

烧伤后骨代谢异常

龚翔 谢卫国

Abnormality in bone metabolism after burn Gong Xiang, Xie Weiguo. Institute of Burns, Wuhan Hospital NO. 3&Tongren Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

Corresponding author: Xie Weiguo, Email: wxie@hotmail.com

【Abstract】 Burn causes bone metabolic abnormality in most cases, including the changes in osteoblasts and osteoclasts, bone mass loss, and bone absorption, which results in decreased bone mineral density. These changes are sustainable for many years after burn and even cause growth retardation in burned children. The mechanisms of bone metabolic abnormality after burn include the increasing glucocorticoids due to stress response, a variety of cytokines and inflammatory medium due to inflammatory response, vitamin D deficiency, hypoparathyroidism, and bone loss due to long-term lying in bed. This article reviews the pathogenesis and regularity of bone metabolic abnormality after burn, the relationship between bone metabolic abnormality and burn area/depth, and the treatment of bone metabolic abnormality, etc. and discusses the research directions in the future.

【Key words】 Burns; Osteogenesis; Bone mass; Bone resorption

【关键词】 烧伤; 骨生成; 骨量; 骨吸收

烧伤引起机体代谢亢进,迅速消耗人体储备,导致骨钙损失、骨质疏松^[1-2],改变骨代谢和骨生物力学,进而影响烧伤病情发展及预后。骨代谢异常在成年烧伤患者和烧伤患儿中均有表现,且对人体有长期影响。目前对烧伤后骨代谢的研究尚不多见,本文就相关问题进行综述,以期引起同仁重视。

1 烧伤患者骨代谢异常

较大面积烧伤所致应激反应、炎症反应及高代谢反应等^[3],可直接或间接作用于成骨细胞(osteoblast,OB)和破骨细胞(osteoclast,OC),导致骨吸收持续增加、骨形成降低及软骨内成骨生长减少,最终造成骨量丢失。

1.1 烧伤后应激反应

OB起源于骨髓间充质干细胞,其主要作用于骨形成。烧伤后应激反应使机体产生大量内源性糖皮质激素,达正常值的3~8倍,并且这种应激反应可持续至伤后1年,大量的糖皮质激素抑制骨髓间充质干细胞向OB分化,使OB和骨细胞凋亡,抑制骨形成^[4,5]。I型胶原蛋白、核心结合因子a1、碱性磷酸酶(ALP)和骨钙蛋白是调控OB分化成熟的生化

标记。Klein等^[6]对严重烧伤患儿骨组织进行活检,观察到I型胶原蛋白和核心结合因子a1水平随着糖皮质激素水平升高而降低。Terzi和Güven^[7]的研究表明,烧伤1年以后,血ALP活性仍处于较低水平。Leblebici等^[8]的研究显示,烧伤后第1周血骨钙蛋白表达水平出现降低。由此可见,OB减少会导致骨形成减少。OC主要作用于骨吸收,OC的增殖分化、成熟依赖于OB。NF-κB受体激活物配基(RANKL)可调控OC的分化、成熟和激活。烧伤后内源性糖皮质激素升高刺激现存的OB生成RANKL配体,并刺激RANKL传递信号给骨髓间充质干细胞,促使其分化为OC,导致骨吸收增加^[5]。另外,烧伤后持续高水平内源性糖皮质激素使OB大量缺失的同时也减少了OC的生成,这种在烧伤后出现的骨形成和骨吸收同时减少的现象被称作“骨衰竭”^[4]。

1.2 烧伤炎症反应

严重烧伤患者出现的全身炎症反应可使多种细胞因子处于较高水平,如IL、TNF等^[9],推测与骨吸收有关^[10],但有些细胞因子是由烧伤直接诱导升高还是被二次介导,其作用机制尚不十分清楚^[9]。有学者观察到,严重烧伤后IL-1β和IL-6水平显著升高^[11],推测它们通过刺激OB生成RANKL配体增加OC分化、降低骨形成,从而导致急性骨量丢失^[12]。

2 烧伤后维生素D异常及其与骨密度的关系

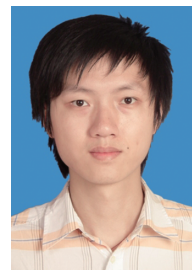
维生素D是人体主要钙稳态调控因素之一,1,25二羟基维生素D3作为其家族重要代谢产物,与同源维生素D受体相互作用对维持骨骼健康起着重要作用^[13]。骨髓间充质干细胞在1,25二羟基维生素D3作用下分化为OB,而维生素D缺乏会影响OB分化,进而影响骨形成^[4]。

2.1 烧伤后维生素D缺乏

多项研究表明,大部分烧伤患者伴有维生素D缺乏症^[14-15]。血浆25羟基维生素D下降是评估维生素D缺失水平的主要标准。维生素D缺失首先表现为1,25二羟基维生素D3下降,从而导致血浆25羟基维生素D处于低水平^[13,16]。Rousseau等^[17]报道烧伤总面积为7%~85%TBSA的患者大多数在入院时血浆25羟基维生素D就降至21~29 ng/mL,个别甚至小于或等于20 ng/mL。Klein等^[18]报道门诊康复阶段的烧伤患儿血浆25羟基维生素D下降可长达7年,同时伴随骨密度降低。

2.2 烧伤后维生素D缺乏的原因

皮肤是合成维生素D的重要场所,缺乏阳光照射可导致维生素D合成不足。烧伤应激反应及炎症反应会减少人体维生素D合成,同时烧伤患者因住院时间长、创面包扎、穿着压力衣等限制了皮肤在阳光下暴露。此外,烧伤患者常为了减少创面色素沉着,往往采取避免日晒措施。上述情况均可导致维生素D合成不足。



有研究表明,烧伤后瘢痕及相邻正常皮肤的生物合成功能受到损害^[16]。7-脱氢胆固醇(7-DHC)是合成维生素 D3 的甾醇基板,皮肤内 7-DHC 在紫外线照射下转变成维生素 D3^[19]。烧伤瘢痕组织和邻近正常皮肤的表皮细胞所含的 7-DHC 低于正常量,其转换成维生素 D3 也受到抑制^[5,16]。Klein 等^[16]对 12 例不同种族及肤色的严重烧伤患儿(烧伤总面积大于 40% TBSA)进行同体对照研究,结果显示,在相同阳光照射下,烧伤瘢痕中 7-DHC 含量、维生素 D3 前体含量分别是正常皮肤的 42.5%、12.2%,瘢痕相邻正常皮肤中 7-DHC 含量、维生素 D3 前体含量分别是正常皮肤的 56.7%、15.5%。

2.3 烧伤后维生素 D 缺乏与骨密度的关系

有研究推断,维生素 D 缺乏妨碍骨小梁密度的恢复,这种作用可持续至少 2 年^[5,10]。Edelman 等^[20]采用便携式双能 X 线吸收测定器对烧伤患者进行骨扫描,观察到患者的骨密度在伤后 2 年仍不能恢复至正常状态,即骨密度的减少在创面愈合后仍会继续。Terzi 和 Güven^[7]认为,烧伤后骨量损失是由维生素 D 和多种激素及内分泌因子共同作用导致的。由此推断,维生素 D 缺失与骨密度下降有关。

3 烧伤后甲状旁腺功能减退与骨代谢异常

甲状旁腺激素(PTH)可刺激肾产生 1,25 二羟基维生素 D3^[17],维生素 D 对维持充足血浆钙离子水平起重要作用。烧伤后全身炎症反应导致甲状旁腺钙离子敏感受体(CaR)表达水平上调^[4],钙-PTH 轴紊乱,进而影响维生素 D 的代谢,引起 PTH 及肾 1- α 羟化酶减少,使 1,25 二羟基维生素 D3 缺乏^[17]。转运蛋白减少造成维生素 D 经肾丢失^[17]。甲状旁腺功能减退及 CaR 表达水平上调导致钙代谢紊乱,血钙离子浓度下降、尿钙流失增加^[10],诱导烧伤后低钙血症。另一方面,低维生素 D 水平可刺激 PTH 分泌,从而增加肠内钙离子吸收和骨钙释放入血来维持血浆钙离子水平^[21]。这种骨钙释放入血可加重骨质疏松,增加骨折风险^[3]。

4 烧伤后患者的骨废用

严重烧伤患者常需长期卧床,影响患者生理及内分泌系统,这无疑使患者骨代谢异常。烧伤后骨废用使骨形态、骨组成、骨密度以及骨的机械力学性能发生改变。松质骨可很好反映骨密度,Squire 等^[22]的研究表明,烧伤后骨废用引起的骨量损失主要发生在松质骨(约为皮质骨的 2 倍),女性患者尤为明显。骨废用所致骨骼改变与大量持续的骨量丢失有关,烧伤患儿表现出骨长度及骨重量下降,成人长期骨量丢失可导致腰椎处的松质骨密度降低^[16]。骨量、骨密度和骨矿物含量(BMC)直接影响骨强度^[2]。烧伤患儿骨密度低于正常儿童,增加了进入成年期后罹患骨质疏松的风险。

5 烧伤严重程度与骨代谢异常的关系

已有研究表明,骨量丢失多发生在烧伤总面积大于 40% TBSA 的严重烧伤患者中^[23]。也有研究显示,烧伤总面积为 40%~59% TBSA 的患者无明显骨密度下降,骨密度下降发生在烧伤面积超过 60% TBSA 的患者中^[11]。O'Halloran 等^[24]建立 8% TBSA 轻度烧伤小鼠模型,观察到其也会对骨

骼变化产生长期影响。Terzi 和 Güven^[7]的研究显示,烧伤总面积为(34.7 \pm 3.2)% TBSA 的 25 例烧伤患者伤后 1 年的血浆 25 羟基维生素 D 水平明显降低,而 PTH 及血浆钙离子却无明显异常,认为烧伤总面积与骨密度无直接关联,但不排除研究结果与样本量较小有关。

目前多数研究观察的是烧伤总面积与骨代谢异常的关系,烧伤深度与骨代谢异常的相关研究较少。Gottschlich 等^[25]研究显示,在相同烧伤总面积的患者中,Ⅲ度烧伤面积与血浆 25 羟基维生素 D 及 1,25 二羟基维生素 D3 水平呈负相关。

6 烧伤后骨代谢异常的治疗

烧伤患者常规饮食中所摄入的维生素 D3 不足以增加血浆 25 羟基维生素 D 水平^[26]。Klein^[5]观察到即使烧伤患者摄入维生素 D 达健康人需要量(每天 400 U,烧伤后摄入 6 个月),血浆 25 羟基维生素 D 水平(约 20 ng/mL)仍然不足。2005 年,Przkora 等^[27]研究显示,经过氧雄龙治疗的患儿,在烧伤后 6~24 个月,BMC 明显高于未使用该药物治疗的患儿。2005 年,Klein 等^[28]对严重烧伤患儿预防性使用氨羟二磷酸二钠治疗,观察到伤后 2~6 个月其 BMC 明显高于未用该药物治疗的患儿,他们推测氨羟二磷酸二钠增加 BMC 是通过抑制糖皮质激素诱导的 OB 及骨细胞凋亡。2006 年,Przkora 等^[29]对烧伤患者每日注射重组人生长激素(rhGH),治疗 6 个月后其 BMC 开始高于未使用 rhGH 者。2007 年,Przkora 等^[30]在烧伤后第 1~10 天使用氨羟二磷酸二钠对烧伤患儿进行治疗,观察到其不仅可增加烧伤患儿 BMC,而且预防骨量丢失的时间超过 2 年,还可减轻患儿长期注射治疗所带来的痛苦及减少高额费用,是较佳的治疗方案。

7 展望

长期以来我国烧伤救治重点主要在早期救治和创面修复,近年来对烧伤后的营养和代谢也进行了广泛研究,但对烧伤患者骨骼变化重视不足。烧伤后骨代谢变化所致骨生长延迟、骨量丢失、骨软化等势必影响患者康复水平及生活质量。深入了解烧伤后骨代谢异常的规律对于纠正烧伤后全身代谢紊乱,进一步提高烧伤治疗水平,具有重要意义。当前对烧伤后骨代谢异常的机制还处于初级探索阶段,烧伤后如何有效抑制糖皮质激素对骨的损害、如何补充维生素 D、如何防止骨废用等问题均有待进一步深入研究。

参考文献

- [1] Herndon DN, Tompkins RG. Support of the metabolic response to burn injury [J]. *Lancet*, 2004, 363 (9424): 1895-1902. DOI:10.1016/S0140-6736(04)16360-5.
- [2] Baer LA, Wu X, Tou JC, et al. Contributions of severe burn and disuse to bone structure and strength in rats [J]. *Bone*, 2013, 52(2): 644-650. DOI: 10.1016/j.bone.2012.10.032.
- [3] Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, et al. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e21245. DOI: 10.1371/journal.pone.0021245.
- [4] Klein GL. Burns: where has all the calcium (and vitamin D)

- gone? [J]. *Adv Nutr*, 2011, 2(6): 457-462. DOI: 10.3945/an.111.000745.
- [5] Klein GL. Does vitamin D deficiency contribute to post-burn bone loss? [J]. *F1000Res*, 2012, 1: 57. DOI: 10.12688/f1000research.1-57.v1.
- [6] Klein GL, Bi LX, Sherrard DJ, et al. Evidence supporting a role of glucocorticoids in short-term bone loss in burned children[J]. *Osteoporos Int*, 2004, 15(6): 468-474. DOI: 10.1007/s00198-003-1572-3.
- [7] Terzi R, Güven M. Bone mineral density after burn injury and its relation to the characteristics of scar tissue [J]. *J Burn Care Res*, 2016, 37(3): e263-267. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000241.
- [8] Leblebici B, Sezgin N, Ulsan SN, et al. Bone loss during the acute stage following burn injury [J]. *J Burn Care Res*, 2008, 29(5): 763-767. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31818480f4.
- [9] Finnerty CC, Herndon DN, Przkora R, et al. Cytokine expression profile over time in severely burned pediatric patients [J]. *Shock*, 2006, 26(1): 13-19. DOI: 10.1097/01.Shk.0000223120.26394.7d.
- [10] Klein GL, Herndon DN, Chen TC, et al. Standard multivitamin supplementation does not improve vitamin D insufficiency after burns [J]. *J Bone Miner Metab*, 2009, 27(4): 502-506. DOI: 10.1007/s00774-009-0065-7.
- [11] Jeschke MG, Mlcak RP, Finnerty CC, et al. Burn size determines the inflammatory and hypermetabolic response [J]. *Crit Care*, 2007, 11(4): R90. DOI: 10.1186/cc6102.
- [12] Klein GL. The interaction between burn injury and vitamin D metabolism and consequences for the patient [J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2008, 3(3): 204-210. DOI: 10.2174/157488408785747647.
- [13] Norman AW. From vitamin D to hormone D: fundamentals of the vitamin D endocrine system essential for good health [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88(2): S491-499.
- [14] Schumann AD, Paxton RL, Solanki NS, et al. Vitamin D deficiency in burn patients [J]. *J Burn Care Res*, 2012, 33(6): 731-735. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31824d1e2c.
- [15] Fares MM, Alkhaled LH, Mroueh SM, et al. Vitamin D supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8:23. DOI: 10.1186/s13104-014-0961-3.
- [16] Klein GL, Chen TC, Holick MF, et al. Synthesis of vitamin D in skin after burns [J]. *Lancet*, 2004, 363(9405): 291-292. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)15388-3.
- [17] Rousseau AF, Damas P, Ledoux D, et al. Effect of cholecalciferol recommended daily allowances on vitamin D status and fibroblast growth factor-23: an observational study in acute burn patients [J]. *Burns*, 2014, 40(5): 865-870. DOI: 10.1016/j.burns.2013.11.015.
- [18] Klein GL, Langman CB, Herndon DN. Vitamin D depletion following burn injury in children: a possible factor in post-burn osteopenia [J]. *J Trauma*, 2002, 52(2): 346-350.
- [19] Zou L, Porter TD. Rapid suppression of 7-dehydrocholesterol reductase activity in keratinocytes by vitamin D [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2015, 148: 64-71. DOI: 10.1016/j.jsmb.2014.12.001.
- [20] Edelman LS, McNaught T, Chan GM, et al. Sustained bone mineral density changes after burn injury [J]. *J Surg Res*, 2003, 114(2): 172-178. DOI: 10.1016/S0022-4804(03)00275-0.
- [21] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(7): 1911-1930. DOI: 10.1210/jc.2011-0385.
- [22] Squire M, Brazin A, Keng Y, et al. Baseline bone morphometry and cellular activity modulate the degree of bone loss in the appendicular skeleton during disuse [J]. *Bone*, 2008, 42(2): 341-349. DOI: 10.1016/j.bone.2007.09.052.
- [23] Klein GL. Burn-induced bone loss: importance, mechanisms, and management [J]. *J Burns Wounds*, 2006, 5: e5.
- [24] O'Halloran E, Kular J, Xu J, et al. Non-severe burn injury leads to depletion of bone volume that can be ameliorated by inhibiting TNF- α [J]. *Burns*, 2015, 41(3): 558-564. DOI: 10.1016/j.burns.2014.09.004.
- [25] Gottschlich MM, Mayes T, Khoury J, et al. Hypovitaminosis D in acutely injured pediatric burn patients [J]. *J Am Diet Assoc*, 2004, 104(6): 931-941. DOI: 10.1016/j.jada.2004.03.020.
- [26] Rousseau AF, Foidart-Desalle M, Ledoux D, et al. Effects of cholecalciferol supplementation and optimized calcium intakes on vitamin D status, muscle strength and bone health: a one-year pilot randomized controlled trial in adults with severe burns [J]. *Burns*, 2015, 41(2): 317-325. DOI: 10.1016/j.burns.2014.07.005.
- [27] Przkora R, Jeschke MG, Barrow RE, et al. Metabolic and hormonal changes of severely burned children receiving long-term oxandrolone treatment [J]. *Ann Surg*, 2005, 242(3): 384-391. DOI: 10.1097/01.sla.0000180398.70103.24.
- [28] Klein GL, Wimalawansa SJ, Kulkarni G, et al. The efficacy of acute administration of pamidronate on the conservation of bone mass following severe burn injury in children: a double-blind, randomized, controlled study [J]. *Osteoporos Int*, 2005, 16(6): 631-635. DOI: 10.1007/s00198-004-1731-1.
- [29] Przkora R, Herndon DN, Suman OE, et al. Beneficial effects of extended growth hormone treatment after hospital discharge in pediatric burn patients [J]. *Ann Surg*, 2006, 243(6): 796-803. DOI: 10.1097/01.sla.0000219676.69331.fd.
- [30] Przkora R, Herndon DN, Sherrard DJ, et al. Pamidronate preserves bone mass for at least two years following acute administration for pediatric burn injury [J]. *Bone*, 2007, 41(2): 297-302. DOI: 10.1016/j.bone.2007.04.195.

(收稿日期:2015-08-01)

(本文编辑:莫愚)

本文引用格式

龚翔,谢卫国. 烧伤后骨代谢异常[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(8): 502-504. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.08.015.

Gong X, Xie WG. Abnormality in bone metabolism after burn [J]. *Chin J Burns*, 2016, 32(8): 502-504. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2016.08.015.