

· 烧伤后炎症反应 ·

严重烧伤大鼠肝脏 p38 丝裂原活化蛋白激酶对肿瘤坏死因子 α 表达的调控及其在肝损伤中的作用

陈旭林 夏照帆 韦多 贲道锋 王永杰 汪昌荣 邓廿庆

【摘要】 目的 观察大鼠严重烧伤后肝脏 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 对肿瘤坏死因子 (TNF) α 表达的调控及其在肝损伤中的作用。方法 将健康成年雄性 SD 大鼠随机分为假伤组; 烧伤 + SB203580 组; 30% TBSA Ⅲ度烧伤 (以下称烧伤) 后 15 min 和 12 h 静脉注射 p38MAPK 的特异性抑制剂 SB203580 (10 mg/kg); 烧伤对照组; 同前致伤后给予等量等渗盐水, 每组 8 只。测定 3 组大鼠伤后 24 h 血清天冬氨酸转氨酶 (AST) 和丙氨酸转氨酶 (ALT) 活性的变化, 并分别采用实时逆转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 法和蛋白印迹 (Western blot) 法检测肝脏 TNF- α mRNA 及 p38MAPK、磷酸化 p38MAPK 的表达水平。结果 烧伤对照组大鼠血清 AST 和 ALT 活性及肝脏 TNF- α mRNA 的表达水平均显著高于假伤组 ($P < 0.05$ 或 0.01); 烧伤 + SB203580 组此 3 项指标均显著低于烧伤对照组 ($P < 0.05$ 或 0.01), 但与假伤组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组大鼠肝脏 p38MAPK 表达水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 其磷酸化 p38MAPK 表达水平之比——假伤组: 烧伤对照组: 烧伤 + SB203580 组为 1.00: 3.90: 1.10, 烧伤 + SB203580 组与假伤组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与烧伤对照组比较明显偏低 ($P < 0.01$)。结论 大鼠严重烧伤后, 肝脏中活化的 p38MAPK 促进了 TNF- α mRNA 的表达, 并参与了肝损伤的发生。

【关键词】 烧伤; p38 丝裂原活化蛋白激酶类; 肿瘤坏死因子 α ; 肝; 信号转导

The modulating role of p38 mitogen-activated protein kinase in the expression of tumor necrosis factor- α in hepatic cells and its role in hepatic injury in severely burned rats CHEN Xu-lin*, XIA Zhao-fan, WEI Duo, BEN Dao-feng, WANG Yong-jie, WANG Chang-rong, DENG Nian-qing. *Department of Burns, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, P. R. China
Corresponding author: XIA Zhao-fan, 200433, Burn Center of PLA, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Email: xiazhaoan@hotmail.com, Tel: 021-25070599, FAX: 021-65589829

【Abstract】 Objective To investigate The modulating role of p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) in the expression of tumor necrosis factor- α in hepatic cells and its role in hepatic injury in severely burned rats. Methods Twenty-four adult healthy male SD rats were randomly divided into three groups (8 rats in each group): sham group, burn group, and burn with SB203580 group. A rat model of full-thickness burn injury covering 30% total body surface area (TBSA) was reproduced. The specific inhibitor of p38MAPK (SB203580 in 10 mg/kg) was given to the rats in the burn with SB203580 group at 15 minutes and 12 hours after burn. The serum levels of aspartate aminotransferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) were measured at 24 postburn hours (PBHs). The TNF- α mRNA expression in the liver was determined by real-time reverse transcription polymerase chain reaction, and the expression levels of p38MAPK and phospho-p38 MAPK in the liver were determined by Western blot analysis. Results The serum levels of AST and ALT, and the expression of TNF- α mRNA in liver cells were significantly higher in burn group than those in sham and SB203580 groups ($P < 0.05$ or 0.01), but there was no difference between the two latter groups. It was indicated by Western blot results that there was no difference of p38 MAPK expression in rat liver among the three groups ($P > 0.05$). The phospho-p38MAPK expression ratio among sham, burn and burn with SB203580 groups was 1.00: 3.90: 1.10. The phospho-p38MAPK expression was signifi-

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30271340); 国家高技术研究发展计划资助项目 (2001AA216041); 全军医学科学技术研究“十五”计划指令性课题资助项目 (01L055); 上海市卫生系统百名跨世纪优秀学科带头人培养计划资助项目 (97BR046); 安徽省卫生厅临床医学重点学科技术进步专项课题资助项目 (2004Z020); 安徽省教育厅自然科学研究计划资助项目 (2004KJ207)

作者单位: 230022 合肥, 安徽医科大学第一附属医院烧伤科 (陈旭林、王永杰、汪昌荣); 第二军医大学长海医院全军烧伤中心 (夏照帆、韦多、贲道锋); 安徽医科大学科技处 (邓廿庆)

通信 (讯) 作者: 夏照帆, 200433, 第二军医大学长海医院全军烧伤中心, Email: xiazhaoan@hotmail.com, 电话: 021-25070599, 传真: 021-65589829

炎性细胞因子参与, TNF- α 就是其中之一。研究表明, 烧伤后 p38MAPK 的活化介导了 TNF- α 和白细胞介素 1 β 的产生, 在烧伤后肺损伤的发生中起着重要的作用^[6]。为了进一步阐明 p38MAPK 参与严重烧伤后肝损伤的作用机制, 笔者观察了 p38MAPK 对肝组织 TNF- α mRNA 表达的调控作用。结果显示, 烧伤对照组大鼠伤后 24 h p38MAPK 出现明显活化, 同时, 肝脏 TNF- α mRNA 表达水平也显著高于假伤组。应用了 p38MAPK 抑制剂 SB203580 后, 其 p38MAPK 活化程度显著下降, 同时 TNF- α mRNA 表达水平显著降低。这说明严重烧伤后肝脏中 p38MAPK 的活化促进了 TNF- α mRNA 的表达, 并由此参与了肝损伤的发生。

参 考 文 献

- 1 Wang X, Liu Y, Feng J. Experimental study on early liver injury and expressions of TNF-alpha mRNA in burn rats with endotoxemia.

Chin J Traumatol, 1999, 2:30-34.

- 2 Chen XL, Xia ZF, Wei D, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in Kupffer cell secretion of the proinflammatory cytokines after burn trauma. Burns, 2003, 29:533-539.
- 3 Allan SM, Harrison DC, Read S, et al. Selective increases in cytokine expression in the rat brain in response to striatal injection of alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionate and interleukin-1. Brain Res Mol Brain Res, 2001, 93:180-189.
- 4 Yoshinari D, Takeyoshi I, Koibuchi Y, et al. Effects of a dual inhibitor of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1 on lipopolysaccharide-induced lung injury in rats: involvement of the p38 mitogen-activated protein kinase pathway. Crit Care Med, 2001, 29:628-634.
- 5 Kuebler JF, Yokoyama Y, Jarrar D, et al. Administration of progesterone after trauma and hemorrhagic shock prevents hepatocellular injury. Arch Surg, 2003, 138:727-734.
- 6 Chen XL, Xia ZF, Ben DF, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in lung injury after burn trauma. Shock, 2003, 19:475-479.

(收稿日期:2005-08-22)

(本文编辑:罗勤)

· 病例报告 ·

重度烧伤并发阻塞性黄疸三例

仇佩庆 王震

例 1 男, 45 岁, 火焰烧伤四肢、会阴、双侧臀部, 烧伤总面积 65% TBSA, 均为 III 度。患者入院后积极进行抗休克治疗, 伤后第 2 天开始给予肠内营养混悬液[能全力, 纽迪希亚制药(无锡)有限公司], 每天 1 500~2 000 ml, 持续 26 d。伤后 4 d 行双下肢切痂+微粒皮移植术, 伤后 6 d 行双侧臀部切痂+自体网状皮(比例 1.0:1.5)移植术, 术后给予肠外营养, 持续 3 周。伤后 26 d 患者出现上腹部持续性疼痛并阵发性加剧, 对症治疗未见好转。2 d 后患者出现恶心, 进食后疼痛加剧, 巩膜黄染, 血总胆红素 62.0 $\mu\text{mol/L}$, 间接胆红素为 34.0 $\mu\text{mol/L}$, 伤后 32 d 分别升至 161.3、106.0 $\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸转氨酶 276 U/L, 天冬氨酸转氨酶 131 U/L, 巩膜皮肤黄染不断加深, 恶心、呕吐, 右上腹压痛、反跳痛, 查血白细胞计数为 $1.8 \times 10^9/\text{L}$, B 超示胆囊及胆总管内充满沉积物。诊断为阻塞性黄疸。经解痉、消炎、利胆治疗后, 患者血胆红素不断升高, 方在全身麻醉下行剖腹探查术, 见胆囊及胆总管内充满沉积物。行胆囊切除术, 胆总管切开取出大量泥沙样胆固醇沉积物, T 型管引流。术后 3 d 患者黄疸开始消退, 7 d 后消失, 肝功能逐渐恢复正常。伤后 70 d 患者创面愈合, 治愈出院。

另两例患者分别为高压蒸气、热碱液烧伤。烧伤总面积各为 74%、55%, 前者深 II 度 22%、III 度 52% TBSA, 后者创面

均为 III 度。阻塞性黄疸发生时间分别为伤后 21、31 d。两例患者病情、诊治措施与例 1 相似, 但仅胆囊内充满沉积物, 胆总管轻度扩张, 经解痉、消炎、利胆治疗后均治愈, 创面愈合。

讨论 重度烧伤并发阻塞性黄疸的发病率较低, 主要由非结石性胆囊炎引起。引起非结石性胆囊炎的原因之一, 与烧伤患者的三大营养代谢有关, 患者伤后早期以肠外营养为主、肠内营养为辅, 提供能量和营养支持。肠外营养的大量持续使用将引起体内营养代谢紊乱^[1]。动物实验证实肠外营养 8 d 后, 动物肝脏脂肪变性, 毛细胆管扩张, 可见色素颗粒和脱落的绒毛, 3 周后有 25% 出现胆泥淤积, 4~6 周达 50%^[2]。虽然采用肠内营养可使胆泥减少, 但也有极少数患者并发非结石性胆囊炎^[3]。另一原因则与伤后脱水、感染、长时间肠麻痹及多次手术有关^[4]。

参 考 文 献

- 1 蒋朱明, 主编. 临床肠外和肠内营养. 北京: 科学技术文献出版社, 2000. 212-213.
- 2 蒋朱明, 主编. 临床肠外和肠内营养. 北京: 科学技术文献出版社, 2000. 231-232.
- 3 蒋朱明, 主编. 临床肠外和肠内营养. 北京: 科学技术文献出版社, 2000. 388-396.
- 4 黎鳌, 主编. 黎鳌烧伤学. 上海: 上海科学技术出版社, 2001. 425-426.

(收稿日期:2005-02-07)

(本文编辑:莫愚)

作者单位:314001 嘉兴市中医院烧伤科