doi:10.11659/jjssx.01E017018

·基础研究·

轻微型肝性脑病患者脑缺省模式网络研究

陈永权[1],刘 鲁[2],刘 曦[3] (1.重庆市第五人民医院放射科,重庆 400062;2.重庆市巴南区人民医院放射科,重庆 401320;3.重庆医科大学附属第二医院放射科,重庆 400010)

[摘 要] **目的** 探讨轻微型肝性脑病(MHE)患者静息状态下脑缺省模式网络(DMN)分布区局部一致性(ReHo)的改变情况。**方法** 2013年1月至2015年12月采用ReHo分析方法分析重庆医科大学附属第二医院放射科18例MHE患者(MHE组)和18位健康志愿者(对照组)静息状态下的DMN功能活动差异。**结果** 与对照组相比,MHE组DMN内ReHo值降低的脑区包括双侧内侧前额叶/前扣带回[V=13.257 cm^3、MNI坐标(3,24,66)、$t=-3.493\ 7$]、后扣带回/双侧前楔叶[V=4.752 cm^3、MNI坐标(9,-54,45)、$t=-2.634\ 1$];MHE组DMN内ReHo值升高的脑区包括右侧内侧前额叶[V=5.049 cm^3、MNI坐标(21,63,6)、$t=4.017\ 5$]。**结论** 静息状态下,MHE患者大部分DMN脑区会出现ReHo值异常减低或增高,提示MHE患者DMN内自发活动一致性异常,反映了MHE患者的大脑内源性功能发生损伤,ReHo可用于观察MHE患者DMN的改变。

[关键词] 轻微型肝性脑病;功能磁共振;静息态;脑缺省模式网络;局部一致性
[中图分类号] R816.1 [文献标志码] A [收稿日期] 2017-01-10

Default-mode network in patients with minimal hepatic encephalopathy

CHEN Yong-quan[1],LIU Lu[2],LIU Xi[3] (1.Department of Radiology,Fifth People's Hospital of Chongqing,Chongqing 400062,China;2.Department of Radiology,People's Hospital of Chongqing Banan District,Chongqing 401320,China;3.Department of Radiology,Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University,Chongqing 400010,China)

Abstract: Objective To study the regional homogeneity (ReHo) of default-mode network (DMN) in patients with minimal hepatic encephalopathy (MHE) with resting state fMRI. **Methods** Eighteen MHE patients and eighteen healthy controls (HC) underwent standard resting state fMRI scan. The resting state fMRI data were analyzed with the ReHo method to observe the changes of DMN in the patients in contrast to the controls. **Results** Compared to healthy controls,MHE patients showed lower ReHo in bilateral MPFC/anterior cingulate cortex (V=13.257 cm^3;MNI coordinates=3,24,66;$t=-3.493\ 7$),bilateral precuneus/posterior cingulate cortex(V=4.752 cm^3;MNI coordinates=9,-54,45;$t=-2.634\ 1$),while higher ReHe in right medial prefrontal cortex(V=5.049 cm^3;MNI coordinates=21,63,6;$t=4.017\ 5$). **Conclusion** In MHE patients,there is abnormal neuron activation in the widespread DMN regions under resting state, which indicated abnormal spontaneous activity consistency within DMN and endogenous brain function injury in MHE patients. ReHo can be used to observe DMN changes in MHE patients.

Keywords: minimal hepatic encephalopathy;functional magnetic resonance imaging;resting state;default-mode network;regional homogeneity

严重肝病引起的以行为失常、意识障碍和昏迷为主要临床表现的中枢神经系统功能失调综合征称为肝性脑病(hepatic encephalopathy,HE)。轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy,MHE)是HE的一个亚型,发病率高,在肝硬化患者中发病率可高达30%~84%,无肝性昏迷、明显意识障碍等临床症状,仅表现为轻度智力减退和心理缺陷,经定量的神经心理学测验、电生理检查能够发现异常。因其临床症状相对较轻,常常会被忽视而不能得到及时有效的诊治,但由于该病确实存在认知判断能力降低、注意力障碍、空间工作记忆能力缺陷和视觉运动功能下降等症状[1],对患者日常工作及生活存在一定影响,因此了解MHE脑功能异常具有十分重要的医学及社会意义。

MHE的核心症状是认知障碍伴随情绪控制障碍。目前多认为脑缺省模式网络(default-mode network,DMN)与认知功能密切相关,大脑在静息状态下DMN的改变可以在一定程度上反映大脑相应认知功能异常,是近来研究的一个热点。戚荣丰等[2]利用独立成分分析法研究发现,MHE患者静息态下DMN的空间分布与正常人相似,但DMN的大部分分布脑区出现了连接度减低。通过分析静息状态下相邻体素脑组织自发活动的一致性来评价局部脑自发活动的特性的技术称为局部一致性(regional homogeneity,ReHo)技

[基金项目] 重庆市临床重点专科建设项目(渝卫医函[2015]517号)
[通信作者] 刘 鲁,E-mail:liulu@163.com

术[3]。ReHo 技术在神经精神性疾病的研究中的应用已经非常广泛[4],但却极少在 MHE 研究中应用,目前尚无利用 ReHo 技术分析 MHE 患者 DMN 活动特征的报道。本研究采用 ReHo 分析方法对 MHE 组及健康对照组静息状态下 DMN 分布脑区 ReHo 的差异进行比较分析,试图通过该技术探讨 MHE 患者静息状态下 DMN 分布区自发活动 ReHo 值改变情况,为其发病机制和病理生理改变的研究提供一些影像依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

MHE 的诊断标准参照世界第 11 届消化病学大会颁布的《肝性脑病的定义、命名、诊断及定量》[5],采用数字 - 符号试验(digit symbol test,DST)、数字连接试验-A(number connection test-A,NCT-A)判定,其中任一项异常判断为 MHE[6]。

选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月重庆医科大学附属第二医院收治的经临床及影像学检查确诊为肝炎后肝硬化、经神经心理学测试判断为 MHE 的 18 例 MHE 患者作为 MHE 组,平均年龄(51.39 ± 5.32)岁,平均受教育年限(9.00 ± 1.68)年,丙氨酸氨基转移酶平均(76.32 ± 11.43)u/L,天门冬氨酸氨基转移酶(81.27 ± 13.71)u/L,血氨(67.14 ± 9.25)mmol/L,总胆红素(43.76 ± 7.35)μmol/L。DST 测试平均(27.28 ± 2.95)分,NCT-A 测试平均(63.56 ± 5.60)s。将 18 名人口学匹配的健康志愿者作为对照组,平均年龄(52.38 ± 9.00)岁,平均受教育年限(9.11 ± 1.53)年,DST 测试平均(41.17 ± 3.15)分,NCT-A 测试平均(27.17 ± 3.20)s。所有被试均无其他神经精神性疾病及 MR 扫描禁忌证。本研究经医院伦理审查委员会审核通过,书面告知被试签字同意。

1.2 数据采集

采用 Philips 3.0 T MR 扫描仪、标准八通道头部敏感线圈。扫描前采用合适厚度海绵固定被试头部,并嘱被试扫描过程中尽量保持头不动,以减少运动伪影;塞耳塞以减少噪音干扰;扫描前嘱被试者在扫描时保持闭眼平静休息状态,不要思考特殊的事情,也不要刻意控制自己的思维,任由思维随意来去。先行定位像和常规序列扫描,然后再行静息态功能像数据采集。采用梯度回波 - 平面回波成像脉冲序列采集静息态功能像数据,扫描参数为 TR:2 000 ms,TE:30 ms,翻转角:90°,体素:3.75 mm × 3.75 mm × 4.00 mm,FOV:240 mm × 240 mm,层数:34,层厚:4 mm,矩阵:4 × 64,共采集 180 个时间点,无间距隔层轴位扫描覆盖全脑。

1.3 数据处理

采集的 DICOM 数据分类整理后在 MATLAB 平台下采用 DPARSF 2.0(http://www.restfmri.net)进行数据预处理。图像预处理:①数据格式转换,将原始数据的 DICOM 格式转换为 NIFTI 格式;②机器磁场达到稳定及被试适应环境需要一定时间,去掉前 10 个时间点数据以提高研究的准确性;③层时间校正,同一个 TR 周期内,各层的扫描时间并不相同,而是存在一定差异,以一个周期的中间点层时间参数为标准,将该周期所有层面的时间参数进行校正即为层时间校正,经过层时间校正使得一个周期内所有信号时间校正到同一个时间点;④头动校正,虽然在扫描前有采取制动措施且要求被试者尽量保持不动,但是被试者难免有细微的头动,为克服头动对数据的影响,必须进行头动校正并舍弃旋转角度超过 1°、三维平移超过 1 mm 的数据;⑤空间标准化、配准,将功能数据归一化到一个标准的三维空间,并与标准解剖像进行配准,剔除配准不佳的数据;⑥对图像进行去线性漂移和滤波处理(0.01 ~ 0.08 Hz)以减少低频漂移与高频噪声。剔除对头校正后超过 1 mm、1°及配准不佳的数据后进行下一步 ReHo 分析。本研究采用 REST1.8(http://www.restfmri.sourceforge.net)软件进行 ReHo 分析得到全脑每个体素的 ReHo 值,进而得到每个被试者的脑 ReHo 图,最后对得到的 ReHo 图进行标准化、空间平滑,采用 8 mm × 8 mm × 8 mm 半高宽平滑盒。

1.4 统计分析

所有计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用成组 t 检验比较 MHE 组与对照组年龄、受教育年限及神经心理学测试得分的差异,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。使用 SPSS 17.0 软件进行处理。为比较 MHE 组与对照组在静息状态下 DMN 脑区 ReHo 的差异,利用 REST 1.8 软件将 DMN 标准模板制作成 mask,在 REST 1.8 软件下进行 mask 下的 ReHo 图组间双样本 t 检验,采用 AlphaSim 校正($P < 0.05$,rmm = 6,最小体素簇为 154 个体素)校正数据结果。利用 REST 1.8 软件来报告、显示 ReHo 值存在显著统计学差异的脑区。

2 结果

2.1 MHE 组与对照组患者基本临床资料

2 组间年龄成组 t 检验 $P = 0.252$,受教育年限成组 t 检验 $P = 0.832$,NCT-A 评分成组 t 检验 $P = 0.000$,DST 评分年龄成组 t 检验 $P = 0.000$,2 组被试者年龄及文化水平差异均无统计学意义($P > 0.05$),

2 组NCT-A、DST 评分差异具有统计学意义($P<0.05$),提示 2 组被试者的认知功能存在显著差异。

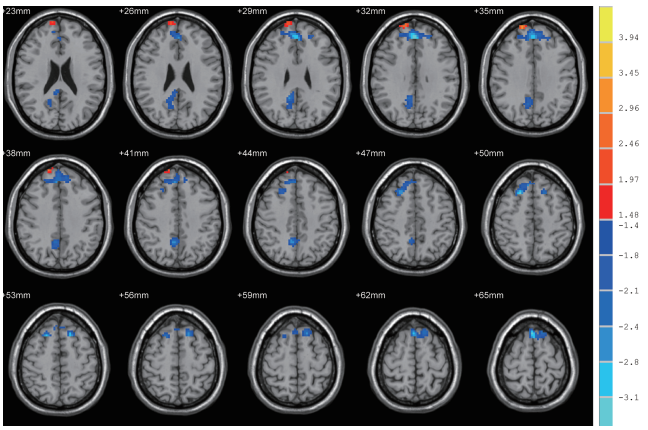
2.2 MHE 组与对照组 DMN 内 REHO 差异

与对照组相比,MHE 组 DMN 内 ReHo 值降低的脑区包括双侧内侧前额叶/前扣带回、后扣带回/双侧前楔叶;MHE 组 DMN 内 ReHo 值升高的脑区包括右侧内侧前额叶(表 1、图 1)。

表 1 2 组 DMN 内 REHO 值存在显著差异的脑区

存在显著差异的脑区	双侧内侧前额叶/前扣带回	双侧前楔叶/后扣带回	右侧内侧前额叶
V(cm^3)	13.257	4.752	5.049
MNI 坐标(x,y,z)	3,24,66	9,-54,45	21,63,6
t	-3.493 7	-2.634 1	4.017 5

AlphaSim 校正,V 为存在显著差异的脑区的体积,MNI 坐标为存在显著差异脑区 ReHo 差异峰值点神经空间坐标,t 值为峰值点差异强度值(正值为 MHE 组高于对照组,负值为 MHE 组低于对照组)



MHE 组与对照组被试者静息状态下 DMN 脑区 ReHo 图的组间双样本 t 检验所得差异图,暖色为 MHE 组高于对照组,冷色为 MHE 组低于对照组

图 1 MHE 组与对照组 DMN 内 REHO 值存在显著差异的脑区

3 讨论

静息态功能磁共振成像(functional magnetic resoname imaging,fMRI)通过采集静息状态下血氧依赖的 MR 信号变化检测这些区域的自发同步低频震荡信号(0.01 ~0.08 Hz),可以反映神经元的自发活动。静息态 fMRI 数据处理技术多种多样,ReHo 技术是其中的一种,通过计算一个功能团块内每个体素与其最相邻体素的时间信号序列变化的一致性来衡量神经元自发活动的一致性,ReHo 值升高提示局部脑区自发活动的一致性好,相反则差。解剖及功能上密切联系的神经环路、脑网络 ReHo 值广泛异常能够更完整地揭示其功能失代偿和失平衡[7]。

2001 年 Raichle 等[8]在大脑血流和血氧情况 PET 研究中发现前扣带回、内侧前额叶、后扣带回、楔前叶及两侧顶下小叶等脑区构成一个网络静息时明显活动的系统,该系统在静息时呈高代谢状态,而这些脑区在执行目标导向性注意成分任务时活动强度会减低,该系统被定义为 DMN,且该现象被大量的静息态 fMRI 研究证实[9-10]。目前多认为 DMN 与其认知、情感等过程密切相关。以往研究发现 MHE 患者静息态下自发活动存在异常[11-12],本研究进一步运用于 ReHo 技术观察 DMN 分布区 ReHo 值的变化。

前额叶广泛参与认知功能执行,内侧前额叶作为 DMN 的重要组成部分,与社会认知、内外环境信息整合等功能密切相关[13],是重要的精神智能脑区。前额叶皮质与情感功能密切有关,在情感过程中负责启动、修饰和检测功能,整合情感认知、抑制情感的表达,前额叶内侧回位于额叶的内侧面,与扣带回相邻,和边缘系统间有着广泛纤维连接,在认知与情绪功能中起着重要作用[14]。前扣带回负责脑情感功能和高级认知的综合,投射至下丘脑、伏隔核以及边缘叶等部位[15],Zhang 等[16]研究发现 MHE 患者前扣带回功能连接减低。前扣带回是情感整合的重要中枢,与大脑皮质具有广泛联系,对认知、情绪过程中起着至关重要的控制和调节作用[17],与情绪调节功能密切相关[18]。笔者推测本研究中 MHE 组双侧内侧前额叶、前扣带回 ReHo 值降低可能与 MHE 患者的认知障碍、情绪控制低下等临床症状有关。楔前叶主要参与视觉空间意象、情景记忆提取、自我意识、自我处理等功能,被认为是一个联络平台[19]。后扣带回是人脑静息状态下活动最强烈的脑区之一,是 DMN 的中心节点,起着主导作用,在记忆、空间定位及自我评价监控等认知功能中起着至关重要的作用[20]。本研究发现 MHE 组双侧内侧前额叶、前扣带回、双侧前楔叶、后扣带回等脑区的 ReHo 值广泛减低,提示 MHE 组这些脑区的相应功能受损,DMN 自发活动紊乱,其相关认知功能受损,本研究组猜测这些改变可能是 MHE 患者认知障碍的一些原因。本研究显示 MHE 组 DMN 右侧内侧前额叶 ReHo 值有升高,可能与神经环路的代偿机制有关。

在以往的静息态功能磁共振的其他技术方式如独立成分分析法、基于种子点的功能连接研究中发现,DMN 自发活动的改变可以反映并提示 HE 的改变及严重程度[21-23],MHE 患者大部分 DMN 脑区出现 ReHo 值异常减低或增高时,与肝功能及患者认知功能的关系如何目前尚无相关的文献报道,本研究组将在下一步研究中进行相关研究。

本研究成功的关键是静息态功能磁共振的数据质

量。基于思维的不可控性,静息状态是一种相对概念,参考以往的其他静息态功能磁共振研究,本研究在扫描前嘱被试者在扫描时保持闭眼平静休息状态,不要思考特殊的事情,也不要刻意控制自己的思维,任由思维随意来去,在这种状态下,即使被试者思绪没有停止,但是由于思维的漂移与跳跃,也只能作为噪音信号在后处理过程中被去除,不会体现在最终激活图上,最终所得激活图便是静息状态下脑组织的自发活动模式。

总之,本研究利用 ReHo 技术发现 MHE 患者 MDN 分布区 ReHo 值广泛异常,提示其自发活动紊乱,反映了 MHE 患者的内源性脑功能损伤,从而影响相应认知及情绪控制功能。

[参考文献]

[1] Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations[J]. J Hepatol, 2005, 42(Suppl 1): S45 - S53. doi: 10.1016/j.jhep.2004.11.028.

[2] 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.

[3] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. Neuroimage, 2004, 22(1): 394 - 400. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.030.

[4] Wu T, Long X, Zang Y, et al. Regional homogeneity changes in patients with Parkinson's disease[J]. Hum Brain Mapp, 2009, 30(5): 1502 - 1510. doi: 10.1002/hbm.20622.

[5] Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998[J]. Hepatology, 2002, 35(3): 716 - 721. doi: 10.1053/jhep.2002.31250.

[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. doi: 10.3760/j.issn:0254 - 1432.2006.09.009.

[7] Xiong J, Parsons LM, Gao JH, et al. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images[J]. Hum Brain Mapp, 1999, 8(2 - 3): 151 - 156.

[8] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98(2): 676 - 682. doi: 10.1073/pnas.98.2.676.

[9] Fransson P. How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations[J]. Neuropsychologia, 2006, 44(14): 2836 - 2845. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.017.

[10] Vaishnavi SN, Vlassenko AG, Rundle MM, et al. Regional aerobic glycolysis in the human brain[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(41): 17757 - 17762. doi: 10.1073/pnas.1010459107.

[11] 吴 媛,郭大静,赵建农,等. 轻微型肝性脑病患者静息态脑功能局部一致性研究[J]. 重庆医科大学学报,2014,38(4):466 - 469. doi: 10.13406/j.cnki.cyxb.000065.

[12] 周治明,赵建农,郭大静,等. 轻微型肝性脑病神经元自发活动异常功能磁共振研究[J]. 第三军医大学学报,2013,35(24): 2697 - 2704. doi: 1000 - 5404(2013)24 - 2697 - 08.

[13] Gilbert SJ, Williamson ID, Dumontheil I, et al. Distinct regions of medial rostral prefrontal cortex supporting social and nonsocial functions[J]. Soc Cogn Affect Neurosci, 2007, 2(3): 217 - 226. doi: 10.1093/scan/nsm014.

[14] Beer JS, Lombardo MV, Bhanji JP. Roles of medial prefrontal cortex and orbitofrontal cortex in self-evaluation[J]. J Cogn Neurosci, 2010, 22(9): 2108 - 2119. doi: 10.1162/jocn.2009.21359.

[15] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 100(1): 253 - 258. doi: 10.1073/pnas.0135058100.

[16] Zhang LJ, Zheng G, Zhang L, et al. Altered brain functional connectivity in patients with cirrhosis and minimal hepatic encephalopathy: a functional MR imaging study[J]. Radiology, 2012, 265(2): 528 - 536. doi: 10.1148/radiol.12120185.

[17] Killgore WD, Yurgelun-Todd DA. Activation of the amygdala and anterior cingulate during nonconscious processing of sad versus happy faces[J]. Neuroimage, 2004, 21(4): 1215 - 1223. doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.033.

[18] Mohanty A, Engels AS, Herrington JD, et al. Differential engagement of anterior cingulate cortex subdivisions for cognitive and emotional function[J]. Psychophysiology, 2007, 44(3): 343 - 351. doi: 10.1111/j.1469 - 8986.2007.00515.x.

[19] Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates[J]. Brain, 2006, 129(Pt 3): 564 - 583. doi: 10.1093/brain/awl004.

[20] Augustinack JC, Helmer K, Huber KE, et al. Direct visualization of the perforant pathway in the human brain with ex vivo diffusion tensor imaging[J]. Front Hum Neurosci, 2010, 4: 42. doi: 10.3389/fnhum.2010.00042.

[21] Qi R, Zhang LJ, Luo S, et al. Default mode network functional connectivity: a promising biomarker for diagnosing minimal hepatic encephalopathy: CONSORT-compliant article[J]. Medicine (Baltimore), 2014, 93(27): e227. doi: 10.1097/MD.0000000000000227.

[22] 吴小佳,钟维佳. 静息态 BOLD-fMRI 在肝性脑病脑功能连接网络的研究进展[J]. 影像诊断与介入放射学,2016,25(2): 156 - 160. doi: 10.3969/j.issn.1005 - 8001.2016.02.014.

[23] Qi R, Zhang LJ, Xu Q, et al. Abnormal functional connectivity within the default mode network in patients with HBV-related cirrhosis without hepatic encephalopathy revealed by resting-state functional MRI[J]. Brain Res, 2014, 1576: 73 - 80. doi: 10.1016/j.brainres.2014.05.044.

(编辑:魏 源)