

轻型颅脑损伤认知功能障碍的评估技术研究进展

周 阳 张浩然 王铄辰 刘立志 伍 鹏 宋 健 徐国政

【摘要】轻型颅脑损伤是最常见的颅脑损伤类型,约占所有颅脑损伤的80%。由于症状轻微,因此,容易被病人及医生忽视。虽然轻型颅脑损伤对大脑的损伤轻微,但其对认知功能的损害可能是持续的。传统影像学如CT、MRI识别轻型颅脑损伤的微小损伤的敏感性较低,而神经心理测试受病人主观因素影响波动性较大。事件相关电位(ERP)是通过脑电图记录大脑对特定事件如刺激或任务的时间锁定电活动,是一种高时间分辨率的无创脑功能评估方法。ERP技术以毫秒级监测大脑的动态信息加工过程,客观的神经电生理指标如波幅和潜伏期能敏感反映认知功能受损程度。ERP能检测到轻型颅脑损伤可能未表现出的早期认知功能损害,例如注意力、记忆或执行功能的微小异常。同时,功能磁共振成像、弥散张量成像等方法,为探索mTBI引起认知功能障碍的神经机制提供了全新视角。本文就轻型颅脑损伤认知功能障碍的常用评估技术应用进展进行综述,探讨评估轻型颅脑损伤的认知功能障碍的新策略。

【关键词】轻型颅脑损伤;认知功能障碍;事件相关电位(ERP)技术

【文章编号】1009-153X(2024)12-0751-05 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 651.1*5

Research progress on event-related potentials in cognitive dysfunction following mild traumatic brain injury

ZHOU Yang^{1,2}, ZHANG Hao-ran^{1,2}, WANG Shuo-chen², LIU Li-zhi^{1,2}, WU Peng³, SONG Jian², XU Guo-zheng². 1. Hubei University of Medicine, Shiyan, 442000, China; 2. Department of Neurosurgery, General Hospital of Central Theater Command, PLA, Wuhan 430070, China; 3. School of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, China

【Abstract】Mild traumatic brain injury is the most common type of traumatic brain injury, accounting for approximately 80% of all brain injuries. Due to its mild symptoms, it is prone to be overlooked by both patients and physicians. Although mild traumatic brain injury causes only minor damage to the brain, its detrimental effects on cognitive function can be persistent. Traditional imaging modalities such as CT and MRI have relatively low sensitivity in detecting the minute injuries of mild traumatic brain injury, while neuropsychological tests are highly variable and influenced by subjective factors of the patients. Event-related potentials (ERP), which record the time-locked electrical activity of the brain in response to specific events such as stimuli or tasks through electroencephalography, represent a non-invasive brain function assessment method with high temporal resolution. ERP can monitor the dynamic information processing of the brain at the millisecond level, and objective neuroelectrophysiological indicators such as amplitude and latency can sensitively reflect the degree of cognitive impairment. ERP can detect early cognitive impairments that may not be manifested in mild traumatic brain injury, such as minor abnormalities in attention, memory, or executive function. Meanwhile, approaches such as functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging have offered a completely new perspective for exploring the neural mechanisms of cognitive dysfunction induced by mTBI. This paper presents a review of the application advancements of common assessment techniques for cognitive dysfunction in mild traumatic brain injury and explores new strategies for evaluating the cognitive dysfunction of mild traumatic brain injury.

【Key words】Mild traumatic brain injury; Cognitive dysfunction; Event-related potential (ERP)

全球每年颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)发病人数估计为 5 000 万,其中轻型颅脑损伤(mild trumatic brain injury, mTBI)是最常见的类型,约占

所有颅脑损伤的80%^[1,2]。尽管传统观点认为mTBI预后良好,但越来越多的证据表明mTBI在短期会引起mTBI可引起头痛、疲劳、抑郁、焦虑、烦躁等症状,在受伤后长期可能导致注意力、执行功能及工作记忆等认知功能的持续损害^[3]。近年来,事件相关电位(event-related potentials, ERPs)技术以其高时间分辨率的特点,早期能识别微小生理变化,在mTBI认知功能评估中取得显著进展^[4],同时结合功能磁共振成像(functional MRI, fMRI)、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)等方法,为探索mTBI

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2024.12.011

作者单位:442000 湖北十堰,湖北医药学院(周 阳、张浩然、刘立志);430070 武汉,中国人民解放军中部战区总医院神经外科(周阳、张浩然、王铄辰、刘立志、宋 健、徐国政);430065 武汉,武汉科技大学医学院(伍 鹏)

通信地址:徐国政,Email:xu-gz@163.com

引起认知功能障碍的神经机制提供了全新视角。本文就 mTBI 认知功能障碍的常用评估技术应用进展进行综述,探究评估 mTBI 的认知功能障碍的新策略。

1 mTBI 定义

mTBI 亦称脑震荡,根据世界卫生组织的定义^[5]:mTBI 是指由于头部受到外力造成的急性脑损伤,导致以下一种或多种情况:精神错乱或迷失方向;意识丧失≤30 min 或其他短暂的神经系统异常;创伤后失忆<24 h;GCS 评分 13~15 分。

2 ERP 技术

ERP 是通过脑电图 (electroencephalography, EEG) 记录大脑对特定事件如刺激或任务的时间锁定电活动,这些活动反映大脑在信息处理中的神经机制,是一种高时间分辨率的无创脑功能评估方法^[6]。ERP 技术以毫秒级监测大脑的动态信息加工过程,客观的神经电生理指标如波幅和潜伏期能敏感反映认知功能受损程度。ERP 能检测到 mTBI 可能未表现出的早期认知功能损害,例如注意力、记忆或执行功能的微小异常,是评估 mTBI 细微认知功能障碍的理想工具。不同的 ERP 成分对应不同的认知过程,通过不同的范式任务可以更精准地定位 mTBI 的具体受损功能,可用于 mTBI 的认知功能长期评估,并帮助开发干预措施^[7,8]。

2.1 注意功能 注意功能是选择性关注特定刺激,同时忽略无关信息的能力,以及在任务间进行资源分配的能力。mTBI 在急性期可能表现出广泛的认知功能障碍,尤其是与注意网络相关的损害。注意网络测试 (attention network test, ANT) 是一种广泛用于研究注意力网络的实验范式^[9],注意力系统由三个独立且集成的注意力网络组成:警报网络是保持对新传入刺激的敏感性增加的能力;定向网络是选择刺激并将注意力集中在感兴趣的刺激上的能力;执行控制网络是控制行为反应的能力。Chen 等^[10]使用 ANT 范式研究 27 例经历重复性亚脑震荡级别 mTBI 的伞兵,行为学结果显示,mTBI 组表现出较慢的任务反应,特别是在警觉方面;ERP 结果显示,mTBI 组警觉网络 N1 成分幅度显著降低,表明其维持警觉状态的能力显著降低;mTBI 组执行控制网络 P3 振幅降低,表明其注意资源分配和抑制控制功能受损。Barone 等^[11]使用定制的计选择反应时间任务结合眼动仪评估急性期和亚急性期 mTBI 视觉注意和认知

功能变化,眼动结果显示,mTBI 急性期和亚急性期均表现出更长的反应时间、视觉反应时间和加工速度,但在急性期与亚急性期无显著变化,表明认知处理速度和刺激评估的持续损伤。静息态 EEG 的后部主导节律 (posterior dominant rhythm, PDR) 显示,mTBI 的 α 波频率在急性期显著减慢,亚急性期有所恢复,表明在 mTBI 急性期注意功能的损伤可能更严重,并随着时间逐渐恢复;ERP 结果显示,mTBI 的 P3 幅值显著降低,表明注意力分配能力的下降。这些结果显示 mTBI 注意功能损害长期存在,并影响注意功能网络的多个进程,通过多种的范式结合眼动仪对各个脑电成分分析,评估 mTBI 的注意功能的损伤及恢复情况。

2.2 工作记忆 (working memory, WM) 是指在短时间内储存和操作信息的能力,是更高级认知功能的基础,被视为人类思维的核心功能之一。它不仅包括记忆信息的短暂保持,还涉及对这些信息的动态加工和操作。工作记忆也是受 mTBI 影响很大的一个认知功能。Wu 等^[12]通过修改版的 Sternberg 工作记忆范式任务研究遭受 mTBI 拳击运动员,通过事件相关频谱扰动分析 (event-related spectral perturbation, ERSP) 显示,mTBI 组前额叶区域 Theta 同步化显著减弱,表明认知控制能力下降;顶枕叶 Alpha 去同步化减少,反映抑制抗干扰能力减弱;前额叶低 Beta 同步化显著降低,记忆检索的后期控制功能受损。这表明重复性亚脑震荡可能通过影响神经振荡的同步化和去同步化,破坏与工作记忆相关的神经网络功能。拳击运动员的认知资源分配效率下降,表现为行为学的准确性和反应速度的下降。Arciniega 等^[13]通过 n-back 范式探究 mTBI 对大学生的视觉和听觉工作记忆的长期影响,使用静息状态功能磁共振成像和 EEG 来测量大脑网络连接,实验分组为有 mTBI 历史组 (hmTBI: 平均受伤时间为 4.3 年)、近期运动相关 mTBI 组 (SR-mTBI: 平均受伤时间为 17 d) 和健康对照组;结果显示 hmTBI 组在视觉 WM 表现显著低于对照组,听觉任务中表现与对照组相当;rsfMRI 结果显示 hmTBI 组默认网络 (default mode network, DMN)、中央执行网络 (central executive network, CEN)、背侧注意网络 (dorsal attentional network, DAN) 和突显网络 (salience network, SN) 中连接性显著减弱,但 rsEEG 结果未能反映这些网络间的同步性变化,mTBI 可能通过影响关键网络如 DMN、CEN 来导致认知功能的长期改变。ERP 可评估各个时期 mTBI 对记忆功能的损伤,其中低频振荡特征可以作

为检测潜在记忆功能损害的敏感指标,ERP结合fMRI分析mTBI对工作记忆具体过程(编码、维持和提取阶段)产生的动态影响,为检测记忆功能的损害及恢复情况提供新思路。

2.3 执行功能 执行功能是大脑中一组高度复杂的认知能力,这些能力支持人们在日常生活、学习和工作中进行计划、组织、控制和调节行为的活动。冲突监控是执行功能的一部分,指大脑对可能出现的冲突进行检测和评估的过程。冲突监控的核心机制是监测当前任务中的认知需求变化,尤其是在错误发生或面临难以选择的情况下,它主要依赖于前扣带回皮层的活动^[14]。抑制控制是执行功能的另一部分,指大脑主动抑制干扰或不相关反应的能力,确保目标行为的准确执行。它与冲突监控紧密协作,主要通过额下回和背外侧前额叶皮层活动来完成^[15]。Fu等^[16]通过 Stroop 范式研究遭受亚脑震荡级别mTBI的跳伞员,使用ERP分析冲突监测能力,并通过静息态脑电复杂度(Sample Entropy, SampEn)评估大脑信号的非线性特征;行为学结果显示,mTBI组在 Stroop 任务中无论是一致条件还是不一致条件,准确率显著低于对照组;mTBI组反应时间无显著变化,说明其抑制控制效率下降;mTBI组 N2 和 N450 振幅显著高于对照组,这是冲突监测能力下降后的代偿性变化,表明跳伞员需要更多的神经资源来处理冲突任务;mTBI组额叶区域在全频带和β频段 SampEn 值显著低于对照组;额叶区域β频段 SampEn 值与 Stroop 任务中的不一致条件的准确率呈正相关,表明复杂度的降低可能与抑制控制能力的损害有关。Mayuresh等^[17]通过分析mTBI和健康对照组在Go/No-Go任务中的行为学、ERP和fMRI表现;在NoGo条件下,mTBI组均表现出更高的N2波幅,表明这mTBI组在反应抑制过程中需要更高的认知控制;fMRI结果显示,mTBI组在左侧顶叶的激活高于健康对照组,这可能反映了认知控制网络的代偿性激活,用于应对认知资源的额外需求;在功能连接方面,mTBI组左下顶叶与左角回之间的连接减弱,这与持续注意力的困难相关。mTBI可能导致额叶结构损伤,从而影响冲突监测和抑制控制能力,又因为这两种功能相互协作,对神经网络产生了复杂的影响,额叶β频段的SampEn值以及ERP中的N2成分可作为mTBI后执行功能损伤的潜在电生理标志物。

2.4 其他 听觉失匹配负波(mismatch negativity, MMN)是一种听觉诱发反应,通常在标准刺激序列中插入异常刺激时诱发出短暂的负振幅偏转,反映

个体对声音模式中的偏差检测能力。Wynn等^[18]使用动态MMN范式研究22例轻、中型TBI,通过标准与偏差声刺激序列评估记忆痕迹形成(repetition positivity, RP)、预测误差信号(deviant negativity, DN)和MMN波;TBI组RP、DN和MMN波幅与对照组无显著差异,说明TBI组预测编码功能可能保持相对完整。该研究创新使用动态MMN范式,但样本量较小,未来研究可以通过扩大样本量和动态监测进一步明确mTBI对脑功能的神经机制。Mark等^[19]研究mTBI对运动员视觉处理路径的影响,具体分析视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)在大细胞路径和小细胞路径上的差异;通过不同空间频率棋盘格刺激,记录单眼和双眼VEP;与对照组相比,mTBI组P1波振幅明显升高,P1波潜伏期增加,大脑受损区域的信号传递效率降低;mTBI组整体VEP振幅降低,反映了大小细胞路径功能均受损,小细胞路径程度较轻。由于传统影像技术如CT和MRI难以检测微小损伤情况下,VEP能够量化神经反应的变化,该研究为使用VEP分析诊断和评估mTBI提供了新的视角。Laura等^[20]通过Oddball范式研究152名中年军人,根据经历mTBI次数分为,无mTBI、非重复性mTBI(1~2次)、重复性mTBI(≥3次);ERP结果显示,重复性mTBI组P50振幅增加(特别是非目标刺激),表明了感官信息的过度处理,表明大脑的抑制机制存在问题,可能与未来的认知衰退有关;重复性mTBI组N100振幅在显著减小,表明其大脑的感知筛选和注意力控制功能受损,可能导致注意力不集中、感官信息过载等问题;mTBI组N200振幅减小,说明注意力控制和冲突监测能力下降。这表明P50和N200可能是检测mTBI有长期有效的敏感指标。

3 神经影像学

3.1 DTI DTI是一种评估大脑白质异常的独特工具,主要通过测量水分子扩散特性如各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均弥散度(mean diffusivity, MD)。研究发现,胼胝体和放射冠等白质纤维束是mTBI后变化的主要区域,FA的变化通常被视为白质损伤如轴突退化或脱髓鞘的生物标志^[21]。在急性期,FA值下降,MD值上升,FA减少是mTBI常见指标,并与mTBI症状的严重程度相关^[22]。在慢性期,MD值逐渐下降并接近正常水平,表明可能存在某种程度的神经修复^[23]。FA的下降与认知功能障碍相关,尤其是在注意力、记忆和处理速度方面;MD值可能作为mTBI后认知功能恢复的指标。

3.2 fMRI fMRI 是研究脑区的活动和神经网络的功能的重要工具,任务态 fMRI 有助于揭示大脑区域激活的变化^[24]。研究发现,通过任务态 fMRI 对 mTBI 脑区激活模式进行系统性评估,与对照组相比,mTBI 组在额叶、顶叶区域过度激活,可能是对注意力控制能力下降的代偿,mTBI 组在扣带回激活的减少,表明其认知控制和情绪调节能力的下降;mTBI 组 DMN 去激活功能受损,可能导致注意力分配的效率下降^[25,26]。这表明任务态 fMRI 可以敏感识别 mTBI 表现出特定脑区的功能性改变,可用于动态评估 mTBI 认知功能障碍。

4 生物标志物

4.1 脑脊液生物标志物 中、重型 TBI 会增加阿尔茨海默病(Alzheimer’s disease, AD)风险,但 mTBI 对 AD 的影响尚不明确。脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF) β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白是 AD 相关病理变化的早期生物标志物^[27]。Li 等^[28]研究经历爆炸相关 mTBI 的退伍军人的 CSF β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白的变化情况,发现 mTBI 组在 40~50 岁时,CSF A β 42 和 A β 40 水平显著降低,这与 AD 病理早期表现一致。爆炸相关 mTBI 可能导致 AD 相关的生物标志物变化和认知功能下降。尽管未能完全证明其进展为经典的 AD 病理,但结果强烈暗示,退伍军人可能沿着导致痴呆的病理路径发展。

4.2 非侵入性生物标志物 唾液 miRNA 作为一种便捷、无创、快速的检测手段,是研究最多的 mTBI 非侵入性液体生物标志物,超过 200 个唾液 miRNA 在损伤后表现出表达变化,利用这 200 个 miRNA,提出了十多个用于诊断和症状预测的模型^[29]。有研究收集 mTBI 受伤后不同时期唾液样本,基于唾液 RNA 水平、年龄和慢性头痛状况构建诊断模型,再与传统诊断方式如症状评估、神经认知测试比较,唾液 miRNA 标志物在诊断 mTBI 中表现出较高的敏感性和特异性^[30,31]。这提示唾液 miRNA 作为一种非侵入式生物标志物,有望成为一种快速、客观的 mTBI 诊断工具。

5 总结和展望

mTBI 对多种认知功能有长至数年的影响,在注意功能、工作记忆及执行功能等认知功能产生了显著损害,这些认知功能通过复杂的神经网络联系,共同影响病人的认知功能,最终 mTBI 病人的生活质量、学习能力、工作效率受到显著影响。DTI、fMRI 等神经影像学方法具有高空间分辨率,能敏感识别

mTBI 的早期无法检测到的微小损伤,动态监测特定脑区认知功能变化。CSF β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白以及唾液 miRNA 作为新型生物标志物具有巨大潜力,未来需要更大规模的研究探究其病理生理机制。基于不同受伤机制、受伤时间及群体的颅脑损伤,ERP 技术采取多种范式评估不同颅脑损伤的认知功能网络的改变,ERP 技术通过定量分析注意功能、工作记忆、执行功能等关键认知领域的神经电活动,为 mTBI 认知功能障碍提供了重要的诊断依据和监测工具,促使开发新的预防、干预或治疗策略,以帮助减少这些损害对大脑健康的长期影响。未来可结合多模态神经影像学技术,开展更大规模、长期研究以进一步揭示 mTBI 对认知功能的复杂影响机制。

【利益冲突声明】:本文不存在任何利益冲突。
【作者贡献声明】:周阳负责选题设计、查阅文献并撰写论文;伍鹏、刘立志参与整理文献;张浩然负责查阅文献、修改文章;王铄辰、宋健负责修改文章;徐国政参与文章审阅并最后定稿。

【参考文献】

[1] DEWAN MC, RATTANI A, GUPTA S, *et al.* Estimating the global incidence of traumatic brain injury [J]. J Neurosurg, 2019, 130(4): 1080–1097.

[2] KHELLAF A, KHAN DZ, HELMY A. Recent advances in traumatic brain injury [J]. J Neurol, 2019, 266(11): 2878–2889.

[3] MCINNES K, FRIESEN CL, MACKENZIE DE, *et al.* Mild traumatic brain injury (mTBI) and chronic cognitive impairment: a scoping review [J]. PLoS One, 2017, 12(4): e0174847.

[4] WASHNIK NJ, ANJUM J, LUNDGREN K, *et al.* A review of the role of auditory evoked potentials in mild traumatic brain injury assessment [Z]. Los Angeles, CA: SAGE Publications, 2019: 23, 1534115490.

[5] KRISTMAN VL, BORG J, GODBOLT AK, *et al.* Methodological issues and research recommendations for prognosis after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95(3 Suppl): S265–S277.

[6] KAPPENMAN ES, LUCK SJ. Best practices for event-related potential research in clinical populations [J]. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging, 2016, 1(2): 110–115.

[7] BROGLIO SP, MOORE RD, HILLMAN CH. A history of sport-related concussion on event-related brain potential correlates of cogni-

tion [J]. *Int J Psychophysiol*, 2011, 82(1): 16–23.

[8] FOLMER RL, BILLINGS CJ, DIEDESCH–ROUSE AC, *et al.* Electrophysiological assessments of cognition and sensory processing in TBI: applications for diagnosis, prognosis and rehabilitation [J]. *Int J Psychophysiol*, 2011, 82(1): 4–15.

[9] FAN J, MCCANDLISS BD, SOMMER T, *et al.* Testing the efficiency and independence of attentional networks [J]. *J Cogn Neurosci*, 2002, 14(3): 340–347.

[10] CHEN A, ZHANG Z, CAO C, *et al.* Altered attention network in paratroopers exposed to repetitive subconcussion: evidence based on behavioral and event–related potential results [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(23): 3306–3314.

[11] BARONE V, DE KONING ME, VAN DER HORN HJ, *et al.* Neurophysiological signatures of mild traumatic brain injury in the acute and subacute phase [J]. *Neurolog Sci*, 2024, 45(7): 3313–3323.

[12] WU S, CHEN A, CAO C, *et al.* Repeated subconcussive exposure alters low–frequency neural oscillation in memory retrieval processing [J]. *J Neurotrauma*, 2022, 39(5–6): 398–410.

[13] ARCINIEGA H, SHIRES J, FURLONG S, *et al.* Impaired visual working memory and reduced connectivity in undergraduates with a history of mild traumatic brain injury [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2789.

[14] BOTVINICK MM, BRAVER TS, BARCH DM, *et al.* Conflict monitoring and cognitive control [J]. *Psycholog Rev*, 2001, 108(3): 624–652.

[15] ARON AR, ROBBINS TW, POLDRACK RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex [J]. *Trends Cogn Sci*, 2004, 8(4): 170–177.

[16] FU Z, LIU M, WANG S, *et al.* Impairment of inhibitory control due to repetitive subconcussions from indirect brain impacts: evidence from event–related potentials and resting–state EEG complexity in parachuters [J]. *Brain Res Bull*, 2024, 216: 111053.

[17] KORGAONKAR MS, WILLIAMSON T, BRYANT RA. Neural activity during response inhibition in mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder [J]. *Neurobiol Stress*, 2021, 14: 100308.

[18] WYNN JK, GREEN MF. An EEG–based neuroplastic approach to predictive coding in people with schizophrenia or traumatic brain injury [J]. *Clin EEG Neurosci*, 2024, 55(4): 445–454.

[19] MYERS MH, KALYANAKUMAR N, HARRIS P. Visual evoked potential effects on magnocellular and parvocellular pathways from athletes after mild traumatic brain injuries [J]. *Neurosci Insights*, 2024, 19: 1976036227.

[20] MANNING FRANKE L, PERERA RA, AYGEMANG AA, *et al.* Auditory evoked brain potentials as markers of chronic effects of mild traumatic brain injury in mid–life [J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(12): 2979–2988.

[21] KIM E, YOO R, 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.

[22] STENBERG J, EIKENES L, MOEN KG, *et al.* Acute diffusion tensor and kurtosis imaging and outcome following mild traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(18): 2560–2571.

[23] VEERAMUTHU V, NARAYANAN V, KUO TL, *et al.* Diffusion tensor imaging parameters in mild traumatic brain injury and its correlation with early neuropsychological impairment: a longitudinal study [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(19): 1497–1509.

[24] GOSSELIN N, BOTTARI C, CHEN J, *et al.* Electrophysiology and functional MRI in post–acute mild traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(3): 329–341.

[25] ZHANG J, WANG R, WANG H, *et al.* Activation of brain regions using task–state fMRI in patients with mild traumatic brain injury: a meta–analysis [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(12): 2918–2926.

[26] DETTWILER A, MURUGAVEL M, PUTUKIAN M, *et al.* Persistent differences in patterns of brain activation after sports–related concussion: a longitudinal functional magnetic resonance imaging study [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(2): 180–188.

[27] JACK CRJ, BENNETT DA, BLENNOW K, *et al.* NIA–AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer’s disease [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535–562.

[28] LI G, ILIFF J, SHOFRER J, *et al.* CSF β –amyloid and tau biomarker changes in veterans with mild traumatic brain injury [J]. *Neurology*, 2024, 102(7): e209197.

[29] FEINBERG C, MAYES KD, PORTMAN E, *et al.* Non–invasive fluid biomarkers in the diagnosis of mild traumatic brain injury (mTBI): a systematic review [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2024, 95(2): 184–192.

[30] HICKS SD, ONKS C, KIM RY, *et al.* Diagnosing mild traumatic brain injury using saliva RNA compared to cognitive and balance testing [J]. *Clin Transl Med*, 2020, 10(6): e197.

[31] HICKS SD, ONKS C, KIM RY, *et al.* Refinement of saliva microRNA biomarkers for sports–related concussion [J]. *J Sport Health Sci*, 2023, 12(3): 369–378.