

颅脑损伤患者血清甲状腺素和和肽素的变化

刘青云 刘 俊 钟群琼 於 胜 隗世波

【摘要】目的 观察颅脑损伤(TBI)患者血清甲状腺激素和和肽素的变化。方法 2015 年 3 月至 2016 年 6 月我院重症监护病房收治 TBI 患者 56 例,其中重型 TBI(GCS 评分 6~8 分)18 例,特重型(GCS 评分 3~5 分)38 例。选取同期健康体检者 30 例作为正常对照组。入院 24 h 采集静脉血离心后取血清,化学发光法测定与垂体功能相关的激素分泌水平,包括游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、四碘甲状腺原氨酸(FT4)、促甲状腺素(TSH)和和肽素。结果 与正常对照组相比,TBI 患者血清 TSH、FT3 和 FT4 浓度分别降低 52.60%、49.14%和 40.10%,和肽素浓度增加 775.45%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。重型 TBI 患者血清 TSH、FT3 和 FT4 浓度均显著高于特重型患者($P<0.05$),而血清和肽素浓度显著高于特重型患者($P<0.05$)。结论 急性重型、特重型 TBI 患者早期下丘脑-腺垂体-甲状腺轴功能降低,而下丘脑-神经垂体-抗利尿激素系统功能亢进;下丘脑-神经垂体-抗利尿激素系统功能亢进可能是导致 TBI 患者预后不良的原因之一。

【关键词】 颅脑损伤;甲状腺激素;和肽素;血清

【文章编号】 1009-153X(2017)03-0155-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1+5

Changes in serum levels of thyroid hormones and copeptin in patients with severe traumatic brain injury

Liu Qin-yun, LIU Jun, ZHONG Qun-qiong, YU Sheng, WEI Shi-Bo. Department of Neurosurgery, Hanyang Hospital Affiliated to Wuhan University of Sciences and Technology, Wuhan430050, China

【Abstract】 Objective To observe the changes in serum levels of thyroid hormones and copeptin and their effect on the prognoses in the patients with severe traumatic brain injury (TBI). Method The serum levels of thyroid hormones including thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3) and free tetraiodothyronina (FT4) and copeptin were determined by chemiluminescence method and ELISA respectively, in 56 patients with severe TBI treated in our hospital from March, 2015 to June, 2016 and 30 healthful subjects serving as control group. Result The serum levels of TSH, FT3 and FT4 were significantly lower, and the serum level of copeptin was significantly higher in the patients with severe TBI than those in the control group 24 hours after TBI ($P<0.05$). The serum levels of TSH, FT3 and FT4 were significantly higher, and the serum level of copeptin was significantly lower in 18 patients with GCS score of 6~8 points than those in 38 patients with GCS score of 3~5 points 24 hours after TBI ($P<0.05$). Conclusion It is suggested that in the patients with severe TBI the hypothalamic pituitary- thyroid axis is hypofunctional and the hypothalamic pituitary arginine vasopressin (AVP) system is hyperfunctional. Maybe the hyperfunctional hypothalamic pituitary AVP system is the important reason for the poor prognoses in the patients with severe TBI.

【Key words】 Severe traumatic brain injury; Thyroid hormone; Copeptin; Serum levels; Prognosis

近年随着我国经济的发展,居民汽车保有量不断增加,颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)的发生率显著增加。严重的 TBI 导致的凝血障碍和颅内出血,使中枢神经系统结构发生损伤的同时,伴随下丘脑-垂体内分泌功能的改变以维持内环境稳态。本研究检测 56 例重型、特重型 TBI 患者血清促甲状腺素(thyrotropin, TSH)、游离三碘甲状腺原氨酸(free

three iodine, FT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(free four iodine, FT4)和和肽素水平,探讨垂体内分泌功能的改变对重型、特重型 TBI 的临床意义。

1 资料与方法

- 1.1 研究对象 2015 年 3 月至 2016 年 6 月重症监护病房收治重型、特重型 TBI 患者 56 例,其中男 37 例,女 19 例;年龄 7~66 岁,平均(46±19)岁。颅骨骨折合并脑挫裂伤 26 例,脑挫裂伤合并颅内血肿 17 例,硬膜外血肿 6 例,硬膜下血肿 4 例,蛛网膜下腔出血 3 例。
- 1.2 入选条件与分组 ①伤后 24 h 以内入院;②CT 检查或开颅手术证实有急性 TBI;③伤后 24 h 内意识恶化并昏迷>6 h;④GCS 评分 3~8 分;⑤无甲状腺及其

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.03.009
基金项目:武汉市卫生计生委医疗卫生科研项目(WX12D04);武汉市汉阳区科技计划项目(D20121108)
作者单位:430050 武汉,武汉科技大学附属汉阳医院重症医学科(刘青云、刘 俊、钟群琼、於 胜、隗世波)

他内分泌疾病患者。根据 TBI 患者男女比例情况,选择性收集健康体检者 30 例作为正常对照组,其中男 20 例,女 10 例;年龄 35~60 岁,平均(47.2±11.4)岁。两组年龄、性别等无统计学差异($P>0.05$)。根据入院时 GCS 评分分为重型组(GCS 评分 6~8 分;18 例)和特重型组(GCS 评分 3~5 分;38 例)。本实验经本院伦理委员会审核通过。

1.2 检测方法 24 h 内抽取静脉血 3~5 ml,分离血清并分为 3 份,1 份进行常规生化检测,其余 EP 管密封分装 2 份置于-70 ℃冰箱冻存待测。采用电化学发光法检测血清 TSH、FT3、FT4。ELISA 法检测血清和肽素(美国 R&D Systems Inc 生产,北京瑞尔欣德生物工程有限公司分装)。

1.3 统计学方法 采用 GraphPad Prism 5 Demo 软件进行处理;定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 TSH、FT3、FT4 和和肽素水平的变化 与正常对照组相比,TBI 患者血清 TSH、FT3 和 FT4 浓度分别降低 52.60%、49.14%和 40.10%,和肽素浓度增加 775.45%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 不同程度 TBI 患者血清激素浓度比较 重型组患者血清 TSH、FT3 和 FT4 浓度均显著高于特重型组($P<0.05$)。特重型组患者血清和肽素浓度显著高于重型组($P<0.05$)。见表 2。

3 讨论

TBI 主要发生于年轻人,特别是成年男性,具有非常高的致残率和病死率^[1]。因此,TBI 已经成为影响健康和社会经济的主要问题。作为严重的应激刺激因素,TBI 引起的下丘脑-垂体功能异常,必然使中枢神经内分泌系统功能紊乱,进一步导致机体内分泌和代谢异常,甚至多器官功能不全^[2]。

本文观察急性重型、特重型 TBI 患者 24 h 内血浆腺垂体和神经垂体分泌的激素水平的变化,发现与正常对照组相比,TBI 患者血清 TSH、FT3 和 FT4 浓度均显著降低。这与郭俊等^[3]发现一致。其主要原因是急性 TBI 导致中枢神经系统,尤其是下丘脑及垂体原发或继发性结构及功能损伤。TBI 后甲状腺激素生成减少,是自我保护的一种反应,目的是减少 TBI 后机体的能量消耗。TBI 后,由于血肿、出血及继发性脑肿胀等必然导致颅内压增高、脑缺血缺氧,抑制下丘脑-腺垂体-甲状腺轴的功能,甚至导致

表 1 正常对照组和 TBI 患者 24 h 血清激素浓度比较($\bar{x}\pm s$)

激素	对照组(n=30)	TBI 组(n=56)
TSH(mIU/L)	3.84±1.12	1.82±1.41*
FT3(pmol/L)	6.94±2.56	3.43±2.11*
FT4(pmol/L)	16.76±5.42	10.04±3.25*
和肽素(pmol/L)	7.86±2.54	68.81±25.23*

注:与对照组相应值比,* $P<0.001$;TSH:促甲状腺素;FT3:游离三碘甲状腺原氨酸;FT4:游离四碘甲状腺原氨酸

表 2 不同程度 TBI 患者血清激素浓度比较($\bar{x}\pm s$)

激素	特重型组(n=38)	重型组(n=18)
TSH(mIU/L)	1.76±1.27	3.38±1.54*
FT3(pmol/L)	2.69±1.17	5.39±2.23*
FT4(pmol/L)	9.44±3.71	13.25±6.17*
和肽素(pmol/L)	103.21±42.41	45.87±30.13*

注:与特重型组相应值比,* $P<0.001$;TSH:促甲状腺素;FT3:游离三碘甲状腺原氨酸;FT4:游离四碘甲状腺原氨酸

下丘脑-垂体门脉循环障碍,使 TSH 分泌减少。TSH 分泌减少随之 T3 和 T4 水平降低,TSH 分泌减少还能够降低 5'-脱碘酶的活性,使 T4 转化为 T3 的能力下降^[4]。此外,本文还发现 TBI 患者血清 TSH、FT3 和 FT4 水平变化与 TBI 程度呈正变关系,即重型 TBI 患者血清 TSH、FT3 和 FT4 水平明显高于特重型 TBI 患者。分析原因可能是较高水平的甲状腺激素能够维持机体正常的新陈代谢。同时,TBI 患者 24 h 后必然出现脑水肿,导致进一步的脑损伤。研究证实,T3 水平增加能够减少由脑水肿和炎症导致的继发神经细胞死亡^[5]。这提示较高水平 FT3 和 FT4 有助于改善患者预后。

抗利尿激素又称精氨酸升压素(arginine vasopressin, AVP)是参与机体应激最重要的激素之一,具有维持血浆渗透压、升高血压及调节中枢神经系统功能等重要的生理作用^[6]。和肽素与 AVP 有共同来源,是能够与 AVP 等摩尔量释放的 39 个氨基酸组成的多肽物。与 AVP 相比,和肽素室温下可保存 7 d,4 ℃环境下可保存 14 d,因此,测定和肽素可以代替 AVP 的测定^[7]。研究显示,和肽素作为预测多种重症疾病如心肌梗死、心力衰竭、肾脏疾病、糖尿病、脑出血和 TBI 等预后的一种生物标志物^[8]。本文发现急性重型、特重型 TBI 患者血浆和肽素浓度显著增加,与既往研究结果一致^[7,9,10]。和肽素在 TBI 中的作用机制尚不十分清楚。可能的原因是急性 TBI 时,激活下丘脑-神经垂体系统,释放大量 AVP。

AVP 强烈的收缩血管,使心脑肾等重要器官缺血缺氧,导致器官进一步损伤。这也可能是下丘脑-腺垂体-甲状腺轴功能降低的原因。其次,神经-内分泌系统过度激活导致机体稳态失衡,进一步激活免疫-炎症调控网络,组织细胞缺血、缺氧。故 TBI 患者血浆和肽素浓度越高,患者预后越差。

总之,急性重型、特重型 TBI 患者早期下丘脑-腺垂体-甲状腺轴功能降低,而下丘脑-神经垂体-AVP 系统功能亢进。下丘脑-神经垂体-AVP 系统功能亢进可能是导致 TBI 患者预后不良的原因之一。

【参考文献】

[1] Esposito E, Impellizzeri D, Mazzone E, *et al.* The namp1 inhibitor flk866 reverts the damage in spinal cord injury [J]. *J Neuroinflamm*, 2012, 9: 66.

[2] Harsh V, Yadav P, Kumar A. Traumatic brain injury and hypopituitarism: a legal relationship [J]? *World Neurosurg*, 2014, 82(1-2): e384-e386.

[3] 郭俊,陈苏蓉,时忠兰,等. 急性颅脑外伤后血清中甲状腺素的改变及其临床意义[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2004, 26(4): 247-248.

[4] 盛罗平,陈仁辉,陆林其,等. 急性颅脑损伤后血清甲状腺素和促甲状腺素的研究 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2004, 3(4): 369-370.

[5] Crupi R, Paterniti I, Campolo M, *et al.* Exogenous T3 administration provides neuroprotection in a murine model of traumatic brain injury [J]. *Pharmacol Res*, 2013, 70(1): 80-89.

[6] Anand T, Skinner R. Arginine vasopressin: the future of pressure-support resuscitation in hemorrhagic shock [J]. *J Surg Res*, 2012, 178: 321-329.

[7] Lin C, Wang N, Shen ZP, *et al.* Plasma copeptin concentration and outcome after pediatric traumatic brain injury [J]. *Peptides*, 2013, 42(4): 43-47.

[8] Łukaszyk E, Małyszko J. Copeptin: Pathophysiology and potential clinical impact [J]. *Adv Med Sci-Poland*, 2015, 60: 335-341.

[9] De Fazio MV, Rammo RA, Robles JR, *et al.* The potential utility of blood-derived biochemical markers as indicators of early clinical trends following severe traumatic brain injury [J]. *World Neurosurg*, 2014; 81: 151-158.

[10] Dong XQ, Huang M, Yang SB, *et al.* Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury [J]. *J Trauma*, 2011, 71: 1194-1198.

[11] Zhang ZY, Zhang LX, Dong XQ, *et al.* Comparison of the performances of copeptin and multiple biomarkers in long-term prognosis of severe traumatic brain injury [J]. *Peptides*, 2014, 60: 13-6017.

(2016-11-30 收稿, 2017-02-06 修回)



(上接第 154 页)

[11] Wang X, Dong Y, Han X, *et al.* Nutritional support for patients sustaining traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of prospective studies [J]. *Plos One*, 2013, 8(3): e58838.

[12] 王涛,胡旭,吴晓丽,等. 肠道共生微生物与免疫[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(8): 980-986.

[13] Vittoria B, Emanuele N, Alfredo G. Functions of intestinal microflora in children [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29: 31-38.

[14] Tim JS, Jacqueline ML, Brendon PS, *et al.* The gut microbiota plays a protective role in the host defence against

pneumococcal pneumonia [J]. *Gut*, 2016, 65: 575-583.

[15] 闫金伟,刘道兵,王青山. 颅脑损伤患者术后抗生素相关性肠炎 8 例报道[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2005, 10(5): 384-385.

[16] 王忠堂,肖光夏,姚咏明,等. 肠道双歧杆菌与烫伤大鼠肠源性细菌/内毒素移位[J]. *中华烧伤杂志*, 2002, 18(6): 365-369.

[17] 余雪梅,邓波,杨咏涛. 膳食纤维、双歧杆菌、焦米糊联合应用于脑损伤腹泻患者效果分析[J]. *实用医院临床杂志*, 2008, 5(5): 95-97.

(2016-11-11 收稿, 2016-12-21 修回)