

慢性阻塞性肺疾病患者焦虑 与脑功能活动异常的相关性研究

马洪鸽¹, 王龙龙¹, 成莎¹, 王亮亮², 高延忠¹, 马静文¹,
李娜¹, 王警建¹, 李小娥³

(陕西省西安市第九医院, 1. 医学影像中心, 2. 呼吸与危重症医学科,
3. 药剂科静脉配液中心, 陕西 西安, 710054)

摘要: 目的 分析慢性阻塞性肺疾病(COPD)患者长期慢性低氧状态下的焦虑症状与脑功能活动异常的相关性。方法 前瞻性选择 21 例 COPD 合并焦虑患者为 COPD 组, 并选取 26 例性别、年龄相匹配的健康人群为对照组。2 组患者均行高分辨率 3D-T1 加权成像(3D-T1WI)、T2-液体衰减反转恢复(T2-FLAIR)及血氧水平依赖(BOLD)序列检查, 应用 DPARSF 及 SPM8 软件对 2 组脑低频振幅(ALFF)值进行分析。结果 COPD 组患者左海马旁回-扣带回 ALFF 值增高, 右额上回 ALFF 值减低, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Pearson 相关性分析发现, 右额上回 ALFF 值与焦虑评分呈负相关($r = -0.485$, $P = 0.03$)。结论 COPD 慢性低氧患者存在右额上回的脑功能活动损害, 损害程度与焦虑症状呈正相关, 并且可能存在海马旁回-扣带回的脑功能活动代偿性增强。

关键词: 慢性阻塞性肺疾病; 低氧; 焦虑; 磁共振成像; 血氧水平; 低频振幅

中图分类号: R 563; R 441.8; R 338 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2024)08-079-04 DOI: 10.7619/jcmp.20240060

Correlation between anxiety symptoms and abnormal brain function in chronic obstructive pulmonary disease

MA Hongge¹, WANG Longlong¹, CHENG Sha¹, WANG Liangliang²,
GAO Yanzhong¹, MA Jingwen¹, LI Na¹, WANG Jingjian¹, LI Xiaoe³

(1. Medical Imaging Center, 2. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, 3. Intravenous Configuration Centre of Pharmacy Department, the Ninth Hospital of Xi'an of Shaanxi Province, Xi'an, Shaanxi, 710054)

Abstract: Objective To analyze the correlation between anxiety symptoms and abnormal brain function in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) under long-term chronic hypoxia. **Methods** Twenty-one patients with COPD complicated with anxiety were prospectively selected as COPD group, and 26 healthy individuals matched for gender and age were selected as control group. Both groups underwent high-resolution 3D-T1-weighted imaging (3D-T1WI), T2-fluid-attenuated inversion recovery (T2-FLAIR), and blood oxygen level dependent (BOLD) sequence examination. DPARSF and SPM8 software were used to analyze the amplitude of low-frequency fluctuations (ALFF) in the brain of the two groups. **Results** In the COPD group, the ALFF value in the left parahippocampal gyrus-cingulate gyrus increased, and the ALFF value in the right superior frontal gyrus decreased ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis found that there was a negative correlation between the ALFF value in the right superior frontal gyrus and the anxiety score ($r = -0.485$, $P = 0.03$). **Conclusion** Chronic hypoxic patients with COPD have brain functional impairment in the right superior frontal gyrus, and the degree of impairment is positively correlated with anxiety symptoms. There may also be compensatory enhancement of brain function activity in the parahippocampal gyrus-cingulate gyrus.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease; hypoxia; anxiety; magnetic resonance imaging; blood oxygen level; low-frequency amplitude

慢性阻塞性肺疾病 (COPD) 是一种存在异常慢性炎症反应的异质性肺部状态,常伴有诸多肺外合并症,因受持续气流受限和呼吸道炎症的影响,患者运动能力降低且社交活动减少,易并发焦虑。研究^[1]表明 COPD 患者门诊焦虑症患病率为 13%~46%,住院患病率为 10%~55%。COPD 患者肺换气功能下降,可发生低氧血症,而低氧血症会造成脑组织氧供给匮乏,尤其是脑灰质供氧差,最终会导致脑细胞损伤以及脑功能活动异常。低频振幅 (ALFF) 技术为探测血氧 (合) 水平依赖 (BOLD) 低频振荡信号偏离基线的平均幅度值,是衡量大脑自发活动强度变化的重要指标^[2]。研究^[3]发现 COPD 患者存在左后扣带回、左侧额叶、双侧中央旁小叶等脑实质损伤与灰质体积减少。WANG W J 等^[4]研究发现,低氧 COPD 患者后扣带回 ALFF 值与第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量的比值 (FEV_1/FVC) 存在相关性。考虑到 ALFF 值能较好地反映出脑功能活动状态,本研究探讨低氧 COPD 患者的焦虑症与 ALFF 值的关系,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

前瞻性选择 2020 年 1 月—2022 年 9 月西安市第九医院呼吸科因 COPD 住院的患者为 COPD 组,自愿配合行头颅磁共振成像 (MRI) 检查。纳入标准:符合 2021 年《慢性阻塞性肺疾病全球倡议》的 COPD 患者,自愿配合本研究,意识清楚,能正确表达自己的意愿。排除标准:① 有其他系统严重疾病者,如严重糖尿病、严重肝肾功能不全、严重血液系统疾病、重度心肺衰竭、恶性肿瘤等;② 合并精神障碍性疾病者,如老年性痴呆、严重认知障碍、智力障碍等;③ 存在头颅 MRI 检查禁忌证者。记录患者年龄、性别、慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 评分^[5]、汉密尔顿焦虑评分、合并脑梗死及脑出血情况;记录 COPD 患者第 1 秒用力呼气容积 (FEV_1)、用力肺活量 (FVC)、 FEV_1/FVC 、动脉血氧分压 [$p_a(O_2)$]、动脉血二氧化碳分压 [$p_a(CO_2)$]、血氧饱和度 (SaO_2)。对照组为纳入的年龄、性别与 COPD 组相匹配的健康受试者,无明显焦虑症状且汉密尔顿焦虑评分 < 7 分,无 COPD 病史,无咳嗽、咳痰等呼吸系统疾病症状,无其他严重基础性疾病。对照组排除标准与 COPD 组相同,记录姓名、年龄、汉密尔顿焦虑

评分、是否有高血压等信息。本研究获得西安市第九医院医学伦理委员会批准 (伦理审批编号: 202402)。对收集患者临床资料的医师采用盲法 (不清楚 MRI 检查结果)。

1.2 脑 MRI 检查

采用飞利浦 3.0T MRI 采集数据,所有受检者处于清醒闭眼状态,尽量不进行思维活动,接受 3D-T1 加权成像 (3D-T1WI) 序列、T2-液体衰减反转恢复 (FLAIR) 序列、血氧水平依赖 (BOLD) 序列检查。3D-T1WI 序列参数:重复时间 (TR) 为 8.2 ms,回波时间 (TE) 为 3.8 ms,层厚 1 mm,间隔 0,激励次数 (NSA) 1,扫描范围 (FOV) 240 mm × 240 mm,扫描矩阵 240 × 222,体素 1 × 1 × 1,TFE factor 222。T2-FLAIR 序列参数:TR 为 11 000 ms,TE 为 120 ms,回波链长 TSE factor 42,反转时间 (TI) 为 2 800 ms,层厚 6 mm,间隔 1 mm,NSA 为 1,FOV 为 230 mm × 184 mm,扫描矩阵 368 × 294,体素 0.96 × 1.19 × 6.0。BOLD 序列参数为:TR 为 3 000 ms,TE 为 25 ms,层厚 3 mm,间隔 0,NSA 为 1,采集数 185 (时间点),扫描层数 35,FOV 为 257 mm × 257 mm,扫描矩阵 88 × 88,体素 3 × 3 × 3。对 MRI 检查技师采用盲法 (不清楚患者临床资料及分组)。

1.3 数据分析

将扫描后采集的 DICOM 数据应用 Radiant 软件进行序列分离处理,并根据 T1WI 及 T2-FLAIR 序列图像排除脑出血、脑梗死及脑肿瘤等可能影响脑功能的患者。BOLD 数据基于 MATLAB2016a 平台,应用 DPARSF 软件进行数据分析。剔除掉头动平移 > 2 mm 和角度 > 2° 的数据,去除扫描的前 10 个时间点,对剩余的 175 个时间点数据进行预处理,主要包括时间层校准、头动校正、标准化被试功能图像数据到蒙特利尔神经科学研究所 (MNI) 空间,并重采样图像至 3 mm × 3 mm × 3 mm 大小,去线性漂移,去除协变量 (包括脑脊液和 24 个头动参数),进行全宽半高为 4 mm 的空间平滑,计算全脑信号在低频段 (0.01~0.10 Hz) 的 ALFF 值。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件及 GraphPad Prism 9 软件进行统计分析,计量资料采用 Shapiro-Wilk 正态性分布检验,对于服从正态性分布的资料,以平均值 ± 标准差描述,采用两独立样本 t 检验,对于不服从正态分布的计量资料,以中位数 (四分位数) 描述,采用非参数检验;计数资料采用 χ^2 检

验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。应用 DPARSF 及 SPM8 软件对 2 组脑 ALFF 值行双样本 t 检验, 团簇体积 > 50 , GRF 矫正, 体素水平 $P < 0.005$ 、团簇水平 $P < 0.05$ 、双尾为差异有统计学意义。应用 REST 软件提取 COPD 组差异脑区的 ALFF 值并与临床资料进行相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料

排除脑梗死及重度脱髓鞘患者 2 例, 临床资料不全患者 2 例, MRI 图像伪影患者 3 例, 最终纳入 21 例 COPD 患者及 26 例对照组受试者, 所有患者均为男性。COPD 组患者年龄为 (68.10 ± 10.11) 岁, 病

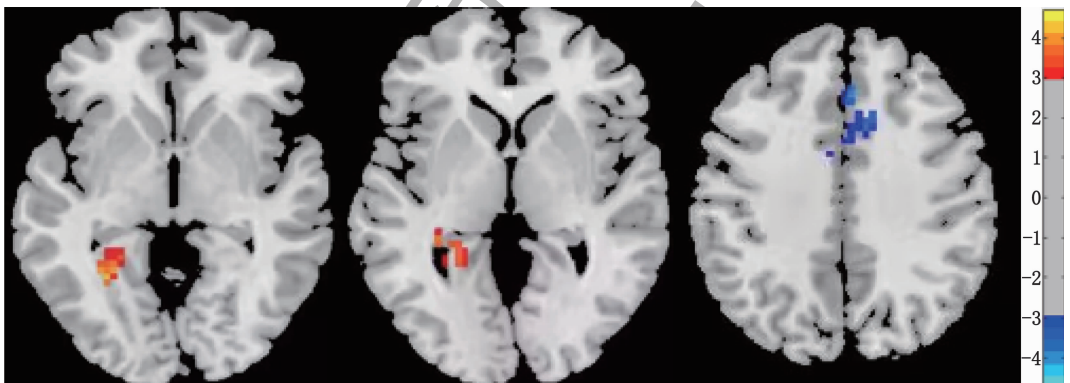
程 $6(3, 20)$ 年, FEV_1 为 $1.50 (1.09, 1.83)$ L, FVC 为 (2.52 ± 0.65) L, FEV_1/FVC 为 $(61.80 \pm 15.45)\%$, $p_a(O_2)$ 为 $62.0 (55.0, 68.0)$ mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 322 \text{ kPa}$), SaO_2 为 $93.0 (89.1, 93.9)\%$, $p_a(CO_2)$ 为 (43.82 ± 6.74) mmHg, CAT 评分为 (19.52 ± 6.64) 分, 焦虑评分为 (16.86 ± 8.11) 分。对照组年龄为 (64.96 ± 5.63) 岁, 无 COPD 病史。2 组患者年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

2.2 COPD 患者与对照组 ALFF 值比较

与对照组相比, COPD 组患者左海马旁回-扣带回 ALFF 值增高, 右额上回 ALFF 值减低 (团簇体积 > 50 , GRF 矫正, 体素水平 $P < 0.005$, 团簇水平 $P < 0.05$, 双尾), 差异有统计学意义, 见图 1。

表 1 COPD 组与对照组临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床资料	COPD 组 ($n=21$)	对照组 ($n=26$)	t/Z	P
年龄/岁	68.10 ± 10.11	64.96 ± 5.63	1.27	0.214
第 1 秒用力呼气容积/L	1.60 ± 0.73	2.68 ± 0.53	4.44	< 0.001
用力肺活量/L	2.52 ± 0.65	3.39 ± 0.61	4.68	< 0.001
第 1 秒用力呼气容积与用力肺活量的比值/%	61.80 ± 15.45	80.41 ± 9.37	3.72	< 0.001
焦虑评分/分	16.86 ± 8.11	3.69 ± 1.78	5.72	< 0.001



左海马旁回-扣带回 ALFF 值增高 (黄色), 右额上回 ALFF 值减低 (蓝色)。

图 1 COPD 组与对照组 ALFF 值差异脑区

2.3 COPD 患者焦虑评分与差异脑区 ALFF 值的相关性分析

Pearson 相关性分析发现, 右额上回 ALFF 值与焦虑评分存在负相关性 ($r = -0.485$, $P = 0.03$), 见图 2。

3 讨论

COPD 患者的主要症状为咳嗽、咳痰及呼吸困难, 此外焦虑也是 COPD 患者常见的心理问题^[5]。COPD 合并焦虑会影响患者的治疗效果和生活质量, 而焦虑的发生与大脑神经元的活动密切相关^[6]。COPD 患者因长期处于慢性缺氧状态, 急

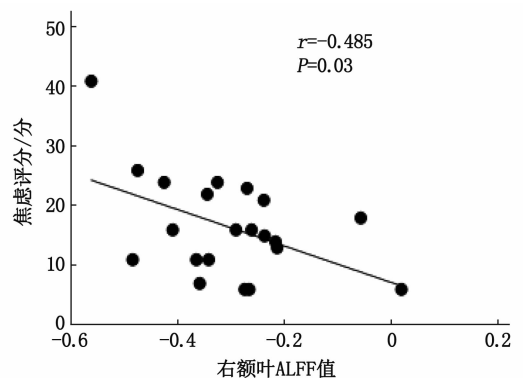


图 2 右额叶 ALFF 值与焦虑评分的关系

性加重期也会不间断地加剧脑组织缺氧状态, 而脑实质耗氧量大, 尤其脑灰质最易受到缺氧损伤^[7]。此

外, COPD 患者常伴有肺部炎症因子外溢, 而脑部小血管网丰富, 外溢炎症因子造成脑小血管及脑实质损伤。低氧与炎症因子均会影响大脑神经元活动, 导致神经元功能和代谢的改变^[8]。当影响皮质-边缘系统等情绪调节脑区时, 可能产生情绪障碍。大脑调节情绪的脑功能区主要有前额叶皮层、扣带回、杏仁核等^[9], COPD 低氧状态下可能存在情绪调节脑区的功能活动受损。

本研究纳入的 COPD 患者的中位病程为 6 年, 最长病程达 20 年, FEV₁ 较低, 平均值为 1.50 L, $p_a(O_2)$ 平均值为 62.0 mmHg, SaO₂ 为 93.0%, 提示本研究 COPD 患者存在长期慢性呼吸气流受限及低氧血症; CAT 评分提示大部分患者体力活动受到中度及以上影响; 焦虑评分为 (16.86 ± 8.11) 分, 提示 COPD 患者存在不同程度的焦虑症状。目前对于 COPD 患者焦虑与大脑神经元活动关系的研究仍处于探索阶段, ALFF 可以通过测量脑神经活动时 BOLD 信号偏离平均基线水平的幅度来提示脑区内神经自发活动的强度, 能直接反映神经元的自发活动, 避免了假设驱动算法下的误差影响, 可以直接判断活动异常的脑区。脑区 ALFF 值升高反映神经元活动的兴奋性增高, 提示此处脑区的代谢增强; ALFF 值减低则说明神经元活动受到抑制^[10]。研究^[11]表明 ALFF 可以作为评估焦虑症状的生物标志物之一。

本研究通过 ALFF 分析发现, COPD 组患者左海马旁回-扣带回 ALFF 值增高, 右额上回 ALFF 值减低; Pearson 相关性分析发现, 右额上回 ALFF 值与焦虑评分存在负相关性 ($r = -0.485$, $P = 0.03$)。本研究 COPD 患者较对照组右额上回 ALFF 值存在减低区域, 说明 COPD 低氧患者存在此区域的神经元活动抑制。前额叶皮层是大脑的一个重要区域, 负责执行功能, 如决策、规划和注意力控制, 并且也是情绪调节的重要脑区。Pearson 相关性分析发现, 右额上回 ALFF 值与焦虑评分存在负相关性, 提示右额上回脑功能活动存在损害, 其损害程度与焦虑症状呈正相关。COPD 组患者左海马旁回-扣带回 ALFF 值增高, 说明 COPD 组患者存在海马旁回-扣带回神经元活动兴奋性增高, 提示可能存在海马旁回-扣带回的脑功能活动代偿性增强。HUANG K 等^[12]研究发现焦虑症状与肺功能损害有关, 而本研究 COPD 合并焦虑患者亦存在气流受限及低氧血症等肺功能受损情况。QIU C J 等^[13]研究发现, 焦虑症患者存在额上回、海马旁回及颞上回等 ALFF 异常改变, 也存在额上回 ALFF 值降低, 左侧海马旁回 ALFF 值显著增

加。本研究 COPD 慢性低氧患者存在右额上回、左海马旁回-扣带回等脑区功能活动异常, 且右额上回 ALFF 值与焦虑症状存在负相关性; 此外, 本研究患者均为男性, 且组间年龄亦无显著差异, 并且排除了脑梗死、脑出血、精神障碍类疾病及其他严重系统类疾病, 临床基本资料及合并症对研究结果偏倚影响较小。

综上所述, COPD 低氧患者存在右额上回的脑功能活动损害, 损害程度与焦虑症状呈正相关, 并且可能存在左海马旁回-扣带回的脑功能活动代偿性增强。

参考文献

- [1] ZHANG X M, YIN C C, TIAN W G, *et al.* Effects of cognitive behavioral therapy on anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A Meta-analysis and Systematic Review[J]. Clin Respir J, 2020, 14(10): 891-900.
- [2] 马跃, 何家恺, 郭春蕾, 等. 轻中度抑郁症静息态 fMRI 低频振幅与血清炎症因子相关性研究[J]. 磁共振成像, 2023, 14(9): 1-6, 18.
- [3] 王龙龙, 许淑娣, 马洪鸽, 等. 慢性阻塞性肺疾病合并抑郁患者的脑皮质边缘环路研究[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(11): 38-41.
- [4] WANG W J, LI H J, PENG D C, *et al.* Abnormal intrinsic brain activities in stable patients with COPD: a resting-state functional MRI study[J]. Euro psychiatric Disease and Treatment, 2018, 14: 2763-2772.
- [5] 龙健. 慢性阻塞性肺疾病合并抑郁焦虑的危险因素、症状分布及炎症细胞因子的相关性研究[D]. 遵义: 遵义医科大学, 2020.
- [6] 刘奕罕, 朱宁, 薛孟周, 等. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征伴脑卒中患者睡眠状况对情绪及日间疲劳的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2023, 27(17): 77-81.
- [7] SOUMAGNE T, ROCHE N, GUILLIEN A, *et al.* Cardiovascular risk in COPD: deciphering the contribution of tobacco smoking[J]. Chest, 2020, 157(4): 834-845.
- [8] ESSER R W, STOECKEL M C, KIRSTEN A, *et al.* Structural brain changes in patients with COPD[J]. Chest, 2016, 149(2): 426-434.
- [9] 王芳, 沈文超, 胡笑楠, 等. 皮质-基底神经节-丘脑-皮质环路与抑郁症状调节的机制探讨[J]. 临床精神医学杂志, 2021, 31(4): 326-329.
- [10] 余倩倩, 许强, 刘高平, 等. 多个静息态功能磁共振成像指标检测儿童失神性癫痫脑活动的比较研究[J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(9): 1009-1017.
- [11] 乔娟, 陶诗婉, 王心怡, 等. 焦虑性抑郁患者杏仁核亚区低频振幅差异及与临床特征的相关性[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2020, 29(5): 400-405.
- [12] HUANG K, HUANG K W, XU J Y, *et al.* Anxiety and depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease in China: results from the China pulmonary health [CPH] study[J]. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2021, 16: 3387-3396.
- [13] QIU C J, FENG Y, MENG Y J, *et al.* Analysis of altered baseline brain activity in drug-naive adult patients with social anxiety disorder using resting-state functional MRI[J]. Psychiatry Investig, 2015, 12(3): 372-380.

(本文编辑: 周冬梅 钱锋; 校对: 陆文娟)