

· 论著 · 头颈部 ·

颅脑损伤脑组织中NF-κB及相关炎性因子的表达及其临床意义*

杨文涛* 刘雪琴 吴恒浩

开封市中心医院神经外科(河南 开封 475000)

【摘要】目的 探讨颅脑损伤(TBI)患者脑组织中核转录因子-κB(NF-κB)及相关炎性因子的表达及其临床意义。**方法** 收集30例TBI患者(试验组)及30例健康对照者(对照组),试验组根据昏迷程度分为轻、中、重3组亚型,同时根据预后评分分为预后良好与预后不良两种类型。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)技术定量检测所有受试者的NF-κB、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平,同时应用硝酸还原酶法(NRM)检测一氧化氮(NO)水平。**结果** 试验组NF-κB及各炎症因子水平高于对照组($P<0.05$);中型组NF-κB及各炎症因子水平高于轻型组($P<0.05$),重型组NF-κB及各炎症因子水平高于轻型组和中型组($P<0.05$);预后不良组NF-κB及各炎症因子水平高于预后良好组($P<0.05$)。**结论** TBI患者脑组织中NF-κB及相关炎性因子水平与颅脑损伤程度和预后有关,可作为预测病情程度及预后的特异性指标。

【关键词】 颅脑损伤; NF-κB; 相关炎性因子; 损伤程度; 预后

【中图分类号】 R651.1+5

【文献标识码】 A

【基金项目】 河南省医学科技攻关计划(联合共建)项目(LHGJ20191175)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2025.6.005

Expression of NF-κB and Related Inflammatory Factors in Brain Tissue of Patients with Traumatic Brain Injury and Their Clinical Significance*

YANG Wen-tao*, LIU Xue-qin, WU Heng-hao.

Department of Neurosurgery, Kaifeng Central Hospital, Kaifeng 475000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate the expression levels of nuclear factor-kappa B (NF-κB) and associated inflammatory factors in the brain tissue of patients with traumatic brain injury (TBI) and their clinical relevance. **Methods** Thirty TBI patients (TBI group) and thirty healthy controls (Control group) were enrolled. The TBI group was further stratified based on coma severity into mild, moderate, and severe subgroups. Additionally, TBI patients were categorized according to prognosis scores into favorable and unfavorable prognosis groups. Levels of NF-κB, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) were quantitatively measured in all subjects using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Nitric oxide (NO) levels were determined using the nitrate reductase method (NRM). **Results** Expression levels of NF-κB and all measured inflammatory factors were significantly higher in the TBI group compared to the Control group ($P<0.05$). Within the TBI subgroups, levels in the moderate subgroup exceeded those in the mild subgroup ($P<0.05$), and levels in the severe subgroup were significantly higher than those in both the mild and moderate subgroups ($P<0.05$). Furthermore, the group with an unfavorable prognosis exhibited significantly elevated levels of NF-κB and inflammatory factors compared to the group with a favorable prognosis ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of NF-κB and related inflammatory factors in the brain tissue of TBI patients exhibit significant correlations with both the severity of brain injury and clinical prognosis. These factors represent potential biomarkers for predicting injury severity and outcome in TBI patients.

Keywords: Traumatic Brain Injury; NF-κB; Inflammatory Cytokines; Injury Severity; Prognosis

外伤性颅脑损伤(TBI)是神经外科领域最为常见的急危重症之一,其可引发涉及多系统的复杂病理生理级联反应,引发颅骨缺损、头晕头痛、癫痫发作、脑水肿、脑血肿、肢体偏瘫、神经功能障碍、失语等症状,是全球公认的导致高致残率和死亡率的主要原因之一^[1]。核转录因子-κB(NF-κB)作为细胞内至关重要的信号传导枢纽,其通过调控特定基因的表达,参与细胞的生长与分化,调控炎症级联反应的信号转导机制及组织损伤后的修复机制^[2]。一氧化氮(NO)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)是常见的炎症因子,这些因子对正常机体内环境的稳定及免疫平衡有重要的作用,但在颅脑损伤状态下,其表达水平明显上升,进而影响病情的严重程度及预后^[3]。本

研究对不同程度和不同预后的颅脑损伤患者的NF-κB、NO、IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平进行检测,探讨NF-κB及相关炎性因子对判断颅脑损伤程度及预后的重要性,为颅脑损伤患者的临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 抽取2020年1月至2022年4月在开封市中心医院神经外科就诊的30例颅脑损伤患者作为试验组。

纳入标准: 符合《临床诊疗指南(神经外科学分册)》^[4]中关于TBI的诊断标准;伤后24h内入院,且有明显的外伤;GCS评分3~15分;经颅脑CT证实为TBI。**排除标准:** 颅内血管畸形、颅内感染者;既往有脑外伤史者;重要脏器功能损伤

【第一作者】 杨文涛,男,主治医师,主要研究方向:颅脑损伤、脑血管病、脑肿瘤及神经重症等。E-mail: ywtao8765@163.com

【通讯作者】 杨文涛

者；脑部肿瘤、脑卒中者；其他部位严重合并伤者；其他系统性疾病、其他恶性肿瘤者。试验组：男16例，女14例；年龄28~74岁，平均(45.12±9.65)岁；颅脑损伤类型：硬膜外血肿3例，脑内血肿7例，蛛网膜下腔出血5例，硬膜下血肿15例；格拉斯哥昏迷评分(GCS)分型：轻型组(GCS评分13~15分)6例，中型组(GCS评分9~12分)15例，重型组(GCS评分3~8分)9例；格拉斯哥预后量表(GOS)评分：预后良好组(GOS评分4~5分)22例，预后不良组(GOS评分1~3分)8例。对照组：由同期在本院体检的30例健康受检者组成，包括男17例，女13例；年龄27~75岁，平均(44.93±9.18)岁。本研究实施前已获得我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 试验组于入院后180min内采集患者的静脉血3mL，对照组清晨空腹抽取静脉血3mL，经离心15min后分离上层血清，离心速度为2500r/min，之后将分离后的血清放置于冰箱中保存，冰箱温度控制在-80℃之下。

1.2.2 检测方法 通过ELISA检测TBI患者与健康受检者的NF-κB、IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平，其中抗人NF-κB ELISA试剂盒由赛默飞世尔科技公司提供，抗人IL-1、IL-6、IL-8、

TNF-α ELISA试剂盒由上海酶联生物科技有限公司提供；采用硝酸还原酶法(NRM)检测两组标本的NO水平，NO检测试剂盒由赫澎(上海)生物科技有限公司提供。检测全程严格遵循试剂盒说明书操作。

1.3 统计学方法 统计学分析选用SPSS 22.0软件，计量资料选用($\bar{x} \pm s$)表示，组间行t检验或方差分析，P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TBI患者与健康受检者NF-κB及相关炎性因子水平比较 TBI患者NF-κB、NO、IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平显著高于健康人群(P<0.05)，见表1。

2.2 不同程度TBI患者NF-κB及相关炎性因子水平比较 中型组与重型组NF-κB、NO、IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平较高，对比轻型组有明显差异(P<0.05)；重型组NF-κB、NO、IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平与中型组差异较大(P<0.05)。见表2。

2.3 不同预后TBI患者NF-κB及相关炎性因子水平比较 预后不良组NF-κB、NO、IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平明显高于预后良好组(P<0.05)，见表3。

表1 试验组与对照组NF-κB、NO、IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平比较

组别	例数	NF-κB(ng/mL)	NO(μmol/L)	IL-1(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
试验组	30	2.30±0.25 [*]	80.23±10.41 [*]	14.10±4.84 [*]	2671.03±687.84 [*]	1130.11±166.23 [*]	26.85±7.96 [*]
对照组	30	0.35±0.12	61.94±8.85	0.57±0.36	19.97±8.36	15.89±4.45	2.68±1.62

注：与对照组比较，^{*}P<0.001。

表2 轻、中、重型组NF-κB、NO、IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平比较

组别	例数	NF-κB(ng/mL)	NO(μmol/L)	IL-1(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
轻型组	6	1.96±0.25	75.54±9.17	12.6±3.97	2439.58±587.72	1018.55±149.83	23.15±6.21
中型组	15	2.29±0.30 [*]	80.19±10.28 [*]	13.96±4.52 [*]	2660.71±679.63 [*]	1128.07±158.84 [*]	26.52±7.36 [*]
重型组	9	2.80±0.45 ^{*#}	90.68±11.67 [#]	16.48±5.27 [#]	2896.37±698.41 ^{*#}	1469.95±171.62 [#]	28.67±8.25 [#]

注：与轻型组比较，^{*}P<0.001；与中型组比较，[#]P<0.001。

表3 预后良好组与不良组NF-κB、NO、IL-1、IL-6、IL-8、TNF-α水平比较

组别	例数	NF-κB(ng/mL)	NO(μmol/L)	IL-1(pg/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	TNF-α(pg/mL)
预后良好组	22	1.95±0.18	74.97±8.85	12.11±3.25	2412.13±526.18	1004.18±143.16	22.61±5.14
预后不良组	8	2.77±0.39 [*]	87.10±10.46 [*]	15.07±4.83 [*]	2742.24±665.71 [*]	1328.87±166.72 [*]	26.54±7.15 [*]

注：与预后良好组比较，^{*}P<0.001。

3 讨论

TBI作为高发神经系统疾病，其临床进程呈现显著异质性，该病症以急性危象、快速恶化倾向及高致残/致死率为典型特征，成为导致患者生活质量断崖式下降和生命健康面临巨大风险的主要因素^[5]。TBI不仅对原发损伤实体造成巨大的伤害，引发脑挫裂、脑震荡等不同程度的损伤，严重时可导致神

经系统功能障碍，而且可出现继发性改变，引发继发性脑水肿、脑血肿、脑缺氧、颅内压升高、神经炎症等，科学评估病情严重程度及预后，对降低TBI的继发性损害有重要的作用，因此寻找预测病情程度及预后的特异性指标尤为重要^[6-7]。

TBI继发性损害的发生与NF-κB及相关炎性因子有密切的关系，NF-κB及相关炎性因子在颅脑损伤后得到高度释放，

并参与了继发性损害的发生和发展,从而加重病情,影响预后^[8]。近来大量文献报告发现NF- κ B在颅脑损伤所激发的局部炎症反应在伤情的发展和预后方面起着重要的作用,但其多是在颅脑损伤动物模型进行研究,在人体颅脑损伤方面研究较少,NO、IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子均有证实参与TBI患者继发性伤害的发生过程^[9]。本研究结果显示,TBI患者NF- κ B及相关炎症因子(NO、IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α)水平均显著高于健康受检者,TBI患者中,中型组NF- κ B及相关炎症因子水平显著高于轻型组,重型组NF- κ B及相关炎症因子水平显著高于轻型组和中型组,预后不良组NF- κ B及相关炎症因子水平显著高于预后良好组,表明NF- κ B及相关炎症因子对TBI患者的病情严重程度及预后有重要的影响,可作为预测颅脑损伤程度及预后的特异性指标。NF- κ B是机体中有广泛影响的核转录调节因子,颅脑损伤后NF- κ B被大量释放,持续过量释放可刺激多种因子的活化,加快炎症相关基因的转录,为炎症信号提供至关重要的通路蛋白,使NO、IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等炎症因子大量产生,从而加重炎症反应,引发慢性炎症状态,加重颅脑损伤程度,阻碍神经修复和再生过程,导致运动与认知功能恢复差,预后效果不佳^[10-11]。NO是自身反应中重要的炎症介质,适量NO可保护脑血管,但颅脑损伤激活了诱导型一氧化氮合酶(iNOS),iNOS的过度激活增加了NO的释放,引发氧化应激反应,增加对神经元的损害,从而加重病情,阻碍神经细胞再生,延长患者的恢复时间,增加预后不良的风险^[12]。IL-1是炎症反应的早期启动因子,颅脑损伤后,IL-1率先被释放,其可促进促炎细胞因子的合成和分泌,使IL-6大量释放,IL-8表达上调,引发炎症级联反应,使炎症反应加剧,加重颅脑损伤程度,而持续异常的炎症级联反应会阻碍神经干细胞的增殖,降低神经细胞的修复能力,使受损脑组织难以得到较好的恢复,甚至造成神经系统功能障碍,导致预后效果不佳^[13-14]。TNF- α 是启动和维持炎症反应以及协调免疫应答的关键介质,其在颅脑损伤后迅速被激活,并促进多种炎症细胞的释放,而其释放的神经毒性因子可破坏血脑屏障,加重颅脑损伤程度,引发脑水肿、脑血肿等继发性伤害,同时其可抑制神经生长因子,阻碍脑组织修复,不利于神经功能的恢复,增加神经功能障碍发生的风险,导致预后效果较差^[15]。

综上所述,NF- κ B、NO、IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 参与了TBI的病理生理过程,对预测TBI患者颅脑损伤程度及预后

有重要的临床意义,NF- κ B及相关炎症因子水平越高,颅脑损伤程度越严重,不良预后的可能性越高,因此NF- κ B及相关炎症因子可作为预测颅脑损伤程度及预后的特异性指标。

参考文献

- [1] 黄昆,王景信. JAK/STAT信号通路调控巨噬细胞参与肌腱损伤后重塑形作用和机制研究[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(5): 86-88.
- [2] Capizzi A, Woo J, Verduzco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: an overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 213-238.
- [3] 林振发, 谢锐锋, 叶建国. 重型颅脑损伤患者血清miR-129-5p、miR-140-5p水平及其与TLR4/NF- κ B信号通路和预后的关系[J]. 山东医药, 2024, 64(17): 48-51.
- [4] 中华医学会. 临床诊疗指南(神经科学分册)(2012版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 7-13.
- [5] 郑永科, 顾南媛, 袁凯, 等. IL-8与重型颅脑损伤患者继发急性肺损伤的相关性分析[J]. 浙江临床医学, 2020, 22(12): 1757-1758.
- [6] 杨波, 魏晨斌. 急性颅脑损伤患者血清中神经标志分子、促炎细胞因子与颅脑损伤的相关性[J]. 心血管病防治知识, 2022, 12(2): 13-16.
- [7] Xie N, Fan F, Jiang S, et al. Rhodiola crenulate alleviates hypobarichypoxia-induced brain injury via adjusting NF- κ B/NLRP3-mediated inflammation[J]. Phytomedicine, 2022, 103(3): 154240.
- [8] 王悠, 杨璐. 颅脑损伤患者血清IL-6、 β 2-MG和D-D水平与脑水肿的相关性分析[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(7): 921-924.
- [9] 朱刚毅, 朱义通, 陆兆丰. 创伤性脑损伤患者血清AQP4和NF- κ B p65表达与神经功能缺损程度及预后的关系[J]. 海南医学, 2024, 35(7): 934-938.
- [10] 王英, 廖英. 血清S100B、IL-1 β 、IL-6水平与颅脑损伤患者损伤程度和预后的相关性研究[J]. 川北医学院学报, 2021, 36(10): 1152-1154, 1394.
- [11] 吕亚敏, 李冰洋, 亓静阳. 急性缺血性脑卒中患者血清s-100 β 、NT-proBNP及cTnI水平变化与其病情进展的关系[J]. 罕少疾病杂志, 2023, 30(8): 27-29.
- [12] Xiong A, Li J, Xiong R, et al. Inhibition of HIF-1 α -AQP4 axis ameliorates brain edema and neurological functional deficits in a rat controlled cortical injury (CCI) model[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 2701-2709.
- [13] 张丰, 倪海滨, 吕汪涸, 等. 血清神经元特异性烯醇化酶与白细胞介素-6水平在颅脑损伤相关性脑死亡诊断中的临床意义[J]. 中国急救医学, 2020, 40(12): 1157-1162.
- [14] 姚丽丹, 玉江山, 朱玛合, 袁丽, 等. 创伤性颅脑损伤患者血清NGF、NF-L水平与脑损伤程度和预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2024, 45(10): 1193-1197.
- [15] 侯坤, 岳琳, 李慧, 等. 颅脑损伤患者血清NF-L、TSP-1水平变化及临床意义[J]. 中国动脉硬化杂志, 2021, 29(11): 971-976.

(收稿日期: 2024-11-14)

(校对编辑: 韩敏求)