

神经科学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.000065

轻微型肝性脑病患者静息态脑功能局部一致性研究

吴 媛,郭大静,赵建农,钟维佳,张 维,吴 伟,张波莉,周治明,王晚千,周红俐

(重庆医科大学附属第二医院放射科,重庆 400010)

【摘要】目的:探讨静息状态下轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)患者脑功能活动改变情况。**方法:**采用血氧水平依赖功能磁共振成像(blood oxygen level dependence-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)技术,分析 17 例 MHE 患者(MHE 组)和 17 例健康对照(healthy control, HC)组静息状态下脑功能活动差异;采用局部一致性(regional homogeneity, ReHo)分析方法对数据进行处理。**结果:**与 HC 组相比,MHE 组 ReHo 值降低的脑区包括右侧额内侧回、双侧前扣带回/额内侧回、右侧额下回、左侧直回/眶回、右侧丘脑及右侧小脑后叶($P<0.005$,校正后,cluster 水平);MHE 组 ReHo 值升高的脑区包括左侧岛叶、右侧额中回/额下回及右侧梭状回/海马/海马旁回($P<0.005$,校正后,cluster 水平)。**结论:**MHE 患者表现为与多个认知调控环路相关的多个脑区神经元存在自发活动异常。

【关键词】轻微型肝性脑病;功能磁共振;静息态;局部一致性

【中图分类号】R816.1

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-07-12

Regional homogeneity of resting-state brain activity in patients with minimal hepatic encephalopathy

Wu Yuan, Guo Dajing, Zhao Jiannong, Zhong Weijia, Zhang Wei, Wu Wei,

Zhang Boli, Zhou Zhiming, Wang Wanqian, Zhou Hongli

(Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To study the resting-state brain activity in patients with minimal hepatic encephalopathy (MHE). **Methods:** Seventeen patients with MHE and seventeen healthy control (HC) subjects underwent resting-state blood oxygen level dependence functional magnetic resonance imaging and the MRI data were analyzed with the regional homogeneity (ReHo) method. **Results:** Compared with HC group, MHE group showed lower ReHo in right medial frontal gyrus, bilateral anterior cingulate cortex/medial superior frontal gyrus, right inferior frontal gyrus, left rectal gyrus/orbital gyrus, right thalamus and right cerebellum posterior lobe, while higher ReHo in left insula, right middle frontal gyrus/inferior frontal gyrus and right fusiform gyrus/hippocampus/parahippocampal gyrus ($P<0.005$, cluster-level corrected). **Conclusion:** Patients with MHE demonstrate abnormal neuron activities in multiple brain regions which are related with multiple cognitive control loops.

【Key words】minimal hepatic encephalopathy; functional magnetic resonance imaging; resting-state; regional homogeneity

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)是肝性脑病的一个亚型,指肝硬化患者临床上无意识障碍、肝昏迷等症状,而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,定量神经心理测验或电生理检查可发现异常^[1]。在肝硬化患者中,MHE 发病率高达 30%~84%,由于存在智力下降和心理障碍,

当他们从事高空作业、驾驶或某些计算工作时,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。

正电子发射体层摄影(position emission tomography, PET)及任务刺激下的脑功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究^[2-3]发现 MHE 患者存在与注意等认知功能有关的脑区活动异常,客观直观地反映了 MHE 患者大脑功能的损害。Zang 等^[4]提出采用局部一致性(regional ho-

作者介绍:吴 媛,Email:wuyuan0119@163.com,

研究方向:磁共振功能成像。

通信作者:郭大静,Email:guodajing1024@gmail.com。

优先出版:http://www.cnki.net/kcms/doi/10.13406/j.cnki.cyxh.000065.html

mogeneity, ReHo)方法评价相邻体素脑活动的相似性及分析局部脑活动的特性。ReHo 分析方法现已广泛应用于神经精神性疾病的研究^[5],但极少用于 MHE 研究。本研究采用 ReHo 分析方法对 MHE 组及健康对照(healthy control, HC)组进行静息状态下脑功能活动差异的研究,探讨 MHE 患者脑自发活动改变情况,为揭示其病理生理改变提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

2012 年 12 月至 2013 年 5 月本院收治的 17 例 MHE 患者(MHE 组),均经临床及影像学检查确诊为肝炎后肝硬化,所有受试者检查期间均无意识障碍、肝昏迷等肝性脑病的症状,既往无肝性脑病病史。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:数字连接试验-A(number connection test-A, NCT-A)和数字-符号试验(digit symbol test, DST),参照文献^[7]以上述任一项试验结果超过或低于相应年龄组正常量表结果均值 1 个标准差或以上为异常,判断为 MHE。以同期 17 名性别、年龄及教育程度匹配的健康志愿者作为 HC 组,2 组基本情况见表 1。所有受试者均为右利手,不伴有可能明显影响脑结构及功能的其他神经或精神性疾病,无酒精或药物滥用史及 MR 扫描禁忌证。经神经心理测试后接受 MRI 检查。实验方案及内容经医院伦理审查委员会审核,以书面形式告知受试者及其家属并签字同意。

表 1 MHE 组与 HC 组基本资料($\bar{x} \pm s$)

Tab.1 Basic information of MHE and HC group ($\bar{x} \pm s$)

组别	性别(男/女)	年龄(岁)	文化水平(年)
MHE组	9/8	55.58 ± 10.41	9.12 ± 2.47
HC组	9/8	55.11 ± 10.19	9.06 ± 2.08
<i>t</i> 值		0.133	0.075
<i>P</i> 值		0.895	0.941

1.2 数据采集

所用受试者均采用 3.0 T MR 扫描仪(Achieva 3.0 T TX, Philips 公司)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,并用海绵固定受试者头部。扫描序列包括常规序列(轴位 T1WI、T2WI、T2 液体衰减翻转恢复序列及矢状位 T1WI);解剖像采用三维快速扰相梯度反转恢复(3-dimension spoiled gradient recalled echo, 3D-SPGR)序列,扫描参数:TR/TE=7.1 ms/3.4 ms,翻转角=8°,FOV=240 mm × 240 mm,体素=1 mm × 1 mm × 1 mm,矩阵=232 × 227,以前后联合连线为基准,从颅底到颅顶,无间距,150 层连续矢状位扫描以覆盖全脑;功能像采用梯度回波-平面回波成像脉冲(gradiant echo-echo planar imaging, GRE-EPI)序列,扫描参数:TR/TE=2 000 ms/30 ms,

翻转角=90°,FOV=240 mm × 240 mm,体素=3.75 mm × 3.75 mm × 4.00 mm,层厚=4.00 mm,层数=34,矩阵=64 × 64,每次采集 180 个时间点,连续轴位扫描以覆盖全脑。

1.3 数据处理

1.3.1 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, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)及 REST1.8 (resting-state fMRI data analysis toolkit 1.8, <http://www.restfmri.sourceforge.net>)的软件 DPARSF 2.0 (data processing assistant for resting-state fMRI 2.0, <http://www.restfmri.net>)进行预处理。图像预处理依次为数据格式转换、去掉前 10 个时间点数据(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)、层时间校正、头动校正、功能像与解剖像联合分割配准、去线性漂移及低频滤波处理(0.01~0.08 Hz),对头动检测在各个方向(x, y, z)的平动均小于 1 mm,转动角度均小于 1°的研究对象进行下一步分析。

1.3.2 ReHo 分析 ReHo 是利用肯德尔和谐系数(Kendall's coefficient concordance, KCC),KCC 值亦称 ReHo 值。计算每个给定体素与其最邻近体素时间序列的一致性,由此方法计算一个功能团块内每个体素与其最相邻体素时间序列变化的一致性,从而衡量一个功能团块内所有体素时间序列的一致性和相似程度的分析方法。每个体素的 ReHo 值采用 REST 1.8 软件计算。本研究以全脑实质作为一个功能团块,由此得到全脑每个体素的 ReHo 值,进而得到每个受试者的脑 ReHo 图,ReHo 值的标准化值=每个体素的 ReHo 值/全脑 ReHo 值的平均值。最后对得到的 ReHo 图进行空间平滑,平滑盒采用的半高宽(full width at half-maximum, FWHM)为 4 mm × 4 mm × 4 mm。

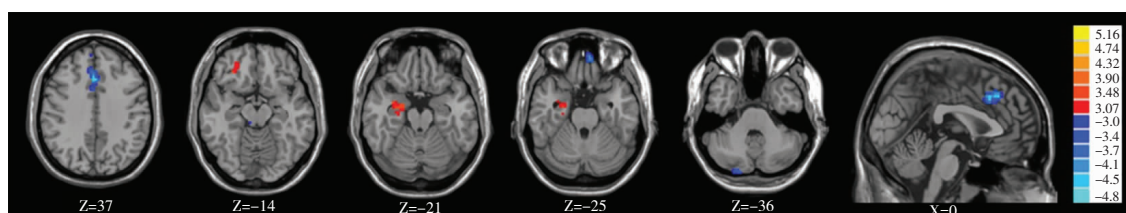
1.4 统计分析

使用 SPSS 19.0 软件进行处理。所有计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。采用成组 *t* 检验比较 MHE 组与 HC 组年龄、文化程度差异,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

为比较 MHE 组与 HC 组在静息状态下的脑功能差异,在 REST1.8 软件对 2 组的 ReHo 图进行以体素为基础的组间双样本 *t* 检验,采用 Monte Carlo simulation (AlphaSim 校正:最小体素簇为 13 个体素, $r_{mm}=6, P<0.005$)校正数据结果。利用 REST1.8 软件来报告和显示具有统计学差异的脑区。

2 结果

对 MHE 组与 HC 组 ReHo 图进行两样本 *t* 检验,与 HC 组相比,MHE 组 ReHo 值降低的脑区包括右侧额内侧回、双侧前扣带回/额内侧回、右侧额下回、左侧直回/眶回、右侧丘脑及右侧小脑后叶($P<0.005$, AlphaSim 校正, cluster 水平);MHE 组 ReHo 值升高的脑区包括左侧岛叶、右侧额中回/额下回及右侧梭状回/海马/海马旁回($P<0.005$, AlphaSim 校正, cluster 水平)(图 1, 表 2)。



红色部位为 MHE 组静息状态下 ReHo 值高于 HC 组的脑区,蓝色部位为 MHE 组 ReHo 值低于 HC 组的脑区

图 1 与 HC 组比较,MHE 组在静息状态下脑功能活动情况 ($P < 0.005$, AlphaSim 校正, cluster 水平)

Fig.1 Alterations of ReHo in MHE group compared with that of HC group ($P < 0.005$, AlphaSim corrected, cluster-level)

表 2 MHE 组与 HC 组之间 ReHo 值存在统计学差异的脑区

Tab.2 Differences of ReHo values between MHE and HC group

存在统计学差异的脑区	MNI坐标	体积 (mm ³)	t 值
	x, y, z		
MHE组较 HC 组 ReHo 值降低的脑区			
右侧额内侧回	6,48,30	351	-4.302 3
双侧前扣带回/额内侧回	3,21,36	2 214	-5.234
右侧额下回	24,33,18	351	-4.957 7
左侧直回/眶回	-9,45,-27	702	-4.916 9
右侧丘脑	6,-27,-3	351	-4.381
右侧小脑后叶	21,-93,-39	351	-3.948 6
MHE 组较 HC 组 ReHo 值升高的脑区			
左侧岛叶	-33,-12,21	432	5.574 6
右侧额中回/额下回	30,33,-15	432	3.600 7
右侧梭状回/海马/海马旁回	36,-9,-30	1 026	4.135 4

注: $P < 0.005$, AlphaSim 校正, cluster 水平。MNI: 蒙特利尔神经病学研究所神经空间; V: MHE 组与 HC 组之间 ReHo 值存在统计学差异的脑区的体积; t 值: MHE 组与 HC 组之间 ReHo 值存在统计学差异脑区的峰值点差异强度

3 讨论

ReHo 是 Zang 等^[4]研发的一种自动分析全脑 BOLD-fMRI 信号的方法, ReHo 值升高提示局部神经元自发活动在时点上趋于同步, 这一局部脑区自发活动一致性好, 反之提示局部一致性差。任务相关的 fMRI 引起的脑激活只能揭示参与特定任务过程的部分脑结构, ReHo 值不仅可用于发现局部脑区的活动异常, 也可以反映整体脑网络功能的失代偿或失平衡, 静息状态下脑区之间自发活动的相关分析可以更完整地揭示解剖上和功能上密切联系的神经环路^[8]。本研究将 ReHo 分析方法运用于 MHE 研究, 通过观察特殊功能脑区的变化, 以期进一步为揭示其病理生理改变和推测其发病机制提供理论依据。

前额叶是精神智能相关脑区, 参与认知功能的

执行, 与思维和知觉的所有方面、信息的记忆和回忆、解决问题及情绪等过程有着密切的联系。前额叶内侧回是脑缺省模式网络 (default-mode network, DMN) 的组成部分^[9], 与社会认知及对内外环境信息的整合有关^[10], 眶回、直回参与执行认知功能; 前额中部是额叶最活跃的脑区之一, 参与自省、情绪加工、奖惩及冲动控制等过程, 对执行功能和情感行为具有调节作用^[11]; 额下回后 1/3 为运动语言中枢。本研究发现 MHE 组较 HC 组双侧额叶 ReHo 值出现显著异常, 表明 MHE 组在静息状态下额叶内神经元自发活动的协调一致性出现异常, 提示 MHE 组额叶表现出失平衡或失代偿及功能异常, 与以往研究^[12]结果一致。结合文献^[9-12]及本研究结果, 笔者推测 MHE 对认知功能的影响至少部分是通过损害额叶而实现的。

Herpertz 等^[13]的研究表明, 梭状回与视觉特征的探查和面孔的识别有关, 参与调节在环境中对于情绪刺激的注意力, MHE 组右侧梭状回 ReHo 值增高, 提示 MHE 组对于环境中一些情绪因素的敏感性增加, 这可能是额叶参与躯体对抗 MHE 损害的一种代偿效应。

边缘系统是中枢神经系统的重要组成部分之一, 前扣带回与认知、注意和情感等功能密切相关^[14], 是边缘系统中最重要的大脑; 海马是形成长期记忆的必要部分; 海马旁回与空间记忆密切相关; 脑岛参与内外环境监测、维持内环境稳定、情感和运动控制等功能。MHE 组的双侧前扣带回、眶回、岛叶、海马、海马旁回 ReHo 值出现显著异常, 提示 MHE 组存在边缘系统活动异常、功能紊乱, 从而影响记忆和情感调节等功能的实现。

DMN 指内侧前额叶、前扣带回、楔前叶、后扣带回及两侧顶下小叶等脑区构成的一个网络系统, 目前多认为 DMN 与对周围环境和自我内省状态的监控、情景记忆的提取、持续进行的认知以及情感等

过程有关^[9]。本研究中,MHE 组双侧前额叶皮层、双侧前扣带回 ReHo 值显著降低,提示 MHE 组存在 DMN 自发活动异常、功能紊乱,导致信息的收集评估、社会认知、注意及情感等功能下降,从而影响人脑正常认知活动的维持。

小脑后叶与感觉和情绪信息的初始分辨密切相关,在认知控制和情绪处理过程中起重要作用^[15]。本研究中 MHE 组右侧小脑后叶 ReHo 值降低,提示 MHE 可引起认知控制及情绪处理功能的损害。小脑与大脑皮层之间存在着重要环路并形成复杂网络,与调控认知和情感等情绪的表达密切相关^[16],参与神经行为和执行功能。小脑-额叶环路参与高级认知、情绪及躯体运动等功能的调控^[17],本研究中 MHE 组额叶、丘脑及小脑的 ReHo 值异常,导致小脑-额叶这一环路功能紊乱,从而影响 MHE 患者认知控制和情绪处理等功能的实现。

与既往研究不同的是,Ni 等^[12]和 Chen 等^[18]研究中发现 MHE 组楔叶、楔前叶 ReHo 值显著降低,而本次研究中 MHE 组双侧楔叶、楔前叶的 ReHo 值并未出现显著异常。这些研究结果不一致可能与样本量有关,Ni 等^[12]、Chen 等^[18]的研究中纳入了酒精性肝硬化患者,而本研究中的 MHE 组均为肝炎后肝硬化患者,以往研究发现酒精本身对动物和人的大脑有直接神经毒性作用,长期过量酗酒者均有脑萎缩,酒精能促进行为和认知功能的退化,Ni 等^[12]和 Chen 等^[18]的研究中楔叶和楔前叶的改变可能是肝脏代谢毒物所致,也有可能是酒精对神经系统的直接损害所致,其确切原因有待进一步研究。

总之,本研究采用 ReHo 分析方法对静息状态下 MHE 患者的脑自发活动情况进行分析,发现 MHE 并非仅引起单一脑区的活动异常,而是引起与多个认知调控环路相关的多个脑区的神经元自发活动异常,导致多个认知调控环路功能紊乱,从而影响认知功能的实现。ReHo 分析方法简单有效、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(s1): S45-S53.
- [2] Ahl B, Weissenborn K, van den Hoff J, et al. Regional differences in cerebral blood flow and cerebral ammonia metabolism in patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2004, 40(1): 73-79.
- [3] Zafiris O, Kircheis G, Rood HA, et al. Neural mechanism underlying impaired visual judgement in the dysmetabolic brain: an fMRI study[J]. NeuroImage, 2004, 22(2): 541-552.
- [4] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. NeuroImage, 2004, 22(1): 394-400.
- [5] 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.
- [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, Vienna, 1998[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] 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.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update[J]. J Psychosom Res, 2002, 53(2): 647-654.
- [12] Ni L, Qi RF, Zhang LJ, 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.
- [13] Herpertz SC, Dietrich TM, Wenning B, et al. Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder: a functional MRI study[J]. Biol Psychiatry, 2001, 50(4): 292-298.
- [14] Vogt BA, Berger GR, Derbyshire SW. Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex[J]. Eur J Neurosci, 2003, 18(11): 3134-3144.
- [15] Smith KA, Ploghaus A, Cowen PJ, et al. Cerebellar responses during anticipation of noxious stimuli in subjects recovered from depression. Functional magnetic resonance imaging study[J]. Br J Psychiatry, 2002, 181: 411-415.
- [16] Parvizi J, Anderson SW, Martin CO, et al. Pathological laughter and crying: a link to the cerebellum[J]. Brain, 2001, 124(Pt9): 1708-1719.
- [17] Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate[J]. J Neurosci, 2001, 21(2): 700-712.
- [18] Chen HJ, Zhu XQ, 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.

(责任编辑: 关蕴良)