

脑外伤患者血清炎症细胞因子与颅内压关系的研究*

蒋文庆, 卞晓星, 陈红春, 魏文峰, 金 鹏

(江苏省常州市武进人民医院神经外科 213017)

[摘要] 目的 研究重型脑外伤手术患者血清炎症细胞因子与颅内压(ICP)之间的关系。方法 32例重型脑外伤患者均于术中放置 ICP 探头,术前及术后每 12 小时采集血清并测定白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 8(IL-8)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α),并比较各炎症因子与患者预后的关系。记录每小时 ICP 值,以 12 h 为周期,20 mm Hg 为基线,将该时间段超过 20 mm Hg 的 ICP 差值累加,得到 ICP 的时间累积值(PTD-ICP20),将该值分别与该 12 h 周期前(Pre)和后(Post)各炎症因子行直线回归分析。结果 血清 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 均与患者预后显著相关($P < 0.05$)。本组患者的 PTD-ICP20 均值为(42.9 \pm 60.2)mm Hg/h。Pre-IL-8($r=0.554, P < 0.05$)、Pre-TNF- α 、Post-IL-8 及 Post-TNF- α 均与 PTD-ICP20 呈正相关($r=0.554, 0.597, 0.629, 0.538, P < 0.05$)。结论 血清 IL-8 及 TNF- α 可作为监测脑外伤患者 ICP 的生物标记物,对指导脑外伤诊治,改善患者预后具有重要价值。

[关键词] 脑损伤;颅内压;炎症细胞因子;神经炎症;生物标记物

[中图分类号] R651.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2017)08-1060-03

Relationship between inflammatory cytokines and intracranial pressure in patients with traumatic brain injury*

Jiang Wenqing, Bian Xiaoxing, Chen Hongchun, Wei Wenfeng, Jin Peng

(Department of Neurosurgery, Wujin People's Hospital, Changzhou, Jiangsu 213017, China)

[Abstract] **Objective** This study investigates the relationship of serum inflammatory cytokine levels with intracranial pressure (ICP) in patients with severe traumatic brain injury (TBI) after surgery. **Methods** A total of 32 cases with severe TBI and placement of ICP monitor were prospectively enrolled. Serum was collected before surgery and every 12 h after surgery. Cytokines levels of interleukin (IL)-1 β , IL-8, and tumor necrosis factor (TNF)- α were analyzed and compared with outcome of patients. Hourly values of ICP were recorded. The degree of ICP above treatment threshold (20 mm Hg) were calculated every 12 h as "pressure times time dose" (PTD-ICP20), which was compared with serum cytokine levels before (Pre) and after (Post) the 12-hour time period using linear regression method. **Results** Serum IL-1 β ($P < 0.05$), IL-8 ($P < 0.01$) and TNF- α ($P < 0.01$) levels elevated dramatically after severe TBI and were significantly associated with outcome of patients. Mean PTD-ICP20 was (42.9 \pm 60.2)mm Hg/h and was correlated with increased Pre-IL-8 ($r=0.554, P < 0.001$), Pre-TNF- α ($r=0.597, P < 0.001$), Post-IL-8 ($r=0.629, P < 0.001$) and Post-TNF- α ($r=0.538, P < 0.001$) levels. **Conclusion** Serum IL-8 and TNF- α demonstrated the most promising candidate biomarkers of impending ICP elevation in this study. These findings indicate a feasible way of monitoring patients with severe TBI.

[Key words] brain injuries; intracranial pressure; inflammatory cytokine; neuroinflammation; biomarker

颅脑外伤是当今社会致死率和致残率最高的疾病之一。颅内压(intracranial pressure, ICP)增高是重型脑外伤最常见的并发症,一旦未及时发现并处理,脑组织将缺血缺氧,患者可出现昏迷和神经功能障碍,危及生命。目前,对于 ICP 增高的诊断主要手段为观察患者的神志、瞳孔、生命体征、头颅 CT 及有创 ICP 监测。由于 ICP 探头代价高昂,且有相关并发症,故 ICP 监测在国内尚不普及。最近研究发现炎症细胞因子作为脑外伤继发性损害的关键因素,与 ICP 可能存在相关性^[1-2]。本课题组遂进行前瞻性研究,观察白细胞介素 1 β (IL-1 β)、白细胞介素 8(IL-8)及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)与重型脑外伤术后 ICP 之间的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本科 2014 年 1 月至 2015 年 6 月收治的重型脑外伤患者 32 例。纳入标准:患者有明确的闭合性头部外伤史;经 CT 证实有颅脑损伤,符合《中国颅脑创伤外科手术指南》的手术指征,并在入院 24 h 内进行开颅手术治疗;术前格拉斯哥昏迷评分(GCS) ≤ 8 分。排除标准:术前双瞳散大,呈去脑强直的濒死患者;有严重合并伤的患者;合并严重心肺肾

功能障碍的患者。本组患者男 23 例,女 9 例,年龄 22~75 岁,平均(52.9 \pm 15.3)岁。其中车祸伤 19 例,高处坠落伤 7 例,平面跌倒伤 5 例,重物打击伤 1 例。术前 GCS 评分(5.3 \pm 1.7)分。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者家属已签署相关知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 手术方法 所有患者均于手术按操作规范放置 ICP 探头(Codman,美国,脑室型 REF 82-6653 或基本型 REF 82-6631)。置入脑室内 4 例,硬膜下 10 例,脑实质内 18 例,其中硬膜下 ICP 探头置于骨窗旁正常颅骨下方。探头从切口旁 3~4 cm 处皮下穿出并固定,调零后连接 Codman 颅内压监护仪。术后连续监测 ICP 3~7 d。探头穿出头皮处每 2 天更换 1 次敷料。监测期间要求控制 ICP 在 20 mm Hg 以下^[3]。ICP > 20 mm Hg 且持续时间超过 5 min 时立即按阶梯疗法控制 ICP,包括抬高上身 30°体位;适度镇静、镇痛;控制体温在 37℃以下;带脑室型 ICP 探头或脑室外引流管的患者适度引流脑脊液;带插管或气管切开的患者通过呼吸机控制动脉血二氧化碳分压(PaCO₂)。在 32~35 mm Hg;20%甘露醇 125~250

mL 快速静滴。经阶梯疗法 30 min 后 ICP 仍大于 20 mm Hg 或短时间内 ICP 大幅上升(≥ 30 mm Hg)的患者,立即复查头颅 CT,必要时再次手术治疗。

1.2.2 颅内压数值及相关评分 记录本组患者术后 ICP 监测期间 ICP 数值,每小时 1 次。收集所有患者术前 GCS 评分及 6 个月病死率、格拉斯哥预后扩展评分(GOSE)、预后不良率。GOSE 评分 5~8 分为预后良好,1~4 分为预后不良。

1.2.3 标本采集与测定 所有患者分别于术前及术后 ICP 监测期间每 12 小时用 EDTA 抗凝管采集中心静脉血 6 mL,3 000 r/min 离心 10 min 后收集血清,置于 -80°C 冰箱保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)分别检测各标本 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 的水平,三者试剂盒均来自美国 eBioscience 公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件进行数据统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料用发生率表示,比较用 χ^2 检验。炎症细胞因子水平与 ICP 值之间的关系用直线回归法进行分析,与预后的关系用非参数 Wilcoxon 秩和检验。以 $P < 0.05$ 为均差异有统计学意义。

2 结果

2.1 炎症细胞因子水平与 ICP 值的关系 本研究共采集 235 份血清样本并进行 ELISA 检测,所得各细胞因子水平,见表 1。术后 ICP 值统计以 12 h 为周期,以 20 mm Hg 为基线,将该 12 h 内超过基线的 ICP 差值进行累加,得到 ICP 的时间累计值(PTD-ICP20)^[4]。本组患者的 PTD-ICP20 的值为 0~239 mm Hg/h,平均(42.9 \pm 60.2)mm Hg/h。

表 1 患者血清样本细胞因子水平(pg/mL)

细胞因子	最小值	最大值	中位数	IQR
IL-1 β	0.2	247.2	2.3	0.9~8.7
IL-8	3.0	781.2	28.9	15.4~79.5
TNF- α	0.7	47.4	7.3	3.8~13.8

将 PTD-ICP20 分别与该 12 h 周期前的炎症细胞因子水平和 12 h 周期后的炎症细胞因子水平进行直线回归分析(图 1、2)。PTD-ICP20 与 Pre-IL-8、Pre-TNF- α 、Post-IL-8 及 Post-TNF- α 均呈正相关($r = 0.554, 0.597, 0.629, 0.538, P < 0.05$);与 Pre-IL-1 β 与 Post-IL-1 β 水平无相关性。

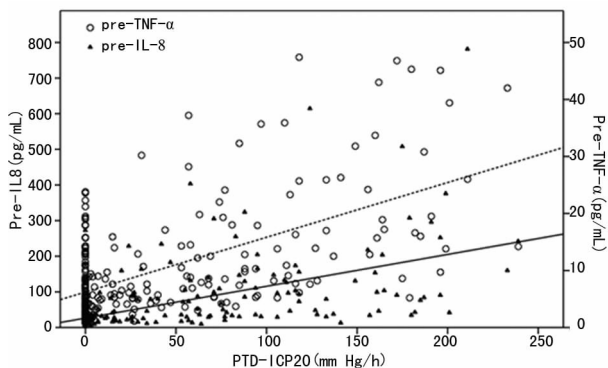


图 1 PTD-ICP20 与 Pre-IL-8 水平及 Pre-TNF- α 水平的关系

2.2 炎症细胞因子水平与患者预后的关系 所有患者随访 6 个月至 1.5 年,平均(8.9 \pm 4.1)个月,GOSE 评分平均为(4.0 \pm 2.4)分,死亡 7 例(21.2%)。预后良好组 15 例(46.9%),预后不良组 17 例(53.1%)。两组炎症细胞因子中位数经非参数 Wilcoxon 秩和检验,IL-1 β (1.2 pg/mL vs. 3.5 pg/mL)、IL-8(21.0 pg/mL vs. 72.8 pg/mL)及 TNF- α (1.9

pg/mL vs. 10.3 pg/mL),差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

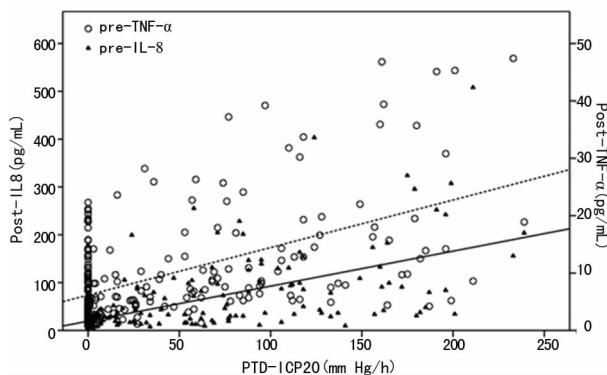


图 2 PTD-ICP20 与 Post-IL-8 水平及 Post-TNF- α 水平的关系

3 讨论

许多研究证实,积极预防和治疗脑外伤后 ICP 的增高,防止继发性脑损害,是改善患者预后的关键^[3,5-6]。目前,国内对于 ICP 增高的诊断主要依赖于 CT 检查及观察患者的神志、瞳孔及生命体征。近年来,有创 ICP 监测技术在国内逐渐推广,但由于 ICP 探头价格昂贵,且受监护室条件限制,故而尚未普及,特别是在基层医院应用较少。因此,临床医生一直致力于寻找可以反映甚至预测 ICP 增高的生物标记物。

目前,对于脑外伤后炎症细胞因子变化的动物实验及临床研究日益增多。炎症细胞因子作为人体重要的炎症介质,参与脑外伤后多种病理生理过程,包括脑水肿、血脑屏障通透性改变、神经元死亡等,在炎症级联反应中起着举足轻重的作用^[2]。已发现脑外伤患者血清或脑脊液中 IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)等炎症细胞因子水平较正常明显升高,且与患者预后有关联性^[1,2,7],但对于此类炎症细胞因子与 ICP 关系的研究则比较罕见。本课题选取 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 3 种炎症细胞因子与 ICP 进行相关性研究。

脑外伤后患者血液、脑脊液和脑组织细胞间隙的 IL-1 β 水平可显著升高,尤其是在伤后 24 h 内,其 mRNA 和蛋白的表达亦与脑外伤的严重程度呈正相关^[8-10]。IL-1 β 在脑组织细胞间隙浓度最高,脑脊液水平次之,血液水平最低,提示脑组织是脑外伤后 IL-1 β 的主要来源。早期研究也表明脑脊液 IL-1 β 水平升高与患者 ICP 增高及预后差呈相关性^[11]。本研究发现,重型脑外伤患者术后血清 IL-1 β 水平与患者预后显著相关,但未发现其与 ICP 有相关性。

IL-8 是一种重要的趋化因子,主要由小胶质细胞分泌,在脑外伤后的炎症反应中趋化和激活中性粒细胞,亦可激活嗜碱性粒细胞、T 细胞及单核细胞,生成氧化代谢产物,导致脑毛细血管内皮细胞和基底膜损害,破坏血脑屏障,诱发脑水肿发生^[2]。IL-8 在脑脊液中水平最高,其次为血液和脑组织细胞间隙。有研究发现,脑外伤患者血清 IL-8 水平与其预后有相关性^[12]。本研究发现,血清 IL-8 水平与重型脑外伤患者术后 ICP 及其预后均有显著相关性,提示该炎症细胞因子可作为监测患者 ICP 的生物标记物之一,也是今后治疗脑外伤的潜在靶点。

TNF- α 是中枢神经系统参与免疫应答和炎症级联反应的重要介质,在正常脑组织中水平极低。脑外伤后,TNF- α 由星形细胞、小胶质细胞及血管内皮细胞等释放,可激活多形核白细胞及巨噬细胞,继而加重炎症反应,导致脑组织二次损伤。另外,TNF- α 可对损伤毛细血管内皮细胞,增加血脑屏障通透性。本研究发现,重型脑外伤患者的血清 TNF- α 水平与术后

ICP 及预后均有显著相关性,与以往研究一致^[13-14]。1 项 860 例患者的三期临床试验发现,地塞比诺(TNF- α 抑制剂)并未改善重型脑外伤患者的预后^[15]。结合既往动物试验结果,提示 TNF- α 可能在脑外伤初期诱导炎症级联反应,后期则作为神经保护因子修复脑损伤^[2]。尽管如此,TNF- α 仍可作为监测 ICP 的免疫指标之一。

综上所述,重型脑外伤患者血清 IL-1 β 、IL-8 及 TNF- α 水平与其预后均有显著相关性,其中,IL-8 及 TNF- α 水平与患者术后 ICP 显著相关,可作为监测 ICP 的生物标记物,为今后脑外伤的诊治提供重要依据,对改善患者预后有重要意义。

参考文献

- [1] Helmy A, De Simoni MG, Guilfoyle MR, et al. Cytokines and innate inflammation in the pathogenesis of human traumatic brain injury[J]. *Prog Neurobiol*, 2011, 95(3): 352-372.
- [2] Ziebell JM, Morganti-Kossmann MC. Involvement of pro- and anti-inflammatory cytokines and chemokines in the pathophysiology of traumatic brain injury[J]. *Neurotherapeutics*, 2010, 7(1): 22-30.
- [3] Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24 Suppl 1: S1-106.
- [4] Kahraman S, Dutton RP, Hu P, et al. Automated measurement of "pressure times time dose" of intracranial hypertension best predicts outcome after severe traumatic brain injury[J]. *J Trauma*, 2010, 69(1): 110-118.
- [5] Farahvar A, Gerber LM, Chiu YL, et al. Increased mortality in patients with severe traumatic brain injury treated without intracranial pressure monitoring [J]. *J Neurosurg*, 2012, 117(4): 729-734.
- [6] Yuan Q, Wu X, Cheng H, et al. Is intracranial pressure monitoring of patients with diffuse traumatic brain injury valuable? An observational multicenter study[J]. *Neurosurgery*, 2016, 78(3): 361-369.
- [7] Abdul-Muneer PM, Chandra N, Haorah J. Interactions of oxidative stress and neurovascular inflammation in the

pathogenesis of traumatic brain injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(3): 966-979.

- [8] Mellergard P, Aneman O, Sjogren F, et al. Differences in cerebral extracellular response of interleukin-1beta, interleukin-6, and interleukin-10 after subarachnoid hemorrhage or severe head trauma in humans[J]. *Neurosurgery*, 2011, 68(1): 12-19.
- [9] Helmy A, Carpenter KL, Menon DK, et al. The cytokine response to human traumatic brain injury: temporal profiles and evidence for cerebral parenchymal production [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2011, 31(2): 658-670.
- [10] Frugier T, Morganti-Kossmann MC, O'reilly D, et al. In situ detection of inflammatory mediators in post mortem human brain tissue after traumatic injury[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(3): 497-507.
- [11] Shiozaki T, Hayakata T, Tasaki O, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of anti-inflammatory mediators in early-phase severe traumatic brain injury [J]. *Shock*, 2005, 23(5): 406-510.
- [12] Ferreira LC, Regner A, Miotto KD, et al. Increased levels of interleukin-6, -8 and -10 are associated with fatal outcome following severe traumatic brain injury[J]. *Brain Inj*, 2014, 28(10): 1311-1316.
- [13] Di Battista AP, Rhind SG, Hutchison MG, et al. Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 40.
- [14] Stein DM, Lindel AL, Murdock KR, et al. Use of serum biomarkers to predict secondary insults following severe traumatic brain injury[J]. *Shock*, 2012, 37(6): 563-568.
- [15] Maas AI, Murray G, Henney H, et al. Efficacy and safety of dexamethasone in severe traumatic brain injury: results of a phase III randomised, placebo-controlled, clinical trial [J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(1): 38-45.

(收稿日期: 2016-09-28 修回日期: 2016-12-26)

(上接第 1059 页)

患者外周血内皮祖细胞水平变化及其临床意义[J]. *中华创伤杂志*, 2014, 30(7): 725-729.

- [10] 凌莉, 李小强, 张素平, 等. 急性脑梗死合并 2 型糖尿病患者大血小板比率和平均血小板体积的变化[J]. *实用医学杂志*, 2015(13): 2127-2129.
- [11] Wang SX, Tan L, Wang J, et al. Effect of levocarnitine on TIMP-1, ICAM-1 expression of rats with coronary heart disease and its myocardial protection effect[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(3): 269-273.
- [12] Hooker RA, Chitteti BR, Egan PH, et al. Activated leukocyte cell adhesion molecule (ALCAM or CD166) modulates bone phenotype and hematopoiesis[J]. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 2011, 11(1): 88-94.
- [13] Gao JJ, Hu YW, Wang YC, et al. ApoM Suppresses TNF- α -Induced Expression of ICAM-1 and VCAM-1 Through

Inhibiting the Activity of NF- κ B [J]. *DNA Cell Biol*, 2015, 34(8): 550-556.

- [14] Kim CY, Lee JS, Kim HD, et al. Lower extremity muscle activation and function in progressive task-oriented training on the supplementary tilt table during stepping-like movements in patients with acute stroke hemiparesis[J]. *J Electromyogr Kinesiol*, 2015, 25(3): 522-530.
- [15] Helbok R, Schiefecker AJ, Beer R, et al. Early brain injury after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a multimodal neuromonitoring study[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 75.
- [16] Li D, Mei H, Pu J, et al. Intelectin 1 suppresses the growth, invasion and metastasis of neuroblastoma cells through up-regulation of N-myc downstream regulated gene-1 [J]. *Mol Cancer*, 2015, 14(1): 47.

(收稿日期: 2016-08-25 修回日期: 2016-11-23)