

## 甲状腺素对重型颅脑损伤大鼠神经细胞凋亡、NSE 及 IL-6 的影响\*

董菲菲<sup>1</sup>, 潘宇政<sup>1△</sup>, 彭玲玲<sup>1</sup>, 韦锦斌<sup>2</sup>

(1. 广西医科大学第一附属医院, 广西南宁 530021; 2. 广西医科大学药学院, 广西南宁 530021)

**[摘要]** **目的** 通过观察甲状腺素对重型颅脑损伤大鼠神经细胞凋亡、血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、白细胞介素(IL)-6 的影响及血清 FT3、FT4 的改变, 探讨甲状腺素对重型颅脑损伤脑组织的保护作用。**方法** 90 只 SD 大鼠分为对照组、模型组、左甲状腺素钠片低剂量组、左甲状腺素钠片中剂量组、左甲状腺素钠片高剂量组 5 组, 每组各 18 只, 参照 Feeney's 自由落体打击造模复制动物模型; 于伤后 6 h 灌胃。灌胃后 24、72、168 h 分别通过 TUNEL 法、ELISA 法及放射免疫法检测神经细胞凋亡、血清 NSE、IL-6 及血清 FT3、FT4 水平。**结果** (1) 重型颅脑损伤大鼠受伤后血清 FT3、FT4 水平低于正常水平, FT4 在 168 h 降到最低, 甲状腺素可使 FT3、FT4 水平升高。(2) 重型颅脑损伤大鼠受伤后出现明显的神经细胞凋亡, 这种凋亡持续至 168 h。中剂量及高剂量甲状腺素在 24 h 即可以改善神经细胞凋亡, 低剂量甲状腺素在 168 h 才可以改善神经细胞凋亡。(3) 重型颅脑损伤大鼠血清 NSE、IL-6 于伤后明显升高, 一直持续到 168 h。中剂量及高剂量甲状腺素在 72 h 即可以降低血清 NSE、IL-6 水平。**结论** 外源性甲状腺素对重型颅脑损伤大鼠脑组织具有保护作用。

**[关键词]** 甲状腺素; 重型颅脑损伤; 原位缺口末端标记; 血清神经元特异性烯醇化酶; 白细胞介素 6

**[中图分类号]** R641

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)32-4477-04

## Effect of thyroxine on neuronal apoptosis, serum NSE and IL-6 in rats with severe traumatic brain injury\*

Dong Feifei<sup>1</sup>, Pan Yuzheng<sup>1△</sup>, Peng Lingling<sup>1</sup>, Wei Jinbin<sup>2</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China; 2. School of Pharmacy of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530021, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the protective effect of thyroxine on severe traumatic brain injury of brain tissue by observing the effect of thyroxine on neuronal apoptosis, serum neuronal specific enolase(NSE), interleukin-6 (IL-6) and serum FT3 and FT4. **Methods** A total of 90 SD rats was randomly divided into control group, model group, low dosage of levothyroxine sodium tablets group, moderate dosage of levothyroxine sodium tablets group and high dosage of levothyroxine sodium tablets group, 18 rats in each group. The animal model was reproduced by referring to Feeney's free fall impact modeling. Intra-gastric administration was performed at 6 h after injury. The levels of neuronal apoptosis and serum NSE, IL-6, FT3 and FT4 were detected by TUNEL method, ELISA method and radioimmunoassay at 24, 72, 168 h after intra-gastric administration. **Results** (1) After severe traumatic brain injury, the levels of serum FT3 and FT4 were under the normal and the level of FT4 was decreased to the lowest at 168 h. Thyroxine could increase the levels of FT3 and FT4. (2) Significant neuronal apoptosis was observed in rats with severe craniocerebral injury, and the apoptosis continued until 168 h. Moderate and high dose of thyroxine could improve neuronal apoptosis within 24 h, while low dose of thyroxine changed within 168 h. (3) The levels of serum NSE and IL-6 were increased significantly in rats after severe traumatic brain injury until 168 h, and they could be decreased by moderate and high dose of thyroxine within 72 h. **Conclusion** Exogenous thyroxine can protect brain tissue in rats with severe traumatic brain injury.

**[Key words]** thyroxine; severe traumatic brain injury; in situ nick-end labeling; serum neuronal specific enolase; interleukin-6

甲状腺素是胎儿、新生儿脑部发育的必需且关键的激素; 在胚胎时期, 甲状腺素能促进神经元增殖、分化、突触和突起的形成, 以及胶质细胞生长与髓鞘形成, 并能诱导神经生长因子及某些酶的合成, 还能促进神经元骨架的发育等; 如果胎儿或新生儿甲状腺功能低下, 会导致以智力迟钝和身材矮小为表现的呆小病; 而甲状腺素升高可引起中枢神经系统的兴奋性升高<sup>[1]</sup>。据此推测, 甲状腺素对颅脑损伤神经组织的修复和保护可能有促进作用。然而, 目前有关甲状腺素对重型颅脑损伤脑组织修复和保护影响的报道还很少见。为此笔者通过神经细胞凋亡、血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)、白细胞介

素(IL)-6 等指标, 观察甲状腺素对重型颅脑损伤脑组织的保护作用。

## 1 材料与方 法

**1.1 材料与试剂** SPF 级雄性 SD 大鼠 90 只, 体质量(230±20)g, 购于广西医科大学实验动物中心, 许可证号: SCXK(桂)2014-0002。左甲状腺素钠片购于广西医科大学第一附属医院西药房(德国生产, 进口药品注册证号: H20140052); TUNEL (Situ cell death detection kit, pod)试剂盒购于 Roche 公司; 大鼠 NSE 检测用武汉华美公司的 ELISA 试剂盒, 编号: CSB-E07963r; 大鼠 IL-6 用欣博盛生物科技有限公司的 ELISA 试

剂盒检测,编号:ERC003;FT3、FT4 在广西医科大学第一附属医院核医学科实验室完成。

**1.2 仪器与设备** 改良的 Feeney's 自由落体打击装置;Multiskan FC 酶标仪(塞默飞世尔仪器有限公司生产);高速冷冻离心机(英国生产,型号:英泰 TDL5M);正置荧光相差显微镜(型号:BX53+DP73+cellsens)。

### 1.3 方法

**1.3.1 动物分组及给药** SD 大鼠分成对照组、模型组、左甲状腺素钠片低剂量组、左甲状腺素钠片中剂量组、左甲状腺素钠片高剂量组 5 组,每组各 18 只。给药组在造模后 6 h 予左甲状腺素钠片灌胃,低、中、高剂量分别为每只大鼠 0.65、1.00、1.54  $\mu\text{g}/100\text{g}$ ,剂量计算方法依据徐淑云药理实验方法学公式计算[中剂量=(人的用量 $\times$ 换算系数 0.018 $\times$ 3.16 倍)/2,低剂量是中剂量的 0.65 倍,中剂量是高剂量的 0.65 倍],对照组与模型组分别在伤后 6 h 以等量生理盐水灌胃,每组每天灌 1 次,接连 7 d。

**1.3.2 重型颅脑损伤模型制备** 参照 Feeney's 自由落体打击造模法<sup>[2]</sup>。将大鼠称重后,用浓度为 10%的水合氯醛(0.35 ml/100 g)经腹腔注射麻醉,剪除大鼠头部毛发并消毒,在矢状正中处切开头皮并将骨膜剥离,露出左侧顶骨,在中线旁左侧 2.5 mm,冠状缝后 1.5 mm 处,用迷你电钻钻 1 个小洞,并扩大至直径约为 5.0 mm 的骨窗,保证硬脑膜的完整性;用一直径约 4.5 mm,厚度约 3.5 mm 的圆形钢板垫放至硬脑膜外,将 50 g 击锤至 20 cm 高处呈自由落体沿套管落下,打击于圆形垫,导致大鼠顶叶局部性脑挫裂伤,打击完后,用骨蜡封闭骨窗,再缝合头皮。受伤动物醒后,放回原笼喂养,如出现死亡大鼠,则随机用替补动物补上,保证每组每时间段有 6 只大鼠。造模后 6 h 后参照文献<sup>[3]</sup>对每只大鼠行神经功能缺损评分,其评分标准参照《现代药理实验方法学》<sup>[4]</sup>,采用 10 分制、单盲法进行评分, $\geq 2$  分表示造模成功, $< 2$  分则剔除。

**1.3.3 标本采集** 各组分别在造模后 24、72、168 h 3 个时间段取材,每个时间段每组随机取 6 只大鼠。(1)于心脏采血 4 mL,4  $^{\circ}\text{C}$ ,2 200 r/min 离心 15 min,取上清液,置 -80  $^{\circ}\text{C}$  冰箱待测 NSE、IL-6、FT3 及 FT4。(2)经升主动脉灌注 250 mL 的 0.9%氯化钠注射液,直至右心房流出清亮液为止,再予 250 mL 4%多聚甲醛液灌注,断头取脑,并快速将脑浸入 4%多聚甲醛液中,固定 24 h 后修成 4 mm 方块,常规乙醇脱水,石蜡包埋,待测神经细胞凋亡。

**1.3.4 FT3、FT4 检测** 用放射免疫法进行检测,在广西医科大学第一附属医院核医学科实验室完成。

**1.3.5 神经细胞凋亡检测** 以 TUNEL 原位法检测损伤区凋亡细胞,严格按试剂盒说明步骤进行检测。脑组织蜡块行 3  $\mu\text{m}$  切片,切片 65  $^{\circ}\text{C}$  预热,脱蜡(二甲苯与乙醇各洗 4 次),水洗,加蛋白酶 K 于 37  $^{\circ}\text{C}$  孵 30 min,PBS 洗 1 次,于避光条件下加 TUNEL 混合液 37  $^{\circ}\text{C}$  温育 1 h 后在显微镜下观察,每组 6 只大鼠分别选同一冠状层的切片,在高倍镜下观察,细胞核中出现棕黄色的为阳性细胞,在 8 个高倍视野中计数 TUNEL 阳性标记细胞,阳性率=阳性细胞数/(阳性细胞数+阴性细胞数) $\times 100\%$ 。

**1.3.6 血清 NSE 检测** 采用 ELISA 法检测,严格按照试剂盒说明书步骤进行检测。加样并于 37  $^{\circ}\text{C}$  温育,加生物素标记抗体工作液于 37  $^{\circ}\text{C}$  反应温育,洗板后加入辣根过氧化物酶标

记亲和素工作液于 37  $^{\circ}\text{C}$  反应,温育洗板,加底物溶液于 37  $^{\circ}\text{C}$  避光显色,加终止溶液终止反应,酶标仪 450 nm 波长依序测量各孔的浓度值。

**1.3.7 血清 IL-6 检测** 采用 ELISA 法检测,严格按照试剂盒说明书步骤进行检测。加样并于 36  $^{\circ}\text{C}$  孵育,洗板,加生物素化抗体工作液于 36  $^{\circ}\text{C}$  孵育,洗板,加酶结合物工作液于 36  $^{\circ}\text{C}$  孵育,洗板,加显色底物于 36  $^{\circ}\text{C}$  避光孵育,加终止溶液终止反应,酶标仪 450 nm 波长按顺序测量各孔的浓度值。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS17.0 统计软件处理。计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间的比较采取单因素方差分析(One-Way-ANOVA)。假如方差不齐,则采取秩和检验,行秩次转换后的方差分析。检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 血清 FT3、FT4 水平** 模型组 FT3、FT4 在 24、72、168 h 明显低于对照组,各用药组明显高于模型组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。模型组 FT4 在 24 h 及 72 h 时间段与 168 h 时间段比较有明显差异。模型组 FT3 的各个时间段比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1、表 2。

表 1 各组血清 FT3 水平比较(pmol/L,  $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	24 h	72 h	168 h
对照组	8.18 $\pm$ 1.22 <sup>a</sup>	8.17 $\pm$ 1.12 <sup>a</sup>	8.18 $\pm$ 1.31 <sup>a</sup>
模型组	4.80 $\pm$ 1.25	4.94 $\pm$ 1.60	3.85 $\pm$ 0.55
左甲状腺素钠片低剂量组	7.60 $\pm$ 0.93 <sup>a</sup>	7.93 $\pm$ 1.42 <sup>a</sup>	5.89 $\pm$ 1.20 <sup>a</sup>
左甲状腺素钠片中剂量组	9.07 $\pm$ 0.91 <sup>a</sup>	11.15 $\pm$ 3.28 <sup>a</sup>	6.95 $\pm$ 0.98 <sup>a</sup>
左甲状腺素钠片高剂量组	9.75 $\pm$ 1.42 <sup>a</sup>	10.03 $\pm$ 1.47 <sup>a</sup>	8.20 $\pm$ 1.03 <sup>a</sup>
F	14.718	9.354	14.246
P	0.000	0.000	0.000

<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,与模型组比较

表 2 各组血清 FT4 水平比较(pmol/L,  $\bar{x}\pm s, n=6$ )

组别	24 h	72 h	168 h
对照组	32.29 $\pm$ 7.68 <sup>a</sup>	31.30 $\pm$ 6.91 <sup>a</sup>	32.15 $\pm$ 7.12 <sup>a</sup>
模型组	14.90 $\pm$ 7.64 <sup>b</sup>	16.27 $\pm$ 6.63 <sup>b</sup>	7.58 $\pm$ 1.78
左甲状腺素钠片低剂量组	39.61 $\pm$ 10.90 <sup>a</sup>	40.14 $\pm$ 8.55 <sup>a</sup>	24.94 $\pm$ 14.06 <sup>a</sup>
左甲状腺素钠片中剂量组	45.61 $\pm$ 5.86 <sup>a</sup>	48.39 $\pm$ 15.23 <sup>a</sup>	26.89 $\pm$ 3.39 <sup>a</sup>
左甲状腺素钠片高剂量组	48.60 $\pm$ 5.29 <sup>a</sup>	43.49 $\pm$ 10.53 <sup>a</sup>	41.87 $\pm$ 8.83 <sup>a</sup>
F	16.285	9.491	9.343
P	0.000	0.000	0.000

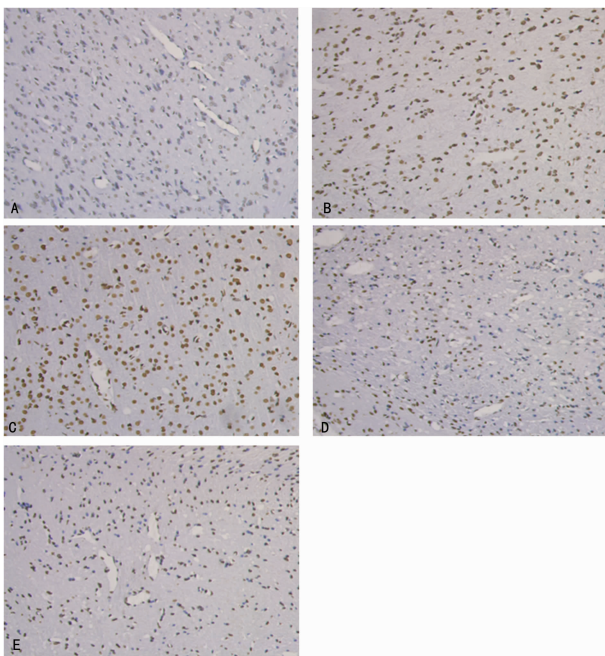
<sup>a</sup>: $P<0.01$ ,与模型组比较;<sup>b</sup>: $P<0.01$ ,与同组 168 h 时间段比较

**2.2 脑组织 TUNEL 细胞凋亡率** 模型组及各用药组与对照组比较,神经细胞凋亡率明显升高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。各用药组与模型组在 24、72、168 h 3 个时间段比较,左甲状腺素钠片中剂量组及左甲状腺素钠片高剂量组都明显低于模型组。在 168 h 时间段,左甲状腺素钠片低剂量组与模型组、左甲状腺素钠片中剂量组与左甲状腺素钠片高剂量组比较有差异。左甲状腺素钠片中剂量组及左甲状腺素钠片高剂量组在 24 h 时间段与 72、168 h 两个时间段比较有差异。模型组各时间段比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表 3、图 1。

**表 3 各组脑组织 TUNEL 细胞凋亡率比较**  
(%,  $\bar{x} \pm s, n=6$ )

组别	24 h	72 h	168 h
对照组	9.44±2.86 <sup>a</sup>	10.05±3.12 <sup>a</sup>	10.25±2.90 <sup>a</sup>
模型组	74.75±10.13	68.55±11.46	68.23±5.46
左甲状腺素钠片低剂量组	67.06±10.76	58.72±9.95	58.34±3.00 <sup>c</sup>
左甲状腺素钠片中剂量组	58.50±5.60 <sup>a</sup>	43.93±13.40 <sup>ab</sup>	44.60±11.12 <sup>ab</sup>
左甲状腺素钠片高剂量组	58.53±8.72 <sup>a</sup>	35.85±9.20 <sup>ab</sup>	36.49±8.29 <sup>abd</sup>
F	96.357	41.934	76.232
P	0.000	0.000	0.000

<sup>a</sup>:  $P < 0.01$ , 与模型组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与同组 24 h 比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.01$ , 与同时间段模型组比较; <sup>d</sup>:  $P < 0.01$ , 与同时间左甲状腺素钠片中剂量组比较



A: 对照组; B: 模型组; C~E: 左甲状腺素钠片低、中、高剂量组

**图 1 各组大鼠脑损伤后 72 h 损伤处周围额皮质细胞凋亡情况 (×200)**

**2.3 血清 NSE 水平** 模型组与对照组比较, NSE 水平明显升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。各用药组在 72、168 h 两个时间段与模型组比较, 左甲状腺素钠片中剂量组及左甲状腺素钠片高剂量组 NSE 水平明显低于模型组。各用药组在 24 h 时间段与模型组比较, 差异无统计学意义; 模型组各时间段比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 4。

**表 4 各组血清 NSE 水平比较 (ng/mL,  $\bar{x} \pm s, n=6$ )**

组别	24 h	72 h	168 h
对照组	0.976±0.036 <sup>a</sup>	0.975±0.039 <sup>a</sup>	0.971±0.037 <sup>a</sup>
模型组	1.036±0.018	1.040±0.018	1.025±0.014
左甲状腺素钠片低剂量组	1.015±0.008	1.015±0.019	1.000±0.011
左甲状腺素钠片中剂量组	1.013±0.019	0.997±0.026 <sup>a</sup>	0.987±0.224 <sup>a</sup>
左甲状腺素钠片高剂量组	1.007±0.031	0.982±0.025 <sup>a</sup>	0.977±0.017 <sup>a</sup>
F	4.288	4.574	3.824
P	0.041	0.003	0.002

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与模型组比较

**2.4 血清 IL-6 水平** 模型组与对照组比较, 血清 IL-6 水平明显升高。各用药组在 72、168 h 两个时间段与模型组比较, 左甲状腺素钠片中剂量组及左甲状腺素钠片高剂量组 IL-6 水平明显低于模型组 ( $P < 0.05$ )。各用药组在 24 h 时间段与模型组比较, 差异无统计学意义; 模型组各时间段比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 5。

**表 5 各组血清 IL-6 水平比较 (ng/mL,  $\bar{x} \pm s, n=6$ )**

组别	24 h	72 h	168 h
对照组	51.03±23.76 <sup>a</sup>	51.02±24.36 <sup>a</sup>	50.03±13.76 <sup>a</sup>
模型组	142.23±52.32	126.53±34.74	102.82±34.50
左甲状腺素钠片低剂量组	136.46±50.32	114.93±38.58	86.99±23.48
左甲状腺素钠片中剂量组	119.54±52.22	83.50±36.28 <sup>a</sup>	64.07±9.28 <sup>a</sup>
左甲状腺素钠片高剂量组	112.58±57.61	80.11±32.23 <sup>a</sup>	63.73±26.64 <sup>a</sup>
F	3.948	4.846	4.055
P	0.013	0.002	0.005

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与模型组比较

### 3 讨论

甲状腺素是神经系统分化、增殖、生长发育必不可少的激素。受此启发, 作者在研究重型颅脑损伤神经组织修复的可能影响因素时, 考虑到了甲状腺素的有利作用。为此本研究选择神经细胞凋亡、炎症介质、脑细胞特异酶等方面观察外源性甲状腺素对重型颅脑损伤大鼠神经组织的保护的影响。实验发现补充外源性甲状腺素对重型颅脑损伤大鼠的神经组织可能有保护作用。

首先, 甲状腺素可以改善重型颅脑损伤后的神经细胞凋亡。重型颅脑损伤造成的脑细胞损害除了脑细胞死亡外, 还存在脑细胞凋亡<sup>[5]</sup>。同时有研究表明, 神经细胞凋亡还参与了脑损伤后继发性损害的病理生理过程<sup>[6-7]</sup>。并且有研究表明, 脑组织凋亡细胞数与颅内压、脑组织含水量在不同时期呈正相关, 在总体的变化过程中也有正相关性<sup>[8]</sup>。脑损伤后存在神经细胞凋亡, 已基本成为共识, 但凋亡的程度在伤后的不同时间段会有所差别。

本实验在 SD 大鼠上也观察到重型颅脑损伤大鼠受伤后脑细胞即出现明显的细胞凋亡, 凋亡程度在 1 周内没有多大改变。当用甲状腺素干预后, 中剂量及高剂量在用药后 24 h 即可以明显改善重型颅脑损伤大鼠神经细胞凋亡, 而低剂量在 168 h 后才能使神经细胞凋亡得到改善。Crupi 等<sup>[9]</sup>在实验中亦发现用 T3 对创伤性颅脑损伤小鼠进行干预治疗, T3 可以改善其神经行为功能, 减少神经细胞凋亡, 同时降低水肿以及挫伤体积。这些研究结果提示甲状腺素可以减少颅脑损伤后神经细胞的凋亡, 对脑组织有保护作用。

其次, 甲状腺素能够降低重型颅脑损伤血清中脑细胞特异酶 NSE 浓度。NSE 大部分存在于神经元、神经内分泌细胞中, 脑组织损伤后, NSE 被损伤的神经元释放, 进入脑脊液及体循环; 脑损伤患者的神经细胞受到损害并发生瓦解, 血脑屏障遭到破坏, 其通透性增加, NSE 释放入体液中使外周血清中的 NSE 水平升高, 血液中 NSE 水平升高意味着神经细胞受损, 且与损伤程度呈正相关<sup>[10]</sup>。Scarna 等<sup>[11]</sup>指出, 脑脊液、血液中 NSE 水平的高低反映了脑神经元损伤部位的大小, 以及损伤的严重程度, 脑组织受损越严重, NSE 释放到血和脑脊液

就越多。本研究观察到重型颅脑损伤大鼠受伤后外周血 NSE 浓度即明显升高,一直持续至 168 h。用不同剂量甲状腺素对重型颅脑损伤大鼠进行干预后,中高剂量甲状腺素在用药后 72 h 即开始有对抗血清 NSE 升高的作用。说明甲状腺素对颅脑损伤的脑组织有保护作用。

第三,甲状腺素能够减少重型颅脑损伤血清炎症介质 IL-6 的释放。急性颅脑损伤后都会出现炎症反应过程。其机制为脑组织缺血、缺氧以及细胞炎症因子释放,细胞因子炎症反应导致脑细胞水肿、血脑屏障破坏、神经细胞死亡等,从而加重了脑水肿、脑组织缺氧,使得中枢神经系统进一步受损,IL-6 作为主要的炎症细胞因子在颅脑损伤后出现的炎症反应过程发挥重要作用<sup>[12]</sup>。虽然 IL-6 在一定情况下对中枢神经系统有营养支持作用,影响着神经细胞的生长与分化,刺激神经元的炎症细胞因子增生,能促进神经组织的修复,是机体免疫防护的重要介质<sup>[13]</sup>。然而另一方面,颅脑损伤后在 IL-6 等促炎细胞因子趋化作用下发生的继发炎症反应,会进一步加剧神经系统脑水肿而加重神经元损害。已有报道血清中 IL-6 水平的变化与急性的脑损伤程度呈正相关<sup>[14]</sup>。本研究观察到重型颅脑损伤大鼠受伤后外周血清 IL-6 明显升高,一直持续到 168 h。用不同剂量甲状腺素对重型颅脑损伤进行干预后,中剂量及高剂量甲状腺素在 72 h 有抑制血清 IL-6 升高的作用。说明甲状腺素可以改善颅脑损伤后继发的炎症反应,从而保护脑组织。

甲状腺素对颅脑损伤大鼠脑组织的保护作用,其机制不是很清楚。考虑可能与以下几方面因素有关。一方面,颅脑损伤导致下丘脑功能障碍,引起血清甲状腺素水平下降。补充甲状腺素可以提高血清甲状腺素浓度,使甲状腺素浓度维持在脑组织代谢所需要的一定水平。Malekpour 等<sup>[15]</sup>研究表明,重型颅脑损伤患者会出现下丘脑-垂体-轴功能障碍,导致血清 T3、T4 水平降低,血清 T3 水平的降低与患者颅脑损伤的严重程度具有正相关性,而血清 T4 水平的降低影响患者的死亡率,并且呈正相关。本实验在 SD 大鼠身上也观察到,颅脑损伤大鼠血清中 FT3、FT4 在不同时间段均明显下降。补充左甲状腺素钠后,可以对抗血清 FT3、FT4 浓度的下降,并有不同程度的升高。另一方面,补充甲状腺素可以通过释放神经营养因子等途径直接保护损伤的脑组织。有研究观察到外源性 T3 可以显著提高颅脑损伤小鼠脑源性和胶质细胞源性神经营养因子(BDNF 和 GDNF)<sup>[9]</sup>。Losi 等<sup>[16]</sup>发现 T3 能够对抗非基因组机制谷氨酸的毒性以保护大鼠海马神经元。

## 参考文献

[1] 朱大年. 生理学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:355-357.  
 [2] Feeney DM, Boyeson MG, Linn RT, et al. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusion in the rat[J]. Brain Res, 1981, 211(1): 67-77.

[3] 仁增,张跃康,马璐,等. 川芎嗪对大鼠重型颅脑损伤后神经细胞凋亡及 Bcl-2、Bax 表达的影响[J]. 中国临床神经外科杂志, 2009, 14(1): 37-39.  
 [4] 张均田. 现代药理实验方法[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1998: 1241  
 [5] Rink A, Fung KM, Trojanowski JQ, et al. Evidence of apoptotic cell death after experimental traumatic brain injury in the rat[J]. Am J Pathol, 1995, 147(6): 1575.  
 [6] Colicos MA, Dash PK. Apoptotic morphology of dentate granule cells following experimental cortical impact injury in rats: Possible role in spatial memory deficits[J]. Brain Res, 1996, 739(2): 120-131.  
 [7] Clark RS, Cheng J, Watkins SL, et al. Apoptosis-suppressor gene Bcl-2 expression after traumatic brain injury in the rats[J]. J Neurosci, 1997, 17(23): 9172-9182.  
 [8] 杨小锋, 龚江标, 虞军, 等. 创伤性颅脑损伤后细胞凋亡状态与脑水肿、颅内压的相关性研究[J]. 浙江预防医学, 2005, 17(1): 17-19.  
 [9] Crupi R, Paterniti I, Campolo M, et al. Exogenous T3 administration provides neuroprotection in a murine model of traumatic brain injury[J]. Pharmacol Res, 2013, 70(1): 80-89.  
 [10] 陈晔, 岑宇翔, 陈盛强, 等. 颅脑损伤患者血清 NSE 的检测及临床意义[J]. 广州医药, 2005, 36(3): 14-15.  
 [11] Scarna H, Delafossa B, Steinberg R, et al. Neuron-specific enolase as a marker of neuronal lesions during various comas in man[J]. Neurochem Int, 1982, 4(5): 405-411  
 [12] Maier B, Schwerdtfeger K, Mautes A, et al. Differential release of interleukines 6, 8, and 10 in cerebrospinal fluid and plasma after traumatic brain injury[J]. Shock, 2001, 15(6): 421-426.  
 [13] 周鹏, 袁志诚, 李巧玉, 等. 颅脑损伤后血清 TNF- $\alpha$  和 IL-10 的水平变化及意义[J]. 临床神经外科杂志, 2008, 5(2): 83-85.  
 [14] 梁敏, 汤树洪, 甘渭河. 急性颅脑损伤后血清 IL-6 IL-8 IL-10 含量变化及意义[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(17): 3-4.  
 [15] Malekpour B, Mehrafshan A, Saki F, et al. Effect of posttraumatic serum thyroid hormone levels on severity and mortality of patients with severe traumatic brain injury[J]. Acta Med Iran, 2012, 50(2): 113-116.  
 [16] Losi G, Garzon G, Puia G. Nongenomic regulation of glutamatergic neurotransmission in hippocampus by thyroid hormones[J]. Neuroscience, 2008, 151(1): 155-163.