

生长激素对机体营养代谢和免疫功能影响的研究进展

姜鹏君 郭光华

生长激素(GH)是体内重要的合成类激素,对生长发育及代谢起着重要作用。近年来,GH 越来越多地应用于严重烧伤(创)伤、肝硬化低蛋白血症、肾病综合征(NS)等多个方面,对调节机体营养代谢及免疫功能效果显著,但同时也存在一些不良反应和并发症。本文就 GH 对机体营养代谢及免疫功能的调节作用作如下综述。

1 GH 与胰岛素样生长因子(IGF)

GH 是由脑腺垂体前叶嗜酸性粒细胞分泌的一种含 191 个氨基酸的蛋白质多肽。其主要功能有:促进蛋白质合成,减少蛋白质分解;增加糖异生,提高糖利用;直接促进脂肪分解,抑制游离脂肪酸的重新酯化;促进有丝分裂,诱导细胞分化、增殖;提高机体免疫防御功能。

GH 的作用与 IGF、胰岛素样生长因子结合蛋白(IGFBP)关系密切。IGF 有 3 种亚型,其中 IGF-I 在 GH 合成中起主要介导作用,它是由 70 个氨基酸残基组成的单链多肽,主要由肝脏合成分泌,对细胞的生长、分化及代谢调节有重要影响。GH 可以刺激肝脏分泌 IGF-I,IGF-I 反过来可抑制 GH 分泌。与 GH 相比,血浆 IGF-I 含量相对稳定,这是由于 IGF-I 与高亲和力的 IGFBP 结合后,使 IGF-I 半衰期延长。IGFBP 有 6 种亚型,IGFBP-3 调节 IGF-I 的生物学活性,是 IGF-I 的激活因子;IGFBP-1 仅与小部分 IGF-I 相结合,是 IGF-I 的封闭因子。GH 可刺激肝脏产生 IGFBP-3,通过调节 IGF-I 半衰期而增强 IGF-I 生物学效应^[1]。

2 GH 对血浆蛋白代谢的影响

机体在重大疾病或创伤后存在严重代谢紊乱,持续高代谢反应导致全身肌肉组织消耗,免疫功能

下降,伤口不愈和感染机会增加。采用传统的营养治疗方法以纠正负氮平衡和减轻高代谢反应,疗效不甚满意。近年来相关研究显示,许多高代谢反应或营养不良患者使用 GH 后,Hb、血浆蛋白及氨基酸浓度明显优于对照组,表明伤后使用 GH 有助于抑制分解代谢,促进蛋白质合成,减少骨骼肌降解,改善负氮平衡,减少体质量下降幅度^[2-4]。GH 可以刺激细胞对氨基酸的摄入和转运,加速核酸转录和翻译,增加核糖体蛋白的合成进而促进蛋白质合成,减轻蛋白质分解。相关动物实验和临床研究证实:血清 GH 和 IGF-I 水平下降,是严重创伤或重大疾病后产生持续高代谢(以蛋白质分解代谢为主)的主要原因;应用 GH 治疗能提高血清 GH 和 IGF-I 水平,明显降低高代谢^[5-6]。

IGF-I 是 GH 作用的重要介质,GH 对蛋白质代谢的影响主要通过 IGF-I 调节。GH 刺激 IGF-I 的合成和释放,IGF-I 对骨骼肌有很强的合成代谢效应,可抑制蛋白质分解,增加氨基酸的摄取和细胞增殖。外源性 GH 能促进 IGF-I 释放,改善负氮平衡,促进脂质过氧化及蛋白质合成^[7]。故 GH 可通过 GH 受体直接发挥作用,也可通过 GH 调节 IGF-I 而间接发挥作用,能明显改善重大疾病或创伤后的高代谢状态,维持正氮平衡。另有报道显示,GH 对重度感染和肝硬化等疾病代谢的影响与机体分解代谢程度密切相关,GH 能使蛋白质中度分解代谢组患者的代谢率较安慰组明显降低,而重度分解代谢组患者代谢率的改善情况不及安慰组^[8-9]。由此可见,重度分解代谢患者对 GH 的反应性较低,有学者称此为“GH 耐受现象”。该现象的机制尚不清楚,通常认为可能与以下因素有关:(1) IGF-I 是 GH 作用的重要递质,GH 的大部分合成效应通过 IGF-I 实现。应用 GH 治疗后,中、重度分解代谢疾病患者血浆 IGF-I 出现同样程度增加,可以推测重度分解代谢时存在 IGF-I 受体或受体后改变。(2) 重度分解代谢可能通过改变血浆 IGFBP 水平,例如循环系统中 IGFBP-3 的减少与 IGFBP-1 的增加,进而影响 IGF-I 生物学活性。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2011.05.012

基金项目:江西省自然科学基金(0340078)

作者单位:330006 南昌大学第一附属医院烧伤科

通信作者:郭光华,Email:guogh2000@hotmail.com,电话:0351-

3950667

中华烧伤杂志 2011 年 10 月第 27 卷第 5 期

Q2xvdWRWZXXJzaW9uLQo?

3 GH 对血糖代谢的影响

严重烧(创)伤后早期机体出现剧烈应激反应,同时由于胰岛素抵抗导致葡萄糖利用率下降,往往出现糖代谢障碍,引起高血糖。一般在伤后 2 周左右随着患者病情日趋稳定,其血糖值逐渐恢复正常或接近正常水平。伤后不同时段应用对糖代谢有干扰作用的 GH,血糖升高的临床发生率不同。大部分血糖升高患者停用 GH 后,血糖值均于短期内恢复到用药前水平,说明血糖升高与应用 GH 有直接关系^[10-11]。贾军等^[12]观察到,与用药前比较,65 例烧伤患者使用 GH 期间血糖均值持续波动于高水平,停药次日即迅速下降,提示 GH 能引发高血糖。冷雪芹等^[5]的研究显示,2 组肝硬化患者应用 GH 后不同时相点血糖水平虽有所波动,但组间比较差异无统计学意义,这可能与肝硬化患者代谢水平低有关,也表明肝硬化患者应用 GH 后出现血糖异常的可能性相对较低。

GH 通过 3 种胰岛素敏感组织,即肝、肌肉、白色脂肪组织,对糖代谢发挥直接或间接作用。人类和动物模型研究均表明,GH 替代治疗会影响糖代谢,一般认为主要是抑制外周组织对葡萄糖的氧化,其次还可以使肝脏葡萄糖输出于血液中,使血糖值升高^[13-14]。另外,GH 可以介导胰岛素抵抗,虽然这一机制仍未完全清楚,但可能与下列因素有关:(1)脂肪分解加剧、血中游离脂肪酸浓度升高;(2)通过增加磷脂酰肌醇 3 激酶调节亚基 P85 α 蛋白的表达而发挥作用^[15]。IGF- I 可能也参与控制胰岛素敏感性^[16]。曹丽萍等^[10]报道,严重烧伤患者血糖水平升高,特别在伤后 1 周内明显高于正常值,发生率在 50% 以上;伤后 2 周内仍有 20% 的患者血糖升高。该研究还显示,24 例应用 GH 治疗者,8 例血糖升高均发生在伤后 2 周内用药期间,且越早用药发生率越高;而 2 周后开始用药者无一例血糖升高,并观察到 GH 有明显的促进蛋白质合成及促进创面愈合作用。因此,严重烧(创)伤患者早期应激期内不宜使用 GH,受伤 2 周后开始应用 GH 较佳。此时患者血流动力学指标稳定,机体应激反应减轻,内环境趋于稳定,应用 GH 对机体糖代谢影响较小。

4 GH 对血脂代谢的影响

GH 是作用强大的脂解激素,可加速脂肪溶解、氧化,减少全身脂肪总量。因此,GH 缺乏可导致不同程度的脂代谢紊乱,表现为血脂紊乱、内脏脂肪含量增加^[17]。林君红等^[18]2006 年对 53 例 GH 缺乏

症患者使用 GH,结果显示治疗组甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)水平均明显下降。NS 患者往往存在严重的高 TC 血症,伴有 TG、低密度脂蛋白(LDL)水平升高,促进动脉粥样硬化的形成,使心脑血管并发症发生率上升,而且引起血液黏度增加,加重病情,影响治疗效果。李彩霞等^[19]的研究表明,NS 组患者存在血 GH-IGF- I 轴紊乱,主要表现为血中 IGF- I 及 IGFBP-3 水平降低;GH 治疗组患者的 IGF- I、IGFBP-3 水平均显著增加,血清 TC 和 LDL 水平明显降低,而 2 组患者的高密度脂蛋白和 TG 水平在治疗前后差异无统计学意义。也有动物实验证实应用 GH 治疗后,血清 TC 和 LDL 水平明显降低,但 TG 水平变化不明显^[20]。

GH 主要通过以下途径调节血脂:(1)诱导肝细胞、肌细胞产生 GH 介质如 IGF- I,间接发挥作用;(2)直接作用于靶细胞产生生理效应。其作用机制可能为:通过改变过氧化物酶体增殖物激活受体 α 和固醇调节因子结合蛋白 1 基因表达水平,调节肝脏脂质代谢相关基因,并直接影响肝脂脂肪酸结合蛋白的表达,从而降低脂肪酸的合成^[21]。关于 GH 调节肝脏脂质代谢的作用,目前尚有争议。因此,合理应用外源性 GH 能提高患者血清 IGF- I 水平,改善血脂代谢紊乱,提高患者生存率和生活质量,这可能为今后改善患者的血脂代谢开辟一条新途径。

5 GH 对免疫功能的影响

机体患重大疾病时 CD4⁺ 细胞、CD8⁺ 细胞减少,抗体的合成与分泌减少,细胞因子合成受抑制,自然杀伤(NK)细胞和单核巨噬细胞活力下降,导致机体免疫功能障碍。GH 能促进骨髓细胞成熟,诱导吞噬细胞迁移,促使吞噬细胞产生细胞因子以及提高调理素的活力,刺激 B 淋巴细胞产生 Ig,改善 NK 细胞活性等,增强免疫防御功能。GH、IGF- I 在免疫调节中具有重要作用。单核细胞及其他免疫细胞能合成分泌 GH 和 IGF- I,且这些免疫细胞膜上有 GH 及 IGF- I 受体表达。应用 GH 治疗 GH 缺乏的动物,其免疫功能可明显改善。临床研究显示,严重烧伤、肝移植术后及慢性肾功能衰竭患者使用 GH 治疗后,CD4⁺ 细胞比例、CD4⁺/CD8⁺ 比值及 IgG、IgA 水平较对照组明显增加,表明 GH 对受抑的免疫功能有积极的免疫调理作用,通过增加 CD4⁺ 细胞比例,增强和扩大免疫应答,增加 Ig 水平,发挥抗体分子的调理作用,提高机体免疫功能^[22-25]。

微生物可以穿过肠黏膜屏障经淋巴或血液循环系

统进入机体而繁殖。Tang 等^[26]观察到,门静脉高压患者术后给予谷氨酰胺肠内营养(EN)联合 GH 治疗,小肠绒毛质量、肠壁厚度较对照组明显增加,迟发型高敏反应也增强,说明 GH 能加强肠黏膜屏障功能,增强免疫反应。方和平等^[27]的研究表明,与对照组相比,GH 治疗组肠系膜淋巴结的细菌不易向机体内环境传播,表明 GH 和 IGF-I 均能增强免疫反应,有效预防肠源性感染。另外,GH 能减少肝脏 C 反应蛋白、TNF- α 、IL-6 的表达,降低血清内毒素水平,从而减轻组织炎症反应。动物实验结果显示,烫伤后 4、7、10 d,EN + GH 组和肠内免疫营养(EIN) + GH 组大鼠血清内毒素、TNF- α 、IL-6 水平分别比 EN 组和 EIN 组降低,说明应用 GH 可减少内毒素及炎症介质的释放^[28-29]。陈忠勇等^[30]报道,严重烧伤后 NK 细胞活性明显下降,应用 GH 后 NK 细胞活性明显恢复,在伤后 17 d 显著高于对照组。说明 GH 能有效提高 NK 细胞活性,改善严重烧伤后免疫功能紊乱。还有一些研究显示中等手术后患者应用 GH 治疗,IgG、IgA、IgM 含量明显高于对照组,同时 GH 治疗组伤口感染率较低,住院日缩短^[31-32]。上述结果说明中等手术创伤应激时,适当补充外源性 GH 可增强机体的免疫功能。因此,GH 能通过刺激免疫细胞亚群表达、增加 Ig 含量、加强肠道屏障、提高抗感染力、减轻炎症反应等来改善疾病期不同程度的免疫抑制状态。

6 小结

综上所述,GH 通过 GH 受体或 IGF 的作用,促进创伤及重大疾病后蛋白质合成,维持正氮平衡,纠正高代谢状态及血脂代谢紊乱,增强机体免疫力,减轻炎症反应,提高抗感染能力,缩短住院时间。值得注意的是,GH 易导致血糖代谢紊乱,故在使用时应特别注意监测血糖并及时予以调整。随着 GH 研究的进一步深入,其配合 IGF-I 等全身或局部生长因子的作用将为临床治疗开辟一条有效途径,但目前尚有部分机制不甚明了,有待深入探究。

参考文献

[1] 陈忠勇,谷才之. 生长激素对代谢与免疫的影响. 中国临床康复, 2003,7(11):1704-1705.
 [2] 陈祺,吴伟东,尹合坤,等. 生长激素治疗肝硬化低蛋白血症的临床研究. 现代消化及介入诊疗, 2006,11(1):12-14.
 [3] Jørgensen JO, Rubeck KZ, Nielsen TS, et al. Effects of GH in human muscle and fat. *Pediatr Nephrol*, 2010,25(4):705-709.
 [4] 曾荣治,郑若. 谷氨酰胺联合重组人生长激素对严重烧伤患者蛋白代谢和免疫功能的影响. 海南医学, 2010,21(13):43-44.

[5] 冷雪芹,郭秀兰,李鸿斌,等. 生长激素治疗肝硬化的临床研究. 中国药物与临床, 2009,9(10):1016-1018.
 [6] 李彩霞,李荣山. 重组生长激素对肾病综合征大鼠血清蛋白的影响. 中国中西医结合肾病杂志, 2004,5(12):694-697, 插页 1-1.
 [7] Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*, 2009,30(2):152-177.
 [8] 焦秀娟,彭勋,毕颖,等. 肝硬化患者生长激素水平与肝功能及营养的关系. 临床荟萃, 2003,18(20):1154-1155.
 [9] 郑雪玲,赵英恒,李瑜元. 肝硬化患者生长激素抵抗的可能机制探讨. 胃肠病学和肝病杂志, 2000,9(3):186-187.
 [10] 曹丽萍,邓诗琳,高志刚,等. 严重烧伤患者应用重组人生长激素对糖和蛋白质代谢的影响. 中华烧伤杂志, 2001,17(4):204-206.
 [11] 苏国良,陈炯,施剑武,等. 生长激素对不同年龄重度烧伤患者的血糖影响. 中华创伤杂志, 2010,26(8):749-751.
 [12] 贾军,宋国栋,马印东,等. 观察严重烧伤患者应用重组人生长激素时机不同对糖代谢的影响. 中国实用医药, 2008,3(18):17-18.
 [13] Itoh E, Iida K, del Rincon JP, et al. Diurnal variation in growth hormone receptor messenger ribonucleic acid in liver and skeletal muscle of lit/+ and lit/lit mice. *Endocr J*, 2004,51(6):529-535.
 [14] Götherström G, Bengtsson BA, Sunnerhagen KS, et al. The effects of five-year growth hormone replacement therapy on muscle strength in elderly hypopituitary patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2005,62(1):105-113.
 [15] Vijayakumar A, Novosyadlyy R, Wu Y, et al. Biological effects of growth hormone on carbohydrate and lipid metabolism. *Growth Horm IGF Res*, 2010,20(1):1-7.
 [16] Dominici FP, Argentino DP, Muñoz MC, et al. Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity. *Growth Horm IGF Res*, 2005,15(5):324-336.
 [17] Rasmussen MH. Obesity, growth hormone and weight loss. *Mol Cell Endocrinol*, 2010,316(2):147-153.
 [18] 林君红,梁黎,邹朝春,等. 重组人生长激素对生长激素缺乏儿童脂代谢和脂联素水平的影响. 实用儿科临床杂志, 2006,21(20):1377-1378,1384.
 [19] 李彩霞,刘丽蓉,邵珊,等. 重组生长激素对肾病综合征患者血脂代谢的影响. 山西医科大学学报, 2009,40(9):828-831.
 [20] 李彩霞,刘丽蓉,李荣山,等. 基因重组生长激素对肾病大鼠脂代谢的影响及其机制的研究. 医学研究杂志, 2009,38(9):43-46.
 [21] 李岚,厉有名. 生长激素对肝脏脂质代谢的调节. 国外医学消化系疾病分册, 2005,25(1):8-11.
 [22] 于立新,刘懿禾,沈中阳,等. 重组人生长激素对肝移植术后早期营养状态及免疫功能影响的前瞻性研究. 中国危重病急救医学, 2007,19(7):390-393.
 [23] 袁瑾. 生长激素对慢性肾衰患者的免疫调节作用. 国际免疫学杂志, 2008,31(4):298-302.
 [24] 付忠华,郭光华,徐成,等. 肠内免疫营养联合重组人生长激素对严重烧伤病人营养状况和细胞免疫的影响. 南昌大学学报(医学版), 2010,50(3):49-52,55.
 [25] 郭光华,徐成,白祥军,等. 强化精氨酸肠内营养对烧伤患者营养状况和细胞免疫的影响. 中华烧伤杂志, 2009,25(3):211-214.
 [26] Tang ZF, Ling YB, Lin N, et al. Glutamine and recombinant human growth hormone protect intestinal barrier function following portal hypertension surgery. *World J Gastroenterol*, 2007,13(15):2223-2228.

[27] 方和平, 邓美海, 汤照峰, 等. 谷氨酰胺和生长激素对门静脉高压症术后营养状态和肠黏膜屏障的影响. 中华实验外科杂志, 2008, 25(6):792-794.

[28] 郭光华, 蔡晨, 张红艳, 等. 不同肠内营养液与生长激素联合应用对烫伤大鼠炎症反应的影响. 中华烧伤杂志, 2008, 24(6):410-413.

[29] 蔡晨, 郭光华, 李国辉. 肠内营养联合生长激素对烫伤大鼠免疫功能和炎症反应的影响. 肠外与肠内营养, 2005, 12(1):14.

[30] 陈忠勇, 汪仕良, 叶祥柏, 等. 严重烧伤后应用重组人生长激素对机体免疫功能的影响. 实用医学杂志, 2007, 23(24):3930-3932.

[31] 吴蔚, 何萍, 王海东, 等. 联合应用谷氨酰胺和生长激素对食管癌患者术后蛋白代谢和免疫状况的影响. 中国肿瘤临床与康复, 2007, 14(4):380-383.

[32] 蒋小春. 谷氨酰胺和生长激素对门静脉高压症患者术后营养、免疫和炎症反应的影响. 国际外科学杂志, 2009, 36(6):384-387.

(收稿日期:2011-07-01)

(本文编辑:罗勤)

· 病例报告 ·

四氯化钛烧伤伴吸入性损伤一例

邓晖 谢卫国 张祥明

患者男, 52 岁, 于 2010 年 5 月不慎被四氯化钛烧伤, 立即自行冲洗约 5 min, 伤后 3 h 入院。查体: 患者意识清楚, 生命体征稳定。创面分布于面部(包括双眼)及双下肢, 基底红白相间或苍白, 双肺呼吸音清晰。诊断: (1) 四氯化钛烧伤, 总面积 1% TBSA, 深 II ~ III 度。(2) 合并吸入性损伤。遂行补液、吸氧、抗感染治疗, 生理盐水冲洗口腔及双眼, 创面以磺胺嘧啶银糊剂涂抹后暴露。伤后 11 h 患者诉胸闷、憋气, 加大氧流量后无改善, SO₂ 逐步降至 0.87。血气分析示: pH 值 7.481, PaO₂ 61 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), PaCO₂ 32.5 mm Hg。伤后 15 h 行气管切开, 呼吸机辅助呼吸, 呼吸困难症状随后改善, 伤后 4 d 停止机械通气。伤后第 6 天再次出现呼吸困难, 血气分析示: pH 值 7.451, PaO₂ 60 mm Hg, PaCO₂ 32.5 mm Hg。复用呼吸机辅助呼吸, 患者双肺闻及干、湿性啰音及哮鸣音, 气道内分泌物多, 行气管导管培养先后检出多药耐药鲍氏不动杆菌及耐药铜绿假单胞菌, 行抗感染、化痰、气道雾化及灌洗等综合治疗, 呼吸困难症状未见明显改善。伤后第 7 天血气分析结果提示: pH 值 7.303, PaO₂ 88 mm Hg, PaCO₂ 62.6 mm Hg。纤维支气管镜检查示支气管黏膜充血水肿, 大量坏死脱落物及痰栓黏附于气管壁。2 次经纤维支气管镜给予生理盐水灌洗, 吸出气道内脱落坏死组织及痰栓。此后患者双肺干、湿性啰音及哮鸣音有所改善, 伤后第 8 天血气分析示: pH 值 7.456, PaO₂ 98 mm Hg, PaCO₂ 38.1 mm Hg, SO₂ 0.98。停用呼吸机。伤后第 12 天停用抗生素, 第 17 天拔出气管导管。伤后 3 周左右创面大部分自

行愈合, 会阴部 III 度创面已形成肉芽, 经植皮愈合。双眼经抗生素及重组人表皮生长因子滴眼液(国药准字 S20020016, 桂林华诺威基因药业有限公司)治疗, 结膜肿胀消退, 视力逐步恢复, 但右眼遗留角膜混浊。患者伤后第 32 天痊愈出院。

讨论 四氯化钛遇水则分解, 生成强酸氯化氢及难溶性羟基氯化物和氢氧化物, 常温环境下在空气中能形成烟雾^[1], 可对气道产生强烈刺激及导致吸入性损伤, 造成气道黏膜充血、水肿。皮肤接触四氯化钛可引发不同程度烧伤, 应尽快用软纸或棉花等擦去, 再用大量流动清水冲洗 30 min 以上; 少量水冲洗不仅达不到效果, 反会因四氯化钛遇水生热产酸而加重烧伤。眼睛接触四氯化钛后, 应分开上下眼睑, 充分暴露结膜, 用大量流动清水冲洗, 接诊后应再以生理盐水冲洗患眼 15 min 以上, 伤情严重者可经输液管连续冲洗 1 d。本例患者伤后在现场冲洗时间短、水量少, 冲洗不彻底, 造成局部 III 度烧伤, 右眼遗留角膜混浊, 教训深刻。

本病例虽然烧伤面积小, 但合并严重吸入性损伤。伤后患者反复出现呼吸困难, 纤维支气管镜检查证实气管及支气管黏膜坏死脱落, 与痰液一起造成气道严重堵塞, 导致低氧血症及 CO₂ 潴留。本例患者先后 2 次经纤维支气管镜冲洗并彻底吸出气道阻塞物, 这是治疗成功的重要因素。机械通气时行纤维支气管镜检查应注意操作安全, 一定要充分给氧及持续进行心电监护。

参考文献

[1] 张林栋. 化工产品手册: 橡塑助剂. 5 版. 北京: 化学工业出版社, 2008: 31.

(收稿日期:2011-02-21)

(本文编辑:莫愚)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2011.05.013

作者单位: 430060 武汉市第三医院暨武汉大学同仁医院烧伤科

通信作者: 谢卫国, Email: wgxie@hotmail.com, 电话: 027-68894838