

· 综述 ·

严重烧伤患者锌缺乏与补锌治疗研究进展

王雪欣 张明谏 李小兵

Advances in the research of zinc deficiency and zinc supplementation treatment in patients with severe burns Wang Xuexin, Zhang Mingjian, Li Xiaobing. *The First Central Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China*
Corresponding author: Zhang Mingjian, 300192, Email: zhangmingjian@hotmail.com

【Abstract】 Zinc is one of the essential trace elements in human body, which plays an important role in regulating acute inflammatory response, glucose metabolism, anti-oxidation, immune and gastrointestinal function of patients with severe burns. Patients with severe burns may suffer from zinc deficiency because of insufficient amount of zinc intake from the diet and a large amount of zinc lose through wounds and urine. Zinc deficiency may affect their wound healing process and prognosis. This article reviews the characteristics of zinc metabolism in patients with severe burns through dynamic monitoring the plasma and urinary concentration of zinc. An adequate dosage of zinc supplemented to patients with severe burns by an appropriate method can increase the level of zinc in plasma and skin tissue and improve wound healing, as well as reduce the infection rates and mortality. At the same time, it is important to observe the symptoms and signs of nausea, dizziness, leukopenia and arrhythmia in patients with severe burns after supplementing excessive zinc.

【Key words】 Burns; Zinc; Zinc deficiency; Zinc supplementation

【关键词】 烧伤; 锌; 锌缺乏; 补锌治疗

严重烧伤患者伤后微量元素含量均不同程度下降,锌缺乏一直是该领域的研究热点。肠内外营养制剂的普遍应用丰富并均衡了人体所需的各种营养成分,但是其中锌等微量元素的含量仅能满足人体的基本生理需要,远低于严重烧伤患者的需要量;另外,锌含量的监测也尚未被广泛应用于临床以指导严重烧伤患者的补锌治疗。本文对锌的生理功能和代谢平衡,严重烧伤患者锌含量的测定及锌缺乏的原因和影响,补锌治疗的作用、方法和剂量等进行综述。

1 锌的生理功能和代谢平衡

锌广泛存在于人体的各种细胞中,具有重要的生理功能,如参与细胞内 DNA 的修复、多种酶的合成、维生素 A 的代谢,维持正常的免疫功能和消化功能,调节胰岛素储存和分泌,促进生长发育,加速伤口愈合等^[1-2]。健康成人体内含锌量约 2 g,存于在人体各种细胞内的锌含量占机体锌总量

的 95% 以上,其中 80% ~ 85% 存在于肌肉与骨骼细胞中,约 8% 存在于肝脏细胞中,约 11% 存在于皮肤细胞中;存在于人体血浆中的锌含量仅占机体锌总量的 0.1% 左右,血浆锌物质的量浓度为 11 ~ 25 $\mu\text{mol/L}$ ^[3]。食物摄入是健康人锌来源的唯一途径,富含锌的食物主要包括红肉、贝类、鱼、蛋、奶等动物性食物。健康成人每日摄入 10 ~ 20 mg 锌,可维持人体正常的生理功能^[4]。经膳食摄入的锌主要在十二指肠和近端小肠被吸收,约 90% 随着胆汁、胰液等消化液从粪便中排出,少量可经尿液、汗液、精液、经血、渗出液和表皮脱落等途径丢失^[3,5]。



2 严重烧伤患者锌含量的测定

严重烧伤患者临床治疗过程中锌含量的测定是十分必要的,常用于评价锌营养状态的指标包括血浆锌、红细胞锌、发锌、唾液锌和尿锌^[6]。血浆锌含量通常采用原子吸收分光光度计和等离子体发射光谱仪进行测定,这 2 种方法简单,测量结果稳定,是评价近期锌营养动态平衡最常用的指标^[7]。红细胞锌可采用质子激发 X 荧光光谱分析法进行测定,但目前该方法尚未在我国普及。发锌反映人体接触锌的状态和不同年龄段锌的累积,可采用等离子体原子发射光谱法或中子活化分析法测定,但发锌不能准确评价体内锌含量的快速变化^[8]。唾液锌可采用原子吸收分光光度计测定,但其含量受患者饮食、一天中不同时间的分泌量、机体水代谢状况和血浆成分影响较大,检测结果偏差较大。尿锌可采用微波消解和电感耦合等离子体原子发射光谱法测定,主要反映锌的代谢水平^[9]。如能同时测定以上指标,则参考价值更大。

3 严重烧伤患者锌缺乏的原因

烧伤总面积 $\geq 20\%$ TBSA 的严重烧伤患者伤后 48 h 内创面渗液较多,血浆大量外渗伴随锌的大量丢失,是早期血浆锌含量下降的主要原因,也是严重烧伤患者锌丢失的主要途径^[10-11]。另外,烧伤患者尿锌含量增加,可达健康成人每日尿锌总量(400 ~ 600 μg)的 10 倍左右,且烧伤总面积越大,尿锌含量越高,高水平尿锌持续时间越长^[10,12]。此外,烧伤后机体应激状态下,体内锌分布发生改变,血浆锌会向细胞尤其是肝脏细胞内转移;烧伤创面组织从血浆中摄取锌增加,造成血浆锌含量下降^[10]。严重烧伤患者因从膳食中摄入锌含量不足,如未及时予以补锌治疗会加重患者锌缺乏。

4 严重烧伤患者锌缺乏的影响及补锌治疗的作用

4.1 急性炎症反应

炎症反应是机体对感染的防御反应,但过度的炎症反应则会引起细胞凋亡。严重烧伤患者伤后锌缺乏可能加剧机体急性炎症反应,其机制为锌缺乏激活 NF- κ B 信号通路,从

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.01.012

作者单位:300070 天津医科大学一中心临床学院(王雪欣);天津市第一中心医院整形与烧伤外科(张明谏、李小兵)

通信作者:张明谏,300192,Email:zhangmingjian@hotmail.com

而调节机体炎症反应和细胞应激反应,增加促炎性细胞因子,如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的产生,造成细胞损伤^[13]。补锌能够抑制 NF- κ B 信号通路的激活,减少 IL-1 β 和 TNF- α 的基因表达^[14]。此外,锌缺乏还会上调 Janus 激酶/信号转导和转录激活子信号通路,加重急性炎症反应,同时体内特定的细胞锌转运蛋白表达上调,以应对在炎症反应下机体对锌需求的增加^[15]。

4.2 葡萄糖代谢

锌主要通过调节胰岛素的储存和分泌,影响葡萄糖代谢。严重烧伤患者伤后加剧消耗胰岛细胞内储存的锌,导致合成胰岛素的可用锌减少,胰岛素分泌减少,血糖升高^[16]。锌缺乏状态下,严重烧伤患者对外源性胰岛素的敏感性降低,受损组织的纤维细胞和脂肪细胞吸收、利用葡萄糖的能力也降低,最终导致高血糖和低胰岛素血症^[17]。高血糖可诱导组织储存锌和尿液排出锌增多,从而降低血浆锌含量。

4.3 抗氧化

锌作为大部分抗氧化剂发挥作用的重要辅助因子,通过保护蛋白质巯基和减少过氧化氢形成,减轻氧化应激反应^[18]。严重烧伤患者伤后 24 ~ 72 h,肝脏内合成的锌金属硫蛋白明显增多,锌金属硫蛋白参与清除氧自由基、重金属解毒、炎症应激反应等过程;若锌缺乏则会损伤线粒体电子传递链组件、增加氧化剂释放,加重氧化应激反应^[18-19]。研究表明,烧伤总面积 15% ~ 40% TBSA 的患者每天补充 75 mg 硫酸锌后,血清丙二醛浓度下降,谷胱甘肽浓度升高,表明患者抗氧化能力提高^[20]。

4.4 免疫功能和胃肠道功能

锌主要通过影响淋巴细胞增殖和自然杀伤细胞、单核细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等吞噬细胞的功能而影响机体免疫功能^[21]。严重烧伤患者锌缺乏后免疫功能下降,皮肤组织防御功能丧失,机体易感性增加,可能导致脓毒症。改善锌缺乏状态可以恢复自然杀伤细胞活性、促进淋巴细胞增殖和有丝分裂原的反应,从而增强机体免疫功能,降低创面感染率和患者病死率^[22]。此外,锌缺乏可直接削弱严重烧伤患者的胃肠道吸收功能,从而间接降低患者免疫功能。胃肠黏膜对锌营养状态敏感,锌缺乏影响胃肠黏膜的再生,破坏胃肠黏膜的结构完整性,也降低肠上皮细胞刷状缘的酶水平和活性,导致患者肠内营养吸收障碍^[3]。免疫细胞功能异常和肠内营养吸收障碍均可增加患者感染的风险甚至导致全身失控性炎症反应和 MOF。

5 补锌治疗的方法和剂量

严重烧伤患者可通过口服、静脉输注和局部涂抹等进行补锌治疗。合并吸入性损伤的严重烧伤患者,伤后早期无法经口进食,可通过胃管补充硫酸锌、醋酸锌、柠檬酸锌和葡萄糖酸锌等含锌口服液,口腔及胃肠功能恢复后可摄入富含锌的动物性食物,经肠道吸收锌的生物利用度为 20% ~ 40%^[5]。严重烧伤患者也可通过静脉输注肠外营养制剂,并添加多种微量元素的含锌制剂进行补锌治疗,其生物利用度可达 100%^[3]。烧伤创面涂抹含锌凝胶或霜剂,如透明质酸锌凝胶、磺胺嘧啶银锌霜等后,创面愈合效果良好,临床应用安全有效^[23]。

目前,很少有研究明确严重烧伤患者各种微量元素的最佳补充剂量,也尚未见有关指南推荐烧伤患者补锌的适宜剂量和安全范围。有研究证实,危重患者每日口服 20 mg 锌是安全的,但不足以使其血浆锌水平恢复正常^[24]。严重烧伤患者早期经创面渗液大量丢失锌,尿锌含量也明显升高,每日给予 20 mg 以上锌进行治疗是有益的。一项关于 21 例烧伤总面积(45 ± 21)% TBSA 患者的前瞻性、随机对照试验表明,与给予生理盐水 + 肠内补锌 21.5 mg/d 的患者比较,静脉补锌 37.5 mg/d + 肠内补锌 21.5 mg/d 的患者血浆锌浓度、皮肤组织锌含量明显升高,肺部感染率明显降低,创面愈合时间明显缩短^[25]。烧伤总面积 15% ~ 40% TBSA 患者每日补充 75 mg 硫酸锌,创面愈合时间提前、病死率降低,且无其他不良反应^[20]。另一项前瞻性研究表明,23 例烧伤总面积 10% ~ 93% TBSA 的患者每日补充 50 mg 锌和 1 000 mg 维生素 C,约 3 周后血浆锌含量恢复正常,且该剂量并未影响患者胃肠道功能,烧伤总面积 > 50% TBSA 或年龄 > 70 岁的严重烧伤患者,同前进行补锌治疗后,血浆锌水平也恢复正常^[12]。

必须强调的是,补锌过量则可导致锌代谢紊乱等。研究表明,锌中毒的症状包括呕吐、腹泻、发热、嗜睡和肌肉疼痛等,严重者甚至可导致贫血、肾功能衰竭、急性胰腺炎等^[10,26]。一次性口服 200 mg 以上锌可导致恶心、呕吐、上腹痛和腹泻等胃肠道不良反应;长期每日口服 20 mg 以上锌,可能导致免疫功能损伤、小红细胞症、白细胞和高密度脂蛋白胆固醇减少,甚至心律失常等^[26]。

6 小结

综上所述,严重烧伤患者伤后补锌治疗十分必要,伤后早期恢复血浆锌水平有助于控制感染,促进创面愈合,减少并发症的发生,缩短患者住院时间。临床工作中烧伤科医师应通过定期监测严重烧伤患者的血浆锌含量,早期经肠内和肠外营养途径进行补锌治疗,并结合局部涂抹含锌制剂促进创面愈合。目前严重烧伤患者补锌治疗的大规模临床随机对照试验证据仍显得过于稀疏,且多数研究并非单一补锌治疗所得结论。因此,应严密监测血浆锌含量、创面渗出液及尿锌排出量以明确锌在体内的变化规律,同时采用安全、可耐受的适宜剂量进行补锌治疗。

参考文献

- [1] Freeland-Graves JH, Sanjeevi N, Lee JJ. Global perspectives on trace element requirements[J]. J Trace Elem Med Biol, 2015, 31: 135-141. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.04.006.
- [2] Rech M, To L, Tovbin A, et al. Heavy metal in the intensive care unit: a review of current literature on trace element supplementation in critically ill patients[J]. Nutr Clin Pract, 2014, 29(1): 78-89. DOI: 10.1177/0884533613515724.
- [3] Livingstone C. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition[J]. Nutr Clin Pract, 2015, 30(3): 371-382. DOI: 10.1177/0884533615570376.
- [4] Wessells KR, Jorgensen JM, Hess SY, et al. Plasma zinc concentration responds rapidly to the initiation and discontinuation of short-term zinc supplementation in healthy men [J]. J Nutr, 2010, 140(12): 2128-2133. DOI: 10.3945/jn.110.122812.
- [5] Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, et al. The physiological, bio-

- chemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism [J]. *Physiol Rev*, 2015, 95 (3): 749-784. DOI: 10.1152/physrev.00035.2014.
- [6] Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review [J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(6): S2040-2051. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27230G.
- [7] Beckett JM, Hartley TF, Ball MJ. Evaluation of the Randox colorimetric serum copper and zinc assays against atomic absorption spectroscopy [J]. *Ann Clin Biochem*, 2009, 46 Pt 4: 322-326. DOI: 10.1258/acb.2009.008253.
- [8] Mansouri A, Hamidatou Alghem L, Beladel B, et al. Hair-zinc levels determination in Algerian psoriatics using Instrumental Neutron Activation Analysis (INAA) [J]. *Appl Radiat Isot*, 2013, 72: 177-181. DOI: 10.1016/j.apradiso.2012.11.003.
- [9] Zhang T, Chang X, Liu W, et al. Comparison of sodium, potassium, calcium, magnesium, zinc, copper and iron concentrations of elements in 24-h urine and spot urine in hypertensive patients with healthy renal function [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2017, 44: 104-108. DOI: 10.1016/j.jtemb.2017.06.006.
- [10] 孙永华, 蔡景龙. 烧伤创伤微量元素学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000.
- [11] Kurmis R, Greenwood J, Aromataris E. Trace element supplementation following severe burn injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Burn Care Res*, 2016, 37(3): 143-159. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000259.
- [12] Caldis-Coutris N, Gawaziuk JP, Logsetty S. Zinc supplementation in burn patients [J]. *J Burn Care Res*, 2012, 33(5): 678-682. DOI: 10.1097/BCR.0b013e31824799a3.
- [13] Jarosz M, Olbert M, Wyszogrodzka G, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF- κ B signaling [J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(1): 11-24. DOI: 10.1007/s10787-017-0309-4.
- [14] Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation [J]. *Nutrients*, 2017, 9(6): 624. DOI: 10.3390/Nu9060624.
- [15] Liu MJ, Bao S, Napolitano JR, et al. Zinc regulates the acute phase response and serum amyloid A production in response to sepsis through JAK-STAT3 signaling [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94934. DOI: 10.1371/journal.pone.0094934.
- [16] Chu A, Foster M, Hancock D, et al. Interrelationships among mediators of cellular zinc homeostasis in healthy and type 2 diabetes mellitus populations [J]. *Mol Nutr Food Res*, 2017, 61(4). DOI: 10.1002/mnfr.201600838.
- [17] Yadav C, Manjrekar PA, Agarwal A, et al. Association of serum selenium, zinc and magnesium levels with glycaemic indices and insulin resistance in pre-diabetes: a cross-sectional study from South India [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017, 175(1): 65-71. DOI: 10.1007/s12011-016-0766-4.
- [18] Kloubert V, Rink L. Zinc as a micronutrient and its preventive role of oxidative damage in cells [J]. *Food Funct*, 2015, 6(10): 3195-3204. DOI: 10.1039/c5fo00630a.
- [19] Mertens K, Lowes DA, Webster NR, et al. Low zinc and selenium concentrations in sepsis are associated with oxidative damage and inflammation [J]. *Br J Anaesth*, 2015, 114(6): 990-999. DOI: 10.1093/bja/aev073.
- [20] Sahib AS, Al-Jawad FH, Alkaisy AA. Effect of antioxidants on the incidence of wound infection in burn patients [J]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2010, 23(4): 199-205.
- [21] Djoko KY, Ong CL, Walker MJ, et al. The role of copper and zinc toxicity in innate immune defense against bacterial pathogens [J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(31): 18954-18961. DOI: 10.1074/jbc.R115.647099.
- [22] Thurnham DI. Interactions between nutrition and immune function: using inflammation biomarkers to interpret micronutrient status [J]. *Proc Nutr Soc*, 2014, 73(1): 1-8. DOI: 10.1017/s0029665113003662.
- [23] Juhász I, Zoltán P, Erdei I. Treatment of partial thickness burns with Zn-hyaluronan: lessons of a clinical pilot study [J]. *Ann Burns Fire Disasters*, 2012, 25(2): 82-85.
- [24] Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(1): 131-144. DOI: 10.1097/01.CCM.0000029795-4.45251.A9.
- [25] Adjepong M, Agbenorku P, Brown P, et al. The role of antioxidant micronutrients in the rate of recovery of burn patients: a systematic review [J]. *Burns Trauma*, 2016, 4: 18. DOI: 10.1186/s41038-016-0044-x.
- [26] Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, et al. Zinc supplementation in critically ill patients: a key pharmaconutrient? [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2008, 32(5): 509-519. DOI: 10.1177/0148607108322402.

(收稿日期: 2017-03-13)

(本文编辑: 牟乾静)

本文引用格式

王雪欣, 张明谏, 李小兵. 严重烧伤患者锌缺乏与补锌治疗研究进展 [J]. *中华烧伤杂志*, 2018, 34(1): 57-59. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.01.012.

Wang XX, Zhang MJ, Li XB. Advances in the research of zinc deficiency and zinc supplementation treatment in patients with severe burns [J]. *Chin J Burns*, 2018, 34(1): 57-59. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2018.01.012.

· 读者 · 作者 · 编者 ·**本刊网站“指南与共识”板块内容征集**

众所周知, 烧伤医学与相关学科联系紧密, 许多时候需要借鉴相关学科的诊疗理念、规范和抢救技术。本刊网站“指南与共识”板块即秉承这一理念, 将烧伤以及相关学科的指南集中展示, 为大家提供多方面的参考。希望各位学者特别是经常进行跨学科交流和研究的学者, 在平时工作中看到可供烧伤界同仁参考的指南时, 能够及时发送给编辑部 (邮箱 fuyim2007@vip.163.com), 通过杂志网站平台推广, 惠及更多学者。在此基础上, 也希望中华医学会烧伤外科学分会与《中华烧伤杂志》编辑委员会的各位专家能够牵头发起烧伤专业的相关共识讨论, 早日制订出更多烧伤专业相关指南与共识, 指导烧伤临床救治工作。欢迎广大读者朋友到本刊网站 <http://www.zhsszz.org> 查阅“指南与共识”板块。

本刊编辑部