

重型颅脑损伤病人血清 NF-L 和 TIMP-2 水平变化及临床意义

鲍 彤 李 静 孔为园 杨 磊 王鹏飞

【摘要】目的 探讨重型颅脑损伤(TBI)病人血清神经丝蛋白轻链多肽(NF-L)、组织基质金属蛋白酶抑制因子-2(TIMP-2)的水平变化及临床意义。**方法** 2019年8月~2021年8月前瞻性收集重型TBI共122例,采用酶联免疫吸附试验检查入院血清NF-L和TIMP-2水平;伤后6个月,应用GOS评分评估预后,其中4~5分为预后良好,1~3分为预后不良。**结果** 伤后6个月,预后良好72例,预后不良50例。预后不良组血清NF-L以及TIMP-2水平明显高于预后良好组($P<0.05$)。入院血清NF-L水平($r=-0.585$)、TIMP-2水平($r=-0.542$)与入院GCS评分呈明显负相关($P<0.05$)。多因素Cox回归分析显示,血清NF-L、TIMP-2水平增高是重型TBI伤后6个月预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。ROC曲线分析显示血清NF-L ≥ 54.60 pg/ml联合血清TIMP-2 ≥ 42.59 ng/ml预测重型TBI伤后6个月预后不良的曲线下面积为0.854(95% CI 0.789~0.919),灵敏度为82.0%,特异度为70.8。**结论** 重型TBI病人血清NF-L、TIMP-2水平明显增高,是伤后6个月预后不良的危险因素;两者联合应用对病人预后具有较高的预测价值。

【关键词】 重型颅脑损伤;神经丝蛋白轻链多肽(NF-L);组织基质金属蛋白酶抑制因子-2(TIMP-2);血清;预后

【文章编号】 1009-153X(2023)05-0307-04 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1+5

Changes of serum levels of NF-L and TIMP-2 in patients with severe traumatic brain injury and their clinical significance
BAO Tong¹, LI Jing¹, KONG Wei-yuan¹, YANG Lei¹, WANG Peng-fei². 1. Department of Neurosurgery, Shijiazhuang People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China; 2. Department of Neurosurgery, Hebei People's Hospital, Shijiazhuang 050000, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes of serum levels of neurofilament light chain polypeptide (NF-L) and tissue matrix metalloproteinase-2 (TIMP-2) in patients with severe traumatic injury (TBI) and their clinical significance. **Methods** A total of 122 patients with severe TBI were prospectively collected from August 2019 to August 2021. The serum levels of NF-L and TIMP-2 were detected by enzyme-related immunosorbent assay on admission. The GOS score was used to evaluate the prognosis 6 months after injury, with a score of 4~5 as good prognosis and a score of 1~3 as poor prognosis. **Results** Six months after injury, 72 patients had good prognoses and 50 patients had poor prognoses. The serum levels of NF-L and TIMP-2 in patients with poor prognoses were significantly higher than those in patients with good prognoses ($P<0.05$). The serum levels of NF-L ($r=-0.585$) and TIMP-2 ($r=-0.542$) were negatively significantly correlated with GCS scores on admission ($P<0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that increase in serum levels of NF-L and TIMP-2 were independent risk factors for poor prognosis of patients with severe TBI 6 months after injury ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve of serum NF-L ≥ 54.60 pg/ml and serum TIMP-2 ≥ 42.59 ng/ml for predicting poor prognoses of patients with severe TBI 6 months after injury was 0.854 (95%CI 0.789~0.919), with a sensitivity of 82.0% and a specificity of 70.8. **Conclusions** Serum levels of NF-L and TIMP-2 in severe TBI patients are significantly increased, which are risk factors for poor prognoses 6 months after injury. Combination of serum levels of NF-L and TIMP-2 has high predictive value for prognosis of patients with severe TBI 6 months after injury.

【Key words】 severe traumatic injury; Serum; Neurofilament light chain polypeptide (NF-L); Tissue matrix metalloproteinase-2 (TIMP-2); Prognosis

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2023.05.005
基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20200003);石家庄市科学技术研究与发展计划(211460793)
作者单位:050000,石家庄市人民医院神经外科(鲍彤、李静、孔为园、杨磊);050000 石家庄,河北省人民医院神经外科(王鹏飞)
通讯作者:杨磊,E-mail:dp99449@163.com

颅脑损伤属于外伤性危急重症,具有起病急、进展快等特点,其中重型颅脑损伤致残率、病死率更高^[1]。目前,临床上常采用GCS评分评估颅脑损伤严重程度,结构性损伤可采用CT、MRI进行评估,但颅脑损伤预后预测的结果存在较大差异^[2]。越来越多的研究发现血清标志物可用于评估颅脑损伤预后情况,其中神经元特异性烯醇化酶、S100钙结合蛋白B

等是评估急性颅脑损伤的常用生物学标志物,但其对颅脑损伤治疗和预后评估的灵敏度尚有待提高^[3-5]。血清神经丝蛋白轻链多肽(neurofilament light chain polypeptide, NF-L)、组织基质金属蛋白酶抑制因子-2(tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)与颅脑损伤发展密切相关,与损伤严重程度呈正相关^[6-7]。本文探讨血清 NF-L、TIMP-2 水平与重型颅脑损伤病人预后的关系,为临床提高参考。

1 资料与方法

1.1 病例选择标准 纳入标准:符合重型颅脑损伤的诊断标准^[8];入院 GCS 评分 3~8 分;伤后 12 h 内入院接受治疗;年龄≥18 岁;入院前无开颅手术史;积极配合治疗,临床资料完整。排除标准:入院时呈脑疝终末期;既往存在颅脑病变;开放性颅脑损伤;合并其他系统严重外伤;合并严重心、肺等重要器官功能衰竭,合并恶性肿瘤;入院 72 h 内死亡或放弃治疗;合并严重感染;临床资料不全或失访。

1.2 研究对象 2019 年 8 月~2021 年 8 月前瞻性收集重型颅脑损伤 122 例,其中男 73 例,女 49 例;年龄 22~48 岁,平均(37.1±5.4)岁;受伤至入院时间 1~11 h,平均(6.0±2.1)h;交通事故伤 52 例,高处坠落伤 43 例,其他原因 27 例。本研究已得到我院伦理委员会批准(伦审科 2019 第 009 号)。

1.3 治疗方法 入院后急诊头颅 CT 检查,及时采取干预措施,包括纠正缺氧、开放静脉通路、复苏抗休克、脱水降颅内压、控制血压;根据病情进行颅内血肿清除术、去骨瓣减压术等,并给予预防感染、维持内环境稳定、营养支持、多脏器功能支持等治疗。

1.4 血清 NF-L、TIMP-2 水平的检测 入院后第二天清晨取空腹静脉血检测血清 NF-L、TIMP-2 水平。取空腹静脉血 5 ml,3000 转/min 离心(半径 10 cm) 10 min,分离血清,置于-80℃冰箱保存备用。采用酶联免疫吸附试验法检测血清 NF-L、TIMP-2 水平。

1.5 随访和预后评估 以电话、门诊复查的形式进行随访,若随访期间死亡则以死亡日期作为截止日期。伤后 6 个月,采用 GOS 评分评估预后情况^[9],4~5 分为预后良好,1~3 分为预后不良。

1.6 统计学分析 应用 SPSS 20.0 软件分析;计数资料采用 χ^2 检验;计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验;采用 Pearson 相关系数分析相关性;使用多因素 Cox 回归分析预后影响因素;采用 ROC 曲线分析血清 NF-L、TIMP-2 水平预测预后的价值;*P*<0.05 表示差异具有

统计学意义。

2 结果

2.1 预后情况 伤后 6 个月,预后良好 72 例,预后不良 50 例。

2.2 入院血清 NF-L 以及 TIMP-2 水平与入院 GCS 评分的关系 Pearson 相关性分析显示,入院血清 NF-L 水平(*r*=-0.585)以及 TIMP-2 水平(*r*=0.542)与入院 GCS 评分呈负相关(*P*<0.05)。

2.3 预后的影响因素 单因素分析显示,受伤到入院时间、脑疝、瞳孔改变、入院 GCS 评分、颅内出血量、入院血清 NF-L 水平、入院血清 TIMP-2 水平与预后有关(*P*<0.05;表 1),性别、年龄、致伤原因、呼吸频率、血压、心率等预后无明显关系(*P*>0.05;表 1)。多因素 Cox 回归分析显示,受伤到入院时间≥6 h、脑疝形成、双侧瞳孔散大、颅内出血量≥50 ml、入院血清 NF-L 水平增高、入院血清 TIMP-2 水平增高、入院

表 1 重型 TBI 伤后 6 个月预后不良影响因素的单因素分析

危险因素	预后不良组	预后良好组
性别(例,男/女)	32/18	41/31
年龄(岁)	37.86±5.43	36.52±5.32
受伤到入院时间(例)		
<6 h	18	39
≥6 h	32(64.0%)*	33(45.8%)
致伤原因(例)		
交通事故伤	22	30
高处坠落上	18	25
其他	10	17
脑疝形成(例)	21(42.0%)*	14(19.4%)
瞳孔散大(例)		
单侧	14	36
双侧	36(72.0%)*	36(50.0%)
颅内出血量(例)		
<50 ml	26	52
≥50 ml	24(48.0%)*	20(27.8%)
入院心率(次/min)	85.24±12.45	83.52±11.62
入院呼吸频率(次/min)	23.24±4.65	22.52±4.36
入院收缩压(mmHg)	128.26±15.85	133.52±13.63
入院舒张压(mmHg)	78.52±7.49	80.52±7.28
入院 GCS 评分(分)	4.56±0.48*	5.26±0.55
入院血清 NF-L(pg/ml)	174.64±26.28*	148.17±24.46
入院血清 TIMP-2(ng/ml)	51.98±11.18*	39.62±9.67

注:与预后良好组相应比值,**P*<0.05;TBI. 颅脑损伤;NF-L. 神经丝蛋白轻链多肽;TIMP-2. 组织基质金属蛋白酶抑制因子-2

GCS 评分低是重型颅脑损伤伤后 6 个月预后不良的独立危险因素($P<0.05$;表 2)。

2.4 血清 NF-L、TIMP-2 水平对预后的预测价值
ROC 曲线分析显示,入院血清 NF-L 水平 ≥ 154.60 pg/ml 预测重型颅脑损伤伤后 6 个月预后不良的曲线下面积为 0.759 (95% CI 0.675~0.842),灵敏度为 82.0%,特异度为 56.9%;入院血清 TIMP-2 ≥ 42.59 ng/ml 预测重型颅脑损伤伤后 6 个月预后不良的曲线下面积为 0.794 (95% CI 0.715~0.872),灵敏度为 80.0%,特异度为 63.9%;两者联合预测的曲线下面积为 0.854 (95% CI 0.789~0.919)。见图 1。

3 讨论

重型颅脑损伤属于急性创伤事件,病死率超过 30%,其中继发性脑损伤引起的神经损伤及并发症是临床关注的重点^[10],因此,研究重型颅脑损伤不良

预后的危险因素对早期评估病情变化以及准确预测临床转归具有重要指导意义。一般认为,重型颅脑损伤的预后受多因素的综合影响,单因素分析缺乏严谨性^[11]。本文多因素 Cox 回归分析显示,受伤到入院时间 ≥ 6 h、脑疝形成、双侧瞳孔散大、颅内出血量 ≥ 50 ml、入院 GCS 评分低是重型颅脑损伤伤后 6 个月预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。这与既往报道结果类似^[12]。颅脑损伤后到入院时间越长,则越容易错过最佳治疗时机,从而影响病人的预后。双侧瞳孔散大、脑疝形成、颅内出血量较大的病人,病情通常比较为重,临床不良预后风险较高^[13]。

颅脑损伤后 NF-L 大量释放于脑脊液中,其脑脊液的水平与颅脑损伤严重程度呈正相关^[14]。本文发现预后不良组血清 NF-L 水平明显高于预后良好组。外力作用引起神经元损伤,导致 NF-L 大量释放于细胞外液,而重型颅脑损伤血脑屏障受损,通透性增加, NF-L 大量进入血液循环,直至达到平衡状态。既往研究也证实颅脑损伤严重病人的血清 NF-L 水平高于轻伤病人^[15,16],且血清 NF-L 水平与急性颅脑损伤病人的临床预后呈负相关。TIMP 可特异性抑制基质金属蛋白酶的活性,其中 TIMP-2 是基质金属蛋白酶抑制剂的重要亚型,选择性抑制 MMP-2,使 TIMP-2 与 MMP-2 处于动态平衡,这对维持血脑屏障的完整性具有重要作用^[17]。本文结果显示,预后不良组血清 TIMP-2 水平明显高于预后良好组,与入院 GCS 评分呈负相关($P<0.05$)。肖文峰等^[18]研究发现 TIMP-2 短期内表达水平变化显著,可作为颅脑损伤病人临床预后的评价指标。

本文 ROC 曲线分析显示,血清 NF-L、TIMP-2 预测不良预后的曲线下面积分别为 0.759 (95% CI 0.675~0.842)、0.794 (95% CI 0.715~0.872),预测效能具有较大的提升空间,其中血清 NF-L 水平浓度较低,容易受到样品采集及处理、检测操作、病人状态等因素的影响,故波动较大,特异性较低(56.9%)。我们进一步分析发现,NF-L、TIMP-2 联合预测不良预后的曲线下面积为 0.854 (95% CI 0.789~0.919),明显优于单独预测的效果。

总之,重型颅脑损伤病人血清 NF-L、TIMP-2 水平明显增高,是伤后 6 个月预后不良的危险因素;两者联合应用对病人预后具有较高的预测价值。

【参考文献】

[1] Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain

表 2 重型 TBI 伤后 6 个月预后不良影响因素的多因素 Cox 比例回归风险模型分析

影响因素	P 值	风险比(95%置信区间)
受伤到入院时间 ≥ 6 h	0.006	1.575(1.137~2.180)
脑疝形成	0.033	1.514(1.033~2.219)
双侧瞳孔散大	0.023	1.855(1.089~3.162)
颅内出血量 ≥ 50 ml	0.011	1.826(1.145~2.911)
入院血清 NF-L 水平	0.034	1.694(1.042~2.754)
入院血清 TIMP-2 水平	0.032	1.592(1.040~2.436)
入院 GCS 评分	0.022	0.575(0.358~0.924)

注:TBI, 颅脑损伤;NF-L, 神经丝蛋白轻链多肽;TIMP-2, 组织基质金属蛋白酶抑制因子-2

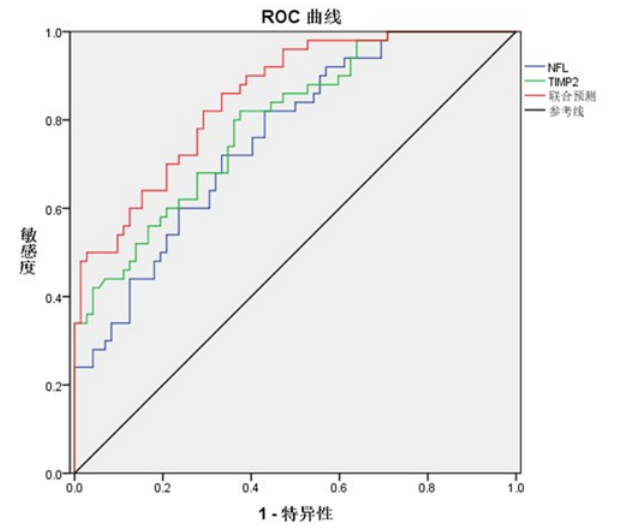


图 1 ROC 曲线分析入院血清 NF-L 联合 TIMP-2 水平预测重型颅脑损伤伤后 6 个月预后不良的效能

injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 213-238.

[2] 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.

[3] Ganeshalingham A, Beca J. Serum biomarkers in severe paediatric traumatic brain injury-- a narrative review [J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(10): 2720-2737.

[4] Bagnato S, Andriolo M, Boccagni C, *et al.* Reduced neuron-specific enolase levels in chronic severe traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(2): 423-427.

[5] Slavoaca D, Birle C, Stan A, *et al.* Prediction of neurocognitive outcome after moderate-severe traumatic brain injury using serum neuron-specific enolase and S100 biomarkers [J]. *J Med Life*, 2020, 13(3): 306-313.

[6] Guedes VA, Kenney K, Shahim P, *et al.* Exosomal neurofilament light: a prognostic biomarker for remote symptoms after mild traumatic brain injury [J]? *Neurology*, 2020, 94(23): e2412-e2423.

[7] 吴 蕾,江建军,张 斌,等. 急性颅脑损伤患者血清中血清胱蛋白酶抑制剂 C、组织基质金属蛋白酶抑制因子-2 与患者急性肾损伤发生及病情的关系[J]. *中国卫生检验杂志*, 2020, 30(16): 1982-1984.

[8] Meyfroidt G, Citerio G. Letter: Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition [J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(1): 6-15.

[9] Klemenc-Ketis Z, Bacovnik-Jansa U, Ogorevc M, *et al.* Outcome predictors of Glasgow Outcome Scale score in patients with severe traumatic brain injury [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2011, 17(6): 509-515.

[10] 徐艳松,韦钰晴,潘文辉,等. 重型颅脑损伤患者死亡风险预测模型建立[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(12): 1559-1563.

[11] 冯爱平,江 涛,刘伦波,等. 早期预后良好的重度颅脑损伤患者的临床特征及预后相关因素研究[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(6): 559-563.

[12] Hawryluk GWJ, Rubiano AM, Totten AM, *et al.* Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury: 2020 Update of the Decompressive Craniectomy Recommendations [J]. *Neurosurgery*, 2020, 87(3): 427-434.

[13] 陈 欣,朱 力. 血清转运蛋白联合格拉斯哥评分与休克指数比值对重型颅脑外伤患者预后的预测价值 [J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(3): 218-223.

[14] Guedes VA, Kenney K, Shahim P, *et al.* Exosomal neurofilament light: a prognostic biomarker for remote symptoms after mild traumatic brain injury [J]? *Neurology*, 2020, 94(23): e2412-e2423.

[15] Bagnato S, Grimaldi LME, Di Raimondo G, *et al.* Prolonged cerebrospinal fluid neurofilament light chain increase in patients with post-traumatic disorders of consciousness [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(16): 2475-2479.

[16] 李全春. 血清神经丝蛋白轻链多肽水平预测急性颅脑损伤患者临床预后的研究[J]. *神经损伤与功能重建*, 2019, 14(2): 104-106.

[17] 郑克彬,刘艳峰,刘海鹏,等. 基质金属蛋白酶家族在颅脑损伤患者中表达水平的变化[J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(1): 178-179.

[18] 肖文峰,李 俊,翟安林,等. MMP-9、MMP-2、TIMP-1 及 TIMP-2 水平对颅脑损伤患者预后评价的临床意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(2): 121-123.

(2022-05-13 收稿, 2023-03-27 修回)

~~~~~

(上接第 306 页)

[17] Bernasconi A, Cendes F, Theodore WH, *et al.* Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: a consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force [J]. *Epilepsia*, 2019, 60(6): 1054-1068.

[18] Gerard IJ, Kersten-Oertel M, Petrecca K, *et al.* Brain shift in neuronavigation of brain tumors: a review [J]. *Med Image Anal*, 2017, 35: 403-420.

[19] Kim JT, Di L, Etame AB, *et al.* Use of virtual magnetic resonance imaging to compensate for brain shift during image-guided surgery: illustrative case [J]. *J Neurosurg Case Lessons*, 2022, 3(24): CASE21683.

[20] 王逸鹤,赵国光,单永治,等. 皮层脑电图监测在伴有癫痫的颞叶海绵状血管瘤手术中的作用[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2016, 21(8): 463-465.

[21] Hsieh HY, Chang CW, Cheng MY, *et al.* Aggressive cytoreduction and multiple subpial cortical transections may obtain good surgical outcomes in refractory epilepsy with multiple epileptic foci [J]. *Biomed J*, 2021, 44(3): 346-352.

(2022-12-27 收稿, 2023-04-05 修回)