

- [16] LIU Y M, LI B B, ZHANG Y Y, et al. Clinical and molecular characteristics of emerging hypervirulent klebsiella pneumoniae bloodstream infections in Mainland China [J]. Antimicrob Agen Chem, 2014, 58(9): 5379-5385.
- [17] TAN T Y, ONG M, CHENG Y, et al. Hypermucoviscosity, rmpA, and aerobactin are associated with community-acquired Klebsiella pneumoniae bacteremic isolates causing liver abscess in Singapore [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2019, 52(1): 30-34.
- [18] 邱世洁, 余广超, 温旺荣. 高毒力肺炎克雷伯菌的研究进展 [J]. 国外医药 (抗菌药物分册), 2018, 39(2): 129-134.
- [19] 李桂立. 临沂地区高毒力肺炎克雷伯菌的分子特征分析 [J]. 山东医学高等专科学校学报, 2018, 40(3): 199-201.
- [20] CHENG H Y, CHEN Y S, WU C Y, et al. RmpA regulation of capsular polysaccharide biosynthesis in Klebsiella pneumoniae CG43 [J]. J Bacteriol, 2010, 192(12): 3144-3158.
- [21] 魏丹丹, 李喜红, 王莲慧, 等. 血液分离高黏液表型肺炎克雷伯菌的毒力基因检测及生物膜形成测定 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(5): 622-626.
- [22] FOLLADOR R, HEINZ E, WYRES K L, et al. The diversity of Klebsiella pneumoniae surface polysaccharides. [J]. Microb Genom, 2016, 2(8): e000073.
- [23] 孙运芳, 沈定霞. 高毒力肺炎克雷伯菌的实验室检测标志 [J]. 临床检验杂志, 2016, 34(9): 677-678.
- [24] 周薇, 黄文芳. 高毒力肺炎克雷伯菌的研究进展 [J]. 中国感染与化疗杂志, 2016, 16(6): 800-803.
- [25] GUO Y, WANG S, ZHAN L, et al. Microbiological and clinical characteristics of hypermucoviscous klebsiella pneumoniae isolates associated with invasive infections in China [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2017, 7: 24.

(收稿日期: 2019-09-23 修回日期: 2020-01-12)

• 综 述 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2020. 09. 048

脑震荡诊断研究新进展^{*}

杨以平, 曹冠柏, 黎勇夫 综述, 夏祖伟[△] 审校
重庆市九龙坡区人民医院创伤外科, 重庆 400051

关键词: 脑震荡; 评估工具; 新进展; 生物标志物

中图法分类号: R651

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)09-1301-04

脑震荡属于轻度脑损伤的一种, 运动是造成脑震荡的常见原因, 在美国每年由于运动和娱乐活动导致脑震荡者有 1 600 万至 3 800 万人, 并且这还是在 50% 的脑震荡没有被报道的情况下统计的数据^[1]。大多数脑震荡患者能完全康复, 但高达 30% 的脑震荡患者可能会出现长期躯体症状、认知和情绪问题, 包括头痛、头晕、记忆障碍、情绪障碍等^[2]。

反复发生的脑震荡是慢性创伤性脑病的高危因素。作为运动员, 可能不想退出运动事业, 报告受伤的意愿可能会降低, 因此, 有足够的诊断工具来准确地确定是否有脑震荡发生尤其重要。目前没有普遍认同的脑震荡定义^[3]。大多数脑震荡定义的元素包含在《运动团体脑震荡 2012 共识》中^[4], 此定义如下: (1) 导致神经系统症状, 包括或者不包括意识丧失。(2) 症状快速出现, 持续时间短, 随后消失; 可能表现为短暂的平衡、协调丧失, 记忆/认知、力量或者灵敏度下降。(3) 可能会导致神经生理学改变, 但是急性临床症状仅表现为神经功能改变, 一般不会造成结构改变。(4) 临床和认知特征通常遵循一个连续的过程。(5) 神经影像学检查显示脑结构正常。但是此定

义还存在争议, 例如脑震荡是否会造成长久影响, 脑震荡是否需要与其他疾病鉴别。本文就脑震荡诊断研究新进展进行综述如下。

1 脑震荡病理生理学

脑震荡的症状可归因于大脑损伤后发生的病理生理变化。病理生理学研究资料主要来自动物模型, 利用侵入性监测对严重脑损伤动物模型的病理变化和功能进行观察, 包括对神经递质的释放、大脑血流的改变、线粒体功能障碍和自由基形成的研究。生物机械应力可以导致神经元细胞膜破裂与轴突拉伸, 导致离子和神经递质在受干扰的膜上不加选择地运动。谷氨酸从突触前末端释放, 并激活 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体, 进一步加重这些离子移动。钾离子在细胞外释放, 以及钠/钾 ATP 依赖泵试图重新建立离子与能量储存消耗平衡引起细胞外钾离子增加, 导致神经元进一步去极化, 钙在细胞内积聚, 最终引起线粒体钙超载, 线粒体功能障碍和氧化应激^[5]。

除了发生离子和神经递质失调外, 大脑葡萄糖代谢的变化也在动物和人类脑震荡的研究中被发现。当轻度脑损伤发生后, 最初葡萄糖摄取快速增加, 随

* 基金项目: 重庆市医学科研计划项目(2016MSXM138)。

[△] 通信作者, E-mail: 250982470@qq.com。

后存在长期的葡萄糖代谢抑制,并且与损伤严重程度和持续时间呈比例,这种葡萄糖代谢抑制可能有多种原因,包括脑血流量减少、需求减少及葡萄糖转运蛋白功能受损等。

脑细胞损伤后自由基产生增加,导致氧化损伤^[6],这种自由基的产生可能是细胞内钙积累的结果,细胞内钙和活性钙的结合导致线粒体功能紊乱,能量产生减少,细胞随后进入代谢受损能量危机,可能会持续 7~10 d,并且可能会引起脑血流量改变。

磁共振波谱分析技术(MRS)进一步加深了人们对脑震荡后代谢变化的认识。N-乙酰天冬氨酸(NAA)在脑震荡后减少可能代表神经元和/或线粒体功能障碍,然而,其确切功能还不完全清楚。MRS 研究表明,NAA 减少可以在 30 d 后恢复,然而,NAA 降低的时间范围从损伤后几天、几个月到几年^[7]。在反复脑震荡后,NAA 减少幅度更大,持续时间更长。

另外,脑震荡的病理生理学机制还包括细胞支架破坏、轴突功能障碍、神经传递改变等,可能每一个病理过程都会跟一个独立的症候群相关^[8]。

2 脑震荡评估工具

由于缺乏客观依据,脑震荡的诊断非常困难。通常根据病史、症状、临床评估和辅助检查作出诊断。

2.1 运动相关性脑震荡评价工具-第三版(SCAT3) 第四届运动相关脑震荡会议制定了 SCAT3,是诊断运动相关性脑震荡最常用的辅助评估手段,含 8 个章节、多个评估方式,包括自述症状和体格检查,内容涉及认知、记忆等。

MADDOCKS 测试是 SCAT3 的一个组成部分,旨在快速评估注意力和记忆力,在本测试的开发前,确定脑震荡严重程度依赖于意识丧失和创伤后失忆症时间的长短。MADDOCKS 提出传统的定向问题足以诊断运动相关脑震荡,并建议以游戏为导向的问题形式对患者进行测试。

SCAT3 只适用于医务人员对年龄大于 13 岁的运动员进行运动相关性脑震荡评估,评估需要花费 8~10 min。但由于 SCAT3 还没有经过验证,SCAT3 正常并不能排除脑震荡。

2.2 脑震荡症状量表(PCSS) PCSS 的制定基于脑震荡后患者的症状可能不同这一理论,其评估依靠患者自我报告,并进行评分。但依靠该量表做出准确的量化评分比较困难,因为某些脑震荡症状通常在受伤后的第一周内缓解^[9],PCSS 可用于比较伤前和伤后症状,以及监测整个恢复过程中的症状^[10]。该量表在急性期及恢复期评估患者症状改善情况是可靠和有效的。

2.3 脑震荡标准化评估(SAC) SAC 是在受伤后立即使用的运动相关脑震荡评估量表,在脑震荡发生后 48 h 内灵敏度较高。SAC 对识别脑震荡后的认知问题的灵敏度(80%~94%)和特异度(76%~91%)均

较高。研究表明,SAC 是一种有用的脑震荡筛查工具,可用于检测与脑震荡相关的认知障碍和症状,并有助于预测脑震荡后持续性症状^[11]。

2.4 平衡力评分系统(BESS) BESS 内容包括各种标准化姿势保持 20 s,通过记录出现问题的次数(站立不稳、睁眼、手从臀部移走等)评分。BESS 诊断脑震荡具有良好的特异度(91%),但灵敏度(34%~64%)一般^[12]。但 LUOTOT 等^[11]在一个成人样本研究中发现脑震荡患者的 BESS 评分与对照者相比,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 综合感觉测试(SOT) SOT 利用力板测量多种条件下感官的稳定性和摇摆度,每项试验的综合评分代表整体姿势的稳定性。

2.6 King-Devick 眼动测试 King-Devick 眼动测试作为一种检测运动相关脑震荡的辅助工具,以卡片或者平板电脑测试,只需花费 2~3 min。GALETTA 等^[13]在对专业冰球运动员的测试中发现,King-Devick 分数与赛前 SAC 的即时记忆分数较低相关,他们提出这可能是由于额叶背外侧皮质区域具有控制眼球运动和工作记忆的特别功能。尽管以上研究发现 King-Devick 与 SAC 相关,但无有效的证实该结论的纵向评估研究。

2.7 神经心理学测试 神经心理学测试可以分为纸笔测试和计算机测试。纸笔测试需要专业的神经心理学家在一个安静的测试环境,用大量的时间对患者进行测试。计算机测试通常很简单,并且可用于后续跟踪。这些测试旨在识别患者受伤后经常发生的认知障碍,并且能够识别那些没有自觉症状的患者^[14]。

2.8 影像学检查 (1)CT,目前关于 CT 扫描用来评估运动性脑震荡的文献报道很少;JAGODA 等^[15]建议对脑震荡成人患者,如果有意识丧失或创伤后失忆症、头痛、呕吐、短期记忆障碍、创伤后癫痫,格拉斯哥昏迷评分(GCS) <15 分,局灶性神经功能缺损,凝血障碍或年龄 >60 岁应行头颅 CT 扫描,以排除更严重的创伤。(2)磁共振成像(MRI),MRI 对发现颅内小病灶比 CT 扫描更敏感。(3)弥散张量成像(DTI),DTI 运用 4 种类型的分析方法,包括大脑白质束的完整性-体素分析、兴趣区域分析、直方图分析和纤维束成像。利用 DTI 诊断或者评估脑震荡患者疾病进展目前没有达成共识,但是目前已有研究表明脑震荡患者和对照者 DTI 参数之间有差异^[16]。YUH 等^[17]发现脑震荡患者 DTI 至少有一个轻微降低的非均质性兴趣区域,可以较好预测损伤后 3~6 个月的预后。(4)功能磁共振成像(fMRI),fMRI 包括任务态 fMRI 和静息态 fMRI 两种类型,主要原理依据血氧水平依赖效应。特殊的 MRI 序列可以监测到神经活动后血氧水平的升高。任务态 fMRI 和静息态 fMRI 均表明脑震荡患者与对照者之间存在明显差异(尤其是在额叶功能紊乱时),但是若要广泛用于个体诊断,需要进

一步完善单一时间点和纵向时间研究^[16]。

2.9 定量脑电图 定量脑电图是研究脑震荡的另一辅助检查,可评估脑震荡后的脑活动、皮质活动模式和神经网络,与基线水平做对比。

2.10 生物标志物 生物标志物可以跟踪脑震荡后发生的病理生理变化过程,是特定的客观评价指标。生物标志物可通过体液,如脑脊液和血液测定。目前用于脑震荡研究的生物标志物主要包括:(1)神经元特异性烯醇化酶(NSE),许多研究认为血清 NSE 可以作为脑震荡的潜在生物标志物,但一项与体育运动相关的脑震荡研究,得到了令人失望的结果,与赛季前水平相比,血清 NSE 水平在运动造成的颅脑损伤发生后数小时至数天内没有增加^[18]。总之,血清 NSE 作为诊断脑震荡的血液生物标志物似乎并不足够敏感。(2)泛素 C 末端水解酶-L1(UCH-L1),有许多研究将血清 UCH-L1 作为脑震荡的生物标志物,但研究结论并不一致^[19-20]。DIAZ-ARRASTIA 等^[20]报道,伤后 24 h 内血清 UCH-L1 水平可区分脑震荡患者和无脑损伤患者。(3)S100B 蛋白,NESELIUS 等^[21]报道,业余拳击手在一场比赛后脑脊液 S100B 蛋白水平略有升高,但这一变化不如轴突损伤标记物 Tau 蛋白明显。HEIDARI 等^[22]报道,血清 S100B 蛋白水平可能具有预测创伤性脑损伤引起的脑震荡功能,创伤性脑损伤后 6 个月内的血清 S100B 蛋白水平可作为脑震荡的独立预测因子。(4)Tau 蛋白,SHAHIM 等^[18]在对专业冰球运动员的脑震荡研究中发现,伤后 1 h,血浆总 Tau 蛋白水平与赛前相比有所增加,且发现根据血浆总 Tau 蛋白水平预计返回赛场时间(即将运动员没有症状作为适合复赛的临床依据)精确度高。BOGOSLOVSKY 等^[23]在对 34 例不同程度创伤性脑损伤患者的研究中,发现伤后 23 h 内血浆 Tau 蛋白水平能高精度区分脑震荡患者与对照者。(5)胶质纤维酸性蛋白(GFAP),BOGOSLOVSKY 等^[23]对 34 例不同程度的创伤性脑损伤患者进行的研究显示,伤后第 1 天的血浆 GFAP 水平对鉴别脑震荡患者与对照者准确性很高。ÇEVIK 等^[24]对 24 例 CT 扫描阴性的脑震荡患者与 24 例 CT 扫描阳性(颅内出血或挫伤)的轻型创伤性脑损伤患者的血清 GFAP 水平进行研究,发现两组患者血清 GFAP 水平分别为 0.36 ng/mL 和 0.59 ng/mL,当截断值为 0.23 ng/mL 时,血清 GFAP 水平能区分脑震荡与 CT 扫描阳性的轻型创伤性脑损伤患者,其灵敏度为 75.0%,特异度为 62.5%。(6)基质金属蛋白酶(MMP)-9,莫云芳等^[25]报道,脑震荡患者血浆 MMP-9 水平明显升高,以血浆 MMP-9 水平为 41 ng/mL 作为临界值,其受试者工作特征(ROC)曲线下面积为 0.836,鉴别脑震荡与非脑震荡的灵敏度和特异度分别为 68.3%和 87.9%。(7)脑型肌酸激酶同工酶(CKBB),KILIAN-SKI 等^[26]报道,CKBB 是诊断职业拳击手脑震荡敏感

的生物标志物,在比赛后 30 min,脑震荡职业拳击手血浆 CKBB 水平明显升高,并与头部打击次数和症状评分相关。ROC 曲线分析得出,CKBB 诊断脑震荡的灵敏度为 77.8%,特异度为 82.4%,ROC 曲线下面积为 0.90,血浆 CKBB 可以作为检测脑震荡发生的有效指标。SHARMA 等^[27]报道,CKBB 结合 MMP-2、C 反应蛋白、心型脂肪酸结合蛋白、巨噬细胞集落刺激因子和丙二醛化低密度脂蛋白,可以准确区分脑震荡患者与 CT 扫描有颅内出血或脑挫伤的轻型创伤性脑损伤患者。(8)和肽素,CASTELLO 等^[28]报道,脑震荡患者与非脑震荡患者血浆和肽素水平分别为 29.89、7.05 pmol/L,脑震荡患者明显高于非脑震荡患者($P=0.0008$)。RONGZI 等^[29]认为血浆和肽素是诊断脑震荡最好的生物标志物,其血浆水平不仅在脑震荡后早期变化明显,而且其高表达可维持至少 24 h。莫云芳等^[26]的研究发现,脑震荡患者血浆和肽素水平明显高于健康者,差异有统计学意义($P<0.05$),以血浆和肽素 362 pg/mL 为临界值,其 AUC 为 0.849,此时血浆和肽素鉴别脑震荡与非脑震荡的灵敏度和特异度分别为 77.5%和 73.3%。

3 小 结

脑震荡占轻度创伤性脑损伤很大比例,症状可能与损伤后急性期的病理生理变化有关,目前还没有任何生理学评价手段可以监测到导致脑震荡出现临床症状的原因。因此,目前诊断脑震荡的主要依据包括功能不正常自我报告(症状)、观察生理学指征不正常(即体征,包括认知障碍),有时需要行影像学检查排除结构异常,生物标志物作为脑震荡诊断的辅助检查具有良好的前景。

参考文献

- [1] CARNEY N, GHAJAR J, JAGODA A, et al. Concussion guidelines step 1: systematic review of prevalent indicators[J]. *Neurosurgery*, 2014, 75(1): S3-S15.
- [2] VANDERPLOEG R D, CURTISS G, LUIS C A, et al. Long-term morbidities following self-reported mild traumatic brain injury[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 2007, 29(6): 585-598.
- [3] SCORZA K A, RALERGH M F, CONNOR F G. Current concept in concussion: evaluation and management[J]. *Am Fam Physician*, 2012, 85: 123-132.
- [4] 赵继宗. 神经外科手册[M]. 8 版. 南京: 江苏凤凰科学技术出版社, 2017: 1014.
- [5] PRINS M L, ALEXANDER D, GIZA C C, et al. Repeated mild traumatic brain injury: mechanisms of cerebral vulnerability[J]. *J Neurotrauma*, 2013, 30(1): 30-38.
- [6] O'CONNELL K M, LITTLETON-KEARNEY M T. The role of free radicals in traumatic brain injury[J]. *Biol Res Nurs*, 2013, 15(3): 253-263.
- [7] HENRY L C, TREMBLAY S, LECLERC S, et al. Meta-

- bolic changes in concussed American football players during the acute and chronic post-injury phases[J]. BMC Neurol, 2011, 11:105-115.
- [8] GIZA C C, HOVDA D A. The new neurometabolic cascade of concussion[J]. Neurosurgery, 2014, 75 (Suppl 4): S24-S33.
- [9] MAKDISSI M, DARBY D, MARUFF P, et al. Natural history of concussion in sport: markers of severity and implications for management[J]. Am J Sports Med, 2010, 38(3):464-471.
- [10] MCCRORY P, MEEUWISSE W H, AUBRY M, et al. Consensus statement on concussion in sport: the 4th International conference on concussion in sport held in Zurich, November 2012[J]. Br J Sports Med, 2013, 47(5): 250-258.
- [11] LUOTOT M, SILVERBERG N D, KATAJA A, et al. Sport concussion assessment tool 2 in a civilian trauma sample with mild traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2014, 31(8):728-738.
- [12] GIZA C C, KUTCHER J S, ASHWAL S, et al. Summary of evidence-based guideline update: evaluation and management of concussion in sports: report of the guideline development subcommittee of the american academy of neurology[J]. Neurology, 2013, 80(24):2250-2257.
- [13] GALETTA M S, GALETTA K M, MCCROSSIN J, et al. Saccades and memory: baseline associations of the King-Devick and SCAT2SAC tests in professional ice hockey players[J]. J Neurol Sci, 2013, 328(1/2):28-31.
- [14] ECHMENDIA R J, BRUCE J M, BAILEY C M, et al. The utility of post-concussion neuropsychological data in identifying cognitive change following sports-related MTBI in the absence of baseline data[J]. Clin Neuropsychol, 2012, 26(7):1077-1091.
- [15] JAGODA A S, BAZARIAN J J, BRUNS J J, et al. Clinical policy: neuroimaging and decisionmaking in adult mild traumatic brain injury in the acute setting[J]. Ann Emerg Med, 2008, 52(6):714-748.
- [16] YUH E L, HAWRYLUK G W, MANLEY G T. Imaging concussion: a review[J]. Neurosurgery, 2014, 75 (Suppl 4):S50-S63.
- [17] YUH E L, COOPER S R, MUKHERJEE P, et al. Diffusion tensor imaging for outcome prediction in mild traumatic brain injury: a TRACK-TBI study[J]. J Neurotrauma, 2014, 31(17):1457-1477.
- [18] SHAHIM P, TEGNER Y, WILSON D H, et al. Blood biomarkers for brain injury in concussed professional ice hockey players[J]. JAMA Neurol, 2014, 71(6):684-692.
- [19] KULBE J R, GEDDES J W. Current status of fluid biomarkers in mild traumatic brain injury[J]. Exp Neurol, 2016, 275(3):334-352.
- [20] DIAZ-ARRASTIA R, WANG K K, PAPA L, et al. Acute biomarkers of traumatic brain injury: relationship between plasma levels of ubiquitin C terminal hydrolase L1 and glial fibrillary acidic protein[J]. J Neurotrauma, 2014, 31(1):19-25.
- [21] NESELIUS S, BRISBY H, THEODORSSON A, et al. CSF-biomarkers in olympic boxing: diagnosis and effects of repetitive head trauma[J]. PLoS One, 2012, 7:e33606.
- [22] HEIDARI K, ASADOLLAHI S, JAMSHIDIAN M, et al. Prediction of neuropsychological outcome after mild traumatic brain injury using clinical parameters, serum S100B protein and findings on computed tomography[J]. Brain Inj, 2015, 29(1):33-40.
- [23] BOGOSLOVSKY T, WILSON D, CHEN Y, et al. Increases of plasma levels of glial fibrillary acidic protein, tau, and amyloid β up to 90 days after traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2017, 34(1):66-73.
- [24] ÇEVİK S, ÖZGENÇ M M, GÜNEYK A, et al. NRG1, S100B and GFAP levels are significantly increased in patients with structural lesions resulting from mild traumatic brain injuries[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2019, 183:105380.
- [25] 莫云芳, 黎勇夫, 曹冠柏, 等. 血浆和肽素、基质金属蛋白酶 9 水平对脑震荡的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(2):164-167.
- [26] KILIANSKI J, PEETERS S, DEBAD J, et al. Plasma creatine kinase B correlates with injury severity and symptoms in professional boxers[J]. J Clin Neurosci, 2017, 45: 100-104.
- [27] SHARMA R, ROSENBERG A, BENNETT ER, et al. A blood-based biomarker panel to risk-stratify mild traumatic brain injury[J]. PLoS One, 2017, 12(3):e0173798.
- [28] CASTELLO L M, SALMI L, ZANOTTI I, et al. The increase in copeptin levels in mild head trauma does not predict the severity and the outcome of brain damage[J]. Biomark Med, 2018, 12(6):555-563.
- [29] RONGZI S, JOANNA S, OTIS U, et al. A new panel of blood biomarkers for the diagnosis of mild traumatic brain injury/concussion in adults[J]. Neurotrauma, 2015, 32(1):1-9.

(收稿日期:2019-08-23 修回日期:2019-12-28)