

• 论著 •

脑损伤恢复期神经内分泌改变及临床意义

徐伟光 殷利明 赵展 钟德泉 王文涛
广东药学院附属第一医院 广东 广州 510080

摘要:目的 探讨脑损伤恢复期神经内分泌激素异常的发生率及其临床意义。方法 用放射免疫法测定患者脑损伤后 3、6、12 月周围静脉血中 FT3、FT4、TSH、ACTH、GH、Cor、PRL、T、E2、P、FSH、LH 的浓度,统计分析脑损伤恢复期神经内分泌激素异常的发生率及其与病情严重程度及恢复时间的关系。结果 激素异常发生率和损伤严重程度呈正相关,损伤越重,激素异常发生率越高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。激素异常发生率随着时间的推移逐渐降低,3 个月时为 17.6%,6 个月为 16.2%,12 个月为 15.4%。但差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 颅脑损伤恢复期神经内分泌激素水平异常有一定的发生率,损伤越重,激素异常率越高,随着恢复时间的延长有下降趋势,可作为恢复期一项重要的检测指标,用于指导临床治疗。

关键词: 脑损伤; 恢复期; 神经内分泌; 激素

Neuroendocrine hormone changes and their clinical significance in recovery phase of brain injury

XU Wei-guang, YIN Li-ming, ZHAO Zhan, ZHONG De-quan, WANG Wen-tao. The First Affiliated Hospital of Guangdong University of Pharmacy, Guangzhou 510080 China

Abstract: **Objective** To study the incidence of neuroendocrine hormone abnormalities and its clinical significance in the recovery phase of brain injury. **Methods** Patients with brain injury were included in this study. The concentrations of FT3, FT4, TSH, ACTH, GH, Cor, PRL, T, E2, P, FSH, and LH in the peripheral venous blood were measured by radioimmunoassay at 3, 6, and 12 months after brain injury. Statistical analysis was performed to determine the incidence of neuroendocrine hormone abnormalities in the recovery phase of brain injury and its relationship with the disease severity and recovery time. **Results** The incidence of neuroendocrine hormone abnormalities was positively correlated with the severity of brain injury ($P < 0.05$). The incidence of neuroendocrine hormone abnormalities was 17.6%, 16.2%, and 15.4% at 3, 6, and 12 months, respectively, after brain injury; the incidence gradually decreased with time, but without significant differences between the values at the three time points ($P > 0.05$). **Conclusions** In the recovery phase of brain injury, neuroendocrine hormone abnormalities may occur. The severer the brain injury, the higher the incidence of neuroendocrine hormone abnormalities; the incidence of neuroendocrine hormone abnormalities gradually decreases with time. Neuroendocrine hormone levels can be used as an important index to guide clinical therapy.

Key words: Brain injury; Recovery phase; Neuroendocrine; Hormone

神经内分泌失调参与疾病发生、发展的病理、生理过程,脑损伤急性期出现神经内分泌异常已有较多研究,脑损伤恢复期神经内分泌改变的发生率及与脑损伤程度是否相关国内尚未见报道,本研究通过检测脑损伤恢复期患者血清神经内分泌激素水平,前瞻性研究脑损伤恢复期神经内分泌改变发生率及与脑损伤程度之间的关系,确定哪些患者存

在神经内分泌异常以及激素异常类型,为临床激素替代治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选取我院 2009 年 5 月~2012 年 10 月期间收治的脑损伤患者,排除患有严重的心肺肝肾疾病、糖尿病,排除发病前患有神经内分泌疾病,经治疗

基金项目:广东省医学科研基金(A2010303)

收稿日期:2013-11-28;修回日期:2014-04-30

作者简介:徐伟光(1980-),男,主治医师,讲师,主要从事垂体瘤研究及脑损伤研究。

通讯作者:殷利明(1956-),男,主任医师、教授,大外科主任,主要从事脑肿瘤及脑损伤的研究。Email: gzylm56@163.com

后病情稳定,生存期超过一年,共358例。其中男206例,女152例,年龄19~84岁,平均54.8岁,其中脑外伤154例,脑出血102例,脑梗塞52例,自发性蛛网膜下腔出血50例。伤后3个月GOS评分5分206例,4分94例,3分40例,2分18例。所有患者入院时均进行Glasgow昏迷等级评分,其中轻型损伤(GCS 12~15分)153例,中型损伤(GCS 9~12分)127例,重型损伤(GCS 8分以下)78例。

1.2 激素测定

用放射免疫法测定伤后3月,6月,12月周围静脉血中FT3、FT4、TSH、ACTH、GH、Cor、PRL、T、E2、P、FSH、LH的浓度。通过与正常值对照,确定哪些患者存在神经内分泌异常及激素异常的类型。

1.3 统计分析

应用SPSS 14.0统计软件对数据进行处理分析,资料样本率比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 激素异常发生率与损伤程度的关系

2.1.1 伤后3个月激素异常发生率 轻型患者激素异常发生率为7.2%;中型患者激素异常发生率为20.5%,与轻型比较差异有统计学意义($\chi^2 = 10.68, P < 0.05$)。重型患者激素异常发生率为35.9%,与中型比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.64, P < 0.05$)。激素异常发生率和损伤严重程度相关,损伤越重,激素异常发生率越高(表1)。

表1 伤后3个月激素异常发生率

损伤程度	激素异常	激素正常	合计	异常率
轻型	11	142	153	7.2%
中型	26	101	127	20.5%
重型	28	50	78	35.9%

2.1.2 伤后6个月激素异常发生率 轻型患者激素异常发生率为5.9%,中型患者激素异常发生率为18.9%,与轻型比较差异有统计学意义($\chi^2 = 11.31, P < 0.05$)。重型患者激素异常发生率为33.3%,与中型比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.46, P < 0.05$)。损伤越重,激素异常发生率越高(表2)。

表2 伤后6个月激素异常发生率

损伤程度	激素异常	激素正常	合计	异常率
轻型	9	144	153	5.9%
中型	24	103	127	18.9%
重型	26	52	78	33.3%

2.1.3 伤后12个月激素异常发生率 轻型患者激素异常发生率为4.6%;中型患者激素异常发生率为18.1%,与轻型比较差异有统计学意义($\chi^2 = 13.29, P < 0.05$)。重型患者激素异常发生率为32.1%,与中型比较差异有统计学意义($\chi^2 = 5.24, P < 0.05$)。激素异常发生率和损伤严重程度相关,损伤越重,激素异常发生率越高(表3)。

表3 伤后12个月激素异常发生率

损伤程度	激素异常	激素正常	合计	异常率
轻型	7	146	153	4.6%
中型	23	104	127	18.1%
重型	25	53	78	32.1%

2.2 激素异常与恢复时间的关系

伤后3个月共有63例激素异常,总发生率为17.6%;伤后6个月共有58例激素异常,总发生率为16.2%;伤后12个月共有55例激素异常,总发生率为15.4%。激素异常发生率随着时间的推移逐渐降低,但三组间相互比较,差异没有统计学意义(3个月与6个月比较 $\chi^2 = 0.25, P > 0.05$,6个月与12个月比较 $\chi^2 = 0.09, P > 0.05$,3个月与12个月比较 $\chi^2 = 0.65, P > 0.05$)。

2.3 激素异常的类型

伤后激素变化主要是甲状腺、性腺功能减退及肾上腺相关激素水平的降低(表4)。

表4 激素异常情况

时 间	例 数	FT3	FT4	TSH	G H	AC TH	Cor	PRL	T	E 2	FSH	L H	P	合计 (项)
3月	63	20	18	8	6	6	26	12	20	14	6	4	6	142
6月	58	18	17	7	4	4	21	11	20	13	5	3	5	124
1年	55	16	15	4	4	4	20	9	20	12	4	3	5	112

3 讨论

国外近期研究发现,脑损伤,尤其是创伤性颅脑损伤和蛛网膜下腔出血患者,在恢复期常合并有垂体功能减退^[1,2],可表现为垂体分泌的一种或多种激素的缺乏,主要表现为GH的缺乏(达到20%以上),其次为性腺功能减退,再次为肾上腺皮质功能减退和甲状腺功能减退;在蛛网膜下腔出血恢复期患者中,诊断为部分性垂体功能减退者约为37.5%~55%,病程3个月时诊断率为46.8%,而在病程12个月时为37.5%。轻度的脑损伤也会造成垂体功能减退,中重度脑损伤后发生激素水平变化的几率更高,外伤后长期随访发现,发生垂

垂体功能低下者至少能够达到长期生存者的 20% ~ 40%^[3]。我们的研究脑损伤激素异常的发生率 3 个月时为 17.6% ,6 个月为 16.2% ,12 个月为 15.4% ,低于国外研究结果。已有文献报道造成外伤后垂体功能低下发生率不一是因为不同医院采用了不同的检测方法和正常值标准^[4]。在我们的病人中,轻型颅脑损伤病人相对较多,这些病人在国外多数在急诊留观后无需住院治疗,这可能是造成我们研究结果低于国外的原因,在重型脑损伤中激素异常达到了 30% 以上,接近国外研究结果,也说明了这一点。在 358 例病例中脑外伤 154 例,脑出血 102 例,脑梗塞 52 例,自发性蛛网膜下腔出血 50 例,脑外伤和蛛网膜下腔出血恢复期激素异常有更高的发生率,分析原因考虑脑外伤患者下丘脑垂体除了受脑水肿、缺血、压迫等因素外,还与外力所致下丘脑垂体直接挫伤有关,而蛛网膜下腔出血和出血刺激血管收缩有关。

在脑损伤的急性期,激素增高程度与中枢神经系统损害严重程度密切相关,可直接影响疾病的预后^[5-6]。在损伤恢复期激素异常的发生率同样与损伤程度有关^[7],我们的研究证实在脑损伤后的 3 个月、6 个月及 12 个月激素异常发生率和损伤严重程度均呈正相关,损伤越重,激素异常发生率越高。一般来说,脑损伤后 3 个月激素缺乏的发生率最高,但有部分病例仍可以自行恢复正常。在本研究中激素异常发生率在 3 个月时为 17.6% ,6 个月为 16.2% ,12 个月为 15.4% 。激素异常发生率随着时间的推移逐渐降低的趋势,部分患者能恢复正常^[8],所以需要在脑损伤后 6 个月和 1 年时复查才能确诊,部分病例则需要长期随访过程中复查^[9]。

垂体功能低下可引起甲状腺功能低下、肾上腺功能低下、糖尿病、阳痿、性欲减退、睾丸萎缩。脑损伤后抑郁、疲劳、注意力不集中、食欲减退、性欲低下、失眠^[10]、焦虑、易疲劳等症状与垂体功能低下的症状相似,在我们的研究中也发现,激素异常主要为甲状腺、性腺及肾上腺相关激素水平的降低,比如皮质醇,甲状腺素,睾酮等下降。这些激素在受伤早期往往是升高的,在恢复期由于下丘脑

垂体功能受损,这些激素往往会明显降低,引起患者相应的症状。Kelly 等^[11]在文献中报道,有 32 例激素缺乏的脑损伤患者在使用激素替代治疗后,可以使神经行为功能和生活质量明显改善,这为脑损伤患者康复治疗提供了新的治疗方向,对脑损伤恢复期患者有必要进行激素水平的评估,并对激素异常的患者进行积极的激素替代治疗。

参 考 文 献

- [1] Auble B, Rose S, Bollepalli S, et al. Hypopituitarism in Pediatric Survivors of Inflicted Traumatic Brain Injury. *J Neurotrauma*, 2014, 31(4): 321-326.
- [2] Kopczak A, Kilimann I, von Rosen F. Screening for hypopituitarism in 509 patients with traumatic brain injury or subarachnoid hemorrhage. *J Neurotrauma*, 2014, 31(1): 99-107.
- [3] Klose M, Feldt-Rasmussen U. Does the type and severity of brain injury predict hypothalamo-pituitary dysfunction? Does post-traumatic hypopituitarism predict worse outcome? *Pituitary*, 2008, 11(3): 255-261.
- [4] Kokshoorn NE, Wassenaar MJ, Biermasz NR, et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162(1): 11-18.
- [5] 林恒州,张猛,纪涛. 动脉瘤蛛网膜下腔出血患者血清垂体激素含量变化的研究. *中国医药导报*, 2011, 8(20): 92-93.
- [6] Margulies S, Hicks R. Combination therapies for traumatic brain injury: prospective considerations. *J Neurotrauma*, 2009, 26(6): 925-939.
- [7] 王波定,王洪财,陈茂送,等. 弥漫性轴索损伤后垂体功能不全的临床研究. *浙江创伤外科*, 2013, 18(3): 297-300.
- [8] Kokshoorn NE, Smit JW, Nieuwlaet WA, et al. Low prevalence of hypopituitarism after traumatic brain injury: a multicenter study. *Eur J Endocrinol*, 2011, 165(2): 225-231.
- [9] Takala RS, Katila AJ, Sonninen P, et al. Panhypopituitarism after traumatic head injury. *Neurocrit Care*, 2006, 4(1): 21-24.
- [10] 盛平,侯立军,董艳. 创伤性颅脑损伤后的睡眠障碍. *第二军医大学学报*, 2012, 33(11): 1253-1256.
- [11] Kelly DF, McArthur DL, Levin H, et al. Neurobehavioral and quality of life changes associated with growth hormone insufficiency after complicated mild, moderate, or severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2006, 23(6): 928-942.