DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.02.005
第26卷第2期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 2
98 2004年1月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jan. 2004

论著

文章编号:1000-5404(2004)02-0098-03

安定-氯胺酮麻醉对烧伤小鼠早期三种炎性细胞因子影响

李 军[1],粟永萍[1],刘合年[2],楼淑芬[1],黄跃生[1],蒋建新[1],王军平[1] ([1]第三军医大学预防医学系全军复合伤研究所,创伤烧伤复合伤国家重点实验室,重庆 400038;[2]成都军区总医院麻醉科,成都 610083)

提 要:目的 研究安定-氯胺酮麻醉对烧伤小鼠早期炎性细胞因子的影响,初步探讨其对创伤应激早期炎症反应的调节作用。方法 雄性BALB/c小鼠,随机分为正常对照组、烧伤对照组、麻醉对照组、预处理组(麻醉后15 min烧伤)及后处理组(烧伤后15 min麻醉)。麻醉采用安定-氯胺酮麻醉,背部15%~20% III度烧伤。烧伤后4 h测定血清TNF-α、IL-1β、IL-10浓度。结果 烧伤后血清TNF-α、IL-1β、IL-10水平均比正常对照组显著增高;预处理组与后处理组血清TNF-α、IL-1β、IL-10的浓度明显低于烧伤对照组;预处理组除IL-10明显高于正常对照组以外,其余均与正常对照组相差不明显,而后处理组只有TNF-α水平与正常对照组相差不显著,其余都显著高于正常对照组;血清中IL-1β后处理组明显高于预处理组,而TNF-α、IL-10的水平两组相差不显著。结论 安定-氯胺酮麻醉对严重创伤后炎性细胞因子的表达和释放有一定抑制作用,甚至在严重创伤后使用也有部分作用。

关键词:烧伤;炎性细胞因子;安定;氯胺酮
中图法分类号:R644; R971.2; R392.11 文献标识码:A

Diazepam-ketamine inhibits 3 kinds of serum inflammatory cytokines during the early stage in burned mice

LI Jun[1], SU Yong-ping[1], LIU He-nian[2], LOU Shu-fen[1], HUANG Yuesheng[1], JIANG Jian-xin[1], WANG Jun-ping[1] ([1]State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Institute of Combined Injury, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038; [2]Department of Anesthesiology, Chengdu Medical College, Third Military Medical University, Chengdu 610083, China)

Abstract: Objective To evaluate the inhibitory effects of diazepam-ketamine on serum inflammatory cytokines during the early stage in burned mice. Methods BALB/c male mice were divided randomly into five groups: control; burn control, being inflicted 15%—20% third degree burn injury; anesthesia control, receiving diazepam-ketamine combined anesthesia only; pretreatment, receiving diazepam-ketamine combined anesthesia initiated 15 min before burn injury; and posttreatment, receiving diazepam-ketamine combined anesthesia initiated 15 min after burn injury. At 4 h after burn injury or anesthesia, levels of serum TNF-α, IL-1β, IL-10 were determined by enzyme-linked immunosorbant assay. Results After burn injury, levels of serum TNF-α, IL-1β, IL-10 in all burn groups were significantly higher than those in the control group. The levels of serum TNF-α and IL-1β in pretreatment group was not significantly different from those in the control group except IL-10. TNF-α concentration in posttreatment group was not significantly different from that in the control group, but levels of IL-1β and IL-10 were obviously higher than those in the control group. Serum IL-1β in the pretreatment group was markedly lower than that in the posttreatment group. Conclusion Diazepam-ketamine anesthesia can inhibit the expression and release of cytokines following severe trauma.

Key words: burn; inflammatory cytokine; diazepam; ketamine

当机体受到创伤等刺激时,机体产生以炎症反应为主的防御反应。但如果刺激过于持久和(或)强烈,则对机体造成损害,导致全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等严重的全身性继发性损害,甚至死亡。因此,适当调控机体应激和炎症反应,对减少严重创伤或大手术后的并发症,提高生存率,具有重要的意义。近年来研究表明,氯胺酮对于内毒素血症病人的麻醉和救治很有效,可减缓细胞因子的产生和释放[1]。但是氯胺酮对于创伤早期应激和炎症反应的调节目前国内外少见报道。

基金项目:国家重点基础研究发展规划资助项目("973"项目)(G1999054200)
Supported by the National Key Basic Research and Development Plan ("973" Projects) (G1999054200)

作者简介:李 军(1971—),男,四川省绵阳市人,硕士,主治医师,主要从事创伤应激方面的研究,现在成都军区总医院麻醉科工作。电话:(028)86570423
通信作者:粟永萍,电话:(023)68752009

收稿日期:2003-03-06;修回日期:2003-09-25

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

本研究以烧伤模型研究了安定-氯胺酮麻醉对小鼠血清肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)、白介素-10(IL-10)的影响, 初步探讨安定-氯胺酮麻醉对创伤早期炎症反应的调节作用。

1　材料和方法

1.1　仪器

Heraeus 超速低温离心机; Beckman DU640 分光光度仪; 酶联仪。

1.2　试剂

Mouse TNF-α ELISA kit(晶美生物工程有限公司)、Interleukin-1 beta ELISA kit(Endogen)、Interleukin-10 ELISA kit(Endogen)。

1.3　方法

1.3.1　实验动物分组及安定-氯胺酮麻醉、烧伤模型　雄性 BALB/c 小鼠(第三军医大学实验动物中心)50 只, 体质量 20～25 g, 均背部去毛, 数字表法随机分为正常对照组、麻醉对照组、烧伤组、预处理组(麻醉后 15 min 烧伤)及后处理组(烧伤后 15 min 麻醉)每组 10 只。麻醉均采用安定-氯胺酮麻醉, 安定 0.4 mg/kg, 氯胺酮 10 mg/kg, 左股部肌肉注射。使用凝固汽油制作烧伤模型, 约 15%～20% III度烧伤。分别于烧伤或麻醉后 4 h 取股动脉血。

1.3.2　血清 TNF-α、IL-1β、IL-10 浓度测定　全血自然沉积分离血清。按试剂盒操作说明检测。

1.4　统计学处理

实验数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示, 用 t 检验比较均数间相差的显著性。

2　结果

2.1　小鼠血清 TNF-α 浓度结果

烧伤后血清 TNF-α 比正常对照组显著增高; 麻醉对照组与正常对照组间无明显差异; 预处理组与后处理组明显低于烧伤对照组, 而与正常对照组均相差不明显; 预处理组与后处理组相差不显著, 见表 1。

表 1　安定-氯胺酮对烧伤小鼠血清细胞因子的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Effect of diazepam-ketamine on serum cytokines in burned mice ($\bar{x}\pm s$)

Group	TNF-α(pg/ml)	IL-1β(pg/ml)	IL-10(pg/ml)	TNF-α/IL-10
Control	334.31±20.51	13.18±0.43	86.22±9.46	3.96±0.18
Burn control	539.18±78.04^{b}	24.19±3.44^{b}	249.44±30.64^{b}	2.14±0.12^{b}
Anesthesia control	341.89±50.98	13.9±1.42	79.55±17.13	4.62±0.40
Pretreatment	331.44±53.10^{e}	13.01±0.57^{d}	165.31±8.72^{b,e}	1.96±0.26^{b}
Posttreatment	300.29±35.02^{d}	15.19±0.87^{a,e}	145.31±12.62^{b,d}	2.03±0.11^{b}

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, *vs* control; c: $P<0.05$, d: $P<0.01$, *vs* burn control; e: $P<0.05$, *vs* pretreatment

2.2　小鼠血清 IL-1β 浓度结果

烧伤对照组血清 IL-1β 水平比正常对照组显著增高; 麻醉对照组与正常对照组无明显差异; 预处理组明显低于烧伤对照组, 与正常对照组相差不明显; 而后处理组明显低于烧伤对照组水平, 但显著高于正常对照组; 后处理组血清 IL-1β 明显高于预处理组, 见表 1。

2.3　小鼠血清 IL-10 浓度结果

结果见表 1。烧伤对照组血清 IL-10 水平比正常对照组显著增高; 预处理组、后处理组明显低于烧伤对照组, 高于正常对照组, 而预处理组与后处理组无明显差异。麻醉对照组与正常对照组相差不显著。

2.4　小鼠血清 TNF-α/IL-10 的比值

烧伤对照组血清 TNF-α/IL-10 的比值明显低于正常对照组, 而预处理组、后处理组与烧伤对照组相差不显著, 见表 1。

3　讨论

严重创伤后, 机体内部固有的防御反应维持着内环境的稳定, 其中重要的表现之一是产生细胞因子, 以激发机体的炎症反应, 起到抵抗损害和修复创伤等作用。研究表明严重创伤后早期机体就发生 TNF-α、IL-1β 等的高细胞因子血症[2,3]。TNF-α 水平升高可诱发其它炎性介质包括 IL-6、IL-8、白三烯、PAF 释放, 当其失去控制而发生级联放大后, 可诱发 SIRS、MODS 等全身继发性损害, 直接参与严重创伤后多器官功能衰竭(MOF)的发生与发展[4,5]。抗炎细胞因子 IL-10 的释放对于创伤后炎症反应具有抑制作用, 创伤后产生大量的 IL-10, 在一定程度上可防止 SIRS、MODS 的发生。体内炎症反应和抗炎反应是对立统一的, 二者保持平衡, 内环境的稳定才得以维持, 不致于引起器官功能损害。因此, 在治疗严重创伤时, 对这些细胞因子的表达进行适当调节具有重要的意义。

为了阻断过度炎性细胞因子分泌向 SIRS、MODS 病情转化, 临床上有人提出应用 TNF-α 中和抗体和 IL-1 受体拮抗剂进行防治。不过由于 SIRS、MODS 是多种炎症介质大量增多造成, 应用 TNF-α 中和抗体和 IL-1 受体拮抗剂对其它炎症介质的影响不明显, 因此临床应用受到限制。近年来研究认为, 氯胺酮可以抑制内毒素诱导的休克, 抑制低血压、代谢性酸中毒和细胞因子释放[6]。Kawasaki 等[7]的研究也发现氯胺酮在人全血中直接抑制致炎因子的生成, 不仅抑制 LPS 诱导的 TNF-α、IL-6、IL-8 生成, 还抑制 TNF-α 诱导的 IL-6、IL-8 生成[8]。但是氯胺酮对严重创伤后早期炎性细胞因子的影响还不清楚。本实验对小鼠炎性细胞因子的变化进行了观察, 结果显示, 单纯烧伤后血清 TNF-α、IL-1β、IL-10 水平均比正常对照组显著增高, 而烧伤前后使用安定-氯胺酮的小鼠血清 TNF-α、IL-1β、IL-10 浓度显著低于烧伤对照组, 表明安定-氯胺酮能显著降低烧伤后炎性细胞因子水平, 不仅能抑制烧伤后促炎细胞因子的升高, 对抗炎因子 IL-10 的升高也有抑制作用, 这对于在严重创伤后保持二者的平衡具有重要的临床意义。TNF-α、IL-10 分别为促炎和抗炎细胞因子的代表, 通过计算 TNF-α/IL-10 的比值, 发现烧伤对照组明显低于正常对照组, 而预处理组、后处理组与烧伤对照组相差不显著, 表明小鼠烧伤后尽管血清促炎细胞因子大

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

量增加,但机体处于一种免疫抑制状态,这在一定程度上有利于防止过度炎症反应的发生,而在烧伤前后使用安定-氯胺酮可降低炎性细胞因子的分泌,却不改变这种抑制状态,表明安定-氯胺酮抑制烧伤后炎性细胞因子的分泌可能与减轻损伤、疼痛等刺激,从整体上降低应激反应水平有关。糖皮质激素受体(GR)在应激和炎症反应的调控中起着非常重要的作用,可抑制TNF-α、IL-1等炎性细胞因子的生成与释放。研究表明,小鼠在烧伤前给予安定-氯胺酮预处理,可以明显抑制GR降低,甚至在烧伤后给予也具有同样作用[9]。

另外,麻醉对照组与正常对照组各细胞因子间无显著性差异,说明在无烧伤的刺激下,单纯使用安定-氯胺酮对细胞因子无明显影响。

参考文献:

[1] Larsen B, Hoff G, Wilhelm W, *et al*. Effect of intravenous anesthetics on spontaneous and endotoxin-stimulated cytokine response in cultured human whole blood[J]. Anesthesiology, 1998, 89(5): 1218-1227.

[2] 刘都户,粟永萍,张 渭,等. 烫伤大鼠血浆TNF-α水平的变化及αMSH、合成肽KPV的调节作用研究[J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(7): 410-412.

[3] 刘都户,粟永萍,张 渭,等. 烫伤大鼠血浆白介素1β水平的变化及调节[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(11): 1257-1259.

[4] Chen J, Zhou Y P, Rong X Z. An experimental study on systemic inflammatory response syndrome induced by subeschar tissue fluid[J]. Burns, 2000, 26(2): 149-155.

[5] Yao Y M, Redl H, Bahrami S, *et al*. The inflammatory basis of trauma/shock-associated multiple organ failure[J]. Inflamm Res, 1998, 47(5): 201-210.

[6] Taniguchi T, Shibata K, Yamamoto K. Ketamine inhibits endotoxin-induced shock in rats[J]. Anesthesiology, 2001, 95(4): 928-932.

[7] Kawasaki T, Ogata M, Kawasaki C, *et al*. Ketamine suppresses proinflammatory cytokine production in human whole blood in vitro[J]. Anesth Analg, 1999, 89(3): 665-669.

[8] Kawasaki C, Kawasaki T, Ogata M, *et al*. Ketamine isomers suppress superantigen-induced proinflammatory cytokine production in human whole blood[J]. Can J Anaesth, 2001, 48(8): 819-823.

[9] 李 军,史 忠,粟永萍,等. 安定-氯胺酮对烧伤小鼠肝组织糖皮质激素受体的影响[J]. 第三军医大学学报, 2003, 25(2): 144-146.

(编辑 王 红)

个案与短篇

文章编号:1000-5404(2004)02-0100-01

左侧颅眶鼻巨大沟通性骨瘤全切1例

Total resection of a huge skull-orbit-nose osteoma: a case report

文世宏[1],李 纲[2],邹咏文[1],杨东虹[1],许民辉[1] ([1]第三军医大学大坪医院野战外科研究所神经外科,重庆 400042;[2]重庆市巴南区第三人民医院普通外科,重庆 400038)

颅底肿瘤不易充分暴露和彻底切除,且易造成术后畸形,功能障碍和脑脊液漏[1],本例从全切肿瘤、预防并发症及满足患者美容方面,采用冠状切口,经额、筛、鼻、眶入路,全切左侧颅、眶、鼻巨大沟通骨瘤(约7.5 cm×7 cm×5.2 cm),术后颅底、眉弓重建,达到满意的疗效,现就治疗经过及体会报告如下。

1 资料与方法

患者,女性,32岁,因"左眼渐进性突出伴视力进行性下降4年余"入院,CT提示:左侧蝶窦、筛窦、额窦、眼眶、前颅窝巨大肿瘤,CT值:1 030~1 475 Hu,大小7.5 cm×7 cm×5.2 cm,术前检查:左眼球突出约3 cm,结膜充血,眼睑闭合不全,眼球内收受限,术前视力:左眼0.04,右眼1.0。手术取额部发际内冠状切口,预置额骨骨膜颞肌瓣,双侧额骨各钻孔4个、(左侧下方两孔靠近肿瘤边沿),形成过中线游离骨瓣,见肿瘤侵犯左侧眉弓,突入额窦内;肿瘤向颅内越过中线1.5 cm,向后达前床突前0.5 cm,突出前颅底约5 cm,肿瘤质地坚硬,先打开侧裂放出脑脊液降低颅内压后,从硬膜外分离显露肿瘤颅内部分,线锯从后向前分次分块切除该部分肿瘤;然后于左侧额骨颧突处切断颧弓,咬除眶外侧壁前份,再咬开左额窦及前组筛窦、筛板,显露肿瘤眶内部分,沿肿瘤后外侧向内向后咬除眶板至视神经管上壁及前床突,此时肿瘤已全部游离,稍加松动后顺利取下(连同全部眶板及眉弓),肿瘤约:7.5 cm×7 cm×5.2 cm。硬脑膜部分缺损,严密缝合,用双氧水、无菌生理盐水反复冲洗瘤腔,至腔内冲洗干净后,用EC胶明胶海绵粘贴缝合后的硬脑膜,取备用骨膜颞肌瓣粘填于蝶窦、筛窦内,并覆盖双侧额窦及整个眶顶,悬吊硬脑膜于骨缘。骨瓣复位,钻孔固定于骨窗边缘。用仿生颅骨塑型重建前颅底、左侧眉弓,钻孔固定于颧弓及骨瓣上。术后病人突眼完全回缩,左侧眉弓、前额部、颧部塑型良好。术后无脑脊液漏,术后视力:左眼0.1,右眼1.0,眼球活动良好,无搏动。瘤组织术后病理检查:骨瘤。病人痊愈出院。

2 讨论

切除颅底肿瘤的方法很多,最大限度的切除肿瘤,最大限

作者简介:文世宏(1972-),男,重庆市铜梁县人,主治医师,主要从事颅内肿瘤临床方面的研究。电话:13193121167

收稿日期:2003-04-03;修回日期:2003-06-10

(下转103页)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net