

- MAGE-1 are expressed in human glioblastoma and recognized by cytotoxic T cells. *Cancer Res*, 2004, 64(14): 4980-4986.
- [9] Mineo JF, Bordron A, Baroncini M, et al. Low HER2-expressing glioblastomas are more often secondary to anaplastic transformation of low-grade glioma. *J Neurooncol*, 2007, 85(3): 281-287.
- [10] Gilbertson RJ, Bentley L, Hernan R, et al. ERBB receptor signaling promotes ependymoma cell proliferation and represents a potential novel therapeutic target for this disease. *Clin Cancer Res*, 2009, 8(10): 3054-3064.
- [11] Meurer RT, Martins DT, Hilbig A, et al. Immunohistochemical expression of markers Ki-67, neuron, synaptophysin, p53 and HER2 in medulloblastoma and its correlation with clinicopathological parameters. *Arq Neuropsiquiatr*, 2008, 66(2B): 385-390.
- [12] Lin NU, Winer EP. Brain metastases: the HER2 paradigm. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(6): 1648-1655.
- [13] Vazquez-Martin A, Colomer R, Menendez JA. Protein array technology to detect HER2 (erbB-2)-induced 'cytokine signature' in breast cancer. *Eur J Cancer*, 2007, 43(7): 1117-1124.
- [14] Hynes NE, Macdonald G. ErbB receptors and signaling pathways in cancer. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(2): 177-184.
- [15] Hernan R, Fasheh R, Calabrese C, et al. ERBB2 up-regulates S100A4 and several other prometastatic genes in medulloblastoma. *Cancer Res*, 2008, 63(1): 140-148.
- [16] Park IH, Ro J, Lee KS, et al. Trastuzumab treatment beyond brain progression in HER2-positive metastatic breast cancer. *Ann Oncol*, 2009, 20(1): 56-62.
- [17] Bravo MJ. Treatment of brain metastases in patients with HER2+ breast cancer. *Adv Ther*, 2009, 26 Suppl 1: S18-S26.
- [18] Polkinghorn WR, Tarbell NJ. Medulloblastoma: tumorigenesis, current clinical paradigm, and efforts to improve risk stratification. *Nat Clin Pract Oncol*, 2007, 4(5): 295-304.
- [19] Emanuel SL, Hughes TV, Adams M, et al. Cellular and in vivo activity of JNJ-28871063, a nonquinazoline pan-ErbB kinase inhibitor that crosses the blood-brain barrier and displays efficacy against intracranial tumors. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(2): 338-348.
- [20] Ahmed N, Ratnayake M, Savoldo B, et al. Regression of experimental medulloblastoma following transfer of HER2-specific T cells. *Cancer Res*, 2007, 67(12): 5957-5964.
- [21] Ahmed N, Salsman VS, Kew Y, et al. HER2-specific T cells target primary glioblastoma stem cells and induce regression of autologous experimental tumors. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(2): 474-485.

创伤性脑损伤生物学标记的临床研究进展

汪友平 综述 梁子敬 审校

广州医学院第一附属医院急诊科 广东 广州 510120

摘要:创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)近年备受神经外科医生关注,其诊断、治疗及预后的预测或判断对临床提出了严重的挑战。临床和放射影像综合评价是 TBI 的主要评估方法,但缺乏有效的量化指征,尤其缺乏具有敏感性高、特异性强的客观评估工具或方法。本文对 TBI 的生物学标记物的研究进展进行全面的阐述。

关键词:创伤性脑损伤;生物标记;进展

创伤性脑损伤是当前导致病人死亡和残疾的重要原因之一。据估计,美国每年约有 160 万人发生头部损伤,其中约一半需急诊和门诊处理,27 万需入院治疗,每年有 7~9 万人有后遗持续性神经

功能障碍;欧洲 TBI 患者年人群发生率达 235~245/10 万人^[1,2]。无论轻度还是重度创伤性脑损伤,临床治疗和决策都很困难,处理此类病人极富挑战性。比如,对于严重创伤性脑损伤的幸存者,

收稿日期:2010-11-16;修回日期:2011-01-17

作者简介:汪友平(1977-),男,在读硕士研究生,神经外科主治医师,主要研究方向:创伤性脑损伤的基础与临床。

某些恢复较好,另一些则会遗留严重的神经后遗症,而对原发性损伤及其预后预测可能更加困难。因此,迫切需要对损伤程度和预后进行较好判断的客观工具。在临床其他领域中有诸多生物标记可用于疾病的诊断、治疗及预后判断,创伤性脑损伤仍然缺乏一个理想的生物标记,本文就此对近年来的关于创伤性脑损伤的生物学标记的临床研究进展作一较为全面的综述。

1 损伤严重程度和预后评估的困境

在对创伤性脑损伤病人的损伤严重程度判断或预后预测方面临床检查的作用有限。轻度脑损伤患者很少有临床症状,却有潜在恶化的风险,即便不出现明显神经病学表现的加重恶化,仍可能导致长期的后遗症。对于严重 TBI 病人,原发性损伤和继发性损伤的不同处理常常会混淆初期的临床检查和预后之间的关系,而在 ICU 内因患者处于镇静状态和机械通气,临床检查会进一步受限制。脑成像方面对此进展不多,如脑 CT 扫描对检测弥漫性脑损伤的敏感性较低;MRI 对此敏感性更高,但对机械通气和血流动力学不稳定的患者,因行 MRI 扫描时间较长,也限制它的使用,同时对于轻度脑损伤判定,由于对疾病认识的差异和 MRI 扫描费用较高,也不大可能被广泛使用。TBI 后的脑监测或许对脑病理生理紊乱提供更多的信息,如颅内压(ICP)监测、大脑灌注压、脑组织氧合、脑代谢和脑血流动力,但这些信息的敏感性和特异性非常有限,就其本身而言,它们对病情恶化或预后预测均不具有充分的精确度。

2 生物学标记对 TBI 的应用意义

临床上对疾病的诊断、治疗和预后,常用几个较有特异性的生物标记,如肌钙蛋白 T 或肌酸激酶同工酶(CK-Mb)用于心脏病中,降钙素原和血沉(ESR)用于脓毒血症,淀粉酶和脂肪酶用于胰腺疾病中等等。许多能反映器官功能和损害的标记物一直在用以指导临床实践,然而,在 TBI 常规的处理中并没有发现类似的生物标记。

普遍认为理想的生物标记物在对轻度和重度 TBI 患者的处理中应有几个潜在的益处。对于轻度 TBI,特别是在没有明显损伤的临床症状或影像表现时,生物标记物能更精确地预测脑损伤的程度,鉴别出那些极可能留有长期后遗症的患者。可能最为有利的就是对这些患者进行早期干预采取康复治疗。生物标记物也可用于鉴别哪些患者有

继发恶化的风险,需加强监测和监护,以及需要进行重复影像检查。对于严重 TBI 的患者,生物标记或许有助于预测潜在发生的继发性损伤,如颅内压增高,以此来辅助预后预测。正因如此,最近几年 TBI 的生物标记成为研究热点之一。事实证明,要找到一个理想的生物标记绝非易事,首先大脑是一个极为复杂的器官,它被一个有选择性的血脑屏障所保护。其次对它的功能预测是既需要定量又需要定性,而绝大多数的生物标记是简单定量的。例如,对于相同体积的脑叶损伤和脑干损伤会产生截然不同的后果。此外,除原发性脑损伤外,继发性脑损伤也可能影响生物标记的结果,并可能减弱它对预后预测的敏感性,而颅外脏器相关性生物标记的叠加效应可能会降低 TBI 相关生物标记的特异性,生物标记的血清浓度可能需要反映细胞的损伤程度及血脑屏障的损伤程度。

3 用何种生物标记?

生物标记在脑脊液(CSF)、血清和尿液中均能测得^[3]。广义上说,有意义的神经生物标记应该是对脑损伤有特异性,或是反映炎症或其它的生化或生理进程的标记。脑特异性标记可能在氧化应激、炎症、脑血流失调、兴奋性中毒、神经再生和修复、细胞凋亡和细胞死亡等过程中释放出来。尽管最近对几个具有潜力的生物标记进行了研究和评价,但是对脑组织损伤标记进行较彻底研究的是:钙结合蛋白 B(S100B)、神经元特异性烯醇酶(NSE)、髓磷脂碱性蛋白(MBP)和神经胶质纤维酸性蛋白(GFAP)。

4 S100B

S100B 是 S100 家族的一种蛋白质。它可能在细胞损伤时释放,或是由被活化的神经胶质细胞释放入细胞外间隙。通过瞬间破坏的血脑屏障或脑脊液循环进入血清,经肾脏代谢分泌,可在血清中检测到,无需进行离心和冷冻并能维持恒定的浓度数小时。在原发性创伤后浓度立即升高,随时间推移在随后很短的数小时内快速下降。并在 24 小时内达到常态浓度,因此,持续高浓度的 S100B 可能反应存在继发性或进行性的细胞损伤。Ingebrigtsen 等^[4]最近研究了 S100B 的血清浓度与脑损伤程度相关的临床措施、神经影像检测和预后间的关联,认为 S100B 蛋白是评估轻度 TBI 患者最有希望的标记物。

S100B 测定有不同方法如,化学发光法、免疫

测定法、电化学发光法、免疫放射测定法、酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 和免疫荧光测定法。目前已经通过对脑脊液、血清、尿液的 S100B 检测进行研究,甚至通过磁共振波谱分析来测定 S100B。

4.1 S100B 和损伤结果

Woertgen 等^[5]对严重头部损伤患者在入院后 6h 内进行 S100B 检测和研究认为它是对重度脑损伤中神经损害和损伤严重程度进行预测最有希望的标记。S100B 与 CT 成像和 GCS 评分相比,对结果有一个更好的预测,敏感性和特异性分别是 75% 和 82%。Raabe 等^[6]在病人入院早期和每 24 h 检测 1 次,连续 10 天,取最高值,结果发现死亡病人与存活的相比 S100B 值明显的偏高:中位数分别是 $2.7 \mu\text{g/L}$ 和 $0.54 \mu\text{g/L}$ ($P < 0.001$),并且 S100B 值与 CT 扫描结果表现明显相关。Townend 等^[7]发现当 S100B 血清浓度超过 $0.32 \mu\text{g/L}$ 时,预测严重残疾的敏感性和特异性分别是 93% 和 72%,阴性预测值为 99%。Lomas 等^[8]回顾了 200 份关于 S100B 做预测颅脑外伤致长期残疾的价值,其中 12 份可以充分解决临床问题,其结论指出,无论重度还是轻度脑外伤后 S100B 浓度升高表明,可能出现长期不良预后的一个标记。

4.2 S100B 与影像学检查

多位学者在临床研究中对 S100B 的水平与影像检查结果的关系进行了研究^[4,9]。如果 S100B 对损伤与 CT 扫描异常关联性具有高敏感性,它将对轻度 TBI 选择 CT 扫描的时机有指导意义。Ingebrigtsen 等^[4]在对轻度 TBI 后 S100B 浓度与 MRI 扫描结果间的关联性进行研究,认为轻度颅脑损伤后第一个小时内的 S100B 血清浓度,对 TBI 的严重程度提供有效预测。当 MRI 扫描显示有脑挫伤时,检测的 S100B 血清浓度高的病人比例是相当高的。基于对 6 例轻度 TBI 前瞻性研究显示, S100B 对 CT 结果预测的敏感性和阴性预测率分别是 98.2% 和 99.5%,对临床相关颅内并发症的预测率均是 100%^[9]。依据 S100B 的推测并结合已有的临床治疗指南来选择是否行 CT 检查,结果对需要行 CT 扫描的此类病人比例可减少 30%。Romneri 等^[10]也发现 S100B 正常水平时预测 CT 扫描结果也正常。但在后来研究中^[11],发现硬膜外血肿可能被正常的 S100B 水平误导,据推测可能是因为硬膜外血肿较少的直接脑组织损害。这可能

会限制它作为患者是否需要行 CT 检查的筛查指标。S100B 也可能在预测或评估继发性损伤方面发挥作用。Raabe 等^[12]认为 S100B 浓度升高比颅内压升高或临床症状恶化对继发性脑损伤的预测更早。

4.3 S100B 与儿科 TBI

S100B 增高在在较多的儿科神经障碍疾患的研究中有描述,包括 TBI、脑膜炎、早产儿的脑室内出血和脑缺血缺氧性损害。大多数研究集中在 TBI 上,儿科脑创伤需要从包含成人的资料中分出来,因为儿童脑损伤在多个方面与成人有差别,因为儿童有不同的参考值范围。然而,对儿科创伤方面的研究一直较少^[13]。

4.4 颅外来源的 S100B

尽管通常把 S100B 作为一个神经特异性的标记,但它可能因存在颅外来源而应用有限。Pelinka 等^[14]在大鼠实验中发现双侧股骨骨折与 S100B 血清浓度升高相关, S100B 值在骨折后 30 ~ 120 min 达到峰值。他们推断骨髓是 S100B 一个潜在的颅外来源。其他的研究也证实在没有脑损伤的创伤患者中 S100B 值也升高,其中最常见在骨折患者中 S100B 值增高 ($2 \sim 10 \mu\text{g/L}$) 和胸部挫伤患者 S100B 值增高 ($0.5 \sim 4 \mu\text{g/L}$)。甚至在烧伤患者中也发现 S100B 值增高 ($0.8 \sim 5 \mu\text{g/L}$)。S100B 值升高也可能与腹腔内器官缺血和再灌注损伤相关。其他的研究报道了不同的结果,没有明显脑损伤的患者 S100B 值也升高,如危重症患者、心肌缺血、和出血患者,但是这可能被认为这些患者都可能存在隐匿性脑损伤。

5 神经元特异性烯醇酶

NSE 是位于中枢和外周神经元,以及神经内分泌细胞的一种糖酵解同工酶。Guzel 等^[15]研究表明血清和脑脊液中 NSE 可作为 TBI 一个标记,在死亡病人 NSE 血清浓度相当高。Berger 等^[16]测定 TBI 婴儿和儿童 CSF 中 NSE 浓度,结果表明在 TBI 后 NSE 水平比成人 TBI 更高。Bandyopadhyay 等^[17]发现 NSE 浓度为 21.2 ng/dl 时对预测儿童闭合性创伤性脑损伤结果的敏感性和特异性分别是 86% 和 74%。在对 169 名 TBI 患者进行前瞻性研究得出在 TBI 后 2 h、24 h、48 h 血清 NSE 水平和 GCS 评分密切相关,也表明血清 NSE 浓度与不良预后相关。血清 NSE 可以为临床对 TBI 患者是否应进行进一步临床治疗和影像检查提供有用的信息。如果这些结论被新的大量临床研究证实,它可能被用

以作为对 TBI 短期结果的筛查手段^[18]。然而,与所有的生物标记一样,NSE 同样有局限性。它可能因在溶血时出现假阳性和有颇外来源而应用有限。还有一些研究认为 NSE 在 TBI 中作为一个预测预后指标作用有限。^[19]

6 髓磷脂碱性蛋白

髓磷脂碱性蛋白 (MBP) 是中枢神经系统 (CNS) 白质中一丰富的蛋白质,是 CNS 神经髓鞘中结构成分。假如 TBI 介导轴突损伤可引起临近髓鞘膜的损害从而导致 MBP 降解。这极有可能导致髓鞘膜不稳定和脱髓鞘,那将可能更进一步促进轴突易损^[20]。血清水平 MBP 与 TBI 结果呈现较好的特异性,但敏感性较差。在对儿童 TBI 的一项研究表明初始血清 MBP 高峰值有 96% 的特异性而敏感性仅为 44%^[17]。TBI 儿童有更迟的 MBP 峰值,这与有关 NSE 的研究中所见相似。

7 神经胶质纤维酸性蛋白

神经胶质酸性蛋白 (GFAP) 是在神经星型胶质细胞骨架中发现的一中间纤维蛋白。它在中枢神经系统损伤后被释放,因此,它可能作为 TBI 的标记。Lumpkins 等^[21]发现 GFAP 在阈值 1 pg/ml 时,对预测 TBI 预后具有 100% 特异性和 50% ~ 60% 的敏感性。GFAP 持续 2 天较高值将预示患者死亡率增加。同时也证明对经 CT 证明的脑损伤有较好的特异性。在 TBI 中 GFAP 和临床结果间相关性也已经被其他研究所证实^[22]。特别当结合其他标记物时,GFAP 作用尤为显著,因为在多发性创伤时颇外来源的 GFAP 极少。

对 TBI 患者 GFAP 与 S100B 的研究表明,在死亡和颅内压增高患者中两者的值都会更高^[23]。两者值也与 CT 成像结果相关。研究 TBI 和脑损伤同时伴有多发伤、休克患者的结果预测,两个生物标记都是有用的。通过回顾性分析 34 名创伤性病人表明血清 GFAP 对急性创伤病人院前检伤分类及对经在 CT 扫描中发现异常证实的 TBI 有显著的诊断价值。血清 GFAP、S100B 和 NSE 在 TBI 与非 TBI 病人相比有明显增高,第一天血清 GFAP 值预测预后获得 0.983 曲线下面积,敏感性和特异性分别是 88.9% 和 100%^[24]。

8 用双重或多重生物标记

基于一些生物标记可能存在颇外来源 (如 S100B),并且很难找到单一既具敏感性又有特异性的生物标记。因此一些研究者在寻求结合两个

或多个生物标记,以求提高预测结果的可靠性和精确性。Lo 等^[25]试图从不同的生物介质家族中寻找具有预测能力的标记,通过对 28 名 TBI 患者进行研究发现两个血清生物标记结合比单独一个能取得更好的预测结果。对损伤后第 1 天的 8 种具有神经特异性和炎症特性的生物标记 (S100B、NSE、白介素 6 (interleukin-6, IL-6)、IL-8、IL-10、可溶性细胞间黏附分子 (soluble intercellular adhesion molecule, SICAM)、L-选择蛋白和内皮素进行检测,在损伤六个月后对结果进行评估比较。八个指标中没有一个是有一个对预测结果获得超过 0.95 曲线下面积 (AUC),但是在 20 个配对指标中有 5 个获得超过此水平。用 S100B 作为筛查指标和 L-选择蛋白或 IL-6 作为变化指标,两个结合指标可获得 0.98 AUC,预测不良预后的特异性和敏感性分别是 96% 和 100%。研究认为对 TBI 配对的两个指标 (炎症介质和脑特异性蛋白) 比单一指标能提高对不良预后的预测特异性和敏感性。

9 小结与展望

TBI 是严重神经危重症,临床和影像学是基本评估方法,但仍存缺陷,寻找可靠的生物学标志物成为研究热点之一,最近十年虽然对此进行了大量研究,仍然没能找到一个理想的生物标记,已经发现少数几个标志物对 TBI 后影像学异常和预后的预测方面具有潜在的补充意义,选取一个合适的指标可能需要依照临床背景来选择。就具体到临床上怎样选择,需具备生物标记方面的知识,尤其是对它是否有颇外来源,以及在正常人中此生物标记和年龄间的关系有详细了解。基于对 TBI 预测结果时单个指标的局限性和不同因素的异质性会影响结果,两个或多个标记结合可能更好指导临床处理,以及对预测继发性损伤和预后提供帮助。一些新的检测技术出现,如 Hanrieder 等通过对脑室脑脊液 (CSF) 用液相色谱法结合激光串联质谱法,对临床重度 TBI 研究后认为 NSE 和 GFAP 对 TBI 也是有潜力的预测标记物^[26]。如六肽配体库 (hexapeptide ligand libraries, HLL) 对 CSF 中低丰度蛋白质标记物检测^[27]。尽管已经确定几个有希望的候选生物标记 NSE、S100B 和 MBP 对 TBI 患者的预后预测是有益的,但是临床应用仍需要进一步研究。今后的研究应着眼于评估生物标志在临床应用有效性,以及对一些有前景但目前研究较少的生物标记物进行研究。

参 考 文 献

- [1] Morochovic R, Racz O, Kitka M, et al. Serum S100B protein in early management of patients after mild traumatic brain injury. *European Journal of Neurology*,2009,16(10): 1112-1117.
- [2] 赖荣德,李奇林. 危重急症识别与处置. 北京:科学文献技术出版社,2009,653-659.
- [3] Goncalves CA, Leite MC, Nardin P, Biological and methodological features of the measurement of S100B, a putative marker of brain injury. *Clin Biochem*,2008,41(10-11):755-763.
- [4] Ingebrigtsen T, Waterloo K, Jacobsen EA, et al. Traumatic brain damage in minor head injury: relation of serum S-100 protein measurements to magnetic resonance imaging and neurobehavioral outcome. *Neurosurgery*,1999, 45(3):468-476.
- [5] Woertgen C, Rothoerl RD, Metz C, et al. Comparison of clinical, radiologic, and serum marker as prognostic factors after severe head injury. *J Trauma*, 1999,47(6):1126-1130.
- [6] Raabe A, Grolms C, Sorge O, et al. Serum S-100B protein in severe head injury. *Neurosurgery*,1999, 45(3):477-448.
- [7] Townend W, Ingebrigtsen T, Head injury outcome prediction; a role for protein S-100B? *Injury*,2006, 37(12):1098-1108.
- [8] Lomas JP, Dunning J. Best evidence topic report. S-100b protein levels as a predictor for long-term disability after head injury. *Emerg Med J*, 2005, 22(12):889-891.
- [9] Unden J, Romner B, A new objective method for CT triage after minor head injury—serum S100B. *Scand J Clin Lab Invest*, 2009, 69(1):13-17.
- [10] Romner B, Ingebrigtsen T, Kongstad P, et al. Traumatic brain damage: serum S-100 protein measurements related to neuroradiological findings. *J Neurotrauma*, 2000,17(8):641-647.
- [11] Unden J, Bellner J, Astrand R, et al. Serum S100B levels in patients with epidural haematomas. *Br J Neurosurg*, 2005,19(1): 43-45.
- [12] Raabe A, Seifert V. Fatal secondary increase in serum S-100B protein after severe head injury report of three cases. *J Neurosurg*, 1999,91(5):875-877.
- [13] Sandler SJ, Figaji AA, Adelson PD. Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst*, 2010,26(2):205-213.
- [14] Pelinka LE, Szalay L, Jafarmadar M, et al. Circulating S100B is increased after bilateral femur fracture without brain injury in the rat. *Br J Anaesth*,2003,91(4):595-597.
- [15] Guzel A, Er U, Tatli M,et al. Serum neuronspecific enolase as a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow coma scale in traumatic brain injury. *Neurosurg Rev* ,2008,31(4): 439-445.
- [16] Berger RP, Adelson PD, Pierce MC, et al. Serum neuron-specific enolase, S100B, and myelin basic protein concentrations after inflicted and noninflicted traumatic brain injury in children. *J Neurosurg*, 2005,103(1 Suppl):61-68.
- [17] Bandyopadhyay S, Hennes H, Gorelick MH,et al. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome in children with closed traumatic brain injury. *Acad Emerg Med*, 2005, 12(8):732-738.
- [18] Guzel A, Er U, Tatli M, et al. Serum neuron-specific enolase as a predictor of short-term outcome and its correlation with Glasgow Coma Scale in traumatic brain injury. *Neurosurg Rev*, 2008,31(4):439-444.
- [19] Pelinka LE, Hertz H, Mauritz W, et al. Nonspecific increase of systemic neuron-specific enolase after trauma: clinical and experimental findings. *Shock*, 2005, 24(2):119-123.
- [20] Liu MC, Akle V, Zheng W,et al. Extensive degradation of myelin basic protein isoforms by calpain following traumatic brain injury. *J Neurochem*,2006,98(3):700-712.
- [21] Lumpkins KM, Bochiocchio GV, Keledjian K,et al. Glial fibrillary acidic protein is highly correlated with brain injury. *J Trauma*, 2008,65(4):778-784.
- [22] Nylen K, Ost M, Csajbok LZ,et al. Increased serum-GFAP in patients with severe traumatic brain injury is related to outcome. *J Neurol Sci*,2006,240(1-2):85-91.
- [23] Pelinka LE, Kroepfl A, Leixnering M, et al. GFAP versus S100B in serum after traumatic brain injury: relationship to brain damage and outcome. *J Neurotrauma*, 2004,21(11):1553-1561.
- [24] Honda M, Tsuruta R, Kaneko T, et al. Serum Glial Fibrillary Acidic Protein Is a Highly Specific Biomarker for Traumatic Brain Injury in Humans Compared With S-100B and Neuron-Specific Enolase. *The Journal of Trauma*,2010,69(1):104-109.
- [25] Lo TY, Jones PA, Minns RA. Pediatric brain trauma outcome prediction using paired serum levels of inflammatory mediators and brain specific proteins. *J Neurotrauma*, 2009, 26(9):1479-1487.
- [26] Hanrieder J, Wetterhall M, Enblad P,et al. Temporally resolved differential proteomic analysis of human ventricular CSF for monitoring traumatic brain injury biomarker candidates. *J Neurosci Methods*,2009, 177(2):469-478.
- [27] Sjödin MO, Bergquist J, Wetterhall M. Mining ventricular cerebrospinal fluid from patients with traumatic brain injury using hexapeptide ligand libraries to search for trauma biomarkers. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2010,878(22): 2003-2012.