DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.05.011
第25卷第5期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 5
2003年3月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Mar. 2003

文章编号:1000-5404(2003)05-0397-03

论著

大鼠严重烫伤后合理应用外源性糖皮质激素进行救治的实验研究

王军平[1],粟永萍[1],赵景宏[2],秦 荣[3] (第三军医大学:[1]预防医学系防原医学教研室、全军复合伤研究所,重庆 400038;[2]附属新桥医院肾内科;[3]附属新桥医院普通外科,重庆 400037)

提 要:目的 研究不同时间应用不同剂量地塞米松对严重烫伤大鼠血清TNF-α、IL-1β和IL-6的影响,为临床上合理应用外源性糖皮质激素(GC)救治严重创伤患者提供实验依据。方法 于严重烫伤后早期48 h内不同时间分别给大鼠腹腔注射5 mg/kg(大剂量)和0.5 mg/kg(小剂量)地塞米松,应用ELISA方法检测血清TNF-α、IL-1β和IL-6的含量改变。结果 烫伤后4 h和12 h应用大、小剂量地塞米松均可显著降低血清中TNF-α、IL-1β、IL-6的含量,其中大剂量效果更加显著;烫伤后24 h应用大、小剂量地塞米松均可显著降低IL-1β、IL-6的含量,但两种剂量间无显著差别;烫伤后48 h用不同剂量地塞米松对三种细胞因子的影响均不显著。结论 从对炎性细胞因子的影响来看,严重烫伤后4~12 h应用大剂量外源性GC,12~24 h应用小剂量GC,可产生最佳救治效果。

关键词:烫伤;地塞米松;TNF-α、IL-1β、IL-6;大鼠
中图法分类号:R644.05;R977.11 文献标识码:A

Reasonable usage of ectogenous glucocorticoids for the management of severely scalded rats

WANG Jun-ping, SU Yong-ping, ZHAO Jing-hong, QIN Rong (Institute of Combined Injury, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of different doses of dexamethasone used at different time on the serumal concentrations of TNF-α, IL-1β and IL-6 of rats after severe scald in order to provide experimental basis for reasonable usage of ectogenous glucocorticoids for severe traumas. **Methods** The serumal concentrations of TNF-α, IL-1β and IL-6 were detected by ELISA after intraperitoneal injection of different doses of dexamethasone into rats at different time after severe scald. **Results** High dose (5 mg/kg) and low dose (0.5 mg/kg) of dexathemasone used during the period from 4 h to 12 h after severe scald could both significantly reduce the serumal concentrations of TNF-α, IL-1β and IL-6, and the effect of high dose was much better than that of low dose. Both doses of dexathemasone used at 24 h after scald had a significant effect on IL-1β and IL-6, but there was no difference between the two doses. No obvious effects were found of high/low dose of dexamethasone used 48 h later after scald. **Conclusion** According to the anti-inflammatory effect, the best therapeutic efficacy may result from high dose of ectogenous glucocorticoids during the period from 4 h to 12 h and low dose from 12 h to 24 h after severe scald.

Key words: scald; dexamethasone; tumor necrosis factor alpha (TNF-α); interleukin-1 beta (IL-1β); interleukin-6 (IL-6); rat

因具有显著的抗炎、抗免疫反应等重要作用,外源性糖皮质激素(Glucocorticoids, GC)已经成为临床上救治多种疾病的首选药物。但是,由于严重创伤时强烈的应激反应而使机体本身就已产生大量GC,因而,有人对严重创伤患者是否在应用外源性GC进行救治产生了怀疑,同时对到底是应用大剂量还是小剂量效果更佳也众说不一[1,2]。作者以严重烫伤大鼠为严重创伤实验动物模型,通过分析严重烫伤后不同时间应用不同剂量地塞米松对TNF-α、IL-1β、IL-6等细胞因子的影响,为严重创伤后外源性GC的合理性应用提供了实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物模型及分组

健康成年Wistar大鼠75只(本校实验动物中心提供),体重200~250 g,雌雄不拘,随机分为3个实验组:严重烫伤对照组,大剂量地塞米松处理组和小剂量地塞米松处理组,每组25只。每个实验组又分设5个时相点,每个时相点5只大鼠。

1.2 模型制作

大鼠背部、臀部剪毛,置剪毛区于沸水中10 s,造成35%~40%体表面积Ⅲ度烫伤,分别于烫伤后1、4、12、24、48 h给大鼠腹腔注射5 mg/kg地塞米松(大剂量地塞米松处理组)、0.5 mg/

基金项目:国家重点基础研究发展规划资助项目("973"项目)(G199054200)
作者简介:王军平(1972-),男,河北省新乐县人,博士,讲师,主要从事创伤应激方面的研究,发表论文11篇。电话:(023)68752278
收稿日期:2002-03-13;修回日期:2002-06-01

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

kg 地塞米松(小剂量地塞米松处理组)和等体积生理盐水(严重烫伤对照), 1 h之后取材。

1.3 血清 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 浓度测定

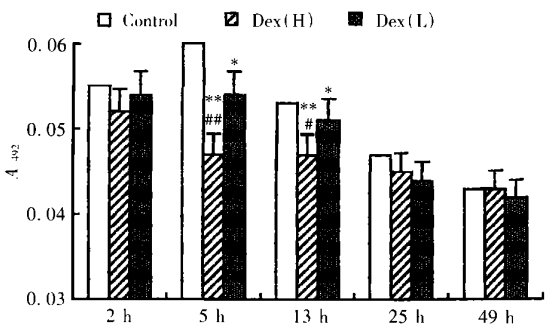
活杀大鼠, 收集外周血并分离血清。应用 Endogen 公司的 ELISA 试剂盒, 分别测定烫伤大鼠血清TNF-α、IL-1β 和 IL-6的浓度, 操作方法按试剂盒说明。

1.4 统计学处理

所有数据均以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 各组间比较采用单因素方差分析、t 检验。

2 结果

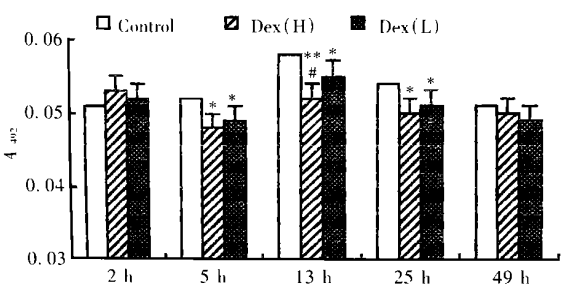
在大鼠严重烫伤后 1 h腹腔注射5 mg/kg 和 0.5 mg/kg 地塞米松均可以显著降低血清中 TNF-α 的含量, 但却能引起 IL-1β、IL-6含量轻微升高; 烫伤后 4 h 和 12 h 用 5 mg/kg 和 0.5 mg/kg 地塞米松均可显著降低血清中 TNF-α、IL-1β、IL-6 的含量, 其中大剂量效果更加明显, 尤其对于 TNF-α、IL-1β 而言, 5 mg/kg 组与 0.5 mg/kg 组比较相差显著; 烫伤后 24 h 应用大、小剂量地塞米松均可显著降低 IL-1β、IL-6的含量, 但两种剂量间无显著差别; 烫伤后 48 h 用不同剂量地塞米松对 3 种细胞因子的影响均不显著。见图 1~3。



*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* Control group; #: $P<0.05$, ##: $P<0.01$ *vs* 0.5 mg/kg Dex group

图 1 地塞米松对严重烫伤大鼠血清 TNF-α 含量的影响

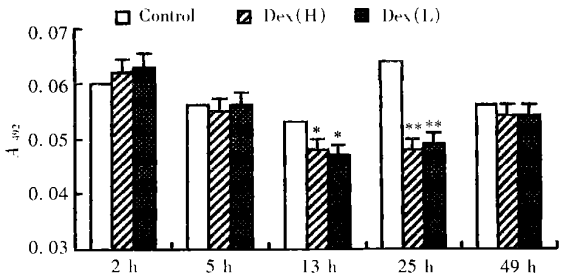
Fig 1 Effect of dexamethasone on serumal TNF-α of rats after severe scald (A_{492}, $n=5$ $\bar{x}\pm s$)



*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* Control group; #: $P<0.05$ *vs* 0.5 mg/kg Dex group

图 2 地塞米松对严重烫伤大鼠血清 IL-1β 含量的影响

Fig 2 Effect of dexamethasone on serumal IL-1β of rats after severe scald (A_{492}, $n=5$ $\bar{x}\pm s$)



*: $P<0.05$, **: $P<0.01$ *vs* Control group

图 3 地塞米松对严重烫伤大鼠血清 IL-6 含量的影响

Fig 3 Effect of dexamethasone on serumal IL-6 of rats after severe scald (A_{492}, $n=5$, $\bar{x}\pm s$)

3 讨论

由于GC 具有广泛的药理作用, 尤其是在抗炎、抗过敏和抗休克等方面效果显著。因此 GC 已成为临床上救治某些危重和难治性疾病的主要药物, 而且以大剂量治疗的效果更加显著。然而, 与其它应用指征不同的是, 在严重创伤情况下机体内部已有高浓度的内源性 GC 生成, 有时甚至高于正常生理浓度的数十倍[3]。因此, 有些临床专家认为此时没必要再应用大剂量外源性 GC 进行治疗[4,5]。同时, 由于 GC 也存在一些严重的副作用, 所以也有人认为应用小剂量 GC 治疗严重创伤病人比大剂量 GC 综合效果更好。为此, 本实验以严重烫伤大鼠为严重创伤实验动物模型, 通过严重烫伤后不同时间应用不同剂量地塞米松, 观察它们对血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 等细胞因子的影响, 来分析严重创伤后如何合理应用外源性 GC 进行救治。

本实验结果表明, 烫伤后 4 h 和 12 h 用 5 mg/kg 和 0.5 mg/kg 地塞米松均可显著降低血清中TNF-α、IL-1β、IL-6的含量, 其中大剂量效果更加明显, 尤其对于 TNF-α、IL-1β 而言, 5 mg/kg 组与 0.5 mg/kg 组比较相差显著。从而提示, 从抗炎角度讲在严重烫伤后 4~12 h 期间应用大剂量外源性GC 的确可以起到非常显著的疗效; 烫伤后 24 h 应用大、小剂量地塞米松均可显著降低 IL-1β、IL-6 的含量, 但两种剂量间无显著差别。提示此段时间内没必要再用大剂量外源性GC, 较小剂量即可起到很好的抗炎效果; 而烫伤后 48 h 用不同剂量地塞米松对 3 种细胞因子的影响均不显著, 说明从此时起可以不再应用外源性GC。

在我们以往的研究中发现, 大鼠严重烫伤后 12 h 以内肝细胞糖皮质激素受体(Glucocorticoid receptor, GR)由胞浆向胞核的转位显著减弱, 其中 1 h 内是降低阶段, 1~12 h 为回升阶段, 而烫伤 48~72 h 后细胞核

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

内 GR 的表达反而显著高于正常对照[6]。结合本实验结果, 我们分析严重烫伤后 4 ~ 12 h 应用地塞米松之所以具有显著的抗炎效果, 是因为其能促进 GR 由胞浆向胞核的转位过程, 而且这种促进作用与地塞米松的剂量显著相关。而烫伤后 24 h 左右胞核内 GR 的表达刚好趋于正常, 因此, 虽然大、小剂量外源性 GC 都可产生一定的促 GR 向核内转位的作用, 但两者并不会产生显著差别。由于烫伤 48 h 后, 胞核内 GR 显著高于正常对照, 说明此时胞浆内的 GR 已被充分转移至核内, 所以再用外源性 GC 也不会起到显著的促 GR 核转位作用。

因疗效不显著, 我们不提倡在严重创伤 24 ~ 72 h 期间用大剂量外源性 GC 进行救治。除此之外, 我们也不提倡在 72 h 之后应用大剂量外源性 GC。因为, 在严重创伤早期 4 ~ 12 h 期间机体的主要矛盾是损伤与抗损伤反应, 此时用大剂量外源性 GC 可以防止炎症反应过度, 避免继发性全身损害发生, 所以应用外源性 GC 是利大于弊。当然, 除了有抗炎作用外, 在严重烫伤早期应用大剂量外源性 GC 还具有稳定溶酶体膜、保护线粒体的呼吸功能、上调β－肾上腺素受体以提高心血管对儿茶酚胺类药物的敏感性等多种功能; 而在 72 h 之后机体主要是处于修复过程, 此时机体的主要矛盾是损伤与修复, 而由于大剂量 GC 可以引起免疫抑制, 影响创面愈合和创伤修复过程, 所以再应用 GC 是弊大于利。

参考文献:

[1] Short D J, El Masry W S, Jones P W. High dose methylprednisolone in the management of acute spinal cord injury－a systematic review from a clinical perspective[J]. Spinal Cord, 2000, 38(5): 273－286.

[2] Kil H K, Alberts M K, Liggitt H D, *et al*. Dexamethasone treatment does not ameliorate subglottic ischemic injury in rabbits[J]. Chest, 1997, 111(5): 1356－1360.

[3] Balogh D, Moncayo R, Bauer M. Hormonal dysregulations in severe burns [J]. Burns Incl Therm Inj, 1984, 10(4): 257－263.

[4] Gaab M R, Trost H A, Alcantara A, *et al*. Ultrahigh dexamethasone in acute brain injury. Results from a prospective randomized double-blind multicenter trial (GUDHIS). German ultrahigh dexamethasone head injury study group[J]. Zentralbl Neurochir, 1994, 55(3): 135－143.

[5] Laria C, Alio J L, Ruiz Moreno J M. Combined non-steroidal therapy in experimental corneal injury[J]. Ophthalmic Res, 1997, 29(3): 145－153.

[6] 王军平, 粟永萍, 赵景宏, 等. 严重烫伤大鼠肝组织核蛋白中糖皮质激素受体表达变化的研究[J]. 中华创伤杂志, 2002, 18(4): 210－213.

(编辑　陈聪连)

(上接 393 页)

内喷雾 1%地卡因溶液及 3%麻黄素溶液 1 ~ 2 次。麻醉成功后, 术者持纤维喉镜镜体自较宽侧鼻腔缓慢导入达口咽部, 根据病人所指异物所在部位, 仔细检查。当窥清异物所在位置时, 可将纤维喉镜镜头稍退至在既能窥清异物又利于异物取出的位置[1], 根据异物所在部位及嵌入的方向选择适宜的间接喉钳。嘱病人拉舌, 术者左手持纤维喉镜镜体, 右手持间接喉钳自口腔顺咽后壁中线插入至异物所在部位, 直视下操作, 将异物取出。

2.2　结果

本组 30 例咽喉部异物均在纤维喉镜直视下间接喉钳经口腔成功取出, 异物长度为 2 ~ 4 cm。就诊时间早且无感染者异物取出后未给予任何处理, 就诊时间晚、自觉咽喉疼痛明显、异物存留处有感染者, 异物取出后给予抗生素治疗 3 ~ 5 d。

3　体会

对口和喉咽一些用常规方法取出有困难的异物, 作者用纤维喉镜窥探, 以间接喉钳取出, 两者组合成功取出 30 例异物, 具有较多的优点。本组病例异物嵌入舌根部、会厌溪及梨状窝内。因其结构复杂、暴露差, 异物取出难度大。尤其是异物较大且嵌入深在, 加之病人年老体弱、舌背高、颈粗短、咽反射特别敏感以及伴有感染, 应用间接喉镜和纤维喉镜取异物就更加困难。我们运用了纤维喉镜具有镜体细小而柔软, 可以根据需要随意弯曲或改变方向, 视野广且清楚, 近距离具有放大作用[2], 容易发现异物和间接喉钳钳口大且钳夹异物牢固的优点; 明显提高了异物取出的成功率。弥补了间接喉镜下照明差、术野窄且不清楚, 不容易发现异物和纤维喉镜匹配的活检钳钳头过小, 对较大异物钳夹不紧、打滑、容易脱落造成其他部位的异物和因纤维喉镜取异物是经鼻腔取出, 较大异物取出时易损伤鼻腔粘膜且异物易脱落于鼻腔导致鼻腔异物等缺点。本组 30 例异物病人采用了纤维喉镜下行间接喉钳异物取出术, 均能一次成功取出异物, 术后无一例并发症。采用纤维喉镜下行间接喉钳异物取出术, 操作简单, 易于掌握, 不需助手, 无损伤, 安全可靠。对较大异物在表面麻醉下便可完成异物取出术, 不需住院, 避免了全麻下行直接喉镜取异物的痛苦与恐惧, 费用少, 痛苦小, 病人乐于接受, 值得临床推广应用。

关键词: 喉镜术; 纤维喉镜; 喉咽部异物
中图法分类号: R767.8　　文献标识码: B

参考文献:

[1] 邢淑英. 纤维喉镜下间接喉钳摘除巨大声带息肉[J]. 临床耳鼻咽喉科杂志, 1998, 12(5): 232.

[2] 刘庆顺. 纤维喉镜下喉咽部取出微小异物 40 例[J]. 第三军医大学学报, 1996, 18(6): 538.

(编辑　张大春)

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