

## 创伤性脑损伤相关神经特异性血清生物学标记物的研究进展

翁山山<sup>1</sup> 聂虎<sup>1Δ</sup>

[关键词] 创伤性脑损伤;血清生物学标记物;影像学表现;预后

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.03.016

[中图分类号] R651.15 [文献标志码] A

### Neuro-specific serum biological markers associated with traumatic brain injury

**Summary** Traumatic brain injury(TBI) is the leading cause of death and disability in patients with various types of trauma. Assessing the severity and prognosis of TBI can help to rationally use medical resources and guide treatment. The evaluation of traumatic brain injury severity and prognosis depends on clinical manifestations and imaging examinations. At present, there are no good biological tools to accurately diagnose traumatic brain injury or dynamic assessment, which cannot reflect the progress of the disease timely and effectively. In recent years, a large number of studies have investigated serum biomarkers of glial cell or neuron damage, which can be used as indicators for evaluating the severity of brain injury and the poor prognosis of TBI patients. This article will review the current TBI-related serum biomarkers in order to provide a reference for further discussion of a better TBI prognosis evaluation system.

**Key words** traumatic brain injury; serum biomarkers; imaging examinations; prognosis

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是大脑遭受碰撞、打击或摇晃后出现功能紊乱的病理过程。全球范围内,每年约有超过1 000万人因TBI住院或死亡<sup>[1]</sup>,同时,约有一半的人一生遭受一次或多次颅脑创伤<sup>[2]</sup>。近年来,对于TBI的病理生理机制、诊断、个体化治疗及重症患者的监护等各方面研究皆获较大进展。但TBI患者病死率及不良预后率均较高,不同伤情的TBI患者其结局差异较大。中国颅脑创伤数据库的资料统计显示,11 937例急性TBI患者中,格拉斯哥昏迷评分法(glasgow coma scale, GCS)评分3~8分、9~12分和13~15分的患者的病死率分别为27.23%、4.41%和2.59%,不良预后率分别为53.17%、13.06%和3.77%<sup>[3]</sup>。因此有效预测TBI的严重程度及预后显得尤为重要。

TBI根据其病理生理学过程可分为初始时的挫伤、撕裂伤和随后漫长的第二阶段生物级联过程,而不同类型神经细胞及其不同部位损伤会有不同的生物学变化。TBI是一种不断演变的病理过程,而在此病理演变的背景下,各种生物标志物具有复杂的动力学过程,如脑细胞释放、血脑屏障转

移和外周血清清除等,这使得我们对于这些生物学标志物的观测变得复杂。但可以明确的是,各种生物学标志物的动力学变化都直接或间接与TBI的病理过程相关。因此近年来,作为颅脑创伤诊断及评估的重要指标,各种生物学标记被广泛地研究。

理想的TBI生物标志物应该具备以下特点:①对脑损伤具有较高的敏感度和特异度;②能够根据受伤严重程度对患者进行分层;③能够在易获取的生物体液中快速出现;④能够提示可能的损伤机制;⑤具有良好的生物动力学特性;⑥能够反映疾病进展和对治疗的反应;⑦能够预测神经功能结局;⑧易于检测<sup>[4]</sup>。理论上而言,脑脊液生物标志物应该最能反映TBI中枢神经系统的病理生物学过程。对TBI的动物和人类研究都证明了对生物液体进行连续采样的重要性,并表明脑脊液生物标志物可能更好地用于描述TBI的严重程度和时间特征。TBI患者脑脊液与血液均能检测到相应标志物的改变,相对于脑脊液,血液标本具有方便获取及体量大的优点,故本文将对目前用于TBI患者常见血清生物学标记物进行综述。

#### 1 星形胶质细胞和小胶质细胞损伤标志物

##### 1.1 S100B

S100B属于钙结合蛋白,在星形胶质细胞、成熟少突胶质细胞、肾脏上皮细胞等都有不同程度表

<sup>1</sup>四川大学华西医院急诊科(成都,610041)

<sup>Δ</sup>审校者

通信作者:聂虎, E-mail:456nh@163.com

达。细胞内 S100B 是细胞凋亡和分化的抑制剂,可能对脑、软骨和骨骼肌发育和修复起重要作用<sup>[5]</sup>。作为细胞外因子,在体外培养条件下,纳摩尔浓度的 S100B 可提高神经胶质细胞在发育过程中的存活率,刺激神经元细胞分化,微摩尔浓度的 S100B 则可诱导细胞凋亡和刺激促炎细胞因子的表达<sup>[6]</sup>。S100B 的体外神经毒性作用是通过诱导神经元凋亡介导的,其途径可能是通过诱导细胞内钙水平升高和活化 caspase-3,以及激活诱导型一氧化氮合成<sup>[7-13]</sup>,也可能通过晚期糖基化终止受体(RAGE)的活化而起作用<sup>[5]</sup>。S100B 生物半衰期约 30 min<sup>[14-15]</sup>,由肾脏清除,轻度至中度肾脏损害对血清 S100B 水平没有显著影响<sup>[16-17]</sup>。

TBI 患者脑脊液中 S100B 可能通过蛛网膜绒毛释放入血<sup>[18]</sup>,或由于血脑屏障破坏而导致蛋白渗漏至血清中<sup>[19]</sup>。文献表明,S100B 浓度与颅内压及头颅 CT 表现呈正相关,有 Meta 分析表示,在成人轻至中度 TBI(mTBI)患者中,以 S100B 0.1  $\mu\text{g/L}$  为截断值,对头部 CT 有病理改变的预测敏感度为 97%,阴性预测值(NPV)为 99%(95%CI: 98%~100%),但特异度较低<sup>[20]</sup>。有文献建议将截断值升至 0.16~0.20  $\mu\text{g/L}$  可将特异度升至 50.69%<sup>[21]</sup>。S100B 对 TBI 患者预后的预测也具有价值,但目前尚无具体截断值用于预后程度分级,有 Meta 分析表明,在成人中至重度 TBI 患者中,血清 S100B 浓度在 2.16~14.0  $\mu\text{g/L}$  与死亡、植物状态、重度残疾等不利结局有关<sup>[22]</sup>。在一些研究中,TBI 患者入院时首次血清 S100B 浓度与患者预后密切相关<sup>[23-26]</sup>。由于存在外源性 S100B 的释放,有的研究认为在创伤后约 30 h 的 S100B 浓度有最佳的预测预后的价值<sup>[27-28]</sup>。

## 1.2 胶质纤维酸性蛋白

胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein,GFAP)主要分布于中枢神经系统的星形胶质细胞,参与细胞骨架的构成并维持其张力强度,并具有特殊的诱导和调节血脑屏障、保护神经元对抗神经递质过剩、促进突触可塑性等作用<sup>[29]</sup>,是一种高度调控的蛋白,其表达受脑损伤、疾病等多种因素的影响<sup>[30]</sup>。TBI 患者血清中 GFAP 浓度升高,伤后 1 h 即可检测出,约 20 h 达峰值并在 72 h 内稳步下降<sup>[31]</sup>。

多项研究探讨了不同 GFAP 截断值的预后价值。有研究表明,对于中-重度 TBI 患者,入院或 48 h 内 GFAP 截断值取值在 0.01~1.56  $\mu\text{g/L}$  变化时,其预测格拉斯哥结局评分(GOS) $\leq 3$  的敏感度介于 58%~85%,特异度波动于 59%~100%。

而截断值取值在 0.01~1.69  $\mu\text{g/L}$  变化时,预测病死率敏感度为 62%~85%,特异度为 52%~89%<sup>[32]</sup>。以第 7 天血清 GFAP 9.50 ng/mL 为截断值预测重度 TBI(sTBI)患者 1 年不良结局有较高准确度,AUC(ROC 曲线下面积)为 0.82 和特异度(82.4%),以 11.14 ng/mL 为截断值预测 1 年病死率具有较高的准确性(AUC0.81)和特异度(88.9%)。

GFAP 的半衰期很短,延迟的血清 GFAP 水平升高可能预示继发性神经元损伤,比入院时的初始水平更有利于监测患者长期预后风险<sup>[33]</sup>。GFAP 预测颅内病理改变的 AUC 范围为 0.74~0.98,肿块病灶的 GFAP 水平明显高于弥漫性损伤,但因其变异性较大,故没有建立明确的截断值<sup>[34]</sup>。GFAP 水平不能区分头部 CT 表现阴性的轻度 TBI 患者与骨科创伤患者,可能与其在中枢神经系统外仍有较低表达有关<sup>[35]</sup>。GFAP 在头部 CT 阳性和 CT 阴性之间的浓度差异有统计学意义,在 0~8 h 的时间段,GFAP 预测头部 CT 阳性灵敏度为 0.89 $\pm$ 0.18;特异度为 0.62 $\pm$ 0.02;在 12~32 h 时间段,GFAP 预测头部 CT 阳性敏感度为 0.94 $\pm$ 0.13,特异度为 0.67 $\pm$ 0.02<sup>[36]</sup>。一项研究表明,使用 GFAP 作为标志物可以将头部 CT 扫描次数减少 30%以上<sup>[29]</sup>。

## 1.3 醛缩酶 C、脑脂结合蛋白、星形胶质细胞

星形胶质细胞(astrocytic phosphoprotein,PEA15)维持着高水平的氧化葡萄糖代谢并且表达高水平的糖酵解和三羧酸循环酶<sup>[37]</sup>。醛缩酶 C(astrocyte-enriched proteins including aldolase C,ALDOC)提供了产生乳酸和 ATP 的基质,其产物甘油醛-3-磷酸控制星形胶质细胞-神经元的相互作用<sup>[38]</sup>;脑脂结合蛋白(brain lipid binding protein,BLBP)在谷氨酸的循环和脂肪酸的摄取中起重要作用<sup>[39]</sup>;PEA15 调节葡萄糖代谢,使细胞适应变化的代谢状态<sup>[40]</sup>。ALDOC 在患者伤后 3 h 的脑脊液中及伤后 34 h 的血液中可检测到明显升高,同一重度 TBI 患者 BLBP 和 PEA15 在患者血液 3 h 即能检测到升高,比脑脊液更早。在细胞培养条件下,相对于 GFAP,ALDOC、BLBP、PEA15 能够在更轻的损伤程度、更早且更长的时间内被检测到<sup>[41]</sup>。胶质细胞内 ALDOC、BLBP 和 PEA15 的释放与早期细胞损伤和后期细胞死亡相关,但其临床运用有待进一步研究。

## 2 神经元胞体损伤标志物

### 2.1 神经元特异性烯醇化酶

神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific eno-

lase, NSE)是一种在神经元细胞和神经胶质细胞中表达的糖酵解酶,但也存在于神经内分泌细胞、少突胶质细胞、红细胞和血小板中。其作为小细胞肺癌鉴别诊断的生物标志物已在临床上得到广泛使用<sup>[42]</sup>。在 TBI 患者, NSE 从细胞质释放至脑脊液,通过血脑屏障进入血液,其半衰期为 24~48 h, 伤后 72 h 内的 NSE 水平与预后密切相关<sup>[33,42]</sup>。

现有研究发现,对于不同情况的 TBI, NSE 的临床价值存在一定的差别。针对轻度 TBI 病例,一项纳入 10 个研究的系统评价提示, NSE 血清水平升高与脑震荡综合征之间无明确相关性,早期 NSE 血清水平不是轻度 TBI 后脑震荡后综合征的强独立预测因子<sup>[43]</sup>。在中-重度 TBI 研究中,取阈值 11.6~51.8  $\mu\text{g/L}$ , 预测病死率的敏感度波动于 85%~100%, 特异度波动于 45%~100%; 取阈值 19.5~100.0  $\mu\text{g/L}$ , 预测格拉斯哥预后评分 (glasgow outcome scale, GOS)  $\leq 3$  的敏感度波动于 9%~87%, 特异度波动于 36%~96%。由于在各研究中异质性较大, NSE 对于 TBI 不良结局的最佳阈值尚无法确定<sup>[44]</sup>。有文献也提出, NSE 是弥漫性轴索损伤 (DAI) 的标志<sup>[45-46]</sup>, 同时, 脓毒症、低灌注、颅外创伤、溶血、肝肾损伤等因素也会导致 NSE 的升高, 因而在多发伤患者中, NSE 对于神经系统损伤评估价值的特异度受到影响<sup>[47]</sup>。而对于严重 TBI, NSE 与颅内压 (ICP) 和脑灌注压 (CPP) 升高具有相关性, 72 h NSE 的总释放量与 Rotterdam CT 评分呈显著正相关 ( $P=0.0151$ ), 因此 NSE 对于严重 TBI 的预后具有一定的预测价值<sup>[48]</sup>。

## 2.2 泛素 c 端水解酶 L1

泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitin-proteasome system, UPS) 是细胞内蛋白质降解的主要途径, UPS 损伤后将无法清除和降解错误折叠的蛋白质, 因此导致错误折叠的蛋白质在细胞中积聚。错误折叠的蛋白质与正常细胞内蛋白质之间的异常相互作用被认为是许多神经退行性疾病发病机理的基础。泛素 c 端水解酶 L1 (ubiquitin C-terminal hydrolase-L1, UCH-L1) 主要表达于神经元细胞质, 是泛素蛋白酶复合体系统 (UPS) 的重要组成部分, 其主要功能与单泛素的循环利用有关, 在正常和病理条件下对氧化或错误折叠蛋白的清除发挥重要作用, 从而维持蛋白质降解<sup>[49]</sup>。与健康对照组和轻度 TBI 相比, 中-重度 TBI 患者血清 UCH-L1 水平明显增高<sup>[50]</sup>, 伤后 1 h 内可在血清检测到 UCH-L1, 8 h 后迅速上升并达到峰值, 在 48 h 内迅速下降<sup>[31]</sup>, 半衰期约 10 h<sup>[51]</sup>。

2016 年发表于 JAMA Neurology 的研究发

现, 伤后 16 h 内 UCH-L1 水平较对照组明显升高, 可用于鉴别轻中度 TBI 患者是否需要神经外科手术干预, AUC 介于 0.9 (95% CI: 0.80~1.00) 到 0.92 (95% CI: 0.84~1.00); 但其识别轻-中度 TBI 患者能力有限, AUC 波动于 0.30 (95% CI: 0.02~0.50) 到 0.67 (95% CI: 0.53~0.81)<sup>[31]</sup>。Takala 等<sup>[52]</sup>则研究发现, 与未完全恢复且预后不良的患者相比, 完全康复和结局良好的患者血清 UCH-L1 浓度水平较低, 患者来诊时及 1~3 d 的 UCH-L1 浓度与 GOS 及扩展格拉斯哥预后量表 (Extended Glasgow Outcome Scale extended, GOS-E) 评分呈现负相关。其预测神经系统不良结局 (GOS  $\leq 3$ ) AUC 为 0.727, 以  $(1.03 \pm 0.30)$  ng/mL 为截断值预测 GOS 1~3 分的敏感度为  $0.43 \pm 0.17$ , 特异度为  $0.83 \pm 0.12$ 。以  $(0.95 \pm 0.26)$  ng/mL 为截断值预测患者恢复不良, 即 GOS-E 1~7 分的敏感度  $0.31 \pm 0.10$ , 特异度为  $0.82 \pm 0.14$ 。进一步多因素 Logistic 回归模型分析发现, UCH-L1 浓度尚不能作为独立预测因素, 无法增加基于年龄、最低 GCS 评分、瞳孔反应性、损伤严重程度评分 (injury severity score, ISS) 和马歇尔 CT 评分 (Marshall score) 的常用多因素预测模型的效力。尽管现有研究对于 UCH-L1 的临床价值尚存在诸多争议, 荟萃分析发现, 血清 UCH-L1 水平对于预测头颅 CT 异常具有较好的价值。头部 CT 阳性患者血清 UCH-L1 平均水平明显高于 CT 阴性患者 (SMD=1.67, 95% CI: 1.12~2.23,  $I^2=98.1\%$ ;  $P<0.01$ )。UCH-L1 在轻度 TBI 后预测颅内病变的汇总受试者工作特征曲线 (SROC) 下面积为 0.83 (95% CI: 0.80~0.86)。血清 UCH-L1 预测颅内病变的敏感度、特异度和诊断比值比分别为 0.97 (95% CI: 0.92~0.99)、0.40 (95% CI: 0.30~0.51) 和 19.37 (95% CI: 7.25~51.75)。6 h 内 UCH-L1 的血清水平预测颅内病变敏感度和特异度可达 0.99 (95% CI: 0.94~1.0) 和 0.44 (95% CI: 0.38~0.52)<sup>[53]</sup>。

## 2.3 心脏脂肪酸结合蛋白

心脏脂肪酸结合蛋白 (heart fatty acid binding protein, H-FABP), 主要存在于心脏组织中, 同样存在于脑组织神经元细胞中, 与缺血性卒中、蛛网膜下腔出血等相关。一项基于轻微头外伤 (GCS=15) 患者的研究显示, 伤后 6 h 头部 CT 阳性患者的血清 H-FABP 水平显著高于 CT 阴性患者, 同时, 在相同的 100% 灵敏度情况下预测轻度 TBI 患者头部 CT 是否存在阳性表现, H-FABP 比 S100B 有更好特异度<sup>[54]</sup>。

### 3 轴索损伤标志物

#### 3.1 神经微丝

神经微丝(neurofilament, NF),主要由 NF-L、NF-M、NF-H 3 个亚基构成,是维持轴突骨架及其稳定性最重要的蛋白,是形成突触和神经递质不可或缺的一部分。NF-H 是人类大脑甚至整个人体中最广泛的磷酸化蛋白。颅脑损伤后钙离子内流, NF-H 随后被磷酸化为 pNF-H,导致功能失调的 pNF-H 的蓄积<sup>[55]</sup>, pNF-H 的增加进一步积累氧化应激、炎症反应等损伤效应,最终导致纤维组装紊乱、轴突的病理性改变。大量神经微丝蛋白会从受损和死亡的神经元中释放出来,与 NF-L 或 NF-M 相比, pNF-H 对钙蛋白酶和其他蛋白酶的耐受性更强<sup>[56]</sup>,所以 pNF-H 可能是轴突损伤和退化的一个非常好的生物标志物。

在儿童颅脑创伤预后分析中, NF-H 快而显著的升高提示更差的神经功能预后甚至死亡,但首次的 NF-H 在预后良好组与预后差组之间无统计学意义,不同组间 NF-H 连续 6 d 的生物动力学差异才能将两组加以区别<sup>[57]</sup>。pNF-H 与颅内是否存在影像学阳性表现及病死率相关。第 2 日 pNF-H 升高在 Marshall CT 分级Ⅲ~Ⅳ级组与 Marshall CT 分级Ⅰ~Ⅱ级组之间差异有统计学意义,而在颅脑创伤严重程度及住院时长分组之间无统计学意义。首日以 pNF-H 134.0 μg/L 为截断值,预测 6 个月 GOS=1 的敏感度为 42.9%,特异度为 84.2%, AUC 为 0.641( $P=0.24$ );第 2 日以 pNF-H 117.0 μg/L 为截断值,预测 6 个月 GOS=1 的敏感度为 71.4%,特异度为 83.8%, AUC 为 0.764( $P=0.028$ )<sup>[58]</sup>。成人轻-中度颅脑创伤(mTBI)患者 pNF-H 明显高于未受伤的对照组(约 100 倍),首日 pNF-H 取值 1 071 pg/mL 区分是否存在头部 CT 阳性表现的敏感度为 87.5%,特异度为 70%,头部 CT 阳性组患者第 1 天与第 3 天 pNF-H 水平相比较差异无统计学意义<sup>[59]</sup>。有动物实验表明, pNF-H 表达在伤后 2 d 达到高峰,在伤后 7 d 下降到接近对照水平<sup>[60]</sup>。在成人重度 TBI 患者首日血清中 3 种不同 NFH[NFHsmi-35(低磷酸化)、NF-Hsmi-32(去磷酸化)、NFHsmi-31(高磷酸化)]明显升高,其时间分布呈现出双相性,从损伤后的第 1 天到第 72 h 几乎没有变化,随后出现了继发性的升高,高峰均出现在 96 h(测量终点)<sup>[61]</sup>。

#### 3.2 血清 α II 血影蛋白降解产物

血清 α II 血影蛋白降解产物(Alpha-II Spectrin Breakdown Products, SBDP),包括 SBDP150、SBDP145 和 SBDP120。血清 α II 血影蛋白是主要

由存在于轴突和突触前膜的细胞骨架蛋白,其在细胞退化、坏死或凋亡时形成<sup>[62]</sup>。重度 TBI 患者血清 SBDP150、SBDP145 明显升高,但与包含基线变量的预测预后模型相比,纳入血清 SBDP150 并没有显著改善预测预后能力<sup>[63]</sup>。

#### 3.3 Tau 蛋白

Tau 蛋白是一种胞内微管相关轴突磷蛋白,参与调控微管的动态稳定性。血浆 P-Tau(磷酸化-Tau)、总 Tau(T-Tau)及 P-Tau 与 T-Tau 之比被认为与 TBI 患者诊断及预后相关,可区分轻度 TBI 患者与健康对照组,但对预后良好及预后不良的区分能力较弱<sup>[64]</sup>, P-Tau 浓度和 P-Tau:T-Tau 比值与头部 CT 表现显著相关,并且在所有年龄组的诊断准确性均高于 GFAP<sup>[65]</sup>。

### 4 综合运用标志物的临床价值

目前临床上常用 GCS 评分及头部 CT 来评估 TBI 患者,但 TBI 患者异质性较大,其病理诊断也比较困难,所以单纯依靠 GCS 评分及头部 CT 不能反映其复杂性。检测 TBI 后弥漫性微结构损伤和代谢功能障碍需要更精细、更先进的成像技术,而微结构损伤和代谢功能障碍伴随着蛋白的变化,这些变化可以为后续的细胞和结构的早期病理生理学研究提供依据。所以,联合多项生物学标记可能有助于对 TBI 患者进行更全面和准确的评估。

#### 4.1 诊断价值

有学者研究了联合 UCH-L1 与 GFAP 两项生物学指标检测方案的临床价值,与单一 GFAP 相比,两者区分轻-中度 TBI 患者的能力相近,其 AUC 分别为 0.64(95%CI: 0.35~0.92)~0.89(95%CI: 0.79~0.99)与 0.73(95%CI: 0.69~0.77)~0.94(95%CI: 0.78~1.00)<sup>[31]</sup>。但联合 UCH-L1 与 GFAP 的方案对于鉴别 TBI 患者与健康对照患者具有一定优势,相比单独 GFAP 或 UCH-L1 的预测能力更高<sup>[50]</sup>。

#### 4.2 预测影像学结果

对于预测头外伤患者头部 CT 阳性的可能性,联合 UCH-L1 与 GFAP 两项生物学指标检测方案与单一 GFAP 指标的预测能力相同,但稍高于单一 UCH-L1 指标<sup>[50]</sup>。对于病程的不同时间段,不同的组合模式具有不同的优势。在伤后 0~8 h, GFAP 与 UCH-L1 的组合方案预测头部 CT 是否存在阳性表现的能力较强,其灵敏度为 0.87±0.19,特异度为 0.61±0.02,比 GFAP+UCH-L1+S100B 方案或 UCH-L1+S100B 方案更有价值;在 12~32 h 阶段,GFAP+UCH-L1+S100B 的方案优势明显,其灵敏度为 0.93±0.13,特异度为

0.67 ± 0.02, 比 GFAP+S100B 稍高, 而 UCH-L1+S100B 预测能力较弱<sup>[36]</sup>。此外, 也有研究采用联合 4 种标志物 (GFAP、UCH-L1、NF-L 和 Total Tau) 的方案<sup>[66]</sup> 以及联合 3 种标志物的方案 (GFAP+H-FABP+IL-10 或 H-FABP+S100B+Tau)<sup>[67]</sup>, 发现其用于发现头部 CT 阳性的 TBI 患者均具有较高的敏感度。

#### 4.3 预后价值

UCH-L1+GFAP 预测 3、6 个月不良预后 [AUC 为 0.83(0.7~0.91)、0.81(0.7~0.91)] 较单独指标预测能力好<sup>[50]</sup>, GFAP+S100B+RotterdamCT (鹿特丹 CT 评分)+GCS、GFAP+S100B、RotterdamCT+GCS 预测不良预后能力相近, AUC 分别为 0.84、0.79、0.80<sup>[68]</sup>, 以 IMPACT (TBI 临床试验预后分析的国际任务, 取其预后模型中的年龄、院前是否存在缺氧及低血压、入院时 GCS 评分和瞳孔反射、入院时血红蛋白和血糖测值部分)+斯德哥尔摩 CT 评分 (Stockholm CT)+GFAP+NF-L±S100B/NSE/UCH-L1/Tau 为模型预测颅脑创伤患者 12 个月预后较其他组合预测模型更优良<sup>[69]</sup>。

目前, 血清及脑脊液生物学标记已经成为 TBI 的研究热点之一, 包括特异性的神经元细胞及神经胶质细胞等产生的特异性较强的生物学标记, 炎症相关指标、激素水平变化等都可能成为评估 TBI 患者严重程度及预后的相关指标。虽然目前关于这些生物标志物的研究证据尚不会改变现有的临床实践, 但通过与其他预后评估量表或多指标结合进行改进, 可能有助于更准确地对 TBI 患者进行诊断、严重程度评估及预后判断, 甚至可能指导治疗。

#### 参考文献

- [1] Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(12): 987-1048.
- [2] Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ, et al. Traumatic Brain Injury-Related Emergency Department Visits, Hospitalizations, and Deaths-United States, 2007 and 2013 [J]. *MMWR Surveill Summ*, 2017, 66(9): 1-16.
- [3] 惠纪元. 11937 例急性颅脑创伤病人的预后因素分析 [J]. 上海交通大学, 2015.
- [4] Papa L, Robinson G, Oli M, et al. Use of biomarkers for diagnosis and management of traumatic brain injury patients [J]. *Expert Opin Med Diagn*, 2008, 2(8): 937-945.
- [5] Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100Bs double life: intracellular regulator and extracellular signal [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(6): 1008-1022.
- [6] Selinfreund RH, Barger SW, Pledger WJ, et al. Neurotrophic protein S100 beta stimulates glial cell proliferation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(9): 3554-3558.
- [7] Iuvone T, Esposito G, De Filippis D, et al. Cannabinoid CB1 receptor stimulation affords neuroprotection in MPTP-induced neurotoxicity by attenuating S100B up-regulation in vitro [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2007, 85(12): 1379-1392.
- [8] Donato R. Functional roles of S100 proteins, calcium-binding proteins of the EF-hand type [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1450(3): 191-231.
- [9] Hofmann MA, Drury S, Fu C, et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides [J]. *Cell*, 1999, 97(7): 889-901.
- [10] Donato R. S100: a multigenic family of calcium-modulated proteins of the EF-hand type with intracellular and extracellular functional roles [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2001, 33(7): 637-668.
- [11] Bianchi R, Kastrisianaki E, Giambanco I, et al. S100B protein stimulates microglia migration via RAGE-dependent up-regulation of chemokine expression and release [J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(9): 7214-7226.
- [12] Hu J, Ferreira A, Van Eldik LJ. S100beta induces neuronal cell death through nitric oxide release from astrocytes [J]. *J Neurochem*, 1997, 69(6): 2294-2301.
- [13] Sen J, Belli A. S100B in neuropathologic states: the CRP of the brain? [J]. *J Neurosci Res*, 2007, 85(7): 1373-1380.
- [14] Sedaghat F, Notopoulos A. S100 protein family and its application in clinical practice [J]. *Hippokratia*, 2008, 12(4): 198-204.
- [15] Michetti F, Corvino V, Geloso MC, et al. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress [J]. *J Neurochem*, 2012, 120(5): 644-659.
- [16] Jönsson H, Johnsson P, Höglund P, et al. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2000, 14(6): 698-701.
- [17] Usui A, Kato K, Abe T, et al. S-100 protein in blood and urine during open-heart surgery [J]. *Clin Chem*, 1989, 35(9): 1942-1944.
- [18] Goyal A, Failla MD, Niyonkuru C, et al. S100b as a prognostic biomarker in outcome prediction for patients with severe traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(11): 946-957.
- [19] Marmarou A. Pathophysiology of traumatic brain edema: current concepts [J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2003, 86: 7-10.

- [20] Nylén K, Ost M, Csajbok LZ, et al. Serum levels of S100B, S100A1B and S100BB are all related to outcome after severe traumatic brain injury [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2008, 150(3): 221–227.
- [21] Heidari K, Vafaee A, Rastekenari AM, et al. S100B protein as a screening tool for computed tomography findings after mild traumatic brain injury: Systematic review and meta-analysis [J]. *Brain Inj*, 2015, 29(10): 1146–1157.
- [22] Mercier E, Boutin A, Lauzier F, et al. Predictive value of S-100 $\beta$  protein for prognosis in patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ*, 2013, 346: f1757.
- [23] Petzold A, Green AJ, Keir G, et al. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study [J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(12): 2705–2710.
- [24] Raabe A, Kopetsch O, Woszczyk A, et al. Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2003, 21(3–4): 159–169.
- [25] Jackson RG, Samra GS, Radcliffe J, et al. The early fall in levels of S-100 beta in traumatic brain injury [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2000, 38(11): 1165–1167.
- [26] Romner B, Ingebrigtsen T, Kongstad P, et al. Traumatic brain damage: serum S-100 protein measurements related to neuroradiological findings [J]. *J Neurotrauma*, 2000, 17(8): 641–647.
- [27] Ercole A, Thelin EP, Holst A, et al. Kinetic modelling of serum S100b after traumatic brain injury [J]. *BMC Neurol*, 2016, 16: 93.
- [28] Thelin EP, Jeppsson E, Frostell A, et al. Utility of neuron-specific enolase in traumatic brain injury, relations to S100B levels, outcome, and extracranial injury severity [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 285.
- [29] McMahan PJ, Panczykowski DM, Yue JK, et al. Measurement of the glial fibrillary acidic protein and its breakdown products GFAP-BDP biomarker for the detection of traumatic brain injury compared to computed tomography and magnetic resonance imaging [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(8): 527–533.
- [30] Eng LF, Ghirnikar RS, Lee YL. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969–2000) [J]. *Neurochem Res*, 2000, 25(9–10): 1439–1451.
- [31] Papa L, Brophy GM, Welch RD, et al. Time Course and Diagnostic Accuracy of Glial and Neuronal Blood Biomarkers GFAP and UCH-L1 in a Large Cohort of Trauma Patients With and Without Mild Traumatic Brain Injury [J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(5): 551–560.
- [32] Shemilt M, Boutin A, Lauzier F, et al. Prognostic Value of Glial Fibrillary Acidic Protein in Patients With Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(6): e522–e529.
- [33] 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.
- [34] Luoto TM, Raj R, Posti JP, et al. A Systematic Review of the Usefulness of Glial Fibrillary Acidic Protein for Predicting Acute Intracranial Lesions following Head Trauma [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 652.
- [35] Jessen KR, Thorpe R, Mirsky R. Molecular identity, distribution and heterogeneity of glial fibrillary acidic protein: an immunoblotting and immunohistochemical study of Schwann cells, satellite cells, enteric glia and astrocytes [J]. *J Neurocytol*, 1984, 13(2): 187–200.
- [36] Mahan MY, Thorpe M, Ahmadi A, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP) Outperforms S100 Calcium-Binding Protein B (S100B) and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 (UCH-L1) as Predictor for Positive Computed Tomography of the Head in Trauma Subjects [J]. *World Neurosurg*, 2019, 128: e434–e444.
- [37] Cahoy JD, Emery B, Kaushal A, et al. A transcriptome database for astrocytes, neurons, and oligodendrocytes: a new resource for understanding brain development and function [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(1): 264–278.
- [38] Mamczur P, Borsuk B, Paszko J, et al. Astrocyte-neuron crosstalk regulates the expression and subcellular localization of carbohydrate metabolism enzymes [J]. *Glia*, 2015, 63(2): 328–340.
- [39] Gerstner JR, Vanderheyden WM, LaVaute T, et al. Time of day regulates subcellular trafficking, tripartite synaptic localization, and polyadenylation of the astrocytic Fabp7 mRNA [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(4): 1383–1394.
- [40] Mergenthaler P, Kahl A, Kamitz A, et al. Mitochondrial hexokinase II (HK II) and phosphoprotein enriched in astrocytes (PEA15) form a molecular switch governing cellular fate depending on the metabolic state [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(5): 1518–1523.
- [41] Halford J, Shen S, Itamura K, et al. New astroglial injury-defined biomarkers for neurotrauma assessment [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(10): 3278–3299.
- [42] Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2015, 867: 125–143.
- [43] Mercier E, Tardif PA, Cameron PA, et al. Prognostic value of neuron-specific enolase (NSE) for prediction

- of post-concussion symptoms following a mild traumatic brain injury: a systematic review[J]. *Brain Inj*, 2018, 32(1): 29–40.
- [44] Mercier E, Boutin A, Shemilt M, et al. Predictive value of neuron-specific enolase for prognosis in patients with moderate or severe traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *CMAJ Open*, 2016, 4(3): E371–E382.
- [45] Guzel A, Er U, Tatli M, et al. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury[J]. *Neurosurg Rev*, 2008, 31(4): 439–445.
- [46] Ogata M, Tsuganezawa O. Neuron-specific enolase as an effective immunohistochemical marker for injured axons after fatal brain injury[J]. *Int J Legal Med*, 1999, 113(1): 19–25.
- [47] Pelinka LE, Hertz H, Mauritz W, et al. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: clinical and experimental findings[J]. *Shock*, 2005, 24(2): 119–123.
- [48] Olivecrona Z, Bobinski L, Koskinen LO. Association of ICP, CPP, CT findings and S-100B and NSE in severe traumatic head injury. Prognostic value of the biomarkers[J]. *Brain Inj*, 2015, 29(4): 446–454.
- [49] Gong B, Leznik E. The role of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in neurodegenerative disorders[J]. *Drug News Perspect*, 2007, 20(6): 365–370.
- [50] Diaz-Arrastia R, Wang KK, Papa L, et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein[J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(1): 19–25.
- [51] Brophy GM, Mondello S, Papa L, et al. Biokinetic analysis of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(6): 861–870.
- [52] Takala RS, Posti JP, Runtti H, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 as Outcome Predictors in Traumatic Brain Injury[J]. *World Neurosurg*, 2016, 87: 8–20.
- [53] Ramezani F, Bahrami-Amiri A, Babahajian A, et al. Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 (UCH-L1) in Prediction of Computed Tomography Findings in Traumatic Brain Injury, a Meta-Analysis[J]. *Emerg (Tehran)*, 2018, 6(1): e62.
- [54] Lagerstedt L, Egea-Guerrero JJ, Bustamante A, et al. H-FABP: A new biomarker to differentiate between CT-positive and CT-negative patients with mild traumatic brain injury[J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175572.
- [55] Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, et al. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome[J]. *J Neurotrauma*, 2004, 21(11): 1553–1561.
- [56] Shaw G, Yang C, Zhang L, et al. Characterization of the bovine neurofilament NF-M protein and cDNA sequence, and identification of in vitro and in vivo calpain cleavage sites[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 325(2): 619–625.
- [57] Žurek J, Fedora M. The usefulness of S100B, NSE, GFAP, NF-H, secretagogin and Hsp70 as a predictive biomarker of outcome in children with traumatic brain injury[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2012, 154(1): 93–103.
- [58] Zurek J, Bartlová L, Fedora M. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H as a predictor of mortality after brain injury in children[J]. *Brain Inj*, 2011, 25(2): 221–226.
- [59] 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.
- [60] Anderson KJ, Scheff SW, Miller KM, et al. The phosphorylated axonal form of the neurofilament subunit NF-H (pNF-H) as a blood biomarker of traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2008, 25(9): 1079–1085.
- [61] Siman R, Toraskar N, Dang A, et al. A panel of neuron-enriched proteins as markers for traumatic brain injury in humans[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(11): 1867–1877.
- [62] Wang KK, Posmantur R, Nath R, et al. Simultaneous degradation of alpha II- and beta II-spectrin by caspase 3 (CPP32) in apoptotic cells[J]. *J Biol Chem*, 1998, 273(35): 22490–22497.
- [63] Frankel M, Fan L, Yeatts SD, et al. Association of Very Early Serum Levels of S100B, Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, and Spectrin Breakdown Product with Outcome in ProTECT III[J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(20): 2863–2871.
- [64] Rubenstein R, Chang B, Yue JK, et al. Comparing Plasma Phospho Tau, Total Tau, and Phospho Tau/Total Tau Ratio as Acute and Chronic Traumatic Brain Injury Biomarkers[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(9): 1063–1072.
- [65] Gardner RC, Rubenstein R, Wang KKW, et al. Age-Related Differences in Diagnostic Accuracy of Plasma Glial Fibrillary Acidic Protein and Tau for Identifying Acute Intracranial Trauma on Computed Tomography: A TRACK-TBI Study[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(20): 2341–2350.

## PCI 术后肝素诱导性血小板减少症研究进展\*

孔晓琳<sup>1</sup> 刘冠男<sup>2</sup> 高丽霓<sup>2</sup> 林琬<sup>2</sup> 王吟春<sup>2</sup> 张辰浩<sup>2Δ</sup>

[关键词] 经皮冠状动脉介入术;肝素诱导性血小板减少症;血栓;综述

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2020.03.017

[中图分类号] R541.4 [文献标志码] A

## Progress of heparin-induced thrombocytopenia after PCI

**Summary** Heparin-induced thrombocytopenia(HIT) after percutaneous coronary intervention(PCI) refers to the acquired hypercoagulability syndrome in which heparin induces platelet antibodies and platelets are consumed in large quantities during the perioperative period of PCI with heparin anticoagulation therapy. The main clinical manifestations are decreased platelet count and thrombosis, which can cause thromboembolism in limbs or organs, and seriously endanger the lives of patients. The diagnosis of HIT should be combined with clinical symptoms, laboratory examinations and 4T's scoring system. Clinical treatment is mainly to reduce thrombin production and platelet activation and to prevent the occurrence of arteriovenous thrombosis. This article reviewed the pathogenesis, diagnosis and treatment of HIT after PCI.

**Key words** percutaneous coronary intervention; heparin-induced thrombocytopenia; thrombus; review

临床上,肝素广泛应用于心导管检查、心血管手术、血液透析、动静脉留置管等临床操作,以预防或治疗血栓栓塞性疾病。在抗凝治疗的同时,肝素可诱导机体产生血小板抗体,血小板被大量消耗,患者血小板计数随之降低,称之为肝素诱导性血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT)<sup>[1]</sup>。HIT 是经免疫系统识别、可伴血栓形成的获得性高凝综合征,其导致患者截肢及死亡的比例高达 20%~30%<sup>[2-3]</sup>。

一项针对北京地区 1 242 例急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者的调查发现,患者住院期间肝素的使用率高达 88.7%<sup>[4]</sup>。若出现 HIT 伴血栓形成,产生缺血风险,严重者将危及

生命。现阶段 HIT 的临床诊疗相对复杂,其发病过程隐匿,症状不典型,早期诊断依赖患者的临床表现和实验室检查。在用药的 4~14 d 内,应重点监测患者血小板计数是否减少及有无血栓栓塞症状<sup>[5]</sup>。本文将从 HIT 的发病机制、诊断及治疗方面作一综述。

## 1 HIT 发病机制研究

冠心病患者行经皮冠状动脉介入(percutaneous coronary intervention, PCI)治疗时,介入操作可损伤血管内皮,导致斑块破裂并释放组织因子入血,激活凝血系统,凝血酶和血小板活化,易形成血栓<sup>[6]</sup>。肝素通过改变凝血酶 III 的活性,加速灭活凝血因子,减少血栓形成<sup>[7]</sup>。指南建议 PCI 术中均应抗凝治疗<sup>[8]</sup>。HIT 在临床上分为 I 型和 II 型,两者发病机制不同。

HIT I 型:即非免疫性肝素相关性血小板减少症(heparin associated thrombocytopenia, HAT),

\*基金项目:北京市科委“首都特色”专项课题(No: Z151100004015085)

<sup>1</sup>邯郸市中医院急诊科(河北邯郸,056001)<sup>2</sup>中国中医科学院望京医院急诊科<sup>Δ</sup>审校者

通信作者:张辰浩, E-mail: zhangch500@126.com

[66] Korley FK, Yue JK, Wilson DH, et al. Performance Evaluation of a Multiplex Assay for Simultaneous Detection of Four Clinically Relevant Traumatic Brain Injury Biomarkers[J]. J Neurotrauma, 2018, 36(1): 182-187.

[67] Posti JP, Takala RSK, Lagerstedt L, et al. Correlation of Blood Biomarkers and Biomarker Panels with Traumatic Findings on Computed Tomography after Traumatic Brain Injury[J]. J Neurotrauma, 2019, 36(14): 2178-2189.

[68] Frankel M, Fan L, Yeatts SD, et al. Association of Very Early Serum Levels of S100B, Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1, and Spectrin Breakdown Product with Outcome in ProTECT III[J]. J Neurotrauma, 2019, 36(20): 2863-2871.

[69] Thelin E, Al Nimer F, Frostell A, et al. A Serum Protein Biomarker Panel Improves Outcome Prediction in Human Traumatic Brain Injury[J]. J Neurotrauma, 2019, 36(20): 2850-2862.