DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240312

时间因素在颅脑损伤过程中的研究进展分析

孙成智，肖遥，乔光念，杨英豪，陈军*

（徐州医科大学附属连云港医院，江苏 连云港 222002）

【摘要】创伤性脑损伤（TBI）由于其对患者的长期影响和近年在急诊科就诊中脑损伤发生率的增加而受到越来越多的关注。药物和手术的干预时间会对患者的疾病进展产生重要影响，正确选择和控制治疗的时机，可以极大地改善患者的预后。本综述将介绍颅脑损伤的时间效应在基础研究和临床研究中的最新进展。文中总结了TBI手术时间窗的实用价值，并进一步明确干预时间节点对TBI患者预后的影响，最终有助于减轻医疗负担，提高患者生活质量，提高手术效果，准确指导临床治疗。

【关键词】颅脑损伤；治疗时间；预后

中图分类号：R651.1+5　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2024）03-0084-07

Analysis of research progress on time factors in traumatic brain injury

Sun Chengzhi, Xiao Yao, Qiao Guangnian, Yang Yinghao, Chen Jun*

（Xuzhou Medical University Affiliated Hospital of Lianyungang, Lianyungang 222002, China）

【Abstract】Traumatic Brain Injury (TBI) has garnered increasing attention due to its long-term effects on patients and the rising incidence of brain injuries in emergency department visits in recent years. The timing of pharmacological and surgical interventions plays a crucial role in disease progression. Correctly selecting and controlling the optimal treatment timing can greatly improve the patient prognosis. This review presents the latest advancements in research on the time effect of TBI in both basic and clinical studies. It summarizes the practical value of the surgical time window for TBI and further clarifies the impact of intervention timing on the prognosis of TBI patients, ultimately contributing to reducing healthcare burdens, improving patient quality of life, enhancing surgical outcomes, and providing accurate guidance for clinical treatment.

【Keywords】Traumatic brain injury (TBI); Treatment time; Prognosis

创伤性脑损伤（Traumatic Brain Injury，TBI）由于其对患者的长期影响和近年在急诊科就诊的脑损伤率增加而越发受到关注[1]。目前，最常见的损伤原因按照频率降序排列包括交通事故、意外摔倒和被物体无意击中。在美国[2]，每年有约288 000人因TBI住院，超过56 000人因TBI死亡，轻度颅脑损伤占10%，中度颅脑损伤占80%，重度颅脑损伤占10%，每年花费560~2 210亿美元不等[3]。“时间

收稿日期：2024-05-06；**修回日期：**2024-08-03

基金项目：南京医科大学康达学院重点项目（KD2017KYJJZD013）

通信作者：陈　军（1963-），男，江苏连云港人，主任医师，硕士研究生导师，主要从事颅脑外伤方面的研究，E-mail：junchen18961326528@qq.com

就是大脑”，颅脑损伤的发病和开始治疗之间的时间窗口很复杂，因为脑损伤既有急性损伤，也有慢性损伤，导致多个药物靶点以不同的动力学出现和消失。此外，与中度至重度TBI不同，轻度TBI患者通常会延迟治疗，直到症状没有减轻。TBI进展后的早期病理事件在人类和动物TBI模型中具有相似的动力学表现，表明时间窗口的临床前测试有助于临床手术时机的选择。因此，本文从血肿扩张进程、血管反应性改变、药物治疗时间靶点、动物实验模型、儿童和成人创伤研究来说明时间进程的重要性。

1 颅脑损伤的时间效应对预后影响的基础实验研究

1.1 血肿扩张的时间进程

在颅脑损伤患者中，血肿扩张与功能结果之间存在独立的剂量–反应关系，Fletcher-Sandersjöö等[4]研究表明血肿体积每增加1 mL，格拉斯哥预后评分（Glasgow Outcome Scale，GOS）扣减1分的风险就会增加6%。虽然血肿的扩张通常是受损血管的出血引起，其中分子过程可能导致微血管结构衰竭和出血进展延迟。血肿扩张的微小增加也是不良预后的独立危险因素[5]。

凝血功能障碍是TBI的常见并发症，其特点是损伤后立即出现高凝状态，损伤后3 h出现高纤溶和出血倾向高峰，凝血因子在脑外伤后首先被消耗，其浓度在脑外伤后3 h迅速下降。同时，纤溶标志物D-二聚体达到最大浓度。随后D-二聚体从受到创伤后开始升高，在受伤后6 h达到峰值，然后下降。凝血和纤溶发生动态变化。常规测量凝血和纤溶参数，包括纤维蛋白原和D-二聚体水平，对于预测血肿扩张的发生是必要的[6]。迟发性血肿周围常出现水肿扩张[7-8]，而初始血肿体积较大的患者，预后不佳。报道指出[9]，钻孔手术后择期行开颅手术治疗严重硬膜下血肿，在颅内压（Intracranial Pressure，ICP）监测下纠正凝血功能并不会延长凝血酶原时间（Prothrombin Time，PT）和活化的部分凝血活酶时间（Activated Partial Thromboplastin Time，APTT），但可以减少输血量，取得较好的预后，为急性期采取钻孔手术及时去除血肿提供理论支撑。

1.2 血管反应性改变

脑血管自动调节机制的损伤已被证明与神经损伤患者，特别是急性TBI患者更糟糕的总体结局有关。TBI的多模式脑生理监测在世界范围内的高级神经危重症监护病房越来越普遍。这些原始生理参数不仅在指导治疗和预测方面具有潜在的重要性，而且通过结合各种生物医学信号处理技术得出的指标可以扩展我们对大脑生理学的理解[10]。脑外伤患者脑血管反应性的持续监测就是这样一种衍生指标。研究表明，颅脑损伤后脑血管反应性受损似乎不受当前重症监护病房（Intensive Care Unit，ICU）治疗方法的影响，在过去25年中，尽管ICU和ICU后的护理总体取得了良好的进展，患者在ICU治疗的大部分时间中，颅内压和脑灌注压对引入颅内压/脑灌注压目标导向治疗有反应，而脑血管压力反应性保持相对不变[11]。因此，脑血管反应性受损可能是过去几十年中重度脑外伤死亡率相对不变的潜在原因。

随着颅脑损伤的开始，轴突剪切和细胞破坏导致神经元释放脑损伤生物标志物，如神经元特异性烯醇化酶（Neuron-Specific Enolase，NSE）、泛素C端水解酶-L1（Ubiquitin C-terminal Hydrolase-L1，UCH-L1）、神经丝蛋白轻链蛋白，以及来自星形胶质细胞的神经纤维酸性蛋白（Glial Fibrillary Acidic Protein，GFAP）和S100B蛋白[12]，这些标志物在轻度头部损伤患者中能够有效预测延迟性颅内损伤的发生风险。随着时间的推移，血液葡萄糖水平的改变可能是区分ICU疾病轨迹的重要临床描述指标，此外，脑损伤生物标志物（S100B蛋白、NSE、NFL、tau、UCH-L1和GFAP）同样是随时间变化的重要临床指标[13]，持续监测损伤标志物，对临床治疗决策和预测患者预后都有显著优势。

对成年人TBI进行持续的脑血管反应性监测是必要的，创伤冲击时动能的转移会引发周围神经和血管组织的代谢变化[14]，在没有严重结构损伤的情况下，这些变化可能会导致血管反应调节功能的障碍，并促进了细胞毒性和血管源性水肿的发生[15]，在各种TBI模型中，特别是损伤后的第1天，紧密连接蛋白的表达减少是导致血源性底物渗漏增加的因素之一。研究者在调整初始病变体积和平均脑灌注压后观察到脑血管反应性损伤的程度与血管周围水肿的进展之间存在显著的线性正相关[16]，压力反应性指数（Pressure Reactivity Index，PRx）主要反映了脑内血管反应性的程度，PRx阈值>0.25的时间相关性最强，脑血管反应性受损的预测能力在1-6个月表现最好，而在3-6个月表现明显较弱。PRx阳性和偏离自调节脑灌注压力目标值阴性的持续时间越长，强度越高，预后越差，当ICP自动调节功能同时受损时，ICP升高、脑灌注压（Cerebral Perfusion Pressure，CPP）降低和偏离自调节脑灌注压力目标值为负值与预后恶化的关系尤为密切[17]。

脑血管自动调节能力通常通过对ICP的连续测量来推断。有研究表明[18-19]，当ICP>15 mmHg（1 mmHg=0.133 kPa）不太多时，只有在损伤持续时间较长的情况下才会对预后产生不利影响，而当ICP>25 mmHg时则只需几分钟就会对预后产生不利影响，CPP≤80 mmHg一般是有利的，且累积颅内压–时间负担与死亡率独立相关，创伤后脑血管自动调节受损，使对颅内压升高的承受能力显著降低，当CPP<50 mmHg时，所有颅内压损伤，无论持续时间长短，都与较差的结局相关。此外，其他基于脑组织氧分压、近红外光谱仪、热扩散血流和经颅多普勒的指标也已经在TBI人群中得到广泛应用[20-21]。这些指标是通过评估脑血容量或脑血流量替代测量的慢波血管源性波动与流量驱动压力（如平均动脉压或CPP）之间的相关性而得出的[22]。

1.3 药物治疗的时间靶点

尽管有证据表明，重型或中度TBI可以在损伤后4 h开始给药[23]，但对于大多数脑损伤患者来说，治疗窗口期要远远长于4 h[24]。继发性损伤的后期事件包括诱导细胞源性和血管源性水肿、脑内压力增加、氧化损伤以及坏死和凋亡。如果在TBI之后不久给药，各种具有不同作用模式的药物（抗氧化剂、谷氨酸受体拮抗剂和抗炎药）可以极大地限制继发性损伤的范围。然而随着继发性损伤的发展，大多数药物会因药物靶点的丧失而失去疗效。多种具有长治疗窗口期的药物靶向线粒体，包括环孢素、线粒体氧化磷酸化解偶联剂和乙酰半胱氨酸。这些药物以不同的方式保护线粒体：环孢素阻止线粒体通透性转变孔的打开，从而保护线粒体膜电位；解偶联剂通过增加质子跨膜回流使线粒体膜电位去极化，减少活性氧的生成。在某些情况下，轻度的解偶联作用可以通过激活细胞内的信号通路引发适应性反应，诱导细胞的保护机制；乙酰半胱氨酸提高细胞内谷胱甘肽水平，减少线粒体中的活性氧，影响多种信号通路。三种药物在损伤后24 h首次给药后均改善了测量结果，表明保护线粒体的药物有很长的治疗窗口期。低剂量甲基苯丙胺在创伤性脑损伤治疗中也显示出广泛的治疗窗口。创伤后3 h或7.5 h第一次给予的甲基苯丙胺改善了多种行为和组织学结果。12 h给药的效果不如早期给药，但12 h后的疗效保持表明，应该测试更晚给药的效果[25-26]。甲基苯丙胺作用于多种囊泡和细胞表面转运蛋白，改变多巴胺、去甲肾上腺素、血清素和谷氨酸的神经传递[27]。表明针对多种神经递质系统的药物可能具有类似的有利治疗窗口。

大脑中的组织因子水平高于身体其他器官，创伤会导致内皮细胞中的组织因子水平上调并释放到循环中激活外源性凝血途径，升高纤维蛋白水平[28]。氨甲环酸通过抑制纤维蛋白溶解减少出血[29]。由于出血扩张发生在受伤后的几小时内，治疗延迟会降低氨甲环酸预防颅内出血的可能性，在紧急情况下使用氨甲环酸治疗创伤可降低1个月内的死亡率，减少1/3的输血概率[30-31]。药物对头部损伤相关死亡的影响取决于损伤和试验治疗开始之间的时间间隔。CRASH-2试验表明[32]，严重颅外出血的创伤患者中，受伤后3 h内给予氨甲环酸可以减少与头部损伤相关的死亡。CRASH-3试验表明[33]，受伤后早期接受治疗的患者中，氨甲环酸组的头部受伤相关死亡风险控制在18.5%。

作为还原剂、自由基清除剂和许多生物合成反应的辅助因子，抗坏血酸（Ascorbic Acid，AA）是一种人体必需的营养素，危重疾病状态下会迅速耗尽。在创伤、重症监护、伤口愈合和血液学领域的许多临床前模型中，大剂量静脉注射AA已被证明可降低感染性休克患者的死亡率，特别是TBI患者存在急性和重度AA缺乏症，低AA浓度与不良预后之间存在很强的相关性[34]。AA具有良好的安全性和低成本性，在TBI患者中早期补充缺乏的AA储备可以提高大脑耐受氧化应激的能力，而高剂量静脉注射AA可能是预防或减轻继发性脑损伤的有效策略，因为它能够阻止脂质过氧化，清除活性氧，抑制炎症介质，稳定内皮，减少脑水肿[35]，减轻继发性脑损伤并改善预后。

1.4 动物实验模型

通过使用动物模型在分子、细胞和组织水平上复制损伤，TBI的研究已经得到了极大地扩展。啮齿动物成为20世纪90年代的主要模型，然而，啮齿动物作为研究创伤性脑损伤的模型有很大的局限性。例如，继发性轴突损伤在啮齿动物中比在人类和其他动物模型中发生得更快，而未成熟的儿童TBI啮齿动物模型往往造成局灶性损伤，而不是弥漫性损伤。具体而言，啮齿动物的大脑较小，白质与灰质的比例低，不能准确的复刻人类解剖，缺乏临床转化，并且很少有啮齿动物模型研究关注与TBI相关的神经血管慢性进展[36]。与啮齿动物相比，TBI的大型动物模型白质与灰质的比例高，因此在某些情况下被认为与转化研究更相关[37]。如猪被用作TBI模型，因为它们在脑大小、脉管系统、发育和损伤炎症反应方面与人类解剖结构相似[38]。与人类的情况相同，猪模型的一个缺点是缺乏行为研究，导致评估TBI运动损伤的方法有限，没有采用行为或认知损伤测试作为标准[39]。

动物研究表明，早期减压颅骨切除术与晚期减压或非手术治疗相比，可以减少水肿的形成，并防止原挫伤的二次扩大。无论何时减压，减压颅骨切除术都能改善预后、死亡率和梗死面积[40]，进一步的结论是，与后期减压治疗的动物相比，早期减压（4 h内）治疗的动物表现出明显更好的神经功能结果和更小的梗死面积。使用小鼠TBI的受控皮层冲击模型，研究减压颅骨切除术对继发性挫伤扩大和脑水肿形成的影响，并确定减压颅骨切除的最佳时机。与非手术组相比，手术组原始挫伤没有二次扩大，脑水肿减少52%。在初次创伤后3 h内进行减压颅骨切除术，手术效果更好。

在TBI啮齿动物的研究中发现[41]，在最初几小时内，当内皮紧密连接完好无损时，血管蛋白的胞吞作用增加。在较晚的时间点，更严重的水肿也与紧密连接开放、水通道蛋白4和基质金属蛋白酶9表达水平有关，反映了在这些延迟的时间点，损伤再次引发的代谢过程和炎症的参与。虽然啮齿动物模型对创伤性脑损伤的即时功能性血管反应与人类非常相似，随后的代谢和炎症反应是血脑屏障通透性和水肿形成的基础，但在人类创伤性脑损伤中这一过程更加持久。临床症状和潜在的病理生物学反应随着时间的推移而显著改变。

2 颅脑损伤的时间效应对预后影响的临床研究

2.1 儿童创伤研究

在儿童TBI患者中，造成TBI的主要原因是跌倒（47.9%）、与物体撞击，其中包括大多数运动损伤（25.5%）和道路交通事故损伤（20.9%）[42]，无论何时，儿童群体都可以通过减压颅骨切除术获得更好的功能结果。研究表明[43]，及时获得护理（黄金标准是在1 h内）可提高生存率，降低败血症等并发症的风险，并优化康复结局。

TBI的院前协调是儿童救治的重要环节。对院前系统的投资应首先侧重于改善受伤最严重的患者获得重症监护的时间。TBI的严重程度越高，患者到达医院进行重症监护或治疗的时间通常越长。研究表明[44]，与GCS评分较高的个体相比，GCS评分较低的个体在早期到达医院的可能性较小，只有不到25%的样本在1 h内到达接受最终治疗的医疗机构，平均到达时间为3 h 45 min，将伤势严重的患者送往创伤处理能力较弱但距离较近的医院进行初步稳定和评估，可能导致进一步治疗的延误。

Taylor团队[45]发表了分析儿童早期减压颅骨切除术结果的随机对照试验，手术组在TBI发生后的7.3~29.3 h（中位时间19.2 h）内进行了早期颅骨切除术。术后6个月，54%的儿童预后良好或仅有轻度残疾，而对照组中这一比例为14%。这是首次发表的儿科患者中关于减压颅骨切除术的随机对照试验，但是在很长的研究期内，该试验样本量不足。一项对23名因TBI接受减压颅骨切除术的儿科患者手术结果进行回顾性审查中，去骨瓣减压的时间平均为68 h，2年随访检查的平均GOS评分为4.2（中位数为5）。早期和晚期减压颅骨切除术之间的差异尚需进行更大规模的随机对照试验，以确定时间是否在改善儿童创伤患者的预后方面发挥作用。需要注意的是，儿童颅骨成形术具有很高的并发症风险，儿科患者中与颅骨成形术相关的感染率为10.5%[46]。

研究者分析手术治疗的儿童创伤患者后指出[47]，对于复查CT后出现血肿扩大趋势的患者，应尽快采取积极的手术治疗来改善患者的预后，及时清除血肿可以有效降低组织水肿，减弱炎症反应，降低对儿童免疫功能的影响[48]，缩短住院时间[49]，改善患者预后。

一项关于3个不同的临床表现时间段（<14 d，14-28 d，>28 d）对澳大利亚儿童和青少年脑震荡康复影响的研究显示，那些在脑震荡后晚期阶段（>28 d）进行评估并寻求治疗的患者比那些在受伤后28 d内寻求治疗的患者有更长的恢复时间。此外，评估时间晚和初始症状重被证明是儿童和青少年脑震荡恢复时间延长的预测因素[50]。目前的研究表明[51-52]，与受伤后14-28 d相比，由脑震荡专家评估并在受伤后14 d内开始康复治疗计划的儿童对受伤后恢复时间的长短没有影响。这可能对那些生活在农村和偏远地区的患者特别有益，因为他们在受伤后无法直接获得专业的医疗服务。值得注意的是，尽管早期和晚期评估组在恢复时间上存在差异，但两组患者的初始症状负担没有差异，此外，年龄较小的儿童（8~12岁）已被证明在初始症状和恢复时间之间没有关联[53]，儿童和青少年症状报告的差异及其与恢复时间的关系值得进一步探讨。

2.2 成人创伤研究

在成年TBI患者中，脑外伤后使用减压颅骨摘除术的时间窗更具争议。颅脑CT早期识别TBI有助于加快手术决策并改善预后[54]。研究发现[55]，从创伤到入院平均时间为68.8 min，从入院到首次CT平均时间为19.0 min。创伤至CT时间越长，创伤严重程度越高，预后更差，相反，受伤更严重的患者一旦入院，接受CT扫描的速度会更快。但从入院时间观察，更早开始接受CT扫描，到获得CT

扫描图像的这段时间对死亡率没有显著影响。TBI患者的治疗目的是降低颅内压，改善局部灌注，减少中线移位，防止脑水肿对脑干的致命压迫。在TBI治疗早期进行去骨瓣减压术与入院时脑内损伤程度和GCS评分同等重要[56]。研究指出[57]，在损伤后24 h内完成手术，特别是年轻、良好的瞳孔反应和较高GCS评分的患者，术后结果更令人满意。研究表明[58]，与初次损伤后>36 h手术的患者相比，在36 h内早期减压颅骨切除可在6个月时获得更好的预后。Bagheri等[59]发表了他们对61例患者的前瞻性研究结果，这些患者在创伤后接受了快速减压颅骨切除术（4.5±2 h内），以评估与预后和结果相关的因素，54.1%的患者表现出良好的功能结果；而年龄>60岁且GCS<5分的患者不能从早期减压颅骨切除术中获益。接受开颅手术或颅骨切除术的患者中，高龄与更高的死亡率和出血率、更长的住院时间有关，老年患者的生存率似乎更受限[60]。进行手术治疗的、年龄>65岁的患者，只有10%预后良好或非常好，25%的患者在日常活动中需要他人帮助；在12个月后，年龄和后续的颅骨成形术是影响GOS评分的因素，年龄为55.5岁、外伤与手术之间的时间为8.25 h和GCS评分为4分被计算为阈值[61]。所以，老年患者与低龄和青壮年患者相比，其预后受年龄、手术时间窗和较低的GCS评分影响。

此外，对于重度颅脑损伤患者早期行气管切开治疗，可以显著降低肺部并发症产生[62]。一项涉及486例接受减压颅骨切除术的颅脑战伤患者的大型回顾性研究表明[63]，当颅骨切除术在损伤后5.33 h内进行时，死亡率显著降低。早期农村环境中受伤的TBI患者死亡率远远高于城市环境。随着远程医疗技术和一级中心的指导，患者在当地医院就诊即可获得初步稳定，缩小了农村和城市创伤受害者之间的结果差距。值得注意的是，时间因素与功能结局无关，因为基底池闭塞导致的颅内压升高和脑疝等特征与功能结局显著相关，脑干压缩体征比时间因素更重要，因此这部分患者应尽快实施手术治疗[64]。

3 总结与展望

TBI是一种常见的外科疾病，近年来，越来越多的研究关注治疗时机对颅脑损伤患者的影响，既往对TBI的时间因素的研究中，受限于样本量、单中心研究等因素，实验多为回顾性研究，结果多有局限性。探讨颅脑损伤手术时间窗的实用价值，体现在减轻医疗负担、改善患者生活质量、提高手术效果等方面，为临床医生提供指导意义。目前的研究已经初步证实，时间是影响TBI患者预后的重要因素，是帮助神经外科医师快速评估脑损伤的有效手段，进一步明确干预时间节点对TBI患者预后的影响，未来研究可以多加关注意识状态发生变化的轻中度颅脑创伤患者与时间相关的风险因素。对影响预后的危险因素进行分析和研究，未来可以进一步构建颅脑损伤患者预后不良的预测模型，多维度提高GCS评分的评估价值，对选取合适的手术时机，进而更加及时、准确地指导临床治疗有重要的转化价值。

参考文献

[1] CAPIZZI A, WOO J, VERDUZCO-GUTIERREZ M. Traumatic brain injury: An overview of epidemiology, pathophysiology, and medical management[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(2): 213-238.

[2] ROWELL S E, MEIER E N, MCKNIGHT B, et al. Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury[J]. JAMA, 2020, 324 (10): 961-974.

[3] OBERHOLZER M, MURI R M. Neurorehabilitation of traumatic brain injury (TBI): A clinical review[J]. Med Sci (Basel), 2019, 7(3): 47.

[4] FLETCHER-SANDERSJÓÓ A, TATTER C, TJERKASKI J, et al. Time course and clinical significance of hematoma expansion in moderate-to-severe traumatic brain injury: An observational cohort study[J]. Neurocrit Care, 2023, 38(1): 60-70.

[5] 帅俊坤, 吴金玉, 陈军. 创伤性颅脑损伤后进展性出血性损伤高危因素的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2020, 20: 945-949.

[6] NAKAE R, MURAI Y, TAKAYAMA Y, et al. Neurointensive care of traumatic brain injury patients based on coagulation and fibrinolytic parameter monitoring[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2022, 62(12): 535-541.

[7] CHEN Y, QIN C, CHANG J, et al. Defining delayed perihematomal edema expansion in intracerebral hemorrhage: Segmentation, time course, risk factors and clinical outcome[J]. Front Immunol, 2022, 13: 911207.

[8] AL-AJLAN F S, GLADSTONE D J, SONG D, et al. Time course of early hematoma expansion in acute spot-sign positive intracerebral hemorrhage: Prespecified analysis of the SPOTLIGHT randomized clinical trial[J]. Stroke, 2023, 54(3): 715-721.

[9] KIYOHIRA M, SUEHIRO E, SHINOYAMA M, et al. Combined strategy of burr hole surgery and elective craniotomy under intracranial pressure monitoring for

severe acute subdural hematoma[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 2021, 61(4): 253-259.

[10] HANALIOGLU S, HIDAYATOV T, ISIKAY I, et al. Early cerebral blood flow changes, cerebrovascular reactivity and cortical spreading depolarizations in experimental mild traumatic brain injury model[J]. Turk Neurosurg, 2022, 32(3): 488-499.

[11] DONNELLY J, CZOSNYKA M, ADAMS H, et al. Twenty-five years of intracranial pressure monitoring after severe traumatic brain injury: A retrospective, single-center analysis[J]. Neurosurgery, 2019, 85(1): E75-E82.

[12] MENDITTO V G, MORETTI M, BABINI L, et al. Minor head injury in anticoagulated patients: Performance of biomarkers S100B, NSE, GFAP, UCH-L1 and Alinity TBI in the detection of intracranial injury. A prospective observational study[J]. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2024, 62(7): 1376-1382.

[13] ÅKERLUND C A I, HOLST A, BHATTACHARYAY S, et al. Clinical descriptors of disease trajectories in patients with traumatic brain injury in the intensive care unit (CENTER-TBI): A multicentre observational cohort study[J]. The Lancet Neurology, 2024, 23(1): 71-80.

[14] MATHIEU F, ZEILER F A, ERCOLE A, et al. Relationship between measures of cerebrovascular reactivity and intracranial lesion progression in acute traumatic brain injury patients: A Center-TBI study[J]. J Neurotrauma, 2020, 37(13): 1556-1565.

[15] ENAM N, DENG H, RACE N S, et al. Continuum of care and longitudinal recovery in a 17-year-old athlete with second impact syndrome[J]. Brain Inj, 2023, 37(4): 303-307.

[16] MATHIEU F, ZEILER F A, WHITEHOUSE D P, et al. Relationship between measures of cerebrovascular reactivity and intracranial lesion progression in acute tbi patients: An exploratory analysis[J]. Neurocrit Care, 2020, 32(2): 373-382.

[17] SVEDUNG WETTERVIK T, BEQIRI E, HÅNELL A, et al. Visualization of cerebral pressure autoregulatory insults in traumatic brain injury*[J]. Critical Care Medicine, 2024, 52(8): 1228-1238.

[18] GÜIZA F, DEPREITERE B, PIPER I, et al. Visualizing the pressure and time burden of intracranial hypertension in adult and paediatric traumatic brain injury[J]. Intensive Care Medicine, 2015, 41(6): 1067-1076.

[19] SVEDUNG WETTERVIK T, HÅNELL A, HOWELLS T, et al. ICP, CPP, and PRx in traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Association of insult intensity and duration with clinical outcome[J]. Journal of Neurosurgery, 2023, 138(2): 446-453.

[20] MATHIEU F, KHELLAF A, THELIN E P, et al. Continuous thermal diffusion-based cerebral blood flow monitoring in adult traumatic brain injury: A scoping systematic review[J]. J Neurotrauma, 2019, 36(11): 1707-1723.

[21] ZEILER F A, DONNELLY J, CALVIELLO L, et al. Pressure autoregulation measurement techniques in adult traumatic brain injury, part Ⅱ: A scoping review of continuous methods[J]. J Neurotrauma, 2017, 34(23): 3224-3237.

[22] THELIN E P, RAJ R, BELLANDER B M, et al. Comparison of high versus low frequency cerebral physiology for cerebrovascular reactivity assessment in traumatic brain injury: A multi-center pilot study[J]. J Clin Monit Comput, 2020, 34(5): 971-994.

[23] CHEN H, SONG Z, DENNIS J A. Hypertonic saline versus other intracranial pressure-lowering agents for people with acute traumatic brain injury[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 1(1): CD010904.

[24] MOHAMADPOUR M, WHITNEY K, BERGOLD P J. The importance of therapeutic time window in the treatment of traumatic brain injury[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 7.

[25] RAU T F, KOTHIWAL A S, ROVA A R, et al. Treatment with low-dose methamphetamine improves behavioral and cognitive function after severe traumatic brain injury [J]. The Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2012, 73(2 Suppl 1): S165-172.

[26] RAU T F, KOTHIWAL A S, ROVA A R, et al. Administration of low dose methamphetamine 12 h after a severe traumatic brain injury prevents neurological dysfunction and cognitive impairment in rats[J]. Experimental Neurology, 2014, 253: 31-40.

[27] RAU T, ZIEMNIAK J, POULSEN D. The neuroprotective potential of low-dose methamphetamine in preclinical models of stroke and traumatic brain injury[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2016, 64: 231-236.

[28] REIFF D A, HARICHARAN R N, BULLINGTON N M, et al. Traumatic brain injury is associated with the development of deep vein thrombosis independent of pharmacological prophylaxis[J]. Journal of Trauma: Injury, Infection & Critical Care, 2009, 66(5): 1436-1440.

[29] ROBERTS I, SHAKUR-STILL H, AERON-THOMAS A, et al. Tranexamic acid to reduce head injury death in people with traumatic brain injury: The CRASH-3 international RCT[J]. Health Technol Assess, 2021, 25 (26): 1-76.

[30] FOUCHE P F, STEIN C, NICHOLS M, et al. Tranexamic acid for traumatic injury in the emergency setting: A systematic review and bias-adjusted Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Annals of Emergency Medicine, 2024, 83(5): 435-445.

[31] KER K, EDWARDS P, PEREL P, et al. Effect of

tranexamic acid on surgical bleeding: Systematic review and cumulative Meta-analysis[J]. BMJ, 2012, 344(7858): 15.

[32] SHAKUR H, ROBERTS I, BAUTISTA R, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): A randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2010, 376(9734): 23-32.

[33] COLLABORATORS C-T. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): A randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2019, 394(10210): 1713-1723.

[34] LEICHTLE S W, SARMA A K, STREIN M, et al. High-dose intravenous ascorbic acid: Ready for prime time in traumatic brain injury? [J]. Neurocrit Care, 2020, 32(1): 333-339.

[35] STEIN D G, SAYEED I. Repurposing and repositioning neurosteroids in the treatment of traumatic brain injury: A report from the trenches[J]. Neuropharmacology, 2019, 147: 66-73.

[36] PETERSEN A, SODERSTROM M, SAHA B, et al. Animal models of traumatic brain injury: A review of pathophysiology to biomarkers and treatments[J]. Exp Brain Res, 2021, 239(10): 2939-2950.

[37] SORBY-ADAMS A J, VINK R, TURNER R J. Large animal models of stroke and traumatic brain injury as translational tools[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2018, 315(2): R165-R190.

[38] KINDER H A, BAKER E W, WEST F D. The pig as a preclinical traumatic brain injury model: Current models, functional outcome measures, and translational detection strategies[J]. Neural Regen Res, 2019, 14(3): 413-424.

[39] BAKER E W, KINDER H A, HUTCHESON J M, et al. Controlled cortical impact severity results in graded cellular, tissue, and functional responses in a piglet traumatic brain injury model[J]. J Neurotrauma, 2019, 36 (1): 61-73.

[40] 丁唱, 王晓宇, 杨朝华, 等. 重型颅脑损伤去骨瓣减压手术前后颅内压对预后的影响[J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(5): 456-459.

[41] AGOSTON D V, VINK R, HELMY A, et al. How to translate time: The temporal aspects of rodent and human pathobiological processes in traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2019, 36(11): 1724-1737.

[42] 周挺, 董明骏. 重度外伤性颅脑损伤早期预后不良危险因素分析[J]. 浙江创伤外科, 2023, 28(8): 1543-1546.

[43] PEEK-ASA C, COMAN M A, ZORN A, et al. Association of traumatic brain injury severity and time to definitive care in three low-middle-income European countries[J]. Inj Prev, 2022, 28(1): 54-60.

[44] MACNOW T, CURRAN T, TOLLIDAY C, et al. Effect of screen time on recovery from concussion: A randomized clinical trial[J]. JAMA Pediatr, 2021, 175(11): 1124-1131.

[45] TAYLOR A, BUTT W, ROSENFELD J, et al. A randomized trial of very early decompressive craniectomy in children with traumatic brain injury and sustained intracranial hypertension[J]. Child′s Nervous System: ChNS, 2001, 17(3): 154-162.

[46] ROCQUE B G, AGEE B S, THOMPSON E M, et al. Complications following pediatric cranioplasty after decompressive craniectomy: A multicenter retrospective study[J]. J Neurosurg Pediatr, 2018, 22(3): 225-232.

[47] 杨元华, 吴峤微, 汪继虎, 等. 儿童颅脑外伤临床特征分析与预后评估[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25 (10): 1215-1220.

[48] 曹丽丽, 黄玉芬, 李佳欢, 等. 去骨瓣减压术对脑出血患儿颅内血肿体积神经功能缺损评分及血清金属基质蛋白酶-9水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(3): 458-461.

[49] 王晓东, 罗志松, 朱志辉. 硬膜外穿刺引流术与骨瓣开颅血肿清除术治疗小儿硬膜外血肿的临床研究[J]. 中国医药科学, 2021, 11(12): 166-169.

[50] KONTOS A P, JORGENSEN-WAGERS K, TRBOVICH A M, et al. Association of time since injury to the first clinic visit with recovery following concussion[J]. JAMA Neurol, 2020, 77(4): 435-440.

[51] PATRICIOS J S, SCHNEIDER K J, DVORAK J, et al. Consensus statement on concussion in sport: The 6th International Conference on Concussion in Sport-Amsterdam, October 2022[J]. Br J Sports Med, 2023, 57 (11): 695-711.

[52] DESAI N, WIEBE D J, CORWIN D J, et al. Factors affecting recovery trajectories in pediatric female concussion[J]. Clin J Sport Med, 2019, 29(5): 361-367.

[53] CASSIMATIS M, ORR R, FYFFE A, et al. Early injury evaluation following concussion is associated with improved recovery time in children and adolescents[J]. Journal of Science and Medicine in Sport, 2021, 24(12): 1235-1239.

[54] KHEIRBEK T, LUHRS A R, MARAWHA J, et al. Time to head computed tomography protocol in traumatic brain injury: A quality improvement metric[J]. R I Med J (2013), 2021, 104(6): 28-32.

[55] MADER M M, ROTERMUND R, LEFERING R, et al. The faster the better? Time to first CT scan after admission in moderate-to-severe traumatic brain injury and its association with mortality[J]. Neurosurg Rev, 2021, 44(5): 2697-2706.

[56] GEYIK A M, GEYIK S, DOGAN A, et al. Role of early decompressive craniectomy in traumatic brain injury: Our

（下转第96页）