

DOI: 10.16781/j.0258-879x.2020.05.0551

• 综述 •

冲击波致伤时神经-内分泌-炎症系统改变的研究进展

王春晖, 侯立军*

海军军医大学(第二军医大学)长征医院神经外科, 上海 200003

[摘要] 冲击波可刺激机体交感和副交感神经系统, 导致自主神经功能改变; 也可损伤下丘脑和垂体, 激活下丘脑-垂体-靶腺轴和蓝斑-交感神经-肾上腺髓质轴, 引起机体内分泌水平改变; 此外还可以激活炎症细胞, 合成和释放不同的炎症介质, 造成机体炎症反应的改变。本文就冲击波致伤时机体自主神经功能、内分泌水平和炎症反应的变化及相互作用进行综述, 阐释冲击波的致伤机制, 为冲击伤的救治研究提供参考。

[关键词] 冲击波; 爆震伤; 自主神经; 内分泌; 炎症反应

[中图分类号] R 827.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2020)05-0551-07

Changes of neuro-endocrine-inflammation system in blast wave injury: recent progress

WANG Chun-hui, HOU Li-jun*

Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Blast wave can stimulate the sympathetic and parasympathetic nervous system, leading to the changes of autonomic nervous function. It can also damage the hypothalamus and pituitary, and activate the hypothalamic-pituitary-target gland axis and the locus ceruleus-sympathetic-adrenal medulla axis, resulting in the changes of endocrine level. In addition, it can activate inflammatory cells, synthesize and release different inflammatory mediators, resulting in the changes of inflammatory response. This paper reviews the changes and interactions of autonomic nervous function, endocrine level and inflammatory response in blast wave injury, and further explains the injury mechanism of blast wave, providing references for the treatment of blast wave injury.

[Key words] shock wave; blast injuries; autonomic nerve; endocrine; inflammatory response

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2020, 41(5): 551-557]

无论平时还是战时, 战创伤的救治一直是军事医学研究的重点。随着时间的推移和技术的发展, 战创伤的主要形式不断发生变化。在冷兵器时代, 战创伤主要以兵器的砍伤、刺伤为主; 伴随火药的产生和应用, 战创伤的主要形式逐步向枪弹伤转变, 基于弹药的爆炸威力, 冲击波也开始发挥一定的致伤效应; 近现代在工业革命的推动下, 鱼雷、导弹等高爆性武器层出不穷, 冲击伤已成为战创伤的主要形式之一^[1], 冲击波的致伤机制和冲击伤的救治就成为目前军事医学研究的热点。基于冲击波的物理特性, 当其作用于机体时, 冲击波会激活全身各个系统, 引起严重的原发性物理损伤效应。同时, 激活的系统之间相互影响, 产生级联反应, 导致一系列继发性病理损伤效应。其中, 机体的神

经-内分泌-炎症系统在冲击波致伤中发挥着重要的作用。本文就冲击波致伤时机体自主神经功能、内分泌水平和炎症反应的变化及相互作用进行综述, 并进一步阐释冲击波的致伤机制, 为冲击伤的救治研究提供参考。

1 冲击波致伤时机体自主神经功能的改变

自主神经系统中的运动神经分为2个部分: 交感神经和副交感神经, 其中交感神经的节前纤维释放的递质是乙酰胆碱, 大部分的交感神经节后纤维释放去甲肾上腺素及肾上腺素, 而副交感神经的节前纤维和节后纤维均释放乙酰胆碱。临床研究显示, 90%的创伤性脑损伤患者在伤后第1周会出现自主神经功能障碍的症状, 表现为睡眠节律紊乱、

[收稿日期] 2019-11-06 [接受日期] 2020-01-21

[作者简介] 王春晖, 博士生, 主治医师. E-mail: wanghi628@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885673, E-mail: lijunhou@smmu.edu.cn

生命体征变化和特定的神经损伤标志物改变等,从而产生一系列并发症^[2]。而冲击波致伤时机体自主神经系统会发生功能和调节的障碍,因神经系统的复杂性,交感和副交感神经的改变也呈多样化。相关研究显示冲击波致伤时副交感神经系统反射活动瞬时启动,随后交感神经系统的兴奋增加^[3]。

1.1 交感神经系统的改变 创伤性脑损伤常常会导致交感神经系统的过度兴奋,引起脑组织损伤的进一步加重。交感神经系统兴奋的特征表现在儿茶酚胺合成酶如酪氨酸羟化酶的活性增强,导致体内肾上腺素和去甲肾上腺素水平升高^[4]。酪氨酸羟化酶是儿茶酚胺合成的限速酶,是检测交感神经系统活性的重要生物标志物。研究发现冲击波作用后大鼠大脑下丘脑、孤束核和蓝斑等区域酪氨酸羟化酶的蛋白水平明显升高,而且冲击损伤后6 h血浆中的去甲肾上腺素水平也升高,表明冲击损伤后交感神经系统的激活^[5-6]。在冲击损伤后2周内大鼠皮质组织中酪氨酸羟化酶和去甲肾上腺素的水平一直处于升高状态,而血浆中的去甲肾上腺素水平升高只持续3 d^[6-7],也有报道称2周后血浆中仍可检测出升高的去甲肾上腺素^[8],说明交感神经兴奋的时间与冲击波的致伤程度有关。有研究显示,冲击波致伤后下丘脑烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶活性和血管紧张素II 1型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1受体)表达增加,从而导致交感神经系统的过度兴奋,引起继发性损伤^[2]。

临床上创伤性脑损伤患者会出现一种特殊的自主神经功能障碍的并发症,即阵发性交感神经过度兴奋(paroxysmal sympathetic hyperactivity, PSH),PSH会在8%~33%的中重度创伤性脑损伤患者中发生,也会在脑出血、脑积水等患者中发生^[9]。PSH的发病机制可能是大脑中的自主神经中枢或其上下行纤维投射受损引起的交感神经过度兴奋性损伤^[10]。而且2018年的一项前瞻性随机对照试验显示,创伤性脑损伤后早期使用普萘洛尔可以降低血中儿茶酚胺的水平,显著改善患者的格拉斯哥昏迷评分^[11]。目前并没有冲击波致伤后阵发性交感神经活动过度的报道。鉴于冲击波的复杂致伤效应,我们推测冲击波也可以造成大脑自主神经中枢及其投射纤维的损伤,从而导致交感神经系统

的过度兴奋,引起其他器官的损伤。

1.2 副交感神经系统的改变 动物的冲击伤实验研究证明,迷走神经反射在爆炸冲击波的致伤效应中发挥着重要作用^[12-14]。冲击波致胸部损伤时可以引起心动过缓、低血压和呼吸暂停的三联征,或伴有随后的来自肺部C神经纤维刺激的浅快呼吸^[15]。此时主要的病理生理学变化表现为当冲击波的超压通过身体时器官内的压力突然增加。超压衰减后的负压效应将导致肺的过度充气,刺激位于肺泡壁上迷走神经支配的近毛细血管J受体,所产生的迷走神经反射引起短暂的呼吸暂停及随后的呼吸急促、心动过缓和低血压^[16]。此外,肺部的损伤、空气栓塞等也可以激活心血管的Bezold-Jarisch反射,兴奋支配心脏的迷走神经,引起心率的减慢和外周血管的扩张,进而导致血压下降^[17]。与此同时,组织细胞缺血缺氧、能量代谢障碍和氧化应激增加造成细胞的变性和坏死。双侧迷走神经切断术可以减轻冲击波诱导产生的呼吸暂停、心动过缓和低血压,但不能消除大脑中继发性氧化应激引起的神经损伤^[12]。大量的实验研究进一步阐明了迷走神经介导的冲击波损伤效应的重要性^[12,14-15]。

近年的研究显示,利用烟碱型乙酰胆碱受体 $\alpha 7$ (nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$, nAChR $\alpha 7$)激动剂可以降低创伤性脑损伤后血脑屏障的通透性^[18],迷走神经刺激可以减轻爆炸冲击脑损伤后的脑水肿^[19],还有助于改善伤后的行为和认知功能,发挥保护性作用^[20]。冲击波致伤过程中副交感神经系统的变化及作用仍需进一步研究。

2 冲击波致伤时机体内分泌水平的改变

内分泌系统具有维持机体稳态、调节新陈代谢、促进生长发育等一系列重要功能,与个体的生存密切相关。内分泌系统的激素分泌受各种因素的调控,其中下丘脑和垂体是重要的调控枢纽,如下丘脑-垂体-靶腺轴。此外,内、外环境中各种形式的应激刺激均可引起经典的“战斗或逃跑”应激反应,从而导致体内激素水平的变化。作为一个强烈的应激源,爆炸冲击波可以诱导激素的调控障碍和广泛的应激反应,改变机体的内分泌水平,引起继发性损伤。

2.1 下丘脑及垂体损伤 下丘脑和垂体是大脑调控内分泌的重要结构。下丘脑位于第三脑室的下

部,其前端通过室间孔与侧脑室相通。而垂体则位于颅底蝶鞍的垂体窝内,并借漏斗部与下丘脑相连接。基于冲击波致伤的物理特性,冲击波可以在不同密度组织的交界处产生较大的损伤效应,即在下丘脑与脑室脑脊液的交界处及垂体与蝶鞍骨性材料的交界处引起下丘脑和垂体中白质纤维或细胞的不同程度损伤。而且由于垂体窝的限制作用和垂体漏斗部的血供,垂体特别容易受到机械性和缺血性损伤^[21-22]。下丘脑-垂体环路中任何水平的损伤均会引起激素分泌的改变。临床研究发现25%~50%的创伤性脑损伤患者在伤后1年可能出现垂体功能减退的症状,其程度与创伤性脑损伤的严重程度成正比,其中最常见的是生长激素和促性腺激素的缺乏^[23-25]。此外,对因重型颅脑损伤死亡患者的尸体解剖研究显示约2/3患者存在下丘脑、垂体柄和(或)垂体结构的改变^[26-28]。有关爆炸冲击脑损伤后士兵垂体功能的研究显示,相比于非爆炸冲击脑损伤对照组,近1/3士兵存在垂体前叶功能异常,常见的垂体功能障碍表现为生长激素缺乏、高泌乳素血症及促肾上腺激素和促性腺激素的缺乏^[29]。总之,冲击波可以导致下丘脑及垂体结构和功能的损伤,引起激素水平的变化,产生相应的临床症状。

2.2 下丘脑-垂体-靶腺轴改变 冲击波致伤时可引起下丘脑-垂体功能单位的改变,通过相应的激素进一步调节各个器官和腺体。其中垂体包括腺垂体和神经垂体,本文重点讨论腺垂体的作用。应激条件下,腺垂体可以通过增加促肾上腺皮质激素、生长激素和催乳素的分泌,同时减少或不改变促黄体生成素、促卵泡刺激素和促甲状腺激素的分泌,改变下丘脑-垂体-靶腺轴,即下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴、下丘脑-垂体-甲状腺轴和下丘脑-垂体-性腺轴^[30]。

爆炸冲击可以刺激下丘脑,引起促肾上腺激素释放激素的分泌,其作用于垂体前叶,促进垂体促肾上腺皮质激素的合成和全身性释放。在促肾上腺皮质激素的作用下,肾上腺皮质合成并分泌皮质醇和醛固酮。基于负反馈和神经调节等机制,促肾上腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素、皮质醇和醛固酮的水平呈现不同的变化。国内研究显示爆炸冲击后12 h,大鼠血清中的促肾上腺皮质激素、醛固酮的水平明显升高,随后逐渐降低,至爆炸后7 d时降至较低水平;而皮质醇在爆炸冲击后24 h

上升至较高水平,随后逐渐降低;在爆炸冲击后14 d,除促肾上腺皮质激素水平基本恢复正常外,血清中的皮质醇和醛固酮水平仍高于对照组^[31]。也有研究表明爆炸冲击后24 h,犬血清中的促肾上腺皮质激素和皮质醇水平明显升高,并在72 h后再次明显升高^[32]。这2项研究结果的差异可能与动物冲击伤的严重程度有关。临床研究结果显示轻度至中度创伤性脑损伤后早期血浆中的皮质醇水平呈增加趋势,而重度脑损伤后血浆中的皮质醇水平降低,且皮质醇的水平 and 创伤性脑损伤后的昏迷时间有关^[33-34]。

对甲状腺轴和性腺轴的研究显示,爆炸冲击后大鼠血清中三碘甲状腺原氨酸的水平无明显变化,而甲状腺素的水平出现下降趋势;睾酮的水平呈早期升高,随后逐渐降低,而后再次升高的波动性变化^[31]。总之,爆炸冲击波可引起下丘脑-垂体-靶腺轴激素的改变,特别是激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-性腺轴,而对下丘脑-垂体-甲状腺轴的活性可能产生抑制性作用。

2.3 蓝斑-交感神经-肾上腺髓质轴改变 大脑内大多数去甲肾上腺素能神经元位于蓝斑,可投射到大脑皮质和海马、杏仁体、丘脑及下丘脑等多个皮质下区域,这种解剖结构可以使去甲肾上腺素能神经系统快速调节大脑的功能以应对环境的变化。在冲击波的刺激下,大脑中蓝斑去甲肾上腺素能神经元放电活动增加,随后接受去甲肾上腺素能神经支配的脑区域中去甲肾上腺素的合成和释放增加。在中枢系统,增加的去甲肾上腺素能活性可以刺激下丘脑室旁核释放促肾上腺皮质激素,激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴,引起多种激素分泌的改变和相关的代谢效应;在外周系统,去甲肾上腺素能系统的激活增加了交感神经的传出,引起多个器官和系统的改变,特别是肾上腺髓质,因为它只受交感神经节前纤维的支配,只要交感神经系统兴奋,即可导致肾上腺髓质的激活,引起肾上腺素和去甲肾上腺素的大量合成与分泌。研究显示冲击波可以激活蓝斑-交感神经-肾上腺髓质轴,导致肾上腺髓质中儿茶酚胺合成酶活性和神经肽Y表达的增加,而且在冲击后6 h,血浆中的去甲肾上腺素水平明显升高^[5]。另一项研究显示肾上腺髓质轴的激活可能和下丘脑中AT1受体的表达、NADPH氧化酶活性及孤束核中酪氨酸羟化酶水平的升高有关^[6]。

3 冲击波致伤时机体炎症反应的改变

炎症反应主要在于炎症细胞的活化和炎症介质的释放,是一把双刃剑,一方面炎症反应有利于吞噬损伤坏死的组织和细胞,为组织修复和再生创造条件;另一方面过度的炎症反应导致炎症介质的大量释放,继而引起和加重组织细胞的损伤。爆炸冲击波可以激活多种炎症机制,如血管内皮细胞的损伤,引起全身和局部的炎症反应,而且二者相互作用导致严重的继发性病理损伤。研究显示通过身体传播的冲击波可引起全身性炎症反应,并进一步促进大脑中的炎症和相关神经损害^[35-36]。

3.1 炎症细胞的激活 爆炸冲击波作用于身体引起组织的破坏和损伤,刺激炎症细胞增殖、活化和迁移到损伤部位。在全身水平上,循环中的淋巴细胞和吞噬细胞数量明显增加^[37];在局部水平上,以脑组织为例,爆炸冲击脑损伤炎症反应的特征在于小胶质细胞和星形胶质细胞的活化。研究显示爆炸冲击后的急性和慢性恢复阶段存在小胶质细胞的活化,其位置部分与轴索损伤的位置相同,此外在松果体中发现爆炸冲击后持续14 d的小胶质细胞活化,在海马和脑中观察到小胶质细胞的活化长达30 d,而且活化程度与损伤的严重程度有关^[38-41]。星形胶质细胞也存在类似变化,在爆炸冲击脑损伤后海马、皮质及杏仁核等部位的神经胶质酸性蛋白显著增加,且这种增加可以维持长达21 d,表明爆炸冲击后存在星形胶质细胞的增殖和活化^[41-44]。胶质细胞的活化可以吞噬细胞碎片、合成神经营养因子、促进组织修复、维持神经元的存活和功能,而急性胶质细胞的过度激活可诱导氧化应激、破坏内皮细胞和血脑屏障、引起脑水肿等,加重爆炸冲击脑损伤;长时间的胶质细胞活化也表明慢性炎症反应可能是爆炸冲击脑损伤后长期神经功能缺损的关键因素^[45-46]。

3.2 炎症介质的改变 冲击波致伤时组织细胞的破坏刺激自身活性物质的合成和释放,这些活性物质主要是炎症介质,包括组胺、前列腺素、白三烯、细胞因子及补体等,它们可以影响炎症细胞的活性,导致机体炎症反应的改变。

爆炸冲击可以诱导多个细胞因子,包括IL-6、IL-8、IL-10、IL-1 β 、TNF- α 、IFN- γ 、单核细胞趋化因子1、巨噬细胞炎症蛋白1等^[37],这些细胞因

子在介导炎症和免疫反应中起着关键作用。动物实验研究显示,爆炸冲击后大鼠脑组织中IL-6 mRNA表达增加,在海马和杏仁核中IL-6的蛋白水平明显增加,前额叶皮质和纹状体中IL-5的水平显著增加^[43,47-48]。其他爆炸冲击损伤模型发现大脑中TNF- α 水平在爆炸冲击后3 h急剧增加,在随后48 h恢复,而爆炸冲击后海马和杏仁核中IL-6和IFN- γ 水平升高可达71 d^[49-50]。有研究也显示,在爆炸冲击后3 h可检测到IL-1 β 、TNF- α 和IL-10水平的升高,在24 d达到峰值并在48 d后恢复正常^[37]。爆炸冲击后的细胞因子可引起炎症细胞活化,而活化的炎症细胞会释放促炎症细胞因子,导致促炎症细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡被打破,引起过度的炎症反应,产生进一步的损伤效应。

爆炸冲击也可以导致补体系统的激活,补体激活通过过敏毒素C3a和C5a诱导血脑屏障功能障碍,通过C5a受体的表达诱导神经元凋亡,通过膜攻击复合物诱导细胞裂解^[51]。研究显示爆炸冲击后早期补体激活急剧增加,在爆炸冲击后3 h血浆中的C5b-9水平明显升高并持续长达48 d,而且补体的激活与神经网络的破坏、树突棘的丢失和神经元的凋亡有关^[49,52]。综上所述,炎症反应的改变在爆炸冲击损伤中发挥着重要作用。

3.3 迷走神经的胆碱抗炎通路 机体可以通过神经机制调节炎症反应,其中胆碱能系统是该调节机制的重要组成部分。应激条件下,中枢神经系统可以通过迷走神经快速抑制巨噬细胞合成和释放TNF- α ,并减弱全身性炎症反应。这种生理机制称为“胆碱抗炎通路”。机体在外周炎症介质的刺激下将炎症反应信号传入到大脑孤束核和其他中枢自主神经调控结构,随后通过迷走神经等胆碱能神经通路将抗炎信号传递到外周系统,胆碱能神经元轴突末梢释放的乙酰胆碱与免疫细胞上的nAChR7相互作用,引起促炎症细胞因子释放的抑制,从而导致炎症反应减弱^[18,53]。在体外培养的人巨噬细胞中,乙酰胆碱可以显著抑制脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的促炎症细胞因子TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的释放,但不影响抗炎细胞因子IL-10^[54]。此外,迷走神经切断的动物具有更强的免疫敏感性和更高的促炎症细胞因子水平,迷走神经电刺激可抑制TNF- α 的产生,防止大鼠休克的发展^[55]。国内的爆炸冲击损伤研究显示,迷走

神经刺激可以显著降低兔体内促炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 β 的水平, 升高抗炎细胞因子 IL-10 的水平, 进而减轻脑内和全身性的炎症反应, 发挥降低脑组织水肿、缓解颅内压等脑保护性作用^[19]。

4 小 结

冲击波可以引起机体神经系统、内分泌系统和炎症反应系统之间的相互作用, 共同介导冲击波的致伤效应; 冲击波可以引起交感神经的激活, 通过下丘脑-垂体-靶腺轴和蓝斑-交感神经-肾上腺髓质轴导致机体内分泌水平的改变。冲击波也可以作用于免疫细胞上的肾上腺素受体, 调节细胞因子等炎症介质的释放, 引起炎症反应的变化^[53]。此外冲击波可以通过胆碱能神经通路抑制促炎症细胞因子的释放, 减弱炎症反应。机体的内分泌激素如糖皮质激素和儿茶酚胺可以直接抑制有利于细胞免疫和 T 辅助细胞 1 形成的细胞因子的产生, 促进有利于体液免疫和 T 辅助细胞 2 形成的细胞因子的产生, 从而改变炎症反应。细胞因子和其他炎症介质是中枢应激反应神经系统的有效激活剂, 既可以作用于中枢的儿茶酚胺能神经元, 也可以直接激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴, 引起内分泌水平的变化。总之, 冲击波可以引起机体内神经-内分泌-炎症系统的改变。

冲击波导致神经系统、内分泌系统和炎症系统改变及其相互作用的机制非常复杂, 涉及多个组织和器官, 目前的研究并没有完全阐明神经-内分泌-炎症系统改变和冲击损伤效应之间的具体病理生理过程。爆炸冲击后迷走神经反射介导的损伤效应和胆碱抗炎通路的保护性作用之间的联系、交感神经活性抑制的影响、下丘脑激素分泌水平的改变及急性期抗炎治疗效果等, 仍需进一步研究以阐明冲击波的致伤机制和提高救治水平。

[参 考 文 献]

- [1] NAKAGAWA A, OHTANI K, GODA K, KUDO D, ARAFUNE T, WASHIOT, et al. Mechanism of traumatic brain injury at distant locations after exposure to blast waves: preliminary results from animal and phantom experiments[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2016, 122: 3-7.
- [2] HINSON H E, SHETH K N. Manifestations of the hyperadrenergic state after acute brain injury[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2012, 18: 139-145.
- [3] KOBEISSY F, MONDELLO S, TÜMER N, TOKLU H Z, WHIDDEN M A, KIRICHENKO N, et al. Assessing neuro-systemic & behavioral components in the pathophysiology of blast-related brain injury[J/OL]. *Front Neurol*, 2013, 4: 186. doi: 10.3389/fneur.2013.00186.
- [4] OSIER N D, DIXON C E. Catecholaminergic based therapies for functional recovery after TBI[J]. *Brain Res*, 2016, 1640(Pt A): 15-35.
- [5] KAWA L, ARBORELIUS U P, YOSHITAKE T, KEHR J, HÖKFELT T, RISLING M, et al. Neurotransmitter systems in a mild blast traumatic brain injury model: catecholamines and serotonin[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32: 1190-1199.
- [6] TÜMER N, SVETLOV S, WHIDDEN M, KIRICHENKO N, PRIMA V, ERDOS B, et al. Overpressure blast-wave induced brain injury elevates oxidative stress in the hypothalamus and catecholamine biosynthesis in the rat adrenal medulla[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 544: 62-67.
- [7] YAN H Q, MA X C, CHEN X B, LI Y M, SHAO L F, DIXON E D, et al. Delayed increase of tyrosine hydroxylase expression in rat nigrostriatal system after traumatic brain injury[J]. *Brain Res*, 2007, 1134: 171-179.
- [8] RIZOLI S B, JAJA B N R, DI BATTISTA A P, RHIND S G, NETO A C, DA COSTA L, et al. Catecholamines as outcome markers in isolated traumatic brain injury: the COMA-TBI study[J/OL]. *Cri Care*, 2017, 21: 37. doi: 10.1186/s13054-017-1620-6
- [9] RABINSTEIN A A. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit[J]. *Neurol Res*, 2007, 29: 680-682.
- [10] 吕立权, 卢亦成. 严重脑损伤后发作性自主神经功能紊乱伴肌张力增高[J]. *中华神经外科杂志*, 2010, 26: 1052-1054.
- [11] AMMAR M A, HUSSEIN N S. Using propranolol in traumatic brain injury to reduce sympathetic storm phenomenon: a prospective randomized clinical trial[J]. *Saudi J Anaesth*, 2018, 12: 514-520.
- [12] CERNAK I, SAVIC J, MALICEVIC Z, ZUNIC G, RADOSEVIC P, IVANOVIC I, et al. Involvement of the central nervous system in the general response to pulmonary blast injury[J]. *J Trauma*, 1996, 40(3 Suppl): S100-S104.
- [13] EFTAXIOPOULOU T, BARNETT-VANES A, ARORA H, MACDONALD W, NEGUYEN T T N, ITADANI M, et al. Prolonged but not short-duration blast waves elicit acute inflammation in a rodent model of primary blast limb trauma[J]. *Injury*, 2016, 47: 625-632.
- [14] OHNISHI M, KIRKMAN E, GUY R J, WATKINS P E. Reflex nature of the cardiorespiratory response to

- primary thoracic blast injury in the anaesthetised rat[J]. *Exp Physiol*, 2001, 86: 357-364.
- [15] IRWIN R J, LERNER M R, BEALER J F, MANTOR P C, BRACKET D J, TOGGLE D W. Shock after blast wave injury is caused by a vagally mediated reflex[J]. *J Trauma*, 1999, 47: 105-110.
- [16] CERNAK I. Blast injuries and blast-induced neurotrauma: overview of pathophysiology and experimental knowledge models and findings[M]// KOBESSY F H. *Brain neurotrauma: molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects*. Boca Raton: CRC Press, 2015: 631-644.
- [17] ZUCKER I H. Left ventricular receptors: physiological controllers or pathological curiosities?[J]. *Basic Res Cardiol*, 1986, 81: 539-557.
- [18] DASH P K, ZHAO J, KOBORI N, REDELL J B, HYLIN M J, HOOD K N, et al. Activation of $\alpha 7$ cholinergic nicotinic receptors reduce blood-brain barrier permeability following experimental traumatic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2016, 36: 2809-2818.
- [19] 周龙, 林进皇, 郁毅刚, 郭源, 林俊明, 董智聪. 迷走神经刺激对兔脑爆炸伤后血清及脑组织中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-10 水平的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2014, 13: 442-445.
- [20] SMITH D C, MODGLIN A A, ROOSEVELT R W, NEESE S L, JENSEN R A, BROWNING R A, et al. Electrical stimulation of the vagus nerve enhances cognitive and motor recovery following moderate fluid percussion injury in the rat[J]. *J Neurotrauma*, 2005, 22: 1485-1502.
- [21] LENT K, NEARY J P. Cerebrovascular pathophysiology following mild traumatic brain injury[J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2011, 31: 85-93.
- [22] UNDURTI A, COLASURDO E A, SIKKEMA C L, SCHULTZ J S, PESKIND E R, PAGULAYAN K F, et al. Chronic hypopituitarism associated with increased postconcussive symptoms is prevalent after blast-induced mild traumatic brain injury[J/OL]. *Front Neurol*, 2018, 9: 72. doi: 10.3389/fneur.2018.00072.
- [23] SHETTY A K, MISHRA V, KODALI M, HATTIANGADY B. Blood brain barrier dysfunction and delayed neurological deficits in mild traumatic brain injury induced by blast shock waves[J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 232. doi: 10.3389/fncel.2014.00232.
- [24] GIULIANO S, TALARICO S, BRUNO L, NICOLETTI F B, CECCOTTI C, BELFIORE A. Growth hormone deficiency and hypopituitarism in adults after complicated mild traumatic brain injury[J]. *Endocrine*, 2017, 58: 115-123.
- [25] TAL S, HADANNY A, BERKOVITZ N, SASSON E, BEN-JACOB E, EFRATI S. Hyperbaric oxygen may induce angiogenesis in patients suffering from prolonged post-concussion syndrome due to traumatic brain injury[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2015, 33: 943-951.
- [26] NAPADOW V, DHOND R, CONTI G, MAKRIS N, BROWN E N, BARBIERI R. Brain correlates of autonomic modulation: combining heart rate variability with fMRI[J]. *Neuroimage*, 2008, 42: 169-177.
- [27] JULLIENNE A, OBENAU A, ICHKOVA A, SAVONA-BARON C, PEARCE W J, BADAUT J. Chronic cerebrovascular dysfunction after traumatic brain injury[J]. *J Neurosci Res*, 2016, 94: 609-622.
- [28] LEDDY J J, KOZLOWSKI K, FUNG M, PENDERGAST D R, WILLER B. Regulatory and autoregulatory physiological dysfunction as a primary characteristic of post concussion syndrome: implications for treatment[J]. *Neurorehabilitation*, 2007, 22: 199-205.
- [29] BAXTER D, SHARP D J, FEENEY C, PAPAPOPOULOU D, HAM T E, JILKA S, et al. Pituitary dysfunction after blast traumatic brain injury: The UK BIOSAP study[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74: 527-536.
- [30] REENER C I E. Interrelation between Neuroendocrine Disturbances and Medical Complications Encountered during Rehabilitation, after TBI[J]. *J Clin Med*, 2015, 4: 1815-1840.
- [31] 程康, 陈永斌, 方恒虎, 王海昌, 任东青, 曾桂英. 爆炸冲击波对大鼠血清部分激素含量的影响[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40: 44-45.
- [32] 宋良文, 王德文, 崔雪梅, 李小兵, 鲁华玉. 爆炸冲击震动致犬神经内分泌改变及应激损害的研究[J]. *中国病理生理杂志*, 1999, 15: 653-655.
- [33] GRIESBACH G S. Exercise after traumatic brain injury: is it a double-edged sword?[J]. *PM & R*, 2011, 3: S64-S72.
- [34] GRIESBACH G, HOVDA D A, TIO D L, TAYLOR A N. Heightening of the stress response during the first weeks after a mild traumatic brain injury[J]. *Neuroscience*, 2011, 178: 147-158.
- [35] CERNAK I. The importance of systemic response in the pathobiology of blast-induced neurotrauma[J/OL]. *Front Neurol*, 2010, 1: 151. doi: 10.3389/fneur.2010.00151.
- [36] VALIYAVEETIL M, ALAMNEH Y, WANG Y, ARUN P, OGUNTAYO S, WEI Y, et al. Contribution of systemic factors in the pathophysiology of repeated blast-induced neurotrauma[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 539: 1-6.
- [37] ELDER G A, GAMA SOSA M A, DE GASPERI R, STONE J R, DICKSTEIN D L, HAGHIGHI F, et al. Vascular and inflammatory factors in the pathophysiology of blast-induced brain injury[J/OL]. *Front Neurol*, 2015, 6: 48. doi: 10.3389/fneur.2015.00048.
- [38] XU L, SCHAEFER M L, LINVILLE R M, AGGARWAL A, MBUGUIRO W, WESTER B A, et

- al. Neuroinflammation in primary blast neurotrauma: time course and prevention by torso shielding[J]. *Exp Neurol*, 2016, 277: 268-274.
- [39] CERNAK I, MERKLE A C, KOLIATSOS V E, BILIK J M, LUONG Q T, MAHOTA T M, et al. The pathobiology of blast injuries and blast-induced neurotrauma as identified using a new experimental model of injury in mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 41: 538-551.
- [40] KAUR C, SINGH J, LIM M K, NG B L, LING E A. Macrophages/microglia as 'sensors' of injury in the pineal gland of rats following a non-penetrative blast[J]. *Neurosci Res*, 1997, 27: 317-322.
- [41] SAJJA V S, EREIFEJ E S, VANDEVORD P J. Hippocampal vulnerability and subacute response following varied blast magnitudes[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 570: 33-37.
- [42] SVETLOV S I, PRIMA V, KIRK D R, GUTIERREZ H, CURLEY K C, HAYES R L, et al. Morphologic and biochemical characterization of brain injury in a model of controlled blast overpressure exposure[J]. *J Trauma*, 2010, 69: 795-804.
- [43] KAMNAKSH A, KOVESDI E, KWON S K, WINGO D, AHMED F, GRUNBERG N E, et al. Factors affecting blast traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28: 2145-2153.
- [44] VANDEVORD P J, BOLANDER R, SAJJA V S, HAY K, BIR C A. Mild neurotrauma indicates a range-specific pressure response to low level shock wave exposure[J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40: 227-236.
- [45] SKARDELLY M, GABER K, BURDACK S, SCHEIDT F, SCHUHMANN M U, HILBIG H, et al. Transient but not permanent benefit of neuronal progenitor cell therapy after traumatic brain injury: potential causes and translational consequences[J/OL]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 318. doi: 10.3389/fncel.2014.00318.
- [46] JOHNSON V E, STEWART J E, BEGBIE F D, TROJANOWSKI J Q, SMITH D H, STEWART W. Inflammation and white matter degeneration persist for years after a single traumatic brain injury[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 1): 28-42.
- [47] VALIYAVEETIL M, ALAMNEH Y A, MILLER S A, HAMMAMIEH R, ARUN P, WANG Y, et al. Modulation of cholinergic pathways and inflammatory mediators in blast-induced traumatic brain injury[J]. *Chem Biol Interact*, 2013, 203: 371-375.
- [48] SAJJA B S, TENN C, MCLAWS L J, VANDEVORD P. IL-5; a diffuse biomarker associated with brain inflammation after blast exposure[J]. *Biomed Sci Instrum*, 2014, 50: 375-382.
- [49] DALLE LUCCA J J, CHAVKO M, DUBICK M A, ADEEB S, FALABELLA M J, SLACK J L, et al. Blast-induced moderate neurotrauma (BINT) elicits early complement activation and tumor necrosis factor α (TNF α) release in a rat brain[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 318(1/2): 146-154.
- [50] KOVESDI E, GYORGY A B, KWON S K, WINGO D L, KAMNAKSH A, LONG J B, et al. The effect of enriched environment on the outcome of traumatic brain injury; a behavioral, proteomics, and histological study[J/OL]. *Front Neurosci*, 2011, 5: 42. doi: 10.3389/fnins.2011.00042.
- [51] BRENNAN F H, ANDERSON A J, TAYLOR S M, WOODRUFF T M, RUITENBERG M J. Complement activation in the injured central nervous system: another dual-edged sword?[J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 137. doi: 10.1186/1742-2094-9-137.
- [52] LI Y, CHAVKO M, SLACK J L, LIU B, MCCARRON R M, ROSS J D, et al. Protective effects of decay-accelerating factor on blast-induced neurotrauma in rats[J/OL]. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 1: 52. doi: 10.1186/2051-5960-1-52.
- [53] PAVLOV V A, TRACEY K J. The cholinergic anti-inflammatory pathway[J]. *Brain Behav Immun*, 2005, 19: 493-499.
- [54] WANG H, YU M, OCHANI M, AMELLA C A, TANOVIC M, SUSARLA S, et al. Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation[J]. *Nature*, 2003, 421: 384-388.
- [55] BOROVIKOVA L V, IVANOVA S, ZHANG M, YANG H, BOTCHKINA G I, WATKINS L R, et al. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin[J]. *Nature*, 2000, 405: 458-462.