

神经元特异性烯醇化酶与急性颅脑创伤患者预后关系研究

刘云阳 马景鑑 李晋 贾睿超

【摘要】 目的 探讨急性颅脑创伤患者血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达变化与病情严重程度和预后关系。方法 共 89 例急性颅脑创伤患者根据入院时 Glasgow 昏迷量表(GCS)评分分为轻型、中型、重型和特重型颅脑创伤组,于伤后 12 h 内分别检测血清(89 例)和脑脊液(18 例)神经元特异性烯醇化酶表达水平, Spearman 秩相关分析评价其与颅脑创伤程度和预后的相关性。结果 与对照组相比,颅脑创伤各组患者血清神经元特异性烯醇化酶表达水平升高(均 $P < 0.05$),且特重型组和重型组高于中型组和轻型组(均 $P < 0.05$)。脑挫裂伤患者血清神经元特异性烯醇化酶表达水平高于弥漫性轴索损伤($P = 0.025$)、硬膜下血肿($P = 0.031$)和硬膜外血肿患者($P = 0.021$)。血清神经元特异性烯醇化酶表达水平与 GCS 评分($r_s = -0.327, P = 0.024$)和 Glasgow 预后分级评分($r_s = -0.252, P = 0.049$)均呈负相关关系。特重型和重型颅脑创伤患者脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达水平均高于血清($P = 0.039, 0.031$)。结论 神经元特异性烯醇化酶表达变化可以作为辅助评价急性颅脑创伤程度、分型诊断和判断预后的实验室指标,且脑脊液神经元特异性烯醇化酶水平较血清更敏感。

【关键词】 磷酸丙酮酸水合酶; 脑损伤; 预后

The relationship between neuron-specific enolase and prognosis of patients with acute traumatic brain injury

LIU Yun-yang¹, MA Jing-jian², LI Jin², JIA Rui-chao²

¹Grade 2012, Graduate School, Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

²Department of Neurosurgery, Tianjin First Center Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: MA Jing-jian (Email: jingjian212672@sina.com)

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between neuron-specific enolase (NSE) levels in serum and cerebrospinal fluid (CSF) of patients with acute traumatic brain injury (TBI) and the prognosis of TBI patients. **Methods** A total of 89 patients with acute TBI were divided into light, medium, heavy and severe TBI groups based on admission Glasgow Coma Scale (GCS) score. Serum NSE expression levels were detected in all cases and NSE levels in CSF were detected in 18 cases within 12 h after TBI. The expression levels of serum NSE in 20 normal people, except cases of lung disease and nervous system damage, were detected as a control group. **Results** Compared with the control group, serum NSE expression levels of patients in each TBI group were elevated ($P < 0.05$, for all), and the NSE levels in severe and heavy TBI groups were higher than that in medium and light groups ($P < 0.05$, for all). The serum NSE expression levels of patients with cerebral contusion were higher than that of patients with diffuse axonal injury (DAI, $P = 0.025$), subdural hematoma ($P = 0.031$) and epidural hematoma ($P = 0.021$). Serum NSE expression levels were negatively correlated with GCS score ($r_s = -0.327, P = 0.024$) and Glasgow Outcome Scale (GOS) score ($r_s = -0.252, P = 0.049$). The NSE expression levels of CSF in severe and heavy TBI patients were higher than that of serum ($P = 0.039, 0.031$). **Conclusions** NSE expression changes can be evaluated as an auxiliary indicator in reflecting the degree of acute TBI, typing diagnosis and prognostic evaluation, and NSE levels of CSF is more sensitive than that of serum.

【Key words】 Phosphopyruvate hydratase; Brain injuries; Prognosis

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.03.013

作者单位: 300070 天津医科大学研究生院 2012 级(刘云阳); 300192 天津市第一中心医院神经外科(马景鑑, 李晋, 贾睿超)

通讯作者: 马景鑑 (Email: jingjian212672@sina.com)

急性颅脑创伤(TBI)是导致青壮年死亡和终身残疾的重要原因,给社会和家庭带来沉重负担,是全世界面临的公共健康与社会经济问题^[1]。急性颅脑创伤及其并发症严重影响患者生活质量,甚至直接威胁患者生命,因此,颅脑创伤的及时救治即显得尤为重要,目前对急性颅脑创伤患者的病情评价和预后判断主要依靠Glasgow昏迷量表(GCS)和影像学资料,尚无相关实验室指标^[2]。近年研究发现,血液和脑脊液神经元特异性烯醇化酶(NSE)表达变化可以作为敏感的病理学标志物和中枢神经系统损伤定量指标^[3]。本研究探讨血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达变化与急性颅脑创伤程度和预后之间的关系,旨在为临床评价急性颅脑创伤程度、分型诊断和判断预后提供实验室依据。

资料与方法

一、临床资料

1. 病例选择 (1)纳入标准:有明确的首次颅脑创伤史,受伤至入院时间 ≤ 12 h,且经头部CT检查证实存在明确的颅脑创伤或颅内出血。(2)排除标准:合并神经系统疾病、既往曾发生过颅脑创伤、有肺部肿瘤病史患者。

2. 一般资料 根据上述纳入与排除标准,选择2013年6月-2014年9月在天津市第一中心医院神经外科住院治疗的急性颅脑创伤患者共计89例,男性53例,女性36例;年龄16~69岁,平均 (36.51 ± 7.90) 岁;受伤至入院时间1~12 h,平均 (4.20 ± 2.25) h;致伤原因分别为车祸伤43例,高空坠落伤32例,重物砸伤9例,打击伤5例;入院时GCS评分为3~14分,平均 (8.50 ± 7.20) 分;头部CT显示弥漫性轴索损伤9例,脑挫裂伤17例[单发性9例、多发性(累及2个以上脑叶)8例],硬膜下血肿18例,硬膜外血肿11例。据入院时GCS评分分组:(1)特重型颅脑创伤组(GCS评分3~5分)。13例患者,男性9例,女性4例;年龄21~45岁,平均为 (30.60 ± 8.30) 岁;受伤至入院时间1~8 h,平均为 (3.25 ± 2.46) h。(2)重型颅脑创伤组(GCS评分6~8分)。18例患者,男性10例,女性8例;年龄18~51岁,平均 (37.82 ± 10.22) 岁;受伤至入院时间2~11 h,平均 (3.62 ± 3.50) h。(3)中型颅脑创伤组(GCS评分9~12分)。24例患者,男性18例,女性6例;年龄16~69岁,平均 (33.82 ± 9.73) 岁;受伤至入院时间1~12 h,平均 (4.62 ± 3.74) h。(4)轻型颅脑创伤组(GCS

评分13~15分)。34例患者,男性16例,女性18例;年龄16~50岁,平均 (29.86 ± 10.35) 岁;受伤至入院时间3~12 h,平均 (4.26 ± 4.75) h。(5)正常对照组(对照组)。选择同期在我院行体格检查的健康志愿者20例,男性10例,女性10例;年龄23~50岁,平均 (40.20 ± 12.20) 岁。各组受试者性别($\chi^2 = 9.153, P = 0.062$)、年龄($F = 4.130, P = 0.068$),以及颅脑创伤各组患者受伤至入院时间($F = 3.370, P = 0.072$)比较,差异均无统计学意义,具有可比性。

二、研究方法

1. 血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达水平检测 所有颅脑创伤患者均于入院12 h内、对照组受试者空腹抽取肘静脉血3 ml,离心半径5 cm、3000 r/min离心10 min,取上清,置-20℃以下冻存备用。本组有18例患者(特重型8例、重型10例)于入院12 h内腰椎穿刺留取脑脊液3 ml,于离心半径5 cm、3000 r/min离心10 min,取上清,置-20℃以下冻存备用。检测时取冻存的样品,预温至25℃,避免反复冻融,采用电化学发光法检测血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达水平。

2. 其他观察指标 入院后监测生命体征,完善神经系统查体,密切关注瞳孔、意识状态变化,动态评价GCS评分,实验室检查血常规、生化和凝血功能试验等项指标,伤后8 h内复查头部CT并根据病情动态监测CT。

3. 治疗与随访 本组89例患者中26例具备手术指征,分别施行开颅血肿清除术或开颅血肿清除术+去骨瓣减压术,6例术后死亡,死亡原因为颅内再出血(2例)、呼吸衰竭(3例)、大面积缺血性卒中(1例);4例出院后2个月内死亡,死亡原因分别为全面性强直-阵挛发作(1例)、恶病质(1例)、呼吸系统感染(2例);余63例予保守治疗,无一例死亡。生存的79例患者均病情稳定出院,住院时间7~56 d,平均 (30.82 ± 12.65) d;电话或门诊随访6个月,采用Glasgow预后分级(GOS)评价预后:5分,恢复良好;4分,轻残;3分,重残;2分,植物状态生存;1分,死亡。其中恢复良好和轻残均为预后良好。

三、统计分析方法

采用SPSS 13.0统计软件进行数据处理与分析。计数资料以率(%)或相对数构成比(%)表示,采用 χ^2 检验。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,两两比较行LSD-*t*检验。血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶水平与急性颅

表 1 不同颅脑创伤严重程度受试者血清神经元特异性烯醇化酶表达水平的比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

Table 1. Comparison of serum NSE expression levels of patients in different TBI severity groups ($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

Group	N	NSE	F value	P value
Control (1)	20	10.01 ± 2.82		
Light (2)	34	16.35 ± 9.67		
Medium (3)	24	32.62 ± 14.32	8.625	0.006
Heavy (4)	18	70.41 ± 17.78		
Severe (5)	13	81.27 ± 2.08		

NSE, neuron-specific enolase, 神经元特异性烯醇化酶

表 3 不同颅脑创伤类型受试者血清神经元特异性烯醇化酶表达水平的比较($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

Table 3. Comparison of serum NSE expression levels of patients in different TBI types ($\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$)

Group	N	NSE	F value	P value
Control (1)	20	10.01 ± 2.82		
DAI (2)	9	30.42 ± 10.26		
Cerebral contusion (3)	17	72.36 ± 23.58	3.081	0.027
Subdural hematoma (4)	18	40.76 ± 13.65		
Epidural hematoma (5)	11	26.37 ± 9.53		

NSE, neuron-specific enolase, 神经元特异性烯醇化酶; DAI, diffuse axonal injury, 弥漫性轴索损伤

表 2 不同颅脑创伤严重程度受试者血清神经元特异性烯醇化酶表达水平的两两比较

Table 2. Paired comparison of serum NSE levels of cases in different TBI severity groups

Paired comparison	t value	P value	Paired comparison	t value	P value
(1) : (2)	6.558	0.035	(2) : (4)	25.932	0.017
(1) : (3)	17.893	0.023	(2) : (5)	38.758	0.012
(1) : (4)	32.905	0.008	(3) : (4)	14.226	0.026
(1) : (5)	63.346	0.004	(3) : (5)	30.208	0.018
(2) : (3)	9.343	0.032	(4) : (5)	6.328	0.037

表 4 不同颅脑创伤类型受试者血清神经元特异性烯醇化酶表达水平的两两比较

Table 4. Paired comparison of serum NSE levels of cases in different TBI types

Paired comparison	t value	P value	Paired comparison	t value	P value
(1) : (2)	1.952	0.037	(2) : (4)	1.813	0.038
(1) : (3)	3.896	0.004	(2) : (5)	2.037	0.035
(1) : (4)	2.036	0.032	(3) : (4)	2.029	0.031
(1) : (5)	1.903	0.037	(3) : (5)	2.054	0.021
(2) : (3)	2.052	0.025	(4) : (5)	2.138	0.034

脑创伤患者预后的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、血清神经元特异性烯醇化酶表达变化

1. 不同 GCS 评分患者血清神经元特异性烯醇化酶表达水平的比较 与对照组相比, 颅脑创伤各组患者血清神经元特异性烯醇化酶表达水平升高 (均 $P < 0.05$), 其中特重型组和重型组患者高于中型组和轻型组 (均 $P < 0.05$; 表 1, 2), 表明血清神经元特异性烯醇化酶表达变化有助于评价患者颅脑创伤程度。

2. 不同 CT 表现患者血清神经元特异性烯醇化酶表达水平的比较 弥漫性颅脑创伤 (弥漫性轴索损伤) 与局灶性颅脑创伤 (包括脑挫裂伤、硬膜下血肿、硬膜外血肿) 患者血清神经元特异性烯醇化酶表达水平差异有统计学意义 ($P = 0.027$), 并以脑挫裂伤患者表达水平最高 (均 $P < 0.05$; 表 3, 4), 表明血清神经元特异性烯醇化酶表达变化有助于判断颅脑创伤类型。其中, 单发性脑挫裂伤患者血清神

经元特异性烯醇化酶水平为 $(65.78 \pm 15.65) \text{ ng/ml}$, 多发性脑挫裂伤患者为 $(74.52 \pm 17.51) \text{ ng/ml}$, 差异有统计学意义 ($t = 6.725, P = 0.043$), 表明血清神经元特异性烯醇化酶表达变化可以反映急性脑挫裂伤严重程度。

二、血清神经元特异性烯醇化酶表达变化与颅脑创伤程度和预后的相关性分析

1. 血清神经元特异性烯醇化酶表达变化与颅脑创伤程度的相关性分析 Spearman 秩相关分析显示, 血清神经元特异性烯醇化酶表达水平与 GCS 评分呈负相关关系 ($r_s = -0.327, P = 0.024$), 表明血清神经元特异性烯醇化酶水平越高、GCS 评分越低、脑组织损伤程度越重。

2. 血清神经元特异性烯醇化酶表达变化与预后的相关性分析 随访 6 个月, 死亡 10 例、重残 20 例、预后良好 (轻残和恢复良好) 59 例, 各组患者血清神经元特异性烯醇化酶表达水平差异有统计学意义 ($P = 0.034$, 表 5)。Spearman 秩相关分析显示, 血清神经元特异性烯醇化酶表达水平与 GOS 评分呈负相关 ($r_s = -0.252, P = 0.049$), 表明血清神经元特异性

表5 不同预后组患者血清神经元特异性烯醇化酶表达水平的比较($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

Table 5. Comparison of serum NSE expression levels of patients with different prognoses ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

Group	N	NSE	F value	P value
Die	10	80.31 ± 21.61		
Severe disability	20	56.36 ± 19.67	8.762	0.034
Good prognosis	59	20.71 ± 14.59		

NSE, neuron-specific enolase, 神经元特异性烯醇化酶

表6 特重型和重型颅脑创伤患者血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达水平的比较($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

Table 6. Comparison of serum and CSF NSE expression levels between patients with severe and heavy TBI ($\bar{x} \pm s$, ng/ml)

Group	N	Serum	CSF	t value	P value
Heavy	10	71.30 ± 16.89	81.16 ± 20.82	9.893	0.031
Severe	8	82.18 ± 20.17	90.52 ± 11.36	7.967	0.039

CSF, cerebrospinal fluid, 脑脊液

烯醇化酶水平越高、GOS评分越低、患者预后越差。

三、颅脑创伤患者血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达变化

特重型和重型颅脑创伤患者脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达水平均高于血清,且差异有统计学意义($P = 0.039, 0.031$;表6),表明脑脊液神经元特异性烯醇化酶水平较血清更能预测急性颅脑创伤患者的病情和预后。

讨 论

目前,急性颅脑创伤的早期诊断主要依靠GCS评分和影像学表现,对判断病情进展和评价预后较为困难。因此,需要寻找一项实验室指标能够直接、定量地反应脑组织损伤程度^[4]。

神经元特异性烯醇化酶特异性地存在于神经元和神经内分泌细胞中,而在神经胶质细胞及其他神经组织中不表达^[5-6],故血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达变化可以作为评价脑组织损伤程度的客观指标^[7]。神经元受损后,神经元特异性烯醇化酶释放至细胞间隙和脑脊液中,并通过受损的血-脑屏障进入血液^[3,8]。脑组织损伤程度越重,死亡崩解的神经元越多,血-脑屏障损害程度越重,神经元释放的神经元特异性烯醇化酶水平越高^[3,9]。此为检测血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达变化以评价急性颅脑创伤程度和判断预后提供

了理论依据,并认为其是一项敏感性和特异性均较高的实验室指标^[10-12]。本研究结果显示,颅脑创伤患者血清神经元特异性烯醇化酶水平均高于正常对照者,并与GCS和GOS评分均呈负相关关系,表明急性颅脑创伤后血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达水平升高可以直接反映脑组织损伤的存在,对判断病情严重程度有重要价值。研究显示,神经元特异性烯醇化酶表达水平与颅脑创伤程度和预后密切相关,未来有望成为诊断颅脑创伤的血清学和脑脊液指标^[13-15]。

特重型和重型颅脑损伤患者脑脊液神经元特异性烯醇化酶水平均高于血清,表明脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达变化较血清更敏感,与Böhmer等^[16]的报道相符。然而无论血清还是脑脊液,神经元特异性烯醇化酶作为评价颅脑创伤预后的独立指标并未显示出较其他指标更大的优势,需联合GCS评分、头部CT等综合作出客观评价。神经元特异性烯醇化酶作为客观的实验室指标,为颅脑创伤程度的预测提供了新的视角,因此可以作为辅助评价指标。

急性颅脑创伤后,神经元特异性烯醇化酶首先释放入脑脊液,再经血-脑屏障进入血液,故在脑脊液中被首先检测到。动物实验结果显示,伤后3小时血清神经元特异性烯醇化酶表达水平开始升高,至6小时达峰值水平,至12小时开始下降,至24小时恢复正常,反映出神经元变性、死亡的过程^[17]。无论是血清还是脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达变化均先于临床症状与体征的出现,可作为早期诊断颅脑创伤的敏感指标^[18-19]。但是从临床实践角度看,检测外周血神经元特异性烯醇化酶表达变化较脑脊液具有操作简便、无并发症、可多次多时间段检测等优点。

Ross等^[20]研究发现,血清神经元特异性烯醇化酶表达变化与急性颅脑创伤患者的CT表现具有相关性,大脑皮质损伤患者血清神经元特异性烯醇化酶水平高于其他类型患者。Raabe等^[21]也发现,血清神经元特异性烯醇化酶表达变化与CT显示的创伤类型具有明显相关性,并认为该项实验室指标可能较影像学检查能够更敏感地判断颅脑创伤类型。本研究脑挫裂伤患者血清神经元特异性烯醇化酶水平高于弥漫性轴索损伤、硬膜下血肿和硬膜外血肿患者,表明血清神经元特异性烯醇化酶表达水平与原发皮质损伤范围密切相关^[22]。

综上所述, 颅脑创伤急性期, 影像学检查和神经功能评价不能确定病变是否稳定, 检测血清和脑脊液神经元特异性烯醇化酶表达变化, 可以早期评价颅脑创伤程度并判断预后, 同时结合 GCS 评分和 GOS 评分, 可以作为临床早期评价急性颅脑创伤程度和预后的可靠依据。但神经元特异性烯醇化酶用于急性颅脑损伤的分型诊断并不优于影像学检查, 尚待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Papa L, Robinson G, Oli M, Pineda J, Demery J, Brophy G, Robicsek SA, Gabrielli A, Robertson CS, Wang KK, Hayes RL. Use of biomarkers for diagnosis and management of traumatic brain injury patients. *Expert Opin Med Diagn*, 2008, 2:937-945.
- [2] Wei F, Chen J, Huang Q, Zhu S, Lu K, Xie H, Zhang YP, He EN, Ma LH. Relationship of neuron-specific enolase level in cerebrospinal fluid with injury severity and prognosis in patients with diffuse axonal injury. *Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Wai Ke Za Zhi*, 2011, 16:401-403. [魏风, 陈俭, 黄勤, 朱晟, 卢科, 谢华, 张英鹏, 何二宁, 马兰花. 脑脊液NSE水平与弥漫性轴索损伤严重程度及患者预后的关系. *中国临床神经外科杂志*, 2011, 16:401-403.]
- [3] Ye S, Lin SP, Xie LC. Correlation between serum level of neuron specific enolase and brain damage in patients with ischemic stroke. *Tianjin Yi Yao*, 2014, 42:674-676. [叶珊, 林绍鹏, 解龙昌. 血清神经元特异性烯醇化酶水平与缺血性卒中脑损伤程度的相关性. *天津医药*, 2014, 42:674-676.]
- [4] Ondruschka B, Pohlers D, Sommer G, Schober K, Teupser D, Franke H, Dressler J. S100B and NSE as useful postmortem biochemical markers of traumatic brain injury in autopsy cases. *J Neurotrauma*, 2013, 12:1862-1871.
- [5] Chiaretti A, Barone G, Riccardi R, Antonelli A, Pezzotti P, Genovese O, Tortorolo L, Conti G. NGF, DCX and NSE up-regulation correlates with severity and outcome of head trauma in children. *Neurology*, 2009, 72:609-616.
- [6] Sultana R, Perluigi M, Allan Butterfield D. Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: a redox proteomics view into the Alzheimer disease brain. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62:157-169.
- [7] Vajtr D, Prusa R, Kukacka J, Houst'ava L, S'imal F, Pelichovsk' M, Strejc P, Toupal'k P. Evaluation of relevance in concussion and damage of health by monitoring of neuron specific enolase and S-100b protein. *Soud Lek*, 2007, 52:43-46.
- [8] Kochanek PM, Dixon CE, Shellington DK, Shin SS, Bayir H, Jackson EK, Kagan VE, Yan HQ, Swauger PV, Parks SA, Ritzel DV, Bauman R, Clark RS, Garman RH, Bandak F, Ling G, Jenkins LW. Screening of biochemical and molecular mechanisms of secondary injury and repair in the brain after experimental blast-induced traumatic brain injury in rats. *J Neurotrauma*, 2013, 30:920-937.
- [9] Vos PE, Lamers KJ, Hendriks JC, van Haaren M, Beems T, Zimmerman C, van Geel W, de Reus H, Biert J, Verbeek MM. Glial and neuronal proteins in serum predict outcome after severe traumatic brain injury. *Neurology*, 2004, 62:1303-1310.
- [10] Hergenroeder GW, Redell JB, Moore AN, Dash PK. Biomarkers in the clinical diagnosis and management of traumatic brain injury. *Mol Diagn Ther*, 2008, 12:345-358.
- [11] Guzel A, Er U, Tatli M, Aluclu U, Ozkan U, Duzenli Y, Satici

- O, Guzel E, Kemaloglu S, Ceviz A, Kaplan A. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury. *Neurosurg Rev*, 2008, 31:439-444.
- [12] Chiaretti A, Barone G, Riccardi R, Antonelli A, Pezzotti P, Genovese O, Tortorolo L, Conti G. NGF, DCX and NSE upregulation correlates with severity and outcome of head trauma in children. *Neurology*, 2009, 72:609-616.
- [13] Anderson RE, Hansson LO, Nilsson O, Dijlaj - Merzoug R, Settergren G. High serum S100B levels for trauma patients without head injuries. *Neurosurgery*, 2001, 48:1255-1258.
- [14] Meric E, Gunduz A, Turedi S, Cakir E, Yandi M. The prognostic value of neuron-specific enolase in head trauma patients. *J Emerg Med*, 2010, 38:297-301.
- [15] Li Y, Su ZJ, Wang JH, Li M. Progress in the clinical diagnosis and treatment of diffuse axonal injury. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:75-78. [李莹, 苏章杰, 王金环, 李牧. 弥漫性轴索损伤临床诊断与治疗进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2008, 8:75-78.]
- [16] Böhmer AE, Oses JP, Schmidt AP, Perón CS, Krebs CL, Oppitz PP, D'Avila TT, Souza DO, Portela LV, Stefani MA. Neuron-specific enolase, S100B, and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*, 2011, 68:1624-1630.
- [17] Wang CD, Wang YT, Wang DK, Zhang ZX. Significance and changes of neurobiochemical markers (NSE and S100b) of brain damage after experimental brain trauma. *Weifang Yi Xue Yuan Xue Bao*, 2006, 28:12-14. [王成东, 王玉亭, 王道奎, 张振兴. 实验性脑创伤后脑损害生化标志物水平的动态变化. *潍坊医学院学报*, 2006, 28:12-14.]
- [18] Jin CJ, Zhou W, Jiang RC, Zhang SJ, Yang DW, Zhang JN. Effects of simvastatin on neurone-specific enolase expression in rats with traumatic brain injury. *Tianjin Yi Yao*, 2013, 41:1191-1194. [靳春杰, 周伟, 江荣才, 张士俊, 杨大伟, 张建宁. 辛伐他汀对创伤性脑损伤大鼠血清及海马NSE表达的影响. *天津医药*, 2013, 41:1191-1194.]
- [19] Mendes Arent A, de Souza LF, Walz R, Dafre AL. Perspectives on molecular biomarkers of oxidative stress and antioxidant strategies in traumatic brain injury. *Biomed Res Int*, 2014; ID723060.
- [20] Ross SA, Cunningham RT, Johnston CF, Rowlands BJ. Neuron-specific enolase as an aid to outcome prediction in head injury. *Br J Neurosurg*, 1996, 10:471-476.
- [21] Raabe A, Grolms C, Sorge O, Zimmermann M, Seifert V. Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery*, 1999, 45: 477-483.
- [22] Yokobori S, Hosein K, Burks S, Sharma I, Gajavelli S, Bullock R. Biomarkers for the clinical differential diagnosis in traumatic brain injury: a systematic review. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19: 556-565.

(收稿日期: 2014-03-04)

本期广告目次

- | | |
|-------------------------|-----|
| 泰嘉(深圳信立泰药业股份有限公司) | 封二 |
| 醒脑静(江西济民可信医药有限公司) | 对封三 |
| 必存(先声药业) | 封三 |
| 申捷(齐鲁制药有限公司) | 封四 |