

· 论 著 ·

血清泛素羧基末端水解酶 1 作为迟发性颅内出血预测指标的探讨^{*}

费 春, 王 静[△], 曹冠柏

(重庆市九龙坡区人民医院创伤外科 400051)

摘 要:目的 探讨血清泛素羧基末端水解酶 1(UCH-L1)能否作为轻型颅脑创伤(TBI)后迟发性颅内出血的预测指标。方法 选取 2013 年 1 月至 2016 年 9 月在该院诊治的 246 例轻型 TBI 患者, 伤后 6 h 内行首次头颅 CT 检查提示无颅内出血。根据有无迟发性颅内出血分为观察组和对照组, 观察组: 轻型 TBI 后 48 h 内复查头颅 CT 提示有迟发性颅内出血患者 21 例; 对照组: 伤后 48 h 内复查头颅 CT 无迟发性颅内出血 225 例。两组患者均于伤后 6 h 内采集静脉血 5 mL, 采用酶联免疫吸附试验测定血清 UCH-L1 水平。对检测结果做图绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 找出最佳截断点(cut off), 即 ROC 曲线上最左上方的点, 此时敏感度及 1-特异度均较高。计算 ROC 曲线下面积(AUC)和标准误, 利用 AUC 评估血清 UCH-L1 的诊断价值。结果 在 cut off 值为 58.14 ng/mL 时, 其 AUC 为 0.720±0.042, 此时血清 UCH-L1 鉴别轻型 TBI 后迟发性颅内出血的灵敏度和 1-特异度分别为 60.6% 和 82.0%。结论 测定轻型 TBI 患者血清 UCH-L1 水平, 可作为预测迟发性颅内出血新的辅助检测指标。

关键词: 颅脑创伤; 迟发性颅内出血; 泛素羧基末端水解酶 1; 受试者工作特征曲线

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.16.005 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)16-2343-03

Significance of UCH-L1 in predicting delayed intracranial hemorrhage after mild traumatic brain injury^{*}

FEI Chun, WANG Jing[△], CAO Guanbai

(Department of Traumatology, Jiulongpo Pelople's Hospital of Chongqing City, Chongqing 400051, China)

Abstract: **Objective** To assess the reliability of UCH-L1 as a predictive marker for the delayed intracranial hemorrhage after mild traumatic brain injury(mTBI). **Methods** Totally 246 mTBI patients admitted to Jiulongpo Pelople's Hospital from January 2013 to September 2016, whose first cranial CT examination revealed no intracranial hemorrhage in 6 h after injury, were included in the study. The patients were divided into the observation group and the control group according to whether or not there was delayed intracranial hemorrhage. Observation group: 21 patients with delayed intracranial hemorrhage were examined after CT examination within 48 h after mTBI; control group: 225 patients without delayed intracranial hemorrhage were examined after CT examination within 48 h. Venous blood 5 mL was collected in the two groups within 6 h after trauma, and serum UCH-L1 levels were determined by ELISA. Drawed the receiver operating characteristic curve(ROC curve), found the best cut off point, that was, the top left corner of the ROC curve, at this time, sensitivity and specificity were higher. The area under the ROC curve(AUC) and standard error was calculated, and the diagnostic value of serum UCH-L1 by AUC was evaluated. **Results** With the cut off value of 58.14 ng/mL, the AUC was 0.720±0.042, and the sensitivity and specificity of serum UCH-L1 for identifying delayed intracranial hemorrhage after mTBI were 60.6% and 82.0%, respectively. **Conclusion** Serum UCH-L1 levels in patients with mTBI can be used as a new adjunct marker for predicting delayed intracranial hemorrhage.

Key words: traumatic brain injury; delayed intracranial hemorrhage; UCH-L1; ROC curve

颅脑创伤(TBI)后迟发性颅内出血是影响患者病情及预后的重要因素之一, 出血量多时可导致严重后果。本文探讨轻型 TBI 患者血清泛素羧基末端水解酶 1(UCH-L1)能否作为预测迟发性颅内出血新的辅助检测指标, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2016 年 9 月 TBI 后 6 h 内到本院神经外科及急诊科就诊的符合轻型 TBI 诊断标准的 246 例轻型 TBI 患者, 采集静脉血测定 UCH-L1 水平。将伤后 6 h 内行首次头颅 CT 扫描检查、48 h 内复查头颅 CT 扫描的 21 例有迟发性颅内出血的患者作为观察组, 男 15 例, 女 6 例; 将 225 例无迟发性颅内出血的患者作为对照组, 男 152 例, 女 73 例。相关数据包括性别、年龄、格拉斯哥昏迷评分(GCS 评分)、受伤机制和凝血功能(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶

时间、纤维蛋白原)。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)轻型 TBI 后有昏迷史, 昏迷时间小于 20 min, 就诊时 GCS 评分为 13~15 分; (2)首次头颅 CT 扫描无蛛网膜下腔出血、硬膜外出血、硬膜下出血、脑挫裂伤伴出血; (3)无凝血功能障碍。

1.2.2 排除标准 (1)合并有胸、腹部损伤, 四肢及骨盆骨折等多发伤; (2)近 3 个月内有抗凝治疗; (3)年龄小于 18 岁; (4)孕妇; (5)既往有慢性阻塞性肺疾病、糖尿病、冠心病、血友病、肝病等可能影响凝血功能的慢性病; (6)中型及重型 TBI。

1.3 血液标本的采集及测定 采用负压真空抽取静脉血 5 mL, 注入无热源、无内毒素的清洁试管, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清后于-70 ℃保存, 分批送重庆迪安圣莱宝医学

^{*} 基金项目: 重庆市九龙坡区科委资助项目(2013-1-06)。

作者简介: 费春, 女, 副主任医师, 主要从事颅脑创伤研究。 [△] 通信作者, E-mail: 13310232538@189.cn。

检验中心,批量测定 UCH-L1 水平。

1.4 仪器与试剂 采用酶联免疫吸附试验测定血清 UCH-L1 水平,UCH-L1 检测试剂由美国 SANTA CRUZ 公司生产,检测仪器用 BIO- RAD 680 酶标仪,由美国 BIO-RAD 公司生产,严格按试剂盒说明书操作方法进行测定。批内精密度 9%,批间精密度 11%,灵敏度 0.005 ng/mL,测定范围:0.5~300.0 ng/mL。

1.5 影像学评定 伤后 6 h 内行首次头颅 CT 检查无颅内出血,伤后 48 h 内复查头颅 CT 明确有迟发性颅内出血。

1.6 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件包进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验,非正态分布资料以中位数表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对检测结果做图绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),找出最佳截断点

(cut off),即 ROC 曲线上最左上方的点,此时敏感度及 1-特异度均较高。计算 ROC 曲线下面积(AUC)和标准误,利用 AUC 评估血清 UCH-L1 的诊断价值,检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。判断标准: $AUC < 0.50$ 表示无诊断价值, $0.50 \leq AUC < 0.70$ 表示诊断准确度较低,AUC 在 $0.70 \sim 0.90$ 表示诊断准确度中等, $AUC > 0.90$ 表示诊断准确度较高^[1]。

2 结 果

2.1 两组临床特征比较 见表 1。迟发性颅内出血的可能危险因素如性别、年龄、致伤机制、凝血功能(凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白)均与迟发性颅内出血无关($P > 0.05$)。所有患者均在伤后 6 h 内抽取血清标本,平均 5.1 h (95%CI 5.0~5.3),标准差 1.9 h。采集血清标本平均时间,对照组为 5.2 h(95%CI 4.9~5.5),观察组为 4.7 h(95%CI 3.8~5.3)。

表 1 观察组和对照组临床特征比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	受伤机制(n)				凝血酶原 时间($\bar{x} \pm s$, s)	活化部分凝血活酶 时间($\bar{x} \pm s$, s)	纤维蛋白原 ($\bar{x} \pm s$, g/L)
			交通事故	高处坠落	暴力打击	意外压砸			
观察组	21	40.1 ± 4.8	13	5	2	1	11.8 ± 3.5	25.9 ± 5.2	2.3 ± 1.1
对照组	225	41.5 ± 5.1	165	46	11	3	11.9 ± 3.7	26.1 ± 5.1	2.4 ± 0.8
t		0.96	1.25	0.13	0.82	1.41	0.52	0.57	0.46
P		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 迟发性颅内出血情况 21 例迟发性颅内出血患者占全部 246 例患者的 8.5%,迟发性颅内出血中脑内出血 13 例(61.9%),硬膜下出血 3(14.3%),硬膜外出血 2 例(9.5%),脑出血伴硬膜下出血 3 例(14.3%)。所有出血患者中出血量 15 mL 以下 18 例;2 例出血约 15 mL,但占位效应不明显,中线仅有轻度移位,经保守治疗后,血肿无继续增大趋势并逐渐吸收;1 例血肿增加迅速并形成明显占位效应,及时行血肿清除术后好转。

2.3 观察组与对照组血清 UCH-L1 水平比较 见表 2。观察组血清 UCH-L1 水平明显高于对照组,两组差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 观察组与对照组血清 UCH-L1 水平比较(ng/mL)

组别	n	中位数	UCH-L1 水平($\bar{x} \pm s$)
观察组	21	47.23	28.13 ± 89.15
对照组	225	21.46	8.08 ± 39.79

2.4 ROC 曲线分析 见图 1。采用 SPSS17.0 统计软件做血清 UCH-L1 的 ROC 曲线图,并计算出 UCH-L1 的 cut off 值。在 cut off 值为 58.14 ng/mL 时,其 AUC 为 0.720 ± 0.042 ,此时血清 UCH-L1 鉴别轻型 TBI 后迟发性颅内出血的灵敏度和 1-特异度分别为 60.6%和 82.0%。

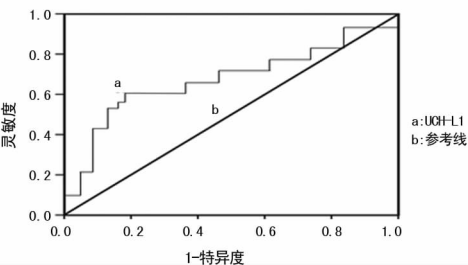


图 1 轻型 TBI 血清 UCH-L1 的 ROC 曲线

3 讨 论

轻型 TBI 的诊断依据是:GCS 评分 13~15 分、昏迷少于 20 min^[2]。迟发性颅内出血是指伤后首次头颅 CT 检查时无出血,而在以后的 CT 检查中发现了出血,大多数发生在伤后 48 h 内。多数轻型 TBI 患者就诊时颅内未见出血,部分患者数小时后发生迟发性颅内出血。当出血量增多时可产生压迫症状,造成各种继发损害,严重者可危及生命。有报道收集 142 例 TBI 患者,其中轻型 TBI 47 例,中型 TBI 39 例,重型 TBI 56 例,在伤后 2 h 内行首次颅脑 CT 检查,约 7 h 后复查颅脑 CT 检查发现迟发性出血的发生率高达 50.0%,其中约 14%的患者需要行手术治疗^[3]。本研究结果显示,TBI 后迟发性颅内出血的发生率为 8.5%(21/246),明显低于文献[3]报道的 50.0%,与文献[3]报道结果的差异可能与本研究所收集病例为轻型 TBI 及凝血功能基本正常等因素有关。

CT 检查速度快,应用广泛,对于急性颅内出血显示的准确性高,因此,对于急性 TBI 的早期诊断,CT 是最佳的检查手段,然而 83%~97%的轻型 TBI 患者 CT 检查没有异常发现^[4]。同时 CT 检查正常并不能排除迟发性颅内出血的可能。神经系统体格检查价值有限,对于迟发性颅内出血的原因目前仍未明了,相关研究较多的是 TBI 早期凝血功能异常与迟发性颅内出血的关系,TBI 早期内源性和外源性凝血途径均可被激活,大量血小板和凝血因子被消耗,从而使患者血液处于高凝状态^[3,5]。与此同时,纤维蛋白与纤溶酶原结合增加了纤溶酶原对纤溶酶原激活物的灵敏度,进而激活纤溶酶原,激活凝血系统,引发迟发性颅内出血。因此,检测凝血和纤溶功能在理论上可预测迟发性颅内出血的效果,但目前仍无有效预测迟发性颅内出血的检查方法。

轻型 TBI 后与脑组织相关的生物标志物进入周围血液循环,可以作为轻型 TBI 的诊断依据,迟发性颅内出血多由脑挫

裂伤所致,血清生物标志物能否预测轻型 TBI 所致的迟发性颅内出血值得探讨^[6]。

UCH-L1 是一个非常丰富的神经元特异性酶,代表 1% 和 5% 之间全溶性脑蛋白,在正常和神经病理条件下,过氧化物或蛋白质错误折叠去除,包括在神经退行性疾病发病中起重要作用。在病理条件下,细胞破坏导致这种蛋白质被释放到细胞外液。在脑脊液和血液中可测定这种神经元损伤标志物,并直接与损伤程度呈正比。由于这些特点,UCH-L1 已被提议作为一种新的 TBI 生物标志物。临床研究显示,在重型 TBI 患者脑脊液和血清中与无损伤对照组相比,UCH-L1 水平明显增加,同时,UCH-L1 水平与损伤程度和临床预后相关^[7-8]。

Papa 等^[9]报道 96 例轻型和中型 TBI(GCS 评分 9~15 分),CT 扫描阳性患者血清 UCH-L1 平均水平(1.618 ng/mL)明显高于 CT 扫描阴性患者血清 UCH-L1 水平(0.620 ng/mL)。使用临界值 0.09 ng/mL,CT 扫描发现颅内病灶的灵敏度和 1-特异度分别为 100% 和 21%,阴性预测值为 100%。此外,血清 UCH-L1 水平和损伤严重程度、GCS 评分和神经外科干预相关。

ROC 曲线是以诊断试验的灵敏度为纵坐标,以 1-特异度为横坐标所得到的曲线,可很好地显示检测项目的灵敏度和 1-特异度之间的相互关系。不仅能利用 ROC 曲线进行多个检测项目比较,确定检测项目的 cut off 值,还能应用 AUC 来综合评价诊断的准确性。目前 ROC 曲线被公认为是衡量诊断信息决策质量的最佳方法^[1]。

本研究利用 ROC 曲线评价血清 UCH-L1 水平对轻型 TBI 患者预测迟发性颅内出血的诊断价值,并利用 ROC 曲线找出血清 UCH-L1 在预测迟发性颅内出血时的 cut off 值。

本研究结果显示,迟发性颅内出血患者血清 UCH-L1 水平明显高于未发生迟发性颅内出血的患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。根据 ROC 曲线得出,在 cut off 值为 58.14 ng/mL 时,其 AUC 为 0.720 ± 0.042 ,1-特异度较高(82.0%),灵敏度较好(60.6%),由此表明血清 UCH-L1 水平超过 58.14 ng/mL 时,预测迟发性颅内出血有较高的价值。

通过检测轻型 TBI 患者血清 UCH-L1 水平,本研究认为,血清 UCH-L1 测定对轻型 TBI 患者预后判断有一定作用,并与 CT 检查迟发性颅内出血相关。UCH-L1 能为轻型 TBI 患者是否需复查 CT 检查提供依据,减少不必要的 CT 检查次数,降低辐射暴露,减少医药费用。

测定轻型 TBI 患者血清 UCH-L1 水平,可作为预测迟发

性颅内出血新的辅助检查指标。

参考文献

- [1] 孙振球,徐勇勇. 医学统计学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2014:596-603.
- [2] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:196-197.
- [3] 丁亚楠,徐格林,王冀伟. 颅脑损伤患者早期凝血纤溶功能变化与迟发性颅内出血及预后的相关性探讨[J]. 中国医药导报,2012,9(36):68-69.
- [4] Stein SC, Fabbri A, Servadei F, et al. A critical comparison of clinical decision instruments for computed tomographic scanning in mild closed traumatic brain injury in adolescents and adults[J]. Ann Emerg Med, 2009, 53(2): 180-188.
- [5] 李亮,李兵,胡世颀,等. 颅脑外伤迟发性颅内出血与凝血机制异常的临床观察[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(21):1768-1771.
- [6] Papa LD, Brophy GM, Welch RD, et al. Time course and diagnostic accuracy of glial and neuronal blood biomarkers GFAP and UCH-L1 in a large cohort of trauma patients with and without mild traumatic brain injury[J]. JAMA Neurol, 2016, 73(5): 551-560.
- [7] Mondello S, Linnet A, Buki A, et al. Clinical utility of serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase as a biomarker for severe traumatic brain injury[J]. Neurosurgery, 2012, 70(3): 666-675.
- [8] 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.
- [9] 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:2017-01-14 修回日期:2017-03-22)

(上接第 2342 页)

- [11] Doehner W, Rauchhaus M, Godtsland IF, et al. Insulin resistance in moderate chronic heart failure is related to hyperleptinaemia, but not tonorepinephrine or TNF-alpha [J]. Int J Cardiol, 2002, 83(1): 73-81.
- [12] 胡波,张晓刚,曾琳琳,等. 糖基化终产物诱导心肌细胞炎症反应的研究[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(12): 2341-2345.
- [13] Patel YR, Kirkman MS, Considine RV, et al. Changes in weight and glucose can protect against progression in early diabetes independent of improvements in β -Cell function[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(11): 4076-

4084.

- [14] Derosa G, Maffioli P, Ferrari I, et al. Acarbose actions on insulin resistance and inflammatory parameters during an oral fat load[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 651(1/3): 240-250.
- [15] Rosak C, Mertes G. Effects of acarbose on proinsulin and insulin secretion and their potential significance for the intermediary metabolism and cardiovascular system[J]. Curr Diabetes Rev, 2009, 5(3): 157-164.

(收稿日期:2017-01-15 修回日期:2017-03-23)