

## 综述

## 脊髓损伤预后评估方法的研究进展

## Research progress on prognostic evaluation methods of spinal cord injury

罗 亮<sup>1,2</sup>, 梁卓文<sup>1</sup>, 张家玮<sup>1</sup>, 张永峰<sup>1</sup>, 潘东晟<sup>1</sup>, 胡学昱<sup>1</sup>, 王 哲<sup>1</sup>

(1 空军军医大学西京医院骨科 710032 西安市; 2 西安医学院 710021 西安市)

doi: 10.3969/j.issn.1004-406X.2022.09.10

中图分类号: R683.2 文献标识码: A 文章编号: 1004-406X(2022)-09-0848-06

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)可导致严重的感觉和运动功能障碍,使患者丧失自理能力和劳动能力,且由于目前 SCI 患者神经功能预后普遍较差,从而造成较大的社会及经济负担<sup>[1]</sup>。如果可以对 SCI 患者的神经功能预后情况进行准确地评估,进一步对不同患者开展多元化诊疗,那么将大幅度提升我们对 SCI 的诊疗效率与 SCI 患者后期的生活质量,因此一个可靠的评估方法极为重要。近年来,针对此方面的研究越来越多,研究者们相继提出了多种评估方法,笔者对国内外文献进行整理,并通过临床与生物标志物两个方面对 SCI 患者神经功能预后的评估方法进行综述。

### 1 临床常用 SCI 预后评估方法

目前临床主要通过神经功能学检查、神经电生理检查、影像学检查等评估方法来评估 SCI 患者预后,精准度有限,局限性明显,但随着工程技术的进步,设备的功能和精度不断提高,诊断效率大幅度提高,对于 SCI 患者的神经功能预后的判断也在不断提升。

#### 1.1 神经功能学检查

现应用最广泛的神经功能学检查是美国脊柱损伤协会(American Spinal Injury Association, ASIA)推荐的神经功能损伤分级<sup>[2]</sup>,但 ASIA 分级系统对患者的配合度要求高,评估结果易受到神经学检查时间(例如脊髓震荡期)和患者状态(中毒、镇静、伴有脑损伤)的影响<sup>[3]</sup>,并且评估方法较为复杂,结果容易受到评估者的主观影响,因此有学者在此基础上对其进一步精简,增加神经功能评估系统的临床易用性。2011 年, Middendorp 等<sup>[4]</sup>在对 1442 例 SCI 患者分别进行了早期(伤后 15d)和晚期(伤后 1 年)的临床检查和随访后,得出了包含 5 个变量的预后预测模型,即:

基金项目: 陕西省重点研发计划(编号: 2020ZDLSF02-05; 2021ZDLSF02-10); 空军军医大学珠峰工程项目(编号: 2018RCFC02)

第一作者简介: 男(1996-), 硕士研究生在读, 研究方向: 脊髓损伤标志物

电话: (029)84775288 E-mail: 1053631574@qq.com

通讯作者: 王哲 E-mail: wangzhe@fmmu.edu.cn; 胡学昱 E-mail: huxueyu@fmmu.edu.cn

年龄(<65 岁或>65 岁)、伤后 15d 内股四头肌(L3)、腓肠肌(S1)的运动评分,以及 L3 和 S1 相应支配区域皮肤轻触觉评分,此预测模型与患者康复后期行走能力(自主行走、辅助行走、行走障碍)之间有较高的相关性,并且其对 99 例 SCI 患者康复后期的行走能力做出了准确的预测。之后 Hicks 等<sup>[5]</sup>将其简化为只含有 3 个变量的预后预测模型,即年龄(<65 岁或>65 岁)、伤后 15d 内 L3 和 S1 相应支配区域皮肤轻触觉评分。然而有学者<sup>[6,7]</sup>在对这两种预测模型进行分析后认为,此模型预测准确率高是由于样本中轻症(ASIA D 级)和重症(ASIA A 级)患者比例较高;并进一步发现此模型在严重程度差别不大(ASIA B、C 级)的患者之间以及同一 ASIA 分级内的区分能力较差,这一点大大限制了其在临床中的适用性。因此, Tanadini 等<sup>[8]</sup>在此研究的基础上进一步改善分组标准,将 C4~C6 运动感觉完全受损的 SCI 患者(ASIA A 级),通过无差别递归划分的方法将其进一步分为不同的亚组,然后在早期(<2 周)临床评估的基础上对不同亚组患者的预后进行预测,结果发现这些不同亚组的 SCI 患者表现出更加一致的恢复轨迹。这表明使用神经功能评分系统的同时辅以更加科学的分组方法,将大幅度提高预后评估的准确性。

#### 1.2 神经电生理检查

神经传导测量、运动诱发电位(motor-evoked potential, MEP)、体感诱发电位(somatosensory-evoked potentials, SEP)和表面肌电图(surface electromyography, SEMG)等神经电生理学技术,由于其可以对神经功能进行定量测量,并可提供较为客观准确的数据,因此,众多研究者将其作为评估 SCI 患者损伤程度和预后的工具,并证实其具有很高的临床应用价值<sup>[9,10]</sup>。2018 年, Hupp 等<sup>[11]</sup>通过研究证明,在神经功能学检查中加入越多的电生理数据,对患者预后的评估就越准确,并建议 SCI 治疗过程中配合神经电生理评估手段,可以对治疗方法的有效性进行评估,从而制定个体化治疗方案,达到改善预后的目的。da Silva 等<sup>[12]</sup>在光生物调节治疗 SCI 的研究中,将神经电生理检查作为评估指标,证实了光生物调节治疗具有改善神经功能的疗效。刘晓广等<sup>[13]</sup>同样通过神经电生理检查比较不同康复治疗之间 SCI 患者预后差异,同时结合 AIS 神经功能评分,使得研究结果的准确性明显提高。以上研究表

明,神经电生理学检查可较准确地反映 SCI 患者的神经功能状态。但其无法像神经功能学评分那样独立直观且精细的分辨出神经损伤程度,因此,SCI 患者的评估需要多种评估方法的相互结合才能更为精准。

### 1.3 影像学检查

影像学检查是临床中对 SCI 患者进行诊断评估的重要手段,尤其 MRI 可通过不同成像序列实现 SCI 范围和程度评估,已成为 SCI 损伤程度评估、预后判断和疗效评估的重要工具。

**1.3.1 T1 加权(T1W)和 T2 加权(T2W)** 临床中通过在 T1W 和 T2W 序列成像中测量最大椎管受压(maximum canal compromise,MCC)、最大脊髓受压(maximum spinal cord compression,MSCC)、髓内病变长度(intramedullary lesion length,IMLL)等数据,来对 SCI 患者的预后进行评估<sup>[14]</sup>。MCC:在矢状位 T1W 的图像上,损伤最严重节段椎管的前后径与最接近正常节段椎管前后径的比值;MSCC:在矢状位 T2W 的图像上,损伤最严重节段对应脊髓直径与正常节段对应脊髓直径的比值;IMLL:在矢状位 T2W 的图像上,脊髓内高信号区域头尾端之间的长度。Skeers 等<sup>[15]</sup>与 Furlan 等<sup>[16]</sup>通过分析各 ASIA 分级患者的 MCC 与 MSCC 发现,ASIA A 级的患者的 MSCC 中位数明显大于 ASIA D 级的患者,ASIA A 级与 ASIA C 级患者的 MCC 中位数不管在初始和最终评估中都存在显著差异,并进一步通过随访发现 MCC 和 MSCC 可以反映出 SCI 患者运动和感觉功能的变化,由此作者认为 MCC 和 MSCC 两种指标与 SCI 患者的损伤严重程度和神经预后密切相关。但 Martineau 等<sup>[17]</sup>通过分析 82 例 SCI 患者 MRI 的三个参数(髓内出血、MSCC、IMML)和初始 ASIA 分级与后期神经功能恢复情况(ASIA 运动评分、ASIA 等级是否提高、出院时是否达到 ASIA D 级或 E 级)的相关性后认为,虽然 MRI 测量参数在预测 SCI 患者的神经功能预后方面有较为出色的表现,但它的作用并不是决定性的,与单独使用初始 ASIA 分级对患者进行预后预测相比,两者在准确度方面并没有表现出较大的差异。同样 Mabray 等<sup>[18]</sup>通过对 25 例 SCI 患者的 MRI 参数与其神经功能预后的相关性进行研究后也发现了类似的结果。这些研究结果表明,MRI 虽然可以直观显示脊髓的损伤情况,但在评估神经功能分级和预后方面仍然存在一定的局限性。

随着研究的深入,Talbott 等<sup>[19]</sup>在 T2W 的基础上提出了脑与脊髓损伤中心分级(Brain and Spinal Injury Center Score,BASCI)(表 1),此分级用于 SCI 的诊断和对预后的预测,研究结果表明,治疗结束时 BASIC 0 级的患者中 ASIA E 级占 92%,BASIC 1 级的患者中 ASIA D 级或 E 级占 100%,BASIC 2 级的患者中 ASIA C 级或 D 级占 88%;BASIC 3 级的患者中 ASIA A 级或 B 级占 67%;BASIC 4 级的患者中 ASIA A 级占 100%,研究结果表明,与 MCC、MSCC、IMLL 相比,BASIC 分级是预测 SCI 患者损伤程度和预后的更好指标,并且更适用于临床。

近年来,多位研究者通过在 T2W 图像上测量腹侧和背侧的组织桥的宽度来使影像学评估方法进一步量化,研究发现,腹侧和背侧组织的保留程度与患者的康复和电生理数据成正比,并与患者的行走能力密切相关,而且损伤后 1 个月的组织桥宽度与后期神经功能的恢复程度也密切相关<sup>[20-22]</sup>。Vallotton 等<sup>[23]</sup>进一步研究发现,腹侧组织桥与运动功能显著相关,背侧组织桥与感觉功能显著相关,因此可以将其单独分为预测感觉和运动功能的特异性指标。上述所有研究结果显示,影像学评估精细化是 SCI 患者预后评估研究的一个方向。

**1.3.2 弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)** 与 T1W 和 T2W 序列成像相比,DTI 可以更敏感地表现出神经细微结构的损伤(轴突损伤、脱髓鞘改变),并可以对神经损伤进行定量测量。DTI 中包含分数各向异性(fractional anisotropy,FA)、轴向弥散系数(axial diffusivity,AD)、径向弥散系数(radial diffusivity,RD)和平均弥散系数(mean diffusivity,MD)等常用指标,并且不同指标对轴突的病理改变表现出不同程度的敏感性和特异性<sup>[24]</sup>,因此可作为一种前瞻性定量成像方法对 SCI 的预后进行评估。2018 年,Song 等<sup>[25]</sup>分别通过无创(DTI)和有创(取出组织样本)方法对 SCI 大鼠模型的幸存白质范围进行测量,发现两种方法的测量结果相似,因此表明 DTI 在无创评估神经纤维束完整性方面是可行的。研究者进一步发现,健康组和 SCI 组之间的 DTI 参数存在差异,特别是 SCI 组的 MD 值增加,表明神经纤维束内组织紊乱,FA 值降低,表示轴突和髓鞘数量的减少,可以看出这些参数与 SCI 损伤程度密切相关<sup>[26]</sup>。此外,Zhao 等<sup>[27]</sup>通过对慢性 SCI 大鼠模型研究发现,DTI 指标与组织学检查结果(SCI 严重程度)和运动学评估结果(BBB 评分)有密切的相关性,并认为 DTI 参数可以反映慢性 SCI 后脊髓实质的病理状态,并可反映慢性 SCI 大鼠的远期运动功能预后情况。在临床试验中,Shabani 等<sup>[28]</sup>通过对 15 例 SCI 患者(12 例慢性、3 例急性)C1-2 处的 FA 值与初始和 1 年后的 ASIA 评分进行比较发现,所有患者的 FA 值与 1 年时的 ASIA 评分成正相关,但只有慢性 SCI 患者表现出了统计学差异,因此研究者认为,慢性 SCI 患者的 FA 值与损伤程度和长期预后密切相关。同样,Singh 等<sup>[29]</sup>在对急性 SCI 患者研究后得出了类似的结果,证明了 DTI 在预测急性 SCI 患者预后中的作用。在临床应用方面,Shanmuganathan 等<sup>[30]</sup>通过对 20 例 SCI 患

表 1 BASCI 分级<sup>[19]</sup>

| 影像学特点 |                                     |
|-------|-------------------------------------|
| 0级    | 无明显信号异常                             |
| 1级    | T2 高信号范围基本与中央脊髓灰质一致                 |
| 2级    | T2 高信号超出了中央灰质边缘,但在轴位成像上并未涉及整个脊髓横向范围 |
| 3级    | 脊髓内可见弥漫性高信号,并涉及整个脊髓横向范围             |
| 4级    | 脊髓内弥漫性高信号并叠加低信号,低信号与脊髓出血一致          |

者进行随访,纵向研究比较了传统 MRI 和 DTI 对颈髓损伤患者神经功能预后的预测能力,并未发现 DTI 在预测预后方面表现出更高的准确性,出现这样的结果可能和样本量不足与各组严重程度不同患者分布不均有关,有待于今后更大样本量的研究对其结果进行验证。但在事实上 DTI 提高了影像学评估的量化程度和直观程度,使得利用影像学进行预后评估变得更加准确。

综上所述,神经功能评分、神经电生理检查和影像学检查在不断地量化和细化评估指标,相互结合使其对 SCI 患者预后判断的准确性也越来越高,但上述评估方法都受到检查者熟练程度、设备使用熟练程度及设备精确度的影响,且急性 SCI 患者往往需要一系列的急救处理,神经电生理和 MRI 检查往往难以同步应用。所以在此基础上研究者们提出了 SCI 生物标志物,其在客观性、量化性、时效性方面更优于临床评估方法。

## 2 生物标志物

由于血脊屏障的破坏,SCI 的每个病理生理阶段都伴随着某些化学物质的升高或降低,此机制就对 SCI 患者病情的评估创造了条件,且生物标志物不受患者自身状态与检测人员的影响,结果相对客观程度与量化程度较高<sup>[31]</sup>。通过查阅文献,本文只将临床实用性与稳定性较高的标志物作为重点进行叙述。这些标志物大致分为:结构性生物标志物、炎性生物标志物以及近期研究较多的 microRNA。

### 2.1 结构性生物标志物

结构性生物标志物主要是由不同细胞(神经元、胶质细胞)产生的特异性蛋白组成,其对 SCI 患者预后的评估具有较高的指导意义。

神经微丝蛋白(neurofilaggrins, NFs)是神经轴突骨架中最丰富的蛋白,其主要参与调节轴向运输和神经信号的传递,在哺乳动物中 NFs 一般分为低分子量 NF(neurofilament-light chain, NF-L)、中分子量 NF(neurofilament-medium chain, NF-M)、高分子量 NF(neurofilament-heavy chain, NF-H)三种亚型, NFs 的半衰期很长,尤其是磷酸化的 NF-H(pNF-H)最高可达 10 周左右<sup>[32]</sup>, NF-L 也具有相同的特性,所以 NF-L 和 pNF-H 是 SCI 中研究较多的生物标志物。2015 年, Ahadi 等<sup>[33]</sup>对 26 例急性 SCI 患者和 9 例单纯骨折患者伤后 24h、48h、72h 血清中 pNF-H 和其他结构性标志物的浓度进行测量,发现急性 SCI 组患者比单纯骨折组明显升高,并认为在损伤后 48h 之内,血清中 pNF-H 的浓度可以预测并评估 SCI 的存在和严重程度。Pouw 等<sup>[34]</sup>对 SCI 患者脑脊液中的 pNF-H 等标志物进行研究,发现完全运动障碍患者(ASIA A、B 级)脑脊液中的 pNF-H 等标志物比不完全运动障碍患者(ASIA C、D 级)明显升高。邓晓冬等<sup>[35]</sup>对脊柱爆裂骨折伴 SCI 患者与健康对照组的血清标志物与炎性因子对比发现,SCI 的血清 pNF-H 等结构性标志物的浓度均高于健康组,且治疗前明显高于其他时间段。在预测预后方面, Kuhle 等<sup>[36]</sup>在对不

同损伤程度的 SCI 患者和对照组的血清 NF-L 浓度进行纵向比较后发现,SCI 患者血清中 NF-L 的浓度与其损伤严重程度和神经预后密切相关,并通过研究更进一步发现患者血清 NF-L 的浓度与其运动功能预后的相关程度最高。由此可以看出 pNF-H 与 NF-L 在血清和脑脊液中的浓度可以反映出 SCI 患者的严重程度,并在 SCI 患者的预后预测方面有一定的实用价值。

星形胶质细胞中发现的中间丝蛋白胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP),是公认反映中枢神经系统损伤的标志物,因此其在 SCI 方面也有作为标志物的潜力。2017 年, Kwon 等<sup>[37]</sup>研究发现,SCI 后 24h 内伤情越严重脑脊液中 GFAP 浓度越高,而且在受伤后 6 个月内, ASIA 分级改善的患者比未改善的患者脑脊液中的 GFAP 水平低,最后测出包含 GFAP 在内的预测模型总体准确率为 83.3%,在颈 SCI 组中的准确率为 86.7%,在胸段 SCI 组的准确率为 94.4%。同样, Dalkilic 等<sup>[38]</sup>对 SCI 患者进行随访发现, ASIA 分级改善的 SCI 患者伤后 24h 脑脊液 GFAP 水平明显低于未改善的患者。以上研究证明,血清或脑脊液中 GFAP 的浓度不仅与 SCI 严重程度密切相关,还可反映出患者的预后情况。

S100 $\beta$  是一种参与调节钙稳态、酶活性、细胞增殖和分化等多种生理功能的蛋白质,可在神经损伤急性期释放到血液和脑脊液中, S100 $\beta$  以其自身的特性,很早就得到了研究者的关注。2005 年, Loy 等<sup>[39]</sup>研究显示脊髓严重挫伤后 6h,大鼠血清和脑脊液中的 S100 $\beta$  水平较对照组显著升高,提示 s100 $\beta$  可能是 SCI 的一种急性标志物。在临床实验中, Pouw 等<sup>[34]</sup>通过对 SCI 患者的脑脊液进行研究,发现脑脊液中 s100 $\beta$  浓度与损伤严重程度相关,完全运动障碍患者(ASIA A、B 级)的脑脊液中 S100 $\beta$  的浓度明显高于部分运动障碍患者(ASIA C、D 级)。在 s100 $\beta$  对患者预后的预测方面, Du 等<sup>[40]</sup>通过对两组不同恢复程度的 SCI 患者,在伤后即刻和伤后两周进行血清 s100 $\beta$  浓度动态监测后发现,两组伤后血清 S100 $\beta$  水平均升高,伤后第 4 天达到高峰;伤后 2 周分别降至  $1.14 \pm 0.64 \mu\text{g/L}$  和  $1.97 \pm 0.98 \mu\text{g/L}$ ,并测算出 S100 $\beta$  预测 SCI 患者预后的敏感性和特异性分别为 71.79% 和 66.67%,由此认为血清 s100 $\beta$  水平可对患者预后进行评估,并且其临界值为  $1.67 \mu\text{g/L}$ 。S100 $\beta$  和 GFAP 都来源于神经胶质细胞,都与 SCI 患者的严重程度和预后相关性较高,并且都展现出较高的特异性。

神经元特异性烯醇化酶(neuron specific enolase, NSE)是一种在神经元胞浆中参与糖酵解过程的蛋白。许多研究者都将其作为神经元损伤的生物标志物进行研究。2014 年, Li 等<sup>[41]</sup>通过对 SCI 大鼠模型研究证明,损伤部位神经元中 NSE 的表达是增加的,并且认为其可能与 SCI 后小胶质细胞和星形胶质细胞的增殖有关。其他多项临床研究也发现了血清 NSE 与患者的神经损伤有关,即检测到在发生创伤后患者血清 NSE 会立即升高,但它无法在

不同损伤程度的患者中形成明显的趋势,进而无法准确辨别不同程度的损伤<sup>[39,42]</sup>。NSE 也具有评估 SCI 患者预后的潜力,Du 等<sup>[40]</sup>研究发现,与预后不良的 SCI 患者相比,预后良好的患者血清中 NSE 的浓度显著降低。然而 De Mello Rieder 等<sup>[43]</sup>将 52 例 SCI 患者受伤后 2、7d 血清 NSE 浓度和 6 个月的随访结果与健康对照组比较,发现血清 NSE 浓度与患者的长期或短期预后无关。两项实验得到了相反的结果,但综合上述所有研究结果,表明 NSE 对 SCI 的预后预测能力有一定的价值,但特异性不高。

微管相关蛋白 Tau 是一种具有稳定神经骨架(微管)作用,并在神经元内高度表达的蛋白质,因其参与阿尔兹海默病的发病机制而得到了广泛的研究和关注<sup>[44]</sup>。Tau 蛋白在细胞外表达水平的增加,可能是神经损伤的征兆,因此它具有作为 SCI 标志物的潜力。在对动物 SCI 损伤模型和 SCI 患者的临床研究发现,血清或脑脊液中的 Tau 蛋白浓度升高代表着神经的损伤,并且其浓度水平与损伤严重程度相关,此外其浓度水平也与患者的长期预后有关,一些研究报道了 Tau 蛋白在 SCI 严重程度的诊断和预测预后方面的潜力<sup>[37,45,46]</sup>,但目前针对此蛋白在 SCI 方面的研究较少,还需更多的研究验证其稳定性和特异性,因此 Tau 蛋白很可能成为今后研究的一个方向。

## 2.2 炎性标志物

炎性生物标志物是由不同类型的炎性细胞上调或分泌的,它们在 SCI 的继发性损伤中为机体带来更大的伤害,因此炎性生物标志物并不是评估神经损伤的特异性因子,而是 SCI 后继发全身炎症反应的表现<sup>[47]</sup>。在 SCI 中研究较多的两种炎性标志物为白细胞介素白介素素(interleukin,IL)家族与单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1,MCP-1)。

IL 是一个庞大的细胞因子家族,参与多种免疫应答过程,其中 IL-6 和 IL-8 是在 SCI 的诊断评估方面被研究最多的促炎因子,因其特性逐渐成了最有研究意义的炎性生物标志物。根据多项研究报道,IL-6 在 SCI 损伤的急性期和亚急性期升高,并呈现严重程度依赖性,而且在长期随访研究中发现,AIS 等级降低患者的 IL-6 水平明显低于 ASIA 等级无变化的患者,这表现出了 IL-6 在预测预后方面的潜力,IL-8 也被发现有同样的潜力,而且拥有更高的相关性<sup>[37,38,43]</sup>。

MCP-1 是一种可由不同类型细胞产生的趋化因子,是免疫反应中不可或缺的细胞因子<sup>[48]</sup>。多项研究表明,SCI 早期可在血液或脑脊液中监测到 MCP-1 的升高,并且 MCP-1 还可以预测 SCI 患者的预后情况<sup>[37,49]</sup>。然而,Casha 等<sup>[50]</sup>研究发现,虽然 MCP-1 在损伤早期可以被监测到升高,但 MCP-1 与患者的预后无相关性。显然 MCP-1 在预测 SCI 患者预后方面存在争议,但这也可能成为一个潜在的研究方向。

虽然炎性标志物与结构性标志物相似,都可以改善临床对 SCI 患者的评估,但炎性标志物的本质是全身炎症

反应,与结构性标志物相比其稳定性和特异性相对较差。

## 2.3 microRNA

microRNA 是一种短链非编码 RNA,因其参与了 SCI 后炎症、神经可塑性、轴突和神经元再生过程的调控,吸引了很多研究人员的注意<sup>[51,52]</sup>。由于 SCI 后 microRNA 表达谱的改变(microRNA 吸收光谱)可以在血液和脑脊液中被检测出,其结果可在一定程度上反映出不同损伤阶段的特点,因而 microRNA 就可以作为 SCI 的潜在标志物<sup>[53-55]</sup>。2019 年,Xu 等<sup>[56]</sup>通过研究 SCI 大鼠模型发现,一种 microRNA(miR-124)与 SCI 大鼠的神经功能预后密切相关,即神经功能预后越差的大鼠体内 miR-124 下调越显著,而使 miR-124 过表达则可在一定程度上改善 SCI 大鼠的后期神经功能恢复情况。在临床研究中,Tigchelaar 等<sup>[57]</sup>在对 39 例 SCI 患者和 5 例非 SCI 患者的血液及脑脊液进行测序研究后发现,SCI 组患者脑脊液有 190 种 microRNA 发生了显著改变,而血清中有 19 种,其中有 11 种是两个标本中共有的,伤后 24h 脑脊液中 microRNA 的表达谱可准确识别患者后期 ASIA 分级是否改善,并且识别的准确性高达 75%,其中 miR-423-3p 是预测 SCI 患者 6 个月后 ASIA 等级是否改善的关键 microRNA。以上结果显示出了 microRNA 在评估预后方面的效用,然而由于 microRNA 的差异性表达在血液中的敏感度较差,如果检测技术可以更进一步发展,那么 microRNA 将可能成为较有前景的评估方法。

## 3 总结

SCI 是一种复杂的疾病,它的发生机制和转归往往与多种因素有关,虽然本文介绍了 SCI 中研究较多的几种评估方法,并且研究结果证明其在 SCI 患者的诊断和预后预测方面确实有一定的意义,但它们本身的独立性和稳定性较差,这就限制了它们在临床中的广泛应用;相比之下,传统临床评估方法虽然易用性强,但诊断效能较差,易受多种因素影响。因此,可以将几者相结合,组成多模式评估模型,这不仅可以弥补新兴评估方法的局限性,还可对传统评估方法进行优化和提升,并能极大的提升针对个体评估结果的准确性,进而可更好地把握患者的康复轨迹,并制定出长远、个性化的治疗方案,避免过度治疗或盲目治疗,帮助患者尽早融入社会与生活。多模式评估模型的建立可能是这些新兴评估方法未来应用于临床的一种方式,这就需要以后对更大样本量的数据进行研究,以验证多模式评估模型的实用性。

## 4 参考文献

1. Curt A, Van Hedel HJ, Klaus D, et al. Recovery from a spinal cord injury: significance of compensation, neural plasticity, and repair[J]. J Neurotrauma, 2008, 25(6): 677-685.
2. ASIA and ISCoS International Standards Committee. The 2019 revision of the International Standards for Neurological Classi-

- fication of Spinal Cord Injury(ISNCSCI): What's new[J]. *Spinal Cord*, 2019, 57(10): 815–817.
3. Evaniew N, Sharifi B, Waheed Z, et al. Correction: the influence of neurological examination timing within hours after acute traumatic spinal cord injuries: an observational study[J]. *Spinal Cord*, 2020, 58(2): 255.
  4. van Middendorp JJ, Hosman AJ, Donders AR, et al. A clinical prediction rule for ambulation outcomes after traumatic spinal cord injury: a longitudinal cohort study [J]. *Lancet*, 2011, 377(9770): 1004–1010.
  5. Hicks KE, Zhao Y, Fallah N, et al. A simplified clinical prediction rule for prognosticating independent walking after spinal cord injury: a prospective study from a Canadian multicenter spinal cord injury registry[J]. *Spine J*, 2017, 17(10): 1383–1392.
  6. Phan P, Budhram B, Zhang Q, et al. Highlighting discrepancies in walking prediction accuracy for patients with traumatic spinal cord injury: an evaluation of validated prediction models using a Canadian Multicenter Spinal Cord Injury Registry [J]. *Spine J*, 2019, 19(4): 703–710.
  7. Engel-Haber E, Zeilig G, Haber S, et al. The effect of age and injury severity on clinical prediction rules for ambulation among individuals with spinal cord injury[J]. *Spine J*, 2020, 20(10): 1666–1675.
  8. Tanadini LG, Steeves JD, Hothorn T, et al. Identifying homogeneous subgroups in neurological disorders: unbiased recursive partitioning in cervical complete spinal cord injury [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2014, 28(6): 507–515.
  9. Kuhn F, Halder P, Spiess MR, et al. One-year evolution of ulnar somatosensory potentials after trauma in 365 tetraplegic patients: early prediction of potential upper limb function[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(10): 1829–1837.
  10. Hug A, Schuld C, Mürle B, et al. Ulnar nerve integrity predicts 1-year outcome in cervical spinal cord injury[J]. *Neurol Res Pract*, 2019, 1: 11.
  11. Hupp M, Pavese C, Bachmann LM, et al. Electrophysiological multimodal assessments improve outcome prediction in traumatic cervical spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(24): 2916–2923.
  12. da Silva FC, Gomes AO, da Costa Palácio PR, et al. Photobiomodulation improves motor response in patients with spinal cord injury submitted to electromyographic evaluation: randomized clinical trial[J]. *Lasers Med Sci*, 2018, 33(4): 883–890.
  13. 刘晓广, 杨学民, 龚雷, 等. 水中步行训练对脊髓损伤患者下肢表面肌电和神经功能的效果[J]. *中国康复理论与实践*, 2017, 23(5): 599–602.
  14. Parthiban J, Zileli M, Sharif SY. Outcomes of spinal cord injury: WFNS Spine Committee Recommendations[J]. *Neurospine*, 2020, 17(4): 809–819.
  15. Skeers P, Battistuzzo CR, Clark JM, et al. Acute thoracolumbar spinal cord injury: relationship of cord compression to neurological outcome[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2018, 100(4): 305–315.
  16. Furlan JC, Kailaya-Vasan A, Aarabi B, et al. A novel approach to quantitatively assess posttraumatic cervical spinal canal compromise and spinal cord compression [J]. *Spine*, 2011, 36(10): 784–793.
  17. Martineau J, Goulet J, Richard-Denis A, et al. The relevance of MRI for predicting neurological recovery following cervical traumatic spinal cord injury[J]. *Spinal Cord*, 2019, 57(10): 866–873.
  18. Mabray MC, Talbott JF, Whetstone WD, et al. Multidimensional analysis of magnetic resonance imaging predicts early impairment in thoracic and thoracolumbar spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(10): 954–962.
  19. Talbott JF, Whetstone WD, Readdy WJ, et al. The Brain and spinal injury center score: a novel, simple, and reproducible method for assessing the severity of acute cervical spinal cord injury with axial T2-weighted MRI findings[J]. *J Neurosurg Spine*, 2015, 23(4): 495–504.
  20. Pfyffer D, Huber E, Sutter R, et al. Tissue bridges predict recovery after traumatic and ischemic thoracic spinal cord injury[J]. *Neurology*, 2019, 93(16): e1550–e1560.
  21. Huber E, Lachappelle P, Sutter R, et al. Are midsagittal tissue bridges predictive of outcome after cervical spinal cord injury?[J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(5): 740–748.
  22. Pfyffer D, Vallotton K, Curt A, et al. Predictive value of midsagittal tissue bridges on functional recovery after spinal cord injury[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2021, 35(1): 33–43.
  23. Vallotton K, Huber E, Sutter R, et al. Width and neurophysiologic properties of tissue bridges predict recovery after cervical injury[J]. *Neurology*, 2019, 92(24): e2793–e2802.
  24. Edwards LJ, Kirilina E, Mohammadi S, et al. Microstructural imaging of human neocortex in vivo[J]. *Neuroimage*, 2018, 182: 184–206.
  25. Song W, Song G, Zhao C, et al. Testing pathological variation of white matter tract in adult rats after severe spinal cord injury with MRI [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 4068156.
  26. Seif M, Gandini Wheeler-Kingshott CA, Cohen-Adad J, et al. Guidelines for the conduct of clinical trials in spinal cord injury: neuroimaging biomarkers[J]. *Spinal Cord*, 2019, 57(9): 717–728.
  27. Zhao Y, Zheng Y, Xiao Z, et al. Diffusion tensor imaging in the evaluation of the long-term efficacy of HBO2 therapy in rats after traumatic spinal cord injury [J]. *Undersea Hyperb Med*, 2020, 47(3): 435–443.
  28. Shabani S, Kaushal M, Budde M, et al. Correlation of magnetic resonance diffusion tensor imaging parameters with American Spinal Injury Association score for prognostication and long-term outcomes[J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 46(3): E2.

29. Singh R, Magu S, Baskar A, et al. Correlation of clinical findings in acute spinal injury patients with magnetic resonance including diffusion tensor imaging and fiber tractography[J]. *Spine Surg Relat Res*, 2020, 4(4): 305–313.
30. Shanmuganathan K, Zhuo J, Bodanapally UK, et al. Comparison of acute diffusion tensor imaging and conventional magnetic resonance parameters in predicting long-term outcome after blunt cervical spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(3): 458–465.
31. Leister I, Haider T, Mattiassich G, et al. Biomarkers in traumatic spinal cord injury—technical and clinical considerations: a systematic review [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34(2): 95–110.
32. Yuan A, Rao MV, Veeranna, et al. Neurofilaments and neurofilament proteins in health and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(4): a018309.
33. 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*, 2015, 40(14): E823–E830.
34. 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.
35. 邓晓冬, 李跃辉, 钟晓. 脊柱爆裂性骨折伴脊髓损伤患者围术期血清炎症与神经功能指标的变化[J]. *海南医学院学报*, 2014, 20(5): 670–672.
36. 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.
37. 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.
38. Dalkilic T, Fallah N, Noonan VK, et al. Predicting injury severity and neurological recovery after acute cervical spinal cord injury: a comparison of cerebrospinal fluid and magnetic resonance imaging biomarkers[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(3): 435–445.
39. Loy DN, Sroufe AE, Pelt JL, et al. Serum biomarkers for experimental acute spinal cord injury: rapid elevation of neuron-specific enolase and S-100 $\beta$  [J]. *Neurosurgery*, 2005, 56(2): 391–397.
40. Du W, Li H, Sun J, et al. The prognostic value of serum neuron specific enolase (NSE) and S100 $\beta$  level in patients of acute spinal cord injury [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 4510–4515.
41. Li M, Wen H, Yan Z, et al. Temporal-spatial expression of ENOLASE after acute spinal cord injury in adult rats [J]. *Neurosci Res*, 2014, 79: 76–82.
42. Leister I, Altendorfer B, Maier D, et al. Serum levels of GFAP and NfL are related to the neurological impairment and spinal edema after traumatic spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(24): 3431–3439.
43. de Mello Rieder M, Oses JP, Kutchak FM, et al. Serum biomarkers and clinical outcomes in traumatic spinal cord injury: prospective Cohort study [J]. *World Neurosurgery*, 2019, 122: e1028–e1036.
44. Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 167: 231–255.
45. 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.
46. 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(16): 1929–1941.
47. Albayar AA, Roche A, Swiatkowski P, et al. Biomarkers in spinal cord injury: prognostic insights and future potentials [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 27.
48. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview[J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2009, 29(6): 313–326.
49. Heller RA, Raven TF, Swing T, et al. CCL-2 as a possible early marker for remission after traumatic spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2017, 55(11): 1002–1009.
50. Casha S, Rice T, Stirling DP, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in human spinal cord injury from a phase II minocycline trial[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(16): 1918–1928.
51. Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281–297.
52. Martirosyan NL, Carotenuto A, Patel AA, et al. The role of microRNA markers in the diagnosis, treatment, and outcome prediction of spinal cord injury[J]. *Front Surg*, 2016, 3: 56.
53. Park J, Yi D, Jang J, et al. The value of microRNAs as an indicator of the severity and the acute phase of spinal cord injury[J]. *Ann Rehabil Med*, 2019, 43(3): 328–334.
54. Li F, Zhou MW. MicroRNAs in contusion spinal cord injury: pathophysiology and clinical utility [J]. *Acta Neurol Belg*, 2019, 119(1): 21–27.
55. Ding SQ, Chen YQ, Chen J, et al. Serum exosomal microRNA transcriptome profiling in subacute spinal cord injured rats[J]. *Genomics*, 2020, 112(6): 5086–5100.
56. Xu Z, Zhang K, Wang Q, et al. MicroRNA-124 improves functional recovery and suppresses Bax-dependent apoptosis in rats following spinal cord injury[J]. *Mol Med Rep*, 2019, 19(4): 2551–2560.
57. Tigchelaar S, Gupta R, Shannon CP, et al. MicroRNA biomarkers in cerebrospinal fluid and serum reflect injury severity in human acute traumatic spinal cord injury [J]. *J Neurotrauma*, 2019, 36(15): 2358–2371.

(收稿日期:2022-03-20 末次修回日期:2022-08-20)

(本文编辑 李伟霞)