

重组人生长激素用于先天性巨结肠症术后辅助治疗的临床研究

李 帅¹ 汤绍涛¹ 王 勇¹ 卞红强² 童强松¹ 毛永忠¹ 李时望¹ 杨 俊²
曹国庆¹ 阳 历¹ 杨 瑛¹ 普佳睿¹ 梅 红¹ 李 康¹

【摘要】 目的 探索 rhGH 应用于先天性巨结肠症手术后支持治疗的有效性 & 安全性。 **方法** 选择 126 例先天性巨结肠症患者,随机分成两组。实验组术后除常规治疗外,自术后第 1 天开始,每日 20 时皮下注射 rhGH(0.2 U/kg),共 9 d;对照组以生理盐水 1 mL 代替 rhGH。观测血液生化指标、体质指数、心率、血压、住院时间和术后并发症。时间点选取用药前,用药后第 3 天、第 6 天、第 14 天,出院后 3 个月、12 个月。 **结果** 两组患儿年龄、手术时间及手术切除肠管长度比较,差异无统计学意义;用药后第 3 天、第 6 天及第 14 天白蛋白、前白蛋白较对照组有明显升高,而 3 个月以后上述指标无明显差异;用药期间及停药后 3 个月,12 个月检测空腹血糖、血尿素氮、血肌酐、血甘油三酯、血胆固醇、体质指数、心率、血压等指标,均与对照组无显著差异。两组患儿术后并发症的发生率无统计学意义,但实验组肠功能恢复快、住院时间短。 **结论** rhGH 短期应用于先天性巨结肠症术后支持治疗可改善患儿营养状态,加快术后恢复,临床应用安全。

【关键词】 生长激素; Hirschsprung 病; 营养支持

近年来国内外对于重组人生长激素(rhGH)治疗小儿烧烫伤的研究相对较多^[1,2]。但有关 rhGH 对消化道手术后患儿的治疗作用研究不多,且对于不良反应没有完整的评价。先天性巨结肠症是小儿外科常见消化道疾病,术后治疗面临着营养支持相对不足及肠道黏膜屏障受损修复^[3]等挑战,此研究观察了先天性巨结肠症手术后患儿 rhGH 治疗后近远期营养状态相关指标,旨在客观地评价 rhGH 应用于先天性巨结肠症手术后患儿的治疗作用和安全性。

资料及方法

一、临床资料

选择 2009 年 4 月至 2011 年 3 月本院收治的先天性巨结肠症患者 126 例,男 72 例,女 54 例,平均年龄 26.4 个月(0.3~108 个月)。患儿随机分为两组,年龄、体重、切除肠管长度比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。术后前 5 天均予全静脉营养,第 6 天开始以肠内营养素 10 mL/kg,3~5 d 后过渡到全肠内营养。

二、研究对象排除标准

已知糖尿病患者;甲状腺功能异常;使用糖皮质激素的患者;已知严重心、肝、肾功能障碍患者;大肠杆菌表达产品过敏者。

三、临床应用方法

全部患儿采取腹腔镜辅助巨结肠根治术/结肠次全切除术,术后第 1 天开始,每日 20 时皮下注射,共 9 d;治疗组予以 rhGH(长春金赛药业公司提供),剂量为 0.2 IU/kg;对照组予以生理盐水 1 mL。

四、检测指标

1. 一般指标:于用药前、用药后第 3 天、第 6 天、第 14 天,出院后 3 个月、12 个月,检测手术前后血清总蛋白、白蛋白、前白蛋白。2. 安全指标:于用药前、用药后第 3 天、第 6 天、第 14 天,出院后 3 个月、12 个月检查空腹血糖、血尿素氮、血肌酐、血甘油三酯、血胆固醇;体质指数(BMI)、心率、血压。

五、统计学处理

所有数据以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS13.0 统计软件,根据分布情况采用 t 检验来比较计量资料差异, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

两组主要疗效指标见表 1,实验组用药后第 3

天、第 6 天及第 14 天白蛋白、前白蛋白较对照组高, 差异有统计学意义, 而 3 个月以后上述指标无明显差异。两组术后并发症的发生率比较, 差异无统计学意义, 但实验组住院时间缩短(表 2)。两组安全指标比较见表 3、表 4, 提示实验组用药期间及停药后 3 个月、1 年检测空腹血糖、血尿素氮、血肌酐、血

表 1 主要疗效指标的组内变化($\bar{x} \pm s$)

指标		0 天	3 天	6 天	14 天	3 月	1 年
TP(g/L)	实验组	61.29 ± 8.23	59.25 ± 7.35 *	61.29 ± 8.04 *	61.60 ± 8.08	63.18 ± 5.52	63.37 ± 2.31
	对照组	61.53 ± 6.42	53.31 ± 8.03	58.29 ± 6.76	60.80 ± 5.15	63.09 ± 4.84	63.16 ± 3.29
ALB(g/L)	实验组	40.61 ± 6.23	38.88 ± 5.33 Δ	39.62 ± 4.67 Δ	39.78 ± 4.48 Δ	40.28 ± 2.27	41.67 ± 2.15
	对照组	40.48 ± 4.12	35.02 ± 4.45	37.37 ± 4.09	40.11 ± 3.28	40.19 ± 1.88	41.36 ± 2.23
PALB(mg/L)	实验组	152.21 ± 35.82	140.73 ± 45.23 Δ	148.55 ± 26.07 Δ	150.55 ± 27.14 *	155.26 ± 15.37	156.89 ± 17.65
	对照组	151.57 ± 33.15	120.73 ± 41.29	132.58 ± 35.16	148.13 ± 32.43	154.57 ± 23.04	156.54 ± 21.33

注: *, $P < 0.05$; Δ , $P < 0.01$

表 2 两组住院时间及并发症比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	住院日(d)	吻合口瘘	小肠结肠炎	粘连性肠梗阻	污粪
实验组	63	12.5 ± 1.7	0	2	2	1
对照组	63	12.0 ± 2.2	1	6	1	1
P 值		0.078	0.294	0.108	0.294	0.608

表 3 安全性指标的组内变化

指标	组别	0 天	6 天	14 天	3 个月	1 年
空腹血糖(mmol/L)	实验组	4.46 ± 0.91	4.27 ± 0.73	3.39 ± 0.38	3.95 ± 0.43	4.16 ± 0.47
	对照组	4.32 ± 0.56	4.18 ± 0.81	3.22 ± 0.37	3.90 ± 0.22	4.09 ± 0.39
血尿素氮(mg/dL)	实验组	3.46 ± 1.44	2.97 ± 1.23	2.78 ± 0.97	2.46 ± 0.56	2.47 ± 0.73
	对照组	3.39 ± 1.28	3.02 ± 0.93	2.85 ± 1.01	2.41 ± 0.62	2.39 ± 0.65
血肌酐(mg/dL)	实验组	26.13 ± 7.78	24.26 ± 5.57	21.33 ± 3.98	24.63 ± 7.55	31.33 ± 9.08
	对照组	26.92 ± 4.65	23.74 ± 7.12	21.09 ± 5.04	24.36 ± 9.59	30.78 ± 8.92
血甘油三酯(mmol/L)	实验组	1.41 ± 0.60	1.92 ± 1.02	0.90 ± 0.59	1.38 ± 0.23	1.42 ± 0.15
	对照组	1.49 ± 0.47	1.78 ± 0.88	1.02 ± 0.44	1.32 ± 0.57	1.37 ± 0.09
血胆固醇(mmol/L)	实验组	3.68 ± 0.85	4.13 ± 0.77	3.21 ± 0.70	3.58 ± 0.87	3.61 ± 0.52
	对照组	3.59 ± 0.79	4.15 ± 0.43	3.25 ± 0.56	3.72 ± 0.65	3.59 ± 0.63

注: *, $P < 0.05$; Δ $P < 0.01$

表 4 安全性指标的组内变化($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	0 天	6 天	14 天	3 个月	1 年
体温(℃)	实验组	36.40 ± 0.55	36.85 ± 0.48	36.52 ± 0.45	36.45 ± 0.32	36.48 ± 0.27
	对照组	36.48 ± 0.56	36.90 ± 12.64	36.55 ± 0.39	36.49 ± 0.22	36.43 ± 0.38
心率(次/min)	实验组	105.45 ± 14.20	113.20 ± 12.21	113.03 ± 12.68	108.45 ± 11.98	107.65 ± 9.73
	对照组	107.52 ± 12.64	111.23 ± 15.40	113.34 ± 14.39	106.08 ± 13.75	107.45 ± 10.67
血压收缩压(mmHg)	实验组	93.79 ± 46.56	87.79 ± 18.01	89.28 ± 17.98	96.81 ± 26.21	101.79 ± 22.59
	对照组	92.58 ± 44.72	86.73 ± 20.12	88.19 ± 15.77	96.79 ± 23.38	102.31 ± 26.58
血压舒张压(mmHg)	实验组	58.35 ± 11.29	57.83 ± 11.86	59.84 ± 12.74	61.52 ± 31.45	63.32 ± 25.63
	对照组	59.44 ± 21.10	57.03 ± 12.57	59.46 ± 14.81	62.24 ± 29.70	63.66 ± 24.93
BMI	实验组	14.38 ± 2.11	14.24 ± 2.63	14.35 ± 0.42	15.09 ± 1.04	15.78 ± 0.64
	对照组	14.19 ± 1.87	14.16 ± 2.15	14.18 ± 1.03	15.02 ± 0.98	15.68 ± 1.04

注: *, $P < 0.05$; Δ $P < 0.01$

甘油三酯、血胆固醇、BMI、血压及心率等指标,均与对照组无显著差异。1 例患儿出现注射处红肿,经庆大霉素湿敷 2 d 后缓解,考虑为注射无菌技术缺陷,无药物性状无关。

讨 论

生长激素是腺垂体细胞分泌的蛋白质,是一种肽类激素。主要生理作用是对人体各种组织尤其是蛋白质有促进合成作用,基础状态下主要表现为促进蛋白质合成,减少全身蛋白质的分解,减少肌肉组织的氨基酸降解,减少肝脏循环尿素氮循环。而在应激状态下,其维持蛋白质代谢平衡的作用更加明显^[4,5]。对于重组人生长激素(rhGH)用于小儿严重烧伤及败血症的治疗国内外已形成共识,认为短期小剂量使用可促进蛋白合成、减少蛋白质分解、改善负氮平衡,加速创面愈合^[6,7]。生长激素对免疫系统功能也有重要影响,它可增加 T 细胞对抗原的反应性及 NK 细胞活性^[8]。还可加强谷氨酰胺对肠道的营养作用,加强上皮修复,保持肠道屏障功能^[9]。

小儿巨结肠手术后同样面临着应激、高分解代谢、肠道屏障功能障碍等问题,若不能及时有效改善,则易出现吻合口瘘、小肠结肠炎等并发症。本研究除术后规范的营养支持外,实验组病例加用生长激素辅助治疗,结果显示,用药后第 3 天、第 6 天及第 14 天白蛋白、前白蛋白均较对照组有明显差异,而 3 个月以后上述指标无明显差异;提示短期小剂量使用重组人生长激素,具有促进蛋白合成,改善术后低蛋白血症的治疗作用。最近研究证实,生长激素可降低血清内毒素,有效减少肠源性细菌和内毒素易位,减轻肠黏膜和上皮细胞损伤,维护肠黏膜结构的完整性^[10];而且通过增加抗氧化分子的生成来减少 NF- κ B 活化,细胞间黏附分子的表达及抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等释放^[11]。本实验发现,重组人生长激素组患儿术后吻合口瘘、粘连性肠梗阻及污粪的发生率等无明显统计学差异,但术后小肠结肠炎的发病率偏低,推测与其改善患儿术后营养状态及肠道免疫状态有关。

与生长激素相关的副作用包括水电解质紊乱、良性高颅内压、甲状腺功能低下、糖脂代谢紊乱等,多见于长期使用患者。本实验小剂量(0.2 IU/kg)、短期(10 d)使用重组人生长激素,用药期间及停药后 3 个月、1 年检测空腹血糖、血尿素氮、血肌酐、血甘油三酯、血胆固醇、BMI 等指标,均与对照组无显

著差异。提示短期小剂量使用重组人生长激素对肝肾功能、自身生长发育无明显影响。

总之,短期小剂量使用重组人生长激素用于先天性巨结肠术后患儿的治疗,具有促进蛋白合成,改善术后低蛋白血症的治疗作用,加快了术后恢复,临床应用安全有效。其是否可以降低术后并发症有待大样本多中心研究。

参 考 文 献

- 1 Przkora R, Herndon DN, Susan OE, et al. Beneficial effects of extended growth hormone treatment after hospital discharge in pediatric burn patients[J]. *Ann Surg*, 2006, 243(6):796-801.
- 2 温学辉,朱敬民,郝天智. 生长激素治疗对烧烫伤小儿生长发育的影响[J]. *感染、炎症、修复*, 2009, 10(3):157-160.
- 3 汤绍涛,周欣,阮庆兰,等. 先天性巨结肠术后发生小肠结肠炎的高危因素分析[J]. 2001, 22(4):213-215.
- 4 Jeschke MG, Finnerty CC, Kulp GA, et al. Combination of recombinant human growth hormone and propranolol decreases hypermetabolism and inflammation in severely burned children[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2008, 9(2):209-216.
- 5 李堂,田飞. 重组人生长激素治疗对糖、脂肪和蛋白质代谢的影响[J]. *实用儿科临床杂志*, 2011, 26(20):1544-1546.
- 6 Williams FN, Jeschke MG, Chinkes DL, et al. Modulation of the hypermetabolic response to trauma: temperature, nutrition, and drugs[J]. *J Am Coll Surg*, 2009, 208(4):489-502.
- 7 汪仕良. 我国烧伤代谢营养研究[J]. *中华烧伤杂志*, 2008, 24(5):396-399.
- 8 万里,张景华,等. 重组生长激素对烧伤患者 NK 细胞数量、活性和 NK 细胞毒因子活性影响的研究[J]. *检验医学*, 2006, 21(3):251-254.
- 9 Carroll PV. Treatment with growth hormone and insulin-like growth factor-I in critical illness[J]. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001, 15(4):435-451.
- 10 Piehl AK, Jones I, Lindvall B, et al. Increased serum inflammatory markers in the absence of clinical and skeletal muscle inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Respiration*, 2009, 78(2):191-196.
- 11 Malli F, Papaioannou AI, Gourgoulis KI, et al. The role of leptin in the respiratory system[J]. *Respir Res*, 2010, 31(11):152.