

氟比洛芬酯在髋部骨折模型大鼠损伤控制中的作用：降低机体炎症反应

韩亚军¹, 帖小佳², 侯彦杰¹, 郭洪亮¹, 王治洲¹, 王莲朋¹, 伊力哈木·托合提¹(¹新疆医科大学第二附属医院骨科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830063; ²保定市第二中心医院骨科, 河北省涿州市 072750)

文章亮点:

1 文章应用 SD 大鼠制备髋部骨折模型, 并通过内固定治疗模拟了人体髋部骨折修复过程, 为髋部骨折应激反应提供了实验动物模型。

2 文章通过对髋部骨折模型大鼠进行不同时期的骨折固定以及氟比洛芬酯干预, 检测髋部骨折固定应激反应状态下血生化指标的变化, 旨在探讨在采用损伤控制理论的基础上应用氟比洛芬酯是否能够进一步降低机体炎症反应的发生。

3 文章通过对髋部骨折进行损伤控制理论的研究, 并将氟比洛芬酯这一新型非类固醇抗炎药应用于髋部骨折模型, 具有一定的临床意义。

关键词:

组织构建; 骨组织工程; 氟比洛芬酯; 髋部骨折; 损伤控制; 炎症反应; C-反应蛋白; 白细胞介素 6; 肿瘤坏死因子

主题词:

氟比洛芬; 髋骨折; 炎症; 模型; 动物

基金资助:

新疆医科大学创新基金(XJC201254)

韩亚军, 男, 1983 年生, 内蒙古自治区人, 满族, 2011 年新疆医科大学毕业, 硕士, 主要从事骨科创伤、显微修复及骨质疏松研究。

通讯作者: 韩亚军, 硕士, 新疆医科大学第二附属医院骨科, 新疆维吾尔自治区乌鲁木齐市 830063

中图分类号: R318

文献标识码: A

文章编号: 2095-4344

(2015)29-04603-06

稿件接受: 2015-04-19

<http://WWW.crter.org>

摘要

背景: 自从损伤控制理论体系建立以来, 这一理论逐渐在骨科领域中应用, 特别是在老年髋部骨折的修复治疗中, 减轻了炎症反应的负作用。

目的: 在损伤控制理论的基础上, 探讨应用氟比洛芬酯是否能够降低髋部骨折模型大鼠机体的炎症反应。

方法: 选择 SD 大鼠 49 只, 采用随机数字表法分为 4 组: 对照组 7 只, 骨折后即刻内固定组、氟比洛芬酯干预组、单纯损伤控制组各 14 只。对照组限定于笼内自由活动, 各实验组在腹腔注射复合麻醉剂后制造单侧髋部骨折模型。其中骨折后即刻内固定组于骨折后即刻行内固定治疗, 未给予氟比洛芬酯静脉注射; 氟比洛芬酯干预组给予氟比洛芬酯静脉注射后延期骨折固定治疗; 单纯损伤控制组延期骨折固定治疗, 未给予氟比洛芬酯静脉注射。检测各组大鼠骨折固定前、固定后即刻、固定后 4, 8, 12, 24, 48 h 血清中 C-反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 水平并进行比较分析。

结果与结论: 不同实验组中骨折固定后血清 C-反应蛋白、白细胞介素 6、肿瘤坏死因子 α 水平均增高, C-反应蛋白在固定后 24 h 达高峰, 在适当延期手术的两组中应用氟比洛芬酯与否对 C-反应蛋白水平的影响较小 ($P=0.51$)。白细胞介素 6 水平在固定后 48 h 仍在上升, 在适当延期手术的同时应用氟比洛芬酯明显降低了血清白细胞介素 6 水平 ($P<0.01$)。肿瘤坏死因子 α 水平在固定后 4 h 达高峰, 在适当延期手术的同时应用氟比洛芬酯明显降低了血清肿瘤坏死因子 α 水平 ($P<0.01$)。提示氟比洛芬酯作为一种新型非类固醇抗炎药物, 不仅可以降低髋部骨折固定大鼠的炎症反应, 而且明显降低了损伤控制理论指导下适当延期手术大鼠的炎症反应。

韩亚军, 帖小佳, 侯彦杰, 郭洪亮, 王治洲, 王莲朋, 伊力哈木·托合提. 氟比洛芬酯在髋部骨折模型大鼠损伤控制中的作用: 降低机体炎症反应[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(29):4603-4608.

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2015.29.003

Flurbiprofen axetil for damage control in rat models of hip fractures: reducing inflammatory responses

Han Ya-jun¹, Tie Xiao-jia², Hou Yan-jie¹, Guo Hong-liang¹, Wang Zhi-zhou¹, Wang Lian-peng¹, Yilihamu Tuoheti¹ (¹Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China; ²Department of Orthopedics, Baoding No. 2 Central Hospital, Zhuozhou 072750, Hebei Province, China)

Abstract

BACKGROUND: Since damage control theory system was founded, this theory in the orthopedics has been applied gradually, especially in elderly hip fracture surgery that reduces the negative impacts due to inflammatory responses.

OBJECTIVE: To explore whether flurbiprofen axetil can reduce inflammatory responses in rats with hip fractures based on the damage control theory.

METHODS: Forty-nine healthy Sprague-Dawley rats weighing 250–300 g were randomly divided into four groups:

Han Ya-jun, Master, Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Corresponding author: Han Ya-jun, Department of Orthopedics, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830063, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

Accepted: 2015-04-19

control group ($n=7$), immediate internal fixation group ($n=14$), flurbiprofen axetil group ($n=14$), damage control group ($n=14$). Rats in the control group moved freely in the cages. Rats in the other three groups were intraperitoneally injected with composite anesthetics to make unilateral hip fracture models, and then respectively given internal fixation immediately after fracture, flurbiprofen axetil injection and delayed internal fixation, and delayed internal fixation. Levels of serum C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α were determined and analyzed before fixation, immediately after internal fixation and at 4, 8, 12, 24, 48 hours after internal fixation in different groups.

RESULTS AND CONCLUSION: Postoperative serum levels of C-reactive protein, interleukin-6, tumor necrosis factor- α were all increased in different groups. The level of C-reactive protein reached the peak at 24 hours after internal fixation. Flurbiprofen axetil injection had no significant influence on the level of C-reactive protein in rats with delayed internal fixation ($P=0.51$). Interleukin-6 levels were still increased at 48 hours after internal fixation, but flurbiprofen axetil reduced the level of interleukin-6 significantly in rats with delayed internal fixation ($P < 0.01$). The tumor necrosis factor- α level peaked at 4 hours after internal fixation, and flurbiprofen axetil injection could significantly reduce the level of tumor necrosis factor- α in rats with delayed internal fixation ($P < 0.01$). These findings indicate that flurbiprofen axetil as a new non-steroidal anti-inflammatory drug can reduce the inflammatory response in rats with hip fractures after internal fixation, and also can alleviate the inflammatory response of rats undergoing delayed operation under the guidance of damage control theory.

Subject headings: Flurbiprofen; Hip Fractures; Inflammation; Models, Animal

Funding: the Innovative Fund of Xinjiang Medical University, No. XJC201254

Han YJ, Tie XJ, Hou YJ, Guo HL, Wang ZZ, Wang LP, Yilihamu Tuoheti. Flurbiprofen axetil for damage control in rat models of hip fractures: reducing inflammatory responses. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2015; 19(29):4603-4608.

0 引言 Introduction

损伤控制骨科学是20世纪90年代初提出的一种理论, 指将损伤控制外科学的理论原则应用于骨科, 用来指导伴有骨折的多发伤患者的救治^[1]。它强调的是一种治疗理念, 自从损伤控制理论体系建立以来, 骨科损伤控制理论已经成功在多发骨折、骨盆骨折等领域得到很好的应用^[2]。在机体受到创伤打击后产生强烈的全身炎症反应, 激活机体的免疫系统, 在炎症递质的介导下活化炎症细胞, 从而导致炎症反应综合征(SISR)^[3-4], 进而导致损伤部位内皮细胞的损伤, 这种反应可以诱发远隔脏器的损害, 出现呼吸窘迫综合征和多脏器功能衰竭。创伤早期的各种炎症反应还会反馈性引起免疫抑制, 增加患者感染的机会^[5]。创伤造成的第一次打击作用下机体内环境处于应激状态下, 骨折、软组织损伤及相应的炎症反应, 导致机体一直处于自身调节状态下。而手术会对患者造成二次打击^[6], 而机体在上述条件下对二次打击更为敏感^[7]。所以二次手术的时间会对机体免疫系统造成重大影响, 手术时机的选择就显得尤为重要^[8]。随着社会老年化, 髋部骨折发病愈来愈高, 是老年患者致残、致死的常见原因之一。髋部骨折患者常合并基础疾病, 代偿能力差, 死亡率高。保守治疗因卧床出现肺炎、血栓、压疮等致命并发症。而手术治疗风险较高。对于老年髋部骨折的合理治疗, 特别是内科疾患合并症较多, 是目前面临的具有挑战性的难题。老年人身体组织器官功能相对较差, 老年髋部骨折可以引起较高的炎症反应, 在创伤应激条件下易导致组织致器官功能失常, 进而出现各种并发症^[9], 所以老年髋部骨折是一项需要引起特别关注的损伤类型。对老年髋部骨折进行损伤控制骨科治疗进行系统研究具有重要意义。

氟比洛芬酯是一种非类固醇抗炎药, 可以抑制炎症反应, 降低机体生理功能紊乱^[10], 在采用损伤控制理论的基

础上应用氟比洛芬酯是否能够进一步降低机体炎症反应的发生, 为此实验对大鼠髋部骨折损伤控制理论进行研究, 观察氟比洛芬酯在大鼠髋部骨折损伤控制中的作用。

1 材料和方法 Materials and methods

设计: 随机对照动物实验。

时间及地点: 于2014年8至10月在新疆医科大学动物实验中心完成。

材料:

氟比洛芬酯降低髋部骨折模型大鼠炎症反应实验主要试剂及仪器:

试剂及仪器	来源
氟比洛芬酯	北京泰德制药股份有限公司
Rat CRP ELisa Kit 试剂盒	Elabscience 公司
离心机	上海安亭 TDL-60C
电钻	盐城瑞奥

造模动物: 清洁级SD大鼠49只, 体质量250-300 g, 雌雄不限, 由新疆医科大学实验动物中心提供。采用随机数字表法将大鼠分为4组, 其中对照组7只, 骨折后即刻内固定组、氟比洛芬酯干预组及单纯损伤控制组各14只。对照组限定于笼内自由活动。各实验组在腹腔注射复合麻醉剂后制造单侧髋部骨折模型。其中骨折后即刻内固定组于骨折后即刻行内固定治疗, 未给予氟比洛芬酯静脉注射; 氟比洛芬酯干预组给予氟比洛芬酯静脉注射后延期骨折固定治疗, 固定时间为骨折后1 d; 单纯损伤控制组延期骨折固定治疗, 未给予氟比洛芬酯静脉注射, 固定时间为骨折后1 d。上述各组大鼠均监测生命体征。本实验通过新疆医科大学动物实验伦理委员会伦理审查。

复合麻醉剂: 阿托品注射液0.5 mg、氯胺酮注射液100 mg、地西洋注射液10 mg, 氯化钠注射液5 mL。采用

腹腔内注射麻醉(6 mL/kg)。

方法:

单侧髌部骨折大鼠模型的建立: 于鼠笼内随机抓取清洁级SD大鼠1只, 放于称重器内称质量, 依据SD大鼠体质量计算出符合麻醉剂的剂量(6 mL/kg), 用无菌注射器抽取定量符合麻醉剂, 再次抓取SD大鼠在大鼠腹腔内注射麻醉剂, 将此大鼠放于单独笼内观察, 等待麻醉成功后, 将此SD大鼠放于鼠板上, 将大鼠四肢固定。常规碘伏消毒, 消毒范围自大鼠上腹部至整个左下肢, 碘伏共消毒3遍。铺无菌巾, 层厚3层, 铺洞巾。取大鼠左侧股骨大转子区长约3 cm手术切口, 依次切开皮肤、筋膜、分离股外侧肌, 显露大转子及股骨近端, 牵拉左下肢并分离软组织清晰显露股骨大、小转子, 在股骨转子间用无菌剪刀彻底剪断, 造成SD大鼠髌部骨折模型, 剪断转子间后活动左下肢进一步确认骨折。操作过程轻柔, 术中注意保护股动脉、股静脉及股神经。清点纱布、器械无误, 彻底止血, 无菌生理盐水冲洗创口, 逐层缝合肌肉层、筋膜层及皮肤, 关闭刀口, 无菌敷料包扎^[11]。待大鼠清醒后观察左足趾活动情况及足趾末梢血运进一步确认神经血管无损伤。

造模成功的检测标准: 直视下用剪刀于股骨转子间彻底间断, 剪断后固定大鼠躯干部, 活动左下肢可见骨折断端分离、畸形、移位等骨折特有体征进一步确认骨折。

髌部骨折内固定方法: 腹腔注射复合麻醉剂麻醉成功后, 将大鼠固定于鼠板上, 常规碘伏消毒后, 沿原手术切口依次切开皮肤、筋膜、分离骨外侧肌, 显露骨折端, 清除骨折断端血肿, 复位骨折, 1.0 mm克氏针从股骨近端打入股骨髓腔内固定骨折端, 活动髌关节骨折端稳定, 剪断克氏针, 生理盐水冲洗创口, 逐层缝合, 关闭刀口, 无菌敷料包扎^[11]。

氟比洛芬酯用法及用量: 采用鼠尾静脉注射氟比洛芬酯, 剂量3 mg/kg^[12]。

血液标本采集: 分别于固定前、固定后即刻、固定后4, 8, 12, 24, 48 h采集大鼠下腔静脉血。每次采血1 mL, 3 000 r/min离心10 min, 取上清分装, 置于-80 °C保存。

血清C-反应蛋白、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 检测: 采用双抗体夹心ABC-ELISA法测定。试剂盒: Rat CRP ELisa Kit。用酶标仪在450 nm波长处测吸光度(A)值, 通过绘制标准曲线计算出样品中C-反应蛋白、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 的浓度。

主要观察指标: 检测各组大鼠骨折固定前、固定后即刻、固定后4, 8, 12, 24, 48 h等不同时期血清中C-反应蛋白、白细胞介素6、肿瘤坏死因子水平。

统计学分析: 数据处理采用SPSS 17.0统计软件完成, 血清C-反应蛋白、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 水平采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 对照组与实验组间数据的比较采用两样本均数的比较, 3个实验组内部间数据的比较采用单因素方差分析, 差异有显著性意义时两两之间分别采用两样本均数的 t 检验。

2 结果 Results

2.1 实验动物数量分析 纳入SD大鼠49只, 随机分为4组, 其中对照组7只, 骨折后即刻内固定组、氟比洛芬酯干预组及单纯损伤控制组各14只, 鼠尾静脉注射氟比洛芬酯后各组大鼠均无过敏、死亡等表现。49只大鼠全部进入结果分析, 无脱失。

2.2 动物模型稳定性 实验采用既往髌部骨折的造模方法, 该方法相对成熟稳定。SD大鼠的髌部骨质结构形态与人类髌部骨质结构形态相仿, 选取SD大鼠造模更接近临床实践, SD大鼠髌部解剖结构层次清晰造模过程相对简单, 具有较好的模型稳定性。

2.3 血清C-反应蛋白变化 各实验组血清肿瘤坏死因子 α 水平在髌部骨折后均较对照组增高, 差异有显著性意义($P < 0.01$), 血清C-反应蛋白水平在骨折固定后即增高, 固定后24 h C-反应蛋白水平达最高值, 后下降(图1)。取固定后24 h C-反应蛋白值行3个实验组组间数据比较, 骨折后即刻内固定组较氟比洛芬酯干预组、单纯损伤控制组增高, 差异有显著性意义($P < 0.01$), 氟比洛芬酯干预组、单纯损伤控制组比较差异无显著性意义($P=0.51$, 表1)。

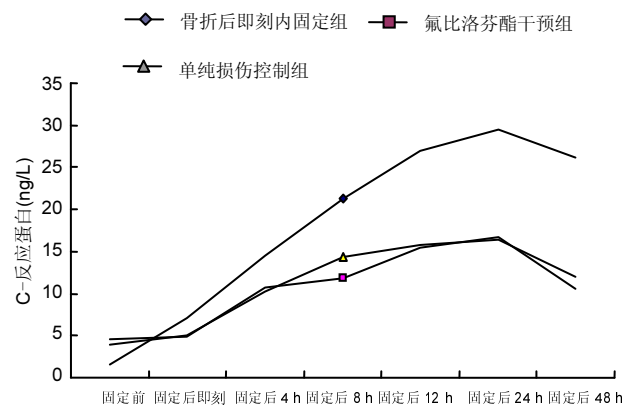


图1 各实验组大鼠血清C-反应蛋白水平变化

Figure 1 Changes of serum C-reactive protein levels in different groups

图注: 血清C-反应蛋白水平在骨折固定后即增高, 固定后24 h C-反应蛋白水平达最高值, 后下降。

表1 各实验组大鼠血清C-反应蛋白、白细胞介素6及肿瘤坏死因子 α 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=14$, ng/L)

Table 1 Comparison of serum C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α among different groups

项目	骨折后即刻内固定组	氟比洛芬酯干预组	单纯损伤控制组
内固定后24 h C-反应蛋白	28.57 $\pm$ 2.29	16.90 $\pm$ 1.40 ^a	16.58 $\pm$ 1.20 ^a
内固定后48 h 白细胞介素6	73.66 $\pm$ 2.63	47.91 $\pm$ 2.87 ^a	50.39 $\pm$ 2.56 ^a
内固定后4 h 肿瘤坏死因子 α	18.22 $\pm$ 1.21	9.70 $\pm$ 1.82 ^a	13.35 $\pm$ 1.67 ^{ab}

表注: 与骨折后即刻内固定组比较, ^a $P < 0.01$; 与氟比洛芬酯干预组比较, ^b $P < 0.01$ 。

2.4 血清白细胞介素6变化 各实验组血清白细胞介素6水平在髋部骨折后均较对照组增高, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$), 骨折固定后白细胞介素6水平即增高, 48 h氟比洛芬酯干预组和单纯损伤控制组趋于稳定, 骨折后即刻内固定组48 h时白细胞介素6水平仍呈增高趋势(图2)。取固定后48 h白细胞介素6值行各实验组间数据比较, 骨折后即刻内固定组较氟比洛芬酯干预组、单纯损伤控制组增高, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$, 表1)。

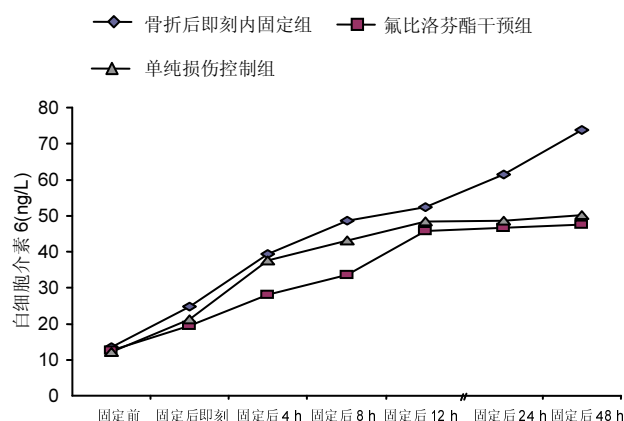


图2 各实验组大鼠血清白细胞介素6水平变化

Figure 2 Changes of serum interleukin-6 levels in different groups

图注: 骨折固定后白细胞介素6水平即增高, 48 h氟比洛芬酯干预组和单纯损伤控制组趋于稳定, 骨折后即刻内固定组48 h时白细胞介素6水平仍呈增高趋势。

2.5 血清肿瘤坏死因子α变化 各实验组血清肿瘤坏死因子α水平在髋部骨折后均较对照组增高, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$); 血清肿瘤坏死因子α水平在骨折固定后即增高, 固定后4 h肿瘤坏死因子α水平达最高值, 后逐渐下降, 固定后48 h仍未降至固定前水平(图3)。取固定后4 h肿瘤坏死因子α值行各实验组间数据比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.01$, 表1)。

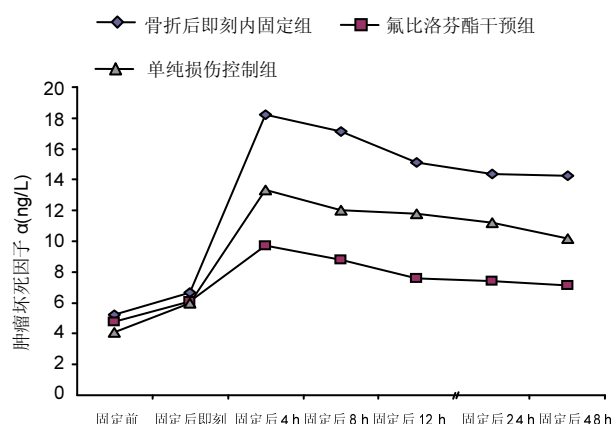


图3 各实验组大鼠血清肿瘤坏死因子α水平变化

Figure 3 Changes of serum tumor necrosis factor-α levels in different groups

图注: 血清肿瘤坏死因子α水平在骨折固定后即增高, 固定后4 h肿瘤坏死因子α水平达最高值, 后逐渐下降, 固定后48 h仍未降至固定前水平。

3 讨论 Discussion

3.1 造模的研究背景 髋部骨折是临床常见的骨科严重疾病, 是老年患者致残、致死的常见原因之一^[13]。由于老年人骨质量及骨强度的降低, 导致骨质疏松, 从而引起髋部骨折。而近年来, 随着中国社会老龄化的进程发展, 骨质疏松逐渐成为影响人们生活、生存的重大威胁^[14]。骨质疏松性骨折中, 髋部骨折对人体造成的后果最为严重^[15]。因而国内髋部骨折发生率有升高的趋势^[16-18]。相关报道显示老年人髋部骨折手术后1年病死率为10%-45%, 约有30%的患者自理生活能力不能恢复至受伤前的水平^[19]。老年人群因摔倒等一些低能量损伤即可造成髋部骨折, 而应激状态又可迅速引起老年人多个脏器功能衰竭^[20]。髋部骨折的治疗中主要以手术为主^[21], 而手术治疗也会对患者造成“二次打击”, 手术时机的选择对于患者的预后就产生了较大的影响。近年来损伤控制理论逐渐应用于髋部骨折的治疗中^[22], 用于减少术后并发症的发生。而非类固醇抗炎药物的应用亦可以通过调节炎症反应来维持机体生理功能等内环境的稳定。非类固醇抗炎镇痛药可通过环氧酶非依赖途径来发挥作用^[23]。

3.2 模型的稳定性 本实验采用SD大鼠作为实验动物是因为SD大鼠的髋部骨质结构形态与人类髋部骨质结构形态相仿, 选取SD大鼠造模更接近临床实践。SD大鼠髋部解剖结构层次清晰造模过程相对简单, 具有较好的模型稳定性。造模方法沿用目前国内外统一使用的髋部骨折造模方法^[11], 该方法操作简单, 制作过程容易, 模型容易复制, 模型更接近人类疾病模式, 具有转化医学意义。

3.3 造模后的相关指标检测 C-反应蛋白是指在机体受到感染或组织损伤时血浆中一些急剧上升的蛋白质。C-反应蛋白可以激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用, 从而清除入侵机体的病原微生物和损伤、坏死、凋亡的组织细胞, 在机体的天然免疫过程中发挥重要的保护作用。C-反应蛋白是由肝脏产生的一类急性期蛋白, 是机体组织损伤及感染的敏感指标^[24]。相关研究也显示C-反应蛋白在术后即可急剧显著升高, 且在血沉增快之前即升高。C-反应蛋白作为炎症介质诱导合成的急性蛋白, 其升高程度与炎症损伤的程度密切相关^[25]。临床上也常将其用于动态观察机体应激反应的变化^[26-27]。本实验结果显示血清C-反应蛋白水平在大鼠髋部骨折固定后24 h内呈增高趋势, 24 h达到峰值, 之后呈现下降趋势。表明C-反应蛋白作为炎症反应标志物可以在术后短时间增加, 持续稳定的增加, 至24 h达到最大值后开始下降, 对手术打击的反应较为敏感, 其可在一定程度上反映机体的炎症反应状态。不采用损伤控制理论的骨折后即刻行内固定的大鼠C-反应蛋白水平较延迟手术组明显增高, 且一直呈现持续增高状态, 表明损伤控制理论的应用可以明显降低手术打击后机体产生C-反应蛋白的水平, 再次证明了损伤控制理论的实际作用。而采用氟比洛芬酯静脉注射后延期手术与单纯延期手

术相比在C-反应蛋白水平方面差异无显著性意义,表明氟比洛芬酯作为非类固醇药物虽然参与了机体的抗炎反应,但在C-反应蛋白的合成过程中影响不大。相关研究也显示一些炎症因子参与了急性期蛋白的产生调节过程,但该类因子的拮抗剂并不能有效的减低炎症反应过程,表明仍然有其他因素在C-反应蛋白的产生过程中起着重要的作用^[28],具体有待后续进一步研究。

机体在创伤条件下出现的变化首要信号分子是应激后释放的大量炎症因子,主要有白细胞介素1、白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 、 γ -干扰素等^[29-32]。

白细胞介素6是一种作用广泛的致炎性细胞因子,是趋化因子家族的一种细胞因子,可与其他细胞因子产生协同作用,在感染或外伤引起的急性炎症反应中诱导急性期反应中诱导急性期反应蛋白的合成,促进T细胞的增殖与B细胞的活化等,参与机体的炎症反应与发热反应,目前普遍将其作为反映机体炎症状态的指标之一^[33-34]。本实验中血清白细胞介素6水平在骨折固定后即开始增高,直到固定后48 h一直呈现增高状态,表明白细胞介素6作为炎症反应标志物可以在术后短时间即发生急剧增高,持续稳定的增高,至48 h仍然呈增高趋势,对手术打击的反应较为敏感,其可在一定程度上反映机体的炎症反应状态。氟比洛芬酯干预组和单纯损伤控制组趋于稳定,骨折后即刻内固定组48 h时白细胞介素6水平仍呈增高趋势。表明损伤控制理论的应用可以明显降低手术打击后机体白细胞介素6的产生。而静脉应用氟比洛芬酯后的大鼠,骨折固定后白细胞介素6水平明显较另外两实验组低。

肿瘤坏死因子 α 是由单核巨噬细胞产生的,具有参与发热和炎症反应及免疫调节的功能^[35-36]。肿瘤坏死因子 α 一方面在机体生理功能、免疫调节和抗感染等多方面发挥着重要的作用,另一方面若产生过多则会引起发热、休克等反应。肿瘤坏死因子 α 还可以进一步诱导白细胞介素等细胞因子的产生,这些促炎性细胞因子参与体内的急性反应、发热反应等。本实验显示血清肿瘤坏死因子 α 水平在骨折固定后亦呈现增高现象,固定后4 h肿瘤坏死因子 α 达最高值,后逐渐下降,固定后48 h仍未降至固定前水平。而静脉应用氟比洛芬酯后的大鼠,骨折固定后肿瘤坏死因子 α 水平明显较另外两实验组低。

髋部骨折适当延期手术可明显降低炎症反应因子的释放,而氟比洛芬酯的应用再次明显降低了髋部骨折延期手术大鼠的血清白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 水平。

当机体受到创伤应激时,神经末梢及炎症细胞即释放前列腺素E₂、组胺、5-羟色胺及缓激肽等一系列炎症介质,从而产生炎症反应^[37]。非类固醇抗炎药可以通过抑制环氧合酶的活性,从而干扰花生四烯酸的代谢,减少前列腺素合成酶的生成,进而减少前列腺素的合成,减轻手术后的痛觉,从而发挥镇痛作用^[38-40]。而氟比洛芬酯作为一种新型的非类固醇抗炎药镇痛药物,可以靶向的聚集在损伤部

位及炎症组织周围,减少外周传入至中枢的疼痛信号,更好地发挥镇痛作用^[41],氟比洛芬酯还可减少组织中缓激肽的升高^[42]。

综上所述,氟比洛芬酯作为一种新型非类固醇抗炎药物明显降低了髋部骨折手术大鼠的炎症反应,并且明显降低了损伤控制理论指导下的适当延期手术大鼠的炎症反应,表明氟比洛芬酯在髋部骨折的修复中具有较好的临床应用价值。

作者贡献: 实验设计韩亚军, 资料收集、实验实施郭洪亮、帖小佳、王治洲、王莲朋, 文献质量控制韩亚军, 审校韩亚军, 韩亚军成文并对文章负责。

利益冲突: 文章及内容不涉及相关利益冲突。

伦理要求: 实验过程中对动物的处置符合 2009 年《Ethical issues in animal experimentation》相关动物伦理学标准的条例。

学术术语: 损伤控制骨科学-用伤害控制外科学相同的原则来指导治疗伴有骨折的严重多发创伤患者。

作者声明: 文章为原创作品, 无抄袭剽窃, 无泄密及署名和专利争议, 内容及数据真实, 文责自负。

4 参考文献 References

- [1] Rotondo MF, Schwab CW, McGonigal MD, et al. Damage control: an approach for improved survival in exsanguinating penetrating abdominal injury. J Trauma. 1993;35(3):375-383.
- [2] Roberts CS, Pape HC, Jones AL, et al. Damage control orthopaedics: evolving concepts in the treatment of patients who have sustained orthopaedics trauma. JBJS Instr Course Lect. 2005;54(2):447-462.
- [3] Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome? J Bone Joint Surg. 2004;3(3):313-323.
- [4] Giannoudis PV. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update. Injury. 2003;34(8):397-404.
- [5] Mokart D, Capo C, Blache JL, et al. Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. British J Surg. 2002;89(11):1450-1456.
- [6] Hildebrand F, Giannoudis P, Krettek C, et al. Damage control: extremities. Injury. 2004;35(7):678-689.
- [7] Pape HC, Giannoudis PV, Krettek C, et al. Timing of fixation of major fractures in blunt polytrauma: role of conventional indicators in clinical decision making. J Orthop Trauma. 2005;19(8):551-562.
- [8] Pape HC, van Griensven M, Rice J, et al. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of biochemical markers. J Trauma. 2001;50(6):989-1000.
- [9] 王晓伟, 孙天胜, 刘智, 等. 老年髋部骨折手术疗效的危险因素分析[J]. 中华创伤骨科杂志, 2011, 13(9):811-816.
- [10] 丁呈彪, 丁洋洋, 汤健, 等. 氟比洛芬酯对骨折急性疼痛患者多种炎症介质及疼痛评分的影响[J]. 中华疾病控制杂志, 2013, 17(5):414-416.

- [11] 王晓伟.炎症反应对老年髋部骨折后肺损害的作用及意义的基础研究[D].山西医科大学, 2009.
- [12] 卢国林,林财珠,林献忠.氟比洛芬酯对大鼠急性痛的超前镇痛效果[J].福建医科大学学报,2008, 42(2):158-160.
- [13] Xie HL, Ouyang WF, Wu BH, et al.A case-control study regarding tea consumption and risk of hip fractures in middle-aged and elderly Chinese. Chin J Epidemiol. 2013; 34(4):385-388.
- [14] 韩亚军,帖小佳,伊力哈木·托合提.中国中老年人骨质疏松症患病率的Meta分析[J].中国组织工程研究, 2014, 18(7):1129-1134.
- [15] Cornwall R, Gilbert MS, Koval KJ, et al.Functional Outcomes and Mortality Vary among Different Types of Hip Fractures: A Function of Patient Characteristics. Clin Orthop Relat Res. 2004;425:64-71.
- [16] 郭永智,王晓伟,刘智,等.老年骨质疏松性髋部骨折风险预测[J].中国骨与关节损伤杂志, 2012, 27(10):879-881.
- [17] 俞越,刘畅,刘士嘉,等.北方地区115例中老年髋部骨折常见易患因素分析[J].中国老年保健医学, 2014, 12(4):57-57.
- [18] 张桂芳. 骨质疏松性髋部骨折老年患者的临床治疗效果观察[J].中西医结合心血管病电子杂志, 2014, 2(2):16-17.
- [19] 鲍宏伟,严力生,钮心刚,等. 80岁以上髋部骨折患者的围手术期处理[J].中国骨与关节损伤杂志, 2010, 25(4):323-324.
- [20] Pape HC, Kolk M, Paffrath T, et al.Primary intramedullary femur fixation in multiple trauma patients with associated lung contusion-a cause of posttraumatic ARDS? J Trauma. 1993; 34(4):540-548.
- [21] Hossain M, Neelapala V, Andrew JG. Results of non-operative treatment following hip fracture compared to surgical intervention. Injury. 2009;40(4): 418-421.
- [22] 孙天胜.老年髋部骨折的损伤控制外科治疗[J].国际外科学杂志, 2011,38(11):721-723.
- [23] Tegeder I, Pfeilschifter J, Geisslinger G. Cyclooxygenase-independent actions of cyclooxygenase inhibitors. FASEB J. 2001;15(12):2057-2072.
- [24] Doraid J, Steven EW, Marc GJ, et al.Growth hormone attenuates the acute-phase response to thermal injury. Arch Surg. 2006;132(11):1171-1175.
- [25] 丁雪梅.血糖、C反应蛋白、D-二聚体对SIRS病情预测的价值[J].山东医药,2014,54(29):66-68.
- [26] Celebi OO, Celebi S, Canbay A, et al. The effect of sinus rhythm restoration on high-sensitivity C-reactive protein levels and their association with long-term atrial fibrillation recurrence after electrical cardioversion. Res Gate. 2011; 118(3):168-174.
- [27] Henningsen KM, Therkelsen SK, Bruunsgaard H, et al. Prognostic impact of hs-CRP and IL-6 in patients with persistent atrial fibrillation treated with electrical cardioversion. Scand J Clin Lab Invest. 2009;69(3):425-432.
- [28] Livingston DN, Mosenthal AC, Dietch EA.Sepsis and multiple organ dysfunction syndrome:a clinical- mechanistic overview. New Horizon. 2005;24(3):257-266.
- [29] 李雅巍,王东信.炎症反应与术后认知功能并发症的关系研究进展[J]. 解放军医学杂志,2014, 39(8):673-677.
- [30] 许永志,林月云,陈彬.严重创伤患者SIRS评分与葡萄糖、乳酸、CRP水平的相关性分析[J].国际检验医学杂志, 2014, 35(10): 1272-1274.
- [31] Koch A, Gressner OA, Sanson E, et al. Serum resistin levels in critically ill patients are associated with inflammation, organ dysfunction and metabolism and may predict survival of non-septic patients. Critical Care. 2009; (3):R95.
- [32] Jiang CY, Wang W, Tang JX, et al. The adipocytokine resistin stimulates the production of proinflammatory cytokines TNF- α and IL-6 in pancreatic acinar cells via NF- κ B activation. J Endocrinol Invest. 2013;36(11):986-992.
- [33] 乐海浪,罗国强.创伤后早期炎症因子TNF- α 、IL-1、IL-6的研究进展[J].现代诊断与治疗, 2014, 25(4):763-765.
- [34] 杨峰,随福革,张勇,等.关节置换后血清白细胞介素6,8,10及C-反应蛋白表达与深静脉血栓形成[J].中国组织工程研究与临床康复, 2011, 15(43):8031-8033.
- [35] Chen JW, Chen YH, Lin SJ. Long-term exposure to oxidized low-density lipoprotein enhances tumor necrosis factor- α -stimulated endothelial adhesiveness of monocytes by activating superoxide generation and redox-sensitive pathways. Res Gate. 2006;40(5):817-826.
- [36] 黄党生,韩滨,谢扬.血液炎症标记物在诊断小儿急性阑尾炎中的意义[J].南方医科大学学报,2012,32(8):1154-1156.
- [37] Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. Nature. 2001;413(6852):203-210.
- [38] 王延炳,姜晓红.非甾体抗炎药和传统阿片类药物在术后镇痛中的效果比较[J].中国临床药理学杂志,2012,28(6):417-419.
- [39] 高玉洁.非甾体抗炎药物的临床应用及安全性评价[J]. 实用药物与临床, 2009, 12(2):122-125.
- [40] 谭妙娟,何炳洪,官碧琼,等.骨科医院门诊2011年非甾体抗炎药应用情况分析[J].中国现代医学杂志,2013,23(25):106-108.
- [41] 崔旭蕾,郭向阳,任洪智.非甾体抗炎药临床应用的研究进展[J].国际麻醉学与复苏杂志,2007,28(2):122-125.
- [42] 朱爱兵,何月,肖彬.氟比洛芬酯超前镇痛对妇科腹腔镜术后镇痛的影响[J].临床麻醉学杂志,2008,24(5):416-417.