

DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20170721.006

网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/46.1049.R.20170721.1628.012.html

创伤性脑外伤患者血清 GFAP、S100B、NSE 含量与伤后氧化应激反应、胰岛素抵抗的相关性

田冰锋, 冯波, 李国强, 张玲✉

(陕西省汉中市中心医院神经外科, 陕西 汉中 723000)

[摘要] **目的:**探讨创伤性脑外伤患者血清胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、S100B蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)含量与伤后氧化应激反应、胰岛素抵抗的相关性。**方法:**收集2015年1月~2016年12月间本院收治的创伤性脑外伤患者110例作为观察组,同期在本院进行体检的健康人群60例作为正常对照组。检测两组研究对象血清中GFAP、S100B、NSE的含量,氧化应激指标、胰岛素抵抗指标水平,进一步采用Pearson检验评估创伤性脑外伤患者血清GFAP、S100B、NSE含量与氧化应激反应、胰岛素抵抗的相关关系。**结果:**观察组患者血清中GFAP、S100B、NSE的含量显著高于正常对照组($P < 0.05$);血清中氧化应激指标丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)、脂质过氧化产物(LPO)含量高于正常对照组($P < 0.05$),超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化容量(TAC)含量低于正常对照组($P < 0.05$);血清中胰岛素抵抗指标血糖(GLU)、胰岛素(INS)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)的水平高于正常对照组($P < 0.05$)。经Pearson检验发现,创伤性脑外伤患者血清GFAP、S100B、NSE含量与伤后氧化应激、胰岛素抵抗程度直接相关($P < 0.05$)。**结论:**创伤性脑外伤患者血清GFAP、S100B、NSE含量增高,且其增高程度与机体氧化应激及胰岛素抵抗程度直接相关。

[关键词] 创伤性脑外伤;氧化应激;胰岛素抵抗

[中图分类号] R641 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-1237(2017)14-1999-03

Correlation of serum GFAP, S100B and NSE contents with post-traumatic oxidative stress response and insulin resistance in patients with traumatic brain injury

TIAN Bing-feng, FENG Bo, LI Guo-Qiang, ZHANG Ling ✉

(Neurosurgery Department, Hanzhong Central Hospital, Hanzhong 723000, China)

[Foundation Project]: This study was supported by Shanxi Provincial Science and Technology Research and Development Project (Grant No. 2011K13-01-12)

[Author]: TIAN Bing-feng (1978-), Male, Macheng Hubei, Attending Physician, M.M., Tel: 09162684207, 18591058298, E-mail: 3558492493@qq.com.

[Correspondence to]: ZHANG Ling, Tel: 18591058298.

Received: 2017-06-30 **Revised:** 2017-07-09

JHMC, 2017;23(14):1999-2001

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[ABSTRACT] Objective: To study the correlation of serum GFAP, S100B and NSE contents with post-traumatic oxidative stress response and insulin resistance in patients with traumatic brain injury. **Methods:** A total of 110 patients with traumatic brain injury who were treated in our hospital between January 2015 and December 2016 were collected as observation group, and 60 healthy subjects who received physical examination in our hospital during the same period were collected as normal control group. Serum GFAP, S100B and NSE levels as well as oxidative stress index and insulin resistance index levels of two groups of subjects were detected, and Pearson test was used to further evaluate the correlation of serum GFAP, S100B and NSE contents with oxidative stress response and insulin resistance in patients with traumatic brain injury. **Results:** Serum GFAP, S100B and NSE contents of observation group were significantly higher than those of normal control group ($P < 0.05$); serum oxidative stress indexes MDA, MPO and LPO contents were significantly higher than those of normal control group (P

[基金项目] 陕西省社发攻关(科学技术研究发展计划)项目(2011K13-01-12)

[作者简介] 田冰锋(1978-),男,湖北麻城人,主治医师,硕士,电话:09162684207,18591058298,Email: 3558492493@qq.com。

[通讯作者] 张玲,电话:18591058298。

[收稿日期] 2017-06-30 **[修回日期]** 2017-07-09 **网络出版时间:** 2017-07-21 16:28:14

<0.05) while SOD and TAC contents were significantly lower than those of normal control group ($P<0.05$); serum insulin resistance indexes GLU, INS and HOMA-IR levels were significantly higher than those of control group ($P<0.05$). Pearson test showed that serum GFAP, S100B and NSE contents in patients with traumatic brain injury were directly correlated with post-traumatic oxidative stress and insulin resistance. **Conclusions:** The serum GFAP, S100B and NSE contents increase in patients with traumatic brain injury, and the increase is directly correlated with oxidative stress and insulin resistance.

[KEY WORDS] Traumatic brain injury; Oxidative stress; Insulin resistance

创伤性脑外伤是临床典型急症,患者多存在神经功能损伤及多种神经特异性指标含量的改变,包括胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、S100B蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)等,其含量可客观反映脑损伤程度^[1,2]。近年研究指出,脑外伤患者急性期存在明显局部及全身氧化应激及胰岛素抵抗,可能成为继发性脑损伤出现的重要原因,早期判断其严重程度可为后续治疗选择提供依据^[3,4]。脑损伤与氧化应激、胰岛素抵抗的内在联系研究目前开展不多,本次研究重点探讨脑外伤患者及正常人群的脑损伤指标含量差异,并进一步分析脑损伤指标含量与氧化应激、胰岛素抵抗的内在联系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选择2015年1月~2016年12月间本院收治的创伤性脑外伤患者110例作为观察组,同期在本院进行体检的健康人群60例作为正常对照组,观察组患者家属/正常对照组本人签署知情同意书。观察组中男性59例、女性51例,年龄23~68岁;正常对照组中男性32例、女性28例,年龄25~69岁。两组研究对象的性别、年龄分布无显著差异($P>0.05$),具有可比性,研究获医院伦理委员会批准。

1.2 血清GFAP、S100B、NSE

入院即刻,抽取两组研究对象的肘静脉血3.0 mL,抗凝后低速离心取上层澄清液,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测得其中胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、S100B蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)的含量。

1.3 氧化应激

入院即刻,以相同方式获取两组研究对象的血清,采用ELISA检测其中氧化应激指标的含量,包括丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)、脂质过氧化产物(LPO)、超氧化物歧化酶(SOD)、总抗氧化容量(TAC)。

1.4 胰岛素抵抗指标

入院即刻,以相同方式获取两组研究对象的血清,采用放射免疫法测得血糖(GLU)、胰岛素(INS)水平,评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。

1.5 统计学处理

统计软件选择SPSS23.0。GFAP、S100B、NSE,氧化应激指标,胰岛素抵抗指标等计量资料均以均数±标准差表示,组间比较采用成组 t 检验。相关性分析采用Pearson检验。 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清GFAP、S100B、NSE

入院即刻,两组血清GFAP(ng/L)、S100B($\mu\text{g/L}$)、NSE($\mu\text{g/L}$)含量的比较:观察组患者血清中GFAP、S100B、NSE

的含量显著高于正常对照组,两组研究对象血清中GFAP、S100B、NSE含量的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 两组血清GFAP、S100B、NSE含量的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GFAP	S100B	NSE
正常对照组	60	0.48±0.06	0.14±0.03	0.76±0.08
观察组	110	5.43±0.69	0.38±0.05	4.51±0.59
t		12.193	8.261	10.831
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 氧化应激指标

入院即刻,两组研究对象血清中氧化应激指标MDA(nmol/mL)、MPO(mg/L)、LPO($\mu\text{mol/L}$)、SOD(U/L)、TAC($\mu\text{mol/L}$)含量的比较如下:观察组患者血清中MDA、MPO、LPO的含量显著高于正常对照组,SOD、TAC的含量低于正常对照组。两组患者血清中氧化应激指标MDA、MPO、LPO、SOD、TAC含量的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组血清氧化应激指标含量的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MDA	MPO	LPO	SOD	TAC
正常对照组	60	1.81±0.25	0.65±0.08	5.17±0.64	16.05±2.94	6.21±0.75
观察组	110	4.29±0.61	1.98±0.25	8.92±0.96	9.71±0.98	2.79±0.35
t		9.092	7.143	8.498	12.476	8.497
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 胰岛素抵抗指标

入院即刻,两组研究对象血清中胰岛素抵抗指标GLU(mmol/L)、INS(mU/L)、HOMA-IR水平的比较如下:观察组患者血清中GLU、INS、HOMA-IR的水平均显著高于正常对照组。两组研究对象血清中胰岛素抵抗指标GLU、INS、HOMA-IR水平的差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组血清胰岛素抵抗指标水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	GLU	INS	HOMA-IR
正常对照组	60	4.83±0.59	14.19±1.86	4.82±0.69
观察组	110	10.27±1.65	32.47±4.51	10.37±1.76
t		12.871	15.436	10.928
P		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 相关性分析

创伤性脑外伤患者血清GFAP、S100B、NSE含量与氧化应激反应、胰岛素抵抗的相关性分析如下:血清GFAP、S100B、NSE含量与氧化应激指标MDA、MPO、LPO的含量呈正相关,与SOD、TAC的含量呈负相关($P<0.05$);与胰岛素抵抗指标GLU、INS、HOMA-IR的水平呈正相关($P<0.05$)。

3 讨论

创伤性脑外伤患者存在不同程度的神经功能损伤,除了影像学表现外,还存在血清中多种神经损伤标志物含量的改变^[5,6]。GFAP 属于星形胶质细胞中间丝,是构成神经细胞的骨架成分,目前研究认为其属于细胞破坏的指示剂,在脑损伤后含量升高且与创伤严重程度高度一致^[7]。S100B 是目前研究最为深入的神经损伤标志物,生理状态下其广泛分布于神经组织中并涉及多种钙依赖性细胞内功能调节过程。神经损伤发生后,S100B 由受损的神经胶质细胞释放,经破坏的血脑屏障进入血液循环^[8,9]。NSE 是糖酵解途径的关键酶,特异性定位于神经元内,正常状态下 NSE 在循环血中含量极低,在神经损伤发生后大量从神经元胞内漏出并透过血脑屏障进入脑脊液及血液^[10]。本次研究对比创伤性脑外伤患者及健康人群血清中上述神经损伤指标含量的差异,发现:与正常对照组比较,观察组患者血清中 GFAP、S100B、NSE 的含量较高,从血清学证实创伤性脑外伤患者存在实质性的神经细胞破坏。

颅脑外伤后在引起继发性脑损伤过程中,应激性刺激可导致交感-肾上腺素系统强烈兴奋,释放的各种趋化活性物质可吸引并激活中性粒细胞,产生大量氧自由基,并进一步导致颅内局部及全身氧化应激反应出现^[11,12]。氧化/抗氧化失衡是氧化应激反应出现的直接原因,MDA、MPO、LPO 是典型的脂质氧化产物,其过量表达可直接损伤组织脏器;SOD 是具有抗氧化作用的物质,可中和氧自由基及氧化产物并减轻应激性损伤,TAC 可客观反映机体抗氧化能力^[13]。本次研究对比两组研究对象血清中氧化应激指标含量的差异,发现:与正常对照组比较,观察组患者血清中 MDA、MPO、LPO 的含量较高,SOD、TAC 的含量较低,说明创伤性脑外伤患者确实存在全身氧化应激反应。进一步经 Pearson 检查发现,创伤性脑外伤患者血清 GFAP、S100B、NSE 含量与氧化指标 MDA、MPO、LPO 的含量呈正相关,与抗氧化指标 SOD、TAC 的含量呈负相关,证实氧化应激损伤是导致患者继发性脑损伤发生的直接原因之一。

创伤性颅脑外伤患者血糖升高是影响其预后的重要因素之一,随着动物实验及临床研究的深入,发现颅脑创伤后患者存在血糖及胰岛素水平的同时上升,推测可能与机体产生胰岛素抵抗相关^[14,15]。胰岛素抵抗是指全身胰岛素敏感性及反应性下降,导致葡萄糖摄取及利用障碍,直接导致脑组织供能障碍。过高的血液葡萄糖进入脑部缺血灶可加重局部水肿及乳酸酸中毒,引起缺血性损伤的面积增大^[16]。本次研究对比两组研究对象血清中胰岛素抵抗指标水平的差异,发现:与正常对照组比较,观

察组患者血清中 GLU、INS、HOMA-IR 的水平均较高,证实颅脑外伤可导致患者胰岛素抵抗出现。进一步采用 Pearson 检验发现,创伤性脑外伤患者血清 GFAP、S100B、NSE 含量与胰岛素抵抗指标 GLU、INS、HOMA-IR 的水平呈正相关,说明颅脑创伤可导致胰岛素抵抗发生,持续的胰岛素抵抗可进一步加重颅脑损伤程度。

综上所述,创伤性脑外伤患者血清 GFAP、S100B、NSE 含量较高,且其具体含量与机体氧化应激程度、胰岛素抵抗程度密切相关。

参考文献

- 1 Guo XB, Deng X, Wei Y. Homing of cultured endothelial progenitor cells and their effect on traumatic brain injury in rat model[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4164.
- 2 Zhang WT, Wang YF. Efficacy of methylphenidate for the treatment of mental sequelae after traumatic brain injury[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(25): e6960.
- 3 Zhang W, Li B, Guo Y, et al. Rhamnetin attenuates cognitive deficit and inhibits hippocampal inflammatory response and oxidative stress in rats with traumatic brain injury[J]. *Cent Eur J Immunol*, 2015, 40(1): 35-41.
- 4 Karelina K, Sarac B, Freeman LM, et al. Traumatic brain injury and obesity induce persistent central insulin resistance[J]. *Eur J Neurosci*, 2016, 43(8): 1034-1043.
- 5 Hassan A, Joker TO, Rhee P, et al. More helmets fewer deaths; motorcycle helmet legislation impacts traumatic brain injury-related mortality in young adults[J]. *Am Surg*, 2017, 83(6): 541-546.
- 6 Ngwenya LB, Suen CG, Tarapore PE, et al. Safety and cost efficiency of a restrictive transfusion protocol in patients with traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2017, 23(4): 1-8.
- 7 Rhine T, Babcock L, Zhang N, et al. Are UCH-L1 and GFAP promising biomarkers for children with mild traumatic brain injury? [J]. *Brain Inj*, 2016, 30(10): 1231-1238.
- 8 Welch RD, Ellis M, Lewis LM, et al. Modeling the kinetics of serum glial fibrillary acidic protein, ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase-L1, and S100B concentrations in patients with traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(11): 1957-1971.
- 9 Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(2): 209-225.
- 10 Krohn M, Dreier J, Bauer M, et al. Immunohistochemical investigation of S100 and NSE in cases of traumatic brain injury and its application for survival time determination[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(7): 430-440.
- 11 Zhang B, Wang B, Cao S, et al. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) attenuates traumatic brain injury by inhibition of edema formation and oxidative stress[J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2015, 19(6): 491-497.
- 12 Kabu S, Jaffer H, Petro M, et al. Blast-associated shock waves result in increased brain vascular leakage and elevated ROS levels in a rat model of traumatic brain injury[J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127971.