



动态

国际创伤性脑损伤研究计划简介及启示

魏芹, 邹立尧

国家自然科学基金委员会国际合作局, 北京 100085

E-mail: weiqin@nsfc.gov.cn

收稿日期: 2014-03-07; 接受日期: 2014-03-27

摘要 创伤性脑损伤(TBI)是最常见的脑损伤形式,是所有年龄阶段的人群共同面临的一个严峻的公共健康问题,不但致死致残率高,同时造成了巨大的社会负担.为了应对 TBI 带来的艰巨挑战,欧盟、加拿大、美国等合作机构成立了国际创伤性脑损伤合作研究计划(InTBIR),旨在促进对 TBI 的研究、治疗和护理.该计划希望通过组织和协调对 TBI 进行全方位的临床研究,提高 TBI 治疗效果,减轻 TBI 带来的经济和社会负担.目前,InTBIR 计划的参与方正在着手制定具体的研究目标、管理规章、战略规划及相关准入规则.近年来,国家自然科学基金委员会资助了一批 TBI 研究项目,支持一批科学家在 TBI 研究领域做出了杰出的工作,取得了实质性的研究成果.尽管如此,TBI 尤其是重型 TBI 的临床救治仍然是世界性难题,很难在短期内取得突破性进展.因此,有必要积极参与多边国际合作,促进中国 TBI 科研人员走向国际舞台,充分利用国际资源,进一步提升自身研究实力,改变我国 TBI 研究较国际水平滞后和不足的局面,从而实现关键领域或方向的历史性突破.

关键词

TBI

InTBIR

多边国际合作

脑是迄今为止人类所知的最复杂的结构,是思维、情感、学习、记忆以及运动等复杂功能的综合器官^[1],关于脑的重要作用,古希腊医师希波克拉底(Hippocrates)¹⁾曾这样表述:“人类应该认识到,我们的喜悦、欢乐、笑声、诙谐,抑或忧愁、疼痛、悲伤和眼泪,皆源自于大脑,也只能源自于大脑.只有通过它,我们才能思考、审视、倾听,明辨美丑、好坏和喜恶……,同样还是它让我们疯狂或恍惚,让我们惊骇和恐惧,昼夜不已,甚至导致失眠、失误、莫名的焦虑、心不在焉、以及有悖常理的举止.”既然脑的功能如此重要,脑的结构如此复杂,那么它出现了损伤,后果无疑是严重的(死亡或残疾),阐明脑的工

作原理已成为现代科学所面临的最富挑战的课题之一.

提起脑损伤,一个经典案例便是菲尼亚斯·盖吉(Phineas Gage)案例.1848年,一位25岁名叫菲尼亚斯·盖吉的铁路工人在美国弗蒙特州施工期间,在用铁夯装载炸药时因一个小火花引爆炸药,不幸被一根尖尖的铁棍从头顶击穿头颅,并从太阳穴的位置刺出.不过令人惊讶的是,在一位名叫约翰·哈洛(John Harlow)的医生治疗73天以后,他竟然存活了下来.事故发生之前,菲尼亚斯是一个安静、温和的男人;而受伤之后取而代之的却是一个淫秽、固执、自私的家伙.一直到1861年去世,菲尼亚斯一直遭受着人格和行为问题的折磨.在他去世的这一年,法

1) 约公元前460年~公元前370年,古希腊医师,被誉为“医药之父”.

国神经学家保罗·布罗卡(Paul Broca)发现, 大脑左颞叶损伤可以导致语言障碍。

为了携手应对创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)带来的艰巨挑战, 欧盟(European Union, EU)、加拿大卫生研究院(Canadian Institutes of Health Research, CIHR)以及美国国立卫生研究院(National Institutes of Health Research, NIH)于2011年10月合作成立了国际创伤性脑损伤合作研究计划(International Initiative for Traumatic Brain Injury Research, InTBIR), 旨在促进对TBI的研究、治疗和护理。

1 InTBIR 研究计划背景

1.1 TBI 简介

创伤性脑损伤是突然的暴力创伤对脑组织造成损害的一种后天性脑损伤, 是最常见的脑损伤形式^[2]。闭合性头部损伤或穿透性头部损伤都可能造成局部性或弥散性脑损伤^[3]。根据对大脑造成的伤害程度, 目前许多国家采用格拉斯哥昏迷评分法(Glasgow coma scale, GCS), 通过评估睁眼反应、语言反应和肢体运动 3 个方面得出的昏迷指数来评估患者的意识和神经功能水平, 以确定 TBI 的严重程度, 具体分为轻度、中度和重度三型(http://www.ninds.nih.gov/disorders/tbi/detail_tbi.htm)。

有些 TBI 症状会立刻显现, 而有些症状却要等到几天甚至几周以后才会显现。轻型 TBI 患者一般都意识清醒, 但也可能会在几秒钟或几分钟里失去意识, 从而发展为中型或重型 TBI。患者可能会觉得头痛、头晕、眩晕、头昏眼花、视物模糊或眼睛疲劳、耳鸣、没有胃口、困乏或嗜睡, 通常他们的睡眠模式、行为或情绪会发生变化, 同时还可能伴随记忆力、注意力、思维等方面的问题。

中型和重型 TBI 患者不仅有以上症状, 还会头痛加重, 反复呕吐、恶心, 抽搐, 昏迷不醒, 瞳孔散大, 言语不清, 四肢麻木无力, 失去平衡, 显得不安和急躁。

TBI 一般分为原发性和继发性 TBI 两类。原发性 TBI 包括脑震荡、脑挫裂伤、弥漫型轴突损伤和原发性脑干损伤等。继发性 TBI 包括硬膜外血肿、硬膜下血肿、脑内血肿和脑水肿等。

TBI 一般会造成两类不同的非正常意识状态, 即纵向的意识深度下降(嗜睡—昏睡—昏迷)和横向的意识范围缩小(意识模糊—朦胧—谵妄), 通常提到的“持续性植物状态”、“闭锁综合征”、“脑死亡”都是 TBI 造成的较为严重的预后类型。

TBI 所引发的典型损伤后并发症主要有继发性癫痫、脑积水或创伤后心室扩大、脑脊液漏、感染、血管损伤、颅神经损伤、疼痛、褥疮、多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)以及身体其他部位的多发创伤等。

TBI 所介导的残疾种类主要有认知障碍(思维、记忆和推理)、感觉障碍(视力、听力、触觉、味觉和嗅觉)、社交障碍(表达和理解)以及行为和精神健康障碍(抑郁、焦虑、人格变化、侵犯和宣泄行为、社会不适应症)等。除此之外, TBI 患者还极可能罹患其他慢性病症, 如帕金森症(Parkinson's disease)和其他肢体运动障碍、老年痴呆症(Alzheimer's disease)、拳击员痴呆(dementia pugilistica)、创伤后痴呆(post-traumatic dementia)等。

1.2 TBI 现状

TBI 是所有年龄阶段的人群共同面临的一个严峻的公共健康问题, 是当前导致患者死亡和残疾的重要原因之一, 它已经成为 45 岁以下人群中最主要的残疾因素。在北美洲和欧洲, TBI 患者的年人群发生率为 0.5%, 即每 10 万人中有 500 人受 TBI 之苦^[4]。欧洲 TBI 患者年人群住院率为 200/10 万人, 平均院内死亡率为 3%; 而美国每年约有 160 万人发生 TBI, 其中约有 1/2 需要急诊或门诊治疗, 约 27 万人需住院治疗, TBI 患者平均院内死亡率为 6.2%, 占到急性创伤死亡总数的 40%^[5], 平均每年有 7~9 万人受到伤后持续性神经功能障碍的困扰。据估计, 全球 1%~2% 的人口因为 TBI 而身患残疾^[6,7]。据统计, 轻型 TBI 的死亡率在 1% 以下, 中型 TBI 的死亡率为 2%~5%, 而重型 TBI 的死亡率则高达 20%~50%^[8]。

此外, 由于中低收入国家的机动车事故数量不断增加, TBI 的发生率正在逐年递增。根据世界卫生组织(World Health Organization, WHO)发布的最新统计结果, 2011 年全球平均每天约有 3500 人死于道路交通事故; 在过去的 10 年中, 道路交通事故已经升至世界十大死因排行榜中的第 9 名, 占全部死亡数的 2.3%^[9]。WHO 还预计, 道路交通事故造成的死亡人数

(并主要经 TBI 引发)将在 2000~2020 年翻一番,而 TBI 将在 2020 年跃升为全球第三大主要死亡和残疾原因。TBI 在社会经济地位低下的人口更常发生;在发达国家,老年人特别是老年女性的 TBI 发生率正在增高。与青少年体育脑震荡相关的严重长期风险因素是另一个需要关注的重要问题。越来越多的证据表明,多种轻微的 TBI 是引发早发性痴呆症、“失用症”(物质使用障碍)和心理疾病的一个风险因素^[10]。

TBI 不仅给患者及其家属带来毁灭性的后果,同时也给社会造成了高昂的经费开支。据 Wittchen 等人^[11]的估计,单就欧洲而言,每年用于 TBI 的开支可达 330 亿欧元。根据 NIH 提供的数据,美国目前有 500 多万人因 TBI 不得不长期需要日常生活的护理,每年的 TBI 开支超过 560 亿美元。鉴于 TBI 所带来的如此沉重的社会经济负担,许多国家已经将其列入国家优先研究日程。

1.3 TBI 治疗

尼尔斯·伦德伯格(Nils Lundberg)在 20 世纪 50 年代研制的脑室颅内压(intracranial pressure, ICP)监护仪标志着 TBI 的治疗步入了“现代史”阶段。接下来的一段时间,围绕 ICP 与 TBI 转归之间的关系进行了大量的临床研究工作。20 世纪 70 年代,研究的重点转向了继发性脑损伤,并发现对继发性脑损伤的治疗和预防对于 TBI 的最终转归起着关键作用。美国宾夕法尼亚大学的托马斯·朗菲特(Thomas Langfitt)和托马斯·杰纳瑞利(Thomas Gennarelli)博士等人在 20 世纪 80 年代致力于定义继发性损伤机制方面的研究。同时,研究人员还就脑血流量对 TBI 治疗的影响开展了研究,尤其是计算机断层扫描(computed tomography, CT)技术的诞生进一步促进了这方面的研究进展。

此外,对于继发性脑损伤机制的实验研究在 20 世纪 80 年代进入了繁荣期,随之而来的是一些 TBI 模型的设计和优化,例如,弗吉尼亚医学院的研究团队就设计并完善了液压颅脑损伤模型——第一个诱导弥漫性轴突损伤的模型,证明了头部的撞击并不是造成弥漫性轴突损伤的必要条件,因此帮助解释了高速车辆撞车事故受害者中弥漫性轴突损伤的高发生率。

伴随研究的需要,格拉汉姆·蒂斯戴尔(Graham

Teasdale)和布莱恩·詹尼特(Bryan Jennet)于 1974 年设计了格拉斯哥昏迷评分法,后被全世界的医生用于评估 TBI 的严重程度。一年后,他们又设计了格拉斯哥转归评分法(Glasgow outcome scale, GOS),用以描述 TBI 患者功能转归的程度。这一系统后来也成为该领域最常用的测量方法。

1979 年,NIH 资助了一项重度 TBI 人口统计试点项目,弗吉尼亚医学院、弗吉尼亚大学、加州大学圣地亚哥分校和得克萨斯大学加尔维斯顿分校 4 所大学参与了该项目,并于 1984 年开始着手为创伤昏迷数据库(Traumatic Coma Data Bank)采集数据样品。到 1987 年试点项目结束时,该数据库已经存有 1000 多例重型 TBI 患者的相关数据。

20 世纪七、八十年代的治疗策略主要是降低创伤后剧升的 ICP,而当前治疗重症 TBI 的方法则是在 ICP 剧升之前对继发性脑损伤给予治疗。

尽管之前的实验室研究证明了酸中毒和氧自由基对继发性损伤起着重要作用,而针对氨丁三醇和超氧化物歧化酶的治疗效果开展的大规模多中心临床试验证明,这 2 种药物至少就其本身而言对重型 TBI 预后转归无甚效果^[10]。

当前,对于 TBI 以后的最终功能恢复,在其中起关键作用的事件主要有原发性损伤、继发性损伤、炎症和修复再生。

在美国神经外科医生协会(American Association of Neurological Surgeons, AANS)的认可下,美国脑损伤基金会(Brain Injury Foundation, BIF)于 1996 年发布了《重度脑损伤管理指南》这一循证医学用书,指导对 TBI 患者进行治疗,并为参与药物临床试验的中心提供必要的标准、指南、选择和急救护理方法。

得益于科学研究的不断进步,过去 20~30 年见证了 TBI 病理生物学研究的巨大进步,急性和慢性 TBI 的治疗手段也因此有了很大改观,TBI 的死亡率也较 30 年之前减少了 50%以上^[5]。

1.4 近期欧美国家研究资助机构采取的应对措施

在欧洲,欧盟委员会已经通过其第七科技框架计划(Framework Program 7, FP7, 2007~2013 年)斥资 5000 万欧元用于 TBI 研究。所资助的既有独立研究项目,又有合作研究项目,资助横跨从理解创伤的基

本机理到重危病人监护病区的自动化患者数据采集,再到脑机接口等领域的研究,以此帮助TBI患者再次融入社会。

在美国,NIH平均每年用于资助研究人员自由申请的TBI研究项目的经费约合8000万美元,开展并支持研究,旨在更好地理解中枢神经系统的损伤以及大脑损伤的生物学机理,制定相关策略和干预手段,控制原发性脑损伤和继发性脑损伤,并研发脑损伤疗法以促进功能的永久性恢复。同时,NIH下属国立神经病与中风研究所(National Institute of Neurological Disease and Stroke, NINDS)还致力于临床试验研究,研发可以第一时间提供给TBI患者的治疗方法,以此减少或逆转因外伤造成的大脑损伤。例如,NINDS资助的一项临床试验研究表明,45岁以下的TBI患者体温被控制在33℃时要比控制在正常体温时的治疗效果好。其他的一些临床试验还包括儿童TBI患者的低温处理、TBI后硫酸镁对神经细胞的保护作用,以及降低颅内压和增加脑血流量的效果等(http://www.ninds.nih.gov/disorders/tbi/detail_tbi.htm)。

此外,美国国防部(Department of Defense, DoD)已投资1000万美元研发一套用于TBI研究的信息系统——联邦部际创伤性脑损伤研究(Federal Interagency Traumatic Brain Injury Research, FITBIR)信息系统。该系统将被安置在NIH研究所,提供一个公共平台,支持数据、协议以及研究相关的数据交换。同时,该系统还支持关联其他数据源。美国疾病控制与预防中心(Disease Control and Prevention, CDC)下属伤害和暴力控制与预防中心(Center for Injury and Violence Prevention and Control, CIVCP)还就如何预防TBI公布了具体的注意事项(http://www.cdc.gov/ncipc/pub-res/tbi_toolkit/patients/preventing.htm)。

加拿大在过去10年通过CIHR的公开竞争项目和安大略省神经创伤基金会(Ontario Neurotrauma Foundation, ONF)的项目对TBI研究投入的资助经费累计约合4200万加元,其中CIHR资助经费2600万加元,ONF资助经费1600万加元。2012年4月,CIHR神经科学、精神健康与成瘾研究所会同ONF组织召开了首届国家TBI研究学术研讨会,并在此之后对TBI研究给予了专项经费资助,总资助经费超过900万加元。

2 InTBIR 研究计划简介

2.1 InTBIR 研究计划成立

TBI因为其固有的异质性和复杂性,已成为一个突出的全球负担,但到目前为止,通过传统途径还无法寻得对TBI有效的治疗方法。在研发有效的、可广泛推广应用的TBI治疗方法方面,随机的临床试验成功率很有限。过去20年,TBI患者的临床治疗效果一直没有得到多少改进^[6]。

尽管针对不同的环境和场合,制定了相关TBI患者管理指南,但是那些建议缺乏高质量证据的支持。临床护理和转归在不同国家不同神经外科中心之间存在很大差异。例如,最近的一项研究发现,即使是在大规模多中心临床试验中,临床转归也存在很大的中心之间的差异^[12]。因此,亟待新方法对管理差异及其对预后的影响进行检测,有必要探索替代方法,研究TBI疗法。

疗效比较研究(comparative effectiveness research, CER)统计方法有望基于足够大的数据集和严密的统计方法,有效管理和提供具体的答案。较之传统的临床试验,CER统计方法不仅更省时,而且更省钱。通过数据、方法及相关的工具的共享(而非信息的总结和解释),可以进行数据再分析、再聚合、整合,并与其他数据、工具和方法进行严密地对比,以此推动研究的进展。

此外,还急需对急诊护理和急诊后护理的效果进行对比研究,但是又很难于近期通过实施充分有力的大规模临床试验,探究这些不同环境和场合下的不确定因素。然而,通过利用认真设计的采集方法、高质量的协调数据,以及对分析计划的预期定义,InTBIR计划将帮助研究人员更加详细地了解管理和临床转归之间的关系,进而改进预后模型。

正确应用CER统计方法则需要一个非常巨大的、详尽的,能够体现创伤和患者差异的患者注册系统,被认可的通用数据标准和复杂的分析,这样才能展示患者的具体因素、治疗方法与效果、不同国家的诸多临床中心的参与以及大规模经费投入之间的因果关系。因此,像FITBIR信息系统这样的全社区共享平台,需要以通用的数据定义和标准,以及全面、一致的信息学方法为前提条件(<http://fitbir.nih.gov/>)。只有通过国际合作研究的努力,才能更好地实现所有这些预期的目标。

为此, 欧盟和 NIH 分别在拉斯维加斯和布鲁塞尔组织召开了学术研讨会, 探讨在 TBI 研究领域组织国际合作的科学依据、合作附加值, 以及可行性^[4]. 作为研讨的一项成果, InTBIR 计划于 2011 年 10 月 19~20 日在布鲁塞尔研讨会上正式成立. InTBIR 计划是欧盟第一次在其第七科技框架计划下资助特殊健康领域的合作研究计划^[6].

参与该计划的机构包括 CIHR 神经科学、精神健康与成瘾研究所(Institute of Neurosciences, Mental Health and Addiction, INMHA)、欧盟研究与创新董事会(European Commission Directorate for Research and Innovation, EC/DRI)、NIH 国立神经疾病和脑卒中研究所(NIH-NINDS)、NIH 信息技术中心(Center for Information Technology, CIT)以及美国国防部(DoD). 此外, 还有其他机构和组织表示有兴趣参与 InTBIR 计划活动, 但是还未做出正式承诺.

2.2 InTBIR 研究计划的目标和途径

InTBIR 研究计划的目标是通过组织和协调对 TBI 进行全方位的临床研究, 期望到 2020 年能大幅度提高 TBI 治疗效果, 减轻 TBI 给全球带来的负担. 具体目标有 3 个: (i) 进一步建立和促进全球协调统一的 TBI 临床数据收集标准. InTBIR 计划支持使用 TBI“通用数据元素”(http://www.commondataelements.ninds.nih.gov/TBI.aspx#tab=Data_Standards)作为数据采集标准; (ii) 通过建立不同的通用数据库并以可存取、用户友好型的信息录入和检索界面将其连接, 创建患者开源注册系统; (iii) 开发和应用精细的分析工具, 对 TBI 进行疗效比较研究^[13]统计分析, 从而鉴别早期诊断和治疗的最佳方法.

3 InTBIR 研究计划实施情况

InTBIR 研究计划依靠各资助机构之间的密切合作, 各自履行监督的职责; 同时成立国际科学顾问委员会, 为科学决策进言献策; 此外, 还设立工作组, 资助研究项目. 每年召开一次 InTBIR 全体会议, 所有资助机构、科学顾问、项目参与者将出席会议, 分享资助研究成果, 共商下一步战略计划和研究地貌图.

目前, 几家合作机构正在着手准备文件, 制定

InTBIR 计划的目标、管理、战略及相关准入规则.

3.1 欧盟资助情况

欧盟在其第七科技框架计划“2013 健康工作计划”下, 发布项目征集通知, 资助 TBI 临床数据采集研究项目, 总资助经费 3000 万欧元.

资助对象为欧盟成员国和合作执行国家的研究人员. 第三国(如非欧盟成员国或非合作执行国²⁾)研究人员在其对研究项目的研究贡献被认可的条件下方能提交申请.

3.2 加拿大资助情况

2012 年 4 月, CIHR 神经科学、精神健康与成瘾研究所会同 ONF 组织召开了首届国家 TBI 研究学术研讨会, 并在此之后对 TBI 研究给予了专项经费资助, 总资助经费超过 900 万加元.

资助对象为加拿大研究机构的研究人员和临床医生.

3.3 美国资助情况

TBI 通用数据元素(即 InTBIR 计划采用的数据标准)2.0 版本已经发布. 联邦部际创伤性脑损伤研究信息系统于 2012 年 7 月 15 日启动, 该系统将被用于共享所有 TBI 研究领域的的数据, 促进不同实验室之间的合作, 支持关联其他信息数据平台. 由 NIH-NINDS 资助的患者报告结果工具已经通过验证, 用于 TBI 研究^[14].

4 中国 TBI 研究现状

4.1 中国面临的现状与问题

由于现代交通的迅速发展, 道路交通事故成为 TBI 首要原因; 另外, 突发性公共安全事件、建筑事故和地震等自然危害增多也导致 TBI 病人明显增加. 统计数据表明, 我国每年大约 100 多万人发生 TBI, 死亡 10 多万人, 20 多万人遗留长期昏迷、瘫痪、痴呆、语言功能丧失、记忆功能减退等各种神经功能残疾(http://www.duob.cn/cont/812/148253.html). 根据中国颅脑创伤资料库(Chinese head trauma data bank,

2) 包括瑞士、以色列、挪威、冰岛、列支敦士登、土耳其、克罗地亚、前南斯拉夫的马其顿共和国和塞尔维亚共和国、阿尔巴尼亚和黑山、波斯尼亚和黑塞哥维那、法罗群岛以及摩尔多瓦共和国.

CHTDB)的统计显示,中国 47 家医院的 13000 多例急性 TBI 住院病人中,重型 TBI 病人的死亡率高于 20%,严重致残率高于 50%^[15]. 与 2010 年的一项全球大宗 TBI 病例报道结果相近^[16].

长期以来,尽管国内科研人员对 TBI 开展了大量的研究工作,取得了一些积极成果,临床规范化诊治体系逐渐健全,循证医学实践推动临床工作取得进步,转化医学研究促进理念和技术得到更新,TBI 的基础临床研究体系日臻完善^[17],但是必须清醒地认识到,TBI 尤其是重型 TBI 的临床救治仍然是世界性难题,很难在短期内取得突破性进展.临床有争议的治疗方案需要相当长时间的临床推广使用和随访才能做出明确回答.目前,中国大多数医院重型 TBI 病人的救治效果与国际先进水平仍有较大差距.

4.2 国家自然科学基金委员会对 TBI 研究的资助情况

据统计,2000~2012 年,国家自然科学基金委员会(National Natural Science Foundation of China, NSFC)共接收 TBI 研究项目申请书 1103 项,共批准资助脑损伤研究项目 258 项,总资助经费 9185 万元.

通过资助研究项目,NSFC 支持和培养了一批科学家在 TBI 研究领域做出了杰出的工作,取得了实质性的研究成果.例如,在国际上率先提出长时程亚低温技术治疗重度 TBI 合并颅高压病人方案的上海颅脑创伤研究所所长江基尧教授,曾先后获得 6 项国家自然科学基金项目的资助.此外,该领域的一些知名专家教授,如中国工程院院士、中国人民解放军第三军医大学王正国教授(受资助 2 个项目),中国工程院院士、复旦大学周良辅教授(受资助 6 个项目),中国人民解放军总医院周定标教授(受资助 1 个项目),首都医科大学凌锋教授(受资助 2 个项目)等均受到过国家自然科学基金的资助,并在该研究领域取得了突出成就.

5 启示和思考

5.1 开展国际合作应是有效途径之一

TBI 作为公共卫生学和社会经济学亟待解决的一项难题,其救治存在着很多争议,大量的临床研究

结论与前期实验室研究结果存在明显差异,突出反映了转化医学和循证医学在该领域应用上的瓶颈.要实现关键研究的历史性突破,国际合作势必不可或缺.

近年来,国内相关科研单位在 TBI 研究领域参与了国际合作,取得了一些积极成果,为开展实质性国际合作研究奠定了一定的基础.例如,应欧洲颅脑创伤协会邀请,上海市颅脑创伤研究所参与了欧洲联盟新近发布的科研架构第七期颅脑创伤研究计划,在临床层面探索颅脑创伤救治的最佳干预措施,对该领域的比较疗效研究有重大的推动作用.

国内科研单位积极参与诸如 InTBIR 多边专项计划,与国际同行开展合作,按照统一标准对数据进行采集和共享,将有益于开发和验证创伤及康复的替代标记物;有益于开发和验证一个病理解剖型的、基于生物标记物的患者分类系统,以实施靶向治疗;有益于应用疗效比较研究统计方法,确定现行和新疗法的积极效果;有益于预计转归,并根据患者、创伤、及一般和具体护理管理做出相应的转归调整.

目前,InTBIR 计划秉承开放的准入机制,可以说 InTBIR 计划的大门是敞开的,对于国外的科研资助机构持欢迎加盟的态度.鉴于此,建议国内的科研资助部门和机构应该借此契机,在认真研究其运作机制的基础上考虑加盟该计划,为促进更多的中国 TBI 科研人员走向国际舞台、参与国际合作搭建平台,以期早日改变我国颅脑创伤研究较之国际水平滞后和不足的局面.

5.2 InTBIR 研究计划国际合作模式

InTBIR 计划与传统的双多边国际合作计划的一个显著的不同之处,是该计划不强求各合作机构匹配数量相当的经费,而是把合作重点放在研究方法上,鼓励各方在相同的研究领域(即 TBI)使用相同的标准采集并共享数据,开展联合研究.至于经费投入,完全由各成员机构自行决定.

针对 TBI 病人的高死亡率、高致残率这一不争的事实现状,专家呼吁加强临床循证医学研究,切实提高临床疗效,具体途径包括推广 TBI 病人临床规范化救治技术³⁾和探索 TBI 临床治疗新技术和新疗法^[18].

3) 中国医师协会神经外科分会参照国际先进颅脑创伤救治指南和专家共识,组织专家编写了适合我国国情的颅脑创伤救治指南和专家共识,包括:《中国颅脑创伤病人外科手术指南》、《中国颅脑创伤病人脑保护药物治疗指南》、《中国颅脑创伤颅内压监测专家共识》等,为我国颅脑创伤规范化诊治提供了基本依据.

事实上,无论是临床应用研究还是基础理论研究,如果各国的数据采集标准能够得到统一,这对于开展全球大宗 TBI 研究来说无疑是先决条件,同时也必将起到积极的助推作用。鉴于此,建议相关科研资助部门和机构应积极参与该计划,按照国际通用的统一的标准采集数据,与国际同仁一道对 TBI 开展全方位的研究,这对于攻克某些大家共同面临的难题必将大有裨益。

5.3 增强我国 TBI 研究的国际显示度

近年来,通过把转化医学概念引入颅脑创伤研究领域,我国的 TBI 科研人员对现有研究模式进行合理有效引导,将提高研究转化效率,为 TBI 患者存活率和存活质量的提高做出了重要贡献,在 TBI 临床治疗等方面积累了丰富的经验, TBI 救治水平逐步跻身国际先进水平。积极参与国际合作,一方面可以从国外的先进技术和优良资源中充分汲取营养,为我所用,发展壮大自己,提升研究水平;另一方面,也可以与国际同行分享我国 TBI 研究的最新成果和成功经验,造福全人类。例如,上海市颅脑创伤研究所作为中国唯一参加单位,参与了国际多中心双盲随机对照实验 CRASH-2 研究,发现创伤后 3 h 内使用止血剂,能显著降低创伤病人死残率,该系列研究成果发表在 *Lancet*^[19,20]和 *The New England Journal of*

Medicine^[21]等学术期刊,并在全球推广,受到了国际同仁的认可与赞赏。

6 结语

面临 TBI 这一世界性难题和挑战,单凭一己之力恐怕很难在短期内取得实质性进展。无论是从财力方面还是从研究资源方面考虑,国际多边合作已经成为一种趋势。笔者认为,我国科研资助部门和机构应该不失时机地顺应当前科研国际多边合作的趋势,积极参与多边合作框架,认真分析研究不同的合作模式,疏通合作渠道,鼓励中国科学家充分利用国际多边合作提供的机遇和资源,尽早“占位子、出声音、做贡献、有影响”。这一方面有助于自身研究水平的提升,另一方面也能通过参与多边合作,积极发挥我方优势,在相关领域的国际多边合作框架下争取更大的话语权,获得更广泛的认可度,筑建自己的国际学术地位。

此外,通过多边合作提升基础研究水平,促进成果转化,进而提升应用研究能力的提升,摆脱在若干领域(如制药)技术严重依赖进口的局面,这同时有助于节省引进国外先进技术而产生的直接购买成本开支及相关经销权授权费用,有利于培养民族自主产权和品牌,造福国民。

参考文献

- 1 朱丽君,朱元贵,曹河圻,等. 全球脑研究计划与展望. 中国科学基金, 2013, 27: 359-362
- 2 McDonald S, Togher L, Code C. Communication Disorders Following Traumatic Brain Injury. Hove: Psychology Press, 1999
- 3 De Kruijk J R, Twijnstra A, Leffers P. Diagnostic criteria and differential diagnosis of mild traumatic brain injury. *Brain Injury*, 2001, 15: 99-106
- 4 Maas A I, Menon D K, Lingsma H F, et al. Re-orientation of clinical research in traumatic brain injury: report of an international workshop on comparative effectiveness research. *J Neurotrauma*, 2012, 29: 32-46
- 5 Marion D W. Traumatic Brain Injury. New York: Thieme Medical Publishers, 1999
- 6 The Lancet Neurology. The changing landscape of traumatic brain injury research. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 651
- 7 汪友平, 梁子敬. 创伤性脑损伤生物学标记的临床研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2011, 38: 49-53
- 8 World Health Organization. Neurological Disorders: Public Health Challenges. Geneva: WHO Press, 2006
- 9 World Health Organization. The 10 Leading Causes of Death in the World, 2000 and 2011. WHO Fact Sheets No: 310. Geneva: World Health Organization, 2013
- 10 Simon F C. The Behavioural and Emotional Complications of Traumatic Brain Injury. New York: Taylor & Francis Group, 2008
- 11 Wittchen H U, Jacobi F, Rehm J, et al. The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2011, 21: 655-679
- 12 Lingsma H F, Roozenbeek B, Li B, et al. Large between-center differences in outcome after moderate and severe traumatic brain injury in the international mission on prognosis and clinical trial design in traumatic brain injury (IMPACT) study. *Neurosurgery*, 2011, 68: 601-608
- 13 李敏, 时景璞. 疗效比较研究的方法学应用及其实施过程. 中华流行病学杂志, 2012, 33: 1184-1188

- 14 Gershon R C, Lai J S, Bode R, et al. Neuro-QOL: quality of life item banks for adults with neurological disorders: item development and calibrations based upon clinical and general population testing. *Qual Life Res*, 2012, 21: 475–486
- 15 Li J, Jiang J Y. Chinese Head Trauma Data Bank: effect of hyperthermia on the outcome of acute head trauma patients. *J Neurotrauma*, 2012, 29: 96–100
- 16 Stein S C, Georgoff P, Meghan S, et al. 150 years of treating severe traumatic brain injury: a systematic review of progress in mortality. *J Neurotrauma*, 2010, 27: 1343–1353
- 17 江基尧, 高国一. 中国颅脑创伤十年. *中华神经外科杂志*, 2013, 29: 109–111
- 18 江基尧. 中国颅脑创伤研究的现状与未来. *中华医学杂志*, 2013, 93: 1761–1762
- 19 CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant hemorrhage (CRASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2010, 376: 23–32
- 20 CRASH-2 trial collaborators. The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomized controlled trial. *Lancet*, 2011, 377: 1096–1101
- 21 SAFE Study Investigators, Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Australian Red Cross Blood Service, et al. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *New Engl J Med*, 2007, 357: 874–884