

创伤性脑损伤患者血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平与疾病程度及预后评估的价值研究

郭蔚虹, 孙琼其, 陈瑞娟 (海口市 120 急救中心急救科, 海口 570311)

摘要: 目的 探讨创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 患者血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 及转运蛋白 (translocator protein, TSPO) 水平与疾病程度及预后评估的价值。方法 选取 2018 年 1 月~2020 年 10 月海口市 120 急救中心收治的 TBI 患者 117 例, 根据 28 天预后情况分为存活组 ($n=85$) 和死亡组 ($n=32$)。采用格拉斯哥昏迷评分 (GCS) 分为轻度组 ($n=8$, 13~15 分)、中度组 ($n=62$, 9~12 分) 和重度组 ($n=47$, 3~8 分)。比较各组血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平。应用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平预测 TBI 患者死亡的价值。结果 死亡组血清 IL-1 β (78.35 ± 25.16 ng/L), MMP-9 (65.90 ± 20.28 ng/L) 及 TSPO (8.26 ± 3.15 ng/L) 水平均明显高于存活组 (46.20 ± 11.38 ng/L, 27.63 ± 6.82 ng/L 和 2.17 ± 0.73 ng/L) 差异均有统计学意义 ($t=11.540$, 14.713 和 15.258 , 均 $P<0.001$)。重度组血清 IL-1 β (72.74 ± 23.90 ng/L), MMP-9 (60.82 ± 19.12 ng/L) 及 TSPO (6.70 ± 2.84 ng/L) 水平均明显高于轻中度组 (51.36 ± 13.15 ng/L, 31.74 ± 7.08 ng/L 和 3.52 ± 1.36 ng/L), 差异均有统计学意义 ($t=9.226$, 11.510 和 10.417 , 均 $P<0.001$)。ROC 曲线显示, IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 三项联合预测 TBI 患者死亡的曲线下面积 (0.928, 95%CI: 0.870~0.991) 最大, 其敏感度和特异度分别为 95.0% 和 87.6%。相关分析显示, 死亡组血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平之间均呈正相关 ($r=0.735\sim 0.817$, 均 $P<0.001$)。结论 血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平升高与 TBI 患者的病情严重程度有关, 三项联合检测对评估 TBI 患者的预后具有较好的价值。

关键词: 创伤性脑损伤; 白细胞介素-1 β ; 基质金属蛋白酶-9; 转运蛋白; 预后评估

中图分类号: R651.15; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 06-162-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.035

Value of Levels of Serum IL-1 β , MMP-9 and TSPO in Evaluating the Severity and Prognosis of Traumatic Brain Injury

GUO Wei-hong, SUN Qiong-qi, CHEN Rui-juan

(Department of Emergency, 120 Emergency Center of Haikou City, Haikou 570311, China)

Abstract: Objective To investigate the value of serum interleukin-1 β (IL-1 β), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and transporter protein (TSPO) levels in patients with traumatic brain injury (TBI) and the degree of disease and prognosis. **Methods** 117 patients with TBI admitted to 120 Emergency Center of Haikou City from January 2018 to October 2020 were selected and divided into survival group ($n=85$) and death group ($n=32$) according to the 28 days prognosis. Glasgow Coma Score (GCS) were divided into mild group ($n=8$, 13~15 Score), moderate group ($n=62$, 9~12 Score), severe group ($n=47$, 3~8 Score). The levels of serum IL-1 β , MMP-9 and TSPO were compared in each group. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to analyze the value of serum IL-1 β , MMP-9, and TSPO levels in predicting mortality in patients with TBI. **Results** The levels of serum IL-1 β (78.35 ± 25.16 ng/L), MMP-9 (65.90 ± 20.28 ng/L) and TSPO (8.26 ± 3.15 ng/L) in the death group were significantly higher than those in the survival group (46.20 ± 11.38 ng/L, 27.63 ± 6.82 ng/L and 2.17 ± 0.73 ng/L), the differences were statistically significant ($t=11.540$, 14.713 , 15.258 , all $P<0.001$) respectively. The levels of serum IL-1 β (72.74 ± 23.90 ng/L), MMP-9 (60.82 ± 19.12 ng/L) and TSPO (6.70 ± 2.84 ng/L) in severe group were significantly higher than those in mild and moderate group (51.36 ± 13.15 ng/L, 31.74 ± 7.08 ng/L and 3.52 ± 1.36 ng/L), the differences were statistically significant ($t=9.226$, 11.510 and 10.417 , all $P<0.001$), respectively. The ROC curve showed that the area under the curve (0.928, 95%CI: 0.870~0.991) of three items of IL-1 β , MMP-9 and TSPO combined to predict the death of TBI patients was the largest, and its sensitivity and specificity were 95.0% and 87.6%, respectively. Correlation analysis showed that the levels of serum IL-1 β , MMP-9 and TSPO were positively correlated in the death group ($r=0.735\sim 0.817$, all $P<0.001$). **Conclusion** The elevated levels of serum IL-1 β , MMP-9 and TSPO were associated with the severity of the disease in patients with TBI, and the combination of these three tests has a good value in evaluating the prognosis of patients with TBI.

Keywords: traumatic brain injury; interleukin-1 β ; matrix metalloproteinase-9; translocator protein; prognosis evaluation

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是指外部撞击引起脑组织结构及功能紊乱的严重性脑外伤疾病, 其病情发展迅速、预后较差, 死亡率较高, 已成为造成人类死亡的重大疾病之一^[1]。早期评估 TBI 患者的预后并及时采取有效的措施, 对降低致残、致死风险具有重要的帮助。研究发现, 白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 可通过激活脑内的胶质细胞, 使其释放炎症因子参与炎症反应, 在 TBI 的发生发展中发挥重要作用^[2]。基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 是一种蛋白水解酶, 参与血脑屏障破坏、炎症反应、脑水肿形成和脑创伤后神经细胞死亡等病理过程, 可能是判断 TBI 发展和预后的指标^[3]。转运蛋白 (translocator protein, TSPO) 主要来源于大脑神经胶质细胞中线粒体外膜上, 参与脑外伤的炎症反应调节过程和脑损伤的修复过程^[4]。本研究通过检测 TBI 患者血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平变化, 探讨其预测 TBI 患者病情严重程度及预后的价值, 旨在为 TBI 的救治提供帮助。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月 1 日~2020 年 10 月 31 日海口市 120 急救中心收治的 TBI 患者 117 例, 男性 74 例, 女性 43 例, 年龄 21~72 岁, 平均年龄 44.38 ± 10.56 岁。病例入选标准: ①经头颅 CT 扫描证实存在脑损伤; ②受伤至住院时间 <12h; ③患者知情同意, 愿意配合本次研究。病例排除标准: ①既往存在神经系统疾病、脑外伤史者; ②并发严重心肺肝肾疾病、血液系统疾病及恶性肿瘤疾病者。117 例 TBI 患者根据 28 天预后情况分为存活组 85 例和死亡组 32 例。以入院时格拉斯哥昏迷评分 (glasgow coma score, GCS) 为标准对 TBI 患者昏迷程度进行评估, 其中轻度组 8 例 (GCS 分值为 13~15 分), 中度组 62 例 (GCS 分值为 9~12 分), 重度组 47 例 (GCS 分值为 3~8 分)。各组的性别、年龄、体质指数等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究与患者家属签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 680 型全自动酶标分析仪为 Bio-Rad 公司, 试剂盒购自广州市锐博生物科技有限公司。

1.3 方法 所有患者均于受伤当天住院采集患者空腹静脉血, 检测血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平。血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平采用酶联免疫吸附法检测, 试剂盒由广州市锐博生物科技有限公司提供。

1.4 统计学分析 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析处理, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,

组间比较采用 t 检验。应用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平预测 TBI 患者死亡的价值。相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 死亡组和存活组血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平比较 见表 1。死亡组血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平均明显高于存活组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.001$)。

表 1 死亡组和存活组血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	存活组 (n=85)	死亡组 (n=32)	t 值	P 值
IL-1 β (ng/L)	46.20 \pm 11.38	78.35 \pm 25.16	11.540	<0.001
MMP-9 (ng/L)	27.63 \pm 6.82	65.90 \pm 20.28	14.713	<0.001
TSPO (ng/L)	2.17 \pm 0.73	8.26 \pm 3.15	15.258	<0.001

2.2 重度组和轻中度组血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平比较 见表 2。重度组血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平均明显高于轻中度组, 差异均有统计学意义 (均 $P<0.001$)。

表 2 重度组和轻中度组血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	轻中度组 (n=70)	重度组 (n=47)	t 值	P 值
IL-1 β (ng/L)	51.36 \pm 13.15	72.74 \pm 23.90	9.226	<0.001
MMP-9 (ng/L)	31.74 \pm 7.08	60.82 \pm 19.12	11.510	<0.001
TSPO (ng/L)	3.52 \pm 1.36	6.70 \pm 2.84	10.417	<0.001

2.3 血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平预测 TBI 患者死亡的价值 见表 3, 图 1。血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平预测 TBI 患者死亡的最佳截值分别为 61.38 ng/L, 45.17 ng/L 和 5.10 ng/L, 三项联合检测预测 TBI 患者死亡的曲线下面积 (0.928, 95%CI: 0.870~0.991) 明显高于单项 IL-1 β (0.802, 95%CI: 0.745~0.861), MMP-9 (0.826, 95%CI: 0.770~0.883) 及 TSPO (0.853, 95%CI: 0.782~0.906), 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$), 其敏感度和特异度分别为 95.0% 和 87.6%。

2.4 血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平之间的相关性分析 见图 2。Pearson 相关分析显示, 死亡组血清 IL-1 β 水平与 MMP-9 呈正相关 ($r=0.735$, $P<0.001$), 血清 IL-1 β 水平与 TSPO 呈正相关 ($r=0.762$, $P<0.001$), 血清 MMP-9 水平与 TSPO 呈正相关 ($r=0.817$, $P<0.001$)。

3 讨论

TBI 是全球高发急性创伤事件,也是交通事故致死和致残的重要原因之一,对人类生命健康造成极大的威胁^[5]。IL-1 β 是一种前炎性因子,主要由血管内皮细胞和星形胶质细胞产生,参与脑外伤后多种病理生理过程,在炎症的级联放大反应中发挥

重要作用^[6]。MMP-9 可破坏血管基底膜并降解细胞外基质成分,增加毛细血管通透性,破坏血-脑屏障,参与颅脑损伤后的继发损伤^[7]。TSPO 主要表达分布在胶质细胞,当神经系统发生病变受到损伤后,TSPO 的表达水平显著增加,有望作为脑损伤性疾病的生物标志物^[8]。

表 3 血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平预测 TBI 患者死亡的价值

项目	最佳截值	AUC (95%CI)	P 值	敏感度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
IL-1 β	61.38 ng/L	0.802 (0.745 ~ 0.861)	<0.001	79.4	75.3	78.2	76.5
MMP-9	45.17 ng/L	0.826 (0.770 ~ 0.883)	<0.001	78.2	81.6	84.3	75.7
TSPO	5.10 ng/L	0.853 (0.782 ~ 0.906)	<0.001	85.3	81.2	84.6	82.0
三项联合	-	0.928 (0.870 ~ 0.991)	<0.001	95.0	87.6	89.5	93.6

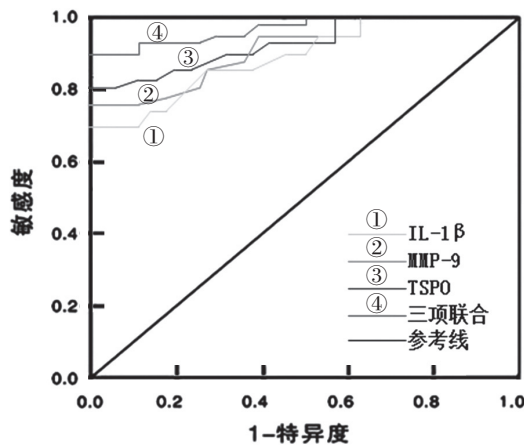


图 1 血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平预测 TBI 患者死亡的 ROC 曲线

本研究结果显示,死亡组血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平均明显高于存活组,且重度组血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平均明显高于轻中度组。

说明血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平可在一定程度上反映 TBI 患者病情的严重程度和预后情况。这可能是脑损伤后激活的神经内分泌系统诱发机体自身调节失衡,继而导致免疫炎症调控网络激活,促进炎症级联反应,引起血清 IL-1 β 及 MMP-9 水平的升高^[9];另一方面在中枢神经系统,TSPO 主要分布在胶质细胞,脑损伤后小胶质细胞被激活,致使 TSPO 表达水平显著升高^[10]。SHAO 等^[11] 研究显示,创伤后血清 IL-1 β 水平与病情的严重程度密切相关,可作为预测脑损伤严重程度的指标。PIJET 等^[12] 研究认为,脑细胞外基质在损伤后神经元连接的重塑中起着重要作用,TBI 后人血中 MMP-9 水平升高,其可能参与了 TBI 的发病过程,在 TBI 治疗方面具有重要作用。另有研究表明,血清 TSPO 水平表达与 TBI 患者的病情进展及预后不良有关,是 TBI 患者预后不良的危险因素,检测 TSPO 水平有利于 TBI 患者的病情评估及预后判断^[13]。

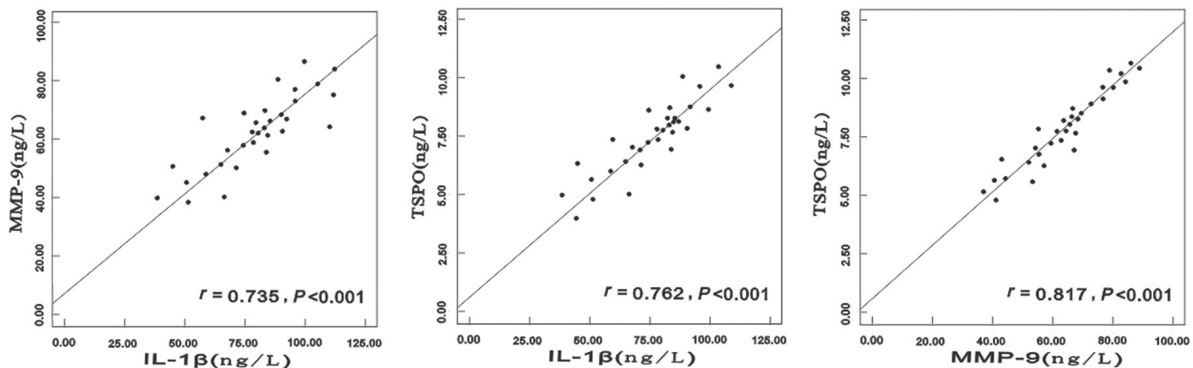


图 2 血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平之间的相关性

本研究 ROC 曲线分析显示, IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 预测 TBI 患者死亡的最佳截值分别为 61.38 ng/L, 45.17 ng/L 和 5.10 ng/L, 三项联合预测 TBI 患者死亡的 AUC 最大,相关性分析也显示,血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平之间具有良好

的相关性。这说明单独检测血清 IL-1 β , MMP-9 及 TSPO 水平预测 TBI 患者预后具有一定的局限性,三项联合检测对预测 TBI 患者预后的效能最大,有助于预测 TBI 患者的死亡情况。SAMATRA 等^[14] 研究发现,血清 IL-1 β 水平在 TBI 患者中升

高,与脑损伤后认知功能障碍有关,对评估TBI患者预后情况具有一定价值。孙秀媛等^[15]研究指出,脑出血患者血清MMP-9水平明显升高,且与患者的脑损伤程度有关,可作为脑损伤患者预后判断的有效指标。LUO等^[16]研究表明,TBI患者血清TSPO水平明显高于对照组,TBI患者炎症、病情进展及预后不良密切相关,可作为预测TBI患者预后的可靠指标。因此,检测TBI患者血清IL-1 β ,MMP-9及TSPO水平有助于判断患者病情的严重程度,从而更好地指导临床尽早救治。

综上所述,血清IL-1 β ,MMP-9及TSPO水平升高与TBI患者的病情严重程度及预后不良有关,三项联合检测对判断TBI患者死亡情况具有较好的价值,同时也为TBI的治疗提供了新的思路。

参考文献:

- [1] MATEU N C. Traumatic brain injury in Denmark 2008-2012[J]. Scandinavian Journal of Public Health, 2020, 48(3): 331-337.
- [2] OZEN I, RUSCHER K, NILSSON R, et al. Interleukin-1 beta neutralization attenuates traumatic brain Injury-Induced microglia activation and neuronal changes in the globus pallidus[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(2): 387.
- [3] WU Muyao, GAO Fan, YANG Xiaomei, et al. Matrix metalloproteinase-9 regulates the blood brain barrier via the hedgehog pathway in a rat model of traumatic brain injury[J]. Brain Research, 2020, 1727(1): 146553.
- [4] DIMITROVA-SHUMKOVSKA J, KRSTANOSKI L, VEENMAN L. Diagnostic and therapeutic potential of TSPO studies regarding neurodegenerative diseases, psychiatric disorders, alcohol use disorders, traumatic brain injury, and stroke: an update[J]. Cells, 2020, 9(4): 870.
- [5] ABDELMALIK P A, DRAGHIC N, LING G S. Management of moderate and severe traumatic brain injury[J]. Transfusion, 2019, 59(S2): 1529-1538.
- [6] HASSAN S A, ARBAB M A, ABDELRAHMAN S F, et al. The significance of mutation in IL-1 β gene and circulatory level for prediction of trauma severity and outcome in traumatic cerebral hemorrhagic contusion[J]. Journal of Acute Medicine, 2020, 10(2): 70-76.
- [7] BRAUNSTEIN M, KUSMENKOV T, BÖCKER W, et al. Influence of massive blood transfusion and traumatic brain injury on TIMP-1 and MMP-9 serum levels in polytraumatized patients[J]. Unfallchirurg, 2019, 122(12): 967-976.
- [8] SHEHADEH M, PALZUR E, APEL L, et al. Reduction of traumatic brain damage by Tspo ligand etifoxine[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2019, 20(11): 2639.
- [9] 唐兆华,王文涛,刘自力,等.阻断ERK信号通路降低大鼠脑创伤后MMP-9的表达及减轻脑水肿[J].南方医科大学学报,2020,40(7):1018-1022. TANG Zhaohua, WANG Wentao, LIU Zili, et al. Blocking ERK signaling pathway lowers MMP-9 expression to alleviate brain edema after traumatic brain injury in rats[J]. Journal of Southern Medical University, 2020, 40(7): 1018-1022.
- [10] QIU Zhikun, LIU Xu, CHEN Yong, et al. Translocator protein 18 kDa: a potential therapeutic biomarker for post traumatic stress disorder[J]. Metabolic Brain Disease, 2020, 35(5): 695-707.
- [11] SHAO H F, LI Z Z, ZHENG X F, et al. Research on the correlation of changes in plasma lncRNA MEG3 with change in inflammatory factors and prognosis in patients with traumatic brain injury[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2019, 23(10): 4341-4347.
- [12] PIJET B, STEFANIUK M, KOSTRZEWSKA-KSIEZYK A, et al. Elevation of MMP-9 levels promotes epileptogenesis after traumatic brain injury[J]. Molecular Neurobiology, 2018, 55(12): 9294-9306.
- [13] 陈欣,朱力.血清转运蛋白联合格拉斯哥评分与休克指数比值对重型颅脑外伤患者预后的预测价值[J].中华医学杂志,2021,101(3):218-223. CHEN Xin, ZHU Li. Prognostic factors of severe traumatic brain injury and the predictive value of serum translocator protein combined with the reverse shock index multiplied by Glasgow Coma Scale [J]. National Medical Journal of China, 2021, 101 (3): 218-223
- [14] SAMATRA D P, NI MADE D P, I PUTU E W. High IL-1 β serum as a predictor of decreased cognitive function in mild traumatic brain injury patients[J]. Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences, 2018, 6(9): 1674-1677.
- [15] 孙秀媛,徐克芳,戴婧.高血压脑出血患者膜联蛋白A7、基质金属蛋白酶-9/基质金属蛋白酶抑制剂-1比值与早期脑损伤的相关性[J].中国老年学杂志,2020,40(6):1155-1158. SUN Xiuyuan, XU Kefang, DAI Jing. Correlation between annexin A7, matrix metalloproteinase-9 / matrix metalloproteinase inhibitor-1 ratio and early brain injury in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2020, 40 (6): 1155-1158
- [16] LUO Lifeng, WENG Jianfeng, CEN Meng, et al. Prognostic significance of serum translocator protein in patients with traumatic brain injury[J]. Clinica Chimica Acta, 2019, 488(1): 25-30.

收稿日期: 2021-01-18

修回日期: 2021-05-04