

高压氧治疗对亚急性期创伤性脑损伤患者腺垂体功能的影响

王碰起¹ 魏梁锋² 周苏键³ 彭慧平³ 卢晓欣³ 王守森²

¹福建医科大学福总临床医学院康复医学科,福州 350025; ²联勤保障部队第九〇〇医院神经外科,福州 350025; ³联勤保障部队第九〇〇医院康复医学科,福州 350025

通信作者:王守森,Email:wshsen@126.com

【摘要】 目的 观察高压氧(HBO)治疗对亚急性期创伤性脑损伤(TBI)患者腺垂体功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将66例亚急性期TBI腺垂体功能低下患者分为对照组及HBO组,每组33例。2组患者均给予常规治疗(包括脱水降颅压、抗感染、预防癫痫、预防褥疮、营养神经、补液及康复治疗等),HBO组在此基础上辅以HBO干预,HBO治疗压力为0.2 MPa(2.0 ATA),每日治疗1次,每周治疗6次,共治疗20次。于治疗前、治疗20次后采用化学发光免疫分析法检测患者血清中促肾上腺皮质激素(ACTH)、生长激素(GH)、促甲状腺激素(TSH)、催乳素(PRL)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、皮质醇(COR)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)、睾酮(TES)及雌二醇(E2)水平,对ACTH、GH、TSH、PRL、LH、FSH赋值并计算垂体总体激素评分。**结果** 治疗20次后发现HBO组PRL、LH、TES的对数值及垂体总体激素评分[分别为(1.3±0.2) μg/L、(1.0±0.4) mU/L、(2.5±0.2) ng/dl 和(22.0±2.6)分]均显著高于对照组水平[分别为(1.1±0.2) μg/L、(0.8±0.3) mU/L、(2.4±0.3) ng/dl 和(20.5±2.3)分],组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 在常规干预基础上辅以HBO治疗能进一步提高亚急性期TBI患者多种激素水平,促进垂体功能恢复。

【关键词】 创伤性脑损伤; 高压氧; 腺垂体功能低下; 血清激素

基金项目: 南京军区福州总医院创新团队基金(2014CXTD07); 福建省科技计划引导性项目(2018Y0067)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.08.010

Hyperbaric oxygenation improves anterior pituitary function after traumatic brain injury

Wang Pengqi¹, Wei Liangfeng², Zhou Sujian³, Peng Huiping³, Lu Xiaoxin³, Wang Shousen²

¹Department of Rehabilitation Medicine, Fuzhou General Clinical Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China; ²Department of Neurosurgery, ³Department of Rehabilitation Medicine, The 900th Hospital of the Joint Logistics Team, Fuzhou 350025, China

Corresponding author: Wang Shousen, Email: shsen@126.com

【Abstract】 Objective To observe the effect of hyperbaric oxygen (HBO) therapy on the pituitary function of patients with subacute traumatic brain injury. **Methods** Sixty-six patients with subacute traumatic brain injury and hypopituitarism were randomly divided into a control group ($n = 33$) and an HBO group ($n = 33$). Patients in both groups were given conventional treatment including dehydration to reduce intracranial pressure, anti-infection medication, epilepsy and bed sores prevention measures, neurotrophic treatment, fluid replacement and rehabilitation. The HBO group was additionally given HBO at 0.2MPa (2.0ATA), once a day, 6 times a week for a total of 20 administrations. Before and after the treatment, serum adrenocorticotrophic hormone (ACTH), growth hormone (GH), thyroid stimulating hormone (TSH), prolactin (PRL), luteinizing hormone (LH), follicle stimulating hormone (FSH), cortisol, insulin-like growth factor 1, free tetraiodothyronine, testosterone, and estradiol levels were detected using chemical immunoluminescence. The ACTH, GH, TSH, PRL, LH and FSH values were used to calculate general pituitary hormone scores. **Results** After the treatment, the average PRL, LH and testosterone levels and the general pituitary hormone score in the HBO group were significantly higher than among the controls. **Conclusions** HBO treatment can increase the levels of various hormones in patients with subacute traumatic brain injury and promote the recovery of pituitary function.

【Key words】 Brain trauma; Hyperbaric oxygen; Hypopituitarism; Serum hormones

Funding: An Innovation Team Project of the Fuzhou General Hospital of the Nanjing Military Region

(2014CXTD07); A Fujian Province Technology Plan Guiding Project (2018Y0067)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2020.08.010

腺垂体功能低下是创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 后常见并发症之一,能延缓患者神经功能恢复,甚至危及生命,严重影响存活者生存质量^[1]。目前临床治疗腺垂体功能低下的公认方法是激素替代疗法,但要密切监测患者激素水平及激素类药物的不良反应,且何时诊断及何时介入激素替代治疗均无统一标准^[2],患者往往得不到有效干预,故临床亟待改进治疗方法。目前高压氧 (hyperbaric oxygen, HBO) 治疗 TBI 已获得临床广泛认可及应用^[3],但鲜见 HBO 治疗 TBI 后腺垂体功能低下的相关报道。基于此,本研究拟观察 HBO 联合常规干预对亚急性期 TBI 后腺垂体功能低下患者激素水平的影响,现报道如下。

对象与方法

一、研究对象

选取 2016 年 8 月至 2018 年 6 月期间联勤保障部队第九〇〇医院 (原南京军区福州总医院) 神经外科及康复医学科收治的 183 例 TBI 患者作为研究对象。患者纳入标准包括:①年龄 18~75 岁;②有明确外伤史,经头颅 CT 或 MRI 检查证实为颅脑损伤,且为首发;③实验室检测血清促肾上腺皮质激素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH)、生长激素 (growth hormone, GH)、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、催乳素 (prolactin, PRL)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH) 及卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 水平,如其中有 1 项指标低下即诊断为腺垂体功能低下^[4];④病情处于亚急性期阶段 (病程 8 d~3 个月)^[5-6];⑤患者对本研究知晓并签署知情同意书,同时本研究经联勤保障部队第九〇〇医院伦理学委员会审批 (2016-05)。患者排除标准包括:①既往患有甲状腺、垂体、肾上腺等内分泌系统疾病、神经系统疾病、恶性肿瘤等;②处于妊娠或哺乳期;③正在使用影响垂体激素水平的药物,包括激素、多巴胺受体激动剂、抗精神病药 (抗癫痫药外)、阿片类药物、质子泵抑制剂等;④有 HBO 治疗禁忌证,包括未经处理的气胸、活动性出血、幽闭恐怖症等;⑤患者资料不全等。采用随机数字表法将符合上述标准的 66 例 TBI 患者分为

HBO 组及对照组,每组 33 例。2 组患者性别、年龄、病程、格拉斯哥昏迷量表 (Glasgow coma scale, GCS) 评分、垂体功能低下分型等 (详见表 1) 组间差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

所有患者均给予常规干预,包括脱水降颅压、抗感染、预防癫痫及褥疮、营养神经、补液和康复治疗等;康复治疗包括良肢位摆放、关节活动度训练、电动起立床站立、体位转换、肌力训练、平衡训练、步态训练、低频脉冲电刺激等,每日治疗 1 次,每周治疗 6 d,共治疗 20 次。

HBO 组在上述干预基础上辅以 HBO 治疗,采用 YC3200J-X 型医用 24 人空气加压舱 (山东烟台产),加压时间 20 min,舱内压力稳定在 2.0 个绝对大气压 (absolute atmosphere, ATA) 水平,稳压状态下患者戴面罩或头罩 (气管切开者) 吸氧 30 min,休息 5 min 后继续吸氧 30 min,减压时间 20 min。上述 HBO 治疗每日 1 次,每周治疗 6 d,共治疗 20 次。

三、疗效评定分析

于治疗前、治疗 20 次后 (平均入组后第 24 天) 对 2 组患者进行疗效评定,具体评定项目包括以下方面。

1. 激素水平检测:采集患者早晨 8 时进食前安静状态下肘正中静脉血标本,选用 ADVIA CentaurXP 化学发光免疫分析仪 (德国柏林西门子公司产) 检测血清中 6 种垂体激素 (包括 ACTH、GH、TSH、PRL、FSH、LH) 及靶腺激素 [包括胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor 1, IGF-1)、游离四碘甲状腺原氨酸 (free tetraiodothyronine, FT4)、皮质醇 (cortisol, COR)、睾酮 (testosterone, TES) 和雌二醇 (estradiol, E2)] 水平,正常参考值范围参照文献^[7]。

2. 垂体总体激素评分:对 2 组患者治疗前、治疗 20 次后所测 ACTH、GH、TSH、PRL、FSH、LH 进行赋值评分,每种激素以正常参考值范围的上限、中值 [即 (正常参考值范围上限+正常参考值范围下限)/2]、正常参考值范围的下限、正常参考值范围下限/2 作为参照点,划分出 5 个区间,由低值到高值分别计 1, 2, 3, 4, 5 分,6 种激素分值总和即为垂体总体激素评分,总分范围 6~30 分^[4]。

表 1 入选时 2 组患者一般资料情况比较

组别	例数	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	病程 (d, $\bar{x}\pm s$)	GCS 评分 (分, $\bar{x}\pm s$)	垂体功能低下分型 (例)		
		男	女				单轴	双轴	≥ 3 轴
HBO 组	33	21	12	51.7 $\pm$ 14.7	37.7 $\pm$ 28.6	8.0 $\pm$ 3.6	20	10	3
对照组	33	23	10	50.1 $\pm$ 15.1	33.4 $\pm$ 23.2	6.9 $\pm$ 2.4	14	17	2

四、统计学分析

采用 SPSS 22.0 版统计学软件包进行数据分析;患者血清激素数值呈偏态分布,故取 $X = \lg(K+1)$ 进行对数转换(K 为原始数据),转换后的计量资料呈正态分布,采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示;2 组患者激素水平、垂体总体激素评分组间比较采用独立样本 t 检验,治疗前、后组内比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

结 果

治疗前 2 组患者各激素水平及垂体总体激素评分组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后 2 组患者 TSH、PRL、LH、FT4、TES 水平及垂体总体激素评分均显著提高 ($P < 0.05$),并且 HBO 组 PRL、LH、TES 水平及垂体总体激素评分亦显著高于对照组水平 ($P < 0.05$),2 组患者 ACTH、GH、TSH、FSH、COR、IGF-1、FT4 及 E2 水平组间差异仍无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体数据见表 2。

讨 论

本研究结果显示,治疗 20 次后 HBO 组 PRL、LH、TES 的对数值均显著高于对照组水平,表明在常规干预基础上辅以 HBO 治疗能进一步提高亚急性期 TBI 患者多种激素水平。许金廉等^[8]采用 HBO 治疗重度 TBI 患者,发现能提高患者甲状腺激素水平,促进垂体功能恢复,降低患者死亡率。目前关于 TBI 后腺垂体功能低下的发病机制仍未明确,可能是供应垂体前叶的长门静脉在脑肿胀、颅底骨折及剪切力等作用下受损,使垂体门脉血管供血中断,导致垂体组织梗死^[9-10],这种原发性、机械性损伤难以预防;也可能是

TBI 后继发出现的低血压、低氧血症、脑水肿、鞍内压升高等导致垂体缺血缺氧性损伤,并且 TBI 后产生的代谢产物、炎性物质及外伤性蛛网膜下腔出血均可刺激血管痉挛,进一步加重垂体缺血缺氧性损伤^[11-12]。本研究结果显示,治疗后 HBO 组患者多种激素水平均高于对照组 ($P < 0.05$),可能与 HBO 对 TBI 后继发性损伤具有预防及治疗作用有关。分析其机制包括:HBO 干预通过增加血液中物理氧及化学结合氧水平,使血氧含量增加,提高了动脉血氧分压,扩大了血氧弥散距离,进而增强大脑氧代谢,改善腺垂体等脑组织缺氧程度^[13];其次 HBO 治疗可减轻脑水肿,降低颅内压及鞍内压,进一步减轻对垂体组织的压迫^[14];同时 HBO 治疗能减轻垂体血管酸性代谢产物产生,纠正垂体细胞内环境紊乱,延缓 TBI 后缺血垂体半暗带区细胞死亡^[13];另外 HBO 治疗还能显著降低垂体半暗带区嗜中性粒细胞、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)表达,减少炎性介质产生,减轻垂体细胞继发性损伤^[15]。

人体不同激素间具有相互影响作用,生理状态下不同年龄、不同性别、不同生理期其激素水平也有所不同,在 TBI 后腺垂体功能低下的发生发展过程中,6 种腺垂体激素水平均有不同程度升高或降低,单个指标变化不明显时可能无法体现腺垂体整体功能改变,故依据某一种或几种激素水平变化来评估腺垂体功能具有一定片面性,难以全面阐述垂体功能真实情况;而垂体总体激素评分同时评估 ACTH、GH、TSH、PRL、FSH 及 LH 水平,能较全面反映垂体整体内分泌功能,避免不同个体间年龄、性别、生理期等因素影响,可用于不同个体间比较^[4]。本研究同时采用垂体总体激素评分评估治疗前、后患者腺垂体功能变化,发现治疗后

表 2 治疗前、后 2 组患者各激素水平及垂体总体激素评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ACTH (ng/L)	GH (ng/L)	TSH (mU/L)	PRL (μg/L)	FSH (mU/L)	LH (mU/L)
对照组							
治疗前	33	1.5±0.3	0.3±0.2	0.7±0.3	1.0±0.4	1.1±0.3	0.7±0.3
治疗后	33	1.6±0.2	0.2±0.2	0.6±0.4 ^a	1.1±0.2 ^a	1.0±0.3	0.8±0.3 ^a
干预组							
治疗前	33	1.5±0.4	0.2±0.2	0.5±0.2	1.1±0.3	1.1±0.4	0.8±0.3
治疗后	33	1.6±0.2	0.2±0.2	0.5±0.2 ^a	1.3±0.2 ^{ab}	1.2±0.4	1.0±0.4 ^{ab}
组别	例数	COR (μg/dl)	IGF-1 (μg/ml)	FT4 (pmol/L)	TES (ng/dl)	E2 (pg/ml)	垂体总体激素评分(分)
对照组							
治疗前	33	1.6±0.2	2.1±0.3	1.2±0.2	2.3±0.3	1.5±0.3	19.2±2.5
治疗后	33	1.2±0.2	2.1±0.2	1.3±0.1 ^a	2.4±0.3 ^a	1.2±0.2	20.5±2.3 ^a
干预组							
治疗前	33	1.2±0.2	2.1±0.3	1.2±0.1	2.2±0.3	1.4±0.2	20.4±2.9
治疗后	33	1.2±0.2	2.1±0.3	1.2±0.1 ^a	2.5±0.2 ^{ab}	1.5±0.3	21.9±2.6 ^{ab}

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组相同时间点比较,^b $P < 0.05$

2 组患者各垂体轴激素水平升降不一,无法准确判断断腺垂体整体功能变化情况,但治疗后 2 组患者垂体总体激素评分均明显提高,并且以 HBO 组的升高幅度更显著,提示随着病程延长,TBI 患者腺垂体整体内分泌功能有一定程度恢复,而 HBO 治疗能通过影响 TBI 患者 6 种垂体激素间相互作用,显著提高垂体总体激素评分,进一步证明 HBO 干预能促进 TBI 患者垂体整体功能恢复。

综上所述,本研究结果表明,在常规干预基础上辅以 HBO 治疗,能进一步提高亚急性期 TBI 腺垂体功能低下患者 PRL、LH、TES 水平及垂体总体激素评分,促进腺垂体功能恢复正常,该联合疗法值得临床推广、应用。

参 考 文 献

- [1] 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. DOI: 10.1210/er.2014-1065.
- [2] Tan CL, Alavi SA, Baldeweg SE, et al. The screening and management of pituitary dysfunction following traumatic brain injury in adults: British Neurotrauma Group Guidance [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2017, 88(11): 971-981. DOI: 10.1136/jnnp-2016-315500.
- [3] Sahni T, Jain M, Prasad R, et al. Use of hyperbaric oxygen in traumatic brain injury: retrospective analysis of data of 20 patients treated at a tertiary care centre [J]. *Br J Neurosurg*, 2012, 26(2): 202-207. DOI: 10.3109/02688697.2011.626879.
- [4] Wang S, Ding C, Xiao D, et al. Evaluation of a novel general pituitary hormone score to evaluate the function of the residual anterior pituitary (adenohypophysis) in patients following surgery for pituitary adenoma [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 7944-7951. DOI: 10.12659/MSM.909925.
- [5] Javed Z, Qamar U, Sathyapalan T. Pituitary and/or hypothalamic dysfunction following moderate to severe traumatic brain injury: current

perspectives [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2015, 19(6): 753-763. DOI: 10.4103/2230-8210.167561.

- [6] Edlow BL, Copen WA, Izzy S, et al. Diffusion tensor imaging in acute-to-subacute traumatic brain injury: a longitudinal analysis [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 2. DOI: 10.1186/s12883-015-0525-8.
- [7] Lu SS, Gu JJ, Luo XH, et al. Analysis of factors related to hypopituitarism in patients with nonsellar intracranial tumor [J]. *World Neurosurg*, 2017, 105: 7-13. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.03.116.
- [8] 许金康, 曲海滨, 陈沐林, 等. 高压氧对重症脑损伤患者甲状腺激素的影响 [J]. *中华理疗杂志*, 1995, 18(3): 176-177.
- [9] Salehi F, Kovacs K, Scheithauer BW, et al. Histologic study of the human pituitary gland in acute traumatic brain injury [J]. *Brain Inj*, 2007, 21(6): 651-656. DOI: 10.1080/02699050701426956.
- [10] Amar A, Christopher JT. Anterior pituitary dysfunction following traumatic brain injury (TBI) [J]. *Clin Endocrinol*, 2006, 64(5): 481-488. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02517.x.
- [11] 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. DOI: 10.3171/2009.10.JNS09930.
- [12] 梁观钦, 蔡厚洪, 郭汝琴, 等. 重型颅脑损伤中远期并发垂体功能低下的高危临床因素分析 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10(6): 554-556. DOI: 10.3870/sjsscj.2015.06.032.
- [13] Yu M, Xue Y, Liang W, et al. Protection mechanism of early hyperbaric oxygen therapy in rats with permanent cerebral ischemia [J]. *J Phys Ther Sci*, 2015, 27(10): 3271-3274. DOI: 10.1589/jpts.27.3271.
- [14] 彭小岭, 曾宪容, 潘福琼, 等. 高压氧对重型颅脑损伤患者血流动力学和颅内压影响的 Meta 分析 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2019, 41(11): 862-870. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.11.016.
- [15] 彭森云, 谭志贞. 早期高压氧治疗对脑缺氧缺血再灌注损伤患者 CPR、NO、Bel-2 和乳酸水平的影响 [J]. *内科*, 2017, 12(3): 316-318. DOI: 10.16121/j.cnki.cn45-1347/r.2017.03.06.

(修回日期: 2020-06-02)

(本文编辑: 易 浩)

· 外刊撷英 ·

Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19

ABSTRACT Coronavirus disease (COVID-19), the infection caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), was first reported on December 31, 2019. Because it has only been studied for just over three months, our understanding of this disease is still incomplete, particularly regarding its sequelae and long-term outcomes. Moreover, very little has been written about the rehabilitation needs of patients with COVID-19 after discharge from acute care. The objective of this report is to answer the question "What rehabilitation services do survivors of COVID-19 require?" The question was asked within the context of a subacute hospital delivering geriatric inpatient and outpatient rehabilitation services. Three areas relevant to rehabilitation after COVID-19 were identified. First, details of how patients may present have been summarized, including comorbidities, complications from an intensive care unit stay with or without intubation, and the effects of the virus on multiple body systems, including those pertaining to cardiac, neurological, cognitive, and mental health. Second, I have suggested procedures regarding the design of inpatient rehabilitation units for COVID-19 survivors, staffing issues, and considerations for outpatient rehabilitation. Third, guidelines for rehabilitation (physiotherapy, occupational therapy, speech-language pathology) following COVID-19 have been proposed with respect to recovery of the respiratory system as well as recovery of mobility and function. A thorough assessment and an individualized, progressive treatment plan which focuses on function, disability, and return to participation in society will help each patient to maximize their function and quality of life. Careful consideration of the rehabilitation environment will ensure that all patients recover as completely as possible.

【摘自: Sheely LM. Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill*, 2020, May 8, 6(2): e19462. DOI: 10.2196/19462.】