

# 人生长激素(hGH)对 SARS 和 AIDS 疾病的潜在应用前景

郭礼和 林俊 沈裕康\*

(中国科学院上海生命科学研究院生物化学与细胞生物学研究所 上海 200031)

(\*上海吉英生物科技有限公司 上海 200235)

## 一、人生长激素(hGH)简介

人生长激素是人脑垂体前叶分泌的一种蛋白质激素,由 191 个氨基酸残基组成,分子量为 22 000 道尔顿。它的主要生理功能是促进人体生长发育(如果缺乏就会产生侏儒症)和维持组织器官的正常功能(如果严重缺乏会造成组织器官萎缩和功能衰竭,包括神经、免疫和其他脏器等)。这些生理功能主要是它能增强细胞对氨基酸吸收和促进蛋白质合成。蛋白质是细胞生命活动的基础,它的合成和降解速率平衡(在代谢和营养学上称为氮的正/负平衡)决定了细胞生命活力的强弱(包括神经、免疫、造血和其他组织和脏器),也决定了人体抗病、抗感染和组织器官正常生理功能的能力。此外,它对人体的水盐代谢和碳水化合物代谢的平衡有着重要的作用。例如,老人的血液 hGH 含量不到儿童的十分之一,故而造成老人的蛋白质合成趋向氮的负平衡,细胞水分减少,生理功能下降,碳水化合物不易转化为蛋白质,而呈血糖上升和脂肪积累,人体易于发胖。

人的脑垂体分泌 hGH 水平从幼童开始逐渐升高,到达青春期是人生最高,从 20 岁开始就逐渐下降,到了 30 岁之后分泌水平已经不到青春期的一半,从此以后人体开始显露衰老迹象。从 1994 年到 1996 年世界许多国家对 hGH 抗衰老功能开展了双盲法多中心临床研究,美国抗衰老医学科学院院长 Dr. Ronald Klatz 所著的《Growth Young with HGH》(Harper Perennial, A Division of Harper Collins Publishers, 1997. 共有 377 页)总结了此研究成果。

hGH 作为治疗侏儒症特效药于 1958 年已经在临床上使用。由于这种药品只能从人的脑垂体前叶提取,故而大大限制了它在临床上的其他适应症研究。直到 1985 年用基因工程生产的重组人生长激素(rhGH)被美国 FDA 批准取代天然 hGH 在临床上使用之后,由于能够在药厂大规模生产,它的临床

适应症不断被扩展。不仅在促进人体身材长高广泛临床应用之外,而且在抗组织器官衰竭、改善重症病人营养、治疗恶液质(营养衰竭),抗感染和炎症、促进创伤和烧伤愈合,提高机体免疫力等方面都有广泛应用。

## 二、hGH 对治疗 SARS 疾病作用机理

SARS 疾病是由冠状病毒感染引起的。这种疾病引起患者死亡的主要原因是呼吸功能衰竭、营养不良和抗感染力下降等症状所致。这些症状和 AIDS 病人晚期出现的症状很相似。应用 hGH 在治疗 AIDS 病方面已有较好的临床经验,应该为 hGH 治疗 SARS 病奠定了良好的基础。

### 1. 治疗肺功能衰竭和增强肺部营养

肺功能衰竭起因很多,主要有感染的病原体、炎症过度反应、自身免疫病、囊性纤维化(cystic fibrosis)、急/慢性呼吸阻塞、心功能衰竭及营养衰竭等原因引起的。

Felbinger, T. W. 等人<sup>[1]</sup>在 1999 年利用 rhGH 治疗一位患有终末期慢性呼吸阻塞症的 62 岁病人,在用机械呼吸机维持生命 42 天后,用 rhGH 皮下注射(27IU/天, 0.3IU/千克体重/天)20 天,高峰呼吸流速(peak expiratory flow rate)从 0.69 增加到 0.88L/秒,在机械呼吸机压力每天逐渐减少的情况下,病人的每次呼吸量(expiratory tidal volume)也在不断增加。在 rhGH 开始治疗十天内,病人的呼吸肌强度(respiratory muscular strength)也在增强。上述临床结果表明,对长期处在代谢衰减和依靠机械呼吸机维持生命的病人,利用 rhGH 治疗不仅能增加蛋白质合成代谢,并且能改善呼吸肌的强度。Pichard, C. 等人<sup>[2]</sup>在 1996 年用 rhGH 治疗 10 位需要靠机械呼吸机维持生命的急性呼吸衰竭病人,一共治疗 12 天,可以明显促进病人的正氮平衡(营养明显改善),其中有 3 人在 12 天治疗后不再需要机械

呼吸机能够生活。上述作者<sup>[3]</sup>认为 rhGH 对急慢性呼吸不足所引起的蛋白质-热卡营养缺乏症有改善作用,促进的蛋白质合成可能储存在机体的肌肉内,增加机体的肌肉重量。

Page GS 等人(1991)<sup>[4]</sup>用 rhGH 治疗患有慢性呼吸阻塞症(COPD)的 7 位患者,剂量为 0.15IU/千克/天,皮下注射 3 周,发现第一周病人体重增加 1.37 千克,氮的平衡从 1.6 克(仅用食物营养)增加到 3.8 克/天。最大呼吸压(maximal inspiratory pressure)可以增加 27%,没有观察到副反应。Burdet L. 等人(1997)<sup>[5]</sup>对 16 位患有 COPD 病人(平均年龄 66 岁)进行 rhGH 双盲法治疗,剂量为 0.15IU/千克/天,治疗 21 天。肌肉体重增加 2.3 千克,对照组为 1.1 千克。基础代谢有明显提高。最大呼吸压力、握力强度、最大体重和体症都有改善。上述结果表明,三周的 rhGH 对 COPD 病人治疗能增加病人的肌肉重量。

Alemzadeh R. 等人(1998)<sup>[6]</sup>用 rhGH(0.15IU/千克/天)治疗 5 位患有囊泡纤维化(CF)病童(平均患病 2 年)。临床结果表明, rhGH 能明显改善病童的体重和促线性生长。Hardin D. S. 等人(2001)<sup>[7]</sup>对 19 位 CF 儿童患者用 rhGH(0.9IU/千克/天)治疗一年,明显提高病童的身高和生长速率(8.1Cm/年,对照组为 3.8Cm/年),体重增加 4.5 千克/年,对照组为 2.1 千克/年,肌肉重量增加 4.5 千克(对照组为 2.1 千克)。临床结果表明 rhGH 对患有囊泡纤维化(CF)的病童生长和临床症状有显著改善。

BarryMC 等人<sup>[8]</sup>对 33 位病人用 rhGH 治疗,发现手术前用 rhGH 治疗对骨骼肌和肺呼吸功能的改善远比手术后的治疗效果要好。

从以上列举的 rhGH 治疗肺功能疾病(包括手术治疗)部分病例可以看出, rhGH 对冠状病毒引起的肺部痼疾(包括肺功能衰竭和营养衰竭)治疗会有明显疗效。

## 2. hGH 抗感染和抗炎症作用

大量的证据表明生长激素具有提高免疫功能的作用,增强人体的抗感染能力。

以大肠杆菌注射诱导大鼠的感染实验中,同时使用 GH,大鼠死亡率降低,体内毒素清除作用明显,大肠粘膜的屏障作用也提高<sup>[9]</sup>,在诱导大鼠的急性坏死性胰腺炎实验中,使用 GH 能减轻胰腺炎症,肠的上皮增殖,肠粘膜屏障能力加强,减少细菌移位(Translocation)的发生,大鼠的存活率提高<sup>[10]</sup>。

同样,在烧伤引起的败血症实验中,GH、IGF-1

的使用减少细菌移位(Translocation)的发生,降低血中细菌浓度<sup>[11]</sup>。

在人体细胞体外试验中,GH 提高中性粒细胞吞噬能力和分泌 ROI(reactive oxygen intermediates)的能力,提示在临床救治危急病的败血症并发症方面具有重要的应用价值<sup>[12]</sup>。

## 3. hGH 提高机体免疫功能

50 年前人们就已提出神经内分泌轴的概念,随着人们对神经内分泌系统与免疫系统之间关系的研究也更加深入,现已证明免疫细胞上存在神经递质和内分泌激素的受体,这些内分泌激素和神经递质都具有免疫调节功能,同时也发现机体的免疫细胞能分泌多种肽类激素和神经递质,作用于神经与内分泌细胞的相应受体,从而发挥一定的生物学效应。在神经内分泌免疫网络中,垂体发挥中枢调节作用。

生长激素(GH)作为垂体分泌的主要肽类激素,除能影响机体代谢及生长发育以外,还对机体免疫系统发挥重要作用。GH 能在分子及细胞水平上促进胸腺和淋巴细胞的增殖,并能提高 Kill 细胞的细胞杀伤力;GH 和 IGF-1 的缺乏将导致免疫缺陷综合征<sup>[13]</sup>。另外通过 RT-PCR 和原位杂交技术证明,淋巴细胞、胸腺、脾脏、扁桃体内也有 GH mRNA 的表达<sup>[14]</sup>。

(1) 生长激素和胸腺细胞 早在 1930 年,人们就发现去除大鼠垂体后,胸腺即开始萎缩,在胸腺和垂体相互关系中 GH 可能发挥主要作用,在胸腺的发育过程中 GH 有着重要作用。垂体切除的老年动物,其胸腺上皮细胞产生的锌依赖九肽胸腺素会减少,而体内给予外源 GH 则胸腺素分泌会增加<sup>[15]</sup>。有研究<sup>[16]</sup>显示 hGH 和 IGF-1 能刺激人胸腺上皮细胞的增殖、增加胸腺素的合成和分泌。Dwarf 小鼠胸腺萎缩并伴有 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 祖细胞缺乏,而补充 GH 可恢复胸腺的大小和增加 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T 祖细胞的数量<sup>[17,18]</sup>。在老年动物因环孢霉素 A 引致损害实验中<sup>[19]</sup>,体内给予大鼠 GH 和 IGF-1 能克服环孢霉素 A 引起的胸腺萎缩,及增加对环孢霉素 A 诱导的有丝分裂反应和胸腺淋巴细胞产生 IL-6。另有研究<sup>[20]</sup>显示 GH 能增加中年小鼠、老年狗及移植人淋巴细胞的免疫缺陷小鼠的胸腺细胞数量,还有研究<sup>[21]</sup>表明转入 GH 基因后,小鼠的淋巴器官产生增大现象。

GH 还能改善人的 T 淋巴细胞定位到小鼠胸腺<sup>[22]</sup>。GH 能增强 T 祖细胞从骨髓迁移到胸腺的定位能力,这说明 GH 可能在正常淋巴细胞的运输

和发育过程中发挥作用<sup>[23]</sup>。

种种结果提示 GH 在体内维持胸腺功能方面发挥重要作用。

(2) 生长激素和淋巴细胞 GH 能刺激人淋巴细胞 DNA 的合成<sup>[24]</sup>。PHA (phytohaemagglutinin) 能刺激人的 T 淋巴细胞增殖, 并认为是由 GH 直接介导的, 在体外 GH 能促进这种刺激作用<sup>[25]</sup>。

外周血单核细胞培养液中添加 GH, 会使分泌 IFN- $\gamma$  的细胞增殖, 并使 IFN- $\gamma$  分泌量提高数倍<sup>[26]</sup>。

GH 可直接或间接影响 B 细胞的发育和功能<sup>[6]</sup>, B 细胞表面有丰富的 GH 结合位点, Rapaport 等人报道<sup>[27]</sup> 90% 的循环 B 淋巴细胞表面具有 GH 受体, 其数量大约为 6000/细胞。Kiess 等人报道<sup>[28]</sup> 人外周血单个核细胞的 GH 受体常数是 7100。

(3) 生长激素对 NK 细胞、单核-巨噬细胞和中性粒细胞功能的影响 NK 细胞是人体十分重要的细胞群, 是人体天然免疫的重要承担者。NK 细胞在识别和溶解各种病毒感染细胞及肿瘤细胞方面发挥重要作用, 有研究表明<sup>[29]</sup> 外周血 NK 细胞表面存在 GH 受体。GH 缺乏的儿童和成人 NK 细胞数量尽管正常, 但活性低, 而补充 GH 后 NK 细胞活性增加, 并且健康成人给予 GH 后 NK 细胞活性也能增加<sup>[30,31]</sup>, 长期 GH 治疗可使 GHD 儿童下降的 NK 细胞活性恢复正常<sup>[32]</sup>。另外, 对垂体切除的小鼠研究表明, GH 缺乏可使 NK 细胞活性下降, 补充外源 GH 后, NK 细胞活性可上升。

GH 和 IGF-1 能增强中性粒细胞吞噬能力和其自身存活能力, 促进分泌 ROI (reactive oxygen intermediates)<sup>[12]</sup>, 另有人报道<sup>[34]</sup>, 在体外 GH 能增强 PMA 刺激单核细胞的产生超氧化物 ( $H_2O_2$ ) 的能力, GH 作为介导刺激人中性粒细胞分泌超氧离子, 超氧离子能增强吞噬所需的呼吸爆发作用<sup>[35]</sup>。

GH 通过提高抗凋亡蛋白 BCL-2 的表达达到减缓单核细胞的凋亡<sup>[37]</sup>。

### 三、hGH 对 AIDS 病的治疗作用

hGH 对治疗 AIDS 病人的营养恶化和体质增强有明显的疗效。经过两周的 rhGH 治疗 (6mg/天), AIDS 患者的蛋白质分解率下降 60%, 体重上升 2.2 千克, 脂肪下降 0.7 千克<sup>[36]</sup>, 有 42% 的体重下降症状被抑制<sup>[37]</sup>。Cominelli S. 等人 (2002)<sup>[38]</sup> 对 24 位 AIDS 病患者 (他们的体重已下降 5% - 20%) 进行

rhGH 治疗 12 周 (剂量 6mg/天, 相当于 18IU/天), 病人体重平均增加 3 千克, 脂肪重量下降 1.8 千克, 非脂肪组织增重 4.8 千克。除一个病人发生腕关节疼痛之外, 其他病人都无副反应。AIDS 病人的免疫功能极度低下, 主要病因 CD4 T 细胞受到极大的破坏。rhGH 对 AIDS 病人的免疫功能提高有着显著的疗效。Laura A 等人 (2002)<sup>[39]</sup> 对 5 位 AIDS 患者用 rhGH 治疗 6 - 12 个月, 所有病人治疗后, 胸腺重量和体积都明显增加, 血液中的天然 CD4 T 细胞数量都明显增加。临床结论表明 rhGH 治疗对人的免疫系统有显著增强作用, 而且能逆转 AIDS 病人的胸腺萎缩。

### 四、小结

由于人生长激素 (hGH) 具有促进机体蛋白质合成, 提高机体免疫功能等作用, 它对 SARS 等疾病预计有以下三个方面的治疗功能:

1. 抗肺功能衰竭 (包括急/慢性呼吸阻塞肺部疾病, AOPD/COPD) 和抗肺营养不良 (慢性呼吸衰竭导致的蛋白质-热卡营养不良);
2. 抗感染和炎症;
3. 提高机体免疫功能。

### 参 考 文 献

- [1] Felbinger TW, Suchner U, Goetz AE, Briegel J, Peter K. Recombinant human growth hormone for reconditioning of respiratory muscle after lung volume reduction surgery. 1999, *Crit Care Med*, **27**:1634 - 1638.
- [2] Pichard C, Kyle U, Chevolet JC, Jolliet P, Slosman D, Mensi N, Temler E, Ricou B. Lack of effects of recombinant growth hormone on muscle function in patients requiring prolonged mechanical ventilation: a prospective, randomized, controlled study. 1996, *Crit Care Med*, **24**: 403 - 413.
- [3] Pichard C, Jolliet P, Chevolet JC, Romand JA, Slosman D. Recombinant human growth hormone in chronic and acute respiratory insufficiency. 1996, *Horm Res*, **46**:222 - 229.
- [4] Pape GS, Friedman M, Underwood LE, Clemmons DR. The effect of growth hormone on weight gain and pulmonary function in patients with chronic obstructive lung disease. 1991, *Chest*, **99**:1495 - 1500
- [5] Burdet L, de Muralt B, Schutz Y, Pichard C, Fitting JW. Administration of growth hormone to underweight patients with chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, randomized, controlled study. 1997, *Am J Respir Crit Care Med*, **156**:1800 - 1806
- [6] Alemzadeh R, Upchurch L, McCarthy V. Anabolic effects of growth hormone treatment in young children with cystic fibrosis. 1998, *J Am Coll Nutr*, **17**: 419 - 424.
- [7] Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, Rice J, McConnell R, Seilheimer DK. Growth hormone improves clinical status in prepubertal children with cystic fibrosis: results of a randomized controlled trial. 2001, *J Pediatr*, **139**: 636

- 642.
- [8] Barry MC, Mealy K, O'Neill S, Hughes A, McGee H, Sheehan SJ, Burke PE, Bouchier-Hayes D. Nutritional, respiratory, and psychological effects of recombinant human growth hormone in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair. 1999, *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, **23**: 128 - 135.
- [9] Huang Y, Wang SR, Yi C, Ying MY, Lin Y, Zhi MH. Effects of recombinant human growth hormone on rat septic shock with intraabdominal infection by *E. coli*. 2002, *World J Gastroenterol*, **8**(6):1134 - 1137
- [10] Wang X, Wang B, Wu J, Wang G. Beneficial effects of growth hormone on bacterial translocation during the course of acute necrotizing pancreatitis in rats. 2001, *Pancreas*, **23**(2):148 - 156
- [11] Fukushima R, Saito H, Inoue T, Fukatsu K, Inaba T, Han I, Furukawa S, Lin MT, Muto T. Prophylactic treatment with growth hormone and insulin-like growth factor I improve systemic bacterial clearance and survival in a murine model of burn-induced gut-derived sepsis. 1999, *Burns*, **25**: 425 - 430
- [12] Inoue T, Saito H, Matsuda T, Fukatsu K, Han I, Furukawa S, Ikeda S, Muto T. Growth hormone and insulin-like growth factor I augment bactericidal capacity of human polymorphonuclear neutrophils. 1998 Oct, *Shock*, **10**(4):278 - 284
- [13] Geffner M. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on T- and B-lymphocytes and immune function. *Acta Paediatr*, Suppl 1997 Nov, **423**:76 - 79
- [14] Wu H, Devi R, Malarkey WB. Localization of growth hormone messenger ribonucleic acid in the human immune system — a Clinical Research Center study. 1996, *J Clin Endocrinol Metab*, **81**(3):1278 - 1282.
- [15] Auernhammer C J, Strasburger C J Effects of Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor I on the immune system. 1995, *Eur J Endocr*, **133**:635 - 645
- [16] Timsit J, Savino W, Salieh B et al. Growth Hormone and Insulin-like Growth Factor I stimulate hormonal function and proliferation of thymic epithelial cells. 1992, *J Clin Endocrinol Metab*, **75**:183 - 188
- [17] Murphy W J. Differential effects of Growth Hormone and Prolactin on murine T cell development and function. 1993, *J Experi Med*, **178**:231 - 236
- [18] Murphy W J. Effects of Growth Hormone and Prolactin immune development and function. 1995, *Life Science*, **57**(1):1 - 14.
- [19] Dardenne M, Savino W. Control of thymus physiology by peptidic hormones and neuropeptides. 1994, *Immunology Today*, **15**(11):518 - 523
- [20] Geffner M. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on T- and B-lymphocytes and immune function. Suppl 1997, *Acta Paediatr*, **423**:76 - 79
- [21] Clark R. The somatogenic hormones and insulin-like growth factor-1: stimulators of lymphopoiesis and immune function. 1997, *Endocr Rev*, **18**:1 - 23
- [22] Murphy W J. 1992, *Proc Natl Acad Sci USA*, **89**:4481 - 4485.
- [23] Murphy W J, Tsarfaty G, Long DL Growth hormone exerts hematopoietic growth-promoting effects in vivo and partially counteracts the myelosuppressive effects of Azidothymidine. 1992, *Blood*, **80**:1443 - 1447.
- [24] Gelato MC. Growth hormone-insulin-like growth factor I and immune function. 1993, *Trends Endocrinol Metab*, **4**:106 - 110
- [25] Mercola KE, Cline MJ, Golde DW et al. Growth hormone stimulation of normal and leukemic human T-lymphocyte proliferation in vitro. 1981, *Blood*, **58**:337 - 340
- [26] Mustafa A, Nyberg F, Mustafa M et al. Growth hormone stimulates production of interferon-gamma by human peripheral mononuclear cells. 1997, *Hormone Research*, **48**:11 - 15.
- [27] Rapaport R, Sills IN, Green L et al. Detection of human growth hormone receptors on IM-9 cells and peripheral blood mononuclear cell subsets by flow cytometry: correlation with growth hormone-binding protein levels. 1995, *J Clin Endocrinol Metab*, **80**:2612 - 2619
- [28] Rapaport R, Sills IN, Green L et al. Detection of human growth hormone receptors on IM-9 cells and peripheral blood mononuclear cell subsets by flow cytometry: correlation with growth hormone-binding protein levels. 1995, *J Clin Endocrinol Metab*, **80**:2612 - 2619
- [29] Badolato R, Bond HM, Valerio G et al. Differential expression of surface membrane growth hormone receptor on human peripheral blood lymphocytes detected by dual fluorescence flow cytometry. 1994, *J Clin Endocrinol Metab*, **79**:984 - 990
- [30] Bidlingmaier M, Auernhammer CJ, Feldmeier H et al. Effects of growth hormone and insulin-like growth factor I binding to nature killer cells. 1997, *Acta Paediatr*, Suppl **423**:80 - 81
- [31] Crist DM, Kramer JC. Supplemental growth hormone increase the tumor cytotoxic activity of natural killer cells in healthy adults with normal growth hormone secretion. 1990, *Metabolism*, **39**:1320 - 1324
- [32] Bozzola M, Valtorta A, Moretta A et al. In vitro and in vivo effect of growth hormone on cytotoxic activity. 1990, *J Pediatr*, **117**:596 - 599
- [33] Saxena GB, Saxena RK, Adler WH et al. Regulation of natural killer activity in vivo. III Effect of hypophysectomy and growth hormone treatment on the natural killer activity of the mouse spleen cell population. 1982, *Int Arch Allergy Appl Immunol*, **67**:169 - 174
- [34] Warwick-Davies J, Lowrie DB, Cole PJ. Growth hormone is a human macrophage activating factor Priming of human monocytes for enhanced release of  $H_2O_2$ . 1995, *J Immunol*, **154**:1909 - 1918
- [35] Fu Y-K, Arkins S, Shang Wang B et al. A novel role of growth hormone and insulin-like growth factor-I Priming neutrophils for superoxide anion secretion. 1991, *J Immunol*, **146**:1602 - 1608
- [36] Paton NI, Newton PJ, Sharpstone DR, Ross HM, Cotton J, Calder AG, Milne E, Elia M, Shah S, Engrand P, Macallan DC, Gazzard BG, Griffin GE. Short-term growth hormone administration at the time of opportunistic infections in HIV-positive patients. 1999, *AIDS*, **13**(10):1195 - 1202
- [37] McNurlan MA, Garlick PJ, Steigbigel RT, DeCristofaro KA, Frost RA, Lang CH, Johnson RW, Santasier AM, Cabahug CJ, Fuhrer J, Gelato MC. Responsiveness of muscle protein synthesis to growth hormone administration in HIV-infected individuals declines with severity of disease. 1997, *J Clin Invest*, **100**(8):2125 - 2132.
- [38] Cominelli S, Raguso CA, Karsegard L, Hirschel B, Gailard R, Genton L, Pichard C. Weight-losing HIV-infected patients on recombinant human growth hormone for 12 wk: a national study. 2002, *Nutrition*, **18**(7-8): 583 - 586.
- [39] Napolitano LA, Lo JC, Gotway MB, Mulligan K, Barbour JD, Schmidt D, Grant RM, Halvorsen RA, Schambelan M, McCune JM. Increased thymic mass and circulating naive CD4 T cells in HIV-1-infected adults treated with growth hormone. 2002, *AIDS*, **16**(8): 1103 - 1111