

基于体素的静息态fMRI观察原发性失眠患者针刺治疗后全脑度中心度的改变

许晓跃¹, 王 水², 陆 儒¹, 马晓芬³, 江桂华^{3*}, 傅世舜³, 詹文峰³, 方 金³

(1. 慈溪市人民医院, 浙江 慈溪 315300; 2. 新疆维吾尔自治区人民医院北院, 新疆 乌鲁木齐 830054; 3. 广东省第二人民医院, 广东 广州 510317)

摘 要:【目的】利用度中心度(DC)的方法探讨原发性失眠(PI)患者针灸治疗后静息态下脑功能网络连接属性的改变。【方法】对29例PI患者及22例年龄、性别、受教育程度均匹配的健康对照组进行百会、四神聪、神门、三阴交等穴位行两周针灸治疗后,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】与NC组相比,PI患者DC值减低的脑区主要分布在右侧颞中回、右侧海马、右侧豆状核、双侧海马旁回及左侧楔叶等区域。【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;脑功能网络;度中心度

中图分类号:R71

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)02-0296-05

Alterations of Whole Brain Networks Degree Centrality in Patients with Primary Insomnia after Acupuncture Therapy: A Voxel-based Resting-state fMRI Research

XU Xiao-yue¹, WANG Shui², LU Ru¹, MA Xiao-fen³, JIANG Gui-hua³, FU Shi-shun³, ZHAN Wen-feng³,
FANG Jin³

(1. Cixi People's Hospital, Cixi 315300, China; 2. North Area of Xinjiang Uiger Municipal People's Hospital, Urumqi, 830054, China; 3. Department of Radiology, Guangdong No.2 Provincial People's Hospital, Guangzhou 510070, China)

Corresponding to: JIANG Gui-hua; E-mail: jiangguihua1970@163.com

Abstract:【Objective】To investigate the value of degree centrality (DC), a novel resting-state fMRI parameter, in voxel-wise whole-brain functional networks analysis in primary insomnia (PI) after acupuncture therapy. 【Methods】The resting state fMRI were performed in 29 PI patients and 22 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, patients with PI showed significantly reduced DC value in middle temporal gyrus (MTG. R); hippocampus (HIP. B); parahippocampal gyrus (PHG. R); putamen (PUT. R); cuneus (CUN. L). 【Conclusions】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; functional magnetic resonance imaging; primary insomnia; brain's functional networks; degree centrality

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(2): 296-300]

收稿日期:2016-10-11

基金项目:广州市科技计划项目(201607010056);慈溪市科技计划项目(CN2014033)

作者简介:许晓跃,学士,现在慈溪市人民医院康复医学科工作,E-mail: xuxiaoyue10@hotmail.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

WHO的一项研究表明,全球有30%的人遭受失眠的困扰^[1]。失眠不仅涉及到神经、内分泌和免疫等多方面的生理功能的紊乱,而且还会导致情绪和行为异常^[2-3]。近年来,越来越多的人关注传统中医针灸利用人体自身的功能调整失眠的症状的治疗方法。针灸治疗失眠具有深厚的临床基础,但目前诸多报道中缺乏通用的评价工具,限制了推广和交流。因此,从脑功能改变入手对失眠症进行深入研究,并探索安全可靠的治疗方法意义重大。近年来,fMRI技术的在针灸领域的广泛应用为针灸治疗失眠患者的脑功能机制研究提供了新的方向^[4-5],fMRI是近年用于认知功能研究的热门神经影像学技术,结合先进的后处理软件能有效反映局部脑活动变化及全脑神经网络的拓扑属性,该方法现已广泛应用于神经精神内疾病的研究。最新研究表明,度中心度(degree centrality, DC)属于基于体素水平的神经网络度量值,可反映节点或脑区在全脑网络内的重要性等属性^[6-7]。本研究收集针刺治疗后PI患者行回顾性病例对照研究,以期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,进一步探索探讨针灸在失眠治疗中可能存在的神经机制。

1 材料与方法

1.1 一般资料

于2014年8月至2016年1月在慈溪市人民医院神经内科纳入PI患者29名(男性10例,女性19例),平均年龄(42.1 ± 8.4)岁,范围28~61岁。同时在社区招募22名年龄及性别相匹配的健康者作为对照组(男性6例,女性16例),平均年龄(38.0 ± 10.5)岁,范围18~61岁。

1.2 研究方法

失眠患者及健康志愿者进行百会、四神聪、神门、三阴交等穴位行针灸疗法,疗程为2周。2周后所有被试进行静息态功能磁共振扫描,扫描进行前30 min,由2名实验课题组研究生向受试者训练静息态脑功能成像实验流程。最后由一名经验丰富(从事扫描工作年限>10年)的磁共振技师在双盲情况下对两组被试进行扫描。

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。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减低的DC值,主要包括右侧颞中回、右侧海马、右侧豆状核、双侧海马旁回及左侧楔叶等区域(图1,表2)。

3 讨论

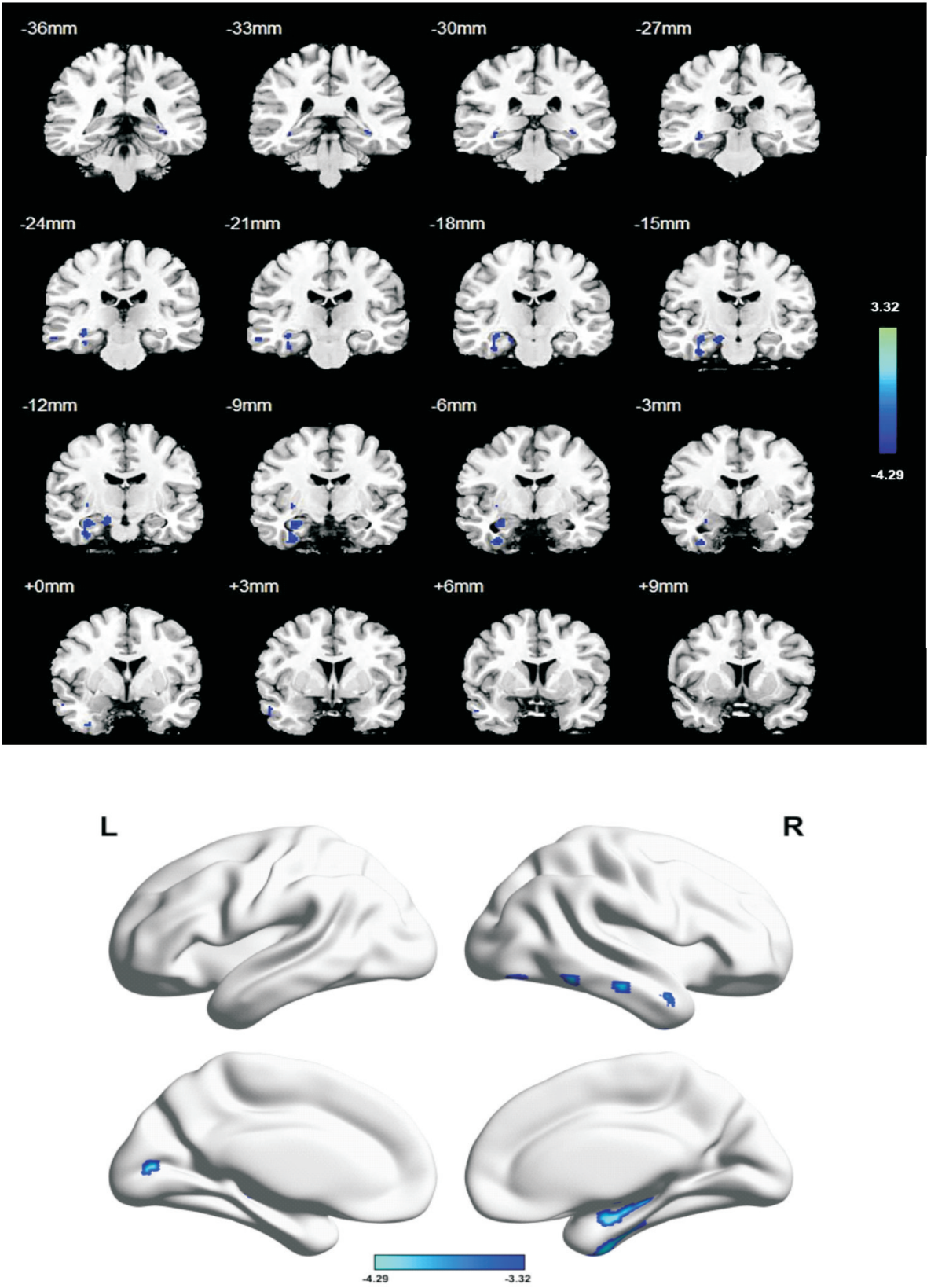
默认网络(DMN)是在人脑在清醒静息状态下,所测量到的脑内的自发性神经元功能活动^[9],DMN的确切功能及机制尚不清楚,但可以肯定的是DMN提示大脑即使在静息状态下也不是绝对静止的^[10],它维持着人脑在静息状态下的一些最基本的认知活动,并且存在着内在的思考模式。度中心度(DC)是全脑神经网络最重要的拓扑属性之一,是描述网络节点(脑区)信息传递能力的度量指标。DC值的研究可识别脑功能网络中的

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 (n = 29)	Control (n = 22)	P value
Gender (male/female)	10/19	6/16	0.20
Age/years	42.1 ± 8.4 (28 ~ 61)	38.0 ± 10.5 (18 ~ 61)	0.35
Education	12.5 ± 3.0	10.3 ± 3.0	0.39
Head-motion (Shift/mm)	0.30 ± 0.18	0.25 ± 0.12	0.33
PSQI	13.4 ± 3.2	1.8 ± 1.1	0.0183
HAMD	11.4 ± 1.5	0.9 ± 1.1	0.0238
HAMA	12.0 ± 1.8	1.6 ± 1.8	0.0127

Two sample *t*-test, *P* < 0.05; HC: Health Control; PI: Primary Insomnia



Two groups of Two sample t -test and Alphasim correction, $P < 0.05$. PI group shows obvious declining DC value (blue) in right middle and inferior temporal gyrus, right hippocampus, right lenticular, bilateral para-hippocampus gyrus, left cuneus.

图1 PI组相对于HC组的DC值明显降低的区域

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

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 HIP/PHG	261	-36	-14	-32	-4.293	< 0.05
Right PHG	43	16	-12	-18	-3.759	< 0.05
Right MTG	19	64	-22	-18	-3.851	< 0.05
Left HIP	22	-34	-34	-6	-3.831	< 0.05
Right PUT	11	34	-10	-4	-3.641	< 0.05
Left CUN	16	-10	-80	8	-4.004	< 0.05

Compare the PI group with the HC group the negative *t* value indicate the brain area with decreased degree centrality (DC value). The coordinate 0 of MNI (montreal neurological institute) located in the center of the brain. *X*, its value from negative to positive refers to the brain is the most left side of the brain to the most right side; *Y*, its value from negative to positive refers to the brain from the most front to the back; *Z*, its value from negative to positive refers to from the top to the bottom of the brain.

重要节点,节点 DC 值发生改变意味着该节点与其他节点之间的功能同步性出现异常。本研究借鉴 Buckner 等^[6]及 Zuo 等^[7]的功能磁共振 DC 的后处理分析方法,观察失眠患者及健康志愿者进行百会、四神聪、神门、三阴交等穴位行针灸疗法后的脑区活动,探讨针灸对失眠治疗的神经机制,为 PI 认知功能障碍的诊疗提供可能的影像学客观依据。

研究表明颞叶皮层及楔前叶是脑默认网络内的核心区域,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。fMRI 研究表明,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。本研究发现,针灸治疗后 PI 患者 DC 值异常改变主要集中右侧颞中回、右侧颞下回及左侧楔叶。根据 Beck 负性认知理论^[11],失眠患者过度关注失眠状态,这种负性认知障碍不仅引起失眠之前的焦虑,也使患者更加难以入睡,长期在失眠焦虑影响下又会引起抑郁,导致恶性循环。因此,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。然而,我们的研究结果显示默认网络内核心脑区 DC 减低,提示该脑区神经元活动同步性减低及相关脑区间的功能连

接减弱,神经活动趋向于对比之前较为无序的一种状态,我们推测这种改变与针刺减低患者睡眠的感觉和不良情绪反应有关。

Nofzinger 等^[12]曾应用 PET 研究 PI 患者,发现与情绪及认知相关的脑区代谢下降程度相对较低,这些脑区包括杏仁体、海马及海马旁回等结构。睡眠剥夺后的正常人也会出现精神运动系统损害,包括记忆损害、反应迟缓、警觉下降等^[13];海马有参与记忆的储存和加固功能,长期失眠患者其日间陈述性记忆功能明显低于健康人^[14];以上研究支持长期的失眠会导致海马、海马旁回、杏仁体等结构功能受损,相应的海马与其他区域的连接性也会发生改变。我们的研究结果也显示右侧海马、右侧豆状核、双侧海马旁回 DC 值明显降低。因此,我们推断 PI 患者记忆及情绪相关脑区的功能有受损的可能。总的来说,目前,对原发性失眠神经功能的研究尚不成熟,尽管患者主诉注意力不集中、记忆力下降等日间功能受损严重,但目前国内外研究结果不一致。基于静息态功能 MRI 数据的 DC 分析观察到 PI 患者在一些脑区的功能连接改变,提示 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。然而,本研究仅仅对比了针灸治疗后两组被试全脑网络属性的特征性表现,未来的研究中我们将加大样本量的收集,比较针灸治疗前后全脑属性的变化特征,以期杜绝被试入组前存在的个体差异对全脑功能的影响。

参考文献

- [1] Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH, et al. Insomnia as a health risk factor[J]. *Behav Sleep Med*, 2003, 1(7):227-247.
- [2] Zailinawati AH, Mazza D, Teng CL, et al. Prevalence of insomnia and its impact on daily function amongst Malaysian primary care patients[J]. *Asia Pac Fam Med*, 2012, 11(8):9-18.
- [3] Grandner MA, Perlis ML. Insomnia as a cardiometabolic risk factor [J]. *Sleep*, 2013, 36(23):11-12.
- [4] Chen J, Huang Y, Lai X, et al. Acupuncture at Waiguan (TE5) influences activation/deactivation of functional brain areas in ischemic stroke patients and healthy people: A functional MRI study [J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8(6):226-232.
- [5] Qi J, Chen J, Huang Y, et al. Acupuncture at Waiguan (SJ5) and sham points influences activation of functional brain areas of ischemic stroke patients: a functional magnetic resonance imaging study [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(6):293-300.
- [6] Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(6):1860-1873.
- [7] Zuo XN, Ehmke R, Mennes M, et al. Network centrality in the human functional connectome [J]. *Cereb Cortex*, 2012, 22(9):1862-1875.
- [8] Fukudo S, Kanazawa M, Mizuno T, et al. Impact of serotonin transporter gene polymorphism on brain activation by colorectal distention [J]. *Neuroimage*, 2009, 47(11):946-951.
- [9] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98(5):676-682.
- [10] 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(7):1018-1022.
- [11] Beck AT, Weissman A, Lester D, et al. The measurement of pessimism: the hopelessness scale [J]. *J Consult Clin Psychol*, 1974, 42(8):861-865.
- [12] Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia [J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(9):2126-2128.
- [13] Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, et al. Adverse effects of modest sleep restriction on sleepiness, performance, and inflammatory cytokines [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(7):2119-2126.
- [14] Riemann D, Berger M, Voderholzer U. Sleep and depression—results from psychobiological studies: an overview [J]. *Biol Psychol*, 2001, 57(11):67-103.

(编辑 王晓鹰)