

·临床研究·

脑脊液MMP-9、eNOS和NSE水平 在高血压性脑出血术后颅内感染患者中的意义

付小青,陈建静,李军

作者单位

海安市人民医院神
经外科

江苏 海安 226600

基金项目

南通市市级科技计
划项目(No. JCZ20
112)

收稿日期

2023-02-10

通讯作者

付小青

qingcheng0513@

163.com

摘要 目的:探讨脑脊液(CSF)中基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)和神经元特异性烯醇化酶(NSE)水平与高血压性脑出血(HICH)术后颅内感染的相关性。**方法**:选择行开颅小骨瓣血肿清除术的HICH患者577例,根据术后3 d内是否发生颅内感染,分为感染组(并发颅内感染,n=53)和未感染组(未并发颅内感染,n=524)。将感染组根据CSF病原菌培养和鉴定结果分为革兰阳性菌和革兰阴性菌亚组,根据CSF常规检查结果分为轻度感染、中度感染和重度感染亚组,根据术后6月疾病转归情况分为预后良好和预后不良亚组。检测和比较CSF中MMP-9、eNOS和NSE水平,及与血清高敏C-反应蛋白(hs-CRP)水平、全身性感染相关性器官功能衰竭评价系统(SOFA)和格拉斯哥转归量表(GOS)评分的相关性;绘制受试者工作特征曲线(ROC),分析单独和联合检测MMP-9、eNOS和NSE的评估效能。**结果**:感染组的MMP-9、eNOS和NSE水平高于未感染组($P<0.01$)。革兰阴性菌亚组CSF的MMP-9、eNOS和NSE水平高于革兰阳性菌亚组($P<0.01$);重度感染亚组的MMP-9、eNOS和NSE水平高于中度和轻度感染亚组,中度亚组高于轻度感染亚组($P<0.05$);预后不良亚组的MMP-9、eNOS和NSE水平高于预后良好亚组($P<0.01$)。MMP-9、eNOS和NSE水平与血清hs-CRP水平和SOFA评分呈正相关,与GOS评分呈负相关($P<0.05$);MMP-9、eNOS和NSE水平联合诊断的AUC、敏感度和特异度高于任一单项效能($P<0.05$)。**结论**:CSF中MMP-9、eNOS和NSE水平联合检测对HICH术后并发颅内感染患者致病菌类型、病情严重程度和预后评估的价值较高。

关键词 高血压性脑出血;颅内感染;基质金属蛋白酶-9;内皮型一氧化氮合酶;神经元特异性烯醇化酶;评估效能

中图分类号 R741;R743.34 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgnj.20230087

本文引用格式:付小青,陈建静,李军.脑脊液MMP-9、eNOS和NSE水平在高血压性脑出血术后颅内感染患者病情中的意义[J].神经损伤与功能重建,2023,18(5):300-303.

高血压性脑出血(hypertensive intracerebral hemorrhage, HICH)发病急骤、致死率和致残率高,是临床急危重症之一^[1]。目前临床上对HICH的有效治疗方法为开颅清除颅内血肿、控制出血和颅内压,但由于大多患者病情危重,加上开颅手术操作复杂、侵袭性手术破坏脑保护屏障、术后住院时间长等因素影响,可明显增加颅内感染的风险,术后并发颅内感染可使颅内压明显升高,严重影响疾病预后^[2,3]。目前临床对于HICH术后并发颅内感染的诊断大多依据脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)的病原学检测,但病原菌培养时间较长,临床开展受到限制^[4]。目前临床鲜有关于HICH术后并发颅内感染的CSF特异性指标,探索简易可靠的指标是科学评估和精确救治的根本保证。基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是一种锌钙依赖性蛋白酶,可以分解血脑屏障外基质,参与颅内感染的病理生理过程^[5]。内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)可促进一氧化氮(Nitric Oxide, NO)释放,参与中枢神经多种生理功能和引发炎症反应^[6]。神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)是一种特异性表达于神经元细胞质中的神经损害标志物,与神经元损伤密切相关^[7]。本研究探讨CSF中MMP-9、eNOS和

NSE水平联合检测对HICH术后并发颅内感染患者疾病严重程度和预后评估的临床价值,报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择海安市人民医院神经外科2020年1月至2022年7月收治的HICH行开颅小骨瓣血肿清除术的患者577例,根据术后3 d内是否发生颅内感染,分为感染组(并发颅内感染,n=53)和未感染组(未并发颅内感染,n=524)。诊断标准:典型临床表现、影像学检查和经手术确诊,符合HICH的诊断标准^[8];均为同一医疗护理团队进行操作,术后出现高热、喷射性呕吐,CSF混浊,血清检查显示白细胞超过 $20.0 \times 10^9/L$,CT和/或MRI检查明确感染灶,符合颅内感染的诊断标准^[9]。纳入标准:年龄18~75岁,初次发病和手术治疗;出血量 $>35 mL$,具有手术适应证,发病后12 h内行开颅血肿清除术。排除标准:合并恶性肿瘤;合并血液系统疾病;心、肝、肺等脏器疾病;免疫系统疾病;精神性疾病;沟通障碍。剔除标准:病历资料不完整,中途退出研究等。感染组中,男31例,女22例;年龄22~75岁,平均 (53.84 ± 7.82) 岁;体质指数(body mass index, BMI)为 $19.38 \sim 30.56 \text{ kg/m}^2$,平均 $(24.58 \pm 2.09) \text{ kg/m}^2$;美国

麻醉师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)评分 <2分44例, ≥2分19例;术前应用抗菌药物8例,未应用抗菌药物45例;合并CSF漏7例,无CSF漏46例。未感染组中,男315例,女209例;年龄23~75岁,平均(53.79±7.85)岁;BMI为19.32~30.47 kg/m²,平均(24.53±2.06) kg/m²;ASA评分<2分435例, ≥2分89例;术前应用抗菌药物78例,未应用抗菌药物446例;合并CSF漏59例,无CSF漏465例。2组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。所有患者及家属均知情同意,且获我院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 血清学指标检测 于术后第4天或临床症状疑似发生颅内感染的当日,采集空腹上肢静脉血液3 mL,采用免疫散射比浊法测定血清高敏C-反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)水平,试剂盒购自上海希亚克诊断用品公司。通过腰椎穿刺取得CSF样本10 mL,留取5 mL行CSF常规检查;留取2 mL置于无菌试管中,采用全自动免疫分析仪进行病原菌培养、鉴定和药物敏感试验;留取3 mL以3 000 r/min的速度离心10 min,留取上清液置于-80 °C的冰箱内保存备用。采用酶联免疫吸附法测定血清MMP-9、eNOS和NSE水平,试剂盒购自上海抚生生物科技公司,均严格按照试剂盒说明书进行检测。

1.2.2 临床指标评价 感染组于疑似颅内感染症状当日、未感染组于术后第3天,评价全身性感染相关性器官功能衰竭评价系统(Sepsis Related Organ Failure Assessment, SOFA)评分,术后6月评价格拉斯哥转归量表(Glasgow outcome scale, GOS)评分。SOFA评分包括呼吸、循环、神经、肝肾和凝血功能等项目,总分0~24分,分值越高表示病情越严重和预后越差。GOS评分包括意识、言语、反应觉醒和心跳呼吸等项目,总分1~5分,分值越高表示预后越佳。

1.2.3 临床分组 ①根据CSF病原菌培养和鉴定结果,将感染组患者分为革兰阳性菌亚组(n=21)和革兰阴性菌亚组(n=32)。②根据CSF常规检查结果和感染严重程度判定标准^[9],将感染组患者分为轻度感染亚组(CSF轻度浑浊,白细胞计数<0.5×10⁹/L;n=17)、中度感染亚组(CSF明显浑浊,白细胞计数

0.5~0.6×10⁹/L;n=23)和重度感染亚组(CSF显著浑浊,白细胞计数>0.6×10⁹/L;n=13)。③根据感染组患者术后6月的疾病转归情况,分为预后良好亚组(n=44)和预后不良亚组(n=9)。

1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0软件处理数据。计量指标以(均数±标准差)表示,2组独立样本比较采用t检验,多组间比较采用单因素方差分析,组内两两比较采用Dunnnett-t检验。Pearson相关性分析;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线,分析单独和联合检测MMP-9、eNOS和NSE的评估效能。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组MMP-9、eNOS和NSE水平比较

感染组的MMP-9、eNOS和NSE水平高于未感染组,有显著性差异($P<0.01$),见表1。

2.2 不同致病菌亚组MMP-9、eNOS和NSE水平比较

感染组中革兰阴性菌亚组的MMP-9、eNOS和NSE水平高于革兰阳性菌亚组,差异有统计学意义($P<0.01$),见表2。

2.3 不同病情程度亚组MMP-9、eNOS和NSE水平比较

重度感染亚组的MMP-9、eNOS和NSE水平高于中度和轻度感染亚组,中度亚组高于轻度感染亚组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

2.4 不同疾病预后亚组MMP-9、eNOS和NSE水平比较

感染组中预后不良亚组的MMP-9、eNOS和NSE水平高于预后良好亚组,有显著性差异($P<0.01$),见表4。

2.5 MMP-9、eNOS和NSE与hs-CRP、SOFA和GOS的相关性

表1 2组MMP-9、eNOS和NSE水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MMP-9/(ng/mL)	eNOS/(U/mL)	NSE/(ng/mL)
未感染组	524	103.58±9.24	15.29±2.73	93.56±8.67
感染组	53	148.67±13.08	19.20±3.51	133.79±14.53
t值	-	15.706	8.276	13.708
P值	-	<0.001	<0.001	<0.001

表2 不同致病菌亚组MMP-9、eNOS和NSE水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MMP-9/(ng/mL)	eNOS/(U/mL)	NSE/(ng/mL)
革兰阳性菌亚组	21	126.89±11.36	17.65±3.19	122.84±11.25
革兰阴性菌亚组	32	149.04±13.58	19.74±3.76	140.26±13.61
t值	-	10.347	7.590	8.276
P值	-	<0.001	<0.001	<0.001

表3 不同病情程度亚组MMP-9、eNOS和NSE水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	MMP-9/(ng/mL)	eNOS/(U/mL)	NSE/(ng/mL)
轻度感染亚组	17	121.58±10.36	16.71±3.16	115.07±10.34
中度感染亚组	23	142.37±13.20a	18.90±3.52 ^①	136.85±14.76 ^①
重度感染亚组	13	164.75±15.18 ab	23.29±4.13 ^{①②}	165.92±18.07 ^{①②}
F值	-	21.827	17.518	23.094
P值	-	<0.001	<0.001	<0.001

注:与轻度感染亚组比较,^① $P<0.05$;与中度感染亚组比较,^② $P<0.05$

Pearson 分析显示, MMP-9、eNOS 和 NSE 水平与血清 hs-CRP 水平和 SOFA 评分呈正相关,与 GOS 评分呈负相关($P < 0.01$),见表 5。

2.6 MMP-9、eNOS 和 NSE 对 HICH 术后并发颅内感染的评估价值

ROC 曲线显示, MMP-9、eNOS 和 NSE 水平以及三者联合诊断 HICH 术后并发颅内感染的 AUC 分别为 0.813、0.795、0.762 和 0.931,联合诊断的敏感度和特异度均高于任一单项效能($P < 0.01$),见表 6 和图 1。

3 讨论

颅内感染是 HICH 术后严重的并发症之一^[3,10]。致病菌产生大量的毒素对神经细胞造成损伤,近期死亡率达 20% 以上,影响治疗和康复效果^[11-13]。CSF 的细胞因子和免疫学标志物,是否可作为 HICH 术后颅内感染简便可靠的诊断和评估的重要依据,是临床研究的热点。

MMP-9 属于金属蛋白酶家族成员,通过激活多种炎症细胞因子和蛋白水解酶功能,参与炎症反应、血管损伤等多种病理过程,通过降解细胞外基质损伤血管内皮^[14,15]。研究证实^[16,17], MMP-9 的表达水平与神经缺损程度、病情严重程度和疾病预后密切相关。本研究显示, HICH 术后颅内感染患者 CSF 的 MMP-9 水平高于未感染者,革兰阴性菌感染的 MMP-9 水平高于革兰阳性菌者,且随着病情严重程度加重和预后不良而逐渐升高($P < 0.05$),提示 CSF 的 MMP-9 水平与 HICH 术后合并颅内感染的致病菌、病情严重程度和疾病预后显著相关,与刘亚捧等^[18]研究结果一致。

HICH 的缺血缺氧和手术侵袭性创伤导致颅内感染,促进脑内炎症反应释放大量的细胞因子和炎症介质,损害内皮细胞

功能和脑血管组织结构完整性,破坏血脑屏障和加重脑神经组织水肿^[19]。NO 是重要的血管舒缩调节因子,能抑制脂质过氧化和炎症反应,保护血管内皮功能,促进神经递质释放和调节血脑屏障^[20]。eNOS 是重要的 NO 生成和调节因子,参与炎症反应的发生和发展过程,发挥促炎和抗炎的双重作用^[21]。研究报道, eNOS 水平升高可促进 NO 呈高表达,激活脑内炎症部位的巨噬细胞功能,诱发和加重炎症应激反应,发挥对脑神经组织的毒性作用,损害内皮功能以加重血脑屏障渗漏和脑神经功能损伤^[6]。颅脑外伤术后颅内感染患者的 eNOS 水平呈异常高表达,与感染程度和疾病预后密切相关^[22]。本研究显示, HICH 术后颅内感染患者 CSF 的 eNOS 水平高于未感染者,革兰阴性菌感染 CSF 的 eNOS 水平高于革兰阳性菌者,且随着病情严重程度加重和预后不良而逐渐升高($P < 0.05$),提示 CSF 的 eNOS 水平与 HICH 术后合并颅内感染的致病菌、病情严重程度和疾病预后显著相关,与石代乐等^[23]研究结果一致。

NSE 是有良好的糖酵解功能的烯醇化酶基因超家族成员,是表达于神经元和神经内分泌细胞的细胞浆中的多功能蛋白,但正常情况下在脑脊液和其他其他脏器中分布极少^[24]。当脑神经组织缺血缺氧或炎症应激反应等病理因素影响时大量释放 NSE,其表达水平会显著升高^[25]。NSE 在创伤性脑损伤后呈高表达,开颅术后颅内感染患者的 NSE 水平明显高于未感染者,与疾病的炎症程度密切相关,可作为预测颅内感染的生物标志物^[26]。本研究显示, HICH 术后颅内感染患者 CSF 的 NSE 水平高于未感染者,革兰阴性菌感染的 NSE 水平高于革兰阳性菌者,且随着病情严重程度加重和预后不良而逐渐升高($P < 0.05$),提示 CSF 的 NSE 水平与 HICH 术后合并颅内感染的致病菌、病情严重程度和疾病预后显著相关,与田昵军等^[27]研究结果一致。

hs-CRP 是急性炎症标志物和心脑血管疾病的独立预测因

表 4 不同疾病预后亚组 MMP-9、eNOS 和 NSE 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMP-9/(ng/mL)	eNOS/(U/mL)	NSE/(ng/mL)
预后良好亚组	44	128.96±11.23	17.89±3.28	127.04±11.64
预后不良组	9	169.47±16.08	25.16±5.09	171.85±19.13
t 值	-	11.473	8.697	9.726
P 值	-	<0.001	<0.001	<0.001

表 5 MMP-9、eNOS 和 NSE 与 hs-CRP、SOFA 和 GOS 的相关性

组别	hs-CRP		SOFA		GOS	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
MMP-9	0.715	<0.001	0.647	<0.001	-0.571	<0.001
eNOS	0.572	<0.001	0.682	<0.001	-0.632	<0.001
NSE	0.549	<0.001	0.568	<0.001	-0.673	<0.001

表 6 MMP-9、eNOS 和 NSE 对 HICH 术后并发颅内感染的评估价值

项目	AUC	OR(95%CI)	cut-off 值	Youden 指数	P 值	敏感度/%	特异度/%
MMP-9	0.813	0.762 ~ 0.854	141.36ng/mL	1.803	<0.001	87.14	84.29
eNOS	0.795	0.751 ~ 0.846	19.08 U/mL	1.584	<0.001	85.71	82.86
NSE	0.762	0.713 ~ 0.807	139.47ng/mL	1.237	<0.001	78.57	81.43
联合检测	0.931	0.870 ~ 0.976	/	2.406	<0.001	94.29	88.57

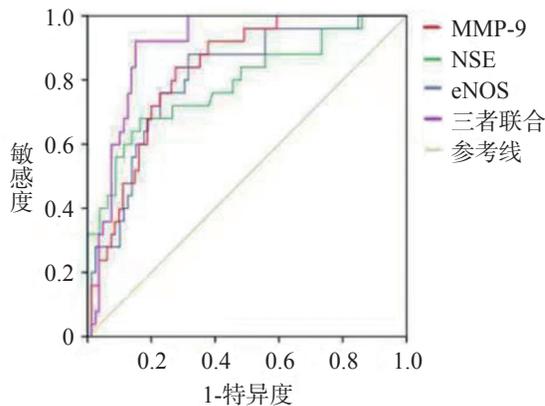


图1 MMP-9、eNOS和NSE对HICH术后并发颅内感染评估效能的ROC曲线

子,SOFA评分是临床评价急危重症患者病情严重程度常用的评分系统,GOS评分是判断脑损伤者转归的常用指标。本研究显示,HICH术后颅内感染患者CSF的MMP-9、eNOS和NSE水平与血清hs-CRP水平和SOFA评分呈正相关,与GOS评分呈负相关($P<0.01$),提示HICH术后颅内感染患者的病情越严重,CSF的MMP-9、eNOS和NSE水平越高^[18,19,24]。本研究进一步采用ROC曲线显示,对HICH术后颅内感染患者采用CSF的MMP-9、eNOS和NSE水平以及三者联合检测的AUC、敏感度和特异度均高于任一单项效能($P<0.05$),提示三者联合检测的效能更高。

综上所述,HICH术后颅内感染患者CSF中MMP-9、eNOS和NSE水平与致病菌种类、病情严重程度和疾病预后显著相关,联合检测可为早期诊断提供简易可靠的参考依据。当然,本研究也存在一定的不足之处,比如未能多中心分组研究和对相关指标未能动态监测等,以期在今后的研究中注重。

参考文献

[1] Fan CX, Gong L, An M, et al. Diagnosis and Treatment to a Post-Craniotomy Intracranial Infection Caused by *Corynebacterium*[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 6681-6687. DOI: 10.2147/IDR.S368857.

[2] Xiao Tao, Wan J, Qu HT, et al. Endoscopic Surgery versus Minimal Puncture Drainage Surgery for Treatment of Supratentorial Intracerebral Hemorrhage[J]. *Turk Neurosurg*, 2020, 30: 565-572. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.27977-19-2.

[3] Han HJ, Li Y, Liu L, et al. The risk factors of intracranial infection in patients with intracerebral hemorrhage undergone hematoma puncture: what should we care[J]. *BMC Infect Dis*, 2022, 20: 949. DOI: 10.1186/s12879-020-05630-2.

[4] 马双媛, 杨欣刚, 彭国琴, 等. 急性脑出血微创血肿清除术后颅内感染高危因素及血清学指标诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31: 646-649. DOI: 10.11816/cn.ni.2021-202178.

[5] Zou L, Hou Y, Yu B, et al. The effect of intravascular interventional embolization and craniotomy on MMP-2, MMP-9 and caspase3 in serum of intracranial aneurysm patients[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16: 4511-4518. DOI: 10.3892/etm.2018.6740.

[6] An LL, Shen Y, Chopp M, et al. Deficiency of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Exacerbates Brain Damage and Cognitive Deficit in A Mouse Model of Vascular Dementia[J]. *Aging Dis*, 2021, 12: 732-746. DOI: 10.14336/AD.2020.0523.

[7] Arnason S, Molewijk K, Henningson AJ, et al. Brain damage markers neuron-specific enolase (NSE) and S100B in serum in children with Lyme neuroborreliosis-detection and evaluation as prognostic biomarkers for clinical outcome[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2022, 41: 1051-1057. DOI: 10.1007/s10096-022-04460-1.

[8] 游潮, 刘鸣, 于学忠, 等. 高血压性脑出血中国多学科诊治指南[J]. *中国急救医学*, 2020, 40: 689-702. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2020.08.001.

[9] 中华人民共和国卫生部, 中华医院管理学会医院感染管理专业委员会. 医院感染诊断标准(试行)[J]. *中华医学杂志*, 2001, 81: 314-320. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2001.05.027.

[10] 姚晓倩, 许同梅, 许静, 等. 高血压脑出血术后颅内感染的病原菌特征和危险因素分析[J]. *中华全科医学*, 2021, 19: 224-226. DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001773.

[11] 陶浚浚, 刘颖, 汪颖, 等. 神经重症患者术后鲍曼不动杆菌颅内感染的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28: 244-247. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.02.029.

[12] Yao J, Liu D. Logistic Regression Analysis of Risk Factors for Intracranial Infection After Multiple Traumatic Craniotomy and Preventive Measures[J]. *J Craniofac Surg*, 2019, 30: 1946-1948. DOI: 10.1097/SCS.0000000000004972.

[13] 高晨琛, 黄荣, 常剑, 等. 神经外科术后颅内感染影响因素及脑脊液PCT和CXCL10水平及其诊断价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2023, 33: 406-410. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-213202.

[14] 蒋文荣, 夏鹰, 金虎, 等. 硬通道微创穿刺引流在老年高血压脑出血患者中疗效及对创伤应激、脑水肿的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40: 3836-3839. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2020.18.010.

[15] 黄倩, 曾娇, 苟伟. 腔隙性脑梗死患者血清细胞因子水平与外周动脉弹性及舒张功能的关系[J]. *神经损伤与功能重建*, 2020, 15: 410-412. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20190105.

[16] 朱深政, 罗伟, 李泽荣, 等. 高血压脑出血患者血清SF、MMP-9、BDNF的表达及意义[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2020, 28: 637-741. DOI: CNKI:SUN:LYSJ.0.2020-10-011.

[17] Ding XW, Sun X, Shen XF, et al. Propofol attenuates TNF- α -induced MMP-9 expression in human cerebral microvascula endothelial cells by inhibiting Ca CAMK II/ERK/NF- κ B signaling pathway[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40: 1303-1313. DOI: 10.1038/s41401-019-0258-0.

[18] 刘亚捧, 张玉文, 孙岳, 等. 脑肿瘤术后颅内感染危险因素及脑脊液HBP和PCT与MMP-9水平[J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31: 641-645. DOI: 10.11816/cn.ni.2021-201929.

[19] 王蒙, 原高明. 微创手术对高血压基底节脑出血患者颅内感染风险及神经功能恢复的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7: 86-89. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202209024.

[20] Sophie NS, Sarah BW, Anthony MH. Perivascular Adipose Tissue Anticontractile Function Is Mediated by Both Endothelial and Neuronal Nitric Oxide Synthase Isoforms[J]. *J Vasc Res*, 2022, 59: 288-302. DOI: 10.1159/000526027.

[21] Yu HL, Yu WL, Zhu M, et al. Changes in NSE and S-100 β during the perioperative period and effects on brain injury in infants with biliary atresia undergoing parent donor liver transplantation[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22: 724. DOI: 10.3892/etm.2021.10156.

[22] 殷捷, 莫拉丁·阿布力孜, 郑玺. 颅脑外伤术后颅内感染患者血清PCT内皮素eNOS及NF- κ B水平的变化及其临床意义[J]. *河北医学*, 2019, 25: 603-606.

[23] 代乐, 高继英, 高晓玲, 等. 血清eNOS、sIL-2R、NF- κ B在高血压脑出血术后颅内感染预测中的价值及与预后关联性[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42: 1553-1557.

[24] Amoo M, Henry J, O'Halloran PJ, et al. S100B, GFAP, UCH-L1 and NSE as predictors of abnormalities on CT imaging following mild traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy[J]. *Neurosurg Rev*, 2022, 45: 1171-1193. DOI: 10.1007/s10143-021-01678-z.

[25] 韩慧慧, 赵伟丽, 芦军. 血清Hcy、NSE、miR-146a在脑梗死继发癫痫患者中的表达及其临床意义[J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17: 482-483. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2019.03.019.

[26] 严秀友, 肖炳祥, 冯路, 等. 脑出血血肿清除术后颅内感染影响因素及脑脊液NT-proBNP、NSE、LDH预测价值[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32: 1509-1513. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-211160.

[27] 田昵军, 刘栋, 何宗. 血清PCT、coceptin和NSE对高血压脑出血患者术后并发颅内感染的诊断价值[J]. *海南医学*, 2021, 32: 2484-2488. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2021.19.009.

(本文编辑:王晶)