



中國醫藥大學
臨床醫學研究所
碩士學位論文

腦脊髓液中 MMP-9 濃度變化與腦損傷病患預後預測
之相關性

The Correlation between the Changes of MMP-9 Levels in
Cerebrospinal Fluid and Prediction of Prognosis in Head Injury
Patients

指導教授：周德陽 教授

研究生：劉俊麟

中華民國九十九年七月

中文摘要

關於生化因子變化對腦損傷病患預後影響的預測，向來是吾輩努力研究的方向。MMP-9，一種具專一性的基質溶解酶，已被許多論文提出具備預測神經系統疾病預後的潛力。但過去均以實驗動物或病患之血液或腦組織進行相關研究，並無以腦脊髓液進行相關研究之論述。是以本次研究的目的，主要針對腦脊髓液為研究對象，針對腦損傷病患抽取其腦脊髓液，加以分析其中 MMP-9 含量之變化，以尋求其中之規則。臨床上受限於醫學倫理議題，大規模抽取正常人之腦脊髓液實有困難，因此對照組來源以臨床上有水腦症需進行手術治療之病患為主；於手術中抽取腦脊髓液進行常規檢測時加測 MMP-9 含量。實驗組則針對外傷性腦出血病患，臨床上判斷需進行手術治療且有放置腦室外引流管者，逐日收集引流出來的腦脊髓液進行分析，每一病患連續收集十日。其中對照組部分，共收集到 85 位病患檢體。分析後其濃度與性別及年齡並無相關，其平均濃度為 1.172 ± 0.859 ng/mL。此數值應為目前首次獲得人體腦脊髓液中 MMP-9 濃度之參考數值。實驗組則收集到 8 位頭部外傷病患，共 59 份檢體。有 2 人死亡，6 人存活。存活病患經分析濃度變化後，可得知 MMP-9 平均值變化於前三日最明顯，呈線性相關，於第三日可恢復至跡近正常參考值。至於其他關連性，則因樣本數目仍不夠充足，尚未能建立其明確相關性。但可約略

發現其數值變化與昏迷指數呈負相關。進一步深入研究仍屬必要。

關鍵詞:生化因子;腦脊髓液;MMP-9



英文摘要

Traumatic brain injury (TBI) is a common cause induced severe brain damages. There are many controversals in clinical management for such condition. The outcome prediction is more difficult. Though several tools developed but precisely outcome prediction not available yet. There are many biomarkers mentioned before but no one can put into clinical practice. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9), one of the protein rich in supportive tissue over central nervous system, was mentioned to be potential in outcom prediction for neuron damage. There are many articles try to clarify the connection between MMP-9 and brain damages. Now we try to build up how the MMP-P convinced the outcome prediction in traumatic brain injuries. We correct the cerebro-spinal fluid from ventricular puncture during ventriculo-peritoneal shunt (VP shunt) surgery for patients with hydrocephalus. Then we calculated the concentration of MMP-9 in CSF. Eighty-five patients were involved and the average concentration of MMP-9 in CSF is 1.172 ± 0.859 ng/mL. The concentration is not influenced by several factors such as gender and age. It's the first available data of MMP-9 concentration is CSF. We also collect the cerebrospinal fluid from 6 head injury patients received surgical intervention with external ventricular drainage insertion. After analysis, we found it that MMP-9 concentration elevated immediately after head injury. Besides, the concentration of MMP-9 decreased within 72 hours and became nearly within the normal range.

Key Words:biomarkers;CSF;MMP-9

謝辭

本實驗除了感謝指導教授周德陽院長的熱心指導外，中國醫藥大學附設醫院神經外科部李漢忠主任及各主治醫師的大力支持、以及各專科護理師幫忙收集樣本與彙集資料；臨床醫學研究所林清淵教授慨然出借實驗室設備及實驗技術指導，碩士班同學林雅惠小姐幫忙檢體處理及實驗操作流程修訂，最後由家醫科林文元醫師協助資料數據分析，方有今日此論文之產生；本人由衷對諸位老師同仁致最高之謝意。



目 錄

中文摘要	i
英文摘要	iii
謝辭	iv
目錄	v
圖目錄	vii
表目錄	viii
第一章 前言	1
第一節 研究背景	1
第二節 研究目的	2
第二章 研究方法	4
第一節 研究材料	4
第二節 研究設計	4
第三節 統計方法	7
第三章 研究結果	8
第四章 討論	10
第一節 結果討論	10
第二節 其他相關性討論	12



第三節 研究限制	13
第五章 結論與建議	14
第一節 結論	14
第二節 建議	14
參考文獻	25
作者簡歷	28



圖目錄

圖一：MMP-9 level 與性別的差異性比較	16
圖二：MMP-9 level 與年齡之相關分析	18
圖三：實驗組病患 MMP-9 濃度變化曲線圖(個人變化曲線)	20
圖四：實驗組病患 MMP-9 濃度變化曲線圖(平均值)	22
圖五：腦脊髓液中 MMP-9 濃度與顱內壓變化相關性	23
圖六：腦脊髓液中 MMP-9 濃度與昏迷指數變化相關性	24



表 目 錄

表一：對照組性別分類及年齡分級比例表	15
表二：對照組依性別分組其平均值、標準差比較表	15
表三：對照組依年齡分級其最大值與最小值之間距	16
表四：對照組依年齡分級其平均值、標準差比較表	17
表五：實驗組病患腦脊髓液中 MMP-9 濃度表	19
表六：實驗組病患 MMP-9 濃度變化平均值	21

生物醫學論文各章

第一章 前言

第一節 研究背景

中樞神經系統的損傷，現代醫學仍無確切可行的修復方式。目前治療的重點，在於減少進一步的傷害，達成損害控制的目標。從過去相關基礎研究可以得知，中樞神經系統的傷害可大致分類為：原發性損傷及次發性損傷。前者指外傷直接造成神經細胞死亡，目前無法治療。後者則是外力致使中樞神經系統出現缺血、缺氧及發炎反應，造成更大範圍的神經細胞死亡。目前臨床上治療的重點，仍集中於減少次發性損傷所造成的影響。

相較於治療方式，目前臨床醫療人員可以實際運用之評估工具有相關程度的局限性。舉凡實際評估意識狀態的葛氏昏迷指數(Glascow Coma Scale, GCS)、量測顱內壓(Intracranial pressure, ICP)、腦灌輸壓(Cerebral perfusion pressure, CPP)、腦組織含氧分壓(Brain oxygen)、腦組織溫度(Brain temperature)、或是影像學所用的電腦斷層掃描(Computered Tomography Scan, CT scan)、核磁共振掃描(Magnetic Resonance Imaging, MRI)……等方法，都只能粗略猜測，無法精確預測病患之預後。

由於次發性損傷的發生，與中樞神經系統缺氧、缺血或發炎反應息息相關，針對其連鎖反應中相關生化因子的監測，對臨床病患狀況的掌握及治療應該有正面的助益。是以許多研究，均著眼於此，從未間斷。許多生化因子陸續被提出，並獲得充分佐證。但是卻無一能被延伸於臨床應用。此一狀況使臨床醫療人員陷入窘境。包括 NSE、S-100b、IL-1、IL-6、MMP-9 等許多生化因子，均被認為具有預測病患病情嚴重度的潛力，但真正的機轉仍有待釐清。

其中 MMP-9，一種具專一性的基質溶解酶，主要存在於神經系統支持細胞與血管組織中。根據之前相關的研究及論述中，都提及此蛋白質濃度變化，可代表神經系統中血腦障壁遭受破壞的程度。而血腦障壁的損傷，正是中樞神經系統次發性損傷的主要根源。因此，針對此蛋白質的研究近年來不斷增加，但研究方向均以血液甚至於腦組織為對象，至今仍無針對腦脊髓液進行的研究。由於神經醫學在外科治療中，腦脊髓液的引流已是普遍使用的步驟，因此針對腦脊髓液中 MMP-9 濃度變化與病患病情之關連性，似乎為吾人可深入探討的方向。

第二節 研究目的

本研究主要探討目的有兩項：

第一、偵測水腦症患者腦脊髓液中特異性蛋白質 MMP-9 濃度，以期建

立正常狀況下腦脊髓液中 MMP-9 濃度基礎參考數值。

第二、連續性偵測頭部外傷病患腦脊髓液中特異性蛋白質 MMP-9 濃度之變化，以期找出其是否具有預測病患預後之價值。



第二章 研究方法

第一節 研究材料

本研究主要研究對象為人體中樞神經系統中的腦脊髓液。針對其中所含一項特異性蛋白質 MMP-9 的濃度變化進行探討。

第二節 研究設計

一、 選擇檢體取得方式

目前臨床取得人體腦脊髓液的方式有兩種：一是腰椎穿刺；一是腦室引流。兩種方式均為侵襲性方式。如考慮受測者安全，又需兼顧檢體採量充足及品質的要求，腦室引流為較理想方式。

二、 研究對象的選擇

由於目前沒有正常人腦脊髓液中 MMP-9 的濃度參考資料可供比較，必需自行建立。但採取人體腦脊髓液的方式均具侵襲性，大規模採取正常人的腦脊髓液有實際上的困難；也有違醫學倫理規範。因此對照組的選擇，以臨床上意識清醒，診斷為單純水腦症患者，於接受腦室引流管置放手術時，採取其腦脊髓液進行分析。至於實驗組，則選擇頭部外傷病患，經評估後需接受外科手術治療，且需放置腦室外引流管，可連續取得腦脊髓液者為研究目標。

首先將研究計畫書送交中國醫藥大學附設醫院人體試驗委員會

(Institutional Review Board)，經審查通過後才進行實驗。試驗前必須先向受試者或家屬詳細說明研究目的和試驗流程，經其同意並簽署同意書後得開始進入試驗。

三、 實驗設計

對照組(水腦症患者)於腦室引流管置放手術中，採取 5 毫升腦脊髓液後，立即置放於抗凍試管中，儲存於攝氏零下八十度冰箱內。待採取數量充分後進行定量分析。

實驗組(頭部外傷患者)則於手術中經腦室引流管採取 5 毫升腦脊髓液後，立即置放於抗凍試管中，儲存於攝氏零下八十度冰箱內。除手術中採取腦脊髓液，此後每日均由腦室引流管採取 5 毫升腦脊髓液，置放於抗凍試管中，儲存於攝氏零下八十度冰箱內。每位病患理想狀況下預計共收集十次檢體。待採取數量充分後進行定量分析。每位病患於採取腦脊髓液時，同時紀錄昏迷指數、顱內壓以供分析比較。

四、 分析方式(含技術細節)

本實驗為建立臨床應用之可能性，對所測之 MMP-9 進行定量性分析。使用方式為抗體免疫分析法(ELISA)檢驗以求取正確濃度。

目前針對 MMP 此一群組性蛋白質，已有商業化之抗體免疫分析法檢驗套

件(ELISA kit)(Quantikine®, R&D Systems, Inc., USA)可使用，其檢驗步驟依其建議方法操作：

- (1) 檢體準備:將抗凍試管中檢體，置於室溫下(約為攝氏 25~28 度)解凍，使自然解凍至完全呈液體狀態後，以高速離心機進行離心。離心機條件設定為攝氏 4 度、轉速為每分鐘 25,000 轉、離心時間為 10 分鐘。離心完成後，以微量滴管抽取其上清液 100 μ L(100 μ l), 置放於檢驗盤空格中。
- (2) 加入固定液 100 μ L，於含待測檢體之檢驗盤空格中，於室溫下以水平震盪器進行均勻混合作用。水平震盪器設定為每分鐘震盪 500 轉，作用時間 2 小時。
- (3) 以去離子水洗除固定液四次後，加入鉗合劑 200 μ L，於含待測檢體之檢驗盤空格中。並置於水平震盪器上進行均勻混合作用，水平震盪器設定為每分鐘震盪 500 轉，作用時間 1 小時。
- (4) 以去離子水洗除鉗合劑四次後，加入萃取劑 200 μ L，於含待測檢體之檢驗盤空格中。水平靜置並加蓋避光罩。經 30 分鐘後，加入作用中止劑 50 μ L。
- (5) 30 分鐘內，以光度計設定目標波長 450nm 進行濃度分析。

第三節 統計方法

本研究的目的是在於探討腦脊髓液中 MMP-9 濃度變化與病患預後是否有相關性。我們在此使用 SPSS 第十二版軟體進行數據分析。其中，對照組先依年齡別計算平均值±標準差、中位數。再依性別計算平均值±標準差、中位數。並將所有對照組共同計算平均值±標準差、中位數。上述數據再以 Wilcoxon signed raking method、t-test 以及 ANOVA 方式做各組間相互比較。實驗組部份，則先取其濃度變化曲線與顱內壓及昏迷指數之相關性。使用方法為 Sperman Correlaton Coefficients method。



第三章 研究結果

本研究自 2009 年三月一日起至 2010 年一月三十一日止，於十一個月時間內，分為對照組及實驗組收集病患腦脊髓液檢體。其初步結果如下列敘述。

1. 對照組：共收集 105 位病患，105 個檢體。經排除與正常人差異過大之情形，例如：腦部腫瘤 8 人(腦惡性膠質瘤 3 人、淋巴瘤 2 人、轉移性腦瘤 3 人)、愛滋病 2 人、中樞性感染 10 人(細菌性感染 6 人、隱球菌感染 2 人、結核菌感染 2 人)。實際納入分析共 85 人，85 份檢體。

其中男性病患與女性病患比例為 51:34；年齡別則以每十歲為一組，分別加以統計其比例(表一)。如依性別分組求得之平均值與標準差相較(表二)，腦脊髓液中 MMP-9 濃度變化與性別無相關(圖一)。

如依年齡別分組，每組最大值與最小值之間距(表三)；以及每組間平均值、標準差與中位數進行相互比較(表四)，也顯示其差異不具統計意義(圖二)。

由上述比較，吾人可推論對照組中，單純水腦症患者腦脊髓液中 MMP-9 的濃度應與性別、年齡等因素並無關連，是以採用其總體平均值±標準差，亦即 1.172 ± 0.859 ng/mL，應可作為正常濃度範圍之參考(表一)。

2. 實驗組: 共收集 8 位頭部外傷病患, 共 59 份檢體(表五)。有 2 人死亡, 6 人存活。死亡病患所採取檢體數共 5 件, 其數據樣本數目顯著不足, 故先予以排除, 另外討論。存活 6 人共 54 份檢體, 其個人 MMP-9 濃度變化曲線(圖三)似有其規律性。加以分析後, 可得知其平均值變化於前三日最明顯(表六), 呈線性相關(圖四)。

至於實驗組中 MMP-9 濃度與顱內壓變化, 受限於樣本數目不足, 並無明確證據可解釋具有相關性(圖五); 而實驗組中 MMP-9 濃度與昏迷指數的變化, 同樣受限於樣本數目不足, 並無明確證據可解釋具有直接相關性(圖六), 但可觀察到其濃度與昏迷指數呈負相關趨勢。



第四章 討論

第一節 結果討論

現今對腦部損傷所造成的影響，無論是因為腦中風或外傷等各種因素，均無法準確預測其預後。包括電腦斷層及核磁共振等影像學檢查；或是葛氏昏迷指數(Glasgow coma scale)、巴氏量表(Barthel index)等復健評估量表；抑或是顱內壓或腦灌輸壓變化的測量等方法，都只是間接或後期的工具，無法確切預測病患的預後。神經醫學一直努力試圖找到可以經由生化檢驗判斷神經損傷程度的方法，但一直都無法找到具決定性生化因子。近年來，基質聚合酶(Matrix Metallo-Proteinases, MMPs)分別於人體不同組織中分離出來，分別對人體組織受損後的結締組織更新及器官微循環的修復有很重要的影響。其中 MMP-9 屬此家族其中之一，其主要分佈位於中樞神經系統最多，尤其對腦部間質組織的膠質細胞中含量最多。有很多基礎神經醫學論文均發現此蛋白質在腦部血管新生或間質細胞更新過程中具關鍵地位。但實際臨床上應用僅敘述其具有參考價值而無深入研究。是以此蛋白質是否可以作為臨床上預後判斷之依據，正是吾人得以深入探討之議題。

此外，上述論文無論是動物實驗或臨床研究，其研究對象均取自血清，少數甚至於採取腦組織。腦組織雖然直接研究病灶表現，實際上卻難以應用於臨床治療；血清雖取得容易，但對於中樞神經損傷的

評估，仍屬間接監控，不符合即時判斷需求。

腦脊髓液屬顱內腔重要成份之一，具包覆神經構造及持續更換之特性。雖然腦脊髓液採取方式侵襲性較抽取血液高，但置放外引流管進行顱內壓監測；同時持續性引流腦脊髓液，以舒緩顱內壓升高所造成之併發症，在臨床上已成常規治療之一。因此抽取腦脊髓液進行 MMP-9 濃度變化之檢測，不僅具有直接監測之意義，其安全性及方便性不下於血清濃度測試。

由於並無可供參考之資料，腦脊髓液中 MMP-9 正常濃度需自行建立。但採取正常人腦脊髓液，實屬風險較高之侵入性步驟；更遑論大規模採檢。鑑於醫學倫理不傷害原則，只有退而求其次，選擇臨床上最接近於正常人的水腦症患者，於接受腦室引流管時留置腦脊髓液來進行分析。但檢驗結果確認腦脊髓液中確實含有 MMP-9，其濃度不因性別與年齡而有影響，實為可應用於臨床檢驗之重要特性。

此外，實驗組中發現，頭部外傷病患其腦脊髓液中 MMP-9 濃度於受傷當日最高，逐日遞減至第三日趨近於正常值。過去其他類似研究中，另一種生化因子 S-100b，在血清中濃度於受傷後第二日升高至最頂點相較，更具有早期偵測之重要性。

第二節 其他相關性討論

由於受限於樣本數目不足，實驗組中有兩名病患，共計有 5 件檢體不列入計算。兩名病患均是死亡病例。

第一例僅有手術中取得腦脊髓液一次，於 24 小時內死亡。其 MMP-9 濃度為 25.84 ng/mL，遠高於對照組所求出之參考數值(1.172 ± 0.859 ng/mL)甚多。

另一例則是出現延遲性腦出血現象，於受傷後第三日死亡。所檢測之 MMP-9 濃度分別為：3.27 ng/mL, 18.18 ng/mL, 32.70 ng/mL 及 20.35 ng/mL。可察覺其濃度逐漸攀升。

六名存活病患中，有一例於手術中取得腦脊髓液 MMP-9 濃度甚高(24.99 ng/mL)，雖然於手術後三日內，迅速降低至接近正常參考值範圍(2.70 ng/mL)，仍呈現重度昏迷狀態(昏迷指數 GCS < 8)。

上述幾例均提供強烈暗示：高濃度之 MMP-9 所代表之意義，可能與嚴重中樞神經損傷有密切關連。

第三節 研究限制

雖然已求得基礎參考濃度(1.172 ± 0.859 ng/mL)，此數值真否能代表真正常人腦脊髓液中 MMP-9 濃度，有待更進一步增加病例數以供確認。同時，單純水腦症多見於中老年人，嬰幼兒及青少年病例仍屬少見，MMP-9 濃度是否真正不受年齡影響，仍需進一步研究。

抽取腦脊髓液仍屬侵入性步驟，抽取過程中是否造成腦部損傷，致使檢體檢測結果受到干擾，此因素仍需列入考慮。

嚴重腦部外傷病患，有時因惡性腦水腫，致使腦脊髓液產量減少；甚至於採取不到檢體，是否影響分析正確性仍有待探討。

頭部外傷致病機轉，與動能傳遞造成組織傷害有關；與腦中風因血管病變造成神經組織損傷，其致病機轉不同。兩者是否均可以用 MMP-9 濃度變化預測預後，仍有待進一步深入研究。

第二章 結論與建議

第一節 結論

吾人經由檢測水腦症病患腦脊髓液中 MMP-9 濃度，得出其參考數值為 1.172 ± 0.859 ng/mL，可供臨床檢測使用。

頭部外傷病患，其腦脊髓液中 MMP-9 濃度於受傷後 24 小時內最高，隨後於三日內逐漸下降至幾近正常參考值範圍內。如果濃度居高不下，其死亡機率較高。

第二節 建議

希望能繼續擴大基本資料之數量，以增加參考數值之正確性。同時，將繼續擴大頭部外傷病患之資料庫；以期建立真正具臨床實用性之評估工具。



附錄 圖表

表一 對照組性別分類及年齡分級比例表

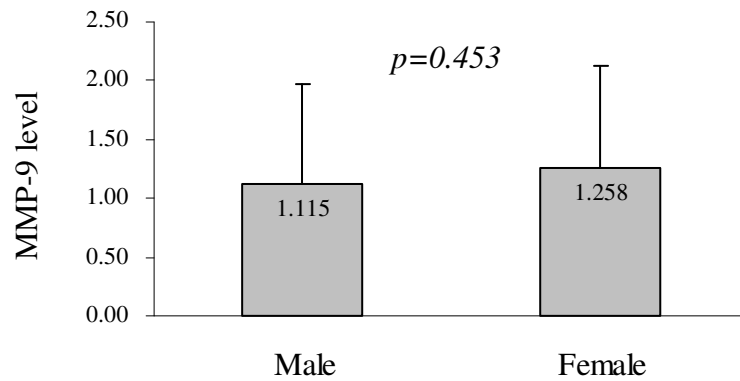
	N (%)
Gender	
(1).male	51 (60.0%)
(2).female	34 (40.0%)
Age	
(1).1-10 yrs	2 (2.4%)
(2).11-20 yrs	2 (2.4%)
(3).21-30 yrs	6 (7.1%)
(4).31-40 yrs	9 (10.6%)
(5).41-50 yrs	6 (7.1%)
(6).51-60 yrs	20 (23.5%)
(7).61-70 yrs	9 (10.6%)
(8).71-80 yrs	19 (22.4%)
(9).81-90 yrs	11 (12.9%)
(10).91-100 yrs	1 (1.2%)
MMP-9 level	
Mean±SD	1.172 ±0.859
(min – max)	(0.485-4.000)

表二 對照組依性別分組其平均值、標準差比較表

	Sex	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
MMP9	1	51	1.11457	.859383	.120338
	2	34	1.25829	.864218	.148212

圖一 MMP-9 level 與 性別的差異性比較

t-test : $p=0.453$ ($p > 0.05$ 無顯著差異)



表三 對照組依年齡分級其最大值與最小值之間距

MMP9

	Minimum	Maximum
1.00	.673	.703
2.00	.644	.644
3.00	.564	3.089
4.00	.495	2.624
5.00	.604	4.000
6.00	.495	3.980
7.00	.574	2.149
8.00	.485	3.020
Total	.485	4.000

表四 對照組依年齡分級其平均值、標準差比較表

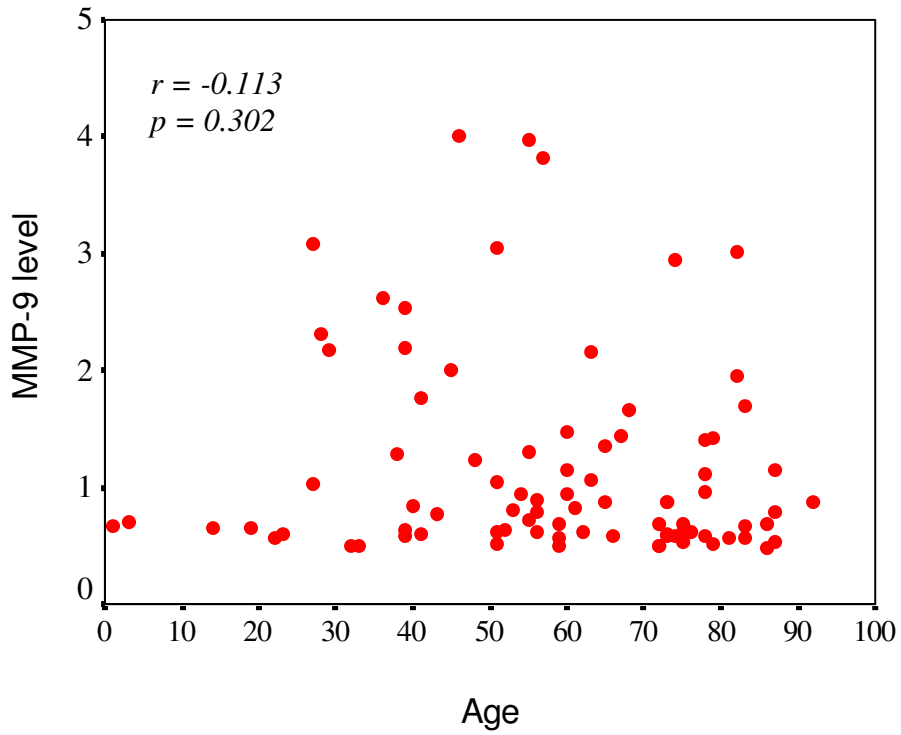
MMP9

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean	
					Lower Bound	Upper Bound
1.00	2	.68800	.021213	.015000	.49741	.87859
2.00	2	.64400	.000000	.000000	.64400	.64400
3.00	6	1.62533	1.043645	.426066	.53009	2.72057
4.00	8	1.35275	.949563	.335721	.55890	2.14660
5.00	7	1.60114	1.180069	.446024	.50976	2.69253
6.00	17	1.26276	1.152407	.279500	.67025	1.85528
7.00	12	1.17583	.458217	.132276	.88470	1.46697
8.00	31	.95490	.656058	.117832	.71426	1.19555
Total	85	1.17206	.859091	.093181	.98676	1.35736



圖二 MMP-9 level 與 年齡之相關分析

Pearson correlation : $r = -0.113$ $p = 0.302$ ($p > 0.05$ 無顯著相關)

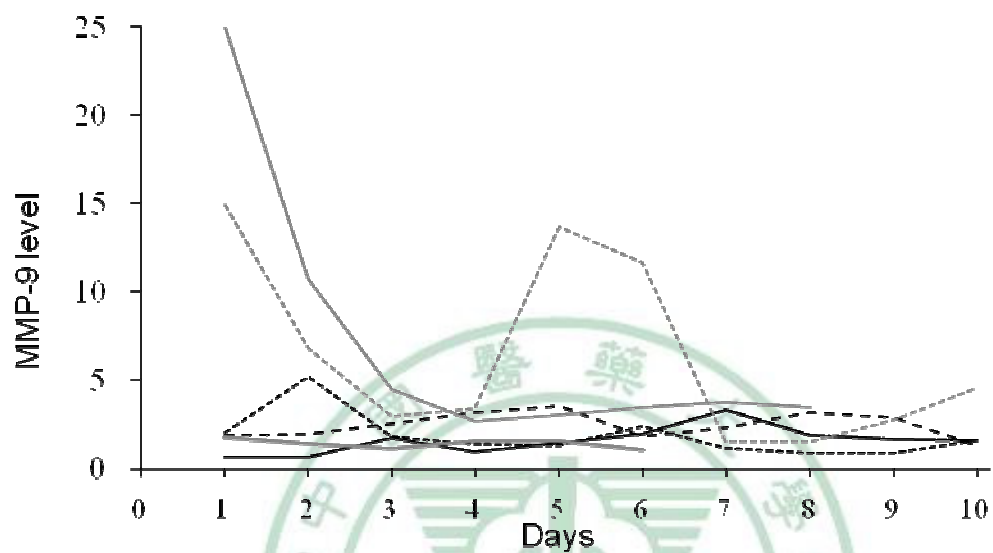


表五 實驗組病患腦脊髓液中 MMP-9 濃度表

	Day1	Day2	Day3	Day4	Day5	Day6	Day7	Day8	Day9	Day10
Patient 1	0.673	0.663	1.703	0.950	1.446	1.941	3.307	1.891	1.663	1.624
Patient 2	2.000	5.178	1.832	1.406	1.277	2.366	1.178	0.851	0.861	1.584
Patient 3	1.851	1.931	2.505	3.208	3.574	1.812	2.297	3.208	2.881	1.337
Patient 4	1.772	1.396	1.099	1.584	1.525	1.030				
Patient 5	14.911	6.782	2.990	3.436	13.693	11.634	1.515	1.505	2.762	4.564
Patient 6	24.990	10.723	4.515	2.703	3.040	3.505	3.772	3.485		
Patient 7	25.842									
Patient 8	3.277	18.178	32.703	20.347						



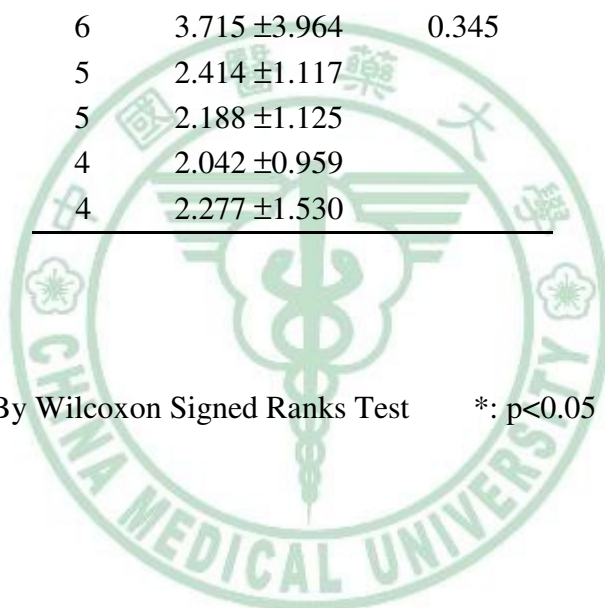
圖三 實驗組病患 MMP-9 濃度變化曲線圖(個人變化曲線)



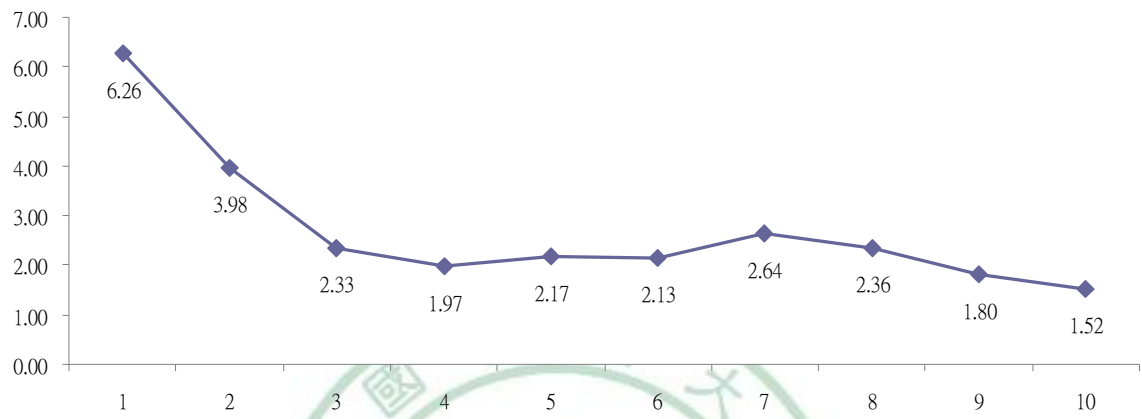
表六 實驗組病患 MMP-9 濃度變化平均值

腦外傷病患		
N	MMP-9 level mean \pm SD	vs Day1 P value
6	7.700 \pm 10.022	
6	4.446 \pm 3.882	0.345
6	2.441 \pm 1.210	0.345
6	2.215 \pm 1.036	0.345
6	4.093 \pm 4.797	0.600
6	3.715 \pm 3.964	0.345
5	2.414 \pm 1.117	
5	2.188 \pm 1.125	
4	2.042 \pm 0.959	
4	2.277 \pm 1.530	

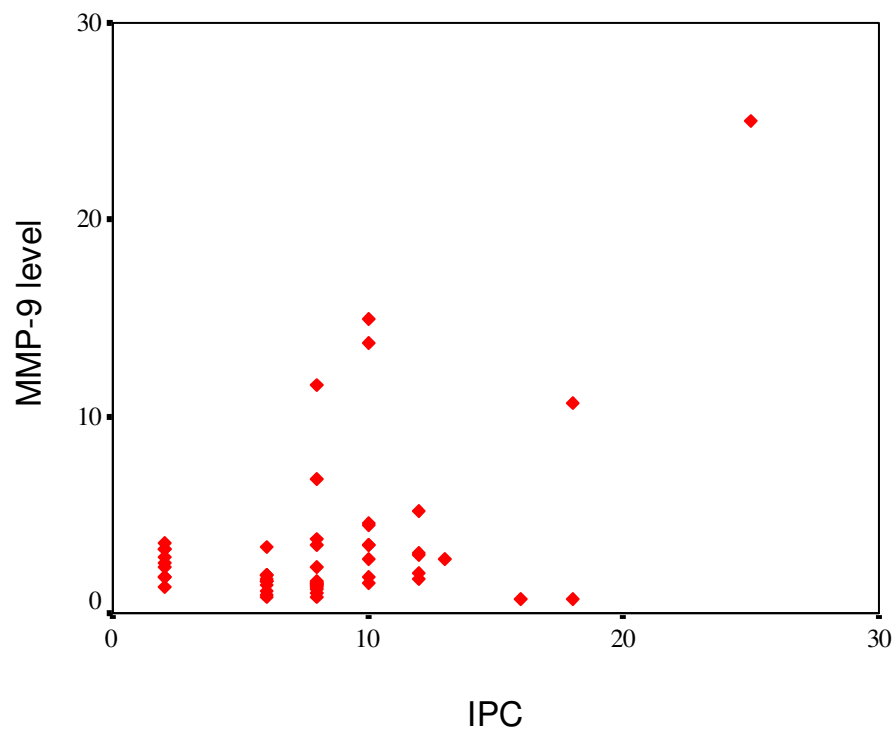
By Wilcoxon Signed Ranks Test *: p<0.05



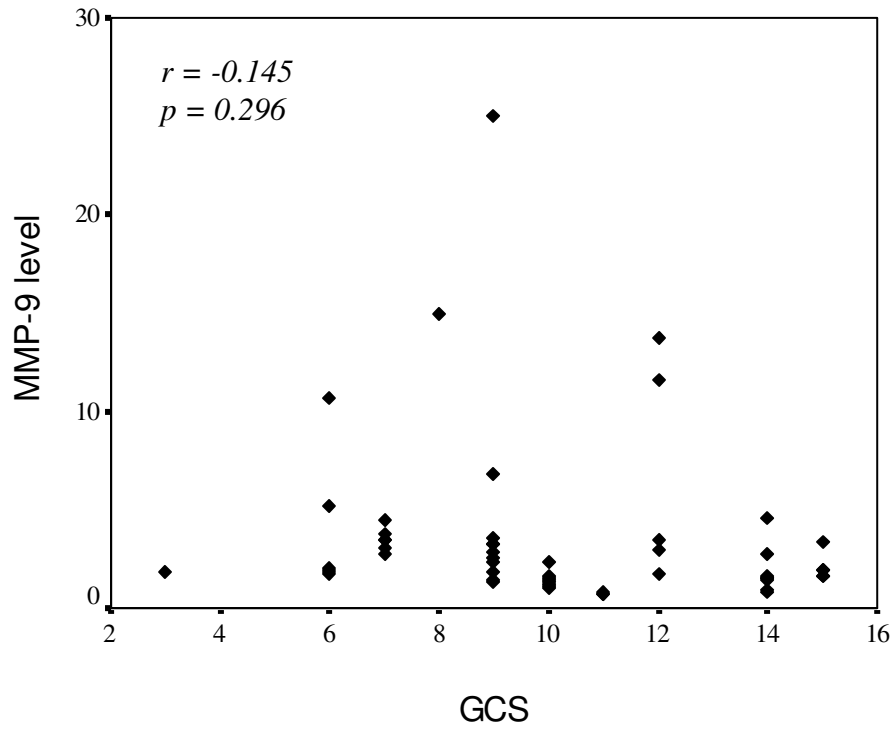
圖四 實驗組病患 MMP-9 濃度變化曲線圖(平均值)



圖五 腦脊髓液中 MMP-9 濃度與顱內壓變化相關性



圖六 腦脊髓液中 MMP-9 濃度與昏迷指數變化相關性

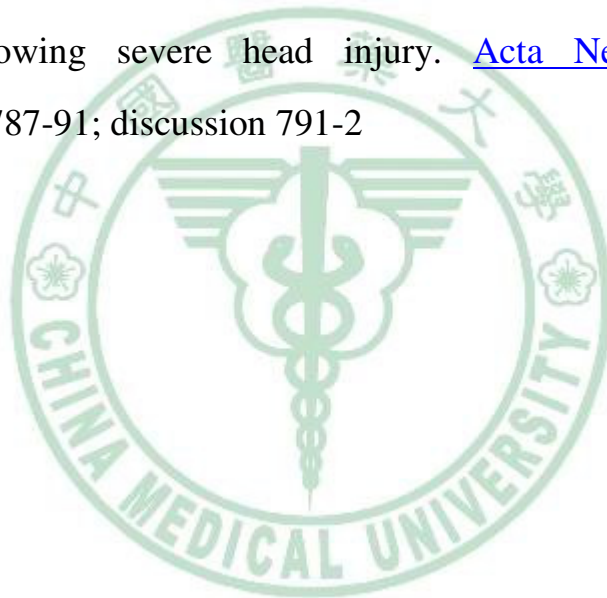


參考文獻

1. L Persson, HG Hardemark, J Gustatsson, G Rundstrom, I Mendel-Hartig, T Esscher, S pahlman. S-100 Protein and Neuron-Specific Enolase in Cerebrospinal Fluid and Serum: Markers of Cell Damage in Human Central Nervous System. *Stroke*. 18:911-918,1987.
2. R Ralf, W Chris, H Matthias, M Christoph, B Alexander. S-100 Serum Levels after Minor and Major Head Injury. *J Trauma*. 45(4):765-767, 1998
3. A Romanic, RF White, AJ Arleth, EH Ohlstein, FC Barone. Matrix Metalloproteinase Expression Increases after Cerebral Focal Ischemia in Rats – Inhibition of Matrix Metalloproteinase-9 reduces Infarct Size. *Stroke*. 29:1020-1030,1998
4. A Rosell, A Ortega-Aznar, J Alvarez-Sabín, I Fernández-Cadenas, M Ribó, C A. Molina. Increased Brain Expression of Matrix Metalloproteinase-9 After Ischemic and Hemorrhagic Human Stroke. *Stroke* 37:1399-1406,2006
5. Eng H. Lo, PhD; Joan Montaner, MD, PhD Rosell, E Cuadrado, A Ortega-Aznar, Mar Hernández-Guillamon, Eng H. Lo, J Montaner. MMP-9–Positive Neutrophil Infiltration Is Associated to Blood–Brain Barrier Breakdown and Basal Lamina Type IV Collagen Degradation During Hemorrhagic Transformation After Human Ischemic Stroke. *Stroke*. 39:1121-1126,2008
6. J Montaner, CA. Molina, J Monasterio, S Abilleira, JF. Arenillas, M Ribó, MQJ Alvarez-Sabín. Matrix Metalloproteinase-9 Pretreatment

- Level Predicts Intracranial Hemorrhagic Complications After Thrombolysis in Human Stroke. *Circulation*. 107:598-603,2003
7. M Yamaguchi, V Jadhav, Andre Obenaus, A Colohan, J H Zhang. Matrix Metalloproteinase Inhibition Attenuates Brain Edema in An In Vivo Model of Surgically-induced Brain Injury. *Neurosurgery* 61:1067–1076, 2007
 8. Michael A, De Georgia, Multimodal monitoring in neurocritical care. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 71, supplement 1, 2004.
 9. Sandra M, Laura G et al: Lack of improvement in cerebral metabolism after hyperoxia in severe head injury: a microdialysis study. *J Neurosurg*, 98:952-958,2003.
 10. LA Steiner, JP Coles et al: Cerebrovascular pressure reactivity is related to global cerebral oxygen metabolism after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:765-770. 2003.
 11. De Simoni MG, De Luigi A, Gemma L, Sironi M, Manfredi A, Ghezzi P. Modulation of systemic interleukin-6 induction by central interleukin-1. *Am J Physiol* 1993; 265:R739-R742.
 12. Chen Y, Swanson RA. Astrocytes and brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003;23:137-49.
 13. Petzoid A, Green AJE, Keir G, Fairley S, Kitchen N, Smith M, et al. Role of serum S100B as an early predictor of high intracranial pressure and mortality in brain injury: a pilot study. *Crit Care Med* 2002;30:2750-10.
 14. Kanner AA, Marchi N, Fazio V, Mayberg MR, Koltz MT, Siomin V, et al. Serum S100B : a noninvasive marker of blood-brain barrier function and brain lesions. *Cancer* 2003;97:2806-13.

15. Elting J-W, Jager AE, Teelken AW, Schaaf MJ, Maurits NM, Van Der Naalt, et al. Comparison of serum S-100 protein levels following stroke and traumatic brain injury. *J Neurol Sci* 2000;181:104-10.
16. Jonsson H, Johnsson P, Hoglund P, Alling C, Blomquist S. Elimination of S100B and renal function after cardiac surgery. *J Cardiothorac Basic Anesth* 2000;14:698-701.
17. [Raabe A](#), [Grolms C](#), [Keller M](#), [Döhnert J](#), [Sorge O](#), [Seifert V](#). Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. [Acta Neurochir \(Wien\)](#). 1998;140(8):787-91; discussion 791-2



作者簡歷

1970：出生

1989-1996：中國醫藥學院 醫學系

1998-2005：財團法人林口長庚醫院 外科部及神經外科住院醫師

2004：外科專科醫師

2006：神經外科專科醫師

2006-迄今：神經外科主治醫師

2006-2010：中國醫藥大學 臨床醫學研究所

相關著作

1. C-L Liu, Po-Liang Lai, Shih-Ming Jung, Cheng-Chih Liao: Thoracic ossified meningioma and osteoporotic burst fracture: treatment with combined vertebroplasty and laminectomy without instrumentation. Case report. J Neurosurg Spine 4:256–259, 2006

2. C-L Liu, Cheng-Hsin Cheng, Der-Yang Cho: Rhabdomyolysis Accompanied by Spontaneous Spinal Subdural and Subarachnoid Hematoma Related to Amphetamine Abuse. Case report. Spine 35(2):ppE71-73,2010