

• 论著 •

严重感染患者下丘脑-垂体-靶腺轴功能的早期改变

崔娜 刘大为 王郝 曾正陪 隆云 柴文昭 刘宏忠 王小亭

【摘要】 目的 研究严重感染患者下丘脑-垂体-靶腺(HPTG)轴功能早期改变及其对病情危重程度和临床预后的影响。**方法** 选择 10 例严重全身性感染患者(感染组)和 12 例感染性休克患者(休克组)在病程早期(确诊后 1、3 和 5 d)应用化学免疫发光法测定皮质醇(F)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)、促甲状腺激素(TSH)、生长激素(GH)、催乳激素(PRL)、卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)的血清含量以及促肾上腺皮质激素(ACH)的血浆含量;同期选择 12 例非感染、非休克患者(对照组)进行对照分析。确诊后 1 d 留取激素测定标本后,通过 1 μ g ACTH 刺激试验评价严重感染患者下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPAA)功能。结果感染组和休克组的 ACTH、 T_3 、 T_4 、GH、FSH、LH 和 PRL 均较对照组发生明显改变($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),1 μ g ACTH 刺激试验结果显示,感染组无反应 6 例,有反应 3 例;休克组无反应 9 例,有反应 2 例,两组比较差异无显著性($P > 0.05$);以急性生理学及慢性健康状况评分系统 II (APACHE II)和全身性感染相关器官功能衰竭评分系统(SOFA)为标准,ACTH、 T_3 、 T_4 、GH 和 PRL 的变化与严重感染患者病情危重程度密切相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);存活组与死亡组 ACTH、 T_3 、 T_4 的差异非常显著($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);ACTH、 T_4 和 SOFA 评分与严重感染患者 28 d 住院病死率独立相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 严重感染发生早期出现的 HPTG 轴功能改变与患者病情危重程度及住院病死率密切相关。

【关键词】 感染; 休克; 感染性; 下丘脑-垂体-靶腺轴; 激素

Early changes in function of hypothalamic - pituitary - target gland axis in patients with severe sepsis and septic shock CUI Na, LIU Da-wei, WANG Hao, ZENG Zheng-pei, LONG Yun, CHAI Wen-zhao, LIU Hong-zhong, WANG Xiao-ting. Intensive Care Unit, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Beijing 100730, China
Corresponding author: LIU Da-wei

【Abstract】 Objective To investigate the early changes in function of hypothalamic - pituitary - target gland (HPTG) axis in patients with severe sepsis and septic shock, in order to clarify its relationship with severity and prognosis of the patients. **Methods** The serum contents of cortisol (F), triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4), thyrotropic - stimulating hormone (TSH), growth hormone (GH), follicle - stimulating hormone (FSH), luteotropic hormone (LH), prolactin (PRL) and plasma concentration of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in 10 severe sepsis and 12 septic shock patients on day 1, 3, 5 after diagnosis was made, and 12 patients with no infection or septic shock served as controls. The hypothalamic - pituitary adrenal gland axis (HPAA) function of the patients with severe sepsis and septic shock were evaluated with 1 μ g ACTH stimulation test given 1 day after the concentrations of the above hormones were determined. **Results** Compared with the control patients, ACTH, T_3 , T_4 , GH, FSH, LH and PRL levels were significantly changed in patients with severe sepsis and septic shock ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The numbers of patients with reaction to 1 μ g ACTH stimulation test were similar between patients with severe sepsis (6 cases non - reaction and 3 cases reaction) and patients with septic shock (9 cases non reaction and 2 cases reaction, $P > 0.05$). According to the acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) and sepsis - related organ failure assessment (SOFA) score, changes in ACTH, T_3 , T_4 , GH and PRL levels were closely related to the severity of illness ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Significant differences were found in ACTH, T_3 , T_4 levels between survivors and non - survivors ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). ACTH, T_4 levels and SOFA score were independent predictors of the 28 - day hospital mortality ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** The early changes in HPTG axis are closely related with the severity and hospital mortality in patients with severe sepsis and septic shock.

【Key words】 sepsis; septic shock; hypothalamic - pituitary - target gland axis; hormone

基金项目:首都医学发展科研基金资助项目(2003-1005)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院中国协和医科大学北京协和医院 ICU

通讯作者:刘大为,教授,主任医师

作者简介:崔娜(1976-),女(回族),吉林省人,硕士研究生,住院医师(E-mail:nanagirl@sina.com)。

严重全身性感染和感染性休克是严重感染的两个序贯表现阶段,发病率和病死率居高不下,已成为全球危重病医学研究领域的热点和难点^[1]。近年来大量临床观察发现,感染性休克患者伴有不同程度内分泌系统功能紊乱,是临床预后的影响因素之一^[2,3]。以此为基础,本研究动态监测并对照分析了

感染性休克与休克发生前,即严重全身性感染患者的激素水平变化和促肾上腺皮质激素(ACTH)刺激试验结果,探讨以下丘脑-垂体-靶腺(HPTG)轴为代表的内分泌系统功能在严重感染发生早期的变化规律^[4]以及对病情危重程度和临床预后的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象:选择 2004 年 10 月—2005 年 2 月收住重症加强治疗病房(ICU)的严重全身性感染患者(感染组)10 例和感染性休克患者(休克组)12 例,其中男 18 例,女 4 例;年龄 28~90 岁,平均(65.6±17.7)岁。同期选择非感染、非休克患者 12 例作为对照组,其中男 9 例,女 3 例;年龄 18~79 岁,平均(56.4±22.8)岁。3 组患者年龄、性别组成、肌酐、总胆红素、白蛋白(ALB)以及 C-反应蛋白(CRP)比较差异均无显著性(P 均>0.05);感染组和休克组患者的急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分、全身性感染相关器官功能衰竭评分系统(SOFA)评分、器官功能衰竭程度和 28 d 住院病死率均较对照组明显升高(P 均<0.05)。

1.1.1 入选标准:符合 1991 年美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)联席会议对严重全身性感染和感染性休克的定义^[5],经患者本人或其直系亲属签署知情同意书;如患者在严重感染任一阶段出现感染好转或死亡,则结束观察,终止研究。

1.1.2 排除标准:年龄<18 岁;妊娠;自身免疫性疾病;既往曾确诊有下丘脑、垂体或肾上腺皮质功能不全;近期(1 个月内)有激素用药史;曾服用轴体功能抑制类药物;有急性心肌梗死或肺栓塞发病史;临床诊断为非感染性休克;已入选其他研究。

1.1.3 资料收集:①APACHEⅡ评分、SOFA 评分;②预先定义的心血管、呼吸、肾脏、肝脏、中枢神经系统和血液系统功能指标,ALB 和 CRP 水平。各项指标评估与轴体功能监测于确诊后 1、3 和 5 d 在 24 h 内同步完成。所有入选患者随访至入选本研究后 28 d 或发生死亡。

1.2 检测指标及方法:①激素水平测定:抽取严重感染患者确诊后 1、3 和 5 d 清晨肘静脉血,常温下 3 000 r/min(离心半径 15 cm)离心 5 min,取上清液进行激素检测;对照组患者入组后 1 d 晨同样抽血送检 1 次。②ACTH 刺激试验:严重感染患者确诊后 1 d 晨取血后依次静脉注射地塞米松 3 mg、ACTH 1 μg,于给药后 30 min 和 60 min 再次取血测定皮质醇(F)浓度。操作按试剂盒说明书要求进行,批内和批间变异系数均<10%。

1.3 统计学方法:应用 SPSS12.0 统计软件;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用 t 检验、重复测量数据单因素方差分析或秩和检验行组内、组间比较;计数资料用 χ^2 检验;应用 Logistic 回归进行多因素相关性分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 严重感染不同阶段轴体功能的变化规律

2.1.1 激素测定结果(表 1):为避免性别差异对性激素分析的影响,我们根据性别不同分别进行分析;由于入选女性患者较少,FSH、LH 以男性患者测定结果为分析的主要对象;休克组中应用不同血管活性药物(多巴胺比去甲肾上腺素)对激素测定结果无明显影响。与对照组比较,感染组 ACTH、GH 和 PRL 于不同时间点均明显升高, T_3 、 T_4 和男性患者的 FSH、LH 均明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);休克组 GH 和 PRL 于 3 d 和 5 d 均明显升高,ACTH、 T_3 、 T_4 和男性患者的 FSH、LH 水平于不同时间点均明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),两组 F 和 TSH 水平均无明显变化(P 均>0.05)。与休克组比较,感染组 ACTH 和 T_4 均明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),其他激素比较差异均无显著性(P 均>0.05)。

2.1.2 ACTH 刺激试验:两组各有 1 例患者拒绝进行 ACTH 刺激试验。以 ACTH 刺激后 30 min 和 60 min 时 F 浓度的最高值 ≥ 690 nmol/L 为肾上腺皮质反应良好的诊断标准^[6,7]。1 μg ACTH 刺激试验结果显示,感染组无反应 6 例,有反应 3 例;休克组无反应 9 例,有反应 2 例,两组比较差异无显著性($P > 0.05$)。

2.2 激素水平与病情危重程度的相关性分析(表 2,表 3):将入选患者的 APACHEⅡ评分和 SOFA 评分进行分级。APACHEⅡ评分Ⅰ级 1~10 分,Ⅱ级 11~15 分,Ⅲ级 16~20 分,Ⅳ级 ≥ 21 分;SOFA 评分Ⅰ级 1~5 分,Ⅱ级 6~10 分,Ⅲ级 11~15 分。结果显示:随评分等级增加,F、GH 和 PRL 逐渐升高,ACTH、 T_3 、 T_4 和男性患者的 FSH、LH 逐渐下降,其中 GH、PRL、ACTH、 T_3 和 T_4 经趋势分析差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 激素水平与临床预后的相关性分析(表 4,表 5):与死亡组比较,严重感染患者存活组 ACTH、 T_3 、 T_4 和 TSH 均明显升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),PRL 明显降低($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,ACTH、 T_4 和 SOFA 评分与患者 28 d 住院病死率独立相关,最终 Logistic 回归方程为:

$$P(1) = 1 / [1 + e^{-(0.825 - 1.124T_4 - 0.183ACTH + 0.393SOFA)}]$$

表 1 3 组患者的激素测定结果比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of results of hormone test of patients in three groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	ACTH(pmol/L)			F(nmol/L)			T ₃ (nmol/L)		
		1 d	3 d	5 d	1 d	3 d	5 d	1 d	3 d	5 d
对照组	12	11.50±5.88			455.40±150.70			1.27±0.26		
感染组	10	15.24±8.48 [△]	17.17±8.75* [△]	18.71±9.45* ^{△△}	446.57±273.24	464.23±119.23	369.84±128.34	0.92±0.29**	0.91±0.20**	0.94±0.20*
休克组	12	7.78±9.19	8.20±4.01*	5.27±3.41**	360.73±198.44	616.31±583.46	395.23±211.42	0.77±0.23**	0.72±0.29**	0.80±0.29**
组别	例数 (例)	T ₄ (nmol/L)			TSH(mU/L)			FSH(男,U/L)		
		1 d	3 d	5 d	1 d	3 d	5 d	1 d	3 d	5 d
对照组	12	89.40±18.06			1.15±1.41			11.32±6.35		
感染组	10	61.28±25.80**	67.34±16.51* [△]	76.11±59.99 [△]	2.05±1.77	1.71±1.54	1.55±1.59	11.34±12.00 [△]	5.66±6.34*	6.14±6.87*
休克组	12	54.05±19.61**	45.28±19.35**	53.41±18.06**	1.09±1.23	0.45±0.86	1.31±1.32	2.95±2.36*	3.40±4.78*	0.87±0.93*
组别	例数 (例)	LH(男,U/L)			GH(nmol/L)			PRL(nmol/L)		
		1 d	3 d	5 d	1 d	3 d	5 d	1 d	3 d	5 d
对照组	12	7.25±2.10			0.03±0.02			0.62±0.29		
感染组	10	6.58±12.68	3.50±0.61**	1.60±0.95*	0.29±0.37**	0.21±0.10**	0.24±0.14**	1.49±0.71**	1.61±0.94**	1.57±0.75**
休克组	12	4.92±4.91	3.34±3.96*	3.23±2.67*	0.18±0.12	0.17±0.14**	0.47±0.50**	1.05±0.72	1.24±0.88**	2.21±1.90**

注:与对照组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与休克组比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;T₃为三碘甲状腺原氨酸,T₄为甲状腺素,TSH为促甲状腺激素,FSH为卵泡刺激素,LH为黄体生成素,GH为生长激素,PRL为催乳激素

表 2 APACHE II 评分不同等级间激素测定结果比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of results of hormone test according to different grades of APACHE II ($\bar{x} \pm s$)

分级	例数(例)	ACTH(pmol/L)	F(nmol/L)	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)	TSH(mU/L)	FSH(男,U/L)	LH(男,U/L)	GH(nmol/L)	PRL(nmol/L)
I级	8	12.26±8.57	435.53±198.72	1.08±0.29	75.34±21.29	1.20±1.26	5.32±4.50	3.02±4.54	0.19±0.33	1.00±0.67
I级	14	11.99±7.51	409.03±148.49	1.03±0.32	71.21±22.58	1.73±1.47	9.85±5.96	5.80±8.57	0.21±0.13	1.17±0.82
II级	7	11.76±10.43	420.90±191.27	0.89±0.22	61.28±20.12	1.51±1.53	6.24±8.40	4.09±3.30	0.27±0.37	1.26±0.59
III级	5	6.32±3.66* [△] #	494.87±467.00	0.61±0.22** ^{△△} ##	43.60±19.74** ^{△△} #	0.70±1.18	2.73±3.26	2.99±5.15	0.36±0.37*	2.42±1.86* [△] #

注:与I级比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与II级比较: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与III级比较:# $P < 0.05$,## $P < 0.01$

表 3 SOFA 评分不同等级间激素测定结果比较($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of results of hormone test according to different grades of SOFA ($\bar{x} \pm s$)

分级	例数(例)	ACTH(pmol/L)	F(nmol/L)	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)	TSH(mU/L)	FSH(男,U/L)	LH(男,U/L)	GH(nmol/L)	PRL(nmol/L)
I级	8	12.54±6.93	406.82±151.80	1.17±0.32	74.82±21.67	1.89±1.61	12.54±16.59	6.96±9.75	0.12±0.11	1.34±0.86
I级	14	12.29±10.23	432.50±186.30	0.83±0.22**	66.05±23.48	1.03±1.23*	4.60±4.78	4.40±4.78	0.23±0.24	1.47±0.55
II级	7	6.69±3.91* ^{△△}	468.92±409.03	0.78±0.31**	49.28±19.48* ^{△△}	1.22±1.36	4.09±5.36	2.72±2.54	0.38±0.45*	2.00±1.67*

注:与I级比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与II级比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

表 4 存活组与死亡组患者变化明显的激素种类比较($\bar{x} \pm s$)Table 4 Comparison of results of types of hormone with significant differences between survivors and non-survivors($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	ACTH(pmol/L)	T ₃ (nmol/L)	T ₄ (nmol/L)	TSH(mU/L)	PRL(nmol/L)
存活组	14	12.55±8.84**	0.89±0.23**	75.72±19.35**	1.79±1.46*	1.02±0.72*
死亡组	8	7.77±7.54	0.72±0.28	43.73±15.09	0.75±1.12	1.89±1.67

注:与死亡组比较:* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

表 5 严重感染患者病死率的多因素预测指标

Logistic 回归分析

Table 5 Result of Logistic regression analysis of multiple variators prediction indexes of mortality of patients with severe sepsis

因素	回归系数	P 值	优势比
常数	0.825	0.744	
T ₄	-1.124	0.002	0.325
ACTH	-0.183	0.043	0.890
SOFA 评分	0.393	0.010	1.481

3 讨论

本研究结果显示,严重感染患者的多种激素水平较对照组明显改变,感染组和休克组之间未见明显差异。提示严重感染是导致危重患者内分泌系统功能发生改变的重要始动因素,这种改变随感染的发生迅速出现并呈进行性发展,是一个连续的演变过程。严重感染患者发生明显改变的 7 种激素包括 ACTH、T₃、T₄、GH、PRL、FSH 和 LH,涵盖了下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPAA)、甲状腺轴和性腺轴等

多个靶腺轴体,能够代表 HPTG 轴的整体功能,提示以 HPTG 轴为中心的整个内分泌系统都在严重感染的应激过程中发挥了重要生理作用。

在激素测定基础上,我们还进行了 $1\text{ }\mu\text{g}$ ACTH 刺激试验。已有临床研究报道显示,与传统 ACTH 刺激试验的剂量($250\text{ }\mu\text{g}$)相比,生理剂量($1\text{ }\mu\text{g}$) ACTH 刺激试验有更高的诊断价值^[8,9];低血压和感染作为严重应激源的代表,可以导致机体 F 水平迅速升高($\geq 690\text{ nmol/L}$),是 HPAA 在外源性强烈应激作用下功能正常的客观反映^[6,7]。因此在本研究中,我们以 $1\text{ }\mu\text{g}$ ACTH 刺激后 30 min 和 60 min 时 F 浓度的最高值($\geq 690\text{ nmol/L}$)作为诊断标准,发现感染组和休克组患者的肾上腺皮质功能无明显变化。从而进一步证实机体的内分泌系统功能在严重感染发生早期已出现明显改变,不以感染性休克的发生为标志。

以 APACHE II 评分和 SOFA 评分作为评估标准,感染组和休克组患者随病情的加重,GH 和 PRL 逐渐升高,ACTH、 T_3 和 T_4 逐渐下降,趋势分析的差异有显著性,提示 HPTG 轴功能与严重感染患者病情危重程度和器官功能损害密切相关,强调了激素在应激宿主维持机体细胞正常功能过程中占有不可或缺的重要地位^[2-4]。

本研究结果还显示,存活组患者的 ACTH、 T_3 和 T_4 均较死亡组明显升高,ACTH、 T_4 和 SOFA 评分是影响严重感染患者 28 d 病死率的独立危险因素。假设我们对严重感染不同阶段的定义和划分是连续变化的,结合本研究激素测定和 ACTH 刺激试验结果可以推论:以 HPTG 轴为代表的内分泌系统功能在严重感染发生早期即可以出现明显改变,并能在病程早期(1~5 d)反映患者临床预后,其中以 ACTH、 T_3 和 T_4 的变化最为显著。尽管本研究对严重感染不同阶段的监测时限划分和选择是人为定义的,且 5 d 观察时间不足以完整展示 HPTG 轴功能

变化全貌,但我们研究的重点是内分泌系统功能改变在严重感染发生早期对患者病情及预后的影响,从上述角度出发,这种定义和划分是相对合理的。

综上所述,本研究结果提示,严重感染患者的内分泌系统功能改变是一个由感染启动、早期迅速进展的连续过程,与患者的病程发展和临床预后密切相关,认识到这一点有助于我们提出激素“早期目标性治疗”^[10]的构想并进行相关研究加以证实。

参考文献:

- 1 Osborn T M, Nguyen H B, Rivers E. Emergency medicine and surviving sepsis campaign: an international approach to managing severe sepsis and septic shock [J]. Ann Emerg Med, 2005, 46 (3): 228 - 231.
- 2 Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness [J]. Endocrinol Metab Clin North Am, 2003, 32(2): 385 - 410.
- 3 陶晓根, 承韶辉, 王锦权, 等. 糖皮质激素抵抗与脓毒血症 [J]. 中国危重病急救医学, 2001, 13(5): 307 - 309.
- 4 崔娜, 刘大为. 糖皮质激素在严重感染和感染性休克中的应用 [J]. 中国危重病急救医学, 2005, 17(4): 241 - 243.
- 5 American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis [J]. Crit Care Med, 1992, 20(6): 864 - 874.
- 6 Streeten D H. What test for hypothalamic - pituitary - adrenocortical insufficiency [J]? Lancet, 1999, 354(9174): 179 - 180.
- 7 Marik P E, Zaloga G P. Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem [J]. Chest, 2002, 122(5): 1784 - 1796.
- 8 Aimaretti G, Baffoni C, Di Vito L, et al. Hypopituitary patients with corticotropin insufficiency show marked impairment of the cortisol response to ACTH(1 - 24) independently of the duration of the disease [J]. J Endocrinol Invest, 2003, 26(1): 49 - 55.
- 9 Dickstein G, Shechner C, Nicholson W E, et al. Adrenocorticotrophin stimulation test: effects of basal cortisol level, time of day, and suggested new sensitive low dose test [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1991, 72(4): 773 - 778.
- 10 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal - directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1368 - 1377.

(收稿日期: 2007 - 01 - 10 修回日期: 2007 - 05 - 21)

(本文编辑: 李银平)

欢迎订阅《中国中西医结合急救杂志》

中国科协主管, 中国中西医结合学会主办, 国家级核心期刊

全国各地邮局办理订阅手续, 邮发代号: 6 - 93

过刊和散刊也可向本刊社订阅

定价: 每期 7.6 元, 全年 45.6 元

社刊地址: 天津市和平区睦南道 122 号 邮编: 300050