

3 讨论

烧伤疼痛通常分为基础痛、操作痛和暴发痛 3 种类型^[1]。创面换药引起的操作痛,是烧伤患者在整个治疗中最常见和最难忍受的,往往伴随着明显的焦虑和恐惧感,甚至影响创面愈合和预后^[1-4]。有资料显示,目前烧伤疼痛治疗仍存在明显不足^[2,5]。随着现代医学模式的改变和对人文关怀的重视,临床治疗观念也随之转变,烧伤疼痛的防治日益受到重视。

吗啡和芬太尼是烧伤疼痛治疗中最常用的阿片类药物,该类药物具有许多相似的不良反应,主要表现为呼吸抑制、咳嗽反射抑制、意识不清楚、肌强直、低血压、胃肠蠕动抑制、恶心、呕吐、尿潴留以及阿片耐受和依赖性^[3,6]。加之对该类药物的管理制度严格,在具体操作上受到很大限制。非甾体类抗炎药(NSAID)镇痛作用较弱且具有封顶效应,对胃肠道损害和对凝血机制的影响^[1,7]使其在烧伤治疗上受到局限。

高乌甲素是从毛茛科植物高乌头的根中提取的一种生物碱,常用其氢溴酸盐。氢溴酸高乌甲素是一种新型中药镇痛剂,其化学式为 $C_{32}H_{44}O_8N_2HBr \cdot H_2O$,通过阻滞电压依从性钠离子通道抑制神经传导,抑制突触前膜对去甲肾上腺素的重摄取,从而抑制传入纤维 P 物质的释放而发挥镇痛效应。此外,高乌甲素还具有解热消肿和局部麻醉作用,其镇痛效果与盐酸哌替啶相当,持续时间长,且无成瘾性和蓄积作用^[8],但其在烧伤镇痛方面的应用鲜见报道。笔者推测可能适用于烧伤疼痛的治疗。

本文采用随机双盲、交叉对照试验法,观察高乌甲素对成年烧伤患者创面换药的镇痛效果。结果显示,在用药后 30 min 至换药后 3 h,应用高乌甲素时患者的疼痛感知度明显低于使用等渗盐水时,VAS 评分平均降低 2.0 分以上;应用 8

mg 高乌甲素患者在换药后 5 h,与应用等渗盐水时比较,VAS 评分差异仍有统计学意义($P < 0.01$)。患者心率、呼吸频率、血压、血氧饱和度等各项指标,在使用高乌甲素前后差异无统计学意义,未发生明显不良反应,无阿片类药物或 NSAID 常见的不良反应。提示高乌甲素对烧伤创面换药时的“操作痛”具有明显的抑制效果,而且有一定的安全性,可以作为临床医师治疗烧伤患者疼痛的一种新选择。

参考文献

- [1] Lee F, Kenneth F. Practice guidelines for the management of pain. *J Burn Care Res*, 2006, 27(5): 659 - 668.
- [2] David RP, Jennifer T, John TP. Pain during burn hospitalization predicts long-term outcome. *J Burn Care Res*, 2006, 27(5): 719 - 726.
- [3] Judith F, Jan W, Joy F, et al. A randomized crossover trial of patient controlled intranasal fentanyl and oral morphine for procedural wound care in adult patients with burns. *Burns*, 2004, 30(3): 262 - 268.
- [4] 张建明,施耘,马伟,等.单一或联合用药治疗烧伤后重度疼痛的临床观察. *中华烧伤杂志*, 2006, 22(5): 386.
- [5] 张建明,王玉莲,马伟,等.452 例烧伤整形患者麻醉性镇痛剂的临床应用. *中华烧伤杂志*, 2001, 17(6): 351 - 353.
- [6] Stephen LR, Ayanna B, Laura R, et al. The effectiveness of a pain and anxiety protocol to treat the acute pediatric burn patient. *Burns*, 2006, 32(5): 554 - 562.
- [7] James W, Matt M, Carl F, et al. Sedation using dexmedetomidine in pediatric burn patients. *J Burn Care Res*, 2006, 27(2): 206 - 210.
- [8] 于基志,张白晶,蒋雪涛.高乌甲素的临床应用. *第二军医大学学报*, 2005, 26(7): 822 - 824.

(收稿日期:2007-01-12)

(本文编辑:王旭)

大鼠皮肤 β 射线损伤创面愈合过程中基质金属蛋白酶 9 的表达

沈国良 陆兴安 唐俊 王修珍 吴士良

皮肤 β 射线损伤创面难以愈合,晚期易恶变,其具体机制不明^[1]。笔者采用直线加速器建立大鼠深 II 度急性 β 射线皮肤损伤模型,检测创面愈合过程中基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) mRNA 和蛋白表达的变化,探讨成纤维细胞生长因子 2 (FGF2) 对该创面愈合的影响。

1 材料与方法

1.1 动物模型及分组

选取 3 个月龄雄性 SD 近交系清洁级大鼠 60 只(苏州大

学实验动物中心),体质量 200 ~ 250 g。用 100 g/L 水合氯醛(3 ml/kg)腹腔注射麻醉大鼠后,以直线加速器(荷兰 Philips 公司,SL18 型)产生的 4 MeV β 射线照射其臀部皮肤(非照射部位以铅板屏蔽)40 mm × 20 mm,吸收剂量率 225 cGy/min,吸收剂量分别为 15 Gy(20 只)和 45 Gy(40 只)。以 15 Gy 照射的大鼠(15 Gy 照射组)伤后常规饲养;以 45 Gy 照射致伤的大鼠待创面停止扩展后,其中 20 只用 FGF2(珠海亿胜生物制药有限公司)喷洒创面,每日 2 次,称为照射 + FGF2 组;余下 20 只用等渗盐水喷洒创面,每日 2 次,设为照射 + 等渗盐水组。

1.2 检测指标

观察大鼠 β 射线照射部位创面出现的时间、创面变化情况。每隔 1 周测量愈合创面面积,计算愈合率,并切取创面组织,部分用体积分数 10% 甲醛固定,HE 染色,光学显微镜下观察;另一部分标本低温冷冻保存,用反转录-PCR 法和蛋白质印迹法检测 MMP-9 mRNA 及蛋白的表达水平。

基金项目:国防基础科研计划基金(2003044)

作者单位:215006 苏州大学附属第一医院烧伤整形外科(沈国良、陆兴安、唐俊);苏州大学基础医学部(王修珍、吴士良)

通讯作者:沈国良, Email: sdfyysl@163.com, 电话: 0512 - 65597758

表 1 β 射线致伤后 2 组大鼠创面愈合率比较 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数(只)	照射后时间(周)				
		5	6	7	8	9
照射 + 成纤维细胞生长因子 2 组	20	0	17.6 ± 2.9 ^a	57.4 ± 4.3 ^a	78.4 ± 6.8 ^a	95.8 ± 3.4 ^a
照射 + 等渗盐水组	20	0	11.7 ± 2.3	37.3 ± 3.8	59.4 ± 3.6	80.8 ± 4.3

注:与照射 + 等渗盐水组比较, a: $P < 0.01$

1.3 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS 12.0 统计软件行 t 检验。

2 结果

2.1 创面大体观察

15 Gy 照射组大鼠无创面形成。照射 + FGF2 组以及照射 + 等渗盐水组大鼠照射后 2 周开始脱毛,活动减少,精神萎靡;照射后 3 周局部皮肤出现红肿、水疱;4 周时照射部位出现溃疡且面积逐渐增大;照射后 5 周溃疡面积稳定;第 6 周起 2 组创面逐渐愈合。照射 + FGF2 组大鼠创面愈合速度快于照射 + 等渗盐水组 ($P < 0.01$),见表 1。

2.2 光学显微镜观察

15 Gy 照射组大鼠照射部位表皮内出现水疱,未累及真皮层。照射 + FGF2 组及照射 + 等渗盐水组未用药前,创面呈现表皮及真皮受累、毛囊及汗腺被破坏、间质水肿、淋巴细胞浸润明显等典型深 II 度烧伤表现。

2.3 MMP-9 mRNA 和蛋白表达情况

15 Gy 照射组照射后 5、6、8 周, MMP-9 mRNA 和蛋白的表达逐步减弱。照射 + FGF2 组照射后 5、6、8、10 周,两指标的表达呈现由强到弱、而后由弱到强的变化趋势,且照射后 10 周时(创面已愈合)的表达与 5 周时相近。照射 + 等渗盐水组的表达趋势与照射 + FGF2 组相似,但在 6、8 周时均低于照射 + FGF2 组。见图 1。

3 讨论

MMP 在创面修复中起重要作用:主要是降解细胞外基质^[2]。正常皮肤不表达 MMP-9,受伤后早期炎性细胞、多形核白细胞和单核巨噬细胞均表达 MMP-9,愈合良好的伤口在伤后 24 h 内 MMP-9 的表达水平最高,24 ~ 48 h 显著下降^[3]。

本实验中,照射 + FGF2 组创面愈合的速度明显快于照射 + 等渗盐水组,说明 FGF2 能促进放射性皮肤损伤创面的愈合^[4]。MMP-9 mRNA 和蛋白表达的检测结果显示,2 个 45 Gy 照射组表达趋势基本相同,其中照射 + FGF2 组在照射后 6、8 周时均高于照射 + 等渗盐水组。由此提示,在急性 β 射线皮肤损伤创面愈合早期,应用外源性 FGF2 能够诱导 MMP-9 mRNA 高表达,促使其合成增加,而 MMP-9 参与基膜的溶解、血管形成和坏死组织清除,有助于创面肉芽组织的形成,从而有效地促进创面愈合。此外,照射 + FGF2 组和照射 + 等渗盐水组 5、6、8、10 周时的表达趋势均为由强变弱,而后由弱变强。这与普通烧伤创面愈合过程中 MMP-9 表达由弱到强,随着创面的愈合又逐步变弱的结果^[5]不一致,说明 MMP-9 在急性 β 射线皮肤损伤创面愈合过程中起重要作用^[6]。笔者曾在同样的实验中检测 MMP-2 表达的变化,得到类似结果^[7]。推测这种差异可能与急性 β 射线皮肤损伤创面难愈、溃疡反复发作等有关。如何调控 MMP-9 表达,将可能成为治疗皮肤 β 射线损伤的新方向。

参考文献

- [1] 王修珍, 陆兴安, 邓海珍, 等. 高能电子射线局部外照射致皮肤损伤的实验研究. 中华烧伤杂志, 2005, 21(1): 67-69.
- [2] 冷启新, 李瑞祥, 刘执玉. 基质金属蛋白酶-9 的研究进展. 四川解剖学杂志, 2000, 8(2): 92-97.
- [3] 杨奕敏, 陆树良. MMPs 和创面愈合. 中华国际医学杂志, 2002, 2(3): 253-256.
- [4] Hom DB, Unger GM, Pernell KJ, et al. Improving surgical wound healing with basic fibroblast grow factor after radiation. Laryngoscope, 2005, 115(3): 412-422.
- [5] Ulrich D, Noah EM, von Heimburg D, et al. TIMP-1, MMP-2, MMP-9, and PIHNP as serum markers for skin fibrosis in patients following severe burn trauma. Plast Reconstr Surg, 2003, 111(4): 1423-1431.
- [6] Riedel F, Philipp K, Sadick H, et al. Immunohistochemical analysis of radiation-induced non-healing dermal wounds of the head and neck. In Vivo, 2005, 19(2): 343-350.
- [7] 沈国良, 陆兴安, 唐俊, 等. 大鼠急性 β 射线皮肤损伤创面愈合过程中基质金属蛋白酶 2 的表达. 江苏医药, 2006, 32(11): 1031-1033.

(收稿日期: 2006-10-27)

(本文编辑: 罗勤)

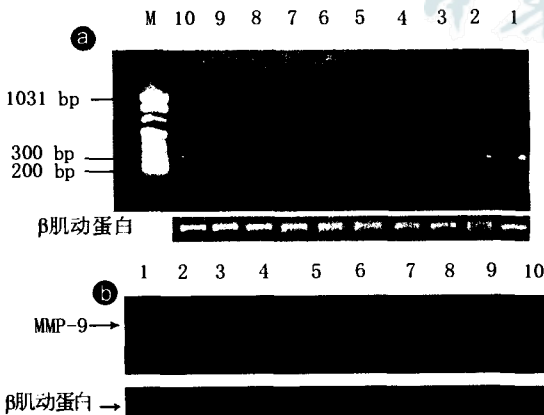


图 1 基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) mRNA (a) 及蛋白 (b) 电泳图。1、2、3 为 5 周时组织; 4、5、6 为 6 周时组织; 7、8、9 为 8 周时组织。1、4、7 为 15 Gy 照射组, 2、5、8 为照射 + 成纤维细胞生长因子 2 (FGF2) 组, 3、6、9 为照射 + 等渗盐水组。2、3 均为 45 Gy 照射后用药前, 10 为照射 + FGF2 组用药后 10 周创面愈合时