

·综述·

氢质子磁共振波谱成像技术在创伤性脑损伤后 认知障碍中的应用

胡霞¹, 肖慧², 周苏健³, 苏静⁴, 彭慧平⁵

1. 福建中医药大学福总教学医院, 福建 福州 350025
2. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院放射诊断科, 福建 福州 350025
3. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院康复科, 福建 福州 350025
4. 福建医科大学福总临床医学院, 福建 福州 350025
5. 中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院神经外科, 福建 福州 350025

摘要: 创伤性脑损伤(TBI)可引起一系列复杂的病理生理过程变化,这些变化包括脑内物质代谢异常,导致机体出现包括头痛、认知、运动和情感障碍等在内的长、短期症状,而认知障碍是阻碍TBI患者日常生活质量恢复和延缓其回归社会的重要因素。氢质子磁共振波谱成像技术(¹H-MRS)可对急、慢性脑部损伤患者的脑组织代谢进行非侵入性检测,具有辅助诊断和预测长期功能预后的价值。该文将近年来¹H-MRS在TBI后认知障碍中的应用进行总结和展望。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(2): 197-201]

关键词: 创伤性脑损伤; 认知障碍; 氢-1 核磁共振波谱法

中图分类号: R651. 15

DOI: 10. 16636/j. cnki. jinn. 1673-2642. 2021. 02. 021

Application of hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy in cognitive impairment after traumatic brain injury

HU Xia¹, XIAO Hui², ZHOU Su-Jian³, SU Jin⁴, PENG Hui-Ping⁵

1. Fu Zong Teaching Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350025, China
2. The 900th Hospital of Joint Logistic Support Force, PLA, Fuzhou, Fujian 350025, China
3. The 900th Hospital of Joint Logistic Support Force, PLA, Fuzhou, Fujian 350025, China
4. Fu Zong Clinical School of Fujian Medical University, Fuzhou, 350025, Fujian, China
5. The 900th Hospital of Joint Logistic Support Force, PLA, Fuzhou, Fujian 350025, China

Corresponding author: PENG Hui-Ping, Email: 361140072@qq.com

Abstract: Traumatic brain injury (TBI) can cause a series of complex pathophysiological changes including abnormal metabolism of brain substances, leading to long-and short-term symptoms such as headache, cognitive impairment, motor disturbance, and emotional disorders, while cognitive impairment is an important factor hindering the recovery of the quality of daily life of TBI patients and delaying their return to society. Hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) can perform noninvasive detection of brain tissue metabolism in patients with acute or chronic brain injury and has the value of assisting diagnosis and predicting long-term functional prognosis. This article summarizes the current status and prospects of the application of ¹H-MRS in cognitive impairment after TBI.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(2): 197-201]

收稿日期: 2020-12-28; 修回日期: 2021-03-16

作者简介: 胡霞(1997-), 女, 汉族, 在读硕士研究生, 研究方向: 神经系统疾病的康复与认知科学研究。

通信作者: 彭慧平(1968-), 男, 汉族, 主任医师, 研究方向: 神经系统疾病的康复与认知科学研究, Email: 361140072@qq.com。

Keywords: traumatic brain injury; cognitive impairment; hydrogen proton magnetic resonance spectroscopy

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是指由外部机械力或压力导致的脑部直接或间接的损伤^[1]。流行病学数据显示TBI是目前全球范围内儿童和成年人主要的致残和致死原因之一^[2]。TBI发生后,大脑将出现原发及继发性功能或病理改变^[3]。颅内物质代谢的异常是引起TBI后神经功能变化的主要原因之一^[4]。TBI的病理变化过程分为以下两种:首先是大脑的原发性损伤,其特征是急性生化和细胞变化,导致持续的神经元损伤,从而出现认知、情感和行为功能的暂时性或永久性损害;TBI后神经元和细胞变化是复杂的和动态的,随着损伤时间的发展,血管通透性的增加、离子平衡的改变、氧化应激反应、兴奋性氨基酸的毒性损伤以及炎症和线粒体功能障碍等继发性级联反应将导致进一步的细胞死亡和损伤^[5-7]。炎症反应始终贯穿在整个脑损伤过程中,导致广泛的细胞损伤和慢性组织变性。中枢神经系统细胞被认为是TBI后引发炎症反应的关键因素,其中星形胶质细胞和小胶质细胞能够分泌各种细胞因子,启动中枢神经系统炎症反应,并且在中枢神经系统受损后,其形态发生变化^[8-9]。最终,这些变化会影响局部微环境,造成不同程度的大脑代谢紊乱^[10]。以上病理生理的改变为脑损伤后认知障碍的出现奠定了基础,最终阻碍TBI患者的日常生活活动能力恢复,TBI后认知障碍的早期诊断和长期预后是目前神经认知康复领域的研究热点之一。

1 氢质子磁共振波谱成像技术应用原理及基本参数指标

氢质子磁共振波谱成像技术(proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS)的原理是通过利用脑组织分子中大量的氢原子来进行物质代谢的监测,可定量解析出脑内灰质和白质中数十种代谢物的含量,可检测到的代谢物参数指标包括N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱(Choline, Cho)、肌醇(myo-inositol, mI)、肌酸(Creatine, Cr)、谷氨酸(Glutamate, Glu)等^[11]。氢质子波谱信号的频率变化被称作化学位移,其单位通常使用百万分率(parts per million, ppm)来表示,波谱峰下面积代表了该代谢产物浓度的大小。

2 TBI后各代谢物的变化及意义

传统的磁共振成像技术(magnetic resonance imaging, MRI)可提供脑部大体解剖改变、水肿、脑出血等相关信息,而¹H-MRS可提供更详细的大脑细胞功能状态及病理预后的化学信息。目前¹H-MRS已被广泛应用于观察脑肿瘤、癫痫、脑卒中、多发性硬化等疾病的代谢物检测^[12-13],近年来运用¹H-MRS来观察TBI后脑内物质代谢的研究也在逐渐增加。

2.1 Cr

Cr的正常波谱峰一般在3.0 ppm处^[14]。Cr是包括肌酸和磷酸肌酸在内的总肌酸化合物,是整个大脑中是细胞能量代谢和线粒体功能的标志物,Cr被认为是恒定的,所以在绝大多数研究中Cr经常被用作计算代谢物比率的分母^[15]。

2.2 NAA

NAA的波谱峰在2.02 ppm处^[14]。NAA是一种在神经元线粒体中合成的氨基酸,在人脑的典型质子谱中,神经元细胞内高浓度的NAA代表最大的峰,被认为是神经元特有的代谢物^[16]。NAA的减少反映了神经元线粒体功能的严重改变,也可能反映了神经元的丢失^[17]。对于阿尔兹海默症所致的认知功能障碍^[18]、脑卒中后认知障碍^[19]均可观察到NAA的降低,荟萃分析表明,在对TBI的¹H-MRS研究中发现,大脑灰质和白质中NAA浓度均降低,其原因可能与损伤后不同程度的缺氧、缺血级联相关的轴突和神经元的损伤有关^[20]。

2.3 Cho

3.20 ppm处的Cho峰由游离胆碱、磷酸胆碱和甘油磷酸胆碱3种化合物形成^[14]。Cho是乙酰胆碱的前体,乙酰胆碱是一种重要的神经递质,可以在高浓度时与细胞膜磷脂结合,因此该峰面积的定量不与一种化合物直接相关。然而,由于这些化合物与磷脂代谢有关,磷脂又是细胞膜和髓鞘的重要组成部分,因此Cho的峰面积通常被认为是炎症、细胞膜更新或神经胶质增生的标志^[21]。Dennis等^[22]对中重度TBI儿童进行¹H-MRS联合和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)检查,该研究发现TBI组大脑胼胝体区Cho含量较健康组升高,而在另一项成人弥漫性轴索损伤的多体素¹H-MRS研究中发现,灰质和白质中的Cho含量在大脑受伤后降低^[23]。Cho的升高或降低,其原因之一可能与不同年龄段脑发育对TBI后物质代谢的影响有关^[24]。因此,在许多研究中常常会将试验对象控制在一定的年龄范围内,减少年龄对实验结果的影响。

2.4 mI

mI是维持大脑渗透压的主要代谢物,其峰值为3.56 ppm^[14]。大脑的机械性损伤可能会破坏血脑屏障,增加离子和大分子向细胞外的渗漏,导致血管源性水肿。这一过程会引起钠-肌醇转运蛋白的上调,从而改变大脑渗透压,mI可在星形胶质细胞中出现,并可能随着TBI后的继发性损伤引起的星形胶质细胞反应性增生或炎症反应而增高^[25]。Kierans等^[26]对26名TBI患者和13名年龄相匹配的健康对照进行¹H-MRS检查,研究发现患者组壳核的mI/Cr较对照组升高。

2.5 其他代谢物

除了以上4种常见的代谢物指标外,¹H-MRS还可检测到如谷氨酸(Glutamate, Glu)/谷氨酰胺(Glutamine, Glx)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)以及乳酸(Lactate, Lac)^[14]等其他代谢物。Glu是大脑主要的兴奋性神经递质,而GABA则是大脑的主要抑制性神经递质,谷氨酸信号在TBI病理生理中的作用是双重的:脑外伤后谷氨酸释放导致神经元损伤、细胞死亡;另一方面,兴奋性谷氨酸回路的中断会引起TBI后认知和运动功能缺陷^[27]。在对脑震荡运动员进行¹H-MRS检查后发现,患者大脑的初级运动皮层Glu和GABA的含量减少,神经心理学测试表明患者组认知和运动功能评分降低^[28]。TBI发生后Glu和GABA的变化代表着兴奋性和抑制性神经递质的失衡,而这种失衡是TBI后细胞兴奋性毒性反应的基础。Lac是脑外伤后组织缺血、缺氧的重要标志,一般情况下在正常脑组织中不易检测出来,脑损伤后,能量需求的急剧增加导致糖酵解增加,而糖酵解和线粒体呼吸功能的受损导致Lac快速累积,此时可通过¹H-MRS观察到Lac的升高^[29]。因此,在TBI后检测这些代谢物的变化具有一定的临床意义。

3 ¹H-MRS在不同损伤程度TBI后认知障碍中的应用

3.1 ¹H-MRS在轻度TBI后认知障碍中的应用

轻度TBI(mild traumatic brain injury, mTBI)主要以脑震荡综合征为常见,它包括头痛、认知和情绪改变等在内的症状,这些症状会不同程度的影响患者的日常生活^[30]。流行病学研究显示mTBI占有所有TBI病例的70%~90%^[31],因此,绝大多数的¹H-MRS研究应用于mTBI中。Fidan等^[32]对轻度TBI大鼠进行¹H-MRS检查后发现,与假手术组对比,手术组外囊NAA/Cr降低,ml/Cr升高,降低的NAA和升高的ml分别代表了神经轴突的损伤和胶质细胞的反应性增生。另一项动物研究表明,mTBI大鼠在受伤后4h内海马区NAA含量降低,水迷宫测试发现大鼠有学习记忆功能减退以及运动功能障碍,大鼠海马区NAA的降低证明伤后大鼠局部神经元的丢失,且NAA的变化与认知功能障碍评分呈正相关^[33]。运动性脑震荡是脑外伤中常见的类型之一,Friedman等^[34]使用¹H-MRS来评估青少年运动员脑震荡后额叶和中央后扣带回中的代谢物变化情况,研究结果表明脑震荡组较对照组额叶和扣带回GABA/Cr增高,且GABA/Cr的升高与工作记忆任务激活相关,该研究与随后的一项研究结果相似^[35]:研究者们对脑震荡运动员进行¹H-MRS检查后发现,在与情景记忆相关的前额叶皮质区观察到患者ml峰值升高,而Cho峰值降低,患者情景记忆功能评分的降低与该脑区神经代谢变化异常有关。

3.2 ¹H-MRS在中、重度TBI后认知障碍中的应用

中、重度脑损伤对TBI患者的神经代谢变化以及功能

结果的影响更大。动物实验表明,遭受TBI的兔与健康对照组相比,中、重度TBI组NAA/Cr比值以及Cho/Cr比值均下降,以重型组最明显^[36]。脑损伤后患者的意识障碍随损伤程度的升高而加重,Yang等^[37]对TBI后意识障碍患者和意识恢复对照组进行¹H-MRS和DTI检查,该研究表明意识障碍组的NAA/Cr较对照组更低,且意识障碍组纤维断裂更多。Holshouser等^[38]将¹H-MRS应用于对中重度TBI患者,该研究发现,损伤前后大脑基底节和丘脑区NAA/Cr的降低是组织损伤的早期指标,皮层下大脑区域的代谢物测量结果更能预测TBI患者长期的认知结果,其中以记忆功能的预测准确率最高,可达91%左右。Babikian等^[39]研究表明儿童中重度TBI后认知障碍组与健康对照组相比,海马和胼胝体中NAA峰值下降、Cho峰值升高,且NAA的改变与患者认知功能评分呈正相关,Cho的改变与认知功能评分呈负相关。

4 ¹H-MRS在急、慢性期TBI后认知障碍中的应用

多项MRS研究表明,在损伤的不同时期,脑内物质代谢的波动也与TBI后的神经行为变化有关联。研究者对急性mTBI患者在受伤后10h进行MRS扫描,分析损伤和非损伤区域一侧的单个体素光谱,研究表明与对照组相比,急性mTBI中的NAA/Cr值较低,在格拉斯哥昏迷评分(GCS)与NAA/Cr之间存在中等程度的正相关^[40]。Zhuo等^[41]研究发现,遭受TBI的大鼠在损伤第1天即可见海马和内囊区域Glu和ml的升高,在损伤后第21天达到高峰,水迷宫测验表明大鼠空间记忆损伤,海马和内囊的代谢物变化与大鼠空间记忆障碍有关。Vagnozzi等^[42]对TBI患者¹H-MRS研究表明,损伤后第3天NAA/Cr、Cho/Cr均出现迅速下降,随后这些代谢紊乱逐渐恢复,最初恢复缓慢,第15天之后恢复得更快,在受伤后30d完全恢复。在脑震荡患者的急性期和亚急性期时间段内,George等^[43]报告了在丘脑和半卵圆中心测量到脑内NAA/Cr和Cho/Cr的下降趋势,且这些代谢物浓度的变化与损伤前后患者的自动化认知功能评分相对应,该研究表明丘脑和半卵圆中心中的物质代谢测量结果可能成为mTBI后认知障碍的诊断和判断预后的标志物。

5 总结与展望

综上所述,¹H-MRS可以无创、动态地检测不同程度以及不同时期颅脑损伤的脑内代谢变化,TBI后各代谢物的变化与损伤时期的长短、损伤程度以及预后效果相关,磁共振波谱成像技术的应用对TBI后认知障碍的辅助诊断和预后评估有积极意义。随着现代医疗诊断和评估技术的快速发展,在未来的研究中,应该把间接的神经成像技术、直接的生物标记物定量和其他临床评估技术联合起来,进一步探索急性病理生理变化,以增强预测效果,并最终提高TBI的诊断率和改善其预后管理。

参 考 文 献

- [1] Blennow K, Brody D L, Kochanek P M, et al. Traumatic brain injuries[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2016, 2: 16085.
- [2] Kolias AG, Rubiano AM, Figaji A, et al. Traumatic brain injury: global collaboration for a global challenge[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(2): 136-137.
- [3] Ng SY, Lee AYW. Traumatic brain injuries: pathophysiology and potential therapeutic targets[J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 528.
- [4] Smith LGF, Milliron E, Ho ML, et al. Advanced neuroimaging in traumatic brain injury: an overview[J]. *Neurosurg Focus*, 2019, 47(6): E17.
- [5] Abdul-Muneer PM, Long M, Conte AA, et al. High Ca^{2+} influx during traumatic brain injury leads to caspase-1-dependent neuroinflammation and cell death[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6): 3964-3975.
- [6] Khatri N, Thakur M, Pareek V, et al. Oxidative stress: major threat in traumatic brain injury[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(9): 689-695.
- [7] Corps KN, Roth TL, McGavern DB. Inflammation and neuroprotection in traumatic brain injury[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(3): 355-362.
- [8] Witcher KG, Eiferman DS, Godbout JP. Priming the inflammatory pump of the CNS after traumatic brain injury[J]. *Trends Neurosci*, 2015, 38(10): 609-620.
- [9] Karve IP, Taylor JM, Crack PJ. The contribution of astrocytes and microglia to traumatic brain injury[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(4): 692-702.
- [10] Banoei MM, Casault C, Metwally SM, et al. Metabolomics and biomarker discovery in traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(16): 1831-1848.
- [11] Stovell MG, Yan JL, Sleight A, et al. Assessing metabolism and injury in acute human traumatic brain injury with magnetic resonance spectroscopy: current and future applications[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 426.
- [12] Oz G, Alger JR, Barker PB, et al. Clinical proton MR spectroscopy in central nervous system disorders[J]. *Radiology*, 2014, 270(3): 658-679.
- [13] Hnilicová P, Kantorová E, Poláček H, et al. Altered hypothalamic metabolism in early multiple sclerosis - MR spectroscopy study[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 407: 116458.
- [14] 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.
- [15] Panchal H, Sollmann N, Pasternak O, et al. Neuro-metabolite changes in a single season of university ice hockey using magnetic resonance spectroscopy[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 616.
- [16] Shannon RJ, van der Heide S, Carter EL, et al. Extracellular *N*-acetylaspartate in human traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(4): 319-329.
- [17] Anglin RE, Rosebush PI, Noseworthy MD, et al. Metabolite measurements in the caudate nucleus, anterior cingulate cortex and hippocampus among patients with mitochondrial disorders: a case-control study using proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *CMAJ Open*, 2013, 1(1): E48-E55.
- [18] Glodzik L, Sollberger M, Gass A, et al. Global *N*-acetylaspartate in normal subjects, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 43(3): 939-947.
- [19] Meng NQ, Shi SL, Su Y. Proton magnetic resonance spectroscopy as a diagnostic biomarker in mild cognitive impairment following stroke in acute phase[J]. *Neuroreport*, 2016, 27(8): 559-563.
- [20] Walz NC, Cecil KM, Wade SL, et al. Late proton magnetic resonance spectroscopy following traumatic brain injury during early childhood: relationship with neurobehavioral outcomes[J]. *J Neurotrauma*, 2008, 25(2): 94-103.
- [21] Rae CD. A guide to the metabolic pathways and function of metabolites observed in human brain ^1H magnetic resonance spectra[J]. *Neurochem Res*, 2014, 39(1): 1-36.
- [22] Dennis EL, Babikian T, Alger J, et al. Magnetic resonance spectroscopy of fiber tracts in children with traumatic brain injury: a combined MRS-diffusion MRI study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(9): 3759-3768.
- [23] Kirov II, Tal A, Babb JS, et al. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a 3D multivoxel proton MR spectroscopy study[J]. *J Neurol*, 2013, 260(1): 242-252.
- [24] McKenna MC, Scafidì S, Robertson CL. Metabolic alterations in developing brain after injury: knowns and unknowns[J]. *Neurochem Res*, 2015, 40(12): 2527-2543.
- [25] Yassen AL, Smith J, Christie AD. Glutamate and GABA concentrations following mild traumatic brain injury: a pilot study[J]. *J Neurophysiol*, 2018, 120(3): 1318-1322.
- [26] Kierans AS, Kirov II, Gonen O, et al. Myoinositol and glutamate complex neurometabolite abnormality after mild traumatic brain injury[J]. *Neurology*, 2014, 82(6): 521-528.
- [27] Guerriero RM, Giza CC, Rotenberg A. Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(5): 27.
- [28] Tremblay S, Beaulé V, Proulx S, et al. Multimodal assessment of primary motor cortex integrity following sport concussion in asymptomatic athletes[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(7): 1371-1379.
- [29] Brown M, Baradaran H, Christos PJ, et al. Magnetic resonance spectroscopy abnormalities in traumatic brain injury: a meta-analysis[J]. *J Neuroradiol*, 2018, 45(2): 123-129.
- [30] Yamamoto S, Levin HS, Prough DS. Mild, moderate and severe: terminology implications for clinical and experimental traumatic brain injury[J]. *Curr Opin Neurol*, 2018, 31(6): 672-680.
- [31] Peeters W, van den Brande R, Polinder S, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(10): 1683-1696.

- [32] Fidan E, Foley LM, New LA, et al. Metabolic and structural imaging at 7 tesla after repetitive mild traumatic brain injury in immature rats[J]. ASN Neuro, 2018, 10: 1759091418770543.
- [33] Singh K, Trivedi R, Verma A, et al. Altered metabolites of the rat hippocampus after mild and moderate traumatic brain injury-a combined *in vivo* and *in vitro* ¹H-MRS study[J]. NMR Biomed, 2017, 30(10): e3764.
- [34] Friedman SD, Poliakov AV, Budech C, et al. GABA alterations in pediatric sport concussion[J]. Neurology, 2017, 89(21): 2151-2156.
- [35] Tremblay S, De Beaumont L, Henry LC, et al. Sports concussions and aging: a neuroimaging investigation[J]. Cereb Cortex, 2013, 23(5): 1159-1166.
- [36] Xiao Y, Fu YG, Zhou Y, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) study of early traumatic brain injury in rabbits[J]. Med Sci Monit, 2017, 23: 2365-2372.
- [37] Yang A, Xiao XH, Liu ZH, et al. A multimodal magnetic resonance imaging study of recovery of consciousness in severe traumatic brain injury: preliminary results[J]. J Neurotrauma, 2018, 35(2): 308-313.
- [38] Holshouser B, Pivonka-Jones J, Nichols JG, et al. Longitudinal metabolite changes after traumatic brain injury: a prospective pediatric magnetic resonance spectroscopic imaging study[J]. J Neurotrauma, 2019, 36(8): 1352-1360.
- [39] Babikian T, Alger JR, Ellis-Blied MU, et al. Whole brain magnetic resonance spectroscopic determinants of functional outcomes in pediatric moderate/severe traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2018, 35(14): 1637-1645.
- [40] Veeramuthu V, Seow P, Narayanan V, et al. Neurometabolites alteration in the acute phase of mild traumatic brain injury (mTBI): an *in vivo* proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) study[J]. Acad Radiol, 2018, 25(9): 1167-1177.
- [41] Zhuo JC, Keledjian K, Xu S, et al. Changes in diffusion kurtosis imaging and magnetic resonance spectroscopy in a direct cranial blast traumatic brain injury (dc-bTBI) model[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0136151.
- [42] Vagnozzi R, Signoretti S, Cristofori L, et al. Assessment of metabolic brain damage and recovery following mild traumatic brain injury: a multicentre, proton magnetic resonance spectroscopic study in concussed patients[J]. Brain, 2010, 133(11): 3232-3242.
- [43] George EO, Roys S, Sours C, et al. Longitudinal and prognostic evaluation of mild traumatic brain injury: a ¹H-magnetic resonance spectroscopy study[J]. J Neurotrauma, 2014, 31(11): 1018-1028.

责任编辑:王荣兵