

孕酮治疗急性颅脑损伤有效性和安全性的Meta分析[△]

陈华辉*,张刚利#,周浪浪,张梦杰,王文雄,魏 尧(山西医科大学附属人民医院神经外科,太原 030012)

中图分类号 R641 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2019)02-0253-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2019.02.23

摘要 目的:系统评价孕酮治疗急性颅脑损伤的有效性和安全性,为临床治疗提供参考。方法:计算机检索Cochrane图书馆、ClinicalTrials、Web of Science、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库和万方数据库,收集孕酮(试验组)对比安慰剂或空白对照(对照组)治疗急性颅脑损伤的随机对照试验(RCT),筛选文献、提取资料并采用Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具评价文献质量后,采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。结果:共纳入10项RCT,共计2 652例患者。Meta分析结果显示,两组患者病死率[RR=0.77,95%CI(0.56,1.07),P=0.12]、败血症发生率[RR=1.11,95%CI(0.77,1.60),P=0.59]、肝酶升高发生率[RR=1.30,95%CI(0.68,2.50),P=0.43]比较,差异均无统计学意义;试验组神经功能预后良好患者例数显著多于对照组[RR=1.23,95%CI(1.05,1.43),P=0.008]。病死率亚组分析结果显示,两组GCS≤8分患者病死率[RR=0.79,95%CI(0.57,1.10),P=0.16]、GCS≤12分患者病死率[RR=0.69,95%CI(0.23,2.10),P=0.52]、GCS 9~12分患者病死率[RR=0.78,95%CI(0.26,2.35),P=0.65]比较,差异均无统计学意义。神经功能预后亚组分析结果显示,两组GCS≤8分神经功能预后良好患者例数[RR=1.18,95%CI(0.98,1.43),P=0.09]、GCS≤12分神经功能预后良好患者例数[RR=1.15,95%CI(0.87,1.51),P=0.32]、GCS 9~12分神经功能预后良好患者例数[RR=2.07,95%CI(0.24,17.71),P=0.51]比较,差异均无统计学意义。结论:孕酮可改善急性重度颅脑损伤患者的神经功能预后,安全性较好,但不能降低病死率。
关键词 急性颅脑损伤;孕酮;系统评价;随机对照试验;Meta分析;神经功能预后

Efficacy and Safety of Progesterone in the Treatment of Acute Traumatic Brain Injury: a Meta-analysis
CHEN Huahui, ZHANG Gangli, ZHOU Langlang, ZHANG Mengjie, WANG Wenxiong, WEI Yao (Dept. of Neurology Surgery, the Affiliated People's Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To evaluate the efficacy and safety of progesterone in the treatment of acute traumatic brain injury systematically, and to provide reference for clinical use. METHODS: Retrieved from Cochrane library, ClinicalTrials, Web of Science, PubMed, Embase, CBM, CNKI and Wanfang database, randomized controlled trial (RCTs) about progesterone (trial group) versus placebo or blank control (control group) in the treatment of acute traumatic brain injury were collected. After literature screening, data extraction and quality evaluation by risk bias evaluation tool of Cochrane systematic evaluator manual 5.1.0, Meta-analysis was performed by using Rev Man 5.3 statistical software. RESULTS: A total of 10 RCTs were included, involving 2 652 patients. Results of Meta-analysis showed that there was no statistical significance in mortality[RR=0.77, 95% CI (0.56, 1.07), P=0.12], the incidence of septicemia [RR=1.11, 95% CI(0.77, 1.60), P=0.59] or elevated liver enzymes[RR=1.30, 95% CI(0.68, 2.50), P=0.43]. The number of patients with favorable neurological outcome[RR=1.23, 95% CI (1.05, 1.43), P=0.008] in trial group was significantly more than control group. Results of subgroup analysis of mortality showed that there was no statistical significance in the mortality of patient's GCS≤8 [RR=0.79, 95% CI(0.57, 1.10), P=0.16], that of patient's GCS≤12 [RR=0.69, 95% CI(0.23, 2.10), P=0.52] or that of patient's GCS ranging from 9 to 12 [RR=0.78, 95% CI(0.26, 2.35), P=0.65] between 2 groups. Results of subgroup analysis of neurological outcome showed that there was no statistical significance in the number of favorable neurological outcome of patient's GCS≤8 [RR=1.18, 95% CI (0.98, 1.43), P=0.09], the number of favorable outcome of patient's GCS≤12[RR=1.15, 95% CI (0.87, 1.51), P=0.32] and the number of favorable neurological outcome of patient's GCS ranging from 9 to 12[RR=2.07, 95% CI(0.24, 17.71), P=0.51]. CONCLUSIONS: Progesterone can improve the prognosis of neurological function in patients with acute traumatic brain injury with good safety but cannot reduce mortality.
KEYWORDS Acute traumatic brain injury; Progesterone; Systematic review; Randomized controlled trial; Meta-analysis; Neurological outcome

[△] 基金项目:山西省科技攻关项目(No.20130313015-11)
* 住院医师,硕士研究生。研究方向:创伤性颅脑损伤的诊疗。
电话:0351-4960343。E-mail:1010862685@qq.com
通信作者:主任医师,博士。研究方向:创伤性颅脑损伤的诊疗。
电话:0351-4960343。E-mail:zhanggangli1973@163.com

急性颅脑损伤是指暴力作用于头颅,引起脑组织结构破坏和神经功能紊乱的疾病,具有较高的病死率和致死率^[1]。全球颅脑损伤患者中重度颅脑损伤病死率为30%~40%,其中25%患者终身残疾,给家庭、社会带来

沉重的经济负担^[2-3]。随着近几十年来医疗水平的提高,急性颅脑损伤的治疗水平也随之显著提升,但仍未发现可有效降低患者病死率和改善其神经功能预后的药物^[4]。

孕酮是在生殖系统疾病治疗中广泛使用的一类脂溶性甾体激素,其在体内可通过内分泌腺体(性腺、肾上腺等)合成,具有调节经期、维持妊娠和发育性征等作用^[5]。目前有研究表明,孕酮也存在于中枢神经系统中,对于神经系统具有多种保护机制,其通过减轻创伤后水肿、抑制脂质过氧化反应和清除氧自由基、减少创伤后神经细胞凋亡等途径来改善急性颅脑损伤患者的神经功能预后^[6-7]。Wright DW等^[8]学者研究发现,孕酮可显著降低颅脑损伤患者30 d时的病死率,并可改善中度颅脑损伤患者的神经功能预后。Skolnick BE等^[9]学者研究认为,孕酮不能降低急性颅脑损伤患者的病死率及改善患者的神经功能预后。目前对于孕酮治疗急性颅脑损伤的疗效尚存在争议^[8-17]。为此,本研究采用Meta分析的方法系统评价了孕酮治疗急性颅脑损伤的有效性和安全性,旨在为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型 国内外公开发表的随机对照试验(RCT);无论是否采用盲法;语种限定为中文和英文。

1.1.2 研究对象 临床明确诊断为急性颅脑损伤者;格拉斯哥昏迷(GCS)评分≤12分者(GCS评分≤8分重度损伤,9~12分为中度颅脑损伤);接受或未接受手术者;年龄≥15岁者;国籍、种族、年龄不限。

1.1.3 干预措施 试验组患者给予孕酮;对照组患者给予安慰剂或空白对照。

1.1.4 结局指标 ①病死率;②神经功能预后;③败血症发生率;④肝酶升高发生率。采用格拉斯哥预后(GOS)评分(6篇文献^[9,11,13-16]采用GOS评分,4~5分为预后良好,1~3分为预后不良)或扩展格拉斯哥预后(GOSE)评分(4篇文献^[8,10,12,17]采用GOSE评分,5~8分为预后良好,1~4分为预后不良)评价患者的神经功能预后。

1.1.5 排除标准 ①只有摘要无全文及非中、英文文献;②重复发表的文献;③无法提取数据的文献;④数据明显存在问题的文献;⑤动物实验;⑥明显不符合纳入标准的文献。

1.2 文献检索策略

计算机检索 Cochrane 图书馆、ClinicalTrials、Web of Science、PubMed、Embase、中国生物医学文献数据库、中国知网数据库和万方数据库。中文检索词为“急性颅脑损伤”“孕酮”;英文检索词为“Acute traumatic brain injury”“Progesterone”。检索时限均为各数据库建库起至

2018年2月。采用主题词和自由词相结合的检索方式。

1.3 文献筛选、数据提取及质量评价

由2位研究者独立根据纳入与排除标准筛选文献,提取资料并交叉核对,如遇分歧,则咨询第3位研究者协助判断,对于资料不全的文献则与作者联系获得。文献筛选时首先阅读文题和摘要,在排除明显不相关的文献后,进一步阅读全文,以最终确定是否纳入。提取数据包括第一作者、发表年份、例数、性别、年龄、干预措施、结局指标等。根据Cochrane系统评价员手册5.1.0提供的偏倚风险评估工具对纳入研究进行质量评价,具体包括:随机方法是否正确;是否分配隐藏;是否采用盲法;结局数据是否完整;是否选择性报告研究结果;是否存在其他偏倚来源。

1.4 统计学方法

采用Rev Man 5.3软件进行Meta分析。分类变量采用相对危险度(RR)及其95%置信区间(CI)表示。对纳入研究的异质性采用 χ^2 检验。若各研究间无统计学异质性($P \geq 0.05, I^2 \leq 50\%$),采用固定效应模型进行分析;反之,则采用随机效应模型进行分析。结果稳定性采用敏感性分析,绘制倒漏斗图评价发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果与纳入研究基本信息

初检得到相关文献534篇,剔除重复发表文献后得到文献406篇,经阅读文题和摘要后初筛排除动物实验及明显不符合纳入标准的文献,进一步查找和阅读全文,最终纳入10篇文献^[8-17],共计2 652例患者,其中试验组1 353例,对照组1 299例。文献筛选流程见图1;纳入研究基本信息见表1。

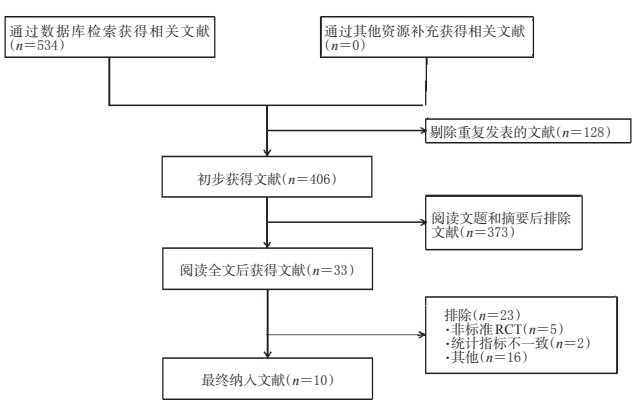


图1 文献筛选流程

Fig 1 Flow chart of literature screening

2.2 纳入研究质量评价结果

10项研究^[8-17]均为RCT,均为英文文献,其中3项研究^[11,13-14]使用随机数字表法,其余7项研究均未说明随机

表 1 纳入研究基本信息

Tab 1 General information of included studies

第一作者及发表年份	例数		年龄,岁		男性/女性,例		GCS评分,分	干预措施		随访时间	结局指标
	试验组	对照组	试验组	对照组	试验组	对照组		试验组	对照组		
Wright DW 2007 ^[8]	77	23	35.3±14.3	37.4±17.4	54/23	16/7	4~12	孕酮,第1 h 0.71 mg/kg;第2~12 h 0.5 mg/kg;后连用5个12 h,0.5 mg/kg,q12 h,肌肉注射	安慰剂	1个月	①②③④
Skolnick BE 2014 ^[9]	591	588	23~51	24~50	464/127	463/125	≤8	孕酮,第1 h 0.71 mg/kg;第2~120 h 0.5mg/kg,肌肉注射	安慰剂	6个月	①②③
Wright DW 2014 ^[10]	442	440	17~94	17~93	324/118	326/114	4~12	孕酮,第1 h 14.3 mL,第2~72 h 10 mL,第73~96 h 2.5 mL,肌肉注射	安慰剂	6个月	①②③④
Xiao G 2008 ^[11]	82	77	30±11	31±9	58/24	57/20	≤8	孕酮,1.0 mg/kg,q12 h,肌肉注射,连用5 d	安慰剂	6个月	①②
Soltani Z 2017 ^[12]	20	24	27.85±1.44	30.37±2.51	20/0	24/0	3~12	孕酮,1.0 mg/kg,q12 h,肌肉注射,连用5 d	安慰剂	6个月	①②
Mofid B 2016 ^[13]	16	16	28.4±1.74	30.8±3.4	16/0	16/0	≤12	孕酮,1.0 mg/kg,q12 h,肌肉注射,连用5 d	安慰剂	6个月	①
Xiao GM 2007 ^[14]	26	30	不详	不详	不详	不详	5~8	孕酮,80 mg,q12 h,肌肉注射,连用5 d	空白对照	3个月	①
Aminmansour B 2012 ^[15]	20	20	28±7.43	31.45±8.17	16/4	12/8	<8	孕酮,1.0 mg/kg,q12 h,肌肉注射,连用5 d	安慰剂	3个月	①②
Shakeri M 2013 ^[16]	29	31	34±12.5	34.7±12.9	29/0	31/0	5~8	孕酮,1.0 mg/kg,q12 h,肌肉注射,连用5 d	安慰剂	6个月	①②
Aboukhabar H 2017 ^[7]	50	50	18~65	20~61	33/17	39/11	≤8	孕酮,1.0 mg/kg,q12 h,肌肉注射,连用5 d	安慰剂	1个月	①②

方法;5项研究^[8-10,12-13]描述了分配隐藏方案,其余5项研究均未详细描述;6项研究^[8-13]采用盲法,其余4项研究均未提及盲法,详见表2。

表 2 纳入研究质量评价结果

Tab 2 Methodological quality evaluation of included studies

第一作者及发表年份	随机方法	分配隐藏	盲法	结局数据的完整性	选择性报告研究结果	其他偏倚来源
Wright DW 2007 ^[8]	不清楚	完善	双盲	完整	完整	无
Skolnick BE 2014 ^[9]	不清楚	完善	双盲	完整	完整	无
Wright DW 2014 ^[10]	不清楚	完善	双盲	完整	完整	无
Xiao G 2008 ^[11]	随机数字表	不清楚	双盲	完整	完整	无
Soltani Z 2017 ^[12]	不清楚	完善	双盲	完整	完整	无
Mofid B 2016 ^[13]	随机数字表	完善	双盲	完整	完整	无
Xiao GM 2007 ^[14]	随机数字表	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚
Aminmansour B 2012 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	完整	无
Shakeri M 2013 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	完整	完整	无
Aboukhabar H 2017 ^[7]	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 病死率 10项研究^[8-17]报道了病死率。各研究间有统计学异质性($P=0.02, I^2=53\%$),采用随机效应模型进行Meta分析,详见图2。Meta分析结果显示,两组患者病死率比较,差异无统计学意义[RR=0.77,95%CI(0.56,1.07), $P=0.12$]。根据患者入院时颅脑损伤严重程度进行亚组分析,详见图3。亚组分析结果显示,两组GCS≤8分患者病死率[RR=0.79,95%CI(0.57,1.10), $P=0.16$]、GCS≤12分患者病死率[RR=0.69,95%CI(0.23,2.10), $P=0.52$]、GCS 9~12分患者病死率[RR=0.78,95%CI(0.26,2.35), $P=0.65$]比较,差异均无统计学意义。

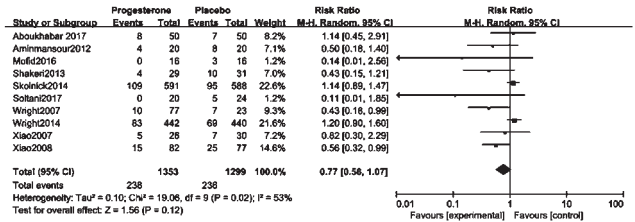


图 2 两组患者病死率的Meta分析森林图

Fig 2 Forest plot of Meta-analysis of mortality in 2 group

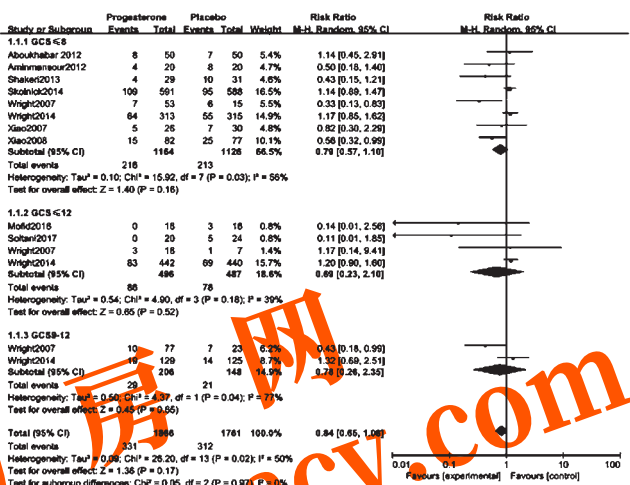


图 3 两组患者病死率亚组分析的Meta分析森林图
Fig 3 Forest plot of Meta-analysis of subgroup analysis of mortality in 2 groups

2.3.2 神经功能预后 8项研究^[8-12,15-17]报道了神经功能预后。各研究间无统计学异质性($P=0.08, I^2=45\%$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图4。Meta分析结果显示,试验组神经功能预后良好患者例数显著多于对照组,差异有统计学意义[RR=1.23,95%CI(1.05,1.43), $P=0.008$]。对两组患者神经功能预后进行亚组分析,详见图5。亚组分析结果显示,试验组GCS≤8分神经功能预后良好患者例数[RR=1.18,95%CI(0.98,1.43), $P=0.09$]、两组GCS≤12分神经功能预后良好患者例数[RR=1.15,95%CI(0.87,1.51), $P=0.32$]、GCS 9~12分神经功能预后良好患者例数[RR=2.07,95%CI(0.24,17.71), $P=0.51$]比较,差异均无统计学意义。

2.3.3 败血症发生率 3项研究^[8-10]报道了败血症发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.95, I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析,详见图6。Meta分析结果显示,两组患者败血症发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.11,95%CI(0.77,1.60), $P=0.59$]。

2.3.4 肝酶升高发生率 2项研究^[8,10]报道了肝酶升高发生率,各研究间无统计学异质性($P=0.89, I^2=0$),采

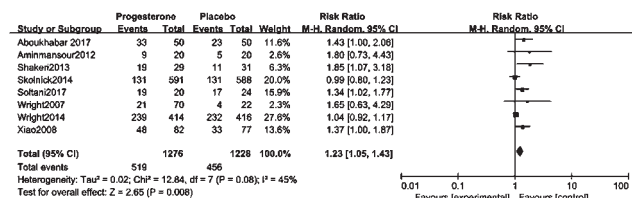


图4 两组患者神经功能预后的Meta分析森林图

Fig 4 Forest plot of Meta-analysis of neurological outcome in 2 groups

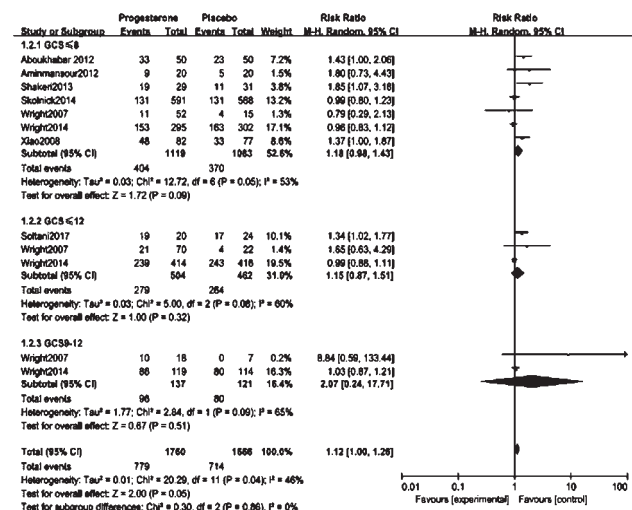


图5 两组患者神经功能预后亚组分析的Meta分析森林图

Fig 5 Forest plot of Meta-analysis of subgroup analysis for neurological outcome in 2 groups

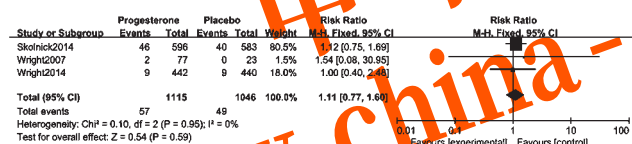


图6 两组患者败血症发生率的Meta分析森林图

Fig 6 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of septicemia in 2 groups

用固定效应模型进行Meta分析,详见图7。Meta分析结果显示,两组患者肝酶升高发生率比较,差异无统计学意义[RR=1.30, 95% CI (0.68, 2.50), $P=0.43$]。

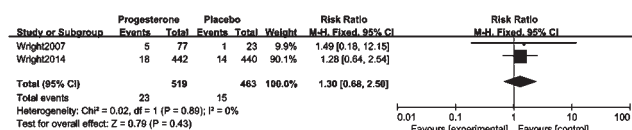


图7 两组患者肝酶升高发生率的Meta分析森林图

Fig 7 Forest plot of Meta-analysis of the incidence of elevated liver enzymes in 2 groups

2.4 敏感性分析

以病死率为指标进行敏感性分析,结果稳定可靠;以患者神经功能预后良好例数为指标进行敏感性分析显示,去除 Shakeri M 等^[16]研究后[RR=1.18, 95% CI

(1.02, 1.36), $P=0.04$];去除 Wright DW 等^[10]研究后[RR=1.26, 95% CI (1.06, 1.49), $P=0.009$],提示结果稳定可靠。

2.5 发表偏倚分析

以神经功能预后良好为指标绘制倒漏斗图,详见图8。由图8可知,纳入研究散点均位于倒漏斗图范围,但左右分布不对称,提示纳入研究存在发表偏倚的可能性较大。

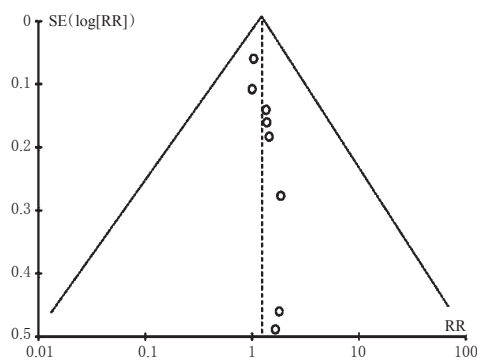


图8 神经功能预后良好的倒漏斗图

Fig 8 Inverted funnel plot of favorable neurological outcome

3 讨论

急性颅脑损伤常伴有继发性脑损伤包括脑肿胀、脑水肿、脑梗死等,这些并发症可进一步加重患者的病情^[2,4]。目前主要以治疗原发性颅脑损伤、减轻和阻止继发性颅脑损伤的发生为主^[18]。

相关研究表明,孕酮可改善多种动物颅脑损伤模型(脑挫裂伤、弥散性损伤等)的神经功能预后^[19]。Wright DW 等^[20]研究发现,孕酮可减轻急性颅脑损伤动物模型的脑水肿程度,改善受伤动物的预后。另有研究发现,急性颅脑损伤患者的预后和血清性激素含量呈负相关^[21]。Wright DW 等^[8]对急性创伤性脑损伤患者肌内注射孕酮,结果发现孕酮可降低患者的病死率,改善其远期预后。Xiao GM 等^[14]研究表明,使用孕酮治疗3个月后,孕酮组患者GOS评分、神经功能预后良好患者例数均显示优于对照组,但不能降低患者的病死率。随后的3项研究表明,肌注孕酮可改善患者的神经功能预后^[9, 13, 15]。Aboukhabar H 等^[17]学者研究发现,孕酮不能改善患者的神经功能预后,但可减少其重症加强护理病房(ICU)住院时间。本研究中,有3项研究^[12-13, 15]的患者为弥散性轴索损伤,其研究结果均表明孕酮可改善患者的神经功能预后,受伤类型是否与患者的神经功能预后相关,仍需后续研究进一步证实。

本研究结果显示,两组患者病死率、败血症发生率、肝酶升高发生率比较,差异均无统计学意义;试验组神经功能预后良好,患者例数显著多于对照组,差异有统

计学意义。

本研究的局限性:(1)部分纳入的研究未描述随机方法,也未阐述分配隐藏方案,存在选择偏倚可能;(2)部分纳入研究未描述盲法,存在实施偏倚可能;(3)本研究纳入的样本量较小,可能存在发表偏倚。故此结论需谨慎对待,尚需更多大样本、多中心、高质量的RCT进一步验证。

参考文献

- [1] 丁涟沭.创伤性脑损伤后标志物的研究进展[J/CD].中华神经创伤外科电子杂志,2015,1(1):42-44.
- [2] 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.
- [3] 康德智,孙炜,魏俊吉,等.加强多学科协作,推动重型颅脑创伤患者的早期康复治疗[J].中华医学杂志,2017,97(21):1602-1603.
- [4] 江基尧.中国颅脑创伤的发展方向[J].中华创伤杂志,2015,31(9):774-776.
- [5] MORGANTI-KOSSMANN MC, RANCAN M, OTTO VI, et al. Role of cerebral inflammation after traumatic brain injury: a revisited concept[J]. *Shock*, 2001, 16(3):165-177.
- [6] 蒋天伟,杭春华.创伤性脑损伤中孕酮的应用研究进展[J].中华实验外科杂志,2016,33(3):851-854.
- [7] ANDERSON GD, FARIN FM, BAMMLER TK, et al. The effect of progesterone dose on gene expression after traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(9):1827-1843.
- [8] WRIGHT DW, KEELERMANN AL, HERTZBERG VS, et al. ProTECT: a randomized clinical trial of progesterone for acute traumatic brain injury[J]. *Ann Emerg Med*, 2007, 49(4):391-402.
- [9] SKOLNICK BE, MAAS AI, NARAYAN RK, et al. A clinical trial of progesterone for severe traumatic brain injury[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26):2467-2476.
- [10] WRIGHT DW, YEATTS SD, SILBERGLEIT R, et al. Very early administration of progesterone for acute traumatic brain injury[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(26):2457-2466.
- [11] XIAO G, WEI J, YAN W, et al. Improved outcomes from the administration of progesterone for patients with acute

severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial[J]. *Crit Care*, 2008. DOI: 10.1186/cc6887.

- [12] SOLTANI Z, SHAHROKHI N, KARAMOOUZIAN S, et al. Does progesterone improve outcome in diffuse axonal injury? [J]. *Brain Inj*, 2017, 31(1):16-23.
- [13] MOFID B, SOLTANI Z, KHAKSARI M, et al. What are the progesterone-induced changes of the outcome and the serum markers of injury, oxidant activity and inflammation in diffuse axonal injury patients? [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.01.015.
- [14] XIAO GM, WEI J, WU ZH, et al. Clinical study on the therapeutic effects and mechanism of progesterone in the treatment for acute severe head injury[J]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2007, 45(2):106-108.
- [15] AMINMANSOUR B, NIKBAKHT H, GHORBANI A, et al. Comparison of the administration of progesterone versus progesterone and vitamin D in improvement of outcomes in patients with traumatic brain injury: a randomized clinical trial with placebo group[J]. *Adv Biomed Res*, 2012. DOI:10.4103/2277-9175.100176.
- [16] SHAKERI M, BOUSTANI MR, PAK N, et al. Effect of progesterone administration on prognosis of patients with diffuse axonal injury due to severe head trauma[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2013, 115(10):2019-2022.
- [17] ABOUKHABAR H, ABOUELELA A, MOUSA S, et al. Impact of progesterone administration on outcome of patients with severe traumatic brain injury[J]. *Res Opin Anesth Intensive Care*, 2017. DOI:10.4103/roaic.roaic_106_16.
- [18] 傅西安,王旭阳.创伤性脑损伤的研究热点问题[J].国际外科学杂志,2013,40(11):729-731.
- [19] CUTLER SM, CEKIC M, MILLER DM, et al. Progesterone improves acute recovery after traumatic brain injury in the aged rat[J]. *J Neurotrauma*, 2007, 24(9):1475-1486.
- [20] WRIGHT DW, BAUER ME, HOFFMAN SW, et al. Serum progesterone levels correlate with decreased cerebral edema after traumatic brain injury in male rats[J]. *J Neurotrauma*, 2001, 18(9):901-909.
- [21] 王冬梅,常杰,白云贤,等.急性颅脑损伤血清性激素水平变化与预后的研究[J].中华神经外科杂志,2014,30(7):715-717.

(收稿日期:2018-07-20 修回日期:2018-11-21)

(编辑:陈宏)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅