doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.10.020

❖临床研究❖

血清S100B、IL-1β、IL-6水平与颅脑损伤患者损伤程度和预后的相关性研究

王英,廖英
(电子科技大学医学院附属绵阳医院·绵阳市中心医院神经外科,四川 绵阳 621000)

【摘要】目的:探讨颅脑损伤患者血清S100钙结合蛋白B(S100B)、白细胞介素1β(IL-1β)、IL-6水平与颅脑损伤程度及预后的相关性。方法:107例颅脑损伤患者设为颅脑损伤组,同期48名健康体检者设为对照组,酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清S100B、IL-1β、IL-6水平;颅脑损伤患者随访6个月时,使用格拉斯哥预后评分(GOS)对患者进行评估;应用ROC曲线评价血清S100B、IL-1β、IL-6对颅脑损伤预后的预测价值。结果:颅脑损伤组血清S100B、IL-1β、IL-6水平均高于对照组($P<0.05$);颅脑损伤患者的血清S100B、IL-1β、IL-6水平比较,重型>中型>轻型颅脑损伤组($P<0.05$);随访6个月时,预后良好(GOS评分4~5分)71例,预后不良(GOS评分2~3分)25例,死亡11例,血清S100B、IL-1β、IL-6水平比较,死亡组>预后不良组>预后良好组($P<0.05$),且Pearson相关性分析显示血清S100B、IL-1β、IL-6水平与GOS评分均呈负相关($r=-0.508$、-0.425、-0.357,$P<0.05$);ROC曲线分析显示,血清S100B、IL-1β、IL-6三者联合预测颅脑损伤患者预后不良或死亡的AUC为0.844(95% CI:0.769~902),分别大于各指标单独预测的AUC($P<0.05$)。结论:血清S100B、IL-1β、IL-6水平在颅脑损伤患者明显上调,且与损伤严重程度和预后密切相关,此三者联合检测有较好的预后预测价值。

【关键词】颅脑损伤;S100蛋白质B;白细胞介素1β;白细胞介素-6;预后
【中图分类号】R651.1+5 【文献标志码】A

Correlation between serum S100B, IL-1β, IL-6 levels and injury degree, prognosis in patients with craniocerebral injury

WANG Ying, LIAO Ying
(*Department of Neurosurgery, Mianyang Central Hospital, Mianyang Hospital Affiliated to Medical College of University of Electronic Science and Technology of China, Mianyang* 621000, *Sichuan, China*)

【**Abstract**】**Objective:** To explore the correlation between serum S100 calbindin B (S100B), interleukin 1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6) levels and injury degree, prognosis of patients with craniocerebral injury. **Methods:** A total of 107 patients with craniocerebral injury (craniocerebral injury group) and 48 healthy controls (control group) were enrolled as the research objects. The levels of serum S100B, IL-1β and IL-6 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). After 6 months of follow-up, patients were evaluated by Glasgow Outcome Scale (GOS). The predictive value of serum S100B, IL-1β and IL-6 for prognosis of craniocerebral injury were assessed by ROC curves. **Results:** The levels of serum S100B, IL-1β and IL-6 in craniocerebral injury group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). The levels of serum S100B, IL-1β and IL-6 were the highest in severe craniocerebral injury group, followed by moderate and mild craniocerebral injury groups ($P<0.05$). After 6 months of follow-up, there were 71 cases with good prognosis (GOS score of 4-5 points), 25 cases with poor prognosis (GOS score of 2-3 points) and 11 cases died. The levels of serum S100B, IL-1β and IL-6 in the death group were the highest, followed by the poor prognosis group and the good prognosis group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that levels of serum S100B, IL-1β and IL-6 were significantly negatively correlated with GOS score ($r=-0.508$, -0.425, -0.357, $P<0.05$). ROC curve analysis showed that AUC of serum S100B combined with IL-1β and IL-6 for predicting the poor prognosis or death of patients with craniocerebral injury was 0.844 (95% CI: 0.769-902), which was greater than that of single index ($P<0.05$). **Conclusion:** The levels of serum S100B, IL-1β and IL-6 are significantly up-regulated in patients with craniocerebral injury, closely related to injury degree and prognosis. The combined detection of the three is of good prognostic value.

【**Key words**】Craniocerebral injury; S100 calbindin B; Interleukin 1β; Interleukin-6; Prognosis

基金项目:四川省医学会科研课题(S16042)
作者简介:王英(1987-),女,主治医师。E-mail: wangying151221@163.com

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

创伤性颅脑损伤具有起病急、进展迅速、致死致残率高等特点[1]。重型颅脑创伤患者的死亡率和重残率分别达 20% 和 50% 以上[2-3]。临床诊疗工作中对颅脑损伤程度、疾病转归以及预后进行准确的评估至关重要。但是，目前临床上仍缺乏预测颅脑损伤严重程度和预后的特异性较强的分子标志物。S100 钙结合蛋白 B（S100 calcium binding protein B，S100B）在创伤性颅脑损伤患者脑脊液中异常升高[4-5]。此外，急性脑损伤后，机体会产生应激性的炎症反应，白细胞介素-1β（interleukin-1β，IL-1β）和 IL-6 参与了炎症介导的脑损伤及继发性缺血损伤的病理过程[6-7]。本研究拟分析血清 S100B、IL-1β、IL-6 在颅脑损伤患者的表达水平，并探讨其与颅脑损伤严重程度和预后的相关性。

1　资料与方法

1.1　一般资料

选取 2017 年 6 月至 2020 年 6 月绵阳市中心医院收治的 107 例创伤性颅脑损伤患者设为颅脑损伤组。纳入标准：（1）有明确的颅脑外伤病史，CT 提示脑挫裂伤；（2）受伤至入院时间 12 h 以内；（3）年龄 18～60 岁；（4）患者及其家属知情并同意。排除标准：（1）非急性颅脑外伤史；（2）合并其他重要脏器功能不全；（3）合并身体其他部位严重创伤；（4）精神系统疾病；（5）合并恶性肿瘤、炎性疾病或自身免疫性疾病；（6）出院后失访者。107 例颅脑损伤患者中，女性 39 例，男性 68 例；年龄 19～59 岁，平均（38.65 ±7.24）岁；高处坠落致伤 32 例，打斗致伤 8 例，交通事故致伤 53 例，机械性外伤 14 例。另选取 48 名同期性别、年龄与颅脑损伤组患者相匹配的健康体检者作为对照组。研究已获得医学伦理委员会审核批准。

1.2　方法

所有研究对象入院后完成格拉斯哥昏迷评分（Glasgow coma score，GCS），根据入院 GCS 评分将颅脑损伤患者分为轻型（13～15 分）、中型（9～12 分）和重型（3～8 分）。采集各组患者静脉血 5 mL，离心后分离血清，于 －80 ℃ 条件下保存；血清 S100B、IL-1β、IL-6 水平采用酶联免疫吸附法测定，S100B 检测试剂盒购自南京卡米洛生物工程有限公司，IL-1β 和 IL-6 检测试剂盒均购自南京建成生物研究所，严格按照试剂盒说明书要求进行操作。患者出院后以电话及门诊方式进行随访，随访 6 个月时，使用格拉斯哥预后评分（Glasgow outcome score，GOS）对患者进行评估，GOS 评分 4～5 分提示预后良好，GOS 评分 2～3 分提示预后不良[8]。

1.3　统计学分析

使用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以（$\bar{x} \pm s$）表示，组间比较使用 t 检验；相关性分析采用 Pearson 分析法。应用受试者工作特征曲线（ROC）评价各指标预测颅脑损伤患者预后的预测效能，ROC 曲线下面积（AUC）比较使用 Z 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　颅脑损伤组和对照组血清 S100B、IL-1β、IL-6 水平比较

颅脑损伤组血清 S100B、IL-1β、IL-6 水平均高于对照组（$P<0.05$）。见表 1。

表 1　颅脑损伤组和对照组 S100B、IL-1β、IL-6 水平比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	S100B（ng/mL）	IL-1β（pg/mL）	IL-6（pg/mL）
颅脑损伤组（$n=107$）	0.85 ±0.38	24.89 ±6.62	12.33 ±3.58
对照组（$n=48$）	0.13 ±0.04	8.86 ±2.36	5.17 ±1.60
t 值	13.071	16.293	13.257
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

2.2　不同严重程度颅脑损伤患者血清 S100B、IL-1β、IL-6 水平比较

不同严重程度颅脑损伤患者血清 S100B、IL-1β、IL-6 水平比较，重型 > 中型 > 轻型颅脑损伤组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。见表 2。

表 2　不同严重程度颅脑损伤患者 S100B、IL-1β、IL-6 水平比较（$\bar{x} \pm s$）

组别	S100B（ng/mL）	IL-1β（pg/mL）	IL-6（pg/mL）
轻型（$n=28$）	0.42 ±0.19	16.14 ±3.81	7.94 ±1.76
中型（$n=45$）	0.76 ±0.30*	21.03 ±5.63*	10.35 ±2.90*
重型（$n=34$）	1.33 ±0.42*#	37.20 ±7.15*#	18.57 ±4.49*#
F 值	64.661	119.257	94.798
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P<0.05$，与轻型组比较；#$P<0.05$，与中型组比较。

2.3　颅脑损伤患者血清 S100B、IL-1β、IL-6 水平与预后的关系

随访 6 个月时，107 例颅脑损伤患者中，预后良好 71 例，预后不良 25 例，死亡 11 例，各组血清 S100B、IL-1β、IL-6 水平比较，死亡组 > 预后不良组 > 预后良好组，差异均有统计学意义（$P<0.05$）。Pearson 相关性分析显示，血清 S100B、IL-1β、IL-6 水平均与 GOS 评分呈显著负相关（$P<0.05$）。见表 3 及表 4。

2.4　血清 S100B、IL-1β、IL-6 预测颅脑损伤患者预后的 ROC 曲线分析

以颅脑损伤患者预后进行分组，绘制血清 S100B、IL-1β、IL-6 预测颅脑损伤患者预后的 ROC 曲线，见图 1。三者联合预测颅脑损伤患者预后不

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

良或死亡的 AUC 分别大于 IL-6($Z=3.885$, $P<0.001$)、IL-1β($Z=3.161$, $P=0.002$)和 S100B($Z=2.341$, $P=0.019$)单独预测的 AUC,见表5。

表3 不同预后颅脑损伤患者 S100B、IL-1β、IL-6 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	S100B(ng/mL)	IL-1β(pg/mL)	IL-6(pg/mL)
预后良好($n=71$)	0.57±0.25	19.26±4.53	9.30±2.64
预后不良($n=25$)	1.12±0.30*	27.74±5.70*	15.31±3.32*
死亡($n=11$)	2.04±0.53*#	54.75±7.46*#	25.11±4.70*#
F值	127.81	229.95	142.67
P值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P<0.05$,与预后良好组比较;#$P<0.05$,与预后不良组比较。

表4 S100B、IL-1β、IL-6 水平与 GOS 评分的相关性分析

指标	GOS 评分	
	r值	P值
S100B	-0.508	0.002
IL-1β	-0.425	0.006
IL-6	-0.357	0.026

表5 S100B、IL-1β、IL-6 对颅脑损伤患者预后的预测效能

指标	最佳截值	AUC 值	SE 值	95% CI
S100B(ng/mL)	0.89	0.773	0.043	0.685~0.839
IL-1β(pg/mL)	26.64	0.730	0.047	0.644~0.804
IL-6(pg/mL)	13.05	0.645	0.051	0.555~0.727
三者联合	-	0.844	0.036	0.769~902

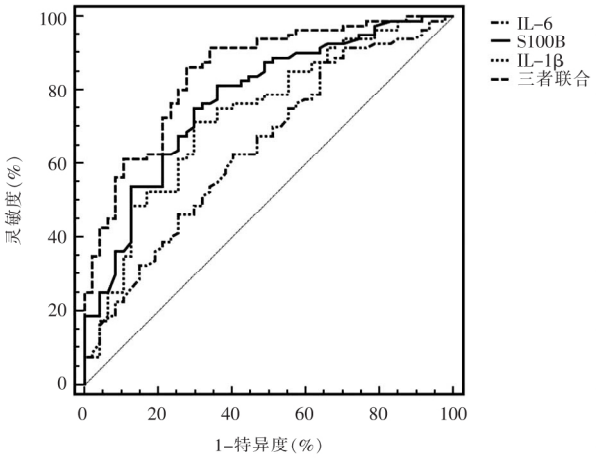

图1 S100B、IL-1β、IL-6 预测颅脑损伤患者预后不良或死亡的 ROC 曲线

3 讨论

尽管随着当前医疗水平快速发展,各种治疗及护理理念不断更新,然而急性创伤性脑损伤患者即使加以积极的治疗及护理,仍然面临预后差、生活质量水平低、死亡率高等风险[9]。早期明确病情严重程度对于颅脑损伤的治疗和预后转归尤为重要。因此,寻找方便、有效的评估和预测指标对于颅脑损伤患者具有重要的临床意义。S100B 是钙结合蛋白超家族成员之一,其参与维持钙离子水平稳定、调节细胞增殖分化、维持神经元自身稳定等生理活动。正常条件下,S100B 蛋白在血液循环中的水平较低,而在机体遭受创伤性颅脑损伤后,由于血脑屏障受损,神经细胞释放 S100B 并经损伤的血脑屏障进入外周血循环。本研究中血清 S100B 水平在各组表达具有明显差异,随着疾病严重程度增加,血清 S100B 水平随之上升,与既往研究[10]结果一致,提示外周血 S100B 水平检测有助于评估颅脑损伤程度,并可能是预后判定的潜在分子标志物。

急性颅脑损伤后,机体会产生应激性的炎症反应。这种由炎症因子介导的炎症反应能一定程度上清除有害物质,修复损伤的脑组织。然而,过度激活的炎症反应却可加剧原有神经组织损伤,引起继发性脑组织损害以及脑组织水肿等[11]。IL-1β 和 IL-6 可通过诱导其他炎症因子聚集,引起血脑屏障受损;此外,急性颅脑损伤发生时,IL-1β 首先被活化,并进一步诱导 IL-6 的产生和释放,而 IL-6 能诱导单核巨噬细胞产生和释放更多的免疫炎症介质,引起炎症反应的级联扩大,造成继发性脑组织损伤[12-13]。此外,IL-6 可以通过诱导血管内皮细胞黏附分子表达,增加氧自由基释放,降低脑血流量等机制引起继发性脑损伤[14]。本研究中,随着疾病严重程度增加,血清 IL-1β 和 IL-6 水平随之上升,且在预后不良的患者血清中 IL-1β 和 IL-6 水平明显更高,提示血清 IL-1β、IL-6 水平与颅脑损伤程度以及预后密切相关。

GOS 评分常用于评估颅脑损伤或神经外科术后患者的预后情况,本研究中根据随访6个月时的预后情况进行分组发现,入院后的血清 S100B、IL-1β、IL-6 水平比较,死亡组>预后不良组>预后良好组(均 $P<0.05$),且 Pearson 相关性分析显示,血清 S100B、IL-1β、IL-6 水平均与 GOS 评分呈显著负相关,提示入院后血清 S100B、IL-1β、IL-6 水平与颅脑损伤患者的预后情况存在密切关系。此外,本研究通过 ROC 曲线分析发现,血清 S100B、IL-1β、IL-6 水平预测颅脑损伤患者的预后均具有一定的预测价值。考虑到单一指标在疾病预后判断中的敏感度及特异度有限,而将三者联合用于预测时,其 AUC 显著大于各指标单独预测的 AUC,达0.844(95% CI: 0.769~902),预后预测价值较好。

(下转第1394页)

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

[J]. 中国循环杂志,2019,34(3):209-220.

[7] Kim C, Sung J, Lee JH, *et al*. Clinical Practice Guideline for Cardiac Rehabilitation in Korea: Recommendations for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention after Acute Coronary Syndrome [J]. Korean Circulation Journal, 2019, 49(11): 1066-1111.

[8] Thomas RJ, King M, Lui K, *et al*. AACVPR/ACC/AHA 2007 Performance Measures on Cardiac Rehabilitation for Referral to and Delivery of Cardiac Rehabilitation/Secondary Prevention Services [J]. Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation & Prevention, 2007, 50(14): 1400-1433.

[9] Csdap A, Tmb B, Mv C, *et al*. Promoting patient utilization of outpatient cardiac rehabilitation: A joint International Council and Canadian Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation position statement-ScienceDirect [J]. International Journal of Cardiology, 2020, 27(1): 18-27.

[10] 董学谦,乔爱春,张绚,等. 经皮冠状动脉介入治疗术后病人心脏康复的现状及影响因素 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(23):4050-4053.

[11] Nabutovsky I, Nachshon A, Klempfner R, *et al*. Digital Cardiac Rehabilitation Programs: The Future of Patient-Centered Medicine [J]. Telemedicine and e-Health, 2020, 26(1): 34-41.

[12] Randal J, Thomas AL, Beatty TM, *et al*. Home-Based Cardiac Rehabilitation [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2019, 74(1): 133-153.

[13] González-Salvado V, Abelairas-Gómez C, Gude F, *et al*. Targeting relatives: Impact of a cardiac rehabilitation programme including basic life support training on their skills and attitudes [J]. European Journal of Preventive Cardiology, 2019, 26(8): 795-805.

[14] Widmer RJ, Senecal C, Allison TG, *et al*. Dose-Response Effect of a Digital Health Intervention During Cardiac Rehabilitation: Subanalysis of Randomized Controlled Trial [J]. Journal of Medical Internet Research, 2020, 22(2): e13055.

[15] 马丽丽,孙素萍,延雪晴,等. 配偶参与的心脏康复锻炼对经皮冠状动脉介入治疗术后患者及配偶的干预效果 [J]. 中国护理管理,2020,20(3):393-398.

(收稿日期:2021-03-21 修回日期:2021-06-06)

(上接第1354页)

综上所述,血清S100B、IL-1β、IL-6水平在颅脑损伤患者明显上调,且与颅脑损伤损伤严重程度和预后密切相关,此三者联合检测有较好的预后预测价值。

参考文献

[1] 栾樱译,姚咏明. 创伤性脑损伤研究新进展 [J]. 国际外科学杂志,2021,48(1):27-31.

[2] Plummer MP, Notkina N, Timofeev I, *et al*. Cerebral metabolic effects of strict versus conventional glycaemic targets following severe traumatic brain injury [J]. Critic Care, 2018, 22(1): 16-23.

[3] Salottolo K, Carrick M, Levy AS, *et al*. The epidemiology, prognosis and trends of severe traumatic brain injury with presenting Glasgow Coma Scale of 3 [J]. Journal of Critical Care, 2017, 38: 197-201.

[4] 徐黔,范双波,王良,等. β2-微球蛋白,S100B钙结合蛋白在颅脑损伤术后脑脊液中的表达与交通性脑积水发生的相关性 [J]. 中华实验外科杂志,2020,37(7):1312-1314.

[5] Oris C, Pereira B, Durif J, *et al*. The biomarker S100B and mild traumatic brain injury: a meta-analysis [J]. Pediatrics, 2018, 141(6): e20180037.

[6] Samatra D, Ni M, Widyadharma I. High IL-1β serum as a predictor of decreased cognitive function in mild traumatic brain injury patients [J]. Open Access Macedonian Journal of Medical Science, 2018, 6(9): 1674-1677.

[7] 李娜,程晋成,齐一龙,等. 急性颅脑损伤患者脑脊液和血清IL-6差异表达及其意义 [J]. 蚌埠医学院学报,2015,40(6):752-753.

[8] Hudak AM, Caesar RR, Frol AB, *et al*. Functional outcome scales in traumatic brain injury: a comparison of the Glasgow outcome scale (Extended) and the functional status examination [J]. Journal of Neurotrauma, 2005, 22(11): 1319-1326.

[9] 刘权,曾俊. 创伤性脑损伤围手术期管理的研究进展 [J]. 川北医学院学报,2018,33(1):142-144.

[10] 陈锦景,张旸,朱春然,等. 血清S100B和NSE联合检测对颅脑损伤患者预后判断的价值 [J]. 现代医学,2016,44(11):1602-1604.

[11] 杨欣刚,杨彦楠. 颅脑损伤患者血清MCP-1和RANTES水平及其临床意义 [J]. 中国现代医学杂志,2020,30(12):92-95.

[12] 王晓伟,刘进,曾静波,等. 不同严重程度颅脑损伤患者炎症因子水平与NF-κB活性的相关性分析 [J]. 医学临床研究,2018,35(11):2209-2211.

[13] 钟宝,万野,邹敏,等. 颅脑损伤后血清IL-1β,IL6的变化及临床意义 [J]. 中国实用神经疾病杂志,2018,21(2):184-187.

[14] 赵嫦姣,胡阳琼,段答,等. IL-1β、IL-6和IL-18在颅脑损伤患者中的表达及其临床意义 [J]. 检验医学与临床,2017,14(7):951-953.

(收稿日期:2021-03-25 修回日期:2021-06-04)

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net