doi:10.11659/jjssx.05E020132

·临床研究·

血清相关标记物联合检测在评估颅脑损伤程度及预后中的临床应用

郤国虎[1],刘 杰[2],蒋 伟[3] (1.武汉科技大学附属天佑医院神经外科,湖北 武汉 430064;2.湖北省大冶市人民医院神经外科,湖北 大冶 435100;3.华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科,湖北 武汉 430030)

[摘 要] **目的** 探讨血清相关标记物联合检测在评估颅脑损伤(TBI)严重程度及预后中的临床应用。**方法** 选取2017年1月至2019年1月在武汉科技大学附属天佑医院神经外科住院治疗的60例颅脑损伤患者作为观察组,同时选取同期健康体检者20例作为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)分别测定血清神经元特异性烯醇化酶(NSE)和钙结合蛋白B(S100B)水平,采用免疫比浊法测定血清D-2聚体(D-D)水平。随访3个月,根据格拉斯哥预后(GOS)量表评分,进一步将观察组患者分为预后良好组(GOS 4~5分)和预后不良组(GOS 1~3分),同时评估D-D、NSE、S100B水平与TBI患者严重程度相关性及预后的关系。**结果** 轻型组、中型组、重型组患者血清D-D、NSE、S100B水平显著高于对照组,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$)。中型组、重型组患者D-D、NSE、S100B水平与轻型组比较,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);中型组患者D-D、NSE、S100B水平与重型组比较,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$)。D-D、NSE、S100B水平与TBI患者严重程度呈正相关($r=0.832$、0.732、0.821,$P<0.01$),而与GOS预后评分呈负相关($r=-0.431$、-0.643、-0.316,$P<0.01$)。随访3个月,预后良好组患者45例,预后不良组患者15例,2组患者D-D、NSE与S100B水平比较差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$)。**结论** 测定TBI患者血清D-D、NSE、S100B水平有助于判定患者颅脑损伤严重程度及预后。

[关键词] D-2聚体;神经元特异性烯醇化酶;钙结合蛋白S100B;颅脑损伤

[中图分类号] R651.15 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-05-22

Clinical application of serum-related markers combined detection in assessing the severity and prognosis of traumatic brain injury

KUAI Guo-hu[1],LIU Jie[2],JIANG Wei[3] (1.Department of Neurosurgery,Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology,Wuhan Hubei 430064,China;2.Department of Neurosurgery,Daye People's Hospital,Daye Hubei 435100,China;3.Department of Neurosurgery,Tongji Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology,Wuhan Hubei 430030,China)

Abstract: Objective To explore the clinical application of serum-related markers combined detection in assessing the severity and prognosis of traumatic brain injury. **Methods** Totally 60 patients with traumatic brain injury in neurosurgery department of Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology from January 2017 to January 2019 were selected as the observation group,and 20 healthy controls in the same period were selected as the control group. The levels of serum neuronspecific enolase (NSE) and calcium-binding protein B(S100B) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA),and the level of serum d-dimer (D-D) was measured by immunoturbidimetry. After 3 months of follow-up,the patients were further divided into the good prognosis group (GOS 4 to 5 points) and the bad prognosis group (GOS 1 to 3 points) according to the Glasgow prognosis scale (GOS) score. Meanwhile,the correlation between the levels of D-D,NSE,S100B and the severity and the prognosis of TBI patients were evaluated. **Results** The levels of serum D-D,NSE and S100B in the light group,moderate group and severe group were significantly higher than those in the control group,and the differences were extremely significant ($P<0.01$). The differences of D-D,NSE,S100B levels of the moderate group and the severe group were extremely significant compared with the light group ($P<0.01$). The differences of D-D,NSE,S100B levels of the moderate group were extremely significant compared with the severe group ($P<0.01$). The levels of D-D,NSE and S100B were positively correlated with the severity of TBI ($r=0.832$,0.732,0.821,$P<0.01$),but it was negatively correlated with the prognosis score of GOS ($r=-0.431$,-0.643,-0.316,$P<0.01$). After 3 months of follow-up,there were 45 patients in the good prognosis group and 15 patients in the bad prognosis group,and the differences of D-D,NSE and S100B between the two groups were extremely significant ($P<0.01$). **Conclusion** The determination of serum D-D,NSE and S100B levels in TBI patients is helpful to evaluate the severity and prognosis of traumatic brain injury.

Keywords: d-dimer;serum neuronspecific enolase;calcium-binding protein S100B;traumatic brain injury

[基金项目] 湖北省教育厅科学研究计划指导性项目(B2017006);武汉科技大学校级一般项目(2020X26)

[通信作者] 蒋 伟,E-mail:matthias_jiang@hotmail.com

颅脑损伤(traumatic brain injury,TBI)是全球面临的主要公共卫生问题,是年轻人致残的主要原因之一[1-2]。TBI 患者病死率约为 13/100 000。虽然在过去 30 年中,TBI 患者的救治率得到了显著提高,但仍存在许多挑战[3]。以往对于 TBI 患者的病情及预后评估主要依靠格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale,GCS)、颅脑 CT 或磁共振(MRI)检查,以上评估方式的局限在于不能动态监测,且 CT 检查所带来的辐射可能造成继发性脑损害[4]。近年来,对于血清生物标记物的研究逐渐深入,其中神经胶质细胞的标志蛋白钙结合蛋白 B(S100 calcium binding protein B,S100B)和神经元的标志酶神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase,NSE)是目前研究的热点[5]。大多数 TBI 患者会有不同程度的神经胶质细胞和神经元损伤,S100B 和 NSE 可在一定程度上反映脑内神经胶质细胞和神经元的损伤程度,将二者联合检测能更全面、准确地反映脑损伤程度[6]。D-2 聚体(D-Dimer,D-D)为纤溶过程的特异性标记物,早期检测血清中的 D-D 水平可有效反映 TBI 患者病情和预后[7-8]。而目前,将 D-D、NSE、S100B 三者联合检测用于 TBI 患者病情评估及预后判断的临床研究较少。本研究拟探讨 D-D、NSE、S100B 测定在 TBI 患者中的临床应用,以期为 TBI 患者的治疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月在武汉科技大学附属天佑医院神经外科住院治疗的 60 例颅脑损伤患者作为观察组。纳入标准[9]:头颅 CT 扫描异常(有血肿、挫裂伤、脑肿胀、脑疝或基底池受压),预计存活时间在 15 d 以上。排除标准:双侧瞳孔散大并固定;复合伤;休克;顽固性低氧血症;长期口服抗凝药;伤后 12 h 以上入院;存在消化道及严重心、肺、肾功能障碍;失访。按照 GCS 评分将观察组患者分为轻型组 32 例(GCS 13 ~ 15 分)、中型组 18 例(GCS 9 ~ 12 分)、重型组 10 例(GCS 3 ~8 分)。选取同期健康体检者 20 例作为对照组。观察组和对照组患者在年龄、性别方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,患者家属签署知情同意书。

1.2 方法

观察组常规进行吸氧、生命体征监测、动态头颅 CT 复查、血液学相关指标(生化功能、血常规、尿常规、血气分析)定期监测等处理,达到手术指征后接受急诊手术。根据病情可予以气管切开、营养支持、动态纤维支气管镜吸痰及痰培养等对症处理。所有患者入院后即常规抽取静脉血 4 mL,采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay,ELISA)分别测定血清 NSE 和 S100B 水平,并采用免疫比浊法测定血清 D-D水平[10-12]。随访 3 个月,根据格拉斯哥预后量表(glasgow outcome scale,GOS)评分,进一步将观察组患者分为预后良好组(GOS 4 ~5 分)和预后不良组(GOS 1 ~3 分),同时评估 D-D、NSE、S100B 水平与 TBI 患者严重程度相关性及预后关系。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行数据处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用两独立样本 t 检验;多组间计量资料比较采用单因素方差分析,多组间均数两两比较采用 Newman-Keuls 法 Q 检验;相关性分析采用 *Spearman* 相关系数分析;计数资料分析采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义,$P<0.01$ 为差异有极显著性统计学意义。

2 结果

2.1 患者 D-D、NSE、S100B 水平比较

轻型组、中型组及重型组患者 D-D、NSE、S100B 水平与对照组比较,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);中型组、重型组患者 D-D、NSE、S100B 水平与轻型组比较,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$);中型组患者 D-D、NSE、S100B 水平与重型组比较,差异有极显著性统计学意义($P<0.01$),见表 1。

表 1 患者 D-D、NSE、S100B 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	D-D(mg/L)	NSE(μg/L)	S100B(μg/L)
对照组	20	0.38 ± 0.05	5.52 ± 1.26	0.12 ± 0.04
轻型组	32	1.25 ± 0.85 *	17.81 ± 6.76 *	0.42 ± 0.16 *
中型组	18	2.34 ± 0.97 *#	27.73 ± 8.23 *#	0.82 ± 0.21 *#
重型组	10	4.38 ± 1.35 *#△	42.35 ± 7.85 *#△	1.32 ± 0.25 *#△
F		55.64	83.71	136.14
P		0.00	0.00	0.00

*:与对照组比较,$P<0.01$;#:与轻型组比较,$P<0.01$;△:与中型组比较,$P<0.01$

2.2 血清 D-D、NSE、S100B 水平与 TBI 患者严重程度及预后的关系

根据 Spearman 相关系数分析显示,D-D、NSE、S100B 水平与 TBI 患者严重程度呈正相关($r=0.832$、0.732、0.821,$P<0.01$),而与 GOS 评分呈负相关($r=-0.431$、-0.643、-0.316,$P<0.01$)。随访 3 个

月,预后良好组患者(GOS 4~5 分)45 例,预后不良组患者(GOS 1~3 分)15 例;2 组患者 D-D、NSE 与 S100B 水平比较,差异具有极显著性统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 TBI 患者血清 D-D、NSE、S100B 水平与预后关系($\bar{x}\pm s$)

组别	n	D-D(mg/L)	NSE(μg/L)	S100B(μg/L)
预后良好组	45	1.25±0.74	25.17±4.72	0.58±0.21
预后不良组	15	3.78±1.21	40.38±15.32	1.12±0.35
t		9.68	5.95	7.21
P		0.00	0.00	0.00

3 讨论

TBI 作为临床上常见的疾病,损伤严重时具有较高的致残率和致死率。由于 TBI 所导致的主要病理结果为颅内压增高,因此治疗 TBI 的主要目的就是控制颅内压增高所带来的一系列病理后果,故颅内压监测是治疗 TBI 的基础[13]。但是,由于颅内压监测费用相对昂贵且有创,使颅内压监测的应用受到一定限制,一些医院并未开展此项监测。因此,更为简便、经济的血清学相关指标检测对于指导临床治疗 TBI 具有重要意义[14]。

D-D 检测被认为是 TBI 的潜在生物标志物,但是引起 TBI 中 D-D 升高的机制仍不清楚[15]。有研究认为,D-D 升高不仅与进展性颅内迟发出血风险增加有关,还可以判定患者损伤的严重程度及预后[16-17]。解美玲等[18]的研究表明,预后不良组外周血 D-D 水平高于预后良好组,进一步行 Logistic 回归分析显示,D-D 水平升高是患者预后不良的独立危险因素。本研究提示,各组之间 D-D 水平比较,差异均具有统计学意义,D-D 水平与 TBI 严重程度呈正相关,与 GOS 评分呈负相关,同时预后良好组与预后不良组 D-D 水平比较差异具有统计学意义,也证实了进行 D-D 检测可以评估 TBI 患者严重程度及预后。

NSE 仅存在于神经元及神经内分泌细胞中,正常情况下,其在血清及脑脊液中含量较低,当颅脑损伤导致血脑屏障破坏时,NSE 在血液中的水平会升高,最快于伤后 6 h 内显现[19-20]。刘旭等[21]的研究提示,颅内损伤组患者 NSE 与健康对照组比较,差异具有统计学意义;且不同程度颅脑损伤患者的血清 NSE 水平比较,差异具有统计学意义。另有研究表明,血清 NSE 水平与 TBI 患者损伤的严重程度显著正相关,并与 GOS 评分呈负相关[22]。本研究也提示,NSE 水平各组之间比较差异均具有统计学意义,NSE 水平与患者 TBI 严重程度呈正相关,与 GOS 评分呈负相关,同时预后良好组与预后不良组 NSE 水平比较,差异具有统计学意义,表明通过 NSE 检测可以评估 TBI 患者严重程度及预后。

S100B 是目前研究较多的 TBI 标志物,其主要功能是胶质源性营养作用、调节细胞可塑性、参与信息传递、调节细胞代谢及钙离子水平等[23]。脑损伤发生后,一方面急性炎症反应会引起 S100B 的合成和分泌增加;另一方面,由于血脑屏障的破坏,过多的 S100B 会导致外周血 S100B 升高[12]。Heidari 等[24]的研究表明,血清 S100B >0.2 μg/L 时,对于预测轻型 TBI 患者颅内病灶的敏感性为 99.63%。Biberthaler 等[25]的研究表明,S100B >0.1 μg/L 时,对于预测轻型 TBI 患者颅内病灶的敏感性高达 99%,以上研究均提示血清 S100B 在评估 TBI 方面敏感性较好。但 S100B 易受到患者年龄、损伤类型及采样时间等影响,在脊髓损伤、烧伤、四肢损伤患者,甚至过度锻炼的正常人中也能检测到 S100B,其特异性相对较低[6]。另有涉及 1 862 例中重度颅脑损伤患者的荟萃分析表明,S100B 水平与 TBI 病死率呈显著正相关,而与 GOS 评分呈显著负相关[26]。董涛等[27]的研究表明,在 TBI 患者血清中,S100B 表达水平明显升高,并且与患者病情严重程度呈正相关,且可以预测患者治疗后 90 d 的预后情况。本研究提示,各组患者 S100B 水平比较差异均具有统计学意义,S100B 水平与患者 TBI 严重程度呈正相关,与 GOS 评分呈负相关,同时预后良好组与预后不良组 S100B 水平比较,差异具有统计学意义,表明通过 S100B 水平检测可以评估 TBI 患者严重程度及预后。

综上所述,联合测定 TBI 患者血清 D-D、NSE、S100B 水平有助于判定患者颅脑损伤严重程度及预后。当客观条件有限,不能进行颅内压监测时,可以考虑对 TBI 患者血清 D-D、NSE、S100B 水平进行联合检测,从而指导临床治疗。但本研究样本量较小、随访时间短,其远期效果还需要进一步探讨。

[参考文献]

[1] 邹国虎,刘 杰,蒋 伟. 脑监测设备在重型颅脑损伤患者中的临床应用[J]. 局解手术学杂志,2020,29(6):505-509. doi:10.11659/jjssx.03E020095.

[2] 许国文,孙艳云,韩振波,等. 早期气管切开对重型颅脑损伤术后并发肺部感染的影响[J]. 局解手术学杂志,2019,28(8):631-634. doi:10.11659/jjssx.01E019057.

[3] Jiang JY,Gao GY,Feng JF,et al. Traumatic brain injury in China[J]. Lancet Neurol,2019,18(3):286-295. doi:10.1016/S1474-4422(18)30469-1.

[4] Galgano M,Toshkezi G,Qiu X,et al. Traumatic brain injury: current

treatment strategies and future endeavors[J]. Cell Transplant,2017,26(7):1118-1130. doi:10.1177/0963689717714102.

[5] Mercier E,Tardif PA,Cameron PA,et al. Prognostic value of S-100β protein for prediction of post-concussion symptoms after a mild traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis[J]. J Neurotrauma,2018,35(4):609-622. doi:10.1089/neu.2017.5013.

[6] 谢凤欣,张东云,府伟灵,等. 颅脑损伤生物标志物的研究现状与未来[J]. 中华全科医学,2020,18(4):638-641. doi:10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001318.

[7] Nakae R,Takayama Y,Kuwamoto K,et al. Time course of coagulation and fibrinolytic parameters in patients with traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma,2016,33(7):688-695. doi:10.1089/neu.2015.4039.

[8] 姜 伟,武贵旭,宋 勇,等. 不同程度颅内进展性出血性损伤患者D-二聚体的表达水平及意义[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2018,15(6):113-115. doi:10.3969/j.issn.1673-016X.2018.06.036.

[9] 赵继宗,周定标. 神经外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:139-140.

[10] 郭宗培,张洪钿,魏希发,等. 颅脑损伤患者血清 GFAP 和 NSE 的变化与神经功能缺损程度的相关性研究[J]. 中华神经创伤外科电子杂志,2018,4(6):333-336. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2018.06.004.

[11] 韩开模,张芳玲,邵增光. D-二聚体、P-选择素、CNP 在创伤性颅脑损伤患者中的表达水平及临床意义[J]. 中华神经创伤外科电子杂志,2019,5(6):330-335. doi:10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2019.06.003.

[12] 张 鹏,徐志明,左安俊,等. S100β、IL-1β 与 IL-6 联合检测对青壮年颅脑损伤诊断及预后评估的价值[J]. 青岛大学学报(医学版),2019,55(4):461-464. doi:10.11712/jms201904019.

[13] Schupper AJ,Berndtson AE,Smith A. et al. Respect your elders: effects of ageing on intracranial pressure monitor use in traumatic brain injury[J]. Trauma Surg Acute Care Open,2019,4(1):e000306. doi:10.1136/tsaco-2019-000306.

[14] Azar S,Hasan A,Younes R,et al. Biofluid proteomics and biomarkers in traumatic brain injury[J]. Methods Mol Biol,2017,1598(5):45-63. doi:10.1007/978-1-4939-6952-4_3.

[15] Suehiro E,Fujiyama Y,Kiyohira M,et al. Probability of soluble tissue factor release lead to the elevation of D-dimer as a biomarker for traumatic brain injury[J]. Neurol Med Chir (Tokyo),2019,59(2):63-67. doi:10.2176/nmc.oa.2018-0254.

[16] Zhang J,He M,Song Y. et al. Prognostic role of D-dimer level upon admission in patients with traumatic brain injury[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (31): e11774. doi: 10.1097/MD.0000000000011774.

[17] Yuan Q,Yu J,Wu X. et al. Prognostic value of coagulation tests for in-hospital mortality in patients with traumatic brain injury[J]. Scand J Trauma Resusc Emerg Med,2018,26(1):3. doi:10.1186/s13049-017-0471-0.

[18] 解美玲,白剑刚. 早期外周血 NSE、CRP 及 D-二聚体水平检测与颅脑损伤患者临床预后的关系[J]. 山东医药,2019,59(26):65-67. doi:10.3969/j.issn.1002-266X.2019.26.019.

[19] 王之涵,沙龙贵,任 力,等. 脑挫伤患者血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶及髓鞘碱性蛋白水平的改变[J]. 临床神经外科杂志,2018,15(5):380-383. doi:10.3969/j.issn.1672-7770.2018.05.015.

[20] Hawro T,Bogucki A,Krupińska-Kun M,et al. Serum neuron specific enolase:a novel indicator for neuropsychiatric systemic lupus erythematosus? [J]. Lupus, 2015, 24 (14): 1492-1497. doi: 10.1177/0961203315593818.

[21] 刘 旭,郑 涛,朱家伟,等. 颅脑损伤患者血清 S100B、NSE 和 MBP 的变化及其临床意义[J]. 深圳中西医结合杂志,2018,28(1):14-15. doi:10.16458/j.cnki.1007-0893.2018.01.007.

[22] Guzel A,Er U,Talli M,et al. Serum neoron-specific enolase as a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury[J]. Nemosurg Rev,2008,31(4):439-444. doi:10.1007/s10143-008-0148-2.

[23] Anderson RE,Hansson LO,Nilsson O,et al. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries[J]. Neurosurgery,2001,48(6):1255-1260. doi:10.1097/00006123-200106000-00012.

[24] Heidari K,Vafaee A,Rastekenari AM,et al. S100B protein as a screening tool for computed tomography findings after mild traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis[J]. Brain Inj,2015,29(10):1146-1157. doi:10.3109/02699052.2015.1037349.

[25] Biberthaler P,Linsenmeier U,Pfeifer KJ,et al. Serum S100B concentration provides additional information fot the indication of computed tomography in patients after minor head injury: a prospective muhicenter study[J]. Shock,2006,25(5):446-453. doi:10.1097/01.shk.0000209534.61058.35.

[26] Mercier E,Boutin A,Lauzier F,et al. Predictive value of S-100β protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ,2013,346(4):f1757. doi:10.1136/bmj.f1757.

[27] 董 涛,王大堃,张文岐,等. 血浆和肽素及 S100B 与脑外伤患者病情及预后的相关性研究[J]. 卒中与神经疾病,2018,25(2):65-68. doi:10.3969/j.issn.1007-0478.2018.02.014.

(编辑:贺绍梅)