

深入开展烧伤后早期脏器损害的研究

李国辉

严重烧伤后早期,由于微血管通透性增加,体液外渗,有效循环血量降低,导致微循环灌注不足,组织发生缺血、缺氧、能量代谢障碍,诱导细胞因子、炎症介质和蛋白酶的过度产生和激活,启动全身炎症反应,引起早期脏器损害。

心肌细胞是一种高度依赖线粒体供应能量的细胞,对能量需求十分旺盛,对缺血缺氧非常敏感,能量代谢发生障碍不仅影响心肌细胞正常的功能与代谢,甚至导致细胞的凋亡和坏死。p38 是应激反应中十分重要的蛋白激酶,在应激反应信号转导过程中起着非常重要的作用。烧伤后早期应激反应所引起的组织细胞缺血缺氧,可诱导细胞 p38 激酶激活,激活后的 p38 不但促进肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素 1(IL-1)等促炎因子的过度表达和释放,而且诱导细胞凋亡。有学者报道,心肌组织 p38 激酶在烧伤后 1 h 即强烈活化形成高峰,3、6 h 仍居于高位^[1]。而在缺氧复合烧伤血清损伤心肌细胞的实验中,伤后 6 h 培养液中乳酸脱氢酶(LDH)显著高于对照组^[2,3]。缺血缺氧还可从诱导核因子 κ B(NF- κ B)的活化和核转位。NF- κ B 是一种多效的核转录因子,调控多种细胞因子和炎症介质的转录^[4]。过多的细胞因子和炎症介质作用于心肌细胞,引起细胞内钙超载,诱发细胞凋亡和变性、坏死,导致心脏收缩和舒张功能发生障碍,最后可能出现心功能衰竭。烧伤后缺血缺氧等应激反应诱导的 p38、NF- κ B 活化与表达,促使了 TNF- α 和 IL-1 等促炎因子的产生和释放,而 TNF- α 和 IL-1 又进一步使得 p38、NF- κ B 活化与表达,如临床上处理不当,这种恶性反应不断地循环,最终将导致失控性炎症反应的发生。烧伤后早期的缺血缺氧等应激反应,引起组织细胞的活性氧大量增加^[5],这些活性氧不仅直接损伤细胞,而且诱发 p38、NF- κ B 活化与表达。本期张东霞等^[6]的研究表明,烧伤后 1 h 心肌组织匀浆中超氧化物歧化酶(SOD)即明显减少,丙二醛(MDA)明显增加,伤后 6 h SOD 降至最低值,MDA 升至最高值,提示此时心肌氧化损伤最为严重。线

粒体 DNA(mtDNA)位于线粒体内膜基质中靠近自由基产生的场所,伤后 1 h 心肌表现过氧化损伤,同时大鼠的心肌 mtDNA 发生 4834 kp 大片段的部分缺失,至伤后 3 h, mtDNA 缺失程度减轻。这些基因片段的缺失,可能会通过影响线粒体氧化磷酸化而对烧伤后早期的心肌起损伤作用。缺血缺氧可以促进缺氧诱导因子 1(HIF-1)表达,HIF-1 在缺氧细胞的能量代谢及氧利用障碍机制中有重要作用。党永明等^[7]利用 DNA 介导的双链小片段干扰 RNA(siRNA)技术建立 HIF-1 α 低表达心肌模型并进行的相关研究表明,缺氧早期 HIF-1 α 蛋白表达增高主要是由于蛋白降解受抑制而非合成增加。但随缺氧时间延长,RNA 干扰组 HIF-1 α 蛋白水平快速下降,提示 HIF-1 α 蛋白的高水平维持依赖蛋白合成增加。这方面的报道很少,有待进一步深入研究。

肺脏是临床上最早发生衰竭的器官之一,且发生率最高。它不仅是气体交换的器官,而且是一些激素、介质、细胞因子产生和灭活的场所。烧伤后早期血容量减少、组织灌注不足,引起交感-肾上腺素系统和肾素-血管紧张素系统功能亢进,肺血管收缩,毛细血管静水压增高,进而使得肺毛细血管内压增高。在补液复苏再灌注后,细胞内所产生的活性氧以及细胞因子和炎症介质造成肺血管内皮细胞的损伤,使其通透性增加,产生肺水肿,造成气体交换障碍,引发低氧血症。早期肺损伤的一个重要特征就是多形核白细胞(PMN)穿越血管内皮屏障,在肺毛细血管内被扣押、聚集、活化,释放多种炎症介质,产生炎症放大效应。p38 参与了 PMN 跨内皮移行的全过程^[8],活化的 p38 调节细胞间黏附和 NF- κ B 活化,并增强 TNF- α mRNA 的表达。移行到血管外的 PMN 释放氧自由基和炎症介质,引起肺损伤。本期陈旭林等^[9]探讨了 p38 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)在烧伤大鼠急性肺损伤机制中的作用,表明 p38 MAPK 被活化后,通过活化转录因子激活蛋白 1(AP-1)介导了严重烧伤后 TNF- α 、IL-1 β 的产生和肺血管内皮细胞的损害,阻断 p38 MAPK 信号通路可降低 TNF- α 和 IL-1 β 含量,从而减轻肺损伤,但应用于临床尚需进一步研究。

作者单位: 330006 南昌,江西医学院附属第一医院烧伤中心

烧伤后早期脏器损害的另一重要因素是烧伤创面的组织细胞损伤及侵入创面的细菌产物(内毒素等)诱导产生大量细胞因子和炎症介质进入血液,随血流进入远离创面部位的脏器,引起早期脏器损害。梁鹏飞等^[10]研究了烧伤患者的痂下水肿液及血清可同时通过激活死亡受体信号通路和线粒体信号通路,诱导血管内皮细胞凋亡。李志清等^[11]用烧伤血清诱导单核细胞 p50、p65 核移位和核抑制因子 α (I κ B α)降解,进而活化 NF- κ B 致使单核细胞产生炎症细胞因子,导致了过度炎症反应。因此需重视烧伤后早期有效补充血容量,减少缺血缺氧造成的损害。同时尽早清除烧伤创面坏死组织、减少创面炎症介质产生,对减轻烧伤后早期脏器损害有重要作用。据李峰等^[12]报道,休克期切痂可明显降低血清中 TNF- α 水平及早期切痂可降低骨骼肌解偶联蛋白(uncoupling protein, UCP)2、3 表达。UCP 是影响机体能量代谢的线粒体蛋白,其降低可减少能量消耗,有利于尽快纠正烧伤后超高代谢,减轻因代谢障碍引起的组织细胞损伤。

但烧伤后引起早期脏器损害的原因非常复杂,许多细胞因子和炎症介质互相影响,互为因果,形成网络状联系。必须继续深入研究其机制及防治措施,这对提高严重烧伤治疗水平有重要意义。

参 考 文 献

- Ballard-Croft CD, White J, David L, et al. Role of p38 mitogen-activated protein kinase in cardiac myocyte secretion of the inflammatory cytokine TNF- α . Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2001, 280: 1970-1981.
- 张家平,黄跃生,刘敬,等. 烫伤大鼠心肌细胞丝裂素活化蛋白激酶的活化及胞内分布规律的研究. 中华烧伤杂志, 2003, 19: 137-140.
- 张家平,黄跃生,杨宗城,等. p38 激酶途径介导缺氧复合烧伤血清所致大鼠心肌细胞损害. 第三军医大学学报, 2003, 25: 1596-1598.
- 李志清,黄跃生,杨宗城. 烧伤血清对内皮细胞核因子 κ B 核移位的影响. 中华烧伤杂志, 2002, 18: 265-267.
- Wang GQ, Xia ZF, Yu BJ, et al. Cardiac apoptosis in burned rats with delayed fluid resuscitation. Burns, 2001, 27: 250-254.
- 张东霞,黄跃生,赵颂涛,等. 烧伤后早期心肌线粒体 DNA 大片段缺失的实验研究. 中华烧伤杂志, 2004, 20: 271-274.
- 党永明,黄跃生,杨宗城,等. 双链小片段干扰 RNA 抑制缺氧条件下大鼠心肌细胞缺氧诱导因子 1 α 表达. 中华烧伤杂志, 2004, 20: 278-280.
- Nick JA, Avdi NJ, Young SK. Selective activation and functional significance of p38 α mitogen-activated protein kinase in lipopolysaccharide-stimulated neutrophils. J Clin Invest, 1999, 103: 851-885.
- 陈旭林,夏照帆,韦多,等. p38 丝裂原活化蛋白激酶在烧伤后急性肺损伤中的作用机制. 中华烧伤杂志, 2004, 20: 262-264.
- 梁鹏飞,张丕红,杨兴华,等. 烧伤患者血清与痂下水肿液诱导内皮细胞凋亡的实验研究. 中华烧伤杂志, 2004, 20: 275-276.
- 李志清,黄跃生,杨宗城,等. 烧伤患者血清对单核细胞核因子 κ B 核移位的影响. 中华烧伤杂志, 2004, 20: 265-267.
- 李峰,郭振荣,柴家科,等. 大鼠烫伤后不同时间切痂骨骼肌解偶联蛋白 2、3 mRNA 表达水平的改变. 中华烧伤杂志, 2004, 20: 268-270.

(收稿日期:2004-07-12)

(本文编辑:王旭)

· 经验交流 ·

救治烧伤创面海水浸泡六例

黄国雨 赵晓光 徐谦 徐纪玲

本组患者 6 例,其中男 4 例、女 2 例,被火焰烧伤后坠入海中浸泡约 45 min,随即送入笔者单位。烧伤总面积 20%~46% TBSA,创面散布于头、面、躯干及四肢,多呈红斑状,似 I 度烧伤;散在少数水疱,为浅 II 度。创面疼痛剧烈,拔毛痛,患者口渴。用等渗盐水反复冲洗创面,再以 0.05% 洗必泰冲洗两遍,1% 碘伏湿敷后包扎。补液,口服维生素 C、E 并防治感染。伤后第 2 天,患者红斑状创面逐渐形成水疱。伤后第 3 天水疱逐渐融合,基底潮红。伤后第 5 天,创面渗出逐渐减少。伤后 1~5 d 创面细菌培养主要为大肠杆菌及表皮葡萄球菌。伤后 14 d 头面部创面逐渐上皮化。四肢及躯干创面经换药,于伤后 16~18 d 愈合,愈合处瘙痒严重,予以肤康霜(积雪草苷,上海现代浦东药厂)对症治疗有效。

讨论 本组患者烧伤后同时坠海且在海中滞留时间一致,其症状及创面转归情况基本相似。海水终止了残热对创

面的作用,加之海水的渗透压是人体血液渗透压的 3~4 倍,引起组织及创面脱水,所以伤后创面肿胀及水疱形成是一个渐进过程,表现为:伤后初期与普通 I 度创面相似;伤后 48~72 h 逐渐出现水疱并融合成片,基底潮红;愈合时间为 16~18 d。

近几年来,笔者单位收治的烧伤患者创面细菌主要为铜绿假单胞菌,而本组患者创面主要检出大肠杆菌及表皮葡萄球菌。这是因为海水中的细菌以大肠杆菌为主^[1],烧伤后长时间浸泡于海水中,创面必然受到污染。此外东海海水的 pH 值 > 8.0 ^[1],创面长时间浸泡其中可致轻度碱烧伤。本组患者伤后 48~72 h 创面渗出逐渐增多,伤后 5 d 达高峰,创面进行性加深,与碱烧伤的临床特征相符。

参 考 文 献

- 陈璧,丁国斌,唐建兵,等. 纳米烧(烫)伤敷料对海水浸泡兔软组织伤愈合的实验研究. 中华航海医学与高气压医学杂志, 2002, 3: 147-151.

(收稿日期:2003-05-26)

(本文编辑:罗勤)

作者单位:316000 舟山,解放军第四一三医院烧伤科