

· 论 著 ·

血清 NGAL 及 UCH-L1 预测重度颅脑损伤预后的价值

王佳, 张红玉

新疆医科大学第二附属医院重症医学科, 新疆 乌鲁木齐 830054

摘要: **目的** 分析血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)与泛素羧基末端水解酶 L1(UCH-L1)水平对预测重度颅脑损伤患者预后的临床价值。**方法** 选择 2015 年 1 月至 2016 年 6 月在新疆医科大学第二附属医院就诊的 78 例重度颅脑损伤患者作为研究对象,根据格拉斯哥昏迷评分(GCS)水平分为:轻症组(41 例,GCS 评分 <9 分)和重症组(37 例,GCS 评分 ≥9 分);随访 6 个月,依据格拉斯哥预后评分(GOS)将重症组 37 例分为预后不良组(20 例,GOS 评分 1~3 分)和预后良好组(17 例,GOS 评分 4~5 分)。采用固相夹心酶联免疫吸附法测定血清 NGAL 水平,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测血清 UCH-L1 水平。采用 Pearson 直线回归分析血清 NGAL 及 UCH-L1 与神经功能预后不良的相关性。应用多元 Logistic 回归分析神经功能预后不良的危险因素。应用受试者工作特征曲线(ROC)判断血清 NGAL 与 UCH-L1 水平对重度颅脑损伤患者神经功能预后不良的诊断效能。**结果** 重度组血清 NGAL 与 UCH-L1 水平显著高于轻度组(P 均 <0.01)。随访 6 个月,重症中预后不良组血清 NGAL 与 UCH-L1 水平均高于预后良好组(P 均 <0.01)。血清 NGAL 与 UCH-L1 水平与神经功能预后结局有正相关性($r=0.852, P=0.011; r=0.713, P=0.023$)。Logistic 回归分析表明血清 NGAL 水平($OR=3.425, P=0.026$)以及血清 UCH-L1 水平增高($OR=2.698, P=0.038$)是神经功能预后不良的危险因素。ROC 曲线判定血清 NGAL 切点为 185 ng/ml、UCH-L1 切点为 16.5 ng/ml 时,对预测重度颅脑损伤患者神经功能预后不良的灵敏度为 86.9%,特异度为 89.5%。**结论** 血清 NGAL 与 UCH-L1 水平能早期评估颅脑损伤程度,可用于短期预后判断。

关键词: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 泛素羧基末端水解酶 L1; 颅脑损伤,重度; 预后; 格拉斯哥昏迷评分; 格拉斯哥预后评分

中图分类号: R 651.1*5 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2017)09-1182-04

Clinical value of serum NGAL and UCH-L1 for predicting prognosis of patients with severe craniocerebral injury

WANG Jia, ZHANG Hong-yu

Department of Critical Care Medicine, Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830054, China

Abstract: Objective To analyze the clinical value of serum levels of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) for predicting the prognosis of patients with severe craniocerebral injury (SCCI). **Methods** Seventy-eight SCCI patients admitted in the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from January 2015 to June 2016 were selected as research objects. According to Glasgow coma scale (GCS), the patients were divided into mild group ($n=41$, GCS score <9) and severe group ($n=37$, GCS score ≥9). According to Glasgow prognostic score (GOS), the patients were divided into poor prognosis group ($n=20$, GCS score was 1-3), and good prognosis group ($n=17$, GCS score was 4-5) during the follow-up period of 6 months. Solid-phase sandwich enzyme-linked immunosorbent assay was used to detect serum NGAL level. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum UCH-L1 level. Pearson linear regression analysis was used to analyze the associations of serum NGAL and UCH-L1 levels with the prognosis of neurological functions. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of poor outcome of neurological functions. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to judge the diagnostic capability of serum NGAL and UCH-L1 levels for poor outcome of neurological functions. **Results** Serum NGAL and UCH-L1 levels in severe group were significantly higher than those in mild group (all $P < 0.01$). During the follow-up period of 6 months, serum NGAL and UCH-L1 levels in poor prognosis group were significantly higher than those in good prognosis group (all $P < 0.01$). Pearson linear regression analysis showed that serum NGAL and UCH-L1 levels were respectively positively correlated with outcome of neurological functions ($r=0.852, P=0.011; r=0.713, P=0.023$). Multi-

ivariate logistic regression analysis showed that the serum levels of NGAL ($OR = 3.425, P = 0.026$) and UCH-L1 ($OR = 2.698, P = 0.038$) were the risk factors of poor neurological function outcome. When the cut-off points of serum NGAL and UCH-L1 were 185 ng/ml and 16.5 ng/ml in ROC curve, the sensitivity and the specificity were respectively 86.9% and 89.5% for predicting poor neurologic function outcome of SCCI patients **Conclusion** Serum NGAL and UCH-L1 levels can early assess the degree of brain injury and can be used for the assessment of short-term prognosis.

Key words: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1; Craniocerebral injury, severe; Prognosis; Glasgow coma scale; Glasgow prognostic score

重度颅脑损伤病情严重,预后较差,也是创伤性疾病的首要死因。尽管临床治疗重度颅脑损伤已有较大进展,但是仍有部分患者在予以充分临床治疗后,其神经功能预后仍不良^[1]。既往临床多采用格拉斯哥预后评分(GOS)判断预后结局,然而实践发现其判断预后的临床价值较差,因此需要寻找方便、准确、适宜的实验室指标来判断重度颅脑损伤患者的预后结局^[2]。近年来血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)以及泛素羧基末端水解酶-1(ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase L1, UCH-L1)与颅脑损伤的相关性已得到临床关注^[3]。最近研究证实,NGAL与UCH-L1能有效反映颅脑损伤造成的血脑屏障损伤程度,然而此两种血清标记物水平与重度颅脑损伤患者神经功能预后的关系尚未见临床报道。本研究对此进行分析,以期临床更好治疗重度颅脑损伤患者提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 病例选择 选取2015年1月至2016年6月在我院就诊的78例重度颅脑损伤患者作为研究对象,其中男性43例,女性35例;年龄(56.8 ± 8.2)岁。患者或其监护人均签订知情同意书。本研究通过我院伦理委员会审核。纳入标准:(1)颅脑损伤诊断均经头颅CT或MRI检查证实且符合;(2)均接受血清NGAL及UCH-L1检查;(3)能坚持随访,临床资料完整。排除标准:(1)罹患休克、急性脑血管病、颅内动脉瘤等严重疾病;(2)有心、肺、肝、肾重要脏器功能不全;(3)肿瘤晚期患者;(4)不能坚持随访的患者;(5)两周内发生严重感染、严重复合伤或手术者。

1.2 分组

1.2.1 按病情程度进行分组 所有患者根据格拉斯哥昏迷评分(GCS)水平分为两组,分别为:轻症组,共41例,GCS评分 <9 ;重症组,共37例,GCS评分 ≥ 9 。

1.2.2 按预后结局进行分组 患者均随访6个月,对重症组37例依据患者神经功能预后情况为两个亚组:预后不良组20例GOS为1~3分;预后良好组17

例,GOS为4~5分。

1.3 血清指标检测 分别于住院治疗第2天清晨空腹抽取肘静脉血,2 000 r/min高速离心机分离血清15 min后,将样本置于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存,分别检测样本中血清NGAL及UCH-L1水平。采用固相夹心酶联免疫吸附法测定血清NGAL水平(试剂盒购自美国R&D公司);采用酶联免疫吸附(ELISA)法,使用美国BIORAD Coda全自动酶免疫分析仪,测定样本中血清UCH-L1水平(试剂盒购自美国SANTA CRUZ公司)。

1.4 预后结局评价 重度颅脑外伤患者出院后随访6个月,均通过电话随访或门诊随访对每例患者予以GOS评分,其中主要评分标准:(1)1分为死亡;(2)2分为植物生存状态;(3)3分为患者意识清楚,但重度病残并且生活不能自理;(4)4分为患者意识清楚,中度病残,但生活尚能自理;(5)5分为患者虽有轻度精神障碍,但意识清楚,能正常生活,恢复良好。

1.5 统计学分析 应用SPSS 17.0统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,予以成组 t 检验进行分析。计数资料采用百分率表示,予以 χ^2 检验。Pearson直线回归分析血清NGAL及UCH-L1与GOS评分的相关性。应用多元Logistic回归方法分析神经功能预后不良的危险因素。应用受试者工作特征曲线(ROC)判断血清NGAL与UCH-L1水平对重度颅脑损伤患者神经功能预后不良的诊断性能。以 $\alpha = 0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 轻症组与重症组患者一般资料及各临床指标的比较 两组患者的年龄、性别比、体质指数、原发内科疾病等无统计学差异(P 均 >0.05)。见表1。与轻症组相比,重症组血清NGAL与UCH-L1水平显著增高(P 均 <0.01)。见表2。

2.2 预后不良组与预后良好组患者各临床指标的比较 随访6个月,重症中预后不良组颅脑损伤患者血清NGAL与UCH-L1水平均高于预后良好组患者(P 均 <0.01)。见表3。

2.3 血清指标与神经功能预后评分的相关性 应用 Pearson 直线回归分析,结果显示血清 NGAL、UCH-L1 水平均与 GOS 评分存在正相关性 ($r = 0.852, P = 0.011; r = 0.713, P = 0.023$)。

2.4 血清指标与神经功能预后不良的 Logistic 回归分析 以年龄、血清 NGAL、UCH-L1 水平及入院时 GCS 评分指标为自变量,以神经功能预后不良为因变量,进行多元 Logistic 回归分析。结果表明,血清 NGAL 水平增高 ($OR = 3.425, P = 0.026$) 以及血清 UCH-L1 水平增高 ($OR = 2.698, P = 0.038$) 是神经功

能预后不良的危险因素,而年龄及入院时 GCS 评分均与神经功能预后不良无明显相关性 (P 均 > 0.05)。见表 4。

2.5 血清标记物的 ROC 曲线分析 应用 ROC 曲线评估血清 NGAL 联合 UCH-L1 预测重度颅脑损伤患者神经功能预后不良的效能,结果显示,血清 NGAL ≤ 185 ng/ml 与 UCH-L1 ≤ 16.5 ng/ml 时,预测重度颅脑损伤患者神经功能预后不良发生的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.843、0.775,其预测神经功能预后不良的敏感度为 86.9%、特异度为 89.5%。见图 1。

表 1 轻症组与重症组患者的一般情况比较

组别	例数	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	性别比(男:女)	体质指数($\bar{x} \pm s$)	高血压病史(%)	高脂血症史(%)	糖尿病史(%)
轻症组	41	55.6 \pm 9.0	22:19	20.3 \pm 2.2	61.0	39.0	41.5
重症组	37	57.2 \pm 7.6	21:16	19.7 \pm 1.9	62.2	37.8	40.5
t/χ^2 值		1.578	5.935	1.549	6.515	6.712	6.871
P 值		0.068	0.094	0.072	0.073	0.067	0.062

表 2 轻症组与重症组血清指标及 GCS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NGAL(ng/ml)	UCH-L1(ng/ml)	GCS 评分
轻症组	41	19.5 \pm 2.7	8.3 \pm 0.9	6.6 \pm 0.8
重症组	37	265.4 \pm 20.8	29.4 \pm 3.1	12.2 \pm 1.4
t 值		8.254	7.026	3.371
P 值		0.001	0.001	0.019

表 3 预后不良组与预后良好组临床指标及 GOS 评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NGAL(ng/ml)	UCH-L1(ng/ml)	GOS 评分
预后不良组	20	308.5 \pm 31.6	32.6 \pm 5.7	2.3 \pm 0.5
预后良好组	17	54.8 \pm 7.2	10.2 \pm 3.9	3.2 \pm 0.4
t 值		10.985	6.894	3.128
P 值		0.001	0.002	0.032

表 4 神经功能预后不良的 Logistic 回归分析

变量	回归系数 (β)	标准误 (S. E.)	Wald 系数	OR 值	P 值
年龄	0.595	0.096	8.897	1.813	0.068
血清 NGAL 水平	1.231	0.323	8.201	3.425	0.026
血清 UCH-L1 水平	0.993	0.068	5.872	2.698	0.038
入院时 GCS 评分	0.706	0.057	9.652	2.026	0.059

3 讨论

大多数重度颅脑损伤患者虽经充分治疗,但仍存在神经反应功能较差,甚至处于植物状态或死亡,因此改善重度颅脑损伤患者的预后结局是临床治疗原则。目前临床主要通过早期识别高危患者,尽早予以积极干预治疗,以此改善患者短期神经反应功能^[1-2]。既往主要是应用 GCS 评分评价重度颅脑损伤患者病情的严重程度,然而临床实践发现 GCS 评分预测患者预后的准确度以及可靠性较差,临床应用价值也有限^[3]。因此需要寻找更具特异性、敏感性且临床检测方便易行的血清标志物,以期能早期预测重度颅脑损伤患者的短期预后结局^[4]。

NGAL 是细菌等病原微生物感染后,中性粒细胞被激活所释放的能诱发全身性炎症反应的血清标志物^[5]。NGAL 是脂质运载蛋白家族成员之一,通常在肾脏、肝脏、结肠等组织中低水平表达,当机体发生炎症、缺血缺氧或组织受损时,上皮细胞表达 NGAL 水平显著增高^[6]。已有研究证实,重症颅脑外伤合并急性肾损伤患者 NGAL 水平显著较高,且升高峰值与病情程度呈正相关,可作为预测重症颅脑外伤患者急性肾损伤发生的生物标志物^[7]。国外临床研究显示,患者发生重症颅脑损伤或急性肾损伤时,血液及尿液中 NGAL 水平快速升高,并保持较高水平,且诊断敏感度及特异度均高于 90%^[8]。UCH-L1 是一种半胱氨酸泛素蛋白水解酶,在神经系统中分布广泛,其生理作用在于清除错误折叠的蛋白质,在神经退行性疾病发病机制中具有重要作用^[9]。UCH-L1 在脑组织含量较丰富,且具有高度特异性,因此有研究者

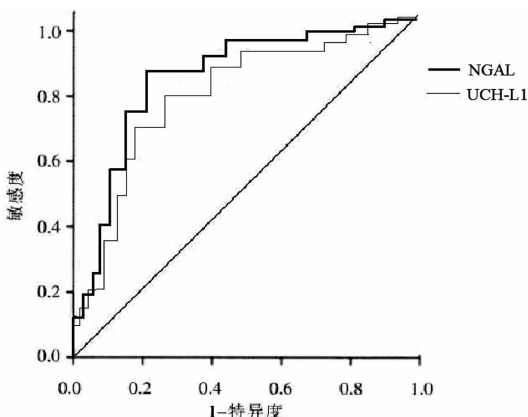


图 1 血清 NGAL 联合 UCH-L1 预测重度颅脑损伤患者神经功能预后不良的 ROC 曲线

认为 UCH-L1 能够作为一项新的重度颅脑损伤标志物^[10-11], 目前研究已证实重度颅脑损伤患者血液或脑脊液中 UCH-L1 水平在发病后 1 h 内即升高, 并且升高幅度与脑损伤的严重程度呈正相关^[12]。同时也有研究证实, 血清 UCH-L1 水平早期能区别轻中度与重度颅脑损伤患者^[13]。然而目前临床研究尚未证实血清 UCH-L1 检测对重度颅脑损伤患者预后判断的临床意义, 为此本研究通过分析本院诊治的重度颅脑损伤患者的临床资料, 探讨血清 NGAL 联合 UCH-L1 检测对其短期预后进行早期判断的临床应用价值。

本研究将研究对象根据病情严重程度分为重症组与轻症组, 结果显示重症组患者血清 NGAL 与 UCH-L1 水平较轻症组患者更高, 表明血清 NGAL 与 UCH-L1 水平能迅速而敏感的反映重度颅脑损伤患者的病情严重程度, 这与患者 GCS 评分结果相一致, 也提示血清 NGAL 与 UCH-L1 水平具有较好的早期诊断价值。对重症组随访 6 个月的数据分析中, 神经功能预后不良的患者血清 NGAL 与 UCH-L1 水平显著增高, 这显示血清 NGAL 与 UCH-L1 水平与患者预后结局具有较高的相关性, 也即特异性高, 这一点在 Pearson 直线回归分析中也得到证实。进一步的多元 Logistic 回归分析显示, 在各种研究指标中血清 NGAL 与 UCH-L1 的高水平是患者神经功能预后不良的危险因素。应用 ROC 曲线分析证实, 以血清 NGAL ≤ 185 ng/ml 与 UCH-L1 ≤ 16.5 ng/ml 作为切点, 其预测重度颅脑损伤患者神经功能预后不良发生的特异性及敏感性均较高。

综上所述, 血清 NGAL 与 UCH-L1 水平联合检测能早期预测重度颅脑损伤患者神经功能预后不良的发生。由于本研究的病例数较少且随访时间较短, 因而此结果尚需长期、多中心的临床研究来证实。

参考文献

[1] 岳志伟, 刘强, 陈乃耀. 创伤性脑损伤和线粒体功能障碍[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2016, 19(4): 645 - 650.
[2] Gatson JW, Barillas J, Hynan LS, 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.
[3] Raheja A, Sinha S, Samson N, et al. Serum biomarkers as predictors of long-term outcome in severe traumatic brain injury: analysis from a randomized placebo-controlled Phase II clinical trial[J]. J Neurosurg, 2016, 125(3): 631 - 641.
[4] Ebru AE, Kilic A, Korkmaz FS, et al. Is cystatin-C superior to creatinine in the early diagnosis of contrast-induced nephropathy?: a potential new biomarker for an old complication[J]. J Postgrad Med, 2014, 60(2): 135 - 140.
[5] Zhao J, Chen H, Zhang M, et al. Early expression of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with neurological severity immediately after traumatic brain injury[J]. J Neurol Sci, 2016, 368: 392 - 398.
[6] Li N, Zhao WG, Xu FL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early marker of acute kidney injury in patients with traumatic brain injury[J]. J Nephrol, 2013, 26(6): 1083 - 1088.
[7] Taghizadehghahi M, Sarayani A, Ashouri A, et al. Urine neutrophil gelatinase associated lipocalin as an early marker of acute kidney injury in hematopoietic stem cell transplantation patients[J]. Renal Failure, 2015, 37(6): 994.
[8] DU Y, Hou L, Guo J, et al. Renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin and kidney injury molecule-1 expression in children with acute kidney injury and Henoch-Schönlein purpura nephritis[J]. Exp Ther Med, 2014, 7(5): 1130 - 1134.
[9] Bishop P, Rocca D, Henley JM. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): structure, distribution and roles in brain function and dysfunction[J]. Biochem J, 2016, 473(16): 2453 - 2462.
[10] Posti JP, Takala RS, Runtti H, et al. The levels of glial fibrillary acidic protein and ubiquitin c-terminal hydrolase-II during the first week after a traumatic brain injury: correlations with clinical and imaging findings[J]. Neurosurgery, 2016, 79(3): 456 - 464.
[11] 李娜, 任长虹, 吉训明. 脑梗死患者急性期血清泛素羧基末端水解酶-1 及神经胶质原纤维酸性蛋白水平的变化[J]. 中国脑血管病杂志, 2016, 13(7): 337 - 342.
[12] 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.
[13] Kiiski H, Tenhunen J, Ala-Peijari M, et al. Increased plasma UCH-L1 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with unfavorable neurological outcome[J]. J Neurol Sci, 2016, 361: 144 - 149.

收稿日期: 2017 - 04 - 05 修回日期: 2017 - 06 - 04 编辑: 周永彬