

论 著

急性COVID-19患者脑容量及皮层结构变化与疲惫及焦虑的相关性研究*

贺程成¹ 谢晶美¹ 郭宝琴¹
刘 浩¹ 朱志敏¹ 陈苗苗¹
李 华^{1,2,*}1.西安交通大学附属第一医院榆林医院
影像中心

2.榆林市第一医院(陕西榆林719000)

【摘要】目的 通过纵向研究分析COVID-19大脑各脑区容积及皮层结构进行定量分析,并分析差异脑区与疲惫、抑郁及焦虑相关性,探讨大脑结构改变与新冠后认知障碍、焦虑及疲惫的关系。方法 前瞻性收集31名急性COVID-19患者1个月内神经影像学及神经心理学信息,并在3个月后再次采集相关数据。基于AI后处理技术全自动分割106个脑区并计算各脑区容积(cm^3)及全脑占比(%)、皮层厚度(cm)及表面积(cm^2)及曲率。比较大脑容积及皮层结构的变化并分析大脑结构参数与疲惫、焦虑、创伤后应激的相关性。结果 3个月后新冠痊愈患者部分脑区容积、皮层厚度、表面积及曲率存在显著差异,脑区变化主要以左侧额顶颞叶及海马为主。精神疲惫与右侧海马体、左侧颞上回坡部皮层曲率有关,创伤后应激与左侧盖部%有关,焦虑与左侧楔前叶、左侧楔叶皮层曲率、左侧楔前叶皮层厚度、左侧皮层曲率有关。结论 本研究表明,急性COVID-19患者感染后脑容积及皮层结构均存在异常变化,并且与精神疲惫及焦虑相关,将有助于更好地了解急性感染COVID-19的病理生理学。

【关键词】新型冠状病毒肺炎;脑结构;疲惫;焦虑;定量分析

【中图分类号】R445.3;R563.1

【文献标识码】A

【基金项目】陕西省卫生健康脑科学与影像新技术
科研创新平台(2023PT-09)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.10.003

Study on the Relationship between Brain Volume, Cortical Structure and Fatigue and Anxiety in Patients with Acute COVID-19*

HE Cheng-cheng¹, XIE Jing-mei¹, GUO Bao-qin¹, LIU Hao¹, ZHU Zhi-min¹, CHEN Miao-miao¹,
LI Hua^{1,2,*}1. Image Center, Yulin Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Yulin
719000, Shaanxi Province, China

2. The First Hospital of Yulin, Yulin 719000, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective The novel coronavirus can impact the structure of the brain, but the specific characteristics of cortical structural changes and their relationship with fatigue, depression, and anxiety remain unclear. This study aims to conduct a comprehensive analysis of longitudinal changes in cortical thickness, surface area, and curvature in the brains of COVID-19 patients. Additionally, we will explore the association between these changes and cognitive impairment, anxiety, and fatigue experienced by the patients. **Methods** A prospective cohort of 31 COVID-19 patients was enrolled within one month of infection and underwent neuroimaging scans as well as neuropsychological assessments. Follow-up data were collected three months later to track the progression. Advanced AI-based post-processing techniques were employed for automated segmentation, enabling the measurement of volume (cm^3) and percentage of each specific brain region, as well as cortical thickness (cm), surface area (cm^2), and curvature. Comparative analyses were conducted to determine changes in brain volume and cortical structure, while correlations between brain structural parameters and cognition, fatigue, and depression were evaluated. **Results** At the three month mark following the acute infection, statistically significant differences were observed in brain volume, cortical thickness, surface area, and curvature in select brain regions, predominantly within the left frontal-temporal lobe and hippocampus. Notably, fatigue correlated with the curvature of the right hippocampus and the left temporal pole, whereas depression was linked to the curvature of the left insula. Anxiety was found to be associated with the curvature of the left prefrontal cortex, left occipital lobe, left inferior parietal lobule, and left anterior cingulate gyrus. Furthermore, anxiety showed connections with cortical thickness in the left prefrontal cortex and curvature in the left temporal pole. **Conclusion** This study reveals that three months post-infection, COVID-19 survivors exhibit notable abnormalities in cortical structure. These changes, particularly in the left frontal-temporal lobe and hippocampus, appear to be associated with fatigue, depression, and anxiety symptoms. By shedding light on the pathophysiology of acute COVID-19 infection, these findings contribute to a deeper understanding of its impact on the brain.

Keywords: COVID-19; Brain Structure; Fatigue; Anxiety; Quantitative Analysis

新型冠状病毒(COVID-19)冠状病毒病2019(新冠肺炎)是由新型严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(SARS-CoV2)引起的疾病,是一种持续的病毒大流行,已蔓延到全球。COVID-19病毒可导致神经脱髓鞘、神经变性及细胞死亡,从而加速大脑衰老及神经退行性改变^[1]。COVID-19也可引起一系列神经症状及精神并发症,如疲惫、焦虑及抑郁等,并在患者治愈后可持续一段时间甚至在后续可能复发^[2]。目前,对新冠后表现的神经症状异常仍缺乏有效的检测手段。国内外研究^[3-5]表明COVID-19可导致大脑结构及代谢改变,其中大多探讨大脑容积与神经症状关系,而关于大脑皮层变化与神经症状关系的研究较少。基于AI的后处理技术可全自动后处理大脑皮层结构,可更好和更容易获取大脑各脑区皮层结构参数^[6-7]。本研究基于定量大脑结构参数纵向分析急性COVID-19患者大脑各脑区容积及皮层结构变化,探讨差异脑区与疲惫、抑郁及焦虑相关性,探讨大脑结构改变与新冠后疲惫、焦虑等精神症状的关系,进一步了解新冠急性期感染治愈后神经异常症状神经基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象 前瞻性收集2023年1月至2023年3月榆林二院确诊的31例急性COVID-19患者^[8](COVID-19导致的精神或躯体症状持续时间长达28天),并在阳转阴后4周、12周内进行3D-T1MRI扫描及神经心理学信息采集。

纳入标准:符合COVID-19诊断标准并经治愈后阳转阴;至少存在一种无法用其他诊断来解释的症状,且症状持续至少4周,并在感染前并未出现;年龄23~65周岁;右利手;初中及以上学历智力正常;无精神疾病史;治愈后未接受心理治疗,近2~3周并未使用精神药物;自愿签订知情同意书。排除标准: MRI扫描禁忌证,如体内有金属异物等; MRI图像质量差,无法达到分析要求的患者;有重度心脑血管病病史、精神及其他躯体疾病患者;有酒精等精神物质依赖史;明显智力受损患者;月经、妊娠及哺乳期妇女;无法随访的患者。

1.2 仪器与方法 使用西门子Spectra3.0T MRI进行扫描,患者呈仰卧位进行透露MRI扫描。扫描参数:重复时间2530 ms,回波时间2.22 ms,翻转角7°,视224mm×224mm,层数192,层厚1mm。

【第一作者】贺程成,男,住院医师,主要研究方向:中枢神经系统影像诊断。E-mail: 357194551@qq.com

【通讯作者】李 华,男,主任医师,主要研究方向:中枢神经系统影像诊断。E-mail: lihua860@163.com

1.3 神经心理学评估 在前后两次MRI扫描前医师对受试者进行乏力程度评分表(fatigue assessment scale, FAS)、事件影响量表修订版(impact of event scale-revis, IES-R)、贝克焦虑量表(Beck anxiety inventory, BAI)测试。其中FAS量表可分为精神疲劳和躯体疲劳。量表得分越高表明相应神经症状程度越高。

1.4 图像分析 将3D-T1导入联影“MR脑结构智能分析系统”模块,该软件基于AI全自动后处理技术自动分割大脑子结构,完成109个脑区子结构的精准分割(图1-3),并对各子脑区形态学进行量化。通过Excel导出各子脑区皮层结构参数(皮层厚度、皮层表面积及曲率)和脑容量参数(容积及全脑占比)的变化。

1.5 统计学方法 使用SPSS 26.0进行统计学分析。正态数据使用配对样本t检验或非正态使用符号秩和检验比较前后两次各脑区容积及皮层结构的差异,计算效应量Cohen's d值比较显著差异脑区总体差异变化大小,并将Cohen's d值归为可忽略不计($d < 0.2$),小($0.2 \leq d < 0.5$)、中($0.5 \leq d < 0.8$),或大($d \geq 0.8$)效应,使用pearson或spearman检验分析前后两次各量表差值与各差异脑区前后差值的相关性。

2 结果

2.1 一般资料 31名急性COVID-19患者4周及12周随访时人口统计学资料及各项心理学量表见表1。12周后疲劳及焦虑较4周有所减轻,但创伤后应激评分明显增加($P < 0.05$)。

2.2 急性COVID-19患者显著差异脑区前后两次皮层结构及脑

容量参数的比较 COVID-19患者阳转阴12周后左侧盖部、左侧盖部%、左侧盖部皮层表面积、双侧海马头、右侧海马体、右侧梭状回皮层曲率、左侧颞上回坡部皮层曲率、左侧前扣带回皮层厚度较4周时显著增加,其中右侧海马体差异幅度中等(Cohen's d 值=0.758),而左侧颞上回坡部、左侧颞上回坡部%、左侧颞上回坡部皮层表面积、右侧顶上小叶、右侧缘上回、右侧顶上小叶%、左侧顶上小叶皮层表面积、右侧缘上回皮层表面积、左侧楔叶、左侧楔叶%、左侧楔前叶%、左侧楔叶皮层曲率、左侧楔前叶皮层厚度、左侧后扣带回皮层厚度较4周时脑容量减少,其中左侧楔前叶皮层厚度差异幅度中等(Cohen's d 值=0.590)。

2.3 急性COVID-19患者前后两次显著差异脑区脑容量及皮层结构参数差值与前后两次FASIES-R、BAI量表评分差值的相关性分析 急性COVID-19患者前后两次疲惫总分差值与左侧楔前叶%($r = -0.366$, $P < 0.05$)、右侧海马体容积($r = -0.393$, $P < 0.05$)、左侧颞上回坡部皮层曲率($r = -0.443$, $P < 0.05$)前后两次差值具有相关性。急性COVID-19患者前后两次精神疲惫差值与右侧海马体容积($r = -0.388$, $P < 0.05$)、左侧颞上回坡部皮层曲率($r = -0.3781$, $P = 0.05$)前后两次差值具有相关性。急性COVID-19患者前后两次BAI差值与右侧楔前叶%($r = -0.365$, $P < 0.05$)、左侧楔叶皮层曲率($r = -0.357$, $P < 0.05$)、左侧楔前叶皮层厚度($r = -0.418$, $P < 0.05$)、左侧颞上回坡部皮层曲率($r = -0.450$, $P < 0.05$)前后差值具有相关性。

表2 急性COVID-19患者显著差异脑区前后两次皮层结构及脑容量参数的比较

组别	4个周(n=31)	12个周(n=31)	χ^2/t	P	Cohen'sd值
额叶					
左侧盖部(cm ³)	4.61±0.72	4.77±0.81	-2.765	0.010	0.479
左侧盖部%	0.32±0.05	0.33±0.05	-3.008	0.005	0.540
左侧盖部皮层表面积(cm ²)	1705.87±244.42	1756.55±271.47	-2.662	0.012	0.478
颞叶					
左侧颞上回坡部(cm ³)	2.45±0.32	2.34±0.34	3.164	0.004	0.568
左侧颞上回坡部%	0.17±0.02	0.16±0.03	3.124	0.004	0.561
左侧海马头(cm ³)	1.76±0.20	1.81±0.21	-3.452	0.002	0.620
右侧海马头(cm ³)	1.78±0.20	1.84±0.23	-3.219	0.003	0.578
右侧海马体(cm ³)	1.25±0.14	1.29±0.13	-4.221	0.000	0.758
右侧梭状回皮层曲率	0.30±0.02	0.31±0.02	-2.155	0.039	0.387
左侧颞上回坡部皮层表面积(cm ²)	979.56±118.47	935.81±130.80	3.110	0.004	0.559
左侧颞上回坡部皮层曲率	0.25±0.04	0.27±0.04	-2.272	0.030	0.408
顶叶					
右侧顶上小叶(cm ³)	13.26±1.35	12.95±1.16	2.124	0.042	0.382
右侧缘上回(cm ³)	10.06±1.14	9.87±1.02	2.165	0.039	0.389
右侧顶上小叶%	0.93±0.09	0.91±0.09	2.538	0.017	0.456
左侧顶上小叶皮层表面积(cm ²)	5382.47±478.43	5291.12±452.17	2.484	0.019	0.446
右侧缘上回皮层表面积(cm ²)	3563.01±387.20	3495.51±353.80	2.542	0.016	0.457
枕叶					
左侧楔叶(cm ³)	2.95±0.54	2.90±0.47	2.439	0.021	0.438
左侧楔叶%	0.21±0.03	0.20±0.03	2.597	0.014	0.467
左侧楔前叶%	0.69±0.05	0.67±0.05	2.700	0.011	0.458
左侧楔叶皮层曲率	0.21±0.04	0.19±0.04	2.298	0.029	0.413
左侧楔前叶皮层厚度	2.71±0.10	2.67±0.10	3.288	0.003	0.590
扣带回					
左侧前扣带回皮层厚度(cm)	2.53±0.14	2.58±0.13	-2.470	0.019	0.444
左侧后扣带回皮层厚度(cm)	2.73±0.11	2.71±0.12	3.033	0.005	0.545

表1 4周及12周随访急性COVID-19患者基本资料 and 各项心理学量表数据

组别	4周(n=31)	12周(n=31)	χ^2/t	P
年龄/岁	41.3±1.1	-		
性别/(男/女)	10/21	-		
身高	163±1.3	-		
体重	66±2.0	-		
教育	17.3±0.3	-		
症状(轻型/中重型)	30/1			
发病时间	6.5±0.6			
FAS	23.3±7.2	21.5±6.8	1.365	0.182
精神疲惫	10.6±4.6	10.19±4.7	0.496	0.623
躯体疲惫	12.7±3.3	11.3±2.7	2.093	0.045
IES-R	13.1±13.6	33.1±11.7	-9.160	0.000
BAI	3(1, 9)	2(0, 4)	-2.307	0.021

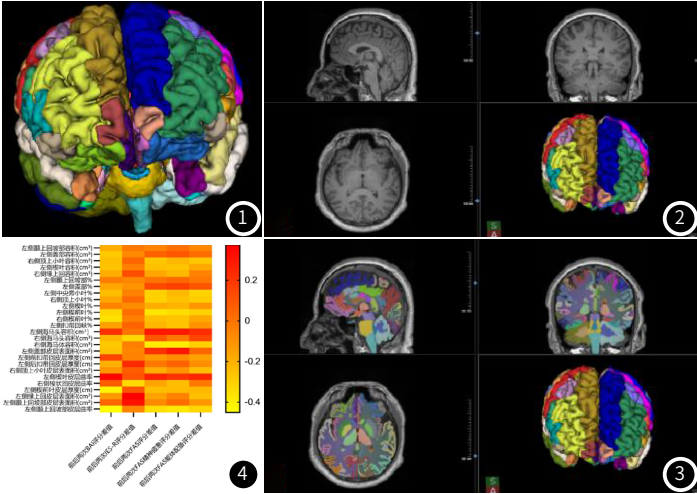


图1-图3 “MR脑结构智能分析系统”示意图。图1 各脑区分割模式图(各颜色对应不同子脑区); 图2 3D-T1矢状位、冠状位及轴位; 图3 各子脑区及对应皮层标注。

图4 前后两次显著差异脑区脑容量及皮层结构参数差值与前后两次FAS、IES-R、BAI量表评分差值的相关性分析热图。

3 讨 论

新冠肺炎是由严重急性呼吸综合征冠状病毒2型(SARS-CoV-2)引起的传染病,并在全世界范围内快速传播,而新冠肺炎阳转阴后部分患者仍有一些长期症状,甚至可持续一到两年。目前将感染后1个月内仍存在各种身体及神经精神症状称为急性期,最常见的症状是疲劳、抑郁、焦虑等。因此有必要进一步认识急性COVID-19患者脑结构的变化及其与疲惫、焦虑、创伤后应激综合征的关系。

本研究通过前瞻纵向的方法探讨急性COVID-19患者3个月后脑容量及脑皮层结构的变化,与急性期相比,3个月后大脑额颞顶枕叶部分脑区出现明显的脑结构变化,其中双侧海马体、左侧盖部、颞上回坡部、楔叶及楔前叶,右侧顶上小叶及缘上回等脑区不但容积发生变化并伴有皮层结构的改变,可能提示了SARS-CoV-2病毒可加速急性COVID-19患者大脑萎缩这一过程。Takumi等^[1]研究表明COVID-19不但与认知功能的下降有着间接关系,并且对大脑萎缩也有着间接影响,而与焦虑和恐惧相关局部脑区的萎缩,主要以扣带回皮质的变化有关。Fateme等^[9]研究发现COVID-19患者左侧颞上回大脑活动降低,而右侧海马大脑活动明显增加,海马体体积增加,与本研究结果相似。

COVID-19的大流行导致普通人的精神问题逐渐增加,疲劳、焦虑及新冠肺炎导致的创伤后应激是COVID-19感染恢复后最常见的后遗症之一^[10-11],本研究发现精神疲劳与右侧海马等脑区有关,焦虑与左侧楔前叶及颞上回坡部皮层曲率有关,而创伤后应激与左侧盖部有关。因此,大脑结构变化与新冠阳转阴后神经症状存在一定的相关性。这可能与SARS-CoV-2病毒导致运动系统功能障碍和基底神经节中多巴胺功能障碍有关,从而改变运动皮质内的兴奋性和神经传导^[12]。此外,病毒与炎症成分可能通过诱导、攻击神经元、少突胶质细胞和其他神经细胞损害大脑部分神经功能,导致大脑内稳态紊乱^[13]。胶质细胞功能障碍、神经元可塑性障碍、突触功能、髓鞘形成也可能造成一些短期及长期的神经症状^[14]。Diógenes等^[15]研究发现新冠肺炎急性期患者的白质微结构存在变化,并于急性感染后疲惫相关。Fahad等^[3]研究表明与健康人相比,COVID-19患者脑白质体积增大,海马体体积增加及颞上回皮层厚度显著减少,并与疲劳有关,与本研究结果相似。研究大脑的微观结构和功能可以为感染COVID-19后神经系统后果提供有价值的见解,并建立一些临床评估结果与病毒的一些神经系统表现之间的关系,以了解SARS-CoV-2的神经病理生理学^[16-17]。

综上所述,1个月内长期存在异常症状的COVID-19阳转阴患者较3个月后存在部分脑区变化,左侧大脑半球为主,其中双侧海马体容积变化最为显著,部分脑区脑容积及皮层结构变化与精神疲惫、焦虑及创伤后应激相关。

参考文献

- [1] Takahashi Takumi, Ota Miho, Numata Yuriko, et al. Relationships between the fear of COVID-19 scale and regional brain atrophy in mild cognitive impairment[J]. *Acta Neuropsychiatrica*, 2022, 34(3): 153-162.
- [2] Abbasi Jennifer. Even mild COVID-19 may change the brain[J]. *Jama*, 2022, 327(14): 15-16.
- [3] Alhazmi Fahad H, Alsharif Walaa M, Alshoabi Sultan Abdulwadoud, et al. Identifying cerebral microstructural changes in patients with COVID-19 using MRI: a systematic review[J]. *Brain Circulation*, 2023, 9(1): 6-15.
- [4] Hu X B, Jiang X B, Xiong Z Y, et al. [The questions and suggestions of neurological intervention surgery therapy during the coronavirus disease 2019 pandemic] [J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2020, 100(47): 3755-3758.
- [5] Yiping Lu, Xuanxuan Li, Daoying Geng, et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients – an MRI-based 3-month follow-up study[J]. *EclinicalMedicine*, 2020, 25(1): 1004-1018.
- [6] 曾雷雷, 陈利红, 杨帆, 等. 基于改进3D U-net的CT肺部影像Covid-19感染区域自动检测研究[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21(5): 33-36.
- [7] 杨彦鸿, 雷健东, 甘清鑫, 等. 基于高分辨率胸部CT及人工智能中西医与西医治疗COVID-19肺内病变体积占比分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2023, 21(4): 39-40.
- [8] COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19[Z]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020.
- [9] Mirfazeli Fateme-Sadat, Sarabi-jamab Atiye, Pereira-sanchez Victor, et al. Chronic fatigue syndrome and cognitive deficit are associated with acute-phase neuropsychiatric manifestations of COVID-19: a 9-month follow-up study[J]. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2022, (4): 2231-2239.
- [10] Serafini Gianluca, Parmigiani Bianca, Amerio Andrea, et al. The psychological impact of COVID-19 on the mental health in the general population[J]. *Qjm: Monthly Journal of the Association of Physicians*, 2020, 113(8): 531-537.
- [11] Mirfazeli Fateme-Sadat, Sarabi-jamab Atiye, Pereira-sanchez Victor, et al. Chronic fatigue syndrome and cognitive deficit are associated with acute-phase neuropsychiatric manifestations of COVID-19: a 9-month follow-up study[J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(4): 2231-2239.
- [12] Costantino Iadecola, Josef Anrather, Hooman Kamel. Effects of COVID-19 on the nervous system[J]. *Cell*, 2020, 183(1): 16-27.
- [13] Solomon Isaac H, Normandin Erica, Bhattacharyya Shamik, et al. Neuropathological features of Covid-19[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 383(10): 989-992.
- [14] Dbrowska Eliza, GalińskaSkok Beata, Waszkiewicz Napoleon. Depressive and neurocognitive disorders in the context of the inflammatory background of COVID-19[J]. *Life*, 2021, 11(10): 1056-1062.
- [15] Bispo DDC, Brandão PRP, Pereira DA, et al. Brain microstructural changes and fatigue after COVID-19[J]. *Frontiers in Neurology*, 2022(11): 1029-1035.
- [16] 刘同辉, 张华文, 白国栋, 等. 无明显术后认知功能障碍的乳腺癌患者脑血流变化[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2024, 22(8): 11-13.
- [17] 韦莎莎, 张双, 李小宝, 等. 应用DTI技术分析脑微出血与认知功能损害的相关性[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2022, 20(12): 4-6.

(收稿日期: 2023-04-25)

(校对编辑: 江丽华)