

论著

运用复方 γ -氨基丁酸增加分泌生长激素的研究^{*}

李 婧 王永新

温州医学院生物学实验教学中心,浙江省温州市 325005

摘要 目的:探讨应用复方 γ -氨基丁酸通过口服促进少年儿童垂体增加分泌生长激素的效果。方法:(1)动物实验。以 0.25g/kg、0.75g/kg、1.25g/kg 剂量兔子口服。以 0.75g/kg、1.25g/kg 剂量兔子皮下注射。(2)人体观察。取正常生长发育中偏矮的儿童,口服观察。结果:参加实验的动物,体内的 GH 量均随着给药量的增加与时间的推移而增加,其中最高峰值 91.04 和 96.85ng/ml。在人体实验者中也见 GH 量增长情况,最高峰值达到 15.8ng/ml。结论:复方 γ -氨基丁酸具有促进垂体增加分泌生长激素促进矮小少年儿童长高与快长高的作用。

关键词 复方 γ -氨基丁酸 生长激素 促进矮小少年儿童长高

中图分类号:R339.3⁺5 **文献标识码**:A **文章编号**:1001-7585(2012)03-0252-04

Study of Using GABA&CO to Accelerate Growth-hormone Releasing

LI Qiang, WANG Yongxin, Department of Biology, Wenzhou Medical College, Wenzhou City, Zhejiang Province 325005

ABSTRACT Objective: To study the effect of oral administration of GABA&CO on the increase of growth hormone releasing of swine pituitary cells in juvenile. **Methods:** Animal experiments; one group of rabbits were fed orally with 0.25g/kg, 0.75g/kg, 1.25g/kg GABA&CO. The other group of rabbits was given 0.75g/kg, 1.25g/kg GABA&CO by hypodermic injection. Human trial; observe the response of short figure children with normal growth and development after taking GABA&CO orally. **Results:** In all the experiment animals, the concentration of serum growth hormone increases significantly with the increase of time and dose, and the highest is reach to 91.04 and 96.85ng/ml. In the human trial, it also shows that the concentration of serum growth hormone increases remarkably, with the highest reaching to 15.8ng/ml. **Conclusion:** GABA&CO can accelerate growth hormone releasing of swine pituitary cells and help short juvenile growing faster and taller.

KEY WORDS GABA&CO, Growth hormone, Promote small children get taller

生长激素(GH)原是一种小孩自身体内存在、由垂体不断分泌、供小孩不断长高长大的一种主要激素。可在过去有不少人由于各种原因造成自身体内内分泌生长激素不足或低下;结果导致小孩生长缓慢、身材矮小,严重者甚至呈侏儒。

过去治疗小孩身材矮小,主要靠价高且使用不便的进口或国产的注射用重组人生长激素。人们对此类药物的要求是,既要有效效果,又要安全、经济、方便,但目前几乎极少或根本没有。这给矮小症的防治与一些要求长高与再长高的人们的治疗带来了很大的困难与误导。为此笔者对此进行了研究,结果发现了一种中枢神经介质,它能有效激发与促进垂体增加分泌生长激素,现将笔者的研究与结果报告如下。

1 γ -氨基丁酸(GABA)与复方 γ -氨基丁酸(GABA CO)

γ -氨基丁酸与复方 γ -氨基丁酸是一种能促进垂体分泌生长激素(GH)的物质。据有关资料报道及笔者的研究:发现在人体的大脑内本身存在一种 γ -氨基丁酸能代谢系统^[1,2],同时发现在自然界也存在

着一种中枢神经介质—— γ -氨基丁酸(GABA)^[3]。它口服后能很快的被吸收进颅内激发与促进垂体增加分泌生长激素(GH)。同时也发现加入 L-酪氨酸则能更增强与促进 γ -氨基丁酸的作用。为此笔者将上述两药和在一起,组成了复方 γ -氨基丁酸(GABA CO);后经动物与人体实验,确实证实了这种情况。于是笔者于 2005 年将此发现与研究成果上报国家知识产权局,申报了国家发明专利。国家知识产权局经过长达 3 年的国内外调研审核,结果终于于 2008 年确定并授予了国家发明专利^[4]。

2 有关运用 γ -氨基丁酸与复方 γ -氨基丁酸来促进垂体增加分泌生长激素(GH)的动物与人体试验

2.1 动物实验

2.1.1 目的:观察与证实 γ -氨基丁酸在促进垂体增加分泌生长激素方面的作用与程度(能力)。

2.1.2 方法:(1)取正在正常生长发育初至中期(体重在 600~800g 间)的雄性白兔 10 只,随机分成五组,每组各分为 2 只,随后从每兔耳廓取血 0.5ml,编号、静置、留作测定基础生长激素之用。(2)取第

^{*} 复方 γ -氨基丁酸:是由 γ -氨基丁酸和 L-赖氨酸组成,是一种新型的促进人体长高药,是国内外未见报道的一个创新项目,同时此药已获国家知识产权局授予的国家发明专利,其专利号为:ZL2005100616090。

一组 2 兔,用预先制好的按 0.25g/kg 体重的 r-氨基丁酸药泥(药物由上海制药有限责任公司提供),灌喂白兔,然后在喂药后 30、60、90、120、150、180min 时各取血 0.5ml,同样编号、静置、备用。(3)取第二组 2 兔,用预先制好的按 0.75g/kg 体重的 r-氨基丁酸药泥灌喂白兔,然后在喂药后 30、60、90、120、150、180min 时各取血 0.5ml,同样编号、静置、备用。(4)取第三组 2 兔,用预先制好的按 1.25g/kg 体重的 r-氨基丁酸药泥灌喂白兔,然后在喂药后 30、60、90、120、150、180min 时各取血 0.5ml,同样编号、静置、备用。(5)取第四组 2 兔,用预先配制好

表 1 兔子喂服 GABA 前、后的 GH 变化情况

组别	用药量	用药前平均产生 GH 量	用药后平均产生 GH 量(ng/ml)					
			30min	60min	90min	120min	150min	180min
第一组	0.25g/kg	<1.00	1.95	10.54	31.46	35.73	30.45	15.62
第二组	0.75g/kg	<1.00	2.96	16.65	37.33	46.16	36.69	22.28
第三组	1.25g/kg	<1.00	3.26	19.62	38.93	53.65	41.70	24.63

表 2 兔子皮下注射 GABA 前、后的 GH 变化情况

组别	用药量	用药前平均产生 GH 量	用药后平均产生 GH 量(ng/ml)					
			30min	60min	90min	120min	150min	180min
第四组	0.75g/kg	<1.00	28.07	79.10	91.04	88.56	82.53	61.32
第五组	1.25g/kg	<1.00	36.84	88.55	96.85	93.65	87.61	70.47

2.2 人体实验

2.2.1 目的:观察与证实复方 r-氨基丁酸在人体中激发与促进垂体增加分泌生长激素的情况。

2.2.2 方法:(1)取在正常生长发育中偏矮的儿童少年,男 18 例(平均年龄 13.3 岁),女 14 例(平均年龄 13.2 岁)。(2)给每位参加试验者,以主药 r-氨基丁酸;按每人、每天、每公斤体重 0.1g 药量计的 1/3,一次给服下(平均每人一次给药约 1~1.25g,药物供应同前)。(3)在服药前与服药后 150min 时,每人各取血 0.8ml,编号、静置、留作送检生长激素之用。(4)生长激素测定:选用生长激素用化学发光法测取,器材用 IMMVLIFE/IMMVLIFE1000 仪,药盒由天津德普诊断产品有限公司提供。

2.2.3 结果:上述两组所测数据,见表 3。

表 3 少年儿童服用 GABA CO 前、后所测生长激素情况

组别	n	服药前 GH 情况(ng/ml)	服药后 150min 时 GH 情况(ng/ml)	合计增加
男子组	18	<0.5	8.75	8.25
女子组	14	<0.5	6.84	6.34
合计	32	平均<0.5	平均 7.91	平均增加 7.41

3 讨论

3.1 关于运用 r-氨基丁酸(GABA)与复方 r-氨基丁酸(GABA CO)是否能从内源性发面来激发与促进垂体增加分泌生长激素(GH)的问题 从理论研究发现 GABA 可能是一种中枢神经介质后,笔者随即进行了动物实验与人体实验。结果显示:参加实验的五组动物,在用药后不同时间里,其体内的 GH 量随着给药量的不同与时间的推移,均不同程度的增加,其中有一组最高峰竟达 91.04 和 96.85ng/ml,其高峰时间大多集中在用药后 120~150min 之间。(具体请见表 1、2)以后逐渐下降。在 32 例人

的按 0.75g/kg 体重 r-氨基丁酸皮液下注射白兔,然后在注射后 30、60、90、120、150、180min 时各取血 0.5ml,同样编号、静置、备用。(6)取第五组 2 兔,用预先制好的按 1.25g/kg 体重的 r-氨基丁酸液皮下注射白兔,然后在注射后 30、60、90、120、150、180min 时各取血 0.5ml,同样编号、静置、备用。(7)取上述各兔之血清,分别用生长激素放射免疫分析法(器材用 r-计数仪;药盒由北方生物技术研究提供),测出各兔用药前、后各个时段的生长激素分泌变化的情况。

2.1.3 结果:上述所测数据,见表 1、2。

体试验者中也见到 GH 的不同增长情况,其中 1 例最高峰值也达 15.8ng/ml。平均 7.91 ng/ml。两组实验前、后平均增加值为 7.41 ng/ml(详见表 3),以上实验显示:GABA 与 GABA CO 的确能够口服,并且能从内源性方面来激发与促进垂体增加分泌生长激素(GH)的。

3.2 关于运用复方 r-氨基丁酸(GABA CO)来促进垂体增加分泌生长激素(GH)和促进人体长高的机理 3.2.1 主药 GABA 不仅是一种能口服、易吸收、易透过血脑屏障的脑代谢促进药,而更重要的是它还是一种很重要的中枢神经抑制性递质^[2,3],它在脑内含量很高,对脑内的 GABA 代谢具有很高的亲和力^[3],它能激发与促进下丘脑弓状核与腹内侧核,增加分泌生长激素释放激素(GHRH)^[2],从而激发垂体增加分泌生长激素(GH)^[1,2,5]。再一方面,GABA 还能激活脑内葡萄糖磷酸酯酶的代谢,促进乙酰胆碱的生物合成^[3],同时乙酰胆碱也能抑制生长激素抑制素(SS)的分泌^[1],从而与上述两方面(双向)来影响与促进垂体增加分泌生长激素(GH)。

3.2.2 辅药 L-赖氨酸原是人体必要氨基酸之一,对人体蛋白质的吸收、利用和维持氮的平衡具有重要作用,它能协助机体尽可能多的获得人体生长发育所需的蛋白质。更重要的是它还能通过血脑屏障,进入脑细胞的线粒体内,降解产生乙酰辅酶 A^[5,6]。乙酰辅酶 A 是乙酰胆碱和 r-氨基丁酸等神经传导化学递质的前体^[6],这些递质对调节与改善脑功能及促进生长激素释放激素的分泌起到重要作用^[6],故上述二药合用,能进一步促进垂体增加分泌生长激素。

3.2.3 生长激素(GH)是促进人体生长、促进人体长高的最重要激素^[1]。有了高含量的生长激素,则

能加速促进骨骼,特别是长骨骨骺板软骨细胞的不断分裂、增殖,从而促进骨骼不断加长(即纵向长高)增粗,最终达到促进人体不断长高与加速的目的^[7]。但在这里需要指出的是:(1)这种长高必须在骨骺板完全愈合前;(2)骨骼的生长(长高)与体内生长激素含量的多少有密切关系,多则长得快、长得高,少则长得慢、长不高了。为此如何设法提高小孩体内的生长激素含量(包括经常保持一定水平的生长激素),这就成了促进人体生长的关键^[1]、目的与机理。

3.3 开发新一代能口服的促进人体长高药意义

3.3.1 我国是一个有13亿人口的大国,可身高一直居于世界平均身高中下位。1984—1989年中国标准化与信息分类编研究等单位曾联合组织过一次调查、测量,结果认为我国80%的成人男子身高在1.60~1.75m之间,80%成人女子身高在1.50~1.65m之间。10%~20%的成人男子身高则不到1.6m和10%~20%的成人女子身高不到1.5m,这说明我国现有人员的身材是不高的;矮小或偏矮者还是很多^[8]。

另据报道:在这13亿人口中,约有3%~5%的人,始终生活在相对矮小的状态中,在这些人中,约有2/3为正常生理性矮小,1/3属病理性矮小^[9]。但由于他们身材矮小,因而在形象与思想上常常带来很大的压力和苦恼,特别是在年轻人中,由于身材矮小,常在生活、升学、就业、审美与男女恋爱婚姻中受到很大的影响和打击,因此在他们中也常有很多人强烈要求能改变现状。

此外,在我国16岁以下的少年儿童约有3亿余,他们中多数正在正常健康的成长,但也有一部分人在身高方面却始终落在别人的后面(全国约有1~1.5亿左右),年长不到5cm,或身高低于同种族、同年龄、同性别平均身高二个标准差以上。这些人若不及时采取措施,则将来很有可能会成为新一代的矮子或偏矮者。为此这次笔者将本研究成功,将给他们带来很大的希望——有可能在最大程度上来改变他们的矮小状态。

3.3.2 生长激素原是人体中自身存在的一种激素,它由脑垂体前叶细胞分泌,由生长激素释放激素和生长激素抑制激素进行调节。它是一种促进人体长高的最主要、最关键的激素^[1]——若分泌多与体内含量高,则人就长得快,长得高。相反则自然要长得慢与长不高了,严重者甚至侏儒。回顾过去很多人之所以矮小,其根本原因则很多都是由于他们小时身体内的垂体分泌生长激素不足与含量过低所致。为此如何设法提高小孩自身具备的生长激素分泌能力,并使之保持在一定的水平(含量)上,这将是促进人体长高的关键之关键^[8]。对此这次研究成功一种既能口服,又具有高效的促进人体长高药,就能在最大程度上、从内源性方面来解决上述关键问题的需求,从而为我国与世界填补了这一方面的一大空白,并开创了一个运用口服给药的方法来治疗多种矮小

症与尽力促进人体长高、再长高与快长高的新纪元。同时也为一大批矮小与偏矮人员的长高带来无限的希望与福音。

3.3.3 回顾过去国内外在治疗矮小症与促进人体长高方面,除主要应用20世纪70年代末研究成功的注射用重组人生长激素外,再无其他理想、方便和切实有效的治疗药物的方法了。再说注射用重组人生长激素虽效果好,但在使用上也尚存在着一些不足,即一是价格昂贵(每天每人至少需花120~190元左右的人民币,若1人用上3个月、半年、1年或几年,那费用就不好说了),这使很多人用不起。二是使用不便。因它只有针剂,同时还必须在每天晚上临睡时注射。因此这使很多人感到使用不便,三是久用后易产生抗药性从而降低药效。笔者研究成功的这种药,将完全改变上述的不足,其特点:一是方便。因它是片剂,可随带随服十分方便。二是效果好。据观察它与注射用重组人生长激素的效果相似。三是安全。据观察至今未见有明显的毒副作用。四是经济。据合计用它平均每天只需1~3元人民币。五是可长期反复应用,如3~4次/d,可形成3~4个生长激素分泌高峰,长期应用可长期形成多个生长激素分泌高峰,这更有利于促进人体长高,而无明显毒副作用或不良反应,因此可说该药是到目前为止最为理想的一种治疗矮小症与促进人体长高的药物,推广后定会得到众多矮小或偏矮者的欢迎。因此这药的开发将为治疗多种矮小症与促进人体长高打开广阔之门。其意义将远远超过20世纪70年代在世界上首先研究成功注射用重组人生长激素的意义。

3.4 有关GABA的其他作用与毒副作用 从有关资料^[3,6]所见,GABA原为一种脑代谢促进药,其主要作用是促进大脑新陈代谢和降解血氨,因此常用于颅脑损伤、脑卒中、脑动脉硬化、头部外伤后及一氧化碳中毒所致的昏迷等治疗或辅助治疗,亦可用于各型肝昏迷。而当笔者发现GABA能激发与促进垂体增加分泌GH后,则多用于促进矮小人员的长高与再长高,亦可用于治疗多种矮小症、侏儒症等。此外由于GH的主要作用是促进生长(这已如上所述),但同时也具有明显促进人体代谢作用^[1],因此它除用于少年儿童促进长高外,同时也可用于青年,使之精力更旺盛。用于中年,可使青春常在,用于老年,可提高免疫能力,增进脑功能和具有抗衰老与延年益寿的作用^[3,6,10]。用于体弱、病后患者,可以加速康复,用于各种创伤、手术后患者,可以促进加速愈合^[1]。

至于毒副作用:本研究运用于正常人体体重用药量的10倍、30倍与50倍进行动物试验,均未发现有异常不良反应,后在正常人体促进长高实验中与矮小患者治疗中,也均未发现明显异常不良反应,为此说明本药安全度是极大的。毒副作用是极少或较少的,因此可在广大人群中推广或长期使用。

(下转第256页)

性穿刺确诊为气胸,总确诊率为78.6%,另有12例患者未在第一时间得到确诊,出现了误诊现象。其中,气胸症状典型组患者确诊率(86.4%)高于不典型组,但两组间差异性比较未见统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 患者气胸症状与诊断的关系[n(%)]

气胸症状	n	确诊	误诊	P
典型	22	19(86.4)	3(13.6)	>0.05
不典型	34	25(73.5)	9(26.5)	

2.2 治疗结果 所有患者均给予吸氧、解痉、通畅呼吸道、治疗原发基础病、抗感染、纠正电解质紊乱等基础治疗。对于临床症状较轻者行抽气减压辅助治疗,积气量大及情况危重者行胸腔闭式引流治疗,呼吸衰竭患者给予呼吸机辅助吸氧治疗。

46例患者在治疗2周后痊愈出院,总治愈率达82.1%,高龄患者(71~84岁)治愈率低于对照组,不同年龄组间治愈率差异无统计学意义($P > 0.05$),见表2。其中7例因基础疾病较多且较为严重,临床症状未有显著性变化,转诊至高级专科医院接受进一步治疗,其中3例高龄患者在治疗3周后,因感染和并发症等原因导致抢救无效死亡。

表2 不同年龄段患者治愈率比较[n(%)]

年龄(岁)	n	治愈	未治愈	P
60~70	26	24(92.3)	2(7.7)	>0.05
71~84	30	22(73.3)	8(26.7)	

3 讨论

自发性气胸是老年慢性阻塞性肺气肿常见的并发症之一,该病患者基础疾病较多且严重,气胸的临床表现往往不典型,加之心、肺功能较差或病情危重,不能及时进行胸部X线检查,临床上易造成误诊和漏诊^[1]。本研究中患者的误诊率为21.4%,明显高于文献^[2]报道的误诊率(6.25%),这可能是由于本组患者中多数病情较重不能做X线检查,导致误诊和漏诊的问题。同时,气胸临床症状不典型也

给确诊带来了一定的困难,尤其是缓慢起病者,以喘息、咳嗽加重为主,与基础疾病难以区分。因此,当慢性阻塞性肺气肿患者无法解释的突然出现或加剧胸闷、呼吸困难,应警惕发生气胸的可能^[3],防止误诊和漏诊。

本组患者通过基础治疗结合有针对性的辅助治疗后,46例患者在治疗2周后痊愈出院,总治愈率达82.1%,这一结果与曾敏文^[4]的研究结果相当。此外还应根据气胸类型和部位予以对症治疗,对于张力性、交通性及双侧气胸,或多次抽气无效的闭合性气胸,应采取胸腔闭式引流术。对反复发作或有严重心肺功能不全的患者可进行内科治疗,胸膜腔内注入50%葡萄糖液、无菌滑石粉、红霉素或利多卡因等^[5]。

综上所述,对老年慢性肺气肿合并气胸患者应及时的确诊,并根据不同的临床症状采取积极有效的对症治疗。同时加强对基础病的观察和治疗,尤其是高龄患者,应对其病史和病情有详细的了解,加强护理,降低病死率。

参 考 文 献

- [1] 王忠锁.老年慢性阻塞性肺气肿合并自发性气胸36例临床分析[J].中国基层医药,2005,12(12):1782-1783.
- [2] 陈金玉.老年慢性阻塞性肺气肿并发自发性气胸72例临床观察[J].当代医学,2011,17(20):5-7.
- [3] 白军林.老年慢性阻塞性肺气肿并发自发性气胸65例临床分析[J].齐齐哈尔医学院学报,2009,30(18):2269-2270.
- [4] 曾敏文.老年慢性阻塞性肺气肿合并气胸18例临床分析[J].中国实用医药,2010,5(24):163-164.
- [5] 刘发勇.治疗老年慢性阻塞性肺气肿合并气胸50例临床体会[J].临床肺科杂志,2009,14(10):1372.

收稿日期 2011-11-08

(编辑 落落)

(上接第254页)

4 结语与展望

综上所述,GABA CO确实是一种能促进人体长高的新型药物。它的作用机理是:激发与促进下丘脑弓状核与腹内侧核增加分泌GHRH或抑制分泌SS(双向作用),从而进一步激发垂体增加分泌GH。GH则是促进人体长高的基础与动力。有了高含量的GH,则能加速与促进骨骺板软骨细胞的分裂、增殖,使骨不断增长(高)、增粗,最后达到促进人体不断与加速长高的目的。GABA CO的特点是疗效好、安全、方便、经济与能长期反复应用。值得今后开发、推广与应用。

参 考 文 献

- [1] 曾敏生,等.现代儿科内分泌学——基础与临床[M].上海:上海科学技术文献出版社,2001:32,55-59.
- [2] 周云平.人垂体前叶功能GABA能调节[J].国外医学:内分泌

学分册,1989,(2):60-61.

- [3] 夏叶清,等.精细化工产品大全(下卷)[M].北京:化学工业出版社,2005:950.
- [4] 吴福同,王永新,等.一种能促进人体长高的药物及其制剂:中国,200510061609.[P].2008-05-07.
- [5] 王卫平.小儿生长激素分泌调节障碍与身材矮小[J].国外医学儿科学分册,1990,(4):178-181.
- [6] 傅宏义,等.新编医院药物大全[M].第2版.北京:中国医药科技出版社,1999:205-209.
- [7] 黄绍良.小儿内分泌学[M].北京:人民卫生出版社,2004:700.
- [8] 王永新.矮身材的预防与治疗[J].中国优生与遗传杂志,2006,14(8):7-9.
- [9] 刘戈力,等,译.美国儿科专家临床会诊,矮身材[M].第2版.天津:天津科技翻译出版公司,2001:70-71.
- [10] 吴晓燕,等.酶法制备D-谷氨酸与L-氨基丁酸的工艺研究[J].化工进展,2005(8):889-892.

收稿日期 2011-11-05

(编辑 璎珞)