

基于功能近红外光谱参数的颅脑创伤实时监测

谢捷如¹ 钱志余¹ 邓宁堃¹ 杨天明² 李颍韬¹ 胡光霞¹

(¹南京航空航天大学生物医学工程系, 江苏 南京 210016)
²东南大学附属中大医院, 江苏 南京 210009)

摘要 利用功能近红外光谱技术(fNIRS)监测颅脑创伤(TBI)模型的大鼠脑组织。在大鼠左头部建立急性局灶性脑挫裂伤模型,以功能近红外光谱技术监测并记录颅脑创伤后大鼠脑部组织的优化散射系数,并利用核磁共振影像学、干湿比重法、有创颅内压(ICP)监测技术监测大鼠颅脑创伤后脑水肿和 ICP 的变化。实验结果显示创伤后脑部组织的优化散射系数、干湿比重法测量的脑水含量(BWC)和创 ICP 监测仪测量的 ICP,三者在颅脑创伤后随时间的变化规律一致,大鼠脑组织的优化散射系数与 BWC 和 ICP 均存在正相关,且对颅脑创伤后脑组织的变化更为敏感。这说明优化散射系数是颅脑创伤监测的良好指标参数。

关键词 医用光学;功能近红外光谱;优化散射系数;脑水肿;颅内压;颅脑创伤

中图分类号 R651.1 **文献标识码** A **doi**: 10.3788/CJL201138.s104004

Monitoring Traumatic Brain Injury by Using Functional Near-Infrared Spectroscopy

Xie Jieru¹ Qian Zhiyu¹ Deng Ningkun¹ Yang Tianming² Li Weitao¹ Hu Guangxia¹

(¹Department of Biomedical Engineering, Nanjing University of Aeronautics and Astronautics, Nanjing, Jiangsu 210016, China)
²School of Clinical Medicine, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 210009, China)

Abstract Functional near infrared spectroscopy (fNIRS) technology is utilized to monitor brain tissue of rat model of traumatic brain injury (TBI). The reduced scattering coefficient of the local cortex of rats is monitored and recorded in vivo and real time by the fNIRS system. Brain water content (BWC) is measured by the wet and dry weight method. Intracranial pressure (ICP) is measured invasive ICP monitor. Imaging data of rat model is detected by small animal magnetic resonance imaging (MRI). Experimental results show that, there exists positive correlation between parameters and BWC, and ICP, the occurrence and development of cerebral edema can be detected earlier with the sensitive indicator of scattering coefficient.

Key words medical optics; functionality near infrared spectroscopy; reduced scattering coefficient; traumatic brain edema; intracranial pressure; traumatic brain injury

OCIS codes 170.6510; 170.6930; 170.1470; 280.1415

1 引言

目前资料显示,外伤是引起年轻群体死亡的主要原因,其中颅脑损伤占 50%^[1~4]。颅脑损伤是形成外伤死亡曲线中第二(2~4 d)和第三个(1~2

周)死亡峰值点的主要因素^[2,5]。美国每年约有 50000 人死于颅脑损伤,80000~90000 人因颅脑损伤造成终生残疾。统计数据由此形成的医疗费用在美国每年达到了约 600 亿美元^[4,6~8]。目前颅

收稿日期: 2011-07-15; 收到修改稿日期: 2011-08-31

基金项目: 国家 863 计划(2008AA02Z438)和江苏省自然科学基金(BK2009371)资助课题。

作者简介: 谢捷如(1968—),女,博士研究生,副教授,主要从事生物医学光子学方面的研究。

E-mail: xjrme@nuaa.edu.cn

导师简介: 钱志余(1964—),男,博士,教授,主要从事生物医学光子学方面的研究。E-mail: zhiyu@nuaa.edu.cn (通信联系人)

脑损伤的治疗效果主要取决于继发性脑损害的程度,大约 42% 颅脑损伤儿童的死亡是由继发性脑损害所引起的^[9]。

创伤性脑水肿继发于颅脑损伤,会引起和加重颅内压(ICP)升高,引起脑移位,甚至诱发脑疝,是颅脑损伤患者致死、致残的主要原因之一^[10,11]。大多数研究者认为对颅脑损伤患者实行必要的监测有助于提高治疗效果^[12]。动物实验中研究脑水肿的方法主要有干湿比重法、特殊比重法等^[13,14],但这些方法均不能用于临床实时监测脑水肿的变化。目前临床上对颅脑创伤后的监测可分为有创监测技术和无创监测技术两种。有创监测主要是 ICP 监测,无创监测主要包括相干层析(CT)和核磁共振(MRI),但前者需要侵入脑组织,有发生出血和颅内感染等的风险,后者价格昂贵且不能实时连续监测。近红外光谱(NIRS)技术因其非接触非破坏性、快速、适合在线监测和成本低等特点,在很多领域获得广泛应用。近红外波段光对生物组织良好的通透性及不同组织成分在该波段的光学性质差异,引起很多研究者的兴趣^[15~20],也为颅脑创伤的实时监测提供了一个可能的新方法。

本文利用 Sprague Dawley (SD)大鼠建立急性局灶性脑挫裂伤模型,利用 NIRS 微探头对脑组织进行在体实时监测,记录对照组和创伤组大鼠的脑组织皮质优化散射系数,同时应用 MRI 影像学方法、干湿比重法测量脑水含量(BWC)方法以及有创 ICP 监测仪测量 ICP 方法,对比研究功能近红外光谱(FNIRS)技术在颅脑创伤在体实时监测上的应用。

2 实验方法

2.1 实验仪器

fNIRS 参数的采集采用本实验室自主开发的微创生物组织参数实时采集与分析系统,系统包括光纤光谱仪(USB2000, Ocean Optics Inc.)、Y 型光纤微创探头、卤素光源(HL-2000, Ocean Optics Inc.)、大鼠脑立体定位仪(江湾 1 型)和步进电机控制系统(7604 stepper, National Instruments)。系统可以实时在位测试的生物组织参数:吸收系数 μ_a 、优化散射系数 μ'_s 、血氧饱和度(SO_2)、氧合血红蛋白浓度(HbO_2)、还原血红蛋白浓度(Hb)等^[18~21]。ICP 测量采用强生 Codman ICP 监护仪。MRI 检查设备为德国 Bruker 公司的 PharmaScan 7.0T(东南大学医学院提供)。

2.2 动物实验分组

实验分成两次。第一次实验目的是获得 fNIRS 参数优化散射系数 μ'_s 与 BWC 的关系,实验中使用 SD 大鼠 60 只,体重(250 ± 20)g,雌雄各半。随机分为对照组和创伤组,按伤后不同观察时相点又分为 1, 6, 24, 72 和 120 h 组,每组 6 只。

第二次实验目的是获得 μ'_s 与 ICP 的关系,实验中使用 SD 大鼠 12 只,体重(250 ± 20)g,雌雄各半。随机分为对照组和创伤组,每组 6 只,按伤后不同观察时相点 1, 6, 24, 72 和 120 h 进行观察。两次实验中创伤组均采用自制 Feeney's 自由落体打击装置,用质量为 50 g 的撞锤下落 20 cm,撞击预置在左顶部骨窗处硬膜外的撞杆,造成左顶部局灶性脑挫裂伤,建立 SD 大鼠颅脑创伤模型。对照组仅切开头皮、开骨窗,不致伤。实验动物分组情况如表 1 所示。

表 1 实验动物分组

Table 1 Protocol of animal model

Groups	Subgroups				
	1 h	6 h	24 h	72 h	120 h
Group1 ($n=30$)	1st experiment, Control, not injured				
Group2 ($n=30$)	1st experiment, Traumatic model				
Group3 ($n=6$)	2nd experiment, Control, not injured				
Group4 ($n=6$)	2nd experiment, Traumatic model				

2.3 fNIRS 监测

在各观察时相点(伤后 1, 6, 24, 72 和 120 h),对大鼠进行质量分数为 1% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,然后固定于江湾 I 型立体定向仪,切开头皮和颅骨,将双光纤微探头安装到立体定向仪垂直轴上,开启自动步进采集系统,调节探头抵于硬脑膜表面,进行实时在位组织光学参数测量 10 min。

创伤组大鼠颅脑创伤模型成型后,进行 190 min 的 fNIRS 参数监测。

2.4 BWC 测量

第一次实验,各观察时相点监测结束后,大鼠被立刻处死断头取脑,以损伤灶为中心及对侧相应部位各取 1 mm^3 脑组织,用电子分析天平测得湿重 W_w ,再将标本放于 $100 \text{ }^\circ\text{C}$ 烘箱 72 h,至恒重(两次称重相差 $\leq 0.2 \text{ mg}$)后测得干重 W_d 。BWC 按 Elliott 公式: $[(W_w - W_d)/W_w] \times 100\%$ 计算得到。

2.5 ICP 测量

第二次实验,在各观察时相点(伤后 1, 6, 24, 72, 120 h),大鼠硬脑膜下 3 mm 进行 ICP 监测 3 min。

2.6 影像学检查

大鼠颅脑创伤模型建立后,于伤后 1 d 和 3 d 分别从创伤组中随机选 1 只行 7.0T 微 MRI 检查。

2.7 统计学分析

每只大鼠体测得 μ'_s 共 1200 次, 取其均值为该时间段的测量值, 组内数据用均数标准差表示, 用统计学软件 SPSS 进行 t 检验, 对 μ'_s 与 BWC 关系和 μ'_s 与 ICP 关系分别进行回归分析。

3 结果与分析

3.1 颅脑创伤大鼠的 MRI 成像结果

损伤组织的 T_1 和 T_2 弛豫时间延长, 即 T_1 加

权成像(T_1 WI)呈低信号, T_2 加权成像(T_2 WI)呈高信号, 如图 1 和图 2 所示。图 1 显示病灶呈长 T_1 和长 T_2 信号, 挫裂伤灶周围水肿明显, 中心部分出血、坏死, 未见明显脑室受压和中线移位。图 2 显示病灶呈长 T_1 和长 T_2 信号, 挫裂伤灶周围水肿较前扩大, 中心出血、坏死严重, 侧脑室和三脑室受压, 中线向健侧移位。

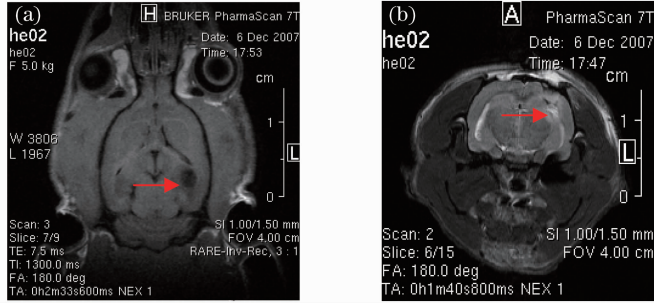


图 1 伤后 24 h 大鼠 MRI 横断位(a)和冠状位(b)扫描

Fig. 1 MRI scan 24 h after rat injured (a) in transverse and (b) in coronal view

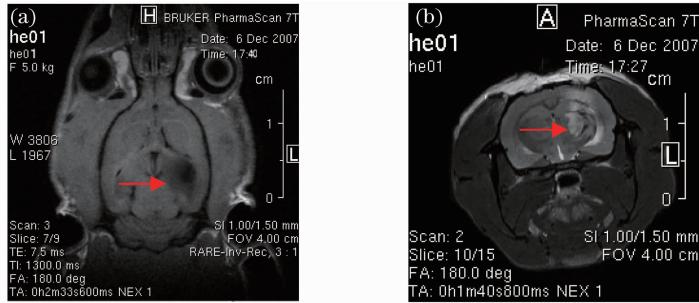


图 2 伤后 72 h 大鼠 MRI 横断位(a)和冠状位(b)扫描

Fig. 2 MRI scan 72 h after rat injured (a) in transverse and (b) in coronal view

3.2 大鼠脑皮质优化散射系数与 BWC 回归分析

在第一次实验中, 将各时相点测得的大鼠脑皮质局部优化散射系数 μ'_s 值与大鼠 BWC C_{BWC} 进行线性回归分析, 如图 3 所示, 数据拟合结果为

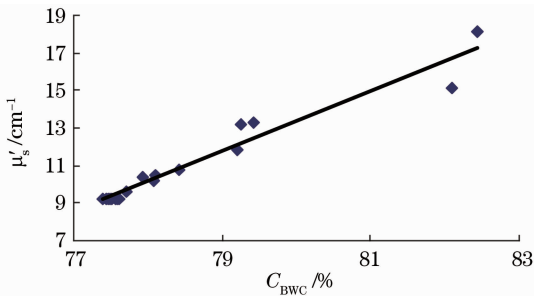


图 3 大鼠 μ'_s 值与 C_{BWC} 回归分析结果

Fig. 3 Regression curve of μ'_s and C_{BWC}

$$\begin{cases} \mu'_s = 1.6017 \times (C_{BWC} \times 100) - 114.78, \\ R^2 = 0.9479, p < 0.0001, \end{cases} \quad (1)$$

式中 R^2 为决定系数, 是线性拟合程度的指标, p 用来度量拒绝正确的原假设概率, 当 $p=0.05$ 时说明可以接受错误的边界水平。此处 $p < 0.0001$, 说明 μ'_s 值与 C_{BWC} 线性关系成立。

3.3 大鼠脑皮质优化散射系数与 ICP 回归分析

在第二次实验中, 将各时相点测得的大鼠脑皮质局部优化散射系数 μ'_s 组均值与大鼠 ICP P_{ICP} 时相点组均值进行线性回归分析, 如图 4 所示, 数据拟合结果为

$$\begin{cases} \mu'_s = 0.0104 \times P_{ICP} + 3.0965, \\ R^2 = 0.9694, p < 0.01. \end{cases} \quad (2)$$

将各个大鼠在各时间点测得的脑皮质局部优化散射系数 μ'_s 值与 ICP 值进行线性回归分析, 如图 5

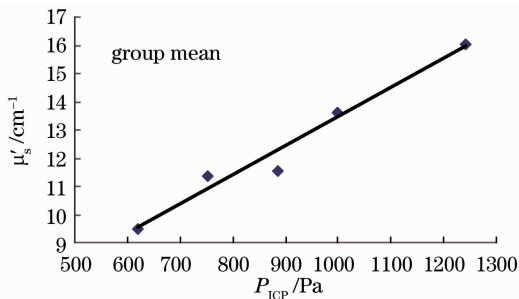


图4 大鼠 μ'_s 值与 P_{ICP} 回归分析结果

Fig. 4 Regression curve of μ'_s and P_{ICP}

所示,数据拟合结果为

$$\begin{cases} \mu'_s = 0.0094 \times P_{ICP} + 3.9569, \\ R^2 = 0.7718, p < 0.0001. \end{cases} \quad (3)$$

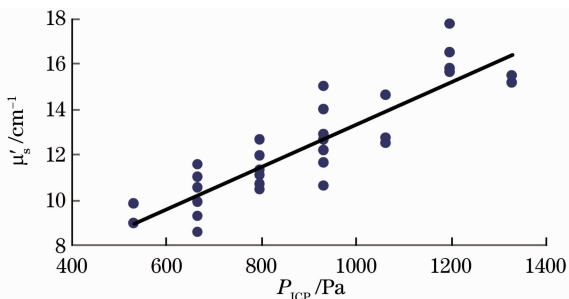


图5 大鼠 μ'_s 值与 P_{ICP} 回归分析结果

Fig. 5 Regression curve of μ'_s and P_{ICP}

3.4 大鼠脑皮质优化散射系数和 BWC 随时间的变化曲线

图6为组1(对照组G1)和组2(创伤组G2)各个观察时相点的大鼠脑皮质优化散射系数 μ'_s 、BWC 值,以及 μ'_s 、BWC 随时间变化的规律。G1 无论同侧还是对侧的大鼠脑皮质 μ'_s 和 BWC 值不随时间变化。G2 则无论伤侧还是对侧大鼠脑皮质 μ'_s 和 BWC 值均呈现随时间先增大后减小的变化,峰值均出现在伤后 72 h,但伤侧的数值远高于对侧($p < 0.01$)。G2 的 BWC 值与 G1 相比:伤后 6 h,伤侧比组 1 升高了 1.76%,差别有统计学意义($p < 0.01$);伤后 24~72 h 水肿达到峰值,比 G1 升高 5.04% ($p < 0.01$);伤后 120 h,伤侧水肿有所减轻,但仍明显高于对照组($p < 0.01$)。而 G2 对侧的 BWC 值仅在伤后 72 h 达到峰值时与 G1 有统计学差异($p < 0.01$),升高幅值远小于同期伤侧,伤后 120 h 基本降至正常。G2 伤侧的 BWC 值在伤后 6 h 与对侧相比差异有统计学意义($p < 0.01$),随后差值进一步增大,伤后 24~72 h 两者差值达到峰值 3.68%。G2 的 μ'_s 值与 G1 相比,伤后 6 h,伤侧 μ'_s 值升高了 3.95 cm^{-1} ,差别有统计学意义($p < 0.01$);伤后

72 h,伤侧 μ'_s 值达到峰值,比 G1 升高了 8.92 cm^{-1} ($p < 0.01$);伤后 120 h,伤侧 μ'_s 值有所下降,但仍明显高于 G1 ($p < 0.01$)。而对侧的 μ'_s 值在伤后 6 h 差异有统计学意义($p < 0.05$),伤后 72 h 达到峰值 11.82 cm^{-1} ($p < 0.01$),但升高的幅值远小于同期伤侧;伤后 120 h 基本恢复正常。G2 组内,伤后 6 h 伤侧的 μ'_s 值与对侧相比差异有统计学意义($p < 0.01$),随后差值进一步增大,伤后 24~72 h 两者差值达峰值 6.3 cm^{-1} 。

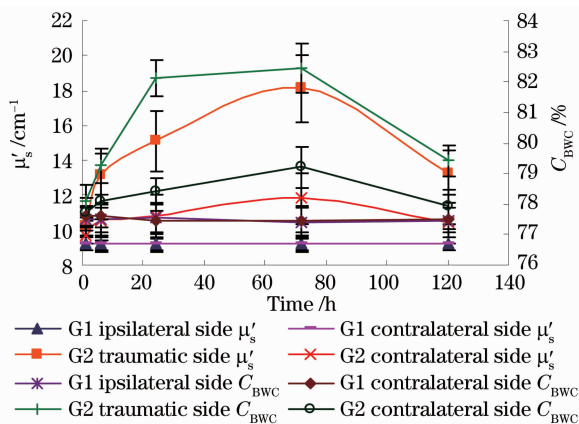


图6 大鼠 μ'_s 和 C_{BWC} 随时间的变化曲线

Fig. 6 Curves of μ'_s and C_{BWC} versus time

3.5 大鼠脑皮质优化散射系数 μ'_s 和 ICP 随时间的变化曲线及实时监测结果

图7为组3(对照组G3)和组4(创伤组G4)各个观察时相点的大鼠脑皮质 μ'_s 和 P_{ICP} 随时间变化的规律。G3 的大鼠脑皮质 μ'_s 值不随时间变化。G4 的大鼠脑皮质 μ'_s 和 ICP 值均呈现随时间先增大后减小的变化,峰值均出现在伤后 72 h。G4 的 μ'_s 值在伤后 1 h 已经比 G3 的 μ'_s 值高,差异有统计学意义($p < 0.03$);伤后 6, 24 h 和 72 h 显著升高($p < 0.001$),伤后 72 h G4 的 μ'_s 值达到峰值(比 G3 高

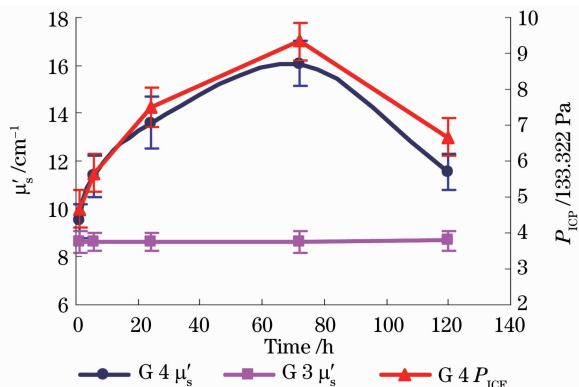


图7 大鼠 μ'_s 和 P_{ICP} 随时间的变化曲线

Fig. 7 Curves of μ'_s and P_{ICP} versus time

7.421 cm⁻¹), 伤后 120 h G4 的 μ'_s 值有所下降, 但仍然高于 G3 ($p < 0.001$)。

图 8 为伤后 1 h G3 和 G4 的大鼠脑皮质优化散射系数 μ'_s 实时连续观测结果和 ICP 的观测结果。为了清楚地获得变化规律, 图中对 μ'_s 和 ICP 值做了归一化处理。G3 的大鼠脑皮质 μ'_s 值不随时间变化。G4 的大鼠脑皮质 μ'_s 和 ICP 值伤后均随时间开始增大。1 h 后, G4 和 G3 的 μ'_s 值之间已存在统计学差异 ($p < 0.03$)。同期大鼠脑组织含水量 (BWC) 未见明显改变 ($p > 0.05$) (陈志标等^[22] 的研究也证实了这一点), 说明 μ'_s 对颅脑创伤后脑水肿的发生更敏感, 能比 BWC 值更早地监测到颅脑创伤后脑组织中脑水肿的发生。而由于 ICP 的测量属于有创监测, 无法测得对照组的 ICP 值, 但 G4 中伤后 6 h 的 ICP 虽然比伤后 1 h 有所升高, 但无统计学差异 ($p > 0.05$), 而伤后 6 h 的 μ'_s 则明显高于伤后 1 h 的 μ'_s ($p < 0.0001$), 说明 μ'_s 值对颅脑创伤后脑组织的变化更为敏感, 比 ICP 值更早地监测到脑组织中脑水肿的发生。

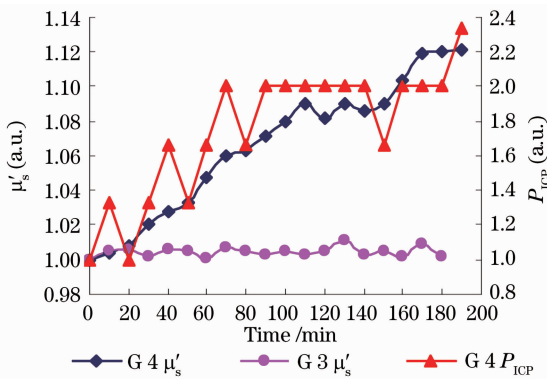


图 8 大鼠 μ'_s 和 P_{ICP} 实时连续测量结果

Fig. 8 Measuring results of μ'_s and P_{ICP} versus time

4 结 论

应用 fNIRS 技术在体实时监测颅脑创伤的大鼠皮质优化散射系数 μ'_s 的变化, 结合 BWC 的测定、ICP 监测以及 MRI 影像的应用结果进行对比。实验结果表明大鼠脑部皮质 μ'_s 值与 BWC 值存在正相关, 与 ICP 值也存在正相关, 并且实验结果同时显示大鼠脑部皮质 μ'_s 值对颅脑创伤后脑组织的变化更为敏感, 与 BWC 值和 ICP 值相比, 大鼠脑部皮质 μ'_s 值能更早地反映出颅脑创伤后脑组织的变化 (脑水肿的发生)。实验结果表明可以通过监测大鼠脑部皮质 μ'_s 来监测颅脑创伤的发生发展, μ'_s 可以作为监测脑水肿的良好指标。

参 考 文 献

- 1 A. A. Adamides, D. J. Cooper, F. L. Rosenfeldt *et al.*. Focal cerebral oxygenation and neurological outcome with or without brain tissue oxygen-guided therapy in patients with traumatic brain injury [J]. *Acta Neurochirurgica*, 2009, **151** (11): 1399~1409
- 2 V. Bansal, D. Fortlage, J. G. Lee *et al.*. Hemorrhage is more prevalent than brain injury in early trauma deaths; the golden six hours [J]. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2009, **35**(1): 26~30
- 3 J. R. F. Wilson, A. Green. Acute traumatic brain injury: a review of recent advances in imaging and management [J]. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2009, **35**(2): 176~185
- 4 K. Chua, Y. Ng, S. Yap *et al.*. A brief review of traumatic brain injury rehabilitation [J]. *Annals Academy of Medicine Singapore*, 2007, **36**(1): 31~42
- 5 E. Gomes, R. Araújo, A. Carneiro *et al.*. Mortality distribution in a trauma system: from data to health policy recommendations [J]. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2008, **34**(6): 561~569
- 6 R. K. Narayan, M. E. Michel, B. Ansell *et al.*. Clinical trials in head injury [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2002, **19** (5): 503~557
- 7 M. M. Tisdall, I. Tachtsidis, T. S. Leung *et al.*. Increase in cerebral aerobic metabolism by normobaric hyperoxia after traumatic brain injury [J]. *Journal of Neurosurgery*, 2008, **109**(3): 424~432
- 8 E. Gilmore, S. Karceski. Traumatic brain injury [J]. *Neurology*, 2010, **74**(8): e28~e31
- 9 U. K. Rohlwick, A. A. Figaji. Methods of monitoring brain oxygenation [J]. *Child's Nervous System*, 2009, **26** (4): 453~464
- 10 C. Gonzalez, B. Rubinsky. The detection of brain edema with frequency-dependent phase shift electromagnetic induction [J]. *Physiological Measurement*, 2006, **27**(6): 539~552
- 11 A. Patro, S. Mohanty. Pathophysiology and treatment of traumatic brain edema [J]. *Indian Journal of Neurotrauma*, 2009, **6**(1): 11~16
- 12 Brain Trauma Foundation. American association of neurological surgeons, congress of neurological surgeons. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. VI. Indications for intracranial pressure monitoring [J]. *Journal of Neurotrauma*, 2007, **24**(s1): s37~s44
- 13 K. Okiyama, D. H. Smith, M. J. Thomas *et al.*. Evaluation of a novel calcium channel blocker, (S)-emopamil on regional cerebral edema and neurobehavioral function after experimental brain injury [J]. *Journal of Neurosurgery*, 1992, **77** (4): 607~615
- 14 F. Bareyre, F. Wahl, T. K. McIntosh *et al.*. Time course of cerebral edema after traumatic brain injury in rats; effects of riluzole and mannitol [J]. *Journal of Neurotrauma*, 1997, **14**(11): 839~849
- 15 Zhang Yibo, He Huan, Meng Qingfan *et al.*. Application of near infrared reflectance spectroscopy-radial basis function neural network for non-destructive determination of coriolus versicolor [J]. *Acta Optica Sinica*, 2010, **30**(12): 3552~3557
- 张益波, 何欢, 孟庆繁等. 近红外光谱结合径向神经网络在云芝菌丝体无损分析中的应用 [J]. *光学学报*, 2010, **30**(12): 3552~3557
- 16 Lu Jiahui, Wang Di, Shen Wei *et al.*. The radial basis function neural network quantitative analysis model for determination of anti-tuberculosis tablets using near infrared spectroscopy [J]. *Acta Optica Sinica*, 2009, **29**(2): 459~463

- 逯家辉, 王 迪, 沈 畏 等. 基于径向神经网络的测定抗结核药物主成分质量分数的近红外光谱定量分析模型[J]. 光学学报, 2009, **29**(2): 459~463
- 17 Deng Dawei, Liu Fei, Cao Jie *et al.*. Synthesis and tumor targeting research of two near-infrared fluorescence probes[J]. *Chinese J. Lasers*, 2010, **37**(11): 2735~2742
- 邓大伟, 刘 飞, 曹 洁 等. 两种近红外荧光探针的合成及肿瘤靶向研究[J]. 中国激光, 2010, **37**(11): 2735~2742
- 18 Qian Zhiyu, Chen Renwen, Gu Yueqing *et al.*. In vivo determination of tissue optical properties: reduced scattering coefficient (μ'_s) [J]. *Journal of Nanjing University of Aeronautics & Astronautics*, 2004, **36**(3): 369~372
- 钱志余, 陈仁文, 顾月清 等. 生物组织光学参数: 优化散射系数(μ'_s)的实时在位测定[J]. 南京航空航天大学学报, 2004, **36**(3): 369~372
- 19 Qian Zhiyu, Gu Yueqing, Liu Hanli *et al.*. In vivo and real time measurement of rat brain reduced scattering coefficient(μ'_s)[J]. *Chinese Journal of Medical Physics*, 2005, **22**(2): 463~465
- 钱志余, 顾月清, 刘汉莉 等. 实时在位测定大鼠脑组织优化散射系数(μ'_s)的技术研究[J]. 中国医学物理学杂志, 2005, **22**(2): 463~465
- 20 L. J. Dai, Z. Y. Qian, K. Z. Li *et al.*. In vivo detection of reduced scattering coefficient of C6 glioma in rat brain tissue by near-infrared spectroscopy[J]. *Journal of Biomedical Optic.*, 2008, **13**(4): 044003
- 21 J. R. Xie, Z. Y. Qian, T. M. Yang *et al.*. Minimally invasive assessment of the effect of mannitol and hypertonic saline therapy on traumatic brain edema using measurements of reduced scattering coefficient (μ'_s) [J]. *Appl. Opt.*, 2010, **49**(28): 5407~5414
- 22 Chen Zhibiao, Nie Jing, Wu Liqun *et al.*. Effect of multidoses mannitol administered on brain edema and aquaporin-4 after brain contusion in rats[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2008, **25**(1): 103~106
- 陈治标, 聂 晶, 吴立权 等. 多剂量应用甘露醇对脑挫裂伤大鼠脑水肿及水通道蛋白-4 的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2008, **25**(1): 103~106

栏目编辑: 韩 峰