

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.07.007

# 创伤性颅脑损伤患者血清 NPAS4、claudin-5 水平及与病情严重程度、预后的关系\*

刘鸿飞<sup>1</sup>, 简晓光<sup>1△</sup>, 范刚启<sup>2</sup>

江苏省南京市中医院:1. 神经外科;2. 脑病科, 江苏南京 210001

**摘要:**目的 探讨创伤性颅脑损伤(TBI)患者血清神经元 PAS 结构域蛋白 4(NPAS4)、封闭蛋白-5(claudin-5)水平及与病情严重程度、预后的关系。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2024 年 6 月该院收治的 129 例 TBI 患者作为 TBI 组,根据病情严重程度将 TBI 患者分为轻度组、中度组、重度组;根据随访 90 d 预后情况将 TBI 患者分为预后不良组和预后良好组。另选取同期在该院体检的 129 例健康体检者作为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测所有研究对象血清 NPAS4、claudin-5 水平。采用 Spearman 相关分析 TBI 患者格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分与血清 NPAS4、claudin-5 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 TBI 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NPAS4、claudin-5 单独及二者联合对 TBI 患者预后不良的预测价值。**结果** TBI 组血清 NPAS4 水平高于对照组,claudin-5 水平低于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。中度组、重度组血清 NPAS4 水平均高于轻度组,且重度组血清 NPAS4 水平高于中度组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );中度组、重度组血清 claudin-5 水平均低于轻度组,且重度组血清 claudin-5 水平低于中度组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。预后不良组 GCS 评分及血清 claudin-5 水平均低于预后良好组,基底池受压、中线移位  $\geq 5$  mm 患者比例及血清 NPAS4 水平均高于预后良好组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Spearman 相关分析结果显示,TBI 患者 GCS 评分与血清 NPAS4 水平呈负相关( $r_s = -0.784, P < 0.001$ ),与 claudin-5 水平呈正相关( $r_s = 0.773, P < 0.001$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,基底池受压、中线移位  $\geq 5$  mm 及血清 NPAS4 水平升高均为 TBI 患者预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ ),GCS 评分增加及血清 claudin-5 水平升高均为 TBI 患者预后不良的独立保护因素( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,血清 NPAS4、claudin-5 单独及二者联合预测 TBI 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.789、0.794、0.891,二者联合预测 TBI 患者预后不良的 AUC 大于血清 NPAS4( $Z = 3.161, P = 0.002$ )、claudin-5( $Z = 3.285, P = 0.001$ )单独预测的 AUC。**结论** TBI 患者血清 NPAS4 水平升高、血清 claudin-5 水平降低,与病情加重及预后不良均有关,二者联合对 TBI 患者预后不良的预测价值较高。

**关键词:**创伤性颅脑损伤; 神经元 PAS 结构域蛋白 4; 封闭蛋白-5; 病情严重程度; 预后; 预测价值  
**中图法分类号:**R651.1;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)07-0904-07

## Serum NPAS4 and claudin-5 levels in patients with traumatic brain injury and their relationship with disease severity and prognosis\*

LIU Hongfei<sup>1</sup>, JIAN Xiaoguang<sup>1△</sup>, FAN Gangqi<sup>2</sup>

1. Department of Neurosurgery; 2. Department of Encephalopathy, Nanjing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210001, China

**Abstract: Objective** To investigate the serum levels of neuronal PAS domain containing protein 4 (NPAS4) and claudin-5 in patients with traumatic brain injury (TBI) and their relationship with disease severity and prognosis. **Methods** A total of 129 TBI patients admitted to the hospital from January 2021 to June 2024 were selected as the TBI group. According to the severity of the disease, the TBI patients were divided into mild group, moderate group and severe group. According to the prognosis of 90 d follow-up, TBI patients were divided into poor prognosis group and good prognosis group. A total of 129 healthy people who underwent physical examination in the same hospital during the same period were selected as the control group. The serum levels of NPAS4 and claudin-5 in all subjects were detected by enzyme-linked immunosorbent assay.

\* 基金项目:江苏省科技计划专项资金项目(BE2022675)。

作者简介:刘鸿飞,男,主治医师,主要从事神经外科疾病中西医结合治疗方向的研究。△ 通信作者,E-mail:13915958254@163.com。

引用格式:刘鸿飞,简晓光,范刚启.创伤性颅脑损伤患者血清 NPAS4、claudin-5 水平及与病情严重程度、预后的关系[J].检验医学与临床,2026,23(7):904-910.

Spearman correlation was used to analyze the correlation between Glasgow Coma Scale (GCS) score and serum NPAS4 and claudin-5 levels in TBI patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in TBI patients. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of serum NPAS4 and claudin-5 alone and their combination for poor prognosis in TBI patients. **Results** The TBI group had a significantly higher serum level of NPAS4 and a significantly lower level of claudin-5 than the control group ( $P < 0.05$ ). The moderate and severe groups had significantly higher serum NPAS4 levels than the mild group, and the severe group had a significantly higher serum NPAS4 level than the moderate group ( $P < 0.05$ ). The moderate and severe groups had a significantly lower serum level of claudin-5 than the mild group, and the severe group had a significantly lower serum level of claudin-5 than the moderate group ( $P < 0.05$ ). The GCS score and serum claudin-5 level of the poor prognosis group were lower than those of the good prognosis group, and the proportion of patients with basal cistern compression and midline shift  $\geq 5$  mm and serum NPAS4 level were higher than those of the good prognosis group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that GCS score in TBI patients was negatively correlated with serum NPAS4 level ( $r_s = -0.784, P < 0.001$ ) and positively correlated with claudin-5 level ( $r_s = 0.773, P < 0.001$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that basal cisterna compression, midline shift  $\geq 5$  mm, and increased serum NPAS4 levels were independent risk factors for poor prognosis in TBI patients ( $P < 0.05$ ). Increased GCS score and increased serum claudin-5 level were independent protective factors for poor prognosis in TBI patients ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum NPAS4, claudin-5, and their combination for predicting poor prognosis in TBI patients were 0.789, 0.794, and 0.891, respectively. The AUC of the combination of NPAS4 and claudin-5 in predicting poor prognosis of TBI patients was greater than that of serum NPAS4 ( $Z = 3.161, P = 0.002$ ) and claudin-5 ( $Z = 3.285, P = 0.001$ ) alone. **Conclusion** The increase of serum NPAS4 level and the decrease of serum claudin-5 level in TBI patients are related to the aggravation of the disease and poor prognosis, and the combination of the two has a high value in predicting the poor prognosis of TBI patients.

**Key words:** traumatic brain injury; neuronal PAS domain containing protein 4; claudin-5; severity of illness; prognosis; predictive value

创伤性颅脑损伤(TBI)是因为暴力因素引起的脑血管、神经、颅骨、脑组织等损伤。最新统计报告显示,全球每年新发TBI约2 084万例,其中中、重度患者病情进展迅速且预后差,病死率为30%~50%,幸存者常遗留严重神经功能障碍<sup>[1-3]</sup>。因此,及时评估TBI患者的病情严重程度及预后具有重要意义。神经元PAS结构域蛋白4(NPAS4)是一种转录因子,具有维持神经元稳态和突触形成等作用<sup>[4]</sup>。岳丽等<sup>[5]</sup>报道,外周血NPAS4水平升高与脑小血管病患者预后不良相关。有研究表明,血脑屏障功能障碍在TBI进展中发挥重要作用<sup>[6]</sup>。封闭蛋白-5(claudin-5)是一种跨膜蛋白,能通过与细胞质支架蛋白相互作用维持血脑屏障的完整性<sup>[7]</sup>。有研究报道,TBI小鼠claudin-5呈低表达,上调claudin-5能改善血脑屏障的通透性<sup>[8]</sup>。但关于TBI患者血清NPAS4、claudin-5水平及与病情严重程度、预后的关系少见报道。鉴于此,本研究探讨TBI患者血清NPAS4、claudin-5水平及与病情严重程度、预后的关系,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2021年1月至2024年6月本

院收治的129例TBI患者作为TBI组。TBI组中男77例,女52例;年龄27~82岁,平均(54.27±11.17)岁。根据病情严重程度将TBI患者分为轻度组[格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分14~15分]、中度组(GCS评分9~13分)、重度组(GCS评分3~8分)<sup>[9]</sup>。纳入标准:(1)年龄 $\geq 18$ 岁;(2)初次发生TBI;(3)经颅脑CT/MRI检查确诊为TBI;(4)病历资料完整。排除标准:(1)存在继发性颅脑损伤;(2)合并心、肝、肾等其他重要脏器功能损害;(3)妊娠期或哺乳期女性;(4)既往有脑卒中、颅内感染、颅脑手术史;(5)合并阿尔茨海默病、帕金森病、癫痫等神经系统疾病;(6)存在恶性肿瘤;(7)存在急、慢性感染;(8)存在免疫系统、血液系统疾病;(9)近3个月内有手术史或使用过免疫制剂。另选取同期在本院体检的129例健康体检者作为对照组。对照组中男79例,女50例;年龄18~76岁,平均(55.17±9.36)岁。TBI组和对照组性别、年龄比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。所有研究对象或其家属均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核批准(KY2021011)。

## 1.2 方法

**1.2.1 血清 NPAS4、claudin-5 水平检测** 采集 TBI 组入院时、对照组体检当天静脉血 3 mL, 4 °C 环境下以 3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 15 min 后提取血清, 置于 -80 °C 冰箱保存待检。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 NPAS4(ELISA 试剂盒购自南京赛泓瑞生物科技有限公司, 货号: SEH526Mu03)、claudin-5(ELISA 试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, 货号: E-EL-H1630)水平。

**1.2.2 其他基线资料收集** 收集 TBI 患者基线资料, 包括收缩压、舒张压、GCS 评分、受伤至入院时间、颅内血肿部位、创伤原因、基础疾病、行开颅手术、颅脑 CT 表现, 以及入院时血红蛋白、白细胞计数、清蛋白、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、C 反应蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血肌酐等资料。

**1.3 随访及分组** 通过门诊复查或电话方式随访, 随访时间 2024 年 6—9 月, 随访终点事件为 GCS 评分  $\leq 3$  分。根据 GCS 评分评估 TBI 患者预后, 分值 1~15 分。GCS 评分  $\leq 3$  分表示预后不良, 归入预后不良组, GCS 评分  $> 3$  表示预后良好, 归入预后良好组<sup>[10]</sup>。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS28.0 统计软件进行数据分析处理。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 2 组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析, 多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验; 非正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 2 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。采用 Spearman 相关分析 TBI 患者 GCS 评分与血清 NPAS4、claudin-5 水平的相关性。采用多因素 Logistic 回归分析 TBI 患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NPAS4、claudin-5 单独及二者联合对 TBI 患者预后不良的预测价值。检验水准  $\alpha = 0.05$ , 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 对照组和 TBI 组血清 NPAS4、claudin-5 水平比较** TBI 组血清 NPAS4 水平高于对照组, claudin-5 水平低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 轻度组、中度组、重度组血清 NPAS4、claudin-5 水平比较** 轻度组 34 例, 中度组 43 例, 重度组 52 例。中度组、重度组血清 NPAS4 水平均高于轻度组, 且重度组血清 NPAS4 水平高于中度组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 中度组、重度组血清 claudin-5 水平均低于轻度组, 且重度组血清 claudin-5 水平低于中度组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 预后不良组和预后良好组基线资料及血清 NPAS4、claudin-5 水平比较** TBI 患者随访 90 d 后无死亡和失访病例。预后不良组 50 例, 预后良好组 79 例。预后不良组 GCS 评分及血清 claudin-5 水平均低于预后良好组, 基底池受压、中线移位  $\geq 5$  mm 患者比例及血清 NPAS4 水平均高于预后良好组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ); 预后不良组和预后良好组性别、年龄、收缩压、舒张压、受伤至入院时间及创伤原因、基础疾病、颅内血肿部位、行开颅手术、蛛网膜下腔出血、脑挫伤、颅腔积气、头盖骨骨折、颅底骨折患者占比以及血红蛋白、白细胞计数、清蛋白、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、C 反应蛋白、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、血肌酐水平比较, 差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 1 对照组和 TBI 组血清 NPAS4、claudin-5 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	<i>n</i>	NPAS4	claudin-5
对照组	129	2.51 ± 1.18	1.37 ± 0.28
TBI 组	129	5.36 ± 1.80	0.81 ± 0.19
<i>t</i>		-15.060	18.920
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 轻度组、中度组、重度组血清 NPAS4、claudin-5 水平比较( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)

组别	<i>n</i>	NPAS4	claudin-5
轻度组	34	3.02 ± 0.94	0.99 ± 0.11
中度组	43	5.21 ± 0.60*	0.87 ± 0.12*
重度组	52	7.01 ± 0.89*#	0.64 ± 0.11*#
<i>F</i>		487.669	200.449
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注: 与轻度组比较, \*  $P < 0.05$ ; 与中度组比较, #  $P < 0.05$ 。

表 3 预后不良组和预后良好组基线资料及血清 NPAS4、claudin-5 水平比较[*n*(%)或  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	<i>n</i>	性别		年龄 (岁)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	受伤至入院时间 (h)	GCS 评分 (分)
		男	女					
预后不良组	50	26(52.00)	24(48.00)	56.46 ± 10.21	118.78 ± 11.10	82.80 ± 3.80	7(4, 8)	7(4, 10)
预后良好组	79	51(64.56)	28(35.44)	52.89 ± 11.59	121.85 ± 11.83	84.38 ± 5.70	6(3, 8)	13(9, 14)
$\chi^2/t/Z$		2.007		1.785	-1.469	-1.890	1.868	-6.241
<i>P</i>		0.157		0.077	0.144	0.061	0.062	<0.001

续表 3 预后不良组和预后良好组基线资料及血清 NPAS4、claudin-5 水平比较 [ $n(\%)$  或  $\bar{x} \pm s$  或  $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	n	创伤原因				基础疾病		
		交通事故	高处坠落	打击	其他	冠心病	糖尿病	高血压
预后不良组	50	27(54.00)	17(34.00)	4(8.00)	2(4.00)	7(14.00)	8(16.00)	10(20.00)
预后良好组	79	40(50.63)	31(39.24)	7(8.86)	1(1.27)	8(10.13)	5(6.33)	8(10.13)
$\chi^2/t/Z$			1.304			0.447	3.160	2.486
P			0.728			0.504	0.075	0.115

组别	n	颅内血肿部位				行开颅手术	
		混合	脑内	硬脑膜下	硬脑膜外	是	否
预后不良组	50	13(26.00)	10(20.00)	16(32.00)	11(22.00)	20(40.00)	30(60.00)
预后良好组	79	11(13.92)	17(21.52)	37(46.84)	14(17.72)	45(56.96)	34(43.04)
$\chi^2/t/Z$			4.363			3.524	
P			0.225			0.060	

组别	n	颅脑 CT 表现						
		蛛网膜下腔出血	基底池受压	中线移位 $\geq 5$ mm	脑挫伤	颅腔积气	头盖骨骨折	颅底骨折
预后不良组	50	39(78.00)	43(86.00)	34(68.00)	31(62.00)	20(40.00)	31(62.00)	26(52.00)
预后良好组	79	55(69.62)	45(56.96)	33(41.77)	43(54.43)	21(26.58)	48(60.76)	38(48.10)
$\chi^2/t/Z$		1.088	11.908	8.438	0.717	2.543	0.020	0.186
P		0.297	0.001	0.004	0.397	0.111	0.888	0.666

组别	n	血红蛋白	白细胞计数	清蛋白	活化部分凝血	凝血酶原时间	C 反应蛋白
		(g/L)	( $\times 10^9/L$ )	(g/L)	活酶时间(s)	(s)	(mg/L)
预后不良组	50	112.58 $\pm$ 28.89	12.39(10.65,14.98)	38.41 $\pm$ 5.81	35.98 $\pm$ 5.44	18.85 $\pm$ 4.26	14.04(10.63,22.39)
预后良好组	79	117.11 $\pm$ 17.45	11.33(8.65,14.34)	38.49 $\pm$ 5.56	35.37 $\pm$ 6.21	20.14 $\pm$ 4.65	12.85(10.06,16.25)
$\chi^2/t/Z$		-0.999	1.707	-0.079	0.572	-1.592	1.902
P		0.321	0.088	0.937	0.586	0.114	0.057

组别	n	丙氨酸转氨酶(U/L)	天冬氨酸转氨酶(U/L)	血肌酐( $\mu$ mol/L)	NPAS4(ng/mL)	claudin-5(ng/mL)
预后不良组	50	31.96(19.75,48.73)	38.47(31.77,42.79)	77.64 $\pm$ 15.27	6.49 $\pm$ 1.40	0.69 $\pm$ 0.14
预后良好组	79	30.37(17.65,43.34)	36.15(27.96,42.65)	73.64 $\pm$ 12.47	4.64 $\pm$ 1.65	0.88 $\pm$ 0.17
$\chi^2/t/Z$		1.310	0.902	1.627	6.553	-6.594
P		0.190	0.367	0.106	<0.001	<0.001

**2.4 TBI 患者 GCS 评分与血清 NPAS4、claudin-5 水平的相关性** Spearman 相关分析结果显示, TBI 患者 GCS 评分与血清 NPAS4 水平呈负相关( $r_s = -0.784, P < 0.001$ ), 与 claudin-5 水平呈正相关( $r_s = 0.773, P < 0.001$ )。

**2.5 TBI 患者预后不良的影响因素** 以 TBI 患者预后情况(不良=1, 良好=0)作为因变量, 以 GCS 评分(原值录入)、基底池受压(是=1, 否=0)、中线移位 $\geq$

5 mm(是=1, 否=0)、NPAS4(原值录入)、claudin-5(原值录入)作为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示, 基底池受压、中线移位 $\geq 5$  mm 及血清 NPAS4 水平升高均为 TBI 患者预后不良的独立危险因素( $P < 0.05$ ), GCS 评分增加及血清 claudin-5 水平升高均为 TBI 患者预后不良的独立保护因素为( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 4 TBI 患者预后不良的影响因素

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR(95%CI)
GCS 评分	-0.463	0.114	16.509	<0.001	0.629(0.504~0.787)
基底池受压	1.872	0.084	4.974	0.026	6.501(1.255~33.712)
中线移位 $\geq 5$ mm	1.943	0.756	6.611	0.010	6.980(1.587~30.712)

续表 4 TBI 患者预后不良的影响因素

因素	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	P	OR(95%CI)
NPAS4	1.021	0.273	14.039	<0.001	2.776(1.627~4.737)
claudin-5	-0.916	0.249	13.494	<0.001	0.400(0.245~0.652)
常数项	2.577	2.430	1.125	0.289	—

注：—表示无数据。

**2.6 血清 NPAS4、claudin-5 单独及二者联合对 TBI 患者预后不良的预测价值** 以 TBI 患者预后情况(不良=1,良好=0)作为状态变量,以血清 NPAS4、claudin-5 单独及二者联合作为检验变量,绘制 ROC 曲线。构建血清 NPAS4、claudin-5 联合预测的 Logistic 回归模型: $\text{Logit}(P) = 2.577 + 1.021X_{\text{NPAS4}} - 0.916X_{\text{claudin-5}}$ 。

结果显示,血清 NPAS4、claudin-5 单独及二者联合预测 TBI 患者预后不良的曲线下面积(AUC)分别为 0.789、0.794、0.891,二者联合预测 TBI 患者预后不良的 AUC 大于血清 NPAS4( $Z=3.161, P=0.002$ )、claudin-5( $Z=3.285, P=0.001$ )单独预测的 AUC。见表 5、图 1。

表 5 血清 NPAS4、claudin-5 单独及二者联合对 TBI 患者预后不良的预测价值

指标	最佳截断值	AUC(95%CI)	P	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
NPAS4	5.46 ng/mL	0.789(0.708~0.856)	<0.001	78.00	62.03	0.400
claudin-5	0.83 ng/mL	0.794(0.714~0.860)	<0.001	88.00	58.23	0.462
二者联合	—	0.891(0.825~0.939)	<0.001	86.00	78.48	0.645

注：—表示无数据。

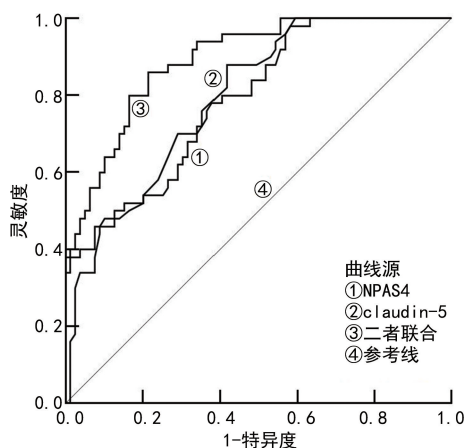


图 1 血清 NPAS4、claudin-5 单独及二者联合预测 TBI 患者预后不良的 ROC 曲线

### 3 讨论

TBI 是临床常见的神经系统损伤疾病。急性期可因颅内血肿、脑水肿等病理改变引发颅内压增高及剧烈头痛。中重度病例病情危重,进展迅速,可危及生命;幸存者常遗留持久性运动、认知及情感障碍,不仅严重影响生活质量,也显著增加社会医疗负担<sup>[11-12]</sup>。目前,临床针对 TBI 的治疗包括高压氧治疗、大骨瓣开颅手术、药物治疗和康复训练等,但由于中重度 TBI 病理过程复杂,目前尚无特效治疗手段能完全逆转已发生的神经损伤,且继发性损伤级联反应难以完全阻断,导致总体预后不佳<sup>[13-15]</sup>。

NPAS4 是一种碱性螺旋-环-螺旋 PAS 结构域转录因子,主要在大脑神经元中表达,包括海马体、大脑皮层、杏仁核等区域,其水平具有活动依赖性,当神经元受到炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等因素刺激时

被大量诱导表达,发挥减少神经炎症、增强突触可塑性、诱导保护性基因表达、调节兴奋性和抑制性神经元平衡等神经保护作用<sup>[16]</sup>。NPAS4 在氧糖剥夺/复氧建立的小鼠皮层神经元损伤模型中呈高表达,但下调 NPAS4 会进一步降低神经元活性和加重细胞凋亡<sup>[17]</sup>。脑缺血性损伤小鼠模型中,激活 NPAS4/小鼠双分钟 2 同系物/突触后密度蛋白-95 轴可减少海马神经元凋亡,并且改善神经功能<sup>[18]</sup>。氯化钴建立的神经元细胞损伤模型中,NPAS4 大量被诱导并定位于黑质致密多巴胺能神经元的细胞质中,可以减少神经元凋亡以保护神经细胞免受内源性和外来神经毒素的侵害<sup>[19]</sup>,但少有研究报道血清 NPAS4 水平对 TBI 患者的临床价值。本研究发现,血清 NPAS4 水平升高与 TBI 患者病情加重及预后不良均密切相关。究其原因,TBI 发生后,颅脑损伤可刺激 NPAS4 表达,作为一种关键的神经保护因子,其在神经元中被大量诱导,以应对损伤所引发的炎症反应、氧化应激和细胞凋亡等病理过程。有研究表明,TBI 患者给药后第 1 天和第 3 天的血清 NPAS4 水平均较治疗前明显降低<sup>[20]</sup>。NPAS4 通过多种机制发挥神经保护作用,包括减轻神经炎症、增强突触可塑性、诱导保护性基因表达,以及调节兴奋性与抑制性神经元平衡,从而缓解神经损伤<sup>[21-22]</sup>。因此,血清 NPAS4 水平升高可能反映脑损伤严重,提示预后不良。动物实验也显示,大鼠发生 TBI 后 12 h 内 NPAS4 水平达到峰值,并且可持续 7 d,通过 Janus 激酶 2/信号转导与转录激活因子 3 信号通路发挥神经保护功能<sup>[23]</sup>。

血脑屏障是大脑的重要保护屏障,但 TBI 引起的机械损伤和炎症反应、氧化应激等继发性病理变化可

破坏血脑屏障的结构和功能,加重脑水肿和神经功能损害,进而增加残疾和死亡风险<sup>[24]</sup>。claudin-5 是一种紧密连接蛋白,是血脑屏障中重要的组成部分,能与其他紧密连接蛋白相互作用或与跨细胞连接形成物理屏障,限制溶质和大分子从血液向脑组织的非选择性通透,进而维持血脑屏障的完整性<sup>[25]</sup>。小鼠大脑中动脉建立的大脑中动脉栓塞模型中 claudin-5 表达下调,上调 claudin-5 表达能增强脑血管内皮细胞和周细胞间的黏附性,维持血脑屏障的完整性,进而减轻脑水肿和氧化应激反应<sup>[26]</sup>。TBI 大鼠模型中观察到 claudin-5 阳性细胞线条断裂,使 claudin-5 表达明显减弱且呈下降趋势,而上调 claudin-5 表达能改善大鼠血脑屏障的通透性<sup>[27]</sup>。另一项实验报道,TBI 大鼠 claudin-5 表达在亚低温治疗后明显上调,可减少血脑屏障的破坏<sup>[28]</sup>,但少有研究报道血清 claudin-5 水平对 TBI 患者的临床应用价值。本研究发现,血清 claudin-5 水平升高与 TBI 患者病情减轻和预后改善均有关。究其原因,claudin-5 在血脑屏障的紧密连接中起到关键作用,发生 TBI 后 claudin-5 阳性细胞线条断裂导致其呈低表达,而较高的 claudin-5 水平则反映 TBI 患者血脑屏障受损较轻,提示脑水肿及颅内压增高程度较轻,继发性脑损伤风险较低。因此,血清 claudin-5 水平越高的 TBI 患者病情更轻、预后更好<sup>[29]</sup>。

本研究还发现,GCS 评分、基底池受压、中线移位  $\geq 5$  mm 能独立影响 TBI 患者的预后,考虑与 3 项均反映 TBI 患者脑损伤程度有关<sup>[30]</sup>。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 NPAS4、claudin-5 单独及二者联合预测 TBI 患者预后不良的 AUC 为 0.789、0.794、0.891,二者联合预测 TBI 患者预后不良的 AUC 大于血清 NPAS4、claudin-5 单独预测的 AUC。由此说明血清 NPAS4、claudin-5 可能成为 TBI 患者预后的辅助预测指标,且 NPAS4、claudin-5 联合具备更高的预测价值。然而,本研究仅评估了血清 NPAS4、claudin-5 的预测能力,尚未探讨其早期识别高风险患者以指导临床干预、改善预后的潜在作用。未来研究可进一步挖掘 NPAS4 和 claudin-5 在早期病情评估、个体化治疗方案制订及监测疗效中的具体作用及机制。但本研究为单中心研究、样本量有限。未来可通过多中心、大样本研究验证本研究结论,并结合动物实验或细胞实验进一步阐明 NPAS4 和 claudin-5 在 TBI 中的作用机制。

综上所述,血清 NPAS4 水平升高、claudin-5 水平降低与 TBI 患者病情加重及预后不良均有关,二者联合对 TBI 患者预后不良的预测价值较高。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献** 刘鸿飞:研究设计、检索文献、分析数据、文章撰写;简晓光:研究设计,文章的知识性内容

作批评性审阅、指导、修改、质量控制及审校;范刚启:数据收集。

## 参考文献

- [1] ZHONG H, FENG Y, SHEN J, et al. Global burden of traumatic brain injury in 204 countries and territories from 1990 to 2021[J]. *Am J Prev Med*, 2025, 68(4):754-763.
- [2] YAN J, WANG C, SUN B. Global, regional, and national burdens of traumatic brain injury from 1990 to 2021[J]. *Front Public Health*, 2025, 4(13):1556147.
- [3] 邢靖松,李贞兰. 中国创伤性颅脑损伤患者流行病学特点及康复治疗研究进展[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2022, 44(9):844-847.
- [4] JINDAL K, RINGLAND A, FITZCHARLES S, et al. Npas4 drives the effects of early social isolation on social behaviors and prefrontal parvalbumin neurons [J]. *Prog Neurobiol*, 2025, 9(252):102810.
- [5] 岳丽,孙佳瑶,刘龙芳. 脑小血管病患者外周血 GPR30 mRNA、PLR、NPAS4 表达及与认知功能、短期预后的关系[J]. *临床误诊误治*, 2023, 36(1):69-74.
- [6] SUN B, LI L, HARRIS O A, et al. Blood-brain barrier disruption: a pervasive driver and mechanistic link between traumatic brain injury and Alzheimer's disease[J]. *Transl Neurodegener*, 2025, 14(1):16.
- [7] SELIM M S, MATANI B R, HENRY-OJO H O, et al. Claudin 5 across the vascular landscape: from blood-tissue barrier regulation to disease mechanisms[J]. *Cells*, 2025, 14(17):1346.
- [8] 刘晓龙,李文臣,陈勃,等. INT-777 对颅脑损伤小鼠脑水肿及血脑屏障通透性的影响[J/CD]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2021, 7(6):325-330.
- [9] 李兴华,李稳,任贻强,等. 创伤性颅脑损伤患者血清 C3AR1、Ang II、VEGF 水平变化及检测意义[J]. *陕西医学杂志*, 2025, 54(8):1103-1107.
- [10] TANG Z, XU S, ZHAO S, et al. Clinical value of serum lncRNA MIAT in early diagnosis and prognosis assessment of traumatic brain injury [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2025, 2(249):108648.
- [11] GU L, ZHANG L, LI C, et al. Global, regional, and national burden of traumatic brain injury,

- 1990—2021; a systematic analysis for the global burden of disease study 2021[J]. *J Neurotrauma*, 2025, 42(19/20):1805-1815.
- [12] SHEN Y, JIANG L, LAI J, et al. A comprehensive review of rehabilitation approaches for traumatic brain injury: efficacy and outcomes[J]. *Front Neurol*, 2025, 6(16):1608645.
- [13] ZHANG Z, LI Z, LI S, et al. Hyperbaric oxygen for moderate-to-severe traumatic brain injury: outcomes 5—8 years after injury[J]. *Med Gas Res*, 2025, 15(1):156-163.
- [14] SRIDHAR R, KUMAR A, KUMAR H, et al. A randomized controlled trial comparing subcutaneous preservation of bone flaps with cryogenic preservation of bone flaps for cranioplasty in cases of traumatic brain injury[J]. *Brain Sci*, 2025, 15(5):514.
- [15] 中国医师协会神经损伤培训委员会, 中华医学会神经外科分会颅脑创伤学组, 中国医师协会神经修复专业委员会颅脑创伤修复学组. 中国成人重型颅脑损伤大骨瓣开颅手术标准技术专家共识[J/CD]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2020, 6(2):68-75.
- [16] HEINZ D A, CUI W, COOPER K L, et al. Experience-induced NPAS4 reduces dendritic inhibition from CCK<sup>+</sup> inhibitory neurons and enhances plasticity[J]. *J Neurophysiol*, 2025, 134(1):361-371.
- [17] XIAO F, LIN C, JIANG B, et al. Guideline of clinical neurorestorative treatment for brain trauma (2022 China version)[J]. *J Neurorestoratol*, 2022, 10(2):100005.
- [18] 石子璇, 饶维, 姬广辉, 等. Npas4 在小鼠原代神经元体外氧糖剥夺/复氧损伤中的保护作用及其可能机制[J]. *中国病理生理杂志*, 2021, 37(8):1409-1414.
- [19] LV H, LI Y, CHENG Q, et al. Neuroprotective effects against cerebral ischemic injury exerted by dexmedetomidine via the HDAC5/NPAS4/MDM2/PSD-95 axis[J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(5):1990-2004.
- [20] KASAI S, LI X, TORII S, et al. Direct protein-protein interaction between Npas4 and IPAS mutually inhibits their critical roles in neuronal cell survival and death[J]. *Cell Death Discov*, 2021, 7(1):300.
- [21] GU H, GONG Y, WU M, et al. Inhibition of HDAC3 induces neuroprotection by activating the Npas4 signaling pathway following surgical brain injury in rats[J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2025, 28(8):1004-1011.
- [22] KHAN Z U, CARRETERO-REY M, DE LEÓN-LÓPEZ C A M, et al. Memory-associated immediate early genes: roles in synaptic function, memory processes, and neurological diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(12):15885-15915.
- [23] 孙雅琦, 李京超, 薛超, 等. 脑损伤后大鼠 NPAS4 与 JAK2/STAT3 信号通路的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(8):1964-1967.
- [24] LU Y, JIN J, ZHANG H, et al. Traumatic brain injury: bridging pathophysiological insights and precision treatment strategies[J]. *Neural Regen Res*, 2026, 21(3):887-907.
- [25] HASHIMOTO Y, CAMPBELL M, TACHIBANA K, et al. Claudin-5: a pharmacological target to modify the permeability of the blood-brain barrier[J]. *Biol Pharm Bull*, 2021, 44(10):1380-1390.
- [26] 董海平, 谢海怡, 马晓晓, 等. 脑卒中后脑血管内皮细胞内质网应激抑制 Wnt7/ $\beta$ -catenin 通路导致血脑屏障损伤的机制研究[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2023, 43(7):829-838.
- [27] 康丽, 曹艳, 李恒希, 等. TBI 大鼠 Claudin-5 紧密连接蛋白表达变化及 CBD 干预研究[J]. *中国临床解剖学杂志*, 2023, 41(6):698-703.
- [28] 钟超超, 徐兴国, 苗海航, 等. 亚低温对缺血性脑卒中小鼠血脑屏障损伤保护作用[J]. *安徽医药*, 2023, 27(2):337-340.
- [29] 陶丙岩, 刘羽阳, 裴洁, 等. 嘌呤能离子通道型受体 7 对小鼠创伤性脑损伤后神经炎症及脑水肿的影响[J]. *解放军医学院学报*, 2023, 44(4):359-364.
- [30] 李志良, 李来兴, 刘启瑞. 血清 Apelin-13 联合 Rotterdam-CT 评分对颅脑损伤患者病情及预后的评估价值[J]. *河北医学*, 2023, 29(1):120-126.

(收稿日期:2025-07-22 修回日期:2025-12-20)

(编辑:周晓凤 王明丰)