

- [ 7 ] Ng FH, Wong SY, Lam KF, et al. Gastrointestinal bleeding in patients receiving a combination of aspirin, clopidogrel, and enoxaparin in acute coronary syndrome[ J ]. Am J Gastroenterol, 2008, 103( 4 ): 865-871.
- [ 8 ] Schreiner GC, Loren L, Murphy SA, et al. Evaluation of proton pump inhibitor use in patients with acute coronary syndromes based on risk factors for gastrointestinal bleed[ J ]. Critical Pathways in Cardiology, 2007, 6( 4 ): 169-172.
- [ 9 ] 王娟. 质子泵抑制剂应用于 PCI 术后抗血小板治疗致上消化道出血的临床价值[ J ]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22( 19 ): 2074-2076.
- [ 10 ] 陶杰, 韩雅玲, 王效增, 等. PCI 围术期消化道出血患者抗血小板治疗调整及近期疗效[ J ]. 现代生物医学进展, 2010, 10( 24 ): 4690-4692.
- [ 11 ] Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, et al. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes [ J ]. Circulation, 2006, 114( 8 ): 774-782.
- [ 12 ] Gilard M, Arnaud B, Gal GL, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin [ J ]. J Thromb Haemost, 2006, 4( 11 ): 2508-2509.
- [ 13 ] Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA( Omeprazole Clopidogrel Aspirin ) study[ J ]. JACC, 2008, 51( 3 ): 256-260.
- [ 14 ] Meltzer AJ, Silva PD, Schneider DB, et al. Clinical significance of the clopidogrel-proton pump inhibitor interaction after peripheral endovascular intervention for claudication [ J ]. Vase Endovascular Surg, 2012, 46( 7 ): 524-529.
- [ 15 ] 周昆林, 王耀国, 许朝祥, 等. 波利维联合拉唑类质子泵抑制剂对 PCI 后患者心血管事件复发率的影响[ J ]. 河北医科大学学报, 2014, 35( 3 ): 304-306.
- [ 16 ] Gremmel T, Steiner S, Seidinger D, et al. The influence of proton pump inhibitors on the antiplatelet potency of clopidogrel evaluated by 5 different platelet function tests[ J ]. J Cardiovasc Pharmacol, 2010, 56( 5 ): 532-539.
- [ 17 ] Li XQ, Andersson TB, Ahlström M, et al. Comparison of inhibitory effects of the proton pump-inhibiting drugs omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, and rabeprazole on human cytochrome P450 activities[ J ]. Drug Metab Dispos, 2004, 32( 8 ): 821-827.
- [ 18 ] Juurlink DN, Gomes T, Ko DT, et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel[ J ]. CMAJ, 2009, 180( 7 ): 713-718.
- [ 19 ] O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials[ J ]. Lancet, 2009, 374( 9694 ): 989-997.
- [ 20 ] Melloni C, Washam JB, Jones WS, et al. Conflicting results between randomized trials and observational studies on the impact of proton pump inhibitors on cardiovascular events when coadministered with dual antiplatelet therapy: systematic review[ J ]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2015, 8( 1 ): 47-55.
- [ 21 ] 王艳, 袁铭, 魏丽萍, 等. 不同质子泵抑制剂对冠脉支架术后氯吡格雷抗血小板功能的影响[ J ]. 心脏杂志, 2012, 24( 3 ): 353-357.
- [ 22 ] Loren L, Charles H. Proton pump inhibitor and clopidogrel interaction: fact or fiction [ J ]. Am J Gastroenterol, 2010, 105( 1 ): 34-41.

( 收稿日期: 2015-07-28 )

( 本文编辑: 李纳纳 )

## 席汉氏综合征的临床新进展

李蕾

( 天津市黄河医院妇产科, 天津 300420 )

**【摘要】** 席汉氏综合征( SS )是产后大出血导致脑垂体坏死引起的病变。通常是产后大出血引发低血压或休克造成的。产后大出血导致脑垂体严重缺血坏死的结果。垂体动脉痉挛、栓塞也是引发 SS 的原因。增大的脑垂体、缩小的蝶鞍、弥散性血管内凝血( DIC )和自身免疫机制异常是 SS 的发病机制。SS 是不同程度脑垂体前叶功能障碍的特征。席汉氏综合征患者存在不同程度的脑垂体前叶激素缺乏。在发达国家由于先进的产科保健, 垂体机能减退症的发病率已经大大的降低了, 但是在落后和发展中国家的发病率仍然很高。SS 因为病情进展缓慢而难以诊断。但是如果有产后大出血的病史、不能泌乳和停经均是 SS 重要的诊断线索。对 SS 的患者如能早期诊断并给予正确的治疗, 就能大大降低其发病率和病死率。

**【关键词】** 泌乳失败; 脑垂体坏死; 产后大出血; 席汉氏综合征

席汉氏综合征( Sheehan's syndrome, SS )是产后大出血导致脑垂体严重缺血坏死的结果。垂体动脉痉挛、栓塞也是引发 SS 的原因。增大的脑垂体、缩小的蝶鞍、弥散性血管内凝血( DIC )和自身免疫机制异常是 SS 的发病机制。SS 是不同程度脑垂体前叶功能障碍的特征<sup>[1]</sup>。脑垂体机能障碍发生率在产后大出血患者中约占 1/3。一些患者进行了被损坏的垂体神经功能测试, 尽管垂体后叶素的功能表现是不寻常的<sup>[2]</sup>。在落后的和发达国家产后大出血是引发垂体机能障碍的主要原因。最近一项来自印度詹木客什米尔的流行病学调查其发病率在

20 多岁妇女中是 3%, 她们中约 2/3 是在家中分娩的<sup>[3]</sup>。但是在发达国家很少引发垂体机能减退症。在对 1034 位垂体机能减退症的患者研究中发现由 SS 引发生长激素缺乏排第 6 位, 占 3.1%。在冰岛回顾性的分析中显示妇女中垂体机能减退的发病率为 5.1/100 000。

### 1 SS 的临床表现

SS 可以表现为产后几个月没有泌乳。一些患者中垂体前叶机能减退在几年内往往没有被诊断出来。在对 60 例患者的研究中发现从先期的产科分娩史到 SS 明确诊断的平均时间是

13 年。此病的临床表现为泌乳失败或绝经,阴毛和腋毛脱落,身体虚弱无力,嘴角和眼角长出皱纹,皮肤干燥、色素沉着等其他早衰表现。即使可以泌乳并且没有停经也不能完全排除此诊断。少数患者可以表现为循环衰竭、严重的低钠血症、尿崩症、低血糖症、充血性心力衰竭和精神异常<sup>[4-8]</sup>。

1.1 脑垂体前叶的功能障碍:垂体前叶机能障碍表现在许多方面。主要包括当皮质醇、促性腺激素和甲状腺激素分泌减少 50% ~ 100% 时对生长激素和催乳素的影响为 90% ~ 100%<sup>[5-6]</sup>。当临床表现非常明显的时候脑垂体至少已经被破坏了 75%。在 SS 中生长激素的缺乏更为常见,这是因为生长激素位于脑垂体腺的下部偏外侧区域,所以更容易因脑垂体的缺血坏死而受影响。

在对疑似 SS 患者进行的筛查中发现,不能泌乳和催乳素的缺乏是常见的临床特征,这归因于促甲状腺激素释放激素的调控变的敏感了<sup>[9]</sup>。然而与此相反的报道称有的患者表现为高催乳素血症和乳漏<sup>[10]</sup>。病例报道有些 SS 的患者有规律的月经并且能自然的妊娠,这可能因为促性腺的功能对偶尔少数患者起到作用。同样的还有报道称有脑垂体机能恢复的患者<sup>[11]</sup>。低钠血症引发的电解质紊乱占全部患者的 33% ~ 36%。不依赖于抗利尿激素自由水清除率的减少导致甲状腺功能的减退和糖皮质激素缺乏可以引发低钠血症。抗利尿激素分泌过多综合征以及血容量的减少也是导致低钠血症的原因。SS 患者以及中枢性甲状腺功能减退患者的 T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> 减低,但是血清 TSH 反而正常或轻度增加。但是 TSH 对急性 TRH 的调控反应迟钝,当延长 TRH 的注入时血清中 TSH 或 T<sub>4</sub> 并没有明显增加。高浓度的 TSH 归咎于唾液的酸化的增加,从而导致代谢清除率增加造成半衰期延长,但是糖基化的 TSH 生物活性降低了,这一点是通过 TSH 的生物测定即中国仓鼠卵巢细胞感染重组体人类 TSH 受体细胞 CAMP 的子代表现证实的。这些患者也有被描述为由于明显增加的强效无搏动 TSH 的分泌导致异常昼夜节律和总的 TSH 分泌的增加有关。

1.2 垂体后叶素的功能:因产后垂体坏死发生罕见尿崩症者占所有患者的 5%。但是在脑垂体神经部功能频繁受损的 SS 患者中却没有尿崩症的发生。这些包括高渗盐水注射实验后的抗利尿激素调节渗透压的损伤和血清高渗透压,以及在脱水实验中最大限度的降低了尿渗透压,这些改变被假定为口渴中枢被损伤后造成的<sup>[5-7]</sup>。

1.3 血液异常情况:血液异常是常见的,它包括正细胞性正色性贫血、各类细胞减少症、获得性第八因子和血管假性血友病因子的缺失。在对 40 例 SS 患者研究中发现贫血、血细胞减少症、各类细胞减少症分别占 87%、60%、15%。贫血被认为缺乏垂体前叶激素或缺乏一些脑垂体正常分泌的还没有被认定的因子。全血细胞减少症与骨髓细胞减少相关,当甲状腺机能正常后才能恢复<sup>[11]</sup>。此外,在这些患者中发现糖皮质激素替代要比甲状腺激素替代来扭转全血细胞减少症更为重要。更短的凝血酶原时间和部分活化凝血激酶时间以及较高的纤维蛋白原和右旋二聚体浓度以及相似的速度活动波形在 32 例 SS 患者中被发现。在另一个最近的研究中发现在 40 例 SS 患者与 45 例对照者相比其莱顿加速因子的遗传突变。同时应用流动注射免疫分析法 G20210A 发现,亚甲基四氢叶酸还原酶 C677T、亚甲基四氢叶酸还原酶 A1298C 和甲状旁腺活性指数 PAI-14G/5G 增加。还有一个值得关注的是血浆总高半胱氨酸 SS 组高于对照组 ( $P < 0.01$ ),这暗示了血栓小体变异是导致 SS

病情个体化发展的原因<sup>[12]</sup>。

1.4 SS 的自身免疫性:在一些 SS 的患者被证明有抗垂体后叶素抗体存在,这暗示了垂体后叶素的自身免疫过程与其症状有关。下丘脑细胞抗下丘脑抗体并不抵抗精氨酸抗利尿激素分泌细胞这一点已经被描述过了。然而这些抗体的重大意义还不太清楚,但是它们在某些时候破坏剩余的垂体细胞。这表明有一些患者由于组织坏死引发隐蔽抗原从而启动自体免疫和延缓垂体机能减退。但是有些研究并没有在 SS 患者中检测出抗垂体后叶素抗体。

1.5 生长激素疗法:与那些无功能的垂体腺瘤的患者比起来,SS 患者发生垂体功能时间要早,而且胰岛素生长因子 I 的浓度也明显比前者低,同时生长因子明显缺乏。SS 患者生长激素替代疗法提高了患者的生活质量,有利于机体组成和脂肪塑性。但是在对 14 例严重缺乏生长因子的 SS 患者运用生长因子替代疗法治疗 18 个月的研究中,没发现有改善了骨矿物密度的记录。Golgel 等研究了生长激素缺乏和生长激素替代疗法的患者在认知功能上的影响,他们通过运用潜伏期 300P 事件相关单位发现严重缺乏生长因子的 SS 患者其认知功能有损害,而 6 个月生长因子替代治疗后其认知功能有所提高。在一项研究中发现,SS 生长因子缺乏的女性患者与健康人比,尤其在第四睡眠期有较多的非快速眼球运动和较少的睡眠快眼运动,以及睡眠质量较差。而 6 个月的生长因子治疗后两组之间在睡眠参数上没有明显的区别。一项包括 SS 在内的脑垂体机能减退的患者关于心血管病死亡率升高的研究表明,不利的脂肪分布增加了体质量指数和腰围,构成了不正常的机体组成以及增加了高血压的风险<sup>[13-14]</sup>。

1.6 放射学检查:SS 主要放射学成像为空蝶鞍(70% 左右的患者)或局部的空蝶鞍(30%)关于 MRI 对 SS 时间依从性发展研究描述到开始在强度信号下显示为无出血改变与垂体中枢梗死一致。这个发现在扩大的腺体上与调和的中枢缺血性坏死一致,以及接下来的脑垂体的萎缩和一个空蝶鞍。这些 MRI 在 SS 的特征性发现为临床提供了早期坚实依据。

## 2 SS 的治疗

一般治疗垂体机能减退症的治疗原则也同样适合治疗 SS。治疗的原则是补充缺乏的激素。治疗的主要目的是纠正机体异常的内分泌情况,从而降低了因为垂体机能减退症的病死率。在一些患者中同时合并继发性甲状腺功能减退症和肾上腺皮质减退症,在甲状腺激素替代前糖皮质激素将被替代。促性腺激素缺乏以及性腺机能减退可以应用激素替代治疗。想要妊娠的患者通过诱发排卵随之怀孕。尿崩症的患者治疗采用精氨酸加压素或去氨基精加压素<sup>[15]</sup>。生长激素缺乏的患者应用生长激素替代治疗。生长激素的治疗剂量应该个体化。治疗应从最低剂量开始(0.1 ~ 0.3 mg/d),在严密的监测下,增加剂量以月为周期,每天最多增加 0.1 mg,从而维持该患者对应年龄的胰岛素样生长激素-1 的浓度。受益于生长激素治疗的患者主要减少了心血管疾病的危险和有利于身体的脂肪分布。

## 3 结论

在不发达国家 SS 是常见的引发垂体功能减退的疾病。垂体功能减退的临床特征变化是微妙的,常继发于多年前的不正常分娩史。产后大出血史、无乳汁分泌以及停经是临床重要的诊断依据。早期的诊断和适当的治疗是减少患者病死率和并发症发病率的关键。

# 参考文献

- [ 1 ] Rath W, Hackethal A, Bohlmann MK. Second-line treatment of postpartum haemorrhage( PH ) [ J ]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286( 3 ): 549 – 561.
- [ 2 ] Demirci O, Tug˘rul AS, Yilmaz E. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary obstetric center: nine years evaluation [ J ]. Obstet Gynaecol Res, 2011, 37( 8 ): 1054 – 1060.
- [ 3 ] Awan N, Bennett MJ, Walters WA. Emergency peripartum hysterectomy: a 10-year review at the royal hospital for women, sydney [ J ]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2011, 51( 3 ): 210 – 215.
- [ 4 ] Weston G, Chaves N, Bowditch J. Sheehan’s syndrome presenting post-partum with diabetes insipidus [ J ]. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2005, 45( 3 ): 249 – 250.
- [ 5 ] Kale K, Nihalani N, Karnik N, et al. Postpartum psychosis in a case of Sheehan’s syndrome [ J ]. Indian J Psychiatry, 1999, 41( 1 ): 70 – 72.
- [ 6 ] Boulanger E, Pagniez D, Roueff S, et al. Sheehan syndrome presenting the early post-partum hyponatraemia [ J ]. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14( 11 ): 2714 – 2715.
- [ 7 ] Sas AM, Meynaar IA, Laven JS, et al. Irreversible coma following hypoglycemia in Sheehan syndrome with adrenocortical insufficiency [ J ]. Ned Tijdschr Geneesk, 2003, 147( 45 ): 1650 – 1653.
- [ 8 ] Kelestimur F. GH deficiency and the degree of hypopituitarism [ J ]. Clin Endocrinol ( Oxf ), 1995, 42( 4 ): 443 – 444.
- [ 9 ] Soares DV, Conceicao FL, Vaisman M. Clinical, laboratory and therapeutic aspects of Sheehan’s syndrome [ J ]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2008, 52( 5 ): 872 – 878.
- [ 10 ] Kelestimur F. Hyperprolactinemia in a patient with Sheehan’s syndrome [ J ]. South Med J, 1992, 85( 10 ): 1008 – 1010.
- [ 11 ] Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, et al. Assessment of bleeding disorders in Sheehan’s syndrome: are bleeding disorders the underlying cause of Sheehan’s syndrome [ J ]? Platelets, 2011, 22( 2 ): 92 – 97.
- [ 12 ] Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, et al. Sheehan’s syndrome as a rare cause of anaemia secondary to hypopituitarism [ J ]. Annals of hematology, 2009, 88( 5 ): 405 – 410.
- [ 13 ] Ismailogullari S, Tanriverdi F, Kelestimur F, et al. Sleep architecture in Sheehan’s syndrome before and 6 months after growth hormone replacement therapy [ J ]. Psychoneuroendocrinology, 2009, 34( 2 ): 212 – 219.
- [ 14 ] Laway BA, Bhat JR, Mir SA, et al. Sheehan’s syndrome with pancytopenia-complete recovery after hormone replacement ( case series with review ) [ J ]. Annals of hematology, 2010, 89( 3 ): 305 – 308.
- [ 15 ] Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, et al. Sheehan’s syndrome and its impact on bone mineral density [ J ]. Gynecological endocrinology: the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology, 2009, 25( 5 ): 344 – 349.

( 收稿日期: 2014 – 12 – 20 )

( 本文编辑: 杨帆 )

# 单侧椎弓根钉棒固定对腰椎退行性病变的应用进展

李加立

( 广西壮族自治区田东县人民医院, 田东 531599 )

**【摘要】** 单侧椎弓根钉棒固定适应证并不十分明确, 但单侧手术由于无需对侧置钉, 减少了手术操作, 因此手术时间、术中出血等均较双侧术式具有优势, 如证实其疗效确切, 明确其手术适应证, 确保其安全性, 则可在临床推广, 为腰椎退行性病变的治疗作出贡献。目前的研究也主要集中在手术适应证探讨以及手术效果观察方面, 这也是该手术方式的发展方向, 对现有应用进展进行探讨可总结目前的研究成果, 为继续研究提供参考。

**【关键词】** 单侧椎弓根钉棒固定; 腰椎退行性病变; 应用进展

腰椎在机体中起到承上启下的作用, 同时于脊柱上段承受较大的生物机械应力, 因此腰椎退行性病变临床发病率很高<sup>[1]</sup>。腰椎退行性变主要临床表现为下腰椎不稳定, 也会引起腰部、腿部疼痛, 对患者生活质量可能造成较大的影响。目前对该病的主要治疗方式为手术治疗, 主要手术方式包括后路椎间融合术( PLIF )、侧路椎间融合术( XLIF )、前路椎间融合术( ALIF )、经椎间孔椎间融合技术( TLIF )<sup>[2]</sup>。其中 TLIF 术中对神经根牵拉较少、并且减少对硬膜囊的骚扰, 且可在高位腰椎节段应用, 因此目前应用较为广泛<sup>[3-6]</sup>。而其也分为传统双侧椎弓根螺钉融合内固定以及近年新兴的单侧椎弓根钉棒固定, 两者的临床应用效果不同, 因此对单侧椎弓根钉棒固定腰椎退行性病变的进展进行研究有助于临床医师做出正确的选择, 现综述如下。

## 1 腰椎退行性病变的单侧椎弓根钉棒固定手术

双侧椎弓根螺钉固定是目前治疗腰椎退行性病变的主要方法, 随着医学的不断发展, 目前术后椎间融合率已经得到了极大的提升, 多数文献报道中, 现阶段采用追间融合术的融合率 > 90%<sup>[7-8]</sup>。但融合率的提升并非意味着腰椎退行性病变的临床

疗效得到了改善, 总体疗效仍然不令人满意。其主要原因在于常规采用的双侧 PLIF 术手术方法较为复杂, 且在椎管内操作时会造成过多的神经根、硬膜囊牵拉, 并且采用双侧固定后, 节段的刚度过高, 因此可能导致邻近节段出现退变, 发生相关的临床症状。因此要实际提升临床疗效, 需要确切的改善上述问题。

现代研究中指出, 腰椎退行性病变多表现为单侧下肢神经根症状, 对于此类患者双侧减压显然多余, 仅需要进行患侧减压即可收到满意的治疗效果<sup>[9-11]</sup>。因此单侧椎弓根钉棒固定实际疗效与双侧固定理论上并无差异, 仅单侧固定便可达到要求的稳定性, 并且保证手术节段融合, 减少了仅为了置入双侧螺钉而进行的对侧剥离、减压。因此与常规双侧术式相比, 单侧椎弓根钉棒固定可以减少部分操作, 既减少了手术时间, 简化了术式, 也可减少术中的出血量, 并且对神经根牵拉较少, 显然具有优势<sup>[12-13]</sup>。同时由于近年微创技术的发展, 普及入各外科手术领域的各种微创手术入路和手术视野辅助设备等使单侧椎弓根钉棒固定手术的手术创伤进一步减少, 使患者术后恢复时间进一步缩短, 也降低了许多医疗费用。虽然单侧椎弓根钉棒固定具