

# 原发性失眠患者基于静息态功能磁共振的脑岛功能连接异常区

史旭波<sup>1</sup>, 刘梦晨<sup>2</sup>, 吴筠凡<sup>2</sup>, 黎程<sup>2</sup>

(1.揭阳市慈云医院, 广东 揭阳 522031; 2.广东省第二人民医院, 广东 广州 510317)

**摘要:**【目的】观察静息状态下原发性失眠患者(PI)脑岛功能连接异常。【方法】收集60例PI患者及60例年龄、性别、受教育程度均匹配的健康对照组,采集被试者静息态功能磁共振数据,结合功能连接(FC)分析方法,选取双侧脑岛为感兴趣区域,经双样本 $t$ 检验,得出全脑范围内两组间脑岛功能连接存在差异的脑区。【结果】与正常对照组相比,PI组双侧脑岛存在多个脑区的功能连接异常,其中与左侧脑岛FC值升高的区域有左侧扣带中回,右侧内侧额上回,右侧顶下缘角回,FC减低的区域有左侧中央前回,右侧梭状回( $P < 0.05$ );与右侧脑岛FC值升高的区域有右侧扣带中回,右侧梭状回,右侧颞中回,FC值减低的区域有右侧中央前回,右侧颞中回( $P < 0.05$ )。【结论】PI患者双侧脑岛与脑内多个脑区存在异常的功能连接。本研究从功能整合的角度为理解原发性失眠的发生提供了影像证据。

**关键词:**功能链接静息态磁共振原发性失眠

中图分类号:R73

文献标志码:A

文章编号:1672-3554(2017)04-0608-06

## Abnormal Functional Connectivity of Insular in Primary Insomnia Based on Resting-state fMRI Study

SHI Xu-bo<sup>1</sup>, LIU Meng-chen<sup>2</sup>, WU Yun-fan<sup>2</sup>, LI Cheng<sup>2</sup>

(1.Ciyun Hospital, Jieyang 522031, China; 2.Guangdong Second Provincial People's Hospital, Guangzhou 510317, China)

Corresponding to: LI Cheng, E-mail: wmefficient@163.com

**Abstract:** 【Objective】 To explore the activity aberration of primary insomnia (PI) patients with resting-state fMRI. 【Methods】 Resting-state fMRI datasets of 60 PI and 60 healthy controls were acquired. We investigated the cortical connectivity patterns of the insula in PI and independent-sample  $t$ -test were used to compare the brain activity abnormalities between two groups. 【Results】 In PI, we found enhanced connectivity between left insular with the left middle cingulate cortex, the Frontal\_Sup\_Media and right Parietal\_Inf, as well as decreased connectivity with the left precentral gyrus and the right fusiformgyrus ( $P < 0.05$ ). The right insular show increased FC with the right middle cingulate cortex, the right fusiform gyrus and the right middle frontal gyrus, as well as decreased FC with the right precentral gyrus and the right middle temporal gyrus ( $P < 0.05$ ). 【Conclusion】 This study provides additional evidence of brain functional integration alterations in PI. Those may help us understand the possible neural mechanisms of PI.

**Key words:** functional connectivity; primary insomnia; rest state-fMRI

[J SUN Yat-sen Univ (Med Sci), 2017, 38(4): 608-613]

原发性失眠(primary insomnia, PI)指的是患者在相当长一段时间内出现入睡困难或维持困难或者早醒症状<sup>[1]</sup>,并排除其它精神、重大机体疾病或药物等因素影响。现代生活压力的增大,使得失眠所累及的人群越来越广泛,据统计,全球有

10%~15%成人遭受失眠困扰<sup>[2-3]</sup>。长时间的睡眠量的不足或质量减低使得患者出现生理功能紊乱,机体免疫力下降,日间工作状态不佳,并产生焦虑、抑郁等情绪<sup>[4]</sup>。基于BOLD信号的静息态功能磁共振成像(rest-blood oxygenation level-dependent

收稿日期:2017-05-06

基金项目:广东省自然科学基金(2014A030313673)

作者简介:史旭波,主治医师,研究方向:放射诊断,E-mail: SXB3839@163.com;黎程,通信作者,教授,硕士生导师,E-mail: wmefficient@163.com

functional MRI, r-BOLD-fMRI)是根据脱氧血红蛋白和氧合血红蛋白不同的磁场性质,在被试保持清醒、无结构性思维的状态下,获得脑内不同强度的信号无创性脑功能检测技术<sup>[5]</sup>。这些不同的信号可能代表更客观、更精细、更直接脑区功能活动强弱,已成为研究活体人脑功能的一个重要手段。而功能连接分析方法(functional connectivity, FC)提供了探索脑区与脑区之间协作强弱的可能<sup>[6]</sup>。本实验将基于静息态功能磁共振数据,结合功能连接(FC)后处理分析方法,以双侧脑岛为感兴趣区域,探究原发性失眠患者功能整合异常。

## 1 材料与方法

### 1.1 研究对象

本研究从广东省第二人民医院收集原发性失眠患者60例,通过社区招募健康志愿者(性别、年龄、受教育程度匹配)60例。本研究获得伦理委员会机构批准。所有被试者均签署知情同意书。PI实验组入组标准:①符合《精神障碍诊断与统计手册》(DSM-IV)(第四版)中“原发性失眠”的诊断标准,即患者入睡困难或维持困难或者早醒症状一个月以上<sup>[1]</sup>,并排除其它精神、重大机体疾病或药物等因素影响。②年龄小于60岁;③右利手者;④受试者或其监护人知情同意。排除标准:①重度精神或器质性疾病的失眠;②其他睡眠问题,如呼吸暂停综合症、阵发性睡眠障碍;③排除T1WI、T2WI序列上存在异常信号的被试。

健康对照组入组标准:①睡眠质量良好;②年龄小于60岁;③无严重的创伤、高血压等疾病,无明显精神疾病;④常规头颅MRI检查没有异常者;⑤右利手;⑤无磁共振检查禁忌证。磁共振图像由两名影像诊断医师在双盲条件下审阅。

### 1.2 量表采集

本实验使用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评估入组人员的睡眠质量。匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)每条评估内容按等级得0~3分,总得分0~21,得分越高,表示睡眠质量越差。

### 1.3 磁共振数据采集

两组被试者磁共振数据采集工作由广东省第二人民医院影像科完成(Achieva Nova-Dual;

Philips, Best, the Netherlands)。在扫描期间,每个被试者均仰卧,头部舒适固定,保持无结构性思维、清醒。需要扫描的序列包括T1WI和T2-FLAIR,以及BOLD对比敏感的梯度回波EPI序列进行采集。数据采集参数如下:重复时间(TR)=2500 ms,回波时间(TE)=50 ms,翻转角度=90°,FOV = 224 mm × 224 mm,矩阵=64 × 64,总容积=160,27个横断层面,层间距为0.8,层厚4 mm,体素大小为3.5 mm × 3.5 mm × 4 mm。总共扫描240个动态,持续时间为10 min。

### 1.4 数据处理和FC计算

数据使用静息态数据处理助手(Data Processing Assistant for Resting-State, DPARSF; <http://rest-fmri.net/forum/DPARSF>)的MATLAB工具箱来处理。DPARSF是集合了REST软件(<http://resting-fmri.sourceforge.net>)和SPM8(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)的工具箱。为尽可能减小头动,首先筛选任何方向上头动大于 $> 1.5^\circ$ 或 $> 1.5$  mm的被试数据;再采用两独立样本 $t$ 检验观察比较两组间头动是否差异;去除每个被试前10个时间点的数据,排除磁场不稳定及噪音适应的影响;最后,在数据处理过程中我们进一步将头动作为协变量,最大程度减小头动影响。所有数据均使用蒙特利尔神经学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)模板(重采样体素大小=3 mm × 3 mm × 3 mm)进行空间标准化,并进行线性漂移和时间滤波(带宽0.01 ~ 0.08 Hz)<sup>[7]</sup>。

我们选取双侧脑岛作为种子点进行功能链接分析,探究脑岛与全脑体素之间的功能整合异常。每位被试需提取种子点的时间序列,通过体素水平的多重回归分析得到FC图。

### 1.5 统计分析

被试者人口信息学统计,包括年龄、受教育年限、PSQI得分,采用双样本 $t$ 检验评估两组差异。采用卡方检验分析两组间性别组成差异。磁共振数据方面,采用两样本 $t$ 检验统计得出PI患者与正常被试间的FC存在差异的脑区,校正簇水平的阈值设定在 $P < 0.05$ 认为具有统计学意义。采用Alphasim进行多重校正。

## 2 结果

本研究对象包括了PI患者60例,平均年龄

( $43.6 \pm 12.1$ )岁,范围20~59岁,男31例,女29例;健康对照组被试60例,平均年龄( $42.6 \pm 12.6$ )岁,范围18~57岁,男33例,女27例。实验组受教育程度:小学18名,中学26名,高中16名;正常组受教育程度:小学16名,中学31名,高中13名。两组间性别( $P = 0.58$ )、年龄( $P = 0.84$ )及受教育程度( $P = 0.62$ )没有显著性差异(表1)。

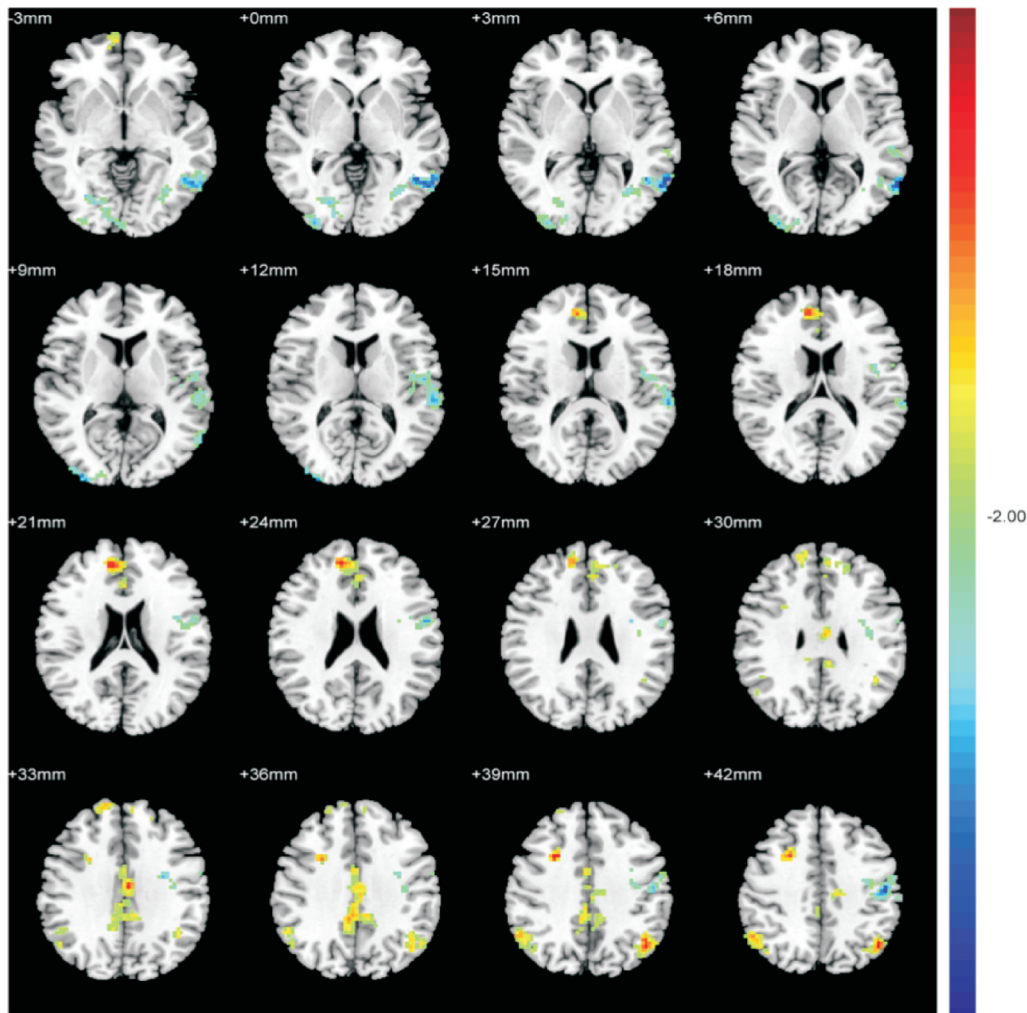
与健康组相比,PI组左侧脑岛与脑内多个脑区功能连接存在差异,其中的FC值升高的区域有左侧扣带中回、右侧顶下缘角回、右侧内侧额上回,FC减低的区域有左侧中央前回、右侧梭状回( $P < 0.05$ ;图1),各脑区体素大小(VOXEL)以及差异脑区的坐标值(MNI:蒙特利尔神经影像机构,XYZ代表坐标位置)见表2;右侧脑岛FC值升

表1 PI患者及正常对照组人口统计学资料

Table 1 Demographic and clinical characteristics of PI patients and controls

Characteristic	NC( $n = 60$ )	PI( $n = 60$ )	$t$	$P$
Age/years	$42.6 \pm 12.6$	$43.6 \pm 12.1$	-0.32	0.84
Sex (male/female)	27/33	31/29	/	0.58
Education/years	$8.2 \pm 2.4$	$7.7 \pm 3.3$	0.76	0.46
PSQI	$5.82 \pm 2.0$	$13.5 \pm 3.4$	-10.4	0.00

高的区域有右侧扣带中回、右侧梭状回、右侧额中回,FC值减低的区域有右侧中央前回,右侧颞中回( $P < 0.05$ ;图2),各脑区体素大小(VOXEL)以及差异脑区的坐标值(MNI:蒙特利尔神经影像机构,XYZ代表坐标位置)见表3。



The warm color represent increased connectivity; the cold color(left middle cingulate cortex, the Frontal\_Sup\_Media and right Parietal\_Inf) represent decreased connectivity in the PI patients group (the left precentral gyrus and the right fusiformgyrus)

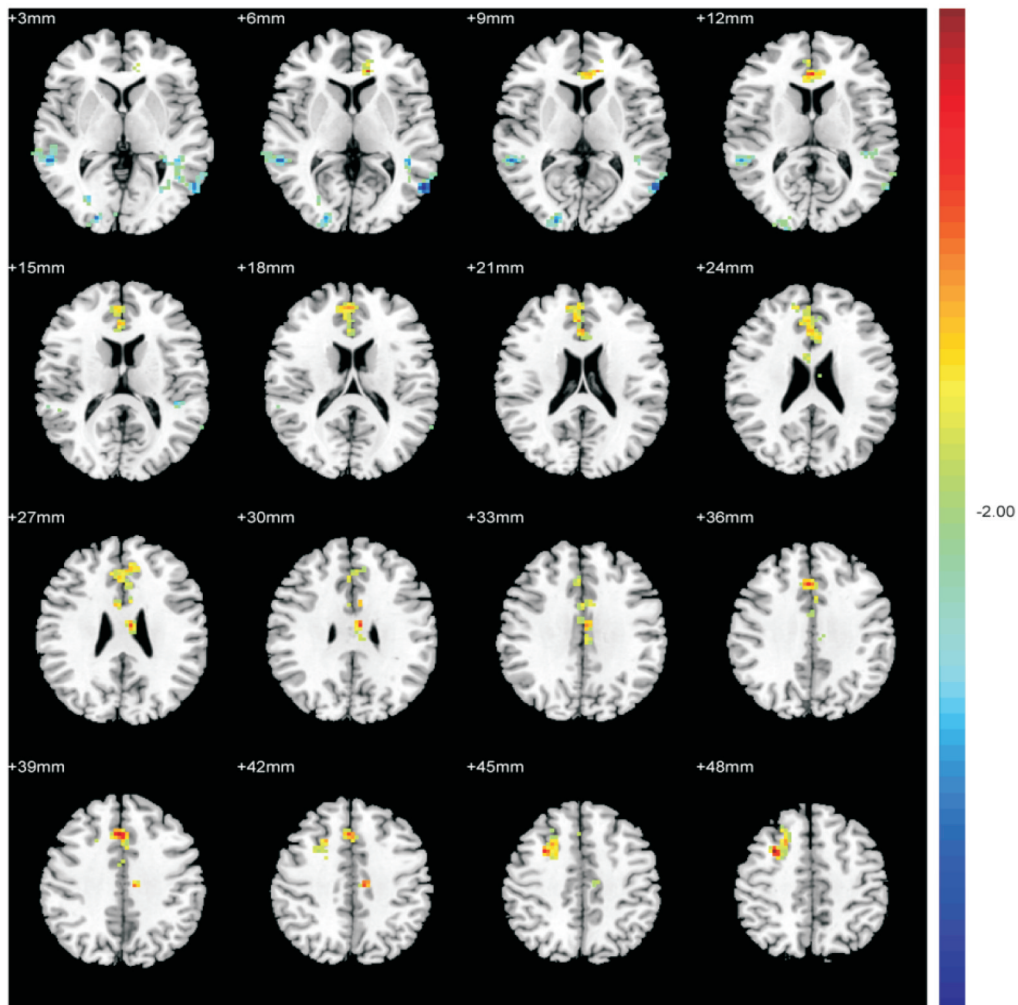
图1 原发性失眠患者左侧脑岛功能连接异常区域

Fig.1 The regions with abnormal FC value of left insular in PI patients

表2 PI患者组左侧脑岛功能连接异常区域  
Table 2 Brain regions which have abnormal FC with the left insula in PI patients

Brain areas	VOXEL	MNI			t value
		x	y	z	
Cingulum_Mid_L	191	-3	-15	33	3.76
Frontal_Sup_Medial_R	157	12	27	54	4.60
Parietal_Inf_R	90	54	-57	42	3.25
Precentral_L	119	-36	-6	51	-4.72
Fusiform_R	51	30	-72	-6	-4.29

L:left R:right; MNI:Montreal Neurological Institute; FC:functional connectivity. All  $P<0.05$ .



The warm color (the right middle cingulate cortex, the right fusiformgyrus and the right middle frontal gyrus) represent decreased connectivity in the PI patients group (the right precentral gyrus and the right middle temporal gyrus)

图2 原发性失眠患者右侧脑岛功能连接异常区域

Fig.2 The regions with abnormal FC value of left insular in PI patients

### 3 讨论

目前,原发性失眠的机制尚不明确,作为中枢神经相关疾病,近年来,关于原发性失眠的脑功

能-结构磁共振的研究较多。早期,研究者主要利用任务态功能磁共振,即设计一定的任务,要求被试者在扫描的同时完成,这些任务主要一些认知实验。对比研究发现,PI患者在执行认知任务时相应认知相关脑区,如额叶激活程度下降,提示

表3 PI患者组右侧脑岛功能连接异常区域

Table 3 Brain regions which have abnormal FC with the right insula in PI patients

Brain areas	VOXEL	MNI			t value
		x	y	z	
Cingulum_Mid_R	46	3	24	29	3.90
Fusiform_R	39	27	-21	-36	4.10
Frontal_Mid_R	48	30	9	48	4.09
Precentral_R	111	18	-21	69	-3.07
Temporal_Mid_R	87	57	-42	-6	-3.61

L:left R:right; MNI: Montreal Neurological Institute; FC: functional connectivity. All  $P < 0.05$ .

失眠患者存在潜在的临床无明显症状的认知功能损伤<sup>[8]</sup>。对比任务态,静息态功能磁共振关注于脑内自发神经元活动,已有研究者基于静息态功能磁共振数据,结合功能链接方法<sup>[9]</sup>,探索PI患者自发神经活动的异常,但目前尚无以脑岛作为感兴趣区域的功能连接研究报道。

以往的多项研究表明,PI的发生与情绪回路的异常存在关系密切<sup>[10]</sup>。在许多原发性失眠的生理代谢研究中指出患者在情绪回路的代谢异常。脑岛是情绪回路的重要脑区之一,可能与病理性焦虑<sup>[11-12]</sup>及预支紧张情绪密切相关<sup>[13-14]</sup>,其异常的活动、代谢在之前的PI研究中常有出现,Wang等利用局部一致性方法即发现,PI患者左侧脑岛自发神经活动增加<sup>[15]</sup>。虽然目前脑岛在失眠中具体的作用还不明确,但我们据以上研究报道推测,其可能在原发性失眠的发生中具有重要作用。因此,本研究以双侧脑岛为感兴趣区域,分析其与全脑范围内的体素的功能同步性情况。

实验结果显示,左侧脑岛与左侧扣带回、右侧内侧额上回,右侧脑岛与右侧扣带回、右侧额中回功能链接升高,扣带回、额叶均属于情绪脑区<sup>[16]</sup>,即与双侧脑岛功能链接升高的区域主要为情绪相关脑区。目前较为公认高度唤醒理论指出,原发性失眠患者睡眠-觉醒系统的失衡最终引起失眠<sup>[17]</sup>。心理学研究指出,失眠的发生可能与患者自身内向压抑的人格特征有关,这种特质导致患者在压力应激时倾向于内化处理情感冲突,长期便导致患者处于持续性的反应性生理激活以及情感激发状态,并逐渐可能开始出现各种生理反应,如为入睡前直肠温度升高、心率加快及躯体运动增加等。电生理研究从葡萄糖代谢及多巴胺多个方面证实失眠患者在情绪脑区的活动性升高<sup>[18]</sup>,而之前<sup>[19-20]</sup>的研究中,研究者发现PI患者脑岛在

显著性网络中的重要性增加,显著网络主要包括脑岛及扣带回,这一实验结果似乎与我们的结果相一致,因此我们推测,本实验中出现的脑岛与扣带回、额叶连接增强,可能指从功能整合角度为失眠患者的情绪唤醒理论提供证据。

其次,研究显示,右侧梭状回与左侧脑岛功能链接降低,而与右侧脑岛链接升高。根据以往的研究报道,梭状回属于视觉认知网络,与面孔识别等认知过程有关,而右侧梭状回是在负面情绪面孔识别过程中可能起重要作用<sup>[15,21]</sup>,原发性失眠患者由于伴发的情绪低落等因素,在面部情绪识别过程中倾向于接收对方的负面情绪,因此,右侧梭状回与双侧脑岛异常的功能链接可能与患者负面情绪有关。同样,双侧脑岛与左侧的中央前回FC值均出现减低。中央前回属于躯体运动皮层,而我们知道,脑岛与警觉刺激的直觉和评价密切相关<sup>[11]</sup>,脑岛与中央前回功能连接异常,与两者的同步性增加可能与PI患者在入睡困难及躯体的感觉较为敏感有关。

我们还观察到,右侧脑岛与顶下缘角回功能链接升高。顶叶作为认知相关重要脑区,与工作、记忆功能密切相关。以往的研究者利用任务态功能磁共振,发现原发性失眠患者可能存在潜在无临床症状的认知功能损伤,Li等<sup>[22]</sup>关注顶叶,利用功能链接方法发现PI患者顶叶与脑内多个脑区的同步性异常,并认为这与患者工作能力下降有关。因此,本研究中右侧脑岛与右侧顶下缘角回功能链接的升高,可能进一步提示患者潜在的认知功能损伤。

我们的研究依然存在其局限性。首先,本实验患者入组尚不构成大样本实验,后续需进一步扩大被试数量;其次,本实验中在入组过程中并没有细分失眠患者的具体亚型。据报道,原发性失

眠可表现为<sup>[23]</sup>入睡困难、维持困难及早醒。本研究大多数患者为混合型,并没有进行严格的亚型分类研究。

总之,我们在结合文献,选取双侧脑岛作为感兴趣区域,应用功能连接分析方法发现,脑岛与情绪相关脑区及认知相关脑区同步性异常,从而在功能整合层面为理解PI提供了具体的影像学证据。

#### 参考文献

- [1] Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Z]. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 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] Paulus MP, Stein MB. An insular view of anxiety [J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(4): 383-387.
- [6] Ma X, Li S, Tian J, et al. Altered brain spontaneous activity and connectivity network in irritable bowel syndrome patients: A resting-state fMRI study [J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(6): 1190-1197.
- [7] Perlis ML, Smith MT, Andrews PJ, et al. Beta/Gamma EEG activity in patients with primary and secondary insomnia and good sleeper controls [J]. *Sleep*, 2001, 24(1): 110-117.
- [8] Drummond SP, Smith MT, Orff HJ, 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.
- [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] Baglioni C, Spiegelhalder K, Lombardo C, et al. Sleep and emotions: a focus on insomnia [J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(4): 227-238.
- [11] 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): 32-39.
- [12] Plante DT, Jensen JE, Schoernig L, et al. Reduced gamma-aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder? [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(6): 1548-1557.
- [13] Chen MC, Chang C, Glover GH, et al. Increased insula coactivation with salience networks in insomnia [J]. *Biol Psychol*, 2014, 97(8): 1-8.
- [14] 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.
- [15] Wang T, Li S, Jiang G, et al. Regional homogeneity changes in patients with primary insomnia [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(5): 1292-1300.
- [16] Bonnet MH, Arand DL. 24-Hour metabolic rate in insomniacs and matched normal sleepers [J]. *Sleep*, 1995, 18(7): 581-588.
- [17] 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.
- [18] Chen MC, Chang C, Glover GH, et al. Increased insula coactivation with salience networks in insomnia [J]. *Biol Psychol*, 2014, 97(9): 1-8.
- [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] Deen B, Pitskel NB, Pelphrey KA. Three systems of insular functional connectivity identified with cluster analysis [J]. *Cerebr Cortex*, 2011, 21(7): 1498-1506.
- [21] Wu QZ, Li DM, Kuang WH, et al. Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI [J]. *Hum Brain Mapp*, 2011, 32(8): 1290-1299.
- [22] 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.
- [23] Zhang X, Yao S, Zhu X, et al. Gray matter volume abnormalities in individuals with cognitive vulnerability to depression: a voxel-based morphometry study [J]. *J Affect Disord*, 2012, 136(3): 443-445.

(编辑 王晓鹰)