

Progress of hepatic encephalopathy research: PET and fMRI

LIAO Ling-min^{1,3}, MA Shu-hua^{1,2,3*}, WANG Zhao-xin⁴, H U Zhi-guo⁵

(1. Department of Radiology, First Affiliated Hospital, Medical College of Shantou University, Shantou 515041, China; 2. Department of Radiology, Shantou Chaonan Minsheng Hospital, Shantou 515144, China; 3. Guangdong Key Laboratory of Medical Molecular Imaging, Shantou 515041, China; 4. Shanghai Key Laboratory of Magnetic Resonance [East China Normal University], Shanghai 200062, China; 5. Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] Hepatic encephalopathy (HE) is a central nervous system dysfunction syndrome caused by various kinds of serious liver diseases. At present, the use of brain functional imaging technology, especially PET and fMRI to study brain functional metabolism and cognitive function of patients with HE has become a hot topic. Progresses of PET and fMRI researches about HE were reviewed in this paper.

[Key words] Hepatic encephalopathy; Positron emission tomography; Magnetic resonance imaging

PET 和 fMRI 对肝性脑病的研究进展

廖玲敏^{1,3} 综述, 马树华^{1,2,3*}, 王兆新⁴, 胡治国⁵ 审校

[1. 汕头大学医学院第一附属医院放射科, 广东 汕头 515041; 2. 汕头潮南民生医院放射科, 广东 汕头 515144; 3. 汕头大学医学院广东省医学分子影像重点实验室, 广东 汕头 515041; 4. 上海市功能磁共振重点实验室 (华东师范大学), 上海 200062; 5. 中国科学院心理研究所, 北京 100053]

[摘要] 肝性脑病是各种严重肝脏疾病所致的中枢神经系统功能失调综合征。目前运用脑功能成像技术尤其是 PET、fMRI 来研究肝性脑病脑功能代谢及认知功能的改变已经成为一大热点。本文就 PET 和 fMRI 在肝性脑病中的研究做一综述。

[关键词] 肝性脑病; 正电子发射型体层摄影术; 磁共振成像

[中图分类号] R575.3; R814.42; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2010)07-1370-03

肝性脑病 (hepatic encephalopathy, HE) 是由各种严重肝脏疾病引起的以代谢紊乱为基础的中枢神经系统功能失调综合征, 典型临床表现为意识障碍、行为异常、特征性的扑翼样震颤及神经肌肉异常。早在 20 世纪 90 年代, 磁共振成像及磁共振波谱就用于诊断 HE, 并发现了一些典型表现, 如 T1WI 序列上双侧基底节区对称性高信号^[1]、波谱学异常改变^[2] 及磁化传递率降低^[3] 等, 为阐明 HE 的发病机制及临床诊治提供了帮助。本文就正电子发射型体层摄影术 (positron

emission tomography, PET) 及基于血氧水平依赖的功能磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 在诊断 HE 中的研究进展做一综述。

1 PET 和 fMRI 的研究方法

1.1 PET 技术特点及研究方法 PET 是经外周静脉注射不同示踪剂后探测体内放射性核素分布、并定量分析人体内生物化学物质代谢情况的微创性功能成像技术, 能从分子水平诊断人体器质性病变及功能性病变。临床常用的放射性核素有¹⁵O、¹³N、¹⁸F、¹¹C 四种, 半衰期都很短, 对人体辐射小。目前临床研究中常用¹⁵O-H₂O 评价脑组织血流灌注、¹³N- 氮测定脑内氨的代谢及¹⁸F-FDG 反映脑内葡萄糖的代谢情况, 在监测 HE 患者脑内生物化学物质改变和代谢中具有重要作用。

1.2 fMRI 技术特点及实验范式 fMRI 利用脑功能区被激活时血氧水平, 尤其是磁敏感性变化导致的 T2 弛豫时间变化来成像, 结合功能、影像和解剖三方面要素, 在活体人脑各功能区定位、探索不同功能区之间的相互联系, 在高级脑功能研究中占绝对优势, 无需注射对比剂, 无电离辐射, 检查重复

[基金项目] 本课题部分内容为国家自然科学基金面上项目 (30700235)、广东省科技攻关课题 (2009B030801323)、广东省自然科学基金 (06301077)、广东省卫生厅课题 (A2007421)、广东省中药药局课题 (2060134、2008160)、汕头市科技局课题 [汕府科 (2008)85 号]。

[作者简介] 廖玲敏 (1985—), 女, 江西赣州人, 在读硕士。研究方向: 磁共振脑功能成像研究。E-mail: lingmin.liao@gmail.com

[通讯作者] 马树华, 汕头大学医学院第一附属医院放射科, 515041。E-mail: shuhuama6699@sina.com

[收稿日期] 2009-11-04 **[修回日期]** 2009-12-08

性好,时间和空间分辨率较高。

目前 fMRI 研究 HE 常用的实验范式有 Stroop 任务、N-back 任务和临界闪烁频率(critical flicker frequency, CFF)。经典的 Stroop 任务是有关注意控制研究的样本范式; N-back 任务是工作记忆功能评估中最常用的神经心理学方法; CFF 是刚刚能够引起闪光融合感觉的最小刺激频率,用于测定患者视觉功能变化,判定视网膜胶质细胞的病变,间接反映大脑胶质星形细胞肿胀和神经传导功能障碍,是发现和监测 HE 的一项敏感指标。

fMRI 实验设计有组块设计和事件相关设计。前者是最经典的设计模式,主要用于功能区定位;后者主要用于探索功能区之间的连通性和高级脑功能的可视化研究。目前 fMRI 研究 HE 大多采用组块式设计。

2 PET 研究 HE 的脑代谢改变

2.1 氨代谢增加

氨中毒学说认为,肝功能严重受损时,血氨水平升高,增高的血氨通过血脑屏障进入脑组织,损伤脑星形细胞的功能和代谢,从而引起脑功能障碍。在 PET 研究中,HE 患者脑内氨代谢增强已得到一致性认同^[4,6],而对于血-脑屏障对氨的通透性是否增加却存在不一致看法。早期采用¹³N-氨的 PET 研究认为 HE 患者脑内氨代谢增强与血-脑屏障对氨的通透性增加有关。Keiding 等^[5]近年应用实时动态¹³N-氨 PET 对肝硬化伴急性 HE(I~IV 型)患者、肝硬化无 HE 患者及健康对照者的脑组织氨动力学进行监测,发现急性 HE 患者的血-脑屏障对氨的通透性并未增加,脑内氨的增加主要归因于血氨增加。Ahl 等^[6]的研究也支持此观点。脑组织对氨的代谢吸收与血氨浓度呈线性相关,当脑内血氨聚积,¹³N-氨通过血脑屏障时,渗透性体表面积产物 PS_{BBB} 也随之升高,两者一起通过血脑屏障进入脑组织。Sørensen 等^[7]的研究显示,正常人及伴或不伴 HE 的肝硬化患者脑内未代谢的氨均会回流至血液中。

Ahl 等^[6]运用 fMRI、¹³N-氨 PET、¹⁵O-H₂O PET 比较 20 例肝硬化伴 HE 患者各脑区的脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、氨摄取率的变化,发现 HE 患者各脑区之间的 CBF、氨初始摄取率(K₁)、氨摄取分数(K₁/CBF)具有显著的区域性差别,如海马、丘脑、豆状核、小脑的 K₁ 值高于皮质区和尾状核,提示 HE 患者各脑区对氨的敏感性有所不同。

2.2 葡萄糖代谢异常

葡萄糖是脑细胞的主要能量来源,¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)是葡萄糖的模拟物,利用¹⁸F-FDG PET 可反映脑内葡萄糖的代谢情况。早期¹⁸F-FDG PET 研究通过测定肝硬化伴 HE 患者各脑区的葡萄糖代谢率的变化,发现肝硬化伴 HE 患者的葡萄糖代谢具有特征性变化:扣带回、额部、顶枕交界区葡萄糖利用相对减少;基底节、小脑、海马葡萄糖利用相对增加,可见 HE 患者的葡萄糖代谢也具有区域性差别。另外,研究发现,上述脑区葡萄糖代谢异常的改变与亚临床肝性脑病患者出现注意力、视觉空间定位、视觉信息整合能力的降低和运动速度、精确度的下降等临床症状密切相关。Giewekemeyer 等^[8]利用¹⁸F-FDG PET 研究发现,早期 HE 患者出现运动迟缓与运动起始有关的前中央皮层的葡萄糖摄取减少有关。

2.3 脑血流灌注改变

大量¹⁵O-H₂O PET 研究发现,HE 患者存在异常的脑血流灌注模式:急性 HE 时, CBF 增加;慢性 HE 时, CBF 普遍降低。与氨代谢的区域性差别一致, HE 患者的脑血流灌注也具有明显的区域性分布。与健康对照组相比, HE 患者的脑血流从皮层到皮层下重新分配,基底节和小脑局部 CBF 明显高于皮质^[6]。上述结果提示, HE 可能是多灶性的而非整个大脑皮质的病变;这些血流分布的改变可能是导致双侧基底节区对称性锰沉积的主要原因^[9]。

2.4 氨、葡萄糖、脑血流代谢及神经精神异常的联系

HE 患者葡萄糖利用异常、脑血流灌注异常与脑内氨的增加密切相关。Iversen 等^[10]利用¹⁵O-O₂ PET 及¹⁵O-H₂O PET 分别测定肝硬化伴 HE 患者和健康对照组的脑 O₂ 代谢率和 CBF,发现肝硬化伴 HE 患者脑 O₂ 代谢率、CBF 降低与动脉血氨浓度升高呈负相关,且这些脑内物质的异常代谢与 HE 患者出现的神经精神异常密切相关,肝移植后这些代谢异常及认知功能损害均有所改善。Senzolo 等^[11]利用¹⁸F-FDG PET 及神经心理测试对肝硬化患者及健康对照者进行长期跟踪研究,发现接受肝移植患者 1 年后各大脑皮层葡萄糖代谢明显增加,神经心理测试结果也显示认知功能明显改善,仅 20% 患者在额叶任务中残留轻微障碍;10 年后仍存活者认知功能却未见进一步改善。以往有学者利用^{99m}Tc-HM-PAO-SPECT 发现肝移植后 1 年局部 CBF 可恢复正常,各种神经精神异常也随之消失。此外,其他脑功能成像技术如磁共振波谱、磁化传递成像等也发现肝移植后 HE 患者脑代谢异常存在可逆性^[12-13]。

3 fMRI 研究 HE 认知功能障碍

3.1 视觉注意及认知控制异常

行为学研究认为肝硬化患者最基本的认知缺陷是注意障碍,从而影响了一系列其他认知功能诸如学习、记忆等的改变。

Zafiris 等^[14]以 CFF 作为任务刺激,对早期 HE 患者进行 fMRI 研究,发现 HE 患者与视觉判断相关的右侧顶下皮层(inferior parietal cortex, IPC)的激活降低,说明早期 HE 患者存在视觉注意皮层的功能障碍;并进一步对 HE 患者的心理生理相互作用进行分析,认为早期 HE 患者神经元间的相互联系受损,尤其是 IPC 与顶枕叶皮层、顶内沟、前扣带回、右侧额前叶及 V5 区之间的联系受损明显,而 IPC 与中央后回皮层的联系却增强,提示 HE 患者还存在注意执行系统脑区的异常偶联。IPC 与中央后回皮层联系增强可能是为了代偿 IPC 与其他脑区之间的联结障碍。

张龙江等^[15]利用汉字 Stroop 任务作为刺激任务的组块式 fMRI 研究肝硬化患者(其中包括 HE 患者)有关认知控制功能的脑激活情况,发现肝硬化患者存在注意控制功能缺陷,在执行简单的认字任务时需要比正常人动用更多脑区,而执行颜色命名任务时,一旦冲突超出其控制水平,则不能如正常人一样动用相关脑区执行认知控制功能,激活区较正常对照组明显减少,进而认为 HE 患者注意控制功能缺陷的神经基础可能是前扣带回-额前叶-顶叶-颞叶梭状回冲突控制环路异常。

3.2 静息态默认功能网络异常

在以往的 fMRI 研究中,显

示的脑功能区均由任务状态与无任务的静息状态相减得出。近年来, Raichle 等^[16]提出由扣带回后部皮层、楔前叶、前额叶内侧皮层构成的静息态默认脑功能网络模型, 认为脑在静息状态下存在自发的、连续的、有组织的脑活动, 在执行任务时这种有组织的脑活动暂时中断或暂停。这种现象的提出对 fMRI 的试验设计提出了很大的挑战。

张龙江等^[17]利用 Stroop 任务作为靶任务的组块式 fMRI 对肝硬化患者(包括 HE 患者)进行研究, 进一步证实了静息态默认功能网络的存在, 并且发现 HE 患者存在异常的静息态默认功能网络: 与正常人相比, 在执行认字任务时, 肝硬化患者动用很多脑区以完成任务, 其静息态默认功能网络明显减少, 尤其是扣带回后部皮层和楔前叶未见激活; 在执行颜色命名任务时, 肝硬化患者任务相关的激活脑区明显少于正常对照组, 其静息态默认功能网络中扣带回后部皮层和楔前叶等去激活脑区激活强度明显增加。这与以往的研究结果相符合: 在完成认知任务时, 相关脑活动对静息态默认功能网络会产生一定影响, 认知难度越大, 影响就越明显, 两者呈负相关关系; 这种影响可能是任务状态注意力的集中与刺激非依赖性思维过程直接竞争的结果^[18]。另外, 张龙江等^[17]认为, 肝硬化患者在任务相关的激活与去激活脑区之间存在一种动态平衡, 这种动态平衡的破坏可能是导致肝硬化患者行为学异常改变的原因。

3.3 fMRI 与 PET 研究结果的相关性 行为学、神经心理学研究表明, HE 患者存在注意、记忆和精细运动功能障碍等认知缺陷。

综上所述, fMRI 有关 HE 患者认知功能障碍的研究结果与行为学、神经心理学结果相符, 同时得到了 PET 研究中相应脑功能区物质代谢异常的支持, 如视觉判断相关的 IPC 葡萄糖利用率减低^[19]、冲突控制环路构成脑区血流灌注和葡萄糖利用率减低^[19]及静息态默认功能网络中扣带回后部皮层和楔前叶代谢增加等^[15]。

4 展望

PET 和 fMRI 作为新兴脑功能成像技术, 已经在脑神经领域取得了许多突破性的研究进展。到目前为止, 关于 HE 的 PET 研究报道并不多, 主要局限在氨、葡萄糖及脑血流代谢三方面, 其他可能存在的物质代谢异常有待进一步研究; 而关于 HE 认知功能的 fMRI 研究主要集中在注意方面。今后的研究将要逐步深入到学习、语言、记忆特别是工作记忆领域。相信随着技术的日益完善, 影像学检查必能以其独特的优越性为 HE 的临床诊治及发病机制研究提供更多帮助。

[参考文献]

[1] 邬海博, 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.
 [2] Mechtcheriakov S, Schocke M, Kugener A, et al. Chemical shift magnetic resonance spectroscopy of cingulate grey matter in patients with minimal hepatic encephalopathy. Neuroradiology, 2005, 47(1): 27-34.

[3] Miese F, Kircheis G, Witsack HJ, et al. ¹H-MRS spectroscopy, magnetization transfer, and diffusion weighted imaging in alcoholic and nonalcoholic patients with cirrhosis with hepatic encephalopathy. American Journal of Neuroradiology, 2006, 27(5): 1019-1026.
 [4] Sorensen M, Keiding S. New findings on cerebral ammonia uptake in HE using functional ¹³N-ammonia PET. Metabolic Brain Disease, 2007, 22(3): 277-284.
 [5] Keiding S, Sorensen M, Bender D, et al. Brain metabolism of ¹³N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by PET. Hepatology, 2006, 43(1): 42-50.
 [6] Ahl B, Weissenborn K, van den Hoff J, et al. Regional differences in cerebral blood flow and cerebral ammonia metabolism in patients with cirrhosis. Hepatology, 2004, 40(1): 73-79.
 [7] Sorensen M, Munk OL, Keiding S. Backflux of ammonia from brain to blood in human subjects with and without hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis, 2009, 24(1): 237-242.
 [8] Giewekemeyer K, Berding G, Ahl B, et al. Bradykinesia in cirrhotic patients with early hepatic encephalopathy is related to a decreased glucose uptake of frontomesial cortical areas relevant for movement initiation. Hepatology, 2007, 46(6): 1034-1039.
 [9] Klos KJ, Ahlskog JE, Josephs KA, et al. Neurologic spectrum of chronic liver failure and basal ganglia T1 hyperintensity on magnetic resonance imaging: probable manganese neurotoxicity. Archives of Neurology, 2005, 62(9): 1385-1390.
 [10] Iversen P, Sorensen M, Bak L, et al. Low cerebral oxygen consumption and blood flow in patients with cirrhosis and an acute episode of hepatic encephalopathy. Gastroenterology, 2009, 136(3): 863-871.
 [11] Senzolo M, Pizzolato G, Ferronato C, et al. Long-term evaluation of cognitive function and cerebral metabolism in liver transplanted patients. Transplant Proc, 2009, 41(4): 1295-1296.
 [12] Long LL, Li XR, Huang ZK, et al. Relationship between changes in brain MRI and ¹H-MRS, severity of chronic liver damage, and recovery after liver transplantation. Experimental Biology and Medicine, 2009, 234(9): 1075-1085.
 [13] 姜滨, 沈文, 张龙江, 等. 磁化传递成像定量研究肝硬化肝性脑病患者肝移植前后的脑改变. 中国医学影像技术, 2009, 25(4): 581-584.
 [14] Zafiris O, Kircheis G, Rood HA, et al. Neural mechanism underlying impaired visual judgement in the dysmetabolic brain: an fMRI study. Neuroimage, 2004, 22(2): 541-552.
 [15] 张龙江, 尹建忠, 祁吉. 肝硬化患者认知控制的 fMRI 研究. 临床放射学杂志, 2008, 27(2): 361-364.
 [16] Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. PNAS, 2001, 98(2): 676-682.
 [17] 张龙江, 尹建忠, 祁吉. 肝硬化病人脑默认功能网络的功能磁共振成像研究. 实用放射学杂志, 2008, 24(1): 1-5.
 [18] Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, et al. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. PNAS, 2003, 100(1): 253-258.
 [19] Iwasa M, Matsumura K, Nakagawa Y, et al. Evaluation of cingulate gyrus blood flow in patients with liver cirrhosis. Metab Brain Dis, 2005, 20(1): 7-17.