



电子、语音版

·综述·

创伤性脑损伤的动物模型研究进展

裴洁^{1,2}, 徐东刚^{1,2}

1. 安徽医科大学, 安徽 合肥 230032
2. 军事认知与脑科学研究所, 北京 100850

摘要: 创伤性脑损伤(TBI)是世界范围内主要的致死及致残因素之一, 目前的治疗效果还不太理想, 精准诊断和有效治疗是目前的难点。TBI产生原因、病理变化及致病机制复杂, 借助动物模型模拟疾病发生和发展过程是研究TBI的有效方法, 而合适的病理动物模型选择是关键。既往已有多种动物模型用来模拟人类TBI的发生和病情进展, 不同TBI动物模型各有特点, 其中啮齿类动物模型应用更为广泛。该文聚焦以鼠类动物TBI为主的几种常见模型, 梳理了近年来这些模型的建立、优化和应用情况, 以期对TBI的机制和新治疗策略研究提供借鉴。

关键词: 创伤性脑损伤; 动物模型; 鼠; 建模方法

中图分类号: R651.1

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2026.02.008

Research advances in animal models of traumatic brain injury

PEI Jie^{1,2}, XU Donggang^{1,2}

1. Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230032, China

2. Institute of Military Cognition and Brain Sciences, Beijing 100850, China

Corresponding author: XU Donggang, Email: xudg@bmi.ac.cn

Abstract: Traumatic brain injury (TBI) is one of the main causes of death and disability worldwide. Current treatment outcomes remain unsatisfactory, and precise diagnosis and effective treatment remain major challenges. TBI has complex causes, pathological changes, and pathogenic mechanisms, and animal models are an effective way to study TBI by simulating disease development and progression, while it is crucial to select appropriate pathological animal models. Various animal models have been used in the past to simulate the development and progression of human TBI, and different TBI animal models have their own characteristics, among which rodents are the most widely used animal model. This article focuses on several commonly used murine animal models for TBI and reviews the establishment, optimization, and application of these models in recent years, in order to provide a reference for research on the mechanism and new treatment strategies for TBI.

Keywords: traumatic brain injury; animal model; murine; molding method

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)即外力引起的大脑创伤性结构损伤和功能障碍, 包括意识障碍、瞬时记忆力丧失、精神状态改变、神经功能障碍或颅内损害等^[1]。以往研究表明, TBI是世界范围内主要的致死及致残因素之一, 同时会增加认知障碍、创伤后应激障碍、慢性疼痛、癫痫、慢性神经退行性疾病等不良后果的易感

性^[2-5], 造成生理、认知和心理功能的暂时或永久性损害, 对患者的生活质量有长期负面影响。TBI严重威胁人类健康, 全球每年罹患超过5 000万人^[6], 是公共健康面临的重大挑战之一。现代战争中TBI发病率更是高于平时, 根据美国国防部的报告, 从2000年至2016年, 有352 612名(约20%)参战美军罹患TBI, 是战场返回军人的标志性创

收稿日期: 2023-02-24; 修回日期: 2026-04-02

作者简介: 裴洁(1995—), 女, 在读博士研究生。

通信作者: 徐东刚(1965—), 男, 研究员, 博士生导师。Email: xudg@bmi.ac.cn。

伤^[7]。在我国, TBI主要由车祸、跌倒坠落伤、暴力行为和运动损伤引起, TBI病死率约为13/10万人, 且男性患者数量及病死风险高于女性患者^[8]。目前临床已有去骨瓣减压、亚低温治疗、高渗脱水降颅压以及其他营养支持等治疗方案^[9-11], 但由于TBI诱发因素多样, 病理机制复杂, 仍缺乏更加有效的缓解疗法。因此深入了解TBI的损伤机制对开发有效治疗方法具有重要意义。

动物模型是研究TBI发病机制有效的方法, 基于此可以进行一些通常不易观察或不便在患者中直接进行实验的TBI相关研究。同时, 利用动物模型还能降低人类TBI中发病原因多样、常伴基础疾病等因素的影响, 可以在短时间内复制出稳定的动物疾病模型, 因此这对于TBI的发病机制研究、诊断、治疗和预后评价等均具有重要意义。尽管已经开展了大量临床前试验和治疗方法研究, 但目前TBI预后并不理想^[12]。许多临床前证明有效的治疗方法在临床试验中未获得预期疗效, 这使得研发新病理动物模型或优化已有模型成为亟须解决的问题。一般而言, 标准的病理动物模型应具有临床相关性, 能够体现损伤程度或结果指标与创伤程度增加之间的关系, 并且可以通过精确地调整来控制损伤程度等特点。目前已有大量的动物模型被用于模拟人类TBI病理特征的各个方面, 与

其他动物相比, 鼠作为啮齿类动物的典型代表, 具有遗传背景清楚、繁殖培育成本低、维护及使用转基因等新技术方面的优点, 而且鼠体重较轻, 昂贵药物及放射性同位素等使用成本也更低。同时由于鼠解剖和生理特征明确、便于操作和易于量化评估等优点而备受关注, 其在TBI致病机制研究和相关药物治疗效果评价方面具有广泛应用。

1 TBI模型

TBI致病机制复杂, 且由于不同患者原发损伤的位置、性质和严重程度存在差异, 因此任何单一的动物模型都无法完全复制人类TBI后所有的病理变化^[5]。但在实际研究工作中可以根据不同的研究目的选择不同的动物模型, 目前广泛用于TBI研究的3种动物模型分别是重物下降 (weight drop, WD) 模型^[13]、控制性皮层撞击 (controlled cortical impact, CCI) 模型^[14]、流体冲击损伤 (fluid-percussion injury, FPI) 模型^[15]。现代战争中TBI已成为典型战创伤, 对模拟子弹伤和爆炸伤害的穿透性弹道脑损伤 (penetrating ballistic brain injury, PBBI) 模型^[16]、爆炸损伤 (blast-induced traumatic brain injury, bTBI) 模型^[17]的研究也愈发受到重视。文中涉及的TBI模型种类和病理特征见图1。

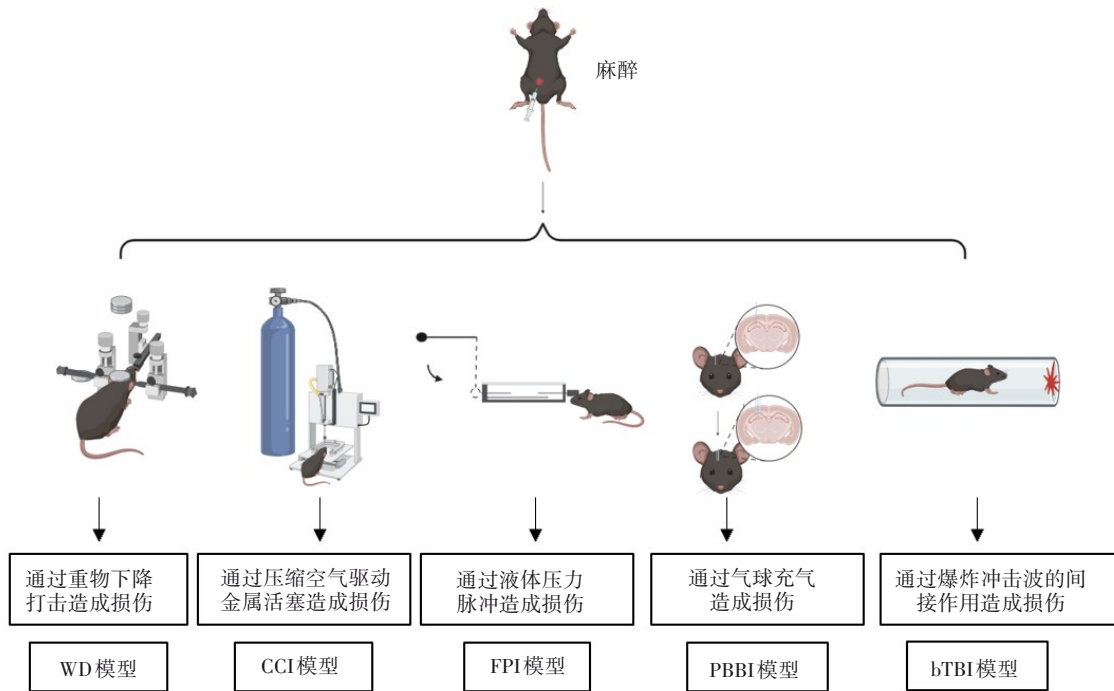


图1 TBI模型种类及病理特征

1.1 WD模型

WD模型是最原始的TBI模型, 损伤的严重程度取决于重物的质量和下降的高度, 是一个简单快速的基础模型^[13]。在Feeney等^[18]的重物下降模型中, 使用前凶和人

字缝作为定位参考点做开颅手术(不损伤脑膜)暴露目标部位, 并根据损伤程度调整重物的质量和下降的高度。重物直接打击颅窗部位并在击中颅窗后立即移开, 避免重物反弹时发生二次撞击, 这一模型主要造成局灶性损

伤。该模型的生物力学机制与人类TBI相似,可以很好地模仿人类TBI的病理生理学变化,但可能产生非故意的颅骨骨折,且存在发生第二次反弹损伤的风险。Shapira的模型^[19]中,使用金属棒自由落体产生损伤,这一损伤方式主要造成血脑屏障破坏、脑水肿、神经缺损、局灶性挫伤和细胞死亡。Shapira等^[20-21]在后续的研究中将其用于生物化学途径的激活以及药物的神经保护作用研究。为了将同源重组(基因敲除)或其他蛋白质的转基因过度表达来消除几个关键蛋白的遗传技术引入到脑损伤研究中,Chen等^[22]再次改进了这一模型。通过改变金属杆的重量以及金属棒底端硅胶头的直径(小鼠3 mm,大鼠5~7 mm)使这一模型实现同一装置诱导小鼠和大鼠TBI,并且可以1人独立操作完成实验。基于实验需求的不同,Marmarou等^[13]通过改进重物下降模型建立了首个导致广泛轴突损伤的创伤模型。这一模型在颅骨上固定一个小的不锈钢圆盘,通过黄铜锭自由落体打击圆盘造成损伤,损伤严重程度由黄铜锭配重以及下落高度决定,其可以模拟跌倒或车祸引起的人类弥漫性TBI。这一损伤方式符合

Adams的弥漫性轴索损伤分级且与人类相似,其能够产生分级的脑损伤且圆盘可以预防颅骨骨折。Adelson等^[23]对Marmarou的模型进行了改进,通过保持黄铜锭下降的高度但改变配重来实现分级损伤,使模型产生弥漫性皮质肿胀同时降低了Marmarou模型的动物死亡率。在Maryland模型^[24]中,施加到颅骨前部的冲击力使完整颅骨内的大脑加上矢状旋转加速度产生弥漫性损伤,颅骨没有产生任何变形或骨折。这一模型引起正面加速度冲击或对头盔保护头部的横向冲击,可以模仿足球运动员的脑震荡损伤。Kalish等^[25]的模型具有冲击加上快速向下头部旋转,不造成结构性脑损伤,并且在多发性损伤的情况下存在长期认知缺陷,主要用于运动相关脑震荡的研究。使用WD模型具有简易、快速和低成本的特点,并且损伤是在颅骨完整的情况下由重物击打诱导^[26],很好地模拟了人类TBI发生的环境。Khalin等^[27]的研究表明,WD模型复制了TBI后神经炎症以及认知障碍两大特征性改变,可用于损伤后脑神经保护剂筛选等方面^[28-29]。WD模型研究优化及应用见表1。

表1 WD模型应用

研究者	模型建立或应用的时间	动物类别	模型特点
Feeney	1981年	大鼠	可产生分级局灶性皮质损伤
Shapira	1988年	大鼠	使用金属棒造成损伤
Chen	1996年	大鼠、小鼠	同一装置完成大鼠、小鼠TBI模型构建且可以独立1人完成
Marmarou	1994年	大鼠	可造成广泛轴突损伤、防止骨折
Adelson	1996年	大鼠	产生弥漫性皮质肿胀的同时降低死亡率
Kilbourne	2009年	大鼠	撞击产生加速度造成弥漫性损伤、颅骨无骨折,可模拟足球运动员脑震荡损伤
Kalish	2016年	小鼠	不产生结构性脑损伤、在多发性损伤的情况下存在长期认知缺陷、模拟运动相关脑震荡

1.2 CCI模型

CCI模型主要利用压缩空气或电磁装置驱动金属活塞产生可控冲击,导致有完整硬脑膜的脑实质变形,造成局灶性损伤^[30]。在一定条件限制下,CCI设备对冲击参数有很高的控制水平,可以控制撞击位置、速度、深度和持续时间,通过在可测量的冲击参数与损伤程度之间建立起可量化的关系,对导致损伤的生物力学进行分析^[30]。通常使用前囟和人字缝作为定位参考点做开颅手术,设置冲击参数并驱动设备产生损伤。CCI模型发明之初是用于模拟雪貂TBI,在打击部位做开颅手术,通过调整撞击的深度、速度以及停留时间来调整损伤严重程度^[14]。Lighthall等^[31]在这一模型上观察到解剖性脑损伤,包括硬膜下血肿、蛛网膜下腔出血、硬脑膜撕裂以及皮质、脑和小脑挫伤。损伤反应范围从轻度时没有明显的解剖损伤或全身生理改变到重度时立即死亡,可用于解决有关接触速度和变形水平对脑损伤解剖学和功能严重程度

的影响问题,也可用于研究轴索损伤和长期行为抑制的机制。Dixon等^[30]调整了这一模型以用于模拟大鼠TBI,这一模型再现了在其他实验动物模型中观察到的许多特征,并且该模型允许独立控制与TBI相关的许多机械负荷参数。Meaney等^[32]通过打开损伤对侧颅骨及硬脑膜,探究是否可以引导矢状中线的机械变形,并产生足以在皮质撞击后引起更广泛的双侧前脑轴索损伤的应变水平,研究发现打开对侧硬脑膜这一模型在前脑中产生更广泛的轴索损伤模式。Brody的模型^[33]联合了电磁和CCI设备,使用电磁线圈产生的电位驱动打击器,使得设备能产生更高的速度、更容易在短距离内加速,该模型造模死亡率降低、损伤无偏倚、损伤严重程度操作性良好、无需频繁校准即可提供可重复的速度,可用于精确的分级损伤。Chen团队^[34]再次修改模型并应用于模拟小鼠TBI,这一模型调整了CCI的3个主要特征:调整撞击速度以实现与轻度TBI相关的范围内的应变率,使用圆形尖端代替常用

的圆柱形尖端,控制皮质和海马体中发生的峰值变形的冲击深度。研究发现改进的CCI模型模拟轻度TBI的生物力学条件会产生细胞反应性和神经元丢失,并且可以用于重复脑损伤后退化的大脑结构的研究。与其他CCI模型不同, Ren等^[35]的模型不需要对头部进行立体定向固定或准备颅窗,且造成的损伤主要是脑水肿和颅内高压,这与人类闭合性损伤高度相似。上述模型造成的损伤都来自空气驱动,而 Onyszchuk等^[36]的模型由电磁装置驱动,驱动过程不需要氮气,更加便携。CCI模型可重现临床观察到的认知功能障碍、神经运动功能障碍及组织病理学变化,具有高复制率及低死亡率的优点。其早期主要应用于模型的表征和探索与损伤相关的生物力学和病理变化^[37-39],后来扩大到推测TBI后继发性损伤过程、

研究组织病理学、细胞特征和测试新疗法等^[40-42]。这一模型还可为慢性进行性神经退行性疾病的潜在机制研究提供帮助^[43]。CCI模型的另一优势是具有广泛适应性,小鼠、大鼠、猪以及猴等实验动物都可使用这一模型。CCI模型重现了TBI后实质内出血伴硬膜内外水肿的改变,而这些改变是创伤后癫痫的危险因素^[44]。更为重要的是,CCI模型可以与源自人诱导多能干细胞的脑类器官结合模拟不同脑区、不同细胞的损伤特征。Ramirez等^[45]及 Liaudanskaya等^[46]的相关研究表明,这一模型可以模拟TBI的主要病理变化,包括与神经元损伤,神经元丢失和星形胶质细胞病相关的代谢改变,为深入了解TBI后的分子信号通路、细胞结构和功能变化以及发现新疗法提供了独特的机会,CCI模型研究进展及应用见表2。

表2 CCI模型研究进展与应用

研究者	模型建立或应用时间	动物类别	模型特点
Lighthall	1988年	雪貂	首创CCI模型,可用于有关接触速度和变形水平对脑损伤解剖学和功能严重程度相关研究
Dixon	1987年	大鼠	可独立控制与TBI相关的许多机械负荷参数
Meaney	1994年	大鼠	打开损伤对侧颅骨及硬脑膜,在前脑中产生更广泛的轴索损伤模式
Brody	2007年	小鼠	无需频繁校准即可提供可重复的参数
Ren	2013年	小鼠	无需固定头部或准备颅窗且损伤模式与人类高度相似
Meaney	1994年	小鼠	调整撞击速度以实现与轻度TBI相关的范围内的应变率、使用圆形尖端代替常用的圆柱形尖端、控制皮质和海马体中发生的峰值变形的冲击深度
Onyszchuk	2007年	小鼠	电磁驱动更便捷

1.3 FPI模型

FPI模型是目前常用的评估局灶性和弥漫性混合脑损伤的模型之一,具有可分级、可量化、可复制等特点^[47]。其损伤是由一个摆锤撞击充满液体的管子末端的活塞引起的,通过对完整的硬脑膜施加短暂的液体压力脉冲造成损伤,损伤严重程度取决于摆锤高度及液体脉冲的压力^[15]。一个装满生理盐水的圆柱形储液器被连接到动物头骨颅窗上,一个摆锤在圆柱形储液器的另一端进行敲击产生一个压力脉冲并传递到完整的硬脑膜,流体压力脉冲撞击暴露的硬脑膜,导致组织短暂位移和变形。根据开颅位置不同,FPI模型可分为中线、旁矢状面和横向模型,其中横向流体打击损伤模型(lateral fluid-percussion injury, LFPI)是目前广泛应用的模型,可产生局灶性皮质挫伤和弥漫性皮质下神经元损伤^[48]。Denny-Brown等^[49]最初通过对硬脑膜施加局部压力脉冲来对大脑产生弥漫性损伤,Stalhammar等^[50]改进了这一设备,可控制流体脉冲的不同持续时间和幅度,这一模型是目前主要流体打击损伤模型的前体。Dixon等^[15]修改了模型,使其适用于大鼠,同时Dixon开发急性反射抑制的测试实验也是对TBI研究领域的重要贡献。McIntosh等^[47]建立的模型将FPI模型打击的部位由中线转到矢状面旁,将开

颅部位选定放置在Bregma和Lambda之间的中点和矢状面缝合线和侧脊之间的中点,这一模型产生了一个涉及局灶性同侧损伤和弥漫性病理特征(蛛网膜下腔出血、轴索损伤和神经损伤)的混合病理模型。由于储液器内活塞和内壁摩擦力可能发生变化从而影响模型的复制率, Frey等^[51]设计了使用压力注射系统的Picospritzer FPI (PFPI)装置(Picospritzer系列皮升级气体压力注射系统),这一装置无需使用活塞或者摆锤,可以在每次实验中获得类似的、平滑的压力脉冲波。FPI模型可模拟临床挫伤和弥漫性损伤特征,并产生神经运动功能受损和认知缺陷,特别是Witchee等^[52]和Kabadi等^[53]的研究表明,FPI可以同时模拟损伤同侧半球的局灶性损伤和对侧半球的弥漫性损伤,诱导的行为症状和神经病理学与人类损伤一致^[52],其可用于这一特殊损伤类型TBI的修复研究^[54]。

1.4 PBBI模型

PBBI是TBI中严重的类型之一,也是战争中平民和军人与TBI相关的主要死亡原因之一^[55]。PBBI由高能子弹和冲击波引起,在大脑中产生一个体积大于子弹本身数倍的临时空腔,这一空腔既是造成损伤的原因,也是模型设计的主要依据,损伤程度与子弹在大脑中的路径和

冲击波大小相关^[56]。建模前先麻醉动物并固定于打击设备上,切开头皮,钻1个直径略大于探针的圆孔,将撞击器探针安装在支架上并放置于暴露圆孔的硬脑膜上方,使用套圈限制穿透深度,撞击器探头与探针平行相接,使用气步枪完成气压加速。PBBI模型可产生持久的认知与运动障碍,引起明显的白质及灰质损伤、脑肿胀和癫痫发作等。PBBI模型损伤的生物力学机制与人类TBI相似,但损伤的穿透性及形成的暂时性空洞易导致广泛的脑出血及较高死亡率。由于该实验方法及设备很难在小型动物如鼠类中建立模型,且高死亡率不利于损伤后观察,Williams等^[57]在特殊探针表面加上气球并使之跟随探针进入脑部,给气球充气挤压周围脑组织以模拟子弹穿透时形成的临时空腔。改进后的模型可控性和复制率更高,可以捕捉穿透性创伤性脑损伤(penetrating traumatic brain injury, pTBI)的独特损伤表现,能够再现pTBI的主要形态学和神经学改变,有助于评估治疗性干预措施在损伤后神经保护作用,可用于研究pTBI后损伤机制及认知障碍的相关治疗。pTBI是少数能够重现穿透性损伤的模型,主要是由车辆碰撞、头部枪伤、爆炸附近的固体碎片暴露以及其他与战斗相关的头部损伤引起,在致病机制和后续病理变化中与其他模型明显不同,更可能导致脑血管系统及脑组织的严重破坏^[58],因此其对研究穿透性脑损伤的病理变化和有效治疗具有指导意义。

1.5 bTBI模型

爆炸伤对身体和心理的伤害巨大,不仅会导致人体各系统严重损伤^[59],也使患者易患创伤后应激障碍和抑郁症。由于爆炸冲击波容易造成组织破坏并导致功能障碍,许多接触过爆炸而没有外伤的人群也有可能患TBI。爆炸对人脑的影响取决于许多因素,如爆炸的能量、爆炸的距离、爆炸暴露次数及环境(封闭环境通常比开放环境更严重)以及是否有防护措施等^[60]。冲击波相关TBI的机制复杂且与多因素相关,传导到大脑的不同入口时会导致不同损伤,冲击波在脑内反射还会放大对大脑的损伤。目前小型动物爆炸损伤模型主要利用空气驱动的膜破裂作为冲击波来源,Reneer等^[17]使用多模激波管设计了麦克米兰爆炸装置,利用炸药或者压缩空气造成损伤。装置由2个腔室组成,1个为膨胀室,腔室容纳动物,另一个为压缩室,腔室充满压缩空气或者氢气和氧气混合物,2个腔室之间为1层薄约10 mm的聚对苯二甲酸乙二醇酯膜。动物麻醉后放置在距离开口端1英尺(1英尺=0.304 8 m)的膨胀室内并固定在特定的网夹中以防止头部移动及旋转,佩戴胸壁保护装置避免胸肺损伤,并在背部嵌入压力传感器以记录压力变化。诱导损伤时,在压缩空气驱动模式中,压缩室充满压缩气体直到聚酯薄膜破裂,当膜破裂时,实验动物会受到短暂的、突然的高压冲击波的作用。在压缩空气模式中,空气可以用氦气代

替,但是压缩空气产生的冲击波更长,正冲量更大,而氦气驱动可通过置换空气创造缺氧环境,更适合研究缺氧的影响。而氢氧驱动模式下,聚乙烯袋燃烧会导致环境内一氧化碳水平升高。bTBI模型具有特征性的病理生理学变化,包括弥漫性脑水肿、极度充血和迟发性血管痉挛等,适于研发改善TBI继发性损伤进展的药物^[61]。与其他模型完全不同的是,bTBI模型诱导损伤时不会与实验器械有直接的接触,而是通过冲击波间接作用,与爆炸引起的人类TBI高度相似,对该种TBI的治疗具有重要的指导意义。

2 总结与展望

动物模型对研究TBI的病理机制、诊断治疗和预后都有非常重要的作用。尽管目前动物模型构建已趋于成熟,但应用时仍存在许多问题和缺陷。首先,缺乏对损伤程度分级的金标准,各实验室进行实验时标准有所不同,需要实现损伤程度的精确量化。其次,动物与人类评估方式差别较大,如格拉斯哥昏迷量表无法测试动物,只能通过神经系统严重程度评分等进行评价,测定组织学改变的参数如梗死面积等难以应用到临床;另外,缺乏临床可用的生物标志物,啮齿动物体内部分标志物在人类体液中并未发现,需要寻找其和人类共有的、临床可用的新体液标志物。

今后在动物模型优化时需考虑增强模型的均一性、稳定性和临床相关性。通过对脑功能和结构的进一步解析和了解实现更加精准的靶向损伤或复合损伤,更好地模拟人脑的损伤情况。另外,为了进一步确定TBI的病理变化和发病机制,研发有效的临床治疗方案,需要不断完善目前已有的动物模型或开发新模型,为阐明TBI的病理变化和损伤机制,研发新的干预治疗方法奠定基础。

参 考 文 献

- [1] LEFEVRE-DOGNIN C, COGNÉ M, PERDRIEU V, et al. Definition and epidemiology of mild traumatic brain injury[J]. *Neurochirurgie*, 2021, 67(3): 218-221.
- [2] VINCENT AS, ROEBUCK-SPENCER TM, CERNICH A. Cognitive changes and dementia risk after traumatic brain injury: implications for aging military personnel[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(3 Suppl): S174-S187.
- [3] BLENNOW K, BRODY DL, KOCHANNEK PM, et al. Traumatic brain injuries[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16084.
- [4] LAI JQ, SHI YC, LIN S, et al. Metabolic disorders on cognitive dysfunction after traumatic brain injury[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(7): 451-462.
- [5] MA XT, ARAVIND A, PFISTER BJ, et al. Animal models of traumatic brain injury and assessment of injury severity[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(8): 5332-5345.
- [6] MAAS AIR, MENON DK, ADELSON PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical

- care, and research[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(12): 987-1048.
- [7] SWANSON TM, ISAACSON BM, CYBORSKI CM, et al. Traumatic brain injury incidence, clinical overview, and policies in the US military health system since 2000[J]. *Public Health Rep*, 2017, 132(2): 251-259.
- [8] CHENG PX, YIN P, NING PS, et al. Trends in traumatic brain injury mortality in China, 2006-2013: a population-based longitudinal study[J]. *PLoS Med*, 2017, 14(7): e1002332.
- [9] HIFUMI T, KURODA Y, KAWAKITA K, et al. Fever control management is preferable to mild therapeutic hypothermia in traumatic brain injury patients with abbreviated injury scale 3-4: a multi-center, randomized controlled trial[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(11): 1047-1053.
- [10] 高奇, 廖勇仕. 去骨瓣减压术后颅骨修补手术意义的探讨[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46(5): 550-553.
- [11] 周洲, 钱尧, 李巧玉. 去骨瓣减压术在重型颅脑损伤中的应用及疗效研究进展[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2017, 44(5): 543-546.
- [12] GALGANO M, TOSHKETZI G, QIU XC, et al. Traumatic brain injury: current treatment strategies and future endeavors[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(7): 1118-1130.
- [13] MARMAROU A, FODA MA, VAN DEN BRINK W, et al. A new model of diffuse brain injury in rats. Part I: pathophysiology and biomechanics[J]. *J Neurosurg*, 1994, 80(2): 291-300.
- [14] LIGHTHALL JW. Controlled cortical impact: a new experimental brain injury model[J]. *J Neurotrauma*, 1988, 5(1): 1-15.
- [15] DIXON CE, LYETH BG, POVLISHOCK JT, et al. A fluid percussion model of experimental brain injury in the rat[J]. *J Neurosurg*, 1987, 67(1): 110-119.
- [16] CERNAK I, WING ID, DAVIDSSON J, et al. A novel mouse model of penetrating brain injury[J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 209.
- [17] RENEER DV, HISEL RD, HOFFMAN JM, et al. A multi-mode shock tube for investigation of blast-induced traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(1): 95-104.
- [18] FEENEY DM, BOYESON MG, LINN RT, et al. Responses to cortical injury: I. Methodology and local effects of contusions in the rat[J]. *Brain Res*, 1981, 211(1): 67-77.
- [19] SHAPIRA Y, SHOHAMI E, SIDI A, et al. Experimental closed head injury in rats: mechanical, pathophysiologic, and neurologic properties[J]. *Crit Care Med*, 1988, 16(3): 258-265.
- [20] SHAPIRA Y, SHOHAMI E. Experimental studies on brain oedema after blunt head injury: experimental approaches from animal experimentation to actual or possible clinical application[J]. *Eur J Anaesthesiol*, 1993, 10(3): 155-173.
- [21] BEIT-YANNAI E, ZHANG R, TREMBOVLER V, et al. Cerebroprotective effect of stable nitroxide radicals in closed head injury in the rat[J]. *Brain Res*, 1996, 717(1/2): 22-28.
- [22] CHEN Y, CONSTANTINI S, TREMBOVLER V, et al. An experimental model of closed head injury in mice: pathophysiology, histopathology, and cognitive deficits[J]. *J Neurotrauma*, 1996, 13(10): 557-568.
- [23] ADELSON PD, ROBICHAUD P, HAMILTON RL, et al. A model of diffuse traumatic brain injury in the immature rat[J]. *J Neurosurg*, 1996, 85(5): 877-884.
- [24] KILBOURNE M, KUEHN R, TOSUN C, et al. Novel model of frontal impact closed head injury in the rat[J]. *J Neurotrauma*, 2009, 26(12): 2233-2243.
- [25] KALISH BT, WHALEN MJ. Weight drop models in traumatic brain injury[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1462: 193-209.
- [26] FLIERL MA, STAHEL PF, BEAUCHAMP KM, et al. Mouse closed head injury model induced by a weight-drop device[J]. *Nat Protoc*, 2009, 4(9): 1328-1337.
- [27] KHALIN I, JAMARI NLA, RAZAK NBA, et al. A mouse model of weight-drop closed head injury: emphasis on cognitive and neurological deficiency[J]. *Neural Regen Res*, 2016, 11(4): 630-635.
- [28] KUMAR MP, RAJPUT R, RALTA A, et al. Evaluation of progesterone receptor antagonist and Maxi-K channel agonist as neuroprotective in feeney's weight drop model of TBI[J]. *Neurol India*, 2022, 70(4): 1601-1609.
- [29] SONG YM, QIAN Y, SU WQ, et al. Differences in pathological changes between two rat models of severe traumatic brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(10): 1796-1804.
- [30] DIXON CE, CLIFTON GL, LIGHTHALL JW, et al. A controlled cortical impact model of traumatic brain injury in the rat[J]. *J Neurosci Methods*, 1991, 39(3): 253-262.
- [31] LIGHTHALL JW, GOSHGARIAN HG, PINDERSKI CR. Characterization of axonal injury produced by controlled cortical impact[J]. *J Neurotrauma*, 1990, 7(2): 65-76.
- [32] MEANEY DF, ROSS DT, WINKELSTEIN BA, et al. Modification of the cortical impact model to produce axonal injury in the rat cerebral cortex[J]. *J Neurotrauma*, 1994, 11(5): 599-612.
- [33] BRODY DL, DONALD CMAC, KESSENS CC, et al. Electromagnetic controlled cortical impact device for precise, graded experimental traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(4): 657-673.
- [34] CHEN YC, MAO HJ, YANG KH, et al. A modified controlled cortical impact technique to model mild traumatic brain injury mechanics in mice[J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 100.
- [35] REN ZG, ILIFF JJ, YANG LJ, et al. 'Hit & run' model of closed-skull traumatic brain injury (TBI) reveals complex patterns of post-traumatic AQP4 dysregulation[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(6): 834-845.
- [36] ONYSZCHUK G, AL-HAFEZ B, HE YY, et al. A mouse model of sensorimotor controlled cortical impact: characterization using longitudinal magnetic resonance imaging, behavioral assessments and histology[J]. *J Neurosci Methods*, 2007, 160(2): 187-196.
- [37] POTTS MB, ADWANIKAR H, NOBLE-HAEUSSLEIN LJ. Models of traumatic cerebellar injury[J]. *Cerebellum*, 2009, 8(3):

- 211-221.
- [38] ZHANG JX, ZHANG SY, SHAN HY, et al. Biologic effect of hydrogen sulfide and its role in traumatic brain injury[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020: 7301615.
- [39] DORSETT CR, MCGUIRE JL, DEPASQUALE EAK, et al. Glutamate neurotransmission in rodent models of traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(2): 263-272.
- [40] MANN AP, SCODELLER P, HUSSAIN S, et al. A peptide for targeted, systemic delivery of imaging and therapeutic compounds into acute brain injuries[J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11980.
- [41] ZHAO S, GAO X, DONG WR, et al. The role of 7, 8-dihydroxyflavone in preventing dendrite degeneration in cortex after moderate traumatic brain injury[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(3): 1884-1895.
- [42] ZHAO ZR, FADEN AI, LOANE DJ, et al. Neuroprotective effects of geranylgeranylacetone in experimental traumatic brain injury[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(12): 1897-1908.
- [43] SARKAR C, JONES JW, HEGDEKAR N, et al. PLA2G4A/cPLA2-mediated lysosomal membrane damage leads to inhibition of autophagy and neurodegeneration after brain trauma[J]. *Autophagy*, 2020, 16(3): 466-485.
- [44] HUNT RF, SCHEFF SW, SMITH BN. Posttraumatic epilepsy after controlled cortical impact injury in mice[J]. *Exp Neurol*, 2009, 215(2): 243-252.
- [45] RAMIREZ S, MUKHERJEE A, SEPULVEDA S, et al. Modeling traumatic brain injury in human cerebral organoids[J]. *Cells*, 2021, 10(10): 2683.
- [46] LIAUDANSKAYA V, CHUNG JY, MIZZONI C, et al. Modeling controlled cortical impact injury in 3D brain-like tissue cultures[J]. *Adv Healthc Mater*, 2020, 9(12): e2000122.
- [47] MCINTOSH TK, VINK R, NOBLE L, et al. Traumatic brain injury in the rat: characterization of a lateral fluid-percussion model[J]. *Neuroscience*, 1989, 28(1): 233-244.
- [48] XIONG Y, MAHMOOD A, CHOPP M. Animal models of traumatic brain injury[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2013, 14(2): 128-142.
- [49] DENNY-BROWN DE, RUSSELL WR. Experimental concussion: (section of neurology)[J]. *Proc R Soc Med*, 1941, 34(11): 691-692.
- [50] STÅLHAMMAR D. Experimental brain damage from fluid pressures due to impact acceleration. 2. Pathophysiological observations[J]. *Acta Neurol Scand*, 1975, 52(1): 27-37.
- [51] FREY LC, HELLIER J, UNKART C, et al. A novel apparatus for lateral fluid percussion injury in the rat[J]. *J Neurosci Methods*, 2009, 177(2): 267-272.
- [52] WITCHER KG, DZIABIS JE, BRAY CE, et al. Comparison between midline and lateral fluid percussion injury in mice reveals prolonged but divergent cortical neuroinflammation[J]. *Brain Res*, 2020, 1746: 146987.
- [53] KABADI SV, HILTON GD, STOICA BA, et al. Fluid-percussion-induced traumatic brain injury model in rats[J]. *Nat Protoc*, 2010, 5(9): 1552-1563.
- [54] ALDER J, FUJIOKA W, LIFSHITZ J, et al. Lateral fluid percussion: model of traumatic brain injury in mice[J]. *J Vis Exp*, 2011(54): 3063.
- [55] WEI HH, LU XCM, SHEAR DA, et al. NNZ-2566 treatment inhibits neuroinflammation and pro-inflammatory cytokine expression induced by experimental penetrating ballistic-like brain injury in rats[J]. *J Neuroinflammation*, 2009, 6: 19.
- [56] WEI G, LU XCM, YANG XF, et al. Intracranial pressure following penetrating ballistic-like brain injury in rats[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(9): 1635-1641.
- [57] WILLIAMS AJ, HARTINGS JA, LU XCM, et al. Characterization of a new rat model of penetrating ballistic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2005, 22(2): 313-331.
- [58] DE LANEROLLE NC, KIM JH, BANDAK FA. Neuropathology of traumatic brain injury: comparison of penetrating, nonpenetrating direct impact and explosive blast etiologies[J]. *Semin Neurol*, 2015, 35(1): 12-19.
- [59] WOLF SJ, BEBARTA VS, BONNETT CJ, et al. Blast injuries[J]. *Lancet*, 2009, 374(9687): 405-415.
- [60] ROSENFELD JV, MCFARLANE AC, BRAGGE P, et al. Blast-related traumatic brain injury[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(9): 882-893.
- [61] BRADY RD, CASILLAS-ESPINOSA PM, AGOSTON DV, et al. Modelling traumatic brain injury and posttraumatic epilepsy in rodents[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 123: 8-19.

责任编辑:王荣兵