

• 临床研究 •

# 重度颅脑损伤急性期后甲状腺激素和生殖激素变化的初步研究

王晓艳, 迟茜茜, 孙新亭, 张皓

**[摘要]** 目的 探讨创伤性颅脑损伤(TBI)急性期后甲状腺激素和生殖激素的改变及相关因素。方法 选取 2009 年 9 月~2010 年 3 月本院神经康复科外伤 30 d 后的 70 例重度 TBI 患者为研究对象。住院次日 7:00~8:00 测量基础垂体前叶激素值。计算总异常发生率和单一激素异常发生率。并根据生殖激素和甲状腺激素水平,将受试对象分别分为正常组( $n_1=46$ ,  $n_2=29$ )与异常组( $n_1=24$ ,  $n_2=30$ ),评估正常组与异常组在性别、年龄、病程、昏迷时间、是否存在颅底骨折以及残疾等级量表(DRS)评分方面的差异。结果 急性期后重度 TBI 患者垂体前叶激素异常总发生率为 77.1%。检测所有激素水平均有不同程度异常,生殖激素异常率较高,睾酮异常发生率 25.4%;甲状腺功能中,促甲状腺激素异常发生率为 15.7%。生殖激素异常组 DRS 评分明显高于生殖激素正常组,生殖激素异常组昏迷时间明显长于生殖激素正常组。结论 急性期后重度 TBI 患者甲状腺激素和生殖激素异常发生率高。生殖激素异常与昏迷时间相关。

**[关键词]** 脑外伤;甲状腺激素;生殖激素

**Changes of Thyroid Hormone and Reproductive Hormone in Post-acute Severe Traumatic Brain Injury** WANG Xiao-yan, CHI Qian-qian, SUN Xin-ting, et al. Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, China Rehabilitation Research Center, Beijing 100068, China

**Abstract:** **Objective** To observe the changes of thyroid hormone and reproductive hormone in post-acute traumatic brain injury(TBI). **Methods** 70 post-acute TBI patients were selected from Beijing Charity Hospital from September 2009 to March 2010. The levels of thyroid stimulating hormone(TSH), triiodothyronine( $T_3$ ), thyroxine( $T_4$ ), free triiodothyronine( $FT_3$ ), free thyroxine( $FT_4$ ), follicle stimulating hormone(FSH), luteinizing hormone(LH), estradiol( $E_2$ ), progesterone(P), and testosterone(T) were measured at 7 a.m. to 8 a.m. on the second day of admission. According to the reference ranges, the total abnormal rate and the single hormone abnormal rate were calculated. According to the level of hormone, the subjects were divided into the normal group and the abnormal group. The two groups were compared in gender, age, course of disease, duration of coma, basal fracture and scores of Disability Rating Scale(DRS). **Results** The total abnormal incidence of anterior pituitary hormone was 77.1% in post-acute TBI. The abnormality of reproductive hormones was higher. The duration of coma was related to the reproductive hormone. **Conclusion** The abnormal incidence of anterior pituitary hormone occurs frequently in post-acute TBI. The duration of coma is related to the reproductive hormone.

**Key words:** traumatic brain injury; thyroid hormone; reproductive hormone

**[中图分类号]** R651.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2011)04-0365-03

**[本文著录格式]** 王晓艳,迟茜茜,孙新亭,等.重度颅脑损伤急性期后甲状腺激素和生殖激素变化的初步研究[J].中国康复理论与实践,2011,17(4):365—367.

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)的发生率不断增加,死亡率和致残率也高。在发达国家,TBI 每年的发生率为 200/10 万人口<sup>[1]</sup>。在我国,TBI 每年发生率为 442/10 万人口,年死亡率为 9.72/10 万人口<sup>[1]</sup>。尤其在中青年男性(<35 岁)中多见,目前女性患者也有增加趋势<sup>[3]</sup>。近年来,人们越来越多地关注到 TBI 后神经内分泌功能的变化,认识到它对病情恢复及后期康复具有重要意义。自 2000 年起,多项研究表明,垂体前叶功能低下总发生率从 25% 至 68% 不等,其生长激素、甲状腺轴、性腺轴都会出现不同程度低下,另外还会出现高泌乳素血症以及尿崩症<sup>[4-11]</sup>。本研究通过对 TBI 急性期后即外伤 3 周后患者垂体激素水平的测定,了解 TBI 急性期后下丘脑-垂体-甲状腺轴、下丘脑-垂体-生殖激素轴垂体功能异常的发生率,并寻找其相关因素。

## 1 资料与方法

作者单位:1.首都医科大学康复医学院,北京市 100068;2.中国康复研究中心北京博爱医院,北京市 100068。作者简介:王晓艳(1977-),女,山东滕州市人,硕士,主治医师,主要研究方向:神经康复。

**1.1 研究对象** 2009 年 9 月~2010 年 3 月本院神经

康复科外伤 30 d 后的重度 TBI 住院患者 70 例,其中男性 59 例,女性 11 例;年龄 18~64 岁,平均( $37.81 \pm 11.74$ )岁;病程 30~2696 d,中位数 613.5 d;无颅底骨折 33 例,有颅底骨折 37 例;昏迷时间:1~150 d,中位数 30.7 d;残疾等级评定(Disability Rating Scale, DRS):0~26 分,平均( $11.21 \pm 7.04$ )分。

入组标准:①重型颅脑损伤;②年龄 18~65 岁;③未经任何激素替代治疗。排除标准:①既往内分泌系统疾病病史;②伤后患有糖尿病、肾脏疾病以及过度肥胖。

## 1.2 研究方法

**1.2.1 激素测定** 取血前天晚餐清淡饮食,22:00 后禁食,保持良好睡眠,第 2 天 7:00~8:00 患者仰卧位,保持心情平静,测量静息状态下基础垂体前叶激素水平。女性 TBI 患者外伤后出现月经周期紊乱,所以下丘脑-垂体-性腺轴仅选择男性患者研究。

促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺素氨酸( $T_3$ )、甲状腺素( $T_4$ )、游离型三碘甲状腺素氨酸( $FT_3$ )、游离型甲状腺素( $FT_4$ )采用化学发光免疫分析测定法,试剂盒及仪器由意大利索林公司提供的 LIAISON 全自动化学发光免疫分析系统。垂体分泌尿促卵泡素(FSH)、促黄体激素(LH)、雌二醇( $E_2$ )、黄体酮(P)、睾酮(T)采

用化学发光免疫分析测定法,试剂盒及仪器为德国罗氏全自动化学发光仪。

正常参考值范围由试剂盒产家提供。TSH:0.3 ~ 3.6 mIU/L; T<sub>3</sub>: 1.18 ~ 3.4 nmol/L; T<sub>4</sub>: 57.6 ~ 161.3 nmol/L; FT<sub>3</sub>: 3.39 ~ 6.47 pmol/L; FT<sub>4</sub>: 10.3 ~ 21.9 pmol/L; 男性: FSH: 1.50 ~ 12.40 IU/L; LH: 1.70 ~ 8.60 IU/L; E<sub>2</sub>: 28.00 ~ 156.00 pmol/L; P: 0.70 ~ 4.30 nmol/L; T: 9.90 ~ 27.80 nmol/L。

**1.2.2 研究内容** 以正常参考值作为参照,计算总异常发生率和单一激素异常发生率。并评估性别、年龄、病程、颅底骨折情况、DRS 评分、昏迷时间与各激素轴出现激素异常的相关性。

**1.3 统计学方法** 采用 SPSS 10.0 软件进行分析。应用 Logistic 回归统计学方法。

2 结果

**2.1 激素水平异常发生率** 总体异常发生率为 77.1% (54/70)。单项检查结果异常率见表 1。

表 1 单项检查结果异常率

项目	降低	升高	总异常
T <sub>3</sub>	9/70 (12.9%)	1/70 (1.4%)	10/70 (14.3%)
T <sub>4</sub>	4/70 (5.7%)	1/70 (1.4%)	5/70 (7.1%)
FT <sub>3</sub>	2/70 (2.9%)	1/70 (1.4%)	3/70 (4.3%)
FT <sub>4</sub>	1/70 (1.4%)	3/70 (4.3%)	4/70 (5.7%)
TSH	1/70 (1.4%)	10/70 (14.3%)	11/70 (15.7%)
FSH	1/59 (1.7%)	1/59 (1.7%)	2/59 (3.4%)
LH	1/59 (1.7%)	1/59 (1.7%)	2/59 (3.4%)
E <sub>2</sub>	2/59 (3.4%)	9/59 (15.2%)	11/59 (18.6%)
P	9/59 (15.2%)	0/59 (0)	9/59 (15.2%)
T	13/59 (22.0%)	2/59 (3.4%)	15/59 (25.4%)

**2.2 各激素轴异常发生率** 下丘脑-垂体-甲状腺异常率为 34.3% (24/70),下丘脑-垂体-生殖激素异常率为 50.8% (30/59)。

**2.3 甲状腺功能相关分析** 甲状腺功能与性别、年龄、病程、昏迷时间、是否颅底骨折和 DRS 评分无关。见表 2。

表 2 甲状腺功能单因素比较

项目	正常组 (n=46)	异常组 (n=24)	P 值
性别(男:女)	37: 9	22: 2	0.379
年龄(岁)	39.28 ± 11.66	35.00 ± 11.61	0.149
病程(d)	271.50	325.00	0.608
昏迷时间(d)	14.00	27.50	0.833
颅底骨折(无:有)	21: 25	12: 12	0.729
DRS 评分	10.63 ± 6.84	12.33 ± 7.43	0.341

**2.4 生殖激素相关分析** 生殖激素异常组与正常组在 DRS 评分和昏迷时间方面有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。将生殖激素组进一步分为促性腺激素组 (LH 和 FSH) 和性激素组 (E<sub>2</sub>、P 和 T),分别进行单因素 Logistic 回归分析,发现性激素组 (E<sub>2</sub>、P 和 T) 在 DRS 评分和昏迷时间方面有显著性差异 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 生殖激素单因素比较

项目	正常组 (n=29)	异常组 (n=30)	P 值
----	------------	------------	-----

年龄(岁)	36.45 ± 11.58	39.07 ± 11.43	0.386
病程(d)	251.00	337.50	0.070
昏迷时间(d)	10.00	30.00	0.023
颅底骨折(无:有)	14: 15	13: 17	0.703
DRS 评分	9.24 ± 5.85	13.10 ± 7.79	0.036

生殖激素正常组与异常组多因素回归分析,得出回归方程:

$$P = 0.024 \times \text{昏迷时间} + 1.265$$

进一步说明生殖激素水平与昏迷时间呈正相关,与 DRS 评分无明显相关性。见表 4。

表 4 生殖激素多因素回归分析

因素	B	S. E.	Wald	P
昏迷时间	0.024	0.011	4.704	0.030
DRS 评分	0.058	0.042	1.885	0.170

3 讨论

本研究显示,77.1% 的患者出现一项或多项激素水平异常。这一结果较既往的报道水平略高<sup>[4-11]</sup>,41.4% 的患者出现单一激素轴的异常,生殖激素为 15.2%,甲状腺轴为 10.0%,这与既往报道基本一致<sup>[4-11]</sup>。既往研究显示,TBI 急性期后下丘脑-垂体-甲状腺轴变化均表现为甲状腺功能减退,其发生率从 1% ~ 21.7% 不等<sup>[12-15]</sup>,主要诊断依据为 FT<sub>4</sub> 低于正常值,并伴有 TSH 水平正常或降低<sup>[10-11]</sup>。在本研究中,部分患者出现血清甲状腺素 (T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>) 正常,而 TSH 升高,将这种情况定义为亚临床甲状腺功能减退。另外,血清甲状腺素升高,而 TSH 下降定义为甲状腺功能亢进。单纯 FT<sub>4</sub> 升高而不伴 TSH 下降定义为 T<sub>4</sub> 型甲状腺功能亢进。

本研究中,所有受试对象伤前均无内分泌疾病病史,但检查结果显示,3 例患者于 TBI 后出现甲亢,并且 1 例患者出现典型甲状腺功能亢进性高代谢症状。既往研究中并未发现 TBI 与甲状腺功能亢进相关,且普遍认同的观点是 TBI 不会引起甲亢发生。本研究中出现的甲状腺功能亢进病例原因尚不确定,需要更进一步的研究。其余甲状腺轴激素异常患者与既往研究结果相一致,为甲状腺功能减退,其减退与下丘脑、垂体功能损伤有关<sup>[16]</sup>。

下丘脑分泌促性腺激素释放激素 (Gonadotrophin-releasing hormone, GnRH),促进腺垂体 LH 和 FSH 的合成和释放,从而促进男性睾丸和女性卵巢的雄激素 (主要为睾酮) 和雌激素 (主要为 E<sub>2</sub>) 的合成与释放。Leal-Cerro 等提出,生殖激素容易受到损伤的影响而产生变化,即使是不需治疗的轻度颅脑损伤也会使其出现变化<sup>[10]</sup>。有研究指出,诊断继发性腺功能减退的标准为:男性游离睾酮水平低于正常范围即可诊断<sup>[10]</sup>。另有研究指出,总睾酮水平降低,伴有促性腺激素 (FSH/LH) 正常或低下诊断为性腺功能减退<sup>[8,11]</sup>。本研究采用的诊断依据为:男性总睾酮水平降低,伴有促性腺激素 (FSH/LH) 正常或低下诊断为性腺功能减退;对于单纯促性腺激素缺乏者,诊断为低促性腺激素

型性腺功能减退。根据这一标准 19 例患者可诊断为性腺功能减退。1 例患者由于存在典型甲状腺功能亢进,其  $E_2$  水平和 T 水平都显著增高。霍颖等的研究显示,男性甲状腺功能亢进患者血清 T 及  $E_2$  水平明显高于对照组<sup>[17]</sup>,与本实验结果一致。Woolf 等<sup>[18]</sup>发现,危重患者出现性腺机能减退比较常见,这可能是长期自然进化的结果,避免疾病后代的出现,保证物种更好的繁衍,所以,这也可能是重度 TBI 患者出现性腺机能减退的一种解释。

总之,TBI 的严重程度和继发性颅脑损伤被认为是 TBI 后垂体功能低下发生的危险因素<sup>[19-20]</sup>。何时开始检测垂体功能以及合理应用激素进行替代疗法近年来受到关注。国外已有一些关于采用激素替代疗法治疗 TBI 后垂体功能低下的报道,并取得部分成果<sup>[21-23]</sup>。有研究认为,对出现临床症状的患者,如易疲劳、持续低血压、性欲降低、月经紊乱、糖脂代谢异常等,应该进行常规检查<sup>[24]</sup>。有研究认为,在颅脑损伤后 6 个月进行垂体功能评价,如有激素水平低下存在,则需要应用相应激素进行替代治疗<sup>[4]</sup>。而本研究显示,不同时期垂体激素水平均可能存在异常,即使早期激素水平正常也不能确认今后就不会发生变化。我们将继续追踪观察以寻找适当垂体激素替代疗法治疗时间。本研究对 2 例重度甲状腺功能减弱患者进行甲状腺素替代疗法治疗。由于患者症状较重,其躯体症状、认知能力等改善并不明显,仍有待进一步临床观察。目前还未形成一个公认的临床筛查治疗指南,随着相关研究的不断进展,将为制定出合理的治疗指南以改善 TBI 患者长期预后提供依据。

本研究仅是对重度 TBI 急性期后激素变化的初步研究,在今后的研究中我们会对激素的这一变化进行追踪观察。

## 【参考文献】

- [1] Bruns J Jr, Hauser WA. The epidemiology of traumatic brain injury: a reviews[J]. *Epilepsia*, 2003, 44(10): 2-10.
- [2] 赵雅度. 神经系统外伤[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 3-5.
- [3] Agha A, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury(TBI)[J]. *Clin Endocrinol*, 2006, 64: 481-488.
- [4] Urban RJ, Harris P, Masel B. Anterior hypopituitarism following traumatic brain injury[J]. *Brain Injury*, 2005, 19(5): 349-358.
- [5] Tanriverdi F, Ulutabancat H, Unluhizarci K, et al. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study[J]. *Clin Endocrinol*, 2008, 68: 573-579.
- [6] Urban RJ. Hypopituitarism after acute brain injury[J]. *Growth Hormone IGF Res*, 2006, 16: S25-S29.
- [7] Masel BE. Rehabilitation and hypopituitarism after traumatic brain injury[J]. *Growth Hormone IGF Res*, 2004, 14: S108-S113.

- [8] Klose M, Juult A, Poulsgaard L, et al. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism[J]. *Clin Endocrinol*, 2007, 67: 193-201.
- [9] Wachter D, Gundling K, Oertel MF, et al. Pituitary insufficiency after traumatic brain injury[J]. *J Clin Neurosci*, 2009, 16: 202-208.
- [10] Leal-Cerro A, Florest JM, Rineon M, et al. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury[J]. *Clin Endocrinol*, 2005, 62: 525-532.
- [11] Aimaretti G, Ambrosiot MR, Di Somma C, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury[J]. *Clin Endocrinol*, 2004, 61: 320-326.
- [12] Kelly DF, Gonzalo ITW, Cohan P, et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report[J]. *J Neurosurg*, 2000, 93: 743-752.
- [13] Sobrinho LG. Prolactin, psychological stress and environment in humans: adaptation and maladaptation[J]. *Pituitary*, 2003, 6: 35-39.
- [14] Yuan XQ, Wade CE. Neuroendocrine abnormalities in patients with traumatic brain injury[J]. *Front Neuroendocrinol*, 1991, 12: 209-230.
- [15] Edwards OM, Clark J DA. Post-traumatic hypopituitarism: six cases and a review of the literature[J]. *Medicine*, 1986, 65: 281-290.
- [16] Chioloro RL, Beraud TL, Schutz Y. Thyroid function in severely traumatized patients with or without head injury[J]. *Acta Endocrinol(Copenh)*, 1988, 117(1): 80-86.
- [17] 霍颖, 刘云, 周海中. 男性甲亢患者血清睾酮及雌二醇水平的观察[J]. *江苏大学学报(医学版)*, 2005, 15(2): 154-155.
- [18] Woolf PD, Hamill RW, McDonald JV, et al. Transient hypogonadotrophic hypogonadism after head trauma: effects on steroid precursors and correlation with sympathetic nervous system activity[J]. *Clin Endocrinol*, 1986, 5: 265-274.
- [19] Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, et al. Clinical review 113: Hypopituitarism secondary to head trauma[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85(4): 1353-1361.
- [20] Andersson EH, Bjorklund R, Emanuelson I, et al. Epidemiology of traumatic brain injury: a population based study in western Sweden[J]. *Acta Neurol Scand*, 2003, 107(4): 256-259.
- [21] Carroll PV, Christ ER, Bengtsson BA, et al. Growth hormone deficiency in adulthood and the effects of growth hormone replacement: a review. Growth Hormone Research Society Scientific Committee[J]. *Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(2): 382-395.
- [22] Elovie PE. Anterior Pituitary dysfunction after traumatic brain injury, Part 1[J]. *Head Traum Rehabil*, 2003, 18(6): 541-543.
- [23] Elovie PE, Glenn MB. Anterior pituitary dysfunction after traumatic brain injury, part 2[J]. *Head Trauma Rehabil*, 2004, 19(2): 184-187.
- [24] Hypopituitarism following traumatic brain injury[J]. *Hormone Res*, 2007, 68(5): 12-13.

(收稿日期:2010-11-10 修回日期:2011-01-17)