

◆ 中枢神经影像学

Brain function changes of resting-state functional MRI in cirrhotic patients with hyperbilirubinemia

LIU Can, WANG Haibao*, WANG Mingquan, ZHANG Guobing, XU Liyan, WU Jinmin

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

[Abstract] **Objective** To explore the brain function changes in cirrhotic patients with normal blood ammonia and high indirect bilirubin with regional homogeneity (ReHo) of resting-state functional MRI (rs-fMRI). **Methods** Fifty-three cirrhotic patients with normal blood ammonia and high indirect bilirubin (cirrhosis group) and 60 healthy volunteers (control group) performed rs-fMRI scans. ReHo values in different brain areas of the two groups were acquired and compared. The correlation between the ReHo values of different brain regions in both groups and the indirect bilirubin concentrations was analyzed. **Results** Compared with control group, cirrhosis group showed that ReHo values increased in left dorsal-lateral frontal gyrus, left orbital superior frontal gyrus, left top edge of angular gyrus, left precentral gyrus, right caudate, right putamen, right insula, right olfactory cortex (all $P < 0.001$), and decreased in left superior occipital gyrus, left middle occipital gyrus, left cuneus, left orbital inferior frontal gyrus, right paracentral lobule, right precuneus, right middle occipital gyrus, bilateral lingual gyrus and bilateral cerebellum (all $P < 0.001$). ReHo values in right insula and right putamen in cirrhotic patients positively correlated with indirect bilirubin ($r = 0.32$, $P = 0.021$). **Conclusion** The resting state brain function increases and decreases in some brain regions of cirrhotic patients with normal blood ammonia and high indirect bilirubin. Indirect bilirubin level correlates with function of some brain regions, which has certain effect on brain function of adult.

[Key words] Cirrhosis; Magnetic resonance imaging; Brain function; Regional homogeneity; Hyperbilirubinemia

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201609006

高胆红素血症肝硬化患者静息态功能 MRI 脑功能变化

刘 灿,王海宝*,汪名权,张国兵,徐丽艳,吴津民

(安徽医科大学第一附属医院放射科,安徽 合肥 230022)

[摘要] **目的** 采用静息态功能 MRI 局部一致性(ReHo)的方法,探讨血氨正常高间接胆红素肝硬化患者脑功能的改变。**方法** 分别对 53 例血氨正常高间接胆红素肝硬化患者(肝硬化组)及 60 名健康志愿者(正常对照组)行静息态 fMRI,采用 ReHo 方法分析,比较并获得 2 组 ReHo 值的差异性脑区。将 2 组差异性脑区的 ReHo 值与间接胆红素浓度进行相关分析。**结果** 与正常对照组相比较,肝硬化组 ReHo 值增高的脑区包括左背外侧额上回、左眶部额上回、左顶下缘角回、左中央前回、右尾状核、右豆状壳核、右岛叶、右嗅皮质(P 均 < 0.001),ReHo 值降低的脑区包括左枕上回、左枕中回、左楔叶、左岛盖部额下回、右中央旁小叶、右楔前叶、右枕中回、双侧舌回及双侧小脑(P 均 < 0.001)。肝硬化患者右岛叶和右豆状壳核的平均 ReHo 值与间接胆红素浓度呈正相关($r = 0.32$, $P = 0.021$)。**结论** 血氨正常高间接胆红素肝硬化患者静息态脑功能存在增强和减弱,间接胆红素浓度与部分脑区功能相关,高间接胆红素对成人脑功能也有一定的影响。

[基金项目] 国家自然科学基金(81171326、81571308)。

[第一作者] 刘灿(1990—),女,安徽宿州人,在读硕士。研究方向:脑功能成像。E-mail: 1065804898@qq.com

[通信作者] 王海宝,安徽医科大学第一附属医院放射科,230022。E-mail: wanghaibao916@163.com

[收稿日期] 2016-09-02 **[修回日期]** 2017-03-29

[关键词] 肝硬化;磁共振成像;脑功能;局部一致性;高胆红素血症

[中图分类号] R575.2; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2017)05-0679-04

肝硬化是由一种或多种病因长期反复作用引起的弥漫性肝损害,是常见的慢性肝病。血氨和胆红素是反映肝细胞损害的较敏感指标,肝硬化患者常伴血氨和胆红素升高,特别是间接胆红素升高。研究^[1]显示血氨与肝性脑病密切相关。但部分血氨正常的肝硬化患者,仍可出现肝性脑病。高胆红素血症可引起胆红素脑病,甚至致死性核黄疸^[2]。既往研究^[3-4]表明,高胆红素尤其间接胆红素升高影响婴幼儿脑发育,而胆红素升高对成人脑功能影响的相关功能 MR 方面的研究较少。本研究采用静息态 MRI (functional MRI, fMRI) 的方法,对成人脑功能进行检测并行局部一致性(regional homogeneity, ReHo)分析,探讨血氨正常合并高间接胆红素的肝硬化患者脑功能变化。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 1 月—2016 年 3 月于我院介入科及感染科就诊、经临床及影像学检查确诊为肝硬化的患者 53 例(肝硬化组),其中男 43 例,女 10 例,年龄 24~68 岁,平均(51.7±11.3)岁;同期入选 60 名性别、年龄相匹配的正常志愿者作为正常对照组,其中男 46 名,女 14 名,年龄 28~71 岁,平均(52.1±12.0)岁。所有纳入的肝硬化患者血氨浓度正常(正常值<33 μmol/L),平均(15.72±7.86)μmol/L;总胆红素浓度 19.00~97.13 μmol/L(正常值<19.00 μmol/L),平均(46.86±15.51)μmol/L;间接胆红素浓度 13.04~50.77 μmol/L(正常值<12.30 μmol/L),平均(26.81±9.48)μmol/L。所有受试者均为右利手,视力正常,无明显显性肝性脑病,既往无颅脑外伤及其他精神和神经疾病,无不良生活习惯(如酗酒)、成瘾及药物滥用史,无 MR 扫描禁忌证,常规 MR T2W 扫描脑实质未见明显梗死灶和其他器质性病变,部分患者脑实质可见少许缺血灶(病灶数目≤3 个)。所有肝硬化患者近 2 周末进行降低血氨和胆红素治疗,于 MR 扫描前 3 天内均接受肝功能实验室检查,包括静脉血氨和胆红素检测。本研究通过本院伦理委员会审核,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa HDxt 3.0T MR 扫描仪,8 通道头部线圈。扫描前嘱受试者在数据采集过程中保持头部静止、闭目平静休息,尽量避免意向性思维活动。采用常规轴位 MR T2W 扫描获取脑结构像,以排除脑器质性病变;轴位扫描,层面平行于前后

联合,TR 4 480 ms,TE 118.4 ms,FOV 22 cm×17.6 cm,矩阵 384×256,层厚 5 mm,层距 1.5 mm,层数 19;静息态 fMRI 采用 SE-EPI 序列,轴位扫描,TR 2 000 ms,TE 30 ms,翻转角 90°,FOV 24 cm×24 cm,矩阵 64×64,层厚 3 mm,层距 0.8 mm,层数 34,共 240 个时间点;3D 解剖结构像采用三维快速扰相梯度翻转恢复序列(3D-SPGR)矢状位扫描,TR 7.0 ms,TE 2.9 ms,翻转角 8°,FOV 24.0 cm×22.6 cm,矩阵 256×256,层厚 1.2 mm,层数 166。

1.3 图像处理 基于 MATLAB 7.12.0(R2011a)、SPM 12 及 DPARSF3.2 软件对静息态 fMRI 数据进行预处理。将图像由 DICOM 格式转换为 NIFTI 格式,剔除前 10 个时间点数据(为保持磁场均匀稳定,并排除受试者适应扫描噪音的影响),对图像进行时间校正、头动校正,功能像与解剖像联合分割配准,获得头部平动小于 2.0 mm 及转动小于 2.0°的受试者图像,将被试脑纳入蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)坐标系进行标准化,每个体素以 3.0 mm×3.0 mm×3.0 mm 重新采样;采用全宽半高值为 4.0 mm 高斯核函数进行平滑处理,降低空间噪声;减少低频漂移及高频生理噪声,获得 0.01~0.08 的低频信号,去除协变量、6 个头动参数、脑白质及脑脊液信号的影响,获得基于体素的全脑 ReHo 图谱、标准化 zReHo 和平滑化 szReHo 图谱。

1.4 统计学分析 采用 SPM 12 软件对肝硬化组与正常对照组功能数据 szReHo 图谱进行基于体素全脑独立样本 *t* 检验分析,获取相关 ROI 的 MNI 坐标及统计参数值,功能图像数据统计分析取阈值 $P<0.001$ (非校正,类聚块≥10 个体素)为差异有统计学意义。将两组差异性脑区的 ReHo 值与间接胆红素浓度进行基于体素的全脑 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

与正常对照组相比较,肝硬化组 ReHo 值增高的脑区包括左背外侧额上回、左眶部额上回、左顶下缘角回、左中央前回、右尾状核、右豆状壳核、右岛叶、右嗅皮质(P 均<0.001),ReHo 值降低的脑区包括左枕上回、左枕中回、左楔叶、左岛盖部额下回、右中央旁小叶、右楔前叶、右枕中回、双侧舌回及双侧小脑(P 均<0.001);见表 1 和图 1。

表 1 与正常对照组比较,肝硬化组 ReHo 值差异性脑区

脑区	体素(个)	Z 值	P 值	MNI 峰值坐标	BA 分区
				(x, y, z)	
ReHo 值增高					
左背外侧额上回	30	4.66	<0.001	-18,9,69	6
左眶部额上回	10	3.71	<0.001	-15,63,-15	11
左顶下缘角回	25	3.92	<0.001	-57,-30,51	40
左中央前回	10	3.66	<0.001	-57,6,33	6
右尾状核/豆状壳核	26	3.76	<0.001	12,21,6	—
右岛叶	16	3.82	<0.001	24,12,6	48
右内嗅皮质	11	4.02	<0.001	3,21,-6	25
ReHo 值降低					
左枕上回/枕中回/楔叶	48	3.82	<0.001	-21,-87,30	18
	—	3.82	<0.001	-39,-84,30	19
	—	4.70	<0.001	-3,-87,30	18
左岛盖部额下回	14	3.71	<0.001	-42,18,-6	48
右中央旁小叶/楔前叶	57	5.33	<0.001	3,-33,72	4
	—	4.17	<0.001	6,-51,66	5
右枕中回	94	4.30	<0.001	30,-87,18	19
左舌回	42	4.13	<0.001	-6,-93,-15	18
右舌回	18	3.63	<0.001	6,-72,-6	18
左小脑	10	3.74	<0.001	-24,-36,-39	—
右小脑	82	4.74	<0.001	39,-78,-39	—

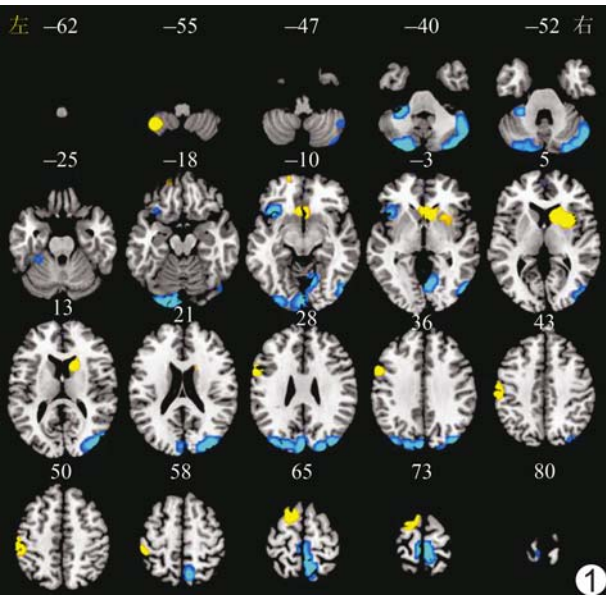


图 1 2 组 ReHo 值比较有显著差异性脑区 暖色区域代表 ReHo 值增高的脑区,冷色区域代表 ReHo 值减低的脑区

2 组差异性脑区中,肝硬化组右岛叶和右豆状壳核的平均 ReHo 值与间接胆红素浓度呈正相关($r=0.32, P=0.021$;图 2),余脑区与间接胆红素无相关性。

3 讨论

肝硬化患者肝细胞排泄功能降低,胆红素水平升

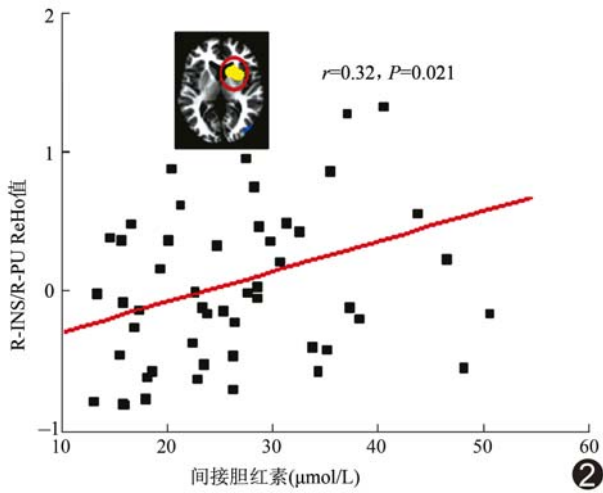


图 2 肝硬化患者右岛叶和右豆状壳核的 ReHo 值与间接胆红素浓度相关性分析

高,特别是间接胆红素升高更加明显。适宜水平的间接胆红素因抗氧化及细胞保护作用对人体有益,但高胆红素血症可导致新生儿急性胆红素脑病、胆红素诱导的神经功能障碍及核黄疸^[2]。间接胆红素主要在肝脏代谢,与蛋白结合成无病理作用的等离子体在血液中循环,当血液中间接胆红素浓度升高时,通过血脑屏障弥散入脑,可引起神经毒性作用^[4]。有研究^[5]表明核黄疸不仅可引起轴突损伤,还可引起不同脑区髓鞘

形成缺失和胶质细胞活化,常与重症高胆红素血症后神经系统后遗症(如运动功能障碍)有关。也有研究^[6-7]显示高胆红素血症可增加认知功能障碍及一系列神经精神疾病症状发生的危险性,如注意缺陷—多动障碍、孤独症、精神分裂症等,另有研究^[8-9]显示肝硬化患者存在注意及记忆认知功能改变。本研究结果显示肝硬化组 ReHo 值在小脑较正常对照组明显减低。小脑参与随意运动的调节和肢体的空间定位,并参与广泛的认知功能,包括感知觉、注意、语言、学习及情绪控制等^[10]。间接胆红素沉积在小脑、海马、脑干、苍白球及基底核等脑区,可引起一系列不可逆的神经功能缺陷,包括听觉、运动及认知功能缺失^[11],本研究与之一致。肝硬化患者存在运动及认知功能障碍,但本研究肝硬化患者未见明显认知及运动功能障碍,可能与纳入的肝硬化患者胆红素仅轻度升高有关。本研究肝硬化组 ReHo 值在左枕上回、左枕中回、左楔叶、左岛盖部额下回、右中央旁小叶、右楔前叶、右枕中回、双侧舌回等脑区也有降低;研究^[12]显示肝硬化患者出现注意力下降,尤其是视觉能力下降可能与楔前叶、枕叶及顶叶功能下降有关;推测间接胆红素升高对视力可能产生一定影响,其机制有待进一步研究。

尾状核、豆状核、岛叶、额叶、枕叶等脑区是构成皮质—纹状体—丘脑环路的重要组成部分。研究^[13-14]发现,皮质—纹状体—丘脑环路除调控躯体感觉运动功能外,还参与认知、情绪及动机的加工。本研究肝硬化组 ReHo 值在左枕上回、左枕中回、左楔叶、左岛盖部额下回、右中央旁小叶、右楔前叶、右枕中回、双侧舌回等脑区减低;而左背外侧额上回、左眶部额上回、左顶下缘角回、左中央前回、右尾状核、右豆状壳核、右岛叶、右嗅皮质增高,推测皮质—纹状体—丘脑环路的异常可能与间接胆红素升高引起中枢神经系统运动神经元及认知控制功能的脑内核团功能紊乱有关。本研究结果显示,右岛叶和右豆状壳核脑区与间接胆红素浓度呈正相关。研究^[11,15-16]证实高胆红素血症可对婴幼儿苍白球、腹侧丘脑、海马、黑质等脑区信号及功能产生影响。本研究显示成人基底核团功能与间接胆红素水平也具有一定相关性,提示间接胆红素升高不仅影响婴幼儿的大脑发育,对成人的脑功能也存在一定作用。

综上所述,静息态 fMRI 显示血氨正常高胆红素肝硬化患者存在功能增强和减弱的脑区,间接胆红素水平与部分脑区功能相关,高间接胆红素对成人脑功能也具有一定的影响。

[参考文献]

- [1] 李涛,马林.肝性脑病的影像学进展.中国介入影像与治疗学,2005,2(2):148-152.
- [2] Bortolussi G, Codarin E, Codarin E, et al. Impairment of enzymatic antioxidant defenses is associated with bilirubin-induced neuronal cell death in the cerebellum of Ugt1 KO mice. *Cell Death Dis*, 2015,6:e1739.
- [3] 蔡志豪,谢洁.新生儿严重高间接胆红素血症对婴幼儿生长发育的影响探讨.现代中西医结合杂志,2014,23(20):2173-2175.
- [4] Gazzin S, Strazielle N, Tiribelli C, et al. Transport and metabolism at blood-brain interfaces and in neural cells: Relevance to bilirubin-induced encephalopathy. *Front Pharmacol*, 2012,3:89.
- [5] Barateiro A, Chen S, Yueh MF, et al. Reduced myelination and increased glia reactivity resulting from severe neonatal hyperbilirubinemia. *Mol Pharmacol*, 2016,89(1):84-93.
- [6] Koziol LF, Budding DE, Chidekel D. Hyperbilirubinemia: Subcortical mechanisms of cognitive and behavioral dysfunction. *Pediatr Neurol*, 2013,48(1):3-13.
- [7] Lunsing RJ. Subtle bilirubin-induced neurodevelopmental dysfunction (BIND) in the term and late preterm infant: Does it exist? *Semin Perinatol*, 2014,38(7):465-471.
- [8] Torres DS, Abrantes J, Brandão-Mello CE. Cognitive assessment of patients with minimal hepatic encephalopathy in Brazil. *Metab Brain Dis*, 2013,28(3):473-483.
- [9] Sunmonu TA, Adekanle O, Komolafe MA, et al. Cognitive function in patients with liver cirrhosis without overt hepatic encephalopathy: Assessment using an automated neuropsychological test battery. *Arab J Gastroenterol*, 2012,13(1):4-8.
- [10] 林冲宇,翁旭初.运动、语言和学习:小脑的功能磁共振成像研究.心理科学进展,2006,14(4):532-539.
- [11] Brites D, Fernandes A. Bilirubin-induced neural impairment: A special focus on myelination, age-related windows of susceptibility and associated co-morbidities. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2015,20(1):14-19.
- [12] 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.
- [13] Penq SJ, Harnod T, Tsai JZ, et al. Evaluation of subcortical grey matter abnormalities in patients with MRI-negative cortical epilepsy determined through structural and tensor magnetic resonance imaging. *BMC Neurol*, 2014,14:104.
- [14] Admon R, Holsen LM, Aizley H, et al. Striatal hypersensitivity during stress in remitted individuals with recurrent depression. *Biol Psychiatry*, 2015,78(1):67-76.
- [15] 葛艳明,李耀武,董鹏,等.磁共振成像在新生儿高胆红素血症中的应用价值研究.临床放射学杂志,2013,11(32):1630-1633.
- [16] Chang FY, Lee CC, Huang CC, et al. Unconjugated bilirubin exposure impairs hippocampal long-term synaptic plasticity. *PLoS One*, 2009,4(6):e5876.