文章编号:1000-5404(2013)24-2697-08

论著

轻微型肝性脑病神经元自发活动异常功能磁共振研究

周治明,赵建农,郭大静,张 维,吴 伟,张波莉,吴 媛,王晚千,周红俐 (400010 重庆,重庆医科大学附属第二医院放射科)

[摘要] **目的** 采用静息状态下血氧水平依赖功能磁共振(BOLD-fMRI)技术和低频振幅(ALFF)及比率低频振幅(fALFF)方法评价轻微型肝性脑病(MHE)患者神经元自发活动改变情况。**方法** 搜集14例MHE患者(MHE组)和14例健康对照者(HC组)行神经心理测试及静息状态下BOLD-fMRI扫描,利用DPARSF软件预处理图像数据并获取ALFF和fALFF进行统计分析。**结果** 与HC组相比,静息态下MHE患者表现为额叶分布为主的全脑多个脑区ALFF及fALFF异常,包括在右颞下回、右颞极/颞中回、左岛叶、右小脑半球后叶等脑区ALFF升高,在双侧额叶多个脑区、双侧楔前叶、右小脑半球后叶等脑区ALFF降低($P<0.05$);以及在左侧额叶多个脑区、右中扣带回/额中下回、右楔前叶/后扣带回、右岛叶、右豆状核、左苍白球、脑桥/左小脑半球前叶等脑区fALFF升高,在双侧额前内侧回、右额中回、右颞上回、左小脑半球后叶等脑区fALFF降低($P<0.05$)。进一步相关分析发现右楔前叶、左额前内侧回ALFF既与NCT-A评分呈显著负相关($r_{右楔前叶}=-0.764\ 1$, $r_{左额前内侧回}=-0.761\ 8$),亦与DST评分呈显著正相关($r_{右楔前叶}=0.868\ 6$, $r_{左额前内侧回}=0.723\ 4$, $P<0.05$)。**结论** MHE患者静息态下全脑多个脑区ALFF及fALFF存在异常,尤其是右楔前叶和左额前内侧回异常,可能对MHE检测具有更重要的价值,而联合ALFF及fALFF方法能够更加全面地评价MHE脑神经元活动异常。

[关键词] 低频振幅;比率低频振幅;轻微型肝性脑病;功能磁共振成像
[中图法分类号] R338.1;R445.2;R575.3 [文献标志码] A

Abnormality of spontaneous neuronal activity in minimal hepatic encephalopathy: a resting-state functional MRI study

Zhou Zhiming, Zhao Jiannong, Guo Dajing, Zhang Wei, Wu Wei, Zhang Boli, Wu Yuan, Wang Wanqian, Zhou Hongli (Department of Radiology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the abnormality of spontaneous neuronal activity at the baseline in minimal hepatic encephalopathy (MHE) patients with resting-state blood oxygen level dependent-functional MRI (BOLD-fMRI) as well as amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) and fraction ALFF (fALFF) analysis. **Methods** Fourteen patients with MHE (MHE group) defined by neuropsychological tests and 14 sex-, age-, and education-matched healthy controls (HC group) attended the neuropsychological tests and BOLD-fMRI scanning. MR image preprocessing was preformed with data processing assistant for resting-state fMRI (DPARSF) software package. ALFF and fALFF were used for statistical analysis. **Results** Compared with the HC group, many regions of the whole brain in the MHE group showed abnormal ALFF or fALFF values, which were mainly located in the front lobes. In the MHE group, the higher ALFF brain regions included right inferior temporal gyrus (ITG), right temporal pole/middle temporal gyrus, left insular and the posterior lobe of right cerebellum; and the lower brain regions included some regions of bilateral front lobes, bilateral precuneus and the posterior lobe of right cerebellum ($P<0.05$). The higher fALFF regions included several regions of left front lobe, right middle cingulum gyrus/middle and inferior frontal gyrus (MCC-M/IFG), right precuneus/posterior cingulate cortex, right insula, right lentiform nucleus, left pallidum and pons/the anterior lobe of left cerebellum; and the lower fALFF regions included bilateral medial prefrontal cortex (MPFC), right middle frontal gyrus (MFG), right superior temporal gyrus (STG) and the posterior lobe of left cerebellum ($P<0.05$). Moreover, the ALFF in the right precuneus and left MPFC of MHE patients showed significant negative correlation with the NCT-A score ($r_{precuneus}=-0.764\ 1$, $r_{MPFC}=-0.761\ 8$) and significant positive

[通信作者] 赵建农,电话:(023)63693060,E-mail: zhaojiannong@ tom.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130910.1409.013.html(2013-09-10)

correlation with the DST score ($r_{precuneus}=0.868\ 6$, $r_{MPFC}=0.723\ 4$, $P<0.05$). **Conclusion** MHE patients show abnormal ALFF and fALFF in many regions of the brain under resting state, especially the right precuneus and left MPFC, which may be of great importance to MHE diagnosis. It could be more comprehensive to evaluate the abnormal neuronal activity in MHE patients with the combination of ALFF and fALFF patterns.

[**Key words**] amplitude of low-frequency fluctuation; fraction amplitude of low-frequency fluctuation; minimal hepatic encephalopathy; functional MRI

Corresponding author: Zhao Jiannong, E-mail: zhaojiannong@ tom. com

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)属于肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的一个亚型,临床上缺乏明显的神经功能障碍(如意识错乱、肝昏迷等),而仅表现为轻度注意力缺陷、视觉运动功能减退、认知判断能力下降和空间工作记忆能力障碍[1]。MHE在肝硬化患者中发病率高,具有较高意外风险和潜在可逆性等特点[2],因此,早期发现MHE具有重要价值。多位研究者[3-4]通过扩散张量成像发现MHE患者相关脑区组织存在细胞肿胀或间质水肿,也有MRS研究[5]发现其部分脑区相关脑内代谢物质异常。目前,静息态下血氧水平依赖功能磁共振(blood oxygen level dependent-functional MRI, BOLD-fMRI)作为研究脑功能的重要技术,其低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)分析法应用于MHE研究较少,更无比率低频振幅(fraction ALFF, fALFF)分析法用于该疾病研究。本研究主要通过联合ALFF和fALFF两种方法首次对比研究静息态下MHE患者和健康对照者(healthy control, HC)脑功能区神经元自发活动改变,以此评价MHE神经功能改变情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料

搜集2012年6月至2013年7月期间14例经神经心理测试拟诊为MHE的非酒精性肝硬化患者和14例HC纳入本研究,实验前均告知受试者情况并签署志愿书。肝硬化临床诊断均由本院2位高年传染科医师诊断为非酒精性肝硬化且具有相关生化检查及腹部超声或CT或MRI检查支持。14例MHE患者中包括男性7例,女性7例,年龄43~78岁,文化程度(11.00±2.39)年,所有患者具有1级脑病临床表现。14例HC均无肝病病史,且肝功能生化检查及3个月内影像学检查均不支持肝硬化,共包括男性7例,女性7例,年龄36~68岁,文化程度(10.4±3.5)年。

所有受试者为右利手,不伴有可能明显影响脑结构及功能的其他神经或精神性病,无酒精或药物滥用史及MR扫描禁忌证。排除图像质量不佳者(MHE组中头动大于1 mm或转动大于1°或HC组中头动大于0.5 mm或转动大于0.5°、颅内伪影)、图像配准不当者或颅内并发症存在者。

1.2 神经心理测试

神经心理测试采用韦氏成人智力量表中的数字连接试验(the number connection test-A, NCT-A)和数字符号试验(the digital symbol test, DST),主要用于评价注意功能、反应速度及记忆等方面。参照文献[6]正常人量表结果以$\bar{x}\pm s$作为标准,将至少一项测试异常者纳入MHE组。

1.3 MRI检查设备及方法

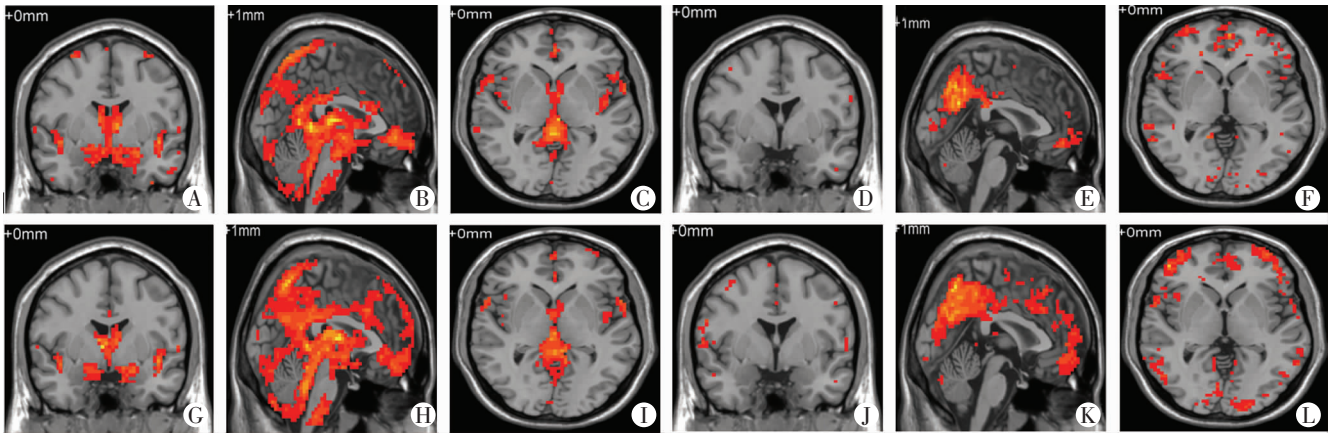
所有受试者采用3.0T MR(Achieva/Intera, Phillips)扫描仪及头部八通道敏感线圈采集颅脑信号。扫描前嘱咐受试者在扫描时闭眼平静休息,尽量保持头不动,塞耳塞,并用不同厚度海绵固定检查者头部。扫描获得常规图像(轴位T_1WI、T_2WI、T_2液体衰减翻转恢复序列及矢状位T_1WI);解剖图像采用矢状位3D-T_1薄层扫描,与前后联合连线平行无间距150层连续矢状位扫描以覆盖全脑,参数:TR/TE 7.5/3.7 ms,翻转角8°,FOV 240 mm×240 mm,体素大小1 mm×1 mm×1 mm,矩阵232×227;功能图像采用梯度回波-回波平面成像脉冲序列(GRE-EPI),与T_1-3D同样定位连续轴位扫描以覆盖全脑,参数:TR/TE 2 000/30 ms,翻转角90°,FOV 240 mm×240 mm,体素大小3.75 mm×3.75 mm,层厚4 mm,层数34,矩阵64×64,扫描动态180。

1.4 数据处理

将MRI采集的所有受试者DICOM数据分类整理后使用基于statistical parametric mapping (SPM5)及resting-state fMRI data analysis toolkit 1.8 (REST1.8)的软件data processing assistant for resting-state fMRI(DPARSF, http://www.restfmri.net)进行预处理、统计分析和结果查看存储。图像预处理依次为转换数据格式、去掉采集图像前10个时间点数据(去除机器启动扫描时不稳定及患者适应扫描噪声的影响)、头动校正、层时间校正、T_1像分割配准、平滑处理(FWHM=4 mm)、去线性漂移以及低频滤波处理(0.01~0.08 Hz),最后将时间序列转换为频谱,将全脑每个体素内频率在0.01~0.08 Hz内信号的功率谱进行开方后平均,得到ALFF图,另将该频段内的低频振幅相加得到其总和,再与所探测到的全频段振幅总和相除,即fALFF图。为使全脑体素标准化,将每个体素的ALFF值除以全脑平均信号幅值,即标准化的ALFF图(mALFF),同样方法得到标准化fALFF图(mfALFF)。mALFF或mfALFF图用以反映原始值与全脑平均值之间的水平。

1.5 统计学处理

所有计量资料以$\bar{x}\pm s$表示。采用χ^2检验比较MHE组与HC组性别差异,采用独立样本t检验比较年龄、文化程度、神经心理测试结果差异,均使用SPSS 19.0软件进行处理。



A～C:MHE 组 ALFF 高于全脑均值的脑区分布;D～F:MHE 组 fALFF 高于全脑均值的脑区分布;G～I:HC 组 ALFF 高于全脑均值的脑区分布;J～L:HC 组 fALFF 高于全脑均值的脑区分布;A、D、G、J:冠状位;B、E、H、K:矢状位;C、F、I、L:轴位;红色区域代表 ALFF 或 fALFF 值高于全脑信号平均值

图 1 静息态下 MHE 组和 HC 组 ALFF 或 fALFF 值高于全脑信号平均值脑区分布

MR 数据均使用 REST1.8 进行统计分析:采用单样本 *t* 检验分析比较各组内全脑 mALFF 图差异,也同样比较各组内全脑 mfALFF 图差异(均采用 AlphaSim 校正数据结果:最小簇为 16 个体素,$P<0.01$;mask 选用 REST1.8 自带 brain mask);采用双样本 *t* 检验分析比较组间全脑 mALFF 图差异,也同样比较组间全脑 mfALFF 图差异(采用 AlphaSim 校正数据结果:最小簇为 54 个体素,$P<0.05$;mask 选用 REST1.8 自带 brain mask)。采用 Pearson 相关分析评价 MHE 组 2 个神经心理测试评分分别与全脑 mALFF 图两者相关性,也同样与 mfALFF 图做相关分析(采用 AlphaSim 校正数据结果:最小簇为 54 个体素,$P<0.05$;mask 选用 REST1.8 自带 brain mask)。

2 结果

2.1 研究对象基本资料及神经心理测试结果

MHE 组与 HC 组在性别构成比、年龄($P=0.334$)和文化水平($P=0.618$)方面无统计学差异。在神经心理测试中,MHE 组完成 NCT-A 测试平均时间明显长于 HC 组,在规定时间内完成 DST 测试的总数明显少于 HC 组,两测试结果均具有统计学差异($P<0.05$)。见表 1。

表 1 MHE 组与 HC 组基本资料和神经心理测试情况

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	文化水平(年)	NCT-A(s)	DST(个)
MHE 组	7/7	54.57±10.57	10.43±3.50	57.63±25.78	23.29±10.99
HC 组	7/7	50.86±9.38	11.00±2.39	21.33±3.80	48.86±10.29
统计值	1.00(χ^2)	-0.984	0.505	-4.355	6.353
P 值		0.334	0.618	0.001	0.001

2.2 ALFF 及 fALFF 统计分析结果

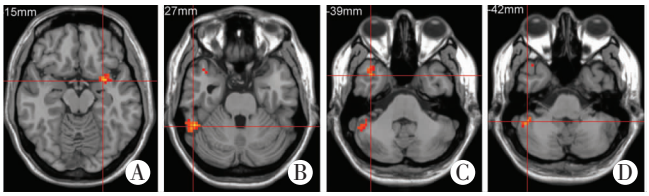
ALFF 和 fALFF 2 种方法单样本 *t* 检验结果均显示 2 组受试者在双侧额叶区、颞叶区、顶叶区及双侧小脑半球多个脑区信号不同程度地显著高于全脑均值,包括楔前叶、楔叶、后扣带回、额前内侧回等默认模式网络(default-mode network, DMN)脑区($P<0.01$)。对比 HC 组可见,MHE 组在相同评价方法下高于全脑均值脑区范围稍小,幅度稍低,差别区域主要位于额叶区及顶叶区;而在相同组别内 ALFF 和 fALFF 2 种方法得出结果对比发现两者显示脑区范围和幅度存在差异,且后者脑池显示清晰。见图 1。

对 2 组 mALFF 图行双样本 *t* 检验结果显示:对比 HC 组,MHE 组表现 ALFF 值增高脑区主要分布于右颞叶(颞下回、颞极/颞中回)、左岛叶及右小脑半球后叶,其中最显著簇位于左岛叶(峰值 $t=4.409\ 8$),最大簇位于右颞下回(76 个体素);ALFF 降低脑区范围大于升高脑区,且主要分布在额叶,包括额叶区(双侧额前内侧回、左额上回、右中央前回、左岛盖部额下回、左直回),双侧楔前叶和右小脑半球后叶,其中最显著簇位于左岛盖部额下回(峰值 $t=-4.682\ 1$),最大簇位于双侧额前内侧回(121 个体素)($P<0.05$)。见表 2、图 2～3。

表 2 14 例 MHE 组与 14 例 HC 组静息态 ALFF 差异脑区分布及强度结果

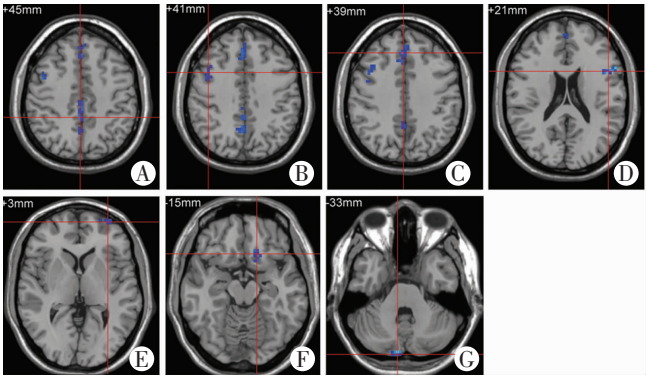
脑功能区[a]	BA 分区[b]	体素大小[c]	MNI 坐标[d](x y z)	最大 *t* 值
ALFF 升高脑区(MHE 组)				
左岛叶	34	54	(-27, 3, -15)	4.409 8
右颞下回	20	76	(54, -48, -27)	4.360 2
右颞极/颞中回	21	60	(39, 9, -39)	3.890 4
右小脑半球后叶		58	(45, -45, -42)	3.698 2
ALFF 降低脑区(MHE 组)				
左岛盖部额下回	48	77	(-42, 9, 21)	-4.682 1
右小脑半球后叶		54	(9, -90, -33)	-4.515 2
左额上回	10	54	(-33, 63, 3)	-4.013 5
双侧楔前叶	7	71	(3, -42, 45)	-3.502 1
双侧额前内侧回	6	121	(3, 33, 39)	-3.501 4
右中央前回	4	59	(45, 6, 48)	-3.441 1
左直回	47	80	(-15, 15, -15)	-3.460 2

a,c:2 组样本 mALFF 图双样本 *t* 检验具有统计学差异的脑区,AlphaSim校正数据结果:最小簇为 54 个体素,$P<0.05$;b:2 组样本 mALFF 图双样本 *t* 检验具统计学差异的脑区所在的布罗德曼分区;d:2 组样本 mALFF 图双样本 *t* 检验显著性最大的体素所在的蒙特利尔神经研究所三维模板脑坐标



A:左岛叶;B:右颞下回;C:右颞极/颞中回;D:右小脑半球后叶;红色十字交叉线表示ALFF改变脑区在蒙特利尔神经研究所三维模板脑中的解剖部分,红色区域代表MHE组ALFF值高于HC组

图2 静息态下MHE组较HC组ALFF值显著升高脑区分布



A:双侧楔前叶;B:右中央前回;C:双侧额前内侧回;D:左岛盖部额下回;E:左额上回;F:左直回;G:右小脑半球后叶;红色十字交叉线表示ALFF改变脑区在蒙特利尔神经研究所三维模板脑中的解剖部分,蓝色区域代表MHE组ALFF值低于HC组

图3 静息态下MHE组较HC组ALFF值显著降低脑区分布

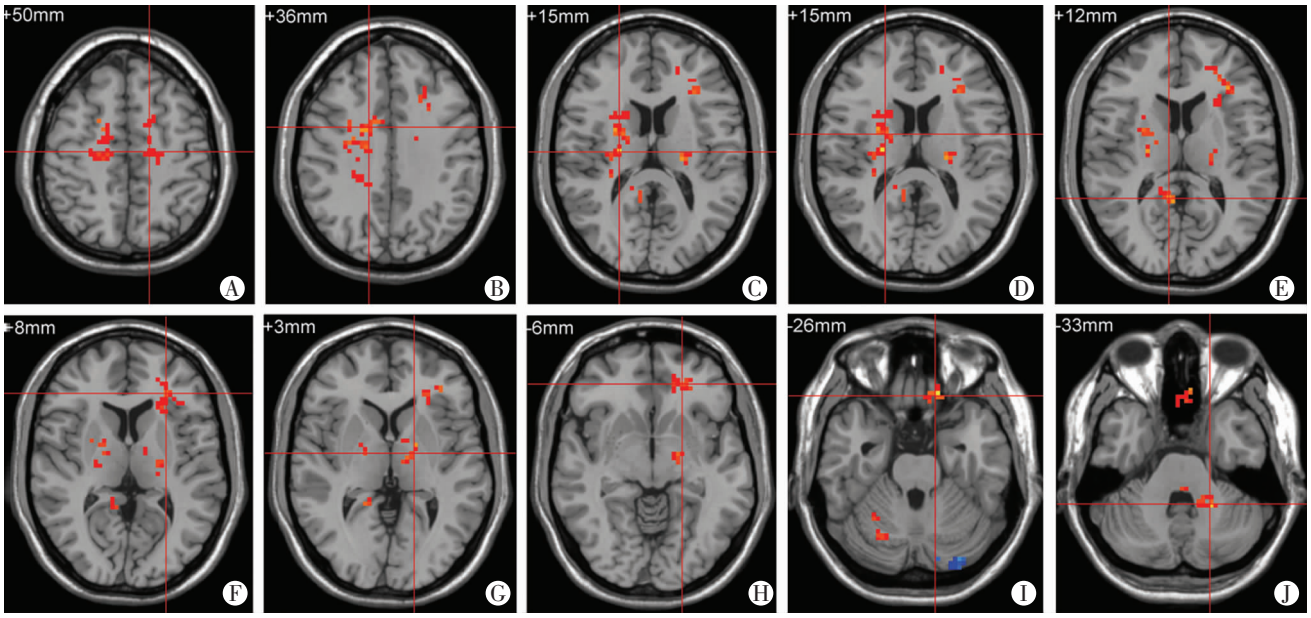
对2组fALFF图行双样本t检验发现,MHE组以fALFF升高脑区表现为主,包括右中扣带回/额中下回、左额中回、左三角部额下回、左直回、左中央前回、右楔前叶/后扣带回、右岛叶、右豆状核、左苍白球、脑桥/左小脑半球前叶等脑区,其中最显著簇位于左直回(峰值t=5.516 0),最大簇位于右前中扣带回/额中下回(315个体素),而fALFF降低区域包括双侧额叶内侧回、右额中回、右颞上回、左小脑半球后叶,其中最显著簇位于右侧颞上回(峰值t=-4.369 6),最大簇位于双侧额前内侧回(121个体素)(P<0.05)。见表3、图4~5。

表3 14例MHE组与14例HC组fALFF对比改变结果

脑功能区[a]	BA分区[b]	体素大小[c]	MNI坐标[d] (x y z)	最大t值
fALFF升高脑区(MHE组)				
左直回	11	54	(-15, 33, -27)	5.516 0
右岛叶		72	(24, -15, 15)	4.957 5
右中扣带回/额中下回	31/6	315	(18, 0, 48)	4.656 9
脑桥/左小脑半球前叶		81	(-21, -48, -33)	4.630 0
左三角部额下回	48	93	(-27, 33, 6)	4.404 2
左中央前回	24	58	(-15, -18, 42)	4.752 2
右楔前叶/后扣带回	29/23	64	(9, -48, 12)	4.265 6
右豆状核		73	(21, -3, 21)	4.015 9
左额中回	11	76	(-21, 42, -6)	3.579 2
左苍白球		60	(-18, -3, 3)	3.901 5
fALFF降低脑区(MHE组)				
右颞上回	48	54	(51, -6, 0)	-4.369 6
双侧额前内侧回	8	121	(-1, 30, 48)	-4.124 9
左小脑半球后叶		61	(-30, -84, -30)	-3.921 1
右额中回	9	62	(42, 9, 48)	-3.547 8

a,c:2组样本标准化fALFF图双样本t检验具有统计学差异的脑区,AlphaSim校正数据结果:最小簇为54个体素,P<0.05;b:2组样本标准化fALFF图双样本t检验具统计学差异的脑区所在的布罗德曼分区;d:2组样本标准化fALFF图双样本t检验显著性最大的体素所在的蒙特利尔神经研究所三维模板脑坐标

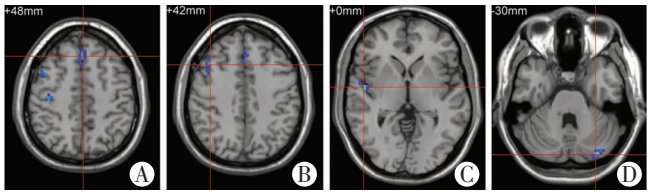
对MHE组NCT-A及DST评分分别与mALFF图行Pearson相关分析发现,NCT-A评分与双侧小脑半球后叶/桥脑、左颞极/颞上回、左海马旁回和左侧距状回等多个脑区ALFF呈显著正相关,而在右丘脑、双侧眶内额中回、双侧缘上回、右楔前叶、左额前内侧回和右额中回等多个脑区ALFF呈显著负相关;DST评分



A:左中央前回;B:右中扣带回/额中下回;C:右岛叶;D:右豆状核;E:右楔前叶;F:左三角部额下回;G:左苍白球;H:左额中回;I:左直回;J:左小脑半球前叶;红色十字交叉线表示fALFF改变脑区在蒙特利尔神经研究所三维模板脑中的解剖部分,红色区域代表MHE组fALFF值高于HC组

图4 静息态下MHE组较HC组fALFF值显著升高脑区分布

与右尾状核、右楔前叶、右中扣带回、左顶下小叶和左额前内侧回等多个脑区 ALFF 呈显著正相关，而在左颞极/颞上回和左枕上回脑区 ALFF 呈显著负相关（$P<0.05$）。见表 4、图 6～9。



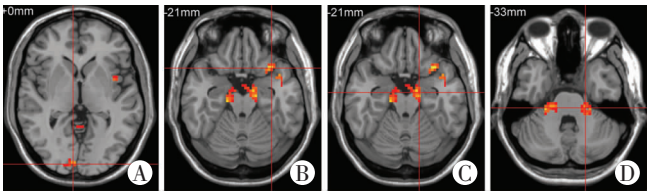
A：双侧额前内侧回；B：右额中回；C：右颞上回；D：左小脑半球后叶；红色十字交叉线表示 fALFF 改变脑区在蒙特利尔神经研究所三维模板脑中的解剖部分，蓝色区域代表 MHE 组 fALFF 值低于 HC 组

图 5　静息态下 MHE 组较 HC 组 fALFF 值显著降低脑区分布

表 4　14 例 MHE 组神经心理测试评分与 ALFF 相关性脑区分布及强度结果

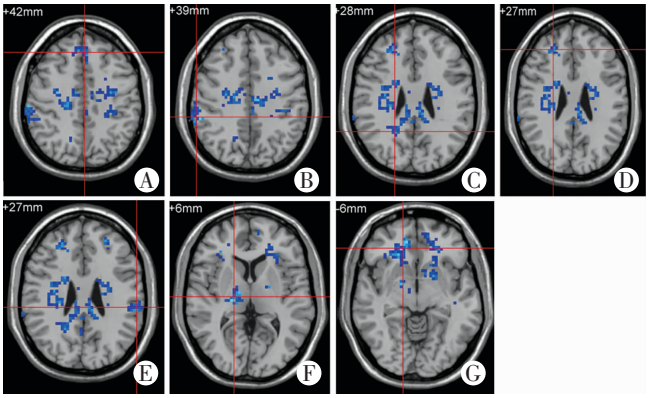
脑功能区[a]	BA 分区[b]	体素大小[c]	MNI 坐标[d]（x　y　z）	最大 r 值
NCT 评分与 ALFF				
双侧小脑半球后叶/桥脑		426	（-3，-39，-60）	0.895 2
左颞极/颞上回	38	133	（-33，18，-21）	0.869 0
左海马旁回	35	72	（-15，-15，-21）	0.831 9
右距状回	17	76	（6，-93，0）	0.766 8
右丘脑		891	（18，-21，6）	-0.896 5
双侧眶内额中回	11	478	（12，45，-6）	-0.855 2
右缘上回	40	101	（57，-39，39）	-0.848 0
左缘上回	48	57	（-60，-33，27）	-0.770 9
右楔前叶	7	64	（15，-63，45）	-0.764 1
左额前内侧回	9	54	（-3，39，39）	-0.761 8
右额中回	46	74	（27，36，27）	-0.739 0
DST 评分与 ALFF				
右尾状核		82	（21，3，27）	0.877 1
右楔前叶	5	116	（6，-48，60）	0.868 6
右中扣带回	32	146	（3，27，30）	0.865 1
左顶下小叶	2	63	（-51，-24，45）	0.831 0
左额前内侧回	10	56	（-3，63，24）	0.723 4
左颞极/颞上回	38	110	（-33，18，-27）	-0.800 6
左枕上回	18	58	（-6，-102，6）	-0.756 7

a，c：MHE 组神经心理测试评分与 ALFF 行 Pearson 相关分析后具有显著相关性的脑区，AlphaSim 校正数据结果：最小簇为 54 个体素，$P<0.05$；b：MHE 组神经心理测试评分与 ALFF 间具有显著相关性的脑区所在的布罗德曼分区；d：MHE 组神经心理测试评分与 ALFF 间显著性最大的体素所在的蒙特利尔神经研究所三维模板脑坐标



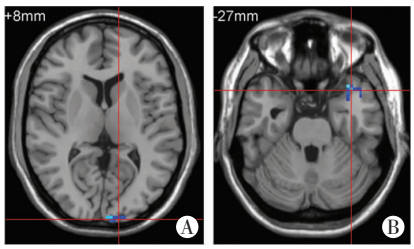
A：右距状回；B：左颞极/颞上回；C：左海马旁回；D：左小脑半球后叶；红色十字交叉线表示 NCT-A 评分与 ALFF 显著相关的脑区在蒙特利尔神经研究所三维模板脑中的解剖部分，红色区域代表 MHE 组 NCT-A 评分与 ALFF 呈显著正相关

图 6　静息态下 MHE 组 NCT-A 评分与 ALFF 呈显著正相关脑区分布



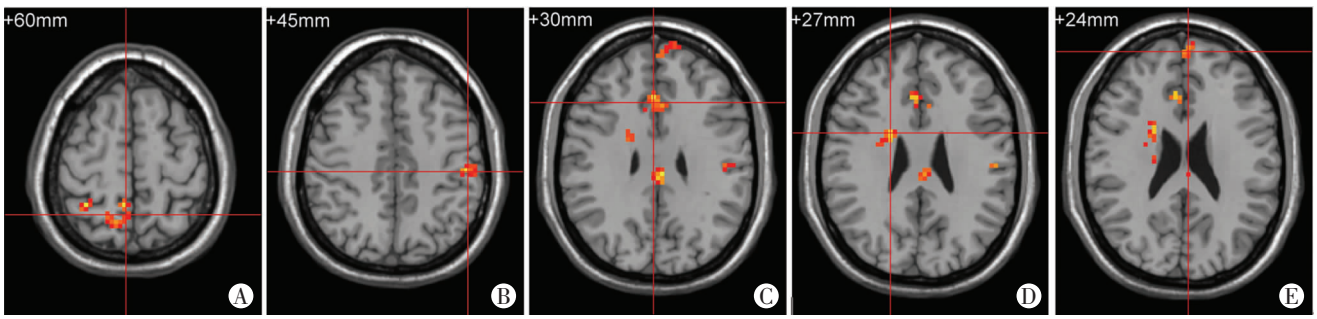
A：左内侧额上回；B：右缘上回；C：右楔前叶；D：右额中回；E：左缘上回；F：右丘脑；G：右眶内额中回；红色十字交叉线表示 NCT-A 评分与 ALFF 显著相关的脑区在蒙特利尔神经研究所三维模板脑中的解剖部分，蓝色区域代表 MHE 组 NCT-A 评分与 ALFF 呈显著负相关

图 7　静息态下 MHE 组 NCT-A 评分与 ALFF 呈显著负相关脑区分布



A：左枕上回；B：左颞极/颞上回；红色十字交叉线表示 DST 评分与 ALFF 显著相关的脑区在蒙特利尔神经研究所三维模板脑中的解剖部分，蓝色区域代表 MHE 组 DST 评分与 ALFF 呈显著负相关

图 9　静息态下 MHE 组 DST 评分与 ALFF 呈显著负相关脑区分布



A：右楔前叶；B：左顶下小叶；C：右中扣带回；D：右尾状核；E：左额前内侧回；红色十字交叉线表示 DST 评分与 ALFF 显著相关的脑区在蒙特利尔神经研究所三维模板脑中的解剖部分，红色区域代表 MHE 组 DST 评分与 ALFF 呈显著正相关

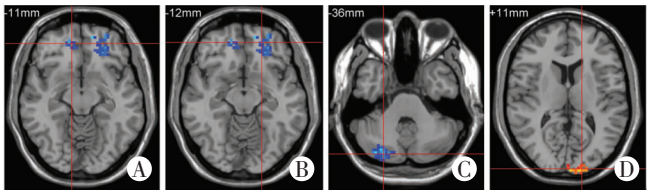
图 8　静息态下 MHE 组 DST 评分与 ALFF 呈显著正相关脑区分布

对MHE组NCT-A及DST评分与mfALFF图行相关分析发现,NCT-A评分与在左枕中回脑区fALFF呈显著正相关,而右小脑半球后叶、左额上回和右眶内额上回脑区fALFF呈显著负相关;DST评分与右小脑半球后叶、左缘上回和左中央后回脑区fALFF呈显著正相关,而未见负相关脑区显示($P<0.05$)。见表5、图10~11。

表5 14例MHE组神经心理测试评分与fALFF相关性脑区分布及强度结果

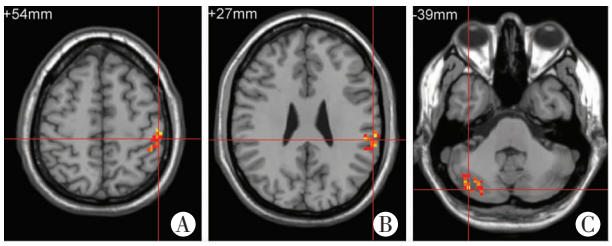
脑功能区[a]	BA分区[b]	体素大小[c]	MNI坐标[d] (x y z)	最大r值
NCT评分与fALFF				
左枕中回	18	83	(-18, -102, 9)	0.842 3
右小脑半球后叶		95	(27, -81, -36)	-0.832 8
右眶内额上回	11	60	(15, 48, -12)	-0.817 9
左额上回	11	107	(-12, 54, -12)	-0.816 0
DST评分与fALFF				
左中央后回	2	81	(-51, -24, 54)	0.849 0
右小脑半球后叶		57	(39, -78, -39)	0.824 6
左缘上回	40	64	(-63, -30, 27)	0.822 4

a,c:MHE组神经心理测试评分与fALFF行Pearson相关分析后具有显著相关性的脑区,AlphaSim校正数据结果:最小簇为54个体素,$P<0.05$;b:MHE组神经心理测试评分与fALFF间具有显著相关性的脑区所在的布罗德曼分区;d:MHE组神经心理测试评分与fALFF间显著性最大者体素所在的蒙特利尔神经研究所三维模板脑坐标



A:右眶内额上回;B:左额上回;C:右小脑半球后叶;D:左枕中回;红色十字交叉线表示NCT-A评分与fALFF显著相关的脑区在蒙特利尔神经研究所三维模板脑中的解剖部分,蓝色区域代表MHE组NCT-A评分与fALFF呈显著负相关,红色区域代表MHE组NCT-A评分与fALFF呈显著正相关

图10 静息态下MHE组NCT-A评分与fALFF显著相关脑区分布



A:左中央后回;B:左缘上回;C:右小脑半球后叶;红色十字交叉线表示DST评分与fALFF显著相关的脑区在蒙特利尔神经研究所三维模板脑中的解剖部分,红色区域代表MHE组DST评分与fALFF呈显著正相关

图11 静息态下MHE组DST评分与fALFF呈显著正相关脑区分布

3 讨论

3.1 ALFF及fALFF方法简介与对比

全脑是一个复杂的动态的系统,无论机体在静息状态下还是刺激状态下都会产生不同频段的振荡波。LFO是指BOLD信号时间序列转换为能量谱后频率在0.01~0.08 Hz范围内的振荡,它可以用于反映休息与刺激任务两种不同状态下所大脑皮层兴奋性的周期性调制和不同脑区神经元活动同步情况。

ALFF方法是通过直接对LFO能量谱的探测来评价神经元活动情况,是反映神经元能量改变和大脑稳定性的可靠方法。Zang等[7]首次提出通过ALFF方法来发现注意力缺陷多动障碍儿童多个脑区神经元自发活动异常。随后,Yang等[8]应用ALFF方法可以区分睁眼与闭眼两种状态,而对阿尔茨海默症患者的研究中亦可发现相关脑区的神经元自发活动异常[9],因此该方法对于评价神经功能障碍具有重要价值。

但是,ALFF容易受到脑内高频信号影响,特别是在大血管旁或脑池内,鉴于神经元信号多表现为振荡波振幅在低频段较高而在高频段较低,而脑脊液等生理噪音多表现为在全频段振幅都比较高,因此采用LFO总能量与可探测的所有频段总能量的比值,即fALFF,可以有效地避免生理噪音的干扰,对于评价神经元活动具有更高的灵敏度和特异度[10-11]。另外,不同脑区所产生的振荡幅值可能有所不同,使用fALFF方法可以具有选择性的详细观察某一频段的能量变化在全频段中的比重。Hu等[12]在对不同年龄的正常人中,发现fALFF在辅助运动区、前扣带回、双侧背侧额前回、右侧顶下小叶和后扣带回与年龄呈负相关,说明fALFF方法可以发现与年龄相关的认知功能减弱的相关脑区自发神经元活动异常。此外,在对重度抑郁患者及同胞的研究中,使用fALFF方法发现左侧额中回异常可以反映重度抑郁患者损伤,而右侧额叶背内侧回在抑郁症中具有重要作用,可能为治疗重度抑郁的靶点[13]。这些结果得出fALFF对于观察脑区神经元异常活动亦具有重要价值。

本研究联合ALFF和fALFF两种方法研究MHE,对比发现fALFF方法噪音干扰明显小于ALFF方法。另外,在组间对比结果中两种方法均发现多个脑区神经元自发活动存在异常,但fALFF改变脑区多于ALFF改变脑区,且两种方法显示改变脑区分布并非完全一致,说明两种方法能够从不同角度发现更多的异常脑区分布及脑区间调节异常。此外,fALFF结果以升高脑区为主,而ALFF结果以降低脑区为主,需要特别指出的是MHE组右侧楔前叶和左侧直回两个脑区ALFF相对HC组降低,而fALFF较HC组增高,我们推测可能该脑区在所选0.01~0.08 Hz频段能量降低程度较其他频段振幅能量更小所致,其真正原因还有待于进一步研究探索。

3.2 ALFF与fALFF改变与分析

与HC组相比,MHE组ALFF及fALFF升高或降低脑区主要位于额叶,表现为左岛盖部额下回、左额上

回、左直回、右中央前回及双侧额前内侧回等额叶脑区ALFF降低,在双侧额前内侧回和右额中回的fALFF降低,而在左三角部额下回、左额中回、左直回、左中央前回及右中扣带回/额中下回等额叶脑区fALFF显示升高。上述脑区ALFF及fALFF不同程度升高或降低,说明在MHE患者中额叶多个脑区存在神经元自发活动异常及脑区间相互调节异常。额叶作为大脑发育中最为高级的部分,与工作记忆和认知功能密切相关,研究[14]发现前额叶在空间记忆中具有重要作用,作为空间工作记忆的整合加工中心,可对外界信息进行注意、抑制、编码加工、信息整合、存储和提取等处理。最近Liao等[15]通过组块设计的N-back负载任务发现MHE患者在双侧前运动区及双侧顶叶出现负载激活改变,而双侧前额叶、辅助运动区未出现类似信号变化,推测前额叶损伤可能造成MHE患者空间工作记忆障碍。本研究中ALFF及fALFF在额叶多个脑区降低,而且NCT-A评分与在双侧眶内额中回、右额中回、左额前内侧回脑区ALFF及左额上回和右眶部额上回脑区fALFF呈明显负相关,同时DST评分与左额前内侧回ALFF呈显著正相关,说明额叶多个脑区异常可能与MHE患者注意力分散、记忆力减退及反应迟钝等认知功能障碍有关。

结果还发现MHE组双侧楔前叶和额前内侧回ALFF较HC组降低,而双侧额前内侧回的fALFF较HC组降低,右楔前叶fALFF较其升高。同时,相关分析中发现右侧楔前叶和左额前内侧回脑区ALFF与NCT-A评分呈明显负相关,与DST评分呈明显正相关。作为DMN组成脑区,这些结果说明此两脑区异常与MHE认知功能障碍密切相关。近年来,DMN成为脑功能障碍疾病的观察研究热点。现已知,DMN主要参与维持静息状态下脑功能基本活动,包括与情景记忆加工、自我认知状态监测、外界刺激与内部大脑活动状态转换等作用过程有关,其中楔前叶具有参与视觉空间信息整合作用。既往对DMN的研究中,Ni等[16]和Chen等[17]发现HE患者在楔叶、楔前叶脑区局部活动一致性减弱,亦有多项研究发现DMN脑区间功能连接作用紊乱减弱[18-19],这些结果都支持MHE患者DMN脑区间相互作用存在损伤。与之不同的是,ALFF方法可直接观察损伤脑区分布,Chen等[20]发现低级别HE(low-grade HE, LHE)在楔前叶、楔叶脑区的ALFF较正常人降低,而Qi等[21]对比正常人发现MHE、明显HE在DMN脑区ALFF值不同程度降低。本研究通过ALFF和fALFF均发现楔前叶和额前内侧回神经元活动异常,因此,结合本次和既往研究结果,我们推测楔前叶和额前内侧回脑区静息态神经元自发活动异常可能在MHE检测中较其他脑区改变具有更为重要的价值。

与既往研究稍有不同的是[20],本研究中MHE组小脑半球信号改变复杂,其中在右小脑半球后叶ALFF既有表现升高脑区亦有表现降低的脑区,而fALFF值在左小脑半球前叶显示升高,左小脑半球后叶显示降低。小脑的复杂表现可能与MHE患者小脑不同脑区损伤后产生相关功能脑区代偿表现有关。小脑作为颅脑的一个调节器,可以通过小脑-皮层通路影响运动和认知功能。小脑半球前叶相当于一个枢纽,具有连接大脑-脊柱运动系统和日常运动功能调节作用,而小脑半球后叶可参与认知控制处理和情感调节[21]。因此,小脑损伤可能导致相关环路受损而产生认知功能障碍,本研究中MHE患者右侧小脑半球后叶ALFF显示降低,但神经心理测试评分与fALFF改变明显相关,推测该脑区改变可能在MHE脑区改变中具有较为特殊意义,但还有待于扩大样本量来进一步研究。

此外,结果还显示MHE组右侧颞下回、右颞极/颞中回、左侧岛叶等脑区ALFF升高,在右侧岛叶、右侧豆状核及左侧苍白球fALFF升高,说明这些脑区神经元自发活动增强,推测可能脑区间相互调节异常致相关脑区发挥代偿作用有关。

总之,本研究通过对比发现MHE患者以额叶分布为主的全脑多个脑区ALFF及fALFF存在异常,尤其是右侧楔前叶和左额前内侧回异常,可能对MHE检测具有更重要的价值,而联合静息态下ALFF方法及fALFF方法能够更加全面地评价MHE神经组织损伤。

志谢 非常感谢重庆医科大学附属第二医院肝病治疗研究中心的全体医务工作者对患者的细心照顾和对本研究的大力支持,亦非常感谢重庆医科大学附属第二医院放射科全体医务工作者对本研究的指导和帮助

参考文献:

[1] Linden D E. The working memory networks of the human brain[J]. Neuroscientist, 2007, 13(3): 257-267.
[2] Roman E, Cordoba J, Torrens M, *et al*. Minimal hepatic encephalopathy is associated with falls[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(3): 476-482.
[3] Goel A, Yadav S, Saraswat V, *et al*. Cerebral oedema in minimal hepatic encephalopathy due to extrahepatic portal venous obstruction[J]. Liver Int, 2010, 30(8): 1143-1151.
[4] Kumar R, Gupta R K, Elderkin-Thompson V, *et al*. Voxel-based diffusion tensor magnetic resonance imaging evaluation of low-grade hepatic encephalopathy[J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 27(5): 1061-1068.
[5] Singhal A, Nagarajan R, Hinkin C H, *et al*. Two-dimensional MR spectroscopy of minimal hepatic encephalopathy and neuropsychological correlates *in vivo*[J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 32(1): 35-43.
[6] 保志军, 邱德凯, 马雄, 等. 简易智能测试在诊断轻微肝性脑病中的初步应用[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(9): 606-609.
[7] Zang Y F, He Y, Zhu C Z, *et al*. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J]. Brain Dev, 2007, 29(2): 83-91.
[8] Yang H, Long X Y, Yang Y H, *et al*. Amplitude of low frequency

fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI [J]. Neuroimage, 2007, 36(1): 144-152.
[9] Wang Z, Yan C, Zhao C, *et al*. Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state functional MRI study[J]. Hum Brain Mapp, 2011, 32(10): 1720-1740.
[10] Zuo X N, Di-Martino A, Kelly C, *et al*. The oscillating brain: complex and reliable[J]. Neuroimage, 2010, 49(2): 1432-1445.
[11] Zou Q H, Zhu C Z, Yang Y, *et al*. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF[J]. J Neurosci Methods, 2008, 172(1): 137-141.
[12] Hu S, Chao H H, Zhang S, *et al*. Changes in cerebral morphometry and amplitude of low-frequency fluctuations of BOLD signals during healthy aging: correlation with inhibitory control[J]. Brain Struct Funct, 2013, [Epub ahead of print].
[13] Liu C H, Ma X, Wu X, *et al*. Resting-state brain activity in major depressive disorder patients and their siblings[J]. J Affect Disord, 2013, 149(1/3): 299-306.
[14] Funahashi S. Prefrontal cortex and working memory processes[J]. Neuroscience, 2006, 139(1): 251-261.
[15] Liao L M, Zhou L X, Le H B, *et al*. Spatial working memory dysfunction in minimal hepatic encephalopathy: an ethology and BOLD-fMRI study[J]. Brain Res, 2012, 1445: 62-72.
[16] Ni L, Qi R, Zhang L J, *et al*. Altered regional homogeneity in the development of minimal hepatic encephalopathy: a resting-state functional MRI study[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e42016.
[17] Chen H J, Zhu X Q, Yang M, *et al*. Changes in the regional homogeneity of resting-state brain activity in minimal hepatic encephalopathy [J]. Neurosci Lett, 2012, 507(1): 5-9.
[18] 戚荣丰, 张龙江, 张志强, 等. 轻微型肝性脑病患者静息状态下脑缺省模式网络[J]. 中国医学影像技术, 2010, 26(1): 47-50.
[19] Chen H J, Jiao Y, Zhu X Q, *et al*. Brain dysfunction primarily related to previous overt hepatic encephalopathy compared with minimal hepatic encephalopathy: resting-state functional MR imaging demonstration[J]. Radiology, 2013, 266(1): 261-270.
[20] Chen H J, Zhu X Q, Jiao Y, *et al*. Abnormal baseline brain activity in low-grade hepatic encephalopathy: a resting-state fMRI study[J]. J Neurol Sci, 2012, 318(1/2): 140-145.
[21] Stoodley C J, Schmahmann J D. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing[J]. Cortex, 2010, 46(7): 831-844.

(**收稿**:2013-07-01;**修回**:2013-07-20)
(编辑 王小寒)

(上接2696页)



图3 直形固定装置用于前臂背侧下段输液
图4 弧形固定装置用于前臂掌侧下段输液

2 结果

2012年10月至2013年5月期间直型固定装置有69人使用;弧型固定装置有37人使用;U型固定装置用于躯干部肿瘤患者CT定位增强推注造影剂(图5)122例,用于钢针在手腕桡侧下段输液18例,均无渗漏发生,保证了治疗的顺利进行。



图5 U形固定装置用于胸腹部肿瘤CT增强定位

3 讨论

静脉用药是临床上常用的方法,但因肥胖、外伤、手术、外周血管差等因素,穿刺难度较大[3],穿刺成功后还可能会因活动引起渗漏,给患者带来痛苦。当患者在使用钢针或留置针用药时,尤其是一些相对容易引起渗漏的部位,合适的固定装置可以起到很好的固定效果,减少患者再次穿刺的痛苦,促进护患关系。使用直型固定装置可有效地防止手腕背曲;弧型固定装置可有效地防止手腕向掌曲;U型固定装置可防止手腕背曲及掌曲。CT增强放疗定位是我科常用技术,一般选择粗、直、弹性好的血管,选择威高20G、22G的留置针进行穿刺,推注造影剂。胸腹部肿瘤放疗定位时因患者双手需上举在头顶交叉分别握于头顶的两根小柱子,多选择前臂的血管进行穿刺,当选择手腕桡侧下段的静脉时,患者因精神紧张、肢体僵硬等原因,多数患者在伸手握住头顶的小柱子时会不由自主地手腕弯曲,引起血管及留置针弯曲,影响流速,而造影剂需要快速的静脉推注,就可能会导致渗漏。患者还容易因放松或防止手乱动可能会直接把手臂压在手臂下的柱子上,导致肌肉牵拉,甚至压迫穿刺的血管,引起渗漏,使用U型固定装置可起到良好的固定作用。该固定装置硬度好,可使前臂与手掌保持伸直位,不能弯曲,而且手指可以活动抓住小柱子,即使装置紧压小柱子或手指活动也不会影响流速,起到了良好的固定作用,保证了手的姿势及推注的顺利进行,有利于患者及医护人员的安全。

热塑PVC材料薄、经加热后可塑性强,可拉大、拉长、可重复制作使用;可根据手的大小、胖瘦制作不同型号的固定装置,值得临床推广。

参考文献:

[1] 胡祝红, 罗艳, 祝亚男. 静脉输液固定装置的自制及临床应用[J]. 江西医药, 2007, 42(1): 94.
[2] 王秀玲, 卢青英. 低温热塑板矫形器的康复护理对策[J]. 基层医学论坛, 2011, 15(22): 769.
[3] 孙蕾. 腕部掌侧静脉输液的固定方法[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2012, 14(19): 331.

(**收稿**:2013-10-18;**修回**:2013-11-06)
(编辑 张 维)