

. 实验研究 .

多舱室爆炸致比格犬血清皮质醇、生长激素、泌乳素的变化及其与伤情的关系

皇甫罗锴 程 岗 贾 博 王淑为 郭胜利 任 斌 李彦腾 张剑宁

【摘要】目的 探讨比格犬多舱室爆震伤后血清快速反应激素皮质醇和非快速反应激素[生长激素(GH)、泌乳素(PRL)]的变化,及其与颅脑损伤程度的关系。**方法** 建造与实际舰船等大小的相邻舱室,并取健康成年比格犬 48 只随机置于当舱和邻舱。海军用炮弹于当舱进行静爆,利用压力传感器记录舱室内压力变化情况并测定爆炸前及爆炸后 0.5、3、18 h 当舱与邻舱实验犬血清神经特异性烯醇化酶(NSE)、皮质醇、GH 和 PRL 的含量。**结果** 当舱内压力在起爆后出现明显的单个波峰(压力>3 000 kPa),远高于邻舱最高峰(压力<170 kPa)。当舱实验犬总死亡率(70.83%)明显高于邻舱实验犬(12.50%; $P<0.05$)。当舱和邻舱实验犬血清 NSE、GH、皮质醇在爆炸后均持续高于爆炸前($P<0.05$),而血清 PRL 未出现明显波动($P>0.05$)。伤后 18 h,当舱实验犬血清 GH 水平明显高于邻舱实验犬($P<0.05$)。**结论** 当舱实验犬较邻舱实验犬遭受到更为严重的颅脑爆震伤,伤后超急性期血清 GH 的测定可能有助于伤情的判断。

【关键词】 颅脑爆震伤;多舱室爆震伤;血清水平;皮质醇;生长激素;泌乳素;比格犬

【文章编号】 1009-153X(2020)02-0094-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1*5

Effects of multi-cabins explosion on serum levels of cortisol, GH and PRL and their relationship with injury severity in Beagle dogs

HUANGFU Luo-kai, CHENG Gang, JIA Bo, WANG Shu-wei, GUO Sheng-li, REN Bin, LI Yan-teng. Department of Neurosurgery, The Sixth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100048, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes in the serum levels of cortisol, growth hormone (GH), prolactin (PRL) after the multi-cabins explosion and their relationship with injury severity in beagle dogs. **Methods** Twenty-four beagle dogs were placed respectively in the blast cabin and adjacent cabin which were similar to real cabins in warship. The models of multi-cabins explosion injury were established with a projectile. The serum levels of neuron specific enolase (NSE), cortisol, GH and PRL were determined in all the dogs before the explosion and 0.5, 3 and 18 hours after the explosion. In the meanwhile, the pressure was determined by pressure sensor in all the cabins. **Results** The distinct single peak of pressure was significantly higher in blast cabin than that in the adjacent cabin ($P<0.01$) and the total mortality of the dogs (70.83%) was significantly higher in the blast cabin than that (12.5%) in the adjacent cabin ($P<0.05$). The serum levels of NSE, GH and cortisol were significant higher after the explosion than those before the explosion in these dogs ($P<0.05$). The serum levels of NSE and GH were significantly higher in the blast cabin group than those in the adjacent cabin group 18 hours after the explosion ($P<0.05$). The insignificant change in the serum level of PRL was observed after the explosion in all the dogs compared with that before the explosion ($P>0.05$). **Conclusions** Compared with the dogs in the adjacent cabin group, dogs in blast cabin GROUP suffer from more severe blast-traumatic brain injury. The detecting of serum GH levels in hyperacute phase may be helpful to the judgment of the injury severity.

【Key words】 Blast injury; Multi-cabins; Cortisol; Growth Hormone; Prolactin; Serum levels

在现代战争中,颅脑损伤是最常见的致伤原因之一。舱室内爆炸与自由场爆炸有着不同的特点,在舱室密闭的环境下,由于机柜和舱室壁的反射作用,会产生多个波峰,从而造成多次损伤,而且持续

时间明显延长^[1]。对于颅脑爆震伤的研究,以往常常关注神经损伤标志物以及相关炎性细胞因子的变化^[2],然而 Baxter 等^[3]发现,相对于普通颅脑损伤,颅脑爆震伤在伤后 2~48 个月更容易出现垂体前叶功能障碍,并提出要常规检查垂体功能,以决定是否进行激素替代治疗。本实验通过已建立的多舱室颅脑爆震伤动物模型,研究伤后快速反应激素皮质醇和非快速反应激素[生长激素(growth hormone, GH)、泌乳素(prolactin, PRL)]的变化,并探讨可能的病理生理

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.02.011

基金项目:全军后勤科研重大项目(AHJ14J001)

作者单位:100048 北京,中国人民解放军总医院第六医学中心神经外科(皇甫罗锴、程 岗、贾 博、王淑为、郭胜利、任 斌、李彦腾、张剑宁)

过程,为伤情的判断及相关治疗措施提供依据。

1 材料与方法

1.1 舱室模型 以典型驱护舰的典型舱室为原型(具体参数略)。舱室模型共 2 个,沿长度方向横向布置,用于模拟相邻多舱室爆炸损伤模式。舱室内以铸铝机柜为原型放于舱室中央。

1.2 爆源 选取国产某型炮弹作为爆源,固定于钢制弹托架上,距离下甲板 1.2 m,电引信引发起爆。定义爆源所在舱室为当舱,相邻舱室为邻舱。

1.3 实验动物 选用健康成年比格犬 48 只(北京玛斯公司提供),体重 10~12 kg。动物保持清醒状态,装入犬笼中用绳索自然体位直立同定,随机放于当舱和邻舱,各 24 只。

1.4 观察指标

1.4.1 冲击波压力测定 在爆炸当舱和邻舱,炮弹飞散角度以外的部位布设量程合适的压力传感器,测量爆炸产生的冲击波压力和准静态压力。各工况测点由武汉理工大学和昆山双桥传感器厂布置(图 1),测点布置高度与相应工况的炮弹高度一致。传感器安装之前,须在测点位置布置传感器基座,测量之前将传感器与基座拧紧固定。

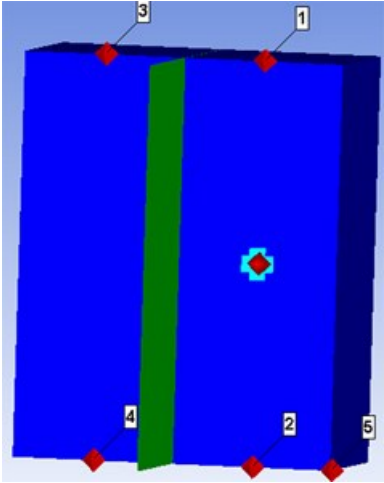


图 1 仿真模型示意图
1、2、3、4、5 为冲击波压力测定点

1.4.2 动物存活及伤情判断 观察爆炸后 24 h 实验犬的存活情况并进行解剖分析。

1.4.3 HE 染色观察组织病理学变化 将固定好的存活犬脑组织行常规石蜡包埋切片,厚度 2 mm。随后脱蜡、水化、苏木素染色、盐酸乙醇分化、伊红染色,梯度乙醇脱水,中性树脂封固,Olympus 显微镜下观察组织的病理形态学改变。

1.4.4 血清学检测 爆炸前及爆炸后 0.5、3、18 h 留取

比格犬血液,检测血清神经元特异性烯醇化酶(neuronspecific enolase, NSE)、皮质醇、GH 及 PRL。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析和 SNK-*q* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 冲击波压力和准静态压力测定结果 起爆后,当舱内压力急剧升高,形成单个波峰(超过 3 000 kPa),其中测点 1 和测点 2 处压力值最高,在角隅处(测点 3)峰值有所减弱。舱室壁破溃后冲击波传入邻舱,邻舱压力呈持续缓慢上升的特征,最高峰较当舱明显降低(低于 170 kPa)。见图 2。

2.2 伤后实验犬伤亡情况 48 只动物中,共死亡 20 只,其中即刻死亡 15 只,伤后 24 h 内死亡 5 只;死亡率为 41.67% (20/48)。当舱动物死亡率(70.83%,

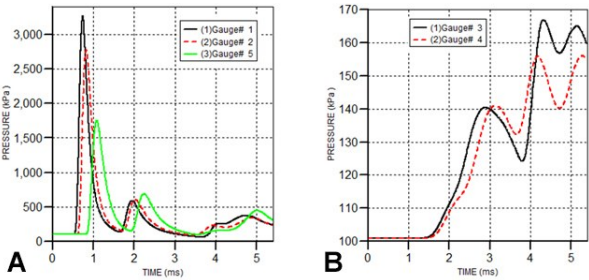


图 2 压力测定点的冲击波时程曲线
A. 当舱; B. 邻舱; Gauge# 代表不同测定点

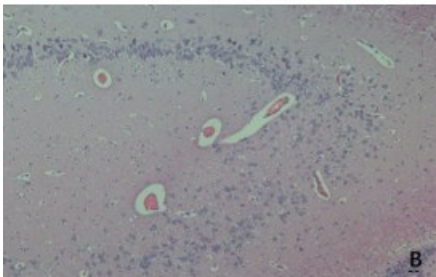
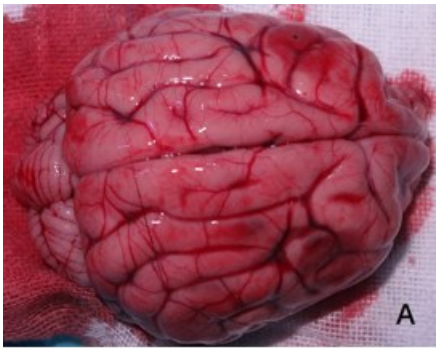


图 3 存活实验犬脑组织病理检查
A. 大体观察,发现脑组织表面可见多处脑挫裂伤; B. HE 染色($\times 100$)

表 1 实验犬血清检测指标的变化

血清指标	爆炸前	爆炸后 0.5 h	爆炸后 3 h	爆炸后 18 h
NSE(ng/ml)				
当舱	935.9±39.5	1289.3±98.8*	1362.2±57.1*	1578.0±67.5**
临舱	948.2±42.9	1370.2±59.3*	1389.5±63.2*	1312.5±58.3*
皮质醇(ng/ml)				
当舱	58.77±3.59	79.23±6.58*	80.51±5.50*	80.01±3.55*
临舱	58.24±2.92	78.98±3.55*	81.50±4.90*	81.34±3.76*
GH(ng/ml)				
当舱	6.94±0.75	12.85±1.14*	13.34±0.67*	12.98±0.61**
临舱	7.12±0.14	13.78±1.22*	12.79±0.91*	9.94±0.85*
PRL(mU/L)				
当舱	565.2±56.8	530.1±131.3	540.3±76.5	562.5±90.7
临舱	532.4±71.9	542.7±117.8	627.7±58.0	547.8±88.4

注:与爆炸前相应值比较,* $P<0.05$;与临舱相应值比较,# $P<0.05$;NSE. 神经元特异性烯醇化酶;GH. 生长激素;PRL. 泌乳素

17/20)明显高于邻舱动物(12.50%, 3/20; $P<0.05$)。20只死亡动物中,颅脑贯通伤3只,脑出血7只,肺损伤8只,肝损伤4只,肾损伤3只,胃穿孔3只,脾损伤2只,小肠穿孔4只,肢体离断3只。

2.3 病理检查结果 对存活犬脑组织大体标本观察,有10只存在明显的脑挫裂伤或颅内血肿(图3A)。光镜下观察均可见病理改变,包括神经元弥漫性肿胀,胞浆和胞核染色变淡,并可见淋巴细胞浸润及血管周裂隙扩张伴血管内皮肿胀(图3B)。

2.4 血清学指标变化 当舱及邻舱实验犬爆炸后0.5、3、18 h血清NSE、皮质醇和GH均显著高于爆炸前($P<0.05$)。爆后18 h,当舱实验犬血清NSE、GH明显高于邻舱实验犬($P<0.05$)。血清PRL水平在爆炸后未出现明显波动($P>0.05$)。见表1。

3 讨论

本实验使用军舰等比例多舱室模型和制式舰艇炮弹,最大程度地再现真实战况;通过对比当舱与邻舱舱室内压力的变化、实验犬死亡率、脑组织病理学改变以及血清NSE水平,可以明确当舱实验犬遭受到更为严重的颅脑爆震伤;随后,检测了动物血清皮质醇、GH、PRL的含量,发现皮质醇和GH在伤后都出现显著升高,并且GH在伤后18 h的水平与颅脑损伤程度有关。

3.1 不同舱室颅脑爆震伤的特点 当舱压力在起爆后出现明显的单个波峰,且峰值远高于邻舱最高峰,而邻舱峰值的出现要滞后于当舱,并出现多个波峰。这是由于机柜以及舱壁的隔离作用所致,因此当舱实验犬所受到的冲击波强度要明显高于邻舱。

即刻死亡犬往往伴有破片伤或冲击伤导致的重要脏器破裂、出血,对存活犬脑组织进行病理检查,均可见不同程度的病理改变。NSE升高与脑损伤程度具有较高的相关性,常用于神经系统损伤的病情判断^[4]。当舱组伤后18 h血清NSE水平高于邻舱组,这说明当舱实验犬遭受到更为严重的颅脑爆震伤。

3.2 激素水平的变化 发生垂体功能改变的原因是多种多样的,包括原发性损伤以及各种继发性损伤。由于垂体的解剖位置及其血液供应特点,使垂体更容易在剪切力、水肿或出血的作用下受到损伤^[5]。因此,创伤后垂体功能减退的发生率与创伤的严重程度有着密切关系^[6]。本研究结果显示,不论是当舱组还是邻舱组,爆炸后均出现血清皮质醇水平的升高。一方面是皮质醇分泌的增加,同时也与皮质醇降解的减少以及皮质醇结合蛋白的浓缩有关^[7]。Hohl等^[8]报道,在严重颅脑损伤前10 h内49%的病人出现皮质醇水平的升高,在接下来的30 h内仍有23.5%的病人皮质醇水平较高。但即使在伤后第1天仍有22%的病人可能出现皮质醇分泌不足的表现^[9]。因此,对颅脑爆震伤病人进行动态的皮质醇水平的测定,及时进行替代治疗,是十分必要的。

GH呈脉冲式分泌,主要是促进机体合成代谢和蛋白质合成,促进脂肪分解,对胰岛素有拮抗作用;并且,GH直接参与缺氧损伤状态下中枢神经系统的修复和对少突胶质细胞的保护^[10]。本研究发现当舱组和邻舱组在爆炸后血清GH水平均出现明显升高,并且在伤后18 h当邻舱实验犬血清GH水平出现下降时,当舱犬血清GH水平仍保持较高水平。这提示血清GH水平升高持续的时间与损伤的轻重

有关。然而,GH并非一种快速反应性激素,因此考虑GH在伤后0.5 h即出现明显升高是垂体损伤导致其内储存的激素得到即刻释放所致。在颅脑爆震伤模型中,脑组织往往经受更为严重的相对移位,以及由于胸腔腔压力增高导致的静脉回流障碍^[11]。Wagner等^[12]检测伤后10 d内颅脑损伤病人动态血清GH水平,发现其在伤后逐渐降低并恢复的过程,遗憾的是该实验并未多次检测第一个24 h内动态血清GH水平。王春江等^[13]也发现重型颅脑损伤病人脑脊液GH水平在伤后14 d内出现升高并且与损伤程度有关。但是也有学者认为血清GH与颅脑损伤的严重程度无相关关系^[14]。高PRL血症可能是出血、下丘脑的损伤以及药物所致,但是目前并没有发现其与颅脑损伤的严重程度有关^[15,16]。本实验没有发现在伤后超急性期血清PRL水平的升高。

综上所述,本研究通过多舱室颅脑爆震伤模型发现血清皮质醇和GH水平在伤后出现剧烈波动,其中GH有助于在超急性期对伤情的判断。本实验仅检测24 h内激素水平的变化,如果延长观察时间会更加全面的了解激素水平在颅脑爆震伤中的变化情况,从而对于该病的诊断、预后判断和治疗方面提供帮助。

【参考文献】

[1] 李彦腾,程 岗,刘 帅,等.舰船邻舱爆炸致比格犬脑损伤的实验研究[J].解放军医学杂志,2017,42(3):234-238.

[2] Jaber Z, Aouad P, Al Medawar M, *et al.* Role of systems biology in brain injury biomarker discovery: neuroproteomics application [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1462: 157-174.

[3] Baxter D, Sharp DJ, Feeney C, *et al.* Pituitary dysfunction after blast traumatic brain injury: The UK BIOSAP study [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(4): 527-536.

[4] Jaber Z, Aouad P, Al Medawar M, *et al.* Role of systems biology in brain injury biomarker discovery: neuroproteomics application [J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1462: 157-174.

[5] Tanriverdi F, Schneider HJ, Aimaretti G, *et al.* Pituitary dysfunction after traumatic brain injury: a clinical and pathophysiological approach [J]. *Endocr Rev*, 2015, 36(3): 305-342.

[6] Tanriverdi F, Ulutabanca H, Unluhizarci K, *et al.* Pituitary

functions in the acute phase of traumatic brain injury: are they related to severity of the injury or mortality [J]? *Brain Inj*, 2007, 21(4): 433-439.

[7] Boonen E, Bornstein SR, Van den Berghe G. New insights into the controversy of adrenal function during critical illness [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(10): 805-815.

[8] Hohl A, Ronsoni MF, Debona R, *et al.* Role of hormonal levels on hospital mortality for male patients with severe traumatic brain injury [J]. *Brain Inj*, 2014, 28(10): 1262-1269.

[9] Kleindienst A, Brabant G, Bock C, *et al.* Neuroendocrine function following traumatic brain injury and subsequent intensive care treatment: a prospective longitudinal evaluation [J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(9): 1435-1446.

[10] Krahulik D, Aleksijevic D, Smolka V, *et al.* Prospective study of hypothalamo-hypophyseal dysfunction in children and adolescents following traumatic brain injury [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2017, 161(1): 80-85.

[11] Long JB, Bentley TL, Wessner KA, *et al.* Blast overpressure in rats: recreating a battlefield injury in the laboratory [J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(6): 827-840.

[12] Wagner J, Dusick JR, McArthur DL, *et al.* Acute gonadotroph and somatotroph hormonal suppression after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(6): 1007-1019.

[13] 王春江,韩汝政,王行桥,等.生长激素治疗重型颅脑损伤作用机制的研究[J].中国继续医学教育,2017,9(15): 142-144.

[14] 李海望,杨国传,周康胜.血清激素水平对急性颅脑损伤患者的意义及与预后的关系[J].中国药物经济学,2017, 12(10):101-103.

[15] Dalwadi PP, Bhagwat NM, Tayde PS, *et al.* Pituitary dysfunction in traumatic brain injury: Is evaluation in the acute phase worthwhile [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2017, 21 (1): 80-84.

[16] Goodman JC, Cherian L, Robertson CS. Cortical expression of prolactin (PRL), growth hormone (GH) and adrenocorticotrophic hormone (ACTH) is not increased in experimental traumatic brain injury [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2008, 102: 389-390.

(2019-06-25收稿,2019-09-18修回)