

## 本文亮点:

该文分析了烧伤创面在愈合过程中的代谢变化规律,论述了葡萄糖、蛋白质与谷氨酰胺在创面愈合不同阶段的代谢特点,提出了相应的营养治疗策略。



## 烧伤创面修复中的代谢问题及营养策略

彭曦<sup>1</sup> 孙勇<sup>2</sup>

<sup>1</sup>陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院临床医学研究中心,全军烧伤研究所,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,重庆 400038;<sup>2</sup>徐州医科大学附属淮海医院 陆军第七十一集团军医院烧伤整形科,徐州 221004

通信作者:彭曦,Email:pxlrm@163.com

**【摘要】** 创面是烧伤最根本的问题,其修复不仅依赖有效的创面处理,还依赖患者良好的营养状态。营养支持是改善患者营养状况、促进创面愈合的重要手段,如何使之与烧伤创面的代谢相匹配是营养治疗的难点。该文从分析烧伤创面愈合中不同阶段的代谢特征入手,着重论述了葡萄糖、蛋白质与谷氨酰胺在这些阶段的代谢特点,提出了与创面愈合相适应的营养策略,以期最大限度地发挥营养治疗在创面修复中的作用。

**【关键词】** 烧伤; 代谢; 营养疗法; 创面修复

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(82172202);重庆英才创新领军人才项目(cstc2022ycjh-bgzxm0148)

### Metabolic issues and nutritional strategies in burn wound repair

Peng Xi<sup>1</sup>, Sun Yong<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinical Medical Research Center, Institute of Burn Research, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, the First Affiliated Hospital of Army Medical University (the Third Military Medical University), Chongqing 400038, China;

<sup>2</sup>Department of Burns and Plastic Surgery, the 71<sup>st</sup> Group Army Hospital of Army, Affiliated Huaihai Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

Corresponding author: Peng Xi, Email:pxlrm@163.com

**【Abstract】** Wound is the most fundamental issue of burn injury, and its repair depends not only on effective wound treatment, but also on the good nutritional status of burned patients. Nutrition support is an important means to improve the nutritional status of patients and promote wound healing, and how to make it match the metabolism of burn wounds is a

difficult task of nutrition therapy. In this paper, we analyzed the metabolic characteristics of different stages in burn wound healing, focused on the metabolic characteristics of glucose, protein, and glutamine in these stages, and proposed a nutritional strategy that is compatible with wound healing in order to maximize the role of nutrition therapy in wound repair.

**【Key words】** Burns; Metabolism; Nutrition therapy; Wound healing

**Fund program:** General Program of National Natural Science Foundation of China (82172202); Innovative Leading Talents Project of Chongqing (cstc2022ycjh-bgzxm0148)

创面修复贯穿烧伤治疗全过程,是烧伤救治的核心,其研究历来受到重视,与之相关的手术方式、创面用药、覆盖材料以及细胞功能、信号机制等的报道不计其数,但患者全身状况与创面愈合关系的研究尚不多见。烧伤创面修复不仅依靠有效的创面处理,还应从全身的角度加以考虑。烧伤治疗涵盖了创面处理、脏器维护、代谢调理与营养支持等多个方面,共同决定着创面的转归<sup>[1-3]</sup>。烧伤创面一旦形成,机体将调动一切力量予以修复,在这一过程中无论是全身还是局部的代谢均发生明显改变。烧伤后机体代谢受多因素调控与影响,包括遗传因素、损伤程度、应激反应、感染、炎症及营养等,它们共同主导了烧伤后高代谢并影响创面愈合<sup>[4]</sup>。目前对烧伤创面代谢规律的认识还不够深入,尤其是对创面愈合不同阶段的代谢特征的把握还不够准确。

DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220708-00288

本文引用格式:彭曦,孙勇. 烧伤创面修复中的代谢问题及营养策略[J]. 中华烧伤与创面修复杂志, 2022, 38(8): 707-713. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220708-00288.

Peng X, Sun Y. Metabolic issues and nutritional strategies in burn wound repair[J]. Chin J Burns Wounds, 2022, 38(8): 707-713. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220708-00288.



为此,本文将重点论述烧伤创面的代谢变化规律,并提出相应的营养治疗方案。

## 1 烧伤创面愈合的基本过程及代谢变化规律

创面愈合是机体通过再生、修复等手段对损伤造成的组织缺损进行修补,以恢复组织结构和功能完整性的过程,一般分为凝血期、炎症反应期、细胞增殖期和组织重塑期 4 个阶段,各阶段相互重叠、逐渐过渡,并无严格的时间转换节点<sup>[1-2]</sup>。在这一过程中无论是全身还是创面局部的代谢均有所改变,把握代谢变化规律有利于针对性地采取治疗措施,以促进创面愈合。

### 1.1 炎症反应期

烧伤创面一旦形成,未栓塞的血管随即开始扩张,使血循环中的免疫细胞、抗体、生长因子、酶和营养物质能快速到达受损区域,启动组织修复。这一阶段可分为以中性粒细胞招募为特点的早期阶段和以单核细胞浸润、向巨噬细胞转化为特点的晚期阶段<sup>[2,5]</sup>。创面一旦形成,炎症反应随即启动,在伤后 2 d 左右开始显著增强,若无感染,一般在伤后 7~10 d 开始消退<sup>[6-7]</sup>。在这一过程中炎症反应的可控至关重要,适度的炎症反应可加速创面愈合,过高或过低都不利于创面愈合。这一时期全身的代谢特征为代谢率显著增高,分解代谢旺盛,胰岛素抵抗明显<sup>[8]</sup>;创面最主要的代谢特征是氧化应激反应和葡萄糖无氧酵解增强。免疫细胞激活产生的大量活性氧为吞噬、杀灭病原微生物所必需,但又对 KC、Fb 的增殖、移行和分化产生不利影响。烧伤早期创面处于低氧状态,葡萄糖利用率显著降低,伤后第 1 天创面几乎不利用葡萄糖,随后对其的利用逐步增加,并以糖酵解为主<sup>[5]</sup>。这不仅为创面修复提供急需的能量,代谢过程中生成的大量中间产物,成为细胞合成代谢不可或缺的底物。糖酵解增强是创面修复早期各类细胞共同的代谢特征,随着创面血供的逐步改善,葡萄糖代谢将从无氧酵解向有氧氧化转变,以提升能量合成效率,满足创面修复对能量的需求<sup>[9]</sup>。

### 1.2 细胞增殖期

伤后数小时细胞增殖开始活跃,24~48 h 已显著增强,增殖高峰出现在伤后 4~7 d,该期可持续至伤后 3~4 周<sup>[6-7]</sup>。在这一时期,KC、Fb 和血管内皮细胞通过增殖、迁移、分化以及分泌 ECM 等方式修复创面,这一过程称之为再上皮化和肉芽组织形成<sup>[1-2,10]</sup>。

充足的氧供是肉芽组织形成的关键,这依赖血管新生的速度,其核心是血管内皮细胞的增殖与移行。创面形成早期的低氧环境虽不利于组织修复,但低氧却能够通过激活缺氧诱导因子(HIF),进而促进 VEGF 合成,加快血管新生<sup>[11]</sup>。创面血供改善缓解了局部缺氧程度、稀释了各种促血管新生因子,随着血流加速,对血管壁的剪切力增加,释放了血管稳定信号,血管不再快速增长<sup>[12]</sup>。

随着创面氧供增加,葡萄糖代谢模式从以无氧酵解为主逐步过渡到有氧氧化占优,蛋白质合成代谢也明显增强,胶原合成非常活跃。此时创面对葡萄糖的利用率大幅增加,为正常皮肤的 3 倍<sup>[5]</sup>。充足的 ATP 为细胞增殖提供能量,蛋白合成增强为胶原形成提供原料。若无感染,创面将逐渐封闭,并进入创面修复的最后一个阶段,即组织重塑期。

### 1.3 组织重塑期

该时期进展缓慢、耗时长,需历时数月乃至数年。进入该时期后,细胞凋亡增加,导致创面中各类细胞数量不再增加,胶原积累缓慢,并呈现出从 III 型胶原向 I 型胶原转变的特点<sup>[6-7]</sup>。此时 ECM 合成减缓,而胶原蛋白的交联程度增加,以提升新生组织的抗牵拉能力。在这一时期,全身的高代谢已达峰值并开始回落,胰岛素抵抗也明显改善,蛋白合成代谢逐步超过分解代谢,患者开始步入正氮平衡<sup>[8]</sup>。此时创面的细胞增殖与胶原合成速率下降,对能量和蛋白质的需求逐步降低,代谢率低于其前一个时期。

总之,创面修复是一个复杂而漫长的过程,需要充足的营养从能量和物质的角度完成组织重建。在众多的营养物质中葡萄糖和蛋白质最为重要,是创面修复的能量保障和物质基础。深入分析烧伤后葡萄糖和蛋白质代谢的变化规律对深刻认识创面愈合的本质,针对性地实施营养治疗具有重要意义。

## 2 创面修复中的葡萄糖代谢

葡萄糖是机体最主要的供能物质,在创面愈合过程中发挥多重功效,它不仅为创面修复提供能量,还能刺激细胞增殖、移行,并参与胶原合成与肉芽生长。葡萄糖主要的代谢通路有无氧酵解、有氧氧化和磷酸戊糖途径。糖酵解可快速合成 ATP,满足机体对能量的紧迫需求;有氧氧化是合成 ATP 的主要方式,是维系机体能量代谢的核心;磷酸戊糖

途径是体内合成还原递质和核糖的主要方式,前者用于维持氧化还原平衡,后者用于核酸合成<sup>[13-14]</sup>。在创面修复中多种细胞依赖葡萄糖,这既与细胞对能量需求的特性有关,也与这些细胞中多种功能蛋白需要进行糖基化修饰有关<sup>[15]</sup>。

创面形成早期因血管收缩、血栓形成等因素导致创面处于低氧状态,此时葡萄糖以无氧酵解为主。随着创面血供的恢复,有氧氧化逐渐占据优势地位,但某些细胞仍依赖糖酵解,如 KC 和 Fb 等。糖酵解提供的能量虽有限,但生成的中间代谢产物却为细胞增殖所需,增殖活跃的细胞,糖酵解程度一般都比较低。高血糖通常为创面愈合的不利因素,但在创面修复早期为满足糖酵解的需求,适度的高血糖有利于将更多的葡萄糖输送到创面,满足创面代谢所需<sup>[16]</sup>。在创面愈合过程中细胞增殖活跃,对核酸的需求增加,使葡萄糖磷酸戊糖代谢有所增强,以合成更多的戊糖用于核酸合成。在创面愈合的不同阶段,组织修复对能量和代谢中间产物的需求有所差异,机体能对葡萄糖的代谢模式进行调节,以适应创面修复的需要。

### 3 创面修复中的蛋白质代谢

严重烧伤后机体蛋白代谢发生明显改变,总的变化趋势为蛋白分解持续增强,合成相对不足,瘦组织含量和体重进行性下降<sup>[8]</sup>。若不能有效逆转这一过程,将对创面修复造成不利影响。具体到创面的蛋白质代谢有不同报道,烧伤大鼠创面愈合的研究显示,创面局部的代谢与全身代谢基本一致,蛋白质合成代谢处于较低水平<sup>[5]</sup>。临床研究证实,烧伤创面的蛋白合成速率明显高于其他组织、器官,甚至高于伤前,即创面与全身的蛋白代谢呈反向变化<sup>[17]</sup>。产生差异的原因既与研究手段和物种差异有关,也与观察的时相不同有关。目前看来,从细胞增殖期开始,创面的蛋白合成应高于蛋白分解,否则创面难以愈合。创面蛋白质合成增加,需从外周血中不断获取游离氨基酸作为原料,这会进一步促进骨骼肌蛋白分解,即骨骼肌与创面存在“跷跷板”效应。若无有效的外源性蛋白质补充,这种靠消耗自身储备用于修复的方式无异于拆东墙、补西墙,难以为继<sup>[18]</sup>。因此,烧伤后蛋白质的合理补充极为重要,应与能量供给一道成为营养治疗中需优先解决的问题。

蛋白质对创面修复的重要性体现在多个方面,

不仅参与创面修复中多种代谢酶、激素、炎症介质及生长因子的合成,还直接参与胶原合成。研究显示,机体蛋白质水平与创面愈合密切相关,若存在蛋白质营养不良,胶原蛋白合成、降解与成熟的速率通常不及正常值的 20%<sup>[5]</sup>,说明全身营养状况是影响胶原蛋白代谢和创面愈合的重要因素。反之,创面愈合程度也影响机体蛋白质代谢,创面的存在会不断刺激机体,导致蛋白分解持续增强,机体不断消耗。有效的创面覆盖可使烧伤高代谢明显减轻,骨骼肌分解代谢减弱,机体消耗减缓<sup>[7-8]</sup>。

参与创面修复的物质众多,这些物质形成的代谢网络共同影响创面愈合进程,尽管葡萄糖和蛋白质在调控创面愈合中发挥关键作用,但不能忽略其他物质的影响,尤其是特殊氨基酸在调控创面修复中的作用值得重视。限于篇幅,本文仅论述在人体中含量最丰富以及与葡萄糖代谢关系最为密切的谷氨酰胺。

## 4 谷氨酰胺与创面修复

谷氨酰胺是人体含量最丰富、功能最复杂的氨基酸<sup>[19]</sup>。与其他氨基酸相比,谷氨酰胺含有 2 个氨基,即  $\alpha$  氨基和酰胺基,后者作为机体的可利用氮,参与蛋白质与核酸的合成,为快速生长和分化的细胞所依赖<sup>[20]</sup>。不仅如此,谷氨酰胺还能像葡萄糖一样提供碳链氧化供能,以弥补葡萄糖供能不足。近年来,谷氨酰胺已成为肿瘤学和免疫学领域的研究热点,一些新的功能被逐步揭示,涉及回补反应<sup>[21]</sup>、氧化应激<sup>[22]</sup>和蛋白修饰<sup>[23]</sup>。

### 4.1 参与回补反应

三羧酸循环(TCA)中的很多代谢物质(中间产物)常被分流到其他代谢途径中,造成 TCA 中代谢中间产物的流失,通过代谢物的回补反应可保障 TCA 的持续性<sup>[21]</sup>。 $\alpha$ -酮戊二酸( $\alpha$ -KG)是 TCA 循环中重要的代谢中间产物,多条代谢通路与之相关,谷氨酰胺-谷氨酸- $\alpha$ -KG 是 TCA 中最重要的回补反应<sup>[24]</sup>。谷氨酰胺在谷氨酰胺酶的催化下生成谷氨酸,后者在谷氨酸脱氢酶的作用下转化为  $\alpha$ -KG,参与到 TCA 中,以回补方式促进 TCA 和 ATP 生成。谷氨酰胺通过  $\alpha$ -KG 参与细胞能量代谢,使葡萄糖的代谢路径大为缩短,葡萄糖从形成葡萄糖-6-磷酸开始,到生成  $\alpha$ -KG 一共需要 14 步反应,而谷氨酰胺转化为  $\alpha$ -KG 只需 2 步反应,其产能效率可见一斑。

巨噬细胞是创面修复中最重要的免疫细胞,全

程参与创面修复,其活化与功能维系依赖充足的能量供给。研究证实,巨噬细胞高度依赖谷氨酰胺,其谷氨酰胺酶活性是淋巴细胞的 4 倍,所需能量的 35% 由谷氨酰胺提供<sup>[19]</sup>。当谷氨酰胺浓度仅为 0.03 mmol/L 时即可激活巨噬细胞,在 1 mmol/L 时活性达到峰值,谷氨酰胺剥夺可导致巨噬细胞表面吞噬相关受体减少,吞噬能力下降<sup>[25]</sup>。此外,谷氨酰胺还可促进巨噬细胞向 M2 型分化,抑制过度的炎症反应。其机制与谷氨酰胺能通过  $\alpha$ -KG 激活去甲基化酶活性,降低组蛋白甲基化程度,从而促进 M2 型巨噬细胞分化相关基因的转录有关<sup>[26]</sup>。

#### 4.2 抑制氧化应激

谷氨酰胺是维系体内氧化还原平衡的重要物质,以往对其的认识主要局限于为谷胱甘肽的合成提供底物。目前认为谷氨酰胺抑制氧化应激的核心机制为促进了体内重要的还原递质——还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的合成,进而促进了谷胱甘肽从氧化型向还原型转化,以维持细胞氧化还原平衡<sup>[13,19,27]</sup>。在烧伤创面的愈合过程中干细胞发挥了关键作用,创面再上皮化依赖干细胞的增殖与分化,这一过程与谷氨酰胺的参与密切相关。谷氨酰胺除了为干细胞增殖提供所需的能量和氮源外,还能维护其氧化还原平衡,防止氧化应激导致的细胞损伤和功能障碍<sup>[28]</sup>。感染和炎症是影响创面愈合的重要因素,烧伤引发的氧化应激可干扰免疫细胞功能,促进炎症反应,谷氨酰胺可通过促进 NADPH 合成,为免疫细胞提供还原递质,抑制氧化应激,改善细胞功能<sup>[29]</sup>。

#### 4.3 参与蛋白质修饰

许多蛋白质在翻译后还需在其氨基酸残基上进行一种或多种化学修饰,以完善其结构与功能。谷氨酰胺可参与多种类型的蛋白质修饰,其中最肯定、最直接的为蛋白质糖基化修饰<sup>[23]</sup>。谷氨酰胺通过己胺途径参与蛋白质糖基化修饰,该反应的限速酶是谷氨酰胺-6-磷酸果糖酰胺转移酶,在其催化下,可将谷氨酰胺的酰胺基转移到 6-磷酸果糖的糖链上,形成糖基化修饰的底物——尿嘧啶二磷酸-N-乙酰葡萄糖胺(UDP-GlcNAc)<sup>[30-31]</sup>。在烧伤创面修复中,多种细胞的生物学活性受蛋白质糖基化修饰的影响,如巨噬细胞激活、Fb 增殖等。谷氨酰胺代谢产物 UDP-GlcNAc 可促进巨噬细胞向 M2 型分化, M2 型巨噬细胞受体蛋白,如 Relm $\alpha$ 、CD206 和

CD301 的糖基化是影响其分子卷曲、空间折叠和跨膜转运的重要因素,抑制上述蛋白的糖基化可显著抑制 M2 型巨噬细胞的活性<sup>[32]</sup>。糖基化修饰在 T 细胞活化中也发挥了重要作用,UDP-GlcNAc 是刺激 T 细胞活化的重要物质<sup>[33]</sup>。此外,在 KC 和 Fb 中也能观察到类似现象,提示蛋白质糖基化修饰在调控创面再上皮化和肉芽形成中发挥重要作用。

除了直接参与蛋白质糖基化修饰外,谷氨酰胺还可通过代谢网络间接参与多种类型的蛋白质修饰,它可通过  $\alpha$ -KG 促进蛋白质琥珀酰化修饰,也可通过抑制一氧化氮和乳酸生成,分别抑制蛋白质的亚硝基化和乳酸化修饰<sup>[34]</sup>。总之,谷氨酰胺作为一种特殊氨基酸,其作用已经远远超越了营养素的范畴,应将其视为重要的代谢调控因子,发挥其在创面修复中的代谢调控作用。

上文论述了烧伤后对全身和创面代谢影响最为深刻的葡萄糖、蛋白质及谷氨酰胺的代谢特点,尽管在某些细节上创面局部与全身的代谢存在一定差异,但总的趋势是一致的,都存在高代谢与营养底物利用障碍,这无疑增加了营养治疗的难度。因此,在实施营养治疗时应准确把握创面愈合不同时期的代谢规律,以提升营养治疗的针对性和有效性。

## 5 促进创面修复的营养策略

### 5.1 合理供给能量、蛋白及特殊营养素

在加强创面处理的基础上,改善患者的营养状态是促进创面修复的重要措施,合理的能量与蛋白质供给是关键。烧伤患者存在顽固的高分解代谢,但同时又存在营养不耐受,此时不应机械按机体消耗予以补充。在伤后 1~2 周可采用允许性低热量策略,但持续时间不宜过长,尽早能量达标有利于改善预后。在烧伤早期按 84~105 kJ·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 供给能量能基本满足患者需求,待内环境稳定和对营养耐受程度提高后,可按 126~146 kJ·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 供给。在营养素配比方面,烧伤患者应以碳水化合物供能为主,不主张使用高脂饮食,患者对碳水化合物的耐受程度高于脂肪,并且前者还具有一定的节氮作用。目前在烧伤临床营养实施中通常将糖、脂、蛋白质的比例控制在 60%~65%:20%~25%:15%~20%,热氮比控制在 100:1~150:1,非蛋白质热量中的糖脂供热比在 2:1~3:1 之间<sup>[8,35]</sup>。

合理的蛋白质供给是烧伤营养的另一要素,优

先满足患者对蛋白质的需求已成为临床营养的基本共识。烧伤患者蛋白质分解代谢旺盛,机体消耗明显,对蛋白质的需求高于其他病种。尽管如此,烧伤早期不宜给予过多蛋白质,此时应以维持生命体征平稳,保持内环境稳定为基本目标,一般按0.8~1.2 g/kg供给即可。随着病情逐步稳定,患者对营养底物的耐受增强,此时应尽快提升蛋白质的供给量,以纠正负氮平衡,促进创面愈合,可按1.5~2.0 g/kg给予。在创面愈合的关键时期(大致在伤后2~4周),部分耐受程度较好的患者蛋白质供给量可增加至2.2~2.5 g/kg,但该剂量的供给时间不宜过长,在进入创面重塑期后应减少蛋白质供给量<sup>[18]</sup>。研究显示,不同类型的创面对蛋白质的需求存在一定差异,小鼠全层皮肤切除后,其创面愈合速率与蛋白质供给量成反比,作者指出对于这类创面较低的蛋白质供给反而有利于创面愈合<sup>[36]</sup>;但就烧伤创面而言,应给予充足的蛋白质供给,蛋白质营养不良的患者通常创面愈合不佳。

谷氨酰胺作为一种重要的特殊营养素日益受到重视,无论是在改善细胞能量与蛋白质代谢,还是在维持氧化还原平衡中都发挥了重要作用,多个国家的指南/共识明确推荐烧伤患者应给予谷氨酰胺<sup>[37-38]</sup>。笔者曾撰文论述烧伤患者使用谷氨酰胺的基本原则和方法<sup>[39]</sup>,简言之,使用谷氨酰胺的原则是尽早与足量,并优先考虑从肠道补充;给药前应检测血浆谷氨酰胺浓度;休克期使用需慎重,减量或推迟到休克期后使用更稳妥。

综上,尽管促进创面愈合的主要手段是外科手术和局部治疗,但不可忽视营养治疗的作用,良好的营养状态是创面愈合的前提。限于篇幅,本文仅论述了葡萄糖、蛋白质和谷氨酰胺的代谢与营养问题,实际上营养对创面愈合的影响依赖多种营养物质的协同效应。此外,应重视对创面组织、细胞进行代谢调控,使其能有效地利用各类营养素,以满足创面修复不同时期的需求,加速创面愈合。

## 5.2 重视烧伤创面的代谢调控

良好的营养状态是创面愈合的基础,加强营养干预是促进创面修复的重要手段,但就创面本身而言,并不需要直接给予营养物质。早年曾有将营养物质直接应用于创面的报道<sup>[40-41]</sup>,这既缺乏理论支持,也没有循证依据,目前鲜有使用。烧伤后大量的营养物质从创面丢失,渗出高峰在伤后3~8 d,随后缓慢下降并持续很长时间,创面渗出液中的氨基

酸和微量元素水平常高于血浆<sup>[42-43]</sup>,因而烧伤创面并不缺少营养物质。烧伤后组织缺血、缺氧、氧化应激以及感染、炎症等病理生理反应会干扰营养物质的利用,如何有效调控创面代谢,使细胞外液中的营养物质能顺利进入细胞并进行代谢是创面修复中面临的难题。此外,在创面愈合的不同时期,代谢调控的目的和方式应有所差异,不同细胞在创面修复中的作用不尽相同,代谢调控也应有所侧重。通过对烧伤创面愈合不同时期代谢规律的梳理,初步形成了代谢调控的基本思路,即早期以改善氧供、促进合成代谢为主,中晚期以抑制Fb过度增殖、减轻瘢痕形成为主。

在创面修复早期,促进血管新生和控制炎症反应是代谢调控的主要目标。生长因子和胰岛素已广泛应用于创面的局部治疗,调控细胞代谢是其加速创面愈合的机制之一。VEGF、FGF等生长因子可通过多种机制促进血管内皮细胞增殖,加速创面血管化<sup>[44-45]</sup>。随着创面血供改善,多种细胞的葡萄糖代谢方式从无氧酵解转变为有氧氧化,为创面修复提供能量保障。一些生长因子还能通过激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路促进细胞增殖,抑制凋亡,该通路一旦被激活将导致下游蛋白相继磷酸化,从而促进蛋白质合成代谢。EGF和肠三叶因子可促进谷氨酰胺转运载体的合成,促进其跨膜转运和转化利用<sup>[46]</sup>。因此,生长因子的许多生理功能都与其调控葡萄糖和蛋白质代谢有关。目前生长因子在创面的应用已形成共识<sup>[47-48]</sup>,使用细节无须赘述。

在创面修复的中后期,抑制瘢痕形成应成为代谢调控的重点,降低Fb增殖和ECM的分泌是代谢调控的主要方向,但目前鲜见此类报道。鉴于瘢痕具有肿瘤的某些特性,借鉴肿瘤代谢的研究成果,有助于寻找有效的瘢痕代谢调控手段。谷氨酰胺是肿瘤细胞重要的能源物质,对肿瘤生长至关重要。当前抑制谷氨酰胺代谢已经成为肿瘤研究的热点领域之一,针对谷氨酰胺转运和代谢中的关键酶已设计了一些小分子化合物,能有效抑制肿瘤细胞对谷氨酰胺的利用<sup>[49]</sup>。具体的抑制靶点包括谷氨酰胺主要的转运载体ASCT2和BOAT1,以及谷氨酰胺代谢的3个关键酶,即谷氨酰胺酶、谷氨酸脱氢酶和谷氨酰胺-6-磷酸果糖酰胺转移酶<sup>[50]</sup>。谷氨酰胺对Fb活性的维持至关重要,在瘢痕形成早期能否在创面使用谷氨酰胺代谢抑制剂,以降低Fb活性和

ECM 生成,从而抑制瘢痕增生值得期待。

## 6 总结与展望

创面修复是系统工程,众多细胞、多种因子、ECM 以及创面微环境相互作用、相互影响,形成复杂的调控网络。代谢是串联这些要素的纽带,在该网络中占据重要地位。目前虽已认识到代谢对烧伤创面愈合的重要性,但研究的深度和广度不仅落后于对胃肠道、肝脏、胰腺以及骨骼肌等组织器官的代谢研究,也远不及免疫代谢和肿瘤代谢的研究。因此,首先应重视其他领域的研究成果,如肝脏纤维化的代谢研究对瘢痕研究具有借鉴意义,肠道菌群的代谢研究对皮肤微生态的研究具有参考价值。其次,应重视免疫、肿瘤、衰老等领域的前沿进展对创面代谢研究的推动作用。上文论述的谷氨酰胺调控巨噬细胞功能,实际上就肇端于免疫学研究;谷氨酰胺的抗氧化以及蛋白修饰作用在衰老领域的研究非常深入,值得借鉴;抑制谷氨酰胺代谢,防止 Fb 过度活化的思路来源于肿瘤研究,借鉴其他学科的研究成果有望推动创面修复领域的代谢研究。此外,应将生物材料领域的新进展引入创面代谢研究。目前烧伤创面修复材料的研究已非常深入,不仅涉及止血、镇痛、抗菌等传统领域,还包括促血管生成和调控创面微环境等新兴领域,但调控创面代谢的材料学研究还很少,有望成为该领域新的研究热点。最后,要高度重视新技术、新方法在创面代谢研究中的应用。毋庸讳言,目前的研究手段尚不足以支撑对代谢规律的深入研究,随着高通量测序和分子影像技术如单细胞测序、蛋白质单分子测序、空间代谢组学及单细胞代谢组学等尖端技术的逐步应用,将有助于深入了解创面愈合过程中细胞代谢的深层机制,找到潜在的调控靶点,以提高营养治疗的针对性和有效性。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 许伟石,刘琰,乐嘉芬.烧伤创面修复[M].2版.武汉:湖北科学技术出版社,2013:36-66.
- [2] Abazari M, Ghaffari A, Rashidzadeh H, et al. A systematic review on classification, identification, and healing process of burn wound healing[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2022, 21(1): 18-30. DOI: 10.1177/1534734620924857.
- [3] 杨宗城.烧伤治疗学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2006:180-211.
- [4] Clark A, Imran J, Madni T, et al. Nutrition and metabolism in burn patients[J/OL]. *Burns Trauma*, 2017, 5: 11[2022-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28428966/>. DOI: 10.1186/

- s41038-017-0076-x.
- [5] Yarmush ML, Golberg A. *Bioengineering in wound healing: a systems approach*[M]. New Jersey: World Scientific, 2017: 135-168.
- [6] Arribas-López E, Zand N, Ojo O, et al. The effect of amino acids on wound healing: a systematic review and meta-analysis on arginine and glutamine[J]. *Nutrients*, 2021, 13: 2498. DOI: 10.3390/nu13082498.
- [7] Čoma M, Fröhlichová L, Urban L, et al. Molecular changes underlying hypertrophic scarring following burns involve specific deregulations at all wound healing stages (inflammation, proliferation and maturation)[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2):897. DOI: 10.3390/ijms22020897.
- [8] 彭曦.重症烧伤患者的代谢分期及营养治疗策略[J].*中华烧伤杂志*,2021,37(9):805-810. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210802-00264.
- [9] Vinaik R, Barayan D, Auger C, et al. Regulation of glycolysis and the Warburg effect in wound healing[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(17):e138949. DOI: 10.1172/jci.insight.138949.
- [10] Li B, Tang H, Bian X, et al. Calcium silicate accelerates cutaneous wound healing with enhanced re-epithelialization through EGF/EGFR/ERK-mediated promotion of epidermal stem cell functions[J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab029[2022-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34604395/>. DOI: 10.1093/burnst/tkab029.
- [11] Wang CG, Lou YT, Tong MJ, et al. Asperosaponin VI promotes angiogenesis and accelerates wound healing in rats via up-regulating HIF-1 $\alpha$ /VEGF signaling[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018,39(3):393-404. DOI: 10.1038/aps.2017.161.
- [12] Russo TA, Banuth A, Nader HB, et al. Altered shear stress on endothelial cells leads to remodeling of extracellular matrix and induction of angiogenesis[J]. *PLoS One*, 2020,15(11):e0241040. DOI: 10.1371/journal.pone.0241040.
- [13] Ying M, You D, Zhu X, et al. Lactate and glutamine support NADPH generation in cancer cells under glucose deprived conditions[J]. *Redox Biol*, 2021, 46: 102065. DOI: 10.1016/j.redox.2021.102065.
- [14] Chen L, Zhang Z, Hoshino A, et al. NADPH production by the oxidative pentose-phosphate pathway supports folate metabolism [J]. *Nat Metab*, 2019,1:404-415.
- [15] Swamy M, Pathak S, Grzes KM, et al. Glucose and glutamine fuel protein O-GlcNAcylation to control T cell self-renewal and malignancy[J]. *Nat Immunol*, 2016,17(6):712-720. DOI: 10.1038/ni.3439.
- [16] Hewitson TD, Smith ER. A metabolic reprogramming of glycolysis and glutamine metabolism is a requisite for renal fibrogenesis-why and how?[J]. *Front Physiol*, 2021,12:645857. DOI: 10.3389/fphys.2021.645857.
- [17] Porter C, Tompkins RG, Finnerty CC, et al. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies[J]. *Lancet*, 2016,388(10052):1417-1426. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31469-6.
- [18] 孙勇,彭曦.重视烧伤创面愈合中的蛋白质营养问题[J].*肠外与肠内营养*, 2022, 29(2): 65-68. DOI:10.16151/j.1007-810x.2022.02.001.
- [19] Altman BJ, Stine ZE, Dang CV. From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(10): 619-634. DOI: 10.1038/nrc.2016.71.
- [20] Scalise M, Pochini L, Galluccio M, et al. Glutamine transport. From energy supply to sensing and beyond[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2016, 1857(8): 1147-1157. DOI: 10.1016/j.bbabi. 2016.

- 03.006.
- [21] Scalise M, Pochini L, Galluccio M, et al. Glutamine transport and mitochondrial metabolism in cancer cell growth[J]. *Front Oncol*, 2017,7:306. DOI: 10.3389/fonc.2017.00306.
- [22] Kim JS, Martin MJ. REDOX REDUX? glutamine, catabolism, and the urea-to-creatinine ratio as a novel nutritional metric[J]. *Crit Care Med*, 2022,50(7):1156-1159. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005520.
- [23] Gong J, Jing L. Glutamine induces heat shock protein 70 expression via O-GlcNAc modification and subsequent increased expression and transcriptional activity of heat shock factor-1[J]. *Minerva Anesthesiol*, 2011,77(5):488-495.
- [24] Zhou T, Yang Y, Chen Q, et al. Glutamine metabolism is essential for stemness of bone marrow mesenchymal stem cells and bone homeostasis[J]. *Stem Cells Int*, 2019,2019:8928934. DOI: 10.1155/2019/8928934.
- [25] Nelson VL, Nguyen H, García-Cañaveras JC, et al. PPAR $\gamma$  is a nexus controlling alternative activation of macrophages via glutamine metabolism[J]. *Genes Dev*, 2018, 32(15/16): 1035-1044. DOI: 10.1101/gad.312355.118.
- [26] Liu PS, Wang H, Li X, et al.  $\alpha$ -ketoglutarate orchestrates macrophage activation through metabolic and epigenetic reprogramming[J]. *Nat Immunol*, 2017,18(9):985-994. DOI: 10.1038/ni.3796.
- [27] Yang YJ, Liu MM, Zhang Y, et al. Effectiveness and mechanism study of glutamine on alleviating hypermetabolism in burned rats [J]. *Nutrition*, 2020, 79-80: 110934. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110934.
- [28] Kim CS, Ding X, Allmeroth K, et al. Glutamine metabolism controls stem cell fate reversibility and long-term maintenance in the hair follicle[J]. *Cell Metab*, 2020,32(4):629-642.e8. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.08.011.
- [29] Yoo HC, Yu YC, Sung Y, et al. Glutamine reliance in cell metabolism[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(9): 1496-1516. DOI: 10.1038/s12276-020-00504-8.
- [30] Liu J, Marchase RB, Chatham JC. Glutamine-induced protection of isolated rat heart from ischemia/reperfusion injury is mediated via the hexosamine biosynthesis pathway and increased protein O-GlcNAc levels[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2007,42(1): 177-185. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2006.09.015.
- [31] Rao X, Duan X, Mao W, et al. O-GlcNAcylation of G6PD promotes the pentose phosphate pathway and tumor growth[J]. *Nat Commun*, 2015,6:8468. DOI: 10.1038/ncomms9468.
- [32] Kieler M, Hofmann M, Schabbauer G. More than just protein building blocks: how amino acids and related metabolic pathways fuel macrophage polarization[J]. *FEBS J*, 2021, 288(12): 3694-3714. DOI: 10.1111/febs.15715
- [33] Shah AM, Wang Z, Ma J. Glutamine metabolism and its role in immunity, a comprehensive review[J]. *Animals (Basel)*, 2020, 10(2):326. DOI: 10.3390/ani10020326.
- [34] Sun S, Li H, Chen J, et al. Lactic acid: no longer an inert and end-product of glycolysis[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2017,32(6): 453-463. DOI: 10.1152/physiol.00016.2017.
- [35] 彭曦. 烧伤临床营养新视角[J]. *中华烧伤杂志*, 2019,35(5): 321-325. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2019.05.001.
- [36] Hew JJ, Parungao RJ, Mooney CP, et al. Low-protein diet accelerates wound healing in mice post-acute injury[J/OL]. *Burns Trauma*, 2021, 9: tkab010[2022-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34377708/>. DOI: 10.1093/burnst/tkab010.
- [37] Holt B, Graves C, Faraklas I, et al. Compliance with nutrition support guidelines in acutely burned patients[J]. *Burns*, 2012, 38(5):645-649. DOI: 10.1016/j.burns.2011.12.002.
- [38] Rousseau AF, Losser MR, Ichaï C, et al. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns[J]. *Clin Nutr*, 2013,32(4):497-502. DOI: 10.1016/j.clnu.2013.02.012.
- [39] 彭曦. 重视谷氨酰胺在烧伤临床的规范应用[J]. *肠外与肠内营养*, 2021,28(1):1-4. DOI:10.16151/j.1007-810x.2021.01.001.
- [40] Kaufman T, Levin M, Hurwitz DJ. The effect of topical hyperalimentation on wound healing rate and granulation tissue formation of experimental deep second degree burns in guinea-pigs[J]. *Burns Incl Therm Inj*, 1984,10(4):252-256. DOI: 10.1016/0305-4179(84)90003-2.
- [41] Viljanto J, Raekallio J. Local hyperalimentation of open wounds [J]. *Br J Surg*, 1976, 63(6): 427-430. DOI: 10.1002/bjs.1800630603.
- [42] Berger MM, Binz PA, Roux C, et al. Exudative glutamine losses contribute to high needs after burn injury[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2022,46(4):782-788. DOI: 10.1002/jpen.2227.
- [43] Jafari P, Thomas A, Haselbach D, et al. Trace element intakes should be revisited in burn nutrition protocols: a cohort study[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(3): 958-964. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.03.028.
- [44] Wilgus TA, DiPietro LA. Complex roles for VEGF in dermal wound healing[J]. *J Invest Dermatol*, 2012,132(2):493-494. DOI: 10.1038/jid.2011.343.
- [45] 肖健, 张凡. 生长因子调控创面修复的进展与思考[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(7):610-615. DOI: 10.3760/cma.j.cn501225-20220416-00139.
- [46] 吴炜, 彭曦. 肠道谷氨酰胺转运载体研究进展[J]. *中华烧伤杂志*, 2014,30(2): 171-174. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2014.02.017.
- [47] 中华医学会烧伤外科学分会,《中华烧伤杂志》编辑委员会. 皮肤创面外用生长因子的临床指南[J]. *中华烧伤杂志*, 2017, 33(12): 721-727. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.12.001.
- [48] Han CM, Cheng B, Wu P. Clinical guideline on topical growth factors for skin wounds[J]. *Burns Trauma*, 2020, 8: tkaa035[2022-07-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33015207/>. DOI: 10.1093/burnst/tkaa035.
- [49] Li Q, Zhong X, Yao W, et al. Inhibitor of glutamine metabolism V9302 promotes ROS-induced autophagic degradation of B7H3 to enhance antitumor immunity[J]. *J Biol Chem*, 2022, 298(4): 101753. DOI: 10.1016/j.jbc.2022.101753.
- [50] Li L, Meng Y, Li Z, et al. Discovery and development of small molecule modulators targeting glutamine metabolism[J]. *Eur J Med Chem*, 2019, 163: 215-242. DOI: 10.1016/j.ejmech.2018.11.066.

(收稿日期:2022-07-08)