

## · 论著摘要 ·

## 神经生长因子对深 II 度烫伤大鼠创面愈合的调控作用

李玲巧 姜会庆 解伟光 陈一飞

创面愈合的调控一直是烧伤治疗的研究重点,目前有关神经生长因子(nerve growth factor, NGF)对烧伤创面愈合的影响及其机制研究较少。笔者采用不同给药途径观察 NGF 对创面愈合时间的调控作用,寻求其最佳给药方式,以期为临床应用提供理论依据。

## 一、材料与方法

1. 动物分组与给药方法: 雄性清洁级 SD 大鼠 32 只, 体重 250 ~ 300 g, 随机分为对照组、NGF 创面外敷组(A 组)、NGF 创底注射组(B 组)、NGF 肌肉注射组(C 组), 每组 8 只。以氯胺酮 100 mg/kg 腹腔注射麻醉后, 背部用质量浓度 10% 硫化钠溶液脱毛, 形成大小约 5 cm × 8 cm 裸露区, 用 100 °C 水浴圆片铜头触烫裸露区皮肤 11 s, 制成直径为 1.5 cm 的深 II 度烫伤创面(经组织学切片证实)。每只大鼠 6 个创面, 分为两列, 每列 3 个。给药方法: 对照组大鼠外敷 3 层浸润有 5 ml 等渗盐水的纱布; A 组外敷 3 层浸润有 5 ml NGF 溶液(25 U/ml) 的纱布; B 组每个创底注射 20 U/ml NGF 溶液, 0.5 ml/次, 并外敷 3 层浸润有 5 ml 等渗盐水的纱布; C 组肌肉注射 50 U/ml NGF 溶液, 1 ml/次, 同时外敷 3 层浸润有 5 ml 等渗盐水的纱布; 各组均再外敷 1 层凡士林纱布保湿。每组给药时间为 2 次/d, 用药 7 d。

2. 检测指标: (1) 创面愈合天数: 愈合标准为肉眼观察创面上皮化达 95% ~ 100% 或残余创面 < 5% TBSA。(2) 组织学观察: 分别于烫伤后 3, 5, 7, 9 d 切取创面皮肤, 以体积分数 10% 甲醛固定, 石蜡包埋、切片, HE 染色, 于光镜下观察创面上皮化程度及炎症细胞浸润、成纤维细胞聚集和胶原沉积等情况并照相。(3) 免疫组织化学检测采用福建迈新公司的平滑肌肌动蛋白(SMA)试剂盒进行; 观察血管内皮生长因子(VEGF)、血管内皮生长因子受体(VEGFR)的阳性细胞, 并对 VEGF、VEGFR 及特异性 SMA 定量, 测定微血管密度, 评价创面血管新生情况。

3. 统计学处理: 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 SPSS 10.0 统计软件包行 *t* 检验。

## 二、结果

1. 创面愈合时间: 给药各组平均愈合时间较对照组(14.67 ± 1.57) d 缩短 0.50 ~ 2.00 d, 其中 A 组愈合时间为(12.82 ± 1.20) d, 明显低于对照组( $P < 0.05$ )。

2. 组织学观察: 给药各组创面真皮层炎症细胞聚集较对照组多, 肉芽组织厚, 血管内皮细胞密度及毛细血管密度高。烫伤后第 9 天给药组大鼠创面开始上皮化, 时间早于对照组, 上皮细胞增生活跃, 其中 A 组最为明显(图 1)。

3. 免疫组织化学检测: 给药各组创面 VEGF、VEGFR、SMA 表达较对照组增强, A 组和 B 组对 VEGF 的上调作用与对照组比较, 差异有显著性意义( $P < 0.05$ ); A 组对 VEGFR

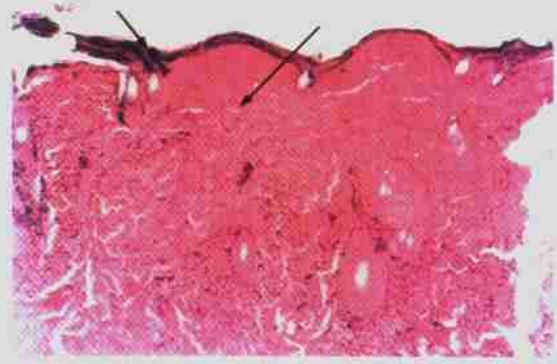


图 1 伤后 9 d, NGF 创面外敷组大鼠创面上皮化 HE × 100

的上调作用与对照组比较, 差异有非常显著性意义( $P < 0.01$ ); SMA 免疫组织化学染色显示 A 组微血管密度增加。

## 三、讨论

创面愈合是一个由各种组织成分和炎症细胞共同作用的病理过程, 表现十分复杂, 涉及出血、炎症细胞浸润, 再上皮化和细胞外基质重组等病理变化<sup>[1]</sup>。深 II 度烧伤创面的修复, 除上皮细胞增殖、分化和迁移外, 还包括血管内皮细胞和成纤维细胞增殖、结缔组织形成及伤口重塑。研究表明, 生长因子能促进创面愈合, 加快组织修复<sup>[2]</sup>, 但其机制尚不完全清楚。

NGF 作用广泛, 不仅能促进神经细胞生长、发育, 而且具有趋化炎症细胞, 促进创面愈合的作用。国外研究观察到, 大鼠皮下注射 NGF 后, 局部出现多形淋巴细胞、单核细胞及成纤维细胞, 类似于一般创面愈合过程, 且细胞聚集的速度和整个反应的时间与 NGF 的浓度呈正相关, 推测 NGF 起了类似炎症趋化因子的作用, 能加速创面愈合<sup>[3]</sup>。国内有学者观察到瘢痕局部注射 NGF 后, 组织中肥大细胞、巨噬细胞及淋巴细胞的数量及活化程度, 胶原纤维分布密度增加非常显著<sup>[4]</sup>。NGF 在炎症反应和组织修复中作用的靶细胞和效应细胞主要是成纤维细胞<sup>[1]</sup>, 对促进血管形成的作用尚不清楚, 对于临床采用何种给药方式较为简便、有效也不了解。

通过对本实验结果的分析, 笔者认为, NGF 能促进大鼠深 II 度烫伤创面的愈合。组织学观察提示, NGF 能趋化炎症细胞浸润, 促进创面血管新生。在创面外敷、创底注射和肌肉注射 3 种给药途径中, 创面外敷最简便、有效。各组平均愈合时间均少于对照组, 且创面外敷 NGF 促进大鼠深 II 度烫伤创面的愈合效果显著, 组织学观察显示给药各组较对照组创面炎症细胞浸润明显, 提示 NGF 能促进创面细胞活动, 有类似炎症趋化因子的作用。笔者认为, 肌肉注射后药物进入体循环, 经过全身分布及代谢, 创面局部的实际药物浓度低; 创底注射虽然有部分 NGF 直接向创面渗透, 但大部分药物仍将进入血液循环后重新分布, 所以效果不如创面外敷, 且这两种有创的给药方式在临床应用较为不便。创面外敷

NGF, 药物吸收平稳缓慢, 局部浓度高, 作用时间长, 这可能是效果较好的原因。免疫组织化学检测结果提示 NGF 能促进创面微血管生长, 但具体机制尚不清楚, 是 NGF 的直接作用或是通过炎症细胞介导, 需通过进一步的研究证实。

参 考 文 献

- 1 付小兵, 王德文, 主编. 创面修复基础. 北京: 人民军医出版社, 1997. 101.
- 2 Mary HM. Peptide growth factor and wound healing. *Cli Plas Surg*, 1990, 17:421-425.
- 3 Foster PA, Wicks S, Foster M, et al. Cellular pathology changes rat

- skin following intradermal injection of nerve growth factor: neutrophil-dependent and-independent events. *J Pathol*, 2002, 197:245-255.
- 4 杨东运, 李世荣, 李荟元. 神经生长因子对瘢痕组织中炎性细胞及胶原沉积的影响. *第三军医大学学报*, 2000, 22:1090-1093.
- 5 Matsuda H, Koyama H, Sato H, et al. Role of nerve growth factor in cutaneous wound healing: accelerating effects in normal and healing impaired diabetic mice. *J Exp Med*, 1998, 187:297-306.

(收稿日期:2003-06-16)  
(本文编辑:张 红)

### 氨酚羟考酮治疗烧伤换药疼痛的初探

徐俊 韩春茂 朱卫东

烧伤后疼痛已成为烧伤治疗中一个重要的组成部分, 而烧伤换药时的操作痛仍是目前关注的焦点<sup>[1]</sup>。本文通过观察 20 例烧伤患者在换药前口服氨酚羟考酮后的镇痛效果, 探讨其在治疗烧伤换药疼痛中的意义。

一、资料与方法

1. 临床资料: 本组患者中男 12 例、女 8 例, 年龄 18~53 岁, 平均 34.4 岁。烧伤总面积 6%~85%, 其中浅 II 度 1%~47%、深 II 度 2%~52%、III 度 1%~21% TBSA。创面分布在全身各处, 均为火焰和热液烧伤。待患者创面溶痂后随机分为 A、B 组, 每组 10 例。两组患者的一般情况比较, 差异无显著性意义 ( $P > 0.05$ )。

2. 方法: 将氨酚羟考酮(含盐酸羟考酮 5 mg + 对乙酰氨基酚 500 mg, 美国强生麦克尼尔药厂)和安慰剂维生素 C 换成同一胶囊包装, 两者重量基本相等, 操作医生和患者对药物成分均不知情。每例患者由固定医生对同一创面换药, 隔日 1 次, 连续观察 2 次。A 组患者第 1 次换药前口服氨酚羟考酮, 第 2 次换药前口服安慰剂维生素 C; B 组患者第 1 次换药前口服安慰剂维生素 C, 第 2 次换药前口服氨酚羟考酮。换药前 1 h 口服药物。

3. 观察指标: 记录换药前 1 h、换药时(揭溶痂创面的内层敷料)患者的疼痛强度、心率、呼吸及用药过程中出现的不良反应。采用视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)<sup>[2]</sup>测定患者疼痛强度。

4. 统计学处理: 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用配对  $t$  检验。

二、结果

两组患者在用药过程中心率和呼吸均无明显变化, 未出现头痛、头晕、嗜睡、恶心、呕吐等不良反应, 且口服氨酚羟考酮较口服维生素 C 的疼痛强度明显降低 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 口服氨酚羟考酮及维生素 C 后烧伤患者疼痛强度的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	氨酚羟考酮	维生素 C
A 组	10	3.11 ± 1.04 *	3.77 ± 0.67
B 组	10	3.12 ± 1.14 *	3.74 ± 1.09

注: A 组首次换药前口服氨酚羟考酮, 第 2 次换药前口服维生素 C, B 组服药顺序与之相反; 与口服维生素 C 后比较, \*  $P < 0.01$

三、讨论

烧伤疼痛可分为基础痛和操作痛, 换药过程中的操作痛属急性疼痛, 常引起并加重创伤后的应激反应, 是烧伤后超高代谢的原因之一。操作痛较基础痛更能引起患者的焦虑和恐惧, 常用的盐酸吗啡注射液及合成的阿片类镇痛药虽然起效快、镇痛作用强、持续时间短, 但仍有呼吸抑制等副作用<sup>[3]</sup>。氨酚羟考酮是盐酸羟考酮和对乙酰氨基酚的复合制剂, 盐酸羟考酮是盐酸吗啡的衍生物, 对乙酰氨基酚是通过提高痛阈来减轻疼痛, 两者复合后能减少乙酰氨基酚的胃肠刺激作用, 并能降低盐酸羟考酮的成瘾性。

笔者单位采用双盲、随机、自身同一创面交叉对照的设计, 选择已溶痂的深度烧伤创面, 减少了创面自身情况不同对疼痛测量的影响; 由固定医生对患者的同一创面换药, 避免了不同换药者对疼痛测量的影响。结果证实, 患者服用氨酚羟考酮后换药时的疼痛得到了较好的缓解, 且无明显的不良反应。因此, 氨酚羟考酮在烧伤疼痛的治疗中有一定的应用价值。

参 考 文 献

- 1 韩春茂. 浅谈烧伤疼痛治疗. *中国疼痛医学杂志*, 2003, 9:171-172.
- 2 Choiniere M, Auger FA, Latarjet J. Visual analogue thermometer: a valid and useful instrument for measuring pain in burned patients. *Burns*, 1994, 20:2229-2352.
- 3 Linneman PK, Terry BE, Burd RS. The efficacy and safety of fentanyl for the management of severe procedural pain in patients with burn injuries. *J Burn Care Rehabil*, 2000, 21:519-522.

(收稿日期:2003-01-18)  
(本文编辑:苟学萍)

作者单位: 310009 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院烧伤科 (徐俊、韩春茂); 杭州武警消防医院烧伤科 (朱卫东)