

关于防治烧伤后早期脓毒症的思考

许伟石

改进液体复苏方法、应用局部抗菌药物、早期去除坏死组织及时有效地覆盖创面、对肠道细菌移位认识和保护肠道等措施已在严重烧伤的治疗中被推广。现今,严重烧伤患者脓毒症发生概率显著降低,但治疗尚无突破性进展,死亡率无明显下降,仍为严重烧伤患者的主要死亡原因,也是增加医疗费用、延长住院时间、消耗大量医疗资源的主要因素。在严重烧伤治疗中需进一步降低发生脓毒症的概率,提高其治疗的成功率。

脓毒症是指机体对病原微生物及其产物致炎性刺激引起的炎症反应不能控制在一个适当水平,促炎性细胞因子和炎症介质启动级联反应,出现放大效应,导致剧烈、超常的炎症反应,造成组织破坏和脏器功能受损。脓毒症是机体对感染的反应失控,机体在遭受感染时是否发生脓毒症及其严重程度,主要决定于机体的反应。病原微生物数量多、致病性强,严重破坏内环境稳态,也可导致机体对感染的反应失控而发生脓毒症。

在 20 世纪 70—80 年代瑞金医院烧伤科,40% 的脓毒症发生在焦痂分离期和病程后期。分析严重烧伤患者发生早期脓毒症的概率与早期病情间的关系:82 例烧伤总面积 >80% TBSA 的患者中,47 例早期病情不稳定,其中 39 例发生脓毒症;而 35 例早期病情稳定者中,13 例发生脓毒症^[1]。这一临床现象提示,处于烧伤应激、血容量不足、组织缺血缺氧等因素导致的内环境失稳状态的患者,创面遭受细菌感染时发生脓毒症的概率极高。随着深度烧伤创面早期去除坏死组织和适时有效的创面覆盖处理方法的完善,发生脓毒症的概率已降低。欲进一步降低发生脓毒症的概率,须致力于烧伤后早期的适当干预措施。

严重烧伤后机体遭受强烈刺激,人体应激机制迅速启动:应激激素水平升高,启动炎症反应,核因子 κB (NF- κB) 核移位,炎性细胞活化,促炎性细胞因子和炎症介质水平升高^[2];辅助性 T 淋巴细胞 (Th) 1/Th2 细胞因子水平升高,Th2 细胞占优势^[2,3],抑制细胞免疫功能。液体复苏不当、延迟复

苏、休克期病情不稳定等使应激反应更剧烈,内环境失稳更严重,创面遭受细菌定植、侵袭时,感染易迅速发展成脓毒症,这是早期脓毒症发生概率高的主要因素。

减轻应激对严重烫伤大鼠炎症反应和 Th1/Th2 细胞因子影响的研究结果显示,在伤后立即液体复苏同时给予冬眠合剂减轻应激反应,炎症过程虽然被启动,但可以延迟炎症的发生、减轻炎症反应程度;降低血浆内毒素、肿瘤坏死因子 (TNF) α 、白细胞介素 (IL) 12、IL-6、IL-8 和前列腺素 E_2 (PGE₂) 水平;减轻外周血单个核细胞活化程度,阻止 NF- κB 核移位^[2];调节 Th1/Th2 细胞失衡,降低 Th2 细胞因子水平,可能减少了 Th1 细胞过度活化^[3],保护细胞免疫潜能。减轻应激反应对大鼠 III 度烫伤创面遭受铜绿假单胞菌侵袭的保护作用研究显示,减轻应激反应能显著提高大鼠 96 h 生存率(由 33.3% 上升为 66.7%, $P < 0.01$),减轻脏器炎性细胞浸润和损害;Th1 细胞因子 mRNA 表达增强,而对照组大鼠 IL-2 mRNA 表达减弱;Th2 细胞因子 mRNA 表达增强程度低于对照组大鼠,未显示 Th2 细胞因子占优势,机体保持着抗感染能力^[4]。这些初步研究结果提示:在早期液体复苏同时采取减轻应激反应的措施,可下调烧伤后过度的炎症反应和保持细胞免疫潜能,降低随后创面遭受细菌侵袭时发生脓毒症的概率。这是值得临床进一步研究和验证的问题。

烧伤后早期特异性细胞免疫缺陷是由于 Th1 细胞过度活化诱导细胞凋亡 (AICD)^[5],并反馈性激活 Th2 细胞,Th2 型细胞因子 IL-4、IL-10 具有抗炎作用,能抑制促炎性细胞因子引起的级联反应,但同时也抑制细胞免疫功能、削弱机体抗感染能力。 $\alpha 1$ 胸腺肽可促进淋巴细胞分化、成熟,抑制 caspase 酶,阻止淋巴细胞凋亡,促进单核细胞呈递抗原。烧伤后早期减轻应激反应的同时应用 $\alpha 1$ 胸腺肽,可阻止淋巴细胞凋亡、保持细胞免疫潜能,这是进一步降低早期脓毒症发生率的另一种思路。

脓毒症治疗须致力于清除病原菌,依靠机体抗炎反应能力重新控制炎症反应。清除病原菌需要有效的抗生素治疗;需要去除坏死组织、修复创面,以

截断细菌侵袭途径,消除感染源。抗生素治疗需测定最低抑菌浓度(MIC)、检测超广谱β内酰胺酶(ESBLs)和AmpC酶,根据药物浓度超过MIC的时间($T > MIC$)、血药峰浓度(C_{max})/MIC、药时曲线下面积(AVC)/MIC等药代动力学/药效学(PK/PD)参数选用敏感药物,保证抗生素治疗的有效性。脓毒症的免疫系统失衡是指特异性细胞免疫抑制和非特异性炎症反应过度。特异性细胞免疫抑制削弱机体控制感染的能力,使理论上有效的抗生素治疗有时不能控制感染,这也是抗生素时代脓毒症死亡率仍然较高的原因之一。开展脓毒症免疫调理治疗的研究是提高脓毒症治疗成功率的一个方向,免疫调理治疗目标是恢复细胞免疫功能、增强机体控制感染的能力、重新控制炎症反应。α1胸腺肽可能是一种有希望的免疫调理剂。在抗炎反应方面,应用促炎性细胞因子或炎症介质的单克隆抗体、拮抗剂、可溶性受体的结果都令人失望。阻断炎症反应引起组织继发性损害的环节,如应用蛋白水解酶抑制剂、

抑制凝血系统活化等,能减轻组织和脏器的损害,不使病情复杂化,也可能改善脓毒症预后。

在使用有效抗生素治疗的同时实施免疫调理治疗,能增强机体抗感染和抗炎反应能力,使炎症反应得到控制,并阻断其对组织和脏器的损害,可能是治疗脓毒症更有效的方法。

参 考 文 献

- 1 许伟石. 烧伤侵袭性感染. 见:杨之骏,许伟石,史济湘,主编. 烧伤治疗. 第2版. 上海:上海科学技术出版社,1985. 87-120.
- 2 王世筠,许伟石,曹启栋,等. 抑制应激对严重烧伤大鼠炎症反应的影响. 中华烧伤杂志,2002,18: 268-271.
- 3 王世筠,许伟石,曹启栋,等. 抑制应激对烧伤血浆中LPS、前炎症细胞因子和Th1/Th2细胞因子的影响. 中华烧伤杂志,2001,17: 177-180.
- 4 乔亮,杨惠忠,袁克俭,等. 抑制应激反应措施对严重烧伤大鼠早期创面侵袭性感染的影响. 中华烧伤杂志,2005,21: 85-88.
- 5 Teodorczyk-Injeyan JA, Cembrzynska-Nowak M, Lalani S, et al. Immune deficiency following thermal trauma is associated with apoptotic cell death. J Clin Immun. 1995, 15:318-328.

(收稿日期:2004-11-23)
(本文编辑:苟学萍)

· 读者来信 ·

也谈“内固定术预防手指深度烧伤后瘢痕挛缩畸形”

薛铁所

编者按 有了科学知识,不一定就有科学精神。科学精神的本质是求真唯实、开拓创新。科学精神的核心是解放思想、实事求是。面对烧伤医学发展中的问题,在不断学习、实践、思考的基础上,提倡展开讨论,鼓励发表不同见解,相互切磋,以促进烧伤医学的发展。

手部深度烧伤创面愈合后,瘢痕增生挛缩畸形常造成不同程度的功能障碍,笔者观察多年,疗效均不满意。喜读《中华烧伤杂志》2003年第4期《应用内固定术预防手指深度烧伤后瘢痕挛缩畸形68例》,深为作者取得良好的疗效而高兴,但对文中某些观点尚不能完全理解,提出来和同行进行商榷。

1. 文中介绍,对伤后72h内的新鲜创面,确定其烧伤深度后即行伤指内固定术,内固定时间不宜超过6周。有研究表明,肌成纤维细胞的发生、发展和消亡过程,对创面收缩起调控作用;创面愈合后1—3个月深Ⅱ、Ⅲ度烧伤自行愈合创面以及植皮区边缘开始瘢痕增生……,创面愈合后6个月左右瘢痕增生达高峰^[1]。由此说明,防止瘢痕挛缩畸形一是早期阻止肌成纤维细胞的增殖,二是后期对抗其挛缩。克氏针既没有早期阻止肌成纤维细胞增殖的生物效应(术后6周内已拔出),也没有后期对抗瘢痕挛缩的物理作用,其预防挛缩畸形的机制值得探讨。

2. 文中介绍,采用克氏针“于指尖处经指端皮肤穿刺,紧贴骨面或于腱鞘内依次穿过远节指间关节、近节指间关节和掌指关节”。通常内固定是用螺钉将钢板固定在骨质上,或

是将钢针直接打入骨内。笔者认为,腱鞘等软组织的固定作用根本无法对抗瘢痕挛缩的力量而防止手指畸形。

3. 文中患者年龄最小1.5岁,1.5岁小儿手指直径不足1.0cm,去除中心的指骨和外层的痂皮或焦痂,还剩下多少软组织?打入0.5~1.0mm的克氏针是一个不小的损伤,而且其固定效果也不确切。不如行适当外固定更实用些,如用一个合适的钢笔帽套在手指上等。

4. 文中介绍患者入院后“外用50~100g/L磺胺嘧啶银(SD-Ag)糊剂,辅以远红外线治疗仪持续照射,保持创面干燥。”大量临床实践证明,该疗法不利于“淤滞带”的复活,且易加深创面。银离子也能与上皮细胞的DNA结合,从而抑制上皮细胞再生,不利于创面愈合^[1]。故此法不宜应用于结构精细、软组织较少的手指,特别是小儿细小的手指。

5. 关于“指蹼粘连、狭窄”,保守疗法只要包扎方法正确(分指包扎、指蹼加压),手术疗法只要术式恰当(插入皮片或皮瓣),即可预防,应用内固定术意义不是太大。

参 考 文 献

- 1 盛志勇,郭振荣,主编. 危重烧伤治疗与康复学. 北京:科学技术出版社,1999. 386-389.

(收稿日期:2004-02-25)
(本文编辑:苟学萍)