

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2025.01.006

神经系统疾病专题

血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平联合颅内压和脑组织氧分压监测在创伤性脑损伤患者预后中的价值

王文, 郑从波, 胡芳宝, 窦红杰, 凌林, 王德强



基金项目: 上海市奉贤区科委科技发展基金项目(奉科 20221401)

作者单位: 201400 上海, 上海交通大学附属第六人民医院南院/上海市奉贤区中心医院重症医学科

通信作者: 胡芳宝, E-mail: fyshh@163.com

【摘要】目的 探讨血清通道蛋白 4(AQP4)、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)、纤维蛋白原样蛋白 2(FGL2) 水平联合颅内压和脑组织氧分压(PbtO₂) 监测在创伤性脑损伤(TBI) 患者预后中的价值。**方法** 选取 2022 年 5 月—2024 年 5 月上海交通大学附属第六人民医院南院/上海市奉贤区中心医院重症医学科诊治的 TBI 患者 128 例为研究对象, 根据患者治疗后随访 3 个月预后情况, 将其分为预后不良组($n=38$)、预后良好组($n=90$)。采用 ELISA 法检测血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平; Spearman 法分析 TBI 不同预后患者颅内压、PbtO₂、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 与格拉斯哥昏迷量表(GCS) 评分的相关性; 运用 ROC 曲线分析颅内压、PbtO₂ 联合血清 AQP4、HMGB1、FGL2 对 TBI 患者预后的预测价值。**结果** 预后不良组患者颅内压高于预后良好组, GCS 评分、PbtO₂ 值显著低于预后良好组($t/P=7.491/ <0.001$ 、 $9.882/ <0.001$ 、 $7.215/ <0.001$)。预后不良组血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平明显高于预后良好组($t/P=7.106/ <0.001$ 、 $7.642/ <0.001$ 、 $7.383/ <0.001$); 患者 PbtO₂ 与 GCS 评分呈显著正相关($r/P=0.523/ <0.001$), 而颅内压、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 与 GCS 评分呈显著负相关($r/P=-0.515/ <0.001$ 、 $-0.492/ <0.001$ 、 $-0.617/ <0.001$ 、 $-0.569/ <0.001$); 血清 AQP4、HMGB1、FGL2、颅内压、PbtO₂ 及五者联合预测 TBI 患者预后的曲线下面积(AUC) 分别为 0.882、0.876、0.817、0.825、0.756、0.969, 五者联合优于各自单独预测 TBI 患者预后的价值($Z/P=2.803/0.005$ 、 $2.769/0.006$ 、 $3.543/ <0.001$ 、 $3.269/0.001$ 、 $3.956/ <0.001$)。**结论** TBI 患者颅内压、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平显著升高, PbtO₂ 显著降低, 与患者预后有着紧密联系, 联合检测对 TBI 患者预后有更高的预测价值。

【关键词】 创伤性脑损伤; 脑组织氧分压; 通道蛋白 4; 高迁移率族蛋白 B1; 纤维蛋白原样蛋白 2; 预后**【中图分类号】** R651.1⁺5 **【文献标识码】** A

The value of serum AQP4, HMGB1, FGL2 levels combined with intracranial pressure and partial brain oxygen pressure monitoring in the prognosis of patients with traumatic brain injury Wang Wen, Zheng Congbo, Hu Fangbao, Dou Hongjie, Ling Lin, Wang Deqiang. Department of Intensive Care Medicine, Shanghai Jiao Tong University Affiliated Sixth People's Hospital South Campus/Shanghai Fengxian District Central Hospital, Shanghai 201400, China

Funding program: Science and Technology Development Fund Project of Fengxian District Science and Technology Commission of Shanghai (Fengke 20221401)

Corresponding author: Hu Fangbao, E-mail: fyshh@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the prognostic value of serum aquaporin 4 (AQP4), high mobility group protein B1 (HMGB1), and fibrinogen-like protein 2 (FGL2) levels combined with intracranial pressure and partial brain oxygen pressure (PbtO₂) monitoring in patients with traumatic brain injury (TBI). **Methods** A total of 128 TBI patients treated and treated in the South Hospital of the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University/Shanghai Fengxian District Central Hospital from May 2022 to May 2024 were selected as the study objects. According to the prognosis of the patients after 3 months of follow-up, they were divided into the poor prognosis group ($n=38$) and the good prognosis group ($n=90$). ELISA method was applied to detect the expression levels of serum AQP4, HMGB1, and FGL2. Spearman method was applied to analyze the correlation between intracranial pressure, PbtO₂, serum AQP4, HMGB1, FGL2 and Glasgow Coma Scale (GCS) scores in patients with different prognoses of TBI. ROC curve was applied to analyze the predictive value of intracranial pressure, PbtO₂ combined with serum AQP4, HMGB1, and FGL2 for the prognosis of TBI patients. **Results** The intracranial pressure value in the poor prognosis group was prominently higher than that in the good prognosis

group, and the GCS score and PbtO₂ value were obviously lower than those in the good prognosis group ($t/P = 7.491 / < 0.001, 9.882 / < 0.001, 7.215 / < 0.001$). The levels of serum AQP4, HMGB1, and FGL2 in the poor prognosis group were prominently higher than those in the good prognosis group ($t/P = 7.106 / < 0.001, 7.642 / < 0.001, 7.383 / < 0.001$). There was a significant positive correlation between PbtO₂ and GCS score, while there was a significant negative correlation between intracranial pressure, serum AQP4, HMGB1, FGL2 and GCS score ($r/P = 0.523 / < 0.001, -0.515 / < 0.001, -0.492 / < 0.001, -0.617 / < 0.001, -0.569 / < 0.001$). The area under the curve (AUC) of serum AQP4, HMGB1, FGL2, intracranial pressure, PbtO₂ and the five combined in predicting the prognosis of TBI patients were 0.882, 0.876, 0.817, 0.825, 0.756 and 0.969, respectively. The combined value of the five was superior to that of each alone in predicting the prognosis of TBI patients ($Z/P = 2.803 / 0.005, 2.769 / 0.006, 3.543 / < 0.001, 3.269 / 0.001, 3.956 / < 0.001$). **Conclusion** The intracranial pressure, serum AQP4, HMGB1, and FGL2 levels in TBI patients are obviously elevated, while PbtO₂ is prominently reduced. They are closely related to prognosis, and combined detection has higher predictive value for the prognosis of TBI patients, providing certain reference for clinical application.

【Key words】 Traumatic brain injury; Partial brain oxygen pressure; Aquaporin 4; High mobility group protein B1; Fibrinogen-like protein 2; Prognosis

创伤性脑损伤 (traumatic brain injuries, TBI) 是外部机械力对大脑造成的损伤,也是导致残疾及死亡的主要因素之一^[1]。但至今为止 TBI 患者的预后恢复经济压力较大,且病死率仍较高^[2-3]。因此,临床上急需寻找敏感性指标辅助准确评估,及早诊治和改善预后。目前,临床上颅内压及脑组织氧分压 (partial pressure of brain tissue oxygen, PbtO₂) 监测的应用在 TBI 患者预后的评判中发挥重要作用^[4-5]。水通道蛋白 4 (aquaporin-4, AQP4) 是一种选择性膜结合水通道,在脑水肿中扮演重要角色^[6]。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 是一种原型损伤相关分子模式蛋白,在感染、内毒素血症、缺氧、缺血再灌注事件以及脑损伤中发挥重要作用^[7-8]。纤维蛋白原样蛋白 2 (fibrinogen-like protein 2, FGL2) 是一种多效性免疫调节细胞因子,通过丝裂原活化蛋白激酶信号通路增强巨噬细胞的促炎活性,在一些炎症疾病中发挥重要作用^[9]。目前有关颅内压、PbtO₂ 联合血清 AQP4、HMGB1、FGL2 在 TBI 患者预后中的研究报道较少,因此,本研究经过监测颅内压、PbtO₂ 以及测定血清 AQP4、HMGB1、FGL2 表达水平,进一步分析其在 TBI 患者预后中的价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 5 月—2024 年 5 月上海交通大学附属第六人民医院南院/上海市奉贤区中心医院重症医学科诊治的 TBI 患者 128 例为研究对象,男 69 例,女 59 例,年龄 22 ~ 67 (45.64 ± 10.25) 岁; 质量指数 (body mass index, BMI) 19 ~ 26 (22.47 ± 2.36) kg/m²; 根据格拉斯哥预后 (Glasgow outcome scale, GOS) 评分标准分为预后良好组 ($n = 90$)、预后不良组 ($n = 38$)。2 组患者性别、年龄、BMI、高脂血

症、糖尿病、高血压、受伤原因、损伤类型、受伤至入院时间比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 预后不良组格拉斯哥昏迷量表 (Glasgow coma scale, GCS) 评分显著低于预后良好组 ($P < 0.01$), 见表 1。本研究已通过医院伦理委员会审批 (2022SH-KY-16-03), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①研究对象均符合 TBI 相关诊断标准^[10], 并经颅脑 CT 等影像学手段确诊; ②临床资料完整; ③发病到入院时间 < 6 h, 均接受手术治疗。(2) 排除标准: ①合并其他重要器官损伤者; ②伴有凝血功能异常及免疫系统障碍者; ③有过头部外伤史及重要器官功能异常者; ④伴有精神障碍及认知功能异常者; ⑤伴有其他恶性肿瘤及拒绝研究者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 颅内压、PbtO₂ 监测: 于患者术中置入颅内压、PbtO₂ 监测探头, 采用颅内压监护仪 (北京万特福医疗器械有限公司, 型号: WTF-ICP-M) 监测颅内压, 采用 PbtO₂ 检测系统 (北京拜安吉科技有限公司, 型号: OxyLiteTM) 监测 PbtO₂, 术后持续监测 7 d。

1.3.2 血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平测定: 于患者入院当日抽取空腹静脉血 4 ~ 5 ml, 离心留取血清, 放入 -20℃ 环境下储存。以酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测血清 AQP4 (南京万木春生物科技有限公司试剂盒, 货号: WM-YX11140)、HMGB1 (上海谷研实业有限公司试剂盒, 货号: GOY-D7172)、FGL2 (上海慧颖生物科技有限公司试剂盒, 货号: DECO0157) 水平。

1.3.3 GCS 评分: 入院后应用 GCS 评分^[11] 评估患者病情程度, GCS 评分共计 15 分, 3 ~ 8 分为重度, 9 ~ 12 分为中度, 13 ~ 15 分为轻度, 分值越低代表病情越严重。

表 1 预后不良组、预后良好组创伤性脑损伤患者临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between patients with traumatic brain injury in the poor prognosis group and the good prognosis group

项 目		预后良好组 (n=90)	预后不良组 (n=38)	χ^2/t 值	P 值
性别 [例 (%)]	男	48 (53.33)	21 (55.26)	0.040	0.841
	女	42 (46.67)	17 (44.74)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)		45.38 \pm 10.53	46.27 \pm 10.92	0.432	0.666
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)		22.46 \pm 2.32	22.51 \pm 2.35	0.111	0.912
糖尿病 [例 (%)]		14 (15.56)	7 (18.42)	0.160	0.689
高血压 [例 (%)]		15 (16.67)	9 (23.68)	0.864	0.353
高脂血症 [例 (%)]		12 (13.33)	8 (21.05)	1.208	0.272
受伤原因 [例 (%)]	高空坠落	17 (18.89)	6 (15.79)	1.360	0.507
	车祸	65 (72.22)	26 (68.42)		
	打击伤	8 (8.89)	6 (15.79)		
	其他				
损伤类型 [例 (%)]	硬膜外血肿	14 (15.56)	8 (21.05)	0.896	0.639
	硬膜下血肿	21 (23.33)	10 (26.32)		
	脑挫裂伤合并颅内血肿	55 (61.11)	20 (52.63)		
受伤至入院时间 ($\bar{x} \pm s$, h)		2.18 \pm 0.63	2.36 \pm 0.67	1.449	0.150
GCS 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)		10.36 \pm 1.95	7.05 \pm 1.03	9.882	<0.001

1.3.4 预后评估:患者入院治疗后随访 3 个月,根据 GOS 评分^[12]判定患者预后情况,其中死亡为 1 分,植物人为 2 分,重度残疾为 3 分,轻度残疾为 4 分,恢复良好为 5 分。患者评分 >3 分归为预后良好,评分 \leq 3 分归为预后不良。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料以频数或率 (%) 表示,比较行 χ^2 检验;采用 Spearman 法分析 TBI 不同预后患者颅内压、PbtO₂、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 与 GCS 评分的相关性;绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 AQP4、HMGB1、FGL2 联合颅内压、PbtO₂ 对 TBI 患者预后的预测价值。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组颅内压、PbtO₂ 值比较 预后不良组颅内压值高于预后良好组,PbtO₂ 值显著低于预后良好组,2 组比较差异有统计学意义 (*P* 均 < 0.01),见表 2。

表 2 预后不良组与预后良好组 TBI 患者颅内压、PbtO₂ 值比较 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)

Tab. 2 Comparison of intracranial pressure and PbtO₂ values between TBI patients with poor prognosis and those with good prognosis

组 别	例数	颅内压	PbtO ₂
预后良好组	90	17.36 \pm 3.21	24.68 \pm 5.52
预后不良组	38	22.13 \pm 3.48	17.43 \pm 4.31
<i>t</i> 值		7.491	7.215
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 2 组血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平比较 预后不良组血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平明显高于预后良好组,差异有统计学意义 (*P* < 0.01),见表 3。

表 3 预后不良组和预后良好组 TBI 患者血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, μ g/L)

Tab. 3 Comparison of serum AQP4, HMGB1, and FGL2 levels in TBI patients with poor prognosis and good prognosis

组 别	例数	AQP4	HMGB1	FGL2
预后良好组	90	176.75 \pm 32.16	10.83 \pm 2.95	195.29 \pm 24.42
预后不良组	38	227.21 \pm 45.83	15.28 \pm 3.15	237.62 \pm 39.45
<i>t</i> 值		7.106	7.642	7.383
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 TBI 患者颅内压、PbtO₂、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 与 GCS 评分的相关性 经 Spearman 法相关性分析显示,患者 PbtO₂ 与 GCS 评分呈显著正相关 (*r*/*P* = 0.523/ < 0.001),而颅内压、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 与 GCS 评分呈显著负相关 (*r*/*P* = -0.515/ < 0.001、-0.492/ < 0.001、-0.617/ < 0.001、-0.569/ < 0.001)。

2.4 血清 AQP4、HMGB1、FGL2 联合颅内压、PbtO₂ 对 TBI 患者预后的预测价值 绘制血清 AQP4、HMGB1、FGL2 联合颅内压、PbtO₂ 对 TBI 患者预后预测价值的 ROC 曲线,并计算曲线下面积 (AUC),结果显示:血清 AQP4、HMGB1、FGL2、颅内压、PbtO₂ 及五者联合预测 TBI 患者预后的 AUC 分别为 0.882、0.876、0.817、0.825、0.756、0.969,五者联合优于各自单独预测 TBI 患者预后的价值 (*Z*/*P* = 2.803/0.005、2.769/0.006、3.543/ < 0.001、3.269/0.001、3.956/ < 0.001),见表 4 和图 1。

表 4 血清 AQP4、HMGB1、FGL2 联合颅内压、PbtO₂ 对 TBI 患者预后的预测价值比较

Tab. 4 Comparison of the predictive value of serum AQP4, HMGB1, FGL2 combined with intracranial pressure and PbtO₂ for the prognosis of TBI patients

变 量	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	Youden 指数
颅内压	19.49 mmHg	0.882	0.813 ~ 0.932	0.868	0.744	0.613
PbtO ₂	20.04 mmHg	0.876	0.806 ~ 0.928	0.816	0.811	0.627
AQP4	219.67 μg/L	0.817	0.739 ~ 0.880	0.632	0.911	0.543
HMGB1	13.03 μg/L	0.825	0.748 ~ 0.886	0.763	0.822	0.585
FGL2	228.06 μg/L	0.756	0.672 ~ 0.827	0.605	0.856	0.461
五者联合		0.969	0.922 ~ 0.991	0.947	0.889	0.836

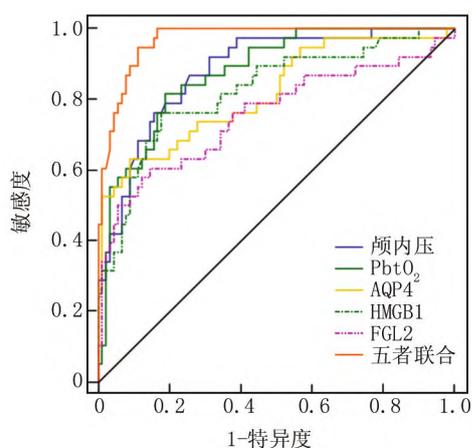


图 1 血清 AQP4、HMGB1、FGL2 联合颅内压、PbtO₂ 预测 TBI 患者预后的 ROC 曲线

Fig. 1 ROC curve of predicting the prognosis of TBI patients using serum AQP4, HMGB1, FGL2 combined with intracranial pressure and PbtO₂

3 讨论

TBI 是由外部力量对头部造成的脑实质损伤,是一种死亡率高的疾病,也是导致死亡或终身残疾的主要原因之一^[13-14]。TBI 的致病机制可能是通过旋转力、直接力以及剪切力破坏大脑内的正常细胞功能,其中旋转力会破坏大脑白质束内的轴突,继而导致弥漫性轴突损伤,造成局部肿胀,从而减慢信号传输,影响神经功能,出现认知障碍等预后不良结局^[15]。然而, TBI 患者的预后发展状况与病情严重程度有着紧密联系,因此,尽快寻找敏感的有效指标监测评估病情程度及预后状况,对提高患者生存率和改善预后有一定参考依据。

颅内压监测现在被视为许多危及生命的脑损伤临床护理不可或缺的一部分,如严重的 TBI、蛛网膜下腔出血和恶性脑卒中等,不仅可用于警告不断扩大的颅

内占位性病变,预防或治疗脑疝事件以及阻碍营养物质输送到大脑的压力升高,还有助于计算脑灌注压和评估脑血管自动调节状态,并且在患者预后的发展中可能发挥关键作用^[16-17]。Robba 等^[18]报道,在接受颅内压监测的脑损伤患者的 6 个月病死率低于未接受监测的患者,且颅内压监测与患者预后发展结局显著相关,提示在脑损伤患者中进行颅内压监测对患者的预后良好发展有促进作用,与本研究结果相似。本研究中, TBI 预后不良患者颅内压值显著高于预后良好患者,其与 GCS 评分呈显著负相关,提示监测颅内压可反映 TBI 患者病情程度及预后发展情况,对 TBI 患者预后有一定的预测价值。PbtO₂ 是 TBI 的一种脑监测方式,基于近红外光谱的区域脑血氧饱和度可以无创检查脑氧含量,并具有高空间分辨率的潜力,通过评估 PbtO₂ 对改善 TBI 预后结局提供一定参考^[19]。Svedung 等^[20]研究发现,在 TBI 患者中进行 PbtO₂ 监测,结果显示 PbtO₂ 较低值与 TBI 患者的预后不良结局呈显著性相关,提示监测 PbtO₂ 值有利于评估 TBI 患者的预后发展结局。本研究发现, TBI 预后不良患者 PbtO₂ 值显著低于预后良好患者,其与 GCS 评分呈显著正相关,提示监测 PbtO₂ 变化值与 TBI 患者病情程度及预后状况有着紧密联系。当 PbtO₂ 值低于 20.04 mmHg 时,提示 TBI 患者发生预后不良的可能性较高,医生应尽快做好预防措施,尽量避免预后不良的发生。

AQP4 可调节星形胶质细胞炎症因子的释放,其水平增加可以激活星形胶质细胞,导致炎症因子的分泌,进而降低星形胶质细胞对神经元的支持功能,从而使神经元容易受到炎症因子的影响,促进脑损伤疾病的发生,并且在脑水肿形成过程中起着至关重要的作用^[21-22]。宋婷等^[23]研究发现,脑损伤预后不良患者 AQP4 水平显著高于预后良好组,且患者病情程度越严重 AQP4 水平越高,提示 AQP4 水平对脑损伤患者有一定预测效能。本研究发现, TBI 预后不良患者血清 AQP4 水平高于预后良好患者,其与 GCS 评分呈显著负相关,提示血清 AQP4 水平与 TBI 患者病情发展及预后状况密切相关,对 TBI 患者预后不良有良好的预测价值。HMGB1 是一种重要的炎症介质,而脑损伤会导致 HMGB1 易位和分泌,激活神经胶质细胞,触发广泛的神经元死亡,这使其成为神经炎症反应的“主开关”,细胞外 HMGB1 激活并触发涉及核因子-κB 通路的信号级联反应,导致大量炎症细胞因子表达并启动炎症反应的级联扩增,通过阻断 HMGB1/NF-κB 信号通路减少 TBI 后的炎症反应来提供神经保护^[24-26]。本研究发现, TBI 预后不良患者血清 HMGB1 水平高于

预后良好患者,其与 GCS 评分呈显著负相关,提示血清 HMGB1 高表达水平对 TBI 预后有较大影响。FGL2 是纤维蛋白原超家族的一员,能够产生促凝血活性,炎症细胞因子可诱导 FGL2 表达,FGL2 还可以通过凝血酶原活化和纤维蛋白沉积促进细胞因子的释放,炎症反应和凝血共存并相互作用,可能导致多种疾病的发展,已被证明其变化与急性脑缺血再灌注损伤、脑出血和 TBI 等脑部疾病密切相关^[27-28]。钟琦等^[29]研究发现,TBI 患者血清 FGL2 水平与 GCS 评分呈负相关,且血清 FGL2 水平预测 TBI 患者预后的 AUC 为 0.621,提示血清 FGL2 水平对 TBI 患者预后有一定的预测效能,与本研究结果类似。本研究发现,TBI 预后不良患者血清 FGL2 水平高于预后良好患者,其与 GCS 评分呈显著负相关,提示血清 FGL2 高水平对 TBI 患者预后不良产生一定影响。当血清 FGL2 水平大于 228.06 μg/L 时,患者发生预后不良的概率可能较大,表明血清 FGL2 水平对 TBI 患者预后有一定的预测效能。本研究进一步将颅内压、PbtO₂ 联合血清 AQP4、HMGB1、FGL2 进行预测,其 AUC 和联合敏感度均优于五者单独评估,提示五者联合检测对 TBI 患者预后有更高的预测价值,有望成为 TBI 临床治疗的新方向,为改善 TBI 患者预后结局提供一定依据。

4 结论

TBI 患者颅内压、血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平明显升高,PbtO₂ 明显降低,其与患者预后有着紧密联系,联合检测对 TBI 患者预后有更高的预测价值,对改善预后有一定积极作用。然而,血清 AQP4、HMGB1、FGL2 水平参与 TBI 的具体发病机制仍不明确,后续还需增加研究内容进一步研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王文、郑从波:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;胡芳宝、窦红杰:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;凌林、王德强:提出研究思路,分析试验数据,论文审核

参考文献

[1] Giner J, Mesa Galán L, Yus Teruel S, et al. Traumatic brain injury in the new millennium: New population and new management [J]. *Neurologia (Engl Ed)*, 2022, 37 (5): 383-389. DOI: 10.1016/j.nrleng.2019.03.024.

[2] Jafari AA, Shah M, Mirmoeeeni S, et al. Paroxysmal sympathetic hyperactivity during traumatic brain injury [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 212(1): 107081. DOI: 10.1016/j.clineuro.2021.107081.

[3] Hassett L. Physiotherapy management of moderate-to-severe traumatic brain injury [J]. *J Physiother*, 2023, 69 (3): 141-147. DOI: 10.1016/j.jphys.2023.05.015.

[4] 艾散·色依提. 脑组织氧分压联合颅内压监测指导创伤性颅脑

损伤救治的初步研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2023.

[5] Lang SS, Kumar NK, Zhao C, et al. Invasive brain tissue oxygen and intracranial pressure (ICP) monitoring versus ICP-only monitoring in pediatric severe traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2022, 30(2): 239-249. DOI: 10.3171/2022.4.PEDS21568.

[6] Zhu DD, Huang YL, Guo SY, et al. AQP4 aggravates cognitive impairment in sepsis-associated encephalopathy through inhibiting Nav 1.6-mediated astrocyte autophagy [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(14): e2205862. DOI: 10.1002/adv.202205862.

[7] Xue J, Suarez JS, Minaai M, et al. HMGB1 as a therapeutic target in disease [J]. *J Cell Physiol*, 2021, 236(5): 3406-3419. DOI: 10.1002/jcp.30125.

[8] 王高尚. lncRNA MALAT1/HMGB1 在缺血后处理减轻缺血再灌注损伤中的作用 [J]. *中国实验诊断学*, 2024, 28(8): 979-984. DOI: 10.3969/j.issn.1007-4287.2024.08.023.

[9] Ma X, Zhu H, Cheng L, et al. Targeting FGL2 in glioma immunosuppression and malignant progression [J]. *Front Oncol*, 2022, 12(1): 1004700. DOI: 10.3389/fonc.2022.1004700.

[10] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症管理专家共识(2020 版) [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(19): 1443-1458. DOI: 10.3760/cma.j.cn.112137-20200318-00818.

[11] Lashkarivand A, Sorteberg W, Rosseland LA, et al. Survival and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Glasgow coma score 3-5 [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2020, 162(3): 533-544. DOI: 10.1007/s00701-019-04190-y.

[12] Yeatts SD, Martin RH, Meurer W, et al. Sliding scoring of the Glasgow outcome scale-extended as primary outcome in traumatic brain injury trials [J]. *J Neurotrauma*, 2020, 37(24): 2674-2679. DOI: 10.1089/neu.2019.6969.

[13] Pinggera D, Geiger P, Thomé C. Schadel-Hirn-Trauma [Traumatic brain injury] [J]. *Nervenarzt*, 2023, 94(10): 960-972. DOI: 10.1007/s00115-023-01546-9.

[14] 张春满, 梁晨, 曹慧琴, 等. 创伤性颅脑损伤患者血清锌、维生素 E 与病情程度及预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(8): 902-907. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.002.

[15] Capizzi A, Woo J, Verdusco-Gutierrez M. Traumatic brain injury: An overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management [J]. *Med Clin North Am*, 2020, 104(2): 213-238. DOI: 10.1016/j.mena.2019.11.001.

[16] Hawryluk GWJ, Citerio G, Hutchinson P, et al. Intracranial pressure: Current perspectives on physiology and monitoring [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(10): 1471-1481. DOI: 10.1007/s00134-022-06786-y.

[17] Bernard F, Barsan W, Diaz-Arrastia R, et al. Brain oxygen optimization in severe traumatic brain injury (BOOST-3): A multicentre, randomised, blinded-endpoint, comparative effectiveness study of brain tissue oxygen and intracranial pressure monitoring versus intracranial pressure alone [J]. *BMJ Open*, 2022, 12(3): e060188. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-060188.

[18] Robba C, Graziano F, Rebori P, et al. Intracranial pressure monitoring in patients with acute brain injury in the intensive care unit

(SYNAPSE-ICU): An international, prospective observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20 (7) : 548-558. DOI: 10. 1016/ S1474-4422(21)00138-1.

[19] Gomez A, Griesdale D, Froese L, et al. Temporal statistical relationship between regional cerebral oxygen saturation (rSO₂) and brain tissue oxygen tension (PbtO₂) in moderate-to-severe traumatic brain injury: A Canadian high resolution-TBI (CAHR-TBI) cohort study [J]. *Bioengineering (Basel)*, 2023, 10 (10) : 1124. DOI: 10. 3390/ bioengineering 10101124.

[20] Svedung Wettervik T, Beqiri E, Hanell A, et al. Brain tissue oxygen monitoring in traumatic brain injury-part II: isolated and combined insults in relation to outcome[J]. *Crit Care*, 2023, 27 (1) : 370. DOI: 10. 1186/s13054-023-04659-4.

[21] Kitchen P, Salman MM, Halsey AM, et al. Targeting Aquaporin-4 subcellular localization to treat central nervous system edema [J]. *Cell*, 2020, 181 (4) : 784-799. DOI: 10. 1016/ j. cell. 2020. 03. 037.

[22] Dadgostar E, Rahimi S, Nikmanzar S, et al. Aquaporin 4 in Traumatic Brain Injury: From Molecular Pathways to Therapeutic Target [J]. *Neurochem Res*, 2022, 47 (4) : 860-871. DOI: 10. 1007/ s11064-021-03512-w.

[23] 宋婷, 杨娟, 曹双, 等. 微小 RNA-29a 及水通道蛋白 4 与创伤性脑损伤和预后的关系 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2023, 25 (7) : 716-719. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1009-0126. 2023. 07. 012.

[24] Gao Y, Zhang H, Wang J, et al. Annexin A5 ameliorates traumatic brain injury-induced neuroinflammation and neuronal ferroptosis by modulating the NF-κB/HMGB1 and Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 114 (1) : 109619. DOI: 10. 1016/ j. intimp. 2022. 109619.

[25] 刘洪, 周亚萍, 罗松. 血清 S100A12、MPO 水平对重型颅脑损伤患者发生急性创伤性凝血病的预测价值 [J]. *临床误诊误治*, 2023, 36 (12) : 72-76. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1002-3429. 2023. 12. 015.

[26] 李宝, 王志军, 邢笑源, 等. 创伤性颅脑损伤患者外周血 sTREM-1、MIP-1α 水平及与预后的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2019, 18 (12) : 1221-1224, 1230. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1671-6450. 2019. 12. 008.

[27] Zhan D, Zhang C, Long W, et al. Intrauterine inflammation induced white matter injury protection by fibrinogen-like protein 2 deficiency in perinatal mice [J]. *Pediatr Res*, 2021, 89 (7) : 1706-1714. DOI: 10. 1038/ s41390-020-01211-w.

[28] 谭建, 鄢淑燕, 王寒明, 等. 外骨骼康复机器人联合虚拟现实跑台训练对脑损伤患者肢体运动功能障碍康复效果的影响 [J]. *中国医药*, 2024, 19 (04) : 530-534.

[29] 钟琦, 刘建仁, 谭德艺, 等. 创伤性颅脑损伤患者血清 Trx1、FGL2 水平与 GCS 评分及预后的关系研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20 (23) : 4441-4444, 4463. DOI: 10. 13241/ j. cnki. pmb. 2020. 23. 009.

(收稿日期: 2024 - 09 - 09)

(上接 17 页)

[14] Du J, Guo G, Du W. CT perfusion imaging parameters and serum miR-106a-5p predict short- and long-term prognosis in acute cerebral infarction patients after intravenous thrombolysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102 (31) : e34541. DOI: 10. 1097/ MD. 0000000000034541.

[15] 曹嵘, 郭龙, 赵朝霞, 等. 雷珠单抗联合长春胺治疗缺血性视网膜静脉阻塞的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2022, 37 (12) : 2812-2816. DOI: 10. 7501/ j. issn. 1674-5515. 2022. 12. 025.

[16] 张冬子, 陈斌. 丁苯酞联合长春西汀治疗急性脑梗死的疗效及对脑血流动力学和认知功能的影响 [J]. *医学临床研究*, 2022, 39 (11) : 1630-1633. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1671-7171. 2022. 11. 009.

[17] 张春香, 冀明明, 孙敏玲, 等. 脑蛋白水解物联合长春西汀通过 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路治疗重症高血压性脑出血的疗效及机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44 (7) : 1560-1563. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1005-9202. 2024. 07. 007.

[18] 陈鑫, 王旭, 姜童子. 长春西汀抑制小胶质细胞 M1/M2 型极化改善慢性脑缺血大鼠认知功能及神经元损伤 [J]. *解剖科学进展*, 2022, 28 (1) : 46-50. DOI: 10. 16695/ j. cnki. 1006-2947. 2022. 01. 012.

[19] 李维民, 刘晓霞, 李娟. 豨蝥络达胶囊联合长春西汀治疗急性期风痰瘀血痹阻络型脑梗死的疗效观察及其对血液流变学指标的影响 [J]. *中国药物应用与监测*, 2022, 19 (4) : 213-216. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1672-8157. 2022. 04. 002.

[20] 穆永芳, 郭永力, 蒋召芹, 等. 阿替普酶治疗急性脑梗死患者的疗效、血清 ET-1、TXA2 水平及不良反应影响 [J]. *湖南师范大学学报, 医学版*, 2022, 19 (2) : 208-211. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1673-016X. 2022. 02. 058.

[21] 史帝, 王暖, 周昊, 等. 疏血通联合替罗非班治疗急性脑梗死的疗效分析 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (3) : 297-301. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1671-6450. 2024. 03. 008.

[22] 陈丽君, 赵文杰, 陈浩, 等. 胞磷胆碱钠胶囊联合尤瑞克林治疗急性脑梗死的效果及对血清 Hcy、CRP 水平的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33 (16) : 55-59. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1005-8982. 2023. 16. 010.

[23] 齐畅, 张萌, 刘海颖, 等. 血清 LDL-C/HDL-C、non-HDL-C、RLP-C、sdLDL-C 与老年急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化程度的相关性 [J]. *临床误诊误治*, 2023, 36 (7) : 127-133. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1002-3429. 2023. 07. 027.

[24] 凌雪辉, 许文杰, 秦勇, 等. 急性脑梗死患者血清 miR-22-3p、NL-RP3 水平与炎症因子及预后不良的关系 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (1) : 86-92. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1671-6450. 2024. 01. 015.

[25] 王咏霞. 长春西汀联合氯吡格雷治疗急性脑梗死患者的效果 [J]. *中国民康医学*, 2023, 35 (2) : 12-14. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1672-0369. 2023. 02. 004.

(收稿日期: 2024 - 09 - 05)