

轻型颅脑损伤患者血清 UCH - L1 变化的临床意义和患者预后关系

葛 岭 薛 龙 黄晓伟 陈洁波 许 静

摘 要 **目的** 探讨轻型颅脑损伤(mild traumatic brain injury, mTBI)后患者血清泛素 C 末端水解酶 L1(ubiquitin C - terminal hydrolase - L1, UCH - L1)含量的临床意义和患者预后关系。**方法** 用 ELISA 法检测 56 例轻型颅脑损伤患者血清 UCH - L1 含量并与 30 例体检健康患者比较。对比 27 例头颅 CT 阴性和 29 例头颅 CT 阳性 mTBI 患者血清 UCH - L1 含量。评估患者 6 个月 GOS - E 评分和 mTBI 患者血清 UCH - L1 含量的关系。**结果** 轻型颅脑损伤患者血清 UCH - L1 含量显著高于正常对照组($P < 0.05$)。mTBI 后头颅 CT 阳性和阴性患者血清 UCH - L1 含量比较有统计学意义,血清 UCH - L1 含量在鉴别 mTBI 患者时有较高的敏感度(82.8%)和特异性(70.4%)。血清 UCH - L1 含量越高患者预后越差,但其不能单独作为头颅 CT 阴性患者预后判断指标。**结论** UCH - L1 可作为轻型颅脑损伤诊断的生物标志物,并有较高的特异性和敏感度。血清 UCH - L1 含量越高患者预后越差,但 UCH - L1 不能单独判断头颅 CT 阴性 mTBI 患者预后。

关键词 UCH - L1 轻型颅脑损伤 GOS - E

[中图分类号] R74

[文献标识码] A

Relationship between the Prognosis after Mild Traumatic Brain Injury (mTBI) and Serum Ubiquitin C - terminal Hydrolase - L1 (UCH - L1) Change. Ge Ling, Xue Long, Huang Xiaowei, et al. Department of Neurosurgery, Yangpu Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200090, China

Abstract **Objective** To explore the clinical significance of serum ubiquitin C - terminal hydrolase - L1 (UCH - L1) change in patients after mild traumatic brain injury (mTBI), and the relationship between UCH - L1 and prognosis. **Methods** Serum UCH - L1 content was detected by ELISA and Comparative Study in 56 cases of mild head injury patients and 30 healthy subjects was performed. The serum concentrations of UCH - L1 was compared between the 27 cases of cranial CT negative patients after mTBI and the 29 cases of cranial CT positive patients after mTBI. The relationship was assessed between the GOS - E score of patient after 6 months and UCH - L1. **Results** The serum concentrations of UCH - L1 between patients and the control group was statistically significant ($P < 0.05$). The serum UCH - L1 concentration between the patients with cranial CT positive and those with cranial CT negative was statistically significant. It had high sensitivity(82.8%) and specificity(70.4%) to discriminate between the patients with cranial CT positive and those with cranial CT negative by the serum UCH - L1 concentration. The higher the concentration of serum UCH - L1, the worse the prognosis, but it is not a prognostic indicator in cranial CT negative patients. **Conclusion** Serum concentrations of UCH - L1 can be used as mTBI diagnostic biomarkers, and have high specificity and sensitivity. The higher the concentration of serum UCH - L1, the worse the prognosis, but UCH - L1 can not determine the prognosis of patients with head CT negative.

Key words UCH - L1; Mild head injury; GOS - E

临床上将颅脑损伤后格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分在 13 ~ 15 分的患者归为轻型颅脑损伤(mild traumatic brain injury, mTBI), GCS 评分 < 8 分的患者归为重型颅脑损伤。过去的 30 年里,重型颅脑损伤患者得到了足够的重视,然而在生活中,mTBI 的患者却占到了大多数,在美国每年

有超过 16 万的人群有过 mTBI,由于部分患者无明显临床症状,或仅有轻微的临床症状,故只有约 40% 的患者前去就诊^[1,2]。未就诊的部分患者由于未能得到及时的医治,常留下如头痛、记忆力下降、失眠等认知和行为后遗症。mTBI 缺乏临床特异的症状,部分患者无影像学表现,临床确诊常有一定的困难,因此找到一种创伤性小、方便的检测方法越来越紧迫,近年来,许多神经生物学标志物进入了我们的视野。

作者单位:200090 上海,同济大学附属杨浦医院

通讯作者:葛岭,电子信箱:gelingxujing@126.com

UCH - L1 是神经细胞表达的具有高特异性的生物标志,目前的研究已经发现,重型颅脑损伤死亡患者的脑脊液和血浆 UCH - L1 水平较生存患者明显升高^[3]。Berger 等^[4]的研究发现在中重型颅脑损伤 UCH - L1 水平有明显增高。裘申忠等^[5]的研究也证明了重型颅脑患者血浆 UCH - L1 水平有明显增高。目前临床上关于血浆 UCH - L1 和 mTBI 关系的报道还很少见,笔者研究了 mTBI 患者血浆中 UCH - L1 水平及与 mTBI 患者预后关系,现报道如下。

资料与方法

1. 一般资料:实验组为笔者医院神经外科 2012 年 6 月 ~ 2013 年 1 月的轻型颅脑损伤后患者 56 例,其中男性 34 例,女性 22 例,年龄 22 ~ 68 岁,平均年龄 47 ± 13 岁。其中 27 例头颅 CT 阴性患者为实验 A 组,其中包括 8 例颅底骨折和颅骨骨折患者,29 例头颅 CT 阳性患者为实验 B 组,包括单纯脑挫裂伤 5 例,硬膜下血肿 3 例,硬膜外血肿 4 例,外伤性蛛网膜下腔出血 7 例,颅内多发损伤 6 例,其他 4 例,对照组为同期笔者医院体检健康者 30 例,其中男性 19 例,女性 11 例,年龄 22 ~ 65 岁,平均年龄 48 ± 5 岁,不合并其他组织器官急慢性疾病,经医院伦理委员会批准,并取得患者和家属知情同意。

2. 实验组入组标准:①轻型颅脑损伤患者,入院时 GCS 评分为 12 ~ 15 分;②轻型颅脑损伤患者,不合并任何其他组织器官的损伤;③轻型颅脑损伤患者,无其他器官慢性疾病;④轻型颅脑损伤患者,若入组后患者病情加重,GCS 评分降低者排除。

3. 试验方法:UCH - L1 检测采用双抗体夹心酶联免疫吸附法,试剂盒由罗氏公司提供。实验组患者均于距受伤时间 24h 内,采取临床药物治疗前检测患者血清 UCH - L1 含量和行头颅 CT 检查。对照组患者于清晨空腹体检时抽血测定两者含量,比较两组数据结果。实验组患者预后分析采用 6 个月后电话或者门诊随访行延伸格拉斯哥预后量表 (Extended Glasgow Outcome Score, GOS - E) 评分。

4. 统计学方法:实验组间比较,实验组和对照组比较采用 *t* 检验。实验组患者血清 UCH - L1 含量和头颅 CT 的关系采用 ROC 曲线分析法。实验组患者血清 UCH - L1 含量与患者 6 个月后 GOS - E 评分采用 Pearson 相关分析,所有比较均采用 SPSS 12.0 统计软件处理。数据资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:实验组血浆样本在患者受伤后 24h 内采集,受伤时间为 0.5 ~ 20.0h,平均受伤时间 7.5 ± 5.6h。实验组患者 6 个月后患者 GOS - E 评分获得 46 例,33 例患者完全康复 (GOS - E 评分 = 8 分),13 例患者 GOS - E 评分 < 8 分。

2. 实验组和对照组比较:轻型颅脑损伤患者 24h 血清 UCH - L1 含量和对照组比较差异有统计学意义 ($t = 12.54, P < 0.01$),试验 A 组和 B 组分别与对照组比较差异有统计学意义 (t 值分别为 15.31 和 14.44, P 均 < 0.01)。试验 B 组血清 UCH - L1 含量与 A 组比较有统计学意义 ($t = -5.20, P < 0.01$, 表 1)。

表 1 实验组和对照组血清 UCH - L1 含量的比较

组别	<i>n</i>	UCH - L1 含量 (μg/L)	<i>t</i>	<i>P</i>
实验组 A 组	27	0.36 ± 0.13	15.31	< 0.01
B 组	29	0.51 ± 0.26	14.44	< 0.01
对照组	30	0.13 ± 0.08	12.54	< 0.01

3. 试验组血清 UCH - L1 水平和头颅 CT 的统计结果:血清 UCH - L1 水平在头颅 CT 阴性和阳性患者的分辨中有一定的准确率 (AUC = 0.852, UCH - L1 = 0.375 μg/L 时,敏感度 82.8%,特异性 70.4%),详见图 1。

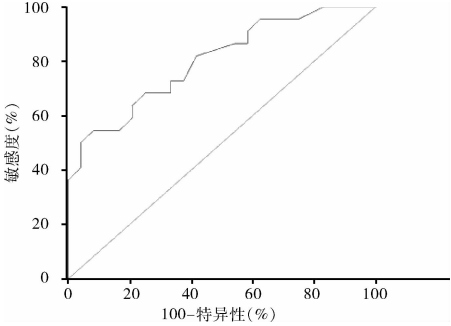


图 1 头颅 CT 阴性和头颅 CT 阳性患者血浆 UCH - L1 水平

4. 实验组患者血清 UCH - L1 水平和患者 6 个月后 GOS - E 评分关系:试验组患者血清 UCH - L1 水平与患者预后有一定关系,血清 UCH - L1 水平越高,患者预后越差 ($r = -0.55, P < 0.01$),然而其中头颅 CT 阴性的试验 A 组患者血清 UCH - L1 水平与患者预后不相关 ($r = -0.35, P > 0.05$),这提示临床使用 UCH - L1 作为判断 mTBI 患者预后仍需要参考患者头颅 CT 情况,可能更能做出准确的判断 (表 2)。

讨 论

轻型颅脑损伤的诊断和治疗一直存在巨大的挑战,许多 mTBI 患者留下了各种后遗症,严重影响患者的学习、工作和生活,mTBI 患者其实和重型颅脑损伤患者一样成为了社会的负担,因此应该给予 mTBI 患者更高的关注。mTBI 应该受到更多的关注

表 2 mTBI 患者 UCH - L1 和患者 6 个月后 GOS - E 评分

组别	n	GOS - E 评分 = 8 分	n	GOS - E 评分 < 8 分	r	P
		UCH - L1 含量($\mu\text{g/L}$)		UCH - L1 含量($\mu\text{g/L}$)		
实验 A 组	20	0.37 $\pm$ 0.01	4	0.43 $\pm$ 0.05	-0.35	0.097
实验 B 组	13	0.44 $\pm$ 0.02	9	0.56 $\pm$ 0.03	-0.59	0.004
合计	33	0.40 $\pm$ 0.13	13	0.52 $\pm$ 0.03	-0.55	<0.01

还有以下几个原因:①mTBI 诊断困难,很多患者没有特异的临床表现和影像学信息;②许多 mTBI 患者即使未经过诊治也能达到完全康复;③mTBI 患者很少有死亡和重型残疾的结果,临床上常用的预后结果判定对 mTBI 患者不敏感^[6]。因此临床上迫切需要一种能够帮助医生诊断和治疗 mTBI 患者,判定患者长期预后的生物标志物。

UCH - L1 是一个分子质量约为 25kDa 的蛋白水解酶,有研究表明,UCH - L1 的突变可能和帕金森和神经变性疾病有关。而且 Papa 等^[7]研究轻型颅脑损伤和健康患者血浆中 UCH - L1 水平发现,轻型颅脑损伤患者 CSF 中 UCH - L1 水平有明显增加,重要的是 UCH - L1 能鉴别出头颅 CT 阳性患者,本研究临床的结果基本和 Papa 等研究结果一致。但笔者进一步研究了 UCH - L1 和 mTBI 患者预后的关系发现,UCH - L1 和患者 6 个月后 GOS - E 评分呈负相关,然而头颅 CT 阴性的患者与 6 个月后 GOS - E 评分不相关,这提示临床使用 UCH - L1 作为判断 mTBI 患者预后仍需要参考患者头颅 CT 情况,才能做出准确的判断。

笔者将在以后的研究中继续扩大样本,并将联合更多的神经生物标志物如 SB100、GFAP 等,比较他们在 mTBI 诊断中的特异性和敏感度,力争找到

一个适合临床快速诊断 mTBI 和判断患者预后的神经生物标志物。

参考文献

1 Langlois JA, Rutland - Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview[J]. J Head Trauma Rehabil, 2006, 21(5): 375 - 378

2 Sosin DM, Snieszek JE, Thurman DJ. Incidence of mild and moderate brain injury in the United States, 1991[J]. Brain Inj, 1996, 10(1): 47 - 54

3 Brophy GM, Mondello S, Papa L, et al. Biokinetic analysis of ubiquitin C - terminal hydrolase - L1 (UCH - L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids[J]. J Neurotrauma, 2011, 28(6): 861 - 870

4 Berger RP, Hayes RL, Richichi R, et al. Serum concentrations of ubiquitin C - terminal hydrolase - L1 and alphaII - spectrin breakdown product 145 kDa correlate with outcome after pediatric TBI[J]. J Neurotrauma, 2012, 29(1): 162 - 167

5 裘申忠, 李珺, 吕庆平, 等. 重型脑外伤患者血浆泛素羧基末端水解酶 - 1 水平的变化及预后因素分析[J]. 浙江医学, 2012(34): 971 - 973

6 Narayan RK, Michel ME, Ansell B, et al. Clinical Trials in Head Injury[J]. J Neurotrauma, 2002, 19(5): 503 - 557

7 Papa L, Lewis LM, Silvestri S, et al. Serum levels of ubiquitin C - terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2012, 72(5): 1335 - 1344

(收稿日期: 2014 - 01 - 13)

(修回日期: 2014 - 02 - 26)

退变性腰椎滑脱与相关解剖学因素关系探讨

洪 波 赵鹤亮 刘振翠 张厚宁

摘 要 **目的** 利用多层螺旋 CT 扫描探讨退变性腰椎滑脱(degenerative lumbar spondylolisthesis, DLS) 与相关影响因素的关系, 为临床诊治提供指导。**方法** 选取笔者科室 2010 年 4 月 ~ 2013 年 12 月共 55 例 DLS 患者(排除外伤、手术及移行椎等脊柱变异), 其中男性 9 例, 女性 46 例, 滑脱部位均为 L₄。对照组选取同时时间段无腰椎滑脱、年龄构成相似的病例 55 例, 其中男性 9 例、女性 46 例。对两组病例关节突关节角度、退变程度、腰骶角等因素与腰椎滑脱关系进行分析研究。**结果** 两组患者关节突

基金项目: 唐山市科学技术与发展研究指令性课题资助项目(12140209A - 34)

作者单位: 063000 唐山, 河北联合大学附属医院医学影像科