

## · 综述 ·

## 老年危重病患者内分泌激素变化的意义及临床对策

秦 俭<sup>1</sup>, 邢绣荣<sup>1</sup>(综述), 陈 彪<sup>2</sup>(审校)

(首都医科大学宣武医院①急诊科, ②老年中心, 北京 100053)

【关键词】 内分泌; 激素; 危重病

中图分类号: R259 文献标识码: B 文章编号: 1008-9691(2007)01-0062-03

以往的研究已证实, 机体的老化伴随着神经内分泌和激素水平的变化, 表现为激素水平的绝对或相对不足。在疾病状态下老年人的激素水平变化常比较复杂, 其与疾病过程的关系多年来倍受临床工作者的关注。随着人类寿命的延长, 老年多器官疾病患者增多, 老年危重病的救治逐渐成为当代危重病专业的主要临床任务之一。老年危重病患者的内分泌激素水平与疾病发展和预后的关系、以及激素替代或干预对预后的影响是当前临床研究的热点。

## 1 机体老化过程中内分泌激素水平的变化

机体在老化过程中, 各组织、器官、内分泌腺等渐渐萎缩, 功能逐渐下降。据报道, 30 岁以后男性和女性的性激素水平逐渐下降, 40 岁以后下降程度加大。老年人的肾上腺多发生退行性改变包括重量减轻、皮质出现结节、皮质和髓质细胞减少、结缔组织滋长、脂褐素颗粒沉积与细胞微结构变化。肾上腺皮质随年龄的增长对促肾上腺皮质激素(ACTH)的反应性下降, 老年人 ACTH 水平有一定程度的升高, 但因皮质醇的分泌速率和排泄率均减少 30%, 故血浆皮质醇浓度仍保持不变, 其分泌的昼夜节律亦维持正常。随着年龄增长, 甲状腺会出现纤维化、滤泡上皮细胞萎缩、甲状腺重量减轻、甲状腺绝对摄碘率减少, 致使每日三碘甲状腺原氨酸(T<sub>3</sub>)及甲状腺素(T<sub>4</sub>)的生成减少 25%~33%<sup>[1]</sup>, 这可能与老年期智力低下有关。老年人每日 T<sub>4</sub> 消耗量和降解速度减慢, 临床常出现一些类似甲状腺功能减退的症状, 如基础代谢率下降等。雌激素直接影响甲状腺素结合蛋白(TBG)的生成, 血清总 T<sub>3</sub>(TT<sub>3</sub>)在血浆中主要与 TBG 相结合, 雌

激素降低是影响老年女性 TT<sub>3</sub> 的重要因素之一。

胰腺的衰老和机体能量代谢的变化, 如胰岛 β 细胞分泌胰岛素相对不足、胰岛素受体和受体后变化(信号转导等功能改变)导致糖耐量减低, 甚至老年 2 型糖尿病, 也是衰老的重要组成部分。大约 50% 65 岁以上的老年人生长激素(GH)合成变慢或完全停止分泌, 表现为瘦体组织群萎缩、脂肪组织堆积、皮肤弹性下降, 而应用外源性 GH 可逆转部分老化过程。

胰岛素样生长因子-1 (insulin like growth factor 1, IGF-1) 是一种由 70 个氨基酸组成的碱性多肽, 血浆及组织中的 IGF-1 与特异性受体结合, 具有促细胞分化和增殖的活性, 又具有胰岛素样快速新陈代谢和持久的合成代谢功能。血液循环中 IGF-1 浓度的变化是人衰老的指标之一, 年龄增长可以使其血液浓度逐渐降低<sup>[2]</sup>。健康的老年人血中 IGF-1 水平较年轻人低 30%~40%。IGF-1 的生成受甲状腺激素、GH 及胰岛素等激素的正向调节, GH 的合成作用主要由 IGF-1 介导, GH 和胰岛素刺激肝脏分泌 IGF-1, IGF-1 反过来抑制 GH 和胰岛素的分泌。肾上腺髓质分泌的肾上腺素、去甲肾上腺素等儿茶酚胺类物质随着年龄增长其血浓度升高。用胰岛素诱发低血糖刺激肾上腺髓质分泌儿茶酚胺, 老年人呈现明显的反应延迟或反应缺失, 故老年人低血糖反应表现出心动过速等交感神经兴奋症状者远不及非老年人多见。关于肾素-血管紧张素系统(RAS)随年龄增长出现的改变目前普遍认为, 血浆肾素活性随年龄增长而下降, 但血管紧张素 I (Ang I) 水平随增龄的改变结果多不一致。张利等<sup>[3]</sup>研究表明, 老年大鼠血浆 Ang I 水平明显下降, 肾组织 Ang I 增高, 提示在

老年人肾脏存在局部 RAS 的激活。

## 2 老年内分泌激素水平变化与疾病的关系

老年人各个器官功能储备逐渐降低, 容易合并多个器官的疾病, 且临床症状较重, 血流动力学指标变化较为显著, 但血浆神经内分泌因子的升高却不如非老年组显著, 这可能与老年人神经内分泌系统的代偿性反应能力低下有关。危重病患者在应激状态下代偿机制失调, 交感神经过度兴奋, 发生神经-内分泌代谢的紊乱, 包括儿茶酚胺、糖皮质激素、GH、胰高血糖素及胰岛素分泌增加, 但不能维持胰岛素与拮抗激素的平衡, 拮抗激素占优势, 胰岛素分泌相对较少, 葡萄糖载体或胰岛素受体受抑制, 糖的利用受限, 且存在胰岛素耐受, 可使血糖升高。由于甲状腺组织灌注不足, 蛋白合成减少, 阻碍了 T<sub>4</sub> 的合成和释放, 并且应激状态产生的皮质醇、白细胞介素-2 (IL-2) 和 IL-6 能够抑制 T<sub>4</sub> 脱碘成为 T<sub>3</sub>。20 世纪 70 年代, Reichlin 等<sup>[4,5]</sup>发现, 一部分非甲状腺疾病患者出现血清 T<sub>3</sub> 水平降低, T<sub>4</sub> 和促甲状腺激素(TSH)正常, 或血清 T<sub>3</sub> 和 T<sub>4</sub> 均减低, 而这些患者常存在严重的危及生命的疾病。危重患者血清 T<sub>3</sub> 水平降低, 但反 T<sub>3</sub>(rT<sub>3</sub>) 上升。TT<sub>3</sub> 水平与疾病严重程度及预后有很高的相关性, 有学者甚至认为 TT<sub>3</sub> 可作为评估重症加强治疗病房(ICU)患者预后的指标<sup>[6]</sup>。另外, 充血性心力衰竭(心衰)、慢性肾功能不全、糖尿病等疾病状态常可使 T<sub>4</sub> 下降, 而蛋白质和能量不足, 也可导致 T<sub>3</sub> 减低<sup>[7]</sup>。周伊南等<sup>[8]</sup>研究得出, 慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者急性加重期存在 TT<sub>3</sub>、血中游离 T<sub>3</sub>(FT<sub>3</sub>)、血清总 T<sub>4</sub>(TT<sub>4</sub>)、血中游离 T<sub>4</sub>(FT<sub>4</sub>) 和 TSH 水平的降低, 其中尤以合并呼吸衰竭(呼衰)者更严重。而老年 COPD 急性加重期患者由于

作者简介: 秦 俭(1953-), 男(汉族), 北京市人, 主任医师。

随年龄的增高本身甲状腺功能趋于衰退,并且因为反复感染,机体长期处于消耗状态,急性加重期更加重了耗竭。

IGF 在危重病的恢复中具有一定的作用。而在危重患者,以分解代谢为主的急性代谢应激发生伴随着血清 IGF-1 活性降低。低水平的胰岛素和高水平的类固醇激素通过增加 IGF 受体 1 水平而抑制 IGF-1 的活性<sup>[9]</sup>,说明由严重应激反应所引起的 T4 减少也与 IGF-1 减少相关。

在危重病急性期,血浆 GH 水平升高,并存在外周 GH 抵抗<sup>[10]</sup>。在危重病慢性期,GH 分泌的模式更加杂乱无序,而且脉冲式分泌的 GH 数量比急性期大大减少<sup>[11]</sup>。

通常认为,当危重病患者肾血流灌注不足导致肾缺血时,肾小管旁细胞释放肾素(PRA)增多,从而使 Ang I 和 Ang II 水平增高,醛固酮(ALD)也随之升高。但 Zipser 等<sup>[12]</sup>首先报道在危重病患者中存在高皮质醇、高 Ang 以及低 ALD 的现象,且与病死率升高明显相关。Ang I-ALD 分离现象可能是由于肾上腺皮质球状带对缺血、缺氧特别敏感,加上随着年龄的增高,球状带耐受能力差,易发生功能不全。大量 Ang I 可使患者体内血管强烈收缩,进一步加重血流动力学障碍和组织器官缺血、缺氧,而 ALD 的减少又可能使机体内水、电解质发生紊乱,所以存在 Ang I-ALD 分离的老年危重病患者合并症多,病死率高<sup>[13]</sup>。老年肺源性心脏病(肺心病)患者由于感染、气道阻塞而致缺氧,缺氧使肺血管痉挛而发生肺动脉高压,致右心室扩大。有实验表明,肺动脉高压大鼠血浆肾上腺髓质素浓度明显升高,同时右心室中肾上腺髓质素含量及其表达也显著升高。这提示肾上腺髓质素升高可能是对肺心病患者肺动脉高压的一种主动调节过程。肾上腺髓质素作为内源性激素可降低肺动脉压力,对缺氧性肺动脉高压性疾病有一定保护作用<sup>[14]</sup>。因此,血浆肾上腺髓质素水平可以作为判断肺心病患者治疗效果和预后的重要指标之一。

### 3 老年危重病与内分泌激素

目前对于非内分泌疾病的危重病患者是否应给予激素治疗意见尚不统一,临床应用经验也较少。危重病状态下的血糖变化体现在应激反应的强弱和应激

过程方面。所引发的高血糖常与疾病、损伤的严重程度相关,这也是判断预后的有用指标<sup>[15]</sup>。如全身炎症反应综合征(SIRS)患者发生高血糖提示患者病情重、预后差、病死率高,应及时应用胰岛素治疗高血糖,从而有助于降低危重患者的病死率<sup>[16]</sup>。Van den Berghe 等<sup>[17]</sup>对 1 548 例 ICU 危重患者进行观察后发现,进行胰岛素强化治疗将血糖控制在 6.1 mmol/L 能显著降低病死率和各种并发症的发生率。邱海波等<sup>[18]</sup>也认为,对于危重病高血糖状态,补充外源性胰岛素是必要的。适量应用 T4 能增加心肌收缩力、心排血量 and 心肌细胞上的  $\beta_2$ -肾上腺素功能受体。Lu 等<sup>[19]</sup>发现老年心衰患者存在 T4 水平的降低,但通过补充小剂量 T4 治疗后,不仅 T4 水平恢复正常,而且还能增加心排血量,改善左室射血分数,但并不提高心率。但也有人认为,血清甲状腺激素水平变化仅是疾病过程中病理生理变化的一个方面,靠补充甲状腺激素并不能改善病全过程,反而可能破坏正逐渐形成的相对稳定状态并加重对心肌等敏感组织的损害<sup>[20]</sup>。

美国食品与药物管理局(FDA)于 1994 年正式批准重组人 IGF-1 上市。IGF-1 对危重病的临床应用价值不仅在于其强大的增加肝脏和肌肉摄取外源性氨基酸和葡萄糖、减少蛋白质氧化的作用,还在于它能改善创伤机体肝代谢的多项指标,因而能避免肝脏氧化还原反应能力的损害<sup>[21]</sup>。而且 IGF-1 能通过增加抗体的合成、T 细胞增生和自然杀伤(NK)细胞毒活性等作用,调节免疫细胞的数量,调整免疫系统功能<sup>[22]</sup>,从而加速机体康复。

关于 GH-IGF 轴对合成代谢的影响,Takala 等<sup>[23]</sup>研究观察了危重患者慢性期使用大剂量 GH 治疗的效果,结果发现这种干预治疗增加了患者的病死率,可能与激活的 GH 和 IGF-1 受体通路能够触发受损细胞的凋亡信号,并引起炎症因子的变化,从而导致器官功能衰竭和机体免疫功能的调节障碍以及胰岛素抵抗有关。尽管如此,GH 研究协会认为,因为缺乏在危重患者用小剂量 GH 替代治疗引起损害的证据,对于有明显 GH 缺乏的患者还是提倡小剂量 GH 治疗<sup>[24]</sup>。

对重症感染和感染性休克患者的糖

皮质激素治疗是多年来临床关注的问题。目前已经基本否认采用大剂量糖皮质激素干预,而用小剂量糖皮质激素治疗感染性休克已初步被认可。Annane 等<sup>[25]</sup>对感染性休克患者进行了小剂量氢化可的松和氟氢可的松治疗的对照试验,结果证明,对全体观察对象及其中 ACTH 试验无反应者均能提高 28 d 的累积生存率( $P$  均  $< 0.05$ )。

### 4 小结和评价

人类已经认识到内分泌激素水平变化是老化的重要环节之一,激素水平变化也能促使机体其他系统的老化,并与疾病的发生发展和预后有着密切的关系。单纯依赖激素替代对抗老化是片面的,有时还可能有害的,但适当的替代有可能作为疾病治疗的一部分。在老年危重病的治疗中,将内分泌激素水平作为整体评估的一部分,合理、谨慎地替代或干预有可能取得一定的疗效,甚至促成这一领域的新突破。临床已经尝试的小剂量激素替代或干预治疗,如心衰的 T4 治疗,感染性休克的小剂量糖皮质激素干预,GH 治疗严重呼吸道感染合并呼吸衰竭等均有成功的报道,但还需要进一步探讨,提高证据的水平。在激素水平变化对老年危重病患者的免疫、胃肠道功能、水和电解质平衡等的影响,以及对整体病情和预后的影响方面都应该更加深入研究,如怎样合理进行激素替代、干预以及探讨激素的联合替代干预,这对于临床工作将有重要的意义。

### 参考文献:

- [1] Goichot B, Schlienger J L, Grunenberger F, et al. Thyroid hormone status and nutrient intake in the free-living elderly, interest of reverse triiodothyronine assessment[J]. Eur J Endocrinol, 1994, 130(3): 244-252.
- [2] Villareal D T, Morley J E. Trophic factors in aging, should older people receive hormonal replacement therapy[J]? Drugs Aging, 1994, 4(6): 492-509.
- [3] 张利, 陈香美, 彭丽霞, 等. 衰老大鼠肾脏肾素-血管紧张素系统的变化及缬沙坦的调控作用[J]. 解放军医学杂志, 2002, 27(10): 884-886.
- [4] Reichlin S, Bollinger J, Nejad I, et al. Tissue thyroid hormone concentration of rat and man determined by radioimmunoassay: biologic significance [J]. Mt Sinai J Med, 1973, 40(3): 502-510.
- [5] Chopra I J, Chopra U, Smith S R, et al.

- Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5-triiodothyronine (T3) in systemic illnesses [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1975, 41(6): 1043.
- [6] 黄文庆, 张孟贤. 重症患者 APACHE II 评分与甲状腺激素水平的关系 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(5): 300-302.
- [7] Legakis I N, Golematis B C, Dourakis N, et al. Low T3 syndrome with asynchronous changes of TT3 and rT3 values in laparoscopic cholecystectomy [J]. *Endocr Res*, 1998, 24(2): 205-213.
- [8] 周伊南, 盛华, 符礼刚, 等. 血清甲状腺激素水平与老年 COPD 患者病情变化的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2004, 24(6): 493-495.
- [9] Saito H. Anabolic agents in trauma and sepsis: repleting body mass and function [J]. *Nutrition*, 1998, 14(6): 554-556.
- [10] Baxter R C, Hawker F H, To C, et al. Thirty-day monitoring of insulin-like growth factors and their binding proteins in intensive care unit patients [J]. *Growth Horm IGF Res*, 1998, 8(6): 455-463.
- [11] Van den Berghe G, Baxter R C, Weekers F, et al. The combined administration of GH-releasing peptide-2 (GHRP-2), TRH and GnRH to men with prolonged critical illness evokes superior endocrine and metabolic effects compared to treatment with GHRP-2 alone [J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2002, 56(5): 655-669.
- [12] Zipser R D, Davenport M W, Martin K L, et al. Hyperreninemic hypoaldosteronism in the critically ill: a new entity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1981, 53(4): 867-873.
- [13] 霍开秀, 钟荣. 老年危重病人血管紧张素 II 与醛固酮的分离现象及其临床意义 [J]. *中国急救医学*, 2000, 20(12): 717-719.
- [14] Yoshihara F, Nishikimi T, Horio T, et al. Chronic infusion of adrenomedullin reduces pulmonary hypertension and lessens right ventricular hypertrophy in rats administered monocrotaline [J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 355(1): 33-39.
- [15] 汤大明, 张红金, 陈德昌. 危重病患者全身应激对机体内环境的影响 [J]. *中国危重病急救医学*, 2002, 14(12): 753-755.
- [16] 杨欣悦, 樊楚明. 应激性高血糖对全身炎症反应综合征预后的影响 [J]. *临床荟萃*, 2001, 16(14): 637-638.
- [17] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients [J]. *N Engl J Med*, 2001, 345(19): 1359-1367.
- [18] 邱海波, 周韶霞. 多器官功能障碍综合征现代治疗 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 356-372.
- [19] Lu X, Huang J, Zhang X, et al. Effects of thyroxine on cardiac function and lymphocyte  $\beta$ -adrenoceptors in patients with chronic congestive heart failure [J]. *Clin Med J (Engl)*, 2003, 116(11): 1697-1700.
- [20] 梁红卫, 孙玉粉. 老年肺心病呼吸衰竭患者血清甲状腺激素变化及临床意义 [J]. *广东医学*, 2002, 23(1): 65-66.
- [21] Assy N, Hochberg Z, Enat R, et al. Prognostic value of generation of growth hormone-stimulated insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and its binding protein-3 in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis [J]. *Dig Dis Sci*, 1998, 43(6): 1317-1321.
- [22] Le Roith D, Yanowski J, Kaldjian E P, et al. The effects of growth hormone and insulin-like growth factor I on the immune system of aged female monkeys [J]. *Endocrinology*, 1996, 137(3): 1071-1079.
- [23] Takala J, Ruokonen E, Webster N R, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(11): 785-792.
- [24] Christiansen J S, Bengtsson B A, Thorner M D, et al. Critical evaluation of the safety of recombinant human growth hormone administration: statement from the growth hormone research society [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(5): 1868-1870.
- [25] Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock [J]. *JAMA*, 2002, 288(7): 862-871.

(收稿日期: 2006-09-08)

(本文编辑: 李银平)

• 读者 • 作者 • 编者 •

### 欢迎订阅 2007 年《中国中西医结合急救杂志》

《中国中西医结合急救杂志》系中国中西医结合学会主办、天津市天和医院承办的全国性科技期刊(为中国中西医结合学会系列杂志之一,由《中西医结合实用临床急救》杂志更名),是我国中西医结合急救医学界权威性学术期刊,已进入国内外多家权威性检索系统。本刊为双月刊,64 页,国际通用 16 开大版本,80 克双胶纸印刷。欢迎广大读者到当地邮局办理 2007 年的订阅手续,邮发代号:6-93,定价:每期 7.6 元,全年 45.6 元。

《中国中西医结合急救杂志》已经进入美国《化学文摘》(CA)、俄罗斯《文摘杂志》(AJ)、“中国期刊网”、“中国学术期刊(光盘版)”、“万方数据网络系统(China Info)”、“中文科技期刊数据库”、“em120.com 危重病急救在线”以及国家中医药管理局“中国传统医药信息网”(http://www.Medicine China.com)。投本刊物作者需对本刊以上述方式使用论文无异议,并由全部作者或由第一作者全权代表其他作者在版权转让协议和校稿上签字同意。稿酬已在本刊付酬时一次付清,不同意者论文可不投本刊。

《中国中西医结合急救杂志》开设有述评、专题讨论、博士论坛、论著、研究报告、经验交流、病例报告、治则·方剂·针灸、基层园地、临床病理(病例)讨论、消息、读者·作者·编者等栏目,欢迎广大作者踊跃投稿。同时,本刊倡导学术争鸣,对所投稿件将予以重视,优先考虑。

(本刊编辑部)