

· 论著 ·

丙酮酸钠林格液对 50% 总体表面积烧伤休克犬静脉补液时血流动力学和器官功能的影响

孟祥熙 李娟 白晓东 胡森 盛志勇

【摘要】 **目的** 比较丙酮酸钠林格液和乳酸钠林格液对烧伤休克犬血流动力学及器官功能的影响。**方法** 28 只 Beagle 犬制备成 50% 总体表面积(TBSA)Ⅲ度烧伤模型,按随机数字表法分为 3 组:单纯烧伤组(NR 组, $n=8$)伤后不补液;乳酸钠林格液组(RL 组, $n=10$)和丙酮酸钠林格液组(RP 组, $n=10$)于伤后 30 min 根据 Parkland 公式经颈外静脉分别输注乳酸钠林格液或丙酮酸钠林格液。在动物清醒状态下,观察伤前和伤后 2、6、8、12、24 h 血流动力学、器官功能指标及生存情况。**结果** 伤后 24 h, NR 组动物全部死亡, RL 组、RP 组全部存活。与伤前比较, NR 组、RL 组、RP 组伤后 2 h 平均动脉压(MAP)、心排血指数(CI)、左心室内压最大变化速率即显著降低[MAP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 45.33 ± 7.78 比 141.67 ± 5.98 , 91.33 ± 10.25 比 142.33 ± 6.16 , 98.67 ± 9.54 比 142.83 ± 5.47 ; CI($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$): 8.17 ± 0.83 比 48.34 ± 3.33 , 16.84 ± 2.17 比 47.34 ± 1.67 , 19.00 ± 1.50 比 47.34 ± 1.33 ; 左心室内压最大变化速率(mmHg/s): 426.83 ± 51.91 比 1372.50 ± 39.61 , 594.00 ± 88.23 比 1363.83 ± 44.92 , 645.00 ± 66.82 比 1395.83 ± 19.49 , 均 $P<0.05$], 外周血管阻力(SVR)及丙氨酸转氨酶(ALT)、血肌酐(Cr)、血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、二胺氧化酶(DAO)等器官功能指标均显著升高[SVR($\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$): 1322.50 ± 36.37 比 281.45 ± 8.84 , 777.50 ± 41.84 比 289.72 ± 6.70 , 571.40 ± 40.01 比 286.27 ± 8.66 ; ALT (U/L): 89.50 ± 4.11 比 40.57 ± 3.63 , 89.25 ± 4.88 比 37.92 ± 2.62 , 86.30 ± 5.61 比 38.47 ± 3.50 ; Cr($\mu\text{mol/L}$): 75.62 ± 4.61 比 41.58 ± 2.78 , 77.00 ± 5.92 比 46.55 ± 3.17 , 74.13 ± 2.56 比 45.65 ± 1.83 ; CK-MB (kU/L): 13.122 ± 2.821 比 1.557 ± 0.087 , 8.885 ± 0.272 比 1.497 ± 0.086 , 8.692 ± 0.180 比 1.490 ± 0.046 ; DAO (kU/L): 2.26 ± 0.14 比 0.25 ± 0.02 , 1.50 ± 0.07 比 0.25 ± 0.01 , 1.37 ± 0.07 比 0.25 ± 0.02 , 均 $P<0.05$]。烧伤后 NR 组各指标持续恶化,直至死亡。两静脉补液组血流动力学及器官功能指标逐渐恢复,其中 RP 组 SVR、DAO 于伤后 2 h 起明显优于 RL 组, CI 于伤后 6 h 起明显优于 RL 组, 左心室内压最大变化速率、CK-MB 于伤后 8 h 起显著优于 RL 组, CI 仅于伤后 24 h 显著优于 RL 组 [2 h SVR ($\text{kPa} \cdot \text{s} \cdot \text{L}^{-1}$): 571.40 ± 40.01 比 777.50 ± 41.84 , 2 h DAO(kU/L): 1.37 ± 0.07 比 1.50 ± 0.07 , 6 h CI($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$): 38.67 ± 2.17 比 33.17 ± 1.67 , 8 h 左心室内压最大变化速率 (mmHg/s): 1153.83 ± 45.72 比 1054.80 ± 57.70 , 8 h CK-MB (kU/L): 6.387 ± 0.267 比 6.806 ± 0.237 , 24 h Cr($\mu\text{mol/L}$): 53.42 ± 4.99 比 60.77 ± 3.11 , 均 $P<0.05$]。**结论** 丙酮酸钠林格液用于 50% TBSA 烧伤犬静脉补液时,其改善血流动力学指标、减轻器官功能损伤的复苏效果显著优于乳酸钠林格液。

【关键词】 烧伤; 液体复苏; 丙酮酸盐; 血流动力学; 器官功能; 林格液

The effects of sodium pyruvate Ringer solution on hemodynamic and organ functions during shock stage in dogs with a 50% total body surface area full-thickness burn Meng Xiangxi*, Li Juan, Bai Xiaodong, Hu Sen, Sheng Zhiyong. *Laboratory of Shock and Organ Dysfunction, Burns Institute, the First Hospital Affiliated to the People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100048, China
Corresponding author: Hu Sen, Email: bs0425@163.com

【Abstract】 Objective To compare the effect of intravenous resuscitation with pyruvated Ringer solution with lactated Ringer solution on hemodynamics and organ function during shock resuscitation in dogs with burns. **Methods** 28 Beagle dogs were subjected to a 50% total body surface area (TBSA) burns and divided into three groups: burn injury without fluid resuscitation (NR, $n=8$), burn with lactated Ringer solution (RL, $n=10$), and pyruvated Ringer solution (RP, $n=10$). They were given intravenous fluid resuscitation according to Parkland formula 30 minutes after burns. The hemodynamics, organ function and mortality were observed in conscious state before burn injury, and 2, 6, 8, 12, 24 hours after burn injury. **Results** Within 24 hours after burns, all the dogs in the NR group died and those in RL and RP groups were all alive. At 2 hours after burn, the mean arterial pressure (MAP), cardiac index (CI), and dp/dt max of left ventricular contractility were significantly reduced in NR, RL, and RP groups compared with those before injury [MAP(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa): 45.33 ± 7.78 vs. 141.67 ± 5.98 , 91.33 ± 10.25 vs. 142.33 ± 6.16 , 98.67 ± 9.54 vs. 142.83 ± 5.47 ; CI ($\text{mL} \cdot \text{s}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$): 8.17 ± 0.83 vs. 48.34 ± 3.33 , 16.84 ± 2.17 vs. 47.34 ± 1.67 ,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.009

基金项目:全军医学科研“十一五”计划项目(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(孟祥熙、李娟、胡森、盛志勇); 解放军武警总医院烧伤整形科(白晓东) 通信作者:胡森, Email: bs0425@163.com

19.00 ± 1.50 vs. 47.34 ± 1.33; dp/dt max (mmHg/s): 426.83 ± 51.91 vs. 1 372.50 ± 39.61, 594.00 ± 88.23 vs. 1 363.83 ± 44.92, 645.00 ± 66.82 vs. 1 395.83 ± 19.49, all $P < 0.05$], and the systemic vascular resistance (SVR) and alanine transaminase (ALT), creatinine (Cr), serum MB isoenzyme of creatine kinase (CK-MB), and diamine oxidase (DAO) were significantly higher [SVR (kPa·s·L⁻¹): 1 322.50 ± 36.37 vs. 281.45 ± 8.84, 777.50 ± 41.84 vs. 289.72 ± 6.70, 571.40 ± 40.01 vs. 286.27 ± 8.66; ALT (U/L): 89.50 ± 4.11 vs. 40.57 ± 3.63, 89.25 ± 4.88 vs. 37.92 ± 2.62, 86.30 ± 5.61 vs. 38.47 ± 3.50; Cr (μmol/L): 75.62 ± 4.61 vs. 41.58 ± 2.78, 77.00 ± 5.92 vs. 46.55 ± 3.17, 74.13 ± 2.56 vs. 45.65 ± 1.83; CK-MB (kU/L): 13.122 ± 2.821 vs. 1.557 ± 0.087, 8.885 ± 0.272 vs. 1.497 ± 0.086, 8.692 ± 0.180 vs. 1.490 ± 0.046; DAO (kU/L): 2.26 ± 0.14 vs. 0.25 ± 0.02, 1.50 ± 0.07 vs. 0.25 ± 0.01, 1.37 ± 0.07 vs. 0.25 ± 0.02, all $P < 0.05$]. All parameters in the NR group kept on worsening till death, while hemodynamics and organ function of two intravenous resuscitation groups were gradually improved, SVR and DAO in the RP group were significantly superior to those of the RL group since 2 hours after burns, CI in the RP group was superior to that of the RL group since 6 hours after burns, and dp/dt max and CK-MB in the RP group were more significantly preserved than those in the RL group since 8 hours after burns, Cr was significantly reduced at 24 hours after burns in the RP group compared with the RL group [2-hour SVR (kPa·s·L⁻¹): 571.40 ± 40.01 vs. 777.50 ± 41.84, 2-hour DAO (kU/L): 1.37 ± 0.07 vs. 1.50 ± 0.07, 6-hour CI (mL·s⁻¹·m⁻²): 38.67 ± 2.17 vs. 33.17 ± 1.67, 8-hour dp/dt max (mmHg/s): 1 153.83 ± 45.72 vs. 1 054.80 ± 57.70, 8-hour CK-MB (kU/L): 6.387 ± 0.267 vs. 6.806 ± 0.237, 24-hour Cr (μmol/L): 53.42 ± 4.99 vs. 60.77 ± 3.11, all $P < 0.05$]. **Conclusion** The pyruvated Ringer solution was superior to the lactated Ringer solution in improving hemodynamics and organ function for intravenous resuscitation in dogs with 50%TBSA full thickness burns.

【Key words】 Burn; Intravenous resuscitation; Pyruvate; Hemodynamics; Organ function; Ringer solution

严重烧伤导致血流量急剧减少, 出现致死性低血容量休克, 早期及时有效的液体复苏对于烧伤休克的救治及并发症的预防十分关键, 最有效的液体复苏是进行静脉补液, 选择合适有效的补液药品对于提高休克复苏效果意义重大。目前常规应用平衡盐溶液作为烧伤后静脉液体复苏药物, 使用乳酸钠林格液可有效恢复血容量、改善血流动力学指标, 维持机体存活。但近年来的临床实践和实验研究均表明, 在严重休克或缺氧条件下, 大量输入乳酸钠林格液会造成乳酸堆积, 引起细胞内酸中毒、加重器官水肿, 并能引起氧化应激反应、激活炎症因子, 加重机体损伤^[1-3]。有研究表明, 丙酮酸盐能通过维持糖酵解、抗氧化应激、抑制炎症介质活化聚集、减少炎症介质释放和激活缺氧诱导因子-1(HIF-1)与促红细胞生成素(EPO)的信号通路等对细胞和器官进行保护^[4-6]; 并具有优越的全身碱化作用, 能有效纠正酸中毒^[7-8]。本实验目的是研究和比较丙酮酸钠林格液与乳酸钠林格液对 50%总体表面积(TBSA)烧伤休克犬静脉补液时血流动力学及器官功能指标的影响, 为临床烧伤休克的静脉补液治疗提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组:成年雄性 Beagle 犬 28 只, 体质量为 (10.0 ± 0.5) kg (购自北京 Marshall 公司, 动物合格证号 SCXK2011-0003)。按照随机数字表法分为单纯烧伤组(NR 组, $n=8$)、乳酸钠林格液组(RL 组, $n=10$)、丙酮酸钠林格液组(RP 组, $n=10$)。

1.2 动物模型制备:实验前 24 h 禁食、4 h 禁水。按

文献[9]方法, 氯胺酮(8 mg/kg) + 速眠新 II (0.4 mg) 肌肉注射麻醉, 切开颈总动脉置入心肺容量监护仪的压力/温度感应导管, 监测血流动力学, 切开颈外静脉置入静脉导管。术后 24 h 动物完全苏醒, 先静脉注射 1%丙泊酚 0.5 mL/kg 进行短效麻醉, 在其颈背部、臀部、腹部均匀涂抹 3%凝固汽油, 燃烧 30 s 造成 III 度烧伤, 采用贴纸法计算致伤区域总面积约 (50.4 ± 3.2)%TBSA, 并经组织病理学检查证实。

本实验动物处置方法符合动物伦理学标准。

1.3 补液方案:NR 组烧伤后无治疗; RL 组和 RP 组于伤后 30 min 从颈外静脉开始补液, 补液量和速度均依据 Parkland 公式, 即每 1%TBSA 补液 4 mL/kg, 伤后第一个 8 h 补 50%, 之后 16 h 补另外 50%。

1.4 液体配方:乳酸钠林格液购自中国大冢制药有限公司, pH 值 6.5, 室温保存; 丙酮酸钠林格液由实验室配制, 即以等分子质量的丙酮酸钠(购自美国 Sigma 公司)取代乳酸钠林格液中的乳酸钠而成, pH 值 6.2; 滤过消毒后 4 °C 冰箱保存, 使用前置于恒温水浴箱预热至室温 25 °C 备用。

1.5 指标观测:于伤前及伤后 2、6、8、12 和 24 h 用心肺容量监护仪监测平均动脉压(MAP)、心排血指数(CI)、外周血管阻力(SVR)及左心室内压最大变化速率。各时间点静脉采血, 使用自动生化分析仪测定血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、血肌酐(Cr); 应用二胺氧化酶(DAO)检测试剂盒检测 DAO; 并统计 6 h 和 24 h 生存情况。

1.6 统计学处理:采用 SPSS 17.0 统计软件进行数

据处理,结果以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用 *t* 检验,组间比较采用 *F* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义

2 结果

2.1 动物生存情况:伤后 6 h,各组动物均存活;伤后 24 h,NR 组全部死亡,RL 组、RP 组全部存活。

2.2 血流动力学指标变化(表 1):3 组犬烧伤后 MAP、CI、左心室内压最大变化速率均较伤前显著降低,而 SVR 显著升高(均 *P*<0.05)。NR 组伤后 MAP、CI、左心室内压最大变化速率持续降低,SVR 持续增高,直至死亡。两静脉补液组伤后 2 h MAP、CI、左心室内压最大变化速率即开始缓慢回升,伤后各时间点均显著高于 NR 组(均 *P*<0.05),且 RP 组明显优于 RL 组(均 *P*<0.05);SVR 的变化则相反。

2.3 器官功能指标变化(表 2):3 组犬烧伤后血中 ALT、Cr、CK-MB、DAO 水平均较伤前显著升高(均

P<0.05)。NR 组伤后各指标持续恶化,直至死亡。两静脉补液组各指标水平缓慢下降,ALT、Cr 于伤后 6 h 起显著低于 NR 组(均 *P*<0.05),CK-MB、DAO 于伤后 2 h 起显著低于 NR 组(均 *P*<0.05);RP 组 DAO 于伤后 2 h、6 h 显著优于 RL 组(均 *P*<0.05),CK-MB 于伤后 8 h 起显著低于 RL 组(均 *P*<0.05),Cr 仅于伤后 24 h 显著优于 RL 组(*P*<0.05)。

3 讨论

静脉补液起源于 17 世纪初,1832 年英国医生 Thomas Latta 发现使用盐水可以治疗霍乱,20 世纪 20 年代,美国 Underhill 医生开始尝试用静脉输入生理盐水对大面积烧伤患者进行液体复苏^[10]。及时有效的静脉补液可以快速恢复组织和器官的血液灌注,提供组织有效的氧供,消除氧债,恢复正常需氧代谢,维持机体的存活。1968 年提出的 Parkland 公式提倡使用平衡盐溶液作为主要电解质溶液,临床

表 1 不同处理方法 3 组 50%TBSA 烧伤犬烧伤前后各时间点血流动力学指标的变化比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	动物数	烧伤前	烧伤后 2 h	烧伤后 6 h	烧伤后 8 h	烧伤后 12 h	烧伤后 24 h
MAP(mmHg)	NR 组	8	141.67 ± 5.98	45.33 ± 7.72 ^a	36.33 ± 7.72 ^a	31.50 ± 8.85 ^a	26.17 ± 7.97 ^a	
	RL 组	10	142.33 ± 6.16	91.33 ± 10.25 ^{ab}	114.33 ± 9.16 ^{ab}	119.83 ± 8.79 ^{ab}	124.33 ± 8.80 ^{ab}	130.33 ± 8.84 ^a
	RP 组	10	142.83 ± 5.47	98.67 ± 9.54 ^{ab}	124.67 ± 9.39 ^{ab}	125.50 ± 7.02 ^{ab}	132.33 ± 9.46 ^{ab}	137.50 ± 7.62
CI(mL·s ⁻¹ ·m ⁻²)	NR 组	8	48.34 ± 3.33	8.17 ± 0.83 ^a	6.83 ± 1.00 ^a	6.17 ± 1.17 ^a	4.83 ± 0.83 ^a	
	RL 组	10	47.34 ± 1.67	16.84 ± 2.17 ^{ab}	33.17 ± 1.67 ^{ab}	36.67 ± 1.50 ^{ab}	38.84 ± 0.83 ^{ab}	40.84 ± 1.33 ^a
	RP 组	10	47.34 ± 1.33	19.00 ± 1.50 ^{ab}	38.67 ± 2.17 ^{abc}	40.17 ± 1.50 ^{abc}	41.34 ± 1.33 ^{abc}	42.84 ± 0.83 ^a
SVR(kPa·s·L ⁻¹)	NR 组	8	281.45 ± 8.84	1 322.50 ± 36.37 ^a	1 156.03 ± 34.75 ^a	980.18 ± 35.59 ^a	901.65 ± 38.88 ^a	
	RL 组	10	289.72 ± 6.70	777.50 ± 41.84 ^{ab}	478.42 ± 39.76 ^{ab}	416.92 ± 38.80 ^{ab}	389.60 ± 38.70 ^{ab}	370.00 ± 43.00 ^a
	RP 组	10	286.27 ± 8.66	571.40 ± 40.01 ^{abc}	356.96 ± 39.67 ^{ab}	330.0 ± 41.16 ^{abc}	326.70 ± 40.51 ^{ab}	315.68 ± 42.26
左心室内压最大变化速率(mmHg/s)	NR 组	8	1 372.50 ± 39.61	426.83 ± 51.91 ^a	380.17 ± 72.17 ^a	278.83 ± 67.25 ^a	259.33 ± 64.04 ^a	
	RL 组	10	1 363.83 ± 44.92	594.00 ± 88.23 ^{ab}	1 018.60 ± 47.36 ^{ab}	1 054.80 ± 57.70 ^{ab}	1 151.50 ± 57.30 ^{ab}	1 202.33 ± 61.37 ^a
	RP 组	10	1 395.83 ± 19.49	645.00 ± 66.82 ^{ab}	1 082.33 ± 63.59 ^{ab}	1 153.83 ± 45.72 ^{abc}	1 251.33 ± 74.18 ^{abc}	1 313.50 ± 62.07

注:TBSA 为总体表面积,MAP 为平均动脉压,CI 为心排血指数,SVR 为外周血管阻力;NR、RL、RP 组分别表示单纯烧伤组、乳酸钠林格液组、丙酮酸钠林格液组;1 mmHg=0.133 kPa;与本组烧伤前比较,^a*P*<0.05;与 NR 组比较,^b*P*<0.05;与 RL 组比较,^c*P*<0.05;空白代表烧伤后 24 h 动物全部死亡,无此项

表 2 不同处理方法 3 组 50%TBSA 烧伤犬烧伤前后各时间点器官功能指标的变化比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	动物数	烧伤前	烧伤后 2 h	烧伤后 6 h	烧伤后 8 h	烧伤后 12 h	烧伤后 24 h
ALT(U/L)	NR 组	8	40.57 ± 3.63	89.50 ± 4.11 ^a	105.50 ± 4.17 ^a	121.28 ± 3.02 ^a	125.43 ± 4.16 ^a	
	RL 组	10	37.92 ± 2.62	89.25 ± 4.88 ^a	69.53 ± 4.68 ^{ab}	66.38 ± 5.04 ^{ab}	63.13 ± 4.62 ^{ab}	57.53 ± 3.99 ^a
	RP 组	10	38.47 ± 3.50	86.30 ± 5.61 ^a	63.58 ± 6.15 ^{ab}	58.30 ± 4.77 ^{ab}	54.70 ± 6.55 ^{ab}	48.68 ± 5.24 ^a
Cr(μmol/L)	NR 组	8	41.58 ± 2.78	75.62 ± 4.61 ^a	84.83 ± 3.78 ^a	92.63 ± 2.53 ^a	97.22 ± 3.16 ^a	
	RL 组	10	46.55 ± 3.17	77.00 ± 5.92 ^a	68.20 ± 3.26 ^{ab}	63.58 ± 3.20 ^{ab}	61.92 ± 2.67 ^{ab}	60.77 ± 3.11 ^a
	RP 组	10	45.65 ± 1.83	74.13 ± 2.56 ^a	65.87 ± 4.51 ^{ab}	60.03 ± 5.74 ^{ab}	56.97 ± 4.39 ^{ab}	53.42 ± 4.99 ^{abc}
CK-MB(kU/L)	NR 组	8	1.557 ± 0.087	13.122 ± 2.821 ^a	13.500 ± 2.651 ^a	13.908 ± 2.394 ^a	14.322 ± 2.500 ^a	
	RL 组	10	1.497 ± 0.086	8.885 ± 0.272 ^{ab}	8.439 ± 0.442 ^{ab}	6.806 ± 0.237 ^{ab}	6.601 ± 0.256 ^{ab}	6.517 ± 0.277 ^a
	RP 组	10	1.490 ± 0.046	8.692 ± 0.180 ^{ab}	7.899 ± 0.256 ^{ab}	6.387 ± 0.267 ^{abc}	6.108 ± 0.296 ^{abc}	5.984 ± 0.268 ^{abc}
DAO(kU/L)	NR 组	8	0.25 ± 0.02	2.26 ± 0.14 ^a	1.96 ± 0.11 ^a	1.53 ± 0.09 ^a	1.12 ± 0.08 ^a	
	RL 组	10	0.25 ± 0.01	1.50 ± 0.07 ^{ab}	1.28 ± 0.07 ^{ab}	0.90 ± 0.10 ^{ab}	0.48 ± 0.07 ^{ab}	0.31 ± 0.08 ^a
	RP 组	10	0.25 ± 0.02	1.37 ± 0.07 ^{abc}	1.13 ± 0.10 ^{abc}	0.77 ± 0.06 ^{ab}	0.36 ± 0.09 ^{ab}	0.28 ± 0.06

注:TBSA 为总体表面积,ALT 为丙氨酸转氨酶,Cr 为血肌酐,CK-MB 为血清肌酸激酶同工酶,DAO 为二胺氧化酶;NR、RL、RP 组分别表示单纯烧伤组、乳酸钠林格液组、丙酮酸钠林格液组;与本组烧伤前比较,^a*P*<0.05;与 NR 组比较,^b*P*<0.05;与 RL 组比较,^c*P*<0.05;空白代表烧伤后 24 h 动物全部死亡,无此项

常规应用乳酸钠林格液进行烧伤后静脉液体复苏,但近年来发现大量输注乳酸钠林格液易加重患者全身水肿,激活白细胞和诱发全身性炎症反应。国内外学者对丙酮酸钠溶液治疗失血性休克及缺血/再灌注(I/R)损伤等方面的作用和机制进行了深入研究,动物实验结果显示其在液体治疗方面具有很大潜在价值^[11-17]。理想的复苏液体不仅能迅速补充血容量、缩短休克时间,而且能避免发生各种不良反应和休克导致的并发症。丙酮酸钠林格液能有效提高机体对休克的耐受能力,为后继治疗争取时间,尽可能减少休克补液量及其并发症,对烧伤休克的治疗和改善预后具有积极作用。

有研究报道丙酮酸钠溶液可在失血性休克引起体液丢失、循环血容量骤减的情况下,增加左心室收缩力^[18]。外源性供给丙酮酸盐能增强丙酮酸脱氢酶复合体(PDC)的活性,加速向乙酰辅酶 A 转化并促进回补反应,使三羧酸循环不断得以进行,释放大能量;即使在细胞和组织无氧酵解的状态下,丙酮酸也能转化为乳酸,从而提高氧化型和还原型辅酶 I (NAD⁺/NADH)比例,促进糖酵解进行,为机体提供能量,即糖酵解-ATP (Glycolytic ATP)^[7,19]。丙酮酸盐可直接在非酶条件下与过氧化氢反应生成 CO₂ 和 H₂O,与过氧亚硝基反应生成 CO₂ 和 NO₂,既是很好的氧和氮自由基清除剂^[15];也可间接提高氧化还原势能而起抗氧化作用。丙酮酸盐还可减少因休克 I/R 所产生的氧化应激和炎症反应,减轻器官和组织水肿,减少细胞凋亡^[12,20]。水、电解质和酸碱平衡紊乱常引起代谢性酸中毒或者代谢性酸中毒合并呼吸性酸中毒,实验证实丙酮酸盐还能纠正严重酸中毒,尤其是缺氧型乳酸性酸中毒^[7-8,18]。无论在无氧或缺氧下,丙酮酸盐能经乳酸脱氢酶(LDH)还原反应,增强受抑制的三羧酸循环氧化代谢,以及在休克早期代偿性增强的糖原异生等过程中,较乳酸盐或醋酸盐更多消耗 H⁺^[7-8],其多器官功能保护作用也有临床试验的初步证据^[21-23]。以上表明:丙酮酸盐具有提高细胞缺氧耐受性等优异特性,是现有静脉输液中的阴离子所不具备的。本课题组以往研究表明:大鼠 35% TBSA 烧伤后,丙酮酸-葡萄糖电解质液能促进胃肠道对水和钠的吸收^[24];在大鼠致死性失血性休克时,丙酮酸钠林格液能有效治疗乳酸性酸中毒,成倍提高存活率^[8];50% TBSA 烫伤大鼠模型中,0.9%丙酮酸钠盐水能明显减轻烧伤早期肾血管通透性的增加,有助于烧伤后休克及并发症的防治^[25]。

本实验采用 50% TBSA Ⅲ度烧伤犬模型,在烧

伤后立即给予静脉液体复苏,比较丙酮酸钠林格液和乳酸钠林格液的作用。结果表明,烧伤后各组动物的血流动力学指标 MAP、CI、左心室内压最大变化速率显著降低,SVR 及各器官功能指标 Cr、CK-MB、ALT、DAO 显著升高。烧伤后 NR 组各观察指标持续恶化,至 24 h 动物全部死亡。静脉补液后,RL 组和 RP 组血流动力学指标及器官功能指标逐渐恢复,均明显优于 NR 组,且 RP 组各指标变化显著优于 RL 组;烧伤后 24 h,静脉补液组动物全部存活,本组实验的代谢变化和远期生存率有待进一步观察。

综上所述,丙酮酸钠林格液对重度烧伤休克动物血流动力学和器官功能的影响优于乳酸钠林格液,丙酮酸钠林格液和丙酮酸钠盐水有可能成为新一代治疗休克复苏的液体^[8,25]。

参考文献

- [1] Watters JM, Tieu BH, Todd SR, et al. Fluid resuscitation increases inflammatory gene transcription after traumatic injury [J]. J Trauma, 2006, 61(2): 300-308, 309.
- [2] Rohrig R, Rönn T, Lendemann S, et al. Adverse effects of resuscitation with lactated ringer compared with ringer solution after severe hemorrhagic shock in rats [J]. Shock, 2012, 38(2): 137-145.
- [3] Savage SA, Fitzpatrick CM, Kashyap VS, et al. Endothelial dysfunction after lactated Ringer's solution resuscitation for hemorrhagic shock [J]. J Trauma, 2005, 59(2): 284-290.
- [4] Ryou MG, Flaherty DC, Hoxha B, et al. Pyruvate-enriched cardioplegia suppresses cardiopulmonary bypass-induced myocardial inflammation [J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(5): 1529-1535.
- [5] Ryou MG, Liu R, Ren M, et al. Pyruvate protects the brain against ischemia-reperfusion injury by activating the erythropoietin signaling pathway [J]. Stroke, 2012, 43(4): 1101-1107.
- [6] Yi JS, Kim TY, Kyu Kim D, et al. Systemic pyruvate administration markedly reduces infarcts and motor deficits in rat models of transient and permanent focal cerebral ischemia [J]. Neurobiol Dis, 2007, 26(1): 94-104.
- [7] Zhou FQ. Pyruvate in the correction of intracellular acidosis: a metabolic basis as a novel superior buffer [J]. Am J Nephrol, 2005, 25(1): 55-63.
- [8] Hu S, Bai XD, Liu XQ, et al. Pyruvate Ringer's solution corrects lactic acidosis and prolongs survival during hemorrhagic shock in rats [J]. J Emerg Med, 2013, 45(6): 885-893.
- [9] 胡森,车晋伟,包呈梅,等.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 [J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21(5): 286-289.
- [10] 邱啸臣,廖青玲,刘真,等.大面积烧伤患者休克期静脉补液的研究进展 [J]. 大连医科大学学报, 2013, 35(2): 178-182.
- [11] Zhou FQ. Advantages of pyruvate over lactate in peritoneal dialysis solutions [J]. Acta Pharmacol Sin, 2001, 22(5): 385-392.
- [12] Jaskille A, Koustova E, Rhee P, et al. Hepatic apoptosis after hemorrhagic shock in rats can be reduced through modifications of conventional Ringer's solution [J]. J Am Coll Surg, 2006, 202(1): 25-35.
- [13] Sharma P, Mongan PD. Hypertonic sodium pyruvate solution is more effective than Ringer's ethyl pyruvate in the treatment of hemorrhagic shock [J]. Shock, 2010, 33(5): 532-540.
- [14] Gou D, Tan H, Cai H, et al. Pyruvate effects on red blood cells during in vitro cardiopulmonary bypass with dogs' blood [J].

- Artif Organs, 2012, 36(11):988-991.
- [15] Varma SD, Hegde KR. Lens thiol depletion by peroxyntirite. Protective effect of pyruvate [J]. Mol Cell Biochem, 2007, 298(1-2):199-204.
- [16] Petrat F, Rönn T, de Groot H. Protection by pyruvate infusion in a rat model of severe intestinal ischemia-reperfusion injury [J]. J Surg Res, 2011, 167(2):e93-101.
- [17] 管利东, 王字玲, 赵莲, 等. 丙酮酸钠对失血性休克大鼠缺血/再灌注损伤的保护作用 [J]. 中国应用生理学杂志, 2007, 23(3): 264-268.
- [18] Flaherty DC, Hoxha B, Sun J, et al. Pyruvate-fortified fluid resuscitation improves hemodynamic stability while suppressing systemic inflammation and myocardial oxidative stress after hemorrhagic shock [J]. Mil Med, 2010, 175(3): 166-172.
- [19] Hegde KR, Kovtun S, Varma SD. Inhibition of glycolysis in the retina by oxidative stress: prevention by pyruvate [J]. Mol Cell Biochem, 2010, 343(1-2): 101-105.
- [20] Mongan PD, Capacchione J, West S, et al. Pyruvate improves redox status and decreases indicators of hepatic apoptosis during hemorrhagic shock in swine [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002, 283(4): H1634-1644.
- [21] Petkova I, Mateva L, Beniozef D, et al. Sodium pyruvate infusions in patients with alcoholic liver disease. Preliminary report [J]. Acta Physiol Pharmacol Bulg, 2000, 25(3-4): 103-108.
- [22] Olivencia-Yurvati AH, Blair JL, Baig M, et al. Pyruvate-enhanced cardioprotection during surgery with cardiopulmonary bypass [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2003, 17(6): 715-720.
- [23] Schillinger W, Hünlich M, Sossalla S, et al. Intracoronary pyruvate in cardiogenic shock as an adjunctive therapy to catecholamines and intra-aortic balloon pump shows beneficial effects on hemodynamics [J]. Clin Res Cardiol, 2011, 100(5): 433-438.
- [24] Hu S, Liu WW, Zhao Y, et al. Pyruvate-enriched oral rehydration solution improved intestinal absorption of water and sodium during enteral resuscitation in burns [J/OL]. Burns, 2013 [2013-12-02]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24280524>. [published online ahead of print November 24, 2013].
- [25] 韩晓春, 胡森, 刘先奇, 等. 丙酮酸钠液对烫伤休克大鼠肾血管通透性的影响 [J]. 中国医学工程, 2011, 19(4): 4-6.
- (收稿日期: 2013-12-22)
(本文编辑: 李银平)

· 科研新闻速递 ·

牛磺罗定在成人中进行家庭肠外营养的观察研究: 开放、随机、临床对照试验

研究人员一直致力于研究降低家庭肠外营养 (HPN) 中导管相关血流感染 (CRBSIs) 风险的办法, 而目前一些研究显示牛磺罗定有这方面的作用, 但以往的研究对象主要是 CRBSIs 高发风险人群。最近, 波兰研究人员进行了一项研究, 旨在分析评价牛磺罗定用于 CRBSIs 低发病风险人群的临床应用价值。研究将斯卡维纳 HPN 中心的 30 例患者 (男性 17 例、女性 13 例, 平均年龄 52.3 岁) 随机分为 3 组: 2% 牛磺罗定 (A 组), 1.35% 牛磺罗定 + 柠檬酸 (B 组) 和生理盐水冲洗 (C 组)。在过去 7 年, 该中心患者 CRBSIs 的发生率一直维持在较低水平 (每年每人 0.3 ~ 0.4 次), 研究人员对患者导管相关并发症连续观察 12 个月, 当患者出现疑似感染时进行血培养。结果显示: 所有患者导管留置的总天数达 10 968 d, 其中 A 组 3 658 d, B 组 3 650 d, C 组 3 660 d; 对照组 (C 组) 无任何并发症发生, 而研究组中并发 1 例导管感染 (A 组) 和 1 例血管堵塞 (B 组); A 组和 B 组的治疗成本明显高于 C 组 ($P < 0.05$)。因此研究人员认为, 牛磺罗定对 HPN 的患者并没有太大的临床应用价值, 而且经济成本也不低, 因此牛磺罗定可能仅适用于具有较高 CRBSIs 发生率的人群。

孟祥熙, 胡森, 编译自《JPEN》, 2014-03-06 (电子版)

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24604029>

社会福利院老年人唾液分泌情况、龋齿状况和营养状况之间的关系

营养状况是老年人健康、功能独立性和生活质量的一个重要组成部分, 老年人营养不良很常见, 而且其发生风险随年龄的增长而增高, 同时营养状况还能影响多种口腔疾病的发展和预后。纳拉亚纳牙科医院的研究人员进行了一项调查研究, 旨在了解在福利院老年人唾液分泌情况、龋齿和营养状况之间的关系。研究对象为内洛尔市 3 家福利院的 81 位老年人, 平均年龄 (70.12 ± 7.32) 岁。结果显示: 研究对象中 43% 有营养不良的风险, 14% 存在营养不良; 与营养良好者相比, 营养不良者的唾液流率明显较低 (0.50 ± 0.10 比 0.93 ± 0.26), 而龋失补指数则较高 (12.45 ± 5.57 比 6.34 ± 5.76); 营养状况与唾液流速之间存在正相关, 而与龋齿状况之间存在负相关。因此, 研究人员认为, 在福利院老年人中营养不良的患病率为 14%, 这些人一般具有较低的唾液流率、缓冲能力和 pH 值, 而且龋齿情况更普遍。

孟祥熙, 胡森, 编译自《Oral Health Dent Manag》, 2014, 13(1): 49-53

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24603916>

黏膜保护剂对非甾体抗炎药引起小肠损害的保护作用

组胺 H_2 受体拮抗剂和质子泵抑制剂这类抗分泌药一般用于治疗由非甾体抗炎药 (NSAIDs) 引起的上消化道黏膜损害。最近有研究报道这类药会加重非甾体抗炎药引起的小肠损害, 而且对于这种并发症目前还没有有效的治疗药物。为此, 日本学者进行了相关研究, 旨在评估黏膜保护剂 (MPAs, 如迷索前列醇、伊索格拉定、雷巴米特) 和猪胃黏蛋白对此类并发症的治疗价值; 同时也研究了它们对肠道动力和黏液的分布及内容物的影响。该实验选用了 180 ~ 220 g 雄性 Wistar 大鼠进行研究, 结果显示, 不同剂量的双氯芬酸 (1 ~ 10 mg/kg) 能使小肠产生多种损害。雷尼替丁 (30 mg/kg) 和奥美拉唑 (100 mg/kg) 会加重低剂量双氯芬酸 (3 mg/kg 和 6 mg/kg) 引起的小肠损害。迷索前列醇 (0.03 ~ 0.30 mg/kg)、伊索格拉定 (3 ~ 30 mg/kg)、雷巴米特 (30 ~ 300 mg/kg) 和猪胃黏蛋白 (30 ~ 300 mg/kg) 能减轻高剂量双氯芬酸 (10 mg/kg) 引起的小肠损害, 并能预防抗分泌药引起小肠损害加重的情况。双氯芬酸 (10 mg/kg) 会显著增加小肠动力并减少肠道黏液; 而 MPAs 能抑制肠道黏液的减少。由此研究人员认为, MPAs 能有效地治疗单独应用非甾体抗炎药或由非甾体抗炎药联合应用抗分泌药引起的小肠损害, 同时说明肠道黏液在 MPAs 对小肠黏膜的保护中发挥着重要作用。

赵增凯, 胡森, 编译自《J Pharmacol Exp Ther》, 2014, 348(2): 227-235

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24254524>