

创伤性颅脑损伤神经炎症预后标志物研究进展

李鑫¹, 李坤正^{2*}

¹青海大学, 青海 西宁

²青海大学附属医院, 青海 西宁

收稿日期: 2023年1月3日; 录用日期: 2023年1月28日; 发布日期: 2023年2月6日

摘要

创伤性颅脑损伤在全世界范围内, 都是导致患者死亡或致残的主要原因之一。脑外伤导致的神经炎症是大脑或脊髓细胞损伤的反应。神经炎症是一种复杂的现象, 涉及大脑内神经免疫细胞和胶质细胞(例如星形胶质细胞和小胶质细胞), 它们通过产生和释放细胞因子和炎症介质来被激活并对损伤做出反应。这些细胞因子与脑损伤部位的白细胞一起, 促进了对损伤的协调反应。本文就创伤性颅脑损伤后的神经炎症阶段有价值的生物标志物对预后的研究进展进行综述。

关键词

创伤性颅脑损伤, 神经炎症, 标志物

Research Progress on Prognostic Markers of Neuroinflammation in Traumatic Head Injury

Xin Li¹, Kunzheng Li^{2*}

¹Qinghai University, Xining Qinghai

²Affiliate Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jan. 3rd, 2023; accepted: Jan. 28th, 2023; published: Feb. 6th, 2023

Abstract

Traumatic head injury is one of the leading causes of death or disability worldwide. Neuroinflammation from traumatic brain injury is a response to injury to brain or spinal cord cells. Neuroinflammation is a complex phenomenon involving neuroimmune cells and glial cells (such as astro-

*通讯作者。

cytes and microglia) within the brain that are activated and respond to damage by producing and releasing cytokines and inflammatory mediators. These cytokines, along with white blood cells at the site of brain injury, promote a coordinated response to injury. This article reviews the research progress of valuable biomarkers for prognosis in the neuroinflammatory stage after traumatic head injury.

Keywords

Traumatic Head Injury, Neuroinflammation, Markers

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 创伤性颅脑损伤

创伤性颅脑损伤(Traumatic Brain Injury, TBI)在全世界范围内, 都是导致患者死亡或致残的主要原因之一[1], 全球每年 TBI 患者大约超过 5000 万[2]; 据统计, 中国 2001 年到 2016 年 TBI 患者达 125,474 例, 发生率达到了 554~641/10 万人[3]; 在美国, 2019 年约有 223,135 例与 TBI 相关的住院患者, 2020 年有 64,362 例与 TBI 相关的死亡患者, 这些统计不包括许多未经治疗的 TBI 患者以及在社区就诊等无法统计的病例[4] [5], 同时它所带来的死亡率和致残率也居高不下。TBI 是由于头部经过碰撞、打击、震荡, 或头部遭受穿透性损伤, 从而破坏了大脑的正常功能所造成的一系列疾病。TBI 发生后, 颅内会出现出血、大脑撕裂和弥漫性损伤等变化, 造成不同程度的病理结局, 比如硬膜外血肿、硬膜下血肿、脑挫裂伤及弥漫性轴索损伤等。除直接导致大脑的器质性损伤外, 还有可能增加患某些疾病的风险, 如阿尔兹海默症等[6]。

2. 损伤后病理变化

当患者头部遭受创伤后, 首先造成了颅内局部的损伤, 直接作用力和旋转作用力会使轴突膜受损, 细胞膜进一步去极化, 在这之后一些兴奋性的氨基酸和神经递质被释放出来, 同时钙离子和钾离子自由进出细胞, 钙离子入胞后会破坏细胞内的功能, 导致细胞缺氧, 缺氧之后大脑进入无氧酵解, 导致乳酸堆积, 进而破坏血脑屏障细胞死亡, 也就在局部产生了炎症反应, 造成大脑弥漫性的损伤[7] [8] [9]。

3. 损伤后的炎症反应

脑外伤导致的神经炎症是大脑或脊髓细胞损伤的反应。神经炎症是一种复杂的现象, 涉及大脑内神经免疫细胞和胶质细胞(例如星形胶质细胞和小胶质细胞), 它们通过产生和释放细胞因子和炎症介质来被激活并对损伤做出反应。这些细胞因子与脑损伤部位的白细胞一起, 促进了对损伤的协调反应, 具体而言, 白细胞产生多种细胞因子和趋化因子, 诱导中性粒细胞到损伤处, 刺激活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生, 并影响血管内皮细胞的功能, 从而导致血脑屏障的渗透性增加[10] [11]。脑外伤期间血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的完整性受到影响, 导致从正常调控的跨细胞转运向细胞旁转运的转变, 导致更多的溶质、细胞因子和炎症介质轻松进入脑实质, 使炎症持续存在并导致进一步损伤[12]。因此, 神经炎症反应在整个颅脑创伤的过程中都是不可避免地, 神经炎症标志物自然也成为了预测创伤后结局的不可或缺的一方面, 本文主要对目前炎症介质相关的标志物及未来应用前景作综述。

4. 炎症介质标志物

1) IL-1 β : 白细胞介素 1 β (IL-1 β)是由包括胶质细胞在内的多种细胞在损伤后产生的促炎细胞因子。研究表明, 脑损伤后, 1L-1 β 由神经胶质细胞产生, 1L-1 β 刺激大脑, 通过形成和释放含有大量 miRNA 和其他作用于区域组织的神经炎症介质的外泌体, 使神经炎症持续存在[13]。此外, IL-1 β 与抑郁症有关, 这表明 TBI 后 IL-1 β 水平升高可能有助于抑郁症和抑郁症状的发展[14]。

2) IL-6: 白细胞介素 6 (IL-6)是免疫细胞分泌的促炎细胞因子, 已知在脑外伤后和修复期间的神经炎症反应中发挥重要作用[15]。Hergenroeder 等人[16]发现颅内压(intracranial pressure, ICP) > 25 mmHg 的患者在伤后 17 小时内 IL-6 水平明显高于 ICP 水平低于 20 的患者。此外, >128 pg/ml 的 IL-6 水平准确地识别了 85%后来发展为 ICP 升高的 TBI 患者。Mazzeo 等人[17]也发现 ICP 升高、低血压、低脑灌注压(cerebral perfusion pressure, CPP)、缺氧诱导损伤和 IL-6 水平与早期脑死亡显著相关($p < 0.05$)。Thompson 等人[18]发现, 在比较年龄较大(55 岁以上)和年龄较小(21~54 岁)的轻度 TBI 患者与对照组时, 损伤后 6 个月, 年龄较大的 TBI 组 IL-6 和 IL-8 浓度显著较高, IL-7 浓度较低, 发病率较高, 症状更严重。

3) IL-8: 白细胞介素 8 (IL-8)是一种由巨噬细胞、上皮细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等多种细胞产生的趋化细胞因子。由于其趋化功能, 使得 IL-8 是神经炎症的关键介质。IL-8 与其他白介素如 IL-1 β 一起促进 ROS 的产生, 导致氧化应激。中度和重度脑灌注不足与脑外伤患者血清中 IL-8 水平升高相关[19]。

4) CRP: C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种急性期蛋白, 由肝细胞在 IL-6 等促炎刺激后产生。C 反应蛋白是非特异性的, 与炎症反应有关。TBI 后的炎症过程可能导致 CRP 水平升高。例如, Shetty 等人[20]发现 TBI 患者的高敏感性 CRP 水平升高与头痛或疲劳等症状显著相关。有证据表明, 脑损伤后 CRP 可能被包围在星形胶质细胞源性外泌体中, 据报道, 其浓度超过相应神经元对照的 12 至 35 倍。

5) NLRP3: NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-LRR-and pyrin domain-containing protein 3, NLRP3)是一种炎症小体复合体和模式识别受体, 涉及神经炎症反应。NLRP3 在细胞呼吸过程中从线粒体释放 ATP 或在坏死或损伤后膜变性时被激活。研究表明, 并发感染和相关免疫反应可能通过激活 NLRP3 加重 TBI 损伤[21]。目前已经研究了多种 NLRP 炎性小体, 然而, 数据表明 NLRP3 可能与 TBI 最相关。Wallisch 等人[22]研究了重度儿科 TBI 患者的 NLRP3。与对照组相比, 在所有时间点 CSF NLRP3 水平均显著升高($p < 0.001$)。

6) S-100 β : 中枢神经特异蛋白(S-100 β)在创伤性损伤后由星形胶质细胞和其他胶质细胞释放[23]。当 S-100 β 释放到细胞外空间时激活神经炎症反应。在 TBI 患者中, 无论是使用格拉斯哥评分还是运动评分, S-100 β 都与意识水平具有很强的相关性, 多项研究的数据表明, 血液和脑脊液中的 S-100 β 水平是神经结局的预测因子[24] [25]。

7) GFAP: 胶质纤维酸性蛋白(Glial Fibrillary Acidic Protein, GFAP)是一种只在胶质细胞, 特别是星形胶质细胞中表达的中间纤维蛋白。由于其在星形胶质细胞中的特异性, GFAP 在评估大脑损伤随时间的变化中是有用的。在 TBI 期间, BBB 被破坏, 允许在血液中检测到 GFAP。Gill 等人[26]发现 GFAP 是区分 CT 扫描阳性和 CT 扫描阴性 TBI 患者的最强预测生物标志物。Neri 等人[27]证明了 GFAP 在 TBI 恢复期监测和评估大脑变化方面的意义。在重度 TBI 患者中, GFAP 水平在伤后 14 天和 30 天有所增加。这表明 GFAP 水平在急性期后仍然升高。

8) UCH-L1: 泛素羧基末端水解酶 L1 (Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1, UCHL1)是一种参与蛋白质稳态的酶, 在神经元和睾丸中的表达具有高度特异性[28]。据报道, 脑外伤患者血清 UCH-L1 水平升高, 与神经退行性疾病的发展和相关的认知能力下降有关。它还被证明与 TBI 的损伤严重程度相关, UCH-L1 水平升高与死亡等较差结局相关[29]。

9) NSE: 神经元特异性烯醇化酶(NSE)是神经元和神经内分泌细胞特有的细胞内酶。NSE 具有多种生理功能, 包括糖酵解过程中的酶活性。由于其在神经元内的特异性, 细胞外 NSE 的评估可表明神经元受损, 因此 NSE 在反映 TBI 后的神经元损伤方面具有高度特异性。

10) HMGB1: 高迁移率核蛋白 1 (High-mobility group protein 1, HMGB1)是一种核结合蛋白。HMGB1, 也被称为两性蛋白, 是一种损伤相关的分子蛋白, 在炎症期间由免疫细胞释放, 并作为多种受体(如 TLR2, TLR4 和 RAGE)的配体, 增强和持续炎症[30]。HMGB1 在 TBI 后由免疫细胞招募到损伤部位以及通过组织坏死释放。HMGB1 已被证明可以反映 TBI 的 GCS 评分和严重程度, 也可以指示 TBI 后的凋亡和坏死[31]。

11) TMEM119: 跨膜蛋白 119 (Transmembrane Protein 119, TMEM119)在全身发挥多种生理作用;然而, 在大脑中, TMEM119 仅由小胶质细胞表达。由于 TMEM119 是一种跨膜蛋白, 在 TBI 和随后的组织坏死之后可在细胞外发现 TMEM119, 并且可诱导巨噬细胞和激活小胶质细胞。Bohnert 等人[32]发现, 在遭受致命 TBI 的个体中, 与对照组相比, 急性期 TMEM119 水平显著高于对照组

12) Substance P: 物质 P (Substance P)是速激肽家族的一种神经肽, 因此与神经炎症反应有关[33]。P 物质可影响 BBB 通透性并和脑水肿形成有关。Lorente 等人[34]在损伤后第 1、4 和 8 天检测了严重 TBI 患者血清中 P 物质的水平, 并评估了 P 物质作为 TBI 死亡率的预测因子。与在所有三个时间点都存活的人相比, 死亡的人的物质 P 水平明显更高($P < 0.001$)。

13) sTNFR1: 可溶性肿瘤坏死因子 1 (Soluble tumor necrosis factor 1, sTNFR1)既是激活 TNF- α 信号通路的 TNF- α 受体, 也是抑制下游 TNF- α 信号通路的诱饵受体。TNF- α 与细胞凋亡、炎症、免疫和感染性疾病有关, sTNFR1 已被研究为多种疾病的预后因素[35]。Vijapur 等人[36]发现, sTNFR1 水平, 可以预测 6 个月的 GCS 评分(例如, 高 sTNFR1 预示 6 个月的 GCS 较低)。

14) sIL-2Ra: 白介素-2 受体 α (Interleukin-2 receptor alpha, sIL-2Ra)是 IL-2 的可溶性受体。IL-2 受体存在于 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和少突胶质细胞上。IL-2 配体与这些细胞上的 IL-2 受体结合, 激活它们的免疫原性功能, 主要与细胞介导免疫有关。IL-2 在 TBI 中的作用尚不明确; 然而, 血液中 sIL-2Ra 水平升高已被证明与 6 个月时较低的 GCS 相关[36]。

5. 结论

目前, 针对 TBI 预后标志物的研究已经深入到分子蛋白水平, 不仅仅是在炎症反应阶段, 许多其他生物标记物都有望通过临床试验来促进我们对 TBI 的理解。结合神经炎症生物标志物的进一步研究将有助于创建临床指南, 并有助于医护人员加深对 TBI 的认识以及对患者和家属做好医患沟通, 从而给出更个体化的诊疗建议。使用生物标记物不仅仅是为了预测患者结局, 同时也为 TBI 的治疗提供新的靶点和思路, 从而改善 TBI 患者的症状和预后。

参考文献

- [1] Mollayeva, T., Mollayeva, S. and Colantonio, A. (2018) Traumatic Brain Injury: Sex, Gender and Intersecting Vulnerabilities. *Nature Reviews Neurology*, **14**, 711-722. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0091-y>
- [2] Bossers, S.M., Loer, S.A., Bloemers, F.W., et al. (2020) Association between Prehospital Tranexamic Acid Administration and Outcomes of Severe Traumatic Brain Injury. *JAMA Neurology*, **78**, 338-345. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4596>
- [3] Jiang, J.-Y., Gao, G.-Y., Feng, J.-F., et al. (2019) Traumatic Brain Injury in China. *The Lancet Neurology*, **18**, 286-295. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30469-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30469-1)
- [4] National Center for Health Statistics: Mortality Data on CDC WONDER. Centers for Disease Control and Prevention. <https://wonder.cdc.gov/mcd.html>

- [5] Bell, J.M., Breiding, M.J. and DePadilla, L. (2017) CDC's Efforts to Improve Traumatic Brain Injury Surveillance. *Journal of Safety Research*, **62**, 253-256. <https://doi.org/10.1016/j.jsr.2017.04.002>
- [6] Pearn, M.L., Niesman, I.R., Egawa, J., *et al.* (2017) Pathophysiology Associated with Traumatic Brain Injury: Current Treatments and Potential Novel Therapeutics. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **37**, 571-585. <https://doi.org/10.1007/s10571-016-0400-1>
- [7] Eapen, B. and Cifu, D. (2018) *Rehabilitation after Traumatic Brain Injury*. Elsevier, St. Louis.
- [8] Cuccurullo, S.J. (2010) Traumatic Brain Injury. In: Cuccurullo, S.J., Ed., *Physical Medicine and Rehabilitation Board Review*, 2nd Edition, Demos Medical Publishing, New York, 49-50, 51-53, 90-91.
- [9] Dixon, K.J. (2017) Pathophysiology of Traumatic Brain Injury. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*, **28**, 215-225. <https://doi.org/10.1016/j.pmr.2016.12.001>
- [10] Chodobski, A., Zink, B.J. and Szmydynger-Chodobska, J. (2011) Blood-Brain Barrier Pathophysiology in Traumatic Brain Injury. *Translational Stroke Research*, **2**, 492-516. <https://doi.org/10.1007/s12975-011-0125-x>
- [11] Yarlagadda, A., Alfson, E. and Clayton, A.H. (2009) The Blood Brain Barrier and the Role of Cytokines in Neuropsychiatry. *Psychiatry (Edgmont)*, **6**, 18-22.
- [12] Wong, A.D., Ye, M., Levy, A.F., *et al.* (2013) The Blood-Brain Barrier: An Engineering Perspective. *Frontiers in Neuroengineering*, **6**, Article 7. <https://doi.org/10.3389/fneng.2013.00007>
- [13] Gayen, M., Bhomia, M., Balakathiresan, N. and Knollmann-Ritschel, B. (2020) Exosomal MicroRNAs Released by Activated Astrocytes as Potential Neuroinflammatory Biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 2312. <https://doi.org/10.3390/ijms21072312>
- [14] Devoto, C., Arcurio, L., Fetta, J., Ley, M., Rodney, T., Kanefsky, R. and Gill, J. (2017) Inflammation Relates to Chronic Behavioral and Neurological Symptoms in Military Personnel with Traumatic Brain Injuries. *Cell Transplantation*, **26**, 1169-1177. <https://doi.org/10.1177/0963689717714098>
- [15] Chiaretti, A., Antonelli, A., Mastrangelo, A., Pezzotti, P., Tortorolo, L., Tosi, F. and Genovese, O. (2008) Interleukin-6 and Nerve Growth Factor Upregulation Correlates with Improved Outcome in Children with Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, **25**, 225-234. <https://doi.org/10.1089/neu.2007.0405>
- [16] Hergenroeder, G.W., Moore, A.N., McCoy Jr., J.P., Samsel, L., Ward 3rd, N.H., Clifton, G.L. and Dash, P.K. (2010) Serum IL-6: A Candidate Biomarker for Intracranial Pressure Elevation Following Isolated Traumatic Brain Injury. *Journal of Neuroinflammation*, **7**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-7-19>
- [17] Mazzeo, A.T., Filippini, C., Rosato, R., Fanelli, V., Assenzio, B., Piper, I., Howells, T., Mastromauro, I., Berardino, M., Ducati, A. and Mascia, L. (2016) Multivariate Projection Method to Investigate Inflammation Associated with Secondary Insults and Outcome after Human Traumatic Brain Injury: A Pilot Study. *Journal of Neuroinflammation*, **13**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0624-5>
- [18] Thompson, H.J., Martha, S.R., Wang, J. and Becker, K.J. (2020) Impact of Age on Plasma Inflammatory Biomarkers in the 6 Months Following Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, **35**, 324-331. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000606>
- [19] Stein, D.M., Lindell, A.L., Murdock, K.R., Kufera, J.A., Menaker, J., Bochicchio, G.V., Aarabi, B. and Scalea, T.M. (2012) Use of Serum Biomarkers to Predict Cerebral Hypoxia after Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, **29**, 1140-1149. <https://doi.org/10.1089/neu.2011.2149>
- [20] Shetty, T., Cogsil, T., Dalal, A., Kim, E., Halvorsen, K., Cummings, K. and Nguyen, J.T. (2019) High-Sensitivity C-Reactive Protein: Retrospective Study of Potential Blood Biomarker of Inflammation in Acute Mild Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, **34**, E28-E36. <https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000450>
- [21] Irrera, N., Russo, M., Pallio, G., *et al.* (2020) The Role of NLRP3 Inflammasome in the Pathogenesis of Traumatic Brain Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 6204. <https://doi.org/10.3390/ijms21176204>
- [22] Wallisch, J.S., Simon, D.W., Bayir, H., Bell, M.J., Kochanek, P.M. and Clark, R.S.B. (2020) Cerebrospinal Fluid NLRP3 Is Increased after Severe Traumatic Brain Injury in Infants and Children. *Neurocritical Care*, **27**, 44-50. <https://doi.org/10.1007/s12028-017-0378-7>
- [23] Mishra, S.K., Kumar, B.S., Khushu, S., Singh, A.K. and Gangenahalli, G. (2020) Early Monitoring and Quantitative Evaluation of Macrophage Infiltration after Experimental Traumatic Brain Injury: A Magnetic Resonance Imaging and Flow Cytometric Analysis. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **78**, 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2016.11.008>
- [24] Carabias, C.S., Gomez, P.A., Panero, I., Eiriz, C., Castaño-León, A.M., Egea, J. and Lagares, A. (2020) Chitinase-3-Like Protein 1, Serum Amyloid A1, C-Reactive Protein, and Procalcitonin Are Promising Biomarkers for Intracranial Severity Assessment of Traumatic Brain Injury: Relationship with Glasgow Coma Scale and Computed Tomography Volumetry. *World Neurosurgery*, **134**, e120-e143. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.09.143>

- [25] Di Battista, A.P., Buonora, J.E., Rhind, S.G., Hutchison, M.G., Baker, A.J., Rizoli, S.B., Diaz-Arrastia, R. and Mueller, G.P. (2015) Blood Biomarkers in Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury: Potential Utility of a Multi-Marker Approach in Characterizing Outcome. *Frontiers in Neurology*, **6**, Article 110. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00110>
- [26] Gill, J., Latour, L., Diaz-Arrastia, R., Motamedi, V., Turtzo, C., Shahim, P., Mondello, S., DeVoto, C., Veras, E., Hanlon, D., Song, L. and Jeromin, A. (2018) Glial Fibrillary Acidic Protein Elevations Relate to Neuroimaging Abnormalities after Mild TBI. *Neurology*, **91**, e1385-e1389. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006321>
- [27] Neri, M., Frati, A., Turillazzi, E., Cantatore, S., Cipolloni, L., Di Paolo, M., Frati, P., La Russa, R., Maiese, A., Scopetti, M., Santurro, A., Sessa, F., Zamparese, R. and Fineschi, V. (2018) Immunohistochemical Evaluation of Aquaporin-4 and Its Correlation with CD68, IBA-1, HIF-1 α , GFAP, and CD15 Expressions in Fatal Traumatic Brain Injury. *International Journal of Molecular Sciences*, **19**, Article No. 3544. <https://doi.org/10.3390/ijms19113544>
- [28] Bishop, P., Rocca, D. and Henley, J.M. (2016) Ubiquitin C-Terminal Hydrolase L1 (UCH-L1): Structure, Distribution and Roles in Brain Function and Dysfunction. *Biochemical Journal*, **473**, 2453-2462. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160082>
- [29] Huijbregtse, M.E., Bazarian, J.J., Shultz, S.R. and Kawata, K. (2021) The Biological Significance and Clinical Utility of Emerging Blood Biomarkers for Traumatic Brain Injury. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **130**, 433-447. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.029>
- [30] Paudel, Y.N., Angelopoulou, E., Piperi, C., Othman, I. and Shaikh, M.F. (2020) HMGB1-Mediated Neuroinflammatory Responses in Brain Injuries: Potential Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 4609. <https://doi.org/10.3390/ijms21134609>
- [31] Chirico, V., Lacquaniti, A., Salpietro, V., Munafò, C., Calabrò, M.P., Buemi, M., Arrigo, T. and Salpietro, C. (2014) High-Mobility Group Box 1 (HMGB1) in Childhood: From Bench to Bedside. *European Journal of Pediatrics*, **173**, 1123-1136. <https://doi.org/10.1007/s00431-014-2327-1>
- [32] Bohnert, S., Seiffert, A., Trella, S., Bohnert, M., Distel, L., Ondruschka, B. and Monoranu, C.-M. (2020) TMEM119 as a Specific Marker of Microglia Reaction in Traumatic Brain Injury in Postmortem Examination. *International Journal of Legal Medicine*, **134**, 2167-2176. <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02384-z>
- [33] Lorente, L. (2015) New Prognostic Biomarkers in Patients with Traumatic Brain Injury. *Archives of Trauma Research*, **4**, e30165. <https://doi.org/10.5812/atr.30165>
- [34] Lorente, L., Martín, M.M., Pérez-Cejas, A., González-Rivero, A.F., Argueso, M., Ramos, L., Solé-Violán, J., Cáceres, J.J., Jiménez, A. and García-Marín, V. (2019) Persistently High Serum Substance P Levels and Early Mortality in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *World Neurosurgery*, **132**, e613-e617. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.08.064>
- [35] Sedger, L.M. and McDermott, M.F. (2014) TNF and TNF-Receptors: From Mediators of Cell Death and Inflammation to Therapeutic Giants—Past, Present and Future. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, **25**, 453-472. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.016>
- [36] Vijapur, S.M., Vaughan, L.E., Awan, N., DiSanto, D., McKernan, G.P. and Wagner, A.K. (2021) Treelet Transform Analysis to Identify Clusters of Systemic Inflammatory Variance in a Population with Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury. *Brain, Behavior, and Immunity*, **95**, 45-60. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.026>