

• 综述 •

生长激素/胰岛素样生长因子-1 轴
与肺启动老年多器官功能障碍综合征

刘京涛 尹明(综述) 李银平 黎瑾实(审校)

【关键词】 多器官功能障碍综合征, 老年; 生长激素; 胰岛素样生长因子-1

与普通意义上的传统多器官功能衰竭(MOF)和多器官功能障碍综合征(MODS)相比,老年多器官功能衰竭(MOFE)和老年多器官功能障碍综合征(MODSE)有其自身的特点,其中有 2/3 的病例起因于呼吸系统感染^[1]。目前在 MODSE 治疗中存在 3 个主要矛盾:即过度的炎症反应与免疫功能低下;高动力循环与主要器官缺血;持续高代谢与机体氧利用障碍^[2]。王士雯等^[3]提出,在 MOFE 的发生发展过程中,老化肺的损伤处于启动环节,针对 MODSE 的肺启动机制和关联因素,以器官衰老和 MODSE 启动机制及关联因素为研究突破中心,探索阻断 MODSE 的途径和措施。然而老年患者一般均患有多种合并症,当处于感染、缺血/再灌注损伤和理化损伤等因素应激时,随着年龄老化,机体出现了一系列病理生理变化,机体的平衡稳态易发生失衡^[3]。由于 MODSE 的病理生理基础决定了传统的抗感染和器官功能支持手段难以抑制其发生发展^[4]。因此新的治疗措施和方法正在进一步探讨中。近年来,随着对生长激素/胰岛素样生长因子-1(GH/IGF-1)和 MODS 的进一步认识,人们越来越关注 GH/IGF-1 在 MODS 中的作用。

1 GH/IGF-1 轴的概述

GH/IGF-1 轴不仅主要指 GH 和 IGF-1,还包括 GH 受体(GHR)、IGF-1 受体(IGF-1R)、GH 结合蛋白(GHBP)、IGF 结合蛋白(IGFBP),通过与 GH 和 IGF-1 结合,在运输和靶细胞水平对 GH 和 IGF-1 的生物活性有调控作用。

1.1 GH 的结构和功能:GH 是由垂体前叶嗜酸性粒细胞分泌的蛋白质激素,它

作者单位:100091 解放军总医院第二附属医院 ICU

作者简介:刘京涛(1977-),男(汉族),湖北省人,硕士研究生(E-mail:ljt301@sina.com)。

是含 191 个氨基酸的肽链。受下丘脑神经激素 GH 释放因子、GH 释放抑制因子调节^[5]。它是一种具有广泛生理功能的生长调节素,能影响几乎所有类型的组织和细胞,甚至包括免疫组织、脑组织及造血系统。通过与 GHR 相互作用后发挥生物学效应。其主要生理功能是促进生长、促进蛋白质合成,同时使脂肪组织氧化率升高替代蛋白质氧化,减少蛋白质消耗。GH 有直接的代谢作用,但同时也具有间接的生物学效应。

1.2 IGF-1 的结构和功能:IGF-1 最初由 Rinderkench 于 1976 年从人血清中的 Cohn 组分中分离得到,目前发现 IGF 有 IGF-1 和 IGF-2 两种。IGF-1 是 GH 依赖的生长因子,而 IGF-2 是重要的胚胎生长和发育调节因子,GH 的大部分生物学效应是由肝、肾等组织依赖 GH 所产生的 IGF-1 介导^[6]。IGF-1 基因结构与胰岛素原具有高度的同源性,因具有类似胰岛素的作用而得名^[7]。IGF-1 是生长调节素的一种,由 70 个氨基酸残基组成的单链多肽,分子质量为 7.5 ku,分子中含有 3 个二硫键,等电点 8.2,其结构类似于胰岛素,且与人类胰岛素约有 50% 同源性^[8]。IGF-1 在正常机体内主要由肝脏合成,某些对 GH 敏感的组织(如前列腺、乳腺)也可少量分泌,大部分存在于血液中,在体内的表达受 GH 和其他因子的调节,包括胰岛素、营养状态和 6 种 IGFBP^[9]。IGF-1 是细胞增殖的多功能调控因子,主要通过 IGF-1R 介导发挥广泛的生物学作用。IGF-1R 与胰岛素受体结构类似,是一种膜蛋白,由 2 个 α 亚单位(130 ku)和 2 个 β 亚单位组成;前者构成细胞外配体结合区,后者构成跨膜结构,并具有内在的细胞内激酶活性^[10]。IGF-1 不仅能模拟 GH 的一些生物学效应,同时也具有类似胰岛素的代谢活性,对多个器官组织有生物学功能。其基本功能是通过内分泌、旁分泌和自分泌机制,促进正

常细胞和肿瘤细胞的增殖、分化、发育,并具有抗凋亡的作用^[11]。

1.3 IGFBP 的结构和功能:在血浆和各种生物体液中,IGF 通常与 IGFBP 结合成复合物的形式存在。目前已分离出 6 种功能不同的 IGFBP(IGFBP-1~IGFBP-6),其中 IGFBP-3 和 IGFBP-1 是体内主要的 IGFBP,它们对 IGF 在体内的生物学效应和生物活性起关键作用,在靶细胞水平可增强或抑制 IGF 的作用。在血液中,IGF 主要与 IGFBP-3 或 IGFBP-5 以及酸依赖亚体(ALS)结合成三体结构,而在组织中 IGF 主要与 6 种 IGFBP 结合成二体结构^[12]。血液中的二体结构能迅速离开血管到达组织内,而三体结构却要在 ALS 解离后才能通过血管内皮细胞屏障而进入组织。而 IGFBP-1 可与 IGF-1R 竞争性地结合 IGF-1,具有抑制 IGF-1 的作用。

GH 刺激肝和骨骼肌等组织合成 IGF-1,而 IGF-1 又能介导 GH 的促生长作用,包括促进蛋白质合成和抑制蛋白质分解。IGFBP 通过与 IGF-1 的结合,调节其在体内的分布及清除速度,从而在另一个层面上起着调节作用。因此,GH、IGF 和 IGFBP 共同构成一个轴,调节机体的合成及分解代谢。

2 GH/IGF-1 轴与肺启动 MODSE

2.1 GH/IGF-1 轴与呼吸衰竭:慢性阻塞性肺疾病(COPD)是慢性呼吸衰竭或慢性呼吸衰竭急性加重期的常见原因,重症患者常需要机械通气及接受重症加强治疗病房(ICU)的标准支持治疗,而且有相当一部分患者存在对机械通气的依赖。如何缩短机械通气时间是近年的研究方向。

众所周知,在 COPD 患者中易并发营养不良,造成骨骼肌、呼吸肌无力,从而影响患者的通气及预后,特别是体重减轻与预后明显相关^[13],所以,对这些患者进行营养支持是非常重要的。但

COPD 营养支持是一个复杂的过程,不恰当的高能量摄入反而会造成不良后果。Ferreira 等^[14]对采用高热量、高脂肪、低碳水化合物营养支持方法进行回顾性分析,结果显示,高碳水化合物营养支持会产生更多的 CO₂,影响运动能力,单纯营养支持对 COPD 患者收效甚微。鉴于有低体重和低瘦体重的患者生活质量明显降低,呼吸困难和运动能力均较差,并且死亡危险性增高^[15],营养支持又未取得预期效果,因此,研究者转而促进合成代谢的激素,如睾酮、GH 等予以厚望。

IGF-1 作为主要的生长促进因子在 COPD 患者中水平较低^[16]。IGF-1 和炎症因子与 COPD 患者骨骼肌无力有密切关系^[17]。Spruit 等^[18]对比研究了 COPD 急性加重期、稳定期和老年人全身 IGF-1 水平,评估患者的肺功能、呼吸肌、外周肌力、炎症因子和合成代谢的标记物,发现在稳定期和急性加重期患者中,IGF-1 与外周肌力萎缩有关。由于 GH 具有促进合成代谢、增加体重和瘦体重的作用,在 COPD 患者中补充外源性 GH,以改善患者的预后自然成为研究的目标,国内外学者为此进行了大量的研究。

Burdet 等^[19]对 16 例 COPD 患者随机给予 0.15 U·kg⁻¹·d⁻¹重组人生长激素(rhGH),治疗 3 周后,GH 组患者去脂体重增加,但在呼吸肌力和最大运动能力方面与对照组患者没有区别。而 Pichard 等^[20]在一项随机双盲试验中将 20 例接受机械通气的患者随机分为两组,接受同样的胃肠外营养(PN)和肠内营养(EN),其中 GH 组皮下注射 rhGH 0.43 U·kg⁻¹·d⁻¹,当患者达到同样的通气条件时,均以同步间歇指令通气(SIMV)、压力支持通气(PSV)和 T 管的方式进行脱机,结果 GH 组血中有高水平的 GH、IGF-1 和胰岛素,与对照组相比,GH 组去脂体重增加,但两组间脱机所需时间以及继续机械通气患者比例差异均无显著性。于凯江等^[21]对 30 例入住 ICU 的 COPD 合并呼吸衰竭患者在采用机械通气治疗的同时,每日给予 rhGH 4~8 U,呼吸机脱机后停用,结果表明,GH 能够显著缩短 COPD 患者的机械通气时间,使患者成功脱机,降低病死率。朱华栋等^[22]将 35 例 COPD 合并呼吸衰竭行机械通气治疗的患者分为对

照组和 rhGH 组,rhGH 组从机械通气第 1 日开始每日皮下注射 rhGH 8 U,至顺利脱机,结果 rhGH 组治疗后血清总蛋白、白蛋白水平明显高于治疗前;rhGH 组治疗后血清白蛋白水平明显高于对照组,机械通气时间、住院时间和住 ICU 时间明显短于对照组;两组患者的存活率比较差异无显著性。对慢性支气管炎伴有营养不良的患者使用 rhGH,有补充 GH 和改善氮平衡的双重作用,从而增强呼吸肌驱动力,缩短机械通气时间,改善危重患者的预后。

这些结果都是小规模临床试验,因为每日注射剂量不同,观察指标不同,国内外在此项研究上得到了不同方面的结论,因此 GH 的效果尚需更多的临床研究来证实。但考虑到单纯体重的增加对长期生存率可能有一定益处,所以在经济条件允许的情况下,可推荐使用这些药物^[23]。同时 GH 在治疗心力衰竭方面已取得一定效果,具有维持心脏结构、促进新生血管形成、抑制心肌细胞凋亡、促进心肌细胞增殖和肥大,增强心脏功能等作用^[24]。

2.2 GH/IGF-1 轴与 MODS:MODS 是当今国际医学界共同瞩目的研究热点,是危重病患者死亡的主要原因之一。尽管早期液体复苏、抗生素治疗、代谢支持及重要器官支持治疗已取得显著进展,但其病死率仍高达 30%~80%^[25]。朱曦等^[26]将 60 例术后 MOF 患者分为对照组(30 例)和 GH 组(30 例),GH 组术后 48 h 开始加用 rhGH,每日 8 U 皮下注射,连续 14 d。监测所有患者治疗前后的营养指标、免疫功能指标和营养耐受性指标,同时记录胰岛素应用情况、并发病及临床疗效。结果发现,低热量 PN 与 rhGH 联合应用能够迅速有效地纠正 MOF 患者的营养代谢障碍,提高血浆蛋白含量,增强免疫功能,降低并发症的发生率和患者病死率,改善危重病患者预后。赵顺英^[27]对 15 例术后 MOF 患者每日给予 GH 8 U,与对照组相比,GH 组白蛋白、前白蛋白及转铁蛋白均显著上升,应用 GH 有助于改善术后 MOF 患者的营养状态,减少感染。孙荣青等^[28]将 38 例常规应用抗生素、营养支持治疗的 MOF 患者随机分为 rhGH 组和对照组,rhGH 组每日皮下注射 rhGH 5 U,连用 2 周。与对照组相比,rhGH 组入住 ICU 时间、机械通气时间及总住院时间

均明显缩短,差异均有显著性。GH 被推荐用于治疗急性胰腺炎、胃肠穿孔和肠痿等引起的 MODS,但应注意使用 GH 时要充分供给氨基酸底物,并监测血糖水平^[29]。

然而 1999 年 Takala 等^[30]报道的两个大样本、多中心、比较规范的临床研究结果却表明,药理剂量的 GH 对危重病患者并无益处,反而会延长危重病患者的 ICU 住院时间、总住院时间和机械通气时间,并导致患者病死率增加 20% 以上。GH 组患者的主要死因为感染和 MOF^[31],其中的机制尚不清楚。但在 Takala 的研究中,患者所接受的 GH 剂量以 60 kg 体重为界限,分别每日皮下注射 5.3 mg 或 8.0 mg GH(1 mg GH 相当于 3 U),剂量明显高于近年来临床所采用的小剂量补充方法。

综上所述,自 1985 年 rhGH 合成成功并正式获准在临床使用以来,其促进生长,尤其是促进合成代谢的作用越来越受到重视。由于 rhGH 的安全性和易获得性,其在临床应用的适应证不断扩大。老年患者在一些应激情况下(如感染、手术、烧伤)很容易发生蛋白能量营养不良,外源性小剂量、短程补充 GH 对预后无明显差异^[32]。但是临床尚需进一步研究证实 rhGH 与危重病患者细胞免疫、营养状况的关系。相信对 rhGH 的长期疗效、给药的最佳时机、最佳剂量、使用方法、对远期生存率的影响及其确切的机制等问题将会得到更深刻的认识。

参考文献:

- 1 王士雯.老年多器官功能不全综合征的肺启动机制[J].中华老年多器官疾病杂志,2002,1(1):4-6.
- 2 王士雯.重视老年多器官功能不全综合征[J].实用老年医学,2004,18(5):227-228.
- 3 王士雯,钱小顺.老年人多器官功能衰竭肺启动的研究进展[J].中华老年医学杂志,2005,24(4):313-316.
- 4 姚咏明,盛志勇.MODS 抗炎治疗研究的反思[J].中国危重病急救医学,1999,11(8):456-458.
- 5 Ling N, Esch F, Bohlen P, et al. Isolation, primary structure, and synthesis of human hypothalamic somatocortin: growth hormone-releasing factor [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1984, 81(14): 4302-4306.
- 6 Fazio S, Palmieri E A, Biondi B, et al. The role of the GH-IGF-1 axis in the

- regulation of myocardial growth; from experimental models to human evidence [J]. Eur J Endocrinol, 2000, 142(3): 211 - 216.
- 7 Pandini G, Frasca F, Mineo R, et al. Insulin/insulin-like growth factor I hybrid receptors have different biological characteristics depending on the insulin receptor isoform involved [J]. J Biol Chem, 2002, 277(42): 39684 - 39695.
 - 8 Daughaday W H, Rotwein P. Insulin-like growth factors I and II, peptide messenger ribonucleic acid and gene structures, serum and tissue concentrations [J]. Endocr Rev, 1989, 10(1): 68 - 91.
 - 9 Clark R G, Robinson I C. Up and down the growth hormone cascade [J]. Cytokine Growth Factor Rev, 1996, 7(1): 65 - 80.
 - 10 Steele-Perkins G, Turner J, Edman J C, et al. Expression and characterization of a functional human insulin-like growth factor I receptor [J]. J Biol Chem, 1988, 263(23): 11486 - 11492.
 - 11 Le Roith D, Bondy C, Yakar S, et al. The somatomedin hypothesis: 2001 [J]. Endocr Rev, 2001, 22(1): 53 - 74.
 - 12 Giustina A, Bonadonna S, Burattin A, et al. Growth hormone secretion in heart failure [J]. Minerva Endocrinol, 2003, 28(1): 1 - 11.
 - 13 Landbo C, Prescott E, Lange P, et al. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1999, 160(6): 1856 - 1861.
 - 14 Ferreira I, Brooks D, Lacasse Y, et al. Nutritional intervention in COPD: a systematic overview [J]. Chest, 2001, 119(2): 353 - 363.
 - 15 Shoup R, Dalsky G, Warner S, et al. Body composition and health-related quality of life in patients with obstructive airways disease [J]. Eur Respir J, 1997, 10(7): 1576 - 1580.
 - 16 Casaburi R, Goren S, Bhasin S. Substantial prevalence of low anabolic hormone levels in COPD patients undergoing rehabilitation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1996, 153: A128.
 - 17 Cappola A R, Bandeen-Roche K, Wand G S, et al. Association of IGF-I levels with muscle strength and mobility in older women [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2001, 86(9): 4139 - 4146.
 - 18 Spruit M A, Gosselink R, Troosters T, et al. Muscle force during an acute exacerbation in hospitalised patients with COPD and its relationship with CXCL8 and IGF-I [J]. Thorax, 2003, 58(9): 752 - 756.
 - 19 Burdet L, de Muralt B, Schutz Y, et al. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease, a prospective, randomized, controlled study [J]. Am J Respir Crit Care Med, 1997, 156(6): 1800 - 1806.
 - 20 Pichard C, Kyle U, Chevrolet J C, et al. Lack of effects of recombinant growth hormone on muscle function in patients requiring prolonged mechanical ventilation: a prospective, randomized, controlled study [J]. Crit Care Med, 1996, 24(3): 403 - 413.
 - 21 于凯江, 赵鸣雁, 王洪亮. 基因重组生长激素在 COPD 治疗中的应用 [J]. 中国急救医学, 2002, 22(1): 31 - 32.
 - 22 朱华栋, 于春华, 于学忠, 等. 重组人生长激素在慢性阻塞性肺疾病患者机械通气中的应用研究 [J]. 北京医学, 2004, 26(4): 222 - 224.
 - 23 陈燕, 姚婉贞. 慢性阻塞性肺疾病的营养缺乏 [J]. 中国医学科学院学报, 2004, 26(5): 595 - 599.
 - 24 Napoli R. Growth hormone, vascular reactivity, and heart failure [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2006, 62 (Suppl 13): 141 - 144.
 - 25 Baue A E, Durham R, Faist E. Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), multiple organ dysfunction syndrome (MODS), multiple organ failure (MOF): are we winning the battle [J]? Shock, 1998, 10(2): 79 - 89.
 - 26 朱曦, 陈浩辉, 傅军, 等. 生长激素合并低热量 PN 对术后多器官衰竭患者的影响 [J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(7): 414 - 417.
 - 27 赵顺英. 生长激素对术后多器官衰竭患者的疗效 [J]. 心血管康复医学杂志, 2003, 12(1): 37 - 39.
 - 28 孙荣青, 冯敏, 杜玉明. 重组人生长激素对危重病患者病理生理状态的干预作用 [J]. 中国普外基础与临床杂志, 2004, 11(4): 344 - 346.
 - 29 景炳文. 多器官功能障碍综合征救治中争议问题的商榷 [J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(10): 579 - 581.
 - 30 Takala J, Ruokonen E, Webster N R, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults [J]. N Engl J Med, 1999, 341(11): 785 - 792.
 - 31 Ruokonen E, Takala J. Dangers of growth hormone therapy in critically ill patients [J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2002, 5(2): 199 - 209.
 - 32 章云涛, 方强, 苏群. 生长激素对老年危重病人细胞免疫功能的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2004, 24(1): 21 - 22.

(收稿日期: 2006-10-23)

(本文编辑: 李银平)

• 启事 •

2005 年《中国科技期刊引证报告》(核心版) 中 各医药学类期刊影响因子较高的前 10 种期刊排序表

学科	排序	期刊名称	影响因子	学科	排序	期刊名称	影响因子
药理学类	1	中国药理学通报	0.895	中医学与 中药学类	1	中国中西医结合急救杂志	0.796
	2	中国药房	0.784		2	中国中西医结合杂志	0.740
	3	ACTA PHARMACOLOGICA SINICA	0.733		3	中国中药杂志	0.579
	4	药物不良反应杂志	0.729		4	中国中西医结合肾病杂志	0.574
	5	药学报	0.670		5	中西医结合学报	0.521
	6	药物流行病学杂志	0.584		6	中草药	0.519
	7	中国药学杂志	0.557		7	中国针灸	0.466
	8	中国新药与临床杂志	0.540		8	中国中西医结合消化杂志	0.426
	9	中国药物依赖性杂志	0.510		9	北京中医药大学学报	0.397
	10	中国药科大学学报	0.503		10	中药材	0.372