

• 论著 •

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

于立新 刘懿禾 沈中阳 康美尼

【摘要】 目的 评价重组人生长激素(rhGH)结合营养支持治疗在肝移植术后早期对患者营养状态及免疫功能的影响,观察其对肝功能、急性排斥反应及感染发生率是否具有影响,以及临床应用的安全性。方法 60例良性终末期肝病患者于肝移植前被随机分为治疗组($n=30$)及对照组($n=30$)。两组术后均予营养支持及免疫抑制剂治疗,其中治疗组于术后24h给予rhGH(思增)10U/d皮下注射10d。于术后1、4、8和14d采集静脉血,观察转铁蛋白、前白蛋白、白蛋白、尿素氮等营养指标;CD4/CD8、免疫球蛋白G(IgG)、IgM、IgA等免疫指标;生长激素(GH)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)水平;维持血糖安全范围(8~10mmol/L)所需胰岛素用量;术后28d内急性排斥反应发生率(肝穿活检)及感染发生率。结果 与对照组比较,治疗组14d内转铁蛋白、前白蛋白、CD4/CD8、GH、IGF-1水平显著升高(P 均 <0.05),尿素氮水平明显下降($P<0.05$);治疗组术后4d和8d控制血糖所需外源性胰岛素用量明显大于对照组(P 均 <0.05);术后14d白蛋白使用量明显低于对照组($P<0.05$);两组14d内AST、ALT水平及28d内急性排斥反应和感染发生率比较差异均无显著性。结论 在使用免疫抑制剂的前提下,rhGH结合营养支持治疗可以加速改善肝移植术后患者的营养不良,未体现提高机体免疫力的优势,对术后移植肝功能恢复、急性排斥反应及感染发生率未见显著影响。由于其所致血糖升高降低了其安全性。

【关键词】 重组人生长激素; 胰岛素样生长因子-1; 肝移植; 急性排斥反应

Prospective study of effect of recombinant human growth hormone on nutritional status and immune function in early postoperative stage of liver transplantation YU Li-xin, LIU Yi-he, SHEN Zhong-yang, KANG Mei-ni. Department of Transplantation, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China
Corresponding author: SHEN Zhong-yang

【Abstract】 **Objective** To evaluate influence of recombinant human growth hormone (rhGH) on nutritional status and immune function in early postoperative stage of liver transplantation including hepatic function, acute rejection and infection rate, in order to assess its safety in clinical use. **Methods** Sixty patients with non-malignant diseases of the liver in terminal stages were randomly divided into two groups: treatment group (rhGH treatment $n=30$) and control group ($n=30$). All the patients received the same nutritional support and immunodepressant treatment regimes. The patients in treatment group received rhGH 10 U hypodermically daily for 10 days 24 hours after liver transplantation. The following parameters including siderophilin, prealbumin, albumin, urea nitrogen, CD4/CD8, immunoglobulin G (IgG), IgM, IgA, growth hormone (GH), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), dosage of insulin to control blood sugar (8-10 mmol/L) were determined on 1st, 4th, 8th, 14th days after the operation, and acute rejection rate after 28 days of operation (confirmed by liver acupuncture biopsy), and infection rate were also assessed. **Results** Compared with control group, levels of siderophilin, prealbumin, CD4/CD8, GH, IGF-1 within 14 days in treatment group were increased significantly 14 days after the operation (all $P<0.05$), and level of urea nitrogen was decreased significantly ($P<0.05$). The level of albumin in treatment group was lower than that in control group 14 days after operation ($P<0.05$), while dosages of exogenous insulin were higher on 4th and 8th days after operation than that in control group (both $P<0.05$). There were no significant differences in levels of AST, ALT within 14 days, or acute rejection rate and infection rate within 28 days between two groups (all $P>0.05$). **Conclusion** rhGH can accelerate recovery of nutritional status in the early liver transplantation period. It does not show superiority in improving immune function and influence on recovery of hepatic function, acute rejection or infection rate. The safety has been challenged by inducing high blood sugar as a side effect.

【Key words】 recombinant human growth hormone; insulin-like growth factor-1; liver transplantation; acute rejection

基金项目:天津市科技发展计划项目(05YFJZJC01300)

作者单位:300192 天津市第一中心医院器官移植中心

通讯作者:沈中阳,博士,教授,主任医师

作者简介:于立新(1968-),男(汉族),天津市人,主治医师。

随着病情的进展,肝硬化患者营养不良逐渐加重,在肝功能代偿期发生率为20%,而到了失代偿期可高达60%以上^[1],导致肝硬化患者免疫功能低下。术后由于巨大的手术创伤,肝移植患者处于高应

激分解,高代谢紊乱状态,机体负氮平衡,导致患者的营养状态及免疫功能进一步恶化。术后使用糖皮质激素和普乐可复等免疫抑制剂导致患者术前已存在的营养不良和免疫功能低下更趋明显,增加了术后早期感染的风险,严重者最终可导致多器官功能衰竭甚至死亡^[2,3]。因此,术后尽快纠正患者的营养不良,提高机体免疫功能,促进伤口愈合,减少感染并发症已成为提高围手术期存活率的关键。重组人生长激素(rhGH)可刺激肝细胞合成胰岛素样生长因子-1(IGF-1),进而促进蛋白质合成,增加体内氮储量,抑制负氮平衡,增加免疫功能,已广泛用于临床。本研究目的在于观察术后应用免疫抑制剂治疗的同时,rhGH能否抑制负氮平衡,改善营养和免疫状态,以及对移植肝功能恢复,抗感染、急性排斥反应发生率的影响及其安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料:按照随机原则抽取 2002 年 1 月—2003 年 12 月在天津市东方器官移植中心接受原位肝移植的 60 例良性终末期肝病患者,均不伴有心、肺、肾功能不全及糖尿病。男 53 例,女 7 例;年龄 9~65 岁,平均(46.63±10.84)岁;美国国家器官共享网络(UNOS)分级:2A 级 15 例,2B 级 43 例,3 级 2 例。其中乙型肝炎(乙肝)肝硬化 45 例,丙型肝炎(丙肝)肝硬化 5 例,慢性重型肝硬化 5 例,隐源性肝硬化 2 例,酒精性肝硬化 1 例,原发性胆汁性肝硬化 1 例,肝豆状核变性 1 例。在肝移植术前按随机原则将患者分为治疗组和对照组,两组患者年龄、性别和肝功能 Child-Pugh 分级比较差异均无显著性。术中或术后证实为恶性肿瘤、术后发生手术技术性并发症、原发性无功、术后难控制的高血糖、天冬氨酸转氨酶(AST)>2.5 kU/L 患者均剔除此试验。

1.2 研究方法:采用随机空白对照设计方法,治疗组(30 例)在肝移植术后给予常规治疗及免疫抑制剂治疗,同时于术后 24 h 开始使用 rhGH(思增)

10 U/d 皮下注射 10 d。对照组(30 例)只给予常规治疗及免疫抑制剂治疗。常规治疗主要包括预防性使用抗生素,短期肠外营养加肠内营养支持,抗排斥治疗[普乐可复+骁悉+甲基氢化泼尼松(甲强龙)三联疗法],补充人血白蛋白并维持在 35~45 g/L。

1.3 观察指标:于术后 1、4、8 和 14 d 采集静脉血检测白蛋白、前白蛋白、转铁蛋白、尿素氮(BUN);CD4/CD8、免疫球蛋白 A(IgA)、IgG、IgM;生长激素(GH)、IGF-1;AST、丙氨酸转氨酶(ALT);术后外源性白蛋白使用量及 28 d 内外源性白蛋白使用总量;28 d 内急性排斥反应发生率(肝穿活检)及感染发生率。

1.4 统计学处理:数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,应用 SPSS12.0 统计软件,两样本均数比较采用 *t* 检验;两样本率的比较应用四格表资料的 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 rhGH 对患者营养指标的影响(表 1):治疗组前白蛋白水平于术后 4、8 和 14 d 较对照组明显升高(P 均 <0.05);转铁蛋白水平于术后 8 d 和 14 d 明显高于对照组(P 均 <0.05);虽然两组术后 14 d 内 BUN 普遍高于正常参考值,但术后 8 d 和 14 d 治疗组水平较对照组明显下降(P 均 <0.05)。

2.2 术后外源性白蛋白使用情况(表 2):为维持白蛋白水平在 35~45 g/L,需经静脉补充人血白蛋白,故白蛋白水平两组间比较差异无显著性。但治疗组术后 14 d 白蛋白使用量及 28 d 内白蛋白使用总量均明显低于对照组(P 均 <0.05)。

表 2 两组术后外源性白蛋白使用量($\bar{x}\pm s, n=30$)

组别	术后 7 d	术后 14 d	28 d 内使用总量
治疗组	167.33±73.72	110.33±53.40*	371.33±157.82*
对照组	194.33±73.37	142.33±61.23	466.67±203.53

注:与对照组比较:* $P<0.05$

表 1 rhGH 对患者术后营养指标的影响($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table 1 Effect of rhGH on nutritional index of patients after liver transplantation($\bar{x}\pm s, n=30$)

指标	组别	术前	术后 1 d	术后 4 d	术后 8 d	术后 14 d
前白蛋白(g/L)	治疗组	117.50±35.05	124.70±37.53	160.63±42.35*	169.90±39.94*	180.80±52.38*
	对照组	122.03±34.11	130.10±36.28	138.70±40.89	148.10±40.89	153.27±46.99
转铁蛋白(g/L)	治疗组	2.39±0.57	2.73±0.81	3.00±0.70	3.44±0.75*	3.61±0.84*
	对照组	2.22±0.42	2.44±0.55	2.74±0.64	2.91±0.85	3.13±0.81
白蛋白(g/L)	治疗组	32.85±6.62	35.76±5.03	38.14±4.84	37.58±5.40	38.76±5.41
	对照组	31.26±4.89	35.71±4.49	37.84±4.17	38.21±5.02	38.27±4.07
BUN(mmol/L)	治疗组	8.41±3.91	11.82±4.25	14.45±6.77	12.98±6.09*	7.52±2.67*
	对照组	7.71±2.49	10.81±5.64	15.69±5.68	16.68±7.75	9.30±4.06

注:与对照组比较:* $P<0.05$

表 3 rhGH 对患者术后细胞及体液免疫功能的影响($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 3 Effect of rhGH on immune function after operation in two groups($\bar{x} \pm s, n=30$)

指标	组别	术前	术后 1 d	术后 4 d	术后 8 d	术后 14 d
CD4/CD8	治疗组	1.29±0.57	1.58±0.42	1.55±0.51	1.98±0.70	2.57±1.46*
	对照组	1.39±0.49	1.49±0.35	1.66±0.51	1.68±0.75	1.93±0.78
IgA(g/L)	治疗组	2.22±1.23	1.83±0.83	1.43±0.85	1.21±0.83	1.09±1.02
	对照组	2.39±1.12	1.88±0.74	1.24±0.59	1.13±0.46	0.97±0.42
IgM(g/L)	治疗组	1.82±0.24	1.67±0.37	1.28±0.81	1.05±0.38	0.78±0.21
	对照组	1.88±0.36	1.67±0.22	1.19±0.67	0.84±0.28	0.57±0.19
IgG(g/L)	治疗组	11.56±3.06	10.73±2.58	8.73±2.53	6.37±2.71	5.33±2.52
	对照组	12.10±2.79	10.45±2.37	8.62±2.86	6.19±2.64	4.73±2.46

注:与对照组比较: * $P < 0.05$

表 4 两组患者术后 GH 和 IGF-1 水平的变化($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 4 Change of levels of GH and IGF-1 after operation in two groups($\bar{x} \pm s, n=30$)

指标	组别	术前	术后 1 d	术后 4 d	术后 8 d	术后 14 d
GH(nmol/L)	治疗组	0.12±0.08	0.14±0.08	0.21±0.08*	0.23±0.07*	0.20±0.05*
	对照组	0.16±0.10	0.12±0.08	0.08±0.03	0.04±0.01	0.03±0.01
IGF-1(μ g/L)	治疗组	1.58±0.43	1.58±0.38	2.56±0.42*	2.93±0.31*	2.57±0.73*
	对照组	1.69±0.35	1.63±0.24	1.77±0.56	2.00±0.43	1.91±0.52

注:与对照组比较: * $P < 0.05$

表 5 两组患者术后 AST 和 ALT 的变化($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 5 Change of levels of AST and ALT after operation in two groups($\bar{x} \pm s, n=30$)

指标	组别	术前	术后 1 d	术后 4 d	术后 8 d	术后 14 d
AST(U/L)	治疗组	112.19±35.02	1334.58±790.38	166.72±21.44	85.59±22.21	54.57±19.83
	对照组	155.17±50.45	1059.84±649.71	127.83±38.65	77.36±31.82	41.12±9.97
ALT(U/L)	治疗组	192.40±106.78	978.03±559.96	314.32±249.46	169.75±46.40	82.65±34.35
	对照组	149.47±121.20	777.58±524.20	245.21±106.40	147.93±58.20	70.10±28.30

2.3 rhGH 对患者术后细胞及体液免疫功能的影响(表 3):两组术后 CD4/CD8 均呈不同程度升高,治疗组术后 14 d CD4/CD8 水平较对照组明显升高,差异有显著性($P < 0.05$)。两组术后 IgA、IgM、IgG 均有不同程度下降,手术前后不同时间点两组比较差异均无显著性(P 均 > 0.05)。

2.4 GH 及 IGF-1 水平的变化(表 4):治疗组从术后 4 d 开始 GH 及 IGF-1 均明显升高,术后 14 d 开始下降,但仍显著高于对照组水平,差异有显著性(P 均 < 0.05)。

2.5 rhGH 对移植肝功能恢复的影响(表 5):治疗组及对照组患者的 ALT 和 AST 水平于术后均呈逐步下降趋势,提示移植肝的功能均得到了顺利恢复,两组术前及术后各时间点比较差异均无显著性(P 均 > 0.05)。

2.6 两组患者 28 d 内感染及急性排斥反应发生率:28 d 内治疗组出现呼吸系统感染 5 例,腹腔感染 3 例,感染发生率为 26.7%;对照组出现呼吸系统感染 7 例,腹腔感染 4 例,感染发生率为 36.7%。对照组感染发生率较治疗组高,但差异无显著性($\chi^2 = 0.693, P > 0.05$)。28 d 内经肝脏活检证实,治疗组

发生急性排斥反应 4 例,发生率为 13.3%;对照组发生急性排斥反应 2 例,发生率为 6.7%,两组比较差异无显著性($\chi^2 = 0.185, P > 0.05$)。说明 rhGH 对术后感染和急性排斥反应的发生无影响。

2.7 rhGH 对患者术后血糖的影响(表 6):手术、创伤后应激,术后免疫抑制剂(普乐可复、甲强龙)及 rhGH 的应用均可使两组患者血糖升高,以术后 4 d 和 8 d 最显著。在本研究期间(28 d 内)均可通过外源性胰岛素将血糖控制在 8~10 mmol/L,其中治疗组术后 4 d 和 8 d 外源性胰岛素用量较对照组均明显增加(P 均 < 0.05),显示治疗组患者的血糖更难控制。

表 6 两组患者术后控制血糖所需外源性胰岛素用量比较($\bar{x} \pm s, n=30$)

Table 6 Comparison of dosage of insulin to control blood sugar after operation between two groups($\bar{x} \pm s, n=30$)

组别	外源性胰岛素用量(U)			
	术后 1 d	术后 4 d	术后 8 d	术后 14 d
治疗组	96±26	158±49*	84±23*	48±17
对照组	93±29	112±50	68±20	44±13

注:与对照组比较: * $P < 0.05$

3 讨论

肝移植受体术前大多存在严重的营养不良,免疫功能低下。术后由于手术创伤导致机体处于应激状态,高分解代谢,负氮平衡加剧。而免疫抑制剂的应用会进一步降低受体的免疫防御能力,增加感染并发症的发生率。

GH 通过与生长激素受体(GHR)结合而产生 IGF-1, IGF-1 是一种具有促进细胞分化和增殖活动的多肽物质,参与机体大部分促生长和代谢活动^[4,5]。GHR 主要分布于肝细胞表面,因此肝脏是 GH-IGF-1 轴的中心器官。终末期肝硬化患者的 GH-IGF-1 轴发生变化,表现为 GH 浓度升高,IGF-1 水平下降,蛋白质合成减少。这与患者的肝细胞数量减少、GHR 减少及其亲和力下降导致的获得性 GH 抵抗相关^[6]。肝移植后,随着移植肝功能的恢复,GH-IGF-1 轴逐步恢复正常,GH 逐渐下降,IGF-1 逐渐升高。对照组 GH-IGF-1 轴的变化基本符合这一特点。GH-IGF-1 轴恢复也可以间接反映移植肝功能的恢复状况。治疗组由于使用外源性 rhGH,于术后 4~14 d 患者的 IGF-1 及 GH 水平明显高于对照组,能更好地促进蛋白质合成,抑制负氮平衡,降低应激反应,促进术后营养状态的改善。治疗结果显示:治疗组患者的前白蛋白、转铁蛋白分别于术后 4 d 和 8 d 开始增加直至术后 14 d,且明显高于对照组;BUN 水平于术后 8~14 d 明显低于对照组,证明 rhGH 对营养状态的改善具有促进作用。

早期移植肝功能尚未完全恢复,为了维持患者的胶体渗透压,保持有效血容量,必须适当补充人血白蛋白,使白蛋白水平维持在 35~45 g/L,故两组患者白蛋白水平在研究期间差异无显著性。但是治疗组术后 14 d 白蛋白的使用量及 28 d 内白蛋白使用总量均明显较对照组减少,这充分说明 rhGH 可以促进内源性蛋白质的合成,减轻患者的经济负担。对肝移植术后出现的低蛋白血症,单纯采取营养支持及补充外源性白蛋白很难予以纠正,补充适当的 rhGH 是适宜的^[7]。

统计结果显示,两组患者的体液免疫水平于各观察点比较差异均无显著性,治疗组细胞免疫水平(CD4/CD8)于术后 14 d 较对照组明显提高,总体上并未体现出 rhGH 增强机体免疫功能的优势;两组感染及急性排斥反应发生率比较差异均无显著性,这应当与术后免疫抑制剂的应用密切相关。而且术后感染的发生与手术时间、术后抗生素的合理使用、

移植肝功能的恢复、术前是否存在感染等多种因素相关。另外,急性排斥反应的发生与更复杂的机体与供体之间的免疫相容性有关,并非 CD4/CD8 单纯得到提升就会增加其发生率。

治疗组和对照组患者的肝功能在研究期间均逐步恢复,两组患者 AST 和 ALT 水平比较差异均无显著性。移植肝功能的恢复尚与供肝的冷、热缺血时间,供肝的切取、灌注、保存,手术中肝动脉、门静脉、胆道吻合技术等多种因素密切相关,但因 rhGH 应用时间较短,尚未体现其促进肝细胞再生的优势。

另外,术后应用免疫抑制剂如普乐可复、皮质激素及 rhGH 均有升高血糖的作用,需大量外源性胰岛素控制血糖并严密监测血糖变化。治疗组术后 4 d 和 8 d 的外源性胰岛素用量明显高于对照组,说明治疗组更容易引起高血糖。高血糖不仅可引起各种代谢和内环境紊乱,其对免疫功能的抑制作用也应受到足够重视^[8]。

总之,rhGH 结合营养支持治疗可以在术后使用免疫抑制剂的前提下,加速改善肝移植术后患者的营养不良,但并未体现出其迅速提高机体免疫力的优势。对术后移植肝功能恢复、急性排斥反应及感染发生率未见显著影响。由于 rhGH 所致血糖升高降低了其安全性,故应用剂量和应用的合理时机有待进一步研究。

参考文献:

- 1 Kelly D A. Nutritional factors affecting growth before and after liver transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 1997, 1(1): 80-84.
- 2 沈中阳,刘懿禾,于立新,等. 1 510 例成人原位肝移植患者围手术期的管理[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(10): 589-591.
- 3 王峪,刘懿禾,郑卫萍,等. 成人原位肝移植术后早期感染相关危险因素分析[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(7): 406-408.
- 4 Donaghy A J, Delhanty P J, Ho K K, et al. Regulation of growth hormone receptor/binding protein, insulin-like growth factor ternary complex system in human cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2002, 36(6): 751-758.
- 5 Kloth M T, Catling A D, Silva C M. Novel activation of STAT5b in response to epidermal growth factor[J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(10): 8693-8701.
- 6 Infante D, Tormo R, Castro de Kolster C, et al. Changes in growth, growth hormone, and insulin-like growth factor-1 (IGF-1) after orthotopic liver transplantation[J]. *Pediatr Surg Int*, 1998, 13(5-6): 323-326.
- 7 刘敦贵,宫念樵,魏来,等. 肠外营养配以谷氨酰胺和重组人生长激素纠正肝、肾移植后的低蛋白血症[J]. *肠外与肠内营养*, 2003, 10(2): 103-105.
- 8 沈中阳,刘懿禾,于立新,等. 肝移植术后早期营养与应激性高血糖的治疗[J]. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(10): 599-602.

(收稿日期:2007-04-29 修回日期:2007-06-10)

(本文编辑:李银平)