

· 临床研究 ·

严重颅脑损伤后血清 GFAP、UCH-L1 与 CT 表现及预后的关系*

邓建平¹, 孙晓川¹, 刘科²

(1. 重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016; 2. 重庆市急救医疗中心神经外科 400014)

摘要:目的 探讨严重颅脑损伤后患者血清中神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、泛素羧基端水解酶(UCH-L1)水平变化与 CT 表现及预后的关系。方法 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 62 例严重颅脑损伤患者伤后 12 h 及 36 h 血清 GFAP 和 UCH-L1 水平,所有患者 12 h 内进行头颅 CT 检查,6 个月后所有患者以格拉斯哥预后(GOS)进行预后判断;分析 GFAP 和 UCH-L1 与 CT 表现及预后的关系。另选 56 例健康人员设为对照组。结果 严重颅脑损伤后血清 GFAP、UCH-L1 水平较对照组明显升高($P < 0.01$)。GFAP 在 CT 表现为局灶性损害的患者中的水平要明显高于其在弥漫性损害的患者中的水平($P < 0.05$);UCH-L1 在 CT 表现为弥漫性损害的患者中的水平要明显高于其在局灶性损害的患者组中的水平($P < 0.05$)。预后不良的患者(GOS 1~3 分)的 GFAP 和 UCH-L1 水平明显高于预后良好患者(GOS 4~5 分)($P < 0.05$),GFAP 和 UCH-L1 水平与预后呈负相关($P < 0.05$)。结论 GFAP、UCH-L1 是较好的预测严重颅脑损伤的严重程度及预后的指标。GFAP、UCH-L1 的水平在局灶性和弥漫性脑损害患者中有明显差异,均可以反映不同的受伤类型。相比于单纯 CT 检查,GFAP、UCH-L1 水平能更准确的反映神经系统中不同类型的细胞损害。

关键词: 颅脑损伤;神经胶质纤维酸性蛋白;CT;泛素羧基端水解酶;预后

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.34.005

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)34-4117-03

Relationship between GFAP, UCH-L1 and CT findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury*

Deng Jianping¹, Sun Xiaochuan¹, Liu Ke²

(1. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China;

2. Department of Neurosurgery, Emergency Medical Center of Chongqing City, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of serum glial fibrillary acidic protein(GFAP), ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1), CT findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury. **Methods** Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) was conducted to detect the serum level of GFAP and UCH-L1 in 62 patients with severe traumatic brain injury at the time of 12 h and 36 h after the trauma. CT scans of the brain were obtained within 12 h of injury. Outcome was assessed by glasgow outcome scale (GOS) at 6th month. The relationship between GFAP, UCH-L1, CT findings and outcome were analyzed. 56 healthy persons were selected as control group. **Results** The concentrations of serum GFAP and UCH-L1 of patients were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$); GFAP levels were higher in patients with mass lesions than in those with diffuse injury while UCH-L1 levels were higher in patients with diffuse injury ($P < 0.05$); the levels of GFAP and UCH-L1 of patients with unfavourable outcome(GOS 1-3 scores) were significantly higher than those of patients with favourable outcome(GOS 4-5 scores), and the concentrations of biomarkers were significantly negatively correlated with outcome.

Conclusion Serum levels of GFAP and UCH-L1 are good predictors for severity and outcome in severe traumatic brain injury (TBI). The levels of GFAP and UCH-L1 could reflect different injury pathways which were different in patients with mass lesions and diffuse injury remarkably. GFAP and UCH-L1 could provide better characterization of subjects for specific types of cellular damage than that obtained with CT alone.

Key words: traumatic brain injury; glial fibrillary acidic protein; CT; ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1; outcome

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是神经外科常见疾病,病死率及致残率居各类创伤之首。因此,对严重颅脑损伤进行伤情判断及预后预测显得尤其重要。目前临床主要通过格拉斯哥昏迷评分(glasgow coma scale, GCS)评分及影像学表现对严重颅脑损伤进行伤情判断及预后预测,但都会受到一定的局限,如镇静剂、肌松剂的使用,患者生命体征不稳定难以进行影像学检查等。近年来,采用生化方法来进行伤情判断及预后预测的研究越来越多。神经胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)和泛素羧基端水解酶(ubiquitin carboxy terminal hydrolase L1, UCH-L1)分别主要来源于中樞

神经系统的神经胶质细胞及神经元细胞。其中,UCH-L1 是最近报道用于颅脑损伤后伤情判断及预后预测的标记物,与 GFAP 联合检测可以提高伤情判断及预后预测的敏感性及特异性。同时,在严重颅脑损伤中,不同类型的损伤,这两种标记物的水平增高有差异,本研究依照马歇尔(marshall)CT 分级方法将病例组分为局灶性损伤组和弥漫性损伤组,通过检测 GFAP 和 UCH-L1 在两组中的差异来分析其与 CT 表现的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取于 2010 年 9 月至 2011 年 12 月重庆市

* 基金项目:国家临床重点专科建设项目(财社[2011]170号)。
疾病及神经外科急危重症救治研究。

作者简介:邓建平(1979~),硕士,主治医师,主要从事颅脑创伤、脑血管

急救医疗中心神经外科收治的严重颅脑损伤患者 62 例,纳入标准:(1) 年龄大于 14 岁;(2) 伤后 12 h 内入院;(3) 有明确的颅脑外伤史,无其他严重的系统性合并伤及复合伤;(4) 入院时 GCS \leq 8 分;(5) 无严重心、肺、肝、肾等重要脏器病变;(6) 无恶性肿瘤及其他神经系统及免疫性疾病史;(7) 入院前 1 个月内无手术及创伤史;(8) 住院期间无明确的颅内感染。62 例患者设为实验组,其中男 38,女 24 例,年龄 18~86 岁,平均 46.6 岁;创伤原因包括道路交通事故 36 例、坠落伤 17 例、打击伤 9 例;接受外科手术 35 例,亚低温治疗 36 例。对照组 56 例,为健康体检人员及志愿者,其中男 30 例,女 26 例,年龄 19~79 岁,平均 46.7 岁。实验组中,依照 Marshall CT 分级方法将实验组分为弥漫性损伤组(Marshall I~IV)和局灶性损伤组(Marshall V~VI);根据伤后 6 个月的格拉斯哥预后(Glasgow outcome score, GOS)评分为预后不良组(1~3 分)及预后良好组(4~5 分)。

1.2 方法 实验组在入院后 12 h 及 36 h 分别采集静脉血液标本,离心后取血清于 -80°C 冰箱低温保存。采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)方法分别测定血清 GFAP(购自 R&D 公司)和 UCH-L1(购自 BioVendor 公司)水平。选取两个时间点的均值。对照组只采集 1 次标本,采集、保存及测定方法同实验组。所有病例组患者与伤后 12 h 内进行头颅 CT 扫描。

1.3 统计学处理 采用 SAS 9.0 结合 SPSS 17.00 统计学软件对数据进行分析。计量资料采用均 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;相关性比较采用 Spearman 等级相关分析;各值对损伤类型判断的准确性用受试者工作特征曲线(ROC)分析,以曲线下面积(AUC) >0.7 表示有一定的准确性,以 AUC >0.9 表示有较高的准确性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 实验组与对照组血清 GFAP、UCH-L1 水平的比较 实验组的 GFAP 水平为 $(5.03\pm 0.34)\mu\text{g/L}$,对照组的 GFAP 水平为 $(0.11\pm 0.02)\mu\text{g/L}$,两组差异有统计学意义($P<0.01$);病例组的 UCH-L1 水平为 $(3.52\pm 0.41)\mu\text{g/L}$,对照组的 UCH-L1 水平为 $(0.09\pm 0.02)\mu\text{g/L}$,两组差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 实验组中局灶性损害组与弥漫性损害组两种标记物水平的比较 GFAP 的水平在局灶性损害组中为 $(6.72\pm 0.79)\mu\text{g/L}$,在弥漫性损害组中为 $(1.92\pm 0.26)\mu\text{g/L}$,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析表明:GFAP 预测颅脑损伤的类型(是否为局灶性损害)有较高的准确性(AUC 为 0.92);UCH-L1 的水平在局灶性损害组中为 $(1.07\pm 0.11)\mu\text{g/L}$,在弥漫性损害组中为 $(4.62\pm 0.66)\mu\text{g/L}$,两组差异有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析表明:UCH-L1 预测颅脑损伤的类型(是否为弥漫性损害)有一定的准确性(AUC 为 0.74)。

2.3 两种标记物水平及与预后的关系 预后良好组 GFAP 的水平为 $(2.55\pm 0.13)\mu\text{g/L}$,预后不良组为 $(8.39\pm 0.56)\mu\text{g/L}$,两组差异有统计学意义($P<0.05$);预后良好组 UCH-L1 的水平为 $(1.97\pm 0.08)\mu\text{g/L}$,预后不良组为 $(6.59\pm 0.72)\mu\text{g/L}$,差异有统计学意义($P<0.05$)。Spearman 等级相关分析显示:GFAP、UCH-L1 血清水平峰值与 6 个月后 GOS 评分均呈负相关(r 分别为 -0.84 、 -0.88 , $P<0.05$)。ROC 曲线分析表明,GFAP、UCH-L1 血清水平峰值预测 6 个月后的预

后均有较高的准确性(AUC 分别为 0.93、0.91),其中 GFAP 预测预后灵敏度及特异度分别为 0.932、0.884,UCH-L1 预测预后灵敏度及特异度分别为 0.932、0.884。

3 讨 论

在颅脑损伤中,细胞骨架破裂,血脑屏障受损,产生的炎症瀑布反应,可以导致生物标记物的释放。标记物可释放于脑脊液并通过受损的血脑屏障进入血液循环,通过检测外周血中的标记物的含量可以准确的反映中枢神经系统受损的情况^[1-2]。

目前常用标记物有可溶性 S-100 蛋白(s-100 beta protein, S-100B)、神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)、Tau 蛋白(tau protein, Tau)等,这些在颅脑损伤的伤情判断及预后预测方面,其灵敏度和特异度难以同时令人满意^[3-9]。标记物的选择需要遵循以下原则:能够在血液或脑脊液中迅速出现,具有足够的灵敏度及特异度,能够反应中枢神经系统受损的病理生理机制,能够反映哪些细胞或哪一类细胞受损^[2]。本研究选择的 GFAP 和 UCH-L1 分别来源于中枢神经系统中的神经胶质细胞和神经元细胞,在机体其他组织含量极其微小,其中 UCH-L1 是最近报道用于颅脑损伤后伤情判断及预后预测的标记物,在颅脑损伤组中,这两种标记物的血清水平较对照组显著升高^[10-12]。

研究发现,两种标记物的水平与患者预后有明显的相关性,两者的血清水平均与预后呈明显的负相关,同时,其预测预后的灵敏度和特异度均较高,是较好的进行伤情判断和预后预测的指标。

本研究将颅脑损伤患者按 CT 表现分为弥漫性损伤组和局灶性损伤组,通过比较两组患者中 GFAP 和 UCH-L1 两种标记物的含量,发现了在弥漫性脑损害组中,UCH-L1 的含量显著高于 GFAP,而在局灶性脑损害组中,GFAP 的含量显著高于 UCH-L1。由于神经胶质细胞对神经元细胞的物理支持作用等原因,脑局灶性损害更易导致神经胶质细胞的受损^[12],故在局灶性损害组中 GFAP 的升高更明显;而作为脑的功能性细胞,神经元细胞在脑弥漫性损害中更易受损^[10,13-16],故在弥漫性损害组中 UCH-L1 的升高更明显。本研究结果与现有文献资料报道^[9]吻合。结合颅脑损伤后不同生物标记物的水平变化和 CT 结果,可以让人们更好的理解颅脑损伤的严重程度及病理生理机制,不仅能提高伤情判断及预后预测的准确性,也能为治疗提供帮助。

综上所述,本研究认为:GFAP 和 UCH-L1 是较好的颅脑损伤伤情判断、预后预测的指标。结合标记物水平和影像学结果,有利于帮助分析颅脑损伤的病理、生理机制,为治疗提供帮助。

参考文献:

- [1] Missler U, Wiesmann M, Wittmann G, et al. Measurement of glial fibrillary acidic protein in human blood; analytical method and preliminary clinical results[J]. Clin Chem, 1999, 45(1): 138-141.
- [2] Kövesdi E, Lückl J, Bukovics P, et al. Update on protein biomarkers in traumatic brain injury with emphasis on clinical use in adults and pediatrics[J]. Acta Neurochir (Wien), 2010, 152(1): 1-17.
- [3] Yardan T, Erenler AK, Baydin A, et al. Usefulness of S100B protein in neurological disorders[J]. Pak Med Assoc,

2011,61(3):276-281.

- [4] Sawauchi S, Taya K, Murakami S, et al. Serum S-100B protein and neuron-specific enolase after traumatic brain injury[J]. No Shinkei Geka, 2005, 33(11):1073-1780.
- [5] 李宁, 沈建康, 徐福林, 等. S-100B, NSE 和 MBP 评估重型颅脑损伤预后的研究[J]. 中国临床神经外科杂志, 2004, 9(2):110-112.
- [6] 闫芳, 李胜宾, 李丽娟, 等. 重度颅脑损伤后脑脊液 Tau 蛋白含量与迟发脑积水的关系[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(12):1775-1776.
- [7] Chabok SY, Moghadam AD, Saneei Z, et al. Neuron-specific enolase and S100BB as outcome predictors in severe diffuse axonal injury[J]. Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(6):1654-1657.
- [8] Stein DM, Lindell AL, Murdock KR, et al. Use of serum biomarkers to predict cerebral hypoxia after severe traumatic brain injury[J]. Neurotrauma, 2012, 29(6):1140-1149.
- [9] Žurek J, Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury[J]. Acta Neurochir (Wien), 2012, 154(1):93-103.
- [10] Papa L, Akinyi L, Liu MC, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase is a novel biomarker in humans for severe traumatic brain injury[J]. Crit Care Med, 2010, 38(1):138-144.
- [11] Wiesmann M, Steinmeier E, Magerkurth O, et al. Outcome prediction in traumatic brain injury: comparison of neuro-

logical status, CT findings, and blood levels of S100B and GFAP[J]. Acta Neurol Scand, 2010, 121(3):178-185.

- [12] Mondello S, Papa L, Buki A, et al. Neuronal and glial markers are differently associated with computed tomography findings and outcome in patients with severe traumatic brain injury: a case control study[J]. Critical Care, 2011, 15(3):R156.
- [13] Mondello S, Jeromin A, Buki A, et al. Glial neuronal ratio: a novel index for differentiating injury type in patients with severe traumatic brain injury [J]. Neurotrauma, 2012, 29(6):1096-1104.
- [14] Berger RP, Hayes RL, Richichi R, et al. Serum concentrations of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and α I-spectrin breakdown product 145 kDa correlate with outcome after pediatric TBI[J]. Neurotrauma, 2012, 29(1):162-167.
- [15] Arnaoutakis GJ, George TJ, Wang KK, et al. Serum levels of neuron-specific ubiquitin carboxyl-terminal esterase-L1 predict brain injury in a canine model of hypothermic circulatory arrest [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2011, 142(4):902-910.
- [16] Douglas-Escobar M, Yang C, Bennett J, et al. A pilot study of novel biomarkers in neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy[J]. Pediatr Res, 2010, 68(6):531-536.

(收稿日期:2013-09-08 修回日期:2013-10-22)

(上接第 4116 页)

扫描, 文献也有相关报道^[13-15]。通过本组病例的研究, 建立了本院相应的扫描方案: AIDS 合并 PCP 体质量正常患者胸部低剂量 CT 扫描电压固定为 120 kV, 电流采用 30 mAs。

参考文献:

- [1] Mayo JR, Aldrich J, Muller NL, et al. Radiation exposure at chest CT: a statement of the fleischner society[J]. Radiology, 2003, 228(1):15-21.
- [2] Karabulut N, Ariyurek M. Low-dose CT: practices and strategies of radiologists in university hospitals[J]. Diagn Interv Radiol, 2006, 12(1):3-8.
- [3] Maher MM, Kalra MK, Toth TL, et al. Application of rational practice and technical advances for optimizing radiation dose for chest CT[J]. J Thorac Imaging, 2004, 19(1):16-23.
- [4] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组. 艾滋病诊疗指南[J]. 中华传染病杂志, 2011, 29(10):629-640.
- [5] 郑文龙, 吴爱琴, 许崇永, 等. 成人胸部多层螺旋 CT 低剂量和防护价值[J]. 医学影像学杂志, 2010, 20(2):182-184.
- [6] 宋文艳, 李宏军. 艾滋病合并卡氏肺囊虫肺炎的临床影像学研究[J]. 医学影像杂志, 2010, 20(5):652-655.
- [7] 李宏军, 齐石, 宋文艳, 等. 艾滋病伴肺部感染的临床及影

像学相关问题[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2010, 16(5):420-430.

- [8] 吕圣秀. 艾滋病合并卡氏肺囊虫肺炎肺部 CT 影像学表现[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(6):614-615.
- [9] 吕圣秀. 艾滋病合并卡氏肺囊虫肺炎不同时期的 CT. 表现[J]. 现代医药卫生, 2011, 27(10):1453-1455.
- [10] McCollough CH, Bruesewitz MR, Kofler B, et al. CT dose reduction and dose management tools: overview of available options[J]. Radiographics, 2006, 26(2):503-509.
- [11] 彭刚, 曾勇明, 罗天友, 等. 中国人仿真胸部体模检测多层螺旋 CT 扫描组织器官剂量的研究[J]. 中华放射学杂志, 2011, 45(6):584-588.
- [12] 赵峰, 曾勇明, 吴奇华, 等. ATCM 技术不同调制模式胸部 CT 扫描剂量的实验研究[J]. 重庆医学, 2011, 40(20):1979-1981.
- [13] 郑文龙, 吴爱琴, 许崇永, 等. 成人胸部多层螺旋 CT 低剂量扫描和防护价值[J]. 医学影像学杂志, 2010, 20(2):182-184.
- [14] 何颖竹. 低剂量 CT 扫描在 AIDS 合并肺孢子菌肺炎的应用探讨[J]. 北京医学, 2011, 33(3):207-209.
- [15] 吕士涛, 张艳芳, 李立群. CT 扫描技术与放射防护研究[J]. 中国医学装备, 2010, 7(7):55-56.

(收稿日期:2013-08-15 修回日期:2013-10-22)