

重组人生长激素治疗烧伤的研究进展

赵婉, 李晖

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年3月20日; 录用日期: 2022年4月14日; 发布日期: 2022年4月22日

摘要

严重烧伤患者的数量日益增高, 针对严重烧伤患者的治疗和预后非常重要, 严重烧伤后常可导致患者的免疫系统受到破坏, 全身多器官功能衰竭, 以及严重应激反应、炎症反应、负氮平衡, 可引起创面的感染和发热。烧伤患者伤后分解代谢增强, 蛋白质分解加快, 导致全身肌肉、脂肪等组织消耗增加。重组人生长激素(rhGH)可调节增加创面胶原蛋白沉积, 加快创面愈合速度, 增加氮、磷、钾储备, 抑制蛋白质分解, 促进蛋白质合成, 故而可以纠正烧伤病人负氮平衡状态和低蛋白血症。还可抑制炎性反应从而抑制肠源性感染。

关键词

烧伤, 重组人生长激素, 综述

Research Progress in the Treatment of Burn with Recombinant Human Growth Hormone

Wan Zhao, Hui Li

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Mar. 20th, 2022; accepted: Apr. 14th, 2022; published: Apr. 22nd, 2022

Abstract

The number of patients with severe burns is increasing. The treatment and prognosis of severe burns are very important. Severe burns can often lead to the destruction of the patient's immune system, systemic multiple organ failure, and severe stress, inflammation, and negative nitrogen balance which can cause infection and fever on the wound. After burn, catabolism is enhanced and protein decomposition is accelerated, resulting in increased consumption of muscle, fat and other tissues of the whole body. Recombinant human growth hormone (rhGH) can regulate and increase collagen deposition on wound surface, speed up wound healing, increase nitrogen, phosphorus and potassium reserves, inhibit protein decomposition, promote protein synthesis, thus correct-

ing negative nitrogen balance and hypoproteinemia in burn patients. It can also inhibit the inflammatory response and thereby inhibit intestinal infections.

Keywords

Burns, Recombinant Human Growth Hormone (rHGH), Overview

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

烧伤是临床上常见的创伤, 主要由于火焰、热油、热水等所致。根据世界卫生组织的数据, 全世界烧伤的发病率约为 1%, 每年有高达 195,000 人死于烧伤[1]。多器官综合障碍综合征(MODS)被认为是烧伤最严重的症状, 其中 93% 的患者在死亡时出现 SIRS [1]。烧伤患者的皮肤屏障、免疫系统受到破坏, 并且可产生一系列不良反应如负氮平衡、血容量减少、炎症反应, 再加上创面的感染和发热, 甚至会出现脓毒症等情况, 严重危害患者生命, 有研究统计, 因为烧伤而导致死亡的患者中, 30%~70% 出现过脓毒症[2]。

2. 烧伤的基本情况

2.1. 烧伤的分度

烧伤根据烧伤深度一般使用三度四分法, 分为 I° 烧伤、浅烧伤、深 II° 烧伤、III° 烧伤。中度烧伤指 II° 烧伤体表面积(TBSA) 11%~30%, III° TBSA < 10%; 重度烧伤指 II° TBSA 31%~50%, 或 TBSA III° 11%~20%, 或 II°、III° TBSA 虽达不到上述百分比, 但同时合并休克、合并吸入性所伤或复合伤[3]。

2.2. 烧伤的病理生理学

人体在烧伤后, 创面上会出现不同程度的缺损、坏死, 皮肤组织不完整性其屏障防御功能也跟着消失, 同时以血管为中心的大量炎症细胞的浸润, 故而病原体入侵机会增多, 受伤环境中或皮肤褶皱中的定植菌会污染创面并在创面立足, 6 小时即迅速繁殖, 并向周围浸润, 极易引发严重的细菌感染[4]。由于机体丢失了皮肤屏障以及多个细胞参与的免疫功能, 坏死组织与创面渗出液(内含大量蛋白)一起成为细菌的高质量培养基[5], 加上烧伤后深层组织内也有大量细胞以及血管的损伤, 血管内皮细胞受损脱落, 细胞间空隙扩大, 导致大量白蛋白(ALB)从血管漏出重分布, 血浆 ALB 含量减少, 进一步导致血容量也减少。受损的血管内皮细胞可以继续粘附并激活炎症细胞促使其产生大量炎症介质如巨噬细胞, 而炎性介质还会反过来对机体产生伤害[3]。尤其重度烧伤患者后期还极有可能出现的如休克、肠黏膜所受的损伤、复苏再灌注导致的组织损伤、营养不良、电解质紊乱和感染等情况。重度烧伤后患者体内产生自由基, 内膜系统被损害, 还降低前列腺素的分泌, 导致小动脉收缩、血小板聚集、微循环障碍, 深度烧伤局部继而形成血栓并出现缺血和代谢障碍[6], 对于后续的治疗都是巨大的考验。

烧伤后机体出现以内源性糖皮质激素和儿茶酚胺的产生增加为特征的应激反应。这些反应导致静息能量消耗增加至接近正常值的两倍, 并导致分解代谢加强, 包括负氮平衡以及肌肉萎缩[7]。在正常状态下, 肠道里往往生存有大量细菌及其产生的内毒素, 但一般不会伤害人体。严重烧伤后机体有可能出现

休克以及复苏后再灌注损伤等, 导致迅速且明显的损伤肠粘膜[8], 细菌及内毒素通过入侵受损伤的肠粘膜, 出现肠源性感染, 严重者甚至出现脓毒症, 而脓毒症死亡的患者可占烧伤总死亡患者的 30%~70% [2]。无论机体是否在感染的因素直接或者间接作用, 炎症细胞产生相关炎症因子增加, 同时凝血以及纤溶物质也会发生异常。各种炎症介质促进微循环障碍的发生, 细胞缺血、缺氧导致器官受损, 最严重可发展为 MODS [9]。据统计, 因烧伤而住院的患者中, 重度烧伤可达 34.18%, 死亡比例可达 42.69% [5]。严重烧伤患者体内同时伴随大量的红细胞(RBC)破坏, 再加上修复蛋白质的能力的降低, 最终增加了创面的愈合时间[10]。

中、重度烧伤患者的创伤不仅仅伤在皮肤, 重要的是往往存在严重的应激反应、负氮平衡、炎症反应, 免疫系统被破坏, 则可进一步引起全身性免疫疾病, 导致创面的感染和发热[11], 甚至导致 MODS 以及免疫功能紊乱。烧伤患者受伤后会导致分解代谢增强, 蛋白质分解加快, 导致全身肌肉、脂肪等组织消耗增加, 还导致血液 pH 值下降, 进一步出现缺氧, 从而坏死[12] [13] [14]。中、重度烧伤患者都会出现超高的代谢反应, 这种高代谢反应或可持续一年[15], 短期内高代谢反应一旦达到难以控制的地步, 就会使病人蛋白质分解速度加快, 且蛋白质无法顺利合成, 即便补充足够多的外源性蛋白质, 在短期(2周)内也很难恢复营养指标到正常水平, 甚至加重代谢紊乱[16]。烧伤还会增加巨噬细胞的活性, 进而增加促炎介质的生产能力。炎症因子如白细胞介素(IL)-1、IL-6 和 IL-8、干扰素-c 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 几乎在烧伤后立即开始, 但全身反应随着时间的推移而发展, 通常在烧伤后 5 至 7 天达到峰值并且可持续长达数月[1]。炎症因子导致胰岛素抵抗进而升高血糖, 高血糖又会促进炎症反应, 因此患者体内的血糖水平与炎症因子水平呈正相关[17]。高血糖增加中性粒细胞的趋化能力、免疫细胞吞噬功能、补体作用, 降低了免疫功能。因此, 高血糖与机体的免疫水平呈负相关[18]。高血糖与炎症因子、免疫功能相互促进, 形成恶性循环。

所以烧伤患者体内出现炎症反应、负氮平衡、高代谢状态、免疫功能降低, 影响创面愈合[19]。

3. 生长激素的生理作用

生长激素(GH), 是一种含 191 个氨基酸的蛋白质, 由垂体前叶产生, 于 1950 年代首次从人体中分离出来。在人体生理学中起着至关重要的作用[14] [20]。它可以通过刺激肝脏所产生的胰岛素样生长因子 1 (IGF-1)来发挥其作用, 进而促进身体器官及骨骼的生长。包括骨骼和器官生长、钙稳态、脂肪分解和瘦体重的调节[14] [20]。GH 的每日总产量在儿童和青春期时最高, 并随着年龄的增长而下降。GH 的释放受生长激素释放激素(somatostatin)和抑制激素(somatoliberin)来调节, 它们分别通过调节 GH 分泌发挥作用。其他刺激 GH 分泌的因素包括睡眠、压力、运动、蛋白质摄入和低血糖, 而抑制其分泌的因素包括 IGF-1、高血糖、游离脂肪酸和糖皮质激素。刺激和抑制的平衡产生了从垂体释放 GH 的搏动循环(pulsatile cycle)。每日 GH 的分泌高峰在入睡后不久发生, 并且全天间歇性地出现较小的脉冲[20]。因此入睡前使用重组人生长激素(rhGH)能保持激素水平在各时间段都呈现生理性状态, 比较符合人体规律[14]。

GH 的主要生理功能是调节三大类营养物质的代谢, 包括调节脂肪分解、提高葡萄糖利用率如糖异生、促进蛋白质合成, 以及其他如维持钙稳态和骨骼健康, 增加瘦体重(即去脂体重), 并可通过多条途径帮助调节免疫系统功能[14]。

4. 重组人生长激素

4.1. 重组人生长激素的简介

rhGH 为 191 个氨基酸残基或 N 端多了一个甲硫氨酸的蛋白[17]。rhGH 作为合成代谢剂用于治疗严重烧伤始于 1990 年代, 并于 2001 年开始发表使用该药物的经验[7]。有研究表明使用 rhGH 后 3 天, 患

者体内血生长激素浓度即开始升高[14]。

4.2. 重组人生长激素在烧伤患者中的生理作用

rhGH 可以通过血脑屏障, 促进大脑分泌具有调节情绪作用的多巴胺等神经递质, 增加患者的食欲[16]。rhGH 可激活机体免疫系统, 调节内分泌系统, 加速上皮的再上皮化。rhGH 还可促进皮肤底层细胞的再生长, 并且减少局部水肿[21], 从而加快创面愈合速度, 并且增加氮、磷、钾储备, 促进葡萄糖氧化和脂质消耗, 加快细胞摄取氨基酸的速度, 提高蛋白的转录及翻译速度, 加速应激状态下肝细胞白蛋白 mRNA 的转录去促进蛋白质合成, rhGH 与 GH 一样, 都是通过刺激 IGF-1 来促进生长发育, 达到抑制蛋白分解的目的[20], 因此, rhGH 可以加速蛋白质合成、抑制蛋白质分解, 以此来纠正烧伤患者的低蛋白血症和负氮平衡状态[5] [10] [12] [14] [22]。有研究表明血管内皮生长因子(VEGF)可以特异性的促进血管内皮细胞分裂, 而创面组织中的新生血管化可以从侧面反映出创伤修复的过程, 所以董海等在一项动物实验里发现使用 rhGH 组的大鼠的创面愈合时间、微血管形态与密度计数、VEGF 表达情况与空白对照组具有明显差异[23]。rhGH 可促进肠壁细胞的生长, 修复肠粘膜屏障, 进而控制肠源性感染[2]。另一方面 rhGH 可以加速免疫球蛋白的合成, 所以在一定程度上能增加机体的抗感染能力[24]。且有研究表明使用 rhGH 后烧伤患者的 MODS、死亡及全身感染发生率、血清内毒素含量较对照组显著降低[5]。

IL-6、TNF- α 都是全身炎症反应综合征(SIRS)的效应分子, IL-6、TNF- α 可以加重组织氧化应激损伤, 促进病情进展。所以, IL-6、TNF- α 的降低可以防止烧伤所致抗过氧化损伤并降低过度的应激反应[25]。且 IL-6、IL-8、IL-10 水平与烧伤严重程度呈正相关[26], 且有多项研究表明 rhGH 可以降低烧伤患者体内 IL-6、TNF- α 、IL-8 的水平[1] [16] [24] [27] [28]。因此, rhGH 可以降低烧伤患者体内炎性因子水平从而降低炎性反应。

同时, 也有研究表明使用 rhGH 可以改善烧伤患者体内肌酸激酶 MB 型同工酶(CK-MB)、肌酸激酶(CK)、CK-MB/CK 水平, 同时该作者指出 rhGH 能促进肌钙蛋白 I 以及心肌细胞 DNA 的合成, 同时改变血流动力学向有利方向发展, 对于心肌损伤的修复至关重要[29]。

此外, 有多个研究表明使用 rhGH 的可以改善烧伤患者体内血浆蛋白、前白蛋白、白蛋白、转铁蛋白水平, 且 rhGH 可以使减少患者的创面愈合时间、住院时间[2] [5] [14] [22] [30]。所以用 rhGH 治疗烧伤还可促进烧伤创面的愈合, 缩短治疗时间。

综上所述, rhGH 可以降低体内的炎性反应、改善体内蛋白代谢以及免疫代谢, 并可促进烧伤创面的愈合, 缩短治疗时间。

4.2. 重组人生长激素在临床中的应用

目前, 该药已经被广泛用于临床, 可以治疗肾功能衰竭、重大手术后及重度烧伤等, 并取得一定疗效。

4.3. 重组人生长激素的不良反应

有多个研究表明, rhGH 具有血糖升高、水钠潴留、升高胰岛素水平等副作用[5] [31]。国外也有相关报道, 该药物长期应用可能会导致男性乳房发育、淋巴水肿、肿瘤等不良反应[32]。所以在临床上使用 rhGH 时应注意监测血糖水平, 避免高血糖状态加重病情进展。近来有研究表示, 胰岛素强化治疗能有效控制烧伤患者高血糖, 疗效优于胰岛素[33]。

综上所述, 严重烧伤患者机体炎性反应增加、负氮平衡, 免疫功能降低, 处于高代谢状态, rhGH 可以降低烧伤患者体内的炎性反应、改善体内蛋白代谢以及免疫代谢, 促进创面愈合, 缩短治疗时间。

参考文献

- [1] Wu, D., Zhou, M., Li, L., *et al.* (2019) Severe Burn Injury Progression and Phasic Changes of Gene Expression in Mouse Model. *Inflammation*, **42**, 1239-1251. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-00984-5>
- [2] 蒙俊, 黄洁, 吕钦, 等. 重组人生长激素早期应用对严重烧伤大鼠肠源性脓毒症和器官损害及预后的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(7): 1096-1099.
- [3] 路艳花. 重度烧伤病人早期血浆白蛋白变化趋势及影响因素[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2016.
- [4] 张彬柱. 老年烧伤合并感染患者外周血炎性细胞因子表达分析[J]. 中国老年保健医学, 2020, 18(2): 109-110.
- [5] 梁敏, 计鹏. 重症烧伤患者应用重组人生长激素治疗对相关指标及治疗效果的影响[J]. 中国医药, 2019, 14(9): 1366-1369.
- [6] 李峥, 何小龙. 重组人生长激素治疗老年重度烧伤患者的临床观察[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3282-3284.
- [7] Klein, G.L. (2018) The Role of Bone Secreted Factors in Burn-Induced Muscle Cachexia. *Current Osteoporosis Reports*, **16**, 26-31. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0416-1>
- [8] Johnson, E.L., Tassis, E.K., Michael, G.M., *et al.* (2017) Viable Placental Allograft as a Biological Dressing in the Clinical Management of Full-Thickness Thermal Occupational Burns. *Medicine*, **96**, e9045. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009045>
- [9] 计鹏. 中医凉血解毒法对重度烧伤合并内毒素血症早期器官功能的保护作用[J]. 河南中医, 2016, 36(11): 1952-1953.
- [10] 郑刚, 高玉梅, 师一昆, 等. 重组人生长激素治疗 10 例重度、特重度烧伤患者的疗效观察[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2016, 11(1): 59-60.
- [11] 马继中, 陆志豪, 占卫兵. 重组人生长激素在烧伤植皮术后的临床效果观察[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(2): 60-61, 64.
- [12] 田代雄, 吴小蔚. 谷氨酰胺联合重组人生长激素治疗重度烧伤的临床效果观察[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016, 8(9): 161-165.
- [13] 罗旭, 王欣玲, 赵胜, 等. 两种重组人生长激素治疗重度烧伤患者的临床疗效评价[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2016, 9(1): 47-48.
- [14] 刘伟源, 许贤君, 陈燕图. 重组人生长激素治疗重症烧伤患者的临床效果观察[J]. 创伤外科杂志, 2015, 17(4): 352-355.
- [15] Porter, C., Herndon, D.N., Børsheim, E., *et al.* (2014) Uncoupled Skeletal Muscle Mitochondria Contribute to Hypermetabolism in Severely Burned Adults. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, **307**, E462-E467. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00206.2014>
- [16] 尹殿胜, 李晓华, 王作书. 重组人生长激素治疗老年人烧伤的有效性及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2015, 10(15): 4320-4321.
- [17] Wang, J., Shi, M., Xi, Y., *et al.* (2015) Recombinant Human Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 1 Effectively Inhibits Angiogenesis *in Vivo*. *Molecular Medicine Reports*, **11**, 3432-3438. <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.3229>
- [18] 陈玉峰, 汪虹, 林晓莹, 等. 烧伤后糖代谢与免疫反应的关系[J]. 医学信息, 2020, 33(10): 45-47.
- [19] 戴强, 吴锁法, 施文娟, 等. 重组人生长激素在中重度烧伤治疗中的应用效果观察[J]. 中国医疗美容, 2016, 6(1): 24-25.
- [20] Siebert, D.M. and Rao, A.L. (2018) The Use and Abuse of Human Growth Hormone in Sports. *Sports Health: A Multidisciplinary Approach*, **10**, 419-426. <https://doi.org/10.1177/1941738118782688>
- [21] Xu, Y., Wang, S., Shen, M., *et al.* (2016) hGH Promotes Megakaryocyte Differentiation and Exerts a Complementary Effect with c-Mpl Ligands on Thrombopoiesis. *Blood*, **123**, 2250-2260. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-09-525402>
- [22] 田甜, 罗斌杰. 重组人生长激素用于烧伤治疗的临床效果观察[J]. 临床合理用药, 2016, 9(9): 13-14.
- [23] 董海, 凌熙瑞, 金炫彬. 重组人生长激素对大鼠烧伤创面模型伤口愈合的影响[J]. 延边大学医学学报, 2015, 38(4): 274-276.
- [24] 林锟, 罗银燕. 重组人生长激素对烧伤植皮成活生长的促进作用的研究[J]. 数理医药学杂志, 2016, 29(4): 482-484.
- [25] 丁伟佳, 陈茵, 郑伟基, 等. Gln 在治疗烧创伤中对患者免疫功能和炎性因子的影响研究[J]. 河北医药, 2017, 39(3): 394-396.

-
- [26] 韩亚龙, 刘文军, 刘军, 等. 炎性因子水平对不同程度烧伤的预后评估[J]. 安徽医药, 2020, 24(12): 2425-2428.
- [27] 蒋丽媛, 肖厚安, 蒋立钊, 等. 重度烧伤患者应用重组人生长激素治疗的临床效果[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(19): 3693-3696.
- [28] Bergquist, M., Hästbacka, J., Glaumann, C., *et al.* (2019) The Time-Course of the Inflammatory Response to Major Burn Injury and Its Relation to Organ Failure and Outcome. *Burns*, **45**, 354-363.
<https://doi.org/10.1016/j.burns.2018.09.001>
- [29] 黄伟, 张芳芳. 小儿烧伤患者选择重组人生长激素治疗后的效果分析[J]. 海峡药学, 2021, 33(4): 162-164.
- [30] 田方圆, 吴斌, 徐珽, 等. 重组人生长激素治疗成年重度烧伤患者有效性和安全性的系统评价[J]. 中华烧伤杂志, 2017, 33(9): 568-573.
- [31] Chondronikola, M., Meyer, W.J., Sidossis, L.S., *et al.* (2014) Predictors of Insulin Resistance in Pediatric Burn Injury Survivors 24 to 36 Months Postburn. *Journal of Burn Care & Research*, **35**, 409-415.
<https://doi.org/10.1097/BCR.0000000000000017>
- [32] 杨超. 重组人生长激素在烧伤治疗中的应用分析[J]. 数理医药学杂志, 2014, 27(5): 546, 547.
- [33] 罗东, 陈能彬, 肖勇. 强化胰岛素治疗对烧伤伴应激性高血糖患者的影响[J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26(3): 68-71.