

❖ 综述

Progresses of functional MRI in diagnosis and research of hepatic encephalopathy

LIANG Shuang, ZHONG Weijia*

(Department of Radiology, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] Hepatic encephalopathy (HE) is a neuropsychiatric syndrome caused by acute or chronic liver dysfunction or portal-systemic shunt, which may lead to different levels of mental disorders and affect the quality of patients' life. In recent years, functional MRI techniques have developed rapidly, which can non-invasively show the changes in brain structures and functions and provide a basis for diagnosis, early detection and treatment monitoring of HE. The progresses of MRI in diagnosis and research of HE were reviewed in this article.

[Key words] Hepatic encephalopathy; Blood oxygenation level dependent; Functional magnetic resonance imaging; Diffusion magnetic resonance imaging; Magnetic resonance spectrum

DOI:10.13929/j.1003-3289.201712034

功能 MRI 在肝性脑病诊断和研究中的进展

梁爽 综述, 钟维佳* 审校

(重庆医科大学附属第二医院放射科, 重庆 400010)

[摘要] 肝性脑病是由急、慢性肝功能障碍或门-体分流引起的神经精神综合征, 可导致不同程度精神异常, 影响患者生活质量。近年来, MR 功能成像技术飞速发展, 可无创显示大脑结构及代谢功能变化, 为早期发现、诊断肝性脑病及治疗监测提供依据。本文对功能 MRI 在肝性脑病诊断和研究中的进展进行综述。

[关键词] 肝性脑病; 血氧水平依赖; 功能磁共振成像; 扩散磁共振成像; 磁共振波谱

[中图分类号] R742; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2018)09-1418-04

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由急、慢性肝功能障碍或门-体分流引起的神经精神综合征, 病情轻者可仅有轻微智力减退, 进而发展为人格改变、意识错乱、行为失常等严重神经精神障碍, 严重者可出现昏迷和死亡。HE 神经病变的主要病理生理机制包括高氨血症和神经炎症两方面, 均可致大脑灰白质结构及功能异常。近年来, MR 功能成像技术飞速发展, 可无创地显示大脑结构及代谢功能变化, 从而为 HE 的诊治和疗效监测提供客观依据。本文对功能

MRI 在肝性脑病诊治中的研究进展进行综述。

1 常规 MRI

常规 MRI 不仅可发现 HE 的部分基础性疾病, 如肝硬化、门-体分流等, 还可发现 HE 患者脑组织信号异常改变。李广鉴等^[1]发现 MRI 联合螺旋 CT 对诊断 HE 具有重要临床价值。HE 的 MRI 特征性表现为双侧基底核区对称性短 T1 等 T2 信号, 此类异常信号还可出现于内囊^[2]、皮质下白质^[3]、中脑被盖^[4]、尾状核^[2-3]、黑质或垂体(儿童多见)等区域。石彦斌等^[5]对 36 例 HE 患者行颅脑 MR 扫描, 发现 HE 患者如出现双侧苍白球对称性 T1WI 高信号并伴脑萎缩, 即提示存在 HE。出现 T1WI 高信号的具体机制目前尚不清楚, 多数研究^[6-7]认为是由于金属锰沉积所致; 慢性肝病患者的肝功能受到不同程度损害及侧支循环的建

[第一作者] 梁爽(1993—), 女, 重庆人, 在读硕士。研究方向: 中枢神经系统 fMRI。E-mail: 1047714206@qq.com

[通信作者] 钟维佳, 重庆医科大学附属第二医院放射科, 400010。
E-mail: 44934994@qq.com

[收稿日期] 2017-12-06 [修回日期] 2018-05-10

立,导致锰经胆道排泄减少而沉积于脑,形成对称性 T1WI 高信号;采用驱锰治疗后,部分 T1WI 高信号可降低或消失。

2 BOLD-fMRI

BOLD-fMRI 是无创性活体脑功能成像技术,其信号具有较高的敏感度和空间特异度,可反映 HE 患者脑内神经元活动及脑功能区相互连接作用,以进一步解释患者视觉、认知状态、行为、工作记忆等精神方面的改变。

BOLD-fMRI 用于 HE 患者主要有 2 种方法,即任务状态下成像和静息状态下成像。Özel Coşkun 等^[8]采用临界闪烁频率作为刺激任务,发现伴有轻微型肝性脑病(minimal hepatic encephalopathy, MHE)的肝硬化患者的临界视觉闪烁频率(critical flicker frequency, CFF)值较不伴 MHE 肝硬化患者显著降低,且 CFF 值降低与疾病严重性及 HE 心理学评分(psychometric hepatic encephalopathy score, PHES)相关,提示 CFF 可作为 PHES 的辅助工具,有助于早期诊断 MHE。Zhang 等^[9]利用经典 Stroop 任务(色字一致性实验)发现 MHE 患者前扣带回—前额叶—顶叶—梭状回脑注意网络异常,使这些激活的脑功能区失去正常动态平衡,推测这可能是引起 MHE 患者注意控制障碍的神经生理基础。与基于任务态的 fMRI 比较,静息态 fMRI 应用更加广泛,通过采集受检者静息状态下神经元的自发低频活动信号而反映中枢神经系统基础状态下的自发神经活动。史勇跃等^[10]利用局部一致性(regional homogeneity, ReHo)分析方法研究 MHE 患者静息状态下脑功能活动,发现试验组双侧辅助运动区、内侧额上回及前扣带回 ReHo 值较肝硬化组明显降低,推测这一改变与 MHE 患者认知功能损伤相关。Zhong 等^[11]对照观察 14 例 MHE 患者和 14 名健康志愿者,发现 MHE 组多个脑区的低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)和低频振幅比率(fraction amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)值降低,特别是右侧楔前叶和双侧前额叶皮层,证实 MHE 患者在静息态时存在脑活动异常,而 ALFF 值和 fALFF 值作为预测 MHE 的指标具有很高潜力。Qi 等^[12]发现 MHE 和显性 HE(overt hepatic encephalopathy, OHE)患者 ALFF 值降低的脑区主要位于默认模式网络(default mode network, DMN)区域,且随着 DMN 脑区持续损伤,后岛叶皮质呈代偿作用。钟毅欣等^[13]发现 OHE 及 MHE 患者皮层与皮

层下区域脑功能网络连接异常,推测与 HE 患者的认知功能障碍有关。由此可见,静息态 BOLD-fMRI 可发现早期 HE 患者脑功能神经元活动及功能区连接异常,有助于早期诊治 HE。

3 DWI 和 DTI

DWI 和 DTI 均为基于水分子布朗运动原理的成像方法。根据水分子在不同组织内的扩散能力不同,DWI 可测量脑组织内水分子的相对运动程度,通过定量参数 ADC 值区分细胞毒性水肿与血管源性水肿^[14]。DTI 则是利用水分子各向异性扩散的原理进行定量成像,其中平均扩散率(mean diffusivity, MD)是水分子的整体扩散水平,反映该区域脑组织含水量的变化;FA 为各向异性指标,反映脑白质细微结构的完整性^[15]。

Sugimoto 等^[16]发现 MHE 患者额叶、顶叶等脑白质区域 ADC 值显著增加,提示可能存在细胞外间隙脑水肿,且 ADC 值与神经心理测试评分呈正相关。Qi 等^[17]利用 DTI 对 MHE 患者和健康对照组进行研究,发现 MHE 患者后扣带皮层/楔前叶到左侧海马回之间的连接通路 MD 值升高而 FA 值降低,印证了细胞外间隙水肿的理论;且该路径的长度及神经纤维数量无明显减少,推测 FA 值降低是由于脑水肿导致的该区域轴突纤维密度降低所致,而脑纤维束并无明显微结构损伤。关于 HE 患者脑白质微结构是否发生损伤,目前观点尚不一致,研究^[18]表明,MHE 患者接受肝移植后局部区域脑白质水肿和部分认知功能逐渐恢复,经治疗的患者右侧额叶出现渐进性脱髓鞘改变,提示 MHE 经历了不同的脑白质结构变化。李振芝等^[19]的研究结果支持 HE 患者脑内同时存在细胞外间隙水肿及细胞内水肿,且局部脑白质区域 FA 值降低提示白质微结构可能受到损害。此外,孔祥等^[20]采用基于体素的 DTI 技术,发现从无明显 HE 临床症状的肝硬化患者至 MHE 患者部分脑区 MD 值逐渐增高,提示随着疾病的进展,脑结构变化更加显著。

4 基于体素的形态学测量 (voxel-based morphometry, VBM)

采用 VBM 方法可定量计算局部灰质、白质密度和体积改变,从而精准显示脑组织形态学变化^[21]。当前 VBM 方法已应用于研究多种神经退行性疾病,如癫痫、阿尔兹海默病、肝硬化及 HE 等,以发现大脑结构改变。Iwasa 等^[22]分析肝硬化患者区域特异性灰质或白质变化,发现扣带、楔前叶、颞叶等区域白质体积减小,且其神经心理测试结果与白质体积变化相关。

王晚千等^[23]利用 VBM 技术发现 MHE 患者双侧丘脑体积增加,可能与其认知功能及情感调节改变相关;该研究还同时发现 MHE 患者双侧小脑后叶灰质体积减小,推测与 MHE 患者神经心理学测试能力下降密切相关。与皮质体积相比,皮质的完整性受关注较少。Montoliu 等^[24]认为分析皮层厚度可观察 MHE 患者脑皮质的完整性;Qi 等^[25]联合使用 VBM 和基于纤维束示踪的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS)评估 MHE 患者脑灰质和白质变化,发现灰质体积减小伴随大脑灰质微结构异常,且皮质萎缩与白质轻度脑水肿同时存在。VBM 技术为监测肝硬化向 MHE 及 HE 的发展变化过程提供了更加客观、有效的影像学指标。

5 MRS

MRS 是一种无创性检测活体内物质代谢及生化物质含量的检查技术,其中¹H-MRS 的研究应用最广泛,可量化评估 HE 患者大脑特异性代谢物的变化。HE 的 MRS 特征表现是谷氨酰胺复合物/肌酸升高,肌醇/肌酸及胆碱/肌酸降低,N-乙酰天冬氨酸无明显改变^[26]。其病理生理机制如下:星形细胞中谷氨酸盐与氨结合生成谷氨酰胺通路是氨解毒的主要途径,HE 患者脑内氨浓度明显升高,星形细胞内谷氨酰胺合成随之增加,导致细胞渗透压失衡,星形细胞即通过排出肌醇及胆碱等,以代偿此前升高的细胞渗透压,而细胞外间隙的水分进入细胞内引起细胞水肿^[27]。黄天宇等^[28]的研究结果表明,伴 MHE 的肝硬化组较单纯肝硬化组的谷氨酸浓度升高,而肌醇及 N-乙酰天冬氨酸值的差异无统计学意义。¹H-MRS 对 HE 早期进展有一定诊断价值。李小宝等^[29]对肝硬化患者及 HE 患者的基底核区行¹H-MRS,发现基底核区谷氨酰胺复合物/肌醇比值可以提示肝硬化是否发展为 MHE。邬海博等^[30]利用 MRS 比较亚临床 HE 与肝硬化患者的特异性代谢物水平,发现前者脑内肌醇及胆碱复合物明显降低,而后者脑内代谢产物变化不明显,因此认为¹H-MRS 对临床诊断早期 HE 患者锥体外系受损具有价值。以上研究均发现正常人、肝硬化及 HE 患者中 N-乙酰天冬氨酸/肌酸值无明显差异,提示 HE 患者只存在胶质细胞功能障碍,而并不存在神经元及轴索损害及退化。

6 小结

近年来,不断发展的功能 MRI 可以无创地显示活体脑功能及代谢信息,对于早期发现 HE 患者脑功能神经元活动及功能区连接异常、早期诊治 MHE 和治

疗后监测具有重要意义。MRI 技术有望为早期发现 MHE 及 HE 的发生发展提供更加完善、准确的影像学指标。

[参考文献]

- [1] 李广鉴,赵利,刘业松,等. MRI 联合多层螺旋 CT 在肝性脑病诊断中的价值. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2015, 13(10):15-18.
- [2] 赵红领,高绚照,刘惠萍,等. MRI 和磁共振波谱在肝性脑病的应用价值. 临床神经病学杂志, 2012, 25(4):266-268.
- [3] Maffeo E, Montuschi A, Stura G, et al. Chronic acquired hepatocerebral degeneration, pallidal T1 MRI hyperintensity and manganese in a series of cirrhotic patients. *Neurol Sci*, 2014, 35(4):523-530.
- [4] 董晓宇,徐晓琳,佴剑非. 获得性肝脑变性临床特点及 MRI 表现. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(2):158-161.
- [5] 石彦斌,僧松娟,郭森,等. 肝性脑病的磁共振及 CT 影像表现分析. 中国实用神经疾病杂志, 2016, 19(19):127-128.
- [6] Rose C, Butterworth RF, Zayed J, et al. Manganese deposition in basal ganglia structures results from both portal-systemic shunting and liver dysfunction. *Gastroenterology*, 1999, 117(3):640-644.
- [7] Naegele T, Grodd W, Viebahn R, et al. MR imaging and ¹H spectroscopy of brain metabolites in hepatic encephalopathy: Time-course of renormalization after liver transplantation. *Radiology*, 2000, 216(3):683-691.
- [8] Özel Coşkun BD, Özen M. Critical flicker frequency test for diagnosing minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Turk J Gastroenterol*, 2017, 28(3):191-196.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Zhong WJ, Zhou ZM, Zhao JN, et al. Abnormal spontaneous brain activity in minimal hepatic encephalopathy: Resting-state fMRI study. *Diagn Interv Radiol*, 2016, 22(2):196-200.
- [12] Qi R, Zhang L, Wu S, et al. Altered resting-state brain activity at functional MR imaging during the progression of hepatic encephalopathy. *Radiology*, 2012, 264(1):187-195.
- [13] 钟毅欣,赵建农,周治明,等. 基于静息态功能磁共振成像的肝性脑病患者脑功能网络连接. 中国医学影像技术, 2016, 32(3):343-347.
- [14] Rovira A, Córdoba J, Raguier N, et al. Magnetic resonance imaging measurement of brain edema in patients with liver disease: Resolution after transplantation. *Curr Opin Neurol*, 2002, 15(6):731-737.
- [15] Basser PJ. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images.

- NMR Biomed, 1995, 8(7-8):333-344.
- [16] Sugimoto R, Iwasa M, Maeda M, et al. Value of the apparent diffusion coefficient for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(6):1413-1420.
- [17] Qi R, Xu Q, Zhang LJ, et al. Structural and functional abnormalities of default mode network in minimal hepatic encephalopathy: A study combining DTI and fMRI. *PLoS One*, 2012, 7(7):e41376.
- [18] Lin WC, Chou KH, Chen CL, et al. Longitudinal brain white matter alterations in minimal hepatic encephalopathy before and after liver transplantation. *PLoS One*, 2014, 9(8):e105887.
- [19] 李振芝, 王晓华, 乔秀丽. 肝性脑病的脑磁共振弥散张量成像特点分析. *山东医药*, 2012, 52(39):67-68.
- [20] 孔祥, 戚荣丰, 梁雪, 等. 肝硬化患者基于体素的全脑扩散张量成像研究. *放射学实践*, 2014, 29(1):16-20.
- [21] 张敬, 张成周, 张云亭, 等. 基于体素的形态学测量技术临床应用进展. *国际医学放射学杂志*, 2010, 33(3):314-317.
- [22] Iwasa M, Mifuji-Moroka R, Kuroda M, et al. Regional reduction in gray and white matter volume in brains of cirrhotic patients: Voxel-based analysis of MRI. *Metab Brain Dis*, 2012, 27(4):551-557.
- [23] 王晚千, 赵建农, 郭大静, 等. 利用 VBM 技术测量轻微型肝性脑病患者全脑灰质体积的变化. *临床放射学杂志*, 2014, 33(1):6-9.
- [24] Montoliu C, Gonzalez-Escamilla G, Atienza M, et al. Focal cortical damage parallels cognitive impairment in minimal hepatic encephalopathy. *Neuroimage*, 2012, 61(4):1165-1175.
- [25] 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 statistic. *Eur Radiol*, 2013, 23(12):3370-3378.
- [26] 罗松, 张龙江, 卢光明. 肝性脑病神经影像学研究新进展. *放射学实践*, 2014, 29(1):36-39.
- [27] 邓德茂, 姚春, 袁文昭, 等. 轻微型肝性脑病¹H-MRS 代谢物的相关性分析. *广西中医药大学学报*, 2014, 17(2):44-46.
- [28] 黄天宇, 梁英良, 王嵩, 等. 磁共振波谱成像技术对评价早期肝性脑病严重程度的可行性分析. *磁共振成像*, 2017, 8(6):413-417.
- [29] 李小宝, 于广会, 王唯成. 基底节区¹H-MRS 检查对早期诊断轻微肝性脑病的价值. *贵阳医学院学报*, 2012, 37(3):276-279.
- [30] 邹海博, 马林, 蔡幼铨, 等. 亚临床肝性脑病患者脑 MRI 与¹H-MRS 研究. *中国医学影像技术*, 2007, 23(9):1282-1284.

《中国医学影像技术》投稿须知(二)

3 稿件修改 本刊编辑部通过网站编辑系统给作者发修改意见,同时会有邮件提醒。一般情况下,作者应于 7 天内将修改后稿件上传编辑系统。1 个月未修回的稿件将以退稿处理。依照《著作权法》有关规定,本刊编辑部可对来稿做文字修改、删节,凡有涉及原意的修改,请作者在寄回校样时提出。

4 稿件查询 ①作者投稿后 1 周末收到 E-mail 回复的稿号即为本期刊社未收到投稿,请重新投稿;②收到稿号后可登陆本刊网站实时查询稿件处理状态,1 个月内未查询到稿件审理进展可以发邮件咨询;③本刊收费通知一律以 E-mail 形式发出,如需出具纸质通知另行联系;④作者交纳发表费后 1 个月内未查到发票信息或者未收到发票请及时发邮件与期刊社联系。

5 版权 来稿文责自负,凡投稿者,即视为同意本刊编辑部将稿件以纸质载体、光盘载体及网络版形式出版。寄回校样的同时请从本刊主页“下载中心”栏目中下载“版权转让协议”,签字并寄回。

6 收费 作者在收到交纳审理费通知后须及时交纳审稿费 60 元。稿件一经录用,即收取发表费,刊印彩图者,需加付彩图印制工本费。1 个月内不寄款者,本刊将按退稿处理。