

# 血浆和肽素、基质金属蛋白酶 9 水平对脑震荡的诊断价值\*

莫云芳,黎勇夫<sup>△</sup>,曹冠柏,李 锐

(重庆市九龙坡区人民医院 400051)

**摘要:**目的 探讨血浆和肽素、基质金属蛋白酶 9(MMP9)水平对脑震荡的诊断价值。方法 该院收治的脑震荡患者 60 例作为观察组,伤后 8 h 内行头颅 CT 检查,明确有无颅内损伤病灶。对照组为同期体检科健康体检者 60 例。检测 2 组研究对象的血浆和肽素、MMP9 并进行统计分析,绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积(AUC)。比较 2 组血浆标志物的诊断价值,找出截断点,分析血浆和肽素、MMP9 对脑震荡的诊断价值。结果 观察组血浆和肽素、MMP9 水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。以血浆和肽素水平 362 pg/mL 为临界值,其 AUC 为 0.849,鉴别脑震荡与非脑震荡的灵敏度和特异度分别为 77.5% 和 73.3%。以血浆 MMP9 水平 41 ng/mL 为临界值,其 AUC 为 0.836,鉴别脑震荡与非脑震荡的灵敏度和特异度分别为 68.3% 和 87.9%。结论 检测血浆和肽素、MMP9 水平可以作为脑震荡诊断的新的辅助检查指标。

**关键词:**脑震荡; 和肽素; 基质金属蛋白酶 9; ROC 曲线

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)02-0164-04

## The diagnostic value of plasma copeptin and MMP9 levels for cerebral concussion\*

MO Yunfang, LI Yongfu<sup>△</sup>, CAO Guanbai, LI Rui

(Chongqing Jiulongpo Pelople's Hospital, Chongqing 400051, China)

**Abstract: Objective** To investigate the diagnostic value of plasma copeptin and matrix metalloproteinases 9 (MMP9) levels for cerebral concussion. **Methods** A total of 60 cerebral concussion patients (observation group) admitted to Chongqing Jiulongpo Pelople's Hospital were investigated. Head CT scans were performed within 8 hours after traumatic events to determine injury severity. And 60 non-head injuries presented to in the same periods were enrolled in the control group. Blood were collected for the measurement of plasma copeptin and MMP9. The data were analyzed using SPSS19. 3. A receiver operating characteristic (ROC) curve was constructed to calculate the area under the curve (AUC) of copeptin and MMP9 respectively. The cutoff values that would distinguish cerebral concussion from the controls had been determined. The sensitivity and specificity for these cut-points had been calculated as well to estimate the accuracy of the diagnosis. **Results** Copeptin and MMP9 in observation group were significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). Using a plasma copeptin cut-off of 362 pg/mL, the area under the ROC curve was 0.849. The sensitivity and specificity distinguishing cerebral concussion from non-head injuries were 77.5% and 73.3% respectively. Using a plasma MMP9 cut-off of 41 ng/mL, the area under the ROC curve was 0.836. The sensitivity and specificity distinguishing cerebral concussion from non-head injuries are 68.3% and 87.9% respectively. **Conclusion**

Plasma levels of copeptin and MMP9 are reliable in diagnosing cerebral concussion.

**Key words:** cerebral concussion; copeptin; matrix metalloproteinases 9; receiver operating characteristic curve

创伤性脑损伤(TBI)是严重的公共健康和社会经济问题。在美国,估计每年有 170 万人遭受 TBI<sup>[1]</sup>;在欧洲,每年 TBI 的发生率为 235/100 000,大多数 TBI (70%~90%)为轻度 TBI(MTBI),这通常被认为是脑震荡的同义词<sup>[2-3]</sup>。全球范围内每年 MTBI 患者的住院治疗率为 100~300/100 000<sup>[3]</sup>。在军队,据估计部署在伊拉克和阿富汗 5%~35%的美国服务人员具

有 MTBI<sup>[4]</sup>。现探讨血浆和肽素、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)水平对脑震荡的诊断价值,为脑震荡的诊断提供新的辅助检查依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2016 年 6 月至 2018 年 5 月在重庆市九龙坡区人民医院诊治,且资料完整的急诊科留院观察和神经外科住院的脑震荡患者 60 例(观察

\* 基金项目:重庆市医学科研计划项目(2016MSXM138)。

作者简介:曹冠柏,男,主任医师,主要从事颅脑创伤研究。 △ 通信作者,E-mail:250982470@qq.com。

组),收集同期体检科健康者 60 例(对照组)。观察组平均年龄(34.0±12.5)岁,对照组平均年龄(34.0±11.9)岁;观察组男 37 例(61.6%),对照组男 35 例(58.3%)。2 组研究对象的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。观察组:糖尿病 2 例,高血压病 3 例;就诊时格拉斯哥昏迷评分(GCS)14 分 7 例,GCS 15 分 53 例;车祸伤 32 例,跌伤 21 例,击伤 4 例,运动伤 3 例。头颅 CT 检查:头皮血肿 16 例,鼻骨骨折 1 例,颧骨骨折 1 例,颅内均未发现异常。

**1.2 纳入和排除标准** 纳入标准:(1)颅脑外伤后 8 h 内。(2)符合脑震荡的诊断。(3)伤后 8 h 内采集静脉血测定血浆和肽素、MMP9。(4)CT 检查颅内无异常。排除标准:(1)年龄 18 周岁以下。(2)痴呆。(3)慢性精神病。(4)活动性中枢神经系统疾病。(5)妊娠或哺乳期女性。(6)中型及重型颅脑外伤。(7)病史不可靠者。(8)多发性或复合性损伤者。

**1.3 脑震荡的诊断标准** (1)有明确的头部外伤史。(2)轻度意识障碍,昏迷不超过 30 min。(3)部分患者出现近事遗忘或称逆行性遗忘。(4)不同程度的头痛、头晕、疲劳等,有时可合并呕吐。还可表现为一定程度的精神状态改变,如情绪不稳,易激动等,部分患者表现为忧郁、淡漠。(5)神经系统查体无阳性体征。(6)CT 检查颅内无异常发现。

**1.4 血液标本的采集及检测** (1)观察组脑外伤后 8 h 内采用负压真空抽取静脉血 5 mL 入无热源、无内毒素的清洁试管,在 60 min 内将血液标本放置离心机,3 000 r/min 离心 10 min,分离血浆后放置-70 °C 深低温冰箱保存,批量检测血浆和肽素、MMP9。对照组采用相同血液标本采集方法。(2)使用酶联免疫吸附试验(ELISA)法定量分析血浆和肽素、MMP9 水平,试剂盒由上海高创化学科技有限公司生产,检测仪器采用 BIO-RAD 680 酶标仪(美国 BIO-RAD 公司生产),严格按照试剂盒说明书操作进行检测。

**1.5 影像学评价** 观察组于伤后 8 h 内进行头颅 CT 检查,明确有无颅内及颅外损伤,如颅骨骨折、蛛网膜下腔出血、急性硬脑膜外、硬脑膜下,以及脑内血肿、脑水肿、脑挫裂伤、弥漫性轴索损伤、头皮血肿、颌面部骨折等。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS19.3 统计软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较使用  $t$  检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较应用  $\chi^2$  检验, $P<0.05$  为差异有统计学意义。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆和肽素、MMP9 的分界值,使用 Youden 指数获得灵敏度和特异度的平衡阈值。

**2 结 果**

**2.1 2 组研究对象血浆和肽素和 MMP9 检测结果比较** 观察组血浆和肽素、MMP9 水平显著高于对照

组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 2 组研究对象血浆和肽素、MMP9 检测结果比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数(n)	和肽素(pg/mL)	MMP9(ng/mL)
观察组	60	403.00±61.42*	38.37±15.26*
对照组	60	251.00±32.28	23.53±6.13

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

**2.2 血浆和肽素和 MMP9 的 ROC 曲线和临界值** 绘制和肽素、MMP9 的 ROC 曲线图,并计算和肽素和 MMP9 的 ROC 曲线下面积(AUC)和临界值。在临界值对应为 362 pg/mL,AUC 为 0.849 时,血浆和肽素鉴别脑震荡与非脑震荡的灵敏度和特异度分别为 77.5%和 73.3%。在临界值对应为 41 ng/mL,AUC 为 0.836 时,血浆 MMP9 鉴别脑震荡与非脑震荡的灵敏度和特异度分别为 68.3%和 87.9%。见表 2 和图 1、2。

表 2 血浆和肽素和 MMP9 检测指标的 AUC、临界值、灵敏度和特异度比较

标志物	AUC	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)
和肽素	0.849	362 pg/mL	77.5	73.3
MMP9	0.836	41 ng/mL	68.3	87.9

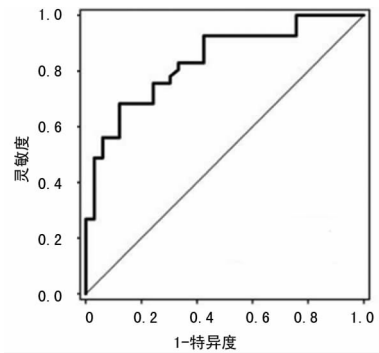


图 1 观察组患者和肽素诊断的 ROC 曲线

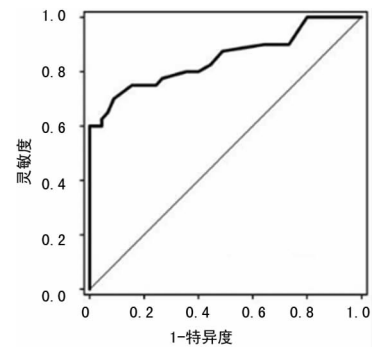


图 2 观察组患者 MMP9 诊断的 ROC 曲线

**3 讨 论**

脑震荡是原发性脑损伤中的一种,表现为受伤后出现一过性的脑功能障碍,无肉眼可见的神经病理改变,显微镜下可见神经组织结构紊乱。脑震荡的临床

表现与诊断要点<sup>[5]</sup>: (1)有明确的头部外伤史。(2)轻度意识障碍,昏迷不超过30 min。(3)部分患者出现近事遗忘或称逆行性遗忘。(4)不同程度的头痛、头晕、疲劳等,有时可合并呕吐。还可表现为一定程度的精神状态改变,如情绪不稳,易激动等,部分患者表现为忧郁、淡漠。(5)神经系统查体无阳性体征。(6)腰椎穿刺和CT检查无异常发现。脑震荡的诊断经常为主观,根据自诉的神经症状,可能被忽视,隐藏或夸大。患者昏迷史有时不能获得,如婴幼儿、智力障碍的老人、多发性创伤;或昏迷史不可靠,如醉酒、娱乐药物、镇静剂等;或患者有意谎报昏迷史。大多数脑震荡患者的症状和体征,如短暂意识丧失、健忘、定向力障碍和意识模糊,经过休息后消失。而且脑震荡的诊断缺少神经影像学及实验室检验证据,使鉴别脑震荡与非脑震荡困难。为了明确脑震荡诊断,避免误诊,需要一种实用而客观的诊断方法。

TBI后与脑组织相关的生物标志物进入周围血循环可作为客观的诊断依据,是临床检查和影像学资料有价值的参考,新的生物标志物应能提供快速、明确、非侵袭性、经济的实验诊断,明确脑损伤,指导脑损伤分类和治疗。

TBI后生物标志物的研究,主要集中在受影响神经元或神经胶质细胞释放的蛋白质的血液水平,以反映脑细胞损伤程度。在MTBI潜在的血液生物标志物,如S100B蛋白、钙结合蛋白在星形胶质细胞中大量表达,已被广泛研究<sup>[6]</sup>。外围源S100B也已确定,神经元特异性烯醇化酶最初被认为是一个特异性的标志物,现已发现存在于各种细胞(包括红细胞和血小板)<sup>[6]</sup>。如何提高中枢神经系统损伤的生物标志物的特异性显得尤为重要,近年来MTBI特定的一些血液生物标志物被确定,这些包括胶质纤维酸性蛋白(GFAP)降解物、泛素羧基末端水解酶1(UCH-L1),以及钙蛋白酶切割AII、血影蛋白(血影蛋白基因)N-末端片段<sup>[7-10]</sup>。这些生物标志物可以区分MTBI患者与对照者,如UCH-L1能区分MTBI患者与骨损伤患者。最近有研究报道,血浆水平总tau蛋白和血清tau-c,tau蛋白产生的片段caspase 3,以及血浆磷酸化神经丝蛋白水平沉重的多肽(pnefh),能区分MTBI患者与健康对照者<sup>[11-13]</sup>。但这些生物标志物在血液中水平很低,需要高度敏感和复杂的检测分析,且这些蛋白质的检测也可能需要使用专利试剂,如抗体,建立其他实验室等。此外,这些蛋白质不可能代表MTBI的治疗靶点。

有实验证据表明,MTBI与神经炎性反应相关,导致炎性介质在血液中的水平变化,这可以很容易地使用标准的、市场有销售的免疫测定法,同时其有可能代表治疗干预的靶点<sup>[14-15]</sup>。最近,SHAN等<sup>[16]</sup>报道,血浆和肽素、MMP9被认为是最好的生物标志物,

其水平不仅在脑震荡后早期显著变化,且维持至少24 h。蔡华忠<sup>[17]</sup>报道,中、重型脑外伤(GCS 3~12分)患者血浆和肽素水平与入院时GCS评分呈负相关,植物生存或病死患者血浆和肽素显著高于预后良好者。

和肽素是前精氨酸加压素(AVP)原C末端的一部分。AVP是由下丘脑产生的一种生物活性肽,具有调节渗透压,维持血流动力学稳定及调节中枢神经系统的生物学作用,是体内最重要的应激激素之一<sup>[17]</sup>。由于AVP以脉冲形式释放入血,在体内极不稳定,生物半衰期很短(10~20 min),体外检测相当困难,从而限制AVP的临床应用。和肽素与AVP有共同的前体,在体内与AVP等摩尔量释放,且稳定性好、检测方便,因此检测和肽素可取代对AVP的直接测量。室温下和肽素在血浆中可稳定存在7 d,4℃时加乙二醇四乙酸肝素枸橼酸可稳定存在14 d。MMP9是基质金属蛋白酶家族中的重要一员,是锌离子依赖的细胞外基质的主要降解酶。通过调控基质胶原成分的合成和降解,影响细胞的结构和功能,参与多种疾病的病理过程。MMP9通过攻击基底固有层蛋白,降解紧密连接复合物的组成部分而破坏血-脑屏障,导致血管源性脑水肿等一系列脑损伤<sup>[18]</sup>。为全面、准确地评价血浆和肽素、MMP9水平对脑震荡诊断价值,采用ROC曲线分析方法<sup>[19]</sup>。观察组患者血浆和肽素、MMP9水平显著高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。以血浆和肽素水平362 pg/mL为临界值,其AUC为0.849,鉴别脑震荡与非脑震荡的灵敏度和特异度分别为77.5%和73.3%。以血浆MMP9水平41 ng/mL为临界值,其AUC面积为0.836,鉴别脑震荡与非脑震荡的灵敏度和特异度分别为68.3%和87.9%。因此检测血浆和肽素、MMP9水平可以作为脑震荡诊断的新的辅助检查指标。

## 参考文献

- [1] FAUL M, XU U. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations and deaths[J]. JAMA, 2010, 46(10): 2002-2006.
- [2] TAGLIAFERRI F, COMPAGNONE C, KORSIC M, et al. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe[J]. Acta Neurochir (Wien), 2006, 148(3): 255-268.
- [3] CASSIDY J D, CARROLL L J, PELOSO P M, et al. Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO collaborating centre task force on mild traumatic brain injury[J]. J Rehabil Med, 2004, 43(43 Suppl): 28-60.
- [4] RIGG J L, MOONEY S R. Concussions and the military: issues specific to service members[J]. PMR, 2011, 3(1):

S380-S386.

- [5] 赵继宗,周定标. 神经外科学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,2014:149-151.
- [6] MONDELLO S, SCHMID K, BERGER R P, et al. The challenge of mild traumatic brain injury: role of biochemical markers in diagnosis of brain damage[J]. Med Res Rev, 2014, 34(3): 503-531.
- [7] PAPA L, LEWIS L M, FALK J L, et al. Elevated levels of serum glial fibrillary acidic protein breakdown products in mild and moderate traumatic brain injury are associated with intracranial lesions and neurosurgical intervention [J]. Ann Emerg Med, 2012, 59(6): 471-483.
- [8] PAPA L, LEWIS L M, 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.
- [9] SIMAN R, GIOVANNONE A. Evidence that the blood biomarker SNTF predicts brain imaging changes and persistent cognitive dysfunction in mild TBI patients [J]. Cell, 2013, 190(76): 5612-5616.
- [10] SIMAN R, SHAHIM P, TEGNER Y, et al. Serum SNTF increases in concussed professional ice hockey players and relates to the severity of postconcussion symptoms [J]. J Neurotrauma, 2015, 32(17): 1294-1300.
- [11] SHAHIM P, TEGNER Y, WILSON D H, et al. Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players [J]. JAMA Neurol, 2014, 71(6): 684-692.
- [12] SHAHIM P, LINEMANN T, INEKCI D, et al. Serum Tau fragments predict return to play in concussed professional ice hockey players [J]. J Neurotrauma, 2016, 33(22): 1995-1999.
- [13] GATSON J W, BARILLAS J, HYNAN L S, et al. Detection of neurofilament-H in serum as a diagnostic tool to predict injury severity in patients who have suffered mild traumatic brain injury [J]. J Neurosurg, 2014, 121(5): 1232-1238.
- [14] PEREZ-POLO J R, REA H C, JOHNSON K M, et al. Inflammatory Consequences in a rodent model of mild traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2013, 30(9, SI): 727-740.
- [15] REDELL J B, MOORE A N, GRILL R J, et al. Analysis of functional pathways altered after mild traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2013, 30(9): 752-764.
- [16] SHAN R Z, SZMYDYNGER-CHODOBSKA J, WARREN O U, et al. A new panel of blood biomarkers for the diagnosis of mild traumatic brain injury/concussion in adults [J]. J Neurotrauma, 2016, 33(1): 49-57.
- [17] 蔡华忠. 脑外伤后血浆和肽素的变化及临床意义 [J]. 中国急救医学, 2014, 34(11): 988-991.
- [18] KATAN M, MORGENTHALER N, WIDMER I, et al. Copeptin, a stable peptide derived from the vasopressin precursor, correlates with the individual stress level [J]. Neuro Endocrinol Lett, 2008, 29(3): 341-346.
- [19] 孙振球, 徐勇勇. 医学统计学 [M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 600-603.

(收稿日期: 2018-06-20 修回日期: 2018-09-18)

(上接第 163 页)

消化及介入诊疗, 2016, 21(3): 458-460.

- [3] 张剑, 魏殿军. 血淀粉酶、胰脂肪酶、PCT、CRP 联合检测在急性胰腺炎中的诊断价值 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(5): 778-780.
- [4] 刘雨晴, 卢启明. 血清 C 反应蛋白、胰蛋白酶原-2、血小板活化因子在 ERCP 术后急性胰腺炎早期诊断中的临床意义 [J]. 医学临床研究, 2017, 34(2): 276-278.
- [5] 罗国燕, 欧燕华. 血清脂肪酶淀粉酶 C 反应蛋白及甘油三酯在诊断急性胰腺炎中的临床价值 [J]. 山西医药杂志, 2016, 45(1): 83-85.
- [6] 杨利萍, 李汀, 江梅, 等. 脂肪酶、淀粉酶、C 反应蛋白联合检测在急性胰腺炎患者中的应用价值 [J]. 实用临床医学杂志, 2017, 21(19): 223-224.
- [7] 陈翠连, 王明林, 袁启奎, 等. 常见生化指标联合检测对急性胰腺炎病情严重程度的评估价值 [J]. 重庆医学, 2017, 46(31): 4402-4404.
- [8] 王东平, 王保海, 刘晓军, 等. MSCT 及 C 反应蛋白检测在急性胰腺炎病情评估中的作用 [J]. 海南医学院学报, 2017, 23(18): 2488-2490.
- [9] 吕小华, 张中敏, 宫巨月, 等. CRP、PCT 检验在高脂血症性急性胰腺炎诊断中的应用价值及病程的关系研究 [J]. 中国医药导刊, 2017, 19(1): 85-86.
- [10] 孟凡飞, 蒋兴宇, 倪丹妮, 等. CRP 和 SF 检测在急性胰腺炎临床分型及严重程度评估中的意义 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(11): 1487-1489.
- [11] 朱红梅. 急性胰腺炎患者 S-Amy、U-Amy、LPS、TAP 及 CRP 水平检测的临床价值评估 [J]. 河北医药, 2016, 38(1): 81-83.
- [12] 虎青梅, 牛春燕. D-二聚体、纤维蛋白原、外周血白细胞计数联合检测对急性胰腺炎严重程度的预测价值 [J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1522-1526.
- [13] ANILIR E, OZEN F, YILDIRIM C, et al. IL-8 gene polymorphism in acute biliary and non biliary pancreatitis: probable cause of high level parameters? [J]. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg, 2017, 21(1): 30-38.
- [14] 许志平, 马红玲, 陈双峰, 等. 单核细胞人白细胞 DR 抗原水平对急性胰腺炎患者病情程度评估的意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(3): 221-224.
- [15] 孙丽明. 联合检验血清淀粉酶、脂肪酶与 C 反应蛋白在急性胰腺炎早期诊断中价值分析 [J]. 中国实用医药, 2017, 12(27): 60-61.

(收稿日期: 2018-07-12 修回日期: 2018-09-13)