

# CAR、NLR、S100 $\beta$ 在评估TBI患者神经功能预后的研究进展

陈明隆<sup>1</sup>, 文建平<sup>2\*</sup>, 向志钢<sup>1</sup>

<sup>1</sup>吉首大学医学院, 湖南 吉首

<sup>2</sup>吉首大学第四临床学院, 湖南 怀化

收稿日期: 2025年9月27日; 录用日期: 2025年10月21日; 发布日期: 2025年10月28日

## 摘要

创伤性脑损伤(TBI)具有高度异质性, 其神经功能预后的准确评估对临床个体化治疗和资源优化至关重要。传统评估方法如格拉斯哥昏迷评分(GCS)和影像学检查存在主观性强、动态监测困难等局限。近年来, 血液生物标志物因其客观、动态反映病理生理过程的特点得到广泛关注。本文系统综述了C反应蛋白/白蛋白比值(CAR)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和S100钙结合蛋白 $\beta$  (S100 $\beta$ )在TBI神经功能预后评估中的研究进展。CAR整合炎症与营养状态, 在死亡率预测中表现稳定; NLR操作简便、成本低, 可独立预测不良结局; S100 $\beta$ 作为胶质损伤标志物, 适用于早期筛查和中期预后评估。三者各具优势且互补, 但也均存在一定局限。未来应探索多标志物联合模型及与人工智能、影像组学等技术的融合, 以提升预后评估的精准性和临床适用性。

## 关键词

创伤性脑损伤, 神经功能预后, 生物标志物, C反应蛋白/白蛋白比值(CAR), 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR), S100钙结合蛋白 $\beta$

## Research Advances in CAR, NLR, and S100 $\beta$ for Assessing Neurological Functional Prognosis in Traumatic Brain Injury Patients

Minglong Chen<sup>1</sup>, Jianping Wen<sup>2\*</sup>, Zhigang Xiang<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Jishou University, Jishou Hunan

\*通讯作者。

文章引用: 陈明隆, 文建平, 向志钢. CAR、NLR、S100 $\beta$  在评估 TBI 患者神经功能预后的研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 2518-2529. DOI: 10.12677/acm.2025.15103039

<sup>2</sup>The Fourth Clinical College, Jishou University, Huaihua Hunan

Received: September 27, 2025; accepted: October 21, 2025; published: October 28, 2025

## Abstract

Traumatic brain injury (TBI) is highly heterogeneous, and the accurate assessment of neurological functional prognosis is critical for individualized clinical treatment and optimized resource allocation. Conventional assessment methods such as the Glasgow Coma Scale (GCS) and neuroimaging are limited by their subjective nature and challenges in dynamic monitoring. In recent years, blood-based biomarkers have garnered significant attention due to their objectivity and ability to dynamically reflect pathophysiological processes. This review systematically summarizes recent advances in the use of the C-reactive protein/albumin ratio (CAR), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and S100 calcium-binding protein  $\beta$  (S100 $\beta$ ) for assessing neurological functional prognosis in TBI. CAR, which integrates inflammatory and nutritional status, demonstrates consistent performance in predicting mortality. NLR is cost-effective, easy to measure, and serves as an independent predictor of unfavorable outcomes. S100 $\beta$ , a marker of glial injury, is suitable for early screening and intermediate-term prognostic evaluation. While each biomarker has distinct advantages and offers complementary information, they also present certain limitations. Future research should explore multi-marker combined models and their integration with artificial intelligence and radiomics to enhance the precision and clinical applicability of prognostic assessment.

## Keywords

Traumatic Brain Injury, Neurological Functional Prognosis, Biomarkers, C-Reactive Protein to Albumin Ratio (CAR), Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), S100 $\beta$

Copyright © 2025 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. 引言

创伤性脑损伤(Traumatic Brain Injury, TBI)是指外力作用于头部导致的脑组织结构和功能损害,是全球范围内主要的致死致残原因之一。流行病学数据显示,全球每年约有 6900 万例 TBI 新发病例,其中中国约占 1500 万例,且发病率呈逐年上升趋势[1]; TBI 不仅造成巨大的生命损失和残疾负担,还给患者家庭和社会带来沉重的经济负担。在我国,随着交通事故、工伤事故和运动损伤的增加, TBI 的发病率和疾病负担预计将进一步增加,已成为重要的公共卫生问题和社会经济问题。TBI 的临床表现和预后差异显著,从轻微的短暂意识障碍到严重的永久性神经功能缺损甚至死亡,呈现出高度异质性[2],这种异质性不仅体现在初始损伤严重程度的差异,还表现在继发性损伤进展和康复轨迹的个体差异。准确评估 TBI 患者的神经功能预后,对于制定个体化治疗方案、优化医疗资源配置以及改善患者长期生活质量具有重要意义。

传统的预后评估主要依赖格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分、影像学检查以及临床神经功能评估等方法。然而,这些指标存在主观性强、动态监测困难、预测准确性有限,且在预测长期神经功能预后方面存在一定局限性。因此,寻找客观、敏感、特异的预后评估工具,特别是能够反映 TBI 病理生理过程的生物标志物,成为近年来研究的热点。关于 TBI 特异性标志物,总体来看可分为以下几类[3]: (1) 神经元细

胞损伤相关：NSE、UCH-L1 等；(2) 神经胶质细胞损伤相关：S100 $\beta$ 、GFAP 等；(3) 轴突损伤相关：神经微丝蛋白类(NFs)、髓鞘碱性蛋白(MBP)、Tau 蛋白等；(4) 炎症标志物：如 IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- $\alpha$  等；(5) 胞外囊泡：如外泌体、miRNA 作为 TBI 有前景的生物标志物，近年来备受关注。然而，单一生物标志物往往难以全面反映 TBI 的复杂病理生理过程，且其检测成本高、技术要求严格、尤其在国内外临床推广受限，因此，探索新型生物标志物和多标志物组合策略具有重要意义。

近年来，C 反应蛋白与白蛋白比值(C-reactive protein to albumin ratio, CAR)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)作为整合了炎症反应和营养状态的新型“双维度”指标，在评估系统性炎症和继发性脑损伤风险方面显示出重要价值[4] [5]；作为经典的 TBI 生物标志物——S100 $\beta$ ，在评估 TBI 严重程度和预后中已有较多研究[6]。人工智能与影像组学等技术的融入，也在部分 TBI 预后研究中大放异彩[7]。本文旨在梳理近年 CAR、NLR、S100 $\beta$  在 TBI 患者神经功能预后评估中的研究进展，深入回顾、分析这些生物标志物的病理生理机制、临床应用现状以及存在的局限性，为临床实践中选择、组合 TBI 预后评估工具时提供新的思路，期望能够为 TBI 患者个体化治疗和预后的精准评估提供更多理论依据。

## 2. CAR 在 TBI 患者预后评估中的应用

### 2.1. CAR 的定义、计算方法及生物学意义

C 反应蛋白与白蛋白比值(CAR)是通过将血清 C 反应蛋白浓度(mg/L)除以白蛋白浓度(g/L)计算得出的一个无量纲参数。

C 反应蛋白(CRP)是由肝脏合成的急性期反应蛋白，在炎症刺激下，特别是在 IL-6 的诱导下，其血清水平可在 24~48 小时内升高数百倍[8]。在 TBI 患者中，CRP 的升高不仅反映了系统性炎症反应的程度，还与脑组织损伤的严重程度相关。白蛋白的下降则反映了 TBI 后复杂的代谢改变。TBI 患者常伴有胃肠功能障碍、营养摄入不足以及高分解代谢状态，这些因素共同导致低蛋白血症的发生[9]。值得注意的是，白蛋白不仅被动反映营养状态，其本身还具有神经保护作用，包括稳定血脑屏障、清除自由基和调节炎症反应等功能[10] [11]。

Fairclough 等人[12]早在 2009 年首次提出了 CAR 这一指标的临床意义，此后多个学科掀起了对这一炎症-营养复合型标志物的研究热潮。至目前，关于 CAR 的研究已相当广泛。CAR 的生物学意义在于同时反映机体的炎症状态和营养状况。相比仅测定 CRP 或白蛋白，CAR 提供了更全面的病理生理信息——CRP 升高代表急性炎症负荷，白蛋白降低反映肝脏合成功能下降和营养不良，两者的比值可揭示 TBI 患者继发性炎症反应与机体代偿能力之间的平衡。高 CAR 值意味着同时存在高炎症负荷和低营养储备，这种双重打击可能通过多种机制影响 TBI 后的病理生理过程。持续的高炎症水平可加重血脑屏障破坏、促进神经元凋亡并干扰神经修复；而低蛋白血症可能加重脑水肿、降低组织供氧并削弱机体的整体代偿能力。这种炎症-营养失衡状态的持续存在可能是导致 TBI 患者预后不良的重要原因。

### 2.2. CAR 在 TBI 患者预后中的临床研究

#### 2.2.1. 不同严重程度 TBI 中的 CAR 表现

近年已有相当多的临床研究逐步证实 CAR 在 TBI 预后评估中的价值，且其表现因 TBI 严重程度而异。

在轻度 TBI (mTBI)中，CAR 的预测价值相对有限，但在合并系统性炎症(如发热)时表现突出。Jung 等人[13]的研究显示，mTBI 患者若伴有发热，CAR 显著升高，并与神经功能不良结局相关，提示在特定亚组中 CAR 仍具预后意义。

在中重度 TBI 中，CAR 的预测价值更为明确。Wang 等人[14]的小样本研究首次报道，CAR 水平升

高与 TBI 患者住院期间的不良预后显著相关, 且其预测效能优于单独采用 CRP 或白蛋白指标。此后 Friedrich 等人[4]进一步证实, CAR 为独立的住院死亡预测因子, 当  $CAR > 0.38$  时患者住院死亡率显著升高, 并且经多变量校正后 CAR 的预测价值仍然成立。

在重型 TBI 患者中, CAR 还与机械通气撤机失败等重症干预结局相关。Zhang 等人[15]发现 CAR 是机械通气时间延长及撤机失败的预测因子, 提示 CAR 还具有监测重症干预效果的潜力, 进一步拓展了 CAR 的应用范围。

还有多项临床研究聚焦 CAR 与 TBI 患者预后的关联: 在一项前瞻性研究中发现, CAR 在死亡组中显著高于存活组, 其作为独立预后因子的多变量 Logistic 回归分析显示, CAR 高值与 6 个月不良预后风险(mRS 评分  $\geq 4$ )相关[16]。这一结果与 Liu 等人[17]研究一致, 后者指出高 CAR 值患者的死亡率风险是低 CAR 患者的 1.88 倍, 表明 CAR 显著与死亡风险升高相关, 并在不同 TBI 严重程度亚组分析中保持一致性, 显著增强了 CAR 临床应用的统计学可信度, 且该关联不随 TBI 病情的严重程度而变化。这些研究让 CAR 成为评估 TBI 患者死亡率的宝贵预后工具, 强调了其在早期风险分层和管理策略中的潜在作用。

### 2.2.2. CAR 动态变化与继发性脑损伤的关系

目前多数研究集中于入院时单次 CAR 测定, 但动态监测更能反映病理进程。连续监测 CAR (如每 24 小时一次, 持续 72 小时)可揭示其变化模式与继发性脑损伤的关联。TBI 后 CRP 水平的动态变化(持续高水平 CAR 或进行性升高)可能提示免疫失衡和营养恶化, 与继发性脑损伤的进展、感染并发症和不良神经功能结局密切相关[18] [19]。

### 2.3. CAR 与其他预后评分系统及生物标志物的联合应用

CAR 在理论上虽然很有闪光点, 但其预后评估效能仍需与传统的综合评分系统进行比较。研究显示, CAR 的预测效能虽然不及 APACHE II、SOFA 等综合评分系统[20], 但也有研究指出[21], 将 CAR 纳入 APACHE II 或 SOFA 模型后可显著提高预测准确性, 提示炎症/营养状态指标与器官功能评分结合具有临床意义。这一发现至今仍具有重要的临床价值, 因为获取 CAR 远比应用复杂的评分系统更加简便, 尤其在医疗资源有限的环境下。除前所提及的重症监护场景下 CAR 与 GCS 结合用于预测拔机失败对呼吸-神经耦合结局的早期识别价值外, 同期的单中心与多中心资料显示, 在 AIS、乳酸等危重评分后, CAR 仍保持独立效应, 支持其在“评分 + 生化”混合框架中的稳健性[4]。

单一生物标志物往往反映疾病某一方面病理生理变化, 若将 CAR 与其他生物标志物联合评估, 可能提供多维度信息, 增强预后评估的准确性。例如, TBI 患者常合并各类型的感染, 有研究比较了 CAR 和降钙素原(PCT)对 TBI 患者 ICU 死亡的预测价值, 结果二者 AUC 相近且均对预后具有统计学显著性, 因此在同时评估炎症/营养状态(CAR)和感染严重程度(PCT)方面联合的两者与 GCS 相比, 可以更有效地反映患者病情[22]。其次, CAR 与乳酸的联合也具有意义, 一项针对中重度 TBI 患者的研究提出“乳酸白蛋白比值”(LAR)这一复合指标, 并证实 LAR 升高者院内死亡率明显增加, 进一步结合 GCS、血糖等变量建立模型后, 其预测性能显著提升[23]。这一思路同样适用于 CAR: 炎症营养指标 CAR 可与反映组织灌注的乳酸协同, 覆盖不同病理维度, 从而更全面的提高 TBI 预后风险评估。还有研究直接比较了 CAR 与 NLR 对 TBI 住院死亡的预测价值, 结果显示 CAR 的预后价值优于后者[24]。

综合现有证据, CAR 似乎是 TBI 患者预后评估的“潜力股”工具, 未来若可开展更多前瞻性多中心研究, 建立标准化检测与分层策略; 开展动态 CAR 监测研究, 评估其随病程变化的预后指示效能; 探讨 CAR 与神经生物标志物的联合模型, 提升预后评估的灵敏性与特异性; 以及通过更多机制性研究深入揭

示 CAR 升高的病理或病理生理基础, 补充其作为生物标志物的理论依据。通过上述举措, CAR 有望成为 TBI 患者精准预后评估的重要工具, 为临床医生早期干预与治疗方案动态调整提供更多依据。

### 3. NLR 在 TBI 神经功能预后评估中的潜力

#### 3.1. NLR 的定义及早期重要研究

中性粒细胞与淋巴细胞比值(Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio, NLR)指外周血中性粒细胞绝对计数与淋巴细胞绝对计数的比值, 可反映机体炎症与免疫状态的动态平衡。该指标由 Zahorec 于 2001 年首次提出, 用于在重症监护环境中快速评估全身应激反应[25]。此后 NLR 广泛应用于感染、心血管疾病、肿瘤以及神经重症等领域。2010 年前后, NLR 逐渐被引入 TBI 相关研究, 早期临床研究证实其与 TBI 病情严重程度、死亡率及远期神经功能恢复密切相关; 其中, 国内有代表性的研究包括 Chen 等人[26]对 2007~2012 年间 855 例重型 TBI 患者的回顾分析发现, 预后不良组的入院 NLR 显著高于预后良好组, 多变量分析显示 NLR 还是独立预测因子; 随后, 复旦大学 Zhao 等人[27]在一项单中心回顾性研究中分析了 1291 例 TBI 患者后发现, 将 NLR 其他变量相结合构建的预测模型可显著提升对 6 个月 GOS 的预测能力。

这些国内早期研究奠定了将 NLR 作为 TBI 预后辅助指标的基础, 并明确其在多变量模型中具有增量价值。随着后续研究的丰富, NLR 在 TBI 中的作用机制和预测性能得到了更广泛的验证, 为进一步研究提供了重要参考。

#### 3.2. NLR 与 TBI 患者神经功能预后的研究进展

##### 3.2.1. 不同严重程度 TBI 中的 NLR 表现

近年来, 随着对炎症在 TBI 继发损伤中作用的深入认识, NLR 在多项临床研究中被用于评估 TBI 患者(尤其是中重度 TBI 患者)的病情严重程度及神经功能预后。且在单变量和多变量模型中均能预测 TBI 的严重程度和死亡率[28]

在轻度 TBI 中, NLR 的预测价值相对有限, 但在合并多发伤或感染时可能升高[29]。在局灶性损伤(脑挫裂伤/创伤性脑实质出血)队列中, 较高 NLR 与早期血肿进展及后续干预风险增加相关[30]; 而在弥漫性轴索损伤(DAI)中, 入院 NLR 往往更高, 并与 6 个月不良转归独立相关, 提示其捕捉到的神经炎症负荷更为广泛[31][32]。

在中重度 TBI 中, NLR 的预测价值更为明确。Mishra 等人[33]研究显示, 入院时高水平 NLR 与 TBI 患者不良预后显著相关, 并表明高 NLR 不仅提示死亡风险增加和功能恢复较差, 还是中至重度 TBI 患者死亡率的独立预测因子。一项来自印度的团队[34]回顾分析了 478 例无多发伤的重型 TBI 患者数据发现, 入院时  $NLR > 6.24$  可预测 6 个月时的不良预后, 且入院 NLR 水平与无多发伤 TBI 患者的死亡率及 6 个月 mRS 显著相关; 另一项来自巴西的队列研究(96 例重型 TBI)发现[35], 入院时及伤后第 1~3 天的 NLR 在院内死亡组中均显著高于存活组; 多因素回归分析还表明, 入院 NLR 与死亡率呈正相关。

##### 3.2.2. NLR 动态变化与继发性脑损伤的关系

动态 NLR 升高常与继发性颅内出血、感染、全身炎症反应综合征等相关, 提示不可控的炎症反应与不良结局密切相关。一项回顾性研究发现[36], TBI 后 1 周时 NLR 的升高与 6 个月时的不良预后相关, 而入院时 NLR 与预后无显著关联。类似地, 在手术后 TBI 患者中[37], 术后 48 小时 NLR 水平可独立预测 1 个月内死亡, 预测效能优于入院时 NLR; Andrew 等人[38]的荟萃分析也发现, 高 NLR 与 TBI 术后不良结局相关。Arslan 等人[39]也得出了类似结论: 在针对 ICU 收治的 161 例重型 TBI 患者中, 死亡组入院时的 NLR 显著高于存活组, 且  $NLR \geq 9.85$  可预测 28 天病死亡, 并表明 NLR 可作为早期风险分层

工具。

NLR 不仅反映不良结局,还反映炎症驱动的出血进展,因此有研究专门关注 TBI 后继发性脑出血 (PHI) 风险: Li 等[40]回顾性研究发现入院时 NLR 是发生急性 PHI 的独立危险因素,且也与最终 GOS 评分较低的结局显著相关。这与以往研究类似:入院时 NLR 升高显著关联于 PHI 的发生和不良预后[41]。

这些 NLR 的动态升高所致的不良预后,与 TBI 继发损伤的机制所呈现的病理生理结果相呼应,拓展了其在临床中的适用性。但 NLR 体现出的敏感性犹如一把“双刃剑”:虽提升预测力,但也易受感染等强烈外源因素干扰;因此, NLR 似乎更适合结合多种实验室指标及影像组学,构建多因素预测模型并进行多模态评估,从而进一步提高预后评估的准确性。

### 3.3. NLR 与神经功能评分的关联及与其他炎症标志物的联合评估

现有研究显示, NLR 与 TBI 患者(尤其是重度 TBI)的神经功能预后密切相关。Andrew 等人[38]的研究表明:入院 NLR 水平通常与 GOS 水平呈负相关; Aghadoost 等人[42]的回顾性研究也发现,中-重度 TBI 患者入院时  $NLR \geq 5.2$  可预测 6 个月时功能结局不良,进一步支持了 NLR 作为中重度 TBI 预后评估标志物的证据。一项前瞻性队列研究同样发现,高 NLR 组患者的 6 个月 GOS 评分显著低于低 NLR 组[43]。

这些研究提示入院高 NLR 往往与低入院 GCS 评分和较差的长期功能预后相关,表明 NLR 可作为 GCS、GOSE 等评分的辅助指标。在单指标层面,入院 NLR 与伤情严重度呈负相关(GCS 越低, NLR 越高),并与早期死亡及不良功能结局相关;但其判别力在不同队列差异较大,且多数研究发现单独 NLR 的预后预测性能不及复合预测模型,提示其更适合作为“炎症轴”的代表而非唯一评估工具。

与神经能量表的耦合维度上,临床常以 GCS 评估入院严重度、以 3~6 个月 GOSE 或 mRS 刻画长期结局。将 NLR(或其白蛋白加权形式,如 NAR、CAR)与 GCS、CT 评分(如 Rotterdam/IMPACT 变量)合模,比单独临床量表或单一炎症指标更能稳定预测不良 GOSE/mRS;这一点在 NAR 和 CAR 的研究与 Meta 分析中得到重复验证[17] [24]。

但是, NLR 及其联合指标的临床应用仍面临若干挑战。首要考虑的是 NLR 易受感染、手术应激和合并损伤等多因素干扰,其特异性相对不足,这可能在不同研究人群中造成阈值和效应差异。其次,目前大多数证据仍来自单中心、样本量有限的回顾性研究,尽管结果一致性较高,但仍缺乏多中心、大规模前瞻性试验对其临床价值进行验证。将 NLR 与神经功能评分(如 GCS、GOSE、mRS、NIHSS)以及其他炎症标志物有机整合,形成动态监测与个体化预后的预测模型,是未来发展 NLR 临床大规模应用较为的关键方向。近年的一些探索性研究已经尝试建立多参数预测模型,将 NLR 与多生物学指标及传统临床变量结合[43],或尝试机器学习等方法提高预测的敏感性和特异性,这一趋势预示着未来 TBI 预后评估将更加精准和智能化。

综上, NLR 不仅是炎症与神经损伤之间的“桥梁指标”,更可能成为构建多维度、动态化 TBI 预后评估体系的重要一环,为精准神经外科和重症医学管理提供新的思路。

## 4. S100 $\beta$ 在 TBI 诊断和预后评估中的地位

### 4.1. S100 $\beta$ 的分子特征与生理特性

S100 钙结合蛋白  $\beta$  (S100 $\beta$ ) 是 S100 蛋白家族中研究最为深入的成员之一,也是最早被 FDA 批准用于 TBI 评估的血液生物标志物。其是分子量约为 21 kDa 的同源二聚体蛋白,主要由中枢神经系统的星形胶质细胞和少突胶质细胞合成和分泌,也可由脂肪细胞、施万细胞和心肌、骨骼肌纤维等脑外组织表达。

在生理状态下, S100 $\beta$  在脑组织中发挥多种重要功能,包括调节钙稳态、促进神经元生长和分化、调

节突触可塑性等[44]。多项体外研究与综述表明, S100 $\beta$  在纳摩尔(nM)水平时能促进神经元存活、突起伸展与分化。但当浓度升至微摩尔( $\mu$ M)水平时, 则可能诱导炎症因子表达并引发神经元凋亡[45][46]。这种浓度依赖性的双重效应可能解释了为什么 S100 $\beta$  水平的适度升高可能反映了脑组织的保护性反应, 而显著升高则预示着严重的脑损伤和不良预后。

研究指出, S100 $\beta$  经由多重路径释放进入循环。急性期 TBI 中, 由于细胞膜直接破坏, S100 $\beta$  可被动释放。与此同时, 应激与炎症信号促使存活的星形胶质细胞主动分泌 S100 $\beta$ [47]。此外, TBI 导致的血脑屏障结构和功能破坏, 为 S100 $\beta$  渗入外周循环提供了物理通道[48]。也有一些新研究推测, glymphatic 系统也可能作为 S100 $\beta$  的“外排通道”, 解释为什么在某些患者中血清 S100 $\beta$  水平会延迟升高, 或者在 BBB (血脑屏障)完整的情况下仍然能检测到外周血浓度上升[49], 但该假说尚缺乏一致证据。近年来的研究进一步揭示, S100 $\beta$  不仅是组织损伤的“被动释放产物”, 其在高水平下还能通过与晚期糖基化终产物受体 (RAGE)结合, 参与神经炎症反应的放大过程[50]。综合而言, S100 $\beta$  的多机制释放使其成为反映脑损伤程度的敏感指标。

## 4.2. S100 $\beta$ 在当前 TBI 预后评估中应用及局限

### 4.2.1. S100 $\beta$ 的临床应用特点

S100 $\beta$  是目前研究最深入的 TBI 生物标志物之一, 大量临床研究已经证实了 S100 $\beta$  在 TBI 评估中的价值: 血清 S100 $\beta$  水平升高与不良预后显著相关[51]。既往综述也表明, S100 $\beta$  可作为预测中重度 TBI 患者 6 个月预后的有力工具, 尤其是损伤后晚期样本(如 24~48 小时)对预后评估更有价值[52], 这一测定在伤后较晚阶段预测能力更佳的现象, 可能反映了继发性脑损害过程的影响。

在“急诊/CT 筛查”这一最直接的临床用途上, S100 $\beta$  被用于筛选需要进行 CT 检查的患者中: 在外伤后 6 小时内采血的成人轻型 TBI (mTBI)患者中, 若血清 S100 $\beta$  < 0.10  $\mu$ g/L, 可以安全地排除颅内损伤, 并支持直接出院, 因此对于没有危险因素 mTBI 患者, 可能避免不必要的放射暴露和手术干预[53][54]。在中重型 TBI 中, 血清 S100 $\beta$  水平与伤情严重程度(如 GCS/影像评分)、颅内病灶体积及高 ICP 事件呈显著相关, 可用于危重患者的早期识别与风险分层[55]。

在严格时间窗与流程下, S100 $\beta$  可作为安全的“排查/减负”工具。Bouvier 等[56]在一项针对儿童轻度 TBI 的 RCT 研究中证明, 按 S100 $\beta$  伤后 3 小时内采血的流程, 可以显著减少 CCT 使用与住院观察, 而未增加临床不良事件, Oris 与若干指南综述也总结[57]: 在成人与儿童的特定临床路径中, S100 $\beta$  的引入可将不必要的影像学检查减少约 30%以上, 前提是采样在创伤后较早时间(通常建议 $\leq$ 3 小时)。

但事实上 S100 $\beta$  并非单纯“排查/减负”的“万金油”。虽有研究指出严格按照 mTBI 临床指征并在推荐时间窗内采样时 S100 $\beta$  对检测颅内病变的敏感性可以达到极高甚至接近 100% [58]。但 S100 $\beta$  老年人群与多发伤患者中的低特异性使其更适合“排除低风险”而非“确定高风险”[59][60], 导致其在临床应用效果减弱。

### 4.2.2. S100 $\beta$ 在 TBI 预后评估的进展

对于中 - 重度 TBI 的长期预后预测, 将 S100 $\beta$  作为独立预测因子其实有争议, 当前临床证据实为复杂并呈现“有增量价值但不足以单独决定”的格局。

Seidenfaden 等人[61]研究显示, 入院后 24~48 小时的 S100 $\beta$  水平与 6 个月功能结局(GOSE)和死亡率相关。另一项研究也指出 S100 $\beta$  的血浆/血清水平与 6 个月的 GOSE 和死亡率存在显著相关[16]; 但作为单一稳健的长期功能结局预测标志物仍不足以独立替代综合临床模型, 在大型多国队列中研究显示[62]: 将一组包括 S100 $\beta$  的特异性脑源性标志物加入传统临床与放射学预测模型(如 IMPACT/CRASH)能显著提高对 6 个月 GOSE 的预测能力, 其中 S100 $\beta$  对预后模型的“增量”价值相对有限但仍具统计学意义, 因

此未来的预后模型的构建趋势更可能是多标志物联合。如同时检测星形胶质标志物(如 S100 $\beta$ 、GFAP)和神经元损伤标志物(如 UCH-L1、NfL)时: S100 $\beta$  表现出较高敏感性,而 GFAP 对不良预后的特异性更佳,二者能互补提高对不良结局预测的准确性[49]。

从证据强度与综合角度看,近年的系统评价与荟萃分析给出了较一致的图景[59][63]: S100 $\beta$  对检测影像学阳性(尤其是轻度 TBI 内的出血/占位病变)表现为“高敏感、低特异”的模式——其诊断 AUC 在不同综述中约在 0.7~0.9 的区间浮动,而对长期功能结局(3~6 个月)进行预测时,晚期样本(24~72 h)往往比入院样本提供更好的判别度(3 个月与 6 个月功能结局合并 AUC 约 0.80~0.84),这提示其在“短期影像筛查”和“中期功能预后”两类临床问题上各有用武之地,但均受采样时间、群体特征与混杂源影响。

近年来,人工智能(AI)和影像组学技术的引入为 S100 $\beta$  的预后评估开辟了新的路径。借助机器学习等 AI 算法,可以将 S100 $\beta$  等体液生物标志物与临床特征、神经影像数据进行融合,建立复杂关系的非线性预测模型[64]。影像组学(Radiomics)通过从头颅 CT/MRI 中提取大量定量特征,将其与 S100 $\beta$  等血清指标结合有望提升模型对结局的判别能力[65]。当前研究已初步证明了多模态智能模型的潜力:例如 Zhu 等人基于 440 例 TBI 患者的数据,应用随机森林等机器学习算法,整合了临床变量、影像学损伤特征以及神经胶质标志物(GFAP、UCH-L1)水平,成功实现对院内去向、死亡率及住院过程等多层面预后的高精度预测,其中针对死亡率的模型准确率高达 99% [66],尽管该研究并未直接测定 S100 $\beta$ ,但其结果从侧面体现了星形胶质相关蛋白在预后模型中的重要性,暗示 S100 $\beta$  在类似多模态框架中也可能具有重要贡献。总体来看,AI 驱动的预后模型能够处理多源异质数据,展现出超越传统 Logistic 回归模型的性能优势。尤其是在 TBI 预后高度不确定的情况下,智能模型可根据患者个体的生物标志物谱、影像组学特征和临床指标,实现对死亡率、GOS/GOSE、mRS 等关键结局的更精细化预测和风险分层。这方面的研究在近两年快速增长:不仅有针对 TBI 结局预测的系统综述支持机器学习算法的效能提升,“临床 + 影像 + 生物标志物”多模态融合的理念也在越来越多实证研究中得到验证。

总之, S100 $\beta$  不是“万能钥匙”但也并非“过气标志物”;缺乏特异性以及在血液中的半衰期较短的特点并不意味着其临床意义的“贬值”,在明确的临床适应证与取样时窗下,它仍然是最成熟、证据最扎实的外周神经标志物之一。理性的路径是将 S100 $\beta$  作为场景化工具——在短窗内用于影像筛查高阴性预测值(NPV),在 ICU/复杂病例中用于动态监测与并发症预警;其次在资源有限环境下, NLR、CAR 等炎症指数具有更高的可及性,可作为基层医院的简易预后工具,将易获取的炎症指标与更稳定、对组织特异性更强的标志物(如 GFAP、UCH-L1 等)以及机器学习、影像组学等联合纳入多变量模型,既可提高预测准确度,又兼顾现实可行性,可以预见,随着样本量更大的前瞻性队列和外部验证的增多,此类整合 S100 $\beta$  的智能化预测模型将不断优化,并有望在临床实践中实现进一步转化应用,为 TBI 患者提供更加精准的预后评估。

## 5. 结语及展望

CAR、NLR 与 S100 $\beta$  在 TBI 预后评估中各具优势,呈现出互补的特征。CAR 反映炎症与营养状态失衡,在死亡率预测中表现出稳定价值; NLR 作为炎症应激指标,操作简便且成本低,已被证实可独立预测不良结局;而 S100 $\beta$  则是目前证据最为扎实的神经胶质损伤标志物,适用于早期分层与中期功能预后评估,但三者均存在一定局限。

当前趋势逐渐转向将炎症类指标与神经特异性标志物联合,构建多参数、多模态的综合模型。例如,可构建一个整合“入院 NLR 值 + 首次 CT 影像的纹理特征 + 血清 S100 $\beta$  峰值”的随机森林模型,用于预测患者 6 个月后的 GOS-E 评分。此类模型能同时捕捉炎症反应、结构损伤和胶质激活等多维度信息,显著提升预测精度。实现这一目标需依托前瞻性多中心登记研究(如基于 CENTER-TBI 或 TRACK-TBI 模

式),系统采集临床、影像与生物标志物数据。技术挑战包括多中心 CT/MRI 数据的标准化(扫描参数、层厚、重建算法不一)、血清标志物检测方法的统一、以及高维特征提取与模型可解释性处理。此外,需通过外部验证队列评估模型的泛化能力。

影像组学与人工智能等技术的融入,已在部分研究中显著提高了 TBI 预后模型的性能。未来在更大规模、多中心的前瞻性研究支持下,探索将 CAR、NLR、S100 $\beta$  等生物标志物整合入智能化预后评估框架中,这些新兴策略有望转化为切实可行的临床工具,提高风险分层和个体化干预的时机精度,以期改善 TBI 患者的总体预后。

## 参考文献

- [1] Dewan, M.C., Rattani, A., Gupta, S., Baticulon, R.E., Hung, Y., Punchak, M., *et al.* (2019) Estimating the Global Incidence of Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurosurgery*, **130**, 1080-1097. <https://doi.org/10.3171/2017.10.jns17352>
- [2] Maas, A.I., Stocchetti, N. and Bullock, R. (2008) Moderate and Severe Traumatic Brain Injury in Adults. *The Lancet Neurology*, **7**, 728-741. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(08\)70164-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(08)70164-9)
- [3] Ghaith, H.S., Nawar, A.A., Gabra, M.D., Abdelrahman, M.E., Nafady, M.H., Bahbah, E.I., *et al.* (2022) A Literature Review of Traumatic Brain Injury Biomarkers. *Molecular Neurobiology*, **59**, 4141-4158. <https://doi.org/10.1007/s12035-022-02822-6>
- [4] Friedrich, M., Haferkorn, K., Stein, M., Uhl, E. and Bender, M. (2024) Prediction of Initial CRP/Albumin Ratio on In-Hospital Mortality in Isolated Traumatic Brain Injury Patients. *Biomedicines*, **12**, Article No. 1084. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12051084>
- [5] Li, Y., Wang, H., Liu, Z., Deng, Z., Huang, K., Li, G., *et al.* (2024) Neutrophil-Albumin Ratio Serves as a Superior Prognostic Biomarker for Traumatic Brain Injury. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 27563. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-78362-x>
- [6] Robba, C., Graziano, F., Picetti, E., Åkerlund, C., Addis, A., Pastore, G., *et al.* (2024) Early Systemic Insults Following Traumatic Brain Injury: Association with Biomarker Profiles, Therapy for Intracranial Hypertension, and Neurological Outcomes—An Analysis of CENTER-TBI Data. *Intensive Care Medicine*, **50**, 371-384. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07324-8>
- [7] Shan, Y., Xue, Y., Zhu, J., Vande Vyvere, T., Pisciă, D., Maas, A., *et al.* (2025) Development and Validation of Intracranial Hypertension Prediction Models Based on Radiomic Features in Patients with Traumatic Brain Injury: An Exploratory Study Based on CENTER-TBI Data. *Critical Care*, **29**, Article No. 100. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05328-4>
- [8] Picod, A., Morisson, L., de Roquetaillade, C., Sadoune, M., Mebazaa, A., Gayat, E., *et al.* (2022) Systemic Inflammation Evaluated by Interleukin-6 or C-Reactive Protein in Critically Ill Patients: Results from the FROG-ICU Study. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 868348. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.868348>
- [9] Lee, H.Y. and Oh, B. (2022) Nutrition Management in Patients with Traumatic Brain Injury: A Narrative Review. *Brain & Neurorehabilitation*, **15**, e4. <https://doi.org/10.12786/bn.2022.15.e4>
- [10] Zhu, Q., Ye, L., Guan, L., Ji, X., Xu, Z. and Cheng, H. (2025) Prognostic Values of Routine Clinical Tests in Adult Patients with Traumatic Brain Injury. *World Neurosurgery*, **195**, Article ID: 123637. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.123637>
- [11] Cao, Y. and Yao, X. (2024) Acute Albumin Administration as Therapy for Intracerebral Hemorrhage: A Literature Review. *Heliyon*, **10**, e23946. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e23946>
- [12] Fairclough, E., Cairns, E., Hamilton, J. and Kelly, C. (2009) Evaluation of a Modified Early Warning System for Acute Medical Admissions and Comparison with C-Reactive Protein/albumin Ratio as a Predictor of Patient Outcome. *Clinical Medicine*, **9**, 30-33. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.9-1-30>
- [13] Jung, E., Ryu, H.H., Ko, C.W. and Lim, Y.D. (2022) Elevated C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio with Fever Is a Predictor of Poor Functional Outcome in Patients with Mild Traumatic Brain Injury. *Heliyon*, **8**, e12153. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12153>
- [14] Wang, R., He, M., Ou, X., Xie, X. and Kang, Y. (2020) CRP Albumin Ratio Is Positively Associated with Poor Outcome in Patients with Traumatic Brain Injury. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **195**, Article ID: 106051. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106051>
- [15] Zeng, J., Liu, J., Lu, Y., Fu, J., Han, D., Chen, J., *et al.* (2025) C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Glasgow Coma Scale Score as the Predictors for Weaning Outcomes in Traumatic Brain Injury. *Annals of Medicine*, **57**, Article ID:

2472866. <https://doi.org/10.1080/07853890.2025.2472866>
- [16] Wang, Y., Gong, Y., Chen, D., Xu, F. and Yang, P. (2023) C-Reactive Protein/Albumin Ratio Is Associated with Mortality in Patients with Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *World Neurosurgery*, **173**, e234-e240. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2023.02.037>
  - [17] Liu, Y., Tan, Y., Wan, J., Chen, Q., Zheng, Y., Xu, W., *et al.* (2024) Association of C-Reactive Protein/Albumin Ratio with Mortality in Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Heliyon*, **10**, e33460. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e33460>
  - [18] Wang, Z., Du, W., Liu, X., Li, Y. and Liu, J. (2025) Elevation of C-Reactive Protein and Homocysteine Levels as Reliable Biomarkers for Assessing Injury Severity and Prognosis in Traumatic Brain Injury. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 18819. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-02994-w>
  - [19] Xu, L.B., Yue, J.K., Korley, F., Puccio, A.M., Yuh, E.L., Sun, X., *et al.* (2021) High-Sensitivity C-Reactive Protein Is a Prognostic Biomarker of Six-Month Disability after Traumatic Brain Injury: Results from the TRACK-TBI Study. *Journal of Neurotrauma*, **38**, 918-927. <https://doi.org/10.1089/neu.2020.7177>
  - [20] Basile-Filho, A., Lago, A.F., Meneguetti, M.G., Nicolini, E.A., Rodrigues, L.A.d.B., Nunes, R.S., *et al.* (2019) The Use of APACHE II, SOFA, SAPS 3, C-Reactive Protein/Albumin Ratio, and Lactate to Predict Mortality of Surgical Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*, **98**, e16204. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000016204>
  - [21] Jeon, Y.H., Lee, S.W., Jeon, Y., Cho, J., Jung, J., Lee, J., *et al.* (2023) The Impact of C-Reactive Protein-to-Albumin Ratio on Mortality in Patients with Acute Kidney Injury Requiring Continuous Renal Replacement Therapy: A Multicenter Retrospective Study. *Nephron*, **148**, 379-389. <https://doi.org/10.1159/000534970>
  - [22] Gürsoy, C., Gürsoy, G. and Demirbilek, S.G. (2022) C-Reactive Protein-Albumin Ratio and Procalcitonin in Predicting Intensive Care Unit Mortality in Traumatic Brain Injury. *Acute and Critical Care*, **37**, 462-467. <https://doi.org/10.4266/acc.2022.00052>
  - [23] Wang, R., He, M., Qu, F., Zhang, J. and Xu, J. (2022) Lactate Albumin Ratio Is Associated with Mortality in Patients with Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article ID: 662385. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.662385>
  - [24] Ozeren, E. (2022) Is C-Reactive Protein-Albumin Ratio or Neutrophil-lymphocyte Ratio a Better Indicator to Predict In-Hospital Mortality in Traumatic Brain Injury? *Turkish Journal of Trauma and Emergency Surgery*, **28**, 1482-1487. <https://doi.org/10.14744/tjtes.2022.00794>
  - [25] Zahorec, R. (2001) Ratio of Neutrophil to Lymphocyte Counts—Rapid and Simple Parameter of Systemic Inflammation and Stress in Critically Ill. *Bratislavské Lekárske Listy*, **102**, 5-14.
  - [26] Chen, W., Yang, J., Li, B., Peng, G., Li, T., Li, L., *et al.* (2018) Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Novel Predictor of Outcome in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, **33**, E53-E59. <https://doi.org/10.1097/htr.0000000000000320>
  - [27] Zhao, J., Du, Z., Yuan, Q., Yu, J., Sun, Y., Wu, X., *et al.* (2019) Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting the 6-Month Outcome of Patients with Traumatic Brain Injury: A Retrospective Study. *World Neurosurgery*, **124**, e411-e416. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.12.107>
  - [28] Ghozy, S., El-Qushayri, A.E., Varney, J., Kacimi, S.E.O., Bahbah, E.I., Morra, M.E., *et al.* (2022) The Prognostic Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article ID: 1021877. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.1021877>
  - [29] He, Y., Liu, X., Zhong, S. and Fu, Q. (2023) Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Relation to Trauma Severity as Prognosis Factors in Patients with Multiple Injuries Complicated by Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Retrospective Analysis. *Immunity, Inflammation and Disease*, **11**, e1031. <https://doi.org/10.1002/iid3.1031>
  - [30] Zhuang, D., Sheng, J., Peng, G., Li, T., Cai, S., Din, F., *et al.* (2021) Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Early Growth of Traumatic Intracerebral Haemorrhage. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **8**, 1601-1609. <https://doi.org/10.1002/acn3.51409>
  - [31] Xie, Q., Huang, W., Shen, L., Wang, M., Liu, K. and Liu, F. (2021) Combination of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Admission Glasgow Coma Scale Score Is Independent Predictor of Clinical Outcome in Diffuse Axonal Injury. *World Neurosurgery*, **152**, e118-e127. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.05.060>
  - [32] Siwicki-Gieroba, D., Malodobry, K., Biernawska, J., Robba, C., Bohatyrewicz, R., Rola, R., *et al.* (2019) The Neutrophil/Lymphocyte Count Ratio Predicts Mortality in Severe Traumatic Brain Injury Patients. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article No. 1453. <https://doi.org/10.3390/jcm8091453>
  - [33] Mishra, R.K., Galwankar, S., Gerber, J., Jain, A., Yunus, M., Cincu, R., *et al.* (2022) Neutrophil-Lymphocyte Ratio as a Predictor of Outcome Following Traumatic Brain Injury: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, **13**, 618-635. <https://doi.org/10.25259/jnpr-2022-4-21>

- [34] Siddharth, S., Ajay, H., Veeradithya, B., *et al.* (2025) Neutrophil-Lymphocyte Ratio: A Novel Outcome Prognosticator Following Traumatic Brain Injury: A Retrospective Analysis. *World Neurosurgery X*, **26**, Article ID: 100442.
- [35] Matias, L.F., Pimentel, M.D., Medeiros, M.F., Rocha, F.R., Gambetta, M.V. and Lopes, S.C. (2024) Predictive Value of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Neutrophil-to-Monocyte Ratio in Severe Traumatic Brain Injury: A Retrospective Cohort. *Journal of Neurosurgical Sciences*, **68**, 604-611. <https://doi.org/10.23736/s0390-5616.23.05877-0>
- [36] Zhang, D., Zhuang, D., Li, T., Liu, X., Zhang, Z., Zhu, L., *et al.* (2024) An Analysis of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratios and Monocyte-to-Lymphocyte Ratios with Six-Month Prognosis after Cerebral Contusions. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article ID: 1336862. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1336862>
- [37] Hong, S.P., Woo, J.B. and Kim, H.Y. (2025) Use of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Improves the Accuracy of Outcome Prediction in Patients with Acute Traumatic Subdural Hematoma Undergoing Surgical Treatment. *World Neurosurgery*, **195**, Article ID: 123642. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2024.123642>
- [38] Nguyen, A., Nguyen, A., Hsu, T.I., Lew, H.D., Gupta, N., Nguyen, B., *et al.* (2023) Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Predictor of Postoperative Outcomes in Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases*, **11**, Article No. 51. <https://doi.org/10.3390/diseases11010051>
- [39] Arslan, K. and Sahin, A.S. (2024) Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index, Neutrophil-Lymphocyte Ratio, and Thrombocyte-Lymphocyte Ratio in Critically Ill Patients with Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *Medicine*, **103**, e39007. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000039007>
- [40] Li, W., Wang, Z., Gao, M., Wang, Y. and Ke, Y. (2024) A Study on the Relationship between Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) and Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR) in Neurosurgery and the Occurrence and Prognosis of Progressive Hemorrhagic Brain Injury (PHI) in Patients with Traumatic Brain Injury. *BMC Neurology*, **24**, Article No. 484. <https://doi.org/10.1186/s12883-024-03986-5>
- [41] Xu, J., Li, S., Lui, K.Y., Song, X., Hu, X., Cao, L., *et al.* (2022) The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio: A Potential Predictor of Poor Prognosis in Adult Patients with Trauma and Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Surgery*, **9**, Article ID: 917172. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.917172>
- [42] Aghadoost, H., Salehabadi, G., Fakharian, E. and Mohammadabad, H.J. (2025) A Comparative Analysis of Rotterdam Score and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Predicting Outcomes for Patients with Moderate to Severe Traumatic Brain Injury. *European Journal of Translational Myology*, **35**, Article No. 13443. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2025.13443>
- [43] Chen, L., Xia, S., Zuo, Y., Lin, Y., Qiu, X., Chen, Q., *et al.* (2023) Systemic Immune Inflammation Index and Peripheral Blood Carbon Dioxide Concentration at Admission Predict Poor Prognosis in Patients with Severe Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 1034916. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1034916>
- [44] Donato, R., Sorci, G., Riuzzi, F., Arcuri, C., Bianchi, R., Brozzi, F., *et al.* (2009) S100B's Double Life: Intracellular Regulator and Extracellular Signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Cell Research*, **1793**, 1008-1022. <https://doi.org/10.1016/j.bbamer.2008.11.009>
- [45] Korfiás, S., Stranjalis, G., Papadimitriou, A., Psachoulia, C., Daskalakis, G., Antsaklis, A., *et al.* (2006) Serum S-100B Protein as a Biochemical Marker of Brain Injury: A Review of Current Concepts. *Current Medicinal Chemistry*, **13**, 3719-3731. <https://doi.org/10.2174/092986706779026129>
- [46] Rothermundt, M., Peters, M., Prehn, J.H.M. and Arolt, V. (2003) S100B in Brain Damage and Neurodegeneration. *Micromscopy Research and Technique*, **60**, 614-632. <https://doi.org/10.1002/jemt.10303>
- [47] Jeon, S., Kang, C., You, Y., Park, J.S., Min, J.H., Jeong, W., *et al.* (2025) Beyond Blood-Brain Barrier Disruption and Molecular Weight: Compartmental Kinetics of S100B and NSE for Neurological Prognostication after Cardiac Arrest. *Critical Care*, **29**, Article No. 342. <https://doi.org/10.1186/s13054-025-05572-8>
- [48] Makovec, M., Skitek, M., Šimnovec, L. and Jerin, A. (2025) Neuron-Specific Enolase and S100B as Biomarkers of Ischemic Brain Injury during Surgery. *Clinics and Practice*, **15**, Article No. 74. <https://doi.org/10.3390/clinpract15040074>
- [49] Janigro, D., Mondello, S., Posti, J.P. and Unden, J. (2022) GFAP and S100B: What You Always Wanted to Know and Never Dared to Ask. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article ID: 835597. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.835597>
- [50] Michetti, F., Clementi, M.E., Di Liddo, R., Valeriani, F., Ria, F., Rende, M., *et al.* (2023) The S100B Protein: A Multifaceted Pathogenic Factor More than a Biomarker. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 9605. <https://doi.org/10.3390/ijms24119605>
- [51] Hossain, I., Marklund, N., Czeiter, E., Hutchinson, P. and Buki, A. (2024) Blood Biomarkers for Traumatic Brain Injury: A Narrative Review of Current Evidence. *Brain and Spine*, **4**, Article ID: 102735. <https://doi.org/10.1016/j.bas.2023.102735>
- [52] Golden, N., Mahadewa, T.G.B., Aryanti, C. and Widyadharma, I.P.E. (2018) S100B Serum Level as a Mortality Predictor for Traumatic Brain Injury: A Meta-Analysis. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **6**, 2239-2244.

- <https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.432>
- [53] Undén, J., Ingebrigtsen, T. and Romner, B. (2013) Scandinavian Guidelines for Initial Management of Minimal, Mild and Moderate Head Injuries in Adults: An Evidence and Consensus-Based Update. *BMC Medicine*, **11**, Article No. 50. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-50>
  - [54] Faisal, M., Vedin, T., Edellhamre, M. and Forberg, J.L. (2023) Diagnostic Performance of Biomarker S100B and Guideline Adherence in Routine Care of Mild Head Trauma. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, **31**, Article No. 3. <https://doi.org/10.1186/s13049-022-01062-w>
  - [55] Raabe, A., Grolms, C., Keller, M., Döhnert, J., Sorge, O. and Seifert, V. (1998) Correlation of Computed Tomography Findings and Serum Brain Damage Markers Following Severe Head Injury. *Acta Neurochirurgica*, **140**, 787-792. <https://doi.org/10.1007/s007010050180>
  - [56] Bouvier, D., Cantais, A., Laspougeas, A., Lorton, F., Plenier, Y., Cottier, M., *et al.* (2024) Serum S100B Level in the Management of Pediatric Minor Head Trauma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*, **7**, e242366. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.2366>
  - [57] Oris, C., Kahouadji, S., Bouvier, D. and Sapin, V. (2024) Blood Biomarkers for the Management of Mild Traumatic Brain Injury in Clinical Practice. *Clinical Chemistry*, **70**, 1023-1036. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvae049>
  - [58] Wichmann, T.O., Babae, A., Duch, K., Rasmussen, M.M., Lesbo, M., Brink, O., *et al.* (2025) A Head-to-Head Comparison of S100B and GFAP/UCH-L1 for Detection of Traumatic Intracranial Lesions in a Scandinavian Trauma Cohort. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, **33**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1186/s13049-025-01364-9>
  - [59] Zarei, H., Roshdi Dizaji, S., Toloui, A., *et al.* (2024) Diagnostic and Prognostic Values of S100B versus Neuron Specific Enolase for Traumatic Brain Injury; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Academic Emergency Medicine*, **12**, e29.
  - [60] Santing, J.A.L., Hopman, J.H., Verheul, R.J., van der Naalt, J., van den Brand, C.L. and Jellema, K. (2024) Clinical Value of S100B in Detecting Intracranial Injury in Elderly Patients with Mild Traumatic Brain Injury. *Injury*, **55**, Article ID: 111313. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2024.111313>
  - [61] Seidenfaden, S., Kjerulff, J.L., Juul, N., Kirkegaard, H., Fogh Møller, M., Bloch Münster, A., *et al.* (2022) Temporal Changes in Serum S100B Levels from Prehospital to Early In-Hospital Sampling in Patients Suffering Traumatic Brain Injury. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article ID: 800015. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.800015>
  - [62] Helmrich, I.R.A.R., Czeiter, E., Amrein, K., Büki, A., Lingsma, H.F., Menon, D.K., *et al.* (2022) Incremental Prognostic Value of Acute Serum Biomarkers for Functional Outcome after Traumatic Brain Injury (CENTER-TBI): An Observational Cohort Study. *The Lancet Neurology*, **21**, 792-802. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00218-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00218-6)
  - [63] Fernandes, L.C., Sloboda, D.A., Rocha, T.d.O., Nogueira, L.d.S., Oliveira, R.A., Tranquezi Cordeiro, A.M., *et al.* (2024) S100B Measured in Blood Samples as a Prognostic Biomarker of Functional Capacity and Vital Status in Moderate and Severe Traumatic Brain Injury Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurotrauma Reports*, **5**, 1113-1150. <https://doi.org/10.1089/neur.2024.0101>
  - [64] Agoston, D.V. and Helmy, A. (2023) Fluid-Based Protein Biomarkers in Traumatic Brain Injury: The View from the Bedside. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article No. 16267. <https://doi.org/10.3390/ijms242216267>
  - [65] Pierre, K., Turetsky, J., Raviprasad, A., Sadat Razavi, S.M., Mathelier, M., Patel, A., *et al.* (2024) Machine Learning in Neuroimaging of Traumatic Brain Injury: Current Landscape, Research Gaps, and Future Directions. *Trauma Care*, **4**, 31-43. <https://doi.org/10.3390/traumacare4010004>
  - [66] Zhu, G., Ozkara, B.B., Chen, H., Zhou, B., Jiang, B., Ding, V.Y., *et al.* (2023) Enhancing Hospital Course and Outcome Prediction in Patients with Traumatic Brain Injury: A Machine Learning Study. *The Neuroradiology Journal*, **37**, 74-83. <https://doi.org/10.1177/19714009231212364>