

甲状腺素替代治疗在兔氢氟酸烧伤应激诱导的非甲状腺性病态综合征中的应用研究

胡江 邹玉婷 段淑芳 李能娟 王亚丽 缪菁 贺晓鸣 季菊珍

【摘要】 目的 观察不同剂量的甲状腺素替代治疗对氢氟酸烧伤诱导应激状态下兔非甲状腺性病态综合征(NTIS)中甲状腺功能及炎症因子变化的影响。方法 采用随机数字表法从 30 只健康清洁级新西兰兔中选取 6 只作为正常对照组,不致伤;余下 24 只兔采用体积分数 55% 氢氟酸造成 5% TBSA 烧伤,伤后 24 h 内死亡 5 只剔除本实验。将建模成功的 19 只烧伤兔按随机数字表法分为烧伤对照组 9 只,给予安慰剂(淀粉);小剂量治疗组及大剂量治疗组各 5 只,分别按 2、10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量于伤后 24 h 开始喂服左甲状腺素片。3 组致伤兔分别于伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 分离血清,采用化学发光法测定甲状腺功能参数游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)、促甲状腺素(TSH)含量,采用 ELISA 法测定炎症因子热休克蛋白(HSP)、TNF- α 、IL-6 含量。正常对照组兔于以上相同时相点行相关检测。对数据行重复测量方差分析和 LSD 检验。结果 小、大剂量治疗组重复测量方差分析显示,不同剂量左甲状腺素对 FT3、FT4、TSH 含量的影响存在明显差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。小剂量治疗组兔 FT3 含量伤后 168、336 h 明显高于伤后 8 h ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), FT4 含量伤后 24、168、336 h 均与伤后 8 h 差异明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), TSH 含量伤后 24、336 h 与伤后 8 h 差异明显(P 值均小于 0.05)。大剂量治疗组兔 FT3 含量伤后 72、168、336 h 均明显高于伤后 8 h ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), FT4 含量伤后 8 h 与其余伤后各时相点均有明显差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), TSH 含量伤后 24 h 明显低于伤后 8 h ($P < 0.01$)。小剂量治疗组兔 HSP、TNF- α 、IL-6 含量伤后 72、168、336 h 与伤后 8 h 比较,均差异明显($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。大剂量治疗组兔 HSP 含量伤后 72、336 h 均明显低于伤后 8 h ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), TNF- α 含量伤后 8 h 与其余各伤后时相点比较均无明显差异(P 值均大于 0.05), IL-6 含量伤后 72、168、336 h 均明显低于伤后 8 h (P 值均小于 0.01)。结论 兔氢氟酸烧伤诱导产生 NTIS 后甲状腺功能及炎症因子随病程的延长呈规律变化。小剂量甲状腺素替代治疗能抑制炎症因子的水平且对甲状腺功能的早期恢复有益,大剂量甲状腺素替代治疗反而提高炎症因子水平且易出现药物性甲亢。

【关键词】 甲状腺素; 烧伤; 炎症; 应激状态; 非甲状腺性病态综合征

机体受到强烈刺激后即可产生应激反应。应激反应既可增强机体抵御能力,又能扰乱机体激素分泌、代谢的内稳态^[1],其对内分泌系统尤其是甲状腺轴产生明显影响,导致非甲状腺性病态综合征(NTIS)。NTIS 发病机制较复杂,多种细胞因子参与其发生发展^[2]。目前认为,在烧伤早期就应当积极减少失控性炎症反应^[3],避免过度的炎症反应导致多种烧伤后并发症的出现^[4]。本研究通过氢氟酸烧伤诱导兔应激反应产生 NTIS,并给予不同剂量甲状腺素观察干预后甲状腺功能及细胞因子变化的规律,探讨对预后的影响。

1 材料与方 法

1.1 主要试剂与仪器

游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)、促甲状腺素(TSH)试剂盒和 ARCHITECT i2000SR 型全自动化学发光免疫分析仪均购自美国雅培公司。热休克

蛋白(HSP)、TNF- α 、IL-6 检测试剂盒购自上海逸峰生物科技有限公司。体积分数 55% 氢氟酸(分析纯)购自上海远大过氧化物有限公司。左甲状腺素片购自德国默克公司。微量移液器购自京君龙实验仪器(北京)有限公司。ELX8000 型全自动酶标仪购自美国 Bio-Tek 公司。

1.2 动物模型制作及分组处理

健康成年清洁级新西兰兔 30 只,4~5 个月龄,雌雄不拘,体质量 1.8~2.5 kg,由浙江中医药大学医学实验动物中心提供,许可证号:SYXK 浙 2008-0116。单笼饲养,予统一饲料、一级动物实验室内喂养 2 周后进行实验。于兔一侧背部、腹部及颈前区剪毛,80 g/L 硫化钠脱毛后固定于专用实验架上,50 g/L 硫喷妥钠按 50 mg/kg 腹腔注射麻醉。采用随机数字表法取 6 只作为正常对照组,不致伤;另 24 只造成 5% TBSA 氢氟酸烧伤^[5],龙胆紫圈出拟烧伤区,在通风柜内用纱布团蘸体积分数 55% 氢氟酸涂布持续 1 min,用流动清水冲洗 5 min。伤后 24 h 内死亡 5 只,予以剔除。将建模成功的 19 只烧伤兔按照随机数字表法分为 3 组,烧伤对照组 9 只,给予安慰剂(淀粉);小剂量治疗组及大剂量治疗组各 5 只,后 2 组分别按 2、10 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ^[6] 剂量喂服左甲状

腺素片。喂服开始时间为伤后 24 h(前期实验已证实为烧伤应激后甲状腺功能水平最低时相点)^[7],每日上午 8:00 喂服 1 次至实验结束。

1.3 检测指标

3 组致伤兔分别于伤前及伤后 8、24、72、168、336 h,取非抗凝静脉血 3 mL,实验中死亡兔在接近死亡时抽取非抗凝静脉血 3 mL,以离心半径 13.5 cm,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,-80 °C 保存。

采用全自动化学发光免疫分析仪测定血清中甲状腺功能参数 FT3、FT4、TSH 的含量;采用 ELISA 法检测各组血清中炎症因子 HSP、TNF- α 、IL-6 的含量,全自动酶标仪于波长 450 nm 处读取吸光度值,根据标准曲线得到对应的细胞因子含量。正常对照组兔于以上相同时相点进行相关检测。

1.4 统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件行重复测量方差分析和 LSD 检验(软件自动略去该统计量值)。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

烧伤对照组兔伤后 8 h 全部存活,伤后 72、168 h 各死亡

2 只;小剂量治疗组兔伤后 8 h 全部存活,伤后 72 h 死亡 1 只;大剂量治疗组兔伤后 8 h 全部存活,伤后 72、168 h 各死亡 1 只。

2.2 血清甲状腺功能参数

烧伤对照组兔 FT3 含量除伤后 336 h 外其余伤后各时相点均低于本组伤前(P 值均小于 0.01),FT4 含量伤后各时相点均低于本组伤前(P < 0.05 或 P < 0.01),TSH 含量伤后 8、24、72 h 均低于本组伤前(P < 0.05 或 P < 0.01)。小、大剂量治疗组重复测量方差分析显示,不同剂量左甲状腺素对 FT3、FT4、TSH 含量的影响明显不同(P < 0.05 或 P < 0.01)。小剂量治疗组兔 FT3 含量伤后 168、336 h 明显高于伤后 8 h(P < 0.05 或 P < 0.01),FT4 含量伤后 24、168、336 h 均与伤后 8 h 差异明显(P < 0.05 或 P < 0.01),TSH 含量伤后 24、336 h 与伤后 8 h 差异明显(P 值均小于 0.05)。大剂量治疗组兔 FT3 含量伤后 72、168、336 h 均明显高于伤后 8 h(P < 0.05 或 P < 0.01),FT4 含量伤后 8 h 与其余伤后各时相点均有明显差异(P < 0.05 或 P < 0.01),TSH 含量伤后 24 h 明显低于伤后 8 h(P < 0.01)。见表 1~3。

2.3 血清炎症因子含量

烧伤对照组兔 HSP 含量除伤后 336 h 外其余各伤后时相点均高于本组伤前(P 值均小于 0.01),TNF- α 含量伤后

表 1 4 组兔不同时相点血清游离三碘甲状腺原氨酸含量比较(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	伤前	伤后 8 h	伤后 24 h	伤后 72 h	伤后 168 h	伤后 336 h
正常对照组	4.28 ± 0.18	4.27 ± 0.19	4.27 ± 0.21	4.28 ± 0.17	4.27 ± 0.20	4.26 ± 0.22
烧伤对照组	4.27 ± 0.20	3.23 ± 0.37 ^a	2.97 ± 0.08 ^a	3.38 ± 0.15 ^a	3.74 ± 0.11 ^a	4.03 ± 0.33
小剂量治疗组	4.27 ± 0.19	3.23 ± 0.35	2.98 ± 0.09	3.28 ± 0.25	3.90 ± 0.14 ^b	4.40 ± 0.23 ^c
大剂量治疗组	4.28 ± 0.20	3.24 ± 0.35	2.97 ± 0.10	4.01 ± 0.20 ^b	4.54 ± 0.08 ^c	5.02 ± 0.06 ^c

注:正常对照组各时相点兔数为 6 只,烧伤对照组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 9、9、9、7、5、5 只,小剂量治疗组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 5、5、5、4、4、4 只,大剂量治疗组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 5、5、5、4、3、3 只;为避免批间差异,在烧伤组伤后各时相点均同时检测了正常对照组游离三碘甲状腺原氨酸含量;烧伤对照组伤后各时相点与组内伤前比较,^aP < 0.01;小、大剂量治疗组伤后其余时相点与组内伤后 8 h 比较,^bP < 0.05,^cP < 0.01;正常对照组与烧伤对照组处理因素主效应,F = 57.979,P < 0.01;时间因素主效应,F = 13.353,P < 0.01;两者交互作用,F = 13.007,P < 0.01;烧伤对照组与小剂量治疗组处理因素主效应,F = 2.612,P > 0.05;时间因素主效应,F = 57.917,P < 0.01;两者交互作用,F = 3.130,P > 0.05;烧伤对照组与大剂量治疗组处理因素主效应,F = 122.697,P < 0.01;时间因素主效应,F = 41.288,P < 0.01;两者交互作用,F = 15.288,P < 0.01;小剂量治疗组与大剂量治疗组处理因素主效应,F = 63.754,P < 0.01;时间因素主效应,F = 62.169,P < 0.01;两者交互作用,F = 8.897,P < 0.01

表 2 4 组兔不同时相点血清游离四碘甲状腺原氨酸含量比较(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	伤前	伤后 8 h	伤后 24 h	伤后 72 h	伤后 168 h	伤后 336 h
正常对照组	9.52 ± 0.65	9.53 ± 0.63	9.52 ± 0.63	9.53 ± 0.65	9.52 ± 0.64	9.53 ± 0.61
烧伤对照组	9.53 ± 0.62	8.10 ± 0.49 ^a	6.41 ± 0.46 ^a	7.34 ± 0.43 ^a	8.79 ± 0.59 ^d	8.47 ± 0.37 ^a
小剂量治疗组	9.52 ± 0.61	8.09 ± 0.48	6.41 ± 0.46 ^b	8.03 ± 0.24	9.40 ± 0.27 ^b	9.51 ± 0.24 ^c
大剂量治疗组	9.53 ± 0.61	8.11 ± 0.51	6.42 ± 0.47 ^b	9.01 ± 0.20 ^c	11.65 ± 0.26 ^b	12.36 ± 0.29 ^b

注:正常对照组各时相点兔数为 6 只,烧伤对照组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 9、9、9、7、5、5 只,小剂量治疗组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 5、5、5、4、4、4 只,大剂量治疗组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 5、5、5、4、3、3 只;为避免批间差异,在烧伤组伤后各时相点均同时检测了正常对照组游离四碘甲状腺原氨酸含量;烧伤对照组伤后各时相点与组内伤前比较,^aP < 0.01,^dP < 0.05;小、大剂量治疗组伤后其余时相点与组内伤后 8 h 比较,^bP < 0.01,^cP < 0.05;正常对照组与烧伤对照组处理因素主效应,F = 40.381,P < 0.01;时间因素主效应,F = 9.554,P < 0.01;两者交互作用,F = 9.687,P < 0.01;烧伤对照组与小剂量治疗组处理因素主效应,F = 13.950,P < 0.01;时间因素主效应,F = 107.267,P < 0.01;两者交互作用,F = 2.502,P > 0.05;烧伤对照组与大剂量治疗组处理因素主效应,F = 181.504,P < 0.01;时间因素主效应,F = 291.073,P < 0.01;两者交互作用,F = 71.802,P < 0.01;小剂量治疗组与大剂量治疗组处理因素主效应,F = 243.449,P < 0.01;时间因素主效应,F = 73.694,P < 0.01;两者交互作用,F = 26.207,P < 0.01

表 3 4 组兔不同时相点血清促甲状腺素含量比较 (mU/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	伤前	伤后 8 h	伤后 24 h	伤后 72 h	伤后 168 h	伤后 336 h
正常对照组	3.76 ± 0.65	3.74 ± 0.65	3.73 ± 0.65	3.73 ± 0.63	3.75 ± 0.64	3.75 ± 0.65
烧伤对照组	3.75 ± 0.63	2.73 ± 0.33 ^a	1.75 ± 0.41 ^a	3.00 ± 0.27 ^d	3.34 ± 0.23	3.50 ± 0.52
小剂量治疗组	3.76 ± 0.65	2.74 ± 0.35	1.77 ± 0.39 ^b	2.82 ± 0.18	3.00 ± 0.12	3.38 ± 0.12 ^b
大剂量治疗组	3.74 ± 0.62	2.72 ± 0.36	1.74 ± 0.42 ^c	2.65 ± 0.28	2.40 ± 0.33	2.20 ± 0.10

注:正常对照组各时相点兔数为 6 只,烧伤对照组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 9、9、9、7、5、5 只,小剂量治疗组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 5、5、5、4、4、4 只,大剂量治疗组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 5、5、5、4、3、3 只;为避免批间差异,在烧伤组伤后各时相点均同时检测了正常对照组促甲状腺素含量;烧伤对照组伤后各时相点与组内伤前比较,^a $P < 0.01$,^d $P < 0.05$;小、大剂量治疗组伤后其余时相点与组内伤后 8 h 比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;正常对照组与烧伤对照组处理因素主效应, $F = 5.820$, $P < 0.05$;时间因素主效应, $F = 1.338$, $P > 0.05$;两者交互作用, $F = 1.232$, $P > 0.05$;烧伤对照组与小剂量治疗组处理因素主效应, $F = 2.140$, $P > 0.05$;时间因素主效应, $F = 9.216$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 0.391$, $P > 0.05$;烧伤对照组与大剂量治疗组处理因素主效应, $F = 26.975$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 14.720$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 6.148$, $P < 0.01$;小剂量治疗组与大剂量治疗组处理因素主效应, $F = 10.977$, $P < 0.05$;时间因素主效应, $F = 8.311$, $P < 0.05$;两者交互作用, $F = 9.359$, $P < 0.05$

表 4 4 组兔不同时相点血清热休克蛋白含量比较 (pg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	伤前	伤后 8 h	伤后 24 h	伤后 72 h	伤后 168 h	伤后 336 h
正常对照组	0.25 ± 0.03	0.25 ± 0.04	0.24 ± 0.03	0.23 ± 0.04	0.26 ± 0.05	0.25 ± 0.03
烧伤对照组	0.25 ± 0.03	0.44 ± 0.03 ^a	0.43 ± 0.04 ^a	0.36 ± 0.03 ^a	0.29 ± 0.03 ^a	0.28 ± 0.03
小剂量治疗组	0.24 ± 0.03	0.43 ± 0.05	0.44 ± 0.05	0.34 ± 0.03 ^b	0.28 ± 0.03 ^c	0.26 ± 0.03 ^c
大剂量治疗组	0.25 ± 0.04	0.45 ± 0.04	0.43 ± 0.03	0.35 ± 0.03 ^b	0.35 ± 0.07	0.33 ± 0.03 ^c

注:正常对照组各时相点兔数为 6 只,烧伤对照组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 9、9、9、7、5、5 只,小剂量治疗组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 5、5、5、4、4、4 只,大剂量治疗组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 5、5、5、4、3、3 只;为避免批间差异,在烧伤组伤后各时相点均同时检测了正常对照组热休克蛋白含量;烧伤对照组伤后各时相点与组内伤前比较,^a $P < 0.01$;小、大剂量治疗组伤后其余时相点与组内伤后 8 h 比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;正常对照组与烧伤对照组处理因素主效应, $F = 29.718$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 5.833$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 10.641$, $P < 0.01$;烧伤对照组与小剂量治疗组处理因素主效应, $F = 2.805$, $P > 0.05$;时间因素主效应, $F = 37.560$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 0.201$, $P > 0.05$;烧伤对照组与大剂量治疗组处理因素主效应, $F = 8.939$, $P < 0.05$;时间因素主效应, $F = 19.784$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 3.379$, $P < 0.05$;小剂量治疗组与大剂量治疗组处理因素主效应, $F = 22.327$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 11.629$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 2.085$, $P > 0.05$

表 5 4 组兔不同时相点血清 TNF- α 含量比较 (pg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	伤前	伤后 8 h	伤后 24 h	伤后 72 h	伤后 168 h	伤后 336 h
正常对照组	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.22 ± 0.03	0.21 ± 0.03
烧伤对照组	0.21 ± 0.03	0.34 ± 0.03 ^a	0.34 ± 0.03 ^a	0.27 ± 0.04 ^a	0.26 ± 0.03 ^a	0.24 ± 0.03 ^c
小剂量治疗组	0.21 ± 0.03	0.34 ± 0.04	0.34 ± 0.03	0.25 ± 0.04 ^b	0.24 ± 0.03 ^b	0.22 ± 0.03 ^d
大剂量治疗组	0.22 ± 0.03	0.35 ± 0.03	0.33 ± 0.03	0.35 ± 0.03	0.38 ± 0.03	0.37 ± 0.03

注:正常对照组各时相点兔数为 6 只,烧伤对照组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 9、9、9、7、5、5 只,小剂量治疗组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 5、5、5、4、4、4 只,大剂量治疗组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 5、5、5、4、3、3 只;为避免批间差异,在烧伤组伤后各时相点均同时检测了正常对照组 TNF- α 含量;烧伤对照组伤后各时相点与组内伤前比较,^a $P < 0.01$,^c $P < 0.05$;小、大剂量治疗组伤后其余时相点与组内伤后 8 h 比较,^b $P < 0.05$,^d $P < 0.01$;正常对照组与烧伤对照组处理因素主效应, $F = 19.279$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 5.277$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 2.144$, $P > 0.05$;烧伤对照组与小剂量治疗组处理因素主效应, $F = 3.015$, $P > 0.05$;时间因素主效应, $F = 9.946$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 0.922$, $P > 0.05$;烧伤对照组与大剂量治疗组处理因素主效应, $F = 133.766$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 41.573$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 16.268$, $P < 0.01$;小剂量治疗组与大剂量治疗组处理因素主效应, $F = 220.770$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 22.802$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 13.496$, $P < 0.01$

各时相点均高于本组伤前 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),IL-6 含量伤后 8、24、72 h 均高于本组伤前 (P 值均小于 0.01)。小、大剂量治疗组重复测量方差分析显示,不同剂量左甲状腺素对 HSP、TNF- α 、IL-6 含量的影响存在明显差异 (P 值均小于 0.01)。小剂量治疗组兔 HSP、TNF- α 、IL-6 含量伤后 72、168、336 h 与伤后 8 h 比较,均差异明显 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。大剂量治疗组兔 HSP 含量伤后 72、336 h 均明显低于伤后 8 h

($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),TNF- α 含量伤后 8 h 与其余各伤后时相点比较,均无明显差异 (P 值均大于 0.05),IL-6 含量伤后 72、168、336 h 均明显低于伤后 8 h (P 值均小于 0.01)。见表 4~6。

3 讨论

现代生活环境应激状态普遍存在。在各种应激刺激下,

表 6 4 组兔不同时相点血清 IL-6 含量比较 (pg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	伤前	伤后 8 h	伤后 24 h	伤后 72 h	伤后 168 h	伤后 336 h
正常对照组	0.21 ± 0.03	0.20 ± 0.03	0.20 ± 0.03	0.19 ± 0.03	0.21 ± 0.03	0.20 ± 0.04
烧伤对照组	0.20 ± 0.03	0.51 ± 0.03 ^a	0.46 ± 0.06 ^a	0.30 ± 0.03 ^a	0.26 ± 0.09	0.20 ± 0.03
小剂量治疗组	0.20 ± 0.03	0.52 ± 0.03	0.46 ± 0.07	0.27 ± 0.03 ^b	0.23 ± 0.03 ^b	0.20 ± 0.03 ^b
大剂量治疗组	0.21 ± 0.03	0.50 ± 0.03	0.45 ± 0.05	0.30 ± 0.03 ^b	0.33 ± 0.03 ^b	0.34 ± 0.03 ^b

注:正常对照组各时相点兔数为 6 只,烧伤对照组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 9、9、9、7、5、5 只,小剂量治疗组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 5、5、5、4、4、4 只,大剂量治疗组伤前及伤后 8、24、72、168、336 h 兔数分别为 5、5、5、4、3、3 只;为避免批间差异,在烧伤组伤后各时相点均同时检测了正常对照组 IL-6 含量;烧伤对照组伤后各时相点与组内伤前比较,^a $P < 0.01$;小、大剂量治疗组伤后其余时相点与组内伤后 8 h 比较,^b $P < 0.01$;正常对照组与烧伤对照组处理因素主效应, $F = 13.433$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 4.507$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 5.871$, $P < 0.01$;烧伤对照组与小剂量治疗组处理因素主效应, $F = 2.496$, $P > 0.05$;时间因素主效应, $F = 16.674$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 0.849$, $P > 0.05$;烧伤对照组与大剂量治疗组处理因素主效应, $F = 21.889$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 72.841$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 26.418$, $P < 0.01$;小剂量治疗组与大剂量治疗组处理因素主效应, $F = 135.586$, $P < 0.01$;时间因素主效应, $F = 20.676$, $P < 0.01$;两者交互作用, $F = 15.807$, $P < 0.01$

机体神经内分泌系统发生剧烈改变。NTIS 通常定义为既往无甲状腺疾病基础,在急性病程中,患者血清甲状腺激素水平发生多种改变^[8],表现为血清三碘甲状腺原氨酸降低,四碘甲状腺原氨酸、TSH 正常或降低以及反三碘甲状腺原氨酸升高。事实上,在各种系统性疾病及应激反应下,由于下丘脑-垂体-甲状腺轴各个水平的改变,可以表现出各种血清甲状腺功能参数的复杂改变,这些改变可见于 75% 的住院患者,而在 ICU 里 70% 的患者可出现血清三碘甲状腺原氨酸降低,50% 的患者可出现血清四碘甲状腺原氨酸降低。

NTIS 对判断临床急性危重患者的预后及病死率具有重要意义^[9],对于严重烧伤患者同样有重要价值。但 NTIS 是机体在疾病或应激时的一种保护性改变还是机体适应性不良的结果并不清楚。有研究表明,应激时甲状腺激素水平的改变常伴随着性腺激素水平的降低^[10]或肾上腺皮质激素水平的升高^[11],NTIS 可能是机体对疾病进行相应调节反应的一部分而不是孤立的病理改变。也有学者认为,NTIS 可以保存能量及减少氧耗,但代谢的降低也可影响创面修复,推测在烧伤时给予外源性甲状腺激素的替代治疗是有益的^[12]。近年来研究显示,炎症因子尤其 IL-6 和 TNF- α 是 NTIS 的重要发病机制之一^[13-14],它们对外周 5'-脱碘酶 mRNA 表达的影响造成外周循环中三碘甲状腺原氨酸产生不足,炎症因子不仅在局部对垂体前叶合成 TSH 有重要的负反馈调节作用,而且在创伤及应激时,外周血中炎症因子的升高可以直接抑制 TSH 的释放^[15]。炎症因子不仅对甲状腺本身起抑制作用,而且与甲状腺功能异常所致的体内急性心肌缺血再灌注损伤和病死率增加有关^[16],对 NTIS 的甲状腺激素替代治疗可以改善心、肾脏功能不全^[17-18]。

本研究显示,在兔氢氟酸烧伤后早期,血清甲状腺功能参数均明显降低,FT4 降低较 FT3、TSH 持续时间更长,小剂量甲状腺激素替代治疗对甲状腺功能的早期恢复可能有益,且 TSH 未明显降低,提示未出现药物性甲亢。伴随着甲状腺功能的改变,HSP、IL-6、TNF- α 也有明显变化,提示炎症因子的规律性变化与 NTIS 的发生发展密切相关。烧伤对照组和大剂量治疗组 TNF- α 的变化较 HSP 及 IL-6 的变化更为明显且

持久。通过对兔烧伤应激后甲状腺功能水平最低点的伤后 24 h 作为干预点进行甲状腺素替代治疗,小剂量甲状腺素替代治疗可以抑制炎症因子水平,提前使 HSP、TNF- α 、IL-6 恢复到伤前水平;而大剂量甲状腺素治疗时兔炎症因子较烧伤对照组明显升高并出现药物性甲亢趋势。本研究样本量有限,在烧伤造模后,有部分动物死亡,由于死亡动物病情不一,不能排除因此造成假阳性结果的可能,将来需进一步大样本的研究来证实。

正如低三碘甲状腺原氨酸血症或低四碘甲状腺原氨酸血症或反三碘甲状腺原氨酸水平对预后的意义可能不完全相同一样,不同应激条件下,NTIS 是否需要替代治疗尚有争议。本文结果显示,在兔氢氟酸烧伤诱导产生 NTIS 后,小剂量甲状腺素替代治疗可以降低炎症因子水平,从而减轻烧伤后早期全身炎症反应,对预后可能有益;而大剂量甲状腺素替代治疗对预后会产生不利影响。

参考文献

- Weinmann M. Stress-induced hormonal alterations[J]. Crit Care Clin, 2001,17(1):1-10.
- Mebis L, Debaveye Y, Ellger B, et al. Changes in the central component of the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in a rabbit model of prolonged critical illness[J]. Crit Care, 2009,13(5):R147.
- 赵宇辉,徐刚. 血浆置换对严重烧伤后早期患者血浆细胞因子水平的影响[J]. 中华烧伤杂志,2005,21(5):391.
- 黄跃生. 烧伤早期脏器损害防治的研究进展[J]. 中华烧伤杂志,2003,19(5):257-260.
- 杨顺江,张元海,刘利平,等. 家兔氢氟酸烧伤后早期不同处理方式的比较[J]. 中华烧伤杂志,2005,21(1):40-42.
- Debaveye Y, Ellger B, Mebis L, et al. Effects of substitution and high-dose thyroid hormone therapy on deiodination, sulfoconjugation, and tissue thyroid hormone levels in prolonged critically ill rabbits[J]. Endocrinology, 2008,149(8):4218-4228.
- 胡江,颜哲仁,方敏. 兔氢氟酸皮肤烧伤后甲状腺功能的变化[J]. 职业卫生与应急救援,2003,21(4):180-181.
- Bello G, Ceacchisciuc I, Silva S, et al. The role of thyroid dysfunction in the critically ill: a review of the literature[J]. Minerva Anestesiologica, 2010,76(11):919-928.
- Plikat K, Langgartner J, Buettner R, et al. Frequency and out-

come of patients with nonthyroidal illness syndrome in medical intensive care unit[J]. *Metabolism*, 2007,56(2):239-244.

[10] Briere S, Kumari R, Deboisblanc BP. The endocrine system during sepsis[J]. *Am J Med Sci*, 2004,328(4):238-247.

[11] Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients[J]. *N Engl J Med*, 2004, 350(16):1629-1638.

[12] De Groot LJ. Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies [J]. *Crit Care Clin*, 2006,22(1):57-86.

[13] Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, et al. IL-6 promotes non-thyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells[J]. *J Clin Invest*, 2011,121(5):1834-1845.

[14] Dilli D, Dilmen U. The role of interleukin-6 and C-reactive protein in non-thyroidal illness in premature infants followed in neonatal intensive care unit [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2012, 4(2):66-71.

[15] Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update[J]. *J Endocrinol*, 2010,205(1):1-13.

[16] Talukder MA, Yang F, Nishijima Y, et al. Detrimental effects of thyroid hormone analog DITPA in the mouse heart: increased mortality with in vivo acute myocardial ischemia-reperfusion[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011,300(2):H702-711.

[17] Pingitore A, Galli E, Barison A, et al. Acute effects of triiodo-thyronine (T3) replacement therapy in patients with chronic heart failure and low-T3 syndrome: a randomized, placebo-controlled study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008,93(4):1351-1358.

[18] Schmid C, Brändle M, Zwimpfer C, et al. Effect of thyroxine replacement on creatinine, insulin-like growth factor 1, acid-labile subunit, and vascular endothelial growth factor[J]. *Clin Chem*, 2004,50(1):228-231.

(收稿日期:2013-06-11)
(本文编辑:贾津津)

· 读者·作者·编者·

本刊“疑难病例析评”栏目征稿

《中华烧伤杂志》已开辟“疑难病例析评”栏目,结构分“病历摘要”和“分析与讨论”两部分。(1)作者在文题下署名,而非仅在文末注明由何人整理,作者拥有论文的著作权。(2)“分析与讨论”部分不采用依次发言的形式,而由作者系统归纳,形成思路清晰、条理清楚、分析得当、科学性强的原创性临床论文。论文性质等同于本刊“论著”。(3)所分析的病例不一定都具备病理检查结果,但必须经科学手段确诊。

病例选择:(1)疑难病例,特别是涉及多学科、多领域的疑难病例。(2)误诊且有经验教训的病例。(3)诊断已经明确,但病情危重或有诸多并发症,治疗上甚为棘手的病例。(4)罕见病例。(5)其他对临床实践有指导或提示意义的病例。以上病例须最终获得明确诊断或成功治疗,临床资料应齐全,能提供实验室、影像学和/或病理确诊证据。

写作格式:文题可用主要症状、体征或诊断命题,各短语之间用一字线连接。正文分“病历摘要”和“分析与讨论”两部分。“病历摘要”部分需交代清楚患者主诉、病史(包括既往史)、作者接诊后的诊治经过等。应提供必要的实证图片。字数以不超过1000字为宜(不包括图片)。“分析与讨论”部分要求逻辑性强,条理清楚,能较好地体现正确的临床思维,对读者的临床工作有实际借鉴意义。重点部分可采用序号标示法,以突出层次。

写作上应满足以下要求:(1)开门见山,首先说明本病例需要从哪几个方面讨论;(2)阐述诊断和治疗思路,如何发现并优先处理疾病的关键问题;(3)将疑点、鉴别诊断要点另行列出,指出通过什么手段排除相关疾病;(4)给出病例的最后诊断和诊断依据;(5)若为误诊,则需总结经验教训;(6)若为罕见病,则需介绍目前国内外的最新进展;(7)列出相关的国内外主要参考文献。字数以控制在2000~2500字为宜。

本刊编辑部

文献类型和电子文献载体标志代码

中华医学会杂志社要求中华医学会系列杂志从2014年开始,文后参考文献著录,须于文献题名项后增加标注文献类型标志项目,于方括号“[]”中列出。以下为文献类型和电子文献载体标志代码(按代码首字母排序)。

会议录(C)	数据库(DB)	期刊(J)	联机网络(OL)
光盘(CD)	磁盘(DK)	普通图书(M)	专利(P)
计算机程序(CP)	电子公告(EB)	磁带(MT)	报告(R)
学位论文(D)	汇编(G)	报纸(N)	标准(S)

注:专著、论文集析出文献类型[A],其他未说明的文献类型[Z]。

本刊编辑部