

主编
王德芬 王 伟

生长激素 与生长激素 治疗

SHENGZHANGJISU
YVSHENGZHANGJISU
ZHILIAO



上海
科学技术文献出版社

生长激素与生长激素治疗

王德芬 王 伟 主编

上海科学技术文献出版社

内 容 提 要

本书共分12章,除第1、2章有关生长激素生理、生化、药理、毒理等基础内容外,其余章节皆系有关生长激素的临床应用,包括儿童矮小症(第3、4章),成人内科领域各类疾病(第5~9章),外科领域(第10章),生殖及性发育领域(第11章)。最后一章为生长激素治疗的不良反应。

在各类疾病中皆对病因、临床特征、诊断要点,及与生长激素内分泌的关系、生长激素治疗目的、疗效、存在问题等逐一分别叙述。

本书内容向医学界各有关专业医师、研究生、医学生提供临床、科研、教学或培训工作中的参考。亦可供药理普及生长激素科普知识的阅读材料。

生长激素与生长激素治疗

.....

王德芬 王 伟 主编

.....

*

上海科学技术文献出版社出版发行

(上海市武康路2号 邮政编码200031)

全国新华书店经销

常熟市印刷八厂印刷

*

开本 787×1092 1/32 印张 5.25 字数 127 000

1998年9月第1版 2001年3月第2次印刷

印数:5 001-8 100

ISBN 7-5439-1282-1/R·347

定价:8.00元

如遇印装质量问题,可直接向承印厂调换

地址:常熟市梅李镇通江路21号 邮编:215511

主 编 王德芬 王 伟

编 著 王秀民 王 伟 王德芬 江 静

倪继红 陈风生 陈培雄 孙文鑫

曾畿生

致 谢

本书由上海第二医科大学附属瑞金医院儿科内分泌组和青少年生长发育合作中心医师共同编写。编写过程受到法玛西亚普强公司的热情关注及支持,又中国科学院上海细胞生物学研究所赛尔生物技术公司提供宝贵参考资料,特此致谢。

前 言

生长激素(GH)是垂体分泌的促生长最重要的肽类激素,有种族特异性,故早年用于临床治疗的仅能自人垂体提取(phGH)。但产量极微,不仅限制了临床的应用,亦阻遏着对GH基础及临床研究的发展。自基因工程重组人GH(r-hGH)问世后取代了phGH,而且因r-hGH可无限提供,使GH治疗学上有突破性进展,有关GH基础性研究亦不断深入。

迄今大量的资料表明,GH的生物效应即贯于全身各系统靶组织,亦贯于生命的整个进程。在各种生理病理条件下,GH常发挥着至关重要的作用。

本书介绍近年对GH的临床及理论性研究,着重在r-hGH问世十余年来临床研究概况。从本书分述的章节不难显示GH临床应用领域已大为扩展,由过去对儿童促生长至目前成人促代谢及多学科的治疗范围,不少已取得显著的效果。但仍有很多尚处于初始的探索阶段。

本书汇集的资料仅及GH有关的主要方面,内容欠系统完整,亦不够详尽,希望各章节所列参考文献能有助于读者深入查考。目前药用GH类似老药新用,临床已引起众多方面的兴趣及注目。尤其国产r-hGH不久亦将应市,本书如能对临床起到先导性的参考作用,将是作者们对本书编写目的愿望之所在。

编者

1998年7月

目 录

概 述	1
第一章 生长激素的分泌、调控、生化与生理作用	3
第一节 生长激素的分泌与调控	3
第二节 GH 基因及相关肽结构	8
第三节 生长激素作用机制	10
第四节 生长激素生理功能	17
第二章 药用生长激素	24
第一节 生长激素药用发展及生物合成	24
第二节 人工合成的生长激素药理和毒理	30
第三节 重组人生长激素治疗方式	31
第三章 儿童 GH 缺乏症 GH 治疗	33
第一节 儿童 GH 缺乏症病因	33
第二节 儿童 GH 缺乏症临床表现	37
第三节 儿童 GH 缺乏症诊断、鉴别诊断	38
第四节 生长激素治疗儿童 GH 缺乏症	43
第四章 儿童非 GH 缺乏矮小症生长激素治疗	48
第一节 家族性矮小和体质性矮小	48
第二节 Turner 综合征	50
第三节 宫内发育迟缓	55
第四节 软骨发育不全	59
第五节 软骨发育低下	61
第六节 21-三体综合征	62
第七节 先天性侏儒痴呆综合征	64
第八节 低肌张力—低智能—低性腺发育—肥胖综合征	66

第九节	低磷性佝偻病	68
第十节	慢性肾功能衰竭	70
第五章	成人生长激素缺乏症	78
第一节	成人 GHD 病因	78
第二节	成人 GHD 病理生理	79
第三节	成人 GHD 临床表现	83
第四节	成人 GHD 诊断	84
第五节	生长激素治疗成人 GH 缺乏症及其疗效	87
第六章	生长激素与心血管疾病	93
第一节	生长激素分泌异常与心功能改变	93
第二节	生长激素与心功能不全治疗	94
第三节	生长激素改善心功能不全机制	95
第七章	生长激素与抗衰老	99
第一节	衰老期机体成分	99
第二节	衰老期生长激素轴功能	100
第三节	衰老期骨代谢及免疫功能	103
第四节	生长激素在抗衰老领域中的应用	105
第八章	骨质疏松症	109
第一节	骨质疏松症病因	109
第二节	骨质疏松症骨结构变化	111
第三节	生长激素和骨生理学	113
第四节	生长激素治疗骨质疏松症	115
第九章	肥胖症	120
第一节	肥胖症病因	120
第二节	肥胖症诊断	121
第三节	生长激素治疗肥胖症的探索	122
第十章	生长激素治疗灼伤、外科大手术后的病人	126
第一节	手术后病人机体代谢特点	126
第二节	生长激素用于创伤术后治疗的作用机制	128

第三节	生长激素治疗手术后病人	131
第四节	生长激素治疗灼伤病人	134
第五节	外科领域应用 GH 的不良反应及前景	135
第十一章	生长激素在生殖及青春发育领域中的应用	140
第一节	生长激素在生殖领域中的作用	140
第二节	生长激素在女性不孕中的应用	142
第三节	生长激素在男性不育的应用	144
第四节	生长激素在性早熟的应用	147
第十二章	生长激素治疗的不良反应及禁忌	154

概 述

人生长激素(hGH)是脑下垂体前叶分泌的一种肽类激素,是人类生后促生长的最主要的激素,有种属特异性。医学上最早应用的是自人垂体提取的GH(phGH)。50年代末(1958年)试用于临床以治疗儿童垂体性侏儒症。

人类垂体重约0.5g,含GH量极微,每个腺垂体仅含GH5~10mg^[1]。由于垂体来源及GH产量的限制,临床应用及研究进展极其缓慢。而且病例在人为制订的过于严格的筛选标准下,使受治者为数不多。即使治疗也常因药源稀少,剂量不足,或疗程短暂,致终身高仍常不及常人水平^[2]。

phGH自市场撤销是80年代中期,由于在治疗的儿童中,发现有死于致命的神经系统疾病(克罗伊茨费尔特-雅各布病,Creutzfeldt-Jakob disease,又称痉挛性假性硬化),被推测与phGH提取不纯,与病毒污染有关。继而同期生产了用DNA重组技术人工合成的重组人生长激素(rhGH),完全取代了phGH。该制剂是以大肠杆菌为工程菌,经发酵工艺可大量生产GH。十余年来,rhGH产品的质及量均有很大提高。而且不仅采用大肠杆菌,又可用哺乳类细胞,以减少抗原性。现有的制剂已和人类天然GH的氨基酸序列完全相同,且具同效。

rhGH自面世以来,至今临床应用已有了急剧的发展。儿童不仅患GH缺乏的垂体性侏儒,能得到即时的正规GH治疗,而且对特发性矮小,GH无明显缺乏的患儿,亦进行用GH治疗的探索。近年更对其他类型的生长障碍,如先天性卵巢发育不全、

Noonan 综合征、Prader-Willi 综合征、先天性软骨发育不全及宫内生长停滞等先天或遗传性疾病,用 GH 治疗亦大多有近期内促进身高生长加速的效果。迄今全球用 rhGH 治疗儿童矮小症已达数万人。目前仍在继续观察对终身身高的受益及影响。

随着 rhGH 产量的无限提供,其临床应用已不仅限于 GH 缺乏的替代治疗,而且对 GH 能影响机体代谢、生理病理的研究有很大发展。成人 GH 缺乏有何特点,成人高血脂、冠心病与 GH 缺乏有无关联,皆为近年受到重视的问题。此外灼伤、外科胃肠道术后,静脉营养,加用 GH 后促进蛋白合成,加速康复的事实,已引起重多的注目。不育症试用 GH 促进男性生精、女性不孕促进排卵亦为新的治疗尝试途径。大量研究资料证实 GH 不仅有促生长,而且有参与机体多方面代谢的功能,已不容忽视。抗衰老亦是近年引发的 GH 研究的新课题。本书目的即在广泛介绍 hGH 的生理、生化及 rhGH 问世后,临床应用已取得的进展,为 GH 临床研究及推广应用提供参考。

第一章 生长激素的分泌、调控、 生化与生理作用

GH的分泌与调控,与中枢神经系统密切相关。神经系统下丘脑是内分泌的中枢,有神经、内分泌双重功能,即接受神经递质传导的神经冲动,又分泌多种激素,对人体激素分泌有调控作用。垂体位于其下,其前叶是腺垂体,是分泌GH的场所。腺垂体与下丘脑间,有富于血管丛的垂体柄相联接。下丘脑与大脑皮质,皮质下中枢,包括海马、杏仁核及丘脑网状系统,皆有广泛联系。下丘脑神经系统接受来自其他神经细胞合成的神经肽,经轴突、突触传递神经冲动,起神经递质作用,调节神经激素的释放,从而控制垂体激素的分泌。

第一节 生长激素的分泌与调控

人体GH是由脑下垂体前叶,含有嗜酸性颗粒的GH分泌细胞所分泌。近发现大鼠垂体有两种形态不同、功能各异的GH分泌细胞,其Ⅱ型较Ⅰ型含GH颗粒更多,更易于被刺激释放,而与体内GH释放方式有关。GH释放受控于下丘脑神经元所分泌的两种神经激素,即GH释放激素(GHRH),促进GH分泌细胞分泌GH。另一为GH释放激素抑制因子(SRIF),可阻抑来自多种促分泌剂,对GH的促分泌作用。前者为40~44肽,由下丘脑弓状核、腹内侧核所分泌。后者为14肽,由下丘脑腹侧正中核所分泌。两种神经原细胞皆有轴突达正中隆突,皆通过垂体门

脉系统入垂体。GH 呈脉冲性释放,其频率、峰度、分泌相与两种神经激素的内在调控有关。

垂体分泌 GH,除受下丘脑神经激素 GHRH、SRIF 的调控外,血循环中 GH 浓度,及 GH 依赖的类胰岛素生长因子 I (IGF1)水平,亦可直接调控垂体 GH 的分泌,或间接对下丘脑两种神经激素的抑制或兴奋,通过反馈机制,形成以 GH 为主体的 GH-IGF1 轴的调控体系(图 1-1)。

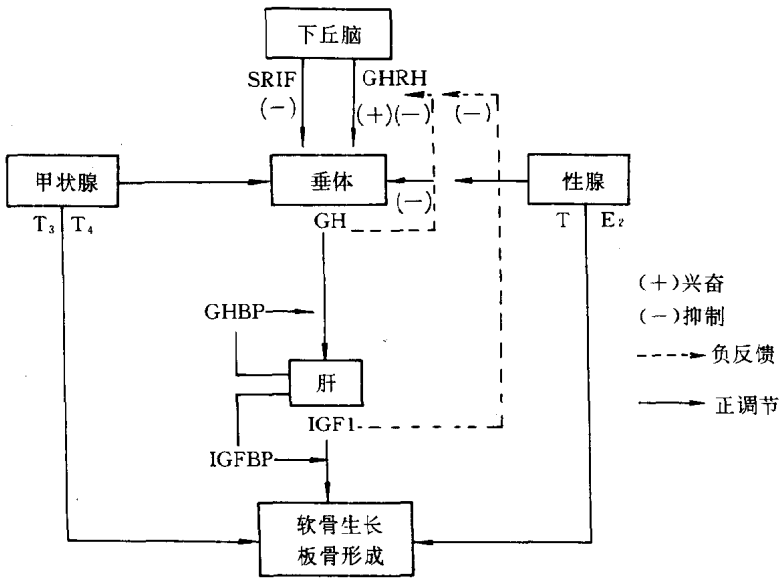


图 1-1 GH-IGF 轴对 GH 分泌的调控

神经递质如多巴胺、儿茶酚胺、胆碱、5 羟色胺、 γ -氨基丁酸、组胺、脑磷脂类物质;神经肽如鸦片类,胃肠道分泌的激素,及其它神经激素类,可通过特异性的生理刺激,直接作用于垂体或间接通过下丘脑 GHRH、SRIF 以调节 GH 分泌^[3](图 1-2)。

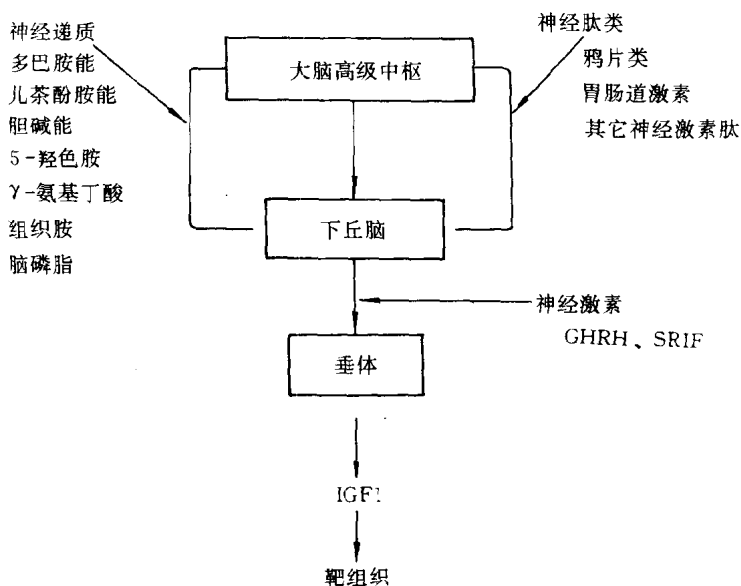


图 1-2 神经递质、神经肽、神经激素对 GH 分泌的调节^[3]

多巴胺是作用于中枢多巴胺受体、或转变为异丙肾上腺素后，刺激该受体，以兴奋 GH 分泌。对 5 羟色胺调节 GH 分泌的作用，可能是促进 SRIF 的释放，抑制 GH 分泌。各种激素内环境，如雌激素、睾酮、甲状腺素水平，皆有益于 GH 分泌的正调节。特别是性激素与 GH 间关系密切。青春发育期，两者水平皆上升，青春期生长加速是 GH-IGF 轴，与下丘脑-垂体-性腺(H-P-G)轴协同作用的结果。已证实杏仁核与下丘脑有雌激素、雄激素受体存在，可能干预对 GH 分泌的神经调控^[4]。亦有研究示睾酮及小剂量雌激素可增强垂体对 GHRH 的应答^[5]。高水平的糖皮质激素，或甲状腺功能减退，则抑制 GH 的分泌。但小剂量的糖皮质激素可兴奋之(表 1-1)。

表 1-1 调节 GH 分泌的体内外因素及药物

兴 奋	抑 制
生理	
睡眠、运动、物理应激	心理应激
血氨基酸升高、低血糖	血糖升高、脂肪酸升高
药理	
胰岛素(诱导低血糖)	糖皮质激素
ACTH、MSH、E ₂	
血管紧张素	5-羟色胺拮抗剂
胃肠及下丘脑激素	多巴胺拮抗剂(吩噻嗪)
γ -氨基丁酸拮抗剂	β -肾上腺素能促效剂(异丙肾)
5-羟色胺、多巴胺促效剂	α -肾上腺素能拮抗剂(酚妥拉明)
β -肾上腺素能拮抗剂	胆碱能拮抗剂(丙咪嗪)
α -肾上腺素能促效剂(可乐宁)	
病理	
饥饿、蛋白营养缺乏	甲状腺功能减退
	肥胖

外环境诱发的焦虑、紧张、创伤等应激状态,皆波及高级神经活动。声、光、气味等刺激,均可通过传入神经,经中脑网状结构大脑边缘系统,而影响下丘脑神经元的分泌。睡眠后 1~2 小时出现的 GH 潮式释放,与睡眠周期脑电图显示的 III、IV 期时相关联。日间睡眠亦可有同样现象。睡眠对促进生长非常有益。在小儿及青少年,每日分泌的 GH 有 $\geq 50\%$ 是在夜深睡后的早期所分泌^[6]。深睡眠有来自大脑海马或杏仁核的神经冲动,下达至下丘脑腹中核,以刺激 GH 分泌。来自杏仁核的神经冲动,可以是兴奋或抑制性的,后者可激活 SRIF 的释放。

人类 GH 无论在白天或夜晚,皆呈脉冲性释放,间隔约 3~5 小时^[7]。生理下垂体前叶 GH 分泌,每日约 8 个脉冲,在其间的 GH 基础值甚低。在大鼠示 GHRH、SRIF 水平,亦间隔 3~4 小时交替性升高。此或可解释 GH 呈脉冲性释放的机理^[8]。

GH 的分泌与年龄相关。胚胎垂体在胎龄 3 个月时尚无 GH

分泌。以后血清中 GH 水平升高,早产儿脐血 GH 高于足月儿。生后 24 小时的血清 GH 值,无论在足月或早产儿,平均可达 50~60ng/ml。此高浓度的 GH 值,是由于胎儿 GH 脉冲频率及峰度大之故^[9],亦可因对 GH 分泌调节的 SRIF 系统成熟延迟有关^[10]。生后 48 小时 GH 水平即下降,以后婴儿期 GH 脉冲频率及峰值,皆高于儿童期。在青春期前的儿童和以后成人期 GH 皆处于低水平。仅青春发育中期, GH 脉冲强度最大,分泌量最多,身高增长亦呈加速的高峰。老年则 GH 分泌最低(表 1-2)。

表 1-2 各年龄阶段垂体 GH 的分泌^[7]

青春 期	前	早	中	后	成 人
年龄(岁)	9.0±0.3	11.5±0.2	14.4±0.2	16.4±0.4	23.0±0.6
24hGH 浓度(μg/L)	6.7±1.0	4.7±0.7	13.8±2.4	4.4±0.9	3.9±0.5
GH 脉冲强度(μg/L)	14.4±1.3	12.8±1.3	22.4±2.8	14.7±3.9	10.3±1.3
GH 脉冲数(24h)	8.8±0.7	7.0±0.5	7.8±0.6	6.6±0.6	6.1±0.5
GH 分泌(μg·kg ⁻¹ ·24h ⁻¹)	29	20	60	19	17

有研究示在年龄、性别匹配的组别中, GH 水平妇女比男性的略高,且有显著性意义。有报道 GH 每日分泌量,在 70kg 体重的男子约为 1.2mg^[7]。剧烈运动 15~20 分钟,在 90% 的正常儿童,可见 GH 释出明显增加。此与物理性应激因素有关。饥饿、热卡摄入不足,及神经性厌食患者, GH 水平升高。肥胖者则反之,对 GHRH 的兴奋反应亦减弱。人体试验在持续饥饿数日,其 24 小时整体血清 GH 浓度可上升数倍,是由于 GHRH 释出频率增多, SRIF 分泌减少之故。当进食饥饿终止后, GH 水平迅速回降至正常水平。此提示热卡摄入的改变,能影响 SRIF 和(或) GHRH 的分泌相^[11]。

血糖与 GH 分泌的关系是当急性发生低血糖时,可使 GH 分

泌增多,慢性缓慢出现的低血糖,可不产生肾上腺素能诱发的 GH 水平上升。葡萄糖补给可抑制 GH 对物理、心理应激反应,及药物刺激所诱导的 GH 水平升高,但不抑制熟睡导致的 GH 潮式释放^[7]。血清游离脂肪酸上升能抑制 GH 分泌,游离脂肪酸降低则 GH 分泌可增多。肥胖亦抑制自发或诱发的 GH 分泌峰值。尚不明血中游离脂肪酸浓度与抑制肥胖者 GH 分泌的关系。

第二节 GH 基因及相关肽结构

人 GH 基因簇由 5 个成员组成,定位在染色体 17q^{22~24} 区带。5 个基因排列自 5'→3' 依序为 GH1(GHN normal)、CSHp1(hCS-L chorionic somatomamotropin like)、CSH1(hCS-A)、GH2(hGH-V variant)和 CSH2(hCS-B)(图 1-3)^[2]。基因全长 66kb,已全部克隆。5 个基因序列有高度同源。基因间距 6~13kb。每个基因皆有 5 个外显子(ex),和 4 个内含子(int)。其中仅 GH1 基因,于垂体前叶生长激素分泌细胞中转录、表达。其它 4 个基因,皆于胎盘滋养细胞中表达。但近年亦发现,单核细胞亦可有低水平 GH1 基因表达^[13]。

GH 的生物合成步骤与蛋白质相同。先是激素的基因 DNA 转录成 mRNA 密码,再翻译成肽类激素分子。肽类激素合成时先合成前激素原(pre-prohormone)。在氨基端的信号肽链,可将 mRNA、核糖体及新合成的肽链,结合到粗面内质网,然后经酶水解信号肽脱下,激素原(prohormone)在内质网进一步水解,生成 hGH^[14]。

人 GH 为 191 个氨基酸的单链肽,含二硫键,分子量为 22 000,但垂体内约 10% 的 hGH 分子量为 20 000,是由于 GHN 基因拼接的变异,转录形成两种类型的 GH mRNA,各自编码为