

右美托咪啶对颅脑损伤患者脑组织作用的 Meta 分析

李飞扬¹,王建村²,李雪峰³,胡观成^{1,3}

(1.湖南师范大学附属张家界医院神经外科,湖南 张家界 427000;

2.上海市浦东新区人民医院神经外科,上海 200120;

3.张家界市人民医院神经外科,湖南 张家界 427000)

摘要:目的 评价右美托咪啶对颅脑损伤(TBI)患者脑组织的作用。方法 计算机检索 PubMed、EMbase、Cochrane Library、WANFANG、CNKI、VIP 和中国生物医学文献数据库,收集从建库至 2020 年 1 月有关右美托咪啶治疗 TBI 患者的临床随机对照研究,仅限以英文及中文形式发表的文章,并对其进行质量评价,使用 RevMan 5.3 软件对收集的数据进行 Meta 分析。结果 最终纳入 18 篇文献,共 1543 例患者,Meta 分析结果显示:右美托咪啶组的血浆 S100B 蛋白(S100B)含量(SMD=-2.74, 95%CI=-3.71~-1.78)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)含量(SMD=-1.71, 95%CI=-2.40~-1.03)、白介素 6(IL-6)(SMD=-1.18, 95%CI=-1.55~-0.81)含量及脑氧摄取率(CERO₂)(MD=-8.71, 95%CI=-15.19~-2.23)均低于对照组,其颈静脉血氧饱和度(SjvO₂)(MD=5.73, 95%CI=3.86~7.62)高于对照组,且差异均有统计学意义(P<0.05)。结论 右美托咪啶能抑制 TBI 生物学标志物的释放,稳定脑氧代谢水平,可能对 TBI 患者的脑组织起到保护作用。

关键词:右美托咪啶;颅脑损伤;脑组织保护

中图分类号:R651.1+5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.08.023

文章编号:1006-1959(2021)08-0089-06

Meta-analysis of the Effects of Dexmedetomidine on Brain Tissues of Patients with Traumatic Brain Injury

LI Fei-yang¹, WANG Jian-cun², LI Xue-feng³, HU Guan-cheng^{1,3}

(1.Department of Neurosurgery, Zhangjiajie Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Zhangjiajie 427000, Hunan, China;

2.Department of Neurosurgery, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 200120, China;

3.Department of Neurosurgery, Zhangjiajie People's Hospital, Zhangjiajie 427000, Hunan, China)

Abstract: Objective To evaluate the effect of dexmedetomidine on the brain tissue of patients with traumatic brain injury (TBI). Methods Computer search of PubMed, EMbase, Cochrane Library, WANFANG, CNKI, VIP and Chinese biomedical literature database, collect clinical randomized controlled studies on dexmedetomidine in the treatment of patients with TBI from the establishment of the database to January 2020, only articles published in English and Chinese, and evaluate their quality. RevMan 5.3 software is used to conduct the collected data Meta analysis. Results 18 literatures were finally included, with a total of 1543 patients. The results of the Meta analysis showed that the plasma S100B protein (S100B) content of the dexmedetomidine group (SMD=-2.74, 95% CI=-3.71~-1.78), Neuron specific enolase (NSE) content (SMD=-1.71, 95% CI=-2.40~-1.03), interleukin 6 (IL-6) (SMD=-1.18, 95% CI=-1.55~-0.81) content and cerebral oxygen uptake rate (CERO₂) (MD=-8.71, 95% CI=-15.19~-2.23) are lower than the control group, its jugular venous oxygen saturation (SjvO₂) (MD=5.73, 95% CI=3.86~7.62) was higher than the control group, the differences were statistically significant (P<0.05). Conclusion Dexmedetomidine can inhibit the release of TBI biomarkers, stabilize the level of cerebral oxygen metabolism, and may have a protective effect on the brain tissue of patients with TBI.

Key words: Dexmedetomidine; Traumatic brain injury; Brain tissue protection

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是神经外科领域常见的急症之一,特别是重型 TBI,死亡率约为 30%~50%^[1]。TBI 的有效镇静可抑制应激反应的发生^[2],在急性细胞损伤期减少组织氧耗和代谢需求,减轻继发性损伤^[3]等。右美托咪啶(dexmedetomidine)作为一种短效、高选择性 α_2 受体激动剂,具有镇静、镇痛及抗焦虑的作用,且无明显呼吸抑制^[4]。另有研究表明右美托咪啶可能具有神经保护作用^[5]。本研究用 Meta 分析的方法,对国内右美托咪啶治疗 TBI 的临床随机对照研究的资料进行分析,从部分创伤性脑损伤生物学标志物(trumatic brain injury biomarkers, TBI-BMs)^[6]及脑氧代谢方面探讨右美托咪啶对 TBI 患者脑组织的作用,为 TBI 临床治疗提

供科学依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 纳入标准 ①研究类型:随机对照试验(RCT);②研究对象:发病不超过 24 h 入院,经 1 次以上头颅 CT 或 MRI 明确为颅脑损伤诊断的患者;③干预措施:不论是否行手术治疗,试验组:右美托咪啶及常规治疗,对照组:咪达唑仑、丙泊酚、异丙酚、空白对照或生理盐水等及常规治疗;④主要结局指标:血浆 S-100B 蛋白、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)、白介素 6(Interleukin-6, IL-6)、脑氧摄取率(Cerebral Oxygen Extraction Rate, CERO₂)及颈静脉血氧饱和度(Jugular venous oxygen saturation, SjvO₂)。

1.1.2 排除标准 ①非中英文文献;②未能获取全文的文献;③获取全文后,实验数据不全,无法利用的文献;④重复发表的文献;⑤研究对象合并其他内外

作者简介:李飞扬(1993.11-),女,湖南常德人,硕士研究生,主要从事神经外科颅脑损伤与脑血管病方面的研究

通讯作者:胡观成(1970.3-),男,湖南张家界人,硕士,主任医师,教授,主要从事神经外科颅脑损伤与脑血管病的研究

科严重疾病,从而干扰结局指标的研究;⑥存在其他无法比较的混杂因素。

1.3 数据检索 计算机检索 PubMed、Cochrane Library、EMbase、CBM、CNKI、万方、VIP 数据库检索时限均为从建库至 2020 年 1 月,纳入有关右美托咪啶治疗颅脑损伤的 RCT。检索词为:右美托咪啶(dexmedetomidine),颅脑损伤(traumatic brain injury)检索词根据具体数据库调整,所有检索采用主题词[Medline(Mesh),Embase(Emtree)]与自由词相结合的方式,所有检索策略通过多次预检索后确定,并辅以手工检索。

1.4 资料提取 由 2 名研究者用统一表格独立提取纳入文献数据,而后交叉核对,若出现分歧,则检查讨论解决或请第 3 位裁决。相关数据的提取采用统一的表格形式主要信息包括:作者姓名及发表年份、研究设计类型、样本量、是否行手术、右美托咪啶使用剂量及使用时长、对照组药物和结局指标。

1.5 文献质量评价 按照 Cochrane 系统评价手册 5.1.0 中 RCT 质量评价方法,对纳入文献进行方法质量评价:包括随机分配方法,分配方案隐藏,盲法,结果数据的完整性,选择性报告研究结果,其他偏倚。

1.6 统计学方法 在进行严格的质量评价后,将收集的各相关研究进行结局指标的数据提取,并使用 Revman 5.3 统计软件进行 Meta 分析。计数资料均采用均属差(MD)与标准均属差(SMD)及其 95%CI 作

为疗效分析统计量。首先采用 χ^2 检验对各研究结果进行异质性检验,如各研究间存在异质性[$P>50\%$ 和(或) $P<0.1$],应分析异质性来源,在排除明显临床异质性的情况下,采用随机效应模型进行合并分析。异质性源于低质量研究时,进行敏感性分析。如两组间异质性过大或无法找寻数据来源时,采用描述性分析,必要时采用敏感性分析检验结果的稳定性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 检索结果及质量评价 检验初筛文献共 550 篇,通过进一步筛选最终纳入文献 18 篇^[7-24],共 1543 例患者,其中试验组 758 例,对照组 785 例,见图 1。所纳入的试验均是在我国进行,均有报道疗效指标纳入文献的基本资料见表 1。纳入文献的质量方法学评估见图 2,偏倚风险比例见图 3。

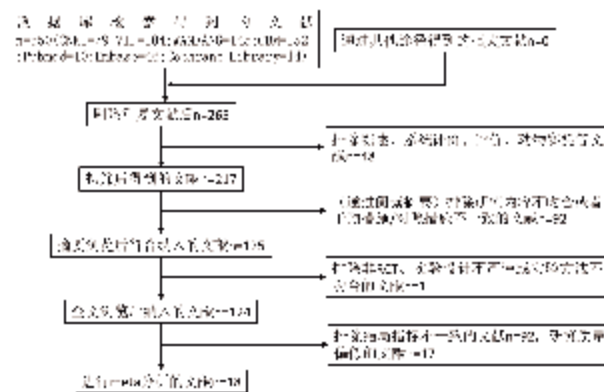
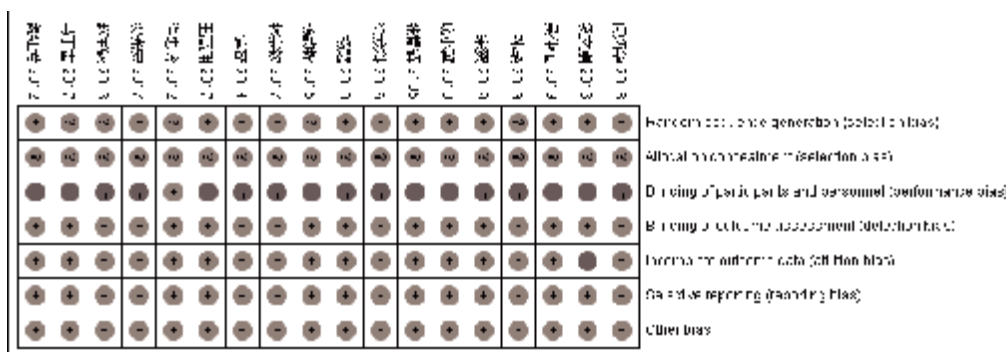


图 1 文献检索结果

表 1 纳入文献基本特征

作者及年份	实验组/对照(例)	是否手术	干预措施	观察指标
焦 薇 2014	30/30	是	Dex:维持至术毕 24h. vs NS	IL-6、IL-10 和 TNF- α 、SAS、ICP
贺光宏 2017	85/85	是	Dex:术后维持 72h. vs 空白	生命体征、CjvO ₂ 、DajvO ₂ 、CERO ₂ 、MMSE;术后 4 周病死率、NIHSS 评分
林宗钦 2017	20/28	是	Dex:术后持续泵入.vs 丙泊酚	ScVO ₂ 、SjvO ₂ 、LAC、GCS 评分、VAS
凌文娟 2016	45/45	是	Dex:术后维持 24h.vs 芬太尼	S-100B、MAP、PCO ₂ 、SpO ₂ 、HR、CjvO ₂ 、DajvO ₂ 、CERO ₂
马丁雷 2017	75/75	是	Dex:维持麻醉.vs NS	SjvO ₂ 、DajvO ₂ 、CERO ₂ 、NSE、S-100B
庞小翼 2018	68/68	是	Dex:维持麻醉.vs 咪达唑仑	S-100B、NSE、CjvO ₂ 、DajvO ₂ 、CERO ₂ ;COR、血糖、E、IL-6、IL-10、TNF- α
宋 贺 2019	60/60	是	Dex:维持麻醉.vs 芬太尼	镇静情况、SjvO ₂ 、DajvO ₂ 、CERO ₂ 、CRP、TNF- α 、IL-6、IL-8、GOS 评分
孙 艳 2019	31/31	是	Dex:维持麻醉.vs NS	SjvO ₂ 、DajvO ₂ 、CERO ₂ 、MMSE、S-100B、NSE
王高翔 2017	46/46	是	Dex:维持麻醉.vs NS	S-100B、NSE、MDA、SOD
魏红芳 2012	35/35	是	Dex:麻醉诱导后输注 2h.vs 空白	NSE、IL-6、TNF- α
吴仲恒 2019	50/50	是	Dex:维持至术毕 2h.vs 空白	TLR4、NF- κ B mRNA 和蛋白的表达、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6
徐龙科 2016	30/30	是	Dex:麻醉诱导后输注 10min vs NS	MAP、HR、S-100B、NSE、1 周并发症发生率
许忠玲 2012	20/20	是	Dex:维持麻醉 vs NS	TNF- α 、IL-6、S100B、HR、MAP
杨 慧 2018	35/35	是	Dex:麻醉诱导后持续复合丙泊酚麻醉 vs 丙泊酚	IL-6、IL-10、TNF- α
杨韵锋 2015	30/30	是	Dex:持续使用.vs 丙泊酚	GCS 评分、NSE、ET、药品不良反应
张韞辉 2105	30/30	是	Dex:维持麻醉 vs 空白	CjvO ₂ 、DajvO ₂ 、CERO ₂ 、S-100B
赵军魁 2013	38/27	是	Dex:术后维持使用.vs 空白	S-100B、ICP、GOS 评分



注:+:满足此条目标标准;?:满足部分或从文献中无法得到足够的信息;-:不满足此条目标标准

图 2 纳入研究的方法质量学评价汇总图

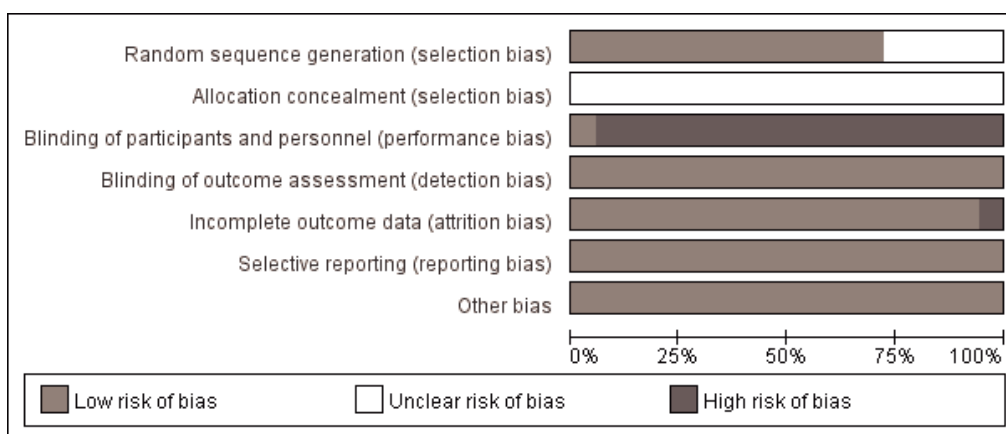


图 3 纳入研究的偏倚风险比例表

2.2 Meta 分析结果

2.2.1 指标分析 ①血浆 S-100B 蛋白含量: 共纳入 10 个研究, 815 例。异质性检验显示 10 个研究存在异质性 ($P<0.00001$, $I^2=96\%$), 采用随机效应模型合并。结果显示, 右美托咪啶组的 S100B 蛋白含量明显低于对照组 ($SMD=-2.74$; $95\%CI: -3.71 \sim -1.78$), 且差异有统计学意义 ($P<0.05$); ②血浆 NSE 含量共纳入 7 个研究, 630 例。异质性检验显示 7 个研究存在异质性 ($P<0.00001$, $I^2=92\%$), 采用随机效应模型合并。结果显示, 右美托咪啶组的 NSE 含量明显低于对照组 ($SMD=-1.71$; $95\%CI: -2.40 \sim -1.03$), 且差异有统计学意义 ($P<0.05$); ③CERO₂: 共纳入 7 个研究, 738 例。异质性检验显示 7 个研究存在异质性 ($P<0.00001$, $I^2=99\%$), 采用随机效应模型合并。结果显示, 右美托咪啶组的 CERO₂ 明显低于对照组 ($SMD=-8.71$; $95\%CI: -15.19 \sim -2.23$), 且差异有统计学意义 ($P<0.05$); ④SjvO₂ 共纳入 6 个研究, 666 例。异质性检验显示 6 个研究存在异质性 ($P<0.001$, $I^2=76\%$), 采用随机效应模型合并。结果显示, 右美托咪啶组的 SjvO₂ 明显高于对照组 ($SMD=5.73$; $95\%CI: 3.85 \sim 7.62$), 且差异有统计学意义 ($P<0.05$); ⑤IL-6: 共纳入 8 个研究, 656 例。异质性检验显示 8 个研究存在异质性 ($P<0.001$, $I^2=78\%$), 采用随机效应模型合并。结果显示, 右美托咪啶组的 IL-6 明显低于对

照组 ($SMD=-1.18$; $95\%CI: -1.55 \sim -0.81$), 且差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.2.2 亚组分析及敏感性分析 为了明确以上各结果的异质性来源, 对本实验组进行了敏感性分析见表 3。对 NSE 指标的各研究行敏感性分析发现, 王高翔 2017 及马丁雷 2017 对异质性的影响较大, 去掉该研究后进行异质性检验, 结果显示剩余各研究间无异质性 ($P=0.19$, $I^2=35\%$), 结果示右美托咪啶组的 NSE 含量低于对照组 ($SMD=-1.17$; $95\%CI: -1.39 \sim -0.96$), 且差异有统计学意义 ($P<0.05$)。对 SjvO₂ 指标行敏感性分析发现, 宋贺 2019 对异质性的影响较大, 去掉该研究后, 结果示各研究间无异质性 ($P=0.12$, $I^2=45\%$), 结果示右美托咪啶组的 SjvO₂ 高于对照组 ($MD=6.45$; $95\%CI: 5.58 \sim 7.31$), 且差异有统计学意义 ($P<0.05$)。对 IL-6 指标行敏感性分析发现, 何炳华 2018 对异质性的影响较大, 去掉该研究后进行异质性检验, 结果显示剩余各研究间无异质性 ($P=0.16$, $I^2=36\%$), 结果示右美托咪啶组的 IL-6 含量低于对照组 ($SMD=-0.93$; $95\%CI: -1.11 \sim -0.76$), 且差异有统计学意义 ($P<0.05$)。而 S100B 含量及 CERO₂ 的试验结果未发生改变, 为了进一步明确起异质性来源, 对本实验组进行了亚组分析见表 4 及表 5。就右美托咪定的使用时长行亚组分析, 结果显示右美托咪啶的使用时长为 10 min~2 h 组的

S100B 含量与对照组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),右美托咪啶使用时长超过 24 h 组的脑氧摄取率与对照组比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),但其组内异质性无明显改变,考虑使用时长可能对 S100B 蛋白及 CERO₂ 指标异质性无明显影响。就对照组分组行亚组分析,结果显示组内异质性有所降

低,考虑对照组的不同可能为导致 CERO₂ 指标异质性较大的原因之一。

2.2.3 发表偏倚分析 漏斗图显示各研究间不完全对称,可能由于阴性结果未能发表,纳入研究的文献质量参差不齐等原因所致,提示可能存在潜在的发表偏倚,见图 4。

表 2 各指标的森林图汇总

指标	文献数(n)	实验组/对照组(n)	95%CI	I ²	P
S100B	10	412/402	SMD-2.74(-3.71,-1.78)	96%	<0.01
NSE	7	315/315	SMD-1.71(-2.40,-1.01)	92%	<0.01
IL-6	8	328/328	SMD-1.18(-1.55,-0.81)	78%	<0.01
CERO ₂	7	379/369	SMD-8.71(-15.19,2.23)	99%	0.01
SjvO ₂	6	329/337	SMD-5.73(3.85,7.62)	76%	<0.01

表 3 各指标敏感性分析后森林图汇总

指标	文献数(n)	实验组/对照组(n)	95%CI	I ²	P
NSE	5	194/194	MD-1.17(-1.39,-0.96)	35%	<0.01
IL-6	7	279/287	MD-0.93(-1.11,-0.76)	36%	<0.01
SjvO ₂	5	279/287	MD6.45(5.58,7.31)	45%	<0.01

表 4 Dex 使用时长的亚组分析

亚组	10 min~2 h	维持至术毕或麻醉全程	维持超过 24 h
S100B 蛋白			
例数	120	605	90
SMD(95%CI)	-4.14(-10.10,1.81)	-2.59(-3.78,-1.39)	-1.71(-2.20,-1.22)
P	0.17	<0.00001	<0.00001
I ²	98%	97%	-
CERO ₂			
例数	-	738	230
SMD(95%CI)	-	-10.29(-20.18,-0.41)	-4.66(-9.18,-0.13)
P	-	<0.00001	0.04
I ²	-	99%	92%

表 5 不同对照组的亚组分析

亚组	NS 组	空白组	芬太尼组	咪达唑仑组
CERO ₂				
例数	332	170	-	236
SMD(95%CI)	-4.37(-7.42,-1.33)	-2.47(-3.42,-1.52)	-	-20.61(-37.16,-4.06)
P	0.005	<0.00001	-	0.01
I ²	92%	-	-	-

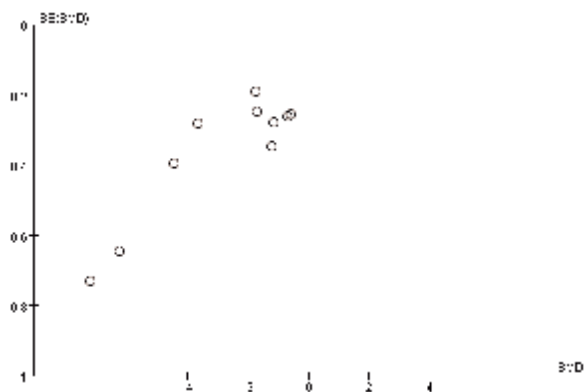


图 4 S100B 蛋白漏斗图

3 讨论

重型颅脑损伤围术期的镇静镇痛的处理可减轻

应激反应及术后疼痛^[25],并改善其预后。右美托咪啶作为一种 α_2 受体高度选择性激动剂,有镇静镇痛及缓解交感神经兴奋的双重作用^[26]。本研究是通过分析右美托咪啶对血浆 S100B 蛋白、NSE、IL-6 含量和 CERO₂ 及 SjvO₂ 的影响来探究右美托咪啶对脑组织的作用。

颅脑损伤(TBI)目前在治疗方面仍面临一些挑战^[27],比如无法监测神经元及神经轴突的损伤程度及范围。TBI 后所引起脑缺血、缺氧使继发性脑损伤加重^[28],其继发性损伤的机制主要以炎症反应来激活免疫活性细胞,引起大量免疫介质的释放。这一级联反应一旦激活就会加重创伤性脑实质损害^[29],可在患者血液和脑脊液中产生生物学标志物,其中具

有代表性的有 S100B 蛋白(S100B)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)和细胞因子。不同的 TBI-BMs 产生的机制、部位、生理作用以及在血清或脑脊液中的含量不尽相同。相关实验表明右美托咪啶在 TBI 小鼠标本中具有神经保护作用^[30]。本 Meta 分析纳入的 10 个研究结果示 TBI 患者的右美托咪啶组血浆 S100B 蛋白的含量相对于对照组来说明显减少。S100B 蛋白是一种酸性钙结合蛋白,在中枢神经系统主要由星形胶质细胞合成和分泌,作用于神经元及其生长环境,是星形胶质细胞与神经元之间相互作用的桥梁,也是星形胶质细胞激活的标志之一^[38],星形胶质细胞具有支持和分隔神经细胞,营养和保护的作用^[31]。血浆中 S100B 的减少,提示星形胶质细胞的裂解降低,从而保证 TBI 后脑细胞的能量传输,神经组织结构的稳定,可能起到对 TBI 患者的脑保护作用。该 Meta 分析纳入的 7 个研究结果表明,TBI 患者中右美托咪啶组相对于对照组来说,NSE 的含量有显著下降。NSE 是颅脑神经受损后,部分神经元坏死继而崩解扩散入脑脊液和细胞间隙中的主要产物之一,TBI 后血液及脑脊液中 NSE 的含量随着颅脑损伤的加重、死亡崩解的神经元细胞的增多、血脑屏障受破坏程度增高而增高。这种机制成为脑神经元损伤后检测通过 NSE 的变化来评判神经受损程度的理论依据,并认为 NSE 是评判疾病预后的一项特异性敏感检测指标^[32, 33],另有相关 Meta 分析结果显示^[34],NSE 具有预测 TBI 程度的作用。由此表明血浆 NSE 含量的降低,提示神经元的坏死崩解的减少,有助于 TBI 后神经元的修复,从而可能对 TBI 患者起到脑保护作用。本次 Meta 分析纳入的 7 个研究结果表明,TBI 患者中右美托咪啶组的血清 IL-6 含量于对照组而言有显著降低。IL-6 是一种众所周知的细胞因子,在中枢神经系统内主要由激活的小胶质细胞合成和分泌,参与免疫反应、血细胞生成和应激反应^[35],也具有营养、抗凋亡和抗炎特性的神经保护作用^[36]。TBI 患者急性期脑脊液及血清 IL-6 水平显著升高。小胶质细胞是中枢神经系统的先天免疫细胞,在对感染和损伤的反应以及脑稳态的维持中起关键作用,且能对脑损伤迅速做出反应,吞噬受损的神经元及细胞碎片^[37]。血清 IL-6 含量的减少,提示激活的小胶质细胞数量及过度吞噬神经元活动的减少,保证免疫系统及神经元的稳定,可能起到对 TBI 患者的脑保护作用。

TBI 后早期存在广泛的脑缺血缺氧,且缺血缺氧后引起的继发性脑损害是影响预后的重要因素,故缺血缺氧的早期发现与治疗对改善 TBI 预后具有重要意义^[28]。本 Meta 分析结果显示,右美托咪啶治疗 TBI 患者的脑氧摄取率较对照组有下降,SjvO₂ 较

对照组有升高。颈静脉血氧饱和度(SjvO₂)是临床上较常使用的脑组织氧代谢指标之一^[39],在血红蛋白和动脉氧饱和度保持不变的情况之下,SjvO₂ 与脑氧代谢率及脑血流量成反比,SjvO₂ 的下降反映的是脑耗氧的增加或者脑供氧的下降^[40],其正常值约为 60%,其持续<50%或>70%均提示患者预后不良。通过公式($CERO_2 = SaO_2 - SjvO_2$,SaO₂ 为动脉血氧饱和度)计算得出 CERO₂,可以反映整个大脑半球脑组织氧代谢情况,临床上对 TBI 患者尽早进行脑组织氧代谢的监测可降低其病死率并提高其生存质量^[41]。由上可得 CERO₂ 的降低及 SjvO₂ 的增高,提示增加脑供氧量及降低脑氧耗,来起到对 TBI 患者的脑保护作用。

本研究的局限性:①纳入研究存在低质量研究,导致研究结果的可靠性降低;②纳入的大部分研究缺乏对预后指标(如 GOS 评分,MMSE 量表评分和改良 Rankin 评分)的报告,在一定程度上会降低研究结果中对临床预后的真实性评价;③纳入研究的对照组各有不同(丙泊酚、咪达唑仑及生理盐水等)及剂量时间长短的不同,可能会存在混杂偏倚;④纳入研究均来自中国,在将研究结果推广到其他人群时适用性降低;⑤部分结局纳入研究少,样本量小,可能导致 Meta 分析样本量不足,效应量可信区间较宽,影响结果的精确性,不排除存在假阳性、假阴性结果的可能性;⑥部分数据为转换获得,可能与实际数据存在差异。

综上所述,通过使用右美托咪啶,TBI 患者的血浆 S100B 蛋白、NSE、IL-6 含量及 CERO₂ 有降低,SjvO₂ 有增高,对 TBI 患者有积极的影响,可能对其脑组织起到保护作用。

参考文献:

- [1]O'leary RA,Nichol AD.Pathophysiology of severe traumatic brain injury[J].J Neurosurg Sci,2018,62(5):542-548.
- [2]唐泽,陶武,王念,等.右美托咪啶在颅脑损伤患者术后 24h 内持续镇静的有效性及安全性[J].重庆医学,2015(11):1533-1534.
- [3]Abou El Fadl MH,O'Phelan KH.Management of Traumatic Brain Injury:An Update [J].Neurosurg Clin N Am,2018,29(2):213-221.
- [4]Lee S.Dexmedetomidine:present and future directions[J].Korean J Anesthesiol,2019,72(4):323-330.
- [5]Alam A,Suen KC,Hana Z,et al.Neuroprotection and neurotoxicity in the developing brain:an update on the effects of dexmedetomidine and xenon [J].Neurotoxicol Teratol,2017(60):102-116.
- [6]Wang KK,Yang Z,Zhu T,et al.An update on diagnostic and prognostic biomarkers for traumatic brain injury [J].Expert Rev Mol Diagn,2018,18(2):165-180.
- [7]贺光宏,李杰华,许涛,等.右美托咪啶对创伤性颅脑损伤患

- 者术后脑氧代谢及认知功能影响分析[J].中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(8):46-50.
- [8]魏红芳,陈永学,李书河,等.右美托咪定对急性颅脑损伤患者围术期炎症反应的影响[J].中华麻醉学杂志,2012,32(10):1249-1251.
- [9]许忠玲,范冰冰,郭华,等.右美托咪定对重症颅脑损伤患者围术期血浆S蛋白100B及炎症细胞因子的影响[J].临床麻醉学杂志,2012,28(9):872-874.
- [10]赵军魁,回丽妹,王云辉,等.右美托咪定对重度颅脑损伤患者血浆S100B蛋白及颅内压的影响[J].中国急救医学,2013,33(8):723-726.
- [11]焦薇,周脉涛,吴文华,等.右美托咪定与咪唑安定对重型颅脑外伤患者围术期炎症反应及颅内压的影响[J].中国现代医学杂志,2014,24(17):34-38.
- [12]杨韵峰,卢科.右美托咪啶复合麻醉对硬膜外血肿清除术患者脑保护效应[J].药物流行病学杂志,2015,24(12):709-711.
- [13]张韞辉,高金贵,张山.右美托咪定对颅脑损伤患者全麻下开颅术时的脑保护作用[J].中华麻醉学杂志,2015,35(1):30-32.
- [14]凌文娟,沈志强,曹冰,等.右美托咪定对重型颅脑损伤患者术后持续镇静的效果及脑组织的保护作用[J].现代生物医学进展,2016,16(18):3533-3536.
- [15]徐龙科,刘志武.右美托咪定对全身麻醉下颅脑损伤患者脑保护作用的研究[J].医学综述,2016,22(21):4309-4311.
- [16]林宗钦,李达宇,王海燕,等.右美托咪啶和丙泊酚对中重度颅脑损伤术后患者脑代谢的影响[J].中国医药科学,2017,7(22):28-31.
- [17]马丁雷,刘苏,张锦荣,等.右美托咪定在重型颅脑外伤患者手术麻醉中脑保护作用研究[J].陕西医学杂志,2017,46(1):30-32.
- [18]王高翔,陶蕾,李正民,等.右美托咪定对颅脑损伤手术患者氧化应激反应的影响[J].现代生物医学进展,2017,17(18):3470-3472,3485.
- [19]何炳华,郭庆聪,黄德辉.右美托咪定对重度颅脑创伤急救患者脑保护作用及其对炎症因子的影响[J].药物生物技术,2018,25(6):496-499.
- [20]鹿小翼,张培根,赵径,等.右美托咪定在颅脑外伤手术患者中的脑保护作用及其对应激反应和炎症因子的影响[J].现代生物医学进展,2018,18(19):3759-3763.
- [21]杨慧,侯琪,刘德杰.右美托咪定复合丙泊酚对急诊脑外伤手术麻醉患者炎症反应及血流动力学的影响[J].中国药业,2018,27(21):43-45.
- [22]宋贺,张花平,邱延伟,等.右美托咪定对重症颅脑损伤患者围术期脑组织的保护作用及对血清炎症因子的影响[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(5):530-533.
- [23]孙艳,张娟.右美托咪定注射液用于重度颅脑损伤患者的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2019,35(23):2957-2959,2974.
- [24]吴仲恒,袁海峰,张玉明,等.右美托咪定对颅脑损伤患者Toll样受体4/核因子- κ B通路影响[J].临床军医杂志,2019,47(9):961-962,964.
- [25]Huang Q,Xu H,Xiao QS.Clinical research of different analgesia methods on perianesthetic pain of patients with moderate and severe craniocerebral injury who have emergency operation[J].Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(3 Suppl):88-92.
- [26]Zhao Y,He J,Yu N,et al.Mechanisms of Dexmedetomidine in Neuropathic Pain[J].Front Neurosci,2020(14):330.
- [27]江基尧.中国颅脑创伤诊治的未来[J].中华神经创伤外科电子杂志,2019,5(5):257-259.
- [28]Vella MA,Crandall ML,Patel MB.Acute Management of Traumatic Brain Injury [J].Surg Clin North Am,2017,97(5):1015-1030.
- [29]Graber DJ,Costine BA,Hickey WF.Early inflammatory mediator gene expression in two models of traumatic brain injury: ex vivo cortical slice in mice and in vivo cortical impact in piglets[J].J Neuroinflammation,2015(12):76.
- [30]Wu J,Vogel T,Gao X,et al.Neuroprotective effect of dexmedetomidine in a murine model of traumatic brain injury [J].Sci Rep,2018,8(1):4935.
- [31]Liddel SA,Barres BA.Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential [J].Immunity,2017,46(6):957-967.
- [32]Gupta K,Rastogi B,Gupta PK,et al.Dexmedetomidine infusion as an anesthetic adjuvant to general anesthesia for appropriate surgical field visibility during modified radical mastectomy with i-gel[®]: a randomized control study[J].Korean J Anesthesiol, 2016,69(6):573-578.
- [33]Kim JK.An introduction to the various role of dexmedetomidine[J].Korean J Anesthesiol,2016,69(6):543-544.
- [34]Nakhjavan-Shahraki B,Yousefifard M,Orali A,et al.Meta-analysis of neuron specific enolase in predicting pediatric brain injury outcomes[J].EXCLI J,2017(16):995-1008.
- [35]Rothaug M,Becker-Paul C,Rose-John S.The role of interleukin-6 signaling in nervous tissue[J].Biochim Biophys Acta. 2016,1863(6 Pt A):1218-1227.
- [36]Helmy A,De Simoni MG,Guilfoyle MR,et al.Cytokines and innate inflammation in the pathogenesis of human traumatic brain injury[J].Prog Neurobiol,2011,95(3):352-372.
- [37]Madry C,Attwell D.Receptors,ion channels,and signaling mechanisms underlying microglial dynamics [J].J Biol Chem, 2015,290(20):12443-12450.
- [38]Michetti F,D'Ambrosi N,Toesca A,et al.The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury[J].J Neurochem, 2019,148(2):168-187.
- [39]Sheikh MF,Unni N,Agarwal B.Neurological Monitoring in Acute Liver Failure[J].J Clin Exp Hepatol,2018,8(4):441-447.
- [40]Sinha S,Hudgins E,Schuster J,et al.Unraveling the complexities of invasive multimodality neuromonitoring[J].Neurosurg Focus,2017,43(5):E4.
- [41]Bunya N,Aisaka W,Miyata K,et al.Prognostic Significance of the Difference Between Mixed and Jugular Venous Oxygen Saturation After Severe Traumatic Brain Injury:A Post Hoc Analysis of the Brain Hypothermia Study [J].World Neurosurg, 2020(137):e68-e74.

收稿日期:2020-10-26;修回日期:2020-11-02

编辑/肖婷婷