

静息态功能磁共振用于甲状腺激素异常伴精神神经症状的研究进展

张利红 陈 兵

摘 要 静息态功能磁共振(resting functional magnetic resource imaging, rfMRI)是新型的用于检测静息态大脑神经活动的临床诊断技术。rfMRI 的核心理论基础是神经活动与脑血流量及血氧水平之间存在关联。随着检测及分析技术的不断改进,rfMRI 在临床上的应用也得到了深入的拓展,对于精神及神经疾病的诊断及预后有着重要价值。甲状腺激素异常所致的神神经症状的发病机制尚未完全阐明,诊断也存在困难。通过 rfMRI 对甲状腺激素异常伴精神神经症状的病理生理机制进行分析,具有简便、无创及可重复性强等优点,有助于早期筛查及优化临床诊断,便于对治疗的评估。

关键词 静息态功能磁共振 静息态功能连接 甲状腺激素异常 精神神经症状

[中图分类号] R749

[文献标识码] A

静息态功能磁共振(resting functional magnetic resource imaging, rfMRI)是近年发展较新的脑功能成像方法,可以检测大脑在静息状态下活动的功能结构。这项技术的理论基础是基于 1995 年 Biswal 等^[1]的研究,主要通过检测神经活动-血液氧水平改变并使用计算机数学工具分析神经静息态网络系统(resting state network, RSN),进而诊断脑部神经活动的情况。目前已广泛应用于如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、幻听、精神分裂、抑郁等的影像学诊断及临床诊断。作为发展较新的功能影像学技术手段,临床上越来越多的研究集中在不断拓展其适用领域及与临床疾病之间关联性方面。甲状腺功能紊乱可以导致患者出现精神神经症状,其致病机制仍尚未完全阐明,临床诊断也存在困难,亟需更为安全灵敏的方法技术。而 rfMRI 用于这类疾病的临床诊断有着十分重要的潜在价值,但相关研究仍较匮乏。因此,本文对 rfMRI 的发展及其在甲状腺激素异常相关的神神经性疾病临床诊断方面的研究进展进行综述。

一、rfMRI 的发展

rfMRI 与功能磁共振(functional magnetic resource imaging, fMRI)相似,是基于大脑血流动力学改变与脑神经活动之间存在着密切的联系。当神经元兴奋时,神经电流活动可以引起脑血流量及血氧水平依赖

(blood oxygen level-dependent, BOLD)信号的显著增加。到目前为止,多种研究提供了大脑血氧水平信号可以作为神经系统活动的证据,被用于确定大脑功能相关区域,如启动功能、视觉成像、听觉、语言、记忆及注意力等神经功能在大脑映射及影像区域的确定及疾病时的改变^[1-6]。而且已有至少 30 种神经障碍的诊断在临床中得到应用^[7]。在神经检查中,静息态通常被定义为:受试者清醒、静息平卧于检查床,闭眼、平静呼吸,固定头部并最大限度地减少头部及其他部位的主动与被动运动,同时要求尽量不要做任何思维活动。最早开始在 1995 年, Biswal 等^[1]参考 Bandettini 等^[8]的研究(描述了关于功能性磁共振理论)结果,提出了关于 rfMRI 的功能信号理论,发现了静息状态下大脑也存在功能活动,称为静息态功能连接(resting state functional connectivity, RSFC),至今该文献已被引用 1500 余次,成为这项技术的核心。大脑在静息状态存在较高的代谢活动,也提示大脑在此时就有可能存在有组织的脑功能活动^[9]。rfMRI 可以测量自发性的低频率($<0.1\text{ Hz}$)血氧水平改变,血氧水平依赖(BOLD)信号来观察大脑的功能结构,其作为诊断方法的特异性及敏感度都较好,为许多需要外科治疗的脑神经疾病提供了一种手术前成像检测的选择。随着研究的深入,大量的数据表明这种技术在确定多种静息态网络和功能相关性区域证明同步血氧水平变化^[10]。

在实际应用时,来自 rfMRI 的 BOLD 信号还需要进行处理才能得到直观可见的图像数据。BOLD 信

基金项目:第三军医大学校级科研基金资助项目(SWH2012LC07)

作者单位:400038 重庆,第三军医大学西南医院内分泌科(张利红、陈兵);710000 西安,解放军 323 医院(张利红)

通讯作者:陈兵,电子邮箱:chenbing3@medmail.com.cn

号的预处理包括依赖时间及强度变化的校正,其次是头部运动及其他干扰的数据回归处理。其中干扰信号包括来自脑室及白质的区域单次信号激活,而且通常认为这种信号干扰大部分来自与心跳及呼吸相关的神经功能活动^[11]。立体的平稳及低通量过滤方法可以保持检测的频率 $<0.1\text{Hz}$,从而排除非神经活动及噪声信号^[12]。最后通过图像生成系统生成可视化的脑部空间定位。

对 rfMRI 检测数据需要使用一些统计方法才能得到可分析的数据及图像。最开始 Biswal 等^[1]使用的是种子相关性分析方法(seed-based analysis)。这种方法先选取兴趣区域(region of interest, ROI)作为种子点,根据某一阈值确定具有显著统计关系大脑分区。使用这种方法时关键是选取 ROI,一般根据激活图或解剖位置来选择。相关大脑区域 BOLD 信号变化的时间相关性可用来确定不同脑区的功能关系,因此这种相关分析是目前功能连接分析中最简单和最常用的统计分析方法。另一种常用的方法是可以最大化统计独立性的独立要素分析(independent component analysis, ICA),在 rfMRI 检测得到的数据基础上,ICA 可以在空间上单独确定显著的 RSNs^[13]。相较于种子相关性分析方法,ICA 具有不需要手动选择 ROI 及区分生理信号噪声的优点,自动化更好,而且可用于在 BOLD 信号中识别噪声^[14]。同时, Rosazza 等^[15]也研究发现,这两种方法在对健康对象的分析中显示了十分相似的结果,说明了方法的一致性还是较高的。另外还有聚类算法(clustering algorithms)^[16]及多元模式分类(multivariate pattern classification)^[17]等方法可以用于 rfMRI 数据的分析,而这些方法都是统计方法的改进,且具有各自的优缺点,在实际应用中有着独特的适用范围,尚需要进一步的研究拓展。

二、rfMRI 的临床应用

rfMRI 技术为对健康大脑及多种疾病中 RSN 的深入研究提供了新的方法及见解^[18]。然而, rfMRI 的临床实际应用还需要建立在对个体患者数据的分析基础上。rfMRI 用于精神神经疾病的研究及诊断有着十分显著的优势,其应用成本低、安全无辐射,且方法简便、可复性高、数据可靠。例如,可以通过 rfMRI 确定大脑特异 RSNs 对脑部肿瘤患者进行手术前评估。Manglore 等^[19]使用 rfMRI 对大脑肿瘤患者进行了研究发现, rfMRI 及联通性分析能够有效的用于患者手术前的评估,特别是对于不配合其他检查的儿科患者,有着

良好的预后价值。Liu 等^[20]使用基于种子相关性的分析方法分析 rfMRI 检查肿瘤患者的数据,确定了癫痫相关的大脑感觉区域。Zhang 等^[21]通过 rfMRI 检查了 16 名患有内侧颞叶癫痫的患者,使用绘图方法也确定了癫痫的网络区域,平均敏感度为 77.2%,特异性为 83.86%。与现有的基于任务刺激的激动检查模式而言, rfMRI 的适应范围更宽,可应用于无法配合基于任务模式检测的患者,如儿童、精神状态改变患者、使用镇静剂的患者、偏瘫及失语患者,尤其 rfMRI 可以观察到 BOLD 在睡眠及麻醉状态下的激活^[22]。

rfMRI 不仅可用于正常人静息状态的脑功能研究,还可广泛用于多种大脑病理状态的研究。目前较多的研究集中在 AD、幻听、多动症、精神分裂症及抑郁症等。多项研究表现了 rfMRI 用于 AD 患者的诊断及早期筛查有着十分重要的价值。来自 AD 患者的 rfMRI 检测数据聚类分析显示海马区的信号较健康对照组是显著降低的,这种检测方法的敏感度及特异性分别为 72% 及 78%。Dai 等在研究中发现,使用结构 MRI 及 rfMRI 的联合参数对 AD 患者进行检测分析,将这类患者与对照组区别的精确度可以达到 89%。其他方面的应用包括用于正常人脑神经活动及精神神经疾病等的研究。Boly 等通过对 6 例健康人、1 例植物状态患者及 1 例脑死亡患者的 rfMRI 研究发现,植物状态患者与正常人的后扣带回/楔前叶和任务相关皮质网络的脑活动都具有负相关性,但植物状态患者的相关性没有正常人高。Vanhaudenhuyse 等使用 rfMRI 检测意识障碍的患者发现, DMN 的联通性与意识损害水平呈负相关。rfMRI 也可以用来识别孤独症或注意力分散(过度活跃)患者。这些临床应用尚需要进一步的深入探讨,进一步验证这项技术用于这些疾病研究诊断的价值。

三、甲状腺激素异常所致精神神经系统异常

甲状腺是成人最大的内分泌腺体,其产生的激素(如 T_3 、 T_4)在维持人体基础代谢、生长发育、神经活动等方面有着十分重要的功能。甲状腺激素异常是多种甲状腺疾病,如甲状腺功能亢进(甲亢)、甲状腺功能减退(甲减)、亚型甲状腺炎、桥本甲状腺炎、甲状腺肿瘤等所引起。不同的甲状腺疾病可能有不同的表现,临床最常见的是甲状腺功能亢进(甲状腺素分泌增多)与甲状腺功能减退(甲状腺素分泌减少)。甲状腺激素有着重要的生理功能,特别是桥本甲状腺炎时,患者可出现桥本脑病,是一种甲状腺疾病特异性脑部并发症,其最常见的精神神经改变为惊厥发作

(52%),其他如认知障碍,肌肉阵挛也十分常见。最新的研究显示一种特异性抗体 IgG4 在疾病中会出现升高,具有较好的诊断与预后价值。

对成人而言,大多数精神神经疾病患者并未伴发明显的甲状腺激素异常。临床上通常认为,甲状腺功能异常的存在对患者精神神经状况的影响是缓和的。在成人患有甲状腺疾病,如甲亢、甲减、亚甲炎及自身免疫性甲状腺炎时,精神神经改变也只局限于抑郁、焦虑及可逆转的认知能力减退等方面。

甲亢时,几乎所有患者都伴有不同程度的精神神经异常,虽然一些患者不能完全达到特异性精神神经障碍的诊断标准。与正常人相比,甲亢患者常表现出焦虑、躁狂或抑郁,严重甲亢患者甚至可出现谵妄。甲亢导致的 T_3 及 T_4 分泌增多可引起肾上腺激素系统的过度兴奋,这可能解释甲亢与躁狂焦虑之间的临床相关性,以及甲亢对躁狂或焦虑的促进作用。甲亢早期的患者常会经历神经敏感度增加的情况,也许也可以通过这一途径来解释。目前对甲亢与抑郁之间联系的认识还知之甚少,抑郁常发生在甲减而非甲亢。然而,长时间的甲亢可能会耗竭去甲肾上腺素转换,从而导致抑郁。有躁郁症的甲亢患者可以出现去甲肾上腺素耗竭。在甲亢的初始阶段,肾上腺素系统受到甲状腺素刺激,可导致躁狂,而后去甲肾上腺素大量耗竭,患者会出现抑郁。继发于甲亢的精神神经症状,首先应治疗甲状腺疾病,使甲状腺激素正常恢复。绝大多数精神神经症状,包括抑郁在内,都会在甲状腺激素纠正后消失。即使在甲状腺功能尚未恢复正常,单独使用 β 肾上腺能受体阻断剂,可以快速缓解包括精神神经异常在内的多种症状,这也证明了去甲肾上腺素系统在甲状腺激素异常时抑郁发生中的重要作用。甲减经常伴随着认知的减少,思维过程的缓慢,运动功能的减弱及嗜睡。抑郁症特别是相关结果关于甲状腺功能减退症,甚至亚临床甲状腺功能减退症可能会影响情绪。在躁郁症患者中常观察到甲状腺功能的减退,特别是女性和症状较重的患者中。在女性患者中,无论是亚临床的甲减还是甲亢,都是 AD 发病率增高的高危因素。

四、rfMRI 技术用于甲状腺激素异常时精神神经症状检测的研究

理论上,计算机及数学技术能够处理 rfMRI 检测所得到的大量数据并将其可视化。rfMRI 技术可以用于研究观察几乎所有与脑神经活动功能异常相关的疾病,而且具有无创、准确的特点。目前,临床使用

rfMRI 技术研究甲状腺激素异常患者脑部神经活动改变的研究还相对甚少,主要原因可能认为前文所述的甲状腺功能改变与患者精神神经功能改变之间相关机制的不确定性。流行病学研究的深入会逐步揭示甲状腺与脑功能之间的关联性,rfMRI 的检测也可以从另一个途径验证这一关联,为临床更深入了解甲状腺疾病及精神神经性并发症提供更有效的诊断方式。

在相关的研究方面,He 等^[23]使用了 fMRI 来检测甲亢患者的脑功能情况,研究纳入了 13 名女性患者,检测了治疗前及治疗后 6 个月 2 个时间点,发现患者大脑不同功能区的活动出现了统计学差异,主要表现在背核区及运动前区的位置。Yin 等^[24]使用模块化 BOLD - fMRI 来研究亚临床甲减患者(纳入 16 名)空间工作记忆能力神经障碍的情况,结果观察到包括双侧背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、双侧运动前区(bilateral premotor area, PreMA)、辅助运动区/前扣带皮质、双侧顶叶(bilateral parietal lobe, PA)和右侧尾状核/丘脑神经网络的激活,而在甲状腺功能正常的对照组,这些区域的活动信号时呈现负载,并在左旋甲状腺素片治疗 6 个月后,患者上述区域的脑功能区活动全部恢复到与对照组相似。这项研究表明,亚临床型甲减患者也可存在空间工作记忆障碍,DLPFC 和右后顶叶的神经活动改变可能是相关的病理生理机制之一,同时纠正甲状腺激素水平能够扭转精神神经功能异常。BOLD - fMRI 为疾病的诊断及药物疗效的判断提供了重要的参考。

五、问题及展望

rfMRI 作为一类基于 MRI 的检测技术,虽然应用于临床的时间不久,但在多种疾病的研究及诊断中体现了十分优越的价值。rfMRI 具有安全无侵入性,操作简单便于重复的特点,且检测敏感度高,对于健康及疾病状态下大脑的功能活动情况可以形象直观的表达。多种计算机及数学方法被应用于 rfMRI 数据的分析及可视化,相信在今后还会得到进一步改进完善,以提高检查的精确度。甲状腺激素异常可影响大脑功能活动,导致多种临床症状,对这些精神神经症状与甲状腺激素改变的联系尚需进一步阐述,rfMRI 在这方面有着十分重要的应用价值。rfMRI 图形化检测结果如何与患者临床表现及血清学指标相联系,也是值得深入研究探讨的问题。

参考文献

- 1 Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, *et al.* Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo - planar MRI[J].

- Magn Reson Med, 1995, 34(4):537-541
- 2 Nir Y, Hasson U, Levy I, *et al.* Widespread functional connectivity and fMRI fluctuations in human visual cortex in the absence of visual stimulation[J]. Neuroimage, 2006, 30(4):1313-1324
 - 3 Hunter MD, Eickhoff SB, Miller TW, *et al.* Neural activity in speech-sensitive auditory cortex during silence[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(1):189-194
 - 4 Tomasi D, Volkow ND. Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility[J]. Mol Psychiatry, 2012, 17(8):841-854
 - 5 Vincent JL, Snyder AZ, Fox MD, *et al.* Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network[J]. J Neurophysiol, 2006, 96(6):3517-3531
 - 6 Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, *et al.* Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(26):10046-10051
 - 7 Biswal BB. Resting state fMRI: a personal history[J]. Neuroimage, 2012, 62(2):938-944
 - 8 Bandettini PA, Wong EC, Hinks RS, *et al.* Time course EPI of human brain function during task activation[J]. Magn Reson Med, 1992, 25(2):390-397
 - 9 Mazoyer B, Zago L, Mellet E, *et al.* Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man[J]. Brain Res Bull, 2001, 54(3):287-298
 - 10 Power JD, Cohen AL, Nelson SM, *et al.* Functional network organization of the human brain[J]. Neuron, 2011, 72(4):665-678
 - 11 Van Dijk KR, Hedden T, Venkataraman A, *et al.* Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: theory, properties, and optimization[J]. J Neurophysiol, 2010, 103(1):297-321
 - 12 Uddin LQ, Mooshagian E, Zaidel E, *et al.* Residual functional connectivity in the split-brain revealed with resting-state functional MRI[J]. Neuroreport, 2008, 19(7):703-709
 - 13 Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, *et al.* Consistent resting-state networks across healthy subjects[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006, 103(37):13848-13853
 - 14 Kundu P, Inati SJ, Evans JW, *et al.* Differentiating BOLD and non-BOLD signals in fMRI time series using multi-echo EPI[J]. Neuroimage, 2012, 60(3):1759-1770
 - 15 Rosazza C, Minati L, Ghielmetti F, *et al.* Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest-based methods[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2012, 33(1):180-187
 - 16 Lee MH, Hacker CD, Snyder AZ, *et al.* Clustering of resting state networks[J]. PLoS One, 2012, 7(7):e40370
 - 17 Dosenbach NU, Nardos B, Cohen AL, *et al.* Prediction of individual brain maturity using fMRI[J]. Science, 2010, 329(5997):1358-1361
 - 18 Zhang D, Raichle ME. Disease and the brain's dark energy[J]. Nat Rev Neurol, 2010, 6(1):15-28
 - 19 Manglore S, Bharath RD, Panda R, *et al.* Utility of resting fMRI and connectivity in patients with brain tumor[J]. Neurol India, 2013, 61(2):144-151
 - 20 Liu H, Buckner RL, Talukdar T, *et al.* Task-free presurgical mapping using functional magnetic resonance imaging intrinsic activity[J]. J Neurosurg, 2009, 111(4):746-754
 - 21 Zhang X, Tokoglu F, Negishi M, *et al.* Social network theory applied to resting-state fMRI connectivity data in the identification of epilepsy networks with iterative feature selection[J]. J Neurosci Methods, 2011, 199(1):129-139
 - 22 Kokkonen SM, Nikkinen J, Remes J, *et al.* Preoperative localization of the sensorimotor area using independent component analysis of resting-state fMRI[J]. Magn Reson Imaging, 2009, 27(6):733-740
 - 23 He XS, Ma N, Pan ZL, *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
 - 24 Yin JJ, Liao LM, Luo DX, *et al.* Spatial working memory impairment in subclinical hypothyroidism: an FMRI study[J]. Neuroendocrinology, 2013, 97(3):260-270

(收稿日期:2013-10-15)

(修回日期:2013-10-17)

脑性耗盐综合征的诊断与治疗进展

万 靖

[中图分类号] R742 [文献标识码] A

脑性耗盐综合征(cerebral salt wasting syndrome, CSWS)由 Peters 于 1950 年首次报道,由急慢性中枢神经系统疾病导致的下丘脑-肾脏钠水调节功能紊乱,引起以低钠血症、尿钠排出增多、尿量增加、低血

容量、脱水表现和对补充血容量和钠盐治疗有效的综合征^[1]。血清房钠肽和(或)脑钠肽浓度升高是可能的致病机制,常见于脑手术、脑外伤、脑肿瘤、自主神经功能紊乱、脑膜炎及脑炎^[2-4]。CSWS、抗利尿激素不适当分泌综合征(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)、医源性补充低张液体是成人