DOI:10.16016/j.1000-5404.202103120

慢性意识障碍患者垂体相关激素变化及影响因素分析

杨 艺[1],党圆圆[2],夏小雨[2],徐 珑[1],陈雪玲[1],耿小丽[1],刘伟明[1],何江弘[1] 100070 北京,首都医科大学附属北京天坛医院神经外科[1];100700 北京,解放军总医院第七医学中心神经外科[2]

[**摘要**] **目的** 研究慢性意识障碍(prolonged disorders consciousness,pDOC)患者垂体相关激素水平变化及其与患者预后的相关性,分析激素水平与患者意识预后的高危因素。**方法** 回顾性分析首都医科大学附属北京天坛医院神经外科及解放军总医院第七医学中心神经外科2018年1月至2020年12月收治的87例pDOC患者的临床资料,根据患者意识改善的情况,分为意识恢复组(39例)和意识未恢复组(48例),测定两组患者的垂体相关激素的分泌水平,包括游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长激素(GH)、皮质醇(cortisol)、催乳激素(PRL)。根据昏迷恢复量表-修订版(coma recovery scale-revised,CSR-R)评分,将患者分为两个不同意识水平组:植物状态(vegetative state,VS)组(61例)和微意识状态(minimally consciousness state,MCS)组(26例),分析pDOC患者垂体相关激素的变化水平与意识的关系;根据激素水平的正常标准,将患者分为激素水平正常组(25例)与激素水平异常组(62例),采用单因素分析和Logistic回归模型探讨pDOC患者垂体相关激素变化的影响因素[年龄、性别、致伤原因、病程、术前昏迷恢复量表-修订版(CRS-R)评分及受伤部位等]。**结果** 87例pDOC患者中62例发生垂体激素异常(71.3%);42例发生单项激素异常(67.7%),两项以上改变的有20例(32.3%)。垂体激素异常的类型例数及比例依次为:GH 18例(29.0%)、TSH及FT3/FT4 19例(30.6%)、PRL 11例(17.7%)、ACTH 8例(12.9%)、COR 6例(9.7%)。比较两个不同意识水平(VS组和MCS组)垂体相关激素水平之间的差异,发现两组GH、TSH、PRL、ACTH差异均有统计学意义($P<0.01$)。与激素水平正常组相比,激素水平异常组的发病年龄更高($P=0.001$),MCS患者所占比例($P=0.001$)和CRS-R评分($P<0.001$)更低,ICU停留时间更长($P<0.001$),而合并阵发性交感神经多度兴奋综合征(paroxysmal sympathetic hyperactivity,PSH)的比率更高($P=0.001$),单纯皮层损伤的比例偏低。采用多因素分析发现年龄($OR=1.316$,$P=0.006$)、CRS-R评分($OR=0.200$,$P=0.037$),ICU停留时间($OR=3.991$,$P=0.040$)和PSH症状($OR=11.874$,$P=0.045$)是导致垂体激素异常的主要影响因素。**结论** pDOC患者垂体相关激素变化发生比例较高,与患者意识水平CRS-R评分正相关,年龄、ICU停留时间与PSH症状是垂体激素水平异常的危险因素。

[**关键词**] 慢性意识障碍;垂体相关激素水平;疾病特征;预后;危险因素

[**中图法分类号**] R335.1;R347;R749.13 [**文献标志码**] A

Changes of pituitary hormones and related factors in patients with prolonged disorders of consciousness

YANG Yi[1], DANG Yuanyuan[2], XIA Xiaoyu[2], XU Long[1], CHEN Xueling[1], GENG Xiaoli[1], LIU Weiming[1], HE Jianghong[1] [1]Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing, 100070; [2]Department of Neurosurgery, the Seventh Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing, 100070, China

[**Abstract**] **Objective** To study the changes of pituitary-related hormones in patients with prolonged disorders of consciousness (pDOC) and its influence on the prognosis of patient in order to explore the risk

[**基金项目**] 国家自然科学基金青年科学基金(81600919);北京市科技新星(Z181100006218050)

[**通信作者**] 何江弘,E-mail:he_jianghong@sina.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

factor of hormone levels with consciousness level and prognosis of patients. **Methods** The clinical data of 87 pDOC patients admitted to the Department of Neurosurgery of Beijing Tiantan Hospital affiliated to Capital Medical University and the Department of Neurosurgery of the Seventh Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2018 to December 2020 were analyzed retrospectively. According to the improvement of patients' consciousness, they were divided into consciousness recovery group ($n=39$) and consciousness non-recovery group ($n=48$). The secretion levels of pituitary related hormones were measured in the 2 groups, including free triiodothyronine (FT3), free thyroxine (FT4), thyroid stimulating hormone (TSH), adrenocorticotropic hormone (ACTH), growth hormone (GH) and cortisol and prolactin (PRL). According to Coma Recovery Scale-Revised (CSR-R) score, the patients were assigned into vegetative state VS group ($n=61$) and minimal consciousness state MCS group ($n=26$). The relationship between the changes of pituitary hormones and consciousness of pDOC patients was analyzed. According to the normal standard of hormone level, the patients were divided into normal hormone level group ($n=25$) and abnormal hormone level group ($n=62$). Univariate analysis and logistic regression model were used to explore the influencing factors (age, sex, cause of injury, course of disease, preoperative CRS-R score and injured location, *etc.*) of pDOC patients. **Results** Among the 87 pDOC patients, 62 (71.3%) had abnormal pituitary hormones, including 42 cases of single hormone abnormality (67.7%), and 20 cases of more than 2 changes (32.3%). The types and proportions of abnormal pituitary hormones were: GH 18 cases (29.0%), TSH and FT3/FT4 19 cases (30.6%), PRL 11 cases (17.7%), ACTH 8 cases (12.9%), and COR6 cases (9.7%). In the comparison of the differences of pituitary hormone levels between the VS group and MCS group, there were significant differences in GH, TSH, PRL and ACTH between the 2 groups ($P<0.01$). Compared with the normal hormone level group, the abnormal hormone level group has an older onset age ($P=0.001$), a lower proportion of MCS patients ($P=0.001$), a lower CRS-R score ($P<0.001$), a longer ICU stay ($P<0.001$), and a higher proportion of paroxysmal sympathetic hyperexcitability syndrome (PSH). Multivariate analysis indicated that age ($OR=1.316$, $P=0.006$), CRS-R score ($OR=0.200$, $P=0.037$), ICU stay time ($OR=3.991$, $P=0.040$) and PSH symptoms ($OR=11.874$, $P=0.040$) were major influencing factors for abnormal hormone levels. **Conclusion** The pDOC patients have a high proportion of abnormal pituitary hormones, which is positively correlated with CRS-R score of patients' consciousness level. ICU stay time and PSH symptoms are risk factors of abnormal pituitary hormones.

[**Key words**] disorders of consciousness; pituitary hormone levels; disease characteristics; prognosis; risk factor

Supported by the National Natural Foundation for Young Scholars of China (81600919) and the Nova Science and Technology Project of Beijing (Z181100006218050). Corresponding author: HE Jianghong, E-mail: he_jianghong@sina.cn

随着抢救和神经重症医疗技术的进步,许多重型颅脑创伤和心肺复苏后的患者得以幸存,但部分患者昏迷超过28 d之后,仍对自身和外界环境缺乏响应性,进入慢性意识障碍(prolonged disorders of consciousness, pDOC)。慢性意识障碍障碍包括植物状态(vegetative state, VS)及微意识状态(minimally conscious state, MCS)。国外研究表明VS发病率为(0.2~6.1)/10万人,MCS的发病率为1.51/10万人[1]。我国人口基数大,发病率高,保守估计我国每年新增pDOC患者超过10万,pDOC患者的诊治成为一项重要而艰难的工作。

垂体激素异常变化是脑损伤的常见并发症之一,发生率可高达40%,其主要原因是脑损伤后垂体功能障碍。目前对颅脑损伤患者尚无常规的神经内分泌评价,因此,创伤后垂体功能减退症(post-trauma hypopituitarism, PTHT)极易被忽视,甚至误诊、漏诊,尤其是pDOC患者[2]。垂体激素由垂体的前叶和中叶腺分泌。通过血液循环作用于性腺、甲状腺、肾上腺皮质等外周内分泌腺以及乳腺、骨骼、肌肉等器官,刺激相应的靶腺产生并分泌特异性激素,调节机体代谢,影响神经功能。多项研究显示,脑损伤后垂体激素水平发生改变会影响卒中或外伤后脑损伤的根本预后。脑损伤所致死亡病例中约有一半死于外伤后生理代谢异常和免

疫功能障碍,与脑损伤后垂体功能障碍密切相关[3]。

由于急性期垂体激素紊乱病因复杂多变,且存在应激、医源性干扰等多种外部干扰因素,慢性期脑损伤患者垂体激素的检测可较好反映垂体的分泌水平,对评估脑损伤后垂体功能具有更实际的临床诊疗价值。但不同病因脑损伤导致的 pDOC 患者其垂体激素水平的改变特点及与预后的关系目前尚不清楚[4]。

本研究拟分析 pDOC 患者垂体激素相关异常的发生率、异常激素类型的特点、激素变化与预后的关系、激素变化影响患者预后的危险因素,进一步为 pDOC 患者的预后评估和诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

病例纳入标准:①由于外伤、卒中或缺血缺氧性脑病造成的突发性昏迷;②昏迷超过 28 d,符合 pDOC 的诊断,患者的生命体征平稳,可自主睁眼,对外界环境的刺激无反应或低反应,包括 MCS 和 VS;③年龄为 18~65 岁;④患者家属均知情同意,并签署治疗同意书。排除标准[5]:①生命体征不稳定的患者;②既往有神经系统疾病的患者;③合并其他脏器严重损伤者;④既往有肝、肾、肾上腺、甲状腺、垂体疾病者;⑤既往有内分泌代谢系统疾病者;⑥治疗期间使用激素治疗者。

根据纳入排除标准,共纳入首都医科大学附属北京天坛医院神经外科及解放军总医院第七医学中心神经外科 2018 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 87 例 pDOC 患者。本研究符合《赫尔辛基宣言》的原则。通过了首都医科大学附属北京天坛医院神经外科及解放军总医院第七医学中心伦理委员会的批准(伦理编号分别为 lz2017065、KY2020-150-04)。

1.2 临床资料的采集

包括患者的一般资料、昏迷恢复量表-修订版(coma recovery scale-revised,CSR-R)评分、对于合并阵发性交感神经过度兴奋综合征(paroxysmal sympathetic hyperexcitability syndrome,PSH)的患者通过 PSH 综合量表评分进行诊断。

1.2.1 一般资料 包括性别、年龄、病程、致伤原因、呼吸机使用时长、ICU 停留时间、有无并发症(PSH、脑积水等)。入院后行 MRI 检查,观察是否存在皮质下、丘脑、基底核区、脑干、小脑系统的损伤、萎缩以及有无脑积水。

1.2.2 CSR-R 评分 患者入院第 7、14 天进行评估。由 2 名有经验的临床医师采用 CSR-R 评分对患者的意识水平进行评估,各项评分符合如下标准,即听觉评分≤2 分,视觉评分≤1 分,运动评分≤2 分,语言评分≤2 分,交流评分为 0 分,唤醒评分≤2 分时,诊断为 VS;如听觉评分为 3~4 分,视觉评分为 2~5 分,运动评分为 3~5 分,语言评分为 3 分,交流评分为 1 分,唤醒评分≤2 分时,诊断为 MCS。

1.2.3 格拉斯哥预后(Glasgow Outcome Scale,GOS)评分 出院时按 GOS 评分标准评定疗效:Ⅰ级为死亡,Ⅱ级为植物生存(长期昏迷,呈去皮层或去大脑强直状态),Ⅲ级为重残(需要他人照顾),Ⅳ级中残(生活能自理),Ⅴ级为良好(成人能工作学习)。其中良好 26 例,中残 8 例,重残 5 例,植物生存 4 例,死亡 3 例,死亡率为 6.52%。为便于统计,将Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级定为预后不良,Ⅳ、Ⅴ级定为良好。

1.2.4 PSH 采用 Blackman 诊断标准,体温≥38.5 ℃、心率≥130 次/min、呼吸频率>20 次/min、收缩压≥140 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)、躁动、出汗、肌张力障碍;以上症状出现 5 项,每天至少发作 1 次、持续 3 d,且排除其他疾病,即可诊断为 PSH。诊断为 PSH 定为合并 PSH 组,未诊断 PSH 的患者定为无 PSH 组。

1.3 标本的采集

患者发病后 pDOC 3 个月测定垂体相关激素的水平,于 7:00-8:00 采集血样 5 mL,测定游离三碘甲状腺原氨酸(free triiodothyronine,FT3)、游离甲状腺素(FT4)、促甲状腺激素(TSH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotropic hormone,ACTH)、生长激素(growth hormone,GH)、皮质醇(cortisol,COR)、催乳激素(prolacyin,PRL)。患者检测前均未使用激素、多巴胺、钙离子拮抗剂。垂体激素基础水平参考范围及诊断标准:TSH 0.35~5.5 mIU/L;GH 0.0~3.0 μg/L;PRL 45~375 mIU/L;ACTH 5.0~46.0 pg/dL;COR 4.3~22.4 μg/dL;FT3 3.5~6.5 pmol/L;FT4 11.5~22.7 pmol/L。不符合正常范围的诊断为垂体激素异常。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行分析。服从或近似服从正态分布的连续性变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示。非连续性变量以例数和百分比(%)表示。临床因素与垂体激素发生异常概率采用 χ^2 检验。分析评价与 pDOC 垂体激素发生异常改变密切相关的高危主要临床因素。将差异有统计学意义的变量纳入二分类 Logistic 回归模型,明确影响患者意识恢复的独立危险因素。检验水准 $\alpha=0.05$。

表 1 不同意识水平组垂体相关激素水平的差异

组别	n	GH/ng·mL^{-1}	TSH/μIU·mL^{-1}	PRL/μg·L^{-1}	ACTH/ pmol·L^{-1}	COR/μg·dL^{-1}
VS 组	61	0.48±0.86	3.22±1.28	91.59±5.96	16.28±2.75	2.68±4.96
MCS 组	26	1.58±1.06	1.07±0.96	19.59±3.15	30.18±2.99	3.58±1.55
t 值		4.872	8.626	25.853	3.357	0.100
P 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.920

2 结果

2.1 临床资料

87 例 pDOC 患者中男性 53 例(60.9%),女性 34 例(39.1%);年龄为 18~65(42.4±18.9)岁;病程为 1~5(2.4±1.5)个月;CSR-R 评分为 4~11(8.1±2.3)分。诊断为 VS 61 例(70.1%)、MCS 26 例(29.9%)。重症监护病房(intensive care unit,ICU)停留时间为(15.8±5.8)d。合并脑积水 25 例(28.7%),合并 PSH 的 28 例(32.2%)。

2.2 垂体激素异常的发生率和异常激素类型的特征

87 例患者中有 62 例发生垂体激素异常(71.3%),其中单一激素异常 42 例(67.7%),两种以上改变 20 例(32.3%)。垂体激素异常的类型和比例如下:GH 18 例(29.0%)、TSH 及 FT3/FT4 19 例(30.6%)、PRL 11 例(17.7%)、ACTH 8 例(12.9%)、COR 6 例(9.7%)。

2.3 不同意识水平组垂体激素水平的差异

根据 CRS-R 评分将患者分为 VS 组和 MCS 组,比较垂体激素水平的差异,发现两组 GH、TSH、PRL 和 ACTH 差异均有统计学意义,见表 1。

表 2 影响 pDOC 垂体激素变化的单因素分析(例,$\bar{x}\pm s$)

临床因素	激素正常组(25 例)	激素异常组(62 例)	检验值	P 值
性别(男/女)	17/8	36/26	1.171	0.471
发病年龄/岁	30.3±12.6	58.5±12.8	9.340	0.001*
病程/月	2.4±1.5	2.6±1.5	0.575	0.563
病因			0.766	0.575
颅脑外伤	18	49		
卒中	4	8	0.737	1.190
缺氧性脑病	3	5	0.684	1.347
MCS/VS	20/5	21/41	4.488	0.001*
CRS-R 评分	11.2±2.0	6.7±1.7	10.612	0.000*
ICU 停留时间/d	9.2±6.4	16.5±5.1	5.604	0.000*
并发症				
PSH	10/15	45/17	0.388	0.007*
脑积水	9/16	21/41	1.069	1.000
损伤部位				
皮质	19	28	2.695	0.010*
丘脑	4	9	1.084	1.000
脑干	2	15	0.353	0.134

*为 t 值,其余为 χ^2 值

2.4 影响垂体激素异常水平的因素

与激素水平正常组相比,激素水平异常组发病年龄较高($P=0.001$),MCS 患者比例较低($P=0.001$),CRS-R 评分较低($P<0.001$),重症监护室住院时间较长($P<0.001$),PSH 发生率较高($P=0.001$),两组在性别、病程、损伤原因和脑积水方面差异无统计学意义。

2.5 影响垂体激素水平异常的多因素分析

将单因素分析的差异变量纳入 Logistic 回归模型,结果显示:垂体激素异常患者中年龄($OR=1.316$,$P=0.006$)、CRS-R 评分($OR=0.200$,$P=0.037$),ICU 停留时间($OR=3.991$,$P=0.040$)和 PSH 症状($OR=11.874$,$P=0.045$)是导致垂体激素异常的主要影响因素(表 3)。

表 3 pDOC 患者垂体激素水平异常的 Logistic 回归分析

临床因素	β 值	SE	$Wald$	P 值	OR 值	95%CI
年龄	0.223	0.091	7.451	0.006	1.317	1.072~1.582
CRS-R 评分	−1.605	0.772	4.336	0.039	0.201	0.044~0.919
ICU 停留时间	−2.052	9.964	0.041	0.047	3.993	0.000~21.260
PSH 症状	2.433	1.847	1.741	0.048	11.874	0.308~76.079

3 讨论

目前,随着医疗救治水平的进步,很多严重脑损伤患者生命得以挽回,但中枢神经系统遭到严重破坏,导致 pDOC 人群呈逐年上升趋势。而垂体相关激素出现异常变化是严重脑损伤后的常见并发症,发病率较高[6]。有研究表明垂体功能减退的总发生率为 44.7%[7]。弥漫性脑肿胀、低血压、低灌注和低氧血症可诱发或导致垂体功能减退。颅脑损伤后垂体功能减退的机制及创伤对腺垂体、垂体柄或下丘脑核群的直接损害;间接损伤如出血、水肿、低血压、低氧血症和颅内压升高引起的机械损伤是相关的[8]。但有研究表明,垂体功能障碍与创伤的严重程度无关,应激反应、短暂的药物效应和免疫机制也可能参与其中[9]。研究表明,脑损伤后 3 个月,患者存在的激素缺乏是可以逆转的,但 3 个月后可能会重新出现其他激素缺乏,25%~40%的脑损伤患者在 6~12 个月出现慢性垂体功能障碍[10]。对

于严重颅脑损伤造成的 pDOC,此类颅脑损伤机制均不同程度的存在,pDOC 患者中合并垂体激素功能减退普遍存在。针对 pDOC 患者的垂体相关激素研究比较少,本研究纳入的 87 例患者中 62 例发生垂体相关激素异常(71.3%),比例比文献报道的偏高,考虑原因是 pDOC 的患者脑损伤程度相对比较严重,从损伤的急性期进入到了慢性阶段;同时本研究的病例数偏少,也是可能的原因之一。

对于激素缺乏的类型及程度,在以往的研究中,BONDANELLI 等[11]报道,脑损伤后功能减退引起垂体激素异常的病例中,75%表现为单一激素缺乏,21.9%表现为多种激素缺乏,激素类型的比例为 GH 缺乏(30.1%)、LH/FSH 缺乏(28.8%)、TSH 缺乏(18.5%)、ACTH 缺乏(18.5%)。KOZLOWSKI 等[12]的研究亦发现,脑损伤后持续性垂体功能低下的垂体激素异常类型依次为 GH、LH、FSH、PRL、TSH 和 ATCH 缺乏。TANRIVERDI 等[13]报道,脑外伤后 1 年,TSH 缺乏和促性腺激素缺乏的发生率分别为 5.8%和 7.7%,GH 缺乏发生率为 37.7%。本研究中,42 例有单一激素异常(67.7%),20 例有两种以上的变化(32.3%)。垂体激素异常的类型和比例为甲状腺功能相关激素发生异常的比例最高,其次是生长激素缺乏,ACTH 和 COR 缺乏发生的概率相对较低,和以往研究报道的激素异常类型和比例基本相似。

甲状腺功能相关激素缺乏可能的原因为:①颅脑损伤时脑组织在颅腔内位移,尤其是脑疝后发生中线移位,产生继发性垂体肿胀等可影响、甚至破坏下丘脑血供及垂体门脉循环造成下丘脑及垂体前叶梗死,导致 TSH 分泌减少;②神经递质调节障碍导致垂体激素分泌减少;③免疫机制;④严重颅脑损伤后颅内压增高等,使Ⅲ型碘化甲腺原氨酸脱碘酶(D3)激活,引起 T4、T3 失活和分泌减少,而Ⅰ型碘化甲腺原氨酸脱碘酶(D1)活性下降致使 T4 向 T3 转化减少,这是伤后 T3 降低致 FT3 降低原因[14]。需要后续生化实验结果,以及进行神经病理生理机制研究进一步确认。TOLLI 等[15]通过对 117 例脑损伤患者 1 年的预后随访,发现甲状腺激素 T3 水平与扩展版 GOS 评分呈正相关。NEIDERT 等[16]对 281 例缺血性脑卒中患者研究也发现,TSH 与美国国立卫生研究院卒中量表评分(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)呈负相关。以上研究结果均表明甲状腺功能相关激素缺乏在 pDOC 患者中是一个常见的表现和特征,在某种程度上可以反映患者的意识水平和预后。

在单一激素种类异常中,最常见的表现是 GH 缺乏症(25%)。重型颅脑损伤患者血浆 GH 水平(GSC<8 分)在伤后 3 d 内升高,可作为反映颅脑损伤程度的重要指标。KLOSE 等[17]在一项队列研究中对 103 例脑损伤后 13 个月的患者进行了基础激素值测定,发现患者基本上都存在 GH 缺乏。GIARILUCA 等[18]分析了 100 例脑损伤患者 3 个月后的激素基础水平,发现 35%的患者有不同程度的垂体功能障碍,发现多种激素最常见的缺乏是 GH 缺乏。继发的颅内高压、脑肿胀可损伤下丘脑,损害分泌 GH 释放抑制激素(SS)的神经元,引起向垂体门脉系统分泌的 GH 释放抑制激素(SS)减少,GH 释放抑制激素(SS)对生长激素分泌抑制作用减弱,致 GH 升高。GH 一过性分泌增高之后,随着病情的迁延,会逐渐出现 GH 缺乏的情况,GH 缺乏的状态与颅脑损伤严重程度成正相关。

诸多研究表明由于脑损伤、脑水肿或缺血的因素导致解剖结构上视丘下部受损,可产生促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇水平升高、性腺激素水平降低、高泌乳素血症、抗利尿激素分泌不当综合征(SIADH)等[19]。ACTH 在颅脑损伤急性期明显升高,且升高水平与患者预后有关,但在慢性患者中不突出。BONDANELLI 等[20]的研究发现,近一半的重型颅脑损伤患者在伤后早期存在高泌乳素血症。颅脑损伤患者的应激刺激通过传入神经投射到下丘脑室旁核刺激促肾上腺皮质激素释放激素系统,进入垂体前叶刺激垂体前叶释放 ACTH。ACTH 作用于肾上腺皮质,促进 COR 的合成和释放,血清 COR 迅速升高[21]。颅脑损伤患者免疫系统激活,免疫细胞所分泌的细胞因子如 IL-6、TNF-α 可在下丘脑、垂体和肾上腺皮质等多个层面激活 HPA 轴,促进 CRH、ACH 和 COR 分泌;免疫复合物也可直接作用于肾上腺皮质,使 COR 产生增加。颅脑损伤患者植物神经系统也被激活,大量神经介质(儿茶酚胺、α-受体激动剂、β-s 受体阻断剂、5-羟基胺等)从神经末梢释放入突触间隙和神经纤维间,向血管周围弥散,促进 ACTH 分泌[22]。血管加压素也可通过不同途径调节 ACTH 分泌。因此,作为主要的应激激素,颅脑损伤患者早期 ACTH、COR 都明显升高。然而随着病情的迁延,昏迷超过 28 d 之后,绝大多数患者都有 ACTH、COR 耗竭的表现,ACTH、COR 越低,反映患者的预后越差。

颅脑损伤后垂体功能和垂体激素的变化极其复杂,涉及神经系统、内分泌系统、电生理变化等多个学科。目前,垂体激素异常的病因和发病机制尚不清楚[23]。本研究主要探讨了与 pDOC 相关的基本临床相关因素及其对 TSH、GH、ACTH 和 PRL 等垂体激素

异常的影响。研究表明,pDOC 患者年龄越大,发生激素水平异常的可能性越大。MCS 患者激素水平异常的比例低于 VS 患者。在 ICU 停留时间越长,激素水平异常的概率越高。相关实验研究和临床观察表明[24],损伤的严重程度、外伤性蛛网膜下腔出血、脑疝引起的中线移位结构和颅底骨折的直接损伤是导致垂体激素异常的高危临床因素。对于 pDOC 患者,意识水平越差,脑损伤越严重,激素水平异常的可能性越大,可以证明与 CRS-R 评分有一定的相关性。PSH 合并症也是激素水平异常的影响因素。单纯大脑皮层损伤引起的 PDOC 对激素水平影响不大,而丘脑和脑干的联合损伤可能对长期激素水平异常有影响。性别、病程、损伤原因、脑积水对 pDOC 患者激素水平影响不大。综合考虑以上造成垂体激素异常的因素都与脑损伤程度重,中线结构移位(脑疝),意识水平低有一定相关性,其中的因果关系,仍需要进一步的研究。

本研究的不足之处在于,它是一项横断面研究,涉及的病例数较少,需要进一步扩大样本;本研究属于 pDOC 患者的研究,仅评估了入院时垂体相关激素的水平,但未能实现动态随访。应动态监测 pDOC 患者的垂体激素水平,进一步进行大宗病例的标准化研究,对患者颅内病变部位、病变范围、激素采样的时间进行分类分层,尤其是结合相关干预的研究,可能对临床有更好的指导作用。比如,加压素类药物(如肾上腺素、去甲肾上腺素)在必要时可作为激素替代治疗的首选,在抗异常血管舒张功能方面优于正性肌力药物(如多巴胺、多巴酚丁胺)。对于一些难治性低钠血症,也是肾上腺功能不全导致盐皮质激素分泌不足的结果,部分患者还可能需要外源性激素替代治疗。同时,补充 GH 和甲状腺素也可能对患者的长期预后有较好的影响。

利益冲突声明 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献:

[1] VAN ERP W S, LAVRIJSEN J C M, VAN DE LAAR F A, *et al*. The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome: a systematic review of prevalence studies[J]. Eur J Neurol, 2014, 21(11): 1361-1368. DOI:10.1111/ene.12483.

[2] BONDANELLI M, DE MARINIS L, AMBROSIO M R, *et al*. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2004, 21(6): 685-696. DOI:10.1089/0897715041269713.

[3] CASTRO I, QUISENBERRY L, CALVO R M, *et al*. Septic shock non-thyroidal illness syndrome causes hypothyroidism and conditions for reduced sensitivity to thyroid hormone[J]. J Mol Endocrinol, 2013, 50(2): 255-266. DOI:10.1530/JME-12-0188.

[4] KRAHULIK D, ZAPLETALOVA J, FRYSAK Z, *et al*. Dysfunction of hypothalamic-hypophysial axis after traumatic brain injury in adults[J]. J Neurosurg, 2010, 113(3): 581-584. DOI:10.3171/2009.10.jns09930.

[5] SCHNEIDER H J, STALLA G K, BUCHFELDER M. Expert meeting: hypopituitarism after traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage[J]. Acta Neurochir, 2006, 148(4): 449-456. DOI:10.1007/s00701-005-0724-y.

[6] SCHNEIDER M, SCHNEIDER H J, YASSOURIDIS A, *et al*. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2008, 68(2): 206-212. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.03020.x.

[7] KOKSHOORN N E, WASSENAAR M J, BIERMASZ N R, *et al*. Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values[J]. Eur J Endocrinol, 2010, 162(1): 11-18. DOI:10.1530/EJE-09-0601.

[8] AGHA A, PHILLIPS J, THOMPSON C J. Hypopituitarism following traumatic brain injury(TBI)[J]. Br J Neurosurg, 2007, 21(2): 210-216. DOI:10.1080/02688690701253331.

[9] PAVLOVIC D, PEKIC S, STOJANOVIC M, *et al*. Chronic cognitive sequelae after traumatic brain injury are not related to growth hormone deficiency in adults[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(5): 696-702. DOI:10.1111/j.1468-1331.2009.02910.x.

[10] MOSSBERG K A, MASEL B E, GILKISON C R, *et al*. Aerobic capacity and growth hormone deficiency after traumatic brain injury[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2008, 93(7): 2581-2587. DOI:10.1210/jc.2008-0368.

[11] BONDANELLI M, DE MARINIS L, AMBROSIO M R, *et al*. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2004, 21(6): 685-696. DOI:10.1089/0897715041269713.

[12] KOZLOWSKI MOREAU O, YOLLIN E, MERLEN E, *et al*. Lasting pituitary hormone deficiency after traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2012, 29(1): 81-89. DOI:10.1089/neu.2011.2048.

[13] TANRIVERDI F, ULUTABANCA H, UNLUHIZARCI K, *et al*. Three years prospective investigation of anterior pituitary function after traumatic brain injury: a pilot study[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2008, 68(4): 573-579. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.03070.x.

[14] HUANG S A, BIANCO A C. Reawakened interest in type III iodothyronine deiodinase in critical illness and injury

[J]. Nat Clin Pract Endocrinol Metab, 2008, 4(3): 148-155. DOI:10.1038/ncpendmet0727.

[15] TÖLLI A, HÖYBYE C, BELLANDER B M, *et al*. Impact of pituitary dysfunction on cognitive and global outcome after traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. J Rehabil Med, 2019, 51(4): 264-272. DOI:10.2340/16501977-2531.

[16] NEIDERT S, KATAN M, SCHUETZ P, *et al*. Anterior pituitary axis hormones and outcome in acute ischaemic stroke[J]. J Intern Med, 2011, 269(4): 420-432. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2010.02327.x.

[17] KLOSE M, JUUL A, POULSGAARD L, *et al*. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2007, 67(2): 193-201. DOI:10.1111/j.1365-2265.2007.02860.x.

[18] LEAL-CERRO A, FLORES J M, RINCON M, *et al*. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury[J]. Clin Endocrinol(Oxf), 2005, 62(5): 525-532. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02250.x.

[19] FRUGIER T, MORGANTI-KOSSMANN M C, O'REILLY D, *et al*. In situ detection of inflammatory mediators in post mortem human brain tissue after traumatic injury[J]. J Neurotrauma, 2010, 27(3): 497-507. DOI: 10.1089/neu.2009.1120.

[20] BONDANELLI M, AMBROSIO M R, MARGUTTI A, *et al*. Evidence for integrity of the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis in patients with severe head trauma during rehabilitation[J]. Metabolism, 2002, 51(10): 1363-1369. DOI:10.1053/meta.2002.34714.

[21] TANRIVERDI F, SENYUREK H, UNLUHIZARCI K, *et al*. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2006, 91(6): 2105-2111. DOI: 10.1210/jc.2005-2476.

[22] HANSENNE M, PITCHOT W, PINTO E, *et al*. 5-HT1A dysfunction in borderline personality disorder[J]. Psychol Med, 2002, 32(5): 935-941. DOI:10.1017/s0033291702005445.

[23] AIMARETTI G, AMBROSIO M R, 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(Oxf), 2004, 61(3): 320-326. DOI:10.1111/j.1365-2265.2004.02094.x.

[24] QUINN M, AGHA A. Post-traumatic hypopituitarism-who should be screened, when, and how? [J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2018, 9: 8. DOI:10.3389/fendo.2018.00008.

(收稿:2021-03-13;修回:2021-06-04)

(编辑 吴培红)