论著

文章编号:1000-5404(2010)18-1962-05

舱室内爆炸致大鼠脑血流量改变及其意义

许明伟[1,2],许民辉[1],赖西南[2],王丽丽[2],张子焕[1,2],崔 红[2] (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所:神经外科[1],第六研究室,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室[2])

【摘要】 **目的** 研究舱室内爆炸致伤后大鼠脑血流量(cerebral blood flow,CBF)变化及其意义。**方法** 160只SD大鼠完全随机分为舱内组、舱外组,S-亚硝基谷胱甘肽(S-Nitrosoglutathione, GSNO)治疗组,各48只,采用DDNP纸质点爆源在模拟装甲舱室和舱外开阔地爆炸建立颅脑爆炸伤模型。GSNO治疗组为舱室内致伤后立即给予GSNO 50 μg/kg腹腔内注射。另设正常对照组(16只);采用激光多普勒血流仪(LDF)和双抗体夹心法(ELISA)检测伤前、伤后1、6、12、24、48 h CBF和血浆神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)浓度,取脑组织测脑水肿指数并行病理学观察。**结果** 舱内组伤后1 h CBF较伤前明显降低,达最低值($P<0.01$),伤后24 h仍低于伤前($P<0.01$)。舱外组伤后1 h CBF降低达最低值($P<0.01$),伤后12 h恢复至伤前水平。2组CBF在伤后1、6、12、24 h存在显著差异($P<0.01$)。舱内组经GSNO治疗后CBF明显升高,在伤后1、6、12、24 h存在显著差异($P<0.01$)。舱内组血浆NSE浓度及脑水肿指数均在伤后6 h达峰值,显著高于对照组($P<0.01$),伤后48 h仍高于对照组($P<0.05$)。舱外组则在伤后12 h达峰值,显著高于对照组($P<0.01$),伤后48 h恢复致伤前水平。舱内组血浆NSE浓度及脑水肿指数均较舱外组升高显著($P<0.05$)。舱内组经GSNO治疗后血浆NSE浓度及脑水肿指数明显降低($P<0.01$)。病理学观察舱内组可见明显脑水肿改变,表现为血管内皮细胞肿胀,神经元皱缩、变性、坏死、周围间隙明显增宽等改变。舱外组及治疗组均仅见少量神经细胞变性、坏死。**结论** 舱室内爆炸较开阔环境地爆炸大鼠脑血流量下降程度重、持续时间长。脑血流量的下降可能参与了大鼠颅脑爆炸伤后的继发性脑损害。

【关键词】 创伤与损伤;冲击波;脑损伤;脑血流量;脑水肿

【中图法分类号】 R642;R651.15;R331.37 【文献标志码】 A

Changes in cerebral blood flow and significance in rats after blast brain injury in enclosed space

Xu Mingwei[1,2], Xu Minhui[1], Lai Xinan[2], Wang Lili[2], Zhang Zihuan[1,2], Cui Hong[2] ([1]Department of Neurosurgery, [2]State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department 6, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the dynamic changes of cerebral blood flow in rats with brain injury caused by explosion. **Methods** A total of 160 male rats were divided randomly into enclosure group ($n=48$), open-field group ($n=48$) and S-Nitrosoglutathione (GSNO) therapy group ($n=48$), and subjected to explosion with instantaneous electric detonator. Sixteen uninjured rats served as normal control. Before and in 1, 6, 12, 24 and 48 h after injury, cerebral blood flow of were measured by laser Doppler flowmetry (LDF), plasma level of neuron-specific enolase (NSE) was measured by ELISA, and brain tissues were analyzed by wet-dry weight measurements and microscopy after HE staining. **Results** The CBF was significantly reduced to the lowest value in 1 h after injury in enclosure group ($P<0.01$). The value was still lower than pre-injury in 24 h after injury ($P<0.01$). The CBF of open field group was also reduced to the lowest value at 1 h after injury ($P<0.01$), but it recovered to pre-injury level at 12 h after injury. The CBF in 2 group at 1, 6, 12 and 24 h after injury were significantly different ($P<0.01$). The CBF of enclosure group was significantly elevated after GSNO intervention. NSE concentration and brain water content of enclosure group were elevated to the highest value at 6 h after injury ($P<0.01$), and were still higher than control group at 48 h after injury ($P<$

【基金项目】 全军"十一五"医学专项指令性课题(06Z034);"十一五"国家科技支撑计划专项(2009BAI87B00)

【通信作者】 许民辉,电话:(023)68757973,E-mail:minhuixu@yahoo.com.cn

赖西南,电话:(023)68757463,E-mail:laixinan@sohu.com

0.05). But in open field group, the value were elevated to highest at 12 h after injury ($P<0.01$), and recovered to the level of control group at 48 h after injury. The value of GSNO therapy group was significantly lower than enclosure group ($P<0.01$). The pathological changes of enclosure group showed obvious brain edema, swelling of endothelial cells, neuron shrinkage, degeneration, necrosis, significantly widened gap around neuron and so on. But the GSNO therapy group only showed neuron necrosis. **Conclusion** The reduction of cerebral blood flow sustains longer and stronger in rats in enclosed space than that in open field. Decreased cerebral blood flow may be involved in the secondary brain injury after explosive brain injury.

[Key words] wounds and injuries; high-energy shock waves; brain injuries; cerebral blood flow; brain edema

Supported by the Mandatory Research Project of the "Eleventh Five-year Plan" for Medical Science Development of PLA (06Z034) and "Eleventh Five-year Plan" of National Key Technology R&D Program (2009BAI87B00). Corresponding author: Xu Minhui, Tel: 86-23-68757973, E-mail: minhuixu@yahoo.com.cn; Lai Xinan, Tel: 86-23-68757463, E-mail: laixinan@163.com

在伊拉克战争和阿富汗战争中,舱室内颅脑爆炸伤已成为战伤高发病率和死亡率的最主要原因[1]。在以往各种颅脑损伤模型的动物实验研究及临床观察[2]中,很多存在早期脑血流量下降,脑血流灌注不足等现象。本研究通过模拟装甲舱室内爆炸建立大鼠颅脑爆炸伤模型,检测伤后不同时相点脑血流量,探讨舱室爆炸后大鼠脑血流量改变在颅脑损伤中的作用及意义,为进一步研究颅脑爆炸伤的致伤机制及伤员救治提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组

2 月龄清洁级健康雄性 SD 大鼠,体质量 200 ~ 220 g,共 160 只(第三军医大学大坪医院野战外科研究所实验动物中心提供),完全随机分为舱内爆炸组、舱外爆炸组、S-亚硝基谷胱甘肽(S-Nitrosoglutathione, GSNO)治疗组($n=48$)和对照组($n=16$)。舱内、舱外组均分为 1、6、12、24、48 h 组($n=8$)。舱内组体质量(213.7 ± 10.7) g,舱外组体质量(217.3 ± 11.6) g,GSNO 治疗组体质量(210.5 ± 13.2) g,各组间体质量差异无显著性($P>0.05$)。

1.2 模型的建立

按照人体与大鼠体积比等比例缩小,建立模拟陆军装甲舱室模型。大鼠以 3% 戊巴比妥钠(30 mg/kg)腹腔内注射麻醉后置于舱室内,取坐姿用弹力束带固定于椅子上。使用 4 mm 厚钢板放置于大鼠胸腹部前,用以保护胸腹脏器。舱内爆炸时,用纸质约束的 RDX 药柱作为点爆源(黑索金 0.35 g,二硝基重氮酚 400 mg),点爆源的爆心与大鼠顶骨平齐,距离 10 cm 电起爆致伤。舱外爆炸时在半径 5 m 内无障碍物的开阔地,按舱内爆炸模型中的方法布放大鼠和点爆源。GSNO 治疗组参考 Khan 等[3]给药方法将大鼠于舱室内爆炸致伤后立即给予 GSNO(50 μg/kg)腹腔内注射。致伤后将各大鼠放回笼内,给予饲料和清洁饮水饲养。

1.3 血浆标本采集及 HE 标本制作

各组分别于爆炸后 1、6、12、24、48 h (每时相点 8 只)采集标本,正常对照组未进行任何处理,直接采集标本。大鼠麻醉后,腹主动脉采血 3 ml。大鼠取血后处死,断头取脑,冠状切取额顶叶皮质脑组织,置于 4% 多聚甲醛内固定 48 h 后,常规石蜡包埋、切片、HE 染色,Olympus 显微镜下观察。

1.4 脑水肿指数

取左侧额顶叶约 200 mg 左右脑组织 1 块,立即用电子天平称取湿质量,然后放置于 100 ℃烤箱内烘烤 48 h 至恒质量,脑水肿指数 = (湿质量 - 干质量)/湿质量 × 100%。

1.5 脑血流量变化

麻醉成功后,将大鼠固定于立体定向动物头架上。在前囟后 2.5 mm,矢状缝向右旁开 2.5 mm 钻孔 1 枚,骨孔直径 1.5 mm,使用硬膜外 PF307 型垂直式探头(直径 1.0 mm,纤维间距 0.25 mm)测定顶叶皮质 CBF。将光纤微量探头置入微孔,光纤另一端连接激光多普勒血流(LDF)测定仪,待 LDF 曲线稳定后开始记录测量值。各大鼠于伤前、伤后 1、6、12、24、48 h 各记录 1 次 CBF,每次记录 30 s,再经 Perisoft for Window 1.10 软件(Perimed AB Inc, Sweden)自动计算各采样时间内的 CBF 平均值,单位 PU。实验前测得为基础值,实验中测得为变值,以变值相对基础值的百分数代表 CBF 变化程度。

1.6 血浆 NSE 蛋白浓度

于各时相点采集动物血液,在 30 min 内离心(4 ℃, 4 000 r/min, 10 min),分离出的血浆立即放入 -70 ℃冰箱保存待测。检测操作完全按照试剂盒说明书进行。ELISA 试剂盒购于北京尚柏生物工程有限公司。

1.7 爆炸物理参数

分别将美国 PCB 公司压阻式压力传感器固定在舱内和开阔地与实验大鼠头颅位置相同的位置上,传感面高度与大鼠顶骨平齐,点爆源同样距离传感器 10 cm,压力传感器通过信号调理模块连接到 WaveBook/516A 数据采集系统(采样频率 1 MHz)。

1.8 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 统计软件,组间比较采用完全随机设计资料两样本 Student's t 检验;多组均数间比较采用随机区组设计资料单因素方差分析,均数间的两两比较用 SNK 检验。

2 结果

2.1 一般资料及物理参数指标

大鼠爆炸伤后体表未见明显伤痕,无颅脑开放伤。舱内组致伤后四肢抽搐10~15 s,舱外组无四肢抽搐。致伤后均可见大鼠精神萎靡,食欲差,行动迟缓。舱内组较严重。舱内外致伤后大体解剖肺脏结构清晰,无明显肺出血、挫裂伤,腹腔各器官均无出血、穿孔、挫裂伤等。物理参数测试结果显示最大峰值压力、持续时间、最大脉冲正向压力持续时间舱内组>舱外组,差异显著($P<0.01$)。见表1,图1。

表1 舱内、舱外爆炸瞬间冲击波压力物理参数($n=8$, $\bar{x}\pm s$)

试验位置	最大峰值压力(kPa)	持续时间(ms)	最大压力上升时间(ms)	最大脉冲正向压力持续时间(ms)	初始峰值压力(kPa)
舱内	294.040±50.540[a]	7.601±1.033[a]	0.037±0.009	0.080±0.009[a]	191.610±62.800
舱外	160.920±37.560	2.469±0.742	0.046±0.010	0.061±0.010	130.800±12.030

a:$P<0.01$,与舱外爆炸比较

2.2 脑血流量改变

舱内组伤后1 h CBF迅速降低达最低值,降低幅度为伤前的(58.9±7.4)%,与伤前比较差异显著($P<0.01$),之后恢复缓慢,伤后24 h仍低于伤前($P<0.01$),伤后48 h接近伤前水平。舱外组伤后1 h CBF亦降低达最低值,但降低幅度仅为(17.8±6.0)%,之后恢复较快,伤后12 h即恢复至伤前水平。2组CBF在伤后1、6、12、24 h存在显著差异($P<0.01$,)。舱内组经GSNO组后CBF明显升高,在伤后1、6、12、24 h存在显著差异($P<0.01$)。见表2。

2.3 血浆NSE蛋白、脑水肿指数浓度变化

舱内组伤后1 h血浆NSE浓度稍增高,伤后6 h升高达峰值($P<0.01$),之后缓慢下降,伤后48 h仍高于对照组;舱外组伤后12 h升高达峰值($P<0.01$),之后较快下降,伤后48 h仍高于对照组。舱内组血浆NSE浓度在伤后1、6、24、48 h均高于舱外组,但仅在6、24、48 h差异显著($P<0.05$,$P<0.01$)。舱内组经GSNO治疗后血浆NSE浓度明显降低,在伤后6、12、24、48 h均差异显著($P<0.01$)。见表3。

舱内组伤后1 h脑水肿指数即升高显著($P<0.05$),伤后6 h升高达峰值($P<0.01$),之后缓慢下降,伤后48 h仍高于正常;舱外组伤后12 h升高达峰值($P<0.01$),之后较快下降,48 h时接近正常。舱内组脑水肿指数在各个时间点均高于舱外组,但仅在6、24 h差异显著($P<0.05$)。舱内组经GSNO治疗后脑水肿指数明显降低,在伤后1、6、12、24 h均差异显著($P<0.01$)。见表4。

2.4 病理学改变

对照组脑组织病理观察见毛细血管结构完整,神经元结构清晰,核仁清晰可见,周围间隙无增大。致伤后6 h,舱内组可见明显脑水肿改变,表现为毛细血管内皮细胞肿胀变形,管腔闭塞,血管周围间质染色不均。可见神经细胞变性、坏死,表现为胞体收缩,细胞质深染,核皱缩呈三角形等缺血性改变。舱外组可见神经元变性、坏死,间质染色不均等轻微脑水肿改变。GSNO治疗组仅可见少量神经细胞坏死。见图2。

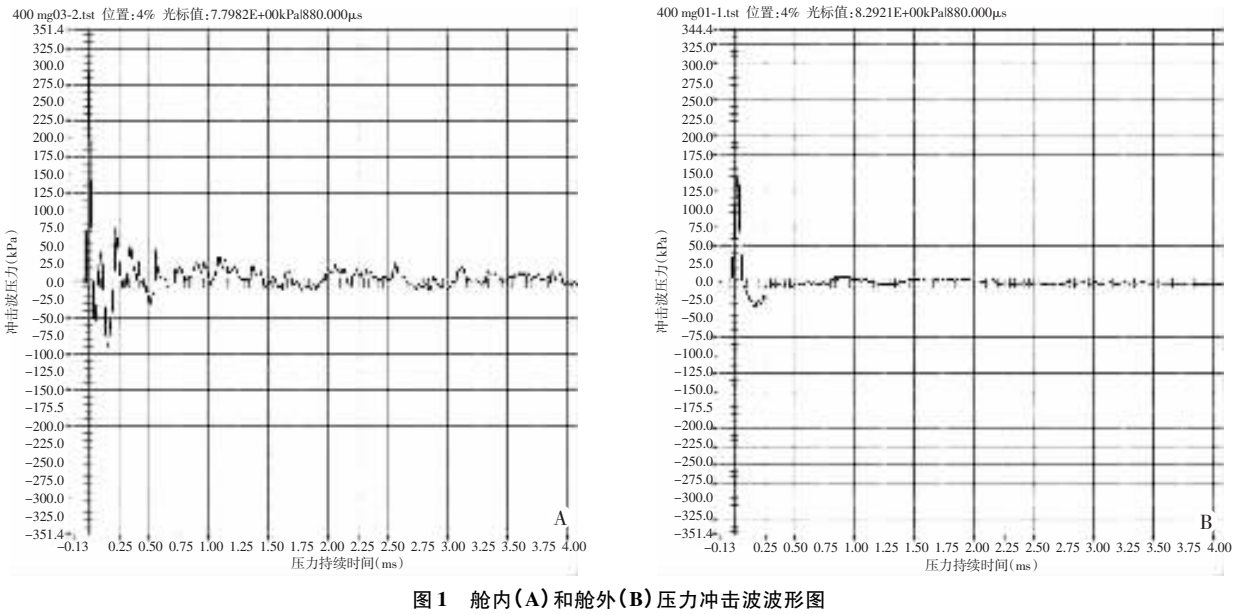


图1 舱内(A)和舱外(B)压力冲击波波形图

表2 颅脑爆炸伤致伤前后顶叶皮层脑血流量改变(PU, $n=8$, $\bar{x}\pm s$)

组别	伤前	1 h	6 h	12 h	24 h	48 h
对照组	107.60±9.69	106.91±5.57	104.74±6.30	106.18±5.90	103.18±6.38	100.90±3.79
舱内组	109.04±2.83	44.71±7.89[a]	59.84±7.04[a]	75.87±4.82[a]	87.77±4.60[a]	105.01±4.16
舱外组	107.18±6.45	87.92±6.08[ab]	91.50±1.59[ab]	100.85±4.60[b]	102.03±7.40[b]	102.59±8.12
GSNO治疗组	102.22±5.46	70.63±8.77[ab]	78.80±7.74[ab]	99.65±4.62[b]	96.77±6.56[b]	101.67±6.08

a:$P<0.01$,与伤前比较;b:$P<0.01$,与舱内组比较

表 3 大鼠颅脑爆炸伤后血浆 NSE 蛋白浓度变化（ng/L，$n=8$，$\bar{x}\pm s$）

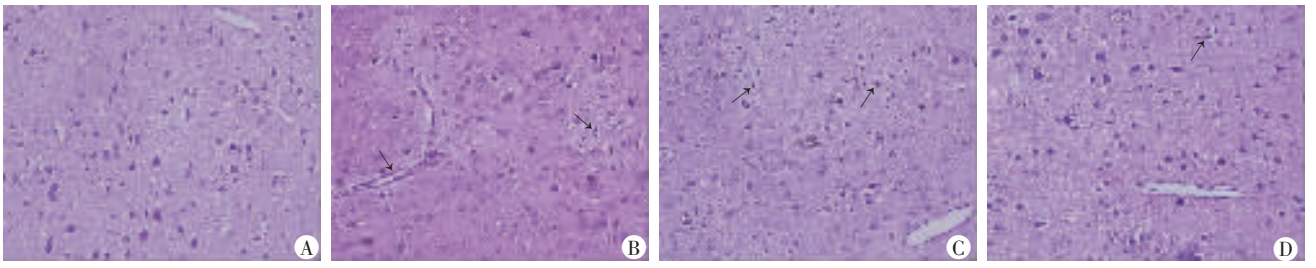
组别	对照组	1 h	6 h	12 h	24 h	48 h
舱内组	3716.40±464.10	4 317.19±305.16[a]	5 920.40±681.99[b]	5 312.60±419.59[b]	5 265.30±328.94[b]	4 905.00±437.73[b]
舱外组	3716.40±464.10	4 096.40±547.96	4 547.29±385.43[bd]	5 381.11±318.62[b]	4 779.53±467.45[bc]	4 016.03±421.44[c]
GSNO 治疗组	3716.40±464.10	4 006.70±317.80	4 857.10±387.25[bd]	4 578.01±307.3[bd]	4 319.30±320.27[bd]	3 956.04±321.88[d]

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与对照组比较；c：$P<0.05$，d：$P<0.01$，与舱内组比较

表 4 大鼠颅脑爆炸伤后脑水肿指数变化（%，$n=8$，$\bar{x}\pm s$）

组别	对照组	1 h	6 h	12 h	24 h	48 h
舱内组	77.23±0.97	78.55±0.52[b]	80.28±0.45[b]	79.75±0.32[b]	79.14±0.75[b]	78.35±0.80[a]
舱外组	77.23±0.97	77.63±0.98	79.08±0.76[bd]	79.52±0.46[b]	78.77±0.75[bc]	77.62±0.43
GSNO 治疗组	77.23±0.97	77.66±0.45[d]	79.05±0.58[bd]	78.56±0.55[bc]	78.18±0.65[bd]	77.89±0.66

a：$P<0.05$，b：$P<0.01$，与对照组比较；c：$P<0.05$，d：$P<0.01$，与舱内组比较



A：对照组；B：舱内组 ↑：毛细血管内皮细胞肿胀及神经元变性、坏死；C：舱外组 ↑：神经细胞变性、坏死；D：GSNO 治疗组 ↑：少量神经细胞变性

图 2 爆炸致伤后脑组织病理学观察 （HE ×200）

3 讨论

在现代战争中，颅脑爆炸伤很多发生在装甲车辆、舰船、坑道等密闭环境中，因此、对密闭舱室颅脑爆炸伤的研究极其重要。舱内爆炸时，冲击波通过反射、绕射形成复杂冲击波以及舱室高温、有毒气体吸入等复杂致伤因素使得舱室伤员呈失能概率高、复合伤发生率高、重伤员多等明显不同于开阔地爆炸的特点[4]。本研究采用模拟装甲舱室、冲击波物理参数测试结果显示舱内组冲击波最大峰值压力、持续时间、最大脉冲正向压力持续时间均大于舱外组，舱内冲击波波形表现为一个主超压峰，其后有较多较小的超压峰，压力在大气压水平附近上下波动而形成一系列脉冲波、符合复杂冲击波特征。而且对大鼠脑损伤指标进行统计分析表明，舱内组脑水肿、血浆 NSE 浓度及脑组织病理损伤程度均较舱外组重。提示本舱室颅脑爆炸伤模型较稳定、符合舱室致伤特点。

虽然创伤后很多病理生理改变可加剧继发性脑损伤、但是脑血流量降低、脑灌注不足是最重要的因素[2]。由于大脑没有能源储备、稳定的脑血流灌注对于脑功能的维持及其重要[5]。不同的损伤类型脑血流量下降情况也不同。Ynmakami 等[6] 研究发现中度液压颅脑损伤后 15～30 min 脑血流量可降低 40%～50%。DeWitt 等[7] 发现、皮质撞击伤后脑皮质血流量可降低约 50%。本研究结果显示：舱内组伤后顶叶皮质脑血流量迅速降低，并在伤后 1 h 达最低值，降低幅度达伤前的 58.8%，之后缓慢恢复，伤后 24 h 仍低于伤前。提示舱内爆炸伤后大鼠存在严重的脑血流灌注不足、且持续时间长。然而，舱外组致伤后脑血流量值同样在伤后 1 h 下降到最低，但降低幅度明显低于舱内组，仅为伤前 18.9%，而且恢复较快，伤后 12 h 即恢复至伤前水平。舱内组脑血流量降低程度较舱外组重可能与舱室复杂冲击波较开阔地环境冲击波致伤作用更强有关。

颅脑爆炸伤后脑血流量下降的机制可能包括：① 脑微循环超微结构的破坏。Rafols 等[8] 发现颅脑撞击伤后 2～12 h 皮质血流量降低了 37%，同时电镜观察到伤后 2 h 伤灶周围 80%～90% 的毛细血管管腔严重萎缩，狭窄，凝聚的红细胞和白细胞形成的微小血栓，几乎堵塞了部分毛细血管的横断面。②脑微循环受各种血管扩张因子如：前列环素、NO、花生四烯酸类等及各种血管收缩因子如内皮素、血栓素、血清素等调节[9]。脑损伤导致血管收缩因子合成增多同时血管扩张因子合成减少、破坏增多，最终导致脑血管痉挛，

导致脑血流量的下降。Armonda 等[10]研究发现伊拉克战争中约47.4%颅脑爆炸伤伤员存在脑血管痉挛。提示脑血管痉挛可能是脑血流量降低的主要原因。③脑损伤后脑血管的反应性降低,无法根据脑组织氧分压及平均灌注压进行自我调节,最终导致脑血流下降[11]。④脑血流的下降导致脑组织葡萄糖的供应不足、无氧酵解增强、乳酸盐堆积、兴奋性氨基酸释放增多等可进一步破坏脑血管的自动调节机制,促进脑血流灌注障碍[11]。GSNO是一种体内NO供体,可通过阻止脑血管痉挛、增加脑血供减轻蛛网膜下腔出血后脑缺血损伤[12]。Khan 等[13]也发现GSNO可增加脑卒中动物的脑血流量。本实验结果显示:舱内组伤后立即给予GSNO腹腔内注射,伤后1 h脑血流量即明显升高,伤后12 h脑血流量即恢复至伤前水平。GSNO治疗组脑血流量在伤后1、6、12、24 h均与舱内组有显著差别。这提示了舱室内颅脑爆炸伤早期脑血流量降低可能与体内NO浓度降低有关。伤后早期给予NO供体可增加脑血流量。然而,对于舱室颅脑爆炸伤脑血流量下降的机制还需要更深入的研究。

脑水肿是继发性脑损伤最主要的病理改变,其主要病理变化是过多的水分积聚在细胞内外间隙,导致脑体积增大,进而可导致颅内压升高。NSE是一种敏感性和特异性都较高的可用来反映脑组织损伤程度的标志物[14]。本实验结果显示:舱内组伤后1 h脑血流量明显降低,血浆NSE浓度及脑水肿指数均在伤后6 h达峰值,伤后48 h仍高于对照组;伤后6 h脑组织病理可见血管内皮细胞肿胀、管腔闭塞、神经元变性、坏死、周围间隙增大等改变。提示本模型造成了较严重的继发性脑损伤。而舱内组给予GSNO治疗后,伤后1 h脑血流量明显升高,同时血浆NSE浓度及脑水肿指数均较舱内组明显降低,脑组织病理仅可见少量神经元变性。这提示了GSNO在伤后早期提高了脑血流量灌注,进而减轻了继发性脑损伤,起到脑保护作用。

颅脑创伤后的一系列病理生理改变非常复杂,学者们在长期研究中发现脑损伤后的脑缺血缺氧、氧化应激损伤、炎症因子的释放和细胞凋亡是导致病情严重、甚至生命危险的关键原因。本实验结果显示舱内组早期脑血流量降低显著,伤后存在严重的继发性脑损伤。给予GSNO治疗后早期脑血流量显著升高,同时继发性脑损伤显著减轻。这提示了早期脑血流量的降低可能参与了舱室颅脑爆炸伤后的继发性脑损害,脑血流量下降可能是颅脑爆炸伤后继发性脑损伤反应启动的根本所在。在临床实践中抢救、治疗颅脑爆炸伤伤员时,早期改善微循环、提高脑血流灌注水平具有重要的临床应用价值。

参考文献:

[1] Long J B, Bentley T L, Wessner K A, *et al*. Blast overpressure in rats: recreating a battlefield injury in the laboratory[J]. J. Neurotrauma, 2009, 26(6): 827 - 840.

[2] Ahn M J, Sherwood E R, Prough D S, *et al*. The effects of traumatic brain injury on cerebral blood flow and brain tissue nitric oxide levels and cytokine expression[J]. J Neurotrauma, 2004, 21(10): 1431 - 1442.

[3] Khan M, Sekhon B, Giri S, *et al*. S-Nitrosoglutathione reduces inflammation and protects brain against focal cerebral ischemia in a rat model of experimental stroke[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2005, 25(2): 177 - 192.

[4] Wolf S J, Bebarta V S, Bonnett C J, *et al*. Blast injuries[J]. Lancet, 2009, 374(9687): 405 - 415.

[5] Verweij B H, Amelink G J, Muizelaar J P. Current concepts of cerebral oxygen transport and energy metabolism after severe traumatic brain injury[J]. Prog Brain Res, 2007, 161: 111 - 124.

[6] Yamakami I, McIntosh T K. Alterations in regional cerebral blood flow following brain injury in the rat[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1991, 11(4): 655 - 660.

[7] DeWitt D S, Prough D S. Blast-induced brain injury and posttraumatic hypotension and hypoxemia[J]. J Neurotrauma, 2009, 26(6): 877 - 887.

[8] Rafols J A, Kreipke C W, Petrov T. Alterations in cerebral cortex microvessels and the microcirculation in a rat model of traumatic brain injury: a correlative EM and laser Doppler flowmetry study[J]. Neurol Res, 2007, 29(4): 339 - 347.

[9] Schubert G A, Thome C. Cerebral blood flow changes in acute subarachnoid hemorrhage[J]. Front Biosci, 2008, 13: 1594 - 1603.

[10] Armonda R A, Bell R S, Vo A H, *et al*. Wartime traumatic cerebral vasospasm: recent review of combat casualties[J]. Neurosurgery, 2006, 59(6): 1215 - 1225.

[11] Schubert G A, Poli S, Mendelowitsch A, *et al*. Hypothermia reduces early hypoperfusion and metabolic alterations during the acute phase of massive subarachnoid hemorrhage: a Laser-Doppler-flowmetry and microdialysis study in rats[J]. J Neurotrauma, 2008, 25(5): 539 - 548.

[12] Khan M, Im Y B, Shunmugavel A, *et al*. Administration of S-nitrosoglutathione after traumatic brain injury protects the neurovascular unit and reduces secondary injury in a rat model of controlled cortical impact[J]. J Neuroinflammation, 2009, 6: 32.

[13] Khan M, Jatana M, Elango C, *et al*. Cerebrovascular protection by various nitric oxide donors in rats after experimental stroke[J]. Nitric Oxide, 2006, 15(2): 114 - 124.

[14] Celtik C, Acunas B, Oner N, *et al*. Neuron-specific enolase as a marker of the severity and outcome of hypoxic ischemic encephalopathy[J]. Brain Dev, 2004, 26(6): 398 - 402.

(收稿:2010-04-07 修回:2010-06-04)

(编辑 吴培红)