

. 综 述 .

弥漫性轴索损伤后认知功能障碍的研究进展

戚 睿 综述 冯东福 审校

【关键词】弥漫性轴索损伤;认知功能;诊断;治疗

【文章编号】1009-153X(2015)12-0764-03 【文献标志码】B 【中国图书资料分类号】R 651.1+5

弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)是一种头部在加速运动时脑深部组织因剪应力作用引起的特殊类型颅脑损伤,好发于不同密度的组织结构间,如大脑灰白质结合处、胼胝体、内囊、海马以及脑干等区域^[1,2]。DAI患者死亡率较高,幸存者多遗留严重认知功能障碍^[3,4]。由于DAI常见于青壮年,因此DAI后认知功能障碍的诊断与治疗显得尤为重要。本文就DAI后认知功能障碍的诊断和治疗研究进展做一综述。

1 DAI后的认知功能障碍

认知功能是指人脑加工、储存和提取信息的能力,是人们成功完成各种活动最重要的心理条件。认知功能由多个认知域构成,包括记忆力、计算力、时间空间定向力、执行能力、语言理解和表达应用等方面。其中某个认知域发生障碍,称为该认知域障碍,如多个认知域发生障碍,则称为认知功能障碍^[5]。DAI后患者普遍存在有认知和执行功能障碍。严重的颅脑损伤后,幸存者长期残疾的主要原因是认知功能障碍,表现为长期记忆、工作记忆障碍,处理速度缓慢等。

1.1 长期记忆 记忆并不是单一的系统,长期记忆通常由以下几个子系统组成:顺行情节记忆,逆行性记忆,预期存储器以及其他方面的记忆(如内隐记忆等)。DAI患者通常会经过一个广泛认知障碍时期,称之为创伤后遗忘症。这类患者的意识虽然得以恢复,但会遗留有时空定向力障碍和不同程度的逆行性遗忘,不过,这些症状通常是可以逐步恢复的。然

而,记忆障碍却没有因此停止。Ahman等^[6]研究发现,轻型颅伤性脑损伤后11年的患者仍存在记忆障碍。因此,这种长期的记忆障碍是DAI后最显著的后遗症之一。

1.2 工作记忆 工作记忆是一个储存和处理信息的系统,在解决问题、制定计划、语言交流等需要用到复杂认知能力的任务中扮演重要角色。工作记忆由三个部分构成,即一个中央执行系统和两个从属系统—视空间系统和语音环路。后两者分别储存和调控视觉空间信息和言语信息。中央执行系统则是工作记忆模型的核心,可以处理这些信息,从而完成各种复杂任务。后来,Baddeley^[7]在上述基础上又增加了一个部分,即“情节缓冲器”,可以整合各种来源的信息并使之完整连贯。

1.3 处理速度 在颅脑损伤后的大部分神经心理学研究中,信息处理缓慢是最普遍存在的一种认知功能障碍。Kourtidou等^[8]发现DAI后6个月患者的处理速度较正常对照组明显变慢。但尽管颅脑损伤患者反应迟缓,他们并不比正常人犯更多的错误。Ponsford和Kinsella^[9]发现颅脑损伤患者可以通过牺牲速度换取更高的正确率,这种情况被称为速度准确性权衡。

2 DAI后认知功能障碍的诊断

2.1 神经心理学测评 神经心理学测评是针对各种心理活动所包含的不同功能环节的工作状态及其总的特点进行设计的,是评估DAI后认知功能障碍的重要手段之一,对早期诊断、早期康复和远期预后的研究起到重要作用。神经心理学测评方法众多,对于DAI后认知功能障碍的评估主要包括总体认知、记忆和执行功能等方面。

2.1.1 简易精神状态检查(minimum mental state examination, MMSE) MMSE是一种可以全面了解受试者认知功能的量表,包括了记忆力、定向力、计算

力、注意力、语言能力和视空间能力等 6 个认知领域。其操作简便,是国内外最常用的认知筛查量表。Aminmansour 等^[10]研究环孢素 A 对 DAI 的治疗作用,结果显示环孢素 A 治疗组与葡萄糖治疗组 3 个月和半年后的 MMSE 得分无明显差异。Gu 等^[11]应用 MMSE 检测 DAI 患者总体认知功能,结果发现 DAI 组与正常对照组的 MMSE 得分无明显差异,这可能与选取病例多属 I~II 级 DAI 有关。

2.1.2 韦氏成人智力量表修订版 (Wechsler adult intelligence scale-revised, WAIS-R) WAIS-R 是一种国内外常用的智力量表,该量表由 5 个操作测验和 6 个言语测验构成,能够全面反映人的语言、记忆和视空间等多种认知功能。Esbjörnsson 等^[12]应用 WAIS-R 中的数字广度和数字符号测试研究 17 例 DAI 患者 6 个月和 12 个月 after 认知障碍恢复情况,结果发现 6 个月时该测试得分较 DAI 急性期显著改善,但 12 个月后的情况与 6 个月相比没有明显差异。

2.1.3 Stroop 色词测试 (Stroop colored word test, SCWT) SCWT 由 3 张难度逐渐增加的,印着不同颜色的字和圆点的卡片组成。该测试主要检测受试者的反应时间、正确反应、错误反应、阻塞反应次数,从而评估相应的反应和执行能力。Goethals 等^[13]对 9 例 DAI 患者进行 SCWT,结果显示,在第二张和第三张卡片上 DAI 组的耗时均比正常组高,且第二张到第三张卡片的耗时差亦高于正常组。Gu 等^[11]对 15 例 DAI 患者和 15 例健康志愿者进行 SCWT,结果发现 DAI 患者在 3 张卡片上的耗时均显著多于健康志愿者。

2.2 神经影像学诊断 目前,临床上常用的 CT 和常规 MRI 等传统影像学检查主要通过检测脑挫伤灶和出血灶来判断损伤部位,进而推断是否存在认知障碍及其严重程度。然而 DAI 时主要是神经轴索受损,此类损伤由于太过微小而无法用传统影像学方法检测出,但此时患者通常已发生不同程度的认知功能障碍。近年来,随着神经影像学的快速发展,一些影像定位和功能测评相结合的方法使得诊断 DAI 相关认知功能障碍成为可能。

弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 是在弥散加权成像基础上发展起来的一种新的 MRI 技术,其可以在三维空间内定时定量分析组织中水分子弥散特性。DTI 是目前唯一能在活体中显示神经纤维束走行、方向、排列等信息的技术,因此被广泛应用于包括 DAI 在内的众多神经系统疾病的研究。各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 是 DTI 最重

要的参数之一,指水分子中的各向异性成分占整个弥散张量的比例,脑白质中 FA 与髓鞘完整性、纤维致密性及平行性呈正相关^[14]。Li 等^[15]用一种能使大鼠头部同时产生直线加速和角加速运动的 DAI 模型,分别检测正常对照组和 DAI 组大鼠海马、内囊、胼胝体和脑干等感兴趣区的 DTI 参数,结果显示 DAI 后这些区域的 FA 均显著下降。联合应用 DTI 和神经心理测评技术则有助于研究 DAI 后白质异常与认知障碍间的关系。Gu 等^[11]对内囊后肢、前放射冠、上纵束、下纵束和皮质脊髓束等常见的 DAI 易损区进行 DTI 检测,同时使用一系列神经心理学方法评估认知功能,结果发现患者的工作记忆能力与皮质脊髓束、上纵束、下纵束的 FA 呈正相关,注意力则与内囊后肢、前放射冠、上纵束、下纵束的 FA 呈负相关。这表明特定传导束的 DTI 变化可能与认知功能密切相关。

3 DAI 后认知功能障碍的药物治疗

与局部脑挫裂伤不同,DAI 的主要损伤是神经轴索原发性和继发性断裂,从而影响信息处理速率和效率,产生认知功能障碍。最近有研究提出,神经轴索肿胀、断裂会导致脑内部分神经递质水平的急速升高。这些过量存在的递质,如谷氨酸盐、乙酰胆碱和儿茶酚胺类,可能是有神经毒性的。这将会对那些神经递质较为集中的部位,如海马、纹状体、额叶皮层,产生极为有害的影响。神经递质诱导的毒性损伤被认为是产生认知功能障碍的原因之一。在神经递质的急性“暴发”减退后,乙酰胆碱能系统^[16]和儿茶酚胺能系统的长期持续受损被认为是认知功能障碍持续存在的原因之一。因此,一些针对这些神经递质的药物可能会改善 DAI 后认知功能障碍。

3.1 胆碱酯酶抑制剂 Conner 等^[17]研究证实胆碱能系统对促成 DAI 后认知功能障碍的恢复所需的可塑性机制是必需的。因此针对胆碱能系统的治疗策略,比如应用胆碱酯酶抑制剂,可能会增强皮质可塑性,从而促进认知障碍的恢复。多奈哌齐是一种胆碱酯酶抑制剂,主要作用于突触胆碱酯酶。Kim 等^[18]将 26 例 DAI 患者分成康复治疗组和多奈哌齐治疗组,治疗 6 周后多奈哌齐组的神经心理学得分较治疗前显著提高,而康复治疗组与治疗前相比没有明显差异。

3.2 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartate, NMDA) 受体激动剂 NMDA 受体是离子型谷氨酸受体的一个亚型,在神经系统发育过程中起重要作用,

亦是学习记忆功能相关的一种重要受体。金刚烷胺是一种中等亲和力的非竞争性NMDA受体拮抗剂,可以促进多巴胺释放,抑制突触前多巴胺重摄取,激活多巴胺受体,增强突触后多巴胺受体敏感性,从而改善创伤后认知障碍。Meythaler等^[19]使用金刚烷胺进行了一项为期12周的安慰剂对照的双盲交叉研究,结果发现在MMSE和功能独立性评测中认知部分的得分提高与药物治疗密切相关,从而证实了金刚烷胺可以改善DAI后认知功能障碍。

近年来,对于DAI后认知功能障碍认识的不断加深,使得研究人员提出了更完善的神经心理学测评和更准确的神经影像学检查,大大提高了认知障碍的诊断水平。但由于DAI相关认知功能障碍的发病机制尚未完全阐明,现有的手段还不能全面评价认知障碍,且相关治疗药物的安全性和有效性尚待进一步明确。随着DAI后认知功能障碍研究的不断深入和相关病理生理机制的不断阐明,各种联合应用神经心理学测评和神经影像学的方法将为认知障碍的诊断提供新的途径,更安全有效的药物将为认知障碍的治疗提供新突破。

【参考文献】

- [1] 程志伟,张宏文. 弥漫性轴索损伤影像学分型的临床应用价值[J]. 中国临床神经外科杂志, 2013, 16: 751-752.
- [2] 陈汉民,王文鑫. 弥漫性轴索损伤常规CT及MRI检查阴性的FLAIR或DWI诊断[J]. 中国临床神经外科杂志, 2012, 17: 547-548.
- [3] 顾磊,冯东福. 弥漫性轴索损伤后工作记忆障碍的研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2010, 15: 632-634, 638.
- [4] 顾磊,李甲,冯东福,等. 弥漫性轴索损伤后早期磁共振弥散张量成像与工作记忆障碍的相关性研究[J]. 中国临床神经外科杂志, 2011, 16: 270-273.
- [5] 李舜伟. 认知功能障碍的诊断与治疗[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2006, 32(2): 189-191.
- [6] Ahman S, Saveman BI, Styrke J, *et al.* Long-term follow-up of patients with mild traumatic brain injury: a mixed method study [J]. J Rehabil Med, 2013, 45(8): 758-764.
- [7] Baddeley A. The episodic buffer: a new component of working memory [J]. Trends Cogn Sci, 2000, 4(11): 417-423.
- [8] Kourtidou P, McCauley SR, Bigler ED, *et al.* Centrum semi-ovale and corpus callosum integrity in relation to information processing speed in patients with severe traumatic brain injury [J]. J Head Trauma Rehabil, 2013, 28(6): 433-441.
- [9] Ponsford J, Kinsella G. Attentional deficits following severe closed head injury [J]. J Clin Exp Neuropsychol, 1992, 14(5): 822-838.
- [10] Aminmansour B, Fard SA, Habibabadi MR, *et al.* The efficacy of cyclosporine-A on diffuse axonal injury after traumatic brain injury [J]. Adv Biomed Res, 2014, 14: 35.
- [11] Gu L, Li J, Feng DF, *et al.* Detection of white matter lesions in the acute stage of diffuse axonal injury predicts long-term cognitive impairments: a clinical diffusion tensor imaging study [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(1): 242-247.
- [12] Esbjörnsson E, Skoglund T, Mitsis MK, *et al.* Cognitive impact of traumatic axonal injury (TAI) and return to work [J]. Brain Inj, 2013, 27(5): 521-528.
- [13] Goethals I, Audenaert K, Jacobs F, *et al.* Cognitive neuroactivation using SPECT and the Stroop Colored Word Test in patients with diffuse brain injury [J]. J Neurotrauma, 2004, 21(8): 1059-1069.
- [14] Lo C, Shifteh K, Gold T, *et al.* Diffusion tensor imaging abnormalities in patients with mild traumatic brain injury and neurocognitive impairment [J]. J Comput Assist Tomogr, 2009, 33(2): 293-297.
- [15] 孙兆良,尹义国,戚睿,等. 大鼠弥漫性轴索损伤后脑干内 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体的表达变化[J]. 中国临床神经外科杂志, 2013, 18: 279-281.
- [16] Li J, Li XY, Feng DF, *et al.* Quantitative evaluation of microscopic injury with diffusion tensor imaging in a rat model of diffuse axonal injury [J]. Eur J Neurosci, 2011, 33(5): 933-945.
- [17] Conner JM, Chiba AA, Tuszynski MH. The basal forebrain cholinergic system is essential for cortical plasticity and functional recovery following brain injury [J]. Neuron, 2005, 46(2): 173-179.
- [18] Kim YW, Kim DY, Shin J-C, *et al.* The changes of cortical metabolism associated with the clinical response to donepezil therapy in traumatic brain injury [J]. Clin Neuropharm, 2009, 32: 63-68.
- [19] Meythaler JM, Brunner RC, Johnson A, *et al.* Amantadine to improve neurorecovery in traumatic brain injury-associated diffuse axonal injury: a pilot double-blind randomized trial [J]. J Head Trauma Rehabil, 2002, 17(4): 300-313.

(2014-06-10收稿,2014-10-27修回)