

## ·临床研究·

## 肝性脑病患者大脑静息态低频振荡幅度及脑代谢情况

孟静,李洪强,姚艳,余州,张润秋,雷宇,张雪松,游玉峰

## 作者单位

湖北省恩施州中心医院  
中医院部放射科

湖北恩施 445000

## 基金项目

国家自然科学基金  
(No. 81660291)

## 收稿日期

2019-12-18

## 通讯作者

孟静

zhuxuan201701

@sina.com

**摘要** 目的:探讨不同严重程度肝性脑病(HE)患者大脑静息态低频振荡幅度以及脑代谢的情况。方法:回顾性分析HE患者48例的临床资料,根据其病情严重程度分为轻微组28例和重症组20例,另选取同期我院健康体检并自愿参加研究的志愿者20例为对照组。采用静息态血氧水平依赖功能磁共振(BOLD-fMRI)、磁共振波谱检查3组患者的静息状态下脑功能情况,计算低频振荡幅度(ALFF),分析脑代谢物N-乙酰天门冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、肌醇(mI)各峰下面积与参照指标肌酸(Cr)的比值。结果:3组在额叶、顶叶、颞叶等脑区ALFF差异有统计学意义(均 $P<0.05$ );轻微组与重症组脑代谢物峰值下面积比值均明显低于对照组(均 $P<0.05$ );轻微组Cho/Cr和mI/Cr高于重症组(均 $P<0.05$ )。轻微组格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分为(12.64±1.58)分,高于重症组的(10.82±1.36)分( $P<0.05$ )。HE患者NAA/Cr与GCS评分无关系( $P>0.05$ );Cho/Cr、mI/Cr与GCS水平呈正相关( $P<0.05$ )。结论:HE患者普遍存在静息态下脑功能异常,患者脑代谢物峰下面积比值越低提示病情越严重。

**关键词** 肝性脑病;严重程度;大脑静息态低频振荡幅度;脑代谢

**中图分类号** R741;R741.02;R814 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20181398

**本文引用格式:**孟静,李洪强,姚艳,余州,张润秋,雷宇,张雪松,游玉峰.肝性脑病患者大脑静息态低频振荡幅度及脑代谢情况[J].神经损伤与功能重建,2021,16(2):118-120.

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由肝脏代谢紊乱导致的脑病。研究发现,病情严重程度不同的HE患者大脑功能和脑代谢活动存在一定差异,这有助于疾病的诊断和治疗<sup>[1]</sup>。静息态血氧水平依赖功能磁共振(blood oxygenation level dependent-functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)是一种安全无创的检查方式,其低频振荡幅度(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)可直接反映人脑中自发神经活动的强弱,准确评价脑功能改变<sup>[2]</sup>。本研究利用BOLD-fMRI及ALFF观察不同严重程度的HE患者大脑活动的改变,为磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)诊断HE的严重程度提供理论依据,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择2016年1月至2018年7月我院收治的确诊为HE的患者48例,其中男36例,女12例;年龄25~72岁,平均(41.35±11.56)岁。根据胃肠病学学会实践标准委员会发布的West-Haven标准<sup>[3]</sup>和HE心理学评分(psychometric hepatic encephalopathy score, PHES)中数字连接试验-A及数字符号试验<sup>[4]</sup>对患者病情进行评估,符合West-Haven标准2~4级,且具有明显精神异常者,或West-Haven标准1级,且可引出扑翼样震颤者,纳入重症组;符合West-Haven标准0级,且数字连接试验-A及数字符号试验均为阳性者纳入轻微组。本研究据此分组,轻微组28例,男19例,女9例;年龄25~69岁,平均(44.36±10.27)岁;原发病为慢性病毒性肝炎11例、自身免疫性肝炎11例、硬化性胆管炎3例、药物性肝病2例、酒精性

肝病1例。重症组20例,男17例,女3例;年龄28~72岁,平均(40.15±12.53)岁;原发病为慢性病毒性肝炎7例、自身免疫性肝炎9例、硬化性胆管炎2例、药物性肝病1例、酒精性肝病1例。另选取同期我院健康体检并自愿参加研究的志愿者20例为对照组,其中男11例,女9例;年龄22~78岁,平均(40.12±10.34)岁。各组受试者的一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

**本研究纳入标准:**经肝功能检查、超声、影像学检查及或肝脏穿刺活检确诊为HE<sup>[5]</sup>;入院后还未接受治疗;所有患者和健康受试者均自愿加入本次实验,且本研究通过医院伦理委员会同意。排除标准:存在精神障碍性疾病;并存严重心、肺、脑、肾疾病;文盲和不能配合相关检查。

### 1.2 方法

采用GE1.5 T光纤磁共振,16通道线圈,采集MRI数据。使用梯度回波-回波平面成像脉冲序列(GRE-EPI),主要参数:翻转角90°,回波时间30 ms,重复时间2 000 ms;矩阵64×64;FOV 240 mm×240 mm;层厚4 mm;层数34层。整个序列总共有180个时间点,总共6 min 6 sec。手工整理所有采集的功能数据录入静息态功能磁共振数据(data processing assistant for resting state fMRI, DPARSF)进行处理。将获得的序列转换为频谱,并对频谱进行平方并求平均以获得ALFF图。最后,将ALFF值除以全脑平均值,并获得标准化的ALFF图。与0~0.25 Hz的全频段振幅总和值相除,即得到分数化低频振荡幅度(fractional amplitude of low frequency fluctuation, fALFF)值。计算N-乙酰天门冬氨酸(N-acetyl aspartate, NAA)、胆碱(choline compounds, Cho)、肌

醇(myo-Inositol, ml)各峰下面积与参照指标肌酸(creatine, Cr)的比值。静息态 fMRI 数据采用 REST 软件进行处理。脑功能数据处理包括以下步骤<sup>①</sup>:时间层校正,空间归一化,高斯平滑,离线漂移。数据处理后经带通滤波,并与 T<sub>1</sub>WI 图像进行融合,产生激活图。

采用格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评价意识情况,15分为意识清醒;13~14分为轻度意识障碍;9~12分为中度意识障碍;<9分为昏迷。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件处理数据。计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用 t 检验或方差分析;计数资料以率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间不同脑区的 ALFF 差异比较

轻微组与对照组、重症组与对照组以及轻微组与重症组对比,在额叶、顶叶、颞叶等脑区 ALFF 差异有统计学意义(均 P<0.05),见表 1。

2.2 各组脑代谢物峰值下面积比值差异比较

轻微组与重症组脑代谢物峰值下面积比值均明显低于对

照组,差异有统计学意义(均 P<0.05);轻微组 Cho/Cr 和 ml/Cr 高于重症组,差异有统计学意义(均 P<0.05);轻微组和重症组 NAA/Cr 差异无统计学意义(P>0.05),见表 2。

2.3 2 组患者 GCS 评分比较

轻微组 GCS 评分为(12.64±1.58)分,高于重症组的(10.82±1.36)分,差异有统计学意义(P<0.05)。

2.4 HE 患者 GCS 评分与脑代谢的关系

HE 患者 NAA/Cr 与 GCS 评分无关(P>0.05);Cho/Cr、ml/Cr 与 GCS 水平呈正相关(P<0.05),见表 3。

3 讨论

HE 又被称为肝昏迷、门静脉脑病等,分为 2 个阶段:临床症状严重和临床症状轻微。HE 的不同阶段在脑功能和脑代谢活动方面存在差异,早期轻微阶段未出现明显的临床症状,容易漏诊、误诊。准确了解各阶段患者的状况能够为治疗方案的制定提供帮助。

静息状态 BOLD-fMRI 安全,无创,无辐射,逐渐被应用于阿尔茨海默病、精神分裂症等多种精神相关的疾病中。本研究应用静息态 BOLD-fMRI 低频振幅分析法观察不同进展阶段 HE 患者大脑活动与脑代谢情况,结果显示:3 组在额叶、顶叶、

表 1 各组间 ALFF 差异有统计学意义的脑区

组别	部位	BA 分区	MNI 坐标(x,y,z)	t 值	P 值
轻微组 vs.对照组	右侧小脑后叶	-	30, -15, -41	4.69	0.026
	左侧小脑前叶	-	-26, -45, -40	5.06	0.014
	左侧海马旁回	36	-14, 0, -32	4.47	0.029
	左侧额下回/岛叶皮质	42	-35, 9, -14	4.91	0.021
	双侧内侧前额叶皮质	12	0, 51, -12	-4.26	0.035
	双侧后扣带回/左侧楔叶	24/25	2, -22, 30	-5.12	0.011
	右侧中央后回/中央前回	4	55, -4, 25	-5.28	0.008
	左侧中央旁小叶	5	2, -30, 50	-4.39	0.038
	左侧辅助运动区	7	0, -5, 63	-5.21	0.010
	重症组 vs.对照组	右侧缘上回/颞上回	46	55, -36, 22	4.84
左侧距状裂皮质		15	-3, -100, -6	-3.20	0.043
双侧后扣带回/右侧楔前叶		25	3, -42, 40	-5.62	0.003
左侧中央后回		3/5	-60, -2, 30	-3.35	0.045
双侧中央旁小叶/辅助运动区		4/5	6, -32, 75	-4.05	0.038
轻微组 vs.重症组	左侧前扣带回	10	-6, 30, -6	-4.83	0.024
	双侧内侧前额叶皮质	12	0, 45, -8	-4.26	0.035
	双侧后扣带回	24/25	10, 45, -22	-4.45	0.029
	右侧角回 / 枕上回	8	27, -58, 46	-4.73	0.023
	右侧额中回	9	42, 11, 50	-4.61	0.026

表 2 各组脑代谢物峰值下面积比值差异对比( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	NAA/Cr	Cho/Cr	ml/Cr
对照组	20	2.65±0.18	1.21±0.12	0.45±0.06
轻微组	28	1.94±0.16 <sup>①</sup>	0.95±0.12 <sup>①</sup>	0.27±0.09 <sup>①</sup>
重症组	20	2.04±0.21 <sup>①</sup>	0.80±0.16 <sup>①②</sup>	0.21±0.05 <sup>①②</sup>

注:与对照组比较, <sup>①</sup>P<0.05;与轻微组比较, <sup>②</sup>P<0.05

表 3 HE 患者 GCS 评分与脑代谢的关系

指标	GCS	
	r 值	P 值
NAA/Cr	0.104	0.072
Cho/Cr	0.316	0.046
ml/Cr	0.351	0.039

颞叶等脑区 ALFF 差异有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。同时,与对照组相比,HE 组多个脑区的 ALFF 值降低,主要包括双侧内侧前额叶皮质,双侧后扣带回/左侧楔叶,右中央后/中央前,左中央侧小叶和左辅助运动区;与重症组相比,轻微组的左前扣带回,双侧内侧前额叶皮质,背扣的两侧带回,右后角/枕背和右前背 ALFF 减少。

通常 HE 患者的代谢产物包括 Cho、mI、Cr、NAA 等。血氨升高是 HE 的机理之一,血氨升高与谷氨酸结合形成谷氨酰胺的过程中,机体内大量 ATP 和辅酶被消耗,而 Cr 能够有效缓冲这一过程,并且能够储备大量高能磷酸以维持细胞能量供应; Cho 和 mI 的作用在于调节星形胶质细胞的有机渗透压,当这 2 者的含量出现变化时表示脑内渗透压改变<sup>[6]</sup>; NAA 存在于神经元及轴索,为神经元标志物,其升高与降低分别代表着分解代谢障碍与神经元的损失或能量障碍。研究发现 HE 患者的 NAA/Cr 值会出现下降<sup>[7]</sup>,与本研究结果不符,其原因可能由于本研究纳入的样本量较少有关。另外,本研究还发现,Cho/Cr 和 mI/Cr 值随着患者病情的恶化进展下降,且 GCS 评分与 Cho/Cr、mI/Cr 水平呈正相关。即随着病情恶化的进展,GCS 评分也呈明显下

降趋势,与 Cho/Cr、mI/Cr 水平呈正相关。

综上所述,通过大脑静息态功能评价患者部分脑区的 fALFF 可以作为 HE 病程进展监测的有效手段,同时通过磁共振波谱成像所得到的脑代谢物 Cr、NAA、Cho、mI 等峰值下面积的比值有助于进一步判断疾病病程。

### 参考文献

- [1] 焦蕴, 汤天宇, 王训恒, 等. 轻微型肝性脑病患者前后默认网络改变与神经认知损伤的关系[J]. 中华医学杂志, 2016, 96: 334-338.
- [2] 郑薇, 冯智超, 朱文卫, 等. 乙肝后肝硬化患者局灶性脑白质高信号与轻微型肝性脑病相关性的 MRI 研究[J]. 磁共振成像, 2018, 9: 21-26.
- [3] 王蕾, 王晓阳, 常晓腾, 等. 隐性肝性脑病患者的脑氢质子磁共振波谱成像研究[J]. 功能与分子医学影像学杂志(电子版), 2015, 4: 768-772.
- [4] 张颖雪. 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: 1340-1343.
- [5] 姜晓萍, 钱伟伟, 张莉, 等. 不同进展阶段肝性脑病患者大脑静息态功能和脑代谢研究[J]. 放射学实践, 2017, 32: 696-700.
- [6] 任宏伟, 高志华. 静息态 fMRI 技术观察肝性脑病患者双侧苍白球与全脑网络连接的改变研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2018, 21: 920-923.
- [7] 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: 413-417.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第 115 页)

状态也可以扰乱患者的睡眠,并引起和加重失眠。

但本研究样本量较小,结果存在一定局限性,且尚缺少干预患者血压后睡眠质量及焦虑抑郁状态改善的前瞻性研究,高血压与失眠的相互关系,尚需更大样本的多中心研究。

对于高血压伴失眠的患者,临床医生应控制好患者血压,特别对以失眠为主诉的初诊患者要明确患者血压情况,建议患者自备电子血压计,规律监测自身血压,遵医嘱规律服用降压药。同时高血压伴失眠患者常合并焦虑抑郁状态,应完善心理测评,明确焦虑抑郁程度,加强人文关怀,给予心理疏导,与患者建立良好的沟通,必要时给予规范抗焦虑抑郁药物改善失眠症状,提高生活质量。

### 参考文献

- [1] Ghihi O, Khoubi J. The association between insomnia and cardiovascular risk factors in bus drivers in Iran [J]. Work, 2016, 55: 207-214.
- [2] Alebiosu OC, Ogunsemi OO, Familoni OB, et al. Quality of sleep among hypertensive patients in a semi-urban Nigerian community: a prospective study[J]. Postgrad Med, 2009, 121: 166-72.
- [3] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3: 42-93.
- [4] 张鹏, 赵忠新.《中国成人失眠诊断与治疗指南》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13: 363-367.
- [5] Prejbisz A, Kabat M, Januszewicz A, et al. Characterization of insomnia in patients with essential hypertension.[J]. Blood Press, 2006, 15:

213-219.

- [6] 魏霄. 军队高龄离退休干部睡眠质量调查与分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2017, 12: 162-164.
- [7] Friedman O, Bradley TD, Ruttanaumpawan P, et al. Independent association of drug-resistant hypertension to reduced sleep duration and efficiency[J]. Am J Hypertens, 2010, 23: 174-179.
- [8] Hannon TS, Tu W, Watson SE, et al. Morning blood pressure is associated with sleep quality in obese adolescents[J]. J Pediatr, 2014, 164: 313-317.
- [9] 帅学军, 吴蕾, 王辰, 等. 高血压病伴睡眠障碍患者睡眠结构与血压节律的相关性研究[J]. 北京医学, 2016, 38: 1041-1043.
- [10] Goncharuk VD, van Heerikhuizen J, Dai JP, et al. Neuropeptide changes in the suprachiasmatic nucleus in primary hypertension indicate functional impairment of the biological clock[J]. J Comp Neurol, 2001, 431: 320-330.
- [11] Kim TW, Jeong JH, Hong SC. The impact of sleep and circadian disturbance on hormones and metabolism.[J]. Int J Endocrinol, 2015, 2015: 591729.
- [12] Pejovic S, Vgontzas AN, Basta M, et al. Leptin and hunger levels in young healthy adults after one night of sleep loss[J]. J Sleep Res, 2010, 19: 552-558.
- [13] Stewart E, Gibb B, Strauss G, et al. Disruptions in the amount and timing of sleep and repetitive negative thinking in adolescents[J]. Behav Sleep Med, 2018, 17: 1-9.
- [14] Yan Y, Lin R, Tang X, et al. The relationship between worry tendency and sleep quality in Chinese adolescents and young adults: The mediating role of state-trait anxiety[J]. J Health Psychol, 2014, 19: 778-788.
- [15] Manber R, Chambers AS. Insomnia and depression: a multifaceted interplay[J]. Curr Psychiatry Rep, 2009, 11: 437-442.

(本文编辑:唐颖馨)