

## 轻度创伤性脑损伤的研究进展

孙春晖<sup>1</sup> 亓超逸<sup>2</sup> 高敏<sup>1</sup> 吴月鹏<sup>1</sup>

<sup>1</sup>山东第一医科大学第二附属医院神经内科,泰安 271000;<sup>2</sup>泰安市中医医院普外科,泰安 271000

通信作者:吴月鹏,Email:sdxw123@163.com

**【摘要】** 轻度创伤性脑损伤(mTBI)是头部遭受外力后发生的短暂性意识及记忆功能障碍,但神经功能学及神经影像学检查结果基本正常的一种创伤性疾病。目前,因临床表现轻微致早期识别诊断mTBI患者非常困难,传统的用于伤势较重患者的诊疗评估方式并不太适用于mTBI患者,故对mTBI的研究相对不足。本文现围绕mTBI的发病机制、辅助检查、治疗原则及其相关疾病等方面的研究进展进行综述,旨在为mTBI提供新的诊疗理论依据。

**【关键词】** 颅脑损伤; 轻度; 慢性创伤性脑病; 炎症反应; 血脑屏障; 细胞损伤; 能量危机

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20240424-00261

### Recent advance in mild traumatic brain injury

Sun Chunhui<sup>1</sup>, Qi Chaoyi<sup>2</sup>, Gao Min<sup>1</sup>, Wu Yuepeng<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an 271000, China; <sup>2</sup>Department of General Surgery, Tai'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tai'an 271000, China

Corresponding author: Wu Yuepeng, Email: sdxw123@163.com

**【Abstract】** Mild traumatic brain injury (mTBI) is a traumatic disease that has transient impairment of consciousness and memory function after an external force to the head with basically normal neurological function and neuroimaging examination results. At present, research on mTBI is insufficient, resulting from early diagnosed difficulty of mTBI patients (due to mild clinical manifestations) and not suitable traditional diagnosis and treatment evaluation methods. This article reviews the research progress in the pathogenesis, auxiliary examinations, treatment principles and related diseases of mTBI, aiming to provide new theoretical basis for diagnosis and treatment of mTBI.

**【Key words】** Craniocerebral trauma; Mild; Chronic traumatic encephalopathy; Inflammatory response; Blood-brain barrier; Cellular damage; Energy crisis

DOI:10.3760/cma.j.cn115354-20240424-00261

轻度创伤性脑损伤(mild traumatic brain injury, mTBI)是指外力直接或间接作用于机体头部后,导致冲击力传递到大脑,造成其短暂性意识丧失或记忆功能轻度障碍,但神经功能学及神经影像学提示无明显的组织结构异常<sup>[1-2]</sup>。患者的后续症状和体征可能于mTBI后立即出现,也可能在数分钟或数小时内出现,具体包括头痛、头晕、疲劳、易怒、失眠、注意力不集中、记忆力下降以及对压力、情绪或乙醇的耐受症状等,这些症状通常在几天内可消退<sup>[3-4]</sup>。目前,临床常用的mTBI诊断标准即依据患者头部遭受外力打击的病史,再结合患者当前表现出的症状体征(通常包括以上8种症状中的3种或3种以上,以及意识丧失持续时间<30 min、意识改变持续时间<24 h,创伤后记忆缺失时间<24 h),同时格拉斯哥昏迷量表评分为13~15分,最后通过影像学检查排除其他神经系统或脑血管病变<sup>[1-4]</sup>。

据统计,mTBI的患病率为1.6%~3.8%,在特定的高危人群(如运动员和军人)中患病率则更高,而重复发生mTBI会导致与其存在剂量-反应关系的慢性创伤性脑病(chronic traumatic encephalopathy, CTE)发生<sup>[5-6]</sup>。因此,mTBI研究对于各个社会群体特别是容易遭受对抗性运动损伤的群体有着极其重要的意义<sup>[7]</sup>。然而,目前对mTBI的研究相对不足,这是因为一方面其相对轻微的临床表现导致早期识别和诊断mTBI患者非常困难,另一方面是因为mTBI患者很少出现死亡和明显的神经功能障碍,传统的用于伤势较重患者的辅助检查方式对mTBI患者不完全适用。本文现围绕mTBI的发病机制、辅助检查、治疗原则及其相关疾病等方面的研究进展进行综述,旨在为mTBI提供新的诊疗理论依据。

### 一、发病机制



mTBI在本质上是创伤引发的神经递质、代谢级联反应导致轴突结构和功能损伤、血流变化以及局部炎症,进而影响大脑的功能。其发病机制主要是机械损伤细胞结构、离子和炎性介质紊乱所致的次级伤害,包括细胞能量危机、细胞轴突和骨架损伤、神经传递影响、炎症以及血脑屏障损伤。

1. 细胞能量危机:患者遭受创伤时,一方面创伤产生的剪应力会改变细胞膜的物理特性,造成细胞水平上脂膜发生机械损伤,引起 $\text{Na}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 内流的同时加重 $\text{K}^+$ 的外流,另一方面创伤又可导致神经元异常兴奋,释放大量的神经递质,而相应神经递质的释放进一步导致细胞膜对 $\text{K}^+$ 通透性增加,从而使 $\text{K}^+$ 外流加重<sup>[8-9]</sup>。在此病理过程中,大量神经递质的释放需要消耗能量,纠正细胞内外离子的紊乱也需要能量,而此时ATP大量消耗,细胞内能量储备相对耗竭,出现能量供应与需求之间的不平衡,最终导致能量危机。同时,细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 紊乱发生早、持续久,机体会通过将 $\text{Ca}^{2+}$ 螯合到线粒体上来解决 $\text{Ca}^{2+}$ 的紊乱,但这种短期解决方案会导致线粒体功能障碍,加剧氧化代谢和细胞能量危机<sup>[10]</sup>。最终,mTBI患者脑细胞能量需求增加,但能量供应不足,导致细胞发生功能障碍,进而产生相应的临床表现。

2. 细胞轴突和骨架损伤:轴突负责神经元之间的信号传递,由于其长度和位置的原因,非常容易受到外力的撕裂。mTBI导致的旋转和剪切力通常会引起弥漫性轴突损伤,这会导致轴突肿胀和球状细胞的形成,扰乱整个神经元的信息和细胞器的传输,并导致Tau蛋白聚集,尤其是对胼胝体的损害<sup>[11]</sup>。另外,Tau蛋白的聚集也会导致mTBI后轴索脱髓鞘,使神经元间信息传递速度减慢<sup>[12]</sup>。mTBI引起的局灶性轴突通透性增高,导致 $\text{Ca}^{2+}$ 的局部流入,随后激活蛋白酶分解细胞骨架。此外,钙蛋白酶活化导致的局部 $\text{Ca}^{2+}$ 过载也会引发线粒体损伤<sup>[9]</sup>。

3. 神经传递影响:研究表明,在机体遭受机械性损伤致mTBI后,大脑会立即进入兴奋状态,这是由于兴奋性神经递质谷氨酸的释放增加,同时突触对谷氨酸的运输能力下降,使谷氨酸滞留在突触中,进一步延长了大脑的兴奋状态<sup>[9]</sup>。这种状态会导致细胞损伤,同时谷氨酸释放会导致 $\text{Ca}^{2+}$ 进入细胞,对线粒体及轴突造成损伤。

4. 炎症:mTBI的发病最初由机械损伤引发,而机械损伤可引发由嘌呤、 $\text{Ca}^{2+}$ 、兴奋性氨基酸尤其是活性氧(reactive oxygen species, ROS)介导的复杂的次级反应。这种致病机制反过来又会引发由中枢神经系统常驻细胞和外周炎性细胞诱发的无菌免疫反应。这种反应的目的是保护神经和促进伤口愈合,但随着时间的推移,特别是当病变持续活跃数周后,这种反应会不适应机体功能的恢复,引发炎症级联反应<sup>[13]</sup>。Holden等<sup>[14]</sup>通过mTBI小鼠实验证实mTBI可诱导ROS产生,导致海马神经细胞死亡,同时证明C-C基序趋化因子配体5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)基因在激活特定抗氧化剂分子方面的积极作用,这些抗氧化剂分子可以减轻mTBI后的认知和记忆损害。还有研究证实, $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATP酶有一个自由的硫醇基,容易受到ROS的自由基损伤,因此ROS对分解ATP释放能量和维持细胞内外的离子平衡也存在影响<sup>[15]</sup>。此外,小胶质细胞可通过吞噬作用清除细胞

碎片并释放神经营养因子、抗炎细胞因子,防止神经元损伤并维持受伤大脑组织的完整性,但小胶质细胞激活状态下的高度反应又会导致其释放大量的促炎细胞因子、细胞毒性介质,从而导致神经元功能障碍甚至死亡<sup>[16]</sup>。

5. 血脑屏障损伤:血脑屏障是介于血液和脑组织之间的对物质通过有选择性阻碍作用的动态界面,由脑内连续毛细血管内皮及其细胞间的紧密连接的完整基膜、周细胞以及星形胶质细胞脚板围成的神经胶质膜构成,其中内皮是血脑屏障的主要结构。作为一种选择性屏障,血脑屏障控制血液和大脑之间的物质交换,调节大脑内的内部离子浓度,也是神经递质、大分子和神经毒素进入大脑的通道<sup>[17]</sup>。机械性脑损伤发生后,会出现毛细血管塌陷或者内皮细胞胞质空泡样改变,同时伴随血管周围星形胶质细胞肥大增生,说明当中枢神经系统受到冲击性损伤后,脑组织供血会受到影响。损伤后微环境中的毒素物质在脑组织中自由出入,使得血脑屏障的缺口发生断裂,影响血脑屏障的完整性。损伤后激活小胶质细胞介导的炎症反应则进一步加重血脑屏障的功能障碍。脑创伤后神经胶质细胞膜上表达的水通道蛋白数量增加,可引发细胞毒性水肿,随后导致颅内压升高,其升高后会进一步降低脑灌注压和脑血流量<sup>[18]</sup>。此外,在mTBI和高血压的诱导下,脑内产生亲环素A(cyclophilin A, CyPA),并激活脑血管核因子- $\kappa\text{B}$ (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa\text{B}$ )-基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinases-9, MMP-9)通路,导致血脑屏障破坏以及神经炎症和认知能力下降<sup>[19]</sup>。

## 二、辅助检查

1. 影像学检查:(1)CT和MRI:该两项检查可用于初步评估以及有神经系统恶化症状患者的再评估,但由于大多数mTBI患者的检查结果正常,所以其主要用于排除严重的颅脑损伤<sup>[20]</sup>。(2)磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS):MRS是一种检测大脑不同区域代谢物的方法,可检测神经元活力标志物N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)以及代表神经细胞膜翻转的胆碱(choline, CHO)水平,NAA减少代表白质中轴突形态的变化,CHO水平升高代表细胞膜的更新(提示损伤愈合),因此可以通过检测NAA和CHO水平的变化对mTBI患者进行早期诊断和预后评估<sup>[21]</sup>。(3)扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI):DTI是一种前景广阔的神经成像技术,通过测量水分子沿神经纤维轴突扩散的程度和平均扩散率来衡量白质纤维束的完整性,可以评估头部创伤对白质纤维的影响,从而帮助识别mTBI后的轴突损伤<sup>[22]</sup>。如有研究发现机体遭受mTBI后DTI指标产生多种变化,尤其是各向异性分数,与对照组相比,mTBI组的各向异性分数明显减少,尤其是胼胝体在mTBI早期阶段就显示出显著差异,这对于mTBI临床早期诊断具有重大意义,但仍需要进一步扩大样本量和长期随访研究明确<sup>[23]</sup>。

2. 电生理检查:脑电图尤其是定量脑电图目前已被作为机体遭受mTBI后起初72 h内的有效检查工具。同时也有研究显示,定量脑电图可有效显示遭受mTBI后3个月以上时退伍军人脑电的显著变化<sup>[24]</sup>。还有研究显示,mTBI可导

致神经轴突结构和脑灌注的持久变化,这些变化通常会波及 CT 和 MRI 常规成像遗漏,但在定量脑电图上可被检测到<sup>[20]</sup>。因此,定量脑电图可以作为更有潜力且更加简便有效的早期诊断 mTBI 的重要辅助检查手段。

3. 生物标志物检测:生物标志物可以用来诊断 mTBI 以及评估 mTBI 的严重程度及预后,其优点为高灵敏度、高特异性、可重复性、低成本和非侵入性<sup>[25]</sup>。外泌体是细胞分泌的小细胞外囊泡,其能穿过血脑屏障并反映脑损伤情况,已成为 mTBI 的潜在生物标志物。研究表明,mTBI 患者血浆中神经源性外泌体浓度在损伤急性期降低了约 45%,而这些外泌体中神经病理蛋白的水平可以提示 mTBI 的阶段和严重程度<sup>[26]</sup>;外泌体中微小 RNA 可以改善重复 mTBI 后发生的神经变性,也可以抑制炎症过程,促进轴突生长,并改善神经功能预后<sup>[27-28]</sup>。近年来也发现其他生物标志物同样在 mTBI 的诊断中发挥着重要作用,例如胶质纤维酸性蛋白(gial fibrillary acidic protein, GFAP)、泛素 C 末端水解酶-L1(ubiquitin C-terminal hydrolase-L1, UCH-L1)、血清蛋白 100B(serum protein 100B, s100B)、Tau 蛋白等被认为是诊断 mTBI 以及预测其发展的最佳因子。GFAP 在健康人群中的表达水平很低,但 mTBI 发生后,血清和脑脊液中 GFAP 水平增加,可以通过测定其表达水平的变化来诊断 mTBI,是极有潜力应用于临床的生物标记物。Martinikova 等<sup>[29]</sup>研究发现,与未受伤的对照人群相比,mTBI 患者脑脊液和血清中 UCH-L1 水平均明显增加,并且 UCH-L1 水平预测 CT 上可检测到颅内病变的曲线下面积达 0.73;同时其还发现,s100B 在识别 mTBI 患者方面的表现明显优于加拿大头部 CT 规则和新奥尔良标准,可显著提高 mTBI 的诊断率。最新的一项成人 mTBI 患者研究也表明,mTBI 后 s100B 水平呈一过性升高,伤后 6 h 时脑脊液和全血中 s100B 水平均达高峰,诊断 mTBI 的敏感度为 90%~100%,特异度为 40%~65%<sup>[41]</sup>。血液样本中的 Tau 蛋白也在运动相关 mTBI 发生后 1 h 内显示出对 mTBI 诊断的一定准确性。最近的一项研究还发现,经历过 mTBI 的军人外泌体中 Tau 蛋白、 $\beta$ -淀粉样蛋白 42 及白细胞介素-10 水平均高于未经历过 mTBI 的军人<sup>[29]</sup>。

### 三、治疗

治疗 mTBI 的基本方法为充分而非过度的精神和身体休息。在 mTBI 后的急性症状阶段(24~48 h)需保持一段时间的休息,这段时间内的休息应涉及限制精神、身体和社交活动等各个方面,包括减少上学、学术工作、电子产品使用和与体育相关的活动。研究显示,休息通常被认为可以减少 mTBI 症状并加快机体恢复时间,还可以降低重复 mTBI 或罕见但可能致命的第二次撞击综合征的发生风险<sup>[60]</sup>。另外,mTBI 会引起患者记忆力减退、信息处理速度下降、抑郁、头痛、睡眠障碍等问题,这些可以通过药物(主要是非处方药物)和非药物(如平衡功能锻炼、有氧训练、前庭康复训练、休息、减轻压力等)来缓解,其中高压氧治疗被认为可有效改善 mTBI 患者的认知功能并缓解相关症状<sup>[31]</sup>。目前,针对 mTBI 主要发病机制的相关治疗研究也正在不断完善,笔者现围绕该方面的相关研究进展阐述如下。

1. 应用环孢素保护血脑屏障:Li 等<sup>[28]</sup>研究发现 mTBI 可诱导患者尤其是高血压患者 CyPA-NF- $\kappa$ B-MMP-9 通路上调,从而引起血脑屏障破坏,而应用 CyPA 拮抗剂环孢素 A(cyclosporin A, CsA)治疗 mTBI 模型小鼠,发现在损伤后 5 d 时,接受 CsA 处理小鼠的血脑屏障渗透性已恢复到假手术组水平,而接受安慰剂处理小鼠的血脑屏障渗透性仍保持显著升高(135%),其机制与抑制 MMP-9 表达有关,提示使用 CsA 阻断 CyPA 相关通路可以有效减轻因 mTBI 而导致的血脑屏障损伤。

2. 应用生酮饮食缓解细胞能量危机:mTBI 可导致一连串的细胞离子失衡,包括葡萄糖代谢改变、线粒体功能障碍和反应性氧化物增加。尽管葡萄糖是大脑的主要能量来源,但葡萄糖在大脑受损伤后会成为一种低效的基质,大脑此时更需要使用其他基质(如酮类)来迅速补充能量。生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物的饮食,可促使大脑利用酮类而不是葡萄糖来获取能量。动物实验证明,遭受 mTBI 前预先用生酮饮食的模型大鼠可获得神经保护作用,减少平衡和运动障碍,同时增加探索行为和端粒长度;mTBI 后应用生酮饮食也可产生一些治疗效果,如减少焦虑和抑郁行为等<sup>[32]</sup>。还有动物实验表明,在第一次遭受 mTBI 后开始应用生酮饮食,即使再给予每 24 小时 1 次的重复 mTBI 模拟,也可改善 mTBI 模型动物 7 d 后的运动功能情况(主要是平衡功能)<sup>[33]</sup>。Salberg 等<sup>[34]</sup>进行的大鼠实验也发现,若在发生 mTBI 前开始给予生酮饮食干预,不仅可有效改善模型大鼠横梁行走的行为学结果,增加开放场地测试的探索性,还可增加神经保护作用。

3. 应用抗氧化剂控制炎症:ROS 是局灶性脑损伤后细胞死亡和炎症发展的主要诱导物,如果早期给予抗氧化剂,可显著限制损伤和炎症的扩散。因此,抗氧化剂的应用可能对 mTBI 的发展产生重大影响。*N*-乙酰半胱氨酸是谷胱甘肽的细胞前体,其使用可以减轻脑损伤并改善损伤后机体的恢复。有研究发现,与安慰剂对照组相比,24 h 内接受 *N*-乙酰半胱氨酸治疗的 mTBI 患者在 7 d 内的恢复情况有显著改善;同时该研究结果在两种不同啮齿类动物的创伤性脑损伤模型(体质量下降和液体冲击)中也得到了证实,表明 *N*-乙酰半胱氨酸可逆转 mTBI 相关的行为障碍<sup>[33]</sup>。因此,鉴于 ROS 在创伤性脑损伤发病机制中的重要作用以及 *N*-乙酰半胱氨酸在 mTBI 患者中的成功应用,建议临床上尽早使用抗氧化剂治疗,这样就能在 mTBI 等创伤性脑损伤的病变扩大和随后炎症发生时立即加以阻止。乙酰基-L-肉碱是一种内源性的肉碱代谢物,存在于组织和血浆中,可以随时穿过血脑屏障,可通过抗炎作用和调节神经元突触可塑性来抑制创伤后的兴奋性毒性,从而起到神经保护的作用。在人体研究中,乙酰基-L-肉碱已显示出改善认知功能及延缓神经退行性疾病进展的能力,其可通过减轻神经退行性氧化应激和亚硝基应激,来减少各种继发性神经级联反应造成的损伤,从而有助于 mTBI 后的神经功能保护<sup>[35]</sup>。

目前,关于 mTBI 的药物治疗方案尚未达成共识。在临床前研究中,包括 n-3 多不饱和脂肪酸、褪黑激素、*N*-乙酰半胱氨酸和他汀类药物在内的几种候选药物,在减少继发性损

伤和改善神经功能缺损方面已显示出潜在的益处,但仍需要在临床试验中进一步研究。目前关于mTBI的药物治疗在本质上仍是经验性的,主要是针对症状进行缓解,现在亟需开展精心设计的临床试验,以提供出高水平的证据<sup>[36]</sup>。

另外,目前关于mTBI治疗预期的评估也暂无具体指标,根据大多数研究结果,笔者大致将其分为3个方面,其一是治疗后可减少和预防二次甚至重复多次mTBI损伤;其二是经过治疗可缓解mTBI引起的症状,例如头痛、头晕、疲劳、易怒、失眠、注意力不集中、记忆力下降以及对压力、情绪或酒精的不耐受情况;其三是利用药物治疗防止神经系统远期发生的不可逆的神经结构和功能损伤。

#### 四、mTBI相关疾病

1. PD: 创伤性脑损伤被认为是几种神经退行性疾病的危险因素,迟发性PD和创伤性脑损伤之间存在显著的病理学重叠,而在创伤性脑损伤中mTBI是最常见的,因此与PD的关系也更为密切<sup>[37]</sup>。富含亮氨酸重复序列激酶2 (recombinant leucine rich repeat kinase 2, LRRK 2) 是晚发型家族性和特发性PD的公认标志物。最近的一项标志性研究确定了Rab GT3蛋白的一个子集为LRRK2的唯一生理底物,而作为PD最常见的非遗传性危险因素,mTBI可能通过长期升高脑中Rabs的表达水平,导致易感神经元的选择性丧失,从而增加LRRK2底物的数量<sup>[38]</sup>。

2. CTE: 1928年Martland在一组拳击运动员中发现了行为和认知功能障碍,包括步态紊乱、精神错乱、运动变缓、偶发的语言迟缓和手震颤,并使用“Punch Drunk”来描述这组症状,其大体病理特点包括脑组织质量减轻、胼胝体变薄、黑质变白、侧脑室和第三脑室扩大等。这些症状被称为CTE。最初,学者们对CTE发病者的分析都开始于mTBI,发现在运动中重复mTBI会导致特殊性神经退行性疾病,即CTE。相关研究证实,CTE在病理上以脑内广泛分布的高磷酸化Tau蛋白沉积为特征,磷酸化Tau蛋白沉积可表现为神经元纤维缠结、星形胶质细胞纤维缠结等<sup>[39]</sup>。早期的CTE与mTBI一样病理表现不明显且不易被发现,因此从预防角度来看,对运动员进行定期的脑部检查十分必要。

3. 创伤后应激障碍和重度抑郁症: 相较于受到其他损伤的患者,mTBI患者更有可能出现影响心理健康的并发症,特别是创伤后应激障碍和重度抑郁症,而这反过来又会导致患者恢复差和持续的mTBI后症状。研究发现,在mTBI患者中,39%的退伍军人存在创伤后应激障碍,50%的退伍军人患有重度抑郁症,而大约18%的平民同时患有创伤后应激障碍和抑郁症<sup>[40-42]</sup>。因此,临床工作者要更好地了解常见的mTBI后心理健康问题,尤其是对于军人群体。

4. 脑震荡后综合征: 脑震荡后综合征是mTBI患者出现的主要并发症之一<sup>[43]</sup>。机体在头部损伤后出现下列3种或3种以上症状(头痛、头晕、疲劳、易怒、失眠、注意力不集中或记忆力下降等),即可诊断为脑震荡后综合征。其中,mTBI患者的职业性质、致伤因素和头部受伤部位是脑震荡后综合征的重要影响条件,例如学生患者、电动车事故伤者、枕部受伤患者的脑震荡后综合征发生风险要高于其他人群<sup>[44]</sup>。

#### 五、小结与展望

本文从mTBI的发病机制开始阐述,整理了目前普遍认可的辅助检查方式,并针对性地总结了治疗方案,概括了目前其疗效评估方向。笔者认为,mTBI为目前脑损伤疾病中极为常见的类型,尤其是在一些从事对抗性运动的运动员中更常见且对其损伤更严重,而由mTBI引起的相关疾病更会对患者产生严重影响,这些都要求临床工作者更加重视这种疾病。早期mTBI的症状相对轻微,不易引起患者与临床医生的重视,而随着病情进展,其治疗效果也会大打折扣,因此加强mTBI预防和治疗的宣传就显得尤为重要,例如需多提醒相关群体,在头颈部发生创伤,尤其是出现创伤后短暂意识和记忆障碍,以及头痛、头晕、失眠、注意力不集中及情绪不稳定等症状时,请务必及时就医,防止增加再次创伤概率。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 孙春晖: 文章撰写及修改; 亓超逸、高敏: 文献检索、修改; 吴月鹏: 文章指导

#### 参 考 文 献

- [1] Patricios JS, Schneider KJ, Dvorak J, et al. Consensus statement on concussion in sport: the 6th International Conference on Concussion in Sport-Amsterdam, October 2022[J]. Br J Sports Med, 2023, 57(11): 695-711. DOI: 10.1136/bjsports-2023-106898.
- [2] Silverberg ND, Iverson GL, Cogan A, et al. The American congress of rehabilitation medicine diagnostic criteria for mild traumatic brain injury[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2023, 104(8): 1343-1355. DOI: 10.1016/j.apmr.2023.03.036.
- [3] Patel H, Polam S, Joseph R. Overview of treatment options for mild traumatic brain injury: a literature review[J]. Cureus, 2024, 16(4): e59021. DOI: 10.7759/cureus.59021.
- [4] Stępniewska E, Kałas M, Świdarska J, et al. mTBI biological biomarkers as predictors of postconcussion syndrome-review[J]. Brain Sci, 2024, 14(5): 513. DOI: 10.3390/brainsci14050513.
- [5] Mavroudis I, Ciobica A, Balmus IM, et al. A systematic review and Meta-analysis of the inflammatory biomarkers in mild traumatic brain injury[J]. Biomedicines, 2024, 12(2): 293. DOI: 10.3390/biomedicines12020293.
- [6] Kelly JP, Priemer DS, Perl DP, et al. Sports concussion and chronic traumatic encephalopathy: finding a path forward[J]. Ann Neurol, 2023, 93(2): 222-225. DOI: 10.1002/ana.26566.
- [7] Morales TI, Stearns-Yoder KA, Hoffberg AS, et al. Interactions of glutamate and gamma amino butyric acid with the insulin-like growth factor system in traumatic brain injury (TBI) and/or cardiovascular accidents (CVA or stroke): a systematic review[J]. Heliyon, 2022, 8(3): e09037. DOI: 10.1016/j.heliyon.2022.e09037.
- [8] Esser T, Gruber C, Bürkner A, et al. Traumatic brain injuries in winter sports: an overview based on the winter sports skiing, snowboarding and ice hockey[J]. Orthopädie (Heidelb), 2022, 51(11): 920-928. DOI: 10.1007/s00132-022-04318-6.
- [9] Howell DR, Southard J. The molecular pathophysiology of concussion[J]. Clin Sports Med, 2021, 40(1): 39-51. DOI: 10.1016/j.csm.2020.08.001.

- [10] Giza CC, Hovda DA. The new neurometabolic cascade of concussion[J]. *Neurosurgery*, 2014, 75 Suppl 4(0 4): S24-33. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000505.
- [11] Havlicek DF, Fuhang R, Nikulina E, et al. A single closed head injury in male adult mice induces chronic, progressive white matter atrophy and increased phospho-tau expressing oligodendrocytes[J]. *Exp Neurol*, 2023, 359: 114241. DOI: 10.1016/j.expneurol.2022.114241.
- [12] Yu F, Iacono D, Perl DP, et al. Neuronal tau pathology worsens late-phase white matter degeneration after traumatic brain injury in transgenic mice[J]. *Acta Neuropathol*, 2023, 146(4): 585-610. DOI: 10.1007/s00401-023-02622-9.
- [13] Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(3): 355-362. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.3558.
- [14] Holden SS, Grandi FC, Aboubakr O, et al. Complement factor C1q mediates sleep spindle loss and epileptic spikes after mild brain injury[J]. *Science*, 2021, 373(6560): eabj2685. DOI: 10.1126/science.abj2685.
- [15] Cassol G, Cipolat RP, Papalia WL, et al. A role of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase in spatial memory deficits and inflammatory/oxidative stress after recurrent concussion in adolescent rats[J]. *Brain Res Bull*, 2022, 180: 1-11. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.12.009.
- [16] Loane DJ, Kumar A. Microglia in the TBI brain: the good, the bad, and the dysregulated[J]. *Exp Neurol*, 2016, 275 Pt 3(0 3): 316-327. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.08.018.
- [17] Fong H, Zhou B, Feng H, et al. Recapitulation of structure-function-regulation of blood-brain barrier under (patho) physiological conditions[J]. *Cells*, 2024, 13(3): 260. DOI: 10.3390/cells13030260.
- [18] 刘媛. 轻度脑创伤的研究进展[J]. *中国临床神经科学*, 2019, 27(2): 182-185, 215.  
Liu Y. Research progress of mild traumatic brain injury[J]. *Chin J Clin Neurosci*, 2019, 27(2): 182-185, 215.
- [19] Lendvai-Emmert D, Magyar-Sumegi ZD, Hegedus E, et al. Mild traumatic brain injury-induced persistent blood-brain barrier disruption is prevented by cyclosporine A treatment in hypertension[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1252796. DOI: 10.3389/fneur.2023.1252796.
- [20] 徐振华, 刘水蓉, 徐东刚, 等. 轻度颅脑损伤诊断研究进展[J]. *军事医学*, 2023, 47(5): 383-389. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2023.05.011.  
Xu ZH, Liu SR, Xu DG, et al. Research progress in diagnosis of mild traumatic brain injury[J]. *Mil Med Sci*, 2023, 47(5): 383-389. DOI: 10.7644/j.issn.1674-9960.2023.05.011.
- [21] Eisele A, Hill-Strathy M, Michels L, et al. Magnetic resonance spectroscopy following mild traumatic brain injury: a systematic review and Meta-analysis on the potential to detect posttraumatic neurodegeneration[J]. *Neurodegener Dis*, 2020, 20(1): 2-11. DOI: 10.1159/000508098.
- [22] Patel H, Polam S, Joseph R. Concussions: a review of physiological changes and long-term sequelae[J]. *Cureus*, 2024, 16(2): e54375. DOI: 10.7759/cureus.54375.
- [23] Kim E, Yoo RE, Seong MY, et al. A systematic review and data synthesis of longitudinal changes in white matter integrity after mild traumatic brain injury assessed by diffusion tensor imaging in adults[J]. *Eur J Radiol*, 2022, 147: 110117. DOI: 10.1016/j.ejrad.2021.110117.
- [24] Gosset A, Wagman H, Pavel D, et al. Using single-photon emission computerized tomography on patients with positive quantitative electroencephalogram to evaluate chronic mild traumatic brain injury with persistent symptoms[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 704844. DOI: 10.3389/fneur.2022.704844.
- [25] Mehta T, Fayyaz M, Giler GE, et al. Current trends in biomarkers for traumatic brain injury[J]. *Open Access J Neurol Neurosurg*, 2020, 12(4): 86-94.
- [26] Peltz CB, Kenney K, Gill J, et al. Blood biomarkers of traumatic brain injury and cognitive impairment in older veterans[J]. *Neurology*, 2020, 95(9): e1126-e1133. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010087.
- [27] Zhang ZG, Buller B, Chopp M. Exosomes - beyond stem cells for restorative therapy in stroke and neurological injury[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(4): 193-203. DOI: 10.1038/s41582-018-0126-4.
- [28] Li D, Huang S, Yin Z, et al. Increases in miR-124-3p in microglial exosomes confer neuroprotective effects by targeting FIP200-mediated neuronal autophagy following traumatic brain injury[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(8): 1903-1923. DOI: 10.1007/s11064-019-02825-1.
- [29] Martinikova M, Ruzinak R, Kurca E, et al. Biomedical research brings mTBI biomarkers a step closer to the bedside - implementation in clinical practice[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2023, 42(4): 323-338. DOI: 10.4149/gpb\_2023013.
- [30] Buckley TA, Munkasy BA, Clouse BP. Acute cognitive and physical rest may not improve concussion recovery time[J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2016, 31(4): 233-241. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000165.
- [31] Harch PG, Andrews SR, Rowe CJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy for mild traumatic brain injury persistent postconcussion syndrome: a randomized controlled trial[J]. *Med Gas Res*, 2020, 10(1): 8-20. DOI: 10.4103/2045-9912.279978.
- [32] Salberg S, Weerwardhena H, Collins R, et al. The behavioural and pathophysiological effects of the ketogenic diet on mild traumatic brain injury in adolescent rats[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 376: 112225. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112225.
- [33] Zhang F, Wu H, Jin Y, 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. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.09.037.
- [34] Salberg S, Weerwardhena H, Collins R, et al. The behavioural and pathophysiological effects of the ketogenic diet on mild traumatic brain injury in adolescent rats[J]. *Behav Brain Res*, 2019, 376: 112225. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.112225.
- [35] 莫兰芳. 物理治疗对 mTBI 患者创伤后眩晕及平衡状态影响的 Meta 分析[J]. *中国当代医药*, 2021, 28(4): 18-22. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.04.006.  
Mo LF. Meta analysis of the effect of physical therapy on dizziness and balance state in mTBI patients[J]. *China Modern*

- Medicine, 2021, 28(4): 18-22. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.04.006.
- [36] Gao C, Nie M, Huang J, et al. Pharmacotherapy for mild traumatic brain injury: an overview of the current treatment options[J]. Expert Opin Pharmacother, 2022, 23(7): 805-813. DOI: 10.1080/14656566.2022.2054328.
- [37] Shi S, Almklov E, Afari N, et al. Symptoms of major depressive disorder and post-traumatic stress disorder in veterans with mild traumatic brain injury: a network analysis[J]. PLoS One, 2023, 18(5): e0283101. DOI: 10.1371/journal.pone.0283101.
- [38] Delic V, Beck KD, Pang K, et al. Biological links between traumatic brain injury and Parkinson's disease[J]. Acta Neuropathol Commun, 2020, 8(1): 45. DOI: 10.1186/s40478-020-00924-7.
- [39] Greer N, Sayer NA, Spont M, et al. Prevalence and severity of psychiatric disorders and suicidal behavior in service members and veterans with and without traumatic brain injury: systematic review[J]. J Head Trauma Rehabil, 2020, 35(1): 1-13. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000478.
- [40] Delmonico RL, Theodore BR, Sandel ME, et al. Prevalence of depression and anxiety disorders following mild traumatic brain injury[J]. PM R, 2022, 14(7): 753-763. DOI: 10.1002/pmrj.12657.
- [41] Hiskens MI, Li KM, Schneiders AG, et al. Repetitive mild traumatic brain injury-induced neurodegeneration and inflammation is attenuated by acetyl-L-carnitine in a preclinical model[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1254382. DOI: 10.3389/fphar.2023.1254382.
- [42] 陈伟成, 蔡凯宇, 陈君涵, 等. 规律运动对慢性创伤性脑病的改善效应及其机制[J]. 中华神经医学杂志, 2022, 21(3): 305-311. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20210618-00387.
- Chen WC, Cai KY, Chen JH, et al. Beneficial effects and mechanisms of regular exercise on chronic traumatic encephalopathy[J]. Chin J Neuromed, 2022, 21(3): 305-311. DOI: 10.3760/cma.j.cn115354-20210618-00387.
- [43] Stępniewska E, Kałas M, Świdorska J, et al. mTBI biological biomarkers as predictors of postconcussion syndrome-review[J]. Brain Sci, 2024, 14(5): 513. DOI: 10.3390/brainsci14050513.
- [44] 金铂, 陈盈宇, 曹梦琢, 等. 轻型创伤性颅脑损伤患者并发脑震荡后综合征的临床特点及其相关因素分析[J]. 中华神经医学杂志, 2019, 18(6): 570-574. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.06.005.
- Jin B, Chen YY, Cao MZ, et al. Clinical features and risk factors of post-concussion syndromes after mild traumatic brain injury[J]. Chin J Neuromed, 2019, 18(6): 570-574. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.06.005.

(收稿日期: 2024-04-24)

(本文编辑: 刘凯)

## 《中华神经医学杂志》对一稿两投问题处理的声明

近期本刊作者出现一稿两投的问题,为维护《中华神经医学杂志》的声誉和广大读者的利益,根据中华医学会杂志社的统一要求,本刊编辑部就一稿两投问题的处理声明如下:

(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管两篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

(2)如 1 篇文稿已经以全文方式在某刊物发表,除非文种不同。否则不可再将该文投寄给他刊。

(3)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。

(4)凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申诉理由。

(5)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

(6)一稿两用一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2 年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表,并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊通报。

· 读者·作者·编者 ·