·骨与创伤·

重型创伤性脑损伤合并骨折患者血清CGRP的水平及与预后的关系

程亮[1] 朱良宇[2] 何涛[3]

【摘要】 目的 探讨重型创伤性脑损伤（TBI）合并骨折（F）患者的血清降钙素基因相关肽（CGRP）水平与病情严重程度及预后的关系。**方法** 前瞻性收集2016年6月至2017年6月廊坊市人民医院收治的186例外伤患者和40例健康体检者。男性140例，女性86例，年龄20～73岁，平均（40±12）岁。将研究对象分为4组，创伤性脑损伤合并骨折组（TBI+F）62例、创伤性脑损伤组（TBI）62例、骨折组（F）62例和健康对照组40例（N）。采用酶联免疫吸附法（ELISA）测定血清CGRP水平。ROC曲线预测重型TBI合并骨折患者死亡风险。采用Kaplan-Meier法、Cox回归模型分析重型TBI合并骨折患者独立预后因素。**结果** TBI+F组血清CGRP在不同时间点均高于TBI组、F组和N组（均$P<0.05$）。通过ROC曲线分析可见血清CGRP水平对重型TBI合并骨折患者死亡风险预测效能较高（AUC=0.785，$P<0.05$）。多因素Cox分析结果发现，血清CGRP水平（*HR*=0.793，95% *CI*：0.688，0.914，$P=0.001$）是重型TBI合并骨折患者独立预后因素。**结论** 重型TBI合并骨折患者血清CGRP水平与疾病严重程度相关，可作为预后不良评估的检测指标。

【关键词】 重型创伤性脑损伤； 骨折； 降钙素基因相关肽； 预后

Levels of serum CGRP of patients with severe traumatic brain injury combined with fracture and its relationship with prognosis

Cheng Liang[1], Zhu LiangYu[2], He Tao[3]. [1]Department of Neurosurgery, [3]Department of Neurology, Langfang people's Hospital, Langfang 065000, China; [2]School of Public Health, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China

Corresponding author: He Tao, Email: 502892364@qq.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum calcitonin gene-related peptide (CGRP) level and severity of disease in patients with severe traumatic brain injury (TBI) combined with fracture (F) and its prognosis. **Methods** A total of 186 patients with TBI and 40 healthy controls in our hospital from June 2017 to June 2019 were collected prospectively. There were 140 males and 86 females with an average age of 40±12 years (range, 20-73 years). Patients were divided into four groups, 62 cases in traumatic brain injury combined with fracture group (TBI+F), 62 cases in traumatic brain injury group (TBI), 62 cases in fracture group (F), and 40 healthy persons were allocated in N (normal) group for control. Serum level of CGRP was examined by ELISA. ROC curve was used to predict the risk of death in patients with severe TBI combined with fracture. Kaplan-Meier method and Cox regression model were used to analyze independent prognostic factors in patients with severe TBI combined with fracture. **Results** The serum CGRP levels in the TBI+F group were significantly higher than that in the TBI group, F group and N group at different time points. ROC curve analysis shows that serum CGRP levels are more effective in predicting the death of patients with severe TBI combined with fractures (AUC=0.785, $P<0.05$). Cox multivariate analysis showed that serum CGRP levels was an independent prognostic factor for patients with severe TBI combined with fracture (*HR*=0.793, 95% *CI*: 0.688, 0.914, $P=0.001$). **Conclusions** The serum CGRP level of patients with severe TBI combined with fracture is related to the severity of the disease, and can be used as a detection indicator for poor prognosis assessment.

【Key words】 Severe traumatic brain injury; Fractures; Calcitonin gene-related peptide; Prognosis

DOI：10.3877/cma.j.issn.2096-0263.2020.06.003

基金项目：国家自然科学基金（81400322）

作者单位：065000 廊坊市人民医院神经外科[1]，神经内科[3]；050017 石家庄，河北医科大学公共卫生学院[2]

通信作者：何涛，Email：502892364@qq.com

创伤性脑损伤（traumatic brain injury，TBI）是重要的公共卫生和社会经济问题，并且是许多国家死亡和残疾的主要原因之一[1]。TBI的发病率正在持续增加[2]，主要原因是机动车碰撞，摔倒或暴力损伤[3]。37%的TBI幸存者在受伤后可能会出现严重的认知、行为、情感和感觉运动障碍，56%的TBI患者能够完全康复[4]。格拉斯哥昏迷量表（Glasgow Coma Scale，GCS）是定义TBI严重程度使用最广泛的指标[5]。GCS评分范围从3（脑死亡或预后极差）到15（正常的神经功能）；重型TBI被认为是GCS评分3～8[6]。骨折（fracture，F）是TBI最为常见的叠加损伤形式。大量研究表明，在TBI发展过程中伴随着一系列炎症和血管活性介质的变化，如S100β、Ng，PDIA3等[7-9]。降钙素基因相关肽（calcitonin gene-related peptide，CGRP）是有效血管舒张特性的肽神经递质，参与多种生物过程中[10-12]。然而，目前为止，国内尚未有研究报道血清CGRP水平与TBI合并骨折患者的预后关系。因此，本研究通过分析就诊于我院的186例TBI合并骨折患者血清CGRP水平与患者临床特征和预后的关系，从而为TBI合并骨折患者治疗提供新的方向。

材料与方法

一、纳入及排除标准

在这项前瞻性队列研究中纳入标准：（1）创伤性脑损伤经计算机断层扫描得到证实，伴有或不伴骨折；（2）单纯性骨折患者；（3）受伤后12 h内入院；（4）患者能够持续治疗；（5）所有TBI患者GCS评分相当（＜8分）；（6）所有参与者或其家人均获得书面知情同意。排除标准：（1）除颅脑外伤和骨折外，其他器官也受到致命性损伤；（2）有其他严重疾病既往史（如重度心脏疾病，肝、脑或肾等器官衰竭，恶性肿瘤）；（3）创伤前发生严重的全身性重度感染；（4）有精神病史者；（5）怀孕或哺乳期患者。

质量控制：所有患者在进入队列前均由我院两名独立专家根据影像学结果和临床症状进行评估。

二、一般资料

前瞻性收集2016年6月至2017年6月廊坊市人民医院收治符合上述标准的186例患者，同时选择40名于我院体检的健康对照者。男140例，女86例，年龄20～73岁，平均（40±12）岁。TBI+F组62例，其中男性41例，女性21例，年龄20～73岁，平均（40±13）岁。TBI组62例，其中男性35例，女性27例，年龄21～68岁，平均（40±12）岁。F组62例，其中男性39例，女性23例，年龄22～70岁，平均（41±12）岁。此外，还选择于我院健康体检者40例，其中男性19例，女性21例，年龄20～64岁，平均（40±13）岁。该研究方案已获得廊坊市人民医院伦理委员会的批准（2017013040），并获得了临床医生和患者的知情同意。

三、检测与数据搜集

每名患者入院时和入院后24 h、48 h、72 h、7 d和14 d分别采集10 ml外周静脉血。3 000 r/min离心15 min，分离血清，迅速-80°C冷冻保存待测。采用酶联免疫分析试剂盒（北京华英生物技术研究所）测定血清CGRP水平。为了分析血清CGRP水平对重型TBI合并骨折患者预后影响，通过查阅门诊记录和电话随访的方式对患者每季度随访一次，为期一年。对于意识清晰的患者，需患者本人和一名家属独立的回答随访问题。对于意识障碍或去世患者需两名家属独立回答随访问题。记录回答相同信息，不同信息再次求证。随访截止日期为2018年6月。随访期间死亡16例，占所有患者的25.81%。

四、统计分析

应用SPSS 21.0统计软件（IBM，美国）进行统计分析。采用Kolmogorov-Smirnov检验判断计量资料是否符合正态分布。正态计量资料采用均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）进行统计描述。四组患者入院时、入院24 h、72 h、5 d和14 d的血清CGRP组内比较采用重复测量方差分析及LSD配对检验进行两两比较。各组重型创伤性脑损伤合并骨折血清CGRP组间两两比较采用t检验。符合正态分布的年龄、性别、中线移位距离、GCS评分、死亡状态的组间比较采用t检验，骨折部位的组间比较采用方差分析。同时，受试者工作特征（ROC）曲线被用于重型TBI合并骨折伤后死亡风险预测。Kaplan-Meier法进行生存分析，并进行Log-rank检验。通过逐步Cox回归模型进行多因素分析，确定TBI患者独立预后因素。P＜0.05为差异有统计学意义。

结　果

一、血清CGRP测定结果与变化趋势

经重复测量设计的方差分析，同一组别不同时间点上血清CGRP水平比较，差异有统计学意义（$F_{时间}$=20.562，P＜0.001）；TBI+F组、TBI组、F组和

对照组在同一时间点的血清CGRP水平比较，差异有统计学意义（$F_{组间}$=185.953，P<0.001）；时间和组别之间存在交互作用（F=4.908，P<0.001），对时间和组别因素进行单独效应分析。时间单独效应分析，各组血清CGRP水平随时间变化趋势，N组呈现平稳状态，F、TBI、TBI+F组均呈现先上升然后逐渐下降趋势，其中，F和TBI组在72 h达到峰值，TBI+F组在24 h达到峰值。详细结果见表1。组间单独效应分析，入院时各组血清CGRP比较，N组均低于其他三组（均P<0.05），F组低于TBI组和TBI+F组（均P<0.05），TBI组与TBI+F组无差异。入院24 h各组血清CGRP比较，N组均低于其他三组（均P<0.05），F组低于TBI和TBI+F组（均P<0.05），TBI组低于TBI+F组（P<0.05）。入院72 h各组血清CGRP比较，N组均低于其他三组（均P<0.05），F组低于TBI和TBI+F组（均P<0.05），TBI组与TBI+F组差异无统计学意义。入院5 d各组血清CGRP比较，N组均低于其他三组（均P<0.05），F组低于TBI和TBI+F组（均P<0.05），TBI组低于TBI+F组（P<0.05）。入院14 d各组血清CGRP比较，N组均低于其他三组（均P<0.05），F组低于TBI+F组（P<0.05），但与TBI组差异无意义，TBI组低于TBI+F组（P<0.05）。详细结果见表2。

二、入院时重型TBI合并骨折患者血清CGRP水平与临床病理特征关系

血清CGRP水平与重型TBI合并骨折患者临床病理参数之间的相关性分析发现，GCS评分<5分的患者血清CGRP水平低于GCS评分≥5分的患者（t=-2.699，P=0.009）。死亡患者血清CGRP水平低于幸存患者（t=3.598，P<0.001）。年龄、性别、中线移位距离、骨折部位与血清CGRP水平无关，P>0.05，见表3。

三、入院血清CGRP水平预测重型TBI患者伤后死亡的价值

图1所示，血清CGRP水平预测重型TBI患者伤后死亡具有较好的价值，曲线下面积为0.785（95% *CI*：0.646，0.925；P=0.001），预测最佳临界值为49.69 pg/ml，灵敏度为68.80%、特异度为87.00%。

四、血清CGRP水平与重型TBI合并骨折患者预后相关性分析

根据入院时CGRP水平的中位数（54.87）将所有重型TBI合并骨折患者分为CGRP高水平组和

表1 各组重型创伤性脑损伤合并骨折不同时间点血清CGRP水平（pg/ml，$\bar{x}\pm s$）

组别	例数	入院	24 h	72 h	5 d	14 d	F值	P值
N组	40	45.75±3.66	45.37±5.03	44.65±7.63	45.52±4.42	45.97±4.59	0.369	0.831
F组	62	47.84±5.79	49.80±7.02	52.75±5.73[ab]	51.80±5.02[a]	52.23±7.41[ab]	6.561	<0.001
TBI组	62	50.34±6.67	55.56±5.37[a]	57.98±6.64[ab]	56.93±5.07[a]	53.91±9.21[abcd]	12.176	<0.001
TBI+F组	62	51.80±4.08	60.76±6.75[a]	60.03±7.21[a]	59.27±7.60[a]	56.77±6.15[abcd]	19.532	<0.001

注：“a”表示与同组入院时比较，P<0.05；“b”表示与同组24 h比较，P<0.05；“c”表示与同组72 h比较，P<0.05；“d”表示与同组5 d比较，P<0.05

表2 各组重型创伤性脑损伤合并骨折血清CGRP两两比较结果

组别	入院	24 h	72 h	5 d	14 d
N组与F组	t=-2.235	t=-3.459	t=-5.753	t=-6.455	t=-4.431
	P=0.028	P=0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
N组与TBI组	t=-4.473	t=-9.581	t=-9.336	t=-11.652	t=-5.042
	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
N组与TBI+F组	t=-7.616	t=-12.359	t=-10.283	t=-11.533	t=-8.634
	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
F组与TBI组	t=-2.225	t=-5.129	t=-4.698	t=-5.659	t=-1.117
	P=0.028	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P=0.266
F组与TBI+F组	t=-4.403	t=-8.857	t=-6.227	t=-6.457	t=-3.706
	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001	P<0.001
TBI组与TBI+F组	t=-1.475	t=-4.740	t=-1.647	t=-2.019	t=-2.029
	P=0.143	P<0.001	P=0.102	P=0.046	P=0.045

表3 重型TBI合并骨折患者临床病理指标与血清CGRP水平的关系

变量	例数	CGRP	统计值	*P*值
年龄			*t*=-1.100	0.276
＜40岁	36	51.3±3.4		
≥40岁	26	52.5±4.9		
性别			*t*=0.504	0.616
男性	41	52.0±4.3		
女性	21	51.4±3.6		
中线移位距离			*t*=-1.115	0.269
＜5 mm	34	51.2±4.5		
≥5mm	28	52.4±3.6		
GCS			*t*=-2.699	0.009
≤5分	45	51.0±3.3		
＞5分	17	54.0±5.2		
骨折部位			*F*=0.222	0.881
颅骨	17	51.2±3.3		
髋骨	9	52.2±1.3		
肋骨	13	52.4±5.5		
四肢骨	23	51.8±4.5		
死亡			*t*=3.598	＜0.001
是	16	48.9±3.5		
否	46	52.8±3.8		

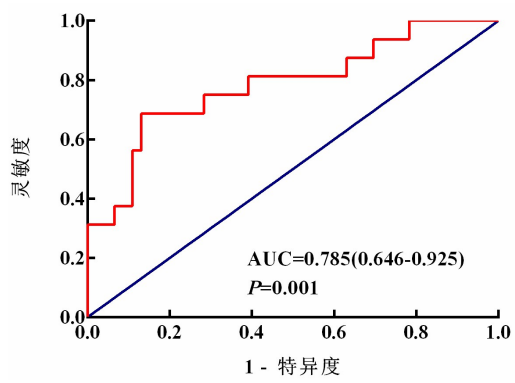


图1 血清CGRP水平对重型TBI合并骨折患者死亡预测的ROC曲线

CGRP低水平组。Kaplan-Meier生存曲线用于评估两组总体生存率的差异，研究发现CGRP高水平组患者生存情况优于低水平组患者，差异有统计学意义（*P*=0.004，图2）。单因素Cox分析发现，GCS分数（*HR*=0.477，95% *CI*：0.282，0.805，*P*=0.006），CGRP水平（*HR*=0.768，95% *CI*：0.663，0.891，*P*＜0.001）与重型TBI合并骨折患者预后相关（表4）。多因素Cox分析发现，GCS分数（*HR*=0.496，95% *CI*：0.284，0.867，*P*=0.014），CGRP水平（*HR*=0.793，95% *CI*：0.688，0.914，*P*=0.001）是重型TBI合并骨折患者独立预后因素，见表4。

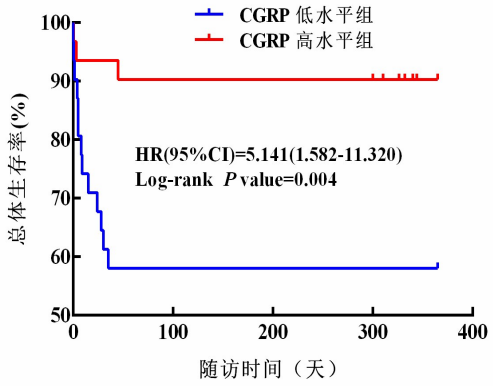


图2 重型TBI合并骨折患者的生存曲线

讨 论

一、TBI发生率及全球负担

随着社会经济的发展，TBI给人类健康带来严重的危害[13]。最近来自16个欧洲国家的荟萃分析估计，每年TBI的发生率为0.262%，造成直接和间接的医疗保健费用为454亿美元[14]。骨折是TBI最为常见的复合伤，伤情复杂，往往表现为病情重、治疗棘手、愈后不良等。

二、早期关于TBI生物标记物的研究

TBI是一种危重病，通过下丘脑-垂体-肾上腺轴和脑肠轴引起代谢和免疫改变，血液循环和胃肠道肽紊乱[15-18]。因此，TBI可能导致全身性功能的紊乱，其机制与创伤、脓毒症、手术和烧伤相同[19]。TBI包括两个阶段：第一阶段为创伤性损伤，是脑组织受到外力打击时出现的头皮损伤、颅骨损伤与脑损伤；第二阶段为继发性损伤，是在原发性损伤的基础上出现的脑水肿、炎症反应、氧化应激反应等级联反应损伤[20]。与其他器官损伤或疾病不同，应用生物标志物的快速诊断和死亡风险预测对于TBI患者来说是无价的，可极大程度上降低TBI患者生理和功能上损伤，改善治疗结局。以前的研究报告了TBI的潜在生物标记物，例如，李宝等[21]对128例TBI患者外周血sTREM-1、MIP-1α水平研究发现，TBI患者外周血sTREM-1、MIP-1α水平显著升高，并与疾病严重程度相关，可作为TBI患者预后不良

表4 影响重型TBI合并骨折患者预后的COX回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	HR（95% *CI*）	*P*值	*HR*（95% *CI*）	*P*值
年龄	0.996（0.959，1.035）	0.846	—	—
性别（女vs 男）	0.937（0.326，2.698）	0.904	—	—
中线结构移位＞5 mm（是vs否）	0.534（0.194，1.469）	0.224	—	—
GCS分数	0.477（0.282，0.805）	0.006	0.496（0.284-0.867）	0.014
骨折部位				
四肢骨	1			
髋骨	0.459（0.159，1.328）	0.151	—	—
肋骨	0.195（0.024，1.566）	0.124	—	—
颅骨	0.131（0.016，1.046）	0.055	—	—
CGRP水平	0.768（0.663，0.891）	＜0.001	0.793（0.688，0.914）	0.001

评估的检测指标。Daoud等[22]系统的总结了18种不同的脑损伤生物标志物，发现脑脊液中的IL-6，IL-8，IL-1β，S100β，NGF，NSE，DCX，ET-1，HMGB-1，CYT-C和血液中的GFAP，NF与TBI患者预后显著相关。TBI合并骨折是较为常见的机体外伤形式，其发生率上升趋势明显。先前研究发现，TBI合并骨折患者往往肢体骨折愈合明显更快，骨痂形成量更多，而单纯骨折患者的愈合速度则要明显慢于合并存在中枢神经损伤的患者[23]。虽然早期一些研究以揭示大量TBI患者生物标志物，但重型TBI合并骨折患者预后标志物尚不清晰。本研究首次证实了单纯性骨折患者、单纯性TBI患者和重型TBI合并骨折患者血清CGRP水平的动态变化，发现血清CGRP水平与重型TBI合并骨折患者死亡率有关。

三、CGRP在重型TBI合并骨折患者中作用与功能

CGRP是一种神经肽，分子量3 800 D，由降钙素基因在中枢神经系统和周围神经系统细胞中选择性剪接而产生的37个氨基酸残基生成[24]。CGRP基因定位于第11号染色体，其N端有1，7二硫键，C端有苯丙氨酸残基。CGRP主要包括两种亚型，α-CGRP和β-CGRP，其中只有3个氨基酸不同，它们与降钙素、肾上腺髓质素、淀粉样多态等均属于降钙素基因相关态家族成员[25]。在颅脑损伤后，CGRP分泌明显增加，并激活神经保护过程[26]。当释放到血脑屏障之外时，CGRP可能会保护内皮，上调从内皮到脑水肿的生长因子信号传导，增强血脑屏障，通过抑制中性粒细胞和单核细胞的运动来保护大脑的免疫特权，并促进干细胞生态位的神经发生和血管生成[27-28]。Ashina等[29]发现，低水平血清CGRP水平与轻度TBI患者伤后持续性偏头痛相关。同时，大量研究证实CGRP参与了骨代谢和病理生理过程[30]。CGRP通过直接阻断破骨细胞的活化[31]或间接调节成骨细胞释放的细胞因子（如白介素-1和TNF）来抑制破骨细胞的骨吸收，从而影响破骨细胞的功能[32]。He等[33]发现CGRP活化成骨细胞中转录因子4和骨钙蛋白，促进成骨细胞的分化。王诗尧等[34]揭示CGRP可能通过RANK/RANKL/OPG信号通路参与骨重建过程。

本研究发现，在入院时TBI+F组和TBI组血清CGRP水平均高于对照组，TBI+F组与TBI组无差异，F组与对照组无差异。这可能是TBI+F组和TBI组脑损伤后血脑屏障的完整性被破坏，脑脊液中大量的CGRP进入外周血，导致血清CGRP含量急剧增加[30]。在骨折患者中，尽管血脑屏障没有被破坏，但由于骨折部位神经细胞的增生，神经纤维的生长也会产生少量CGRP释放到外周血中，导致血清CGRP有所增加，此过程是缓慢的[30]。入院后14 d内，TBI+F组和TBI组血清CGRP水平迅速升高，分别在24 h和72 h达到峰值，然后逐渐下降。这可能是，TBI患者损伤部位的血管收缩，血流量减少，为了恢复局部供血量，机体CGRP表达水平代偿式上升，以舒张血管，但这种代偿反应是短暂的，血清中CGRP很快耗竭，血清中CGRP表达水平逐渐下降[35]。还有研究认为，颅脑损伤一段时间后神经组织和肢体骨折部位缺氧，缺氧环境下CGRP的表达水平出现下降[36]。TBI+F组血清CGRP的来源包括脑脊液和骨折部位神经细胞分泌，因此，TBI+F组的血清

CGRP含量明显高于其他三组。通过ROC曲线分析显示，血清CGRP水平对TBI患者死亡预测的AUC为0.785，敏感度为68.80%、特异度为87.00%，提示CGRP可作为重型TBI合并骨折患者死亡评估的检测指标。此外，通过KM和Cox回归分析证实，高水平血清CGRP是重型TBI合并骨折患者独立保护因素。先前研究发现，血清AMY水平与重型TBI患者死亡有关[37]。Rey等[38]发现，在重症监护病房中，羧基末端前内皮素-1与对儿童死亡率风险分数的预测增加有关。同时，Chen等[13]发现高水平血清CGRP浓度可以改善TBI患者预后，与本研究结果一致。

四、总结

总之，我们进行了一项前瞻性研究，揭示了重型TBI合并骨折患者血清CGRP水平的动态变化，并与疾病严重程度相关。并且血清CGRP水平预测重型TBI合并骨折患者预后不良及死亡的效能较高，可作为TBI预后不良评估的检测指标。这些结果为CGRP在重型TBI合并骨折患者中的作用提供了新的认识，并为重型TBI合并骨折患者提供了一个新的潜在生物标志物。

参 考 文 献

1 Iaccarino C, Carretta A, Nicolosi F, et al. Epidemiology of severe traumatic brain injury [J]. J Neurosurg Sci, 2018, 62(5): 535-541.

2 Singh R, Humphries T, Mason S, et al. The incidence of anosmia after traumatic brain injury: the SHEFBIT cohort [J]. Brain Inj, 2018, 32(9): 1122-1128.

3 Taylor CA, Bell JM, Breiding MJ. Traumatic brain Injury-Related emergency department visits, hospitalizations, and deaths - United States, 2007 and 2013 [J]. MMWR Surveill Summ, 2017, 66(9): 1-18.

4 Forslund MV, Perrin PB, Røe C, et al. Global outcome trajectories up to 10 years after moderate to severe traumatic brain injury [J]. Front Neurol, 2019, 10: 219.

5 Dikmen S, Machamer J, Manley GT, et al. Functional status examination versus Glasgow outcome scale extended as outcome measures in traumatic brain injuries: how do they compare? [J]. J Neurotrauma, 2019, 36(16): 2423-2429.

6 Van Dijck JT, Reith FC, Van Erp IA, et al. Decision making in very severe traumatic brain injury (Glasgow Coma Scale 3-5): a literature review of acute neurosurgical management [J]. J Neurosurg Sci, 2018, 62(2): 153-177.

7 黄忻涛, 闫青云, 王士洲, 等. 颅脑创伤病人S100β,神经元特异性烯醇化酶水平变化及其与炎症因子和凝血指标的相关性研究 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(3): 528-531.

8 王航, 宋歌, 刘永建, 等. 脑脊液和血浆中tau蛋白及神经颗粒素在急性颅脑损伤患者中检测的临床意义 [J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(6): 520-522.

9 Wang WT, Sun L, Sun CH. PDIA3-regulted inflammation and oxidative stress contribute to the traumatic brain injury (TBI) in mice [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 518(4): 657-663.

10 Tringali G, Navarra P. Anti-CGRP and anti-CGRP receptor monoclonal antibodies as antimigraine agents. Potential differences in safety profile postulated on a pathophysiological basis [J]. Peptides, 2019, 116: 16-21.

11 王栋, 白雪蕾, 吴环立, 等. 出血性脑卒中病人血浆和脑脊液β-内啡肽、GnRH、NO、CGRP的变化及意义 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(11): 669-671, 674.

12 Kaiser EA, Rea BJ, Kuburas A, et al. Anti-CGRP antibodies block CGRP-induced diarrhea in mice [J]. Neuropeptides, 2017, 64: 95-99.

13 Chen LX, Zhang WF, Wang M, et al. Relationship of calcitonin gene-related peptide with disease progression and prognosis of patients with severe traumatic brain injury [J]. Neural Regen Res, 2018, 13 (10): 1782-1786.

14 Peeters W, Van Den Brande R, Polinder S, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe [J]. Acta Neurochir (Wien), 2015, 157(10): 1683-1696.

15 Kumar A, Stoica BA, Loane DJ, et al. Microglial-derived microparticles mediate neuroinflammation after traumatic brain injury [J]. J Neuroinflammation, 2017, 14(1): 47.

16 Li H, Sun J, Du J, et al. Clostridium butyricum exerts a neuroprotective effect in a mouse model of traumatic brain injury via the gut-brain axis [J]. Neurogastroenterol Motil, 2018, 30(5): e13260.

17 Russell AL, Richardson MR, Bauman BM, et al. Differential responses of the HPA axis to mild blast traumatic brain injury in male and female mice [J]. Endocrinology, 2018, 159(6): 2363-2375.

18 Purkayastha S, Stokes M, Bell KR. Autonomic nervous system dysfunction in mild traumatic brain injury: a review of related pathophysiology and symptoms [J]. Brain Inj, 2019, 33(9): 1129-1136.

19 Tapp ZM, Godbout JP, Kokiko-Cochran ON. A tilted axis: maladaptive inflammation and HPA axis dysfunction contribute to Consequences of TBI [J]. Front Neurol, 2019, 10: 345.

20 曾子桓, 张灏, 陈伟强, 等. 颅脑损伤后继发性脑损伤发病机制的研究进展 [J]. 中国临床神经外科杂志, 2019, 24(12): 777-779.

21 李宝, 王志军, 邢笑源, 等. 创伤性颅脑损伤患者外周血sTREM-1、MIP-1α水平及与预后的关系 [J]. 疑难病杂志, 2019, 18(12): 1221-1224, 1230.

22 Daoud H, Alharfi I, Alhelali I, et al. Brain injury biomarkers as outcome predictors in pediatric severe traumatic brain injury [J]. Neurocrit Care, 2014, 20(3): 427-435.

23 张振宇. 降钙素基因相关肽在创伤性脑损伤加速骨折愈合中的作用机制研究 [D]. 西安: 第四军医大学, 2011 .

24 González-Hernández A, Marichal-Cancino B, Lozano-Cuenca J, et al. Heteroreceptors modulating CGRP release at neurovascular junction: potential therapeutic implications on Some Vascular-Related diseases [J]. Biomed Res Int, 2016: 2056786.

25 郑林丰, 谢应桂, 许愿忠. 降钙素基因相关肽在神经系统损伤中的作用 [J]. 创伤外科杂志, 2006, 8(6): 571-573.

26 Diel RJ, Mehra D, Kardon R, et al. Photophobia: shared pathophysiology underlying dry eye disease, migraine and traumatic brain injury leading to central neuroplasticity of the trigeminothalamic pathway [J]. Br J Ophthalmol, 2020: bjophthalmol-2020-316417.

27 Borkum JM. CGRP and brain functioning: cautions for migraine treatment [J]. Headache, 2019, 59(8): 1339-1357.

28 Sorby-Adams AJ, Marcoionni AM, Dempsey ER, et al. The role of neurogenic inflammation in Blood-Brain barrier disruption and de-

velopment of cerebral oedema following acute central nervous system (CNS) injury [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8): 1788.

29 Ashina H, Al-Khazali HM, Iljazi A, et al. Low plasma levels of calcitonin gene-related peptide in persistent post-traumatic headache attributed to mild traumatic brain injury [J]. Cephalalgia, 2020, 40(12): 1276-1282.

30 Song Y, Bi L, Zhang ZY, et al. Increased levels of calcitonin gene-related peptide in serum accelerate fracture healing following traumatic brain injury [J]. Mol Med Rep, 2012, 5(2): 432-438.

31 Liang W, Li L, Cui X, et al. Enhanced proliferation and differentiation effects of a CGRP- and Sr-enriched Calcium phosphate cement on bone mesenchymal stem cells [J]. J Appl Biomater Funct Mater, 2016, 14(4): e431-e440.

32 Vignery A, Mccarthy TL. The neuropeptide calcitonin gene-related peptide stimulates insulin-like growth factor I production by primary fetal rat osteoblasts [J]. Bone, 1996, 18(4): 331-335.

33 He H, Chai J, Zhang S, et al. CGRP May regulate bone metabolism through stimulating osteoblast differentiation and inhibiting osteoclast formation [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(5): 3977-3984.

34 王诗尧, 许少策, 师政伟, 等. 骨重建过程中降钙素基因相关肽与RANK/RANKL/OPG作用机制的研究进展 [J]. 中国修复重建外科杂志, 2019, 33(4): 511-515.

35 Sullivan PG, Rabchevsky AG, Waldmeier PC, et al. Mitochondrial permeability transition in CNS trauma: cause or effect of neuronal cell death? [J]. J Neurosci Res, 2005, 79(1/2): 231-239.

36 Sutton RL, Lescaudron L, Stein DG. Unilateral cortical contusion injury in the rat: vascular disruption and temporal development of cortical necrosis [J]. J Neurotrauma, 1993, 10(2): 135-149.

37 魏鹏, 徐峰, 刘聪, 等. 重型颅脑损伤患者血清淀粉酶水平对患者预后的评估价值 [J]. 中国处方药, 2019, 17(3): 142-143.

38 Rey C, García-Hernández I, Concha A, et al. Pro-adrenomedullin, pro-endothelin-1, procalcitonin, C-reactive protein and mortality risk in critically ill children: a prospective study [J]. Crit Care, 2013, 17 (5): R240.

（收稿日期：2020-08-27）

（本文编辑：吕红芝）

程亮, 朱良宇, 何涛. 重型创伤性脑损伤合并骨折患者血清CGRP的水平及与预后的关系 [J/CD]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2020, 6(6): 327-333.