

生长激素促进糖尿病创面愈合的研究进展

王祖旭 刘小龙

摘要 糖尿病创面是目前国内外临床治疗复杂难愈型创面的难题之一。由于糖尿病所带来的长期高血糖对全身各个脏器的持续损害,造成大小血管、神经发生病变,同时会造成创面持久不退的慢性炎性反应。无论是对于糖尿病所致的溃疡,还是各种原因所造成的创面,治疗起来都十分棘手。生长激素不仅具有促进生长,调节蛋白质、脂肪、葡萄糖氧化代谢等生理作用,还可通过调节各种生长因子水平、缩短炎症阶段等机制加速创面的愈合。近年来重组人生长激素作为生长激素的体外制剂已广泛应用于大面积烧伤等非糖尿病创面中,并且重组人生长激素对于糖尿病创面一样具有促进愈合的作用。本文通过对国内外使用生长激素应用于糖尿病创面的影响进行综述,旨在为临床上用药提供参考。

关键词 生长激素 糖尿病 创面愈合

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.02.036

糖尿病创面的治疗是目前临床遇到的难题之一,据国际糖尿病联盟数据显示,2019年全球约4.63亿人患糖尿病,中国占1.64亿,在中国每年约有82万人因为糖尿病所导致的相关并发症而死亡,其中60岁以下的人群占33.4%^[1]。糖尿病患者群与非糖尿病患者群比较,其心血管病病死率、失明和下肢截肢风险均明显增高。而血糖控制欠佳的糖尿病患者更易并发各种感染,感染的程度也更加严重,糖尿病足是糖尿病患者住院和截肢的主要原因,高糖所导致的下肢末梢血管和周围神经发生病变,使得周围组织缺血缺氧,出现局部的溃疡,甚至坏疽。此外,相当一部分糖尿病患者同时合并高血压、心脏病及肾功能不全,使得无论是糖尿病所致的溃疡或糖尿病合并各种原因所造成的创面,由于缺血、缺氧及持续的炎性反应,导致创面长期迁延不愈,严重者会发生创面细菌入血造成菌血症、脓毒血症,严重危及患者的生命,在治疗中十分棘手,也增加了患者的平均住院时间和住院费用,严重影响患者的生存质量。

一、糖尿病创面难愈机制

糖尿病所造成的长期高血糖会对全身的神造成损害,而周围神经病变是糖尿病神经病变最常见的形式。糖尿病神经病变可以改变自主、运动和感觉功能,影响四肢的末梢神经,其中以足部最为明显,改变感觉功能,引起不正常的感觉和进行性麻木,促进糖

尿病足溃疡的发生及发展,严重者可导致截肢。

正常组织的修复过程包括局部炎性反应阶段、细胞增殖分化和肉芽组织生成阶段以及组织塑形阶段,由炎性细胞、修复细胞、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)以及多种细胞因子等共同参与、协同配合、互相调控,使得创面早期封闭,重塑皮肤的生理结构。

糖尿病创面愈合过程的主要特征是持续存在的慢性炎性反应,血管形成过程被破坏以及细胞外基质调节失衡。同正常组织修复过程相同,糖尿病创面形成后,趋化因子驱动中性粒细胞和巨噬细胞迅速渗入受损创面,同时释放多种炎性细胞因子,例如白介素-1(interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)。但由于持续的高血糖状态,中性粒细胞的寿命减短、清除率增高,导致其不能及时抵达创面基底,而是和创面周围及周围血管组织外的晚期糖基化终末产物结合,释放大量的炎性细胞因子,最终在创面周围形成炎症带,降解多种促进创面愈合的生长因子,阻碍创面愈合^[2]。

而巨噬细胞在接受到瀑布式的炎症信号后,表型的转换发生紊乱。在正常创面愈合过程中,巨噬细胞会由促炎表型M1向愈合相关表型M2转换,并生成VEGF等多种生长因子,促进新生血管形成、胶原沉积及创面肉芽形成^[3]。但在糖尿病创面中,巨噬细胞M1和M2表型转换失衡。巨噬细胞长期保持在促炎表型M1,使得炎症进一步扩大,并且使基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)产生增加和金属蛋白酶组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMPs)减少,导致ECM成分中的胶原、弹性蛋

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(2019D01C161)

作者单位:830001 乌鲁木齐,新疆医科大学研究生院

通讯作者:刘小龙,主任医师,硕士生导师,电子邮箱:ssklxlr@

163.com

白、纤维连接蛋白被降解,从而使 ECM 的调节受损,中断创面的愈合^[4]。

新生血管的形成是干预创面愈合的一个重要条件,然而糖尿病使得促进新生血管形成与成熟之间的平衡受到了干扰。暴露于高糖水平的血管内皮细胞中血管生成功能失调,使得局部创面毛细血管密度不足。同时,高血糖会影响低氧诱导因子(hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α)的稳定性和激活,抑制 HIF-1 靶基因之一的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)生成^[5]。Dominik 等^[6]对 HIF-1 α 基因敲除小鼠建立创面模型及缺血皮瓣模型,并对上述模型进行分析。结果显示,由于 HIF-1 α 的缺失,使 VEGF 信号降低,导致创面血管密度降低,从而影响正常血管化肉芽组织的形成,进而影响创面的愈合。

此外,在糖尿病创面中,参与启动和维持愈合过程的多种生长因子的产生受到损害。例如,胰岛素样生长因子 1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)和细胞转化生长因子 β (transforming cell growth factor- β , TGF- β)水平降低。IGF-1 可参与细胞肉芽形成和创面的再上皮化。在配体结合到特定的细胞表面受体后,TGF- β 可增强角质形成细胞的增殖和迁移、分化,并促进 ECM 产生和创面血管生成,刺激成纤维细胞收缩胶原蛋白凝胶,使得创面上皮化形成加快,创面收缩程度增加,对伤口愈合发挥多种作用^[7]。Okizaki 等^[8]研究表明,在糖尿病小鼠建立创面模型后,糖尿病小鼠的创面愈合和血管生成受到抑制,创面肉芽组织中 VEGF 和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)的表达减弱。同时,糖尿病小鼠创面模型中增强了 M1 型巨噬细胞的募集,并抑制 M2 型巨噬细胞的募集,使 TGF- β 分泌明显减少,给予 TGF- β 治疗后的糖尿病小鼠恢复了伤口愈合和血管生成,并使肉芽组织中的 M1/M2 型巨噬细胞平衡正常化。

二、生长激素概述

生长激素(growth hormone, GH)是脑垂体远侧部嗜酸性细胞分泌的一种蛋白质激素。人的 GH 相对分子质量为 21500,含 191 个氨基酸,是促进生长的重要激素,GH 分泌减退或过多,均会对不同年龄的人引起不同的后果。GH 在垂体外表达可发生在神经、免疫、生殖、消化和呼吸组织,以及皮肤、肌肉、骨骼和心血管系统中^[9]。

在生理条件下, GH 通过促进氨基酸进入细胞以

及 RNA 的生物合成,从而加速蛋白质的合成,减少蛋白质的氧化分解,诱导骨骼肌肥大,同时促进脂质代谢分解和糖异生,增加游离脂肪酸水平和葡萄糖水平,为机体的生命活动提供能量^[10]。在骨骼系统中,促进骨的生长,加强骨骼密度^[11]。GH 还可作为增效剂,加强其他激素对靶器官的作用,并对免疫系统的细胞生长、增殖以及免疫功能的维持与修复发挥整合作用,Lindboe 等^[12]研究表明,低剂量 rhGH 可改善胸腺功能和 T 细胞功能。同时,在心血管系统中 GH 可调节心脏的生长和心肌收缩力,从而维持正常成年人的心脏质量和功能^[13]。

重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)是 1985 年由重组 DNA 技术生产而得,其化学结构经鉴定与人类脑垂体所分泌生长激素完全相同。利用重组 DNA 技术获得的人重组生长激素(rhGH),其蛋白质分子结构及理化性质和天然生长激素完全相同^[14]。不仅可替代天然 GH 用于治疗儿童 GH 缺乏性侏儒症,近年来还被广泛应用于重症患者,尤其在烧伤、普外等各个领域,取得较好的疗效。

三、生长激素促进创面愈合机制

GH 除了正常的生理作用外,还对损伤后的各种创面的愈合具有促进作用。GH 在正常创面的愈合中,通过促进表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、VEGF、FGF 等生长因子的释放,调节 IGF-1 表达,从而诱导角质细胞和纤维母细胞增生,使角质层增厚,刺激周围神经再生,改变细胞的趋化性,增加角质细胞迁移,促进肉芽和上皮形成,并促进创面血管的生成,增加创面组织中微血管数量,改善创面组织中血液供应。同时刺激巨噬细胞、肥大细胞和 T 淋巴细胞生长,调节免疫功能,并减少创面炎症细胞因子的释放,缓解创面持续慢性炎症反应,为创面愈合提供有利条件。大面积烧伤的患者,在遭受创伤之后,患者的静息能量消耗和尿液氮排泄量增加。无法提供足够的营养支持,出现蛋白质-能量营养不良。可导致创面愈合不良,从而增加患者的病死率,而 GH 可改善术后患者的氮平衡,减轻骨骼肌蛋白质分解和降低烧伤患者尿中肌酐的排泄,促进机体血清前白蛋白、转铁蛋白的合成,促进血浆蛋白 mRNA 表达、减少蛋白和脂肪分解,从而促进伤口愈合^[15]。

创面愈合后瘢痕的形成也是亟待解决的难题之一,人类皮肤的力学特性主要取决于细胞外基质,基质中的 I 型与 III 型胶原蛋白(纤维状胶原蛋白)的比例是组织强度和结构的主要决定因素。高含量的胶

原蛋白Ⅲ的存在可以提供更大的灵活性和张力,在伤口愈合期间,Ⅲ型胶原蛋白的含量可以调节瘢痕形成,而Ⅰ型胶原蛋白的高分泌与增生性瘢痕形成之间存在直接关系。而GH的使用可以增加Ⅲ型胶原蛋白的表达,从而减少增生性瘢痕的形成^[16]。综上所述,在正常创面的愈合中,GH通过更快地缩短炎症阶段,加速再上皮化,胶原沉积和刺激血管生成来加速皮肤伤口的愈合,并减轻瘢痕的形成。

GH具有强大的促进创面愈合的作用,并且能促进创面新生血管的形成,因此可以认为,GH也同样能促进糖尿病创面的愈合。糖尿病形成的足部创面是糖尿病创面治疗中的难题,也是糖尿病患者最常见的并发症。吴晓华等^[17]研究显示,在对糖尿病足患者足部创面采用rhGH治疗后,提升了患者足部创面的愈合率,缩短了创面愈合时间,减少了患者平均住院时间。糖尿病足的患者常合并外周动脉栓塞(peripheral artery embolization, PAD),而PAD患者在行走和休息时会遭受持续的缺血再灌注综合征,产生影响肌肉纤维的活性氧,并损害线粒体功能,降低能量产生,使得下肢溃疡创面的愈合更加困难,GH作为一种线粒体保护剂有助于恢复线粒体功能。并且,在血管床中,GH不仅可以帮助调节血管生长因子的产生,同时可刺激一氧化氮(NO)的产生,恢复内皮功能,减少相关的氧化应激^[18]。Caicedo等^[19]研究显示,GH能够逆转结构性血管病变,例如内膜中层厚度,同时增加皮肤毛细血管密度和通透性。同时,GH还可通过作用于自主神经系统而具有血管活性作用,例如GH调节中枢交感神经活动,影响血管周围阻力,从而改善创面周围血供,为加速创面愈合提供有利条件。

四、生长激素的使用现状

目前在临床上对使用生长激素治疗适应症的研究日益广泛,在糖尿病的并发症中也逐渐找到其使用价值。国际糖尿病联盟数据显示,长期糖尿病患者患心血管疾病的风险较常人高2~3倍,长期高血糖可使凝血系统更加活跃,增加血液凝块的风险。糖尿病也与高血压和胆固醇水平相关,高血压、高胆固醇、高血糖会导致心血管并发症的风险增加,例如心绞痛、冠状动脉疾病、心肌梗死、脑卒中、外周动脉疾病和充血性心力衰竭,心血管并发症是糖尿病患者最常见的死亡原因。Di等^[20]研究显示,GH可改善血脂浓度异常,对调节体脂百分比、总胆固醇和低密度脂蛋白水平以及舒张压水平有益,但对甘油三酯水平没有显

著影响。而短期使用GH治疗,一方面可改善内皮功能障碍,同时对纠正动脉粥样硬化有一定帮助。另一方面改善了氧化还原失衡,增加了主要动脉闭塞后侧支血管的出现,改善了伤口的愈合,并改善了心肌梗死或心力衰竭后的心脏功能^[18]。

Tuffaha等^[21]研究显示,在周围神经损伤后的雄性大鼠中,生长激素疗法可促进轴突再生,减少肌肉萎缩并促进肌肉神经支配。Lin等^[22]研究显示,对脑卒中患者进行外周GH治疗可刺激认知恢复,同时发现IGF-1和VEGF等神经营养因子的表达增加,促进突触形成和髓鞘形成的标志物以及脑血管网络的形成。

病情超过10年的糖尿病患者常合并不同程度的视网膜病变,Diana等^[23]研究显示,生长激素和生长激素受体在眼组织中存在表达,GH可在角膜组织中诱导成纤维细胞促进角膜上皮伤口愈合,并在视网膜组织中具有神经保护功能。综上所述,GH可改善糖尿病所导致的心血管疾病、中枢及周围神经病变、视网膜病变所造成的不良预后。

五、展 望

目前应用在临床上治疗大面积烧伤的GH所使用的剂量为0.2~0.4U/kg^[17,24],林锟等^[24]和田方圆等^[25]研究显示,使用GH治疗大面积烧伤增加了患者高血糖持续状态的发生率,因此国内外关于糖尿病创面或溃疡使用GH的研究较少。王克甲等^[26]研究显示,在对正常大鼠创面模型进行局部使用GH后,创面愈合时间缩短,蛋白水平增加,同时检测大鼠血液中EGF、FGF、VEGF的表达水平明显高于未注射组的大鼠。尚涛等^[27]研究显示,长期大量应用GH可致血糖水平升高,但使用小剂量GH进行短期治疗后,患者的血糖水平变化与常规治疗未见明显差别,并可将患者血糖水平调整在合理范围内,不会发生高血糖而使创面愈合延迟。近年来研究也证实了短时使用生长激素不会使血糖及糖化血红蛋白升高,反而会改变患有PAD的糖尿病患者末梢缺血的症状^[18]。邓宁等^[28]研究显示,给予糖尿病小鼠皮下注射GH治疗7天后,实验组小鼠血糖、血脂、胰岛素以及胰高血糖素含量较对照组明显降低,但这种效果是否在临床研究中也存在还需开展深入研究。

综上所述,GH已广泛应用于大面积烧伤及非糖尿病创面,近年来的一些研究表明,GH在糖尿病创面一样有较高的使用价值,但是需要调整使用剂量及方法。糖尿病并不是使用GH治疗的绝对禁忌证,而

且对于病程较长的糖尿病患者, GH 在改善各种并发症所造成不良预后的方面也有着积极的作用。GH 具有强大的促进创面愈合的能力, 对于缩短糖尿病创面患者住院时间、减少住院费用大有裨益。因此寻找合适的 GH 使用方法和剂量, 确定风险与收益的平衡点, 对临床用药做出正确的指导, 是目前亟待解决的问题。

参考文献

- Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, *et al.* Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition[J]. *Diabetes res Clin Pract*, 2019, 157: 107843
- Vatankhah N, Jahangiri Y, Landry GJ, *et al.* Predictive value of neutrophil - to - lymphocyte ratio in diabetic wound healing[J]. *J Vasc Surg*, 2017, 65(2): 478 - 483
- Wang H, Feng Y, Jin X, *et al.* Augmentation of hypoxia - inducible factor - 1 - alpha in reinfused blood cells enhances diabetic ischemic wound closure in mice[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 114251 - 114258
- Spampinato SF, Caruso GI, De Pasquale R, *et al.* The treatment of impaired wound healing in diabetes: looking among old drugs[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(4): 1 - 17
- Wang H, Feng Y, Jin X, *et al.* Augmentation of hypoxia - inducible factor - 1 - alpha in reinfused blood cells enhances diabetic ischemic wound closure in mice[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(69): 114251 - 114258
- Duscher D, Maan ZN, Whittam AJ, *et al.* Fibroblast - specific deletion of hypoxia inducible factor - 1 critically impairs murine cutaneous neovascularization and wound healing [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2015, 136(5): 1004 - 1013
- Lichtman MK, Otero - Vinas M, Falanga V. Transforming growth factor beta (TGF - β) isoforms in wound healing and fibrosis[J]. *Wound Repair Regen*, 2016, 24(2): 215 - 222
- Okizaki S, Ito Y, Hosono K, *et al.* Suppressed recruitment of alternatively activated macrophages reduces TGF - β 1 and impairs wound healing in streptozotocin - induced diabetic mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 70: 317 - 325
- List EO, Berryman DE, Buchman M, *et al.* GH knockout mice have increased subcutaneous adipose tissue with decreased fibrosis and enhanced insulin sensitivity [J]. *Endocrinology*, 2019, 160(7): 1743 - 1756
- Aurensanz Clemente E, Samper Villagrasa P, Ayerza Casas A, *et al.* Effects of growth hormone treatment on anthropometrics, metabolic risk, and body composition variables in small for gestational age patients[J]. *An Pediatr (Barc)*, 2017, 86(5): 240 - 248
- Böker J, Völzke H, Nauck M, *et al.* Associations of insulin - like growth factor - I and insulin - like growth factor binding protein - 3 with bone quality in the general adult population[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2018, 88(6): 830 - 837
- Lindboe JB, Langkilde A, Eugen - Olsen J, *et al.* Low - dose growth hormone therapy reduces inflammation in HIV - infected patients: a randomized placebo - controlled study [J]. *Infect Dis (Lond)*, 2016, 48(11 - 12): 829 - 837
- Isgaard J, Arcopinto M, Karason K, Cittadini A. GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart [J]. *Endocrine*, 2015, 48(1): 25 - 35
- 张培培, 杨化新, 徐康森, 等. 重组人生长激素的研究 [C]. 中国分析测试协会科学技术奖发展回顾, 北京: 北京科学技术出版社, 2015: 99 - 100
- Gus EI, Shahrokhi S, Jeschke MG. Anabolic and anticatabolic agents used in burn care: what is known and what is yet to be learned [J]. *Burns*, 2020, 46(1): 19 - 32
- Cristóbal L, de Los Reyes N, Ortega MA, *et al.* Local growth hormone therapy for pressure ulcer healing on a human skin mouse model [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4157
- 吴晓华, 许晋川, 吕静美, 等. 创面负压引流联合重组人生长激素治疗老年糖尿病足的疗效观察 [J]. *医学临床研究*, 2018, 35(7): 1298 - 1300
- Caicedo D, Díaz O, Devesa P, *et al.* Growth hormone (GH) and cardiovascular system [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(1): 1 - 40
- Caicedo D, Devesa P, Arce VM, *et al.* Chronic limb - threatening ischemia could benefit from growth hormone therapy for wound healing and limb salvage [J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2018, 12(2): 53 - 72
- Di Somma C, Scarano E, Savastano S, *et al.* Cardiovascular alterations in adult GH deficiency [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31(1): 25 - 34
- Tuffaha SH, Budihardjo JD, Sarhane KA, *et al.* Growth hormone therapy accelerates axonal regeneration, promotes motor reinnervation, and reduces muscle atrophy following peripheral nerve injury [J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 137(6): 1771 - 1780
- Lin Kooi Ong, Chow WZ, TeBay C, *et al.* Growth hormone improves cognitive function after experimental stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(5): 1257 - 1266
- Pérez - Ibave DC, Garza - Rodríguez ML, Pérez - Maya AA, *et al.* Expression of growth hormone and growth hormone receptor genes in human eye tissues [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 181: 61 - 71
- 林锷, 罗银燕. 重组人生长激素对烧伤植皮成活生长的促进作用的研究 [J]. *数理医药学杂志*, 2016, 29(4): 482 - 484
- 田方圆, 吴斌, 徐珽, 等. 重组人生长激素治疗成年重度烧伤患者有效性和安全性的系统评价 [J]. *中华烧伤杂志*, 2017, 33(9): 568 - 573
- 王克甲, 李小强, 韩夫, 等. rh - GH 在促进大鼠创面愈合中的作用研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(10): 1882 - 1886
- 尚涛, 任艳丽, 李静, 等. 重组人生长激素治疗前后糖尿病足患者血清中 IGF - 1、IGFBP - 3 和血浆蛋白水平的变化及其意义 [J]. *吉林大学学报: 医学版*, 2017, 43(6): 1209 - 1214
- 邓宁, 胡庆芬, 邱宇阳, 等. 重组人生长激素对糖尿病小鼠胰岛 β 细胞功能的保护作用机制分析 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(9): 912 - 916

(收稿日期: 2020 - 07 - 30)

(修回日期: 2020 - 08 - 29)