

失眠患者大脑功能变化的磁共振影像学研究进展

秦贺¹, 刘波¹, 喻大华²

1. 包头医学院第一附属医院神经内科, 内蒙古 包头 014010; 2. 内蒙古科技大学内蒙古自治区模式识别与智能图像处理重点实验室, 内蒙古 包头 014010

【摘要】失眠的脑功能改变一般先于脑实质的改变,而功能磁共振(fMRI)可以在生理状态下无创地反映不同脑区各自的功能状态。本文从失眠的静息态和任务态大脑功能变化两个方面,对失眠的fMRI研究进展进行综述。利用fMRI发现,在静息态方面,失眠患者的一些脑区的局部一致性值、低频振幅值等出现异常,功能连接出现改变;而在任务态方面,失眠患者在执行认知任务时,任务相关脑区的激活出现低水平活化。本文通过了解失眠的发病机制,以期将fMRI技术应用于失眠的临床诊断。

【关键词】失眠; 大脑功能; 磁共振成像; 综述

【中图分类号】R338.2; R445.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2018)09-1039-04

Advances in magnetic resonance imaging of changes in brain function in patients with insomnia

QIN He¹, LIU Bo¹, YU Dahua²

1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014010, China; 2. Inner Mongolia Key Laboratory of Pattern Recognition and Intelligent Image Processing, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China

Abstract: For patients with insomnia, the changes in brain function are generally earlier than the structural changes of brain, and functional magnetic resonance imaging (fMRI) is a non-invasively technology to reflect the functional status of different brain regions under physiological conditions. Herein the research progress of fMRI in insomnia is reviewed from the aspects of the changes in resting-state or task-state brain functions. In resting state, regional homogeneity and amplitude of low-frequency fluctuation are found to be abnormal in several brain regions in patients with insomnia, and the functional connectivity is changed. When performing cognitive tasks, patients with insomnia show low-level activation of task-related brain regions. This review may help us understand the pathogenesis of insomnia and strive to apply fMRI technology in the clinical diagnosis of insomnia.

Keywords: insomnia; brain function; magnetic resonance imaging; review

前言

失眠常伴有社会功能的障碍,是患者的一种主观体验,指其对其睡眠时间及质量的不满意,常表现为患者即使有充足的睡眠机会,却出现入睡困难、睡

眠维持困难、早醒或睡后无法恢复精力等情况^[1-2]。失眠的现象十分普遍,据统计,成人失眠在人群中的发生率高达10%~15%^[3]。失眠会导致情绪反应、躯体反应、认知反应的下降,还可能增加焦虑和抑郁的风险,严重影响人们的身心健康和生活质量^[4-9]。目前,关于失眠的发病机制尚未明确,功能磁共振(functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI)^[10]技术的出现为失眠的发病机制研究提供了新的思路,本文拟从静息态和任务态功能变化两个方面对失眠的fMRI研究进展进行综述。

1 失眠患者大脑静息态功能变化

静息态功能磁共振(resting-state functional MRI, rs-fMRI)是观察大脑神经元的自发活动,从被试者保

【收稿日期】2018-05-26

【基金项目】国家自然科学基金(81571753, 81571751);内蒙古自治区高等学校青年科技英才支持计划(NJYT-17-B11)

【作者简介】秦贺,研究生,住院医师,研究方向:失眠及成瘾的功能神经影像, E-mail: m18247264881@163.com

【通信作者】刘波,硕士,主任医师,研究方向:脑血管病诊治、头晕头痛、睡眠障碍, E-mail: liu_bo2006@126.com; 喻大华,博士,教授,研究方向:医学图像及信息处理技术, E-mail: fmydh@imust.edu.cn

持清醒、放松、静止不动、不思考任何问题的状态下采集数据^[11],评估大脑静息状态下神经元的自发波动水平,为大脑局部或者不同脑区之间的功能组织提供一个独特的视角,已经被应用于许多脑疾病研究之中^[12]。rs-fMRI 主要应用局部一致性(Regional Homogeneity, ReHo)^[13]、低频振幅(Amplitude of low-Frequency Fluctuation, ALFF)^[14]及功能连接^[15]3种方法来分析数据。

Wang等^[16]采用静息态下ReHo方法发现,失眠患者大脑ReHo值增加出现在大脑的左侧脑岛、右侧前扣带回、双侧中央前回和左侧楔叶等脑区;而失眠患者大脑ReHo值的降低则出现在大脑右侧中扣带回和左侧梭状回。通过进一步的相关性分析,左侧脑岛增加的ReHo值与焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS)、右侧中扣带回降低的ReHo值与抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)及SAS均呈正相关性。而右中央前回增加的ReHo值与SDS评分呈负相关性,说明失眠患者的情绪指标与这些脑区的ReHo值变化呈现相关性。Dai等^[17]也采用静息态下ReHo方法发现,失眠患者的ReHo值在左侧梭状回增加,在双侧扣带回和右侧小脑前叶降低;在女性失眠患者中,ReHo值增加在左侧梭状回和右侧后扣带回,而在左侧小脑前叶和左侧额上回降低;在男性失眠患者中,ReHo值增加在右颞叶,在双侧额叶降低;梭状回显示着正相关性,额叶显示着负相关性,梭状回参与情绪的调节,额叶皮层是实现积极和消极影响的电路关键组成部分,亦可说明失眠患者的情绪变化与这些脑区ReHo值的变化有关联。

Li等^[18]采用ALFF方法发现,失眠患者在左侧眶额叶皮层/额下回、右额中回、左下顶叶和双侧小脑后叶出现ALFF值的降低,而在右颞中线/下颞侧至右侧枕叶的ALFF值增加;与此同时,他们也发现失眠的持续时间与左侧眶额叶皮层/额下回的ALFF值呈负相关,匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评分与左下顶叶小叶的ALFF值负相关,而PSQI与失眠指数和失眠持续时间呈正相关,与积极情绪呈负相关,说明失眠患者的失眠持续时间及情绪与这些脑区的ALFF值的变化有关联。聂晓等^[19]也采用ALFF方法发现,失眠患者在双侧小脑后叶、左侧额上回、内侧额叶等脑区ALFF值降低;而在左侧颞中回、右侧颞上回、双侧后扣带回、双侧楔前叶等脑区ALFF值增加。而前额叶的功能是参与社会认知功能(注意力、执行功能和非语言记忆方面表现等)^[20],从而推测失眠患者认知功能障碍可能与额

叶的ALFF值降低有关;小脑后叶与汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)、心境状态量表(Profile of Mood States, POMS)呈负相关,从而推测失眠患者的负向情绪与小脑后叶的ALFF值降低有关;失眠患者较正常睡眠消耗更多的能量,因此推测左侧颞中回、右侧颞上回、双侧后扣带回、双侧楔前叶ALFF值的增加可能与高能量代谢的代偿机制有关,因此,可说明这些脑区的ALFF值的变化与失眠患者的认知功能、情绪及代谢呈现相关性。

Huang等^[21]利用功能连接方法发现,失眠患者功能连接减弱在杏仁核和脑岛、纹状体和丘脑之间,而功能连接增强则在杏仁核和运动前皮质、感觉运动皮层之间。杏仁核是情绪回路的重要结构,主要管理的情绪是恐惧和畏惧,患者焦虑恐惧等负面心理可能与这种改变有关联,脑岛也是情绪回路的重要脑区,杏仁核与运动前皮质的功能连接增强与PSQI评分呈正相关,如上所述,PSQI与失眠指数和失眠持续时间呈正相关,与积极情绪呈负相关,说明失眠患者的失眠持续时间及情绪与这些脑区的功能连接的变化有关联。Li等^[22]应用功能连接发现,失眠患者功能连接增强发生在双侧顶叶与右侧腹前扣带皮质、左侧腹后扣带皮层、右侧胼胝体压部,右侧三角肌(右侧额下回)和右侧岛叶之间;而功能连接减弱发生在和右侧额上回(背外侧前额叶皮质)之间,他们认为失眠改变了顶叶和额叶之间的功能连接,皮层结构对空间和言语工作记忆至关重要。Nie等^[23]通过功能连接发现,失眠患者功能连接在内侧前额叶皮质和右侧内侧颞叶、左侧内侧颞叶与左下顶叶之间减弱,他们指出失眠患者的情绪、记忆和认知能力下降的潜在功能基础可能是这些异常的连接。

2 失眠患者大脑任务态功能变化

任务态功能磁共振(task-state functional MRI, ts-fMRI)可以正确识别关键的大脑区域的运动任务的表现^[24],ts-fMRI成像显示失眠患者在执行认知任务时,任务相关脑区的激活出现低水平活化^[17,25]。失眠症患者往往会出现认知功能障碍,包括学习能力、记忆力、注意力等,故目前研究失眠症的任务态脑功能网络变化多采用工作记忆任务^[26]。目前,任务态功能磁共振主要用于研究失眠患者的认知损害的方面。

王恩峰^[27]在探讨失眠患者空间工作记忆相关神经网络环路及异常机制中,采用空间记忆相关的任务,通过数据处理发现,失眠患者空间工作任务态激活增强的脑区在左侧颞叶、左侧枕叶、右侧额叶;而

空间工作任务态激活减弱的脑区则在双侧海马旁回、双侧额、颞叶皮层、双侧顶上小叶。从而得出结论:空间工作记忆任务由多个脑区相互协作完成,具有特定的神经网络,而其主要的功能脑区是双侧顶叶,故失眠患者会出现空间工作记忆下降、记忆力下降、认知功能和情感障碍。

这一结论得到其他研究者的支持,Li等^[28]进一步研究发现,失眠患者空间记忆任务状态相关的神经网络在左颞叶、左枕叶和右额叶出现激活,较低水平的活化则发生在双侧海马旁回、双侧额、额叶皮层和顶上小叶中,发现睡眠障碍者在任务状态下特定脑区的异常激活,主要包括一些与感觉运动和认知控制相关的大脑区域,其中在空间工作记忆任务中发现睡眠质量系数和空间工作记忆任务表现有着明显的相关性,这表明与失眠患者的空间工作记忆衰退相关的潜在病理机制,类似于最近描述的其他精神健康障碍机制。

脑前额叶有记忆、判断、分析、思考、操作的功能,故认知损害和前额叶存在着一定的关联,Martin等^[29]发现失眠患者前额叶和脑岛激活,任务期间参与延迟折扣任务,右侧额下回、右侧额中回和双侧脑岛低水平活化,失眠患者在多个区域的大脑活动减少,导致调节认知控制能力和听觉意识下降,可能会在作令人满意的决定时出现偏差。

而Altena等^[30]在执行数字和字母流畅性任务期间,对失眠患者和匹配的健康患者进行fMRI扫描,失眠患者被随机分配到6周的非药物性睡眠治疗(包括认知行为疗法,体温和明亮的光线干预,睡眠卫生和体育活动咨询),之后使用平行任务重复fMRI扫描,任务相关的大脑激活和生成的单词数量被视为结果指标。发现与健康患者相比,失眠患者的内侧和下侧前额叶皮质区域(Brodmann区域9, 44-45)的活化减弱,后者在睡眠治疗后恢复,研究者认为,在白天的任务表现中,失眠患者可能出现功能性大脑活化差异,存在着潜在认知障碍,但其无明显临床症状,且有可逆性,即失眠的前额叶皮质系统激活的可逆方式被干扰了。

Drummond等^[31]亦证明失眠患者前额叶发生改变。他们指出失眠患者存在着异常的活化,在一些任务相关脑区,继续加深研究发现,健康患者随着任务难度的增加,有些默认网络脑区的激活会出现减弱,包括前扣带回、中央前回、眶额叶等,而在失眠患者中却没有出现这种现象,默认网络的激活主要发生在大脑未进行特定任务时,而失眠患者在执行任务时相关脑区活动的默认网络的激活未见减弱,可

能预示着患者在进行脑内功能活动时,不能从不相关任务中,将能量成功的抽离出来。

3 总结与展望

目前,失眠的发病机制还未有明确定论。近年来,应用fMRI技术,国内外学者对失眠进行了大量而深入的研究,其相应的成果亦被收录在国际知名的医学杂志上,这证实了这些研究成果的可信度和权威性。通过文献综述我们发现:失眠患者在静息态及任务态的一些脑区出现了功能变化,这些异常与失眠患者的情绪、认知、记忆障碍呈现相关性,故此推测,失眠的发病机制及其临床特征发生的潜在神经改变基础可能与这些脑区的功能变化有关联^[32],因此,进一步研究fMRI技术,对发现失眠的发病机制具有重要意义;对其临床特征的探索,将为临床治疗提供新的靶点。未来应重视对失眠患者大脑功能变化的随访研究,关注失眠患者认知功能及情感的异常改变,fMRI技术将为临床疗效评估提供科学依据。

【参考文献】

- [1] KOO D L, SHIN J H, LIM J S, et al. Changes in subcortical shape and cognitive function in patients with chronic insomnia[J]. *Sleep Med*, 2017, 35: 23-26.
- [2] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2013: 361-422.
- [3] CHEUNG J M, BARTLETT D J, ARMOUR C L, et al. The insomnia patient perspective, a narrative review[J]. *Behav Sleep Med*, 2013, 11(5): 369-389.
- [4] CHAN J W, LAM S P, LI S X, et al. Eveningness and insomnia: independent risk factors of nonremission in major depressive disorder [J]. *Sleep*, 2014, 37(5): 911-917.
- [5] ELLIS J G, PERLIS M L, BASTIEN C H, et al. The natural history of insomnia: acute insomnia and first-onset depression[J]. *Sleep*, 2014, 37(1): 97-106.
- [6] BAGLIONI C, SPIEGELHALDER K, REGEN W, et al. Insomnia disorder is associated with increased amygdala reactivity to insomnia-related stimuli[J]. *Sleep*, 2014, 37(12): 1907-1917.
- [7] DZIERZEWSKI J M, DAUTOVICH N, RAVYTS S. Sleep and cognition in older adults[J]. *Sleep Med Clin*, 2018, 13(1): 93-106.
- [8] VIDENOVIC A, LAZAR A S, BARKER R A, et al. "The clocks that time us"—circadian rhythms in neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(12): 683-693.
- [9] 陈荣. 慢性原发性失眠的静息态功能磁共振成像研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
CHEN R. Resting state functional magnetic resonance imaging study of chronic primary insomnia[D]. Nanchang: Nanchang University, 2016.
- [10] 宋无名, 陈南圭. 功能MRI: 最先进方法的简要回顾和展望[J]. *磁共振成像*, 2013, 4(5): 361-372.
SONG W M, CHEN N G. fMRI: a brief review and outlook on the state-of-art methodology [J]. *Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2013, 4(5): 361-372.

- [11] 江桂华, 汪天悦. 原发性失眠的神经功能影像学研究进展[J]. 功能与分子医学影像学(电子版), 2016, 5(1): 800-802.
- JIANG G H, WANG T Y. Advances in neurological imaging studies of primary insomnia[J]. Functional and Molecular Medical Imaging (Electronic Edition), 2016, 5(1): 800-802.
- [12] 叶辰飞, 吴军, 陈旭辉, 等. 磁共振影像技术在卒中后抑郁疾病的研究进展[J]. 中国医学物理学杂志, 2016, 33(10): 1038-1046.
- YE C F, WU J, CHEN X H, et al. Research progress on MRI technology in post-stroke depression [J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2016, 33(10): 1038-1046.
- [13] 陈浩然, 高维佳, 焦青, 等. 青少年双相障碍缓解相患者功能磁共振成像局域一致性研究[J]. 中国医学物理学杂志, 2018, 35(1): 47-53.
- CHEN H R, GAO W J, JIAO Q, et al. Regional homogeneity in euthymic patients with pediatric bipolar disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2018, 35(1): 47-53.
- [14] 陈东太郎, 曾卫明. 基于功能磁共振成像分析不同眼睛状态下低频振幅比[J]. 中国医学物理学杂志, 2016, 33(6): 588-592.
- CHEN D T L, ZENG W M. Analysis of fractional amplitude of low-frequency fluctuation in different eyes statuses based on functional MRI[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2016, 33(6): 588-592.
- [15] 吴静, 戴培山, 赵亚丽, 等. 成人注意缺陷多动障碍静息态功能连接分析[J]. 中国医学物理学杂志, 2015, 32(4): 484-489.
- WU J, DAI P S, ZHAO Y L, et al. Resting-state functional connectivity analysis of adult attention deficit hyperactivity disorder[J]. Chinese Journal of Medical Physics, 2015, 32(4): 484-489.
- [16] WANG T, LI S, JIANG G, et al. Regional homogeneity changes in patients with primary insomnia[J]. Eur Radiol, 2016, 26(5): 1292-1300.
- [17] DAI X J, PENG D C, GONG H H, et al. Altered intrinsic regional brain spontaneous activity and subjective sleep quality in patients with chronic primary insomnia: a resting-state fMRI study [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10: 2163-2175.
- [18] LI C, MA X, DONG M, et al. Abnormal spontaneous regional brain activity in primary insomnia: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, 12: 1371-1378.
- [19] 聂晓, 彭德昌, 李海军, 等. 原发性失眠的不同频段低频振幅静息态功能磁共振研究[J]. 中国医学影像学技术, 2016, 32(2): 204-208.
- NIE X, PENG D C, LI H J, et al. Frequency-dependent alterations in amplitude of low-frequency fluctuations in primary insomnia: resting-state fMRI study[J]. Chinese Journal of Medical Imaging Technology, 2016, 32(2): 204-208.
- [20] JOO E Y, NOH H J, KIM J S, et al. Brain gray matter deficits in patients with chronic primary insomnia[J]. Sleep, 2013, 36(7): 999-1007.
- [21] HUANG Z, LIANG P, JIA X, et al. Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI[J]. Eur J Radiol, 2012, 81(6): 1288-1295.
- [22] LI Y, WANG E, ZHANG H, et al. Functional connectivity changes between parietal and prefrontal cortices in primary insomnia patients: evidence from resting-state fMRI[J]. Eur J Med Res, 2014, 19(1): 32.
- [23] NIE X, SHAO Y, LIU S, et al. Functional connectivity of paired default mode network subregions in primary insomnia[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11: 3085-3093.
- [24] KRISTO G, RUTTEN G J, RAEMAEEKERS M, et al. Task and task-free fMRI reproducibility comparison for motor network identification [J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(1): 340-352.
- [25] 梁敏杰, 周全, 杨晓玲, 等. 原发性失眠患者基于局部一致性静息状态脑功能改变研究[J]. 临床放射学杂志, 2014, 33(1): 10-14.
- LIANG M J, ZHOU Q, YANG X L, et al. The study of resting state fMRI changes in primary insomnia patients based on regional homogeneity[J]. Journal of Clinical Radiology, 2014, 33(1): 10-14.
- [26] 宁艳哲, 邹忆怀, 张勇, 等. 失眠症的功能磁共振研究进展[J]. 现代中医临床, 2016, 23(3): 57-60.
- NING Y Z, ZOU Y H, ZHANG Y, et al. Progress in functional magnetic resonance for insomnia [J]. Modern Chinese Clinical Medicine, 2016, 23(3): 57-60.
- [27] 王恩峰. 原发性失眠患者空间工作记忆任务态神经网络脑功能成像研究[C]//中华医学会、中华医学会神经病学分会. 中华医学会第十七次全国神经病学学术会议, 2014: 2.
- WANG E F. A functional neural network brain functional imaging study of spatial working memory in patients with primary insomnia [C]//Chinese Medical Association, Chinese Medical Association, Neurology Branch. Compilation of thesis of the Seventeenth National Conference on Neurology, Chinese Medical Association, 2014: 2.
- [28] LI Y, LIU L, WANG E, et al. Abnormal neural network of primary insomnia: evidence from spatial working memory task fMRI[J]. Eur Neurol, 2016, 75(1-2): 48-57.
- [29] MARTIN L E, POLLACK L, MC CUNE A, et al. Comparison of obese adults with poor *versus* good sleep quality during a functional neuroimaging delay discounting task: a pilot study[J]. Psychiatry Res, 2015, 234(1): 90-95.
- [30] ALTENA E, VAN DER WERF Y D, SANZ-ARIGITA E J, et al. Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia[J]. Sleep, 2008, 31(9): 1271-1276.
- [31] DRUMMOND S P, SMITH M T, ORFF H J, et al. Functional imaging of the sleeping brain: review of findings and implications for the study of insomnia[J]. Sleep Med Rev, 2004, 8(3): 227-242.
- [32] CHUAH L Y, CHEE M W. Functional neuroimaging of sleep deprived healthy volunteers and persons with sleep disorders: a brief review[J]. Ann Acad Med Singapore, 2008, 37(8): 689-694.

(编辑:薛泽玲)