

· 特殊营养素 ·

# 严重烧伤患者应用重组人生长激素的时机 ——胰岛素样生长因子轴及血糖的变化分析

韩春茂 谢卫国 许荣锋 陈国贤

**【摘要】** 目的 分析重组人生长激素 (rhGH) 对严重烧伤患者胰岛素样生长因子 I (IGF-I)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3) 及血糖的影响, 寻找最佳用药时机。方法 40 例严重烧伤患者随机分为对照组、伤后第 7~9 天开始治疗组 (治疗组 1) 和伤后第 10~14 天开始治疗组 (治疗组 2)。观察伤后第 1、3、5、7、10、14、21 天 IGF-I、IGFBP-3、血糖动态变化并进行分析比较。结果 治疗组 1 和治疗组 2 应用 rhGH 后, 上述 3 项指标均有升高, 其中 IGFBP-3 和血糖与对照组比较, 差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。治疗组 1 与治疗组 2 比较, 用药后各时相点的 3 项指标差异无显著性意义 ( $P > 0.05$ )。结论 伤后第 7~9 天是严重烧伤患者应用 rhGH 的较好时机。

**【关键词】** 烧伤; 促生长激素, 重组; 胰岛素样生长因子 I; 胰岛素样生长因子结合蛋白 3; 血糖

**Optimal time for the administration of rhGH in severely burned patients —— analysis of the dynamic changes in IGF axis and blood sugar** HAN Chun-mao, XIE Wei-guo, XU Rong-feng, CHEN Guo-xian, Department of Burns, The Second Affiliated Hospital, Medical School of Zhejiang University, Hangzhou 310009 Zhejiang Province, P. R. China

**【Abstract】** Objective To investigate the effects of recombinant human growth hormone (rhGH) on the changes in serum insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding protein 3 (IGFBP-3) and blood sugar in severely burned patients, so as to validate the optimal time of rhGH administration. Methods Forty severely burned patients were enrolled in the study and were randomly divided into control (C), treatment 1 (rhGH given from 7-9 PBD, T1) and treatment 2 (rhGH from 10-14 PBD, T2) groups. The dynamic changes in serum IGF-I, IGFBP-3 and blood sugar on the 1, 3, 5, 7, 10, 14 and 21 PBDs in all 3 groups of burn patients were determined, analyzed and compared with one another. Results The serum IGF-I, IGFBP-3 and blood sugar levels in T1 and T2 groups were higher than those in C group after the use of rhGH, especially the IGFBP-3 and blood sugar ( $P < 0.05$ ). There was no difference of all the indices between T1 and T2 groups. Conclusion It might be optimal to give rhGH to severely burned patients during 7-9 PBDs

**【Key words】** Burn; Recombinant human growth hormone; Insulin-like growth factor-I; Insulin-like growth factor binding protein 3; Blood sugar

重组人生长激素 recombinant human growth hormone (rhGH) 能促进机体蛋白质合成和创面愈合, 近年来已被广泛用于烧伤治疗并取得良好效果, 但目前对用药时机尚存有争议。本文选择两个不同的时机, 观察应用 rhGH 后严重烧伤患者的胰岛素样生长因子 I (IGF-I)、胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP-3) 及血糖的变化, 并进行比较分析, 以期寻找较合理的用药时机。

## 资料与方法

### 一、临床资料

1. 病例入选标准: (1) 年龄 18~60 岁, 性别不限; (2) 烧伤面积  $> 30\%$  TBSA; (3) 休克期度过平稳; (4) 既往无糖尿病及血糖异常的代谢病史。

2. 实验分组: 2000 年 1 月~2001 年 12 月笔者单位和武汉第三医院烧伤科收治的住院患者 40 例, 其中男 32 例, 女 8 例。年龄为  $(35.55 \pm 11.23)$  岁, 烧伤面积为  $(60.73 \pm 18.50)\%$ , 深度烧伤面积 (Ⅲ度 + 深Ⅱ度) 为  $(49.12 \pm 23.89)\%$  TBSA。入选病例随机分为 3 组: 治疗组 1, 11 例 (女性 2 例), 伤后 7~9 d 用 rhGH 治疗; 治疗组 2, 10 例 (女性 2 例), 伤后 10~14 d 用 rhGH 治疗; 对照组, 19 例 (女性 4 例), 用等渗盐水治疗。3 组患者的年龄、烧伤面积和深度烧伤面积差异均无显著性意义 (表 1)。两个医院对患者入院后的治疗均采用规范管理, 并按统一的营养公式给予肠内肠外营养。治疗组 1 和治疗组 2 统一应用 rhGH (长春金赛药业有限公司)  $0.2 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 连用 2 周, 每天早上 6 点皮下注射; 对照组亦在相同时间、相同部位注射等量等渗盐水。

3. 检测指标及方法: (1) 放射免疫法检测血清

作者单位: 310009 杭州, 浙江大学医学院附属第二医院烧伤科 (韩春茂、许荣锋、陈国贤); 武汉第三医院烧伤科 (谢卫国)

IGF- I、IGFBP-3 浓度。检测对照组伤后 1、3、5、7、10、14 和 21 d 血清含量;治疗组 1、2,检测伤后 5、7 d、用药后 2 d(伤后 10、14 d)、用药后 1、2 周(伤后 14~28 d)的血清含量。IGF- I、IGFBP-3 试剂盒购自美国 DSL 公司。(2)血糖。采用全自动生化仪(AU2700 型,日本奥林巴斯公司),根据病情需要每天或隔天抽血检查。

表 1 3 组患者一般情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

**Tab 1 Comparison of the general data in the three groups**

组别	例数	年龄(岁)	烧伤总面积(%TBSA)	深度烧伤面积(%TBSA)
对照组	19	37.26 ± 9.81	63.79 ± 21.69	53.35 ± 26.64
治疗组 1	11	36.00 ± 11.32	61.18 ± 17.85	51.73 ± 23.13
治疗组 2	10	31.80 ± 13.76	54.40 ± 11.14	39.05 ± 18.30

注:3 组之间比较,  $P > 0.05$

4. 统计学分析:结果以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用 SPSS10.0 统计软件包进行数据分析处理,两个治疗组分别接受伤后时间与对照组进行两两比较,用独立样本进行  $t$  检验。

**结 果**

3 组患者的 IGF- I、IGFBP-3、血糖动态变化结果见表 2。两个治疗组的患者用药后 IGF- I 均有升高,但与对照组比较差异无显著性意义( $P > 0.05$ );用药后 IGFBP-3、血糖大幅度升高,与同期对照组比较,差异有显著性意义( $P < 0.05$ )。两治疗组之间比较,用药前后 IGF- I、IGFBP-3、血糖值差异均无显著性意义( $P > 0.05$ )。

**讨 论**

重度烧伤患者存在过度应激,蛋白质发生自噬现象,使得营养支持必须辅以代谢支持, rhGH 是目前最常用的代谢调理激素。生长激素(GH)对细胞的蛋白质代谢作用,可通过 GH 受体直接行使,但主要通过刺激 IGF- I 的合成间接发挥作用。IGF- I 可

进入血流产生广泛的生物学效应,也可通过旁分泌或自分泌在局部发挥效应。很多组织都合成、分泌 IGF- I,血液中的 IGF- I 主要来自肝脏。IGF- I 在血液中以与 IGFBPs 结合的形式存在,半衰期短。体内共有 6 种 IGFBPs,它们既是 IGF- I 的载体蛋白,也是 IGF- I 的调控因素,GH、IGF- I 与各结合因子构成 IGF 轴,对人体生长、代谢和创面修复具有重要作用。其中 IGFBP-1 是封闭因子;IGFBP-3 是激活因子,在血清中含量较多,是一种主要的结合因子。GH 还可刺激产生 IGFBP-3,延长 IGFBP-3 的半衰期,增强 IGF- I 的生物学作用<sup>[1]</sup>。

烧伤后患者血中 IGF- I 含量可下降 50% ~ 60%, IGFBP-3 下降 55% ~ 75%, 而 IGFBP-1 则升高 3 倍以上<sup>[2]</sup>。曾有学者报道,烧伤患者伤后 2 周内血 GH 呈下降趋势,而 IGF- I 开始时下降,约 2 周时间可回升至正常或接近正常<sup>[3]</sup>。本研究中,两个治疗组烧伤患者 rhGH 的开始用药时间分别是伤后 7~9 d 和 10~14 d,有一定的时间间隔。不同治疗组用药后 2 d(伤后 10、14 d)、1 周(伤后 14、21 d)和 2 周(伤后 21、28 d)与对照组为同一时间段的比较。结果提示,两个治疗组患者的血清 IGF- I 和 IGFBP-3 均呈升高趋势,IGFB-3 的升高有显著性意义;但是两个治疗组之间进行同期比较,IGF- I 和 IGFBP-3 差异无显著性意义。说明治疗组 1 即烧伤后 7~9 d 开始给患者使用 rhGH,即可对 IGF 轴产生正面影响,GH 能够积极发挥促进蛋白质合成的作用。治疗组 2 用药后两周(伤后 28 d)虽然有以上 3 项指标的检测数据,但因对照组无相应时相点,结果未列入表中进行统计。

rhGH 治疗中一个比较明显的不良反应是高血糖。伤后机体由于应激反应,糖代谢异常,大剂量 rhGH 可明显减少组织对糖的摄取,抑制葡萄糖的氧

表 2 烧伤患者用药前后 IGF- I、IGFBP-3 和血糖的变化( $\bar{x} \pm s$ )

**Tab 2 Dynamic changes of the blood sugar, IGF- I and IGFBP-3 before and after rhGH application in patients of all groups( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	检测项目	例数	伤后时间(d)						
			1	3	5	7	10	14	21
对照组	IGF- I ( $\mu\text{g/L}$ )	19	13.4 ± 6.2	9.9 ± 4.3	8.5 ± 3.7	11.2 ± 6.3	10.0 ± 4.7	14.2 ± 6.9	13.2 ± 12.4
治疗组 1		11	-	-	6.5 ± 2.4	7.5 ± 1.6	14.1 ± 8.8	22.2 ± 14.0	16.5 ± 6.8
治疗组 2		10	-	-	10.5 ± 7.5	8.1 ± 4.8	9.5 ± 8.2	17.2 ± 9.6	29.4 ± 13.5
对照组	IGFBP-3 ( $\mu\text{g/L}$ )	19	132.4 ± 41.2	130.4 ± 46.6	162.1 ± 28.9	172.2 ± 39.9	203.7 ± 52.9	213.9 ± 40.7	234.5 ± 49.1
治疗组 1		11	-	-	179.9 ± 39.5	203.8 ± 64.9	278.8 ± 93.7*	296.5 ± 107.6*	342.5 ± 114.8*
治疗组 2		10	-	-	191.8 ± 56.9	206.2 ± 36.9	20.9 ± 42.8	310.7 ± 74.4*	326.4 ± 73.0*
对照组	血糖 (mg/L)	19	11.5 ± 1.8	12.9 ± 3.7	13.7 ± 4.1	13.5 ± 3.8	11.1 ± 6.2	10.5 ± 2.8	10.9 ± 4.5
治疗组 1		11	-	-	14.3 ± 2.7	13.5 ± 3.2	14.9 ± 6.8*	15.7 ± 7.5*	13.3 ± 3.3
治疗组 2		10	-	-	13.8 ± 2.5	11.4 ± 2.3	10.6 ± 2.7	16.1 ± 7.1*	13.9 ± 5.3*

注:与对照组比较, \*  $P < 0.05$

化,促进肝糖异生和糖原分解,使血糖升高。有报道,烧伤患者应用 rhGH 后均有血糖升高的现象(2.25 g/L)<sup>[1]</sup>,或伤后早期(3~5 d)应用 rhGH,使血糖升高至 5.00~8.00 g/L,并发脱水、电解质紊乱、甚至高渗性昏迷,给治疗造成很大困难。曹丽萍等<sup>[4]</sup>在伤后 1、2、3 周给患者应用 rhGH,结果高血糖发生率分别为 100%、50%、0,建议在伤后 2 周开始使用 rhGH。本研究也观察了两个不同用药时机对血糖的影响,结果血糖均有明显升高,但两组之间比较差异无显著性意义。血糖值是开始应用 rhGH 的参考指标,除与用药时机有关外,其影响因素还有剂量和烧伤的严重程度等。严重烧伤后早期应激反应剧烈,随后患者营养代谢和创面愈合的需求趋紧,伤后 7~9 d 开始应用 rhGH 可能更为适合,但血糖超过正常值时应慎用。在应用 rhGH 的过程中,必须严密监测血糖变化,必要时加用胰岛素控制或停药。rhGH 的副作用还有水、钠潴留,应密切观察。选择 rhGH 的时机是相对的,本组患者的首次手术时间均在伤后 3~7 d,如果休克期进行切痂手术能明显降低烧伤患者的应激反应,使用 rhGH 的时间还可以考虑再提前,以最佳的时间点,最大效率发挥 rhGH 的生物作用,最终达到治疗目的。

rhGH 对烧伤的疗效已反映在多种指标上,对中度烧伤的创面愈合具有积极的促进作用<sup>[5]</sup>,但学者

们对重度烧伤或大面积烧伤患者应用 rhGH 的时机仍存有争议。求证一种治疗方法的利弊主要取决于它的疗效和副作用,随机对照研究的金指标是死亡率。Takala 等<sup>[6]</sup>报道的两个多中心研究表明,危重患者应用 rhGH 病死率增高,其原因除了与剂量较大(0.6 U·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)有关外,还可能与用药时机有关。但该研究涉及烧伤患者的例数较少,尚缺乏一定的说服力。建议今后组织一定数量、一定规模的多中心研究,进一步观察、总结 rhGH 对大面积烧伤患者的有效性治疗方法。

#### 参 考 文 献

- 1 Demling RH. Comparison of the metabolic and complication of human growth hormone and the testosterone analog, oxandrolone, after severe burn injury. *Burns*, 1999, 25:215.
- 2 Lang CH, Liu X, Nystrom GJ, et al. Acute response of IGF- I and IGF binding proteins induced by thermal injury. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000, 278 Suppl 6:29.
- 3 Wojnar MM, Fan J, Frost RA, et al. Alteration in the insulin-like growth factors system in trauma patients. *Am J Physiol*, 1995, 268: 970.
- 4 曹丽萍, 邓诗琳, 高志刚, 等. 严重烧伤患者应用重组生长激素对糖和蛋白质代谢的影响. *中华烧伤杂志*, 2001, 17:204-206.
- 5 邓诗琳, 曹丽萍. 重组人生长激素在烧伤营养支持中的作用及前景. *中华烧伤杂志*, 2001, 17:197-199.
- 6 Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med*, 1999, 341 Suppl 1:785-792.

(收稿日期:2002-10-15)

(本文编辑:王旭)

#### · 病例报告 ·

### 救治严重电击伤合并颈髓损伤一例

唐殿成 侯健 王洪

患者男,56岁,被10 kV高压电击伤后,倒在4 m高的变压器上再次触电。当即呼吸停止,经人工呼吸恢复自主呼吸后送往当地医院治疗,伤后12 h患者意识恢复,随即转入笔者单位。查体:血压80/60 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),心率128次/min,呼吸20次/min。患者头、面部多处受伤,下颌骨骨折。电流入口位于右腋、右肘、右腹股沟,创面分别为10 cm×8 cm、18 cm×10 cm、10 cm×15 cm;出口位于左前臂,面积为13 cm×15 cm。肛门及提睾反射消失,腹壁反射消失。双下肢肌力为I级,感觉及深反射消失。双上臂有麻木感,双前臂感觉及运动能力完全消失。颈肩感觉正常,双肩胛提高。颈、胸、腰段CT及MRI检查未见明显异常。患者两便失禁,酱油色尿。诊断:(1)电击伤,Ⅲ度21%TBSA;(2)中位颈髓损伤。入院后立即抗休克,在大量补液、给予碱性药物的同时用甘露醇脱水,东莨菪碱改善微循环,地塞米松40 mg/d连用3 d。伤后4 d患者恢复肛门反射和提睾反射,伤后6 d恢复腹壁反射,伤后7 d行右腋、右肘、

右腹股沟焦痂切除,局部皮瓣修复。每天有计划地进行按摩、理疗、针灸及营养神经治疗。伤后15 d,患者双下肢出现麻木感并可以水平移动,伤后20 d大小便恢复自控,伤后40 d双下肢肌力达Ⅲ级,伤后50 d左上肢可以水平移动。住院118 d出院。出院时,左上肢肌力达Ⅲ级,双上臂出现麻木及酸胀感。随访13个月,双下肢、左上肢可自由活动,右上肢功能丧失,生活可以自理。

**讨论** 本例表现为迟缓性瘫痪,伤后4 d生理反射、感觉及运动能力自下而上逐渐恢复,但未达到正常水平,可能是电流经过脊髓时引起脊髓不完全损伤。早期药物治疗主要包括激素、甘露醇、东莨菪碱等,其中糖皮质激素有利于脊髓冲动的发生,可以显著增加脊髓神经系统的兴奋性,有利于运动神经元下行胞突结合活动或向脑干的上行刺激,即增加感觉与运动能力的恢复,早期快速静脉滴注效果更好,用药3~5 d后停止。另外,坚持理疗、按摩、针灸等综合治疗,可以促进不完全损伤的脊髓功能恢复。

(收稿日期:2002-03-25)

(本文编辑:王旭)

作者单位:116031 大连市第四人民医院烧伤科