹·d⁻¹)具有减轻烧伤延迟复苏大鼠心肌损伤、改善肾功能的作用,并且这一保护作用与血糖控制、减轻组织脂质过氧化损伤有关^[18]。

烧伤后ROS产生的主要来源为XOD和中性粒细胞活化;MPO存在于中性粒细胞的胞质中,是中性粒细胞的特异性标志酶。CuZn-SOD、CAT和GSH-Px在细胞抗氧化防御体系中起着非常重要的作用,其中CuZn-SOD是细胞内一种含有金属元素的重要抗氧化酶,负责清除体内的超氧阴离子自由基(O₂⁻),其活性可间接反映机体的抗氧化能力及体内ROS水平^[20]。本实验显示,烧伤延迟复苏组心肌氧化酶XOD、MPO活性较假烫组显著升高,抗氧化酶CuZn-SOD、CAT和GSH-Px活性显著下降,提示烧伤延迟复苏后大鼠心肌组织中ROS产生增加、清除减少,发生氧化应激,ROS水平升高。与烧伤延迟复苏组比较,甘精胰岛素预处理组心肌组织XOD、MPO活性显著降低,CuZn-SOD、CAT和GSH-Px活性显著升高;而精蛋白生物合成胰岛素预处理组心肌组织XOD活性显著降低,CuZn-SOD、CAT和GSH-Px活性显著升高,MPO活性虽有下降但与延迟复苏组比较差异无统计学意义。以上结果提示低剂量中、长效胰岛素可抑制烧伤延迟复苏大鼠心肌组织中ROS的生成,提高ROS的清除能力,降低ROS水平。

本实验中两个预处理组间血糖及心肌组织中XOD、MPO、CAT、GSH-Px活性比较差异均无统计学意义,但精蛋白生物合成胰岛素预处理组CuZn-SOD活性显著高于甘精胰岛素预处理组,这是否与胰岛素类型有关还需要进一步研究。

综上所述,烧伤延迟复苏可加重氧化应激。在烧伤早期静脉补液难以有效实施或延迟实施的恶劣条件下,复苏前皮下注射低剂量(1.0 U·kg⁻¹·d⁻¹)中、长效胰岛素可控制血糖,改善心肌的抗氧化能力,对提高机体的休克耐受能力或许有益。今后将研究不同剂量中、长效胰岛素用量对烧伤延迟复苏机体血糖和器官损害的影响。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 闫雪萍,张东霞,闫甜甜,等.大鼠严重烧伤后心肌组织溶酶体液泡型腺苷三磷酸酶活性变化对心肌损害的影响及其机制[J].中华烧伤杂志,2017,33(5):295-300. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.05.008.
Yan XP, Zhang DX, Yan TT, et al. Effects of change in the activity of vacuolar adenosine triphosphatase of myocardial lysosome on myocardial damage in rats after severe burn and its mechanism [J]. Chin J Burns, 2017, 33 (5): 295-300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.05.008.
- [2] 张放,邱啸臣,朱世辉,等.烧伤后的氧化应激损伤及治疗策略[J].中华医学杂志,2012,92(42):3017-3019. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.42.019.
Zhang F, Qiu XC, Zhu SH, et al. Oxidative stress injury and treatment strategy after burn [J]. Natl Med J China, 2012, 92 (42):

- 3017-3019. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.42.019.
- [3] Wang X, Tao L, Hai CX. Redox-regulating role of insulin: the essence of insulin effect [J]. Mol Cell Endocrinol, 2012, 349 (2): 111-127. DOI: 10.1016/j.mce.2011.08.019.
- [4] 王黎丽, 郭松雪, 吴攀, 等. 富氢盐水对重度烧伤大鼠急性肾损伤的影响及机制 [J]. 中华烧伤杂志, 2018, 34 (9): 629-636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.09.013.
- Wang LL, Guo SX, Wu P, et al. Influences of hydrogen-rich saline on acute kidney injury in severely burned rats and mechanism [J]. Chin J Burns, 2018, 34 (9): 629-636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.09.013.
- [5] 王伟, 蒋红梅, 李伟人, 等. 胰岛素对严重烧伤早期大鼠心肌氧化应激的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29 (9): 1709-1711, 1724. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2013.09.031.
- Wang W, Jiang HM, Li WR, et al. Effect of insulin on early myocardial oxidative stress in severely burnt rats [J]. Chin J Pathophysiol, 2013, 29 (9): 1709-1711, 1724. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2013.09.031.
- [6] 褚万立, 柴家科. 严重烧伤后应激性高血糖及胰岛素强化治疗进展 [J/CD]. 中华损伤与修复杂志 (电子版), 2012, 7 (2): 73-76. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2012.02.025.
- Chu WL, Chai JK. Stress induced hyperglycemia after severe burn injury and intensive insulin therapy [J/CD]. Chin J Injury Repair Wound Healing (Electronic Edition), 2012, 7 (2): 73-76. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2012.02.025.
- [7] Holm C, Hörbrand F, Mayr M, et al. Acute hyperglycaemia following thermal injury: friend or foe? [J]. Resuscitation, 2004, 60 (1): 71-77. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2003.08.003.
- [8] Stanojevic M, Abdullahi A, Rehov S, et al. Pathophysiological response to burn injury in adults [J]. Ann Surg, 2018, 267 (3): 576-584. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002097.
- [9] Jeschke MG, Boehning D. Endoplasmic reticulum stress and insulin resistance post-trauma: similarities to type 2 diabetes [J]. J Cell Mol Med, 2012, 16 (3): 437-444. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2011.01405.x.
- [10] 叶英, 刘京珍, 李欣, 等. 胰岛素干预和二氮嗪后处理对糖尿病大鼠缺血/再灌注心肌的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (7): 612-617. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.07.008.
- Ye Y, Liu JZ, Li X, et al. Effects of insulin intervention and diazoxide after-treatment on myocardial ischemia/reperfusion injury in diabetic rats [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (7): 612-617. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.07.008.
- [11] Chang MW, Huang CY, Liu HT, et al. Stress-induced and diabetic hyperglycemia associated with higher mortality among intensive care unit trauma patients: cross-sectional analysis of the propensity score-matched population [J]. Int J Environ Res Public Health, 2018, 15 (5): 992. DOI: 10.3390/ijerph15050992.
- [12] 吕根法, 郑宏智, 石宏伟, 等. 胰岛素对烧伤后心肌细胞损伤保护的初步研究 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (7): 824-827. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200528-00420.
- Lyu GF, Zheng HZ, Shi HW, et al. Protective effect of insulin on burn serum-challenged cardiomyocytes *in vitro* [J]. Chin Crit Care Med, 2020, 32 (7): 824-827. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200528-00420.
- [13] Aron A, Wang J, Collier B, et al. Subcutaneous versus intravenous insulin therapy for glucose control in non-diabetic trauma patients. A randomized controlled trial [J]. J Clin Pharm Ther, 2013, 38 (1): 24-30. DOI: 10.1111/jcpt.12012.
- [14] 袁新章, 王伟, 李伟人. 烧伤早期注射胰岛素对大鼠心、肾损伤的影响 [J]. 贵阳医学院学报, 2016, 41 (2): 179-181. DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.02.015.
- Yuan XZ, Wang W, Li WR. Effect of hypodermic injection of protamin biosynthetic insulin on the damage of heart and kidney of delayed resuscitation rats in the early stage of burn injury [J]. J Guiyang Med Coll, 2016, 41 (2): 179-181. DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2016.02.015.
- [15] Gauglitz GG, Toliver-Kinsky TE, Williams FN, et al. Insulin increases resistance to burn wound infection-associated sepsis [J]. Crit Care Med, 2010, 38 (1): 202-208. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b43236.
- [16] 王伟, 蒋红梅, 李伟人, 等. 低剂量胰岛素对重度烧伤早期大鼠脏器氧化还原的影响 [J]. 中华医学杂志, 2013, 93 (42): 3394-3397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.42.016.
- Wang W, Jiang HM, Li WR, et al. Effects of low-dose insulin on oxidation-reduction in rat organs after major burns [J]. Natl Med J China, 2013, 93 (42): 3394-3397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2013.42.016.
- [17] Xia ZF, He F, Barrow RE, et al. Reperfusion injury in burned rats after delayed fluid resuscitation [J]. J Burn Care Rehabil, 1991, 12 (5): 430-436. DOI: 10.1097/00004630-199109000-00007.
- [18] AbuBakr HO, Aljuaydi SH, Abou-Zeid SM, et al. Burn-induced multiple organ injury and protective effect of lutein in rats [J]. Inflammation, 2018, 41 (3): 760-772. DOI: 10.1007/s10753-018-0730-x.
- [19] 喻翔, 孔豫苏, 李伟人, 等. 甘精胰岛素对延迟复苏烧伤大鼠心脏肾脏损伤的影响 [J]. 中国急救医学, 2015, 35 (8): 745-748. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.08.017.
- Yu X, Kong YS, Li WR, et al. Effect of insulin glargine on heart and kidney damage in burned rats with delayed fluid resuscitation [J]. Chin J Crit Care Med, 2015, 35 (8): 745-748. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.08.017.
- [20] Kuster GM, Niellispach F, Kiowski W, et al. Role of RAS inhibition in the regulation of Cu/Zn-SOD in the cardiac and peripheral arterial beds in humans [J]. Clin Pharmacol Ther, 2010, 87 (6): 686-692. DOI: 10.1038/clpt.2010.36.

(收稿日期: 2021-07-18)

• 科研新闻速递 •

泊沙康唑预防重症流感患者侵袭性肺曲霉病

——一项随机对照试验

流感相关肺曲霉病 (influenza-associated pulmonary aspergillosis, IAPA) 是重症流感患者的常见并发症, 其病死率很高。为此, 有学者进行了一项随机对照试验, 旨在了解预防性抗真菌治疗是否会降低 IAPA 的发生率。受试对象为因呼吸衰竭入住重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 的重症流感患者 (经聚合酶链反应确诊, 症状出现在 10 d 内, 入住 ICU 48 h 内)。研究人员将受试对象随机分为两组, 一组 (预防组) 接受为期 7 d 的静脉注射泊沙康唑治疗, 另一组 (非预防组) 接受常规治疗。主要评价指标为入住 ICU 后 48 h 内未发生 IAPA 患者 [改良意向治疗 (modified intention-to-treat, MITT) 人群] 在 ICU 住院期间 IAPA 的发生率。结果显示: 88 例重症流感患者被随机分配到预防组或非预防组。共有 21 例 (24%) 患者发生了 IAPA, 其中 71% (15/21) 的患者在入住 ICU 后 48 h 内被确诊, 因此研究人员将他们排除在 MITT 人群之外。与非预防组相比 (11.1%, 4/36), 预防组患者 IAPA 发生率 (5.4%, 2/37) 并无显著降低 [组间差异为 5.7%, 95% 可信区间 (95% confidence interval, 95% CI) 为 -10.8% ~ 21.7%, $P=0.32$]。早期 IAPA 患者尽管进行了快速的抗真菌治疗, 但 ICU 病死率仍然很高 (53%)。研究人员据此得出结论: 早期 IAPA 的发生率高于预期, 导致该临床试验的许多受试者最终并未纳入意向性分析, 因此目前尚不能得出关于预防性抗真菌治疗的确切结论。但是, 早期 IAPA 患者尽管及时进行了抗真菌治疗, 其病死率仍然很高, 这表明需要研究其他更有效的管理策略。同时, 在入住 ICU 48 h 后, 仍有 11% 的患者出现了 IAPA, 由于这部分患者可能可以从预防中受益, 因此可能需要制定差异化的策略来管理 ICU 中的 IAPA。

罗红敏, 编译自《Intensive Care Med》, 2021, 47 (6): 674-686