

颅脑创伤基础与临床研究十年回顾

只达石 张国斌 闫华

【关键词】 颅脑损伤； 综述

DOI:10.3969/j.issn.1672-6731.2010.01.011

针对颅脑创伤(TBI)救治的基础与临床研究,始终是近年来学术界关注的重点。虽然,在21世纪的最初10年该领域未能出现里程碑式的突破性进展,但在与其相关的诸多领域内,医学工作者仍然取得了可喜的进步。本文将对此进行简要回顾、总结、展望。

与颅脑创伤相关的基础医学研究进展

一、分子生物学研究

本世纪初,有关中枢神经再生的分子生物学研究的重要发现之一,即Nogo基因克隆。髓鞘表达的Nogo蛋白可能是中枢神经轴突再生失败的主要原因。中枢神经髓鞘被认为是成年哺乳动物中枢神经系统损伤后轴突不能再生的关键性抑制因素。自从被克隆后,Nogo分子作为中枢神经系统再生最重要的髓鞘相关抑制分子受到广泛关注。2001年,Nogo分子胞外段Nogo-66受体(NgR)被克隆后,分布于少突胶质细胞的Nogo-A和分布于神经元的NgR相互作用成为中枢神经髓鞘抑制轴突再生的重要机制。有意义的是,随后的研究表明3种主要髓鞘相关抑制分子Nogo-A、髓磷脂相关糖蛋白(MAG)和少突胶质细胞髓磷脂糖蛋白(OMgp)均可通过与NgR结合而抑制轴突生长,即NgR为这3种抑制分子的共同受体。作为它们下游信号转导通路的汇聚点,NgR很可能在轴突生长中发挥关键性的调控作用。Nogo-66对神经干细胞分化形成的神经元有神经突生长抑制作用,可以通过RNA干扰技术使神

经干细胞NgR基因表达沉默,并阻断Nogo-66抑制神经突生长的作用。中国科学院戴建武课题组经研究发现:中枢髓鞘蛋白抑制因子除了具有已知的抑制神经元轴突再生功能进而在调节神经干细胞分化过程中起重要作用外,还具有较强的胶质细胞诱导作用^[1]。其中Nogo-A的再生活性片段Nogo-66具有明显的诱导神经干细胞向胶质细胞分化的作用,同时也抑制向神经元的分化。Nogo-66的胶质分化诱导作用通过NgR介导,诱导信号传递至细胞内激活哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和信号传导与转录激活因子3(STAT3)磷酸化,Nogo-66可促进mTOR和STAT3形成复合物,STAT3转导至细胞核启动胶质细胞分化。另外,他们还发现,嗅鞘细胞虽具有促进神经干细胞增殖作用,但也抑制神经干细胞向神经元分化,即通过调节特定信号通路促进神经干细胞增殖并抑制神经元分化。伴随着后基因组时代的到来,将蛋白质组学技术应用于针对颅脑创伤的研究领域即具有了开创性工作的崭新意义。通常判断颅脑创伤病情严重程度和预后评价多依赖于CT、MRI、SPECT等神经影像学技术和Glasgow昏迷评分(GCS),以及颅内压、脑组织温度和氧分压等临床指征,但上述方法无法了解颅脑创伤发生、发展过程中涉及的主要分子事件和病理生理学演进机制,而这些正是判断病情和实现临床规范化治疗的基础。蛋白质组学从识别、鉴定及评价蛋白质功能等方面入手,利用整体思维方式,结合临床病史资料,为客观地制订临床诊断标准,合理判断患者预后及规范临床治疗提供了可能^[2]。

二、病理生理学研究

通过对创伤所致神经组织损伤机制的研究,目前认为,神经损伤分为原发性损伤和继发性损伤,前者指在暴力实施的瞬间发生的损伤,为创伤对神经元直接作用的结果,是医务工作者难以控制的;

基金项目:国家973计划子项目(项目编号:2005CB522604);国家自然科学基金资助项目(项目编号:30672160);天津市“211”“重中之重”学科建设专项基金资助项目(项目编号:05YFGDSF02500);天津市科技支撑计划项目(项目编号:08ZCGYSF01600)

作者单位:300060 天津市环湖医院,天津市神经外科研究所
通信作者:只达石(Email:cntjzgb@sohu.com)

继发性损伤则指创伤后数小时、数天或更长时间发生的神经元损伤,系由多种因素综合所致,其既可导致神经元死亡也可在治疗过程中被修复。具体机制主要与以下因素有关^[3,4]:(1)氧自由基。(2)神经递质受体表达水平的变化。(3)细胞因子。(4)钙蛋白酶(calpain)的激活。神经细胞骨架是维持轴突正常形态、结构及功能的重要亚细胞结构,细胞内蛋白酶的过度激活是脑细胞对各种物理或化学刺激产生的应答反应。创伤或缺血性应激均会引起损伤处突触大量释放谷氨酰胺,导致谷氨酰胺相关受体和电压依赖性钙离子通道过度激活,钙离子大量内流引起钙超载而激活钙蛋白酶,继而分解参与构成细胞骨架的蛋白,使轴突快速运输系统中断,引起轴突肿胀,发生延迟性轴突断裂,破坏细胞间的传递,最终引起神经元死亡。(5)细胞凋亡。与半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(caspases)家族的激活有关。

颅脑创伤后颅内血管功能紊乱,以往的研究多考虑是由血管内皮细胞和(或)平滑肌细胞结构功能发生改变所引起。Ueda等^[5]提出,分布于颅内血管周围的神经网络在颅脑创伤发生时可能同样受到损伤,引起其所支配的血管功能紊乱。为此,他们对大鼠进行加速冲击致伤,于伤后6h、24h及7d对基底动脉进行蛋白基因产物9.5(PGP 9.5)、5-羟色胺及荧光绿检测,其结果证实了颅内血管周围的神经网络同时受伤的设想,为研究颅脑创伤后的血管功能紊乱提出了新的研究方向。颅脑创伤时的脑微血管改变与微循环障碍,进而导致继发性脑缺血和脑代谢紊乱,从而加重脑水肿。P-选择素(P-selectin)为黏附分子选择素家族的主要成员,为一种存在于血小板 α 颗粒和血管内皮细胞Weibel-Palade小体的颗粒膜蛋白,当内皮细胞或血小板受到刺激时,P-选择素迅速表达于细胞表面,在缺血性脑损伤、血栓形成和炎性反应中起重要作用。张荣军等^[6]通过动物实验研究证实,颅脑创伤后P-选择素表达水平升高,中性粒细胞在脑组织浸润加剧,其时程和空间分布与颅脑创伤后继发性损伤的发生时间相吻合。提示:P-选择素表达水平的升高可能参与了颅脑创伤后的继发性脑损伤。

三、颅脑创伤对内分泌代谢的影响

颅脑创伤后的并发症垂体功能低下逐渐受到临床关注^[7],Herrmann等^[8]对重型颅脑创伤患者激素水平进行的流行病学调查证实,此类患者多种激素水平不足发生率极高,为此提出激素治疗应该作

为重型颅脑创伤患者常规治疗的建议。尽管对成年人的研究发现,颅脑创伤后垂体功能低下已经备受瞩目^[9],但是,对于儿童或青少年的相关研究较少。Acerini等^[10]对部分儿童颅脑创伤患者临床资料的分析显示,伤后以生长激素、促性腺激素分泌缺乏常见,但未涉及相关发病率、自然病史、激素替代治疗等内容,他建议进行相关问题的前瞻性临床研究。Einaudi等^[11]对两组儿科病例的研究,也得出类似结论。鉴于上述研究结论,Casanueva等^[12]进一步提出了值得关注和探索的方向:颅脑创伤后导致的垂体功能减退可使患者已有的生理、认知和社会心理损害进一步加重并影响疾病的康复,早期诊断、及时治疗可阻止由于垂体前叶激素缺乏而引起的一系列慢性疾病。目前,国外已鼓励内分泌科医师参与伤后并发症的诊断与治疗,以减少后期病死率,提高患者生命质量。然而,我国对颅脑创伤患者的常规处理措施尚未将神经内分泌功能评价纳入必须项目之列。何敏慧等^[13]通过对近期发表的相关文献进行总结后,呼吁有必要进行颅脑创伤后垂体功能的评价,建议所有患者均应常规行神经内分泌功能检测和评价,测定的激素包括皮质醇、甲状腺激素、催乳素、性激素和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)。多数激素缺乏可以通过实验室检测被发现,但是皮质醇和胰岛素样生长因子基础分泌值正常并不能排除促肾上腺皮质激素和生长激素刺激试验异常的可能。因此,对高度疑似患者应行刺激试验,胰岛素耐量试验(ITT)为明确诊断的金标准,对有癫痫发作史或心脏病史者可采用精氨酸加生长激素释放激素试验来评价生长激素轴的功能,利用24肽促皮质激素(SST)试验进一步估计促肾上腺皮质激素轴的功能。同时呼吁内分泌科医师参与对创伤后垂体功能的评价,以便早期诊断、及时治疗,降低创伤后期病死率,有助于患者康复,并提高其生活质量^[14]。

四、与神经系统损伤相关的生化指标检测

有多种因素可以影响疾病的进展,诸如创伤本身、缺血缺氧、再灌注损伤、早期及继发性免疫炎症反应等,并可作为应激原使机体产生应激反应。因此,尽早进行实验室检测并以此为依据施行有效的靶向治疗,是推动颅脑创伤临床治疗发展较为可行的途径。

1. 激素 创伤可导致下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴功能障碍,由于机体的有效调节代偿机制而不致

发生严重的电解质紊乱,伤情越严重,机体调节代偿功能越差。创伤后,抗利尿激素(ADH)、皮质醇(cortisol)、心钠素(ANP)等激素由于应激反应而出现异常,其中以血清抗利尿激素和皮质醇水平升高最为显著,而血清心钠素水平显著降低;随着病情的进展,血清抗利尿激素和皮质醇水平明显高于伤后早期,血清心钠素水平明显低于伤后早期。性腺轴是创伤后机体的另一条重要应激途径。颅脑创伤后体内雌、孕激素的神经保护作用逐渐为人们所认识,动物实验发现,受重力打击的雄性大鼠自然存活率为雌性的 2/3,雌性大鼠存活率高的原因与体内雌、孕激素分泌水平有关。性激素水平的变化可以反映颅脑创伤的程度,性激素水平与 Glasgow 昏迷评分呈线性相关,且随着伤情的演变同步变化。因此,可以认为这是一项反映损伤程度的敏感指标,对于早期准确判断伤情具有重要意义。临床研究业已证实,急性期颅脑创伤患者血清泌乳素、促卵泡生成素分泌水平明显升高,甲状腺素水平降低,损伤愈严重,上述病理改变愈明显。

2. 应激蛋白 一般于严重创伤后 30 min 即可在患者血清中检出热休克蛋白 72(hsp72),而且其血清水平与生存率相关^[15]。Hsp70 具有提高神经元对原应激原耐受性的作用。陈峻严等^[16]首次在国内报告颅脑创伤后神经元高表达 hsp70,提示此为一种神经元保护性机制。对神经元线粒体的研究是热点,hsp60 是线粒体中的主要热休克蛋白,具有维持内环境稳定之功能,且已经脑缺血模型实验所证实。Lai 等^[17]对严重颅脑创伤患儿脑脊液中 hsp60 蛋白变化进行临床观察发现,hsp60 水平的升高可反映伤后早期线粒体应激或损害的严重程度。分子伴侣辅因子和 Bcl-2 家族成员 Bag-1 可能参与了对人颅脑创伤后应激反应的诱导和调控。低氧应激肽为新发现的特殊应激蛋白,是神经内分泌免疫调控应激反应的物质基础。经相关性分析显示,严重创伤后人体血清低氧应激肽表达水平和皮质醇水平呈显著正相关,推测:损伤引起下丘脑垂体肾上腺皮质激素分泌水平升高,肾上腺皮质功能增强,分泌大量的皮质醇,使机体抵抗能力提高,可能是机体的一种保护性机制。而低氧应激肽高表达可能与皮质醇大量分泌有关,但是否与皮质醇分泌引起的低氧应激肽合成代谢增加有关,尚待进一步研究加以证实。

3. 免疫功能 重型颅脑创伤患者的非特异性免

疫功能对炎症反应程度及预后有着重要影响。以下两项因素对判断预后具有十分重要的临床意义:一项是外周血单核细胞表面人白细胞 DR 抗原(HLA-DR)的表达水平;另一项是血清调理素对中性粒细胞吞噬异物的调节能力。因此,通过分析严重颅脑创伤后不同时期免疫功能的变化,结合伤后早期 Glasgow 昏迷评分,有助于判断预后。

4. 神经系统损伤标志 神经系统损伤标志不仅有助于评价伤情、判断预后,亦可解决诸如医疗保险、伤情司法鉴定等社会问题。S100B 蛋白为一有前途的评价创伤严重程度的生物学标志物,通过免疫学方法检测血清 S100B 蛋白水平,并与损伤程度、临床过程、生存率、疗效等进行相关性研究,可反映损伤程度及疗效评价^[18]。Watt 等^[19]研究证实,S100B 蛋白表达水平不仅能够反映患者损伤程度,还能够了解患者认知损害程度。Kleindienst 和 Ross Bullock^[20]指出:S100B 蛋白可减少神经元损害和(或)对创伤后修复起作用。由此推测,S100B 蛋白并非如以往文献所述是评价伤情的负性决定因子,可能具有潜在的治疗价值。尽管,许多学者将血清 S100B 蛋白作为损伤标志物,但亦有不同见解:颅脑创伤同样也可导致血清 S100B 水平轻度升高,但伤后 1~3 d 可迅速降低^[21]。这无疑使我们通过血清 S100B 蛋白水平判断损伤程度更加客观,Mussack 等^[22]的研究也得出相似的结论。Bazarian 等^[23]的动物实验证实,轻型颅脑创伤早期以血清 S100B 蛋白作为生物学标志物,其敏感性及其特异性均欠佳,故以此作为预测伤后 3 个月病情变化的标志物不妥。Netto 等^[24]通过大鼠禁食实验发现,禁食大鼠血清 S100B 蛋白水平显著升高,但在脑脊液中未观察到相同的改变;他们认为这可能与脑外的脂肪细胞功能有关。提示,以 S100B 蛋白作为损伤标志物时应该注意此种情况。对重型颅脑创伤患者血清胶质纤维酸性蛋白(GFAP)进行连续检测可以发现,伤后早期血清胶质纤维酸性蛋白峰值水平与患者 1 年后的 Glasgow 预后评分(GOS)相关,而且单纯颅脑创伤与多发伤患者之间的峰值水平差异无统计学意义,由此可以认为,重型颅脑创伤患者伤后首日血清胶质纤维酸性蛋白水平升高与预后有关^[25]。从该项实验结果可以看出,当以胶质纤维酸性蛋白作为神经损伤标志物时,初步解决了 S100B 蛋白特异性较差的问题,具有较好的应用前景。自基因敲除技术问世以来,其精确的可控制性使我们

对单一基因可能的作用有了更深入的了解。胶质纤维酸性蛋白作为神经损伤标志物,已经得到多项研究的证实,但该蛋白的具体作用机制尚未明确。Otani 等^[26]对 *GFAP* 基因敲除大鼠进行研究发现,胶质纤维酸性蛋白对维持损伤后海马锥体神经元结构与功能完整具有重要作用。

与颅脑创伤相关的临床医学研究进展

一、流行病学资料

从全身各部位创伤发生率来看,在临床上,颅脑创伤仍然是仅次于四肢骨折的最为常见的外伤类型,且为青壮年人群的首要致死原因。近年的流行病学调查资料显示,发达国家交通伤性颅脑创伤发生率呈下降趋势;我国虽然总的病例数并未减少,但道路交通伤发生率也已逐步得到控制,而摔伤所占比例日趋上升,说明法律、法规等政策的制订已经对颅脑创伤的发生产生了积极的影响^[27]。

二、临床监测技术

在发达国家的颅脑创伤救治中心,颅内压监测技术为临床常规评价指标,近年在我国部分神经外科中心也已应用该项监测技术指导临床治疗。脑氧监测技术目前仅在少数发达国家的颅脑创伤中心应用,尚未普及。有关脑血流量监测方法众多,直接监测方法包括清除法如¹³³Xe清除、Xe-CT等和侵入法如近红外光谱技术、激光多普勒血流测量等;而间接监测方法有颈静脉氧饱和度、经颅多普勒超声、正电子发射断层显像(PET)、单光子发射型计算机断层摄影(SPECT)等^[28]。脑内微透析技术可连续监测重型颅脑创伤患者脑组织内葡萄糖、乳酸、丙酮酸、谷氨酸等代谢物质的变化,有助于深入了解伤后继发性脑损伤的发病机制,从而及时采取有效治疗措施^[29]。

三、影像学技术的发展对临床研究和基础研究的推动

功能磁共振成像对弥漫性颅脑创伤(DBI)的诊断提供了极大的帮助。随着磁共振波谱(MRS)、磁化传递成像(MTI)、扩散加权成像(DWI)等新型成像系统的临床应用,使弥漫性颅脑创伤的诊断率显著提高^[30]。DWI主要反映水分子的布朗运动及细胞内外水分子跨越细胞膜的转移运动,其成像时间短,近年来临床上主要用于急性脑缺血的早期诊断。对大鼠弥漫性颅脑创伤模型的研究发现^[31],DWI可于伤后2h即发现病灶,比高分辨力MRI更

早显示病灶的信号改变,而且通过软件处理形成的表观扩散系数(ADC)图可定量测量病灶的ADC值,对弥漫性颅脑创伤早期诊断极具临床价值。移动式床旁CT对环境无特殊要求,就仪器本身而言优点很多:占地面积小、可剪性强、重量轻;而且机架和扫描床均装有轮子,可运送患者至所需要的任何地方;耗电量约3kJ/s,仅为常规螺旋CT的1/10,电网无需增容,不需要专门配电;对工作环境要求低,使用普通照明电源,无需稳压电源。它以清晰的图像、优异的性能而更具实用性,不仅给医师和护士带来方便,也给患者带来更高的安全性,工作效率高,具有良好的发展前景。其不足之处是对X射线的防护设施尚未达到常规CT室的防护标准。

四、治疗学方面的进展

1. 处于基础研究阶段或有希望进入临床治疗阶段的研究进展 (1)神经递质拮抗剂:颅脑创伤后乙酰胆碱、单胺类化合物、兴奋性氨基酸等递质及其受体系统的改变可通过影响脑血流量、脑组织代谢等引起脑缺血、脑水肿,也可直接损伤神经元和神经胶质细胞。故而,若伤后早期阻断或调节神经递质和受体的异常变化,可能会有一定的治疗效果。(2)神经递质抑制剂:已有研究证明,钙蛋白酶抑制剂对多种缺血性和颅脑创伤动物模型具有神经保护作用。对颅脑创伤大鼠模型观察显示,钙蛋白酶的蛋白水解作用于损伤后数分钟即被启动,作用高峰可持续数小时甚至数天^[32]。在生理条件下,钙蛋白酶抑制剂主要作为无活性的酶原形式存在,唯有在病理条件下才会被激活,因此推测,抑制钙蛋白酶活性不会产生任何不良反应。但另一方面,由于谷氨酰胺受体为中枢神经系统的重要神经递质,故其抑制剂可能会产生较为复杂的不良反应。有文献报道,化学结构经过优化的药物型钙蛋白酶抑制剂(IDN-6556)可抑制肝病模型细胞凋亡,目前正作为抗肝细胞凋亡药物进行Ⅱ期临床试验^[33]。另一种caspases抑制剂(IDN-5370)则对皮质和突触神经元具有保护作用,能够防止其发生凋亡;而且可缩小心肌缺血-再灌注大鼠模型心肌损伤面积(>50%)^[34]。此外,创伤后应用环氧化酶抑制剂还可以改善脑代谢、局部脑血流量及促进神经功能恢复;静脉注射血管内皮细胞抗体可以减少由于脑组织周围血管内皮细胞表达水平显著升高而引起的多核白细胞在损伤区域的聚集,减轻局部脑水肿。(3)离子通道阻滞剂:颅脑创伤后钙离子超载在继

发性脑损伤中的发生与发展过程中起重要作用,应用钙拮抗剂可降低实验性脑损伤动物模型脑含水量,起到神经保护作用。而镁离子则可以阻断 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体相关离子通道,伤后予以镁盐治疗可以促进运动和认知功能的恢复,减轻局部脑水肿,高浓度镁盐还可以抑制脂质过氧化反应。另外,钠离子、钾离子等也在颅脑创伤的病理过程中扮演重要角色^[35]。(4)脂质过氧化反应:由活性氧簇引起,参与颅脑创伤的病理生理反应。作为迄今为止唯一被批准用于阻止脂质过氧化反应的药物,依达拉奉已被证实急性缺血性卒中的病理过程中发挥氧自由基清除剂作用,起到神经保护作用;电子自旋共振技术证实,其对参与脂质过氧化反应的烷氧基具有良好的清除作用,但作用机制至今未明^[36]。(5)雌激素:实验研究证实,雌激素和黄体酮在脑缺血和创伤中有一定神经保护作用^[37]。虽然,尚不能确定雌激素通过何种机制发挥脑保护作用,但可以肯定这些激素通过作用于不同的病理过程而产生脑保护作用。例如雌激素与黄体酮联合应用可能是治疗脑损伤的有效方法。(6)促红细胞生成素:在蛛网膜下隙出血、脑出血、颅脑创伤和脊髓损伤动物模型中,促红细胞生成素能够改善神经功能障碍。鉴于促红细胞生成素的良好治疗前景,德国已经启动了一项大样本多中心 II 期和 III 期临床试验^[38]。(7)神经营养因子:据认为,有多种神经营养因子具有促进神经再生作用。例如,神经生长因子、碱性纤维母细胞生长因子、脑源性神经营养因子等均具有促进神经再生的作用,目前这些因子已用于颅脑创伤的救治研究。由于大多数神经营养因子均属于肽类,难以通过血-脑屏障,故无法发挥确切的神经保护作用。(8)神经干细胞与组织修复:以颅脑创伤为代表的脑损伤的病理变化主要是组织结构缺失、内环境改变、神经元破坏及功能丧失等,而神经元损伤或缺失是其核心环节。因此,基于干细胞修复或替代治疗策略已成为神经科学研究领域的热点课题。由于干细胞具有分化潜能,而且还可能具备穿越血-脑屏障向损伤灶趋化的能力,因此,近年一直是颅脑创伤治疗应用所关注的焦点。由于自体神经干细胞来源困难,而骨髓间充质干细胞被证实除了具有干细胞共有的特性外,还可分化为神经元样细胞,具有损伤灶趋化性。成功的细胞替代治疗不仅需要合适的细胞系,而且尚需要对干细胞产生影响的周围结构成分,包括神经

细胞、基质细胞和细胞外基质等脑内微环境亦至关重要。因此,目前越来越关注脑内微环境在移植研究中的作用,主要研究思路是通过减轻干细胞生长的抑制因素,并增强有利因素来创造适宜的内环境。环孢素 A 对移植的人神经干细胞存活和分化的影响已经免疫组织化学染色所证实,非免疫抑制大鼠干细胞存活减少,而且短期免疫抑制对移植干细胞表型无明显影响^[39]。针对大鼠冷损伤脑皮质区移植用 Brdu 标记的神经干细胞的相关研究显示,在缺血半暗带区标记阳性的细胞中约 0.50% 的细胞存在两个核,一个是标记的,另一个是未标记的,从而提出:脑损伤后缺血半暗带区移植的干细胞也存在细胞融合的可能^[40]。干细胞作为一种新的具有应用前景的治疗手段,值得我们继续发掘。但随着对其认识的深入,近年来学术界提出肿瘤细胞可能来源于干细胞的理论,使得干细胞移植治疗的生物安全性受到广泛关注,因此必须对移植细胞进行生长、分化等安全性监控方面的研究^[41]。细胞和组织移植将是颅脑创伤后神经修复再生研究的方向之一,采用示踪技术已经可以监视神经干细胞在脑内的迁徙过程,但是由于干细胞定向诱导分化技术、安全性、有效性等许多关键问题尚未解决,故目前神经干细胞或胚胎干细胞用于临床治疗的时机尚不成熟。(9)基因治疗:是采用转基因技术将具有生物学相关性的遗传物质(编码一定基因的 DNA 片段)导入神经细胞,并使之表达从而治疗疾病的方法。基因治疗颅脑创伤具有广阔的发展前景,并已在实验研究中取得可喜进展。急性颅脑创伤后血-脑屏障开放为基因转移提供了一个可治疗的窗口,与此同时,此类脑损伤并非基因缺陷性疾病,无需永久性基因转移,使得中枢神经系统损伤的基因治疗相对简单^[42]。取得基因治疗的关键内容,是必须通过正确的途径将治疗基因转染至合适的组织中,如缺血半暗带区、血管内皮细胞。目前,以腺病毒为载体将 Glut-1 葡萄糖载体基因转染至损伤的神经细胞,发现 Glut-1 葡萄糖载体表达水平较对照组增加 1 倍,并能够通过显著降低 ATP 浓度、细胞质钙离子浓度等机制减少神经细胞坏死^[43]。通过基因治疗可调节兴奋性氨基酸的毒性作用,减轻钙超载,降低炎症反应,并增加热休克蛋白、抗凋亡基因及血管活性因子表达水平,而发挥神经保护作用。大多数大脑中动脉阻塞模型研究显示,基因治疗可显著缩小梗死灶面积^[44]。但此类研究的不足之处在

于,需在缺血之前将病毒载体导入细胞,并在基因转染过程中将基因注射至缺血半暗带区。尽管基因治疗技术迅速发展,但目前仍有许多亟待解决的问题,如研究更安全、更高效的载体,以提高载体转染率等^[45]。

2. 临床治疗领域的进展 (1) 救治理念的发展: 近年由相关学科逐步引入的先进理念将会对本专业的发展提供有益的帮助。例如“损伤控制性外科(damage control surgery)”,它既不同于常规外科治疗,亦不同于一般的急诊外科,是一将复杂外科问题应急分期解决的理念;亦是近年愈来愈受到国内创伤专业人员所尊崇、极富临床价值的外科原则。其宗旨是采用简便可行、有效且损伤较小的急救手术处理致命性创伤;也是进一步复苏和计划分期手术处理非致命性创伤的处理模式。其目的是:救命、保存功能、控制污染、避免生理潜能进行性耗竭,为计划确定性手术赢得时机^[46]。(2) 救治体系的建立及治疗的规范化:继 2000 年修订发布了《重型颅脑创伤救治指南》(简称指南)之后,2007 年美国权威颅脑创伤研究机构再次发布了经重新修订的第 3 版指南,与第 2 版相比,第 3 版是经医学专家和统计学专家共同努力的结果,其研究思路严格遵循循证医学的要求,在内容上,增加了预防性低温治疗、脑氧代谢监测及其阈值、预防感染、预防深静脉血栓等内容^[47]。其中,强调脑组织氧合状态监测,若颈静脉血氧饱和度($S_{jv}O_2$) $\leq 50\%$ 或脑组织氧分压($P_{br}O_2$) ≤ 15 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)时,应及时予以纠正;由于第 2 版脑灌注压(CPP)要求的状态有导致急性呼吸窘迫综合征(ARDS)的风险,故在第 3 版中脑灌注压的临界值从原来的 > 70 mm Hg 修订为 $50 \sim 70$ mm Hg。此外,参考包括脑血流量、脑氧代谢、脑代谢等监测参数有助于对脑灌注压的判断和处理^[47]。(3) 临床药物治疗领域:迄今为止,鲜有多中心随机双盲对照临床试验证实某种药物可以有效遏止继发性脑损伤而提供神经保护作用。我国学者在专业学会的支持和指导下,初步提出了颅脑创伤患者药物治疗的专家指导意见^[48]。①超大剂量激素、镁制剂和超大剂量白蛋白有增加急性期患者病死率的风险,应尽量避免使用。②钙拮抗剂、谷氨酸受体阻断剂、氧自由基清除剂、缓激肽拮抗剂和线粒体功能保护剂治疗急性期患者无效,不推荐临床应用。③多种肽类脑神经营养药物尚缺乏 I 级循证医学证据,建议慎用。④尽管 ATP、

辅酶 A、维生素 B₆和维生素 C 治疗急性期患者也缺乏 I 级循证医学证据,但经过长期临床实践证明其无毒副作用、价格便宜、药理作用明确,推荐使用。另外,鉴于国际多中心随机对照临床试验设计存在的诸多不合理性,如药物剂量明显超过我国的实际应用剂量,因此我们认为,应该结合患者的实际情况,依据中国《药典》,合理选择神经保护药物。糖皮质激素类药物对颅脑创伤的治疗作用一直存在争议,由于其具有恢复血-脑屏障结构和功能,减少血管通透性,并在保护神经细胞和恢复神经功能等方面具有良好的作用,曾被广泛用于颅脑创伤的治疗。但近年研究表明,虽然创伤后糖皮质激素有一定的神经保护作用,但它同时也可抑制内源性神经干细胞增殖,从而导致神经前体细胞和神经细胞凋亡,对创伤后神经保护和修复产生不良影响;同时即使大剂量应用糖皮质激素,也不能改善患者预后,且可能诱发上消化道出血并发症^[3]。目前,大多数学者不主张采用大剂量激素治疗重型颅脑创伤患者,甚至不提倡使用激素;但不能据此全面否定其他品种、剂量或使用方式的糖皮质激素治疗。例如,对于并发急性呼吸窘迫综合征、颅内感染的中至重型颅脑创伤患者,糖皮质激素是必要甚至必须的治疗手段;当然在应用过程中应注意糖皮质激素的不良反应及所导致的并发症。创伤后过高或过低的糖皮质激素水平均与患者预后不良有关,对于血清糖皮质激素水平低于正常值者应予以替代治疗,避免发生因肾上腺皮质功能不足造成的危害,但怎样补充,尚需进一步循证医学证据的支持^[49]。甲泼尼龙、地塞米松及其他糖皮质激素治疗创伤性应激反应的作用机制有所不同,有可能导致它们对凝血机制的影响亦不同,这是否会影响到伤后糖皮质激素治疗方案,有待进一步研究。(4) 低温治疗:2007 年,在 *J Neurotrauma* 刊出了美国第 3 版《重型颅脑创伤救治指南》,首次报告应用低温治疗重型颅脑创伤的临床研究,并且获得 Meta 分析的初步结论。目前,对于低温治疗的认识被阐述为:虽不是重型颅脑创伤的标准治疗方案,但可作为控制难治性颅内高压的方法之一,迄今尚无充分的证据支持低温治疗能够使神经功能预后明显改善的结论。但仍有多数学者认为:如果治疗适应证、时机和疗程选择恰当,且复温过程平稳而缓慢、并发症处理及时,仍然可以取得良好的治疗效果^[50,51]。目前,临床上常用的降温方法为冬眠镇静药物辅助下的冰

帽、冰毯体表降温,虽能够达到一定的降温效果,但达到治疗温度所需的时间长,体表冷热不均匀易导致寒战,而寒战可导致体温升高,难以控制复温速度和复温中的病情反跳等,影响疗效;肥胖患者采用体表降温有时很难达到目标温度。21 世纪后出现的血管内热交换降温方法为革命性的降(升)温技术,它克服了既往诱导性降温治疗方法的缺点,具有表面降温方法无法比拟的优势。这种血管内降温技术通过机电一体化实现,能够根据设置的目标温度和温度改变的速率,自动维持、控制温度,具有降温速度快、既定温度维持准确、波动性小,以及复温速度容易控制等特点。由于导管置入后可自动按照程序执行降(升)温过程,因此可明显减轻医护人员的工作强度,被认为是有效防止和控制神经外科 ICU 患者体温的理想方法,而且不增加与导管置入相关的并发症,在神经外科的应用有着诱人的前景^[52]。(5) 外科手术治疗:近 10 年来,颅脑创伤的外科手术治疗并无明显的突破性进展,但对手术治疗方式进行全面分析和总结并最终上升为学科的专业性指导文件,应被视为巨大的进步。来自美国颅脑创伤基金会(BTF)的学者们根据循证医学的观点与方法,总结出颅脑创伤外科手术的适应证、手术时机、手术方法等,于 2006 年发布了《颅脑创伤的外科治疗》^[53],但同时也指出了研究资料中存在的不足,并提出了今后的研究方向,以及基于当前资料的慎重的指导性建议。例如,对于体积较大的病灶($> 50 \text{ cm}^3$)且无明显禁忌证者,应采取手术治疗;体积较小的病灶($< 25 \text{ cm}^3$)通常不予手术治疗。然而,对于介于大与小之间的病灶,需根据 CT 所显示的脑中线移位、脑池形态和 Glasgow 昏迷评分,决定是否施行手术治疗。指南仍然按照传统的分类方法对创伤进行分类,为规范化、系统化、高效率治疗提供了有力的支持。该文献的撰写模式有所突破,不仅分别阐述了不同亚型创伤的手术指导要点,而且详细地阐述了指南的总结过程,对我国的专业学会在制订相应的指导性文件时具有重要参考作用^[54]。(6) 针对创伤本身及手术后并发症的研究:这也是备受关注的內容。目前,对于处理创伤后凝血、纤溶功能异常的具体干预方法和干预时间,尚无统一结论。研究表明,抗凝血酶治疗后,外伤引起的高凝状态有快速正常化的趋势^[55]。其结论认为,抗凝血酶治疗对重型颅脑创伤患者的高凝状态可略有缓解,大剂量凝血因子 VIIa(FVIIa)可诱发

所有存在组织因子暴露和有效血小板数量极低患者凝血酶增加,75% 患者接受 FVIIa 治疗后止血功能明显改善^[56],说明 FVIIa 对治疗外伤性凝血功能紊乱有效。虽然, FVIIa 并非治疗外科出血、脑外伤及败血症的专用药物,但它对控制危及患者生命的凝血功能紊乱有效,因此,在颅脑创伤的救治过程中不可或缺。血小板是构成稳定血凝块的必须成分,也是 FVIIa 诱导凝血的必要组成成分, Dutton 等^[57]的研究数据显示,外伤后 FVIIa 可快速纠正患者的凝血功能紊乱。近年研究还发现,脑室-腹腔分流术后感染率为 2% ~ 11%,葡萄球菌是分流术后感染的主要致病菌,其中以表皮葡萄球菌最常见(43% ~ 48%),金黄色葡萄球菌其次(20% ~ 37.30%)^[58]。Schreffler 等^[59]曾经对不同的治疗方法进行决策分析,发现拔除感染的分流管并实施脑室外引流的方法效果最佳,而单独使用抗生素效果较差。(7) 康复治疗:越来越受到神经外科专家的青睐。然而,在发展中国家,特别是基层医院对此认识不足,往往重手术和药物治疗而轻康复,有必要开展更多的临床研究,积极宣传康复治疗的重要意义^[60]。以往认为,脑组织一旦损伤即不能再生。Kleim 等^[61]对缺血性卒中大鼠模型进行技巧性训练,在能够达到修正皮质运动区时,在皮质表面代表(相当于人类的)腕与手指的区域切取一块脑组织,经电子显微镜下观察可发现,训练有素的动物皮质的变化集中表现在腕和手指的皮质运动区,其每一神经元的突触数量均较未训练大鼠多;事实证明脑功能是可塑的。物理学疗法(PT)在治疗脑卒中方面业已取得成效,证实可塑理论是成立的,经过近 10 年的总结发现,运动控制是以指向性行为为目标而组织的,训练应以功能性动作为目的,或者训练需要导向性,集中在重要的和需要的功能上^[62]。(8) 唤醒治疗:对于持续性植物状态(PVS)及微意识状态(MCS)患者的唤醒治疗方法有多种,电刺激治疗可开展脑深部电刺激(DBS)、正中神经刺激(MNS)和迷走神经刺激(VNS)等,且已在小样本基础研究和临床试验中取得较好的疗效^[63]。脑深部电刺激是通过立体定向技术将针状电极植入丘脑的非特异性核团和(或)中脑网状结构的楔形核;正中神经刺激与脑深部电刺激相比,具有非创伤性、无并发症、易操作且费用低廉等优点。对于昏迷患者只要病情许可,应尽早施行神经电刺激治疗。而口服药物唤醒治疗,则以唑吡坦最受推崇。自 1999 年偶然发现唑吡坦能够

用于催醒后,已有数百例患者尝试接受治疗,其中60%试用者恢复知觉^[64]。镇静安眠药能令部分植物状态生存者苏醒的原理可能是:脑损伤后产生的 γ -氨基丁酸(GABA)会令大脑功能“关闭”,以节省能量,细胞继续生存而患者进入昏迷保护状态,唑吡坦可使其逆转,令脑细胞再次活动,患者苏醒。

回首10年,在医学发展的长河中可能只是转瞬之际,但对于颅脑创伤的研究者而言,它又是辉煌的10年。盘点今日的收获,是为了相关领域的工作者们能够加深了解、相互借鉴,增进沟通与交流,促进交叉学科的发展;也是为树立和坚定继续深入研究的信心和决心,鼓舞士气,通过团结协作和矢志不渝的坚韧,脚踏实地继续向前。虽然道路不会平坦,但相信人类了解、掌握并最终摆脱颅脑创伤对健康和生命威胁的日子并不遥远。

参 考 文 献

- [1] 中国科学院遗传与发育生物学研究所. 戴建武课题组在中枢神经再生研究中取得重要进展. 北京: 中国科学院, 2008 [2009-12-24]. <http://www2.cas.cn/html/Dir/2008/04/07/15/61/94.htm>.
- [2] 江基尧. 蛋白质组技术在神经系统疾病诊治中的价值及前景. 中国现代神经疾病杂志, 2005, 5:289-291.
- [3] 杜贵胜. 颅脑损伤基础研究与治疗的最新进展. 中国实用神经疾病杂志, 2008, 11:131-133.
- [4] 只达石. 应重视颅脑创伤合并脊髓损伤的救治. 中国现代神经疾病杂志, 2004, 4:133-134.
- [5] Ueda Y, Walker SA, Povlishock JT. Perivascular nerve damage in the cerebral circulation following traumatic brain injury. *Acta Neuropathol*, 2006, 12:85-94.
- [6] 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. 南方医科大学学报, 2006, 26:348-351.
- [7] Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, et al. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: a prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91: 2105-2111.
- [8] Herrmann BL, Rehder J, Kahlke S, et al. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114:316-321.
- [9] Schneider HJ, Schneider M, Saller B, et al. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *Eur J Endocrinol*, 2006, 154:259-265.
- [10] Acerini CL, Tasker RC, Bellone S, et al. Hypopituitarism in childhood and adolescence following traumatic brain injury: the case for prospective endocrine investigation. *Eur J Endocrinol*, 2006, 155:663-669.
- [11] Einaudi S, Matarazzo P, Peretta P, et al. Hypothalamo-hypophysial dysfunction after traumatic brain injury in children and adolescents: a preliminary retrospective and prospective study. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2006, 19:691-703.
- [12] Casanueva FF, Ghigo E, Polak M, et al. The importance of investigation of pituitary function in children and adolescents following traumatic brain injury. *J Endocrinol Invest*, 2006, 29: 764-766.
- [13] 何敏慧, 马岳峰, 狄海波. 外伤性脑损伤与继发性垂体功能减退. 中华急诊医学杂志, 2006, 15:765-766.
- [14] 闫华, 李冰, 张国斌, 等. 男性颅脑创伤后神经内分泌改变研究. 中华神经外科杂志, 2009, 25:53-56.
- [15] Pittet JF, Lee H, Morabito D, et al. Serum levels of Hsp 72 measured early after trauma correlate with survival. *J Trauma*, 2002, 52:611-617.
- [16] 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. 中华创伤杂志, 2006, 22:623-624.
- [17] Lai Y, Stange C, Wisniewski SR, et al. Mitochondrial heat shock protein 60 is increased in cerebrospinal fluid following pediatric traumatic brain injury. *Dev Neurosci*, 2006, 28(4/5): 336-341.
- [18] Korfiatis S, Stranjalis G, Boviatis E, et al. Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*, 2007, 33:255-260.
- [19] Watt SE, Shores EA, Baguley IJ, et al. Protein S-100 and neuropsychological functioning following severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, 2006, 20:1007-1017.
- [20] Kleindienst A, Ross Bullock M. A critical analysis of the role of the neurotrophic protein S100B in acute brain injury. *J Neurotrauma*, 2006, 23:1185-1200.
- [21] Korfiatis S, Stranjalis G, Psachoulia C, et al. Slight and short-lasting increase of serum S-100B protein in extra-cranial trauma. *Brain Inj*, 2006, 20:867-872.
- [22] Mussack T, Kirchoff C, Buhmann S, et al. Significance of Elecsys S100 immunoassay for real-time assessment of traumatic brain damage in multiple trauma patients. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44:1140-1145.
- [23] Bazarian JJ, Zemlan FP, Mookerjee S, et al. Serum S-100B and cleaved-tau are poor predictors of long-term outcome after mild traumatic brain injury. *Brain Inj*, 2006, 20:759-765.
- [24] Netto CB, Conte S, Leite MC, et al. Serum S100B protein is increased in fasting rats. *Arch Med Res*, 2006, 37:683-686.
- [25] Nysten K, Ost M, Csajbok LZ, et al. Increased serum-GFAP in patients with severe traumatic brain injury is related to outcome. *J Neurol Sci*, 2006, 240(1/2):85-91.
- [26] Otani N, Nawashiro H, Fukui S, et al. Enhanced hippocampal neurodegeneration after traumatic or kainate excitotoxicity in GFAP-null mice. *J Clin Neurosci*, 2006, 13:934-938.
- [27] Zhou JH, Qiu J, Zhao XC, et al. Road crash in China from 2003 to 2005. *Chin J Traumatol*, 2008, 11:3-8.
- [28] Dinger MN, Videen TO, Yundt K, et al. Regional cerebrovascular and metabolic effects of hyperventilation after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg*, 2002, 96:103-108.
- [29] 张国斌, 只达石, 张赛, 等. 重型脑损伤患者脑组织细胞外液成分的变化. 中华创伤杂志, 2004, 20:385-387.
- [30] 苗延巍, 伍建林. 弥漫性创伤性脑损伤功能磁共振成像的研究进展. 中国临床医学影像杂志, 2009, 20:271-273.
- [31] Albensi BC, Knobloch SM, Chew BG, et al. Diffusion and high resolution MRI of traumatic brain injury in rats: time course and correlation with histology. *Exp Neurol*, 2000, 162:61-72.
- [32] Wang KK. Calpain and caspase: can you tell the difference? *Trends Neurosci*, 2000, 23:20-26.
- [33] Linton SD, Aja T, Armstrong RA, et al. First-in-class pan caspase inhibitor developed for the treatment of liver disease. *J Med Chem*, 2005, 48:6779-6782.
- [34] Kreuter M, langer C, Kerkhoff C, et al. Stroke, myocardial infarction, acute and chronic inflammatory diseases: caspases and other apoptotic molecules as targets for drug development. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2004, 52:141-155.
- [35] 费舟. 重型颅脑损伤诊治的困惑. 中华创伤杂志, 2009, 25:580-582.

- [36] Dohi K, Satoh K, Mihara Y, et al. Alkoxy radical-scavenging activity of edaravone in patients with traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2006, 23:1591-1599.
- [37] O'Connor CA, Cernak I, Vink R. Both estrogen and progesterone attenuate edema formation following diffuse traumatic brain injury in rats. *Brain Res*, 2005, 1062(1/2):171-174.
- [38] 孙治坤, 陈生弟. 促红细胞生成素的神经保护功能. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2007, 34:141-144.
- [39] Wennersten A, Holmin S, Al Nimer F, et al. Sustained survival of xenografted human neural stem/progenitor cells in experimental brain trauma despite discontinuation of immunosuppression. *Exp Neurol*, 2006, 199:339-347.
- [40] Horváth EM, Lacza Z, Csordás A, et al. Graft derived cells with double nuclei in the penumbral region of experimental brain trauma. *Neurosci Lett*, 2006, 396:182-186.
- [41] 徐如祥, 陈中灿, 姜晓丹. 脑损伤的干细胞治疗现状与展望. *中华创伤杂志*, 2007, 23:881-884.
- [42] 杨树源, 杨新宇. 急性脑创伤后继发性神经细胞损伤的研究进展. *中华神经外科杂志*, 2004, 20:91-95.
- [43] Gupta A, Ho DY, Brooke S, et al. Neuroprotective effects of an adenoviral vector expressing the glucose transporter: a detailed description of the mediating cellular events. *Brain Res*, 2001, 908:49-57.
- [44] Vila N. A genetic approach to ischemic stroke therapy. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17 Suppl 1:63-69.
- [45] 秦伟毅, 徐秋林. 脑复苏治疗的新进展. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2007, 12:382-384.
- [46] 黎介寿. 对“损伤控制性外科”的理解. *中华创伤杂志*, 2009, 25:3-5.
- [47] Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2007, 24 Suppl 1:1-106.
- [48] 中国医师协会神经外科医师分会, 中国神经创伤专家委员会. 中国颅脑创伤病人脑保护药物治疗指南. *中华神经外科杂志*, 2008, 24:723-724.
- [49] 王志涛, 张建宁. 糖皮质激素治疗颅脑创伤研究进展. *中华创伤杂志*, 2007, 23:475-477.
- [50] 江基尧. 颅脑创伤基础与临床研究新进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2004, 4:135-138.
- [51] 盖延廷, 盛罗平, 陈仁辉, 等. 亚低温治疗重型颅脑损伤的 Meta 分析. *中华创伤杂志*, 2007, 23:824-828.
- [52] 只达石, 张国斌. 颅脑创伤的低温治疗//只达石, 刘暎. 颅脑创伤外科学. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 347-356.
- [53] Bullock RM, Chesnut R, Ghajar J, et al. Surgical Management of Traumatic Brain Injury. *Neurosurg*, 2006, 58(3 Suppl):S2-1-S2-IV.
- [54] 中国医师协会神经外科医师分会, 中国神经创伤专家委员会. 中国颅脑创伤外科手术指南. *中华神经外科杂志*, 2009, 25: 100-101.
- [55] Grenander A, Bredbacka S, Rydval A, et al. Antithrombin treatment in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2001, 13:49-56.
- [56] van't Veer C, Mann KG. The regulation of the factor VII - dependent coagulation pathway: rationale for the effectiveness of recombinant factor VII a in refractory bleeding disorders. *Semin Thromb Hemost*, 2000, 26:367-372.
- [57] Dutton RP, McCunn M, Hyder M, et al. Factor VII a for correction of traumatic coagulopathy. *J Trauma*, 2004, 57:709-718.
- [58] Kulkarni AV, Rabin D, Lamberti - Pasculli M, et al. Repeat cerebrospinal fluid shunt infection in children. *Pediatr Neurosurg*, 2001, 35:66-71.
- [59] Schreffler RT, Schreffler AJ, Wittler RR. Treatment of cerebrospinal fluid shunt infections: a decision analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 2002, 21:632-636.
- [60] 王忠诚. 努力提高颅脑创伤的救治和基础研究水平. *中国现代神经疾病杂志*, 2004, 4:261-262.
- [61] Kleim JA, Bruneau R, VandenBerg P, et al. Motor cortex stimulation enhances motor recovery and reduces peri - infarct dysfunction following ischemic insult. *Neurol Res*, 2003, 25:789-793.
- [62] Kunik CL, Flowers L, Kazanjian T. Time to rehabilitation admission and associated outcomes for patients with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 2006, 87:1590-1596.
- [63] 孟伟, 钱锁开. 长期昏迷的促醒治疗. *中华神经医学杂志*, 2004, 3:398-400.
- [64] 英国: 安眠药唤醒昏迷 6 年“睡美人”. 新华网, 2007-10-31 [2009 - 12 - 28]. http://news.xinhuanet.com/world/2007 - 10/31/content_6983968.htm.

(收稿日期: 2009-12-25)

· 专题小词典 ·

中英文对照名词词汇(八)

脑静脉窦血栓形成 cerebral vein sinus thrombosis(CVST)

脑-帽状腱膜(骨膜)贴敷术
ephalogaleo periosteal synangiosis(EGPS)

脑-颞肌贴敷术 encephalomyosynangiosis(EMS)

脑深部电刺激 deep brain stimulation(DBS)

脑室内出血 intraventricular hemorrhage(IVH)

脑血管反应性 cerebrovascular reactivity(CVR)

脑血流速度 cerebral blood flow velocity(CBFV)

脑血流自动调节 cerebral autoregulation(CA)

脑氧代谢率 cerebral metabolic rate of oxygen(CMRO₂)脑氧摄取率 cerebral extraction of oxygen(CEO₂)

脑-硬脑膜-动脉-肌肉贴敷术

encephalo-duro-arterio-myo-synangiosis(EDAMS)

脑-硬脑膜-动脉-肌肉血管融合术

encephaloduroarteriomyosynangiosis(EDAMS)

脑-硬脑膜-动脉血管融合术

encephaloduroarteriosynangiosis(EDAS)

脑-硬脑膜-颞肌-动脉-骨膜瓣贴敷术

Encephalo-duro-myo-arterio-periosto-synangiosis(EDMAPS)

脑-硬脑膜-颞浅动脉贴敷术

encephalo-duro-arterio-synangiosis(EDAS)

脑源性神经营养因子

brain-derived neurotrophic factor(BDNF)

脑肿瘤干细胞 brain tumor stem cells(BTSCs)