

肝性脑病患者基于静息态 fMRI 的全脑功能连接研究

郑罡, 李强, 张丽萍, 柯文炜, 姜亚先, 潘之颖, 罗松, 张龙江, 卢光明

【摘要】 目的:采用静息态功能磁共振成像研究肝性脑病患者全脑功能网络连接改变机制。方法:采集 13 例慢性肝硬化肝性脑病患者和 17 例健康志愿者的静息态血氧依赖水平功能磁共振成像(BOLD-fMRI)数据,采用自动化解剖标记(AAL)模板计算 90 个脑区的两两间功能连接情况。结果:肝性脑病患者有 15 条功能连接出现异常,其中 12 条功能连接显著下降($P < 0.01$),3 条显著升高($P < 0.01$),且其中 9 条异常连接出现在皮层下区域与皮层区域之间,且改变的功能连接与神经心理学测试存在一定相关性。结论:肝性脑病患者的基底节-丘脑-皮层回路受损,功能连接的改变与肝性脑病患者认知功能的改变有关。

【关键词】 肝性脑病; 脑功能连接; 磁共振成像

【中图分类号】 R575.2; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2014)01-0021-04

Study of whole brain functional connectivity changes in patients with overt hepatic encephalopathy using resting-state functional MRI ZHENG Gang, LI Qiang, ZHANG Li-ping, et al. Department of Medical Imaging, Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, P. R. China

【Abstract】 **Objective:** To investigate the whole brain functional connectivity changes in patients with overt hepatic encephalopathy (OHE) using resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI). **Methods:** rs-fMRI data were acquired in 13 cirrhotic patients with OHE and in 17 healthy volunteers as controls, to study the data of blood oxygen dependent levels (BOLD-fMRI). Using AAL templates the functional connectivity was calculated between each two brain areas in 90 brain regions. **Results:** There were 15 functional connection abnormalities in OHE patients, with markedly decreased in 12 ($P < 0.01$) and markedly increased in 3 ($P < 0.01$). Nine of the abnormal connections appeared between subcortical and cortical regions. The changed functional connections showed correlation with neuropsychology tests scores. **Conclusion:** The OHE patients had impairment of basal ganglia-thalamo-cortical circuit, the change of functional connection in OHE patients might relate with the impairment of recognition function.

【Key words】 Hepatic encephalopathy; Brain functional connectivity; Magnetic resonance imaging

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是以代谢紊乱为基础的中枢神经系统功能失调的综合病征,其主要临床表现为意识障碍、行为失常和昏迷^[1]。肝性脑病的发病机制尚不明确,一般认为氨和锰等神经毒素未经肝脏解毒,通过血液传输,透过血脑屏障而至脑部,引起大脑功能紊乱^[2]。尸检结果表明,肝性脑病患者的星形细胞出现 Alzheimer II 型改变^[3],苍白球的锰含量是正常人的 2~7 倍^[4],但是神经元细胞受损轻微。肝性脑病患者的基底节区的 T₁WI 信号增加,肝移植后基底节区域的 T₁WI 会恢复正常^[5]。但是,基底节 T₁WI 信号的高低无法表征 HE 的严重程度,提示肝性脑病导致脑功能改变可能还牵涉其他皮层区

域。在 T₂-FLAIR 图像上,肝硬化患者的白质部分呈现高信号,提示有轻度脑水肿^[6,7]。Cordoba 等^[8]发现肝性脑病患者皮质脊髓束的 T₂WI 信号增加,且与之相连的脑功能区功能下降。针对肝性脑病对脑功能影响的弥漫性,本研究拟通过全脑的各功能区血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD) fMRI 信号构成脑功能连接网络,研究肝性脑病患者各脑区间功能连接与健康志愿者的差异,旨在探讨患者脑功能连接的变化。

材料与方法

1. 研究对象

本研究经南京军区南京总医院医学伦理委员会批准通过,所有受试者均签署了书面知情同意书。受试者入组标准:无其他神经及精神疾病,无假牙等影响磁共振扫描的义肢,无其他不良嗜好。患者入组标准:肝硬化患者,曾经或现在患有临床型肝性脑病患者。男 8 例,女 5 例,平均年龄(50.3±9.7)岁。正常对照组共 17 例健康志愿者,其中男 10 例,女 7 例,平均年

作者单位: 210002 南京,南京军区南京总医院医学影像科/南京大学医学院附属金陵医院影像科(郑罡、李强、柯文炜、姜亚先、潘之颖、罗松、张龙江、卢光明); 210016 南京,南京航空航天大学民航学院(郑罡、姜亚先、潘之颖); 210016 南京,南京航空航天大学计算机科学与技术学院(李强、柯文炜); 210016 南京,南京航空航天大学理学院(张丽萍)

作者简介: 郑罡(1980-),男,江苏武进人,博士,讲师,主要从事功能成像研究工作。

通讯作者: 卢光明, E-mail: cjr.luguangming@vip.163.com

基金项目: 国家自然科学基金资助课题(81322020; 81230032; 81101039; 81171313; 30700194); 江苏省博士后基金资助课题(1002083C)

龄(53.9±9.8)岁。神经心理学量表采用国际肝病协会指南中采用的数字连接测试(number connection test type A, NCT-A)和数字符号测试(digit symbol test, DST)以评估肝性脑病患者的认知受损状况,患者组及对照组病例资料见表 1。

表 1 肝性脑病患者组及正常对照组一般资料

指标	正常对照组	肝性脑病患者	P 值
年龄(年)	50.3±9.7	53.9±9.8	0.33
性别(男/女)	10/7	8/5	0.105
NCT-A (s)	46.5±12.0	60.0±35.2	0.082
DST	46.9±9.6	33.0±11.5	0.001

2. 磁共振成像检查

MRI 检查采用 Siemens Magnetom Trio 3.0T 超导型磁共振扫描仪进行结构像和功能像的采集。受试者均要求闭眼静躺于磁共振室中,同时调暗磁共振室的灯光。采用平面梯度回波(echo-planar imaging, EPI)序列采集 fMRI 功能像。扫描参数:TR 2000 ms, TE 30 ms, 厚度 4 mm, 视野 240 mm×240 mm, 矩阵 64 mm×64 mm×30 mm, 翻转角 90°, 共扫描 250 帧图像。采用磁化准备快速梯度回波成像(magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, MPRAGE)序列采集结构像,扫描参数:TR 2300 ms, TE 2.98 ms, 厚度 1 mm, 视野 256 mm×256 mm, 翻转角 9°, 矩阵 256 mm×256 mm, 连续获取 176 层覆盖全脑的矢状面图像,用于归一化到蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)模板。

3. 数据处理

fMRI 数据采用基于 SPM8 的 DPARSF 工具箱进行预处理。考虑到磁共振机器的校准和受试者适应机器中的环境,抛弃前 10 个时间点的数据。DPARSF 参数设置如下:①对每个受试者的 fMRI 数据先进行时间校正,接着进行头动校正,排除头动平动大于 1 mm、转动大于 1.5 的受试者对象;②将校正后的图像进行标准化,归一化到标准的 MNI,并将每个体素重采样至 3 mm×3 mm×3 mm。使用高斯核函数进行平滑,降低空间噪声,全宽半高值为 6 mm;③对 BOLD 信号进行去线性漂移,另外为了消除生理噪声,取频带 0.01~0.08 Hz 上的信号;④将脑脊液信号、全局平均信号、白质信号、头动参数作为协变量进行回归;⑤通过自动化解剖标记(Automated Anatomical Labeling, AAL)模板,对 90 个脑区的平均时间序列进行提取。

4. 估计相关系数

本研究采用 Pearson 相关系数检验各个脑区之间的相关程度。脑区 i, j 之间的 Pearson 相关系数为:

$$r(i, j) = \frac{\sum_{k=1}^n (x_k - \bar{x})(y_k - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{k=1}^n (x_k - \bar{x})^2 \sum_{k=1}^n (y_k - \bar{y})^2}} \quad (1)$$

其中, n 表示时间序列的长度, x_k ($k=1 \cdots n$), y_k ($k=1 \cdots n$) 分别表示两个脑区 i, j 的时间序列, \bar{x} , \bar{y} 分别表示时间序列的均值。为了提高相关系数的正态性,对相关系数进行 Z-fisher 变换:

$$z = 0.5 \times \log[(1+r)/(1-r)] \quad (2)$$

5. 统计学分析

脑功能网络的统计学分析采用 Wang 等^[9]研究 Alzheimer 病患者脑功能连接改变时所采用的方法。统计步骤分为两步:第一步,功能连接在单样本 t 检验时 $P < 0.001$;第二步,具有单样本显著的功能连接,进行患者组和对照组的两样本 t 检验,当两样本 t 检验后的 $P < 0.001$ 时,功能连接差异具有统计学意义。

对于人口学数据采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。年龄和神经心理学表的比较采用两样本 t 检验,性别比较采用 Fisher 精确概率法。功能连接改变(Z 值)与神经心理学量表间的相关程度采用 Pearson 相关检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

患者组与对照组之间年龄差异无统计学意义($P=0.33$),性别差异亦无统计学意义($P=0.105$)。相比正常对照组,肝性脑病患者组共有 15 条脑区间的功能连接发生改变($P < 0.001$),其中 12 条功能连接减弱(表 2),3 条功能连接增强(表 3)。

表 2 肝性脑病患者脑功能连接减弱的网络连边的 Z 值比较

脑区-脑区	正常对照组	患者组	P 值
右侧岛叶-左侧丘脑	0.25±0.21	-0.04±0.21	<0.001
左侧前扣带皮层-左侧壳核	0.38±0.19	0.12±0.13	<0.001
右侧前扣带皮层-左侧尾状核	0.54±0.23	0.21(±0.22)	<0.001
右侧前扣带皮层-左侧壳核	0.36±0.18	0.115±0.15	<0.001
右侧海马旁回-左侧尾状核	-0.20±0.14	0.05±0.20	<0.001
右侧海马旁回-左侧壳核	-0.36±0.20	-0.09±0.19	<0.001
右侧楔前叶-左侧苍白球	-0.40±0.23	-0.12±0.18)	<0.001
右侧中央后回-右侧丘脑	-0.31±0.23	0.02±0.26	<0.001
右侧苍白球-左侧丘脑	0.53±0.23	0.25±0.09	<0.001
左侧额中回-左侧楔前叶	-0.43±0.18	-0.14±0.18	<0.001
左侧额中回-右侧楔前叶	-0.46±0.16	-0.21±0.19	<0.001
右侧额下回-三角部-左侧中央后回	-0.29±0.29	0.11±0.26	<0.001

表 3 肝性脑病患者脑功能网络连接增加的连边的 Z 值比较

脑区-脑区	正常对照组	HE 患者组	P 值
左侧嗅皮层-右侧额中回眶部	0.34±0.26	0.77±0.28	<0.001
右侧嗅皮层-右侧额中回眶部	0.40±0.25	0.79±0.27	<0.001
左侧中央后回-右侧缘上回	-0.01±0.23	0.37±0.27	<0.001

功能连接出现显著改变的连边中有 9 条与皮下区域相关并且这些连接都减弱,分别为右侧岛叶和左侧丘脑、双侧前扣带皮层和左侧壳核、右侧前扣带皮层和左侧尾状核、右侧海马旁回和左侧尾状核、右侧海马旁

回与左侧壳核、右侧楔叶和左侧苍白球、右侧苍白球和左侧丘脑、右侧中央后回和右侧丘脑(图1,红色节点相连的淡蓝色连边所示)之间的脑功能连接。

另外6条边是皮层区域之间的,分别为左侧额中回与左侧楔回、左侧额中回与右侧楔回、右侧额下回三角部与左侧中央后回、双侧嗅皮质与右侧额中回眶部、左侧中央后回与右侧缘上回(图1,绿色节点之间相连的边)之间的脑功能连接。

对肝性脑病患者组和正常对照组的 DST、NCT 值与显著改变的功能连接 Z 值做相关性分析发现,左侧嗅皮质和额中回眶部之间的连接与 NCT 呈正相关($r=0.371, P=0.044$)。与 DST 呈负相关的功能连接有:额下回三角部和旁中央小叶的连接($r=-0.388, P=0.034$)、右侧海马旁回和左侧尾状核的连接($r=-0.459, P=0.011$)、右侧楔叶和左侧苍白球的连接($r=-0.489, P=0.006$)、旁中央小叶与右缘上回($r=-0.453, P=0.012$)的连接。与 DST 呈正相关的功能连接有:左侧丘脑与右侧岛叶之间的连接($r=0.422, P=0.020$)、左侧壳核与左侧前扣带皮层之间的连接($r=0.435, P=0.016$)、右侧苍白球和左侧丘脑之间的连接($r=0.678, P<0.001$)。

讨论

本研究发现和正常对照组相比,肝性脑病患者的皮层区域和皮层下区域之间的连接发生改变,可能与肝性脑病神经病理机制有关。

表4 功能连接改变与量表间的相关性

脑区-脑区	NCT		DST	
	相关系数	P 值	相关系数	P 值
左侧额中回-左侧楔前叶	0.206	0.275	-0.339	0.067
左侧额中回-右侧楔前叶	0.276	0.139	-0.335	0.070
右侧额下回三角部-左中央后回	0.133	0.482	-0.388	0.034
左侧嗅皮质-右侧额中回眶部	0.277	0.138	-0.232	0.216
右侧嗅皮质-右侧额中回眶部	0.371	0.044	-0.249	0.183
右侧岛叶-左侧丘脑	-0.301	0.106	0.422	0.020
左侧前扣带皮层-左侧壳核	-0.059	0.758	0.435	0.016
右侧前扣带皮层-左侧尾状核	0.188	0.319	0.206	0.274
右侧前扣带皮层-左侧壳核	0.145	0.444	0.296	0.113
右侧海马旁回-左侧尾状核	-0.00	0.989	-0.245	0.191
右侧海马旁回-左侧壳核	0.132	0.486	-0.459	0.011
右侧楔前叶-左侧苍白球	0.202	0.285	-0.489	0.006
左侧中央后回-右侧缘上回	0.207	0.273	-0.453	0.012
右侧中央后回-右侧丘脑	0.068	0.722	-0.354	0.055
右侧苍白球-左侧丘脑	-0.266	0.155	0.678	<0.001

在慢性门体分流手术中,经常可以在 T₁WI 上看到基底节区对称的高信号,进行肝脏移植后基底节区的 T₁ 信号恢复正常^[10]。在颈静脉肝内门体分流手术后也可以看到逐步增加的基底节区域的高信号。基底节区域和运动皮层、边缘系统、额侧、额眶皮层、感觉皮层之间的关系,可以解释为什么基底节区域的星型细胞的功能紊乱会导致肝性脑病患者出现的症状^[11]。

本研究发现与正常者相比,肝性脑病患者大部分异常的功能连接发生在基底节和丘脑区域。笔者发现肝性脑病患者的右侧岛叶和左丘脑、双侧前扣带皮层和左侧壳核、右侧前扣带皮层和左侧尾状核之间的正相关性减弱。岛叶是边缘系统的一部分,主要负责情感方面的功能,肝性脑病患者右侧岛叶和左侧丘脑之

间连接的下降,可能是导致肝性脑病患者脾气暴躁的原因。前扣带皮层是执行功能神经网络中的一个高级调控结构,它可以监控正在进行的目标定向行为,在出现反应冲突或错误时信号增加,并能根据当前的任务加工要求将注意资源在相关脑区中进行有效配置。本研究发现的双侧前扣带皮层和左侧壳核的功能连接减弱、右侧前扣带皮层和左侧尾状核连接的变化,与肝性脑病患者的注意力和控制力下降有重要关系。

本研究还发现临床型肝性脑病(overt hepatic encephalopathy, OHE)患者和健康志愿者相比,右侧海马旁回和左侧尾状核、左侧壳核,右侧楔叶和左侧苍白球,右侧苍白球和左侧丘脑,中央后回和右

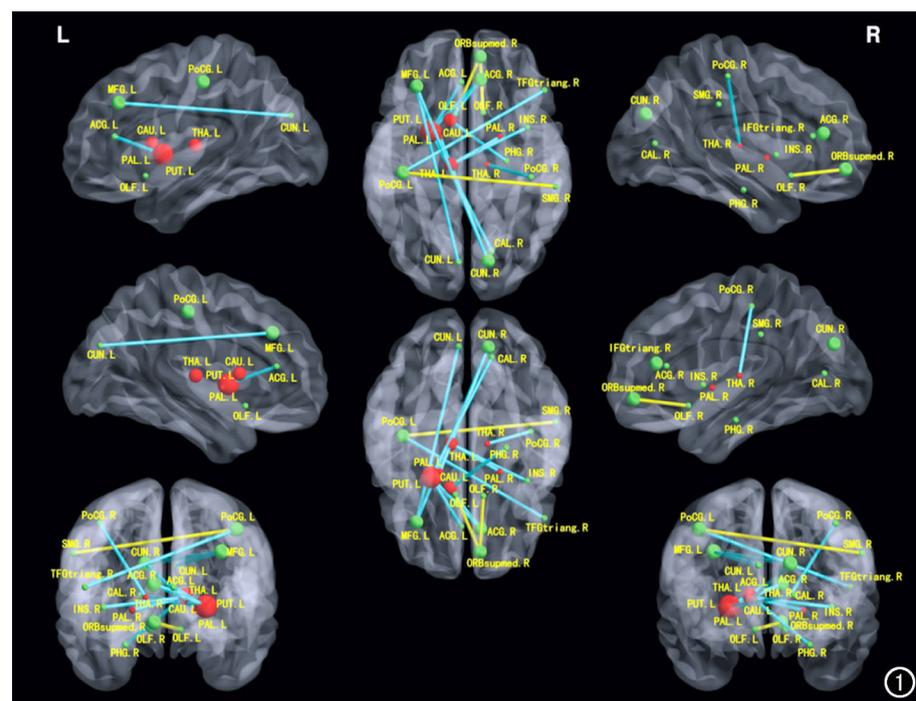


图1 肝性脑病患者脑功能网络改变图。红色节点代表皮层下节点;绿色节点代表皮层节点;浅蓝色线条代表减弱的连边;黄色代表增强的连边。

侧丘脑的正相关性减弱。海马旁回主要功能是形成和存储长期记忆,肝性脑病患者的右侧海马旁回和左侧尾状核、左侧壳核之间功能连接的改变,提示肝性脑病患者的记忆功能可能受损。基底节是锥体外系的中继核,其接受大脑皮质等处的神经冲动,并经苍白球发出纤维至丘脑而与大脑皮质联系;苍白球的下行纤维通过红核、黑质、网状结构等影响脊髓下运动神经元。OHE 患者的左侧苍白球和右侧楔叶功能连接的改变以及右侧苍白球和左侧丘脑之间功能连接的改变,可能与肝性脑病患者的运动功能受损有关。中央后回与躯体运动有关,本研究发现右侧丘脑和右侧中央后回的连接改变,也说明肝性脑病患者运动力的减弱。本研究还发现了 3 条增强的功能连接,笔者推测这种皮层间功能连接的增加过程可能是一种代偿机制,对其影响还需要进一步研究。

总之,本研究发现在全脑范围上,OHE 患者的功能连接呈总体下降趋势,其中功能连接下降主要集中在皮层和皮层下结构之间的连接,这些受损功能连接与神经心理学量表改变有关。本研究结果支持基底节-丘脑环路在肝性脑病患者受损中占主导地位,并可能伴随皮层脑功能区的脑功能代偿。由于 OHE 患者病情相对危重,本研究的样本量较小,所以本研究结论还需大样本研究进一步证实。

参考文献:

- [1] Munoz SJ. Hepatic encephalopathy[J]. Med Clin North Am, 2008,92(4):795-812.
- [2] Lockwood AH, Yap EWH, Wong WH. Cerebral ammonia metabo-

- lism in patients with severe liver disease and minimal hepatic encephalopathy[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 1991, 11(2):337-341.
- [3] Norenberg MD. The role of astrocytes in hepatic encephalopathy [J]. Neurochem Pathol, 1987, 6(1-2):13-33.
- [4] Layrargues GP, Rose C, Spahr L, et al. Role of manganese in the pathogenesis of portal-systemic encephalopathy[J]. Metab Brain Dis, 1998, 13(4):311-317.
- [5] Weissenborn K, Ehrenheim C, Hori A, et al. Pallidal lesions in patients with liver cirrhosis: clinical and MRI evaluation[J]. Metab Brain Dis, 1995, 10(3):219-231.
- [6] Rovira A, Alonso J, Córdoba J. MR imaging findings in hepatic encephalopathy[J]. Am J Neuroradiol, 2008, 29(9):1612-1621.
- [7] Matsusue E, Kinoshita T, Ohama E, et al. Cerebral cortical and white matter lesions in chronic hepatic encephalopathy: MR-pathologic correlations[J]. Am J Neuroradiol, 2005, 26(2):347-351.
- [8] Córdoba J, Ragner N, Flaviá M, et al. T₂ hyperintensity along the cortico-spinal tract in cirrhosis relates to functional abnormalities [J]. Hepatology, 2003, 38(4):1026-1033.
- [9] Wang K, Liang M, Wang L, et al. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study[J]. Hum Brain Mapp, 2007, 28(10):967-978.
- [10] Naegelge T, Grodd W, Viebahn R, et al. MR imaging and ¹H Spectroscopy of brain metabolites in hepatic encephalopathy: time-course of renormalization after liver transplantation[J]. Radiology, 2000, 216(3):683-691.
- [11] DeLong M, Wichmann T. Update on models of basal ganglia function and dysfunction[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15(S3):237-240.

(收稿日期:2013-09-02 修回日期:2013-10-24)

《请您诊断》栏目征文启事

《请您诊断》是本刊 2007 年新开辟的栏目,该栏目以临床上少见或容易误诊的病例为素材,杂志在刊载答案的同时配发专家点评,以帮助影像医生更好地理解相关影像知识,提高诊断水平。栏目开办 6 年来受到广大读者欢迎。《请您诊断》栏目荣获第八届湖北精品医学期刊“特色栏目奖”。

本栏目欢迎广大读者踊跃投稿,并积极参与《请您诊断》有奖活动,稿件一经采用稿酬从优。

《请您诊断》来稿格式要求:①来稿分两部分刊出,第一部分为病例资料和图片;第二部分为全文,即病例完整资料(包括病例资料、影像学表现、图片及详细图片说明、讨论等);②来稿应提供详细的病例资料,包括病史、体检资料、影像学检查及实验室检查资料;③来稿应提供具有典型性、代表性的图片,包括横向图片(X线、CT或MRI等不同检查方法得到的影像资料,或某一检查方法的详细图片,如CT平扫和增强扫描图片)和纵向图片(同一患者在治疗前后的动态影像资料,最好附上病理图片),每帧图片均需详细的图片说明,包括扫描参数、序列、征象等,病变部位请用箭头标明。

具体格式要求请参见本刊(一个完整病例的第一部分请参见本刊正文首页,第二部分请参见 2 个月后的杂志最后一页,如第一部分问题在 1 期杂志正文首页,第二部分答案则在 3 期杂志正文末页)

栏目主持:石鹤 联系电话:027-83662875 15926283035