重型创伤性脑损伤并发持续炎症－免疫抑制－分解代谢综合征的危险因素分析

张　明　黄廷钦　马旭东　宋锦宁　赵君杰　席红娜　王睿智

摘　要　目的　探讨重型创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)并发持续炎症－免疫抑制－分解代谢综合征(persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome, PICS)的危险因素。**方法**　选取2013年3月～2017年3月西安交通大学第二附属医院、第一附属医院神经外科ICU及第二附属医院重症医学科收治的住院时间>14天的103例重型TBI患者作为研究对象,依据PICS诊断标准,将纳入的重型TBI患者分成43例PICS组和60例非PICS组。通过收集病例的一般临床资料、并发症发生情况及实验室检查数据,利用SPSS 19.0软件进行统计分析,将可能影响重型TBI患者并发PICS的危险因素引入*Logistic*回归分析,寻找并发PICS的独立危险因素。**结果**　重型TBI患者中PICS组年龄、并发ARDS及机械通气的比例、住院天数均较非PICS组明显升高($P<0.05$);PICS组$CD4^+/CD8^+$比值明显低于非PICS组($P<0.05$),*Logistic*回归分析结果显示,年龄、并发ARDS、机械通气、$CD4^+/CD8^+$比值降低是影响重型TBI患者并发PICS的独立危险因素($P<0.05$)。**结论**　在重型TBI患者诊治中,高龄、并发ARDS、机械通气、$CD4^+/CD8^+$比值下降是其并发PICS的高危风险因素,早期干预上述危险因素可改善预后。

关键词　重型颅脑损伤　持续炎症－免疫抑制－分解代谢综合征　危险因素　预后

中图分类号　R6　　**文献标识码**　A　　**DOI**　10.11969/j.issn.1673-548X.2019.10.019

Analysis of Risk Factors for Severe Traumatic Brain Injury Complicated with Persistent Inflammation Immunosuppression Catabolism Syndrome.

Zhang Ming, Huang Tingqin, Ma Xudong, et al. Department of Neurosurgery, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi 710004, China

Abstract　Objective　To investigate the risk factors of persistent inflammatory－immunosuppressive catabolic syndrome (PICS) in patients with severe traumatic brain injury (TBI). **Methods**　A total of 103 patients with severe TBI and the average length of hospital stay >14days were enrolled in the study. Patients with severe TBI were admitted to the Neurosurgical Intensive Care Unit of the Second and the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Critical Care Medical Department of the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from March 2013 to March 2017. According to the diagnostic criteria of PICS, patients were randomly divided into PICS group with 43 patients and non－PICS group with 60 patients. By collecting the general clinical data, complications and laboratory data of the cases, SPSS 19.0 software was used for statistical analysis to introduce risk factors that may affect the PICS in patients with severe TBI. *Logistic* regression was used to find independent risk factors for concurrent PICS. **Results**　The age of the PICS group, the proportion of concurrent ARDS and mechanical ventilation, and the length of hospital stay were significantly higher in the severe TBI patients than in the non－PICS group ($P<0.05$). The ratio of $CD4^+/CD8^+$ in the PICS group was significantly lower than that in the non－PICS group ($P<0.05$). *Logistic* regression showed that age, concurrent ARDS, mechanical ventilation, and decreased $CD4^+/CD8^+$ ratio were independent risk factors for PICS in patients with severe TBI ($P<0.05$). **Conclusion**　In the diagnosis and treatment of patients with severe TBI, the older age, concurrent ARDS, mechanical ventilation, and decreased ratio of $CD4^+/CD8^+$ are high risk factors for concurrent PICS. Early intervention of these risk factors can improve the prognosis of severe TBI patients.

Key words　Traumatic brain injury (TBI); Persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome (PICS); Risk factor; Prognosis

创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)可影响所有年龄阶段的人群,是导致意外死亡和致残的主要原因,全世界每年约有1000万人受此影响而导致死亡或致残[1]。TBI根据意识障碍的持续时间及严重程度、记忆障碍及神经系统功能障碍的严重程度、影像学(CT及MRI)反映的结构性脑功能改变情况

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(xjj2015018);西安交通大学第二附属医院人才培养专项科研基金资助项目[RC(XM)201603]

作者单位:710004　西安交通大学第二附属医院神经外科(张明、黄庭钦、席红娜、王睿智);710061　西安交通大学第一附属医院神经外科(马旭东、赵君杰、宋锦宁)

通讯作者:宋锦宁,教授,博士生导师,电子信箱:jinnings@126.com

分为 3 种类型,即轻型、中型及重型[2]。重型 TBI 可导致患者严重意识障碍,较长时间处于昏迷状态,部分患者需进行气管插管及呼吸机通气支持治疗,同时长期卧床可能使肺部感染等的发生率明显升高,进而延长患者住院时间,增加重型 TBI 患者的病死率,影响患者预后。Rosenthal 等[3]在 2012 年提出持续性炎性反应 - 免疫抑制 - 分解代谢综合征(persistent inflammation immunosuppression catabolism syndrome, PICS)的新概念,系统描述了经历早期复苏和器官功能支持后存活患者的临床综合征,包括持续炎性反应、免疫抑制及以肌肉分解为特征的营养不良和肌无力。PICS 被认为是创伤患者再次出现预后不良的二次始动因素,而重型 TBI 后是否发生 PICS 及相关危险因素的报道较少。本研究回顾性分析西安交通大学第二附属医院、第一附属医院神经外科重症监护病房(intensive care unit, ICU)及第二附属医院重症医学科 2013 年 3 月 ~2017 年 3 月收治的 103 例重型 TBI 患者的临床资料,总结了重型 TBI 并发 PICS 患者的临床特征,旨在对其发生的危险因素进行多元回归分析,以期早期识别危险因素,及时处理高危患者,阻止或逆转相关的临床进程,从而改善患者的预后。

资料与方法

1. 病例选择:回顾性分析 2013 年 3 月 ~2017 年 3 月西安交通大学第二附属医院、第一附属医院神经外科 ICU 及第二附属医院重症医学科收治的住院时间 >14 天的重型 TBI 患者 103 例,其中,男性 63 例,女性 40 例,患者平均年龄 62.1 ±13.5 岁,所有入选患者均符合重型 TBI 的诊断标准。排除标准:年龄 <14 岁;合并血液病或正在服用免疫制剂患者;HIV 检测阳性者;住院时间 <14 天;并发恶性肿瘤者。依据 PICS 诊断标准,将纳入患者分成两组,即 PICS 组(43 例,重型 TBI 并发 PICS 患者)和非 PICS 组(60 例,重型 TBI 未并发 PICS 患者)。

2. 诊断标准与治疗方法:(1)临床病例纳入标准:符合以下诊断标准 1 项或 1 项以上纳入本研究。重型 TBI 诊断标准[4]:①结构性脑成像(CT 或 MRI)正常或异常,或有广泛颅骨骨折、脑挫裂伤、脑干损伤或颅内血肿;②意识障碍时间 >24h,精神心理状态改变 >24h,创伤后记忆缺失 >7 天;③伤后第一个 24h 的 GCS 评分 <9 分,或入院时诊断为弥漫性轴索损伤且有严重意识障碍的患者;④由两名经验丰富的神经外科医生诊断为重型 TBI。PICS 诊断标准[5]:①ICU 住院天数 >14 天;②持续的炎性反应:CRP >50μg/dl,视黄醇结合蛋白 <10mg/L;③免疫抑制:淋巴细胞计数 $<0.80\times10^9$/L;④分解代谢:血清白蛋白 <30g/L,肌酐/身高指数 <80%,住院期间体重下降 >10% 或 BMI <18kg/m^2。(2)临床治疗方法:103 例患者中,59 例行手术治疗,44 例行保守治疗。①手术方法:59 例患者行颅内血肿清除术,其中 33 例患者因脑肿胀或颅内压明显升高行去骨瓣减压术,另 26 例血肿清除后行骨瓣复位,具体手术方式取决于脑肿胀程度、血肿位置;②保守治疗:患者入院后给予止血、降颅压、抑酸、预防癫痫等治疗,密切观察瞳孔及意识变化并定期复查头颅 CT;③根据病情决定是否气管插管、气管切开及机械通气并预防感染。

3. 数据采集:从医院信息系统中查询并记录:(1)一般数据:入院时患者的年龄、性别、BMI、淋巴细胞数值、致伤原因、基础疾病(如同时合并多种疾病,则共同计入该分类组别)、头颅 CT 表现、入院时 GCS 评分。(2)临床数据:并发症(ICU 住院期间发生,且发生时间在确定诊断前的并发症计入),包括急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)、急性肝损伤(acute liver injury, ALI)、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、脓毒症、急性生理学和慢性健康评估(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE)Ⅱ评分、是否机械通气、前白蛋白血清值、$CD4^+/CD8^+$ 比值、是否肠内营养、此次住院期间是否行手术治疗、住院天数。所有实验室指标值及评分的选取为患者诊断为 PICS 这一时间节点前所监测到的最差值。纳入以上指标进行单因素分析。根据单因素分析的结果,选择其中 $P<0.05$ 的影响重型 TBI 并发 PICS 的临床因素进入多元 *Logistic* 回归分析,以最终明确重型 TBI 患者并发 PICS 的独立危险因素。

4. 统计学方法:使用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,数据以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计量资料进行正态性检验和方差齐性检验,两独立样本均数比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 或 *Fisher* 精确检验。再将可能影响重型 TBI 患者并发 PICS 的危险因素引入 *Logistic* 回归分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:PICS 组年龄均数明显高于非 PICS 组($P<0.05$),两组患者在致伤原因及罹患基础疾病、CT 表现及入院时 GCS 评分的组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1　重型 TBI 患者入院时的一般临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$, n(%)]

项目	PICS 组 (n=43)	非 PICS 组 (n=60)	检验统计值	P
年龄(岁)	72.2±6.4	51.3±9.5	7.354	0.001
性别(男性/女性)	27/16	36/24	0.082	0.774
BMI(kg/m^2)	19.60±2.54	20.30±2.12	-1.150	0.267
淋巴细胞(×10^9/L)	0.85±0.26	0.78±0.38	1.112	0.234
致伤原因				
车祸	25(58.1)	31(51.7)	0.423	0.515
摔伤	11(25.6)	16(26.7)	0.015	0.902
高处坠落伤	4(9.3)	7(11.7)	0.004	0.952
其他	3(7.0)	6(10.0)	0.021	0.884
入院时 GCS 评分	6.91±2.59	7.04±3.12	-0.043	0.968
基础疾病				
高血压	13(30.2)	17(28.3)	0.044	0.834
糖尿病	11(25.6)	14(23.3)	0.069	0.793
脑血管病	7(16.3)	8(13.3)	0.175	0.676
慢性肺部疾病	18(41.9)	20(33.3)	0.782	0.376
冠心病	15(34.9)	19(31.7)	0.117	0.732
CT 表现				
硬膜外血肿	2(4.7)	3(5.0)	0.000	1.000
硬膜下血肿	2(4.7)	5(8.3)	0.112	0.737
蛛网膜下腔出血	7(16.3)	11(18.3)	0.073	0.787
脑挫裂伤	17(39.5)	20(33.3)	0.419	0.518
颅骨骨折	17(39.5)	25(41.7)	0.047	0.828
头皮血肿	18(41.9)	22(36.7)	0.121	0.728

2. 两组患者住院期间相关临床指标的比较：重型 TBI 患者中 PICS 组并发 ARDS 及机械通气的比例、ICU 住院天数较非 PICS 组明显升高($P<0.05$)；PICS 组 CD4$^+$/CD8$^+$ 比值明显低于非 PICS 组($P<0.05$)，详见表 2。

表 2　两组患者住院期间相关临床指标的比较 [$\bar{x} \pm s$, n(%)]

项目	PICS 组 (n=43)	非 PICS 组 (n=60)	检验统计值	P
并发症				
AKI	18(41.9)	19(31.7)	1.131	0.288
ARDS	19(44.2)	16(26.7)	4.339	0.037
ALI	17(39.5)	18(30.0)	0.570	0.450
DIC	12(27.9)	11(18.3)	1.324	0.250
脓毒症	16(37.2)	19(31.7)	0.343	0.558
机械通气	23(53.5)	19(31.7)	4.939	0.026
前白蛋白(mg/L)	147.5±8.2	150.6±5.3	-1.697	0.096
CD4$^+$/CD8$^+$	1.35±0.35	1.62±0.31	-2.885	0.006
APACHE Ⅱ 评分	15.5±5.6	14.0±4.1	1.116	0.270
肠内营养(是/否)	28/15	44/16	0.804	0.370
手术治疗(是/否)	24/19	35/25	0.065	0.799
住院天数(天)	43.3±14.3	34.8±12.2	2.305	0.025

3. 重型 TBI 并发 PICS 危险因素的回归分析：根据单因素分析的结果，选择其中 $P<0.05$ 的 4 个可能影响重型 TBI 预后的临床因素根据临床检验标准赋值引入 *Logistic* 回归。最后进入回归方程的危险因素有 4 个，即年龄、合并 ARDS、机械通气、CD4$^+$/CD8$^+$ 比值，是重型 TBI 患者并发 PICS 的独立危险因素($P<0.05$)，详见表 3。

表 3　重型 TBI 并发 PICS 危险因素的 *Logistic* 回归分析

项目	β	Wald	OR	95% CI	P
年龄(岁)	-0.891	4.740	0.375	0.155~2.311	0.029
并发 ARDS	2.189	4.265	8.182	1.126~45.512	0.031
机械通气	2.237	4.228	8.033	1.154~66.142	0.034
CD4$^+$/CD8$^+$ 比值	2.981	6.475	10.143	1.709~83.110	0.014
常量	-3.761	5.203	0.024	-	0.025

讨　　论

TBI 在我国最常见的原因是交通事故及高处坠落，可导致不同程度 TBI 的发生，文献报道中男性患者较女性患者发生率高，且以年龄 <75 岁为主[5]。随着 TBI 严重程度的增加，患者预后不良的严重并发症随之增加[6]。近年来神经危重症监测、治疗技术的更新发展，大多数重型 TBI 患者经历早期多器官功能支持治疗，能够从创伤打击下存活下来，但患者在 ICU 住院时间延长，同时部分危重患者伴发免疫紊乱、长期消耗、高分解代谢、营养不良等临床病理生理过程，进而导致病情迁延不愈，反复出现感染及应激，其中部分患者进一步发生多脏器衰竭或脓毒症、脓毒性休克，甚至导致死亡。因此，重型 TBI 致残率和病死率居高不下，给社会和家庭带来了沉重负担。重型 TBI 患者经过治疗后，一部分患者病情好转并逐渐康复，另外一部分危重患者则出现 PICS 相关综合征，即营养不良、持续炎性反应及免疫抑制，这类患者长期处于炎症-免疫抑制-感染的恶性循环中，住院时间延长，临床预后更差。因此，寻找一些临床易获得的敏感临床指标早期预测重型 TBI 并发 PICS 的风险，对于早期识别和妥善处理高危患者显得尤为重要。

本研究中 TBI 后 PICS 组及非 PICS 组患者性别无明显差异，因此，在后续危险因素的回归分析中未能纳入性别因素。但动物实验研究发现，雌性激素雌二醇及孕酮可能具有神经保护作用，通过作用于可生成类固醇的中枢神经系统来减轻创伤后的神经损伤，雌性动物在实验性 TBI 后表现出优于雄性动物的结局[7,8]。多数研究认为，男性较女性更易发生 TBI，且严重程度及可变性高于女性患者，但仍有部分研究报

道了相反的结果,认为女性患者较男性患者更易死于头部外伤[9,10]。值得注意的是,国内有研究认为随着年龄的升高,患者病情迁延,住院时间延长,认为年龄是导致危重症患者不良结局的独立危险因素[11]。本研究中两组年龄差异经回归分析发现,组间差异有统计学意义,即年龄越小的患者并发 PICS 的可能性越低。研究发现,经历 TBI 的老年患者的结局较具有相似损伤程度的年轻患者结局更差,其原因可能与随着年龄增大,多个危险因素的累积效应有关,其中包括合并疾病的累积、体制虚弱、平衡障碍及认知障碍等[12~14]。随着我国人口老龄化的到来,高龄患者的发病及其机制研究可能是未来的研究重点。

本研究通过单因素分析发现,PICS 组与非 PICS 组患者在年龄、并发 ARDS、机械通气、$CD4^+/CD8^+$ 比值等 4 个临床指标组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。本研究中重型 TBI 合并 ARDS 的患者 PICS 发生率为 34%,经多因素 *Logistic* 回归分析发现,重型 TBI 患者合并 ARDS 是并发 PICS 的独立危险因素。临床研究发现,TBI 后一旦发生重度缺氧,患者远期结局会变恶化,TBI 患者发现有缺氧时,应尽早积极进行气道管理,保证 SaO_2 在 94% 以上,以使机体获得足够的氧合,避免不良事件的发生。

本研究中 PICS 患者行机械通气治疗的比例明显高于非 PICS 患者。研究认为,重型 TBI 患者并发呼吸衰竭时,需要机械通气治疗以保证机体氧合,同时给予适度镇静镇痛治疗,但这些治疗带来不良的影响中包括呼吸机相关肺炎发生。研究显示,危重患者一旦并发呼吸机相关肺炎,将会使基础疾病治疗失败、机械通气时间延长,病死率明显增加[15];而在镇静镇痛作用下患者长时间处于制动状态,容易发生 ICU 获得性肌无力,从而导致机械通气时间及住院时间延长,病死率增加[16]。Levine 等[17]研究显示,重症患者在控制性机械通气 18h 就可发生膈肌废用性萎缩。机械通气时间越长,脱机困难越大,从而延长了 ICU 住院时间。因此,随着机械通气时间延长,PICS 发生率增加。本研究多因素 *Logistic* 回归分析结果显示,机械通气是重型 TBI 患者并发 PICS 的独立危险因素,而脓毒症并非独立危险因素。这与最新研究结果类似。Pandya 等[18]研究分析了 10 年 1727 例年龄 < 18 岁的 TBI 患者,TBI 患者与脓毒症低发生风险明显相关,TBI 患者气管插管后发生肺部感染的风险与非 TBI 患者气管插管后肺部感染风险比例相当,差异无统计学意义。同时,该研究还发现,发生感染的 TBI 患者与无感染发生 TBI 患者的病死率比较差异无统计学意义,发生脓毒症的 TBI 患者与无脓毒症发生 TBI 患者的病死率比较差异无统计学意义[19]。

本研究发现,PICS 组患者较非 PICS 组患者的营养状况明显恶化。究其原因,重型 TBI 机械通气患者由于下丘脑 - 垂体 - 肾上腺皮质轴等自主神经调节中枢功能紊乱,机体大量分泌儿茶酚胺、糖皮质激素和胰高血糖素等,代谢率明显升高,能量消耗增加,出现严重营养不良。而前白蛋白水平是重要的营养状态评估指标,但经多因素 *Logistic* 回归分析发现,前白蛋白值过低并非重型 TBI 患者并发 PICS 的独立危险因素,可能与目前临床医生非常重视改善患者的营养状态、及早给予干预措施等密切相关,应避免此类患者营养状况进一步恶化[20]。而在正常生理状态下,T 淋巴细胞亚群中 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 处于相对稳定的平衡状态,因此 $CD4^+/CD8^+$ 比值可作为衡量患者免疫状态的重要指标。重型 TBI 患者由于中枢功能紊乱,代谢率明显升高,合并营养不良,可迅速发生免疫功能抑制,其中对细胞免疫的影响较为严重,主要表现为 $CD4^+$ 减少,$CD4^+/CD8^+$ 比例失调等[20]。本研究中 PICS 组 $CD4^+/CD8^+$ 比值明显低于非 PICS 组($P<0.05$),多元 *Logistic* 回归分析结果提示,$CD4^+/CD8^+$ 比值下降是重型 TBI 患者并发 PICS 的独立危险因素。但其是否是肺部感染或脓毒症等的独立危险因素,仍需进一步研究来证实。

综上所述,多因素 *Logistic* 回归分析显示年龄、并发 ARDS、机械通气、$CD4^+/CD8^+$ 比值这 4 个变量进入回归模型,是重型 TBI 患者并发 PICS 的独立危险因素。临床上可以根据这些临床指标对重型 TBI 患者进行早期综合评估,早期识别并妥善处理存在这些高危风险因素的患者,从而改善重型 TBI 患者的预后。但仍需开展多中心、大样本的对照研究进一步证实本研究结果。

参考文献

1 Hyder AA, Wunderlich CA, Puvanachandra P, *et al*. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective[J]. Neuro Rehabilitation, 2007, 22 (5): 341 - 353

2 Management of Concussion/m TBIWG. VA/DoD Clinical Practice Guideline for Management of Concussion/Mild Traumatic Brain Injury [J]. J Rehabil Res Dev, 2009, 46 (6): CP1 - 68

3 Rosenthal MD, Moore FA. Persistent inflammatory, immunosuppressed, catabolic syndrome (PICS): a new phenotype of multiple organ failure[J]. J Adv Nutr Hum Metab, 2015, 1(1): e784

4 Blennow K, Brody DL, Kochanek PM, *et al*. Traumatic brain injuries [J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16084

5 Roozenbeek B, Maas AI, Menon DK. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury[J]. Nat Rev Neurol, 2013, 9 (4): 231 – 236

6 Whiteneck GG, Cuthbert JP, Corrigan JD, *et al*. Risk of negative outcomes after traumatic brain injury: a statewide population – based survey[J]. J Head Trauma Rehabil, 2016, 31 (1): 43 – 54

7 Arevalo MA, Azcoitia I, Garcia – Segura LM. The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors[J]. Nat Rev Neurosci, 2015, 16 (1): 17 – 29

8 Raghava N, Das BC, Ray SK. Neuroprotective effects of estrogen in CNS injuries: insights from animal models[J]. Neurosci Neuroecon, 2017, 6: 15 – 29

9 Czosnyka M, Radolovich D, Balestreri M, *et al*. Gender – related differences in intracranial hypertension and outcome after traumatic brain injury[J]. Acta Neurochir Suppl, 2008, 102: 25 – 28

10 Ottochian M, Salim A, Berry C, *et al*. Severe traumatic brain injury: is there a gender difference in mortality? [J]. Am J Surg, 2009, 197 (2): 155 – 158

11 范泉 张泓. 脓毒症患者预后危险因素的 *Logistic* 回归分析[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49 (10): 1479 – 1481, 1501

12 Mathias JL, Wheaton P. Contribution of brain or biological reserve and cognitive or neural reserve to outcome after TBI: a Meta – analysis (prior to 2015)[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 55: 573 – 593

13 Fu WW, Fu TS, Jing R, *et al*. Predictors of falls and mortality among elderly adults with traumatic brain injury: a nationwide, population – based study[J]. PLoS One, 2017, 12 (4): e0175868

14 Chan V, Mollayeva T, Ottenbacher KJ, *et al*. Clinical profile and comorbidity of traumatic brain injury among younger and older men and women: a brief research notes[J]. BMC Res Notes, 2017, 10 (1): 371

15 American Thoracic S, Infectious Diseases Society of A. Guidelines for the management of adults with hospital – acquired, ventilator – associated, and healthcare – associated pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171 (4): 388 – 416

16 Kress JP, Hall JB. ICU – acquired weakness and recovery from critical illness[J]. N Engl J Med, 2014, 371 (3): 287 – 288

17 Levine S, Nguyen T, Taylor N, *et al*. Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans[J]. N Engl J Med, 2008, 358 (13): 1327 – 1335

18 Pandya A, Chaput KH, Schertzer A, *et al*. Risk of infection and sepsis in pediatric patients with traumatic brain injury admitted to hospital following major trauma[J]. Sci Rep, 2018, 8 (1): 9798

19 Taylor BE, McClave SA, Martindale RG, *et al*. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically Ⅲ patient: society of critical care medicine (SCCM) and American society for parenteral and enteral nutrition (A. S. P. E. N.)[J]. Crit Care Med, 2016, 44 (2): 390 – 438

20 Shi Z, Ren H, Luo C, *et al*. Enriched endogenous omega – 3 polyunsaturated fatty acids protect cortical neurons from experimental ischemic injury[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53 (9): 6482 – 6488

(收稿日期:2019 – 01 – 13)
(修回日期:2019 – 02 – 11)

(上接第 85 页)

13 Dawson J, Kiner D, Swafford R, *et al*. The reamer – irrigatoraspirator as a device for harvesting bone graft compared with iliac crest bone graft: union rates and complications[J]. J Orthop Trauma, 2014, 28 (10): 584 – 590

14 Giordano A, Galderisi U, Marino IR. From the laboratory bench to the patient's bedside: an update on clinical trials with mesenchymal stem cells[J]. J Cell Physiol, 2007, 211: 27 – 35

15 Monroe DG. Update on Wnt signaling in bone cell biology and bone disease[J]. Gene, 2012, 492 (1): 1 – 18

16 Takada I, Kouzmenko AP, Kato S. Wnt and PPARgamma signaling in osteoblastogenesis and adipogenesis[J]. Nat Rev Rheumatol, 2009, 5 (8): 442 – 447

17 Bauge C. Regulation and role of TGFbeta signaling pathway in aging and osteoarthritis joints[J]. Aging Dis, 2014, 5 (6): 394 – 405

18 Tamama K, Sen CK, Wells A. Differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into the smooth muscle lineage by blocking ERK/MAPK signaling pathway[J]. Stem Cells Dev, 2008, 17 (5): 897 – 908

19 Fink DW Jr. FDA regulation of stem cell – based products[J]. Science, 2009, 324 (5935): 1662 – 1663

20 Wei JQ, Zhang BX, Chen H, *et al*. New research progress on atrophic nonunion[J]. Zhongguo Gu Shang, 2012, 25 (12): 1053 – 1056

21 Homma Y, Zimmermann G, Hernigou P. Cellular therapies for the treatment of nonunion: the past, present and future[J]. Injury, 2013, 44 (1): 46 – 49

22 Murphy MB. Adult and umbilical cord blood – derived platelet – rich plasma for mesenchymal stem cell proliferation, chemotaxis, and cryo – preservation[J]. Biomaterials, 2012, 33 (21): 5308 – 5316

23 Zou J. The effects of platelet – rich plasma on the osteogenic induction of bone marrow mesenchymal stem cells[J]. Connect Tissue Res, 2014, 55 (4): 304 – 309

24 Tavakolinejad S. The effect of human platelet – rich plasma on adipose – derived stem cell proliferation and osteogenic differentiation[J]. Iran Biomed J, 2014, 18 (3): 151 – 157

25 Emara KM, Diab RA, KHALED EA. Recent biological trends in management of fracture non – union[J]. World J Orthoped, 2015, 6 (8): 623 – 628

(收稿日期:2018 – 12 – 08)
(修回日期:2019 – 01 – 17)