

## 颅脑损伤患者血清 NF-L、TSP-1 水平变化及临床意义

侯坤<sup>1</sup>, 岳琳<sup>1</sup>, 李慧<sup>1</sup>, 李德来<sup>2</sup>

(天津市北辰区中医医院 1. 脑外科, 2. 检验科, 天津市 300400)

[关键词] 颅脑损伤; 神经丝蛋白轻链; 血小板反应蛋白 1; Fisher CT 分级; 格拉斯哥昏迷评分; 格拉斯哥预后量表

[摘要] **目的** 探讨颅脑损伤患者血清神经丝蛋白轻链(NF-L)、血小板反应蛋白 1(TSP-1)水平变化,分析其对颅脑损伤患者预后的预测价值。**方法** 选择 106 例颅脑损伤患者(颅脑损伤组),根据 Fisher CT 分级将患者分为 1~2 级组(47 例)和 3~4 级组(59 例),根据格拉斯哥昏迷评分(GCS)将患者分为轻型昏迷组(12~15 分,34 例)、中型昏迷组(7~11 分,49 例)和重型昏迷组(<7 分,23 例),根据伤后 30 天格拉斯哥预后量表(GOS)将患者分为预后不良组(GOS 评分 1~3 分,48 例)和预后良好组(GOS 评分 4~5 分,58 例),另选择门诊体检部接诊的 103 例健康志愿者(对照组)。采用酶链免疫吸附试验检测血清 NF-L、TSP-1 水平。Spearman 秩相关分析颅脑损伤患者血清 NF-L、TSP-1 水平与 Fisher CT 分级、GCS 评分、GOS 评分之间的相关性。Logistic 回归分析影响颅脑损伤患者预后的危险因素,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NF-L、TSP-1 水平预测颅脑损伤患者预后的价值。**结果** 颅脑损伤组血清 NF-L、TSP-1 水平均高于对照组( $P<0.05$ ),Fisher CT 分级 3~4 级组血清 NF-L、TSP-1 水平高于 1~2 级组( $P<0.05$ ),重型昏迷组血清 NF-L、TSP-1 水平高于中型昏迷组和轻型昏迷组( $P<0.05$ ),中型昏迷组血清 NF-L、TSP-1 水平高于轻型昏迷组( $P<0.05$ ),预后不良组血清 NF-L、TSP-1 水平高于预后良好组( $P<0.05$ )。Spearman 秩相关分析表明血清 NF-L、TSP-1 水平与 Fisher CT 分级呈正相关( $r_s=0.622, 0.593, P<0.05$ ),与 GCS 评分、GOS 评分呈负相关( $r_s=-0.589, -0.693; -0.629, -0.617, P<0.05$ )。Logistic 回归分析结果显示 Fisher CT 分级、GCS 评分、NF-L、TSP-1 与颅脑损伤患者预后相关( $P<0.01$ )。ROC 曲线分析显示血清 NF-L、TSP-1 水平预测颅脑损伤患者预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.823、0.836,联合 NF-L、TSP-1 预测颅脑损伤患者预后的 AUC 为 0.937,高于单独 NF-L、TSP-1( $P<0.05$ )。**结论** 颅脑损伤患者血清 NF-L、TSP-1 水平显著升高,NF-L、TSP-1 水平与颅脑损伤严重程度和预后密切相关,可作为预后评估的参考指标。

[中图分类号] R741

[文献标识码] A

### Changes and clinical significance of serum NF-L and TSP-1 levels in patients with craniocerebral injury

HOU Kun<sup>1</sup>, YUE Lin<sup>1</sup>, LI Hui<sup>1</sup>, LI Delai<sup>2</sup>

(1. Department of Cerebral Surgery, 2. Department of Laboratory Medicine, Tianjin Beichen Traditional Chinese Medicine Hospital, Tianjin 300400, China)

[KEY WORDS] craniocerebral injury; neurofilament-light; thrombospondin-1; Fisher CT grade; Glasgow coma scale; Glasgow outcome scale

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the changes of serum neurofilament-light (NF-L), thrombospondin-1 (TSP-1) levels in patients with craniocerebral injury, and analyze their predictive value for the prognosis of patients with craniocerebral injury. **Methods** 106 craniocerebral injury patients were selected, according to Fisher CT grade the patients were divided into 1~2 grade group (47 cases) and 3~4 grade group (59 cases), according to the Glasgow coma scale (GCS) the patients were divided into light coma group (12~15 points, 34 cases), medium coma group (7~11 points, 49 cases), and heavy coma group (<7 points, 23 cases), according to the injury after 30 days Glasgow outcome scale (GOS) the patients were divided into poor prognosis group (GOS scores 1~3, 48 cases) and good prognosis group (GOS scores 4~5, 58 cases). Another 103 healthy volunteers (control group) were selected. Serum NF-L and TSP-1 levels were de-

[收稿日期] 2020-09-27

[修回日期] 2020-12-30

[基金项目] 天津市卫生健康委项目(2019091)

[作者简介] 侯坤,研究方向为临床干预,E-mail 为 cckv78889@126.com。

ected by enzyme linked immunosorbent assay. Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between serum NF-L, TSP-1 level and Fisher CT grade, GCS scores, GOS scores in craniocervical injury patients. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the prognosis of patients with craniocerebral injury. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the value of serum NF-L and TSP-1 levels in predicting the prognosis of patients with craniocerebral injury. **Results** Serum NF-L, TSP-1 levels in craniocerebral injury group were higher than control group ( $P < 0.05$ ); The serum NF-L, TSP-1 levels in Fisher CT 3~4 grade group were higher than that in 1~2 grade group ( $P < 0.05$ ); And the serum NF-L, TSP-1 levels in heavy coma group were higher than medium coma group and light coma group ( $P < 0.05$ ); The serum NF-L, TSP-1 levels in medium coma group were higher than light coma group ( $P < 0.05$ ); The serum NF-L and TSP-1 levels in the poor prognosis group were higher than those in the good prognosis group ( $P < 0.05$ ). Spearman rank correlation analysis showed that serum NF-L and TSP-1 levels were positively correlated with Fisher CT grade ( $r_s = 0.622, 0.593, P < 0.05$ ), and negatively correlated with GCS score and GOS score ( $r_s = -0.589, -0.693; -0.629, -0.617, P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that Fisher CT grade, GCS scores, NF-L, and TSP-1 were correlated with the prognosis of patients with craniocerebral injury ( $P < 0.01$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum NF-L and TSP-1 to predict the prognosis of patients with craniocerebral injury were 0.823, 0.836 respectively, and the AUC combined with NF-L and TSP-1 was 0.937, which was higher than that of NF-L and TSP-1 alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Serum NF-L and TSP-1 are significantly increased in patients with craniocerebral injury, and the NF-L and TSP-1 levels are closely related to the severity and prognosis of craniocerebral injury, and can be used as a reference index for prognosis assessment.

颅脑损伤是外部作用力导致的颅脑组织机械形变,可引起严重的颅内出血和神经损伤,占全部创伤的10%~20%<sup>[1]</sup>,致死和致残率位居创伤患者首位<sup>[2]</sup>。颅脑CT、磁共振可发现颅脑结构性损伤,但不能预测患者预后。随着分子生物学的发展,血清生物学标志物逐渐引起医学界关注,探讨与颅脑损伤预后密切相关的分子机制有助于预测和改善患者预后。颅脑损伤可导致轴突的拉伸和撕裂,引起弥漫性轴突损伤<sup>[3]</sup>,是颅脑损伤结局不良的主要因素。探讨与轴突损伤相关的分子生物学标志物有助于颅脑损伤预后评估,神经丝蛋白轻链(neurofilament-light, NF-L)也称轻链蛋白,是轴突损伤的标志物,在中枢神经系统疾病诊断、预后评估中有重要价值<sup>[4]</sup>。血小板反应蛋白1(thrombospondin-1, TSP-1)是星形胶质细胞产生的细胞外基质蛋白,可促进突触形成,调节血管生成和细胞凋亡,参与外伤性脑损伤过程<sup>[5]</sup>。目前NF-L、TSP-1在颅脑损伤的报道并不多见,其与颅脑损伤预后的关系尚不清楚,鉴于此,本研究拟探讨NF-L、TSP-1在颅脑损伤患者的变化及其对预后的预测价值,旨在为临床病情评估和预后判断提供参考。

## 1 资料和方法

### 1.1 临床资料

选择2018年3月—2019年12月本院脑外科收治的106例颅脑损伤患者(颅脑损伤组)。纳入标

准:①明确颅脑创伤史,经颅脑CT或MRI确诊;②受伤至入院时间 $< 6$  h;③年龄18~80周岁。排除标准:①颅内血管瘤、出血性脑卒中;②精神疾病或神经疾病;③合并心、肝、肺等重要脏器严重疾病者;④急性慢性感染或免疫性疾病。其中男69例,女37例,年龄31~52岁,平均 $(42.53 \pm 6.09)$ 岁。损伤原因:交通事故伤58例,高空坠落伤39例,砸伤9例。损伤类型:广泛脑挫裂伤9例,颅内静脉窦损伤10例,硬膜外血肿13例,硬膜下血肿17例,脑内血肿19例,蛛网膜下腔出血38例。另选择本院门诊体检部接诊的103例健康志愿者为对照组,男59例,女44例,年龄35~63岁,平均 $(43.01 \pm 6.27)$ 岁。两组年龄、性别比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究获得本院伦理委员会批准。

### 1.2 血清NF-L、TSP-1水平检测

颅脑损伤患者入院24 h内采集空腹静脉血10 mL(对照组体检当日),经离心( $4^{\circ}\text{C}$ , 3 000 r/min离心15 min,离心半径10 cm)后取血清保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱(Thermo Fisher公司)待检。取出样品快速解冻血清样品,采用意大利全自动酶免分析仪BIOBASE2000运用酶联免疫吸附试验检测血清NF-L、TSP-1水平,试剂盒购自上海东方生物科技有限公司。

### 1.3 病情评估

根据入院后首次CT扫描数据进行Fisher CT分级<sup>[6]</sup>:1级:蛛网膜下腔无出血;2级:纵裂、脑岛池等有厚度 $< 1$  mm血液或蛛网膜下腔出现少量出血;

3 级:蛛网膜下腔有厚度  $\geq 1$  mm 血块或局限血凝块;4 级:脑内或脑室血块,伴或不伴弥漫性蛛网膜下腔出血。根据 Fisher CT 分级将颅脑损伤患者分为 1~2 级组(47 例)和 3~4 级组(59 例)。

入院 24 h 内采用格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)从运动反应、睁眼反应以及语言反映评估患者昏迷程度<sup>[7]</sup>,满分 15 分,12~15 分为轻型昏迷,7~11 分为中型昏迷,<7 分为重型昏迷。根据 GCS 评分将患者分为轻型昏迷组(34 例)、中型昏迷组(49 例)和重型昏迷组(23 例)。

#### 1.4 预后

采用格拉斯哥预后量表(Glasgow outcome scale, GOS)<sup>[8]</sup>评估颅脑损伤患者伤后 1 个月预后情况,1 分为死亡;2 分为植物生存,仅有最小反应;3 分为严重残疾,无自我生活能力;4 分为轻度残疾,可独立生活;5 分为基本恢复良好,遗留轻度缺陷。根据 GOS 评分将患者分为预后不良组(GOS 评分 1~3 分,48 例)和预后良好组(GOS 评分 4~5 分,58 例)。

#### 1.5 统计学分析

SPSS 25.0 进行数据分析,NF-L、TSP-1 符合正态分布,具备方差齐性以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两对比采用 LSD-*t* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例和百分比表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。Spearman 秩相关分析血清 NF-L、TSP-1 水平与 Fisher CT 分级、GCS 评分、GOS 评分之间的相关性,Logistic 回归分析影响颅脑损伤患者预后的危险因素,受试者工作特征(receiver operator characteristics, ROC) 曲线分析血清 NF-L、TSP-1 水平对颅脑损伤患者预后的预测价值。所有统计均采用双侧检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 颅脑损伤组与对照组血清 NF-L、TSP-1 水平

颅脑损伤组血清 NF-L 和 TSP-1 水平均高于对照组( $P < 0.05$ ;表 1)。

### 2.2 不同病情严重程度患者血清 NF-L、TSP-1 水平

不同 Fisher CT 分级和昏迷程度组患者血清 NF-L 和 TSP-1 水平均高于对照组( $P < 0.05$ ),Fisher CT 分级 3~4 级组血清 NF-L 和 TSP-1 水平高于 1~2 级组( $P < 0.05$ ),重型昏迷组血清 NF-L 和 TSP-1 水平高于中型昏迷组和轻型昏迷组( $P < 0.05$ ),中型

昏迷组血清 NF-L、TSP-1 水平高于轻型昏迷组( $P < 0.05$ ;表 2)。

表 1. 颅脑损伤组和对照组血清 NF-L、TSP-1 水平差异

Table 1. Differences of serum NF-L and TSP-1 levels between craniocerebral injury group and control group

单位: $\mu\text{g/L}$			
分组	<i>n</i>	NF-L	TSP-1
对照组	103	842.12 $\pm$ 201.35	103.64 $\pm$ 32.56
颅脑损伤组	106	2 143.25 $\pm$ 432.59	172.35 $\pm$ 53.19
<i>t</i> 值		27.743	11.225
<i>P</i> 值		0.000	0.000

表 2. 不同病情严重程度患者血清 NF-L 和 TSP-1 水平差异

Table 2. Differences of serum NF-L and TSP-1 levels in patients with different disease severity

单位: $\mu\text{g/L}$			
分组	<i>n</i>	NF-L	TSP-1
对照组	103	842.12 $\pm$ 201.35	103.64 $\pm$ 32.56
Fisher CT 分级			
1~2 级组	47	1 935.26 $\pm$ 183.26 <sup>a</sup>	143.26 $\pm$ 20.24 <sup>a</sup>
3~4 级组	59	2 308.94 $\pm$ 203.65 <sup>ab</sup>	195.53 $\pm$ 21.49 <sup>ab</sup>
昏迷程度			
轻型昏迷组	34	1 923.26 $\pm$ 170.35 <sup>a</sup>	142.35 $\pm$ 19.35 <sup>a</sup>
中型昏迷组	49	2 113.25 $\pm$ 324.16 <sup>ac</sup>	174.19 $\pm$ 29.35 <sup>ac</sup>
重型昏迷组	23	2 532.37 $\pm$ 40.15 <sup>acd</sup>	212.78 $\pm$ 12.01 <sup>acd</sup>

注: a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与 1~2 级组比较; c 为  $P < 0.05$ , 与轻型昏迷组比较; d 为  $P < 0.05$ , 与中型昏迷组比较。

### 2.3 不同预后患者血清 NF-L 和 TSP-1 水平比较

不同预后患者血清 NF-L、TSP-1 水平均高于对照组( $P < 0.05$ ),预后不良组血清 NF-L、TSP-1 水平高于预后良好组( $P < 0.05$ ;表 3)。

表 3. 不同预后患者血清 NF-L、TSP-1 水平差异

Table 3. Differences of serum NF-L and TSP-1 levels in patients with different prognosis

单位: $\mu\text{g/L}$			
分组	<i>n</i>	NF-L	TSP-1
对照组	103	842.12 $\pm$ 201.35	103.64 $\pm$ 32.56
预后良好组	58	1 985.26 $\pm$ 253.49 <sup>a</sup>	143.24 $\pm$ 23.77 <sup>a</sup>
预后不良组	48	2 334.15 $\pm$ 205.13 <sup>ab</sup>	207.52 $\pm$ 17.92 <sup>ab</sup>

注: a 为  $P < 0.05$ , 与对照组比较; b 为  $P < 0.05$ , 与预后良好组比较。

2.4 血清 NF-L、TSP-1 与 Fisher CT 分级、GCS 评分、GOS 评分的相关性分析

Spearman 秩相关分析显示血清 NF-L、TSP-1 水

平与 Fisher CT 分级呈正相关( $P < 0.05$ ), 与 GCS 评分、GOS 评分呈负相关( $P < 0.05$ , 图 1)。

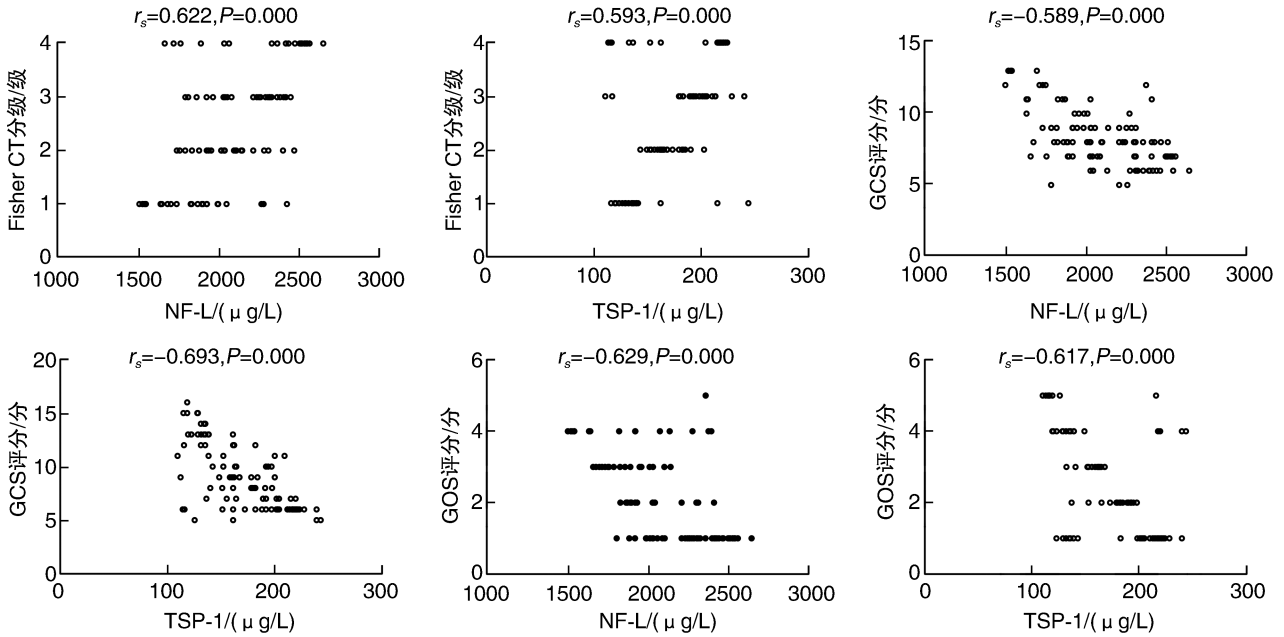


图 1. 血清 NF-L、TSP-1 水平与 Fisher CT 分级、GCS 评分、GOS 评分相关性散点图

Figure 1. Scatter plot of serum NF-L, TSP-1 levels and Fisher CT grade, GCS scores and GOS scores

2.5 影响颅脑损伤患者预后的因素分析

以颅脑损伤患者预后(0 = 良好, 1 = 不良)为因变量, 纳入年龄、性别、损伤类型(损伤类型: 1 = 广泛脑挫裂伤, 2 = 颅内静脉窦损伤, 3 = 硬膜外血肿, 4 = 硬膜下血肿, 5 = 脑内血肿, 6 = 蛛网膜下腔出血)、

Fisher CT 分级(1 = 1 ~ 2 级, 2 = 3 ~ 4 级)、GCS 评分(1 = 轻型, 2 = 中型, 3 = 重型)、NF-L、TSP-1 为自变量, 建立 Logistic 回归模型( $\alpha_{入} = 0.05, \alpha_{出} = 0.1$ ), 结果显示 Fisher CT 分级、GCS 评分、NF-L、TSP-1 与颅脑损伤患者预后相关( $P < 0.01$ ; 表 4)。

表 4. 影响颅脑损伤患者预后的 Logistic 回归模型

Table 4. Logistic regression model influencing the prognosis of patients with craniocerebral injury

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR (95% CI)	P 值
年龄	0.223	0.201	1.231	1.250 (0.926 ~ 1.354)	0.758
性别	0.129	0.107	1.453	1.138 (0.905 ~ 1.237)	0.625
损伤类型	0.092	0.053	3.013	1.096 (0.856 ~ 1.153)	0.098
Fisher CT 分级	0.459	0.211	4.732	1.582 (1.432 ~ 1.654)	0.009
GCS 评分	0.422	0.169	6.235	1.525 (1.417 ~ 1.638)	0.005
NF-L	0.501	0.124	16.324	1.650 (1.532 ~ 1.794)	0.000
TSP-1	0.472	0.176	7.192	1.603 (1.564 ~ 1.726)	0.003

2.6 血清 NF-L、TSP-1 对颅脑损伤患者预后的预测价值分析

ROC 曲线分析显示血清 NF-L、TSP-1 水平预测颅脑损伤患者预后的最佳截断值为 2145.35  $\mu\text{g/L}$ 、186.35  $\mu\text{g/L}$ , 曲线下面积(area under the curve, AUC)

分别为 0.823、0.836, 基于 Logistic 回归计算联合 NF-L、TSP-1 预测颅脑损伤预后的预测值, ROC 曲线分析显示其预测颅脑损伤预后的 AUC 为 0.937, 高于单独 NF-L、TSP-1 ( $z = 2.315, 2.283, P < 0.05$ ; 图 2)。NF-L、TSP-1、联合 NF-L 和 TSP-1 预测颅脑损

伤患者预后的灵敏度、特异度、约登指数见表 5。

表 5. NF-L、TSP-1、联合 NF-L 和 TSP-1 预测颅脑损伤患者预后的效能  
Table 5. Efficacy of NF-L, TSP-1 and combination of NF-L and TSP-1 in predicting prognosis of patients with craniocerebral injury

指标	AUC(95% CI)	P 值	灵敏度/%	特异度/%	约登指数
NF-L	0.823(0.740~0.906)	0.000	83.33	79.31	0.63
TSP-1	0.836(0.757~0.915)	0.000	79.17	84.48	0.64
NF-L+TSP-1	0.937(0.876~0.998)	0.000	93.75	92.38	0.86

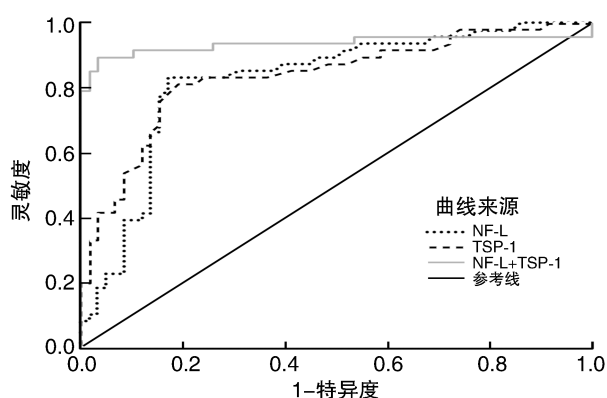


图 2. 血清 NF-L、TSP-1 预测颅脑损伤患者预后的 ROC 曲线

Figure 2. ROC curve of serum NF-L and TSP-1 in predicting prognosis of patients with craniocerebral injury

### 3 讨论

随着交通业、建筑业和工业的快速发展,颅脑损伤发病率不断增加,其中交通事故伤、高空坠落伤是常见的颅脑损伤原因,男性发病率高于女性<sup>[1]</sup>。尽管神经外科、神经重症医学技术不断提高,颅脑损伤预后有所改善,但是患者死亡率仍较高,即便是存活者也遗留不同程度神经功能缺损,严重影响患者日常生活和工作<sup>[9-10]</sup>。早期对颅脑损伤患者进行预后判断可为临床治疗策略提供参考,降低死亡率。神经影像学可直观发现颅脑组织改变,如损伤类型范围、基底池状态、蛛网膜下腔出血等征象,与患者预后有着密切联系,但是影像检查过程繁琐、费用昂贵。GOS 评分是临床应用较广的预后评分,但是存在一定滞后性,且缺乏对意识状态、肢体运动、生活质量等的评估。GCS 评分主要用于评估患者病情严重程度,由于病情不断变化,伤后早期 GCS 评分不稳定,影响评估准确性<sup>[11]</sup>。生物学指标检测快速、便捷、可反复监测追踪颅脑损伤病理生理过程,特异性反映颅脑损伤严重程

度,一直是临床研究的热点和重点。

神经丝蛋白(neurofilaments, NF)是神经组织特异性类中间丝(intermediate filaments, IF),存在于突触后末端,由四个亚基组成,可为神经元网状支架系统提供结构支持<sup>[12]</sup>。NF-L 是 NF 核心中最丰富和最重要的成分,在形成高度稳定神经细胞骨架以及轴突和树突分枝生长中发挥重要作用。NF-L 在中枢神经轴突损伤后释放经血脑屏障进入外周血循环,外周血 NF-L 水平升高被认为是轴突损伤标志物<sup>[13-14]</sup>。本研究发现在颅脑损伤时 NF-L 水平明显升高,Shahim 等<sup>[4]</sup>报道显示急性运动相关脑震荡患者血清 NF-L 水平明显升高,血清 NF-L 被认为是脑震荡诊断的高度敏感生物标志物<sup>[15]</sup>。本研究结果表明 NF-L 水平与 Fisher CT 分级、GCS 评分、GOS 评分存在显著相关性,NF-L 是颅脑损伤患者预后不良的危险因素,说明 NF-L 水平与颅脑损伤严重程度、意识状态和预后均密切相关。Shahim 等人<sup>[16]</sup>在报道中也同样指出 NF-L 与颅脑损伤后神经损伤严重程度和临床结局有关,入院时 NF-L 水平升高预示伤后 12 个月的预后不良。NF-L 参与颅脑损伤的可能机制为:颅脑损伤时神经轴突损伤,NF-L 快速释放入血,NF-L 在轴突神经细胞骨架脱离导致神经轴突紊乱,影响神经信号传导、突触功能,导致神经功能缺损和预后不良<sup>[14,16]</sup>。

TSP-1 是调节型细胞外基质糖蛋白家族成员,由被激活血小板、内皮细胞、神经元、星形胶质细胞所分泌,TSP-1 具有介导细胞-细胞和细胞-基质相互作用,调节血小板功能、炎症、免疫反应、突触修复等病理生理过程<sup>[17]</sup>,与创伤性疾病<sup>[18]</sup>密切相关。本研究发现在颅脑损伤时水平升高,分析原因为颅脑损伤破坏神经系统完整性,TSP-1 表达升高介导神经细胞轴突再生<sup>[19]</sup>,TSP-1 合成和释放缺陷可介导神经 TARDNA 结合蛋白 43(transactive DNA-binding protein-43, TDP-43)病理沉积,导致神经完整性缺陷<sup>[20]</sup>。本研究结果显示 TSP-1 在不同

Fisher CT 分级、昏迷程度和预后患者中差异有显著性, TSP-1 水平与 Fisher CT 分级呈正相关, 与 GCS 评分、GOS 评分呈负相关, 回归分析显示 NF-L 与颅脑损伤患者预后不良有关, 说明持续高水平 TSP-1 与颅脑损伤患者神经损伤严重程度和伤后 1 个月临床结局有关。动物研究显示颅脑损伤早期 TSP-1 表达上调, TSP-1 表达与运动和认知神经功能缺损程度有关<sup>[21]</sup>。Wang 等人<sup>[22]</sup>认为血浆 TSP-1 水平升高与较低的 GCS 评分和 1 周、6 个月预后不良有关。TSP-1 参与颅脑损伤发病和病情进展的机制尚不清楚, 推测为颅脑损伤刺激下大脑中的星形胶质细胞产生大量 TSP-1, TSP-1 调节脑内皮细胞和星形胶质细胞血管内皮生长因子和基质金属蛋白酶 9 表达, 破坏血脑屏障, 其次 TSP-1 过度表达可抑制血管生成和重塑, 加重神经损伤<sup>[21]</sup>。

本研究 ROC 曲线分析结果显示 NF-L、TSP-1 在预测颅脑损伤患者预后方面具有较高价值, AUC 均在 0.7 以上, 联合 NF-L、TSP-1 可提高预测效能, 提示 NF-L、TSP-1 水平平均升高患者不良预后风险增加, 临床可联合检测 NF-L、TSP-1 水平, 以提高对颅脑损伤病情判断和预后评估的准确性。

综上, 颅脑损伤患者外周血清 NF-L、TSP-1 水平平均升高, 高水平 NF-L、TSP-1 表达与颅脑损伤加重和不良预后密切相关。NF-L、TSP-1 可作为颅脑损伤患者预后评估的参考指标, 联合 NF-L、TSP-1 可提高预测准确性。

#### [参考文献]

- [1] 张溢华, 邱俊, 王昊, 等. 338 083 例颅脑损伤流行病学特点分析[J]. 创伤外科杂志, 2016, 18(6): 328-330.
- [2] 时金昭, 刘银龙, 桑春生, 等. 标准去骨瓣减压术在创伤性颅脑损伤治疗中的应用[J]. 国际外科学杂志, 2019, 46(7): 486-490.
- [3] KIM M, AHN J S, PARK W, et al. Diffuse axonal injury (DAI) in moderate to severe head injured patients: pure DAI vs. non-pure DAI[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2018, 171(1): 116-123.
- [4] SHAHIM P, TEGNER Y, MARKLUND N, et al. Neurofilament light and tau as blood biomarkers for sports-related concussion[J]. Neurology, 2018, 90(20): e1780-e1788.
- [5] JABER S M, POLSTER B M. An in vitro model yields 'importin' new insights into chronic traumatic encephalopathy: damaged astrocytes stop 'thrombospondin' to the injury: an editorial highlight for defective synthesis and release of astrocytic thrombospondin-1 mediates the neuronal TDP-43 proteinopathy, resulting in defects in neuronal integrity associated with chronic traumatic encephalopathy: in vitro studies[J]. J Neurochem, 2017, 140(4): 531-535.
- [6] 黄欣, 温良, 王浩, 等. Marshall CT 分级联合 Fisher CT 分级在颅脑创伤患者预后评估中的应用[J]. 浙江创伤外科, 2016, 21(5): 816-818, 819.
- [7] JONES C. Glasgow coma scale[J]. Am J Nurs, 1979, 79(9): 1551-1553.
- [8] WARD FULLER G, HERNANDEZ M, PALLOT D, et al. Health state preference weights for the Glasgow outcome scale following traumatic brain injury: a systematic review and mapping study[J]. Value Health, 2017, 20(1): 141-151.
- [9] 郭海军, 王伟, 俞斌, 等. 重型颅脑损伤合并多发伤 140 例的临床危险因素及预后分析[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(6): 928-930.
- [10] 雷敏, 吴丽荣, 刘英. 芒果苷对缺氧缺血性脑损伤大鼠氧化应激反应及神经细胞凋亡的影响[J]. 中国动脉硬化杂志, 2019, 27(12): 1037-1044.
- [11] 陈华辉, 张刚利. 颅脑损伤患者预后预测的研究进展[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(3): 385-387.
- [12] LAMBERTSEN K L, SOARES C B, GAIST D, et al. Neurofilaments; the C-reactive protein of neurology[J]. Brain Sci, 2020, 10(1): 56.
- [13] CONSTANTINESCU R, ROSENGREN L, ERIKSSON B, et al. Cerebrospinal fluid neurofilament light and tau protein as mortality biomarkers in parkinsonism[J]. Acta Neurol Scand, 2019, 140(2): 147-156.
- [14] ROSSI D, VOLANTI P, BRAMBILLA L, et al. CSF neurofilament proteins as diagnostic and prognostic biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol, 2018, 265(3): 510-521.
- [15] SHAHIM P, ZETTERBERG H, TEGNER Y, et al. Serum neurofilament light as a biomarker for mild traumatic brain injury in contact sports[J]. Neurology, 2017, 88(19): 1788-1794.
- [16] SHAHIM P, GREN M, LIMAN V, et al. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury[J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 36791.
- [17] MORIKAWA N, ADACHI H, ENOMOTO M, et al. Thrombospondin-2 as a potential risk factor in a general population[J]. Int Heart J, 2019, 60(2): 310-317.
- [18] WANG Y, CHEN W, HOU B, et al. Altered expression of thrombospondin-1/-2 in the cortex and synaptophysin in the hippocampus after middle cerebral artery occlusion and reperfusion[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2018, 11(7): 3267-3276.
- [19] BRAY E R, YUNGER B J, LEVAY K, et al. Thrombospondin-1 mediates Axon regeneration in retinal ganglion cells[J]. Neuron, 2019, 103(4): 642-657. e7.
- [20] JAYAKUMAR A R, TONG X Y, SHAMALADEVI N, et al. Defective synthesis and release of astrocytic thrombospondin-1 mediates the neuronal TDP-43 proteinopathy, resulting in defects in neuronal integrity associated with chronic traumatic encephalopathy: in vitro studies[J]. J Neurochem, 2017, 140(4): 645-661.
- [21] CHENG C, YU Z, ZHAO S, et al. Thrombospondin-1 gene deficiency worsens the neurological outcomes of traumatic brain injury in mice[J]. Int J Med Sci, 2017, 14(10): 927-936.
- [22] WANG J L, JIN G L, YUAN Z G, et al. Plasma thrombospondin-1 and clinical outcomes in traumatic brain injury[J]. Acta Neurol Scand, 2016, 134(3): 189-196.

(此文编辑 许雪梅)