

· 论著 ·

基于静息态血氧水平依赖功能磁共振成像技术的度中心度评价轻型肝性脑病患者认知功能损害的研究



扫描二维码
查看原文

杨旭宏¹, 王明磊², 刘文潇¹, 马万龙³, 赵建国², 黄雪莹², 王敏行¹, 丁向春³, 王晓东^{2*}

【摘要】 背景 轻型肝性脑病(MHE)作为肝性脑病的一个特殊类型,临床症状不典型,且存在轻度神经、精神缺陷,易被患者及家属忽视。基于静息态血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI)技术的度中心度(DC)分析方法是图论方法衍生而来的一种反映全脑网络连接的数据分析方法,其能更完整、更快捷、更好地体现大脑功能。目的 基于BOLD-fMRI技术的DC分析方法探究MHE患者脑功能网络连接属性的异常改变及功能脑区的异常变化对患者认知功能的影响及其神经影像机制。方法 选取2020年10月—2022年2月在宁夏医科大学总医院感染疾病科住院的65例乙型肝炎肝硬化患者及同期招募的40例健康志愿者为研究对象,收集研究对象的性别、年龄、教育程度、数字连接实验A(NCT-A)评分、数字符号实验(DST)评分和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分,根据NCT-A及DST评分最终将乙型肝炎肝硬化患者分为肝硬化组($n=30$)和MHE组($n=28$),招募的健康志愿者纳入健康对照组($n=34$)。计算各组脑区的DC值,比较MHE组与肝硬化组、肝硬化组与健康对照组、MHE组与健康对照组脑图的DC值差异,采用Person相关分析法分析MHE患者脑区DC值与NCT-A、DST和MoCA评分的相关性,并绘制不同脑区DC值与上述量表存在相关性的脑区分布及对应散点图。结果 健康对照组和肝硬化组的NCT-A评分低于MHE组,DST、MoCA评分高于MHE组($P<0.05$)。与健康对照组相比,MHE组右侧额中回、左侧额中回以及右侧顶下小叶DC值升高,左侧角回、右侧枕中回和右侧中央前回DC值减低(体素簇 >18 , $P<0.05$);与健康对照组相比,肝硬化组双侧额中回DC值升高,左侧角回DC值降低(体素簇 >18 , $P<0.05$);与肝硬化组相比,MHE组右侧额中回,左侧额前叶DC值降低(体素簇 >18 , $P<0.05$)。相关性分析结果显示,MHE组DST评分与左侧额上回的DC值呈正相关($r=0.639$, $P<0.001$),NCT-A评分与右侧额下回的DC值呈负相关($r=-0.722$, $P<0.001$);MHE组MoCA评分与右侧额下回和左侧额下回的DC值呈正相关($r=0.437$, $P=0.020$; $r=0.549$, $P=0.002$),与左侧额下回的DC值呈负相关($r=-0.591$, $P=0.001$)。结论 MHE患者多个脑区功能连接异常且部分脑区DC值与NCT-A、DST以及MoCA量表评分相关,提示DC值可能是量化MHE患者认知功能改变严重程度的潜在神经影像标志物。

【关键词】 肝性脑病; 轻型肝性脑病; 磁共振成像; 静息态血氧水平依赖功能磁共振成像; 度中心度; 认知功能损害; 认知障碍

【中图分类号】 R 747.9 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0828

【引用本文】 杨旭宏,王明磊,刘文潇,等.基于静息态血氧水平依赖功能磁共振成像技术的度中心度评价轻型肝性脑病患者认知功能损害的研究[J].中国全科医学,2023,26(24):3033-3041.DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0828.[www.chinagp.net]

YANG X H, WANG M L, LIU W X, et al. Evaluation of cognitive impairment in patients with minimal hepatic encephalopathy based on degree centrality of resting-state blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging [J]. Chinese General Practice, 2023, 26 (24): 3033-3041.

Evaluation of Cognitive Impairment in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy Based on Degree Centrality of Resting-state Blood Oxygenation Level-dependent Functional Magnetic Resonance Imaging YANG Xuhong¹, WANG Minglei², LIU Wenxiao¹, MA Wanlong³, ZHAO Jianguo², HUANG Xueying², WANG Minxing¹, DING Xiangchun³, WANG Xiaodong^{2*}

1.College of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

基金项目:宁夏回族自治区自然科学基金资助项目(2022AAC03487);宁夏回族自治区科技重点研究计划(2019BEG03037);宁夏医科大学颅脑疾病重点实验室神经科学优势学科群(LNKF202109)

1.750004 宁夏回族自治区银川市,宁夏医科大学临床医学院 2.750004 宁夏回族自治区银川市,宁夏医科大学总医院放射科 3.750004 宁夏回族自治区银川市,宁夏医科大学总医院感染疾病科

*通信作者:王晓东,教授;E-mail:xdw80@yeah.net

本文数字出版日期:2023-02-09

2. Department of Radiology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

3. Department of Infectious Diseases, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

*Corresponding author: WANG Xiaodong, Professor; E-mail: xdw80@yeah.net

【 Abstract 】 Background Minimal hepatic encephalopathy has atypical clinical symptoms but mild neuropsychiatric deficits, which are easily neglected by patients and their family members as a specific type of hepatic encephalopathy. The degree centrality (DC) analysis method based on resting-state blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging (BOLD-fMRI) is a data analysis method derived from graph-theoretic approach reflecting whole-brain network connectivity, which can provide a more complete, faster and better representation of brain function. **Objective** To explore the effects of abnormal changes in the brain functional network connectivity properties and functional brain regions on cognitive function in patients with minimal hepatic encephalopathy and their neuroimaging mechanisms. **Methods** A total of 65 patients with hepatitis B cirrhosis hospitalized in the department of infectious diseases in General Hospital of Ningxia Medical University from October 2020 to February 2022 and 40 healthy volunteers recruited during the same period were selected as the study subjects. Gender, age, education level, number connection test A (NCT-A) score, digit symbol test (DST) score and Montreal cognitive assessment (MoCA) score of the study subjects were collected. Finally, patients with hepatitis B cirrhosis were divided into cirrhosis group ($n=30$) and MHE group ($n=28$) according to NCT-A and DST scores, and the recruited healthy volunteers were considered as the healthy control group ($n=34$). The DC values of brain regions in each group were calculate, the differences in DC values of brain image between MHE group and cirrhosis group, cirrhosis group and healthy control group, MHE group and healthy control group were compared, respectively. The correlations between the DC values of brain regions with the scores of NCT-A, DST and MoCA in MHE patients was analyzed by using person correlation analysis, the distribution of brain regions with DC values correlated with the scores of above scales and the corresponding scatter plots were drawn. **Results** The NCT-A score in the healthy control and cirrhotic group was lower than MHE group, DST score and MoCA score in the healthy control and cirrhotic group were higher than MHE group ($P<0.05$). Compared with healthy control group, the MHE group had increased DC values in right middle frontal gyrus, left middle temporal gyrus, right inferior parietal lobule and decreased DC values in left angular gyrus, right middle occipital gyrus, right precentral gyrus (voxel cluster >18 , $P<0.05$). Compared with healthy control group, cirrhotic group had increased DC values in the bilateral middle temporal gyrus and decreased DC values in the left angular gyrus (voxel cluster >18 , $P<0.05$); compared with cirrhotic group, MHE group had decreased values in the right middle temporal gyrus and left precuneus (voxel cluster >18 , $P<0.05$). The results of correlation analysis showed that in the MHE group, the DST score was correlated with DC values in the left superior temporal gyrus ($r=0.639$, $P<0.001$), and the NCT-A score was negatively correlated with the DC values in the right inferior temporal gyrus ($r=-0.722$, $P<0.001$); MoCA scale score was positively correlated with DC values in the right inferior frontal gyrus and left inferior frontal gyrus ($r=0.437$, $P=0.020$; $r=0.549$, $P=0.002$) and negatively correlated with DC values in the left inferior temporal gyrus ($r=-0.591$, $P=0.001$). **Conclusion** The abnormal functional connectivity of several brain regions and the correlation of DC values in some brain regions with NCT-A, DST and MoCA scale scores in MHE patients suggest that DC value may be a potential neuroimaging marker to quantify the severity of cognitive changes in MHE patients.

【 Key words 】 Hepatic encephalopathy; Minimal hepatic encephalopathy; Magnetic resonance imaging; Blood oxygenation level dependent functional magnetic resonance imaging; Degree centrality; Cognitive impairment; Cognition disorders

肝性脑病(HE)源于各种急/慢性肝功能衰竭对脑功能的严重影响,其是继发于肝功能障碍和/或门体分流的一种神经、精神异常综合征,临床表现包括广泛的神经、精神改变,从亚临床改变到昏迷甚至死亡的一系列功能失调和连续的神经认知功能紊乱^[1-2]。轻型肝性脑病(MHE)是某些慢性肝病患者无明显相关症状、体征和生化异常,但用神经心理学量表或电生理检查可见智力、神经、精神异常的病症^[3],MHE的发生对患者的健康水平和生活质量产生了巨大影响^[4-5],如不早期干预,随着疾病的进展,可增加显性肝性脑病(OHE)

的发病率与死亡率^[6],但目前MHE的神经病理生理机制尚不明确。

基于静息态血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI)技术的度中心度(DC)分析方法可以刻画不同节点在脑网络中的中心程度以及检测不同节点与全脑功能网络节点连接关系的拓扑功能网络变化^[7],其被用于量化大脑网络中每个节点的重要性,与传统的基于先前假设选择特定区域的方法相比,这种基于体素的全脑分析法可以提供无偏倚的全脑功能连接异常脑区。目前已被广泛用于揭示其他神经心理疾病的机制,如阿尔茨

海默病、2型糖尿病认知功能障碍和抑郁症^[8-10]，但该方法应用在MHE的研究较少，CHEN等^[11]使用该方法发现MHE存在多个脑区内功能连接的异常，但该研究缺少单纯肝硬化梯度分组，若增加单纯肝硬化组可更好地观察MHE患者在各阶段的认知变化进而对其进行预防性治疗。基于此背景，本研究拟通过基于BOLD-fMRI的DC分析方法探索MHE患者脑网络节点变化，设立健康对照组、肝硬化组和MHE组，探究不同组间的DC值差异及相关性，从脑网络节点的角度为MHE患者认知功能损害的可能发病机制提供神经影像学证据并提供新的见解，为临床早期诊治MHE患者提供相关理论依据和临床指导。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2020年10月—2022年2月在宁夏医科大学总医院感染疾病科住院的65例乙型肝炎肝硬化患者以及同期在社区发放广告招募的性别、年龄、教育水平相匹配的40例健康志愿者为研究对象。排除标准：(1)左利手；(2)受教育年限<6年；(3)基于既往病史和常规影像学检查评估的脑实质病变，如肿瘤、感染性疾病或外伤；(4)磁共振成像技术(MRI)成像期间平移>2.0 mm或旋转>2.0°；(5)MRI检查禁忌证者；(6)患有严重的心、肾、肺疾病；(7)患有肝癌、丙型肝炎和其他肝炎病毒感染；(8)由急性肝功能衰竭引起的肝性脑病或者其他疾病(中毒性脑病、代谢性脑病、颅内出血、肿瘤、感染等)引起的精神和行为异常。研究对象均被告知研究相关内容并签署知情同意书。本研究通过了宁夏医科大学总医院伦理审查委员会的批准(KYLL-2021-841)。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 收集研究对象的性别、年龄、受教育年限、数字连接实验A(NCT-A)评分、数字符号实验(DST)评分和蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分。

1.2.2 NCT-A 研究对象均在安静、温暖、光线合适的环境内进行NCT-A，要求受试者将随机排列的1~25数字按顺序连接起来。如果连接过程中出现错误，要立即纠正并从纠正处继续下去，记录所需的时间，包括纠正错误所需的时间。NCT-A不同年龄组段异常数值：年龄<35岁，用时>34.3 s；35~44岁，用时>45.7 s；45~54岁，用时>52.8 s；55~64岁，用时>61.9 s^[12]。

1.2.3 DST 研究对象均在安静、温暖、光线合适的环境内进行DST，DST是由数字1~9以及每个数字相对应的符号所组成，受试者按照这种对应关系，尽快在表格中分别填上数字相应符号，每填对1格计1分，符号填写颠倒计0.5分(符号填写正确，但符号上下或左右关系颠倒)，错填不计分，计算90 s内的总得分。DST

不同年龄组段异常数值：年龄<35岁，得分<40.5分；35~44岁，得分<35.0分；45~54岁，得分<28.5分；55~64岁，得分<26.0分^[12]。

1.2.4 MoCA MoCA是由NASREDDINE等^[13]于2004年研究编制，是针对轻度认知障碍患者进行快速筛查的评估工具，其通过测试人员观察患者勾画图形的完整度、准确度来判断患者视空间技能的受损情况。评定内容包括注意与集中、执行功能、记忆、语言、视结构技能、抽象思维以及计算和定向力，量表总分为30分，得分<26.0分时为异常数值。

1.2.5 分组 由两名经验丰富的影像诊断医生根据维也纳第11届世界胃肠病大会制定的《肝性脑病的定义、命名、诊断及定量分析》指南^[3]对MHE患者进行诊断：依次对乙型肝炎肝硬化患者进行2项神经心理学测试(NCT-A、DST)和1项认知评分测试(MoCA)，2项神经心理学测试结果均为阳性者纳入MHE组(n=32)，两项神经心理学测试结果中任意一个阳性者纳入肝硬化组(n=33)，招募的健康志愿者纳入健康对照组(n=40)。

1.2.6 仪器与方法 对所有研究对象行MRI及BOLD-fMRI检查。使用3.0 T磁共振扫描仪(Architect, GE, USA)获得磁共振成像数据。研究对象被要求在MRI扫描过程中安静平躺，闭上双眼，保持清醒，并使用海绵垫固定头部以减少研究对象的头部运动。先行常规MRI序列扫描(T2FLAIR)排除器质性病变，扫描参数为重复时间(TR)=4 000 ms，回波时间(TE)=107 ms，层厚=6 mm，层间距=1 mm，视野250 mm×250 mm，后采集3D-T1容积扫描(3D-T1 BRAVO)和BOLD-fMRI的功能像，扫描参数见表1。4例MHE患者、3例单纯肝硬化患者和6例健康志愿者的数据因过度运动或图像分辨率差被排除，最终MHE组纳入28例患者，肝硬化组纳入30例患者，健康对照组纳入34例健康志愿者。

表1 3D-T1 BRAVO及BOLD-fMRI的数据采集扫描参数
Table 1 Data acquisition parameters of 3D-T1 BRAVO and BOLD-fMRI

扫描序列	3D-T1 BRAVO	BOLD-fMRI
重复时间(ms)	7.7	2 000
回波时间(ms)	3.1	30
翻转角	12°	90°
视野(mm)	240×240	250×250
矩阵	256×256	64×64
层厚(mm)	1.2	3.6
层数	136	35
扫描时间(s)	215	360

注：3D-T1 BRAVO=3D-T1容积扫描，BOLD-fMRI=静息态血氧水平依赖功能磁共振成像。

1.3 数据预处理 采集后原始图像的处理基于 Matlab 2012a, 采用 resting-state fMRI 数据处理包 [DPABI_V 4.3, 5.0, Advanced Edition (<http://rfmri.org/DPABI>)] 对 fMRI 数据进行预处理。具体步骤参考 YAN 等^[14] 处理过程, 步骤如下: (1) 格式转换; (2) 剔除每个研究对象前 10 个时间点的数据; (3) 时间校正; (4) 头动校正; (5) 空间标准化; (6) 进行标准化平滑 [高斯核: 半高全宽 (FWHM) =6 mm]; (7) 分别进行去线性漂移和滤波 (0.01~0.08 Hz) 处理; (8) 回归斜变量, 去除脑脊液、白质及头动参数的影响。

DC 参数的计算: 使用 DPARSF_V 4.5 数据分析工具包计算全脑灰质基于体素之间的功能连接 ($r>0.25$), 计算每个节点与周围其他节点有显著功能连接 ($r>0.25$) 的节点数量^[15]。将给定体素的加权 DC 被计算为有效连接的权重之和。最后, 通过 Fisher-Z 变换将体素 DC 值转换成每个研究对象 Z 值化加权的 DC 分布图。在大脑网络中, 节点的 DC 值表示该节点与其他节点的连接强度, 可反映其在功能整合中的重要性。

1.4 统计学方法 使用 GraphPad Prism 9.3 绘制图形, 使用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD-t 检验; 计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。使用 DPARSF 和 spm 8 软件对数据进行统计处理, MHE 组与肝硬化组、肝硬化组与健康对照组、MHE 组与健康对照组标准化后的 DC 值比较采用双样本 t 检验, 采用 Alphasim 法对 P 值进行校正, 以体素簇 >18 、 $P<0.05$ 为差异有统计学意义; 使用 Person 相关分析法分析 MHE 患者脑区 DC 值与 NCT-A、DST 和 MoCA 量表评分的相关性, 并绘制不同脑区 DC 值与上述量表存在相关性的脑区分布及对应散点图。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 健康对照组、肝硬化组、MHE 组临床资料比较 健康对照组、肝硬化组、MHE 组的性别、年龄和受教育年限比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$); 三组的 NCT-A、DST 及 MoCA 评分比较, 差异有统计学意义

($P<0.05$), 健康对照组和肝硬化组的 NCT-A 评分低于 MHE 组, DST、MoCA 评分高于 MHE 组, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.2 健康对照组、肝硬化组、MHE 组脑区 DC 值比较 与健康对照组相比, MHE 组右侧额中回、左侧颞中回以及右侧顶下小叶 DC 值升高, 左侧角回、右侧枕中回和右侧中央前回 DC 值减低, 差异有统计学意义 (体素簇 >18 , $P<0.05$); 与健康对照组相比, 肝硬化组双侧颞中回 DC 值升高, 左侧角回 DC 值降低, 差异有统计学意义 (体素簇 >18 , $P<0.05$); 与肝硬化组相比, MHE 组右侧颞中回、左侧楔前叶 DC 值降低, 差异有统计学意义 (体素簇 >18 , $P<0.05$), 见表 3、图 1。

2.3 相关性分析 MHE 组 DST 评分与左侧颞上回的 DC 值呈正相关 ($r=0.639$, $P<0.001$), 见图 2A、图 2B; NCT-A 评分与右侧颞下回的 DC 值呈负相关 ($r=-0.722$, $P<0.001$), 见图 2C、2D。MHE 组 MoCA 评分与右侧颞下回和左侧颞下回的 DC 值呈正相关 ($r=0.437$, $P=0.020$; $r=0.549$, $P=0.002$), 与左侧颞下回的 DC 值呈负相关 ($r=-0.591$, $P=0.001$), 见图 3。

3 讨论

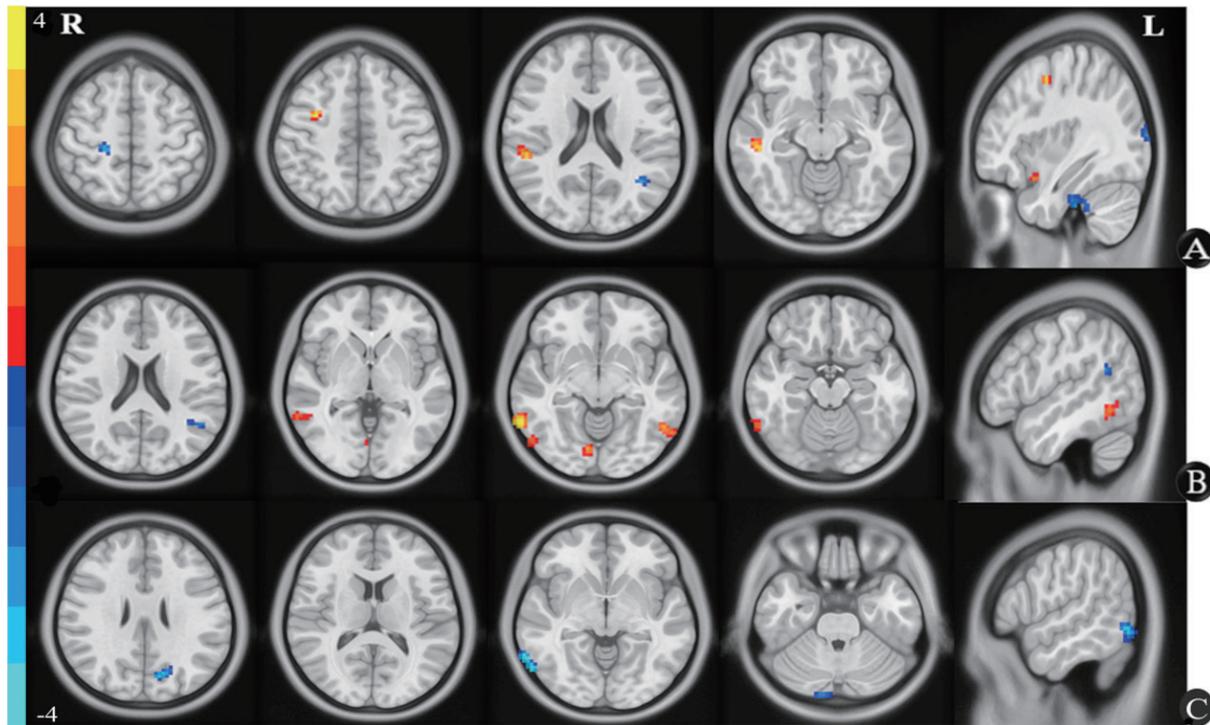
本研究使用基于体素的 DC 分析法对乙型肝炎肝硬化、MHE 患者及健康志愿者脑功能网络连接属性进行探究, 评估全脑功能连接网络中相关脑区的变化发现, 乙型肝炎肝硬化和 MHE 患者的多个脑区的 DC 值都存在异常, 此外 MHE 患者部分脑区的 DC 值与 NCT-A、DST 及 MoCA 评分也存在相关性。基于以上异常结果, 本研究推测 MHE 患者认知功能损害与脑区 DC 值改变有关; 这项研究结论可为进一步阐释 MHE 的神经病理机制提供客观神经影像学证据。

健康对照组、肝硬化组、MHE 组脑区 DC 值比较的结果显示, MHE 患者右侧中央前回、右侧枕中回及左侧角回 DC 值较健康对照组降低, 表明这些区域在全脑网络节点中的连接强度和数量明显减低。中央前回与运动控制和反应选择密切相关^[16], 被认为是镜像神经元系统的核心区域, 在动作理解和模仿中起着重要作用^[17], 与各种认知功能的实现相关。本研究中 MHE

表 2 健康对照组、肝硬化组、MHE 组临床资料比较
Table 2 Comparison of clinical data among healthy control, cirrhosis and MHE groups

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	受教育年限 ($\bar{x} \pm s$, 年)	NCT-A 评分 ($\bar{x} \pm s$, s)	DST 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)	MoCA 评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)
健康对照组	34	24/10	44.6 ± 7.1	7.9 ± 1.6	36.3 ± 8.4 ^b	46.3 ± 9.6 ^b	26.6 ± 1.8 ^b
肝硬化组	30	18/12	46.9 ± 9.2	8.1 ± 1.5	38.4 ± 13.4 ^b	43.2 ± 5.0 ^b	26.2 ± 1.8 ^b
MHE 组	28	19/9	47.0 ± 9.3	7.8 ± 1.6	70.0 ± 14.0	21.1 ± 5.0	20.3 ± 3.6
F (χ^2) 值		0.843 ^a	0.801	0.952	72.473	117.516	59.567
P 值		0.656	0.452	0.392	<0.001	<0.001	<0.001

注: MHE= 轻型肝性脑病, NCT-A= 数字连接实验 A, DST= 数字符号实验, MoCA= 蒙特利尔认知评估量表; ^a 表示 χ^2 值, ^b 表示与 MHE 组比较 $P<0.05$ 。



注: DC=度中心度, R=右, L=左; A 表示 MHE 组与健康对照组 DC 值存在差异的脑区, B 表示肝硬化组与健康对照组 DC 值存在差异的脑区, C 表示 MHE 组与肝硬化组 DC 值存在差异的脑区; 红色区域表示 DC 值升高, 蓝色区域表示 DC 值降低。

图 1 健康对照组、肝硬化组、MHE 组 DC 值存在差异的脑区分布图

Figure 1 Distribution map of brain regions with different DC values in the healthy control, cirrhosis and MHE groups

患者右侧中央前回 DC 值降低表明该区域在全脑网络节点中的中心程度减低, 并暗示了其功能缺陷, 中央前回 DC 值的降低可能是 MHE 患者运动功能受损的关键原因。ZHAN 等^[18] 也发现 MHE 患者中央前回与第 2 个

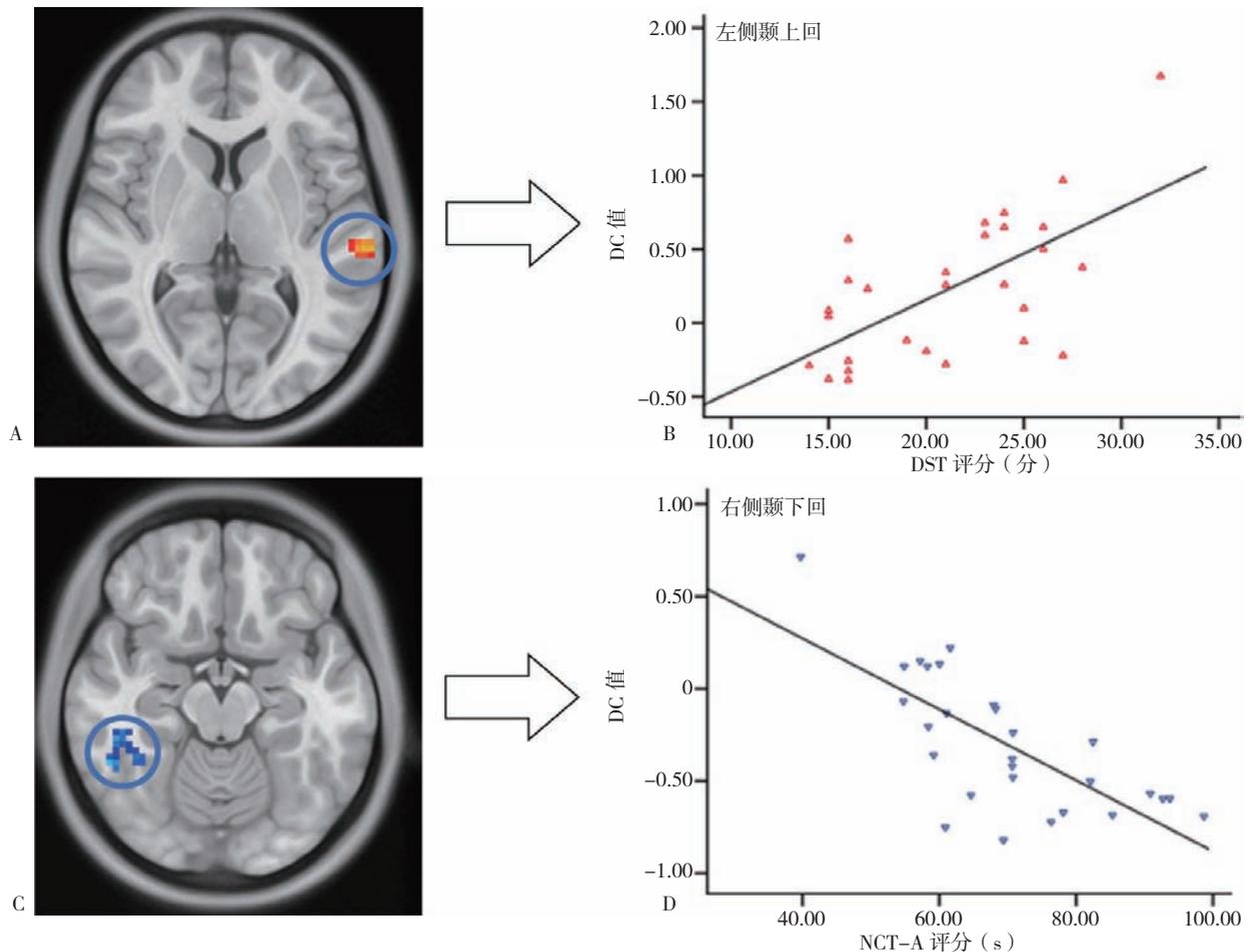
大脑子网络〔主要包括默认网络区域(如双侧后扣带回、内侧前额叶皮质)〕之间的功能连接降低, 本研究结果与之一致。枕中回与视觉信息的收集、形成和加工^[19] 以及视觉性注意活动有关^[20-21], 本研究中 MHE 患者右侧枕中回 DC 值减低, 可能提示 MHE 患者发生了视觉信息加工和视觉空间选择性注意力自上而下调节的功能障碍。与此同时, 本研究发现 MHE 患者的 MoCA 评分低于健康对照组, 表明 MHE 患者视空间技能的受损情况严重。ZHANG 等^[22] 通过动态功能连接特征分析也证实 MHE 患者大脑网络动态图形属性异常, 表现为视觉记忆功能的缺陷。视觉关联区(枕中回、颞叶)可能是 MHE 患者易损脑区之一, 该区域结构的破坏是导致 MHE 患者视觉功能减退的主要原因。角回功能的发挥对记忆提取至关重要, 其可整合视觉与听觉意象, 帮助理解; 此外, 自下而上的注意也是通过顶叶皮质腹侧注意网络(包括角回)对相关记忆线索进行注意驱动而实现的^[23]。本研究发现, 与健康对照组相比, MHE 患者左侧角回 DC 值降低, 该区域中节点数量及中心程度的减少可能干扰了 MHE 患者的信息处理过程, 这可能是 MHE 患者注意力及记忆力受损的主要原因。此外, 本研究还发现 MHE 患者右侧额中回、左侧颞中回以及右侧顶下小叶和乙型肝炎肝硬化患者双侧颞中回 DC 值升高。额叶为大脑功能最发达的区域, 与执行控制功

表 3 健康对照组、肝硬化组、MHE 组脑区 DC 值比较

Table 3 Comparison of DC values in brain regions among the healthy control, cirrhosis and MHE groups

相关脑区	位置	体素簇	MNI 坐标			t 值
			X	Y	Z	
MHE 组与健康对照组						
额中回(升高)	右	27	33	0	48	3.760
颞中回(升高)	左	37	-39	-57	21	-3.901
顶下小叶(升高)	右	43	51	-36	21	3.530
枕中回(降低)	右	33	26	-92	12	-3.918
角回(降低)	左	27	-40	-52	22	-3.900
中央前回(降低)	右	25	2	-27	57	-3.968
肝硬化组与健康对照组						
额中回(升高)	左	51	-57	-60	-6	3.973
颞中回(升高)	右	121	66	-51	-9	5.117
角回(降低)	左	19	-44	-55	20	-3.331
MHE 组与肝硬化组						
楔前叶(降低)	左	22	-13	-71	26	-3.464
颞中回(降低)	右	25	59	-56	-3	-3.870

注: DC=度中心度, MNI=蒙特利尔神经病学研究所。



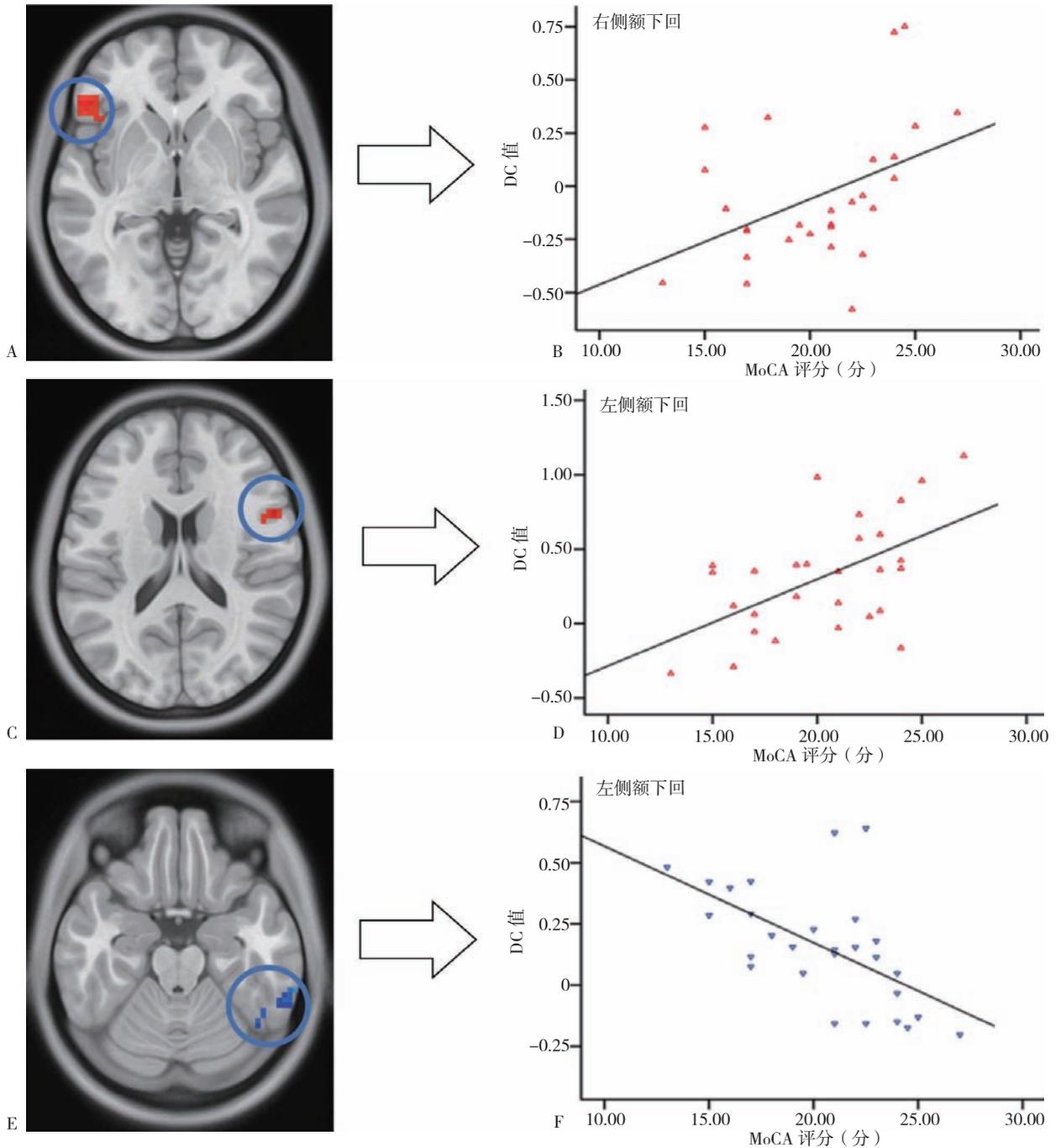
注：NCT-A= 数字连接实验 A，DST= 数字符号实验；图 2A 中的红色区域表示 DST 评分与 MHE 患者的 DC 值呈正相关的脑区，图 2B 为 DST 评分与 MHE 患者左侧颞上回 DC 值相关性的散点图，图 2C 中的蓝色区域表示 NCT-A 评分与 MHE 患者的 DC 值呈负相关的脑区，图 2D 为 NCT-A 评分与 MHE 患者右侧颞下回 DC 值相关性的散点图。

图 2 MHE 患者 DC 值与 DST 及 NCT-A 评分的相关性
Figure 2 Correlation between DC values of MHE patients with DST and NCT-A scores

能、躯体运动功能、注意力控制及情感活动有关^[24]，顶下小叶是默认网络的重要组成部分，在记忆力及注意力等方面发挥着关键性作用^[25]，颞中回作为视觉-听觉信息处理的核心脑区，与视觉信息的整合和加工密切相关^[26]。正如文献报道所述，DC 值的降低与功能损伤有关，而增加可能与功能的代偿有关^[27]，本研究中，这些区域 DC 值的升高可能为 MHE 及乙型肝炎肝硬化患者视觉、运动以及记忆判断过程中的早期受损和代偿神经机制提供了证据，这与 ZAFIRIS 等^[28]基于任务态 fMRI 提供的早期肝性脑病视觉判断过程中受损和补偿性神经机制的证据相一致。因此，推测 DC 值增加可能是 MHE 引起认知缺陷的代偿性表现。

本研究使用 NCT-A、DST 以及 MoCA 评分评估 MHE 患者认知损害的主要方向，其涉及多个认知领域，包括视空间与执行功能、注意力与反应力、记忆、运动速度、运动准确度、延迟记忆以及计算和抽象思维^[29-30]。结果发现 MHE 患者在 NCT-A、DST

及 MoCA 评分方面表现异常，具体包括视空间功能降低、短期记忆力减退、反应力及精细运动能力下降。除此之外，本研究将 NCT-A、DST 以及 MoCA 量表评分与 MHE 患者脑区 DC 值进行了相关性分析，结果发现 DST 评分与 MHE 患者左侧颞上回的 DC 值呈正相关，NCT-A 评分与 MHE 患者右侧颞下回的 DC 值呈负相关；MHE 患者 MoCA 评分与左侧颞下回 DC 值呈负相关，与双侧颞下回的 DC 值呈正相关。颞下回是视觉处理的关键脑区，参与视觉的形成和分析^[31]，而颞上回（情景、听觉记忆）和颞下回（记忆、注意）在高级认知功能以及反应抑制加工中起着关键作用^[32]。基于以上数据，本研究认为这些异常的相关性分析结果可能提供了 MHE 患者认知损害的神经影像学证据；同时，结果也表明颞上回、颞下回及额下回的 DC 值改变程度越显著，MHE 患者认知功能受损也越严重。因此，结合既往研究^[33-34]及本研究结果，推测 MHE 患者认知功能损害可能与静息态脑功能连接异常有关，DC 值



注: MoCA=蒙特利尔认知评估量表; 图 3A、图 3C 中的红色区域表示 MoCA 量表评分与 MHE 患者的 DC 值呈正相关的脑区, 图 3B 为 MoCA 量表与 MHE 患者右侧额上回 DC 值相关性的散点图, 图 3D 为 MoCA 量表与 MHE 患者左侧额下回 DC 值相关性的散点图, 图 3E 中的蓝色区域表示 MoCA 量表评分与 MHE 患者的 DC 值呈负相关的脑区, 图 3F 为 MoCA 量表与 MHE 患者左侧颞下回 DC 值相关性的散点图。

图 3 MHE 患者 DC 值与 MoCA 量表评分的相关性
Figure 3 Correlation between DC values and MoCA scores of MHE patients

可能是量化 MHE 患者认知功能损害改变严重程度的神经影像学标志物。

本研究通过 DC 脑功能连接指标探讨了 MHE 患者脑功能网络连接属性的异常模式及功能脑区的变化特点, 为深入探讨 MHE 患者的神经影像机制提供了线索, 也为 MHE 的早期诊断提供了影像学指标。但本研究还存在一定不足, 首先, 本研究样本量较小, 可能使结果

存在一定偏倚。其次, 由于 OHE 患者对磁共振扫描的依从性差, 未纳入本研究当中。最后, 神经认知障碍代表了 MHE 的可逆性表现, 因此未来应进行纵向研究以更好地阐明 MHE 发生的相关神经基础。

综上所述, 本研究基于 DC 的分析法从网络节点的角度探讨了 MHE 脑功能网络拓扑结构变化, 研究发现 MHE 患者多个脑区功能连接异常且部分脑区 DC 值与

NCT-A、DST 以及 MoCA 评分相关,提示 DC 值可能是量化 MHE 患者认知功能改变严重程度的潜在神经影像标志物;本研究为 MHE 患者认知障碍的发生提供了影像学证据,并可能作为疾病发展的潜在影像学指标。

作者贡献:杨旭宏负责研究实施、结果分析与解释、文章构思、论文撰写及修订;王明磊、刘文潇、马万龙、丁向春负责数据收集、整理及预处理;赵建国、黄雪莹、王敏行负责统计学处理、研究的实施与可行性分析;王晓东负责论文修订、质量控制及审校,对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] HANSEN M K G, KJÆRGAARD K, ERIKSEN L L, et al. Psychometric methods for diagnosing and monitoring minimal hepatic encephalopathy—current validation level and practical use [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37 (3): 589–605. DOI: 10.1007/s11011-022-00913-w.
- [2] LÓPEZ-FRANCO Ó, MORIN J P, CORTÉS-SOL A, et al. Cognitive impairment after resolution of hepatic encephalopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 579263. DOI: 10.3389/fnins.2021.579263.
- [3] 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 [J]. *Hepatology*, 2002, 35 (3): 716–721. DOI: 10.1053/jhep.2002.31250.
- [4] MONTAGNESE S, BAJAJ J S. Impact of hepatic encephalopathy in cirrhosis on quality-of-life issues [J]. *Drugs*, 2019, 79 (1): 11–16. DOI: 10.1007/s40265-018-1019-y.
- [5] SORIANO G, BAJAJ J S. Grading the range of hepatic encephalopathy from overt to covert: animals to the rescue! [J]. *Hepatology*, 2017, 66 (1): 10–12. DOI: 10.1002/hep.29186.
- [6] ELSAID M I, RUSTGI V K, LOO N, et al. The burden associated with thrombocytopenia and platelet transfusions among patients with chronic liver disease [J]. *J Med Econ*, 2020, 23 (4): 378–385. DOI: 10.1080/13696998.2019.1699563.
- [7] WU S N, ZHANG M Y, SHU H Y, et al. Changes in functional connectivity of specific cerebral regions in patients with toothache: a resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 6683161. DOI: 10.1155/2020/6683161.
- [8] 李坤华, 张清, 伍建林, 等. 2 型糖尿病认知功能障碍患者静息态脑网络的度中心度改变 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2020, 28 (7): 488–492, 498. DOI: 10.3969/j.issn.1005-5185.2020.07.002.
- [9] LIAO H Y, YI J Y, CAI S N, et al. Changes in degree centrality of network nodes in different frequency bands in parkinson's disease with depression and without depression [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 638554. DOI: 10.3389/fnins.2021.638554.
- [10] BEHFAR Q, BEHFAR S K, VON REUTERN B, et al. Graph theory analysis reveals resting-state compensatory mechanisms in healthy aging and prodromal alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 576627. DOI: 10.3389/fnagi.2020.576627.
- [11] CHEN H J, JIANG L F, SUN T, et al. Resting-state functional connectivity abnormalities correlate with psychometric hepatic encephalopathy score in cirrhosis [J]. *Eur J Radiol*, 2015, 84 (11): 2287–2295. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.08.005.
- [12] WANG J Y, ZHANG N P, CHI B R, et al. Prevalence of minimal hepatic encephalopathy and quality of life evaluations in hospitalized cirrhotic patients in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19 (30): 4984–4991. DOI: 10.3748/wjg.v19.i30.4984.
- [13] NASREDDINE Z S, PHILLIPS N A, BÉDIRIAN V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53 (4): 695–699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
- [14] YAN C G, WANG X D, ZUO X N, et al. DPABI: data processing&analysis for (resting-state) brain imaging [J]. *Neuroinformatics*, 2016, 14 (3): 339–351. DOI: 10.1007/s12021-016-9299-4.
- [15] ZUO X N, EHMKE R, MENNES M, et al. Network centrality in the human functional connectome [J]. *Cereb Cortex*, 2012, 22 (8): 1862–1875. DOI: 10.1093/cercor/bhr269.
- [16] GUO P F, HU S W, JIANG X L, et al. Associations of neurocognition and social cognition with brain structure and function in early-onset schizophrenia [J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13: 798105. DOI: 10.3389/fpsyt.2022.798105.
- [17] RIZZOLATTI G, CRAIGHERO L. The mirror-neuron system [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2004, 27: 169–192. DOI: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144230.
- [18] ZHAN C Y, CHEN H J, GAO Y Q, et al. Functional network-based statistics reveal abnormal resting-state functional connectivity in minimal hepatic encephalopathy [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 33. DOI: 10.3389/fneur.2019.00033.
- [19] GENG C F, WANG S H, LI Z L, et al. Resting-state functional network topology alterations of the occipital lobe associated with attention impairment in isolated rapid eye movement behavior disorder [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 844483. DOI: 10.3389/fnagi.2022.844483.
- [20] HAHN B, ROSS T J, STEIN E A. Neuroanatomical dissociation between bottom-up and top-down processes of visuospatial selective attention [J]. *NeuroImage*, 2006, 32 (2): 842–853. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.04.177.
- [21] LI K, ZHANG M, ZHANG H S, et al. The spontaneous activity and functional network of the occipital cortex is correlated with state anxiety in healthy adults [J]. *Neurosci Lett*, 2020, 715: 134596. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.134596.
- [22] ZHANG G Y, LI Y X, ZHANG X D, et al. Identifying mild hepatic encephalopathy based on multi-layer modular algorithm and machine learning [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 627062. DOI: 10.3389/fnins.2020.627062.
- [23] BINDER J R, DESAI R H, GRAVES W W, et al. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120

- functional neuroimaging studies [J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19 (12): 2767-2796. DOI: 10.1093/cercor/bhp055.
- [24] 方杰, 李之豪, 司丽, 等. 静息态 fMRI 观察终末期肾病患者前扣带回皮层功能连接改变及其与认知功能的关系 [J]. *中国医学影像技术*, 2022, 38 (1): 32-37. DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2022.01.007.
- [25] WANG J J, XIE S M, GUO X, et al. Correspondent functional topography of the human left inferior parietal lobule at rest and under task revealed using resting-state fMRI and coactivation based parcellation [J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38 (3): 1659-1675. DOI: 10.1002/hbm.23488.
- [26] WANDELL B A, DUMOULIN S O, BREWER A A. Visual field maps in human cortex [J]. *Neuron*, 2007, 56 (2): 366-383. DOI: 10.1016/j.neuron.2007.10.012.
- [27] 李周乐, 赵莲萍, 黄刚, 等. 基于静息态度中心度的 T2DM 共病抑郁脑功能研究 [J]. *磁共振成像*, 2022, 13 (2): 37-41. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2022.02.008.
- [28] ZAFIRIS O, KIRCHEIS G, ROOD H A, et al. Neural mechanism underlying impaired visual judgement in the dysmetabolic brain: an fMRI study [J]. *Neuroimage*, 2004, 22 (2): 541-552. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.01.038.
- [29] THABUT D, KINUGAWA K, WEISS N. Diagnosis of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: should we bury psychometric tests? [J]. *Hepatology*, 2014, 59 (6): 2428. DOI: 10.1002/hep.26967.
- [30] LABENZ C, TOENGES G, SCHATTENBERG J M, et al. Outcome prediction of covert hepatic encephalopathy in liver cirrhosis: comparison of four testing strategies [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2020, 11 (6): e00172. DOI: 10.14309/ctg.000000000000172.
- [31] YAO T, TREUE S, KRISHNA B S. Saccade-synchronized rapid attention shifts in macaque visual cortical area MT [J]. *Nat Commun*, 2018, 9 (1): 958. DOI: 10.1038/s41467-018-03398-3.
- [32] QUIRK G J, GARCIA R, GONZÁLEZ-LIMA F. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60 (4): 337-343. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.03.010.
- [33] 杨旭宏, 黄雪莹, 刘文潇, 等. 轻型肝性脑病患者认知功能损害的局部一致性改变: 一项基于 fMRI 的研究 [J]. *磁共振成像*, 2022, 13 (5): 77-81, 88. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2022.05.014.
- [34] ZHANG G Y, CHENG Y, SHEN W, et al. Brain regional homogeneity changes in cirrhotic patients with or without hepatic encephalopathy revealed by multi-frequency bands analysis based on resting-state functional MRI [J]. *Korean J Radiol*, 2018, 19 (3): 452-462. DOI: 10.3348/kjr.2018.19.3.452.
- (收稿日期: 2022-09-05; 修回日期: 2023-01-14)
(本文编辑: 王世越)

(上接第 3032 页)

- [24] REBMANN T, CARRICO R, WANG J. Physiologic and other effects and compliance with long-term respirator use among medical intensive care unit nurses [J]. *Am J Infect Control*, 2013, 41 (12): 1218-1223. DOI: 10.1016/j.ajic.2013.02.017.
- [25] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南 (2021 年修订版) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2021, 44 (3): 170-205. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20210109-00031.
- [26] EPSTEIN D, KORYTNY A, ISENBERG Y, et al. Return to training in the COVID-19 era: the physiological effects of face masks during exercise [J]. *Scand J Med Sci Sports*, 2021, 31 (1): 70-75. DOI: 10.1111/sms.13832.
- [27] KIM J H, BENSON S M, ROBERGE R J. Pulmonary and heart rate responses to wearing N95 filtering facepiece respirators [J]. *Am J Infect Control*, 2013, 41 (1): 24-27. DOI: 10.1016/j.ajic.2012.02.037.
- [28] KYUNG S Y, KIM Y, HWANG H, et al. Risks of N95 face mask use in subjects with COPD [J]. *Respir Care*, 2020, 65 (5): 658-664. DOI: 10.4187/respcare.06713.
- [29] SAMANNAN R, HOLT G, CALDERON-CANDELARIO R, et al. Effect of face masks on gas exchange in healthy persons and patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2021, 18 (3): 541-544. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202007-812RL.
- [30] 陈新, 李寅环, 许睿, 等. 呼气末二氧化碳分压水平对慢性阻塞性肺疾病患者中枢驱动和呼吸应答的影响 [J]. *中华神经医学杂志*, 2008, 7 (8): 841-845. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2008.08.025.
- [31] HIRAI K, TANAKA A, SATO H, et al. Effect of surgical mask on exercise capacity in COPD: a randomised crossover trial [J]. *Eur Respir J*, 2021, 58 (4): 2102041. DOI: 10.1183/13993003.02041-2021.
- [32] FDA. General N95 Respirator Precautions [DB/OL]. (2022-08-26) [2022-09-29]. <https://www.fda.gov/medical-devices/personal-protective-equipment-infection-control/n95-respirators-surgical-masks-face-masks-and-barrier-face-coverings#s5>.
- [33] ANNE T B. Caution urged on use of N95 respirator masks [DB/OL]. (2018-11-17) [2022-09-29]. <https://www.davisenterprise.com/local-news/caution-urged-on-use-of-n95-respirator-masks/>.
- [34] 中华医学会呼吸病学分会慢性阻塞性肺疾病学组, 中国医师协会呼吸医师分会慢性阻塞性肺疾病工作委员会. 新型冠状病毒肺炎疫情期间慢性阻塞性肺疾病医疗和防范须知 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43 (5): 421-426. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200227-00201.
- [35] LIM E C, SEET R C, LEE K H, et al. Headaches and the N95 face-mask amongst healthcare providers [J]. *Acta Neurol Scand*, 2006, 113 (3): 199-202. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2005.00560.x.
- (收稿日期: 2022-10-02; 修回日期: 2023-02-02)
(本文编辑: 毛亚敏)