

烧伤治疗中的修复系统工程和序贯细胞保护概念

夏照帆 吕开阳

Repair system engineering and the concept of sequential cytoprotection in treatment of burn XIA Zhao-fan, LÜ Kai-yang. Institute of Burn Research, Changhai Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

【Abstract】 It has been an essential trend to understand and solve the difficult problems arising in the treatment process of burn with views of holistic theory. Recent researches have indicated that the driven factors and the termination signals of repair system engineering in treatment of burn are the unity of two opposite rather than two independent bodies with chronological order. Repair driven factors are germinated at the cost of systemic inflammatory response and even multiple organ damage. Inflammatory response is both a necessary procedure of burn repair and the pathological basis of multiple system dysfunction after burn. A comprehensive burn therapy nominated sequential cytoprotection (SCP) strategy has emerged in which the knowledge derived from basic research is translated to clinical practice stepwise, and it might play an important role in treatment of severe burn. Further multi-center randomized controlled clinical trials should be conducted in order to raise the level of SCP strategy in guideline of evidence-based medicine.

【Key words】 Burns; Systems theory; Repair system engineering; Sequential cytoprotection

【关键词】 烧伤; 系统论; 修复系统工程; 序贯细胞保护

大面积烧伤患者的救治过程几乎涵盖了所有的外科学基础问题,虽然对这些问题认识程度在不断加深、解决能力在不断提高,目前仍存在许多未知的“空白区域”。从“系统论”观点来看,体表烧伤创面的修复需要来自全身的支持和援助,包括损伤组织和异物(例如微生物)的清除、细胞增殖环境的形成、修复细胞的聚集、营养物质的输送等;烧伤后全身出现的各种变化则是对来自创面“求援信号”的应答和总动员,它们对创面修复是必要的并起着决定性作用,其结果虽不像植皮术那样具有显而易见的效果,但与“拆东墙、补西墙”的原理一样,这也解释了为什么烧伤创面越大,全身病理变化越明显。烧伤治疗中的修复系统工程(以下简称烧伤修复系统工程)学研究创面修复与全身应答之间的关系,



它把烧伤后的全身变化和创面局部修复视为一个统一体或系统工程内相互关联的两个方面,用“系统论”观点来认识和解决烧伤修复过程中出现的疑难问题(包括各种脏器并发症)。

烧伤修复系统工程受到趋动因素和终止信号的调控。一些趋动因素(p38 MAPK、血管紧张素Ⅱ等)在促进创面修复的同时,也会增加远隔部位重要脏器对LPS的敏感性;终止信号例如Smad 3在抑制创面修复的同时,也降低了远隔部位重要脏器对LPS的敏感性,或者说提高了远隔部位重要脏器对LPS的耐受性。这些现象说明趋动因素和终止信号在烧伤修复系统工程中是一个统一体的两个对立面,不是依赖时间顺序的两个独立体。如何趋利避害,既实现烧(创)伤修复的高效率,又避免远隔部位重要脏器发生严重并发症,是我们进行创面修复基础研究和临床医疗所追求的理想目标。

若用敲除了Smad 3基因的小鼠来进行创面愈合研究,可以观察到其皮肤局部抗损伤能力显著增强,表现为创面(伤口)愈合速度加快,但小鼠的全身抗损伤能力显著降低,表现为肺等远隔部位重要脏器对LPS的敏感性显著增高。与腹腔注射相同剂量LPS的同类野生型小鼠比较,Smad 3基因敲除小鼠继发性肺损伤的严重程度和死亡率均显著升高,提示修复趋动过程的“去抑制”或者说“泛化”可能会以全身并发症和多脏器损伤的发生甚至死亡为代价,而创伤修复的终止信号有利于减轻修复趋动过程对全身造成的影响。另一项研究表明,抑制了Smad 3信号通道的实验动物,其肺组织的炎性损伤特别是氧化应激损伤较对照组明显加重,由此提示Smad 3可能是在全身炎症反应和氧化应激损伤被抑制的基础上发挥修复终止信号的作用。

大面积烧伤启动一个序贯的病理过程,包括以全身毛细血管通透性增高和细胞能量代谢障碍为特点的烧伤休克期、以机体对病原体入侵易感性增高为特点的烧伤感染期。一旦发生休克和(或)创面脓毒症,上述病理过程会更加复杂,包括出现氧化应激损伤、缺血再灌注损伤和多器官功能不全等一系

列问题。MOF 是上述病理过程持续发展的结果,也是目前大面积烧伤患者死亡的首要原因。为了减轻或阻断大面积烧伤启动的上述病理过程,减少由 MOF 造成的死亡,一组称之为序贯细胞保护的治疗策略逐渐完成了由基础研究向临床实践的转化,作为大面积烧伤传统治疗的补充,得到推广和应用。

序贯细胞保护概念以现代病理生理学和细胞分子生物学的大量实验研究为基础,将自身反应性细胞损伤的重要性和可干预性引入烧伤救治领域,针对全身炎症反应给大面积烧伤救治带来的序贯病理过程采取损伤控制措施,以弥补传统治疗的不足。根据大面积烧伤患者救治的序贯细胞保护概念,烧伤休克期应重视改善细胞能量代谢和防治再灌注损伤;烧伤感染期则以创面脓毒症诱导炎症反应的放大过程为靶,减轻自体反应性细胞损伤和免疫功能不全;在多脏器保护策略上,应重视扶持以肝脏为轴心的内源性保护效应。一项有关危重烧伤(烧伤总面积大于或等于 70% TBSA)治疗的多中心回顾性临床研究显示:近 20 年来,序贯细胞保护的研究成果在大面积烧伤患者救治中得到较好的转化和应用。目前应用于临床的序贯细胞保护措施大致被归纳为四大治疗策略:(1)细胞能量代谢支持策略。包括应用具有抗氧化应激作用的维生素以减轻氧自由基对细胞线粒体膜结构的损伤,应用白蛋白消除游离脂肪酸对细胞线粒体的抑制,应用胰岛素、ATP/辅酶 A 和 1,6-二磷酸果糖改善细胞对底物的摄取和利用。(2)炎症控制策略。包括在烧伤休克期应用小剂量糖皮质激素抑制炎症反应造成的细胞膜和毛细血管渗漏,应用乌司他丁抑制蛋白酶的过度活化,应用中草药制剂血必净(主要成分为赤芍、川芎、丹参、红花和当归)减少促炎细胞因子的释放等。(3)肝功能扶持策略。包括应用还原型谷胱甘肽、甘草酸二铵和硫普罗宁等。(4)免疫调理策略,包括应用胸腺素和大剂量免疫球蛋白等。统计显示,临床治疗以细胞能量代谢支持和炎症控制两大策略联合或序贯应用最为常见,占 35.4%;给予细胞能量代谢支持、炎症控制和肝功能扶持三大策略联合或序贯应用者次之,占 19.9%;细胞能量代谢支持、炎症控制、肝功能扶持和免疫调理四大策略联合或序贯应用者位居第 3,占 18.2%;细胞能量代谢支持、炎症控制和免疫调理三大策略联合或序贯应用者位居第 4,占 12.4%;单用细胞能量代谢支持策略者位居第 5,占 12.1%;细胞能量代谢支持和肝功能扶持两大策略联合或序贯应用者位居第 6,占

2.0%。排除年龄、性别、致伤原因和伤情等因素,序贯细胞保护治疗策略应用程度较广时患者的病死率较低。Cox 回归模型显示,序贯细胞保护治疗策略应用程度是危重烧伤患者生存率的独立影响因素。

肝功能扶持策略对维护和调动机体的内源性细胞保护功能具有重要意义。肝脏是血浆蛋白的主要来源,在组织损伤例如烧(创)伤、大手术或感染等应激原作用于机体后的短时间内,肝实质细胞有关蛋白产生的基因谱即可发生显著变化,肝细胞对蛋白的合成和释放也随之发生变化,导致血浆蛋白谱的变化,这一过程称为肝急相反应(hepatic acute phase reaction),在肝急相反应时参与血清蛋白谱变化的蛋白称为急相蛋白。1991 年我们在与美国得克萨斯大学的合作研究中观察到,皮肤 Fb 受到铜绿假单胞菌内毒素刺激时会产生和释放 IL-6,引起肝急相反应。此观察首次发现烧伤创面受损因素刺激的细胞可通过释放多肽类细胞因子,与远隔部位的脏器细胞进行“直接对话”,而不必由神经内分泌系统介导。进一步研究证明,体表烧伤面积越大,肝脏急相蛋白 mRNA 表达越强;烧伤后生存率方面存在品系差异的大鼠(例如 Buffalo 与 Fisher344),在肝脏急相蛋白家族某些成员的基因表达强度方面也存在明显差异;肝脏急相蛋白家族成员 $\alpha 1$ 酸糖蛋白($\alpha 1$ -AGP)和 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶蛋白可显著提高皮肤 Fb 对细菌内毒素的耐受剂量,其中 $\alpha 1$ -AGP 还能提高白细胞对异物的清除能力。此外,肝脏会释放出多种生长因子,例如肝细胞生长因子(HGF)、TGF- β 等。HGF 是一种多效性生长因子,可以促进肝细胞增殖分裂、肺泡上皮细胞增殖、肾小管上皮细胞增殖、血管内皮细胞修复,抑制缺血再灌注诱发的细胞凋亡,同时还通过抑制 TGF- β 和结缔组织生长因子的合成起到抑制肺脏、肝脏、肾脏纤维化的作用。由此可见,肝脏及其急相反应在烧伤修复系统工程中的重要性不容忽视。

序贯细胞保护四大治疗策略从最初的“旧药新用(例如维生素 C 用于抗氧化应激治疗、白蛋白用于消除游离脂肪酸对细胞线粒体功能的抑制作用、大剂量球蛋白用于抑制自身反应性细胞损伤等)”到新药研发上市,其临床治疗用药也在不断充实和完善。展望未来,开展多中心随机对照临床试验进一步加以验证,将是提高序贯细胞保护治疗策略临床证据等级的必要途径。

(收稿日期:2011-03-17)

(本文编辑:莫恩)