

· 论 著 ·

# 重组人生长激素对烧伤后高代谢反应的调节作用

高志刚 刘群 谢宇钢 王玉莲 邓诗琳

**【摘要】** 目的 探讨重组人生长激素(rhGH)对烧伤后高代谢反应的作用及其机制。方法 选择1998~2002年笔者单位收治的烧伤面积为50%~90%TBSA的患者32例,随机分为治疗组(A组,16例)和对照组(B组,16例),治疗组伤后7d开始皮下注射rhGH,用量 $0.25\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ;对照组于相同时相点注射等量等渗盐水。观察注射后两组患者的静息能量消耗(REE)、非蛋白呼吸商(NPRQ)、糖代谢、氮平衡、内分泌激素及炎症介质水平变化。结果 A组NPRQ于伤后7d开始增高,到21d为 $0.80\pm 0.09$ ;血浆前列腺素 $E_2$ 、血栓素 $B_2$ 、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、白细胞介素6显著降低;胰岛素、生长激素(GH)、胰岛素样生长因子I(IGF-I)显著升高,伤后累积氮丢失明显低于B组。A组肾上腺素、皮质醇、胰高血糖素明显高于B组( $P<0.05$ )。结论 伤后适时应用rhGH可调节严重烧伤患者的高代谢反应;通过增加机体GH、IGF-I及胰岛素,可促进蛋白质合成,改善营养状况,促进烧伤创面愈合。

**【关键词】** 促生长类,重组; 烧伤; 能量代谢; 静息能量消耗

**Modulation Effects of Recombinant Human Growth Hormone on Postburn Hypermetabolism in Burn Patients**  
GAO Zhi-gang, LIU Qun, XIE Yu-gang, WANG Yu-lian, DENG Shi-lin. Department of Burns, The Fourth Hospital of Tianjin City, Tianjin 300222, P. R. China

**【Abstract】** **Objective** To explore the effects of recombinant human growth hormone (rhGH) on postburn hypermetabolism in burn patients and its mechanism. **Methods** Thirty-two patients inflicted with burn of 50% to 90% TBSA admitted to our department during past 5 years (1998 - 2002) were enrolled in the study and randomly divided into A (with  $0.25\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  of rhGH treatment on 7 - 10 PBD,  $n = 16$ ) and B (with  $0.25\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$  of normal saline as control,  $n = 16$ ) groups. The changes in the rest energy expenditure (REE), non-protein respiratory quotient (NPRQ), glucose metabolism, nitrogen balance as well as plasma levels of endocrines and inflammatory mediators were determined before and after the administration of rhGH. **Results** rhGH was given to patients in group A during 7 - 10 PBD. The NPRQ in group A began to increase at the 7th PBD, raised to  $0.80\pm 0.09$  in the 21th PBD. The plasma levels of  $PGE_2$ ,  $TXB_2$ ,  $TNF-\alpha$  and IL-6 significantly decreased and insulin, rhGH and IGF-1 obviously increased when compared with those in group B. The accumulated nitrogen loss in group A was also much lower than that in group B. The plasma levels of adrenaline, cortisol, glucagon in group A were significantly higher than those in group B ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The postburn administration of rhGH timely could regulate postburn hypermetabolism in severely burned patients by increasing the plasma levels of GH, IGF-1 and insulin, which was beneficial to the improvement of nutrition state and to the promotion of protein synthesis and wound healing.

**【Key words】** Somatotropins, Recombinant; Burn; Energy metabolism; Rest energy expenditure

笔者对本单位收治的32例重度烧伤患者应用重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)及常规治疗进行了对照研究。旨在探讨rhGH对烧伤后高代谢反应的作用及其机制。

## 资 料 与 方 法

1. 临床资料:1998~2002年笔者单位收治重度烧伤患者32例,其中男25例、女7例,年龄17~49岁[( $28.35\pm 8.66$ )岁]。烧伤总面积5%~90%[( $54.59\pm 13.38$ )%],其中Ⅲ度( $22.34\pm 16.25$ )%

TBSA。患者伤前身体均健康。伤后有严重并发症、复合伤、中毒、延迟复苏、消化道出血、胃肠道梗阻性及代谢性疾病的病例不列入本研究。32例患者随机分为治疗组(A组,16例)及对照组(B组,16例),观察期为伤后1~21d。

2. 治疗方法:两组患者一般治疗方法相同。A组于伤后第7天开始皮下注射rhGH(长春金赛药业有限责任公司,批号:19980720,19991015,20001210,20020115),用量 $0.25\text{ U}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。B组同时皮下注射等量等渗盐水。

3. 监测指标:(1)能量消耗:伤后第1天开始,采用美国MedGraphics公司医学图形重症监测桌面

作者单位:300222 天津市第四医院烧伤科

分析系统 (medical graphics critical care monitor desktop analysis, CCM 代谢车) 每天监测患者静息能量消耗 (rest energy expenditure, REE)、非蛋白呼吸商 (non-protein respiratory quotient, NPRQ)。(2) 氮平衡: 每日留取患者 24 h 尿, 用微量凯氏定氮法测定患者尿总氮, 计算氮平衡、累积氮丢失及代谢底物氧化率。(3) 血糖、尿糖: 每天监测患者空腹血糖, 有高血糖倾向者用微量血糖仪监测餐前血糖, 3 次/d。用试纸法监测尿糖, 1 次/h, 出现阳性者监测 24 h 尿糖定量。(4) 血浆激素水平: 伤后 1、7、14、21 d 抽取患者静脉血, 测定血浆生长激素 (growth hormone, GH)、胰岛素样生长因子 (insulin growth factor, IGF) I、胰岛素、胰高血糖素、皮质醇和肾上腺素水平。胰高血糖素采用包被计数放射免疫法检测, GH、IGF-I、胰岛素和皮质醇用双抗放射免疫法检测 (美国 DPC 公司试剂盒)。(5) 血浆前列腺素 E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 和血栓素 B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) 用放射免疫法检测 (东亚免疫技术研究所试剂盒)。血浆肿瘤坏死因子 α (TNF-α) 和白细胞介素 (IL) 6 用酶联免疫吸附测定 (ELASA) 法检测 (比利时 Biosource 公司试剂盒)。

4. 统计学处理: 所有数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 使用 SPSS 11.5 统计软件进行计量资料 *t* 检验。

### 结 果

1. 临床疗效评价: 两组患者在 21 d 观察期内未

因严重代谢紊乱及肝、肾功能不全退出试验, 浅 II 度创面全部愈合, 深 II 度创面部分愈合。

2. REE 和 NPRQ 的变化: 伤后 14 d, A 组患者 REE、NPRQ 显著高于 B 组 ( $P < 0.05$ )。伤后 21 d 两组水平接近。见表 1。

3. 氮平衡: 伤后 21 d A 组患者累积氮丢失由 63 g 降至 32 g, B 组由 61 g 降至 43 g, 两组降低幅度比较, 差异有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。

4. 空腹血糖的变化: 应用 rhGH 后 7 d 内, A 组有 7 例患者发生高血糖 (43.75%), 发生率较 B 组 (2 例, 12.25%) 显著增高 ( $P < 0.05$ )。7 d 后两组均有 1 例发生高血糖。

5. 血浆激素水平变化: 伤后 14 d A 组患者血浆肾上腺素为 (624.51 ± 200.05) pmol/L, 皮质醇为 (777.77 ± 144.62) nmol/L, 水平显著升高, 二者分别超过 B 组 (311.22 ± 102.81) pmol/L、(423.93 ± 163.94) nmol/L 的 1 倍左右。伤后 14、21 d A 组患者血浆胰岛素水平、GH、IGF-I 和胰高血糖素水平较 B 组显著升高 ( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。见表 2。

6. 血浆炎症介质、细胞因子水平的变化: 伤后 14 d A 组患者血浆 PGE<sub>2</sub>、TXB<sub>2</sub>、TNF-α、IL-6 水平较 B 组显著降低 ( $P < 0.01$ )。伤后 21 d 两组患者 TNF-α、IL-6 水平比较, 差异均有显著性意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 伤后不同时间患者静息能量消耗及非蛋白呼吸商情况 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab 1 REE and NPRO at different PBDs in the burn patients ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	监测指标	伤后时间 (d)			
			1	7	14	21
A 组	16	静息能量消耗	8 505.76 ± 2 730.92	10 502.46 ± 2 095.64	12 688.14 ± 1 389.98 *	9 011.37 ± 1 667.78
B 组	16	(kJ/d)	8 694.02 ± 2 142.41	10 702.68 ± 1 692.23	9 436.14 ± 1 005.75	9 819.11 ± 1 289.20
A 组	16	非蛋白呼吸商	0.69 ± 0.09	0.75 ± 0.11	0.79 ± 0.07 *	0.80 ± 0.09
B 组	16		0.70 ± 0.10	0.74 ± 0.09	0.73 ± 0.07	0.81 ± 0.09

注: 与 B 组比较, \*  $P < 0.05$

表 2 伤后不同时间患者血浆激素水平的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Tab 2 Plasma level of insulin, glucagon, GH and IGF-I at different PBDs ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	检测指标	伤后时间 (d)			
			1	7	14	21
A 组	16	胰岛素 (mU/ml)	22.44 ± 7.60	30.32 ± 5.16	48.97 ± 7.08 *	42.77 ± 6.67 *
B 组	16		20.51 ± 8.38	25.49 ± 6.58	30.33 ± 8.25	34.41 ± 11.52
A 组	16	胰高血糖素 (ng/L)	32.54 ± 9.60	14.79 ± 6.08	28.18 ± 4.26 *	21.71 ± 4.43 *
B 组	16		32.24 ± 6.45	16.85 ± 7.31	18.22 ± 4.74	15.05 ± 3.99
A 组	16	生长激素 (μg/L)	2.09 ± 1.17	2.56 ± 1.05	13.48 ± 2.64 **	6.60 ± 2.23 *
B 组	16		1.87 ± 0.45	4.09 ± 1.11	3.68 ± 1.17	2.99 ± 0.88
A 组	16	胰岛素样生长因子 I (μg/L)	133.6 ± 24.37	126.33 ± 20.55	339.50 ± 84.75 **	210.57 ± 57.91 *
B 组	16		92.93 ± 11.51	82.37 ± 13.28	64.47 ± 10.46	57.80 ± 7.60

注: 与 B 组比较, \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

表 3 伤后不同时间患者血浆炎症介质、细胞因子水平的变化 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )Tab 3 Changes in plasma level of different inflammatory factors and cytokines at different PBDs (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	检测指标	伤后时间 (d)			
			1	7	14	21
A 组	16	前列腺素 E <sub>2</sub>	152.34 ± 17.60	48.79 ± 17.08	40.42 ± 15.19**	39.07 ± 8.63*
B 组	16		139.25 ± 31.65	48.88 ± 22.06	70.38 ± 25.33	44.97 ± 19.63
A 组	16	血栓素 B <sub>2</sub>	801.84 ± 417.00	684.29 ± 219.80	299.12 ± 151.25**	301.10 ± 87.33*
B 组	16		710.75 ± 98.12	574.38 ± 259.42	366.12 ± 136.16	286.09 ± 301.46
A 组	16	肿瘤坏死因子 α	20.12 ± 8.42	19.07 ± 2.54	12.67 ± 3.48**	10.09 ± 4.29*
B 组	16		23.46 ± 18.22	16.48 ± 4.61	16.68 ± 7.10	13.39 ± 3.95
A 组	16	白细胞介素 6	587.27 ± 198.01	129.67 ± 35.28	67.35 ± 24.51**	65.74 ± 28.36*
B 组	16		693.62 ± 270.18	151.00 ± 81.89	94.55 ± 44.84	101.21 ± 42.38

注:与 B 组比较, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 

## 讨 论

人 GH 由腺垂体 GH 细胞分泌,是由 191 个氨基酸、2 个二硫键的单链组成的多肽激素,为人体含量最大的激素之一,作用于多腺体细胞。其分泌受高级神经中枢调节,深睡眠、运动、应激反应、高蛋白饮食、低血糖等因素使其分泌增加。严重烧伤患者因应激反应等因素,伤后早期 GH 水平升高,然后逐渐下降。REE 的大幅度增加,使能量需求大大增加,肠内(EN)或肠外(PN)营养均难以满足患者营养物质的需求。调节代谢反应的意义在于在有限代谢底物条件下促进其蛋白质合成<sup>[1]</sup>。本研究观察到,rhGH 能有效改善伤后 NPRQ,使葡萄糖利用增加,脂肪氧化减少。A 组患者伤后 14~21 d 累积氮丢失较 B 组显著减少,亦证实其有明显的促蛋白质合成作用。

人 GH 除直接作用外,还通过对胰岛素、甲状腺素、糖皮质激素、催乳素、性激素的调理作用而产生相应的代谢功能,其对烧伤创面愈合的促进作用通过使 IGF-I 表达增加而产生<sup>[2]</sup>。本研究观察到,应用 rhGH 后,血浆肾上腺素、皮质醇、胰高血糖素水平升高,并随患者全身状况好转、创面愈合其影响逐渐减弱。血浆 GH、胰岛素、IGF-I 水平显著升高是 rhGH 促进糖的利用、蛋白质合成的重要机制。Zhang 等<sup>[3]</sup>认为,rhGH 直接对蛋白质合成起作用的机制是使胰岛素的分泌增加。

烧伤后 PGE<sub>2</sub>、TXB<sub>2</sub> 在细胞机械损伤、氧分压下降、抗原抗体复合物、氧自由基和激素的作用下大量产生,作为炎症介质参与代谢反应,对高代谢起着重要作用。TNF-α、IL-6 与烧(创)伤后应激反应、内分泌激素失调、能量代谢改变、物质代谢紊乱有密切联系。应用 rhGH 后,上述介质水平有不同程度下降。rhGH 降低炎症介质和细胞因子水平,可能是其增强免疫功能、调节代谢反应的重要机制之一。

rhGH 能促进蛋白质合成及创面愈合,改善能量代谢,故在危重烧伤患者中应用具有重要意义。但严重烧伤患者何时开始应用 rhGH 尚未达成共识。王德昌等<sup>[4]</sup>认为,伤后 7~10 d 体内 GH 正处在从峰值下降到正常水平的时期,故该时期应用 rhGH 较为适宜。李元新等<sup>[5]</sup>的研究表明,感染严重时应用 rhGH 促进蛋白质代谢作用不明显。某些疾病状态下限制 rhGH 应用的主要原因是其可令血糖升高。Demling<sup>[6]</sup>报道,应用 rhGH 患者 100% 出现血糖升高(>12.48 mmol/L)。外源性 GH 与烧伤早期强烈的应激反应,使分解代谢增强,超过其对合成代谢的促进作用。由于外周组织对胰岛素的拮抗作用及葡萄糖的利用率下降,往往出现糖代谢障碍。本研究 A 组患者中有 43.75% 出现高血糖反应,但未对 REE 产生明显影响。伤后 14~21 d,血糖接近正常范围。根据患者的能量代谢及糖代谢情况,笔者认为伤后 7~10 d 开始应用 rhGH,14 d 后机体应激反应减轻,rhGH 对糖代谢影响小。因此,应用更为安全有效,是较合适的用药时机。

## 参 考 文 献

- 高志刚,邓诗琳,王玉莲,等.早期肠内营养对烧伤后高代谢反应调节作用的研究.中华普通外科杂志,2001,16:113-115.
- 柳琪林,邓诗琳,王玉莲,等.重组人生长激素促进烧伤病人创面愈合机制初探.中华烧伤杂志,2000,16:22-25.
- Zhang XJ, Chinkes DL, Wolf SE, et al. Insulin but not growth hormone stimulates protein anabolism in skin wound and muscle. Am J Physiol, 1999, 276:712-720.
- 王德昌,郝洪波.重组人生长激素对烧伤创面愈合和生长激素水平的影响.中华烧伤杂志,2000,16:305-306.
- 李元新,李幼生,任建安,等.重组人生长激素对慢性腹腔感染病人蛋白质代谢的影响.肠外与肠内营养,2000,7:244.
- Demling RH. Comparison of the anabolic effects and complications of human growth hormone and the testosterone analog, oxandrolone, after severe burn injury. Burn, 1999, 25:215-221.

(收稿日期:2003-05-28)

(本文编辑:张 红)