

论 著

低频振幅联合功能连接
对原发性失眠的研究*谭 志¹ 骆俊佳¹ 罗树存¹
陈晓东¹ 罗旭东² 罗泽斌^{1,*}

1.广东医科大学附属放射科

(广东 湛江 524001)

2.广东医科大学附属精神心理科

(广东 湛江 524001)

【摘要】目的 低频振幅(ALFF)联合功能连接探讨原发性失眠患者脑功能及网络改变。**方法** 64名原发性失眠患者(患者组)和59名健康对照者(对照组)进行静息态功能磁共振扫描, 然后对两组间的ALFF值以及ALFF值差异脑区的功能连接进行独立样本t检验分析。**结果** 患者组ALFF增高的脑区为右侧额中回、右侧补充运动区、右侧额上回内侧、左侧额下回三角部; ALFF值降低的脑区为双侧额中回、左侧后扣带回。在功能连接方面, 患者组右侧额中回与左侧额中回功能连接降低, 而功能连接增高者包括右侧补充运动区与右侧额上回内侧、右侧额上回; 右侧额上回内侧与左侧补充运动区延伸至双侧额叶; 左侧额下回三角部与左侧背外侧额上回、右侧楔前叶、左侧枕中回、右侧顶下缘角回; 左侧额中回与左侧小脑脚I区、右侧三角部额下回、右侧缘上回; 右侧额中回与左侧额下回三角部; 左侧后扣带回与右侧额中回、左侧额下回眶部、左侧顶下缘角回。**结论** 原发性失眠患者的脑功能及网络均存在着异常, 未来可对该方面进行深入、系统地研究。

【关键词】 原发性失眠; 低频振幅; 功能连接**【中图分类号】** R256.23; R445.2**【文献标识码】** A

【基金项目】 2013年度湛江市科技引导专项立项项目(2013A01022); 2015年度湛江市科技引导专项立项项目(2015A01019); 2016年度湛江市科技引导专项立项项目(2016A01015)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.02.001

Study of Primary Insomnia by the
Amplitude of Low-Frequency Fluctuation
Combined with Functional Connectivity*TAN Zhi¹, LUO Jun-jia¹, LUO Shu-cun¹, CHEN Xiao-dong¹, LUO Xu-dong², LUO Ze-bin^{1,*}.

1.Department of Radiology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong Province, China

2.Department of Psychiatry, Affiliated Hospital of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524001, Guangdong Province, China

ABSTRACT

Objective The amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) combined with functional connectivity was used to explore the changes of brain function and network in primary insomnia patients. **Methods** A total of 64 primary insomnia patients (patient group) and 59 normal controls (control group) underwent resting functional magnetic resonance scans, then the independent sample t-test was used to analyze the ALFF value and functional connectivity in brain regions of different ALFF value between the two groups. **Results** In the patient group, the brain regions with increased ALFF were right middle temporal gyrus, right supplementary motor area, right medial superior frontal gyrus and left triangular part of the inferior frontal gyrus; ALFF decreased in bilateral middle frontal gyrus and left posterior cingulate gyrus. In the functional connectivity, the functional connectivity between the right middle temporal gyrus and the left middle occipital gyrus was reduced in the patient group. Those with increased functional connectivity included: between right supplementary motor area and right medial superior frontal gyrus, right supramarginal gyrus; Between the right medial superior frontal gyrus and the left supplementary motor area extend to the bilateral frontal lobe; Between left triangular part of the inferior frontal gyrus and the left dorsolateral superior frontal gyrus, the right precuneus, the left middle occipital gyrus, the right inferior parietal angular gyrus; Between the left middle frontal gyrus and left cerebellar peduncle I, right triangular part of the inferior frontal gyrus, right supramarginal gyrus; Between the right middle frontal gyrus and left triangular part of the inferior frontal gyrus; Between the left posterior cingulate gyrus and the right middle frontal gyrus, the pars orbitalis gyri frontalis inferiorista, the left inferior parietal angular gyrus. **Conclusion** The brain function and network of patients with primary insomnia are abnormal, which can be studied deeply and systematically in the future.

Keywords: Primary Insomnia; Amplitude of Low-Frequency Fluctuation; Functional Connectivity

原发性失眠(primary insomnia, PI)是1个月以上的入睡或维持睡眠困难或睡眠后精力未恢复, 需排除其它精神及躯体疾病、酒精或药物等所致^[1]。失眠影响人类身心健康、生活质量和工作效率^[2-3]。近年来静息态功能磁共振成像技术为研究PI提供了重要的手段^[4-5]。目前PI的功能磁共振研究结论普遍支持过度觉醒假说, 但大多数文献报道主要单独针对脑功能或网络进行研究且结果一致性较差^[6-8]。因此, 本研究将以低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALLF)技术分析找出PI的功能异常脑区, 然后联合功能连接技术分析功能异常脑区的功能网络的变化情况, 以期揭示PI患者的神经发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集PI患者64人(男性35例, 女性29例), 平均年龄(27.00 ± 7.95)岁, 平均受教育年限(10.88 ± 2.85)年。PI患者纳入标准: 达到“原发性失眠”在《精神障碍诊断与统计手册》(DSM-V)中的诊断标准; 主诉难以入睡和维持睡眠困难, 起病至少1个月; 睡眠紊乱产生苦恼或社会、职业等方面的障碍; 无严重的躯体疾病; 无内分泌、免疫以及神经系统疾病, 无急慢性感染; 半年以上未用过免疫抑制剂及免疫增强剂、电抽搐治疗; 右利手; 无吸烟、酗酒者; 无神经及精神疾病史, 无药物滥用史; 无磁共振检查禁忌证。收集正常对照者59人(男性27

【第一作者】谭 志, 男, 副主任医师, 主要研究方向: 功能磁共振、中枢神经系统、心胸系统疾病的影像综合诊断。E-mail: 497573959@qq.com

【通讯作者】罗泽斌, 男, 主任医师, 主要研究方向: 头颈部疾病的影像综合诊断。E-mail: gdmcfjsjd@163.com

例，女性32例)，平均年龄(29.66±8.81)岁，平均受教育年限(11.68±2.77)年，右利手，无失眠症状，无精神类疾病、高血压、头部受伤史，无吸烟、药物或者酒精滥用史。所有参与者均进行知情同意交流，同时签署知情同意书。

两独立样本t检验显示PI组与正常对照组的年龄、受教育年限无统计学意义(t=1.76，P=0.08；t=1.58，P=0.12)； χ^2 检验显示两组在性别的构成比差异无统计学意义($\chi^2=0.98$ ，P=0.32)。

1.2 检查方法 本研究采用3.0T GE Discovery MR750磁共振分别对PI患者和正常对照者进行头部静息态功能磁共振扫描，在正中矢状位上取平行前后联合的连线为定位线，具体参数如下：TR/TE时间2000ms/30ms，翻转角90°，层厚/层距3.6mm/0.6mm，视野230mm×230mm，矩阵64×64，扫描约为8min共240个动态的38层图像。

1.3 ALFF值与功能连接的数据处理和分析 ALFF值与功能连接均基于Matlab R2014a平台，采用REST_V1.8、SPM8、DPARSFA_V2.3等对数据预处理。采用ALFF方法对图像进行分析，提取频率在0.01~0.08MHz的信号，计算ALFF值并进行ALFF值的分析。以上述PI组与正常对照组的ALFF值有差异脑区的峰值点半径6mm的球体为感兴趣区(regions of interest ROI)，分别对每个ROI与全脑进行功能连接分析。

1.4 统计学分析 利用REST_V1.8软件包运用两独立样本t检验对PI组和对照组ALFF脑图、每个ALFF值差异脑区全脑功能连接行统计学分析，以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PI组与对照组的ALFF值分析结果 与对照组相比，PI组ALFF增高有统计学意义的脑区为右侧颞中回、右侧补充运动区、右侧额上回内侧、左侧额下回三角部；ALFF值降低有统计学意义的脑区为双侧额中回、左侧后扣带回，见表1和图1。

表1 PI组与正常对照组ALLF值组间比较结果

脑区	MNI坐标			团簇大小	最大差异点t值	BA
	X	Y	Z			
右侧颞中回	54	-30	0	94	3.94	21
右侧补充运动区	12	-18	60	158	3.44	6
右侧额上回内侧	6	42	42	251	4.23	9
左侧额下回三角部	-36	33	0	104	3.10	47
左侧额中回	-24	27	48	96	-3.19	8
右侧额中回	35	10	63	88	-3.22	8
左侧后扣带回	-3	-36	27	1004	-5.45	23

注：双样本t检验t=1.98，P<0.05(经Alphasim校正：rmm=5，团簇大小≥88)，BA表示为Brodmann脑区。下同。

2.2 PI组与对照组的ALFF值差异脑区功能连接分析结果 与对照组相比，PI组右侧颞中回与左侧枕中回功能连接降低，而功能连接增高者包括右侧补充运动区与右侧额上回内侧、右侧额上回，右侧额上回内侧与左侧补充运动区延伸至双侧额叶，左侧额下回三角部与左侧背外侧额上回、右侧楔前叶、左侧枕中回、右侧顶下缘角回，左侧额中回与左侧小脑脚I区、右侧三角部额下回、右侧额上回，右侧额中回与左侧额下回三角部，左侧后扣带回与右侧额中回、左侧额下回眶部、左侧顶下缘角回，见表2、图2~图8。

表2 PI组与正常对照组ALLF值异常脑区与全脑功能连接比较结果

脑区		MNI坐标			团簇大小	最大差异点t值	BA
		X	Y	Z			
ROI1(右侧颞中回)	左侧枕中回	-30	-84	9	196	-3.32	18
ROI2(右侧补充运动区)	右侧额上回内侧	12	57	12	270	3.44	10
	右侧额上回	66	-30	36	254	4.45	2
ROI3(右侧额上回内侧)	左侧补充运动区延伸至双侧额叶	0	12	57	4266	4.37	6
ROI4(左侧额下回三角部)	左侧背外侧额上回	-18	39	48	4336	4.51	9
	右侧楔前叶	3	-60	36	536	3.50	
	左侧枕中回	-45	-75	30	287	3.93	39
	右侧顶下缘角回	48	-54	54	441	3.62	40
ROI5(左侧额中回)	左侧小脑脚I区	-24	-66	-33	251	3.88	
	右侧额下回三角部	45	36	0	9377	5.52	45
	右侧额上回	66	-30	42	921	4.43	40
ROI6(右侧额中回)	左侧额下回三角部	-45	27	0	1800	4.46	47
ROI7(左侧后扣带回)	右侧额中回	42	42	6	808	4.19	45
	左侧额下回眶部	-45	39	-12	899	5.35	47
	左侧顶下缘角回	-39	-54	45	312	3.53	40

3 讨 论

本研究结果显示，与正常对照组相比，PI患者组多个脑区脑功能及其脑网络有异常改变。

3.1 PI患者颞叶脑功能及网络的改变 颞叶及枕叶属于视听觉

网络。其中颞叶不但参与睡眠各期意识和认知，而且与人类的情绪和精神活动也有很大关系，正常人的颞叶在入睡过程中的活性是逐渐降低^[9]。本研究发现PI患者的右侧颞中回 ALFF值增高、右侧颞中回与左侧枕中回功能连接减低，反映了PI患者

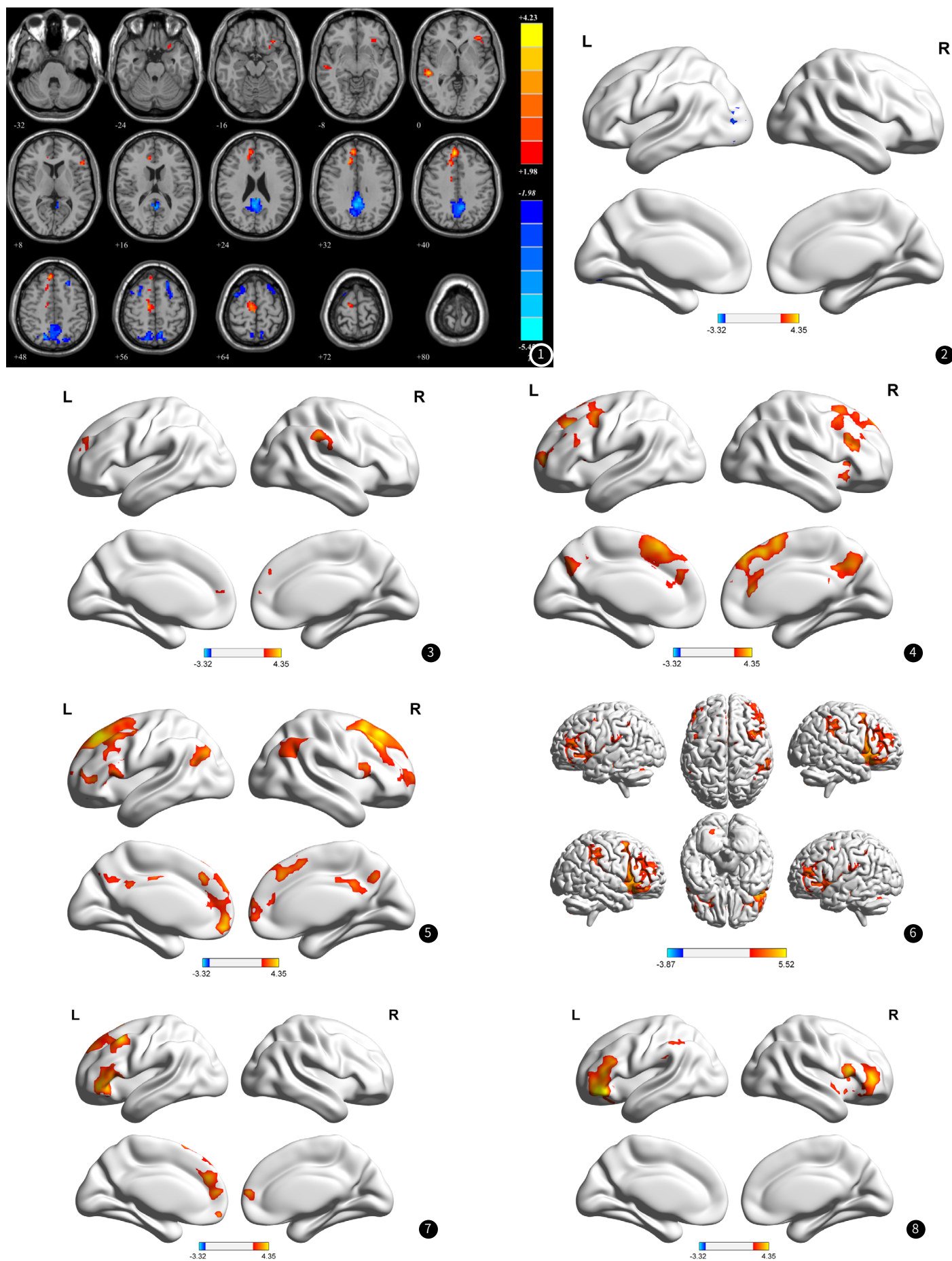


图1 与正常对照组比较, PI组ALFF增高的脑区为右侧额中回、右侧补充运动区、右侧额上回内侧、左侧额下回三角部; ALFF值降低的脑区为双侧额中回、左侧后扣带回。**图2** 以右侧额中回为ROI, PI组右侧额中回与左侧枕中回功能连接降低。**图3~8** 分别以右侧补充运动区、右侧额上回内侧、左侧额下回三角部、双侧额中回、左侧后扣带回为ROI, PI组功能连接均增高包括右侧补充运动区与右侧额上回内侧、右侧额上回; 右侧额上回内侧与左侧补充运动区延伸至双侧额叶; 左侧额下回三角部与左侧背外侧额上回、右侧楔前叶、左侧枕中回、右侧顶下缘角回; 左侧额中回与左侧小脑脚I区、右侧三角部额下回、右侧额上回; 右侧额中回与左侧额下回三角部; 左侧后扣带回与右侧额中回、左侧额下回眶部、左侧顶下缘角回。

处于高度觉醒状态,并且大量的心理活动使视听觉功能网络异常敏感而阻碍了睡眠的起始或维持。

3.2 PI患者补充运动区脑功能及网络的改变 补充运动区参与运动学习、准备、启动等多个阶段^[10]。本研究发现右侧补充运动区功能活动异常可能与PI患者辗转难眠的运动性不安状态相关。另外,右侧额上回与躯体感觉功能网络相关,因此右侧补充运动区与右侧额上回功能连接增高可能反映了PI患者脑运动网络与感觉网络协调异常。有研究发现组成感觉运动网络如补充运动皮质之间的功能连接增强,提示PI患者对外界刺激的反应时间延长,从而导致睡眠潜伏期延长^[11]。右侧额上回内侧属于前额叶的一部分,在高级认知活动中前额叶属于关键性调节脑区,它与睡眠的各期意识和认知水平存在着相关性。右侧补充运动区与右侧额上回内侧功能连接增高,可能提示PI患者的补充运动区功能活动异常,从而使前额叶对其认知调节代偿性增强。

3.3 PI患者前额叶脑功能及网络的改变 前额叶是高级认知活动调节脑区,与睡眠过程中各期意识和认知水平的变化相关,包括Brodmann 8、9、10、11、12、13、44、45、46和47区。Joo等^[12]发现PI患者前额叶皮层灰质体积、灰质密度的减少,并且前额叶灰质密度与失眠严重程度和入睡后觉醒时间均呈负相关,提示前额叶功能受损。多项研究提示PI患者的记忆能力、执行能力等认知功能异常^[13-14]。本研究结果显示,PI患者大部分功能活动异常脑区位于前额叶,提示PI患者的认知障碍。

在功能连接方面涉及的脑网络较多,PI患者这些前额叶脑区与补充运动区、前额叶脑区(包括背外侧额上回、双侧额下回三角部)、默认网络(楔前叶)、视觉网络(枕中回)、记忆相关网络顶下小叶(顶下缘角回、缘上回)、小脑脚I区功能连接增高。前额叶脑区与补充运动区功能网络的异常可能反映了前额叶对补充运动区认知调节代偿性增强,此结果更加验证了上述补充运动区的推测。此外,PI患者前额叶脑区不但出现功能活动的异常,而且在前额叶功能异常脑区中,右侧额上回内侧、左侧额下回三角部激活增高而双侧额中回激活却降低,并且前额叶内各脑区间的功能连接亦出现异常,本研究结果可能反映了前额叶不同网络间的功能活动紊乱。脑的默认网络负责大脑监测内外环境、自我内省、提取情景记忆、情绪和焦虑、精神不集中等功能,直接影响着人们的心理活动^[15]。楔前叶是默认网络的关键节点,在静息状态下默认网络可使正常人减少关注甚至屏蔽对外界的刺激,而PI患者却难以从外界信息中脱离出来,不足以进入入睡的状态,从而导致前额叶与默认网络、视觉网络功能连接增高,前额叶对其调节增强。顶下小叶包括顶下缘角回、缘上回,与记忆相关,顶下小叶受损的患者有较明显的记忆障碍^[16]。高质量的睡眠有助于神经系统的休息和损伤功能恢复、巩固记忆,而PI患者存在不同程度的记忆功能下降^[17]。因此,PI患者前额叶与顶下小叶功能连接增高,提示前额叶代偿性增强与顶下小叶联系,调节PI患者记忆功能。目前PI在小脑方面的研究较少。已有研究发现人类小脑与大脑皮层间存在广泛的功能连接,形成了复杂的小脑-大脑闭合回路,小脑与大脑之间的功能耦合参与了人类的认知过程,其中小脑脚是小脑与大脑皮质相互联系的通路^[18]。PI患者的前额叶

与小脑脚I区功能连接增高可能反映的是其认知功能联系的增强表现。

3.4 PI患者后扣带回脑功能及网络的改变 后扣带回、楔前叶属于脑默认网络,默认网络可使正常人在静息状态下减少关注甚至屏蔽外界的刺激,PI患者的后扣带回功能激活降低提示默认网络功能受损,导致PI患者难以进入入睡的状态。此外,后扣带回与前额叶脑区、记忆相关网络顶下缘角回功能连接增高,反映了前额叶对默认网络的调节增强,以及默认网络与记忆网络联系增高。

参考文献

- [1] Battle D E. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [J]. Coda, 2013, 25 (2): 191-192.
- [2] Sivertsen B, Lallukka T, Salo P, et al. Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway [J]. J Sleep Res, 2014, 23 (2): 124-132.
- [3] Ohayon M M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn [J]. Sleep Med Rev, 2002, 6 (2): 97-111.
- [4] 裴绮丽, 张海三, 王壁, 等. 静息态功能磁共振下早发未用药精神分裂症患者脑内环路研究 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16 (7): 68-71.
- [5] 王宏伟, 向葵, 干芸根. 早产儿静息态功能磁共振ALFF随访分析 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15 (1): 17-19.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Wang T, Li S, Jiang G, et al. Regional homogeneity changes in patients with primary insomnia [J]. Eur Radiol, 2016, 26 (5): 1292-1300.
- [9] Mason M F, Norton M I, Van Horn J D, et al. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought [J]. Science, 2007, 315 (5810): 393-395.
- [10] Kessler R C, Gruber M, Hettema J M, et al. Co-morbid major depression and generalized anxiety disorders in the national comorbidity survey follow-up [J]. Psychol Med, 2008, 38 (3): 365-374.
- [11] Killgore W D, Schwab Z J, Kipman M, et al. Insomnia-related complaints correlate with functional connectivity between sensory-motor regions [J]. Neuroreport, 2013, 24 (5): 233-240.
- [12] 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.
- [13] 姚慷, 周群, 陈丽君. 原发性失眠患者工作记忆的研究 [J]. 精神医学杂志, 2016, 29 (3): 168-169.
- [14] 窦社伟, 王思锋, 张红菊, 等. 空间工作记忆任务态fMRI在原发性失眠患者认知功能障碍评价中的应用 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95 (21): 1677-1680.
- [15] 杨旭, 赵建农. 轻微肝性脑病患者默认模式网络功能连接研究 [J]. 中国CT和MRI杂志, 2018, 16 (9): 54-56, 72.
- [16] 张宗平, 崔中泰. 顶下小叶损伤与记忆障碍 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 1996 (2): 110-111.
- [17] 鲁珊珊, 路莉莉, 黄伟伟, 等. 食欲素与原发性失眠患者记忆功能的相关性 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40 (9): 542-546.
- [18] Salmi J, Pallesen K J, Neuvonen T, et al. Cognitive and motor loops of the human cerebro-cerebellar system [J]. J Cogn Neurosci, 2010, 22 (11): 2663-2676.

(收稿日期: 2020-04-25)