

综述

急性脊髓损伤血清和脑脊液生物标志物的研究进展

Acute spinal cord injury research progress of biological markers in serum and cerebrospinal fluid

孙大兵, 周晓哲, 高文山

(河北大学附属医院骨科 071000 河北省保定市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2019.06.14

中图分类号: R683.2, R446 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2019)-06-0568-05

急性脊髓损伤(acute spinal cord injury, ASCI)可导致损伤相应节段出现运动、感觉和/或括约肌功能障碍。目前临床上对脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)病情评估的方法包括神经功能学评价、影像学评价、神经电生理检查、组织形态学观察等,但各种客观因素使得这些评价方法应用起来颇受限制^[1]。血清或脑脊液中生物标志物可避免传统评价方法的不足,以其客观性及可量化性的优势成为近些年的研究热点。目前 SCI 生物标志物可大致分为特异性较高的“结构性生物标志物”和非特异性的“炎性生物标志物”两类,它们来源于脊髓神经元、胶质细胞内的某种结构或胶质瘢痕形成过程中释放的细胞因子和生长因子。笔者对国内外 ASCI 后脑脊液和血液中生物标志物的相关文献进行综述,并对结构性生物标志物的特点重点阐述。

1 ASCI 后的病理变化

脊髓组织受损后会经历不同的病理生理阶段:第一阶段称为急性期或原发性损伤,此期脊髓组织内灰质和白质不同程度出血、水肿,可导致脊髓动脉供血障碍和静脉回流受阻,短期内即可致神经细胞死亡崩解,结构性生物标志物大量释放至脑脊液,并可通过破裂的血-脊屏障进入血液循环^[2]。受伤几天后机体进入亚急性期或称为继发性损伤,此期因线粒体功能障碍、细胞炎性因子释放,以氧化应激反应为主;中性粒细胞、巨噬细胞大量浸润至脊髓组织,脊髓局部的炎症反应在激活小胶质细胞、清除坏死组织的同时还会释放细胞因子、炎性趋化因子,并激活补体系统,刺激星形胶质细胞形成瘢痕,促进神经元和胶质细胞凋亡^[3]。最后,进入慢性 SCI 阶段,此时星形胶质细胞分泌多种蛋白聚糖,形成一种物理和化学屏障,即神经胶质瘢痕^[4]。在 SCI 的病理过程中多种化学物质会出现浓度

上的改变,其中有些与 SCI 密切相关,生物标志物则是其中之一。

2 结构性生物标志物

2.1 神经微丝蛋白(neurofilaggrins, NFs)

NFs 是神经细胞骨架中最丰富的蛋白质,可分为低分子量 NF(neurofilament-light chain, NF-L)、中分子量 NF(neurofilament-medium chain, NF-M) 和高分子量 NF(neurofilament-heavy chain, NF-H)三个亚基,它们与其他细胞骨架蛋白相互作用,以调节轴向运输和神经信号传递。细胞外 NF 的存在是轴突损伤的标志,因此,在格林-巴利综合征、阿尔茨海默病、肌萎缩性脊髓侧索硬化症、急性自发性脑出血等多种神经系统疾病患者中 NF 的浓度均会升高^[5]。NF 有很长的半衰期, NF-L^[6] 和磷酸化 NF(pNF)-H^[7]分别为 3 周和 10 周,特别是 pNF 对钙和其他系统蛋白酶的破坏具有很强的抵抗力。这保证了它们在检测之前不会分解。NF-H 及 pNF-H 和 NF-L 在 SCI 后会出现明显的浓度改变,因此被公认为是中枢神经损伤的生物标志物。

2.1.1 NF-H Pouw 等^[8]对 16 例 ASCI 患者进行了研究,在受伤 24h、6 个月、12 个月测量了 NF-H 及其他结构性蛋白[如胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、S100 钙结合蛋白 β (S100 calcium-binding protein B, S100 β) 和 Tau 等]在脑脊液中的浓度,结果显示 ASIA A 级和 B 级患者的平均 NF-H 水平显著高于 ASIA C 级和 D 级患者。然而,研究较多的是 pNF-H,其在动物实验和临床研究中均有报道。动物研究发现,血清中 pNF-H 水平可以用来评估 SCI 的严重程度,并可用来预测预后。何件根等^[9]在大鼠 T10 水平不同程度 SCI 模型中发现,损伤程度越重,血清 pNF-H 水平越高,并认为血清 pNF-H 水平可以评估 SCI 严重程度。Nishida 等^[10]的研究发现,因胸腰椎间盘突出症导致 SCI 伴有截瘫的犬($n=60$)中, pNF-H 水平随着损伤程度的升高而升高,而且血清水平最高的动物在术后无法恢复行走能力。相反,Olby 等^[11]在犬 SCI 模型

基金项目:河北省重点研发计划项目(科技惠民工程)(编号:162777101D)

第一作者简介:男(1991-),在读硕士,研究方向:脊柱外科

电话:(0312)5981222 E-mail:sun_soldier@126.com

通讯作者:高文山 E-mail:wensgao@163.com

($n=31$) 中发现, 损伤最重的犬 pNF-H 浓度在伤后 14d 达峰, 伤后 8 周时仍然升高(虽然浓度很低), 但单独的血清 pNF-H 并不能用来判断预后恢复情况。Pouw 等^[8]进行的临床研究提示, 运动完全丧失的 SCI 患者($n=9$)比运动部分丧失的 SCI 患者($n=7$)脑脊液中 NF-H 浓度明显升高。Ahadi 等^[12]的研究比较了脊柱骨折伴有 SCI 的患者($n=26$)与单纯椎体骨折患者($n=9$)血清中 pNF-H 水平, 发现 SCI 组比单纯椎体骨折组明显升高。但 pNF-H 在对临床预后判断方面的研究相对缺乏, 这可能成为后续研究的一个方向。

2.1.2 NF-L 在最早的 SCI 生物标志物临床研究中, Guez 等^[13]从 6 例 ASCI 患者中抽取脑脊液样本进行 NF-L 和 GFAP 检测, 发现这两种生物标志物在运动完全丧失患者均高于运动部分丧失患者, 而且, ASIA A 级无神经功能改善者比神经功能改善到 ASIA D 级者脑脊液 NF-L 水平高 10 倍, 说明 SCI 可以使脑脊液中 NF-L 升高, 且 NF-L 可以判断预后。而同一研究中的 17 例挥鞭样损伤患者有 3 例脑脊液 NF-L 水平升高, 因此认为该 3 例患者可能伴有 SCI。随后 Kuhle 等^[14]的较大样本研究证实, NF-L 与 SCI 严重程度及神经学预后相关, 该研究包括中央脊髓综合征组($n=4$)、不同程度运动缺失的 SCI 组($n=23$)和健康对照组($n=67$), 使用电化学发光(ECL)技术检测血清中的 NF-L 浓度, 结果显示, 有不同程度运动缺失的 SCI 患者的 NF-L 浓度(70pg/ml)比中央脊髓综合征患者(6pg/ml)及健康对照组(5pg/ml)明显升高, 认为 NF-L 水平越高、SCI 越重、预后越差。

尽管需要更大样本量、更加深入的研究, 但以上结果彰显了 NFs 在评价 SCI 严重程度及预后方面的潜力。

2.2 微管相关蛋白 Tau (microtubule associated protein Tau)

Tau 是一种与微管结合的磷蛋白, 分子质量为 48~67kDa, 在神经元轴突中含量丰富。它构成稳定的轴突微管束, 并参与顺行轴浆运输。正常情况下脑脊液或血液中低于可检测浓度。神经元损伤后钙蛋白酶激活, 降解微管释放大量 Tau, 经过钙蛋白酶-1 和钙蛋白酶-3 的分解, 成为分子质量为 17kDa 和 50kDa 的多肽, 称为 c-Tau, 它们可通过受损的血脊屏障扩散至脑脊液和血清^[15]。c-Tau 具有许多作为生物标志物的理想特性, 包括低分子量、高器官特异性和高溶解度。

有研究将 Tau 作为创伤性颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 的生物标志物^[15]。在 SCI 领域亦有一些研究: Tang 等^[16]研究了 160 只 T8 平面不同损伤程度(假手术组和轻度、中度、重度 SCI 组)的大鼠血清和脑脊液 Tau 浓度, 分别于术后 1h、6h、12h、24h、3d、7d、14d、28d 测定血清和脑脊液中 Tau 蛋白水平, 结果显示, 三个 SCI 组 Tau 蛋白浓度在损伤后迅速升高, 并在伤后 12h 达到高峰, 其浓度与 SCI 严重程度显著正相关(血清: $r=0.97$; 脑脊液: $r=0.97$); 三个 SCI 组 12h 时 Tau 蛋白水平与 28d 时 BBB 评

分呈负相关(血清: $r=-0.94$; 脑脊液: $r=-0.95$)。他们认为血清和脑脊液中 Tau 蛋白水平在预测 SCI 的严重程度和预后方面具有很大的价值。Caprelli 等^[17]也发现, 大鼠脑脊液和血清中磷酸化 Tau(P-Tau)含量在 SCI 后 24h 显著升高且达到最大值, 并认为脑脊液和血清 P-Tau 可以作为严重创伤性 SCI 新的生物学标志物。在临床上, Pouw 等^[8]测量了 16 例运动完全丧失和部分运动丧失的 SCI 患者 3~24h 脑脊液中 Tau 的水平, 发现虽然脑脊液 Tau 浓度有随严重程度加重而升高的趋势, 但其浓度与 ASIA 分级之间无统计学差异。相比之下, Kwon 等^[18]的研究发现, 完全损伤和不完全损伤患者伤后 24h 的脑脊液中 Tau 浓度随损伤严重程度升高显著。以上两位学者的研究结果不一致, Tau 作为 SCI 生物标志物的可靠性值得怀疑。当然也有可能是因为研究的样本量(Pouw 等^[8]的 $n=16$; Kwon 等^[18]的 $n=50$)不同所致。

2.3 NSE 和 S100β

NSE 是糖酵解过程中烯醇化酶的二聚体同工酶, 位于神经元细胞质中, 参与慢性轴浆转运。S100β 是一种小的二聚体钙结合蛋白, 存在于神经胶质细胞的细胞质和细胞核中, 也有少量分布在软骨细胞、黑色素细胞和脂肪细胞中, 主要参与钙稳态、酶激活和新陈代谢、细胞增殖和分化等生理过程^[19]。已有研究证实了两者与轻度 TBI 之间的关系^[20], 那么它们是否与 ASCI 具有相关性呢?

王崇禧等^[21]对大鼠 SCI 模型的研究显示, 随着损伤程度的加重, 血清 NSE 和 S100β 也越来越高($P<0.05$), 当大鼠血清 NSE $>6.26\text{ng/ml}$ 时提示可能出现了 SCI。Pouw 等^[8]的小样本($n=16$)临床研究观察到, SCI 患者脑脊液 NSE 浓度与神经功能损害呈显著相关($r=0.520, P<0.05$), 运动丧失(ASIA A、B 级)患者 S100β 的平均浓度($377.2 \pm 523\mu\text{g/L}$)明显高于运动受损(ASIA C、D 级)患者($57.1 \pm 56\mu\text{g/L}$)($P<0.05$)。Ahadi 等^[12]对 SCI 患者的血清 NSE 进行了研究, 他认为血清 NSE 结合 CT 检查可以预测 SCI 的严重程度。鹿鹏等^[22]测量了 27 例 ASCI 患者伤后 1~10d 的血清 NSE、S100β 浓度, 并在入院时和伤后 6 个月评价神经功能, 根据损伤后 6 个月神经功能恢复情况, 将患者分为恢复较好组(A 组, $n=9$)和恢复一般组(B 组, $n=18$), 结果显示, 血清 NSE 与 ASCI 患者入院时 ASIA 感觉评分及恢复率呈负相关($r=-0.70, P=0.04$; $r=-0.86, P<0.01$); 与 ASCI 患者入院时运动评分及恢复率呈负相关($r=-0.59, P<0.01$; $r=-0.93, P<0.01$); 血清 S100β 蛋白与 ASCI 患者入院时感觉评分及恢复率呈负相关($r=-0.72, P=0.03$; $r=-0.85, P<0.01$); 与 ASCI 患者入院时运动评分及恢复率呈负相关($r=-0.71, P<0.01$; $r=-0.92, P<0.01$)。他们认为血清 NSE 和 S100β 能够较好地判断损伤程度及预后。Du 等^[23]对 60 例 ASCI 患者血清 NSE 和 S100β 进行了类似研究, 患者分为 A 组(伤后 6 个月 ASIA 等级改善 1 级或 1 级以上)和 B 组(伤后 6 个月 ASIA 等级改变 <1 级), 两组患者血清 NSE 在伤后 2d 达峰(A 组 $66.80 \pm 13.76\text{g/L}$; B 组 $98.87 \pm$

20.12 $\mu\text{g/L}$), 随后逐渐下降至 14d 时的较低水平 (A 组 21.23 $\pm$ 8.45; B 组 39.32 $\pm$ 16.31 $\mu\text{g/L}$) ($P<0.05$); 两组血清 S100 β 在伤后 4d 达峰, 伤后 14d 下降 (A 组 1.14 $\pm$ 0.64 $\mu\text{g/L}$, B 组 1.97 $\pm$ 0.98 $\mu\text{g/L}$) ($P<0.05$); 血清 NSE 和 S100 β 对于 ASCI 患者预后判断的敏感性分别为 74.35% 和 71.79%, 特异性分别为 71.43% 和 66.67%。

2.4 GFAP

GFAP 存在于星形胶质细胞基质中, 是一种特异性较高的单分子中间丝蛋白, 主要负责星形胶质细胞骨架的正确组装和发育^[24]。GFAP 是 TBI 的生物标志物, 其在 SCI 领域亦可能具有一定价值。

在 Yokobori 等^[25]的研究中, ASCI 组大鼠 ($n=4$) 比假手术组大鼠 ($n=4$) 脑脊液中 GFAP 水平显著升高, 在伤后 4h 浓度最高, 24h、48h 逐渐递减, 说明脑脊液 GFAP 水平可能与 SCI 具有相关性。Olby 等^[11]对 31 只 SCI 犬的血清 GFAP 进行了研究, 发现其浓度在伤后 24~72h 逐渐升高, 在伤后 14d 时已检测不到; 截瘫的犬在伤后 72h 时 GFAP 浓度可以预测远期的神经恢复情况, 其准确性高达 76.7%~89%, 认为血清 GFAP 浓度可用于预测完全性 SCI 预后。Pouw 等和 Kwon 等先后对 SCI 患者脑脊液 GFAP 进行了临床研究, Pouw 等^[8]对 16 例 SCI 患者在入院时、6 个月、12 个月时进行了脑脊液 GFAP 检测和 ASIA 分级, 结果显示, 与健康对照组相比, SCI 患者的 GFAP 显著性升高, 但 GFAP 与 ASIA 分级间无显著性相关。随后, Kwon 等^[18]进行了类似的研究, 他们分析了 50 例不同严重程度的 ASCI 患者脑脊液中 GFAP 的浓度, 认为脑脊液 GFAP 不仅与损伤的严重程度相关, 而且可以作为预测未来神经功能恢复的指标; 经过 6 个月治疗, GFAP 在恢复良好的患者和没有恢复的患者之间存在显著性差异, 且在伤后 48h 内测量脑脊液 GFAP, 有 83% 的几率可以预测 ASIA 分级 A 级患者在伤后 6 个月时的神经改善情况。两位研究者得出不同结果的原因一方面可能是由于二者的样本量不同 (Pouw 等 $n=16$, Kwon 等 $n=50$), 另一方面可能是由于患者在入院采集脑脊液样本时 GFAP 浓度尚未达峰。Ahadi 等^[12]对 SCI 患者血清 GFAP 进行了研究, 他们分别于伤后 24h、48h、72h 采集血清, 结果显示, 在受伤 24h, 患者血清 GFAP 显著性高于对照组, 而且 ASIA 分级 A 级组、与 ASIA 分级 C 和 D 级组间 GFAP 水平存在显著性差异。因此, 他们认为损伤 24h 时的血清 GFAP 有助于评估 SCI 的严重程度。

从以上研究中可以看出, 无论在血清还是脑脊液, GFAP 在评估 SCI 严重程度或预测预后方面均显示出一定的价值。

2.5 基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)

MMPs 是一类降解细胞外基质 (由多糖和蛋白构成的复杂网架结构) 的肽链内切酶。因其降解过程与金属锌离子有关, 故称为基质金属蛋白酶。MMPs 有 23 种亚型, 主要由神经元、小胶质细胞、巨噬细胞、中性粒细胞、血管平滑肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞、单核细胞及肿瘤细胞等

分泌, 其生理作用是降解胶原、明胶、弹性蛋白、纤维连接蛋白和蛋白聚糖等细胞外基质成分。MMPs 主要参与创面愈合、血管生成和胚胎发育等生理作用, 在肿瘤迁移、轴突退变、腰椎间盘突出、多发性硬化和 ASCI 等神经病理过程亦有部分作用^[26]。

Hansen 等^[27]通过检测小鼠脊髓组织观察到, MMP-9 可以促进鼠胸脊髓损伤后的运动恢复; 相反, Piao 等^[28]却发现褪黑素通过抑制鼠 MMP-9 改善了神经功能。这两项研究说明脊髓组织内的 MMP-9 在 SCI 后的意义有待确定, 但却为 MMPs 在脑脊液和血清中的研究提供了理论基础。Light 等^[29]在啮齿类动物 SCI 模型研究中对脑脊液 MMP-8 的研究发现, 脑脊液 MMP-8 的升高与神经系统恢复不良相关。在一项临床研究中, Moghaddam 等^[30]测定了 20 例 SCI 患者 (神经改善组 $n=10$, 神经无改善组 $n=10$) MMP-2、MMP-8、MMP-9、MMP-10 和 MMP-12 在入院时和伤后 4h、9h、12h、1d、3d、1 周、2 周、4 周、8 周和 12 周时的血清水平, 发现血清 MMP-2、MMP-8、MMP-9 浓度均升高, 但未检测到 MMP-10 及 MMP-12; MMP-2 在伤后 1 周内水平较低, 在伤后 2 周时达到峰值浓度; MMP-8、MMP-9 在入院 24h 浓度较低者神经功能改善的可能性较大 ($P=0.007$), 具有预测神经功能恢复的潜力。这些研究证明 MMPs 是预测 ASCI 预后的生物标志物。

3 炎症生物标志物

脊髓的神经炎症反应始终存在于 SCI 整个病理过程, 小胶质细胞、星形胶质细胞可释放细胞因子、炎症趋化因子等, 因此有学者对这些炎症生物标志物进行了研究。

Biglari 等^[31]对 23 例 SCI 患者血清可溶性 CD95 配体 (soluble CD95 ligand, sCD95L) 浓度进行了测定, 在入院后的 4h、9h、12h 和 24h 均明显低于入院时水平, 在伤后 8 周、12 周时明显升高, sCD95L 可能成为创伤性 SCI 的治疗靶点。同年 Biglari 等^[32]又测量了 23 例 SCI 患者伤后 12 周内血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 和白细胞介素 1 β (IL-1 β) 的浓度, 发现 ASIA 评分改善的患者 TNF- α 、IL-1 β 也显著性降低。

2016 年, Moghaddam 等^[33]先后测量了 45 例创伤性 SCI 患者血清中胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor, IGF-1)、sCD95L 浓度, 对于 IGF-1 在损伤 7d 内的研究结果显示, IGF-1 浓度较高的患者有着较好的神经功能恢复; 然后他又对血清 sCD95L 进行了测量, 在伤后 12 周时神经功能恢复组比无神经功能恢复组浓度高, 认为 SCI 后 sCD95L 水平升高可能对神经功能恢复有益^[34], 并将神经炎症生物标志物应用于 SCI 预后研究。Ferbertet 等^[35]对 23 例 SCI 患者血清中 TGF- β 1、sCD95L 和 IGF-1 进行了研究, 在急性和亚急性损伤阶段, 三者浓度短暂降低后显著升高, 在伤后 12 周 sCD95L 和 IGF-1 仍然升高的患者神经功能恢复较好。对于血清 sCD95L 与 SCI 预后的研究, 3 名研究者 (Biglari^[31]、Moghaddam^[34]、Ferbertet^[35]) 得出了

一致结论,而其他的标志物则需进一步的研究。

同样在对预后的研究方面,Kwon 等^[18]分析了 27 例完全 SCI 患者在伤后 24h 内的脑脊液 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 水平,认为其可以预测患者的 ASIA 分级以及伤后 6 个月的神经功能恢复情况,其准确率高达 89%。可以看出,TGF- β 、TNF- α 、IL-6、IGF 和 sCD95L 等在 SCI 预后研究方面应用较多,但还需要进一步的研究来确定各标志物的可靠性。

总之,依靠患者脑脊液、血清的生物标志物进行 ASCI 患者的病情评估及预后预测是可行的,结构性生物标志物在判断 SCI 严重程度及预后方面具有较大的研究价值,而神经炎症标志物多用于预后的研究,这一定程度上说明了结构性生物标志物具有更为广阔的研究价值。但是在目前的临床研究中,由于检测技术不统一,尚缺乏具体的数值结果来判断 SCI 的严重程度及预后,因此虽然对于血清或脑脊液中生物标志物的探索已经取得了一定的成果,但若想将其真正用于指导临床工作还需进一步大样本量、高精度的研究。

4 参考文献

- 何件根. 血清磷酸化 NF-H 与大鼠脊髓损伤程度相关性研究[D]. 首都医科大学. 2013. 1-53.
- Hulme CH, Brown SJ, Fuller HR, et al. The developing landscape of diagnostic and prognostic biomarkers for spinal cord injury in cerebrospinal fluid and blood[J]. Spinal Cord, 2017, 55(2): 114-125.
- Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2001, 26(Suppl): S2-S12.
- Fitch MT, Silver J. CNS injury, glial scars, and inflammation: inhibitory extracellular matrices and regeneration failure [J]. Exp Neurol, 2008, 209(2): 294-301.
- Miller CC, Ackerley S, Brownlee J, et al. Axonal transport of neurofilaments in normal and disease states[J]. Cell Mol Life Sci, 2002, 59(2): 323-330.
- Millecamps S, Gowing G, Corti O, et al. Conditional NF-L transgene expression in mice for in vivo analysis of turnover and transport rate of neurofilaments[J]. J Neurosci, 2007, 27(18): 4947-4956.
- Yuan A, Sasaki T, Rao MV, et al. Neurofilaments form a highly stable stationary cytoskeleton after reaching a critical level in axons[J]. J Neurosci, 2009, 29(36): 11316-11329.
- Pouw MH, Kwon BK, Verbeek MM, et al. Structural biomarkers in the cerebrospinal fluid within 24h after a traumatic spinal cord injury: a descriptive analysis of 16 subjects [J]. Spinal Cord, 2014, 52(6): 428-433.
- 何件根, 李建军, 杨明亮, 等. 血清磷酸化高分子量神经微丝蛋白与大鼠脊髓损伤程度的相关性[J]. 中国康复理论与实践, 2016, 22(3): 274-277.
- Nishida H, Nakayama M, Tanaka H, et al. Evaluation of serum phosphorylated neurofilament subunit NF-H as a prognostic biomarker in dogs with thoracolumbar intervertebral disc herniation[J]. Vet Surg, 2014, 43(3): 289-293.
- Olby NJ, Lim JH, Wagner N, et al. Time course and prognostic value of serum GFAP, pNFH, and S100 β concentrations in dogs with complete spinal cord injury because of intervertebral disc extrusion[J]. J Vet Intern Med, 2019, 33(8): 726-734.
- Ahadi R, Khodagholi F, Daneshi A, et al. Diagnostic value of serum levels of GFAP, pNF-H, and NSE compared with clinical findings in severity assessment of human traumatic spinal cord injury[J]. Spine(Phila Pa 1976), 2015, 40(14): E823-E830.
- Guéz M, Hildingsson C, Rosengren L, et al. Nervous tissue damage markers in cerebrospinal fluid after cervical spine injuries and whiplash trauma[J]. J Neurotrauma, 2003, 20(9): 853-858.
- Kuhle J, Gaiottino J, Leppert D, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of human spinal cord injury severity and outcome [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(3): 273-279.
- Zemlan FP, Jauch EC, Mulchahey JJ, et al. C-Tau biomarker of neuronal damage in severe brain injured patients: association with elevated intracranial pressure and clinical outcome[J]. Brain Res, 2002, 947(1): 131-139.
- Tang Y, Liu HL, Min LX, et al. Serum and cerebrospinal fluid Tau protein level as biomarkers for evaluating acute spinal cord injury severity and motor function outcome [J]. Neural Regen Res, 2019, 14(5): 896-902.
- Caprelli MT, Mothe AJ, Tator CH. Hyperphosphorylated Tau as a novel biomarker for traumatic axonal injury in the spinal cord[J]. J Neurotrauma, 2018, 35(12): 1929-1941.
- Kwon BK, Streijger F, Fallah N, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers to stratify injury severity and predict outcome in human traumatic spinal cord injury[J]. J Neurotrauma, 2017, 34(3): 567-580.
- Donato R, Sorci G, Riuzzi F, et al. S100 β 's double life: intracellular regulator and extracellular signal [J]. Biochim Biophys Acta, 2009, 1793(6): 1008-1022.
- de Kruijk JR, Leffers P, Menheere PP, et al. S100 β and neuron-specific enolase in serum of mild traumatic brain injury patients: a comparison with health controls [J]. Acta Neurol Scand, 2001, 103(3): 175-179.
- 王崇禧, 周成福, 苏航, 等. 大鼠脊髓不同程度损伤后早期血清中 NSE 和 S-100 β 的表达[J]. 黑龙江医药科学, 2017, 40(3): 47-49.
- 鹿鹏, 孙天胜, 张建政, 等. 血清 NSE 和 S100 β 蛋白对急性脊髓损伤程度及预后的相关性研究[J]. 中国骨与关节杂志, 2016, 5(6): 405-411.
- Du W, Li H, Sun J, et al. The prognostic value of serum neuron specific enolase(NSE) and S100 β level in patients of

- acute spinal cord injury[J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24(13): 4510–4515.
24. Eng LF, Vanderhaeghen JJ, Bignami A, et al. An acidic protein isolated from fibrous astrocytes[J]. *Brain Res*, 1971, 28(2): 351–354.
25. Yokobori S, Zhang Z, Moghieb A, et al. Acute diagnostic biomarkers for spinal cord injury: review of the literature and preliminary research report[J]. *World Neurosurg*, 2015, 83(5): 867–878.
26. Zhang H, Adwanikar H, Werb Z, et al. Matrix metalloproteinases and neurotrauma: evolving roles in injury and reparative processes[J]. *Neuroscientist*, 2010, 16(2): 156–170.
27. Hansen CN, Fisher LC, Deibert RJ, et al. Elevated MMP-9 in the lumbar cord early after thoracic spinal cord injury impedes motor relearning in mice[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(32): 13101–13111.
28. Piao MS, Lee JK, Jang JW, et al. Melatonin improves functional outcome via inhibition of matrix metalloproteinases-9 after photothrombotic spinal cord injury in rats[J]. *Acta Neurochir(Wien)*, 2014, 156(11): 2173–2182.
29. Light M, Minor KH, DeWitt P, et al. Multiplex array proteomics detects increased MMP-8 in CSF after spinal cord injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9(1): 122–132.
30. Moghaddam A, Heller R, Daniel V, et al. Exploratory study to suggest the possibility of MMP-8 and MMP-9 serum levels as early markers for remission after traumatic spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2017, 55(1): 8–15.
31. Biglari B, Büchler A, Swing T, et al. Serum sCD95L concentration in patients with spinal cord injury [J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(2): 250–256.
32. Biglari B, Swing T, Child C, et al. A pilot study on temporal changes in IL-1 β and TNF- α serum levels after spinal cord injury: the serum level of TNF- α in acute SCI patients as a possible marker for neurological remission [J]. *Spinal Cord*, 2015, 53(7): 510–514.
33. Moghaddam A, Sperl A, Heller R, et al. Elevated serum insulin-like growth factor 1 levels in patients with neurological remission after traumatic spinal cord injury[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e0159764.
34. Moghaddam A, Sperl A, Heller R, et al. sCD95L in serum after spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2016, 54(8): 957–960.
35. Ferbert T, Child C, Graeser V, et al. Tracking spinal cord injury: differences in cytokine expression of IGF-1, TGF- β 1, and sCD95L can be measured in blood samples and correspond to neurological remission in a 12-week follow-up [J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(3): 607–614.
- (收稿日期:2018-12-31 末次修回日期:2019-05-26)
(本文编辑 卢庆霞)