

# 急性脊髓损伤生物标志物的研究进展

闵令霞,刘宏亮,段霞,黄艳艳,侯景明

【关键词】 脊髓损伤;脑脊液;血清;生物标记物;预后

【中图分类号】 R49;R683.2 【DOI】 10.3870/zgkf.2021.01.010

脊髓损伤(Spinal Cord Injury, SCD)是人类常见致残因素之一,平均发病率约为每10万人10.5例<sup>[1]</sup>。在临床实践中,部分脊髓损伤患者的功能恢复存在明显的异质性,一些损伤节段和损伤水平相似的患者功能恢复也可能存在明显差异性<sup>[2-3]</sup>。目前评估急性脊髓损伤患者严重程度和预后的临床措施主要依靠美国脊髓损伤协会(the American Spinal Injuries Association, ASIA)评分<sup>[4]</sup>。ASIA评分在临床实践中却存在一定的局限性<sup>[5]</sup>,主要包括:①评分相对比较耗时;②若患者出现昏迷、镇静、插管或伴有多种其他损伤(包括潜在的创伤性脑损伤)都可能影响其参与ASIA评定;③脊髓损伤早期由于脊髓休克的存在,使ASIA评分在早期应用受到一定限制。基于上述限制,目前临床急需通过寻找其他辅助指标来准确评估脊髓损伤患者的损伤程度和临床预后。近年来随着分子生物学实验和基因组学实验的进展,众多文献发现脑脊液和血清中一些结构蛋白或者炎性因子能够反映脊髓损伤的程度。本综述将结合近年来相关文献进展,对脊髓损伤后常见的生物标记物进行总结回顾,并对接下来的研究方向进行了初步展望。

## 1 结构生物标志物

脊髓损伤会导致血-脊髓屏障的破裂,同时伴有脊髓神经元和胶质细胞的损害。神经元和胶质细胞的损伤会导致生物标志物(主要是细胞成分)的释放,并在脑脊液和血液中积累,使这些生物标志物可以作为脊髓损伤严重程度和康复预后的指标。

1.1 S100钙结合蛋白 S100钙结合蛋白(S100 Calcium-Binding Protein  $\beta$ , S100 $\beta$ )是一种钙结合蛋白,

主要存在于星形胶质细胞和雪旺细胞中,并参与钙稳态、细胞增殖和分化等功能<sup>[6]</sup>。动物模型中检测发现损伤后的6h, S100 $\beta$ 蛋白在血清和脑脊液中迅速升高并持续至24h, 24h后其在血清中浓度恢复到正常水平,以上结果显示出S100 $\beta$ 作为诊断损伤工具的前景<sup>[7]</sup>。然而,血清S100 $\beta$ 浓度作为衡量损伤严重程度的生物标记物指标存在一些争议。因为S100 $\beta$ 还存在于脂肪细胞、软骨细胞和黑素细胞中,若其在这些组织里释放可能会混淆对浓度升高的解释<sup>[8]</sup>。针对争议, Du等<sup>[9]</sup>将60例患者分为良好恢复组(伤后6个月ASIA评分改善1级或1级以上)和中等恢复组(伤后6个月ASIA评分改善小于1级),动态检测发现:损伤后2周内两组血清S100 $\beta$ 水平均升高,伤后第4d达到高峰,伤后2周均降至较低水平;两周监测周期中,良好恢复组的浓度始终明显低于中等恢复组。由此表明,血清S100 $\beta$ 蛋白水平可反映脊髓损伤程度,是急性脊髓损伤预后的潜在生物标志物。

1.2 神经元特异性烯醇化酶 神经元特异性烯醇化酶(Neuron-Specific Enolase, NSE)是一种糖酵解酶,主要分布于神经元和神经内分泌细胞的胞浆中。在正常情况下不会释放到细胞外介质,只有在轴突受损后释放,以重建细胞稳态<sup>[10]</sup>。Wolf等<sup>[11]</sup>发现,中度和重度脊髓损伤大鼠的脑脊液和血浆中NSE水平在6h明显高于轻度损伤大鼠。Du等<sup>[9]</sup>研究显示与S100 $\beta$ 类似,患者脊髓损伤2d后血清NSE浓度达到峰值,随后逐渐下降;且良好恢复组的NSE浓度明显低于中等恢复组,表明血清中NSE蛋白水平可反映脊髓损伤程度,可用于急性脊髓损伤预后判断。

1.3 神经丝蛋白 神经丝蛋白(Neurofilaments, NF)是轴突细胞骨架的重要组成部分,与其他细胞骨架蛋白相互作用,主要调节轴突运输和神经元信号<sup>[12]</sup>。在继发性损伤的发展过程中,随着细胞凋亡和神经炎症达到顶峰, NF会和其他细胞质成分一起泄漏到细胞外。NF可分为3个主要亚基:轻链(Neu-

基金项目:国家自然科学基金(81671211);军队后勤科研计划重大项目(AWS17J004);西南医院优秀人才基金(2017MPRC-08)

收稿日期:2020-03-21

作者单位:陆军军医大学西南医院康复科,重庆 400038

作者简介:闵令霞(1990-),女,助理实验师,主要从事脊髓损伤的康复研究工作。

通讯作者:侯景明, jm\_hou@163.com

rofilament-light, NF-L)、中链(Neurofilament-medium, NF-M)和重链(Neurofilament-heavy, NF-H)。磷酸化的NF-H(Phosphorylated NF-H, pNF-H)被认为可能是神经损伤后在血清或脑脊液中最容易检测到的,因为它对蛋白酶降解具有相对抵抗力<sup>[13]</sup>。因此,检测血清或脑脊液中的这种蛋白可能会提供有关神经元丢失的信息。在一项因胸腰椎间盘突出症引起的犬严重脊髓损伤研究中,pNF-H浓度在14d达到峰值,在56d仍可检测到<sup>[14]</sup>。Ahadi等<sup>[15]</sup>的报道显示35例急性脊髓损伤患者血清中pNF-H升高。这些研究表明,pNF-H有可能成为预测脊髓损伤急性期预后的生物标志物。NF-L也被认为是脊髓损伤的潜在生物标志物。Kuhle等<sup>[16]</sup>将4例脊髓综合征患者和23例不同程度运动功能丧失的脊髓损伤患者与67名健康对照者对照,结果显示NF-L血清水平在最初的24h内显著增加,并一直保持在较高水平至受伤后一周(预后不佳的患者中,NF-L浓度升高最明显)。

**1.4 胶质纤维酸性蛋白** 胶质纤维酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)是星形胶质细胞中大量存在的不溶性中间丝,其在脊髓损伤后释放的可溶片段,可在脑脊液和血清中检测到<sup>[17-18]</sup>。Olby等<sup>[14]</sup>研究了犬脊髓损伤模型中GFAP的表达情况:血液中GFAP浓度在1~3d明显升高,其后逐渐降低,在第14天检测不到。最近一项针对50名急性脊髓损伤患者的研究发现,脑脊液中的GFAP浓度不仅与损伤的严重程度(根据ASIA分级)相关,而且可以预测未来康复预后的情况<sup>[5]</sup>。Ahadi等<sup>[19]</sup>针对35名不同程度的脊髓损伤患者的研究发现,损伤后24h患者血清中GFAP水平明显高于健康对照组,不同损伤程度之间也有显著性差异,说明GFAP水平可以评估脊髓损伤的严重程度。Yokobori等<sup>[18]</sup>纵向分析显示大鼠脊髓损伤后4h脑脊液中GFAP含量最高,伤后24h和48h脑脊液中GFAP含量逐渐降低,慢性期GFAP含量有待进一步研究。

**1.5 泛素羧基末端水解酶 L-1** 泛素羧基末端水解酶 L-1(Ubiquitin Carboxy-Terminal Hydrolase L1, UCHL-1)是一种脱泛素酶,参与蛋白质中泛素的添加或去除。一项针对大鼠脊髓损伤的研究发现,脊髓损伤后4h血清中UCHL-1的浓度达到26.2ng/ml,在24h降为4.58ng/ml,为脊髓损伤提供了一个可量化的急性标志物指标<sup>[20]</sup>。目前,临床上已研制出可检测UCHL-1的超灵敏免疫传感器<sup>[21]</sup>,这表明其作为生物标记物在检测脊髓损伤程度中具有一定的实用价值。

**1.6 基质金属蛋白酶** 基质金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinases, MMPs)是一类锌结合蛋白水解

酶,组织损伤后其过多的蛋白水解活性可能是有害的,导致内皮细胞的破坏。Moghadam等<sup>[22]</sup>发现MMP-10和MMP-12血清浓度过低未能检测到,MMP-2、MMP-8和MMP-9外周血浓度可以用来监测和预测脊髓损伤后的运动恢复情况。

**1.7 髓鞘碱性蛋白** 髓鞘碱性蛋白(Myelin Basic Protein, MBP)是一种由少突胶质细胞产生的蛋白质,主要参与轴突髓鞘的形成。Hesp等在脊髓挫伤大鼠和小鼠损伤模型中发现,伤后3个月,MBP在新形成的少突胶质细胞中表达并伴有新髓鞘的形成<sup>[23]</sup>。Zhang等<sup>[24]</sup>分析了猪脊髓损伤模型,结果表明伤后3h血清和脑脊液中MBP含量显著升高。因此,MBP被认为是脊髓损伤后恢复过程中髓鞘再生的潜在指标。

## 2 炎症生物标志物

脊髓损伤后由于血-脊髓屏障的破坏会导致促炎细胞因子和其他炎症介质如白细胞介素和肿瘤坏死因子在脑脊液中积聚,最终可能会渗出到血清中,使这些分子成为中枢神经系统损伤严重程度或修复的潜在生物标志物。

**2.1 白细胞介素 1 $\beta$**  白细胞介素 1 $\beta$ (Interleukin 1 beta, IL-1 $\beta$ )是炎症的关键调节因子,主要调节细胞粘附分子的表达,进而促进白细胞迁移到损伤部位<sup>[25]</sup>。Biglari等<sup>[26]</sup>发现脊髓损伤后IL-1 $\beta$ 水平在4h~1周之间波动较大,随后在2周~12周之间呈下降趋势,这表明随时间测定IL-1 $\beta$ 水平有助于追踪脊髓损伤的进程。

**2.2 白细胞介素 6** 白细胞介素 6(Interleukin 6, IL-6)是由白细胞产生的细胞因子之一,主要调节和刺激免疫功能和免疫细胞的生长。Bank等<sup>[27]</sup>的研究显示脊髓损伤患者的血清中IL-6水平明显升高。最近,Kwon等<sup>[5]</sup>证明在人类损伤的急性期( $\leq 48$ h),可以通过评估脑脊液中促炎症细胞因子IL-6和IL-8的浓度,确定损伤的严重程度和神经功能的改善情况。上述研究表明,IL-6是脊髓损伤后的一种潜在的炎症生物标记物。

**2.3 肿瘤坏死因子** 肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor-Alpha, TNF- $\alpha$ )是一种主要由小胶质细胞表达的促炎细胞因子,对细胞增殖分化、免疫、炎症和凋亡等细胞反应具有多效性作用<sup>[28]</sup>。创伤后的细胞与常驻的小胶质细胞一起分泌TNF- $\alpha$ ,这增加了损伤的整体炎症压力<sup>[4]</sup>。Biglari等<sup>[26]</sup>测定23例脊髓损伤患者伤后AISA改善组在9h的TNF- $\alpha$  mRNA水平明显低于无改善组。此外,Xu等<sup>[29]</sup>发现血清中TNF- $\alpha$ 浓度的增加与神经病理性疼痛风险的增加有关,这表明

TNF- $\alpha$  可以预测脊髓损伤患者的慢性神经病理性疼痛。

2.4 转化生长因子  $\beta$  转化生长因子  $\beta$  (Transforming Growth Factor-beta, TGF- $\beta$ ) 在血管损伤后会阻碍轴突延伸, 促进星形胶质细胞增生和蛋白多糖的积累<sup>[30]</sup>。在实验动物和人的多种中枢神经系统病变(包括炎症、退行性疾病和创伤)中, TGF- $\beta$ 1 和 TGF- $\beta$ 2 迅速而丰富地表达<sup>[31]</sup>。Ferbart 等<sup>[32]</sup>发现 TGF- $\beta$ 1 在急性和亚急性损伤阶段的初始浓度低, 随后显著升高, 提示 TGF- $\beta$  有可能用于预测脊髓损伤的进展。

2.5 胰岛素样生长因子 1 胰岛素样生长因子 1 (Insulin-Like Growth Factor-1, IGF-1) 是一种由多种细胞(包括骨髓间充质干细胞)产生和分泌的蛋白质激素, 它也是一种重要的生长因子, 参与中枢神经系统的发育, 以及损伤或病理过程后的恢复<sup>[33]</sup>。Moghadam 等<sup>[34]</sup>在一项由 45 名创伤性脊髓损伤患者组成的临床研究中, 对创伤后 1 周的外周血清中的 IGF-1 进行了测定, 神经功能改善的患者在亚急性和慢性期(脊髓损伤后 7、14 和 56d)升高, 这表明 IGF-1 浓度越高, 神经功能恢复越好。

2.6 趋化因子 趋化因子是脊髓损伤后立即释放的第一批炎症介质, 在脊髓损伤后第二阶段的单核细胞募集中发挥重要作用, 对神经功能的缓解有重要影响。单核细胞趋化蛋白 1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1), 也被称为 CCL-2, 主要在脊髓损伤第二阶段开始和轴突退变开始期间表达, 其在 I 型单核细胞募集中起重要作用。Kwan 等<sup>[5]</sup>对 27 例不同 A-SIA 分级的完全性脊髓损伤患者进行追踪, 结果表明脑脊液中 MCP-1 水平与损伤严重程度相关。Heller 等<sup>[35]</sup>还发现, 在入院后 1h 和 9h, 神经改善患者的 CCL-2 和 CCL-4 的水平显著降低, 而 CCL-3 和 CXCL-5 的水平没有显著变化。趋化因子 CXC 基序配体 12 (CXCL12), 原名基质细胞衍生因子 1 (Stromal cell-Derived Factor-1, SDF-1) 越来越受到人们的关注。SDF-1 通过与趋化因子受体 CXCR4 相互作用介导干细胞、淋巴细胞、单核细胞和树突状细胞的趋化迁移<sup>[36-37]</sup>。另一项研究表明脊髓损伤组 SDF-1 和 CXCR4 的表达在术后 28d 低于空白对照组和假手术组<sup>[38]</sup>。

### 3 其他炎性生物标志物

脊髓损伤可以影响干扰素  $\gamma$ 、巨噬细胞迁移抑制因子 (Migration Inhibitory Factor, MIF) 和星形细胞磷酸蛋白 (Astrocytic Phosphoprotein 15, PEA15) 水平。Wang 等研究显示, 脊髓损伤组干扰素- $\gamma$  的表达

在术后 28d 高于空白对照组和假手术组<sup>[38]</sup>。PEA15 也被证明从受伤的小鼠和人类的星形胶质细胞中释放出来, 这与受损的星形胶质细胞的耗竭有关<sup>[39-40]</sup>。有趣的是, 在小鼠挤压脊髓损伤后, PEA15 也急剧耗尽, 并在随后的反应性星形胶质细胞增生过程中表达上调<sup>[40]</sup>。sCD95L 又称 Fas 配体, 在脊髓损伤的急性期和亚急性期, 细胞凋亡对神经元的损伤较多, 它是驱动这种凋亡反应的关键<sup>[41]</sup>。Biglari 等<sup>[42]</sup>以 23 例创伤性脊髓损伤患者为研究对象, 发现脊髓损伤后 24h 内血清中 sCD95L 浓度明显下降, 然后浓度上升, 在 8 周时变得明显高于入院水平。Ferbart 等<sup>[32]</sup>分析了 sCD95L 水平在伤后 12 周神经功能恢复较差的患者中显著升高。

### 4 总结和展望

在本综述中, 我们总结了脊髓损伤领域生物标记物的现状, 文中提到的生物标志物可以为脊髓损伤的早期评估提供更多的客观评价指标。然而当前的生物标记物研究依然存在以下方面的不足: ①目前脊髓损伤早期的生物标志物有很多, 很少有临床研究能够表明生物标记物中哪些与病情严重程度或预后之间最相关, 明确哪些生物标志物最适合对损伤早期严重程度和预后的评估是今后临床脊髓研究的一个重点方向。②虽然研究表明结构蛋白和炎症指标可能有助于评估脊髓损伤的严重程度和预测神经预后, 但目前证据水平普遍较低。未来还需要高质量的前瞻性临床研究, 对生物标志物的敏感性、特异性和预测性进行严格的分析。③脑脊液生物标志物虽然浓度远高于血清中的浓度, 但在临床实践中获取脑脊液操作比较复杂, 且可能导致硬膜外血肿。因而, 血液中生物标志物的建立将具有更为重要的临床实用意义。④许多潜在的生物标志物大部分在动物阶段, 临床研究相对缺乏<sup>[43]</sup>。由于人体和实验动物在脊髓损伤性质上的差异, 导致在人体上并不一定能够适用。鉴于以上不足, 探索更加准确、方便的生物标志物依然是未来脊髓损伤研究的重点方向之一。

### 【参考文献】

- [1] Kumar R, Lim J, Mekary RA, et al. Traumatic Spinal Injury: Global Epidemiology and Worldwide Volume[J]. World Neurosurg, 2018, 113: e345-e363.
- [2] Fichtenbaum J, Kirshblum S, Ruppert L, et al. Prognosis Disclosure in Spinal Cord Injury[J]. Pmr, 2017, 9(1): 76-82.
- [3] Kramer JLK, Geisler F, Ramer L, et al. Open Access Platforms in Spinal Cord Injury: Existing Clinical Trial Data to Predict and Improve Outcomes[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2017, 31

- (5): 399-401.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Donato R, Sorci G, Riuizi F, et al. S100Bs double life: intracellular regulator and extracellular signal[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1793(6): 1008-1022.
- [7] Faridaalee G, Keyghobadi Khajeh F. Serum and Cerebrospinal Fluid Levels of S-100beta Is A Biomarker for Spinal Cord Injury; a Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Arch Acad Emerg Med*, 2019, 7(1): e19.
- [8] Chatfield DA, Zemlan FP, Day DJ, et al. Discordant temporal patterns of S100beta and cleaved tau protein elevation after head injury: a pilot study[J]. *Br J Neurosurg*, 2002, 16(5): 471-476.
- [9] Du W, Li H, Sun J, et al. The Prognostic Value of Serum Neuron Specific Enolase (NSE) and S100B Level in Patients of Acute Spinal Cord Injury [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24(13): 4510-4515.
- [10] Haque A, Ray SK, Cox A, et al. Neuron specific enolase: a promising therapeutic target in acute spinal cord injury[J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(3): 487-495.
- [11] Wolf H, Krall C, Pajenda G, et al. Alterations of the biomarker S-100B and NSE in patients with acute vertebral spine fractures [J]. *Spine J*, 2014, 14(12): 2918-2922.
- [12] Miller CCJ, Ackerley S, Brownlees J, et al. Axonal transport of neurofilaments in normal and disease states[J]. *Cellular & Molecular Life Sciences Cmls*, 2002, 59(2): 323-330.
- [13] Shaw G, Yang C, Ellis R, et al. Hyperphosphorylated neurofilament NF-H is a serum biomarker of axonal injury[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 336(4): 1268-1277.
- [14] Olby NJ, Lim JH, Wagner N, et al. Time course and prognostic value of serum GFAP, pNFH, and S100beta concentrations in dogs with complete spinal cord injury because of intervertebral disc extrusion[J]. *J Vet Intern Med*, 2019, 33(2): 726-734.
- [15] 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): 823-830.
- [16] 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.
- [17] Sato Y, Shimamura S, Mashita T, et al. Serum glial fibrillary acidic protein as a diagnostic biomarker in dogs with progressive myelomalacia[J]. *J Vet Med Sci*, 2013, 75(7): 949-953.
- [18] 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.
- [19] 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): E823-830.
- [20] Yang Z, Bramlett HM, Moghieb A, et al. Temporal Profile and Severity Correlation of a Panel of Rat Spinal Cord Injury Protein Biomarkers[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(3): 2174-2184.
- [21] Khetani S, Kollath VO, Eastick E, et al. Single-step functionalization of poly-catecholamine nanofilms for ultra-sensitive immunosensing of ubiquitin carboxyl terminal hydrolase-L1 (UCHL-1) in spinal cord injury [J]. *Biosens Bioelectron*, 2019, 145: 111715.
- [22] 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.
- [23] Hesp ZC, Goldstein EZ, Miranda CJ, et al. Chronic oligodendrogenesis and remyelination after spinal cord injury in mice and rats [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(3): 1274-1290.
- [24] Zhang B, Huang Y, Su Z, et al. Neurological, functional, and biomechanical characteristics after high-velocity behind armor blunt trauma of the spine [J]. *J Trauma*, 2011, 71(6): 1680-1688.
- [25] Pineau I, Lacroix S. Proinflammatory cytokine synthesis in the injured mouse spinal cord: multiphasic expression pattern and identification of the cell types involved[J]. *J Comp Neurol*, 2007, 500(2): 267-285.
- [26] Biglari B, Swing T, Child C, et al. A pilot study on temporal changes in IL-1beta and TNF-alpha serum levels after spinal cord injury: the serum level of TNF-alpha in acute SCI patients as a possible marker for neurological remission [J]. *Spinal Cord*, 2015, 53(7): 510-514.
- [27] Bank M, Stein A, Sison C, et al. Elevated circulating levels of the pro-inflammatory cytokine macrophage migration inhibitory factor in individuals with acute spinal cord injury[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2015, 96(4): 633-644.
- [28] Baud V, Karin M. Signal transduction by tumor necrosis factor and its relatives[J]. *Trends Cell Biol*, 2001, 11(9): 372-377.
- [29] Xu J, E X, Liu H, et al. Tumor necrosis factor-alpha is a potential diagnostic biomarker for chronic neuropathic pain after spinal cord injury[J]. *Neurosci Lett*, 2015, 595: 30-34.
- [30] Schachtrup C, Ryu JK, Helmrick MJ, et al. Fibrinogen triggers astrocyte scar formation by promoting the availability of active TGF-beta after vascular damage[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(17): 5843-5854.
- [31] Lagord C, Berry M, Logan A. Expression of TGF-beta2 but not TGF-beta1 correlates with the deposition of scar tissue in the lesioned spinal cord. [J]. *Molecular & Cellular Neuroscience*, 2002, 20(1): 69-92.
- [32] Ferbert T, Child C, Graeser V, et al. Tracking Spinal Cord Injury: Differences in cytokine expression of IGF-1, TGF-beta1 and

- sCD95L can be measured in blood samples and corresponds to neurological remission in a 12 week follow-up[J]. *J Neurotr*, 2017, 34(3): 607-614.
- [33] Dyer AH, Vahdatpour C, Sanfeliu A, et al. The role of Insulin-Like Growth Factor 1 (IGF-1) in brain development, maturation and neuroplasticity[J]. *Neuroscience*, 2016, 325: 89-99.
- [34] 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.
- [35] 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.
- [36] Bai L, Wang X, Li Z, et al. Upregulation of Chemokine CXCL12 in the Dorsal Root Ganglia and Spinal Cord Contributes to the Development and Maintenance of Neuropathic Pain Following Spared Nerve Injury in Rats[J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32(1): 27-40.
- [37] Wang Y, Fu W, Zhang S, et al. CXCR-7 receptor promotes SDF-1 $\alpha$ -induced migration of bone marrow mesenchymal stem cells in the transient cerebral ischemia/reperfusion rat hippocampus [J]. *Brain Res*, 2014, 1575: 78-86.
- [38] Wang GD, Liu YX, Wang X, et al. The SDF-1/CXCR4 axis promotes recovery after spinal cord injury by mediating bone marrow-derived from mesenchymal stem cells[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(7): 11629-11640.
- [39] Halford J, Shen S, Itamura K, et al. New astroglial injury-defined biomarkers for neurotrauma assessment[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(10): 3278-3299.
- [40] Levine J, Kwon E, Paez P, et al. Traumatically injured astrocytes release a proteomic signature modulated by STAT3-dependent cell survival[J]. *Glia*, 2016, 64(5): 668-694.
- [41] Zhang N, Yin Y, Xu SJ, et al. Inflammation & apoptosis in spinal cord injury[J]. *Indian J Med Res*, 2012, 135(3): 287-296.
- [42] Biglari B, Büchler A, Swing T, et al. Serum sCD95L concentration in patients with spinal cord injury[J]. *Journal of International Medical Research*, 2015, 43(2): 250-256.
- [43] Badhiwala JH, Wilson JR, Kwon BK, et al. A Review of Clinical Trials in Spinal Cord Injury Including Biomarkers[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(16): 1906-1917.

## · 外刊拾粹 ·

### 石膏夹板与功能性步行靴治疗跟腱断裂的比较

近年来,已经报告了接受非手术治疗的急性跟腱断裂(ATR)患者的良好疗效。这项研究比较了传统的石膏固定结合长时间非负重与步行靴固定结合早期负重的疗效比较。这项前瞻性随机试验纳入了 69 例 16 至 60 岁的急性 ATR 患者。随机分入石膏组的受试者,膝下石膏固定,先被动全跖屈固定维持四个星期,然后再转变为半跖屈位,继续维持四个星期。石膏固定时下肢不承重。步行靴组中的患者,患侧佩戴步行靴,靴内部脚跟抬高 3 厘米,受伤后立即完全负重。四周后,靴内脚跟垫高减少到 1.5 厘米维持两周,然后在平跟治疗两周。八周后,两组均开始理疗。主要结果指标是自受伤之日起最多 52 周内每次就诊时的肌肉骨骼功能评分简表(SMFA)得分。六个月后,与石膏组相比,穿步行靴的患者 SMFA 得分稍高( $P=0.50$ )。一年后,两组的 SMFA 得分没有差异。步行组比石膏组提前一周恢复开车( $P=0.045$ ),但是恢复到工作所用的时间没有差异( $P=0.48$ )。步行靴组 5 例患者发生跟腱再断裂,石膏组 11 例( $P=0.075$ )。结论:这项对急性跟腱断裂患者的研究发现,与传统石膏固定联合早期不负重相比,步行靴固定联合负重在预后方面无显著差异。

(陶静琰译)

Maempel J, et al. A Randomized, Controlled Trial Comparing Traditional Plaster Cast Rehabilitation with Functional Walking Boot Rehabilitation for Acute Achilles Tendon Ruptures. *Am J Sport Med*. 2020,48(11):2755-2764.

中文翻译 由 WHO 康复培训与研究合作中心(武汉)组织  
本期由浙江大学医学院附属邵逸夫医院 李建华教授主译编