

· 创伤性脑损伤专题 ·

神经炎症标志物在颅脑创伤诊治中的应用进展

李欣梦 刘紫薇 刘卫钰 吴佳诺 邓宇航 黄贤键

518000 深圳市第二人民医院 深圳大学第一附属医院神经外科

通信作者: 黄贤键, Email: ken_1978@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.03.004

【摘要】 颅脑创伤发生后数分钟内, 受伤的大脑会发生强烈的炎症反应。创伤后炎症反应包括释放促炎细胞因子和抗炎细胞因子、神经营养因子的调节、细胞迁移、吞噬等。神经炎症过程既参与继发性脑损伤的发生, 也发挥促进神经修复作用。各类细胞因子参与颅脑创伤后炎症反应过程, 与创伤严重程度和预后有明显相关性。本综述对颅脑创伤后各类炎症因子的机制和表达情况以及其作为颅脑创伤后标志物对预后的判断及诊治作用进行分析, 以期对炎症靶向治疗提供合适细胞因子靶点, 改善颅脑创伤患者预后。

【关键词】 颅脑创伤; 炎症; 标志物; 细胞因子类; 综述

基金项目: 广东省自然科学基金(2023A1515010320)

Advances in neuroinflammatory markers in the diagnosis and management of traumatic brain injury

Li Xinmeng, Liu Ziwei, Liu Weiyu, Wu Jianuo, Deng Yuhang, Huang Xianjian

Department of Neurosurgery, Shenzhen Second People's Hospital & The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen 518000, China

Corresponding author: Huang Xianjian, Email: ken_1978@163.com

【Abstract】 Within minutes following a traumatic brain injury, a pronounced inflammatory response occurs in the affected brain. The post-traumatic inflammatory response encompasses the release of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, regulation of neurotrophic factors, cellular migration, and phagocytosis. The neuroinflammatory process is implicated in the occurrence of secondary brain injury while also facilitating neurorepair. Various cytokines play a role in the inflammatory response after craniocerebral trauma and exhibit a significant correlation with the severity of the injury and the prognosis. This review analyzes the mechanisms and expression of different inflammatory factors following traumatic brain injury, as well as their utility as biomarkers for prognosis and treatment. The findings aim to identify suitable cytokine targets for inflammatory-targeted therapies to improve the outcomes for patients with traumatic brain injuries.

【Key words】 Traumatic brain injury; Inflammation; Marker; Cytokines; Review

Fund program: Natural Science Foundation of Guangdong (2023A1515010320)

颅脑创伤是全球重大的公共卫生问题, 也是死亡和损害的主要原因之一^[1]。颅脑创伤患者即使度过了创伤急性期, 仍可能在慢性期出现多种神经退行性病变, 增加神经功能损伤的风险, 严重影响生活质量^[2]。颅脑创伤造成的继发性脑损伤是指在原发性损伤后, 机体对该损伤作出的一系列炎症和代谢反应^[3]。其病理生理学过程非常复杂, 包括细胞因子、化学递质以及神经递质的释放, 进而损伤脑细胞导致脑组织损伤^[4]。此外, 一氧化氮和钙离子在诱导细胞凋亡中也起着重要作用。继发性损伤过程不仅导致神经细胞的缺血和坏死, 而且使血脑屏

障的完整性和神经血管遭受破坏, 从而发生血管渗漏、水肿、出血和缺氧。此外, 脑膜和脑实质内的细胞死亡、轴突变性、线粒体功能障碍、氧化应激、脂质过氧化等也参与了损伤过程^[5-6]。这些主要的病理机制都伴随着细胞和分子级联反应, 促进炎症和额外的细胞死亡^[6]。神经炎症反应过程包括释放促炎细胞因子和抗炎细胞因子、神经营养因子的调节、促进细胞迁移和吞噬等, 该反应过程促进损伤碎片的清除, 使受损细胞和组织得到愈合^[6]。理想情况下, 在颅脑创伤发生后不久脑组织结构损伤开始逐步修复。但是大脑的恢复能力有限, 当颅脑遭受严

重损害时,可能会导致某些神经炎症反应持续存在^[7]。研究表明,炎症是颅脑创伤后 CNS 继发性损伤的中心环节,抑制炎症已被认为是颅脑创伤重要的治疗策略^[8]。

生物标志物的检测可以在微观水平上描述颅脑创伤后的异常,它具备监测神经影像异常背后的细胞发展过程的潜力^[9]。理想的血清生物标志物对脑组织具有高特异性,对脑损伤具有高敏感性以及动力学稳定性。使用血清生物标志物等辅助诊断技术可以进一步诊断或对疑似颅脑创伤的患者进行风险分层。一些血清指标作为颅脑创伤严重程度和危险分层的潜在生物标志物,已在临床上进行了广泛的研究^[10]。炎症标志物不仅可以监测脑组织损伤,急性期到亚急性期乃至慢性期的演变过程也具有潜在的提示作用。原发性颅脑创伤引发反应性星形胶质细胞增生,招募局部和全身免疫细胞到达受损的神经组织,释放促炎和抗炎细胞因子,从而介导细胞修复、继发性损伤和神经退行性变。颅脑创伤诱导和调节特定的细胞因子、趋化因子的循环水平,激活继发性损伤的级联反应,导致血脑屏障破坏、细胞毒性和血管源性水肿、过度免疫细胞浸润和神经元凋亡。某些细胞因子和免疫反应的小分子蛋白(如 ILs、TNF)、趋化因子(如巨噬细胞相关蛋白)构成了连接原发性和继发性脑损伤的关键信号分子,在颅脑创伤的转归中具有潜在的动态观察作用^[11-12]。炎症几乎存在于任何涉及细胞损伤的疾病中,例如抑郁症、注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder, ADHD)、精神分裂症等^[13-15]。血液炎症标志物对脑损伤诊断无特异性,同时颅脑创伤可造成神经炎症反应,也是全身炎症标志物的主要来源^[16-17]。将神经炎症从系统性炎症中分离出来,并寻找神经炎症反应特异性标志物存在极大的困难,因此颅脑创伤发生后从血液中检测炎症标志物仍有许多挑战,但中重度颅脑创伤的炎症标志物已具有潜在的临床应用价值^[18]。本文讨论了目前研究较多的与颅脑创伤相关的炎症因子及其作为生物标志物的可能性,这些可在患者血液中检测到的分子反映了颅脑创伤的病理生理过程,可成为长期神经功能预后的预测因素。

一、IL-1

IL-1 是机体内源性致热介质,由活化的白细胞释放^[19]。它是一种具有多向性生物活性的炎症介质,对炎症和免疫反应都具有调节作用^[20]。IL-1 是一种关键的促炎细胞因子,能增加小胶质细胞

中促炎介质的表达,主要由外周免疫细胞产生,但也可由脑内的神经细胞合成^[21]。IL-1 按其结构可分为 IL-1 α 和 IL-1 β , 其中 IL-1 β 参与磷脂酶-2 (phospholipase-2, PLA2)、前列腺素的释放和环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2) 的激活。IL-1 β 是整个 IL-1 细胞因子家族最早出现的先天免疫介质之一,其在创伤发生后炎症小体被激活后迅速诱导激活^[22]。在细胞内发生级联反应后,IL-1 β 以多种方式激活并传播创伤后促炎反应,如细胞凋亡、白细胞与内皮细胞的黏附、血脑屏障破坏和水肿加剧等^[23]。IL-1 系统作为天然免疫的核心信号通路,是一个极具潜力的治疗靶点。一项高质量的研究证据表明,重型颅脑创伤后的神经炎症反应是通过抑制 IL-1 α 来调节的,并指出对其进行药物治疗是安全的,这项研究证实了重组人 IL-1 α 药物治疗在临床上是安全可行的,另外重型颅脑创伤后的神经炎症反应可受药物调节^[24]。除此之外,相关研究也表明 IL-1 α 或 IL-1 β 抗体能改善颅脑创伤后的行为变化,包括运动功能,认知方面的改善^[25]。由此看来,IL-1 被认为是早期神经炎症和继发性组织损伤的生物标志物,但是 IL-1 在颅脑创伤相关神经功能障碍的发生和加重中的作用仍需要进一步研究和临床试验的验证^[26]。

二、TNF- α

TNF 由单核巨噬细胞产生,存在 α 和 β 2 种形式,能激活 TNFR1(即 p55)和 TNFR2(即 p75)2 种受体,是一种多功能促炎细胞因子,以跨膜 TNF- α 的形式存在于质膜中^[27-28]。TNF- α 通常诱导细胞增殖和炎症,并诱导细胞进入 2 种不同类型的程序性细胞死亡:凋亡和坏死^[29]。p53 蛋白是细胞凋亡的主要调节因子,调节细胞 DNA 的修复,诱导细胞凋亡,阻断 p53 可防止脑外伤引起的神经元丢失^[30]。TNF- α 和 p53 在凋亡信号通路的同一通路上。在这条凋亡信号通路中, TNF- α 作为上游分子,通过激活下游分子 p53 从而激活凋亡信号通路,促进细胞凋亡^[31]。TNF- α 参与颅脑创伤后多方面病理生理过程,具有损伤和修复双重作用^[32]。一方面, TNF- α 升高可能会促进神经元损伤而导致不良预后^[33];另一方面, TNF- α 可能通过改变小胶质细胞的极化和增加神经营养因子的表达发挥保护作用^[34]。炎症是影响颅脑创伤后第二阶段恢复的主要因素,英夫利昔单抗是一种强效的抗 TNF 药物,它可通过抑制 TNF- α 减轻炎症反应^[35]。英夫利昔在颅脑创伤急性期发挥保护作用,可减轻缺血、缺氧、水肿和血管

改变引起的损伤^[36]。但英夫利昔单抗的研究仅限于临床前的分子机制研究,而临床试验较少,因此有待进一步研究英夫利昔单抗的作用,为颅脑创伤的治疗提供新的策略,也为颅脑创伤的预后提供新思路^[32]。

三、IL-17

IL-17是一种重要的促炎细胞因子,在CNS的神经元和神经胶质细胞上都有受体,可以调节某些细胞因子、趋化因子和凋亡相关蛋白的表达,从而诱导细胞炎症和凋亡^[37]。在CNS中,IL-17的主要来源包括辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17)和CD-T细胞,次要来源包括星形胶质细胞、小胶质细胞和组织驻留巨噬细胞^[38]。IL-17的主要功能是与靶组织中的非造血细胞结合并诱导先天性免疫反应,包括诱导趋化因子和细胞因子的产生,以保护宿主免受微生物的入侵^[39]。

研究表明,IL-17参与了某些自身免疫性疾病的发病过程,在多种神经系统疾病中也发挥重要作用,如实验性自身免疫性脑脊髓炎、阿尔茨海默病、急性脑卒中等^[40]。研究指出IL-17的蛋白水平以及血清和脑脊液中IL-17的浓度在颅脑创伤后6 h开始逐渐增加,并在3 d达到峰值^[40]。尽管有大量关于IL-17影响其他神经系统疾病转归的研究,但关于IL-17在颅脑创伤转归中作用的研究却非常少^[41]。Th17/Treg细胞的失衡被认为是炎症反应进展的关键因素^[42]。已有研究表明丙泊酚能抑制颅脑创伤大鼠IL-17表达并维持Th17/Treg平衡细胞,因此,维持Th17/Treg平衡可能是治疗颅脑创伤的有效方法^[43]。除此之外,丙泊酚可减少促炎细胞因子的生成,对颅脑创伤造成的神经元损伤具有神经保护作用^[44]。

四、IL-10

IL-10由多种类型的细胞产生,如T细胞(Th2)、B细胞、巨噬细胞和肥大细胞^[45]。在CNS免疫反应中,IL-10主要是由小胶质细胞和星形胶质细胞产生^[46]。IL-10是一种抗炎细胞因子,负向控制CNS胶质细胞活化和外周免疫细胞反应^[47]。有研究表明IL-10在颅脑创伤后早期发挥神经保护作用,该作用可能是通过携带IL-10受体的半暗带神经元的直接作用和对表达该受体的其他细胞类型星形胶质细胞的间接作用来介导的。除此之外,CNS中IL-10的产生可减少血脑屏障渗漏和中性粒细胞迁移,促进单核/巨噬细胞和T淋巴细胞的募集,转变为抗炎和保护性免疫炎症反应^[48]。在不同损伤方

式的急性颅脑创伤中,IL-10的抗炎能力在时间上存在差异,延迟的抗炎作用会导致长时间的炎症发生,从而加剧继发性脑损伤。控制炎症的新疗法将在调节促炎和抗炎介质之间找到平衡点,其中IL-10具有核心的主导作用^[49]。基础研究证实针对IL-10的治疗可改善颅脑创伤后的神经功能预后^[49]。但一项以男性为主的重型颅脑创伤研究报告,IL-10水平在不同预后组并没有显著差异^[50]。然而,有研究发现IL-10浓度升高与不良预后相关^[49]。重度颅脑创伤儿童患者脑脊液IL-10水平升高、成人患者血清和脑脊液中IL-10水平升高均与病死率显著相关^[51-52]。另有研究发现颅脑创伤死亡患者中入院时血清IL-10水平较高,并在随后的24 h内持续上升,而存活患者入院时血清IL-10水平较低,并在病程中逐步下降^[52]。另外,也有研究发现死亡患者相对存活患者入院时脑脊液IL-10水平更高,而死亡与存活患者的脑脊液的IL-10水平都随时间呈下降趋势^[52]。现有的证据表明,IL-10水平的升高与病死率、格拉斯哥昏迷评分结局量表(Glasgow Outcome Scale, GOS)及扩展版(GOS-E)中的不良功能结局均存在较强的相关性,但到目前为止,IL-10与入院格拉斯哥昏迷评定量表(Glasgow Coma Scale, GCS)评分、并发症或其他生物标志物水平的关系尚无充分证据^[53]。

五、IL-6

IL-6是一种多功能细胞因子,是炎症反应的重要调节因子,它同时具有促炎和抗炎的特性^[54]。在CNS发生炎症期间,免疫细胞、上皮细胞、小胶质细胞、神经元细胞和星形胶质细胞都可以促进IL-6的产生,从而触发大量的级联式反应^[55-56]。在细胞水平上,IL-6通过多种机制,包括TNF- α 抑制、神经生长因子(nerve growth factor, NGF)合成和调节N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-d-aspartate receptor, NMDAR)介导的兴奋性毒性,参与促进损伤后神经元的分化和存活^[57]。

IL-6参与的信号通路是包括颅脑创伤在内的一系列疾病中免疫反应的核心组成部分。作为一种神经保护细胞因子,IL-6已被证实通过增加小胶质细胞向损伤部位的增殖来保护损伤后的神经元。相反,作为一种神经毒性细胞因子,重度颅脑创伤后血浆中高浓度的IL-6却被证实与不良的远期预后有关^[58]。因此,在颅脑创伤发生后,IL-6对机体的利害作用问题仍然存在争议^[59]。血脑屏障的损坏是颅脑创伤后继发性脑损伤的组成部分之一,血脑屏障完整性的破坏通常会导致颅内压升高,其与不良预

后有关^[60-61]。血清IL-6已被确定为预测孤立性颅脑创伤后颅内压升高的可能生物标志物^[62]。在颅脑创伤后1个月GOS评分作为结局的系统评价中,1项研究提示入院血清IL-6水平对GOS评分无明显预测价值,而另外4项研究却指出,预后不良或死亡的患者入院后不久,血清IL-6水平相对预后良好或存活的患者显著升高^[63]。关于血清IL-6水平与远期预后的关系,有研究证实术后即刻血清IL-6水平 >100 pg/ml与3个月时GOS评分的不良结局相关^[64]。但也有其他研究指出入院24 h内血清IL-6水平与颅脑创伤后6个月时GOS或病死率无明显相关性^[65]。脑脊液中IL-6的研究也存在不同的结论,有研究指出临床预后较好的患者脑脊液IL-6峰值水平显著较高^[66],有研究却认为未发现脑脊液IL-6浓度与预后有关联^[63],甚至有研究发现在不良结局患者中脑脊液IL-6浓度更高^[67]。

综上,IL-6对颅脑创伤诊断具有高度敏感性,可在血清中较易检测到,但目前关于其与预后相关性的证据有限,并且无法区分中枢损伤或外周损伤所致的IL-6水平变化,这也限制了它在多发创伤患者中的应用。

六、其他炎性标志物

除了细胞因子,其他一些分子也可能作为颅脑创伤的生物标志物。例如,血清泛素羧基末端水解酶-1(ubiquitin carboxy-terminal hydrolases L1, UCH-L1)既往被认为是颅脑创伤分类和预后的重要指标,而其他研究也支持其与颅脑创伤预后有显著关联^[68-69]。IL-6激活JAK/STAT通路可调节胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)的表达。另有研究表明,GFAP在颅脑创伤后血清中的表达增加。在重度颅脑创伤患者中,血清GFAP水平能够预测患者病死率及其预后^[70]。 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)是一种促炎细胞因子,T细胞和自然杀伤细胞会释放IFN- γ 来激活损伤后的巨噬细胞,因此有报道称IFN- γ 的过度激活会导致和加剧炎症相关的组织损伤和坏死^[71-72]。然而,IFN- γ 在颅脑创伤中作为主要神经炎症介质的作用尚未完全阐明^[73]。S100 β 在生理条件下主要由星形胶质细胞产生,不能通过血脑屏障,据报道脑脊液中S100 β 的浓度比血清中高约100倍^[74]。当CNS细胞损伤后,S100 β 分泌增加导致进一步炎症反应,血清中S100 β 水平可以作为反映颅脑创伤及其程度的生物标志物^[75]。已有研究表明,S100 β 与颅脑创伤预后紧密相关,且其血清表达浓度越高,预后越差^[76]。

七、总结和展望

血清炎症生物标志物等辅助诊断技术可以进一步诊断或对疑似颅脑创伤的患者进行风险分层。神经炎症反应是颅脑创伤后CNS继发性损伤的中心环节,在颅脑创伤的恢复和修复过程中起着重要作用。然而,长期的神经炎症反应可能会加剧颅脑创伤的进展,从而导致一系列慢性功能障碍。目前,有相当数量的CNS特异性或非特异性炎症生物标志物研究开展,以期未来用于临床治疗,但细胞因子受体作为靶点治疗神经系统疾病的关注较少。普遍认为细胞因子是神经炎症的主要参与者,能引发神经保护或神经毒性反应。将上述细胞因子纳入颅脑创伤诊断和预后模型,可以优化和加强对现有临床决策和实践的指导,有利于对预后的判断。但炎性标志物对颅脑创伤诊治也具有局限性,有些细胞因子缺乏特异性和时间依赖敏感性,可能需与其他诊断方式和临床评估联合使用。除此之外,细胞因子半衰期短,易受可溶性受体干扰等特点,检测细胞因子仍面临挑战。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思与撰写、文献收集与整理为李欣梦、刘紫薇、刘卫钰、吴佳诺、邓宇航,论文修订与审校为黄贤键

参 考 文 献

- [1] Xiong C, Hanafy S, Chan V, et al. Comorbidity in adults with traumatic brain injury and all-cause mortality: a systematic review[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(11): e029072. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029072.
- [2] Ghaith HS, Nawar AA, Gabra MD, et al. A literature review of traumatic brain injury biomarkers[J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(7): 4141-4158. DOI: 10.1007/s12035-022-02822-6.
- [3] Visser K, Koggel M, Blaauw J, et al. Blood-based biomarkers of inflammation in mild traumatic brain injury: a systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 132: 154-168. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.11.036.
- [4] Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A review of the molecular mechanisms of traumatic brain injury[J]. *World Neurosurg*, 2019, 131: 126-132. DOI: 10.1016/j.wneu.2019.07.039.
- [5] Blennow K, Hardy J, Zetterberg H. The neuropathology and neurobiology of traumatic brain injury[J]. *Neuron*, 2012, 76(5): 886-899. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.11.021.
- [6] Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(3): 355-362. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3558.
- [7] Brett BL, Gardner RC, Godbout J, et al. Traumatic brain injury and risk of neurodegenerative disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 91(5): 498-507. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.05.025.
- [8] Xu W, Yue S, Wang P, et al. Systemic inflammation in traumatic brain injury predicts poor cognitive function[J]. *Immun Inflamm Dis*, 2022, 10(3): e577. DOI: 10.1002/iid3.577.

- [9] Wiegand TLT, Sollmann N, Bonke EM, et al. Translational neuroimaging in mild traumatic brain injury[J]. *J Neurosci Res*, 2022, 100(5): 1201-1217. DOI: 10.1002/jnr.24840.
- [10] Yue JK, Upadhyayula PS, Avalos LN, et al. The role of blood biomarkers for magnetic resonance imaging diagnosis of traumatic brain injury[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2020, 56(2): 87. DOI: 10.3390/medicina56020087.
- [11] Braun M, Vaibhav K, Saad NM, et al. White matter damage after traumatic brain injury: a role for damage associated molecular patterns[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2017, 1863(10 Pt B): 2614-2626. DOI: 10.1016/j.bbdis.2017.05.020.
- [12] Yue JK, Kobeissy FH, Jain S, et al. Neuroinflammatory biomarkers for traumatic brain injury diagnosis and prognosis: a TRACK-TBI pilot study[J]. *Neurotrauma Rep*, 2023, 4(1): 171-183. DOI: 10.1089/neur.2022.0060.
- [13] 刘禹琴, 吴丹丹, 刘倩琦. 神经炎症反应在注意缺陷多动障碍发病中的作用机制研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2024, 24(5): 377-380. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.05.011.
Liu YQ, Wu DD, Liu QQ, et al. Research progress on the role of neuroinflammatory response in the pathogenesis of attention deficit/ hyperactivity disorder[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2024, 24(5): 377-380.
- [14] 黄莺莺, 郭晓云, 孙平, 等. 蛋白激酶C在抑郁症神经免疫炎症机制中的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2023, 23(3): 208-213. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.03.010.
Huang YY, Guo XY, Sun P, et al. Research progress of protein kinase C in the neuroimmune-inflammatory mechanism of depression[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2023, 23(3): 208-213.
- [15] 陶凤芝, 李志行, 王继军. 精神分裂症相关炎症细胞因子研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2021, 21(1): 41-45. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.01.008.
Tao FZ, Li ZX, Wang JJ. Research progress of inflammatory cytokines related to schizophrenia[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2021, 21(1): 41-45.
- [16] McDonald SJ, Sun M, Agoston DV, et al. The effect of concomitant peripheral injury on traumatic brain injury pathobiology and outcome[J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 90. DOI: 10.1186/s12974-016-0555-1.
- [17] Yang L, Guo Y, Wen D, et al. Bone fracture enhances trauma brain injury[J]. *Scand J Immunol*, 2016, 83(1): 26-32. DOI: 10.1111/sji.12393.
- [18] Zeiler FA, Thelin EP, Czosnyka M, et al. cerebrospinal fluid and microdialysis cytokines in severe traumatic brain injury: a scoping systematic review[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 331. DOI: 10.3389/fneur.2017.00331.
- [19] Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases[J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2010, 6(4): 232-241. DOI: 10.1038/nrrheum.2010.4.
- [20] Rothwell NJ, Relton JK. Involvement of cytokines in acute neurodegeneration in the CNS[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1993, 17(2): 217-227. DOI: 10.1016/s0149-7634(05)80152-6.
- [21] Bartfai T, Sanchez-Alavez M, Andell-Jonsson S, et al. Interleukin-1 system in CNS stress: seizures, fever, and neurotrauma[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2007, 1113: 173-177. DOI: 10.1196/annals.1391.022.
- [22] Gadani SP, Walsh JT, Lukens JR, et al. Dealing with danger in the CNS: the response of the immune system to injury[J]. *Neuron*, 2015, 87(1): 47-62. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.05.019.
- [23] Lindblad C, Rostami E, Helmy A. Interleukin-1 receptor antagonist as therapy for traumatic brain injury[J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(6): 1508-1528. DOI: 10.1007/s13311-023-01421-0.
- [24] Helmy A, Guilfoyle MR, Carpenter KLH, et al. Recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in severe traumatic brain injury: a phase II randomized control trial[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(5): 845-851. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.23.
- [25] Jones NC, Prior MJW, Burden-Teh E, et al. Antagonism of the interleukin-1 receptor following traumatic brain injury in the mouse reduces the number of nitric oxide synthase-2-positive cells and improves anatomical and functional outcomes[J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(1): 72-78. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2005.04221.x.
- [26] Yue Y, Shang C, Dong H, et al. Interleukin-1 in cerebrospinal fluid for evaluating the neurological outcome in traumatic brain injury[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): BSR20181966. DOI: 10.1042/BSR20181966.
- [27] Russo MV, Latour LL, McGavern DB. Distinct myeloid cell subsets promote meningeal remodeling and vascular repair after mild traumatic brain injury[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(5): 442-452. DOI: 10.1038/s41590-018-0086-2.
- [28] Espirito Santo AI, Ersek A, Freidin A, et al. Selective inhibition of TNFR1 reduces osteoclast numbers and is differentiated from anti-TNF in a LPS-driven model of inflammatory bone loss[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(4): 1145-1150. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.07.094.
- [29] Lee S, Lee JY, Lee EW, et al. Absence of cytosolic 2-Cys Prx subtypes I and II exacerbates TNF- α -induced apoptosis via different routes[J]. *Cell Rep*, 2019, 26(8): 2194-2211.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.01.081.
- [30] Rachmany L, Tweedie D, Rubovitch V, et al. Cognitive impairments accompanying rodent mild traumatic brain injury involve p53-dependent neuronal cell death and are ameliorated by the tetrahydrobenzothiazole PFT- α [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e79837. DOI: 10.1371/journal.pone.0079837.
- [31] Shao X, Yang X, Shen J, et al. TNF- α -induced p53 activation induces apoptosis in neurological injury[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12): 6796-6803. DOI: 10.1111/jcmm.15333.
- [32] Zhou Y, Fan R, Botchway BOA, et al. Infliximab can improve traumatic brain injury by suppressing the tumor necrosis factor alpha pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(6): 2803-2811. DOI: 10.1007/s12035-021-02293-1.
- [33] Santarsieri M, Kumar RG, Kochanek PM, et al. Variable neuroendocrine-immune dysfunction in individuals with unfavorable outcome after severe traumatic brain injury[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 45: 15-27. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.09.003.
- [34] Kim M, Jung K, Ko Y, et al. TNF- α pretreatment improves the survival and function of transplanted human neural progenitor cells following hypoxic-ischemic brain injury[J]. *Cells*, 2020, 9(5): 1195. DOI: 10.3390/cells9051195.

- [35] Chen AQ, Fang Z, Chen XL, et al. Microglia-derived TNF- α mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic stroke [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10 (7): 487. DOI: 10.1038/s41419-019-1716-9.
- [36] Tuleta I, França CN, Wenzel D, et al. Hypoxia-induced endothelial dysfunction in apolipoprotein E-deficient mice; effects of infliximab and L-glutathione [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 236 (2): 400-410. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.08.021.
- [37] Simon DW, Raphael I, Johnson KM, et al. Endogenous interleukin-17a contributes to normal spatial memory retention but does not affect early behavioral or neuropathological outcomes after experimental traumatic brain injury [J]. *Neurotrauma Rep*, 2022, 3(1): 340-351. DOI: 10.1089/neur.2022.0017.
- [38] Waisman A, Hauptmann J, Regen T. The role of IL-17 in CNS diseases [J]. *Acta Neuropathol*, 2015, 129(5): 625-637. DOI: 10.1007/s00401-015-1402-7.
- [39] Chung SH, Ye XQ, Iwakura Y. Interleukin-17 family members in health and disease [J]. *Int Immunol*, 2021, 33(12): 723-729. DOI: 10.1093/intimm/dxab075.
- [40] Li T, Zhang YM, Han D, et al. Involvement of IL-17 in secondary brain injury after a traumatic brain injury in rats [J]. *Neuromolecular Med*, 2017, 19(4): 541-554. DOI: 10.1007/s12017-017-8468-4.
- [41] Daglas M, Draxler DF, Ho H, et al. Activated CD8+ T cells cause long-term neurological impairment after traumatic brain injury in mice [J]. *Cell Rep*, 2019, 29(5): 1178-1191.e6. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.09.046.
- [42] Luo T, Ji WJ, Yuan F, et al. Th17/Treg imbalance induced by dietary salt variation indicates inflammation of target organs in humans [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 26767. DOI: 10.1038/srep26767.
- [43] Cui C, Zhang D, Sun K, et al. Propofol maintains Th17/Treg cell balance and reduces inflammation in rats with traumatic brain injury via the miR1453p/NFATc2/NF κ B axis [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 48(1): 135. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4968.
- [44] Zheng X, Huang H, Liu J, et al. Propofol attenuates inflammatory response in LPS-activated microglia by regulating the miR-155/SOCS1 pathway [J]. *Inflammation*, 2018, 41(1): 11-19. DOI: 10.1007/s10753-017-0658-6.
- [45] Park KW, Lee HG, Jin BK, et al. Interleukin-10 endogenously expressed in microglia prevents lipopolysaccharide-induced neurodegeneration in the rat cerebral cortex in vivo [J]. *Exp Mol Med*, 2007, 39(6): 812-819. DOI: 10.1038/emm.2007.88.
- [46] Hulshof S, Montagne L, De Groot CJA, et al. Cellular localization and expression patterns of interleukin-10, interleukin-4, and their receptors in multiple sclerosis lesions [J]. *Glia*, 2002, 38(1): 24-35. DOI: 10.1002/glia.10050.
- [47] Couper KN, Blount DG, Riley EM. IL-10: the master regulator of immunity to infection [J]. *J Immunol*, 2008, 180(9): 5771-5777. DOI: 10.4049/jimmunol.180.9.5771.
- [48] Shanaki-Bavarsad M, Almolda B, González B, et al. Astrocyte-targeted overproduction of IL-10 reduces neurodegeneration after TBI [J]. *Exp Neurobiol*, 2022, 31(3): 173-195. DOI: 10.5607/en21035.
- [49] Garcia JM, Stillings SA, Leclerc JL, et al. Role of interleukin-10 in acute brain injuries [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 244. DOI: 10.3389/fneur.2017.00244.
- [50] Yousefzadeh-Chabok S, Dehnadi Moghaddam A, Kazemnejad-Leili E, et al. The relationship between serum levels of interleukins 6, 8, 10 and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury [J]. *Arch Trauma Res*, 2015, 4(1): e18357. DOI: 10.5812/atr.18357.
- [51] Bell MJ, Kochanek PM, Doughty LA, et al. Interleukin-6 and interleukin-10 in cerebrospinal fluid after severe traumatic brain injury in children [J]. *J Neurotrauma*, 1997, 14(7): 451-457. DOI: 10.1089/neu.1997.14.451.
- [52] Kirchoff C, Buhmann S, Bogner V, et al. Cerebrospinal IL-10 concentration is elevated in non-survivors as compared to survivors after severe traumatic brain injury [J]. *Eur J Med Res*, 2008, 13(10): 464-468. PMID: 19008173.
- [53] Tsitsipanis C, Miliaraki M, Paflioti E, et al. Inflammation biomarkers IL-6 and IL-10 may improve the diagnostic and prognostic accuracy of currently authorized traumatic brain injury tools [J]. *Exp Ther Med*, 2023, 26(2): 364. DOI: 10.3892/etm.2023.12063.
- [54] Rose-John S. IL-6 trans-signaling via the soluble IL-6 receptor: importance for the pro-inflammatory activities of IL-6 [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(9): 1237-1247. DOI: 10.7150/ijbs.4989.
- [55] Rose-John S. Interleukin-6 family cytokines [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(2): a028415. DOI: 10.1101/cshperspect.a028415.
- [56] Kang S, Narazaki M, Metwally H, et al. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine [J]. *J Exp Med*, 2020, 217(5): e20190347. DOI: 10.1084/jem.20190347.
- [57] Woodcock T, Morganti-Kossmann MC. The role of markers of inflammation in traumatic brain injury [J]. *Front Neurol*, 2013, 4: 18. DOI: 10.3389/fneur.2013.00018.
- [58] Ferreira LCB, Regner A, Miotto KDL, et al. Increased levels of interleukin-6, -8 and -10 are associated with fatal outcome following severe traumatic brain injury [J]. *Brain Inj*, 2014, 28 (10): 1311-1316. DOI: 10.3109/02699052.2014.916818.
- [59] Ciryam P, Gerzanich V, Simard JM. Interleukin-6 in traumatic brain injury: a janus-faced player in damage and repair [J]. *J Neurotrauma*, 2023, 40(21-22): 2249-2269. DOI: 10.1089/neu.2023.0135.
- [60] Sellmann T, Miersch D, Kienbaum P, et al. The impact of arterial hypertension on polytrauma and traumatic brain injury [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2012, 109(49): 849-856. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0849.
- [61] Lenzlinger PM, Morganti-Kossmann MC, Laurer HL, et al. The duality of the inflammatory response to traumatic brain injury [J]. *Mol Neurobiol*, 2001, 24(1/3): 169-181. DOI: 10.1385/MN: 24: 1-3: 169.
- [62] Hergenroeder GW, Moore AN, McCoy JP, et al. Serum IL-6: a candidate biomarker for intracranial pressure elevation following isolated traumatic brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2010, 7: 19. DOI: 10.1186/1742-2094-7-19.
- [63] Ooi S ZY, Spencer RJ, Hodgson M, et al. Interleukin-6 as a prognostic biomarker of clinical outcomes after traumatic brain injury: a systematic review [J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45(5): 3035-3054. DOI: 10.1007/s10143-022-01827-y.
- [64] Mohammad NS, Nazli R, Zafar H, et al. Effects of lipid based Multiple Micronutrients Supplement on the birth outcome of underweight pre-eclamptic women: a randomized clinical

- trial[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(1): 219-226. DOI: 10.12669/pjms.38.1.4396.
- [65] Stein DM, Lindell A, Murdock KR, et al. Relationship of serum and cerebrospinal fluid biomarkers with intracranial hypertension and cerebral hypoperfusion after severe traumatic brain injury[J]. J Trauma, 2011, 70(5): 1096-1103. DOI: 10.1097/TA.0b013e318216930d.
- [66] Singhal A, Baker AJ, Hare GMT, et al. Association between cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations and outcome after severe human traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2002, 19(8): 929-937. DOI: 10.1089/089771502320317087.
- [67] Nwachuku EL, Puccio AM, Adeboye A, et al. Time course of cerebrospinal fluid inflammatory biomarkers and relationship to 6-month neurologic outcome in adult severe traumatic brain injury[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2016, 149: 1-5. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.06.009.
- [68] Nishimura K, Cordeiro JG, Ahmed AI, et al. Advances in traumatic brain injury biomarkers[J]. Cureus, 2022, 14(4): e23804. DOI: 10.7759/cureus.23804.
- [69] Takala RSK, Posti JP, Runtti H, et al. Glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 as outcome predictors in traumatic brain injury[J]. World Neurosurg, 2016, 87: 8-20. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.10.066.
- [70] van Essen TA, van Erp IAM, Lingsma HF, et al. Comparative effectiveness of decompressive craniectomy versus craniotomy for traumatic acute subdural hematoma (CENTER-TBI): an observational cohort study[J]. E Clinical Medicine, 2023, 63: 102161. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102161.
- [71] Kak G, Raza M, Tiwari BK. Interferon-gamma (IFN- γ): exploring its implications in infectious diseases[J]. Biomol Concepts, 2018, 9(1): 64-79. DOI: 10.1515/bmc-2018-0007.
- [72] Roselli F, Chandrasekar A, Morganti-Kossmann MC. Interferons in traumatic brain and spinal cord injury: current evidence for translational application[J]. Front Neurol, 2018, 9: 458. DOI: 10.3389/fneur.2018.00458.
- [73] Dođanyiđit Z, Erbakan K, Akyuz E, et al. The role of neuroinflammatory mediators in the pathogenesis of traumatic brain injury: a narrative review[J]. ACS Chem Neurosci, 2022, 13(13): 1835-1848. DOI: 10.1021/acscchemneuro.2c00196.
- [74] Petzold A, Keir G, Lim D, et al. Cerebrospinal fluid (CSF) and serum S100B: release and wash-out pattern[J]. Brain Res Bull, 2003, 61(3): 281-285. DOI: 10.1016/s0361-9230(03)00091-1.
- [75] Oris C, Kahouadji S, Durif J, et al. S100B, actor and biomarker of mild traumatic brain injury[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6602. DOI: 10.3390/ijms24076602.
- [76] Trnka S, Stejskal P, Jablonsky J, et al. S100B protein as a biomarker and predictor in traumatic brain injury[J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2023. DOI: 10.5507/bp.2023.025.

(收稿日期: 2024-05-23)

(本文编辑: 王影)

· 消息 ·

欢迎订阅2025年《神经疾病与精神卫生》杂志

《神经疾病与精神卫生》杂志是神经、精神科学及精神卫生领域科技类学术性期刊,国内外公开发刊,2006年被中国科学技术信息研究所收录为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。本刊坚持党的出版方针和卫生工作方针,遵循学科发展规律,以提高杂志质量、扩大社会效益为使命,及时反映科学研究的重大进展,更好地促进国内外学术交流。主要读者对象为广大神经科学、精神科学及精神卫生领域中从事基础、临床医学、教学、科研的工作者及学生。报道内容包括相关各学科领先的教学、科研成果及临床诊疗经验。主要栏目有专家论坛(述评)、论著、学术交流、短篇报道、综述、病例报告、会议纪要、国内外学术动态等。

《神经疾病与精神卫生》杂志国内邮发代号为82-353,由北京市邮政局发行;国外发行代号M1690,由中国国际图书贸易总公司发行。每期定价15.00元,全年180.00元。欢迎直接通过本社订阅。

银行汇款 开户行:中国建设银行齐齐哈尔市建华支行 户名:《神经疾病与精神卫生》杂志社
账号:23001626251050500949
联系电话:(010)83191160