

• 论 著 •

重型颅脑损伤患者血清 S100A4、S100A12 检测的临床意义分析*

杨丽梅¹, 郭 皓¹, 杨丽萍¹, 申陶瑞², 董智会³, 宋志远^{2,△}

邯郸市中心医院: 1. 重症医学科二病区; 2. 神经外科, 河北邯郸 056000;

3. 邯郸市第二医院急诊科, 河北邯郸 056000

摘要:目的 探讨重型颅脑损伤(sTBI)患者血清 S100 钙结合蛋白(S100)A4、S100A12 检测的临床意义。方法 选择 2021 年 3 月至 2023 年 3 月邯郸市中心医院收治的 147 例 sTBI 患者作为 sTBI 组,另选取同期于邯郸市中心医院体检的体检健康者 50 例作为对照组。分析 S100A4、S100A12 水平与脑损伤标志物的相关性和 sTBI 早期死亡的影响因素,并研究血清 S100A4、S100A12 对 sTBI 早期死亡的预测价值。结果 sTBI 组血清 S100A4、S100A12、髓鞘碱蛋白(MBP)、S100B、神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平均明显高于对照组($P < 0.05$);sTBI 患者血清 S100A4、S100A12 水平与 MBP、NSE、S100B 均呈正相关($P < 0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,入院时格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分降低,血清 S100A4、S100A12、MBP、NSE、S100B 水平升高为 sTBI 患者早期死亡的危险因素($P < 0.05$);受试者工作特征曲线结果显示,血清 S100A4、S100A12 联合入院时 GCS 评分、MBP、NSE、S100B 预测 sTBI 患者早期死亡的效能优于单项检测。结论 sTBI 患者血清中 S100A4 和 S100A12 水平升高,其与脑损伤加重和发生早期死亡有关,S100A4 联合 S100A12 检测对于 sTBI 早期死亡具有较好的预测价值。

关键词: S100 钙结合蛋白 A4; S100 钙结合蛋白 A12; 重型颅脑损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.11.016

中图法分类号:R641

文章编号:1673-4130(2024)11-1358-06

文献标志码:A

Analysis of clinical significance of serum S100A4 and S100A12 in patients with severe craniocerebral injury*

YANG Limei¹, GUO Hao¹, YANG Liping¹, SHEN Taorui², DONG Zhihui³, SONG Zhiyuan^{2,△}

1. No. 2 Ward of Intensive Care Medicine; 2. Department of Neurosurgery, Handan

Central Hospital, Handan, Hebei 056000, China; 3. Department of Emergency,

Handan City Second Hospital, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical significance of serum S100 calcium binding protein (S100 A4) and S100A12 in patients with severe traumatic brain injury (sTBI). **Methods** A total of 147 sTBI patients admitted to Handan Central Hospital from March 2021 to March 2023 were selected as the sTBI group, and 50 healthy subjects who underwent physical examination in Handan Central Hospital during the same period were selected as the control group. The correlation between S100A4, S100A12 levels and brain injury markers and the influencing factors of early death in sTBI patients were analyzed, and the predictive value of serum S100A4 and S100A12 for early death in sTBI patients was studied. **Results** The serum levels of S100A4, S100A12, myelin basic protein (MBP), S100B and neuron specific enolase (NSE) in sTBI group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). The serum levels of S100A4 and S100A12 were positively correlated with MBP, NSE and S100B in sTBI patients ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that decreased Glasgow coma scale (GCS) score on admission and increased serum levels of S100A4, S100A12, MBP, NSE and S100B were risk factors for early death in sTBI patients ($P < 0.05$). Receiver operating characteristic curve showed that the combination of serum S100A4 and S100A12 with GCS score, MBP, NSE and S100B was superior to any single detection in predicting early death in sTBI patients. **Conclusion** The serum levels of S100A4 and S100A12 are increased in sTBI patients, which are related to the aggravations of brain injury and early death. The combined detection of S100A4 and S100A12 has a good predictive value for early death in sTBI patients.

Key words: S100 calcium-binding protein A4; S100 calcium binding protein A12; severe craniocerebral injury

* 基金项目: 邯郸市科学技术研究与发展计划项目(22422083034ZC)。

作者简介: 杨丽梅, 女, 主治医师, 主要从事重症医学相关研究。 △ 通信作者, E-mail: hhr84525@163.com。

临床上将颅脑损伤后昏迷超过 6 h 及格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分在 3~8 分的视为重型颅脑损伤(sTBI)^[1-2]。sTBI 早期病死率高达 40%^[3]。S100 钙结合蛋白(S100)A4 和 S100A12 均为 S100 蛋白家族成员之一^[4-5],与炎症、氧化应激有关^[6-7]。研究报道, S100A4 水平与急性缺血性脑卒中(AIS)神经缺损程度及短期转归有一定关系^[8]。有学者指出,急性脑出血患者血清中 S100A12 水平与美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分呈正相关,且 S100A12 水平越高者预后状况越差^[9]。髓鞘碱蛋白(MBP)、S100B、神经元特异性烯醇化酶(NSE)为临床常见的脑损伤标志物,在颅脑损伤早期诊断、损伤程度判断及预后评估中具有重要价值^[10]。本研究拟探讨血清 S100A4、S100A12 与 sTBI 患者脑损伤标志物和早期死亡的关系,旨在指导临床及时采取有效治疗手段以降低早期死亡风险。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经邯郸市中心医院伦理委员会审批通过。选择 2021 年 3 月至 2023 年 3 月邯郸市中心医院收治的 147 例 sTBI 患者作为 sTBI 组,另选取同期于邯郸市中心医院体检的体检健康者 50 例作为对照组。sTBI 组中男 98 例,女 49 例;平均年龄(58.91±6.27)岁;吸烟史 48 例,饮酒史 53 例;致伤原因:车祸伤 78 例,高空坠落伤 27 例,重物砸伤 42 例。对照组中男 35 例,女 15 例;平均年龄(59.74±6.56)岁;吸烟史 15 例,饮酒史 21 例。两组性别、年龄、吸烟史、饮酒史比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)sTBI 诊断标准符合《重型颅脑损伤救治指南》^[11],经电子计算机断层扫描、磁共振成像检查确诊;(2)首次发病;(3)年龄在 18~80 岁;(4)入院时 GCS 评分在 3~8 分;(5)颅脑损伤后昏迷时间>6 h;(6)病历资料完整。排除标准:(1)近半年内有严重创伤或者手术史;(2)肝、肾功

能不全;(3)合并恶性肿瘤、凝血功能异常;(4)严重感染、休克;(5)入组前已进行相关治疗;(6)心跳骤停复苏者;(7)妊娠期或哺乳期女性;(8)入院 24 h 内死亡;(9)合并高血压或糖尿病;(10)治疗期间转院。本研究经邯郸市中心医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者的临床资料包括性别、致伤原因、吸烟史、饮酒史、年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、血红蛋白、心率、血肌酐、入院时 GCS 评分等。

1.2.2 血液标本采集 sTBI 组入院后 24 h 内、对照组于体检时采集其肘静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 离心 5 min(离心半径 15 cm),分离血清待测。

1.2.3 S100A4、S100A12 及脑损伤标志物水平测定 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 S100A4、S100A12、MBP、NSE、S100B 水平。

1.3 早期死亡判定及分组 早期死亡:指伤后 7 d 内死亡,在此期间内放弃治疗自动出院者也界定为早期死亡^[12]。根据 sTBI 患者早期是否死亡分为死亡组和生存组。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件对数据进行处理和分析。计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或 t' 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析;采用多因素 Logistic 回归模型进行影响因素分析,并据此构建多因子联合应用的 Log 模型;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 S100A4、S100A12 对 sTBI 早期死亡的预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 S100A4、S100A12 及脑损伤标志物水平比较 sTBI 组血清 S100A4、S100A12、MBP、NSE、S100B 水平均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 S100A4、S100A12 及脑损伤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	S100A4(pg/mL)	S100A12(μg/mL)	MBP(mg/L)	NSE(μg/L)	S100B(μg/L)
对照组	50	4.88±0.96	12.61±2.15	2.66±0.62	5.41±1.20	0.45±0.09
sTBI 组	147	132.17±19.60	28.27±4.46	6.28±1.53	22.63±3.48	1.13±0.27
<i>t</i>		78.464	32.813	23.558	51.643	26.511
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 sTBI 患者血清 S100A4、S100A12 水平与脑损伤标志物的相关性 sTBI 患者血清 S100A4、S100A12 水平与 MBP、NSE、S100B 均呈正相关($P<0.05$)。见表 2。

2.3 sTBI 患者早期死亡的单因素分析 147 例 sTBI 患者中早期死亡 49 例,发生率为 33.33%(49/147)。与生存组比较,死亡组入院时 GCS 评分降低,

血清 S100A4、S100A12、MBP、NSE、S100B 水平均升高($P<0.05$),两组年龄、收缩压、舒张压、空腹血糖、血红蛋白、心率、血肌酐、性别、吸烟史、饮酒史、致伤原因比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归模型分析 sTBI 患者早期死亡的影响因素 以“早期死亡”为因变量(发生早期死亡=1,未发生早期死亡=0),将表 3 中差异有统计

学意义的指标作为自变量(入院时 GCS 评分、S100A4、S100A12、MBP、NSE、S100B 均为连续性变量,原值输入),建立多因素 Logistic 回归模型(逐步后退法, $\alpha_{\text{进}}=0.05, \alpha_{\text{出}}=0.10$)。结果显示,6 个指标均被保留在回归模型中,即入院时 GCS 评分降低,血清 S100A4、S100A12、MBP、NSE、S100B 水平升高为 sTBI 患者早期死亡的危险因素($P<0.05$)。见表 4。

表 2 sTBI 患者血清 S100A4、S100A12 水平与脑损伤标志物的相关性

指标	S100A4		S100A12	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
MBP	0.657	<0.001	0.619	<0.001
NSE	0.594	<0.001	0.547	<0.001
S100B	0.523	<0.001	0.515	<0.001

2.5 血清 S100A4、S100A12 对 sTBI 患者早期死亡的预测价值 进一步探讨血清 S100A4、S100A12 及其他 4 个指标(入院时 GCS 评分、MBP、NSE、S100B)对 sTBI 患者早期死亡的预测价值;以死亡组($n=49$)为阳性样本,以生存组($n=98$)为阴性样本,进行 ROC 曲线分析。单独应用时各指标均参考临床实践划分成若干个组段,再以软件拟合之 ROC 曲线计算曲线下面积(AUC)及 95%CI,并按实测样本计算灵敏度、特异度、准确度。联合应用(Log *P* 模式)是基于以前述 Logistic 回归结果,建立风险评估/预测模型,以模型值 $\text{Ln}(P/1-P)=-0.140+0.030\times\text{S100A4}+0.078\times\text{S100A12}-0.243\times\text{入院时 GCS 评分}+0.187\times\text{MBP}+0.054\times\text{NSE}-0.140\times\text{S100B}$ 为联合应用的虚拟概率量指标,再行 ROC 曲线分析。

分析结果显示,血清 S100A4、S100A12、入院时 GCS 评分、MBP、NSE、S100B 等 6 指标单独及联合应用时,AUC(95%CI)分别为 0.714(0.497~0.915)、0.731(0.498~0.947)、0.725(0.462~0.977)、0.686(0.427~0.950)、0.649(0.382~0.911)、0.694(0.375~0.988)、0.832(0.760~0.911)。其中 S100A4、S100A12、入院时 GCS 评分有中等的预测效

能,AUC 在 0.7 以上。而 MBP、NSE、S100B 这 3 个指标,预测效能较低,AUC 都在 0.7 以下。而 6 个指标的联合应用诊断效能很高,AUC 及灵敏度、特异度、准确度均在 0.8 以上,较各单独应用指标有明显提升。见表 5、图 1。

表 3 sTBI 患者早期死亡的单因素分析[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	生存组 (<i>n</i> =98)	死亡组 (<i>n</i> =49)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	58.80±6.36	59.13±6.05	0.301	0.764
收缩压(mmHg)	118.79±7.30	119.83±7.62	0.802	0.424
舒张压(mmHg)	80.22±8.21	79.34±8.09	0.616	0.539
空腹血糖(mmol/L)	7.18±1.45	7.62±1.57	1.687	0.094
血红蛋白(g/L)	123.70±18.83	121.34±19.90	0.703	0.483
心率(次/分)	82.88±7.54	84.17±6.81	1.009	0.315
血肌酐(mmol/L)	96.50±17.62	94.38±18.46	0.677	0.500
入院时 GCS 评分(分)	6.05±1.41	4.45±0.95	8.133	<0.001
S100A4(pg/mL)	127.11±16.63	142.29±21.02	4.767	<0.001
S100A12(μg/mL)	25.57±3.33	33.67±5.42	9.595	<0.001
MBP(mg/L)	5.17±1.22	8.50±1.86	11.369	<0.001
NSE(μg/L)	20.11±2.72	27.66±4.45	10.902	<0.001
S100B(μg/L)	0.97±0.20	1.45±0.32	9.604	<0.001
性别			0.750	0.386
男	63(64.29)	35(71.43)		
女	35(35.71)	14(28.57)		
吸烟史			1.252	0.263
无	69(70.41)	30(61.22)		
有	29(29.59)	19(38.78)		
饮酒史			1.475	0.225
无	66(67.35)	28(57.14)		
有	32(32.65)	21(42.86)		
致伤原因			0.224	0.894
车祸伤	53(54.08)	25(51.02)		
高空坠落伤	17(17.35)	10(20.41)		
重物砸伤	28(28.57)	14(28.57)		

表 4 多因素 Logistic 回归模型分析 sTBI 患者早期死亡的危险因素

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
常数	-0.140	0.065	4.638	0.031	—	—
入院时 GCS 评分	-0.243	0.090	7.226	0.007	0.784	0.657~0.936
S100A4	0.030	0.012	6.393	0.011	1.030	1.007~1.055
S100A12	0.078	0.021	13.364	<0.001	1.081	1.037~1.127
MBP	0.187	0.049	14.331	<0.001	1.206	1.094~1.328
NSE	0.054	0.015	13.675	<0.001	1.056	1.026~1.086
S100B	0.140	0.065	4.638	0.031	1.869	1.765~1.987

注:—为此项无数据。

表 5 血清 S100A4、S100A12 及入院时 GCS 评分、MBP、NSE、S100B 对 sTBI 患者早期死亡的预测价值

指标	AUC(95%CI)	最佳临界值	灵敏度	特异度	约登指数	准确度
S100A4	0.714(0.497~0.915)	135 pg/mL	0.735	0.663	0.398	0.687
S100A12	0.731(0.498~0.947)	30 μg/mL	0.694	0.735	0.429	0.721
入院时 GCS 评分	0.725(0.462~0.977)	5 分	0.714	0.704	0.418	0.707
MBP	0.686(0.427~0.950)	6.5 mg/L	0.694	0.684	0.378	0.687
NSE	0.649(0.382~0.911)	24 μg/L	0.653	0.633	0.286	0.639
S100B	0.694(0.375~0.988)	1.2 μg/L	0.673	0.663	0.336	0.667
联合应用	0.832(0.760~0.911)	7.6	0.837	0.837	0.674	0.837

注:阈值均按临床习惯适当取整。联合应用虚拟指标的阈值系依据 $\ln(P/1-P)$ 模型(无常数项)计算所得。

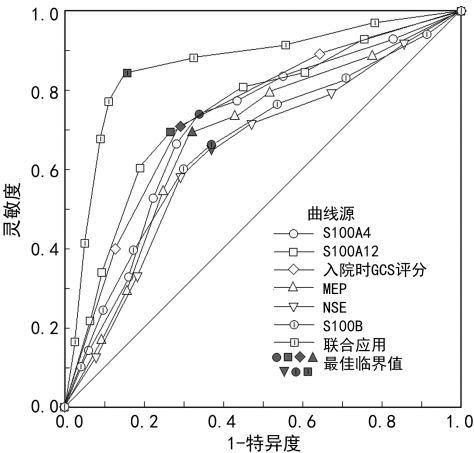


图 1 血清 S100A4、S100A12 及入院时 GCS 评分、MBP、NSE、S100B 预测 sTBI 早期死亡的 ROC 曲线

3 讨 论

sTBI 为临床常见的危急重症之一,临床表现通常为意识障碍、躯体感觉障碍、失语、瘫痪等^[13]。sTBI 进展迅速,据统计中国每年因颅脑损伤死亡的概率可达 13/100 000,且该数据逐年上升^[14]。本研究统计得出 147 例 sTBI 患者中早期死亡者有 49 例,发生率为 33.33%,这与以往研究结果基本相符^[15],提示 sTBI 的早期病死率较高,因此,预测 sTBI 进展过程至关重要,可指导临床早期采取有效治疗手段以降低早期死亡风险。

S100 蛋白家族是一类钙离子依赖性的低分子量蛋白(相对分子质量在 $10\times10^3\sim12\times10^3$),在各种脊椎动物中广泛存在,此类蛋白可参与调控蛋白磷酸化、调节炎症细胞活性和氧化应激等^[16]。S100A4 和 S100A12 作为 S100 蛋白家族成员,同样也具备上述功能和作用,并在脑部疾病的发生和进展过程中扮演重要的角色^[17-18]。sTBI 患者原发伤可引发一连串复杂的病理生理级联反应,如血脑屏障破坏、钙离子超载、氧化应激、兴奋性氨基酸中毒、神经炎症等,进而出现继发性脑损伤,进一步加重脑组织损伤,出现颅内血肿,进而引起脑缺血缺氧等病理变化^[19],而 S100A4、S100A12 已被证实与神经炎症、氧化应激、脑缺血缺氧等病理过程有关^[20-21]。有研究显示, S100A4 对炎症有促进作用,该蛋白可通过刺激人体

外周血单核细胞而诱导单核细胞内 toll 样受体 4 介导炎症反应^[22];有学者发现,白质星形胶质细胞中 S100A4 蛋白呈选择性表达,并在背根神经节损伤后上调^[23];有报道指出, S100A4 蛋白在 AIS 中呈高表达,经规范化治疗后,外周血内 S100A4 蛋白表达水平明显降低^[8]。相关研究表明,抑制 S100A4 表达可降低丙二醛水平及提升超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶活性,抑制氧化型低密度脂蛋白诱导所致的血管内皮氧化损伤^[24]。有研究指出,人体血脑屏障被破坏后, S100A12 释放至血液中,导致血清中 S100A12 水平异常升高,提示检测 S100A12 水平有助于评估脑出血患者脑损伤程度,对于预后判断也有一定价值^[25];有报道指出, S100A12 还可通过激活 ERK 途径促进氧-糖剥夺再灌注诱导的氧化应激、炎症及细胞凋亡^[26];另有研究表明, AIS 发作后第 90 天预后不良患者的入院时血浆 S100A12 水平高于预后良好患者,提示 AIS 患者入院时血浆 S100A12 高水平与功能预后不良有关^[27]。本研究中血清 S100A4 和 S100A12 在 sTBI 患者中表达趋势与上述报道基本一致^[25-27],即 sTBI 患者血清 S100A4 和 S100A12 均呈高表达,提示 S100A4、S100A12 可能参与了 sTBI 发病过程。

脑组织损伤是 sTBI 的主要病理表现。NSE、MBP、S100B 为脑损伤标志物,其水平高低与脑损伤严重程度呈正相关,可作为预后评估的依据。颅脑受损时,神经元细胞中 NSE 大量释放,伴随着损伤时还会导致脑出血、水肿灶形成^[28]。MBP 约占髓鞘蛋白质的 30%,该蛋白可促进脑胶质细胞丝裂,维持神经细胞髓鞘结构稳定性,神经系统一旦受损,其可大量进入外周血液和脑脊液中而被检测到^[29]。S100B 属于钙传感器蛋白,广泛存在于星形胶质细胞、雪旺氏细胞中,在颅脑损伤者的外周血中其水平明显上调^[30]。本研究结果显示, sTBI 组血清 MBP、NSE、S100B 水平均明显高于对照组,这与既往研究一致^[31],且 S100A4 和 S100A12 与 sTBI 患者脑损伤程度有关,提示 S100A4、S100A12 与 MBP、NSE、S100B 可能共同参与了 sTBI 病情进展。同时, S100A4、S100A12、MBP、NSE、S100B 水平升高均为 sTBI 患者早期死亡的危险因素。在临床上,颅脑损伤易出现

全身性炎症,且炎症在颅脑损伤后继发脑缺氧缺血、脑水肿形成中起促进作用,此类患者往往预后较差^[19]。S100A4 和 S100A12 均具有促炎作用,可激活下游炎症信号通路,加重受损组织炎症,使神经细胞凋亡增多,促使 sTBI 病情恶化,导致早期死亡的风险升高^[20-21]。MBP、NSE、S100B 水平升高,提示 sTBI 患者脑损伤程度越重,故早期死亡的风险相对更高。此外,入院时 GCS 评分也降低是 sTBI 患者早期死亡的危险因素,这与王昊^[32]的结论大致相同,提示入院时 GCS 评分越低者病情越重,故早期死亡风险越大。

本研究 ROC 曲线结果显示,血清 S100A4、S100A12、入院时 GCS 评分的单独预测效能较为接近,且均较 MBP、NSE、S100B 单独预测效能更高,提示 S100A4、S100A12 检测对 sTBI 早期死亡具有较好的预测价值,联合上述六项指标检测可提高预测效能,分析原因可更为全面地反映患者的病情,同时还可弥补单一指标检测的不足。

综上所述,sTBI 患者血清中 S100A4 和 S100A12 水平升高,其水平与脑损伤标志物及早期死亡关系密切,S100A4 联合 S100A12 测定对于 sTBI 早期死亡有较好的预测价值。

参考文献

[1] 惠纪元,龚如,梁玉敏,等.中国颅脑创伤数据库:短期预后因素分析[J].中华神经外科杂志,2014,30(1):56-58.

[2] 高亮.美国第四版《重型颅脑损伤救治指南》解读[J/CD].中华神经创伤外科电子杂志,2017,3(6):321-324.

[3] 徐艳松,韦钰晴,潘文辉,等.重型颅脑损伤患者死亡风险预测模型建立[J].中华急诊医学杂志,2020,29(12):1559-1563.

[4] 元少鹏,蔡庆文,肖伟利,等.血清 S100 蛋白含量与颅脑损伤严重程度及预后的关系[J].中国当代医药,2015,8(22):51-53.

[5] KROHN M,DREBLER J,BAUER M,et al. Immunohistochemical investigation of S100 and NSE in cases of traumatic brain injury and its application for survival time determination[J]. J Neurotrauma,2015,32(7):430-440.

[6] D'AMBROSI N,MILANI M,APOLLONI S. S100A4 in the physiology and pathology of the central and peripheral nervous system[J]. Cells,2021,10(4):798.

[7] XIE J,LUO C,MO B,et al. Inflammation and oxidative stress role of S100A12 as a potential diagnostic and therapeutic biomarker in acute myocardial infarction[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,29:2633123.

[8] 刘塞兵,张红星. AIS 患者血清 S100A4 蛋白水平与卒中严重程度和短期转归的相关性分析[J]. 脑与神经疾病杂志,2021,29(12):732-736.

[9] 夏建军,王飞,王莉,等.急性脑出血患者血清钙结合蛋白 S100A12 与其预后的相关性研究[J]. 贵州医药,2022,46(8):1194-1195.

[10] 刘旭,郑涛,朱家伟,等.颅脑损伤患者血清 S100B、NSE

和 MBP 的变化及其临床意义[J]. 深圳中西医结合杂志,2018,28(1):14-15.

[11] 高亮.美国第四版《重型颅脑损伤救治指南》解读[J/CD].中华神经创伤外科电子杂志,2017,3(6):321-324.

[12] 刘强晖,耿晓增.严重颅脑损伤早期死亡相关因素的分析[J].神经疾病与精神卫生,2003,3(6):452-453.

[13] ROBINSON CP. Moderate and severe traumatic brain injury[J]. Continuum (Minneapolis),2021,27(5):1278-1300.

[14] JIANG J Y,GAO G Y,FENG J F,et al. Traumatic brain injury in China[J]. Lancet Neurol,2019,18(3):286-295.

[15] 张俊,胡锦,王海丽,等.入院血清乳酸水平在重型颅脑损伤早期死亡风险评估中的价值[J].中国临床神经外科杂志,2022,27(9):736-738.

[16] GONZALEZ L L,GARRIE K,TURNER M D. Role of S100 proteins in health and disease[J]. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res,2020,1867(6):118677.

[17] 杜晓文,林大鹏,屠冠军. S100A4 促进脑源性神经营养因子表达影响神经干细胞的分化[J].中国组织工程研究,2020,24(19):3029-3034.

[18] 黄石仁.钙结合蛋白 S100A12 在急性脑梗死中的临床意义及其与斑块稳定的相关性[D].上海:第二军医大学,2014.

[19] 曾子桓,张灏,陈伟强,等.颅脑损伤后继发性脑损伤发病机制的研究进展[J].中国临床神经外科杂志,2019,24(12):777-779.

[20] AMBARTSUMIAN N,KLINGELHOFER J,GRIGORIAN M. The multifaceted S100A4 protein in cancer and inflammation[J]. Methods Mol Biol,2019,1929:339-365.

[21] 侯斐,王红,谷俊朝.与炎症反应相关的钙结合蛋白 S100A12 研究进展[J].临床和实验医学杂志,2013,12(18):1507-1510.

[22] ZHANG J,HOU S,GU J,et al. S100A4 promotes colon inflammation and colitis-associated colon tumorigenesis[J]. Oncoimmunology,2018,7(8):e1461301.

[23] KOZLOVA E N,LUKANIDIN E. Metastasis-associated mts1 (S100A4) protein is selectively expressed in white matter astrocytes and is up-regulated after peripheral nerve or dorsal root injury[J]. Glia,1999,27(3):249-258.

[24] 王彬,齐县伟,张宪亮. MiR-193a-3p 通过调控 S100A4 表达对 oxLDL 诱导的血管内皮细胞损伤影响[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(6):742-746.

[25] 崔海随,胡德献,杨昌立,等.急性脑出血患者血清 MPO、S100A12、Omentin-1 表达与神经功能损伤及预后的相关性[J].国际检验医学杂志,2022,43(18):2223-2227.

[26] ZHANG X,SHEN R,SHU Z,et al. S100A12 promotes inflammation and apoptosis in ischemia/reperfusion injury via ERK signaling in vitro study using PC12 cells[J]. Pathol Int,2020,70(7):403-412.

[27] WAKISAKA Y,AGO T,KAMOUCI M,et al. Plasma S100A12 is associated with functional outcome after ischemic stroke:research for biomarkers (下转第 1367 页)

- retinopathy treatment[J]. *Int J Nanomedicine*, 2021, 16(1):1391-1403.
 - [3] ROTO A, FARAH R, AL-IMAM M, et al. Prevalence, characteristics and risk factors of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus patients in Jordan: a cross-sectional study[J]. *J Int Med Res*, 2022, 50(8):3000605221115156.
 - [4] LI W, YIN L, SUN X, et al. Alpha-lipoic acid protects against pressure overload-induced heart failure via ALDH2-dependent Nrf1-FUNDC1 signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(7):599-614.
 - [5] LI G Y, LI Z B, LI F, et al. Meta-analysis on the association of ALDH2 polymorphisms and type 2 diabetic mellitus, diabetic retinopathy[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2017, 14(2):165-175.
 - [6] GOULIOPOULOS N, GAZOULI M, KARATHANOU K, et al. The association of AGER and ALDH2 gene polymorphisms with diabetic retinopathy[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2022, 13(1):11206721221126287.
 - [7] HE M, LONG P, YAN W, et al. ALDH2 attenuates early-stage STZ-induced aged diabetic rats retinas damage via Sirt1/Nrf2 pathway[J]. *Life Sci*, 2018, 215(1):227-235.
 - [8] ZHU Y, YU X, GE Q, et al. Antioxidant and anti-aging activities of polysaccharides from cordyceps cicadae[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 157(1):394-400.
 - [9] ASMAT U, ABAD K, ISMAIL K. Diabetes mellitus and oxidative stress-a concise review [J]. *Saudi Pharm J*, 2016, 24(5):547-553.
 - [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4):315-409.
 - [11] 中华医学会眼科学会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南 (2014)[J]. *中国眼科杂志*, 2014, 50(11):851-865.
 - [12] 魏敬军, 冯淑娴, 张全华, 等. 妊娠 T2DM 孕妇血清维生素 D 和炎性细胞因子水平变化及相关性分析[J]. *中国性科学*, 2019, 28(8):53-56.
 - [13] BARROT J, REAL J, VLACHO B, et al. Diabetic retinopathy as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality in subjects with type 2 diabetes[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9(1):945245.
 - [14] YIN L, ZHANG D, REN Q, et al. Prevalence and risk factors of diabetic retinopathy in diabetic patients: a community based cross-sectional study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(9):e19236.
 - [15] TAN X, CHEN Y F, ZOU S Y, et al. ALDH2 attenuates ischemia and reperfusion injury through regulation of mitochondrial fusion and fission by PI3K/AKT/mTOR pathway in diabetic cardiomyopathy[J]. *Free Radic Biol Med*, 2023, 195(1):219-230.
 - [16] KANG P, WANG J, FANG D, et al. Activation of ALDH2 attenuates high glucose induced rat cardiomyocyte fibrosis and necroptosis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 146(1):198-210.
 - [17] LEE H L, HEE S W, HSUAN C F, et al. A novel ALDH2 activator AD-9308 improves diastolic and systolic myocardial functions in streptozotocin-induced diabetic mice[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(3):450-470.
 - [18] HE M, LONG P, CHEN T, et al. ALDH2/SIRT1 contributes to type 1 and type 2 diabetes-induced retinopathy through depressing oxidative stress[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021(1):1641717-1641732.
 - [19] 孙权, 刘士臣, 徐伟明, 等. 褪黑素对糖尿病大鼠心肌 MDA、CAT 及 GSH-Px 含量和 AGE、RAGE 表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(16):3503-3508.
 - [20] 陈雪. 电针对糖尿病大鼠多器官的 SOD、MDA、CAT 的影响[D]. 成都: 成都体育学院, 2022.
 - [21] BOKHARY K, ALJASER F, ABUDAWOOD M, et al. Role of oxidative stress and severity of diabetic retinopathy in type 1 and type 2 diabetes[J]. *Ophthalmic Res*, 2021, 64(4):613-621.
 - [22] ANDRÉS-BLASCO I, GALLEGÓ-MARTÍNEZ A, MACHADO X, et al. Oxidative stress, inflammatory, angiogenic, and apoptotic molecules in proliferative diabetic retinopathy and diabetic macular edema patients[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(9):8227-8250.
- (收稿日期: 2023-09-12 修回日期: 2024-01-26)
-
- (上接第 1362 页)
- in ischemic stroke[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 340(1/2):75-79.
 - [28] 池锐彬, 周卉芬, 李超锋, 等. 血清 NSE 水平和 APACHE II 评分预测急性重型颅脑损伤患者临床预后的研究[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022, 17(5):615-619.
 - [29] PESTRONK A, SCHMIDT R E, BUCELLI R, et al. Schwann cells and myelin in human peripheral nerve: major protein components vary with age, axon size and pathology[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2023, 49(2):e12898.
 - [30] 李盖, 何升华, 郭子宾, 等. 脊柱骨折合并脊髓损伤患者血清 Neuritin、NFL、S100B 蛋白水平与术后预后不良的关系研究[J]. *现代生物医学进展*, 2021, 21(22):4303-4307.
 - [31] SONG G Z, ZHANG X X, HOSPITAL H C. Neuroprotective effect of ganglioside on diffuse axonal injury and serum NSE, S100B, MBP[J]. *J Criti Care Int Med*, 2017, 7(13):246-247.
 - [32] 王昊. 重型颅脑损伤行去骨瓣减压术患者预后的影响因素分析[D]. 辽宁: 大连医科大学, 2022.
- (收稿日期: 2023-09-12 修回日期: 2024-02-10)