

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00458

组胺 HR1 拮抗剂对变应性鼻炎大鼠血清白细胞介素-12 的影响

Effect of HR1 antagonist on serum level of IL-12 in allergic rhinitis in rats

燕志强^{1,2}, 章如新^{2,3*}, 余少卿⁴, 刘国均⁵, 温武², 姜俊芝⁶, 吴革平⁷

- 1. 解放军第 97 医院耳鼻咽喉科, 徐州 221004
- 2. 第二军医大学长海医院耳鼻咽喉科, 上海 200433
- 3. 复旦大学附属华东医院耳鼻咽喉科, 上海 200040
- 4. 济南军区总医院耳鼻咽喉科, 济南 250031
- 5. 温州医学院第二附属医院耳鼻咽喉科, 温州 325000
- 6. 安徽省阜阳市肿瘤医院头颈科, 阜阳 236018
- 7. 江苏省张家港市人民医院耳鼻咽喉科, 张家港 215600

[关键词] 变应性鼻炎; 白细胞介素-12; 组胺 HR1 拮抗剂

[中图分类号] R 765.21 [文献标志码] B [文章编号] 0258-879X(2008)04-0458-02

随着分子生物学技术的发展,对组胺功能认识的不断深入,组胺在变应性鼻炎等变态反应性疾病中对免疫系统的影响逐步引起重视。组胺 HR1 拮抗剂是目前治疗变应性鼻炎的主要药物之一,但治疗中也存在不足之处。本研究旨在进一步了解组胺和 HR1 拮抗剂在变应性鼻炎中的作用机制。

1 材料和方法

1.1 实验动物 6 周龄健康 SD 大鼠 36 只,雌雄各半,体质量 160~200 g,由第二军医大学长海医院动物实验中心提供。静养 1 周后,称体质量编号随机分为 3 组:正常对照组(NC 组),变应性鼻炎无干预组(AR 组),变应性鼻炎 HR1 拮抗剂干预组(HA 组)。

1.2 变应性鼻炎动物模型制备及药物干预 参照章如新法即卵蛋白致敏法^[1],AR 组、HA 组两组大鼠按上述方法制备动物模型,NC 组用生理盐水代替卵蛋白同步进行作为对照,1%的卵蛋白生理盐水溶液鼻腔激发 5 d,AR 组、HA 组动物均出现典型变应性鼻炎症状后,自第 6 日起 AR 组继续 1%的鸡卵蛋白溶液鼻腔激发,HR1 拮抗剂干预组则在 1%的卵蛋白溶液鼻腔激发前 30 min 给予氯雷他定混悬液灌胃(10 mg/kg),每日 1 次,累计 9 d,在鼻腔激发第 14 日鼻腔激发后 1 h 开始收集标本,于最后 1 次激发后 1 h 戊巴比妥钠溶液腹腔注射麻醉(40 mg/kg),采血离心后取上清夜-20℃保存。

1.3 标本检测 ABC-ELISA 法按照操作说明测定血清中白细胞介素-12(IL-12)含量。将标准样品稀释液或待测样品 100 μl 依次加入微孔板孔中,其中前 7 孔为梯度稀释的样品

稀释液,第 8 孔为空白对照,37℃放置 120 min;洗涤液将反应板充分洗涤 4 次;每孔中加入一抗工作液 100 μl,充分混匀后 37℃静置 60 min;洗涤液充分洗涤反应板反复 4 次;每孔加酶标抗体工作液 100 μl,37℃静置 60 min;同前洗涤反应板,每孔加底物工作液 100 μl,37℃暗处反应 5~10 min,出现黄色;每孔加 1 滴反应终止液混匀,颜色加深,492 nm 处读取光密度(D)值;根据标准品稀释液测定结果绘制标准曲线并根据标准曲线得出待测样品 IL-12 浓度。

2 结果

变应性鼻炎无药物干预组大鼠血清 IL-12 含量(19.38±3.82)比正常对照组大鼠(27.20±3.85)显著减少(P<0.001),而经氯雷他定干预后 IL-12 水平(22.61±4.38)较变应性鼻炎无药物干预组增高(P=0.042)。

3 讨论

IL-12 是由主要树突状细胞(DCs)分泌的细胞因子,DCs 是体内最重要、功能最强的抗原递呈细胞(APC),处于启动特异免疫反应的中心地位,是机体内目前所知的唯一能激活初始型 T 细胞产生特异性免疫应答的 APC,近年来备受关注。DCs 在变应性鼻炎等变态反应性疾病中的作用日益受到重视,它可以影响 Th₀ 细胞分化从而影响 Th₁/Th₂ 反应的平衡状态,所分泌的细胞因子 IL-12 在这一过程中发挥着作用^[2-4]。有证据表明组胺可以通过影响 DCs 生长、发育、分化及细胞因子的表达而影响 Th₁/Th₂ 的平衡状态^[5-6]。

[收稿日期] 2007-10-19 [接受日期] 2008-01-28

[基金项目] 上海市卫生系统百名跨世纪优秀学科带头人培养基金(BR003). Supported by Fund for "One Hundred Leading Scientists for 21st Century" of Health Department of Shanghai Municipal Government(BR003).

[作者简介] 燕志强,博士,主治医师. E-mail: yanzhiq2000@yahoo.com.cn

* 通讯作者(Corresponding author). Tel: 021-62483180, E-mail: rxzhang@x263.net

在花粉季节期间,鼻上皮黏膜下肥大细胞大量增加,组胺自这些细胞释放,不仅诱导急性变态反应症状,而且对维持这一反应进入慢性过程至关重要,日益增加的证据表明它可以影响多种免疫/炎症细胞以及效应器功能^[7-8]。

研究发现各种不同类型的 DCs 表面均具有组胺的 4 种 HR,但表达量有所不同,这为组胺影响 DCs 的功能奠定了基础,有资料表明组胺对 DCs 具有一定的趋化作用。本研究通过制备变应性鼻炎大鼠模型,用组胺拮抗剂进行干预观察变应性鼻炎中细胞因子 IL-12 产生的影响。结果显示经拮抗剂干预后 IL-12 水平较变应性鼻炎无药物干预组增高。

IL-12 是 DCs 分泌的主要细胞因子,变应性鼻炎中 IL-12 的产生下降,说明 DCs 产生 IL-12 的能力受到抑制;当 HR1 拮抗剂干预后,IL-12 含量有显著差异的改变,表明组胺对 DCs 产生 IL-12 的能力的影响可能是通过 HR1 实现的,但也不排除通过其他受体亚型获得的可能性。

[参考文献]

[1] 章如新,江德胜,李兆基,周水森,萧轼之,乔德彪. P 物质能神经阻滞剂治疗变应性鼻炎的实验研究[J]. 中华耳鼻咽喉科杂志,1994,29:282-285.

[2] Krouwels F H, Hol B E, Lutter R, Bruinier B, Bast A, Jansen H M, et al. Histamine affects interleukin-4, interleukin-5, and in-

terferon- γ production by human T cell clones from the airway and blood[J]. Am J Respir Cell Mol Biol, 1998, 18: 721-730.

[3] Till S J, Durham S R, Rajakulasingam K, Humbert M, Huston D, Dickason R, et al. Allergen-induced proliferation and interleukin-5 production by bronchoalveolar lavage and blood T cells after segmental allergen challenge[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1998, 158: 404-411.

[4] Naseer T, Minshall E M, Leung D Y, Laberge S, Ernst P, Martin R J, et al. Expression of IL-12 and IL-13 mRNA in asthma and their modulation in response to steroid therapy[J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 155: 845-851.

[5] Mazzoni A, Young H A, Spitzer J H, Visintin A, Segal D M. Histamine regulates cytokine production in maturing dendritic cells, resulting in altered T cell polarization[J]. J Clin Invest, 2001, 108: 1865-1873.

[6] Caron G, Delneste Y, Roelandts E, Duez C, Bonnefoy J Y, Pestel J, et al. Histamine polarizes human dendritic cells into th2 cell-promoting effector dendritic cells[J]. J Immunol, 2001, 167: 3682-3686.

[7] Jutel M, Watanabe T, Akdis M, Blaser K, Akdis C A. Immune regulation by histamine[J]. Curr Opin Immunol, 2002, 14: 735-740.

[8] Akdis C A, Blaser K. Histamine in the immune regulation of allergic inflammation[J]. J Allergy Clin Immunol, 2003, 112: 15-22.

[本文编辑] 孙岩

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00459

• 短篇报道 •

骨盆骨折合并会阴、下肢大面积皮肤潜行剥脱伤救治

Management of pelvic fracture complicated with extensive internal degloving injury in perineum and lower limbs

陈育岳,张春才,刘欣伟,管华鹏,李卓东,苏佳灿
第二军医大学长海医院骨科,上海 200433

[关键词] 骨盆;骨折;会阴;下肢;皮肤潜行剥脱伤

[中图分类号] R 683.3;R 641

[文献标志码] B

[文章编号] 0258-879X(2008)04-0459-02

骨盆骨折多系高能量损伤所致,常伴有严重的复合伤,如失血性休克、腹腔脏器破裂、直肠肛管损伤、大面积皮肤挫伤、剥脱伤等^[1]。骨盆骨折合并会阴、下肢大面积皮肤潜行剥脱伤较为罕见,目前大多数医院收治的此类患者很少,以致很难对此类创伤患者制定出最合理的抢救治疗计划。如何快速、准确地抢救治疗骨盆骨折合并会阴下肢大面积皮肤潜行剥脱伤,尽可能减少致残率和病死率,是临床上一个相当棘手的课题。我院 2005 年 7 月至 2007 年 6 月共收治了 7 例此类患者,现将其临床资料报告如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料 7 例患者中,儿童 2 例,12~14 岁,中位年

龄 13 岁,成年人 5 例,男性 4 例,女性 1 例,年龄为 19~49 岁,中位年龄 28.5 岁。致伤原因:车祸车轮碾压 5 例,机器绞轧伤 2 例。其中 1 例为闭合伤,其余 6 例为开放伤。骨盆骨折:耻骨上下肢骨折 7 例,骶髂关节分离 6 例。合并股骨干骨折 6 例。剥脱伤部位:会阴、臀部、单侧下肢 4 例,会阴、臀部、双侧下肢 7 例(含腰背部 2 例)。剥脱伤面积:面积为 38%~48% 烧伤总体表面积(TBSA),平均 40% TBSA。

1.2 处理方法 在处理上要把抢救患者生命放在首位,McMurtry 等^[2]针对此类患者提出 ABCDEF 抢救方案:A(气道):保持通畅呼吸道。B(出血):建立多路静脉通道,扩充血容量,使用抗休克裤,监测凝血功能。C(中枢神经系统):过

[收稿日期] 2007-12-18

[接受日期] 2008-01-31

[作者简介] 陈育岳,硕士生. E-mail:chenyuyue@yahoo.cn

度通气,保持 PaCO₂ 在 30~35 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa),应用肾上腺皮质激素。D(消化):腹内脏器损伤,脐上诊断性腹腔灌注。E(排泄):尿道、膀胱损伤。F(骨折):其他部位骨与关节损伤。抢救时各环节同时进行,相互配合,缩短时间,为抢救患者生命提供宝贵时间。在抢救时应立即开始术前准备,备血和自体血回输、组织相关科室会诊配合准备手术。抗休克同时急诊手术:(1)骶髂关节分离伤及骶前血管丛,有时可演变为巨大的腹膜后血肿,仅靠输血,难以奏效。(2)坐骨大、小切迹与髂前下棘之三角骨折的出血,此处出血犹如“海绵状血管瘤”,争时手术+ATMFS将CAF聚合记忆锁定解剖位并在断端持续施加压应力,可快速控制出血^[3-6]。开放伤口予常规彻底清创,骨折内固定手术同时将剥脱皮肤修整回植,大面积潜行剥脱伤的病理损伤较为复杂,皮肤本身因受外力作用,术中皮肤活性难以判断。胥少汀等^[4]在这方面做出的研究结论是,单纯将皮瓣原位缝合是危险而有害的。根据撕脱皮肤完整程度、带蒂与否以及血供状况采取不同的处理方法:(1)完全撕脱游离皮肤,经清洗消毒后,用剪刀或刀片将皮下脂肪组织去除,使其成为全厚皮片;明显坏死部分予切除,轻微挫伤、擦伤部分,予以保留,修剪创缘,原位缝合皮片。(2)带蒂的大面积撕脱皮肤,将皮下脂肪去除至血运存在的近蒂部,剪除皮下脂肪至有活动性出血为止。保留蒂部真皮下血管网、血供,原位缝合。回植创面的皮片打一些小孔厚敷料分层加压包扎。术中行结肠造瘘,防止大便污染伤口。术后积极抗感染及支持治疗,精心护理,及时更换伤口敷料,观察皮片活性,如发现皮片坏死,应予剪除,面积较大坏死需要植皮,小面积坏死可换药自愈。

2 结果

6例患者救治成功,成功率85.7%,死亡1例,死亡原因系术后大便污染伤口,伤口感染引起败血症。成功病例均预后良好,骨折愈合及功能恢复均良好,回植皮片成活94.2%~95.4%,平均94.9%,回植皮片成活后颜色弹性接近正常,存在部分感觉。

3 讨论

骨盆骨折合并会阴下肢皮肤潜行剥脱伤患者治疗难度大,术后由于植皮面积大,部位特殊,术后容易并发感染,并发感染后病死率高。总结本组7例患者抢救及治疗过程,笔者认为,救治成功得益于以下几个方面:(1)多科室通力合作、密切配合是治疗成功的前提。骨盆骨折合并会阴下肢皮肤潜行剥脱伤患者病情复杂,一般涉及多个系统或器官损伤,单一学科无法完成救治工作。任何一种损伤处置不当或者不及时,都可对治疗过程产生不利影响,甚至导致治疗失败。(2)全身对症支持治疗是治疗成功的基础。主要包括循环、呼吸、营养代谢支持以及抑制全身炎症反应等。只有全身支持治疗得力,才能保证手术的顺利进行及术后患者恢复,生命体征保持平稳。(3)手术处理及手术时机选择是抢救成功的重要环节。任何时候要遵循外科基本原则,包括骨折固定、止血、引流、修补等;抢救患者时应分秒必争,抢救确

保生命体征同时应急诊手术,条件允许争取一次麻醉处理多部位损伤,减少手术次数对患者打击。本组几例患者均在一次手术中行清创,骨折固定,植皮,结肠造瘘等。(4)抗感染贯穿抢救治疗始终,且决定着抢救最终的成败。清创、引流、结肠造瘘和有效的创面处理是防治感染的基础,同时有针对性地应用敏感抗生素。彻底清创,认真清除异物、坏死组织,修整皮缘,使污染伤口变成清洁伤口,使感染的可能性降至最低。因为大面积撕脱伤皮肤血液循环差,甚至无血液循环,更容易感染,因此一丝不苟、彻底清创很重要。在此类患者中结肠造瘘也是十分重要的,因植皮部位特殊,会阴及大腿植皮区域容易受大便污染而导致感染,不利于植皮的成活,严重可并发败血症或多器官功能障碍综合征(MODS)等导致死亡。7例患者中死亡1例,死亡原因系术后大便污染伤口,伤口感染引起败血症。(5)精心护理为救治成功提供了有力保障。大腿、臀部广泛皮肤撕脱伤由于合并骨盆骨折,不能随意翻动身体,给创面的治疗、褥疮的预防以及会阴部的护理等造成很大的困难。在护理过程中态度和蔼,鼓励患者树立信心,给予患者精神支持,保持会阴部干燥、清洁,为植皮成活提供了良好环境,在换药中积极配合医生,做到动作轻柔,速度快,减少患者痛苦,并保持敷料干燥清洁,鼓励患者行患肢功能锻炼,预防关节僵硬、肌肉萎缩、骨质脱钙和褥疮的发生等^[5]。(6)生命体征观察不可忽视。术后应密切观察患者出入量、尿量、皮肤成活情况、伤口引流量、神志以及体温、血压等重要生命体征,及时根据患者情况动态调整治疗方案。尤其皮肤情况,如发现皮片坏死,应予剪除,面积较大坏死需要植皮,小面积坏死可换药自愈。

通过多科室通力合作,及时恰当的围手术期准备,骨盆骨折合并会阴下肢大面积皮肤潜行剥脱伤救治可以获得较高成功率及良好预后,在整个抢救过程中,把好感染关,彻底清创,早期行结肠造瘘乃重中之重。

[参考文献]

- [1] 牛云飞,王家林,张春才. 结肠、膀胱造瘘、褥疮和入路附近皮肤挫伤感染期间复杂性髌臼骨折的处理[J]. 中国骨伤, 2007, 20: 458-460.
- [2] McMurry R, Walton D, Dickinson D, Kellam J, Tile M. Pelvic disruption in the polytraumatized patient: a management protocol[J]. Clin Orthop Relat Res, 1980, 151: 22-30.
- [3] 张春才,许硕贵,禹宝庆,徐卫东,沈洪兴,苏佳灿,等. 应用髌臼三维记忆内固定系统(ATMFS)治疗复杂性髌臼骨折及其临床意义[J]. 中华创伤骨科杂志, 2004, 6: 364-368.
- [4] 胥少汀,葛宝丰,徐印坎. 实用骨科学[M]. 2版. 北京:人民军医出版社, 2003: 994.
- [5] 莫楚,罗远凤. 双大腿、臀部广泛性皮肤撕脱伤伴感染合并骨盆骨折的护理[J]. 医学文选, 2002, 21: 413-414.
- [6] 张春才,牛云飞,禹宝庆,许硕贵,王家林,苏佳灿,等. 复杂性髌臼骨折合并同侧股骨颈骨折及多处骨折的治疗与对策[J]. 中国骨伤, 2007, 20: 437-439.

[本文编辑] 曹静