

原发性失眠全脑度中心度的改变

马晓芬, 曾少庆, 方金, 吴筠凡, 傅世舜, 华克磊, 尹毅, 江桂华
(广东省第二人民医院, 广东广州 510317)

摘要:【目的】基于静息态功能磁共振成像技术(fMRI),利用度中心度(DC)分析方法探讨原发性失眠(PI)患者静息态下脑神经网络功能连接的异常属性,找寻原发性失眠相关神经机制的影像学证据。【方法】对59例PI患者及47例年龄、性别、受教育程度均匹配的健康对照组进行静息状态下的功能磁共振成像扫描,经预处理和后处理计算出全脑DC值图,采用双样本 t 检验进行组间比较,分别检测PI组与NC组间DC分布图间的统计学差异。【结果】对比正常对照组,PI患者DC值明显降低的脑区主要包括双侧额中回(MFG)、双侧前扣带回(ACG)及右侧脑岛(Insula)等区域。DC值明显增加的脑区主要包括右侧颞叶中回(MTG)及左侧楔叶(CUN)等脑区($P < 0.05$)。【结论】基于静息态功能MRI数据的DC分析观察到PI患者在脑区间功能连接改变,DC作为一种新的基于体素水平描述脑网络属性的方法,可能对理解PI神经机制及观察其脑网络属性的改变提供了一个新视角。

关键词:静息态功能磁共振;原发性失眠;神经网络;度中心度;功能连接

中图分类号:R256.23

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)03-0390-05

Change of Whole Brain Degree in Primary Insomnia

MA Xiao-fen, ZENG Shao-qing, FANG Jin, WU Yun-fan, FU Shi-shun, HUA Ke-lei, YIN Yi, JIANG Gui-hua
(Guangdong Second Provincial People's Hospital, Guangzhou 510317, China)
Corresponding to: JIANG Gui-hua, E-mail: jiangguihua1970@163.com

Abstract:【Objective】Based on the resting state functional magnetic resonance imaging to investigate the abnormal features of the functional connectivity of resting brain neural network in the patients with primary insomnia, by using voxel-wise whole-brain functional networks analysis of degree centrality (DC) for imaging evidence of neural mechanisms underlying primary insomnia.【Methods】The resting state fMRI were performed in 59 PI patients and 47 age, education, and sex-matched normal healthy subjects. Analysis of DC map changes between the two patient groups and the control group were performed by two sample t test. (threshold at $P < 0.05$).【Results】Compared with the control group, the patients with PI showed significantly reduced DC value in bilateral medial frontal gyrus (MFG), bilateral anterior cingulate gyrus (ACG), and right insula; and increased DC value in right middle temporal gyrus (MTG), and left cuneus, (CUN), $P < 0.05$.【Conclusion】Changes of DC value occurred in some region of brain in the PI patient groups when compared with the control group. It was indicated that DC, as a novel resting-state fMRI parameter in the voxel-wise whole-brain functional networks, might be an appealing alternative approach for further study on pathologic and neuropsychological states of PI.

Key words: resting-state fMRI; primary insomnia; neural network; degree centrality; functional connection

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(3):390-394]

原发性失眠(primary insomnia, PI)是指在排除其它精神、机体疾病或酒精药物等因素影响下,患者在相当长一段时间内睡眠量的不足或睡眠质

量的减低^[1]。随着人们生存压力的加大,失眠所累及的人群越来越广泛,据统计,全球有27%的人遭受失眠的困扰^[2],约半数成人会出现失眠偶然

收稿日期:2017-02-21

基金项目:广州市科技计划立项项目(201607010056)

作者简介:马晓芬,博士, E-mail: xiaofenma12@163.com;江桂华,通信作者,教授,博士生导师,研究方向:功能磁共振研究, E-mail: jiangguihua1970@163.com

发作,而慢性失眠的发生率也达到成人人群的10%~15%^[3]。睡眠是机体生理代谢修复的重要环节,长期的睡眠缺乏,患者不但出现一系列生理功能紊乱,机体抵抗能力明显的下降,日间工作、生活状态不佳,而且易引发焦虑、抑郁等负面情绪,严重影响患者生活质量^[4]。作为一种神经相关疾病,心理及电生理多个层面的研究为原发性失眠的机制研究提供了不同的证据。临床及心理学研究证实,原发性失眠患者与其本身内向压抑的性格特征有密切的关系^[5]。脑电图研究发现,原发性失眠患者在非快速眼动睡眠期大脑皮层的觉醒度增高^[6]。Nofzinger等^[7]应用PET正电子断层成像技术研究发现,与正常对照组相比,失眠患者组认知情绪相关脑区,包括脑岛、扣带回、前额叶、杏仁核等区域以及觉醒促进区域,包括丘脑、下丘脑、运动区域在睡眠期间葡萄糖代谢率下降幅度明显减弱。这些神经电生理及生化研究为原发性失眠的神经机制探索提供了一定的证据,但目前,原发性失眠神经机制尚不明确。近年来,fMRI技术的快速发展为神经精神相关疾病的机制研究提供更多可能,基于BOLD信号的静息态功能磁共振成像(rest-blood oxygenation level-dependent functional MRI, r-BOLD-fMRI)是在被试保持闭眼、放松、清醒的状态下,基于氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的不同磁场性质,获得脑内不同强度的信号无创性脑功能检测技术^[8]。以往的功能磁共振研究发现,PI患者杏仁核与脑岛、丘脑等脑区功能连接明显下降^[9]。Li等^[10]以顶叶为感兴趣脑区行全脑功能连接分析,发现PI患者顶叶与前额叶、前扣带回等脑区功能连接也存在异常,并认为这很可能是患者日间工作能力下降的潜在神经机制。然而,以往的研究多关注PI患者局部功能脑区的变化,忽视人脑是彼此纵横交叉、相互连接的神经元构成的复杂统一体的本质,导致对PI全脑功能连接改变方式、核心脑区定位及不同脑区在疾病进展过程当中重要性等问题仍未明了。本研究拟基于fMRI数据对PI患者行回顾性病例对照研究,应用先进的基于体素水平的神经网络度量值-度中心度(degree centrality, DC)的分析方法,旨在从脑网络连接中各脑区重要性改变的角度,对PI患者复杂脑网络属性进行观察,进一步探索PI发生发展的病理生理机制。

1 材料与方 法

2015年11月至2016年11月我院就诊的PI患者。男性21例,女性38例,平均年龄 39.3 ± 10.7 (20~59)岁的PI患者,均符合经ISI(失眠严重程度指数)测试的诊断标准。健康志愿者男性14例,女性33例。由广东省第二人民医院医学研究伦理委员审核批准,所有受试者均签署知情同意书。在进行磁共振数据扫描前,所有参试者采用匹茨堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)量表,失眠严重程度指数(ISI)、采取焦虑自评量表(Self-rating Anxiety Scale, SAS)、抑郁自评量表(Self-rating Depression Scale, SDS)给予评定。在双盲情况下,由一名经验丰富磁共振技师运用1.5T磁共振扫描仪(Achieva Nova, Philips)扫描BOLD的EPI序列。每个被试者均采取仰卧,绑带和泡沫舒适固定头部,全程保持安静闭眼状态。fMRI采集参数如下:重复时间(TR)=2500 ms,回波时间(TE)=50 ms,FOV=224×224 mm²,矩阵=64×64,翻转角度=90°,层厚4 mm,层间距为0.8。总共扫描240个动态,持续时间为10 min。首先采用DPARSF v2.2^[11]将原始数据进行预处理和后处理。采用Z值化的加权DC值图,在Rest-v1.7^[12]上将PI组与NC组间行双样本t检验,得出统计图后再AlphaSim校正,取 $\alpha = 0.05$ 。统计分析是用软件(SPSS, 20.0版本), $P < 0.05$ 被认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 人口统计学结果

PI病人组与健康对照组的临床及行为学资料见表1。参数检验统计分析结果显示,两组在年龄、性别、受教育程度及头动参数上均无显著差异,完全匹配。

2.2 DC值分析

与健康对照组相比,PI患者在多个核心脑区展示出明显异常的DC值,DC值明显降低的脑区主要包括双侧额中回(medial frontal gyrus, MFG)、双侧前扣带回(anterior cingulate gyrus, ACG)及右侧脑岛(Insula)等区域(图1,表2)。DC值明显增加的脑区主要包括右侧颞叶中回(middle

temporal gyrus, MTG)及左侧楔叶(cuneus, CUN)等脑区(图1,表3)。应用 Pearson 相关系数分析

DC 值与 PSQI 及 SAS、SDS 量表得分相关性,DC 值与行为学得分无明显相关。

表 1 PI 病人组及正常对照组的人口学以及临床资料

Table 1 Demographics and clinical characteristics of all participants

	PI group (<i>n</i> = 59)	Control (<i>n</i> = 47)	$\chi^2/U/t$ value	<i>P</i> value
Gender (M/F)	21/38	14/33	1.042	0.096
Age/(years)	39.3 ± 10.7	40.0 ± 9.1	0.382	0.704
Education	7.5 ± 3.6	8.3 ± 4.2	1.068	0.288
Head-motion mm	0.295 ± 0.184	0.247 ± 0.123	0.974	0.330
PSQI	12.4 ± 3.3	5.8 ± 2.3	-11.638	0.000
SAS	51.8 ± 10.8	42.7 ± 5.8	-5.222	0.000
SDS	55.4 ± 8.9	44.1 ± 6.1	-7.34	0.000

Values are represented as $\bar{x} \pm s$ (min-max); HC, healthy control; PI: primary insomnia

表 2 PI 组 DC 值减低的脑区

Table 2 Regions showing decreased degree centrality values in the patients

Regions	Cluster size	MNI coordinate (mm)			Maximum <i>t</i>	<i>P</i> value
		<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>		
Right MFG/ACG	96	12	48	9	-4.0207	<0.05
Left MFG/ACG	31	-3	51	-3	-3.8011	<0.05
Right Insula	33	42	-24	21	-4.2514	<0.05

Negative *t* value indicate the decreased degree centrality (DC value) of brain region in PI group. MFG: medial frontal gyrus, ACG: anterior cingulate gyrus

表 3 PI 组 DC 值增加的脑区

Table 3 Regions showing increased degree centrality values in the patients

Regions	Cluster size	MNI coordinate (mm)			Maximum <i>t</i>	<i>P</i> -value
		<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Z</i>		
Right MTG	35	60	3	-15	4.3805	<0.05
Left Precuneus/CUN	25	-6	-66	24	3.841	<0.05

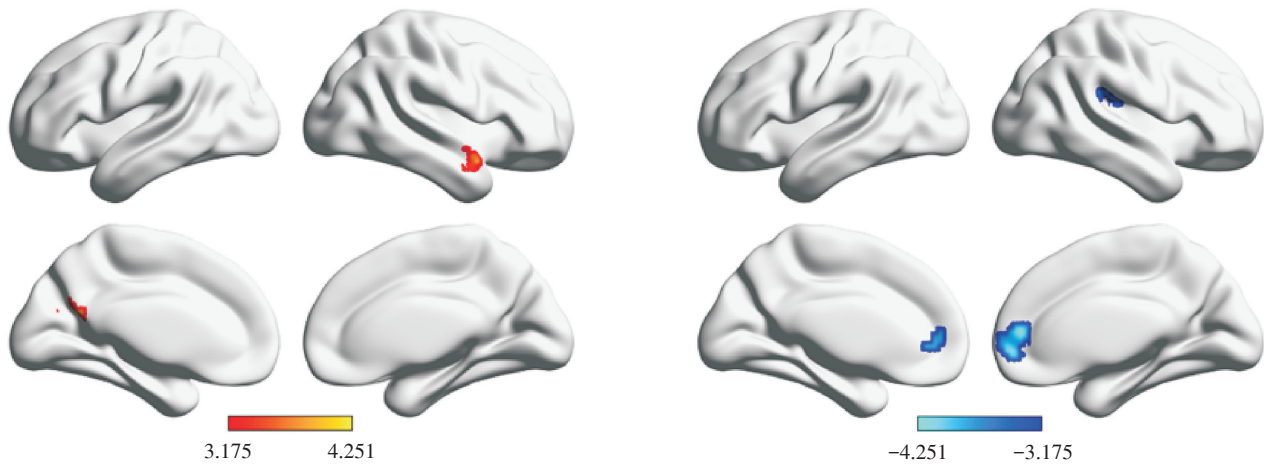
Positive *T* value indicate the increased degree centrality (DC value) of brain region in PI group. MTG: middle temporal gyrus, CUN: cuneus

3 讨论

人脑是具有复杂结构的能执行一系列高级的功能的综合体,其在解剖部位上并不相邻的多个脑功能区域的相互联系相互作用,构成了大脑复杂网络^[13-14]。近年来,基于图论来进行复杂脑网络分析已成为脑科学研究热点之一,其中节点属性及网络的全局属性是复杂脑网络分析中常用的度量,而度中心度(degree centrality, DC)即是描述网络节点重要性的度量指标^[15]。DC 值的研究

可识别脑功能网络中的重要节点,节点 DC 值发生改变意味着该节点与其它节点之间的功能同步性出现异常。基于静息态功能磁共振数据,本研究结果显示,与正常组相比,PI 患者存在多个脑区的神经网络属性异常,其中双侧额中回、双侧前扣带回及右侧岛叶的 DC 值明显降低。

脑岛是情绪表达过程中重要的脑区之一,其并被认为是病理性焦虑的潜在重要生理标记^[16],与预支紧张情绪有关^[17]。原发性失眠患者常处于情感的激发状态,并在入睡前因担心失眠的再次发生,容易受焦虑、恐惧等消极思想的干扰^[18],因



Compared with normal control group, PI patients shows increased DC value (red) in Right middle temporal gyrus, and left cuneus, decreased DC value (blue) in bilateral medial frontal gyrus, anterior cingulate gyrus, and right insula. ($P < 0.05$, FDR corrected)

图1 对比HC组,PI组DC值明显增加及降低的区域

Fig.1 Decreased and increased degree centrality values in the IBS patients than HC

此,我们推测本实验中PI组左侧脑岛的网络属性改变,可能与原发性失眠患者情绪异常及其在入睡前常出现对睡眠的恐惧、焦虑等情绪活动有关。原发性失眠患者脑岛异常在以往的许多研究报告中已有指出,如Chen等^[19]即应用功能磁共振联合独立成分分析(independent component analysis, ICA)方法研究发现,原发性失眠患者脑岛活动性明显升高。结构磁共振研究结果表明原发性失眠患者脑岛灰质密度减低^[20],我们的研究结果为PI患者脑岛的局部功能异常提供了进一步的影像学证据。此外,我们的研究结果显示双侧的额中回及双侧前扣带回的DC值明显降低。脑岛、扣带回及额叶皮层同属于情绪回路,我们所观察到的脑岛、前扣带及额叶皮层网络属性的异常,可能提示原发性失眠患者情绪回路功能分化的异常。在以往研究中,情绪回路的异常亦常有报道。Altena等^[21]在排除失眠药物治疗影响下,发现原发性失眠患者内侧前额叶皮质活动性降低。神经电生理层面的研究同样观察到脑岛、扣带回、前额叶、杏仁核等区域的异常^[6-7]。本研究虽然排除因抑郁、焦虑等精神疾病而引起的继发性失眠患者,但SAS、SDS量表测试结果表明,PI患者抑郁、焦虑程度明显高于正常被试,与以往研究相符^[5]。结合以往的研究及我们所观察到的情绪回路功能分化异常,我们猜测,情绪回路损伤在原发性失眠神经机制中可能起着重要作用。

另外,我们还观察到PI患者在左侧楔叶及颞

中回的DC值明显升高。左侧楔叶负责视觉加工和控制抑制^[22]。本研究中所有被试在进行静息态扫描过程中均保持闭眼,两组被试视力也无显著差异,因此,左侧楔叶DC值的升高可能代表原发性失眠患者控制抑制受损。而在以往的研究中楔叶的功能异常能影响认知控制也有报道,在双向抑郁患者的研究中,Haldane等^[23]即发现楔叶灰质容积与抑郁患者自我控制的好坏相关。PI患者由于睡眠的缺乏、生理及心理的异常,导致自我控制能力下降,可能与楔叶的异常活动有关。其他的静息态相关研究表明颞叶皮层及楔叶是脑默认网络重要的组成结构,颞叶皮层主要参与人脑对内外环境信息的整合、情绪整合及情景记忆提取等功能,同时又与脑内其他脑区相互协同作用,共同维持人脑在静息状态下的记忆及认知信息处理过程功能。Shu等研究表明^[24],颞叶皮层与自我意识密切相关,是大脑自发产生自我意识及内察性意识活动所必须的脑区,至少参与了能够体现自我意识某一方面的认知加工过程。楔前叶是默认网络另一个重要枢纽,主要参与认知信息自我加工的高级认知行为。我们的研究结果发现颞叶中部也出现明显异常的DC值,这可能是PI神经元活动同步性增强及相关脑区间的功能连接异常活跃的表现,PI患者可能存在自我意识过度觉醒、情绪调节异常等方面的认知障碍。

总之,本研究从全脑功能整合的角度观察PI患者的情绪相关脑区、认知及控制相关区域脑功

能属性,并发现某些脑区的活动性强弱与患者临床症状之间的相关性,为原发性失眠脑神经机制的研究提供了全新的视角。

参考文献

- [1] Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [M]. Washington, DC, American Psychiatric Association: 4th ed. 1994.
- [2] Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH. Insomnia as a health risk factor [J]. *Behav Sleep Med*, 2003, 1(4): 227-247.
- [3] Cheung JM, Bartlett DJ, Armour CL, et al. The insomnia patient perspective, a narrative review [J]. *Behav Sleep Med*, 2013, 11(5): 369-389.
- [4] Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression [J]. *J Clin Psychiatry*, 2005, 66(10): 1254-1269.
- [5] Baglioni C, Spiegelhalder K, Lombardo C, et al. Sleep and emotions: a focus on insomnia [J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(4): 227-238.
- [6] Spiegelhalder K, Regen W, Feige B, et al. Increased EEG sigma and beta power during NREM sleep in primary insomnia [J]. *Biol Psychol*, 2012, 91(3): 329-333.
- [7] Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(11): 2126-2128.
- [8] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(24): 9868-9872.
- [9] 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.
- [10] 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(8): 32-37.
- [11] Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, et al. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention [J]. *Neur Image*, 2009, 47(3): 946-951.
- [12] Song XW, Dong ZY, Long XY, et al. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing [J]. *PloS one*, 2011, 6(9): e25031.
- [13] Kim MJ, Loucks RA, Palmer AL, et al. The structural and functional connectivity of the amygdala: from normal emotion to pathological anxiety [J]. *Behav Brain Res*, 2011, 223(2): 403-410.
- [14] Cole MW, Yarkoni T, Repovs G, et al. Global connectivity of prefrontal cortex predicts cognitive control and intelligence [J]. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 2012, 32(26): 8988-8999.
- [15] Zuo XN, Ehmke R, Mennes M, et al. Network centrality in the human functional connectome [J]. *Cerebral cortex*, 2012, 22(8): 1862-1875.
- [16] Paulus MP, Stein MB. An insular view of anxiety [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(4): 383-387.
- [17] Simmons AN, Stein MB, Strigo IA, et al. Anxiety positive subjects show altered processing in the anterior insula during anticipation of negative stimuli [J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(11): 1836-1846.
- [18] 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.
- [19] Chen MC, Chang C, Glover GH, et al. Increased insula coactivation with salience networks in insomnia [J]. *Biol Psychol*, 2014, 97(9): 1-8.
- [20] Stoffers D, Moens S, Benjamins J, et al. Orbitofrontal gray matter relates to early morning awakening: a neural correlate of insomnia complaints [J]. *Front Neurol*, 2012, 3(8): 105-109.
- [21] Altena E, Van Der Werf YD, Sanz-Arigita EJ, et al. Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia [J]. *Sleep*, 2008, 31(9): 1271-1276.
- [22] Jiang GH, Qiu YW, Zhang XL, et al. Amplitude low-frequency oscillation abnormalities in the heroin users: a resting state fMRI study [J]. *Neuroimaging*, 2011, 57(1): 149-154.
- [23] Haldane M, Cunningham G, Androustos C, et al. Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I [J]. *J Psychopharmacol*, 2008, 22(2): 138-143.
- [24] Shu SY, Wu YM, Bao XM, et al. A new area in the human brain associated with learning and memory: immunohistochemical and functional MRI analysis [J]. *Mol Psychiatry*, 2002, 7(9): 1018-1022.

(编辑 王晓鹰)