

· 论著摘要 ·

低剂量环磷酰胺在烧伤早期的抗炎作用

王达利 王玉明 程代薇 陈世玖 罗志军 魏在荣 邹勇

全身炎症反应综合征(SIRS)是烧伤早期脏器损害的基本病理、生理变化,减少或控制过量炎症介质的释放,降低烧伤后 SIRS 的发生率已成为目前研究的热点之一。有关研究提示低剂量环磷酰胺(cyclophosphamide, CY)可明显延长烧伤及病毒感染豚鼠的生存时间,但其作用机制尚不清楚。为此笔者进行了相关实验研究。

一、材料与方法

雄性 SD 大鼠 72 只,体重(243 ± 32)g。随机分为空白组 8 只,对照组 32 只,实验组 32 只。对照组及实验组又分为烫伤(以下称烧伤)后 2、3、6 h 组,每组各 8 只。空白组大鼠不烧伤,取心脏血及肝脏组织测肿瘤坏死因子 α(TNF-α)水平,作为正常对照。实验组及对照组制作 30% TBSA Ⅲ度烧伤模型,实验组大鼠于伤后 1 h 腹腔内注射 CY 2 mg/kg,对照组于伤后 1 h 腹腔内注射等量等渗盐水。按不同时相点分别测量实验组和对照组大鼠的心脏血及肝脏组织 TNF-α 水平。TNF-α 试剂盒为晶美公司产品。实验组及对照组各余有 8 只大鼠从致伤后喂养至自然死亡,记录其生存时间。结果采用 SPSS for Windows 软件进行单因素方差分析。

二、结果

1. 各组大鼠烧伤后心脏血、肝脏组织中 TNF-α 水平变化见表 1、2。

表 1 烧伤后各组大鼠心脏血肿瘤坏死因子 α 水平的变化 (吸光度值, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	伤前值	伤后时间(h)		
			2	3	6
空白组	8	0.153 ±0.016	-	-	-
对照组	24	-	0.224 ±0.021*	0.235 ±0.018*	0.227 ±0.017*
实验组	24	-	0.186 ±0.014**	0.183 ±0.017**	0.185 ±0.015**

注:与空白组比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

表 2 烧伤后各组大鼠肝脏组织肿瘤坏死因子 α 水平的变化 (吸光度值, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	伤前值	伤后时间(h)		
			2	3	6
空白组	8	0.316 ±0.019	-	-	-
对照组	24	-	0.461 ±0.013*	0.487 ±0.027*	0.480 ±0.017*
实验组	24	-	0.372 ±0.032**	0.389 ±0.014**	0.370 ±0.021**

注:与空白组比较,* $P < 0.05$;与对照组比较,# $P < 0.05$

2. 实验组、对照组大鼠生存时间比较:对照组生存时间为(4.21 ± 0.85)d,实验组(7.01 ± 0.72)d,两组比较差异有显著性意义($P < 0.05$)。

三、讨论

严重烧伤、创伤(包括大的外科手术)、休克、急性坏死性胰腺炎等均可导致过度、失控的全身炎症反应,造成宿主自身组织结构和生理功能的广泛损害,最终引起多器官功能障碍综合征(MODS)甚至死亡。因此,除了原发病的治疗以外,抗炎治疗已成为目前研究的热点^[1,2]。已知有数十种炎症介质参与发病,诸多学者都希望应用炎症介质拮抗剂来阻断炎症反应,减轻脏器早期损害,但结果并不令人满意。原因是脓毒症和 MODS 的发生决不是某一种或几种细胞因子的增高或降低所能解释的,也不会由于某个炎症介质的阻断或补充而得以完全纠正^[3]。部分学者转而对糖皮质激素等传统的抗炎药物进行研究,进一步证实糖皮质激素及非甾体类抗炎药物均可通过或部分通过抑制核因子(NF)-κB 的活化而达到抗炎效果。但值得注意的是,这些药物因其作用广泛,需要较高的浓度才能抑制 NF-κB,因此其产生的毒副作用较大。

与糖皮质激素一样,CY 也被作为一种免疫抑制和抗炎药物应用于临床。有研究表明,低剂量(2.0~2.5 mg/kg)CY 即具有明显的抗炎效果,能延长烧伤和感染(致死性病毒诱导)豚鼠的生存时间,并证实低剂量 CY 无明显细胞毒性作用^[4]。Kehrer 等^[5]报道,CY 的代谢产物丙烯醛在低剂量时能抑制细胞增殖而不会导致细胞死亡,同时也证实丙烯醛具有抑制 NF-κB 活化的作用。本实验中与对照组比较,实验组各时相点心脏血液及肝脏组织内 TNF-α 明显减少,说明低剂量 CY 确实可减少烧伤大鼠血中 TNF-α 含量。实验组大鼠生存时间与对照组相比明显延长,初步说明低剂量 CY 可减轻烧伤后过量的炎症介质对脏器功能的损害。由于低剂量 CY 无明显细胞毒性作用,因此与传统的糖皮质激素及非甾体类抗炎药物相比,有进一步研究的必要。

参 考 文 献

- 1 王世筠,许伟石,曹启栋,等. 抑制应激对严重烧伤大鼠炎症反应的影响. 中华烧伤杂志,2002,18:268-271.
- 2 王光毅,夏照帆,朱世辉,等. 尼莫地平抑制烧伤大鼠促炎细胞因子的观察. 中华烧伤杂志,2002,18:311.
- 3 姚咏明,盛志勇. 我国创伤脓毒症基础研究新进展. 中华创伤杂志,2003,19:9-12.
- 4 Ponzinibbio C, Gonzalez P, Laguens RP. Protective effect of a low-dose of cyclophosphamide in experimental infection of guinea pigs with junin virus. J of Med Virol. 1989,29:146-151.
- 5 Kehrer JP, Biswal SS. The molecular effects of acrolein. Toxicol Sci, 2000, 57:6-15.

基金项目:贵州省科学技术基金资助项目(20033049)

作者单位:563003 遵义医学院附属医院烧伤整形科

(收稿日期:2002-11-14)

(本文编辑:王旭)