

· 论著 ·

# 重组人生长激素影响重度烧伤患者预后的前瞻性多中心研究

陈国贤 韩春茂

**【摘要】** 目的 观察重组人生长激素(rhGH)对重度烧伤患者预后的影响。方法 采用前瞻性多中心随机对照临床试验,将207例成年重度烧伤患者随机分为治疗组(每日皮下注射rhGH)和对照组(同法注射等量等渗盐水),观察两组患者病死率、血糖变化和烧伤脓毒症发生情况。结果 治疗组和对照组的病死率分别为0.89%、5.26% ( $P > 0.05$ ),高血糖发生率分别为36.61%、18.95% (以 $> 10.00$  mmol/L为标准),差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),两组患者脓毒症发生率比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 适量rhGH在成年重度烧伤患者中应用是安全的,但需注意观察血糖的变化。

**【关键词】** 烧伤; 人生长激素; 预后; 多中心研究

**Influence of recombinant human growth hormone on the prognosis of patients with severe burns—a prospective multi-center clinical trial** CHEN Guo-xian, HAN Chun-mao. Department of Burns, Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou 310009, P. R. China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the influence of recombinant human growth hormone (rhGH) on the mortality of the patients with severe burns. **Methods** In a prospective multi-center randomized clinical trial, 207 adult patients with severe burns were enrolled in the study, and they were randomly divided into treatment (T, with subcutaneous injection of rhGH) and placebo control (C, with subcutaneous injection of same amount of isotonic saline) groups. The mortality, incidence of hyperglycemia and sepsis in the two groups were observed. **Results** The mortality rate in T group was 0.89% as compared with 5.26% in the C group ( $P > 0.05$ ). Hyperglycemia (blood glucose level over 10 mmol/L) was present in 36.61% of patients in T group but 18.95% in C group ( $P < 0.01$ ). There was no difference in the incidence of sepsis between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** The application of rhGH in appropriate dosage in adult patients with severe burns could be safe, but blood glucose level should be monitored during the administration.

**【Key words】** Burns; Human growth hormone; Prognosis; Multi-center study

外源性重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)能降低烧伤、手术和脓毒症患者的分解代谢,促进肌肉组织蛋白质的合成代谢,加快创面愈合,因而在烧伤患者中广泛使用。然而,rhGH也导致胰岛素抵抗和高血糖,甚至增加重症监护患者的病死率<sup>[1]</sup>。从循证医学角度出发,rhGH在烧伤患者中常规应用仍不成熟,因此,笔者单位组织开展了多中心临床试验,希望为rhGH在成年重度烧伤患者中的安全应用提供更有力的依据。

## 资料与方法

1. 参加研究单位:均为本省较具规模的11家医院的烧伤科,分别是浙江大学医学院第二附属医院、温州医学院第一附属医院、温州医学院第三附属医院、宁波市第二医院、浙江省衢化医院、浙江省台州医院、台州市第一人民医院、金华市中心医院、绍兴市第二医院、杭州烧伤专科医院、解放军第九十八医

院。浙江大学医学院第二附属医院为牵头单位,负责课题的设计、实施、监督和总结。该前瞻性多中心随机同步对照试验实施前获得牵头单位医学伦理委员会的批准。

2. 病例选择和排除标准:(1)首次病例入选标准:烧伤面积 $\geq 50\%$  TBSA或Ⅲ度面积 $\geq 20\%$  TBSA的重度烧伤患者;年龄16~65周岁,性别不限。排除标准:糖尿病患者,孕期及哺乳期妇女,严重心、肝、肾功能障碍者,有严重合并伤需作其他处理者。(2)伤后第7天,排除空腹血糖 $\geq 10.00$  mmol/L或预计7d内死亡的患者(由两名高年资医师同时判断)。筛选后的病例作为最终入选病例(所有患者均为自愿参加试验或家属同意),共计219例。(3)临床观察进行初期,2例病情稳定的患者转院治疗、2例因经济原因自动出院、3例治疗用药不规范、3例不符合入选标准、2例Ⅲ度面积超过90% TBSA的患者死亡,上述12例均予剔除。实际完全进入本试验研究的病例数为207例。

作者单位:310009 杭州,浙江大学医学院第二附属医院烧伤科

表 1 两组患者一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 The general data of the patients in the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	烧伤总面积 (%TBSA)	深Ⅱ度面积 (%TBSA)	Ⅲ度面积 (%TBSA)	烧伤指数	手术例数	伤后首次手术 时间(d)	人体质量 指数
治疗组	112	92/20	37 ± 11	62 ± 18	23 ± 16	21 ± 18	44 ± 14	68	4.9 ± 2.5	22.0 ± 2.2
对照组	95	76/19	35 ± 10	61 ± 19	23 ± 18	18 ± 19	44 ± 16	45	4.4 ± 2.0	22.5 ± 2.4

3. 患者分组和大致情况: 致伤原因包括热液烫伤, 火焰、化学、水泥熟料、电烧伤等。患者烧伤后早期均予常规液体复苏或手术、营养支持等治疗, 伤后 1 周左右按研究方案中设计的区组随机法产生的随机数, 将最终纳入研究的病例分成治疗组和对照组。治疗组 112 例, 对照组 95 例。两组患者大致情况和合并吸入性损伤程度比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 1、2。其中烧伤指数 (BI) = Ⅲ度面积 (%TBSA) + 2/3 深Ⅱ度面积 (%TBSA) + 1/2 浅Ⅱ度面积 (%TBSA), 人体质量指数 (BMI) = 体重 (kg) ÷ [身高 (m)]<sup>2</sup>。

表 2 两组患者吸入性损伤程度比较 (例)

Tab 2 The respiratory injury degree of the patients in the two groups (case)

组别	例数	无吸入性 损伤	吸入性损伤程度		
			轻	中	重
治疗组	112	54	25	27	6
对照组	95	48	27	14	6

4. 治疗方案: 治疗组伤后 (7.3 ± 2.8) d 开始皮下注射 rhGH (长春金赛药业有限责任公司, 批号: 20030622 - 2、20030623 - 2、20031245 - 2、20031245 - 1、20040631 - 1、20040735 - 1、20040847 - 1), 每天上午或晚上用药, 剂量为 (0.19 ± 0.04) U · kg<sup>-1</sup> · d<sup>-1</sup>, 连续用药 10 ~ 16 d; 对照组每天于相同时间皮下注射等量等渗盐水, 连续 10 ~ 15 d。

5. 观察指标: (1) 病死率及死亡原因: 统计分析用药期间至创面基本愈合时发生的死亡病例及其原因, 将治疗无望自动出院者也判定为死亡病例, 死亡原因由科室讨论决定。(2) 血糖水平: 用药期间根据患者病情变化至少测空腹血糖 2 次, 用药前及停药后各测 1 次。试验中若患者空腹血糖 ≥ 10.00 mmol/L, 用微泵连续静脉滴注常规胰岛素治疗, 将血糖控制在 10.00 mmol/L 以下。(3) 烧伤脓毒症: 用药前 1 d 至用药结束后, 凡有病原学证据或高度怀疑感染, 且符合下述前 4 条中 2 条以上及第 5 条中任何 1 项即可诊断为烧伤脓毒症: ① 体温高于 39.0 °C 或低于 35.5 °C, 连续 3 d 以上; ② 心率高于 120 次/min; ③ 白细胞高于 12.0 × 10<sup>9</sup>/L 或低于 4.0 × 10<sup>9</sup>/L, 其中中性粒细胞多于 0.8; ④ 呼吸高于 28 次/min; ⑤ 烧伤临床症状: 精神抑郁、烦躁或谵语; 腹

胀、腹泻或消化道症状; 舌质绛红、毛刺, 干而无津。

6. 统计学处理: 所有原始资料汇总至浙江大学医学院第二附属医院进行分类统计, 计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示并行 *t* 检验, 计数资料行  $\chi^2$  检验或 Fisher 检验, 并用 Logistic 回归方程进行高血糖的相关因素分析。

### 结 果

1. 病死率和死亡原因: 治疗组死亡 1 例、对照组死亡 5 例, 病死率分别为 0.89% 和 5.26%, 两组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗组患者死于感染, 对照组中 4 例死于感染、1 例死于呼吸功能衰竭。

2. 血糖水平: 无论以空腹血糖 ≥ 6.67 mmol/L 或 ≥ 10.00 mmol/L 作为评价高血糖的标准, 用药后治疗组与对照组相比, 高血糖发生率的差异均有统计学意义 ( $P < 0.01$ , 表 3)。高血糖相关因素分析: 以 ≥ 6.67 mmol/L 作为评价并发高血糖的标准, 单因素分析显示 rhGH、BI 及手术是影响患者血糖变化的因素, 而用 Logistic 回归方程行多因素分析显示 rhGH、BI、BMI 以及手术均为影响血糖的独立因素。若以 ≥ 10.00 mmol/L 作为并发高血糖的标准, 单因素分析显示 rhGH、年龄、BMI、BI、手术是影响血糖变化的因素, 但用 Logistic 回归方程行多因素分析显示仅前 4 项是影响血糖的独立因素。

表 3 两组患者高血糖发生率比较 (%)

Tab 3 Comparison of the incidence of hyperglycemia in the two groups (%)

组别	例数	空腹血糖 ≥ 6.67 mmol/L	空腹血糖 ≥ 10.00 mmol/L
治疗组	112	73.21 *	36.61 *
对照组	95	35.79	18.95

注: 与对照组比较, \*  $P < 0.01$

3. 脓毒症发生率: 用药前治疗组和对照组发生脓毒症的患者均为 7 例, 用药后两组发生脓毒症的患者分别为 8 例和 10 例, 两组比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

### 讨 论

生长激素是一种由 191 个氨基酸组成的单链多肽, 是垂体中含量最多的激素, 具有多种生物活性, 靶组织广泛, 主要刺激身体各系统、器官的生长发

育。rhGH 通过抑制创伤、大手术后的分解代谢类激素的分泌,刺激胰岛素样生长因子 I 的合成和释放,促进蛋白质合成,逆转负氮平衡,并通过促进烧伤创面细胞 DNA 合成和细胞增殖,加速创面上皮化,使创面早日愈合。因此,补充外源性 rhGH 是烧伤患者综合治疗中一项不可缺少有效疗法<sup>[2]</sup>。

虽然 rhGH 具有强大的促合成代谢和促创面愈合作用,但是对危重患者治疗的最终目的是降低病死率,这方面的报道不尽一致,人们对 rhGH 在烧伤患者中的应用仍存在争议<sup>[3]</sup>。欧洲的两个前瞻性、多中心的随机双盲对照试验显示, rhGH 增加了危重患者的病死率,相对危险度分别达到 1.9 和 2.4, 这些患者包括心脏手术、腹部手术、多发伤和急性呼吸功能衰竭,其病死率的增加与多脏器功能不全、感染性休克以及无法控制的感染有关<sup>[1]</sup>, 给 rhGH 的临床应用敲响了警钟。但上述研究不包括烧伤患者。在一项关于 rhGH 对烧伤患者预后影响的回顾性调查中, rhGH 治疗组的病死率为 11%, 显著低于不用 rhGH 组的 37%, 且 Logistic 回归分析表明, rhGH 是影响烧伤患者病死率的独立因素。因此, Knox 等<sup>[4]</sup>认为 rhGH 可降低烧伤患者的病死率, 但需要更有力的证据即前瞻性随机对照研究来验证。本次前瞻性随机对照研究表明, rhGH 并没有增加重度烧伤患者的病死率, 主要死亡原因是无法控制的感染。结果不同的原因, 可能是 rhGH 在不同的疾病、不同的应激状态下具有双重作用。在不同的实验条件下, rhGH 既可以促进、又能抑制促炎性细胞因子的产生, 既能增加、又可降低实验动物对内毒素或细菌的易感性<sup>[1]</sup>。本次研究的控制条件为伤后 7 d 左右用药, 剂量约为  $0.2 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 疗程 12 ~ 14 d, 入选病例仅为重度烧伤患者, 因此还未涉及当前颇受争议的危重患者应用 rhGH 的问题。

rhGH 可降低肌肉、脂肪组织对葡萄糖的摄取和利用以促进肝糖原合成, 结果产生对抗胰岛素作用。

重度烧伤患者伤后早期机体处于高应激代谢状态, 应用 rhGH 后进一步导致糖代谢紊乱。甚至有报道烧伤患者应用 rhGH 后均发生高血糖<sup>[5]</sup>。高血糖患者免疫功能下降, 易出现感染性并发症。本研究也显示, 治疗组患者高血糖的发生率显著高于对照组。以  $\geq 10.00 \text{ mmol/L}$  作为并发高血糖的标准, 患者年龄、伤前的 BMI、BI 及手术等是影响血糖变化的因素。年龄大、BMI 高的患者本身易出现胰岛素抵抗现象; BI 越大, 受伤程度越重, 应激反应越强烈, 也越容易出现糖代谢紊乱; 手术刺激既可因去除大量坏死组织而减轻后期的应激反应, 使血糖相对稳定, 也可作为第 2 次应激反应加重代谢紊乱, 使血糖升高<sup>[6]</sup>。因此, 对于上述烧伤患者应用 rhGH 时, 尤其要注意血糖的变化。

本次研究的观察指标依研究目的而制定, 主要为了解 rhGH 对患者预后的影响, 因此未将创面愈合率、营养指标等列入其中。若需对 rhGH 如何安全、有效地应用进行全面的验证, 可在本试验基础上开展进一步的研究。

#### 参 考 文 献

- 1 Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased Mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med*, 1999, 341:785 - 792.
- 2 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.
- 3 Andel H, Kamolz LP, Horauf K, et al. Nutrition and anabolic agents in burned patients. *Burns*, 2003, 29:592 - 595.
- 4 Knox J, Demling R, Wilmore D, et al. Increased survival after major thermal injury: the effect of growth hormone therapy in adults. *J Trauma*, 1995, 39:526 - 529.
- 5 Demling RH. Comparison of the anabolic effects and complication of human growth hormone and the testosterone analog, oxandrolone, after severe burn injury. *Burns*, 1999, 25:215 - 221.
- 6 许辉, 黄跃生, 彭毅志, 等. 重组人生长激素应用于烧伤治疗的临床评价. *中华烧伤杂志*, 2002, 18:288 - 291.

(收稿日期:2005 - 01 - 12)

(本文编辑:赵 敏)

#### · 消息 ·

### 《中华烧伤杂志》征订启事

《中华烧伤杂志》是中华医学会主办的高级专业学术期刊, 读者对象为医学院校、科研机构各级从事烧伤救治的医生, 以及与烧伤防治研究相关学科的人员。烧伤及其并发症几乎涉及医学科学所有基础学科, 与病理生理学、病理学、免疫学、微生物学、分子生物学、生物工程学均有密切关系。临床面临的休克、感染、营养、内脏并发症、水与电解质紊乱及创面修复等难题都很突出。本刊将择优刊登上述外科基本问题以飨读者, 为读者提供烧伤及相关学科的新理论、新技术、新方法、新经验。《中华烧伤杂志》由国内著名烧伤外科及相关学科专家组成编委会, 杂志具有科学性、实用性, 内容新颖可读性强, 是目前国内的全国性烧伤学术界惟一权威刊物。本刊为双月刊, 大 16 开, 80 页亚光铜印刷并配彩图, 每期 14 元。邮发代号: 78 - 131。欢迎广大作者和读者通过邮局订阅或直接向编辑部邮购。汇款请寄: 重庆市沙坪坝区西南医院《中华烧伤杂志》编辑部, 邮编: 400038。电话: 023 - 68754670、65460278, 传真: 023 - 65460398。Email: cmashz@mail.tmmu.com.cn。