

• 论著 •

急性颅脑损伤患者血清及脑脊液中炎症因子的变化及临床意义

安模, 苗露, 黄春云, 倪殿军

深圳市龙华人民医院神经外科, 广东 深圳 518109

摘要:目的 探讨炎症细胞因子 IL-1 β , IL-6 与颅脑损伤程度的关系及临床意义。方法 对近年来我院收治的 780 例急性颅脑损伤患者按损伤程度分组(轻、中、重及特重型组), 检测血清及脑脊液中 IL-1 β 及 IL-6 水平, 并对比了不同程度急性颅脑损伤患者上述因子水平的差异并分析其临床意义。结果 轻型、中型、重型及特重型颅脑损伤患者血清及脑脊液 IL-1 β 及 IL-6 水平均显著增加, 而重型和特重型颅脑损伤患者两种因子水平要显著高于其他患者, 死亡患者 IL-1 β 及 IL-6 水平高于其他所有患者。结论 血清及脑脊液中 IL-1 β 及 IL-6 水平与颅脑损伤的程度密切相关, 能够作为临床监测指标。

关键词: 颅脑损伤; 血清; 脑脊液; 炎症因子

Changes in proinflammatory cytokines in serum and cerebrospinal fluid and their clinical significance in patients with traumatic brain injury

AN-Mo, MIAO-Lu, HUANG CHUN-yun, LI Dian-jun. The Shenzhen Longhua people's Hospital, Guangdong, ShenZhu 518109

Abstract: Objective To investigate the relationship of interleukin (IL)-1 β and IL-6 levels with the severity of traumatic brain injury (TBI) and their clinical significance. **Methods** A total of 780 patients with TBI, who were admitted to our hospital from April 2009 to April 2013, were divided into mild, moderate, severe, and highly severe groups. The levels of IL-1 β and IL-6 in serum and cerebrospinal fluid (CSF) were measured. The IL-1 β and IL-6 levels were compared between these groups, and their clinical significance was analyzed. **Results** IL-1 β and IL-6 levels were significantly increased in the mild, moderate, severe, and highly severe groups. The severe and highly severe groups had significantly higher IL-1 β and IL-6 levels than the other two groups, while the patients who died had higher IL-1 β and IL-6 levels than other patients. **Conclusions** The levels of IL-1 β and IL-6 in serum and CSF are closely related to the severity of TBI and can be used as clinical monitoring indices.

Key words: traumatic brain injury; serum; cerebrospinal fluid; proinflammatory cytokine

急性颅脑损伤后的继发性脑损害是导致患者高死亡率及预后差的重要原因之一^[1]。近年来颅脑损伤的发病机制研究不断深入, 炎症反应是当前研究热点。目前认为, 炎症因子是急性颅脑损伤病理生理过程中的一个重要构成因素^[2]。本文针对近年来我院收治的急性颅脑损伤患者血清及脑脊液中 IL-1 β 及 IL-6 水平进行检测, 并对比了不同程度急性颅脑损伤患者上述因子水平的差异及临床意义。现报道如下。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

本组收集 2009.4 ~ 2013.4 期间在我院神经外科住院治疗的 780 例急性颅脑外伤病例的临床

资料进行分析。其中男性 569 例, 女性 211 例; 年龄 19 ~ 78 岁, 平均年龄 38.43 \pm 2.45 岁。致伤原因包括交通事故 454 例 (58.20%), 高空坠落 197 例 (25.65%), 砸伤 84 例 (10.94%), 打击伤 25 例 (3.26%), 其它原因 20 例 (1.95%)。损伤种类包括脑挫裂伤 220 例, 颅内血肿 254 例, 硬膜下血肿 189 例, 脑挫裂伤合并硬膜外血肿 117 例。所有收集的病例均符合以下条件: ①受伤后 24 h 内入院接受治疗; ②入院诊断均经影像学确诊 (头部 CT); ③无其他部位严重合并伤; ④无休克等严重伤害。另选取 20 例同期体检者为健康对照组, 其中男性 13 例, 女性 7 例, 年龄 35 ~ 69 岁, 平均年龄 41.42 \pm 4.53 岁。

收稿日期: 2013-07-01; 修回日期: 2013-10-12

作者简介: 安模 (1964-), 男, 大学本科, 副主任医师, 主要从事脑外科方面的研究工作。

1.2 分组

根据王忠诚神经外科学^[1],所有入组患者按GOS评分分为四组, I: 轻型, 共256例; II: 中型, 321例; III: 重型, 191例; IV: 特重型12例。

1.3 标本采集及处理

四组患者均于伤后1、3、7、10及14天取脑脊液或血清。采集时间为上午8:00, 脑脊液经腰穿引流管采集, 血液标本来源于静脉采血。所采集的脑脊液和血液标本均在室温条件下经4000转/分离心15分钟, 取上清液后分装并编号置于-20℃冰箱保存, 健康对照组只抽取一次脑脊液及采血一次, 离心及保存方法与颅脑损伤患者相同。

采用酶联免疫吸附剂测定(Enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)对脑脊液及血清样本中的IL-1β及IL-6进行测定, 试剂盒为sigma公司出品的Human Interleukin ELISA Kit。操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.4 统计学处理

计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。数据均采用SPSS 20.0进行分析, 两两比较采用t检验, 组间比较采用单因素方差分析, P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者预后情况

I: 轻型, 共256例; II: 中型, 321例; III: 重型, 191例; IV: 特重型12例。

7例患者在入院14天内死亡, 均为特重型颅脑损伤; 植物生存18例, 其中特重型患者3例, 重

型13例, 中型2例, 无轻型病例; 重残86例, 其中特重型1例, 重型62例, 中型21例, 轻型2例; 中残187例, 其中特重型1例, 重型96例, 中型70例, 轻型20例; 剩余未列入患者为预后良好患者, 共482例, 其中无特重型病例, 重型20例, 中型228例, 轻型234例。

2.2 血清及脑脊液中IL-1β测定结果

四组患者血清中IL-1β水平均于7d达到最高峰, 重型损伤组及特重型损伤患者1d脑脊液IL-1β水平即达到顶峰, 随后出现下降, 中型及轻型颅脑损伤患者3d脑脊液IL-1β水平达到顶峰。四组颅内损伤患者血清及脑脊液IL-1β水平都显著高于健康对照组。在所选时间点, 重型和特重型颅脑损伤患者血清及脑脊液IL-1β水平均显著高于轻型及中型颅脑损伤患者(P<0.05), 而后两种损伤患者的血清及脑脊液IL-1β水平无显著差异(P>0.05)。具体如表1所示(表中数据不包括死亡患者)。

2.3 血清及脑脊液中IL-6测定结果

重型及特重型颅脑创伤组血清及脑脊液中的IL-6值迅速升高, 于伤后第1天达到高峰, 在入院后1、3、7、10及14d水平与轻型、中型及健康对照组血清及脑脊液IL-6水平相比具有显著差异(P<0.05)。中型及轻型颅脑损伤组患者血清及脑脊液中IL-6水平均在入院后3d达到最高峰, 同时两组各时间点IL-6水平相比无统计学意义(P>0.05), 但都要显著高于健康对照组(P<0.05)。具体如表2所示(表中数据不包括死亡患者)。

表1 不同组别血清及脑脊液中IL-1β含量(pg/ml $\bar{x} \pm s$)

时间	对照组		轻型损伤组		中型损伤组		重型损伤组		特重型损伤组	
	血清	脑脊液	血清	脑脊液	血清	脑脊液	血清	脑脊液	血清	脑脊液
1 d	4.32±0.75*	4.93±2.67*	8.31±1.41	31.47±3.37	8.83±1.26	33.41±4.72	17.02±1.97 [ⓧ]	52.24±11.25 [ⓧ]	19.42±2.57 [ⓧ]	57.54±11.34 [ⓧ]
3 d	4.32±0.75*	4.93±2.67*	11.53±1.29	32.72±4.62	11.36±1.25	34.52±3.51	21.14±2.53 [ⓧ]	42.42±2.33 [ⓧ]	22.46±1.52 [ⓧ]	46.32±2.32 [ⓧ]
7 d	4.32±0.75*	4.93±2.67*	16.79±1.25	22.12±3.84	17.14±1.62	18.26±5.31	26.13±5.24 [ⓧ]	32.16±7.53 [ⓧ]	27.52±2.36 [ⓧ]	34.25±4.53 [ⓧ]
10 d	4.32±0.75*	4.93±2.67*	14.02±1.63	14.26±4.12	13.51±1.46	13.26±4.27	21.27±2.17 [ⓧ]	25.24±7.27 [ⓧ]	22.62±1.62 [ⓧ]	25.26±5.22 [ⓧ]
14 d	4.32±0.75*	4.93±2.67*	8.26±1.42	12.22±3.94	8.52±1.03	12.28±4.46	13.47±3.15 [ⓧ]	21.35±4.52 [ⓧ]	14.36±2.64	20.42±2.35 [ⓧ]

注: *与轻型、中型、重型及特重型颅脑损伤组患者相比P<0.05; [ⓧ]与中型及轻型颅脑损伤组患者相比P<0.05。

表2 不同组别血清及脑脊液中IL-6含量(pg/ml $\bar{x} \pm s$)

时间	对照组		轻型损伤组		中型损伤组		重型损伤组		特重型损伤组	
	血清	脑脊液	血清	脑脊液	血清	脑脊液	血清	脑脊液	血清	脑脊液
1 d	5.62±1.25*	8.35±1.46*	23.18±1.94	91.41±13.52	19.42±2.57	87.54±11.34	43.16±3.52 [ⓧ]	133.28±11.36 [ⓧ]	46.37±4.15 [ⓧ]	138.21±15.36 [ⓧ]
3 d	5.62±1.25*	8.35±1.46*	43.27±2.16	101.15±11.63	27.46±1.52	99.32±2.32	44.41±4.26 [ⓧ]	125.62±23.21 [ⓧ]	44.42±5.34 [ⓧ]	125.64±21.18 [ⓧ]
7 d	5.62±1.25*	8.35±1.46*	26.34±1.85	61.36±5.57	25.52±2.36	64.25±4.53	45.26±2.24 [ⓧ]	72.16±13.27 [ⓧ]	48.31±5.26 [ⓧ]	74.52±15.18 [ⓧ]
10 d	5.62±1.25*	8.35±1.46*	11.94±2.16	37.31±8.35	17.62±1.62	32.26±5.22	32.15±3.94 [ⓧ]	47.26±11.36 [ⓧ]	34.51±5.23 [ⓧ]	49.21±15.31 [ⓧ]
14 d	5.62±1.25*	8.35±1.46*	8.27±1.38	13.36±2.83	11.36±2.64	15.42±2.35	28.36±2.46 [ⓧ]	32.52±6.26 [ⓧ]	30.24±3.29 [ⓧ]	31.25±4.24 [ⓧ]

注: *与轻型、中型、重型及特重型颅脑损伤组患者相比P<0.05; [ⓧ]与中型及轻型颅脑损伤组患者相比P<0.05。

2.4 不同预后患者血清及脑脊液中 IL-1β 及 IL-6 测定结果

不同预后患者两种炎症因子表达情况如表 3、4 所示,由于死亡患者均在入院后 10 d 内死亡,故

可见死亡、植物生存及重残患者的两种炎症因子表达量要显著高于中残及预后良好患者 ($P < 0.05$)。而死亡及植物生存患者表达量无显著差异 ($P > 0.05$),但均显著高于重残患者(表 5)。

表 3 不同预后血清及脑脊液中 IL-1β 含量 (pg/ml $\bar{x} \pm s$)

时间	死亡		植物生存		重残		中残		良好	
	血清	脑脊液	血清	脑脊液	血清	脑脊液	血清	脑脊液	血清	脑脊液
1 d	66.14 ± 3.27 ^{△*}	161.15 ± 12.41 ^{△*}	51.14 ± 3.52 ^{△*}	137.63 ± 10.16 ^{△*}	33.51 ± 2.64 [△]	87.54 ± 11.34 [△]	7.15 ± 1.32	34.56 ± 10.21	9.33 ± 1.25	36.13 ± 2.72
3 d	64.41 ± 5.11 ^{△*}	165.42 ± 21.25 ^{△*}	64.36 ± 3.17 ^{△*}	121.18 ± 21.52 ^{△*}	44.17 ± 2.46 [△]	99.32 ± 2.32 [△]	14.31 ± 1.27	38.16 ± 2.16	12.28 ± 1.11	31.42 ± 3.34
7 d	58.31 ± 6.13 [△]	94.44 ± 13.11 ^{△*}	56.52 ± 2.29 ^{△*}	72.43 ± 11.75 ^{△*}	46.26 ± 2.14 [△]	64.25 ± 4.53 [△]	15.16 ± 2.16	23.18 ± 3.41	18.21 ± 1.18	21.53 ± 3.36
10 d	54.27 ± 4.31 ^{△*}	49.21 ± 14.57 ^{△*}	54.21 ± 2.14 ^{△*}	45.43 ± 10.73 ^{△*}	36.36 ± 2.67 [△]	32.26 ± 5.22 [△]	12.25 ± 1.28	11.11 ± 5.27	12.41 ± 1.43	12.17 ± 3.75
14 d			45.25 ± 2.62 ^{△*}	30.15 ± 4.25 ^{△*}	32.57 ± 2.63 [△]	15.42 ± 2.35 [△]	8.16 ± 1.72	11.17 ± 2.15	6.15 ± 1.34	11.26 ± 3.63

注: [△] 与预后中残及良好患者相比 $P < 0.05$; * 与预后重残患者相比 $P < 0.05$

表 4 不同预后血清及脑脊液中 IL-6 含量 (pg/ml $\bar{x} \pm s$)

时间	死亡		植物生存		重残		中残		良好	
	血清	脑脊液	血清	脑脊液	血清	脑脊液	血清	脑脊液	血清	脑脊液
1 d	41.52 ± 3.93 [△]	138.21 ± 15.36 [△]	41.26 ± 3.52 [△]	121.54 ± 10.35 [△]	39.56 ± 1.34 [△]	84.84 ± 10.86 [△]	13.63 ± 2.31	91.41 ± 13.52	11.31 ± 1.75	88.55 ± 11.26
3 d	42.63 ± 4.19 [△]	125.64 ± 21.18 [△]	46.25 ± 4.13 [△]	124.17 ± 13.94 [△]	47.87 ± 2.63 [△]	96.15 ± 5.17 [△]	23.52 ± 3.51	101.15 ± 11.63	21.62 ± 2.88	96.24 ± 10.25
7 d	49.14 ± 5.15 [△]	74.52 ± 15.18 [△]	47.11 ± 3.73 [△]	72.78 ± 10.37 [△]	25.83 ± 2.28 [△]	69.53 ± 8.26 [△]	14.51 ± 2.51	61.36 ± 5.57	12.65 ± 1.97	60.11 ± 4.62
10 d	33.38 ± 5.64 [△]	39.64 ± 15.31 [△]	35.96 ± 6.14 [△]	42.83 ± 8.94 [△]	27.46 ± 2.69 [△]	31.58 ± 7.73 [△]	11.24 ± 1.74	37.31 ± 8.35	10.63 ± 2.26	32.54 ± 4.75
14 d			29.26 ± 1.83 [△]	28.46 ± 9.52 [△]	24.87 ± 1.73 [△]	12.83 ± 4.16 [△]	8.14 ± 2.15	13.36 ± 2.83	8.63 ± 1.12	11.74 ± 2.25

注: [△] 与预后中残及良好患者相比 $P < 0.05$; * 与预后重残患者相比 $P < 0.05$

表 5 死亡患者血清及脑脊液中 IL-1β 及 IL-6 含量 (pg/ml $\bar{x} \pm s$)

时间	IL-1β		IL-6	
	血清	脑脊液	血清	脑脊液
1 d	66.14 ± 3.27 [△]	161.15 ± 12.41 [△]	62.16 ± 5.21 [△]	162.35 ± 13.16 [△]
3 d	64.41 ± 5.11 [△]	165.42 ± 21.25 [△]	61.35 ± 4.26 [△]	152.17 ± 15.21 [△]
7 d	58.31 ± 6.13 [△]	94.44 ± 13.11 [△]	59.15 ± 3.19 [△]	93.45 ± 11.25 [△]
10 d	54.27 ± 4.31 [△]	49.21 ± 14.57 [△]	44.25 ± 7.31 [△]	65.35 ± 12.17 [△]

3 讨论

急性颅脑损伤是临床上常见的危重急症之一,死亡率高,预后不佳^[2]。近年来颅脑损伤的发病机制研究不断深入,研究证实,急性颅脑创伤后所发生的神经元损伤及死亡大多与继发性炎症反应所致^[3,4]。颅脑损伤的临床研究和动物实验都证明,当损伤发生后,随之而来的病理生理过程与某些炎症细胞因子关系密切,由损伤所导致的炎症因子过度激活能够导致强烈的炎症反应,继而加重继发性脑损伤。

作为介导组织损伤的主要炎症因子,IL-1β 及 IL-6 在颅脑损伤中所发挥的作用已越来越受到人们的重视。研究表明,IL-1β 和 IL-6 在颅脑损伤早期的炎症过程中扮演了极其重要的角色,随着损伤发生时血脑屏障的破坏,单核细胞、巨噬细胞和中性粒细胞等外周血炎症细胞浸润到脑实质内,使 IL-1β 和 IL-6 合成增加^[5,6],触发炎症级联反应进

入正反馈环路。

本研究中,在不同程度的颅脑损伤患者的血清及脑脊液中均检测到了明显增高的 IL-1β 及 IL-6 水平,与国内外已有研究报道较一致^[7-10]。上述两种炎症因子的高含量能够促进炎症细胞的聚集和激活,并增强某些免疫反应过程,如增强嗜中性粒细胞及单核细胞的粘附作用,这些都进一步导致了脑血管结构和血脑屏障的破坏,这可能是颅脑外伤后发生继发性脑组织损伤的机制之一。同时,有研究指出,这些炎症因子的高水平表达能够激活上下游炎症反应通路,造成“瀑布效应”,引发颅脑损伤后的全身炎症反应综合症,并造成颅脑外伤后脑组织的损伤^[7]。相关研究也表明,IL-1β 和 IL-6 在急性颅脑损伤早期的高水平表达可能是引起继发性脑水肿、脑组织缺血以及缺氧的病理生理学基础^[8]。血清及脑脊液中 IL-1β 及 IL-6 的含量差异可能也与颅脑损伤的程度密切相关。周鹏等研究发现急性脑损伤患者脑脊液及血清中 IL-6 含量显著升高,并与脑损伤程度呈正相关^[9]。本研究中特重型和重型颅脑损伤患者炎症因子水平均高于轻型及中型损伤患者,死亡患者的炎症因子水平则高于其他患者。这提示 IL-6 参与了脑损伤后的炎症反应,血清及脑脊液 IL-6 水平越高,脑组织的炎症

反应越重,神经元细胞损伤程度越严重,颅脑损伤程度与血清和脑脊液中的炎性因子水平存在一定的相关性^[10]。此外,IL-1 β 及IL-6水平也与患者预后密切相关。随着患者预后情况的恶化,其血清及脑脊液中IL-1 β 及IL-6的含量也显著增加,这表明测定颅脑损伤患者血清及脑脊液中IL-1 β 及IL-6的含量能够为临床预后的预后提供一定帮助。

此外,本研究中血清及脑脊液中的IL-1 β 及IL-6表现出不同的变化规律,如血清中炎性因子的变化多在入院中期(3-7d)达到最高点,而脑脊液中炎性因子的变化在入院初期便已经达到最高点,这说明对于颅脑损伤患者,应在损伤发生的不同时间采集血清或脑脊液样本,这样才能得到较为有意义的炎性因子测定指标,从而为临床研究提供帮助。

参 考 文 献

- [1] 王忠诚. 王忠诚神经外科学. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005: 284.
- [2] Erta M, Quintana A, Hidalgo J. Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(9): 1254-1266.
- [3] Genét GF, Johansson PI, Meyer MA, et al. Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2013, 30(4): 301-306.
- [4] Papa L, Ramia MM, Kelly JM, et al. Systematic review of clinical research on biomarkers for pediatric traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2013, 30(5): 324-338.
- [5] Scheff SW, Ansari MA, Roberts KN. Neuroprotective effect of Pycnogenol® following traumatic brain injury. *Exp Neurol*, 2013, 239: 183-191.
- [6] del Rey A, Apkarian AV, Martina M, et al. Chronic neuropathic pain-like behavior and brain-borne IL-1 β . *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 12(62): 101-107.
- [7] Lee SH, Kim BJ, Kim YB, et al. IL-1 β induction and IL-6 suppression are associated with aggravated neuronal damage in a lipopolysaccharide-pretreated kainic acid-induced rat pup seizure model. *Neuroimmunomodulation*, 2012, 19(5): 319-325.
- [8] Reinsfelt B, Ricksten SE, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid markers of brain injury, inflammation, and blood-brain barrier dysfunction in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2012, 94(2): 549-555.
- [9] 周鹏,袁志诚,李巧玉. 颅脑损伤后血清TNF- α 和IL-6的含量变化及意义. *临床神经外科杂志*, 2008, 5(2): 83-84.
- [10] Miñambres E, Cemborain A, Sánchez-Velasco P, et al. Correlation between transcranial interleukin-6 gradient and outcome in patients with acute brain injury. *Crit Care Med*, 2003, 31(3): 933-938.