

血清转运蛋白、Tau 蛋白对重症颅脑外伤预后的预测价值

张兴业, 田博

空军军医大学第二附属医院神经外科, 陕西 西安 710038

【摘要】 目的 探讨血清转运蛋白(TSPO)、Tau 蛋白对重症颅脑外伤(sTBI)预后的预测价值。方法 选取 2017 年 3 月至 2019 年 2 月空军军医大学第二附属医院神经外科收治的 132 例 sTBI 患者作为研究对象, 术后对所有患者随访 90 d, 根据格拉斯哥预后量表(GOS)评分将患者分为预后良好组($n=83$)和预后不良组($n=49$)。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测所有患者入院时的血清 TSPO、Tau 蛋白含量。比较两组的临床资料及生化指标, 多因素 Logistics 回归分析探讨 sTBI 患者预后的影响因素, 采用 Pearson 相关性分析研究血清 TSPO、Tau 蛋白含量与 GOS 评分的相关性, 采用受试者工作特征曲线(ROC)评估血清 TSPO 和 Tau 蛋白含量对 sTBI 预后的预测价值。结果 预后不良组患者的糖尿病率、颅内血肿量、术后 2 个及以上并发症发生率、TSPO、Tau 蛋白含量明显高于预后良好组, GCS 评分明显低于预后良好组, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 经多因素 Logistic 分析结果显示: 颅内血肿量 ≥ 50 mL、术后并发症 ≥ 2 个、血清 TSPO 和 Tau 蛋白含量是影响 sTBI 患者预后的独立危险因素($OR=2.849, 1.540, 5.697, 1.887$); TSPO 和 Tau 蛋白含量均与 GOS 评分负相关($r=-0.479, -0.556$); TSPO、Tau 蛋白、TSPO 联合 Tau 蛋白含量预测 sTBI 预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.777 (95%CI=0.688~0.867)、0.764 (95%CI=0.668~0.859)、0.854 (95%CI=0.776~0.932); TSPO 联合 Tau 蛋白含量预测 sTBI 预后的 AUC 大于单独 TSPO、Tau 蛋白含量的 AUC, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 血清 TSPO、Tau 蛋白含量是影响 sTBI 患者预后的独立危险因素, 可以作为评估 sTBI 患者预后的参考指标。

【关键词】 重症颅脑外伤; 血清转运蛋白; Tau 蛋白; 预后

【中图分类号】 R651.1⁺5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2022)04—0431—04

Predictive value of serum transporter and Tau protein in prognosis of severe traumatic brain injury. ZHANG Xing-ye, TIAN Bo. Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, Shaanxi, CHINA

【Abstract】 Objective To explore the predictive value of serum 18 kDa translocator protein (TSPO), and Tau protein in the prognosis of severe traumatic brain injury (sTBI). **Methods** A total of 132 sTBI patients admitted to Department of Neurosurgery, the Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University from March 2017 to February 2019 were selected as the research objects. All patients were followed up for 90 days after the operation. According to the Glasgow Outcome Scale (GOS) score, they were divided into good prognosis group ($n=83$) and poor prognosis group ($n=49$). Serum TSPO and Tau protein levels at admission were detected by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). The clinical data and biochemical indicators between the two groups were compared. Multivariate logistics regression analysis was used to explore the prognostic factors of patients with sTBI. Pearson correlation analysis was used to study the correlation between serum TSPO, Tau protein levels and GOS score. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the predictive value of serum TSPO and Tau protein content in the prognosis of sTBI. **Results** The diabetes rate, intracranial hematoma volume, the incidence of two or more postoperative complications, TSPO, Tau protein content in the poor prognosis group were significantly higher than those in the good prognosis group, and the GCS score was significantly lower than that in the good prognosis group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The results of multivariate logistic analysis showed that intracranial hematoma ≥ 50 mL, postoperative complications ≥ 2 , serum TSPO content, and serum Tau protein content were independent risk factors affecting the prognosis of sTBI patients ($OR=2.849, 1.540, 5.697, 1.887$). TSPO and Tau protein content were negatively correlated with GOS score ($r=-0.479, -0.556$). The area under the curve (AUC) of TSPO, Tau protein, TSPO combined with Tau protein content for predicting the prognosis of sTBI were 0.777 (95%CI=0.688~0.867), 0.764 (95%CI=0.668~0.859), 0.854 (95%CI=0.776~0.932). The AUC of TSPO combined with Tau protein content in predicting the prognosis of sTBI was greater than that of TSPO and Tau protein content alone, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Serum TSPO, Tau content are independent risk factors affecting the prognosis of patients with sTBI, which can be used as a reference indicator to evaluate the prognosis of patients with sTBI.

【Key words】 Severe traumatic brain injury (sTBI); Serum 18 kDa translocator protein (TSPO); Tau protein; Prognosis

颅脑外伤是外源机械损伤引起的脑部结构和功能紊乱,属于急症,据估计全世界每年受颅脑外伤影响的人数高达 1 000 万^[1]。重症颅脑外伤(severe traumatic brain injury, sTBI)是创伤患者残疾和死亡的主要原因之一,具有较高的神经系统致病率,患者临床结局差^[2]。血清转运蛋白(18 kDa translocator protein, TSPO)是一种含有 169 个氨基酸的疏水性蛋白,主要位于线粒体外膜上,颅脑外伤患者血清 TSPO 表达上调^[3-4]。Tau 蛋白是一种微管相关蛋白,主要存在于神经元中,具有促进微管形成,维持微管结构稳定的功能,颅脑外伤后,Tau 蛋白水平增高^[5-6]。以往研究提示血清 TSPO、Tau 蛋白含量升高与颅脑损伤患者预后不良有关^[7-8],但两者与 sTBI 患者预后的关系仍未见报道。本研究探讨 TSPO、Tau 蛋白对 sTBI 预后的预测价值,旨在为评估 sTBI 病情变化和判断临床转归提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 3 月至 2019 年 2 月空军军医大学第二附属医院神经外科收治且符合以下纳入和排除标准的 132 例 sTBI 患者作为研究对象,所有患者均进行手术治疗,术后均随访 90 d,采用格拉斯哥预后量表(Glasgow Outcome Scale, GOS)^[9]评估患者预后,该量表包括恢复良好(5 分)、轻度残疾(4 分)、重度残疾(3 分)、植物生存(2 分)、死亡(1 分) 5 个级别,满分 5 分。1~3 分为预后不良组($n=83$),4~5 分为预后良好组($n=49$)。收集所有患者的一般临床资料,主要包括性别,年龄,身体质量指数(body mass index, BMI),合并基础疾病类型,致伤原因,损伤类型,凝血功能检查 颅内血肿量、手术时间,术中出血量,脑积水、感染等术后并发症发生情况。本研究获得我院伦理委员会批准。

1.2 病例选择 纳入标准:(1)符合 sTBI 临床诊断标准^[10];(2)经影像学检查证实为颅脑外伤;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)伤后至入院时间均 ≤ 24 h;(5)格拉斯哥昏迷量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分 3~8 分。排除标准:(1)合并颅内肿瘤、脑血管疾病、颅内感染等颅内疾病者;(2)凝血功能障碍、血液系统疾病者;(3)合并严重肝肾功能障碍或衰竭者;(4)合并全身感染性疾病、免疫系统疾病者;(5)神经系统进行性疾病史;(6)随访数据缺乏者。

1.3 治疗方法 患者入院后立即建立通畅的气道,于急诊进行头颅 CT 检查,开通静脉通路,进行补液输血扩充血容量纠正休克,及时清创,应用抗生素预防颅内感染,监护患者生命体征,保护心脏功能,完善心电图等各项检查,均行颅内压监测。对于符合手术指征的患者,在手术室进行血肿清除、去骨瓣减压等手术治疗。术后,给予营养支持和抗感染等综合治疗。

1.4 检测方法 患者入院后采集静脉血,置于 EDTA 抗凝采血管中,3 000 r/min,离心 15 min,离心半径 10 cm,收集上层血清,分装, -20°C 保存,备用。酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 TSPO 和 Tau 蛋白含量,严格按照 ELISA 试剂盒(美国 Abcam 公司产品)进行操作。酶标仪(美国 Thermo 公司产品)检测在 450 nm 处的光密度(OD),以标准物的浓度为横坐标,OD 值为纵坐标,绘出标准曲线,根据标准曲线计算血清 TSPO 和 Tau 蛋白含量。

1.5 观察指标 (1)比较两组的临床资料及生化指标;(2)分析 sTBI 患者预后的影响因素;(3)分析血清 TSPO、Tau 蛋白含量与 GOS 评分的相关性;(4)评估血清 TSPO 和 Tau 蛋白含量对 sTBI 预后的预测价值。

1.6 统计学方法 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析,计量资料符合正态分布,以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 回归分析法分析预后的影响因素。采用 Pearson 相关性分析研究 TSPO 和 Tau 蛋白含量与 GOS 评分之间的相关性。绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)评估血清 TSPO 和 Tau 蛋白含量对 sTBI 预后的预测价值。曲线下面积(area under curve, AUC)比较采用非参数秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床资料及生化指标比较 预后不良组患者的糖尿病率、颅内血肿量、术后 2 个及以上并发症发生率、TSPO、Tau 蛋白含量明显高于预后良好组,GCS 评分明显低于预后良好组,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 影响 sTBI 患者预后的因素 对表 1 中差异显著的因素进行赋值,并纳入多因素 Logistic 分析,结果显示:颅内血肿量 ≥ 50 mL、术后并发症 ≥ 2 个、血清 TSPO 含量、血清 Tau 蛋白含量是影响 sTBI 患者预后的独立危险因素($OR=2.849, 1.540, 5.697, 1.887$),见表 2 和表 3。

2.3 TSPO 和 Tau 蛋白含量与 GOS 评分的相关性 经 Pearson 相关性分析结果显示,sTBI 患者 TSPO 和 Tau 蛋白含量与 GOS 评分呈负相关($r_1=-0.479, P=0.037; r_2=-0.556, P<0.001$)。

2.4 血清 TSPO 和 Tau 蛋白含量对 sTBI 预后的预测价值 TSPO、Tau 蛋白、TSPO 联合 Tau 蛋白含量预测 sTBI 预后的曲线下面积 AUC 分别为 0.777(95%CI=0.688~0.867)、0.764 (95%CI=0.668~0.859)、0.854(95%CI=0.776~0.932);TSPO 联合 Tau 蛋白含量预测 sTBI 预后的 AUC 大于单独 TSPO、Tau 蛋白含量的 AUC($P<0.05$),见表 4 和图 1。

表 1 预后良好组与预后不良组患者的临床资料及生化指标比较[$\bar{x}\pm s$, 例(%)]

观察指标	预后良好组(n=83)	预后不良组(n=49)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.032	0.859
男	56 (67.47)	33 (67.35)		
女	27 (32.53)	16 (32.65)		
年龄(岁)	63.25±5.36	62.68±6.58	0.542	0.589
BMI (kg/m ²)	26.27±1.32	25.92±1.43	1.427	0.156
合并基础疾病类型				
高血压	12 (14.46)	9 (18.37)	0.352	0.553
冠心病	7 (8.43)	2 (4.08)	0.919	0.338
糖尿病	7 (8.43)	10 (20.41)	3.937	0.047
致伤原因				
交通事故伤	45 (54.22)	29 (59.18)	0.309	0.579
打击伤	17 (20.48)	7 (14.29)	0.795	0.373
坠落伤	10 (12.05)	8 (16.33)	0.479	0.489
其他	11 (13.25)	5 (10.20)	0.269	0.604
损伤类型(部分患者合并 2 种或 2 种以上损伤)				
弥漫性轴索损伤	9 (9.47)	4 (6.78)	0.342	0.559
脑挫裂伤	34 (35.79)	22 (37.29)	0.035	0.851
硬膜下血肿	19 (20.00)	9 (15.25)	0.551	0.458
脑内血肿	33 (34.74)	24 (40.68)	0.551	0.458
颅内血肿量(mL)	59.69±2.56	73.25±3.33	26.240	0.001
手术时间(min)	107.32±14.32	104.25±15.47	1.155	0.250
术中出血量(mL)	659.36±32.79	670.23±28.41	1.931	0.056
术后并发症(个)			9.420	0.002
≥2	8 (9.64)	15 (30.61)		
<2	75 (90.36)	34 (69.39)		
GCS 评分(分)	6.67±1.21	5.43±0.96	6.123	0.001
TSPO (μg/L)	1.08±0.22	3.17±1.19	15.595	0.001
Tau 蛋白 (pg/mL)	232.27±27.56	496.00±32.38	49.739	0.001

表 2 自变量赋值情况

自变量	赋值
糖尿病	否=0, 是=1
颅内血肿量	连续变量
术后并发症	<2 个=0, ≥2 个=1
GCS 评分	连续变量
TSPO	连续变量
Tau 蛋白	连续变量

表 3 影响 sTBI 患者预后的多因素 Logistic 分析结果

自变量	β	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR	95%CI
颅内血肿量 ≥50 mL	1.047	0.387	7.319	0.032	2.849	1.147~4.551
术后并发症 ≥2 个	0.432	0.231	3.497	0.010	1.540	1.004~2.077
TSPO	1.740	0.455	14.624	0.000	5.697	4.320~7.075
Tau 蛋白	0.635	0.441	2.073	0.039	1.887	1.598~2.176

表 4 血清 TSPO 和 Tau 蛋白含量对 sTBI 预后的预测价值

指标	AUC (95%CI)	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)
TSPO 含量	0.777 (0.688~0.867)	1.68 (μg/L)	79.6	41.0
Tau 蛋白含量	0.764 (0.668~0.859)	303.50 (pg/mL)	83.7	69.9
TSPO 联合 Tau 蛋白含量	0.854 (0.776~0.932)	-	93.9	66.3

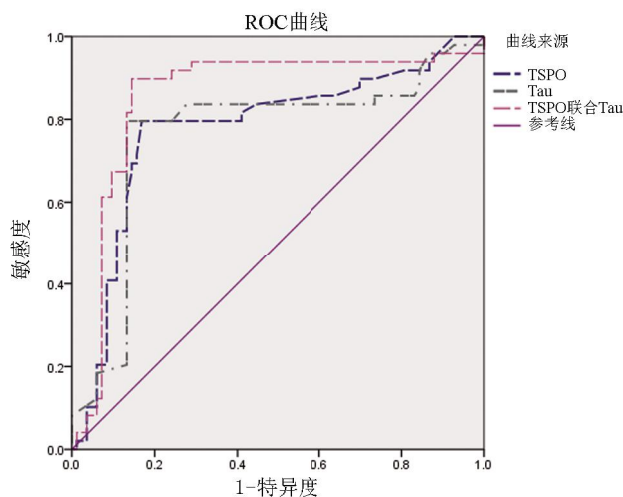


图 1 TSPO、Tau 蛋白、TSPO 联合 Tau 蛋白含量对 sTBI 预后预测价值的 ROC 曲线

3 讨论

随着交通事故发生率不断攀升, sTBI 发病率逐年增高, 严重威胁各个年龄段人群的生命安全, 给家庭和社会带来巨大的医疗负担^[1]。目前, sTBI 的治疗以手术治疗为主, 手术通过清除血肿、降低颅内压, 减少对患者神经系统的损害, 但术后易出现感染、脑积水、反常性脑疝等并发症, 患者死亡风险仍较高^[12]。因此, 寻找

可靠的预测 sTBI 预后的生物学标志物有利于判断患者临床转归,便于及时调整治疗策略,提高患者生存率。

TSPO 为外周苯二氮卓受体,参与机体内胆固醇识别和转运、细胞凋亡等多个生理及病理过程,颅脑损伤后或神经系统发生炎症反应时,血清 TSPO 升高^[13]。而 Tau 蛋白是一类高度可溶的微管相关蛋白,大小为 47~67 kDa,主要作用于轴突远端,通过异构和磷酸化控制微管的稳定性^[14]。有研究称,颅脑外伤引起轴突受损, Tau 蛋白由神经系统进入血液,故血液中 Tau 蛋白含量升高^[15]。本研究发现预后不良组血清 TSPO、Tau 蛋白含量均高于预后良好组,与既往研究相符^[16-17]。分析其原因为预后不良 sTBI 患者颅脑损伤程度更加严重,术后恢复速度较慢,TSPO、Tau 蛋白含量会呈现居高不下的水平。而 GCS 量表常用于评估颅脑损伤患者死亡风险,但用于 sTBI 患者的预后评估存在缺陷^[18]。本研究结果显示 GCS 评分低于预后良好组,血清 TSPO、Tau 蛋白含量与 GCS 评分负相关,表明 TSPO、Tau 蛋白含量与 sTBI 患者的临床结局密切相关,血清 TSPO、Tau 蛋白含量可能是 sTBI 患者预后的影响因素。对可能影响预后的因素进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示颅内血肿量 ≥ 50 mL、术后并发症 ≥ 2 个、血清 TSPO 含量、血清 Tau 蛋白含量是影响 sTBI 患者预后的独立危险因素。中至重度颅脑外伤常伴有创伤性颅内出血,与普通患者相比,颅脑外伤合并颅内出血患者死亡风险显著增加,且出血量越大,预后越差^[19]。临床上,采用去骨瓣减压术对颅内压升高的 sTBI 患者进行急救,但术后患者因颅骨缺损易出现脑膨出、脑积液等多种并发症,影响病情恢复,预后不佳^[20]。颅脑外伤后,神经元、轴突和血管损伤增加,神经胶质细胞被激活,TSPO 含量升高,引起细胞进行性损伤和死亡。创伤形成后, Tau 蛋白在血清中蓄积,影响微管结构和轴突功能,并最终导致细胞凋亡增多^[21]。本研究为进一步探究两者检测价值,通过绘制 TSPO、Tau 蛋白、TSPO 联合 Tau 蛋白预测 sTBI 患者预后的 ROC 曲线,结果发现血清 TSPO、Tau 蛋白预测价值均较高,且 TSPO 联合 Tau 蛋白预测 sTBI 预后的 AUC 大于单独 TSPO、Tau 蛋白,表明患者入院时检测血清中 TSPO、Tau 蛋白含量能够在一定程度上判断患者预后情况,有助于及时改变临床治疗方案,改善患者临床结局。

综上所述,血清 TSPO、Tau 蛋白含量是影响 sTBI 患者预后的独立危险因素,可以作为评估 sTBI 患者预后的参考指标。本研究所获得的判断预后不良的临界值对医生判断 sTBI 预后情况具有一定的参考价值,但是,本研究纳入的试验样本量较小,证据水平有限,在后续研究中需扩大样本量进行大规模、多中心临床试验来进一步验证该结论。

参考文献

[1] IRRERA N, RUSSO M, PALLIO G, et al. The role of NLRP3 inflammasome in the pathogenesis of traumatic brain injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6204.

[2] KRISHNAMOORTHY V, CHAIKITTISILPA N, KIATCHAI T, et al. Hypertension after severe traumatic brain injury: friend or foe? [J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2017, 29(4): 382-387.

[3] ZHANG LL, HU K, SHAO TS, et al. Recent developments on PET radiotracers for TSPO and their applications in neuroimaging [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(2): 373-393.

[4] LIDDELOW SA, BARRES BA. Reactive astrocytes: production, function, and therapeutic potential [J]. *Immunity*, 2017, 46(6): 957-967.

[5] CASTELLANI RJ, PERRY G. Tau biology, tauopathy, traumatic brain injury, and diagnostic challenges [J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 67(2): 447-467.

[6] EDWARDS GR, ZHAO J, DASH PK, et al. Traumatic brain injury induces tau aggregation and spreading [J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(1): 80-92.

[7] 李鹏飞, 张伟, 杨志洲, 等. 重型颅脑创伤患者 The Reverse Shock Index Multiplied by Glasgow Coma Scale Score (rSIG) 与血清转运蛋白及预后的关系[J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(8): 966-970.

[8] 班立芳, 徐媛, 孔庆飞, 等. 凝血功能及血清 C 反应蛋白、Tau 蛋白水平对颅脑损伤程度和预后评价的意义[J]. *检验医学*, 2020, 35(12): 1248-1251.

[9] YAMAL JM, HANNAY HJ, GOPINATH S, et al. Glasgow outcome scale measures and impact on analysis and results of a randomized clinical trial of severe traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(17): 2484-2492.

[10] 高亮. 美国第四版《重型颅脑损伤救治指南》解读[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2017, 3(6): 321-324.

[11] 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.

[12] GALGANO M, TOSHEKI G, QIU X, et al. Traumatic brain injury: current treatment strategies and future endeavors [J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(7): 1118-1130.

[13] DIMITROVA-SHUMKOVSKA J, KRSTANOSKI L, VEENMAN L. Diagnostic and therapeutic potential of tspos studies regarding neurodegenerative diseases, psychiatric disorders, alcohol use disorders, traumatic brain injury, and stroke: an update [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 870.

[14] PLUTA R, ULAMEK-KOZIOL M, JANUSZEWSKI S, et al. Tau protein dysfunction after brain ischemia [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 66(2): 429-437.

[15] 郑国强. 血清 Tau 蛋白在创伤性颅脑损伤病情及预后评估中的价值[J]. *广东医学*, 2018, 39(8): 1193-1196.

[16] 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.

[17] 吕庆平, 金许洪, 陈怀, 等. 脑外伤后血清 Tau、8-iso-PGF2 α 水平变化及临床意义[J]. *重庆医学*, 2019, 48(23): 3982-3985, 3990.

[18] 汪海洲, 庄鑫. 不同院前创伤评分对创伤性脑损伤患者伤后 24 h 死亡的预测价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(11): 1076-1079.

[19] OCHIAI H, ABE T, OKUYAMA H, et al. Factors associated with the progression of traumatic intracranial hematoma during interventional radiology to establish hemostasis of extracranial hemorrhagic injury in severe multiple trauma patients [J]. *Acute Med Surg*, 2020, 7(1): e580.

[20] 罗雨, 王存祖, 张恒柱, 等. 颅脑外伤患者去骨瓣减压术骨瓣大小与术后并发症的关系[J]. *江苏医药*, 2018, 44(11): 1260-1263.

[21] QI B, HU L, ZHU L, et al. Metformin attenuates neurological deficit after intracerebral hemorrhage by inhibiting apoptosis, oxidative stress and neuroinflammation in rats [J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(10): 2912-2920.

(收稿日期:2021-03-25)