

• 临床研究 •

## 生长激素缺乏症儿童应用聚乙二醇重组人生长激素治疗前后免疫状态的变化

谭娟<sup>1,2</sup>, 汤勇泉<sup>3</sup>, 王汇通<sup>1</sup>, 陈冠宇<sup>3</sup>, 王映丹<sup>1</sup>, 周文娣<sup>1,3\*</sup><sup>1</sup>徐州医科大学淮安临床学院儿科, 江苏 淮安 223300; <sup>2</sup>洪泽区人民医院儿科, 江苏 淮安 223100; <sup>3</sup>南京医科大学附属淮安第一人民医院儿科, 江苏 淮安 223300

**[摘要]** 目的: 观察生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD)儿童在应用聚乙二醇重组人生长激素(polyethylene glycol-conjugated-recombinant human growth hormone, PEG-rhGH)治疗前后淋巴细胞亚群、免疫球蛋白、辅助T细胞(Th1/Th2)细胞因子水平等免疫指标的变化, 探讨PEG-rhGH对GHD儿童免疫功能的影响。方法: 选取2022年5月—2023年6月就诊于淮安市第一人民医院及洪泽区人民医院儿科的55例GHD患儿为研究对象, 依据患者意愿将其分为对照组( $n=25$ )和PEG-rhGH组( $n=30$ ), 对照组予以运动、饮食及睡眠指导, PEG-rhGH组在此基础上给予PEG-rhGH治疗, 检测治疗前和治疗3个月时两组患儿身高、骨龄、体重指数(body mass index, BMI)、血胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)、淋巴细胞亚群、Th1/Th2细胞因子、免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)水平等, 比较治疗前后各项指标的变化。结果: 治疗前两组患儿各项指标基线水平差异无统计学意义, 治疗3个月PEG-rhGH组身高标准差、生长速率及血IGF-1水平较前升高, 显著高于对照组患儿; PEG-rhGH组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>细胞比例和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>以及IgA、IgM、IgG水平较治疗前升高, 显著高于对照组, 而CD8<sup>+</sup>细胞比例较前降低, 显著低于对照组, 两组CD19<sup>+</sup>及CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>细胞比例差异无统计学意义; PEG-rhGH组Th1/Th2细胞因子白介素(interleukin, IL)-2、IL-6及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平较治疗前降低, 显著低于对照组, 两组IL-4和干扰素 $\gamma$ 水平差异无统计学意义。结论: PEG-rhGH治疗GHD患儿改善其身高时, 还影响其细胞免疫和体液免疫。

**[关键词]** 生长激素缺乏症; 矮小症; 聚乙二醇重组人生长激素; 免疫功能**[中图分类号]** R723.2**[文献标志码]** A**[文章编号]** 1007-4368(2024)12-1696-06

doi: 10.7655/NYDXBNSN240921

## Alterations in immune status among pediatric patients with growth hormone deficiency pre- and post-treatment with PEGylated recombinant human growth hormone

TAN Juan<sup>1,2</sup>, TANG Yongquan<sup>3</sup>, WANG Huitong<sup>1</sup>, CHEN Guanyu<sup>3</sup>, WANG Yingdan<sup>1</sup>, ZHOU Wendi<sup>1,3\*</sup><sup>1</sup>Department of Pediatrics, Huai'an Clinical College of Xuzhou Medical University, Huai'an 223300; <sup>2</sup>Department of Pediatrics, Hongze People's Hospital, Huai'an 223100; <sup>3</sup>Department of Pediatrics, the Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an 223300, China

**[Abstract]** **Objective:** The study aimed to investigate the impact of polyethylene glycol-conjugated recombinant human growth hormone (PEG-rhGH) treatment on immune function in children with growth hormone deficiency (GHD), by analyzing changes in lymphocyte subsets, immunoglobulin levels, and T helper cell (Th1/Th2) cytokines before and after treatment. **Methods:** Fifty-five children diagnosed with GHD were enrolled as study participants from May 2022 to June 2023 at the Department of Pediatrics of Huai'an First People's Hospital and Hongze District People's Hospital. According to the preferences of the participants, they were allocated into a control group ( $n=25$ ) and a PEG-rhGH group ( $n=30$ ). The control group received guidance on exercise, diet, and sleep, while the PEG-rhGH group received PEG-rhGH treatment in addition to these interventions. Measurements of height, bone age, BMI, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), lymphocyte subsets, Th1/Th2 cytokines, and immunoglobulin (Ig) levels were conducted at baseline and 3 months post-treatment. The changes in various parameters before and after the intervention were compared. **Results:** Before treatment,

**[基金项目]** 江苏省妇幼保健协会科研项目(FYX202213)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: hayyzhwd@njmu.edu.cn

there were no significant differences in the baseline levels of the various indicators between the two groups. After 3 months of treatment, the standard deviation of height, growth rate, and serum IGF-1 level in the PEG-rhGH group significantly increased compared to pre-treatment levels and were notably higher than those in the control group. After treatment, the PEG-rhGH group demonstrated a significantly higher proportion of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> as well as elevated levels of IgA, IgM, and IgG compared to the control group, while the proportion of CD8<sup>+</sup> cells was notably lower in the PEG-rhGH group than in the control group. There were no significant differences in the proportion of CD19<sup>+</sup> and CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> cells between the two groups. Additionally, the levels of Th1/Th2 cytokines, interleukin (IL)-2, IL-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the PEG-rhGH group were significantly lower after treatment compared to before, and were significantly lower than those in the control group. There were still no significant differences in the levels of IL-4 and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) between the two groups. **Conclusion:** PEG-rhGH treatment not only improves the height of GHD children but also affects their cellular immunity and humoral immunity.

**[Key words]** growth hormone deficiency; short stature; polyethylene glycol-conjugated recombinant human growth hormone; immune function

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(12): 1696-1701]

生长激素(growth hormone, GH)是由腺垂体合成和分泌的一种肽类激素,可调节胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)的生成,并与之共同促进儿童骨骼的线性生长,在人体生长发育中起着关键性作用。由于GH缺乏或生物效应不足引起的生长障碍称为生长激素缺乏症(growth hormone deficiency, GHD),是儿童内分泌常见疾病,发生率约为1/4 000<sup>[1]</sup>。持续存在且未治疗的GHD,除导致矮小,还可引起代谢紊乱、免疫失调等,影响生活质量和寿命,可以通过补充GH来改善<sup>[2]</sup>。1985年美国食品药品监督管理局(FDA)批准重组人生长激素(recombinant human growth hormone, rhGH)用于治疗GHD。随着科技的发展, rhGH不断更新换代,长效rhGH应运而生并逐渐在治疗GHD的药物选择时得到青睐。聚乙二醇重组人生长激素(polyethylene glycol-conjugated rhGH, PEG-rhGH)是聚乙二醇修饰剂对GH进行化学耦联产生的长效制剂,相比短效制剂,其肾脏清除率更低、半衰期更长、生物学活性更高,其作用优于或等于短效生长激素。随着研究的深入,人们发现GH不仅促进身高增长、调节机体糖脂代谢,还可改善免疫功能<sup>[3]</sup>。“侏儒”老鼠由于缺乏GH,出现脾脏增生、骨髓B淋巴细胞减少,而补充GH可改善<sup>[4]</sup>。其他动物模型的研究也证实补充GH可以促进骨髓细胞的成熟和吞噬细胞的迁移。然而,目前有关GH如何影响免疫系统的认知主要来自对动物模型或成人患者的研究。关于GH如何影响儿童免疫系统的文献报道很少,且结果有时相互矛盾,故有待进一步研究。笔者在临床工作中发现长效rhGH在改善矮身材儿童身高的同时降低了呼吸道、消化道等感染性疾病的发生机率。为进一步

研究PEG-rhGH对GHD儿童免疫功能的可能影响,本研究比较并分析了GHD儿童在应用PEG-rhGH治疗前后免疫状态的变化。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

选取2022年5月—2023年6月就诊于淮安市第一人民医院及洪泽区人民医院儿科的55例GHD儿童为研究对象。纳入标准为青春发育期前的儿童,即女孩4~8周岁,男孩4~9周岁,并且为符合GHD诊断标准的初治儿童。GHD诊断标准<sup>[5]</sup>:①身高低于同年龄、同性别正常健康儿童平均身高的2个标准差或第3个百分位数;②年生长速率:3岁以下每年<7 cm;3岁至青春期前每年<5 cm;青春期每年<6 cm;③骨龄落后于实际年龄 $\geq 2$ 年;④两种药物(左旋多巴和精氨酸)生长激素激发试验结果均提示GH峰值<10  $\mu\text{g/L}$ ;⑤面容幼稚,匀称性矮小,智力发育正常;⑥血清IGF-1水平低于正常。排除标准:①患有其他影响生长的疾病,如遗传代谢病、染色体畸变、急慢性感染性疾病和过敏性疾病以及其他对免疫指标产生影响的情况;②有PEG-rhGH使用禁忌证;③3个月内使用过可能影响生长发育及免疫功能的药物;④依从性差,或其他原因无法遵医嘱完成治疗。本研究通过淮安市第一人民医院伦理委员会批准(伦理号KY-2022-044-01),所有患儿及家长对研究方案知情同意。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 临床资料及分组

由专业儿科医师进行病史询问及体格检查。收集患儿一般资料如年龄、体重、身高等。摄左腕

骨龄片, Greulich-Pyle 法评估骨龄。完善 3 大常规、血生化、甲状腺激素、IGF-1 及染色体等检查。对可疑 GHD 患儿进行左旋多巴和精氨酸生长激素激发试验: 第 1 日晨 6 点空腹口服左旋多巴(剂量 0.01 g/kg), 服药 0、30、60、90、120 min 采血, 免疫化学发光法测定 GH 值; 次日晨 6 点空腹静脉滴注精氨酸(剂量 0.5 g/kg), 用药 0、30、60、90、120 min 采血, 测定 GH 值。根据激发实验结果, 结合患儿临床特征, 将符合入组条件者纳入研究。依据患儿及家长意愿, 分为 PEG-rhGH 组( $n=30$ )和对照组( $n=25$ )。

1.2.2 干预方法

对照组予以营养、运动、睡眠指导: 指导患儿均衡饮食, 同时加强运动锻炼, 每日至少 30 min 中高强度运动量, 此外每日需保证 8 h 以上睡眠。PEG-rhGH 组在此基础上接受 PEG-rhGH 注射液(金赛增, 长春金赛药业股份有限公司, 国药准字 S20140001, 规格 9 mg/支)治疗: 0.2 mg/(kg·周), 每周固定同一天, 睡前 30 min 皮下注射(上臂、大腿或脐周)。两组干预时间均至少连续 3 个月。在治疗前和治疗 3 个月时测定患儿身高、体重、骨龄等, 晨起空腹取血测定 IGF-1, 流式细胞仪检测淋巴细胞亚群, 酶联免疫吸附法测定免疫球蛋白(immunoglobulin, Ig)及辅助 T 细胞(Th1/Th2)分泌的细胞因子, 包括白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、干扰素 $\gamma$ (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )。身高标准差积分(height standard deviation score, HtSDS)=(患儿实测身高-

同性别、同年龄正常儿童身高的中位数)/同性别、同年龄正常儿童身高的标准差。生长速率(growth velocity, GV)=(治疗后身高-开始治疗时的身高)/时间间隔(月) $\times 12$ 。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。定性资料比较采用 $\chi^2$ 检验。对于定量资料, 先进行正态分布检验, 符合正态分布的数据以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 两组样本间比较采用  $t$  检验。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 GHD 患儿治疗前后一般资料的比较

两组患儿治疗前年龄、性别构成比、骨龄、身高、HtSDS、GV、BMI 及血 IGF-1 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, PEG-rhGH 组 HtSDS、GV 及血 IGF-1 水平显著高于对照组, 但骨龄、身高、BMI 两组比较差异无统计学意义。与本组治疗前相比, 治疗后 PEG-rhGH 组 HtSDS、GV、IGF-1 较前升高, 对照组 HtSDS 较前降低, GV 及 IGF-1 无显著变化; 两组患儿的身高均较治疗前增长, 骨龄、体重指数(body mass index, BMI)无显著改变(表 1)。

2.2 两组 GHD 患儿治疗前后淋巴细胞亚群的变化

两组患儿治疗前 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$ 、CD8 $^{+}$ 、CD19 $^{+}$  及 CD3 $^{-}$ CD16 $^{+}$ CD56 $^{+}$  细胞比例及 CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$  比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗 3 个月后, PEG-rhGH 组 CD3 $^{+}$ 、CD4 $^{+}$  细胞比例和 CD4 $^{+}$ /CD8 $^{+}$  显著高于对

表1 PEG-rhGH组与对照组患儿一般资料的比较

| Table 1 Comparison of general data between the PEG-rhGH group and control group of children ( $\bar{x} \pm s$ ) |              |                          |                         |            |       |
|---|--------------|--------------------------|-------------------------|------------|-------|
| Index   | Time(months) | PEG-rhGH group( $n=30$ ) | Control group( $n=25$ ) | $t/\chi^2$ | $P$   |
| Age(years)  |              | 6.82 $\pm$ 1.56          | 6.53 $\pm$ 1.46         | 0.73       | 0.47  |
| Sex(boy/girl)   |              | 19/11                    | 14/11                   | 0.31       | 0.58  |
| BA(years)   | 0            | 5.43 $\pm$ 1.44          | 4.88 $\pm$ 1.22         | 1.52       | 0.13  |
|   | 3            | 5.52 $\pm$ 1.46          | 4.98 $\pm$ 1.23         | 1.46       | 0.15  |
| Height(cm)  | 0            | 110.93 $\pm$ 8.75        | 109.86 $\pm$ 8.19       | 0.46       | 0.64  |
|   | 3            | 114.58 $\pm$ 8.66**      | 110.72 $\pm$ 8.18**     | 1.69       | 0.10  |
| HtSDS   | 0            | -2.24 $\pm$ 0.33         | -2.15 $\pm$ 0.22        | 1.16       | 0.25  |
|   | 3            | -1.78 $\pm$ 0.34**       | -2.26 $\pm$ 0.21**      | 6.11       | <0.01 |
| GV(cm/year)   | 0            | 3.48 $\pm$ 0.59          | 3.35 $\pm$ 0.33         | 0.99       | 0.33  |
|   | 3            | 14.63 $\pm$ 1.51**       | 3.44 $\pm$ 0.62         | 34.70      | <0.01 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )   | 0            | 15.48 $\pm$ 1.21         | 15.41 $\pm$ 1.56        | 0.20       | 0.84  |
|   | 3            | 15.34 $\pm$ 1.26         | 15.52 $\pm$ 1.58        | 0.46       | 0.64  |
| IGF-1(ng/mL)  | 0            | 102.46 $\pm$ 41.02       | 113.74 $\pm$ 37.73      | 1.05       | 0.30  |
|   | 3            | 158.61 $\pm$ 60.25**     | 115.58 $\pm$ 36.97      | 3.11       | <0.01 |

Compared with pre-treatment in this group, \* $P < 0.05$  and \*\* $P < 0.01$ .

照组, 而 CD8<sup>+</sup> 细胞比例显著低于对照组, 两组 CD19<sup>+</sup> 及 CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 细胞比例差异仍无统计学意义。与本组治疗前相比, 治疗后 PEG-rhGH 组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 细胞比例和 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 显著升高, 而 CD8<sup>+</sup> 细胞比例下降, CD19<sup>+</sup> 及 CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> 细胞比例无显著改变; 对照组治疗前后淋巴细胞亚群无显著改变(表2)。

2.3 两组 GHD 患儿治疗前后 Ig 水平的变化

两组患儿治疗前 IgA、IgM、IgG 水平差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗后, PEG-rhGH 组 IgA、IgM、IgG 水平均显著高于对照组。与本组治疗前相比, 治疗后 PEG-rhGH 组 IgA、IgM、IgG 水平显著升高, 而对照组 IgA、IgM、IgG 水平在治疗前后无显著改变(表3)。

表2 PEG-rhGH组与对照组治疗前后淋巴细胞亚群的变化  
Table 2 Changes of lymphocyte subsets in the PEG-rhGH group and control group before and after treatment

| ( $\bar{x} \pm s$ )                                      |              |                |               |          |          |
|--|--------------|----------------|---------------|----------|----------|
| Index  | Time(months) | PEG-rhGH group | Control group | <i>t</i> | <i>P</i> |
| CD3 <sup>+</sup> (%)                                     | 0            | 62.00 ± 5.48   | 64.67 ± 5.57  | 1.79     | 0.08     |
|  | 3            | 68.36 ± 4.39** | 64.98 ± 7.25  | 2.13     | 0.04     |
| CD4 <sup>+</sup> (%)                                     | 0            | 31.21 ± 6.82   | 31.70 ± 7.29  | 0.26     | 0.80     |
|  | 3            | 36.66 ± 7.16** | 32.64 ± 7.12  | 2.08     | 0.04     |
| CD8 <sup>+</sup> (%)                                     | 0            | 25.56 ± 5.74   | 26.36 ± 5.95  | 0.51     | 0.61     |
|  | 3            | 22.21 ± 5.78** | 25.40 ± 5.54  | 2.07     | 0.04     |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>                       | 0            | 1.32 ± 0.54    | 1.30 ± 0.53   | 0.14     | 0.89     |
|  | 3            | 1.79 ± 0.68**  | 1.38 ± 0.53   | 2.45     | 0.02     |
| CD19 <sup>+</sup> (%)                                    | 0            | 15.15 ± 4.85   | 15.39 ± 4.42  | 0.19     | 0.85     |
|  | 3            | 14.88 ± 3.96   | 17.12 ± 5.98  | 1.66     | 0.10     |
| CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (%) | 0            | 16.39 ± 6.78   | 16.23 ± 8.37  | 0.08     | 0.94     |
|  | 3            | 15.98 ± 4.54   | 16.33 ± 7.56  | 0.21     | 0.83     |

Compared with pre-treatment in this group, \* $P < 0.05$  and \*\* $P < 0.01$ .

表3 PEG-rhGH组与对照组治疗前后免疫球蛋白的变化  
Table 3 Changes of immunoglobulin levels in the PEG-rhGH group and control group before and after treatment

| (g/L, $\bar{x} \pm s$ ) |               |                |               |          |          |
|-------------------------|---------------|----------------|---------------|----------|----------|
| Index                   | Time (months) | PEG-rhGH group | Control group | <i>t</i> | <i>P</i> |
| IgA                     | 0             | 1.26 ± 0.52    | 1.12 ± 0.43   | 1.05     | 0.30     |
|                         | 3             | 1.40 ± 0.59*   | 1.11 ± 0.43   | 2.07     | 0.04     |
| IgG                     | 0             | 10.17 ± 1.99   | 9.13 ± 2.40   | 1.75     | 0.09     |
|                         | 3             | 10.71 ± 1.78** | 9.19 ± 1.59   | 3.29     | <0.01    |
| IgM                     | 0             | 1.13 ± 0.34    | 0.98 ± 0.31   | 1.70     | 0.09     |
|                         | 3             | 1.25 ± 0.32**  | 1.04 ± 0.37   | 2.32     | 0.02     |

Compared with pre-treatment in this group, \* $P < 0.05$  and \*\* $P < 0.01$ .

2.4 两组 GHD 患儿治疗前后 Th1/Th2 细胞因子的变化

两组患儿治疗前 Th1/Th2 细胞因子 IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、TNF-α 及 IFN-γ 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。治疗3个月, PEG-rhGH 组 IL-2、IL-6 及 TNF-α 水平均显著低于对照组, IL-10 水平显著高于对照组, 两组 IL-4 和 IFN-γ 水平差异仍无统计学意义。与本组治疗前相比, 治疗后 PEG-rh-

表4 PEG-rhGH组与对照组治疗前后 Th1/Th2 细胞因子的变化  
Table 4 Changes of Th1/Th2 cytokines in PEG-rhGH group and control group before and after treatment

| (pg/mL, $\bar{x} \pm s$ ) |               |                |               |          |          |
|---------------------------|---------------|----------------|---------------|----------|----------|
| Index                     | Time (months) | PEG-rhGH group | Control group | <i>t</i> | <i>P</i> |
| IL-2                      | 0             | 2.71±1.60      | 2.75±1.40     | 0.14     | 0.87     |
|                           | 3             | 1.54±1.09**    | 2.38±1.60     | 2.31     | 0.02     |
| IL-4                      | 0             | 2.32±1.21      | 2.20±0.93     | 0.40     | 0.69     |
|                           | 3             | 2.20±1.47      | 1.65±0.99     | 1.58     | 0.12     |
| IL-6                      | 0             | 10.93±4.85     | 10.84±7.71    | 0.05     | 0.96     |
|                           | 3             | 7.73±3.82**    | 10.22±5.14    | 2.06     | 0.04     |
| IL-10                     | 0             | 3.05±1.06      | 2.84±0.76     | 0.81     | 0.42     |
|                           | 3             | 3.75±1.98*     | 2.80±1.23     | 2.09     | 0.04     |
| TNF-α                     | 0             | 4.34±1.99      | 4.25±1.89     | 0.16     | 0.87     |
|                           | 3             | 2.99±2.05**    | 4.29±2.19     | 2.28     | 0.03     |
| IFN-γ                     | 0             | 2.94±1.44      | 3.02±2.08     | 0.16     | 0.87     |
|                           | 3             | 2.48±1.33      | 2.74±1.76     | 0.61     | 0.55     |

Compared with pre-treatment in this group, \* $P < 0.05$  and \*\* $P < 0.01$ .

GH 组 IL-2、IL-6 及 TNF-α 水平降低, IL-10 水平升高,



而IL-4及IFN- $\gamma$ 水平无显著改变;而对照组在治疗前后各细胞因子水平无显著变化(表4)。

### 3 讨论

GH是一种具有广泛生物学活性的激素,不仅具有促进生长、调节物质代谢功能,还具有调节免疫等生理作用。研究发现GH受体广泛存在于胸腺、骨髓等中枢淋巴器官以及外周淋巴组织、细胞中<sup>[6]</sup>。rhGH已广泛应用于临床各种GH缺乏的疾病,包括GHD、特纳综合征、烧伤等。rhGH影响免疫器官的发育、调控免疫细胞的增殖分化成熟和迁移、调节免疫球蛋白和补体的分泌,还影响细胞因子的水平进而影响炎症反应,对维持免疫系统的完整性和稳定性至关重要。梅爱莲等<sup>[7]</sup>研究发现rhGH治疗重度烧伤低龄患儿,可使CD4<sup>+</sup>细胞增多、CD8<sup>+</sup>细胞减少,进而改善细胞免疫功能。感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)的患者往往免疫力极度低下,而rhGH干预可以增加患者的胸腺质量和CD4<sup>+</sup>细胞数量,进而改善机体免疫功能<sup>[8]</sup>。Meta分析显示,在肝脏手术患者围手术期使用rhGH能够促进血清白蛋白、转铁蛋白的合成,提高CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值,显著改善营养状况和免疫功能,降低感染率,促进患者康复<sup>[9]</sup>。rhGH的聚乙二醇化使得其半衰期延长、注射次数显著减少,提高了患者的依从性,作为长效GH,其在促进身高增长方面的疗效等于或优于短效GH<sup>[10]</sup>。然而目前未见相关文献报道PEG-rhGH对机体免疫系统的影响。

本研究显示治疗3个月后,PEG-rhGH组患儿的HtSDS、GV及血IGF-1水平均升高,显著高于对照组,表明PEG-rhGH能有效提升GHD患儿血清IGF-1水平,提高生长速率,促进身高增长,这与既往研究结果一致<sup>[10]</sup>。尽管治疗后,PEG-rhGH组身高增长速率明显大于对照组,但并未观察到两组患儿治疗后身高出现统计学差异,这可能与入组患儿年龄跨度大,导致组内身高离散度较大有关。

本研究中治疗后PEG-rhGH组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>细胞比例和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比值较前明显升高,显著高于对照组,而CD8<sup>+</sup>细胞比例较前明显降低,显著低于对照组。这说明PEG-rhGH可能促进CD4<sup>+</sup>细胞释放、抑制CD8<sup>+</sup>细胞释放,从而升高CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>细胞比值,此外还能增加成熟T淋巴细胞(CD3<sup>+</sup>细胞)总量。袁伟燕等<sup>[11]</sup>研究发现,与轻症型急性胰腺炎组相比,重度急性胰腺炎组与中度急性胰腺炎组患者CD4<sup>+</sup>淋巴细胞亚群百分比及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>淋巴细胞比

值均明显降低。史增辉等<sup>[12]</sup>使用rhGH联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎,发现rhGH联合治疗患者CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平显著升高,CD8<sup>+</sup>水平显著降低,且变化幅度明显高于单纯生长抑素治疗组,这与本研究结果一致。CD19<sup>+</sup>是B淋巴细胞的标志物,本研究显示2组患儿治疗前后CD19<sup>+</sup>细胞比例相近,说明PEG-rhGH对B淋巴细胞比例影响不大。自然杀伤(natural killer, NK)细胞即CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>细胞,是细胞毒性细胞,是机体抗肿瘤、抗病毒的主要效应细胞。Sneppen等<sup>[13]</sup>研究发现GHD患者体内NK细胞比例及活性均较健康对照组明显降低,给予rhGH治疗18个月后仍然异常。本研究结果显示,短期使用PEG-rhGH并不影响NK细胞的比例。

关于rhGH是否影响机体Ig水平,研究尚未达成一致结论。Szynaka等<sup>[3]</sup>研究显示,GHD患儿与健康对照组患儿血清IgA、IgM水平差异无统计学意义;使用rhGH治疗6个月后,GHD患儿血清IgA、IgM的浓度显著降低,但仍在正常范围,而IgG浓度无明显变化。孙荣琰等<sup>[14]</sup>在对脓毒症引起的急性肺损伤/呼吸窘迫综合征患者给予rhGH治疗后发现,IgA、IgM、IgG均明显增加。本研究观察到PEG-rhGH治疗3个月后,PEG-rhGH组IgA、IgM、IgG水平较前升高,显著高于对照组。提示PEG-rhGH治疗能提升GHD患儿的Ig水平,影响GHD患儿的体液免疫功能。

CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞可分化为Th1和Th2细胞,产生大量细胞因子,调节机体免疫,包括IL-2、IL-4、IL-6、TNF- $\alpha$ 及IFN- $\gamma$ 等促炎因子和IL-10等抑炎因子<sup>[15-18]</sup>。IL-2可以促进T细胞的活化,促进NK细胞的增殖和活性,IL-4可促进B细胞的增殖分化并合成IgE,增强巨噬细胞杀伤肿瘤的活性<sup>[15]</sup>。IL-6可刺激B细胞生成抗体,促进T细胞活化、增殖,增强中性粒细胞的杀菌活性,扩大炎症作用、消除病原体,但其过度释放可引起过度的炎症损伤,导致全身炎症反应<sup>[16]</sup>。IL-10是一种抑炎因子,通过抑制活化的巨噬细胞,减少促炎因子(TNF- $\alpha$ 、IL-6等)的释放进而减轻机体的炎症反应<sup>[17]</sup>。TNF- $\alpha$ 作为一种促炎因子,可增强中性粒细胞的黏附及吞噬能力。IFN- $\gamma$ 通过活化巨噬细胞,增强NK细胞的杀伤活性,具有抗感染、抗肿瘤作用<sup>[18]</sup>。既往研究发现GHD患儿的TNF- $\alpha$ 水平明显高于对照组,而使用rhGH治疗能有效降低TNF- $\alpha$ 水平<sup>[3,15-19]</sup>。另有研究发现给予GHD成人连续29 d注射短效rhGH并不会影响IL-2、IL-4、IL-6、

TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 的水平,但会导致IL-10的水平显著升高<sup>[20]</sup>。本研究显示,治疗3个月后PEG-rhGH组促炎因子IL-2、IL-6及TNF- $\alpha$ 水平显著降低,明显低于对照组,而抑炎因子IL-10的水平升高,明显高于对照组。研究结果提示,PEG-rhGH能抑制促炎细胞因子IL-2、IL-6及TNF- $\alpha$ 的释放,促进抑炎因子IL-10的释放,促进GHD患儿体内的免疫平衡。

由此可见,PEG-rhGH除有效提高GHD患儿的生长速率,改善其矮身材,还可影响GHD患儿的细胞免疫和体液免疫功能。鉴于采血困难,治疗结束后GHD患儿机体免疫功能如何变化尚不清楚。由于儿童群体的特殊性,收集健康儿童血液检测淋巴细胞亚群、细胞因子和Ig水平等相关指标作为健康对照存在较大困难;此外,入组病例数仍偏少;长期应用PEG-rhGH对GHD患儿的免疫状态的影响以及停药后的作用仍是未知的。后续研究将继续增加病例数,延长随访时间,以进一步论证PEG-rhGH对GHD患儿免疫功能方面的影响。

#### [参考文献]

- [1] COLLETT-SOLBERG P F, AMBLER G, BACKELJAUW P F, et al. Diagnosis, genetics, and therapy of short stature in children: a growth hormone research society international perspective [J]. *Horm Res Paediatr*, 2019, 92(1): 1–14
- [2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 中国儿童生长激素缺乏症诊治指南[J]. *中华儿科杂志*, 2024, 62(1): 5–11
- [3] SZYNAKA E, PETRICZKO E, GRABAREK J, et al. Effects of recombinant human growth hormone (rhGH) replacement therapy on detailed immunologic parameters in somatotropine-deficient paediatrics patients prior and after 6 months of rhGH treatment [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2010, 31(4): 553–558
- [4] MURPHY W J, DURUM S K, ANVER M R, et al. Immunologic and hematologic effects of neuroendocrine hormones. Studies on DW/J dwarf mice [J]. *J Immunol*, 1992, 148(12): 3799–3805
- [5] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组, 编辑委员会. 中华儿科杂志. 基因重组人生长激素儿科临床规范应用的建议[J]. *中华儿科杂志*, 2013, 51(6): 426–432
- [6] KELLEY K W, WEIGENT D A, KOOIJMAN R. Protein hormones and immunity [J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21(4): 384–392
- [7] 梅爱莲, 邱林, 张标, 等. 重组人生长激素对重度烧伤低龄患儿免疫功能影响的随机对照临床试验[J]. *中华烧伤杂志*, 2019, 35(10): 726–732
- [8] YOUSSEF J, SADERA R, MITAL D, et al. HIV and the pituitary gland: clinical and biochemical presentations [J]. *J Lab Physicians*, 2021, 13(1): 84–90
- [9] 郭瑶尝, 郑重践, 吴翠珠. 重组人生长激素对肝脏手术患者术后恢复有效性及安全性的Meta分析[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2019, 25(1): 34–39
- [10] 万乃君, 张田, 张金, 等. 长效重组人生长激素治疗儿童生长激素缺乏症的有效性及安全性研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29(7): 755–758
- [11] 袁伟燕, 沈雁波, 黄中伟. T淋巴细胞亚群变化在预测急性胰腺炎严重程度中的意义[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(11): 1551–1553
- [12] 史增辉, 代金玉, 苏卫仙. 重组人生长激素联合生长抑素治疗重症急性胰腺炎的效果及对炎性、免疫因子的影响[J]. *临床误诊误治*, 2019, 32(7): 20–25
- [13] SNEPPEN S B, MERSEBACH H, ULLUM H, et al. Immune function during GH treatment in GH-deficient adults: an 18-month randomized, placebo-controlled, double-blinded trial [J]. *Clin Endocrinol*, 2002, 57(6): 787–792
- [14] 孙琰荣, 王敏, 何晓乐, 等. 重组人生长激素对脓毒症引起的急性肺损伤/呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)患者的营养状况和免疫功能的影响[J]. *科学技术与工程*, 2014, 14(19): 185–188
- [15] BUTCHER M J, ZHU J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice [J]. *Fac Rev*, 2021, 10: 30
- [16] KAUR S, BANSAL Y, KUMAR R, et al. A panoramic review of IL-6: structure, pathophysiological roles and inhibitors [J]. *Bioorg Med Chem*, 2020, 28(5): 115327
- [17] SARAIVA M, VIEIRA P, O’GARRA A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10 [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(1): e20190418
- [18] JORGOVANOVIC D, SONG M, WANG L, et al. Roles of IFN- $\gamma$  in tumor progression and regression: a review [J]. *Biomark Res*, 2020, 8: 49
- [19] MEAZZA C, ELSEDFY H H, PAGANI S, et al. Metabolic parameters and adipokine profile in growth hormone deficient (GHD) children before and after 12-month GH treatment [J]. *Horm Metab Res*, 2014, 46(3): 219–223
- [20] RAMOS S B, BRENU E W, CHRISTY R, et al. Assessment of immune function after short-term administration of recombinant human growth hormone in healthy young males [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2011, 111(7): 1307–1312

[收稿日期] 2024-09-03

(本文编辑: 唐震)