

• 临床检验研究 •

脑外伤患者髓鞘碱性蛋白和脑源性神经生长因子检测的价值

刘和录, 韩杰辉, 窦宇红, 许瑞娜, 宋同均
(广州医学院附属深圳沙井医院 518104)

摘要:目的 检测脑外伤患者血清、脑脊液髓鞘碱性蛋白(MBP)和脑源性神经生长因子(BDNF)浓度,以评估其临床应用价值。方法 选取轻、中、重型脑外伤患者各 20 例作为试验组,另选取 20 例脑振荡患者作为对照组,分别于应急期、水肿期、功能康复期采集患者血清和脑脊液,采用 ELISA 法检测 MBP 和 BDNF,并进行统计学分析。结果 试验组患者应急期、水肿期的血清、脑脊液 MBP 浓度随损伤程度而升高,且均高于对照组,差异有统计学意义, $P < 0.01$;血清、脑脊液 MBP 浓度与病程密切相关,应急期、水肿期的血清、脑脊液 MBP 浓度均明显高于康复期,差异有统计学意义, $P < 0.01$;血清、脑脊液 MBP 水平随 CT 图像改变而变化,颅内血肿越大,MBP 水平越高,脑挫裂伤高于硬膜外血肿。不同组别患者血清、脑脊液 BDNF 检测结果比较无统计学意义差异($P > 0.05$);脑外伤患者不同时期血清、脑脊 BDNF 检测结果比较也无统计学意义差异($P > 0.05$)。结论 血清、脑脊液 MBP 是判断脑外伤损伤程度和预后的良好指标,可作为脑外伤诊断、治疗和预后判断的重要客观依据。

关键词: 脑外伤; 髓鞘脂碱性蛋白; 脑源性神经生长因子; 检测; 价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.13.029

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)13-1466-03

Study on significance of serum cerebrospinal fluid myelin basic protein and brain derived neurotrophic factor detection after traumatic brain injury

Liu Helu, Han Jiehui, Dou Hongyu, Xu Ruina, Song Tongjun

(The Affiliated Shenzhen Shajing Hospital of Guangzhou Medical College 518104, Shenzhen Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To detect the concentration level of serum and cerebrospinal fluid myelin basic protein(MBP) and brain derived neurotrophic factor(BDNF) after traumatic brain injury so as to evaluate its clinical applied significance. **Methods** Choose 20 cases of light medium and severe traumatic brain injury patients each as a trial group and another 20 cases of cerebral concussion patients as a comparison group, and then collect their serum and cerebrospinal fluid samples during emergency period, edema period and rehabilitation period separately. The MBP and BDNF concentration level of the samples was statistically analyzed through ELISA testing. **Results** The MBP concentration level of the trial group in emergency and edema periods grew higher when the injury degree increased and it was higher than that of the comparison group. There was obviously statistical significance($P < 0.01$). The MBP concentration level had close relation with the course of disease. It was distinctly higher in emergency and edema periods than that in rehabilitation period and there was obviously statistical significance as well($P < 0.01$). The MBP concentration level was different when the CT image changed. The bigger the Encephalic Hematoma, the higher the MBP level. The MBP level caused by concussion and laceration of brain is also higher than that by Extradural Hematoma. Different groups of traumatic brain injury, The test results of BDNF of serum and cerebrospinal fluid was not significant difference; Different periods of traumatic brain injury, The test results of BDNF of serum and cerebrospinal fluid was not significant difference too. **Conclusion** The MBP concentration level of serum and cerebrospinal fluid is a good index for diagnosis of traumatic brain injury degree and for prognosis, and it can be used as an important objective reference for diagnosis, treatment and prognosis of traumatic brain injury. The BDNF concentration level of serum and cerebrospinal fluid is not a good index for diagnosis of traumatic brain injury degree and for prognosis, and it can not be used as an important objective reference for diagnosis, treatment and prognosis of traumatic brain injury.

Key words: traumatic brain injury; myelin basic protein; brain derived neurotrophic factor; detect; significance

目前,在脑外伤的诊治过程中,临床上主要依赖于临床症状和 CT 等大型检查来分析病情,特异、准确的检验指标应用不广。髓鞘碱性蛋白(MBP)作为神经特异性标记物,已日益受到关注;测量其浓度可以特异性评估中枢神经系统的损伤程度,对判断病情变化具有重要意义^[1-3]。脑源性神经生长因子(BDNF)可促进受损神经元再生、分化、成熟,在中枢神经系统的损伤修复中具有重要的作用^[4-8],检测 BDNF 可间接预测脑外伤的预后。为此,笔者动态检测了 60 例脑外伤患者血清、脑脊液的 MBP 和 BDNF 浓度,以期评估血清、脑脊液的 MBP 和 BDNF 检测在脑外伤中的作用和意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 对照组 选取本院神经外科收治的确诊为脑振荡患者 20 例,所有患者诊断明确,无复合伤,无心肺疾病及严重感染,其中男性 12 例,女性 8 例,年龄 18~56 岁。

1.1.2 试验组 从本院神经外科收治的脑外伤患者中,根据病情严重程度,按格拉斯哥昏迷评分(GCS)标准,选取轻型(13~15 分)、中型(9~12 分)、重型(3~8 分)患者各 20 例。该 60 例患者根据 CT 检查结果分为 3 类:脑挫裂伤合并血肿者 34 例,局限性脑挫裂伤者 16 例,硬膜外血肿者 10 例。所有

患者入院时诊断明确,无复合伤,无心肺疾病及严重感染,其中男性 34 例,女性 26 例,年龄 16~65 岁。

1.2 标本采集与处理 根据临床分期,分别采集脑外伤患者应急期(第 1~2 天)、水肿期(第 4~6 天)、康复期(第 14~21 天)静脉血和脑脊液各 3 mL,2 500 r/min 离心 5 min,分离血清和脑脊液上清,置-80 ℃冰冻保存备检。

1.3 方法 MBP 及 BDNF ELISA 定量试剂盒均购自美国 RapidBio 公司,批号分别是:01080801、03080811。酶标仪为芬兰 Labsystems 公司生产,型号:ASCENT。所有操作步骤严格按照试剂和仪器说明书进行。

1.4 统计学处理 采用简明统计分析 10.35 统计软件对数据进行分析,定量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组间差异比较方差齐者用 t 检验,方差不齐者用秩和检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 试剂盒质量评价 通过预试验测得 MBP 试剂盒的线性

范围为 0.17~22 $\mu\text{g/L}$,最大批内 $CV<3.8\%$,最大批间 $CV<5.7\%$,回收率为 97.9%~102.5%;BDNF 试剂盒的线性范围为 2~160 $\mu\text{g/L}$ 最大批内 $CV<3.5\%$,最大批间 $CV<6.5\%$,回收率为 98.8%~103.4%。MBP 和 BDNF ELISA 定量试剂盒灵敏度、线性范围、精密度和准确性较好,可满足试验要求。

2.2 不同组别患者血清、脑脊液 MBP 检测结果 在应急期和水肿期,试验组同一时期,随病情加重程度患者血清、脑脊液 MBP 浓度逐渐升高($P<0.01$),试验组各型患者与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.01$);在康复期,轻型患者血清 BMP 浓度与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),而脑脊液 BMP 浓度与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$);试验组同型患者不同时期血清、脑脊液 MBP 浓度相互比较,康复期、水肿期、应急期依次升高($P<0.01$);试验组患者同时期的脑脊液 BMP 浓度与血清比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 不同组别患者不同时期血清、脑脊液 MBP 检测结果($\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	血清 MBP			脑脊液 MBP		
		应急期	水肿期	康复期	应急期	水肿期	康复期
对照组	20	1.99±0.21	2.02±0.25	2.01±0.22	2.13±0.24	2.10±0.19	2.06±0.21
轻型	20	3.79±0.47	3.31±0.35	2.38±0.26	7.29±1.16	6.14±0.87	3.36±0.52
试验组 中型	20	7.47±1.16	6.26±0.95	3.54±0.92	14.43±1.58	12.77±1.45	7.73±1.69
重型	20	13.55±1.49	11.93±1.32	5.88±1.41	32.15±3.67	29.68±3.82	12.43±2.47

2.3 不同类别脑外伤患者的血清、脑脊液 MBP 检测结果 同一时期不同类别患者的血清、脑脊液 MBP 浓度两两比较,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 不同类别脑外伤患者血清、脑脊液 MBP 检测结果比较($\mu\text{g/L}$)

脑外伤类别	<i>n</i>	血清		脑脊液	
		应急期	水肿期	应急期	水肿期
硬膜外血肿	10	3.41±0.51	3.18±0.38	6.88±1.09	6.02±0.79
局限性脑挫裂伤	16	6.33±1.11	5.42±0.82	12.64±1.66	11.91±1.47
脑挫裂伤合并血肿	34	10.67±1.79	9.28±1.67	23.72±4.05	21.29±3.91

2.4 不同颅内出血量的脑外伤患者的血清、脑脊液 MBP 检测结果 同一时期不同颅内出血量患者的血清、脑脊液 MBP 浓度两两比

较,差异均有统计学意义($P<0.01$),见表 3。

表 3 不同颅内出血量的脑外伤患者血清、脑脊液 MBP 检测结果($\mu\text{g/L}$)

颅内出血量 (mL)	<i>n</i>	血清		脑脊液	
		应急期	水肿期	应急期	水肿期
<50	18	7.96±1.31	6.76±0.38	15.38±1.59	13.52±1.48
>50	16	13.72±1.51	12.11±1.37	33.10±3.95	30.03±3.83

2.5 不同组别患者血清、脑脊液 BDNF 检测结果比较 试验组同一时期不同严重程度患者血清、脑脊液 BDNF 浓度相互比较,与对照组比较,试验组同型患者不同时期的血清、脑脊液 MBP 浓度相互比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 4。

表 4 不同组别患者不同时期血清、脑脊液 BDNF 检测结果($\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	血清 MBP			脑脊液 MBP		
		应急期	水肿期	康复期	应急期	水肿期	康复期
对照组	20	23.8±14.0	21.4±13.0	23.1±12.6	12.8±3.8	11.3±4.5	10.3±3.2
轻型	20	20.8±14.4	22.5±10.4	24.9±10.7	10.9±3.3	12.5±3.9	11.5±3.4
试验组 中型	20	23.3±9.8	26.1±15.9	21.7±11.3	11.0±3.4	10.2±3.7	12.5±4.6
重型	20	25.2±15.3	24.4±12.7	23.2±14.6	11.7±3.5	11.4±3.1	12.3±3.6

3 讨 论

MBP 是神经组织所独有的一种蛋白质,具有显著的组织

和细胞特异性,是脑实质损伤的特异标记。当脑外伤引起神经组织细胞破坏时,MBP 即进入脑脊液,少部分随受损的血脑屏

蔽进入血液,此时 MBP 会明显增加,因此,脑脊液和血液 MBP 含量的测定,是反应神经组织细胞有无实质性损伤的一个灵敏而可靠的指标^[9]。

在本研究中,脑外伤患者应急期和水肿期的血清、脑脊液 MBP 浓度高低依次为:重型、中型、轻型,且均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),说明血清、脑脊液 MBP 浓度与损伤的程度有关,损伤越严重,MBP 浓度越高。

试验组中,患者康复期血清、脑脊液 MBP 浓度均低于应急期和水肿期,不同时期比较,差异有统计学意义($P<0.01$),说明血清、脑脊液 MBP 浓度随病情的康复而降低;轻型患者血清 BMP 在康复期基本降到正常水平,与对照组比较 $P>0.05$,差异无统计学意义,但中型和重型患者,因病情相对严重,其血清、脑脊液 MBP 浓度仍然明显高于对照组, $P<0.01$,差异有统计学意义,说明病情越严重,康复所需的时间越长;轻型患者康复期血清 BMP 浓度虽基本降至正常,但脑脊液 BMP 浓度仍高于对照组, $P<0.05$,差异有统计学意义,说明不能只凭血清 BMP 浓度作为康复的惟一标准,还需结合脑脊液 BMP 浓度及临床症状进行判断。

试验组患者不同时期的脑脊液 BMP 浓度均高于血清,两者比较 P 值均小于 0.05,差异有统计学意义,说明脑外伤后,患者脑脊液 BMP 升幅高于血清,其对于疾病的诊断更敏感;脑挫裂伤合并血肿患者血清、脑脊液 MBP 浓度高于局限性脑挫裂伤和硬膜外血肿,相互比较 P 值均小于 0.01,差异有统计学意义,说明血清、脑脊液 MBP 水平与脑外伤受损类型有关;脑外伤颅内出血量大于 50 mL 者的血清、脑脊液 MBP 浓度高于出血量小于 50 mL 者,相互比较 P 值小于 0.01,差异有统计学意义,说明脑外伤颅内出血量大者脑组织受损越严重,所以血清、脑脊液 MBP 水平更高。

BDNF 可促进受损神经元再生、分化及成熟,在中枢神经系统的损伤修复中具有重要的作用。理论上,检测 BDNF 可间接预测脑外伤的预后。但 BDNF 除神经细胞表达外,血小板也表达^[10-11]。BDNF 试剂盒说明书上已标明:血浆中处于 ng/L 水平,而血清处于 $\mu\text{g/L}$ 水平,相差近千倍,显然与血小板释放 BDNF 有关。因血小板内含有 BDNF,对神经细胞表达的 BDNF 检测造成很大的干扰,故而检测血清 BDNF 没有临床价值;脑外伤后,脑脊液中混有血液成分,血小板也随之混

入,且混入的比例在不同患者中差异巨大,无规律可言,严重干扰脑脊液 BDNF 检测,故而检测脑脊液 BDNF 的临床意义也不大。

ELISA 定量检测不同于化学发光、时间分辨等方法,试剂盒本身的质量对结果的影响很大,检测样本前必须对其进行评估,合格后方可使用。

参考文献

[1] Tzakos AG, Troganis A, Theodorou V, et al. Structure and function of the myelin proteins: current status and perspectives in relation to multiple sclerosis[J]. Curr Med Chem, 2005, 12(13): 1569-1587.

[2] Lamers KJ, Vos P, Verbeek MM, et al. Protein S-100B, neuron-specific enolase(NSE), myelin basic protein(MBP) and glial fibrillary acidic protein(GFAP) in cerebrospinal fluid(CSF) and blood of neurological patients[J]. Brain Res Bull, 2003, 61(3): 261-264.

[3] 伍益. 颅脑外伤后血清、脑脊液髓鞘碱性蛋白的变化及其临床意义[J]. 中国微侵袭神经外科杂志, 2008, 13(3): 115-117.

[4] 季丽莉, 佟雷, 唐源远, 等. 脑源性神经生长因子促进成年大鼠海马神经干细胞定向分化的浓度选择[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 46(11): 9255-9258.

[5] 张拥军, 袁小兵, 顾学范. 脑源性神经生长因子抑制苯丙氨酸诱导的神经元凋亡[J]. 临床儿科杂志, 2008, 26(12): 1067-1070.

[6] 巴迎春, 段艳萍, 王金德, 等. 内源性 BDNF 促进受损神经系统再生的实验研究[J]. 四川大学学报: 医学版, 2009, 40(3): 418-421.

[7] 林伟华, 陈华英, 洪流, 等. 血清和脑脊液脑抑素 C 检测在 4 种脑疾病患者中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(11): 1295-1296.

[8] 吴正林, 吴意, 叶军, 等. 血清中肝纤维化指标测定在肝病中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1): 31-32.

[9] 王忠诚. 神经外科学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 2005: 169-179.

[10] 王鲁民, 吴群政, 尹作民, 等. BDNF 修饰神经干细胞移植对脑缺血损伤的影响[J]. 齐鲁医学杂志, 2005, 4(20): 298-300.

[11] 苏立新, 张陈平, 胡永杰, 等. BDNF 和 TrkB 在唾液腺腺样囊性癌中的表达及意义[J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2006, 5(4): 330-335.

(收稿日期: 2011-02-08)

(上接第 1462 页)

提供了新的诊断方法,也为腹泻病毒流行病学调查的深入奠定了基础。

参考文献

[1] 吴清平, 寇晓霞, 张菊梅. 多重 RT-PCR 用于临床检测三种胃肠炎病毒的研究[J]. 微生物学通报, 2004, 31(3): 101-105.

[2] 吕元聪. 诺如病毒感染性腹泻简介[J]. 应用预防医学, 2007, 13(2): F1.

[3] Zheng DP, Ando T, Fankhauser RL, et al. Norovirus classification and proposed strain nomenclature[J]. Virology, 2006, 346(2): 312-323.

[4] Boom R, Sol CJ, Sallmans MM, et al. Rapid and simple method for purification of nucleic acids[J]. J Clin Microbiol, 1990, 28(3): 495-503.

[5] Kageyama T, Kojima S, Shinohara M, et al. Broadly reactive and highly sensitive assay for norwalk-like viruses based on real-time quantitative reverse transcription PCR[J]. J Clin Microbiol, 2003, 41(4): 1548-1557.

[6] 罗小芳, 陆学东. 病毒性腹泻的实验室诊断进展[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(12): 1190-1191.

[7] 金奇. 医学分子病毒学[M]. 北京: 科学出版社, 2001: 565-578.

[8] 周玉, 史新辉, 马兰花. 腹泻患儿 1 064 例粪便中轮状病毒抗原检测结果分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(5): 486-487.

[9] 方肇寅. 诺如病毒胃肠炎及其防控对策[J]. 中华流行病学杂志, 2007, 28(3): 222-223.

[10] 王晓欢, 于恩庶. 诺如病毒胃肠炎的研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2007, 23(6): 621-624.

(收稿日期: 2011-01-04)