

Default-mode network in patients with minimal hepatic encephalopathy

QI Rong-feng, ZHANG Long-jiang, ZHANG Zhi-qiang, ZHONG Yuan,
ZHANG Zong-jun*, LU Guang-ming

(Department of Medical Imaging, Clinical College of Medical School of Nanjing University,
Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, Nanjing 210002, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the alteration of the default-mode network (DMN) in the patients with minimal hepatic encephalopathy (MHE) using resting functional MRI, and to explore its underlying clinical significance. **Methods** Fourteen MHE patients and 14 age-matched normal controls underwent standard resting state functional MRI scan. The components representing DMN were picked out after separation of independent component analysis. One and two sample *t*-tests were used to observe the changes of DMN in the patients in contrast to the controls. **Results** Typically spatial distributions of the DMN were found in both MHE patients and controls. Comparison results revealed that there was significantly reduced functional connectivity in the left posterior cingulate cortex, bilateral anterior cingulate cortex, bilateral medial prefrontal cortex, left parahippocampal cortex in MHE patients, while functional connectivity increased in the right precuneus. **Conclusion** Resting state functional MRI can be used to observe DMN changes in MHE patients. In MHE patients, there is reduced DMN activation in the widespread regions, while the activation of right precuneus increases.

[Key words] Hepatic encephalopathy; Magnetic resonance imaging; Default-mode network

轻微型肝性脑病患者静息状态下脑缺省模式网络

戚荣丰, 张龙江, 张志强, 钟元, 张宗军*, 卢光明

(南京大学医学院临床学院 南京军区南京总医院影像科, 江苏 南京 210002)

[摘要] **目的** 利用静息功能磁共振成像(fMRI)观察轻微型肝性脑病(MHE)患者脑缺省模式网络的变化。**方法** 对14例MHE患者和14名正常对照者行静息状态下的功能磁共振扫描,利用独立成分分析方法,分离得到各自的脑缺省模式网络脑区,各组进行单样本*t*检验组内分析和两样本*t*检验组间分析,观察MHE患者静息状态下脑缺省模式网络的变化。**结果** MHE患者和正常对照组均显示出典型的静息态脑缺省模式网络空间分布模式。但与正常对照组相比,MHE患者大部分脑缺省模式网络脑区功能连接降低,包括:左侧后扣带回、双侧前扣带回、双侧额中回、左侧海马旁回;而右侧楔前叶的功能连接较正常对照组升高。**结论** 静息状态下,MHE患者大部分脑缺省模式网络脑区功能连接度下降,而楔前叶增加,反映了MHE患者的大脑内源性功能组织发生损伤。静息fMRI可用于观察MHE患者脑缺省模式网络的变化。

[关键词] 肝性脑病;磁共振成像;缺省模式网络

[中图分类号] R445.2; R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2010)01-0047-04

轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)属肝性脑病的一个亚型,指肝硬化患者临床上无精神或意识障碍等肝性脑病的症状,但经定量神经心理测验或电生理检查可发现异常^[1-2]。MHE的发病率高达30%~84%,另有学

者^[3-4]报道MHE患者的驾驶能力及日常生活能力下降,故MHE的早期诊断和干预越来越受到重视。正电子发射体层摄影(position emission tomography, PET)^[5]及任务刺激下的脑功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究^[6-7]发现MHE患者存在与注意等认知有关的脑区功能障碍,客观且直观地反映了MHE患者大脑功能的损害。大脑在静息状态下的缺省模式网络(default-mode network, DMN)的改变在一定程度上能够反映大脑相应认知功能的改变,是近来研究的热点^[8]。本研究利用独立成分分析(independent component analysis, ICA)的静息fMRI方法,分离出14例MHE患者和14名正常对照者的DMN并进行比较,观察MHE患者在静息状态下脑DMN的

[基金项目] 国家自然科学基金(30700194)、江苏省自然科学基金(BK2007572)。

[作者简介] 戚荣丰(1984—),男,江苏兴化人,在读硕士,医师。研究方向:医学影像诊断。E-mail: qirongfeng@163.com

[通讯作者] 张宗军,南京大学医学院临床学院 南京军区南京总医院影像科,210002。E-mail: zongjun@yeah.net

[收稿日期] 2009-06-25 **[修回日期]** 2009-08-24

改变。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008 年 8 月—2009 年 3 月本院收治 14 例肝硬化患者(患者组),男 11 例,女 3 例,年龄 40~74 岁,平均 57 岁;其中乙型肝炎后肝硬化 12 例,酒精性肝硬化 2 例;Child-Pugh 分级:A 级 12 例,B 级 2 例;均经临床及影像学检查确诊。所有患者检查期间均无肝性脑病症状,既往无肝性脑病病史。以同期 14 名年龄匹配的健康志愿者作为正常对照组,年龄 40~63 岁,平均 52 岁,经神经心理测试后接受 MR 检查。所有受试者均以书面或口头形式被告知内容,研究内容经本院医学伦理委员会批准通过。

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》,采用以下神经心理学测试:数字连接试验-A(NCT-A)和数字-符号试验(digit symbol test, DST),以上任一试验超过或低于相应年龄正常对照组均值的 1 个标准差或以上为异常,判断为 MHE。

1.2 实验室检查 所有患者均接受血液生化检查,主要有胆红素代谢、蛋白质代谢、凝血酶原时间检测;并于 MR 检查 1 周内接受血氨检测。正常对照组未接受相关实验室检查。

1.3 数据获取 对所有受试者均采用 GE Signa 1.5T 超导 MR 扫描仪进行结构像与功能像数据采集。数据采集时,用海绵垫固定受试者头部,并嘱其放松,合目保持清醒状态。采用 T1 FLAIR 序列采集结构像,TR 2200 ms,TE 24 ms,层厚 4 mm,间距 0.5 mm,平行前后联合水平行全脑扫描,共 23 层。采用 GRE-EPI(基于梯度回波的平面回波)序列采集静息态功能像,TR 2000 ms,TE 40 ms,FA 80°,每次采集 250 个时间点,采集方位与结构像相同。

1.4 数据处理 首先使用 SPM2 (statistical parametric mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) 对 fMRI 数据进行预处理。对每个受试对象的 fMRI 数据行时间校正、头动校正,采用 3 mm 再采样进行归一化,然后进行 8 mm 高斯核平滑。使用 GIFT 软件 (<http://icatb.sourceforge.net/>) 对 MHE 患者和正常对照者数据分别进行个体 ICA 分析,分离 50 个成分,对各个独立成分结果归一化为 Z 值,得到 50 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 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^[9]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 值的均值之差,定义为拟合度值(goodness-of-fit scores),选择拟合度值

最大的成分作为最匹配(best-fit)的成分,即可认为该成分是 DMN。分析患者组和正常对照组拟合度值的差异,并行两样本 *t* 检验,依照两组数据画出散点图。之后采用 SPM2 对患者组和正常对照组分别行单样本 *t* 检验,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,再采用两样本 *t* 检验,联合强度($P < 0.05$,未校正)与广度(最小聚类 > 5 个体素)阈值,定量比较两组 DMN 功能连接度改变的情况。

2 结果

患者组的拟合度值为 1.35 ± 0.25 ,正常对照组为 1.56 ± 2.10 ,二者差异有统计学意义($t = -2.25, P < 0.05$,图 1),提示 MHE 患者组的 DMN 整体功能连接低于正常对照组。

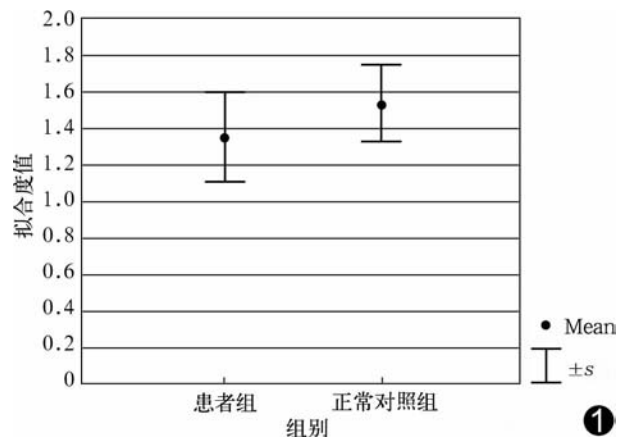


图 1 MHE 患者组和正常对照组的拟合度值散点图

正常对照组的 DMN 叠加于标准 MNI 模版(图 2),显示正常人在静息状态时双侧后扣带回以及邻近的楔前叶、角回、前扣带回、内侧前额叶、内侧颞叶呈现明显功能连接。MHE 患者的 DMN 与正常对照组分布类似(图 3)。MHE 患者组与正常对照组两样本 *t* 检验结果显示 MHE 患者组在以下脑

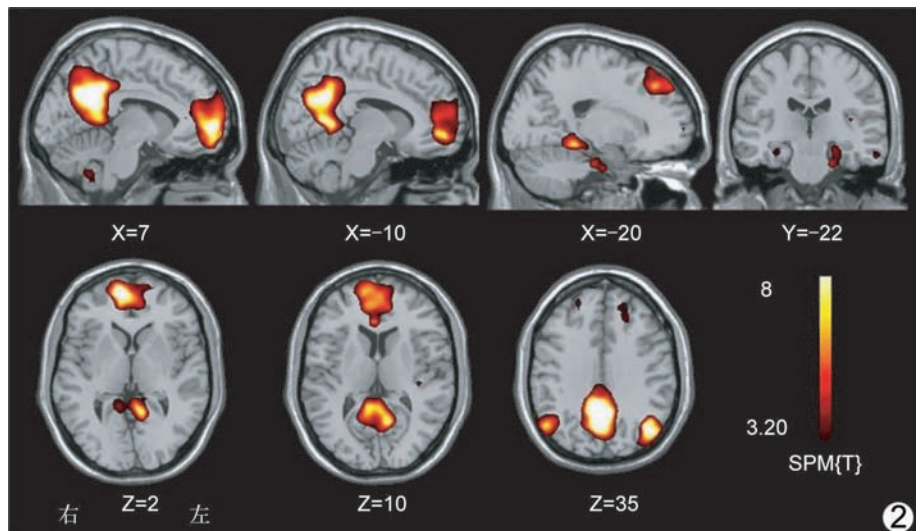


图 2 正常人分析后 DMN 脑区分布图 主要分布于两侧楔前叶/后扣带回、前扣带回、内侧前额叶、角回、颞极

区功能连接减弱十分明显(图4):左侧后扣带回、双侧前扣带回、双侧额中回、左侧海马旁回,相反,右侧楔前叶的功能连接高于正常对照组($t = 1.71, P < 0.05$,表1)。

表1 患者组与正常对照组相比 DMN 连接度改变的脑区

脑区	MNI 坐标	布罗德曼分区	体素	T 值
	X, Y, Z			
左侧后扣带回	-9, -57, 9	30(L)	45	-2.48
左侧前扣带回	-3, 42, 15	32(L)	8	-2.21
右侧前扣带回	6, 42, 15	32(R)	27	-2.42
左侧额中回	-3, 47, 15	10(L)	67	-1.99
右侧额中回	6, 45, 15	10(R)	142	-2.64
左侧海马旁回	-18, -42, -6	29(L)	39	-2.29
右侧楔前叶	6, -72, 36	7(R)	180	2.47

注:L:左;R:右;T 值的正负代表连接度的增强和降低

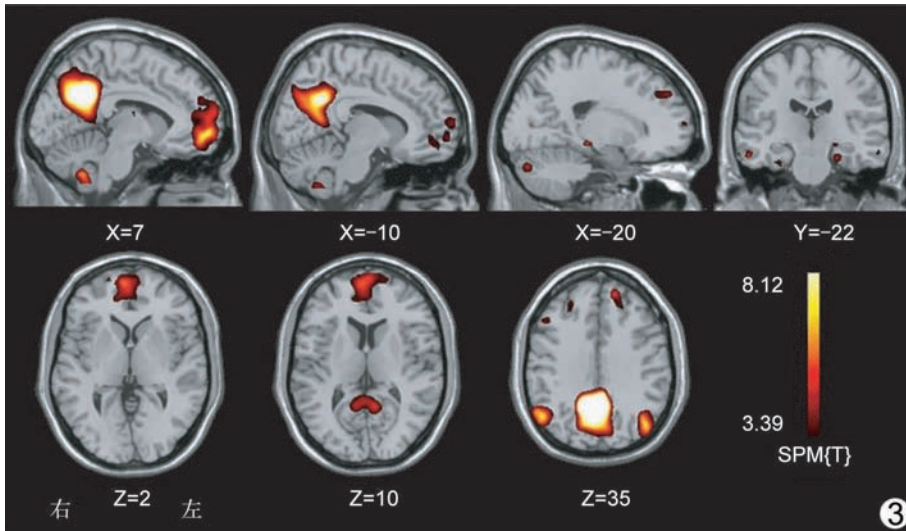


图3 MHE 患者组分析后 DMN 脑区分布图 与正常对照组分布类似

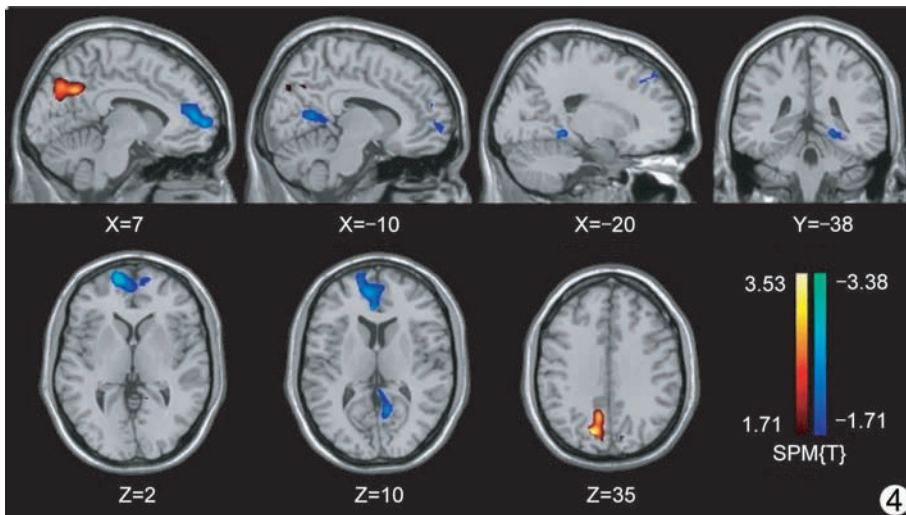


图4 MHE 患者组与正常对照组两样本 t 检验结果 红色区域代表 MHE 患者组 DMN 连接强度高于正常对照组,蓝色区域代表低于正常对照组。两样本 t 检验取阈值 $P < 0.05$,发现患者组在以下脑区连接度减弱十分明显:左侧后扣带回、双侧前扣带回、双侧前额叶、左侧海马旁回,相反,右侧楔前叶的连接度相比正常对照组升高

3 讨论

Raichle 等于 2001 年应用 PET 研究大脑血流和血氧情况,发现前扣带回、楔前叶、内侧前额叶、后扣带回及两侧顶下小叶等脑区构成一个网络系统,该系统在静息时活动明显,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衰减,被定义为“脑缺省模式网络”。这一现象被大量静态下 fMRI 的研究^[10]所证实。尽管目前对脑功能 DMN 的意义知之甚少,但多认为与情景记忆的提取、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。目前多数作者倾向于认为 DMN 与运动系统和视觉系统一样具有独立性,由一些紧密联系的脑区构成。

以往肝硬化患者 DMN 的 fMRI 研究多利用任务状态下的负激活 (deactivation),即对照状态减去任务状态,研究结果常受任务内容及难易程度的影响,缺乏客观统一的指标。而静态 fMRI 通过采集静息状态下血氧依赖 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 的 MR 信号变化,主要用于检测这些区域的同步低频震荡信号 (0.01 ~ 0.08 Hz),能更好地间接反映神经元的自发活动。本文尝试使用基于 ICA 方法的 fMRI 技术来分析 MHE 患者静息状态下的 DMN,发现 MHE 患者的 DMN 大部分区域功能连接度出现下降,包括左侧后扣带回、双侧前扣带回、双侧前额叶、左侧海马旁回等经典缺省模式区域;此外,右侧楔前叶的激活相比正常对照组升高。功能连接度降低一般反映了脑区功能的损害,MHE 患者 DMN 出现连接度降低的原因可能是 MHE 患者血氨长期升高,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,导致 DMN 损害。本组患者血氨值为 $(46 \pm 22) \mu\text{mol/L}$ (正常值: $8 \sim 54 \mu\text{mol/L}$)。

MHE 患者左侧海马旁回和左侧后扣带回区激活下降,故记忆力下降,并有行为及性格异常。海马的主要功能是参与情节记忆,有研究发现颞极切除患者的情节记忆能力终生受损^[11]。后扣带回 (posterior cingulate cortex, PCC) 是人脑静息状态下活动最强烈的脑区之一,是静息状态下神经网络连接的重要节点,起着主导作用,有文献报道其主要功能也与情节记忆有关。本研究组以往以汉字 Stroop 任务作为刺激任务^[7],利用组块式设计的 fMRI 研究了肝硬化患者 DMN 的激活情况,发现肝硬化患者执

MHE 患者左侧海马旁回和左侧后扣带回区激活下降,故记忆力下降,并有行为及性格异常。海马的主要功能是参与情节记忆,有研究发现颞极切除患者的情节记忆能力终生受损^[11]。后扣带回 (posterior cingulate cortex, PCC) 是人脑静息状态下活动最强烈的脑区之一,是静息状态下神经网络连接的重要节点,起着主导作用,有文献报道其主要功能也与情节记忆有关。本研究组以往以汉字 Stroop 任务作为刺激任务^[7],利用组块式设计的 fMRI 研究了肝硬化患者 DMN 的激活情况,发现肝硬化患者执

行认字任务时静息态默认功能网络出现异常改变, PCC 未见明显激活。另外, 有学者^[12]利用 ICA 方法对阿尔茨海默病患者的 DMN 研究, 发现 PCC 与海马/内嗅皮层功能连接度下降。因此, 静息态脑网络的异常改变不是一个特异的诊断标记, 更可能是一个普遍的现象, 即某些脑区是较易受累的部位。前扣带回、前额叶参与人类注意系统, 被认为与大脑的情感等潜意识的基础功能有关。其连接度的降低与 MHE 患者注意能力下降有关, 与以往对肝硬化的神经认知实验^[13]结果较一致。楔前叶与枕叶及顶叶有广泛的纤维联系, 参与视觉信息的处理及动作的计划^[14]。本研究发现, 与正常对照相比, MHE 患者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。以往研究中肝硬化患者执行简单认字任务时未发现楔前叶异常激活^[7], 与本研究结果不同, 推测除可能与病例选择有关外, 还可能与实验方法不同有关。既往 DMN 研究利用对照状态减去任务状态, 且 DMN 的激活结果随着任务难易的不同而明显不同^[7]。本研究直接采集静息态下的低频振荡信号, 发现右侧楔前叶激活增加, 可能起到调节代偿静息网络功能受损的作用。关于楔前叶的改变还有待进一步研究证实。

总之, 本研究结果表明, MHE 患者 DMN 的空间分布模式与正常人相似, 但大部分经典缺省模式脑区出现连接度减低, 提示患者大脑内源性功能组织发生损伤。此外, MHE 患者楔前叶的激活升高, 推测与静息脑功能网络受损的调节代偿有关, 但还需进一步研究其可靠性及其生理意义。

[参考文献]

- [1] Mattarozzi K, Stracciari A, Vignatelli L, et al. Minimal hepatic encephalopathy: longitudinal effects of liver transplantation. *Arch Neurol*, 2004, 61(2): 242-247.
- [2] Ortiz M, Jacas C, Córdoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *J Hepatol*, 2005, 42 (Suppl 1): S45-53.
- [3] Wein C, Koch H, Popp B, et al. Minimal hepatic encephalopathy impairs fitness to drive. *Hepatology*, 2004, 39(3): 739-745.
- [4] Bajaj JS. Minimal hepatic encephalopathy matters in daily life. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(23): 3609-3615.
- [5] Ahl B, Weissenborn K, van den Hoff J, et al. Regional differences in cerebral blood flow and cerebral ammonia metabolism in patients with cirrhosis. *Hepatology*, 2004, 40(1): 73-79.
- [6] Zafiris O, Kircheis G, Rood HA, et al. Neural mechanism underlying impaired visual judgment in the dysmetabolic brain: an fMRI study. *Neuroimage*, 2004, 22(2): 541-552.
- [7] Zhang LJ, Yang G, Yin J, et al. Neural mechanism of cognitive control impairment in patients with hepatic cirrhosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Acta Radiol*, 2007, 48(5): 577-587.
- [8] Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage*, 2007, 37(4): 1083-1090.
- [9] 张志强, 卢光明, 钟元, 等. 内侧颞叶癫痫患者脑缺省模式网络改变的功能 MRI 研究. *医学研究生学报*, 2009, 22(1): 36-39.
- [10] Fransson P. How default is the default mode of brain function? Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations. *Neuropsychologia*, 2006, 44(14): 2836-2845.
- [11] Moscovitch M, Rosenbaum RS, Gilboa A, et al. Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *J Anat*, 2005, 207(1): 35-66.
- [12] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(13): 4637-4642.
- [13] Amodio P, Schiff S, Del Piccolo F. Attention dysfunction in cirrhotic patients: an inquiry on the role of executive control, attention orienting and focusing. *Metab Brain Dis*, 2005, 20(2): 115-127.
- [14] Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1124: 1-38.