

原发性失眠患者大脑背外侧前额叶的异常静息态功能连接

谢东东¹,程永欣¹,王宪福¹,刘畅¹,崔永婷¹,田时雨¹,刘波²,喻大华¹

1. 内蒙古科技大学信息工程学院, 内蒙古 包头 014010; 2. 内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院, 内蒙古 包头 014010

【摘要】目的:利用功能连接方法观察原发性失眠患者静息态下的背外侧前额叶的异常功能连接。**方法:**采集33例原发性失眠患者以及33例年龄、性别和受教育程度相匹配的健康对照的功能磁共振图像,以背外侧前额叶为感兴趣区域,与全脑其他体素进行功能连接分析,得到两组之间功能连接的差异脑区,再对异常功能连接脑区与临床的量表分数做相关分析。**结果:**与对照组相比,发现失眠患者左侧背外侧前额叶与左侧枕下回、右侧枕下回、右侧枕中回、右侧颞叶、左侧额中回,左侧额下回以及右侧梭状回之间的功能连接增强($P<0.05$,体素簇个数 ≥ 100 ,FDR校正),与左侧前扣带皮层、右侧海马旁回、右侧脑岛、右侧背外侧额上回、右侧顶上回、右侧中央后回以及右侧中央前回之间的功能连接减弱($P<0.05$,体素簇个数 ≥ 100 ,FDR校正)。并且左侧背外侧前额叶与左侧枕叶下回的功能连接值与睡眠状况自评量表分数成正相关($P=0.035$)。**结论:**原发性失眠患者背外侧前额叶与大脑多个脑区出现异常的功能连接,可能为理解原发性失眠患者的神经机制提供一些新的影像学依据。

【关键词】原发性失眠;背外侧前额叶;静息态功能连接

【中图分类号】R318;R749.99

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2020)05-0574-05

Abnormal resting-state functional connectivity of the dorsolateral prefrontal lobe in patients with primary insomnia

XIE Dongdong¹, CHENG Yongxin¹, WANG Xianfu¹, LIU Chang¹, CUI Yongting¹, TIAN Shiyu¹, LIU Bo², YU Dahua¹

1. School of Information Engineering, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China; 2. The First Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science and Technology, Baotou 014010, China

Abstract: Objective To explore the abnormal functional connectivity (FC) of the dorsolateral prefrontal lobe in patients with primary insomnia using FC analysis. **Methods** A total of 33 primary insomnia patients and 33 age-, gender- and education-matched healthy subjects were examined with resting-state functional magnetic resonance imaging (fMRI). The dorsolateral prefrontal lobe in fMRI image was selected as region of interest, and then FC analysis was conducted on the dorsolateral prefrontal lobe and other voxels in the brain to obtain the brain regions with abnormal FC between two groups. The relationships between brain regions with abnormal FC and clinical scale scores were also investigated. **Results** Compared with control group, the FC between the left dorsolateral prefrontal lobe in patients with primary insomnia and the left inferior occipital gyrus, the right inferior occipital gyrus, the right middle occipital gyrus, the right temporal lobe, the left middle frontal gyrus, the left inferior frontal gyrus and the right fusiform gyrus were enhanced ($P<0.05$, number of voxels ≥ 100 , FDR correction), but the FC with the left anterior cingulate cortex, the right parahippocampal gyrus, the right insula, the right dorsolateral superior frontal gyrus, the right superior parietal gyrus, the right postcentral gyrus and the right precentral gyrus were weakened ($P<0.05$, number of voxels ≥ 100 , FDR correction). The FC values of the left dorsolateral prefrontal lobe and the left inferior occipital lobe were positively correlated with the scores of self-rating scale of sleep. **Conclusion** Abnormal FC between the dorsolateral prefrontal lobe and multiple brain regions in primary insomnia patients may provide some new imaging evidence for understanding the neurological mechanism of primary insomnia.

Keywords: primary insomnia; dorsolateral prefrontal lobe; resting-state functional connectivity

【收稿日期】2019-12-15

【基金项目】国家自然科学基金(81871430, 81871426, 61771266);内蒙古自治区高等学校青年科技英才支持计划(NJYT-17-B11);内蒙古自治区自然科学基金(2019JQ07)

【作者简介】谢东东, 硕士研究生, 研究方向: 医学图像处理, E-mail: 1554687114@qq.com

【通信作者】喻大华, 博士, 教授, 研究方向: 医学图像处理, E-mail: fmydh@imust.edu.cn

前言

原发性失眠是临床研究中最为常见的问题之一,全球约有6%~10%的人口患有原发性失眠,它表现在持续一个月以上的入睡以及维持睡眠困难。长时间的失眠影响生活质量,造成身体损伤以及精神障碍等,并且有研究发现原发性失眠与认知有关,包括记忆缺陷、决策、注意力、执行功能、情绪和疲劳^[1-3]。背外侧前额叶与失眠的主诉有关,在执行功能中扮演着重要的角色,原发性失眠患者也表现出背外侧前额叶的萎缩。静息态功能连接作为一种无偏的脑功能连接分析技术被广泛应用,主要用于探讨人大脑的自发神经元活动^[4-5]。因此,本研究选取33例原发性失眠患者和33例正常对照者进行静息态脑功能连接的研究,探讨背外侧前额叶异常的功能连接与原发性失眠患者病理生理机制之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究经内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院医学伦理委员会批准。参加本研究的所有原发性失眠患者选自2016年9月至2018年9月内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院神经内科门诊,33例被试均符合美国精神疾病诊断和统计手册第5版(the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, DSM-V)中对睡眠障碍的定义。

原发性失眠组的入组主要标准为:①汉族,右利手;②符合DSM-V中睡眠障碍的标准且持续3个月以上;③匹兹堡睡眠质量分数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)≥8分;④证实无其他药物成瘾;⑤本人及一级亲属目前及既往无严重身体疾病,无脑损伤史,无癫痫或癫痫家族史;⑥近三个月内未服用精神类药物,近两周未服用血管活性药物;⑦无磁共振禁忌(无心脏起搏器、胰岛素泵、人工心脏瓣膜及其他体内带有金属者;无幽闭恐惧症)。

原发性失眠组的排除标准为:①精神发育迟缓、合并精神障碍(如癫痫等)或慢性疼痛类疾病的疾患;患有严重原发疾病者,如癌症、心脏、肝脏、肺脏、肾脏、造血系统等疾病;妊娠或哺乳期妇女,过敏体质及对多种药物过敏者。②磁共振检查经影像科医生判断发现大脑出现器质性占位、高亮信号或其他结构异常者。③依从性不好及难随访者。

与原发性失眠组同期招募33例性别、年龄、受教育程度等匹配的正常睡眠者作为对照组。入组标准:①睡眠正常,无入睡启动或维持困难;②PSQI<5

分;其余标准与失眠组入组标准及排除标准同。被试的人口统计学信息见表1所示。

表1 被试人口统计学数据

Tab.1 Demographic characteristics of subjects

项目	原发性失眠组(n=33)	健康对照组(n=33)
男性/女性	10/23	15/18
年龄/年	42.27±9.27	38.95±6.42
教育程度/年	7.21±2.89	7.27±3.83
睡眠状况自评量表/分	34.94±6.92	15.33±2.45
匹兹堡睡眠质量量表/分	13.54±3.54	3.20±1.50
汉密尔顿焦虑量表/分	17.63±6.30	-
汉密尔顿抑郁量表/分	19.69±6.21	-

1.2 数据采集

被试的所有功能磁共振成像(fMRI)数据均来自内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院影像科MRI室,扫描仪器为带有8通道头颅线圈的飞利浦3.0T磁共振仪。所有被试在实验开始之前均签署知情同意书。扫描时每个被试均仰卧,头部保持舒适、固定,并使用耳塞降低机器扫描时的噪音,嘱咐被试在扫描过程中保持平静,尽量不产生思维活动。首先进行全脑结构像的扫描,包括T₁W-FFE序列(重复时间TR/回波时间TE=500 ms/50 ms)、T₂W-TSE序列(TR/TE=1 000 ms/80 ms)、T₂W-FLAIR序列(TR/TE=11 000 ms/121 ms),排除颅脑器质性病变。fMRI扫描采用Echo-Planar Imaging(EPI)序列,扫描层数32,层厚5 mm,翻转角=90°,TR为2 000 ms,TE为30 ms,FOV=(224×224) mm²,矩阵64×64。在扫描结束时,询问被试是否保持清醒的状态,如果该被试睡着,则再次扫描。在所有被试的扫描期间,两名放射科医生对所有图像进行检查,以排除受试者在任何方面的临床病理变化。

1.3 数据处理及统计学分析

采用Matlab 2013b软件中基于DPABI V4.0(<http://rfmri.org/dpabi>)的DPARSFA 4.4 Advanced Edition对fMRI数据进行预处理。为避免磁共振仪器的均匀化效应,应首先去除fMRI数据的前10个点图像。一般来说,fMRI的预处理流程包括:(1)时间校正,(2)头动校正,(3)空间归一化,(4)平滑带宽滤波,(5)去线性漂移,(6)带宽滤波。时间校正主要用于校正一个时间间隔内每个三维图像的采集时间差。为了消除头部过度运动的对象,设定3个线性坐标和3个轴向坐标的运动阈值为1 mm和1°,然后将

fMRI 图像配准到蒙特利尔神经研究所(MNI)模板中,重采样体素大小为(3×3×3) mm³。将归一化后的图像采用高斯平滑核进行平滑和降噪处理,最后利用0.01~0.08 Hz的带宽去除高频信号。

使用DPABI软件进行数据分析,分别提取双侧背外侧前额叶的时间序列平均值以及大脑其余体素计算功能连接值,相关系数经过Fisher Z值转换得到每个被试的Z值图像,对两组Z值图进行双样本T检验,选取体素簇个数≥100,通过FDR校正,使用DPABI软件自动识别出功能连接异常脑区。

使用SPSS 20.0统计学分析软件。影像学数据与临床量表分数做皮尔逊相关分析。计量资料使用均数±标准差表示,两组间使用独立样本T检验,P<0.05表示差异有统计学意义。

2 结果

以背外侧前额叶为种子点,发现失眠患者左侧背外侧前额叶与左侧枕下回、右侧枕下回、右侧枕中回、右侧颞叶、左侧额中回、左侧额下回以及右侧梭状回之间的功能连接增强(P<0.05, FDR校正),见表2和图1;与左侧前扣带皮层、右侧海马旁回、右侧脑岛、右侧背外侧额上回、右侧顶上回、右侧中央前回以及右侧中央前回之间的功能连接减弱(P<0.05, FDR校正),见表3和图2。左侧背外侧前额叶与左侧枕叶下回的功能连接值与睡眠状况自评量表分数成正相关(r=0.367, P=0.035),见图3。

表2 原发性失眠组患者左侧背外侧前额叶功能连接增强脑区
Tab.2 Brain regions with increased functional connectivity with the left dorsolateral prefrontal lobe in primary insomnia patients

脑区	体素个数	MNI坐标			t值
		x	y	z	
左侧枕下回	477	9	-84	-51	5.506 2
右侧颞下回/右侧梭状回	168	39	-21	-36	4.732 5
右侧枕下回/右侧颞下回	312	30	-96	-18	6.190 3
右侧颞中回/右侧枕中回	164	30	-60	12	4.636 4
左侧额中回/左侧额下回	1 160	-54	33	18	5.882 7

3 讨论

本研究利用静息态fMRI研究原发性失眠患者大脑背外侧前额叶功能连接的变化,发现原发性失眠患者左侧背外侧前额叶功能连接增强脑区集中在枕叶与颞叶,然而与左侧前扣带皮层、右侧海马旁回、右侧脑岛、右侧背外侧额上回、右侧顶上回、右侧中

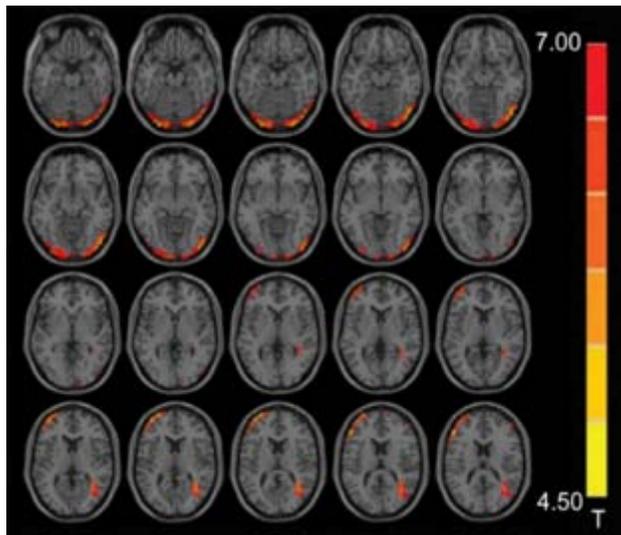


图1 原发性失眠组患者左侧背外侧前额叶功能连接增强脑区
Fig.1 Brain regions with increased functional connectivity with the left dorsolateral prefrontal lobe in primary insomnia patients

表3 原发性失眠组患者左侧背外侧前额叶功能连接减弱脑区
Tab.3 Brain regions with decreased functional connectivity with the left dorsolateral prefrontal lobe in primary insomnia patients

脑区	体素个数	MNI坐标			t值
		x	y	z	
左侧前扣带皮层/右侧海马旁回/右侧脑岛	754	-24	51	-18	-6.468 5
右侧背外侧额上回	136	21	48	21	-4.377 1
右侧顶上回/右侧中央前回/右侧中央前回	961	54	-63	45	-5.632 4

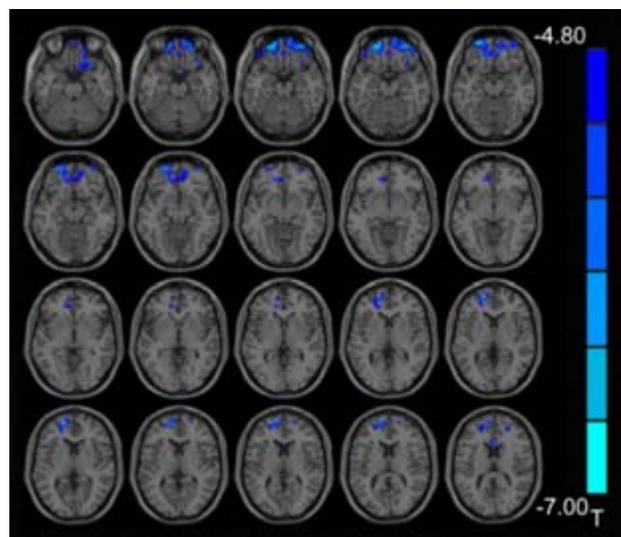


图2 原发性失眠组患者左侧背外侧前额叶功能连接减弱脑区
Fig.2 Brain regions with decreased functional connectivity with the left dorsolateral prefrontal lobe in primary insomnia patients

央前回以及中央前回之间的功能连接减弱。

之前的脑影像研究已经发现原发性失眠患者存

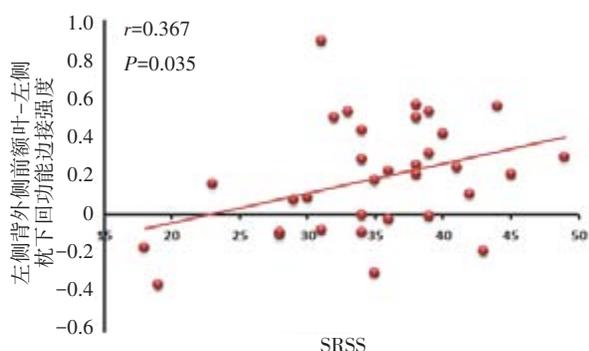


图3 左侧背外侧前额叶-左侧枕下回的功能连接强度与睡眠状况自评量表分数的显著相关性

Fig.3 The functional connectivity of left dorsolateral prefrontal lobe and left inferior occipital gyrus was significantly correlated with the score of self-rating scale of sleep

在大脑结构和功能的改变。基于体素的形态学分析发现原发性失眠患者在背外侧前额叶的灰质体积减少^[6]。背外侧前额叶与执行功能密切相关,控制着工作记忆以及思维等高阶认知活动^[7]。背外侧前额叶的异常与失眠的主诉有关,研究发现失眠患者在记忆能力、执行能力等认知功能任务中的表现比正常对照组弱^[8-10],这些研究为失眠与前额叶功能异常之间的关联提供间接的证据。

本研究发现背外侧前额叶与枕叶、右侧颞叶、梭状回功能连接增强,这些脑区涵盖视听觉、语言皮层以及共同参与在睡眠各个阶段意识与认知水平的变化过程。枕叶是视觉认知网络的重要组成部分,主要作用于视觉信息的接收和整合以及面部和情绪的识别等^[11]。颞中回是组成背侧注意网络的重要脑区,被认为是情感性情景记忆的编码和检索过程中的一个关键区域^[12-13],并且与快速眼动和非快速眼动睡眠中的梦编码和回忆有关,也被认为与失眠的病理学有关^[14]。脑形态学结果进一步证实,颞中回在失眠患者中的功能异常具有解剖学基础。梭状回属于视觉认知网络,发挥调节并参与情绪活动的作用,可以用作索引失眠特征和情绪状态的程度^[15]。原发性失眠患者的高度觉醒反应也可能导致梭状回活动的增加。前额叶与颞叶以及枕叶的功能连接增强可能是因为视听觉相关脑区存在过度激活,大量生理心理活动产生了大量感觉信息处理^[15],从而阻碍了睡眠的起始或维持,支持高度觉醒理论。

最近的神经心理学和记忆研究表明,与良好的睡眠者相比,原发性失眠患者在睡眠中表现出记忆形成缺陷^[16],这可能与前额叶和海马之间异常的功能连接有关。海马属于边缘系统的一部分,参与记忆储存等认知功能的调节。在睡眠剥夺的动物实验

中,发现海马神经元激活被抑制。近年来,睡眠与学习的关系受到了广泛关注。睡眠能促进夜间记忆的巩固,长期的清醒能防止这种巩固^[17]。因此,前额叶海马减弱的功能连接可能与原发性失眠患者认知学习功能下降有关。

右侧脑岛是凸显网络的一个中枢节点,参与了对外部和内部显著刺激和事件的检测和定向,可以调节健康个体在执行控制网络和默认网络中的活动,从而抑制认知需求任务的执行^[18-19],具有情感调节、自我意识以及感觉加工等功能。根据本研究的结果,可推测原发性失眠患者前额叶-脑岛回路的功能连接异常可能是决策障碍的理论基础。

此外,本研究发现原发性失眠患者背外侧前额叶与前扣带皮层的功能连接减弱。前额叶和扣带皮层是大脑情绪回路的一部分^[20]。扣带皮层具有混合型多功能脑区,与情绪处理和自我控制有关,而且已有研究证明其与睡眠有关^[21]。原发性失眠患者在清醒至非快速眼动睡眠期间,前扣带回对葡萄糖的利用率呈现下降的趋势,并且前扣带回的新陈代谢水平与觉醒时间和觉醒次数等觉醒指标具有相关性^[22]。鉴于这两个区域功能受损的描述,区域间连接可能构成一个重要的额叶边缘网络,负责情绪的调节和控制。扣带回激活的改变可能是一种补偿性的脑功能改变,这种补偿机制可能阻止了失眠患者负面情绪症状的发展。考虑到抑郁、焦虑和精神疾病导致的继发性失眠的排除,我们推测情绪回路中的功能分化可能是原发性失眠潜在机制的一个重要因素。

本研究的不足有:(1)样本量较少;(2)没有分析左右侧背外侧前额叶与全脑功能连接存在差异的原因,右侧背外侧前额叶的鲁棒性较低,关于左、右侧背外侧前额叶连接脑区的差别原因有待进一步研究。

【参考文献】

- [1] 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]. *Neuropsych Dis Treat*, 2014; 2163-2175.
- [2] RIEMANN D, SPIEGELHALDER K, FEIGE B, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence [J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 19-31.
- [3] BUYSSSE D J. Insomnia [J]. *JAMA J Am Med Assoc*, 2013, 309: 706-716.
- [4] FRISTON K J. Functional and effective connectivity: a review [J]. *Brain Connect*, 2011, 1: 13-36.
- [5] VAN DIJK K R, HEDDEN T, VENKATARAMAN A, et al. Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics:

- theory, properties, and optimization[J]. *J Neurophysiol*, 2010, 103(1): 297-321.
- [6] LI M, YAN J, LI S, et al. Altered gray matter volume in primary insomnia patients: a DARTEL-VBM study [J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(6): 1-9.
- [7] SMITH E E, JONIDES J. Storage and executive processes in the frontal lobes[J]. *Science*, 1999, 283(548): 1657-1661.
- [8] EDINGER J D, MEANS M K, CARNEY C E, et al. Psychomotor performance deficits and their relation to prior nights' sleep among individuals with primary insomnia[J]. *Sleep*, 2008, 31(5): 599-607.
- [9] VARKEVISSER M, KERKHOF G A. Chronic insomnia and performance in a 24-h constant routine study [J]. *J Sleep Res*, 2005, 14(1): 49-59.
- [10] HAURI P J. Cognitive deficits in insomnia patients [J]. *Acta Neurol Belg*, 1997, 97(2): 113-117.
- [11] WANG Y, ZHONG S, JIA Y, et al. Interhemispheric resting state functional connectivity abnormalities in unipolar depression and bipolar depression[J]. *Bipolar Disord*, 2015, 17(5): 486-495.
- [12] FELL J, FERNÁNDEZ G, LUTZ M T, et al. Rhinal-hippocampal connectivity determines memory formation during sleep[J]. *Brain*, 2006, 129(Pt 1): 108-114.
- [13] FLORIN D, YUTA K, MATHIAS W, et al. Emerging directions in emotional episodic memory[J]. *Front Psychol*, 2017, 8: 1867.
- [14] CIPOLLI C, FERRARA M, GENNARO L D, et al. Beyond the neuropsychology of dreaming: insights into the neural basis of dreaming with new techniques of sleep recording and analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 35: 8-20.
- [15] MÜLLER V I, HÖHNER Y, EICKHOFF S B. Influence of task instructions and stimuli on the neural network of face processing: an ALE meta-analysis[J]. *Cortex*, 2018, 103: 240-255.
- [16] BOUTIN A, PINSARD B, BORÉ A, et al. Transient synchronization of hippocampo-striato-thalamo-cortical networks during sleep spindle oscillations induces motor memory consolidation [J]. *Neuroimage*, 2018, 169: 419-430.
- [17] STICKGOLD R. Sleep-dependent memory consolidation [J]. *Nature*, 2005, 437: 1272-1278.
- [18] SRIDHARAN D, LEVITIN D J, MENON V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks [C]//*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2008: 12569-12574.
- [19] SEELEY W W, MENON V, SCHATZBERG A F, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control[J]. *J Neurosci*, 2007, 27(9): 2349-2356.
- [20] DAVIDSON R J, ABERCROMBIE H, NITSCHKE J B, et al. Regional brain function, emotion and disorders of emotion [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 1999, 9(2): 228-234.
- [21] MURPHY M, RIEDNER B A, HUBER R, et al. Source modeling sleep slow waves [C]//*Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009, 106: 1608-1613.
- [22] NOFZINGER E A, NISSEN C, GERMAIN A, et al. Regional cerebral metabolic correlates of WASO during NREM sleep in insomnia[J]. *J Clin Sleep Med*, 2006, 2(3): 316-322.

(编辑:谭斯允)