

# 丙戊酸钠对严重烫伤合并海水浸泡延迟补液模型大鼠心脑血管损伤的保护作用<sup>Δ</sup>

孟祥熙<sup>1\*</sup>, 田雨沫<sup>1</sup>, 胡森<sup>2#</sup>, 王莉莉<sup>2</sup>, 张慧苹<sup>2</sup>, 钟毓贤<sup>3</sup>, 王宏伟<sup>4</sup>, 丁宇<sup>5</sup>(1.承德医学院附属医院烧伤整形科, 河北承德 067000; 2.解放军总医院医学创新研究部创伤修复与组织再生研究中心, 北京 100853; 3.解放军总医院第六医学中心中医医学部康复医学科, 北京 100048; 4.解放军总医院第四医学中心病理科, 北京 100037; 5.解放军总医院第六医学中心中医医学部骨伤科, 北京 100048)

中图分类号 R965;R644 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2022)17-2113-06  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2022.17.13



**摘要** 目的 研究丙戊酸钠对严重烫伤合并海水浸泡延迟补液模型大鼠心脑血管损伤的保护作用。方法 将大鼠按照随机数字表法分为烫伤+延迟补液组(S组)、烫伤+海水浸泡+延迟补液组(SS组)、烫伤+海水浸泡+丙戊酸钠+延迟补液组(SSV组), 每组60只。所有大鼠采用沸水浴法建立35%总体表面积Ⅲ度烫伤模型。SS组和SSV组大鼠烫伤后立即浸泡于人工海水中(30 min), 其中SSV组出水后即皮下注射丙戊酸钠300 mg/kg。各组烫伤后2 h按1/2 Parkland公式于30 min内静脉输入乳酸钠林格注射液进行延迟补液。记录大鼠死亡时间, 计算各组大鼠平均生存时间和24 h生存率; 分别于烫伤前和烫伤后0、2、5 h检测大鼠的平均动脉压(MAP)、心率(HR)、呼吸频率(RR)、直肠温度(RT)、动脉血pH、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压(PaCO<sub>2</sub>)、实际碳酸氢根(HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、神经元烯醇化酶(NSE); 观察大鼠心脏、脑组织病理变化。结果 SS组大鼠24 h生存率(55%)较S组(90%)显著降低, 而SSV组大鼠24 h生存率(75%)较SS组显著升高( $P<0.05$ ); 与S组比较, SS组大鼠烫伤后0、2、5 h的MAP、RT、HR、pH、PaO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>显著降低而CK-MB、NSE水平显著升高, 烫伤后2、5 h的PaCO<sub>2</sub>显著升高, 烫伤后0、2 h的RR显著降低( $P<0.05$ ); 与SS组比较, SSV组大鼠在烫伤后2、5 h的MAP、RT、HR、pH、PaO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>显著升高而PaCO<sub>2</sub>和CK-MB、NSE水平显著降低, 烫伤后2 h的RR显著升高( $P<0.05$ )。在烫伤后2、5 h, SS组大鼠心脏、脑组织损伤程度较S组明显加重; SSV组大鼠心脏、脑组织病理损伤程度较SS组明显减轻。结论 严重烫伤大鼠合并海水浸泡后, 皮下注射丙戊酸钠能保护大鼠心脑血管功能, 改善生命体征和血气指标, 延长其存活时间, 提高其生存率。

**关键词** 丙戊酸钠; 严重烫伤; 海水浸泡; 组蛋白去乙酰化酶抑制剂; 延迟补液

## Protective effects of valproic acid on cardiac and cerebral injury in rats subjected to severe scalding combined with seawater immersion injury with delayed fluid replacement

MENG Xiangxi<sup>1</sup>, TIAN Yumo<sup>1</sup>, HU Sen<sup>2</sup>, WANG Lili<sup>2</sup>, ZHANG Huiping<sup>2</sup>, ZHONG Yuxian<sup>3</sup>, WANG Hongwei<sup>4</sup>, DING Yu<sup>5</sup>(1. Dept. of Burn and Plastic Surgery, the Affiliated Hospital of Chengde Medical University, Hebei Chengde 067000, China; 2. Research Center of Trauma Repair and Tissue Regeneration, Medical Innovation Research Division, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 3. Dept. of Rehabilitation Medicine, Division of Traditional Chinese Medicine, the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China; 4. Dept. of Pathology, the Forth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100037, China; 5. Dept. of Orthopedics and Traumatology, Division of Traditional Chinese Medicine, the Sixth Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE** To study the protective effects of valproic acid on cardiac and cerebral injury in rats subjected to severe scalding combined with seawater immersion injury with delayed fluid replacement. **METHODS** The rats were divided into scalding+delayed fluid replacement group (group S), scalding+seawater immersion+delayed fluid replacement group (group SS), scalding+seawater immersion+valproic acid+delayed fluid replacement group (group SSV) according to random number table, with 60 rats in each group. All groups were subjected to 35% total body surface area third-degree full-thickness scalding with boiled water. Group SS and group SSV were immersed in artificial seawater (30 min) immediately after scalding, and group SSV was subcutaneously injected with valproic acid 300 mg/kg immediately after out of water. Sodium lactate Ringer's injection was injected intravenously within 30 minutes according to 1/2 Parkland formula at 2 h after scalding in each group for delayed fluid replacement. The death time of rats

<sup>Δ</sup> 基金项目 新型海军陆战队部队卫生勤务保障与关键技术研究项目(No.BHJ17J010); 承德市科学技术研究与发展计划项目(No.201904A106)

\* 第一作者 主治医师, 硕士。研究方向: 烧伤临床及基础。电话: 0314-2279277。E-mail: 125467374@qq.com

# 通信作者 研究员, 博士。研究方向: 休克和多器官功能障碍基础。电话: 010-66867395。E-mail: bs0425@163.com

was recorded, and the average survival time and 24 h survival rate of rats in each group were calculated. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), respiration rate (RR), rectal temperature (RT), arterial blood pH, arterial partial pressure of oxygen (PaO<sub>2</sub>), arterial blood partial pressure of carbon dioxide (PaCO<sub>2</sub>), HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, creatine kinase MB isoenzyme (CK-MB) and neuron specific enolase (NSE) were detected before scalding, at 0, 2, 5 h after scalding. The pathological changes of cardiac and cerebral tissue were observed. **RESULTS** The 24 h survival rate of group SS (55%) was significantly lower than that of group S (90%), while that of group SSV (75%) was increased significantly, compared with group SS ( $P < 0.05$ ). Compared with group S, the levels of MAP, RT, HR, pH, PaO<sub>2</sub> and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> in group SS were significantly lowered, while the levels of CK-MB and NSE were increased significantly at 0, 2, 5 h after scalding; the levels of PaCO<sub>2</sub> were increased significantly at 2, 5 h after scalding, while the levels of RR were decreased significantly at 0, 2 h after scalding ( $P < 0.05$ ). Compared with group SS, the levels of MAP, RT, HR, pH, PaO<sub>2</sub> and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> in group SSV were significantly increased, while the levels of PaCO<sub>2</sub>, CK-MB and NSE were decreased significantly at 2, 5 h after scalding; the level of RR was increased significantly at 2 h after scalding ( $P < 0.05$ ). At 2, 5 h after scalding, cardiac and cerebral injury of rats in group SS were aggravated significantly than that in group S; cardiac and cerebral injury of rats in group SSV were relieved significantly than that in group SS. **CONCLUSIONS** After severe scalding combined seawater immersion injury, hypodermic injection of sodium valproate could protect cardiac and cerebral function of rats, improve vital signs and blood gas index, prolong survival time and improve survival rate in rats.

**KEYWORDS** sodium valproate; Severe scalding; seawater immersion; histone deacetylase inhibitors; delayed fluid replacement

随着人类海洋活动的增加, 海难或海战时落海伤员常同时伴有烧伤和海水浸泡。由于海上环境特殊, 医疗救助受限, 往往难以及时开展有效的静脉液体复苏, 导致伤员死亡率升高, 救治难度增加<sup>[1]</sup>。若在伤后早期给予抗休克维持药物, 提高机体对休克的耐受能力, 保护心脑等重要脏器功能, 就能为后续救治争取时间, 从而提高伤员生存率。丙戊酸钠是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 既往研究发现, 在失血性休克或致死性烫伤动物实验中, 丙戊酸钠能保护重要脏器功能, 提高动物生存率<sup>[2-5]</sup>。因此, 本研究通过构建严重烫伤合并海水浸泡延迟补液大鼠模型, 并在烫伤后立即皮下注射大剂量丙戊酸钠, 从而探究其对大鼠损伤大脑的保护作用, 期为丙戊酸钠用于烧伤合并海水浸泡伤员的救治提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 主要仪器

PowerLab 型多导生理记录仪购自澳大利亚 ADInstruments 公司; RAPIDPoint 500 型血气分析仪购自德国 Siemens 公司; KD-BM 型生物组织包埋机购自金华市科迪仪器设备有限公司; CKX53 型倒置显微镜购自日本 Olympus 公司; ST360 型酶标仪购自上海科华生物工程股份有限公司; 数字测温仪购自衡水创纪仪器仪表有限公司。

### 1.2 主要药品与试剂

丙戊酸钠对照品(批号 B2013169, 纯度  $\geq 98\%$ ) 购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司; 戊巴比妥钠(批号 P3761, 纯度  $\geq 98\%$ ) 购自美国 Sigma 公司; 乳酸钠林格注射液(批号 2010242107, 规格 500 mL) 购自石家庄四药有限公司; 肌酸激酶同工酶(creatine kinase MB isoenzyme, CK-MB) 和神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE) 酶联免疫吸附测定试剂盒(批号分别为 202107、202104) 均购自上海江莱生物科技有限公司。

### 1.3 人工海水

人工海水按照国家海洋局第三海洋研究所提供的海水主要成分配制, 其渗透压为  $(1\ 250 \pm 11)$  mmol/L, pH 为 8.20, 含钠离子  $(630 \pm 5)$  mmol/L、钾离子  $(10.88 \pm 0.68)$  mmol/L、氯离子  $(658.8 \pm 5.5)$  mmol/L, 温度为  $(23 \pm 1)$  °C。

### 1.4 动物

雄性 SD 大鼠 180 只, 60~70 日龄, 体质量 250~300 g, 购自斯贝福(北京)生物技术有限公司, 生产许可证号为 SCXK(京)2019-0010。购进后, 大鼠适应性饲养于 22~25 °C 的饲养房内 1 周以上, 自由饮食。大鼠饲养与实验过程均严格遵守实验动物管理与保护准则。

## 2 方法

### 2.1 分组、造模与给药

将大鼠按照随机数字表法分为烫伤+延迟补液组(S 组)、烫伤+海水浸泡+延迟补液组(SS 组)、烫伤+海水浸泡+丙戊酸钠+延迟补液组(SSV 组), 每组 60 只。术前禁食 12 h、自由饮水, 所有大鼠称定体质量后给予戊巴比妥钠 30 mg/kg 腹腔注射麻醉, 固定、消毒, 解剖分离一侧颈总动脉、静脉, 分别插管, 剪除颈背部和臀部毛发。采用沸水水浴法建立 III 度烫伤模型: 将大鼠颈背部和臀部浸泡于 100 °C 沸水中 15 s 造成 35% 总体表面积 III 度烫伤, 烫伤深度经病理组织切片检查证实。SS 组和 SSV 组大鼠烫伤后立即浸泡于人工海水中(30 min), 其中 SSV 组出水后即刻皮下注射丙戊酸钠 300 mg/kg<sup>[6-7]</sup>。烫伤后 2 h, 各组按 1/2 Parkland 公式  $(4\ \text{mL} \times 1\% \text{ 烧伤面积} \times \text{kg})$  于 30 min 内静脉注射乳酸钠林格注射液进行延迟补液, 在烫伤后的第 1 个 8 h 补入总量的 1/2<sup>[8]</sup>。

### 2.2 大鼠生存情况观察

每组取 20 只大鼠。S 组烫伤后即刻观察, SS 组和 SSV 组海水浸泡后开始观察, 每 30 min 观察 1 次, 连续观

察 24 h, 记录大鼠死亡时间, 计算各组大鼠平均生存时间和 24 h 生存率。24 h 生存率 (%) = (各组大鼠烫伤后 24 h 生存只数/各组总只数) × 100%。

### 2.3 大鼠生命体征检测

每组分别在烫伤前、烫伤后 0 h、烫伤后 2 h、烫伤后 5 h 这 4 个时间点取 10 只大鼠, 采用多导生理记录仪检测大鼠的平均动脉压 (mean arterial pressure, MAP)、心率 (heart rate, HR)、呼吸频率 (respiration rate, RR), 采用数字测温仪插入大鼠肛门 10 cm 处检测其直肠温度 (rectal temperature, RT)<sup>[9]</sup>。

### 2.4 大鼠动脉血气和脏器功能指标检测

抽取“2.3”项下各组同批次大鼠 4 个时间点的颈动脉血, 采用血气分析仪检测血气分析指标, 包括 pH、动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>)、动脉血二氧化碳分压 (arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO<sub>2</sub>)、实际碳酸氢根 (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>); 将抽取的颈动脉血离心后取血清, 按照试剂盒说明书操作以酶标仪检测血清中 CK-MB、NSE 水平。

### 2.5 大鼠心脏、脑组织病理观察

抽血后, 将“2.4”项下各组同批次大鼠处死, 每只大鼠取相同位置心脏、脑组织各 1 块, 使用 10% 中性甲醛固定, 常规石蜡包埋、切片 (5 μm), 常规苏木精-伊红 (HE) 染色后, 于倒置显微镜下观察并拍照。

### 2.6 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件分析数据。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 生存曲线比较采用 Log-rank 检验。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 3 结果

### 3.1 大鼠平均生存时间及 24 h 生存率检测结果

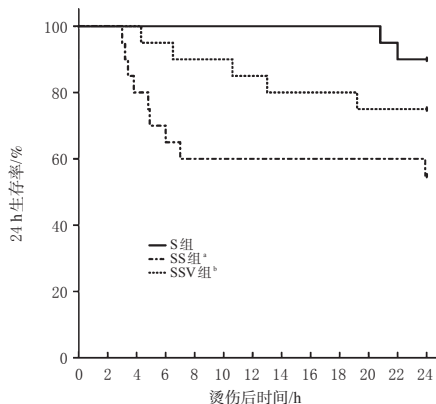
S 组大鼠的平均生存时间为 (1 424.5 ± 10.68) min, 24 h 生存率为 90%; SS 组大鼠的平均生存时间为 (972.05 ± 128.52) min, 24 h 生存率为 55%; SSV 组大鼠的平均生存时间为 (1 240.80 ± 84.66) min, 24 h 生存率为 75%。与 S 组大鼠比较, SS 组大鼠 24 h 生存率显著降低 ( $P < 0.05$ ); 与 SS 组大鼠比较, SSV 组大鼠 24 h 生存率显著升高 ( $P < 0.05$ )。结果见图 1。

### 3.2 大鼠生命体征检测结果

与 S 组比较, SS 组大鼠烫伤后 0、2、5 h 的 MAP、RT、HR 和烫伤后 0、2 h 的 RR 均显著降低 ( $P < 0.05$ ); 与 SS 组比较, SSV 组大鼠烫伤后 2、5 h 的 MAP、RT、HR 和烫伤后 2 h 的 RR 均显著升高 ( $P < 0.05$ )。结果见表 1 (表中, 1 mmHg = 133.322 Pa)。

### 3.3 大鼠动脉血气和脏器功能指标检测结果

与 S 组比较, SS 组大鼠烫伤后 0、2、5 h 的动脉血 pH、PaO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 均显著降低 ( $P < 0.05$ ), 血清 CK-MB、



a: 与 S 组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与 SS 组比较,  $P < 0.05$

图 1 各组大鼠 24 h 生存曲线图

表 1 各组大鼠生命体征检测结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

指标	组别	烫伤前	烫伤后 0 h	烫伤后 2 h	烫伤后 5 h
MAP/mmHg	S 组	126.2 ± 5.5	125.5 ± 6.9	123.4 ± 6.8	126.3 ± 6.9
	SS 组	127.1 ± 6.9	109.1 ± 11.8 <sup>a</sup>	92.4 ± 13.4 <sup>a</sup>	98.8 ± 14.1 <sup>a</sup>
	SSV 组	125.5 ± 7.8	108.7 ± 10.8	111.2 ± 7.9 <sup>b</sup>	114.3 ± 13.1 <sup>b</sup>
RT/°C	S 组	36.8 ± 0.6	36.6 ± 1.4	35.2 ± 1.2	35.7 ± 1.4
	SS 组	36.7 ± 0.7	27.1 ± 1.1 <sup>a</sup>	28.2 ± 1.8 <sup>a</sup>	30.5 ± 1.7 <sup>a</sup>
	SSV 组	36.7 ± 0.5	27.2 ± 1.1	29.9 ± 0.9 <sup>b</sup>	32.2 ± 1.6 <sup>b</sup>
RR/(次/min)	S 组	95.7 ± 4.6	93.1 ± 7.7	87.1 ± 3.4	92.4 ± 8.6
	SS 组	94.6 ± 5.9	81.9 ± 5.1 <sup>a</sup>	80.7 ± 10.2 <sup>a</sup>	92.7 ± 7.5
	SSV 组	96.0 ± 5.8	82.1 ± 4.6	82.9 ± 12.8 <sup>b</sup>	90.9 ± 5.8
HR/(次/min)	S 组	435.2 ± 40.7	444.1 ± 30.9	369.8 ± 24.0	405.8 ± 32.1
	SS 组	431.2 ± 45.0	355.1 ± 28.6 <sup>a</sup>	310.6 ± 35.7 <sup>a</sup>	334.0 ± 37.6 <sup>a</sup>
	SSV 组	443.9 ± 34.3	351.2 ± 31.2	347.7 ± 30.1 <sup>b</sup>	381.2 ± 56.4 <sup>b</sup>

a: 与 S 组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与 SS 组比较,  $P < 0.05$

NSE 水平均显著升高 ( $P < 0.05$ ), 烫伤后 2、5 h 的动脉血 PaCO<sub>2</sub> 显著升高 ( $P < 0.05$ ); 与 SS 组比较, SSV 组大鼠烫伤后 2、5 h 的 pH、PaO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 均显著升高 ( $P < 0.05$ ), CK-MB、NSE 水平和 PaCO<sub>2</sub> 均显著降低 ( $P < 0.05$ )。结果见表 2。

表 2 各组大鼠动脉血气和脏器功能指标检测结果 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

指标	组别	烫伤前	烫伤后 0 h	烫伤后 2 h	烫伤后 5 h
pH	S 组	7.38 ± 0.02	7.31 ± 0.04	7.29 ± 0.03	7.37 ± 0.03
	SS 组	7.39 ± 0.03	7.24 ± 0.07 <sup>a</sup>	7.18 ± 0.05 <sup>a</sup>	7.26 ± 0.04 <sup>a</sup>
	SSV 组	7.40 ± 0.04	7.25 ± 0.07	7.27 ± 0.08 <sup>b</sup>	7.35 ± 0.07 <sup>b</sup>
PaO <sub>2</sub> /mmHg	S 组	127.9 ± 7.2	120.7 ± 7.0	116.9 ± 6.8	124.9 ± 7.8
	SS 组	128.1 ± 7.8	114.7 ± 7.5 <sup>a</sup>	101.7 ± 7.3 <sup>a</sup>	112.9 ± 7.1 <sup>a</sup>
	SSV 组	128.1 ± 7.4	114.1 ± 7.1	108.8 ± 6.5 <sup>b</sup>	121.9 ± 7.3 <sup>b</sup>
PaCO <sub>2</sub> /mmHg	S 组	35.5 ± 3.2	37.6 ± 3.5	39.3 ± 3.8	38.5 ± 3.7
	SS 组	35.3 ± 3.8	38.2 ± 2.8	47.6 ± 3.4 <sup>a</sup>	46.0 ± 3.3 <sup>a</sup>
	SSV 组	35.3 ± 3.6	38.3 ± 2.5	43.9 ± 3.1 <sup>b</sup>	42.6 ± 3.0 <sup>b</sup>
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> /(mmol/L)	S 组	22.9 ± 2.7	17.5 ± 2.0	16.1 ± 1.7	17.8 ± 2.9
	SS 组	22.2 ± 3.6	14.5 ± 2.2 <sup>a</sup>	12.1 ± 1.4 <sup>a</sup>	13.6 ± 2.9 <sup>a</sup>
	SSV 组	22.9 ± 3.4	14.6 ± 1.9	13.8 ± 1.8 <sup>b</sup>	16.9 ± 2.6 <sup>b</sup>
CK-MB/(U/L)	S 组	626.7 ± 51.5	625.1 ± 46.8	728.3 ± 68.5	1 045.5 ± 78.3
	SS 组	625.2 ± 65.6	751.7 ± 94.5 <sup>a</sup>	1 411.2 ± 163.6 <sup>a</sup>	1 907.8 ± 192.5 <sup>a</sup>
	SSV 组	625.7 ± 66.4	757.7 ± 74.6	1 197.2 ± 195.8 <sup>b</sup>	1 540.5 ± 190.4 <sup>b</sup>
NSE/(ng/mL)	S 组	7.5 ± 1.1	7.5 ± 1.7	8.3 ± 1.9	9.7 ± 1.7
	SS 组	7.6 ± 1.2	13.2 ± 2.8 <sup>a</sup>	17.2 ± 2.3 <sup>a</sup>	15.2 ± 2.1 <sup>a</sup>
	SSV 组	7.5 ± 1.1	13.2 ± 2.7	13.8 ± 2.1 <sup>b</sup>	11.8 ± 2.2 <sup>b</sup>

a: 与 S 组比较,  $P < 0.05$ ; b: 与 SS 组比较,  $P < 0.05$

### 3.4 大鼠心脏、脑组织病理观察结果

HE染色结果显示,各组大鼠烫伤前心脏、脑组织结构完整清晰,细胞排列紧密,无水肿。在烫伤后2、5 h,大鼠心脏、脑组织间隙增宽,细胞肿胀,排列紊乱,且随着时间的延长,损伤程度逐渐加重。其中,SS组大鼠心脏、脑组织损伤程度较S组明显加重;而与SS组比较,SSV组大鼠心脏、脑组织损伤程度明显减轻。结果见图2、图3。

### 4 讨论

海水具有低温、高渗透压、高致病菌等特点,海水浸泡后易造成机体体温降低、高渗性脱水、血流动力学紊乱、凝血功能障碍、心脑血管等重要脏器功能受损<sup>[10-13]</sup>。严重烧伤会导致大面积皮肤保护屏障受损,且海水浸泡会加剧创面渗出及组织脱水,增加休克的严重程度和组织的缺血缺氧性损害<sup>[14]</sup>。

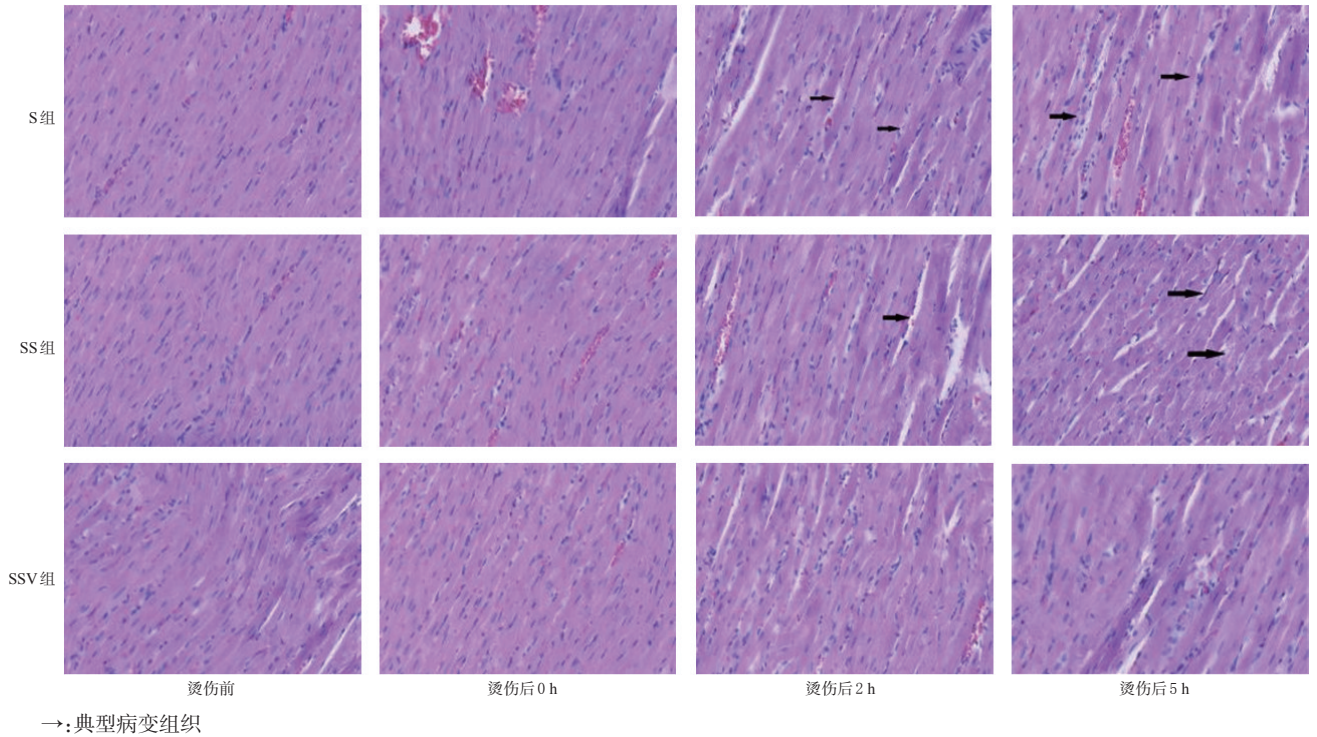


图2 各组大鼠心脏组织病理显微图(HE染色,×400)

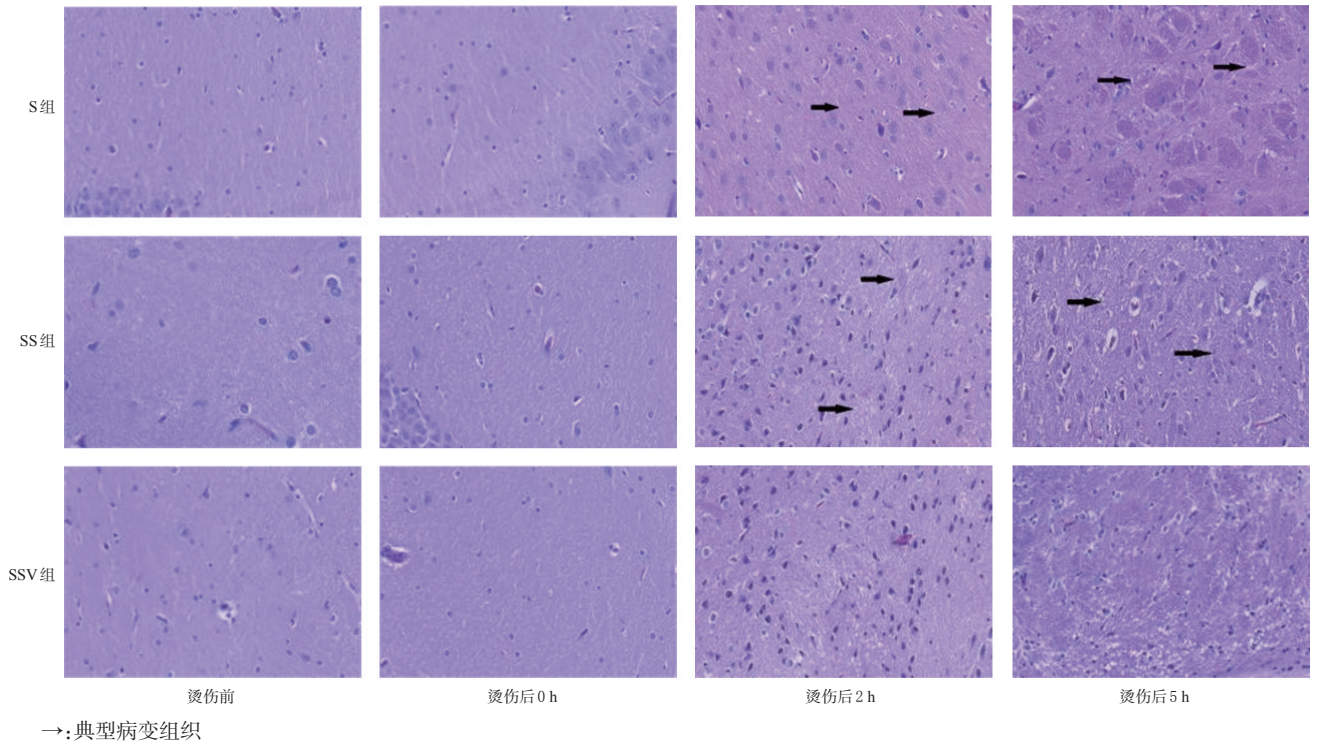


图3 各组大鼠脑组织病理显微图(HE染色,×400)

丙戊酸钠是一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂,在临床上常用于治疗癫痫。既往研究发现,丙戊酸钠能改善失血性休克和烫伤模型大鼠的心、脑、肺、肠等脏器功能,抑制炎症反应,降低血管通透性<sup>[6-7,15-17]</sup>。本研究通过建立35%总体表面积Ⅲ度烫伤合并海水浸泡延迟补液大鼠模型来研究丙戊酸钠对大鼠心脑血管损伤的保护作用,结果显示,大鼠单纯烫伤后24 h生存率为90%,烫伤后海水浸泡24 h生存率降低至55%,证实严重烫伤合并海水浸泡会提高病死率;而给予丙戊酸钠治疗后,大鼠24 h生存率提高至75%,平均生存时间显著延长。CK-MB和NSE是反映心脏和脑组织损伤的重要标志物<sup>[18-19]</sup>,本研究中,SS组和SSV组大鼠烫伤后0、2、5 h的CK-MB、NSE水平均较S组显著升高;给予丙戊酸钠治疗后,在烫伤后2、5 h,CK-MB、NSE水平均较SS组显著降低。这提示在严重烫伤合并海水浸泡延迟补液的治疗过程中,海水浸泡后即刻给予丙戊酸钠治疗,能提高大鼠烫伤后早期生存率,延长其生存时间,保护其心脑血管功能。

海水浸泡后引起大鼠中心温度降低、血压及HR下降、呼吸抑制、循环功能紊乱,合并严重烧伤时,损伤程度进一步加重<sup>[9,20]</sup>。在本研究中,烫伤合并海水浸泡后大鼠RT、RR、MAP、HR均显著降低,随烫伤后时间延长及延迟补液,其烫伤后5 h的RT、MAP、HR仍低于S组,证实烫伤合并海水浸泡后机体损伤程度较单纯烫伤更加严重,生命体征更加不平稳;给予丙戊酸钠治疗后,在烫伤后2、5 h,大鼠RT、MAP、HR均较SS组显著升高,表明丙戊酸钠有助于烫伤大鼠血流动力学的稳定,并可维持其基本生命体征平稳,增加其对休克的抵抗能力。

严重烧伤易导致低血容量性休克、组织和器官灌注不足、细胞缺血缺氧、酸碱代谢产物失衡<sup>[21]</sup>。本研究发现,与S组比较,SS组烫伤后0、2、5 h的pH、PaO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>显著降低,烫伤后2、5 h的PaCO<sub>2</sub>显著升高,表明海水浸泡会加重烫伤后缺血缺氧性损害,酸性代谢产物增多;给予丙戊酸钠治疗后,SSV组大鼠烫伤后2、5 h的pH、PaO<sub>2</sub>、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>均较SS组显著升高,PaCO<sub>2</sub>显著降低,表明丙戊酸钠在严重烫伤合并海水浸泡延迟补液模型大鼠中,能改善其细胞缺血缺氧状态,维持酸碱平衡和内环境稳定。病理结果提示,各组烫伤后2、5 h的心脏和脑组织间隙增宽,细胞肿胀,结构紊乱,随伤后时间延长,组织损伤越重;在烫伤后2、5 h,SS组损伤程度较S组明显加重,而SSV组损伤程度较SS组明显减轻,表面丙戊酸钠能减轻严重烫伤合并海水浸泡延迟补液大鼠心脑血管损伤,维持其正常结构,保护其心脑血管功能。

综上所述,丙戊酸钠能延长严重烫伤合并海水浸泡延迟补液模型大鼠的生存时间,提高其生存率,保护其心脑血管功能,改善其细胞缺血缺氧状态,提高其机体抗休克能力。但由于烫伤合并海水浸泡机制复杂,具体作用

机制有待进一步深入探究。

## 参考文献

- [1] 陈强,赖西南,葛衡江.海水浸泡对犬弹烧复合伤伤情特点的影响[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2004,11(4):193-197.
- [2] TANG F B, DAI Y L, ZHOU G Y, et al. Valproic acid treatment inhibits vasopermeability and improves survival in rats with lethal scald injury[J]. J Burn Care Res, 2018, 39(2):209-217.
- [3] WAKAM G K, BIESTERVELD B E, PAI M P, et al. Administration of valproic acid in clinically approved dose improves neurologic recovery and decreases brain lesion size in swine subjected to hemorrhagic shock and traumatic brain injury[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2021, 90(2):346-352.
- [4] KUAI Q Y, WANG C Y, WANG Y B, et al. Energy metabolism regulated by HDAC inhibitor attenuates cardiac injury in hemorrhagic rat model[J]. Sci Rep, 2016, 6:38219.
- [5] LIU R, WANG S M, GUO S J, et al. Histone deacetylase inhibitor attenuates intestinal mucosal injury in fatally scalded rats[J]. Ann Transl Med, 2022, 10(2):54-63.
- [6] 罗红敏,胡森,卞徽宁,等.丙戊酸钠对严重烫伤后肠屏障功能的保护作用及机制[J].中华危重病急救医学,2017,29(3):221-227.
- [7] 吴育寿,岳晓彤,柴家科,等.丙戊酸钠对重度烧冲复合伤休克延迟补液大鼠内脏组织灌流和生存率的影响[J/OL].中华损伤与修复杂志(电子版),2020,15(1):10-17[2022-04-18]. <https://d.wanfangdata.com.cn/periodical/zhssyxfz> 202001005. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1673-9450.2020.01.003.
- [8] 赵定麟.现代创伤外科学[M].北京:科学出版社,1999:212-218.
- [9] 程浩,免剑波,陈丽娜,等.长时程海水浸泡体温过低大鼠的病理学和血液学观察[J].中华航海医学与高气压医学杂志,2018,25(5):281-288.
- [10] 张遂辉,李晨,董谢平.海水浸泡性开放性创伤炎症因子的研究现状[J].中国矫形外科杂志,2016,24(4):328-331.
- [11] FANG Q, YAO Z X, FENG L B, et al. Antibiotic-loaded chitosan-gelatin scaffolds for infected seawater immersion wound healing[J]. Int J Biol Macromol, 2020, 159:1140-1155.
- [12] 李丹丹,马伟,胡明,等.烧伤复合海水浸泡大鼠的多器官损伤分析[J].山东医药,2018,58(37):36-40.
- [13] YAN H, MAO Q X, MA Y D, et al. Seawater immersion aggravates burn injury causing severe blood coagulation dysfunction[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016:9471478.
- [14] HU Y, MAO Q X, YE S B, et al. Blast-burn combined injury followed by immediate seawater immersion induces hemodynamic changes and metabolic acidosis: an experi-

- mental study in a canine model[J]. Clin Lab, 2016, 62(7): 1193-1199.
- [15] CHANG P P, WEYKAMP M, DENNAHY I S, et al. Histone deacetylase inhibitors: isoform selectivity improves survival in a hemorrhagic shock model[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2018, 84(5): 795-801.
- [16] LUO H M, HU S, BAI H Y, et al. Valproic acid treatment attenuates caspase-3 activation and improves survival after lethal burn injury in a rodent model[J]. J Burn Care Res, 2014, 35(2): e93-e98.
- [17] 罗红敏, 胡森, 白慧颖, 等. 丙戊酸对致死性烫伤大鼠心脏的保护作用及机制研究[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(8): 563-566.
- [18] KEHL D W, IQBAL N, FARD A, et al. Biomarkers in acute myocardial injury[J]. Transl Res, 2012, 159(4): 252-264.
- [19] ZHANG Q H, CHEN Q, KANG J R, et al. Treatment with gelsolin reduces brain inflammation and apoptotic signaling in mice following thermal injury[J]. J Neuroinflammation, 2011, 8: 118.
- [20] 陈丽娜, 免剑波, 史成和, 等. 不同低温海水浸泡对清醒大鼠生存时间及死亡率的实验研究[J]. 局解手术学杂志, 2017, 26(7): 469-474.
- [21] HU S, DAI Y L, GAO M J, et al. Pyruvate as a novel carrier of hydroxyethyl starch 130/0.4 may protect kidney in rats subjected to severe burns[J]. J Surg Res, 2018, 225: 166-174.

(收稿日期: 2022-02-20 修回日期: 2022-04-21)

(编辑: 舒安琴)

(上接第 2112 页)

## 参考文献

- [1] 国家药品监督管理局. 国家药品标准: WS-10498(ZD-0498)-2002-2012Z[S]. 2002-12-01.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[S]. 2020年版. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 174, 178, 212, 303, 318.
- [3] 毛丽旦·阿扎提, 王莹, 兰卫. HPLC法测定唇香草中迷迭香酸与芦丁的含量[J]. 化学与生物工程, 2022, 39(1): 64-68.
- [4] 邱全玉, 邱昆成, 孙振刚, 等. LC-MS/MS同时测定配伍知母对黄柏中5种成分含量的影响[J]. 中药材, 2017, 40(12): 2884-2887.
- [5] 王曙宾, 郑亚杰. 连翘提取物和连翘酯苷A原料中连翘酯苷A的稳定性研究[J]. 中草药, 2010, 41(6): 909-911.
- [6] 徐惠明, 刘秧生, 盛晓静, 等. 抗妇炎胶囊质量标准的研究[J]. 中成药, 2006, 28(11): 1686-1687.
- [7] 王影超, 姜莲, 廖敏. 抗妇炎胶囊质量标准研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(20): 119-122.
- [8] 何艳, 刘冠琼, 胡小祥. 高效液相色谱指纹图谱结合化学模式识别评价伤风停胶囊的质量[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(10): 1513-1518.
- [9] 韩晴雯, 周斌, 李玉平, 等. HPLC指纹图谱技术结合模式识别分析评价参莲胶囊的质量[J]. 药物分析杂志, 2020, 40(7): 1300-1308.
- [10] 高森, 王苹, 唐铖, 等. 基于HPLC指纹图谱、多指标成分含量测定及化学计量学的湿热痹片质量评价[J]. 中草药, 2020, 51(21): 5454-5461.
- [11] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱和氧化苦参碱防治宫颈炎的临床研究进展[J]. 抗感染药学, 2022, 19(2): 159-163.
- [12] 李林杰, 谢谭芳, 王昱涵, 等. 壮药金母颗粒的指纹图谱建立、化学计量学分析及多组分含量测定[J]. 中国药房, 2022, 33(4): 439-445, 464.
- [13] 伊美瑾, 栗倩, 郑志玉, 等. 妇科千金方及其拆方、单味饮片主要成分分析及10种成分测定[J]. 中成药, 2022, 44(2): 367-371.
- [14] 靖会, 李教社, 杨银京. 不同部位、不同产地及不同采集时间连翘中连翘酯苷A的含量测定[J]. 陕西中医, 2010, 31(10): 1406-1407.

(收稿日期: 2022-05-05 修回日期: 2022-07-20)

(编辑: 林 静)