

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.04.013

MMP9、SOD、NSE 联合检测对脑震荡的辅助诊断价值*

莫云芳¹,莫云彪^{2△},覃娅玲¹,罗 瑜³

1. 重庆市九龙坡区人民医院检验科,重庆 400051;2. 重庆市彭水苗族土家族自治县中医院药剂科,重庆 409600;3. 重庆市九龙坡区人民医院口腔科,重庆 400051

摘 要:目的 探讨基质金属蛋白酶-9(MMP9)、超氧化物歧化酶(SOD)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)联合检测对脑震荡的辅助诊断价值。方法 选取 2018 年 4 月至 2020 年 8 月重庆市九龙坡区人民医院收治的 84 例脑震荡患者为研究组,另选取同期体检的 72 例健康者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测各组 MMP9 及 NSE 水平,采用全自动电化学发光分析仪检测 SOD 水平,并应用受试者工作特征(ROC)曲线分析 MMP9、SOD 及 NSE 水平对脑震荡的诊断价值。结果 与对照组比较,研究组 MMP9 及 NSE 水平明显升高,而 SOD 水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经 ROC 曲线分析,MMP9、SOD 及 NSE 联合检测的曲线下面积、灵敏度及特异度均高于 MMP9、SOD 及 NSE 单独检测($P<0.05$)。结论 与单项检测相比,MMP9、SOD 及 NSE 3 项指标联合检测能显著提高诊断脑震荡的灵敏度及特异度,可作为临床诊断脑震荡的辅助指标。

关键词:脑震荡; 基质金属蛋白酶-9; 超氧化物歧化酶; 神经元特异性烯醇化酶
中图法分类号:R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)04-0486-04

Auxiliary diagnostic value of combined detection of MMP9,SOD and NSE levels in cerebral concussion*

MO Yunfang¹,MO Yunbiao^{2△},QIN Yaling¹,LUO Yu³

1. Department of Clinical Laboratory, Jiulongpo District People's Hospital, Chongqing 400051, China; 2. Department of Pharmacy, Traditional Chinese Medicine Hospital of Pengshui Miao and Tujia Autonomous County, Chongqing 409600, China; 3. Department of Stomatology, Jiulongpo District People's Hospital, Chongqing 400051, China

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of combined detection of matrix metalloproteinase-9 (MMP9), superoxide dismutase (SOD) and neuron-specific enolase (NSE) levels in cerebral concussion. **Methods** A total of 84 patients with cerebral concussion admitted to the Jiulongpo District People's Hospital from April 2018 to August 2020 were selected as the study group, and 72 healthy people undergoing the physical examination during the same period were selected as the control group. The enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect the levels of MMP9 and NSE in each group, and the SOD level was detected by the automatic electrochemiluminescence analyzer. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of MMP9, SOD and NSE levels in cerebral concussion. **Results** Compared with the control group, the levels of MMP9 and NSE in the study group were significantly increased, while the SOD level was significantly decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under the ROC curve, sensitivity and specificity of the combined detection of MMP9, SOD and NSE were higher than those of the MMP9, SOD and NSE single detection ($P<0.05$). **Conclusion** Compared with single item detection, the combined detection of MMP9, SOD and NSE can significantly improve the sensitivity and specificity in diagnosing cerebral concussion, and can be used as the clinical auxiliary diagnosis index in cerebral concussion.

Key words: cerebral concussion; matrix metalloproteinase-9; superoxide dismutase; neuron-specific enolase

* 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科研项目(2016MSXM138)。
作者简介:莫云芳,女,主管技师,主要从事临床检验相关研究。△ 通信作者,E-mail:fffang1011@126.com。
本文引用格式:莫云芳,莫云彪,覃娅玲,等. MMP9、SOD、NSE 联合检测对脑震荡的辅助诊断价值[J]. 检验医学与临床,2022,19(4):486-

脑震荡是轻度颅脑损伤引起的临床综合征,症状包括短暂意识丧失后随即清醒、逆行性遗忘、头痛等,该病多见于事故和各种暴力(轻度)案件。脑震荡是严重的公共健康问题,然而目前临床对于该病的诊断检查仍旧局限于临床诊断,而缺乏相应的客观辅助检查指标。大脑血管的基底膜主要由细胞外基质(ECM)构成,而基质金属蛋白酶-9(MMP9)是一种能降解 ECM 的蛋白酶,在基底膜降解中起着主要作用,病理条件下,MMP9 能对中枢神经系统表现出较强的破坏性,进而加重脑部疾病^[1-3]。超氧化物歧化酶(SOD)是一种酶蛋白质,对保护机体免受氧自由基的损害有重要作用。有研究指出,SOD 能有效清除氧自由基,减轻脑损伤^[4]。神经元特异性烯醇化酶(NSE)是神经元和神经内分泌细胞特有的酶,可作为评价神经细胞损伤严重程度及判断预后的敏感指标。目前,MMP9、SOD 及 NSE 已经广泛应用于脑部损伤和其他多种疾病的预后及病情评估,但在脑震荡中的应用鲜见报道。本研究对 84 例脑震荡患者进行相关检测,并分析 MMP9、SOD、NSE 水平对脑震荡的辅助诊断价值,为临床诊治脑震荡提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2018 年 4 月至 2020 年 8 月在重庆市九龙坡区人民医院住院的 84 例脑震荡患者作为研究组。研究组中男 56 例,女 28 例;年龄 19~63 岁,平均(40.38±3.62)岁;车祸伤 49 例,击打伤 16 例,坠伤落 12 例,运动伤 7 例;到该院时格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分 14 分 21 例,15 分 63 例。研究组纳入标准:(1)符合《现代颅脑损伤学(第 2 版)》^[5]中轻度创伤性脑损伤(脑震荡)的诊断标准;(2)均于受伤后 8 h 内来院就诊;(3)头部外伤明确,轻度意识障碍,昏迷时间<30 min;(4)神经检查无阳性体征;(5)影像学检查颅内无异常;(6)患者临床资料完整。研究组排除标准:(1)中、重型创伤性脑损伤;(2)合并多发性或复发性损伤;(3)中枢神经系统疾病及凝血功能障碍者;(4)存在精神类疾病或交流不全者。选取同期体检的 72 例健康者作为对照组,男 48 例、女 24 例,年龄 18~63 岁、平均(40.44±3.59)岁。对照组纳入标准:(1)心肺功能正常,且不存在各种急慢性疾

病;(2)体检资料完整;(3)无脑部损伤和既往颅脑损伤史。对照组排除标准:(1)存在自身免疫性疾病或凝血障碍者;(2)合并多发性或复发性损伤;(3)存在恶性肿瘤;(4)中枢神经系统疾病。本次研究经重庆市九龙坡区人民医院伦理会批准同意。所有研究对象对本研究知情同意。

1.2 方法 研究组患者在入院后(伤后 8 h 内)、对照组在体检当日抽取空腹肘静脉血标本 5 mL,常温放置 1 h 后,3 000 r/min(离心半径为 10 cm)持续离心 15 min 留取血清待检测。采用酶标仪(美国 Bio-Rad 公司 BIO-RAD 680)检测 MMP9 及 NSE 水平,试剂盒由上海高创化学科技有限公司提供;采用全自动电化学发光分析仪(罗氏 Cobas 6000)检测 SOD 水平。检测流程均严格按照说明书进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间采用独立样本 *t* 检验、组内均采用配对样本 *t* 检验;计数资料以例数、百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标检测对脑震荡的诊断价值分析;以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 MMP9、SOD、NSE 水平比较 与对照组比较,研究组 MMP9 及 NSE 水平明显升高,而 SOD 水平明显降低,差异均有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 1 两组 MMP9、SOD、NSE 水平比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	MMP9(ng/mL)	SOD(U/mL)	NSE(μg/L)
研究组	84	39.15±14.24	88.94±12.81	14.01±1.08
对照组	72	21.06±5.96	107.29±17.87	9.11±2.34
<i>t</i>		10.047	7.442	17.276
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 两组 MMP9、SOD 及 NSE 联合检测对脑震荡的诊断价值 ROC 曲线分析显示,MMP9、SOD 及 NSE 联合检测诊断脑震荡的曲线下面积(AUC)、灵敏度及特异度均高于 MMP9、SOD 及 NSE 的单项检测(*P*<0.05)。见表 2、图 1。

表 2 MMP9、SOD 及 NSE 联合检测对脑震荡的诊断价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	95%CI	<i>P</i>
MMP9	81.0	84.7	0.657	0.838	0.771~0.905	<0.001
SOD	60.7	87.5	0.482	0.779	0.706~0.852	<0.001
NSE	88.3	77.8	0.611	0.837	0.772~0.901	<0.001
MMP9+SOD+NSE	88.1	86.1	0.742	0.925	0.883~0.968	<0.001

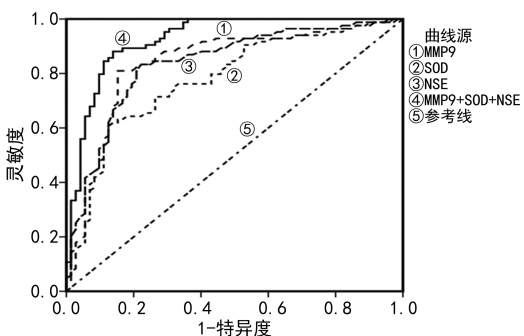


图 1 MMP9、SOD、NSE 单项及联合检测诊断脑震荡的 ROC 曲线

3 讨 论

脑震荡通常定义为中枢神经系统的暂时性功能障碍。有研究指出,英国每年有 100 万人以上患脑震荡,病死率约为 9/10 万,占住院死亡总数的 1%^[6]。该病损伤的原因多数为坠落伤,其次为殴打伤及交通事故。还有研究表明,交通事故引起的颅脑损伤患者占住院患者的 15% 左右,且其死亡率高(58%),严重威胁患者的生命安全^[7]。目前,临床对于该病的诊断主要靠医师询问病史及体格检查,但此方法对判断病情不够客观,故寻找快速、有效的确诊方法十分必要。既往一致认为脑震荡仅仅是中枢神经系统的暂时性功能障碍,并无可见性器质性损害,在人体解剖和病理组织上均未发现病变,所表现的是一过性脑功能抑制,这可能与暴力所引起的脑细胞分子紊乱、神经传导阻滞及中间神经元受损等因素有关^[8-9]。但近年来有研究指出,脑震荡患者的酶系统可影响轴突传导或细胞代谢发生紊乱,从而引起脑组织一系列继发性损害。脑震荡患者释放的蛋白质可通过受损的血脑屏障进入血液^[10]。因此,临床可通过检测患者血液中的神经系统相关蛋白进行诊断。

脑震荡可破坏患者血脑屏障,使其通透性增强,屏障作用减弱,致使一些蛋白成分透过血脑屏障释放入血或脑脊液。而 NSE 是目前受到广泛关注的与脑损伤有关的神经特异性血清标志物。有研究指出,NSE 与颅脑损伤、各种神经损伤的预后及严重程度紧密相关^[11]。NSE 是一种大分子蛋白质物质,其在正常周围体液中含量极少,而在脑组织中分布较多。且近年来,相关研究发现,颅脑神经受损后,部分神经元坏死继而崩解,脑神经组织细胞膜的完整性遭到破坏,迫使神经细胞中 NSE 扩散入脑积液和细胞间隙中^[12]。本研究发现,研究组 NSE 水平显著高于对照组($P<0.05$),说明血脑屏障受损后,NSE 水平也随之增高,提示可将 NSE 水平用于评估脑震荡。

MMP9 可控制 ECM 的降解和重塑,影响细胞的结构和功能,从而参与多种疾病的病理过程。血脑屏

障的完整性对于脑血管至关重要,而 MMP9 可通过攻击基底固有层蛋白,降解Ⅳ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ型胶原及明胶等,破坏 ECM 和基底膜,降解紧密连接复合物的组成部分而破坏血脑屏障,造成血管损伤,最终导致一系列脑损伤^[13]。此外,有研究指出,MMP9 被认为是最好的生物标志物,其水平在脑损伤后显著改变^[14]。本研究发现,研究组 MMP9 水平显著高于对照组($P<0.05$),提示 MMP9 可能参与脑震荡的病理进程。分析原因与 MMP9 能破坏血脑屏障、能诱导脑创伤后神经细胞死亡并能导致继发性脑损害有关。

SOD 可将超氧化物阴离子自由基催化成过氧化氢,再经过氧化氢酶作用转化为水和氧气从而清除神经细胞外间隙的自由基。既往有学者指出,脑震荡可引发机体的抗模型结构脂质过氧化作用及对细胞的抗氧化保护作用减弱^[10]。正常情况下,脑内微小血管的内皮细胞含有多种酶,而人体的抗氧化机制能够清除体内大部分的自由基,但在病理条件下,自由基产生过多,超出过氧化氢酶的降解作用时,可引起严重的脑细胞损伤^[15-16]。本研究发现,研究组 SOD 水平显著低于对照组($P<0.05$),提示 SOD 与脑震荡发生、发展具有一定相关性,可作为脑震荡患者的潜在诊断指标。推测可能与超氧化物阴离子自由基与生物膜的多不饱和脂肪酸发生脂质过氧化反应,导致细胞的膜性结构损伤,从而影响脑细胞的功能有关。

本研究还发现,经 ROC 曲线分析,MMP9、SOD 及 NSE 联合检测诊断脑震荡的 AUC、灵敏度及特异度均高于 MMP9、SOD 及 NSE 的单独检测($P<0.05$),提示 MMP9、SOD 及 NSE 联合检测对脑震荡的诊断价值较高。本研究由于纳入病例较少,可能结果存在一定偏倚,希望将来能加大样本量进一步证实。

综上所述,与单项检测相比,MMP9、SOD 及 NSE 3 项指标联合检测能显著提高诊断脑震荡的灵敏度及特异度,具有良好的辅助诊断价值。

参考文献

[1] 闫德祺,王刚,高玉松,等. 脑震荡的诊疗研究进展[J]. 华国防医学杂志,2018,32(2):133-136.

[2] POWELL M A,BLACK R T,SMITH T L,et al. Matrix metalloproteinase 9 and osteopontin interact to support synaptogenesis in the olfactory bulb after mild traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma,2019,36(10):1615-1631.

[3] PETRONE A B,GIONIS V,GIERSCH R,et al. Immune biomarkers for the diagnosis of mild traumatic brain injury[J]. Neuro Rehabilitation,2017,40(4):501-508.

[4] 方存贵,陈美银,经俊,等. 丙泊酚用于颅脑损伤手术患者的麻醉效果及对血清 SOD、颅内压的影响[J]. 现代生物医学进展,2020,20(14):168-171. (下转第 492 页)

[3] 冯燕,罗志刚. RDW、NLR 联合 MPV 对老年急性胰腺炎持续性器官衰竭患者的预测[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(4):785-788.

[4] 杨珠莹,谢齐贵,陈湛蕾,等. 血清 CRP 与 PCT 及脂肪酶对重症急性胰腺炎患者发生感染性胰腺坏死的预测[J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(11):1693-1696.

[5] 冯所远,符史健. 血清淀粉酶、C 反应蛋白、降钙素原与尿胰蛋白酶原激活肽联合检测对急性胰腺炎的诊断价值[J]. 中国普通外科杂志, 2018, 27(3):377-381.

[6] 杜奕奇,陈其奎,李宏宇,等. 中国急性胰腺炎诊治指南: 2019 年,沈阳[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(12):2706-2711.

[7] 江玮琪,方俊杰,郭琪焕,等. 急性胰腺炎患者腹腔感染的危险因素和病原学分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(10):2282-2285.

[8] 李正良,蔡瑜,张顺财. PCSK9 对急性胰腺炎局部并发症及不良预后事件的预测价值[J]. 中国临床医学, 2019, 26(3):413-419.

[9] 冉桥生,项贵明,刘飞,等. MPV、NLR、MLR 与急性胰腺炎的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(13):1819-1821.

[10] YU W Q, ZHANG S Y, FU S Q, et al. Dexamethasone protects the glycocalyx on the kidney microvascular endothelium during severe acute pancreatitis[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2019, 20(4):355-362.

[11] 钟瑞,徐欢,彭燕,等. 血清载脂蛋白 A1 和载脂蛋白 B/A1 比值对重型急性胰腺炎的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(3):631-635.

[12] ZHANG F X, LI Z L, ZHANG Z D, et al. Prognostic value of red blood cell distribution width for severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2019, 25(32):4739-4748.

[13] 汪俏妹,罗明武,肖冰. 红细胞分布宽度评估急性胰腺炎严重程度的价值[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(7):993-996.

[14] 周强,姚杰,杨凯,等. 平均血小板体积在急性胆源性和非胆源性胰腺炎中的临床应用[J]. 安徽医科大学学报, 2017, 52(9):1388-1391.

[15] 刘伟伟,丁士芳. 肠内免疫营养支持联合 CBP 对老年重症急性胰腺炎患者症状改善及血清 DAO、AMY、LPS 水平变化的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(22):2774-2779.

[16] 李丹,刘凤奎,王国兴. RDW、MPV 联合炎症指标 PCT 及 APACHE II 评分对急性胰腺炎病情的预测价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(18):1943-1947.

[17] 左丽婷,张海蓉,陈建,等. 急性胰腺炎并发胸腔积液的影响因素研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(18):2194-2199.

[18] 宋克玉,吴旭平,宋为娟. 红细胞分布宽度和 D-二聚体联合检测在急性胰腺炎严重程度判断中的意义[J]. 中南医学科学杂志, 2018, 46(5):529-531.

[19] 郑丹,张胜,崔可,等. 平均血小板体积联合红细胞分布宽度对重症急性胰腺炎预后的价值[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(8):1294-1296.

[20] 王洋一,胡宏章,王军荐,等. 联合检测血清 PCT、IL-6、CRP、AMY 及 LPS 对急性胰腺炎的诊断价值[J]. 西部医学, 2019, 31(12):1943-1947.

(收稿日期:2021-03-18 修回日期:2021-11-29)

(上接第 488 页)

[5] 江基尧,朱诚,罗其中. 现代颅脑损伤学[M]. 2 版. 上海:第二军医大学出版社, 2004.

[6] JACKSON W T, STARLING A J. Concussion evaluation and management[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(2):251-261.

[7] HON K L, LEUNG A K, TORRES A R. Concussion: a global perspective[J]. Semin Pediatr Neurol, 2019, 30:117-127.

[8] SILVERBERG N D, IACCARINO M A, PANENKA W J, et al. American congress of rehabilitation medicine brain injury interdisciplinary special interest group mild TBI task force. Management of concussion and mild traumatic brain injury: a synthesis of practice guidelines[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2020, 101(2):382-393.

[9] KAZL C, TORRES A. Definition, classification, and epidemiology of concussion[J]. Semin Pediatr Neurol, 2019, 30:9-13.

[10] 董贺文,代号,夏勇军,等. 大鼠脑震荡伤后诱导型一氧化氮合酶与胶质纤维酸性蛋白表达比值随损伤时间变化的关系研究[J]. 华西医学, 2016, 31(4):125-130.

[11] 朱元. 柴胡细辛汤辅助低能量氦氖激光血管内照射治疗脑震荡后遗症疗效及对血清 S-100B、NSE、GFAP 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(1):63-65.

[12] 马景鑑,刘云阳,李晋,等. 弥散张量成像和血清生化指标在急性轻型颅脑损伤评价中的作用[J]. 中华神经外科杂志, 2019, 35(2):172-176.

[13] 汪棋笙,丁华强,廖帅,等. 丙戊酸钠对创伤性颅脑损伤大鼠脑组织中金属基质蛋白-9 及水通道蛋白 4 表达的影响[J]. 医学研究生学报, 2019, 32(8):809-814.

[14] 蒋光元,罗超,彭彤,等. 麝香酮对大鼠创伤性脑损伤后早期 MMP9 蛋白表达的影响[J]. 中国中医急症, 2018, 27(1):90-93.

[15] 吴志宝,孙国柱,孙博宇,等. 氧化应激在大鼠液压冲击性脑损伤中的时程变化和意义[J]. 脑与神经疾病杂志, 2016, 24(12):727-730.

[16] QIN H, QIN J, HU J, et al. Malva sylvestris attenuates cognitive deficits in a repetitive mild traumatic brain injury rat model by reducing neuronal degeneration and astrogliosis in the hippocampus[J]. Med Sci Monit, 2017, 25(23):6099-6106.

(收稿日期:2021-04-21 修回日期:2021-12-15)