

脑损伤神经功能损害与修复专家共识

中国神经科学学会神经损伤与修复分会

颅脑损伤常见原因有交通事故、坠落、暴力伤害和突发自然灾害等。在中国每年有超过 130 万人因交通事故导致意外伤害^[1]。颅脑创伤占全部创伤的 17%~23%^[2], 重型颅脑损伤的死亡率大于 20%, 严重残废率大于 50%^[3]。对于长期昏迷、瘫痪、认知障碍等严重神经功能损害的患者, 传统的治疗效果有限。从神经损伤修复学的角度研究神经组织对创伤的反应、神经功能损害与修复治疗的新技术及新方法是神经科学发展的重要方向。目前中国尚无神经损伤修复相关的标准或指南, 特制定本专家共识以供参考。

一、脑组织对创伤的反应

脑组织遭受机械性外力的直接打击造成神经元、神经胶质细胞、脑微血管床等的原发性损伤, 继而引起继发性“瀑布式”级联损害效应, 加重神经功能损伤。

1. 神经元对创伤的反应: 严重的创伤可以直接导致脑神经元急性肿胀、坏死, 细胞发生崩解, 结构消失, 后期因组织液化, 坏死灶及胶质瘢痕形成, 导致永久性神经功能缺损。创伤也可导致脂质过氧化损伤、细胞钙超载, 引发组织细胞“瀑布式”级联损伤作用。一方面钙超载可以激活凋亡蛋白酶激活因子-1 (apoptotic protease activating factor-1, Apaf-1), 降低凋亡抑制因子 Bcl-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的活性, 活化含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, caspase), 进而引起神经细胞凋亡^[4,5]。此外, 过氧化损伤及钙超载还可通过多条细胞信号通路, 使细胞代谢紊乱形成 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β), A β 沉积会激活小胶质细胞, 释放更多的 TNF α 、INF γ 等炎症介质, 这些炎症介质的产生又会加快 A β 的形成。另外炎症介质也可通过蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路激活 caspase, 诱导细胞凋亡^[6,7,8], 引起神经功能损害。

神经元受损后会出现细胞核分解、偏移, 轴突断裂, 髓鞘崩解, 末梢感受器丢失等病理改变。中枢神经与周围神经不同, 创伤后清理轴突和髓鞘崩解碎片的过程较为缓慢, 例如视神经切断后的华勒氏变性过程至少要比周围神经慢两周。其原因是: 一方面少突胶质细胞缺乏雪旺细胞那样的吞噬特性, 另一方面中枢神经损伤后募集巨噬细胞的速度和量远不如周围神经。中枢神经损伤后 3 d 小胶质细胞才出现早期活化反应, 至损伤后 20 d 才见到巨噬细胞样的细胞, 小胶质细胞向吞噬细胞转变的延迟不利于轴突和髓鞘崩解碎片的清除, 最终阻碍了中枢神经再生^[9]。

上述的损伤机制和病理特点是导致中枢神经自我再生修复困难的重要内因。

2. 胶质细胞对创伤的反应: 中枢神经受损时, 星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞前体细胞聚集在受损处, 形成胶质瘢痕。同时上述细胞产生多种抑制轴突生长的物质, 包括自由基、一氧化氮、花生四烯酸衍生物和蛋白多糖等^[10,11]。中枢神经系统再生的失败, 也可能与 Nogo 及髓鞘相关糖蛋白 (myelin associated glycoprotein, MAG)、髓鞘碱性蛋白等的的作用有关。Nogo-A 是成熟中枢神经系统的少突胶质细胞表面的一种蛋白质, 是 Reticulons 基因家族的成员之一^[12]。Nogo 与特异的 Nogo-66 受体结合, 在体外诱导生长锥长时间塌陷, 并抑制神经突起的生长^[13]。用单克隆抗体中和 Nogo 的活性后, 轴突能再生并穿过脊髓的损伤部位。虽然在这种条件下再生程度仍很小, 但部分运动功能得到恢复^[14,15]。创伤导致的一系列胶质细胞的分子病理改变是阻碍中枢神经再生修复的重要原因。

3. 脑微血管对创伤的反应: 脑微血管是维持脑微循环功能的重要组织结构, 是由微动脉、微静脉和毛细血管网组成的血管单元。脑创伤后微血管床可能发生断裂出血、挫伤及血管壁肿胀, 进而引起微循环障碍, 且血管单元之间侧枝循环少, 不能及时代偿, 导致神经组织血管源性脑水肿或细胞毒性脑水肿的发生。这一改变也可能是神经细胞“瀑布式”级联损伤反应的诱因或促发因素。

4. 创伤对认知功能的损害作用:创伤性脑损伤导致的认知障碍与胆碱能神经元丢失有关。在成熟中枢神经系统基底前脑胆碱能神经元(basal forebrain cholinergic neuron, BFCN)对内源性的神经生长因子(nerve growth factor, NGF)是高度依赖的,并且在 BFCN 表面酪氨酸激酶 A (tyrosine kinase A, Trk A)受体是高度表达的。研究表明 BFCN 逆行转运 NGF 和痴呆发病关系密切^[8]。NGF 的主要作用靶点是 BFCN,具有保护该部位胆碱能神经元的作用。在认知障碍患者中,当基底前脑处 NGF 的量减少时,胆碱能神经元丢失,原因在于创伤后 NGF 缺乏通过特定的蛋白激酶级联反应来启动神经元凋亡程序,如 PI3K/Akt 和 MAPK 信号传导途径。NGF 的缺失可以导致持续而缓慢地 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)及 p38 MAPK 活性增加。JNK 可调节神经元凋亡,影响突触的可塑性和记忆的形成^[16]。进一步研究表明,JNK 可介导神经轴突逆行性变,NGF 通过抑制 JNK 起到神经保护作用^[17,18]。由此可见,创伤后胆碱能神经元丢失是认知障碍发生的关键原因,而 NGF 参与了认知障碍相关的分子调控机制^[19,20]。

二、脑损伤神经功能损害的临床表现

脑损伤后神经功能损害包括昏迷、认知障碍、运动及感觉功能损害、语言功能障碍和视力损害等。

1. 昏迷:亦称意识障碍,是指患者失去意识,对外界刺激没有任何反应。依据昏迷的程度分为深度、中度和浅度昏迷。当重型颅脑损伤有下列情况时可能发生昏迷:(1)有广泛的脑挫裂伤伴急性脑肿胀或弥漫性脑水肿伴脑疝形成;(2)急性颅内血肿继发脑疝;(3)弥漫性轴损伤;(4)严重脑干损伤等。如昏迷超过 3 个月以上者称为迁延性昏迷,或称植物生存状态(植物人),患者表现为有觉醒周期,但是与外界没有主动反应和交流。

2. 认知障碍:在额颞叶损伤者较为多见。轻伤患者伤后 3 个月内记忆和注意障碍的发生率为 40%~60%,中、重型脑损伤患者可高达 90%^[21]。临床主要表现为注意力不能持续集中,难以完成交谈、阅读、看电视及进行一连串的思考;记忆力不同程度减退;学习兴趣和语言表达能力下降;分析判断能力减退,工作能力下降。

3. 运动及感觉障碍:若损伤累及内囊基底节区,破坏皮质脊髓束、皮质脑干束以及上行的感觉传导纤维,患者表现为对侧肢体运动及感觉功能损害、中枢性面瘫等。

4. 语言功能障碍:优势半球额颞叶广泛挫裂伤可导致语言中枢受损。语言运动中枢,又叫言语运动中枢,位于大脑优势半球额下回后部(44、45 区),称作 Broca 区。该区受损时患者能理解对方语言意思,但是不能做出正确语言表达,称为运动性失语。听觉性语言中枢位于颞上回后部(22 区),此中枢的功能是调整自身的语言和听取、理解别人的语言,该中枢受损表现为感觉性失语症。

5. 视力损害:创伤累及视神经、视交叉、视束、视放射或视皮质时,可发生视力及视野的损害,可表现为一侧偏盲、双颞侧偏盲等。

三、脑功能损害的神经保护与修复治疗

1. 神经营养药物:创伤可导致神经组织的机械性损伤(原发性损伤)或缺血缺氧性损害(继发性损伤),神经保护的目的是干预创伤灶周围组织或缺血“半暗带”发生的“瀑布式”级联损害反应,它强调的是“早期”与“保护”,故应在 3~6 h 的神经保护时间窗内使用,防止神经细胞发展为不可逆性损害。目前临床常用神经营养药物如下:

神经营养因子:脑创伤后可诱导多种内源性神经营养因子(neurotrophic factor, NTF)的表达增加,如 NGF、脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)等都对神经元起保护和营养作用。这些内源性神经保护因子短暂且微量增加,不足以有效发挥神经再生与修复的作用,需要给予外源的神经营养因子。

NGF:维持脑损伤、脑缺血后神经元存活,促进神经轴突再生,并决定其生长方向,促进髓鞘生成^[22],使神经轴突定位于合适的靶细胞靶器官,形成功能性连接^[23]。NGF 全面阻断神经元凋亡通路,抑制神经元的凋亡^[24,25]。NGF 抑制中枢神经受损时产生的抑制再生蛋白的抑制作用^[26],降低硫酸软骨素蛋白多糖(chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs)抑制效应,促进对中枢神经系统损伤神经的再生修复^[27]。NGF 促进损伤部位血管形成,改善血供^[28]。NGF 与其他大分子蛋白一样,可以通过受体介导的内吞作用透过血脑屏障(blood brain barrier, BBB)。在脑创伤、缺血缺氧状态时,BBB 开放时间可长达 3~4 周^[29],因此 NGF 可以通过 BBB 发挥保护神经元的作用。目前临床应用的多种 NGF 中,苏肽生采用液相方法对半成品进行质量控制,确保了 NGF 治疗作用的稳定性。2015 版国家药典已收录该方法作为神经生长因子含量测定的标准方法之一^[30]。

神经节苷脂类:具有保护细胞生物膜,阻断“损伤循环”的作用。目前应用的药物有神经节苷脂(monosialotetrahexosyl ganglioside, GM-1)、胞二磷胆碱等。GM-1 可以促进创伤等引起的中枢神经系统损伤的功能修复,其作用机制是促进“神经重构”,包括神经细胞的生存、轴突再生和突触生长。

钙通道阻滞剂:包括尼莫地平、尼卡地平等,主要作用是阻断细胞内钙超载,解除血管痉挛。对脑损伤合并蛛网膜下腔出血者,应早期和足量应用钙通道阻滞剂。

受体激动剂及抑制性递质:普瑞巴林是 γ -氨基丁酸受体激动剂,通过激活 γ -氨基丁酸受体抑制谷氨酸的兴奋毒性作用。 γ -氨基丁酸为抑制性神经递质,脑伤后早期应用可以拮抗谷氨酸引起的兴奋性神经毒性损害,保护神经元。

抗氧化剂:临床常用的是依达拉奉、谷胱甘肽、维生素 E、维生素 C,该类药物具有抗氧化及脑保护作用。

2. 神经调控治疗:意识障碍包括持续性植物状态(persistent vegetative state, PVS)和微意识状态,是一种因严重脑损伤后没有可察觉意识的状态,即觉醒而不清醒的无意识状态,病程超过 3 个月。由于患者唤醒系统受损,故通过现行的常规促醒治疗效果不佳。神经调控治疗的目的是对唤醒系统施加外源的持续电刺激,提高脑的电生理活动,使其达到维持意识清醒的水平。神经调控治疗包括脑深部电刺激器(deep brain stimulation, DBS)和脊髓电刺激器(spinal cord stimulation, SCS)。DBS 是在 MRI 引导下立体定向精准靶点定位,在丘脑特定核团放置刺激电极,体外调控刺激参数持续给予脑电刺激治疗。SCS 是在颈段脊髓硬脊膜放置刺激电极,体外调控实施持续颈段脊髓电刺激治疗。DBS 和 SCS 技术具有微创、可调控的特点,据报道采用 DBS、SCS 治疗意识障碍取得肯定治疗效果,其中植物人的促醒率为 13%,微意识状态的促醒率为 78%^[31,32]。

3. 细胞修复治疗:包括间充质干细胞和嗅鞘细胞治疗。中枢神经损伤干细胞移植修复在实验研究方面取得了很大进展,但在临床转化应用方面刚起步。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs):属于非终末分化细胞,具有强大的增殖能力和多向分化潜能,来源广泛,可从骨髓、胎盘、脐带、脂肪等组织中获得,取材方便,在适宜的体内或体外环境下,可分化为神经元、胶质细胞等外胚层细胞发挥神经修复作用^[33,34]。MSCs 还有一种低免疫原性和免疫

调节细胞,其通过细胞间的相互作用,产生血管内皮生长因子、肝细胞生长因子、白血病抑制因子等,抑制 T 细胞的增殖及免疫反应,从而发挥抑制凋亡,调节机体免疫的一系列功能。

脑损伤的 MSCs 移植临床转化研究已经在许多国家开展,美国已批准了 40 余项临床试验,近期美国多家机构已成功研发具有神经修复作用的干细胞专利产品,并进行了缺血性脑卒中、阿尔兹海默症的临床转化试验。然而, MSCs 的应用也存在一些问题,如干细胞扩增能力有限,缺乏 MSCs 在脑内长期存活直接证据和神经修复的科学评价体系,也没有双盲试验的循证医学证据等。近期,国家卫计委出台了有关干细胞移植试验基地评审标准,科技部(2016)招标指南设立“干细胞临床转化试验研究”专项,以解决临床应用的安全性、有效性及构建疗效评价标准,以规范地推进干细胞移植临床应用研究。

嗅鞘细胞:嗅鞘细胞是在功能上介于雪旺细胞和少突胶质细胞之间的一种特殊的胶质细胞,具有神经营养、抑制胶质增生、抑制瘢痕及具有较强的髓鞘化作用。它能分泌 BDNF、NGF、神经营养因子-3,为神经再生提供营养因子,并形成新的髓鞘引导轴突再生,为促进神经修复提供适宜的微环境。研究发现,嗅鞘细胞在伤后即刻和伤后两周移植,均能促进脊髓神经轴突再生和穿过损伤瘢痕区到达损伤下段,恢复部分受损神经功能。

4. 物理康复治疗:物理康复治疗是一种传统的治疗方法,包括物理疗法、作业疗法、言语疗法、心理疗法等,对于颅脑创伤后神经功能损害有积极的治疗作用。高压氧治疗是近年来脑损伤综合治疗中的重要组成部分,尽早开始,足疗程(大于 20 疗程)的高压氧治疗能有效促进脑损伤患者的功能恢复。

四、脑功能修复治疗疗效评价

1. 神经功能量表评估:(1)格拉斯哥昏迷指数:GCS 评估包括睁眼反应、语言反应和肢体运动,三个方面的分数总和即为昏迷指数。轻度昏迷:13~14 分;中度昏迷:9~12 分;重度昏迷:3~8 分。3 分提示脑死亡或预后极差。(2)格拉斯哥预后分级:5 级为恢复良好,恢复正常生活;4 级为轻度残疾,但可独立生活,能在保护下工作;3 级为重度残疾,清醒、残疾,日常生活需要照料;2 级为植物生存;1 级为死亡。(3)Fugl-Meyer 评分:运动功能评分满分 100 分,得分低代表运动功能损害;关节功能评分满分 100 分,得分低代表关节功能损害;感觉功能评分满分 26 分,得分低代表感觉功能损害。(4)改良 Rankin 量

表评分:评价神经功能恢复情况,0分为完全恢复正常;1分为尽管有症状,但无明显残障;2分为轻度残障,不能完成所有以前所从事的活动;3分为中度残障,需要一些协助,但行走不需要协助;4分为重度残障,离开他人协助不能行走;5分为严重残障,卧床不起,大小便失禁,须持续护理和照顾;6分为死亡。

2. 神经电生理评估:(1)脑电图:是评价脑功能正常与否的一种检测方法。当大脑皮层损伤时,可在脑损伤部位记录到低平脑电波,或出现不正常的 θ 波或 δ 波。脑损伤伴发癫痫者,可出现棘波、尖波或棘慢综合波等“癫痫放电”波形。(2)肌电图:测定运动单位电位的时限、波幅,安静情况下有无自发的电活动,以及肌肉大力收缩的波型及波幅,以区别神经原性损害或肌原性损害。(3)脑干诱发电位:亦称为听性脑干反应。外界给以短声刺激,在头部可以记录到声刺激到达听神经后传导到桥脑、丘脑的一系列生物电生理波形,通过对波形各项参数的改变,以判断脑干及听觉通路是否受损及受损程度。(4)体感诱发电位:给予皮肤或末梢神经电刺激,神经冲动沿传入神经,经脊髓、脑干、丘脑传入大脑皮层中央后回感觉区,在刺激的对侧头皮相应部位记录到的电活动,协助判断是否为周围神经、脊髓或脑干的损害。

3. 功能性磁共振成像评估:利用 MRI 造影来测定神经元活动所引发的血液动力学改变,常用功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 评估:(1)脑血流测定技术,包括注射造影剂、灌注加权和 BOLD 效应成像;(2)脑代谢测定技术,包括 ^1H 和 ^{31}P 的化学位移成像;(3)神经纤维示踪技术,包括扩散张量和磁化学转移成像。MR 弥散成像:通过观察水分子扩散运动受限制的情况,用于脑白质成像或脑梗死超急性期水肿的发现等。MR 灌注成像:反映脑组织微循环情况,方法有 2 种。一种是注射对比剂,另一种是利用特殊的脉冲将目标组织之前的动脉血中质子进行标记,以观察脑组织中的血运情况。脑功能皮层定位成像:反映氧合血红蛋白及去氧血红蛋白的变化。MR 波谱分析:常用的氢质子波谱,记录不同频率下代谢物的共振信号(振幅),通过不同的共振来识别不同的代谢物,以检测脑损伤患者脑内某些神经递质、某些能量物质的分布和变化,反映脑的特定代谢功能改变。fMRI 具有无创、分辨率高和精准性高的特点,是神经功能修复的可靠评价指标之一。

4. PET-CT 评估:PET 利用正电子发射体的核素标记一些生理需要的化合物或代谢底物,如葡萄糖、

脂肪酸、氨基酸、受体的配体及水等,注入体内后,应用 PET 扫描获得的体内化学影像。常用的 PET 显像剂为 ^{18}F 标记的氟化脱氧葡萄糖,可以显示脑组织的代谢活性及受体的功能与分布。PET 提供脑创伤病灶的功能与代谢改变等分子信息,CT 提供病灶的精确解剖定位,一次显像可获得全脑的断层图像,具有灵敏、特异及定位精确的特点,可显示脑损伤后神经功能损害与脑代谢改变的关系,是神经功能修复的又一重要判定指标。

五、展望

脑损伤后神经功能损害的病理生理机制极为复杂,干预神经再生与修复的影响因素多种多样。因此,促进神经再生与修复面临很多困难,依赖单一的治疗技术或方法,很难获得良好的效果。不仅需要采取综合的干预措施,更要有创新的思维与方法。

在神经营养药物方面,需要研发生物半衰期更长,容易透过 BBB,在脑内能维持很高的有效浓度,药效时间长,与特异的受体结合率高的新产品,获得循证医学证据。

在神经调控治疗技术方面,需要发现针对性更强的刺激靶点 and 治疗方法,完善及优化刺激参数的调控等。

在细胞移植修复方面,需要筛选能长期保持增殖分化能力的干细胞系,并建立干细胞库。同时,通过携带目的基因的干细胞与负载神经营养因子的生物支架材料相结合,提高干细胞移植治疗的针对性和功能修复能力;也可应用于干细胞生物 3D 打印技术,构建含有神经元、神经胶质细胞、血管内皮祖细胞及多种神经营养因子的“神经组织”,实现神经组织重构。要深入开展临床转化应用研究,以取得神经再生与修复的重大突破。

参 考 文 献

- [1] 王正国. 创伤医学发展的思路[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2015, (1): 2-3.
- [2] 钟世镇. 关于创伤急救的几个问题[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2015, (2): 1-2.
- [3] 江基尧. 中国颅脑创伤外科学的进步与不足[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2015, (1): 4-6.
- [4] Biswas SC, Greene LA. Nerve growth factor (NGF) down-regulates the Bcl-2 homology 3 (BH3) domain-only protein Bim and suppresses its proapoptotic activity by phosphorylation [J]. J Biol Chem, 2002, 277(51): 49511-49516.
- [5] Yuan J, Yankner BA. Apoptosis in the nervous system[J]. Nature, 2000, 407(6805): 802-809.
- [6] Kristiansen M, Ham J. Programmed cell death during neuronal

- development: the sympathetic neuron model[J]. *Cell Death Differ*, 2014, 21(7): 1025-1035.
- [7] Moubarak RS, Sole C, Pascual M, et al. The death receptor antagonist FLIP-L interacts with Trk and is necessary for neurite outgrowth induced by neurotrophins[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(17): 6094-6105.
- [8] Huang EJ, Reichardt LF. Trk receptors: roles in neuronal signal transduction[J]. *Annu Rev Biochem*, 2003, 72(1): 609-642.
- [9] Zhou L, Talebian A, Meakin SO. The signaling adapter, FRS2, facilitates neuronal branching in primary cortical neurons via both Grb2- and Shp2-dependent mechanisms [J]. *J Mol Neurosci*, 2015, 55(3): 663-677.
- [10] Davies SJ, Fitch MT, Memberg SP, et al. Regeneration of adult axons in white matter of the central nervous system [J]. *Nature*, 1997, 390(6661): 680-683.
- [11] Camand E, Morel MP, Faissner A, et al. Long-term changes in the molecular composition of the glial scar and progressive increase of serotonergic fibre sprouting after hemisection of the mouse spinal cord[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 20(5): 1161-1176.
- [12] Schwab ME, Caroni P. Oligodendrocytes and CNS myelin are nonpermissive substrates for neurite growth and fibroblast spreading in vitro[J]. *J Neurosci*, 1988, 8(7): 2381-2393.
- [13] Wang KC, Koprivica V, Kim JA, et al. Oligodendrocyte-myelin glycoprotein is a Nogo receptor ligand that inhibits neurite outgrowth[J]. *Nature*, 2002, 417(6892): 941-944.
- [14] Fournier AE, Grandpre T, Strittmatter SM. Identification of a receptor mediating Nogo-66 inhibition of axonal regeneration[J]. *Nature*, 2001, 409(6818): 341-346.
- [15] Schnell L, Schwab ME. Axonal regeneration in the rat spinal cord produced by an antibody against myelin-associated neurite growth inhibitors[J]. *Nature*, 1990, 343(6255): 269-272.
- [16] Coffey ET. Nuclear and cytosolic JNK signalling in neurons[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(5): 285-299.
- [17] Pollack SJ, Harper SJ. Trk neurotrophin receptor activators[J]. *Drug News Perspect*, 2002, 15(5): 268-277.
- [18] Estrach S, Schmidt S, Diriong S, et al. The Human Rho-GEF trio and its target GTPase RhoG are involved in the NGF pathway, leading to neurite outgrowth[J]. *Curr Biol*, 2002, 12(4): 307-312.
- [19] 付小兵. 脑损伤后认知障碍及神经生长因子的脑保护作用[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2015, 1(2): 1-2.
- [20] Gutierrez-Fernandez M, Fuentes B, Rodriguez-Frutos B, et al. Trophic factors and cell therapy to stimulate brain repair after ischaemic stroke[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(10): 2280-2290.
- [21] 王忠诚. 神经外科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 266.
- [22] Levi-Montalcini R. The nerve growth factor 35 years later[J]. *Science*, 1987, 237(4819): 1154-1162.
- [23] Sandrock AW Jr, Matthew WD. Substrate-bound nerve growth factor promotes neurite growth in peripheral nerve [J]. *Brain Res*, 1987, 425(2): 360-363.
- [24] Capsoni S, Marinelli S, Ceci M, et al. Intranasal "painless" human Nerve Growth Factors slows amyloid neurodegeneration and prevents memory deficits in App X PS1 mice [J]. *PLoS one*, 2012, 7(5): e37555.
- [25] Wong ST, Henley JR, Kanning KC, et al. A P75 (NTR) and Nogo receptor complex mediates repulsive signaling by myelin-associated glycoprotein[J]. *Nat Neurosci*, 2002, 5(12): 1302-1308.
- [26] Zhou FQ, Walzer M, Wu YH, et al. Neurotrophins support regenerative axon assembly over CSPGs by an ECM-integrin-independent mechanism[J]. *J Cell Sci*, 2006, 119(13): 2787-2796.
- [27] Nico B, Mangieri D, Benagiano V, et al. Nerve growth factor as an angiogenic factor[J]. *Microvasc Res*, 2008, 75(2): 135-141.
- [28] Tian L, Guo R, Yue X, et al. Intranasal administration of nerve growth factor ameliorate β -amyloid deposition after traumatic brain injury in rats[J]. *Brain Res*, 2012, 1440: 47-55.
- [29] Kastin AJ, Pan W, Maness LM, et al. Peptides crossing the blood-brain barrier: some unusual observations [J]. *Brain Res*, 1999, 848(1-2): 96-100.
- [30] 周志文, 张洪山, 王红卫. 测定神经生长因子含量的方法[P]. 中国: CN1982891, 20070620.
- [31] He JH, Yang Y, Zhang Y, et al. Hyperactive external awareness against hypoactive internal awareness in disorders of consciousness using resting-state functional MRI: Highlighting the involvement of visumotor modulation[J]. *NMR Biomed*, 2014, 27(8): 880-886.
- [32] He JH, Cui Y, Song Ma, et al. Decreased functional connectivity between the mediodorsal thalamus and default mode network in disorder of consciousness [J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 131(3): 145-151.
- [33] Kuroda Y, Kitada M, Wakao S, et al. Bone marrow mesenchymal cells: how do they contribute to tissue repair and are they really stem cells[J]? *Arch Immunol Ther Exp(Warsz)*, 2011, 59(5): 369-378.
- [34] Wislet-Gendebien S, Hans G, LePrince P, et al. Plasticity of cultured mesenchymal stem cells: switch from nestin-positive to excitable neuron-like phenotype[J]. *Stem Cells*, 2005, 23(3): 392-402.

附:《脑损伤神经功能损害与修复专家共识》专家组名单

徐如祥(执笔) 陈立华 费舟 冯华 康德智 柯以钤 李新钢 刘佰运 张志文 赵世光
王茂德 张志文 王义荣 王佳伟 贺晓生 戴宜武 段炼 冯东侠 高亮 更·党木仁加甫
顾建文 江荣才 李俊 李京生 刘卫平 刘献志 马全红 潘伟生 张赛 张成岗 张剑宁
张庆俊 张越林 杨波

(收稿日期:2016-01-24)

(本文编辑:张丽)

中国神经科学学会神经损伤与修复分会. 脑损伤神经功能损害与修复专家共识[J/CD]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2016, 2(2): 100-104.