

Research Progress on the Impact of Massive Blood Loss on Serum Testosterone in Adult Males

Xitong Hu Haiying Wang Ruhong Li*

Anesthesiology Department of Chengde Medical College Affiliated Hospital, Chengde, Hebei, 067000, China

Abstract

Hemorrhagic shock is currently one of the main causes of post-traumatic death. Shock caused by massive bleeding usually has a poor prognosis and a high risk of mortality. After hemorrhagic shock, the body undergoes self-protection by generating stress to resist harmful external stimuli. However, excessive stress response can lead to hormonal imbalances and damage to the body. After hemorrhagic shock occurs, it will lead to dysfunction of the hypothalamic pituitary adrenal cortex hormone system (HPA axis), causing adrenal cortex hormone disorder. At the same time, inhibiting pituitary gonadotropin secretion will affect sex hormone levels to varying degrees. This paper provides a review of domestic and international research on the impact of massive blood loss on adult male testosterone.

Keywords

hemorrhagic shock; adult males; sex hormone; testosterone

大量失血后对成年男性血清睾酮的影响研究进展

胡希同 王海莹 李汝泓*

承德医学院附属医院麻醉科, 中国·河北承德 067000

摘要

失血性休克是目前创伤后死亡的主要原因之一, 大出血所致休克通常预后较差, 病死风险高。失血性休克后机体会通过产生应激对机体进行自我保护, 对抗外界的有害刺激, 但是当产生过度的应激反应时, 将导致激素的紊乱, 对机体产生损伤。失血性休克发生后将导致下丘脑-垂体-肾上腺皮质激素系统(HPA轴)功能亢进造成肾上腺皮质激素紊乱, 同时抑制垂体促性腺激素分泌使性激素水平受到不同程度的影响。论文就大量失血后对成年男性睾酮的影响国内外研究进行综述。

关键词

失血性休克; 成年男性; 性激素; 睾酮

1 引言

失血性休克(trumatic hemorrhagic shock, THS)是院前和院内死亡的常见原因, 也是常见的休克类型, 患者通常在短时间大量失血, 血容量不足, 表现为皮肤湿冷、呼吸急促、血压下降、脉搏细弱等, 具有预后差, 致残率高, 病死风险高的特点^[1,2]。有研究^[3]表明失血性休克发生时, 患者当时因血液的大量丢失处于应激状态, 从而导致下丘脑-垂体-性腺轴受到抑制, 睾酮水平出现下降。尽人皆知, 睾酮的神经保护作用及促进蛋白质合成的作用是明显的。因此明确大量失血后睾酮的水平变化, 对于更好管理病人的预后, 降低患者的病死率及致残率有重要意义。

【作者简介】胡希同(1997-), 女, 中国河北保定人, 在读硕士, 从事临床麻醉研究。

【通讯作者】李汝泓(1962-), 男, 中国河北承德人, 硕士, 副主任医师, 从事临床麻醉研究。

2 睾酮与失血性休克的病理生理

2.1 失血性休克的病理生理

失血性休克血量和血管容积不匹配是主要的病理生理变化, 首先是大量失血导致末梢组织灌注不足, 从而发生炎症反应、凝血障碍以及内脏器官的继发性损伤^[4]。另外, 出血也将会造成重要器官发生微循环变化以及微循环功能障碍。难以控制的炎症反应会导致血管内皮损伤, 毛细血管通透性增加, 有效循环血量减少, 最终导致组织灌注不足, 细胞缺氧^[5]。大量失血的同时凝血因子和血小板也随之丢失, 血管壁的完整性也被破坏, 这也会导致血小板和凝血因子的不断消耗, 以致于发生凝血级联反应^[6]。微循环灌注不足导致细胞缺氧, 造成内皮细胞损伤, 破坏原本存在的抗血小板、抗凝的作用。一旦打破了微循环的凝血-抗凝平衡, 严重的情况下将出现弥散性血管内凝血, 若仍无法控制出血, 随着凝血物质不断被消耗, 导致不可逆性弥散性血管内凝血, 凝血系统将无法发挥作用^[6]。大量失血后循环血量减少、微循

环灌注不足及血红蛋白的丢失导致全身氧供减少,与此同时机体产生交感神经的兴奋及RAS系统的激活释放儿茶酚胺、抗利尿激素和心房钠肽等对血管张力进行调节,使得血流重新分布^[7],保障了代谢需求旺盛且重要的心、肺、脑等器官血供,减少了肾、肝、胃肠道及骨骼肌等器官及部位的血供。但是由于脑和胃肠道对缺氧的耐受性较差,所以更易发生损伤^[8]。

2.2 睾酮的生理

睾酮 (testosterone, T) 是一种在人体内代谢和合成的类固醇激素,是雄激素的主要成分,其主要由睾丸间质细胞分泌,受下丘脑-垂体-性腺轴调控^[9]。雄激素受体主要分布于睾丸间质细胞,但神经系统、肾、肾上腺、骨骼肌、大部分心房肌、心室肌、主动脉、冠状动脉、股动脉等大血管处也存在,这提示除在生殖系统之外,雄激素也具有极为广泛的生理作用^[10]。已有研究^[11]证明,雄激素与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 有密切关系,其在心血管疾病中通过梗塞面积的减少,降低颈动脉内膜中层厚度,降低乳酸脱氢酶释放,增加心室肌细胞活力,减少心律失常以及改善心脏的自主调节,证实了其具有保护心脏的作用。越来越多的证据证明,睾酮在维护骨骼密度方面也发挥着重要作用,研究表明,睾酮替代疗法 (testosterone replacement therapy, TRT) 应用于有发生肌肉萎缩风险的睾酮缺乏男性人群,能使患者肌肉力量和耐力得到改善^[11]。而且研究证据表明睾酮水平与情绪也有明显关系,睾酮水平低的群体焦虑和抑郁的发生率明显增加,非抑郁中年男性发生更有可能发生抑郁^[9,12]。

3 失血性休克后睾酮下降的可能机制

3.1 休克应激状态对睾酮影响

失血性休克后机体产生应激反应是由于血液的大量丢失,容量的过度减少,使多种激素参与全身反应。适度的应激反应对机体具有自我保护,有利于对抗外界的有害刺激,然而过度的应激反应时,将导致激素的紊乱,对机体产生损伤。有研究发现,性激素的分泌在应激时有明显减少。应激时下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴系统 (HPA 轴) 功能亢进,下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、垂体促肾上腺皮质激素 (ACTH) 及肾上腺糖皮质激素 (GCS) 过度分泌,CRH 和 GCS 不仅可抑制垂体促性腺激素分泌,还可直接抑制卵巢或睾丸产生性激素^[13]。其机制可能是睾丸间质细胞含糖皮质激素受体,应激造成的过多糖皮质激素对睾丸间质细胞合成睾酮的相关基因表达产生抑制作用,但是其时相变化及其作用机制尚不清楚^[14]。

3.2 失血性休克对下丘脑-垂体-性腺 (Hypothalamus-pituitary-gonad, HPA 轴) 的影响

产妇在产时或产后发生大出血甚至失血性休克时会出现席汉氏综合征 (Sheehan's syndrome, SS), 其机制是因

为大量失血引起垂体动脉痉挛、闭塞,血液供应减少或中断,垂体功能减退,使垂体前叶及其所支配的靶器官 (肾上腺、甲状腺、性腺) 分泌的相关激素急剧减少,导致靶器官功能过早减退的一种内分泌疾病^[15]。不同程度脑垂体前叶机能障碍的将会引起 SS。产后大出血是席汉氏综合征最常见的病因有证据表明,男性患者中也存在因外伤大失血,造成其垂体缺血,进而出现垂体功能不足。对于正常男性性功能,如性欲和自发勃起,睾酮是十分重要的。此外,有实验结果提示,下丘脑-垂体脆弱的供血系统可能将导致创伤性脑损伤 (Traumatic brain injury, TBI), 单一供血的卵泡刺激素/促黄体生成素在 TBI 后更容易受到打击^[16]。同时在大量出血这种应激状态时,垂体-性腺轴处于抑制状态,也导致了睾酮分泌的明显减少。

4 失血性休克后 TRT 治疗

4.1 睾酮对血管内皮的影响

失血性休克,重症休克患者通常发生血管内皮受损,导致血管低反应性,血压难以维持,从而造成多器官衰竭乃至死亡,这也成为重症休克患者死亡的重要原因之一。血管内皮损伤会导致微血管血流受阻、黏附增强、白细胞与血小板激活、凝血异常和重要器官的血液灌注与能量代谢异常,加重器官损伤^[17]。睾酮可以通过调节离子通道,影响血管内皮细胞释放一氧化氮 (NO)。NO 是来源于内皮的防御因子,具有舒张血管功能,对组织器官的血流具有调节作用并对炎症细胞有作用。Lu^[18] 等研究表明,低睾酮或低双氢睾酮大鼠的胸主动脉内皮超微结构有明显损伤,即皱缩、粗糙、粘连及断裂等;可观察到在向大鼠注射一定量睾酮后可以改善上述的现状。

4.2 睾酮对心血管系统具有保护作用

失血性休克的病理生理改变表现在血容量下降、血液流变学改变、心功能受损、器官灌注不足、微循环灌注不足、体内免疫炎症系统激活等病理生理改变^[19]。同时,为了维持容量通常会输注大量液体从而加重心脏负荷、凝血功能紊乱、组织水肿情况加剧,严重影响心血管系统^[20,21]。研究结果显示,正常水平的睾酮对男性的心血管系统有益。然而,当睾酮不足时,会导致一系列代谢性疾病的出现,包括肥胖、胰岛素抵抗、糖尿病以及不良心血管事件,比如心肌梗塞和猝死等^[22,23]。有研究提示,睾酮可以诱导冠状动脉舒张。有临床研究通过观察经过 12 个月睾酮替代治疗后对心肌缺血的影响,发现明显延长了在跑步机上发生缺血的时间^[23]。并且有动物实验发现,以富含丰富胆固醇的动物的主动脉中,脂质斑块的形成与睾酮的缺乏有密切关系,同时已经证明通过睾酮的替代治疗可以改善早期斑块的发生发展^[24,25]。睾酮在心血管疾病中广泛涉及,多种心血管疾病与睾酮缺乏相关,许多研究数据表明睾酮替代治疗对心血管疾病的疗效良好^[23]。

4.3 睾酮对神经细胞具有保护作用

失血性休克后血容量不足, 血压降低, 组织灌注不足, 出现急性期脑水肿导致组织细胞发生缺血、缺氧, 患者脑功能损害及临床缺氧进一步加重^[9]。游离的睾酮可以通过血脑屏障并到达脑组织; 睾酮具有抗氧化活性, 对脑微血管有保护作用, 是神经可塑性的有效刺激剂^[25]。也有学者认为, T可通过影响星形胶质细胞的反应性, 减轻因星形胶质细胞的水肿所致钾离子积聚导致的神经传导阻滞, 同时增加一氧化氮合成, 从而达到扩张血管等作用^[26]。

5 结语

综上所述, 国内外许多临床研究及动物实验结果, 提示在大量失血后的成年男性血清 T 水平低于健康同龄人, 这表明在大失血过程中男性患者存在 T 失衡现象, 但是引起 T 下降的水平及确切机制还不清楚。目前, TRT 治疗多用于男性迟发性性腺功能减退症 (late-onset hypogonadism, LOH), 但在失血性休克的患者中较少应用。可能的原因是部分临床研究不能提供有力的证据证实睾酮能改善大量失血患者的预后。因此, 目前仍需要临床研究, 探讨睾酮替代疗法在对纠正休克, 提高 THS 患者抢救成功率中的作用。

参考文献

[1] 刘东晖. 限制性液体复苏对多发伤合并颅脑损伤致失血性休克患者的救治效果[J]. 中国医学创新, 2023, 20(15): 141-145.

[2] 林幼萍, 张加乐, 邓明汉, 等. 血清降钙素原与失血性休克患者早期感染的相关性分析[J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(8): 1116-1119.

[3] 武钢, 王赞智, 王阳, 等. 创伤早期血清睾酮和雌二醇变化及临床意义[J]. 南方医科大学学报, 2009, 29(11).

[4] Association Emergency Medicine Branch Of, Medicine People S. Liberation Army, Medicine People S. Liberation Army, 等. 创伤失血性休克诊治中国急诊专家共识[J]. 解放军医学杂志, 2017, 42(12): 1029-1038.

[5] 创伤失血性休克诊治中国急诊专家共识[J]. 临床急诊杂志, 2017, 18(12): 881-889.

[6] 陈哲远, 韩晓, 刘颖, 等. 失血性休克病理生理及监测救治研究现状[J]. 创伤与急危重病医学, 2022, 10(5): 387-390.

[7] Fecher A, Stimpson A, Ferrigno L, et al. The Pathophysiology and Management of Hemorrhagic Shock in the Polytrauma Patient[J]. J Clin Med, 2021, 10(20).

[8] Cannon J W. Hemorrhagic Shock[J]. N Engl J Med, 2018, 378(4): 370-379.

[9] 赵健, 桂士良, 崔腾腾, 等. 睾酮的生理作用及临床应用进展[J]. 中国性科学, 2020, 29(1): 20-24.

[10] 苏征佳, 杜萱. 雄激素与靶器官损伤[J]. 实用老年医学, 2014, 28(1): 13-18.

[11] Hassan J, Barkin J. Testosterone deficiency syndrome: benefits, risks, and realities associated with testosterone replacement therapy[J]. Can J Urol, 2016, 23(Suppl 1): 20-30.

[12] 陈美惠, 贾佳, 曹燕丽, 等. 抑郁症患者性激素异常及治疗的研究进展[J]. 东南国防医药, 2021, 23(6): 633-636.

[13] 石立, 钟历勇. 应激、性激素的变化与胰岛素抵抗[J]. 东南大学学报(医学版), 2004, 23(6).

[14] 李晓珩. 急性应激抑制大鼠睾丸雄激素合成的相关基因表达: 时相变化及可能的机制[C], 2014.

[15] 彭亮, 魏丽芸, 黄才喜, 等. 席汉氏综合征并发甲状腺功能减退性心脏病电解质紊乱1例并文献复习[J]. 中国急救医学, 2023, 43(1): 80-84.

[16] Gasco V, Cambria V, Bioletto F, et al. Traumatic Brain Injury as Frequent Cause of Hypopituitarism and Growth Hormone Deficiency: Epidemiology, Diagnosis, and Treatment[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12: 634415.

[17] 李树铁, 张立民, 赵自刚, 等. 一氧化氮在休克血管低反应性发生机制中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2015(16).

[18] Lu Y L, Kuang L, Zhu H, et al. Changes in aortic endothelium ultrastructure in male rats following castration, replacement with testosterone and administration of 5alpha-reductase inhibitor[J]. Asian J Androl, 2007, 9(6): 843-847.

[19] 成天军, 丁虹, 邓志龙. 己酮可可碱对创伤失血性休克大鼠心血管功能和血液流变学的影响[J]. 重庆医学, 2020, 49(22): 3714-3719.

[20] Olausson A, Blackburn T, Mitra B, et al. Review article: shock index for prediction of critical bleeding post-trauma: a systematic review[J]. Emerg Med Australas, 2014, 26(3): 223-228.

[21] Spahn D R, Bouillon B, Cerny V, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline[J]. Crit Care, 2013, 17(2): R76.

[22] Morgentaler A, Zitzmann M, Traish A M, et al. Fundamental Concepts Regarding Testosterone Deficiency and Treatment: International Expert Consensus Resolutions[J]. Mayo Clin Proc, 2016, 91(7): 881-896.

[23] 谢龙, 刘捡娣, 谢东明. 睾酮与心血管疾病关系的研究进展[J]. 赣南医学院学报, 2019, 39(4).

[24] Kelly D M, Sellers D J, Woodroffe M N, et al. Effect of Testosterone on Inflammatory Markers in the Development of Early Atherogenesis in the Testicular-Feminized Mouse Model[J]. Endocr Res, 2013, 38(3): 125-138.

[25] Batrinos M L. Testosterone and aggressive behavior in man[J]. Int J Endocrinol Metab, 2012, 10(3): 563-568.

[26] 邱璐, 庄欣. 围绝经期高血压发病机制及激素替代疗法研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(28): 38-40.