

· 论 著 ·

烧伤患者应用亚胺培南/西司他丁钠盐或头孢哌酮后部分炎症介质水平的改变

王慧敏 曹文锋 彭毅志 肖光夏 杨晓媛

【摘要】 目的 观察应用亚胺培南/西司他丁钠盐(IPM)或头孢哌酮(CPZ)治疗烧伤感染患者后其部分血浆炎症介质水平的变化及差异。方法 选择 13 例革兰阴性杆菌感染的烧伤患者,其中 7 例应用 IPM(IPM 组),6 例应用 CPZ(CPZ 组)。于用药前及用药后 2、12、24、48、72 h 抽取静脉血,检测血浆内毒素/脂多糖(LPS)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 6(IL-6)水平的变化,并进行相关性分析。结果 用药后 2 h 两组患者血浆 LPS 水平升高,其中 CPZ 组较用药前升高了(13.95 ± 10.29)pg/ml ($P < 0.05$),升高幅度大于 IPM 组,随后逐渐降低。CPZ 组用药后 2 h TNF- α 水平为(0.86 ± 0.16)ng/ml,明显高于用药前[(0.38 ± 0.15)ng/ml]及 IPM 组[(0.47 ± 0.13)ng/ml] ($P < 0.01$)。两组患者用药后各时相点血浆 IL-6 水平与用药前比较及组间比较,差异均无显著性意义($P > 0.05$)。两组患者 TNF- α 水平与 LPS、IL-6 水平呈显著正相关($P < 0.001 \sim 0.01$)。结论 应用不同种类抗生素治疗革兰阴性杆菌感染的烧伤患者时,可诱导细菌释放 LPS、TNF- α ,其释放量存在一定差异。TNF- α 的产生与 LPS、IL-6 的释放存在相关性。

【关键词】 烧伤; 革兰阴性菌感染; 亚胺培南; 西司他丁; 头孢哌酮; 脂多糖类; 肿瘤坏死因子; 白细胞介素 6

Changes in plasma levels of LPS, TNF- α and IL-6 in burn patients with severe infection treated with Imipenem or Cefoperazone WANG Hui-min, CAO Wen-feng, PENG Yi-zhi, XIAO Guang-xia, YANG Xiao-yuan. Institute of Burn Research, Southwest Hospital, State Key Laboratory of Trauma, Burn and Combined Injury, The Third Military Medical University, Chongqing 400038, P. R. China

【Abstract】 Objective To observe the changes in plasma levels of lipopolysaccharide (LPS), tumor necrosis factor α (TNF- α) and interleukin-6 (IL-6) in burn patients with severe infection treated with Imipenem or Cefoperazone. Methods Thirteen severe burn patients infected with gram negative bacilli were enrolled in the study in which 7 were treated with IPM and 6 with CPZ. Venous blood samples were harvested before and 2, 12, 24, 48 and 72 hours after the use of antibiotic for the determination of the plasma levels of LPS, TNF- α and IL-6, and correlative analysis was carried out among all the factors in regard to their changes. Results The plasma levels of LPS in both groups were elevated 2 hours after the injection of either antibiotic, but it was more obvious in patients with CPZ when compared with that before treatment (13.95 ± 5.44 pg/ml), and the levels were much higher than that after IPM ($P < 0.05$). The plasma LPS level declined thereafter. The plasma TNF- α level in CPZ group was 0.86 ± 0.16 ng/ml at 2 hours after the use of antibiotic, and it was much higher than that before the use of the drug, and it was higher compared with IPM group. ($P < 0.01$). But there was no change in the plasma IL-6 level in all the patients at all the time points before and after the use of either drug. The plasma TNF- α levels in the two groups were positively correlated with the plasma levels of LPS and IL-6. Conclusion The release of LPS and TNF- α from bacteria could be induced by the administration of different kinds of antibiotics in the management of burn patients infected by gram negative bacilli in different releasing amounts. And the TNF- α production was correlated with the release of LPS and IL-6.

【Key words】 Burn; Gram negative bacterial infection; Imipenem; Cilastatin; Cefoperazone; Lipopolysaccharide; Tumor necrosis factor α ; Interleukin-6

烧伤后的病理生理变化不仅限于热源对皮肤表

面的损伤,更与急性炎症反应有关,内毒素/脂多糖(LPS)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 6(IL-6)等炎症因子是烧伤后急性炎症反应的重要介质^[1]。关于细胞因子的产生机制和作用,已在众多的体外和动物实验中进行了探讨。本实验中,笔者主要观察了烧伤感染患者应用抗生素后血浆 LPS 和细胞因子 TNF- α 、IL-6 水平的变化,以期临床治

基金项目:全军“九五”指令性课题资助项目(961042)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院全军烧伤研究所、创伤烧伤复合伤国家重点实验室[王慧敏(现在成都军区总医院护理部,610083)、彭毅志、肖光夏];成都军区总医院泌尿外科(曹文锋),护理部(杨晓媛)

疗提供参考。

资料与方法

1. 临床资料及分组: 选择笔者单位 1998 年收治的住院患者共 13 例, 其中男 10 例、女 3 例, 经创面培养和烧伤组织培养证实均为革兰阴性杆菌感染者。年龄(31.62 ± 5.62)岁, 烧伤总面积(51.23 ± 11.54)%, 深Ⅱ、Ⅲ度面积(35.62 ± 20.80)% TBSA, 伤后时间(7.83 ± 3.71)d。随机分为 2 组: 亚胺培南/西司他丁钠盐组(IPM 组)7 例, 头孢哌酮组(CPZ 组)6 例。两组患者年龄、烧伤总面积、深Ⅱ、Ⅲ度烧伤面积、伤后时间比较, 差异均无显著性意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较($\bar{x} \pm s$)
Tab 1 Comparison of patients' general condition between IPM group and CPZ group($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	烧伤总面积(% TBSA)	深Ⅱ、Ⅲ度烧伤面积(% TBSA)	伤后时间(d)
IPM 组	31.57 ± 5.35	51.43 ± 9.29	33.71 ± 16.22	8.43 ± 3.10
CPZ 组	31.67 ± 6.44	51.33 ± 14.42	35.50 ± 24.11	6.83 ± 4.45

注: IPM 组 7 例, CPZ 组 6 例

2. 抗生素应用方案: 两组患者除进行常规补液、营养支持、创面处理(均为半暴露疗法)等治疗外, 全身抗生素应用方案如下: (1) IPM 组: 将 500 mg IPM(美国默沙东公司, 批号 V5134)溶于 100 ml 等渗盐水中静脉滴注, 30 min 内恒速滴完, 1 次/8 h, 连用 10 次。(2) CPZ 组: 将 2000 mg CPZ(美国辉瑞公司, 批号 75835083)溶于 50 ml 等渗盐水中静脉推注, 10 min 内恒速推完, 1 次/12 h, 连用 7 次。

3. 观察指标及方法: 于用药前及用药后 2、12、24、48、72 h 各抽取患者静脉血 2 ml, 置于肝素抗凝

管中, 离心半径 8 cm, 3000 r/min 离心 5 min, 取血浆于 -35℃ 保存待测。(1) 血浆 LPS 含量测定: 采用基质偶氮显色法鲎试剂盒(上海市医学化验所), 按说明书操作。(2) 血浆 TNF-α 和 IL-6 含量测定: TNF-α、IL-6 均采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测, 试剂盒分别购自军事医学科学院、第四军医大学免疫学教研室, 按说明书操作。收集静脉血标本时和 LPS 测定中所用的有机玻璃器材、塑料及橡胶制品均经去热原处理。

4. 统计学处理: 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 STAT 5.0 程序包进行处理。组间和组内差异进行单因素方差分析, 各指标间关系采用线性相关分析。

结果

1. 血浆 LPS 水平的变化: 两组患者用药后 2 h 血浆 LPS 水平均达到峰值, 12 ~ 48 h 逐渐下降, 72 h 降至最低($P < 0.05$); 两组间各时相点比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$)。见表 2。

2. 血浆 TNF-α 水平的变化: 两组患者的血浆 TNF-α 水平用药后 2 h 均达到峰值, 较用药前分别增加(0.16 ± 0.16)、(0.48 ± 0.15) ng/ml, 12 ~ 48 h 逐渐下降, 72 h 降至最低, 其中 CPZ 组用药后 2 h TNF-α 水平明显高于用药前及 IPM 组($P < 0.01$)。IPM 组用药后各时相点与用药前比较, 差异均无显著性意义($P > 0.05$)。见表 3。

3. 血浆 IL-6 水平的变化: 两组患者用药后各时相点血浆 IL-6 水平与用药前比较, 差异无显著性意义($P > 0.05$); 两组用药后各时相点组间比较, 差异亦无显著性意义($P > 0.05$)。见表 4。

表 2 两组患者用药后血浆内毒素/脂多糖水平的比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)
Tab 2 Comparison of LPS levels between IPM group and CPZ group (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	用药前	用药后时间(h)				
			2	12	24	48	72
IPM 组	7	55.84 ± 5.79	62.61 ± 9.02	57.43 ± 5.32	49.09 ± 5.64	45.46 ± 4.40	41.56 ± 5.12*
CPZ 组	6	55.13 ± 7.57	69.08 ± 13.01*	60.20 ± 10.14	51.13 ± 12.30	46.68 ± 10.98	41.85 ± 8.04*

注: 与用药前比较, * $P < 0.05$

表 3 两组患者用药后血浆肿瘤坏死因子 α 水平的比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)
Tab 3 Comparison of TNF-α levels between IPM group and CPZ group (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	用药前	用药后时间(h)				
			2	12	24	48	72
IPM 组	7	0.31 ± 0.19	0.47 ± 0.13	0.39 ± 0.13	0.31 ± 0.17	0.28 ± 0.19	0.24 ± 0.17
CPZ 组	6	0.38 ± 0.15	0.86 ± 0.16**	0.51 ± 0.17	0.39 ± 0.15	0.32 ± 0.13	0.26 ± 0.08

注: 与用药前比较, ** $P < 0.01$; 与 IPM 组比较, # $P < 0.01$

表 4 两组患者用药后血浆白细胞介素 6 水平的比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)
Tab 4 Comparison of IL-6 levels between IPM group and CPZ group (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	用药前	用药后时间(h)				
			2	12	24	48	72
IPM 组	7	0.24 ± 0.17	0.25 ± 0.18	0.22 ± 0.14	0.20 ± 0.14	0.21 ± 0.13	0.20 ± 0.13
CPZ 组	6	0.29 ± 0.18	0.32 ± 0.20	0.31 ± 0.20	0.27 ± 0.16	0.24 ± 0.14	0.22 ± 0.11

4. 相关性分析: IPM 组患者的 LPS 水平与 TNF- α 水平呈显著正相关 ($r = 0.6350, P < 0.001$); TNF- α 与 IL-6 呈显著正相关 ($r = 0.5529, P < 0.001$)。CPZ 组患者的 LPS 水平与 TNF- α 水平呈显著正相关 ($r = 0.4237, P < 0.01$); TNF- α 水平与 IL-6 水平呈显著正相关 ($r = 0.4215, P < 0.01$)。

讨 论

细菌 LPS 主要通过 TNF- α 、IL-6 等炎症介质发挥其生物学作用,它所激发的炎症介质瀑布样反应最终可导致多器官功能障碍综合征的发生^[2]。因此,研究抗生素治疗过程中 LPS、TNF- α 、IL-6 水平的改变具有重要意义。

本研究结果显示,两组患者用药前血浆 LPS 水平差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 用药 2 h 后,血浆 LPS 水平均较用药前升高,CPZ 组升高幅度大于 IPM 组,提示不同种类的抗生素治疗烧伤革兰阴性杆菌感染时,可诱导细菌 LPS 释放,其释放量存在一定差异。两组患者用药前血浆 TNF- α 水平比较,差异无显著性意义 ($P > 0.05$); 用药后 TNF- α 的变化与 LPS 的变化趋势相同,与 Kishi 等^[3]的体外实验结果基本一致,且相关性分析提示 LPS 水平与 TNF- α 水平存在显著正相关,与 Peng 等^[4]的报道基本相符,表明 TNF- α 的产生与 LPS 的激活作用有关。此外在研究中还观察到,CPZ 组中有 1 例患者 TNF- α 水平有逐步升高的趋势,该患者最终死亡,提示 LPS 对 TNF- α 的激活表达有放大作用,这同 Ar-

lan 等^[5]报道的 TNF- α 在死亡患者中降低幅度很小、而在存活患者中降低幅度较大的结果一致,表明 TNF- α 可预报烧伤脓毒症患者的预后。该例患者 IL-6 水平一直居于 0.50 ~ 0.70 ng/ml,比其他存活患者 (0.2 ~ 0.3 ng/ml) 高, Yeh 等^[6]亦有类似报道,提示 IL-6 水平与感染的严重程度有关。本研究结果还表明, TNF- α 与 IL-6 有相似的动态变化趋势且存在显著的正相关,提示 TNF- α 可激活 IL-6 等介质的进一步释放,可见细胞因子在烧伤患者的病理生理变化中扮演着重要的角色^[6]。由于 LPS、TNF- α 和 IL-6 在体内的作用及相互关系相当复杂,三者在体内的生物学行为有待进一步研究。

参 考 文 献

- 1 Deveci M, Eski M, Sengezer M, et al. Effects of cerium nitrate bathing and prompt burn wound excision on IL-6 and TNF-alpha levels in burned rats. *Burns*, 2000, 26: 41.
- 2 Nast-Kolb D, Waydhasl C, Gippner SC, et al. Indicators of the post-traumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *J Trauma*, 1997, 42: 446.
- 3 Kishi K, Hirai K, Hiramatsu K, et al. Clindamycin suppresses endotoxin released by ceftazidime-treated *Escherichia coli* O55: B5 and subsequent production of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, 43: 616.
- 4 Peng YZ, Yuan ZQ, Xiao GX. Effects of early enteral feeding on the prevention of enterogenic infection in severely burned patients. *Burns*, 2001, 27: 145.
- 5 Arslan E, Yavuz M, Dalay C. The relationship between tumor necrosis factor (TNF)-alpha and survival following granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) administration in burn sepsis. *Burns*, 2000, 26: 521.
- 6 Yeh FL, Lin WL, Shen HD, et al. Changes in circulating levels of interleukin 6 in burned patients. *Burns*, 1999, 25: 131.

(收稿日期: 2003-01-06)

(本文编辑: 罗 勤)

· 病例报告 ·

烧伤后并发金黄色葡萄球菌烫伤样皮肤综合征一例

王艳华

患者烧伤后出现创面及全身感染较为多见,而并发金黄色葡萄球菌烫伤样皮肤综合征报道较少。该病多见于出生后 1~5 周的婴儿;成人罕见发病,且预后差,死亡率超过 50%^[1]。现将笔者单位 2002 年 5 月收治的 1 例该类患者报道如下。

患者男,66 岁,被热水烫伤后 1 h 入院。诊断: II 度烫伤,总面积 40% TBSA。入院后立即行抗休克、抗感染治疗。创面采用暴露疗法,外用烧烫伤宁喷剂(主要成分:牡丹皮、黄柏等,四川照金制药有限公司),患者平稳度过休克期。伤后 4 d 患者出现畏寒、高热,体温 40℃,颜面部潮红,躯干

可见片状红斑,触痛敏感。伤后 6 d 红斑逐渐蔓延至全身,轻微摩擦即可致表皮脱落、真皮浅层暴露,口周皮肤可见放射状皲裂。创面细菌培养结果为金黄色葡萄球菌。皮肤科诊断:烧伤后并发金黄色葡萄球菌烫伤样皮肤综合征。选用头孢噻肟钠 4 g 静脉滴注,1 次/d;同时予地塞米松 10 mg 静脉滴注,隔日半量递减。2 周后该综合征症状、体征消失。3 周后烧伤创面逐渐脱痂,患者痊愈出院。

参 考 文 献

- 1 吴志华,主编. 现代皮肤性病学. 广州: 广东人民出版社, 2000. 248.

(收稿日期: 2002-09-28)

(本文编辑: 莫 愚 罗 勤)

作者单位: 121001 锦州医学院附属医院烧伤科