

# 颅脑损伤患者血清 3 项水平的变化及意义\*

杨梦心, 何柯新, 麦静雯(广州医科大学附属脑科医院 510370)

**【摘要】** 目的 探讨颅脑损伤患者早期血清白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)水平的变化及其临床意义。方法 39 例轻、中型颅脑损伤患者(轻、中型组)、34 例重型颅脑损伤患者(重型组)分别于入院时、入院后 1、3 和 7 d 采用酶联免疫吸附试验检测血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 水平,并以 52 例健康体检者作为对照组。结果 轻、中、重度颅脑损伤患者血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 水平与对照组相比均升高,其水平与颅脑损伤的严重程度明显相关( $P < 0.05$ )。各组患者 ICAM-1 水平入院当天有所升高,并在入院后 1 d 达高峰,3 d 开始下降;IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平在入院当天有所升高,3 d 达到高峰,以后逐渐下降。结论 血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 水平是评价颅脑损伤早期炎症损伤程度的重要指标,其水平变化与伤情严重程度密切相关。

**【关键词】** 颅脑损伤; 白细胞介素-1 $\beta$ ; 肿瘤坏死因子- $\alpha$ ; 细胞间黏附分子-1

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.13.030 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)13-1813-03

颅脑损伤是最常见的神经外科疾病,由于颅脑损伤累及中枢神经系统,是较常见的致死性疾病。目前认为,脑损伤后的继发性因素是造成脑损害发生、发展的重要原因。近年来,炎症在颅脑损伤后继发性损伤过程中的作用逐渐受到人们的重视。炎症中涉及大量的细胞和分子通路,其中白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)就是重要的炎症因子。为了解 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 在颅脑损伤发病中的作用,作者检测了本院住院 73 例颅脑损伤患者 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 水平,分析其对颅脑损伤炎症的检测意义,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择本院神经外科在 2010 年 9 月至 2012 年 8 月收治住院的患者 73 例,其中男 35 例,女 38 例,平均年龄(45.3 $\pm$ 8.4)岁,所有患者均符合颅脑损伤诊断标准。根据格拉斯哥昏迷分级(GCS)对颅脑损伤分型为:轻、中型组(GCS 9~15 分)39 例,重型组(GCS 3~8 分)34 例,所有患者均经头颅 CT 检查明确诊断,且既往无神经系统疾病和脑外伤史。另选取同期健康体检者 52 例作为健康对照组,男 25 例,女 27 例,平均年龄(46.4 $\pm$ 6.6)岁。

**1.2 标本收集及检测** 患者于入院后 12 h 内,1、3、7、15 d 分别空腹抽取静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,-70 $^{\circ}$ C 保存待测。

**1.3 方法** 采用酶联免疫吸附试验检测血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 水平,试剂购自美国 R&D 公司,仪器为 Tecan Infinite F50 全自动酶标仪。操作按试剂盒说明书进行,所有样品设立复孔,均在同一批内检测。

**1.4 统计学方法** 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 10.0 统计软件处理,应用单因素方差分析,两组组间比较采用  $t$  检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组 IL-1 $\beta$  测定结果** 见表 1。颅脑损伤轻、中、重型组

患者血清 IL-1 $\beta$  水平均高于健康对照组,且损伤后 12 h 至 3 d 随病情加重而增加。轻、中型组颅脑损伤患者受伤后 1、2、3 d 血清 IL-1 $\beta$  水平和健康对照组相比,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );12 h 和 7 d 与健康对照组相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。重型组颅脑损伤患者受伤后 12 h、1 d、2 d、3 d 血清 IL-1 $\beta$  水平和健康对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );受伤后 7 d 时 IL-1 $\beta$  水平与健康对照组相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。重型组颅脑损伤患者受伤后 2 d IL-1 $\beta$  水平与健康对照组相比,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );12 h、1 d、3 d、7 d IL-1 $\beta$  水平与健康对照组相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.2 各组 TNF- $\alpha$  测定结果** 见表 2。颅脑损伤轻、中、重型组患者血清 TNF- $\alpha$  水平均高于健康对照组,且损伤后 12 h 至 3 d 随病情加重而增加。轻、中、重型组颅脑损伤患者受伤后 12 h、1 d、2 d、3 d 血清 TNF- $\alpha$  水平和健康对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );7 d 与健康对照组相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。重型组颅脑损伤患者受伤后 1、2、3 d 时 TNF- $\alpha$  水平与健康对照组相比,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );受伤后 12 h、7 d 时 TNF- $\alpha$  水平与健康对照组相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.3 各组 ICAM-1 测定结果** 见表 3。颅脑损伤轻、中、重型组患者血清 ICAM-1 水平均高于健康对照组,且损伤后 12 h 至 3 d 随病情加重而增加。在受伤后 12 h、1 d、2 d 时各组之间两两比较,血清 ICAM-1 水平差异有统计学意义( $P < 0.01$ );受伤后 3 d 时各组 ICAM-1 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**2.4 颅脑损伤各组患者 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 水平动态变化** 入院当天各组患者 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 水平均升高,其中 ICAM-1 水平在入院当天有所升高,并在入院后 1 d 达高峰,3 d 开始下降,见图 1;IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  水平在入院当天有所升高,3 d 达到高峰,以后逐渐下降,见图 2、3。

\* 基金项目:广东省建设中医药强省科研课题(20111002)。

表 1 各组受伤后各时间段血清 IL-1 $\beta$  水平 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	12 h	1 d	2 d	3 d	7 d
健康对照组	52	2 859 $\pm$ 168	2 900 $\pm$ 153	2 799 $\pm$ 217	2 872 $\pm$ 194	2 871 $\pm$ 178
轻、中型组	39	3 054 $\pm$ 264 $\star$	3 515 $\pm$ 219 $\star$	4 257 $\pm$ 150 $\star$	5 094 $\pm$ 263 $\star$	3 227 $\pm$ 185 $\star$
重型组	34	3 418 $\pm$ 216 $\star\Delta$	3 824 $\pm$ 302 $\star\Delta$	4 602 $\pm$ 231 $\star\blacktriangle$	5 467 $\pm$ 196 $\star\Delta$	3 576 $\pm$ 190 $\star\Delta$

注:与健康对照组相比, $\star P < 0.05$ , $\star\star P < 0.01$ ;与轻、中型组相比, $\Delta P < 0.05$ , $\blacktriangle P < 0.01$ 。

表 2 各组受伤后各时间段血清 TNF- $\alpha$  水平 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	12 h	1 d	2 d	3 d	7 d
健康对照组	52	1 223 $\pm$ 95	1 198 $\pm$ 159	1 298 $\pm$ 204	1 235 $\pm$ 216	1 301 $\pm$ 159
轻、中型组	39	1 867 $\pm$ 161 $\star$	3 116 $\pm$ 194 $\star$	4 853 $\pm$ 210 $\star$	5 986 $\pm$ 191 $\star$	1 933 $\pm$ 156 $\star$
重型组	34	2 247 $\pm$ 168 $\star\Delta$	3 516 $\pm$ 232 $\star\blacktriangle$	5 583 $\pm$ 264 $\star\blacktriangle$	6 649 $\pm$ 342 $\star\blacktriangle$	2 154 $\pm$ 187 $\star$

注:与健康对照组相比, $\star P < 0.05$ , $\star\star P < 0.01$ ;与轻、中型组相比, $\Delta P < 0.05$ , $\blacktriangle P < 0.01$ 。

表 3 各组受伤后各时间段血清 ICAM-1 水平 (pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	12 h	1 d	2 d	3 d	7 d
健康对照组	52	2 143 $\pm$ 155	2 210 $\pm$ 214	2 097 $\pm$ 212	2 131 $\pm$ 256	2 157 $\pm$ 105
轻、中型组	39	4 120 $\pm$ 198 $\star$	5 174 $\pm$ 106 $\star$	4 361 $\pm$ 228 $\star$	2 459 $\pm$ 140 $\star$	2 345 $\pm$ 219
重型组	34	4 682 $\pm$ 125 $\star\Delta$	5 590 $\pm$ 223 $\star\blacktriangle$	4 878 $\pm$ 180 $\star\blacktriangle$	2 586 $\pm$ 261 $\star$	2 463 $\pm$ 156

注:与健康对照组相比, $\star P < 0.05$ , $\star\star P < 0.01$ ;与轻、中型组相比, $\Delta P < 0.05$ , $\blacktriangle P < 0.01$ 。

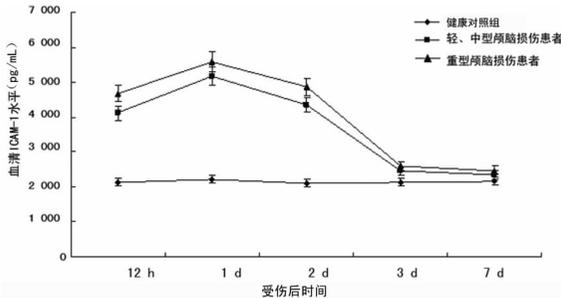


图 1 颅脑损伤后各时间段 ICAM-1 变化

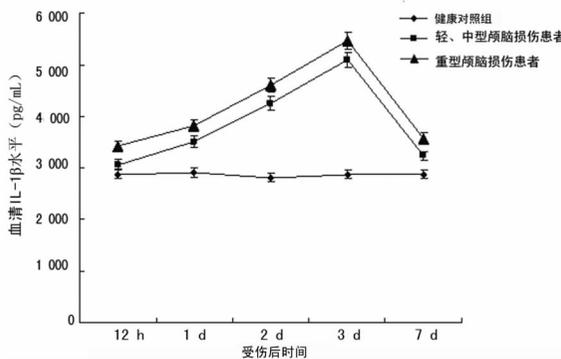


图 2 颅脑损伤后各时间段 IL-1 $\beta$  变化

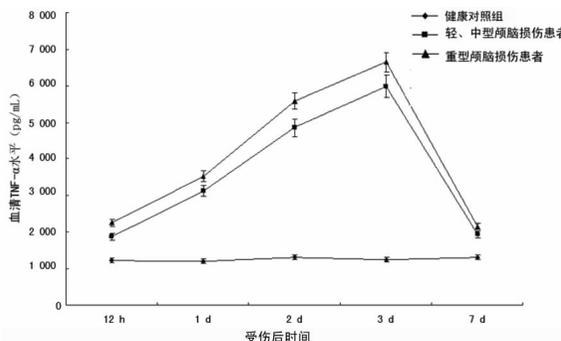


图 3 颅脑损伤后各时间段 TNF- $\alpha$  变化

### 3 讨 论

颅脑损伤的机制十分复杂,越来越多的研究结果显示炎症因素在颅脑损伤病变中起重要作用<sup>[1]</sup>。颅脑外伤后的继发性颅脑损伤是影响颅脑外伤临床疗效的重要因素之一。炎症则是参与颅脑损伤后神经损伤和修复的重要因素,涉及大量的细胞和分子通路,许多机制还有待于深入地进行研究。本文对 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 几项重要的炎症因子进行了检测,以便明确抗炎治疗的合适时间点和干预靶点,从而达到更有效的神经保护性抗炎治疗目的。

IL-1 $\beta$  属于前炎症细胞因子,大脑中 IL-1 $\beta$  由小胶质细胞产生,可以作用于神经元和非神经元细胞<sup>[2]</sup>。小鼠 IL-1 $\beta$  中和抗体能抑制大脑的炎症,减轻损伤程度和缓解认知缺陷和脑部水肿<sup>[3-4]</sup>。Frugier 等<sup>[5]</sup> 在颅脑损伤的死亡病例大脑中发现有 IL-1 $\beta$  和 mRNA 升高,而且升高在受伤后数分钟内就有发生。本研究结果显示,在脑损伤患者血清中 IL-1 $\beta$  明显高于健康对照组,且在损伤当天含量升高,3 d 达高峰,随后逐渐下降,由此提示 IL-1 $\beta$  是早期参与颅脑损伤患者炎症过程的炎症因子。

TNF- $\alpha$  是一种多生物学功能的细胞因子,主要由激活的单核巨噬细胞产生,可刺激单核巨噬细胞产生 IL-1,IL-1 与 TNF- $\alpha$  协同作用,还可以诱导其他炎症因子,如 IL-6 的表达,形成多层次的细胞因子网络。TNF- $\alpha$  可能引发炎症损伤的级联反应,是诱导炎症的重要促炎因子。在颅脑损伤的大鼠模型中,损伤后 3 h 即可检测到 TNF- $\alpha$  升高<sup>[6]</sup>。本研究中脑损伤患者血清中 TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  一样,明显高于健康对照组,且在损伤当天含量升高,3 d 达高峰,随后逐渐下降,由此提示 TNF- $\alpha$  也是早期参与颅脑损伤患者炎症过程的因子。

ICAM-1 为免疫球蛋白超家族成员,又叫 CD54,是一种单链糖蛋白,主要由血管内皮细胞、巨噬细胞和淋巴细胞表达。ICAM-1 与白细胞整合素相互作用,促进中性粒细胞黏附,参与了许多炎症,被用来作为血管炎症的生物学标志。ICAM-1 可促进白细胞在脑内的聚集,并在动物试验中证实能加强中风、脑膜炎和全身性外伤中白细胞介导的组织损伤<sup>[7]</sup>。此外,

大鼠颅脑损伤模型结果证明, ICAM-1 水平与颅脑损伤的程度有关<sup>[7]</sup>。本研究结果表明, ICAM-1 在损伤当天含量急剧上升, 1 d 就达高峰, 以后逐渐下降, 由此说明 ICAM-1 在颅脑损伤中起重要作用。

根据以上结果分析, 颅脑损伤后, 可能在损伤部位产生 TNF- $\alpha$  刺激血管内皮细胞合成, 表达 IL-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$  通过诱导黏附分子, 如 ICAM-1 增加白细胞的黏附。此外, IL-1 $\beta$  还可能作用于 TNF- $\alpha$ , 加重 TNF- $\alpha$  对内皮细胞的损害作用, 促进炎症细胞在损伤区聚集, 加重神经系统炎症, 从而诱发继发性脑损害、脑代谢改变和脑细胞死亡。最近还有一系列证据表明, 颅脑损伤后的急性期和缓解期炎症表现是不一样的, 对于康复来说有必要维持适当的炎症<sup>[8-11]</sup>。

因此, 本文认为, IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 在颅脑损伤后的炎症中具有重要作用, 血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 水平可以作为评价颅脑损伤早期炎症损伤程度的重要指标。对脑损伤患者血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 ICAM-1 水平进行联合动态观察, 为法医鉴定及临床研究对颅脑损伤程度的评价提供了理论依据, 并为病程进展、治疗及预后提供了可靠指标。

参考文献

[1] Denes A, Thornton P, Rothwell NJ, et al. Inflammation and brain injury: acute cerebral ischaemia, peripheral and central inflammation[J]. Brain Behav Immun, 2010, 24(5):708-723.

[2] Helmy A, De Simoni MG, Guilfoyle MR, et al. Cytokines and innate inflammation in the pathogenesis of human traumatic brain injury[J]. Prog Neurobiol, 2011, 95(3):352-372.

[3] Clausen F, Hanell A, Björk M, et al. Neutralization of interleukin-1beta modifies the inflammatory response and improves histological and cognitive outcome following

traumatic brain injury in mice[J]. Eur J Neurosci, 2009, 30(3):385-396.

[4] Clausen F, Hanell A, Israelsson C, et al. Neutralization of interleukin-1 $\beta$  reduces cerebral edema and tissue loss and improves late cognitive outcome following traumatic brain injury in mice[J]. Eur J Neurosci, 2011, 34(1):110-123.

[5] Frugier T, Morganti-Kossmann MC, O'reilly D, et al. In situ detection of inflammatory mediators in post mortem human brain tissue after traumatic injury[J]. J Neurotrauma, 2010, 27(3):497-507.

[6] Shoji H, Kaneko Y, Mabuchi T, et al. Genetic and histologic evidence implicates role of inflammation in traumatic brain injury-induced apoptosis in the rat cerebral cortex following moderate fluid percussion injury[J]. Neuroscience, 2010, 171(4):1273-1282.

[7] Tsai YD, Liliang PC, Cho CL, et al. Delayed neurovascular inflammation after mild traumatic brain injury in rats[J]. Brain Inj, 2013, 27(3):361-365.

[8] Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury[J]. Neurotherapeutics, 2010, 7(1):22-30.

[9] 丁永忠, 孙群周, 张建生. 急性颅脑损伤后血清 TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 含量变化及其临床意义[J]. 中国临床神经外科杂志, 2006, 11(1):17-19.

[10] 朱力. 急性颅脑损伤后血清 IL-10 和 IL-18 的含量变化及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8(3):11-13.

[11] 戚传平. 急性颅脑损伤患者脑积液 IL-6 与 IL-10 的含量及意义[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(2):158-159.

(收稿日期:2013-11-21 修回日期:2014-02-02)

(上接第 1812 页)

rule with comment period[J]. Fed Regist, 1992, 57(40):7002-7186.

[5] National Committee for Clinical Laboratory Standards. EP9-A2 method comparison and bias estimation using patient samples[S]. Wayne, PA, USA: NCCLS, 2002.

[6] 段红萍, 帅虎. 血液标本的放置对血糖血钾浓度测定值的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2002, 8(8):85.

[7] 朱大年. 生理学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008:

449.

[8] 沈晓如. 血标本放置时间对血液化验结果的影响[J]. 中华护理杂志, 2003, 38(3):207-208.

[9] 任爱英. 血液标本放置时间对血糖测定结果的影响[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(1):59-60.

[10] 李桂源. 病理生理学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010:8-10.

(收稿日期:2013-10-30 修回日期:2014-02-16)

误差

误差指测量值与真值之差, 也指样本指标与总体指标之差。包括系统误差、随机测量误差和抽样误差。系统误差指数据收集和测量过程中由于仪器不准确、标准不规范等原因, 造成观察(检测)结果呈倾向性的偏大或偏小, 是可避免或可通过研究设计解决的。随机测量误差指由于一些非人为的偶然因素使观察(检测)结果或大或小, 是不可避免的。抽样误差指由于抽样原因造成样本指标与总体指标的差异, 是不可避免但可减少的。