

静息态功能磁共振成像在轻微型肝性脑病中的研究进展

王建萍 汪涛 戚乐

摘要 轻微型肝性脑病(MHE)是严重肝病的常见并发症之一,临床表现不明显,容易进展成为显性肝性脑病。目前,临床上尚无诊断这一疾病的“金标准”。静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)是一项基于静息态功能网络研究的磁共振成像技术,主要反映自发神经活动,研究方法包括局部功能、功能连接和复杂脑网络。rs-fMRI技术因其检查方便、患者配合度高等优势,在MHE发病机制的研究中已成为热点。本文就静息态功能磁共振成像的发展及其在MHE中的研究进行综述。

关键词 轻微型肝性脑病 静息态功能磁共振 功能连接 局部功能 复杂脑网络

中图分类号 R445.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.11.036

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)为肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)的极早期阶段,常没有明显的临床症状和实验室生化的异常,仅存在不同程度的认知功能的改变,而这些改变容易被混淆、忽视。但MHE容易进展为显性肝性脑病,且与肝硬化患者的死亡密切相关^[1]。因此,早期诊断MHE对于患者的治疗及预后有重要意义。目前,临床诊断MHE主要是依据神经心理量表(psychometric hepatic encephalopathy score, PHES)评分,结合脑电图检查。但PHES容易受种族、生活习性、教育程度等因素的影响,也无法明确MHE的认知、运动等功能障碍的神经病理生理学机制。脑电图缺乏特异性。因此,现阶段临床诊断MHE存在较大的困难^[2]。近年来,随着影像医学的发展,功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)在神经系统疾病的研究也愈加广泛。其中,静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)因其对早期中枢神经功能异常敏感、操作方便以及患者配合度高等优点,在MHE的研究中应用较为广泛。本文就静息态功能磁共振成像的发展及其在MHE中的研究进行综述。

一、fMRI的发展

20世纪90年代,Ogawa等根据脑功能活动区氧

合血红蛋白含量增加导致磁共振信号增强的原理,得到了关于人脑的功能磁共振图像,由此发明了fMRI。这是医学影像学发展史上的一次大革命。1995年,Biswal等首次提出rs-fMRI,认为低频波动的相关性是大脑功能连接的一种表现,由此开拓了rs-fMRI在各大领域应用的先河。2001年,Marcus等提出了脑功能默认网络。同年,Olaf Sporns教授提出“人脑连接组学”的研究策略,并讨论了其潜在影响^[3]。目前,组学已成为神经科学领域的研究热点和前沿方向之一^[4]。随着理论研究的不断深入,大量的方法学被提出及应用,这大大推动了学科的进步。不同的静息态功能成像研究方法各有利弊,结合多种方法,从结构、功能及代谢层面对疾病进行的多模态磁共振成像是功能磁共振成像的研究重点。

二、rs-fMRI的研究方法及其特点

rs-fMRI的研究方法主要包括局部功能研究、功能连接研究和复杂脑网络研究。

局部功能研究,用于某一特定脑区功能活动特点的分析。常用的分析方法包括局部一致性(regional homogeneity, ReHo)、低频能量振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)和分数低频能量振幅(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)。局部一致性是用肯德尔系数一致性测量某一特定体素的时间序列和相邻体素的时间序列之间的相似性。ReHo值减低,表明该脑区神经元活动存在异常,提示神经损伤或功能障碍。低频能量振幅是通过计算低频段(0.01~0.08Hz)下BOLD信号的功率谱的平方根得到的,反映不同脑区局部静息态自发

基金项目:浙江省医药卫生一般研究计划项目(2018KY587);浙江省杭州市卫生科技计划一般(A)类项目(2017A14);浙江省杭州市农业与社会发展科研自主申报项目(20191203B101)

作者单位:310015 杭州师范大学附属医院放射科

通讯作者:戚乐,副教授,副主任医师,电子信箱:qile@hznu.edu.cn

活动的强弱。ALFF 值减低,提示该脑区神经元自发活动减少^[3]。但 ALFF 存在一定缺陷,如易受噪声的影响^[5]。因此,有研究者在 ALFF 基础上提出了 fALFF,即将低频段上的 ALFF 值除以整个频段的 ALFF 值。fALFF 能有效降低噪声影响,提高敏感度和特异性,更好地反映大脑静息态网络^[6]。

功能连接研究,用于分析不同脑区活动的同步性。现用的主要分析方法包括独立成分分析(independent component analysis, ICA)和基于种子感兴趣区的相关性分析(seed-ROI correlation analysis)。独立成分分析是将原图像(包括噪声信号)根据预先估计的成分数量,分割成不同的功能连接图像,以此判断功能连接的空间分布。该方法依赖于成分数量的估计,不同的数量会产生不同的结果。相关性分析是先确定某个感兴趣区为种子点,计算该种子点与其他大脑脑区之间的时间相关系数,并将该系数作为功能连接强度,根据阈值确定与种子点有功能连接关系的脑区,以此来判断不同脑区之间的连接强度。该方法依赖于种子点的选择,且仅考虑脑区间的直接联系^[7]。两种方法各有利弊,互为补充,用独立成分分析方法确定种子点后,再联合相关性分析方法确定不同脑区间的功能连接强度是较为理想的分析方法^[8]。

近年来,随着“人脑连接组学”的提出,疾病在全脑复杂网络的结构及功能改变逐渐成为研究热点,其中功能网络中的小世界网络对于揭示疾病发生的病理生理机制具有重要意义^[9]。小世界网络的主要特性包括平均路径和集群系数。平均路径代表信息整合作用,它确保了脑区之间的信息快速传输。路径越长,两个脑区之间信息传递就越慢。集群系数代表功能分化作用,它确保了功能的独立运行。集聚系数越低,大脑功能连接就越稀疏。小世界属性的异常会引起相应认知功能的改变^[10]。

三、rs-fMRI 在轻微型肝性脑病的应用

1. 局部功能研究:有研究者联合 ALFF 和 fALFF 分析方法,通过比较 MHE 患者和健康人的 ALFF 和 fALFF 值来评估自发性脑活动异常,发现 ALFF 降低区主要位于双侧前额叶、左侧额回;而 fALFF 降低区域则位于双侧前额叶皮质、右侧额回、颞回及左侧小脑后叶,提示肝性脑病的损伤是累及全脑的,但以额叶为著^[11]。Chen 等^[12]计算肝硬化有/无 MHE 的 ALFF 值时,发现 MHE 患者 ALFF 值降低的脑区包括双侧内侧额叶、前扣带皮质、后扣带皮质、楔前叶等脑

区,主要分布于默认模式网络(default-mode network, DMN)、视觉皮质和初级感觉运动皮质,且 ALFF 值与 PHES 相关。ALFF 值有助于在肝硬化患者中鉴别 MHE 患者,可以作为一个有用的临床生物学标志物。王飘等^[13]通过对非酒精性肝硬化患者的局部功能研究发现, MHE 患者右侧额中回、右侧楔前叶、双侧楔叶等多个脑区的 ReHo 值及右侧岛叶、右侧豆状核、右侧楔前叶、双侧楔叶等多个脑区的 ALFF 值存在差异。认为 MHE 患者存在广泛脑区活动性的异常,且存在一定代偿改变,表明功能磁共振成像可以对基于非酒精性肝硬化的 MHE 患者脑功能的改变情况进行早期评估,且对于临床的干预及治疗具有一定意义。Sun 等^[14]研究乙肝肝硬化伴或者不伴 MHE 患者的局部一致性和功能连接改变时发现,Reho 值改变主要位于视觉网络、背侧注意网络、躯体运动网络、额顶叶控制网络和丘脑,这些网络相互之间的连接也降低,且影像的改变和病程、PHES 密切相关。功能网络的破坏,会引起相应的临床症状,如注意力控制、视觉处理、记忆和其他认知功能方面障碍。

2. 功能连接研究:Chen 等^[15]利用独立成分分析探讨突出网络(salience network, SN)的功能改变及其与 DMN 和中央执行网络(central executive networks, CEN)的功能偶合时,发现 MHE 患者在 3 个网络的内部固有功能连接减少,而 SN 与部分 DMN 之间的连接增加。随着疾病的发展,连接改变有进展的趋势,且 DMN 和 SN 之间的固有功能连接与 PHES 得分呈显著相关。由此认为,SN 的异常及其与 DMN、CEN 的功能连接和疾病进展相关,并且可能在 MHE 的神经认知功能障碍中起重要作用。利用独立成分分析方法,也发现了相似的结果, MHE 患者 DMN、SN 的功能连接均降低,且随着认知障碍的进展,在 DMN 中功能连接逐渐减少^[16]。Yang 等^[17]用基于种子点的相关性方法分析 CEN、DMN 和 SN 三者之间的功能连接性,也得到了类似的结果。他们认为在肝性脑病发生之前,关键脑网络中功能连接的减少可能是理解和治疗肝硬化患者执行功能障碍的重要特征,且其强度可以作为肝性脑病严重程度的参考指标。除了网络之间的功能连接外,对 MHE 双侧海马的功能连接改变及其与认知功能下降的关系进行研究,发现 MHE 双侧海马连接网络的平均功能连接强度明显减低^[18]。从肝硬化无 MHE 到 MHE,海马间的功能连接逐渐减少,与 DMN 间的连接性也降低。研究表明, MHE 患者的功能连接存在一定程度的受损,且与疾

病的进展程度密切相关。目前鲜有将独立成分分析与种子相关性分析结合起来用于 MHE 的研究,笔者认为原因可能在于 MHE 累及的是广泛的大脑皮质,而不仅仅是一个独立脑区,这对于感兴趣区的提取较为困难。

3. 复杂脑网络研究:Gou 等^[19]研究发现 MHE 患者脑结构网络的小世界性明显减少,特征路径长度增加。左侧前额叶、顶叶、颞叶和双侧枕叶区域间连通性增强。这些拓扑特征的改变可能是 MHE 患者认知功能异常的基础,并与相关的神经生理机制有关。此外,研究结果还提示,异常的脑结构网络可以作为监测 MHE 和预测其预后的一个标志。有研究者研究健康人和 MHE 患者的灰质结构时发现,MHE 患者表现出异常的小世界特征,聚类系数、特征路径长度以及小世界参数均降低,节点数量少于健康组,且主要分布于双侧额叶、右顶叶以及左岛叶皮质。这可能导致各种神经功能缺损,如执行力和注意力障碍,运动和视觉障碍。另有研究发现曾患肝性脑病患者的聚类效率和局部效率显著降低^[20]。双侧额上回和右侧中央回的节点效率降低,而双侧前扣带回和右顶叶的节点效率增加,且聚类系数和局部效率值与 PHES 结果显著相关,这提示功能性脑网络的异常拓扑结构,可能导致患过肝性脑病的人存在更高的认知障碍风险,也就意味着即使经过临床治疗,患过肝性脑病的人的脑功能网络紊乱依旧存在。这就显得 MHE 的早期诊断及早期干预尤为重要,同时也要求临床医生制定有效的治疗方案来更好地预防肝性脑病的发生,而与认知障碍相关的脑网络拓扑参数很可能成为发展新型治疗方案有效性评估的指标。

四、展 望

rs-fMRI 的发展经过短短数十年,虽然在脑功能成像方面取得了很大的进展,但用于轻微型肝性脑病的研究相较于其他神经系统疾病晚且少,而现有的相关研究多数存在以下问题:①研究样本量较小,实验结果说服力不足;②研究方法较为单一,多模态磁共振研究应用较少,每个方法都存在局限性,对结果存在一定影响;③实验过程中存在其他影响因素,如呼吸、心率等;④当前研究尚处于理论研究层面,尚未应用于临床实践。因此后期研究应该扩大样本量,细化实验分组,联合不同研究方法全面对轻微型肝性脑病进行探究,同时联合多学科来对轻微型肝性脑病的预防及预后进行数据分析,真正将理论与实践联合起来,为轻微型肝性脑病的诊断及治疗提供更有利的证据。

参考文献

- Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, *et al.* Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: a propensity score - matching analysis [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 34(10): 1809 - 1816
- Morgan MY, Amodio P, Cook NA, *et al.* Qualifying and quantifying minimal hepatic encephalopathy [J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(6): 1217 - 1229
- Yang J, Gohel S, Vachha B. Current methods and new directions in resting state fMRI[J]. *Clin Imaging*, 2020, 65: 47 - 53
- Sun L, Li H, Lin X. Linking of metabolomic biomarkers with cardiometabolic health in Chinese population [J]. *J Diabetes*, 2019, 11(4): 280 - 291
- Hikaru T, Yasuyuki T, Rui N, *et al.* Regional homogeneity, resting - state functional connectivity and amplitude of low frequency fluctuation associated with creativity measured by divergent thinking in a sex - specific manner[J]. *NeuroImage*, 2017, 152: 258 - 269
- Yang L, Yan Y, Li Y, *et al.* Frequency - dependent changes in fractional amplitude of low - frequency oscillations in Alzheimer's disease: a resting - state fMRI study [J]. *Brain Imaging Behav*, 2019 Sep 2. doi: 10.1177/s11682 - 019 - 00169 - 6
- Catalino MP, Yao S, Green DL, *et al.* Mapping cognitive and emotional networks in neurosurgical patients using resting - state functional magnetic resonance imaging [J]. *Neurosurg Focus*, 2020, 48(2): E9
- Li C, Deng Y, He Y, *et al.* The development of brain functional connectivity networks revealed by resting - state functional magnetic resonance imaging [J]. *Neur Regenerat Res*, 2019, 14(8): 1419 - 1429
- Liao X, Vasilakos AV, He Y. Small - world human brain networks: perspectives and challenges [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 77: 286 - 300
- Wang J, Chen Y, Liang H, *et al.* The role of disturbed small - world networks in patients with white matter lesions and cognitive impairment revealed by resting state function magnetic resonance images (rs - fMRI) [J]. *Med Sci Monit*, 2019, 25: 341 - 356
- Zhong W, Zhou Z, Zhao J, *et al.* Abnormal spontaneous brain activity in minimal hepatic encephalopathy: resting - state fMRI study [J]. *Diagnost Intervent Radiol*, 2016, 22(2): 196 - 200
- Chen H, Zhang L, Jiang L, *et al.* Identifying minimal hepatic encephalopathy in cirrhotic patients by measuring spontaneous brain activity [J]. *Metab Brain Dis*, 2016, 31(4): 761 - 769
- 王飘, 相丽, 郑德生, 等. 基于 ALFF 及 ReHo 法的非酒精性肝硬化的 MHE 患者静息态功能磁共振研究 [J]. *临床放射学杂志*, 2019, 4: 598 - 602
- Sun Q, Fan W, Ye J, *et al.* Abnormal regional homogeneity and functional connectivity of baseline brain activity in hepatitis B virus - related cirrhosis with and without minimal hepatic encephalopathy [J]. *Front Human Neurosci*, 2018, 12: 245 - 257
- Chen H, Chen Q, Liu J, *et al.* Aberrant salience network and its functional coupling with default and executive networks in minimal hepatic encephalopathy: a resting - state fMRI study [J]. *Scie Rep*, 2016, 6(1): 27092

(转第 20 页)

肿瘤微环境之间的相互作用机制,以推进 nHAP 在转移性肿瘤预防及治疗领域中的作用。

参考文献

- 1 Fidler MM, Bray F, Soerjomataram I. The global cancer burden and human development: a review[J]. Scand J Public Health, 2018, 46(2): 27-36
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. Ca A Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-11
- 3 Lelli M, Roveri N, Marzano C, et al. Hydroxyapatite nanocrystals as a smart, pH sensitive, delivery system for kiteplatin [J]. Dalton Trans, 2016, 45(33): 13187-13195
- 4 Morgan MP, Cooke MM, Christopherson PA, et al. Calcium hydroxyapatite promotes mitogenesis and matrix metalloproteinase expression in human breast cancer cell lines [J]. Mol Carcinogen, 2015, 32(3): 111-117
- 5 Fang CH, Lin YW, Lin FH, et al. Biomimetic synthesis of nanocrystalline hydroxyapatite composites; therapeutic potential and effects on bone regeneration[J]. Int J Mol Ences, 2019, 20(23): 6002-6008
- 6 Zhang K, Zhou Y, Xiao C, et al. Application of hydroxyapatite nanoparticles in tumor-associated bone segmental defect[J]. Sci Adv, 2019, 5(8): 694-697
- 7 Benedetti M, Anonucci D, Castro FD, et al. Metalated nucleotide chemisorption on hydroxyapatite[J]. J Inorganic Biochem, 2015, 12(153): 279-283
- 8 Wang ZJ, Sun KQ, He YF, et al. Preparation of hydroxyapatite-based porous materials for absorption of lead ions [J]. Water Sci Technol, 2019, 80(7): 1266-1275
- 9 Han Y, Li S, Cao X, et al. Different inhibitory effect and mechanism of Hydroxyapatite nanoparticles on normal cells and cancer cells in vitro and in vivo[J]. Sci Rep, 2014, 4(2): 7134-7136
- 10 Benedetti M, Antonucci D, Castro FD, et al. Metalated nucleotide chemisorption on hydroxyapatite[J]. J Inorgan Biochem, 2015, 153(2): 279-283
- 11 Oberbek P, Bolek T, Chlanda A, et al. Characterization and influence of hydroxyapatite nanopowders on living cells [J]. Beilstein J Nanotechnol, 2018, 9(26): 3079-3094
- 12 Barbanente A, Nadar RA, Esposti LD, et al. Platinum-loaded, selenium-doped hydroxyapatite nanoparticles selectively reduce proliferation of prostate and breast cancer cells co-cultured in the presence of stem cells[J]. J Mater Chem B, 2020, 8(4): 783-787
- 13 Yin MZ, Han YC, Bauer IW, et al. Effect of hydroxyapatite nanoparticles on the ultrastructure and function of hepatocellular carcinoma cells in vitro[J]. Biomed Mater, 2016, 1(1): 38-41
- 14 Dührsen L, Hartfuß S, Hirsch D, et al. Preclinical analysis of human mesenchymal stem cells: tumor tropism and therapeutic efficiency of local HSV-TK suicide gene therapy in glioblastoma[J]. Oncotarget, 2019, 10(58): 6049-6061
- 15 Cheang TY, Lei YY, Zhang ZQ, et al. Graphene oxide-hydroxyapatite nanocomposites effectively deliver HSV-TK suicide gene to inhibit human breast cancer growth[J]. Journal of Biomaterials Applications, 2018, 33(2): 216-226
- 16 Sun Y, Chen Y, Ma X, et al. Mitochondria-Targeted Hydroxyapatite Nanoparticles for Selective Growth Inhibition of Lung Cancer in Vitro and in Vivo[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(39): 1364-1367
- 17 Nasser A, Ali A, Kamel S, et al. A novel method to improve the anticancer activity of natural-based hydroxyapatite against the liver cancer cell line HepG2 using mesoporous magnesia as a micro-carrier [J]. Molecules, 2017, 22(12): 1947-1952
- 18 Kolb AD, Bussard KM. The bone extracellular matrix as an ideal milieu for cancer cell metastases[J]. Cancers, 2019, 11(7): 1020-1024
- 19 He F, Chiou AE, Loh HC, et al. Multiscale characterization of the mineral phase at skeletal sites of breast cancer metastasis[J]. Proceed Nat Acad Ences, 2017, 114(40): 10542-10547
- 20 Choi S, Friedrichs J, Song YH, et al. Intrafibrillar, bone-mimetic collagen mineralization regulates breast cancer cell adhesion and migration[J]. Biomaterials, 2018, 4(198): 95-106
- 21 Guzman A, Ziperstein MJ, Kaufman LJ. The effect of fibrillar matrix architecture on tumor cell invasion of physically challenging environments[J]. Biomaterials, 2014, 35(25): 6954-6963
- 22 Ahn JH, Lim J, Jusoh NH, et al. 3D microfluidic bone tumor microenvironment comprised of hydroxyapatite/fibrin composite [J]. Front Bioengineer Biotechnol, 2019, 7(3): 168-171
- 23 Pathi SP, Lin DW, Dorvee JR, et al. Hydroxyapatite nanoparticle-containing scaffolds for the study of breast cancer bone metastasis[J]. Biomaterials, 2011, 32(22): 5112-5122
- 24 Pathi SP, Kowalczewski C, Tadipatri R, et al. A novel 3-D mineralized tumor model to study breast cancer bone metastasis[J]. PLoS One, 2010, 5(1): 1371-1376
- 25 He F, Springer NL, Whitman MA, et al. Hydroxyapatite mineral enhances malignant potential in a tissue-engineered model of ductal carcinoma in situ (DCIS) [J]. Biomaterials, 2019, 224(12): 119-124

(收稿日期: 2020-05-13)

(修回日期: 2020-05-22)

(接第 163 页)

- 16 Raquel García-García, Alvaro Javier Cruz-Gómez, Mangas-Losada A, et al. Reduced resting state connectivity and gray matter volume correlate with cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186463
- 17 Yang ZT, Chen HJ, Chen QF, et al. Disrupted brain intrinsic networks and executive dysfunction in cirrhotic patients without overt hepatic encephalopathy[J]. Front Neurol, 2018, 9: 14-24
- 18 Lin W, Chen X, Gao Y, et al. Hippocampal atrophy and functional connectivity disruption in cirrhotic patients with minimal hepatic en-

cephalopathy[J]. Metab Brain Dis, 2019, 34(6): 1519-1529

- 19 Gou L, Zhang W, Guo D, et al. Aberrant brain structural network and altered topological organization in minimal hepatic encephalopathy [J]. Diagnost Interv Radiol, 2020, 26(3): 255-261
- 20 Chen H, Chen Q, Yang Z, et al. Aberrant topological organization of the functional brain network associated with prior overt hepatic encephalopathy in cirrhotic patients[J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(3): 771-780

(收稿日期: 2020-05-30)

(修回日期: 2020-06-08)