

·运动人体科学·

## 竞技风险的神经科学：运动相关性轻型脑损伤与慢性创伤性脑病的研究进展

万炳军<sup>1</sup>，杨梅<sup>1</sup>，孙建军<sup>2</sup>

(1.陕西师范大学 体育学院，陕西 西安 710062；2.加拿大行为神经科学研究中心，阿尔伯塔 莱斯桥 T1K3M4a)

**摘 要：**以竞技风险为视角，从流行病学、临床表现、病理分析和神经影像学 4 个方面对运动相关性轻型脑损伤及与之密切相关的慢性创伤性脑病(CTE)研究进行述评。主要观点有：(1)在运动员人群中具有运动相关性轻型脑损伤经历的人数较多，该类损伤的重复性易引起 CTE，发病运动员集中在拳击、足球等有身体接触性的运动项目中；(2)在 CTE 的病理分析中发现脑重量减轻、P-tau 免疫阳性的 NFT、TDP-43 阳性神经突起、星形胶质细胞增生等特异性表现；(3)提出了运动相关性轻型脑损伤与 CTE 的分期、分类诊断标准，但仍需要大量实验来支持；(4)在神经影像学上主要采用 DTI、fMRI 和 SWI 等技术对运动员患者进行检测；(5)当前主要以运动员患者的回顾性研究为主，相关研究的突破需要开展进一步前瞻性工作。建立理想动物模型、研制特异性生物标志物等是解决目前研究瓶颈的主要途径，并要加强对运动员 CTE 风险预防的研究。

**关 键 词：**运动医学；神经系统；运动相关性轻型脑损伤；慢性创伤性脑病；竞技风险；运动员  
**中图分类号：**G804.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1006-7116(2018)01-0137-08

### Competitive risk neuroscience: research developments of sport related mild brain injury and chronic traumatic encephalopathy

WAN Bing-jun<sup>1</sup>, YANG Mei<sup>1</sup>, SUN Jian-jun<sup>2</sup>

(1.School of Physical Education, Shaanxi Normal University, Xian 710062, China;  
2.Canadian Centre for Behavioral Neuroscience, AB Lethbridge T1K3M4a, Canada)

**Abstract:** From the perspective of competitive risks, in such 4 aspects as epidemiology, clinical manifestation, pathological analysis and neuroimaging science, the authors collated and reviewed researches in the area of sport related mild brain injury and chronic traumatic encephalopathy (CTE) that is closely related to it. There were the following main opinions: 1) among athletes there were quite a number of people who had an experience of sport related mild brain injury, the repeatability of such a type of injury tended to cause CTE; the suffered athletes were mostly in body contacting sports events such as boxing and football etc; 2) specific symptoms, such as brain weight loss, P-tau immune-positive neurofibrillary tangles, TDP-43 positive neurite, astrocytic hyperplasia, and such, were found in CTE pathological analysis; 3) sport related mild brain injury and CTE staging, classification and diagnosis standards had been put forward, but they still need to be supported by a lot of experiments; 4) in terms of neuroimaging science, mainly such techniques as DTI, fMRI and SWI were used to diagnose athlete patients; 5) current researches were mainly retrospective researches on athlete patients; related researches need to do more forward-looking work in order to make breakthroughs. To establish ideal animal models, to develop specific biomarkers, and such, are main ways to resolve current research bottleneck, and research on athlete CTE risk preven-

收稿日期：2017-05-21

基金项目：国家社会科学基金西部项目(14XTY003)。

作者简介：万炳军(1979-)，男，副教授，博士，研究方向：运动训练理论与青少年体育。E-mail: bingjunw55@snnu.edu.cn

tion should be strengthened.

**Key words:** sports medicine; nervous system; sport related mild brain injury; chronic traumatic encephalopathy; competitive risk; athlete

伤病风险对于运动员的发展而言就是一种风险处境, 运动员的伤病与普通人群相比有其共性, 但更多的表现在竞技特征上<sup>[1]</sup>。运动员的竞技训练(含比赛)在科技资源不断介入的过程中, 全面、系统地挖掘着运动员的竞技潜力, 不断冲击着人体的生物极限, 以攀登竞技巅峰。在这一过程中运动员始终处于“伤病风险阈”之中<sup>[2]</sup>, 各种因素以“风险潜在者”的角色进入到运动员的竞技系统中, 导致运动员伤病的发生呈现出潜在性、不确定性和突变性的特征。因此, 从运动性伤病来看竞技风险是运动员在训练、比赛过程中的多种因素通过集合效应而诱发运动性伤病发生的可能性。正如运动损伤学者 Hoard<sup>[3]</sup>所言:“运动员所处的竞技环境(Sport-Net)是伤病发生的主要风险成因”。

虽然人们认识到了竞技风险的伤病性质, 实现了从临境遭遇到持续评估与应对。但长期以来人们站在人体运动系统的伤病风险预防角度, 并未对神经系统的损伤予以足够的重视。然而, 从事有身体接触性竞技项目的运动员, 在其竞技生涯后期或结束期普遍患有各种功能性障碍疾病, 如帕金森、痴呆和语言功能障碍等, 发病年龄约在 30~43 岁。通过病历调查发现, 这些运动员患者的脑部均在运动中受过反复撞击, 具有轻型脑损伤史(病史可追溯到运动员的青少年时期)<sup>[4]</sup>。20 世纪 30 年代这一问题就引起了神经科学家的关注, 并对此进行了较为深入的研究, 将运动员群体具有的这种因重复性脑损伤造成的临床症状统称为慢性创伤性脑病(Chronic Traumatic Encephalopathy, CTE)。至此, 开启了竞技伤病风险的神经科学研究。受此影响, 中国学者也涉足了该领域<sup>[5-6]</sup>, 但未涉及运动员人群。为了厘清该领域的研究进展和未来亟待解决的问题, 本文对相关研究进行了整理和分析, 梳理了运动相关性轻型脑损伤和 CTE 的研究历史和关系, 并在此基础上评了相关研究进展、主要观点和研究瓶颈。目的在于引起我国学者对运动员运动相关性脑损伤和 CTE 研究的重视, 以促进竞技训练中对脑损伤的预防。

## 1 运动相关性轻型脑损伤与 CTE 的研究历史及其关系

### 1.1 研究历史

1928 年 Martland 在一组拳击运动员中观察到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, 结果发现这一症状多发病于具有较长职业生涯和受重拳击打较多的运动员中, 此后便相继出现了关于对拳击运动员的类似研究报道。1937 年 Millsbaugh 对这些症状进行分类并首次应用“Dementia Pugilistica”来描述这组症状, 并长期使用这一概念。1949 年 Critchley 首次使用 CTE 来描述“Punch Drunk”的症状群。1973 年 Critchley 对 15 名拳击运动员大脑进行病理解剖研究, 并回顾性分析其临床病理特点<sup>[7]</sup>; 其大体病理特点包括: 脑组织重量减轻、胼胝体变薄、黑质变白、侧脑室和第三脑室扩大等。尤其重要的是, Critchley 首次在已故运动员脑部观察到了广泛分布的 P-tau 的 NFTs。

从上述来看, 学者们对运动员脑病发病者的分析发端于运动相关性轻型脑损伤, 发现在运动中重复脑损伤可能导致的一种特殊性神经退行性疾病, 并把它命名为 CTE。后续研究认为, CTE 是一种病理和临床特点均不同于其他已知神经退行性疾病的神经退行性变, 其发生被认为与轻型脑损伤史相关。通过对临床症状的分析, Critchley 对 CTE 的症状群进行了临床分期: 第 1 期主要表现为精神错乱等情感障碍; 第 2 期出现记忆丧失和帕金森样症状; 第 3 期则表现为认知障碍、痴呆、语言障碍、步态紊乱和帕金森症状。近年来类似 CTE 的病理在其他接触性体育运动中也有报道, 如美式橄榄球<sup>[8-10]</sup>、足球<sup>[11-12]</sup>等竞技项目。

### 1.2 运动相关性轻型脑损伤与 CTE 的关系

相关研究基本证实, CTE 是一种与反复轻型脑损伤密切相关的慢性神经变性疾病, 病理上以脑内广泛分布的高磷酸化 Tau(P-tau)沉积为特征, P-tau 沉积可表现为神经元纤维缠结(Neurofibrillary Tangles, NFTs)、星型胶质细胞纤维缠结和线样神经毡突起<sup>[13-14]</sup>。但在 CTE 深入研究的过程中, 有学者认为 CTE 的发生与轻型脑损伤病史的确切关系并不清楚。例如, 尽管已知 CTE 多发生于具有轻型脑损伤史的运动员患者中, 但是否需要多次轻型脑损伤来诱导 CTE 的发生尚不清楚<sup>[15-17]</sup>。同时, 许多具有轻型脑损伤史的患者并未发生 CTE, 另外有报道表明 CTE 也发生在没有脑损伤史的患者中<sup>[14]</sup>。

人们为了进一步证明运动相关性轻型脑损伤与 CTE 的关系, 通过研究发现患有 CTE 的运动员脑部病变物不同于类似性神经退行性变的特征。Geddes 等<sup>[11]</sup>于 1999 年报道了一组包括足球和拳击运动员在内的 CTE 早期

病理, 尽管大体病理没有异常, 但显微病理检查发现异常分布于脑沟深部, 主要表征为小血管旁的嗜银性磷酸化 Tau 阳性的 NFT 和线样神经突起, 而在对照组中则没有发现 NFT, 并注意到 CTE 中 NFT 的分布模式与早期阿尔兹海默病不同。因此, 当前的共识是: 重复的运动相关性轻型脑损伤是 CTE 发生的主要风险因素之一, 但二者之间发生关系的科学机制需要临床前瞻性研究和动物实验数据的支持。

总之, 国外学者以运动员群体表现出来的功能障碍为切入点, 较为系统地研究了运动相关性轻型脑损伤的危害并提出 CTE 病症特征, 同时阐明了二者之间的关系。国内也有类似针对 CTE 的动物研究, 如晏巧华<sup>[18]</sup>、杨力<sup>[19]</sup>、于建云<sup>[6]</sup>等均利用动物实验证实了不同损伤程度脑震荡后均出现逆行性遗忘且脑震荡损伤程度不同, 逆行性遗忘持续时间亦不同, 而脑震荡程度越重 RA 持续时间也越长。尽管是基于动物实验研究, 但研究也从病理上为 CTE 发病的运动相关性轻型脑损伤的关键诱因提供了佐证。那么, 要进一步认识运动相关性轻型脑损伤的现状, 厘清 CTE 因前者造成的病理变化特征, 应从二者所产生的流行病学特征、临床表现、大体病理、显微病理、神经影像学等角度进行梳理, 以明确未来研究的支撑成果和趋势。

## 2 运动相关性轻型脑损伤的研究进展

### 2.1 流行病学

神经科学领域将运动相关性轻型脑损伤定义为, 在运动中发生的脑震荡或亚震荡性脑损伤, 这两种损伤一般会产生可逆性神经功能障碍, 多发生于拳击、摔跤、橄榄球、冰球、曲棍球和足球等身体接触性运动中<sup>[20-23]</sup>。在美国, 每年有 1.6~3.8 万的人经历运动相关性脑震荡<sup>[22, 24-25]</sup>, 其发生率在青年运动员中呈逐年上升趋势。研究显示, 60% 的退休职业美式橄榄球运动员在其职业生涯中经历过脑震荡, 其中 25% 的经历多次脑震荡<sup>[26-27]</sup>。Gessel 等<sup>[28]</sup>在一项美式橄榄球的研究中发现, 高中级别运动员脑震荡发生率在训练和比赛中每 1 000 次撞击分别为 0.21、1.55 次, 而大学级别运动员其发生率分别为每 1 000 次撞击 0.39、3.02 次。可见, 运动相关性轻型脑损伤在不同级别运动员群体中的发生率呈递增趋势, 具有较为广泛的流行性伤病特征。

### 2.2 临床研究

运动相关性轻型脑损伤的临床过程多呈时限性, 症状常可在数周之内缓解。如症状持续存在 3 个月以上则称为脑震荡后综合征<sup>[29]</sup>; 脑震荡的临床症状包括: 短暂性意识丧失、失忆、睡眠紊乱、躯体症状如头痛、

伴有认知和情感障碍等<sup>[30]</sup>。亚震荡性损伤是指程度低于脑震荡且不产生明显神经病学症状的脑损伤, 通常出现轻微的精神神经症状或功能磁共振异常<sup>[31-32]</sup>。通过大宗病理调查发现轻型脑损伤的发病症状较轻, 不易引起重视。尽管也有大量研究指出, 轻型脑损伤患者在适度的体育运动、长时间的合理休整后可以促进自发性的恢复和补偿效应<sup>[33-34]</sup>, 但是重复过度刺激却易引发 CTE 的发生。

### 2.3 病理研究

迄今为止, 脑损伤病理研究主要局限在中、重型脑损伤, 有关脑震荡的病理研究很少。有限的脑震荡病理研究显示, 脑震荡后脑内可出现瘀斑样微出血灶, 多灶性轴突损伤和血管旁小胶质细胞激活<sup>[35-36]</sup>。最近, Mckee 等通过对 6 例有脑震荡病史并死于脑震荡后 6 个月的年轻运动员进行神经病理学检查发现脑震荡相关病理改变包括: (1) 主要见于胼胝体、穹窿、皮层下白质和小脑的呈多灶性分布于血管旁的轴突损伤; (2) 血管旁小胶质细胞和星形胶质细胞激活; (3) 位于脑沟深部并沿小血管旁分布的成对螺旋状丝样 Tau 蛋白 (PHF-tau), 表现为神经纤维丝缠结以及在同样部位分布的线样和点样神经突起; (4) 位于脑白质内的 TDP-43 免疫阳性的突起和分布于软脑膜血管的轻度 Beta 淀粉样蛋白沉积; (5) 灶性微出血所致的血管旁和脑实质内含铁血黄素沉积, 以及伴发的 PHF-tau 沉积和球样轴突结构。这种沿损伤血管和轴突分布的 PHF-tau 沉积模式, 说明轻度脑损伤后轴突、小血管及血脑屏障的破坏可能是 PHF-tau 产生和发展的病理基础<sup>[29]</sup>。总之, 轻度脑损伤的病理特征主要表现为: 脑内瘀斑样微出血灶、轴突损伤、小胶质细胞激活导致脑沟深部的 PHF-tau 神经纤维丝缠结、脑白质 TDP-43 免疫阳性的突起、Beta 淀粉样蛋白沉积及 PHF-tau 沉积。

### 2.4 神经影像学

传统的医学影像学技术如 CT、MRI 并不能诊断轴突损伤等与脑震荡相关的病变。CT 主要用于颅脑外伤、脑梗塞、脑肿瘤、炎症、变性病、先天畸形等神经系统病变, 是颅脑损伤诊断的首选方法。MRI 是一种磁共振技术, 它利用磁共振原理从人体中获得电磁信号, 重建人体信息, 但这两种传统诊断技术还不足以检测轻型脑损伤的相关病变。

通过文献分析发现磁共振弥散张量成像技术 (DTI) 和功能核磁共振技术 (fMRI) 对运动相关性轻型脑损伤和 CTE 的诊断应用较为广泛。DTI 可以提供脑白质显微结构和神经纤维完整性的信息, 使其成为轻型脑损伤和 CTE 诊断、评估和愈后判断的有力工具。最近 Aoki 等<sup>[37]</sup>对 13 个有关轻型脑损伤后 DTI 变化特征的独

立研究进行了 Meta-analysis。通过比较胼胝体各向异性分数(Fractional Anisotropy, FA)的变化来研究轻型脑损伤后脑白质完整性的改变, 结果发现轻型脑损伤患者的 FA 值显著降低, 且主要出现在胼胝体后部, 说明胼胝体后部可能对轻型脑损伤更为敏感。fMRI 通过对血氧水平依赖性(Blood Oxygen Level Dependent, BOLD)信号的检测, 发现轻型脑损伤后脑默认网络(Default Mode Network, DMN)内部<sup>[37]</sup>和大脑在执行工作记忆或空间导航任务时的激活模式<sup>[38-39]</sup>都有显著性异常, 且持续到损伤后数月。换言之, fMRI 是根据脑区各神经元的功能活动检测血流动力的变化以确定脑在认知、注意、记忆的外部信息识别和提取功能之间的联系。有学者使用静息态 fMRI 比较 13 例轻度 AD 患者和 13 例年龄匹配的健康对照的海马与其它脑区的功能连接, 显示 AD 患者中右侧海马和一些脑部区域如内侧前额叶皮层、腹侧前扣带回皮层、右侧颞下回皮层、右侧楔叶至楔前叶等的功能连接下降, 提示静息态 fMRI 可能成为研究 AD 早期病理生理学改变的适当方法<sup>[40]</sup>。但是, 由于轻型脑损伤的发病症状较轻, 所以诊断情况还存在一定的难度。

除 DTI 和 fMRI 等技术外, SWI(磁敏感加权成像技术)技术也被广泛应用。有学者使用了 SWI 通过检测患者的出血灶来诊断脑损伤的程度、病因和位置, 但目前也无法通过此技术来对运动相关性轻型脑损伤的病变进行准确诊断, 且在诊断过程中容易出现伪影等弊端<sup>[41]</sup>。总之, 上述诊断技术对运动相关性轻型脑损伤的诊断还缺乏强有力的支撑。

### 3 CTE 的研究进展

#### 3.1 流行病学

由于现有关于 CTE 的研究多为回顾性病理研究, 尚不明确 CTE 的发病率和流行情况。但由于运动相关性轻型脑损伤的发病率非常高, 因此 CTE 在运动员中潜在的数量可能很大。如 Mckee 等<sup>[14]</sup>对 85 名有重复脑损伤病史的大脑标本进行病理研究, 结果发现 68 例(80%)的病例出现 CTE 相关性病变, 其中 64 个病例为运动员。目前, 国际上已筹建了运动员脑库并建立了多个专门针对 CTE 的研究团队, 可对大宗病例的临床和病理进行回顾性分析, 而开展前瞻性研究在不久的将来能够对 CTE 的发病率和流行情况有一个较为清晰的认识。

#### 3.2 临床研究

##### 1) 临床特征。

Montenigro 等<sup>[42-43]</sup>通过对 202 例有反复脑损伤病史的 CTE 病例进行回顾性分析, 根据每个临床特征在病理证实的 CTE 病例中出现的比率是否大于 70%, 将其

分为不同核心、支持症状的 4 个方面: (1) 认知, 核心症状包括记忆力下降、执行功能障碍和注意力下降, 支持症状为书写困难; (2) 行为, 核心症状包括身体和语言暴力、控制力丧失、脾气暴躁, 支持症状包括冲动、偏执妄想; (3) 情绪, 核心症状包括抑郁、无助感, 支持症状包括自杀倾向、焦虑、恐惧、易怒、淡漠和兴趣丧失; (4) 运动, 只有支持症状, 包括共济失调、构音困难、帕金森样症状、步态紊乱、震颤、面具脸、僵硬等。可见, 临床观察指标较为便捷、明显且具有较强的经验性, 可通过对患者的行为举止、情绪变化来诊断 CTE 的严重程度。

##### 2) 临床亚型。

在早期对拳击运动员反复脑损伤研究中已经观察到 2 种不同的临床表现类型: 第 1 类发病年龄较小, 首发症状多为行为和情绪障碍, 而认知和运动特征表现很轻; 第 2 类发病年龄较大, 认知障碍明显且多伴有运动功能紊乱<sup>[7, 43-46]</sup>。Stern 等<sup>[47]</sup>对 36 例病理证实的 CTE 病例的临床资料进行分析, 所有病例均为运动员且未伴有其他神经退行性疾病和运动神经元病。研究发现, CTE 的临床表现可分为 2 种不同的亚型: (1) CTE 行为和情绪障碍型, 特点为发病年龄早(平均 34.5 岁), 首发症状为行为和情绪障碍。该组病例中 86% 的患者最终发展为认知障碍; (2) CTE 认知障碍型, 特点为发病年龄晚(平均 58.4 岁), 首发症状为认知障碍, 大部分病例最终发展为痴呆症, 但只有 46% 的病例出现行为和情绪障碍, 该组病例死亡率较高。在此基础上, Montenigro 等<sup>[42]</sup>又提出了 CTE 的第 3 种临床分型即 CTE 混合型(平均 43 岁), 主要临床表现为前两种亚型的混合。关于临床亚型, 依据 CTE 的不同表现形式进行分类: 早期发病患者主要表现为行为和情感障碍, 晚期发病患者主要表现为认知障碍, 在疾病的晚期, 绝大部分 CTE 患者均会出现不同程度的认知障碍。

##### 3) 临床诊断。

目前 CTE 无有效的临床诊断标准。Montenigro 等<sup>[42]</sup>在对 202 例 CTE 的临床特征进行总结的基础上提出了一个用于研究 CTE 的临床诊断流程, 包括根据多次脑损伤病史、是否具有导致症状的其他神经疾病、临床症状的持续时间、核心和支持临床特征等 5 个标准来诊断创伤性脑病综合征(Traumatic Encephalopathy Syndrome, TES)。TES 旨在描述 CTE 的临床特点, 但也包括其他一些与重复脑损伤相关的神经疾病的特点, 比如慢性进展性轴突病变。TES 可分为 4 个亚型: 行为或情绪型、认知型、混合型和 TES 痴呆。由于 TES 的病理基础并不仅局限于 CTE, 因此需要其他生物标志物来进一步诊断 CTE, 这些标志物包括: (1) 神经影

像学显示透明隔空腔; (2) 脑脊液 Beta 淀粉样蛋白水平正常; (3) 脑脊液中 P-tau/Tau 比率增高; (4) 脑 PET 成像显示淀粉样蛋白阴性; (5) 脑 PET 成像显示 Tau 阳性; (6) MRI 脑成像显示脑皮层变薄。值得注意的是, Montenegro 等提出的这个诊断标准只适用于 CTE 的研究, 其临床应用的有效性尚待评估。

### 3.3 病理研究

#### 1) 大体病理。

CTE 的早期大体病理改变不明显, 其常见的特征包括: 透明隔空腔以及侧脑室额角和颞角的轻度扩大; 白质内血管旁间隙增大, 以颞叶多见。中晚期的 CTE, 大体病理改变包括: 脑重量减轻, 以额叶和颞叶前部为主的脑灰质和白质萎缩, 侧脑室和第三脑室扩大, 透明隔空腔、穿孔、丘脑、海马和乳头体萎缩, 胼胝体变薄, 黑质和蓝斑的去色素化等<sup>[13-14, 42]</sup>。大量研究指出, 轻型脑损伤可能是诱发 CTE 逐渐形成的主要原因之一。早期的 CTE 与轻型脑损伤一样病理不明显且不易被发现, 因此从预防角度来看, 运动员定期的脑部检查是必要的。

#### 2) 显微病理。

通过对有关 CTE 文献的分析, McKee 等<sup>[13]</sup>提出了 CTE 的显微病理诊断标准, 包括 3 个核心特征和 2 个支持特征。核心特征包括: (1) 新皮层血管周围灶性分布着 P-tau 免疫阳性的 NFT 和点、线样的神经突起; (2) P-tau 免疫阳性的 NFT、星型胶质细胞缠结和点、线样的神经突起不规则分布于脑沟深部, 且常分布于脑穿通血管周围; (3) NFT 主要位于大脑皮层第 2、3 层, 在颞叶皮层尤为显著。支持特征包括: (1) 大脑皮层成簇状分布的软膜下星型胶质细胞缠结, 主要位于脑沟深部; (2) 分布于侧脑室旁、中脑导水管旁灰质和脑干侧方等脑室旁区域的室管膜下星型胶质细胞缠结。这个诊断标准强调了大脑皮层脑沟深部血管旁成簇状不规则分布的 P-tau 病变, 是 CTE 不同于其他神经退行性疾病(如 AD)的特异性神经病理改变, 其有效性还需要作进一步评估。

根据 CTE 的病理诊断标准, McKee 等<sup>[14]</sup>通过对 68 例 CTE 的病理研究提出了 CTE 的病理分期概念。依据 P-tau 病变的进展程度同时参考大体病理特点、轴突改变、43Kda TAR DNA 结合蛋白(TDK-43)病理改变和神经炎症的进展程度, 将 CTE 的病理改变分为 4 期:

第 1 期: 无大体病理改变。显微病理可见孤立性分布于小血管旁为中心的 P-tau 免疫阳性的 NFT、胶质细胞纤维缠结和神经纤维突起, 病变也可见于蓝斑区。大约 1/2 的病例可见 TDK-43 阳性神经突起。大脑皮层下可见成簇的反应性小胶质细胞, 轴突肿胀和

扭曲。

第 2 期: 可见轻微的大体病理改变, 包括侧脑室前角和第三脑室的轻度扩大、透明隔空腔、黑质和蓝斑变白等; 显微病理改变包括: 多灶性分布的小血管旁为中心的 P-tau 免疫阳性的 NFT、胶质细胞纤维缠结和神经纤维突起, 可见于蓝斑和黑质。NFT 主要见于脑皮层浅层, 但可波及大脑皮层全层, 皮层下亦可见成簇的反应性小胶质细胞、轴突肿胀、扭曲, A $\beta$  斑块见于 19% 的二期病例中。

第 3 期: 可见明显的大体病理改变, 包括脑重量减轻, 以额叶和颞叶前部为主的脑灰质和白质萎缩, 侧脑室和第三脑室扩大, 一半的病例可见透明隔空腔、穿孔。显微病理改变以汇聚片样分布的位于脑沟深部血管旁的 NFT 和神经突起为特点, 也可呈线样排列于大脑皮层浅层。NFT 可见于约 1/3 病例的小脑齿状核和脊髓灰质, 30% 的 3 期病例可见明显的白质异常。

第 4 期: 可见显著的脑质量减轻, 脑质量经常小于 1 000 g; 脑萎缩明显并以额、颞叶、颞中回和丘脑前部最为显著; 广泛的白质萎缩, 胼胝体变薄; 下丘脑底部和乳头体萎缩。显微病理改变可见脑白质内广泛的脱髓鞘改变和星形胶质细胞增生。P-Tau 病变密集分布于脑、乳头体、基底神经节, 偶见于脊髓。在海马中可见广泛分布于齿状回、CA3、CA2 和 CA4 区的细胞外 NFT, 其中 CA1 区可见严重的神经元丢失和细胞外缠结。

综上所述, 这 4 期的 CTE 病理样本集中在 50 岁以上, 主要病变位于额、颞、顶、岛叶和隔区皮层的脑沟深部, 并随分期的延长病症愈严重。主要症状有: 脑重量减轻、轴突萎缩、胼胝体变薄、A $\beta$  斑块、TDK-43 阳性神经突起、P-Tau 病变、星形胶质细胞增生等, 这些症状表现了 CTE 的病理特征。

### 3.4 神经影像学

在神经影像学方面, CTE 的诊断技术相比运动相关性轻型脑损伤要成熟一些, 这是基于 CTE 的病理逐渐明显、发展周期较长的特点。除 DTI 和 fMRI 等技术外, MRI、SWI、MRS 和 PET 等技术也进行辅助性诊断。MRI、SWI 的诊断机理上述已有说明。MRS 是可以无创伤性地研究脑组织的生化改变, 对于观察肿瘤病变及治疗的反应等有着重要作用。PET 是目前唯一可在活体上显示生物分子代谢、受体及神经介质活动的新型影像技术, 现已广泛用于多种疾病的诊断、疗效评价、脏器功能研究和新药开发等方面。目前, 正电子发射计算机断层显像 PET-CT 已经融为一体, 一次显像就可获得全身各方位的断层图像, 具有灵敏、准确、特异及定位精确等特点。2014 年, 多家媒体曾

报道 Dorsett (12 年职业生涯的前美式足球明星)在加州大学洛杉矶分校(UCLA)接受脑部扫描(PET)后,发现其患上慢性创伤性脑病的指证。而后,美国食品药品监督管理局曾让 Dorsett 的诊断医师 Gary Small 撤下 Tau Mark 公司曾授权 Gary Small 研究 Tau 蛋白的影像标记。原因是宾夕法尼亚大学的神经病学家 Douglas Smith 表示,目前对活体 CTE 尚无公认的诊断标准<sup>[48]</sup>。因此,开发诊断 CTE 和轻型脑损伤的神经影像技术,是进一步明确二者生成机制和关系机制的关键环节。

#### 4 研究展望

1)对于这种具有高度潜伏性的伤病,只有通过跟踪性病例研究才能较为可靠地确定其发病机理和成因。为进一步阐明 CTE 的临床过程、发病率、环境和遗传因素,有必要进行临床前瞻性研究。最近美国神经科学家开展了一项针对运动员的前瞻性研究,即结合运动员竞技发展过程和运动中轻度脑损伤的现状和历史进行跟踪调查和人体实验研究。该研究对 700 名运动员(高中、大学、半职业和职业)进行每年一次的电话和网上调查,调查内容包括:体育运动史、疾病史、脑震荡和脑创伤病史;认知、情绪和行为检测;通过唾液标本的基因型测定。2011 年美国 NIH 启动了旨在研究 CTE 的临床表现和活体生物标记物的前瞻性研究。该研究包括了 100 名前职业美式橄榄球运动员(40~49 岁)和 50 名年龄匹配的非身体接触性项目运动员。所有参与者均接受为期 2 天的评估,评估内容包括:运动史、疾病史、脑创伤史;临床症状和体征;腰椎穿刺检测包括 P-Tau 在内的脑脊液蛋白水平;静脉取血进行基因型测定和其他检测;定量脑电图;神经影像学检查,包括 MRI、DTI、fMRI、MRS、PET 等。可以明确,CTE 前瞻性研究的价值在于建立用于早期诊断的方法体系,并在此基础上进行早期干预的预防和治疗。

2)运动员轻型脑损伤和 CTE 的研究仍处于初步阶段,需要进一步进行机制探讨并在研究方法和实验设计上有所突破。由于目前没有针对 CTE 的动物模型使研究受限,从而导致运动相关性轻型脑损伤导致 CTE 的病理机制的研究也不清楚。同时由于 CTE 的前瞻性研究缺乏特异性的生物标志物,因而还没有办法在运动员生前诊断 CTE。因此,建立理想的脑损伤动物模型以研究 CTE 的发病机理是非常必要的;同时通过大宗病例的临床前瞻性研究揭示 CTE 的发病率、临床过程、遗传和环境易感因素,并通过研发特异性的、用于 CTE 临床诊断的生物标志物,尤其是针对 PET 中 Tau 的脑成像研究<sup>[49-51]</sup>,是以建立 CTE 的临床诊断为标准。

在此基础上,进行有目的的临床干预研究是运动相关性轻型脑损伤和 CTE 的未来研究方向。

此外,从当前运动员脑伤病的研究成果来看,尚未有效的检测手段对其进行可靠性诊断。因此,应站在竞技风险视角开展运动员脑损伤预防和相关支撑的研究是非常紧迫的。第一,研制包括神经系统监测指标在内的训练监控指标体系,并与现有训练监控体系进行有效融合;第二,开展跨界性研究,体育科研机构可与制造业进行合作,依据运动中脑震荡发生的特征研制新型材料和新型保护设备,以有效地保护运动员及运动人群的脑部;第三,对运动项目的比赛规则和训练管理制度进行改进研究,开展运动员脑损伤史的管理研究,积极推动有脑伤病史运动员预警制度的构建,以从制度和规则角度开辟规避脑伤病风险的研究路径,这一研究对青少年运动员的发展尤为重要;第四,利用“健康中国”“体医融合”的机遇和制度优势,建立我国运动员脑库和相关合作机制的探究,为后续相关研究提供有力的资源和平台支撑。

#### 参考文献:

- [1] DENNIS C, LAURA P, NICOLA M. The child and adolescent athlete: a review of three potentially serious injuries[J]. BMC Sport Science, Medicine, and Rehabilitation, 2014, 1847(6): 2-10.
- [2] BAHR R, HOLME I. Risk factors for sports injuries-a methodological approach[J]. Br J Sports Med, 2003, 37(5): 384-392.
- [3] HOWARD L, NIXON II. Social network analysis of sport: emphasizing social structure in sport sociology[J]. Sociology of Sport Journal, 1993, 10(3): 315-321.
- [4] ABBAS K, SHENK T E, POOLE V N, et al. Alteration of default mode network in high school football athletes due to repetitive sub-concussive mild traumatic brain injury: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. Brain Connectivity, 2015, 5(2): 91-101.
- [5] 杨遇春,李世焯,程学铭,等. 中国六城市颅脑损伤的流行病学调查[J]. 中华神经外科杂志, 1987(1): 25-28.
- [6] 于建云. 轻中型脑损伤鼠分类标准、认知行为障碍的病理学与中枢胆碱能神经机制研究[D]. 昆明: 昆明医学院, 2007.
- [7] CORSELLIS J A, BRUTON C J, FREEMAN-BROWNE D. The aftermath of boxing[J]. Psychol Med, 1973, 3(3): 270-303.

- [8] OMALU B I, DEKOSKY S T, HAMILTON R L, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player: part II[J]. *Neurosurgery*, 2006, 59(6): 1086-1092.
- [9] OMALU B I, DEKOSKY S T, MINSTER R L, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a national football league player[J]. *Neurosurgery*, 2005, 57(4): 128-134.
- [10] OMALU B I, FITZSIMMONS R P, HAMMERS J, et al. Chronic traumatic encephalopathy in a professional American wrestler[J]. *J Forensic Nurs*, 2010, 23(6): 130-136.
- [11] GEDDES J F, VOWLES G H, NICOLL J A, et al. Neuronal cytoskeletal changes are an early consequence of repetitive head injury[J]. *Acta Neuropathol*, 1999, 98(7): 171-178.
- [12] LIPTON M L, KIM N, ZIMMERMAN M E, et al. Soccer heading is associated with white matter microstructural and cognitive abnormalities[J]. *Radiology*, 2013, 268(11): 850-857.
- [13] MCKEE A C, CANTU R C, NOWINSKI C J, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury[J]. *Journal of Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68(5): 709-735.
- [14] MCKEE A C, STERN R A, NOWINSKI C J, et al. The spectrum of disease in chronic traumatic encephalopathy[J]. *Brain*, 2013, 136(9): 43-64.
- [15] BAUGH C M, STAMM J M, RILEY D O, et al. Chronic traumatic encephalopathy: neuro-degeneration following repetitive concussive and sub-concussive brain trauma[J]. *Brain Imaging Behav*, 2012, 6(2): 244-254.
- [16] GAVETT B E, STERN R A, CANTU R C, et al. Mild traumatic brain injury: a risk factor for neuro-degeneration[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2010, 2(3): 8-18.
- [17] STERN R A, RILEY D O, DANESVAR D H, et al. Long-term consequences of repetitive brain trauma: chronic traumatic encephalopathy[J]. *The Journal of Injury*, 2011, 3(2): 460-467.
- [18] 晏巧华. 一重与多重脑震荡大鼠伤后平衡、认知、抑郁样行为和星形胶质细胞动态变化研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2016.
- [19] 杨力. 三重脑震荡鼠脑 5 羟色胺能与胆碱能神经变化关系研究[D]. 昆明: 昆明医学院, 2008.
- [20] MARAR M, MCILVAIN N M, FIELDS S K, et al. Epidemiology of concussions among United States high school athletes in 20 sports[J]. *Am J Sports Med*, 2012, 40(4): 747-755.
- [21] HOOTMAN J M, DICK R, AGEL J. Epidemiology of collegiate injuries for 15 sports: summary and recommendations for injury prevention initiatives[J]. *Journal of Athletic Training*, 2007, 42(2): 311-319.
- [22] LANGLOIS J A, RUTLAND-BROWN W, WALD M M. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview[J]. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 2006, 21(5): 375-378.
- [23] MCKEE A C, DANESHVAR D H, ALVAREZ V E, et al. The neuropathology of sport[J]. *Acta Neuro-pathol*, 2014, 127(1): 29-51.
- [24] GUSKIEWICZ K M, WEAVWE N L, PADUA D A, et al. Epidemiology of concussion in collegiate and high school football players[J]. *The American Journal of Sports Medicine*, 2000, 28(5): 643-650.
- [25] HALSTEAD M E, WALTER K D. American academy of pediatrics: clinical report-sport-related concussion in children and adolescents[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(3): 597-615.
- [26] GUSKIEWICZ K M, MARSHALL S W, BAILES J, et al. Association between recurrent concussion and late-life cognitive impairment in retired professional football players[J]. *Neurosurgery*, 2005, 57(4): 719-726.
- [27] PELLMAN E J, VIANO D C, CASSON I R, et al. Concussion in professional football: repeat injuries-part 4[J]. *Neurosurgery*, 2004, 55(4): 860-873.
- [28] GESSEL L M, FIELDS S K, COLLINS C L, et al. Concussions among United States high school and collegiate athletes[J]. *J Athl Train*, 2007, 42(4): 495-503.
- [29] DEAN P J, STERR A. Long-term effects of mild traumatic brain injury on cognitive performance[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2013, 7(3): 30-40.
- [30] MCCRORY P, MEEUWISSE W H, AUBRY M, et al. Consensus statement on concussion in sport: the 4th International Conference on Concussion in Sport held in Zurich[J]. *Br J Sports Med*, 2013, 47(5): 250-258.
- [31] GYSLAND S M, MIHALIK J P, REGISTER-MIHALIK J K, et al. The relationship between sub-concussive impacts and concussion history on clinical measures of neurologic function in collegiate football players[J]. *Annals of Biomedical Engineering*, 2012, 40(1): 14-22.
- [32] TAAVAGE T M, NAUMAN E A, BREEDLOVE E L, et al. Functionally-detected cognitive impairment in

- high school football players without clinically-diagnosed concussion[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2014, 31(4): 327-338.
- [33] MUSSO M, WELLER C K, KLEBEL S, et al. Training-induced brain plasticity in aphasia[J]. *Brain*, 1999, 122(9): 1781-1790.
- [34] SADATO N, YONEKURA Y. The cortico-cortical circuitry of the cross-modal plasticity in the blind[J]. In *International Congress Series*, 2002, 1226(1): 159-164.
- [35] BLUMBERGS P C, SCOTT G, MANAVIS J, et al. Staining of amyloid precursor protein to study axonal damage in mild head injury[J]. *Lancet*, 1994, 344(8929): 1055-1056.
- [36] OPPENHEIMER D R, OPPENHEIMER D R. Microscopic lesions in the brain following head injury[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1968, 31(4): 299-306.
- [37] AOKI Y, INOKUCHI R, GUNSHIN M, et al. Diffusion tensor imaging studies of mild traumatic brain injury: a meta-analysis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(9): 870-876.
- [38] SLOBOUNOV S M, ZHANG K, PENNELL D, et al. Functional abnormalities in normally appearing athletes following mild traumatic brain injury: a functional MRI study[J]. *Experimental Brain Research*, 2010, 202(2): 341-354.
- [39] CHEN J K, JOHNSTON K M, PETRIDES M, et al. Recovery from mild head injury in sports: evidence from serial functional magnetic resonance imaging studies in male athletes[J]. *Clin J Sport Med*, 2008, 18(3): 241-247.
- [40] WANG L, ZANG Y, HE Y, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from restings state fMRI[J]. *Neuroimage*, 2006, 31(2): 496-504.
- [41] 张琳, 漆剑频, 朱文珍, 等. 磁敏感成像在脑微出血诊断中的应用价值[J]. *放射学实践*, 2009, 24(1): 19-22.
- [42] MONTENIGRO P H, BAUGH C M, DANESHVAR D H, et al. Clinical subtypes of chronic traumatic encephalopathy: literature review and proposed research diagnostic criteria for traumatic encephalopathy syndrome[J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2014, 6(5): 68-84.
- [43] MONTENIGRO P H, BERNICK C, CANTU R C. Clinical features of repetitive traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy[J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(3): 304-317.
- [44] GRAHMANN H, ULE G. Diagnosis of chronic cerebral symptoms in boxers (dementia pugilistica & traumatic encephalopathy of boxers)[J]. *Psychiatria Et Neurologia*, 1957, 134(3): 261-283.
- [45] MAWDSLEY C, FERGUSON F R. Neurological disease in boxers[J]. *Lancet*, 1963, 282(7316): 795-801.
- [46] SOEDER M, ARNDT T. Affective disorders and changes in the electroencephalogram of boxers[J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 1954, 79(48): 1792-1795.
- [47] STERN R A, DANESHVAR D H, BAUGH C M, et al. Clinical presentation of chronic traumatic encephalopathy[J]. *Neurology*, 2013, 81(13): 1122-1129.
- [48] UNDERWOOD E. Seeking tests for a contested brain disease[J]. *Science*, 2015, 348(6233): 378-37.
- [49] CHIEN D T, SZARDENINGS A K, BAHRI S, et al. Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radiolig and [F18]-T808[J]. *J Alzheimers Dis*, 2014, 38(1): 171-184.
- [50] XIA C F, ARTEAGA J, CHEN G, et al. [(18)F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Demen*, 2013, 9(6): 666-676.
- [51] ZHANG W, ARTEAGA J, CASHION D K, et al. A highly selective and specific PET tracer for imaging of tau pathologies[J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 31(3): 601-612.