

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.013

血清 CRP、CKBB 和 MMP-2 联合检测对轻型创伤性脑损伤危险分层的价值*

吴俊,曹冠柏,杨以平[△],鞠立峰,黎勇夫

重庆市九龙坡区人民医院,重庆 400050

摘要:目的 探讨血清 C 反应蛋白(CRP)、脑型肌酸激酶同工酶(CKBB)和基质金属蛋白酶-2(MMP-2)联合检测在预测轻型创伤性脑损伤(MTBI)患者 CT 扫描结果阳性或阴性中的作用,以期对 MTBI 进行危险分层。**方法** 选择 2016 年 6 月至 2019 年 11 月该院收治的 92 例 MTBI 患者。根据 CT 结果分为观察组和对照组,伤后 4 h 内采集标本,采用酶联免疫吸附试验法检测血清 CKBB 和 MMP-2 水平,采用免疫比浊法测定血清 CRP 水平。应用受试者工作特征(ROC)曲线分析 CRP、CKBB 和 MMP-2 联合检测区分 MTBI 患者 CT 扫描结果阳性与阴性的能力。**结果** 92 例 MTBI 患者中 CT 扫描结果阴性 79 例,阳性 13 例。观察组血清 CRP、CKBB 和 MMP-2 水平显著高于对照组($P < 0.05$)。CRP、CKBB 和 MMP-2 联合检测有较好区分 MTBI 患者 CT 扫描结果阳性与阴性的能力,其曲线下面积为 0.945(95%CI 0.882~0.999)。**结论** 血清 CRP、CKBB 和 MMP-2 联合检测可以为影像学检查提供有价值的参考,减少不必要的 CT 扫描带来的辐射。

关键词:脑外伤; C 反应蛋白; 脑型肌酸激酶同工酶; 基质金属蛋白酶-2

中图分类号:R446.11+2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)20-2957-04

Value of combined detection of serum CRP,CKBB and MMP-2 in risk stratification of mild traumatic brain injury*

WU Jun, CAO Guanbai, YANG Yiping[△], JU Lifeng, LI Yongfu

Jiulongpo District People's Hospital, Chongqing 400050, China

Abstract: Objective To investigate the effect of the combined detection of C reactive protein (CRP), brain-type creatine kinase isoenzyme (CKBB) and matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) for predicting the CT scanning results positive or negative in mild traumatic brain injury (MTBI) in order to conduct the risk stratification in MTBI. **Methods** Ninety-two cases of MTBI in this hospital from June 2016 to November 2019 were selected and divided into the observation group and control group according to the CT results. The sample was collected at 4 h after injury. The serum CKBB and MMP-2 levels were measured by ELISA, the CRP level was measured by adopting the immunoturbidimetry. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the ability of combined detection of CRP, CKBB and MMP-2 for differentiating CT scanning results positive and negative in MTBI patients. **Results** Among 92 cases of MTBI, there were 79 cases of CT scanning results negative and 13 cases of CT scanning results positive. The levels of CRP, CKBB and MMP-2 in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The combined detection of CRP, CKBB and MMP-2 had good ability for differentiating CT scanning results positive and negative in the patients with MTBI. The area under the ROC curve was 0.945 (95% CI 0.882—0.999). **Conclusion** The combined detection of serum CRP, CKBB and MMP-2 can provide the valuable reference for the imageological examination and reduce the radiation bringing by unnecessary CT scanning.

Key words: traumatic brain injury; C reactive protein; brain-type creatine kinase isoenzyme; matrix metalloproteinase-2

在全球范围内,创伤性脑损伤(TBI)是导致患者死亡和残疾的主要原因之一。TBI 的伤情轻重不一,

目前国际上较通用的一种方法是根据格拉斯哥昏迷评分(GCS)进行的伤情分类,将 TBI 分为轻型、中型

* 基金项目:重庆市九龙坡区科技计划项目(2018005)。

作者简介:吴俊,男,副主任医师,主要从事创伤外科研究。△ 通信作者,E-mail:250982470@qq.com。

和重型。轻型创伤性脑损伤 (MTBI) 定义为 GCS 13~15 分。昏迷 < 20 min 的 TBI 是最常见的 TBI, 占全部 TBI 的 70%~90%。MTBI 患者大多预后良好, 但仍有 1%~20% 的 MTBI 患者存在持久的躯体、认知和行为障碍, 1% 的患者还需要神经外科干预^[1]。因此, 对 MTBI 进行危险分层具有重要意义。

MTBI 患者早期可能没有神经系统的阳性体征, 临床评估极为困难。CT 扫描速度快, 图像处理及时, 对 TBI 的严重程度预判和病情监测非常重要, CT 扫描结果阳性者危险性高, 阴性者危险性低。因此, CT 扫描是 MTBI 危险分层的最佳检查方法之一。然而, 83%~97% 的 MTBI 患者 CT 扫描没有发现异常^[2], 因此, 是否所有 MTBI 患者都需要行 CT 扫描来排除颅内并发症风险, 目前意见不一。传统的 MTBI 诊断以临床检查 (如 GCS) 和神经影像学检查 (如 CT、MRI) 为基础, 由于损伤的复杂性和异质性而略显不足。生物标志物是诊断 MTBI 的一个重要补充, 建立基于生物标志物的诊断方法, 可用于确诊 MTBI 中的高危患者。研究证明, 生物标志物可用于 MTBI 的危险分层^[3], 但单项指标的特异度相对较差。本研究选择临床检测方便、快速的 3 种血清标志物 C 反应蛋白 (CRP)、脑型肌酸激酶同工酶 (CKBB) 和基质金属蛋白酶-2 (MMP-2), 探讨以上指标联合检测能否对 MTBI 进行危险分层 (预测 CT 扫描结果为阳性或阴性, 阳性者危险性高, 阴性者危险性低)。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 6 月至 2019 年 11 月在本院急诊科留院观察和神经外科住院的 92 例 MTBI 患者。整个研究均在患者及患者家属知情同意下完成, GCS 由神经外科医生评估。纳入标准: 符合 MTBI 诊断标准; 年龄 18~70 岁; 受伤后 4 h 内就诊, 并行头颅 CT 扫描及血清 CRP、CKBB 和 MMP-2 检测。排除标准: 中、重型 TBI; 多发性创伤; 有活动性神经系统疾病; 动脉收缩压 < 90 mm Hg, 舒张压 < 60 mm Hg。根据 CT 扫描结果分组: 观察组为 CT 扫描结果阳性的 MTBI 患者, 对照组为 CT 扫描结果阴性的 MTBI 患者。

1.2 方法

1.2.1 血液标本采集和检测 患者伤后 4 h 内抽取外周静脉血 5 mL, 在 60 min 内将血液标本放置于离心机, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清后放置于 -70 °C 冰箱保存, 批量测定。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法定量分析血清 CKBB 和 MMP-2 水平, 免疫比浊法定量分析血清 CRP 水平。试剂均由上海景源医疗器械有限公司提供, 严格按照说明书进行操作。

1.2.2 CT 扫描 所有患者在就诊时行脑部 CT 扫

描。CT 平扫显示基底池或脑室受压变形、中线移位、颅内血肿、脑挫裂伤、脑室内或蛛网膜下腔出血等情况为阳性; CT 扫描未见颅内异常为阴性。

1.2.3 一般资料收集 记录患者年龄、性别、受伤方式、受伤到抽血检验时间和临床症状 (头痛、头晕、呕吐、视物模糊、精神状态改变和健忘)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 单项血清指标及多项血清指标联合检测的诊断效能用受试者工作特征 (ROC) 曲线及曲线下面积 (AUC) 进行描述和比较。AUC 判断标准: AUC < 0.50 表示无诊断价值, AUC 为 0.5~<0.70 表示诊断准确度较低, AUC 为 0.70~<0.90 表示诊断准确度中等, AUC ≥ 0.90 表示诊断准确度较高。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 92 例 MTBI 患者中 13 例头颅 CT 扫描结果阳性, 其中脑挫伤 6 例, 硬脑膜下出血 2 例, 硬脑膜外出血 1 例, 蛛网膜下腔出血 3 例, 颅内血肿 1 例。其中 1 例颅内血肿患者伤后 6 h, 因血肿增大伴昏迷, 行血肿清除术, 术后 1 月痊愈出院; 2 例脑挫伤患者因出现颅内高压症状, 给予脱水治疗, 痊愈出院。79 例患者头颅 CT 扫描结果阴性。所有患者临床症状主要是头痛 (62 例, 67.4%), 其次是健忘 (33 例, 35.9%)。对照组患者均预后良好。观察组患者的平均年龄略高于对照组, 但差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组间性别构成差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。两组在受伤到抽血检验时间、受伤方式、临床症状方面比较, 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	对照组 (<i>n</i> = 79)	观察组 (<i>n</i> = 13)	<i>P</i>
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	45.8 ± 21.6	48.2 ± 25.5	0.36
男性 [<i>n</i> (%)]	52(65.8)	9(69.2)	0.41
受伤方式 [<i>n</i> (%)]			0.71
交通事故	28(35.4)	5(38.5)	
跌伤	50(63.3)	8(61.5)	
击伤	1(1.26)	0(0.00)	
受伤到抽血检验时间 ($\bar{x} \pm s$, h)	2.50 ± 0.24	2.52 ± 0.26	0.59
临床症状			
头痛	52(65.8)	10(76.9)	0.21
精神状态改变	14(17.7)	2(15.4)	0.42
头晕	8(10.1)	1(7.7)	0.39
呕吐	4(5.1)	0(0.0)	0.20
视物模糊	3(3.8)	0(0.0)	0.24
健忘	26(32.9)	7(53.8)	0.07

2.2 两组研究对象血清 CRP、CKBB 和 MMP-2 水平比较 观察组血清 CRP、CKBB 和 MMP-2 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组研究对象血清 CRP、CKBB 和 MMP-2 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP(mg/L)	CKBB($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MMP-2($\mu\text{g}/\text{mL}$)
对照组	79	10.21 \pm 2.54	7.53 \pm 4.27	0.66 \pm 0.09
观察组	13	13.92 \pm 3.47	16.63 \pm 8.34	0.94 \pm 0.13
t		16.461	4.989	10.575
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 血清 CRP、CKBB 和 MMP-2 的诊断效能 采用 ROC 曲线分析各指标对 CT 扫描结果阳性的诊断价值,结果显示,CRP、CKBB 及 MMP-2 诊断 CT 扫描

结果阳性的 AUC 分别为 0.846、0.836、0.849。CRP+CKBB+MMP-2 的 AUC 为 0.945。CRP+CKBB+MMP-2 联合检测的灵敏度和特异度更高。见图 1、表 3。

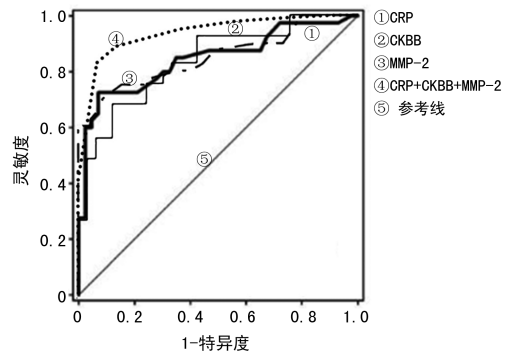


图 1 ROC 曲线分析

表 3 各指标单独及联合检测的诊断效能

指标	AUC	95%CI	P	临界值	灵敏度	特异度
CRP	0.846	0.759~0.933	<0.001	12.19 mg/L	0.725	0.930
CKBB	0.836	0.746~0.926	<0.001	13.07 $\mu\text{g}/\text{mL}$	0.683	0.879
MMP-2	0.849	0.763~0.935	<0.001	0.79 ng/mL	0.775	0.733
CRP+CKBB+MMP-2	0.945	0.882~0.999	<0.001	—	0.821	0.942

注:—表示无数据。

3 讨 论

近年来,关于 MTBI 不同阶段的相关生物标志物用于诊断、预测预后和治疗的研究越来越多。肽或蛋白质为基础的生物标志物 S100 蛋白(S100B)、神经烯醇化酶、髓鞘碱性蛋白、神经胶质纤维酸性蛋白、脑源性神经营养因子、泛素羧基末端水解酶 L1 等已用于 MTBI 的诊断。然而,这些生物标志物大多缺乏特异性。例如:研究最广泛的 MTBI 生物标志物 S100B 虽然已被纳入 Scandinavian 神经创伤委员会颁布的指南^[4],但特异度仍相对有限。鉴于颅内损伤的复杂性,似乎任何单一的生物标志物都不能提供足够高的灵敏度和特异度。因此,笔者选择 3 种标志物 CRP、CKBB 和 MMP-2 用于区分 MTBI 患者 CT 扫描结果阳性与阴性。

CRP 是一种敏感但非特异性的全身炎症反应生物标志物,与感染、创伤、手术、烧伤、组织梗死等相关^[5]。TBI 后局部神经组织的变性坏死、脑血管自身调节功能的改变、血脑屏障通透性改变和细胞毒性脑水肿的发生、损伤区域神经组织生化代谢紊乱和神经递质变化,以及脑组织的修复等都与炎症反应有着密切的关系。研究证明 TBI 发生后 CRP 水平升高^[6],CRP 对 TBI 具有重要的预测和诊断价值。

CKBB 是在中枢神经系统中发现的肌酸激酶同

工酶。在中枢神经系统内,CKBB 位于星形胶质细胞中,当脑组织受损时释放。在急性创伤早期,血清 CKBB 水平升高,但很快恢复到正常水平。KILIAN-SKI 等^[7]报道,CKBB 是职业拳击手脑震荡敏感的生物标志物,在比赛后 30 min,脑震荡职业拳击手血浆 CKBB 水平显著升高,并与头部击打次数和症状评分相关。该研究中 ROC 曲线分析得出灵敏度为 77.8%,特异度为 82.4%,AUC 为 90.0%。SHARMA 等^[8]报道,CKBB 结合 MMP-2、CRP、心型脂肪酸结合蛋白、巨噬细胞集落刺激因子和丙二醛化低密度脂蛋白,可以准确区分脑震荡患者与 CT 扫描有颅内出血或脑挫伤的 MTBI 患者。另外,CKBB 也存在于大肠和前列腺中,其水平是脑组织中的 1/3~1/4。

MMP-2 是由神经细胞、内皮细胞和炎症细胞等多种细胞产生和分泌的明胶酶^[9],能够降解多种细胞外基质,在人体内发挥着重要的功能。MMP-2 的过度活化与细胞死亡有关。大鼠脑短暂性局灶性缺血后,由于细胞凋亡及巨噬细胞的吞噬作用,MMP-2 水平增高。一项大鼠脑损伤模型研究显示,伤后大鼠的 MMP-2 水平显著增高,MMP-2 是细胞凋亡和随后炎症反应的敏感标志物^[10]。

本研究中 CT 扫描结果阳性者血清 CRP、CKBB 和 MMP-2 水平显著高于阴性者($P < 0.05$)。为评价

血清 CRP、CKBB 和 MMP-2 水平变化对 MTBI 患者 CT 扫描结果阳性的诊断价值,本研究采用 ROC 曲线分析,比较以上标志物单独和联合检测的诊断效能。血清 CRP、CKBB 和 MMP-2 这 3 项指标单独检测对 MTBI 患者 CT 扫描结果阳性有一定的诊断效能。但 3 种血清指标联合检测时,诊断 CT 扫描结果阳性的曲线下面积为 0.945(95%CI 0.882~0.999),灵敏度为 82.1%,特异度为 94.2%,高于任意指标单独检测结果。

综上所述,3 项指标联合检测提高了灵敏度和特异度,具有较高的诊断价值,能满足临床诊断的需求,可预测颅内损伤,对 MTBI 进行危险分层,减少不必要的 CT 扫描带来的辐射。由于本研究纳入的患者数较少,结果可能有一定的局限性。

参考文献

- [1] SMITS M, DIPPEL D W, DE HAAN G G, et al. External validation of the Canadian CT Head Rule and the New Orleans Criteria for CT scanning in patients with minor head injury[J]. JAMA, 2005, 294(12): 1519-1525.
- [2] JAGODA A S, CANTRILL S V, WEARS R L, et al. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting[J]. Ann Emerg Med, 2002, 40(2): 231-249.
- [3] METTING Z, WILCZAK N, RODIGER L A, et al. GFAP and S100B in the acute phase of mild traumatic brain injury[J]. Neurology, 2012, 78(18): 1428-1433.
- [4] UNDÉN J, BELLANDER B M, ROMNER B. Updated

management of adults with head injuries. Scandinavian Neurotrauma Committee's new guidelines provide guidance at minimal, mild and moderate injuries[J]. Lakartidningen, 2013, 110(42): 1868-1869.

- [5] LIN J, WANG Y, WANG Y, et al. Inflammatory biomarkers and risk of ischemic stroke and subtypes: a 2-sample mendelian randomization study[J]. Neurol Res, 2020, 42(2): 118-125.
- [6] WIUM-ANDERSEN MK W, ORSTED D D, NORDEST-GAARD B G. Elevated C-reactive protein, depression, somatic diseases, and all-cause mortality: a mendelian randomization study[J]. Biol Psychiatry, 2014, 76(3): 249-257.
- [7] KILIANSKI J, PEETERS S, DEBAD J, et al. Plasma creatine kinase B correlates with injury severity and symptoms in professional boxers[J]. J Clin Neurosci, 2017, 45(11): 100-104.
- [8] SHARMA R, ROSENBERG A, BENNETT E R, et al. A blood-based biomarker panel to risk-stratify mild traumatic brain injury[J]. PLoS One, 2017, 12(3): e0173798.
- [9] HENRIET P, EMONARD H. Matrix metalloproteinase-2; Not (just) a "hero" of the past[J]. Biochimie, 2019, 166(11): 223-232.
- [10] PLANAS A M, SOLÉ S, JUSTICIA C. Expression and activation of matrix metalloproteinase-2 and -9 in rat brain after transient focal cerebral ischemia[J]. Neurobiol Dis, 2001, 8(5): 834-846.

(收稿日期: 2019-12-14 修回日期: 2020-05-11)

(上接第 2956 页)

- [3] 谭军, 李波, 李高峰, 等. 点阵二氧化碳激光治疗各类瘢痕的疗效评价[J/CD]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2010, 5(5): 578-582.
- [4] YOU H J, KIM D W, YOON E S, et al. Comparison of four different lasers for acne scars: Resurfacing and fractional lasers[J]. J Plastic Reconstr Aesth Surg, 2016, 69(4): E87-E95.
- [5] ALEXIS A F, COLEY M K, NIJHAWAN R I, et al. Non-ablative fractional laser resurfacing for acne scarring in patients with fitzpatrick skin phototypes IV - VI[J]. Dermatol Surg, 2016, 42(3): 392-402.
- [6] MAUTARI N A B, MELLO A P, TOREZAN L A, et al. Fractional photothermolysis for the treatment of hypertrophic scars: clinical experience of eight cases[J]. Dermatol Surg, 2009, 35(5): 773-778.
- [7] 柴红玉, 李秀梅. CO₂ 激光联合浅层放疗治疗穿耳孔后形成瘢痕疙瘩 23 例[J]. 中国激光医学杂志, 2011, 20(1):

59-60.

- [8] 孙淑芳, 陈慧娟. 应用 CO₂ 激光加同位素⁹⁰Sr 敷贴治疗瘢痕疙瘩的疗效观察[J]. 中国激光医学杂志, 2006, 15(6): 388-394.
- [9] 俞舜, 吕国忠. 激光联合放疗治疗老年病理性瘢痕的临床疗效[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(12): 3456-3457.
- [10] 果磊, 沈为民, 张恒术. Nd: YAG 激光联合⁹⁰Sr 射线防治病理性瘢痕疗效观察[J]. 激光杂志, 2003, 24(2): 80-81.
- [11] 邹崎葩, 杨娥, 沈为民, 等. 激光与同位素辅助治疗胸部瘢痕疙瘩 80 例的疗效分析[J]. 激光杂志, 2013, 34(1): 64-65.
- [12] HSUEH W T, HUNG K S, CHEN Y C, et al. Adjuvant radiotherapy after keloid excision preliminary experience in Taiwan (China)[J]. Ann Plast Surg, 2019, 82(1): S39-S44.

(收稿日期: 2020-01-10 修回日期: 2020-05-02)