

轻度颅脑爆震伤与血脑屏障关系的研究进展

戴晶 刘学磊 金红旭

爆震伤是由冲击波击中人体释放出能量而造成的一种闭合性损伤,常有外轻内重,进展隐匿等特点。目前,多项研究指出,爆震伤(特别是轻度爆震伤)似乎与血脑屏障(blood brain barrier, BBB)的损伤有关^[1-4]。由爆震伤导致的生化及生理功能的改变将导致血脑屏障功能障碍及相关炎症反应的发生,引起血管内皮细胞及神经细胞的凋亡,最终发展成慢性创伤性脑病(chronic traumatic encephalopathy, CTE)和(或)多种神经病变^[5]。本文简要阐述轻度爆震伤致脑损伤时血脑屏障的病理生理变化、机制以及相应的治疗措施。

1 血脑屏障的结构与功能

BBB 主要包括两部分:由脑毛细血管壁与神经胶质细胞所构成的血浆与脑细胞之间的屏障以及由脉丛所构成的血浆和脑脊液之间的屏障。这些屏障能够阻止大多数化合物直接入脑并由此维持脑内稳态^[6]。在哺乳动物中, BBB 主要由脑的连续毛细血管内皮及其细胞间的紧密连接结构(tight junction, TJ)、完整的基膜、周细胞以及星形胶质细胞终足围成的神经胶质膜构成。

相对于躯体其他部位而言,作为 BBB 基础的脑部毛细血管内皮细胞,缺少一般血管内皮细胞所具有的“孔隙”,或者这些“孔隙”既少且小。同时内皮细胞层叠覆盖,使得物质的转运率低下。当然,从另一方面来说,它们具有更广泛的紧密连接,这种紧密连接包括基底膜以及基底膜之外星形细胞终足的包裹。BBB 的此种结构将阻止大多数血源性物质从通道流入到脑内^[7]。

就解剖而言, TJ 结构是由跨膜蛋白如封闭蛋白、闭合蛋白(claudins)和连接黏附分子等组成,

是 BBB 最重要的结构之一,所有这些蛋白都被包含有紧密连接蛋白以及闭合蛋白的细胞蛋白复合物固定在内皮细胞中^[8]。其主要作用是限制亲水性的分子跨越 BBB;而与此同时,具有脂溶性的小分子物质如 O₂、CO₂ 等则能够通过自由扩散的形式由高浓度侧向低浓度侧转运,从而保证脑组织的血氧灌注。研究发现 BBB 还有通过特定的离子通道进行物质转运,以维持突触信号功能处于最佳状态;保持中枢和外周神经递质池彼此分离,从而防止大分子进入大脑和屏蔽血液循环中的神经毒素进入中枢神经系统等功能^[7]。

除 BBB 的 TJ 结构之外,周细胞也在其中发挥重要的作用。它们对于血管的生成,结构完整性和内皮细胞的分化以及紧密连接的构成十分重要(如微脉管周细胞)^[9]。此外,周细胞也被认为与脑血管内皮细胞具有独特的协作功能,通过对细胞因子、趋化因子、一氧化氮、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)等的分泌,并经其特有的收缩机制,对脑毛细血管的通透性做出调节^[10]。

血管周围星形细胞终足包裹了脑血管的近腔侧。它们的膜内颗粒呈正交排列,具有高度分化和极化结构,由此组成了大量的水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP-4)^[6]。这对颅脑水肿的形成具有重大的影响。故对于 TJ 结构的组成和维持,星形细胞终足是必须的^[6]。当 BBB 的一个结构组成发生故障时,屏障将发生分解并导致严重的后果,脑水肿、神经细胞的病理性改变也就随之而来。

2 爆震伤的致伤机制

目前,多项研究已经表明,爆炸所产生的能量在极短时间内的突然释放将使周围气体迅速压缩,并以脉冲形式沿介质扩散,压力较高的脉冲部分将比低压部分更快到达目标物体,这导致随后波组的重叠以及压力峰值的出现^[2,11]。

在爆震波导致的原发性脑损伤中,已有数种机制被提出。其中有三项假说受到了广泛的关注:直接颅脑传递假说、头部加速度假说以及胸腔假说^[12]。

直接颅脑传递假说认为爆震波能迅速通过颅骨,直接损伤脑组织;而基于钝器伤致脑损伤的生理基础,头部加速度假说认为,颅脑在水平位移动或旋转过程中产生的加速度是其损伤的主要原因。

以上两者机制的作用几乎是显而易见的,无论是从严格的实验角度还是完善的理论支持方面,都能给出大量的证据。更应值得注意的在于第三种,胸腔机制。这项假说认为颅脑爆震伤的主要致伤原因并不是来自爆震波对头部的直接接触,而是通过胸腔收集更大量的爆震波后进行介导传递,或各压力波之间相互组合后,作用于胸腔(或躯干)内部的大血管以及迷走神经而引起颅内血容量的激增或血压的急剧变化,从而导致 BBB 的损伤并进一步诱发颅内病变^[13]。在 Courtney 等^[12]对爆震伤致伤机制的一篇综述中,记载了这样一项研究:科研人员对 33 具死于胸部单一弹药穿透伤的尸体进行了尸检,发现所有尸体的大脑毛细血管都受到了不同程度的损伤,在排除了其他外伤因素(包括陈旧性损伤)后,其结果被归因为子弹带来的冲击波对胸部大血管的压缩所造成的颅内血压的突然改变。

当然,这并不是说只有胸腔机制会引起 BBB 的损伤。事实上,动物实验研究表明,不论是爆震波直接作用于脑或是间接通过心血管系统发生能量转移,其对 BBB 的损伤都是毋庸置疑的,例如,在 Goldstein 等^[13]的研究中,对低压爆炸伤后 4~10 个月的小鼠脑组织进行电镜下的观察,结果显示小鼠海马区及基底节的 BBB 明显受损。此外, Yeoh 等^[2]在小鼠的颅脑限定性爆炸试验中也观察到了 BBB 的损伤。而由于 BBB 的破坏及功能障碍,又进一步引起了脑组织的病理生理改变。

3 轻度脑爆震伤后血脑屏障的病理生理改变

爆震伤后, BBB 的调节及控制发生障碍,从而引起其功能受损,这种损伤从轻微、暂时的 TJ 结构开放,到 BBB 的结构崩解破坏,根据受伤程度的不同,其改变也不一样。

在一项研究中^[14],科研人员记录下了爆震伤发生后 1, 6, 24 和 48 h 的颅内血管周围生化反应

的动态曲线,以研究脑血管损伤的潜在因素。根据实验数据,他们发现,即使在受到低强度爆震伤后的短时间内(1~24 h),脑血管周围也将发生大量的氧化应激反应从而对毛细血管造成直接的损伤。同时,氧化应激反应也激活了数种基质金属蛋白酶(如 MMP-2, MMP-3, MMP-9)。这类酶能够降解 TJ 结构与基底膜蛋白,从而破坏 BBB。在此之后, BBB 中与星形细胞终足相关联的水通道蛋白-4(AQP-4)的表达上调,在血管周围区域以及皮层组织内造成细胞毒性脑水肿;巨噬细胞开始发生黏附和浸润、S-100 β 蛋白分别在微血管周围和血浆中显示出更高的水平(爆震 6 h 后)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)升高(爆震 6 h 后升高,持续 24 h);大量表达 caspase-3(含半胱氨酸的天冬氨酸水解酶-3)的内皮细胞以及部分内皮细胞的 TUNEL 染色也显示其正在经历凋亡。而这些结果均表明,爆震波最初将引起氧化和硝化损害,随后导致 BBB 破坏和脑血管炎症的发生。

另外,采用 129 kPa 强度爆震波的另一项小鼠模型研究表明^[15],爆震 4 h 后即可在大脑中检测到活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)水平的提高,这个过程将一直持续到伤后 2 周。这项研究还发现在爆震 4 h 后,大量炎症因子编码基因(如干扰素 γ 和单核细胞趋化蛋白-1 等)的表达也得到了增强。而通过对多个炎症相关的基因(包括 TNF 家族有关的基因,白细胞介素、白细胞介素受体等)的研究发现,其甚至在 RNA 水平上就已经发生了改变。

综上所述,当受到低强度爆震伤后,氧化应激和 MMP 将首先损伤脑毛细血管,然后进一步导致细胞毒性水肿与内皮细胞的凋亡与破坏,并引起炎症细胞及炎症因子的浸润,最终演化成 BBB 的功能障碍。Goldstein 等^[16]使用小鼠模型对其爆震伤早期反应的研究表明,特定的神经变性将首先在血管周围发生,也间接地支持了上述结论。

4 轻度颅脑爆震伤后的治疗措施

与高强度爆震伤相比,低强度的爆炸可能不会引起伤者 BBB 的急性损伤。虽然并不明确,但多项研究^[5,17-18]均趋向于颅脑爆震伤将造成一系列长期的神经或精神上的慢性改变——轻度脑爆震伤后尤其常见。在接触爆震波后的几个月甚至几年后,

患者有可能出现多种神经系统症状。包括头痛、畏光、认知或记忆障碍、焦虑、创伤后应激障碍 (posttraumatic stress disorder, PTSD) 及外伤后癫痫等^[5]。此外,有轻度创伤性脑损伤的患者似乎更易表现为精神紧张或抑郁症,并显示出较高酒精滥用和(或)药物滥用倾向^[17-18]。

近年来,随着颅脑爆震伤发生几率的升高,其后续治疗也越发引起诸多学者的关注。例如西方医学界对爆震伤后慢性疾病及认知、记忆缺失的康复治疗,我国学者对于中草药在此方面的研究等,虽然倾向性略有不同,但都对爆震伤后的临床治疗做出了重要的指导与提示。

4.1 氧化应激反应的干预

如前所述,轻度脑爆震伤后首先将出现氧化或硝化反应。在大脑中,随着爆震压力的增强以及在爆震波下暴露时间的延长,ROS的水平也在不断升高^[19];与此同时,脑组织中NO的浓度及诱导性一氧化氮合酶(iNOS)的活性在伤后2h均达到最高值,并在24h后仍显著高于对照组^[20]。而ROS诱导的氧化应激会导致细胞膜、蛋白质和DNA损伤,可以触发退行性病变,包括炎症和神经元细胞死亡的级联^[19]。此外,ROS也可引起BBB的破坏^[6],这可能会引发一系列的二次损伤^[21]。而NO作为神经递质,具有调节脑血管张力,抑制血小板聚集的作用,同时过量的NO还具有神经毒性作用,而且作为一种自由基,还原性NO还能与其他的自由基结合,产生毒性更强的新自由基^[20]。

对ROS而言,已有研究证明搭载过氧化物酶的可降解纳米颗粒能够有效保护BBB和预防神经元损伤,在脑卒中大鼠大脑动脉闭塞模型中的研究结果显示,治疗组比未治疗组产生了更好的神经恢复效果^[22]。而另一方面,目前对多种中草药的研究均证明其对于NO等均有较好的疗效,如马原等^[20]对大黄素的研究指出,大鼠颅脑爆震伤后10min予大黄素制剂,其各相应时点NO含量及iNOS活性均明显下降,虽然其机制并不明确,但可能是出于大黄素对iNOS活性的抑制而导致NO生成的减少。

4.2 基质金属蛋白酶的活性抑制

另外,有研究发现,在MMP降解BBB基底膜及TJ结构蛋白的过程中,MMP-9起主要作用。其通过降解细胞外基质引起BBB通透性增加,从而

进一步导致脑水肿的发生^[23]。

在已有的研究中^[24],通过对90只成年大鼠模型进行对比试验,发现对远端肢体缺血情况的预处理,能够有效减轻脑水肿和血脑屏障的损伤,减少颅内梗死的面积,甚至对神经功能的缺损也有改善作用。此外,通过应用组织纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, tPA),也能减轻MMP引起的继发反应^[23]。Kimura-Ohba和Yang^[25]研究认为,对于MMP系列金属蛋白酶所引起的相关脑血管疾病,在目前的科研水平上,应该着力于发现其识别底物,以更精确的靶向药物进行治疗。虽然研究时间尚短,其临床应用仍需进一步探索,但这无疑为该类药物提供了一个新的思路。

4.3 水通道蛋白-4的抑制

由于爆炸冲击波的作用使BBB发生破坏,细胞外间隙的含水量明显增加。AQP-4表达增高可能是血管源性脑水肿的继发反应,增加的AQP-4以促进细胞外间隙的液体流向细胞内,从而促进了损伤中心区域细胞毒性脑水肿的发生^[26]。而在大鼠模型的研究^[27]中发现,利多卡因对AQP-4具有抑制作用。但同时,多个时间点的对照实验发现利多卡因在爆震伤早期能够明显减少神经细胞因AQP-4上调造成的损伤,而12h之后其效果并不显著^[24]。在Lopez等^[28]的研究中,发现促生长激素肽(ghrelin)也能通过抑制AQP-4而减轻脑水肿。除此之外,多种中医药学方面(如大黄酚)的研究^[29]也对AQP-4的抑制显示出了一定的提示与指导作用。

4.4 高压氧疗

另一方面,大量回顾性研究提示,高压氧治疗颅脑爆震伤取得了一定的临床效果,这可能与爆震伤后BBB损伤以及血氧供应不足有一定的关系。兔颅脑爆震伤实验的研究^[30]提示,高压氧治疗能够有效降低NAA/Cho+Cr的均值(乙酰天门冬氨酸/胆碱+肌酸,多存在于神经元内,被视为神经元的内标志物,该值下降反映了神经元的丢失或机能受损),可能由于对伤后缺氧现状的即刻改善,此效果在1d内最为显著,并在7d仍有效。同时,运用磁共振弥散加权成像(DWI)观察高压氧治疗过程中脑水肿的变化趋势以及磁共振弥散加权成像表现观弥散系数值(ADC)的变化可知,早期高压氧治疗可以使ADC值升高,即通过改善细胞膜肌细胞器缺氧状态等发挥神经保护的作用。在3~

5 d 左右, 高压氧可以提高血氧弥散, 减轻脑水肿, 在 7 d 后, 高压氧仍然有效, 但此时可能更多的是通过抑制细胞凋亡, 促进神经细胞修复等途径^[30]。

5 总结与展望

在受到爆震伤后, BBB 会发生一系列的病理生理变化, 在较高强度爆震波下, 颅内血管将发生急性损伤, 直接破坏 BBB 并导致脑内广泛的炎症; 而较低强度的爆震波则会引起氧化应激水平的提高, MMP 的生成及血管周围炎症的发生, 并引起脑组织进一步的改变。而根据较长时间尺度的行为学研究, 由此造成的轻度脑损伤有可能会引起患者神经退行性病变如认知功能障碍和 (或) 抑郁等精神症状^[5]。

在以上的讨论中, 笔者叙述了许多关于颅脑爆震伤的研究进展, 但实际上, 由于各自研究的独立性以及实验的复杂性等原因, 各项结论均是单独列出且缺少各方案之间相互作用的研究。例如在致伤机制方面, 可以肯定的是各机制都对颅脑创伤有所影响, 但其各自所造成的影响程度并不明确; 而在治疗方面, 高压氧的应用是否造成氧化应激反应的增强, 搭载过氧化物酶的纳米颗粒是否会提前被其他药物所降解等, 这些仍需要进行进一步研究。

参考文献

- [1] Hue CD, Cao S, Dale Bass CR, et al. Repeated primary blast injury causes delayed recovery, but not additive disruption, in an in vitro blood-brain barrier model [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31 (10): 951-960. DOI: 10.1089/neu.2013.3149.
- [2] Yeoh S, Bell ED, Monson KL. Distribution of blood-brain barrier disruption in primary blast injury [J]. *Ann Biomed Eng*, 2013, 41 (10): 2206-2214. DOI: 10.1007/s10439-013-0805-7.
- [3] Hue CD, Cao S, Haider SF, et al. Blood-brain barrier dysfunction after primary blast injury in vitro [J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30 (19): 1652-1663. DOI: 10.1089/neu.2012.2773.
- [4] Hue CD, Cho FS, Cao S, et al. Time course and size of blood-brain barrier opening in a mouse model of blast-induced traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33 (13): 1202-1211. DOI: 10.1089/neu.2015.4067.
- [5] Shetty AK, Mishra V, Kodali M, et al. Blood brain barrier dysfunction and delayed neurological deficits in mild traumatic brain injury induced by blast shock waves [J]. *Front Cell Neurosci*, 2014, 8: 404. DOI: 10.3389/fncel.2014.00232.
- [6] Obermeier B, Daneman R, Ransohoff RM. Development, maintenance and disruption of the blood-brain barrier [J]. *Nat Med*, 2013, 19 (12): 1584-1596. DOI: 10.1038/nm.3407.
- [7] Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, et al. Structure and function of the blood-brain barrier [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 37 (1): 13-25. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
- [8] Engelhardt B, Sorokin L. The blood-brain and the blood-cerebrospinal fluid barriers: function and dysfunction [J]. *Semin Immunopathol*, 2009, 31 (4): 497-511. DOI: 10.1007/s00281-009-0177-0.
- [9] Bandopadhyay R, Orte C, Lawrenson JG, et al. Contractile proteins in pericytes at the blood-brain and blood-retinal barriers [J]. *J Neurocytol*, 2001, 30 (1): 35-44. DOI: 10.1023/A:1011965307612.
- [10] Hurtado-Alvarado G, Cabañas-Morales AM, Gómez-González B. Pericytes: brain-immune interface modulators [J]. *Front Integr Neurosci*, 2014, 7: 80. DOI: 10.3389/fnint.2013.00080.
- [11] Courtney AC, Andrusiv LP, Courtney MW. A test of the acoustic impedance model of blast wave transmission [J]. *Intellig Transp Syst J*, 2013, 16 (3): 1.
- [12] Courtney A, Courtney M. The complexity of biomechanics causing primary blast-induced traumatic brain injury: a review of potential mechanisms [J]. *Front Neurol*, 2015, 6: 221. DOI: 10.3389/fneur.2015.00221.
- [13] Goldstein LE, Fisher AM, Tagge CA, et al. Chronic traumatic encephalopathy (CTE) in blast-exposed US military veterans and a new blast neurotrauma mouse model [J]. *Alzheimers & Dementia*, 2012, 8 (4Suppl): P212-213 DOI: 10.1016/j.jalz.2012.05.592.
- [14] Abdul-Muneer PM, Schuetz H, Wang F, et al. Induction of oxidative and nitrosative damage leads to cerebrovascular inflammation in an animal model of mild traumatic brain injury induced by primary blast [J]. *Free Rad Biol Med*, 2013, 60 (10): 282-291. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.02.029.
- [15] Cho HJ, Sajja VS, Vandevord PJ, et al. Blast induces oxidative stress, inflammation, neuronal loss and subsequent short-term memory impairment in rats [J]. *Neuroscience*, 2013, 253 (17): 9-20. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.08.037.
- [16] Goldstein N, Goldstein R, Terterov D, et al. Blood-brain barrier unlocked [J]. *Biochemistry*, 2012, 77 (5): 419-424. DOI: 10.1134/s0062979.1205001x.
- [17] Wilk JE, Bliese PD, Kim PY, et al. Relationship of combat experiences to alcohol misuse among U. S. soldiers returning from the Iraq war [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2010, 108 (1/2): 115-121. DOI: 10.1016/j.drugaldep.2009.12.003.
- [18] MacDonald CL, Johnson AM, Nelson EC, et al. Functional status after blast-plus-impact complex concussive traumatic brain injury in evacuated United States military personnel [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31 (10): 889-898. DOI: 10.1089/neu.2013.3173.
- [19] Kabu S, Jaffer H, Petro M, et al. Blast-associated shock waves result in increased brain vascular leakage and elevated ROS levels in a rat model of traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2015,

- 10 (5): e0127971. DOI: 10.1371/journal.pone.0127971.
- [20] 马原, 顾建文, 程敬民, 等. 大黄素对大鼠颅脑爆炸伤的影响及保护作用 [J]. 中华创伤杂志, 2009, 25 (9): 803-806. DOI: 10.3060/cma.j.issn.1001-8050.2009.09.256.
- [21] Chen Y, Huang W. Non-impact, blast-induced mild TBI and PTSD: Concepts and caveats [J]. Brain Inj, 2011, 25 (7/8): 641-650. DOI: 10.3109/02699052.2011.580313.
- [22] Reddy MK, Labhasetwar V. Nanoparticle-mediated delivery of superoxide dismutase to the brain: an effective strategy to reduce ischemia-reperfusion injury [J]. FASEB J, 2009, 23 (5): 1384-1395. DOI: 10.1096/fj.08-116947.
- [23] Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke [J]. Front Cell Neurosci, 2016, 10: 56. DOI: 10.3389/fncel.2016.00056.
- [24] Ren C, Li N, Wang B, et al. Limb ischemic preconditioning attenuates blood-brain barrier disruption by inhibiting activity of MMP-9 and occludin degradation after focal cerebral ischemia [J]. Aging Dis, 2015, 6 (6): 406-417. DOI: 10.14336/AD.2015.0812.
- [25] Kimura-Ohba S, Yang Y. Oxidative DNA Damage mediated by intranuclear MMP activity is associated with neuronal apoptosis in ischemic stroke [J]. Oxid Med Cell Longev, 2016, 2016: 6927328. DOI: 10.1155/2016/6927328.
- [26] 楚燕飞, 李兵仓, 陈菁, 等. 大鼠颅脑爆炸伤后水通道蛋白 4 的表达变化 [J]. 中华创伤杂志, 2006, 22 (5): 377-381. DOI: 10.3760/j.issn.1001-8050.2006.05.016.
- [27] Lescot T, Fulla-Oller L, Palmier B, et al. Effect of acute poly (ADP-ribose) polymerase inhibition by 3-AB on blood-brain barrier permeability and edema formation after focal traumatic brain injury in rats [J]. J Neurotrauma, 2010, 27 (6): 1069-1079. DOI: 10.1089/neu.2009.1188.
- [28] Lopez NE, Krzyzaniak MJ, Blow C, et al. Ghrelin prevents disruption of the blood-brain barrier after traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2012, 29 (2): 385-393. DOI: 10.1089/neu.2011.2053.
- [29] 赵薇, 王树, 李方江. 大黄酚对小鼠脑缺血/再灌注脑组织抗氧化应激和 AQP-4 的影响 [J]. 中国药理学通报, 2015, 31 (10): 1477-1478. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2015.10.030.
- [30] 杨艳艳, 刘家传, 张永明, 等. MRS 联合 DWI 观察实验性兔颅脑爆炸伤后高压氧的治疗作用 [J]. 中华神经医学杂志, 2011, 10 (1): 33-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2011.01.008.

(收稿日期: 2016-11-30)

(本文编辑: 郑辛甜)

读者 · 作者 · 编者

《中华急诊医学杂志》关于“网络非法组稿”、“快速发表”、“网上投稿”的严正申明

近日许多专家、作者收到所谓本刊工作人员 (某某编辑) 的电邮, 声称可提供快速发表通道。

本刊在此严正声明如下:

(1) 本刊编辑人员如下: 沈惠云、张斯龙、邵菊芳、何小军、郑辛甜, 没有所谓的外联编辑;

(2) 本刊不接受电子邮件投稿。所有论文通过中华急诊网 (www.cem.org.cn) 在线提交;

(3) 所有投稿论文编辑部只收取专家审稿费 (50 元), 只有决定正式录用的稿件, 本刊才会根据中国科协关于版面费的规定收取相应的费用;

(4) 本刊所有的稿件处理流程, 严格按照中华医学会的相关规定执行“三审五定”程序, 只对国家自然科学基金等重大项目成果开辟“快速通道”;

(5) 不法分子利用互联网进行诈骗的形式多样, 希望广大作者提高警惕并依法维护自身利益。

这些年, 《中华急诊医学杂志》在大家的帮助下进步很快, 我们感谢广大专家、作者、读者的关心、爱护, 我们亦将勤恳、踏实工作, 也欢迎大家的监督、帮助。

《中华急诊医学杂志》编辑部