

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.03.015

文章编号: 1005-8982(2016)03-0072-04

临床论著

## 不同程度颅脑损伤后炎症因子的表达及其临床意义

王佳, 张红玉

(新疆医科大学第二附属医院 重症医学科, 新疆 乌鲁木齐 830054)

**摘要:目的** 探讨颅脑创伤(TBI)后炎症因子[肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白介素-6(IL-6)及C-反应蛋白(CRP)]与颅脑损伤程度、继发性颅脑损伤(SCI)的关系。**方法** 选取 98 例 TBI 患者,根据急性闭合性 TBI 的分型标准分为轻型、中型及重型 TBI,分别为轻型组(29 例)、中型组(41 例)及重型组(28 例),42 例健康志愿者作为对照组;分别于 TBI 后 1、3、5、7 及 12 d 取外周静脉血,采用免疫组织化学法(SP)检测患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平,计算脑出血量及脑水肿体积。**结果** TBI 后 1、3、5、7 及 12 d 血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平先升高,再下降;但 TBI 后各个时间点的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平均高于对照组( $P < 0.05$ );TBI 后 1、3 及 5 d 脑出血量逐渐增多、脑水肿体积逐渐增大,TBI 后 7 及 12 d 脑出血量逐渐减少、脑水肿体积逐渐减小;重型组各个时间点的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平均高于轻型组及中型组( $P < 0.05$ );中型组各个时间点的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平均高于轻型组( $P < 0.05$ );TBI 后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平与 TBI 程度、脑出血量及脑水肿体积呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论** TBI 程度、脑出血量及脑水肿体积与血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平呈单峰性升降密切相关,可作为 TBI 病情评估、疗效及预后的检测指标,为 TBI 采取免疫抑制治疗提供依据。

**关键词:** 颅脑创伤;炎症因子;肿瘤坏死因子;白介素-6;C-反应蛋白

**中图分类号:** R651.15

**文献标识码:** A

### Expression of inflammatory cytokines after traumatic brain injury and its clinical significance

Jia Wang, Hong-Yu Zhang

(ICU, the Second Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University,  
Urumqi, Xinjiang 830054, China)

**Abstract: Objective** To explore the relationship between inflammatory factors (TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP) following traumatic brain injury (TBI) and brain injury degree and secondary cerebral injury (SCI). **Methods** According to the criterion for classification of acute closed TBI, 98 patients were divided into mild group (29 cases), moderate group (41 cases) and severe group (28 cases). During the same period, 42 healthy volunteers were selected as the control group. The peripheral blood was taken 1, 3, 5, 7 and 12 d after TBI. Immunohistochemistry SP method was used to detected TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP expression levels; and cerebral hemorrhage amount and cerebral edema volume were calculated. **Results** Serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP expressions first increased, and then decreased 1, 3, 5, 7 and 12 d after TBI. However, serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP expression levels at each time point after TBI were significantly higher in the TBI patients than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Cerebral hemorrhage and cerebral edema volume gently increased 1, 3 and 5 d after TBI, but gradually declined 7 and 12 d after TBI. Serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP expression levels in the severe group were significantly higher than those in the mild and moderate groups at each time point ( $P < 0.05$ ). Serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP expression levels in the moderate group were significantly higher than those in

收稿日期: 2015-05-07

the mild group at each time point ( $P < 0.05$ ). TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP expression levels following TBI were positively correlated with cerebral hemorrhage and cerebral edema ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Serum TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP levels show single-peak shapes and are closely related to TBI degree, cerebral hemorrhage and cerebral edema volume. They could be used as indexes for assessment of disease, treatment effect and prognosis of TBI, and also provide the basis for immunosuppressive therapy.

**Keywords:** traumatic brain injury; inflammatory factor; TNF- $\alpha$ ; IL-6; CRP

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)多见于外力强烈作用于头部,导致脑组织损伤,常继发颅内动脉内壁损伤及痉挛性收缩。颅脑损伤属于应激性脑组织创伤,易导致继发性颅脑损伤(secondary craniocerebral injury, SCI),包括脑出血及脑水肿。有关报道, TBI 后机体炎症因子表达水平呈显著性波动,在不同程度 TBI 及诱发 SCI 中发挥不同的作用<sup>[1-2]</sup>。Grossman<sup>[3]</sup>研究认为不同程度 TBI 及 SCI 的预后与炎症因子聚焦、浸润 TBI 病灶密切相关。近年来,应激炎症反应作为 TBI 的创伤机制被提出来,应激炎症反应中炎症因子,如肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6(interleukin-6, IL-6)及 C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)对 TBI 的病情程度、继发脑出血及脑水肿发挥重要作用。随着 TBI 的病理研究不断深入,抗炎治疗在一定程度上改善 TBI 的预后。为了进一步改善 TBI 的预后及提高疗效,本文旨在探讨颅脑损伤后炎症因子与颅脑损伤程度、SCI 的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取本院 2012 年 5 月-2014 年 10 月收入院治疗的 98 例 TBI 患者,根据急性闭合性 TBI 的分型标准分为轻型组(29 例)、中型组(41 例)及重型组(28 例)。轻型组男性 20 例,女性 9 例,平均年龄( $43.8 \pm 3.6$ )岁;中型组男性 28 例,女性 13 例,平均年龄( $45.2 \pm 6.1$ )岁;重型组男性 21 例,女性 7 例;平均年龄( $45.2 \pm 6.1$ )岁;各组的年龄,性别比例等一般资料差异无统计学意义。TBI 致伤原因:交通事故 83 例,坠物砸伤 5 例,高空坠落 6 例,棒打伤 4 例;TBI 病灶:中脑出血 30 例,脑内出血 17 例,硬膜外血肿 15 例,硬脑膜下腔出血 16 例,蛛网膜下腔出血 20 例;纳入标准:TBI 后 12 h 内送院急救,经 CT 检查确诊,无并发多组织器官功能衰竭。42 例健康自愿者作为对照组。男性 26 例,女性 16 例;年龄 22.2~65.8 岁,平均( $38.5 \pm 4.0$ )岁。

### 1.2 方法

分别于 TBI 后 1、3、5、7 及 12 d 抽取患者空腹时的外周静脉血 3 ml,放置离心机 15 min(2 500 r/min, 5℃),分离血清,置于 -70℃ 冰箱冷冻保存;采用免疫组织化学法(免疫组化法)(streptavidin-peroxidase, SP)检测患者的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平,具体的实验步骤按照试剂盒说明书操作。计算脑出血量及脑水肿体积,根据多田法原理,脑出血量 =  $\pi/6 \times$  长  $\times$  宽  $\times$  高,脑水肿体积 = CT 扫示病灶区 - 高密度灶区。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 12.0 统计软件进行数据分析,计量资料使用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,计数资料用  $\chi^2$  检验;了解炎症因子与 TBI 程度、脑出血量及脑水肿体积的关系,采用 Spearman 相关性分析,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 TBI 后血清炎症因子表达水平、脑出血量及脑水肿体积的变化

TBI 后 1、3、5、7 及 12 d 血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平均先升高,再下降;但 TBI 后各个时间点的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平均高于对照组( $P < 0.05$ );TBI 后 1、3 及 5 d 脑出血量不断增加、脑水肿体积不断增大,TBI 后 7 及 12 d 脑出血量不断减少、脑水肿体积不断减小。见表 1。

### 2.2 不同程度 TBI 后血清炎症因子的变化

如表 2~4 所示,重型组各个时间点的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平均高于轻型组及中型组( $P < 0.05$ );中型组各个时间点的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平均高于轻型组( $P < 0.05$ );TBI 后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平与 TBI 程度呈正相关( $r$  分别为 0.662、0.371 及 0.324,  $P < 0.05$ );TBI 后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平与脑出血量呈正相关( $r$  分别为 0.314、0.669 及 0.302,  $P < 0.05$ );TBI 后 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平与脑水肿体积呈正相关( $r$  分别为 0.325、0.598 及 0.298,  $P < 0.05$ )。

表 1 TBI 后血清炎症因子表达水平、脑出血量及脑水肿体积的变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	TNF- $\alpha$ /(pg/ml)	IL-6/(pg/ml)	CRP/(mg/L)	脑出血量/ml	脑水肿体积/ml
对照组	142.15 $\pm$ 15.02	104.25 $\pm$ 16.35	2.69 $\pm$ 1.28		
TBI 后 1 d	169.4 $\pm$ 25.64 <sup>†</sup>	243.6 $\pm$ 124.30 <sup>†</sup>	29.68 $\pm$ 12.36 <sup>†</sup>	10.25 $\pm$ 5.24	5.69 $\pm$ 2.14
TBI 后 3 d	189.2 $\pm$ 32.25 <sup>†</sup>	268.3 $\pm$ 138.80 <sup>†</sup>	45.36 $\pm$ 15.69 <sup>†</sup>	13.67 $\pm$ 6.12	14.39 $\pm$ 5.25
TBI 后 5 d	220.3 $\pm$ 35.35 <sup>†</sup>	237.5 $\pm$ 125.30 <sup>†</sup>	41.25 $\pm$ 14.30 <sup>†</sup>	16.35 $\pm$ 6.87	30.24 $\pm$ 9.27
TBI 后 7 d	205.3 $\pm$ 32.35 <sup>†</sup>	212.3 $\pm$ 102.30 <sup>†</sup>	35.32 $\pm$ 10.25 <sup>†</sup>	12.25 $\pm$ 5.07	22.25 $\pm$ 7.47
TBI 后 12 d	178.4 $\pm$ 26.67 <sup>†</sup>	174.6 $\pm$ 78.50 <sup>†</sup>	14.35 $\pm$ 5.36 <sup>†</sup>	8.36 $\pm$ 3.25	12.17 $\pm$ 5.21

注:† 与对照组比较,  $P < 0.05$ 表 2 不同程度 TBI 后血清 TNF- $\alpha$  的变化 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TBI 后 1 d	TBI 后 3 d	TBI 后 5 d	TBI 后 7 d	TBI 后 9 d
重型组	171.54 $\pm$ 36.24	202.24 $\pm$ 35.36	232.14 $\pm$ 35.36	218.24 $\pm$ 26.39	186.35 $\pm$ 30.25
中型组	167.65 $\pm$ 25.14	189.24 $\pm$ 32.25	221.45 $\pm$ 35.16	204.27 $\pm$ 32.10	174.41 $\pm$ 29.41
轻型组	142.58 $\pm$ 23.31	175.35 $\pm$ 28.35	211.21 $\pm$ 24.25	112.10 $\pm$ 21.02	152.23 $\pm$ 20.54

表 3 不同程度 TBI 后血清 IL-6 的变化 (pg/ml,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TBI 后 1 d	TBI 后 3 d	TBI 后 5 d	TBI 后 7 d	TBI 后 9 d
重型组	245.6 $\pm$ 127.7	2 786 $\pm$ 149.3	255.4 $\pm$ 136.3	2 252 $\pm$ 112.5	199.6 $\pm$ 95.6
中型组	240.2 $\pm$ 128.6	266.4 $\pm$ 140.2	236.6 $\pm$ 126.6	210.2 $\pm$ 104.5	188.6 $\pm$ 90.3
轻型组	232.3 $\pm$ 126.3	239.6 $\pm$ 124.2	218.2 $\pm$ 112.0	201.2 $\pm$ 95.3	172.3 $\pm$ 85.3

表 4 不同程度 TBI 后血清 CRP 的变化 (mg/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	TBI 后 1 d	TBI 后 3 d	TBI 后 5 d	TBI 后 7 d	TBI 后 9 d
重型组	33.61 $\pm$ 13.69	49.68 $\pm$ 17.47	45.28 $\pm$ 14.57	38.97 $\pm$ 14.25	27.36 $\pm$ 9.69
中型组	30.25 $\pm$ 12.47	46.36 $\pm$ 15.74	40.28 $\pm$ 13.69	34.47 $\pm$ 11.24	23.69 $\pm$ 8.45
轻型组	27.25 $\pm$ 11.02	41.02 $\pm$ 13.25	32.25 $\pm$ 11.07	27.36 $\pm$ 7.25	14.25 $\pm$ 6.32

### 3 讨论

TBI 的预后及继发性创伤与炎症因子的介导密切相关。在本研究中 TBI 后 1、3、5、7 及 12 d 血清 TNF- $\alpha$  表达水平先升高,再下降;但 TBI 后各个时间点的血清 TNF- $\alpha$ 、CRP 高于对照组。提示 TNF- $\alpha$ 、CRP 可作为 TBI 病情评估的标志物,介导 TBI 的免疫损伤。Zhao<sup>[4]</sup>认为,IL-6 作为双重作用的炎症因子,对早期 TBI 具有神经保护作用;而过度炎症反应时,可加剧 SCI 病情。本研究结果表明,TBI 后 IL-6 与脑出血量及脑水肿体积呈正相关,提示 IL-6 主要参与 SCI 过程。由于重型组各个时间点的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平均高于轻型组及中型组;中型组各个时间点的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平均高于轻型组,提示血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 及 CRP 表达水平均可作为 TBI 病情评估、疗效及预后的检测指标,为采取免疫抑制治疗 TBI 提供

依据。

TBI 病情重、疗效重复性差、致残率及并发症发生率高,与原发 TBI 及 SCI 直接相关;而颅内炎症反应是影响原发 TBI 及 STBI 预后的重要因素。TBI 引起过度炎症反应,炎症因子高度表达,导致脑部微循环紊乱、血脑屏障通透性改变、脑水肿及神经元坏死等,诱发二重创伤,导致 TBI 预后较差。炎症因子对应急反应、免疫反应、神经修复及组织重建均具有调节作用,对 TBI 具有多效性及双重性<sup>[5]</sup>。

TNF- $\alpha$  可由中枢神经系统内多种细胞分泌,介导多种生物活性;与 TNF- $\alpha$  受体结合,在免疫炎症反应、神经毒性及细胞毒性中发挥重要作用。郭梅凤<sup>[6]</sup>研究证实,TNF- $\alpha$  为 TBI 后最早出现的炎症因子,在 TBI 早期及继发性炎症反应中高度表达。生理水平的 TNF- $\alpha$  可维持 T 细胞的免疫杀伤能力,但过度炎症反应时,TNF- $\alpha$  可改变血管内壁通透

性,释放大量自由基,促发细胞毒性脑水肿;发挥神经毒性,导致神经元坏死;进一步增加血脑屏障的通透性,诱发脑水肿、炎症坏死及脑部微循环障碍。

IL-6是指在多种炎症因子的刺激下,由多种免疫细胞共同介导合成的炎症因子,受TNF- $\alpha$ 的转录调控<sup>[7]</sup>。对于TBI高度表达的IL-6,主要来源于神经胶质细胞,作为TBI早期出现的炎症因子,在TBI血脑屏障缺损状态下,IL-6可转移浸润脑实质,提高血清中IL-6的表达水平。唐忠<sup>[8]</sup>研究认为,IL-6具有免疫调节、神经元修复及舒张脑血管平滑肌,改善脑部缺氧、缺血状态。

既往研究显示CRP的表达水平与IL-6呈正相关,在应激性神经元损伤条件下,IL-6可促进肝合成分泌CRP<sup>[9-10]</sup>。CRP作为在细胞急性损伤的炎症反应中合成的急性像蛋白,可作为过度炎症反应的标志物。TBI后CRP作为机体强烈应激原,激活补体系统,加剧免疫损伤。

综上所述,血清TNF- $\alpha$ 、IL-6及CRP表达水平与TBI程度、脑出血量及脑水肿体积存在单峰性升降关系,可作为TBI病情评估、疗效及预后的检测指标,为采取免疫抑制治疗TBI提供实验基础。

#### 参 考 文 献:

[1] 安模,苗露,黄春云,等.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[J].国际神经病学神经外科学杂志,2013,

40(5): 408-411.

- [2] 张摇威,谢扬,陈郁强,等.颅脑损伤患者急性期血清TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 水平的动态变化分析[J].现代医院,2014,14(3): 18-20.
- [3] Grossman R, Tyler B, Rudek MA, et al. Microdialysis measurement of intratumoral temozolomide concentration after cediranib, a pan-VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in a U87 glioma model[J]. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2013, 72(1): 93-100.
- [4] Zhao QJ, Zhang XG, Wang LX. Mild hypothermia therapy reduces blood glucose and lactate and improves neurologic outcomes in patients with severe traumatic brain injury[J]. Journal of Critical Care, 2011, 26(3): 311-315.
- [5] 陈光丑.颅脑损伤早期血清炎症细胞因子的变化与预后关系分析[J].浙江创伤外科,2014,19(6): 889-891.
- [6] 郭梅凤,孙宝玲.急性颅脑损伤患者血清TNF- $\alpha$ 和IL-2水平的变化及临床意义[J].实用临床医学,2012,13(3): 1-3.
- [7] Vespa P, McArthur PL, et al. Tight glycemic control increases metabolic distress in traumatic brain injury: A randomized controlled within-subjects trial[J]. Critical Care Medicine, 2012, 40(6): 1923-1929.
- [8] 唐忠,陈启富,徐岩,等.颅脑损伤病人血清S-100B和TNF- $\alpha$ 的变化及其与预后的相关性研究[J].中国微侵袭神经外科杂志,2015,4(20): 158-160.
- [9] Saw MM, Chamberlain J, Barr M, et al. Differential disruption of blood-brain barrier in severe traumatic brain injury[J]. Neurocritical Care, 2014, 20(2): 209-216.
- [10] 陈成.颅脑损伤患者自然杀伤T细胞与性激素的相关性及其临床意义分析[J].立体定向和功能神经外科杂志,2013,2(26): 85-89.

(王荣兵 编辑)