

· 论 著 ·

颅脑损伤患者外周血髓过氧化物酶的变化及临床意义

邹国英¹, 蒋洪敏²

(1. 湖南省脑科医院检验科, 长沙 410007; 2. 中南大学湘雅二医院检验科, 长沙 410007)

摘要:目的 研究颅脑损伤患者血清髓过氧化物酶 (serum myeloperoxidase, MPO) 活性的动态变化及临床意义。方法 90 例颅脑损伤患者按照 GCS 评分将患者分为轻度损伤 (13~15 分) 29 例, 中度损伤 (9~12 分) 29 例, 重度损伤 (3~8 分) 32 例。测定颅脑损伤患者伤后 3、6、12、24、48、72 h 血清中 MPO 活性 (比色法)、血液白细胞数 (WBC)、中性粒细胞数 (neutrophil, NEUT #)、中性粒细胞比值 (neutrophil ratio, NEUT%), 并作相关分析。结果 颅脑外伤患者血清 MPO 活性、WBC、NEUT #、NEUT% 与患者的损伤程度呈正相关。不同损伤程度患者血清 MPO 活性均受病情进程的影响 ($P < 0.01$), 随病情发展伤后 3 h 血清 MPO 活性开始增加, 于 12 h 达高峰, 以后逐步下降, 72 h 后降至受伤时水平, 只有轻度患者可降至正常水平。颅脑损伤患者外周血 MPO 活性只与 NEUT% 存在正相关性 ($P < 0.01$), 且其他三者不受病情进程的影响。结论 血清 MPO 活性更能敏感地表现出颅脑损伤患者随病情发展的变化, 监测患者血清 MPO 活性并进行动态观察对病情的评估及治疗有指导作用。

关键词: 颅脑损伤; 过氧化物酶; 白细胞

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2011.29.002

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2011)29-2915-03

Dynamic changes and clinical significance of serum myeloperoxidase in patients with traumatic brain injury

Zou Guoying¹, Jiang Hongmin²

(1. Department of Clinical Laboratory, Hunan Brain Hospital, Changsha, Hunan 410007, China;

2. Department of Clinical Laboratory, 2 Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410007, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical dynamic changes of serum myeloperoxidase (MPO) in patients with traumatic brain injury. **Methods** 90 cases of patients with traumatic brain injury were divided into three groups (mild, medium and severe injury group) based on the GCS scores. The activity of MPO in serum by colorimetry, the amount of white blood cell, the amount and ratio of neutrophil were determined and analyzed at 3h, 6h, 12h, 24h, 48h, 72h after injury, respectively. **Results** The serum MPO activity, the amount of white blood cell, the amount and ratio of neutrophil had a positive correlation with the GCS scores. As the disease developed, the activity of MPO in each injury group was changed. It was increased at 3h after injury and reached peak value at 12h, and then gradually decreased. It was decreased to the level of the injury commencement after 72h. The activity of serum MPO had a positive correlation only with the ratio of neutrophil, and the other three had no significant changes in the development of the disease. **Conclusion** The activity of serum MPO could sensitively showed the development of the disease. And dynamic observation of the changes of MPO may be used to judge the severity and therapy in patients with traumatic brain injury.

Key words: craniocerebral trauma; peroxidase; leukocytes

目前研究认为颅脑损伤后同样存在炎症反应, 在损伤早期抑制炎症反应, 可能起到神经保护和改善恢复结果的作用, 适量控制炎症反应的强度、范围及持续时间, 是颅脑损伤后炎症反应期的一种重要治疗手段。其中以中性粒细胞的浸润为主要因素, 而髓过氧化物酶 (MPO) 是中性粒细胞活化的标志物^[1]。本文研究观察了颅脑损伤后 MPO 的动态变化, 探讨其与颅脑损伤程度的关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007 年 10 月至 2008 年 5 月本院创伤颅脑外科的住院患者 90 例, 男 62 例, 女 28 例, 年龄 (38.5 ± 16.6) 岁; 入选标准: 患者经 CT 扫描发现原发和 (或) 继发颅脑损伤, 排除严重合并伤者, 所有患者均符合颅脑损伤诊断标准, 患者均为发病 12 h 内住院, 测定血常规、血糖、糖化血红蛋白、血脂, 检查肝、肾、心功能等, 排除糖尿病、高脂血症、高血压及肝、肾、心血管疾病。按 GCS 评分将患者分为轻度损伤 (13~15 分) 29 例, 中度损伤 (9~12 分) 29 例, 重度损伤 (3~8 分) 32 例。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 受检者于伤后 3 h 内采集第 1 次标本, 取肘静脉血 3 mL, 其后 6、12、24、48、72 h 各采集 1 次, 每次采集两管, 一管为无抗凝剂标本, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清

—80 °C 保存, 用于 MPO 检测, 一管为 EDTA-K₂ 抗凝标本, 用于血细胞计数及分类, 立即检测。

1.2.2 血常规检查 使用德国西门子拜耳 ADVIA 2120 全自动血细胞分析仪及其配套试剂。

1.2.3 MPO 测定 使用南京建成生物工程研究所提供的试剂盒, 用日本岛津 UV-2501PC 紫外分光光度计比色测定。

1.2.4 血糖代谢、血脂及肝、肾、心功能检查 血清葡萄糖、血糖糖化血红蛋白、血清高密度脂蛋白 (HDL-C)、载脂蛋白 A-I (apoA-I)、载脂蛋白 B (apoB)、总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、总蛋白 (TP)、清蛋白 (ALB)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肌酸激酶 (CK)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、总胆汁酸 (TBA)、肌肝 (CREA)、β₂-微球蛋白 (β₂-MG) 检测使用宁波美康生物科技有限公司试剂盒, 总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、尿素氮 (BUN)、尿酸 (UA)、乳酸脱氢酶 (LDH) 检测使用上海科华试剂盒, 用德国西门子拜耳 ADVIA 1650 全自动生化分析仪检测。

1.3 统计学处理 使用 SPSS16.0 统计软件。各组之间比较方差齐用方差分析的 LSD 检验, 方差不齐用方差分析的 Games-Howell 检验。相关性分析采用 Spearman 相关分析。回归分析采用直线回归分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 颅脑损伤患者中性粒细胞的浸润改变

2.1.1 血清 MPO 活性比较 不同损伤程度的颅脑损伤患者 3 h 血清 MPO 活性受损伤程度的影响 ($P < 0.01$), 随损伤程度加重而活性增加 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.1.2 血液白细胞计数及分类比较 不同损伤程度的颅脑损伤患者 3 h 血液 WBC、NEUT#、NEUT% 均受损伤程度的影响 ($P < 0.01$)。各损伤组之间除轻度与重度损伤组 WBC、NEUT# 有差别外 ($P < 0.01$), 其余各组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 颅脑损伤患者中性粒细胞的浸润改变 ($\bar{x} \pm s$)

损伤程度	n	MPO(U/L)	WBC ($\times 10^9/L$)	NEUT# ($\times 10^9/L$)	NEUT%(%)
轻度	29	94.3 \pm 14.7	9.63 \pm 3.75	7.28 \pm 3.15	75.3 \pm 10.0
中度	29	137.9 \pm 23.8	13.39 \pm 5.31	11.08 \pm 4.88	81.2 \pm 7.6
重度	32	177.0 \pm 61.6	16.20 \pm 5.69	12.91 \pm 5.39	77.6 \pm 9.6

2.2 不同程度颅脑损伤患者外周血 MPO 活性动态变化 不同损伤程度血清 MPO 活性均受病情进程的影响 ($P < 0.01$), 随病情发展伤后 3 h 血清 MPO 活性开始增加, 于 12 h 达高峰, 以后逐步下降, 72 h 后降至受伤时水平, 只有轻度患者可降至正常水平, 见图 1。

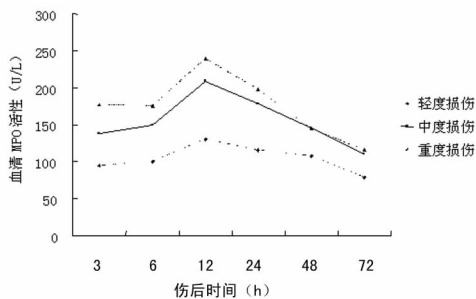


图 1 不同程度颅脑损伤患者外周血 MPO 活性的动态变化

2.3 颅脑损伤患者外周血 MPO 活性与 WBC、NEUT#、NEUT% 的相关性 颅脑损伤患者外周血 MPO 活性只与 NEUT% 存在正相关性 ($P = 0.011$)。用直线回归分析, 颅脑损伤患者外周血 MPO 活性与 NEUT% 有显著相关意义 ($P = 0.047$), 回归方程为 $Y = 0.937X + 71.571$ 。

3 讨 论

MPO 是一种相对分子质量为 140×10^3 的糖基化四聚体血红素蛋白, 具有多态性。MPO 由活化的中性粒细胞、单核细胞及特定组织内 [如动脉粥样硬化 (As) 斑块内] 巨噬细胞的亚群分泌, 血液中 95% 的 MPO 是由活化的中性粒细胞脱颗粒后以胞吐方式释放到管腔的, 占有细胞蛋白质总量的 4%, 是中性粒细胞活化的标志物。正常情况下, MPO 以氯和中性粒细胞呼吸爆发产生的过氧化氢为底物, 催化产生主要产物次氯酸和多种自由基, 在机体天然免疫应答中发挥重要作用^[2]。当机体处于炎症、氧化应激状态时, 不能有效清除自由基和氧化剂, 引起多种病理过程和组织损伤。

炎症反应已成为 TBI 继发性损伤的重要原因, 尤其是在最初的 48 h 以内, 炎症反应最为活跃^[3]。颅脑损伤时首先激活单核巨噬细胞系统, 分泌大量的细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β , 诱导其他炎症因子如白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 受体

1 (IL-1R1)、环氧酶-2 (COX-2)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 的释放^[4], 启动中性粒细胞 (PMN) 的运动、吞噬, 在多种细胞因子作用下, 可溶性细胞黏附分子-1 (sICAM-1)、可溶性 L-选择素和可溶性 E-选择素 (sL-和 sE-Selectins) 表达上调^[5], 介导白细胞在内皮细胞表面最初的滞留和滚动, 并穿过血管壁进入脑实质。炎症过程中内皮和白细胞黏附分子上调, 促使白细胞释放^[6]。同时有研究发现颅脑损伤大鼠中, 补体活性标志物补体因子 C₉ 和 MPO 阳性细胞增加, 表明补体激活也参与炎症反应^[7]。多种途径同时并存并相互作用参与炎症反应, 导致 MPO 活性增加。

本研究发现颅脑损伤患者不仅 WBC、NEUT#、NEUT% 增高, 而且血清 MPO 活性增加, 表明颅脑损伤后患者有中性粒细胞的浸润改变, Ambrosini 等^[8] 研究也指出急性颅脑损伤后 MPO 活性呈高水平状态。高表达的 MPO 能活化与细胞凋亡有关的因子 Akt 及 Caspase-3, 促进神经细胞的凋亡, 而后者又反过来对 MPO 活化有抗凋亡作用, 加之 MPO 能延长中性粒细胞的凋亡, 形成恶性循环, 加重组织的损伤^[9]。Breckwoldt 等^[10] 用酶活性核磁共振成像发现 MPO 存在于脑损伤部位, 并且与缺血梗死面积呈正相关。本研究也表明 MPO 与颅脑损伤程度有关, 损伤程度越严重 MPO 活性就越高。不同损伤程度血清 MPO 活性还受病情进程的影响, 随病情发展伤后 3 h 血清 MPO 活性开始增加, 于 12 h 达高峰, 以后逐步下降, 72 h 后降至受伤时水平, 只有轻度患者可降至正常水平。有研究表明, 在鼠颅脑损伤后 6 h MPO 开始升高, 24~48 h 达高峰, 在海马回和周围皮质 72 h、而颞回 120 h 仍可检测到 MPO 活性^[11], 这与本研究有一致性。外周血 MPO 活性仅与 NEUT% 存在正相关性, 且在病情进程过程中作者发现其他三者不受影响, 表明血清 MPO 活性能敏感地表现出随病情发展的变化。Furuichi 等^[12] 报道证实, 白细胞浸润程度与脑缺血的预后密切相关, 轻度白细胞浸润者脑梗死体积小、神经功能恢复好, 而重度白细胞浸润者脑梗死体积大、预后差, 故 TBI 患者 MPO 活性的测定对病情的评估、继发性脑损伤及治疗有指导作用。

Clausen 等^[13] 研究证实活性氧物质 ROS 抑制剂可降低 MPO 活性, 避免脑微血管系统损伤。脉管系统中, 白细胞表达的 CD18 在中性粒细胞-内皮细胞交互作用中非常重要, CD18 缺乏的老鼠颅脑损伤模型中, 伴随着 MPO 活性下降, 减轻了脑水肿, 降低了病死率^[14]。Jiang 等^[15] 在鼠缺血模型中运用中性粒细胞阻止剂, 防止中性粒细胞黏附, 发现对脑缺血损伤有保护作用。由此表明通过测定血清 MPO 活性, 可以了解病情变化, 通过“保护神经”的抗感染治疗制止中性粒细胞的浸润^[16], 使 MPO 活性下降, 改善脑血流、保护血脑屏障、减轻脑水肿、降低颅内压和自由基产生, 达到有效治疗颅脑损伤的目的。

参考文献:

- [1] Lau DL, Mollnau H, Eiserich JP, et al. Myeloperoxidase mediates neutrophil activation by association with CD11b/CD18 integrins[J]. J Clin Invest, 2005, 10 (2): 431-436.
- [2] Harrison JE, Schultz J. Studies on the chlorinating activity of myeloperoxidase[J]. J Biol Chem, 1976, 25 (1): 1371-1374.
- [3] Harting MT, Jimenez F, Adams SD, et al. Acute, regional

- inflammatory response after traumatic brain injury: Implications for cellular therapy[J]. *Surgery*, 2008, 144(5): 803-813.
- [4] Jin W, Wang H, Yan W, et al. Disruption of Nrf2 enhances upregulation of nuclear factor-kappaB activity, proinflammatory cytokines, and intercellular adhesion molecule-1 in the brain after traumatic brain injury[J]. *Mediators Inflamm*, 2008, 2008: 725174.
- [5] Briassoulis G, Papassotiropoulos I, Mavrikiou M, et al. Longitudinal course and clinical significance of TGF-beta1, sL- and sE-Selectins and sICAM-1 levels during severe acute stress in children[J]. *Clin Biochem*, 2007, 40(5/6): 299-304.
- [6] Wong D, Prameya R, Dorovini-Zis K. Adhesion and migration of polymorphonuclear leukocytes across human brain microvessel endothelial cells are differentially regulated by endothelial cell adhesion molecules and modulate monolayer permeability[J]. *J Neuroimmunol*, 2007, 184(1/2): 136-148.
- [7] Gong Y, Xi G, Wan S, et al. Effects of aging on complement activation and neutrophil infiltration after intracerebral hemorrhage[J]. *Acta Neurochir (Suppl)*, 2008, 105: 67-70.
- [8] Ambrosini A, Louin G, Croci N, et al. Characterization of a rat model to study acute neuroinflammation on histopathological, biochemical and functional outcomes[J]. *J Neurosci Methods*, 2005, 144(2): 183-191.
- [9] Kebir DE, Jozsef L, Pan W, et al. Myeloperoxidase delays neutrophil apoptosis through CD11b/CD18 integrins and prolongs inflammation[J]. *Circ Res*, 2008, 103(4): 352-359.
- [10] Breckwoldt MO, Chen JW, Stangenberg L, et al. Tracking the inflammatory response in stroke in vivo by sensing the enzyme myeloperoxidase[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(47): 18584-18589.
- [11] Royo NC, Wahl F, Stutzmann JM. Kinetics of polymorphonuclear neutrophil infiltration after a traumatic brain injury in rat[J]. *Neuroreport*, 1999, 10(6): 1363-1367.
- [12] Furuichi Y, Noto T, Li JY, et al. Multiple modes of action of tacrolimus (FK 506) for neuroprotective action on ischemic damage after transient focal cerebral ischemia in rats[J]. *Brain Res*, 2004, 1014(1/2): 120-130.
- [13] Clausen F, Lorant T, Lewén A, et al. T lymphocyte trafficking: a novel target for neuroprotection in traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(8): 1295-1307.
- [14] Titova E, Ostrowski RP, Kevil CG, et al. Reduced brain injury in CD18-deficient mice after experimental intracerebral hemorrhage[J]. *J Neurosci Res*, 2008, 86(14): 3240-3245.
- [15] Jiang N, Chopp M, Chahwala S. Neutrophil inhibitory factor treatment of focal cerebral ischemia in the rat[J]. *Brain Res*, 1998, 788(1/2): 25-34.
- [16] Fleming JC, Norenberg MD, Ramsay DA, et al. The cellular inflammatory response in human spinal cords after injury[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 12): 3249-3269.

(收稿日期: 2011-04-22 修回日期: 2011-06-04)

(上接第 2914 页)

- [5] Martinez M, Brezun JM, Bonnier L, et al. A new rating scale for open-field evaluation of behavioral recovery after cervical spinal cord injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(7): 1043-1053.
- [6] McMahon SS, Albermann S, Rooney GE, et al. Effect of cyclosporin A on functional recovery in the spinal cord following contusion injury[J]. *J Anat*, 2009, 215(3): 267-279.
- [7] Shi C, Cheng T. Effects of acute wound environment on neonatal rat dermal multipotent cells[J]. *Cells Tissues Organs*, 2003, 175(4): 177-185.
- [8] Gorio A, Torrente Y, Madaschi L, et al. Fate of autologous dermal stem cells transplanted into the spinal cord after traumatic injury(TSCI)[J]. *Neuroscience*, 2004, 125(1): 179-189.
- [9] Zong ZW, Cheng TM, Su YP, et al. Recruitment of transplanted dermal multipotent stem cells to sites of injury in rats with combined radiation and wound injury by interaction of SDF-1 and CXCR4[J]. *Radiat Res*, 2008, 170(4): 444-450.
- [10] McMahon SS, Albermann S, Rooney GE, et al. Engraftment, migration and differentiation of neural stem cells in the rat spinal cord following contusion injury[J]. *Cytotherapy*, 2010, 12(3): 313-325.
- [11] Swartz KR, Scheff NN, Roberts KN, et al. Exacerbation of spinal cord injury due to static compression occurring early after onset[J]. *J Neurosurg Spine*, 2009, 11(5): 570-574.
- [12] Sandrow-Feinberg HR, Izzii J, Shumsky JS, et al. Forced exercise as a rehabilitation strategy after unilateral cervical spinal cord contusion injury[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(5): 721-731.
- [13] Biernaskie J, Sparling JS, Liu J, et al. Skin-derived precursors generate myelinating Schwann cells that promote remyelination and functional recovery after contusion spinal cord injury[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(36): 9545-9559.
- [14] McKenzie IA, Biernaskie J, Toma JG, et al. Skin-derived precursors generate myelinating Schwann cells for the injured and dysmyelinated nervous system[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(24): 6651-6660.
- [15] 宗兆文, 邵阳, 伍亚民, 等. 腺病毒介导的人心肌营养素对颈脊髓损伤大鼠功能恢复的作用[J]. *实用医学杂志*, 2006, 22(20): 2038-2341.

(收稿日期: 2011-04-24 修回日期: 2011-05-20)