

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.05.001

# 颅脑损伤患者术后血清中细胞因子与体液免疫变化的临床意义\*

吴春颖<sup>1</sup>, 曹文军<sup>1</sup>, 吕建华<sup>1</sup>, 马怀安<sup>2△</sup>

(1. 首都医科大学附属北京潞河医院, 北京 101149; 2. 中国中医科学院眼科医院检验科, 北京 100040)

**[摘要]** **目的** 探讨颅脑损伤患者术后血清肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、补体 C3(C3)水平的动态变化及其临床意义。**方法** 选取北京潞河医院收治的颅脑损伤术后患者 100 例,分为感染组和非感染组,各 50 例。对患者均进行血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP、IgG、IgM、C3 水平的检测,并进行术后第 1、3、7 天的动态观察。**结果** 感染组术后的第 1、3 天 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP、IgG、IgM、C3 水平高于非感染组( $P < 0.05$ ),在术后第 7 天仅有 IgG 恢复至非感染组水平( $P > 0.05$ )。感染组 TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP 水平在术后第 1、3 天呈现增高趋势,第 7 天呈下降趋势,非感染组无变化趋势;IgM、IgG、C3 水平在各组间均无随时间变化的趋势。感染组 IL-6 水平与格拉斯哥昏迷评分(GCS)分型相关,随病情加重而显著增高( $P < 0.05$ )。**结论** TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP、IgG、IgM、C3 水平可能在颅脑损伤术后感染的发生中有重要作用,对术后感染的早期诊断、病情严重程度的判断都有重要的辅助诊断价值。

**[关键词]** 颅脑损伤;肿瘤坏死因子  $\alpha$ ;白细胞介素 6;C 反应蛋白质;免疫球蛋白 G;免疫球蛋白 M;补体 C3

**[中图分类号]** R446.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2016)05-0577-03

## Clinical significance of changes of serum cytokines and humoral immunity after operation in patients with craniocerebral injury\*

Wu Chunying<sup>1</sup>, Cao Wenjun<sup>1</sup>, Lv Jianhua<sup>1</sup>, Ma Huaian<sup>2△</sup>

(1. Beijing Luhe Hospital, Capital Medical University, Beijing 101149, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100040, China)

**[Abstract]** **Objective** To study the dynamic changes and clinical significance of serum TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, IgG, IgM and C3 after operation in the patients with craniocerebral injury. **Methods** 100 postoperative patients with craniocerebral injury in Beijing Luhe Hospital were selected and divided into the infection group and the non-infection group, 50 cases in each group. The levels of serum TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, IgG, IgM and C3 were detected on postoperative 1, 3, 7 d and performed the dynamic observation. **Results** The levels of serum TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, IgG, IgM and C3 on postoperative 1, 3 d in the infection group were higher than those in the non-infection group ( $P < 0.05$ ). The IgG level in the infection group was only recovered to the level of the non-infection group on postoperative 7 d ( $P > 0.05$ ). The levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and CRP in the infection groups showed the increasing trend on postoperative 1, 3 d and decreasing trend on postoperative 7 d, while which in the non-infection group had no change trend; the levels of IgG, IgM and C3 in both groups had no change trend with time. The IL-6 level in the infection group was related with the Glasgow Coma Score(GCS) type, which was significantly increased with the disease condition aggravation ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The levels of TNF- $\alpha$ , IL-6, CRP, IgG, IgM and C3 may play an important role in the infection occurrence after operation in the patients with craniocerebral injury, and have an important auxiliary diagnostic value for the early diagnosis and judgment of disease severity of postoperative infection.

**[Key words]** craniocerebral trauma; tumor necrosis factor-alpha; interleukin-6; C-reactive protein; immunoglobulin G; immunoglobulin M; complement C3

颅脑损伤属于临床神经外科常见疾病,目前手术为常用的治疗方法<sup>[1]</sup>。临床研究表明,颅脑损伤患者实施手术治疗后,发生相关并发症概率较大,其中术后颅内感染(intracranial infection, ICI)是最严重的并发症之一,从而影响患者的预后及生活质量,甚至威胁其生命安全。颅脑损伤术后 ICI 发生的原因可是感染性或非感染性(如炎症,免疫紊乱)<sup>[2]</sup>。有文献报道,颅脑外伤术后感染发生率为 15.0%~57.9%,ICI 的发生时间以术后 3~7 d 为最多<sup>[3-4]</sup>。重型颅脑损伤患者往往有并发症,导致全身抵抗力低下,易出现水电解质紊乱,低蛋白血症

等情况,使感染不易控制。颅脑损伤患者术后感染的早期诊断对于临床治疗具有重要意义,本文通过对颅脑损伤患者术后血清中的肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 6(IL-6)、C 反应蛋白(CRP)、免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 M(IgM)、补体 C3(C3)水平的检测,观察其变化并探讨其临床意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取北京潞河医院 2012 年 7 月至 2014 年 7 月收治的颅脑损伤术后患者 100 例,分为感染组和非感染组,各 50 例。感染组中男 23 例,女 27 例;年龄 18~78 岁,平均

\* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(2011AA02A111)。 作者简介:吴春颖(1978—),主管检验技师,在职硕士研究生,主要从事生化免疫方面研究。 △ 通讯作者, Tel:13683052075; E-mail:mha001@163.com。

(42.00±5.62)岁;术前根据格拉斯哥昏迷评分(GCS)将感染组患者分为3组,包括轻度昏迷组17例、中度昏迷组17例、重度昏迷组16例。非感染组中男26例,女24例;年龄20~76岁,平均(40.00±5.24)岁。100例患者均经术前头颅CT或MRI确诊为开放性或闭合性颅脑损伤。ICI诊断标准(具备下列条件之一者)<sup>[5]</sup>:(1)患者脑膜刺激征,且持续体温升高;(2)脑脊液检查,白细胞计数大于 $10 \times 10^6$ 个/L,蛋白定量大于200 mg/L,糖定量小于1.9 mmol/L,脑脊液浑浊;(3)脑脊液细菌培养连续2次有细菌生长且为同一菌株。排除合并有多发伤、失血性休克及入院前合并感染的患者。

## 1.2 方法

**1.2.1 患者一般临床资料获取** 利用医院检验科Lis系统及病案室建立入选患者详细档案,主要内容包括患者姓名、病例号、性别、年龄、入院时血压、脉搏、既往病史等。

**1.2.2 实验室检查** 所有患者分别于术后第1(24 h内)、3、7天清晨采集空腹静脉血3 mL,CRP、IgM、IgG、C3检查采用西门子BN II自动免疫分析仪,TNF- $\alpha$ 、IL-6检查采用西门子Immunology1000自动免疫分析仪。

**1.3 统计学处理** 采用SPSS19.0统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者术后血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP、IgG、IgM、C3水平比较** 感染组在术后的第1、3天TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP、IgG、IgM、C3水平高于非感染组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),在术后第7天仅有IgG恢复至非感染组水平( $P > 0.05$ ),见表1。

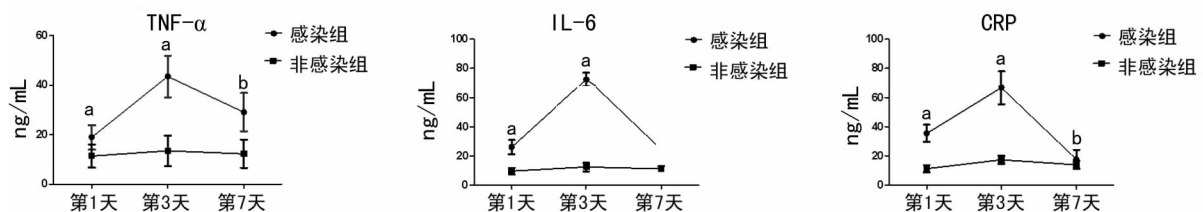
**2.2 两组患者TNF- $\alpha$ 、IL-6等水平时间变化趋势比较** 感染组中TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP在术后第1、3天呈现增高趋势,与非感染组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而在第7天呈下降趋势,与术后第1、3天比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者IgM、IgG、C3水平无随时间变化的趋势,两组患者TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP水平时间变化趋势比较见图1。

**2.3 感染组患者TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP水平与分型的关系** 重度昏迷组与轻、中度昏迷组患者术后第1、3、7天IL-6水平比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其他指标比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见图2。

表1 两组患者术后血清TNF- $\alpha$ 、IL-6及CRP等水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

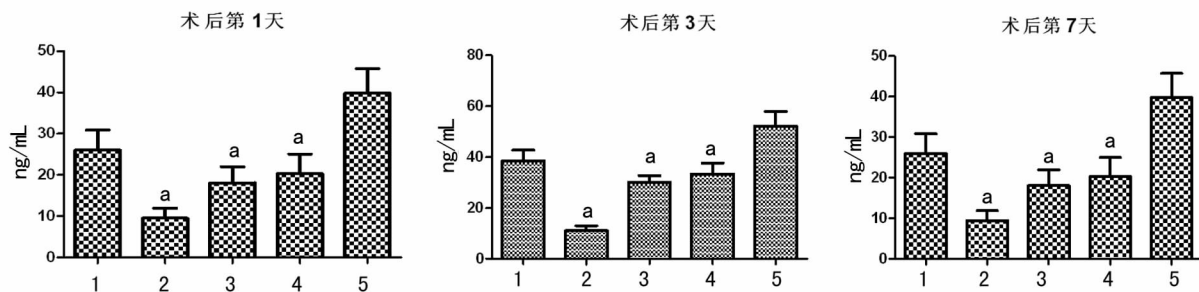
项目	术后第1天		术后第3天		术后第7天	
	感染组	非感染组	感染组	非感染组	感染组	非感染组
TNF- $\alpha$ (ng/L)	18.48±4.99 <sup>a</sup>	11.32±4.65	43.50±8.36 <sup>a</sup>	13.45±6.15	29.06±7.75 <sup>a</sup>	12.25±5.75
IL-6(ng/mL)	26.01±4.87 <sup>a</sup>	9.52±2.43	72.32±4.65 <sup>a</sup>	12.43±2.97	38.52±4.23 <sup>a</sup>	11.05±1.95
CRP(mg/L)	35.43±5.90 <sup>a</sup>	11.28±3.46	66.77±11.19 <sup>a</sup>	17.48±5.59	17.81±6.42 <sup>a</sup>	13.95±4.91
IgM(g/L)	0.50±0.16 <sup>a</sup>	1.05±0.35	0.46±0.15 <sup>a</sup>	0.95±0.24	0.48±0.16 <sup>a</sup>	0.95±0.24
IgG(g/L)	5.43±1.81 <sup>a</sup>	7.52±2.37	4.18±1.85 <sup>a</sup>	7.15±1.33	6.78±1.67	7.15±1.33
C3(g/L)	0.51±0.22 <sup>a</sup>	1.23±0.36	0.42±0.25 <sup>a</sup>	1.05±0.26	0.47±0.28 <sup>a</sup>	1.05±0.26

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与非感染组比较。



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与非感染组比较;<sup>b</sup>:  $P < 0.05$ ,与同组第1、3天比较。

图1 两组患者TNF- $\alpha$ 、IL-6、CRP水平时间变化趋势



1:感染组;2:非感染组;3:轻度昏迷组;4:中度昏迷组;5:重度昏迷组;<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ ,与重度昏迷组比较。

图2 患者术后第1、3、7天IL-6水平柱状图

### 3 讨 论

颅脑损伤患者免疫功能下降会导致术后感染和病情恶化,因此对患者术后感染的早期诊断及术后机体免疫状态的监测对于手术效果及患者生存率尤为重要。免疫功能紊乱表现为大量炎性细胞因子的激活,可导致创伤后全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)的发生<sup>[6-8]</sup>。细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 在判定机体细胞免疫功能中起到重要作用<sup>[9-11]</sup>,本研究显示,颅脑外伤患者术后患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6 均有升高趋势,感染组较非感染组升高更为显著,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明细胞因子是机体发生感染较敏感的指标,利用术后细胞因子的监测可以早期发现感染并了解感染的程度;动态观察颅脑外伤患者术后血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平,发现其在发病后 3 d 达到高峰,与术后脑组织水肿及炎症反应最严重的时期相吻合,而到第 7 天有回落趋势,说明术后恢复阶段,细胞因子又随机体免疫功能调整而有所回落。从同一时间段看,细胞因子尤其是 IL-6 与 GCS 分型有相关性,即 IL-6 与颅脑损伤的严重程度有关,随病情加重而增高。总之,细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的检测,对颅脑外伤术后感染的早期诊断及感染严重程度的分型有临床意义。

CRP 为重要的急性时相反应蛋白,可以引发对侵入细胞的免疫调理、吞噬作用。目前认为,在急性创伤、感染时血浆中 CRP 水平会急剧升高,这样可以使损伤病灶形成保护<sup>[12]</sup>,导致单核巨噬细胞和补体系统被激活<sup>[13]</sup>,并会促进损伤组织的清除,减少健康组织损伤<sup>[14]</sup>。本研究中,感染组和非感染组患者 CRP 水平术后第 1(24 h 内)、3 天有明显增高趋势,第 7 天则有回落,并以感染组变化更为明显,表明 CRP 与细胞因子在颅脑损伤术后感染患者中有相似的变化趋势,对于临床术后感染及炎症程度的判断有一定意义。本研究发现免疫球蛋白及补体在颅脑损伤感染患者中呈现出动态变化趋势:在术后开始降低,到第 3 天左右达最低,第 7 天有回升趋势或持平,但仍未回到正常参考范围水平,原因可能是 IgG 和 IgM 在抗感染免疫方面起重要作用<sup>[15]</sup>,IgG 能对多种致病菌及病毒起中和作用,并能与补体结合发生效应,IgM 对菌血症、败血症的早期诊断有重要意义。

综上所述,颅脑损伤患者术后早期进行细胞因子、血清免疫球蛋白及补体的检测,有助于感染的早期诊断和感染严重程度的判断;可以了解患者的机体免疫功能状况,对存在免疫抑制状态的患者,给予适量免疫调节药物,有助于患者恢复期感染的控制。颅脑损伤患者术后动态的观察细胞因子、血清免疫球蛋白及补体的变化,对治疗方案的调整有重要临床意义。

### 参考文献

[1] 刘窗溪,万登济,李健龙,等.颅脑手术后颅内感染临床分析[J].中华医院感染学杂志,2010,10(1):4-6.  
 [2] 姜红振,马晓东,周定标,等.颅脑外伤术后颅内感染相关危险因素分析[J].临床神经外科杂志,2012,9(3):155-156,159.  
 [3] Stadlbauer A, Nimsky C, Gruber S, et al. Changes in fiber

integrity, diffusivity, and metabolism of the pyramidal tract adjacent to gliomas: a quantitative diffusion tensor fiber tracking and Mr spectroscopic imaging study[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2007, 28(3): 462-469.  
 [4] Tan M, Zhu JC, Du J, et al. Effects of probiotics on serum levels of Th1/Th2 cytokine and clinical outcomes in severe traumatic brain-injured patients: a prospective randomized pilot study[J]. Crit Care, 2011, 15(6): 290-292.  
 [5] 陈贤斌,苏志鹏,朱丹华,等.脑外伤术后继发颅内感染的相关因素分析[J].中华医院感染学杂志,2012,22(8): 1604-1605.  
 [6] 朱国,卞晓星.颅脑外伤后的免疫变化及调理[J].国际神经病学神经外科学杂志,2011,38(4):403-406.  
 [7] Lin Y, Wen L. Inflammatory response following diffuse axonal injury[J]. Int J Med Sci, 2013, 10(5): 515-521.  
 [8] Wada T, Kuroda K, Yoshida Y, et al. Local elevation of the anti-inflammatory interleukin-10 in the pathogenesis of chronic subdural hematoma[J]. Neurosurg Rev, 2006, 29(3): 242-245.  
 [9] 王长修.脑外伤患者血清 TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-6 水平测定及临床意义[J].中国基层医药,2006,13(2):329-330.  
 [10] Is M, Coskun A, Sanus GZ, et al. High-sensitivity C-reactive protein levels in cerebrospinal fluid and serum in severe head injury: relationship to tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6[J]. J Clin Neurosci, 2007, 14(12): 1163-1171.  
 [11] Chio CC, Chang CH, Wang CC, et al. Etanercept attenuates traumatic brain injury in rats by reducing early microglial expression of tumor necrosis factor- $\alpha$  [J]. BMC Neurosci, 2013, 15(14): 33-35.  
 [12] Sogut O, Guloglu C, Orak M, et al. Trauma scores and neuron-specific enolase, cytokine and C-reactive protein levels as predictors of mortality in patients with blunt head trauma[J]. J Int Med Res, 2010, 38(5): 1708-1720.  
 [13] 王爱红,王孝芳,胡倚玲.联检 CRP、TNF- $\alpha$  水平对急性脑损伤患者的临床意义[J].放射免疫学杂志,2012,25(5):590-591.  
 [14] Cadosch D, Al-Mushaiqri MS, Gautschi OP, et al. Immune response deviation and enhanced expression of chemokine receptor CCR4 in TBI patients due to unknown serum factors[J]. Injury, 2010, 41(6): e4-9.  
 [15] Iguchi A, Kobayashi R, Sato TZ, et al. High susceptibility to severe infectious complications at reinduction chemotherapy in patients who relapse after stem cell transplantation[J]. Transplant Proc, 2010, 42(5): 1857-1861.