DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.17.031
第25卷第17期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 17
1570 2003年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2003

论著

文章编号:1000-5404(2003)17-1570-03

大剂量地塞米松与654-2对重度烧伤患者MODS的防治与机制

梁志刚[1],李 江[2],黄 峻[1],梁达荣[1],霍丽贞[1],刘锡麟[1] ([1]广州市红十字会医院烧伤整形科,广州 510220;[2]山西省临汾地区烧伤治疗中心,临汾 041000)

提 要:目的 探讨大剂量地塞米松与654-2联合应用对重度烧伤患者MODS的防治作用及对患者血清中IL-2、SIL-2R浓度的影响。方法 38例早期入院重度烧伤患者,随机分为大剂量应用组(地塞米松40 mg、654-2 40 mg,每8小时1次,3 d)与生理盐水对照组(对照组),每组各19例。治疗中对照组已发生MODS患者18例,随机分为大剂量治疗组(地塞米松80 mg每4小时1次、654-2 60 mg每8小时1次,1 d)与一般剂量组(地塞米松40 mg、654-2 20 mg,每8小时1次,3 d),每组9例。ELISA法动态监测血清IL-2、sIL-2R水平,并观察患者脏器功能的变化、病情转归及大剂量组的副作用。结果 与对照组、一般剂量组相比,两大剂量组IL-2水平显著升高、sIL-2R水平显著降低($P<0.05$)。应用组MODS发生率、受损脏器数和重要内脏器官(心、肺、肾、胃肠)受损数均较对照组少;治疗组受损脏器恢复时间较一般剂量组短,MOF发生率及病死率均较一般剂量组少。且无明显副作用。结论 ①大剂量地塞米松与654-2联合应用对防、治重度烧伤后MODS均有积极作用,比一般剂量治疗效果明显。②防治机制可能与其影响sIL-2R及IL-2的水平有关。

关键词:地塞米松;654-2;烧伤;IL-2、sIL-2R;多器管障碍综合征
中图法分类号:R442.8;R644.053;R977.1 文献标识码:A

Effects of high dose dexamethasone and anisodamine on the prevention and treatment of postburn MODS in severely burned patients and the mechanisms

LIANG Zhi-gang, LI Jiang, HUANG Jun, LIANG Da-rong, HUO Li-zhen, LIU Xi-lin (Department of Burns and Plastic Surgery, The Red Cross Hospital of Guangzhou, Guangzhou 510220, China)

Abstract: Objective To explore the effects of combined application of high dose dexamethasone and anisodamine on the prevention and treatment of postburn multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and the serum levels of interleukin-2 (IL-2) and soluble interleukin-2 receptor (sIL-2R) in severely burned patients. Methods Thirty-eight patients inflicted with severe burn during their shock stage were randomly divided into treatment group (treated with 40mg of dexamethasone and 40 mg of anisodamine, t.i.d. for 3 d) and control group (treated with normal saline). In control group, 18 cases suffering from MODS during treatment were randomly selected and divided equally into high dose group (treated with 80 mg of dexamethasone, 6 times a day and 60 mg anisodamine, t.i.d. for 1 d) and routine dose group (treated with 40 mg of dexamethasone and 20 mg of anisodamine, t.i.d. for 3 d). The serum levels of IL-2 and sIL-2R were dynamically monitored by ELISA and the functional changes of internal organs and treatment results and the side-effects of high dose dexamethasone and anisodamine were observed. Results The serum IL-2 levels in two high dose groups were obviously higher than those in the control and routine dose groups but the sIL-2R levels in two high dose groups were evidently lower than those in the control and the routine dose groups ($P<0.05$). The incidence of MODS, the number of injured organs and the injury incidence of important organs (heart, lung, kidney, gastrointestine) were lower than those in the control group. The recovery time of the injured organs in treatment group treated with high dose medicine was shorter than that in routine dose group and the multi-organ failure (MOF) incidence and the mortality rate in high dose group were much lower than those in routine dose group. Conclusion Combined application of high doses of dexamethasone and anisodamine plays an important role in the prevention and treatment of postburn MODS. The preventive mechanism may be correlated with the changes of serum levels of IL-2 and sIL-2R.

Key words: dexamethasone; anisodamine; burn; interleukin-2; soluble interleukin-2 receptor; multiple organ dysfunction syndrome

作者简介:梁志刚(1964-),男,广东省广州市人,主治医师,主要从事烧伤感染及其并发症的防治方面的研究。电话:(020)84412233-8441
收稿日期:2002-05-16;修回日期:2002-03-20

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

多器官功能障碍综合征(Multiple organ dysfunction syndrome, MODS)已成为烧伤后最严重、最主要的死因。如何减少其发生; 减轻其损害, 提高救治率, 已成为临床治疗中最迫切的研究课题之一。在 MODS 动物模型中, 短程大剂量联合应用可减轻多器官组织学损害, 改善预后[1]。但这方面临床研究较少。本研究前瞻性观察两药大剂量联合应用对防、治临床重度烧伤后 MODS 的作用, 并动态观察 IL-2 及 sIL-2R 水平的变化, 进而探讨其防治的机制。

1　资料与方法

1.1　临床资料

烧伤早期患者入院 38 例, 年龄 17~46 岁; 男性 24 例, 女性 14 例; 烧伤面积 58%, 46%~87% TBSA, Ⅲ度 34%~69% TBSA。所有患者均自诉伤前无胃肠道病史。随机分成 2 组: 大剂量地塞米松、654-2 组(应用组)及生理盐水组(对照组), 每组 19 例。均采用相似的液体复苏、营养支持、抗感染及手术治疗。2 组患者在年龄、烧伤面积及治疗(除抗酸剂外)等方面, 均有可比性($P>0.05$), 见表 1。对照组治疗中已发生 MODS(符合 1995 年全国危重病急救医学学术会议修订标准)18 例患者, 随机分为大剂量治疗组(治疗组)与一般剂量组, 每组 9 例, 二组在保护器官功能药物及其他方面, 亦有可比性。

表 1　38 例烧伤患者临床资料($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　General clinical data of 38 cases of burn patients($\bar{x}\pm s$)

Group	n	Age(year)	Admission time(h)	TBSA(%)	ⅢTBSA(%)
T	19	32±14	5.2±0.7	68.5±16.9	45.7±14.2
C	19	30±12	4.9±1.0	67.4±18	43.9±12.9

1.2　用药方法

应用组于入院后即地塞米松 40 mg、654-2 40 mg, 每 8 小时 1 次, 静滴, 3 d。对照组相应时段生理盐水滴注。MODS 发生始, 治疗组地塞米松 80 mg、每 4 小时 1 次、654-2 60 mg, 每 8 小时 1 次, 静滴, 1 d, 一般剂量组地塞米松 40 mg、654-2 20 mg, 每 8 小时 1 次, 静滴, 3 d。大剂量两组同时予强抗酸剂保护胃肠, 各组均鼓励进食。

1.3　观察指标

于入院后及 MODS 发生后 7 d 内, 隔日采集各组空腹外周血标本。经处理存-20 ℃冰箱。应用 ELISA 法测定 IL-2 及 sIL-2R 浓度(试剂盒由美国 Biosource 公司生产, 按说明书程序操作)。并观察各组病程中脏器功能变化、病情转归及大剂量应用的副作用。

1.4　统计学处理

结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 资料统计应用 SAS 软件包处理, 采用 t 检验。

2　结果

伤后第 2 天, 应用组、对照组 IL-2、sIL-2R 水平比较无显著差异($P>0.05$)。入院后第 4 天, 应用组较对照组 IL-2、sIL-2R 水平差异显著($P<0.05$)。见表 2。

表 2　应用组与对照组 IL-2、sIL-2R 水平测定表($\mu g/L$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Changes of blood IL-2 and sIL-2R levels in control (C) and treatment (T) groups ($\mu g/L$, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	IL-2($\mu g/L$)		sIL-2R($\mu g/L$)	
		2 d after admission	4 d after admission	2 d after admission	4 d after admission
T	19	39.12±7.75	46.67±8.53△	3 696.82±813.52	2 162.77±667.96△
C	19	37.86±8.96	33.42±7.84	3 727.23±896.94	3 245.37±781.31

△: $P<0.05$ *vs* control

MODS 始后 1 d, 大剂量组与一般剂量组 IL-2、sIL-2R 水平比较无显著差异。MODS 始后 4 d, 大剂量组 IL-2、sIL-2R 水平较一般剂量组差异显著($P<0.05$), 见表 3。

表 3　大剂量与一般剂量组 IL-2、sIL-2R 水平测定表($\mu g/L$, $\bar{x}\pm s$)

Tab 3　Changes of blood IL-2 and sIL-2R levels in high dose and common-dose groups ($\mu g/L$, $\bar{x}\pm s$)

Group	n	IL-2		sIL-2R	
		1 d after MODS	4 d after MODS	1 d after MODS	4 d after MODS
Big dose	9	10.16±4.56	33.87±7.84△	5 421.74±1 072.66	3 219.78±1 123.95△
Common dose	9	9.86±5.73	26.43±7.32	5 496.12±1 193.37	4 418.35±1 042.47

△: $P<0.05$ *vs* common dose

应用组 MODS 发生率、受损脏器数和重要内脏器官数(心、肺、肾、胃肠)受损数均较对照组少, 见表 4、5。

表 4　应用组与对照组 MODS 发生率, MODS 中受损器官数

Tab 4　The MODS incidence and the number of injured organs in T and C groups

Group	n	MODS development		Number of injured organs			
		n	incidence (%)	2	3	4	5
T	19	10	52.63	6	3	1	0
C	19	18	94.73	10	5	2	1

表 5　应用组与对照组 MODS 中受损器官分布

Tab 5　Injured organ distribution of MODS in T and C groups

Group	N of injured organ	Dylfunctional orgen					
		Lungs	Heart	Brain	kidneys	GI	Liver
T	25	5	4	3	3	6	4
C	48	10	8	4	8	15	3

大剂量组受损脏器恢复时间较一般剂量组短, MOF 发生率及病死率较一般剂量组少, 见表 6。

表 6　大剂量组与一般剂量组 MODS 平均被纠正时间、MOF 及病死率

Tab 6　Correction time of MODS, MOF incidence and mortality between high and common doses groups

Group	n	Correction time of MODS(d)	MOF incidence		Death	
			n	%	n	%
High dose	9	11±2	2	22.22	1	11.11
Common dose	9	23±3	5	55.56	3	33.33

临床观察: 大剂量联合应用过程中, 有 2 例消化道出血, 一

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

般剂量组、对照组也各有1例下消化道出血。出血均不严重。大剂量两组有2例出现肠麻痹、腹胀症状，一般剂量组也有1例。以上不良反应，经对症处理后，缓解或消失。

3 讨论

地塞米松具有良好的抗炎、抗休克，改善微循环及提高机体应激状态的功能。业已证明，地塞米松可改善低血压、乳酸血症和低血糖症；减轻机体重要器官（特别是心、肺、肾等重要内脏器官）损害，并可明显降低TNF-α水平[2]。过往担心，重度烧伤后，由于胃肠粘膜的应激性反应，其应用更易诱发消化道溃疡出血的产生。本研究中，在强制酸剂和早期肠内营养的措施下，这一副作用并未呈现。654-2有较强的解除血管平滑肌痉挛，改善内脏微循环的低灌流血供，纠正缺血、缺氧损害。尤其是它舒张肠系膜血管，改善创伤后肠道的“隐匿性休克”，恢复胃肠粘膜的pH值，减轻肠粘膜的损伤，维护其屏障功能方面，作用突出。从而减少细菌、内毒素经肠易位，减轻内毒素血症[3]，降低肠源性感染发生。此外，654-2对防止肾功能衰竭时肾小管损伤、微血栓形成，与地塞米松联合应用，改善肾微循环功能显著[4]。

过去它们在烧伤临床的应用，主要是654-2（非联合地塞米松）作为综合防治措施中一个手段，着重于MODS的“防”，即在烧伤早期一般性剂量（654-2 20 mg每8小时1次，3 d）的应用[5]，主要目的为改善肠道灌流状况。近来两药联合应用治疗（用法和本研究一般剂量组同）创伤性多器官功能衰竭，可提高生存率已被报道。亦有大剂量654-2防治严重烧伤脓毒症，改善了脓毒血症的结果[6]。本研究探索于临床重度烧伤，进一步揭示：预防性大剂量地塞米松，654-2联合应用，减少了重度烧伤后MODS的发生及其中受损之脏器数和对重要内脏器官（心、肺、肾、胃肠）的损害。治疗MODS中，短程大剂量联合应用，缩短了受损脏器恢复时间；减少了向MOF的转归；改善了预后，提高了临床救治率。其治疗效果比一般剂量显著，且未见明显的副作用。

白介素-2（Interleukin-2，IL-2）作为T淋巴细胞增殖分化的生长因子和淋巴细胞溶细胞性活性增效剂，在机体免疫中起关键作用。可溶性白介素-2受体（Soluble Interleukin-2 receptor，sIL-2R）为IL-2R的游离形式，是免疫激活的标志之一，浓度过高时有类封闭因子效应，是一种免疫负调节因子，可诱发或加重烧伤感染性并发症。高浓度sIL-2R通过抑制与灭活IL-2而降低其介导的免疫反应，对机体损害。有研究指出：sIL-2R浓度与MODS发生、疾病严重程度及预后有关，另有作者报道：IL-2与sIL-2R水平的变化，参与了MODS的发生、发展过程[7]。

大剂量地塞米松、654-2防治MODS的机制、途径可能有很多，如可能通过降低血内毒素水平来实现，等。本研究结果表明了，其机制与它们下调了sIL-2R水平；使IL-2、sIL-2R水平变化；或两因素兼有关。

参考文献：

[1] 姚咏明. 全国第四届暨全军第三届危重病医学与外科感染专题研讨会纪要[J]. 中华外科杂志，1999，37(4)：573－575.

[2] Leach M，Hamilton L C，Olbrich A，*et al*. Effect of inhibitors of the activity of cycl-oxygenase-2 on the hypotension and multiple organ dysfunction caused by endotoxin a comparison with dexamethasone[J]. Br J Pharmacol，1998，124(3)：586－592.

[3] 盛志勇，杨红明，柴家科，等. 大面积烧伤后多器官功能障碍综合征的临床防治[J]. 中华外科杂志，2000，38(6)：435－438.

[4] 刘晓城，唐望先. 山莨菪碱与地塞米松对缺血性急性肾功能衰竭时肾小管超微病理影响的比较[J]. 中国急救医学，1998，18(4)：8－9.

[5] 方国恩，华积德，闻兆章，等. 26例创伤性多器官功能衰竭的治疗分析[J]. 中华创伤杂志，2000，16(10)：616－618.

[6] 柴家科，杨红明，盛志勇，等. 山莨菪碱在严重烧伤患者脓毒症防治中的作用[J]. 中华外科杂志，2000，38(9)：686－689.

[7] 何振杨，王书成，苏哲坦，等. 严重创伤患者白细胞介素-2及其受体变化与多器官功能障碍综合征的关系[J]. 中华外科杂志，1999，37(8)：492－493.

（编辑 薛国文）

《湖南中医杂志》2004年征订启事

《湖南中医杂志》是由湖南省卫生厅主管、湖南省中医药研究院主办、本社出版的综合性中医药学术期刊。本刊近几年连续被评为全国优秀科技期刊、全国中医药优秀期刊、中国中文核心期刊、湖南省优秀科技期刊、湖南省一级期刊。本刊以面向临床、面向基层为宗旨。辟有论著、经验总结、老中医经验、中医急症、学术探讨、针灸医学、中药研究、疑难杂症、医案医话、中医护理、短篇报道、单方验方、实验研究、医院管理、诊余反思、文献综述、晋升辅导等栏目，适合于从事医疗、科研、教学各个层次读者的需要。2004年仍为大16开本，每期64页，信息量大。

本刊为双月刊，逢单月25日出版，国内外公开发行。每册定价4.00元，全年24.00元。欢迎到邮局或直接汇款到本社订阅。国内代号：42－71，国外代号：BM1102。

地　　址：湖南省长沙市麓山路273号湖南省中医药研究院内　　邮政编码：410006

联 系 人：彭立忠　　电　　话：(0731)8888572

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