

Resting-state functional MRI for observation on cerebral regional homogeneity in primary hypothyroidism patients and its significances

HAN Yalan^{1,2}, HUANG Gang², TIAN Limin³, QIN Rui^{1,3}, CAO Jiancang^{1,2},
LIANG Fengli², ZHAO Lianping^{2*}

(1. The First Clinical Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Department of Radiology, 3. Department of Endocrinology, Gansu Provincial Hospital, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective** To observe regional homogeneity (ReHo) using resting-state functional MRI (rs-fMRI) in patients with primary hypothyroidism, and to explore the significances of different ReHo. **Methods** Totally 50 patients with hypothyroidism (hypothyroidism group) and 38 healthy subjects (control group) underwent rs-fMRI. ReHo values were calculated, the brain areas with different ReHo between groups were identified, and the correlations of the serum thyroid hormone and ReHo of brain areas being significantly different between groups and outcomes of neuropsychological tests were analyzed. **Results** Compared with control group, decreased ReHo of left lingual gyrus, left middle temporal gyrus, left anterior central gyrus, left posterior central gyrus and cerebellar vermis were observed in hypothyroidism group (after correction with Gauss random field multiple comparison, all single voxel $P < 0.001$, all cluster size $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the serum thyroid stimulating hormone levels were negatively correlated with Montreal cognitive assessment (MoCA) score ($r = -0.259$, $P = 0.037$) and ReHo value of left lingual gyrus ($r = -0.347$, $P = 0.015$), while positively correlated with Hamilton depression scale-24 (HAMD-24) score ($r = 0.313$, $P = 0.011$). **Conclusion** In patients with hypothyroidism, ReHo values of left lingual gyrus, left middle temporal gyrus, left anterior central gyrus, left posterior central gyrus and cerebellar vermis decreased, suggesting that the decreased synchronicity of dominant hemisphere nerve function might be an important neuropathophysiological mechanism of hypothyroidism.

[Keywords] hypothyroidism; magnetic resonance imaging; regional homogeneity; brain damage, chronic

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.07.004

静息态功能 MRI 观察原发性甲状腺功能减退症患者脑局部一致性及其意义

韩亚兰^{1,2}, 黄刚², 田利民³, 秦瑞^{1,3}, 曹剑仓^{1,2}, 梁丰丽², 赵莲萍^{2*}

(1. 甘肃中医药大学第一临床医学院, 甘肃兰州 730000; 2. 甘肃省人民医院放射科, 3. 内分泌科, 甘肃兰州 730000)

[摘要] **目的** 观察原发性甲状腺功能减退症(甲减)患者静息态功能 MRI(rs-fMRI)局部一致性(ReHo)存在差异的脑区,分析其意义。**方法** 对 50 例首诊未经治疗原发性甲减患者(甲减组)及 38 名健康志愿者(对照组)行颅脑 rs-fMRI,计算 ReHo 值;观察组间 ReHo 值差异有统计学意义的脑区,分析甲减组血清甲状腺激素水平与其 ReHo 值及认知神经心

[基金项目] 国家自然科学基金(82060152)、甘肃省人民医院内科科研项目(20GSSY3-11)。

[第一作者] 韩亚兰(1996—),女,甘肃兰州人,在读硕士。研究方向:神经影像。E-mail: hannah_408977381@qq.com

[通信作者] 赵莲萍,甘肃省人民医院放射科,730000。E-mail: lianping_zhao007@163.com

[收稿日期] 2021-11-26 **[修回日期]** 2022-03-02

量表评分之间的相关性。**结果** 甲减组左侧舌回、颞中回、中央前回、中央后回及小脑蚓部 ReHo 值均较对照组减低(高斯随机多重比较校正后,单个体素 P 均 < 0.001 ,簇大小 P 均 < 0.05)。Pearson 相关性分析结果显示,甲减组血清促甲状腺激素与蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分($r = -0.259, P = 0.037$)及左侧舌回 ReHo 值($r = -0.347, P = 0.015$)均呈负相关,与汉密尔顿抑郁量表-24 项(HAMD-24)评分呈正相关($r = 0.313, P = 0.011$)。**结论** 甲减患者左侧舌回、颞中回、中央前回、中央后回及小脑蚓部 ReHo 值减低,提示优势半球神经功能活动同步性减低可能是其神经功能受损的重要神经病理生理机制。

[关键词] 甲状腺功能减退症;磁共振成像;局部一致性;脑损害,慢性

[中图分类号] R581.2; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2022)07-0979-05

甲状腺功能减退症(简称甲减)患病率 5%~10%^[1],患者常有失眠、抑郁、记忆力下降、认知功能下降等神经精神症状^[2-5]。甲减脑损害的病理生理机制尚未完全明了。静息态功能 MRI(resting-state functional MRI, rs-fMRI)已广泛用于神经精神疾病和认知学科研究领域;局部一致性(regional homogeneity, ReHo)可反映局部脑区神经功能活动的协同程度。本研究观察原发性甲减患者 ReHo 异常脑区,分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月—2021 年 2 月 50 例于甘肃省人民医院首诊且未经治疗的原发性甲减患者(甲减组),男 14 例,女 36 例,年龄 23~58 岁,平均(40.1±10.2)岁;血清总甲状腺素(total thyroxine, TT4)为(52.35±28.71)nmol/L,游离甲状腺素(free thyroxine, FT4)(7.91±3.12)pmol/L,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)30.86(12.41, 65.56)mIU/L;均符合 2017 版《成人甲状腺功能减退症诊治指南》标准。纳入标准:①年龄 < 60 岁,性别不限;②右利手;③受教育年限 6 年及以上;④入组前 2 个月未服用任何抗精神病类药物;⑤于 MR 检查前日接受蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)及汉密尔顿抑郁量表-24 项(Hamilton depression scale-24, HAMD-24)评定。排除标准:①神经系统及精神疾病;②酗酒史及药物滥用史;③听力或视力障碍;④合并心、肝、肾等器官严重功能损害;⑤其他内分泌系统疾病;⑥MR 检查禁忌证;⑦孕期、哺乳期或服用避孕药的女性。另选 38 名健康志愿者为对照组,男 17 名,女 21 名,年龄 24~58 岁,平均(37.6±10.7)岁。本研究通过医院医学伦理委员会批准(批件号:2019-196);检查前所有受检者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens MAGNETOM Skyra 3.0T MR 仪,32 通道头部线圈。嘱受检者平

卧、闭眼,尽量不做特定思维活动。先行常规序列颅脑 MR 扫描,而后采用血氧水平依赖梯度回波-回波平面成像序列行 rs-fMRI,采集三维颅脑容积 T1WI 观察颅脑结构。参数:轴位 rs-fMRI,TR 2 000 ms,TE 30 ms,FA 90°,FOV 224 mm×224 mm,矩阵 64×64,层厚 3.5 mm,层间距 0.7 mm,层数 33,NEX 1,每次采集 420 个时间点,扫描时间 14 min 8 s;矢状位 3D-T1WI,TR 2 530 ms,TE 2.35 ms,TI 1 100 ms,FA 7°,FOV 256 mm×256 mm,矩阵 256×256,层厚 1.33 mm,层间距 0.665 mm,NEX 1,扫描时间 5 min 23 s。

1.3 数据预处理及 ReHo 值计算 采用基于 Matlab 的 DPABI_V4.2 和 SPM12 软件对 rs-fMRI 和 3D-T1WI 原始数据进行预处理:将 DICOM 图像转换为 NIFTI 格式,剔除前 10 个时间点图像,头动校正(剔除头动平移 > 2.5 mm 或旋转 $> 2.5^\circ$ 者);将图像匹配到 MNI 模板进行重采样(像素为 3 mm×3 mm×3 mm),行高斯平滑(半高全宽 6 mm);去除线性漂移及协变量(头动、脑脊液、脑白质信号),采用 0.01~0.10 Hz 的低频滤波对采集的信号进行过滤等。

以肯德尔一致性系数(Kendall's consistency coefficient, KCC)评估全脑每个体素与其相邻 26 个体素间神经元活动时间序列的一致性。计算全脑每个体素的 KCC,获得受检者个体层面 KCC 图,即 ReHo 图^[6]。将全脑每个体素的 ReHo 值除以所有体素 ReHo 值的均值,获得标准 ReHo 脑图;以半高全宽为 6 mm 的高斯核进行平滑处理后行统计分析。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 、中位数(上下四分位数)分别表示符合、不符合正态分布的计量资料,组间比较分别采用双样本 t 检验及秩和检验;计数资料以 χ^2 检验比较; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以 DPABI 软件中的统计模块对 2 组 ReHo 值行双样本 t 检验,协变量为受教育年限、年龄、性别及头动参数,行高斯随机场多重比较校正,以校正后单个体素 $P < 0.001$ 、簇大小 $P < 0.05$ 的区域为差异显著脑区;提取差异显著脑区的 ReHo 值,

采用 Pearson 相关性分析评价其与临床变量、神经心理量表评分的关系。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 组间年龄、性别、受教育年限及 HAMA 评分差异均无统计学意义(P 均>0.05),甲减组 MoCA 评分低于对照组、而 HAMD-24 评分高于对照组(P 均<0.05),见表 1。

2.2 ReHo 值 甲减组左侧舌回、颞中回、中央前回、中央后回及小脑蚓部 ReHo 值较对照组减低(以高斯

随机多重比较校正,校正后单个体素 P 均<0.001,簇大小 P 均<0.05)。见表 2、图 1。

2.3 相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,甲减组血清 TSH 与 MoCA 评分($r = -0.259, P = 0.037$)、左侧舌回 ReHo 值($r = -0.347, P = 0.015$)均呈负相关,与 HAMD-24 评分呈正相关($r = 0.313, P = 0.011$),见图 2;其余组间 ReHo 存在差异脑区的 ReHo 值与各临床变量及参数均未见明显相关性(P 均>0.05)。

表 1 甲减患者及健康志愿者基本资料比较

组别	年龄(岁)	性别(例/名)		受教育年限	MoCA(分)	HAMD-24(分)	HAMA(分)
		男	女				
甲减组(n=50)	40.1±10.2	14	36	13.38±4.18	26.40±2.88	7.00(1.00,11.00)	4.50(1.70,7.20)
对照组(n=38)	37.6±10.7	17	21	14.37±3.38	29.60±0.87	1.00(0.00,3.50)	3.00(0.00,5.50)
t/χ ² /Z 值	0.936	2.651		-1.226	-7.233	3.920	1.500
P 值	0.282	0.104		0.224	<0.001	<0.001	0.133

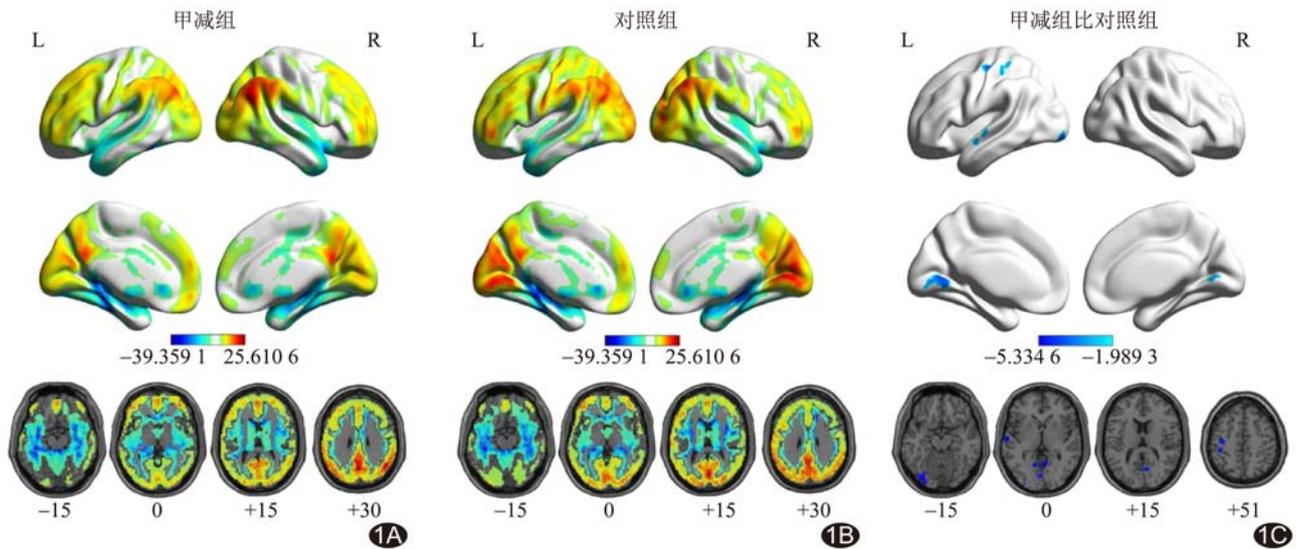


图 1 甲减患者与健康志愿者的 ReHo 图(A,B)及其间 ReHo 值存在差异的脑区(C) (暖色为甲减组 ReHo 较对照组增高、冷色为减低脑区)

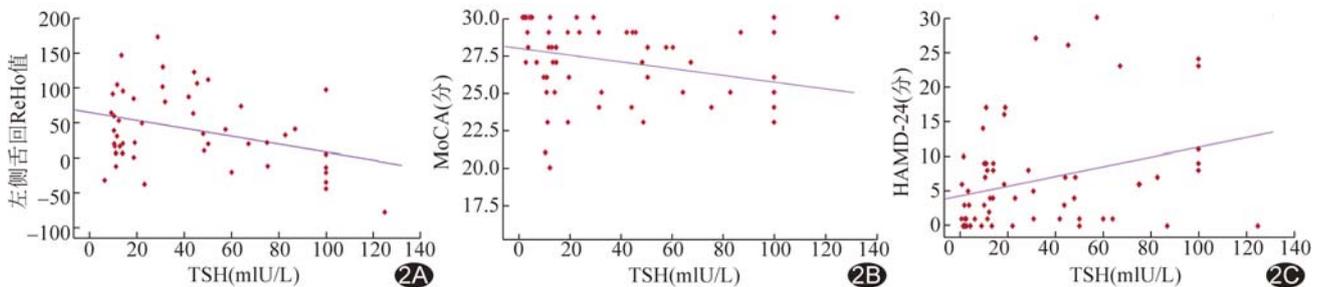


图 2 原发性甲减患者血清 TSH 与左侧舌回 ReHo 值、MoCA 评分及 HAMD-24 评分的相关性散点图 A. TSH 与左侧舌回 ReHo 值; B. TSH 与 MoCA 评分; C. TSH 与 HAMD-24 评分

表 2 甲减患者与健康志愿者间 ReHo 值存在差异的脑区

差异脑区	体素数	峰值 MNI 坐标			t 值
		X	Y	Z	
左侧舌回	104	-33	-87	-15	-5.335
左侧颞中回	40	-63	-12	0	-5.166
左侧中央前回	31	-39	-15	51	-4.610
左侧中央后回	30	-42	-33	51	-4.235
小脑蚓部	206	3	-60	0	-4.743

3 讨论

原发性甲减是与精神、神经活动关系较为密切的一组内科疾病,研究对其所致脑损害的病理生理机制有助于判断病情及评估预后。ReHo 是反映某脑区神经功能活动协同程度的影像学指标。本研究结果显示,甲减患者左侧舌回、颞中回、中央前回、中央后回及小脑蚓部的 ReHo 值均较对照组减低,且其血清 TSH 与 MoCA 评分及左侧舌回 ReHo 值呈负相关,与 HAMD-24 评分呈正相关。

TSH 是诊断甲减的最重要指标之一^[7]。TSH 通过与甲状腺细胞基底外侧膜的 TSH 受体(TSH receptor, TSHR)结合,刺激甲状腺合成及分泌 TSH。TSHR 广泛分布于一些脑细胞表面^[8],TSH 亦可通过作用于脑细胞表面的 TSHR 对大脑功能产生影响。动物实验研究^[9]发现,敲除 TSHR 基因后小鼠出现注意缺陷、多动障碍等异常行为,故推测 TSH 与 TSHR 间的相互作用可能是甲减脑损害的重要神经病理生理机制;临床研究^[10]结果显示,TSH 水平较高孕妇罹患甲减的风险增加,且认知功能降低、抑郁等发病率亦增加,提示认知功能及抑郁与血清 TSH 水平有关。

本研究发现甲减组小脑蚓部 ReHo 值较对照组减低,提示甲减患者小脑蚓部神经活动协同性减低。甲状腺激素可通过调节抗凋亡蛋白 Bcl-2 及促凋亡蛋白 Bax 等表达而介导小脑神经细胞凋亡;甲状腺激素缺乏可引起小脑 Bcl-2 表达水平下调而 Bax 表达上调,致促凋亡蛋白与抗凋亡蛋白比例失衡,导致分化的小脑神经细胞凋亡,影响小脑正常结构及功能^[11]。小脑的主要功能为协调躯体随意运动、调节肌肉紧张度和维持身体平衡^[12],对于认知活动、情绪等亦具有一定调节作用^[13],部分小脑蚓部切除患者可出现精神神经障碍^[14]。小脑可能作为情感调节环路的一部分参与认知及情感加工,而小脑神经功能活动协同性减低与神经心理异常间的相互作用及其具体机制有待进一步研究。

舌回在视觉记忆及处理面部表情等方面发挥重要作用^[15];颞中回是编码和检索情感情景记忆的关键脑区,包括情绪、学习记忆及社会认知等^[16];中央前回、中央后回主要作为躯体的运动、感觉中枢。基于 SPECT 的研究^[17]发现,轻度甲减患者存在舌回、颞叶、中央前回和中央后回局部脑血流量减低,而这可能是其局部脑功能异常的重要病理基础;本研究结果与之相符。甲状腺全切术后患者在甲状腺激素撤退之后,左侧舌回、双侧中央前回及中央后回 ReHo 值增高,且 TSH 与 ReHo 值之间呈正相关^[18],提示 TSH 水平影响局部脑区神经活动协同程度。

综上,甲减患者左侧舌回、颞中回、中央前回、中央后回及小脑蚓部 ReHo 值减低,提示甲减患者优势半球神经功能活动同步性减低可能是神经功能受损的重要神经病理生理机制。但本研究样本量小,且仅进行了横断面观察,有待进一步完善。

[参考文献]

- [1] 中华医学会内分泌学分会.成人甲状腺功能减退症诊治指南[J].中华内分泌代谢杂志,2017,33(2):167-180.
- [2] CALSOLARO V, NICCOLAI F, PASQUALETTI G, et al. Hypothyroidism in the elderly: Who should be treated and how? [J]. J Endocr Soc, 2019,3(1):146-158.
- [3] SMITH C D, GRONDIN R, LEMASTER W, et al. Reversible cognitive, motor, and driving impairments in severe hypothyroidism [J]. Thyroid, 2015,25(1):28-36.
- [4] GREEN M E, BERNET V, CHEUNG J. Thyroid dysfunction and sleep disorders [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:725829.
- [5] 丁晓,魏常华,袁建军.超声评价甲状腺功能减退症患者左心室功能研究进展[J].中国医学影像技术,2016,32(4):628-631.
- [6] ZANG Y, JIANG T, LU Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. Neuroimage, 2004, 22(1): 394-400.
- [7] LING C, SUN Q, KHANG J, et al. Does TSH reliably detect hypothyroid patients? [J]. Ann Thyroid Res, 2018, 4(1): 122-125.
- [8] CHUANG T J, LIN J D, WU C Z, et al. The relationships between thyroid-stimulating hormone level and insulin resistance, glucose effectiveness, first- and second-phase insulin secretion in Chinese populations [J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(19):e25707.
- [9] MOURI A, HOSHINO Y, NARUSAWA S, et al. Thyrotropin receptor knockout changes monoaminergic neuronal system and produces methylphenidate-sensitive emotional and cognitive dysfunction [J]. Psychoneuroendocrinology, 2014,48:147-161.

- [10] POP V J, ORMINDEAN V, MOCAN A, et al. Maternal cognitive function during pregnancy in relation to hypo- and hyperthyroxinemia[J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2019, 91(6): 824-833.
- [11] PARK H A, BROMAN K, STUMPF A, et al. Nutritional regulators of Bcl-xL in the brain [J]. Molecules, 2018, 23(11):3019.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 张利红, 张玲, 黎海涛, 等. 甲状腺功能亢进伴精神神经症状患者脑功能区研究[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(23):2573-2576.
- [15] SEICHEPINE D R, NEARGARDER S, DAVIDSDOTTIR S, et al. Side and type of initial motor symptom influences visuospatial functioning in Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2015, 5(1):75-83.
- [16] SATO W, TOICHI M, UONO S, et al. Impaired social brain network for processing dynamic facial expressions in autism spectrum disorders[J]. BMC Neurosci, 2012, 13:99.
- [17] WU S Q, FENG F, ZOU R J, et al. Abnormal brain glucose metabolism in papillary thyroid cancer patients 4 weeks after withdrawal of levothyroxine: A cross-sectional study using ¹⁸F-FDG PET/CT[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:595933.
- [18] SHIN Y W, CHOI Y M, KIM H S, et al. Diminished quality of life and increased brain functional connectivity in patients with hypothyroidism after total thyroidectomy[J]. Thyroid, 2016, 26(5):641-649.

《中国医学影像技术》被数据库收录及获奖情况

《中国医学影像技术》杂志是由中国科学院主管,中国科学院声学研究所主办的国家级学术期刊,被数据库收录及获奖情况如下:

百种中国杰出学术期刊(2010、2011 年)

中国精品科技期刊

CAJ-CD 规范获奖期刊

中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)

中国科学引文数据库核心期刊

《中文核心期刊要目总览》收录期刊

荷兰《医学文摘》收录源期刊

WHO《西太平洋地区医学索引》(WPRIM)来源期刊

《日本科学技术振兴机构中国文献数据库》(JSTChina)收录期刊