

• 论 著 •

血清血脑屏障标志物水平与创伤性脑损伤患儿病情严重程度及预后的相关性分析

王学成¹, 张 敏^{2△}, 朱 磊¹, 盛利萍¹, 李政委¹, 朱炳鑫¹

1. 徐州市儿童医院重症医学科, 江苏徐州 221000; 2. 徐州市中心医院心功能室, 江苏徐州 221000

摘要:目的 探讨并分析血清血脑屏障标志物水平与创伤性脑损伤(TBI)患儿病情严重程度及预后的相关性。方法 选取 2019 年 5 月至 2022 年 8 月徐州市儿童医院收治的 TBI 患儿 92 例, 根据入院时格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分将其分为轻度组(28 例, 13~15 分)、中度组(39 例, 9~12 分)和重度组(25 例, 3~8 分)。另选取同期该院因诊断需要行腰椎穿刺检查而脑脊液结果正常的患儿 46 例作为对照组。比较各组血清 S100 钙化蛋白 B(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、紧密连接蛋白(Occludin)、紧密连接蛋白(claudin)-5、水通道蛋白(AQP)-4、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、基质金属蛋白酶(MMP)-9 表达水平。采用 Spearman 相关性分析上述指标与病情严重程度关系。采用格拉斯哥预后量表(GOS)评分评估随访 6 个月后患儿预后情况, 比较不同预后患儿的血清血脑屏障标志物水平, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价上述指标对 TBI 患儿预后的预测价值。结果 轻度组、中度组和重度组血清 NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9 和 Occludin 水平均高于对照组, 血清 claudin-5 水平低于对照组($P<0.05$); 重度组血清 NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9 和 Occludin 水平高于轻、中度组($P<0.05$), 血清 claudin-5 水平低于轻、中度组($P<0.05$); 中度组和重度组血清 S100B 水平高于对照组和轻度组($P<0.05$), 重度组血清 S100B 水平高于中度组($P<0.05$), 但轻度组和对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。Spearman 等级相关性显示, 疾病严重程度均与血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、Occludin 水平呈正相关($r=0.221, 0.215, 0.328, 0.335, 0.344, 0.222$, 均 $P<0.05$), 与 claudin-5 呈负相关($r=-0.371, P<0.05$)。随访 6 个月, 预后良好组血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、Occludin 水平均低于预后不良组($P<0.05$), claudin-5 水平高于预后不良组($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、claudin-5、Occludin 及联合检测预测 TBI 患儿预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.798、0.756、0.779、0.781、0.765、0.785、0.777 和 0.923, 均具有较高的诊断价值。结论 血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、claudin-5、Occludin 可能参与了 TBI 患儿病情的发展, 可为 TBI 患儿预后评估的辅助指标。

关键词:紧密连接蛋白; 紧密连接蛋白-5; 水通道蛋白-4; 胶质纤维酸性蛋白; 创伤性脑损伤; 病情严重程度; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.08.019

中图法分类号:R446.1;R726.5

文章编号:1673-4130(2024)08-0991-05

文献标志码:A

Correlation between levels of serum blood-brain barrier markers and disease severity, prognosis of children with traumatic brain injury

WANG Xuecheng¹, ZHANG Min^{2△}, ZHU Lei¹, SHENG Liping¹, LI Zhengwei¹, ZHU Bingxin¹

1. Department of Critical Care Medicine, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China;

2. Department of Heart Function Examination Room, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

Abstract: Objective To explore and analyze the correlation between levels of serum blood-brain barrier markers and disease severity, prognosis of children with traumatic brain injury (TBI). **Methods** A total of 92 children with TBI admitted to the hospital were enrolled between May 2019 and August 2022. According to score of Glasgow Coma Scale (GCS) score at admission, they were divided into mild group (28 cases, 13–15 points), moderate group (39 cases, 9–12 points) and severe group (25 cases, 3–8 points). In addition, 46 children with normal cerebrospinal fluid results due to lumbar puncture were selected as the control group. The expression levels of serum S100 calcified protein B (S100B), neuron specific enolase (NSE), Occludin, tight junction protein (claudin)-5, aquaporin (AQP)-4, glial fibrillary acid protein (GFAP) and matrix metalloproteinase (MMP)-9 in different groups were compared. Spearman correlation was used to analyze the relationship between the above indexes and the severity of the disease. Glasgow Prognosis Scale (GOS) score was

used to evaluate the prognosis of children with TBI after 6 months of follow-up. Serum blood-brain barrier marker levels of children with different prognosis were compared, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of the above indicators for the prognosis of children with TBI.

Results Serum NSE, AQP-4, GFAP, MMP-9 and Occludin levels in mild, moderate and severe groups were higher than those in control group, while serum claudin-5 levels were lower than those in control group ($P < 0.05$). The serum NSE, AQP-4, GFAP, MMP-9 and Occludin levels in severe group were higher than those in light and moderate group ($P < 0.05$), and serum claudin-5 levels were lower than those in light and moderate group ($P < 0.05$). Serum S100B levels in moderate group and severe group were higher than that in control group and mild group ($P < 0.05$), serum S100B level in severe group was higher than that in moderate group ($P < 0.05$), but there was no statistical significance between mild group and control group ($P > 0.05$). Spearman grade correlation analysis showed that disease severity was positively correlated with serum S100B, NSE, AQP-4, GFAP, MMP-9 and Occludin levels ($r = 0.221, 0.215, 0.328, 0.335, 0.344, 0.222$, all $P < 0.05$), and negatively correlation with claudin-5 ($r = -0.371, P < 0.05$). After 6 months of follow-up, serum S100B, NSE, AQP-4, GFAP, MMP-9 and Occludin levels in the good prognosis group were lower than those in the poor prognosis group ($P < 0.05$), and claudin-5 levels were higher than those in the poor prognosis group ($P < 0.05$). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of serum S100B, NSE, AQP-4, GFAP, MMP-9, claudin-5, Occludin and the combined detection for predicting the prognosis of TBI children were 0.798, 0.756, 0.779, 0.781, 0.765, 0.785, 0.777 and 0.923, respectively, all had high diagnostic value.

Conclusion Serum S100B, NSE, AQP-4, GFAP, MMP-9, claudin-5 and Occludin may participate in disease development of TBI children, which can be applied as auxiliary indexes for prognosis evaluation.

Key words: Occludin; claudin-5; aquaporin-4; glial fibrillary acidic protein; traumatic brain injury; disease severity; prognosis

创伤性脑损伤(TBI)是指非先天性的由外力所致的头部损伤,常引起运动、言语功能障碍和肌力及肌张力改变等,是导致儿童残疾和死亡的主要原因之一^[1]。目前TBI的病理机制尚未完全明确,可能与血脑屏障功能障碍有关。LINDBLAD等^[2]研究证实,血脑屏障功能障碍是影响患儿病情轻重和预后的关键因素,故通过检测血脑屏障标志物有望为TBI患儿病情及预后的评估提供参考。S100钙化蛋白B(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、紧密连接蛋白(Occludin)、紧密连接蛋白(claudin)-5、水通道蛋白(AQP)-4、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、基质金属蛋白酶(MMP)-9均为反映血脑屏障损伤的标志物。已有研究证实,血清S100B、NSE、GFAP、AQP-4、MMP-9与TBI患者病情和预后密切相关^[3-4]。另有研究显示,Occludin和claudin-5与神经系统疾病有一定联系^[5]。但目前关于血清血脑屏障标志物水平与TBI患儿病情程度及预后关系尚未完全明确。鉴于此,本研究通过具体分析血清血脑屏障标志物与TBI患儿病情程度及预后的关系,以期为临床诊疗提供帮助。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2019年5月至2022年8月徐州市儿童医院(以下简称本院)收治的TBI患儿92例,根据入院时格拉斯哥昏迷指数(GCS)评分^[6]将其分为轻度组(28例,13~15分)、中度组(39例,9~12分)和重度组(25例,3~8分)。另选取同期本院因诊断需要行腰椎穿刺检查而脑脊液结果正常的患儿46

例作为对照组。纳入标准:所有TBI患儿均经头颅CT扫描或磁共振成像(MRI)检查证实为TBI,且有明确脑外伤病史;所有TBI患儿受伤至入院时间 < 24 h;对照组为入院5 d内因诊断需要行腰椎穿刺检查而脑脊液结果正常患儿。排除标准:(1)存在肾功能不全、房室传导阻滞、低血压及低血钙;(2)存在自身免疫疾病、血液疾病、内分泌疾病或恶性肿瘤等基础疾病;(3)合并中枢神经系统感染;(4)家长拒绝参加或中途退出研究;(5)合并有其他严重脏器功能障碍。本研究经本院伦理委员会审核通过。所有入组患儿家属同意参与此次研究,并签署知情同意书。

轻度组男18例、女10例,年龄5~13岁、平均 (9.16 ± 1.25) 岁,创伤原因:交通事故8例,硬物击伤13例,高空跌落7例;中度组男17例、女22例,年龄5~13岁、平均 (9.59 ± 1.08) 岁,创伤原因:交通事故14例,硬物击伤9例,高空跌落16例;重度组男14例、女11例,年龄5~13岁、平均 (9.87 ± 1.33) 岁,创伤原因:交通事故9例,硬物击伤11例,高空跌落5例。对照组男29例、女17例,年龄5~13岁、平均 (9.58 ± 1.43) 岁。各组一般资料对比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 所有入组患儿均于入院后2 h内采集外周血3 mL,离心分离血清,采用酶联免疫吸附试验检测血清S100B、GFAP、AQP-4、MMP-9和claudin-5水平,试剂及试剂盒均来自于南京万木春生物科技有限公司,采用电化学发光法检测血清NSE和Occlu-

din,试剂及试剂盒由武汉博欧特生物科技有限公司提供。所有检测步骤均按照说明书操作。

1.3 观察指标 (1)比较不同严重程度 TBI 患儿血清 S100B、GFAP、AQP-4、MMP-9、claudin-5、NSE 和 Occludin 水平;(2)采用 Spearman 等级相关分析上述指标与 GCS 评分的关系;(3)随访 6 个月后,根据格拉斯哥预后量表(GOS)评分将 92 例 TBI 患儿分为预后良好组(GOS 为 4~5 分)和预后不良组(GOS 为 1~3 分),比较不同预后患儿的血清血脑屏障标志物水平;(4)采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血脑屏障标志物水平对 TBI 患儿预后的预测价值。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行数据统计分析,血脑屏障标志物水平等计量资料均满足正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分

析,两组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标对 TBI 患儿预后的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血脑屏障标志物水平比较 轻度组、中度组和重度组血清 NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9 和 Occludin 水平均高于对照组,claudin-5 低于对照组($P < 0.05$);重度组血清 NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9 和 Occludin 水平高于轻、中度组,血清 claudin-5 水平低于轻、中度组($P < 0.05$);中度组和重度组血清 S100B 水平高于对照组和轻度组($P < 0.05$),且中度组血清 S100B 水平低于重度组($P < 0.05$),但轻度组和对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组血脑屏障标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	S100B ($\mu\text{g/L}$)	NSE (ng/mL)	AQP-4 (U/mL)	GFAP (g/L)	MMP-9 (ng/mL)	claudin-5 (ng/mL)	Occludin (ng/mL)
轻度组	28	0.52 $\pm$ 0.15	17.88 $\pm$ 2.24 ^a	5.27 $\pm$ 1.40 ^a	1.27 $\pm$ 0.32 ^a	26.57 $\pm$ 4.18 ^a	0.99 $\pm$ 0.21 ^a	11.81 $\pm$ 2.39 ^a
中度组	39	2.75 $\pm$ 0.78 ^{ab}	21.64 $\pm$ 2.71 ^{ab}	9.45 $\pm$ 1.68 ^{ab}	2.69 $\pm$ 0.59 ^{ab}	32.96 $\pm$ 5.44 ^{ab}	0.79 $\pm$ 0.20 ^{ab}	18.47 $\pm$ 2.58 ^{ab}
重度组	25	5.39 $\pm$ 1.21 ^{abc}	29.73 $\pm$ 3.50 ^{abc}	13.52 $\pm$ 3.35 ^{abc}	3.63 $\pm$ 1.10 ^{abc}	40.08 $\pm$ 5.37 ^{abc}	0.62 $\pm$ 0.16 ^{abc}	26.95 $\pm$ 3.06 ^{abc}
对照组	46	0.46 $\pm$ 0.11	7.25 $\pm$ 1.09	2.11 $\pm$ 0.32	0.34 $\pm$ 0.08	21.29 $\pm$ 3.61	1.34 $\pm$ 0.25	5.13 $\pm$ 1.24
<i>F</i>		360.616	541.874	255.067	217.334	102.233	77.222	555.508
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻度组比较,^b $P < 0.05$;与中度组比较,^c $P < 0.05$ 。

2.2 血脑屏障标志物水平与严重程度的关系 Spearman 等级相关性分析显示,疾病严重程度均与血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、Occludin 水平呈正相关($r = 0.221, 0.215, 0.328, 0.335, 0.344, 0.222$,均 $P < 0.05$),与 claudin-5 呈负相关($r = -0.371, P < 0.05$)。

2.3 不同预后 TBI 患儿血清血脑屏障标志物水平比

较 随访 6 个月后,92 例 TBI 患儿的 GOS 评分为(3.68 $\pm$ 0.41)分。根据 GOS 评分将其分为预后良好组(65 例)和预后不良组(27 例)。预后良好组血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、Occludin 水平均低于预后不良组($P < 0.05$),claudin-5 水平高于预后不良组($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 不同预后 TBI 患儿血脑屏障标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	S100B ($\mu\text{g/L}$)	NSE (ng/mL)	AQP-4 (U/mL)	GFAP (g/L)	MMP-9 (ng/mL)	claudin-5 (ng/mL)	Occludin (ng/mL)
预后良好组	65	2.55 $\pm$ 0.61	21.48 $\pm$ 2.56	8.19 $\pm$ 1.87	2.07 $\pm$ 0.42	31.09 $\pm$ 4.52	0.98 $\pm$ 0.23	17.75 $\pm$ 2.54
预后不良组	27	3.36 $\pm$ 0.93	25.62 $\pm$ 3.32	11.92 $\pm$ 2.48	3.58 $\pm$ 1.09	37.43 $\pm$ 6.28	0.38 $\pm$ 0.10	21.15 $\pm$ 2.90
<i>t</i>		4.932	6.456	7.890	9.634	5.439	13.021	5.606
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 血脑屏障标志物对 TBI 患儿预后的预测价值 ROC 曲线分析结果显示,血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、claudin-5、Occludin 及 7 项联合检测

预测 TBI 患儿预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.798、0.756、0.779、0.781、0.765、0.785、0.777 和 0.923。见表 3。

表 3 血脑屏障标志物对 TBI 患儿预后的预测价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	cut-off 值	AUC	<i>P</i>	95%CI
S100B	70.37	83.08	3.14 $\mu\text{g/L}$	0.798	<0.001	0.688~0.909
NSE	59.26	89.23	24.28 ng/mL	0.756	<0.001	0.630~0.881
AQP-4	77.78	66.15	9.05 U/mL	0.779	<0.001	0.670~0.889

续表 3 血脑屏障标志物对 TBI 患儿预后的预测价值

指标	灵敏度(%)	特异度(%)	cut-off 值	AUC	P	95%CI
GFAP	70.39	83.07	2.60 g/L	0.781	<0.001	0.665~0.897
MMP-9	77.71	66.24	32.98 ng/mL	0.765	<0.001	0.651~0.879
claudin-5	60.04	91.35	1.04 ng/mL	0.785	<0.001	0.670~0.899
Occludin	81.48	66.15	18.29 ng/mL	0.777	<0.001	0.673~0.880
联合检测	85.20	73.85	—	0.923	<0.001	0.843~0.978

注：—表示此项无数据。

3 讨 论

TBI 是临床常见的危急重症,其发病率逐年增加,已成为全球范围内重大的公共卫生问题,具有高致残率和高致死率的特点^[7]。儿童因危险意识不足,自我保护能力欠佳,是 TBI 的好发人群,TBI 不仅严重影响患儿生长发育,还会出现诸多并发症如健忘、失忆甚至心理问题等。故早期予以病情评估有利于指导临床治疗,起到改善患儿预后的作用。以往临床常采用 GCS 评分对病情严重程度进行评估,但仅根据临床特征进行评分,可能存在特异性缺乏,在一定程度上使临床应用受限^[8]。脑组织与血脑屏障联系密切,当发生 TBI 后会造成血脑屏障破坏,从而引起脑水肿、神经炎症和神经细胞死亡等继发性病理生理反应。此外,血脑屏障破坏是 TBI 后重要的病理生理变化之一,其既是 TBI 后导致的后果,也是进一步加重 TBI 损伤的重要因素^[9]。故血脑屏障标志物水平检测可能有助于 TBI 患儿病情和预后评估。

血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、claudin-5、Occludin 均为反映血脑屏障功能的标志物,其中 S100B 是中枢神经系统特异性生物蛋白,正常生理情况下,因脑细胞和血脑屏障的完整性,血液中的 S100B 水平极低,而当血脑屏障受损时,S100B 会从细胞液中渗出进入脑脊液,再经受损的血脑屏障释放到血液中,从而导致 S100B 水平显著升高。PARK 等^[10]研究认为,在 TBI 患儿血清中 S100B 水平早期显著升高,并与 GCS 评分呈负相关,可作为监测患儿病情进展和预后的敏感指标。NSE 是烯醇化酶的同工酶,主要分布于神经元细胞和神经内分泌细胞内,在血清中的变化情况可反映脑部缺氧状态,当出现 TBI 后神经系统受损,NSE 会通过破坏的血脑屏障进入到血液中,导致血清 NSE 水平增高^[11]。相关研究证实,NSE 在诊断 TBI 患儿预后中具有一定应用价值,且可对患儿临床转归的评估起辅助作用^[12]。AQP-4 是脑组织中最重要水通道蛋白,大多存在于血脑屏障的星形胶质细胞膜表面,对维持脑内水平衡有积极意义,且参与维持 TBI 后血脑屏障完整^[13]。既往研究显示,AQP-4 水平越高,血脑通透性越好,脑水肿越明显,神经功能恢复越差^[14]。GFAP 是星形胶质细胞标志物,有助于促进血脑屏障功能,抑制神经元增殖和神经突触延伸,从而形成物理屏障以隔离受损组织,其血清表达水平与 TBI 严重程度和预后均具

有相关性^[15]。Occludin 是血脑屏障紧密连接的重要组成部分,可维持其结构和功能的完整性。有研究表明,血清 Occludin 是血脑屏障损伤的重要标志物,在 TBI 中呈现异常高表达^[16]。MMP-9 可用于基底膜降解,当其水平升高后可通过降解血脑屏障基质膜内的 Occludin 破坏血脑屏障完整性,从而促使炎症细胞透过血脑屏障,加重神经系统疾病病情^[17]。claudin-5 在调节血脑屏障的完整性和通透性中起着关键作用,是构成血脑屏障的主要跨膜蛋白^[18],当其水平降低时表明 TBI 患儿血脑屏障损伤。本研究中,轻度组、中度组和重度组血清 NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9 和 Occludin 水平均高于对照组,claudin-5 低于对照组,中度组和重度组血清 S100B 水平高于对照组和轻度组,且 Spearman 等级相关性显示,疾病严重程度均与血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、Occludin 水平呈正相关,与 claudin-5 呈负相关,提示血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、claudin-5 和 Occludin 参与了 TBI 患儿的病情进展。即随着病情的加重,血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9 和 Occludin 水平呈上升趋势,血清 claudin-5 水平呈下降趋势,考虑为 TBI 患儿因脑组织受损严重,导致血脑屏障完整性被破坏,进一步加重了神经功能缺损,最终使得患儿病情加重。

本研究中预后良好组血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、Occludin 水平均低于预后不良组,claudin-5 水平高于预后不良组,提示血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、Occludin 水平升高及 claudin-5 水平降低可能导致 TBI 患儿预后不良,高水平的血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、Occludin 和低水平的 claudin-5 会加速 TBI 患儿血脑屏障损伤,继发脑水肿,进而引发炎症级联反应,进一步加重神经功能的缺损,致使患儿预后不良。ROC 曲线分析结果显示,血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、claudin-5、Occludin 预测 TBI 患儿预后的 AUC 分别为 0.798、0.756、0.779、0.781、0.765、0.785 和 0.777,提示血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、claudin-5、Occludin 对 TBI 患儿预后的有较高的预测价值,且联合检测的 AUC 最高,为 0.923,表明临床医师可以此为参考,通过联合检测上述指标来早期诊断 TBI 患儿预后,从而制订针对性治疗方案,控制疾病进展。

综上所述, TBI 患儿血清 S100B、NSE、AQP-4、GFAP、MMP-9、claudin-5、Occludin 水平与病情严重程度有关, 临床可通过检测上述指标来辅助诊断 TBI 患儿预后情况。

参考文献

[1] 符跃强, 游承燕, 刘成军, 等. 第三版儿童严重创伤性脑损伤治疗指南解读[J]. 中华儿科杂志, 2020, 58(1): 9-12.

[2] LINDBLAD C, PIN E, JUST D, et al. Fluid proteomics of CSF and serum reveal important neuroinflammatory proteins in blood-brain barrier disruption and outcome prediction following severe traumatic brain injury: a prospective, observational study[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 103.

[3] 马涛, 李张珂, 岳亮. 血清 GFAP、HIF-1 α 、NSE 检测对创伤性脑损伤患者预后的评估价值[J]. 中华保健医学杂志, 2020, 22(6): 579-582.

[4] 陆茸, 翟春娟, 贡换龙. 颅脑损伤患者血清 AQP-4、MMP9 水平与颅内压的相关性分析[J]. 武警后勤学院学报(医学版), 2021, 30(8): 85-8791

[5] 张运克, 傅小欧, 李可. 麝香黄芪复方滴丸对缺血再灌注损伤大鼠脑组织紧密连接蛋白表达影响[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 1-5.

[6] 程宝珍, 林文凤, 冯志华, 等. 格拉斯哥昏迷评分在中重型颅脑损伤患者急救中的应用[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2015, 1(10): 967-968.

[7] 魏中南, 孙宁, 马骁, 等. 儿童创伤性脑损伤后多种血清标志物变化及临床意义研究进展[J]. 现代医学, 2022, 50(4): 505-508.

[8] TENOVUO O, DIAZ-ARRASTIA R, GOLDSTEIN L E, et al. Assessing the severity of traumatic brain injury-time for a change? [J]. J Clin Med, 2021, 10(1): 148.

[9] 许泽艳, 杨志贤, 廖承德, 等. 创伤性脑损伤与血脑屏障关系的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(41): 110-112.

[10] PARK D W, PARK S H, HWANG S K. Serial measurement of S100B and NSE in pediatric traumatic brain injury[J]. Childs Nerv Syst, 201, 35(2): 343-348.

[11] CASH A, THEUS M H. Mechanisms of blood-brain barrier dysfunction in traumatic brain injury[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(9): 3344.

[12] BASSETTI M, GRAZIANO E, BERRUTI M, et al. The role of fosfomycin for multidrug-resistant gram-negative infections[J]. Curr Opin Infect Dis, 2019, 32(6): 617-625.

[13] 周馨, 刘梦龙, 喻安永, 等. AQP4 在创伤性脑损伤中作用及研究进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2022, 31(12): 1729-1732.

[14] TAN Z, CHEN L, REN Y, et al. Neuroprotective effects of FK866 against traumatic brain injury: involvement of p38/ERK pathway[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2020, 7(5): 742-756.

[15] VAN BODEGRAVEN E J, VAN ASPEREN J V, ROBE P A J, et al. Importance of GFAP isoform-specific analyses in astrocytoma[J]. Glia, 2019, 67(8): 1417-1433.

[16] 石晨旭, 张芾, 韩鲜艳. 血清 Occludin 水平与急性缺血性脑卒中严重程度、出血性转化和预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(17): 2060-2064.

[17] 程舒芬, 邓莉, 嵇富海. 术后认知功能障碍与中枢神经系统炎症的研究进展[J]. 江苏医药, 2022, 48(6): 633-637.

[18] YANG Z, LIN P, CHEN B, et al. Autophagy alleviates hypoxia-induced blood-brain barrier injury via regulation of CLDN5 (claudin 5) [J]. Autophagy, 2021, 17(10): 3048-3067.

(收稿日期: 2023-10-12 修回日期: 2024-01-16)

(上接第 990 页)

作组关于心肌病定义和分类的意见[J]. 中国循环杂志, 2001, 16(4): 307-308.

[10] 李胜军, 乔燕霞, 王卫国. 喜炎平联合干扰素治疗病毒性心肌炎患儿的效果及对血清 IMA、GDF-15 的影响[J]. 四川生理科学杂志, 2023, 45(1): 49-52.

[11] 万一, 高玉英, 张文. 参麦注射液对病毒性心肌炎患者的疗效及外周血 NLRP3 炎性小体的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(1): 100-104.

[12] 徐慧, 牛玲, 安新江, 等. 黄芪颗粒对病毒性心肌炎患儿炎症因子水平及细胞免疫的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(2): 185-190.

[13] JOLLY L, CARRASCO K, SALCEDO-MAGGUILLI M, et al. sTREM-1 is a specific biomarker of TREM-1 pathway activation[J]. Cell Mol Immunol, 2021, 18(8): 2054-2056.

[14] 刘敏, 袁丹, 王柏乔, 等. 血清 PCT 与 CRP 和 sTREM-1 对 COPD 患者下呼吸道铜绿假单胞菌感染与定植的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(3): 368-371.

[15] 崔鑫, 牛俊, 孙鑫, 等. 重症肺炎支原体肺炎患儿血清 sTREM-1 和 SP-D 的变化及意义[J/CD]. 中华肺部疾病

杂志(电子版), 2022, 15(6): 863-865.

[16] 张炯, 王兴冈, 解玉泉, 等. 髓系触发受体-1 在柯萨奇病毒 B3 导致的炎症反应及心肌细胞损伤中作用的实验研究[J]. 中华心血管病杂志, 2012, 40(5): 411-415.

[17] QIN Q, LIANG L, XIA Y. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating sTREM-1 in sepsis: a meta-analysis[J]. Infect Genet Evol, 2021, 96: 105074.

[18] 郭鑫鑫. 血浆 sTREM-1、sFLT-1 水平与重症肺炎 A-PACHE II 评分的关联性[J]. 牡丹江医学院学报, 2021, 42(1): 71-74.

[19] 郑惠心, 孙嵩, 陈玉雯, 等. 病毒性脑炎患儿血清 RANTES、Eotaxin 表达水平及其临床意义[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(5): 461-465.

[20] 刘亚娟, 张文涛. 口腔扁平苔藓患者血清 NGF、sPD-1、RANTES 水平与免疫功能的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2022, 19(10): 1386-1389.

[21] 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.

(收稿日期: 2023-09-18 修回日期: 2023-12-29)