

· 论著摘要 ·

一些炎症介质与激素在大面积烧伤中的变化

方步武 邓诗琳 曹丽萍 柳琪琳 吴咸中

本研究动态观察大面积烧伤患者外周血细胞因子及其他炎症介质和肽类激素的变化,探讨其相关性。

资料与方法

一、一般资料

1999 年 4 月 ~ 11 月天津市第四医院收治 14 例烧伤患者,其中监护病房 12 例,急救中心 2 例。男 13 例,女 1 例;年龄 19 ~ 55 岁,平均 30.1 ± 11.8 岁;烧伤面积 43% ~ 98%,平均 70.0% ± 17.7% TBSA;烧伤指数 29.2% ~ 98.0%,平均 51.6% ± 17.2%。患者均为热烧伤伴休克,其中 2 例为化学烧伤,9 例有不同程度吸入性损伤,1 例为复合创伤(烧伤、吸入性损伤、骨盆骨折)。烧伤后 1 周内均有内毒素血症,符合全身炎症反应综合征(SIRS)诊断标准,其中 2 例并发创面脓毒症,1 例发展为多器官功能衰竭(MOF)。治疗原则:抗休克、创面处理、抗感染等。其中 2 例于伤后次日放弃治疗,1 例伤后第 10 天死亡,1 例伤后 1 个月死亡,其余患者治愈,治愈率为 83.3%。

二、方法

1. 分组:设健康志愿者 12 人为对照组;前述 14 例烧伤患者为烧伤组。
2. 标本采集:抽取对照组及烧伤组患者伤后 4、7、11、18 d 空腹外周静脉血,按检测要求处理标本, - 80℃ 保存待用。

3. 检测指标:(1)用酶联免疫吸附法测定血浆肿瘤坏死因子 α(TNFα)、白细胞介素-6(IL-6)和血清新喋呤。(2)用放射免疫分析法测定血浆血栓素 B2(TXB₂)、6-酮-前列腺素 F1α(PGF1α)、降钙素基因相关肽(CGRP)、内皮素-1(ET-1)、P 物质(SP)。(3)采用荧光分光光度法测定血清脂质过氧化物(LPO)、一氧化氮(NO)^[1]。(4)以鲎三肽偶氮基质显色法检测血浆内毒素。

三、统计学处理

采用 SPSS 8.0 统计软件包。偏态分布资料表示为 M(QR),非参数检验。正态分布资料表示为 $\bar{x} \pm s$,重复测量设计的方差分析、单因素方差分析。Spearman's rho 相关分析。

结 果

1. 细胞因子的变化:TNFα 在伤后不同时相点均显著增高,彼此之间差异无显著性意义;IL-6 和新喋呤于伤后不同时相点亦显著增高,不同时相点之间,IL-6 差异有显著性意义(表 1)。
2. 其他炎症介质的变化:伤后 2 周内患者内毒素水平平均高于对照组,20 d 左右降至正常范围;伤后第 4 天 LPO 显著增高并持续 3 周;NO 在伤后 2 周内低于对照组;烧伤后 12 h 内 TXB₂ 明显高于对照组 (P < 0.01),PGF1α 亦达峰值, TXB₂ 与 PGF1α 呈一致性显著增高(表 2)。

表 1 大面积烧伤患者血中 TNFα、IL-6 和新喋呤的变化 [M(QR)]

组别	例数	TNFα (ng/L)	Z 值	P 值 [▲]	IL-6 (nmol/L)	Z 值	P 值 [▲]	新喋呤 (nmol/L)	Z 值	P 值 [▲]
对照组	5	1.88(3.20)	-	-	0.00(0.00)	-	-	5.69(1.56)	-	-
烧伤组										
伤后 12 h	4	46.45(40.13)	-2.470	<0.05	135.25(672.20)	-3.420	<0.01	8.82(3.69)	-1.982	<0.05
伤后 4 d	12	21.09(27.04)	-2.953	<0.01	402.25(222.85)	-4.238	<0.01	12.68(5.64)	-3.957	<0.01
伤后 7 d	12	25.28(42.49)	-2.220	<0.05	284.55(362.40)	-4.238	<0.01	13.15(5.12)	-3.891	<0.01
伤后 11 d	11	10.22(30.85)	-	-	228.70(204.38)* [△]	-3.824	<0.01	13.97(8.96)	-3.874	<0.01
伤后 18 d	11	25.83(46.26)	-2.269	<0.05	94.11(180.90)* ^{△△}	-3.131	<0.01	18.10(60.83)	-3.136	<0.01

注:对照组 IL-6 为 11 例,新喋呤为 10 例;▲与对照组比较的 P 值结果;与伤后 4 d 组比较,* P < 0.01 (Z = -2.934, -2.934);与伤后 7 d 组比较,△ P < 0.05, △△ P < 0.01 (Z = -2.401, -2.667);与伤后 11 d 组比较,# P < 0.05 (Z = -2.578)

表 2 大面积烧伤患者血中内毒素、LPO、NO、TXB₂、PGF1α 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	内毒素 (EU/ml)	t 值 [▲]	LPO (μmol/L)	t 值 [▲]	NO (μmol/L)	t 值 [▲]	TXB ₂ (ng/L)	t 值 [▲]	PGF1α (ng/L)	t 值 [▲]
对照组	12	0.167 ± 0.014	-	1.54 ± 0.25	-	9.10 ± 1.13	-	1.56 ± 0.10	-	4.86 ± 2.60	-
烧伤组											
伤后 12 h	4	0.198 ± 0.038*	2.446	2.21 ± 1.36	-	7.78 ± 4.22	-	2.82 ± 0.55*	4.576	87.34 ± 89.24	-
伤后 4 d	12	0.207 ± 0.028**	4.450	3.28 ± 1.66**	4.068	7.09 ± 2.65*	-2.543	2.59 ± 0.75**	4.646	23.01 ± 16.63**	4.989
伤后 7 d	12	0.242 ± 0.033***	6.812	3.16 ± 1.17**	5.433	7.77 ± 1.53*	-2.467	2.33 ± 0.70**	3.213	28.41 ± 34.63	-
伤后 11 d	11	0.188 ± 0.008***	4.277	2.97 ± 1.11**	4.325	7.03 ± 1.84**	-3.292	2.38 ± 0.71**	3.592	19.03 ± 21.96*	2.223
伤后 18 d	11	0.173 ± 0.002	-	2.99 ± 0.68**	6.872	8.96 ± 2.40	-	2.34 ± 0.65**	3.733	15.11 ± 15.44*	2.268

注:▲与对照组比较的 t 值结果;与对照组比较,* P < 0.05, ** P < 0.01;与伤后 18 d 组比较,# P < 0.05, ### P < 0.01;TXB₂ 数据经对数变化

基金项目:天津市科委“九五”重点课题资助项目(983113411)

作者单位:300070 天津医科大学药理学教研室(方步武);天津市烧伤研究所(邓诗琳、曹丽萍、柳琪琳);天津医科大学(吴咸中)

表 3 大面积烧伤患者血浆 CGRP、ET-1、SP 的变化 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CGRP	t 值	P 值 [▲]	ET-1	t 值	P 值 [▲]	SP	t 值	P 值 [▲]
对照组	12	17.80 ± 6.37	-	-	53.41 ± 6.92	-	-	8.49 ± 2.43	-	-
烧伤组										
伤后 12 h	3	26.37 ± 14.76	-	-	34.14 ± 7.60	-	-	8.82 ± 2.82	-	-
伤后 4 d	12	22.30 ± 11.02	-	-	41.83 ± 13.01	2.583	<0.05	7.80 ± 3.31	-	-
伤后 7 d	12	37.02 ± 16.72	3.506	<0.01	45.26 ± 19.85	-	-	6.42 ± 3.87	-	-
伤后 11 d	11	38.86 ± 13.44 [#]	4.872	<0.01	41.78 ± 13.72	2.600	<0.05	6.38 ± 1.75	2.377	<0.05
伤后 18 d	11	31.90 ± 13.70	3.212	<0.01	47.66 ± 17.62	-	-	4.91 ± 3.00	3.160	<0.01

注: ▲与对照组比较的 P 值结果;与第 4 天比较, #P < 0.05

3. 肽类激素的变化: 伤后第 7 天开始患者 CGRP 显著高于对照组, 持续至少 2 周; 伤后各时相点 ET-1 和 SP 明显低于对照组, 但 ET-1 及 SP 在各时相点之间差异无显著性意义(表 3)。

4. 部分指标之间的关系: IL-6 于烧伤后第 7、11、18 天与 BI 呈正相关 ($r = 0.796, P < 0.01; r = 0.785, P < 0.01; r < 0.741, P < 0.05$); 新喋呤水平于伤后第 7、11、18 天与 APACHE-II 评分呈正相关 ($r = 0.816, P < 0.01; r = 0.776, P < 0.01; r = 0.677, P < 0.05$), 伤后第 11、18 天与综合征 (SIRS、创面脓毒症和 MOF) 呈正相关 ($r = 0.674, P < 0.05; r = 0.607, P < 0.05$)。第 4、11、18 天 TXB₂ 与 TXB₂/PGF1 α 呈正相关 ($r = 0.902, P < 0.001; r = 0.764, P < 0.01; r = 0.800, P < 0.01$), 第 7 天 TXB₂ 与 PGF1 α 及 BI 呈正相关 ($r = 0.629, P < 0.05; r = 0.726, P < 0.01$)。CGRP 于第 4 天与 BI 呈负相关 ($r = -0.607, P < 0.05$), 第 11 天与 APACHE-II 评分及合并症呈正相关 ($r = 0.607, P < 0.05; r = 0.631, P < 0.05$)。

讨 论

1. 细胞因子: (1) TNF α 变化特点: 患者烧伤后早期 (3 ~ 12 h) TNF α 即以高水平出现于外周血中; 各时相点 TNF α 明显增高; 各时相点之间差异无显著性意义; 伤后 12 h 内 TNF α 升高不能用创面感染来解释, 因自创面分离出细菌的最早时间是伤后 24 h, TNF α 的变化可能与抑制性 T 细胞表型转换有关^[2]。(2) 患者伤后 IL-6 持续高于 250 ng/L, 提示预后不良^[3]; BI $\geq 50\%$ 者 IL-6 水平高于 BI < 50% 者, 且与 BI 呈正相关, 可作为反映烧伤病情及预后的参考指标。(3) 各时相点新喋呤水平的中位数呈进行性上升, 伤后 3 周增高尤为明显, 超过 400 nmol/L 时提示已发生 MOF。本统计中曾有 1 例 MOF 患者新喋呤持续大幅增高, IL-6 逐渐下降至 2 ng/L 以下, 抢救成功; 另 1 例创面脓毒症患者死亡前 5 d 新喋呤接近 600 nmol/L, 且 IL-6 持续高于 250 ng/L; 还有 1 例患者新喋呤尚未大幅升高即死于创面脓毒症, 其 IL-6 水平达 3 000 ng/L。并发创面脓毒症和 MOF 者的新喋呤水平高于无创面脓毒症者, 并与 APACHE-II 评分及综合征呈正相关, 提示新喋呤能代表全身炎症反应的程度^[4]。当新喋呤与 IL-6 呈一致性大幅升高时, 预后尤差; 当 IL-6 进行性大幅增高, 而新喋呤还来不及大幅上升时预后不良; 当新喋呤进行性升高而 IL-6 逐渐下降, 则表明病情虽重, 但抢救之后或可生存。血清新喋呤水平基本上不受糖皮质激素的影响, 如同时检测 IL-6 水平, 将更有利于判断病情与预后。

2. 其他炎症介质: (1) 对其中 12 例患者进行创面细菌培养, 在伤后 7 d 以前有 8 例分离出 G⁻ 菌, 1 例第 8 天从静脉导管尖端分离出 G⁻ 菌, 2 例于 8 d 后分离出 G⁻ 菌, 1 例未检出细菌。因此伤后第 7 天内毒素出现峰值, 可能与肠源性感染^[4] 以及创面和血中 G⁻ 细菌有关。(2) LPO 增高与严重烧伤引起免疫抑制而氧化性应激增强有关。(3) NO 在伤后 2 周内显著降低, 大面积特别是 III 度烧伤患者 NO 多偏低; 最终死亡的患者, 伤后 6 h NO 仅为 3.00 $\mu\text{mol/L}$ 并进行性下降, 与文献结果相似^[5]。(4) TXB₂ 和 PGF1 α 显著增高, 与 BI 呈正相关, TXB₂ 与 TXB₂/PGF1 α 正相关, 且 TXB₂ 上升幅度远大于 PGF1 α , 故大面积烧伤时以血小板聚集及微循环障碍为主。

3. 肽类激素: (1) 严重烧伤早期的应激状态下 CGRP 变化不大, 伤后 4 d 与 BI 呈负相关; 休克期后血容量恢复, 炎症反应逐渐明显, 内毒素等诱生 CGRP, 引起病理改变, 伤后 11 d CGRP 与 APACHE-II 评分及合并症呈正相关; 伤后 18 d CGRP 仍高于对照组, 可能有利于改善烧伤后微循环、促进创面愈合。(2) 患者伤后 12 h 内 ET-1 达谷值, 至伤后 11 d 仍明显降低, 与 Wakisaka 的报道相似^[6]。(3) 烧伤休克期 SP 变化不大, 但休克期后逐渐降低, 以伤后第 11、18 天为明显, 可能不利于胃肠道功能恢复。

志谢 本文得到高志刚、谢志刚、梁建伟、张宏伟及有关护理人员的帮助

参 考 文 献

- Damiani P, Burini G. Fluorometric determination of nitrite. Talanta, 1986, 33: 649-652.
- Zedler S, Bone RC, Baue AE, et al. T-cell reactivity and its predictive role in immunosuppression after burns. Crit Care Med, 1999, 27: 66-72.
- Peteiro Cartelle FJ, Alvarez Jorge A. Dynamic profiles of interleukin-6 and the soluble form of CD25 in burned patients. Burns, 1999, 25: 487-491.
- Sheng Z, Yao Y, Yu Y. The relationship between gut-derived endotoxemia and tumor necrosis factor, neopterin: experimental and clinical studies. Chin Med J (Engl), 1997, 110: 30-35.
- Gamelli RL, George M, Sharp-Pucci M, et al. Burn-induced nitric oxide release in humans. J Trauma, 1995, 39: 869-877.
- Wakisaka N, Kubota T, Ando K, et al. Endothelin-1 kinetics in plasma, urine, and blister fluid in burn patients. Ann Plast Surg, 1996, 37: 305-309.

(收稿日期: 2002-02-28)

(本文编辑: 王 旭)