

• 中枢神经影像学 •

基于低频振幅算法的甲状腺相关性眼病视神经病变自发脑活动研究

刘萍, 罗班, 陈浪, 王秋霞, 马艳强, 翟林寒, 袁刚, 江桂华, 张菁

【摘要】 目的:基于静息态功能磁共振低频振幅(ALFF)算法,对比观察甲状腺相关性眼病(TAO)伴或不伴视神经病变(DON)时静息状态下脑自发神经活动的改变。**方法:**纳入 26 例 TAO 不伴 DON 患者、18 例 TAO 伴 DON 患者。对所有被试行全脑静息态功能磁共振及 T₁ 结构像数据采集。采用 ALFF 算法分析两组患者脑区活动差异。**结果:**与 TAO 不伴 DON 组比较, DON 组右颞中回、右中央前回、右顶上小叶 ALFF 值增加, 左额上回 ALFF 值降低, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$, AlphaSim 校正)。**结论:**基于低频振幅的静息态磁共振分析可以反映 TAO 伴或不伴 DON 时自发脑部活动脑区异常表现。这些结果对于 DON 视功能损伤致病机制模型研究和提出新的治疗方法都有重要启发。

【关键词】 甲状腺相关性眼病; 甲状腺相关性眼病视神经病变; 静息态功能磁共振; 低频振幅

【中图分类号】 R445.2; R774.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2020)07-0840-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2020.07.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Investigation of spontaneous brain activity in patients with dysthyroid optic neuropathy based on amplitude of low frequency fluctuation LIU Ping, LUO Ban, CHEN Lang, et al. Department of Medical Imaging, Guangdong Second Provincial General Hospital, Guangzhou 510317, China

【Abstract】 Objective: To explore the alteration of the resting brain spontaneous neuronal activity in patients with dysthyroid optic neuropathy (DON) using amplitude of low frequency fluctuation (ALFF) based on resting-state functional magnetic resonance imaging. **Methods:** Totally, 26 thyroid associated ophthalmopathy (TAO) without DON and 18 TAO with DON were included and underwent rs-fMRI. The brain ALFF were compared between the two groups by using two-sample *t* test. **Results:** TAO patients with DON showed increased ALFF values in right middle temporal gyrus, right precentral precentral gyrus and right superior parietal lobule in comparison with TAO, whereas, the ALFF values of DON were decreased in left superior frontal gyrus. **Conclusion:** ALFF can help to explore the difference of spontaneous brain activity between the TAO with and without DON. These results have important implications for the study of the pathogenesis of visual impairment and new treatment regimens for patients with DON.

【Key words】 Dysthyroid optic neuropathy; Thyroid-associated ophthalmopathy; Resting-state; Amplitude of low frequency fluctuation

甲状腺相关性眼病视神经病变(dysthyroid optic neuropathy, DON)是甲状腺相关性眼病(thyroid associated ophthalmopathy, TAO)最严重的并发症,具有高度致盲风险,严重影响患者生活质量^[1]。神经系统各级神经元之间通过突触相互联系,视神经作为中

枢神经的外沿,视神经病变可通过突触联系引起原发病灶远隔区域包括整个视觉神经通路神经元的病理生理改变,即跨突触变性损伤^[2]。视觉信息从眼传递到大脑属于神经元电活动,相关的脑区对传入信息进行加工处理,只有脑区活动完整,才能保证信息流的正常。而 DON 作为 TAO 中视神经病变的严重类型,其病理改变是仅仅局限于视神经,还是涉及整个视觉通路甚至脑部改变,目前尚未得到广泛关注和研究。

静息态功能磁共振成像(resting state- function magnetic resonance imaging, rs-fMRI)可以检测人脑“静息”状态下神经元自发活动,被视作构成信息处理

作者单位: 510317 广州,广东省第二人民医院影像科(刘萍、江桂华); 430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科(罗班),放射科(陈浪、王秋霞、马艳强、翟林寒、张菁),内分泌科(袁刚)

作者简介: 刘萍(1985—),女,湖北十堰人,硕士研究生,主治医师,主要从事中枢神经及头颈五官影像诊断。

通讯作者: 张菁, E-mail: hbcilleo@163.com

基金项目: 国家自然科学基金科学基金(81771793); 广东省第二人民医院青年基金项目(2019-QNJJ-01); 湖北省自然科学基金(2017CKB900)

和心理表征生理基础的电路^[3],其可以反映视觉障碍患者视信息传导功能的变化。低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)算法反映静息状态下局部自发性脑活动的强度^[4]。ALFF 在视觉信息处理中具有重要生理意义,其计算简单、表征可靠,被认为是合适而有用的研究眼科疾病脑部活动的工具^[5],近年来 ALFF 在眼科疾病中已展开广泛应用研究,拓宽了研究眼部疾病特征与脑功能区变化间联系的思路。DON 患者特异性临床表现是视觉功能障碍,本研究拟基于静息态 ALFF 算法,对比观察 TAO 伴或不伴 DON 时静息状态下脑自发神经活动的改变,拓宽对 DON 神经功能损伤的认识。

材料与方法

1. 一般资料

共纳入被试 44 例,其中双眼 TAO 不伴 DON 患者 26 例,双眼 TAO 伴 DON 患者 18 例。所有患者均为右利手,并由主治医师以上职称的眼科及内分泌科医生联合诊断。本研究经伦理委员会批准,所有受试者均经本人同意并签署知情同意书。

TAO 不伴 DON 患者纳入标准:①年龄 18~65 岁;②符合 Bartley 1995 年制定的经典 TAO 诊断标准;③在磁共振扫描前未进行任何激素、手术及放疗以及其它免疫抑制治疗;④无 DON 可疑视觉症状。TAO 诊断标准^[6]:①有眼睑退缩者,合并以下任意一项即可做出 TAO 诊断:甲状腺功能异常;眼球突出,突出度 ≥ 19 mm,双眼球突出度相差大于 2 mm;眼外肌受累,眼球活动受限,眼外肌肥大。②无眼睑退缩者,必须存在甲状腺功能异常,合并以下体征之一:眼球突出度异常、视神经功能障碍或眼外肌受累,并排除其他眼病引起的类似体征。

双眼 TAO 伴 DON 纳入标准:符合 DON 诊断标准;在磁共振扫描前未进行任何激素、手术及放疗以及其它免疫抑制治疗。DON 诊断标准为 TAO 伴自觉视力下降患者并具有以下一条即可诊断:①最佳矫正视力 < 0.8 ;②视野平均缺损(MD)值 < -5 dB;③视觉诱发电位检查结果明显异常;④色觉异常;⑤瞳孔对光反射异常。

TAO 及 DON 排除标准:①因视网膜疾病、弱视、视神经萎缩、青光眼、白内障或其它非 TAO 原因导致眼部症状或视觉障碍;②因 TAO 眼睑闭合不全导致的角膜溃疡;③在初次诊治为 TAO 或 DON 及磁共振检查之前接受过激素、放疗、免疫抑制治疗以及手术治疗者;④有脑肿瘤、脑外伤史或脑血管疾病史及手术史;⑤有控制不良的糖尿病或者严重的心、肝、肾功能不全等重大全身疾病;⑥有神经、精神疾病病史或家族

史:如癫痫、抑郁症等;⑦成瘾(如烟瘾、酒瘾、网瘾等)患者。

2. 血清学指标检测

所有患者在进行 MRI 检查前都需用电化学发光免疫分析法进行血清学指标测定,包括甲状腺激素(TSH、FT3、FT4),甲状腺免疫功能(TGAbs、TPO-Ab、TRAb)。

3. 眼科相关检查

在 MRI 检查前进行全面眼科评估。询问患者吸烟史、甲状腺功能异常持续时间及诊疗经过,眼部异常、视觉功能异常持续时间及诊疗经过。眼科检查包括眼球突出度、视力、眼压、临床活动性评分(clinical activity score, CAS)等。

4. MRI 检查

采用 GE High Discovery 750 3.0T 超导 MR 扫描仪,32 通道头线圈进行扫描。扫描时受试者仰卧位,头先进,双侧头部用软棉垫固定,减少头部运动,嘱咐患者扫描中保持闭眼、清醒并尽量不进行思考活动,为辅助减少眼部活动,于眼部加贴对磁场无干扰敷贴。首先行 T_1 WI、 T_2 WI、FLAIR 序列扫描。脑功能扫描序列包括:三维 T_1 全脑高分辨率结构像:TR 1900 ms,TE 2.26 ms,层厚 1.0 mm,层间距 0 mm,矩阵 256×256 ,视野 $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$;共 184 层,扫描时间约 4 分 34 秒。静息态功能成像扫描参数:TR 2000 ms,TE 40 ms;翻转角 90° ;视野 $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$;矩阵 64×64 ;层厚 5.0 mm;240 个时间点,每个时间点 40 幅图像,扫描时间 8 分 36 秒,获得 9600 幅图像。

5. 图像处理及分析

基于 Matlab 2013a (MathWorks, Natick, MA, USA)平台的静息态 fMRI 数据处理助手 DPARSFA (<http://rfmri.org/DPARSF>)对原始静息态数据进行预处理:①为获得相对稳定可靠的信号,剔除前 10 个时间点数据,分析剩下 230 个时间点数据;②时间层校正:将 40 层图像获取的时间点调整一致;③头动校正,消除头部不自主活动对图像数据的影响,并去除头部平动 > 2.5 mm、转动 $> 2.5^\circ$ 的被试;④空间标准化:消除个体脑容积大小不一的影响,利用 T_1 结构像,分割功能像,将分割图标配到蒙特利尔空间 MNI 空间;⑤去线性漂移;纠正生理基线偏离;⑥去除协变量。应用静息态功能磁共振数据分析工具包(REST)进行全脑 ALFF 分析。

6. 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件对临床一般资料进行统计学分析,计数资料采用卡方检验,计量资料符合正态分布者采用独立样本 t 检验。采用 REST 软件对 DON

组、单纯 TAO 组全脑 ALFF 值行独立样本 t 检验,采用 AlphaSim 方法对结果进行多重校正(各体素间 $P<0.05$,且团块 >26 个体素)。结果使用 REST 软件自带 Slice viewer 工具确定对应的 MNI 坐标上有统计意义脑区的具体解剖位置,并得出差异脑区的体素,并利用 REST 软件进行结果呈现。

结 果

1. 研究组一般情况分析

DON 患者视力显著低于 TAO 不伴 DON 患者,而 CAS 评分和 TRAb 水平显著高于 TAO 患者,两组间其它一般资料差异没有统计学意义(表 1)。

表 1 甲状腺相关性眼病患者一般资料比较

变量	DON	TAO 不伴 DON	统计量	P 值
年龄(岁)	54.6 $\pm$ 7.6	51.5 $\pm$ 6.2	1.574	0.119
性别(n,%)			0.376	0.540
男	10(55.56)	12(46.15)		
女	8(44.44)	14(53.85)		
1131 治疗史(n,%)			0.941	0.332
是	3(16.67)	9(34.62)		
否	15(83.33)	17(65.38)		
吸烟史(n,%)			0.157	0.691
是	8(44.44)	10(38.46)		
否	10(55.56)	16(61.54)		
TSH(μ IU/mL)	3.15 $\pm$ 8.23	4.02 $\pm$ 14.27	0.875	0.396
FT3(pg/L)	4.72 $\pm$ 4.04	3.45 $\pm$ 1.19	1.300	0.196
FT4(ng/dL)	8.51 $\pm$ 7.19	7.58 $\pm$ 7.31	0.317	0.561
TPO(IU/mL)	171.58 $\pm$ 201	105.36 $\pm$ 137.22	1.109	0.293
TGAb(IU/mL)	433.2 $\pm$ 726.29	193.96 $\pm$ 553.76	0.683	0.487
TRAb(IU/L)	16.86 $\pm$ 11.16	10.56 $\pm$ 11.81	1.955	0.006
GD 病程(月)	7.7 $\pm$ 9.8	19.8 $\pm$ 37.83	1.904	0.059
TAO 病程(月)	7.2 $\pm$ 6.2	7.1 $\pm$ 5.2	0.669	0.472
DON 病程(月)	2.4 $\pm$ 3.7	—	—	—
CAS	3.4 $\pm$ 2	2.3 $\pm$ 1.7	2.830	0.002
视力	0.42 $\pm$ 0.29	0.9 $\pm$ 0.12	10.155	0.000
突眼度(mm)	18.74 $\pm$ 2.39	17.87 $\pm$ 3.1	1.759	0.087
眼压(mmHg)	18.55 $\pm$ 4.24	19.18 $\pm$ 5.19	0.699	0.472

注:TSH,促甲状腺激素;FT3,血清游离三碘甲状腺原氨酸;FT4,游离甲状腺;TRAb,TSH 受体抗体;TGAb,甲状腺球蛋白抗体;TPO-Ab,甲状腺过氧化物酶抗体;GD,Graves 病;CAS,临床活动性评分。

2. ALFF 值分析

单纯 TAO 组与 DON 组静息 ALFF 脑图的双样本 t 检验组间分析结果见图 1 和表 2。红色代表 DON 组大脑活动低频信号的同步性显著高于单纯 TAO 组,即 ALFF 值增加,主要分布在右颞中回、右中央前回、右顶上小叶脑区;蓝色则表示 DON 大脑活动低频信号同步性显著低于 TAO 组,即 ALFF 值减低,主要分布在左额上回等脑区(图 2)。

表 2 DON 组较 TAO 不伴 DON 组差异脑区 ALFF 值比较

脑区	峰值 MNI 坐标			t 值	体素
	x	y	z		
右侧颞中回	54	-3	-24	3.9225	59
右中央前回	42	9	30	-3.6166	82
右顶上小叶	60	0	39	2.8874	63
左额上回	3	21	63	3.3418	49

注:MNI 坐标为蒙特利尔神经科学研究所所标注坐标。

讨 论

DON 患者视功能评价方法主要包括视力、视野、视觉诱发电位等,基本集中于视觉信息转换后变化;而光学相干断层、眼眶部位眶组织包括视神经影像学结构定量研究又集中于评价视神经自身变化;均无法检测处理视觉信息的神经元活动。视神经病变时视觉功能损伤是眼-脑结构与功能共同作用引起的复杂结果。功能 MRI 可直观显示与视觉形成相关的脑区,有助于全面、深入了解视觉损伤的神经机制。静息态 MRI 的 ALFF 算法可量化血氧水平依赖程度,从能量代谢角度直接反映各脑区神经元活动强度^[7]。近年来关于 TAO 及 DON 的研究逐渐从聚焦于眼眶开始逐渐转向探索脑部结构与功能转换^[8-11]。本研究基于静息态 ALFF 比较分析 DON 与单纯 TAO 不伴 DON 患者之间脑神经元自发性活动差异,发现 TAO 伴发 DON 组患者左额上回脑活动低频信号同步性较单纯 TAO 患者降低,而右颞中回、右中央前回、右顶上小叶低频信号同步性较单纯 TAO 增高。

额叶是参与比较高级信息处理的脑区,额上回属于额顶叶网络的组成成分之一,有研究认为^[12],视皮层在执行视觉功能时与额顶叶网络之间存在功能连接,当 DON 患者视觉信息输入减少时,则相应和额顶叶网络之间功能连接减少,可能会减小低频信号同步性。本研究结果和一项关于高度近视 ALFF 研究结果一致,该研究^[13]发现高度近视患者视力不良会降低额叶皮层神经活动,额叶相关区域同步性降低,即 ALFF 值降低,并推测可能和相应功能脑区存在功能代偿行为以及 Top-Down 效应有关。本研究中 DON 患者左额上回 ALFF 值降低,这可能和患者视力下降后视觉信息输入异常,进一步引起额叶视觉信息处理受损,为保持视觉信息处理有效性而神经活动同步性经自我调节而降低。

DON 组较 TAO 组尚出现一些区域脑自发活动同步性增加,主要位于右颞中回、右中央前回及右顶上小叶等脑区。颞顶叶是重要的处理视觉信息的网络,顶叶参与背侧通路组成,主要识别空间信息和运动定位;颞叶参与腹侧通路组成,主要参与颜色和形状识别^[14],并与瞳孔运动和立体视觉信息处理有关,其功能变化可能会引起立体视觉信息处理异常^[15]。而初级视觉皮层相关脑区除了枕叶皮层区,也可以分布于中央前/后回、颞下回/颞中回等脑区^[16]。本研究发现,TAO 伴 DON 时,这些脑区自发性神经元活动出现异常,可能和 DON 患者视功能改变引发视觉信息传导与整合功能改变,进一步引起视觉处理区域神经信号同步性改变^[17]有关。具体机制可能为视觉功能受损后

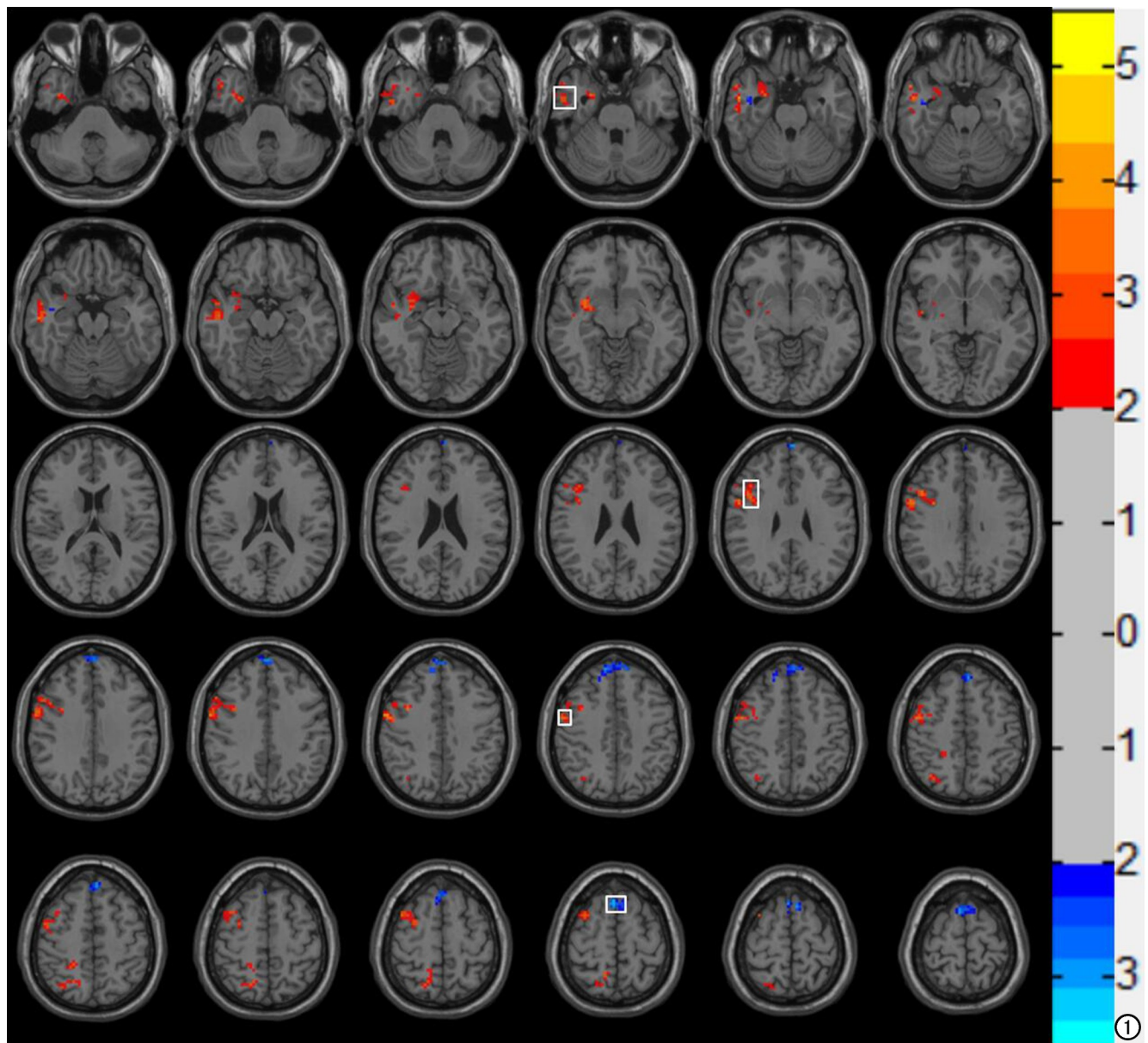


图1 DON组与TAO组两样本 t 检验结果ALFF差异图。暖(冷)区域代表ALFF值增加(减少)。第一、二排显示右颞中回ALFF增高,第三、四排显示中央前回ALFF增高,第五排显示右顶上小叶ALFF增高,左额上回ALFF降低。

脑功能跨感觉重塑,即某个感觉系统活性改变,可以引起其它皮质和皮质下结构及神经纤维联系的[18],这或许是DON视觉功能障碍的神经病理学基础。

本研究发现DON患者颞中回脑活动异常,这一结果和既往关于多发性硬化伴视神经炎的ALFF研究一致[19-20]。但也有研究发现单纯TAO不伴DON患者以及视神经炎患者可出现右颞中回灰质密度减低[8,21],而本研究颞中回ALFF增强可能和结构变化引起的代偿机制或功能可塑性有关。中央前回位于中央沟附近,其位于丘脑和其他脑区的纤维投射区内,属于感觉运动中枢,其与初级视觉皮层中枢活动有关,中央沟附近脑区在空间认知、视觉投射、色觉和运动视觉等复杂视觉生理过程发挥重要作用[22]。顶下小叶属

于默认网络的一部分,视觉皮层与默认网络间存在一定连接,DON患者要较单纯TAO不伴DON患者视觉受损严重,可导致视觉皮层输出信息减少较为明显,默认网络相关区域神经元活动代偿性增高。

国内学者[9,16]借助基于体素的形态学测量比较TAO伴或不伴DON脑结构变化,发现DON在左侧枕上叶、左侧枕中叶、右侧前扣带回区域、右侧梭状回区域及左侧颞下回区域、右侧颞下回区域较TAO不伴DON患者灰质密度下降。结构改变是功能变化的基础,本研究中ALFF活动异常区和前述研究灰质密度下降区不完全一致,笔者猜想可能和二者所具体反映的内容不同,功能变化和结构变化并不完全一致有关。

本研究存在一定局限性:首先,样本量较小,由于

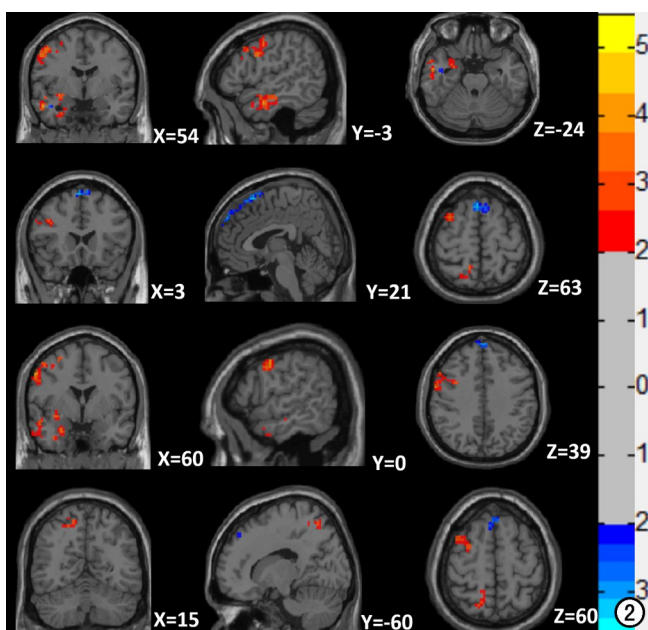


图 2 DON 组右颞中回 ($X=54, Y=-3, Z=-24$)、右中央前回 ($X=60, Y=0, Z=39$)、右顶上小叶 ($X=15, Y=-60, Z=60$) ALFF 值增高, 左额上回 ($X=3, Y=21, Z=63$) ALFF 值降低。

DON 发生率约为 TAO 的 3%~8%, 而多数 DON 患者就诊前已经接受过激素或其它治疗, 故样本量相对较小, 本研究也在持续进行; 第二, 本研究只纳入双眼 DON 患者, 未进行单眼 DON 和双眼 DON 的比较, 今后的研究将在增加样本量的基础之上完善这一研究; 第三, 本研究纳入 DON 和 TAO 组病例入组数有差异, 可能会影响结果; 第四, 本研究仅关注 fMRI 改变, 需要进一步联合结构影像学深入探索神经功能改变结构基础。

本研究是对 TAO 伴发 DON 的 ALFF 同步性的初步研究, 发现 TAO 在伴发 DON 和不伴发 DON 时自发性脑活动具有差异, 为进一步探索 DON 视功能障碍的致病机制及研发治疗方案提供重要信息。

参考文献:

- [1] Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy[J]. *Eur Thyroid J*, 2016, 5(1): 9-26.
- [2] Dinkin M. Trans-synaptic retrograde degeneration in the human visual system: slow, silent, and real[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(2): 16.
- [3] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(3): 186-198.
- [4] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal[J]. *Nature*, 2001, 412(6843): 150-157.
- [5] 叶蕾, 康红花, 邵毅. 低频振幅成像技术在眼科疾病的应用进展[J]. *磁共振成像*, 2019, 10(5): 397-400.
- [6] Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic criteria for Graves' ophthalmopathy[J]. *Am J Ophthalmol*, 1995, 119(6): 792-795.
- [7] 邹文锦, 陈俊浩, 黄素媚, 等. 首发精神分裂症与伴精神病性症状的首发双相情感障碍患者静息态低频振幅分数对比研究[J]. *放射学实践*, 2019, 34(4): 399-404.
- [8] Wu Q, Hu H, Chen W, et al. Morphological and microstructural brain changes in thyroid-associated ophthalmopathy: a combined voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging study[J/OL]. (2020-04-06). *J Endocrinol Invest*, 2020. DOI: 10.1007/s40618-020-01242-4.
- [9] 毛帮汛, 俞丹青, 俞颂平, 等. 甲状腺相关性眼病脑功能性磁共振成像及面孔识别能力改变的研究[J]. *浙江临床医学*, 2019, 21(3): 321-322, 325.
- [10] 陈婷婷. 应用 VBM 技术检测甲状腺相关性眼病视神经病变患者中枢神经结构改变[D]. 温州: 温州医科大学, 2015.
- [11] 毛帮汛. 甲状腺相关性眼病视神经病变脑功能磁共振成像分析[D]. 温州: 温州医科大学, 2017.
- [12] Gazzaley A, Cooney JW, Rissman J, et al. Top-down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(10): 1298-1300.
- [13] Huang X, Zhou FQ, Hu YX, et al. Altered spontaneous brain activity pattern in patients with high myopia using amplitude of low-frequency fluctuation: a resting-state fMRI study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 2949-2956.
- [14] 江菲. 原发性闭角型青光眼局部一致性不同频段低频振幅的静息态功能磁共振研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- [15] Katz CN, Patel K, Talakoub O, et al. Differential generation of saccade, fixation, and image-onset event-related potentials in the human mesial temporal lobe[J/OL]. (2020-06-04). *Cereb Cortex*, 2020. DOI: 10.1093/cercor/bhaa132.
- [16] Wang K, Jiang T, Yu C, et al. Spontaneous activity associated with primary visual cortex: a resting-state FMRI study[J]. *Cereb Cortex*, 2008, 18(3): 697-704.
- [17] 黄煜峰, 周逸峰. 基于低频振幅算法的屈光参差性弱视自发脑活动研究[J]. *北京生物医学工程*, 2018, 37(1): 15-20.
- [18] Bavelier D, Neville HJ. Cross-modal plasticity: where and how? [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(6): 443-452.
- [19] Werring DJ, Bullmore ET, Toosy AT, et al. Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: a functional magnetic resonance imaging study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000, 68(4): 441-449.
- [20] Toosy AT, Werring DJ, Bullmore ET, et al. Functional magnetic resonance imaging of the cortical response to photic stimulation in humans following optic neuritis recovery[J]. *Neurosci Lett*, 2002, 330(3): 255-259.
- [21] Huang X, Zhang Q, Hu PH, et al. White and gray matter volume changes and correlation with visual evoked potential in patients with optic neuritis: a voxel-based morphometry study[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 1115-1123.
- [22] Stiers P, Peeters R, Lagae L, et al. Mapping multiple visual areas in the human brain with a short fMRI sequence[J]. *Neuroimage*, 2006, 29(1): 74-89.