

颅脑损伤生物标志物的研究现状与未来

谢凤欣¹, 张东云¹, 府伟灵¹, 张阳^{1,2}

1. 陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038; 2. 重庆市人民医院检验科, 重庆 400013

摘要: 创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是最常见的后天脑损伤, 大约 43% 的 TBI 幸存者也伴随慢性残疾, 其致死、致残率高。TBI 可因直接打击、缺血缺氧性脑损伤、细胞因子、炎性介质等机制诱发神经元死亡。如何早期、快速、准确地诊断 TBI, 对指导临床治疗和判断预后起着极为重要的作用。目前临床上诊断 TBI 主要依赖格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scale, GCS) 和颅脑 CT、核磁共振成像 (MRI) 等影像学检查。但近年来, 随着疾病生物标志物的研究和液体活检技术的进步, 相关的 TBI 损伤生物标志物逐渐走向临床, 为 TBI 的早期诊断、动态监测和预后评估提供重要的辅助手段。TBI 发生发展过程中产生了大量生物分子标志物, 这些标志物在损伤早期就可出现在血清和脑脊液中, 其敏感性和特异性往往比影像学检查更具优势, 深入研究 TBI 后生物分子标志物的变化及其规律, 有助于弥补传统诊断方式的不足, 为 TBI 的治疗提供新的依据和线索。本文对部分比较有前景的 TBI 相关生物标志物-常规生化标志物、脑组织损伤类标志物、继发性损伤效应标志物、神经病变人群易感基因、游离核酸等新兴分子诊断标志物的研究进展进行了综述, 并对 TBI 实验室精准诊断的发展方向进行了展望, 以期寻找适用于临床的 TBI 相关的生物标志物、研发相关临床实验室诊断新技术提供参考依据。

关键词: 创伤性脑损伤; 生物标志物; 分子诊断; 实验室诊断

中图分类号: R651.15 R446 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-4152(2020)04-0638-05

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001318

Research current and Future of Biomarkers of brain injury

XIE Feng-xin*, ZHANG Dong-yun, FU Wei-ling, ZHANG Yang

*Department of Laboratory Medicine, Southwest Hospital, The First Hospital

Affiliated to AMU, Chongqing 400038, China

Abstract: Traumatic brain injury (TBI) is the most common acquired brain injury. About 43% of TBI survivors are also accompanied by chronic disabilities, and their death and disability rates are high. Neuronal cell death could be induced by the following mechanisms, such as direct attack, hypoxic-ischemic brain injury, cytokines, inflammatory mediators after TBI. How to diagnose TBI early, quickly and accurately plays an extremely important role in guiding clinical treatment and judging prognosis. The current clinical diagnosis mainly depends on Glasgow Coma Score (GCS) and clinical imaging such as craniocerebral CT and magnetic resonance imaging (MRI). But in recent years, with the development of disease markers and liquid biopsy technology, TBI related biomarkers are expected to clinical application, providing important diagnostic value for early diagnosis, dynamic monitoring and evaluation the prognosis. A large number of bio-molecular markers are generated during the development of TBI, Biomedical markers of TBI appear early in the serum and cerebro-spinal fluid with a higher sensitivity and specificity than image examination. An intensive study of the change regularity of biomarkers after TBI is of important significance for clinical therapy. It provides a new basis and clue for the treatment of TBI. Some promising TBI biomarkers are summarized in this paper, including conventional biomarkers, brain tissue injury markers, secondary injury markers, and emerging molecular diagnostic markers such as susceptible genes and cell free nucleic acids. And, the development direction of accurate laboratory diagnosis of TBI is also forecasted. This review is organized in order to provide reference for TBI related biomarkers and development for new clinical laboratory diagnostic techniques.

Key words: Traumatic brain injury (TBI); Biomarkers; Molecular diagnosis; Laboratory diagnosis

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是指外部撞击对大脑造成的损害及功能紊乱的疾病, 例如物体或冲击波的穿透, 主要诱因是运动相关的伤害、爆炸、车祸和跌倒等。此外, 在体育运动中, 脑震荡也可能增加患痴呆症的风险^[1]。目前临床上诊断颅脑损伤

主要依赖格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow coma scal, GCS)、颅脑 CT、核磁共振成像 (MRI) 等。GCS 是临床常用的颅脑损伤严重程度评估方法, 其根据患者的睁眼、语言及肢体反应来评估伤情, 但准确性较差。CT 和 MRI 的应用提高了 TBI 的诊断准确性, 但也只限于瞬时检测, 不能动态监测, 且患者多次进行 CT 照射增加了对颅脑的辐射, 辐射有可能造成继发性脑损伤^[2-3]。目前实验室辅助诊断的脑脊液检查, 主要是脑脊液中蛋白 (包括酶)、葡萄糖、维生素、氯化物、氨基

基金项目: 国家自然科学基金 (81701183); 重庆市自然科学基金研发项目 (cstc2016jcyjA0192); 西南医院智慧医疗重点项目 (SWH2017ZDCX4210)

通信作者: 张阳, E-mail: millen001@163.com

酸、脂类、神经递质、电解质等定性和定量检测以及酶的活性测定,但这些指标在 TBI 方面的应用缺乏特异性,且不能用于评估预后。

TBI 发生和演进过程中产生了大量生物分子标志物,深入研究这些标志物的变化和机制,可以弥补传统诊断方式上的不足,为 TBI 的治疗提供新的依据和线索。根据标记物来源和检测手段的不同可分为多种类型的生物标记物,如生理指标标志物、蛋白质标志物、mRNA 及 microRNA 标志物、基因/DNA 标志物、代谢物组学标志物和影像学标志物等^[4]。TBI 实验室诊断生物分子标志物的研究是了解疾病病理发生机制、实现脑损伤早期诊断、指导临床治疗及预后评估的研究重点。目前学者们研究的 TBI 相关标志物对于 TBI 的诊断、监测和预后评估都有一定的作用,但不同指标在敏感性和特异性上有很大的差异性。

1 颅脑损伤病理生理过程及临床实验室诊断样本类型

1.1 颅脑损伤病理生理过程

颅脑损伤是一个动态演进的病理生理过程,包括原发性损伤和由于系统紊乱及局部病灶导致的继发性颅脑损伤。颅脑环境在谷氨酸驱动的兴奋毒性作用、炎症、氧化应激、离子失衡以及代谢紊乱下,引起细胞凋亡和坏死^[5]。继发性脑损伤是由原发性损伤所导致的脑缺血、脑水肿、颅内压升高等,这些又可以反过来加重原发性脑损伤。

1.2 临床实验室诊断样本类型

TBI 患者的脑组织受损后,释放至脑脊液、外周血中的分子标志物就可能被检测到,因此研究者们主要研究来自于脑脊液和外周血中的标志物,受损脑组织释放的相关物质可直接

进入脑脊液,由于脑脊液中蛋白酶含量低,大多数蛋白类标志物不会被降解。但是脑脊液检查需行腰椎穿刺,部分患者有腰痛等后遗症。外周血液检查采样更便捷,比较适合常规检查。但是,受血脑屏障的限制,血液中蛋白酶及其他酶的含量较高,蛋白类标志物可能被降解,且血液容量远大于脑脊液容量,血液标志物浓度较脑脊液标志物低^[6],因此,有时检测不到。随着今后检测技术的发展,开发出灵敏度高的检测方法,血液检测会更具优势。

2 TBI 相关常见标志物

2.1 常规生化标志物

常规生化标志物如血糖 (GLU)、血清降钙素原 (PCT)、同型半胱氨酸 (HCY)、二十二碳六烯酸 (DHA) 等在颅脑损伤后都有一定的变化。目前,有研究显示 TBI 患者颅脑急性出血期会出现血糖升高现象,从而引起继发性脑损伤并影响中枢神经功能的恢复。因此,颅脑损伤患者血糖水平的变化对预后的判断有一定的价值^[7]。血清降钙素原 (PCT) 作为感染的标志物之一,临床上广泛应用于神经外科。PCT 的动态变化与患者脑外伤的严重程度、感染与否及预后存在相关性,提示血清 PCT 可作为预测单纯脑外伤患者预后的指标之一^[8]。与正常人相比,TBI 患者血浆 HCY 水平较高,并且 HCY 水平与创伤严重程度及预后密切相关^[9]。

2.2 脑组织损伤类标志物

一些由神经元或神经胶质细胞合成的蛋白质在神经系统中高表达,且在 TBI 后表达量显著升高,因此,被认为有可能成为 TBI 诊断和预后的特异性标志物。近年来研究的热点标志物见表 1。

表 1 研究较热的 TBI 类标志物

标志物名称	颅脑中表达	与 TBI 的相关性
钙结合蛋白 (S100B)	星形胶质细胞	颅脑损伤后,血清 S100B 蛋白水平与预后不良呈显著性相关,血浆 S100B > 2 μg/L 对于预测轻型 TBI 患者颅内病灶的敏感性为 99.63% ^[10-11] 。
神经元特异性烯醇化酶 (NSE)	神经元	血浆 NSE 水平与 TBI 患者损伤的严重程度呈显著性相关,并与格拉斯哥昏迷评分 (GCS) 呈负相关 ^[6] 。
胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)	星形胶质细胞	仅在中枢神经系统中发现,在判断 TBI 上具有较高特异性,能极好地预测病情,并且可鉴别疾病的严重程度,同时减少其他不必要的检查 ^[12-13] 。
Tau 蛋白	神经元细胞的胞核	血清 Tau 蛋白可预测重型 TBI 预后,预测不良预后的敏感度为 88%,特异度为 94% ^[14] 。
髓鞘碱性蛋白 (MBP)	神经元轴突髓鞘	血清 MBP 浓度对儿童 TBI 的预后有一定预测作用,高浓度的血清 MBP 预示着预后差 ^[15] 。
泛素 C 末端水解酶-L1 (UCH-L1)	神经元	脑损伤后急性期血清 UCH-L1 水平升高与损伤严重程度相关,并且预示着患者损伤后 6 个月的死亡风险增加 ^[16] 。

2.2.1 S100B 与 NSE

钙结合蛋白 (S100B) 是神经胶质细胞的标志蛋白,神经特异性烯醇化酶 (NSE) 是神经元的标志酶。在大多数颅脑损伤中,神经胶质细胞和神经元都会有不同程度的损伤。S100B 和 NSE 在脑内分别代表神经胶质细胞和神经元的损伤程度,二者联合检测具有互补的诊断价值,能更全面、准确地

反映脑损伤程度^[17]。S100B 是目前研究最多的 TBI 标志物,主要存在于中枢神经系统的星形胶质细胞。MERCIER E 等^[10]的荟萃分析表明,颅脑损伤后,血清 S100B 蛋白水平与近期、中期或长期预后不良显著相关,检测血清 S100B 蛋白可作为判断颅脑损伤严重程度及判断中、重度脑损伤患者长期预后的重要指标。

HEIDARI K 等^[11]的荟萃分析表明,血浆 S100B>2 μg/L 对于预测轻型 TBI 患者颅内病灶的敏感性为 99.63%,特异性为 46.94%。在瑞典,S100B 已被纳入 TBI 指南:低风险轻度颅脑损伤患者受伤 6 h 内,如血浆 S100B<0.1 μg/L,可先临床观察^[18]。但 S100B 易受到患者年龄,采样时间等影响,且在脊髓损伤,四肢损伤中也能检测到 S100B,特异性较低。

神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)主要表达于神经元胞浆,少量表达于内分泌系统、外周神经、红细胞等部位。TBI 后神经元发生损伤,NSE 就会释放入细胞间隙和脑脊液,导致脑脊液和血清中 NSE 的含量升高^[19]。有研究发现,血浆 NSE 水平与 TBI 患者损伤的严重程度呈显著性相关,并与格拉斯哥昏迷评分(GCS)呈负相关^[6]。有研究^[20]表明,当 NSE>50 ng/mL 时,就可以预测重型弥漫性轴索损伤患者的死亡。但 NSE 对轻型 TBI 不是很敏感,且半衰期>20 h,限制了其的应用价值。

2.2.2 胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP) GFAP 是一种表达于星形胶质细胞的中间丝蛋白,目前仅在中枢神经系统中发现,在检测 TBI 上具有较高特异性,是比较有研究前景的颅脑损伤标志物^[21]。TBI 后脑脊液和血清中就可检测到 GFAP 升高,其浓度可预测继发性脑损伤的情况,血清 GFAP 浓度的变化也可以反映脑损伤后胶质细胞和神经元的损伤程度^[22]。多项研究提示,GFAP 能够预测病情,并且可判断疾病的严重程度,同时减少其他不必要的检查^[12-13]。

2.2.3 Tau 蛋白 Tau 蛋白主要分布于神经元细胞的胞核中,在轴突稳定、神经元发育、神经元极性等方面起着重要作用,Tau 蛋白在脑脊液和血液中的释放是轴突损伤的标志^[23]。LILIANG P C 等^[14]研究发现血清 Tau 蛋白水平可作为预测重型 TBI 预后的指标,其预测不良预后的敏感度为 88%,特异度为 94%。毛忠祥等^[24]的研究表明早期检测 TBI 患者的血清 Tau 蛋白浓度不仅可以评估患者的受伤程度,而且能够有效

地反映患者记忆受损的程度。

2.3 继发性损伤效应标志物 炎症反应在颅脑创伤中起着重要作用,颅脑损伤后所造成的继发性颅脑损伤因素如脑水肿、高热、能量代谢障碍、脑缺血、氧自由基堆积、Ca²⁺超载、血脑屏障破坏等都与炎症细胞因子相互作用有关^[25]。神经性炎症会导致神经病变和神经功能障碍,主要特征是胶质细胞活化、白细胞聚集和炎症介质上调等方面^[26]。

2.3.1 sFractalkine (sFkn) sFkn 作为脑损伤后出现的前炎症细胞因子,可诱导 IL-6、TNF-α、IL-1、IL-2 及 IL-8 等炎性细胞因子的产生,也可被 TNF-α、IL-1、IFN-γ 等炎症细胞因子上调,它们之间能够相互影响,参与白细胞聚集^[27]。有研究^[28]表明,脑损伤患者创伤越严重,脑脊液中 sFkn 水平越高,病死率也越高。因此 sFkn 水平可以反映出创伤后炎症的严重程度,并与患者预后密切相关。

2.3.2 反应性细胞因子 TBI 后机体会发生应激性的炎症反应,可释放各种细胞因子,主要包括白介素族、干扰素、肿瘤坏死因子,神经保护因子等。TBI 后血清肿瘤坏死因子、IL-1 和 IL-6 大量增加,激活炎性细胞,导致创伤后脑组织的炎症反应和神经损伤,进一步加重脑损伤。大多数研究表明,促炎因子浓度与入院时损伤的严重程度有关,浓度过高预示将来的恶化^[29]。

3 新兴 TBI 标志物

3.1 易感基因 研究表明在人类基因组中存在大量影响 TBI 转归及预后的基因多态性,这些易感基因在预测 TBI 预后中有重要作用。ApoE 基因位于 19 号染色体上,共有三种常见等位基因。研究表明 ApoE4 等位基因与 TBI 患者的总体恢复有关,对患者康复和记忆能力有负面影响^[30]。MAITI T K 等^[31]发现 ApoE4 等位基因携带者的 TBI 患者 6 个月预后较差,且后期患阿尔茨海默病的风险比其他基因型高。其他相关基因见表 2^[31-35]。

表 2 TBI 相关易感基因

易感基因名称	等位基因	与 TBI 的相关性
ApoE 基因	rs7412	ApoE4 等位基因携带者的 TBI 患者 6 个月预后较差,且后期患阿尔茨海默病的风险比其他基因型高 10 倍 ^[31] 。
脑源性神经营养因子(BDNF)	rs1157659	其次要等位基因 rs1157659 的脑创伤患者更容易增加记忆方面问题 ^[32] 。
IL-6	rs1800797,rs1800795	在 rs1800797,rs1800795 位置多态性的 G 等位基因与重型 TBI 不良预后相关 ^[33] 。
Tau	rs10445337	此外显子 6 中 Ser53Pro 的 TT 基因型(rs10445337)与脑震荡后风险增加呈较弱的相关性 ^[34] 。
肾脑蛋白表达基因 KIBRA	rs17070145	KIBRA 基因 T/C 多态性中的 T 等位基因与 TBI 患者伤后的记忆功能在 6、12 个月时较差有关 ^[35] 。

3.2 线粒体 DNA 拷贝数 线粒体是细胞内提供能源的重要细胞器,并在细胞凋亡、钙调控、细胞周期和信

号转导中发挥重要作用,线粒体的功能与线粒体 DNA (mtDNA)拷贝数密切相关,mtDNA 拷贝数在各种疾病

中的变化以及与疾病发生发展的关系已成为当前研究热点^[36]。与核DNA相比,mtDNA缺乏保护性的蛋白,易受到氧化攻击,且对损伤修复能力差,从而导致数量上的改变。孙中磊等^[37]的动物实验研究结果表明,大鼠TBI后外周血mtDNA拷贝数在24h和48h时与神经功能损伤程度会呈正相关,而在72h时随着代偿失衡mtDNA拷贝数的显著下降而失去与神经功能损伤的相关性。这一结果表明mtDNA拷贝数可为早期判断TBI神经功能损伤程度并及时采取干预措施提供了帮助,还为改善急性TBI患者预后提供了潜在治疗靶点。

3.3 游离DNA 游离DNA是细胞代谢、损伤、凋亡过程中释放到外周的细胞外DNA,在创伤、肿瘤、产前诊断等疾病的诊断和预后判断等方面有重要意义^[38]。游离DNA是反映细胞病理变化的一个敏感的指标,其水平与创伤或感染的严重程度相关。有临床研究显示重型颅脑损伤组的血浆循环DNA含量显著高于对照组,轻、中TBI患者入院时和入院后24h血浆循环DNA水平明显低于重度TBI患者,幸存者24h的血浆循环DNA下降幅度比非幸存者更大。该研究结果表明血浆循环DNA水平与TBI患者的严重程度相关,且对TBI后死亡率的预测价值很强^[39]。

3.4 循环MicroRNA MicroRNA(miRNA)是一类长约22bp的非蛋白质编码的小分子RNA,miRNAs通过调控基因表达对细胞增殖、分化、凋亡等细胞行为起调控作用。miRNAs在中枢神经系统中广泛表达,是中枢神经系统结构和功能调控网络中不可或缺的重要分子,并与神经系统疾病的形成及发展相关。YANG T等^[40]的研究中探讨了血清miRNA水平,重度TBI成人患者健康对照相比,重度TBI患者中miR-93、miR-191和miR-499的水平增加,在伤后2~7d达到高峰,并与损伤严重程度相关。另一项纳入108种miRNA的研究发现,与健康对照相比,重度颅脑损伤患者血清中有33个miRNA表达下调,19个miRNA表达上调;受试者工作特征曲线(ROC)分析结果表明miR-16,miR-92a和miR-765是重型TBI的潜在生物标志物;而轻度颅脑损伤患者血清中miR-765水平未发生显著变化,提示血清miRNA是TBI严重程度分级和疗效的有力辅助生物标志物^[41]。

综上所述,目前所研究的各种类型的TBI相关生物标志物对TBI的诊断和判断预后都有一定的作用,可以从不同角度来反映TBI各个时期的生理病理变化。但真正进入临床应用还需要多中心,大样本的研究来证实这些标志物的应用价值。且目前还没有单一的生物标志物能在TBI的诊断和判断预后上有着高特异性和高敏感性。较好的解决方案就是联合多种标志

物或标志物与影像学联合检查来提高诊断的准确性。当前研究者们应当作的一方面是继续寻找新的TBI相关生物标志物,另一方面是结合现有的生物标志物和当前实验室诊断技术,采用标准化的检测方法来摸索出一套适用于TBI诊断和判断预后的实验室诊断新技术。

利益冲突 无

参考文献

- [1] SHAO H F, LI Z Z, ZHENG X F, et al. Research on the correlation of changes in plasma lncRNA MEG3 with change in inflammatory factors and prognosis in patients with traumatic brain injury[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(10): 4341-4347.
- [2] GALGANO M, TOSHKKEZI G, QIU X, et al. Traumatic brain injury: current treatment strategies and future endeavors[J]. Cell Transplant, 2017, 26(7): 1118-1130.
- [3] ALGARRA N N, SHARMA D. Perioperative management of traumatic brain injury [J]. Curr Anesthesiol Rep, 2016, 6(3): 193-201.
- [4] 丁涟沭. 创伤性脑损伤后标志物的研究进展[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2015, 1(1): 42-44.
- [5] 唐华民, 周建国. 重型颅脑损伤诊疗进展[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(6): 939-942.
- [6] 郗艳国, 李双英, 张赛. 颅脑创伤血浆生物学标志物的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2016, 32(8): 859-862.
- [7] 包义君, 陶山伟, 李力卓, 等. 急性创伤性颅脑损伤患者围手术期血糖变化与颅脑损伤严重程度的相关性[J]. 中国医科大学学报, 2016, 45(4): 313-317.
- [8] 邓水香, 毛宜虎, 曹同瓦, 等. 单纯脑外伤患者血清降钙素原的变化规律及其与预后的关系[J]. 中国急救医学, 2015, 35(10): 903-907.
- [9] RAHMANI A, HATEFI M, DASTJERDI M M, et al. Correlation between serum homocysteine levels and outcome of patients with severe traumatic brain injury[J]. World Neurosurg, 2016, 87: 507-515.
- [10] MERCIER E, TARDIF P A, CAMERON P A, et al. Prognostic value of S-100 β protein for prediction of post-concussion symptoms after a mild traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis[J]. J Neurotrauma, 2018, 35(4): 609-622.
- [11] HEIDARI K, VAFAEE A, RASTEKENARI A M, 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): 1-12.
- [12] MCMAHON P J, PANCZYKOWSKI D M, YUE J K, 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.
- [13] PAPA L, ZONFRILLO M R, RAMIREZ J, et al. Performance of glial fibrillary acidic protein in detecting traumatic intracranial lesions on computed tomography in children and youth with mild head trauma [J]. Acad Emerg Med, 2015, 22(11): 1274-1282.
- [14] LILIANG P C, LIANG C L, WENG H C, et al. Tau proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury[J]. J Surg Res, 2010, 160(2): 302-307.
- [15] 曹红玲, 郭悦平, 王跃振, 等. 生物标志物在创伤性脑损伤临床鉴别诊断中的应用[J]. 国际麻醉学与复苏, 2018, 39(6): 573-578.
- [16] AGOSTON D V, SHUTES-DAVID A, PESKIND E R. Biofluid biomarkers of traumatic brain injury[J]. Brain Inj, 2017, 31(9): 1195-1203.

(下转第661页)

- [2] 闫军堂,刘晓倩,马小娜,等. 经方中“角药”的配伍应用特点[J]. 中华中医药学刊,2013,31(2):364-366.
- [3] 陶方泽,周小敏,方跃坤,等. 崔云教授治疗少弱精子症遣方用药特色探讨[J]. 浙江中医药大学学报,2017,41(2):103-107.
- [4] 江大为,崔云. 崔云从“肝肾同源”论治少弱精子症经验[J]. 浙江中医杂志,2016,51(8):553-554.
- [5] 夏桂成. 调节心肾子宫轴促排卵重在癸水[J]. 南京中医药大学学报,2010,26(5):321-323.
- [6] 杜宝昕,陶方泽,郑军状,等. 少弱精子症中医辨治策略初探[J]. 浙江中医药大学学报,2017,41(7):590-594.
- [7] 尹彪,刘红杰,赵明,等. 精浆中锌、果糖和肉碱含量与精液参数的关系[J]. 中华男科学杂志,2013,19(11):1051-1053.
- [8] 张艳,沈楠,齐玲,等. 五味子多糖对环磷酰胺致生精障碍大鼠的治疗作用及对生殖激素的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(3):361-364.
- [9] 王长文,罗军,王艳春,等. 山楂黄酮对小鼠睾丸间质细胞热损伤保护作用[J]. 中国公共卫生,2014,30(4):457-459.
- [10] 张燕,郭贤坤,刘汉丹. 黄芪注射液体外对精子运动相关参数的影响[J]. 中药材,2010,33(3):485-486.
- [11] 张旭静,曹奕丰,冯春红,等. 川芎、当归萃取液对大鼠血栓形成的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2002,11(1):45-46.
- [12] 黄美艳,尚尔鑫,唐于平,等. 基于药物相互作用对当归-川芎配伍养血补血效应研究[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(4):516-521.
- [13] 代良敏,熊永爱,范奎,等. 地榆化学成分与药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(20):189-195.
- [14] 樊慧婷,丁世兰,林洪生. 中药虎杖的药理研究进展[J]. 中国中药杂志,2013,38(15):2545-2548.
- [15] 王菲,韩代书. 感染及免疫相关的男性不育[J]. 中国科学:生命科学,2017,47(2):180-189.
- [16] 徐文丽,陶方泽,方跃坤,等. 崔云教授运用柴胡类方治疗男科病验案探析[J]. 浙江中医药大学学报,2017,41(7):569-572.

(本文编辑:代莹莹)

收稿日期:2018-11-12

(上接第641页)

- [17] 徐静,王绪山,李学忠,等. 颅脑损伤的生化检测标志物研究进展[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(2):298-301.
- [18] UNDÉN J, INGBRIGTSEN T, ROMNER B. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update [J]. BMC Med, 2013, 11:50.
- [19] RUSLIN M, WOLFF J, YUSUF H Y, et al. Use of neuron-specific enolase to predict mild brain injury in motorcycle crash patients with maxillofacial fractures: A pilot study [J]. Chin J Traumatol, 2019, 22(1):47-50.
- [20] 吴天文,肖国民. 创伤性脑损伤生物学标志物研究进展[J]. 健康研究,2018,38(6):657-660.
- [21] 邓梦芸,刘立明,伏建峰. 缺氧性脑损伤血液标志物的研究进展[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(15):1880-1883.
- [22] TAKALA R S, POSTI J P, 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.
- [23] OLCZAK M, NIDERLA-BIELIŃSKA J, KWIATKOWSKA M, et al. Tau protein (MAPT) as a possible biochemical marker of traumatic brain injury in postmortem examination [J]. Forensic Sci Int, 2017, 280:1-7.
- [24] 毛忠祥,肖瑾,王卫红,等. 轻中度创伤性脑损伤患者记忆受损与血清 Tau 蛋白的关系[J]. 安徽医学,2018,39(6):650-654.
- [25] 徐萍,郑瑞强,欧晓峰,等. 咪达唑仑对中重型颅脑损伤患者炎性介质的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2017,24(2):162-165.
- [26] CHIU C C, LIAO Y E, YANG L Y, et al. Neuroinflammation in animal models of traumatic brain injury [J]. J Neurosci Methods, 2016, 272:38-49.
- [27] 朱锐,吴校林,周青,等. 急性冠状动脉综合征患者外周血 $\beta 2$ 整合素和 Fractalkine 的表达水平及机制研究[J]. 中国现代医学杂志,2019,29(10):100-104.
- [28] 徐萍,郑瑞强,欧晓峰. 咪达唑仑对中重型颅脑损伤患者炎性介质的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志,2017,24(2):162-165.
- [29] HINSON H E, ROWELL S, SCHREIBER M. Clinical evidence of inflammation driving secondary brain injury: a systematic review [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 78(1):184-191.
- [30] LEE H H, YEH C T, OU J C, et al. The association of Apolipoprotein E allele 4 polymorphism with the recovery of sleep disturbance after mild traumatic brain injury [J]. Acta Neurol Taiwan, 2017, 16(1):13-19.
- [31] MAITI T K, KONAR S, BIR S, et al. Role of apolipoprotein E polymorphism as a prognostic marker in traumatic brain injury and neurodegenerative disease: a critical review [J]. Neurosurg Focus, 2015, 39(5):E3.
- [32] DRETSCH M N, WILLIAMS K, EMMERICH T, et al. Brain derived neurotrophic factor polymorphisms, traumatic stress, mild traumatic brain injury, and combat exposure contribute to postdeployment traumatic stress [J]. Brain Behav, 2016, 6(1):e00392.
- [33] 朱效伟,杨明飞. 基因多态性对创伤性脑损伤的影响[J]. 中国老年学杂志,2017,37(16):4151-4153.
- [34] PANENKA W J, GARDNER A J, DRETSCH M N, et al. Systematic review of genetic risk factors for sustaining a mild traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2017, 34(13):2093-2099.
- [35] DAVIDSON J, CUSIMANO M D, BENDENA W G. Post-Traumatic brain injury: genetic susceptibility to outcome [J]. Neuroscientist, 2015, 21(4):424-441.
- [36] 王红娟,侯宏卫,王安,等. mtDNA 拷贝数的生物学意义及其调控[J]. 中国生物化学与分子生物学学报,2017,33(6):547-554.
- [37] 孙中磊,冯淳娟,杨凯,等. 脑创伤大鼠外周血白细胞线粒体 DNA 拷贝数与神经功能损伤程度的相关性[J]. 中华行为医学与脑外科杂志,2017,26(10):938-943.
- [38] REGNER A, MEIRELLES L D S, IKUTA N, et al. Prognostic utility of circulating nucleic acids in acute brain injuries [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2018, 18(11):925-938.
- [39] SALEHPOOR F, MESHKINI A, RAZMGIRI A, et al. Prognostic serum factors in patients with traumatic brain injury: A systematic review [J]. Neurosurg Quart, 2016, 26(1):19-36.
- [40] YANG T, SONG J, BU X, et al. Elevated serum miR-93, miR-191, and miR-499 are noninvasive biomarkers for the presence and progression of traumatic brain injury [J]. J Neurochem, 2016, 137(1):122-129.
- [41] ATIF H, HICKS S D. A review of microRNA biomarkers in traumatic brain injury [J]. J Exp Neurosci, 2019, 13:1179069519832286. DOI:10.1177/1179069519832286.

(本文编辑:谢飞凤)

收稿日期:2019-06-03