

## TIPS 术后脑默认网络的静息态功能磁共振成像研究

梁雪, 张龙江, 倪玲, 罗松, 孔祥, 戚荣丰, 许强, 钟元, 卢光明

**【摘要】** 目的:运用静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)研究经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)对肝硬化患者脑默认网络(DMN)的影响。方法:10例拟行TIPS治疗的肝硬化患者(患者组)和10例正常对照者(对照组)纳入本研究。10例正常对照者及10例患者术前、术后(平均8天)均行rs-fMRI。利用独立成分分析方法分离得到各受试者的默认网络脑区,采用单样本 $t$ 检验对患者术前和对照组进行组内分析,观察各自的DMN空间分布模式;分别对患者TIPS术前与正常对照组、患者TIPS术后与术前的DMN功能连接进行组间比较,观察静息状态下脑默认网络的改变情况。结果:TIPS术前肝硬化患者和正常对照组均显示出典型的静息态脑默认网络空间分布模式。与正常对照组相比,TIPS术前肝硬化患者默认网络脑区功能连接既有降低也有增高,降低脑区包括左侧额中回背外侧、双侧顶下小叶及颞叶;增高的脑区主要位于双侧后扣带回、楔前叶及内侧前额叶。与TIPS术前相比,患者术后出现双侧楔前叶及角回功能连接增强,而后扣带回及内侧前额叶功能连接度减低。结论:静息状态下,TIPS术后早期肝硬化患者脑默认网络功能连接即出现改变,既有功能连接减低也有增强,提示TIPS对肝硬化患者脑默认网络既有功能损伤又有代偿机制。

**【关键词】** 经颈静脉肝内门体分流术;脑默认网络;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)01-0031-05

**Study of default mode network alteration of brain with resting state fMRI in cirrhotic patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt** LIANG Xue, ZHANG Long-jiang, NI Ling, et al. Department of Medical Imaging, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, P. R. China

**【Abstract】** **Objective:** To investigate the default mode network (DMN) alteration of brain in cirrhosis patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) using resting-state functional MRI (rs-fMRI). **Methods:** Ten cirrhotic patients (cirrhosis group) who were scheduled for TIPS and 10 healthy controls (control group) were recruited in this study. All had rs-fMRI studies before and after (median: 8d) TIPS. The fMRI data were processed based on MATLAB and GIFT. Group spatial independent component analysis (ICA) was performed to extract the DMN. Single sample  $t$  tests were performed for cirrhosis group before TIPS and healthy control group; as well as cirrhosis group after and before TIPS to study the inter-group DMN functional connectivity patterns of brain with rs-fMRI. **Results:** Typical spatial distributions of the DMN were found in both cirrhotic patients before TIPS and control group. Compared with the control group, there were reduction and increase of functional connectivity of DMN in brain. The brain areas with reduced functional connectivity included dorsal medial area of left frontal gyrus, bilateral inferior parietal lobule and temporal lobe. The brain areas with increased functional connectivity were mainly located in bilateral posterior cingulate gyri, precuneus and ventral medial areas of anterior frontal lobe. Compared with cirrhosis group before TIPS, functional connectivity increased in bilateral precuneus and angular gyrus, while reduced in bilateral posterior cingulate gyrus and ventral medial areas of anterior frontal lobe after TIPS. **Conclusion:** In the resting state, alteration of cirrhotic patients' DMN patterns could appear in patients with early cirrhosis which could be reduction and increase of functional connectivity, suggesting that both impairment and compensatory mechanism of DMN functional connectivity could be assessed in patients after TIPS.

**【Key words】** Transjugular intrahepatic portosystemic shunt; Default mode network; Magnetic resonance imaging

经颈静脉肝内门体分流术(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)是治疗肝硬化门脉高压引起静脉曲张破裂出血及难治性腹水的有效方法<sup>[1]</sup>。肝性脑病是TIPS术后的主要并发症,发生率高达30%,有研究发现TIPS能够加重肝硬化患者的

认知功能损害<sup>[2]</sup>。目前,关于TIPS手术对脑功能影响的神经病理学机制还不清楚。之前本课题组运用低频振幅成像方法(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)研究表明TIPS手术对脑功能的影响主要位于脑默认网络区<sup>[3]</sup>,该网络主要与自我意识、情景记忆、认知及情绪的加工等有关。本研究采用独立成分分析(independent component analysis, ICA)静息态功能磁共振成像(resting-state functional MRI, rs-fMRI)分析方法,观察TIPS术后早期肝硬化患者脑默

作者单位:210002 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(梁雪、张龙江、倪玲、罗松、孔祥、戚荣丰、许强、钟元、卢光明);221004 徐州医学院影像学院(梁雪、罗松)  
作者简介:梁雪(1986-),女,河南新乡人,硕士,主要从事脑功能磁共振成像研究工作。

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

基金项目:国家自然科学基金项目资助(81230032、81322020)

认网络(default mode network, DMN)的变化。

## 材料与方 法

### 1. 研究对象

自 2009 年 6 月—2012 年 2 月,本研究共随访 10 例行 TIPS 手术治疗的肝硬化患者,其中男 6 例,女 4 例,平均年龄( $49.0 \pm 8.4$ )岁。同期入选 10 例健康志愿者作为对照组纳入本研究,其中男 6 例,女 4 例,平均年龄( $52.0 \pm 9.5$ )岁。所有受试者均为右利手、视力正常、无精神性疾病及其他可能影响脑结构与功能的疾病,无不良生活习惯(如酗酒)和药物滥用史,头颅常规 MRI 扫描未见明显异常病灶。所有患者及志愿者均以书面形式告知本研究内容,该研究经南京军区南京总医院医学伦理委员会批准通过。

### 2. 神经心理学相关测试

根据《肝性脑病的定义、命名、诊断及定量》指南建议<sup>[4]</sup>,本研究采用了该指南中最常用的两种测试方法,即数字连线试验-A(number connection test type A, NCT-A)和数字符号试验(digit symbol test, DST),以 NCT-A 高于正常对照组 2 个标准差(standard deviation, SD)、DST 低于正常对照组 2 个 SD 为异常,肝硬化患者以上心理学测试两者或其中之一有异常者即提示为轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)。本研究 10 例患者(患者组)中 TIPS 术前发现 1 例 MHE,术后发现 2 例 MHE。所有神经心理学测试均在 MRI 扫描前完成。

### 3. 实验室检查

所有患者术前及术后 3 天内分别接受血液生化检查,主要有胆红素代谢、蛋白质代谢、凝血酶原时间检测,所有接受 TIPS 检查的患者亦接受静脉血氨检查。正常对照组未接受相关实验室检查。

### 4. 磁共振数据采集

采用 Siemens Magnetom Trio 3.0T 超导磁共振扫描仪进行数据采集。数据采集时用海绵垫固定受试者头部,并嘱其放松,闭目保持清醒状态。采用高分辨力横轴面  $T_1$ -FLASH 序列获取全脑结构图像以排除脑器质性病变,扫描参数:TR 350 ms, TE 2.46 ms,视野  $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$ ,矩阵  $320 \times 256$ ,层厚 4 mm,层间距 0.4 mm,共 30 层,平行于前后联合扫描。采用基于梯度回波脉冲的 单次激发平面回波成像 (gradient-echo echo-planar imaging, GRE-EPI) 序列采集静息态功能磁共振数据,扫描参数:TR 2000 ms, TE 30 ms,翻转角  $90^\circ$ ,视野  $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$ ,矩阵  $64 \times 64$ ,层厚 4 mm,层间距 0.4 mm,采集 250 个时间点,共 500 s。

### 5. fMRI 数据分析

数据预处理:采用 MATLAB 的 SPM8 软件对

fMRI 数据进行处理。对每个受试者的 fMRI 数据进行时间、头动校正,用以排除头部转动大于  $1.0^\circ$ ,平动大于 1.0 mm 的受试者,2 例患者 TIPS 术前由于头动超过 1.5 mm 而被排除;再将校正后的图像采用 EPI 模板进行空间标准化,并归一化到标准的蒙特利尔空间,同时将每个体素以  $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$  重新采样;最后采用全宽半高值为 8 mm 的高斯核函数进行平滑处理,以降低空间噪声。采用 GIFT 软件对肝硬化患者术前、术后和正常对照者数据分别进行个体独立成分分析,分别分离 39、38 和 61 个成分,对各个独立成分结果归一化为 Z 值,分别得到 39、38 和 61 个独立的 空间激活分布图和对应的时间序列。Z 值是单个体素的时间序列和整个独立成分的时间序列相关系数的度量,Z 值越大,可认为功能连接度越强。使用两个步骤来自动识别最适合的 DMN 成分:首先去除高频信号( $>0.1 \text{ Hz}$ )成分,在剩余的成分中用一个模板匹配程序选择与 DMN 标准模板<sup>[5]</sup>最匹配的成分,该模板匹配程序主要是计算每个成分中落在模板内体素的 Z 值的平均值与模板外体素的 Z 值的均分之差,定义为拟合度值,选择拟合度值最大的成分作为最匹配的成分,即可认为该成分是 DMN。

### 6. 统计学分析

对于 fMRI 数据,采用以下统计学方法进行分析 ①采用单样本  $t$  检验分别对患者组术前、术后和正常对照组进行分析,取阈值  $P < 0.05$  (错误发现率校正),以观察各组 DMN 分布的空间模式;②采用两样本  $t$  检验比较患者组术前与正常对照组 DMN 功能连接度改变情况( $P < 0.05$ , AlphaSim 校正);③采用配对  $t$  检验,联合强度( $P < 0.05$ , AlphaSim 校正)与广度(最小聚类  $> 64$  个体素)阈值分析患者组术后与术前 DMN 功能连接度改变的情况;④运用 REST 软件提取配对  $t$  检验结果差异最明显脑区的拟合度值,然后按公式( $\Delta$  值 = 术后值 - 术前值)分别计算出每例患者差异最明显不同脑区拟合度差值、血氨差值及精神心理学量表(NCT-A 和 DST)差值。采用相关分析方法分别检测 TIPS 术后与术前差异最明显不同脑区拟合度差值与血氨及精神心理学量表差值的相关性。

对于非 fMRI 数据采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析。定量资料用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,定性资料采用相对比或百分比表示;对于定量资料均先检验其正态性,若服从正态分布采用均数比较检验,若不 服从则采用非参数检验。相关分析采用双变量相关分析方法,双变量正态分布资料采用 Pearson 相关分析,非双变量正态分布资料采用 Spearman 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。术前患者组与正常对照组的年龄、NCT-A 及 DST 值都服从正态分布,采用

独立样本  $t$  检验;患者组随访资料 NCT-A 和 DST 差值服从正态分布,采用配对  $t$  检验;血氨差值不服从正态分布,采用两相关样本的非参数检验。因术前术后血氨差值及楔前叶拟合度差值不服从正态分布,血氨差值与楔前叶、后扣带回、内侧前额叶及双侧顶下小叶的拟合度差值相关检验及楔前叶拟合度差值与 NCT-A 及 DST 差值的相关检验采用 Spearman 相关分析,其他两组资料间的相关性检验采用 Pearson 相关分析。

## 结果

### 1. 临床一般特征

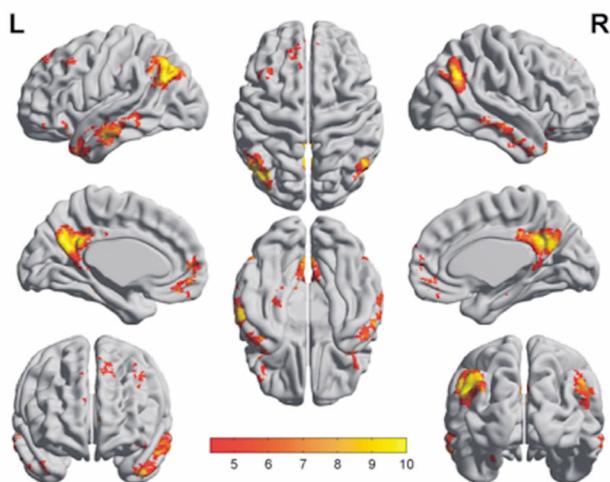
患者组与正常对照组年龄、性别差异无统计学意义。TIPS 术前患者组及正常对照组 NCT-A 值差异无统计学意义( $P=0.444$ ),正常对照组 DST 值明显高于 TIPS 术前组( $P=0.008$ ,表 1)。

表 1 患者组与正常对照组的一般特征比较

变量	TIPS 术前	正常对照组	$P$ 值
年龄(岁)	49.0±8.4	52.0±9.5	0.393*
性别(男/女)	6/4	6/4	
NCT-A(s)	46.89±13.48	42.80±9.07	0.444*
DST(个)	35.56±9.18	49.20±10.58	0.008*
血氨(mmol/L)	20.33±14.49	—	—
胆红素(mmol/L)	18.54±2.96	—	—
白蛋白(g/L)	37.64±3.27	—	—
凝血酶原时间(s)	14.25±2.28	—	—

注:\* 独立样本  $t$  检验

10 例患者中,NCT-A、DST、血氨指标随访资料全的有 8 例。虽然 NCT-A 和 DST 值 TIPS 术后组平均值高于术前组,但差异不具有统计学意义( $P>0.05$ )。TIPS 术后组血氨值明显高于术前( $P=0.027$ ,表 2)。



正常对照组

①a

表 2 肝硬化患者随访临床数据

变量	TIPS 术前	TIPS 术后	$P$ 值
NCT-A(s)	48.25±13.73	52.38±15.74	0.367 <sup>b</sup>
DST(个)	35.25±9.77	35.63±7.60	0.848 <sup>b</sup>
血氨(mmol/L)	17.38±12.25	26.38±16.70	0.027 <sup>c</sup>

注:b 为配对  $t$  检验;c 为两相关样本的非参数检验。

### 2. 术前患者组和正常对照组的脑图统计结果

肝硬化患者和正常对照组均显示出典型的静息态脑默认网络空间分布模式。正常对照组在静息状态时双侧后扣带回以及邻近的楔前叶、顶下小叶、前扣带回、内侧前额叶、颞叶呈现明显功能连接(图 1a)。患者组 DMN 显示经校正后双侧楔前叶、顶下小叶及颞叶的功能连接度明显下降(图 1b)。

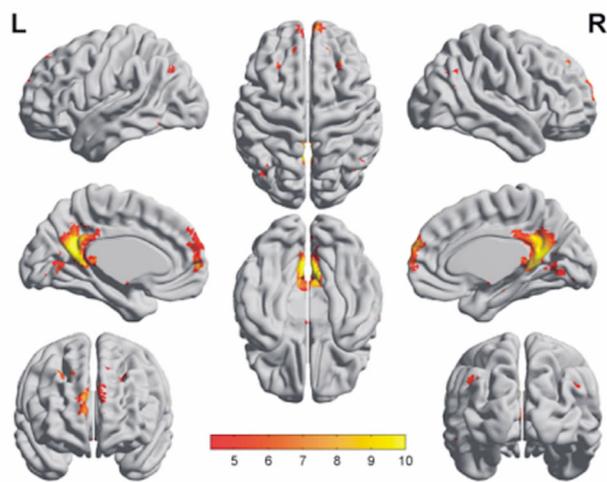
### 3. TIPS 术前患者组与正常对照组两样本 $t$ 检验结果

与正常对照组相比,TIPS 术前肝硬化患者默认网络脑区功能连接既有降低也有增高,降低脑区包括左侧额中回背外侧、双侧顶下小叶及颞叶。增高的脑区主要包括双侧后扣带回、楔前叶及内侧前额叶(图 2,表 3)。

表 3 TIPS 术前患者组与正常对照组两样本  $t$  检验结果

差异脑区	MNI 坐标(mm) (x,y,z)	T 值	体素数
额中回背外侧(左)	-6,48,48	-2.58	76
顶下小叶(左)	-42,-66,18	-2.57	126
顶下小叶(右)	51,-60,51	-2.58	28
颞中回(左)	-48,-9,-33	-2.57	294
颞中回(右)	57,-6,-30	-2.57	117
后扣带回(双)	3,-57,6	8.98	258
楔前叶(双)	0,51,15	6.99	142
内侧前额叶(双)	-6,63,3	6.31	28

### 4. 肝硬化患者 TIPS 术前、术后配对 $t$ 检验结果



TIPS 术前患者组

①b

图 1 正常对照组与 TIPS 术前患者组单样本  $t$  检验 DMN 脑区分布图,DMN 主要分布于双侧楔前叶/后扣带回、前扣带回、内侧前额叶、顶下小叶及颞叶(FDR 校正, $P<0.05$ )。a) 正常对照组; b) TIPS 术前患者组。

与 TIPS 术前相比,患者术后默认网络脑区功能连接不仅出现功能连接降低的脑区,也出现了增高的脑区,表现为双侧楔前叶及角回功能连接增强,而后扣带回及内侧额叶皮质功能连接度减低(图 3,表 4)。

表 4 肝硬化患者 TIPS 术前、术后配对 *t* 检验结果

差异脑区	MNI 坐标(mm) (x,y,z)	T 值	体素数
楔前叶(左)	-3,-12,51	11.64	507
楔前叶(右)	15,-48,45	7.99	523
角回(左)	-48,-51,24	6.11	103
角回(右)	57,-54,39	4.84	60
后扣带回(双)	6,-48,9	-2.90	99
内侧前额叶(双)	-6,57,30	-2.85	54

### 5. 相关分析结果

相关分析结果显示 TIPS 术后与术前右顶下小叶功能连接度差值与血氨差值相关( $r = -0.795, P = 0.018$ )。其他 TIPS 术后与术前差异最明显不同脑区拟合度差值与血氨及精神心理学量表差值无明显相关性(表 5)。

表 5 不同脑区拟合度差值与血氨及精神心理学量表差值检验结果

部位	NCT-A		DST		血氨	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
楔前叶	-0.595	0.120 <sup>d</sup>	-0.286	0.493 <sup>d</sup>	-0.687	0.060 <sup>d</sup>
后扣带回	-0.276	0.509 <sup>e</sup>	-0.365	0.375 <sup>e</sup>	-0.265	0.526 <sup>d</sup>
内侧前额叶	0.077	0.856 <sup>e</sup>	-0.150	0.723 <sup>e</sup>	-0.133	0.754 <sup>d</sup>
左顶下小叶	0.618	0.103 <sup>e</sup>	-0.572	0.139 <sup>e</sup>	0.024	0.955 <sup>d</sup>
右顶下小叶	0.082	0.847 <sup>e</sup>	-0.486	0.222 <sup>e</sup>	-0.795	0.018 <sup>d#</sup>

注:d 为 Spearman 相关分析;e 为 pearson 相关分析;#  $P < 0.05$ 。

### 讨论

脑默认网络是静息态时最重要的网络,普遍存在于正常人和患者中,主要包括前扣带回、楔前叶、内侧前额叶、后扣带回及两侧顶下小叶等脑区,最早是 Raichle 等<sup>[6]</sup>采用 PET 研究大脑血流及血氧情况时发现的,在静息时活动明显,保持着高代谢状态;而在执行有目标导向的注意成分任务时,这些脑区的活动强度会减弱。多数研究认为该网络与情景记忆的提取、对周围环境和自我内省状态的监控以及持续进行的认知和情感过程有关。当疾病影响认知功能时,默认网

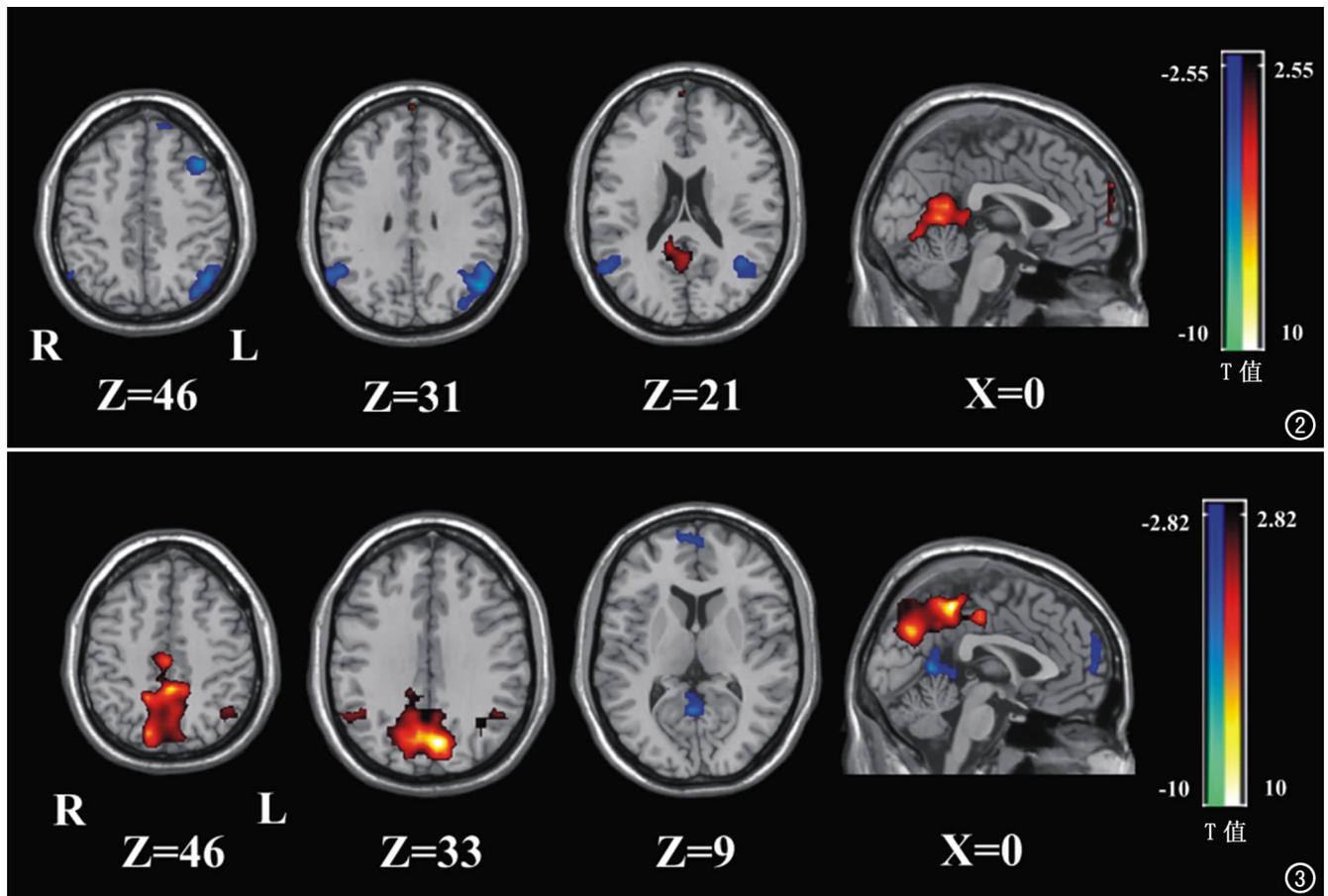


图 2 TIPS 术前患者组与正常对照组两样本 *t* 检验结果( $P < 0.05$ , AlphaSim 校正)。红色区域代表连接强度增高脑区,蓝色区域代表连接强度降低脑区。发现降低脑区包括左侧额中回背外侧、双侧顶下小叶及颞叶。增高的脑区主要位于双侧后扣带回、楔前叶及内侧前额叶。图 3 肝硬化患者 TIPS 术后随访配对 *t* 检验结果( $P < 0.05$ , AlphaSim 校正)。红色区域代表连接强度增高脑区,蓝色区域代表连接强度降低脑区,表现为双侧楔前叶及角回功能连接增强,而后扣带回及内侧前额叶皮质功能连接度减低。

络相应脑区结构或功能会发生改变,该网络已经广泛应用于许多疾病的研究中。

本课题组对肝性脑病默认网络的研究发现肝性脑病患者脑默认网络局部脑区出现功能连接度减低<sup>[7-8]</sup>,功能连接度降低一般反映了脑区功能的损害,说明患者大脑内源性功能组织发生损伤,而轻微肝性脑病的患者与正常对照组相比,默认网络脑区大部分出现功能连接降低,而右侧楔前叶功能连接度增加,连接度的增加一般反映脑区功能的代偿,可能起到调节代偿静息网络功能受损的作用<sup>[9]</sup>。本研究发现,与正常对照组相比,TIPS 术前肝硬化患者默认网络脑区功能连接度既有增高脑区也有降低脑区,而功能连接增高的脑区所占比例较大,原因可能是本研究纳入的患者大部分为单纯肝硬化患者,病情较轻,代偿静息网络功能受损的功能较强,同时也反映了从单纯肝硬化到轻微肝性脑病再到肝性脑病是一个逐步进展的过程。本研究是基于较高磁场 3.0T 超导型磁共振的研究,结果可能更准确。

与肝硬化患者 TIPS 术前组相比,患者术后出现双侧楔前叶及角回功能连接度增强,而后扣带回及内侧前额叶功能连接度减低。说明 TIPS 术后短期内对 DMN 既有损伤又有代偿机制,与之前用 ALFF 方法观察 TIPS 患者术后脑自发活动的研究结果相似<sup>[3]</sup>。推测可能的损伤机制是由于 TIPS 手术使未经肝脏解毒的血液循环到脑组织,尤其是血氨,导致血脑屏障对氨及其他代谢物的通透性增加,使脑组织暴露于高浓度的氨中而导致脑功能的损害;由于在 TIPS 手术后短期内血氨等毒素对脑组织影响相对较小,功能连接度减低的脑区并不明显,而功能连接代偿的脑区较明显,也可能是由于肝内血液门体分流增加了静脉回心血量,使脑血流量相应增多,改善了脑组织长期缺血缺氧的状态,本课题组之前也采用动脉自旋标记法研究发现 TIPS 术后短期内患者脑血流量普遍增高<sup>[10]</sup>,然而关于 TIPS 手术对 DMN 影响的机制需要进一步研究。

本组相关分析结果显示 TIPS 术后与术前右顶下小叶功能连接度差值与血氨差值相关,而其他差异最明显不同脑区拟合度差值与血氨及精神心理学量表差值无明显相关性;反映了血氨值可能对 DMN 功能连

接影响较大,但之前的研究发现血氨值与多个脑区相关<sup>[7,8]</sup>,这可能与本组样本量较小(仅 10 例)有关,因此需进一步扩大样本量进行研究。

总之,本研究采用 ICA 的 fMRI 技术分析 TIPS 术后肝硬化患者 DMN 功能连接变化情况,在静息状态下,TIPS 术后早期肝硬化患者脑默认网络功能连接即出现改变,既有功能连接度减低也有增强,提示 TIPS 手术对肝硬化患者脑默认网络既有损伤又有代偿机制。

#### 参考文献:

- [1] Punamiya SJ, Amarapurkar DN. Role of TIPS in improving survival of patients with decompensated liver disease[J]. *Int J Hepatol*, 2011, 1(2):398291.
- [2] Kramer L, Bauer E, Gendo A, et al. Neurophysiological evidence of cognitive impairment in patients without hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunts [J]. *Am J Gastroenterol*, 2002, 97(1):162-166.
- [3] Qi R, Zhang LJ, Zhong J, et al. Dynamic changes of intrinsic brain activity in cirrhotic patients after transjugular intrahepatic portosystemic shunt; a resting-state fMRI study [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10):e46681.
- [4] 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.
- [5] 张志强, 卢光明, 钟元, 等. 内侧颞叶癫痫患者脑缺血模式网络改变的功能 MRI 研究 [J]. *医学研究生学报*, 2009, 22(1):36-39.
- [6] 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.
- [7] Zhang L, Qi R, Wu S, et al. Brain default-mode network abnormalities in hepatic encephalopathy: A resting-state functional MRI study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(6):1384-1392.
- [8] 戚荣丰, 张宗军, 卢光明, 等. 肝性脑病患者静息状态下脑缺血模式网络的改变 [J]. *临床放射学杂志*, 2010, 29(6):734-737.
- [9] 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血模式网络 [J]. *中国医学影像技术*, 2010, 26(1):47-50.
- [10] Zheng G, Zhang LJ, Wang Z, et al. Changes in cerebral blood flow after transjugular intrahepatic portosystemic shunt can help predict the development of hepatic encephalopathy: an arterial spin labeling MR study [J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(12):3851-3856.

(收稿日期:2013-07-29 修回日期:2013-10-29)