

· 临床研究 ·

S-100 β 蛋白与 RPTP γ 基因多态性在颅脑损伤预后中的交互作用

顾卫国¹ 孙明¹ 姚成洲¹ 袁璞² 游萍¹

¹徐州医科大学附属宿迁医院急诊医学科, 宿迁 223800; ²徐州医科大学附属宿迁医院神经外科, 宿迁 223800

通信作者: 游萍, Email: 993667330@qq.com

【摘要】目的 探讨 S-100 β 蛋白与受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 γ (receptor protein tyrosine phosphatase gamma, RPTP γ) 相关基因多态性在创伤性颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 患者神经功能预后中的交互关系。**方法** 本研究为病例对照研究, 选择 2023 年 5 月至 2024 年 5 月徐州医科大学附属宿迁医院接收的 TBI 患者作为研究对象。根据患者创伤后 3 个月预后情况, 将其分为预后良好组和预后不良组。采用 TaqMan 探针进行基因分型。对比两组患者临床资料、基因型以及等位基因分析情况, 并分析脑脊液 S-100 β 蛋白水平差异。通过线性回归分析脑脊液 S-100 β 蛋白与 RPTP γ 相关基因多态性之间的关联性。采用 Logistic 回归模型分析脑脊液 S-100 β 蛋白与 RPTP γ 相关基因多态性对预后效果的交互效应。**结果** 共纳入 100 例 TBI 患者, 其中 43 例发生预后不良。预后不良组与预后良好组间 C 和 T 频率及 CC、CT、TT 频率差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 两组男性的 C 和 T 频率及 CC、CT、TT 频率差异具有统计学意义 (均 $P < 0.001$)。两组患者在性别、血栓病史、格拉斯哥昏迷评分、S-100 β 指标间差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。线性回归分析显示, RPTP γ 基因 C/T 多态性与脑脊液 S-100 β 蛋白水平显著关联 ($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 高脑脊液 S-100 β 水平、RPTP γ 相关基因 (NM_002841) C 等位基因是预后不良的独立危险因素 ($P < 0.05$)。当脑脊液 S-100 $\beta \geq 0.11 \mu\text{g/L}$ 和 RPTP γ 基因 CC 基因型共同存在时, TBI 患者预后不良的风险会进一步增大。**结论** 脑脊液 S-100 β 蛋白与 RPTP γ 相关基因多态性在 TBI 患者神经功能就预后中效果密切相关, 临床可通过检测 TBI 患者 RPTP γ 相关基因多态性评估其预后效果。

【关键词】 S-100 β 蛋白; RPTP γ 基因多态性; 创伤性颅脑损伤患者; 神经功能

基金项目: 宿迁市科技计划项目 (Z2020102)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114656-20250403-00250

Interaction between S-100 β protein and RPTP γ gene polymorphisms in the prognosis of traumatic brain injury

Gu Weiguo¹, Sun Ming¹, Yao Chengzhou¹, Yuan Pu², You Ping¹

¹Department of Emergency Medicine, Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University, Suqian 223800, China; ²Department of Neurosurgery, Affiliated Suqian Hospital of Xuzhou Medical University, Suqian 223800, China

Corresponding author: You Ping, Email: 993667330@qq.com

【Abstract】Objective To investigate the interaction between S-100 β protein and receptor protein tyrosine phosphatase gamma (RPTP γ) gene polymorphisms in determining neurological functional prognosis in patients with traumatic brain injury (TBI). **Methods** This case-control study selected TBI patients admitted to the Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University from May 2023 to May 2024. Based on their 3-month post-injury prognosis, patients were divided into a good prognosis group and a poor prognosis group. Genotyping was performed using TaqMan probes. Clinical data, genotypes, and allele frequencies of the two groups were compared, and the differences in cerebrospinal fluid

S-100 β protein levels were analyzed. The association between cerebrospinal fluid S-100 β protein and RPTP γ gene polymorphisms was analyzed by linear regression. The interaction effect of cerebrospinal fluid S-100 β protein and RPTP γ gene polymorphisms on prognosis was analyzed by Logistic regression model. **Results** A total of 100 TBI patients were included, among which 43 had poor prognosis. Significant differences were observed in the allele frequencies (C and T) and genotype distributions (CC, CT, TT) between the poor and good prognosis groups (both $P < 0.05$); there were statistically significant differences in C and T frequencies and CC, CT, TT frequencies between male patients in the two groups (both $P < 0.001$). Significant between-group differences were found in sex, history of thrombosis, Glasgow Coma Scale score, and S-100 β levels (all $P < 0.05$). Linear regression analysis showed that RPTP γ gene C/T polymorphism was significantly associated with cerebrospinal fluid S-100 β protein level ($P < 0.05$). Multivariate logistic regression indicated that high CSF S-100 β levels and the presence of the RPTP γ (NM_002841) C allele were independent risk factors for poor prognosis ($P < 0.05$). When both cerebrospinal fluid S-100 β ≥ 0.11 $\mu\text{g/L}$ and RPTP γ gene CC genotype coexisted, the risk of poor prognosis in TBI patients increased further. **Conclusions** Cerebrospinal fluid S-100 β levels and RPTP γ gene polymorphisms are closely related to the neurological functional prognosis in TBI patients. Clinically, the prognosis of TBI patients may be assessed by detecting RPTP γ -related gene polymorphisms.

【 Keywords 】 S-100 β protein; RPTP γ gene polymorphism; Traumatic brain injury; Neurological function

Fund program: Suqian Science and Technology Plan Project (Z2020102)

DOI: 10.3760/cma.j.cn114656-20250403-00250

创伤性颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 是全球范围内致死与残疾的主要疾病之一, 给社会和家庭带来了极为沉重的负担^[1]。精准评估伤情、科学预测预后是优化临床干预策略、改善患者功能转归的关键。近年来, 以血清生物标志物和遗传背景为代表的个体化评估体系, 为探索颅脑损伤后复杂的病理生理过程与预后差异提供了新视角^[2-3]。S-100 β 蛋白属于一种钙结合蛋白, 主要由神经胶质细胞分泌, 在中枢神经系统中广泛分布, 在预测神经功能损伤程度及预后方面具有显著的指示意义^[4], 是评估 TBI 患者病情及预后的重要生物标志物之一。然而, 其单一评估存在明显局限: 其浓度易受损伤类型、时相及全身性炎症状态等混杂因素影响, 本质上是对损伤负荷的即时量化, 难以独立预测由内在修复机制主导的远期神经功能转归。

受体型蛋白酪氨酸磷酸酶 γ (receptor protein tyrosine phosphatase gamma, RPTP γ) 基因多态性在神经生物学领域发挥重要作用。RPTP γ 是调控中枢神经系统发育、可塑性及修复的关键分子之一, 其主要通过去磷酸化作用调节神经元内多种信号通路的活性, 从而影响神经元的存活、轴突生长、突触形成与功能维持^[5]。在脑损伤后, RPTP γ 的表达与活性变化直接参与调控神经炎症反应、胶质细胞活化、血脑屏障完整性以及神经元凋亡与再生之间的平衡。

然而, 仅基于遗传变异的评估无法捕捉急性期损伤的动态演变, 存在与临床表现脱节的风险。

当前, 单一的生物标志物模型或遗传学模型均存在解释力不足的缺陷。前者缺乏对内在修复代偿能力的评估, 后者则无法反映实际损伤的生理学严重程度。因此, 亟需建立融合状态维度与特质维度的多参数综合评估体系, 以实现疾病表型的精准刻画与动态监测。本研究旨在深入探讨 S-100 β 蛋白与 RPTP γ 相关基因多态性在 TBI 患者神经功能预后中的交互关系, 以期为临床治疗提供具有价值的理论指导。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为病例对照研究, 选取 2023 年 5 月至 2024 年 5 月徐州医科大学附属宿迁医院接收的 TBI 患者作为研究对象。纳入标准^[6]: (1) 明确诊断为 TBI; (2) 经头颅 CT、共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 等检查和对比并确诊者^[7]; (3) 依从性好, 临床资料完整。排除标准^[8]: (1) 脑外伤前已存在脑损伤者; (2) 合并主要功能脏器 (心、肝、肾等) 衰竭者; (3) 既往有脑卒中、颅脑肿瘤病史者; (4) 因严重颅脑损伤处于植物生存状态者; (5) 颅内感染或全身感染者等; (6) 入院前或研究期间接

受可能影响研究指标（如 S-100 β 、神经功能因子）的特殊药物（如糖皮质激素、神经营养药物等）治疗者。

根据患者创伤后 3 个月格拉斯哥预后评分（Glasgow outcome scale, GOS）分为预后不良组（GOS：1~3 分）和预后良好组（GOS：4~5 分）。

本研究获得患者和家属知情同意，并经徐州医科大学附属宿迁医院伦理委员会批准（审批编号：20230211）。

1.2 收集患者一般资料

在患者被诊断为 TBI 并入院后，全面收集其各项临床资料，以进行详尽的分析与研究。具体收集的信息包括：性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史、高血压史、血栓病史、格拉斯哥昏迷评分（Glasgow coma scale, GCS）等。

1.3 实验室指标检测

实验室检测指标包括：收缩压、舒张压、平均动脉压、白细胞介素 -1 β （interleukin -1beta, IL-1 β ）、肿瘤坏死因子 - α （tumor necrosis factor-alpha, TNF- α ）、红细胞计数、血红蛋白、白细胞计数、血小板计数、空腹血糖、血清肌酐、血尿素氮、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、脑脊液 S-100 β 蛋白、神经生长因子（nerve growth factor, NGF）、脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）、乙酰胆碱（acetylcholine, ACh）。

1.4 基因分型检测

抽取 2 mL 静脉血注入 EDTA 抗凝管，随后将其存放于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱，以便用于基因组 DNA 的提取工作。采血管采集 2 mL 全血样本。严格依照提取试剂盒（天根，中国北京）的说明书对全血标本进行 DNA 提取操作。借助 TaqMan 荧光探针（日本 TaKaRa 公司）与 ABI Prism 7500 型荧光定量 PCR 仪（美国 ABI 公司），严格依据说明书开展 RPTP γ 基因（NM_002841）多态性的测定流程。PCR 扩增所需的引物及探针由赛默飞世尔科技（中国）有限公司提供。PCR 扩增与基因分型步骤如下：首先在 94 $^{\circ}\text{C}$ 条件下持续 15 min，接着进行 45 个循环，每个循环包括 94 $^{\circ}\text{C}$ 20 s、56 $^{\circ}\text{C}$ 30 s、72 $^{\circ}\text{C}$ 1 min，最后在 72 $^{\circ}\text{C}$ 下再延伸 3 min。基因分型采用 Bio-Rad CFX manager 3.0 软件（美国 Bio-Rad Laboratories 公司）予以分析。PCR 结果表明：RPTP γ 基因 NM_002841 位点存在等位基因 C/T，

其分型包含 CC、CT、TT 三种类型。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件对收集到的数据进行分析。符合正态分布的计量资料用平均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；计数资料用例数 (%) 表示，组间比较采用 χ^2 检验。哈代 - 温伯格平衡定律（Hardy-Weinberg equilibrium, HWE）采用拟合优度 χ^2 检验。多因素 Logistic 回归分析影响治疗预后的因素。通过线性回归分析 RPTP γ 基因多态性 GCS、IL-1 β 、TNF- α 之间的关联性。引入 Logistic 回归模型分析 RPTP γ 基因多态性与 GCS、IL-1 β 、TNF- α 对治疗疗效的交互效应。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的 HWE 检验

研究纳入 TBI 患者 100 例，预后不良组 43 例，预后良好组 57 例。经过 HWE 检验的验证，两组中 RPTP γ 基因（NM_002841）位点的基因型分布，在实际观测值与理论预期值之间差异无统计学意义，均呈现出遗传平衡状态。这一结果表明，RPTP γ 基因 NM_002841 位点的各基因型均具备良好的群体代表性（均 $P > 0.05$ ），见表 1。

表 1 RPTP γ 基因 NM_002841 位点基因型 Hardy-Weinberg 平衡检验
Table 1 Hardy-Weinberg equilibrium test for genotype at the NM_002841 locus of the RPTP γ gene

基因型	预后不良组 (n=43)				预后良好组 (n=57)			
	实际值	理论值	χ^2 值	P 值	实际值	理论值	χ^2 值	P 值
CC	13 (30.3)	12 (27.9)			10 (17.6)	12 (21.1)		
CT	21 (48.8)	25 (58.1)	0.988	0.610	17 (29.8)	16 (28.1)	0.229	0.892
TT	9 (20.9)	6 (14.0)			30 (52.6)	29 (50.8)		

2.2 患者 RPTP γ 相关基因多态性位点等位基因分型及基因频率的比较

预后不良组与预后良好组间 C 和 T 频率及 CC、CT、TT 频率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)；两组男性的 C 和 T 频率及 CC、CT、TT 频率差异具有统计学意义 ($P < 0.001$)；两组女性的 C 和 T 频率及 CC、CT、TT 频率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 2。

2.3 两组患者一般资料比较

两组患者在性别、血栓病史、GCS 指标间差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ），其余指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 3。

表 2 两组 RPTP γ 基因分型及等位基因频率分布的比较 [n (%)]

Table 2 Comparison of genotyping and allele frequency distribution of RPTP γ between two groups [n (%)]

组别	例数	等位基因		基因型		
		C	T	CC	CT	TT
预后不良组	43	47 (54.7)	39 (45.3)	13 (30.2)	21 (48.8)	9 (21.0)
男性	24	27 (56.3)	21 (43.7)	7 (29.2)	13 (54.2)	4 (16.6)
女性	19	20 (52.6)	18 (47.4)	6 (31.6)	8 (42.1)	5 (26.3)
预后良好组	57	37 (32.5)	77 (67.5)	10 (17.5)	17 (29.8)	30 (52.7)
男性	20	4 (10.0)	36 (90.0)	1 (5.0)	2 (10.0)	17 (85.0)
女性	37	33 (44.6)	41 (55.4)	9 (24.3)	15 (40.5)	13 (35.2)
X_a^2		9.913		10.363		
P_a		0.002		0.005		
X_b^2		20.454		20.419		
P_b		<0.001		<0.001		
X_c^2		0.651		0.558		
P_c		0.420		0.756		

注: X_a^2 、 X_b^2 、 X_c^2 分别表示: 预后不良组与预后良好组; 两组男性、两组女性的等位基因及基因型 χ^2 检验

表 3 两组患者一般资料和实验室指标比较

Table 3 Comparison of general information and laboratory indicators between the two groups of patients

指标	预后不良组 (n=43)	预后良好组 (n=57)	χ^2/t 值	P 值
一般情况				
年龄 (岁) ^a	58.69 ± 12.65	53.97 ± 11.37	1.958	0.053
男性 ^b	24 (55.8)	20 (35.1)	4.273	0.039
体质指数 (kg/m ²) ^a	22.85 ± 3.19	23.23 ± 3.42	0.566	0.573
既往史 ^b				
吸烟史	17 (39.5)	20 (35.1)	0.208	0.648
饮酒史	19 (44.2)	22 (38.6)	0.317	0.574
高血压史	13 (30.2)	21 (36.8)	0.477	0.490
血栓病史	24 (55.8)	20 (35.1)	4.273	0.039
GCS (分) ^b				
<8	7 (16.3)	2 (3.5)	12.054	0.002
8~12	16 (37.2)	10 (17.5)		
>12	20 (46.5)	45 (78.9)		
实验室指标 ^a				
收缩压 (mmHg)	132.15 ± 10.22	132.20 ± 10.16	0.024	0.981
舒张压 (mmHg)	72.34 ± 5.68	72.48 ± 5.42	0.125	0.901
平均动脉压 (mmHg)	94.37 ± 8.36	94.65 ± 8.23	0.167	0.867
红细胞计数 (× 10 ¹² /L)	4.15 ± 1.32	4.28 ± 1.45	0.461	0.646
血红蛋白 (g/L)	125.06 ± 26.37	123.62 ± 27.11	0.266	0.791
白细胞计数 (× 10 ⁹ /L)	8.54 ± 1.68	8.69 ± 1.73	0.435	0.665
血小板计数 (× 10 ⁹ /L)	212.48 ± 13.25	207.72 ± 13.89	1.730	0.087
空腹血糖 (mmol/L)	5.17 ± 1.12	5.24 ± 1.21	0.296	0.768
血清肌酐 (μ mol/L)	40.96 ± 8.56	42.73 ± 8.72	1.013	0.314
血尿素氮 (mmol/L)	3.56 ± 1.18	3.61 ± 1.23	0.205	0.838
尿酸 (mmol/L)	4.38 ± 1.71	4.34 ± 1.65	0.118	0.906
总胆固醇 (mmol/L)	4.59 ± 1.41	4.63 ± 1.48	0.137	0.892
甘油三酯 (mmol/L)	1.06 ± 0.42	1.02 ± 0.46	0.447	0.656
高密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	2.48 ± 0.81	2.52 ± 0.76	0.253	0.801
低密度脂蛋白胆固醇 (mmol/L)	3.12 ± 1.42	3.08 ± 1.38	0.142	0.888

注: GCS 为格拉斯哥昏迷评分; ^a 为 $\bar{x} \pm s$, ^b 为 (例, %)

2.4 两组患者脑脊液 S-100 β 蛋白及神经功能因子比较

两组患者 S-100 β 蛋白及神经功能因子比较,

结果显示, 两组 ACh 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 预后不良组的脑脊液 S-100 β 、NGF、BDNF、ACh、TNF- α 、IL-1 β 高于预后良好组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 4 两组患者脑脊液 S-100 β 蛋白及神经功能因子比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of cerebrospinal fluid S-100 β protein and neurological functional factors between the two groups of patients ($\bar{x} \pm s$)

指标	预后不良组 (n=43)	预后良好组 (n=57)	t 值	P 值
脑脊液 S-100 β (μ g/L)	0.13 ± 0.05	0.09 ± 0.02	5.492	<0.001
NGF (pg/mL)	126.59 ± 9.38	116.67 ± 9.15	5.310	<0.001
BDNF (ng/mL)	59.36 ± 11.52	32.65 ± 12.58	10.895	<0.001
ACh (nmol/L)	5.35 ± 2.35	5.64 ± 2.11	0.648	0.519
TNF- α (pg/mL)	22.06 ± 9.61	17.96 ± 1.96	9.160	<0.001
IL-1 β (pg/mL)	17.26 ± 5.61	10.35 ± 3.01	7.918	<0.001

注: NGF 为神经生长因子, BDNF 为脑源性神经营养因子, ACh 为乙酰胆碱, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-1 β 为白细胞介素-1 β

2.5 RPTP γ 基因多态性与脑脊液 S-100 β 蛋白水平的关联性分析

线性回归分析显示, RPTP γ 基因 C/T 多态性与脑脊液 S-100 β 蛋白水平相关 ($P < 0.05$)。调整线性混杂因素后 (模型 2 和模型 3), RPTP γ 基因 C/T 多态性与脑脊液 S-100 β 蛋白水平仍存在显著相关性 ($P < 0.05$), 见表 5。

表 5 RPTP γ 基因多态性与脑脊液 S-100 β 蛋白水平的关联性分析

Table 5 Correlation analysis between RPTP γ gene polymorphism and cerebrospinal fluid S-100 β protein level

遗传模型	脑脊液 S-100 β 蛋白水平	
	β (95%CI)	P 值
模型 1		
加型模型	0.264 (0.113~0.568)	0.031
显性模型	0.231 (0.144~0.436)	0.024
隐性模型	0.473 (0.335~1.251)	0.594
模型 2		
加型模型	0.214 (0.159~0.398)	0.028
显性模型	0.285 (0.211~0.365)	0.009
隐性模型	0.435 (0.025~1.441)	0.541
模型 3		
加型模型	0.265 (0.158~0.339)	0.034
显性模型	0.244 (0.119~0.485)	0.007
隐性模型	0.489 (0.278~1.365)	0.519

注: 模型 1 为未校正模型; 模型 2 为性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史; 模型 3 为在模型 2 的基础上调整、高血压史、血栓病史、GCS 评分

2.6 影响患者预后的多因素 Logistic 回归分析

将脑脊液 S-100 β 三分类及 RPTP γ 相关基因 (NM_002841) 基因型作为自变量, 将治疗后效果

(预后良好=0, 预后不良=1) 作为因变量赋值后纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 高脑脊液 S-100 β 水平、RPTP γ 相关基因 (NM_002841) C 等位基因是预后不良的独立危险因素 ($P<0.05$), 见表 6。

表 6 影响预后的多因素 Logistic 回归分析

Table 6 Multivariate Logistic regression analysis of factors influencing prognosis

变量	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P 值
脑脊液 S-100 β ($\mu\text{g/L}$)						
<0.10 (参照组)	-	-	-	-	-	-
0.10-0.12	0.294	0.315	4.256	1.264	1.035-1.566	0.012
>0.12	0.325	0.284	3.946	1.268	0.958-1.306	0.005
RPTP γ NM_002841						
TT 基因型 (参照组)	-	-	-	-	-	-
CT 基因型	0.611	0.231	5.125	1.796	1.570-2.680	<0.001
CC 基因型	0.556	0.214	6.057	1.748	1.432-2.538	<0.001

2.7 不同基因型及脑脊液 S-100 β 蛋白水平下神经功能因子随时间变化

脑脊液 S-100 β 水平按照中位数 0.11 $\mu\text{g/mL}$ 分为低水平和高水平。随着时间的推移, 在不同基因型与脑脊液 S-100 β 蛋白水平的影响下, 神经功能因子的变化逐渐对患者的神经功能恢复产生不同程度的影响。结果表明, CC、CT、TT 型患者之间, CC 型基因患者神经功能随时间变化 NGF、BDNF、TNF- α 和 IL-1 β 指标在脑脊液 S-100 β 主效应、基因型主效应和交互效应之间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 7。

表 7 不同基因型及脑脊液 S-100 β 蛋白水平下神经功能因子随时间变化 ($n=100$)

Table 7 Changes of neurological functional factors over time under different genotypes and cerebrospinal fluid S-100 β protein levels ($n=100$)

指标	脑脊液 S-100 β 蛋白		脑脊液 S-100 β 主效应		基因型主效应		交互效应	
	白低水平	高水平	F 值	P 值	F 值	P 值	F 值	P 值
NGF (pg/mL)								
CC 型	124.31 \pm 9.46	115.32 \pm 9.39	1.479	0.031	1.380	0.044	1.443	0.045
CT 型	126.81 \pm 9.47	114.13 \pm 9.81	2.437	0.246	2.358	0.532	2.354	0.391
TT 型	123.27 \pm 9.79	119.89 \pm 9.89	1.455	0.539	1.654	0.220	2.033	0.289
BDNF (ng/mL)								
CC 型	55.43 \pm 11.36	52.27 \pm 11.25	1.198	0.035	1.558	0.023	1.105	0.032
CT 型	55.47 \pm 11.19	51.01 \pm 11.02	1.961	0.119	0.669	0.612	0.790	0.277
TT 型	55.28 \pm 11.34	51.29 \pm 11.39	1.701	0.361	0.490	0.212	0.295	0.388
ACh (nmol/L)								
CC 型	5.63 \pm 2.46	5.17 \pm 2.42	0.895	0.250	0.560	0.223	2.158	0.450
CT 型	5.70 \pm 2.44	5.26 \pm 2.32	0.409	0.239	0.381	0.534	1.762	0.352
TT 型	5.35 \pm 2.29	5.17 \pm 2.49	2.243	0.595	0.491	0.404	1.936	0.325
TNF- α (pg/mL)								
CC 型	22.78 \pm 5.61	20.06 \pm 5.15	1.674	0.018	2.094	0.036	2.109	0.037
CT 型	22.06 \pm 5.16	22.67 \pm 5.26	1.885	0.428	1.361	0.520	1.688	0.604
TT 型	22.19 \pm 5.95	22.03 \pm 5.43	0.918	0.320	0.423	0.213	1.482	0.315
IL-1 β (pg/mL)								
CC 型	17.99 \pm 3.52	17.62 \pm 3.30	1.042	0.002	0.257	0.033	1.534	0.042
CT 型	17.55 \pm 3.21	16.99 \pm 3.36	2.166	0.528	0.512	0.381	0.239	0.239
TT 型	17.38 \pm 3.45	17.16 \pm 3.32	1.448	0.552	2.075	0.280	1.901	0.422

注: NGF 为神经生长因子, BDNF 为脑源性神经营养因子, ACh 为乙酰胆碱, TNF- α 为肿瘤坏死因子- α , IL-1 β 为白细胞介素-1 β

2.8 RPTP γ 相关基因多态性与脑脊液 S-100 β 蛋白对预后的交互作用

交互作用分析结果显示, 脑脊液 S-100 β ≥ 0.11 $\mu\text{g/L}$ 和 RPTP γ 基因 CC 基因型存在显著的交互作用 ($P<0.05$)。调整混杂因素后 (模型 2), 当脑脊液 S-100 β ≥ 0.11 $\mu\text{g/L}$ 和 RPTP γ 基因 CC 基因型共同存在时, TBI 患者预后不良的风险会进一步增大, 见表 8。

表 8 RPTP γ 基因多态性与脑脊液 S-100 β 对预后的交互作用

Table 8 Interaction between RPTP γ gene polymorphism and cerebrospinal fluid S-100 β on prognosis

因素 1 基因型	因素 2 脑脊液 S-100 β 蛋白 ($\mu\text{g/L}$)	预后 良好/ 不良	OR (95%CI)	
			模型 1	模型 2
TT	<0.11	28/2	参考组	参考组
CT	<0.11	10/7	1.152 (1.147~2.419)	1.216 (1.242~2.833)
CC	<0.11	8/3	1.487 (1.125~2.117)	1.502 (1.208~2.238)
TT	≥ 0.11	4/6	1.328 (1.316~3.051)	1.479 (1.342~2.306)
CT	≥ 0.11	7/13	1.492 (1.281~2.394)	1.503 (1.276~2.592)
CC	≥ 0.11	2/10	1.526 (1.295~2.743)	1.583 (1.342~2.803)
交互作用	相加模型		RER=1.862 (95%CI:1.216~3.154), $P<0.05$ AP=0.713 (95%CI:0.349~1.528), $P<0.05$ S=1.549 (95%CI:1.448~3.295), $P<0.05$	
	相乘模型		OR=3.105 (95%CI:2.173~4.281), $P<0.05$	

注: 模型 1 为未校正模型; 模型 2 为调整年龄、性别、体质指数、症状表现和发作诱因

3 讨论

TBI 作为临床上常见且严重的创伤类型, 其高

致残率与致死率对患者生命安全构成极大威胁,其临床特征较为复杂,不仅会直接导致脑组织的原发性损伤,如脑挫裂伤、颅内血肿等,还会因损伤引发一系列继发性病理生理改变,严重影响患者的生命安全^[9]。目前,临床上对于 TBI 的治疗主要集中在手术减压、药物治疗等方面^[10-11],开颅血肿清除术等手术方式虽能在一定程度上缓解颅内高压,但由于患者自身颅脑损伤程度差异、术中操作对周围脑组织的损伤以及术后护理等多方面因素影响,患者术后仍可能面临一系列并发症,如颅内感染、脑积水等,这些并发症严重影响患者的治疗效果和预后恢复^[12]。TBI 预后评估方面,一些传统的指标如 GCS 评分等虽被广泛应用,但仍存在一定局限性。

RPTP γ 蛋白作为一种受体型蛋白酪氨酸磷酸酶,在细胞信号转导中扮演重要角色,通过对底物蛋白的酪氨酸残基去磷酸化,调控细胞的生长、分化、迁移和存活等过程^[13]。在神经系统中,RPTP γ 参与神经信号传导和突触可塑性调节,对神经细胞的正常生理功能维持及神经网络的形成和稳定意义重大^[14]。有研究表明,RPTP γ 主要定位于新皮层、纹状体、小脑、脑干的许多核和海马锥体层的神经元,在小脑中可通过与神经胶质纤维酸性蛋白或 S100 EF 结合蛋白共染色鉴定的 Bergmann 放射状胶质细胞表达 RPTP γ ,主要存在于神经元和部分星形胶质细胞里^[15]。本研究中 RPTP γ 相关基因多态性,经 DNA 测序验证,RPTP γ 基因 (NM_002841) 一致性达 100%,对比两组 RPTP γ 基因 NM_002841 位点基因型与等位基因频率,发现预后不良组中 CC 基因型频率及 C 等位基因频率高于预后良好组,TT 基因型频率和 T 等位基因频率低于预后良好组。

S-100 β 蛋白是一种特异性存在于神经胶质细胞中的蛋白,研究表明,S-100 β 蛋白在脑出血患者血清中的浓度与病情严重程度和预后有显著相关性^[16-17]。有研究发现,脑损伤后脑脊液中 S-100 β 蛋白表达明显提升,与脑损伤程度呈正相关^[18]。RPTP γ 基因敲除小鼠在颅脑损伤模型中表现出神经功能恢复延迟,神经炎症反应加重,提示该基因在颅脑损伤修复过程中具有重要作用^[19]。本研究脑脊液 S-100 β 蛋白及神经功能因子比较结果表明两组脑脊液 S-100 β 、NGF、BDNF、TNF- α 、IL-1 β 差异有统计学意义,多因素 Logistic 回归分析显示,脑脊液 S-100 β 、RPTP γ 基因

(NM_002841) G 等位基因是患者预后的独立危险因素。

在脑损伤后的神经修复过程中,S-100 β 蛋白和 RPTP γ 均发挥重要作用。S-100 β 蛋白水平的变化会影响神经胶质细胞的功能,而神经胶质细胞与神经细胞的存活和修复密切相关^[20]。RPTP γ 则直接参与神经细胞存活、轴突生长和突触可塑性的调节。当 S-100 β 蛋白升高提示脑损伤严重时,如果 RPTP γ 相关基因多态性不利于神经修复,两者可能共同导致更差的神经功能预后;相反,若 RPTP γ 具有有利于神经修复的功能,可能会部分抵消 S-100 β 蛋白升高带来的不良影响。本研究发现,脑脊液 S-100 β $\geq 0.11 \mu\text{g/L}$ 和 RPTP γ 基因 CC 基因型共同存在明显增加预后不良风险,为上述理论提供了实证支持。这一交互作用提示,S-100 β 蛋白所反映的急性损伤严重程度,与由 RPTP γ CC 基因型所决定的个体内在神经修复能力之间存在协同效应。高水平的 S-100 β 蛋白可能标志着一个促进继发性损伤和炎症的微环境,而 CC 基因型可能通过其特定的分子功能,在此不利环境中进一步削弱了本应启动的神经保护与修复机制,二者协同加剧轴突退变与突触丢失,最终表现为更差的神经功能恢复。本次研究结果表明,随着时间的推移,在不同基因型与 S-100 β 蛋白水平的交互影响下,神经功能因子的变化逐渐对患者的神经功能恢复产生不同程度的影响。CC、CT、TT 型患者,神经功能恢复进程受阻,且本研究发现,CC、CT、TT 型患者之间,CC 型基因患者神经功能随时间变化 NGF、BDNF、TNF- α 和 IL-1 β 指标在脑脊液 S-100 β 主效应、基因型主效应和交互效应之间差异有统计学意义。这进一步支持了 RPTP γ 基因多态性参与调控神经修复进程的假设。具体而言,RPTP γ CC 基因型可能通过以下途径影响以 S-100 β 升高为特征的损伤后环境:它可能削弱了对神经营养因子(如 NGF、BDNF)信号通路的正向调节,导致神经存活与可塑性支持不足;此外,它可能增强或未能有效抑制促炎因子(如 TNF- α 、IL-1 β)的信号传导,加剧了神经炎症,从而与高 S-100 β 水平所代表的胶质细胞过度活化与损伤状态产生叠加效应,共同阻碍了神经功能的恢复。

然而,本研究纳入的 TBI 患者样本量相对有限,这可能导致部分分析结果存在一定的偏倚,无法全

面涵盖不同年龄、性别、损伤类型以及基础疾病等复杂因素影响下二者的交互关系,限制了研究结论的普遍性。未来需开展纳入多中心、大样本的前瞻性队列研究,并进行系统性的中长期随访,有助于进一步验证本研究中 S-100 β 蛋白与 RPTP γ 基因多态性交相互作用对神经功能恢复轨迹的预测价值。通过动态监测患者神经功能评分、影像学改变及生物标志物水平,可更清晰地揭示二者在损伤后不同时间点的相互作用模式,从而为实施个体化干预时间窗提供依据。

综上所述,脑脊液 S-100 β 蛋白与 RPTP γ 相关基因多态性在 TBI 患者神经功能就预后中存在交互作用。这一发现为 TBI 患者的临床预防和治疗开辟了新的视角,为临床实践提供了有价值的指导方向。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 顾卫国:研究设计、论文撰写;孙明、姚成洲、袁璞:统计学分析,实施研究、采集数据;游萍:研究设计指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] Hao JJ, Fang XL, Chen YY, et al. Dexmedetomidine alleviates ferroptosis caused by traumatic brain injury via the NRF2/HO-1/GPX4 pathway[J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(8): 306. DOI:10.1007/s11011-025-01732-5.
- [2] 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.
- [3] Merritt VC, Maihofer AX, Gasperi M, et al. Genome-wide association study of traumatic brain injury in U.S. military veterans enrolled in the VA million veteran program[J]. *Mol Psychiatry*, 2024, 29(1): 97-111. DOI:10.1038/s41380-023-02304-8.
- [4] 王淦楠,张忠满,张华忠,等.神经元特异性烯醇化酶、S-100 β 蛋白对体外心肺复苏患者神经功能预后的预测价值[J]. *中华急诊医学杂志*, 2024, 33(12): 1704-1709. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.12.007.
- [5] Huang Q, Hu LH, Chen HW, et al. A medicinal chemistry perspective on protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 2 in tumor immunology[J]. *J Med Chem*, 2025, 68(4): 3995-4021. DOI:10.1021/acs.jmedchem.4c01802.
- [6] 张建军,韩俊锋,王东,等.脑梗死并发肺部感染 miRNA-21/PTEN 表达水平及其危险因素[J]. *中华医院感染学杂志*, 2024, 34(10): 1453-1457. DOI:10.11816/cn.ni.2024-230914.
- [7] 聂晓改,彭传梅,张云芳,等. S100 β 、IL-6、hs-CRP 联合检测明显提高急性创伤性颅脑损伤诊断的灵敏性[J]. *实用医学杂志*, 2024, 40(11): 1580-1585. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2024.11.019.
- [8] 刘彩霞,安婷婷,刘静,等. IMPACT 和 CRASH 模型对创伤性颅脑损伤患者预后评估价值的比较研究[J]. *中国全科医学*, 2024, 27(15): 1843-1849. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0367.
- [9] 熊雨轩,才智,廖晋,等. 重型创伤性脑损伤患者术后发生重度肺部感染的相关危险因素及预测效能分析[J]. *中华创伤杂志*, 2024, 40(5): 405-410. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20240329-00249.
- [10] 殷志如,田良良,曹光昭,等. 基于单细胞测序技术分析安宫牛黄丸减轻创伤性颅脑损伤的分子机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(23): 35-45. DOI:10.13422/j.cnki.syfjx.20250568.
- [11] 赵赢,冯树全,张代玲,等. 超声引导头皮神经阻滞联合右美托咪定对急性创伤性脑损伤患者开颅术后脑血流的影响[J]. *中华急诊医学杂志*, 2025, 34(9): 1206-1211. DOI:10.3760/cma.j.cn114656-20250324-00214.
- [12] 夏晶,韩冰莎,王炬,等. 颅内压相关参数预测重型创伤性脑损伤预后的研究进展[J]. *中华创伤杂志*, 2024, 40(4): 336-342. DOI:10.3760/cma.j.cn501098-20240123-00106.
- [13] Joshi MS, Stanoev A, Huebinger J, et al. The EGFR phosphatase RPTP γ is a redox-regulated suppressor of promigratory signaling[J]. *EMBO J*, 2023, 42(10): e111806. DOI:10.15252/embj.2022111806.
- [14] Kastana P, Ntenekou D, Mourkogianni E, et al. Genetic deletion or tyrosine phosphatase inhibition of PTPRZ1 activates c-Met to up-regulate angiogenesis and lung adenocarcinoma growth[J]. *Int J Cancer*, 2023, 153(5): 1051-1066. DOI:10.1002/ijc.34564.
- [15] Eill GJ, Sinha A, Morawski M, et al. The protein tyrosine phosphatase RPTP ζ /phosphacan is critical for perineuronal net structure[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(4): 955-968. DOI:10.1074/jbc.RA119.010830.
- [16] Hamdi BA, Amin ZA, Shareef AMY, et al. Diclofenac sodium and dexamethasone co-therapy restores brain neuron-specific enolase (NSE), S-100 Beta and glial fibrillary acid protein (GFAP) proteins in experimental rat's model: a possible inhibition of P-glycoprotein[J]. *Cell Mol Biol*, 2023, 69(9): 100-105. DOI:10.14715/cmb/2023.69.9.14.
- [17] Arrais AC, Melo LHM, Norrara B, et al. S100B protein: general characteristics and pathophysiological implications in the Central Nervous System[J]. *Int J Neurosci*, 2022, 132(3): 313-321. DOI:10.1080/00207454.2020.1807979.
- [18] 王勇,刘海军,徐瑞春,等. MMP-9、TAT 及 S100 β 蛋白在老年急性脑出血中的表达及对脑水肿的预测价值[J]. *中国老年学杂志*, 2021, 41(19): 4172-4175. DOI:10.3969/j.issn.1005-9202.2021.19.005.
- [19] Sinha A, Kawakami J, Cole KS, et al. Protein-protein interactions between tenascin-R and RPTP ζ /phosphacan are critical to maintain the architecture of perineuronal nets[J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(8): 104952. DOI:10.1016/j.jbc.2023.104952.
- [20] 乔丽梅,李亚雄,王小燕,等. 全主动脉弓置换并支架象鼻术患者 rScO $_2$ 及 S100 β 蛋白和 NSE 与围手术期神经认知障碍的关系[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2023, 44(1): 107-114. DOI:10.7652/jdyxb202301017.

(收稿日期: 2025-04-03)

(本文编辑: 姜宇婷)