

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.07.026

❖ 临床研究 ❖

# 颅脑损伤患者血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG 和 D-D 水平与脑水肿的相关性分析

王悠, 杨璐

(四川大学华西医院创伤医学中心, 四川 成都 610041)

**【摘要】目的:** 分析颅脑损伤患者血清白细胞介素-6(IL-6)、 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、D-二聚体(D-D)水平与脑水肿的相关性。**方法:** 选择 106 例颅脑损伤患者作为观察组,另选取同期 100 名体检正常的健康志愿者为对照组。观察组患者入院当日及入院后 3 d、5 d、7 d 分别行头颅 CT 检查,计算脑水肿体积。采集观察组患者入院当日及入院后 3 d、5 d、7 d 和对照组研究对象体检当日的清晨空腹静脉血,检测并比较两组血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平。**结果:** 观察组患者入院当日及入院后 3 d、5 d、7 d 的脑水肿体积分别为(7.86 ± 2.67) mL、(12.22 ± 4.08) mL、(14.63 ± 4.62) mL、(12.83 ± 4.40) mL,脑水肿体积从伤后持续升高,5 d 时达至高峰,然后逐渐下降;观察组患者伤后不同时间点血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平均高于对照组( $P < 0.05$ ),观察组患者血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平从伤后持续升高,3 d 时达高峰,然后逐渐下降;Pearson 相关性分析显示,颅脑损伤患者入院时血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平均与入院当日检测的脑水肿体积显著正相关( $r = 0.675, 0.628, 0.427, P < 0.05$ );入院时血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG 水平还与入院后 3 d、5 d 检测的脑水肿体积显著正相关( $r = 0.588, 0.550, 0.542, 0.533, P < 0.05$ );颅脑损伤患者入院时血清 IL-6 水平与水肿体积最大进展量显著正相关( $r = 0.488, P < 0.05$ );颅脑损伤患者入院时血清  $\beta_2$ -MG、D-D 水平与脑水肿体积最大进展量无显著相关性( $P > 0.05$ )。**结论:** 颅脑损伤患者血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平与脑水肿严重程度密切相关,可作为评估脑水肿病情进展的参考指标。

**【关键词】** 颅脑损伤;白细胞介素-6; $\beta_2$  微球蛋白;D-二聚体;脑水肿

**【中图分类号】** R651.1;R446.11 **【文献标志码】** A

## Correlation analysis between serum IL-6, $\beta_2$ -MG, D-D levels and brain edema in patients with craniocerebral injury

WANG You, YANG Lu

(Traumatology Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China)

**【Abstract】Objective:** To analyze the correlation between serum interleukin-6 (IL-6),  $\beta_2$  microglobulin ( $\beta_2$ -MG), D-dimer (D-D) levels and brain edema in patients with craniocerebral injury. **Methods:** 106 patients were selected as the observation group, and 100 healthy volunteers were selected as the control group. Patients in the observation group completed head CT examination on the day of admission and at 3, 5 and 7 d after admission to calculate the volume of brain edema. The fasting venous blood of both groups was collected to detect serum IL-6,  $\beta_2$ -MG and D-D levels. **Results:** The volumes of brain edema in the observation group on the day of admission, at 3, 5 and 7 d after admission were (7.86 ± 2.67) mL, (12.22 ± 4.08) mL, (14.63 ± 4.62) mL and (12.83 ± 4.40) mL, respectively. The volume of brain edema continued to increase after injury and reached a peak on the 5th day, and then gradually decreased. Serum IL-6,  $\beta_2$ -MG and D-D levels in the observation group at different time points after injury were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Serum IL-6,  $\beta_2$ -MG and D-D levels in the observation group continued to increase after injury and reached a peak on the 3rd day, and then gradually decreased. Pearson correlation analysis showed that serum IL-6,  $\beta_2$ -MG and D-D levels in the observation group at admission were significantly positively correlated with the volume of brain edema detected on the day of admission ( $r = 0.675, 0.628, 0.427, P < 0.05$ ). Serum IL-6 and  $\beta_2$ -MG levels at admission were also significantly positively correlated with volumes of brain edema detected at 3 d and 5 d after admission ( $r = 0.588, 0.550, 0.542, 0.533, P < 0.05$ ). Serum IL-6 level at admission was significantly positively correlated with edema volume progression ( $r = 0.488, P < 0.05$ ). There was no significant correlation between serum  $\beta_2$ -MG and D-D levels at admission and brain edema volume progression ( $P > 0.05$ ). **Conclusion:** Serum IL-6,  $\beta_2$ -MG and D-D levels in patients with craniocerebral injury are closely related to the severity of brain edema. They may be used as important reference indexes for evaluating the progression of brain edema.

作者简介: 王悠(1988 -), 女, 护师。E-mail: wangyou1302@163.com

**[Key words]** Craniocerebral injury; Interleukin-6;  $\beta_2$  microglobulin; D-dimer; Brain edema

颅脑损伤为神经外科常见疾病,外伤冲击可致神经元胞体和轴索损伤,而病灶出血可致局部毒性物质堆积,加重血脑屏障损伤,从而继发脑水肿,导致颅内高压、脑疝形成,威胁患者生命健康<sup>[1-2]</sup>。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)是参与中枢介导、神经修复等生理过程的重要炎症因子<sup>[3]</sup>。 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -microglobulin,  $\beta_2$ -MG)是由淋巴细胞、血小板、多形核白细胞产生的一种低分子量血清球蛋白,正常情况下合成与释放保持稳定,颅脑损伤患者缺氧导致中枢神经系统受累,可引起血液中  $\beta_2$ -MG 水平升高<sup>[4]</sup>。D-二聚体(D-dimer, D-D)是反映机体高凝状态和激发纤溶亢进的敏感指标,已有研究<sup>[5]</sup>证实血清中 D-D 含量变化可反映脑组织损伤程度。本研究通过收集颅脑损伤伴脑水肿患者的临床资料,分析患者脑水肿程度及进展情况与损伤后血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平的相关性。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2018 年 1 月至 2019 年 12 月因颅脑损伤于四川大学华西医院创伤医学中心住院治疗的 106 例患者的临床资料,将其纳入观察组,其中男性 62 例,女性 44 例;年龄 18 ~ 76 岁,平均(48.33 ± 14.40)岁;格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)3 ~ 15 分,平均(7.40 ± 2.15)分。纳入标准:(1)受伤时间 < 6 h;(2)经头颅 CT 检查明确脑水肿情况。排除标准:(1)受伤前有颅脑外伤、神经系统退行性疾病、脑卒中等病史;(2)伤后 1 周内死亡或失访者;(3)肝肾功能不全;(4)合并恶性肿瘤。另选取同期体检的 100 名正常健康志愿者作为对照组,其中男性 55 例,女性 45 例;年龄 18 ~ 74 岁,平均(47.20 ± 15.27)岁。两组研究对象的性别、年龄分布比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 脑水肿评估方法

观察组患者入院当日及入院后 3 d、5 d、7 d 分别行头颅 CT 检查,由两名高年资主治医师共同阅片,脑水肿体积 = (脑水肿最大层面的长 × 宽 × 层/2) - (该层面水肿的长 × 宽 × 层/2)。

### 1.3 血清学指标检测

采集观察组患者入院当日及入院后 3 d、5 d、7 d 和对照组研究对象体检当日的清晨空腹静脉血 5 mL,3 000 rpm 离心 10 min,分离血清 -20 °C 保存送检。采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 IL-6 水平,试剂盒购自美国 R&D 公司;采用放射免疫法检测血清

$\beta_2$ -MG 水平,试剂盒购自北京原子高科股份有限公司;采用免疫比浊法检测血清 D-D 水平,试剂盒购自安徽伊普诺康生物公司,操作均按照试剂盒说明书进行。

### 1.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 软件进行统计分析。血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平及脑水肿体积等计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较行  $t$  检验;并采用 Pearson 相关性分析最大进展量。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 颅脑损伤患者伤后不同时间点脑水肿体积变化

观察组患者入院当日及入院后 3 d、5 d、7 d 的脑水肿体积分别为(7.86 ± 2.67) mL、(12.22 ± 4.08) mL、(14.63 ± 4.62) mL、(12.83 ± 4.40) mL,脑水肿体积从伤后持续升高,5 d 时达高峰,然后逐渐下降。见图 1。

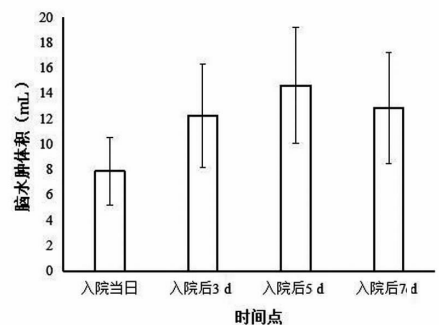


图 1 颅脑损伤患者伤后不同时间点脑水肿体积变化

### 2.2 颅脑损伤患者伤后不同时间点血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平与对照组比较

观察组患者伤后不同时间点血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且观察组患者血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平从伤后持续升高,到 3 d 时达至高峰,然后逐渐下降。见表 1。

### 2.3 颅脑损伤患者入院时血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平与伤后不同时间点脑水肿体积的相关性分析

Pearson 相关性分析显示,颅脑损伤患者入院时血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平均与入院当日检测的脑水肿体积显著正相关( $r = 0.675, 0.628, 0.427, P < 0.05$ );且入院时血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG 水平还与入院后 3 d、5 d 检测的脑水肿体积显著正相关( $r = 0.588, 0.550, 0.542, 0.533, P < 0.05$ )。见表 2。

表 1 颅脑损伤患者伤后不同时间点血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平与对照组比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	IL-6 (pg/mL)	$\beta_2$ -MG (mg/L)	D-D (mg/L)
观察组			
入院时	68.62 ± 5.80*	5.20 ± 0.84*	1.55 ± 0.25*
入院后 3 d	80.83 ± 6.05*	6.08 ± 1.02*	1.86 ± 0.30*
入院后 5 d	75.24 ± 8.78*	5.87 ± 0.82*	1.78 ± 0.57*
入院后 7 d	64.33 ± 6.34*	5.54 ± 0.76*	1.67 ± 0.38*
对照组	25.38 ± 4.20	2.40 ± 0.68	0.58 ± 0.18

\*  $P < 0.05$ , 与对照组比较。表 2 颅脑损伤患者入院时血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平与伤后不同时间点脑水肿体积的相关性分析

脑水肿体积	IL-6		$\beta_2$ -MG		D-D	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
入院时	0.675	0.012	0.628	0.015	0.427	0.038
入院后 3 d	0.588	0.033	0.542	0.037	0.397	0.210
入院后 5 d	0.550	0.044	0.533	0.048	0.285	0.372
入院后 7 d	0.442	0.058	0.398	0.175	0.172	0.602

## 2.4 颅脑损伤患者入院时血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平与脑水肿体积最大进展量的相关性分析

以颅脑损伤患者入院当日脑水肿体积作为最小值,以入院后 5d 达高峰时的脑水肿体积作为最大值,脑水肿体积最大进展量 = 最大值 - 最小值,其平均水平为 (6.77 ± 2.88) mL。Pearson 相关性分析显示,颅脑损伤患者入院时血清 IL-6 水平与水肿体积最大进展量显著正相关 ( $r = 0.488, P < 0.05$ ); 颅脑损伤患者入院时血清  $\beta_2$ -MG、D-D 水平与脑水肿体积最大进展量无显著相关性 ( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 3 颅脑损伤患者入院时血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平与脑水肿体积最大进展量的相关性分析

脑水肿体积	脑水肿体积最大进展量	
	r 值	P 值
IL-6	0.488	0.025
$\beta_2$ -MG	0.512	0.124
D-D	0.088	0.537

## 3 讨论

脑水肿是颅脑损伤发生后神经系统的常见病,会导致颅内压增高,引起脑移位和脑疝,是颅脑损伤患者致死和致残的主要原因<sup>[6]</sup>。目前,临床对于颅脑损伤后脑水肿的具体发病机制尚未明确,但炎症反应与脑损伤后脑水肿的发生发展密切相关,已被临床证实<sup>[7]</sup>。

IL-6 是具有广泛生物活性的重要炎症因子,其

水平升高可趋化中性粒细胞募集,促进大量炎症介质释放,影响神经细胞修复,加重脑组织损伤<sup>[8]</sup>。 $\beta_2$ -MG 是细胞表面人类靶细胞抗原 HLA 中  $\beta$  链中的重要组成部位,可通过血小板、粒细胞和淋巴细胞释放,其水平变化与肾小球功能损伤、颅脑损伤等多种组织损伤密切相关<sup>[9]</sup>。D-D 是反映纤维蛋白原降解的重要指标,其水平升高可反映微血栓形成,加重脑组织缺血低氧,促进脑组织缺血性改变<sup>[10]</sup>。

本研究发现,观察组患者伤后不同时间点血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平均显著高于对照组,颅脑损伤患者入院时血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平均与入院当日检测的脑水肿体积显著正相关,入院时血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG 水平还与入院后 3 d、5 d 检测的脑水肿体积显著正相关,提示 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平可在一定程度上反映颅脑损伤患者的脑水肿体积,且与患者的脑水肿严重程度密切相关。分析其原因可能是:(1)炎症因子可通过增加血脑屏障通透性、诱发星形胶质细胞神经肿胀等方式,促进脑水肿的发生<sup>[11]</sup>;(2)患者发生脑水肿时,机体会产生一系列应激反应,导致下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍,引发神经-内分泌系统的异常变化,使肾素、抗利尿激素分泌增多,肾小球滤过率下降,从而使  $\beta_2$ -MG 水平升高<sup>[12-13]</sup>;(3)正常生理状态下人体血液中凝血与抗凝系统处于动态平衡,当这种平衡被破坏后会激活凝血系统,使纤溶系统功能亢进,机体内处于高凝状态<sup>[14]</sup>,颅脑损伤患者由于血脑屏障被破坏、组织因子大量释放、血小板活性增加等原因,会使外源性凝血因子被激活,凝血功能出现异常;此外,大量外源性凝血因子进入脑组织后,内源性凝血途径也被激活,形成级联反应,加重凝血功能异常<sup>[15]</sup>。

本研究还发现,颅脑损伤患者入院时血清 IL-6 水平与水肿体积最大进展量显著正相关,进一步提示,与  $\beta_2$ -MG、D-D 相比,血清 IL-6 与脑水肿严重程度关系更密切,或可作为评估脑水肿病情进展的重要参考指标之一。此外,IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 检测方法快速方便,还可弥补传统影像学检查的不足,为临床颅脑损伤患者脑水肿的诊疗提供参考依据。

综上所述,颅脑损伤患者血清 IL-6、 $\beta_2$ -MG、D-D 水平可反映其病理生理过程,与脑水肿体积密切相关,可反映脑水肿病情的严重程度。

## 参考文献

- [1] Zhang W, Qin Z, Xian K, et al. Assessment of plasma homocysteine levels in patients with craniocerebral injury and prognosis[J]. Journal of International Medical Research, 2019, 48(3): 125-129.
- [2] Du T, Jing X, Song S, et al. Therapeutic effect of enteral nutrition supplemented with probiotics in the treatment of severe craniocere-

- bral injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *World Neurosurgery*, 2020, 139(18): e553 - e571.
- [3] 赵嫦姣, 胡琼琼, 段答, 等. IL-1 $\beta$ , 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.
- [4] 熊学琴, 胡家胜, 刘智胜, 等. 乳酸脱氢酶和中性粒细胞 CD64 与脑脊液  $\beta$ 2 微球蛋白检测对小儿中枢神经系统感染的诊断分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(22): 5247 - 5250.
- [5] 武晓灵, 喻莉, 龙鼎. suPAR 及 D-二聚体对创伤性颅脑损伤患者病情严重程度及预后的判断价值[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(2): 73 - 76.
- [6] Jiang Z, Xu H, Wang M, *et al.* Effect of infusion speed of 7.5% hypertonic saline on brain edema in patients with craniocerebral injury: An experimental study[J]. *Gene*, 2018, 665(30): 201 - 207.
- [7] 李虎, 王百忍, 巩固. 高原脑水肿病理生理机制的研究进展[J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2016, 15(4): 381 - 384.
- [8] Willis EF, Macdonald K, Quan HN, *et al.* Repopulating Microglia Promote Brain Repair in an IL-6-Dependent Manner[J]. *Cell*, 2020, 180(5): 833 - 846.
- [9] Satarug S, Vesey DA, Nishijo M, *et al.* The inverse association of glomerular function and urinary  $\beta$ 2-MG excretion and its implications for cadmium health risk assessment[J]. *Environmental Research*, 2019, 173(2): 40 - 47.
- [10] 刘伯轩, 陈成, 龚九妹, 等. 颅脑损伤术后脑梗死患者 D-二聚体和超敏 C 反应蛋白的表达及预后相关性研究[J]. *中国急救医学*, 2019, 39(9): 878 - 881.
- [11] 金平, 王经英, 邢小炜, 等. 慢性脑缺血大鼠脑组织 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  及  $\beta$ -淀粉样蛋白 1-42 的表达研究[J]. *浙江医学*, 2019, 41(5): 20 - 24.
- [12] 徐黔, 范双波, 王良, 等.  $\beta$ 2-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.
- [13] 陈鹏杰, 赵建军, 吕学海, 等. 补阳还五汤加减对急性脑梗死患者  $\beta$ 2-MG 和脑水肿情况的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(4): 361 - 363, 429.
- [14] 黄俊强, 熊元元, 李威, 等. 凝血功能异常与颅脑外伤患者伤情严重程度及预后的关系[J]. *临床神经外科杂志*, 2017, 14(2): 145 - 148.
- [15] 苗树船, 王晓燕, 王恩任, 等. 颅脑损伤患者凝血功能与伤情严重程度及预后的相关性研究[J]. *重庆医学*, 2019, 48(18): 3148 - 3150.
- (收稿日期: 2021 - 01 - 02 修回日期: 2021 - 03 - 02)

(上接第 876 页)

- [11] 孙冬敏, 夏丹, 梁鹏. 全视网膜激光凝治疗增生型糖尿病视网膜病变患者的疗效分析[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(7): 1056 - 1059.
- [12] 詹凌. 观察卵磷脂络合碘片(沃丽汀)治疗黄斑水肿的临床疗效[J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(6): 887 - 889, 891.
- [13] Anne R SP, Patrice F. Role of inflammation in diabetic retinopathy[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, 19(4): 942.
- [14] Kang Q, Yang C. Oxidative stress and diabetic retinopathy: Molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications[J]. *Redox Biology*, 2020, 37: 101799.
- [15] 夏伟, 陈杨磊, 孔祥薇. 全视网膜激光凝联合密蒙花方治疗重度非增殖性糖尿病视网膜病变的临床观察[J]. *河北中医*, 2016, 38(7): 992 - 994.
- [16] Long L, Li Y, Yu S, *et al.* Scutellarin prevents angiogenesis in diabetic retinopathy by down-regulating VEGF/ERK/FAK/Src pathway signaling[J]. *Journal of Diabetes Research*, 2019, 2019: 4875421.
- [17] Yao Y, Li R, Du J, *et al.* Interleukin-6 and diabetic retinopathy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Current Eye Research*, 2019, 44(5): 564 - 574.
- [18] 栗洵, 陈琳琳. 激光光凝眼底联合卵磷脂络合碘片治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变的效果[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(36): 101 - 104.
- [19] 李海威, 靖鹏举, 孙晓萍, 等. 丹红化瘀口服液联合卵磷脂络合碘治疗视网膜静脉阻塞的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(4): 655 - 658.
- [20] 宋岗, 蒋凤. 卵磷脂络合碘联合康柏西普治疗视网膜中央静脉阻塞的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2019, 0(4): 1193 - 1196.
- [21] 胡小莉, 李曼红, 车红芳. 葛根素联合卵磷脂络合碘片对眼底出血患者止血效果的影响[J]. *国际眼科杂志*, 2020, 20(2): 358 - 361.
- [22] 李琴, 黄毅, 张少维. 532 激光联合卵磷脂络合碘治疗中心性浆液性脉络膜视网膜病变 32 例[J]. *医药导报*, 2017, 36(2): 178 - 180.
- (收稿日期: 2021 - 03 - 01 修回日期: 2021 - 04 - 28)