

Neurochemical Biomarkers in Spinal Cord Injury: A narrative review

Faezeh Yaghoubi¹⁺⁺, Samine Mashayekhi²⁺⁺, Horiye Sadat Sabet³, Parsa Alijanizade^{4,5}, Kiarash Saleki^{4,5}, Seyed Khalil Pestehei⁶, Maryam Jafarian^{1,2*}

¹Brain and Spinal Cord Injury Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran

³Department of Life Sciences Engineering, Faculty of New Sciences and Technologies, University of Tehran, Tehran, Iran

⁴Student Research Committee, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁵USERN Office, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁶Department Anesthesiology, School of Medicine, Imam Khomeini Hospital Complex, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Article Info:

Received: 24 May 2025

Revised: 27 June 2025

Accepted: 9 July 2025

ABSTRACT

Introduction: Despite substantial advances in clinical care, spinal cord injuries and their associated persistent complications remain an incurable condition, with devastating physical and psychological consequences for patients and caregivers. Clinical diagnosis of spinal cord injuries is mainly based on the neurological deficits. In recent years, imaging techniques have been used to evaluate acute spinal cord injuries. However, in many centers, advanced imaging techniques are not available, or the patient's unstable condition limits using advance approaches. Since reliable prediction of recovery in the acute phase is crucial for selecting appropriate neuroprotective treatment, there is an urgent need to identify and implement new methods for more accurate prediction and planning to reduce permanent complications. Identifying biomarkers to predict spinal cord injury helps the management of injured patients and supports accurate diagnosis and treatment. Some proteins have been identified as promising biomarkers for central nervous system injury, both in cerebrospinal fluid (CSF) and blood serum. This review aims to evaluate the diagnostic and prognostic roles of these proteins and neurostructural biomarkers in spinal cord injury. **Conclusion:** The identification of biochemical biomarkers is becoming increasingly valuable in the management of spinal cord injury. These markers have significant potential to assess the severity of primary injury objectively, predict neurological outcome, and monitor recovery and secondary complications. Studies show that biomarker levels in blood serum and CSF correlate with injury severity as measured by standardized clinical scales and can distinguish between patients with good and poor prognoses. Due to the limited accessibility and invasive nature of CSF sampling, research has increasingly focused on identifying reliable serum-based biomarkers. Furthermore, the distinct temporal dynamics of biomarker expression in the acute phase (reflecting primary injury) versus the chronic phase (influenced by systemic complications) highlight the need to define specific markers appropriate to each stage.

Keywords:

1. Prognosis
2. Neuroinflammatory Diseases
3. Biological Factors
4. Biomarkers

*Corresponding Author: Maryam Jafarian

Email: mjafarian@sina.tums.ac.ir

++ These authors contributed equally to this work

نشانه‌های زیستی عصبی - شیمیایی در آسیب طناب نخاعی: یک مطالعه روایی

فائزه یعقوبی^{۱++}، ثمینه مشایخی^{۲++}، حوریه سادات ثابت^۳، پارسا علیجانیزاده^۴، کیارش سالکی^۵، سید خلیل پسته‌ای^۶،
مریم جعفریان^{*۲،۱}

^۱مرکز تحقیقات ضایعات مغز و نخاع، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران

^۳گروه مهندسی علوم زیستی، دانشکده علوم و فنون نوین، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۴کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

^۵دفتر USERN، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

^۶گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۱۸ تیر ۱۴۰۴

اصلاحیه: ۶ تیر ۱۴۰۴

دریافت: ۳ خرداد ۱۴۰۴

چکیده

مقدمه: علیرغم پیشرفت‌های قابل توجه در مراقبت‌های بالینی، آسیب‌های نخاعی و عوارض پایدار همراه آن همچنان یک وضعیت غیرقابل درمان با عواقب جسمی و روانی مخرب برای بیماران و مراقبان است. تشخیص بالینی آسیب‌های نخاعی عمدتاً بر مبنای اختلالات عصبی است. در سال‌های اخیر، از تکنیک‌های تصویربرداری برای ارزیابی آسیب‌های حاد نخاعی استفاده شده است. با این حال، در بسیاری از مراکز، تکنیک‌های تصویربرداری پیشرفته در دسترس نیستند یا وضعیت ناپایدار بیمار استفاده از رویکردهای پیشرفته را محدود می‌کند. از آنجا که پیش‌بینی قابل اعتماد بهبودی در مرحله حاد برای انتخاب درمان محافظت‌کننده عصبی مناسب حیاتی است، نیاز مبرمی به شناسایی و بکارگیری روش‌های جدید برای پیش‌بینی و برنامه‌ریزی دقیق‌تر جهت کاهش عوارض دائمی وجود دارد. شناسایی نشانه‌های زیستی برای پیش‌بینی آسیب نخاعی به مدیریت بیماران آسیب‌دیده کمک می‌کند و از تشخیص و درمان دقیق پشتیبانی می‌کند. برخی از پروتئین‌ها به‌عنوان نشانه‌های زیستی امیدوارکننده برای آسیب سیستم عصبی مرکزی، چه در مایع مغزی نخاعی (CSF) و چه در سرم خون، شناسایی شده‌اند. هدف این بررسی ارزیابی نقش‌های تشخیصی و پیش‌آگهی این پروتئین‌ها و نشانه‌های زیستی عصبی - ساختاری در آسیب نخاعی است.

نتیجه‌گیری: شناسایی نشانه‌های زیستی - شیمیایی در مدیریت آسیب طناب نخاعی از اهمیت بالینی چشمگیری برخوردار است. این نشانه‌ها پتانسیل قابل توجهی برای ارزیابی عینی شدت آسیب اولیه، پیش‌بینی پیامد عصبی و پایش بهبودی و عوارض ثانویه دارند. مطالعات نشان می‌دهد که سطح این نشانه‌ها در سرم خون و مایع مغزی - نخاعی با درجه آسیب بر اساس مقیاس‌های بالینی استاندارد همبستگی دارد و می‌تواند بین بیماران با پیش‌آگهی خوب و ضعیف تمایز قائل شود. با توجه به دسترسی محدود و ماهیت تهاجمی نمونه‌برداری از CSF، تحقیقات به طور چشمگیری بر شناسایی نشانه‌های زیستی قابل اعتماد مبتنی بر سرم متمرکز شده‌اند. علاوه بر این، پویایی زمانی متمایز بیان نشانه‌های زیستی در مرحله حاد (منعکس‌کننده آسیب اولیه) در مقابل مرحله مزمن (تحت تأثیر عوارض سیستمیک) نیاز به تعریف نشانه‌های خاص مناسب برای هر مرحله را برجسته می‌کند.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- پیش‌آگهی
- ۲- بیماری‌های عصبی - التهابی
- ۳- عوامل بیولوژیکی
- ۴- نشانه‌های زیستی

*نویسنده مسئول: مریم جعفریان

پست الکترونیک: mjafarian@sina.tums.ac.ir

++ این نویسندگان به نسبت مساوی در نگارش مقاله مشارکت داشته‌اند.

مقدمه

آسیب طناب نخاعی (SCI)^۱ یک اختلال عصبی ویرانگر و در شمار چالش‌های بزرگ حوزه پزشکی به حساب می‌آید. آسیب طناب نخاعی با بروز ۴۰ تا ۸۰ نفر در هر میلیون نفر در سال یک معضل غیرقابل تخمین محسوب می‌شود. به طور کلی، بیشترین میزان بروز آن در جوانان است که نیروی کار جامعه محسوب می‌شوند. معمولاً آسیب‌های عصبی ایجاد شده دائمی هستند، و منجر به نقایص و ناتوانی‌های عصبی ویرانگر می‌شوند که نه تنها باعث از بین رفتن توانایی‌های حسی و حرکتی (پاراپلژی یا تتراپلژی) می‌شوند، بلکه سایر مشکلات رایج مرتبط با SCI مانند عفونت‌های مکرر در مثانه، کلیه‌ها، مشکلات روده، و اختلالات قلبی و تنفسی را به همراه دارند (۱). تاکنون بدلیل عدم دستیابی به درمان قطعی برای ضایعات مغزی و نخاعی پیشگیری نقش کلیدی ایفا می‌کند. پیشگیری از وقوع تصادفات جاده‌ای، اعمال مجرمانه، آسیب‌های ورزشی، سقوط از بلندی، علل ثانویه ناشی از تومورها، و بیماری‌های دژنراتیو موثرترین راه کم کردن وقوع آسیب‌های نخاعی هستند (۲). در طول دهه‌های گذشته، تلاش‌های موفقیت‌آمیز زیادی با درجات مختلف که ترکیبی از جایگزینی بافت، حذف مولکول‌های بازدارنده ترمیم، تامین عوامل نوروتروفیک، دستکاری مسیر سیگنالینگ‌های عصبی پیش‌سازنده و توانبخشی عصبی انجام شده است و بینش‌هایی را در مورد مکانیسم‌های مهمی که به آسیب بافتی و عدم بازسازی سلول‌های عصبی آسیب‌دیده کمک می‌کنند، ارائه داده‌اند (۳). به نظر می‌رسد روش‌هایی مانند سلول درمانی با سلول‌های بنیادی به همراه مواد زیستی و آگروم‌های مشتق از آن‌ها گزینه‌های خوبی برای درمان ضایعه نخاعی هستند (۴، ۵). چرا که تا به امروز، هیچ مداخله دارویی وجود ندارد که بتواند میزان بهبودی عصبی را فراتر از آنچه که به طور خود به خود انتظار می‌رود، افزایش دهد. با این وجود، پیشرفت در تشخیص، مدیریت قبل از بیمارستان و مراقبت‌های مناسب در مرحله حاد، مداخله جراحی زودهنگام و روش‌های پیشرفته توانبخشی، منجر به افزایش امید به زندگی و بهبود نتایج عملکردی در کشورهای پیشرفته شده است (۶).

از آنجاییکه SCI یک واکنش پاتوفیزیولوژیک چند مرحله‌ای (آسیب اولیه و آسیب ثانویه) است. آسیب مکانیکی اولیه ناشی از ضربه وارد شده است سبب بروز آبشاری از وقایع بیولوژیک می‌شود که در نهایت منجر به آسیب ثانویه و انتشار آسیب به نواحی مجاور می‌شود

(۷). آسیب ثانویه شامل تغییرات عروقی، التهاب، سمیت نورونی و اسکار گلیال می‌شود که اغلب تا ۷۲ ساعت پس از ایجاد ضایعه رخ می‌دهند (۸). پس از فاز آسیب حاد، مکانیسم‌های آسیب ثانویه باعث گسترش ضایعه در هر دو جهت قدامی و خلفی در طناب نخاعی می‌شوند. رویکردهای درمانی بسیاری که در حال بررسی هستند، هدفشان تعدیل این مکانیسم‌های ثانویه هستند (۹).

تاکنون تلاش‌های زیادی برای برای شناسایی عوامل پیش‌آگهی پس از آسیب نخاعی انجام شده است (۱۰). برخی از عوامل پیش‌آگهی مثل شدت ضایعه اولیه متاسفانه نه بینشی در مورد مکانیسم‌های مولکولی بازسازی عصبی ارائه می‌دهد و نه پیش‌آگهی دقیقی از بهبودی پس از آسیب نخاعی ارائه می‌دهند. علاوه بر این، شدت آسیب به تنهایی پیش‌بینی‌کننده مناسبی برای میزان بهبودی خود به خودی عصبی هم نیست. در صورتیکه نشانگرهای زیستی مناسب اطلاعات با ارزشی درباره پیش‌آگهی بالینی می‌دهند و به پزشک در تصمیم‌گیری بالینی کمک می‌کنند. بنابراین، در سال‌های اخیر علاقه فزاینده‌ای به نشانگرهای زیستی کمی ایجاد شده است (۷). چرا که یک نشانگر زیستی معتبر باید به طور قابل اعتمادی یک پیامد بالینی را پیش‌بینی کند (۱۱) در آسیب‌های نخاعی، پیامد بالینی بیشتر به پیامد بهبود عصبی در طول زمان مربوط می‌شود. مطالعات متعدد نشان می‌دهند که نشانگرهای خون یا مایع مغزی نخاعی ممکن است در ارزیابی شدت آسیب نورونی دارای ارزش تشخیصی باشند و حتی بینشی در مورد بهبود عصبی پس از آسیب نخاعی ارائه دهند (۱۲). در حالت ایده‌آل، یک نشانگر زیستی باید خیلی زود پس از آسیب وجود داشته باشد، توسط ضربه یا دارو تغییر نکند و از نظر کمی‌سازی شدت آسیب و پیش‌بینی پیامد عصبی مفید باشد. همچنین بکارگیری نشانگرهای زیستی در بالین شاید بتواند کمکی در جهت تعیین شدت آسیب در بیماران بی‌پاسخ نیز فراهم کند و به این ترتیب، تصمیم‌گیری بالینی در آسیب حاد نخاعی را امکان‌پذیر سازد (۱۳).

هدف از این مرور روایی اشاره به اهمیت نشانگرهای زیستی موجود در خون و مایع مغزی نخاعی در آسیب نخاعی در مراحل حاد و مزمن و ارزیابی ارزش تشخیصی و پیش‌آگهی آنها است.

رویدادهای اصلی پاتولوژیک بعد از ایجاد ضایعه
آسیب طناب نخاعی باعث ایجاد فرآیندهای

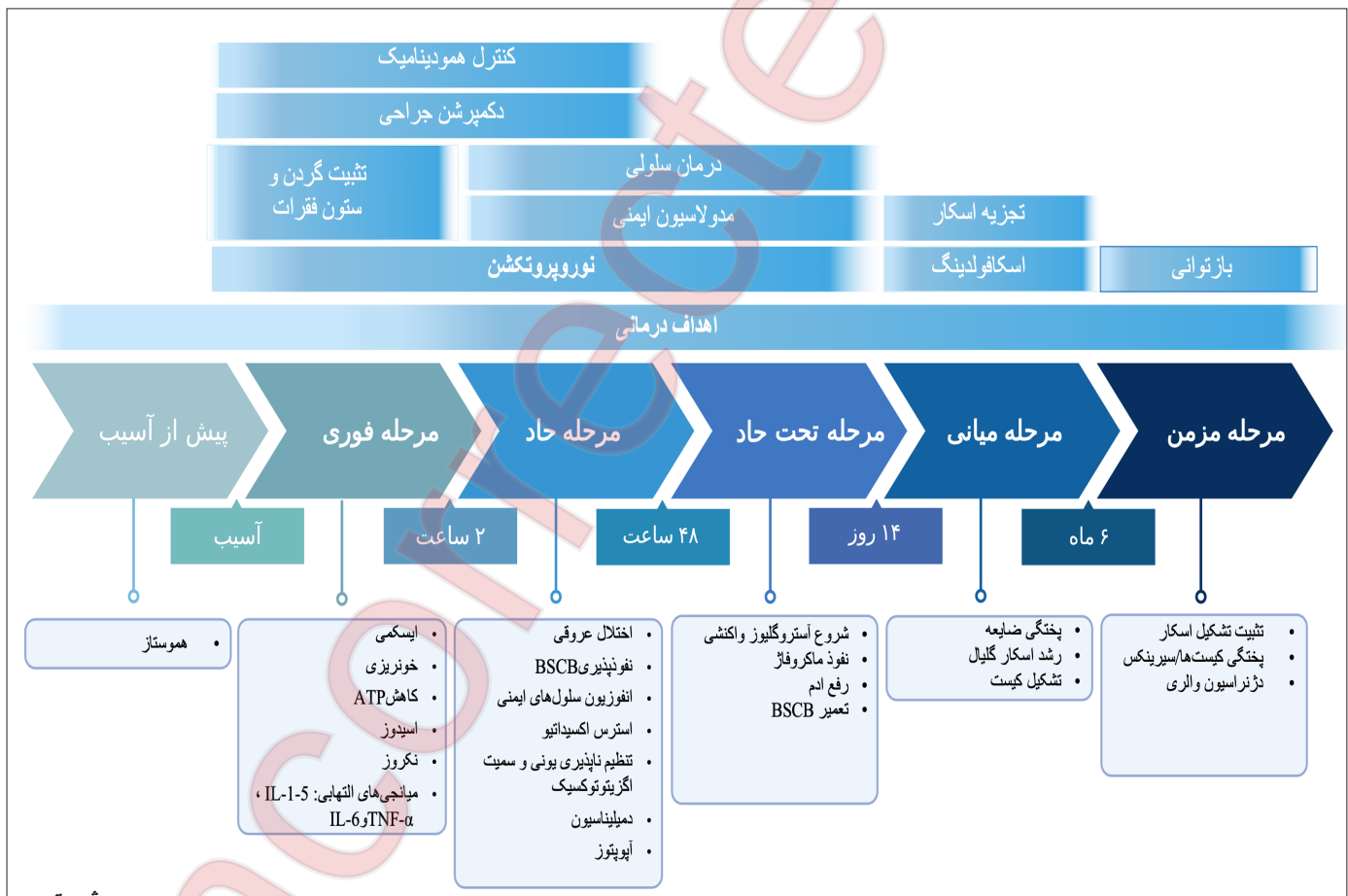
^۱ Spinal Cord Injury

(۱۶). اصلاح آسیب اولیه امکان پذیر نیست، اما آسیب ثانویه می‌تواند به روش‌های مختلف کاهش یا تشدید شود. به‌عنوان مثال، فشردگی ساختاری نخاع پس از SCI می‌تواند آسیب اولیه را از طریق ایسکمی تشدید کند (۱۷). از طرف دیگر رفع فشار می‌تواند جریان خون نخاع را بازیابی کند و احتمالاً مرگ بافت ایسکمیک را کاهش دهد (۱۸). مهم‌ترین مرحله در فرآیند پاتوفیزیولوژیک SCI مربوط به آسیب ثانویه است، که آبشار کنترل نشده و مخربی است که بعداً با سیگنال‌دهی نابجای مولکولی، التهاب عصبی، سمیت حرکتی^۲، تغییرات عروقی و اختلالات سلولی ثانویه رخ می‌دهند (۱۹، ۳۰).

مکانیسم اولیه آسیب نخاعی

مرحله اولیه آسیب عمدتاً به دلیل اعمال نیروی ستون فقرات بر روی طناب نخاعی است که منجر به اختلال

پیچیده می‌شود، که شامل دو مکانیسم اولیه و ثانویه و چند مرحله زمانی فوری، حاد، تحت حاد، میانی و مزمن است (۱۴). (تصویر ۱). SCI ابتدا منجر به مرگ سلول‌های CNS^۲ از جمله نورون‌ها، آستروسیت‌ها، میکروگلیا، الیگودندروسیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال می‌شود. به طور خاص، آسیب برجستگی‌های آکسونی طویل منجر به قطع مسیرهای نزولی و صعودی می‌شوند که اطلاعات را بین مغز و بقیه بدن منتقل می‌کنند (۳). پاتوفیزیولوژی SCI یک فرآیند دو فازی است که شامل یک فاز اولیه است که شامل آسیب مکانیکی اولیه و به دنبال آن یک فاز ثانویه تاخیری است (۱۵). مرحله حاد SCI به مکانیسم ضربه و شدت آن بستگی دارد که می‌تواند ناشی از کوفتگی، پارگی، کشش، فشردگی ساختاری یا تخریب مستقیم باشد



تصویر ۱- نمای شماتیک از پاسخ پاتولوژیک مرحله‌ای بعد از ایجاد ضایعه نخاعی در بازه های زمانی مختلف.

² Central nervous system

³ Astroglisis

(۲۱). فرآیند التهابی شامل یک پاسخ ایمنی است که با تهاجم سلولی پس از ایجاد اختلال در سد خونی-طناب نخاعی انجام می شود و بسیاری از مولکول ها مانند رادیکال های آزاد و انتقال دهنده های عصبی آزاد می شوند. التهاب جزء اصلی آسیب طناب نخاعی است؛ اگرچه ممکن است که التهاب اثرات مفیدی همچون فاگوسیتوز سلول های آپوپتوزی و پاکسازی پاتوژن را داشته باشد، اما از سوی دیگر می تواند با تولید فاکتورهای نوروتوکسیک به گسترش، تقویت و مزمن شدن آسیب بافت کمک کند (۲۲). فرآیندهای آسیب ثانویه اغلب برای نوروپاتی های اطراف مضر هستند و آسیب این نوروپاتی ها می تواند منجر به کاهش بهبود عملکرد شود. علاوه بر این، در مرحله ثانویه است که یک محیط بازدارنده ایجاد می شود که بازسازی درون ز و میلینه شدن مجدد را مختل می کند (۱۵). آسیب ثانویه در عرض چند ثانیه پس از آسیب اولیه شروع می شود و طی چند روز پس از آسیب به اوج خود می رسد، اما عواقب آن به طور نامحدود ادامه می یابد (۲۳).

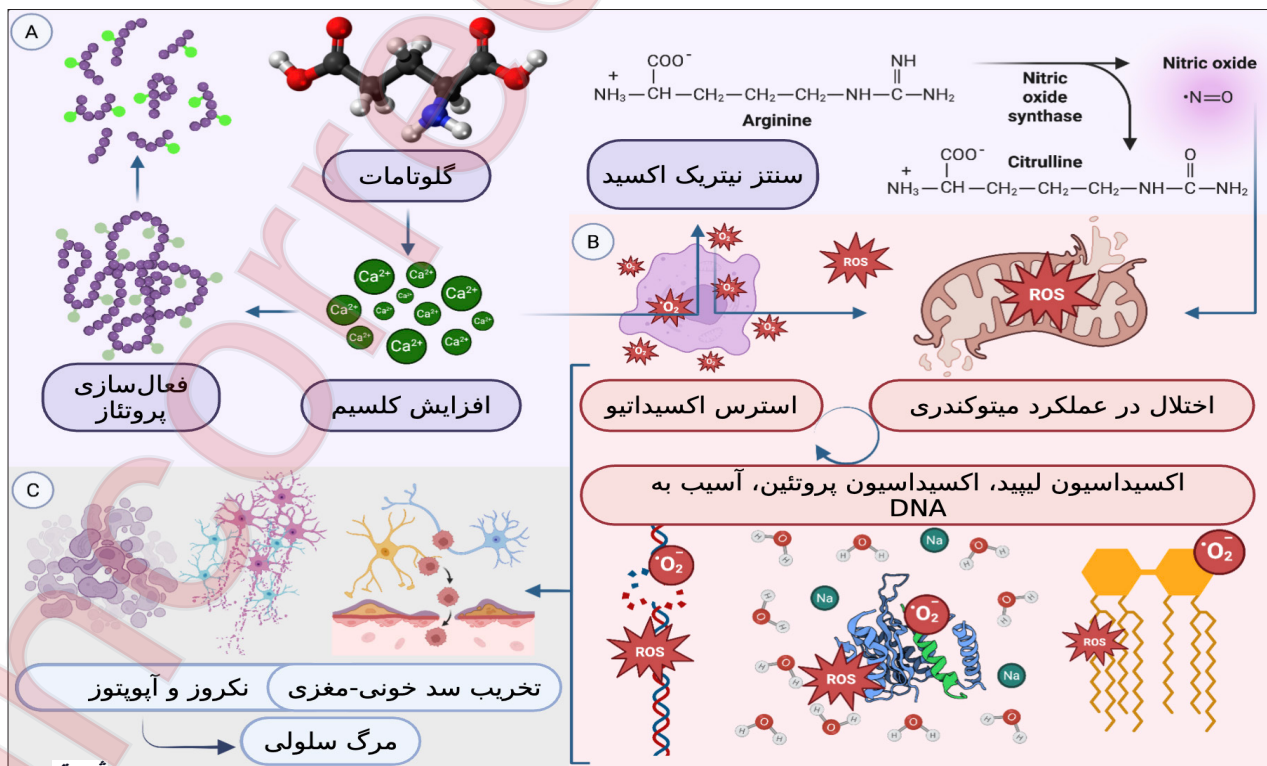
آسیب ثانویه از مراحل زمانی تشکیل شده است که به طور موقت به مراحل فوری، حاد، تحت حاد، میانی و مزمن تقسیم می شوند (۱۵). تصویر ۲.

مرحله فوری: فاز فوری تقریباً ۲ ساعت اول آسیب طول می کشد و عواقب فوری پس از آسیب را تشکیل می دهد. مرگ سریع نوروپاتی ها و گلیا همراه با شوک نخاعی است که منجر به از دست دادن فوری عملکرد

در آکسون ها می شود. این معمولاً نتیجه یک آسیب فشاری و کوتاهی است که باعث کوفتگی، برش، پارگی یا کشش حاد ریشه های عصبی، عروق خونی و سخت شامه می شود (۲۰). آسیب هایی که به طور کامل نخاع را قطع می کنند نادر هستند و معمولاً برخی از اتصالات در امان می مانند. این آکسون های در امان مانده متأسفانه دمیلینه می شوند. این از نظر درمانی مهم است زیرا مطالعات حیوانی بهبود عصبی قابل توجهی را با حداقل ۱۰ درصد از آکسون های اصلی حفظ شده نشان داده است (۱۵). آسیب اولیه، نقطه کانونی است که مکانیسم های آسیب ثانویه از آنجا گسترش می یابد (۱۷).

مکانیسم ثانویه آسیب نخاعی

در نخاع آسیب دیده بسته به آسیب اولیه، مقدار زیادی از فرآیندهای مخرب ایجاد می شود. فاز ثانویه آسیب با ایسکمی، سمیت تحریکی، استرس اکسیداتیو^۴، دمیلینه شدن^۵، دژنراسیون^۶، آستروگلیوزیس، التهاب، اختلال عملکرد عروقی و در نتیجه اسپاسم عروقی همراه با خون ریزی های کانونی کوچک یا ترومبوز مشاهده می شود که باعث اختلال کلی در عملکرد سد خونی-طناب نخاعی (BSCB) می شود (۱۵). آبشار رویدادها بر هموستاز الکترولیتی اطراف غشاهای سلولی و پمپ (انتقال دهنده های یونی) آن ها تأثیر می گذارد بطوری که غلظت پتاسیم (K^+) خارج سلولی را افزایش می دهد، در حالی که غلظت سدیم (Na^+) و خصوصاً کلسیم (Ca^{2+}) در داخل سلول افزایش می یابد



تصویر ۲- نمای شماتیک از تغییرات سلولی و مولکولی بعد از ایجاد ضایعه نخاعی.

⁴ Excitotoxicity

⁵ Demyelination

⁶ Degeneration

⁷ Blood-Spinal Cord Barrier

کاهش OPC پس از ۷ روز از ویژگی‌های دژنراسیون ثانویه است (۲۶). در این مرحله فرآیندهای بزرگ سیتوپلاسمی با هم جمع می‌شوند تا به اسکار گلیوتیک تبدیل شوند که یک مانع فیزیکی و شیمیایی برای بازسازی ایجاد می‌کنند (۲۷). امروزه دانشمندان در ادامه توسعه درمان بدنبال حذف اسکار گلیال، برای ترویج بازسازی نورون‌ها و اکسون‌های آسیب دیده، هستند (۲۸).

مرحله میانی: فاز میانی تقریباً ۲-۳ هفته پس از آسیب شروع می‌شود و تا ۶ ماه پس از آسیب ادامه می‌یابد. در طول این مرحله، واکنش گلیوز با شروع رشد اسکار ادامه می‌یابد. همچنین در این مرحله، جوانه آکسونی در نخاع و فیبرهای نخاعی بوجود می‌آیند (۱۵). اگرچه این تلاش درونی برای جوانه زدن آکسون‌ها به بهبود عملکردی قابل توجهی منجر نمی‌شوند، اما یک هدف خوب برای مداخلات درمانی می‌باشند (۲۸).

مرحله مزمن: آخرین مرحله در SCI فاز مزمن است که از حدود ۶ ماه پس از آسیب شروع می‌شود و تا پایان عمر بیمار ادامه می‌یابد. فاز مزمن با تشکیل اسکار پس از گلیوز و رسوب ماتریکس خارج سلولی و ایجاد کیست سیرینکس مشخص می‌شود (۲۹). کیست‌ها به دلیل پاکسازی بقایای میکروگلیا، ماکروفاژها، آستروسیت‌های فعال و مولکول‌های ماتریکس خارج سلولی به ویژه پروتئوگلیکان‌های کندرویتین سولفات در فاز مزمن به عنوان یک مرز محافظ، نقش حیاتی در جلوگیری از رشد آکسون دارند که منجر به از دست دادن تدریجی بافت عصبی می‌شوند (۱۹، ۱۵). کیست‌ها یک مانع فیزیکی برای بازسازی نورون‌ها ایجاد می‌کنند. این کیست‌ها مولکول‌هایی با اثرات بازدارنده رشد آزاد می‌شوند و گیرنده‌های عصبی را هدف قرار می‌دهند (۳۰). بسیاری از راهبردهای درمانی مورد استفاده در مرحله مزمن با هدف ترویج بازسازی، ارتقای انعطاف پذیری یا بهبود عملکرد آکسون‌های در امان مانده هستند.

نشانه‌های زیستی

نشانه‌های زیستی بر اساس ماهیت مولکولی و عملکردی انواع مختلفی دارند و بر اساس ماهیت خود می‌توانند در تشخیص زود هنگام یا درمان مناسب و همچنین در روند پایش بیمار و پیش آگهی بیماری تأثیر بگذارند (۳۱). نشانه‌های زیستی در ضایعات نخاعی به انواع مختلف نشانه‌های ساختاری و عملکردی تقسیم می‌شوند و هر کدام از این نشانه‌ها خودشان به دسته‌های کوچکتری تقسیم می‌شوند و در مراحل زمانی مختلف پس از ایجاد ضایعه می‌توانند کارکردهای

در سطح آسیب و زیر آن می‌شود. اولین علامت فاز فوری، مرگ سلولی و نکروز شدن نورون‌ها به دلیل ایسکمی، خونریزی، ادم، و اختلال مکانیکی غشای سلولی است. در اوایل فاز فوری، تنظیم مثبت $\text{TNF-}\alpha$ ^۸ و $\text{IL-}\beta$ ^۹ وجود دارد. یکی دیگر از رویدادهای اولیه که در عرض چند دقیقه از SCI رخ می‌دهد، افزایش گلوتامات در سطح خارج سلولی است (۱۵). مرحله فوری به طور کلی به عنوان یک هدف برای درمان در نظر گرفته نمی‌شود، زیرا از نظر بالینی بسیار زود است که درمان به طور واقع بینانه اجرا شود. به همین دلیل، تصور می‌شود که فاز حاد هدف بهتری برای مداخلات محافظت عصبی است، زیرا از لحاظ زمانی ممکن است در این مرحله بیمار به بیمارستان برسد.

مرحله حاد

این مرحله را می‌توان به فاز حاد اولیه و تحت حاد تقسیم کرد. فاز حاد اولیه بین ۲ تا ۴۸ ساعت پس از آسیب رخ می‌دهد. اختلال عروقی و خونریزی یکی از مشخصه‌های آسیب ثانویه در مرحله حاد، است که منجر به ایسکمی می‌شود. و با خونریزی، افزایش ادم و التهاب همراه است. مرحله تحت حاد از دو روز تا دو هفته پس از آسیب طول می‌کشد. در این مرحله، پاسخ فاگوسیتوز به حداکثر می‌رسد، بقایای سلولی را از محل آسیب حذف می‌کند و رشد آکسونی را با از بین بردن بقایای میلین، که به عنوان یک مهارکننده رشد عمل می‌کنند، تقویت می‌کنند (۲۴). سه روز پس از SCI جذب مونوسیت‌های خون به محل آسیب آغاز شده و به مدت هفت روز ادامه می‌یابد. رشد آکسونی و ایجاد اسکار توسط ماکروفاژهای ضد التهابی پس از هفته اول SCI شروع می‌شود (۲۵). تعداد ماکروفاژها ۷ روز پس از آسیب شروع به کاهش می‌کند، اما فعال شدن میکروگلیا می‌تواند تا هفته‌ها پس از آسیب باقی بماند. میکروگلیا و ماکروفاژها همچنین اثرات مفید و مضر متناقضی پس از آسیب CNS دارند، تا حدی به این دلیل که ممکن است حالت‌های فعال‌سازی پیش‌التهابی (M1) و محافظت عصبی (M2) داشته باشند (۱۵). ایسکمی و نفوذ سلول‌های ایمنی به نخاع می‌تواند منجر به تولید استرس اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد شود. عدم تعادل در تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)^{۱۰} و سطوح دفاعی آنتی اکسیدانی منجر به استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی می‌شود (۱۹). آستروسیت‌ها در ابتدا از طریق مرگ سلولی نکروز می‌شوند اما در مرحله تحت حاد هیپرتروفیک و پرولیفراتیو می‌شوند. پاسخ‌های پرولیفراتیو اولیه سلول‌های پیش‌ساز اولیگودندروسیت (OPC)^{۱۱} و

^۸ Tumor necrosis factor alpha

^۹ Interleukin

^{۱۰} Reactive oxygen

^{۱۱} oligodendrocyte precursor cells

از آنجایی که پروتئین‌ها نقش مهمی در حیات یک جاندار ایفا می‌کنند، پروتئومیکس ابزاری سودمند در جهت معرفی و شناسایی پروتئین‌ها و نشانگرها هستند. پروتئومیکس امکان پروفایل‌برداری گسترده از نشانگرهای زیستی التهابی را فراهم می‌کند (۴۱). مطالعات انسانی CSF و خون محیطی که در طول فاز حاد، تحت حاد و مزمن آسیب جمع‌آوری شده‌اند، نادر هستند و تنها دو مطالعه پروتئومیک از فاز حاد SCI وجود دارد (۳۹). با این حال، مطالعه CSF و خون محیطی در طول زمان در SCI برای به دست آوردن دانش از پویایی پروتئومیک به صورت موضعی و سیستمیک مهم است. استفاده از پروتئوم و متابولوم برای کشف نشانگرهای زیستی، با تکنیک‌های تحلیلی پیشرفته مانند طیف‌سنجی جرمی تسهیل می‌شود (۴۲). طیف‌سنجی جرمی یک تکنیک تحلیلی قدرتمند است که برای شناسایی و اندازه‌گیری کمی مولکول‌ها است. طیف‌سنجی جرمی (^{14}MS) مهم‌ترین ابزار برای شناسایی و توصیف پروتئین در پروتئومیکس به دلیل اختصاصیت و حساسیت بالای آنالیز است (۴۳).

متابولومیکس به بررسی و شناسایی تمام مولکول‌های کوچک در یک نمونه بیولوژیکی می‌پردازد که مجموعه کامل این مولکول‌ها به عنوان متابولوم شناخته می‌شود (۴۴). متابولومیکس آسیب نخاعی این پتانسیل را دارد که با ارائه نشانگرهای زیستی قابل اجرا در محیط بالینی، زمینه‌ساز تشخیص زودهنگام، طبقه‌بندی دقیق آسیب و تدوین راهبردهای توانبخشی شخصی شود.

نشانگرهای عملکردی (التهابی سرم)

پاسخ التهابی یک فرآیند پاتولوژیک کلیدی در مرحله آسیب ثانویه پس از آسیب نخاعی است. در مراحل حاد و تحت حاد، پاسخ التهابی موضعی در بافت آسیب دیده می‌تواند به طور موثر بافت نکروزه را پاکسازی کند، سلول‌های مرده را فاگوسیتوز کرده و باعث بهبود عملکرد عصبی شود. با این حال، با پیشرفت این آسیب به مراحل میانی و مزمن، التهاب مداوم و پایدار ممکن است مانع ترمیم بافت و جلوگیری از بهبود عملکرد عصبی شود. این نشانگرها شامل اینترلوکین‌ها، کموکاین‌ها، $TNF-\alpha$ ، فاکتور مهارکننده مهاجرت ماکروفاژ و $IFN-\gamma$ هستند (۴۵). سنجش غلظت اولیه این نشانگرها می‌تواند معیار ارزشمندی برای ارزیابی شدت آسیب و پیش‌بینی سیر بالینی باشد. با توجه به پیچیدگی فاز التهابی و نیمه‌عمر کوتاه این نشانگرها، سطوح آن‌ها در دو هفته نخست پس از آسیب نوسانات پویایی را نشان می‌دهد و سپس به تدریج به سطح پایه بازمی‌گردد. بنابراین پایش پویای این شاخص‌ها در فازهای حاد

تشخیصی و درمانی متفاوتی داشته باشند (۳۲). در حالت ایده‌آل، یک نشانگر زیستی باید خیلی زود پس از آسیب وجود داشته باشد، تحت تأثیر ضربه یا داروهای اضافی قرار نگیرد و از نظر کمی‌سازی شدت آسیب و پیش‌بینی پیامد عصبی مفید باشد (۳۴، ۳۳).

AIS^{۱۲} (مقیاس تخریب طناب نخاعی انجمن آسیب نخاعی آمریکا) یک ابزار ارزیابی بالینی برای طبقه‌بندی شدت آسیب در افراد مبتلا به آسیب نخاعی است. در این مقیاس سطوح حسی و حرکتی در بخش‌های خاجی (S4-S5) کلید تعیین رتبه AIS محسوب می‌شود. این مقیاس پنج‌گانه ترتیبی، افراد را از «A» (آسیب کامل) تا «E» (عملکرد حسی و حرکتی طبیعی) طبقه‌بندی می‌کند (۳۵). نشانگرهای زیستی می‌توانند به دو چالش عملی در مدیریت بالینی آسیب طناب نخاعی پاسخ گوید: اول اینکه بیماران با درجات یکسان مقیاس AIS، لزوماً شدت آسیب مشابهی ندارند. بنابراین تکیه صرف بر طبقه‌بندی AIS برای دسته‌بندی دقیق بیماران کافی نیست و داده‌های ناشی از اندازه‌گیری این نشانگرهای زیستی می‌تواند در دسته‌بندی بیماران کمک کند. دوم اینکه پیش‌بینی اولیه پیش‌آگهی بیماری تنها بر اساس درجه‌بندی AIS در فاز ابتدایی آسیب نخاع ناکافی است (۳۲). از این رو به کارگیری روش‌هایی برای شناسایی و اندازه‌گیری این نشانگرها در آسیب طناب نخاعی از اهمیت بالایی برخوردار است علی‌رغم اینکه برای پیش‌بینی بهبود عصبی تمرکز بیشتر روی ارزیابی همین نشانگرها بوده است، باید توجه داشت که استفاده از نشانگرها برای پیش‌بینی سایر پیامدهای بلندمدت، مانند درد نوروپاتی، نیز ارزشمند است، که می‌توان مطالعات مداخله زودهنگام را برای تلاش و جلوگیری از شروع این شرایط اجرا کرد (۳۱).

روش‌های اندازه‌گیری نشانگرهای زیستی-شیمیایی

برای شناسایی نشانگرهای موجود در خون و CSF^{۱۳} از تکنیک‌های الایزا، سیموا، طیف‌سنجی جرمی، پروتئومیکس و متابولومیکس استفاده می‌شود (۳۹-۳۶). فناوری آرایه تک مولکولی (سیموا) امکان تشخیص پروتئین فوق‌حساس را فراهم می‌کند که برای توسعه سنجش‌های مبتنی بر خون محیطی برای ارزیابی نشانگرهای زیستی مناسب است (۴۰). پروتئومیکس، در واقع علم بررسی پروتئین‌ها به‌طور همزمان در یک سلول یا بافت، در یک مقیاس بزرگ و بررسی تغییرات آن در شرایط مختلف می‌باشد. برخلاف ژنوم که تقریباً در همه سلول‌های فرد ثابت است، پروتئوم، از سلولی به سلول دیگر بسته به شرایط محیط، متفاوت می‌باشد.

¹² American Spinal Cord Injury Association Impairment Scale

¹³ Cerebrospinal Fluid

¹⁴ Mass spectrometry

¹⁵ Interferon gamma

و تحت‌حاد از اهمیت بالینی برخوردار است (۳۲).

نشانگرهای ساختاری

نشانگرهای زیستی ساختاری به پروتئین‌های خاص سلولی مشتق‌شده از نورون‌ها یا سلول‌های گلیال اطلاق می‌شوند که پس از آسیب نخاعی در گردش خون محیطی آزاد می‌شوند. اینها در درجه اول شامل GFAP^{۱۶}، NSE^{۱۷} و S100β (۳۲). در هر دو مرحله حاد و تحت حاد پس از آسیب نخاعی، افزایش قابل توجهی در غلظت سرمی این نشانگرهای زیستی ساختاری در مقایسه با گروه کنترل مشاهده می‌شود. علاوه بر این، بیمارانی که پیش‌آگهی ضعیفی دارند، غلظت‌های بالاتری نسبت به کسانی که نتایج مطلوبی دارند، نشان می‌دهند. این موضوع بر ارزش بالقوه نشانگرهای زیستی ساختاری در تشخیص آسیب طناب نخاعی و ارزیابی پیش‌آگهی تأکید می‌کند؛ افزایش زود هنگام سطوح پروتئین‌های ساختاری ممکن است به تشخیص دقیق کمک کند و در عین حال بینشی در مورد پیامدهای احتمالی پیش‌آگهی ارائه دهد (۳۲).

نشانگرهای زیستی مناسب در مرحله حاد

آسیب‌های ثانویه در مرحله حاد منعکس‌کننده فرآیندهای پاتولوژیک با ویژگی‌های چندگانه پس از آسیب اولیه است و چندین هفته طول می‌کشد. پس از آسیب اولیه، شروع مرحله آسیب ثانویه حاد از طریق ویژگی‌های بالینی مانند آسیب عروقی، عدم تعادل یونی، سمیت تحریکی، تولید رادیکال‌های آزاد، افزایش هجوم کلسیم، پراکسیداسیون لیپیدی، التهاب، ادم و نکروز آشکار می‌شود (۴۶). بیومارکرهای مهم در این مرحله از آسیب طناب نخاعی شامل پروتئین S100b، GFAP، اینترلوکین‌ها (IL-1β، IL-8، IL-6، AQP4^{۱۸} و کانکسین ۴۳ هستند.

S-100b

S100b یک پروتئین متصل‌شونده به کلسیم است که در سیتوپلاسم و یا هسته سلول‌ها قرار دارد و در تنظیم فرآیندهای سلولی مانند پیشرفت چرخه سلولی و تمایز نقش دارد و عمدتاً در سلول‌های آستروگلیال و شوان قرار دارد (۴۷). S100b در طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های هموستاتیک از جمله تنظیم کلسیم، تکثیر و تمایز سلولی، فعالیت آنزیمی، متابولیک و تثبیت MAP^{۱۹}ها، آستروسیتوزیس و جوانه‌زنی اکسون‌ها نقش دارد (۳۱). بعد از وقوع SCI، این پروتئین از سلول‌های عصبی آزاد می‌شود. این نشانگر می‌تواند یک شاخص در مراحل اولیه

درگیری نخاع باشد. مطالعات نشان داده است که سطح سرمی CSF این نشانگر به سرعت در مدت زمان کوتاهی افزایش می‌یابد و سپس به تدریج کاهش یافته و چند روز پس از آسیب به سطح طبیعی می‌رسد. تصور می‌شود غلظت‌های بالای S100b در نتیجه مرگ سلولی است. از آنجایی که انواع مختلف سلول‌ها این پروتئین متصل‌شونده به کلسیم را بیان می‌کنند، افزایش سیستمیک آن دارای ویژگی اختصاصی کمی است. علاوه بر این، S100b در چندین مطالعه به‌عنوان پیش‌بینی کننده آسیب اولیه نخاع مورد بررسی قرار گرفته است که شدت آسیب طناب نخاعی را نشان می‌دهد (۴۸). این نشانگر به‌طور بالقوه بهبود SCI را نیز پیش‌بینی می‌کند (۴۹).

در مطالعه‌ای کوان و همکارانش تفاوت‌های قابل توجه بین گروهی از غلظت‌های S100b را بین AIS، A، B و C گزارش کردند. غلظت‌های S100b در مایع مغزی نخاعی به‌طور قابل توجهی با تبدیل از AIS به B یا C همبستگی داشت. سطوح S100b در مایع مغزی نخاعی در افرادی که در طول ۶ ماه یک درجه AIS بهبود یافته داشتند، به‌طور قابل توجهی کمتر از افرادی بود که بهبود نیافتند (۵۰). در مطالعه‌ای دیگر، کوان و همکاران غلظت‌های وابسته به شدت S100b را در دوره پس از آسیب در مایع مغزی نخاعی و همچنین در سرم با غلظت‌های پیک در ۲۴ تا ۳۶ ساعت اول یافتند (۳۹). علاوه بر این، میانگین غلظت‌های مایع مغزی نخاعی S100b به‌طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به ضایعات حرکتی کامل در مقایسه با ضایعات ناکامل بالاتر بود (۵۱). همچنین در مطالعه دیگری ولف و همکارانش نشان دادند سطوح سرمی S100b به‌طور قابل توجهی در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی در مقایسه با بیمارانی که دچار شکستگی مهره بدون آسیب نخاعی بودند، بالاتر بوده است (۵۲). مطالعات نشان داده است که غلظت‌های S100b در ضایعات کامل SCI در مقایسه با ضایعات ناقص افزایش بیشتری یافته است. همچنین، گزارش‌ها نشان دهنده همبستگی مثبت غلظت‌های S100b با شدت آسیب و ارزش پیش‌آگهی بالقوه با غلظت‌های پایین‌تر در بیمارانی است که از نظر عصبی بهبود یافته‌اند (۶).

GFAP

GFAP یک پروتئین رشته‌ای حد واسط است که عمدتاً در سلول‌های آستروگلیال قرار گرفته است (۵۳). بیان GFAP پس از آسیب با اختلال عملکرد، توسط این سلول‌ها افزایش می‌یابد (۵۴). معمولاً در آستروسیت‌های

^{۱۶} glial fibrillary acidic protein

^{۱۷} Neuron specific enolase

^{۱۸} Aquaporin 4

^{۱۹} Microtubule-Associated Protein

سیتوکاین IL-1 β یک واسطه مهم در پاسخ التهابی است. IL-1 β عمدتاً توسط مونوسیت‌ها تولید می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که میکروگلیا منبع اصلی IL-1 β است که می‌تواند تعداد الیگودندروسیت‌ها را کاهش دهد (۵۷)، سبب از دست رفتن میلین، کاهش توانایی میلین‌سازی مجدد، افزایش التهاب و مهار بازسازی آکسون‌ها می‌شود. گزارش شده است که سنتز و ترشح IL-1 β در محل آسیب در ۱ ساعت پس از آسیب نخاعی افزایش یافته است. اما دیویس و همکارانش هیچ سطح قابل تشخیصی از IL-1 β را در سرم بیماران مبتلا به SCI تحت حاد (۲ تا ۵۲ هفته پس از آسیب) یا در مرحله مزمن (بیش از ۵۲ هفته) پیدا نکردند (۵۸). در حالیکه در مطالعه دیگری بیگلری و همکارانش نوسانات بالایی از IL-1 β را در سرم خون بیماران طی ۱۲ هفته اول پس از SCI تروماتیک گزارش کردند (۵۹). بر اساس این یافته‌های اولیه متناقض، به نظر نمی‌رسد غلظت IL-1 β سرمی به‌عنوان یک نشانگر زیستی پیش‌آگهی‌دهنده در مراحل حاد یا مزمن SCI واجد شرایط باشد.

بر اساس گزارش‌ها، بیان IL-6 در مراحل حاد پس از آسیب نخاعی به شدت افزایش می‌یابد. IL-6 سبب فعال‌سازی و نفوذ ماکروفاژها/ میکروگلیاها می‌شود (۶۰)، که سلول‌های اصلی التهابی در آسیب طناب نخاعی بوده و سبب گسترش التهاب می‌شوند (۶۱). این نشانگر همچنین سبب القاء تمایز سلول‌های بنیادی عصبی به آستروسیت‌ها می‌شود (۶۲).

IL-8 یک کموکاین با پتانسیل پیش‌رگ‌زایی بوده و عمدتاً توسط سلول‌های اندوتلیال و مونوسیت‌ها/ ماکروفاژها تولید و ترشح می‌شود. غلظت‌های IL-8 در ۳ مطالعه ارزیابی شدند. همزمان پروتئین MCP-1 نیز که در فرآیندهای ایمنی‌تنظیمی و التهابی نقش دارد مورد ارزیابی قرار گرفت (۵۹). کون و همکارانش، و دالیک و همکارانش سطوح مایع مغزی نخاعی IL-8 و MCP-1 را در بیماران مبتلا به SCI حاد ۲۴ ساعت پس از آسیب بررسی کردند. هر دو مطالعه سطوح مایع مغزی نخاعی این دو کموکاین را در بیمارانی که ظرف ۶ ماه پس از آسیب بهبود AIS را تجربه کردند در مقایسه با بیمارانی که این بهبودی را نداشتند، به طور قابل توجهی پایین‌تر یافتند (۵۰). در مطالعه دیگری کون و همکارانش غلظت‌های وابسته به شدت IL-8 و MCP-1 را در نمونه‌های سرم و مایع مغزی نخاعی ظرف ۳۰

واکنشی، نورودژنراسیون بعد از آسیب افزایش می‌یابد. بیان GFAP در CSF و سرم به شدت آسیب‌وابسته است و ممکن است به‌عنوان نشانگر پیش‌آگهی‌دهنده برای بهبود درجه AIS در بیماران مبتلا به SCI در مرحله حاد با اهمیت باشد (۵۵، ۶). در مطالعات متعدد افزایش سطح GFAP مایع مغزی نخاعی در ۲۴ ساعت پس از آسیب گزارش شده است که غلظت‌های بالاتر در بیماران با آسیب شدیدتر مشاهده شده است. همچنین، غلظت‌های پایین‌تر مایع مغزی نخاعی در بیمارانی که در عرض ۶ ماه از آسیب، یک درجه AIS بهبود یافته داشته‌اند، در مقایسه با کسانی که بهبود نیافته‌اند، مشاهده شده است (۶). در مطالعه دیگری دالکیلیچ و همکارانش نشان داده‌اند (۵۰)، که سطوح بسیار پایین‌تر GFAP در مایع مغزی نخاعی ۲۴ ساعت پس از آسیب در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی گردنی حاد که بهبود درجه AIS را تجربه کردند، در مقایسه با بیمارانی که بهبودی در AIS نداشتند، مشاهده شده است. غلظت‌های پایین‌تر GFAP در بیماران AIS A که در درجه AIS خود بهبود یافتند، در مقایسه با بیمارانی که از نظر بالینی کامل باقی ماندند، یافت شد (۵۱). غلظت‌های سرمی و مایع مغزی نخاعی GFAP به طور مثبت با شدت آسیب در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی تروماتیک در عرض ۳۶ ساعت اولیه همبستگی دارد (۳۹). غلظت‌های سرمی به طور قابل توجهی بالاتر GFAP در ۲۴ ساعت پس از آسیب در بیمارانی که دچار آسیب نخاعی شده بودند، در مقایسه با بیمارانی که دچار شکستگی مهره بدون آسیب نخاعی شده بودند، مشاهده شد (۳۹). به طور کلی، بیان GFAP در مایع مغزی نخاعی و سرم وابسته به شدت آسیب بوده و ممکن است به‌عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی برای بهبود درجه AIS در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی در مرحله حاد عمل کند.

اینترلوکین‌ها (IL-6، IL-1 β ، IL-8)

اینترلوکین‌ها خانواده‌ای از سایتوکاین‌ها هستند، که توسط لکوسیت‌ها تولید می‌شوند که به تنظیم و تحریک عملکرد و رشد سیستم ایمنی کمک می‌کنند. سطح CSF این سایتوکاین‌ها به‌طور قابل توجهی در بیماران آسیب طناب نخاعی در مقایسه با گروه کنترل افزایش می‌یابد و این نشانگرهای التهابی همچنین با دقت زیادی میزان بهبودی در درجه AIS را در مقایسه با مواردی که بهبود نیافته‌اند، پیش‌بینی می‌کنند (۵۶).

²⁰ Monocyte chemoattractant protein

Tau

پروتئین تاو یک پروتئین درون سلولی موثر در تثبیت میکروتوبول‌ها است و عمدتاً در مغز یافت می‌شود. این پروتئین نقش مهمی در حفظ پایداری میکروتوبول‌ها دارد که برای ساختار و عملکرد نورون‌ها ضروری هستند. از آنجایی که نورون‌ها سطح بیان بالایی از Tau را نشان می‌دهند، افزایش غلظت‌های خارج سلولی این پروتئین می‌تواند به‌عنوان شاخصی از آسیب نورونی عمل کند. تاکنون غلظت‌های Tau در مطالعات مختلف ارزیابی شد (۵۰). کوان و همکارانش همبستگی مثبت قابل توجهی بین غلظت‌های Tau در مایع مغزی نخاعی با درجه AIS مختلف حدود ۲۴ ساعت پس از آسیب را (سطح بالاتر Tau با درجه AIS بدتر همراه بود) گزارش کردند (۴۹). علاوه بر این، سطوح مایع مغزی نخاعی Tau در بیمارانی که دچار تغییر درجه AIS شدند، به طور قابل توجهی پایین‌تر بود (۴۹، ۵۰). علاوه بر این، پاو و همکارانش غلظت‌های پایین‌تر Tau را ۲۴ ساعت پس از آسیب در بیماران AIS A که در درجه AIS خود بهبود یافته بودند، با بالاترین افزایش غلظت‌های مایع مغزی نخاعی Tau در بیماران دارای نقص حرکتی کامل گزارش کردند (۵۱). این یافته با مطالعه دیگری از کوان و همکارانش مطابقت دارد که افزایش غلظت Tau را در مایع مغزی نخاعی و سرم در دوره پس از آسیب اولیه (در عرض ۳۰ ساعت) وابسته به شدت آسیب مشاهده کردند، به طوری که غلظت‌های بالاتر در بیماران مبتلا به آسیب نخاعی کامل اندازه‌گیری شدند (۳۹). به‌طور کلی، تمام مطالعات همبستگی مثبتی بین غلظت‌های Tau در مایع مغزی نخاعی و شدت آسیب گزارش کردند (۴۹-۵۱). به‌طور کلی، Tau ممکن است به‌عنوان یک نشانگر زیستی پیش‌آگهی برای بهبود عصبی پس از آسیب نخاعی حاد واجد شرایط باشد.

ATF3

فاکتور رونویسی فعال‌کننده ۳ (ATF3)، به‌عنوان یک ژن پاسخ زودرس، از اعضای خانواده رونویسی فاکتورهای CREB (پروتئین متصل‌شونده به عنصر پاسخ به cAMP) محسوب می‌شود (۷۴، ۷۵). سطح پایه‌ای بیان این ژن در حالت سالم پایین است، اما پس از آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی، به‌طور اختصاصی در نورون‌های این سیستم القا می‌شوند. این پروتئین به‌عنوان یک نشانگر مولکولی برای سلول‌های تحت استرس یا آسیب‌دیده در نظر گرفته می‌شود، زیرا سطح بیان آن در بافت‌های طبیعی بسیار پایین است و در پی مواجهه با عوامل استرس‌زا و محرک‌های پاتولوژیک به طور قابل توجهی القا می‌گردد (۷۶-۷۷). ATF3 روز پس از آسیب طناب نخاعی القا می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که بیان بیش از حد ژن ATF3

ساعت پس از آسیب گزارش کردند (۳۹). در مطالعه هلر و همکارانش همپنین غلظت‌های سرمی MCP-1 در بیماران بدون بهبود عصبی از درجه اولیه AIS A در مقایسه با بیماران با بهبودی و گروه کنترل سالم به طور قابل توجهی بالاتر بوده است (۶۳). به نظر می‌رسد MCP-1 و IL-8 ممکن است به‌عنوان نشانگرهای زیستی مناسبی برای شدت آسیب با ارزش پیش‌آگهی بالقوه برای پیش‌بینی بهبود عصبی عمل کنند.

AQP4

آکوآپورین‌ها (AQPs) خانواده کوچکی از پروتئین‌های غشایی هستند (۶۴). آکوآپورین-۴ (AQP-4) یک آکوآپورین است که روی غشای پلاسمایی آستروسیتی در تماس مستقیم با عروق خونی، غشای گلیال محدودکننده در تماس با مایع مغزی-نخاعی و اپاندیم اطراف کانال مرکزی است (۶۵). این پروتئین به شدت در بافت‌های نخاعی انسان بیان به طور خاص، این پروتئین نقش مهمی در فرآیندهای پاتولوژیک ثانویه (ادم نخاعی، تشکیل اسکار گلیال و پاسخ التهابی) پس از SCI ایفا می‌کند. مغز متورم بر علیه سخت‌شامه و مجسمه اطراف فشرده می‌شود، که باعث افزایش فشار داخل مجسمه می‌شود و منجر به ایسکمی مغزی، فتق و در نهایت مرگ می‌شود (۶۶). از دست دادن AQP-4 با کاهش ادم نخاعی و بهبود پیش‌آگهی پس از SCI در موش‌ها مرتبط بوده است. علاوه بر این، کاهش بیان AQP-4 تشکیل اسکار گلیال و پاسخ التهابی را پس از SCI کاهش می‌دهد (۶۷).

کانکسین ۴۳

کانکسین (Connexin) خانواده‌ای از پروتئین‌های غشایی است که کانال‌های ارتباطی بین سلولی به نام اتصالات شکافدار را تشکیل می‌دهند. این کانال‌ها مستقیماً سیتوپلاسم سلول‌های مجاور را به هم متصل کرده و امکان تبادل مستقیم یون‌ها، مولکول‌های کوچک و سیگنال‌های الکتروشیمیایی را بدون ترشح به فضای خارج سلولی فراهم می‌کنند. کانکسین ۴۳ فراوان‌ترین کانکسین در پستانداران است (۶۸). آستروسیت‌ها فراوان‌ترین سلول‌ها در CNS هستند که عمدتاً کانکسین ۴۳ را بیان می‌کنند (۶۹، ۷۰). علاوه بر آستروسیت‌ها، بیان کانکسین ۴۳ در الیگودندروسیت‌ها، نورون‌های در حال تکوین و سلول‌های اندوتلیال عروقی فراگیر است. کانکسین ۴۳ در فرایند آسیب نخاعی افزایش می‌یابد (۷۱) در آسیب طناب نخاعی، جداسازی اتصالات شکافدار در آستروسیت‌ها در مجاورت محل آسیب اتفاق می‌افتد، که ممکن است تلاشی از سوی آستروسیت‌ها برای جلوگیری از ارتباط با سلول‌های مجاور باشد، که جریان سیگنال‌های مرگ را بین این سلول‌ها محدود می‌کند و سبب مهار آپوپتوز شود (۷۲، ۷۳).

امر به سلول‌های ایمنی مانند لکوسیت‌ها اجازه می‌دهد تا به داخل نخاع مهاجرت کنند. در این شرایط، این سلول‌ها به همراه میکروگلیای مقیم، TNF-alpha ترشح می‌کنند که موجب قطبی شدن آستروسیت‌ها (۸۵)، کاهش تعداد الیگودندروسیت‌ها، تشدید التهاب و استرس سلولی در ناحیه آسیب‌دیده می‌شود (۸۵، ۵۷، ۳۱). TNF-alpha این پتانسیل را دارد که درد مزمن نوروپاتی را نیز در بیماران مبتلا به SCI پیش‌بینی کند (۸۶).

NFL

پروتئین NFL یک پروتئین ساختاری در نورون‌ها است و عمدتاً در آکسون‌ها قرار دارد. اگرچه NFL در سیستم عصبی مرکزی غنی است، اما مختص سیستم عصبی مرکزی نمی‌باشد و بنابراین در صورت بروز آسیب همزمان به سیستم عصبی محیطی، ممکن است افزایش یابد. در یک مطالعه، غلظت‌های CSF پروتئین NFL در پنج بیمار مبتلا به آسیب نخاعی ایسکمیک در مقایسه با بیمارانی که آسیب نخاعی نداشتند، به‌طور قابل توجهی افزایش یافت (۸۷). هنگامی که سطح NFL بالا باشد، SCI شدیدتر بوده و پیش‌آگهی عصبی بیماران ضعیف‌تر است (۸۸).

IP-10

یکی از کموکاین‌های مهم در واکنش‌های التهابی IP-10 (=CXCL10) است که نقش اصلی آن پیشگیری از رگزایی می‌باشد. غلظت‌های IP-10 در ۲ مطالعه ارزیابی شدند (۸۹). این ماده به‌عنوان یک کموکاین با منشاء سلولی مختلف عمل می‌کند. حسن‌شاهی و همکاران افزایش قابل توجهی در غلظت سرمی IP-10 در بیماران مبتلا به SCI در مقایسه با بیماران بدون SCI با گذشت ۷ روز پس از SCI مشاهده کردند (۸۹).

نشانگرهای زیستی و عوارض ثانویه در آسیب طناب نخاعی

سالانه افراد زیادی، در اثر حوادثی مانند سوانح رانندگی، سقوط، خشونت یا آسیب‌های ورزشی، دچار آسیب طناب نخاعی می‌شوند. عوارض ثانویه ناشی از این آسیب، تهدیدکننده زندگی هستند و باید در اسرع وقت درمان شوند. در برخی موارد، تا زمانی که زمان طلایی از دست نرود، به‌طور کامل مشخص نیست که بیمار به چه عارضه ثانویه‌ای مبتلا خواهد شد. بنابراین، به نشانگرهای زیستی برای پیش‌بینی این عوارض ثانویه پس از آسیب نخاعی نیاز است. از آنجا که عوارض مختلف، علائم هشداردهنده متفاوتی دارند، نشانگرهای مختلف می‌توانند در تشخیص زودهنگام، مدیریت و مراقبت بلندمدت بیماران مفید واقع شوند. مطالعات متعددی در مورد نشانگرهای زیستی در انواع مختلف آسیب نخاعی و عوارض مرتبط با آن، مانند درد نوروپاتی و ترومبوز ورید عمقی، انجام شده است.

موجب تقویت رشد نوریت‌ها و همچنین بازسازی آکسون پس از آسیب اعصاب محیطی شده است (۷۸).

NSE

انولاز مخصوص نورون‌ها (NSE) یک آنزیم گلیکولیتیک است که تبدیل ۲-فسفوگلیسرات به فسفوانول پیرووات را کاتالیز می‌کند. این آنزیم از سه ایزوform مونومر آلفا، بتا و گاما تشکیل شده است. NSE، ایزوآنزیم غالب انولاز در بافت‌های عصبی و نورواندوکراین محسوب می‌شود و سطح آن در سایر بافت‌ها به جز گلبول‌های قرمز ناچیز است. نیمه‌عمر بیولوژیکی این آنزیم در مایعات بدن حدود ۲۴ ساعت است (۷۹). لوی و همکاران نشان دادند که سطح سرمی NSE در مدل آسیب نخاعی ناشی از افتادن وزنه، تنها ۶ ساعت پس از آسیب افزایش می‌یابد و از این رو می‌توان از آن به‌عنوان یک نشانگر زیستی با افزایش سریع برای آسیب حاد نخاع استفاده کرد (۸۰، ۸۱). سطح سرمی پروتئین‌های NSE به‌عنوان نشانگرهای سرولوژیک برای ارزیابی آسیب حاد نخاعی است. سطوح سرمی این پروتئین همچنین برای ارزیابی پیش‌آگهی بیماران مبتلا به آسیب حاد نخاعی به کار گرفته می‌شود. سطوح بالای این نشانگرها، بیانگر شدت بیشتر آسیب حاد نخاعی می‌باشد (۱۲).

نشانگرهای زیستی مناسب در مرحله میانی و مزمن

PNF-H

نوروفیلانمنت‌ها از دسته پروتئین‌های اسکلت سلولی هستند که در پاسخ به آسیب آکسون‌ها تولید می‌شود. نوروفیلانمنت‌ها، اجزای مهم اسکلت آکسونی و رشته‌های میانی در نورون‌ها هستند که افزایش غلظت خارج سلولی آن‌ها نشانگر غیرمستقیم مرگ سلول‌های عصبی است. این پروتئین در سه مطالعه بر روی بیماران مبتلا به آسیب حاد نخاعی (SCI) مورد بررسی قرار گرفت (۸۱). هیاکاو و همکاران مشاهده کردند که غلظت پلاسمایی PNF-H در ۱۲ ساعت پس از آسیب قابل تشخیص شده و تا ۲۱ روز پس از آسیب در بیماران مبتلا به SCI گردنی حاد بالا باقی می‌ماند (۸۲). اونگورانو و همکاران گزارش دادند که غلظت PNF-H در مایع مغزی نخاعی در SCI کامل ۱۰ تا ۱۰۰ برابر بیشتر از SCI ناقص است (۸۳). احدی و همکارانش دریافتند که در ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از SCI غلظت سرمی PNF-H به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد (۸۱). به‌طور خلاصه، PNF-H به‌طور بالقوه به‌عنوان یک نشانگر زیستی برای شدت آسیب در مرحله حاد و میانی SCI واجد شرایط است.

TNF-α

TNF-alpha یک سیتوکین پیش‌التهابی است که چند ساعت پس از SCI تولید می‌شود و می‌تواند به‌عنوان یک بیومارکر مفید برای ارزیابی شدت آسیب در نظر گرفته شود (۸۴). پس از آسیب، BSCB دچار اختلال شده و این

SCI، متمرکز شویم. یک رویکرد جدید و خلاقانه می‌تواند، اندازه‌گیری پروتئین‌های اختصاصی سلول‌های عصبی باشد. به‌عنوان مثال بررسی پروتئین‌های خاص آستروسیت به‌عنوان نشانگرهای زیستی SCI حاد در نظر گرفته شوند. آستروسیت‌ها به اندازه نورون‌ها فراوان هستند و توده پروتئینی قابل توجهی را در CNS تشکیل می‌دهند، که شانس تشخیص پروتئین خاص آستروسیت و در نتیجه سیستم عصبی را در بیوسیالات افزایش می‌دهند. الگوی زمانی آزادسازی این پروتئین‌های خاص آستروسیت ممکن است درک ما درباره مراحل آسیب سلولی و مرگ سلولی پس از آسیب را بیشتر کند. نشانگرهای مولکولی مانند RNA های غیرکدکننده (ncRNAs)^{۲۱}، فاکتورهای التهابی جدید (CXCL13^{۲۲} و UCH-L1^{۲۳})، نشانگرهای اکسیداتیو و متابولیک (8-OHdG^{۲۴} و Nrf2^{۲۵}) و همچنین نشانگرهای

در سال‌های اخیر، دامنه تحقیقات با کشف نشانگرها از طریق مطالعات سلولی و مولکولی، تحلیل رونوشت‌شناسی در مقیاس ژنومی، بیوانفورماتیک و مطالعات بالینی گسترش یافته است. نشانگرها نه تنها پیش‌بینی زودهنگام شدت عوارض ثانویه ناشی از آسیب نخاعی را ممکن ساخته‌اند بلکه می‌توانند در مواردی نوع آسیب ثانویه را پیش‌بینی کنند. در جدول زیر، ما مطالعات اخیر در مورد رایج‌ترین نشانگرهای مرتبط با عوارض ثانویه آسیب طناب نخاعی را خلاصه کرده‌ایم.

نشانگرهای زیستی نوظهور در ضایعه حاد نخاعی

در حالی که عمده مطالب تا به این مرحله عمدتاً حول نشانگرهای زیستی شیمیایی در خون و مایع مغزی-نخاعی بوده است، با ظهور تکنیک‌های جدید و دقیق تر باید روی توسعه نشانگرهای زیستی خاص

جدول ۱- نشانگرهای مرتبط با عوارض ثانویه آسیب طناب نخاعی.

منابع	افزایش / کاهش	نشانگرهای زیستی مرتبط با این عارضه	عارضه ثانویه
(۹۰)	افزایش	Substance P	استخوان‌سازی نابجای نورونیک
(۹۱)	افزایش	CTX	استئوپروز
(۹۲)	افزایش	RANKL	استئوپروز
(۹۳)	افزایش	LncRNAs	درد نوروپاتیک
(۹۴)	افزایش در ادرار	IL-2/TNF- α	درد نوروپاتیک
(۹۵)	کاهش	NGF	اختلال عملکرد دستگاه ادراری
(۹۶)	افزایش	کراتینین	اختلال عملکرد نورونیک روده
(۹۷)	کاهش در ادرار	IP-10	زخم فشاری
(۹۸)	پس از آسیب دیدگی افزایش می‌یابد، اما به مرور زمان کاهش پیدا می‌کند.	GM-CSF	زخم فشاری
(۹۹)	مطالعات محدودی انجام شده است.	D-dimer	عوارض قلبی
(۱۰۰)	پس از آسیب طناب نخاعی افزایش می‌یابد، به‌ویژه وقتی که حرکت بیمار محدود باشد.	لپتین	عوارض قلبی
(۱۰۱)	تعداد سلول‌های T پس از آسیب نخاعی کاهش می‌یابد، اما در مورد تعداد سلول‌های B پس از آسیب اطلاعات چندانی در دست نیست (چون تعداد زیاد آن‌ها می‌تواند باعث واکنش خودایمنی شود).	PAI-1	عوارض قلبی
		سلول‌های لنفوسیت T و B	تضعیف سیستم ایمنی

^{۲۱} Non-coding RNA

^{۲۲} C-X-C family chemokine

^{۲۳} Ubiquitin Carboxy-terminal Hydrolase L1

^{۲۴} 8-Oxo-2'-deoxyguanosine

^{۲۵} Nuclear factor erythroid 2-related factor 2

طریق پونکسیون کمتری به طور قابل توجهی تهاجمی است، و گاهی بدلیل ناپایداری وضعیت بیمار امکان انجام پونکسیون کمتری وجود ندارد و از طرف دیگر نباید از نقش محوری التهاب سیستمیک در بروز و ظهور بسیاری از پیامدهای ناشی از SCI (به عنوان مثال، درد نوروپاتیک، دیابت نوع II، افزایش خطر بیماری قلبی و عفونت های ادراری)، غافل شد. مطالعات متعدد نشان داده است که در افراد مبتلا به SCI که دچار عوارض پس از آسیب مثل انواع عفونت ها و یا دردهای نوروپاتیک می شوند، شاهد بالاترین سطوح IL-6 یا IL-1 هستند (۱۰۹، ۱۰۸).

شایان ذکر است که هر چند که نشانگرهای زیستی معرفی شده در این مقاله نویدبخش هستند، اما اغلب آن ها ماهیت تحقیقاتی دارند. اما برای پیشرفت در این زمینه، باید که آزمایشات بالینی آینده به ویژه آزمایشات مراحل اولیه حداقل شروع به جمع آوری چنین بیوسیالاتی برای ارزیابی نشانگرهای زیستی کنند. درست است که در حال حاضر آزمایشات بالینی نمی توانند جایگزین معاینات بالینی و تصویربرداری شوند، با این حال، نشانگرهای زیستی نوروشیمیایی قطعاً می توانند برای کمک به تشخیص شدت عارضه و تعیین پروتکل درمان و تفسیر بهبودی عصبی راهبردی باشند. علاوه بر این، جمع آوری بیوسیالات در آزمایشات بالینی امکان آزمایش فرضیه های ثانویه پیرامون مکانیسم های اولیه و ثانویه را فراهم می کند و به طور بالقوه شاید بتوانیم بدین وسیله نشانگرهای زیستی نوروشیمیایی را که منعکس کننده پاسخ درمانی هستند شناسایی کنیم.

با توجه به اهمیت ترجمانی نشانگرهای زیستی باید تلاش های بیشتری را برای جمع آوری بیوسیالات از بیماران SCI و ایجاد ابزارهای کاربردی بالینی برای تسهیل اعتبارسنجی درمان های جدید در SCI ایجاد کرد. اینکه پاسخ های پاتوفیزیولوژیک به آسیب نخاع در طول زمان تغییر می کنند، بیانگر اینست که یک نشانگر زیستی آسیب حاد که به طبقه بندی شدت آسیب یک بیمار SCI با آسیب های متعدد و دچار اختلال هوشیاری کمک می کند، بعید است که برای یک فرد با آسیب مزمن قابل استفاده باشد. علاوه بر این، در حالی که نشانگرهای زیستی آسیب حاد ممکن است بر آسیب به بافت نخاع متمرکز باشند و در آزمایشات بالینی مداخلات محافظت کننده عصبی مورد استفاده قرار گیرند، نشانگرهای زیستی مفید مرحله مزمن ممکن است بر مسائل ثانویه مانند از دست دادن استخوان یا آتروفی عضلانی متمرکز باشند و در آزمایشات بالینی برای

تصویری مثل تصویربرداری دیفیوژن تنسور (DTI)^{۲۶} اسپکتروسکوپی رزونانس مغناطیسی (MRS)^{۲۷} امروزه نقش مهمی در تعیین محل ضایعه و شدت ضایعه در مراحل حاد و مزمن ایفا می کنند (۱۰۴-۱۰۲).

نتیجه گیری

آسیب نخاعی یک چالش بزرگ در پژوهش های پزشکی است. فرآیندهای پاتوفیزیولوژیک پیچیده بلافاصله پس از آسیب و سپس ایجاد آسیب های مزمن غیرقابل برگشت سبب می شود، بیماران دچار نقص های عصبی دائمی قابل توجهی شوند که به میزان و محل آسیب بستگی دارد و با گذشت زمان، تغییرات عصبی و بدنی بیشتری را ایجاد می کنند که ممکن است بقای بیماران را به خطر بیندازد (۱۰۵). با توجه به وخامت این بیماری و عدم وجود فرایندهای تشخیصی و درمانی واحد، محققان در پی یافتن نشانگرهای زیستی قابل دسترس برای ارزیابی هرچه سریع تر و دقیق تر برای پیش آگهی بیماری و اجرای پروتکل درمانی مناسب در قدم اول برای جلوگیری از پیشرفت ضایعه در مراحل مزمن و در قدم دوم کم کردن عوارض ناشی از ضایعه در سایر ارگان ها هستند.

با توجه به نتایج مطالعات باید اذعان کرد که پروفایل نشانگرهای زیستی در مراحل حاد و مزمن متفاوت است. در واقع پروفایل نشانگرهای زیستی مرحله حاد تحت تاثیر میزان آسیب به نخاع و مکان آسیب قرار دارد و کاملاً وابسته به رویدادهای درون نخاع است. و مطالعات متعدد نشان داده اند که در افراد مبتلا به SCI در مرحله حاد، سطوح واسطه های التهابی در خون هم راستا با سطوح موجود در CSF می باشند اما غلظت آنها حدوداً حداقل ده برابر کمتر هستند (۳۹). اما نشانگرهای زیستی در مرحله مزمن وابسته به رویدادهای خارج از نخاع هستند. به عنوان مثال عفونت های موضعی، رویدادهای تنفسی و قلبی عروقی می توانند تفسیر نشانگرهای زیستی - التهابی سرم خون را در مراحل مزمن پیچیده کنند و این یک چالش مهم در توسعه نشانگرهایی خواهد بود که بازنمایی های معنی داری از روند پاتولوژیک در مراحل زمانی را نشان می دهند (۱۰۷، ۱۰۶). اما واقعیت اینست که CSF به ندرت برای اهداف بالینی در مرحله مزمن زندگی بیماران دچار SCI قابل ارزیابی است، و سرم رایج ترین مایع بیولوژیکی قابل نمونه برداری است چرا که، بزرگترین مشکل استفاده از CSF به عنوان نشانگرهای زیستی، نحوه جمع آوری آنهاست، زیرا به دست آوردن مایع مغزی نخاعی از

²⁶ Diffusion Tensor Imaging

²⁷ Magnetic Resonance Spectroscopy

از این مرحله عبور کنیم، مطمئناً شاهد پیشرفت فوق‌العاده کند آزمایشات بالینی در SCI خواهیم بود در نهایت باید گفت امروزه ترکیبی از نشانگرهای زیستی نوروشیمیایی و تصویربرداری ممکن است راه را برای درک بهتر آسیب یک بیمار و توانایی شخصی‌سازی درمان او هموار کند. با این حال، هنوز اجماع کاملی برای استفاده از نشانگرهای زیستی شیمیایی برای تشخیص در مراحل حاد و مزمن آسیب‌های نخاعی وجود ندارد.

ترمیم این بافت‌ها مورد استفاده قرار گیرند. با توجه به پیچیدگی‌های ذکر شده در مدیریت این بیماری و هزینه هنگفت اجرای آزمایشات بالینی، قابل درک است که محققان ممکن است از افزودن یک جزء جمع‌آوری بیوسایالات به مطالعات مداخله‌ای خود دلسرد شوند. این امر نیازمند توافق‌های دو طرفه بین آژانس‌های تامین مالی / اعطای کمک هزینه با مراکز بزرگ و تخصصی علمی و سیاست‌گذاری سلامت می‌باشد، اگر ما به‌عنوان یک چالش بزرگ حوزه پزشکی نتوانیم

منابع

1. Yaghoubi F, Vazir B, Hesarakhi S, Omid A, Hadjighassem M, Jafarian M. Investigating the Effect of Neuro-Motor Rehabilitation on Myelin Regeneration after Spinal Cord Injury Model in Rats.
2. Cofano F, Boido M, Monticelli M, Zenga F, Ducati A, Vercelli A, et al. Mesenchymal stem cells for spinal cord injury: current options, limitations, and future of cell therapy. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(11): 2698.
3. Griffin JM, Bradke F. Therapeutic repair for spinal cord injury: combinatory approaches to address a multifaceted problem. *EMBO Molecular Medicine*. 2020; 12(3): e11505.
4. Jafarimanesh MA, Ai J, Shojae S, Khonakdar HA, Darb Emamieh G, Shirian S. A Review of Treatment Approaches for Spinal Cord Injury Improvement. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2023; 12(1): 111-20.
5. Abdolahi S, Aligholi H, Shirian S. Cell Therapy Strategies in the Repair of Spinal Cord Injury: Pros and Cons. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2016; 4(1): 55-66.
6. Leister I, Haider T, Mattiassich G, Kramer JLK, Linde LD, Pajalic A, et al. Biomarkers in Traumatic Spinal Cord Injury-Technical and Clinical Considerations: A Systematic Review. *Neurorehabil Neural Repair*. 2020; 34(2): 95-110.
7. Rodrigues LF, Moura-Neto V, TCLS ES. Biomarkers in Spinal Cord Injury: from Prognosis to Treatment. *Mol Neurobiol*. 2018; 55(8): 6436-48.
8. Haider T, Höftberger R, Rüger B, Mildner M, Blumer R, Mitterbauer A, et al. The secretome of apoptotic human peripheral blood mononuclear cells attenuates secondary damage following spinal cord injury in rats. *Exp Neurol*. 2015; 267: 230-42.
9. Nazerian Y, Nazerian A, Mohamadi-Jahani F, Sodeifi P, Jafarian M, Javadi SAH. Hydrogel-encapsulated extracellular vesicles for the regeneration of spinal cord injury. *Frontiers in Neuroscience*. 2023; 17: 1309172.
10. Yousefifard M, Sarveazad A, Babahajian A, Baikpour M, Shokraneh F, Vaccaro AR, et al. Potential diagnostic and prognostic value of serum and cerebrospinal fluid biomarkers in traumatic spinal cord injury: A systematic review. *J Neurochem*. 2019; 149(3): 317-30.
11. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010; 5(6): 463-6.
12. Du W, Li H, Sun J, Xia Y, Zhu R, Zhang X, et al. The Prognostic Value of Serum Neuron Specific Enolase (NSE) and S100B Level in Patients of Acute Spinal Cord Injury. *Med Sci Monit*. 2018; 24: 4510-5.
13. Wu Y, Streijger F, Wang Y, Lin G, Christie S, Mac-Thiong JM, et al. Parallel Metabolomic Profiling of Cerebrospinal Fluid and Serum for Identifying Biomarkers of Injury Severity after Acute Human Spinal Cord Injury. *Sci Rep*. 2016; 6: 38718.
14. Freyermuth-Trujillo X, Segura-Urbe JJ, Salgado-Ceballos H, Orozco-Barrios CE, Coyoy-Salgado A. Inflammation: a target for treatment in spinal cord injury. *Cells*. 2022; 11(17): 2692.
15. Siddiqui AM, Khazaei M, Fehlings MG. Translating mechanisms of neuroprotection, regeneration, and repair to treatment of spinal cord injury. *Progress in brain research*. 2015; 218: 15-54.
16. Ackery A, Tator C, Krassioukov A. A global perspective on spinal cord injury epidemiology. *Journal of neurotrauma*. 2004; 21(10): 1355-70.
17. Guest J, Datta N, Jimsheleishvili G, Gater DR. Pathophysiology, Classification and Comorbidities after Traumatic Spinal Cord Injury. *Journal of Personalized Medicine*. 2022; 12(7): 1126.
18. Dias DO, Kalkitsas J, Kelahmetoglu Y, Estrada CP, Tatarishvili J, Holl D, et al. Pericyte-derived fibrotic

scarring is conserved across diverse central nervous system lesions. *Nature communications*. 2021; 12(1): 1-24.

19. Islam F, Bepary S, Nafady MH, Islam M, Emran TB, Sultana S, et al. Polyphenols targeting oxidative stress in spinal cord injury: Current status and future vision. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022; 2022.

20. Saadoun S, Papadopoulos MC. Targeted perfusion therapy in spinal cord trauma. *Neurotherapeutics*. 2020; 17(2): 511-21.

21. Gazdic M, Volarevic V, Harrell CR, Fellabaum C, Jovicic N, Arsenijevic N, et al. Stem cells therapy for spinal cord injury. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19(4): 1039.

22. Gashmardi N, Edalatmanesh MA. Cellular and Molecular Mechanisms Involved in Neuroinflammation after Acute Traumatic Spinal Cord Injury. *The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam*. 2019; 7(4): 89-105.

23. Ziegler G, Grabher P, Thompson A, Altmann D, Hupp M, Ashburner J, et al. Progressive neurodegeneration following spinal cord injury: implications for clinical trials. *Neurology*. 2018; 90(14): e1257-e66.

24. Rowland JW, Hawryluk GW, Kwon B, Fehlings MG. Current status of acute spinal cord injury pathophysiology and emerging therapies: promise on the horizon. *Neurosurg Focus*. 2008; 25(5): E2.

25. Faden AI, Wu J, Stoica BA, Loane DJ. Progressive inflammation-mediated neurodegeneration after traumatic brain or spinal cord injury. *Br J Pharmacol*. 2016; 173(4): 681-91.

26. Payne SC, Bartlett CA, Savigni DL, Harvey AR, Dunlop SA, Fitzgerald M. Early proliferation does not prevent the loss of oligodendrocyte progenitor cells during the chronic phase of secondary degeneration in a CNS white matter tract. *PLoS One*. 2013; 8(6): e65710.

27. Karimi-Abdolrezaee S, Schut D, Wang J, Fehlings MG. Chondroitinase and growth factors enhance activation and oligodendrocyte differentiation of endogenous neural precursor cells after spinal cord injury. *PloS one*. 2012; 7(5): e37589.

28. Freyermuth-Trujillo X, Segura-Urbe JJ, Salgado-Ceballos H, Orozco-Barrios CE, Coyoy-Salgado A. Inflammation: A Target for Treatment in Spinal Cord Injury. 022 :29; 11(17): 2692.

29. Li J, Lepski G. Cell transplantation

for spinal cord injury: a systematic review. *BioMed research international*. 2013; 2013.

30. Kramer AS, Harvey AR, Plant GW, Hodgetts SI. Systematic review of induced pluripotent stem cell technology as a potential clinical therapy for spinal cord injury. *Cell Transplantation*. 2013; 22(4): 571-617.

31. Hulme CH, Brown SJ, Fuller HR, Riddell J, Osman A, Chowdhury J, et al. The developing landscape of diagnostic and prognostic biomarkers for spinal cord injury in cerebrospinal fluid and blood. *Spinal Cord*. 2017; 55(2): 114-25.

32. Liu Z, Gao H, Man Y, Zhang X, Chen L, Yang M, et al. Serum biomarkers in the diagnosis and prognosis of traumatic spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurorestoratology*. 2025; 13(5): 100227.

33. Badhiwala JH, Wilson JR, Kwon BK, Casha S, Fehlings MG. A Review of Clinical Trials in Spinal Cord Injury Including Biomarkers. *J Neurotrauma*. 2018; 35(16): 1906-17.

34. Wu Y, Streijger F, Wang Y, Lin G, Christie S, Mac-Thiong J-M, et al. Parallel Metabolomic Profiling of Cerebrospinal Fluid and Serum for Identifying Biomarkers of Injury Severity after Acute Human Spinal Cord Injury. *Scientific Reports*. 2016; 6(1): 38718.

35. Kapoor D, Xu C. Spinal Cord Injury AIS Predictions Using Machine Learning. *eNeuro*. 2023; 10(1).

36. Shang AJ, Yang Y, Wang HY, Tao BZ, Wang J, Wang ZF, et al. Spinal cord injury effectively ameliorated by neuroprotective effects of rosmarinic acid. *Nutr Neurosci*. 2017; 20(3): 172-9.

37. Fraussen J, In't Veld SGJG, van Laake-Geelen CCM, Depreitere B, Deckers J, Peuskens D, et al. Longitudinal Plasma Biomarker Profiles Predict Neurological Outcome in Traumatic Spinal Cord Injury. *Annals of Neurology*. 2025; 97(6): 1180-9.

38. Deulofeu M, Peña-Méndez EM, Vañhara P, Havel J, Morán L, Pečinka L, et al. Discriminating fingerprints of chronic neuropathic pain following spinal cord injury using artificial neural networks and mass spectrometry analysis of female mice serum. *Neurochemistry International*. 2024; 181: 105890.

39. Kwon BK, Stammers AM, Belanger LM, Bernardo A, Chan D, Bishop CM, et al. Cerebrospinal fluid inflammatory cytokines and biomarkers of injury severity in acute human spinal cord

- injury. *J Neurotrauma*. 2010; 27(4): 669-82.
40. Cohen L, Keegan A, Walt DR. Single-Molecule Arrays for Ultrasensitive Detection of Blood-Based Biomarkers for Immunotherapy. In: Thurin M, Cesano A, Marincola FM, editors. *Biomarkers for Immunotherapy of Cancer: Methods and Protocols*. New York, NY: Springer New York; 2020. p. 399-412.
 41. Skinnider MA, Rogalski J, Tigchelaar S, Manouchehri N, Prudova A, Jackson AM, et al. Proteomic Portraits Reveal Evolutionarily Conserved and Divergent Responses to Spinal Cord Injury. *Mol Cell Proteomics*. 2021; 20: 100096.
 42. Deulofeu M, Peña-Méndez EM, Vaňhara P, Havel J, Morán L, Pečinka L, et al. Discriminating fingerprints of chronic neuropathic pain following spinal cord injury using artificial neural networks and mass spectrometry analysis of female mice serum. *Neurochem Int*. 2024; 181: 105890.
 43. Cortez R, Levi AD. Acute spinal cord injury. *Curr Treat Options Neurol*. 2007; 9(2): 115-25.
 44. Chen X, Yu D. Metabolomics study of oral cancers. *Metabolomics*. 2019; 15(2): 22.
 45. Boehl G, Raguindin PF, Valido E, Bertolo A, Itodo OA, Minder B, et al. Endocrinological and inflammatory markers in individuals with spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022; 23(5): 1035-50.
 46. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic Spinal Cord Injury: An Overview of Pathophysiology, Models and Acute Injury Mechanisms. *Front Neurol*. 2019; 10: 282.
 47. Donato R. S-100 proteins. *Cell Calcium*. 1986; 7(3): 123-45.
 48. Zigouris A, Kafritsas G, Alexiou GA, Voulgaris S. Chapter 15 - S100b in spinal cord injury. In: Rajendram R, Preedy VR, Martin CR, editors. *Diagnosis and Treatment of Spinal Cord Injury*: Academic Press; 2022. p. 191-8.
 49. Kwon BK, Streijger F, Fallah N, Noonan VK, Bélanger LM, Ritchie L, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers To Stratify Injury Severity and Predict Outcome in Human Traumatic Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2017; 34(3): 567-80.
 50. Dalkilic T, Fallah N, Noonan VK, Salimi Elizei S, Dong K, Belanger L, et al. Predicting Injury Severity and Neurological Recovery after Acute Cervical Spinal Cord Injury: A Comparison of Cerebrospinal Fluid and Magnetic Resonance Imaging Biomarkers. *J Neurotrauma*. 2018; 35(3): 435-45.
 51. Pouw MH, Kwon BK, Verbeek MM, Vos PE, van Kampen A, Fisher CG, et al. Structural biomarkers in the cerebrospinal fluid within 24 h after a traumatic spinal cord injury: a descriptive analysis of 16 subjects. *Spinal Cord*. 2014; 52(6): 428-33.
 52. Wolf H, Krall C, Pajenda G, Leitgeb J, Bukaty AJ, Hajdu S, et al. Alterations of the biomarker S-100B and NSE in patients with acute vertebral spine fractures. *Spine J*. 2014; 14(12): 2918-22.
 53. Schachner M, Hedley-Whyte ET, Hsu DW, Schoonmaker G, Bignami A. Ultrastructural localization of glial fibrillary acidic protein in mouse cerebellum by immunoperoxidase labeling. *J Cell Biol*. 1977; 75(1): 67-73.
 54. Yokobori S, Zhang Z, Moghieb A, Mondello S, Gajavelli S, Dietrich WD, et al. Acute diagnostic biomarkers for spinal cord injury: review of the literature and preliminary research report. *World Neurosurg*. 2015; 83(5): 867-78.
 55. Leister I, Altendorfer B, Maier D, Mach O, Wutte C, Grillhösl A, et al. Trajectory of Serum Levels of Glial Fibrillary Acidic Protein Within Four Weeks Post-Injury Is Related to Neurological Recovery During the Transition from Acute to Chronic Spinal Cord Injury. *J Neurotrauma*. 2023; 40(9-10): 999-1006.
 56. Albayar AA, Roche A, Swiatkowski P, Antar S, Ouda N, Emara E, et al. Biomarkers in Spinal Cord Injury: Prognostic Insights and Future Potentials. *Front Neurol*. 2019; 10: 27.
 57. Ljubisavljevic S, Stojanovic I, Cvetkovic T, Vojinovic S, Stojanov D, Stojanovic D, et al. Glutathione homeostasis disruption of erythrocytes, but not glutathione peroxidase activity change, is closely accompanied with neurological and radiological scoring of acute CNS inflammation. *Neuroimmunomodulation*. 2014; 21(1): 13-20.
 58. Davies AL, Hayes KC, Dekaban GA. Clinical correlates of elevated serum concentrations of cytokines and autoantibodies in patients with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007; 88(11): 1384-93.
 59. Biglari B, Swing T, Child C, Büchler A, Westhauser F, Bruckner T, et al. A pilot study on temporal changes in IL-1 β and TNF- α serum levels after spinal cord injury: the serum level of TNF- α in acute SCI patients as a possible marker for neurological remission. *Spinal Cord*. 2015; 53(7): 510-4.

60. Hurst SM, Wilkinson TS, McLoughlin RM, Jones S, Horiuchi S, Yamamoto N, et al. IL-6 and its soluble receptor orchestrate a temporal switch in the pattern of leukocyte recruitment seen during acute inflammation. *Immunity*. 2001; 14(6): 705-14.
61. Lacroix S, Chang L, Rose-John S, Tuszynski MH. Delivery of hyper-interleukin-6 to the injured spinal cord increases neutrophil and macrophage infiltration and inhibits axonal growth. *J Comp Neurol*. 2002; 454(3): 213-28.
62. Nakamura M, Okada S, Toyama Y, Okano H. Role of IL-6 in spinal cord injury in a mouse model. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2005; 28(3): 197-204.
63. Heller RA, Raven TF, Swing T, Kunzmann K, Daniel V, Haubruck P, et al. CCL-2 as a possible early marker for remission after traumatic spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2017; 55(11): 1002-9.
64. Nagelhus EA, Ottersen OP. Physiological roles of aquaporin-4 in brain. *Physiol Rev*. 2013; 93(4): 1543-62.
65. Garcia TA, Jonak CR, Binder DK. The Role of Aquaporins in Spinal Cord Injury. *Cells*. 2023; 12(13).
66. Saadoun S, Papadopoulos MC. Aquaporin-4 in brain and spinal cord oedema. *Neuroscience*. 2010; 28; 168(4): 1036-46.
67. Pan Q-L, Lin F-X, Liu N, Chen R-C. The role of aquaporin 4 (AQP4) in spinal cord injury. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022; 145: 112384.
68. Tabernero A, Gangoso E, Jaraíz-Rodríguez M, Medina JM. The role of connexin43-Src interaction in astrocytomas: A molecular puzzle. *Neuroscience*. 2016; 323: 183-94.
69. Freitas-Andrade M, Naus CC. Astrocytes in neuroprotection and neurodegeneration: The role of connexin43 and pannexin1. *Neuroscience*. 2016; 323: 207-21.
70. Chen Q, Boire A, Jin X, Valiente M, Er EE, Lopez-Soto A, et al. Carcinoma-astrocyte gap junctions promote brain metastasis by cGAMP transfer. *Nature*. 2016; 533(7604): 493-8.
71. O'Carroll SJ, Alkadhi M, Nicholson LFB, Green CR. Connexin43 Mimetic Peptides Reduce Swelling, Astroglisis, and Neuronal Cell Death after Spinal Cord Injury. *Cell Communication & Adhesion*. 2008; 15(1-2): 27-42.
72. Theriault E, Frankenstein UN, Hertzberg EL, Nagy JI. Connexin43 and astrocytic gap junctions in the rat spinal cord after acute compression injury. *J Comp Neurol*. 1997; 382(2): 199-214.
73. Zhang C, Yan Z, Maknojia A, Riquelme MA, Gu S, Booher G, et al. Inhibition of astrocyte hemichannel improves recovery from spinal cord injury. *JCI Insight*. 2021; 6(5).
74. Hai T, Liu F, Coukos WJ, Green MR. Transcription factor ATF cDNA clones: an extensive family of leucine zipper proteins able to selectively form DNA-binding heterodimers. *Genes & development*. 1989; 3(12b): 2083-90.
75. Hunt D, Raivich G, Anderson PN. Activating transcription factor 3 and the nervous system. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2012; 5: 7.
76. Hai T, Wolfgang CD, Marsee DK, Allen AE, Sivaprasad U. ATF3 and stress responses. *Gene expression*. 2018; 7(4-5-6): 321.
77. Huang W, George K, Ibba V, Liu M, Averill S, Quartu M, et al. The characteristics of neuronal injury in a static compression model of spinal cord injury in adult rats. *European Journal of Neuroscience*. 2007; 25(2): 362-72.
78. Seijffers R, Mills CD, Woolf CJ. ATF3 increases the intrinsic growth state of DRG neurons to enhance peripheral nerve regeneration. *Journal of Neuroscience*. 2007; 27(30): 7911-20.
79. Li XY, Feng DF. Diffuse axonal injury: novel insights into detection and treatment. *J Clin Neurosci*. 2009; 16(5): 614-9.
80. Loy DN, Sroufe AE, Pelt JL, Burke DA, Cao QL, Talbott JF, et al. Serum biomarkers for experimental acute spinal cord injury: rapid elevation of neuron-specific enolase and S-100beta. *Neurosurgery*. 2005; 56(2): 391-7; discussion-7.
81. Ahadi R, Khodaghali F, Daneshi A, Vafaei A, Mafi AA, Jorjani M. Diagnostic Value of Serum Levels of GFAP, pNF-H, and NSE Compared With Clinical Findings in Severity Assessment of Human Traumatic Spinal Cord Injury. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2015; 40(14): E823-30.
82. Hayakawa K, Okazaki R, Ishii K, Ueno T, Izawa N, Tanaka Y, et al. Phosphorylated neurofilament subunit NF-H as a biomarker for evaluating the severity of spinal cord injury patients, a pilot study. *Spinal Cord*. 2012; 50(7): 493-6.

83. Ungureanu D, Iencean ŞM, Dimitriu C, Iencean AŞ, Tascu A. Determination of the phosphorylated neurofilament subunit NF-H (pNF-H) in cerebrospinal fluid as biomarker in acute traumatic spinal cord injuries/Dozarea neurofilamentelor fosforilate (subunitatea pNF-H) în LCR ca biomarker în traumatismul vertebro-medular acut. *Revista Romana de Medicina de Laborator*. 2014; 22(3): 377-86.
84. Bartholdi D, Schwab ME. Expression of pro-inflammatory cytokine and chemokine mRNA upon experimental spinal cord injury in mouse: an in situ hybridization study. *Eur J Neurosci*. 1997; 9(7): 1422-38.
85. Sonn I, Nakamura M, Renault-Mihara F, Okano H. Polarization of Reactive Astrocytes in Response to Spinal Cord Injury is Enhanced by M2 Macrophage-Mediated Activation of Wnt/ β -Catenin Pathway. *Mol Neurobiol*. 2020; 57(4): 1847-62.
86. Xu J, E X, Liu H, Li F, Cao Y, Tian J, et al. Tumor necrosis factor-alpha is a potential diagnostic biomarker for chronic neuropathic pain after spinal cord injury. *Neurosci Lett*. 2015; 595: 30-4.
87. Winnerkvist A, Anderson RE, Hansson LO, Rosengren L, Estrera AE, Huynh TT, et al. Multilevel somatosensory evoked potentials and cerebrospinal proteins: indicators of spinal cord injury in thoracoabdominal aortic aneurysm surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007; 31(4): 637-42.
88. Kuhle J, Gaiottino J, Leppert D, Petzold A, Bestwick JP, Malaspina A, et al. Serum neurofilament light chain is a biomarker of human spinal cord injury severity and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(3): 273-9.
89. Hassanshahi G, Amin M, Shunmugavel A, Vazirinejad R, Vakilian A, Sanji M, et al. Temporal expression profile of CXC chemokines in serum of patients with spinal cord injury. *Neurochem Int*. 2013; 63(5): 363-7.
90. Wong KR, Mychasiuk R, O'Brien TJ, Shultz SR, McDonald SJ, Brady RD. Neurological heterotopic ossification: novel mechanisms, prognostic biomarkers and prophylactic therapies. *Bone Res*. 2020; 8(1): 42.
91. Jørgensen V, Slettahjell HB, Skavberg Roaldsen K, Kostovski E. Carboxy terminal collagen crosslinks as a prognostic risk factor for fall-related fractures in individuals with established spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2019; 57(11): 985-91.
92. Gifre L, Ruiz-Gaspà S, Carrasco JL, Portell E, Vidal J, Muxi A, et al. Effect of recent spinal cord injury on the OPG/RANKL system and its relationship with bone loss and the response to denosumab therapy. *Osteoporos Int*. 2017; 28(9): 2707-15.
93. Zhao X, Tang Z, Zhang H, Atianjoh FE, Zhao JY, Liang L, et al. A long noncoding RNA contributes to neuropathic pain by silencing Kcna2 in primary afferent neurons. *Nat Neurosci*. 2013; 16(8): 1024-31.
94. Cruz CD, Coelho A, Antunes-Lopes T, Cruz F. Biomarkers of spinal cord injury and ensuing bladder dysfunction. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015; 82-83: 153-9.
95. MacDiarmid SA, McIntyre WJ, Anthony A, Bailey RR, Turner JG, Arnold EP. Monitoring of renal function in patients with spinal cord injury. *BJU Int*. 2000; 85(9): 1014-8.
96. Krishnan S, Karg PE, Boninger ML, Vodovotz Y, Constantine G, Sowa GA, et al. Early Detection of Pressure Ulcer Development Following Traumatic Spinal Cord Injury Using Inflammatory Mediators. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016; 97(10): 1656-62.
97. Krishnan S, Vodovotz Y, Karg PE, Constantine G, Sowa GA, Constantine FJ, et al. Inflammatory Mediators Associated With Pressure Ulcer Development in Individuals With Pneumonia After Traumatic Spinal Cord Injury: A Pilot Study. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017; 98(9): 1792-9.
98. Piran S, Schulman S. Thromboprophylaxis in Patients with Acute Spinal Cord Injury: A Narrative Review. *Semin Thromb Hemost*. 2019; 45(2): 150-6.
99. Latifi S, Koushki D, Norouzi Javidan A, Matin M, Sabour H. Changes of leptin concentration in plasma in patients with spinal cord injury: a meta-analysis. *Spinal Cord*. 2013; 51(10): 728-31.
100. Horiuchi M, Okita K. Arm-Cranking Exercise Training Reduces Plasminogen Activator Inhibitor 1 in People With Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2017; 98(11): 2174-80.
101. Casili G, Impellizzeri D, Cordaro M, Esposito E, Cuzzocrea S. B-Cell Depletion with CD20 Antibodies as New Approach in the Treatment of Inflammatory and Immunological Events Associated with Spinal Cord Injury. *Neurotherapeutics*. 2016; 13(4): 880-94.
102. Kwon BK, Bloom O, Wanner IB, Curt A, Schwab JM, Fawcett J, et al. Neurochemical biomarkers in spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2019; 57(10): 819-31.
103. Xu Y, Hu Y, Xu S, Liu F, Gao Y. Exosomal

- microRNAs as Potential Biomarkers and Therapeutic Agents for Acute Ischemic Stroke: New Expectations. *Front Neurol.* 2021; 12: 747380.
104. Liu X, Zhang Y, Wang Y, Qian T. Inflammatory Response to Spinal Cord Injury and Its Treatment. *World Neurosurg.* 2021; 155: 19-31.
105. Kwon BK, Bloom O, Wanner I-B, Curt A, Schwab JM, Fawcett J, et al. Neurochemical biomarkers in spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2019; 57(10): 819-31.
106. Tian T, Zhang S, Yang M. Recent progress and challenges in the treatment of spinal cord injury. *Protein Cell.* 2023; 14(9): 635-52.
107. Alvi MA, Pedro KM, Quddusi AI, Fehlings MG. Advances and Challenges in Spinal Cord Injury Treatments. *J Clin Med.* 2024; 13(14).
108. Liu Z, Gao H, Man Y, Zhang X, Chen L, Yang M, et al. Serum Biomarkers in the Diagnosis and Prognosis of Traumatic Spinal Cord Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neurorestoratology.* 2025; 13: 100227.
109. Coenen H, Somers V, Fraussen J. Peripheral immune reactions following human traumatic spinal cord injury: the interplay of immune activation and suppression. *Front Immunol.* 2024; 15: 1495801.