DOI: 10.16016/j.1000-5404.1997.02.007

抗内毒素抗体与抗生素的作用对严重烧伤病人内毒素血症的治疗

府伟灵 肖光夏 肖 红 周立新 (第三军医大学附属西南医院烧伤研究所) 重庆, 630038

提 要 目的: 研究抗内毒素抗体与抗生素对严重烧伤并发症——内毒素血症的治疗作用。方法: 29例病人随机分为拮抗内毒素治组和常规治疗组。并在烧伤后不同时相点测定了血浆内毒素,血清 TNF,和血浆白介素-6(IL-6)和血浆白介素-8(IL-8)的含量。结果: 抗生素和抗内毒素抗体治疗可明显减少患者血中内毒素水平($P < 0.05$),同时降低 IL-6, IL-8和 TNF血中含量,而单用抗生素治疗对降低血中内毒素水平作用不明显。结论: 选择合适的抗生素配合抗内毒素抗体的早期应用,是治疗创伤后内毒素血症及其并发症的有效方法。

关键词 内毒素;抗生素;抗体
中图法分类号 R644

有关内毒素血症及其并发症的研究是当今外科和危重医学研究中非常活跃的一个领域。内毒素一旦入血,可以迅速活化巨噬细胞(M)并分泌和激活一系列炎症介质,同时还可以激活内皮细胞、凝血过程和补体系统,由此引发脓毒症、休克和多器官衰竭[1]。抗生素的广泛使用和支持治疗不能控制内毒素血症及其并发症的发病率。有时在抗生素治疗后,甚至可以加重病人的内毒素血症[2]。目前我国还没有可供临床使用的有效的拮抗内毒素制剂。基于以上认识,我们在以往动物实验的基础上对临床烧伤后抗生素合用抗内毒素抗体进行了探索,并获得了初步结果。

1 材料与方法

1.1 临床资料

选用 1993年 6月至 1994年 9月在本所就诊入院的病人29例(男 18例,女 11例),平均年龄(36.38±7.79)岁,平均烧伤面积 73.84%±10.1%(50%~100% TBSA),烧伤原因: 各种火焰烧伤 12例,热液(汽)烫伤 11例,电烧伤 6例。随机分为拮抗内毒素治疗组(AAT)共13例和常规治疗组(AT)共16例。

1.2 研究方法

常规治疗组的病人入院均按本所治疗方法抢救: 补液、抗休克、手术、抗感染等。拮抗内毒素组病人入院后除按本所常规治疗外,尽早静脉注射拮抗内毒素制剂(主要成分为抗内毒素血浆,为本所自己制备),一般剂量 200 mg/d(参照文献[3]),连续 3 d 采血时相为伤后 0 h~6 h, 6 h~12 h, 24 h, 48 h, 72 h。

其中有 16名病人在分别使用 3种不同抗生素 8 h内做了血清 TNF的动态分析。

对照组为健康献血者。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 血浆内毒素含量测定 采用基质偶氮显色法鲎试验测定内毒素含量。上海化验所提供试剂盒。

1.3.2 血清 TNF测定 采用 Hesse双抗夹心 ELISA法测定 TNF含量。军事医学科学院提供试剂盒。

1.3.3 血浆白介素-8(IL-8)测定 采用双抗体夹心法。试剂盒由第四军医大学免疫教研室提供。

1.3.4 血清白介素-6(IL-6)测定 采用 MTT比色法,7TD1细胞(白介素依赖性细胞系)。由军事医学科学院提供。

临床观察指标主要依据脓毒症诊断标准做为参考[3],以症状的缓解率来衡量治疗效果,并计算死亡率。

1.4 统计方法

采用华西医科大学医用统计程序包进行统计分析。

2 结果

2.1 抗生素和抗内毒素抗体治疗后血浆内毒素的变化

常规治疗组使用抗生素抗感染后血中内毒素水平依然高于对照组($P < 0.01$),抗生素加拮抗内毒素抗体治疗可明显减少患者血中内毒素水平,见表 1。

表 1 两组病人血浆内毒素比较(P_B/pg·ml^{-1})

Tab 1 Comparison of plasma LPS between two groups (P_B/pg·ml^{-1})

Group	Time (t/h)				
	6	12	24	48	72
AAT(n=13)	23.1±4.25**	38.45±5.89**△△	36.17±8.20**△△	32.05±6.85**△	20.10±4.86**△△
AT(n=16)	34.55±4.97**	71.2±11.25**	60.96±11.04**	40.54±4.12*	59.9±9.80**
Control	13.9±1.15				

**: $P < 0.01$ vs control; △: $P < 0.05$, △△: $P < 0.01$ vs AT group

2.2 血中白介素-6的变化

严重烧伤病人血中 IL-6合成明显升高,可高于对照组近10倍,拮抗内毒素治疗后使血中 IL-6水平下降,但仍高于对照组,见表 2。

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

表 2 两组病人白介素 6变化 (u/ml)

Tab 2 Changes of IL-6 in two groups (u/ml)

Group	Time (t /h)				
	6	12	24	48	72
AAT	12.5± 2.1**	10.0± 1.5**△△	18± 7.8**△△	1±2.1**△	6.7± 2.5**△△
AT	13.3± 2.4**	18.4± 7.0**	29± 13**	23± 18*	16± 5.9**
Control	2.4± 1.0				

** : $P < 0.01$ *vs* control;△: $P < 0.05$;△△: $P < 0.01$ *vs* AT group

2.3 两组病人血中白介素 -8的变化

烧伤后的 IL-8较对照组明显上升,有严重脓毒休克的病人可升高几十倍,作用抗 LPS治疗组病人 IL-8水平明显降低,见表 3

表 3 烧伤后 IL-8变化 (P_B /g° L^{-1})

Tab 3 Changes of IL-8 after burn injury (P_B /g° L^{-1})

Group	Time (t /h)				
	6	12	24	48	72
AAT	1130.28± 836.51**	3337.29± 1051.73**	1026.63± 748**△△	540.13± 153.80**△	515.10± 115.09**△
AT	1345.69± 876.96**	4187.36± 112.128**	3870.45± 933.86**	2131.9±743.51△	2237.9± 750.61**
Control	400.7± 70.55				

** : $P < 0.01$ *vs* control;△: $P < 0.05$;△△: $P < 0.01$ *vs* AT group

2.4 抗生素介导的 TNF变化

使用不同种类抗生素,病人血中的 TNF释放亦表现了不同的变化,见表 4

表 4 抗生素介导的 TNF变化 (ng/ml)

Tab 4 Changes of TNF after using antibiotics (μg/L)

Antibioics	Time (t /h)		
	4	6	8
Imipenem	1.1± 0.40*	1.15± 0.21*	1.7± 0.33*
Ceftazidime	3.5± 0.61	3.10± 0.54	3.9± 0.43
Ciporofloxacin	3.2± 1.20	3.07± 0.71	3.05± 0.47
Control	2.4± 1.0		

* : $P < 0.01$ *vs* other two antibiotics

2.5 抗体拮抗治疗与预后

由表 5可见经抗体治疗的病人血浆 LPS均值较低 29.98 pg/ml,而未经抗体治疗组病人血浆 LPS均值较高 51.64 pg/ml,同时病死率亦高。

表 5 拮抗内毒素治疗与预后

Tab 5 Therapeutic outcome of anti-LPS antibody and antibiotic treatment

Group	LPS(C /pg° ml^{-1})	n	TBSA	BI*	Death
AAT	29.98± 6.01	13	73.63%	45.44	1
AT	51.64± 8.25	16	69.36%	46.77	5

* BI: Burn index

3 讨论

感染和脓毒症是当前创 (烧伤)病人所面临的巨大威胁。细菌的 LPS释放入血而引起体内一系列细胞因子和介质的高水平表达,由此而引发的休克和多器官衰竭已成为主要死亡原因之一。目前,研究所取得的进展已使我们能从本质上更深入地了解感染和脓毒症,从而为临床采取更有效的手段解决这一棘手问题开辟了新的途径。

烧伤后肠粘膜受损,通透性升高,势必增加肠道中的内毒素的入侵。本研究结果显示: 严重烧伤后 1 h~ 6 h血浆内毒素就显著升高, 7 h~ 12 h出现第一个高峰,伤后 72 h能维持较高的水平。同时血中的细胞因子如 IL6、IL8和 TNF均明显升高。由于烧伤早期,创面尚未形成明显的感染灶,所以内毒素血症高峰,来自肠道的可能性较大。此时如不纠正内毒素血症,势必加重感染,甚至会引发一系列的介质反应而导致脓毒症和多器官衰竭。我们的临床观察表明伤后单纯使用抗生素对降低伤后早期的高内毒素血症的作用并不明显,而同时实施拮抗内毒素治疗后,患者血中各时相点内毒素水平可以明显降低 ($P < 0.01$~ 0.05)。这说明抗生素加抗内毒素抗体的治疗是积极有效的,并会对

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

烧伤后期病人的并发症的防治和康复具有潜在的影响。

白介素-6是细胞因子网络中的多数应因子,对多种细胞的生长、分化或基因表达均有影响[4],白介素-8是多形核中性细胞强有力的趋化因子,可产生中性粒细胞脱颗粒和超氧暴发[5]。它们和 TNF一样在内毒素的刺激下在体内高水平表达,造成组织器官的损害。已有研究表明,在感染的始动区域,内毒素及其它抗原物质很快出现于微循环中,而其它区域尚未检测到,这时在局部微环境,介质的有益效果可能超过其反作用效果。如感染失控,则有更多的介质入血。这些介质一旦入血,则可启动整个脓毒症过程,1993年有人报道,严重烧伤病人血 LPS升至 50 pg/ml以上时,MOF的发生率达 75%,死亡率可达 62.5%[6]。我们试用拮抗内毒素制剂就是为了切断 LPS的触发(Trigger)作用。

引起脓毒症的细菌主要为革兰氏阴性杆菌,且多是机会致病菌。虽然抗生素的广泛使用和更新,但脓毒症的发病率依然很高。其中一个重要的原因就是,产生脓毒症主要致病物质是内毒素,而许多抗生素的应用可以促使内毒素的释放。我们的实验结果显示:使用 3种不同的抗生素,血中内毒素释放的量是不同的,因而导致 TNF的表达水平不等。国外亦有文献报道[7]。PBP_3(青霉素结合蛋白 3)特性β内酰胺类抗生素导致细菌形成丝状使内毒素较多释放,而使用 PBP_2特异性β内酰胺类抗生素导致细胞形成球状体,内毒素释放量可减少。可见选择合适的抗生素,配合抗内毒素抗体,是治疗创(烧)伤后感染的有效手段。

参考文献

1 Shoemaker W C, Appel P L, Kram H B *et al*. Role of oxygen debet in the development of organ failure sepsis, and death in high-risk surgical patients. Chest, 1992; 102(1): 208

2 Warren H S, Danner R L, Munford R S. Anti-endotoxin monoclonal antibodies. N Engl J Med, 1992; 326(17): 1153

3 Brian P P, Denise N B, Dorothy A S *et al*. Treatment of experimental gramnegative bacterial sepsis with murine monoclonal antibodies directs against lipopolysccharide. Surgery, 1989; 106(2): 147

4 候　健.白细胞介素 6的检测及其临床意义.国外医学:临床生化和检验学分册,1993; 14(6): 25

5 Baggiolini M, Walz A, Kunkel S. Neutrophls-activating peptide-1/interleukin-8, a novel cytokine that activates neutrophls. J Clin Invest, 1989; 84(4): 1045

6 姚咏明,王亚平,田惠民.严重烧伤内毒素血症的临床意义.中华外科杂志,1993; 31(7): 435

7 Simon D M, Koenig G, Trenholme G M. Differences in release of tumor necrosis factor from THP-1 cells stimulated by filtrates of antibiotic-killed Escherichia coli. J Infect Dis, 1991; 165(4): 800

(收稿: 1996-05-07;修回: 1996-11-21)

(编辑　刘　鹏)

Anti-LPS antibody and antibiotic treatment in burns

Fu Weiling, Xiao Guangxia, Xiao Hong, Zhou Lixin (Institute of Burn Research, South-west Hospital, Third Military Medical University　Chongqing, 630038)

Abstract　**Objective**: To study treatment and prevention of sepsis which is a common complication of serious burns, anti-LPS antibody and different antibiotic treatment were used in this paper. **Methods**: Twenty-nine patients were divied into anti-LPS+ antibiotic treatment group and antibiotic treatment group. Plasma endotoxin, serum TNF, IL-6 and IL-8 were detected at different time phase after burn. **Results**: the results show that the antibodies to LPS can decrease the level of LPS, IL_6, IL_8 and TNF obviously, but some antibiotic can't decrease the level of LPS, IL_6, IL_8 and TNF obviously in blood. Impenem is a weak endotoxin inducer and ceftazidime and ciprofloxacin are stronger endotoxin inducers. **Conclusion**: The appropriate selection antibiotics with combination use anti-LPS antibody in treating sepsis has a considerable influence on cytokine release, i.e. on the body's inflammatory response.

Key Words　endotoxin; sepsis; antibiotic; antibody

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