

重度颅脑创伤恢复期患者生长激素替代治疗对认知功能的影响*

王晓艳¹ 侯亚静² 张皓¹ 迟茜茜¹ 张小年^{1,3}

摘要

目的:考察重度颅脑创伤(TBI)恢复期患者生长激素替代治疗对认知功能的影响。

方法:选择重度TBI恢复期的男性患者为研究对象,通过GH激发试验确诊为GH缺乏或不足,随机分为对照组和试验组,对照组给予常规治疗,试验组给予常规治疗和小剂量rhGH的替代治疗。在治疗前对所有患者进行神经心理学量表(MoCA和LOTCA)评定,治疗后第1、2、3个月时分别再次进行神经心理学量表评定。

结果:①组内对比:对照组和试验组治疗后的MoCA[(13.4±6.8)vs(19.5±5), (17.1±5.9)vs(26.8±2.9)]和LOTCA[(57.7±10.4)vs(67.1±13), (68.8±10.2)vs(84.3±2.7)]评分随时间均有一定程度改善。②组间对比:试验组在治疗后1—3个月,LOTCA评分较对照组更高,其差异有显著性意义($P<0.05$),但MoCA评分试验组与对照组无显著性差异($P>0.05$)。③在MoCA和LOTCA的分项评分上,组间对比:试验组在视运动、视空间与执行能力、注意力和记忆力4方面较对照组有明显改善,差异有显著性意义。组内对比:对照组和试验组治疗后的定向力、知觉、视运动、思维运作、视空间与执行能力、注意力各项目得分均有改善,但对照组的记忆力在治疗后无明显改善。

结论:合并有生长激素缺乏或不足的重度TBI患者,在常规康复治疗的基础上,进行3个月小剂量rhGH替代治疗,可进一步改善患者的视运动、视空间与执行能力、注意力、记忆力等方面的认知功能。

关键词 颅脑创伤;生长激素;认知功能;康复

中图分类号:R651.15; R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2014)-05-0437-05

Effectiveness of recombinant human growth hormone replacement on cognitive impairment in patients with adult growth hormone deficiency and chronic severe traumatic brain injury/WANG Xiaoyan,HOU Yajing,ZHANG Hao,et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2014, 29(5): 437—441

Abstract

Objective: To investigate the effectiveness of recombinant human growth hormone (rhGH) replacement on cognitive impairment in patients with adult growth hormone deficiency (GHD) and chronic severe traumatic brain injury (TBI).

Method: Nineteen male patients with chronic severe TBI were included, their GHD was confirmed through GH provocative test. The patients were randomly divided into control group and treatment group, receiving just conventional treatment and extra low dose of GH respectively. All the patients were assessed by neuropsychological scales [(Montreal cognitive assessment (MoCA) and Loewenstein occupational therapy cognitive assessment(LOTCA)] before treatment. The neuropsychological assessments were executed 1, 2 or 3 months after treatment respectively.

Result: ①The comparison in two groups: MoCA[(13.4±6.8)vs(19.5±5), (17.1±5.9)vs(26.8±2.9)] and LOTCA [(57.7±10.4)vs(67.1±13), (68.8±10.2)vs(84.3±2.7)]score improved significantly after treatment in two groups.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.05.008

*基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金(2011-CZ-6)

1 中国康复研究中心北京博爱医院,首都医科大学康复医学院; 2 首都医科大学附属复兴医院; 3 通讯作者

作者简介:王晓艳,女,硕士,主治医师; 收稿日期:2013-09-22

There were positive relationship between score increase and treatment time. ②The LOTCA score in experimental group was significantly higher than that in control group after 1 or 3 months treatment ($P<0.05$).but the changes of MOCA score in two groups after 1 or 3 months treatment was not significant($P>0.05$).③ The comparison between the two groups in subtests of MOCA and LOTCA scores: four subtests of visual motion, visual spatial and executive ability, attention and memory were significantly higher in experimental group than those in control group. The control group and experimental group had improvement significantly in orientation, perception, visual motion, thinking operation, visual spatial and executive ability and attention after treatment. The memory of control group improved also after treatment, but with no statistical significance.

Conclusion: GHD might exist in patients with severe TBI and affect the cognitive function. Replacement of rh-GH could improve some respects of cognitive function in patients with severe TBI. RhGH treatment appeared to have a beneficial effect on visual motion, visual spatial and executive ability, attention, processing speed and short-term memory in moderate or severe TBI patients with GHD after treatment for 3 months.

Author's address China Rehabilitation Research Center of Beijing Bo'ai Hospital,100068

Key word traumatic brain injury; growth hormone; cognitive function; rehabilitation

颅脑创伤(Traumatic brain injury,TBI)在全世界范围内属于高发性疾病,其致死率和致残率居于创伤首位^[1]。近些年人们越来越多的关注TBI后神经内分泌的功能变化,认识到其对疾病发生以及恢复的影响。对损伤急性期和后期的垂体激素的变化进行大量研究表明:颅脑损伤后常继发垂体功能减退,其发生率为(25%—40%)^[2-6],尤其表现在生长激素(growth hormone,GH)缺乏(达到20%以上)^[7],也有相关报道认为颅脑损伤后出现全垂体功能减退^[8-9],同时提出了颅脑损伤后GH缺乏与患者认知障碍有明确相关性^[10-12]。有研究表明颅脑损伤后垂体功能障碍尤其是GH缺乏是产生或加重认知障碍的重要原因之一^[13-14]。对于垂体功能减退,生长激素缺乏的治疗,除了促进生长发育外还有许多其他的益处。有报道显示,颅脑创伤患者在病程1年后使用生长激素替代治疗,可以导致神经行为功能和生活质量的明显改善;也有报道显示,未成年生长激素缺乏患者通过生长激素替代治疗可以显著提高认知功能。

本研究通过蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)^[15]和洛文斯顿作业疗法认知功能评定(Loewenstein occupational therapy cognitive assessment, LOTCA)全面评定重度TBI恢复期患者的记忆、注意、执行、语言等各项功能,通过生长激素替代治疗前后认知功能评分的变化,分析生长激素替代治疗对认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取2011年3月—2013年3月在中国康复研究中心住院的TBI患者。纳入标准:①严重程度为重度损伤(受伤24h内格拉斯哥昏迷量表评分 <9 分);②男性(因女性会受雌激素影响);③年龄:25—65岁;④病程3—12月;⑤伴有中重度认知功能障碍(MMSE <24 分);⑥经GH激发试验确诊为GH缺乏或不足者;⑦自愿参加本研究并由本人或家属签署知情同意书。

排除标准:①重度精神心理障碍或严重听理解障碍,不能配合检查者;②曾使用过GH治疗,或有GH过敏史者;③严重全身性感染;④合并有糖尿病、甲状腺功能障碍等代谢性疾病者;⑤肥胖(BMI >24);⑥有脑水肿、脑积水或伴有难治性癫痫者;⑦有其他器官严重功能障碍者;⑧伴有良、恶性肿瘤者;⑨其他原因不能完成本实验相关评定、检查及治疗者。

共纳入病例19例,其中试验组9例,对照组10例,两组患者在年龄、病程、教育程度、治疗前MMSE得分和GH峰值上均无显著差异(见表1)。

1.2 研究方法

1.2.1 激素水平测定:检测患者清晨7—8点基础垂体前叶激素值(GH、IGF-1)、甲状腺相关激素(T₃、T₄、fT₃、fT₄、TSH)、生殖激素(FSH、LH、T、E₂、P)。以试剂盒提示的参考值作为标准。由于重度TBI恢复期患者存在多种垂体前叶激素的缺乏^[6],故我们需要了解垂体前叶各激素的水平,并只针对单一

表1 对照组和试验组的一般资料

	试验组(n=9)	对照组(n=10)	t	P
年龄(岁)	35.8±8.6	35.8±10.1	0.05	0.30
病程(月)	5±2.5	6.3±2.4	1.23	0.74
教育程度(年)	13±2.5	6.3±2.4	1.16	0.17
MMSE 总分	23.1±7.0	14.3±2.0	1.01	0.398
GH 峰值(ng/l)	4.39±1.41	4.17±1.32	0.36	0.76

GH 基础水平低的患者行 GH 激发试验,以筛选入组患者。取血要求:取血前患者清淡饮食,晚 10 点后禁食,保持良好的睡眠,于第二日清晨 7—8 点取血,患者保持仰卧位,心情放松,测量静息状态下的垂体前叶的激素水平。

1.2.2 GH 激发试验:采用胰高血糖素激发试验:受试者空腹,肌注 1mg(体重≤90kg)或 1.5mg(体重>90kg)胰高血糖素,测 0、90、120、150、180min 时的血清 GH 水平。诊断标准:GH 峰值<3ng/ml 诊断为生长激素缺乏,3—8ng/ml 诊断为生长激素不足^[16]。

1.2.3 分组:根据基础 GH 水平和 GH 激发试验,确诊为 GH 缺乏或不足;并根据随机数字表随机分为对照组和试验组。

1.2.4 干预方法:对照组进行常规康复治疗,包括认知功能训练(5 次/周)、药物(胞磷胆碱钠、盐酸美金刚),试验组在常规康复治疗基础上,给予 rhGH 替代治疗。用药剂量及方法均根据成人生激素缺乏诊

疗指南,疗程为 3 个月。

1.2.5 认知功能评定:统一由专业人员对所有患者进行治疗前及治疗后 1、2、3 个月时的 MoCA 和 LOTCA 量表评价。

1.3 统计学分析

所有数据应用 SPSS16.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差的表示方法。对照组与试验组之间 LOTCA 以及 MoCA 量表各项得分,用重复测量资料的方差分析。组间两两比较采用独立样本 t 检验法,组内各时间点两两比较采用 LSD 法。

2 结果

治疗前后 MoCA 评分变化情况;治疗前后 LOTCA 评分变化情况,见表 2—3。

3 讨论

颅脑创伤患者下丘脑-垂体轴及其相关结构的任何部位的单一损伤或联合损伤均可导致生长激素的缺乏。由于颅脑创伤急性期体内激素水平变化多数是暂时性的、可逆的,只需对原发病进行治疗。对于恢复期有明确激素缺乏的患者应采取治疗措施。因女性患者激素受不同月经周期变化的影响,故本

表2 试验组与对照组各时间点 MoCA 总分及各项得分

(x±s)

MoCA	对照组				试验组				P 值 组间比较
	治疗前	治疗 1 个月时	治疗 2 个月时	治疗 3 个月时	治疗前	治疗 1 个月时	治疗 2 个月时	治疗 3 个月时	
总分	13.4±6.8	15.7±5.4	17.6±6.9	19.5±5 ^①	17.1±5.9	20±5.6	22.7±4.7 ^①	26.8±2.9 ^②	<0.05
视空间执行能力	1.9±1.4	2±1.6	2.3±1.7	2.6±1.5 ^①	2.7±1	2.7±0.9	3.6±1 ^①	4.6±0.7 ^②	<0.05
命名	2±1.1	2.1±1	2.2±0.8	2.4±0.4	2±1.6	2.2±1.1	2.3±0.9	2.5±0.7	>0.05
注意力	3.1±1.4	3.6±1.4	4.2±1.4	4.2±1.1	3.6±0.9	4.4±1 ^①	5.2±1.2 ^②	5.9±0.3 ^②	<0.05
语言	0.7±0.8	0.6±0.7	0.7±0.7	0.8±0.7	0.9±0.6	0.8±0.6	1±0.5	1.2±0.6	>0.05
抽象	0.6±0.8	0.8±0.8	0.9±0.7	1.2±0.6	0.8±1	0.9±0.8	1.3±0.5	1.4±0.5	>0.05
延迟回忆	0.4±0.9	0.5±0.9	0.6±0.9	1.2±1.5	0.9±1.5	2.3±2.1 ^①	2.7±1.4 ^②	4±1.1 ^②	<0.05
定向	3.1±1.9	3.4±1.6	3.5±2	4±1.7	3.8±2.3	4.9±1.9	5±1.1	5.8±0.4	>0.05

注:组内与治疗前比:①P<0.05;②P<0.01

表3 试验组及对照组之间各时间点的 LOTCA 总分及各项得分

(x±s)

LOTCA	对照组				试验组				P 值 组间比较
	治疗前	治疗 1 个月时	治疗 2 个月时	治疗 3 个月时	治疗前	治疗 1 个月时	治疗 2 个月时	治疗 3 个月时	
总分	57.7±10.4	60.4±14	62.4±13.9 ^①	67.1±13 ^①	68.8±10.2	72±10.5 ^①	76.2±6.1 ^①	84.3±2.7 ^②	<0.05
定向	5.2±1.8	5.6±2	5.8±1.9	6.8±1.1 ^①	5.8±1.5	6.3±2.1	6.3±1.4	7.8±0.4 ^②	>0.05
知觉	22.8±2.7	23±2.1	23.3±2.1	23.4±1.6	23.1±1.3	23.4±1	23.7±0.5	23.9±0.3	>0.05
视运动组织	15.7±5.9	16.4±5	17.2±5.4	19.4±5.4 ^②	21.3±5.4	21.6±4.5	25.1±2 ^①	26.9±1.4 ^②	<0.05
思维运作	12.7±6	13.8±6.2	13.9±6.5	15.5±6.5 ^②	14.9±3.2	16.8±4.3 ^①	17.8±4.1 ^①	21.7±2.1 ^②	>0.05
注意力	3.1±1.1	3.3±0.8	3.5±0.5	3.6±0.5	3.6±0.9	3.7±0.7	4±0	4±0	>0.05

注:组内与治疗前比:①P<0.05;②P<0.01

研究只选择男性患者。

3.1 GH替代治疗与MoCA评分的相关性

本研究结果显示:两组患者治疗前后,MoCA量表总分均随时间的变化呈升高的趋势,但试验组患者认知的改善明显优于对照组,说明TBI恢复期GH替代治疗可以在常规治疗基础上进一步改善患者的综合认知功能。Leon-Carrion等^[17]研究发现,在病程6个月的重度TBI患者中,继发生长激素缺乏(growth hormone deficiency, GHD)者,其认知功能尤其是注意力、执行能力、记忆力等方面,要明显差于那些不伴有GHD的患者,因而推测TBI患者的GH水平与认知功能有一定的相关性。有研究对TBI后遗症期(病程均超过1年)的GHD患者进行了1年的GH替代治疗,通过自身前后对照,其记忆、注意、执行功能各方面均有显著改善^[18-19]。该研究结果与本研究的结果基本一致,但干预时机较晚,而GH替代治疗的疗程更长。本研究发现,在TBI恢复期(病程3—12月)只应用3个月的GH替代治疗,对患者的认知功能也有明显的改善作用。

3.1.1 GH替代治疗与记忆力的关系:记忆功能损害是TBI患者的主要症状之一,尤其是近期记忆力的减退最为明显,严重影响患者的其他认知功能的恢复以及康复的疗效。本文研究发现脑外伤后的记忆减退主要表现在短时记忆和瞬时记忆能力下降。延迟回忆项目在试验组组内治疗后各时间点较治疗前均有显著性意义,但是对照组治疗后各时间点较治疗前均没有显著性意义,表明患者外伤后所致记忆障碍自我恢复的可能性小。试验组与对照组延迟回忆的分项得分均随时间变化均呈上升趋势,两组之间的得分对比也有显著性差异,说明试验组延迟回忆改善程度优于对照组。Maric NP等^[20]研究结果也显示,给予TBI后GHD的患者(病程大于3个月)为期1年的GH替代治疗后,患者的日常生活活动能力、情绪障碍以及记忆力均有不同程度的改善;提示GH治疗可改善情绪、减少社会功能障碍和提高某些认知功能(记忆力、执行能力及注意力),该研究结果与本研究一致。

3.1.2 GH替代治疗与注意力的关系:注意力包括注意广度、注意维持、注意选择、注意转移等方面,有研究表明重度TBI患者存在长期的注意损害,主要

表现在数字的计算以及注意维持等方面。本研究结果显示:试验组在治疗1个月时较治疗前有显著性意义,说明GH替代治疗可以改善患者的注意力。对照组患者的注意力障碍在治疗第2个月时较治疗前有一定程度的改善。Oertel H等^[21]研究结果表明,在外伤后继发GHD患者为期一年的生长激素替代治疗中,在治疗3个月时患者的注意力已经有明显改善,但并没有发现患者记忆功能的改善。

3.1.3 GH替代治疗与视空间与执行能力的关系:视空间功能不仅反映在对目标对象的结构维度的认识,也反映在对目标信息寻找的准确性上,因此其一定程度上体现了执行功能、注意力、言语理解功能等。本研究中,视空间与执行能力中试验组与对照组两组资料得分对比($F=3.78, P<0.05$)有显著性改善,表明生长激素替代治疗能改善患者的视空间与执行能力。目前认为,视觉空间功能主要依赖右半球,右半球在注意、警觉、情感活动方面占优势,注意力及记忆力与视空间执行能力有一定相关性。

3.2 GH替代治疗与LOTCA评分的相关性

LOTCA数据分析结果显示:两组患者治疗前后,试验组LOTCA得分较对照组呈上升趋势明显($F=6.976, P<0.05$),说明试验组的效果优于对照组。试验组用药后1个月、2个月、3个月较治疗前有显著性改善,而对照组仅用药3个月时较治疗前有显著性改善。说明生长激素替代治疗可以在常规治疗基础上进一步促进认知功能的恢复。Reimunde P等^[22]研究结果显示,给予TBI后GHD患者为期3个月的生长激素替代治疗后,对照组仅在数字控制和操纵智商(IQ)取得了一定改善,而试验组在理解和相似性、词汇、言语智商、操作智商和总智商上均得到明显改善。本研究基于LOTCA总分数据分析显示:对照组治疗3个月较基线有显著性改善,而High WJ等^[23]研究结果示对照组治疗前后无显著性改善,我们推测原因可能是本研究选择患者病程较短(3—12个月),还处于神经功能的恢复期,经常规治疗后认知功能也有明显的恢复。而国外研究选择后遗症期患者为研究对象,患者进入恢复的平台期,所以对照组在常规治疗后无明显的认知功能改善。

3.3 GH替代治疗与定向力的关系

定向力是对周围环境(时间、地点、人物)及自身

状态(姓名、年龄、职业等)的察觉和识别能力,定向力是认知功能的重要方面之一。本文研究结果发现脑损伤后两组患者均有严重的定向力障碍,各组定向力均有一定程度的恢复,但两组患者定向力的改善没有显著性差异,说明在常规治疗基础上进行GH替代治疗,对定向力并无更多的改善作用。但因为定向力受其他认知功能记忆力、注意力的影响,所以本研究结果尚待进一步证实。

4 结论

合并有生长激素缺乏或不足的重度TBI患者,在常规康复治疗的基础上,进行3个月小剂量rhGH替代治疗,可进一步改善患者的视运动、视空间与执行能力、注意力、记忆力等方面的认知功能。

参考文献

- [1] Wortzel HS, Arciniegas DB. Treatment of post-traumatic cognitive impairments[J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2012, 14(5): 493—508.
- [2] Bondanelli M, Ambrosio MR, Cavazzini L, et al. Anterior pituitary function may predict functional and cognitive outcome in patients with traumatic brain injury undergoing rehabilitation[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(11): 1687—1697.
- [3] Kelly DF, McArthur DL, Levin H, et al. Neurobehavioral and quality of life changes associated with growth hormone insufficiency after complicated mild, moderate, or severe traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2006, 23(6): 928—942.
- [4] Lazurova I, Pura M, Wanerova H, et al. Effect of growth hormone replacement therapy on plasma brain natriuretic peptide concentration, cardiac morphology and function in adults with growth hormone deficiency[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, 118(3): 172—176.
- [5] Schneider M, Schneider HJ, Yassouridis A, et al. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury[J]. *Clin Endocrinol*, 2008, 68: 206—212.
- [6] Ciancia S. [Pituitary insufficiency after traumatic brain injury: consequences? Screening] [J]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2012, 31(6): e117—124.
- [7] Agha A, Phillips J, Thompson CJ. Hypopituitarism following traumatic brain injury (TBI)[J]. *Br J Neurosurg*, 2007, 21: 210—216.
- [8] Nakamura K, Ichinose T, Kawakami T, et al. Traumatic panhypopituitarism: case report[J]. *No Shinkei Geka*, 2006, 34: 491—495.
- [9] Takala RS, Katila AJ, Sonninen P, et al. Panhypopituitarism after traumatic head injury[J]. *Neurocritical care* 2006, 4(1): 21—24.
- [10] Popovic V. GH deficiency as the most common pituitary defect after TBI: clinical implications[J]. *Pituitary*, 2005, 8 (3-4): 239—243.
- [11] Urban RJ. Hypopituitarism after acute brain injury[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2006, 16 Suppl A: S25—29.
- [12] Fernandez-Rodriguez E, Bernabeu I, Castro AI, et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury: determining factors for diagnosis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011, 2: 25.
- [13] Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, et al. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(6): 685—696.
- [14] Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, et al. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report[J]. *J Neurosurg*, 2000, 93 (5): 743—752.
- [15] Wong GK, Ngai K, Lam SW, et al. Validity of the Montreal Cognitive Assessment for traumatic brain injury patients with intracranial haemorrhage[J]. *Brain Inj*, 2013, 27(4): 394—398.
- [16] Yuen KC. Glucagon stimulation testing in assessing for adult growth hormone deficiency: current status and future perspectives[J]. *ISRN Endocrinol*, 2011, 2011: 608056.
- [17] Leon-Carrion J, Leal-Cerro A, Cabezas FM, et al. Cognitive deterioration due to GH deficiency in patients with traumatic brain injury: a preliminary report[J]. *Brain Inj*, 2007, 21(8): 871—875.
- [18] Moreau OK, Cortet-Rudelli C, Yollin E, et al. Growth hormone replacement therapy in patients with traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30: 998—1006.
- [19] Prodam F, Caputo M, Belcastro S, et al. Quality of life, mood disturbances and psychological parameters in adult patients with GH deficiency[J]. *Panminerva Med*, 2012, 54(4): 323—331.
- [20] Maric NP, Doknic M, Pavlovic D, et al. Psychiatric and neuropsychological changes in growth hormone-deficient patients after traumatic brain injury in response to growth hormone therapy[J]. *J Endocrinol Invest*, 2010, 33(11): 770—775.
- [21] Oertel H, Schneider HJ, Stalla GK, et al. The effect of growth hormone substitution on cognitive performance in adult patients with hypopituitarism[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2004, 29(7): 839—850.
- [22] Reimunde P, Quintana A, Castanon B, et al. Effects of growth hormone (GH) replacement and cognitive rehabilitation in patients with cognitive disorders after traumatic brain injury[J]. *Brain Inj*, 2011, 25(1): 65—73.
- [23] High WJ, Briones-Galang M, Clark JA, et al. Effect of growth hormone replacement therapy on cognition after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(9): 1565—1575.