

论 著

丙型肝炎的功能性 MRI 和延迟研究*

陈 春¹ 刘 芳¹ 韩建秀²
杨 珺³ 谢亚丽⁴ 曹智丽^{1,*}
张素静⁵

- 1.河北北方学院附属第二医院感染疾病科
(河北 张家口 075100)
- 2.宣化钢铁公司职工医院呼吸科
(河北 张家口 075100)
- 3.张家口学院医学院临床医学
(河北 张家口 075100)
- 4.河北北方学院附属第二医院门诊部
(河北 张家口 075100)
- 5.河北医科大学第一医院肝病科
(河北 石家庄 075200)

【摘要】目的 本研究旨在评估丙型肝炎患者的功能性MRI和延迟，以期临床诊治提供参考。方法 回顾性分析本院于2020年10月至2023年10月期间接受的20名成年丙型肝炎患者和26名非感染对照(CTL)患者，分析其在DDT期间完成的功能磁共振成像(fMRI)资料，判断患者的临床结局。结果 混合效应回归分析表明，与CTL相比，与CTL相比，HCV+组在左侧枕叶回、楔前回和额叶上回的激活程度较低。在双侧额叶内侧回、左侧脑岛、左侧楔前叶、左侧顶下小叶和右侧枕回的难易对比也存在显著的交互作用；CTL组冲动与激活呈正相关，而丙型肝炎病毒阳性组呈负相关。结论 当面对困难选择时，丙型肝炎病毒阳性患者表现出更大的冲动行为，冲动与认知控制重要区域的激活呈负相关。因此，对于一些丙型肝炎病毒阳性患者来说，减少冲动选择的干预措施可能是合理的。

【关键词】肝炎；神经成像；功能磁共振成像
【中图分类号】R445.2
【文献标识码】A
【基金项目】2021年度张家口医学项目
(2021095D)；
河北省2019年度医学科学研究课题
(20190465)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.01.041

Functional MRI and Delayed Studies in Patients with Hepatitis C*

CHEN Chun¹, LIU Fang¹, HAN Jian-xiu², YANG Jun³, XIE Ya-li⁴, CAO Zhi-li^{1,*}, ZHANG Su-jing⁵.
1.Department of Infectious Diseases, The Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075100, Hebei Province, China
2.Department of Respiratory, Xuanhua Iron and Steel Company Employee Hospital, Zhangjiakou 075100, Hebei Province, China
3.Zhangjiakou University School of Medicine Clinical Medicine, Zhangjiakou 075100, Hebei Province, China
4.Outpatient Department, The Second Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075100, Hebei Province, China
5.Department of Hepatology, The First Hospital of Hebei Medical University, Zhangjiakou 075200, Hebei Province, China

ABSTRACT

Objective The purpose of this study was to evaluate functional MRI and delay in patients with hepatitis C, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** The data of 20 adult hepatitis C patients and 26 non-infected control (CTL) patients who completed functional magnetic resonance imaging (fMRI) during DDT were retrospectively analyzed in our hospital from October 2020 to October 2023 to determine the clinical outcomes of the patients. **Results** Mixed effects regression analysis showed that the activation of the left occipital, precuneus, and superior frontal gyrus was lower in the HCV+ group than in CTL. There were also significant interactions in the bilateral medial frontal gyrus, left insula, left anterior cuneus, left subparietal lobule and right occipital gyrus. There was a positive correlation between impulsivity and activation in CTL group, and a negative correlation between impulsivity and activation in HCV positive group. **Conclusion** When faced with difficult choices, HCV positive patients exhibit greater impulsive behavior, and impulsivity is inversely correlated with activation of areas important for cognitive control. Therefore, interventions to reduce impulse choice may be justified for some hepatitis C virus positive patients.

Keywords: Hepatitis; Neuroimaging; Functional Magnetic Resonance Imaging

直接作用抗病毒药物(DAA)的开发显著提高了接受丙型肝炎病毒(HCV)治疗的人的持续病毒应答率(SVR)^[1]。有研究发现^[2]，与在人口统计学以及医疗、精神和药物使用史方面匹配的未感染对照组相比，未经治疗的丙型肝炎患者报告的抑郁、焦虑、疲劳和疼痛症状明显更严重。冲动被认为是执行功能的另一个方面，但不是全部，以前的研究发现丙型肝炎病毒相关的反应抑制神经心理测量存在缺陷，反应抑制是冲动的一个方面^[3]。其他研究表明^[4]，与未感染的对照组相比，患有丙型肝炎的成年人报告的执行功能障碍、去抑制和冲动的行为症状增加。延迟折扣被概念化为一种冲动的行为模型，在这种模型中，冲动的个体可能会选择较小的、价值较低的即时奖励，而不是较大的、更有价值的延迟奖励。尽管延迟折扣任务(DDT)各不相同，但一般而言，个体倾向于延迟折扣的程度通常是作为各种延迟的长度的函数来计算的以及各种即时奖励和延迟奖励的价值^[5]。本研究通过使用功能性磁共振成像(fMRI)检查DDT期间的大脑激活，增加了关于HCV的神经影像学文献^[6]。同时，本研究旨在评估丙型肝炎患者的功能性MRI和延迟，以期临床诊治提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究资料 回顾性分析本院于2020年10月至2023年10月期间接受的20名成年丙型肝炎患者和26名非感染对照(CTL)患者。

排除标准：包括既往干扰素治疗史或失代偿性肝难化史，创伤性脑损伤病史，伴有意识丧失≥30分钟，或疑似因创伤性脑损伤而导致的持续性认知障碍；怀孕；癌症患者；重大病史，或目前不稳定的病史；精神障碍患者。纳入标准：患者不打算寻求治疗；推迟治疗，希望有更好结果的药物可用。所有受试者的药物依赖缓解时间均在1年以上，且两组的戒断时间有显著差异(CTL=8.34±10.05年，丙型肝炎病毒=9.39±10.78年)。丙型肝炎病毒组包括感染丙型肝炎病毒至少5年的受试者(平均值=26年；标准差=12.35)。

1.2 研究方法 所有参与者都完成以下研究程序：临床访谈、病历审查、韦氏成人阅读测试(WTAR)以评估基线认知能力、广泛性焦虑障碍7项量表(GAD-7)和Beck抑郁量表第二版(BDI-II)以评估精神症状严重程度、神经成像方案、延迟折扣(DDT)及实验室测试^[7]。DDT最初是按照文献所述进行管理的，使用初始标准运行和最终的扫描仪内行为数据来生成特定于受试者的脉冲性图形和曲线，并且脉冲性(IMP)被定义为0到365天之间无差异曲线上的总面积的分数^[8]。磁共振成像在3T西门子上获得，功能性T2加权回声平面图像(TR=2000ms，TE=50ms，翻转角=80°，FOV=240×240mm，320层，24层，层厚4 mm，层间距1 mm)。在进行DDT试验时，采用快速磁化快速梯度回波(MPRAGE)

【第一作者】陈 春，女，主管护师，主要研究方向：慢性丙肝的诊疗与护理。E-mail: tom885@yeah.net
【通讯作者】曹智丽，女，副主任医师，主要研究方向：慢性肝病的基础与临床研究。E-mail: liuxiaocheng14@yeah.net

T1W扫描与功能成像相配准($TR=2300\text{ms}$, 翻转角 $=12^\circ$, $FOV=208\times256\text{mm}$, 144个体素, 层厚 1mm , 176层, 层间无间隙)。使用FMRIB软件库进行图像分析, 一般线性模型(GLM)包括四种类型的事件或条件: 简单选择试验、困难选择试验、对照试验和遗漏试验。统计图像的阈值设置为体素高度 $Z>1.96$, 聚类概率阈值 $P<0.05$, 并使用高斯随机场理论对全脑多次比较进行了校正^[9]。

1.3 统计学方法 所有数据分析用SPSS 28.0软件进行, P 值 <0.05 被认为具有统计学意义。在试验的基础上, 使用混合效应Logistic回归来检验大脑功能和DDT行为之间的关系。对于专门针对丙型肝炎病毒组的分析, 受试者被分成高病毒载量组或低病毒载量组, 以测试感染严重程度的影响。将DDT行为建模为因变量, 病毒载量、群体和选择难度为自变量。这项分析测试了感染程度与DDT行为之间的关系, 作为选择难度的函数。

2 结果

2.1 行为数据--冲动、选择和难度水平分析 在最初的DDT给药中, 两组在IMP方面没有显著差异(丙型肝炎病毒 $=0.430$, $CTL=0.4660$, $t=0.416$, $P=0.679$), 这表明两组最初在冲动方面没有差异, 更具体地说, 他们对延迟回报和立即回报的总体偏好没有差异。对这些行为数据的GLM分析显示, 难度对选择有显著的主要影响; 当决定困难时, 两组人都更多地选择直接选项较容易时($t=7.547$, $P<0.001$)。组间的主效应不显著, 但组间交互在选择上存在显著困难($t=-2.345$, $P=0.019$)。具体来说, 与CTL组相比, HCV组在艰难试验中选择即时奖励的趋势(即趋势变化)比CTL组更明显(图1A)。具体来说, 与HCV组相比, CTL组在困难试验中选择即时奖励的趋势(即趋势变化)比HCV组更明显, 尽管HCV组在两种情况下都比CTL组更有可能选择即时奖励(图1B)。

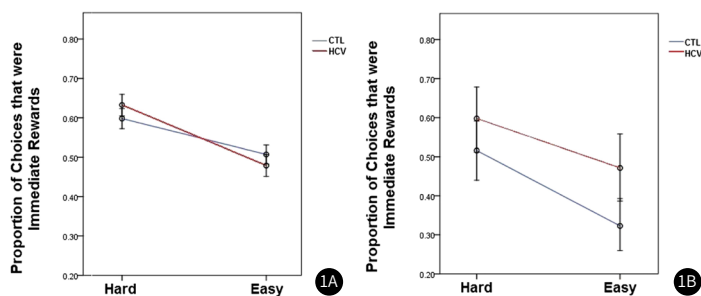


图1A-图1B 感染丙型肝炎病毒(HCV)和未感染丙型肝炎病毒(CTL)组的参与者在选择困难时与选择容易时相比, 有显著的倾向选择较小的即时奖励而不是较大的延迟奖励($P<0.05$)。1A最初DDT结果。1B功能磁共振成像(fMRI)期间最后一次DDT结果。

2.2 功能磁共振成像对比 如图2所示, 本研究首先进行了全脑对比, 比较了难试验和简单试验中的激活情况。对于难-容易的全脑相比之下, 总样本(两组合并)在ACC、右侧额内侧回(MFG)、右侧额上回(SFG)、左侧脑岛和左侧额下回(IFG)显示显著激活(图2A)。然后, 在难-易的对比上进行了全脑组比较。在难-易对比中, 与CTL组相比, 丙型肝炎病毒组在左侧枕回、左侧楔前回和左侧SFG的激活显著减少(图2B); 与CTL组相比, 没有发现丙型肝炎病毒组表现出更大的激活。

2.3 功能激活情况分析 如图3所示, 采用冲动性(IMP)交互作用的全脑组也进行难-易对比(校正后 $P<0.05$)。在难-易对比中, 随着IMP的增加, 丙型肝炎病毒组的激活减少, 而CTL组的激活增加(全脑显著区域的平均激活, 图3)。即在任务中表现出更多冲动的丙型肝炎病毒受试者在做出艰难和轻松决定时的激活差异小于那些不那么冲动的受试者, 而CTL的情况正好相反; 在双侧MFG、左侧脑岛、左侧楔前叶、左侧顶下小叶和右侧额枕回中发现了显著的交互作用。

2.4 病毒载量对行为影响的探索性分析 如图4所示, 丙型肝炎病毒高病毒载量组和低病毒载量组对选择有显著的主效应($t=-3.813$, $P<0.001$), 病毒载量交互作用有显著的难度($t=4.298$, $P<0.001$)。控制阿片依赖和抑郁症状严重程度对结果没有显著影响。特指高病毒载量组的受试者比低病毒载量组的受试者更有可能选择立即选项(图

4A), 而低病毒载量组的受试者在艰难试验期间选择立即选项的倾向比容易试验的更大(图4B)。

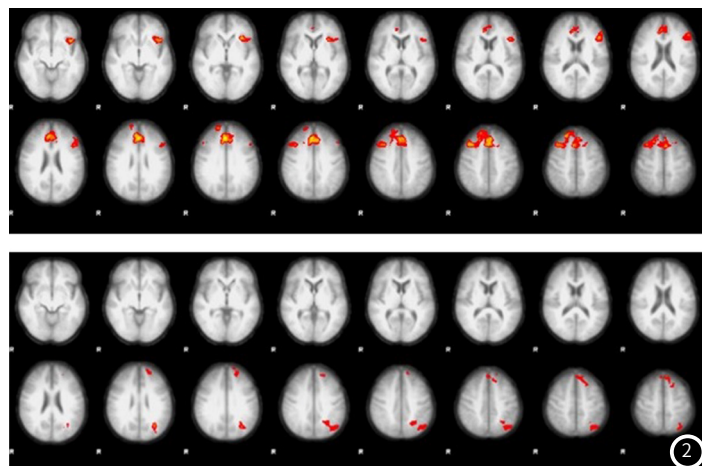


图2 比较了延迟折扣任务(DDT)中难试验和易试验的激活情况。这是所有受试者做出艰难决定和轻松决定的对比。与容易的选择相比, 难以选择的显著激活区域包括前扣带回、右侧额中回、右侧额上回、左侧脑岛和左侧额下回。第二组差异为难对比与易对比。与丙型肝炎病毒阳性组相比, 对照组(CTL组)的左侧枕叶回、左侧楔前回和左额上回在难选和易选激活方面显示出更大的差异($P<0.05$)。

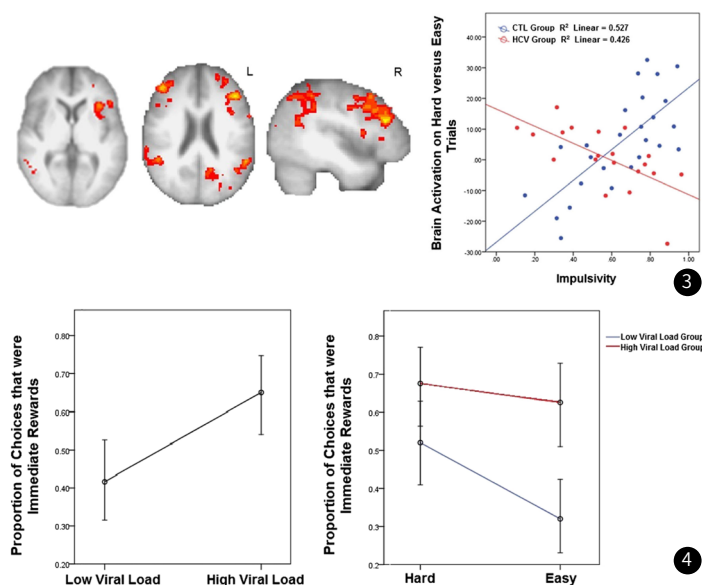


图3 按冲动性(IMP)交互作用的全脑组比较了延迟折扣任务(DDT)中难试验和易试验的激活情况。其中IMP交互作用对DDT的难对比度和易对比度显著的集群。在通过IMP相互作用有显著意义的组中, 在对照(CTL)和容易试验中, IMP和激活的关系是正的, 而对于丙型肝炎病毒(丙型肝炎病毒)感染的组($P<0.05$)。

图4 按病毒载量, 感染丙型肝炎病毒(丙型肝炎病毒)的参与者在延迟折扣任务(DDT)上选择较小的即时奖励相对于较大的延迟奖励的百分比。病毒载量高的参与者比病毒载量低的参与者选择即时奖励的频率更高($P<0.001$)。B病毒载量高的参与者在难试验和易试验中选择即时奖励的频率更高($P<0.001$), 而病毒载量低的参与者在难试验期间比易试验更有可能选择即时奖励。

3 讨论

总体而言, 本研究的发现表明, 在DDT期间, 患有丙型肝炎病毒的成年人的大脑激活模式与未感染的成年人显著不同^[7]。具体来说, 与未感染的CTL相比, 本研究的丙型肝炎病毒组在左侧枕叶回、左侧楔前回和左侧SFG的难-易对比中表现出较少的激活(图2B)。此外, 在双侧MFG、左侧脑岛、左侧楔前叶、左侧顶下小叶和右侧枕回的难易对比中, 存在显著的交互效应, 使得更冲动的丙型肝炎患者在难试验和容易试验中的激活差异比不那么冲动的丙型肝炎患者显示的差异更小; 相反, 更冲动的CTL在难试验和容易试验中比不那么冲动的CTL显示更多的差异(图3)^[8]。本研究发现, 与未感染的人相比, 无论是否有物质依赖史, 丙型肝炎

炎病毒携带者都更有可能选择立即奖励而不是延迟奖励控制^[9]。虽然本研究没有发现在DDT上的IMP存在显著的组间差异，但在对选择难度进行建模时，本研究确实发现在感染丙型肝炎病毒的人中，病毒载量高的人和低病毒载量的人之间的DDT表现有显著差异^[10]。在对选择难度进行建模时，本研究发现，高病毒载量组的个体表现出更大的即时选择倾向，而不考虑难度，而低病毒载量组的个体显示出更大的可能性，在困难的选择上选择更直接的选择，而不是简单的选择(类似于在CTL中看到的模式)^[11]。这一发现表明，感染的严重程度可能有助于冲动和决策；然而，需要更多的研究来理清可能的混杂变量，如药物使用和暴露^[12]。虽然目前的研究没有分析炎症标志物与影像表现的关系，也不能确定致病机制，但结果总体上与其他研究一致^[13]，表明病毒载量和外周炎症因子与丙型肝炎病毒相关的神经精神症状有关。本研究也与先前的神经影像研究基本一致，证明了一系列与HCV相关的中枢神经系统效应^[14]。以及关于导致丙型肝炎相关神经精神症状和中枢神经系统变化的神经免疫途径的文献^[15]。由于高水平的病毒血症和炎症，病毒可以跨越紧密连接，在脑脊液和脑实质中检测到丙型肝炎病毒RNA，已经提出了丙型肝炎病毒可以通过感染的循环巨噬细胞和单核细胞跨越血脑屏障^[16]。虽然脑内皮细胞表达可促进丙型肝炎病毒神经侵袭和复制的受体，但几乎没有直接证据表明丙型肝炎病毒在大脑中复制，或它对中枢神经系统细胞功能有直接的神经毒性作用^[17]。因此，丙型肝炎病毒相关的中枢神经系统改变和神经精神症状的其他机制也应被考虑^[18]。此外，一些HCV相关的神经影像学结果可以替代地代表CNS对HCV感染的适应性、代偿性或保护性机制。本研究的发现可能用于治疗HCV患者的医护人员有临床意义^[19]。例如，当患者面临挑战性或复杂的生活决定时，特别是当他们经历活跃的HCV症状或认知困难时，教育患者慢下来仔细评估各种选择的短期和长期成本和收益的重要性可能是有用的^[20]。

综上所述，本研究为现有文献提供了新的证据，证明丙型肝炎病毒与大脑激活的变化与认知控制能力下降相一致。HCV感染的成年人在DDT期间的大脑激活表现出差异，当考虑到选择难度时，病毒载量较高的HCV感染成年人在DDT上的表现比病毒载量较低的成年人更冲动。

参考文献

- [1] Qiu G, Shao F, Xie P. "Hepatic Superscan" revealed on 18F-FDG PET due to drug-induced fulminant hepatitis[J]. Clin Nucl Med, 2024, 49(1): 101-103.
- [2] 贾文静, 李福艳, 崔谊, 等. 基于CT的影像组学模型鉴别消化系统来源的肝转移瘤[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22(12): 98-100, 105.
- [3] Wei H, Yoon J H. Editorial for "MRI for hepatitis B-associated intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter comparative study"[J]. J Magn Reson Imaging, 2023.
- [4] 梁占东, 刘燕霞, 谢晋, 等. fECVs联合APRI对慢性丙型肝炎肝纤维化程度的评价[J]. 中国CT和MRI杂志, 2023, 21(6): 113-115, 124.
- [5] Gao S, Wang F, Sun W, et al. Preliminary radiogenomic study of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: associations between MRI features and mutations[J]. Per Med, 2023, 20(3): 215-225.

- [6] Wang X, Wei S, Wei Y, et al. The impact of concomitant metabolic dysfunction-associated fatty liver disease on adverse outcomes in patients with hepatitis B cirrhosis: a propensity score matching study[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2023, 35(8): 889-898.
- [7] Massengill M T, Park J C, McAnany J J, et al. Occult retinopathy following treatment of hepatitis C with glecaprevir/pibrentasvir (Mavyret) [J]. Doc Ophthalmol, 2023, 146(2): 191-197.
- [8] Lin S, Qi R, Lin X, et al. Association between MRI-assessed patterns of connectome gradient and gene-expression profiles in two independent patient cohorts with hepatitis B virus-related cirrhosis[J]. J Magn Reson Imaging, 2023, 58(6): 1863-1874.
- [9] Ngo J, Andalon R, Delgado L, et al. Hepatitis C: a rare cause of subacute paralysis[J]. Cureus, 2023, 15(6): e39887.
- [10] Park M K, Lee D H, Hur B Y, et al. Effectiveness of US surveillance of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: US LI-RADS visualization score[J]. Radiology, 2023, 307(5): e222106.
- [11] Surdea-Blaga T, Caragut R L, Caraianni C, et al. Overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis complicated with atypical hepatocellular carcinoma: a case report[J]. J Med Case Rep, 2023, 17(1): 328.
- [12] Nakazato I, Tanaka H, Oyama K, et al. Chronic epidural hematoma with frontal skull-base destruction mimicking osteogenic tumor, associated with coagulopathy due to chronic hepatitis C[J]. Surg Neurol Int, 2023, 14: 58.
- [13] Jespersen S, Plomgaard P, Madsbad S, et al. Effect of aerobic exercise training on the fat fraction of the liver in persons with chronic hepatitis B and hepatic steatosis: trial protocol for a randomized controlled intervention trial- the FitLiver study[J]. Trials, 2023, 24(1): 398.
- [14] Delbrune M, Wongjarupong N, Aby E S, et al. Incidental finding of hepatic inflammatory pseudotumor immunoglobulin G4-related disease with underlying chronic hepatitis C[J]. Cureus, 2023, 15(8): e44066.
- [15] Lu S, Deng X, Fu A, et al. Diagnostic value of radiomics analysis based on multimodal MRI for advanced liver fibrosis in patients with hepatitis B[J]. Clin Lab, 2023, 69(10).
- [16] Sheng R, Wang H, Zhang Y, et al. MRI for hepatitis B-Associated intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter comparative study[J]. J Magn Reson Imaging, 2023.
- [17] Cheng CY, Tsai CH, Wang H P, et al. Successful treatment of acute encephalitis and hepatitis in a child with COVID-19 infection[J]. J Formos Med Assoc, 2023, 122(2): 182-186.
- [18] Doppalapudi H, Markus J T, Parekh U. Granulomatous Hepatitis[J]. 2023.
- [19] Yang D, Hu H, Li R, et al. The diagnostic value of contrast-enhanced ultrasound LI-RADS for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis and chronic hepatitis B[J]. Abdom Radiol (NY), 2022, 47(2): 630-639.
- [20] Reichardt J L, Dirks M, Wirries A K, et al. Brain metabolic and microstructural alterations associated with hepatitis C virus infection, autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis[J]. Liver Int, 2022, 42(4): 842-852.

(收稿日期: 2023-12-18)

(校对编辑: 江丽华)