

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.12.016  
文章编号: 1005-8982(2020)12-0092-04

## 颅脑损伤患者血清 MCP-1 和 RANTES 水平及其临床意义

杨欣刚<sup>1</sup>, 杨彦楠<sup>2</sup>

(武警海警总队医院 1. 急诊医学科, 2. 卫勤处, 浙江 嘉兴 314000)

**摘要: 目的** 探讨颅脑损伤患者血清单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1) 和调节活化正常 T 细胞表达和分泌因子 (RANTES) 水平及其临床意义。**方法** 选取 2019 年 1 月—2019 年 12 月武警海警总队医院收治的重型颅脑损伤患者 150 例作为颅脑损伤组, 选取同期该院健康体检者 150 例作为对照组。根据是否发生主要不良事件分为不良事件组 51 例和无不良事件组 99 例。测定血清 MCP-1、RANTES、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、S100B 水平。**结果** 颅脑损伤组血清 MCP-1、RANTES、CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  和 S100B 水平高于对照组 ( $P < 0.05$ )。颅脑损伤患者血清 MCP-1、RANTES 水平与入院 GCS 评分呈负相关 ( $r = -0.627$  和  $-0.634$ ,  $P < 0.05$ ), 与血清 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、S100B 水平呈正相关 (MCP-1:  $r = 0.516$ 、 $0.497$ 、 $0.534$  和  $0.558$ ,  $P < 0.05$ ; RANTES:  $r = 0.542$ 、 $0.485$ 、 $0.497$  和  $0.516$ ,  $P < 0.05$ )。不良事件组血清 MCP-1 和 RANTES 水平高于无不良事件组 ( $P < 0.05$ )。颅脑损伤死亡组血清 MCP-1 和 RANTES 水平高于存活组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 颅脑损伤患者血清 MCP-1 和 RANTES 水平升高, 其水平与脑损伤程度、炎症程度、病情严重程度及预后关系密切。

**关键词:** 颅脑损伤; 单核细胞趋化蛋白 1; 调节活化正常 T 细胞表达和分泌因子; 炎症

**中图分类号:** R651.15

**文献标识码:** A

## Clinical significance of serum MCP-1 and RANTES levels in patients with traumatic brain injury

Xin-gang Yang<sup>1</sup>, Yan-nan Yang<sup>2</sup>

(1. Department of Emergency Medicine, Jiaxin, Zhejiang 314000, China; 2. Department Medical service, Armed Police Corps Hospital, Jiaxin, Zhejiang 314000, China)

**Abstract: Objective** To investigate the serum levels of monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1), the regulation of activated normal T cell expression and secretion factor (RANTES) in patients with traumatic brain injury (TBI) and their clinical significance. **Methods** The prospective controlled study was carried out in 150 patients in the TBI group and 150 healthy people in the control group. According to the occurrence of major adverse events, 150 patients of TBI were divided into adverse event group (51 cases) and non-adverse event group (99 cases). The serum MCP-1, RANTES, C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and S100B levels were measured. **Results** The levels of serum MCP-1, RANTES, CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  and S100B in the TBI group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum MCP-1 and RANTES in patients with TBI were negatively correlated with GCS scores ( $r = -0.627$  and  $-0.634$ ,  $P < 0.05$ ), and positively correlated with serum CRP, IL-6, TNF- $\alpha$  and S100B levels (MCP-1:  $r = 0.516$ ,  $0.497$ ,  $0.534$  and  $0.558$ ,  $P < 0.05$ ; RANTES:  $r = 0.542$ ,  $0.485$ ,  $0.497$  and  $0.516$ ,  $P < 0.05$ ). The levels of serum MCP-1 and RANTES in the adverse event group were higher than those in the non-adverse event group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum MCP-1 and RANTES in the death group

收稿日期: 2020-01-18

[通信作者] 杨彦楠, E-mail: yynrp@126.com; Tel: 15957387522

were higher than those in the survival group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The levels of serum MCP-1 and RANTES in patients with TBI are elevated, and their levels are closely related to the degree of brain injury, inflammation, severity of disease and prognosis.

**Keywords:** brain injuries; monocyte chemoattractant protein 1; regulatory activation of normal T cell expression and secretion factors; inflammation

颅脑损伤为神经外科常见疾病, 致残率和致死率高, 重型颅脑损伤患者创伤后机体启动应激反应, 颅内压升高, 影响内分泌和神经的结构功能, 引起全身炎症反应综合征, 容易并发感染, 严重者可发生多器官功能障碍综合征。若能提前预测患者预后并进行有效处理, 则可有效改善患者预后, 但目前临床预测预后的方法较少。炎症反应在颅脑损伤中发挥重要作用, 多种炎症细胞因子参与颅脑损伤的病理过程<sup>[1]</sup>。细胞因子为颅脑损伤炎症的重要递质, 趋化因子在炎症细胞浸润中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1) 和调节活化正常 T 细胞表达和分泌因子 (regulation of activated normal T cell expression and secretion factor, RANTES) 均为炎症性趋化因子, 可调节淋巴细胞分化。在炎症条件下, MCP-1、RANTES 过度表达可募集炎症细胞 (包括活化的效应 T 淋巴细胞及巨噬细胞) 等, 执行免疫应答<sup>[3-4]</sup>。本文对颅脑损伤患者血清 MCP-1、RANTES 水平进行研究, 探讨其临床意义。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选取 2019 年 1 月—2019 年 12 月武警海警总队医院收治的重型颅脑损伤患者 [格拉斯哥昏迷指数 (Glasgow coma scale, GCS) 评分  $< 9$  分] 150 例作为颅脑损伤组, 另取同期本院健康体检者 150 例作为对照组。颅脑损伤组男性 89 例, 女性 61 例; 年龄 20 ~ 60 岁, 平均  $(39.54 \pm 8.67)$  岁; 外伤至入院时间 0.5 ~ 6.0 h, 平均  $(2.57 \pm 1.43)$  h; 入院时 GCS 评分 3 ~ 8 分, 平均  $(5.52 \pm 1.76)$  分; 开放性脑损伤 52 例, 闭合性脑损伤 98 例; 车祸 87 例, 砸伤 31 例, 摔伤 20 例, 其他 12 例。入院时 GCS 评分均由经过培训的人员进行评估, 结果可靠。根据 1 个月内是否死亡分为死亡组 37 例和存活组 113 例。根据是否发生主要不良事件分为不良事件组 51 例和无不良事件组 99 例, 不良事件包括住院期间急性肺损伤、急性创伤性凝血病、急性进展性出血性脑损伤等。对照组男性 85 例, 女性

65 例; 年龄  $(40.02 \pm 9.13)$  岁。本研究通过医院伦理委员会批准。两组年龄、性别比较, 差异无统计学意义, 具有可比性。

**纳入标准:** 受伤后 6 h 内入院, 入院时 CT 或 MRI 等检查确诊为重型颅脑损伤, 年龄 18 ~ 60 岁, 签署知情同意书。

**排除标准:** 合并全身多处严重外伤, 严重心、肝、肾等重要脏器疾病, 妊娠或哺乳期女性, 精神疾病, 感染性或免疫性疾病, 2 周内服用抗菌药物或免疫抑制剂。

### 1.2 研究方法

采集受试者外周静脉血, 分离血清。采用酶联免疫吸附试验测定血清 MCP-1、RANTES、白细胞介素 -6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 - $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、S100B 水平 (试剂盒购自美国 RD 公司), 采用免疫比浊法测定血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平 (试剂盒购自美国 Beckman 公司)。

### 1.3 统计学方法

数据处理分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较用  $t$  检验; 相关分析用 Pearson 法,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清 MCP-1、RANTES 水平及其他指标比较

两组血清 MCP-1、RANTES、CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、S100B 水平比较, 经  $t$  检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 颅脑损伤组高于对照组。见表 1。

### 2.2 颅脑损伤患者血清 MCP-1、RANTES 与入院 GCS 评分、血清 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、S100B 水平的相关性

颅脑损伤患者血清 MCP-1、RANTES 水平与入院 GCS 评分呈负相关 ( $P < 0.05$ ), 与血清 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、S100B 水平呈正相关 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 两组血清 MCP-1、RANTES 及其他指标比较 ( $n=150, \bar{x} \pm s$ )

组别	MCP-1/ (ng/L)	RANTES/ (ng/L)	CRP/ (mg/L)	IL-6/ (pg/ml)	TNF- $\alpha$ / (pg/ml)	S100B/ (pg/ml)
对照组	63.17 $\pm$ 12.57	156.49 $\pm$ 51.26	2.32 $\pm$ 0.47	2.41 $\pm$ 0.52	3.35 $\pm$ 0.86	34.57 $\pm$ 4.34
颅脑损伤组	128.46 $\pm$ 13.15	268.42 $\pm$ 53.17	15.16 $\pm$ 0.63	12.47 $\pm$ 0.74	14.57 $\pm$ 1.02	547.16 $\pm$ 4.35
<i>t</i> 值	43.957	18.561	200.072	136.228	102.998	1021.670
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 颅脑损伤患者血清 MCP-1、RANTES 与入院 GCS 评分、血清 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、S100B 水平的相关分析

指标	MCP-1		RANTES	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
入院 GCS 评分	-0.627	0.000	-0.634	0.000
CRP	0.516	0.000	0.542	0.000
IL-6	0.497	0.000	0.485	0.000
TNF- $\alpha$	0.534	0.000	0.497	0.000
S100B	0.558	0.000	0.516	0.000

### 2.3 颅脑损伤不良事件组和无不良事件组血清 MCP-1、RANTES 水平比较

颅脑损伤不良事件组与无不良事件组血清 MCP-1、RANTES 水平比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 不良事件组较高。见表 3。

### 2.4 颅脑损伤死亡组与存活组血清 MCP-1、RANTES 水平比较

颅脑损伤死亡组与存活组血清 MCP-1、RANTES 水平比较, 经 *t* 检验, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 颅脑损伤死亡组较高。见表 4。

表 3 颅脑损伤不良事件组与无不良事件组血清 MCP-1、RANTES 水平比较 ( $\text{ng/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	MCP-1	RANTES
不良事件组	51	148.31 $\pm$ 13.52	294.56 $\pm$ 54.32
无不良事件组	99	104.26 $\pm$ 13.03	233.12 $\pm$ 54.26
<i>t</i> 值		19.365	6.567
<i>P</i> 值		0.000	0.000

表 4 颅脑损伤死亡组与存活组血清 MCP-1、RANTES 水平比较 ( $\text{ng/L}, \bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	MCP-1	RANTES
死亡组	37	157.13 $\pm$ 13.38	312.64 $\pm$ 55.68
存活组	113	96.54 $\pm$ 13.76	221.16 $\pm$ 56.02
<i>t</i> 值		23.403	8.634
<i>P</i> 值		0.000	0.000

## 3 讨论

急性颅脑损伤可直接导致神经细胞功能障碍、血脑屏障破坏、坏死细胞凋亡, 随后发生级联反应, 大量炎症细胞因子释放, 炎症细胞因子之间相互作用, 加重脑损伤<sup>[5-6]</sup>。当脑损伤时, 体内神经系统可产生大量炎症细胞因子, 发生全身应激反应, 导致炎症细胞因子过度表达和分泌, 血清炎症细胞因子水平升高<sup>[7]</sup>。CRP 和 TNF- $\alpha$  为最常见的血清炎症细胞因子, 颅脑损伤时, 血清 CRP 和 TNF- $\alpha$  水平升高, 通过诱导 IL-6 等炎症细胞因子激活损伤部位附近的白细胞, 导致白细胞快速向受损部位聚集, 产生并释放大量的炎症黏附因子和杀伤因子, 加重脑水肿, 导致脑血管功能紊乱, 损伤脑神经细胞, 产生全身性炎症反应<sup>[8]</sup>。TNF- $\alpha$  还可促进星形细胞产生黏附分子, 活化淋巴细胞, 导致淋巴细胞向脑组织浸润, 加重患者病情<sup>[9]</sup>。

趋化因子变化为炎症反应进展的主要原因, 参与颅脑损伤后炎症反应和微循环障碍的病理生理过程<sup>[10-11]</sup>。趋化因子对白细胞有特异性趋化作用, 包括 CXC 亚族、CC 亚族、CX3C 亚族和 C 亚族趋化因子, 其中最常见的是 CXC 亚族和 CC 亚族趋化因子<sup>[12]</sup>。MCP-1、RANTES 属于 CC 亚族趋化因子成员, 对淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞等单个核白细胞具有趋化作用<sup>[13]</sup>。MCP-1 为单核细胞特异性趋化因子, 在组织损伤后炎症反应中发挥重要作用<sup>[14-15]</sup>。在创伤性颅脑损伤大鼠血清中水平升高, 其升高水平与脑损伤程度呈正相关, 可用于评价大鼠创伤性颅脑损伤的严重程度<sup>[16]</sup>。RANTES 的分布和来源广泛, 多种细胞在组织损伤后均可产生 RANTES<sup>[17-18]</sup>。大脑内皮细胞正常情况下可分泌少量 RANTES, 当受到活化 T 细胞刺激后可产生大量 RANTES, 脑损伤后 PCR、TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子可刺激内皮细胞, 导致内皮细胞分泌大量 RANTES<sup>[19]</sup>。

本文对颅脑损伤患者血清 MCP-1、RANTES 水平进行研究, 发现颅脑损伤组血清 MCP-1、RANTES 水平升高, MCP-1、RANTES 水平与 GCS 评分呈负相

关,与血清 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 、S100B 水平呈正相关;不良事件组血清 MCP-1、RANTES 水平高于无不良事件组;颅脑损伤死亡组血清 MCP-1、RANTES 水平高于存活组。GCS 评分为颅脑损伤患者临床严重程度和预后的重要评价指标。血清 CRP、IL-6、TNF- $\alpha$  为反映颅脑损伤炎症反应程度的主要指标。S100B 为反映颅脑损伤后脑组织损伤程度的重要指标。本研究结果表明, MCP-1、RANTES 可能参与颅脑损伤发病的病理生理过程,血清 MCP-1、RANTES 水平高低与颅脑损伤的病情严重程度、炎症反应程度和预后关系密切。颅脑损伤时 MCP-1 水平升高, MCP-1 对淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞等发挥趋化作用,参与颅脑损伤的炎症反应过程;在颅脑损伤时, T 细胞被活化,活化的 T 细胞产生大量 RANTES;颅脑损伤引起炎症反应,大量释放炎症细胞因子, PCR、TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子刺激内皮细胞,导致其分泌大量 RANTES。因此, MCP-1、RANTES 在颅脑损伤炎症反应中发挥重要作用,其水平高低可反映炎症反应程度和病情严重程度。

综上所述,颅脑损伤患者血清 MCP-1、RANTES 水平升高,监测血清 MCP-1、RANTES 水平对评估患者病情严重程度、炎症反应程度和预后具有一定的指导价值。

#### 参 考 文 献:

- [1] XIONG Y, MAHMOOD A, CHOPP M. Current understanding of neuroinflammation after traumatic brain injury and cell-based therapeutic opportunities[J]. *Chin J Traumatol*, 2018, 21(3): 137-151.
- [2] GYONEVA S, RANSOHOFF R M. Inflammatory reaction after traumatic brain injury: therapeutic potential of targeting cell-cell communication by chemokines[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2015, 36(7): 471-480.
- [3] XU L, SHARKEY D, CANTLEY L G. Tubular GM-CSF promotes late MCP-1/CCR2-mediated fibrosis and inflammation after ischemia/reperfusion injury[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(10): 1825-1840.
- [4] MATSUNO K, HARADA N, HARADA S, et al. Combination of TWEAK and TGF- $\beta$ 1 induces the production of TSLP, RANTES, and TARC in BEAS-2B human bronchial epithelial cells during epithelial-mesenchymal transition[J]. *Exp Lung Res*, 2018, 44(7): 332-343.
- [5] WANG Z, ZHOU F, DOU Y, et al. Melatonin alleviates intracerebral hemorrhage-induced secondary brain injury in rats via suppressing apoptosis, inflammation, oxidative stress, dna damage, and mitochondria injury[J]. *Transl Stroke Res*, 2018, 9(1): 74-91.
- [6] SAVARRAJ J, PARSHA K, HERGENROEDER G, et al. Early brain injury associated with systemic inflammation after subarachnoid hemorrhage[J]. *Neurocrit Care*, 2018, 28(2): 203-211.
- [7] HUANG S, GE X, YU J, et al. Increased miR-124-3p in microglial exosomes following traumatic brain injury inhibits neuronal inflammation and contributes to neurite outgrowth via their transfer into neurons[J]. *FASEB J*, 2018, 32(1): 512-528.
- [8] KUMAR A, HENRY R J, STOICA B A, et al. Neutral sphingomyelinase inhibition alleviates lps-induced microglia activation and neuroinflammation after experimental traumatic brain injury[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 368(3): 338-352.
- [9] DEHGHAN F, SHAHROKHI N, KHAKSARI M, et al. Does the administration of melatonin during post-traumatic brain injury affect cytokine levels[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(4): 1017-1023.
- [10] PONIATOWSKI Ł A, WOJDASIEWICZ P, KRAWCZYK M, et al. Analysis of the role of cx3cl1 (fractalkine) and its receptor CX3CR1 in traumatic brain and spinal cord injury: insight into recent advances in actions of neurochemokine agents[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 2167-2188.
- [11] SIMATS A, GARCÍA-BERROSO T, PENALBA A, et al. CCL23: a new CC chemokine involved in human brain damage[J]. *J Intern Med*, 2018, 283(5): 461-475.
- [12] RAJASEKARAN M, SUL O J, CHOI E K, et al. MCP-1 deficiency enhances browning of adipose tissue via increased M2 polarization[J]. *J Endocrinol*, 2019, 242(2): 91-101.
- [13] PANG Y, LI H, GONG Y, et al. Association of CCL2, CCR2 and CCL5 genetic polymorphisms with the development and progression of benign prostatic hyperplasia[J]. *Oncol Rep*, 2019, 41(4): 2491-2501.
- [14] HOFFMANN A, EBERT T, KLÖTING N, et al. Leptin decreases circulating inflammatory IL-6 and MCP-1 in mice[J]. *Biofactors*, 2019, 45(1): 43-48.
- [15] ZHANG Y Y, TANG P M, TANG P C, et al. LRNA9884, a novel smad3-dependent long noncoding rna, promotes diabetic kidney injury in db/db mice via enhancing mcp-1-dependent renal inflammation[J]. *Diabetes*, 2019, 68(7): 1485-1498.
- [16] 张源, 张文进, 田毅, 等. 大鼠创伤性颅脑损伤程度与血清 MCP-1、VEGF 及损伤区 CD34+ 细胞表达水平的关系 [J]. *中华神经医学杂志*, 2014, 13(3): 224-228.
- [17] SHEN L, CHEN Y, CHENG J, et al. CCL5 secreted by senescent theca-interstitial cells inhibits preantral follicular development via granulosa cellular apoptosis[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(12): 22554-22564.
- [18] JIN S, XIANG P, LIU J, et al. Activation of cGMP/PKG/p65 signaling associated with PDE5-Is downregulates CCL5 secretion by CD8<sup>+</sup> T cells in benign prostatic hyperplasia[J]. *Prostate*, 2019, 79(8): 909-919.
- [19] 刘娜娜, 冀兵. 趋化因子 RANTES 在颅脑损伤的研究进展 [J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2019, 5(2): 117-119.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 杨欣刚, 杨彦楠. 颅脑损伤患者血清 MCP-1 和 RANTES 水平及其临床意义 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(12): 92-95.