文章编号:1000-5404(2013)23-2573-04

论著

甲状腺功能亢进伴精神神经症状患者脑功能区研究

张利红[1],张 玲[2],黎海涛[3],卞士柱[4],陈 兵[1] (400038 重庆,第三军医大学西南医院:内分泌科[1],门诊部[2],放射科[3];400037 重庆,第三军医大学新桥医院心血管内科[4])

[摘要] **目的** 研究原发性甲状腺功能亢进(甲亢)患者基础状态下自发脑功能活动特征及其与甲状腺激素、精神神经症状的相关性。**方法** 51例未治疗的甲亢患者为病例组,51例健康志愿者为对照组,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Scale,HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale,HAMA)评估患者抑郁焦虑程度,运用静息态功能磁共振(resting-state fMRI,rfMRI)和局部一致性(regional homogeneity,ReHo)法,分析其脑部局部一致性,并进行两组比较。**结果** 甲亢组额上回、眶额叶和颞极ReHo值减弱;小脑蚓部ReHo值增强。小脑蚓部ReHo值与HAMA焦虑评分显著相关;额上回ReHo值在不同严重程度焦虑中差异显著,与甲状腺激素(FT3、FT4)及HAMD睡眠障碍因子显著相关;颞极ReHo值也与睡眠障碍因子相关。**结论** 甲亢患者在静息状态下存在异常脑功能区,并与甲状腺激素、情绪障碍相关,可能是其发生精神神经症状的病理生理机制之一。

[关键词] 原发性甲亢;精神神经症状;静息态功能磁共振;局部一致性
[中图法分类号] R581.1;R749.24;R816.1 [文献标志码] A

Functional areas of brain in hyperparathyroidism patients with neuropsychiatric symptoms

Zhang Lihong[1], Zhang Ling[2], Li Haitao[3], Bian Shizhu[4], Chen Bing[1] ([1]Department of Endocrinology, [2]Outpatient Department, [3]Department of Radiology, Southwest Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400038; [4]Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the characteristics of spontaneous brain functions in hyperparathyroidism patients with neuropsychiatric symptoms in basic state and the relationships of the characteristics with emotional disorders, spontaneous brain resting activities, biochemical and biological characteristics. **Methods** Fifty-one patients diagnosed with primary hyperthyroidism in our department from October 2012 to April 2013 were enrolled in this study. Another 51 age-matched healthy individuals served as control. Hamilton Depression Scale scanning (HAMD) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA) assessment of neuropsychiatric symptoms were used to assess all subjects at the same day. A novel method based on regional homogeneity (ReHo) was used to detect unpredicted homodynamic responses across the whole brain on resting-state functional MRI (rs-fMRI) data and then to analyze the differences of ReHo between cases and control. **Results** Compared with control, there were 3 significantly decreased ReHo areas, including frontal gyrus, orbital frontal, and temporal pole and 1 evidently enhanced ReHo area (cerebellar vermis) found in patients with hyperthyroidism. ReHo values in cerebellar vermis were significant different in patients with different severity of anxiety. ReHo value is closely related with FT3, FT4 and sleep qualityin temporal pole. ReHo value in frontal gyrus is related with sleep disorders. **Conclusion** There are dysfunctional brain areas in resting state in patients with hyperthyroidism, and the abnormalities of specific eloquent areas may be the pathophysiological mechanisms for neuropsychiatric symptoms.

[**Key words**] primary hyperthyroidism; neuropsychiatric symptoms; resting-state fMRI; regional homogeneity

Supported by the Foundation of Scientific Research of Third Military Medical University (SWH2012LC07). Corresponding author: Chen Bing, E-mail: chenbing3@medmail.com.cn

[基金项目] 第三军医大学校级科研课题(SWH2012LC07)
[通信作者] 陈 兵,E-mail:chenbing3@medmail.com.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20130912.1524.004.html(2013-09-12)

原发性甲状腺功能亢进症（primary hyperthyroidism，简称甲亢）常伴有抑郁、焦虑及失眠等精神、神经症状。甲亢伴抑郁患病率为66.1%，焦虑患病率为53.1%，抑郁并焦虑患病率为42.1%[1]。情绪障碍反作用于甲亢，影响病情及预后。甲亢伴精神神经障碍病理生理机制研究较少。有研究从单因素角度分析甲亢患者情绪障碍的影响因素[2-3]，结果差异很大；也有从功能影像学技术脑血流或脑代谢变化方面探讨其脑功能及情绪障碍的可能机制[4]，结论不一，并具有放射性损伤、检查成本较高、成像空间分辨率低、可重复性差等缺点[5]。静息态功能磁共振（resting-state fMRI，rfMRI）是近年发展起来、较新的脑功能成像方法，反映基础状态下自发脑功能活动[6]，具有功能与结构充分融合、图像空间及时间分辨率高、无创无辐射、可重复性较高等优点，广泛应用于抑郁症等精神神经疾病领域[7-8]。局部一致性（regional homogeneity，ReHo）法是基于rfMRI研究脑区自发神经活动一致性及脑区功能的影像数据处理方法[9]。目前国内外应用rfMRI及ReHo法对甲亢患者脑功能区研究甚少。本研究拟通过rfMRI及ReHo法探讨甲亢患者抑郁和焦虑情绪障碍与脑功能区的相关性。

1 资料与方法

1.1 受试者

收集2012年10月至2013年4月在第三军医大学西南医院内分泌科门诊初次就诊未经治疗的51例原发性甲亢患者临床资料，包括男性13例，女性38例，年龄18～46（29.37±8.15）岁，体质量指数（body mass index，BMI）为（19.96±1.99）kg/m^2。选择同期年龄匹配的健康者51例为对照组（本校学员及本院工作人员），包括男性11例，女性40例，年龄20～40（30.82±6.25）岁。纳入标准：符合2011版ATA/AACE《甲亢和其他病因甲状腺毒症诊治指南》诊断原发性甲亢者；病程超过3个月；右利手。排除标准：已使用抗甲亢药物治疗者；有神经系统疾病、脑外伤史或脑血管病患者；有严重的心、肝、肾功能不全；控制不良的糖尿病等重大躯体疾病；有精神疾病病史或家族史者。本研究经过第三军医大学西南医院伦理委员会批准。受试者均签署参与研究的知情同意书。

1.2 方法

采用配对病例对照研究。由研究者向受试者询问并填写年龄、性别、身高、体质量、教育程度、病程与既往史。入组诊断与量表评估：按照纳入标准纳入患者，扫描前对其行汉密尔顿抑郁量表（Hamilton Depression Scale，HAMD）、汉密尔顿焦虑量表（Hamilton Anxiety Scale，HAMA）评分[10]，并向测试者说明评分的意义、目的及内容。HAMD量表采用24项版本，总分≥35分为严重抑郁，35分＞总分≥20分为轻中等程度抑郁，20分＞总分≥8分为可能抑郁，总分＜8分没有抑郁症状。HAMA量表总分≥29分可能为严重焦虑，29分＞总分≥21分为肯定有明显焦虑，21分＞总分≥14分为肯定有焦虑，14分＞总分≥7分为可能有焦虑，总分＜7分没有焦虑症状。

1.3 rfMRI数据采集

对受试者均使用3.0T（Siemens Tim Trio，Erlangen，Germany）磁共振成像仪，进行488 s静息大脑血氧水平依赖（blood-oxygen level dependent，BOLD）磁共振信号采集。统一要求尽量不进行特定思维。受试者安静平躺于扫描床上，橡皮耳塞降低噪音，海绵垫固定头部。功能像采集利用基于梯度回波的平面回波（GER-EPI）序列，扫描参数：Slice＝36，Slice thickness＝3.0 mm，TR＝2 000 ms，TE＝30 ms，Flip angle＝90°，degree Fovread＝192 mm，Fov phase＝100%。

1.4 ReHo法处理rfMRI信号数据

应用DPARSF软件（http://resting_fmir. surceforge. net）处理BOLD磁共振信号数据。具体步骤：将DICOM图像转换成NIFTI格式，将前5个时间点图像去除以排除干扰，对功能像进行时间空间配准，将其匹配到MNI模板重采样至3 mm×3 mm×3 mm，然后行去线性漂移，提取频率0.01～0.08 Hz范围信号，再行个体全脑信号图运算。ReHo值计算采用REST软件（http://resting-fmri. sourceforge. net/），计算脑内每个体素与相邻体素在时间序列上一致性得出该体素的肯德尔协同系数（Kendall' s coefficient of concordance，KCC）。ReHo分析是以KCC为指标度量一个团块内时间序列变化的一致性，反映一个功能区内不同体素时间序列之间的相似程度。以全脑每个体素的KCC值除以全脑所有体素KCC值的均值得到标准化ReHo图[9]。KCC值计算公式：

$$W=\frac{\sum(\mathrm{R}i)^2-n(\bar{\mathrm{R}})^2}{\frac{1}{12}K^2(n^3-n)}$$

Ri为第i个时间点的秩和，$\bar{\mathrm{R}}$是所有Ri的均值，n为秩的数目，K为一个团块内的时间序列数目。以KCC测评ReHo值，参见臧玉峰的ReHo分析方法（中科院自动化所臧玉峰专利技术）[9]。

1.5 统计学方法

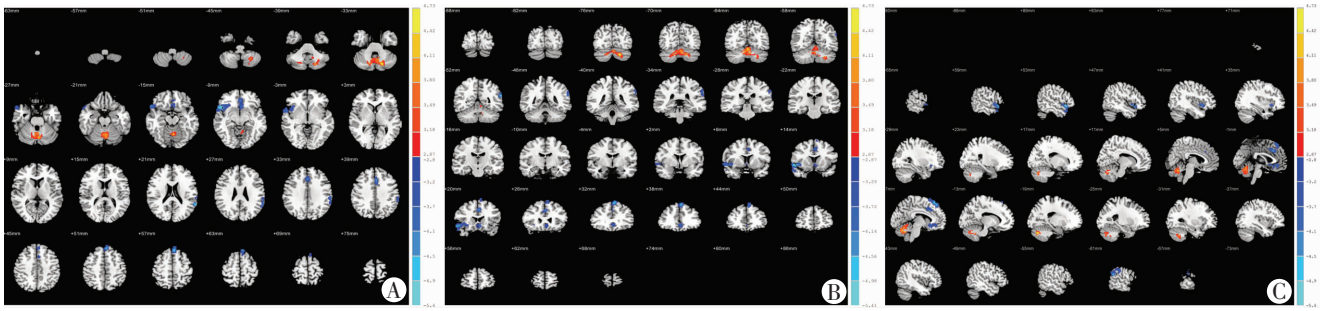
采用REST软件（http://resting-fmri. sourceforge. net/）自带统计分析软件对病例组与对照组ReHo数据行双样本t检验，将结果叠加至MNI坐标Ch2bet模板显示，进行AlphaSim校正，用显著性差异脑区MNI坐标显示其解剖位置。对照组$P<0.05$对应于患者组$P<0.005$，只显示大于26个体素的团块。

对于年龄、BMI、ReHo值等正态分布连续变量以$\bar{x}\pm s$表示；FT3、FT4、情绪量表评分等非正态分布的变量采用中位数（四分位间距）表示；性别、文化程度等计数资料采用例数（百分比）表示。ReHo值在不同抑郁、不同焦虑程度间的比较采用方差分析，每两组间比较采用最小显著差数法（least significant different，LSD）。ReHo值与FT3、FT4以及情绪量表的相关性采用Spearman等级相关。

2 结果

2.1 4个异常脑功能区及其坐标

经rfMRI数据-ReHo法分析，病例组相较于对照组ReHo值显著减弱区域：额上回、眶额叶、颞极（$P<0.05$）；ReHo值显著增强区域：小脑蚓部（$P<0.05$）。图1显示差异脑区区域；表1显示ReHo值差异最大点定位，用显著性差异脑区MNI坐标显示其解剖位置。



A：轴位；B：冠状位；C：矢状位　蓝色：病例组此区域 ReHo 值相对于对照组显著减低；红色：病例组此区域 ReHo 值相对于对照组显著增强；图像上方数字为层面位置；图像右侧为 *t* 值的色度条

图 1　病例组与对照组间对比 ReHo 差异区域

表 1　病例组与对照组 ReHo 值差异脑区差异最大处定位

脑区		最大 T 值	MNI 坐标(mm)			激活区体积
			X	Y	Z	(mm^3)
额上回	减弱	4.51	−5	42	51	123
眶额叶	减弱	4.2	0	36	−9	38
颞极	减弱	5.41	51	15	−9	192
小脑蚓部	增强	4.57	−18	−75	−36	315

2.2　ReHo 值在不同程度焦虑、抑郁患者中的差异性

不同程度抑郁组间 4 个异常脑功能区 ReHo 值均无统计学差异($P>0.05$)。不同程度焦虑组间额上回 ReHo 值人群中差异显著($P=0.019$)，且 5 组间两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)，严重焦虑组额上回 ReHo 值最高，其次是可能焦虑组。其他 3 个脑区在不同程度焦虑中均无统计学差异($P>0.05$)。见表 2、3。

表 2　不同程度的抑郁程度 4 个脑区 ReHo 值的差异性比较

抑郁程度	例数	额上回	眶额叶	颞极	小脑蚓
无抑郁	8	0.88±0.05	0.82±0.12	0.68±0.05	1.10±0.09
可能抑郁	21	0.87±0.08	0.87±0.11	0.73±0.10	1.07±0.08
轻中度抑郁	18	0.90±0.15	0.87±0.13	0.71±0.07	1.05±0.12
严重抑郁	4	0.87±0.09	0.90±0.15	0.78±0.10	1.03±0.17
统计量 *F*		0.367	0.556	1.288	0.597
P 值		0.777	0.647	0.289	0.620

表 3　不同程度焦虑程度 4 个脑区 ReHo 值的差异性比较

焦虑等级	例数	额上回	眶额叶	颞极	小脑蚓
无焦虑	4	0.86±0.05	0.77±0.10	0.69±0.34	1.07±0.03
可能焦虑	10	0.90±0.09	0.88±0.13	0.69±0.09	1.11±0.08
焦虑	18	0.84±0.08	0.88±0.10	0.74±0.09	1.04±0.09
明显焦虑	10	0.86±0.10	0.87±0.10	0.70±0.55	1.08±0.16
严重焦虑	9	0.97±0.13	0.85±0.17	0.76±0.09	1.02±0.11
统计量 *F*		3.269	0.734	1.154	0.941
P 值		0.019	0.574	0.343	0.449

2.3　4 个脑异常功能区 ReHo 值与甲状腺激素及情绪评分的相关性

额上回 ReHo 值与 FT3、FT4 负相关(相关系数 $r=-0.344$、-0.314，$P<0.05$)；额上回 ReHo 值与睡眠障碍因子正相关($r=0.343$，$P<0.05$)；颞极 ReHo 值与睡眠障碍因子正相关($r=0.327$，$P<0.05$)；小脑蚓部 ReHo 与焦虑评分负相关($r=-0.276$，$P<0.05$)。见表 4。甲亢患者异常脑功能区与情绪障碍及甲状腺激素具有相关性，提示这些异常脑功能区在甲亢伴精神、神经症状的病理生理机制中具有重要的作用。

3　讨论

甲亢是内科疾病中与精神、神经活动关系较为密切的一组疾病[3]，对其发生情绪障碍病理生理机制的研究将有助于病情判断及预后评估。ReHo 法是臧玉峰

表 4　4 个脑异常功能区 ReHo 值与甲状腺激素及情绪评分的相关性

脑区	FT3(pmol/L)	FT4(pmol/L)	抑郁评分	抑郁分级	睡眠障碍	日夜变化	焦虑评分	焦虑分级
额上回 ReHo 值								
r 值	−0.344	−0.314	0.091	0.068	0.343	−0.153	0.104	0.137
P 值	0.013	0.026	0.525	0.634	0.014	0.284	0.467	0.336
眶额叶 ReHo 值								
r 值	−0.134	−0.165	0.169	0.196	0.067	0.283	0.100	0.078
P 值	0.347	0.252	0.235	0.168	0.639	0.044	0.485	0.586
颞极 ReHo 值								
r 值	−0.144	0.052	0.110	0.131	0.327	−0.102	0.128	0.157
P 值	0.314	0.721	0.442	0.360	0.019	0.477	0.370	0.272
小脑蚓 ReHo 值								
r 值	0.131	0.087	−0.241	−0.263	0.004	−0.023	−0.276	−0.251
P 值	0.361	0.546	0.088	0.062	0.977	0.875	0.050	0.075

等首先提出的对 rfMRI 影像数据处理的方法：异常 ReHo 信号反映局部脑区自发性神经活动（fMRI 反映 BOLD 信号间接体现）的瞬间一致性[11]。本研究运用 rfMRI 及 ReHo 法发现了甲亢患者 4 个异常脑功能区（额上回、颞极、眶额叶和小脑蚓部），及其与抑郁焦虑、甲状腺激素的相关性。

额叶与情绪调节和认知功能密切相关[12]。本研究发现额叶中额上回、眶额叶 ReHo 值降低，与应用 SPECT 和 PET 的研究结果[4]（甲亢患者额叶血流灌注与葡萄糖代谢率减低）类似。此外，任务态 fMRI 研究也发现甲亢患者额叶的激活减低[13]。因此甲亢患者额叶功能异常可能是其脑部病理生理机制。另一项应用 SPECT 的研究[4]发现额叶脑血流灌注减低与甲状腺激素相关，同时抑郁、焦虑患者中也常发现甲状腺激素的异常[14]，可能是由于此区甲状腺激素受体密度较高，最易受激素变化的影响。本研究发现额上回 ReHo 值与睡眠障碍及 FT3、FT4 显著相关，表明甲亢患者异常脑功能区、情绪障碍与甲状腺激素三者在甲亢发生和发展中存在一定的相关性。额上回 ReHo 值在不同焦虑程度间差异显著，其中严重焦虑组的 ReHo 值最高，其次为可能焦虑组，表明严重焦虑可能对情绪中枢额上回的局部一致性产生了影响。

本研究颞叶中的颞极 ReHo 值显著低于正常组。运用 PET 研究发现甲亢患者颞叶代谢率减低，证实了抑郁焦虑、认知障碍与颞叶脑区功能异常的相关性及甲亢脑部病理环路假说[5,15]，同时，颞叶的杏仁核-海马神经网络是情绪提取的重要脑区[16]。本研究发现颞极 ReHo 值与睡眠障碍因子相关，也提示甲亢患者抑郁焦虑与颞叶自发神经活动减弱相关。

本研究还发现甲亢患者小脑蚓部 ReHo 值增强并与焦虑评分相关。既往认为小脑功能是协调躯体的随意运动、调节肌肉紧张度和维持身体平衡[17]。但有研究发现小脑在情绪、认知活动等方面有一定的调节作用，甚至参与更复杂情绪活动[18]，而且部分小脑蚓部肿瘤切除的患者会发生精神神经障碍[19]。因此，小脑可能作为情感调节环路的一部分，参与情绪障碍的发生，但小脑自发神经活动、ReHo 值异常与神经心理异常机制及其在情感调节中的作用有待进一步研究。

研究表明眶额叶与焦虑、抑郁等情绪障碍有关：眶额叶损害患者出现决策与推理障碍[7]。并发现眶额叶与 HAMD 中日夜变化因子相关，但可能与受试者中日夜变化症状例数过少有关。

本研究采用 rfMRI-ReHo 方法发现了甲亢患者异常脑功能区，并发现其与甲状腺激素及情绪障碍的相关性。但未进行治疗前后脑功能区和情绪改善的相关研究，将是下一步的研究工作。

参考文献：

[1] 黄晓玲，陈欣. 甲亢并发抑郁和焦虑症状的相关因素探讨[J]. 中国医师杂志，2005，7(7)：873－875.

[2] Bunevicius R，Velickiene D，Prange A J Jr. Mood and anxiety disorders in women with treated hyperthyroidism and ophthalmopathy caused by Graves' disease[J]. Gen Hosp Psychiatry，2005，27(2)：133－139.

[3] 冯正平，王富华. 甲状腺机能亢进症患者肝功能改变及影响因素的初探[J]. 第三军医大学学报，2005，27(3)：212，216.

[4] Miao Q，Zhang S，Guan Y H，*et al*. Reversible changes in brain glucose metabolism following thyroid function normalization in hyperthyroidism[J]. AJNR Am J Neuroradiol，2011，32(6)：1034－1042.

[5] Schreckenberger M F，Egle U T，Drecker S，*et al*. Positron emission tomography reveals correlations between brain metabolism and mood changes in hyperthyroidism[J]. J Clin Endocrinol Metab，2006，91(12)：4786－4791.

[6] Mazzoni G，Venneri A，McGeown W J，*et al*. Neuroimaging resolution of the altered state hypothesis[J]. Cortex，2013，49(2)：400－410.

[7] Lanius R A，Bluhm R L，Coupland N J，*et al*. Default mode network connectivity as a predictor of post-traumatic stress disorder symptom severity in acutely traumatized subjects[J]. Acta Psychiatr Scand，2010，121(1)：33－40.

[8] Paakki J J，Rahko J，Long X，*et al*. Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in autism spectrum disorders[J]. Brain Res，2010，1321：169－179.

[9] Zang Y，Jiang T，Lu Y，*et al*. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. Neuroimage，2004，22(1)：394－400.

[10] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 2版. 长沙：湖南科学技术出版社，1998：121－134.

[11] Pan W J，Thompson G J，Magnuson M E，*et al*. Infraslow LFP correlates to resting-state fMRI BOLD signals[J]. Neuroimage，2013，74：288－297.

[12] O'Reilly R C，Norman K A. Hippocampal and neocortical contributions to memory：advances in the complementary learning systems framework[J]. Trends Cogn Sci，2002，6(12)：505－510.

[13] He X S，Ma N，Pan Z L，*et al*. Functional magnetic resource imaging assessment of altered brain function in hypothyroidism during working memory processing[J]. Eur J Endocrinol，2011，164(6)：951－959.

[14] Kritz-Silverstein D，Schultz S T，Palinska L A，*et al*. The association of thyroid stimulating hormone levels with cognitive function and depressed mood：the Rancho Bernardo study[J]. J Nutr Health Aging，2009，13(4)：317－321.

[15] Yao Z，Wang L，Lu Q，*et al*. Regional homogeneity in depression and its relationship with separate depressive symptom clusters：a resting-state fMRI study[J]. J Affect Disord，2009，115(3)：430－438.

[16] Olson I R，Plotzker A，Ezzyat Y. The Enigmatic temporal pole：a review of findings on social and emotional processing[J]. Brain，2007，130(Pt 7)：1718－1731.

[17] Acer N，Ilica A T，Turgut A T，*et al*. Comparison of three methods for the estimation of pineal gland volume using magnetic resonance imaging[J]. ScientificWorldJournal，2012，2012：123412.

[18] Peng D H，Jiang K D，Fang Y R，*et al*. Decreased regional homogeneity in major depression as revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging[J]. Chin Med J (Engl)，2011，124(3)：369－373.

[19] 张子屏，延鹏翔，张汉伟，等. 小脑蚓部肿瘤术后短时精神障碍的SPECT研究[J]. 中国神经精神疾病杂志，1998，24(2)：114－115.

（**收稿**：2013-06-08；**修回**：2013-08-04）

（编辑　汪勤俭）