文章编号:1000-5404(2005)12-1253-03

论著

颈交感神经阻滞对放烧复合伤小鼠的治疗作用

陆建华，粟永萍，程天民，杜智勇　（第三军医大学军事预防医学院防原医学教研室，全军复合伤研究所，创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室，重庆 400038）

提　要：目的　探讨颈交感神经阻滞对放烧复合伤小鼠的治疗作用，明确颈交感神经阻滞可否成为严重创伤后续损害简单有效的治疗手段。**方法**　TBSA 15% Ⅲ度烧伤合并 5 Gy 放射损伤小鼠分为 SB 治疗组（颈部注射利多卡因）及对照组（未给予 SB 治疗），观察两组动物 2、5、7、10、15、20、30 d 死亡率及 7、14、21 d 外周血 RBC、WBC、BLT 计数的变化，另外还观察 SB 治疗对放烧复合伤后 3、6、14 d 血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 的影响。**结果**　SB 治疗使放烧复合伤后 5、7、10、15、20、30 d 的死亡率显著降低；使伤后 7、14、21 d 血白细胞、红细胞及血小板数显著增加；使伤后 3、6、14 d 的血清炎性细胞因子 TNF-α，IL-1β、IL-6 水平显著下降。**结论**　SB 显著降低放烧复合伤动物的死亡率，可以成为严重创伤简单有效的治疗手段；SB 降低放烧复合伤动物死亡率可能是通过促进造血功能的恢复、抑制过度的炎性反应而实现的。

关键词：颈交感神经节；阻滞；放烧复合伤；死亡率；造血；细胞因子
中图法分类号：R338.7；R644；R818　　**文献标识码**：A

Roles of cervical sympathetic ganglia block in the treatment of mice with combined radiation and burn injury

LU Jian-hua, SU Yong-ping, CHENG Tian-min, DU Zhi-yong (State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Institute of Combined Injury, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective　To determine the feasibility of cervical sympathetic ganglia block (SB) therapy for the treatment of mice with combined radiation and burn injury. **Methods**　Kunming mice inflicted with 5 Gy irradiation and 15% TBSA full thickness burn injury were divided into control group (untreated by SB) and SB group (treated daily by SB). The roles of SB were evaluated by comparing mortality, peripheral blood RBC, WBC, PLT counting and serum TNF-α, IL-1β, IL-6 levels in each group. **Results**　As compared with the control group, the mortality in SB group decreased significantly at 5, 7, 10, 15, 20, 30 d after combined radiation and burn injury and peripheral blood RBC, WBC, PLT increased and serum TNF-α, IL-1β, IL-6 levels decreased obviously in SB group. **Conclusion**　SB is an effective central therapeutic approach for the treatment of combined radiation and burn injury. SB can accelerate restoration of haematogenesis function and regulate systemic inflammatory responses, which may be the mechanisms for effectiveness of SB on mortality in mice with combined radiation and burn injury.

Key words: cervical sympathetic ganglia; block; combined radiation and burn injury; mortality; haematogenesis; cytokine

有效提高严重创伤尤其是放烧复合伤的防治效果，仍然是临床亟待解决的重大问题，过去针对严重创伤救治的诸多手段效果不理想，这使人们认识到，创伤后的应激紊乱是诸多因素参与的内稳态失衡，单个分子调控可能难以奏效，通过神经性调控来恢复严重创伤后的稳态，对减轻或防治后续损害，可能具有独到的效果。新近的研究表明[1,2]：颈交感神经阻滞（cervical sympathetic ganglia block，SB）促进机体植物神经系统，内分泌系统及免疫系统等稳态的恢复，为此，我们研究了 SB 对放烧复合伤小鼠的治疗作用，以明确 SB 是否可以成为中枢性调控创伤应激，从而有益于创伤救治的简单、可靠的手段。

基金项目：国家重点基础研究发展规划资助项目（"973"项目，G1999054201）
Supported by the National Key Basic Research and Development Plan of China ("973" projects, G1999054201)
作者简介：陆建华（1968－），男，江苏省南通市人，博士，副主任医师，主要从事颈部交感神经阻滞对严重创伤救治方面的研究。电话：(023) 68752278
通讯作者：粟永萍，电话：(023)68752279，E-mail：suyping@yahoo.com
收稿日期：2005-06-05；**修回日期**：2005-06-10

1 材料与方法

1.1 主要试剂

TNF-α、IL-1β、IL-6 ELISA kit 为金美公司产品，利多卡因由第三军医大学新桥医院提供。

1.2 动物分组及处理

实验分 3 部分，第 1 部分检测 SB 对放烧复合伤小鼠死亡率的影响。第三军医大学实验动物中心提供的普通级昆明小鼠 250 只，体质量 20～25 g，预先使小鼠适应环境，随后通过抽签法分为：①对照组，动物仅给予放烧复合伤，颈部注射生理盐水 0.3 ml；②SB 治疗组，动物给予放烧复合伤，并且在伤后定期给予 SB(每天 1 次，连续 14 d)。每组动物均自由进食及饮水，定时由专人记录死亡数及死亡时间，最终统计各组动物第 2、5、7、10、15、20、30 天累积死亡率的差异。

第 2 部分检测 SB 对放烧复合伤小鼠外周血 RBC、WBC、BLT 计数的影响。利用第 1 部分实验的两组小鼠，于伤后 7、14、21 d 取尾静脉血观察外周血 RBC、WBC、BLT 计数。

第 3 部分主要检测 SB 在放烧复合伤小鼠血清炎性细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平变化中的作用。同前的昆明小鼠 60 只，也分为单纯放烧复合伤组即对照组和 SB 治疗组。各组于伤后 3、6、14 d 选取未死亡的动物(不低于 5 只)检测血清 TNF-α、IL-1、IL-6 水平。

1.3 SB 方法

参考 Hanamatsu 等[3] 对大鼠进行双侧 SB，注射的药物为 0.5% 利多卡因 0.2 ml，注射后 5 min 观察小鼠是否出现类似于 Horner's 综合征：结膜充血，眼睑下垂、颜面潮红、眼裂变小等，以此判定 SB 的效果，待操作熟练后再进行下一步实验。

1.4 动物致伤方法

各组动物背部剃毛后，先给予 5 Gy 放射损伤：照射源 $^{60}Co\gamma$ 射线，照射距离 1.5 m，吸收剂量率 5.17～5.33 $mGy \cdot s^{-1}$，全身 1 次均匀照射。放射损伤后再给予 TBSA 15% Ⅲ度烧伤，烧伤方法：以 2% 凝固汽油涂于背部燃烧 8 s 造成 15% TBSA Ⅲ度烧伤(病理切片证实)。

1.5 外周血 RBC、PLT、WBC 的计数

动物于相应时相点通过尾静脉取血，利用本所的 Sysmex kx-21 全自动血细胞分析仪(日本产)检测外周血 RBC、WBC 及 PLT 数。

1.6 血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平的检测

通过 ELISA 方法检测血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平，具体步骤参照相应的 ELISA 试剂盒说明书进行。

1.7 统计学分析

利用 SPSS 10.0 统计软件，各组动物的累积死亡率的差异通过 χ^2 检验；血清炎性细胞因子及外周血细胞计数的检验通过 t 检验。

2 结果

2.1 SB 对放烧复合伤小鼠死亡率的影响

与对照组相比，SB 组伤后 2 d 的死亡率无明显影响，但使伤后 5 d 的死亡率明显降低($P<0.05$)，伤后 7、10、15、20、30 d 的死亡率降低非常明显($P<0.01$)(表 1)。

表 1 小鼠放烧复合伤后各时相点累积死亡率($n=50$，%)

Tab1 Mortality of mice with combined radiation and burn injury in control and SB treatment group($n=50$，%)

Group	2 d	5 d	7 d	10 d	15 d	20 d	30 d
Control	8.0	22.0	32.0	54.0	74.0	82.0	90.0
SB	8.0	14.0*	16.0**	22.0**	28.0**	34.0**	56.0**

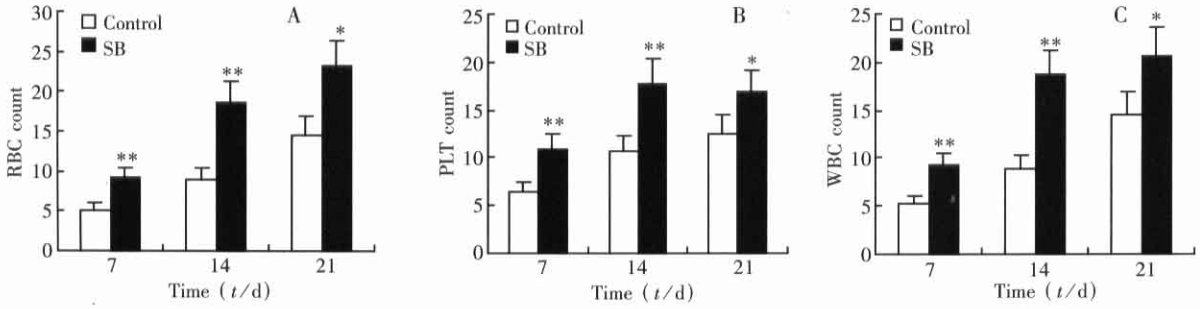
*：$P<0.05$，**：$P<0.01$，*vs* control

2.2 SB 对放烧复合伤外周血 RBC、WBC 及 PLT 计数的影响

与单纯放烧复合伤相比，SB 可以使放烧复合伤后 7 d、14 d 外周血 RBC、WBC 及 PLT 增加非常显著($P<0.01$)，放烧复合伤后 21 d 的 RBC、WBC 及 PLT 数也显著增加($P<0.05$)(图 1)。

2.3 SB 对放烧复合伤血清炎性细胞因子的影响

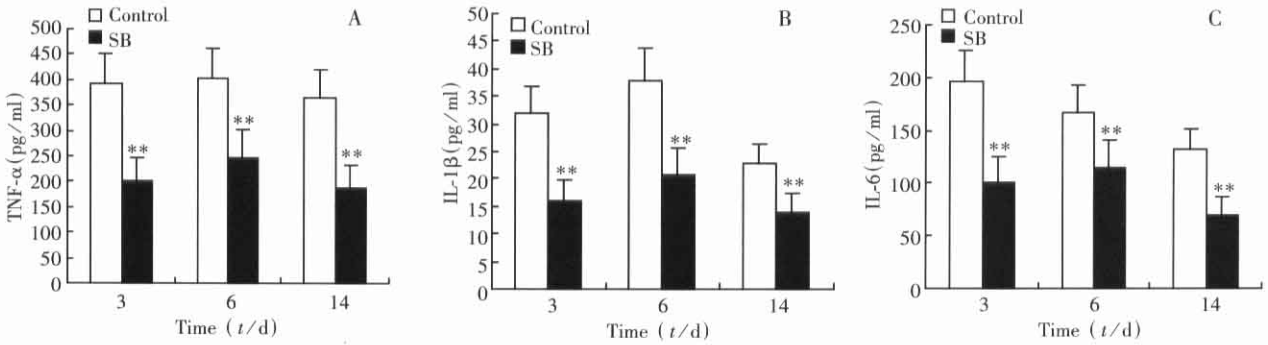
与放烧复合伤组相比，SB 治疗可以使伤后 3 d 的血清炎性细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平显著下降($P<0.01$)，伤后 6 d 的血清炎性细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平也显著下降($P<0.01$)。与放烧复合伤组相比，SB 阻滞后 14 d 血清炎性细胞因子 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平同样显著低于对照组($P<0.01$)(图 2)。



A：RBC count；B：PLT count；C：WBC count；*：$P<0.05$，*vs* control

图 1 SB 对放烧复合伤外周血 RBC(10^{12}/L)、PLT(10^{11}/L)及 WBC(10^9/L)计数的影响

Fig 1 Effects of SB on peripheral blood WBC, RBC and PLT of mice after combined radiation and burn injury



A: TNF-α; B: IL-1β; C: IL-6; ** : $P<0.01$, *vs* control

图 2　SB 对放烧复合伤后不同时相点小鼠血清炎性细胞因子水平的影响

Fig 2　Effects of SB on serum TNF-α, IL-1β, IL-6 after combined radiation and burn injury

3　讨论

SB 是将局部麻醉药注入到颈交感神经及其附近组织，以达到颈交感干、颈交感神经节与节前、节后神经及其支配范围的区域性阻滞。进行 SB 时，临床常使用星状神经节阻滞（stellate ganglion block ，SGB），SGB 广泛用于治疗许多疾病，效果良好[4]，它的新的治疗作用也不断得到发现。

新近的研究表明，SB 能使机体的植物神经系统，内分泌系统及免疫系统等保持恒常性的功能，即促进肌体内稳态的恢复，而严重创伤应激反应失调的主要方面正是神经内分泌免疫功能紊乱及植物神经系统的兴奋性异常。因此，我们设想：SB 很可能对创伤尤其是放烧复合伤起到独特的治疗效果。结果显示：与对照组相比，SB 组伤后 5、7、10、15、20、30 d 的死亡率明显降低，这证明 SB 确实可以降低放烧复合伤后早期的死亡率，对放烧复合伤动物具有明显的保护效应。对人体而言，由于 SB 操作简单，方便，而且只要方法得当，对人体几乎无任何负面影响，因此，SB 可能是严重创伤简单有效的治疗手段。对于放烧复合伤动物而言，造血功能障碍是影响疾病转归的重要环节，一些研究表明 SB 可以增加骨髓的血供，而骨髓血供显然有利于骨髓的造血功能。本结果发现：与单纯放烧复合伤相比，SB 治疗组可以明显增加放烧复合伤后血 RBC、WBC、PLT 数，这初步表明 SB 可以促进放烧复合伤后造血功能的恢复，是 SB 对放烧复合伤具有治疗作用的重要机制。

SB 又如何促进了放烧复合伤造血功能的恢复，值得深入研究，可能与改善骨髓的血供有关。新近，人们发现：骨髓、脾脏等器官也受到植物神经系统的调控[5]，骨细胞、骨髓巨核细胞表达 NMDA 受体[6,7]。由于 SB 可以调节整个植物神经系统的兴奋性，因此，SB 有可能通过调节植物神经系统的功能以及骨髓细胞上 NMDA 受体的活性，进而调节这些造血器官的功能，此有待于证实。

对于严重创伤而言，应激反应失调最严重的并发症就是免疫功能失调导致的系统性炎性反应综合征（systemic inflammatory response syndrome，SIRS）乃至于多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrom ，MODS）。Hotchkiss 等[8]在总结了过去对 SIRS 治疗的诸多经验教训后提出：防治 SIRS 乃至于 MODS 的措施，应该侧重于恢复致炎和抗炎细胞因子的平衡。由于 SB 可以使机体的免疫功能保持衡常性稳定，因此，SB 对放烧复合伤动物的治疗作用可能还与 SB 对放烧复合伤后的炎性反应的调节有关。我们发现：SB 治疗可以使放烧复合伤后多时相点的 TNF-α、IL-1β、IL-6 水平显著下降；这表明，SB 确实可以抑制严重创伤后的炎性反应过度，促进机体免疫功能稳态的恢复，是 SB 降低放烧复合伤动物死亡率的又一机制。SB 通过何种途径调节了放烧复合伤后的炎性反应，我们将在后续的研究中进一步探讨。

总之，我们的研究结果表明，SB 可能成为严重创伤如放烧复合伤简单有效的治疗手段。

参考文献：

[1] Adachi M, Otsuki M, Akatsu M, *et al*. The effects of heat stimulation and cold stress on the rats with cervical sympathectomy[J]. Masui, 2003, 52(12): 1293 - 1299.

[2] 张丽红. 星状神经节阻滞的机制[J]. 国外医学麻醉学与复苏分册, 2003, 24(2): 79 - 81.

[3] Hanamatsu N, Yamashiro M, Sumitomo M, *et al*. Effectiveness of cervical sympathetic ganglia block on regeneration of the trigeminal nerve following transection in rats[J]. Reg Anesth Pain Med, 2002, 27(3): 268 - 276.

[4] Marples I L, Atkinson R E. Stellate ganglion block[J]. Pain Reviews, 2001, 8(1): 3 - 11.

[5] 许贤豪. 神经-内分泌-免疫的相互调节[A]. 见：许贤豪 主编. 神经免疫学[M]. 武汉：湖北科学技术出版社, 2000. 33.

[6] Merle B, Itzstein C, Delmas P D, *et al*. NMDA glutamate receptors are expressed by osteoclast precursors and involved in the regulation of osteoclastogenesis[J]. J Cell Biochem, 2003, 90(2): 424 - 436.

[7] Genever P G, Wilkinson D J, Patton A J, *et al*. Expression of a functional N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptor by bone marrow megakaryocytes[J]. Blood, 1999, 93(9): 2876 - 2883.

[8] Hotchkiss R S, Karl I E. The pathophysiology and treatment of sepsis[J]. N Engl J Med, 2003, 348(2): 138 - 150.

（编辑　薛国文）