

• 临床研究 •

重组人生长激素治疗新生儿败血症的临床研究

沈 琼¹, 齐卫斌², 梁 平³, 杨会茹⁴, 戎惠娟³, 张新荣³, 周 凤³, 殷 韦³

1. 武警河北总队医院 妇产科, 河北 石家庄 050081
2. 石家庄市第四医院, 河北 石家庄 050011
3. 河北医科大学附属第四医院, 河北 石家庄 050019
4. 新乐市人民医院, 河北 新乐 050700

摘 要: **目的** 观察重组人生长激素治疗败血症患儿的临床疗效及对肌酸激酶同工酶(CK-MB)、肌酸磷酸激酶(CK)和血清炎症因子的影响。**方法** 2011年2月—2014年5月武警河北总队医院收治的败血症患儿80例,随机分为对照组和治疗组,每组40例。对照组给予综合治疗,同时给予抗生素治疗。治疗组患者入院第2天腹部sc注射用重组人生长激素,0.1 U/kg,隔日1次,其他治疗同对照组。两组均连续治疗10 d。比较两组的临床疗效,同时比较两组治疗前后CK-MB、CPK、中性粒细胞凝胶酶载脂蛋白(NGAL)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)以及胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的变化。**结果** 对照组和治疗组总有效率分别为77.5%、90.0%,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组CK、CK-MB、NGAL、TNF- α 、IGF-1水平均较治疗前明显下降,同组比较差异有统计学意义($P<0.05$);且治疗组的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 重组人生长激素治疗新生儿败血症有较好的临床疗效,可降低患儿心肌损伤,减轻全身炎症反应。

关键词: 注射用重组人生长激素;新生儿败血症;肌酸激酶同工酶;肌酸磷酸激酶

中图分类号: R985 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2015)02-0157-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2015.02.010

Clinical study on recombinant human growth hormone in treatment of neonatal sepsis

SHEN Qiong¹, QI Wei-bin², LIANG Ping³, YANG Hui-ru⁴, RONG Hui-juan³, ZHANG Xin-rong³, ZHOU Feng³, YIN Wei³

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Armed Police Hebei Corps Hospital, Shijiazhuang 050081, China
2. The Fourth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, China
3. Hebei Medical University Fourth Hospital, Shijiazhuang 050019, China
4. The People's Hospital of Xinle City, Xinle 050700, China

Abstract: Objective To investigate the efficacy of recombinant human growth hormone (rhGH) in treatment of neonatal sepsis, the influences of recombinant human growth hormone about CK-MB, CK, and serum inflammatory factors. **Methods** Children (80 cases) with neonatal sepsis who came to the Armed Police Hebei Corps Hospital from February 2011 to May 2014 were randomly divided into the control and treatment groups, and each group had 40 cases. The patients in control group were given comprehensive treatment, and at the same time they were iv administered with corresponding antibiotics. The patients in treatment group were sc administered with Recombinant Human Growth Hormone for injection every other day, 0.1 U/kg, and other treatment was the same as the control group. The patients in the two groups were treated for 10 d. After the treatment, the efficacy was evaluated, at the same time the changes of CK-MB, CK, NGAL, TNF- α , and IGF-1 in two groups were compared. **Results** The efficacies in the control and

收稿日期: 2015-01-17

基金项目: 河北省卫生厅科研基金项目(20110569)

作者简介: 沈 琼, 工作于武警河北总队医院妇产科。Tel: 1399087183 E-mail: shenqiong47@126.com

treatment groups were 77.5% and 90.0%, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CK, CK-MB, NGAL, TNF- α , and IGF-1 in two groups were significantly decreased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And the improvement degree of the treatment group was better than that in the control group, with significant differences between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Recombinant human growth hormone has the good clinical effect in treatment of neonatal sepsis, and can reduce myocardial injury, which can relieve systemic inflammatory response.

Key words: recombinant human growth hormone for injection; neonatal sepsis; CK-MB; CK

新生儿败血症是一种危重病症,是致病菌进入患儿血行并在血液中生长期殖、产生毒素造成全身性细菌感染的一种疾病,其特点是感染途径多,病人免疫功能低下,死亡率较高^[1-2]。临床常选用氨苄青霉素或青霉素 G 及甲氧苄青霉素再加一个氨基糖苷类抗生素进行治疗。耐药性病例常加用头孢噻肟,再根据药敏结果及感染部位调整抗生素疗法。

越来越多的研究发现,严重感染往往存在过度炎症反应和免疫反应失衡^[3-4],容易造成多器官损伤和功能衰竭,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)的动态变化可能反映患者病情的变化^[5]。因此,控制炎症反应,调整机体免疫平衡,清除过多的炎症因子,及早保护各脏器显得尤为重要。本研究在常规治疗基础上加用重组人生长激素治疗新生儿败血症取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2011年2月—2014年5月入住武警河北总队医院新生儿科 NICU 的败血症患儿 80 例,其中,男 46 例,女 34 例。所选病例均符合中华医学会儿科学分会新生儿学组的新生儿败血症诊断标准^[2]。该研究通过医院伦理委员会批准,患儿家属均已签署知情同意书。其中,宫内感染性肺炎 54 例,坏死性小肠结肠炎 10 例,先天梅毒感染 4 例,巨细胞病毒感染 4 例,呼吸机相关性肺炎 8 例。入院前的平均病程 (2.0 ± 1.8) d。

1.2 药物

注射用重组人生长激素由长春金赛药业有限责任公司生产,规格 4.5 U/瓶,产品批号 20110101、20120112、20130119、20140223。

1.3 分组和治疗方法

所有患者随机分为对照组和治疗组,每组各 40 例。其中,治疗组男 24 例,女 16 例,年龄 4~25 d,平均年龄 (18.6 ± 3.5) d;对照组男 22 例,女 18 例,年龄 6~23 d,平均年龄 (19.1 ± 4.2) d。两组患者性别构成、年龄、病情比较无统计学意义,具有可比性。

对照组给予综合治疗,包括呼吸、营养、脑功能支持和心脏及肝肾功能支持,同时给予抗生素治疗。治疗组患者入院第 2 天 21:00 腹部 sc 注射用重组人生长激素,0.1 U/kg,隔日 1 次,其他治疗同对照组。两组均连续治疗 10 d。

1.4 临床疗效判定标准^[5]

显效:化验检查指标好转;有效:治疗后化验检查结果全部恢复正常;无效:治疗后化验检查指标无明显改变或加重。

有效率 = (显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

住院第 2、12 天早晨空腹取血 2 mL 于普通管中,应用放免法检测肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 以及胰岛素样生长因子-1 (IGF-1);同时取血 2 mL 于生化管,采用日立-7170 全自动生化分析仪检测肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、肌酸磷酸激酶 (CK);采用酶联免疫吸附法检测血浆中 NGAL 浓度。

1.6 不良反应

观察两组患者在治疗过程中有无注射局部皮肤一过性反应(如红肿等)、水肿、腹泻、消化不良、恶心、呕吐、过敏等不良反应发生。

1.7 统计学分析

应用 SPSS 11.5 统计软件包对研究数据进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,进行 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后,对照组显效 26 例,有效 5 例,有效率为 77.5%,治疗组显效 22 例,有效 14 例,有效率为 90.0%,两组有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组观察指标比较

治疗后,两组 CK、CK-MB、NGAL、TNF- α 、IGF-1 水平均较治疗前明显下降,同组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗组的改善程度优于对照组,两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

表1 两组临床疗效比较
Table 1 Efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	有效率/%
对照	40	26	5	9	77.5
治疗	40	22	14	4	90.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表2 两组观察指标比较 ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)
Table 2 Comparison on observational indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n=40$)

组别	观察时间	CK/(U·L ⁻¹)	CK-MB/(U·L ⁻¹)	NGAL(mg·mL ⁻¹)	TNF- α /(pg·mL ⁻¹)	IGF-1/(ng·mL ⁻¹)
对照	治疗前	184.2 $\pm$ 40.2	60.8 $\pm$ 14.0	6.1 $\pm$ 2.4	172.0 $\pm$ 10.4	87.7 $\pm$ 17.4
	治疗后	164.0 $\pm$ 21.4*	36.6 $\pm$ 10.5*	3.7 $\pm$ 0.5*	101.0 $\pm$ 2.3*	79.1 $\pm$ 20.3*
治疗	治疗前	189.5 $\pm$ 53.3	58.4 $\pm$ 13.3	5.4 $\pm$ 3.1	178.1 $\pm$ 12.4	89.8 $\pm$ 15.6
	治疗后	150.2 $\pm$ 30.2* [▲]	23.5 $\pm$ 5.6* [▲]	2.9 $\pm$ 1.2* [▲]	92.1 $\pm$ 9.8* [▲]	66.4 $\pm$ 20.3* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: [▲] $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.3 两组不良反应比较

治疗期间治疗组3例患儿出现一过性注射部位红肿,对照组有2例患儿出现一过性注射部位红肿,随着治疗进行症状消失,其他均无严重不良反应发生。

3 讨论

人体在重症感染状态下,会发生强烈的应激反应,激活自主性分泌及下丘脑-垂体-靶腺轴,使合成激素释放减少,分解激素释放增加,进一步导致机体内环境和代谢发生显著改变,从而发生严重代谢紊乱,免疫功能下降^[6]。新生儿败血症时,由于病原体及其产生的毒素对心肌细胞的作用,导致患儿心肌细胞缺氧缺血改变引起心肌炎、心力衰竭等^[7]。CK主要存在于骨骼肌和心肌组织,存在于细胞质内,俗称“胞浆酶”,当重症感染时患儿机体产生超量的超氧阴离子自由基,这些超氧阴离子具备活性,常呈链锁式发生反应,细胞膜的完整性就会遭到损伤,其通透性发生改变^[8],进一步引起超微结构受损,最终使患儿血清中心肌酶升高。当骨骼肌和心肌受损时,该酶易入血而在血清中检测到。肌酸肌酸同工酶是心肌特异性同工酶,在心肌细胞内最高,正常血液中含量极微,主要存在于细胞质中,当心肌细胞严重受损时才释放入血,因此CK-MB水平变化能早期敏感反映出心肌损害的程度^[9],对判定心肌受损具有很高特异性。CK-MB结果越高,说明心肌损伤程度就越重。感染的同时其

中一些细胞因子如IFN- γ 、TNF- α 等产生增多,导致患儿全身的炎症反应以至于多器官功能衰竭^[10]。

目前对于新生儿败血症多采用抗感染治疗、同时给予器官功能支持等综合治疗,包括循环、脑功能、营养支持、呼吸支持、纠正内环境紊乱及预防并发症等措施。在本疾病的治疗过程中调整机体免疫平衡,控制炎症反应,清除较多炎症因子,及早保护心肌和防止肾脏损伤显得尤为重要。重组人生长激素具有促进蛋白质的合成,促进生长发育,增强机体免疫力,加快组织修复,提高应激能力,降低应急反应等作用^[10]。严重腹腔感染被认为是败血症的主要原因,而败血症主要致死原因便是循环功能障碍,根据现代药理学研究发现,重组人生长激素可以改善败血症大鼠循环功能障碍。已有研究表明败血症患者肠黏膜结构受损,而接受重组人生长激素治疗有助于维护肠黏膜的屏障功能,减轻肠道细菌及脂多糖移位;另外能显著减轻败血症大鼠肺水肿,降低肺泡通透性,减轻肺损伤程度,对败血症大鼠急性肺损伤具有明显的治疗作用^[10]。以上研究从不同角度诠释了重组人生长激素在治疗败血症中的作用。另有研究发现重组人生长激素可改善心肌梗死大鼠心肌炎性因子表达和心脏功能,该作用与其降低心肌细胞促炎细胞因子和升高抗炎因子的作用有关^[11]。

综上所述,重组人生长激素治疗新生儿败血症有较好的临床疗效,可降低患儿心肌损伤,减轻全

身炎症反应。但本研究相对时间较短,深入研究需要大样本的数据支持,临床疗效有待进一步证实。

参考文献

- [1] 黄莉,陈建丽,靳蓉,等.重组人生长激素对全身炎症反应综合征患儿细胞免疫及炎症因子的影响[J].临床儿科杂志,2012,30(1):41-44.
- [2] 中华医学会儿科学分会新生儿学组,余加林,吴仕孝.新生儿败血症诊疗方案[J].中华儿科杂志,2003,41(12):897-899.
- [3] 王成秀,符州,谢琴,等.50例危重新生儿T细胞亚群及免疫抗体的检测[J].第三军医大学学报,2007,29(24):2360-2366.
- [4] Gallardo F, Gallardo Garcia M B, Cabra M J, et al. Nutrition and anaemias in critical illness [J]. Nutr Hosp, 2010, 25(1): 99-106.
- [5] 诸福棠,吴瑞萍,胡亚美,等.实用儿科学上册[M].第6版.北京:人民卫生出版社,1996:480-481.
- [6] 崔娜.下丘脑-垂体-靶腺轴功能改变对严重感染患者病程及预后的影响[D].北京:中国协和医科大学,2005.
- [7] 何郁华.肺炎急性期心肌酶与免疫的相关性[J].实用儿科临床杂志,1995,10(2):86-87.
- [8] Fonseca E, Carcia A. Elevation of activity of creatine phosphokinase (CK) and its isoenzymes in the new-born is associated with fetal asphyxia and risk at birth [J]. Clin Biochem, 1995, 28(1): 91-95.
- [9] 周其全,刘福玉,郑必海,等.白细胞与白细胞介素增高在急性高原病并发多器官功能障碍中的作用及临床意义[J].中国危重病急救医学,2007,19(10):588-592.
- [10] 黄英.重组人生长激素对大鼠败血症的治疗作用及机制研究[D].成都:四川大学,2004.
- [11] 荣书玲,王庸晋,王晓林,等.重组人生长激素对心肌梗死大鼠心功能及心肌炎性因子表达的影响[J].中华老年医学杂志,2008,27(10):780-784.