

# 严重烧伤后糖皮质激素受体变化在应激性胃粘膜损害中的作用

张超 杨宗城 黎 鳌

**【摘要】 目的** 探讨糖皮质激素受体变化在烧伤后应激性胃粘膜损害中的作用。 **方法** 观察大鼠严重烧伤后不同时相胃粘膜组织糖皮质激素受体的动态变化及胃粘膜损伤情况。 **结果** 伤后 6 h 皮质醇含量明显升高, 12 h 达高峰 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ ), 而胃粘膜细胞胞浆内糖皮质激素受体水平显著下降 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ ), 胃粘膜损伤指数于伤后 6、12、24、48 h 显著增加 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。

**结论** 严重烧伤后糖皮质激素受体减少是应激性胃粘膜损害的重要因素。

**【关键词】** 烧伤; 应激性溃疡; 胃粘膜损伤; 糖皮质激素受体

The role of the change in glucocorticoid receptor in stress-induced gastric ulcer in severely burned rats  
ZHANG Chao, YANG Zongcheng, LI Ao, Institute of Burn Research, Southwestern Hospital, The Third Military Medical University, Chongqing 400038, P. R. China

**【Abstract】 Objective** To investigate the role of the change in glucocorticoid receptor in stress-induced gastric ulcer in severely burned rats. **Methods** Wistar rats inflicted with 30% TBSA full-thickness burn were employed as the model. The dynamic postburn change in the glucocorticoid receptor in gastric mucosal tissue and gastric mucosal injury (injury index) were observed. **Results** The gastric mucosal cortisol content increased as of 3 postburn hours (PBHs) and peaked at 12 PBHs. But the cytoplasmic glucocorticoid receptor content in the gastric mucosal cells decreased evidently. In addition, the gastric mucosal injury index increased obviously at 12 and 24 PBHs. **Conclusion** The decrease of gastric mucosal cytoplasmic glucocorticoid receptor content might be closely related to the stress-induced gastric mucosal injury.

**【Key words】** Burn; Stress ulcer; Gastric injury; Glucocorticoid receptor

应激性溃疡是烧伤的常见并发症, 发生率可高达 10% ~ 15%<sup>[1]</sup>。本实验采用大鼠严重烧伤模型, 观察了不同时期胃粘膜组织糖皮质激素受体 (Glucocorticoid Receptor, GCR) 的动态变化, 从细胞受体水平探讨应激性胃粘膜损害的发病机制, 为临床防治提供依据。

## 材 料 与 方 法

1. 动物模型及分组: 选用健康 Wistar 雄性大鼠, 体重 (220 ± 30) g, 标准饲料, 单笼喂养 1 周。腹腔注入戊巴比妥钠 (30 mg/kg) 麻醉, 92℃ 水浴 18 s, 造成 30% TBSA Ⅲ度烫伤 (以下称烧伤), 伤后单笼饲养。随机将动物分为两组: (1) 烧伤组按上述方法致伤。(2) 对照组: 动物除不烧伤外, 其余处理与烧伤组相同。分别于伤前、伤后 3、6、12、24、48 h 进行观察。每时相点 10 只动物。

2. 观察指标和方法: (1) 胃粘膜损伤指数的判断: 动物麻醉后, 上腹正中切口入腹, 将胃沿大弯侧剪开、展平, 等渗盐水冲洗后, 肉眼观察胃粘膜损伤

情况, 损伤程度按 Guth 等<sup>[2]</sup> 的标准用损伤指数表示: 点状损伤为 1 分, 损伤小于 1 mm 为 2 分, 损伤 1 ~ 2 mm 为 3 分, 损伤 2 ~ 4 mm 为 4 分, 损伤大于 4 mm 为 5 分, 病灶宽 2 mm 时, 分数乘以 2。每只大鼠胃粘膜所有损伤得分相加, 其总分即为此大鼠胃粘膜损伤指数。(2) 胃粘膜皮质醇含量测定: 称取胃粘膜 200 mg, 用等渗盐水制成 10% 匀浆液, 离心 (4℃, 3 000 r/min), 取上清液待测。皮质醇含量测定用放射免疫分析法 (药盒由北京北方免疫试剂研究所提供)。(3) 胃粘膜细胞胞液糖皮质激素受体 (GCR) 测定: 迅速刮取胃粘膜, 称重, 加 3 ~ 4 倍容积的匀浆缓冲液 (蔗糖 0.2 mol/L, Tris 10 mol/L, EDTA 1.5 mmol/L, pH7.4, 使用前加巯基乙醇 20 mmol/L, 抑酞酶 1 000 U/g 胃粘膜组织) 制备匀浆液, 以上操作在 0 ~ 4℃ 下进行。取 3 ml 匀浆液冷冻超速离心 (4℃, 75 000 r/min × 45 min)。取上清液 0.4 ml 加入 <sup>3</sup>H-Dex 最终浓度为 32 nmol/L, 非特异结合管再加 1 000 倍非标记 Dex, 0 ~ 4℃ 放置 22 h, 使结合达到平衡, 葡聚糖活性碳分离后取上清液闪计数。求出受体的最大容量 (R<sub>0</sub>) 和平衡解离常数 (K<sub>D</sub>)。

作者单位: 400038 重庆, 第三军医大学西南医院全军烧伤研究所 (张超现在西南医院普外科)

### 结 果

1. 胃粘膜损伤指数: 烧伤组在烧伤后 3 h 损伤指数即出现增加, 6 h 明显增大, 24 h 达高峰, 48 h 仍显著高于对照组 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ , 表 1)。

2. 胃粘膜组织皮质醇含量变化: 烧伤后 3 h 皮质醇含量已明显升高, 峰值在 12 h (表 2)。

3. 胃粘膜细胞胞液 GCR 的结合容量 ( $R_0$ ) 变化: 烧伤后 3 h 即见胃粘膜细胞胞液的 GCR 的  $R_0$  显著下降, 12 h 下降最明显, 24 h 仍显著低于对照组, 48 h 逐渐恢复至对照组水平 (表 3)。

4. 胃粘膜细胞胞液 GCR 的 KD 值变化: 胃粘膜细胞胞液 GCR 的 KD 值烧伤后 3 h 已增大, 12 h 达最大值, 24 h 仍显著高于对照组, 48 h 恢复至对照组水平 (表 4)。

### 讨 论

糖皮质激素 (GC) 作为一种全身作用的重要应

激激素, 在烧、创伤、休克等应激状态时, 血中浓度迅速升高, 对机体具有一定的保护作用。近年的研究肯定了 GC 能够降低毛细血管通透性, 抑制炎性细胞渗出及白细胞趋化物质释放, 从而表现出明显的抗炎作用<sup>[4]</sup>。此外, GC 还能稳定溶酶体膜, 抑制 LPO 形成, 有利于保护胃粘膜。但是, 这些作用都是由糖皮质激素受体 (GCR) 介导的, GC 与靶细胞内 GCR 结合, 诱导细胞合成磷脂酶 A2 (PLA2) 抑制蛋白 (Lipocorlin), 抑制 PLA2 活性, 减少白三烯和血小板活化因子等多种细胞因子和炎症介质的形成<sup>[5]</sup>。因此, GCR 的变化将严重影响 GC 的生物学效应, GCR 减少, 可导致 GC 功能不全。本实验显示严重烧伤后胃粘膜组织中皮质醇含量明显升高, 而胃粘膜细胞胞液内 GCR 的最大结合容量 ( $R_0$ ) 则显著下降, 数量明显减少; 同时, 胃粘膜细胞胞液内 GCR 的 KD 值明显增高, 提示严重烧伤后不仅 GCR 的数量

表 1 烧伤后胃粘膜损伤指数变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Changes of gastric mucosal injury index ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	伤前	烧伤后时间 (h)				
		3	6	12	24	48
烧伤组	0.82 ± 0.53	0.89 ± 0.52	1.54 ± 0.59*	6.52 ± 0.63**	8.78 ± 0.89**	2.91 ± 0.62*
对照组	0.82 ± 0.53	0.87 ± 0.49	0.92 ± 0.45	0.87 ± 0.56	0.82 ± 0.47	0.92 ± 0.55

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

表 2 烧伤后胃粘膜组织皮质醇含量变化 ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mg 蛋白)

Tab 2 Changes of cortisol contents in gastric mucosal tissue ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mg Protein)

组别	伤前	烧伤后时间 (h)				
		3	6	12	24	48
烧伤组	6.47 ± 1.31	9.08 ± 2.15	10.53 ± 3.35*	13.17 ± 3.40**	9.89 ± 2.40**	7.25 ± 2.34*
对照组	6.47 ± 1.31	6.59 ± 1.74	6.26 ± 1.94	6.58 ± 1.98	6.44 ± 1.58	6.21 ± 1.65

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

表 3 烧伤后胃粘膜细胞胞液 GCR 结合容量变化 (pmol/mg 蛋白)

Tab 3 Changes of the affinity of GCR in the cytoplasm of gastric mucosal cells (pmol/mg protein)

组别	伤前	烧伤后时间 (h)				
		3	6	12	24	48
烧伤组	227.34 ± 35.98	175.92 ± 39.18*	143.65 ± 36.85**	126.93 ± 34.70**	185.32 ± 42.96*	225.91 ± 43.65
对照组	227.34 ± 35.98	234.65 ± 37.49	225.86 ± 40.59	219.65 ± 38.94	224.73 ± 36.15	229.64 ± 39.37

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

表 4 胃粘膜细胞胞液 GCR 的 KD 值变化 ( $10^{-9}$  mol/L)

Tab 4 Changes of KD value of GCR in cytoplasm of gastric mucosal cells ( $10^{-9}$  mol/L)

组别	伤前	烧伤后时间 (h)				
		3	6	12	24	48
烧伤组	4.68 ± 2.14	4.74 ± 2.49	7.24 ± 3.25*	9.59 ± 4.66**	7.15 ± 4.24**	4.48 ± 3.68
对照组	4.68 ± 2.14	4.53 ± 2.16	4.92 ± 2.38	4.47 ± 2.05	4.62 ± 2.17	4.65 ± 2.27

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

减少,而且 GC 与 GCR 结合的亲合力也明显下降,使 GC 与 GCR 的结合进一步减少,其生物学效应难以发挥。上述结果表明烧伤早期即有 GC 抵抗现象。

胃粘膜损伤指数能较好反映胃粘膜细胞的损害程度,本实验显示严重烧伤后 6 h 损伤指数即已明显增加,12 h 至 24 h 达最大值,48 h 仍未恢复正常。就目前所知,烧伤后的脏器损害与应激状态下的过度炎症反应密切相关。在这些炎症反应中,血管内皮细胞、巨噬细胞和中性粒细胞及其释放的细胞因子和炎症介质起着重要的作用。这些细胞因子和炎症介质在体内构成一个复杂反馈系统,其作用互相叠加、互相联系,引起脏器损害<sup>[6]</sup>。GC 可以通过 GCR 的介导抑制这些反应,减少应激情况下脏器损害。本实验结果表明,烧伤早期即有胃粘膜损害和 GC 抵抗现象,其本质是胃粘膜细胞内 GCR 减少所致。

烧伤应激后 GCR 减少的原因尚未阐明,有人认为激素受体的变化受血中激素的向下调节<sup>[7]</sup>,另有人认为 GCR 的减少是由于 GCR 蛋白的降解加快所

致。因此,深入研究应激状态下胃粘膜细胞内 GC 与 GCR 的变化及其相互关系,对阐明烧伤后应激性胃粘膜损害的发生机制有重要意义。

### 参 考 文 献

- 1 Bagchi D, Carryl OR, Tran MX, et al. Acute and chronic stress-induced oxidative gastrointestinal mucosal injury in rats and protection by bismuth Subsalicylate. *Mol cell Biochem*, 1999, 196: 109 - 116.
- 2 Guth PH, Town L, Path MR, et al. Topical aspirin plus HCL gastric lesion in the rat. *Gastroenterology*, 1979, 76: 88 - 92.
- 3 石汉平、徐仁宝、谭金兴,等. 失血后糖皮质激素、白细胞介素 1 的变化及二者的关系. *中国病理生理杂志*, 1995, 11: 609 - 611.
- 4 Jusko WJ. pharmacokinetics and receptor-mediated pharmacodynamics of corticosteroids. *Toxicology*, 1995, 102: 189 - 196.
- 5 Okada A, Kinoshita Y, Wakis, et al. Rat gastric mucosal cells express ICAM-1 and proinflammatory cytokines during indomethacin-induced mucosal injury. *J Lab Clin Med*, 1998, 131: 538 - 544.
- 6 Fiorucci S, Antonelli E, Santucci L, et al. Gastrointestinal safety of nitric oxide-derived aspirin is related to inhibition. *Gastroenterology*, 1999, 116: 1089 - 1096.
- 7 Vachier I, Roux S, Chang P, et al. Glucocorticoids induced down-regulation of glucocorticoid receptor mRNA expression in asthma. *Clin EXP Immunol*, 1996, 103: 311 - 315.

(收稿日期:2000-12-17)

(本文编辑:赵云)

### · 病例报告 ·

## 应用银屑病微粒皮移植治愈大面积烧伤一例

方光起 郑增强 程兵 刘凌风 安京媛

患者男,48岁,汽油爆燃烧伤后12h急诊入院。查体:体温36.7℃,脉搏128次/min,呼吸28次/min,血压测不出。患者意识模糊,肢端湿冷,除头顶、双腋顶部及躯干系腰带处有4.5%TBSA的正常皮肤外,其余部位均被烧伤,创面大部分呈苍白色皮革样改变。诊断:(1)烧伤总面积96%、Ⅲ度84%TBSA;(2)低血容量性休克;(3)中度吸入性损伤。入院后导尿50ml,外观呈浓茶色。给予双侧大隐静脉切开插管延迟复苏,第一个24h总入量为13100ml,入院后第一个小时内给予2500ml,电解质与胶体比为1:1,尿量平均为65ml/h;第二个24h输液量为7900ml,同时予以654-240mg、速尿等,尿量60ml/h。入院后3h气管切开,行呼吸末正压(PEEP)湿化给氧。5h后血压复升至98/70mmHg(1mmHg=0.133kPa),尿液颜色外观正常。躯干及四肢环状焦痂切开减张,创面外涂SD-Ag糊剂,全身先后应用头孢唑啉钠及头孢哌酮等抗生素。

手术前1d备头皮时,见该患者的惟一供皮区有散在、大小不等的淡红色丘疹斑,表面有白色薄鳞屑,刮除鳞屑可见点状出血。经皮肤科医师会诊及组织学检查诊断为银屑

病。伤后第3天在氯胺酮麻醉下进行双上肢切痂,面积为13%TBSA。刮除病变头皮表面鳞屑,取刃厚皮约2%TBSA,剪碎后移植,供皮区与植皮区比为1:7,外用异体皮覆盖。伤后第8、15、20天再次重复取头皮进行下肢及躯干部位切、刨痂微粒皮植皮,覆盖创面达80%TBSA,供、受皮区比最高为18:1。残余肉芽创面应用系腰带处皮肤进行小邮票植皮覆盖。98d后患者创面愈合出院,移植后4个月随访,外观无异常发现,组织切片可见薄层新生上皮,表皮轻度角化,棘细胞层偏薄,有上皮钉突。随访1年未见银屑病复发。

微粒皮肤播散移植治疗大面积烧伤,在国内已广泛应用,不但解决了供皮区与受皮区的矛盾,而且无明显瘢痕。本例患者术前头皮组织切片可见表皮有明显的上皮脚增粗,表皮突向下延伸深入真皮,下端呈杵、棒状,真皮浅层呈多灶性炎细胞浸润,符合银屑病组织改变。但病理结果提示,银屑病仅表现为皮肤组织角化不全,部分表皮细胞和真皮细胞并无改变。此外,由于银屑病的皮损为散在发生,仍有健康皮肤存在,可以选择银屑病皮损分布稀疏的部位做为供皮区,使银屑病皮肤微粒皮移植成为可能。

作者单位:300074 武警天津消防医院烧伤科(方光起、郑增强、程兵);武警医学院附属医院烧伤中心(刘凌风);武警总医院病理科(安京媛)

(收稿日期:2001-03-19)

(本文编辑:王旭)