

左旋甲状腺素对甲状腺功能减退症患者 脑默认网络静息态功能连接的影响

曾宪忠¹, 何晓松², 王芬³, 朱敏³, 陈章祥³, 朱德发³

(1. 江西赣州市人民医院内分泌科, 341000; 2. 中国科学技术大学生命科学学院中科院脑功能和疾病重点实验室; 3. 安徽医科大学第一附属医院老年内分泌科)

[摘要] **目的** 研究甲状腺功能减退症(简称甲减)患者在左旋甲状腺激素(L-T4)替代治疗前后, 默认网络脑区静息态脑功能连接的变化。**方法** 运用静息态功能磁共振(rsfMRI)技术检测14例初诊成人原发性甲减患者在左旋甲状腺素替代治疗前后及15例健康对照的静息态脑功能连接强度。**结果** 利用基于种子的分析方法显示, 健康对照组前后两次扫描双侧丘脑与后扣带回/楔前叶的功能连接强度差异无统计学意义; 甲减组治疗后扫描时, 双侧丘脑的丘脑枕区域与后扣带回/楔前叶之间的功能连接强度较治疗前出现显著性下降(左侧: $P=0.007$, 右侧: $P=0.001$)。**结论** 甲减患者双侧丘脑与后扣带回/楔前叶之间静息态脑功能连接强度在左旋甲状腺素替代治疗后较治疗前显著降低。

[关键词] 甲状腺功能减退症; 甲状腺素; 脑; 磁共振成像

中图分类号: R581.2 **文献标识码:** A **DOI:** 10.3969/J.issn.1672-6790.2017.01.005

The effect of levothyroxine treatment on resting-state brain functional connectivity of default network in patients with hypothyroidism Zeng Xianzhong*, He Xiaosong, Wang Fen, Zhu Min, Chen Zhangxiang, Zhu Defa (* Department of Endocrinology, Ganzhou People's Hospital, Ganzhou 341000, China)

Corresponding author: Zhu Defa, Email: zdfa0168@sina.com

[Abstract] **Objective** To study the state of resting-state brain functional connectivity of default network in patients with hypothyroidism, and the value of levothyroxine replacement treatment. **Method** The strength of the resting-state brain functional connectivity of default network in 14 patients with newly diagnosed adult hypothyroidism and 15 healthy controls before and after the treatment of levothyroxine was detected using resting-state functional magnetic resonance(rsfMRI). **Results** Using the method based on the seed analysis, there was no significant differences between the two scans in the normal control group, but there was a significant decrease of the strength of the brain functional connectivity of default network between the bilateral thalamic pulvinar region and the posterior cingulate / precuneus after the treatment of levothyroxine (the left: $P=0.007$, the right: $P=0.001$). **Conclusion** The resting-state functional connectivity strength between the bilateral thalamic and the posterior cingulate / precuneus are significantly lower after the treatment of the levothyroxine in patients with hypothyroidism.

[Key words] Hypothyroidism; Thyroxine; Brain; Magnetic resonance imaging

甲状腺功能减退症(简称甲减)主要是由于甲状腺激素分泌不足, 引起体内的代谢过程和各器官系统功能紊乱的一种综合征, 是常见的内分泌疾病。大量研究表明成年期甲减常伴有多种认知功能损

伤, 然而其损伤程度、治疗后恢复程度及神经机制尚存在争议^[1-3]。本组前期对甲减患者进行认知任务刺激下的脑功能磁共振研究, 发现内侧前额叶、后扣带回、下顶叶等“默认网络”内的脑区功能异常^[4], 但这些脑区之间的静息态功能连接是否受到影响, 仍是一个尚待探索的问题。本研究采用静息态功能磁共振观察甲减患者默认网络脑区及相互间的功能连接变化, 同时使用左旋甲状腺素替代治疗, 探讨甲减患者治疗前后脑默认网络静息态脑功能连接的变化。

基金项目: 国家自然科学基金(81272152)

作者简介: 曾宪忠, 副主任医师, Email: zengxz0820@126.com

通信作者: 朱德发, 主任医师, 教授, 博士生导师, 研究方向为内分泌疾病, Email: zdfa0168@sina.com

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2013—2014年赣州市人民医院内分泌科门诊初诊的成人甲减患者15例,其中,11例患者的病因为桥本氏甲状腺炎,另4例患者则是接受碘¹³¹放射治疗甲状腺功能亢进后转型。均为右利手女性,未绝经。甲减组年龄17~47岁,平均(31.0±6.5)岁;受教育程度2~16年,平均(8.0±2.5)年。排除妊娠、使用口服避孕药或其他已知会影响认知功能的药物,缺血性心脏病、中风、糖尿病、脑损伤、癫痫、精神疾病、显著视觉损伤、或除甲减以外的其他内分泌疾病史。两次测定血清甲状腺激素低于正常范围,促甲状腺激素(TSH)高于正常范围诊断为甲减。采用静息态功能磁共振检测其脑默认网络静息态脑功能连接状况,给予左旋甲状腺激素(L-T4)替代治疗至血清甲状腺激素正常3个月后再次检测脑默认网络静息态脑功能连接。健康对照组为同期健康体检者,共15例,年龄19~42岁,平均(31.0±5.6)岁;受教育程度2~15年,平均(8.0±2.6)年,两组年龄、教育年限比较,差异无统计学意义。本研究通过赣州市第一人民医院的伦理委员会审核,每一名受试者在参与前均签署了该伦理委员会批准的知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 激素水平检测 所有受试者的血清激素水平测量均在实验进程的前1天完成。血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃),血清游离甲状腺素(FT₄),以及TSH均采用电化学发光检测。正常参考值分别为FT₃:3.1~6.8 pmol/L, FT₄:12~22 pmol/L, TSH:0.27~4.20 mIU/L。

1.2.2 磁共振数据采集和处理 所有的静息态fMRI图像数据均由赣州市第一人民医院的3.0T西门子磁共振扫描仪获得。最终有14例甲减患者,15例健康对照完成了随访研究。患者和对照者均完成了两次静息态功能磁共振扫描实验。扫描范围包括整大脑皮层和小脑,扫描层大致与脑

的前联合到后联合的连线平行。同时,本研究扫描获得了每个受试者的T1加权的自旋回波序列扫描的高分辨率图像,以及三维的梯度回波图像,分别用于解剖位置对齐以及标准空间的转换。在进入扫描仪之前,所有受试者均被要求在扫描时闭上眼睛,保持身体不动、放松,同时保持清醒(不要睡眠)。所有的受试者都可以在静息态扫描结束之后立即按要求对任务反应,这提示受试者在静息态扫描时并没有睡眠。

静息态fMRI数据分析采用基于种子的相关分析法。默认网络脑区包含有后扣带回/楔前叶、内侧前额叶、下顶叶、内侧颞叶等脑区。大量功能/结构连接分析表明,后扣带回/楔前叶区域实则为默认网络的枢纽^[5]。因此,本研究选用后扣带回/楔前叶作为种,除去后扣带回/楔前叶这个种子脑区,剩下的这些脑区随后被选为感兴趣区,它们与后扣带回/楔前叶的相关强度从而被计算出,并纳入统计分析。

1.3 统计学处理 采用SPSS 20.0统计学软件包进行统计分析。受试者人口统计学和甲状腺激素水平的比较,采用t检验和单因素方差分析;受试者各个感兴趣区的静息态功能连接强度则是通过2(患者,健康对照)×2(治疗前,治疗后)×2(左侧半球,右侧半球)的重复方差检验分析进行检测。内侧前额叶作为中线结构没有区分左右侧半球。考虑到全部分析包括了6个重复方差检验,因此根据Bonferroni多重矫正,显著性水平α设置为0.05/6=0.008(双尾检测)。

2 结果

2.1 血清甲状腺激素水平 与健康对照组比较,所有甲减患者在治疗前血清FT₃和FT₄水平明显降低($P < 0.05$),TSH明显升高;L-T4治疗后血清FT₃、FT₄、TSH与健康对照组相比,差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表1)。8例甲减患者TSH水平明显升高(>100 mIU/L),超过该仪器能测定的最高上限而未能参与统计。

表1 两组血清甲状腺激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FT ₃ (pmol/L)		FT ₄ (pmol/L)		TSH (mIU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
健康对照组	15	5.0±0.7		16.8±1.9		1.2±0.2	
甲减组	14	1.5±0.4 ^a	4.9±0.6	3.7±2.3 ^a	17.4±2.1	>100	2.5±0.8

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$

2.2 功能磁共振数据结果分析 利用基于种子的分析方法,本组首先分析了各组在左右半球成对出现的感兴趣脑区(双侧颞叶,双侧海马,双侧丘脑,双侧额上回,双侧角回)与种子脑区(后扣带回/楔前叶)直接脑功能连接强度的重复方差检验,结果发现,在经过多重比较校正,将 α 值设为 0.008 之后,有且仅有双侧丘脑存在显著的被试类型 \times 治疗前后的交互作用 [$F_{(1,27)} = 12.38, P = 0.002, \eta^2 = 0.314$]。而进一步检测左右半球的差别,却没有发现显著性的被试类型 \times 治疗前后 \times 左右半球的交互作用 [$F_{(1,27)} = 0.11, P = 0.74, \eta^2 = 0.004$]。进一步的 post-hoc 检验发现,在治疗前后扫描相比,健康对照组的双侧丘脑与后扣带回/楔前叶的功能连接强度差异无统计学意义,而甲减组治疗后扫描时,双侧丘脑与后扣带回/楔前叶的功能连接强度发生了显著性下降(左侧: $P = 0.007$, 右侧: $P = 0.001$ 。图 1)。

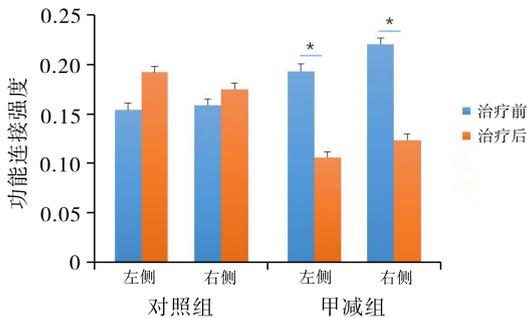


图 1 双侧丘脑与后扣带回/楔前叶的功能连接强度

3 讨论

本研究通过静息态功能磁共振技术,采用利用基于种子的分析方法,探索了甲减患者在替代治疗前后默认网络脑区间静息态功能连接的变化。结果发现,甲减患者双侧丘脑脑区与后扣带回/楔前叶的功能连接强度在治疗前后差异有统计学意义,而与健康对照相比,甲减患者治疗前丘脑与后扣带回/楔前叶之间的功能连接强度差异无统计学意义。具体来说,在治疗后,双侧丘脑的丘脑枕区域与后扣带回/楔前叶之间的功能连接强度较治疗前出现显著性下降。

左旋甲状腺素替代治疗是临床治疗甲减的标准方法,以血清促甲状腺素达到正常范围并保持稳定为甲状腺功能状态恢复的标志。在本研究中,甲减患者经过 L-T4 治疗后,血清 FT3、FT4 及 TSH 恢复正常水平,而丘脑与后扣带回/楔前叶之间的功能连

接强度出现了显著性的下降,目前机制不清。尽管目前针对甲减对成年人丘脑影响的直接报道较为少见。在最近的一个针对阿尔茨海默病患者群体的研究^[6]发现,同时患有亚临床甲减的阿尔茨海默病患者相对没有亚临床甲减的阿尔茨海默病患者在丘脑存在显著的局域性皮层血液流量的减弱。提示甲状腺激素的缺乏可能与丘脑局域性皮层血液流量的减弱有关。本研究结果发现,不同于安慰剂,左旋甲状腺素不仅能够更加有效地改善患者情绪,也降低了双侧丘脑的代谢活动,与有关研究^[7-8]结果一致。本研究还发现甲减患者的双侧丘脑在经过左旋甲状腺素替代治疗后,与后扣带回/楔前叶之间的功能连接强度较治疗前出现显著性下降。

参考文献

- [1] DUGBARTEY AT. Neurocognitive aspects of hypothyroidism[J]. Arch Intern Med, 1998, 158(13): 1413-1418.
- [2] DAVIS JD, TREMONT G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility[J]. Minerva Endocrinol, 2007, 32(1): 49-65.
- [3] 王道年, 刘春蕾, 朱德发. 甲状腺素对原发性甲状腺功能减退症认知功能损害的治疗效果[J]. 中国临床保健杂志, 2009, 12(2): 117-118.
- [4] 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.
- [5] GREICIUS MD, SUPEKAR K, MENON V, et al. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network[J]. Cereb Cortex, 2009, 19(1): 72-78.
- [6] HAJI M, KIMURA N, HANAOKA T, et al: Evaluation of regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease patients with subclinical hypothyroidism[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2015, 39(5/6): 360-367.
- [7] BAUER M, LONDON ED, RASGON N, et al. Supraphysiological doses of levothyroxine alter regional cerebral metabolism and improve mood in bipolar depression[J]. Mol Psychiatry, 2005, 10(5): 456-469.
- [8] BAUER M, BERMAN S, STAMM T, et al. Levothyroxine effects on depressive symptoms and limbic glucose metabolism in bipolar disorder: a randomized, placebo-controlled positron emission tomography study[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(2): 229-236.

(收稿日期: 2016-11-10)