

• 临床研究 •

轻型脑损伤后早期海马磁共振波谱变化与认知功能障碍的相关性

王东峰, 林观奖, 王洪财, 谢作润, 陈茂送

【摘要】目的 通过单体素氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)测定轻型脑损伤(mTBI)患者伤后早期海马区域的神经元代谢状态,探讨¹H-MRS测定结果与患者伤后认知功能障碍发生的相关性。**方法** 72例mTBI患者在伤后1周内进行¹H-MRS检查,将双侧海马区域作为感兴趣区,测定N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌酸(Cr)等代谢物的浓度,计算NAA/Cr、Cho/Cr比值,并与36名健康志愿者(对照组)进行比较。选用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)作为认知功能的测评工具,分析mTBI患者海马区域¹H-MRS检测结果与MoCA评分的相关性。**结果** MoCA测试结果显示72例中有13例在脑损伤后6个月出现了轻度认知功能障碍(mi-TBI组),与未发生认知功能障碍的mTBI患者(no-TBI组)、对照组相比,mi-TBI组NAA/Cr值下降,Cho/Cr值升高(均 $P < 0.05$),no-TBI组与对照组NAA/Cr值、Cho/Cr值差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。Spearman相关分析显示mi-TBI组双侧海马区域的NAA/Cr值与MoCA评分呈正相关($r=0.75, P < 0.05$),双侧海马区域的Cho/Cr值与MoCA评分无相关性($r=-0.17, P > 0.05$)。**结论** ¹H-MRS检查能早期发现mTBI患者隐匿存在的神经组织代谢损伤变化,海马区域早期¹H-MRS检查有助于预测mTBI患者伤后继发的认知功能障碍。

【关键词】 轻型脑损伤;磁共振波谱;认知功能障碍

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.12.006

【中图分类号】 R651.1¹*2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1671-0800(2024)12-1563-04

近年来,创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)发病率呈不断上升趋势,其增长速度已超过全球人口的增长率,其中70%~90%为轻型TBI(mTBI)^[1]。大多数mTBI患者无特殊临床表现、症状轻微,即使在没有接受临床治疗情况下,短期内不适症状即可消失、脑功能障碍常可自行恢复^[1-3]。然而,约15%临床上认为已痊愈的mTBI患者,在伤后一段时间内会出现不同程度的记忆力减退、注意力不集中、学习和认知能力下降等一系列症状,这些症状可持续数月甚至发展成永久性后遗症^[3-5]。

目前,对于TBI恢复期认知功能障碍发生机制仍处于初步研究阶段,具体病理生理机制尚不明确^[5]。海马结构作为大脑存储记忆的重要神经边缘系统解剖结构,容易发生认知损害,对损伤具有高度的代谢易感性。检查并测定海马区域的代谢状态变化,可以反映患者脑损伤后发生认知障碍的病理进程。既

往对阿尔茨海默病和糖尿病的临床研究发现^[6-7],在认知功能障碍早期阶段,使用磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)检测发现海马区存在神经代谢物改变,提示神经组织的隐匿性损伤。本研究利用氢质子MRS(¹H-MRS)检查,观察mTBI患者伤后早期海马区神经元代谢变化特点,并分析这些代谢指标的变化与恢复期认知功能障碍的相关性,为mTBI患者认知功能障碍发生的诊断和评估提供影像学客观依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入2018年3月至2021年2月在宁波市医疗中心李惠利医院神经外科住院治疗的mTBI患者。纳入标准:(1)有明确头颅外伤病史,符合mTBI的诊断标准^[1,3];(2)年龄18~65岁,右利手,受教育年限>12年;(3)首次头颅MRS检查在外伤后1周内。排除标准:(1)有心脏起搏器、心脏瓣膜及幽闭恐惧症等MRI检查禁忌证患者;(2)既往有颅脑肿瘤、颅脑外伤、精神疾病、脑血管意外及其他颅内病变史;(3)文盲、眼疾、耳聪及严重慢性疾

基金项目: 宁波市医学重点学科(2022-F04)

作者单位: 315040 宁波,宁波市医疗中心李惠利医院

通信作者: 王洪财, Email: Roger0412@126.com

患无法完成蒙特利尔认知评估(MoCA)测试者。最终纳入 mTBI 患者 72 例。另选择同期受教育程度、性别、年龄与纳入研究患者相匹配的健康志愿者 36 例作为对照组。本研究获得宁波市医疗中心李惠利医院医学伦理委员会批准,所有受试者均同意参加本研究并签署知情同意书。

1.2 MRI 检查及数据测量 采用 GE Healthcare 3.0T MRI 扫描仪(Discovery MR 750),128 通道头颈联合线圈。受试者在 MRI 检查时需佩戴耳塞和眼罩来减少周围环境因素的干扰,行常规 MRI 序列和双侧海马区域单体素 ^1H -MRS 扫描。常规 MRI 序列包括 $T_1\text{WI}$ 、 $T_2\text{WI}$ 和 FLAIR,层厚 5 mm。根据冠状位 $T_1\text{WI}$ 图像选取海马感兴趣区域进行 ^1H -MRS 检测,定位容积为 $1\text{ cm}\times 1\text{ cm}\times 1\text{ cm}$,化学位移饱和法抑制水信号,应用 PROBE-P 序列进行波谱采集,扫描参数设定:TR=2 000 ms,TE=144 ms,采集 128 次,采集时间 7 min。将检查测定的 MRS 原始图像数据传送至 MRI 数据后处理工作站,使用系统的 Spectroview 波谱分析软件检测肌酸(Cr)、胆碱(Cho)和 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)的波峰值,并计算上述三个数据各自的波峰曲线下面积,将 Cr 作为基线参照的代谢物比值,计算 Cho/Cr 和 NAA/Cr 数值。将双侧海马感兴趣区分分为海马头部、体部及尾部三个部位,先取三个部位各代谢物数值之和,然后计算其平均值,即为各代谢物最终值。

1.3 神经认知测试 采用 MoCA 量表测评量化患者伤后 6 个月的认知功能受损程度。总分为 30 分,测定内容包括记忆力、计算力、注意力和集中力、执行功能、语言、定向力、空间技能和抽象思维等, < 26 分为认知功能障碍。测试过程由 2 名测试者共同完成,操作流程和得分记录均按标准量表测试流程进行。受试者需在不受外界环境干扰情况下完成 MoCA 量表评估。

1.4 统计方法 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计数资料以频数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量数据以均数 $\pm$ 标准差表示,采用方差分析和独立样本 t 检验。使用 Spearman 相关分析分析 Cho/Cr、NAA/Cr 比值与 MoCA 量表评分的相关性。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床指标比较 72 例 mTBI 患者中,13 例 MoCA < 26 分,纳入轻度认知功能障碍组(mi-TBI 组),其余患者纳入 no-TBI 组。mi-TBI 组、no-TBI 组与对照组在性别、年龄、受教育年限差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);mi-TBI 组 MoCA 总评分与其他两组差异有统计学意义($t \geq 6.80$, 均 $P < 0.05$),no-TBI 组与对照组 MoCA 总评分差异无统计学意义($t=0.68$, $P > 0.05$),见表 1。

2.2 ^1H -MRS 测定结果比较 与对照组、no-TBI 组比较,mi-TBI 组海马区域的 NAA/Cr 值下降,Cho/Cr 值增高($t \geq 2.03$, 均 $P < 0.05$),对照组、no-TBI 组差异无统计学意义($t=1.15、0.39$, 均 $P > 0.05$),见表 2。Spearman 相关分析结果显示,mi-TBI 组海马区域 NAA/Cr 比值与 MoCA 总评分呈正性相关($r=0.63$, $P < 0.05$),Cho/Cr 值与 MoCA 评分无相关性($r=-0.173$, $P > 0.05$),见图 1。

3 讨论

mTBI 是 TBI 中最为常见的一种类型,临床症状轻微、常规影像学检查结果常为阴性,即使不经临床治疗,通常短期内不适症状即可消失,脑功能障碍常可自发恢复^[1,3]。然而,越来越多的研究表明,脑震荡等 mTBI 损伤类型并非只是一种发生短暂轻微的神经功能障碍而没有神经后遗症的颅脑损伤,部分功能 MRI 序列可发现 mTBI 隐匿存在的神经组织结构损伤^[4-5]。约 15%临床上认为已痊愈的 mTBI 患者,在外伤一段时间后会现头痛、头晕、烦躁、记忆力减退、注意力不集中、学习和认知能力下降及执行能力下降等一系列综合征,这些症状可能持续数月甚

表 1 3 组人口学资料比较

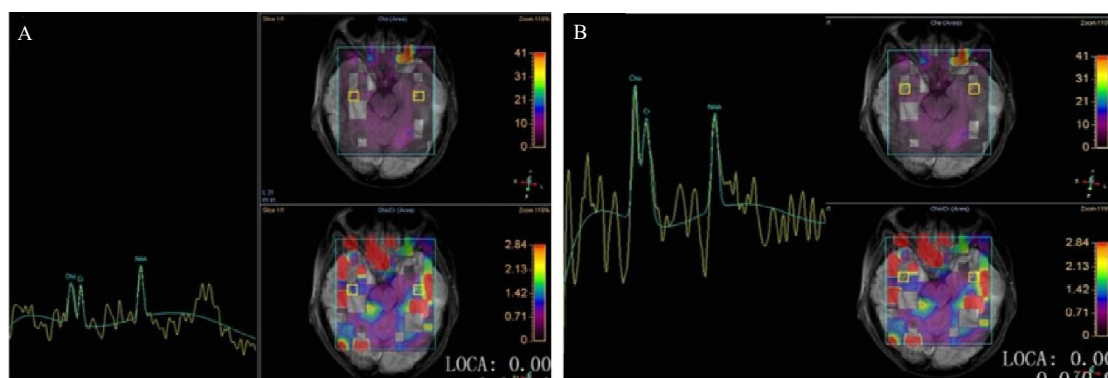
指标	mi-TBI 组($n=13$)	no-TBI 组($n=59$)	对照组($n=36$)
性别(男/女,例)	8/5	40/19	24/12
年龄(岁)	47.1 $\pm$ 7.5	45.8 $\pm$ 4.9	45.7 $\pm$ 5.7
受教育年限(年)	12.3 $\pm$ 5.3	12.1 $\pm$ 6.7	13.1 $\pm$ 6.1
MoCA 总分(分)	24.1 $\pm$ 2.5	28.8 $\pm$ 2.2	29.1 $\pm$ 1.9

注:MoCA 为蒙特利尔认知评估

表 2 3 组氢质子磁共振波谱测定结果比较

指标	mi-TBI 组($n=13$)	no-TBI 组($n=59$)	对照组($n=36$)
NAA/Cr	2.21 $\pm$ 0.12	2.42 $\pm$ 0.16	2.46 $\pm$ 0.17
Cho/Cr	1.12 $\pm$ 0.19	1.07 $\pm$ 0.25	1.05 $\pm$ 0.22

注:NAA 为 N-乙酰天门冬氨酸,Cho 为胆碱,Cr 为肌酸



注:A 为未发生认知功能障碍的轻型脑损伤,B 为发生认知功能障碍的轻型脑损伤患者

图1 轻型脑损伤患者的磁共振波谱结果

至遗留永久性后遗症^[5]。其中,认知功能障碍对 mTBI 患者生活和工作影响最大,是 mTBI 导致患者致残的主要原因。

认知功能障碍通常包括痴呆和轻度认知功能障碍两种类型。mTBI 合并轻度认知功能障碍症状较为隐匿且无明显的确诊界限,若轻度认知功能障碍错过了最佳治疗时期而未得到正规的系统治疗,可进展到痴呆阶段,严重影响患者工作和生活^[5]。本研究结果提示 72 例患者中有 13 例在伤后 6 个月发生了轻度认知功能障碍。目前,对于 mTBI 继发认知功能障碍发生机制的认识尚处于起步阶段,临床实践中最突出问题仍是缺乏客观的影像学评估方法^[4, 8-9]。部分神经组织结构在 mTBI 后常呈现代谢状态改变,而没有发生结构性变化,故临床上常规使用的影像学检查无法检测到脑组织损伤后的功能代谢改变。¹H-MRS 是一项能对活体组织代谢状态进行定量测定的光谱技术,且具有很高的灵敏度,目前已成为临床工作中监测和研究人体组织脑代谢和功能的重要技术之一,为常规 MRI 未能显示脑组织结构异常征象的 mTBI 患者提供了有效手段^[10-12]。目前,¹H-MRS 技术已广泛应用于神经外科多种疾病的诊断和研究,并可在脑组织结构发生异常改变前检测到神经细胞内的代谢异常改变,但针对 mTBI 患者海马的¹H-MRS 研究鲜有报道^[10, 13]。Cr 是包括磷酸肌酸和肌酸在内的总肌酸化合物,在脑组织中通常含量恒定且分布均匀;NAA 则由神经元的线粒体所合成,通常被认为是神经元损伤、死亡或代谢抑制的标志物,在¹H-MRS 谱线中呈最高峰;Cho 是乙酰胆碱和磷脂酰胆碱的前体物质,为细胞膜结构的重

要成分而在白质内含量较高,其改变主要反映神经胶质细胞的增生。

Zhang 等^[13]使用¹H-MRS 检查 mTBI 大鼠的海马区神经代谢物变化显示 NAA/Cr 值降低,并同时通过磁共振弥散张量成像检查结果发现海马区域各向异性分数下降,上述结果提示 NAA/Cr 降低与神经元线粒体功能障碍和神经轴突结构损伤相关。另有研究发现拳击运动员受多次打击区的脑组织 NAA 峰可长期处于基线水平^[10]。¹H-MRS 技术实现了 mTBI 患者隐匿性损伤的检测和评估,重复 mTBI 可使这种紊乱持续时间延长和慢性化。本研究结果显示认知功能障碍组 mTBI 患者的 NAA/Cr 值降低并与认知功能损伤评分相关,这提示 mTBI 患者伤后海马神经元存在代谢状态改变并可能会导致认知功能的继发性损害。Cho/Cr 值在认知功能障碍组 mTBI 患者中升高,则提示海马区域神经元损伤后神经胶质细胞增生的自我修复状态。然而,本研究结果显示 Cho/Cr 值与认知功能障碍评分并不存在着相关性,这可能与 Cho 增高亦能够代偿部分胆碱能神经元功能上的损害相关^[14]。

综上所述,mTBI 患者常规影像学检查常无特异表现;然而脑组织中的 NAA、Cho 等代谢物会发生一系列变化,利用 MRS 对这些代谢变化进行检测可以客观、全面地反应脑损伤情况。本研究利用¹H-MRS 检查来分析 mTBI 患者伤后早期海马区域神经元代谢状态与恢复期认知功能障碍的关系,为早期识别可能继发认知功能障碍的 mTBI 患者具有重要意义。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王东峰、林观奖:实验操作、论文撰写;王洪财、陈茂

送:数据整理、统计学分析;谢作润:研究指导、论文修改、经费支持

参 考 文 献

- [1] LEVIN H S, DIAZ-ARRASTIA R R. Diagnosis, prognosis, and clinical management of mild traumatic brain injury[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(5): 506-517.
- [2] 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.
- [3] SILVERBERG N D, GARDNER A J, BRUBACHER J R, et al. Systematic review of multivariable prognostic models for mild traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(8): 517-526.
- [4] DIKMEN S, MACHAMER J, TEMKIN N. Mild traumatic brain injury: Longitudinal study of cognition, functional status, and post-traumatic symptoms[J]. *J Neurotrauma*, 2017, 34(8): 1524-1530.
- [5] DE KONING M E, SCHEENEN M E, VAN DER HORN H J, et al. From 'miserable minority' to the 'fortunate few': The other end of the mild traumatic brain injury spectrum[J]. *Brain Inj*, 2018, 32(5): 540-543.
- [6] FOY C M, DALY E M, GLOVER A, et al. Hippocampal proton MR spectroscopy in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. *Brain Topogr*, 2011, 24(3/4): 316-322.
- [7] LUCHSINGER J A, REITZ C, PATEL B, et al. Relation of diabetes to mild cognitive impairment[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(4): 570-575.
- [8] SUNG C, MIAO Z, YE Y F, et al. Curcumin alleviates neuroinflammation, enhances hippocampal neurogenesis, and improves spatial memory after traumatic brain injury[J]. *Brain Res Bull*, 2020, 162: 84-93.
- [9] FRENETTE L C, TINAWI S, CORREA J A, et al. Early detection of cognitive impairments with the Montreal Cognitive Assessment in patients with uncomplicated and complicated mild traumatic brain injury[J]. *Brain Inj*, 2018: 1-9.
- [10] JOHNSON B, GAY M, ZHANG K, et al. The use of magnetic resonance spectroscopy in the subacute evaluation of athletes recovering from single and multiple mild traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(13): 2297-2304.
- [11] 沈祥春,汪丽娜,周仪,等.轻度脑外伤患者丘脑质子磁共振波谱成像及其与认知功能的相关性[J].*中国医学影像学杂志*,2018,26(10):737-741.
- [12] 胡霞,周苏键,苏静,等.创伤性脑损伤后认知障碍的海马氢质子磁共振波谱分析[J].*神经损伤与功能重建*,2021,16(5):253-257.
- [13] ZHANG F C, WU H, JIN Y C, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (H1-MRS) study of the ketogenic diet on repetitive mild traumatic brain injury in adolescent rats and its effect on neurodegeneration[J]. *World Neurosurg*, 2018, 120: e1193-e1202.
- [14] GARÍA SANTOS J M, GAVRILA D, ANTUNEZ C, et al. Magnetic resonance spectroscopy performance for detection of dementia, Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in a community-based survey[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 26(1): 15-25.

收稿日期:2024-06-26

(本文编辑:吴迪汉)