

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2018.28.010
文章编号: 1005-8982(2018)28-0056-05

3.0T MRS 对肝性脑病的研究初探*

张媛媛¹, 汪楠², 汪飞²

(1. 安庆医药高等专科学校, 安徽 安庆 246052; 2. 安庆市立医院, 安徽 安庆 246000)

摘要: **目的** 应用磁共振氢质子波谱(¹H-MRS)技术对肝性脑病(HE)患者后扣带回和右侧苍白球区进行检测, 研究脑代谢物的变化及其与血氨、神经心理学测试和Child分级的相关性。**方法** 20例经临床检查证实的肝性脑病患者(HE组)和20例健康志愿者(对照组)纳入本研究。所有研究对象在MRI检查前进行数字连接实验-A(NCT-A)及数字符号实验(DST)。均行后扣带回和右侧苍白球的¹H-MRS扫描, 观测指标为: N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱复合物(Cho)、肌酸(Cr)及肌醇(mIns)曲线下面积, 记录HE组患者的静脉血氨值并进行Child-Pugh分级。**结果** 与对照组比较, HE组后扣带回和右侧苍白球脑区的Cho/Cr、mIns/Cr值降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$), NAA/Cr的差异无统计学意义($P > 0.05$)。HE组后扣带回、右侧苍白球的mIns/Cr及Cho/Cr指标与血氨呈负相关($P < 0.05$), 后扣带回、右侧苍白球的mIns/Cr与NCT-A、DST存在相关性($P < 0.05$), 后扣带回、右侧苍白球的mIns/Cr及Cho/Cr指标与Child-Pugh分级呈负相关($P < 0.05$)。**结论** 本研究证实¹H-MRS可从代谢水平揭示HE患者认知功能相关脑区存在相应的病理改变, 后扣带回、右侧苍白球的Cho/Cr比值下降可能是HE患者认知障碍的重要生物学标志。

关键词: 磁共振成像; 肝性脑病; 磁共振波谱

中图分类号: R445.2

文献标识码: A

A preliminary study of MR spectroscopy in hepatic encephalopathy with 3.0T MR system*

Yuan-yuan Zhang¹, Nan Wang², Fei Wang²

(1. Anqing Medical College, Anqing, Anhui 246052, China; 2. Anqing Municipal Hospital, Anqing, Anhui 246000, China)

Abstract: Objective To compare the differences of the posterior cingulate gyrus and the right globus pallidus by proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) between the patients with hepatic encephalopathy (HE) and the patients without HE, and discuss the changes of brain metabolism and their correlations with blood ammonia, neuropsychological tests and Child classification. **Methods** In this study 20 patients with HE proven by clinical examinations (HE group) and 20 healthy volunteers (control group) were investigated. All patients were subjected to number connectivity test-A (NCT-A) and digit symbol test (DST) before MRI examination. ¹H-MRS of the posterior cingulate gyrus and the right globus pallidus was performed. The observation indexes were N-acetylaspartate (NAA), choline complex (Cho), creatine (Cr) and inositol (mIns), then their ratios such as NAA/Cr, Cho/Cr, mIns/Cr were counted and assessed with statistical analysis. Venous blood ammonia values were recorded and Child-Pugh classification was performed in the patients of HE. **Results** Compared with the control group, mIns and Cho in the posterior cingulate gyrus and the right globus pallidus were decreased in the HE group, there was no statistical significance in the difference of NAA. The mIns/Cr and Cho/Cr ratios in the posterior cingulate gyrus and the right

收稿日期: 2018-03-27

* 基金项目: 安徽省教育厅高校自然科学研究重点项目 (No: KJ2016A445); 安徽省高校优秀青年人才支持计划项目 (No: gxyq2017210)

[通信作者] 汪楠, E-mail: wn_1@163.com

globus pallidus were negatively correlated with the serum ammonia level in the patients ($P < 0.05$). In the HE group, the mIns/Cr ratios in the posterior cingulate gyrus and the right globus pallidus were correlated with NCT-A and DST ($P < 0.05$), the mIns/Cr and Cho/Cr ratios in the posterior cingulate gyrus and the right globus pallidus were negatively correlated with the Child-Pugh classification in the patients ($P < 0.05$). **Conclusions** $^1\text{H-MRS}$ can reveal the pathological changes in the brain areas related to cognitive function of the patients with hepatic encephalopathy which can be confirmed from the metabolic level. The decrease of Cho/Cr ratio in the posterior cingulate gyrus and the right globus pallidus may be one of the most important biomarkers of cognitive dysfunction in the patients with hepatic encephalopathy.

Keywords: magnetic resonance imaging; hepatic encephalopathy; MR spectroscopy

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是一种常见的神经精神异常, 是肝功能衰竭和 / 或门体分流的过程和结果。其表现广泛多变, 包括轻度亚临床征至深昏迷。以往研究集中在循环肠道源性毒素尤其是氨的作用、脑肿胀的进展和大脑神经介质系统的改变, 所导致的中枢神经系统功能紊乱。直接研究大脑的功能一直很困难, 新的磁共振成像技术提供了评估脑容量改变和脑功能受损的非侵入性手段。本研究应用 3.0T 氢质子磁共振波谱 (proton magnetic resonance spectroscopy, $^1\text{H-MRS}$) 对肝性脑病患者的脑代谢物变化和脑组织灌注信息进行分析, 从代谢物水平揭示 HE 患者认知功能相关脑区存在的病理改变。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2016 年 1 月 -2017 年 8 月安庆市立医院消化内科收治住院的肝性脑病患者 20 例 (HE 组)。其中, 男性 17 例, 女性 3 例; 年龄 36 ~ 73 岁, 平均 (56.65 ± 9.34) 岁; 乙肝肝硬化 11 例, 血吸虫肝硬化 6 例, 药物性肝病 1 例, 原发性肝癌 1 例, 混合型肝硬化 (乙肝 + 血吸虫 + 酒精性肝硬化) 1 例。脑电图广泛异常, 均符合中国肝性脑病诊治共识意见制定的肝性脑病诊治指南的诊断标准^[1]。入选患者需同时满足下列条件: 既往无神经系统疾病病史, 无严重肺病、心脏病、肾病及脑血管意外; 入院前一周内无使用镇静剂及影响神经系统的其他药物史; 无 MRI 检查的禁忌证, 无幽闭恐惧症, 可配合完成磁共振检查; 文盲患者被排除。对照组在该院门诊健康体检者中筛选, 为同期与 HE 组性别相同、年龄相仿的体检人员 20 例, 均经临床查体、实验室检查及影像学检查排除神经系统疾病、遗传代谢性疾病。本研究经该院伦理委员会审核研究通过, 根据《赫尔辛基宣言》进行, 所有参与者检查前均签署知情同意书。

1.2 磁共振检查

1.2.1 MRI 检查 所有受检者均使用 3.0T 超导磁共振机 (Discovery MR750, 美国 GE 公司) 进行头部扫描。先进行常规 MRI 扫描: 采用 8 通道线圈, 扫描横轴位 T_2 -PROPELLER TR 5 741 ms, TE 93 ms, 层厚 5 mm, 层间隔 1.5 mm, FOV 24 cm \times 24 cm, 矩阵 512 \times 512, 平均次数 NEX 2; 横轴位 T_1 -FLAIR TR 1 750 ms, TE 24 ms, IR 780 ms, 层厚 5 mm, 层间隔 1.5 mm, FOV 24 cm \times 24 cm, 矩阵 320 \times 256, 平均次数 NEX 1; 横轴位 T_2 -FLAIR TR 8 400 ms, TE 145 ms, TI 2 100 ms, 翻转角 111, 层厚 5 mm, 层间距 1.5 mm, FOV 24 cm \times 24 cm, 矩阵 256 \times 256, 平均次数 NEX 1; 3D T₁BRAVO TR 8.2 ms, TE 3.2 ms, TI 450 ms, 翻转角 12, 层厚 1.2 mm, FOV 24 cm \times 24 cm, 矩阵 256 \times 256, 平均次数 NEX 1。

1.2.2 单体素氢质子波谱 ($^1\text{H-MRS}$) 扫描 采用波谱 - 点分辨自旋回波序列 (PRESS), TR 1 500 ms, TE 35 ms, 每个兴趣区 (region of interest, ROI) 的扫描时间为 3 min 48 s, 均为 128 次采集, 接受 / 发射增益调节、体素内匀场、水抑制和无水抑制扫描均由自动预扫描程序完成, 水峰半高宽小于 8 Hz。扣带回的 ROI 定位于后扣带回, 体素大小为 2 cm \times 2 cm \times 2 cm, 右侧基底节区的 ROI 定位于苍白球, 体素大小为 2 cm \times 2 cm \times 2 cm。后扣带回和苍白球 MRS 各指标数据采集后经设定的程序进行后处理, 自动生成已处理完成的拟合谱线。比较 HE 组和对照组的 MRS 各指标: 肌醇 (myo-inositol, mIns)、胆碱 (Choline, Cho)、N-乙酰天门冬氨酸 (N-acetylaspartate, NAA) 和肌酸 (Creatine, Cr)。Cr 总量相对恒定, 即使在病理状态下变化也较少, 作为内参照研究 $^1\text{H-MRS}$ 的共振峰 mIns、Cho 和 NAA。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件, 对符合正态

2.3 HE 组后扣带回、右侧苍白球的 MRS 指标与血氨、神经心理学测试及 Child-Pugh 分级的相关性

应用 Pearson 相关性分析后扣带回、右侧苍白球的 MRS 指标与血氨及神经心理学测试间的相关性, HE 组后扣带回、右侧苍白球的 mIns/Cr 及 Cho/Cr 指标与血氨呈负相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), HE 组后扣带回、右侧苍白球的 mIns/Cr 与神经心

理测验 NCT-A、DST 存在相关性 ($P < 0.05$)。应用 Spearman 等级相关检验分析 HE 组后扣带回、右侧苍白球 MRS 指标与 Child-Pugh 分级的相关性显示, HE 组后扣带回、右侧苍白球的 mIns/Cr 及 Cho/Cr 指标与 Child-Pugh 分级呈负相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 HE 组后扣带回、右侧苍白球的 MRS 指标与血氨、神经心理学测试及 Child-Pugh 分级的相关性

ROI	MRS 指标	血氨		NCT-A		DST		Child-Pugh 分级	
		r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
后扣带回	mIns/Cr	-0.510	0.013	-3.132	0.036	0.521	0.000	-0.826	0.000
	Cho/Cr	-0.462	0.017	-0.145	0.253	-0.231	0.632	-0.812	0.005
	NAA /Cr	0.238	0.523	0.115	0.623	0.079	0.712	-0.246	0.125
右侧苍白球	mIns/Cr	-0.476	0.025	-2.423	0.014	0.422	0.000	-0.732	0.017
	Cho /Cr	-0.413	0.003	-0.242	0.512	0.023	0.421	-5.242	0.000
	NAA /Cr	0.129	0.823	0.213	0.145	0.312	0.152	-0.121	0.324

注: NCT-A= 数字连接实验; DST= 数字符号实验

3 讨论

MRS 是研究患者脑代谢过程中生化信息的非侵入性方法, 应用 MRS 可定量认识脑代谢物的含量变化, 获得 HE 患者脑水合作用和脑渗透变化的证据, 可直接测量脑渗透调节物质, 如控制细胞内稳态的肌醇。 ^1H -MRS 常用来对脑代谢产物提供信息, 如渗透调节物质 mIns, 以及 Cho、NAA、Cr^[2]。 ^1H -MRS 的敏感性较高, 短 TE 的 ^1H -MRS 序列能够检测到非常轻微的改变。以往 MRS 的局限性体现在对窄光谱内产生的代谢产物的分辨率有限及不能检测低浓度代谢物。本研究磁系统在 3.0T 超高磁场操作, T_1 弛豫时间延长、磁敏感增加, 信噪比进一步改善, 能获得比以往低场强 MR 质量更高的原始图像。在 3.0T 高场强下采集时间更快, 能够在同一患者的脑部检查中执行多个 MR 序列; 能够在同一检查中获取脑肿胀导致认知紊乱的增强磁共振和功能磁共振数据, 用以研究脑渗透水平。3.0T 通过提升化学位移效应改善分辨代谢物的能力, 能分辨某些在低场强 MR 上无法分辨的化学浓度和峰值, 如精确分离 NAA 与 Glx。以往研究通常将体系放置于颞叶、枕叶^[3]及前扣带回或基底节^[4], MARSH 等^[5]发现, 肝硬化患者后扣带回在认知任务和静息状态下都存在脑活动下降。后扣带回是默认网络中关键脑区的重要构成, 参与情绪、空间定位、记

忆的评价及恢复等脑功能活动, 在疾病中的功能损伤可能与其处于主要动脉供应交界及高代谢率有关^[6]。苍白球是基底节环路的组成部分, 基底节参与运动、认知、动机及情绪的加工等功能, HE 患者的认知功能减退、动机减弱、情绪低迷可能与基底节的功能损伤有关^[7-8]。为进一步探讨其脑功能改变的代谢基础, 本研究将 ROI 定位于后扣带回; 考虑到 MRS 测量时间过长引起不适会妨碍志愿者参与本研究, 另一个 ROI 仅定位于右侧基底节的苍白球。低钠血症、苯二氮卓类药物和感染 (炎症细胞因子) 等诱因导致星形胶质细胞肿胀, 稳态机制限制了星形胶质细胞的渗透负荷, 为代偿星形胶质细胞内渗透压增加导致的水肿, mIns、Cho 释放到胞外进行渗透调节^[9-10], 解释本研究结果中后扣带回和右侧苍白球 mIns、Cho 的降低。星形胶质细胞肿胀协同多种因素引起脑细胞水肿, 导致肝性脑病的精神症状以及神经系统查体的阳性表现。NAA 反映神经元的数量和功能, 是神经元损伤严重程度的指标。与对照组比较, HE 组 NAA/Cr 的差异无统计学意义, 说明 HE 患者脑神经元损伤的程度较轻, 临床也未表现出神经元严重受损的症状。

本研究发现 HE 组后扣带回、右侧苍白球的 mIns/Cr 及 Cho/Cr 指标与血氨呈负相关, 这与倪玲等^[6]的结论不一致, 但与张龙江等^[11]扣带回 MRS 指标与静脉

血氨值之间存在联系的结论一致,高血氨症是 HE 发病机制各种假说的共同通路^[12],但血氨水平与 HE 严重程度不相关^[10];由于肝外因素也能引起血氨升高,血氨升高无法直接诊断 HE,血氨正常也无法直接排除 HE 诊断,血氨不能作为 HE 诊断依据^[13]。mIns 有助于脑细胞获得更多能量且有降氨解毒作用,本研究发现 HE 组后扣带回、右侧苍白球的 mIns/Cr 与 NCT-A、DST 存在相关性,张颖雪等^[12]认为 mIns/Cr 及 Cho/Cr 的降低与 HE 的神经心理障碍相关,MRS 指标可部分反映 HE 患者的神经心理学异常。Child 评分指标反映肝实质损害的程度和肝功能代偿现状并能预测肝功能的储备;乙酰胆碱是与记忆、识别和情绪行为相关的关键性神经递质,Cho 是乙酰胆碱的前体,还与磷脂合成分解代谢及髓鞘形成有关,能促进脑的发育。本研究发现 HE 组后扣带回、右侧苍白球的 mIns/Cr 及 Cho/Cr 指标与 Child 分级呈负相关,这与霍赛楠等^[14]的结论一致,脑代谢物浓度随肝功能不全的加重发生改变,最终出现精神神经症状进展为肝性脑病;杨婧等^[9]认为 HE 组 mIns/Cr 明显降低,张龙江等^[11]在肝硬化无 HE 组也观察到基底节区 mIns/Cr 降低,推测右侧苍白球 mIns/Cr 的降低不能作为诊断 HE 的特异性指标;AHL 等^[15]认为区域性血流和代谢差别导致代谢废物大量沉积在星形细胞中,导致星形细胞增生,本研究与 AHL 等^[15]有关该 ROI 星形细胞水肿加重的结论相符合,为 HE 病理改变与 HE 患者 Child 分级的相关性提供了脑代谢方面的依据。后扣带回、右侧苍白球的 Cho/Cr 比值下降可能是 HE 患者认知障碍的重要生物学标志。

本研究采用 3.0T ¹H-MRS 成像技术分析肝性脑病患者后扣带回、右侧苍白球的脑代谢变化,证实 MRS 指标可反映 HE 患者的神经心理学异常,为 HE 患者记忆、认知等功能障碍的诊断提供脑代谢水平的生物学标志。本研究对象数量较少,有待大样本的研究为防治 HE 提供理论和实践参考;本研究尚未进一步行磁共振多模态分析,多模态功能影像技术的应用可能有助于揭示肝性脑病的病理生理机制^[16]。目前 MRS 信息的特异性、精确性有限,能作为补充而不能替代传统的神经影像方式。

致谢:安徽省安庆市立医院核磁共振室

参 考 文 献:

- [1] 中华医学会消化病学分会,中华医学会肝病学分会.中国肝性脑病诊治共识意见(2013年,重庆)[J].中华肝脏病杂志,2013,21(9):641-651.
- [2] GROVER V B, DRESNER M A, FORTON D M, et al. Current and future applications of magnetic resonance imaging and spectroscopy of the brain in hepatic encephalopathy[J]. World J Gastroenterol, 2006, 12(19): 2969-2978.
- [3] KOOKA Y, SAWARA K, ENDO R, et al. Brain metabolism in minimal hepatic encephalopathy assessed by 3.0-Tesla magnetic resonance spectroscopy[J]. Hepatol Res, 2016, 46(4): 269-276.
- [4] MENG L P, CHEN Y C, LI Y H, et al. Viability assessment of magnetic resonance spectroscopy for the detection of minimal hepatic encephalopathy severity[J]. Eur J Radiol, 2015, 84(10): 2019-2023.
- [5] MARSH R, ZHU H T, WANG Z S, et al. A developmental fMRI study of self-regulatory control in Tourette's syndrome[J]. Am J Psychiatry, 2007, 164(6): 955-966.
- [6] 倪玲,戚荣丰,张龙江,等.轻微型肝性脑病患者脑的 3T ¹H-MRS 研究[J].医学影像学杂志,2012,22(3):330-334.
- [7] ERNST M, NELSON E E, JAZBEC S, et al. Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents[J]. Neuroimage, 2005, 25(4): 1279-1291.
- [8] DELGADO M R. Reward-Related Responses in the human striatum[J]. Ann N Y Acad Sci, 2007, 1104: 70-88.
- [9] 杨婧,杨黎宏,赵新湘,等.磁共振波谱成像在轻微型肝性脑病诊断中的意义[J].世界华人消化杂志,2015,23(16):2605-2609.
- [10] 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[J].磁共振成像,2017,8(6):413-417.
- [11] 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[J].临床放射学杂志,2008,27(3):297-302.
- [12] 张颖雪,赵新湘,孙勇.多种磁共振功能成像技术在轻微型肝性脑病中的研究进展[J].医学综述,2016,22(7):1340-1343.
- [13] 周雨晴,曹冀为,郭传勇,等.轻微型肝性脑病诊断研究进展[J].肝脏,2016,21(7):598-601.
- [14] 霍赛楠,付旷,张铁成,等.¹H-MRS 评估慢性肝病脑部代谢异常与肝硬化的相关性[J].现代生物医学进展,2016,16(3):481-485.
- [15] AHL B, WEISSENBORN K, HOFF JVD, et al. Regional differences in cerebral blood flow and cerebral ammonia metabolism in patients with cirrhosis[J]. Hepatology, 2004, 40(1): 73-79.
- [16] ZHANG X D, ZHANG L J, WU S Y, et al. Multimodality magnetic resonance imaging in hepatic encephalopathy: An update[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(32): 11262-11272.

(张蕾 编辑)