

※脊髓損傷男性醛固酮分泌調節的研究：多巴胺的影響※

✱ ✱

計畫編號：NSC 89-2314-B-002-519-

計畫主持人：黃天祥

執行單位：台大醫學院 內科

中華民國 90 年 10 月 30 日

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

計畫編號：NSC 89-2314-B-002-519

執行期限：89 年 08 月 01 日至 90 年 07 月 31 日

主 持 人：黃天祥 台大醫學院 內科
共同主持人：王顏和 台大醫學院 復健科
陳思遠 台大醫學院 復健科

一、中文摘要

脊髓損傷可造成多種激素的異常，先前的研發現脊髓損傷男性下視丘—腦垂腺—甲狀腺，睪丸、乳促素、生長激素、腎上腺軸都有高達 30-60% 之異常盛行率。由這些動態內分泌學檢查，我們假設脊髓損傷造成中樞神經傳導物質的變化，其中多巴胺活性的降低是多重激素異常的主因。醛固酮的分泌受中樞多巴胺的強力抑制，因此靜脈注射 metoclopramide 後，血漿醛固酮值會快速上升。如果脊髓損傷造成多巴胺活性減少，則脊髓損傷者對 metoclopramide 之反應將比正常人低。一共有 8 位全癱，9 位半癱者接受 metoclopramide test，同時也收集他們的尿測定多巴胺、腎上腺素、副腎上腺素、鈉、鉀、氯、鎂、鈣離子。實驗者經過隔夜禁食平躺抽血測基礎醛固酮及腎素後，靜脈注射 metoclopramide 10mg，其後 5、10、15、30、60 分抽血取血漿測醛固酮。結果尿液多巴胺、腎上素、鉀離子在全癱組為 218.3 ± 137.6 (mean $\pm$ SD)、 30.2 ± 14.7 、 9.7 ± 3.5 ，半癱組為 118.8 ± 94.5 (ug/day)、 14.8 ± 8.7 (ug/day)、 13.4 ± 5.7 (m mole/day)。呈統計學上有意義差別，而基礎血漿醛固酮二者無統計學上之差異，經注射 metoclopramide 後有 4 位半癱 3 位全癱 (佔 41%) 其血漿醛固酮反應幅度不及基礎值 2 倍。因此脊髓損傷男性對多巴胺抑制劑 metoclopramide 之刺激，醛固酮反應不良。

綜合上述結果，脊髓損傷可能造成中樞多巴胺活性降低，因而對多巴胺抑制劑 metoclopramide 之刺激，血漿醛固酮反應不良。這與我們之假說是相吻合的。

關鍵詞：脊髓損傷、多巴胺、醛固酮

Abstract

Spinal cord injury (SCI) may cause various hormonal changes. Previously we had studied a group of SCI subjects on their hypothalamus-pituitary-galactotroph, somatotroph, thyroid, testicular and adrenal axes, we found there were high prevalence rates of hyperprolactinemia, elevated gonadotropin response to LHRH, elevated prolactin responses to TRH, suppressed GH response to GRH and insulin-induced hypoglycemia (IIH), suppressed ACTH and cortisol responses to CRH and IIH. We proposed that chronic SCI may cause alterations of central neurotransmitters and thereby cause hormonal changes.

Dopamine inhibits tonically aldosterone and rennin secretion in human. If SCI reduced dopaminergic tone, aldosterone and resin responses to metoclopramide, dopaminergic antagonist, injection will be reduced in SCI subjects as compared to normal controls.

There are 8 quadriplegic and 9 paraplegic subjects recruited for this study. After an overnight fast, subjects were lied down throughout the metoclopramide test. Blood were drawn before and 5, 10, 15, 30, 60 minutes after metoclopramide 10mg was injected intravenously. Plasma aldosterone and rennin activity were measured, as well as 24 hours urinary catecholamine, Na, K, Ca, Cl, Mg contents. The urinary dopamine, epinephrine, K were 218.3 ± 137.6 (mean $\pm$ SD), 30.2 ± 14.7 , 9.7 ± 3.5 for quadriplegics v.s 118.8 ± 94.5 (ug/day), 14.8 ± 8.7 (ug/day), 13.4 ± 5.7 (m mole/day) for paraplegics ($p < 0.05$). There were 4 paraplegics and 3 quadriplegic whose plasma aldosterone response to metoclopramide were less than 2

folds. In conclusion, a significant proportion (7/17, 41%) of chronic SCI subjects had poor aldosterone response to metoclopramide and suggested that chronic SCI may cause reduced central dopaminergic activity.

Keywords: Spinal cord injury, Dopamine, Aldosterone

二、緣由與目的

脊髓損傷可造成各種激素的變化，其中較為明顯的包括乳促素的上升，皮質醇的下降，性促素及雄性素上升。前承國科會補助對脊髓損傷男性之下視丘—腦垂體—甲狀腺、乳促素細胞、生長激素細胞、腎上腺、性腺軸做一系列之研究，發現脊髓損傷男性內分泌軸功能有30-60%之異常盛行率，綜合這些研究結果我們認為慢性脊髓損傷可能造成中樞神經傳導物質之異常，其中多巴胺的活性異常可解釋甲狀腺、乳促素、生長激素等軸之異常。

Beck 等人曾對 6 位全癱之病人注射 metoclopramide 發現全癱病人的血漿醛固酮及腎素反應普遍不佳，他們也認為是全癱病人多巴胺活性減少所致。本研究為了更進一步證實我們的假說，擬探討脊髓損傷對於腎上腺鹽皮素之結果甚為分歧，一般研究者發現脊髓損傷早期使醛固酮分泌增加，但隨著時間逐漸恢復正常，至於機轉仍不明白。醛固酮的分泌除了受一些刺激因子如血管升壓素 II、腎上腺皮促素、鉀離子等之調節，也受一些抑制因子如多巴胺、心房利鈉素太、體抑素等之調節，其中多巴胺之效果可用其拮抗劑於人體顯理其作用。

醛固酮及腎素的分泌受多巴胺抑制，如果脊髓損傷病人多巴胺減少，醛固酮及腎素對 metoclopramide 的反應也會減少。

本研究的目的是在於 1.瞭解脊髓損傷患者鹽皮素、腎素濃度及與正常人之差異 2.瞭解患者對中樞神經傳導物質活化之影響 3.繼續推動脊髓損後內分泌變化之研究。

研究對象：脊髓損傷之男性病人合乎下列條件者 1.離脊髓損傷發生時間超過六個月 2.無內分泌疾病及病史 3.無重大器官疾病 4.無服用任何藥物。

研究方法：受試者經四天食用

150-200meq Na 之食物，隔夜禁食；於早上 8-9 時放置靜脈導管後躺下休息，再靜脈注射 metoclopramide 10mg；於下列時間 0、5、10、15、30、60 分抽血測定血漿醛固酮及腎素。受試者應於前一天收集小便測定 Na、K 及 Catecholamine。

三、結果與討論

共有全癱 9 位半癱 8 位受檢，並無任何併發症或不適發生。二組之間身高、體重、年齡、受傷時程皆無統計學上差異，尿液多巴胺、腎上腺素含量全癱組各為 218.3 ± 137.6 、 30.2 ± 14.7 ，半癱組 118.8 ± 94.5 (ug/day)、 14.8 ± 8.7 (ug/day) 呈統計學上有意義差別。至於尿液鉀離子含量全癱為 9.7 ± 3.5 ，半癱為 13.4 ± 5.7 (mmole/day) 則呈有統計學上意義之差別。

基礎血漿醛固酮濃度在全癱組為 16.5 ± 17.3 半癱組為 12.0 ± 7.6 ng/dl，二者無統計學差異，經注射 metoclopramide 後 17 位中有 7 位 (41%)，其中 4 位半癱、3 位全癱，反應尖峰不及基礎值之 2 倍，更有甚者 3 位 (2 位半癱，1 位全癱) 全無反應；全癱組與半癱組二者之反應無統計學上之差異。

綜合以上之結果，顯示部分慢性脊髓損傷病人確實對多巴胺抑制劑 metoclopramide 反應不良。

由先前文獻得知醛固酮的分泌受多巴胺強力抑制，而作用的位置在中樞，metoclopramide 因可進入中樞抑制多巴胺活性，導致醛固酮血漿濃度上升。我們的假說是慢性脊髓損傷造成中樞神經傳導物質活性改變，其中之一是多巴胺活性減少，因此脊髓損傷者對 metoclopramide 之反應減少。因影響醛固酮分泌的因素甚多，而且可發生代償現象，因此在慢性脊髓損傷者基礎醛固酮血漿值仍正常。本實驗結果符合我們之假說。

四、計畫成果自評

因為本實驗必須住院檢查 (包括收集尿液、飲食限制) 及動態內分泌檢查，收集研究對象較為不易，我們仍將繼續收集脊髓損傷病人，初步結果與我們的假說是相符合的，而當今並無文獻提出如此之假

說，雖有人部份檢查結果與我們相符，值得進一步研究下去。

五、參考文獻

01. Claus-Walker J, Halstead LS: Metabolic and endocrine changes in spinal cord injury. I. The nervous system before and after transection of the spinal cord. *Arch Phys Med Rehabil* 1981;62:595-601.
02. Wang YH, Huang TS, Lien IN: Hormonal changes in men with spinal cord injuries. *Am J Phys Med Rehabil* 1992;71:328-32.
03. Huang TS, Wang YH, Chiang HS, et al: Pituitary-testicular and pituitary-thyroid axes in spinal cord injured males. *Metabolism* 1993;42:516-21.
04. Huang TS, Wang YH, Lien IN: Suppression of the hypothalamus-pituitary somatotrope axis in men with spinal cord injuries. *Metabolism* 1995;44:1116-20.
05. Huang TS, Wang YH, Lee SH, et al: Impaired hypothalamus-pituitary-adrenal axis in men with spinal cord injuries. *Am J Phys Med Rehabil* 1998;77(1):108-112.
06. Wang YH, Huang TS: Impaired adrenal reserve in men with spinal cord injury - result of low- and high-dose adrenocorticotropin stimulation tests. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:863-6.
07. Claus-Walker J, Spencer WA, Carter RE, Halstead LS: Electrolytes and the rennin-angiotensin axis in traumatic quadriplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1977;58:283-6.
08. Mathias CJ, Christensen NJ, Corbett JL, Frankel HL, Goodwin TJ, Peart WS: Plasma catecholamines, plasma rennin activity and plasma aldosterone in tetraplegic man, horizontal and tilted. *Clin Sci Molec Med* 1975;49:291-9.
09. Beck FW, Sowers J, Sica DA, Welch BG, Martin V: Absent aldosterone response to metoclopramide in high spinal cord transection. *Life Sci* 1985;36:2435-44.
10. Kooner JS, Frankel HL, Miranda N, Peart WS, Mathias CJ: Haemodynamic, hormonal and urinary response to postural change in tetraplegic and paraplegic man. *Paraplegia* 1988;26:233-7.