

2 胰岛素对巨噬细胞的作用

目前认为,烧伤后巨噬细胞合成及分泌的促炎/抗炎性细胞因子(分别以 TNF- α 、IL-10 为代表)失衡可能在失控性炎症反应的发生中扮演重要角色,是进一步导致脓毒症和多器官功能衰竭(MOF)的重要诱因^[5]。因此,探讨胰岛素对巨噬细胞产生的作用可进一步明确其抗炎机制。然而人们在胰岛素对巨噬细胞分泌炎症细胞因子的研究中得出了不同的结果。有学者对肥胖患者进行胰岛素干预治疗,可有效降低细胞核内核因子 κ B (NF- κ B) 的含量及活性,提示胰岛素具有潜在的抑制炎症细胞因子分泌的作用^[6,7]。潘晓明等^[8]通过佛波酯诱导 THP-1 细胞株转成巨噬细胞后,加入胰岛素进行干预。结果显示,TNF- α 的蛋白表达水平明显升高,且呈剂量依赖性,与前述研究结果相反。这种结果的出现是否与单核巨噬细胞处于不同活化状态有关,还需深入研究。

20 世纪 80 年代,人们已经知道巨噬细胞表面存在着胰岛素受体(IR)。随着分子生物学技术的迅猛发展,人们认为胰岛素对巨噬细胞分泌炎症介质的功能具有重要的调节作用^[9,10]。目前认为,当胰岛素与巨噬细胞表面 IR 结合后,激活了多种细胞信号转导途径,包括磷脂酰肌醇 3-激酶(PI-3K)—Akt(又称蛋白激酶 B)通路^[11],其中 PI-3K 是一种脂质激酶,Akt 为其下游的信号分子。该通路活化后可产生多种生物学效应,包括葡萄糖转运、蛋白质合成等;同时其活化可激活/抑制 NF- κ B 通路,这主要由其上游激活信号来源决定,而后者对于严重创伤后炎症细胞因子的分泌具有重要的调节作用^[12]。目前研究认为,PI-3K—Akt 通路对炎症反应可能存在两方面作用:(1)部分疾病伴发的慢性炎症反应,主要由 PI-3K—Akt—NF- κ B 通路介导,此时 NF- κ B 处于持续低水平活化状态。(2)在单核巨噬细胞中,Toll 样受体(TLR)与其配体(内毒素、炎症介质、抗原等)结合时,会激活 NF- κ B 通路,引起 NF- κ B 向核内转移,启动炎症细胞因子等相关基因表达,此时 NF- κ B 处于高水平活化状态;而应用 PI-3K 抑制剂 Wortmannin 或用 RNA 干扰技术阻断 PI-3K 催化亚基表达后,TLR 介导的 NF- κ B 转位效应增强,同时其靶基因表达增高,证实该通路在这个过程中起负性调控作用^[13,14]。从而提示,当内毒素、TNF- α 等刺激单核巨噬细胞时,PI-3K—Akt 通路的激活有望抑制 NF- κ B 转位效应,降低单核巨噬细胞的进一步活化,减少炎症细胞因子的分泌^[15]。而胰岛素作为

PI-3K—Akt 通路强有力的激活信号分子,其对创伤后炎症细胞因子分泌的调控作用是否通过该通路实现,尚需进一步研究证实。

3 胰岛素在烧伤抗炎及相关治疗中的作用

3.1 胰岛素抗炎作用在严重烧伤救治中的潜在意义

烧伤后的炎症反应本身是机体对损伤的一种正常防御反应。然而,当烧伤面积 $\geq 30\%$ TBSA 时,失控性炎症反应则成为导致患者死亡的主要原因之一。目前已有通过基因治疗、抗体阻断、药物抑制等策略来治疗失控性炎症反应的方法,但存在价格昂贵、疗效不确定以及不良反应明显等不足,尚不能在临床中大量应用。

依据胰岛素的代谢调节作用,应用它可改善严重烧伤后机体的氮平衡,减少由此引发的肌肉萎缩^[16],促进创面胶原沉积;同时改善创基状况,提高修复质量等^[17]。胰岛素的抗炎作用在烧伤领域研究较少,但已引起注意。Jeschke 等^[18]在大鼠背部造成全层皮肤 30% TBSA 烫伤,通过胰岛素治疗观察到,伤后第 1、5、7 天胰岛素组的血清 IL-1 β 水平显著低于对照组;伤后第 1、2 天胰岛素组 TNF- α 水平明显低于对照组;伤后 5~7 d 胰岛素组的 IL-2、IL-4 水平明显上升。由此显示,胰岛素可以减轻严重烧伤引发的炎症反应,同时在肝脏的形态与功能方面较对照组亦有明显改善^[19]。王占科等^[20]对严重烫伤伴 MOF 大鼠模型应用葡萄糖-胰岛素-钾极化液(GIK)进行治疗,观察到 GIK 不但能减轻烫伤引起的糖代谢障碍,同时可降低机体炎症细胞因子水平,减轻伤后炎症反应,显著降低大鼠死亡率。Madibally 等^[21]观察到烫伤大鼠全身应用胰岛素后,局部创面炎症细胞浸润减少,炎症介质水平降低,且创面再上皮化率及胶原沉积较对照组均有明显提高,加快了创面愈合过程。

3.2 胰岛素对烧伤后血糖的影响及相关机制研究

正常机体内,胰岛素的主要作用之一是对机体代谢进行调节,维持体内血糖稳定。但是严重烧伤后,多数情况下体内会出现胰岛素抵抗及高血糖症,在休克期及随后发生的脓毒症期尤为明显。近年来研究提示,伤后的胰岛素抵抗及高血糖症不仅会加重炎症反应^[22],而且会给机体带来诸多不利,例如导致皮肤移植成活率降低^[23]、增加脓毒症的发生率及死亡率^[24]。因此,探讨胰岛素抵抗的分子机制及如何用胰岛素将严重创伤患者血糖调整至正常范围

