

· 中枢神经影像学 ·

轻微型肝性脑病患者后扣带回与双侧海马间功能连接静息态功能 MRI 研究

吴媛, 谭炜, 梁秀梅, 黄兴涛

【摘要】 目的:探讨轻微型肝性脑病(MHE)患者静息态下后扣带回(PCC)与双侧海马间功能连接(FC)的改变情况。**方法:**采用静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)技术,分析 17 例 MHE 患者(MHE 组)和 17 例健康对照者(HC 组)静息态下脑功能活动,观察 MHE 患者静息态下 PCC 与双侧海马间的功能连接情况,并与数字-符号试验(DST)和数字连接试验-A(NCT-A)评分进行相关分析。**结果:**与 HC 组相比,MHE 组 PCC 与右侧海马间 FC 减低($P < 0.05$, $K \geq 10$ 体素);MHE 组 PCC 和右侧海马 FC 分数与 DST 评分呈显著正相关,与 NCT-A 评分呈显著负相关($P < 0.05$, $K \geq 10$ 体素)。**结论:**MHE 患者脑功能存在损伤,海马与后扣带回间连接强度可以提示 MHE 患者的认知功能状态。

【关键词】 肝性脑病; 功能磁共振成像; 静息态; 功能连接

【中图分类号】 R816.1; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2016)04-0342-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.04.014

Study on functional connectivity between the posterior cingulate cortex and the bilateral hippocampus in patients with minimal hepatic encephalopathy using resting-state fMRI WU Yuan, Tan Wei, Liang Xiu-mei, et al. Department of Radiology, the Fifth People's Hospital of Chongqing, Chongqing 400026, China

【Abstract】 Objective: To investigate the resting-state functional connectivity (FC) between bilateral hippocampus and posterior cingulate cortex (PCC) at functional MRI in patients with minimal hepatic encephalopathy (MHE). **Methods:** Seventeen MHE patients and seventeen healthy controls (HC) underwent standard resting-state (rs) fMRI scan. The rsfMRI data were analyzed to observe the changes of the functional connectivity between bilateral hippocampus and PCC. The correlation analysis was performed between the results of digit symbol test (DST) and number connection test-A (NCT-A) and FC between the bilateral hippocampus and the PCC in MHE patients. **Results:** Compared with HC, MHE patients showed decreased FC between the PCC and the left hippocampus. In MHE patients, FC values between PCC and left hippocampus showed positive correlation with the DST scores, and negative correlation with the NCT-A scores. **Conclusion:** rs-MRI can show the damage in the brain functional in MHE patients, the intensity of functional connectivity between bilateral hippocampus and posterior cingulate cortex can be indicators to evaluate the cognitive function of MHE patients.

【Key words】 Minimal hepatic encephalopathy; Functional magnetic resonance imaging; Resting-state; Functional connectivity

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是肝性脑病的早期阶段,患者无意识障碍、肝昏迷等临床症状,仅表现为认知判断能力下降、轻度注意力缺陷、空间工作记忆能力障碍和视觉运动功能减退,电生理检查或定量神经心理测验可以发现异常^[1]。在肝硬化患者中,其发病率可高达 30%~84%,由于存在认知障碍,患者在从事高危、精细或脑力工作时易发生差错、意外或事故,对患者本人甚至整个社会都存在潜在危险。因此,了解 MHE 患者脑功能的变化情况,积极预防其发生和进展,具有十分重要的医学和社会意义。

后扣带回(posterior cingulate cortex, PCC)、海马作为 Pape Z 环路、默认网络这两大认知功能相关网络的重要节点,与认知功能密切相关^[2-5],而 MHE 的核心症状即为认知障碍,这种重叠意味着它们的功能改变在 MHE 患者病情的发展中可能起着重要影响,因此本研究采用静息态功能磁共振成像(resting-state fMRI, rs-fMRI)方法分析 MHE 患者 PCC 与海马间功能连接(functional connectivity, FC)的变化来探讨 MHE 的神经机制。

材料与方法

1. 一般资料

2012 年 12 月—2014 年 7 月本院收治 17 例 MHE 患者,均经临床及影像学检查确诊为肝炎后肝硬化,所有患者检查期间均没有明显意识障碍或肝昏迷等临床

作者单位:400026 重庆,重庆市第五人民医院放射科

作者简介:吴媛(1988—),女,安徽安庆人,硕士,住院医师,主要从事神经影像诊断工作。

通讯作者:谭炜, E-mail:1084645724@qq.com

基金项目:重庆市临床重点专科建设项目(渝卫医函[2015]517号)。

型肝性脑病的症状,既往也无肝性脑病病史。MHE 的诊断参照世界第 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》^[6],采用以下神经心理学测试:数字-符号试验(digit symbol test,DST)和数字连接试验-A(the number connection test-A,NCT-A),任意一项试验的结果异于相应年龄组健康人群量表结果的均值 1 个标准差或以上即为异常,判断为 MHE^[7]。此外,本研究中同期选取 17 例性别、年龄及教育程度与患者组相匹配的健康志愿者作为对照组。所有受试者均为右利手,且均无可能明显影响脑组织结构、功能的其它神经或精神性疾病、酒精或药物滥用史及 MR 扫描禁忌证。所有被试先经神经心理学测试后再行 MRI 扫描。本实验方案及内容经医院伦理审查委员会审核,并以书面形式告知受试者及其家属并签字同意。

2. 数据采集

所用受试者均使用 Philips Achieva 3.0T MR 扫描仪及头部八通道线圈采集颅脑信号。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受试者头部。扫描序列如下。①常规序列,包括横轴面 T₁WI、T₂WI、T₂ 液体衰减翻转恢复序列及矢状面 T₁WI;②功能成像,采用梯度回波-平面回波成像脉(gradient echo-echo planar imaging,GRE-EPI)序列,扫描参数:TR 2000 ms,TE 30 ms,翻转角 90°,视野 17 cm×17 cm,体素大小 3.75 mm×3.75 mm×4.00 mm,层厚 4 mm,层数 34,矩阵 64×64,每次采集 180 个时间点,连续横轴面扫描以覆盖全脑。

3. 数据处理

磁共振图像预处理:将 MRI 采集的 DICOM 数据分类整理后使用基于 SPM5(statistical parametric mapping 5)及 Rest1.8 软件 DPARSF2.0(data processing assistant for resting-state fMRI 2.0)进行图像预处理。基本步骤包括数据格式转换、将所采集图像的前 10 个时间点的数据去除(考虑到机器磁场达到稳定的时间及被试对环境的适应时间)、头动校正、层时间校正、配准、平滑、去线性漂移及低频滤波处理(0.01~0.08 Hz)。本研究中平滑处理采用半高全宽(full width at half maximum,FWHM)为 4.0 mm×4.0 mm×4.0 mm 对配准合格、头动检测显示在各个方向(x,y,z)的位移均小于 1 mm、转动角度均小于 1°的研究对象进行下一步分析。

FC 分析:以往研究已经证实 PCC 在默认网络起着中心节点的作用^[8],是目前发现的默认网络中唯一的可以直接与默认网络的其它所有节点相连接的脑区,因此本研究选择 PCC 作为种子点(0,-53,26,ra-

dus=4mm)^[9],用 Rest1.8 软件提取种子点内所有体素的时间序列平均信号值,然后以此计算 ROI-Wise,得到种子点与全脑各区的 FC 强度图。

4. 统计分析

使用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。所有计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用成组 *t* 检验比较 MHE 组与对照组间年龄和文化程度的差异。以 *P*<0.05 为差异具有统计学意义。

为比较两组被试在静息态下 PCC 与双侧海马间 FC 的差异,用 Rest 1.8 软件 Anatomical automatic labeling 模版提取双侧海马制作 mask,将双侧海马的 mask 带入两组被试的双样本 *t* 检验,即可得到两组 PCC 与双侧海马 FC 差异图(*P*<0.05,*K*≥10voxels,图 1);再提取 MHE 组 PCC 与双侧海马 FC 差异图的时间序列信号,与神经心理学测试得分进行相关分析(*P*<0.05,*K*≥10voxels,图 2),利用 Rest 1.8 软件来呈报结果。

结 果

两组被试的临床资料及统计分析结果见表 1。两组被试的性别比、年龄及文化水平的差异均无统计学意义,而 NCT-A 和 DST 评分间的差异有统计学意义(*P*<0.05),表示两组被试的认知功能存在显著差异。

表 1 MHE 组与对照组基本资料

项目	MHE 组	HC 组	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
性别(男/女)	9/8	9/8		
年龄(岁)	55.58±10.41	55.11±10.19	0.133	0.895
受教育年限(年)	9.12±2.47	9.06±2.08	0.075	0.941
NCT-A(分)	63.35±12.57	27.29±5.22	10.921	0.000
DST(分)	21.71±4.38	38.65±5.98	-9.422	0.000

与对照组比较,MHE 组右侧海马存在与 PCC 间 FC 减弱的区域,且无 FC 显著增强的脑区(图 1,表 2,*P*<0.05,*K*≥10voxels)。

表 2 2 组 PCC 与海马间 FC 存在显著差异的脑区

脑区	体积(mm ³)	MNI 坐标 x,y,z	T 值
右侧海马*	918	36,-17,-12	-3.2789
右侧海马**	1593	17,-33,6	-3.6296

注:*与 DST 评分相关的脑区;**与 NCT-A 评分相关的脑区。MNI 坐标为存在显著差异脑区 FC 差异峰值点神经空间坐标;T 值为峰值点差异强度值。

相关性分析结果显示,右侧海马与 PCC 间 FC 分数与 DST 评分呈正相关,与 NCT-A 评分程负相关(图 2,表 3,*P*<0.05,*K*≥10voxels)。

表 3 PCC 与海马间 FC 分数与 DST、NCT-A 评分的相关性分析

脑区	体积(mm ³)	MNI 坐标 x,y,z	R 值
右侧海马*	459	39,-17,-12	0.67787
右侧海马**	513	18,-30,-3	-0.72922

注:*与 DST 评分相关的脑区;**与 NCT-A 评分相关的脑区。R 值为峰值点相关强度值。

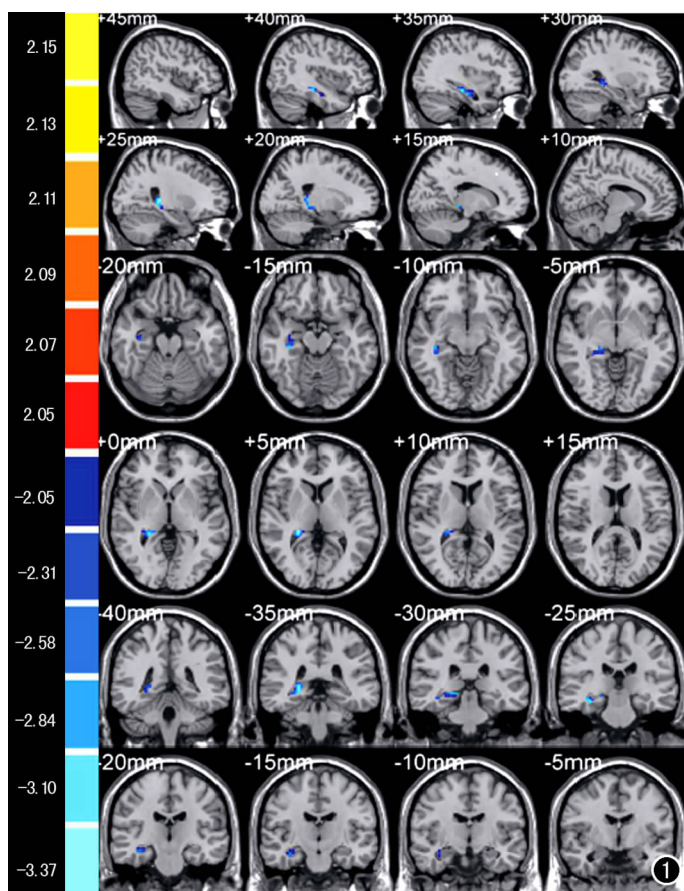


图1 rs-fMRI显示MHE组与对照组比较PCC与海马间FC分数显著减低差异的脑区(呈蓝色)。

讨论

Rs-fMRI技术简单、有效、无创,是近年来一种新兴的无任务式血氧水平依赖(blood oxygenation-level dependent, BOLD)的fMRI方法,相较繁琐复杂的任务态fMRI而言,rs-fMRI更加适用于临床研究。静息态是指被试者保持清醒、闭眼、平静呼吸状态,安静平卧于检查床上,不做任何系统性思维,并进行头部固定,同时尽最大可能地减少头部及身体其它部位的主动和被动运动。在静息态下,大脑皮层广泛分布着空间相关性的、持续的、自发的低频振荡BOLD信号,这些自发信号所在的脑区构成的网络即为默认网络,主要由内侧前额叶、前扣带回、两侧顶下小叶、PCC及楔前叶等脑区构成,有研究提示默认网络在持续的认知、提取情景记忆、检测周围环境、自我监控以及情感等功能中有重要作用^[10],PCC在默认网络中起着中心节点的作用,在自我评价监控、记忆及空间定位等功能中起着关键作用,海马与工作、情节记忆过程密切相关,也被认为是默认网络的重要节点^[4],且认为默认网络各脑区之间存在FC。Pape Z环路是边缘系统内由海马-弯窿-乳头体-乳头丘脑束-丘脑前核群-内囊膝部-扣

带回-扣带束-海马旁回-海马构成的一个密闭的环路,在认知功能和情绪行为中发挥着重要作用^[3],其中PCC、海马是该环路中的重要节点,在大脑的认知、学习记忆及情感功能中发挥着重要作用。PCC、海马作为Pape Z环路、默认网络这两大认知相关网络的重要节点,与认知功能有重要关系,而MHE的核心症状即为认知障碍,本研究发现MHE组右侧海马与PCC间FC显著减弱,本研究组猜测MHE的发病可能与海马和PCC间的功能连受损存在一定联系。

Liang等^[11]研究发现大脑后正中中部皮质与海马间的FC越强,记忆功能越好,尤其是海马和PCC间的FC分数与情景记忆测试得分呈显著相关。Hampson等^[12]发现个体内侧前额叶、前扣带回皮质与PCC间的FC水平可以预测个体的工作记忆能力。Esposito等^[13]研究发现扣带回后部/前部分别与认知任务的难度呈正/负相关,被认为是工作记忆效率的敏感判断指标。在神经心理学测试中DST评分减低、NCT-A评分升高表示被试者认知功能减低,本研究中MHE组右侧海马与PCC间FC分数减低,且FC分数与其DST评分显著正相关、与NCT-A评分显著负相关,说明海马与PCC间连接强度可以提示MHE患者的认知功能状态,即海马与PCC间FC分数越低,认知功能越差,为临床诊断及治疗提供一些参考依据。

在其它神经精神疾病的rs-fMRI均能发现功能区的异常活动^[14,15]。近年来对MHE的研究较多,在以往的语义工作记忆任务fMRI研究中发现肝硬化患者存在语义工作记忆相关脑区的损害,且MHE较单纯肝硬化损伤更明显^[16]。静息状态下rs-fMRI可发现经颈静脉肝内门腔静脉内支架分流术后早期肝硬化患者脑默认网络功能连接的异常改变^[17]。郑罡等^[18]对肝性脑病患者采用rs-fMRI进行全脑功能连接的研究中发现,全脑多发脑区存在功能异常,其中包括海马旁回,在DST、NCT-A相关分析中亦有多发脑区存在功能相关,亦包括海马旁回。本研究组的以往研究中亦发现MHE患者海马后扣带回存在静息态脑功能局部一致性异常^[19],以往研究均未进行相关研究,本研究首次应用rs-fMRI研究静息态下轻微型肝性脑病(MHE)患者后扣带回与双侧海马间功能连接的情况,发现MHE组右侧海马与PCC间FC分数减低,且与其DST、NCT-A评分显著相关,提示MHE患者脑功能存在损伤,海马与PCC间连接强度可用于提示MHE患者的认知功能状态,对临床具有一定指导和参考价值,且具有一定的独特创新性。

综上所述,rs-fMRI可用于观察MHE患者PCC与海马间FC的改变;MHE组右侧海马与PCC间FC

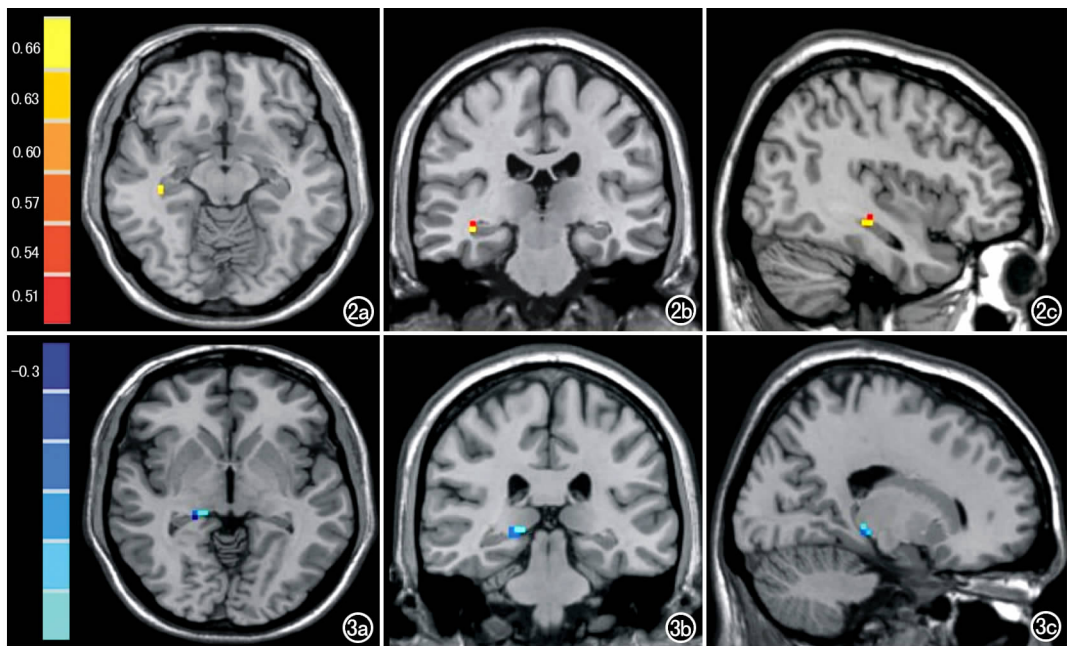


图 2 rs-fMRI 相关性分析图, MHE 组静息状态下海马与 PCC 间 FC 分数与 DST 评分呈显著正相关的脑区呈红色。a) 横轴面图像; b) 冠状面图像; c) 矢状面图像。图 3 rs-fMRI 相关性分析图, MHE 组海马与 PCC 间 FC 分数与 NCT-A 评分呈显著负相关的脑区(呈蓝色)。a) 横轴面图像; b) 冠状面图像; c) 矢状面图像。

下降, MHE 患者脑功能存在损伤, 提示其脑组织受损, MHE 组 PCC 与海马间 FC 分数与其 DST、NCT-A 评分显著相关, 可以为 MHE 患者认知功的临床评估提供一些影像参考资料; rs-fMRI 方法简单、有效、无创, 为揭示 MHE 病理生理改变和推测其发病机制提供了新的理论依据。

参考文献:

- [1] Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations[J]. J Hepatol, 2005, 42(Supple 1): S45-S53.
- [2] Matthew DB, Xue MQ, Anne HC, et al. Axial diffusivity is the primary correlate of axonal injury in the EAE spinal cord: a quantitative pixelwise analysis[J]. Neurosci, 2009, 29(9): 2805-2813.
- [3] Yong L, Kun W, Chunshui YU, et al. Alzheimer's disease: a review of resting-state fMRI studies[J]. Neuropsychologia, 2008, 46(6): 1648-1656.
- [4] Augustinaek JC, Karl H, Kristen EH, et al. Direct visualization of the perforant pathway in the human brain with ex vivo diffusion tensor imaging[J]. Front human neurosci, 2010, 4(42): 1-13.
- [5] Yasuhiro N, Noriko S, Osamu A, et al. Diffusion abnormality in posterior cingulate fiber tracts in Alzheimer's disease: tract-specific analysis[J]. Radiat Med, 2008, 26(8): 466-473.
- [6] 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[J]. Hepatology, 2002, 35(3): 716-721.
- [7] 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): 40-43.
- [8] Peter F, Guillaume M. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network; evidence from a partial correlation network analysis[J]. NeuroImage, 2008, 42(6): 1178-1184.
- [9] Trey H, Koene RA, van Alex B, et al. Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden[J]. Neurosci, 2009, 29(40): 12686-12694.
- [10] 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.
- [11] Liang W, Peter LV, Kelly O'K, et al. Intrinsic connectivity between the hippocampus and posteromedial cortex predicts memory performance in cognitively intact older individuals[J]. NeuroImage, 2010, 51(9): 910-917.
- [12] Hampson M, Driesen NR, Skudlarski P, et al. Brain connectivity related to working memory performance[J]. Neurosci, 2006, 26(51): 13338-13343.
- [13] Esposito F, Bertolino A, Searabino T, et al. Independent component model of the default-mode brain function: assessing the impact of active thinking[J]. Brain Res, 2006, 70(4-6): 263-269.
- [14] 李磊, 孙雅文, 王振, 等. 创伤后应激障碍患者创伤暴露后不同时期静息脑功能探讨[J]. 放射学实践, 2013, 28(3): 256-259.
- [15] 姚洪祥, 安宁豫, 张熙, 等. 遗忘型轻度认知障碍杏仁核功能连接静息态纵向变化功能磁共振研究[J]. 放射学实践, 2014, 29(6): 613-617.
- [16] 倪玲, 龙江, 梁雪, 等. 肝硬化患者工作记忆任务的 fMRI 研究[J]. 放射学实践, 2014, 29(1): 25-30.
- [17] 梁雪, 张龙江, 倪玲, 等. TIPS 术后脑默认网络的静息态功能磁共振成像研究[J]. 放射学实践, 2014, 29(1): 31-35.
- [18] 郑昂, 李强, 张丽萍, 等. 肝性脑病患者基于静息态 fMRI 的全脑功能连接研究[J]. 放射学实践, 2014, 29(1): 21-24.
- [19] 吴媛, 郭大静, 赵建农, 等. 轻微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, 39(4): 466-469.

(收稿日期: 2015-09-06 修回日期: 2016-01-11)