

## 基础研究

## · 综述 ·

## 生长激素对免疫系统功能的影响

白晔 朱惠娟 陈适 阳洪波 潘慧

中国医学科学院, 北京协和医学院, 北京协和医院内分泌科, 国家卫生健康委员会内分泌重点实验室, 协和转化医学中心 100730

通信作者: 潘慧, Email: panhui20111111@163.com

**【摘要】** 生长激素是一种由腺垂体前叶细胞分泌的肽类激素, 可作用于多种免疫器官和免疫细胞, 发挥免疫调节作用。在固有免疫系统中, 生长激素可增强巨噬细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞的免疫活性; 在适应性免疫系统中, 生长激素可提高胸腺细胞的迁移能力, 促进胸腺细胞亚群的调节, 影响脾脏和 B 淋巴细胞的发育。此外, 生长激素还可以影响机体的炎性反应状态, 抑制胶原性关节炎的关节破坏, 对艾滋病患者免疫系统也具有多种有益作用。因此, 生长激素作为一种重要的免疫调节因子, 有望在临床上成为抗感染、治疗免疫缺陷或免疫功能低下的一种有效手段。

**【关键词】** 生长激素; 免疫系统; 固有免疫; 适应性免疫; 炎症

**基金项目:** 中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目 (2016-I2M-1-008)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.010

**Influence of growth hormone on the function of immune system** Bai Xi, Zhu Huijuan, Chen Shi, Yang Hongbo, Pan Hui. Key Laboratory of Endocrinology of National Health Commission, Department of Endocrinology, The Translational Medicine Center of Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College (CAMS & PUMC), Beijing 100730, China  
Corresponding author: Pan Hui, Email: panhui20111111@163.com

**【Abstract】** Growth hormone (GH) is a peptide hormone secreted primarily by the somatotrophs in the anterior pituitary gland. It can act on varieties of immune organs or immune cells to exert immunomodulatory effect. In the innate immune system, GH can enhance the immunological activity of macrophages, dendritic cells and natural killer cells. In the adaptive immune system, GH can increase the migratory capacity of thymocytes, promote the modulation of thymocyte subsets and impact the development of the spleen and B lymphocytes. In addition, GH can influence the inflammatory state, prevent the inflammatory joint destruction in the collagen-induced arthritis. Moreover, low-dose GH therapy has beneficial effects on the immune system of patients with acquired immune deficiency syndrome. Therefore, GH, as an important immunoregulatory factor, is expected to become a potential therapy for the infectious diseases, immunodeficiency or immune dysfunction.

**【Key words】** Growth hormone; Immune system; Innate immunity; Adaptive immunity; Inflammation

**Fund program:** Chinese Academy of Medical Science Innovation Fund for Medical Science (2016-I2M-1-008)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2020.01.010

生长激素是腺垂体前叶细胞合成、储存和释放的一种肽类激素, 其主要的生理功能包括促进骨骼的线性生长、促进蛋白质和葡萄糖合成、促进脂肪分解、增强胰岛素抵抗等<sup>[1]</sup>。1976 年 Lesniak 和 Roth<sup>[2]</sup>首次在人 B 淋巴细胞系的 IM-9 上发现生长激素受体 (GHR) 的表达, 自此生长激素与免疫系统间的关

系引起了广泛关注。现已证实, 在人类多种免疫器官和免疫细胞表面均存在 GHR 的表达, 同时体内多种免疫器官和免疫细胞也可分泌生长激素, 提示其可作用于免疫系统的不同环节进而发挥重要的调节作用<sup>[3]</sup>。本文将对生长激素对免疫系统功能影响的最新研究进展综述如下。

## 1 生长激素概述

人生长激素是一种含有 191 个氨基酸的单链多肽,相对分子质量为 22 000,由腺垂体前叶细胞合成、储存和释放<sup>[4]</sup>。生长激素的分泌受到来自下丘脑、垂体、肝脏、胃肠道等多部位信号的调控。下丘脑神经元可分泌促生长激素释放激素(GHRH)和生长抑素,分别刺激和抑制垂体生长激素的分泌。垂体生长激素的分泌具有脉冲性,在入睡后血浆生长激素水平达到高峰。生长激素分泌在青春期达高峰,青春期后,其水平随着年龄增长而逐渐下降,但分泌的脉冲性会贯穿一生。生长激素可调节胰岛素样生长因子-1(IGF-1)的产生,二者共同促进骨骼的线性生长,并具有重要的代谢作用。细胞内生长激素信号转导由 GHR 介导,GHR 是一种单一跨膜的 1 型细胞因子受体,存在于人体多种细胞上<sup>[1]</sup>。现已证实人类扁桃体、外周血单核细胞、中性粒细胞、T 淋巴细胞、B 淋巴细胞等多种免疫器官/细胞上均存在 GHR,且人类脾脏、胸腺、外周血单核细胞、中性粒细胞等免疫器官/细胞均可分泌生长激素<sup>[3]</sup>。

## 2 生长激素对固有免疫系统的影响

**2.1 生长激素对巨噬细胞功能的影响** 生长激素可促进巨噬细胞产生过氧化氢、超氧阴离子、细胞因子及趋化因子等。Dos Santos Reis 等<sup>[5]</sup>探究了生长激素对小鼠腹腔巨噬细胞功能活性的影响。结果发现,体内实验中给予生长激素后巨噬细胞表面 VLA-5 和 VLA-6 整合素表达下降,但在体外实验中两种整合素表达水平未发生明显变化。在黏附活性方面,体内实验中,给予生长激素后巨噬细胞对细胞外基质、纤连蛋白和层黏连蛋白的黏附降低;体外实验中,生长激素培养的巨噬细胞对层黏连蛋白的黏附降低。在细胞迁移方面,无论是体内实验还是体外实验,给予生长激素干预后巨噬细胞迁移均增加。在吞噬活性方面,体内实验中给予生长激素后巨噬细胞吞噬率和吞噬能力均增加。这些研究结果提示,生长激素可作为一种巨噬细胞活化因子,在其黏附、迁移和吞噬活性方面具有重要影响,但具体调控机制仍有待进一步研究。

**2.2 生长激素对树突状细胞(DC)功能的影响** 生长激素可促进 DC 的分化成熟和功能活性。Liu 等<sup>[6]</sup>将人外周血单核细胞诱导为未成熟的 DC,给予生长激素干预诱导其发育成熟。结果发现,给予生长激素干预的 DC 的免疫表型 HLA-DR、CD-1 $\alpha$ 、CD80 和 CD83 表达均显著增加。该研究团队进一步

探究了生长激素诱导 DC 成熟和活化的机制,利用 RT-PCR 技术和蛋白免疫印迹法检测 DC 中 miRNA-200a 和 Keap1/Nrf2 通路的表达。结果发现,miRNA-200a 可抑制 DC 的成熟和活化,而生长激素可显著下调 DC 中 miRNA-200a 的表达。此外,生长激素可促进 DC 中 Keap1 通路的表达并降低核 Nrf2 的水平,而以上作用可被 miRNA-200a 上调所逆转。这些研究结果提示,生长激素可促进 DC 的成熟和活化,具体机制为通过调节 DC 中 Keap1/Nrf2 通路进而实现对 miRNA-200a 的调控。

**2.3 生长激素对自然杀伤细胞(NK 细胞)功能的影响** 生长激素可增强 NK 细胞的细胞毒作用。Wei 等<sup>[7]</sup>通过皮下移植人胃癌细胞系的 MKN-45 细胞,构建异种移植瘤小鼠模型,给予重组人生长激素(rhGH)干预并利用流式细胞分选技术检测外周血单核细胞中 NK 细胞活性。结果发现,与对照组相比,rhGH 低剂量组、中剂量组、高剂量组外周血单核细胞中,成熟 NK 细胞百分比分别增加了 126.1%、141.7% 和 146.9%,而活性 NK 细胞百分比分别增加 191.3%、95.7% 和 71.8%。此外,与对照组相比,rhGH 中剂量组和高剂量组肿瘤体积和重量无明显差异,甚至 rhGH 低剂量组肿瘤体积和重量明显减少。生长激素是否会促进肿瘤生长是评价晚期肿瘤患者 rhGH 治疗安全性的重要因素,以上研究结果提示,rhGH 在 MKN-45 异种移植瘤小鼠中可增强 NK 细胞的免疫活性,且不会促进肿瘤生长,可能为 rhGH 在癌症患者中应用的安全性提供证据。

## 3 生长激素对适应性免疫系统的影响

**3.1 生长激素对胸腺的影响** GHRH/生长激素/IGF-1 轴在胸腺生成过程中可作用于多个环节,刺激胸腺细胞增殖,影响胸腺微环境的形成<sup>[8]</sup>。Lins 等<sup>[9]</sup>探究了生长激素在体外对人胸腺细胞黏附和迁移能力的影响,并检测生长激素干预后的胸腺上皮细胞(TEC)层黏连蛋白产生和 VLA-6 整合素的表达情况。结果发现,生长激素增强了胸腺细胞对基质的黏附能力并改善其在层黏连蛋白中的迁移,且干预后 TEC 层黏连蛋白产生增多,而 VLA-6 表达水平无明显变化。此外,将胸腺细胞与 TEC 共培养并给予生长激素干预,结果显示双阴性(CD4<sup>-</sup>CD8<sup>-</sup>)和单阳性(CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>)胸腺细胞数量增加,双阳性(CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>)胸腺细胞数量减少。这些研究结果显示,生长激素可增强人胸腺细胞在层黏连蛋白中的迁移能力,并促进与 TEC 共培养后胸腺细胞亚

群的调节,为将来基于生长激素的免疫干预治疗提供了背景知识。

### 3.2 生长激素对脾脏和 B 淋巴细胞的影响

Bodart 等<sup>[10]</sup>探究了通过基因敲除技术构建的 GHRH 基因缺陷 ( $Ghrh^{-/-}$ ) 小鼠的胸腺和脾脏免疫功能情况。结果发现,在校正体重后,  $Ghrh^{-/-}$  小鼠与野生型小鼠相比,胸腺重量和细胞结构无明显差异,胸腺 T 细胞亚群的分类和数量也无明显变化。信号联合 T 细胞受体重排删除环 (sjTREC) 是编码 T 细胞受体  $\alpha$  链和  $\beta$  链的基因在重排过程中产生的 DNA,可以反映胸腺输出情况。研究者发现,与对照组相比,  $Ghrh^{-/-}$  小鼠脾细胞和外周血单核细胞中 sjTREC 含量显著升高,且外周 T 细胞比例增加,提示  $Ghrh^{-/-}$  小鼠胸腺幼稚 T 细胞输出增多。此外,  $Ghrh^{-/-}$  小鼠脾脏重量较对照组下降约 40%,同时外周 B 细胞比例下降。给予 rhGH 干预 6 周后,  $Ghrh^{-/-}$  小鼠的脾脏和胸腺重量均显著增加,但脾脏重量增加更明显,为对照组脾脏重量的 2 倍。这些研究结果表明,小鼠 GHRH 严重缺乏,主要影响适应性免疫系统中脾脏和 B 细胞生成。既往研究也曾报道,存在 GHRH 受体基因突变的矮小患者中脾脏大小的绝对值和相对值均显著减少<sup>[11]</sup>。而小鼠 GHRH 严重缺乏仅对胸腺功能和 T 细胞发育产生轻微影响,提示在基础环境下, T 细胞免疫系统的发育不需要完整的 GHRH/生长激素/IGF-1 轴。

该团队又进一步探究了  $Ghrh^{-/-}$  小鼠针对肺炎链球菌感染所产生的免疫反应<sup>[12]</sup>。肺炎链球菌是一种胸腺非依赖性抗原,可以直接刺激 B 细胞产生抗体而不需要胸腺辅助。研究中使用两种肺炎链球菌疫苗,即 23 价多糖疫苗 (PPV23) 和 13 价结合疫苗 (PCV13)。结果发现,  $Ghrh^{-/-}$  小鼠接种 PPV23 或 PCV13 后,均未能触发特异性 IgM 的产生。给予其 rhGH 补充治疗后,针对 PPV23 的 IgM 免疫应答得到恢复,但针对 PCV13 的免疫应答未能恢复。由于 PPV23 可刺激脾脏边缘区产生抗体,说明生长激素可对脾脏边缘区产生特定影响。此外,在注射低剂量肺炎链球菌后,野生型小鼠在 24 h 后完全清除细菌,而  $Ghrh^{-/-}$  小鼠对肺炎链球菌表现出明显的易感性,肺部细菌负荷随时间增加而升高,24 h 后出现致命的菌血症。肺组织切片显示,受感染的  $Ghrh^{-/-}$  小鼠肺部被炎性巨噬细胞和中性粒细胞大量浸润,肺部 B 细胞显著减少。这些研究结果提示, GHRH/生长激素/IGF-1 轴在针对肺炎链球菌的免疫防御

中有至关重要的作用,儿科医生可建议监测生长激素缺乏症患儿的脾脏发育、疫苗反应和对肺炎链球菌的易感性。

## 4 生长激素对炎症反应的影响

C 反应蛋白是一种非特异性的炎症标志物,与肿瘤和代谢性疾病密切相关。Lohr 等<sup>[13]</sup>探究了 3 480 名垂体功能正常人群中血清 IGF-1 水平与超敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 之间的关系。结果发现,无论在男性还是女性中,血清 IGF-1 水平均与 hsCRP 水平呈负相关。男性和女性中 IGF-1 最低四分位数与最高四分位数人群相比,血清 hsCRP 水平分别升高了 0.21 mg/L 和 0.95 mg/L。先前的荟萃分析结果显示,在生理范围内, IGF-1 水平过低与死亡率增加相关<sup>[14]</sup>。因此, IGF-1 水平低的人群中炎症标志物 hsCRP 升高可能是导致死亡风险增加的原因之一。

此外, Villares 等<sup>[15]</sup>利用生长激素转基因 C57BL/6 小鼠模型,诱导其产生胶原性关节炎 (CIA),探究生长激素对其炎症反应的影响。结果发现,与对照组相比,转基因小鼠 CIA 的发病时间延迟,炎症反应严重程度下降。组织病理学检查显示,转基因小鼠的滑膜炎性反应、血管翳形成和关节软骨侵蚀明显减少。CIA 症状与抗 II 型胶原抗体水平有关,与对照组相比,转基因小鼠抗胶原 IgM 和 IgG 抗体水平显著降低,表明生长激素在 CIA 的诱导阶段发挥了保护作用。该研究团队还诱导 DBA/1J 小鼠产生 CIA,并外源性给予 rhGH,观察生长激素对 CIA 发生、发展的影响。结果发现,对照组小鼠受累足数随时间增加而增多,而 rhGH 干预组小鼠受累足数未增加,说明 rhGH 干预组 CIA 进展较慢。这些研究结果表明,生长激素可通过调节免疫系统功能,抑制 CIA 的炎性关节破坏并减轻 CIA 的症状。

## 5 生长激素在艾滋病患者中的应用

1996 年 rhGH 被批准用于治疗艾滋病患者存在的消瘦和恶病质<sup>[16]</sup>。33%~58% 的艾滋病患者可出现脂肪分布异常,被称为艾滋病相关脂肪代谢障碍综合征 (HALS),与胰岛素抵抗和代谢综合征相关。2010 年, GHRH 类似物替莫瑞林被批准用于 HALS 的治疗。此外,低剂量 rhGH 治疗对艾滋病患者免疫系统的有益作用也被逐渐证实,如促进胸腺生成和输出及改善 T 淋巴细胞功能等,且未观察到严重的不良反应<sup>[17-18]</sup>。在此基础上, Lindboe 等<sup>[19]</sup>开展了随机对照双盲试验,探究低剂量 rhGH 治疗对艾滋病

患者炎症反应状态的影响。结果发现,低剂量rhGH治疗组血清CRP水平较对照组降低了66%,且在校正IGF-1、机体成分和免疫参数的改变后差异仍然存在,说明给予艾滋病患者低剂量rhGH治疗可显著降低血清C反应蛋白水平,且这种作用可能不受其他因素的影响。上述结果提示,应用低剂量rhGH治疗艾滋病患者的并发症是一种很有希望的治疗手段。

综上所述,生长激素可以作用于不同的免疫器官和免疫细胞,发挥免疫调节作用。它可以增强固有免疫系统中巨噬细胞、DC和NK细胞的免疫活性;提高适应性免疫系统中胸腺细胞在层黏连蛋白中的迁移能力,并促进胸腺细胞亚群的调节,影响脾脏和B细胞生成;还可以影响机体的炎症反应,抑制CIA的炎症关节破坏并减轻CIA的症状;应用低剂量rhGH对艾滋病患者免疫系统也具有多种有益作用。鉴于生长激素与免疫系统间的紧密联系,其有望在临床上成为抗感染、治疗免疫缺陷或免疫功能低下等疾病的一种有效手段。

### 参 考 文 献

- [1] Høybye C, Cohen P, Hoffman AR, et al. Status of long-acting-growth hormone preparations--2015[J]. Growth Horm IGF Res, 2015, 25(5): 201-206. DOI: 10.1016/j.ghir.2015.07.004.
- [2] Lesniak MA, Roth J. Regulation of receptor concentration by homologous hormone. Effect of human growth hormone on its receptor in IM-9 lymphocytes[J]. J Biol Chem, 1976, 251(12): 3720-3729.
- [3] Hattori N. Expression, regulation and biological actions of growth hormone (GH) and ghrelin in the immunesystem[J]. Growth Horm IGF Res, 2009, 19(3): 187-197. DOI: 10.1016/j.ghir.2008.12.001.
- [4] Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents[J]. Endocr Dev, 2010, 18: 92-108. DOI: 10.1159/000316130.
- [5] Dos Santos Reis MD, Dos Santos YMO, de Menezes CA, et al. Resident murine macrophage migration and phagocytosis are modulated by growth hormone[J]. Cell Biol Int, 2018, 42(5): 615-623. DOI: 10.1002/cbin.10939.
- [6] Liu QL, Zhang J, Liu X, et al. Role of growth hormone in maturation and activation of dendritic cells via miR-200a and the Keap1/Nrf2 pathway[J]. Cell Prolif, 2015, 48(5): 573-581. DOI: 10.1111/cpr.12206.
- [7] Wei L, Chang J, Han Z, et al. Recombinant human growth hormone (rhGH) treatment of MKN-45 xenograft mice improves nutrition status and strengthens immune function without promoting tumor growth[J]. PLoS One, 2019, 14(1): e0210613. DOI: 10.1371/journal.pone.0210613.
- [8] Bodart G, Farhat K, Charlet-Renard C, et al. The somatotrope growth hormone-releasing hormone/growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis in immunoregulation and immunosenescence[J]. Front Horm Res, 2017, 48: 147-159. DOI: 10.1159/000452913.
- [9] Lins MP, de Araújo Vieira LF, Rosa AA, et al. Growth hormone in the presence of laminin modulates interaction of human thymic epithelial cells and thymocytes in vitro[J]. Biol Res, 2016, 49(1): 37. DOI: 10.1186/s40659-016-0097-0.
- [10] Bodart G, Farhat K, Renard-Charlet C, et al. The severe deficiency of the somatotrope GH-releasing hormone/growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis of Ghrh<sup>-/-</sup> mice is associated with an important splenic atrophy and relative B lymphopenia[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 296. DOI: 10.3389/fendo.2018.00296.
- [11] Oliveira CR, Salvatori R, Nóbrega LM, et al. Sizes of abdominal organs in adults with severe short stature due to severe, untreated, congenital GH deficiency caused by a homozygous mutation in the GHRH receptor gene[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2008, 69(1): 153-158. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.03148.x.
- [12] Farhat K, Bodart G, Charlet-Renard C, et al. Growth hormone (GH) deficient mice with GHRH gene ablation are severely deficient in vaccine and immune responses against streptococcus pneumoniae[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2175. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02175.
- [13] Lohr J, Grotevendt A, Nauck M, et al. Relation of insulin-like growth factor-I and IGF binding protein 3 with markers of inflammation: results of a population-based study[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2014, 80(1): 148-154. DOI: 10.1111/cen.12241.
- [14] Burgers AM, Biermasz NR, Schoones JW, et al. Meta-analysis and dose-response metaregression: circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) and mortality[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(9): 2912-2920. DOI: 10.1210/jc.2011-1377.
- [15] Villares R, Criado G, Juarranz Y, et al. Inhibitory role of growth hormone in the induction and progression phases of collagen-induced arthritis[J]. Front Immunol, 2018, 9: 1165. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01165.
- [16] Heijligenberg R, Sauerwein HP, Brabant G, et al. Circadian growth hormone secretion in asymptomatic human immune deficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1996, 81(11): 4028-4032. DOI: 10.1210/jcem.81.11.8923855.
- [17] Hansen BR, Kolte L, Haugaard SB, et al. Improved thymic index, density and output in HIV-infected patients following low-dose growth hormone therapy: a placebo controlled study[J]. AIDS, 2009, 23(16): 2123-2131. DOI: 10.1097/QAD.0b013e3283303307.
- [18] Herasimtschuk AA, Hansen BR, Langkilde A, et al. Low-dose growth hormone for 40 weeks induces HIV-1-specific T cell responses in patients on effective combination anti-retroviral therapy[J]. Clin Exp Immunol, 2013, 173(3): 444-453. DOI: 10.1111/cei.12141.
- [19] 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. DOI: 10.1080/23744235.2016.1201722.

(收稿日期:2019-07-18)

(本文编辑:刘欣)