

急性脑损伤生物标志物临床应用专家共识

(初稿)

中国医师协会急诊医师分会

通信作者：赵晓东，Email: zxd63715@126.com；于学忠，Email: yxz@medmail.com.cn；曹钰，Email: yuyuer@126.com；詹红，Email: zhanhong81@126.com

引言

急性脑损伤是由创伤、缺血、缺氧或中毒等因素导致的中枢神经系统急性功能障碍，常见于创伤性颅脑损伤（traumatic brain injury, TBI）、心脏骤停（cardiac arrest, CA）、脓毒症、脑卒中和急性中毒等急危重症^[1-7]。其起病急、进程快，临床表现多样，预后差异显著，故早期、精准的病情评估对改善患者结局至关重要。目前，临床查体、颅脑影像学检查、颅内压监测、床旁脑功能监测、神经电生理检查及脑血流动力学监测等，是评估脑损伤严重程度、治疗反应及预后的常用手段^[8-10]。然而，临床查体和影像学检查易受多种因素干扰，而脑功能监测、颅内压监测等技术则存在操作复杂、创伤性强或时效性不足等局限。在急性脑损伤救治的“黄金时间窗”内，亟需客观、快速的生物学评估指标。近年来，急性脑损伤标志物在诊断分型、危险分层、预后预测等方面展现出重要价值^[1-7]。为规范其临床应用，中国医师协会急诊医师分会联合急诊科、神经外科、神经内科及检验科等领域的多位权威专家，基于循证医学证据制定本共识，旨在为临床决策提供科学依据，改善急性脑损伤患者预后。

1 方法学

本专家共识采用系统性文献综述方法，全面检索了 Pubmed、中国知网（CNKI）、万方等中英文权威数据库中关于脑损伤标志物在急性脑损伤研究领域的已发表文献。检索时限为建库至 2024 年 12 月。专家组系统整合了国内外循证医学证据及指南共识，并结合国内临床实践特点和多学科专家经验，围绕 TBI、CA、脓毒症、脑卒中及急性中毒所致脑损伤等临床场景中脑损伤标志物的应用，针对一系列关键问题进行深入讨论。通过现场讨论和线上会议等方式反复修改，最终形成一致性较高的推荐意见。本共识采用 2011 版英国牛津循证医学中心（Oxford Centre for Evidence-based Medicine, OCEBM）的证据分级和推荐强度标准（附表 1、附表 2）对推荐意见的支持证据进行评级^[11]，将循证等级由高到低分为 1、2、3、

4、5 共 5 个级别，并基于证据等级将推荐强度由强到弱分为 A、B、C、D 四个等级。

2 总论

2.1 急性脑损伤的常见病因和评估方法

问题 1：急性脑损伤有哪些常用评估方法？

推荐意见 1：临床上，急性脑损伤常用的评估方法包括临床查体、颅脑影像学检查、评分量表和生物标志物检测。其中，脑损伤标志物在解析脑损伤病理生理机制、监测病程演变及预测预后转归方面具有重要的临床应用价值。结合影像学检查使用时，脑损伤标志物能够进一步提升脑损伤评估的准确性。

急性脑损伤的病因复杂，既包括颅内损伤，也涉及多种急危重症的继发性损伤。如 TBI、脑卒中、脑肿瘤、颅内感染等原发性病因可直接引起脑组织损伤；而 CA、脓毒症、急性中毒、严重肝肾疾病（如肝性脑病、尿毒症）、呼吸系统急危重症（如急性呼吸窘迫综合征）、代谢性疾病（如高钠血症）等则可导致继发性脑损伤^[12, 13]。

目前，影像学检查仍是诊断脑损伤和评估病情的主要手段。经颅多普勒超声、CT 和 MRI 等能够直观显示脑组织的形态学改变，但其在早期的敏感性较低，且受操作人员、设备等多种因素的影响，尤其在病情进展和预后评估方面存在时效性不足的局限^[14]。

此外，功能评分量表也是评估急性脑损伤的常用工具。例如，格拉斯哥昏迷量表（Glasgow Coma Scale, GCS）和格拉斯哥预后评分（glasgow outcome score, GOS）可直接反映脑损伤的严重程度及功能预后；其他如序贯器官衰竭评分（Sequential Organ-Failure Assessment, SOFA）和急性生理学与慢性健康状况评分（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE）系统等评分量表，则通过 GCS 评分间接评估神经系统功能受损程度^[14, 15]。然而，在危重症患者中，镇静镇痛治疗或神经肌肉阻滞剂使用可能影响这些评分的准确性^[8]。

生物标志物作为一种客观的生物学指标，能够反映正常生理过程、病理状态或治疗干预（如药物、环境暴露）的响应。脑损伤标志物是指在脑损伤发生后，可在血液、脑脊液等体液中检测到的生物活性物质，且与脑损伤的病理生理过程密切相关^[16]。通过检测体液中特定生物标志物的表达变化，可从宏观影像学层面转向基于细胞和分子机制的微观层面，进而更好地反映脑损伤的病理生理变化，为理解脑损伤的发生、发展及转归提供帮助^[17, 18]。

脑损伤标志物的检测具有微创、快速和可持续监测等优势。与影像学检查不同，血液中

的脑损伤标志物检测不受镇静剂、止痛药或肌松药等因素的干扰，且在标准化测定方法下，能够实现早期检测，识别影像学无法显示的微小病变^[1,2,19]。这使其在急性脑损伤的初筛、病情严重程度分层、动态监测及治疗方案调整中具有重要价值，尤其在高危患者的早期识别、预后评估和辅助治疗决策等方面，能够弥补传统诊断方法的不足。

2.2 急性脑损伤标志物分类与特征

问题 2：急性脑损伤评估有哪些常用的脑损伤标志物？

推荐意见 2：急性脑损伤的诊断、病情分层和预后评估中常用的生物标志物包括颅内来源的 S100 钙结合蛋白 B (S100 calcium-binding protein B, S100B) 和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) (反映星型胶质细胞损伤)、神经元特异性烯醇化酶 (neuron specific enolase, NSE) 和泛素羧基末端水解酶 L1 (ubiquitin carboxyl-terminal hydrolase-L1, UCH-L1) (反映神经元胞体损伤)、神经丝轻链 (neurofilament light chain, NfL) 和 Tau 蛋白 (反映轴突损伤)，以及颅外来源的炎症相关标志物如降钙素原 (procalcitonin, PCT) 和异常表达的 microRNA。这些标志物能够反映脑损伤的不同病理生理机制，有助于提高脑损伤的诊断精度、病情评估和预后预测。

2.2.1 颅内来源的急性脑损伤标志物

(1) S100B 和 GFAP 是主要由星型胶质细胞分泌的损伤标志物，二者在脑损伤后均反映星型胶质细胞的反应性增殖。①S100B 是一种钙结合蛋白，特异性表达于星型胶质细胞和施万细胞，脑外也在脂肪细胞、软骨细胞、黑色素细胞等细胞中有一定表达，主要参与细胞生长能量代谢等过程^[16,20]。脑损伤发生后，S100B 从激活或受损的星形胶质细胞释放至脑脊液和外周循环，反映脑损伤严重程度、继发性脑损伤及预后。其在血液中的半衰期约 0.5~2 h，在 TBI 发生 6 h 内的浓度峰值可反映脑损伤的严重程度，随后迅速下降，若在 24~48 h 出现二次峰值，可能提示继发性脑损伤；72 h 后持续高水平则与不良预后相关^[21,22]。然而，S100B 在恶性黑色素瘤中也可异常升高^[23]，故在此类患者中解读需谨慎。②GFAP 是一种特异性表达于星形胶质细胞胞质中的中间丝蛋白，主要参与维持细胞形态及物质交换^[16]。脑损伤发生后，GFAP 水平在血液中升高^[16,24]，半衰期不超过 48 h，适用于急性期脑损伤的动态监测^[25]。研究表明，轻型至中型 TBI 患者伤后 1 h 内可检测到，20 h 达峰值，并在 72 h 内缓慢下降^[26]。GFAP 浓度的时序性变化与脑损伤严重程度、继发性脑损伤和预后不良等相关^[27]。

(2) 神经元胞体损伤标志物：①NSE 是一种广泛存在于神经元和神经内分泌细胞中的

酶，参与神经元的能量代谢。脑损伤发生后，NSE 通过受损细胞膜释放至脑脊液及外周循环，其在血液中的半衰期为 24 h^[16]。NSE 的动态变化与脑损伤严重程度、继发性脑损伤和预后密切相关^[2, 27]。然而，NSE 的检测特异性受多重因素影响，如红细胞和血小板亦富含 NSE，血液溶血可导致假性升高^[28]。此外，胰腺肿瘤和小细胞肺癌也可能引起血 NSE 水平异常升高^[28]。②UCH-L1 是一种神经元特异性去泛素化酶，参与维持蛋白质稳态，清除氧化或错误折叠蛋白质^[29]。脑损伤发生后，UCH-L1 从受损神经元释放至脑脊液和血液。研究显示，重型 TBI 发生后，UCH-L1 在血液中的半衰期约为 7~9 h，于急性期达峰值水平，并在随后 48 h 内无继发损伤患者中迅速下降^[30]；另有研究报道，对于轻型至中型 TBI 患者，伤后 1 h 可在血中检测到 UCH-L1，伤后 8 h 迅速上升并达峰值水平，并在 48 h 内迅速下降^[26]，其动态变化与脑损伤严重程度和预后相关^[27]。

(3) 轴突损伤标志物：①NfL 蛋白是神经元轴突细胞骨架的主要中间成分，主要在脑白质的大口径有髓轴突中表达，参与轴突结构稳定性、直径调节及神经信号传导^[31]。NfL 蛋白在轴突中更新缓慢，半衰期约 3 周^[32]。脑损伤发生后，轴突破坏释放 NfL 入脑脊液和血液。血液中 NfL 水平的动态变化具有良好的时序性，与脑损伤严重程度和不良预后相关^[32, 33]。此外，NfL 还在神经退行性疾病（如阿尔茨海默病）、炎性脱髓鞘疾病（如多发性硬化）及缺血性脑损伤中具有特异性诊断价值^[31]。②Tau 蛋白是一种微管相关蛋白，主要分布于皮质层无髓鞘轴突，参与微管结构稳定、轴突运输及细胞骨架维持^[34]。Tau 蛋白的代谢周转较慢，半衰期约为 19~30 d。脑损伤后，Tau 蛋白以裂解 Tau 蛋白（Tau-c）、磷酸化 Tau 蛋白（p-Tau）和总 Tau 蛋白（tTau）等多种形式出现，并在血液和脑脊液中异常升高^[32, 35]。动态监测血液中的 Tau 水平与脑损伤的严重程度和预后密切相关。

2.2.2 颅外来源的急性脑损伤标志物

急性脑损伤相关的颅外来源生物标志物主要分为两类：炎症相关标志物和 microRNA。炎症反应是脑损伤病理过程中的关键环节，在损伤早期即被激活，表现为多种免疫细胞的活化和促炎/抗炎细胞因子的释放，这一过程可持续数周至数月^[36, 37]。另一类重要标志物 microRNA 是一种小分子非编码 RNA，其特点包括：①广泛表达于各类细胞；②通过调控靶基因表达影响细胞功能；③在脑损伤时可通过细胞外囊泡转运至损伤区域参与修复过程^[16]。得益于细胞外囊泡的保护作用，microRNA 在外周体液中具有稳定性高、易于检测的优势^[16]。

3 急性脑损伤标志物在不同疾病中的临床应用

3.1 TBI

TBI 是由各种机械性外力直接或间接作用于头部导致的器质性损伤，是发病率最高的神经系统疾病，也是创伤相关死亡和残疾的主要原因^[38]。流行病学数据显示，我国 TBI 新发病例每年约 77~89 万，总体死亡率约 5%，其中重型 TBI 患者的死亡率达 20%^[39,40]。TBI 的临床表现呈高度异质性，从短暂意识模糊至长期意识丧失或遗忘，更严重者可能出现昏迷甚至死亡^[41]。根据患者伤后的意识水平，采用 GCS 评分可将 TBI 的严重程度分为轻型（13~15 分）、中型（9~12 分）和重型（3~8 分）^[42]。目前脑损伤标志物在 TBI 急诊分诊、严重程度、继发性脑损伤预测和预后评估等方面具有较高的临床价值。

问题 3：对轻型 TBI（mild traumatic brain injury, mTBI）患者是否常规行颅脑 CT 检查仍存争议，急性脑损伤标志物可否用于筛选低风险 mTBI 患者（无需行 CT）？

推荐意见 3.1：建议血清 S100B 检测整合至 mTBI 患者的临床决策中，以筛选低风险 mTBI 患者，减少 CT 检查数量（证据级别：2；推荐级别：B）。

推荐意见 3.2：对于无其他并发症危险因素 mTBI 患者，若伤后 6 h 内采用电化学发光免疫分析法（electrochemiluminescence immunoassay, ECLIA）法检测的 S100B < 0.1 μg/L，可考虑不行 CT 检查并予以直接出院（证据级别：2；推荐级别：B）。

颅脑 CT 虽是 TBI 诊断的金标准，但临床实践显示超过 90% 的 mTBI 患者 CT 检查未见结构性损伤^[43,44]，而常规 CT 检查带来的辐射暴露和医疗资源浪费问题日益凸显。现有证据表明，血清 S100B 可作为 mTBI 患者脑损伤的有效筛查指标^[45-50]。Meta 分析证实，当采用 0.10 μg/L、0.105 μg/L 或 0.11 μg/L 为临界值时，S100B 预测 mTBI 脑损伤灶的敏感性达 96%（95% CI: 92%~98%）^[47]。临床研究显示，将 S100B 检测整合至决策流程中，可使 CT 检查需求降低约 30%^[45,51]，同时节省医疗支出^[52]。

现有证据表明，血液 S100B 在创伤后 0~4 h 达到峰值水平，6 h 内检测可获得最佳诊断效能，其在伤后 3 h 内检测可进一步提高敏感性^[46,47]。不同检测方法对血浆 S100B 的测定结果存在显著差异，其中 ECLIA 因其高度敏感性和标准化优势被推荐为首选检测方法，临界值为 0.10 μg/L、0.105 μg/L 或 0.11 μg/L^[47]。其他检测方法如化学发光免疫分析法（临界值 0.10~0.56 μg/L）、放射免疫测定法（临界值 0.20 μg/L）和酶联免疫吸附测定法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）（临界值 0.020 μg/L）^[47]，因临界值差异较大且证据等级不足，不作为常规推荐。相关国际指南建议，对于 mTBI 患者，为低风险状态（GCS 评分 14

分且无抗凝治疗或凝血障碍、创伤后癫痫发作、凹陷性或颅底骨折的临床征象、局灶性神经功能受损等并发症危险因素，或者 GCS 评分 15 分伴有意识丧失或重复 ≥ 2 次呕吐但无其他并发症危险因素），采用 ECLIA 法在伤后 6 h 内测得 S100B $<0.1 \mu\text{g/L}$ 时，可排除需临床干预的脑损伤，无需行 CT 检查，患者可直接出院^[47, 49, 50]。

问题 4：通常依据颅脑影像学、GCS 结合临床经验评估 TBI 严重程度，能否联合急性脑损伤标志物进行评估？

推荐意见 4：血清 S100B、NSE、NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白水平与 TBI 严重程度密切相关，可联合 GCS、影像学以及其他实验室检测指标用于评估 TBI 严重程度以优化诊疗决策，但其最佳检测时间点和阈值尚无共识，建议进行动态监测（证据级别：3；推荐级别：B）。

早期、快速判断 TBI 损伤程度有助于 TBI 患者的危险分层及临床管理。目前临床多根据颅脑 CT 和 GCS 结合临床经验评估 TBI 病情严重程度，易误诊、漏诊，且存在一定主观性。近年来，累积临床证据表明脑损伤标志物有助于评估 TBI 严重程度。研究显示，血清 S100B、NSE、NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白水平与 TBI 严重程度密切相关^[53-55]。有研究报道重型 TBI 患者伤后 24 h 内检测上述标志物的水平高于中型 TBI 和 mTBI 患者，且 GCS 评分 13~14 分 mTBI 患者的标志物中位水平高于 GCS 评分 15 分亚组^[54]。中型和重型 TBI 患者入院 24 h 内检测的 S100B 和 NfL 水平显著高于 mTBI 患者（ $P<0.001$ 和 $P<0.0001$ ）^[56]。现有研究中对于 TBI 后血液脑损伤标志物的最佳检测时间点（如入院时或随后多个时间点）和阈值仍存在异质性，用于评估病情严重程度时建议进行动态监测。

此外，炎症相关标志物对 TBI 严重程度显示出了潜在评估价值^[57]。有研究报道中型 TBI 组和重型 TBI 组血清 PCT 水平于入院后 3 d 达峰值，且明显高于 mTBI 组（均 $P<0.05$ ），随后逐渐下降，在第 7 d 时仍明显高于 mTBI 组，相关性分析显示 TBI 患者入院 1、3、5、7 d 血清 PCT 水平与病情严重程度均呈显著正相关（均 $P<0.01$ ）^[58]。TBI 患者伤后第 1 d 较高的白细胞介素（interleukin, IL）-6 和 IL-10 水平与较严重的 TBI 显著相关（ $P=0.001$ 和 $P=0.009$ ），且 IL-6 和 IL-10 水平升高与更严重的颅脑影像学异常相关（ $P<0.007$ ）^[59]。

问题 5：TBI 患者继发性脑损伤需要综合颅脑影像学 and 临床评估结果进行早期识别，急性脑损伤标志物可否用于预测继发性脑损伤？

推荐意见 5: S100B 水平降低后再次升高与 TBI 继发性脑损伤发生显著相关。对于重型 TBI 患者，建议伤后动态监测 S100B 水平以早期识别继发性脑损伤（证据级别：4；推荐级别：C）。

继发性脑损伤是指在原发性脑损伤基础上经过一段时间后出现的脑组织病理性损害，主要包括颅内血肿和脑水肿，是严重 TBI 患者不良预后的重要驱动因素，涉及脑灌注异常、线粒体功能障碍及神经炎症级联反应等多重机制^[60]。血清 S100B 因其半衰期短的特性，理论上其近期升高与脑损伤相对应，其二次峰值可能是持续或新发脑损伤的结果，可敏感反映急性期脑损伤的动态变化^[21]。研究显示，在重型 TBI 患者中，血清 S100B 水平在预后不良患者入院后显著增加，第 1~6 d 呈逐渐下降趋势，第 6 d 后再次升高提示新发脑损伤^[61]。另有研究报道血清 S100B 水平在 TBI 发生 48 h 后继发性升高（增幅 $\geq 0.05 \mu\text{g/L}$ ）与颅脑影像学检查（CT/MRI）结果再次异常密切相关（ $P < 0.0001$ ），预测继发性脑损伤的受试者工作特征曲线下面积（area under the curve, AUC）达 0.855，提示 S100B 连续监测有助于及时发现中重型 TBI 继发性脑损伤的程度变化^[62]。此外，脑缺氧是重型 TBI 的继发性损伤，有研究报道血清 S100B、NSE 和 GFAP 可作为预测重型 TBI 患者继发脑缺氧的潜在指标^[63]。

问题 6: 临床上常通过 GCS、GOS 和构建多因素临床预后模型评估 TBI 预后，能否联合急性脑损伤标志物进行评估？

推荐意见 6.1: S100B、NSE、NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白是 TBI 预后的独立预测因素，可作为预后评估的补充指标（证据级别：2；推荐级别：B）。

推荐意见 6.2: 建议将 S100B、NSE、NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白与其他预后指标相结合，以提高 TBI 预后预测模型的预测效能（证据级别：3；推荐级别：B）。

TBI 后的临床结局受多种因素影响，包括创伤前因素（如患者基线特征、合并症）、创伤因素（如创伤生物力学以及原发性和继发性脑损伤的类型、程度）、治疗因素和环境因素等。目前主要通过 GCS、GOS 和构建多因素临床预后模型评估 TBI 预后^[64]，然而其应用于临床诊疗决策仍存在局限性。近年来，大量临床研究表明脑损伤标志物对 TBI 患者预后评估具有较高的临床价值：Meta 分析显示血清 S100B 浓度与 TBI 患者的预后不良，包括死亡率增加（阈值范围 $1.38 \mu\text{g/L} \sim 10.5 \mu\text{g/L}$ ）和 $\text{GOS} \leq 3$ 分（阈值范围 $2.16 \mu\text{g/L} \sim 14.0 \mu\text{g/L}$ ）密切相关^[65]。同时，大量研究发现 TBI 伤后 NSE、NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白水平预测患者死亡和不良预后的准确性较高^[66-73]。如有研究显示，TBI 后当天采集血浆样本检测的

GFAP (AUC 分别达 0.87 和 0.86) 和 UCH-L1 (AUC 分别达 0.89 和 0.86) 预测患者 6 个月死亡和预后不良 (扩展版 GOS 评分 ≤ 4) 的效能较高^[66]。NfL 水平可反映 TBI 后轴索损伤程度^[74, 75], 但仍需大规模的临床研究以验证 NfL 水平与创伤性轴索损伤及其功能结局预后的相关性, 才可能常规用于临床实践。

脑损伤标志物可能提高 TBI 预后预测模型的预测效能。有研究报道将 S100B、NSE、NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白这 6 种脑损伤标志物分别整合到 TBI 预后预测模型 (国际颅脑损伤预后临床测试研究 [International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trial, IMPACT] 模型和重型颅脑损伤后皮质类固醇的随机化研究 [Corticosteroid Randomisation After Significant Head Injury, CRASH] 模型) 均可提高模型对中重型 TBI 患者预后的预测效能^[76, 77]; 而将这 6 种脑损伤标志物联合整合进入 TBI 预后预测模型, 可显著提高评估中重型 TBI 患者预后的效能^[76]。

此外, 炎症相关标志物对 TBI 的预后评估在临床研究中也显示出了潜在的临床应用价值。有研究通过多因素 logistic 回归显示, 入院时 GCS 评分 (OR=0.744, $P=0.008$)、葡萄糖 (OR=1.236, $P<0.001$)、胆固醇 (OR=0.526, $P=0.002$) 和 PCT 水平 (OR=1.107, $P=0.022$) 与中重型 TBI 患者的住院死亡率独立相关; 基于 GCS、葡萄糖、胆固醇和 PCT 构建的预后模型在中重型 TBI 中的 AUC 达 0.868^[78]。近期一项系统性评价结果显示 IL-6 高水平可能提示 TBI 患者预后不良^[79]。另有研究报道 IL-6 对重型 TBI 后脑死亡可能有预测作用^[80]。TBI 后常发生多器官功能障碍综合征, 进而加重患者预后不良。研究显示, TBI 患者伤后 9 h 内检测的血浆 IL-6 (OR=1.47, $P<0.001$)、IL-8 (OR=1.26, $P<0.042$) 和 IL-10 水平 (OR=1.77, $P=0.002$) 与多器官功能障碍综合征发生显著相关, 且与个体器官功能障碍 (SOFA 单个部分评分 ≥ 1 分) 相关^[81]。

基于目前 TBI 诊疗过程中的现有临床问题, 急性脑损伤标志物在 TBI 中的应用价值和检测流程见图 1 和图 2。

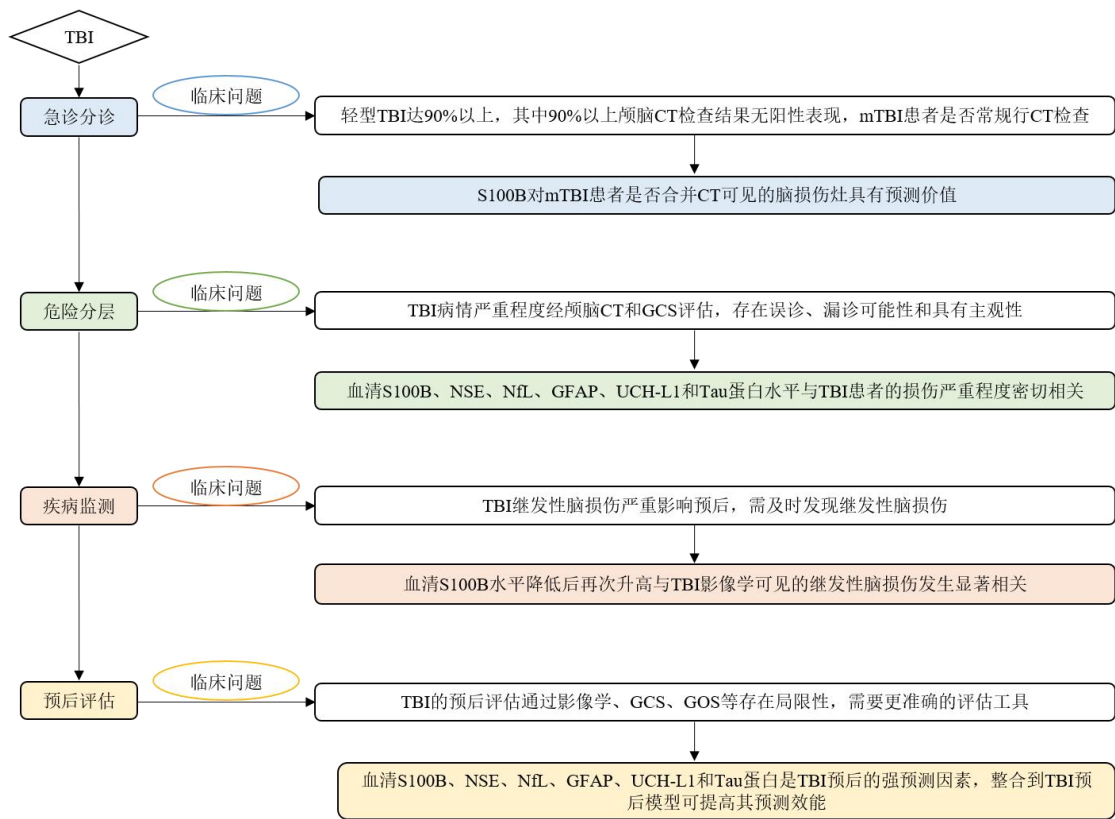


图1 急性脑损伤标志物在 TBI 中的应用价值

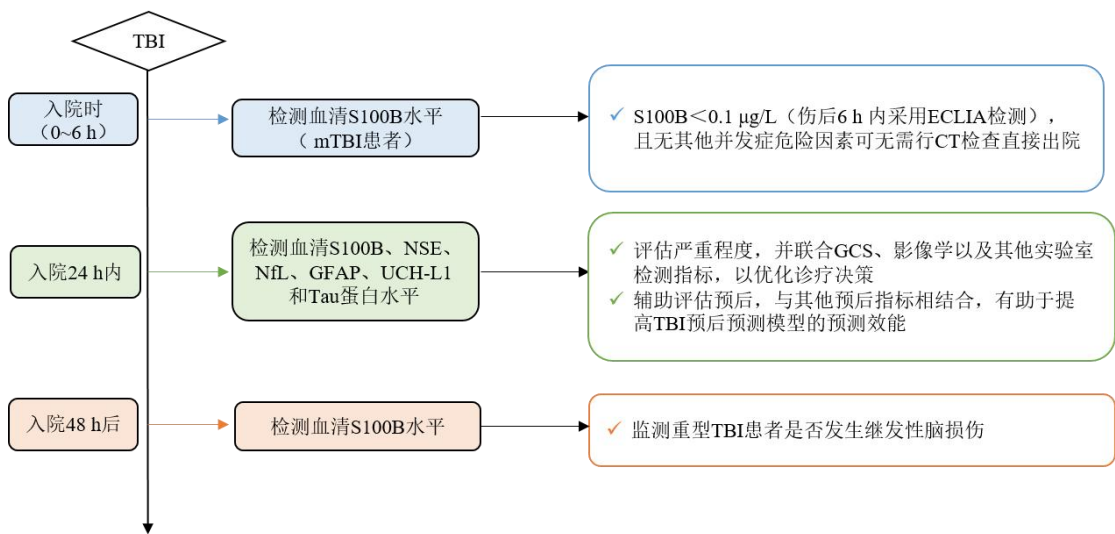


图2 TBI 中急性脑损伤标志物的检测流程

3.2 CA

CA 是导致全球范围内急性死亡和致残的主要原因。最新数据表明，我国院外心脏骤停 (out-of-hospital cardiac arrest, OHCA) 和院内心脏骤停 (in-hospital cardiac arrest, IHCA) 的发病率分别为 95.7/10 万人和 8.4%，但出院神经功能良好率分别仅 0.8%和 9.4%^[82, 83]。多数患者因全脑缺血再灌注损伤遗留不同程度的认知、记忆或行为功能障碍，给社会 and 患者家

庭带来沉重负担^[84]。早期客观地评估脑损伤严重程度并预测神经功能结局对指导临床决策至关重要。然而，目前神经功能评估仍是 CA 患者临床救治的难题和挑战。神经系统查体、神经电生理（如脑电图、躯体感觉诱发电位）、颅脑影像学（CT、MRI）和血清生物标志物等^[85, 86]评估手段各有局限，尚无单一指标可独立准确预测。因此，国际共识推荐采用多模态策略，将上述方法有机结合^[87]。血清脑损伤标志物具有无创、可床旁早期检测等优势，可作为多模态模型的重要组成部分，助力临床及早、精准决策。

问题 7：通过颅脑影像学和神经功能量表评估 CA 后脑损伤及其严重程度仍存在局限，能否联合急性脑损伤标志物进行评估？

推荐意见 7：S100B、NSE、NfL 水平与 CA 后脑损伤严重程度相关，可作为 CA 患者脑损伤诊断和严重程度的补充评估指标，但是最佳检测时间点和阈值尚无共识，建议动态监测（证据级别：3；推荐级别：B）。

CA 后脑损伤又称 CA 后缺血缺氧性脑病（hypoxic ischaemic encephalopathy, HIE），是影响患者神经功能预后和生存率的关键因素^[88]。其诊断和严重程度常通过神经系统查体、脑电图和 CT 等手段进行评估。越来越多研究提示生物标志物亦有重要评估价值：NSE 和 S100B 水平动态变化与匹兹堡心脏骤停类别（pittsburgh cardiac arrest category, PCAC）分级呈正相关，其浓度升高程度可反映 HIE 严重程度^[89]；血清 NfL 水平不仅与脑电图评估的脑损伤严重程度显著正相关，且在脑电活动抑制患者中达到峰值^[90]；特别值得注意的是，OHCA 患者入院后 48 h 的血清 NfL 水平（绝对值 > 508.6 pg/mL 或变化值 > 494 pg/mL）区分 HIE 与其他导致 CA 后不良预后的原因的敏感性和特异性分别达 100% 和 95%^[91]。此外，复苏后 48 h 血清 NSE、NfL、GFAP 和 tTau 蛋白的水平升高均与较低的灰白质比（grey-white-matter ratio, GWR）显著相关，进一步说明这些生物标志物在评估脑损伤及严重程度中的价值^[92]。

问题 8：CA 后神经功能预后尚无法通过临床评估、神经电生理或脑部影像学等任何一种方法进行单独准确评估，该如何联合急性脑损伤标志物进行评估？

推荐意见 8.1：建议结合 CA 后 48 h 或 72 h 血清 NSE 水平与其他预后评估模型预测患者神经功能预后（证据级别：2；推荐级别：B）。

推荐意见 8.2：建议使用 CA 后 24 h 血清 S100B 水平早期评估患者神经功能预后（证据级别：2；推荐级别：B）。

推荐意见 8.3: 建议动态监测 NSE 和 S100B 水平, 并与其他指标联合用于评估 CA 患者的神经功能预后 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。

NSE 是目前 CA 后神经功能预后评估中研究最多的生物标志物。研究显示, CA 后血清 NSE 水平升高, 且在 48~72 h 达峰值^[2]。多项研究已证实 NSE 的预后评估价值: Meta 分析显示, CA 后 24~48 h 和 48~72 h 血清 NSE 水平 (阈值分别为 70.4 ng/mL 和 58.6 ng/mL) 预测患者神经功能预后不良的 AUC 分别为 0.82 和 0.83^[93]; 国内研究发现, CA 患者住院 24 h 内血清 NSE > 26.75 ng/mL 预测出院时不良神经功能预后的 AUC 可达 0.905^[94]; 另有研究报告, CA 后 72 h 血清 NSE 可显著提升 CAHP 评分 (AUC 从 0.81 提升至 0.91) 和 OHCA 评分 (AUC 从 0.79 提升至 0.89) 对 CA 患者出院神经功能的评估效能^[95]。基于现有证据, 欧洲复苏委员会和欧洲危重病医学会发布的复苏后管理指南 (2021) 推荐将 CA 后 48 h 或 72 h 血清 NSE 水平 > 60 μg/l 作为不良预后的重要依据^[87], 但国际上对此阈值尚未达成共识^[96]。

S100B 的血清水平通常在 CA 后 24 h 达峰值, 被认为是神经功能预后评估的早期生物标志物^[97]。研究表明, CA 后 24 h 血清 S100B > 0.193 ng/ml 预测 3 个月不良神经功能预后的 AUC 达到 0.93, 同时具有较高的敏感性 (78%) 和特异性 (100%)^[98]。Meta 分析进一步证实, S100B 在自主循环恢复后 24、48 和 72 h 血清水平对患者不良神经功能预后均保持较好预测效能 (AUC 分别为 0.85、0.85 和 0.82), 特异性均超过 75%, 但不同研究间的最佳阈值存在差异^[99]。鉴于其可靠的预后评估价值, 目前国内发布的两项 CA 相关共识均推荐动态监测 S100B 水平变化, 并结合其他临床指标进行综合评估, 以提高神经功能预后判断的准确性^[85, 100]。

推荐意见 8.4: NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白对 CA 患者神经功能预后评估均有较好价值, 但仍需大规模的临床研究以评估其各自的敏感性和特异性 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。

推荐意见 8.5: CA 患者入院时 NfL 水平对出院不良神经功能具有较高预测价值 (证据级别: 4; 推荐级别: C)。

推荐意见 8.6: CA 后 24 h、48 h 和 72 h, NfL 和 Tau 蛋白预测 6 个月不良神经功能预后均有较高价值, 其中 CA 后 48 h 的 NfL 预测价值最高 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。

推荐意见 8.7: CA 后 72~96 h 的 Tau 蛋白预测患者出院时不良神经功能预后的效能较高 (证据级别: 3; 推荐级别: B)。

新型脑损伤标志物 NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白在 CA 后神经功能预后评估中展现出良好的应用前景。多项研究证实：①NfL 具有卓越的预测价值：国内单中心研究显示入院时血清 NfL > 80.0 pg/mL 预测出院不良预后的 AUC 达 0.95 (敏感性 84.5%，特异性 100%)^[101]；其在 CA 后 24、48 和 72 h 持续保持高预测效能 (AUC 0.95~0.97，特异性为 98%时，敏感性分别为 72.4%、80%和 73.9%)^[102]；最新 Meta 分析更表明 CA 后 48 h 内 NfL 的预测效能 (AUC 0.92) 显著优于 NSE、S100B、GFAP、Tau 和 UCH-L1^[99]；②GFAP 在 CA 后 12 h 即表现出良好的预测能力，对 OHCA 和 IHCA 患者不良预后的 AUC 分别为 0.86 和 0.83^[103]；③UCH-L1 在 CA 后 24、48 和 72 h 预测 6 个月不良预后的 AUC 稳定在 0.85~0.87^[104]；④Tau 蛋白在 CA 后 24、48 和 72 h 预测 6 个月不良神经功能预后的 AUC 分别为 0.81、0.9 和 0.91^[105]，而在复苏后 72~96 h 达峰值，其预测患者出院时不良神经功能预后的效能最高 (AUC=0.848)^[106]。这些标志物各具时序特性，联合检测可望构建更精准的多时间点预后评估体系。

此外，microRNA^[107-111]、炎症因子 (如 IL-6、IL-8、IL-10)^[112-114]、PCT^[115, 116]和冷诱导 RNA 结合蛋白^[117]等炎症相关标志物对 CA 后神经功能预后评估在临床研究中也显示出了潜在应用价值。但现有的临床证据有限，仍需大规模的临床研究以评估其各自的敏感性和特异性，才可能常规用于临床实践。

问题 9: CA 患者复苏后死亡风险较高，急性脑损伤标志物可否用于预测患者死亡风险？

推荐意见 9.1: NSE 和 S100B 可用于预测 CA 患者出院存活率，但是最佳检测时间点和阈值尚无共识，建议动态监测变化 (证据级别：2；推荐级别：B)。

推荐意见 9.2: NfL 具有良好的 CA 后死亡风险预测潜力 (证据级别：3；推荐级别：B)。

多项研究显示，CA 患者复苏后血清脑损伤标志物水平与死亡率存在显著相关性。其中，NSE 和 S100B 作为经典标志物，其升高程度与死亡风险密切相关^[89, 118, 119]。CA 后 48 h 血清 NSE > 49.5 ng/mL 和 72 h 血清 NSE > 10.59 ng/mL 均可较好预测出院存活率；而 72 h 血清 S100B > 0.414 ng/mL 则对院内死亡率具有一定预测价值^[89]。在新型标志物中，NfL 表现尤为突出，研究显示 CA 后 1 个月时死亡患者的中位血清 NfL 水平显著高于存活患者 ($P=0.003$)，其对 1 个月死亡状态的预测效能显著优于 NSE (AUC: 0.98 vs. 0.80)^[90]。相比之下，UCH-L1 的预测效能相对有限，其在 24 h 和 48 h 的 AUC 仅为 0.69 和 0.68^[120]。tTau 蛋白则在 CA 后 24~72 h 持续表现出与存活率的强相关性 ($P<0.001$)^[105]。但是，目前尚缺乏系统性研究比较各类脑损伤标志物对 CA 后死亡风险的预测效能差异。

推荐意见 9.3: IL-6、PCT 等炎症相关标志物可联合其他预后评价指标，以提高 CA 后死亡风险预测效能（证据级别：3；推荐级别：B）。

多项临床研究证实，炎症相关标志物在预测 CA 患者复苏后死亡风险方面具有重要临床价值。研究显示，OHCA 患者自主循环恢复后入院时检测的血清 IL-6 水平与 30 d 死亡率显著相关：死亡组 IL-6 浓度显著高于存活组（ 2224 ± 524 ng/L vs. 186 ± 15 ng/L, $P < 0.001$ ），多因素分析证实 IL-6 是 30 d 死亡的独立预测因子（ $P < 0.001$ ），当以 431 ng/L 为临界值时，其预测效能较好（ $AUC = 0.98$ ）^[121]。此外，PCT 的动态变化也展现出预后价值，在自主循环恢复后 0、24、48 和 72 h 连续监测发现，PCT 水平与 14 d 死亡率显著相关（ $OR = 1.064$ ），但其最佳临界值仍需进一步研究确定^[98]。这些证据表明，IL-6 和 PCT 等炎症相关标志物可作为 CA 后死亡风险评估的重要补充指标。

基于目前 CA 后神经功能预后评估过程中的现有临床问题，急性脑损伤标志物在 CA 中的应用价值和检测流程见图 3 和 4。

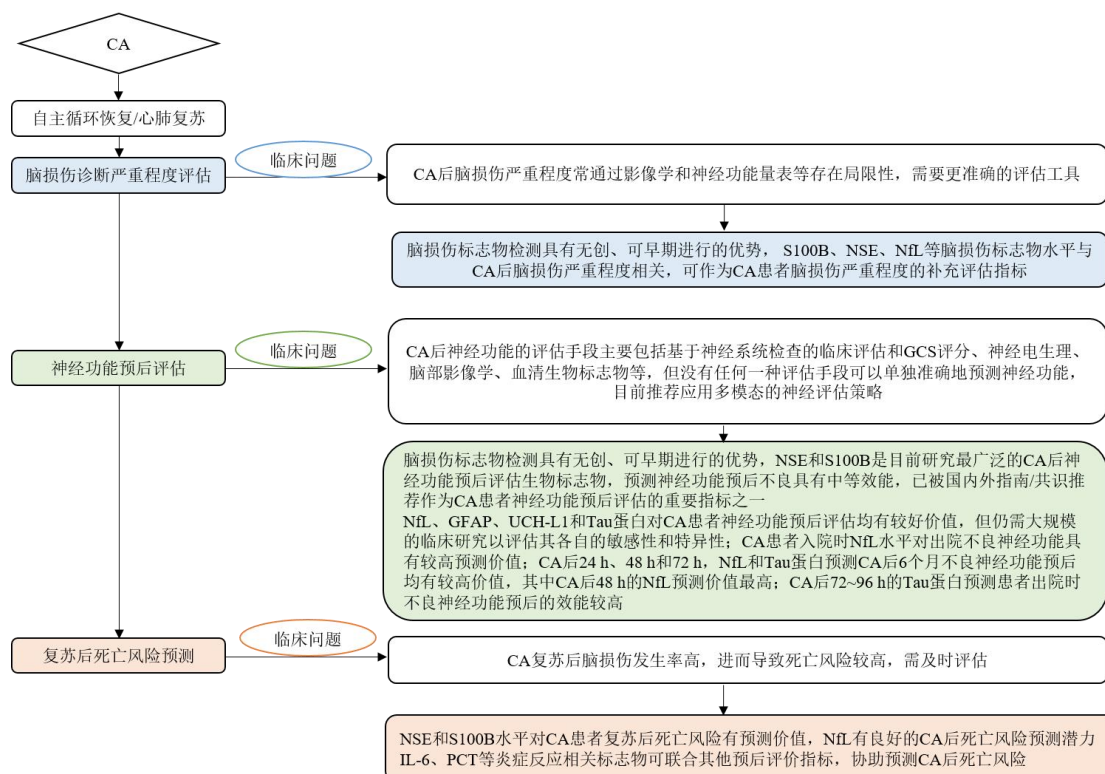


图 3 急性脑损伤标志物在 CA 中的应用价值

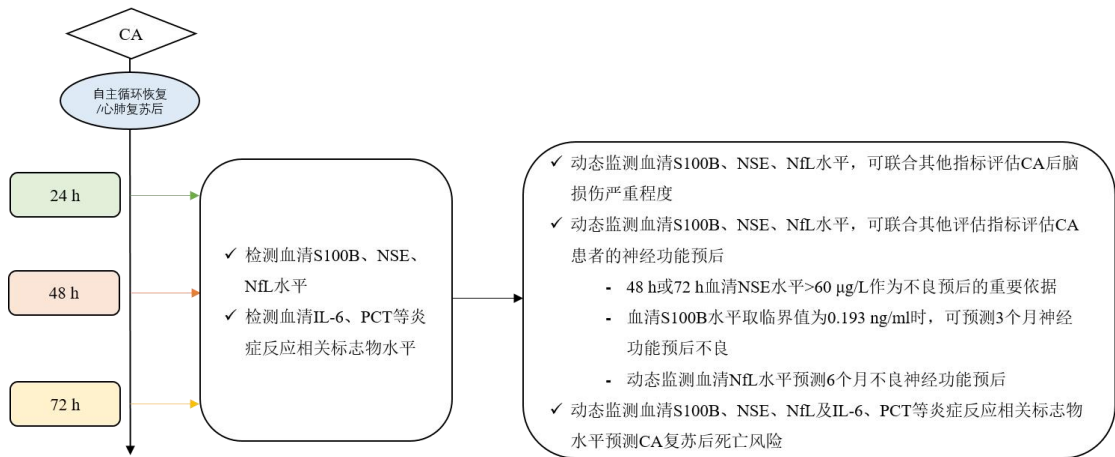


图4 CA后急性脑损伤标志物的检测流程

3.3 脓毒症

脓毒症相关性脑病（sepsis-associated encephalopathy, SAE）是脓症患者最常见的神经系统并发症，其特征为在排除直接中枢神经系统感染的情况下，由全身炎症反应导致的弥散性脑功能障碍，临床表现为意识状态改变（GCS<15分）、认知障碍或谵妄等症状^[122, 123]。流行病学研究显示 SAE 发生率存在显著差异：法国多中心队列研究报道为 53%^[124]，而基于美国 MIMIC-IV 和 eICU 数据库的研究则高达 68%^[125]。临床表现严重程度从轻度谵妄（发生率约 33%）^[126]至深度昏迷不等，且与患者预后密切相关——多项研究证实 SAE 可显著增加脓症患者病死率^[124, 125, 127]。鉴于 SAE 发病机制复杂且缺乏特异性诊疗手段，开发基于生物标志物的快速、准确诊断方法成为当前临床研究的迫切需求，这对于实现早期干预和改善预后具有重要意义。

问题 10：SAE 目前尚缺乏早期特异性诊断方法，急性脑损伤标志物是否可用于 SAE 诊断？

推荐意见 10.1：S100B 相比 NSE 对 SAE 具有更高的诊断价值，建议动态监测其水平变化（证据级别：2；推荐级别：B）。

多项 Meta 分析及临床研究证实，脑损伤标志物在 SAE 的诊断评估中具有重要价值。研究数据显示，SAE 患者的血清 S100B 和 NSE 水平显著高于非 SAE 患者（ $P < 0.00001$ ）^[4, 5]。其中，S100B 展现出更优异的诊断效能：入 ICU 24 h 内检测的 AUC 达 0.824（敏感性 85.4%，特异性 67.2%），显著高于 NSE（AUC=0.66；敏感性 54.2%，特异性 83%）^[128]。值得注意

的是, S100B 的动态变化特征尤为关键, 与脓毒症患者入 ICU 第 1 d 相比, 第 3 d 的血清 S100B 水平, 以及第 3 d 和第 1 d 的血清 S100B 水平差值, 与 SAE 和死亡率的相关性更大^[129]。此外, 血清 S100B 水平还被发现与与脓毒症幸存者的焦虑、抑郁和创伤后应激障碍等神经精神后遗症显著相关^[130], 提示其可能在长期预后评估中具有额外价值。

推荐意见 10.2: 血清 NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白对于 SAE 具有潜在的诊断价值 (证据级别: 3; 推荐级别: B)。

研究数据显示, 血清 NfL 水平与 SAE 的发生显著相关, 当临界值设定为 38 pg/mL 时, 其对预测意识障碍的 AUC 为 0.73 (敏感性 63%, 特异性 81%)^[131]。另有研究报道, 脓毒症患者进入 ICU 后 24 h 内的血清 GFAP 和 UCH-L1 水平升高与 SAE 相关, 两者诊断 SAE 的效能相当 (AUC 分别为 0.824 和 0.812)^[132]。此外, 严重脓毒症或脓毒性休克患者入院时血清 Tau 蛋白水平在 SAE 组显著高于非 SAE 组 ($P < 0.001$), 多因素分析证实其为 SAE 的独立预测因子 ($P = 0.001$)^[133]。然而, 目前关于 NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白在 SAE 诊断中的应用研究仍处于初步阶段, 其临床价值有待更大样本量的研究进一步验证。

推荐意见 10.3: 建议将 IL-6、IL-10 及血钠等标志物用于 SAE 的早期辅助诊断 (证据级别: 4; 推荐级别: C)。

除传统脑损伤标志物外, 多项研究揭示了其他生物标志物在 SAE 诊断中的潜在价值。在分子标志物方面, microRNA^[134, 135]、血清钙结合蛋白 A8^[136]、肿瘤坏死因子受体相关因子 6^[136]、可溶性肿瘤坏死因子受体^[137]等显示出良好的诊断潜力; 炎症相关标志物如 IL-6^[138]和 IL-10^[139]也被证实与 SAE 的发生发展密切相关。值得注意的是, 临床生化指标如高钠血症已被确认为 ICU 脓毒症患者发生 SAE 的独立危险因素^[124], 提示常规电解质监测可能为 SAE 早期预警提供重要参考。

问题 11: 脓毒症谵妄持续时间和严重程度是患者长期认知损害发生的预测因素, 目前对其尚缺乏特异性评估手段, 急性脑损伤标志物是否可联合用于脓毒症谵妄预测?

推荐意见 11.1: S100B、NSE 和 NfL 可作为脓毒症患者的谵妄发生预测指标 (证据级别: 3; 推荐级别: B)。

推荐意见 11.2: IL-6、IL-8、IL-10 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor, TNF- α) 等炎症相关标志物可用于协助评估脓毒症治疗愈后转归和预测谵妄发生风险 (证据级别: 3; 推荐级别: C)。

多项研究表明, 生物标志物对脓毒症相关性谵妄具有重要的预测价值。在脑损伤标志物方面, 患者进入 ICU 后 72 h 内检测的血浆 S100B 水平对谵妄的预测效能优于脑脊液 NSE (AUC: 0.729 vs. 0.711) [140]。当采用 0.15 $\mu\text{g/L}$ 作为临界值时, S100B 水平升高预测脓毒性休克患者发生谵妄的风险比值比为 18 ($P=0.011$), 敏感性和特异性分别为 0.90 和 0.67[141]。同时, 入 ICU 时 NSE $>12.5 \mu\text{g/L}$ 的患者谵妄发生风险增加 29.3% ($P=0.005$), 且 NSE 水平每增加 1 倍, 患者住院期间谵妄发生风险增加 5.2% ($P<0.001$) [142]。值得注意的是, 血清 NfL 水平与脓症患者谵妄的严重程度和持续时间相关, 而后者又是长期认知功能障碍的重要预测因素[143]。在炎症相关标志物方面, IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α 均显示出一定的预测价值, 其中脓毒性休克谵妄患者的血浆 IL-6 水平显著高于非谵妄患者 (138.3 vs. 53.6 pg/mL , $P=0.050$) [141]。多项研究证实, 将这些生物标志物与其他指标联合可显著提高谵妄预测的准确性[139, 144-146]。

问题 12: 神经系统检查、脑电图和脑部影像学等对脓毒症及 SAE 患者的预后评估效能不足, 急性脑损伤标志物是否可联合用于相关预后评估?

推荐意见 12.1: S100B 和 NSE 对脓毒症及 SAE 患者的预后评估具有一定的临床应用价值, 可作为脓毒症及 SAE 的预后评估指标 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。

推荐意见 12.2: IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α , 血钠, 血乳酸等标志物可联合用于评估脓毒症治疗愈后转归和预后 (证据级别: 3; 推荐级别: C)。

Meta 分析显示, 预后不良 (死亡或神经功能受损) 的脓毒症及 SAE 患者血清 S100B ($P<0.00001$) 和 NSE ($P<0.001$) 水平均显著高于预后良好者, 表明其与不良结局密切相关[5, 147]。具体而言, 血清 NSE $>12.5 \mu\text{g/L}$ 与脓症患者死亡风险增加 23.3%独立相关 ($P=0.006$), 且浓度每升高 1 倍, 30 d 死亡风险增加 7.3% ($P=0.003$) [142]; 入 ICU 24 h 内检测的血清 S100B 水平预测 SAE 患者院内死亡的效能显著优于 NSE (AUC: 0.730 vs. 0.590) [128]。然而, 部分研究未发现 S100B 与 SAE 严重度有显著相关性[148], 可能受样本量和检测标准影响, 需进一步研究验证。此外, 多项研究表明, 结合炎症相关标志物 (如 IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF- α)

[144, 145, 149-151]、血钠^[152]和血乳酸^[153]等可提高对脓毒症患者预后评估的准确性。

推荐意见 12.3: 血清 NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白对脓毒症及 SAE 患者预后具有潜在的预测价值（证据级别：3；推荐级别：C）。

多项研究表明，脓毒症患者的 NfL 在 ICU 住院第 1~7 d 持续升高，其水平变化与临床症状严重程度、MRI 异常表现及患者生存率显著相关 ($P<0.01$)^[154-156]，并对预测脓症患者长期认知障碍具有一定价值^[154, 157]；入 ICU 24 h 血清 GFAP 和 UCH-L1 预测患者半年存活的 AUC 分别为 0.773 和 0.746^[132]；而 Tau 蛋白对患者 28 d 死亡的预测敏感性和特异性分别达到 81.1%和 86.1%^[133]。但是，鉴于现有临床证据仍有限，还需通过更大样本、多中心研究进一步验证 NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白的应用价值，并为建立标准化的预后评估体系提供依据。

基于目前脓毒症及 SAE 诊疗过程中的现有临床问题，急性脑损伤标志物在 SAE 中的应用价值和检测流程见图 5 和图 6。

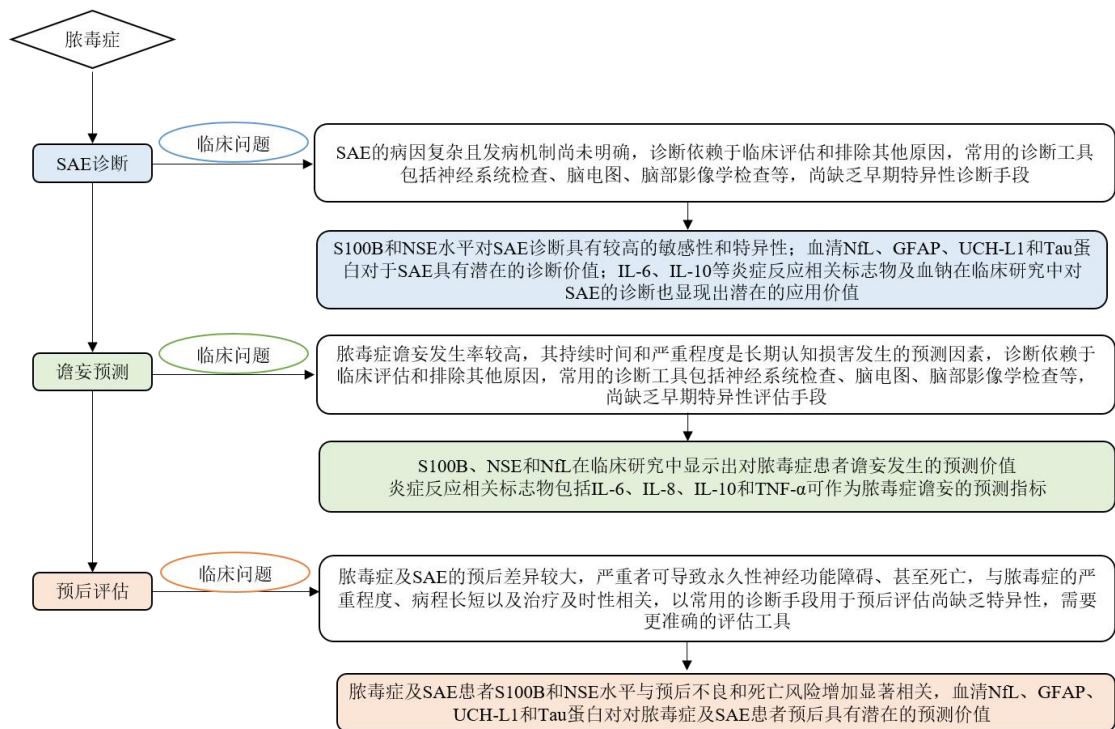


图 5 急性脑损伤标志物在 SAE 中的应用价值

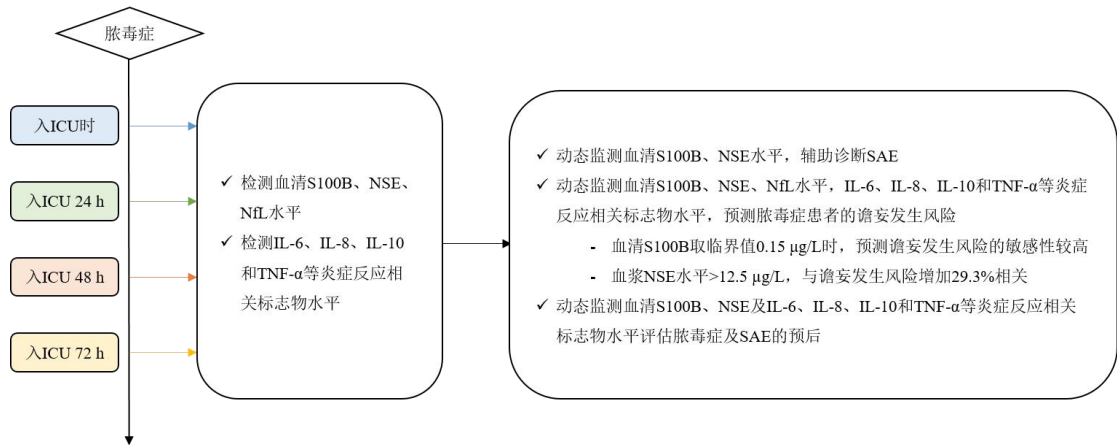


图 6 脓毒症中急性脑损伤标志物的检测流程

3.4 脑卒中

急性缺血性脑卒中（acute ischemic stroke, AIS）约占我国所有脑卒中的 80%以上^[158]。出血性脑卒中主要包括自发性脑出血和蛛网膜下腔出血（subarachnoid hemorrhage, SAH），各约占所有脑卒中的 15%和 3%，是临床上致死率和致残率最高的卒中类型^[158, 159]。脑卒中是我国居民第一位的死亡原因和成人首位的残疾病因，具有高发病率、高致死率、高致残率、高复发率和高经济负担的特点，以起病急骤、持续性、局灶性神经功能缺损为临床特征^[158]。因此，其早期诊断和干预治疗对患者预后及转归十分重要。目前临床中常采用 CT、MRI 等影像学检查方法和神经功能量表评估脑卒中严重程度和预后，对生物标志物的应用较少。近年来，越来越多的研究证实脑损伤标志物用于评估 AIS 和 SAH 有极其重要的临床意义；此外，对 AIS 后出血转化具有潜在预测价值。

问题 13：脑卒中病情严重程度常采用神经功能评价量表评估神经功能缺损程度，能否联合急性脑损伤标志物进行评估？

推荐意见 13：S100B、NSE 和 NfL 可辅助评估 AIS 和 SAH 的神经功能缺损程度，但最佳检测时间点和阈值尚无共识，建议进行动态监测，并结合影像学检查、神经功能检查量表用于协助诊疗决策（证据级别：2；推荐级别：B）。

S100B、NSE 和 NfL 已初步用于临床，对脑卒中神经功能缺损程度评估具有一定临床价值^[160-162]。在 AIS 相关临床研究中，采用 ECLIA 法检测 AIS 患者入院后 24 h 的 S100B 水平和 72 h 的 NSE 水平与美国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS）评分和脑梗死体积显著相关^[163]。AIS 后 72 h 内的 NSE 水平相较于对照组显著升高（ 17.95 ± 4.54 vs. 7.48 ± 1.51 ng/mL, $P \leq 0.05$ ），且与神经功能缺损程度（NIHSS 评估）显著

相关 ($P \leq 0.001$) [164]。采用超灵敏的单分子阵列技术检测 AIS 患者 NfL 水平在 AIS 后 3 个月时达峰值, 且与神经功能缺损程度显著相关 ($P < 0.01$) [165]。AIS 患者入院后 24 h 内的血清 NfL 水平与 NIHSS 评分呈正相关 ($P < 0.001$), 其中重度 AIS 患者 (NIHSS 评分 > 5 分) 中高于轻度 AIS 患者 (NIHSS 评分 0~5 分) (17.95 ± 4.54 vs. 7.48 ± 1.51 ng/mL) [166]。在 SAH 相关临床研究中, 采用 ECLIA 法检测 SAH 患者入院时的 S100B 水平随世界神经外科医师联盟量表 (World Federation of Neurological Surgeons, WFNS) 评分和基于 CT 的 Fisher 分级量表评分增加而升高 [167]。SAH 患者入院后 3 d 内的 NSE 水平在 WFNS 评分 4~5 级和 Fisher 量表评分 4 级的患者相比其他评分 (WFNS 评分 1~3 级和 Fisher 量表评分 1~3 级) 显著更高 ($P = 0.003$ 和 $P = 0.03$) [168]。动脉瘤性 SAH 后血清 NfL 水平在急性期持续增加, 在 9~14 d 达峰值, 并与 WFNS 和基于 CT 的 Fisher 分级量表评估的病情严重程度呈正相关 ($P < 0.001$ 和 $P = 0.006$) [169]。

此外, 新型生物标志物 GFAP 和 Tau 蛋白在 AIS 的神经功能缺损程度评估中显示出临床应用潜力。研究显示 AIS 后血清 GFAP 和 Tau 蛋白水平与 NIHSS 评估的神经功能缺损程度呈正相关 ($P = 0.002$ 和 $P = 0.001$) [170, 171]。另有研究提示, GFAP 和 Tau 蛋白对 SAH 严重程度有潜在的评估价值 [167, 172]。同时, 现有研究提示基质金属蛋白酶-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9) [173] 及 PCT [174]、IL-10 [164]、IL6 和 IL-8 [175] 等炎症相关标志物也在 AIS 的神经功能缺损程度评估中有潜在应用价值。但鉴于目前的文献资料有限, 仍需通过更大样本、多中心研究进一步验证其应用价值。

问题 14: 采用脑部影像学和神经功能量表等评估脑卒中神经功能预后仍存在局限性, 能否联合急性脑损伤标志物进行评估?

推荐意见 14: S100B、NSE 和 NfL 水平升高与 AIS 和 SAH 的神经功能预后不良密切相关, 可作为 AIS 和 SAH 的预后评估指标, 但是最佳检测时间点和阈值, 建议进行动态监测, 并结合影像学检查、神经功能检查量表用于评估患者的预后 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。

S100B、NSE 和 NfL 在脑卒中功能预后评估方面具有较高的临床应用价值, 目前也已初步应用于临床 [160, 161, 176]。在 AIS 相关临床研究中, 采用 ECLIA 法检测 AIS 患者入院后 24 h 的 S100B 水平和 72 h 的 NSE 水平与改良 Rankin 量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评估的神经功能预后呈负相关 (均 $P < 0.0001$), 是神经功能预后不良的独立指标 ($P < 0.0001$ 和 $P = 0.032$) [163]。S100B 在 AIS 后死亡患者中的水平显著高于存活患者 ($P = 0.003$) [177]。合并高血压的 AIS 患者入院后次日检测的血清 NSE 水平与 1 年时 mRS 评分正相关 ($P = 0.017$),

多变量分析显示 NSE 是 1 年时 mRS 评估的神经功能预后不良的独立危险因素 ($P=0.027$)^[178]。采用超灵敏的单分子阵列技术检测 AIS 后的血清 NfL 水平在 7 d 达峰值,纵向相关性分析显示 7 d 和 1 个月的 NfL 水平与 mRS 评分相关^[179]。在 AIS 患者血管内机械取栓治疗前、治疗后即时及治疗后 24 h 检测血浆 NfL 浓度,多因素分析显示所有时间点的高 NfL 水平是患者 3 个月时死亡或残疾 (mRS 评分 3~6 分) 的独立预测因素 (OR: 2.05、2.08 和 3.94)^[180]。在 SAH 相关临床研究中,采用 ECLIA 法检测动脉瘤性 SAH 患者入院后 7 d 内的 S100B 水平和第 5~7 d 的 NSE 水平升高与 6 个月时神经功能预后不良显著相关 ($P<0.05$),第 5 d 的 S100B $>0.13\ \mu\text{g/L}$ 和第 7 d 的 NSE $>14.5\ \mu\text{g/L}$ 是预测神经功能预后不良的最佳阈值^[181]。动脉瘤性 SAH 后第 1、2 和 3 d 的血液 S100B (5.7 vs. 1.5 ng/mL, $P=0.031$) 和 NSE 水平 (6.1 vs. 1.4 ng/mL, $P=0.011$) 在死亡患者显著高于存活患者^[182]。SAH 后第 1~3 d 的血清 NfL 水平升高是患者 6 个月时神经功能预后不良 (mRS 评估) 的强预测指标 (OR=2.3, $P=0.04$)^[183]。

此外,新型生物标志物 NfL、GFAP 和 Tau 蛋白在 AIS 和 SAH 的功能预后评估方面显示出临床应用前景^[172, 184-187]。研究显示,急性前循环大血管闭塞性缺血性卒中患者血管内机械取栓治疗前、治疗后 2 h、24 h、48 h、72 h 和 3 个月的 GFAP、Tau 蛋白和 NfL 水平在至少 1 个时间点与 24 h NIHSS 评分和 3 个月 mRS 评分相关,其中 72 h 的 GFAP、48 h 的 Tau 蛋白和 3 个月的 NfL 水平与其相关性最好 (均 $P\leq 0.0001$),24 h 的 NIHSS 评分联合 48 h 的 GFAP、Tau 蛋白和 NfL 水平对于患者的神经功能预后具有良好的预测效果 (AUC 为 0.89)^[185]。同时,现有研究提示 MMP-9^[173] 及 PCT^[188, 189]、IL6 和 IL-8^[175] 等炎症相关标志物在 AIS 的功能预后评估中具有潜在应用价值。此外,有研究报道显示 microRNA 对脑卒中患者的预后具有潜在预测价值^[190]。UCH-L1、缺血修饰白蛋白、脂肪酸结合蛋白、C-反应蛋白、和肽素、TNF- α 等也被用于急性脑卒中的预后评估^[1, 191],但仍需大规模临床研究以评估其各自的敏感性和特异性,才可常规用于临床实践。

问题 15: AIS 后出血转化高危个体识别主要是根据临床经验,能否联合急性脑损伤标志物用于预测卒中后出血转化的发生风险?

推荐意见 15: MMP-9、S100B、NSE、NfL、GFAP 和 UCH-L1 等急性脑损伤标志物水平升高可能对 AIS 后出血转化发生有提示作用 (证据级别: 3; 推荐级别: B)。

脑梗死后出血转化是 AIS 后的常见并发症,可作为 AIS 自然病程的一部分,也可以在实施改善脑血循环疗法 (溶栓、血管内介入治疗、抗凝、抗血小板等) 后发生,与脑梗死预

后不良相关^[192]。早期识别出血转化的危险因素，有助于在实施再灌注和抗栓治疗前更好地选择治疗获益大于出血风险的患者，使治疗获益最大化和风险最小化^[193]。现有研究提示脑损伤标志物可能是与出血转化相关的危险因素，其中 S100B^[194]、NSE^[195]、NfL^[196]、GFAP^[197]和 UCH-L1^[180]水平被临床研究报道与 AIS 后出血转化发生相关。Meta 分析显示 MMP-9 对 AIS 后出血转化具有较高的预测价值，其 AUC 达 0.89，具有较高敏感性（85%）和特异性（79%）^[198]。然而，鉴于目前有限的研究证据，仍需通过更大样本、多中心研究进一步验证其应用价值。

基于目前 AIS 和 SAH 诊疗过程中的现有临床问题，急性脑损伤标志物在脑卒中中的应用价值和检测流程见图 7 和图 8。

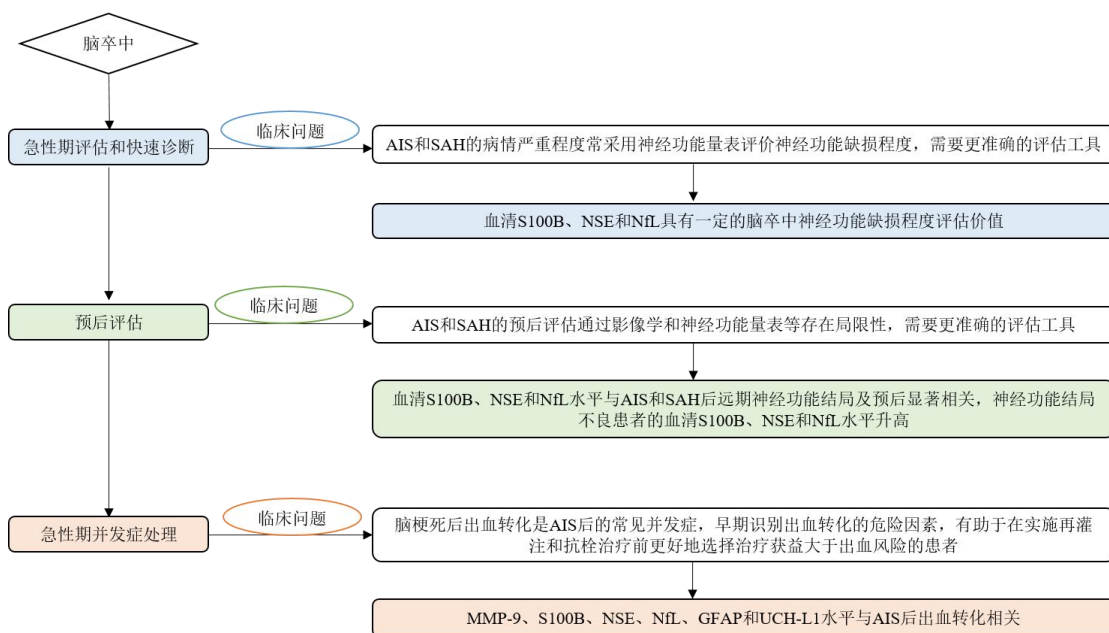


图 7 急性脑损伤标志物在脑卒中患者中的应用价值

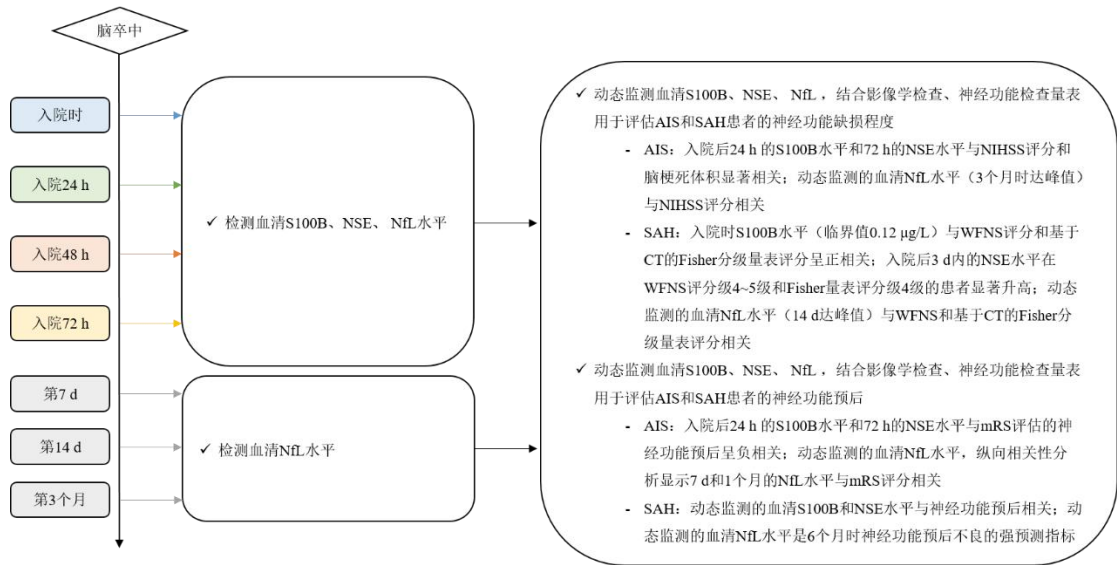


图8 脑卒中患者中急性脑损伤标志物的检测流程

3.5 急性中毒

问题 16：对急性中毒脑损伤严重程度和预后目前尚缺乏明确有效的评估手段，脑损伤标志物可否用于急性中毒脑损伤严重程度和预后评估？

推荐意见 16：S100B、NSE、NfL、UCH-L1 等脑损伤标志物在急性中毒脑损伤程度及预后评估方面显示出一定临床价值（证据级别：2；推荐级别：B）。

急性中毒可累及中枢神经系统导致脑损伤，如急性一氧化碳中毒主要导致脑缺氧性损伤，农药（如有机磷农药、百草枯、敌草快）和超过中毒量的药物（如镇静药、麻醉药）对中枢神经系统细胞具有毒性作用而引发脑损伤。目前尚无有效的方法早期预警急性中毒导致的脑损伤，并准确判断脑损伤严重程度。近年来，脑损伤标志物已经开始在急性一氧化碳中毒和有机磷中毒方面进行了探索。有研究报道，急性一氧化碳中毒昏迷患者入院时检测的 S100B 和 NSE 水平显著高于未昏迷者，提示两者与患者意识障碍程度显著相关^[199,200]。血清 S100B 和 NfL 水平均与急性一氧化碳中毒迟发性神经系统后遗症发生独立相关^[201,202]。系统性综述表明，早期血清 NSE 水平升高与急性一氧化碳中毒迟发性神经精神后遗症发生风险增加相关（ $P<0.001$ ）^[203]。此外，血清 UCH-L1 水平具有判断急性一氧化碳中毒严重程度及预后的潜在临床价值^[204]。急性有机磷中毒较严重者入院时的血清 S100B 水平高于严重程度较轻者，死亡患者的 S100B 水平高于存活患者^[205]。入院时血清 UCH-L1 水平是急性有机磷农药中毒后 30 d 认知功能障碍的独立预测因素^[206]。上述研究提示 S100B、NSE、NfL、UCH-L1 等急性脑损伤标志物可能是评估急性中毒脑损伤程度及预后评估的指标，但仍需进一步开展

大样本的高质量临床研究以验证其临床应用价值。

心脑血管、呼吸和代谢性疾病及癌症是当前威胁我国居民健康的主要疾病，防治任务艰巨。聚焦这“四大慢病”防治难题已被国家卫生健康委员会作为“科技创新 2030”国家重大科技项目下的重点专项，旨在推动这“四大慢病”领域的科技创新，提升我国重大疾病防治水平，助力健康中国建设。在心脑血管领域，脑损伤标志物对于脑卒中的病情严重程度和预后评估已在越来越多的临床研究中显示出具有重要临床意义。然而，目前脑损伤标志物用于代谢性疾病（如高钠血症）及其他急危重症如严重肝肾疾病（如肝性脑病、尿毒症）、呼吸系统急危重症（如急性呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭）的临床证据有限，其是否与继发性脑损伤发生发展相关及评估神经功能预后的临床价值有待进一步研究。

4 结语

急性脑损伤的精准化管理亟需突破传统评估模式的局限性。本共识系统梳理和总结了急性脑损伤标志物在疾病管理中的三大主要临床价值，包括早期预警、动态监测和预后评估。S100B 可于影像学改变前提示血脑屏障破坏，为超急性期干预争取时间窗；动态监测 S100B、NSE、NfL 等脑损伤标志物水平的时序特征，可为病情演变提供连续量化评估依据，且与远期神经功能预后显著相关，有利于制定个体化康复方案。本共识中急性脑损伤标志物的临床应用推荐见表 1。然而，脑损伤标志物临床应用仍面临检测标准化不足、颅外干扰因素等挑战。本共识倡导建立“影像学-生物标志物-临床量表”三位一体的评估体系，建议临床科室优先开展 S100B（mTBI 分诊）、NSE（CA 预后评估）等循证支持充分的检测项目。未来仍需通过多中心研究完善检测特异性时间和最佳阈值体系，探索新型标志物在脑损伤精准医疗中的应用潜力。

表 1 临床问题及推荐意见汇总

临床问题	推荐意见
问题 1: 急性脑损伤有哪些常用评估方法?	推荐意见 1: 临床上, 急性脑损伤常用的评估方法包括临床查体、颅脑影像学检查、评分量表和生物标志物检测。其中, 脑损伤标志物在解析脑损伤病理生理机制、监测病程演变及预测预后转归方面具有重要的临床应用价值。结合影像学检查使用时, 脑损伤标志物能够进一步提升脑损伤评估的准确性。
问题 2: 急性脑损伤评估有哪些常用的脑损伤标志物?	推荐意见 2: 急性脑损伤的诊断、病情分层和预后评估中常用的生物标志物包括颅内来源的 S100B 和 GFAP (反映星型胶质细胞损伤)、NSE 和 UCH-L1 (反映神经元胞体损伤)、NfL) 和 Tau 蛋白 (反映轴突损伤), 以及颅外来源的炎症相关标志物如 PCT 和异常表达的 microRNA。这些标志物能够反映脑损伤的不同病理生理机制, 有助于提高脑损伤的诊断精度、病情评估和预后预测。
问题 3: 对 mTBI 患者是否常规行颅脑 CT 检查仍存争议, 急性脑损伤标志物可否用于筛选低风险 mTBI 患者 (无需行 CT) ?	推荐意见 3.1: 建议血清 S100B 检测整合至 mTBI 患者的临床决策中, 以筛选低风险 mTBI 患者, 减少 CT 检查数量 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。 推荐意见 3.2: 对于无其他并发症危险因素的 mTBI 患者, 若伤后 6 h 内采用 ECLIA 法检测的 S100B < 0.1 μg/L, 可考虑不行 CT 检查并予以直接出院 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。
问题 4: 通常依据颅脑影像学、GCS 结合临床经验评估 TBI 严重程度, 能否联合急性脑损伤标志物进行评估?	推荐意见 4: 血清 S100B、NSE、NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白水平与 TBI 严重程度密切相关, 可联合 GCS、影像学以及其他实验室检测指标用于评估 TBI 严重程度以优化诊疗决策, 但其最佳检测时间点和阈值尚无共识, 建议进行动态监测 (证据级别: 3; 推荐级别: B)。
问题 5: TBI 患者继发性脑损伤需要综合颅脑影像学 and 临床评估结果进行早期识别, 急性脑损伤标志物可否用于预测继发性脑损伤?	推荐意见 5: S100B 水平降低后再次升高与 TBI 继发性脑损伤发生显著相关。对于重型 TBI 患者, 建议伤后动态监测 S100B 水平以早期识别继发性脑损伤 (证据级别: 4; 推荐级别: C)。
问题 6: 临床上常通过 GCS、GOS	推荐意见 6.1: S100B、NSE、NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白是 TBI 预后的独立预测因素, 可作为预后评估的补

和构建多因素临床预后模型评估 TBI 预后, 能否联合急性脑损伤标志物进行评估?

问题 7: 通过颅脑影像学 and 神经功能量表评估 CA 后脑损伤及其严重程度仍存在局限, 能否联合急性脑损伤标志物进行评估?

问题 8: CA 后神经功能预后尚无法通过临床评估、神经电生理或脑部影像学等任何一种方法进行单独准确评估, 该如何联合急性脑损伤标志物进行评估?

问题 9: CA 患者复苏后死亡风险较高, 急性脑损伤标志物可否用于预测患者死亡风险?

充指标 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。

推荐意见 6.2: 建议将 S100B、NSE、NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白与其他预后指标相结合, 以提高 TBI 预后预测模型的预测效能 (证据级别: 3; 推荐级别: B)。

推荐意见 7: S100B、NSE、NfL 水平与 CA 后脑损伤严重程度相关, 可作为 CA 患者脑损伤诊断和严重程度的补充评估指标, 但是最佳检测时间点和阈值尚无共识, 建议动态监测 (证据级别: 3; 推荐级别: B)。

推荐意见 8.1: 建议结合 CA 后 48 h 或 72 h 血清 NSE 水平与其他预后评估模型预测患者神经功能预后 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。

推荐意见 8.2: 建议使用 CA 后 24 h 血清 S100B 水平早期评估患者神经功能预后 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。

推荐意见 8.3: 建议动态监测 NSE 和 S100B 水平, 并与其他指标联合用于评估 CA 患者的神经功能预后 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。

推荐意见 8.4: NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白对 CA 患者神经功能预后评估均有较好价值, 但仍需大规模的临床研究以评估其各自的敏感性和特异性 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。

推荐意见 8.5: CA 患者入院时 NfL 水平对出院不良神经功能具有较高预测价值 (证据级别: 4; 推荐级别: C)。

推荐意见 8.6: CA 后 24 h、48 h 和 72 h, NfL 和 Tau 蛋白预测 6 个月不良神经功能预后均有较高价值, 其中 CA 后 48 h 的 NfL 预测价值最高 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。

推荐意见 8.7: CA 后 72~96 h 的 Tau 蛋白预测患者出院时不良神经功能预后的效能较高 (证据级别: 3; 推荐级别: B)。

推荐意见 9.1: NSE 和 S100B 可用于预测 CA 患者出院存活率, 但是最佳检测时间点和阈值尚无共识, 建议动态监测变化 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。

推荐意见 9.2: NfL 具有良好的 CA 后死亡风险预测潜力 (证据级别: 3; 推荐级别: B)。

推荐意见 9.3: IL-6、PCT 等炎症相关标志物可联合其他预后评价指标, 以提高 CA 后死亡风险预测效能 (证据级别:

<p>问题 10: SAE 目前尚缺乏早期特异性诊断方法, 急性脑损伤标志物是否可用于 SAE 诊断?</p>	<p>3; 推荐级别: B)。</p> <p>推荐意见 10.1: S100B 相比 NSE 对 SAE 具有更高的诊断价值, 建议动态监测其水平变化 (证据级别: 2; 推荐级别: B)</p> <p>推荐意见 10.2: 血清 NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白对于 SAE 具有潜在的诊断价值 (证据级别: 3; 推荐级别: B)</p> <p>推荐意见 10.3: 建议将 IL-6、IL-10 及血钠等标志物用于 SAE 的早期辅助诊断 (证据级别: 4; 推荐级别: C)。</p>
<p>问题 11: 脓毒症谵妄持续时间和严重程度是患者长期认知损害发生的预测因素, 目前对其尚缺乏特异性评估手段, 急性脑损伤标志物是否可联合用于脓毒症谵妄预测?</p>	<p>推荐意见 11.1: S100B、NSE 和 NfL 可作为脓毒症患者的谵妄发生预测指标 (证据级别: 3; 推荐级别: B)</p> <p>推荐意见 11.2: IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF-α 等炎症相关标志物可用于协助评估脓毒症治疗愈后转归和预测谵妄发生风险 (证据级别: 3; 推荐级别: C)。</p>
<p>问题 12: 神经系统检查、脑电图和脑部影像学等对脓毒症及 SAE 患者的预后评估效能不足, 急性脑损伤标志物是否可联合用于相关预后评估?</p>	<p>推荐意见 12.1: S100B 和 NSE 对脓毒症及 SAE 患者的预后评估具有一定的临床应用价值, 可作为脓毒症及 SAE 的预后评估指标 (证据级别: 2; 推荐级别: B)</p> <p>推荐意见 12.2: IL-6、IL-8、IL-10 和 TNF-α, 血钠, 血乳酸等标志物可联合用于评估脓毒症治疗愈后转归和预后 (证据级别: 3; 推荐级别: C)。</p> <p>推荐意见 12.3: 血清 NfL、GFAP、UCH-L1 和 Tau 蛋白对脓毒症及 SAE 患者预后具有潜在的预测价值 (证据级别: 3; 推荐级别: C)</p>
<p>问题 13: 脑卒中病情严重程度常采用神经功能评价量表评估神经功能缺损程度, 能否联合急性脑损伤标志物进行评估?</p>	<p>推荐意见 13: S100B、NSE 和 NfL 可辅助评估 AIS 和 SAH 的神经功能缺损程度, 但最佳检测时间点和阈值尚无共识, 建议进行动态监测, 并结合影像学检查、神经功能检查量表用于协助诊疗决策 (证据级别: 2; 推荐级别: B)。</p>
<p>问题 14: 采用脑部影像学和神经功</p>	<p>推荐意见 14: S100B、NSE 和 NfL 水平升高与 AIS 和 SAH 的神经功能预后不良密切相关, 可作为 AIS 和 SAH 的预</p>

能量表等评估脑卒中神经功能预后仍存在局限性，能否联合急性脑损伤标志物进行评估？

后评估指标，但是最佳检测时间点和阈值，建议进行动态监测，并结合影像学检查、神经功能检查量表用于评估患者的预后（证据级别：2；推荐级别：B）。

问题 15：AIS 后出血转化高危个体识别主要是根据临床经验，能否联合急性脑损伤标志物用于预测卒中后出血转化的发生风险？

推荐意见 15：MMP-9、S100B、NSE、NfL、GFAP 和 UCH-L1 等急性脑损伤标志物水平升高可能对 AIS 后出血转化发生有提示作用（证据级别：3；推荐级别：B）。

问题 16：对急性中毒脑损伤严重程度和预后目前尚缺乏明确有效的评估手段，脑损伤标志物可否用于急性中毒脑损伤严重程度和预后评估？

推荐意见 16：S100B、NSE、NfL、UCH-L1 等脑损伤标志物在急性中毒脑损伤程度及预后评估方面显示出一定临床价值（证据级别：2；推荐级别：B）

注：TBI，创伤性颅脑损伤；CA，心脏骤停；S100B，S100 钙结合蛋白 B；NSE，神经元特异性烯醇化酶；NfL，神经丝轻链；GFAP，胶质纤维酸性蛋白；UCH-L1，泛素 C 末端水解酶-L1；mTBI，轻型创伤性颅脑损伤；ECLIA，电化学发光免疫分析法；GCS，格拉斯哥昏迷量表；GOS，格拉斯哥预后评分；SAE，脓毒症相关性脑病；IL，白细胞介素；TNF，肿瘤坏死因子；AIS，急性缺血性脑卒中；SAH，蛛网膜下腔出血；MMP-9，基质金属蛋白酶-9

表 2 急性脑损伤标志物的临床应用推荐

急性脑损伤标志物（颅内来源）	临床应用
反映星型胶质细胞损伤	
S100B	<p>TBI:</p> <ul style="list-style-type: none"> · 筛选低风险 mTBI 患者，减少 CT 检查数量 · 与 TBI 严重程度密切相关，可联合 GCS、影像学以及其他实验室检测指标用于评估 TBI 严重程度以优化诊疗决策

策

- 动态监测以及时发现重型 TBI 患者伤后的继发性脑损伤
- 是 TBI 预后的独立预测因素，可作为预后评估的补充指标；结合其他预后指标，有助于提高 TBI 预后预测模型的预测效能

CA:

- 可作为 CA 患者脑损伤诊断和严重程度的补充评估指标。
- CA 后 24 h 血清 S100B 水平可用于早期评估神经功能预后，并与其他指标联合用于评估 CA 患者的神经功能预后
- 可用于预测 CA 患者出院存活率

SAE:

- 对 SAE 具有高的诊断价值、可作为脓毒症患者的谵妄发生预测指标和脓毒症及 SAE 的预后评估指标

脑卒中:

- 辅助评估 AIS 和 SAH 的神经功能缺损程度和神经功能预后，并结合影像学检查、神经功能检查量表用于协助诊疗决策

急性中毒:

- 在急性中毒脑损伤程度及预后评估方面显示出一定临床价值

GFAP

TBI:

- 与 TBI 严重程度密切相关，可联合 GCS、影像学以及其他实验室检测指标用于评估 TBI 严重程度以优化诊疗决策
- 是 TBI 预后的独立预测因素，可作为预后评估的补充指标；结合其他预后指标，有助于提高 TBI 预后预测模型的预测效能

CA:

- GFAP 对 CA 患者神经功能预后评估有较好价值，但仍需大规模的临床研究以评估其各自的敏感性和特异性

SAE:

- 对于 SAE 具有潜在的诊断价值
-

-
- 对脓毒症及 SAE 患者预后具有潜在的预测价值
-

反映神经元胞体损伤

NSE

TBI:

- 与 TBI 严重程度密切相关，可联合 GCS、影像学以及其他实验室检测指标用于评估 TBI 严重程度以优化诊疗决策
- 是 TBI 预后的独立预测因素，可作为预后评估的补充指标；结合其他预后指标，有助于提高 TBI 预后预测模型的预测效能

CA:

- 可作为 CA 患者脑损伤诊断和严重程度的补充评估指标
- 结合 48 h 或 72 h 的血清 NSE 水平与其他预后评估模型预测患者神经功能预后，并与其他指标联合用于评估 CA 患者的神经功能预后
- 可用于预测 CA 患者出院存活率

SAE:

- 对 SAE 有诊断价值，可作为脓毒症患者的谵妄发生预测指标和脓毒症及 SAE 的预后评估指标

脑卒中:

- 辅助评估 AIS 和 SAH 的神经功能缺损程度和神经功能预后，并结合影像学检查、神经功能检查量表用于协助诊疗决策

急性中毒:

- 在急性中毒脑损伤程度及预后评估方面显示出一定临床价值
-

UCH-L1

TBI:

- 与 TBI 严重程度密切相关，可联合 GCS、影像学以及其他实验室检测指标用于评估 TBI 严重程度以优化诊疗决策
- 是 TBI 预后的独立预测因素，可作为预后评估的补充指标；结合其他预后指标，有助于提高 TBI 预后预测模型的预测效能

CA:

-
- 对 CA 患者神经功能预后评估有较好价值，但仍需大规模的临床研究以评估其各自的敏感性和特异性

SAE:

- 对于 SAE 具有潜在的诊断价值
- 对脓毒症及 SAE 患者预后具有潜在的预测价值

急性中毒:

- 在急性中毒脑损伤程度及预后评估方面显示出一定临床价值
-

反映轴突损伤

NfL

TBI:

- 与 TBI 严重程度密切相关，可联合 GCS、影像学以及其他实验室检测指标用于评估 TBI 严重程度以优化诊疗决策
- 是 TBI 预后的独立预测因素，可作为预后评估的补充指标；结合其他预后指标，有助于提高 TBI 预后预测模型的预测效能

CA:

- 可作为 CA 患者脑损伤诊断和严重程度的补充评估指标
- 患者入院时 NfL 水平对出院不良神经功能具有较高预测价值，CA 后 24 h、48 h 和 72 h 的 NfL 预测 6 个月不良神经功能预后有较高价值
- NfL 具有良好的 CA 后死亡风险预测潜力

SAE:

- 对于 SAE 具有潜在的诊断价值
- 可作为脓毒症患者的谵妄发生预测指标
- 对脓毒症及 SAE 患者预后具有潜在的预测价值

脑卒中:

- 辅助评估 AIS 和 SAH 的神经功能缺损程度和神经功能预后，并结合影像学检查、神经功能检查量表用于协助诊疗决策
-

急性中毒:

- 在急性中毒脑损伤程度及预后评估方面显示出一定临床价值
-

Tau 蛋白**TBI:**

- 与 TBI 严重程度密切相关，可联合 GCS、影像学以及其他实验室检测指标用于评估 TBI 严重程度以优化诊疗决策
- 是 TBI 预后的独立预测因素，可作为预后评估的补充指标；结合其他预后指标，有助于提高 TBI 预后预测模型的预测效能

CA:

- CA 后 24 h、48 h 和 72 h 的 Tau 蛋白预测 6 个月不良神经功能预后有较高价值；CA 后 72~96 h 的 Tau 蛋白预测患者出院时不良神经功能预后的效能较高

SAE:

- 对于 SAE 具有潜在的诊断价值
 - 对脓毒症及 SAE 患者预后具有潜在的预测价值
-

注：S100B，S100 钙结合蛋白 B；TBI，创伤性颅脑损伤；mTBI，轻度创伤性颅脑损伤；GCS，格拉斯哥昏迷量表；CA，心脏骤停；SAE，脓毒症相关性脑病；AIS，急性缺血性脑卒中；SAH，蛛网膜下腔出血；NSE，神经元特异性烯醇化酶；NfL，神经丝轻链；GFAP，胶质纤维酸性蛋白；UCH-L1，泛素 C 末端水解酶-L1

附表 1 OCEBM 证据分级 (2011 年版)

临床问题	证据等级				
	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
疾病或事件的发生率	在疾病或事件发生的当地和当前进行的随机抽样调查	与事发地情况有可比性的若干其他情形下	当地的非随机样本调查	病例系列	无

	(或人口普查)	进行抽样调查的系统评价			
诊断或监测的准确性	采用同一参考标准并应用盲法的横断面研究的系统评价	采用同一参考标准并应用盲法的横断面研究	非连续病例研究,或采用非同一参考标准的研究	病例对照研究;或低质量的或采用了非独立的参考标准的研究	基于机制的推理
预后或自然病程	起始队列研究的系统评价	起始队列研究	队列研究或随机试验的对照组	病例系列、病例对照研究或低质量的前瞻性队列研究	无
治疗获益(干预效果)	随机试验或单病例试验的系统评价	随机试验或具有显著效果的观察性研究	非随机对照队列或随访研究	病例系列、病例对照研究或历史对照研究	基于机制的推理
治疗常见危害(治疗风险)	随机试验的系统评价、巢式病例对照研究的系统评价,针对被研究患者的单病例随机对照试验,或具有显著效果的观察性研究	单个随机试验或具有显著效果的观察性研究	非随机对照队列或随访研究(上市后监测),前提是研究样本量足以判断某危害为常见或罕见危害,随访时间应足以确定长期危害	病例系列、病例对照研究或历史对照研究	基于机制的推理
治疗少见危害(治疗风险)	随机试验或单病例试验的系统评价	随机试验或具有显著效果的观察性研究	非随机对照队列或随访研究(上市后监测),前提是研究样本量足以判断某危害为常见或罕见危害,随访时间应足以确定长期危害	病例系列、病例对照研究或历史对照研究	基于机制的推理
疾病筛查	随机试验的系统评价	随机试验	非随机对照队列或随访研究	病例系列、病例对照研究或历史对照研究	基于机制的推理

注：证据级别可根据研究质量、不精确性、间接性（所引用研究的对象、干预、对照和结局与共识推荐意见所涉及的不匹配）、效应量小而降级，也可根据效应量显著或非常显著而升级

附表 2 OCEBM 推荐强度标准（2011 年版）

推荐级别	描述
A	证据级别为 1 的一致研究
B	证据级别为 2、3 的一致研究；证据级别为 1 的间接研究
C	证据级别为 4 的一致研究；证据级别为 2、3 的间接研究
D	证据级别为 5 的研究或任何级别的 _{不一致或不确定的研究}

执笔人：姚鹏（四川大学华西医院）、郑梓煜（中山大学附属第一医院）、胡鑫（四川大学华西医院）

共识专家组成员（按姓氏汉语拼音字母排序）：曹炬（重庆医科大学附属第一医院）、曹钰（四川大学华西医院）、陈旭岩（清华大学附属北京清华长庚医院）、陈锋（福建省立医院）、陈宏毅（福建省立医院）、陈之光（中国医科大学附属盛京医院）、杜工亮（陕西省人民医院西咸院区）、邓颖（哈尔滨医科大学附属第二医院）、窦清理（深圳市宝安区人民医院）、龚平（北京大学深圳医院）、郭睿（重庆医科大学附属第一医院）、贺勇（四川大学华西医院）、胡北（广东省人民医院）、何小军（浙江大学医学院附属第二医院）、蒋龙元（中山大学孙逸仙纪念医院）、赖晓霏（重庆医科大学附属第一医院）、兰超（郑州大学第一附属医院）、李湘民（中南大学湘雅医院）、李燕（山西医科大学第二医院）、李宏伟（曲靖市第一人民医院）、李铁刚（中国医科大学附属盛京医院）、梁璐（河北大学附属医院）、刘明华（陆军军医大学第一附属医院）、卢中秋（温州医科大学附属第一医院）、马青变（北京大学第三医院）、马潞（四川大学华西医院）、毛恩强（上海交通大学医学院附属瑞金医院）、聂时南（中国人民解放军东部战区总医院）、倪军（南京大学医学院附属鼓楼医院）、欧阳艳红（海南省人民医院）、裴俏（中国急救医学杂志）、裴红红（西安交通大学第二附属医院）、潘曙明（上海交通大学医学院附属新华医院）、宋伟（四川大学华西医院）、宋艳丽（上海市同济医院）、宋志俊（邢台医学院附属医院）、孙明伟（四川省人民医院）、单爱军（香港大学深圳医院）、唐建国（上海市第五人民医院）、田兆兴（北京积水潭医院）、屠苏（无锡市第二人民医院）、吴利东（南昌大学第二附属医院）、王彤（中山大学附属第八医院）、王青（南方医科大学珠江医院）、王彦军（西安市红会医院）、王永（徐州医科大学附属医院）、魏平波（绵竹市中医医院）、谢筱琪（四川大学华西医院）、邢金燕（青岛大学附属医院）、徐军（北京协和医院）、徐银海（徐州医科大学附属医院）、熊艳（南方医科大学南方医院）、闫乐媛（解放军总医院第四医学中心）、余海放（四川大学华西医院）、于学忠（北京协和医院）、詹红（中山大学附属第一医院）、尹文（空军军医大学西京医院）、杨立山（宁夏医科大学总医院）、张新超（北京医院）、张建锋（广西医科大学附属武鸣医院）、张式鸿（中山大学附属第一医院）、赵晓东（中国人民解放军总医院第四医学中心）、赵龙（川北医学院附属医院）、朱海燕（中国人民解放军总医院）、周宁（湛江中心人民医院）

参考文献

- [1] Huang Y, Wang Z, Huang ZX, et al. Biomarkers and the outcomes of ischemic stroke[J]. *Front Mol Neurosci*, 2023,16:1171101. DOI: 10.3389/fnmol.2023.1171101.
- [2] Humaloja J, Ashton NJ, Skrifvars MB. Brain Injury Biomarkers for Predicting Outcome After Cardiac Arrest[J]. *Crit Care*, 2022,26(1):81. DOI: 10.1186/s13054-022-03913-5.
- [3] Shahim P, Zetterberg H. Neurochemical Markers of Traumatic Brain Injury: Relevance to Acute Diagnostics, Disease Monitoring, and Neuropsychiatric Outcome Prediction[J]. *Biol Psychiatry*, 2022,91(5):405-412. DOI: 10.1016/j.biopsych.2021.10.010.
- [4] Pei M, Yang Y, Zhang C, et al. Role of serum neuron-specific enolase levels in the early diagnosis and prognosis of sepsis-associated encephalopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2024,15:1353063. DOI: 10.3389/fneur.2024.1353063.
- [5] Hu J, Xie S, Li W, et al. Diagnostic and prognostic value of serum S100B in sepsis-associated encephalopathy: A systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2023,14:1102126. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1102126.
- [6] Zhang Y, Gao N, Wang Y, et al. Association between serum neuron-specific enolase at admission and the risk of delayed neuropsychiatric sequelae in adults with carbon monoxide poisoning: A meta-analysis[J]. *Biomol Biomed*, 2024. DOI: 10.17305/bb.2024.10757.
- [7] Liu H, Zhang Y, Ren YB, et al. Serum S100B level may be correlated with carbon monoxide poisoning[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015,27(1):69-75. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.04.027.
- [8] Riker RR, Fugate JE. Clinical monitoring scales in acute brain injury: assessment of coma, pain, agitation, and delirium[J]. *Neurocrit Care*, 2014,21 Suppl 2:S27-37. DOI: 10.1007/s12028-014-0025-5.
- [9] Peacock SH, Tomlinson AD. Multimodal Neuromonitoring in Neurocritical Care[J]. *AACN Adv Crit Care*, 2018,29(2):183-194. DOI: 10.4037/aacnacc2018632.
- [10] 付俊鲜, 杨光路, 多红英. 急性脑损伤患儿血清 S100 β 、NSE 水平变化及临床意义[J]. *中国医师杂志*, 2021,23(08):1181-1185,1191.
- [11] Group OLoEW. Oxford center for evidence-based medicine 2011 levels of evidence [EB/OL]. (2020-01-07) [2024-06-24] [Available from: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebm-levels-of-evidence>.

- [12] 李肖亮, 单爱军, 杜波, et al. 急危重症患者继发性脑损伤救治中脑保护的研究进展[J]. 中华危重症医学杂志 (电子版), 2011,4(1):47-52. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2011.01.010.
- [13] 中国医师协会急诊医师分会, 中国医药教育协会急诊医学专业委员会, 成人急危重症脑损伤患者目标温度管理临床实践专家共识组. 成人急危重症脑损伤患者目标温度管理临床实践专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2019,28(3):282-291. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.03.003.
- [14] Hossain I, Marklund N, Czeiter E, et al. Blood biomarkers for traumatic brain injury: A narrative review of current evidence[J]. Brain Spine, 2024,4:102735. DOI: 10.1016/j.bas.2023.102735.
- [15] Quintairos A, Pilcher D, Salluh JIF. ICU scoring systems[J]. Intensive Care Med, 2023,49(2):223-225. DOI: 10.1007/s00134-022-06914-8.
- [16] Zhang H, Wang J, Qu Y, et al. Brain injury biomarkers and applications in neurological diseases[J]. Chin Med J (Engl), 2025,138(1):5-14. DOI: 10.1097/cm9.0000000000003061.
- [17] Kim DS, Kim GW. Biofluid-based Biomarkers in Traumatic Brain Injury: A Narrative Review[J]. Brain Neurorehabil, 2024,17(1):e8. DOI: 10.12786/bn.2024.17.e8.
- [18] 冯华, 陈渝杰, 黄苏娜. 生物标志物在创伤性颅脑损伤救治中的应用现状及展望[J]. 中华神经医学杂志, 2022,21(1):2-5. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20210902-00567.
- [19] Diaz-Arrastia R, Shahim P, Sandsmark DK. Molecular biomarkers in the neurological ICU: is there a role?[J]. Curr Opin Crit Care, 2020,26(2):103-108. DOI: 10.1097/mcc.0000000000000703.
- [20] 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). DOI: 10.3390/ijms24076602.
- [21] Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury[J]. Acta Neurochir (Wien), 2017,159(2):209-225. DOI: 10.1007/s00701-016-3046-3.
- [22] Stroick M, Fatar M, Ragoschke-Schumm A, et al. Protein S-100B--a prognostic marker for cerebral damage[J]. Curr Med Chem, 2006,13(25):3053-3060. DOI: 10.2174/092986706778521751.
- [23] Deckers EA, Kruijff S, Brouwers AH, et al. The association between active tumor volume, total lesion glycolysis and levels of S-100B and LDH in stage IV melanoma patients[J]. Eur J Surg

Oncol, 2020,46(11):2147-2153. DOI: 10.1016/j.ejso.2020.07.011.

[24] Kawata K, Liu CY, Merkel SF, et al. Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring?[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016,68:460-473. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.009.

[25] Diaz-Arrastia R, Wang KK, Papa L, et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 and glial fibrillary acidic protein[J]. *J Neurotrauma*, 2014,31(1):19-25. DOI: 10.1089/neu.2013.3040.

[26] Papa L, Brophy GM, Welch RD, et al. Time Course and Diagnostic Accuracy of Glial and Neuronal Blood Biomarkers GFAP and UCH-L1 in a Large Cohort of Trauma Patients With and Without Mild Traumatic Brain Injury[J]. *JAMA Neurol*, 2016,73(5):551-560. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0039.

[27] Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A, et al. Serial Sampling of Serum Protein Biomarkers for Monitoring Human Traumatic Brain Injury Dynamics: A Systematic Review[J]. *Front Neurol*, 2017,8:300. DOI: 10.3389/fneur.2017.00300.

[28] Babkina AS, Lyubomudrov MA, Golubev MA, et al. Neuron-Specific Enolase-What Are We Measuring?[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(9). DOI: 10.3390/ijms25095040.

[29] Gong B, Leznik E. The role of ubiquitin C-terminal hydrolase L1 in neurodegenerative disorders[J]. *Drug News Perspect*, 2007,20(6):365-370. DOI: 10.1358/dnp.2007.20.6.1138160.

[30] Brophy GM, Mondello S, Papa L, et al. Biokinetic analysis of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids[J]. *J Neurotrauma*, 2011,28(6):861-870. DOI: 10.1089/neu.2010.1564.

[31] Khalil M, Teunissen CE, Lehmann S, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders - towards clinical application[J]. *Nat Rev Neurol*, 2024,20(5):269-287. DOI: 10.1038/s41582-024-00955-x.

[32] Hier DB, Obafemi-Ajayi T, Thimgan MS, et al. Blood biomarkers for mild traumatic brain injury: a selective review of unresolved issues[J]. *Biomark Res*, 2021,9(1):70. DOI: 10.1186/s40364-021-00325-5.

[33] Posti JP, Tenovuo O. Blood-based biomarkers and traumatic brain injury-A clinical perspective[J]. *Acta Neurol Scand*, 2022,146(4):389-399. DOI: 10.1111/ane.13620.

[34] Hossain I, Blennow K, Posti JP, et al. Tau as a fluid biomarker of concussion and neurodegeneration[J]. *Concussion*, 2022,7(2):Cnc98. DOI: 10.2217/cnc-2022-0004.

- [35] Ni P, Qiao Y, Tong W, et al. Associations between serum tau, neurological outcome, and cognition following traumatic brain injury[J]. *Neurol India*, 2020,68(2):462-467. DOI: 10.4103/0028-3886.284380.
- [36] Mavroudis I, Ciobica A, Balmus IM, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Inflammatory Biomarkers in Mild Traumatic Brain Injury[J]. *Biomedicines*, 2024,12(2). DOI: 10.3390/biomedicines12020293.
- [37] Quillinan N, Herson PS, Traystman RJ. Neuropathophysiology of Brain Injury[J]. *Anesthesiol Clin*, 2016,34(3):453-464. DOI: 10.1016/j.anclin.2016.04.011.
- [38] Maas AIR, Menon DK, Manley GT, et al. Traumatic brain injury: progress and challenges in prevention, clinical care, and research[J]. *Lancet Neurol*, 2022,21(11):1004-1060. DOI: 10.1016/s1474-4422(22)00309-x.
- [39] Gao G, Wu X, Feng J, et al. Clinical characteristics and outcomes in patients with traumatic brain injury in China: a prospective, multicentre, longitudinal, observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2020,19(8):670-677. DOI: 10.1016/s1474-4422(20)30182-4.
- [40] Jiang JY, Gao GY, Feng JF, et al. Traumatic brain injury in China[J]. *Lancet Neurol*, 2019,18(3):286-295. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30469-1.
- [41] Valente JH, Anderson JD, Paolo WF, et al. Clinical Policy: Critical Issues in the Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Mild Traumatic Brain Injury: Approved by ACEP Board of Directors, February 1, 2023 Clinical Policy Endorsed by the Emergency Nurses Association (April 5, 2023)[J]. *Ann Emerg Med*, 2023,81(5):e63-e105. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2023.01.014.
- [42] 何磊磊, 丁礼, 陆士奇, et al. 轻度创伤性脑损伤评估及管理的研究进展[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016,25(7):959-963,964. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.07.025.
- [43] Silvestro S, Raffaele I, Quartarone A, et al. Innovative Insights into Traumatic Brain Injuries: Biomarkers and New Pharmacological Targets[J]. *Int J Mol Sci*, 2024,25(4). DOI: 10.3390/ijms25042372.
- [44] Undén J, Romner B. Can low serum levels of S100B predict normal CT findings after minor head injury in adults?: an evidence-based review and meta-analysis[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2010,25(4):228-240. DOI: 10.1097/HTR.0b013e3181e57e22.
- [45] Allouchery G, Moustafa F, Roubin J, et al. Clinical validation of S100B in the management

of a mild traumatic brain injury: issues from an interventional cohort of 1449 adult patients[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2018,56(11):1897-1904. DOI: 10.1515/cclm-2018-0471.

[46] Laribi S, Kansao J, Borderie D, et al. S100B blood level measurement to exclude cerebral lesions after minor head injury: the multicenter STIC-S100 French study[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014,52(4):527-536. DOI: 10.1515/cclm-2013-0621.

[47] Mondello S, Sorinola A, Czeiter E, et al. Blood-Based Protein Biomarkers for the Management of Traumatic Brain Injuries in Adults Presenting to Emergency Departments with Mild Brain Injury: A Living Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Neurotrauma*, 2021,38(8):1086-1106. DOI: 10.1089/neu.2017.5182.

[48] Heidari K, Vafaee A, Rastekenari AM, et al. S100B protein as a screening tool for computed tomography findings after mild traumatic brain injury: Systematic review and meta-analysis[J]. *Brain Inj*, 2015,29(10):1146-1157. DOI: 10.3109/02699052.2015.1037349.

[49] Undén J, Ingebrigtsen T, Romner B. Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update[J]. *BMC Med*, 2013,11:50. DOI: 10.1186/1741-7015-11-50.

[50] Jagoda AS, Bazarian JJ, Bruns JJ, Jr., et al. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting[J]. *Ann Emerg Med*, 2008,52(6):714-748. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2008.08.021.

[51] Undén L, Calcagnile O, Undén J, et al. Validation of the Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate traumatic brain injury in adults[J]. *BMC Med*, 2015,13:292. DOI: 10.1186/s12916-015-0533-y.

[52] Calcagnile O, Anell A, Undén J. The addition of S100B to guidelines for management of mild head injury is potentially cost saving[J]. *BMC Neurol*, 2016,16(1):200. DOI: 10.1186/s12883-016-0723-z.

[53] Posti JP, Takala RS, Runtti H, et al. The Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein and Ubiquitin C-Terminal Hydrolase-L1 During the First Week After a Traumatic Brain Injury: Correlations With Clinical and Imaging Findings[J]. *Neurosurgery*, 2016,79(3):456-464. DOI: 10.1227/neu.0000000000001226.

[54] Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY, et al. Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI

- study[J]. *EBioMedicine*, 2020,56:102785. DOI: 10.1016/j.ebiom.2020.102785.
- [55] Whitehouse DP, Monteiro M, Czeiter E, et al. Relationship of admission blood proteomic biomarkers levels to lesion type and lesion burden in traumatic brain injury: A CENTER-TBI study[J]. *EBioMedicine*, 2022,75:103777. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103777.
- [56] Koivikko P, Posti JP, Mohammadian M, et al. Potential of heart fatty-acid binding protein, neurofilament light, interleukin-10 and S100 calcium-binding protein B in the acute diagnostics and severity assessment of traumatic brain injury[J]. *Emerg Med J*, 2022,39(3):206-212. DOI: 10.1136/emermed-2020-209471.
- [57] Johnson NH, Hadad R, Taylor RR, et al. Inflammatory Biomarkers of Traumatic Brain Injury[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022,15(6). DOI: 10.3390/ph15060660.
- [58] 张连钰, 张发斌, 白焕英, et al. 高原地区颅脑损伤患者血清降钙素原水平与病情严重程度及预后的关联研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2024,36(1):56-61. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230425-00317.
- [59] 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.
- [60] 《加重继发性脑损伤危险因素防治专家共识》专家组. 颅脑创伤后加重继发性脑损伤的危险因素防治专家共识 [J]. *临床神经外科杂志*, 2020,17(3):241-249,253. DOI: 10.3969/j.issn.1672-7770.2020.03.001.
- [61] Raabe A, Seifert V. Protein S-100B as a serum marker of brain damage in severe head injury: preliminary results[J]. *Neurosurg Rev*, 2000,23(3):136-138. DOI: 10.1007/pl00011944.
- [62] Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. Secondary peaks of S100B in serum relate to subsequent radiological pathology in traumatic brain injury[J]. *Neurocrit Care*, 2014,20(2):217-229. DOI: 10.1007/s12028-013-9916-0.
- [63] Stein DM, Lindell AL, Murdock KR, et al. Use of serum biomarkers to predict cerebral hypoxia after severe traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2012,29(6):1140-1149. DOI: 10.1089/neu.2011.2149.
- [64] Gao J, Zheng Z. Development of prognostic models for patients with traumatic brain injury: a systematic review[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015,8(11):19881-19885.
- [65] Mercier E, Boutin A, Lauzier F, et al. Predictive value of S-100 β protein for prognosis in

patients with moderate and severe traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis[J]. *Bmj*, 2013,346:f1757. DOI: 10.1136/bmj.f1757.

[66] Korley FK, Jain S, Sun X, et al. Prognostic value of day-of-injury plasma GFAP and UCH-L1 concentrations for predicting functional recovery after traumatic brain injury in patients from the US TRACK-TBI cohort: an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2022,21(9):803-813. DOI: 10.1016/s1474-4422(22)00256-3.

[67] Shemilt M, Boutin A, Lauzier F, et al. Prognostic Value of Glial Fibrillary Acidic Protein in Patients With Moderate and Severe Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Crit Care Med*, 2019,47(6):e522-e529. DOI: 10.1097/ccm.0000000000003728.

[68] Cheng F, Yuan Q, Yang J, et al. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014,9(9):e106680. DOI: 10.1371/journal.pone.0106680.

[69] Shahim P, Gren M, Liman V, et al. Serum neurofilament light protein predicts clinical outcome in traumatic brain injury[J]. *Sci Rep*, 2016,6:36791. DOI: 10.1038/srep36791.

[70] Hossain I, Mohammadian M, Takala RSK, et al. Early Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein and Neurofilament Light Protein in Predicting the Outcome of Mild Traumatic Brain Injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019,36(10):1551-1560. DOI: 10.1089/neu.2018.5952.

[71] Thelin E, Al Nimer F, Frostell A, et al. A Serum Protein Biomarker Panel Improves Outcome Prediction in Human Traumatic Brain Injury[J]. *J Neurotrauma*, 2019,36(20):2850-2862. DOI: 10.1089/neu.2019.6375.

[72] Gonzalez-Ortiz F, Dulewicz M, Ashton NJ, et al. Association of Serum Brain-Derived Tau With Clinical Outcome and Longitudinal Change in Patients With Severe Traumatic Brain Injury[J]. *JAMA Netw Open*, 2023,6(7):e2321554. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.21554.

[73] Åkerlund CAI, Holst A, Bhattacharyay S, et al. Clinical descriptors of disease trajectories in patients with traumatic brain injury in the intensive care unit (CENTER-TBI): a multicentre observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2024,23(1):71-80. DOI: 10.1016/s1474-4422(23)00358-7.

[74] Hossain I, Mohammadian M, Maanpää HR, et al. Plasma neurofilament light admission levels and development of axonal pathology in mild traumatic brain injury[J]. *BMC Neurol*, 2023,23(1):304. DOI: 10.1186/s12883-023-03284-6.

- [75] Graham NSN, Zimmerman KA, Moro F, et al. Axonal marker neurofilament light predicts long-term outcomes and progressive neurodegeneration after traumatic brain injury[J]. *Sci Transl Med*, 2021,13(613):eabg9922. DOI: 10.1126/scitranslmed.abg9922.
- [76] Helmrich I, Czeiter E, Amrein K, et al. Incremental prognostic value of acute serum biomarkers for functional outcome after traumatic brain injury (CENTER-TBI): an observational cohort study[J]. *Lancet Neurol*, 2022,21(9):792-802. DOI: 10.1016/s1474-4422(22)00218-6.
- [77] Richter S, Czeiter E, Amrein K, et al. Prognostic Value of Serum Biomarkers in Patients With Moderate-Severe Traumatic Brain Injury, Differentiated by Marshall Computer Tomography Classification[J]. *J Neurotrauma*, 2023,40(21-22):2297-2310. DOI: 10.1089/neu.2023.0029.
- [78] Wang R, Hua Y, He M, et al. Prognostic Value of Serum Procalcitonin Based Model in Moderate to Severe Traumatic Brain Injury Patients[J]. *J Inflamm Res*, 2022,15:4981-4993. DOI: 10.2147/jir.S358621.
- [79] Ooi SZY, 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.
- [80] Roggero EG, Rocchetti NS, Torresán GV, et al. Serum interleukin-6 may predict brain death development after severe traumatic brain injury[J]. *Clin Transplant*, 2022,36(6):e14653. DOI: 10.1111/ctr.14653.
- [81] Lee S, Hwang H, Yamal JM, et al. IMPACT probability of poor outcome and plasma cytokine concentrations are associated with multiple organ dysfunction syndrome following traumatic brain injury[J]. *J Neurosurg*, 2019,131(6):1931-1937. DOI: 10.3171/2018.8.Jns18676.
- [82] Zheng J, Lv C, Zheng W, et al. Incidence, process of care, and outcomes of out-of-hospital cardiac arrest in China: a prospective study of the BASIC-OHCA registry[J]. *Lancet Public Health*, 2023,8(12):e923-e932. DOI: 10.1016/s2468-2667(23)00173-1.
- [83] 中国心脏骤停与心肺复苏报告编写组, 徐峰, 陈玉国. 中国心脏骤停与心肺复苏报告(2022年版)概要[J]. *中国循环杂志*, 2023,38(10):1005-1017. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2023.10.002.
- [84] Chen X, Li D, He L, et al. The prevalence of anxiety and depression in cardiac arrest survivors: A systematic review and meta-analysis[J]. *Gen Hosp Psychiatry*, 2023,83:8-19. DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2023.03.013.

- [85] Ma Q, Feng L, Wang T, et al. 2020 expert consensus statement on neuro-protection after cardiac arrest in China[J]. *Ann Transl Med*, 2021,9(2):175. DOI: 10.21037/atm-20-7853.
- [86] 姚鹏, 马雯, 王智渊, et al. 心肺复苏后脑损伤的研究进展[J]. *中国科学:生命科学*, 2022,52(11):1715-1730.
- [87] Nolan JP, Sandroni C, Böttiger BW, et al. European Resuscitation Council and European Society of Intensive Care Medicine Guidelines 2021: Post-resuscitation care[J]. *Resuscitation*, 2021,161:220-269. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.012.
- [88] 中华医学会急诊医学分会复苏学组, 中国医药教育协会急诊专业委员会, 成人心脏骤停后综合征诊断和治疗中国急诊专家共识组. 成人心脏骤停后综合征诊断和治疗中国急诊专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021,30(7):799-808. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.07.002.
- [89] Calderon LM, Guyette FX, Doshi AA, et al. Combining NSE and S100B with clinical examination findings to predict survival after resuscitation from cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2014,85(8):1025-1029. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2014.04.020.
- [90] Disanto G, Prosperetti C, Gobbi C, et al. Serum neurofilament light chain as a prognostic marker in postanoxic encephalopathy[J]. *Epilepsy Behav*, 2019,101(Pt B):106432. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.07.033.
- [91] Adler C, Onur OA, Braumann S, et al. Absolute serum neurofilament light chain levels and its early kinetics predict brain injury after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *J Neurol*, 2022,269(3):1530-1537. DOI: 10.1007/s00415-021-10722-3.
- [92] Lagebrant A, Lang M, Nielsen N, et al. Brain injury markers in blood predict signs of hypoxic ischaemic encephalopathy on head computed tomography after cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2023,184:109668. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2022.12.006.
- [93] Sharma K, John M, Zhang S, et al. Serum Neuron-Specific Enolase Thresholds for Predicting Postcardiac Arrest Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Neurology*, 2022,98(1):e62-e72. DOI: 10.1212/wnl.0000000000012967.
- [94] 续国武, 王晋祥, 靳衡. 早期多指标监测预测心脏骤停后脑损伤患者神经功能预后的价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2023,32(12):1674-1679. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.12.017.
- [95] Luescher T, Mueller J, Isenschmid C, et al. Neuron-specific enolase (NSE) improves clinical

risk scores for prediction of neurological outcome and death in cardiac arrest patients: Results from a prospective trial[J]. *Resuscitation*, 2019,142:50-60. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2019.07.003.

[96] Berg KM, Soar J, Andersen LW, et al. Adult Advanced Life Support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations[J]. *Circulation*, 2020,142(16_suppl_1):S92-s139. DOI: 10.1161/cir.0000000000000893.

[97] Stammet P, Dankiewicz J, Nielsen N, et al. Protein S100 as outcome predictor after out-of-hospital cardiac arrest and targeted temperature management at 33 °C and 36 °C[J]. *Crit Care*, 2017,21(1):153. DOI: 10.1186/s13054-017-1729-7.

[98] Jang JH, Park WB, Lim YS, et al. Combination of S100B and procalcitonin improves prognostic performance compared to either alone in patients with cardiac arrest: A prospective observational study[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019,98(6):e14496. DOI: 10.1097/md.00000000000014496.

[99] Hoiland RL, Rikhraj KJK, Thiara S, et al. Neurologic Prognostication After Cardiac Arrest Using Brain Biomarkers: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2022,79(4):390-398. DOI: 10.1001/jamaneurol.2021.5598.

[100] 心肺复苏后昏迷患者早期神经功能预后评估专家共识组. 心肺复苏后昏迷患者早期神经功能预后评估专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019,28(2):156-162. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.006.

[101] 杨风梅, 马宝重, 孙强, et al. 血清神经丝轻链对院外心搏骤停患者神经功能的预测价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2023,32(3):371-376. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2023.03.016.

[102] Klitholm M, Jeppesen AN, Christensen S, et al. Neurofilament Light Chain and Glial Fibrillary Acidic Protein as early prognostic biomarkers after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2023,193:109983. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2023.109983.

[103] Arctaedijs I, Levin H, Thorgeirsdóttir B, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein and tau: predictors of neurological outcome after cardiac arrest[J]. *Crit Care*, 2024,28(1):116. DOI: 10.1186/s13054-024-04889-0.

[104] Ebner F, Moseby-Knappe M, Mattsson-Carlgrén N, et al. Serum GFAP and UCH-L1 for

the prediction of neurological outcome in comatose cardiac arrest patients[J]. *Resuscitation*, 2020,154:61-68. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.05.016.

[105] Mattsson N, Zetterberg H, Nielsen N, et al. Serum tau and neurological outcome in cardiac arrest[J]. *Ann Neurol*, 2017,82(5):665-675. DOI: 10.1002/ana.25067.

[106] Hasslacher J, Rass V, Beer R, et al. Serum tau as a predictor for neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation[J]. *Resuscitation*, 2020,148:207-214. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.01.022.

[107] Beske RP, Bache S, Abild Stengaard Meyer M, et al. MicroRNA-9-3p: a novel predictor of neurological outcome after cardiac arrest[J]. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, 2022,11(8):609-616. DOI: 10.1093/ehjacc/zuac066.

[108] Devaux Y, Dankiewicz J, Salgado-Somoza A, et al. Association of Circulating MicroRNA-124-3p Levels With Outcomes After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Substudy of a Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA Cardiol*, 2016,1(3):305-313. DOI: 10.1001/jamacardio.2016.0480.

[109] Devaux Y, Salgado-Somoza A, Dankiewicz J, et al. Incremental Value of Circulating MiR-122-5p to Predict Outcome after Out of Hospital Cardiac Arrest[J]. *Theranostics*, 2017,7(10):2555-2564. DOI: 10.7150/thno.19851.

[110] Oh SH, Kim HS, Park KN, et al. The Levels of Circulating MicroRNAs at 6-Hour Cardiac Arrest Can Predict 6-Month Poor Neurological Outcome[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021,11(10). DOI: 10.3390/diagnostics11101905.

[111] Yu J, Zhou A, Li Y. Clinical value of miR-191-5p in predicting the neurological outcome after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Ir J Med Sci*, 2022,191(4):1607-1612. DOI: 10.1007/s11845-021-02745-6.

[112] Oda Y, Tsuruta R, Kasaoka S, et al. The cutoff values of intrathecal interleukin 8 and 6 for predicting the neurological outcome in cardiac arrest victims[J]. *Resuscitation*, 2009,80(2):189-193. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2008.10.001.

[113] Ito T, Saitoh D, Takasu A, et al. Serum interleukin-8 as a predictive marker for a comparative neurologic outcome analysis of patients resuscitated after cardiopulmonary arrest[J]. *Crit Care Med*, 2003,31(9):2415-2416; author reply 2416-2417. DOI: 10.1097/01.Ccm.0000087045.38907.C1.

- [114] Patel JK, Sinha N, Hou W, et al. Association of post-resuscitation inflammatory response with favorable neurologic outcomes in adults with in-hospital cardiac arrest[J]. *Resuscitation*, 2021,159:54-59. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2020.12.014.
- [115] Brodska H, Smalcova J, Kavalkova P, et al. Biomarkers for neuroprognostication after standard versus extracorporeal cardiopulmonary resuscitation - A sub-analysis of Prague-OHCA study[J]. *Resuscitation*, 2024,199:110219. DOI: 10.1016/j.resuscitation.2024.110219.
- [116] Yoon JH, Choi WS, Lim YS, et al. Comparison of Prognostic Performance between Procalcitonin and Procalcitonin-to-Albumin Ratio in Post Cardiac Arrest Syndrome[J]. *J Clin Med*, 2023,12(14). DOI: 10.3390/jcm12144568.
- [117] Wang L, Li RF, Guan XL, et al. The Value of Extracellular Cold-Inducible RNA-Binding Protein (eCIRP) in Predicting the Severity and Prognosis of Patients After Cardiac Arrest: A Preliminary Observational Study[J]. *Shock*, 2021,56(2):229-236. DOI: 10.1097/shk.0000000000001702.
- [118] Kurek K, Swieczkowski D, Pruc M, et al. Predictive Performance of Neuron-Specific Enolase (NSE) for Survival after Resuscitation from Cardiac Arrest: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *J Clin Med*, 2023,12(24). DOI: 10.3390/jcm12247655.
- [119] Stammet P, Collignon O, Hassager C, et al. Neuron-Specific Enolase as a Predictor of Death or Poor Neurological Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest and Targeted Temperature Management at 33°C and 36°C[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015,65(19):2104-2114. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.03.538.
- [120] Wihersaari L, Reinikainen M, Tiainen M, et al. Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2023,67(7):964-971. DOI: 10.1111/aas.14257.
- [121] Akin M, Sieweke JT, Garcheva V, et al. Additive Impact of Interleukin 6 and Neuron Specific Enolase for Prognosis in Patients With Out-of-Hospital Cardiac Arrest - Experience From the HAnnover COoling REgistry[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022,9:899583. DOI: 10.3389/fcvm.2022.899583.
- [122] Ren C, Yao RQ, Zhang H, et al. Sepsis-associated encephalopathy: a vicious cycle of immunosuppression[J]. *J Neuroinflammation*, 2020,17(1):14. DOI: 10.1186/s12974-020-1701-3.
- [123] Sonnevile R, Benghanem S, Jeantin L, et al. The spectrum of sepsis-associated

encephalopathy: a clinical perspective[J]. Crit Care, 2023,27(1):386. DOI: 10.1186/s13054-023-04655-8.

[124] Sonnevile R, de Montmollin E, Poujade J, et al. Potentially modifiable factors contributing to sepsis-associated encephalopathy[J]. Intensive Care Med, 2017,43(8):1075-1084. DOI: 10.1007/s00134-017-4807-z.

[125] Lu X, Qin M, Walline JH, et al. CLINICAL PHENOTYPES OF SEPSIS-ASSOCIATED ENCEPHALOPATHY: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY[J]. Shock, 2023,59(4):583-590. DOI: 10.1097/shk.0000000000002092.

[126] Fleischmann-Struzek C, Kesselmeier M, Quart D, et al. Mid-German Sepsis Cohort (MSC): a prospective observational study of sepsis survivorship[J]. BMJ Open, 2021,11(3):e043352. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-043352.

[127] Eidelman LA, Putterman D, Putterman C, et al. The spectrum of septic encephalopathy. Definitions, etiologies, and mortalities[J]. Jama, 1996,275(6):470-473.

[128] Yao B, Zhang LN, Ai YH, et al. Serum S100 β is a better biomarker than neuron-specific enolase for sepsis-associated encephalopathy and determining its prognosis: a prospective and observational study[J]. Neurochem Res, 2014,39(7):1263-1269. DOI: 10.1007/s11064-014-1308-0.

[129] Wu L, Feng Q, Ai ML, et al. The dynamic change of serum S100B levels from day 1 to day 3 is more associated with sepsis-associated encephalopathy[J]. Sci Rep, 2020,10(1):7718. DOI: 10.1038/s41598-020-64200-3.

[130] Sanfilippo F, Palumbo GJ, Noto A, et al. Prevalence of burnout among intensive care physicians: a systematic review[J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2020,32(3):458-467. DOI: 10.5935/0103-507x.20200076.

[131] Chung HY, Wickel J, Oswald M, et al. Neurofilament light chain levels predict encephalopathy and outcome in community-acquired pneumonia[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2023,10(2):204-212. DOI: 10.1002/acn3.51711.

[132] Wu L, Ai ML, Feng Q, et al. Serum glial fibrillary acidic protein and ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 for diagnosis of sepsis-associated encephalopathy and outcome prognostication[J]. J Crit Care, 2019,52:172-179. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.04.018.

[133] Zhao T, Xia Y, Wang D, et al. Association between Elevated Serum Tau Protein Level

and Sepsis-Associated Encephalopathy in Patients with Severe Sepsis[J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2019,2019:1876174. DOI: 10.1155/2019/1876174.

[134] Visitchanakun P, Tangtanatakul P, Trithiphen O, et al. Plasma miR-370-3P as a Biomarker of Sepsis-Associated Encephalopathy, the Transcriptomic Profiling Analysis of Microna-Arrays From Mouse Brains[J]. *Shock*, 2020,54(3):347-357. DOI: 10.1097/shk.0000000000001473.

[135] Yuechen Z, Shaosong X, Zhouxing Z, et al. A summary of the current diagnostic methods for, and exploration of the value of microRNAs as biomarkers in, sepsis-associated encephalopathy[J]. *Front Neurosci*, 2023,17:1125888. DOI: 10.3389/fnins.2023.1125888.

[136] Zhang LN, Wang XH, Wu L, et al. Diagnostic and Predictive Levels of Calcium-binding Protein A8 and Tumor Necrosis Factor Receptor-associated Factor 6 in Sepsis-associated Encephalopathy: A Prospective Observational Study[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016,129(14):1674-1681. DOI: 10.4103/0366-6999.185860.

[137] Ritter C, Tomasi CD, Dal-Pizzol F, et al. Inflammation biomarkers and delirium in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2014,18(3):R106. DOI: 10.1186/cc13887.

[138] 冯清, 吴龙, 艾宇航, et al. 神经元特异性烯醇化酶、中枢神经特异蛋白与白细胞介素-6 在脓毒症相关性脑病中的诊断价值[J]. *中华内科杂志*, 2017,56(10):747-751. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.10.008.

[139] Tomasi CD, Vuolo F, Generoso J, et al. Biomarkers of Delirium in a Low-Risk Community-Acquired Pneumonia-Induced Sepsis[J]. *Mol Neurobiol*, 2017,54(1):722-726. DOI: 10.1007/s12035-016-9708-6.

[140] Zhang N, Xie K, Yang F, et al. Combining biomarkers of BNIP3 L, S100B, NSE, and accessible measures to predict sepsis-associated encephalopathy: a prospective observational study[J]. *Curr Med Res Opin*, 2024,40(4):575-582. DOI: 10.1080/03007995.2024.2322059.

[141] Erikson K, Ala-Kokko TI, Koskenkari J, et al. Elevated serum S-100 β in patients with septic shock is associated with delirium[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019,63(1):69-73. DOI: 10.1111/aas.13228.

[142] Anderson BJ, Reilly JP, Shashaty MGS, et al. Admission plasma levels of the neuronal injury marker neuron-specific enolase are associated with mortality and delirium in sepsis[J]. *J Crit Care*, 2016,36:18-23. DOI: 10.1016/j.jcrc.2016.06.012.

- [143] Smeele PJ, Vermunt L, Blok S, et al. Neurofilament light increases over time in severe COVID-19 and is associated with delirium[J]. *Brain Commun*, 2022,4(4):fcac195. DOI: 10.1093/braincomms/fcac195.
- [144] Schütze S, Drevets DA, Tauber SC, et al. Septic encephalopathy in the elderly - biomarkers of potential clinical utility[J]. *Front Cell Neurosci*, 2023,17:1238149. DOI: 10.3389/fncel.2023.1238149.
- [145] Orhun G, Tüzün E, Özcan PE, et al. Association Between Inflammatory Markers and Cognitive Outcome in Patients with Acute Brain Dysfunction Due to Sepsis[J]. *Noro Psikiyatrs Ars*, 2019,56(1):63-70. DOI: 10.29399/npa.23212.
- [146] van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, et al. Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients[J]. *Crit Care*, 2011,15(6):R297. DOI: 10.1186/cc10598.
- [147] Zhi M, Huang J, Jin X. Clinical value of serum neuron-specific enolase in sepsis-associated encephalopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2024,13(1):191. DOI: 10.1186/s13643-024-02583-4.
- [148] Piazza O, Russo E, Cotena S, et al. Elevated S100B levels do not correlate with the severity of encephalopathy during sepsis[J]. *Br J Anaesth*, 2007,99(4):518-521. DOI: 10.1093/bja/aem201.
- [149] Tang H, Qin S, Li Z, et al. Early immune system alterations in patients with septic shock[J]. *Front Immunol*, 2023,14:1126874. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1126874.
- [150] Ishikawa S, Teshima Y, Otsubo H, et al. Risk prediction of biomarkers for early multiple organ dysfunction in critically ill patients[J]. *BMC Emerg Med*, 2021,21(1):132. DOI: 10.1186/s12873-021-00534-z.
- [151] Xiao L, Ran X, Zhong Y, et al. A combined ratio change of inflammatory biomarkers at 72 h could predict the severity and prognosis of sepsis from pulmonary infections[J]. *Immunobiology*, 2022,227(6):152290. DOI: 10.1016/j.imbio.2022.152290.
- [152] Zhao Q, Xiao J, Liu X, et al. The nomogram to predict the occurrence of sepsis-associated encephalopathy in elderly patients in the intensive care units: A retrospective cohort study[J]. *Front Neurol*, 2023,14:1084868. DOI: 10.3389/fneur.2023.1084868.

- [153] Yang Y, Liang S, Geng J, et al. Development of a nomogram to predict 30-day mortality of patients with sepsis-associated encephalopathy: a retrospective cohort study[J]. *J Intensive Care*, 2020,8:45. DOI: 10.1186/s40560-020-00459-y.
- [154] Bircak-Kuchtova B, Chung HY, Wickel J, et al. Neurofilament light chains to assess sepsis-associated encephalopathy: Are we on the track toward clinical implementation?[J]. *Crit Care*, 2023,27(1):214. DOI: 10.1186/s13054-023-04497-4.
- [155] Ehler J, Petzold A, Wittstock M, et al. The prognostic value of neurofilament levels in patients with sepsis-associated encephalopathy - A prospective, pilot observational study[J]. *PLoS One*, 2019,14(1):e0211184. DOI: 10.1371/journal.pone.0211184.
- [156] Ehler J, Barrett LK, Taylor V, et al. Translational evidence for two distinct patterns of neuroaxonal injury in sepsis: a longitudinal, prospective translational study[J]. *Crit Care*, 2017,21(1):262. DOI: 10.1186/s13054-017-1850-7.
- [157] Orhun G, Esen F, Yilmaz V, et al. Elevated sTREM2 and NFL levels in patients with sepsis associated encephalopathy[J]. *Int J Neurosci*, 2023,133(3):327-333. DOI: 10.1080/00207454.2021.1916489.
- [158] Tu WJ, Wang LD. China stroke surveillance report 2021[J]. *Mil Med Res*, 2023,10(1):33. DOI: 10.1186/s40779-023-00463-x.
- [159] Wang YJ, Li ZX, Gu HQ, et al. China Stroke Statistics: an update on the 2019 report from the National Center for Healthcare Quality Management in Neurological Diseases, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, the Chinese Stroke Association, National Center for Chronic and Non-communicable Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention and Institute for Global Neuroscience and Stroke Collaborations[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2022,7(5):415-450. DOI: 10.1136/svn-2021-001374.
- [160] Nash DL, Bellolio MF, Stead LG. S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review[J]. *Neurocrit Care*, 2008,8(2):301-307. DOI: 10.1007/s12028-007-9019-x.
- [161] Mochetti MM, Silva EGP, Correa AAF, et al. Neuron-specific enolase at admission as a predictor for stroke volume, severity and outcome in ischemic stroke patients: a prognostic biomarker review[J]. *Sci Rep*, 2024,14(1):2688. DOI: 10.1038/s41598-024-53080-6.
- [162] Liu D, Chen J, Wang X, et al. Serum Neurofilament Light Chain as a Predictive Biomarker for Ischemic Stroke Outcome: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *J Stroke*

Cerebrovasc Dis, 2020,29(6):104813. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104813.

[163] Brea D, Sobrino T, Blanco M, et al. Temporal profile and clinical significance of serum neuron-specific enolase and S100 in ischemic and hemorrhagic stroke[J]. Clin Chem Lab Med, 2009,47(12):1513-1518. DOI: 10.1515/ccm.2009.337.

[164] Singh HV, Pandey A, Shrivastava AK, et al. Prognostic value of neuron specific enolase and IL-10 in ischemic stroke and its correlation with degree of neurological deficit[J]. Clin Chim Acta, 2013,419:136-138. DOI: 10.1016/j.cca.2013.02.014.

[165] Pedersen A, Stanne TM, Nilsson S, et al. Circulating neurofilament light in ischemic stroke: temporal profile and outcome prediction[J]. J Neurol, 2019,266(11):2796-2806. DOI: 10.1007/s00415-019-09477-9.

[166] Wang P, Fan J, Yuan L, et al. Serum Neurofilament Light Predicts Severity and Prognosis in Patients with Ischemic Stroke[J]. Neurotox Res, 2020,37(4):987-995. DOI: 10.1007/s12640-019-00159-y.

[167] Vos PE, van Gils M, Beems T, et al. Increased GFAP and S100beta but not NSE serum levels after subarachnoid haemorrhage are associated with clinical severity[J]. Eur J Neurol, 2006,13(6):632-638. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01332.x.

[168] Oertel M, Schumacher U, McArthur DL, et al. S-100B and NSE: markers of initial impact of subarachnoid haemorrhage and their relation to vasospasm and outcome[J]. J Clin Neurosci, 2006,13(8):834-840. DOI: 10.1016/j.jocn.2005.11.030.

[169] Johansson C, Aineskog H, Koskinen LD, et al. Serum neurofilament light as a predictor of outcome in subarachnoid haemorrhage[J]. Acta Neurochir (Wien), 2023,165(10):2793-2800. DOI: 10.1007/s00701-023-05673-9.

[170] Amalia L. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): Neuroinflammation Biomarker in Acute Ischemic Stroke[J]. J Inflamm Res, 2021,14:7501-7506. DOI: 10.2147/jir.S342097.

[171] Wunderlich MT, Lins H, Skalej M, et al. Neuron-specific enolase and tau protein as neurobiochemical markers of neuronal damage are related to early clinical course and long-term outcome in acute ischemic stroke[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2006,108(6):558-563. DOI: 10.1016/j.clineuro.2005.12.006.

[172] Zanier ER, Zoerle T, Fiorini M, et al. Heart-fatty acid-binding and tau proteins relate to brain injury severity and long-term outcome in subarachnoid haemorrhage patients[J]. Br J

Anaesth, 2013,111(3):424-432. DOI: 10.1093/bja/aet149.

[173] Ramos-Fernandez M, Bellolio MF, Stead LG. Matrix metalloproteinase-9 as a marker for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011,20(1):47-54. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.10.008.

[174] Tian D, Zhang S, He X, et al. Serum procalcitonin as a diagnostic marker in acute ischemic stroke[J]. Neuroreport, 2015,26(1):33-37. DOI: 10.1097/wnr.0000000000000298.

[175] Zhang L, Xu D, Zhang T, et al. Correlation between interleukin-6, interleukin-8, and modified early warning score of patients with acute ischemic stroke and their condition and prognosis[J]. Ann Palliat Med, 2021,10(1):148-155. DOI: 10.21037/apm-20-2200.

[176] Pekny M, Wilhelmsson U, Stokowska A, et al. Neurofilament Light Chain (NfL) in Blood-A Biomarker Predicting Unfavourable Outcome in the Acute Phase and Improvement in the Late Phase after Stroke[J]. Cells, 2021,10(6). DOI: 10.3390/cells10061537.

[177] Üstündağ M, Orak M, Güloğlu C, et al. The role of serum osteoprotegerin and S-100 protein levels in patients with acute ischaemic stroke: determination of stroke subtype, severity and mortality[J]. J Int Med Res, 2011,39(3):780-789. DOI: 10.1177/147323001103900310.

[178] Gao L, Xie J, Zhang H, et al. Neuron-specific enolase in hypertension patients with acute ischemic stroke and its value forecasting long-term functional outcomes[J]. BMC Geriatr, 2023,23(1):294. DOI: 10.1186/s12877-023-03986-z.

[179] Ferrari F, Rossi D, Ricciardi A, et al. Quantification and prospective evaluation of serum NfL and GFAP as blood-derived biomarkers of outcome in acute ischemic stroke patients[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2023,43(9):1601-1611. DOI: 10.1177/0271678x231172520.

[180] Chen CH, Chu HJ, Hwang YT, et al. Plasma neurofilament light chain level predicts outcomes in stroke patients receiving endovascular thrombectomy[J]. J Neuroinflammation, 2021,18(1):195. DOI: 10.1186/s12974-021-02254-4.

[181] Quintard H, Leduc S, Ferrari P, et al. Early and persistent high level of PS 100 β is associated with increased poor neurological outcome in patients with SAH: is there a PS 100 β threshold for SAH prognosis?[J]. Crit Care, 2016,20:33. DOI: 10.1186/s13054-016-1200-1.

[182] Kedziora J, Burzynska M, Gozdzik W, et al. Brain-Specific Biomarkers as Mortality Predictors after Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage[J]. J Clin Med, 2020,9(12). DOI: 10.3390/jcm9124117.

- [183] Garland P, Morton M, Zolnourian A, et al. Neurofilament light predicts neurological outcome after subarachnoid haemorrhage[J]. *Brain*, 2021,144(3):761-768. DOI: 10.1093/brain/awaa451.
- [184] Barba L, Vollmuth C, Abu-Rumeileh S, et al. Serum β -synuclein, neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein as prognostic biomarkers in moderate-to-severe acute ischemic stroke[J]. *Sci Rep*, 2023,13(1):20941. DOI: 10.1038/s41598-023-47765-7.
- [185] Pujol-Calderón F, Zetterberg H, Portelius E, et al. Prediction of Outcome After Endovascular Embolectomy in Anterior Circulation Stroke Using Biomarkers[J]. *Transl Stroke Res*, 2022,13(1):65-76. DOI: 10.1007/s12975-021-00905-5.
- [186] Correia M, Silva I, Gabriel D, et al. Early plasma biomarker dynamic profiles are associated with acute ischemic stroke outcomes[J]. *Eur J Neurol*, 2022,29(6):1630-1642. DOI: 10.1111/ene.15273.
- [187] Stanne TM, Gonzalez-Ortiz F, Brännmark C, et al. Association of Plasma Brain-Derived Tau With Functional Outcome After Ischemic Stroke[J]. *Neurology*, 2024,102(4):e209129. DOI: 10.1212/wnl.0000000000209129.
- [188] Deng WJ, Shen RL, Li M, et al. Relationship between procalcitonin serum levels and functional outcome in stroke patients[J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015,35(3):355-361. DOI: 10.1007/s10571-014-0131-0.
- [189] Wang C, Gao L, Zhang ZG, et al. Procalcitonin Is a Stronger Predictor of Long-Term Functional Outcome and Mortality than High-Sensitivity C-Reactive Protein in Patients with Ischemic Stroke[J]. *Mol Neurobiol*, 2016,53(3):1509-1517. DOI: 10.1007/s12035-015-9112-7.
- [190] Rainer TH, Leung LY, Chan CPY, et al. Plasma miR-124-3p and miR-16 concentrations as prognostic markers in acute stroke[J]. *Clin Biochem*, 2016,49(9):663-668. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2016.02.016.
- [191] di Biase L, Bonura A, Pecoraro PM, et al. Unlocking the Potential of Stroke Blood Biomarkers: Early Diagnosis, Ischemic vs. Haemorrhagic Differentiation and Haemorrhagic Transformation Risk: A Comprehensive Review[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(14). DOI: 10.3390/ijms241411545.
- [192] Thomas SE, Plumber N, Venkatapathappa P, et al. A Review of Risk Factors and Predictors for Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke[J]. *Int J Vasc*

Med, 2021,2021:4244267. DOI: 10.1155/2021/4244267.

[193] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识 2019[J]. 中华神经科杂志, 2019,52(4):252-265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.003.

[194] Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke[J]. Stroke, 2007,38(9):2491-2495. DOI: 10.1161/strokeaha.106.480111.

[195] Zuo M, He Y, Chen L, et al. Increased Neuron-Specific Enolase Level Predicts Symptomatic Intracranial Hemorrhage in Patients with Ischemic Stroke Treated with Endovascular Treatment[J]. World Neurosurg, 2023,180:e302-e308. DOI: 10.1016/j.wneu.2023.09.065.

[196] Rattanawong W, Ongphichetmetha T, Hemachudha T, et al. Neurofilament light is associated with clinical outcome and hemorrhagic transformation in moderate to severe ischemic stroke[J]. J Cent Nerv Syst Dis, 2023,15:11795735221147212. DOI: 10.1177/11795735221147212.

[197] Li M, Liu H, Xu M, et al. Glial Fibrillary Acidic Protein as a Potential Indicator for Symptomatic Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Patients Undergoing Endovascular Thrombectomy[J]. Clin Interv Aging, 2024,19:123-132. DOI: 10.2147/cia.S448180.

[198] Wang L, Wei C, Deng L, et al. The Accuracy of Serum Matrix Metalloproteinase-9 for Predicting Hemorrhagic Transformation After Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018,27(6):1653-1665. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.023.

[199] Yardan T, Cevik Y, Donderici O, et al. Elevated serum S100B protein and neuron-specific enolase levels in carbon monoxide poisoning[J]. Am J Emerg Med, 2009,27(7):838-842. DOI: 10.1016/j.ajem.2008.04.016.

[200] Zhang L, Zhao J, Hao Q, et al. Serum NSE and S100B protein levels for evaluating the impaired consciousness in patients with acute carbon monoxide poisoning[J]. Medicine (Baltimore), 2021,100(25):e26458. DOI: 10.1097/md.00000000000026458.

[201] Park E, Ahn J, Min YG, et al. The usefulness of the serum s100b protein for predicting delayed neurological sequelae in acute carbon monoxide poisoning[J]. Clin Toxicol (Phila),

2012,50(3):183-188. DOI: 10.3109/15563650.2012.658918.

[202] Liang XZ, Feng SY. Serum neurofilament light chain for predicting delayed neurological sequelae after acute carbon monoxide poisoning[J]. *Acta Neurol Belg*, 2024,124(1):73-79. DOI: 10.1007/s13760-023-02334-7.

[203] Zhang Y, Gao N, Wang Y, et al. Association between serum neuron-specific enolase at admission and the risk of delayed neuropsychiatric sequelae in adults with carbon monoxide poisoning: A meta-analysis[J]. *Biomol Biomed*, 2024,24(6):1482-1490. DOI: 10.17305/bb.2024.10757.

[204] Pang L, Wu Y, Dong N, et al. Elevated serum ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 levels in patients with carbon monoxide poisoning[J]. *Clin Biochem*, 2014,47(1-2):72-76. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.09.015.

[205] Yardan T, Baydin A, Acar E, et al. The role of serum cholinesterase activity and S100B protein in the evaluation of organophosphate poisoning[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2013,32(10):1081-1088. DOI: 10.1177/0960327112474850.

[206] Pang L, Liu J, Li W, et al. Serum ubiquitin C-terminal hydrolase L1 predicts cognitive impairment in patients with acute organophosphorus pesticide poisoning[J]. *J Clin Lab Anal*, 2019,33(7):e22947. DOI: 10.1002/jcla.22947.