

轻微肝性脑病患者静息状态下脑功能小世界网络属性

王晓艳,王鹏程,宫鲁艺

山东第一医科大学(山东省医学科学院)放射学院, 山东 泰安 271016

【摘要】目的:探讨轻微肝性脑病患者的脑功能网络是否具有小世界网络属性,并通过与健康志愿者比较来检验其脑功能网络的小世界网络属性是否显著改变,以期寻找轻微肝性脑病患者认知功能变化的潜在机制。**方法:**收集临床已经确诊的32名轻微肝性脑病患者、21名健康志愿者的人口学资料和静息态功能磁共振扫描bold数据。以网络稀疏度为阈值(取值范围为0.05~0.50,以0.05为步长)计算并分析轻微肝性脑病组和对照组的小世界网络参数 γ 、 δ 、 λ 、 C_p 、 L_p 以及 AC_p 、 AL_p 。**结果:**在所选取的网络稀疏度范围内,轻微肝性脑病组与对照组的脑功能网络均具有小世界拓扑属性。以AAL脑模板计算任意两区之间的皮尔森相关系数并对其绝对值进行Fisher-z变换可以发现两组的 γ 在0.30~0.40阈值范围内有显著的统计学差异($P<0.05$); δ 、 λ 、 C_p 、 L_p 、 AC_p 及 AL_p 虽然没有统计学显著差异,但轻微肝性脑病组的相应小世界网络参数值均小于对照组。**结论:**与对照组相比,轻微肝性脑病患者的脑功能网络虽然具有小世界网络特性,但已经有向随机网络变化的趋势,说明轻微肝性脑病患者的脑功能网络已经遭到了破坏。

【关键词】轻微肝性脑病;静息态功能磁共振;小世界网络

【中图分类号】R318;R742

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)03-0385-06

Small-world network properties of resting-state brain functions in patients with minimal hepatic encephalopathy

WANG Xiaoyan, WANG Pengcheng, GONG Luyi

School of Radiology, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Tai'an 271016, China

Abstract: Objective To explore whether the brain function network in patients with minimal hepatic encephalopathy (MHE) has small-world network properties and whether the small-world network properties of brain function network in MHE patients are significantly different from those in healthy volunteers, and to find out the potential mechanism of cognitive function changes in MHE patients. **Methods** The demographic data and resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI) bold data of 32 patients with clinically diagnosed MHE and 21 healthy volunteers were collected. The small-world network parameters including γ , δ , λ , C_p , L_p and AC_p , AL_p in MHE group and healthy control (NC) group were calculated and analyzed with network sparsity as the threshold, and the network sparsity ranged from 0.05 to 0.50, with a step length of 0.05. **Results** Within the selected network sparsity range, both the brain functional networks of MHE group and NC group had small-world topological properties. Pearson correlation coefficient between any two brain regions was calculated by AAL brain template, and the absolute value of the obtained Pearson correlation coefficient was processed by Fisher-z transform. It was found out that within the threshold range of 0.30 to 0.40, there were statistical differences between two groups ($P<0.05$). Although there was no statistical difference in the other parameters, the corresponding small-world network parameter values of MHE group were lower than those of NC group. **Conclusion** Although the brain function network of MHE patients has small-world network properties, the brain function network has a tendency to random networks, which indicates that the brain function network of MHE patients has been damaged.

Keywords: minimal hepatic encephalopathy; resting-state functional magnetic resonance imaging; small-world network

【收稿日期】2019-10-25

【基金项目】山东省高等学校优秀科研项目(J17KA262);泰安市科技引导计划项目(2019NS160)

【作者简介】王晓艳,博士,教授,主要从事功能磁共振及近红外成像在脑疾病中的研究,E-mail: xywjxc@126.com

【通信作者】王鹏程,博士,教授,主要从事医学影像技术研究,E-mail: xywang@tsmc.edu.cn

前言

肝硬化是临床常见的慢性进行性肝病,是由一种或多种病因长期或反复作用形成的弥漫性肝损伤,多数肝硬化患者在病程的某一时期会发生一定程度的轻微肝性脑病(Minimal Hepatic Encephalopathy, MHE),其在整个肝硬化病程中发生

率为30%~84%^[1-3]。MHE是指各种慢性肝病患者无明显脑病症状和生化异常,但用精细的智力试验或神经电生理等技术发现智力、神经、精神异常而诊断的脑病^[4-5]。随着对MHE研究的逐步深入,发现其注意力、应急能力及操作能力均有所减弱,从事高空作业、驾驶或机械操作等工作时易发生意外事件。如不及时给予有效干预,MHE可进展为症状型肝性脑病,甚至危及患者生命^[6-7]。因此,早期发现和及时治疗MHE在临床工作中较为重要。但至今为止临床方面没有找到确诊MHE的统一标准,目前诊断MHE较为常用的方法包括神经心理测试、神经生理检查及影像学检查等^[8-10]。

近年来,静息态功能磁共振技术以其简单、无创、无放射性、时间空间分辨率高等优点作为一种新的影像学技术被广泛应用于多种脑疾病的研究^[11-13]。但前期对于MHE的研究主要集中在局部脑功能的改变或以种子点为兴趣点的局部网络研究^[14-16]。大脑作为一个复杂的系统,由数以千亿的神经元连接而成,任何一项活动都是由多个脑区相互协调、共同配合完成的。把大脑作为一个整体,将复杂网络理论研究应用其中对于我们认识大脑、理解大脑的行为具有非常重要的意义。复杂网络中的小世界网络具有较小的平均路径和较大的聚类系数,近几年在脑疾病以及脑认知方面的研究引起了人们的广泛关注。许多研究已经证明正常人(Normal Controls, NC)和一些精神神经疾病患者相比,精神神经疾病患者的小世界脑网络的小世界参数会发生巨大的改变^[17-19]。本研究利用静息态功能磁共振技术及研究复杂网络理论的图论方法作为工具,旨在探讨MHE患者脑功能网络是否具有小世界属性,以及与NC脑网络的小世界属性相比其小世界属性是否有改变,以期寻找MHE患者认知功能变化即神经测试异常的潜在机制,为临床研究提供帮助。

1 材料与方法

1.1 数据收集

本研究所用数据为53名扫描合格的被试(临床已经确诊的32名MHE患者,21名NC)。两组被试的人口学数据在年龄、性别、受教育年限等均无统计学差异($P>0.05$),认知评分也无显著差异。对所有被试进行静息态功能磁共振大脑扫描,以获取大脑图像的bold数据。扫描过程要求所有被试平躺、全身放松、闭眼、保持清醒但不要乱想,不执行任何任务(排除由于其他原因造成的脑功能变化)。功能磁共振影像扫描参数如表1所示。

表1 磁共振扫描参数
Tab.1 Magnetic resonance scanning parameters

扫描参数	参数值
重复时间	2 500 ms
回波时间	40 ms
层厚	5 mm
层间隔	1 mm
存储矩阵	64×64
视野	240 mm×240 mm
翻转角度	90°

1.2 数据处理

利用Gretna软件包和spm8在Matlab2012b平台上对数据进行预处理和处理。预处理过程主要包括数据格式转换、去除前8个时间点、头动校正、滤波、平滑及去线性漂移。对预处理完的数据进行网络构建并分析。首先采用由蒙特利尔神经科学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)解剖学自动标记AAL脑模板(Anatomical Automatic Labeling Template)将预处理后的大脑图像划分为90个脑区,每个脑区代表一个节点,节点的值用相应脑区内体素bold信号的算数平均值代替。脑区与脑区之间的相互作用用节点与节点之间相关数据计算出的皮尔森相关系数表示,这样可以得到一个90×90的相关矩阵,矩阵元素即为相关系数。通过对相关矩阵进行Fisher-z变换,可以得到一个满足正态分布的相关矩阵,随后采用这一矩阵进行分析。选取一个阈值对相关Z矩阵进行二值化处理得到一个二值化的网络连接矩阵,矩阵中元素1代表有连接,0代表无连接,通过计算不同阈值下的小世界网络特征参数如聚类系数Cp、最短路径长度Lp及小世界参数 γ 、 δ 、 λ 以及Cp、Lp在整个阈值下的面积ACp、ALp等参数来比较MHE患者与NC在小世界脑网络中是否具有显著差异($P<0.05$ 表示有统计学差异),从而获得MHE患者患病的脑功能网络的影像学标记。

2 结果

图1给出了MHE患者组与NC组90×90的脑网络连接系数矩阵图。本研究以网络稀疏度为阈值(取值范围为0.05~0.50,以0.05为步长)计算MHE患者组和NC组的 γ 、 δ 、 λ 、Cp、Lp以及ACp、ALp。在所选取的网络稀疏度范围内,MHE组与NC组的脑功能网络均具有小世界拓扑属性,即 $\gamma>>1$ 、 $\lambda\approx 1$ 、 $\sigma>>1$ 。通过计算发现若在皮尔森相关系数矩阵中只取正的相关系数并进行

Fisher-z变换,那么在所选取的阈值范围内两者的上述值均无显著的统计学差异;若在皮尔森相关系数矩阵中取相关系数的绝对值并进行Fisher-z变换,两者的 γ

在0.30~0.40 阈值范围内有显著统计学差异($P<0.05$)。图2~图6给出了MHE患者与NC组 δ 、 λ 、 C_p 、 L_p 以及 AC_p 、 AL_p 随网络稀疏度变化的情况。

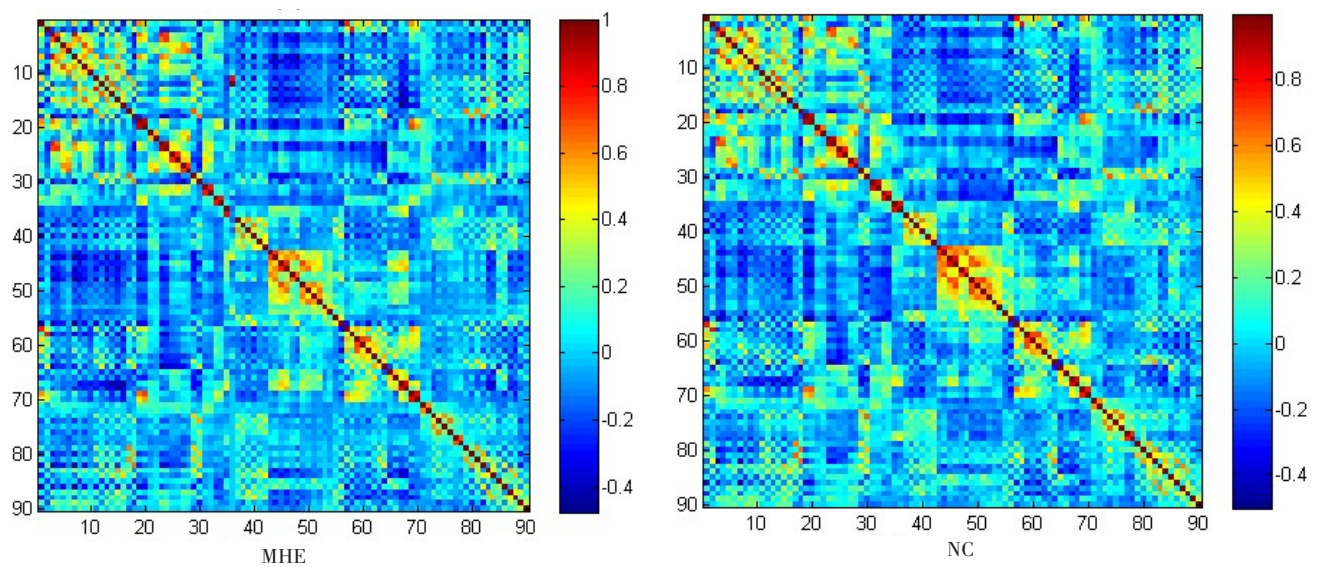


图1 MHE组与NC组脑功能网络连接矩阵图
Fig.1 Brain function network connection matrix in minimal hepatic encephalopathy (MHE) group and normal control (NC) group

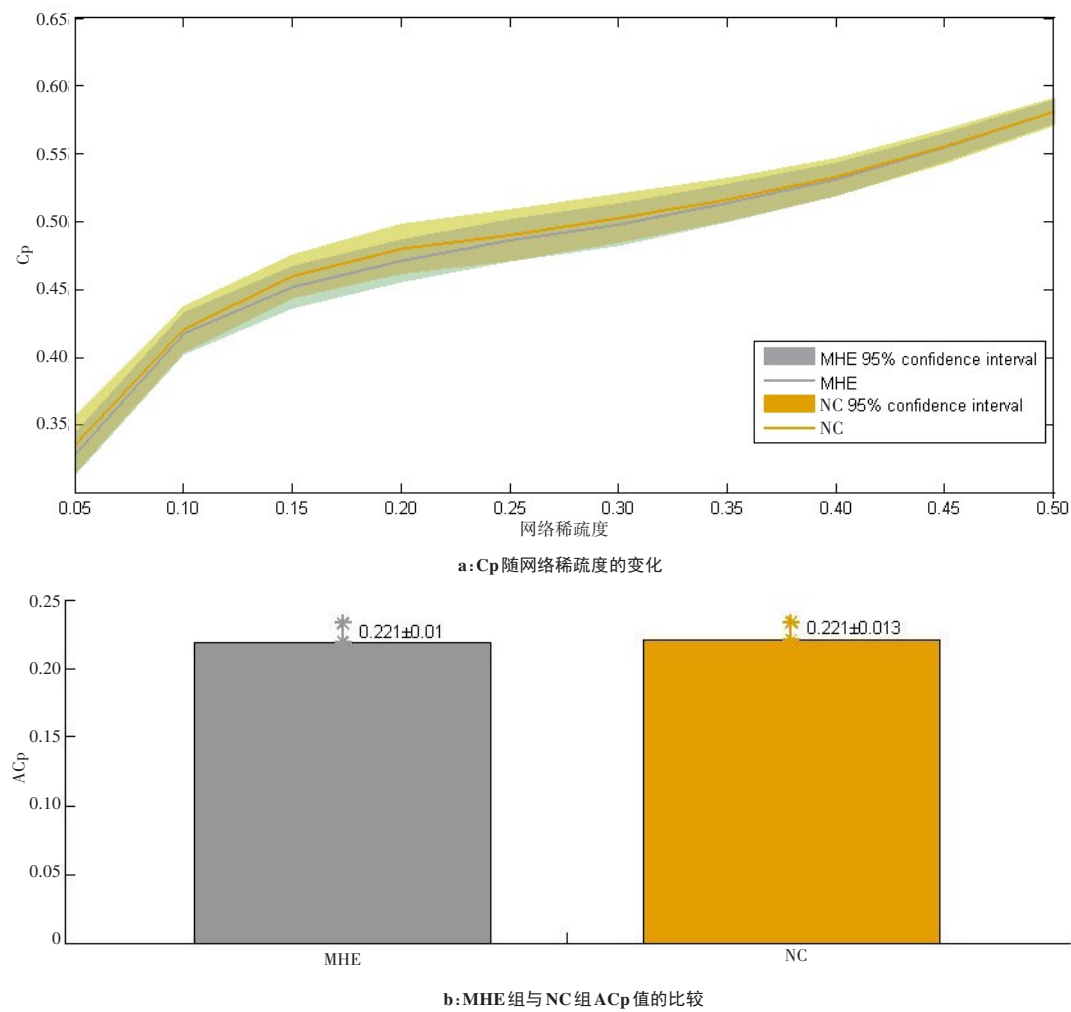


图2 MHE组与NC组 C_p 和 AC_p 的比较
Fig.2 Comparison of C_p and AC_p between MHE group and NC group

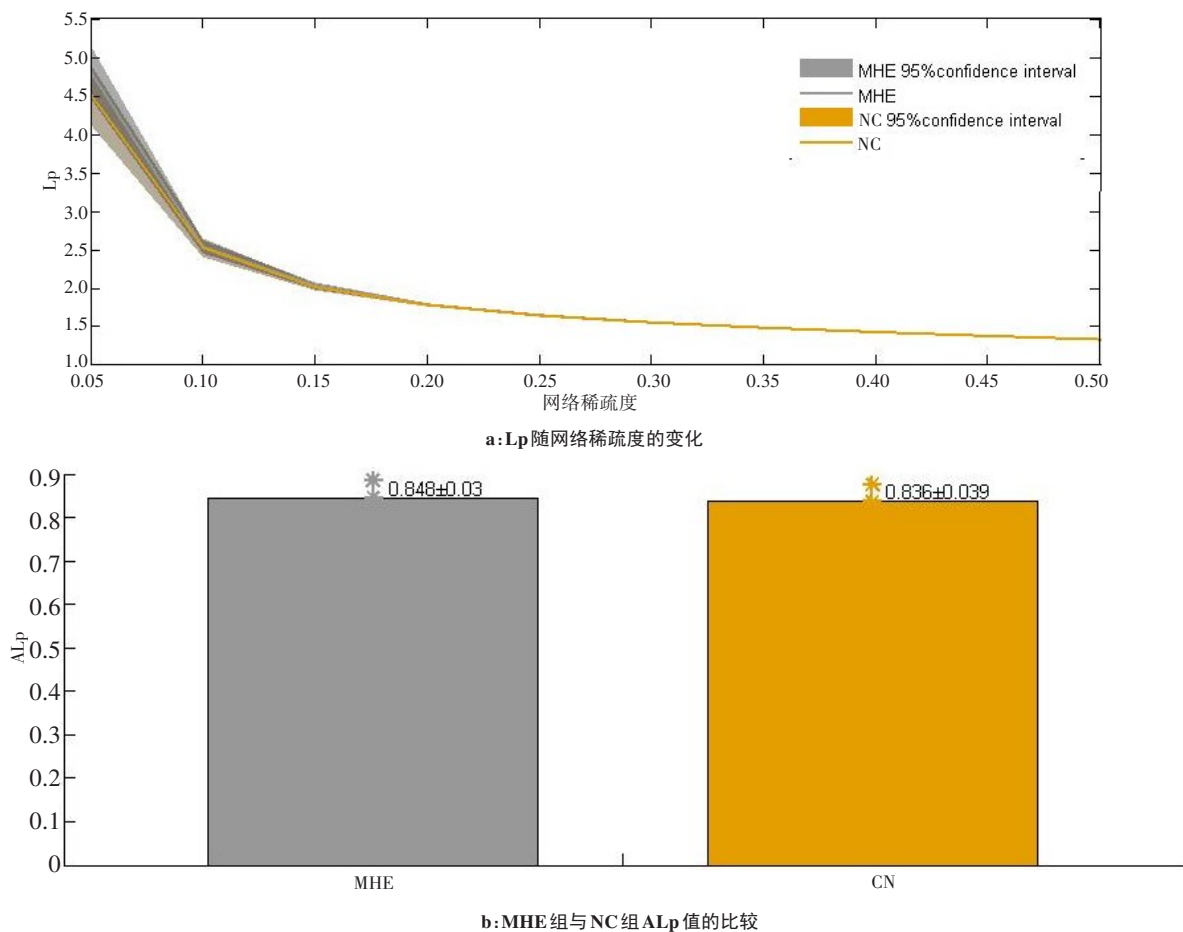


图3 MHE组与NC组 L_p 和 AL_p 的比较
Fig.3 Comparison of L_p and AL_p between MHE group and NC group

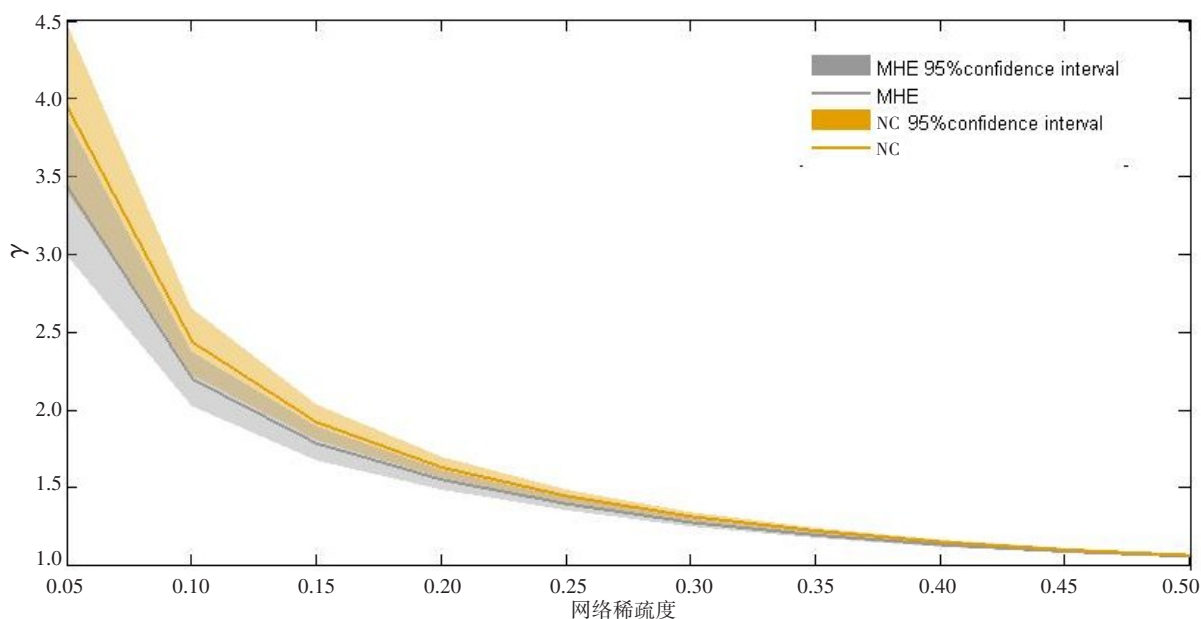


图4 MHE组与NC组小世界网络 γ 系数的比较
Fig.4 Comparison of γ parameter between MHE group and NC group

从图2可以看出MHE组的 C_p 要小于NC组,说明MHE组患者局部处理信息的能力已经变弱。从图3可以看出,MHE患者组的 L_p 值先增大再减小,增大

可能是由于MHE患者组负性情感加工过剩所致,减小说明MHE组全局传输效率变低。图4~图6为MHE组与NC组小世界网络参数的比较: γ 在网络稀

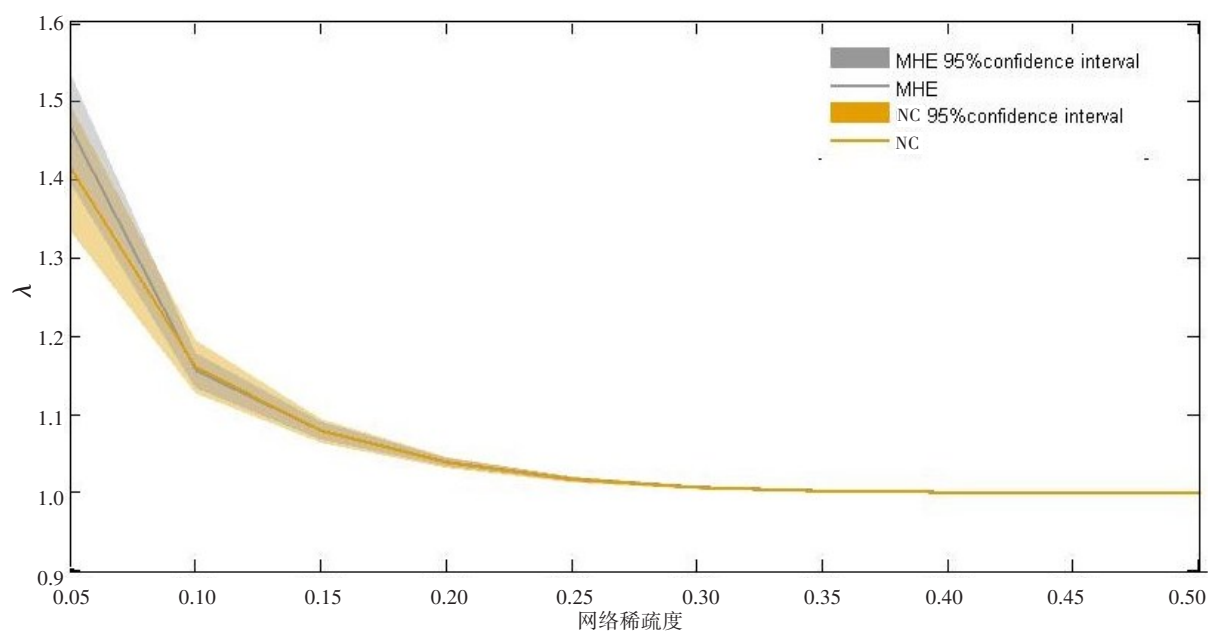


图5 MHE组与NC组小世界网络 λ 系数的比较
Fig.5 Comparison of λ parameter between MHE group and NC group

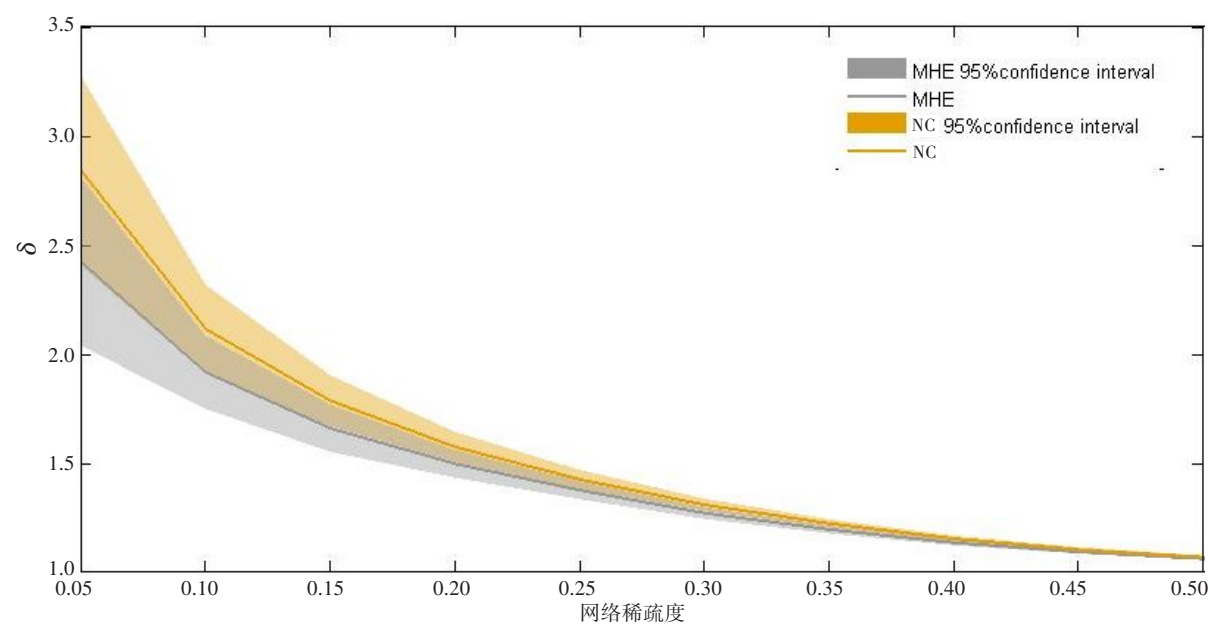


图6 MHE组与NC组小世界网络 δ 系数的比较
Fig.6 Comparison of δ parameter between MHE group and NC group

疏度为 0.35 时两组存在显著的统计学差异 ($P=0.038$),在稀疏度为 0.30 和 0.40 时, P 值在临界点上,分别为 0.049、0.056; γ 和 λ 为标准化后的聚类系数和特征路径长度,两组相比 MHE 患者组的 γ 、 λ 、 δ 值均低于健康对照组,并且 γ 值在网络稀疏度为 0.30~0.40 时有统计学差异 ($P<0.05$)。

3 讨论

本研究用图论方法研究 MHE 患者与 NC 之间小世界脑功能网络属性的改变。从研究结果可以看出

两组被试的小世界参数 δ 均大于 1,符合小世界属性,说明从总体上来说两组的脑功能网络处于平衡状态,脑功能没有出现较大的问题。 L_p 值表示的是全局网络的连通效果,它是网络中所有节点到其它节点所需的最短路径平均之后的效果, L_p 越大表示全局传输效率越高; C_p 表示的是局部网络的聚类情况,其值越大表示局部信息传递越快,处理信息的能力越强。结果表明 MHE 患者的脑网络虽然仍然满足小世界网络这一网络特征,但与 NC 组相比已经发生了变化,说明 MHE 患者的脑功能网络已经遭到了破坏,

其脑网络有向“随机网络”变化的趋势,这为寻找MHE患者认知功能变化的潜在机制提供了新思路。

【参考文献】

- [1] 林言, 范燕萍. 肝硬化患者的神经心理测试及轻微肝性脑病调查[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 65-66.
LIN Y, FAN Y P. The neuropsychologic tests and the minimal hepatic encephalopathy investigations in liver cirrhotic patients[J]. Chinese Journal of Hepatology, 2011, 19(1): 65-66.
- [2] PONZIANI F R, FUNARO B, LUPASCU A, et al. Minimal hepatic encephalopathy is associated with increased cerebral vascular resistance: a transcranial Doppler ultrasound study[J]. Sci Rep, 2019, 9: 15373.
- [3] HANAI T, SHIRAKI M, WATANABE S, et al. Prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis in Japan: a propensity score-matching analysis[J]. J Gastroen Hepatol, 2019, 34(10): 1809-1816.
- [4] 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.
- [5] AGRAWAL S, UMAPATHY S, AND RADHA K D. Minimal hepatic encephalopathy impairs quality of life[J]. J Clin Exp Hepatol, 2015, 5(Suppl 1): S42-S48.
- [6] KATO A, TANAKA H, KAWAGUCHI T, et al. Nutritional management contributes to improvement in minimal hepatic encephalopathy and quality of life in patients with liver cirrhosis: a preliminary, prospective, open-label study[J]. Hepatol Res, 2013, 43(5): 452-458.
- [7] BUTTERWORTH R F. Rifaximin and minimal hepatic encephalopathy[J]. Am J Gastroenterol, 2011, 106(2): 317-318.
- [8] SUN Q, FAN W L, YE J, et al. Abnormal regional homogeneity and functional connectivity of baseline brain activity in hepatitis B virus-related cirrhosis with and without minimal hepatic encephalopathy[J]. Front Hum Neursci, 2018, 12: 245.
- [9] JIAO Y, WANG X H, CHEN R, et al. Predictive models of minimal hepatic encephalopathy for cirrhotic patients based on large-scale brain intrinsic connectivity networks[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11512.
- [10] LI Y, LIU H J, YANG J P, et al. Combining arterial-spin labeling with functional magnetic resonance imaging measurement for characterizing patients with minimal hepatic encephalopathy[J]. Hepatol Res, 2016, 47(9): 862-871.
- [11] 龙森森, 倪红艳. 静息态脑功能成像临床应用研究进展[J]. 国际医学放射学杂志, 2013, 36(3): 217-221.
LONG M M, NI H Y. Progress in clinical research and application of resting state functional brain imaging[J]. International Journal of Medical Radiology, 2013, 36(3): 217-221.
- [12] 邱丽君, 谭相良, 邹梦晨, 等. 静息态功能 静息态功能磁共振评估 2 型糖尿病周围神经型糖尿病患者的脑功能[J]. 南方医科大学学报, 2018, 38(12): 1433-1439.
QIU L J, TAN X L, ZOU M C, et al. Changes in regional homogeneity of brain activity in patients with diabetic peripheral neuropathy: a study with resting-state functional magnetic resonance imaging[J]. Journal of Southern Medical University, 2018, 38(12): 1433-1439.
- [13] 张银凤, 李丽. 抑郁症脑功能磁共振成像研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(31): 19-21.
ZHANG Y F, LI L. The research of functional magnetic resonance imaging in depression[J]. China Medical Herald, 2013, 10(31): 19-21.
- [14] CHEN H J, ZHU X Q, JIAO Y, et al. Abnormal baseline brain activity in low grade hepatic encephalopathy: a resting-state fMRI study[J]. J Neurosci, 2012, 318(1-2): 140-145.
- [15] CHEN H J, ZHU X Q, YANG M, et al. Changes in the regional homogeneity of resting-state brain activity in minimal hepatic encephalopathy[J]. Neurosci Lett, 2012, 507(1): 5-9.
- [16] LING N, QI R F, ZHANG L J, et al. Altered regional homogeneity in the development of minimal hepatic encephalopathy: a resting state functional MRI study[J]. PLoS One, 2012, 7(7): e42016.
- [17] TANG S, XU S, ZHU W, et al. Alterations in the Whole Brain Network Organization after prenatal ethanol exposure[J]. Eur J Neurosci, 2019, DOI: 10.1111/ejn.14653.
- [18] CHEN S, LI H, WANG L, et al. A preliminary study of disrupted functional network in individuals with internet gaming disorder: evidence from the comparison with recreational game users[J]. Addict Behav, 2019, 102: 106202.
- [19] HUANG X, TONG Y, QI C X, et al. Disrupted topological organization of human brain connectome in diabetic retinopathy patients[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2019, 15: 2487-2502.

(编辑:谭斯允)