



于建云, 医学博士, 二级教授, 博士生导师, 现任昆明医科大学教学质量监控与评估中心主任、高等教育研究所所长、法医病理学学科带头人, 脑损伤研究室主任、云南省高等医学教育研究会常务理事兼常务副秘书长、《中华行为医学与脑科学杂志》和《昆明医科大学学报》编委, 国家自然科学基金项目评审专家, 云南省市医疗事故鉴定委员会特聘专家, 中华神经外科学会云南省分会委员, 昆明医科大学学术委员会委员及督导委员会委员, 云南省高等医学教育研究工作首席科学家, 曾在美国匹兹堡大学脑损伤研究中心做博士后访问研究 3 a, 先后主持和指导完成国家自然科学基金课题 6 项、云南省自然科学基金课题 4 项 (其中重点项目 1 项)、省级和国家级教学改革研究课题 5 项, 公开发表学术论文 126 篇, 主编参编全国《法医学》、《法医病理学》、《医疗纠纷人民调解》等规划教材 16 部 (其中全英文教材 1 部), 曾获云南省教学成果一等奖 2 项、全国和云南省高等医学教育研究成果一等奖 3 项, 二、三等奖各 1 项. 在轻中型脑损伤与多重性脑震荡后认知行为异常机制研究领域有较大创新与突破, 在交通事故、医疗损害等法医学鉴定方面有专长.

## 多重性脑震荡及其后遗症研究进展

创伤性脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 的死亡率和致残率居各类创伤之首<sup>[1]</sup>. 随着交通工具的不断普及, 发展中国家的颅脑损伤发病率也呈急剧上升趋势. WHO 预计, 由交通事故所致损伤将在 2020 年位居全球疾病第 3 位<sup>[2]</sup>. 脑震荡 (cerebral concussion, CC) 属于轻型 TBI, 其发生率较高, 机制不明, 尤其在拳击、跆拳道、橄榄球、足球、曲棍球、棒球等运动员紧密接触、竞技激烈的项目中, 运动性脑震荡 (sports-related cerebral concussion, SRCC) 的发病率占运动性损伤的 80%~90%, 在美国, 保守估计 1 a 发生 SRCC 的人员约 160~380 万<sup>[3-5]</sup>. SRCC 的特点是在同 1 位运动参与者身上发生多次性脑震荡 (multiple cerebral concussion, MCC). Richard 等 (1973) 发现当一运动员在经历 1 次 CC 尚未恢复时又再次遭受 CC 后, 近期会出现更严重的神经与学习记忆方面的障碍, 甚至死亡; Saunders 等 (1984) 首先将这一现象定义为二次冲击综合征 (Second Impact Syndrome, SIS)<sup>[6,7]</sup>. 国外报道在遭受过 SRCC 的运动员, 其 SIS 发生率将上升 6~9.3 倍, 其严重程度与受伤间隔时间有关<sup>[7,8]</sup>. 大量事实证明, 该类损伤虽为轻型脑损伤 (mild trauma brain injury, mTBI), 但常常会给伤者留下远期较持久的脑震荡综合征 (post-concussion syndrome, PCS) 和慢性创伤性脑病 (chronic trauma encephalopathy, CTE) 等渐进性神经退行性变疾病, 表现为认知改变、情感异常和自杀、运动功能受损与痴呆等方面的严重损害<sup>[3-5,9]</sup>. 上述各种脑损伤的近、远期后遗

症, 不但给伤者带来巨大痛苦, 特别是新近的流行病学研究发现, 发展为 CTE 的潜在人群正在由竞技运动参加者, 向战场老兵和家庭虐待受害者扩展, CTE 已成为新的社会公共卫生问题而备受关注<sup>[3-5]</sup>. 随着 SRCC 与 CTE 的高发, 让医学界开始反思以往的 TBI 研究仅重视重度脑损伤的不足, 重新开始审视 mTBI 或 MCC、及其所引发的 SIS、PCS 和 CTE 等神经退行性改变, 为丰富 TBI 机制探究提供了新的路径<sup>[10]</sup>.

### 1 MCC、SIS 和 CTE 的临床观察研究

对 MCC 及其近期并发症 SIS 的高度关注是近 20 多年的事<sup>[6,7]</sup>. 从目前使用繁杂的多次性脑震荡 (multiple cerebral concussion, MCC)、重复性脑震荡 (repetitive cerebral concussion, RCC)、重复性轻型脑损伤 (repetitive mild trauma brain injury, rmTBI) 和重复性头部外伤 (repeated head trauma, rHT) 等术语<sup>[8]</sup>即可看出该领域研究尚处于初期阶段. 临床发现, MCC 患者常有以下病程特征, 以伤后 3 个月为急性期, 患者有头疼、视力模糊、健忘、耳鸣和疲劳等急性期症状, 大多在数天或数周恢复消失; 如果急性期症状持续超过 3 个月, 并出现认知与情感行为方面问题时被称为 PCS; 如果 PCS 症状持续超过 1 a 以上者, 则为 CTE. 但也有部分患者在发展为 CTE 前有一个较长的无临床症状期<sup>[3-5]</sup>.

大量临床观察发现, MCC 以青年人多见, 让人费解的是 SRCC 和 MCC 虽属轻微性脑损伤, 但

其结局并非象人们想象的那么简单,而且差别巨大.其中部分 MCC 患者会出现严重而持久的 PCS,并以认知学习记忆障碍、情感行为改变较突出;也有的患者随着 CC 次数的递增,损伤后发生 SIS 的机率越来越高,重者发生意外死亡.对 SIS 死亡者的解剖以脑充血、肿胀和颅内高压为主,无颅内占位性病变更,常规 CT 和 MRI 影像学检查难有阳性发现<sup>[1-13]</sup>.

随着国外竞技运动普及,另一个与 MCC 或 rmTBI 密切相关的远期高发后遗症慢性创伤性脑病(chronic trauma encephalopathy, CTE)受到关注. CTE 最早于 1928 年由美国医学检验人(法医病理学) Harrison 对拳击者尸体解剖后提出.最近发现,CTE 除拳击运动外,还高发于多种竞技激烈的运动中、经历海湾战争多次爆炸冲击波损伤的老兵和家庭虐待受害者,他们的共同特点是曾经有 MCC 或 rmTBI 病史<sup>[11-14]</sup>.目前认为 CTE 属于由 rmTBI 引起的远期进行性神经退行性疾病,部分患者也可仅由一次重型 TBI 引起<sup>[3]</sup>.CTE 患者初期以认知和情感受损为主,表现为记忆损害、易激惹和人际关系紧张、妄想型精神错乱、暴力性攻击行为、明显抑郁、自杀或药物滥用等;后期发展为严重的运动损害,表现为震颤、面具样表情、慌张步态、运动徐缓,部分患者发展为痴呆等<sup>[3-5]</sup>.正是 CTE 上述病程演变的复杂性与潜在性特征,常常因犯罪涉及法律问题需要法医学鉴定<sup>[12]</sup>.

## 2 MCC 与 CTE 流行病学资料及危险因素

对 CTE 的早期流行病学研究发现,在拳击性相关运动员退休人群中,其发病情况异常严重<sup>[3,4]</sup>.1930~1950 年代间,英国退休职业拳击手的 CTE 发病率接近 17%<sup>[3,4]</sup>.该数据至今依然很好地估计了 CTE 在对抗性拳击运动中的发病率.而对于业余拳击手来说,多数业余拳击运动员在 CT 检查、EEG 检测和神经病理学检测中,仅在神经病理学上表现出异常,相对于职业拳击手,神经病理学表现较轻.随后,在美国橄榄球运动中发现了 MCC 与 CTE 的高发生率.一项调查表明,每一位从事橄榄球或类似激烈对抗运动的运动员患脑震荡的可能性高达 41%<sup>[3,4]</sup>.此外,在其它一些身体接触且对抗激励的运动中,如曲棍球、足球,职业摔跤等项目中,也相继发现 MCC 与 CTE 的频发.晚近发现,在有重复性脑损伤经历的人群中 CTE 同样很常见.如美国医学界发现,在参加伊拉克战争中遭受多次爆炸伤的老兵中,一些长期遭受身体虐待者、自残者,癫痫病人和马戏团小丑等人群中,

CTE 的发生率也很高<sup>[3-6]</sup>.

反复性的头部损伤,遭受损伤年龄、职业生涯的年限和受到拳击的总次数,退休年龄、运动对抗的强度、种族因素、较低的职业水平,橄榄球激战中运动员所担当的攻防位置类型,以及 ApoeE4 基因型等,都被认为是 CTE 发病的主要危险因素<sup>[3-6]</sup>.

## 3 MCC 后 SIS 和 CTE 的临床诊断研究

目前,对 rmTBI 或 MCC 后,CTE 患者的临床诊断仍然很困难.不论是近期的 SIS 或远期的 CTE 患者,仍只能通过死后尸体解剖确诊.国外法医病理学者 Omalu B I 对该病死亡者进行了细致的解剖报道,足见法医病理学在 CTE 诊断中的重要角色. CTE 尸解大体观常表现正常或额、颞、顶呈叶性皮质萎缩,但无陈旧性挫伤与撕裂伤;也可有非特异性脑重量减轻、脑室扩展、胼胝体变薄、中隔透明膜穿孔、皮质下神经节(间脑、基底节)、乳头体和海马萎缩、小脑扁桃体萎缩、黑质变性苍白等.镜下以皮质浅层、脑沟底部微血管周围程度不等的规则性神经原纤维缠结(NFTs)、轴突样变性(NTs)和胶质缠结(GTs)为主要改变,但仅有 40%~45%的患者出现  $\beta$  淀粉样蛋白前体(A $\beta$ )的沉积等病理改变<sup>[12-14]</sup>.上述 CTE 病理改变与老年性痴呆(AD)有一定的相似性,但 AD 的所有患者都有 A $\beta$  沉积,tau 蛋白沉积与 NFTs 改变更严重、分布更广泛.因临床现有常规影像 CT 和 MRI 技术对该病难有异常发现,加之临床诊断标准空白,给 CTE 的早期诊断带来困难<sup>[13,14]</sup>.

随着影像新技术的发展,国外有学者应用更敏感的磁共振弥散张量成像(diffuse tensor imaging, DTI)、磁共振频谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)等分子影像技术<sup>[15-18]</sup>,对部分 MCC 和 CTE 患者进行轴索损伤、神经元与胶质细胞损伤后的化学物改变、大脑工作记忆改变与影像结构关系、脑组织代谢变化等方面进行检测,展示出这些现代神经分子影像学技术在 MCC 与 CTE 诊断中的巨大潜力.然而,因其费用昂贵,还难以普遍对 MCC 患者实施长期动态观察.

生物标记(biomarkers, BM)作为一种简便、经济的诊断工具一直受到临床关注.目前为数不多的研究提示,血清胶质神经元比率(胶质纤维酸性蛋白 GFAP/ 范素羰基末端水解酶 UCH-L1)可反应 TBI 损伤为局灶或弥漫性,但还不确定与 CTE 相关;血浆近期胆红素(PB)升高可能与 CTE 有关,

但远期变化有待研究; 脑脊液中神经纤维轻链蛋白 NFL、GFAP、T-tau、S100-B 与 SRCC 程度有关, 其中 NFL 和血清神经元特异烯醇化酶(NSE)至伤后 2~3 个月仍然保持较高表达, 但 NFL 的特异性低而降低了其诊断价值; 此外, DNA 结合转录调节因子 (TDP-43) 上调, 但与 CTE 关系不明等. 因此, 与 CTE 相关的诊断 BM 仍需要深入研究<sup>[3,4,11]</sup>.

#### 4 国外 MCC 与 CTE 实验动物模型研究

国外有学者先后应用下列方法, 建立小鼠、大鼠、猫和猪等的 rmTBI 模型. 早期, 国内外主要是利用经典的控制性皮质冲击伤 (control cortex impact, CCI) 装置、液压冲击伤 (fluid percussion, FP) 装置、重物自由落体 (weight-drop, WD) 装置或改进的落体加速伤装置、头部轴向旋转加速损伤装置等轻型脑损伤复制参数, 建立 rmTBI 大小鼠动物模型等<sup>[17-19]</sup>. 这些经典 TBI 模型的优点是局部致伤精确、重复性好, 但操作难度大、动物需要麻醉、头皮切开、颅骨开窗等侵袭性大的手术过程, 且易于在打击部位形成局部性脑挫伤、挫裂伤和颅内出血等其它颅脑损伤类型, 与临床 MCC 与 CTE 属闭合弥漫性轻度脑损伤情形相距甚远.

最近, 有研究者采用弹丸发射装置或电磁控制性橡胶物打击装置, 撞击震荡麻醉状态的大、小鼠头部, 复制闭合性 rmTBI 模型, 甚至为试验动物戴上头盔避免局部损伤<sup>[19,20]</sup>. 也有个别报道采用模拟战场近距离爆炸冲击波损伤, 建立 rmTBI 动物模型<sup>[21]</sup>. 随着转基因 (Tg) 动物的出现, 个别报道用 Tg-Tau 和 Tg- $\beta$  App 小鼠进行多次重复撞击损伤, 探讨 CTE 的痴呆发生机制<sup>[22]</sup>. 新的 rmTBI 实验模型, 不再做开颅手术, 但动物需要麻醉, 并以外力打击大小作为控制损伤的手段, 以间隔 24 h 重复打击 2~3 次后观测 1~4 周为主, 对实验动物的认知行为、神经运动功能、脑肿胀机制、细胞骨架蛋白 APP、磷酸化 tau、微管结合蛋白 (MAP2)、GFAP 变化和小胶质细胞活化机制、UCH-L1 和热休克蛋白等改变进行了研究. 结果发现 rmTBI 存在程度不等的损伤累积效应, 但部分研究结果差异不明显, 也有部分研究结果自相矛盾<sup>[17-20]</sup>.

#### 5 国内 MCC 与 SIS 研究

国内关于一次性 CC 的实验研究, 已有一些报道<sup>[23-25]</sup>, 但就开展大鼠三重脑震荡 (3MCC) 模型研究, 则仅有于建云课题组在国家基金资助下首例

报道<sup>[26-28]</sup>. 即用改进的 Bakay 单摆闭合性大鼠脑损伤复制仪<sup>[29]</sup>, 以间隔 24 h 和 72 h 打击一次清醒状态的 SD 大鼠、连续打击 3 次, 成功复制出不同间隔的 3MCC 大鼠模型. 并对 3MCC 大鼠的逆行遗忘、顺行性学习参考记忆与工作记忆等认知行为、感觉门控, 胆碱能神经 (Ache)、多巴胺能神经 (DA) 和 5-羟色胺能神经 (5-TH) 变化进行了研究. 结果显示 3MCC 大鼠伤后 SIS 认知行为障碍与胆碱能、多巴胺能和 5-羟色胺能神经的病理变化存在有一定关系, 3MCC 的脑损伤程度较一次性 CC 严重, 并存在有明显的损伤累积效应.

#### 6 MCC 与 CTE 的防治

由于 TBI 的不可逆性, CTE 属于神经退行性疾病, 尚缺少有效的治疗手段, 只能给予支持和对症治疗<sup>[3-5]</sup>, 同时营养神经细胞, 以延缓痴呆发生. 故 CTE 重在预防和早期发现, 及时给予干预, 延缓病程发展. 关于 CTE 的预防, 目前尚未有经过严格科学检验的有效防护头盔和能减轻力量的拳击手套, 仅有一些有限的控制标准. 因此, CTE 的预防重在宣传教育, 使从事对抗性运动的运动员、教练能根据其危险因素进行规避.

#### 7 MCC 与 CTE 研究前景及展望

MCC 与 CTE 在国外已有许多相关文献和案例报道<sup>[30]</sup>, 而国内尚缺乏对该疾病的认识, 相关临床报道与流行病学调查缺乏. 对于这种有长期反复轻微创伤积累所导致的脑外伤性疾病, 因其发病隐匿, 发病周期长, 病程长且呈进行性加重, 对患者的神经功能、认知能力和行为影响很大, 最终导致痴呆、死亡, 临床应给以足够重视.

对于 CTE 与 AD 等神经退行性疾病的鉴别诊断仍然存在较大困难. 目前, 多依靠临床症状和外伤史. 对 CTE 特异性生物标记物的研究是当下研究的重点. 如果能够找到这样一种标记物, 并在临床实践中易于操作, 那么 CTE 的诊断将会容易许多. 总之, 关于 MCC 和 CTE 的机制至今未阐明, 有待进一步研究和探索.

#### [参考文献]

- [1] XIAOCHUAN SUN, YONG JIANG. Traumatic brain injury: Prognostic factors and genetic influence [M]//John H, Zhang ED. *Advancements in Neurological Research*.

- Kerala, India: Research Signpost, 2008:152 – 153.
- [2] MAAS A I, STOCCHETTI N, BULLOCK R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(8):728 – 741.
- [3] SAULLE M, GREENWALD B D. Chronic traumatic encephalopathy: a review[J]. *Rehabil Res Pract*, 2012, 1 155 (10):160 – 169.
- [4] YI J, PADALINO D J, CHIN LS, et al. Chronic traumatic encephalopathy [J]. *Curr Sports Med Rep*, 2013, 12(1): 28 – 32.
- [5] TURNER R C, LUCKE-WOLD B P, ROBSON M J, et al. Repetitive traumatic brain injury and development of chronic traumatic encephalopathy: a potential role for biomarkers in diagnosis, prognosis, and treatment a review [J]. *Front Neurol*, 2012, 3:186.
- [6] KELLY J. Sports-related recurrent brain injury United State [J]. *MMWR Morb Mortal wkly Rep*, 1997, 46(10): 224 – 227.
- [7] NICHOLAS M, WETJEN, MARK A, et al. Second Impact Syndrome: Concussion and Second Injury Brain Complications [J]. *J Am Coll Surg*, 2010, 211(4):553 – 557.
- [8] HELMUT L, LAURER, F LORENCE M, et al. Mild head injury increasing the brain's vulnerability to a second concussive impact [J]. *J Neurosurg*, 2001, 95:859 – 870.
- [9] GUSKIEWICZ K M. No evidence of impaired neurocognitive performance in collegiate soccer players [J]. *Am J Sports Med*, 2002, 30(2):157 – 162.
- [10] DOOLAN A W, DAY D D, MAERLENDER A C, et al. A review of return to play issues and sports-related concussion [J]. *Ann Biomed Eng*, 2012, 40 (1):106 – 113.
- [11] SAULLE M, HENRY L C, TREMBLAY S, LECLERC S, et al. Metabolic changes in concussed American football players during the acute and chronic post-injury phases [J]. *BMC Neurology*, 2011, 11:105 – 113.
- [12] OMALU B I, HAMMERS J L, BAILES J, et al. (2011b). Chronic traumatic encephalopathy in an Iraqi war veteran with posttraumatic stress disorder who committed suicide [J]. *Neurosurg. Focus* 31, E3. doi: 10.3171/2011.5.FOCUS1196.
- [13] OMALU B I, BAILES J, HAMMERS J L, et al. Chronic traumatic encephalopathy, suicides and parasuicides in professional American athletes: the role of the forensic pathologist [J]. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 2010, 31(2):130 – 132.
- [14] OMALU B, BAILES J, HAMILTON R L, et al. Emerging histomorphologic phenotypes of chronic traumatic encephalopathy in American athletes [J]. *Neurosurgery*, 2011, 69(1):173 – 183.
- [15] BAZARIAN J J, ZHU T, BLYTH B, et al. Subject-specific changes in brain white matter on diffusion tensor imaging after sports-related concussion [J]. *Magn Reson Imaging*, 2012, 30(2):171 – 180.
- [16] GARNETT M R, BLAMIRE A M, CORKILL R G, et al. Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following trauma brain injury [J]. *Brain*, 2000, 123(10): 2 046 – 2 054.
- [17] ANTHONY L, DEROSS, JULIE E, et al. Multiple head injuries in Rats: effect on behavior [J]. *The Journal of Trauma Injury and Critical Care*, 2002, 54(4):708 – 714.
- [18] SHULTZ S R, BAO F, OMANA V, et al. Repeated mild lateral fluid percussion brain injury in the rat causes cumulative long-term behavioral impairments, neuroinflammation, and cortical loss in an animal model of repeated concussion [J]. *J Neurotrauma*. 2012, 29(2): 281–294.
- [19] BOLOURI H, SALJOA, VIANO D C, et al. Animal model for sport-related concussion; ICP and cognitive function [J]. *Acta Neurol Scand*, 2012, 125(4):241 – 247.
- [20] CHEN Z, LEUNG L Y, MOUNTNEY A, et al. A novel animal model of closed-head concussive-induced mild traumatic brain injury: development, implementation, and characterization [J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29(2):268 – 280.
- [21] YOSHIYAMA Y, URYU K, HIGUCHI M, et al. Enhanced neurofibrillary tangle formation, cerebral atrophy, and cognitive deficits induced by repetitive mild brain injury in a transgenic tauopathy mouse model [J]. *J Neurotrauma*, 2005, 22(10):1 134 – 1 141.
- [22] OJO J O, MOUZON B, GREENBERG M B, et al. Repetitive Mild Traumatic Brain Injury Augments Tau Pathology and Glial Activation in Aged hTau Mice [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2013, 72(2):137 – 151.
- [23] 于晓军, 彭雪梅, 肖飞, 等. 大鼠闭合性脑损伤扫描电镜观察 [J]. *法医学杂志*, 1999, 15(1):3 – 4.
- [24] 彭瑞云, 高亚兵, 王德文, 等. 脑啡肽和多巴胺在大鼠实验性脑震荡脑组织中的表达及意义 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2003, 19(3):232 – 234.
- [25] 郭昌茂, 徐小虎, 马光瑜. 脑震荡对大鼠学习记忆的近、中期影响 [J]. *中国行为医学科学*, 2003, 12(1): 9 – 11.
- [26] 于建云, 李俊祥, 李娟娟, 等. 三重脑震荡鼠模型建立及组织病理学动态改变观察 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2010, 9(4):337 – 340.
- [27] 朱乔, 于建云, 曹珍珍, 等. 一次性与三重性脑震荡鼠八臂迷宫逆行性遗忘变化研究 [J]. *中华神经外科疾病研究杂志*, 2010, 9(2), 105 – 108.
- [28] 章升国, 杨力, 于建云, 等. 大鼠多重脑震荡后多巴胺能神经与胆碱能神经元的变化 [J]. *神经解剖学杂志*, 2012, 28(2):131 – 135.
- [29] BAKAY L. Experimental cerebral concussion. part 1: an electron microscopic study [J]. *J Neurosurg*, 1977, 47: 525 – 531.
- [30] ANN C, MCKEE, THOR D, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy [J]. *A Journal of neurology, Brain*, 2013, 136:44 – 84.