

PET 在颅脑创伤部分病理变化中的应用

贾圣洁 综述 包龙 审校

苏州大学附属第一人民医院 急诊外科,江苏 苏州 215000

摘 要:创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是指暴力作用于头部造成的脑组织器质性损伤,是急诊工作中最常见的创伤之一。当发生颅脑创伤时,脑组织短时间内即出现出血、缺血,血脑屏障破坏,脑水肿,甚至瀑布式的炎性反应。发展到慢性阶段时,又会出现如慢性炎症反应、淀粉样变沉积、tau 蛋白异常积累等多种适应性损伤。这些分子变化与多种神经退行性变疾病的发生机制密切相关。正电子发射断层扫描成像(positron emission tomography, PET)作为新兴的分子成像工具,可以帮助我们在分子代谢水平去认识颅脑创伤的病理变化机制。本文对 PET 在颅脑创伤部分病理生理变化中的应用进行综述。

关键词:颅脑创伤;正电子发射断层扫描成像;颅脑创伤;病理改变

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.04.026

TBI 是指暴力作用于头部造成的脑组织器质性损伤,是急诊工作中最常见的创伤之一,其致死率达 10.8%,已经成为 45 岁以下人群的最重要致死、致伤原因。它的损伤机制包括直接脑损伤和间接脑损伤两种。当发生颅脑创伤时,脑组织短时间内即出现出血、缺血,血脑屏障破坏,脑水肿,甚至瀑布式的炎性反应。发展到慢性阶段时,又会出现如慢性炎症反应、淀粉样变沉积、tau 蛋白异常积累等多种适应性损伤。这些分子变化与多种神经退行性变疾病的发生机制密切相关。在临床中应用较多的技术从最早的头颅 X 片到现在 CT、PCT、SPECT 以及 MRI 等,这些技术显像清楚,在患者早期的诊断与治疗中意义重大,但是无法发现更加细微的问题。PET 作为一种新兴的分子成像工具,在过去的三十年中逐渐成熟并较广泛的应用在临床上,在诸如肿瘤、炎症、血液疾病等的应用中取得一定的发展。但在 TBI 的中应用更多是在科研上,临床中应用较少,PET 作为一种功能强大的成像工具,在临床以及科研中均有良好的发展前景,能帮助我们在更加微观的分子细胞水平研究 TBI,为 TBI 的诊断、治疗及预后的评估寻找新的突破口。

1 TBI 后脑血流变化

脑组织缺血是 TBI 后造成脑组织二次损伤的重要原因。在急性期,脑血流(cerebral blood flow, CBF)下降是造成脑组织缺血的最主要原因。临床及科研中评估 CBF 的方法虽然有很多,常用的如 TCD、MRI、PCT、Xenon-CT、SPECT、PET 等,其中以 PET 最为精确,据笔者所知,15O-PET 是 PET 中唯一可对脑血流进行定量计算的技术。

TBI 后 CBF 的变化一般被描述为三相模式。第一相表现为创伤灶脑血管痉挛后 CBF 的急剧下降。这种降低最早是使用 Xenon-CT 观察到的^[1,2],之后研究者使用 15O-PET 观察到在 TBI 后急性期挫伤灶及其周围区域 CBF 的明显下降,而距离病灶较远区域无明显变化^[3,4]。Coles 等获取患者受伤后 24h 内 15O-PET 数据,同样观察到 CBF 下降^[5]。这种下降可能与 TBI 后脑血管自动调节功能降低以及颅内小出血的刺激有关,并且可造成脑组织的二次伤害。第一相在 TBI 后的 12~24 h 内结束并过渡到第 2 相,这时的特点是血管充血,CBF 可接近甚至超过正常的水平,通常持续 4~5 天^[6]。第三相时脑血流从富灌注缓慢下降至低水平。Ponto 认为 TBI 患者在慢性阶段的 CBF 是低于

收稿日期:2018-04-18;修回日期:2018-07-13

作者简介:贾圣洁(1991-),男,医学学士,主要从事颅脑创伤早期预后预测模型;骨髓间充质干细胞在脑出血中的应用;颅脑创伤后的病理变化等方面研究。

通信作者:包龙(1976-),男,副教授,医学博士学位,主要从事骨髓间充质干细胞在脑出血中的应用;颅脑创伤急性期治疗;颅脑创伤急性期与慢性期的病理变化机制;颅脑创伤早期预后预测模型等方面研究。

正常人的,他在一个处于慢性阶段退伍老兵的研究种发现,其整个脑组织、白质、灰质的 CBF 都要比正常对照低^[7]。

正常脑组织 CBF 值约在 40 ~ 60 ml/100 ml/min,当 CBF 降低时脑组织会缺血缺氧,降低到一定程度即可发生不可逆坏死。利用 PET 对脑卒中脑缺血坏死阈值的研究较多,但 TBI 阈值大小目前尚无定论。Cunningham 使用 15O-PET 在对受伤 72 h 内的 TBI 患者的研究中发现:TBI 脑组织缺血坏死阈值约为 15.0 ml/100 ml/min^[8]。Coles 的实验也证实坏死区域的脑血流均是低于 15.0 ml/100 ml/min 的^[5]。有学者认为局部 CBF 处于 15 ~ 20 ml/100 ml/min 时,生物电活动降低,小于 10 ml/100 ml/min 时能量代谢完全障碍。通常认为 CBF 低于 20 ml/100 ml/min 时即处于坏死高风险状态,因此可以被用来预测脑组织的缺血坏死。

2 TBI 后的糖代谢变化

TBI 发生后脑组织内外环境均发生很大改变,细胞内结构功能异常同时代谢紊乱,葡萄糖几乎是脑组织唯一的能源物质,据笔者所知,18FDG-PET 是唯一被用来量化评估脑糖代谢的技术。总体而言,TBI 患者主要表现为脑组织的糖代谢抑制。但在轻型创伤性脑损伤(mild traumatic brain injury, mTBI)和重型创伤性脑损伤(severe traumatic brain injury, sTBI)中的规律不尽相同。在 sTBI 后第一周内,大脑部分区域会处于高代谢水平,达到一个峰值之后下降至低水平,这种抑制状态将会持续数周至数月,待抑制逐渐解除后更长的时间里,糖代谢才缓慢恢复。而在发生 mTBI 之后,颅脑不会出现高代谢而是直接进入葡萄糖代谢的下降阶段,24 小时内即可达到谷值,而后约在十天内又可恢复至接近正常水平。两者比较,sTBI 的糖代谢在数月后仍处于抑制状态^[9]。糖代谢在空间范围内也呈现出一定的规律性,Hattori 对急性期 TBI 患者挫伤灶、挫伤灶周围区域以及远离挫伤区域的糖代谢进行比较发现,挫伤灶及其周围区域糖转运率明显下降,而离挫伤灶较远区域糖转运率是正常的^[10]。

TBI 患者脑组织的糖代谢改变对其功能影响巨大。Hattori 等使用 18F-FDG-PET 对 TBI 患者早期各个区域的代谢状况进行研究发现,脑干糖代谢受影响较小,但丘脑和纹状体区域糖代谢率出现下降,另外昏迷患者小脑部、脑干、丘脑区域糖代谢下降明显,说明这些区域与患者的意识水平息息相

关^[11]。Garcia、Lull 等多位学者使用 18F-FDG-PET 也观察到丘脑是 TBI 患者最易受到影响的区域,它代谢的减退可能是 TBI 患者意识下降最主要的原因,这可能因为丘脑与其他部位形成较多连接有关,当这些连接受到影响进而代谢失常时,患者也表现出不同程度的认知障碍^[12-14]。糖代谢在大脑其他区域的变化也会有不同的意义。Garcia 等认为额叶代谢的恢复可能是 TBI 患者病情变化最为敏感的指标^[12]。Fontaine 对 13 个 mTBI 患者的大脑糖代谢进行研究发现,TBI 患者的认知、记忆和行为障碍与前额叶、扣带回皮层的糖代谢下降紧密相关。Wu 等使用 18FDG-PET 对 TBI 患者灰质、白质区域糖代谢水平进行比较发现,灰质区域糖代谢下降较白质区域更加显著,这说明 TBI 后皮质和白质糖代谢改变是不同的,而且灰质与白质糖代谢改变率的比值和 TBI 患者最初的格拉斯哥昏迷评分(GCS)有关,该比值越高,患者的预后也越好^[15]。wu 又使用 15O-PET 对远离病灶区域脑组织的白质、灰质及整个大脑区域的糖氧利用率进行比较,三者中只有白质的糖氧利用率有明显的下降,这种散在的代谢下降是远离病灶区域脑组织损伤的标志^[16]。

3 TBI 后小胶质细胞激活与神经炎症反应

TBI 后炎症反应是其病理变化中的重要组成部分,是导致继发性脑损伤的主导因素。小胶质细胞的激活作为中枢神经炎症反应的重要环节在 TBI 后很快就激活,然后逐渐影响到整个大脑^[17]。有相关小鼠实验显示,在颅脑损伤后,小胶质细胞在一分钟内便激活并聚集到受伤区域,释放出大量炎性介质,诱导氧自由基增加,使得中枢神经系统受到急性损伤^[18]。随着炎症反应进展,两周后,可逐渐影响到丘脑区域,在 6 个月后远隔区域的小胶质细胞也逐渐被激活,并且对整个大脑皮层产生影响^[19]。Folkersma 使用 TSPO-PET 在伤后 6 个月的 TBI 患者观察到整个大脑的小胶质细胞激活,这种激活在 TBI 中同时起到神经毒性和神经保护双重作用并且与患者的预后相关^[20]。当炎症发展到慢性阶段,小胶质细胞激活仍然存在,它对脑组织的退行性病变和再生反应产生影响。Ramlackhansingh 等使用 TSPO-PET 对 11 个处于慢性阶段(0.9 ~ 17 年)TBI 患者的炎症反应研究后发现:TBI 患者小胶质细胞在病灶区域无持续激活,反而在离病灶较远区域表现为持续激活,这种激活与大脑功能的修复

可能有关。另外丘脑区域的激活和患者的神经行为学评分呈负相关^[21]。Scott 等使用 TSPO-PET 也观察到小胶质细胞的持续激活,在离损伤灶较远的皮质下区域可以持续激活,在丘脑和壳核表现的更加明显,但这种慢性阶段的持续激活是有益还是有害尚不清楚^[22]。

4 TBI 与淀粉样变以及阿尔茨海默病的关系

TBI 可使脑组织 β -淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, $A\beta$) 积累增多,并且 $A\beta$ 积累量可能和认知下降的严重程度有关。Yang 等首次使用 Amyloid-PET 对 27 名伤后 6 年的 TBI 患者研究发现,与正常对照组相比较,TBI 组淀粉样沉积明显增多,而有意识障碍患者比无意识障碍患者淀粉样变更明显。这提示淀粉样变沉积量与患者的认知水平密切相关^[23]。Gatson 等使用 18F-florbetapir-PET 对大脑 12 个区域的 $A\beta$ 进行监测发现,在 TBI 后的早期 $A\beta$ 已经开始沉积,而在大脑伤后 1~12 个月之间又对其进行了清除。在伤后第 24 个月,大多数的 $A\beta$ 被清除干净,此时病人在 Rivermead 脑震荡综合征症状问卷、格拉斯哥评分、残疾评定量表评分都较前明显升高^[24]。Hong 等使用 11C-PIB-PET 观察到 TBI 患者较健康对照组 $A\beta$ 在多个区域中出现沉积增多^[25]。另外也有研究称,对淀粉样变关键酶下调以降低淀粉样变积累的方法可提高了创伤性脑损伤动物的预后,这为 TBI 的治疗提供了新的思路。

AD 的主要病理变化为细胞外 $A\beta$ 斑块形成和神经纤维交联反应,其早期改变即 $A\beta$ 沉积。有学者认为这些轻微创伤性脑损伤可以使 tau 蛋白和 $A\beta$ 的异常积累增多,最终加快了 AD 的进展速度。Amane 跟踪报道过 1 例 TBI 伤后 6 月出现健忘症状的患者,该例患者在伤后 1.5 年行 amyloid-PET 检查发现颅内淀粉样变已经达到 AD 水平,在第 3 年时观察到淀粉样变仍在沉积,最终在伤后第 4 年就被确诊,患者跟踪研究后称 TBI 加速了 AD 的进展,而正常情况下 AD 的发展需 15~20 年^[26]。但 Micheal 使用 amyloid-PET 对两者关系的研究中未能发现有 TBI 加速 AD 进展的证据^[27]。TBI 淀粉样变和 AD 淀粉样变病变机理不尽相同,Scott 使用 11C-PIB-PET 研究 TBI、淀粉样变以及 AD 三者之间的关系时也观察到 TBI 患者 $A\beta$ 积累的增多,但其空间分布与 AD 淀粉样变互有重叠,但受累区域程度有所不同,TBI 患者在皮质区域的沉积

较少,在小脑区域沉积较多,这可能和创伤导致的轴索损伤有关系^[28]。也有研究使用 11C-PIB-PET 发现有淀粉样病变的 TBI 患者在受伤多年后并没有痴呆。这也说明 AD 和 TBI 后淀粉样变性沉积的成因机制是有所区别的。

5 tau 蛋白与慢性创伤性脑病

慢性创伤性脑病 (Chronic Traumatic Encephalopathy, CTE) 以 tau 蛋白病理性沉积为特点,表现为认知记忆力衰退、抑郁、痴呆和运动系统损害等神经退行性改变,过去曾被称为拳击手痴呆,近些年来 PET 在 CTE 中的应用较多^[29]。应用于 CTE 的 PET 主要有 18FDG-PET、amyloid-PET 以及 TSPO-PET 三种,18FDG-PET 主要应用于 CTE 患者糖代谢的变化,Frank 等使用 18FDG-PET 发现 CTE 患者的后扣带回,双侧额叶,小脑的糖代谢水平下降了 8%~15%^[30]。尽管 $A\beta$ 并不是 CTE 的特征性变化,但有研究发现约有 47% 的 CTE 患者存在散在的 $A\beta$ 形成,也有观察到 sTBI 在慢性恢复期有 $A\beta$ 散在沉积的报道^[31]。考虑到 AD 及 CTE 在病理变化及症状表现上有一定的共性,因此 amyloid-PET 也有望应用在 AD 与 CTE 的相关性研究上。

TSPO-PET 是特征性的显示 tau 蛋白沉积的 PET,使用较为成熟的有 18F-florbetapir PET、18F-T807-PET、18F-AV1451-PET 及 18F-FDDNP-PET 等。研究发现颅脑创伤一定程度上促进了 tau 蛋白的病理性沉积与 CTE 的形成,即使很轻微的头颅外伤也可能产生较大影响。Coughlin 使用 TSPO-PET 在 11 名橄榄球运动员中发现其 tau 蛋白交联明显增多,这很可能与其多次颅脑创伤史相关^[32]。Dickstein 使用 TSPO-PET 在一个有过多达 22 次颅脑创伤史,被诊断为 CTE 的退役运动员的观察中发现了广泛的颅脑 tau 蛋白变性,主要在白质和灰质交界区和脑干、丘脑部等^[33],另外丘脑、下丘脑、背侧丘脑、杏仁核和中脑区域的 tau 蛋白变性与情绪、认知的紊乱密切相关,也有研究称 tau 蛋白在这些区域的更易沉积并且直接影响到患者意识、情绪以及疼痛的调节^[34]。

6 小结与展望

PET 显像研究可反应组织器官及病灶的生理代谢情况并可以通过计算进行量化分析,在更加细微的水平去研究分子、细胞的改变。但其研究仍然处于初级阶段,存在如图像质量较差,费用大,检查时间长,特异性标记物少,易受干扰等缺点,另

外还存在一定的安全风险。因此研究更加经济、安全、有效的 PET 技术以及寻找到更多成熟的特异性标记物变得尤为重要,近些年来,人们将 PET 和 CT 结合起来,弥补其分辨率低的缺点,将 PET 功能显像与 CT 解剖显像融合起来,在准确定位下观察组织病灶的代谢情况。也有将 PET 于 MRI 联合的技术应用^[35]。在未来的发展中,PET 可以与多种成像技术联合,将多种成像技术的优势结合起来,有望为疾病的诊断和治疗带来新的革命。

参 考 文 献

- [1] Bouma GJ, Muizelaar JP, Stringer WA, et al. Ultra-early evaluation of regional cerebral blood flow in severely head-injured patients using xenon-enhanced computerized tomography [J]. *J Neurosurg.* 1992,77(3):360-368.
- [2] Marion DW, Darby J, Yonas H. Acute regional cerebral blood flow changes caused by severe head injuries [J]. *J Neurosurg.* 1991,74(3):407-414.
- [3] Hattori N, Huang SC, Wu HM, et al. PET investigation of post-traumatic cerebral blood volume and blood flow [J]. *Acta neurochirurgica Supplement.* 2003,86:49-52.
- [4] Veenith TV, Carter EL, Geeraerts T, et al. Pathophysiologic Mechanisms of Cerebral Ischemia and Diffusion Hypoxia in Traumatic Brain Injury [J]. *Jama Neurol.* 2016,73(5):542-550.
- [5] Coles JP, Fryer TD, Smielewski P, et al. Defining ischemic burden after traumatic brain injury using 15O PET imaging of cerebral physiology [J]. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004,24(2):191-201.
- [6] Bouma GJ, Muizelaar JP, Choi SC, et al. Cerebral circulation and metabolism after severe traumatic brain injury: the elusive role of ischemia [J]. *J Neurosurg.* 1991,75(5):685.
- [7] Ponto LLB, Brashers-Krug TM, Pierson RK, et al. Preliminary Investigation of Cerebral Blood Flow and Amyloid Burden in Veterans With and Without Combat-Related Traumatic Brain Injury [J]. *J Neuropsych Clin N.* 2016,28(2):89-96.
- [8] Cunningham AS, Salvador R, Coles JP, et al. Physiological thresholds for irreversible tissue damage in contusional regions following traumatic brain injury [J]. *Brain.* 2005,128(Pt 8):1931-1942.
- [9] Selwyn R, Hockenbury N, Jaiswal S, et al. Mild traumatic brain injury results in depressed cerebral glucose uptake: An (18) F-DG PET study [J]. *J Neurotrauma.* 2013,30(23):1943-1953.
- [10] Hattori N, Huang SC, Wu HM, et al. Acute changes in regional cerebral (18) F-FDG kinetics in patients with traumatic brain injury [J]. *J Nucl Med.* 2004,45(5):775-783.
- [11] Hattori N, Huang SC, Wu HM, et al. Correlation of regional metabolic rates of glucose with Glasgow coma scale after traumatic brain injury [J]. *J Nucl Med.* 2003,44(11):1709-1716.
- [12] Garcia-Panach J, Lull N, Jose Lull J, et al. A Voxel-Based Analysis of FDG-PET in Traumatic Brain Injury: Regional Metabolism and Relationship between the Thalamus and Cortical Areas [J]. *J Neurotraum.* 2011,28(9):1707-1717.
- [13] Lull N, Noe E, Lull JJ, et al. Thalamic metabolism and neurological outcome after traumatic brain injury. A voxel-based morphometric FDG-PET study [J]. *Neurologia.* 2010,25(3):174-180.
- [14] Lull N, Noe E, Lull JJ, et al. Voxel-based statistical analysis of thalamic glucose metabolism in traumatic brain injury: Relationship with consciousness and cognition [J]. *Brain Injury.* 2010,24(9):1098-1107.
- [15] Wu HM, Huang SC, Hattori N, et al. Selective metabolic reduction in gray matter acutely following human traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma.* 2004,21(2):149-161.
- [16] Wu HM, Huang SC, Hattori N, et al. Subcortical white matter metabolic changes remote from focal hemorrhagic lesions suggest diffuse injury after human traumatic brain injury [J]. *Neurosurgery.* 2004,55(6):1306-1317.
- [17] Velazquez A, Ortega M, Rojas S, et al. Widespread microglial activation in patients deceased from traumatic brain injury [J]. *Brain Injury.* 2015,29(9):1126-1133.
- [18] Koshinaga M, Katayama Y, Fukushima M, et al. Rapid and widespread microglial activation induced by traumatic brain injury in rat brain slices [J]. *J Neurotrauma.* 2000,17(3):185-192.
- [19] Thiel A, Radlinska BA, Paquette C, et al. The Temporal Dynamics of Poststroke Neuroinflammation: A Longitudinal Diffusion Tensor Imaging-Guided PET Study with 11C-PK11195 in Acute Subcortical Stroke [J]. *Journal of Nuclear Medicine Official Publication Society of Nuclear Medicine.* 2010,51(9):1404.
- [20] Folkersma H, Boellaard R, Yaqub M, et al. Widespread and prolonged increase in (R)-(11) C-PK11195 binding after traumatic brain injury [J]. *J Nucl Med.* 2011,52(8):1235-1239.
- [21] Ramlackhansingh AF, Brooks DJ, Greenwood RJ, et al. Inflammation after Trauma: Microglial Activation and Traumatic Brain Injury [J]. *Ann Neurol.* 2011,70(3):374-383.
- [22] Scott G, Hellyer PJ, Ramlackhansingh AF, et al. Thalamic

- inflammation after brain trauma is associated with thalamo-cortical white matter damage [J]. *J Neuroinflamm.* 2015,12.
- [23] Yang ST, Hsiao IT, Hsieh CJ, et al. Accumulation of amyloid in cognitive impairment after mild traumatic brain injury [J]. *J Neurol Sci.* 2015,349(1-2):99-104.
- [24] Gatson JW, Stebbins C, Mathews D, et al. Evidence of increased brain amyloid in severe TBI survivors at 1, 12, and 24 months after injury: report of 2 cases [J]. *J Neurosurg.* 2016,124(6):1646-1653.
- [25] Hong YT, Veenith T, Dewar D, et al. Amyloid imaging with carbon 11-labeled Pittsburgh compound B for traumatic brain injury [J]. *Jama Neurol.* 2014,71(1):23-31.
- [26] Tateno A, Sakayori T, Takizawa Y, et al. A case of Alzheimer's disease following mild traumatic brain injury [J]. *Gen Hosp Psychiatry.* 2015,37(1):97 e7-9.
- [27] Weiner MW, Harvey D, Hayes J, et al. Effects of traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder on development of Alzheimer's disease in Vietnam Veterans using the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Preliminary Report [J]. *Alzheimer's & dementia.* 2017,3(2):177-188.
- [28] Scott G, Ramackhansingh AF, Edison P, et al. Amyloid pathology and axonal injury after brain trauma [J]. *Neurology.* 2016,86(9):821-828.
- [29] Sundman M, Doraiswamy PM, Morey RA. Neuroimaging assessment of early and late neurobiological sequelae of traumatic brain injury: implications for CTE [J]. *Front Neurosci.* 2015,9:334.
- [30] Provenzano FA, Jordan B, Tikofsky RS, et al. F-18 FDG PET imaging of chronic traumatic brain injury in boxers: a statistical parametric analysis [J]. *Nucl Med Commun.* 2010,31(11):952.
- [31] Gandy S, Ikonovic MD, Mitsis E, et al. Chronic traumatic encephalopathy: clinical-biomarker correlations and current concepts in pathogenesis [J]. *Mol Neurodegener.* 2014,9:37.
- [32] Coughlin JM, Wang Y, Munro CA, et al. Neuroinflammation and brain atrophy in former NFL players: An in vivo multimodal imaging pilot study [J]. *Neurobiol Dis.* 2015,74:58-65.
- [33] Dickstein DL, Pullman MY, Fernandez C, et al. Cerebral [18 F]T807/AV1451 retention pattern in clinically probable CTE resembles pathognomonic distribution of CTE tauopathy [J]. *Transl Psychiatry.* 2016,6(9):e900.
- [34] Adams JH, Graham DI, Murray LS, et al. Diffuse axonal injury due to nonmissile head injury in humans: an analysis of 45 cases [J]. *Ann Neurol.* 2010,12(6):557-563.
- [35] Brabazon F, Wilson CM, Shukla DK, et al. [F-18] FDG-PET Combined with MRI Elucidates the Pathophysiology of Traumatic Brain Injury in Rats [J]. *J Neurotraum.* 2017,34(5):1074-1085.