DOI:10.16016/j.1000-5404.2003.06.023
第25卷第6期 第三军医大学学报 Vol. 25, No. 6
2003年3月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Mar. 2003

文章编号:1000-5404(2003)06-0519-03

论著

TNF在犬严重烧伤早期脑水肿中的变化及意义

黎海涛[1],应大君[2],孙建森[2],卞修武[3],何保斌[4] (第三军医大学:[1]附属西南医院放射科;[2]基础医学部人体解剖学教研室;[3]附属西南医院病理研究所;[4]附属西南医院全军烧伤研究所,重庆 400038)

提 要:目的 探讨严重烧伤早期血浆TNF的变化与脑水肿形成的关系。方法 犬52只分为对照组(n=6)和单烧组(n=6)、乳酸钠液组(n=20)及葡萄糖液组(n=20)。将致伤组犬制成50%TBSA Ⅲ度创面,于伤前及伤后6、12、18、24 h动态测定各组犬血浆TNF值并与脑病理组织学及含水量变化对比分析。结果 严重烧伤早期脑水肿模型(葡萄糖液组)伤后TNF水平和脑含水量呈持续升高,伤后24 h达峰值。电镜下伤后6 h后毛细血管内皮细胞及血管周围胶质细胞终足肿胀,神经细胞出现空泡状现象,毛细血管内皮细胞,神经细胞及轴突呈不同程度的缺血性改变。随着观察时间的延长,这种改变逐渐明显,以伤后24 h表现最为显著。结论 TNF的变化对严重烧伤脑水肿的发生发展有一定的影响。

关键词:烧伤;脑水肿;肿瘤坏死因子;病理学
中图法分类号:R644;R742;R361^{+}.3 文献标识码:A

Changes of TNF in the early stage of cerebral edema following severe burn and their significance in dogs

LI Hai-tao, YING Da-jun, SUN Jian-sen, BIAN Xiu-wu, HE Bao-bing (Department of Radiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the dynamic changes of tumor necrosis factor (TNF) and the development of cerebral edema at the early stage of severe burn. **Methods** Fifty-two mongrel dogs were inflicted with 50% TBSA Ⅲ degree burns and divided randomly into control, simple burn (SB), sodium lactate solution group (SL) and glucose solution (GS) groups. The level of TNF was detected and compared with manifestation of histopathology and brain water content (BWC) at 6 h, 12 h, 18 h and 24 h before and after burn in each group respectively. **Results** The level of TNF and BWC in GS group elevated continuously and peaked at 24 h following burn. Histological changes of cerebral edema were observed at 6h following burn, accompanied by swelling of endothelial cells and peri-vascular glial cells, presence of vacuolation in neurons at 12 h following burn, ischemic state of different degrees of capillary endothelium, neurons and axons. These changes became more marked with elapse of time and most obvious at 24 h following burn. **Conclusion** TNF may play a role in the development of cerebral edema at the early stage of severe burn.

Key words: burns; cerebral edema; tumor necrosis factor; pathology

脑水肿作为严重烧伤早期损害的主要病理改变之一,在临床救治中颇为棘手,严重威胁着伤员生命,因此在烧伤内脏并发症的发病率中占有重要位置。肿瘤坏死因子(TNF)介导多器官衰竭(MOF)的作用已受到人们的普遍关注,但有关TNF的变化与烧伤早期脑水肿形成的关系尚未见报道。本实验目的旨在犬严重烧伤早期脑水肿模型上动态观察TNF变化,并与病理组织学和脑含水量对比分析,以探讨TNF与脑水肿形成的关系。

1 材料与方法

1.1 实验资料

健康雄犬52只,体质量(11.5±1.5)kg。实验前用3%戊巴比妥钠作全身麻醉,脱毛。分为对照组(n=6)和致伤组(n=46),后者采用体表燃烧法[1],建立50%TBSA(Total burn surface area)Ⅲ度烧伤创面,按伤后处理方法不同进一步分为单烧组(simple burn group, SB, n=6),乳酸钠液组(sodium lactate solution group, SL, n=20)和葡萄糖液组(glucose solution group, GS, n=20)。单烧组伤后不作任何处理;乳酸钠液组伤后6 h开始按Parkland's公式补充乳酸钠液[烧伤当日的补液总量=体质量(kg)×TBSA%×4],补液速度为伤后第7~8小时补充总量的

作者简介:黎海涛(1953-),男,湖南省浏阳市人,博士,副主任医师,副教授,主要从事烧伤后中枢神经系统变化形态学方面的研究,发表论文12篇。电话:(023)68753007

收稿日期:2002-10-27;修回日期:2003-02-17

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

1/2, 第9~24 h补充总量的另1/2; 葡萄糖液组伤后6 h开始按Parkland's公式补充5%葡萄糖液。

1.2 观察方法

于伤前和伤后6、12、18、24 h各时相点作电镜观察、脑含水量和TNF测定(单烧组犬伤后最长存活时间为12 h, 故伤后仅观察6 h和12 h时相点)。并与对照组对比分析。

1.2.1 电镜观察 于深麻醉下, 切取双侧额、顶叶皮质、小脑皮质、脑干及基底节区(感兴趣区)各1 mm×1 mm×1 mm组织, 置入3%戊二醛, 常规固定6 h, 丙酮逐级脱水、包埋、切片、染色、透射电镜观察。

1.2.2 脑含水量测定 在各感兴趣区切取0.5 g脑组织, 称取湿重, 然后置入80 ℃恒温电烤箱中烘烤72 h至恒重(两次称重差别≤0.2 mg)。用Elliot公式(脑组织含水量=湿重-干重/湿重×100%)计算脑组织含水量。

1.2.3 血浆TNF测定 采用放射免疫法(试剂盒由南京建成生化研究所提供)。

1.3 统计学分析

结果以$\bar{x}\pm s$表示, 采用方差分析和t检验。

2 结果

2.1 电镜下变化

伤后6 h各致伤组毛细血管内皮细胞肥大, 管腔狭窄; 管周细胞肥大, 染色质边集。伤后12 h单烧组血管周围星形胶质细胞终足肿胀, 胶质细胞线粒体嵴断裂, 结构模糊。乳酸钠液组部分毛细血管基底膜增厚、疏松。葡萄糖液组毛细血管内皮细胞塌陷、缺损。胞质内有许多不规则突起, 部分内皮细胞连接间隙增宽。伤后18 h和24 h乳酸钠液组部分毛细血管周围胶质细胞线粒体溶解、消失; 神经细胞线粒体肿胀。葡萄糖液组毛细血管内皮细胞线粒体肿胀、嵴断裂。细胞核肿胀, 染色质边集。毛细血管基底膜不规则, 星形胶质细胞终足明显肿胀呈空泡状。神经细胞粗面内质网扩张, 见图1~3。

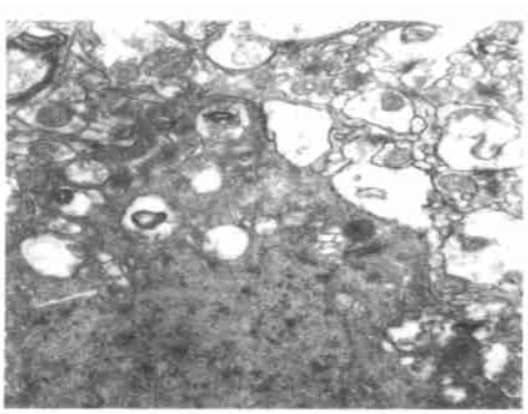


图1 额叶皮质神经细胞线粒体肿胀, 嵴断裂; 高尔基氏体囊泡状扩张, 周围突起水肿 (TEM×4 000)

Fig 1 Mitochondrial swelling and broken mitochondrial crista in nerve cells at the frontal lobe. There is vesicle enlargement of Golgi's body with peripheral projection swelling (TEM×4 000)

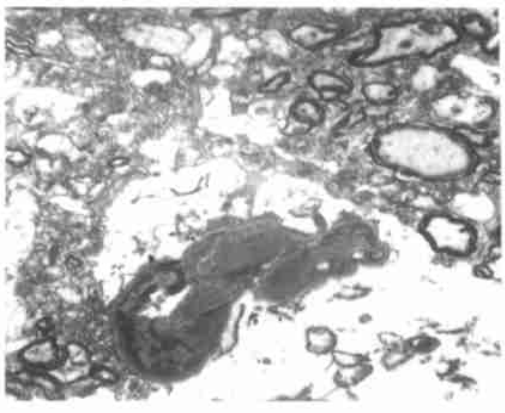


图2 顶叶毛细血管周围白质崩解, 血管受压变形, 内皮细胞染色质边集 (TEM×4 000)

Fig 2 Disintegration of the peri-capillary white matter in parietal lobe, vascular deformation due to compression, margination of endothelial chromatin (TEM×4 000)

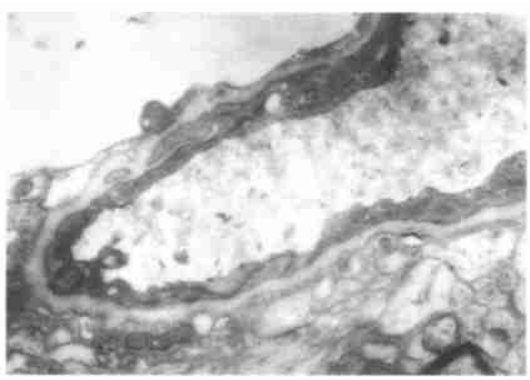


图3 顶叶皮质毛细血管内皮细胞线粒体肿胀, 血管旁胶质膜呈空泡状改变 (TEM×8 000)

Fig 3 PBH24, GS group: Mitochondrial swelling of capillary endothelial in parietal lobe with vacuolar change of perivascular colloid membrane (TEM×8 000)

2.2 脑含水量变化

各组伤后6 h脑含水量均有增加。单烧组伤后12 h较伤前增加显著。葡萄糖液组伤后24 h增加非常显著。而乳酸钠液组伤后各时相点改变不明显, 见表1。

表1 各组脑含水量变化(%, $\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Changes of BWC in each group(%, $\bar{x}\pm s$)

Group	Pre-burn	PBH 6	PBH 12	PBH 18	PBH 24
SB	74.60±0.23	76.73±0.55	77.08±0.37 *	--	--
SL	74.68±0.35	76.70±0.27	76.70±0.14	76.84±0.27	76.93±0.23
GS	74.67±0.38	76.50±0.25	78.31±0.22 **	79.86±0.61 **	81.93±0.23 **

*: $P<0.05$; **: $P<0.01$ *vs* Pre-burn

2.3 TNF变化

各组伤后6 h TNF水平即有增加。单烧组伤后12 h较伤前

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

增加非常显著。葡萄糖液组伤后呈持续升高，伤后 24 h 达峰值。乳酸钠液组伤后 12 h 后 TNF 水平仍有升高，但不如其它两组明显，且 24 h 时有所回降，见表 2。

表 2　各组 TNF 变化（ng/ml，$\bar{x}\pm s$）

Tab 2　Changes of TNF in each group（ng/ml，$\bar{x}\pm s$）

Group	Pre-burn	PBH 6	PBH 12	PBH 18	PBH 24
S B	1.13±0.14	1.35±0.31	1.58±0.06**	--	--
S L	1.02±0.18	1.26±0.15	1.15±0.18	1.36±0.31	1.29±0.17
G S	1.04±0.23	1.29±0.06	1.45±0.21	1.49±0.15*	1.63±0.32**

*：$P<0.05$；**：$P<0.01$ *vs* Pre-burn

3　讨论

TNF 是在应激情况下由单核巨噬细胞系统所分泌的一种细胞因子，在正常人血浆中含量极微。有作者认为 TNF 有可能是 MOF 形成的一种启动因子。TNF 的破坏作用非常广泛，远远超过命名时所知的溶肿瘤作用。当今世界上对 TNF 的研究向着两个完全不同的方向发展，一方面是研究 TNF 对肿瘤的治疗作用，另一方面则是研究 TNF 在应激、感染和多器官衰竭等病理改变中的角色。其途径主要是诱发全身过度的炎症反应，它通过刺激中性粒细胞产生脱颗粒、释放氧自由基和蛋白水解酶，作用于血管内皮细胞，抑制其抗凝功能并破坏其完整性而造成组织器官损伤[2]。实验已证明 TNF 与烧伤关系甚密，是参与烧伤后炎症反应的最重要的介质之一，并对其它细胞因子参与炎症反应起诱导和调节作用，是烧伤后炎症反应过程中必不可少的重要环节[3~6]。

本研究采用犬严重烧伤早期脑水肿模型系统地观察了伤后 24 h 内 TNF 水平的动态变化，结合电镜下亚微结构和脑含水量的改变，探讨了 TNF 与脑水肿发生发展病理变化的关系。各致伤组伤后 6 h TNF 水平较伤前已有升高，提示烧伤后休克、缺氧和组织坏死是 TNF 产生的重要原因。单烧组伤后 12 h TNF 水平明显增加，病理组织改变表现为以血管性水肿为特征，脑含水量较伤前明显增加，表明伤后 12 h 内由于休克未得到纠正，缺血缺氧进一步发展，TNF 含量持续升高，活性增加，器官和组织早期损害严重，以至犬均于短期内迅速死亡。伤后 6 h 葡萄糖液组在已有的脑水肿早期病理改变的基础上，模仿临床常见的烧伤治疗中输液失误作法，加速了脑水肿的发展病程，于伤后 24 h TNF 水平升达峰值，脑组织出现明显的血管性脑水肿和细胞性脑水肿的病理改变[7]，脑含水量较伤前增加显著，表明 TNF 的变化与脑水肿的病理变化相一致，在脑水肿的发生发展病理过程中进一步促进了病情的恶化。而乳酸钠液组于伤后 6 h 采取了恰当的治疗措施，使休克、缺血缺氧及酸中毒等病理因素得到一定的控制，TNF 升高不如其它两组，电镜下脑水肿的亚微结构改变也不甚明显，脑含水量没有出现明显变化。

综上所述，本实验结果提示严重烧伤早期血浆 TNF 水平的变化可能参与了脑水肿的发生发展。严重烧伤后由于休克、感染和电解质紊乱等因素可能首先引起 TNF 水平升高，TNF 再通过所谓“瀑布反应”介导一系列病理损伤，最终导致脑水肿的发生。

参考文献：

[1] 黎　鳌，杨宗城. 实验烧伤外科学[M]. 重庆：重庆大学出版社，1997. 38.

[2] Ribeiro C A，Andrade C，Polanczyk C A，*et al*. Association between early detection of soluble TNF-receptors and mortality in burn patients[J]. Intensive Care Med，2002，28(4)：472－478.

[3] Turnage R H，Nwariaku F，Murphy J，*et al*. Mechanisms of pulmonary microvascular dysfunction during severe burn injury[J]. World J Surg，2002，26(7)：848－853.

[4] 杨宗城. 烧伤早期脏器损害发病机制的探讨[J]. 解放军医学杂志，1998，23(2)84－87.

[5] 方国恩，华积德，沈严明，等. TNF 在动物多器官衰竭中的变化及意义[J]. 第二军医大学学报，1996，17(3)：219－222.

[6] 闫柏刚，杨宗城，黄跃生，等. 延迟快速复苏对烧伤休克犬若干炎症介质变化的影响[J]. 中国急救医学，2001，21(6)：311－313.

[7] 李元平，陈意生，史景泉，等. 大鼠严重烧伤后脑部病理形态学观察[J]. 中华整形烧伤外科杂志，1993，9(3)：186－188.

（编辑　王　红）

（上接 518 页）

是恶性病变发生的基础，手术切除应该是最佳选择。

本组大多数病例采用了肺部病灶楔形切除和摘除术，仅对病变位于肺实质深部，与大血管粘连较重，同时远端肺组织失去功能，肿瘤巨大或多个，肺叶切除难以完全切除病变的病例采用了更大范围的切除。我们认为肺错构瘤手术应遵循的原则是尽可能多的保留正常肺组织，肺错构瘤病人行病灶楔形切除术是安全的，本组未发现肺错构瘤伴发恶性病变的情况，但因肺错构瘤有摘除术后复发可能，术后应对病人进行全面评估和经常的随访。

关键词：错构瘤；肺；诊断；治疗学　　中图法分类号：R563；R730.5　　文献标识码：B

参考文献：

[1] Ramirez-Chavez G，Trucy E，Felix-Page D，*et al*. Le diagnostic des hamartomes pulmonaires[J]. Ann Radiol，1985，28(5)：35－42.

[2] Karasik A，Modan M，Jacob C O，*et al*. Increased risk of lung cancer in patients with chondromatous hamartoma[J]. J Thorac Cardiovasc Surg，1980，80(2)：217－220.

[3] Higashita R，Ichikawa S，Ban T，*et al*. Coexistence of lung cancer and hamartoma[J]. Jpn J Thorac-Cardiovasc Surg，2001，49(4)：258－260.

（编辑　陈聪连）

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