

创伤性颅脑损伤国内研究进展

张小年,张皓

[摘要] 创伤性颅脑损伤已成为发达国家青少年伤病致死的首位病因;我国的颅脑伤发生率和因颅脑伤致残、致死的伤员也逐年增加。近 10 年来,我国有条件的神经科开始逐渐重视颅脑外伤的基础研究和临床防治应用研究,并取得一定进展,但仍存在一些问题和不足,特别是实验研究条件与国际先进水平仍有较大差距。本文作者系统回顾了近年来国内有关创伤性颅脑损伤的最新研究进展,主要是外伤后的并发症、康复治疗,以及预后的研究进展,也包括基础的病理机制、动物模型,以及神经保护和修复再生技术的相关研究进展,并对比了国内外研究方向和研究水平的差异。

[关键词] 创伤性颅脑损伤;康复;综述

Recent Developments of Studies on Traumatic Brain Injury in China (review) ZHANG Xiao-nian, ZHANG Hao. The Department of Neurorehabilitation, China Rehabilitation Research Center, Beijing Charity Hospital, Capital Medical University School of Rehabilitation Medicine, Beijing 100068, China

Abstract: In developed countries, traumatic brain injury (TBI) has been the first cause of disability and mortality in adolescents, and in China, the incidence of TBI and the amount of disable or died patients after TBI increased with years. During the past decades, much more emphasis were paid on fundamental and clinical researches on TBI in China, and much developments have been made. But there are a lot of problems and shortness in these researches and clinical treatments of TBI, especially the conditions of research get behind of advanced world levels. In this review, the recent developments of studies on TBI were summarized, mainly the researches of complications, rehabilitation and outcome after TBI, also including the researches of fundamental pathological mechanism, animal pattern, neural protect and reparative regeneration technique of TBI, as well as the difference of trend and level between researches in China and foreign countries.

Key words: traumatic brain injury; rehabilitation; review

[中图分类号] R651.1 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)02-0101-04

[本文著录格式] 张小年,张皓. 创伤性颅脑损伤国内研究进展[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(2): 101-104.

创伤性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)已成为发达国家青少年伤病致死的首位病因。随着国民经济和交通等的发展,我国颅脑伤的发生率和因颅脑伤致残、致死的伤员也逐年增加。虽然 TBI 的总体死亡率由 30 年前的 50%降低至目前的 30%左右,但是存活的患者中,轻度损伤患者 10%会遗留永久残疾,而中度和重度患者可达到 66%和 100%。近 10 年来,我国有条件的神经科开始逐渐重视 TBI 的基础研究和临床防治应用研究,并取得了一定进展,但仍存在一些问题和不足,特别是实验研究条件与国际先进水平仍有较大差距^[1]。笔者就近年来国内有关 TBI 的研究进展作一系统综述。

1 病理机制和分子生物学基础研究

分子生物学工程技术应用于 TBI 发病机理的研究已经起步。人们发现, TBI 后神经元可能存在即早基因及其蛋白表达异常,并且可能与迟发性神经元损害病理过程有关。

1.1 动物模型研究 目前,常用侧向液压冲击法或改进的 Feeney's 法制作大鼠 TBI 模型。但由于人 TBI 的情况非常复杂,需要建立更多不同类型的 TBI 动物模型,如弥漫性轴突损伤模型、爆炸性 TBI 模型^[2]、体外培养大鼠脑皮质神经元离心损伤模型^[3]等。在模拟高原条件下大鼠爆炸性 TBI 伤情特点的研究中发现,高原致伤组与平原致伤组均存在以下现象:①病理检查可见神经元细胞核、尼氏体和细胞器出现不同程度的损伤及缺血性改变;②脑含水量测定提示存在脑水肿;③伊文

思蓝荧光染料示踪血脑屏障通透性存在不同程度的血脑屏障开放;④激光多普勒脑血流及脑组织氧分压监测提示脑组织局部缺血缺氧表现。两组模型比较,高原致伤组的上述表现更严重,持续时间更长^[2]。

1.2 动物模型分子生物学研究 目前,国内的动物模型分子生物学研究主要集中在 TBI 后不同的基因及其蛋白表达的变化,及其在原发性和继发性损伤中所起的作用。例如研究显示,大鼠 TBI 后 P-选择素(P-selectin)的表达及粒细胞在脑组织的浸润显著升高,其时程和空间分布与 TBI 后继发性损伤相吻合,提示 P-选择素表达的增加可能参与了 TBI 后的继发性损伤^[4]。大鼠弥漫性脑损伤后诱导基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9) mRNA 表达增加,可能参与了弥漫性脑损伤后血管源性脑水肿的形成,从而加重继发性脑损伤^[5]。大鼠 TBI 后血浆及肺组织甘油三酯、神经降压素含量明显增高,可能是参与 TBI 后急性肺损伤过程的重要因素^[6]。大鼠股骨骨折合并 TBI 时骨髓组织中转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)的表达明显下降,可能与合并 TBI 时骨折愈合加快有关^[7]。小鼠严重闭合性 TBI 后外周血中白细胞介素 1β (interleukin 1β , IL- 1β)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrotic factor α , TNF- α)、皮质醇水平有明显升高,均具有两个峰值特征,肝脏糖皮质激素受体(glucocorticoid receptor, GR)在致伤 2 h 后开始出现蛋白水平表达降低,72 h 仍未完全恢复正常,提示严重 TBI 后外周组织存在糖皮质激素抵抗,与 TNF- α 、IL- 1β 关系密切^[8]。

1.3 人脑外伤的病理机制和分子生物学研究 应用蛋白质组学研究技术,研究重型人脑外伤后的脑皮质蛋白质组表达变化的情况,提取脑挫伤部位皮质的总蛋白,通过双向电泳分离蛋

作者单位:1. 中国康复研究中心北京博爱医院神经康复科,北京市 100068;2. 首都医科大学康复医学院,北京市 100068。作者简介:张小年(1978-),男,浙江台州市人,博士,主治医师,主要研究方向:脑损伤康复。

白,应用胶内酶切、生物质谱,鉴定由图像分析软件所得出的具有表达差异的蛋白质点,结果在急性期 8 h 内,目前已发现 138 个蛋白质点,表达水平具有显著性差异变化。在已鉴定出的 83 个蛋白质点中,属于 64 种蛋白质,依其功能可分为:细胞骨架、代谢反应、核酸蛋白合成与更新、信号传导、氧化应激反应、功能未知等几类。在急性期,大多数差异蛋白表达水平呈波动变化^[9]。在原发性 TBI 后,人脑皮质差异蛋白质组学研究发现,在重伤组中,一共有 9 个蛋白质点,6 种蛋白表达上调(α -烯醇化酶、磷酸丙糖异构酶、5'磷酸吡哆醇氧化酶、crystallin、stathmin-1、NP25);中度损伤组 3 个蛋白质点,4 种蛋白表达上调(谷氨酰胺 S 转移酶、5'3'核苷酸酶、HSPC108、proapolipoprotein),表明神经系统由于受伤程度的不同,蛋白表达水平会发生变化,提示原发性 TBI 损伤程度的不同将产生神经系统生理反应的差异^[10]。国内最新的研究涉及到人 TBI 后局部脑组织的核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)^[11]、热休克蛋白 70(hot shock protein 70, HSP70)基因^[12]、Bax 和 Bcl-2 蛋白的表达^[13],以及血清中 TGF- β 1^[14]、TNF- α ^[14]、可溶性 P-选择素(soluble P-selectin, sPS)^[15]等的动态变化和意义,这些分子均可能在 TBI 后的病理生理过程中发挥重要作用。

2 神经保护和修复再生技术的相关研究

由于中枢神经元死亡后无法再生,因此脑损伤后神经修复和结构重塑一直是神经科学和康复科学研究的热点和难点。因 TBI 的病理机制复杂,针对 TBI 的神经保护和修复再生技术的相关研究还较少,远不如针对脊髓损伤或脑卒中开展的研究。但国内近年也有一些研究报道,主要为动物实验研究,也有少量临床报道。

2.1 抑制内源性脑损伤因子的发生和发展

2.1.1 脑递质受体拮抗剂 主要脑递质受体包括乙酰胆碱受体、单胺类受体、兴奋性氨基酸受体、内源性阿片肽受体等。脑递质及其受体系统的病理改变会导致脑血流异常、脑组织代谢异常和脑水肿,甚至直接杀伤神经元和神经胶质细胞。伤后早期阻断或协调脑递质和受体的异常变化,对 TBI 可能有明显的治疗效果。有研究显示, N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体拮抗剂 MK-801 能明显减少新生大鼠 TBI 后神经元的凋亡^[16]。Caspase-3 抑制剂 z-DEVD-fmk 也能减少大鼠 TBI 后神经元的凋亡,减轻脑水肿,起到脑保护作用^[17]。但目前受体拮抗剂治疗 TBI 仍处于动物实验阶段和初步临床应用阶段。所以,研制安全有效的内源性损害因子清除剂或受体拮抗剂是今后的研究方向之一。

2.1.2 离子通道阻滞剂 近年来,国际上正在对钙拮抗剂尼莫地平治疗 TBI 的临床疗效进行评价。1-[2-(4-氯苯基)-2-羟基]乙基-4-[3,5-双(1,1-二甲基)-4-羟基苯基]甲基哌嗪(AM36)是一种新型的电压依赖和应用依赖型 Na^+ 通道阻滞剂。缺血性脑卒中动物模型证实,AM36 具有明确的神经保护作用,而且在中度液压 TBI 大鼠模型中早期系统应用能降低脑组织含水量,对大鼠液压 TBI 有明显的神经保护作用^[18]。

2.1.3 自由基清除剂 大量实验研究显示,氧自由基清除剂具有减轻 TBI 后的继发性脑损害、保护血脑屏障、减轻脑水肿、防治神经元膜结构损害等效能。在众多已知的氧自由基清除剂中,目前已在临床使用的药物主要包括维生素 C、维生素 E、甘露醇、巴比妥类、超氧化物歧化酶、激素和 21-氨基类固醇等。

其中维生素 C、维生素 E、甘露醇、巴比妥类已在临床广泛应用,但仍缺少十分明确的临床疗效。国内针对某些药物如丙咪嗪^[19]、盐酸纳络酮^[20]、异丙酚^[21,22]等,以及一些中药制剂如安宫牛黄^[23,24]、醒脑静注射液^[25]、银杏叶提取物^[26]、 β -七叶皂甙(β -aescin)^[27]等也进行了相关的基础研究,虽然均证实对 TBI 后的某些脑递质或细胞因子产生影响,但确切的神经保护机制和疗效仍有待深入的研究。

2.2 内源性脑保护因子 目前已发现的内源性脑保护因子主要包括:神经营养因子、神经节苷脂^[28]、HSP、腺苷、镁等。体外细胞培养和动物实验表明,内源性脑保护因子有助于减轻继发性神经元损害,促进受损神经元及轴索修复再生。单唾液酸四己糖神经节苷脂已经应用于临床治疗重型 TBI,并取得初步疗效,且无毒副作用。但多种神经营养因子属于肽类,大多难以通过血脑屏障,无法发挥脑保护作用。因此,如何设法使脑保护因子能通过血脑屏障,发挥脑保护作用,将是今后研究的重点课题之一。

2.3 亚低温脑保护 20 世纪 80 年代,国内外通过大量实验研究发现,30℃~35℃亚低温能显著降低 TBI 动物的残死率,保护血脑屏障,防治继发性神经元损害。90 年代,人们又重新开始将亚低温应用于救治重型 TBI 伤员,而且临床研究也证明,30℃~35℃亚低温能显著降低重型 TBI 伤员的残死率。亚低温治疗方法简单、疗效确切,应列为重型 TBI 伤员治疗的常规措施。国内有关亚低温脑保护的基础和临床研究仍在进行中,并取得较好的实验结果^[29-31]。但由于条件限制,国内中小医院尚难以开展正规亚低温治疗。

2.4 细胞和组织移植 有关细胞和组织移植对神经修复再生作用的研究很多,国内近年针对 TBI 的神经干细胞移植实验研究主要以大鼠为动物模型,使用的神经干细胞有骨髓间质干细胞^[32]、转染 pDs VEGF165 Red1-N1 质粒的神经干细胞^[33]、胚胎神经干细胞^[34,35],植入方法有经静脉移植^[34,35]、经颈内动脉移植或脑立体定向仪引导下移植到 TBI 大鼠局部损伤灶边缘^[32,33]。研究结果显示,神经干细胞可以到达损伤部位,并可以通过上调局部组织内神经营养因子的表达发挥神经保护作用^[32-35]。此外,通过挫伤脑组织对人胚神经干细胞影响的体外研究显示,TBI 后的局部微环境可促进神经干细胞增殖和分化^[36];通过 TBI 患者自体干细胞移植后功能恢复的影像学研究发现,自体神经干细胞移植可以改善神经功能,而去氧葡萄糖正电子断层扫描及功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是分析神经功能改善的重要手段^[37,38]。虽然神经干细胞的定向诱导分化技术、安全性、有效性等许多关键性问题尚未解决,但细胞和组织移植仍将是 TBI 后神经修复再生研究的主导方向之一。

3 并发症研究

3.1 外伤性脑梗死(trumatic cerebral infarction, TCI) TCI 是因损伤引起局部脑血液供应障碍,导致脑组织缺血损害及神经功能障碍的一种病理状况,是 TBI 的并发症之一,也是脑梗死的一种特殊类型。动物研究显示,大鼠冲击伤后 12 h 脑血管内即有大量微血栓形成,此后逐渐增多,伤后 7 d 逐渐下降;此外,在脑内血栓相对集中区域还发现大量的变性神经元^[39],提示 TBI 引起脑内广泛血栓形成可能是 TCI 的原因之一。TCI 在临床上并不少见,国内有陆续的研究报道^[40-48],尤其多见于儿

童外伤性基底节腔隙性脑梗死^[46,47],并发大面积脑梗死者少见。有报道显示,在收治的 1496 例 TBI 患者中,并发大面积脑梗死 35 例,仅占 2.34%^[40]。有学者将 TCI 分为 5 型:①I 型:腔隙性梗死型;②II 型:单脑叶型;③III 型:多脑叶型;④IV 型:挫伤出血型;⑤V 型:小脑与脑干型。其中 I~II 型疗效较好,III~V 型病情严重,病死率和致残率高^[44]。年龄、低血压或休克、蛛网膜下腔出血、脑挫裂伤、硬膜下血肿、并发脑疝、合并糖尿病等因素是 TBI 继发 TCI 的危险因素^[48]。单纯灶状梗死内科综合治疗疗效可靠;单纯大面积脑梗死及并发颅脑损伤的灶状梗死经积极手术减压,及时改善微循环,可取得良好的效果;并发重型 TBI 以及老年人的大面积脑梗死预后差^[42]。小儿外伤性脑梗死多有明确轻微头外伤史,多发生于一侧基底核区,诊断主要依据临床表现和影像学检查,以保守治疗为主,早期发现和治疗是成功的关键^[46,47]。

3.2 低钠血症 研究发现,在重型颅脑损伤患者中低钠血症的发生率为 31.5%,多发生在伤后 5~7 d,平均持续时间为 5 d,平均血清钠浓度为 (122.1 ± 9.7) mmol/L。抗利尿激素不适当分泌综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)、脑盐耗综合征(cerebral salt wasting syndrome, CSWS)和其他类型的低钠血症在恢复时间及治愈率方面的差异均无统计学意义,而预后与病情轻重有密切关系,病情越重,即格拉斯哥昏迷量表(Glassgow Coma Scale, GCS)评分越低,低钠血症发生率越高,低钠血症越严重,病死率越高^[49]。因此,早期发现并鉴别低钠血症的类型,及时而有针对性地治疗低钠血症,对改善预后具有重要意义。

3.3 尿崩症 研究表明,TBI 后发生尿崩症有显著意义的危险因素是 GCS 评分和颅底骨折。外伤后中枢性尿崩与脑损伤程度呈负相关,伤情越重,尿崩出现概率越高,持续时间越长;颅底骨折可增加尿崩症发生的概率;年龄、TBI 性质、致伤因素、视神经损伤等不是 TBI 后尿崩症的有显著意义的危险因素;TBI 后中枢性尿崩一般为短暂性、部分性^[50]。也有迟发性尿崩症的个案报道,预后较差^[51]。

3.4 其他并发症 包括外伤性原发性脑室内出血^[52]、外伤性迟发性大脑半球间硬膜下血肿^[53]、脑外伤后帕金森综合征^[54,55]等临床上都有报道,并对诊疗方法和预后进行了探讨。少见的并发症如儿童重度 TBI 后缄默症^[56]、TBI 后外地口音综合征合并癔症样发作^[57]、额颞叶脑挫伤后食欲异常^[58]、脑外伤致“美食者综合征”^[59]等则有个案报道。

4 预后评价和影响因素的相关研究

TBI 的急性期预后与很多因素密切相关,如年龄、原因、病情轻重程度、损伤部位、性质和范围、其他器官组织损伤情况、并发症、伤后是否救治及时得当等等,因此文献关于 TBI 的预后统计结果差异很大。伤后 1 个月的死亡率主要与原发性损伤、继发脑水肿和接受的治疗是否及时得当有关。有研究对 188 例急性期 TBI 患者的死亡原因作回顾性分析,发现死于中枢性呼吸循环衰竭 152 例、多器官功能衰竭 20 例、肺部感染 8 例、颅底骨折口鼻大出血 4 例、急性肺水肿 4 例^[60]。

目前,常用 GCS 评分判断患者的病情严重程度;用寿命表分析各种危险因素对小儿重型 TBI 预后的影响;用单变量和多变量分析等统计学方法分析年龄、损伤类型、颅骨骨折、颅内血肿、反射消失、癫痫、脑肿胀/脑水肿、GCS、低血压、低氧血症等

因素对预后的影响。GCS 得分是影响预后的最主要因素,GCS 5~8 分者 88.9% 存活,而 <5 分者仅 14.3% 存活,伤后 6 个月时的致残率为 23.1%。单变量分析发现,癫痫大发作、多发性损伤、反射消失、外伤后急性弥漫性脑水肿/脑肿胀是影响预后的因素,年龄、颅骨骨折和颅内血肿对预后的影响无统计学意义。用 Cox 模型进一步分析发现,治疗前反射消失、外伤后急性弥漫性脑水肿/脑肿胀是影响预后的最主要因素^[61]。

急性期血糖升高可能也与预后有一定关系。有研究显示,65 例重型 TBI 伴不同程度血糖升高的患者,随 GCS 评分下降,血糖越高,越明显,预后越差,血糖升高持续时间越长,预后越差。入院时血糖水平与 GCS 显著相关,与患者的预后亦显著相关^[62,63]。同样,也有学者研究了自由基-脂质过氧化反应的产物——8-表前列腺素 F_{2a}(8-is α -PGF_{2a})对急性 TBI 病情和预后判断的价值,发现 TBI 后 1 周内 8-is α -PGF_{2a} 显著升高,其峰值在伤后第 2 天,但伤后 2 周仅重型组仍显著高于对照组;TBI 越严重,GCS 评分越低,血浆 8-is α -PGF_{2a} 的含量越高,持续时间越长,预后越差^[64]。因此,血浆 8-is α -PGF_{2a} 的动态变化可作为 TBI 患者伤情、预后评估的有效指标。但显而易见,血糖和 8-is α -PGF_{2a} 水平并不是独立的预后影响因素,它们均直接与病情的严重程度有关。

虽然受伤时的 GCS 评分对急性期 TBI 的预后判断有重要意义,但对长期预后的判断无重要价值。因此,恢复期常用格拉斯哥结局量表(Glassgow Outcome Scale, GOS)或残疾登记量表(Disability Rating Scale, DRS)判断长期预后。但也有学者为了提高 GCS 对 TBI 患者病情判断的准确性和科学性,以便及时采取干预措施,将 GCS 数据绘制成 GCS 曲线图,可及时发现继发性损伤并判断预后^[65]。

除病情严重程度外,年龄、是否合并癫痫和康复治疗是否及时等因素都会影响 TBI 患者的长期预后^[66,68]。由于长期预后的影响因素众多,有研究通过用分类和回归树(classification and regression tree, CART)分析方法^[69]、基于国际疾病分类(ICD)编码的简易综合创伤评分方法^[70]和氢质子磁共振波谱(¹H magnetic resonance spectroscopy, ¹H MRS)分析^[71]等方法预测 TBI 患者的长期预后,均发现有一定的相关性和应用价值。

除对 TBI 患者本身预后和生活质量的关注外,国内也开始关注患者家庭负担的问题,尤其是儿童患者的家庭。有研究利用家庭功能评价问卷(Adaptation, Partnership, Growth, Affection and Resolve, APGAR)、疾病家庭负担会谈量表(Family Burden Scale of Diseases, FBS)等经过检验的家庭负担测量工具测量 TBI 儿童家庭所承受的压力和负担,及其变化,并利用儿童行为量表(Child Behavior Checklist, CBCL)对 TBI 儿童的社会行为能力进行评估,以了解儿童 TBI 后家庭负担变化的基本状况^[72]。

[参考文献]

- [1] 朱诚,江基尧.我国颅脑创伤研究现状与展望[J].中华神经外科杂志,1999,15:1-2.
- [2] 张礼均,胥全宏,邓聪颖,等.模拟高原条件下大鼠爆炸性颅脑创伤伤情特点的研究[J].中华神经外科杂志,2006,22:670-673.
- [3] 程化坤,王丽虹,李波,等.体外培养大鼠脑皮质神经元离心损伤模型的建立[J].中华神经外科杂志,2005,21:742-746.
- [4] 张荣军,游潮,蔡博文,等.大鼠脑外伤后 P-selectin 表达的变化及意义[J].南方医科大学学报,2006,26:348-351.

- [5] 王翀, 朱贤立, 赵洪洋, 等. 基质金属蛋白酶-9 在大鼠弥漫性脑损伤中表达及与脑水肿相关性研究[J]. 中华创伤杂志, 2006, 12: 912—915.
- [6] 陈学华, 罗晓阳, 胡振华, 等. 脑外伤大鼠血浆、肺中甘丙肽、神经降压素含量变化研究[J]. 中国病理生理杂志, 2006, 22: 2396—2446.
- [7] 王守君, 张柳, 孙良智, 等. 大鼠股骨骨折合并脑外伤时骨愈合过程中 TGF- β 的作用[J]. 第四军医大学学报, 2006, 27: 1407—1410.
- [8] 屈强, 史忠, 栗永萍, 等. 清醒小鼠严重颅脑闭合性撞击伤后外周血 TNF- α IL-1 β 皮质醇和肝脏 GR 蛋白表达的变化[J]. 中国急救医学, 2005, 25: 97—99.
- [9] 王晨, 张学敏, 杨树源, 等. 急性重型脑外伤后脑蛋白表达变化的蛋白质组研究[J]. 中华神经外科杂志, 2005, 21: 363—366.
- [10] 王晨, 杨树源, 张学敏, 等. 原发性脑创伤后人脑皮层差异蛋白质组研究[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22: 72—75.
- [11] 陈翌, 杭春华, 史继新, 等. 人脑外伤后皮层核因子- κ B 的表达[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22: 609—612.
- [12] 陈峻严, 黄金钟, 黄种心, 等. 颅脑外伤后局部脑组织 HSP70 基因的表达[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22: 623—624.
- [13] 李凯, 肖安平. 急性颅脑损伤后 Bax 和 Bcl-2 蛋白表达[J]. 江苏医药, 2006, 32: 881.
- [14] 王向东, 张建生. 急性颅脑损伤患者血清 TGF- β 1、TNF- α 水平变化及意义[J]. 山东医药, 2006, 46: 8—10.
- [15] 钱惠农, 王家平. 脑外伤患者血清可溶性 P-选择素的变化及其意义[J]. 江苏医药, 2006, 32: 118—119.
- [16] 顾峻, 顾红玉, 陈玉英, 等. MK-801 对新生大鼠脑外伤后神经元凋亡的影响[J]. 解剖学杂志, 2006, 29: 738—740.
- [17] 杨小锋, 刘伟国, 陈景森, 等. Caspase-3 抑制剂 z-DEVD-fmk 对大鼠脑损伤的保护作用[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22: 848—851.
- [18] 毛青, 丁勇, 陆兆丰, 等. AM-36 对大鼠血压脑损伤的神经保护作用[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22: 758—762.
- [19] 张军, 许百男, 李冲, 等. 丙咪嗪对脑外伤后大鼠海马内神经元再生的促进作用[J]. 解放军医学杂志, 2007, 32: 363—364.
- [20] 徐永康, 张志强, 冯祖荫, 等. 盐酸纳络酮对兔酒精中毒后脑外伤早期脑血流的影响[J]. 中华神经外科杂志, 2005, 21: 432—434.
- [21] 甘国胜, 宋晓阳, 余剑波, 等. 异丙酚对急性颅脑外伤手术脑保护作用的研究[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30: 923—925.
- [22] 甘国胜, 王焱林, 陈利民, 等. 异丙酚和异氟醚对急性颅脑外伤手术患者血清神经烯醇化酶变化的比较[J]. 第一军医大学学报, 2005, 25: 858—860.
- [23] 廖创新, 王海军. 安宫牛黄注射液对大鼠脑外伤后炎症反应的干预作用[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22: 451—453.
- [24] 林璞粤, 汤毅珊, 王宁生. 安宫牛黄散中朱砂、雄黄对外伤性脑水肿大鼠热休克蛋白、一氧化氮酶和炎症细胞因子的影响[J]. 中药材, 2006, 29: 458—461.
- [25] 郭宗泽, 曹春阳, 杨毅, 等. 醒脑静粉针对实验性脑外伤的保护作用[J]. 沈阳药科大学学报, 2006, 23: 384—387.
- [26] 张荣军, 游潮, 蔡博文, 等. EGb 对脑外伤大鼠 ICAM-1 及其基因表达作用的实验研究[J]. 中药材, 2005, 28: 1009—1012.
- [27] 肖国民, 危静. β -7 叶皂甙对脑损伤大鼠脑组织核因子- κ B 活性与肿瘤坏死因子- α 蛋白表达的影响[J]. 中华创伤杂志, 2005, 21: 250—253.
- [28] 谭来勋, 孙圣刚. 大鼠脑外伤灶周突触和星形胶质细胞的变化及对 GMI 的反应[J]. 中国综合临床, 2006, 22: 875—877.
- [29] 池京洋, 只达石, 黄楹, 等. 亚低温治疗对重型颅脑损伤患者血中神经元特异性烯醇化酶的影响及其临床意义[J]. 中国急救医学, 2006, 26: 659—660.
- [30] 李昊, 郑珊, 施伟. 亚低温对幼猪外伤性脑损伤保护作用的研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2006, 27: 424—427.
- [31] 王光伟, 刘运生, 赵林, 等. 亚低温对大鼠脑损伤后脑组织炎症反应的影响[J]. 中华创伤杂志, 2005, 21: 443—446.
- [32] 孔杰, 牛朝诗, 傅先明, 等. 骨髓间质干细胞移植治疗大鼠颅脑损伤的实验观察[J]. 中国临床康复, 2006, 10: 32—34.
- [33] 徐忠烨, 唐文渊, 朱晓峰. 转基因神经干细胞移植对脑外伤大鼠的保护作用[J]. 中国急救医学, 2006, 26: 515—517.
- [34] 徐忠烨, 唐文渊. 经尾静脉移植神经干细胞对脑外伤大鼠的保护作用[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2006, 32: 351—353.
- [35] 徐忠烨, 唐文渊, 朱晓峰. 神经干细胞静脉移植对脑外伤大鼠神经功能的影响[J]. 中国急救医学, 2006, 26: 428—430.
- [36] 张泽舜, 万虹, 邓民强, 等. 挫伤脑组织对人胚神经干细胞影响的体外研究[J]. 中华神经外科杂志, 2005, 21: 204—207.
- [37] 张冬, 冯晓源, 吴惺, 等. 脑外伤自体神经干细胞移植后的功能影像学研究[J]. 临床放射学杂志, 2006, 25: 301—304.
- [38] 吴惺, 张冬, 左传涛, 等. 自体神经干细胞移植后功能恢复的影像学评价[J]. 中华核医学杂志, 2005, 25: 46—48.
- [39] 张军, 许百男, 李冲, 等. 大鼠侧向液压脑损伤后脑血管内血栓形成的实验研究[J]. 解放军医学杂志, 2006, 31: 991—993.
- [40] 夏志民, 王翠霞, 宣改丽. 颅脑创伤后大面积脑梗死 35 例临床分析[J]. 中华神经外科杂志, 2007, 23: 166.
- [41] 王毅, 李宏显, 张毅. 外伤性脑梗死 38 例临床分析[J]. 陕西医学杂志, 2007, 36: 501—502.
- [42] 刘四清. 重型颅脑损伤术后并发脑梗死的原因分析与治疗策略[J]. 山东医药, 2007, 47: 66—67.
- [43] 李刚, 犹春跃, 张学军. 外伤性脑梗死 136 例诊治分析[J]. 陕西医学杂志, 2007, 36: 62—64.
- [44] 邵良仕, 祝军, 李钧, 等. 外伤性脑梗死的 CT 表现分型与临床预后关系探讨[J]. 临床放射学杂志, 2005, 24: 583—585.
- [45] 王健, 刘荣耀, 许友松, 等. 47 例创伤性脑梗死临床分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2005, 31: 312—313.
- [46] 李浩, 徐滨, 靳怀明, 等. 小儿外伤后基底核腔隙性脑梗死 18 例[J]. 实用儿科临床杂志, 2006, 21: 1157.
- [47] 宋义清, 周水珍, 孙道开. 儿童外伤性基底节腔隙性脑梗死 31 例临床与治疗分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21: 543—544.
- [48] 范远华, 陈善成. 颅脑损伤继发外伤后脑梗死的危险因素分析[J]. 医师进修杂志, 2005, 28: 17—19.
- [49] 陈焕清, 缪瑞明, 邱嘉民, 等. 重型颅脑损伤并低钠血症 164 例临床分析[J]. 医师进修杂志, 2005, 28: 6—8.
- [50] 漆松涛, 张晓峰, 潘军, 等. 脑外伤后尿崩症 25 例临床分析[J]. 广东医学, 2006, 27: 1487—1489.
- [51] 卞俊宇. 脑外伤后迟发性尿崩症 1 例报告[J]. 山东医药, 2005, 45: 21.
- [52] 梁宇迪, 邓景阳, 吴立平. 外伤性原发性脑室内出血临床分析[J]. 广东医学, 2007, 28: 94—95.
- [53] 曹元江, 段敏, 冯军, 等. 外伤性迟发性大脑半球间硬膜下血肿 8 例[J]. 医师进修杂志, 2005, 28: 53.
- [54] 刘卫, 牟翔, 王冰水. 脑外伤后帕金森综合征的评估[J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21: 1031—1032.
- [55] 杨宜洲, 刘万明, 钟宝. 脑外伤致帕金森综合征一例[J]. 中华神经外科杂志, 2005, 21: 62.
- [56] 王君宇, 杨治权, 刘劲芳, 等. 儿童重度脑外伤后缄默症[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22: 555—556.
- [57] 曹威, 魏海燕, 刘小林. 脑外伤后出现外地口音综合征并癔症样发作一例[J]. 中华精神科杂志, 2005, 38: 145.
- [58] 刘仍利, 王俊兴, 李则群, 等. 额颞叶脑挫伤后食欲异常三例[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22: 407.
- [59] 刘仍利, 李则群, 王俊兴. 脑外伤致“美食者综合症”二例报告[J]. 中华神经外科杂志, 2006, 22: 680.
- [60] 曹乐胜, 聂郁林, 蒋争鸣, 等. 188 例颅脑外伤患者死亡原因分析[J]. 现代预防医学, 2006, 33: 1032—1034.
- [61] 刘建雄, 毛伯镛. 影响小儿重型颅脑损伤预后的危险因素分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2005, 26: 14—16.
- [62] 万青, 崔益钿, 宋洋, 等. 血糖升高对重型颅脑损伤患者预后的影响[J]. 山东医药, 2006, 46: 41.
- [63] 罗鉴亮, 支兴刚. 脑外伤急性期高血糖的临床意义[J]. 中华创伤杂志, 2005, 21: 217—218.
- [64] 施辉, 杨俊, 周辉, 等. 8-表前列腺素 F-2 α 在急性脑外伤病情和预后评估中的价值[J]. 临床检验杂志, 2005, 23: 435—437.
- [65] 杨洪菊, 曾伟, 宁蕾, 等. GCS 曲线图用于颅脑外伤病人病情判断的研究[J]. 中华护理杂志, 2005, 40: 767—769.
- [66] 张皓, 张小年, 张通. 年龄对创伤性颅脑损伤患者长期预后的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12: 332—333.
- [67] 张小年, 张皓, 芦海涛, 等. 创伤性颅脑损伤后并发癫痫患者的长期预后研究[J]. 中国康复理论与实践, 2005, 11: 733—734.
- [68] 张小年, 张皓, 山磊, 等. 不同病程创伤性颅脑损伤患者运动功能康复效果的回顾性分析[J]. 中国康复医学杂志, 2006, 21: 902—904.
- [69] 王建莉, 金国良, 俞学斌, 等. 分类和回归树分析预测闭合性重型颅脑损伤预后的研究[J]. 中华创伤杂志, 2007, 23: 167—170.
- [70] 薛富波, 王玉琨, 徐勇勇. 基于国际疾病分类编码的综合创伤评分方法研究及其在颅脑外伤患者中的应用效果评价[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22: 337—340.
- [71] 曹卫国, 李扬彬, 刘克, 等. 氢质子磁共振波谱对创伤性脑损伤的分析[J]. 影像诊断与介入放射学, 2006, 15: 3—5.
- [72] 陈辉, 蒙衡, 卢祖洵. 武汉市儿童脑外伤患者家庭负担的前瞻性研究[J]. 中华流行病学杂志, 2006, 27: 307—310.

(收稿日期: 2007-07-28)