

## · 论 著 ·

## 急性颅脑损伤后早期血清 Tau 蛋白的动态变化及临床意义

杨文进 郭义君 童武松 郑 平 汪瑞忠 焦荣红 何 斌 陈 磊

**【摘要】目的** 探讨急性颅脑损伤(TBI)后血清 Tau 蛋白的变化及其与损伤程度和预后的相关性。**方法** 前瞻性收集急性 TBI 229 例,入院时 GCS 评分 3~8 分 31 例(重型组),9~12 分 23 例(中型组),13~15 分 175 例(轻型组)。另取来本院同期体检的正常成年人 30 例作为对照组。伤后 1、3、5、7、14 d 检测血清 Tau 含量。伤后 6 个月采用 GOS 评分评估预后,1~3 分为预后不良,4~5 分为预后良好。**结果** TBI 后血清 Tau 蛋白含量先进行性升高,伤后 5 d 达峰值,伤后 7 d 开始下降,但仍明显高于对照组( $P<0.05$ )。血清 Tau 蛋白含量随 TBI 损伤程度加重显著增高( $P<0.05$ ),伤后 1、3、5 d,血清 Tau 蛋白含量与入院时 GCS 评分呈明显正相关( $r$  分别为 0.7348、0.5232、0.4402; $P<0.05$ )。预后不良组伤后 1、3、5、7 d 血清 Tau 蛋白均显著高于预后良好组( $P<0.05$ ,伤后 1、3、5、7 d,血清 Tau 蛋白含量与伤后 6 个月 GOS 评分呈明显负相关( $r$  分别为 0.4388、0.4868、0.3702、0.3517; $P<0.05$ )。**结论** TBI 后早期血清 Tau 含量变化与损伤程度和预后相关,可作为判断 TBI 严重程度及预测 TBI 预后的生物学指标。

**【关键词】** 颅脑损伤;血清;Tau 蛋白;预后

**【文章编号】** 1009-153X(2017)08-0536-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1<sup>+</sup>5

**Dynamic change in serum level of tau protein and its clinical meanings in patients with acute traumatic brain injury**

YANG Wen-jin<sup>1</sup>, GUO Yi-jun<sup>1</sup>, TONG Wu-song<sup>1</sup>, ZHENG Ping<sup>1</sup>, WANG Rui-zhong<sup>2</sup>, JIAO Rong-hong<sup>2</sup>, HE Bin<sup>1</sup>, CHEN Lei<sup>1</sup>.

Department of Neurosurgery, Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China; 2. Laboratory, Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China

**【Abstract】Objective** To investigate the dynamic change in the serum level of tau protein early after acute traumatic brain injury (TBI) and its clinical meanings. **Methods** Of 229 patients with acute TBI, 175 had mild TBI, 23 medium and 31 severe according to GCS. The serum levels of tau protein were determined in 30 healthy subjects and all the patients 1, 3, 5, 7 and 14 days after TBI. The relationships of the serum levels of tau protein with the initial GCS and GOS 6 months after the injury were analyzed. **Results** The serum levels of tau protein were significantly higher in the patients with mild, medium and severe TBI 1, 3, 5, 7, and 14 days after TBI than that of the healthy subjects ( $P<0.05$ ). The serum levels of tau protein 1, 3, 5, 7, and 14 days after TBI were significantly lower respectively in the patients with mild TBI than those in the patients with medium and severe TBI ( $P<0.05$ ). The serum levels of tau protein were significantly lower in the patients with mild TBI respectively than those in the patients with severe TBI 1, 3 and 5 days after TBI ( $P<0.05$ ). The serum levels of tau protein were significantly lower in the patients with good prognoses respectively than those in the patients with poor prognoses 1, 3, 5, 7 and 14 days after TBI ( $P<0.05$ ). The serum levels of tau protein 1, 3 and 5 days after TBI were negatively related with the GCS and the serum levels of tau protein 1, 3, 5 and 7 days after TBI were negatively related with GOS ( $P<0.05$ ). **Conclusions** It is suggested that the dynamic change in the serum levels of tau protein in patients with acute TBI may be used as a reliable biological index of TBI severity and prognosis because their dynamic change was negatively related to the TBI severity and the patients' prognoses.

**【Key words】** Traumatic brain injury; Serum; Tau protein; Severity; Prognosis; Relationship

急性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是导致青壮年死亡、残疾的主要原因之一。TBI 后脑功能

的损伤程度及预后的评估具有十分重要的意义。目前,临床常使用 GCS 评分及头颅 CT 等影像学检查对损伤情况及预后进行评估,但由于其本身的限制性,这些方法仍有一些争议<sup>[1]</sup>。Tau 蛋白是一种微管相关蛋白,主要存在于神经元的轴突和胞浆内,具有促进微管蛋白聚合成微管、稳定微管结构和维持神经功能的作用,与 TBI、脑出血后继发性脑损害密切相关<sup>[2]</sup>。本文对急性 TBI 后早期血清 Tau 蛋白进行动态检测,探讨 TBI 后血清 Tau 蛋白含量动态变化及其在

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.08.004

基金项目:上海市卫计委科研课题(201440067);上海市浦东新区科技发展基金基金(PKJ2015-Y45);上海市浦东新区卫生系统重点专科建设专项基金(PWZz2013-13)

作者单位:201299,上海市浦东新区人民医院神经外科(杨文进、郭义君、童武松、郑平、何斌、陈磊),检验科(汪瑞忠、焦荣红)

通讯作者:童武松, E-mail: tongws0599@163.com

TBI 病情判断及预后评估中的临床意义。

1 资料与方法

- 1.1 病例入选标准 ①有明确 TBI 史;②年龄 16~65 岁。本研究经医院伦理委员会审查同意,病人或其家属知情同意并自愿参加。
- 1.2 病例排除标准 ①既往有 TBI 史、脑血管意外史或其他颅内病变史等;②伤前有精神病史或吸毒、长期嗜酒史;③伤前有反复脑卒中病史并有痴呆表现;④身体其他脏器合并严重的多发伤;⑤既往有垂体和甲状腺疾病、严重肝肾功能障碍、糖尿病史、恶性肿瘤等全身性疾病史。
- 1.3 研究对象 2014 年 9 月至 2016 年 6 月连续收治 TBI 247 例,排除伤后 14 d 内死亡及失访 18 例,共 229 例纳入本研究。229 例中,男 153 例,女 76 例;年龄 16~65 岁,平均(41.3±14.5)岁。交通事故伤 152 例,砸伤 23 例,高处坠落伤 33 例,跌伤 21 例。入院时 GCS 评分 3~8 分 31 例(重型组),9~12 分 23 例(中型组),13~15 分 175 例(轻型组)。另取来本院同期体检的正常成年人 30 例作为对照组,其中男 18 例,女 12 例;年龄 17~62 岁,平均(40.4±8.2)岁。
- 1.4 测定方法 伤后第 1、3、5、7、14 天采集清晨空腹静脉血 4 ml,4 000 转/min 离心 10 min,取上清液,-20 ℃保存待测定。采用 ELISA 法测定 Tau 蛋白,严格按照试剂盒规定进行操作(英国 Biorbyt 公司)。采用 Bio R680 酶标仪进行检测。对照组体检时同一时间段空腹下采集静脉血 4 ml,按照上述方法保存和测定。
- 1.5 预后评定方法 伤后 6 个月采用 GOS 评估预后,1~3 分为预后不良,4~5 分为预后良好。
- 1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件分析,计量资料

以 $\bar{x}\pm s$ 表示,正态分布资料采用 *t* 检验,非正态分布资料采用 Kruskal-Wallis 检验;采用 Pearson 相关系数进行相关性分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

- 2.1 TBI 后血清 Tau 蛋白含量变化 TBI 病人伤后各时间点血清 Tau 蛋白含量均明显高于对照组(*P*<0.05)。TBI 后血清 Tau 蛋白含量先进行性升高,伤后 7 d 开始下降,但仍明显高于对照组(*P*<0.05)。
- 2.2 血清 Tau 蛋白含量与损伤程度的关系 血清 Tau 蛋白含量随 TBI 损伤程度加重显著增高(*P*<0.05)。详见表 1。伤后 1、3、5 d,血清 Tau 蛋白含量与入院时 GCS 评分呈明显正相关(*r* 分别为 0.7348、0.5232、0.4402;*P*<0.05)。
- 2.3 TBI 后血清 Tau 蛋白含量与预后的关系 预后不良组伤后 1、3、5、7 d 血清 Tau 蛋白均显著高于预后良好组(*P*<0.05;表 2)。伤后 1、3、5、7 d,血清 Tau 蛋白含量与伤后 6 个月 GOS 评分呈明显负相关(*r* 分别为 0.4388、0.4868、0.3702、0.3517;*P*<0.05)。

3 讨论

在生理条件下,Tau 蛋白主要与微管蛋白结合,稳定微管结构,并诱导微管成束<sup>[3]</sup>;另外,还参与对神经细胞轴突内物质运输的调节,参与维持细胞形态、信号传递等功能<sup>[4]</sup>。脑梗死、蛛网膜下腔出血、TBI 后,病人血液及脑脊液 Tau 蛋白水平均有不同程度的升高<sup>[5-7]</sup>。

本文结果表明,急性 TBI 后血清 Tau 蛋白含量明显增高(*P*<0.05),伤后 5 d 达到峰值,然后逐渐下降,但仍明显高于对照组(*P*<0.05)。这主要是急性 TBI 后脑组织损伤及血脑屏障功能破坏,Tau 蛋白降解,

表 1 TBI 后血清 Tau 蛋白含量的变化 (pg/ml)

组别	例数	伤后 1 d	伤后 3 d	伤后 5 d	伤后 7 d	伤后 14 d
重型 TBI 组	31	394.63±260.04 <sup>△◆☆</sup>	415.28 ±260.87 <sup>△◆☆</sup>	481.81±293.38 <sup>△◆☆</sup>	350.42±179.93 <sup>△◆</sup>	335.63±228.64 <sup>△◆</sup>
中型 TBI 组	23	310.26±116.25 <sup>△</sup>	319.73 ±186.18 <sup>△</sup>	357.20±164.18 <sup>△◆</sup>	330.01±239.68 <sup>△</sup>	316.75±260.45 <sup>△</sup>
轻型 TBI 组	175	307.82±186.18 <sup>△</sup>	315.28 ±136.28 <sup>△</sup>	319.47±201.24 <sup>△</sup>	306.23±181.71 <sup>△</sup>	292.29±223.11 <sup>△</sup>
对照组	30	238.04±75.26				

注:与对照组相比,△ *P*<0.05;与轻型 TBI 组相应值比,◆ *P*<0.05;与中型 TBI 组相应值组比,☆ *P*<0.05;TBI: 颅脑损伤

表 2 不同预后 TBI 病人血清 Tau 蛋白含量的比较 (pg/ml)

组别	例数	伤后 1 d	伤后 3 d	伤后 5 d	伤后 7 d	伤后 14 d
预后不良组	32	379.31±243.97 <sup>◆</sup>	396.02±240.44 <sup>◆</sup>	435.61±280.80 <sup>◆</sup>	430.45±188.07 <sup>◆</sup>	352.67±205.37
预后良好组	197	305.01±132.51	342.23±125.83	351.05±163.88	337.73±216.19	321.53±212.61

注:与预后良好组相应值比较,◆ *P*<0.05;预后良好:GOS 评分 4~5 分;预后不良:GOS 评分 1~3 分

并从中枢神经系统释放到外周血,导致急性 TBI 后血清 Tau 蛋白明显升高;随着 TBI 病情逐渐恢复,血清 Tau 蛋白开始下降。急性 TBI 血清 Tau 蛋白的变化与 TBI 严重程度有关,可作为评估损伤程度的指标<sup>[8-10]</sup>。本研究发现血清 Tau 蛋白含量随 TBI 损伤程度加重显著增高( $P<0.05$ );而且,血清 Tau 蛋白含量与 TBI 损伤程度呈负相关( $P<0.05$ )。说明血清 Tau 蛋白水平能够反映急性 TBI 损伤程度,可以判断急性 TBI 伤情。

有研究报道 TBI 后脑脊液和血浆 Tau 蛋白增多,而且其上升程度与临床预后呈负相关<sup>[7,11]</sup>。本研究发现预后不良组伤后 1 d、3 d、5 d、7 d 血清 Tau 蛋白含量均显著高于预后良好组( $P<0.05$ ),而且,血清 Tau 蛋白含量与伤后 6 个月 GOS 评分呈负相关( $P<0.05$ )。说明急性 TBI 后血清 Tau 蛋白含量能反映病人预后情况,预测 TBI 的预后。

急性 TBI 后, Tau 蛋白与微管蛋白结合的解离导致微管的形成与微管的稳定性发生障碍,破坏了微管自身的功能,最终导致了神经细胞死亡,这与创伤性脑病的发生关系密切<sup>[12]</sup>。Tau 蛋白本身的增加也可能有增加神经毒性和记忆力损伤的作用<sup>[13]</sup>。目前针对 TBI 后 Tau 蛋白治疗的报道尚不多见。有研究表明降低 Tau 蛋白水平对体外培养的神经细胞和神经退行性模型动物都存在神经保护作用<sup>[14]</sup>。Shultz 等<sup>[15]</sup>研究显示,亚硒酸钠通过降低过度磷酸化 Tau 蛋白浓度促进 TBI 大鼠恢复并改善预后。今后通过减少神经组织 Tau 蛋白的含量来保护神经组织,可能成为一种神经保护的新方法。

本研究结果发现急性 TBI 后早期血清 Tau 蛋白的动态变化可反映急性 TBI 后不同的病理生理情况,既可用于判断 TBI 的严重程度,还可用于 TBI 预后评估。

#### 【参考文献】

[1] Woertgen C, Rothoerl R, Metz C, *et al.* Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury [J]. *Trauma*, 1999, 47(6): 1126-1130.

[2] Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(6): 609-622.

[3] Zanier ER, Zoerle T, Fiorini M, *et al.* Heart-fatty acid-binding and tau proteins relate to brain injury severity and long-term outcome in subarachnoid haemorrhage patients [J]. *Br J Anaesth*, 2013, 111(3): 424-432.

[4] Kuznetsov IA, Kuznetsov AV. What tau distribution maximizes fast axonal transport toward the axonal synapse [J]? *Math Biosci*, 2014, 253(1): 19-24.

[5] Arun P, Abu-Taleb R, Oguntayo S, *et al.* Distinct patterns of expression of traumatic brain injury biomarkers after blast exposure: role of compromised cell membrane integrity [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 27(552): 87-91.

[6] Takahashi K, Hasegawa S, Maeba S, *et al.* Serum tau protein level serves as a predictive factor for neurological prognosis in neonatal asphyxia [J]. *Brain Dev*, 2014, 36(8): 670-675.

[7] Rubenstein R, Chang B, Davies P, *et al.* A novel, ultra sensitive assay for tau: potential for assessing traumatic brain injury in tissues and biofluids [J]. *Neurotrauma*, 2015, 32(5): 342-352.

[8] Magnoni S, Esparza TJ, Conte V, *et al.* Tau elevations in the brain extracellular space correlate with reduced amyloid beta levels and predict adverse clinical outcomes after severe traumatic brain injury [J]. *Brain*, 2012, 135(4): 1268-1280.

[9] Liliang PC, Liang CL, Lu K, *et al.* Relationship between injury severity and serum tau protein levels in traumatic brain injured rats [J]. *Resuscitation*, 2010, 81: 1205-1208.

[10] Franz G, Beer R, Kampfl A, *et al.* Amyloid beta 1-42 and tau in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury [J]. *Neurology*, 2003, 60(9): 1457-1461.

[11] Ost M, Nylen K, Csajbok L, *et al.* Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury [J]. *Neurology*, 2006, 67(9): 1600-1604.

[12] Johnson VE, Stewart W, Smith DH. Widespread tau and amyloid-beta pathology many years after a single traumatic brain injury in humans [J]. *Brain Pathol*, 2012, 22(2): 142-149.

[13] Santacruz K, Lewis J, Spires T, *et al.* Tau suppression in a neurodegenerative mouse model improves memory function [J]. *Science*, 2005, 309(5733): 476-481.

[14] Dawson HN, Cantillana V, Jansen M, *et al.* Loss of tau elicits axonal degeneration in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neuroscience*, 2010, 169(1): 516-531.

[15] Shultz SR, Wright DK, Zheng P, *et al.* Sodium selenate reduces hyperphosphorylated tau and improves outcomes after traumatic brain injury [J]. *Brain*, 2015, 138(12): 1297-1313.

(2017-04-12 收稿, 2017-05-09 修回)