

颅脑创伤的流行病学

1. 目前中国尚无 TBI 发生率的权威性资料

众所周知，颅脑创伤（traumatic brain injury, TBI）发生率占全身创伤发生率的第 2 位，致死致残率则处于第 1 位。美国每年有 2% 的人口受到 TBI 的直接和间接影响，TBI 已成为年轻人群致死致残的首要原因。2000 年的统计资料显示，我国 TBI 的发生率已达到每年（100 ~ 200）人 /10 万人，其中交通事故伤害是首位原因。随着经济发展水平的不断提高，交通、工伤事故发生率及其致死致残的人数仍在逐年上升。但是到目前为止，我们只有局部地区 TBI 发生率和流行病学调查的报道，尚无中国 TBI 发生

率的权威性资料。

2. 我们建立了中国第一个大样本 TBI 住院患者数据库, 并发现患者的性别、年龄、致伤原因、GCS、ICP 值和脑疝情况与患者预后相关

在国家卫生计生委公益性行业科研专项项目的资助下, 上海交通大学医学院附属仁济医院神经外科、上海市颅脑创伤研究所牵头建立了中国第一个大样本 TBI 住院患者数据库。2014 年, 我们的团队对中国 47 家医院收集的 11 937 例急性 TBI 住院患者的基本数据进行分析, 初步掌握了我国 TBI 的流行病学特点, 了解了我国 TBI 的临床治疗水平, 明确了患者的性别、年龄、致伤原因、格拉斯哥昏迷评分 (glasgow coma score, GCS)、ICP 值、脑疝与急性颅脑损伤患者预后的关联性。

TBI 患者的构成特点: 11 937 例中, 男性 8768 例 (73.45%), 女性 3169 例 (26.55%); 儿童 (< 18 岁) 1348 例 (11.29%), 成人 (18 ~ 59 岁) 8268 例 (69.26%), 老年 (≥ 60 岁) 2321 例 (19.44%); 车祸伤 6386 例 (53.50%), 跌伤 3817 例 (31.98%), 打击伤 1115 例 (9.34%), 其他伤因 619 例 (5.19%); GCS 3 ~ 8 分 2776 例 (23.26%), 9 ~ 12 分 1838 例 (15.40%), 13 ~ 15 分 7323 例 (61.35%); 术

后置入 ICP 监测装置者共 836 例；ICP < 20mmHg 531 例 (63.51%)，20 ~ 40mmHg 245 例 (29.31%)，> 40mmHg 60 例 (7.18%)；单侧脑疝（昏迷合并单侧瞳孔对光反射消失）1147 例，双侧脑疝（昏迷合并双侧瞳孔对光反射消失）385 例，枕大孔疝（昏迷，血压降低，呼吸不规则或无自主呼吸，双侧瞳孔对光反射消失）61 例。

预后判断：根据患者出院时状况进行预后判断，标准为格拉斯哥预后评分（glasgow outcome score, GOS）：1 分，死亡；2 分，植物生存；3 分，重度残疾；4 分，中度残疾；5 分，恢复良好。GOS 为 1 ~ 3 分者可被认为预后不良，而 4 ~ 5 分者被认为预后良好。

统计分析：所有数据分析均采用 SPSS 19.0 软件完成。根据患者的性别、年龄、致伤原因、GCS、ICP 值、脑疝情况，采用 χ^2 检验分析这些因素与患者的死亡率及不良预后率的相关性， $P < 0.05$ 有统计学显著差异， $P < 0.001$ 有统计学非常显著差异。

研究结果：① 性别：男性和女性组的死亡率分别为 8.72%、8.27% ($\chi^2=0.619$, $P=0.43$)，不良预后率分别为 17.28%、15.05% ($\chi^2=8.301$, $P=0.004$)；② 年龄：儿童组、成人组和老年组的死亡率分别为 6.31%、8.01%、12.06% ($\chi^2=48.138$, $P < 0.001$)，不良预后率分别为 10.09%、

16.21%、22.23% ($\chi^2=94.906$, $P < 0.001$) ; ③致伤原因: 车祸伤、打击伤、跌伤及其他组的死亡率分别为 9.79%、5.20%、7.70%、8.08% ($\chi^2=31.944$, $P < 0.001$), 不良预后率分别为 19.32%、8.43%、15.09%、14.22% ($\chi^2=96.317$, $P < 0.001$) ; ④伤情: GCS 3 ~ 8 分、GCS 9 ~ 12 分和 GCS 13 ~ 15 分患者的死亡率分别为 27.23%、4.41%、2.59% ($\chi^2=1602.712$, $P < 0.001$), 不良预后率分别为 53.17%、13.06%、3.77% ($\chi^2=3554.043$, $P < 0.001$) ; ⑤ ICP 值: ICP $< 20\text{mmHg}$ 、20 ~ 40mmHg 和 $> 40\text{mmHg}$ 组的死亡率分别为 7.72%、26.12%、45.00% ($\chi^2=84.173$, $P < 0.001$), 不良预后率分别为 19.96%、48.57%、66.67% ($\chi^2=99.884$, $P < 0.001$) ; ⑥脑疝: 单侧脑疝、双侧脑疝及枕大孔疝组的死亡率分别为 25.98%、62.86%、70.49% ($\chi^2=200.332$, $P < 0.001$), 不良预后率分别为 50.04%、88.05%、78.69% ($\chi^2=182.922$, $P < 0.001$)。通过对中国 TBI 数据库的建立和分析, 我们发现患者的性别、年龄、致伤原因、GCS、ICP 值和脑疝情况与急性颅脑创伤患者的预后显著相关。

西安交通大学第一附属医院神经外科王茂德教授团队统计了 2003—2010 年该院收治的 885 例 TBI 患者资料, 从流行病学层面分析 TBI 的特点。该回顾性分析共纳入 885 例 TBI 患者, 其中男性 688 例, 女性 197 例。年龄分布

从 1 个月至 88 岁，平均年龄为 44 岁，成人和儿童的比例为 4.53 : 1。在病因方面，道路交通事故是导致 TBI 的主要原因，因交通事故造成的 TBI 患者年龄范围为 30 ~ 40 岁，为社会主要劳动力。此外还包括高处坠落伤、打架斗殴等意外和暴力事件。这些住院患者中，共有约 15% (134 例) 的患者预后不良，主要原因是并发肺部感染、消化道感染等。影响预后的因素主要包括：年龄、GCS、瞳孔对光反射、是否合并脑脊液漏、是否合并原发性或继发性脑损伤及休克等。年龄方面，60 岁以上的患者预后最差，40 ~ 60 岁的患者次之；GCS > 8 分者预后相对较好；瞳孔对光反射对于评估患者预后也有重要作用，双侧对光反射消失者预后最差；合并有脑脊液漏者，其预后较无脑脊液漏者差；原发性脑损伤影响患者的预后，其中合并有弥漫性轴索损伤 (diffuse axonal injury, DAI) 患者的预后最差。继发性脑损伤也影响患者预后，其中合并硬膜下血肿、蛛网膜下隙出血、脑内血肿的患者预后最差。同时，TBI 合并休克的患者，预后也很差。研究发现，TBI 合并休克大鼠的神经功能缺损明显加重，同时其体内炎症因子水平明显升高，而高炎症因子水平与神经功能缺损有明显相关性。关于灌注对 TBI 结局的影响，不单在 TBI 患者身上观察到了此种结果，我们还进行了动物实验的研究，以

期探索其机制。

3. 通过对 TBI 患者临床数据的分析，有助于正确引导临床决策

临床医生通过及时掌握患者的临床数据，可准确判断伤情，及早分析影响预后的相关因素，制订规范化治疗方案，从而逐步提高急性颅脑创伤患者的临床救治水平，改善患者预后。

我国参加的欧盟为期 8 年（2013—2020 年）的 TBI 疗效比较研究项目（简称为 CENTER-TBI）正在实施，采用欧盟统一的颅脑创伤病历系统登记、建立欧盟和中国两个 TBI 数据库。中国 40 多家医院参加该计划，已经输入 4000 余例 TBI 患者的数据，待完成病例输入后，将对欧盟和中国 TBI 大数据进行疗效比较研究，这将更加准确地揭示欧盟和中国 TBI 患者差异、救治体系和方法、影响 TBI 患者疗效的关键因素等，为从根本上提高严重 TBI 患者的救治水平提供科学依据。

上海交通大学附属第六人民医院神经外科田恒力团队利用 1016 例中重度颅脑创伤患者的临床资料做预测模型建立数据库，系统分析入院相关危险因素与预后（死亡率及 6 个月不良预后率）的关系。研究发现，基于入院危险因

素建立的预测模型性能良好（拟合优度检验 $P > 0.05$ ， C 统计值 $0.709 \sim 0.882$ ），外部验证证实预测模型外部适用性强（拟合优度检验 $P > 0.05$ ， C 统计值 $0.844 \sim 0.992$ ），并在外部验证性能优越的预测模型基础上进一步开发了中国颅脑创伤患者预后预测模型。而基于入院危险因素建立的预测模型可以早期、简单和准确地判断预后，神经外科医师可以将此预测工具应用于临床，以正确引导临床决策，合理利用资源，为患者制订最佳治疗方案。

4. 中文版 FOUR 量表虽然可用于对 TBI 患者昏迷程度和伤情的评估，但仍需多中心的大宗病例研究验证其有效性

关于 TBI 伤情程度的判断，国内外大多数医生仍然采用 GCS 法。但是，GCS 量表不能评估气管插管患者的语言功能，且缺乏反映意识障碍患者昏迷严重程度的临床指标（如脑干反射、呼吸节律以及机械通气），也不能用于评估脑外伤患者的预后。针对以上的不足与缺陷，美国 Mayo 医学中心神经重症医学的 Wijdicks 等于 2005 年设计了全面无反应性（full outline of un-responsiveness, FOUR）量表，该量表被 2014 年欧洲重症医学会推出的最新实践指南推荐。FOUR 量表已经有意大利语、法语、西班牙语和土

土耳其语版本，但尚未有汉化的量表在国内推广和验证。南方医科大学南方医院神经外科漆松涛和邱炳辉团队得到了美国 Mayo 医学中心神经重症医学 Wijdicks 教授及其团队的支持和同意，对其提供的 FOUR 量表进行标准汉化，制定出了中文版 FOUR 量表，并进行信效度的研究。研究发现，FOUR 量表包含了脑干反射、呼吸节律以及机械通气的临床指标，提供了更多临床信息和神经系统的细节，有助于对脑干功能进行判断。此外，FOUR 量表增加了眼球追踪及眨眼检查，对识别闭锁综合征及可能存在的植物状态具有重要作用，可用于判断包括 TBI 在内的神经重症病情严重程度。因此，中文版 FOUR 量表能在传统 GCS 基础上用于 TBI 昏迷程度和伤情的评估，并具有良好的信效度，可逐渐被用于我国 TBI 患者特别是气管插管或气管切开患者的意识评估和严重程度判断。期待中国多中心的大宗病例研究验证中文版 FOUR 量表的有效性。

颅脑创伤的发病机制

目前，国内外经典颅脑创伤动物模型包括液压颅脑创伤模型、大脑皮质冲击伤模型、旋转轴突伤模型、颅内高压模型等。但是，由于临床颅脑创伤的伤因和伤情存在巨大差异，没有一种颅脑创伤模型能够准确模拟临床颅脑创伤多种病理特征。

5. 初步探讨高原颅脑战创伤发病机制，可为预防及个性化救治提供新的思路

颅脑枪击伤在现代战创伤中极其常见，占全身各部位战伤比例的 15% ~ 20%，其阵亡率、伤死率和致残率高居各部位战伤之首。目前，颅脑枪击伤的研究来源主要侧重

于临床报道。虽然国内外学者根据临床需要及研究目的不同先后建立了多种颅脑创伤模型,但在针对高原条件下穿透性颅脑创伤的战伤救治研究方面,目前还没有高原穿透性颅脑创伤动物模型制备的相关报道。

第三军医大学第一附属医院神经外科冯华教授团队首次在模拟高原条件下利用射钉枪射击方法建立了大鼠穿透性颅脑创伤模型,通过该模型观察高原颅脑创伤组与常压颅脑创伤组在脑组织含水量、EB 病毒含量、病理改变、相对脑血流量 (relative cerebral blood flow, rCBF) 及脑组织氧分压 (brain tissue oxygen partial pressure, PbtO₂) 的动态变化。研究表明,高原颅脑损伤组较常压颅脑损伤组的脑组织含水量、EB 病毒含量增加,病理及超微结构改变更为明显, rCBF 及 PbtO₂ 减少,伤后早期存在脑干功能抑制现象;进一步研究发现,两组脑组织含水量与 rCBF 呈负相关、rCBF 与 PbtO₂ 呈正相关。高原颅脑损伤局部脑组织缺血缺氧症状更重、进展更快且持续时间更长,进而导致病死率增加;而伤后早期给氧、改善大脑局部微循环对缓解局部缺血缺氧症状具有重要作用。通过监测 rCBF、PbtO₂ 可以早期、准确地反映局部脑组织缺血缺氧程度。高压氧预适应可减少脑组织含水量,改善组织病理学结构及神经行为学评分,抑制基质金属蛋白酶 -9 (MMP-9) 的表

达，从而为高原颅脑战创伤救治提供强有力的实验依据。该研究为适应高科技条件下高原环境中战创伤救治研究的需要，首次在模拟高原条件下成功建立了高原穿透性颅脑创伤动物模型，并对其伤情特点进行了全面系统的动态观察，对致病机制进行了初步探讨。该模型伤情稳定、可重复性好，为高原颅脑战创伤的预防及个性化救治提供了新的思路。

6. 建立中国人 TBI 耐受性相关 APOE 家族生物标志体系

近 20 年来，国内外专家学者对 TBI 作用机制进行了大量研究，然而目前针对 TBI 的救治依然停留在对原发损伤的处理阶段，还没有一种药物通过前瞻性随机双盲临床对照研究，被证实具有确切的疗效。一方面，我们在 TBI 的临床救治方面新进展不显著；另一方面，基因背景对 TBI 发展及转归的影响早已被科学界发现并承认。

欧美国家大规模的人群调查筛选出一批能显著影响 TBI 预后的基因变异类型，其中以载脂蛋白 E 基因 (*APOE*) 多态性的作用最为显著。*APOE* 在 112 位点和 158 位点的单核苷酸多态性在人体内产生了三种基因型：*APOE* ϵ 2、*APOE* ϵ 3、*APOE* ϵ 4，这些基因各自转录翻译合成 ApoE2

蛋白、ApoE3 蛋白和 ApoE4 蛋白。

重庆医科大学第一附属医院神经外科孙晓川团队和西南医科大学附属医院神经外科陈礼刚团队从 2005 年开始率先关注了黄种人 *APOE* 基因多态性对 TBI 的影响，结果显示：相对于 *APOE* ϵ 2 和 *APOE* ϵ 3，*APOE* ϵ 4 基因型携带者在 TBI 后的急性期发生 GCS 降低、血肿增大和再出血现象的概率显著增加。随后，*APOE* 基因启动子多态性也被发现与 TBI 预后密切相关，携带 *APOE*-491AA 启动子的 *APOE* ϵ 4 患者预后更差。从脑功能学的角度，他们比较了不同 *APOE* 基因背景创伤患者的脑电图 (EEG)，结果显示 *APOE* ϵ 4 基因型携带者脑电图上慢波显著增多。这些结果无疑向我们反馈了一个事实：TBI 的发展及转归并非是一个完全随机、不可控制的独立事件，其病情的发展受到了某些关键基因或蛋白质的调控。研究发现，*APOE* ϵ 4 亚型是中国人 TBI 病情加重的关键生物遗传标志之一。为了探讨 *APOE* 基因多态性对 TBI 的作用机制，研究人员在临床病例统计结果的基础上，开展了一系列实验室研究。首先，在细胞层面上模拟了 TBI，如机械划伤模型和细胞缺氧模型，找到了一批与 *APOE* 基因型多态性相关的病理生理过程。如，机械划伤后携带 *APOE* ϵ 4 等位基因的星形胶质细胞核转录因子 kappa B (NF- κ B)、p38 丝裂素活

化蛋白激酶 (p38MAPK) 的表达水平显著高于 *APOE* ϵ 2 型和 *APOE* ϵ 3 型, 提示 *APOE* ϵ 4 携带体可能在伤后激活了更高的神经炎症水平; 机械划伤模型携带 *APOE* ϵ 4 等位基因的星形胶质细胞和神经元内 Ca^{2+} 浓度显著高于携带 *APOE* ϵ 2 型和 *APOE* ϵ 3 型, 提示 *APOE* ϵ 4 携带体可能通过伤后 Ca^{2+} 通道的激活导致伤后细胞内钙超载; 星形胶质细胞划伤后 *APOE* ϵ 4 型细胞兴奋性氨基酸的释放量显著高于 *APOE* ϵ 2 型及 *APOE* ϵ 3 型; 缺氧损伤后, *APOE* ϵ 4 型星形胶质细胞早期凋亡率、线粒体膜电位下降程度明显高于 *APOE* ϵ 3 组及 *APOE* 野生组; 缺氧条件下, *APOE* ϵ 4 型星形胶质细胞水肿后 ATP 酶活性低于 *APOE* ϵ 2 型及 *APOE* ϵ 3 型, 提示 *APOE* ϵ 4 携带体可能通过干扰细胞能量代谢加重细胞水肿; 小鼠皮质神经块加入重组 ApoE4 蛋白后的轴突生长锥荧光强度显著低于加入重组 ApoE2、ApoE3 蛋白的生长锥荧光强度, 在轴突划断后 ApoE4 组轴突再生的速度明显低于其余两组, 提示 *APOE* 多态性还能影响伤后轴突修复。其次, 研究人员在 *APOE* 转基因动物身上建立了精确皮质打击模型。结果发现, TBI 后 *APOE* ϵ 4 转基因鼠血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 的通透性显著高于 *APOE* ϵ 3 转基因鼠及野生鼠, 其原因可能与其表达 BBB 的结构蛋白 Occludin 及 Claudin-5 明显减

低有关。动物行为学检测也支持以上发现, *APOE* ϵ 3 转基因鼠在伤后 3 天内的运动功能明显优于 *APOE* ϵ 4 转基因鼠。由此可见, *APOE* 基因多态性在 TBI 后的继发性损伤中发挥了广泛而又显著的作用, 最终影响了患者的功能及预后。

以上比较 *APOE* 不同基因表型差异的研究成果, 实际上难以应用于临床工作中, 人们至今尚未真正掌握造成这些差异的分子机制, 因而也无法对其进行干预。但是, 给予外源性的 ApoE 蛋白(人 ApoE3 蛋白、鼠源性 ApoE 蛋白)能否在一定程度上扩大 *APOE* 基因本身的正性调节作用呢? 为了回答这个问题, 他们在缺氧条件下培养的星形胶质细胞中加入鼠源性 ApoE 蛋白和人 ApoE3 蛋白, 结果发现细胞缺氧性损伤显著降低。而在动物实验中, 与野生鼠相比, *APOE* 敲除鼠颅脑创伤后内质网应激水平明显上调, 且细胞凋亡数量显著增多。虽然 ApoE 蛋白疗法显示出了良好的实验效果, 但由于 ApoE 蛋白分子量较大, 难以通过 BBB, 限制了其真正的临床应用。近年来, 一种新型的 ApoE 合成短肽引起了临床医务人员的注意。该短肽主要模拟 ApoE 全蛋白的受体结合域氨基酸序列, 能完全激活 ApoE 受体, 发挥 ApoE 除脂质转运以外的大部分功能, 且分子量小, 可完全通过 BBB。目前最新一代 ApoE 短肽 COG1410 已被证实具有强烈的抗炎症、抗氧化、抗凋亡作

用。研究人员的研究目标紧跟趋势，证实了 COG1410 能够在小鼠 TBI 后有效抑制 MMP-9 上调、减轻紧密连接蛋白丢失、维持 BBB 的完整性、减轻血管源性水肿，从而促进神经功能恢复。与此相关的更多研究目前正在积极进行中。

7. 严重颅脑创伤后的过度炎症反应可能是导致继发脑损伤的关键环节

脑组织局部及全身的过度炎症反应和铁过载等因素介导的过度氧化应激反应，是引起重型颅脑损伤治疗后继发性脑损伤及造成死残率居高不下的关键环节。研究 TBI 后的炎症和氧化应激机制，限制过度炎症反应和氧化应激反应，将有效提高 TBI 的救治效果，降低死残率。

第三军医大学第一附属医院神经外科冯华团队在国际上首次证实了外周免疫系统，特别是脾源性免疫细胞因子及其上下游通路对 TBI 后中枢免疫系统的影响。通过实验证明，TBI 后脾切除可有效减少脾脏源性炎症因子，减轻脑创伤后的继发性炎症和脑组织水肿（如 TBI 后 3 天，脑组织含水量从 82.74% 降低到 81.76%）；且可改善神经功能，降低死残率（从 35.42% 降低到 14.89%），提高认知能力。上述研究为 TBI 的预防和个性化治疗提供了新思路，

并为血液滤过疗法治疗严重颅脑创伤提供了易于转化的技术储备。

我们开展了系统的机制研究和防治策略研究。将以往主要集中于局部脑组织的 TBI 后继发炎症损伤研究推进和拓展至外周免疫系统：①中枢免疫系统。我们率先证明，在缺氧引起的脑组织继发损伤过程中，小胶质细胞的过度活化和死亡与缺氧诱导因子 α (HIF- α) 介导的自噬发生存在肯定的关联。而姜黄素可经由 NF- κ B 和 p38MAPK/ PKC 途径抑制脑出血引起的小胶质细胞过度活化，对 HT22（海马神经元细胞）起到保护作用，减轻脑水肿并减少神经功能缺失。同时，姜黄素还能通过作用于 Wnt 信号通路提高神经干细胞向神经元的分化比例。②外周免疫系统。我们在国际上首次通过脾切除的方法证明，脾切除可显著降低脑组织 IL-1 β 和 TNF- α 水平，下调血清 IL-6、IL-1 β 含量及 TNF- α 的 mRNA 的表达水平，降低同侧脑组织 IL-6 水平，减轻脑组织水肿，降低死残率。进一步研究发现，脾切除可在严重脑外伤后下调 MAPK-NF- κ B 信号通路的过度活化，减少神经细胞死亡。IL-1 受体拮抗剂亦可减轻脑创伤后的继发性炎症和脑水肿。减少脾脏源性炎症因子可显著降低实验性颅脑创伤的死残率，提高认知能力。这些研究成果为血液滤过疗法治疗重型颅脑创伤提供了科学依据。

8. 钠通道参与 TBI 后的继发性脑水肿

TBI 可在数小时至数天内激发一系列病理生理反应，造成继发性脑损伤。这种损伤既可以出现在原发性损伤灶的周围，也可以发生在远隔部位的脑组织；既累及神经元也影响胶质细胞；既可导致细胞死亡也可诱导神经元的凋亡。重度颅脑创伤后的继发性脑损伤累及范围广、持续时间长，是影响甚至决定患者预后的重要病理基础。减轻或防止 TBI 继发性脑损伤直接关系到对患者抢救的成败及其预后。

TBI 继发性脑损伤发生发展机制中最为重要并且受到关注最多的是“兴奋性毒性”作用，即谷氨酸等兴奋性神经递质的过度释放继而启动的一系列复杂的细胞损伤过程。一提起兴奋性毒性作用，研究者们首先想到的是钙超载、自由基和酸中毒等重要学说。至于电压门控钠通道 (voltage-gated sodium channel, VGSC)，大量的研究主要聚焦于其在细胞电活动领域中的作用；然而，越来越多的研究发现，VGSC 的异常激活是 TBI 或脑缺血后的早期事件。VGSC 除导致细胞内 Na^+ 浓度迅速升高之外，还可诱导细胞内 Ca^{2+} 浓度升高和兴奋性氨基酸异常释放。不难想象，VGSC 在脑损伤后的异常激活对兴奋性毒性过程的激发起到了推波助澜的作用。因此，研究 TBI 继发性脑损伤