

重型颅脑损伤血清 Caspase-3 的水平变化及其意义

刘雪艳 刘利娟 童海婷

【摘要】目的 探讨重型颅脑损伤(TBI)病人入院血清天冬氨酸半胱氨酸特异性蛋白酶-3 (Caspase-3)水平变化及临床意义。方法 选取2016年6月~2019年6月收治的重型TBI病人120例,另选取性别、年龄相匹配的健康体检者120例为对照。根据伤后30 d内存活情况将TBI病人分为存活组(n=91)和死亡组(n=29)。采用酶联免疫吸附试验法检测入院血清Caspase-3水平。结果 重型TBI组血清Caspase-3水平明显高于对照组($P<0.05$)。死亡组血清Caspase-3水平明显高于存活组($P<0.05$)。重型TBI病人入院血清Caspase-3浓度与入院GCS评分呈负相关,与入院Marshall CT分级和血清C-反应蛋白(CRP)呈正关($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示入院GCS评分3~5分、入院Marshall CT分级V~Ⅵ级、入院血清CRP>20 mg/L、入院血清Caspase-3>548 ng/ml是重型TBI病人伤后30d内死亡的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析结果显示入院血清Caspase-3预测重型TBI病人伤后30 d内死亡的最佳临界值为423 ng/ml,曲线下面积为0.862,灵敏度为85.69%、特异度为64.50%。结论 重型TBI病人入院血清Caspase-3水平显著升高,对预测病人伤后30 d内死亡有一定价值。

【关键词】 重型颅脑损伤;血清;Caspase-3;预后

【文章编号】 1009-153X(2020)04-0215-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1*5; Q 786

Change of serum level of Caspase-3 and its clinical meanings in patients with severe traumatic brain injury

LIU Xue-yan¹, LIU Li-juan², TONG Hai-ting². 1. Department of Neurosurgery, 3201 Hospital, Hanzhong 723000, China; 2. Department of Neurosurgery, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, China

【Abstract】 Objective To investigate the change of serum level of aspartate cysteine specific protease-3 (Caspase-3) in patients with severe traumatic brain injury (TBI) and its clinical significances. Methods The serum levels of Caspase-3 in 120 patients with severe TBI who were admitted from June 2016 to June 2019 (TBI) and 120 healthy patients with matching gender and age (control group) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Of 120 severe TBI patients, 91 patients survived (survival group) and 29 died (death group) within 30 days after injury. Results The serum level of Caspase-3 in the TBI group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The serum level of Caspase-3 in the death group was significantly higher than that in the survival group ($P<0.05$). The serum level of Caspase-3 in patients with severe TBI was significantly negatively correlated with the admission GCS score, and significantly positively correlated with admission Marshall CT classification and serum C-reactive protein (CRP) level ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that the admission GCS score of 3~5, the admission Marshall CT grade V~Ⅵ, the admission serum CRP level >20 mg/L, and the admission serum level of Caspase-3 >548 ng/ml were independent risk factors for the death of severe TBI patients within 30 days after injury ($P<0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the optimal cut-off value of serum level of Caspase-3 was 423 ng/ml for predicting the death of severe TBI patients within 30 days after injury, with a sensitivity of 85.69% and a specificity of 64.50%. Conclusion The serum level of Caspase-3 in patients with severe TBI is significantly increased, which is of certain value for predicting the patients' death within 30 days after injury.

【Key words】 Severe traumatic brain injury; Serum; Caspase-3; Prognosis

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是导致青壮年死亡的主要原因之一,尤其是重型TBI,致残率、病死率高^[1]。神经元凋亡是引起TBI后继发性脑损伤的重要机制^[2]。天冬氨酸半胱氨酸特异性蛋白酶-3(cysteinyI aspartate specific proteinase, Caspase-3)是神经元凋亡的关键蛋白酶,对评价脑血管疾病的预后有一定价值^[3,4]。本文探讨血清Caspase-3在

重型TBI病人预后评估中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 纳入标准:年龄≥18岁;受伤至入院时间≤6 h;符合重型TBI诊断标准,入院时GCS评分3~8分。排除标准:合并缺血性脑卒中或自发性脑出血;存在严重心、肝、肾功能障碍;合并恶性肿瘤;失访。

选取2016年6月~2019年6月收治的符合上述标准的重型TBI病人120例,其中男72例,女48例;

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.04.008
作者单位:723000 陕西,汉中三二〇一医院神经外科(刘雪艳);
723000 陕西,汉中市中心医院神经外科(刘利娟、童海婷)

年龄 18~75 岁,平均(46.25±4.08)岁。另选取性别、年龄相匹配的健康体检者 120 例为对照。本研究已经过本院伦理委员会批准。

1.2 血清 Caspase3 检测方法 采用酶联免疫吸附试验法检测入院时血清 Caspase-3 水平。试剂盒购于上海西唐生物科技有限公司,操作步骤严格按试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件进行分析;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,用独立样本 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用 Spearman 秩相关系数分析相关性;采用多因素 logistic 回归分析检验预后的影响因素;采用 ROC 曲线分析最佳临界值;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 重型 TBI 病人入院血清 Caspase-3 水平变化 重型 TBI 病人入院血清 Caspase-3 水平明显高于对照组(*P*<0.05,图 1)。120 例重型 TBI 中,伤后 30 d 死亡 29 例,病死率为 24.17%(29/120)。死亡组入院血清 Caspase-3 表达水平明显高于存活组(*P*<0.05,图 1)。

2.2 入院血清 Caspase-3 与重型 TBI 病人临床特征的关系 入院血清 Caspase-3 浓度与入院 GCS 评分呈负相关(*r*=-0.565; *P*<0.05),与中线移位>5 mm(*r*=0.395; *P*<0.05)、入院 Marshall CT 分级(*r*=0.333; *P*<0.05)、入院血清 C-反应蛋白水平(*r*=0.599; *P*<0.05)呈正相关。

2.3 重型 TBI 病人伤后 30 d 死亡的危险因素分析 重型 TBI 病人伤后 30 d 的存活情况与年龄、入院 GCS 评分、CT 显示脑池异常、入院 Marshall CT 分级、入院血清 C-反应蛋白和 Caspase-3 水平有关(*P*<0.05,表 1)。多因素 logistic 回归分析结果显示,入院 GCS 评分 3~5 分、入院 Marshall CT 分级 V~Ⅵ级、入院血清 CRP 水平>20 mg/L、入院血清 Caspase-3 水平>548 ng/ml 是重型 TBI 病人伤后 30 d 内死亡的独立危险因

素(*P*<0.05,表 2)。

2.4 入院血清 Caspase-3 预测重型 TBI 病人伤后 30 d 内死亡的价值 ROC 曲线分析结果显示入院血清 Caspase-3 预测重型 TBI 病人伤后 30 d 内死亡的最佳临界值为 423 ng/ml,曲线下面积为 0.862(95% CI 0.752~0.898; *P*<0.001),灵敏度为 85.69%、特异度为 64.50%,见图 2。

3 讨论

TBI 病死率在 4%~7%,重型 TBI 的病死率可达 50%~60%^[5]。本文 120 例重型 TBI 病人伤后 30 d 内病死率为 24.17%。如何早期评估 TBI 的严重程度和病情进展并迅速处理,对改善病人预后至关重要。既往,GCS 评分、Marshall CT 分级和血清 C-反应蛋

表 1 重型颅脑损伤病人伤后 30 d 死亡危险因素的单因素分析结果(例)

影响因素	死亡(n=29)	存活(n=91)
年龄		
≥60 岁	16(55.17%)*	30(32.97%)
<60 岁	13	61
性别		
男	18	54
女	11	37
致伤原因		
交通事故伤	11	40
暴力袭击伤	6	24
坠落伤	7	16
跌伤	5	11
入院 GCS 评分		
3~5 分	27(93.10%)*	42(46.15%)
6~8 分	2	49
脑池异常	19(65.52%)*	39(42.86%)
中线移位>5 mm	18(62.07%)*	43(47.25%)
蛛网膜下腔出血	19	50
Marshall CT 分级		
I~Ⅳ级	5	58
V~Ⅵ级	24(82.76%)*	33(36.26%)
血清 CRP 水平		
> 20 mg/L	20(68.97%)*	36(39.56%)
≤20 mg/L	9	55
血清 Caspase-3 水平		
> 548 ng/ml	27(93.10%)*	52(57.14%)
≤548 ng/ml	2	39

注:与存活组相应值比,* *P*<0.05; CRP. C-反应蛋白; Caspase-3. 天冬氨酸半胱氨酸特异性蛋白酶-3

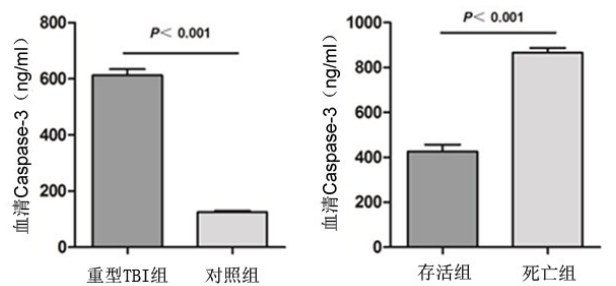


图 1 重型 TBI 病人入院血清 Caspase-3 水平变化 TBI. 颅脑损伤;Caspase-3. 天冬氨酸半胱氨酸特异性蛋白酶-3

表 2 重型颅脑损伤病人伤后 30 d 死亡危险因素的多因素 logistic 回归分析结果

危险因素	回归系数	标准误	Wald χ^2	比值比(95%置信区间)	P 值
入院 GCS 评分 3~5 分	1.275	0.368	12.004	3.579(1.740~7.362)	< 0.001
入院 Marshall CT 分级 V~Ⅵ级	1.368	0.329	17.265	3.968(2.362~7.632)	< 0.001
入院血清 CRP > 20 mg/L	1.982	0.685	8.326	7.136(1.968~12.369)	0.002
入院血清 Caspase-3 > 548 ng/ml	2.603	0.578	19.689	4.235(2.320~14.528)	< 0.001

注:CRP. C-反应蛋白;Caspase-3. 天冬氨酸半胱氨酸特异性蛋白酶-3

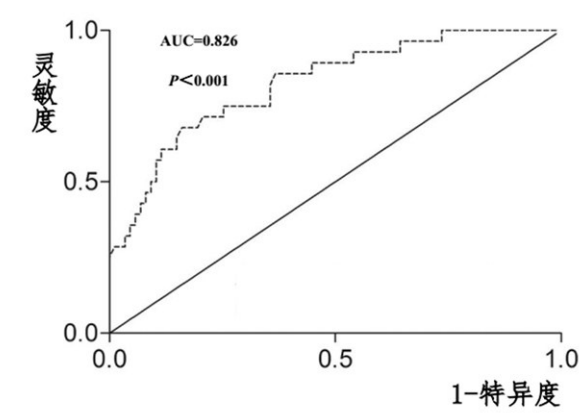


图 2 入院血清 Caspase-3 水平预测重型颅脑损伤死亡的 ROC 曲线

白都是临床上常用的早期评价TBI病人病情严重程度及预后的指标^[6-8]。随着分子生物学技术的不断发展,一些生物学指标逐渐用于TBI的早期评价^[9-11]。本文 Spearman 秩相关系数分析结果显示,入院血清 Caspase-3 水平与入院 GCS 评分呈明显负相关,与入院 Mahall CT 分级、入院血清 CRP 水平呈明显正相关;多因素 logistic 回归分析结果显示入院血清 Caspase-3 水平增高是重型 TBI 病人伤后 30 d 内死亡的独立文献因素;进一步采用 ROC 曲线分析显示,以 423 ng/ml 为临界值,预测重型 TBI 伤后 30 d 内死亡的曲线下面积为 0.862,灵敏度为 85.69%、特异度为 64.50%。这提示入院血清 Caspase-3 水平有助于早期评价病人的预后。

综上所述,重型TBI病人血清入院Caspase-3水平明显增加,与TBI严重程度密切相关,可能成为TBI潜在预后指标。

【参考文献】

[1] Ng SY, Lee AYW. Traumatic brain injuries: pathophysiology and potential therapeutic targets [J]. Front Cell Neurosci, 2019, 13: 528-539.

[2] Wang ZF, Gao C, Chen W, *et al.* Salubrinal offers neuroprotection through suppressing endoplasmic reticulum stress, autophagy and apoptosis in a mouse traumatic brain injury model [J]. Neurobiol Learn Mem, 2019, 161: 12-25.

[3] 廖宝共,卢 非,张 献,等. 脉血康对缺血性脑卒中的疗效及对 LPA、Caspase-3 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2720-2722.

[4] Sun DB, Xu MJ, Chen QM, *et al.* Significant elevation of serum caspase- 3 levels in patients with intracerebral hemorrhage [J]. Clin Chim Acta, 2017, 471: 62-67.

[5] 肖 萌,金保哲,张岱男. 微透析技术在创伤性颅脑损伤临床治疗与基础研究中的应用[J]. 中华神经外科杂志, 2018, 34(7): 748-751.

[6] Wang KK, Yang Z, Zhu T, *et al.* An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2018, 18(2): 165-180.

[7] Charry JD, Navarro-Parra S, Solano J, *et al.* Outcomes of traumatic brain injury: the prognostic accuracy of various scores and models [J]. Neurol Neurochir Pol, 2019, 53(1): 55-60.

[8] Naghibi T, Mohajeri M, Dobakhti F. Inflammation and outcome in traumatic brain injury: does gender effect on survival and prognosis [J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(2): Pc06-pe09.

[9] Lorente L, Martin MM, Abreu-Gonzalez P, *et al.* Maintained high sustained serum malondialdehyde levels after severe brain trauma injury in non-survivor patients [J]. BMC Res Notes, 2019, 12(1): 789.

[10] Zhang ZY, Li J, Ye Q, *et al.* Usefulness of serum interleukin- 33 as a prognostic marker of severe traumatic brain injury [J]. Clin Chim Acta, 2019, 497: 6-12.

[11] Gan ZS, Stein SC, Swanson R, *et al.* Blood biomarkers for traumatic brain injury: a quantitative assessment of diagnostic and prognostic accuracy [J]. Front Neurol, 2019, 10: 446.