巨噬细胞在创伤感染发生机制中的作用及其治疗意义的研究

孙海晨 王正国* (第三军医大学野战外科研究所) 630042

创伤后机制防御系统功能低下是创伤感染发生的重要原因，单核/巨噬细胞在机体防御系统中占有重要地位，而且是 TNF、IL-1、PGE_2 等众多因子的分泌细胞。因此，研究创伤后巨噬细胞功能，特别是分泌功能和免疫调节功能的变化，探讨其在创伤感染发生机制中的作用，对创伤感染的防治具有重要意义。

本文通过三个分题的研究，在大鼠、小鼠创伤感染和感染病人等不同模型上观察巨噬细胞在创伤感染发生机制中的作用。研究发现，动物创伤(双股骨骨折)后巨噬细胞功能明显降低，而 PGE_2 的释放明显增多。合并绿脓杆菌感染后，巨噬细胞释放大量的 TNF 和 IL-1，并在早期形成一高峰。外科感染病人血单核细胞分泌 PGE_2、TNF 和 IL-1 的能力明显增强，但 HLA-DR 抗原的表达明显降低。治疗后单核细胞 HLA-DR 抗原的表达恢复正常，TNF 和 IL-1 的分泌也明显下降。

本研究还观察了免疫激活剂黄芪多糖和环氧化酶抑制剂布洛芬创伤感染的效果，发现预防性给药能明显增强动物对细菌感染的耐受性，提高动物存活率。治疗性给药不能提高动物存活率，但黄芪多糖能增强动物巨噬细胞吞噬细胞，布洛芬能抑制 TNF、PGE_2 和 IL-1 的释放，两者合用使两者的药理作用互为补充，并克服了黄芪多糖进一步刺激 TNF 释放的特点。

本研究得出下以结论：

1. 创伤后巨噬细胞吞噬杀菌和免疫调节(抗原提呈)功能受损，而 PGE_2 和 TNF 的分泌明显增多。感染后这种变化更为明显，尤其是 TNF 和 IL-1 大量释放。

2. 创伤感染后巨噬细胞分泌大量的 PGE_2、TNF 和 IL-1，TNF 和 IL-1 的释放在早期形成一高峰，而 PGE_2 的释放则持续在较高水平，各种因子互相影响，形成连锁反应。TNF 可能在创伤感染早期起重要作用。

3. 创伤后巨噬细胞一方面通过 PGE_2 的大量释放和受损的抗原提呈功能导致机体防御系统功能低下(即创伤后免疫抑制反应)，另一方面通过 TNF 和 IL-1 等因子的连锁反应诱发一系列病理过程，这两方面因素共同促进创伤感染的发生发展。所以，巨噬细胞功能异常是创伤感染发生的重要机制。

4. 黄芪多糖和布洛芬预防性给药能够显著增强动物对细菌感染的耐受性，提高动物存活率。治疗性给药虽未能提高动物存活率，但产生了有益的药理作用，黄芪多糖明显改善巨噬细胞的吞噬功能，布洛芬则减少 PGE_2、IL-1 和 TNF 的释放。

5. 黄芪多糖和布洛芬(即免疫激活剂和氧化酶抑制剂)联合应用使两者的药理作用互为补充，同时克服单一用药的副作用，取得明显治疗效果。这种方案可望成为创伤感染防治中一种新的有效手段。

关键词 创伤感染；巨噬细胞；肿瘤坏死因子；前列腺素 E_2；白介素 1，HLA-DE 抗原；黄芪多糖；布洛芬

严重烧伤早期肠道功能保护及其对代谢影响的机理
——早期肠道营养作用的实验研究

邵 洪 黎 鳌 汪仕良 尤忠义 (第三军医大学西南医院烧伤研究所) 630038

严重创伤或烧伤后高分解代谢的机理仍不十分清楚。近几年，肠道与这种高代谢反应的关系虽已引起人们的注意，但尚缺乏充足的理由和证据以阐明。本实验设计了一个小香猪实验模型，分别在门静脉、肠系膜下静脉及中心静脉插入导管，以获得不同区域的血标本，使肠道、肝脏(尤其是单核吞噬细胞系统)

* 导师

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

及全身代谢变化的观察成为一个既相对独立又互相关联的整体。同时，由于本实验所设的两组，除了实施肠道营养的时间(早期或延迟)不同外，其余条件均相同，也就是说，对肠道施加的影响不同，因此，实验中所观察到的变化，在很大程度上只是与肠道变化的继发效应有关。在此基础上研究了肠道吸收功能、肠粘膜屏障功能、全身代谢改变与烧伤高代谢反应发生发展的一相可能机理。

实验结果表明，严重烧伤早期肠道对葡萄糖、脂肪和氨基酸的吸收明显抑制，其原因主要与门静脉血流量明显减少有关，而肠道本身的吸收能力可能并没有大幅度降低。及时有效地改善门静脉系血循环状况，肠道吸收功能可明显改善，并在较短时间内恢复。早期肠道营养是达到此目的的一个有效手段。

实验结果也表明，严重烧伤早期肠粘膜屏障功能明显降低，肠道内毒素进入门静脉明显增加。细菌和内毒素经肠道入血这一途径不容忽视，并有明显临床意义。早期肠道营养，通过及时有效改善肠粘膜缺血缺氧状态，对肠粘膜的营养支持和恢复并维持肠道内微生态环境稳定等方面的可能作用，达到增强肠粘膜屏障功能，减少肠道细菌及内毒素移位的目的。

实验结果还表明，严重烧伤后代谢率明显升高，伤后 10 d，REE 达伤前的 198%。24 h 尿 3-Mehis 排量及血中分解代谢激素(如皮质醇、胰高糖素)亦明显增加，合成代谢激素(胰岛素)明显降低，提示分解分谢明显升高。中心静脉 TNF 水平明显升高，且与 REE 和 3-Mehis 排量及上述分解代谢激素的增加呈显著正相关。而门静脉内毒素水平与 TNF 及 C-反应蛋白增加亦呈显著正相关。明确提示经肠入血的内毒素参与了介导烧伤高代谢反应的过程。早期肠道营养通过增强肠粘膜屏障防御功能，减少肠道细菌及内素移位，使 TNF 水平、分解代谢激素等明显降低，最终使代谢率、3-Mehis 排量明显降低。从本实验结果来看，高代谢期间(PBD7～10)的代谢反应中，经肠道途径介导的至少约占 1/3，而肠道外途径介导的高代谢反应仍占较大比重，但肠道途径亦不容忽视。

综上所述，“肠道—肝单核吞噬细胞系统—高代谢反应”是严重烧伤高代谢反应的另一重要机理。经肠入血的细菌、内毒素及由肝枯否氏细胞释放的活性介质(如 IL-1、TNF 等)则是这一机理的介导联系因子。

关键词 烧伤；小型猪；肠道营养；肠道吸收；肠源性感染；高代谢

福氏佐剂包裹 IL-2 等生物制剂及/或 5-Fu 抗肿瘤作用及机理的实验研究

黄晋生 刘为纹 周子成 房殿春 刘新垣* 范佩芳* (第三军医大学西南医院消化科) 630038

福氏完全佐剂(Freund's Complete Adjuvant，FCA)通常用于包裹抗原免疫动物以制备抗体，用于抗肿瘤研究者少见报道。FCA 包裹药物具有使之缓慢释放的作用。我们利用这一机理将福氏佐剂用于包裹 IL-2、TNF 等生物制剂及 5-Fu 进行了抗肿瘤实验，试图以此种方式减轻 IL-2、TNF 和 5-Fu 的毒副作用并增强其抗瘤作用，本文还就 5-Fu 佐剂在体内的缓释规律以及不同浓度 5-Fu 不同作用时间对肿瘤细胞的生长抑制作用作了探讨。结果表明：在 S180 实体瘤模型上，大剂量 IL-2、TNF 均有显著的抗瘤作用。但大剂量 TNF 可引起严重的毒副作用，3/8 的 S180 荷瘤鼠在 2 d 内因毒副作用死亡；而与大剂量 IL-2 合用后，毒副作用进一步增强，5/8 的 S180 荷瘤鼠在 2 d 内死亡。IL-2 及 TNF 经 FCA 包裹后，毒副作用明显减轻($P<0.04$)，而抑瘤作用显著增强($P<0.05$)，尤以 IL-2 和 TNF 同时包裹于 FCA 后的抑瘤作用最为显著。在 5-Fu 体外抗肿瘤实验中，我们发现 5-Fu 相对低浓度(50μg/ml)和较长作用时间(24 h)对肿瘤细胞的增殖抑制作用强于相对高浓度(200μg/ml)和较短作用时间(10min)($P<0.03$)。在

* 上海生物化学研究所

?1994-2014 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net