

生长激素对物质代谢和靶器官的作用

朱伊祎¹ 伍学焱²

¹浙江大学医学院附属第二医院内分泌科,浙江杭州 310009;²中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院内分泌科,北京 100730



专家简介:伍学焱,医学博士,北京协和医学院教授/博导,北京协和医院内分泌科主任医师,北京医学会内分泌学分会常委,中华内分泌学会性腺学组副组长,中华内分泌代谢杂志编委,中华医学杂志编委。发表论著约 300 篇,其中 SCI 论著 160 余篇。主编或参编专著 10 余部。主持国家自然科学基金、北自然、国家重点研究计划精准医学项目课题和 973 子课题等多项研究。获中华医学杂志金笔奖,华夏医学一等奖,教育部科技进步二等奖;第五届人民名医·卓越建树奖。熟悉糖尿病、甲状腺等常见内分泌疾病诊治,对下丘脑-垂体疾病,生长发育、生殖,激素与物质代谢和衰老有颇深研究。

摘要 生长激素(GH)不仅在生长发育过程中发挥关键作用,还广泛参与调节机体物质代谢、维持器官功能。GH 通过激活多种信号通路,直接或间接影响葡萄糖、脂质、蛋白质以及骨矿盐代谢,从而维持机体代谢稳态。作为 GH 下游核心调控分子,胰岛素样生长因子-1(IGF-1)在肝脏、脂肪、骨骼肌及骨组织等多个靶器官中发挥重要生理功能,涉及能量供需平衡与代谢稳态维持等诸多方面。此外,GH 在应激、饥饿等特殊状态下同样参与代谢调控。本文系统综述了 GH 在代谢调控中的作用机制及其对主要靶器官的影响,旨在深入理解 GH 的生理功能,为其在代谢相关疾病中的潜在应用价值提供理论依据。

关键词 生长激素;物质代谢;肝脏;脂肪;骨骼肌

中图分类号 R589 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250401

The impact of growth hormone on systemic metabolism and organ function ZHU Yi-yi¹, WU Xue-yan². ¹Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Zhejiang Hangzhou, 310009, China; ²National Health Commission (NHC) Key Laboratory of Endocrinology, Department of Endocrinology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China
Corresponding author: WU Xue-yan, E-mail: wsheyan@vip.sina.com

Abstract Growth hormone (GH) plays a critical role not only in human growth and development but also in regulating systemic metabolism and the function of multiple organs. By activating various signaling pathways, GH directly or indirectly influences glucose, lipid, protein, and bone mineral metabolism, thereby helping to maintain metabolic homeostasis. Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), the key downstream effector of GH, exerts important physiological effects in several target organs-including the liver, adipose tissue, skeletal muscle, and bone-contributing to energy balance and metabolic homeostasis. Moreover, the role of GH in metabolic regulation under specific conditions such as stress and fasting has attracted increasing attention. This review summarizes the mechanisms by which GH modulates systemic metabolism and influences multiple organ systems, highlighting its physiological roles and therapeutic potential in metabolic diseases.

Key words Growth hormone; Metabolism; Liver; Adipose tissue; Skeletal muscle

一、引言

人类的生长发育受到诸多因素控制与调节,包括遗传基因、出生时体重/身长、营养状态和内分泌激素等。在上述诸多因素中,内分泌激素尤其是生长激素(growth hormone, GH),以及 GH 作用于肝脏

后与肝细胞表面的 GH 受体(GH receptor, GHR)结合所产生的胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)与机体的线性生长尤为密切相关。由于 GH 的经典生理学作用是直接或者间接(合成 IGF-1)刺激长骨骺板软骨生长,因此,目前临床上主

要将 GH 用于改善生长激素缺乏症 (GH deficiency, GHD) 患儿的身高。但近年来,越来越多的临床观察和基础研究表明:GH 不仅只是促进生长,还将终生参与到调控机体糖、脂和蛋白质等物质代谢。同时, GH 直接或间接调控体内多种器官和组织的功能,如肝脏、脂肪组织、骨骼肌等,最终实现体内物质代谢平衡,以维持个体的健康。

二、生长激素分泌调控以及信号传导

GH 是由垂体前叶分泌的一种肽类激素,由 191 个氨基酸组成,分子量为 22 KDa。GH 呈脉冲式分泌,每日 GH 分泌约有 10 次脉冲。一个健康的年轻成年人每 24h GH 分泌量约为 0.25 mg/m² (≈0.4 ~ 0.5 mg/24 h)。夜间平均血清 GH 浓度为 (1.0 ± 0.2) ng/mL,白天为 (0.6 ± 0.1) ng/mL。禁食和应激状态会刺激 GH 分泌,而饱食会抑制 GH 释放。GH 分泌受到下丘脑和外周因素共同调控。下丘脑生长激素释放激素 (growth hormone-releasing hormone, GHRH) 和生长抑素 (somatotropin release-inhibiting hormone, SRIH) 分别刺激和抑制 GH 的分泌。外周的其他调节因素,包括胃肠肽、雌激素、多巴胺、α 肾上腺素能受体激动剂和 β 肾上腺素能受体拮抗剂,可刺激 GH 分泌;反之,IGF-1 和过量的糖皮质激素则抑制 GH 分泌。综上所述, GH 的脉冲式分泌受到诸多因素的调控,但其中以 GHRH、SRIH、胃肠肽调控最为重要。GH 分泌受到中枢和外周的调控机制,见图 1^[1]。

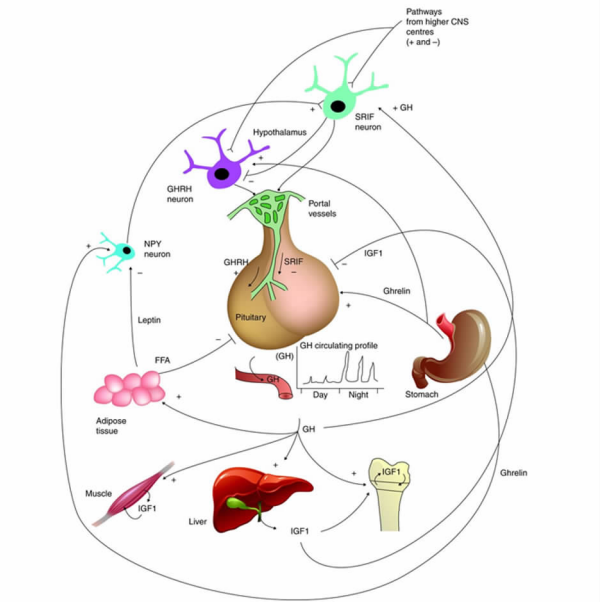


图1 生长激素在中心和外周的调控机制 (NPY:神经肽 Y; FFA: 游离脂肪酸; GH:生长激素; IGF1:胰岛素样生长因子 1; GHRH:生长激素释放激素; SRIH:生长激素释放抑制因子)

GH 主要通过与 GHR 结合而发挥相应的生理学作用^[2]。GHR 分布在全身各种组织之中,包括骨骼、肌肉、脂肪、肝脏、心脏、肾脏、大脑和胰腺等。启动 GH 信号转导的经典步骤是激活蛋白酪氨酸激酶 2 (JAK2)。当 GH 与组织或器官中的 GHR 结合后,受体发生同源二聚体构象改变,快速内旋激活 JAK2,并磷酸化信号转导分子以及转录激活因子 (STAT5B)。被磷酸化的 STAT5B 二聚体随后转移到细胞核,在细胞核内转录激活多个基因。既往文献报道,在 IGF-1 基因启动子区发现 1 个 STAT5B 结合位点,该启动子介导 GH 刺激 IGF-1 基因激活,最终刺激 IGF-1 合成与分泌^[3]。GH/JAK2 信号传导通路受到细胞因子信号转导抑制因子 (SOCS) 负性调节^[4]。SOCS 蛋白与 GHR 或 JAK2 上的磷酸酪氨酸残基结合,通过抑制 JAK2 活性或者竞争抑制 STAT 在 GHR 上的结合位点或者诱导 GHR 复合物的蛋白酶体降解,从而抑制 GH 信号传导通路。GH 信号通路传导的简化示意,见图 2^[5]。最近有研究表明, GHR/JAK2 也可通过激活 STAT1/STAT3、RAS/RAF/ERK1/2、PI3K/Akt/mTOR 等代谢通路发挥作用^[6]。此外, GHR 也可独立于 JAK2 发挥作用,即激活 Src 家族激酶 (SFK) 信号,通过 PLCγ 和 PKC 信号转导 ERK1/2 激活。

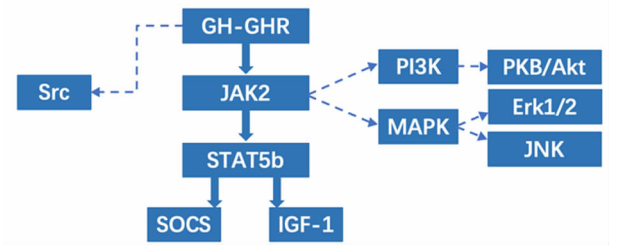


图2 GH 信号通路传导的简化示意图

三、生长激素调控物质代谢

从生物进化角度来看, GH 对人体物质代谢的影响可以概括为以下 2 个方面。在能量充足时, GH 与 IGF-1 协同胰岛素作用,促进蛋白质储存;当能量缺乏时, GH 促使体内的物质转换形式发生改变,即从通常的分解葡萄糖和氨基酸获能,转换为分解脂肪酸而获能,从而保留蛋白质。因此,可以这样认为,胰岛素是饱餐后合成代谢的主要激素,而 GH 是饥饿和应激时合成代谢的主要激素。GH 具有急性与慢性双重代谢调节作用:急性作用主要表现为促进脂肪分解、抑制葡萄糖利用从而升高血糖;而慢性作用则主要促进蛋白质合成和细胞生长,体现为促

进机体的合成代谢。

(一) 生长激素与脂质代谢

脂质代谢主要分为脂质分解代谢 (Lipolysis) 和脂质合成代谢 (Lipogenesis) 两部分。在脂质分解代谢时,脂质降解 (通过 β 氧化) 提供能量满足机体需求;当脂质合成代谢时,脂质用于合成功能性或结构性脂质 (如磷脂、糖脂质、鞘脂质、胆固醇、前列腺素等)。在正常生理过程中,脂质代谢处于动态平衡状态,且大部分体内多余的脂质都储存在脂肪组织内。而疾病状态下,过多的脂质也可以储存在其他组织中,包括肝脏、肌肉和肾脏等。脂质的异位堆积导致代谢紊乱。影响脂质合成最重要的激素是胰岛素,而脂质分解只有在胰岛素作用降低到一定水平时才会发生。影响脂质分解的激素包括 GH、胰高血糖素、肾上腺素、去甲肾上腺素等。因此,GH 的主要作用是促进脂质分解,供给机体能量,并释放游离脂肪酸和甘油进入血液循环。

在脂质分解方面,GH 促进脂肪分解的作用机制尚未完全明了。有研究表明,GH 增加脂肪细胞表面 β 肾上腺素能受体的表达,提高细胞内 cAMP 水平,并激活蛋白激酶 A,从而激活激素敏感脂肪酶活性^[7],促进脂质分解。另有研究表明,GH 通过激活 MEK/ERK 信号通路,降低过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的转录能力,从而下调脂肪分解的负调节因子-脂肪特异性蛋白 27 (FSP27) 的表达,促进脂解^[8]。

脂质合成方面,GH 抑制人脂肪组织中脂蛋白脂酶 (Lipoprotein Lipase, LPL) 的活性,减少脂肪细胞甘油三酯合成^[9]。此外,GH 通过 IGF-1 抑制 11 β 羟类固醇脱氢酶 1 的表达和活性^[10],从而抑制腹部脂肪组织中可的松向皮质醇的转化。体内皮质醇水平降低,降低 LPL 活性,并且减少前脂肪细胞向成熟脂肪细胞的分化,防止向心性肥胖。

脂质沉积方面,生长激素促进股骨、腹部脂肪游离脂肪酸的释放,循环中游离脂肪酸增加到甚至“溢出”的程度,并储存在肌肉组织中。

(二) 生长激素与蛋白质代谢

文献表明,GH 对蛋白质代谢存在一个温和的合成代谢作用。温和的蛋白质合成代谢作用是指:GH 以增加全身组织的蛋白质合成为主,部分作用于减少蛋白质分解。

在 GH 缺乏的患者中,全身蛋白质合成和分解的速度显著降低。GH 补充替代后,将氨基酸从氧化途径转向合成途径来改善蛋白质代谢平衡。GH

治疗,引起全身蛋白质代谢呈时间依赖性改变。在最初几周,GH 降低蛋白质氧化的速度,导致蛋白质积累。然后,随着瘦体重增加的开始,蛋白质代谢逐渐趋于平稳并回到基线,此时蛋白质平衡达到一个新的稳定状态。可见,GH 对蛋白质代谢存在急性期和慢性期两方面作用。

GH 对蛋白质代谢的急性影响并不直接,且文献结论数据并不一致。Fryburg 等^[11] 报告在持续 6 h 前臂动脉注射 GH,结果显示肌肉蛋白质合成增加,但肌肉蛋白质分解没有受到影响。当健康人给予 GH 急性刺激后,全身亮氨酸氧化降低,肌肉蛋白质合成增加。也有报告指出 GH 对蛋白质代谢的急性刺激作用主要表现为亮氨酸氧化减少,非肌肉组织蛋白质合成增加,但肌肉蛋白质合成不受影响^[12]。

在 GH 慢性调节作用下,GH 增加全身亮氨酸蛋白质合成和亮氨酸氧化,最终达到蛋白质代谢平衡稳态。但在 GH 的慢性作用下,血液中胰岛素、IGF-1 和游离脂肪酸水平升高,瘦体重增加,这些均可能成为单纯评估 GH 与蛋白质代谢的混杂因素。

(三) 生长激素与糖代谢

在基础状态下,GH 不会升高血糖水平,但会降低胰岛素敏感性。

在肌肉组织中,GH 会急性抑制肌肉葡萄糖摄取,随后刺激脂质氧化和抑制葡萄糖氧化。这一现象可能和 GH 刺激局部脂质利用增加有关。这时,肌肉的主要燃料底物转变为脂质,从而减少了肌肉对葡萄糖的摄取和利用。

在肝脏、肾脏等组织中,GH 增加糖异生和葡萄糖循环,大剂量 GH 减少葡萄糖代谢^[13]。在禁食状态下,GH 水平升高,肾脏糖异生作用增强,占内源性葡萄糖生成的 50% 左右^[14]。对肢端肥大症患者的研究显示,肝脏或肾脏血糖/葡萄糖-6-磷酸循环增加,可能是导致肢端肥大症患者高血糖的主要原因。

(四) 生长激素对矿盐代谢

GH-IGF1 轴在骨矿盐代谢调控中发挥着核心作用。这一系统通过多重机制精细调节钙磷稳态:首先,GH 可直接作用于肾脏,促进 1 α -羟化酶活化,将 25-羟维生素 D 转化为具有生物活性的 1,25-二羟维生素 D3 (骨化三醇),从而增强肠道钙吸收效率;其次,GH 能显著增加肾小管对磷酸盐的重吸收,维持血磷浓度在适宜水平,为骨矿化提供关键原料^[15]。值得注意的是,维生素 D 和磷酸盐作为骨生物矿化过程中的核心要素,其代谢水平直接影响骨骼的矿

化质量。

GH-IGF1 轴还通过调控甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 的分泌模式来影响骨矿代谢^[16]。PTH 的分泌具有显著的昼夜节律特征,包括持续性基础分泌和脉冲式分泌两种模式,这种节律性分泌对血清游离钙离子和骨化三醇浓度的变化极为敏感。研究表明, GH 通过改变钙敏感受体的敏感性或调节 PTH 基因表达,进而影响 PTH 的分泌动态,这种调控在维持血钙稳定和骨转换平衡中具有重要意义。

(五) 应激状态下, 生长激素与物质代谢

在禁食时运动、压力等刺激因素下,由于能量需求增加或者能量供给减少, GH 分泌增加,推动机体物质代谢。

禁食时反映了 GH 维持蛋白质平衡稳态的能力。正常人在持续禁食状态下,体内肝糖原被耗尽,体内葡萄糖的来源转由蛋白质的糖异生所供给。此后,脂肪以及蛋白质分解供给能量。因此,在禁食状态下,机体代谢稳态的维持依赖于游离脂肪酸和酮体的动员和利用,而 GH 在这一过程中起着中心作用。研究表明,在禁食状态下,给予高剂量 GH 注射,血清尿素浓度和尿素排泄降低。而对于 GH 缺乏的患者,禁食状态下,蛋白质分解增加。给予 GH 替代后,蛋白质分解减少^[17]。基于肥胖人群的热量限制研究也得到了类似的结果。与正常受试者相比,肥胖患者循环 GH 水平受到抑制。因此,在热量限制治疗肥胖症中,蛋白质丢失是一个主要的治疗障碍。但若在热量限制的基础上加上 GH 治疗,肥胖患者的脂肪分解增加,蛋白质分解减少,获益更加显著^[18]。因此,将 GH 治疗作为热量限制治疗肥胖症中的辅助治疗手段,合乎情理。此外,在禁食阶段, GH 也会促进脂肪分解,导致胰岛素抵抗。

在中等强度的运动中, GH 能够促进脂肪分解,而对于蛋白质和葡萄糖代谢则不受影响。既往研究表明,短时间运动 (45min) 能够促进血清游离脂肪酸转换水平高^[19]。此外,长时间大剂量给予 GH 治疗,在运动前后蛋白质氧化减少,蛋白质合成增加,脂肪分解增加,以及血清中游离脂肪酸增加^[20]。

在急性应激状态下, GH 释放增加。但是,在慢性持久的应激过程中, GH 的释放受到抑制。总结以下, GH 对代谢的影响主要表现为以下几点:①增加脂质分解以及增加血液中游离脂肪酸水平;②增加瘦体重以及减少脂肪质量;③增加内源性葡萄糖产生和减少外周葡萄糖摄取,导致胰岛素抵抗;④蛋

白质合成增多,以及分解减少。

四、生长激素调控靶器官功能

(一) 生长激素与肝脏

近年来,越来越多的证据表明 GH 和 IGF-1 在肝脏中起着重要的作用。继发于成人 GH 缺乏的非酒精性脂肪性肝病 (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)/非酒精性脂肪性肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) 的患病率逐年攀升。其中,下丘脑-垂体器质性疾病导致 GH 分泌缺乏,也是导致脂肪肝进行性加重的重要病因之一。研究表明, GH/IGF-1 功能低下与 NAFLD 的进展密切相关,提示 GH 和 IGF-1 在维持肝脏功能方面发挥着重要的生理作用。NAFLD/NASH 的组织病理学表现除了肝脏脂肪变性外,还表现为肝细胞炎症、坏死和纤维化。这提示了部分严重的 NAFLD/NASH 患者可能会进展为肝硬化和肝细胞性肝癌。

在这里,重点谈一谈 GH 以及 IGF-1 在肝脏中潜在的生物学作用机制。GH 以自分泌和旁分泌的方式在各种靶组织中产生 IGF-1,但大多数 (约 80%) 循环中的 IGF-1 产生于肝细胞。GH 作用于肝细胞有几种潜在的机制。GH 与肝脏 GHR 结合,激活 JAK2 信号转导和 STAT5 信号通路,从而激活 STAT5 相关靶基因,包括 IGF-1 和 PPAR γ 等。在 GH 缺乏时候, GHR 信号转导减少导致 PPAR γ 、辅激活因子-1 α (PGC1 α)、分化簇 36 (CD36) 和 LPL 表达增加,以及低密度脂蛋白受体表达减少,引起脂质代谢受损,导致肝脏脂肪变性。此外,体内实验报道, GHD 侏儒鼠表现为 NASH,而 IGF-1 治疗逆转了肝脏变化^[21]。这表明 IGF-1 对改善脂肪肝有直接作用。IGF-1 增强肝脏胰岛素敏感性,降低活性氧自由基数目,改善线粒体功能,减少甘油三酯在肝细胞中的积累。此外, IGF-1 还能抑制肝脏星状细胞活性,减轻肝纤维化程度。

治疗方面,随机、双盲、安慰剂对照研究发现, GH 治疗显著提高肝硬化患者的血清 IGF-1 水平以及改善氮平衡^[22]。前瞻性随机研究发现, GH 治疗显著改善慢性肝衰竭患者的预后。GH 替代疗法也可降低血清肝酶浓度以及血清肝脏纤维标志物,减轻肝脏组织学改变。研究发现长期 GH 替代是安全的,并且可改善终末期肝硬化患者的骨骼肌指数、上臂肌围、肌力,从而提高生活质量^[23]。IGF-1 治疗已被证明改善 NASH 和肝硬化的动物模型。综上, GH 或 IGF-1 对 NASH 或肝硬化具有潜在的治疗疗效。

(二) 生长激素与脂肪组织

自 20 世纪 80 年代以来,全球肥胖流行率在成年人和儿童中显著增加,与肥胖相关的并发症和死亡率随之增加。肥胖受到饮食、身体活动、年龄和基因的影响。脂肪组织中甘油三酯的储存和释放失衡是肥胖发生的重要过程,受多种激素(如儿茶酚胺、GH 和胰岛素)的传入信号控制。GH 调节脂肪组织脂质代谢的平衡,以及在调节全身新陈代谢和葡萄糖稳态中起着中心作用。GH 在脂肪组织中的主要生理学作用是通过促进脂解以及抑制吸收游离脂肪酸,增加循环中游离脂肪酸水平,最终表现减少脂肪以及降低葡萄糖摄取利用。从机制上来说, GH 激活 MEK-ERK 信号通路,在 ser273 的作用下引起 PPAR γ 的磷酸化,从而导致 PPAR γ 的失活和 Fsp27 的下调。Fsp27 表达的减少导致脂解增加和循环游离脂肪酸增加。此外, GH 还可通过激活蛋白激酶 C (PKC) 和 ERK,增加 HSL mRNA 的表达,诱导脂解。GH 通过肾上腺素能信号通路,激活脂解级联反应刺激脂解;相反,通过胰岛素信号通路,抑制 PKC/ERK 活性以及肾上腺素能通路,从而抑制脂解。

既往有研究表明, GH 的作用与小鼠脂肪组织中衰老细胞的积累呈正相关。另一方面,减弱 GH、IGF-1 的作用或提高胰岛素敏感性可对衰老细胞具有保护作用。此外, GH 导致白色脂肪细胞外间质蛋白过度积累以及发生纤维化,阻碍脂肪细胞的生长,导致局部和全身的病变。因此,未来研究方向可能聚焦于 GH 与脂肪组织的相互作用:探究 GH 对脂肪细胞衰老、脂肪组织纤维化的作用,以及 GH 对不同亚型脂肪组织的作用。

(三)生长激素与骨骼肌

骨骼肌主要用于提供结构性支撑,帮助保持身体姿势,运用肌肉收缩引导运动。与此同时,骨骼肌也是物质代谢的一个重要场所,主要影响蛋白质合成分解以及能量代谢。许多激素包括 GH、甲状腺激素、性激素和糖皮质激素对骨骼肌的生长和功能均有重要影响。作为一种体育运动所禁用的兴奋剂, GH 曾被广泛滥用于体育运动员中,主要取其促进肌肉蛋白质合成以及能量代谢的作用。不可否认, GH 对骨骼肌蛋白质合成、能量代谢、组织结构、质量功能等方面存在一定影响。

在骨骼肌蛋白质代谢方面,虽然 GH 促进全身蛋白质的合成,但是对骨骼肌组织局部蛋白质合成影响较小。机制上, GH 主要通过 IGF-1 依赖的内分泌和旁分泌机制以及 IGF-1 独立通路调节蛋白质合成代谢。在骨骼肌能量代谢方面, GH 促进脂肪分

解、糖原分解以及糖异生,增加血清中游离脂肪酸含量以及血糖浓度,增加能量生产的代谢燃料以促进 ATP 合成,增强肌肉功能。在骨骼肌组织结构方面, GHD 或者 GH 替代治疗不影响 I 型肌肉纤维和 II 型肌肉纤维的分布和数量。

骨骼肌的功能又可分为骨骼肌力量(有氧运动能力和无氧运动能力)与骨骼肌质量。在有氧运动能力方面, GH 是重要的积极调节因素。GHD 患者最大耗氧量降低 28%,而在 GH 替代治疗后,有氧运动能力显著增加,最大耗氧量可恢复到接近正常。但 GH 不能改善正常健康成年人有氧运动能力。GH 对肌肉有氧运动能力的改善,可以用对肌肉质量、心肺功能和血液学参数(血液携氧量)的影响来解释。在无氧运动能力方面, GH 替代治疗可改善 GHD 患者无氧运动能力,其可能的机制是 GH 刺激糖酵解产生 ATP,从而增加骨骼肌无氧运动能力。这也是在体育运动中禁用 GH 的理由之一。在肌肉质量方面, GHD 患者肌肉质量减少。长期 GH 替代后肌肉质量改善。此外,短期 GH 治疗,并不能增强健康成年人的肌肉力量。

(四)生长激素对骨骼的影响

GH 通过 IGF-1 介导其对骨骼重塑的主要作用。IGF-1 可由肝脏合成(内分泌作用),也可由成骨细胞局部产生(自分泌/旁分泌作用)。在骨组织中, IGF-1 通过直接激活成骨细胞功能并稳定 β -catenin (WNT 信号通路关键分子),促进成骨分化及 I 型胶原合成,同时抑制胶原降解酶(如 MMP13)的表达,维持骨基质稳态。此外, IGF-1 通过上调成骨细胞的 RANKL 表达并抑制骨保护素(OPG),促进破骨细胞分化,从而协调骨形成与骨吸收的偶联平衡。

研究显示,成骨细胞特异性敲除 IGF-1 受体的小鼠骨形成减少,松质骨体积下降^[24];而全身性 IGF-1 缺失则导致破骨细胞数量减少,提示 IGF-1 在维持正常骨量中起关键作用。循环 IGF-1 主要影响皮质骨结构,而局部合成的 IGF-1 则对松质骨稳态更为重要。例如,肝脏特异性 IGF-1 受体敲除小鼠仅表现为皮质骨减少,而松质骨不受影响^[25]。此外, GH/IGF-1 轴还参与骨骼力学适应, IGF-1 介导机械负荷对骨形成的促进作用。

五、总结

GH 在调节代谢功能方面起着重要作用,主要表现为促进脂质分解,蛋白质合成,抑制葡萄糖利用以升高血糖,同时还可维持钙磷稳态。GH 通过 GHR 调节 IGF-1 以及胰岛素的分泌与功能。GH、

IGF-1 和胰岛素作用于肝脏、脂肪组织、骨骼肌、骨骼等多种组织,以特定的方式协调物质代谢。

参 考 文 献

1 Murray PG, Higham CE, Clayton PE. 60 years of neuroendocrinology: the hypothalamo-GH axis: the past 60 years[J]. J Endocrinol. 2015; 226(2):T123-T140.

2 Rosenfeld RG, Hwa V. Biology of the somatotroph axis (after the pituitary)[J]. Ann Endocrinol (Paris). 2017, 78(2):80-82.

3 Woelfle J, Chia DJ, Rotwein P. Mechanisms of growth hormone (GH) action. Identification of conserved Stat5 binding sites that mediate GH-induced insulin-like growth factor-I gene activation[J]. J Biol Chem. 2003, 278(51):51261-51266.

4 Wormald S, Hilton DJ. Inhibitors of cytokine signal transduction[J]. J Biol Chem. 2004, 279(2):821-824.

5 Møller N, Jørgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects[J]. Endocr Rev. 2009, 30(2):152-177.

6 Frank SJ. Classical and novel GH receptor signaling pathways[J]. Mol Cell Endocrinol. 2020, 518:110999.

7 Beauville M, Harant I, Crampes F, et al. Effect of long-term rhGH administration in GH-deficient adults on fat cell epinephrine response[J]. Am J Physiol. 1992, 263(3 Pt 1):E467-E472.

8 Sharma VM, Vestergaard ET, Jessen N, et al. Growth hormone acts along the PPAR γ -FSP27 axis to stimulate lipolysis in human adipocytes[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2019, 316(1):E34-E42.

9 Richelsen B, Pedersen SB, Kristensen K, et al. Regulation of lipoprotein lipase and hormone-sensitive lipase activity and gene expression in adipose and muscle tissue by growth hormone treatment during weight loss in obese patients[J]. Metabolism. 2000, 49(7):906-911.

10 Paulsen SK, Pedersen SB, Jørgensen JO, et al. Growth hormone (GH) substitution in GH-deficient patients inhibits 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 messenger ribonucleic acid expression in adipose tissue[J]. J Clin Endocrinol Metab. 2006, 91(3):1093-1098.

11 Fryburg DA, Louard RJ, Gerow KE, et al. Growth hormone stimulates skeletal muscle protein synthesis and antagonizes insulin's antiproteolytic action in humans[J]. Diabetes. 1992, 41(4):424-429.

12 Copeland KC, Nair KS. Acute growth hormone effects on amino acid and lipid metabolism[J]. J Clin Endocrinol Metab. 1994, 78(5):1040-1047.

13 Adamson U, Wahren J, Cerasi E. Influence of growth hormone on

splanchnic glucose production in man[J]. Acta Endocrinol (Copenh). 1977, 86(4):803-812.

14 Moller N, Rizza RA, Ford GC, et al. Assessment of postabsorptive renal glucose metabolism in humans with multiple glucose tracers[J]. Diabetes. 2001, 50(4):747-751.

15 Kamenický P, Mazzioti G, Lombès M, et al. Growth hormone, insulin-like growth factor-I, and the kidney: pathophysiological and clinical implications[J]. Endocr Rev. 2014, 35(2):234-281.

16 Chiavistelli S, Giustina A, Mazzioti G. Parathyroid hormone pulsatility: physiological and clinical aspects[J]. Bone Res. 2015, 3:14049.

17 Nørrelund H, Djurhuus C, Jørgensen JO, et al. Effects of GH on urea, glucose and lipid metabolism, and insulin sensitivity during fasting in GH-deficient patients[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003, 285(4):E737-E743.

18 Nørrelund H, Børglum J, Jørgensen JO, et al. Effects of growth hormone administration on protein dynamics and substrate metabolism during 4 weeks of dietary restriction in obese women[J]. Clin Endocrinol (Oxf). 2000, 52(3):305-312.

19 Kanaley JA, Dall R, Møller N, et al. Acute exposure to GH during exercise stimulates the turnover of free fatty acids in GH-deficient men[J]. J Appl Physiol (1985). 2004, 96(2):747-753.

20 Healy ML, Gibney J, Russell-Jones DL, et al. High dose growth hormone exerts an anabolic effect at rest and during exercise in endurance-trained athletes[J]. J Clin Endocrinol Metab. 2003, 88(11):5221-5226.

21 Nishizawa H, Takahashi M, Fukuoka H, et al. GH-independent IGF-I action is essential to prevent the development of nonalcoholic steatohepatitis in a GH-deficient rat model[J]. Biochem Biophys Res Commun. 2012, 423(2):295-300.

22 Donaghy A, Ross R, Wicks C, et al. Growth hormone therapy in patients with cirrhosis: a pilot study of efficacy and safety[J]. Gastroenterology. 1997, 113(5):1617-1622.

23 Kumari S, De A, Kalra N, et al. Growth Hormone Therapy in Decompensated Cirrhosis: An Open-Label, Randomized Control Trial[J]. Am J Gastroenterol. 2024 Jan 1, 119(1):116-126.

24 Zhang M, Xuan S, Bouxsein ML, et al. Osteoblast-specific knockout of the insulin-like growth factor (IGF) receptor gene reveals an essential role of IGF signaling in bone matrix mineralization[J]. J Biol Chem. 2002, 277(46):44005-44012.

25 Giustina A, Mazzioti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton[J]. Endocr Rev. 2008, 29(5):535-559.

(2025-07-12 收稿)

关于《内科急危重症杂志》开通公众号的通知

本刊公众号已正式启用,欢迎您扫码关注!

