

ation of an assay for serum 1, 5-anhydroglucitol (GlycoMark) and determination of reference intervals on the Hitachi 917 analyzer[J]. Clin Chim Acta, 2004, 350: 201-209.

研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2014, 13(11): 867-871.

(收稿日期: 2019-10-25 修回日期: 2020-03-19)

[10] 邓子玄, 周健, 贾伟平. 1, 5-脱水葡萄糖醇的临床应用及

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 10. 033

心理应激诱导释放的内源性皮质醇、SOD 与应激性溃疡的相关性分析

罗文才¹, 李春燕^{2△}

1. 陕西省安康市宁陕县医院内科, 陕西安康 711600; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第 987 医院消化内科, 陕西宝鸡 721000

摘要:目的 探讨与分析心理应激诱导释放的内源性皮质醇、超氧化物歧化酶(SOD)与应激性溃疡的相关性。方法 选择 2017 年 2 月至 2019 年 2 月陕西省安康市宁陕县医院收治的颅脑损伤心理应激患者 99 例, 根据溃疡的发生情况分为溃疡组和非溃疡组, 选取同期在陕西省安康市宁陕县医院进行体检的健康者 99 例作为对照组。对照组在体检时, 以及溃疡组和非溃疡组在入院时、伤后第 3 天、伤后第 7 天分别测定血清内源性皮质醇水平和 SOD 活力, 观察与记录应激性溃疡发生情况并进行相关性分析。结果 在 99 例患者中, 发生应激性溃疡 14 例, 发生率为 14.1%。3 组研究对象的性别、年龄、体质量指数资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$), 溃疡组和非溃疡组的创伤类型、创伤原因等一般资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。入院时, 3 组研究对象的内源性皮质醇和 SOD 水平差异均有统计学意义($P < 0.001$); 对照组的内源性皮质醇水平明显低于非溃疡组和溃疡组($P < 0.001$), SOD 水平明显高于溃疡组和非溃疡组($P < 0.001$); 溃疡组伤后第 3 天、伤后第 7 天的内源性皮质醇水平都明显高于非溃疡组($P < 0.001$), SOD 水平明显低于非溃疡组($P < 0.001$)。直线相关性分析显示入院时、伤后第 3 天、伤后第 7 天患者的内源性皮质醇水平都与应激性溃疡的发生呈正相关性($r = 0.782, 0.652, 0.611, P < 0.05$), 而 SOD 水平与应激性溃疡的发生呈现负相关性($r = -0.535, -0.643, -0.555, P < 0.05$)。结论 颅脑损伤心理应激诱导可释放大量的内源性皮质醇, 使得 SOD 水平降低, 促使应激性溃疡的发生, 两者存在相关性。

关键词: 颅脑损伤; 心理应激; 内源性皮质醇; 应激性溃疡

中图分类号: R446.11

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)10-1427-03

应激是机体稳态受到各种应激源刺激后所做出的适应性反应的统称, 可以引起机体多种器官的功能改变。心理应激为应激的主要类型, 其发生、发展是多种复杂因素共同作用而产生的结果, 其潜在的发病机制目前仍不明确^[1]。尤其是在应激情况下, 由于局部血流量减少及再灌注损伤等, 损伤因子作用增强使防御机制减弱, 平衡被打破, 从而造成局部黏膜糜烂、损害等, 可严重影响患者的身心健康^[2-3]。内源性糖皮质激素在机体应激过程中会被大量释放, 并发挥减轻应激诱导的胃黏膜损伤的作用。尤其是内源性糖皮质激素对于应激诱导的胃黏膜损伤的保护作用, 包括保护黏膜屏障、维持血糖稳态、维持胃黏膜局部血运等多种作用^[4]。应激性溃疡是机体在各种严重应激状态下, 发生的急性胃、十二指肠黏膜糜烂、溃疡等病变, 严重者可导致溃疡出血、穿孔, 并使原有疾病恶化, 严重情况下可导致患者死亡^[5]。应激性溃疡的发生、发展是多种复杂因素共同作用而产生的结果, 始于黏膜屏障的破坏, 此后胃腔内的多种损伤因素侵入

黏膜, 从而促使溃疡的形成^[6]。本文具体探讨与分析了心理应激诱导释放的内源性皮质醇、超氧化物歧化酶(SOD)与应激性溃疡的相关性, 希望为减少应激性溃疡的发生提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 2 月至 2019 年 2 月在陕西省安康市宁陕县医院诊治的颅脑损伤心理应激患者 99 例, 根据溃疡的发生情况分为溃疡组和非溃疡组。纳入标准: 伤后 24 h 内入院的颅脑外伤患者; 既往无消化性溃疡病史; 伤后存活天数 ≥ 15 d; 均无严重合并伤; 临床资料完整; 年龄 20~70 岁; 同意参加本次研究。排除标准: 临床资料缺乏者; 孕妇、哺乳期妇女; 精神病患者。应激性溃疡判定标准: 在伤后 7 d 判定应激性溃疡发生情况, 对无显性出血的患者, 胃液或粪便潜血试验阳性、不明原因血红蛋白水平降低可判断为应激性溃疡; 对显性出血的患者, 胃镜下发现有糜烂、溃疡等病变, 即可确诊为应激性溃疡。

选取 2017 年 2 月至 2019 年 2 月在陕西省安康市

△ 通信作者, E-mail: 242980283@qq.com.

宁陕县医院进行体检的健康者 99 例作为对照组。纳入标准:近半年未发生颅脑外伤;既往无消化道溃疡和其他疾病;年龄 20~70 岁;同意参加本次研究。排除标准:孕妇、哺乳期妇女;精神病患者。陕西省安康市宁陕县医院伦理委员会批准了此次研究。

1.2 方法 调查与记录所有研究对象的一般资料情况,包括性别、年龄、体质量指数(BMI),以及溃疡组和非溃疡组的创伤类型、创伤原因等。对照组在体检时抽取静脉血 3~5 mL,颅脑损伤心理应激患者在入院时、伤后第 3 天、伤后第 7 天分别抽取静脉血 3~5 mL,低温离心后分离上层血清(4 ℃以 3 500 r/min 离心 15 min),采用放射免疫法测定血清内源性皮质醇水平,其正常范围为 50~280 ng/L;同时采用黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活力。

1.3 统计学处理 选择 SPSS19.00 软件进行数据的相关处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间对比采用 t

检验,多组间对比采用单因素方差分析;计数资料用频数表示,数据对比采用 χ^2 检验;相关性分析采用直线相关分析;检验水准为 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 应激性溃疡发生情况 99 例患者中,发生应激性溃疡 14 例,发生率为 14.1%,非溃疡组 85 例。各组一般资料比较见表 1。

2.2 内源性皮质醇和 SOD 水平对比 入院时,3 组研究对象内源性皮质醇和 SOD 水平差异均有统计学意义($P<0.001$);对照组的内源性皮质醇水平明显低于非溃疡组和溃疡组($P<0.001$),SOD 水平显著高于溃疡组和非溃疡组($P<0.001$);溃疡组伤后第 3 天、伤后第 7 天的内源性皮质醇水平都明显高于非溃疡组($P<0.001$),SOD 水平明显低于非溃疡组($P<0.001$)。见表 2。

表 1 各组一般资料对比

组别	n	性别 (男/女, n/n)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	创伤类型(硬膜外血肿/蛛网膜下腔出血/ 硬膜下血肿/其他, n/n/n/n)	创伤原因(交通事故伤/ 坠落伤/钝器击伤, n/n/n)
溃疡组	14	7/7	45.98±2.34	21.45±3.56	5/4/2/3	6/4/4
非溃疡组	85	43/42	45.82±3.13	21.33±3.48	34/26/15/10	40/30/15
对照组	99	58/41	46.32±3.02	22.76±4.78	—	—
χ^2 或 F		1.305	0.632	2.822	1.006	0.951
P		0.521	0.533	0.062	0.800	0.652

注:—表示无数据。

表 2 两组不同时间点的内源性皮质醇和 SOD 水平对比($\bar{x} \pm s$)

组别	n	内源性皮质醇(pg/mL)			SOD(nU/mL)		
		入院时	伤后第 3 天	伤后第 7 天	入院时	伤后第 3 天	伤后第 7 天
溃疡组	14	68.22±3.13*	58.14±4.09*	52.22±3.88*	51.82±4.29*	37.87±5.02*	34.08±4.87*
非溃疡组	85	34.25±3.78	26.44±4.33	20.88±4.11	87.93±5.76	76.98±4.20	73.76±5.14
对照组	99	15.99±3.12*#	—	—	132.85±12.26*#	—	—
F 或 t		1 717.988	25.567	26.632	766.295	-31.395	-26.950
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与非溃疡组相比,* $P<0.001$;与溃疡组相比,# $P<0.001$;—表示无数据。

2.3 相关性分析 在 99 例患者中,直线相关性分析显示入院时、伤后第 3 天、伤后第 7 天的内源性皮质醇水平都与应激性溃疡的发生呈正相关性($r=0.782, 0.652, 0.611, P<0.05$),而 SOD 水平与应激性溃疡的发生呈负相关性($r=-0.535, -0.643, -0.555, P<0.05$)。

3 讨论

心理应激是颅脑损伤的一个严重并发症,常与颅脑损伤的严重程度有关^[7]。有研究表明,合并有严重心理应激的颅脑损伤患者预后比较差,病死率在 20.0%左右。从机制上分析,心理应激可使得胃肠功能紊乱,可造成胃黏膜屏障的破坏,使胆盐反流,加重

胃黏膜损伤。尤其是颅脑损伤可导致黏膜蛋白的破坏,降低胃上皮细胞核酸和蛋白合成,实际反流入黏膜内的会增加,从而造成心理应激^[8]。

应激性溃疡一般出现在颅脑损伤后 1 周内,是下丘脑及低位脑干神经中枢功能改变,神经体液平衡失调引起胃黏膜损伤的结局。其中应激性溃疡出血主要指 Treitz 韧带以上的消化道,包括食管、胰胆、胃、十二指肠等病变引起的出血,临床主要表现为呕血和(或)黑便,若不及时抢救,可危及生命^[9]。本研究显示 99 例患者中,发生应激性溃疡 14 例,发生率为 14.1%,目前应激性溃疡确切的发病机制尚不清楚,可能涉及胃黏膜血流减少、黏液/碳酸氢盐屏障功能

障碍、胃内酸度改变、氧自由基的损害作用、胃黏膜内酸碱平衡破坏等^[10]。特别是颅脑损伤时引起交感-肾上腺系统兴奋性增高,使胃黏膜动脉痉挛引起胃黏膜缺血,导致体内儿茶酚胺类物质增加及胃泌素增高,引起局部胃黏膜缺血、糜烂、出血,从而形成应激性溃疡^[11]。

肾上腺皮质功能在心理应激反应中发挥重要作用,在应激状态下,可导致内源性皮质醇水平升高,抑制炎症反应,恢复机体内环境的稳定^[12]。本研究显示,入院时,3 组研究对象的内源性皮质醇和 SOD 水平差异均有统计学意义($P < 0.001$),对照组的内源性皮质醇水平明显低于非溃疡组和溃疡组($P < 0.001$),SOD 水平明显高于溃疡组和非溃疡组($P < 0.001$);溃疡组伤后第 3 天、伤后第 7 天的内源性皮质醇水平都明显高于非溃疡组($P < 0.001$),SOD 水平明显低于非溃疡组($P < 0.001$),说明应激性溃疡患者多伴有血清内源性皮质醇水平明显升高,不能抑制机体炎症反应,从而导致疾病状况恶化。而 SOD 除了具有选择性减少内脏血流,抑制胃蛋白酶、胃酸分泌外,还能减少细胞膜磷脂转变成花生四烯酸,抑制磷脂酶 A2 的活性,对胃微血管损害作用降低,使白细胞在胃微血管内聚集减少,从而可抑制内源性皮质醇的释放^[13]。

当机体面对应激源刺激而发生适应性反应时,可引起内源性糖皮质激素-皮质醇的大量合成并释放入血;而在应激前预先给予促肾上腺激素释放激素刺激后,会减轻后续急性应激诱导的应激性溃疡的发生。现代研究也表明内源性糖皮质激素的过量释放可扩张内脏血管,提高门静脉系统血流速度和血流量,从而导致溃疡的发生^[14]。本研究直线相关性分析显示,心理应激患者入院时、伤后第 3 天、伤后第 7 天的内源性皮质醇水平都与应激性溃疡的发生呈正相关性,而 SOD 水平与应激性溃疡的发生呈负相关性。从机制上分析,心理因素的刺激和脑组织损伤时,能使内源性糖皮质激素大量释放入血,造成血清糖皮质激素的升高,而 SOD 水平的升高可减少胃肠道血流量,从而抑制内源性糖皮质激素的表达。当 SOD 水平降低时,糖皮质激素水平会迅速上升,可直接造成细胞的能量代谢障碍,导致 H^+ 反向弥散入胃黏膜,刺激肥大细胞释放组胺,使腹腔内脏血管收缩,导致胃黏膜血流量减少,从而诱发溃疡形成而致出血^[15]。本研究也存在一定的不足,检测时间比较短,且糖皮质激素类型多样,将在后续研究中深入分析。

总之,颅脑损伤心理应激诱导可释放大量的内源性皮质醇,使 SOD 水平降低,促使应激性溃疡的发生,两者存在相关性。

参考文献

[1] 柏愚,李延青,任旭,等. 应激性溃疡防治专家建议(2015

版)[J]. 中华医学杂志,2015,95(20):1555-1557.

[2] 唐海玉,徐明明,陈艳. 肠内营养液温度对重型颅脑损伤患者应激性溃疡的影响[J]. 护理学杂志,2017,32(8):48-51.

[3] 魏俊吉,常健博,江荣才,等. 多中心神经外科重症患者应激性溃疡出血的危险因素分析[J]. 中华神经外科杂志,2018,34(2):129-133.

[4] 罗小敏,殷惠美. NISS 对多发伤休克患者应激性溃疡的预测价值[J]. 河北医学,2017,23(8):1326-1329.

[5] BRZOZOWSKI T, MAGIEROWSKA K, MAGIEROWSKI M, et al. Recent advances in the gastric mucosal protection against stress-induced gastric lesions. Importance of renin-angiotensin vasoactive metabolites, gaseous mediators and appetite peptides[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(27):3910-3922.

[6] CHARALAMBOUS C, VASSILOPOULOS A, KOULOURI A, et al. The impact of stress on pressure ulcer wound healing process and on the psychophysiological environment of the individual suffering from them[J]. Med Arch, 2018, 72(5):362-366.

[7] 王生锋,祁绍艳. 急性胰腺炎患者血清 HSP70、HSP90 水平与应激性溃疡的相关性[J]. 热带医学杂志,2019,19(2):222-225.

[8] 张虹,苑键,于向丽,等. 质子泵抑制药和 H2 受体拮抗药预防应激性溃疡有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 武警医学,2019,30(6):510-512.

[9] 王璐,徐航. 不同质子泵抑制剂对心脏大血管手术患者围术期应激性溃疡预防的疗效观察及药物经济学评价[J]. 中国药物与临床,2019,19(10):1600-1602.

[10] 陈义勇,陈秋月,林巧,等. 应激性高血糖与非糖尿病脑梗死病情严重程度的相关性[J]. 现代实用医学,2019,31(4):448-449.

[11] 李闻新,张余,部实,等. 3 种质子泵抑制药预防颈脊髓损伤患者应激性溃疡的最小成本分析[J]. 中国药师,2019,22(5):870-872.

[12] 杜精华,吴家福. 生长抑素联合艾司奥美拉唑治疗应激性溃疡上消化道出血的疗效研究[J]. 基层医学论坛,2019,23(7):903-904.

[13] SZABO S, YOSHIDA M, FILAKOVSKY J, et al. "Stress" is 80 years old: from hans selye original paper in 1936 to recent advances in gi ulceration[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(27):4029-4041.

[14] 康璇,邹鹏. 兰索拉唑联合康复新液对颅脑外伤合并应激性溃疡出血的治疗[J]. 中国药物与临床,2018,18(12):2164-2165.

[15] RIZK F H, IBRAHIM M A, ABD-ELSALAM M M, et al. Gastroprotective effects of montelukast and Nigella sativa oil against corticosteroid-induced gastric damage: they are much more than antiasthmatic drugs[J]. Can J Physiol Pharmacol, 2017, 95(6):714-720.