

Correlation of neurocognitive impairment and metabolic changes of thalamus in patients with chronic liver cirrhosis

PENG Junping^{1,2}, JIANG Guihua², LYU Xiaofei³, TIAN Junzhang²,
SU Huanhuan², LIN Chulan², LOU Mingwu^{1*}

(1. Postdoctoral Workstation, Guangzhou University of Chinese Medicine, Department of Medical Imaging, Longgang Central Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518116, China;

2. Department of Medical Imaging, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China; 3. Center for Imaging and Invasive Intervention, Sun Yat-sen University Cancer Center, Guangzhou 510060, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the relationship of neurocognitive impairments and ¹H MRS changes of the thalamus in patients with chronic hepatitis B virus-related cirrhosis (HBV-RC). **Methods** Totally 28 patients with HBV-RC (cirrhosis group) and 28 well-matched healthy subjects (control group) were enrolled. All subjects underwent number connection test A (NCT-A) and the digit symbol test (DST) before MRS scanning. The ratios of peak area to each metabolite, including N-acetylamino succinic acid (NAA), choline (Cho), glutamine and glutamate (Glx), myoinositol (mI) and creatine (Cr) were calculated, respectively. **Results** Compared with control group, patients in cirrhosis group showed lower Cho/Cr and mI/Cr, higher Glx/Cr, prolonged NCT-A time and decreased DST scores (all $P < 0.001$). NCT-A completion time was negatively correlated with Cho/Cr and mI/Cr ($r = -0.477$, $P = 0.001$; $r = -0.695$, $P < 0.001$) and positively correlated with Glx/Cr ($r = 0.665$, $P < 0.001$). DST scores were positively correlated with Cho/Cr and mI/Cr ($r = 0.478$, $P = 0.001$; $r = 0.632$, $P < 0.001$), and negatively correlated with Glx/Cr ($r = -0.572$, $P < 0.001$). **Conclusion** The neurocognitive impairments may be related to metabolic changes of the thalamus in patients with HBV-RC.

[Key words] Hepatitis B, chronic; Liver cirrhosis; Hepatic encephalopathy; Thalamus; Magnetic resonance spectroscopy

DOI:10.13929/j.1003-3289.201711076

慢性肝硬化患者神经认知损害与背侧丘脑代谢改变的相关性

彭俊萍^{1,2}, 江桂华², 吕晓飞³, 田军章², 苏欢欢², 林楚岚², 娄明武^{1*}

(1. 广州中医药大学博士后工作站 深圳市龙岗中心医院医学影像科, 广东 深圳 518116;

2. 广东省第二人民医院医学影像科, 广东 广州 510317; 3. 中山大学肿瘤防治中心影像与微创介入中心, 广东 广州 510060)

[摘要] **目的** 分析慢性乙型肝炎肝硬化者认知功能改变与背侧丘脑¹H MRS改变的相关性。**方法** 收集慢性乙型肝炎肝硬化患者 28 例(肝硬化组)和同期健康体检者 28 名(对照组), 分别进行神经心理学测试数字连接试验 A(NCT-A)、数字符号试验(DST)和 MRS 检查; 计算各代谢物, 包括 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、谷氨酰胺复合物(Glx)和肌醇(mI)的峰下面积与肌酸(Cr)峰下面积的比值(NAA/Cr、Cho/Cr、Glx/Cr 及 mI/Cr)。**结果** 与对照组比较,

[基金项目] 中国博士后科学基金(2016M592479)。

[第一作者] 彭俊萍(1986—), 女, 广东湛江人, 博士, 主治医师。研究方向: 神经、心血管影像。现为广州中医药大学在站博士后(深圳市龙岗中心医院影像科)。E-mail: pengjp86@163.com

[通信作者] 娄明武, 深圳市龙岗中心医院医学影像科, 518116。E-mail: mingwulou@sina.com

[收稿日期] 2017-11-13 **[修回日期]** 2018-04-10

肝硬化组 Cho/Cr、mI/Cr 减小, Glx/Cr 升高, NCT-A 时间延长、DST 得分减少(P 均 <0.001)。肝硬化组 NCT-A 时间与 Cho/Cr、mI/Cr 呈负相关($r=-0.477, P=0.001; r=-0.695, P<0.001$), 与 Glx/Cr 呈正相关($r=0.665, P<0.001$); DST 得分与 Cho/Cr、mI/Cr 呈正相关($r=0.478, P=0.001; r=0.632, P<0.001$), 与 Glx/Cr 负相关($r=-0.572, P<0.001$)。结论 慢性乙型肝炎肝硬化患者神经认知功能障碍可能与背侧丘脑内代谢改变相关。

[关键词] 肝炎, 乙型, 慢性; 肝硬化; 肝性脑病; 丘脑; 磁共振波谱

[中图分类号] R575.2; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2018)06-0822-04

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是慢性乙型肝炎(以下简称乙肝)、肝硬化较常见的并发症之一。轻微肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)患者仅表现为神经心理学测试改变, 临床早期易漏诊; 而从慢性肝硬化到 MHE、再到 HE, 是一个连续发展的过程^[1]。肝硬化患者中, MHE 的发病率高达 30%~84%, 且合并 MHE 的肝硬化患者中, 约 50% 将进展为 HE^[2]。既往研究^[3]表明, MHE 患者的神经认知功能损害与脑组织尤其是神经核团的代谢模式改变有关。作为间脑的最大结构, 背侧丘脑是皮质下的重要结构, 其内部大部分核团与大脑皮质间均有往返的纤维联系, 在人体正常神经认知行为中发挥着重要作用。本研究回顾性观察慢性乙肝肝硬化患者神经认知功能改变, 并分析其与背侧丘脑 MRS 改变的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集于广东省第二人民医院就诊的慢性乙型肝炎肝硬化患者 28 例(肝硬化组), 男 24 例, 女 4 例, 年龄 27~61 岁, 平均(43.2±9.5)岁; 慢性乙型肝炎病史 9 个月~31 年, 均经影像学 and 临床综合诊断或肝脏穿刺病理诊断为肝硬化; 肝功能 Child-Pugh 分级 A 级 11 例、B 级 11 例、C 级 6 例。以同期 28 名受教育程度、性别及年龄相匹配的健康体检者作为对照组, 男 24 名, 女 4 名, 年龄 29~61 岁, 平均(43.1±7.7)岁; 排除高血压, 继发性神经心理功能异常如颅内占位性病变、硬膜下血肿、脑梗死、明显脑白质变性等, 以及其他神经系统综合征如 Wernicke 病等, 代谢性异常如电解质紊乱、糖尿病、酒精及药物中毒等。MR 扫描前, 所有受试者均接受数字连接试验 A(number connection test-A, NCT-A)和数字符号试验(digit symbol test, DST)。

1.2 仪器与方法 采用 Philips Achieva Nova-Dual 1.5T 超导型 MR 扫描仪, 常规序列扫描采用头部 16 通道线圈, 以除外脑肿瘤、脑出血、大面积脑梗死等, 尤其是背侧丘脑梗死。¹H MRS 扫描采用波谱成像专用单通道正交线圈, 成像参数: TR 2 000 ms, TE 35 ms,

层厚 10 mm, NEX 2, FOV 18 cm×18 cm。于轴位 T1WI 上背侧丘脑面积最大层面进行波谱定位, 感兴趣区视野(view of interest, VOI)为 50 mm×30 mm, 体素厚度 10 mm, 体素大小 5 mm×5 mm×10 mm(图 1A), 周围设定 4 条饱和带以减少周围组织的部分容积效应影响。扫描前先进行自动预扫描, 达到水的半高带宽 <10 , 水抑制 $>98\%$ 后开始正式扫描, 扫描时间为 13 min。

1.3 图像处理 采用 Philips SpectrView 工作站分析并拟合出波谱图, 于双侧丘脑各选择 3 个 SNR 高、波谱曲线基线平直且有明显窄峰的体素作为 ROI 进行测量, 以其平均值作为一侧丘脑波谱数据。以肌酸(creatine, Cr)的波峰下面积为参照, 计算各代谢物 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylamino succinic acid, NAA)、胆碱(choline, Cho)、谷氨酰胺复合物(glutamine and glutamate, Glx)和肌醇(myoinositol, mI)峰下面积与肌酸峰下面积的比值: NAA/Cr、Cho/Cr、Glx/Cr 及 mI/Cr(图 1)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 13.0 统计分析软件。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以配对样本 t 检验分别比较肝硬化组、对照组左右侧丘脑代谢物比值的差异, 对双侧差异无统计学意义者取平均值, 有统计学意义者则分别比较。采用两独立样本 t 检验比较肝硬化组与对照组间神经心理学测试结果及各代谢物比值。以年龄、性别及教育程度为协变量, 采用偏相关分析观察肝硬化组患者背侧丘脑 MRS 代谢物比值与神经心理学测试结果间的相关性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

肝硬化组与对照组左右侧背侧丘脑 NAA/Cr、Cho/Cr、mI/Cr 和 Glx/Cr 值差异均无统计学意义(P 均 >0.05), 因此取双侧平均值。与对照组比较, 肝硬化组 Cho/Cr、mI/Cr 减小, Glx/Cr 升高, NCT-A 完成时间延长、DST 得分减少, 差异均有统计学意义(P 均 <0.001); 两组间 NAA/Cr 差异无统计学意义($P=0.071$); 见表 1。

表 1 肝硬化组与对照组间神经心理测试及 MRS 参数比较 ($\bar{x} \pm s, n=28$)

组别	NCT-A(s)	DST(分)	NAA/Cr	Cho/Cr	mI/Cr	Glx/Cr
肝硬化组	61.54±18.10	27.71±8.41	1.61±0.13	0.77±0.11	0.51±0.13	0.63±0.17
对照组	38.92±9.65	53.43±11.36	1.68±0.19	0.87±0.05	0.70±0.05	0.30±0.06
t 值	-5.805	8.405	1.826	3.787	7.723	-8.664
P 值	<0.001	<0.001	0.071	<0.001	<0.001	<0.001

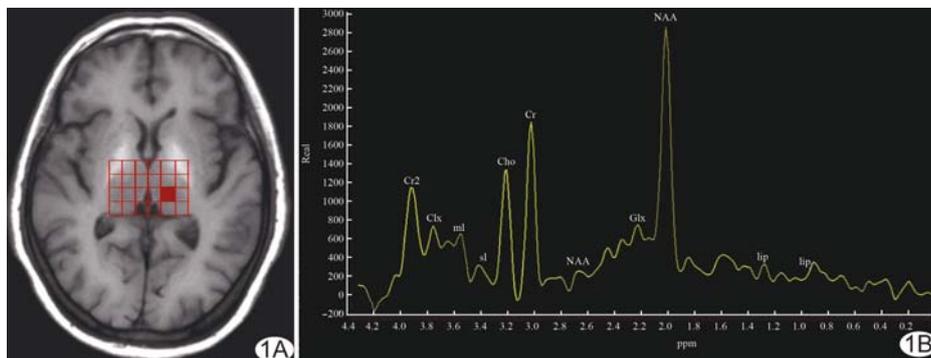


图 1 MRS 图像 A. 波谱 VOI 示意图,大方框为 VOI 范围,红色填充格为选择分析的体素; B. 所选体素对应 MRS 谱线

相关性分析结果显示,肝硬化组患者 NCT-A 时间与 Cho/Cr、mI/Cr 呈负相关 ($r = -0.477, P = 0.001; r = -0.695, P < 0.001$),与 Glx/Cr 呈正相关 ($r = 0.665, P < 0.001$);DST 得分与 Cho/Cr、mI/Cr 呈正相关 ($r = 0.478, P = 0.001; r = 0.632, P < 0.001$),与 Glx/Cr 呈负相关 ($r = -0.572, P < 0.001$)。

3 讨论

对肝病患者进行神经认知功能评估的主要目的为进行 HE 尤其是 MHE 的诊断和疗效评估^[4]。本研究中肝硬化组较对照组 NCT-A 完成时间延长,DST 完成个数减少,表明慢性肝硬化患者空间知觉、眼手协调能力减低(NCT-A 异常),精细运动速度、视觉-精细动作准确性、注意力下降(DST 异常)等,与 MHE 神经测试结果类似。这些结果提示慢性肝病患者早期即可出现神经功能损伤,而这种神经认知介导障碍、心理反应速度、注意力障碍与基底核—丘脑—皮质环路损伤密切相关^[5-6]。基于体素的形态学研究^[7]提示慢性肝硬化患者脑灰、白质密度减低,伴有 HE 病史者程度更重,肝移植后这种异常持续存在。史勇跃等^[5]通过结构和静息态 MR 功能成像技术发现单纯肝硬化患者双侧丘脑局部一致性显著降低;随着病情进展,MHE 患者脑灰质结构改变的区域及强度显著增加,特别是丘脑体积显著增大主要表现在 MHE 组。以上研究均提示背侧丘脑作为脑功能网络连接的重要中转站,其

结构和功能的改变在 MHE 的发生、发展中起着重要作用。

作为最大的间脑结构,背侧丘脑是皮质下的重要结构,内部核团通过丘脑皮质投射和皮质丘脑投射与大脑皮层联系^[8],在维持皮层状态及调节皮层对刺激的反应能力方面起着重要作用,因此,导致丘脑结构及功能异常的因素均可能导致患者神经认知及运动功能障碍。本研究肝硬化组患者较对照组背侧丘脑 mI/Cr、Cho/Cr 减低、Glx/Cr 升高,与既往 MRS 研究^[3,9-10]结果类似。对此结果目前较为认可的解释为近年来提出的 NH₃—谷氨酰胺—低度脑水肿假说^[11-12]:血氨增高引起胶质细胞合成谷氨酰胺增加(Glx/Cr 增高),细胞渗透压增高和肿胀;为维持内环境稳定,大量水分子进入引起细胞内,mI 及 Cho 作为渗透压调节剂进入细胞外间隙,导致胞内的 mI 及 Cho 浓度降低(mI/Cr 及 Cho/Cr 减低)。有学者认为^[10] mI/Cr 改变更为敏感,mI/Cr 减低是检测 MHE 的敏感指标;而 Cho 降低出现较晚,且程度存在较明显的个体差异^[13-14]。以上可解释本研究中 mI/Cr 与 NCT-A 以及 DST 的相关性较高($r = -0.695, 0.632$),而 Cho/Cr 相关性最弱。值得注意的是,张龙江等^[15]发现,尽管扣带回 MRS 改变轻于基底核区(主要为苍白球),但在 MRS 变化与神经心理学测试结果间相关性更强;而本研究结果提示背侧丘脑 MRS 改变与 NCT-A、DST 结果同样具有较好的相关性。

总之,慢性肝炎肝硬化患者背侧丘脑代谢改变引起的结构、功能变化可能在其神经认知障碍中起到重要作用。

[参考文献]

[1] 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. Hepatology, 2002, 35(3):716-721.
- [2] Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy. Indian J Gastroenterol, 2009, 28(1):5-16.
- [3] 李梅, 吴利忠, 丁小龙, 等. 轻微肝性脑病的氢质子 MR 波谱研究. 中华放射学杂志, 2009, 43(11):1125-1130.
- [4] 贾林, 李兆申. 肝性脑病. 北京:人民军医出版社, 2007:121-151.
- [5] 史勇跃, 陶冉, 游忠岚, 等. 轻微肝性脑病大脑结构与功能异常 MRI 表现. 中国医学影像技术, 2015, 31(3):340-346.
- [6] 周治明, 赵建农. 轻微型肝性脑病 BOLD-fMRI 研究进展. 国际医学放射学杂志, 2013, 36(2):114-117.
- [7] Qi R, Zhang LJ, Zhong J, et al. Grey and white matter abnormalities in minimal hepatic encephalopathy: A study combining voxel-based morphometry and tract-based spatial statistics. Eur Radiol, 2013, 23(12):3370-3378.
- [8] Spahr L, Burkhard PR, Grotzsch H, et al. Clinical significance of basal ganglia alterations at brain MRI and ^1H MRS in cirrhosis and role in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis, 2002, 17(4):399-413.
- [9] 张金华, 孟宪平, 冯东侠, 等. 慢性肝性脑病的磁共振成像及其波谱表现. 中国医学影像学杂志, 2009, 17(3):211-213.
- [10] 倪玲, 戚荣丰, 张龙江, 等. 轻微型肝性脑病患者脑的 $3\text{T } ^1\text{H}$ -MRS 研究. 医学影像学杂志, 2012, 22(3):330-335.
- [11] Zhang LJ, Zhong J, Lu GM. Multimodality MR imaging findings of low-grade brain edema in hepatic encephalopathy. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(4):707-715.
- [12] McPhail MJ, Taylor-Robinson SD. The role of magnetic resonance imaging and spectroscopy in hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis, 2010, 25(1):65-72.
- [13] Singhal A, Nagarajan R, Hinkin CH, et al. Two-dimensional MR spectroscopy of minimal hepatic encephalopathy and neuropsychological correlates in vivo. J Magn Reson Imaging, 2010, 32(1):35-43.
- [14] 张龙江, 尹建忠, 祁吉. 肝硬化患者脑代谢的磁共振波谱成像研究. 临床放射学杂志, 2008, 27(3):297-302.
- [15] 张龙江, 尹建忠, 祁吉. 轻微型肝性脑病的 ^1H -MRS 与临床及神经心理学测定的相关性研究. 中国医学影像技术, 2007, 23(5):666-670.

《中国医学影像技术》投稿要求(一)

1 总体要求 文稿应具有科学性、先进性、创新性和可读性,力求重点突出,论点明确,资料详实,数据可靠,结构严谨,写作规范,表达准确,文字精炼。文稿撰写应遵照国家标准 GB 7713 科学技术报告、学位论文和学术论文的编写格式,GB 6447 文摘编写规则,GB 7714 文后参考文献著录规则;专家述评 4 000 字左右,研究论著、综述类论文 5 000 字左右,经验交流一般不超过 2 500 字,个案报道不超过 1 000 字。

2 题目 力求高度概括、言简意赅且能反映论文的主题,文题字数一般不超过 20 个汉字,尽量不设副标题,题目中尽量不使用阿拉伯数字开头。

3 作者 作者姓名标注在文题下方,按贡献大小顺序排列,投稿后作者署名及顺序不得随意修改或变更。具备下列条件者可列为作者:①参加选题、研究工作并能解释论文有关问题者;②起草或修改论文中关键性理论或主要内容者;③能对编辑部的修改意见进行核修,并最终同意该文发表者。对研究工作有贡献的其他人可在致谢中列出。通信作者姓名旁应上标加注“*”号,其应对全文内容负责,还应具有对读者提出的质疑进行答辩的能力和义务。如有外籍作者,应征得本人同意,并附有本人签字。

4 单位 在作者的下一行写出单位的全称(具体到科室)、省市和邮政编码。署名作者分别在多个单位者,应分别写出各单位的全称(具体到科室),并用阿拉伯数字在对应的署名作者右上角标注。

5 英文题目 应简明扼要,便于检索,与中文题名内容上应一致,以不超过 10 个实词为宜。除已得到整个科技界或本行业科技人员公认的缩略词语外,不宜使用缩略词语。

6 英文作者 用汉语拼音拼写,姓前名后,姓氏全部大写,名首字母大写,双名首字母大写。例如:王小五,写为:WANG Xiaowu。依据《中国人名汉语拼音字母拼写规则》(国家标准编号:GB/28039-2011),姓氏“吕”的汉语拼音应为“LYU”。

7 英文单位 应与中文单位对应,按查阅本单位官方网站或咨询相关职能部门,规范英文单位名称。