

· 综述 ·

原发性失眠症静息态功能磁共振的研究进展

李诗逸 邱昌建 杜杨 张研

610000 成都, 四川大学华西医院心理卫生中心精神障碍科(李诗逸), 心理综合科(邱昌建), 心身障碍科(杜杨); 629000 四川省遂宁市中心医院心理咨询科(张研)

通信作者: 邱昌建, Email: qiuchangjian18@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.10.016

【摘要】 原发性失眠是一种常见的睡眠障碍, 其发病机制和脑功能的改变仍不明确。随着功能核磁共振的发展, 越来越多的人将功能磁共振用于原发性失眠的研究, 以期阐明其发病机制。功能磁共振不仅可以记录脑微观结构的变化, 还能将脑微观结构变化时相应脑区的功能状态以影像的形式展示出来, 使研究及阐明脑微观结构和功能之间的关系成为可能。现就目前原发性失眠静息态功能核磁共振的研究进展进行综述, 以期原发性失眠的进一步研究提供参考。

【关键词】 磁共振成像; 入睡和睡眠障碍; 静息状态; 综述

Research advance in resting state fMRI in primary insomnia Li Shiyi, Qiu Changjian, Du Yang, Zhang Yan
Psychiatrics Department, Mental Health Center of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China (Li SY); General Psychology Department, Mental Health Center of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China (Qiu CJ); Department of Psychosomatic Disorders, Mental Health Center of West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China (Du Y); Psychological Counseling Section, Suining Central Hospital, Sichuan, Suining 629000, China (Zhang Y)
Corresponding author: Qiu Changjian, Email: qiuchangjian18@126.com

【Abstract】 Primary insomnia is a common sleep disorder, and its pathogenesis and changes in brain function remain unclear. With the development of functional magnetic resonance imaging (fMRI), more and more people use fMRI to study primary insomnia in order to elucidate its pathogenesis. fMRI can not only record the changes of brain microstructures, but also display the functional states of corresponding brain regions in the form of images, which makes it possible to study and clarify the relationship between brain microstructures and functions. This article reviews the research progress of resting-state fMRI in primary insomnia in order to provide reference for further study of primary insomnia.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Sleep initiation and maintenance disorders; Resting state; Review

慢性失眠是一种常见病症, 对患者的身心健康造成了严重的影响, 研究表明, 13%~33%的成人存在一定程度入睡困难或者睡眠维持困难, 而慢性失眠在人群中的发病率为6%~10%, 在女性和老年人中更为常见^[1]。DSM-IV中的原发性失眠(以下简称失眠症)是慢性失眠的主要类型, 其发病机制目前仍在研究之中。

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)作为非侵入性的检查手段, 能够间接地反映神经元活动, 是目前反映大脑功能状态的主要技术之一。而静息态功能磁共振成像(resting state fMRI, rs-fMRI)既能够反映静息状态下大脑的

自发活动, 又有助于研究不同脑区间的功能连接的关系, 由于这种功能成像具有成本低、可操作性强、可重复性高等优点, 在失眠症的研究中具有重要的科研意义。

rs-fMRI有多种分析数据的方法, 目前较常用的是: (1)局部脑活动分析, 主要包括低频振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)分析和局部一致性(regional homogeneity, ReHo)分析等。(2)功能连接分析, 最常见的是感兴趣区(region of interest, ROI)分析和独立成分分析(independent component analysis, ICA)等。

目前许多研究表明失眠症患者存在静息态脑

功能的异常,即与失眠症发病相关的脑区主要为前额叶、顶叶、扣带回、左侧颞叶梭状回及小脑,而与失眠症发病相关的异常脑网络主要集中在默认网络(default mode network, DMN)、情绪调节环路(mood regulating circuit, MRC)及突显网络,因此本文按不同脑区及脑网络对失眠症 rs-fMRI 研究现状进行综述。

一、失眠症静息态局部脑活动研究进展

1. 失眠症患者前额叶功能改变: Zhou等^[2]通过对失眠症患者和健康对照的ALFF值分析发现,失眠症患者双内侧前额叶皮质的ALFF值降低。Dai等^[3]研究分析也显示失眠症患者前额叶的ReHo值更低,且女性失眠症患者比男性患者在前额叶的ReHo值改变更明显,男性失眠症患者左额上回降低的ReHo值与失眠的持续时间呈负相关,同时该脑区与额中回均与匹兹堡睡眠指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评分呈负相关。黎超^[4]的研究也有一致性发现,即失眠症患者左侧眶额回/额下回、右侧额中回的ALFF值降低,且失眠时间与左侧眶额回/额下回的ALFF值呈负相关。在Altena等^[5]的任务态研究中,接受任务刺激的慢性失眠症患者在额叶下回和中回的激活减少,且在睡眠改善后恢复。Noh等^[6]研究显示失眠症患者在注意力和认知功能的测验评分较低,尤其是前额叶的功能明显下降,提示失眠症患者记忆力减退、注意力受损可能是前额叶功能损害的结果。上述研究提示慢性失眠会损害前额叶皮质功能,而前额叶被认为与警觉性、注意力、高级认知功能有关。通过经颅磁刺激等治疗来改善前额叶功能,也许能帮助失眠症患者认知功能恢复。同时失眠持续时间越长,前额叶功能降低得更明显,也可能预示着失眠直接损害前额叶的功能。

2. 失眠症患者顶叶功能改变: Zhou等^[2]的研究还显示,与失眠相关的右侧顶叶的ALFF值升高仅在0.01~0.027 Hz的频率下与PSQI和状态-特质焦虑问卷评分相关,提示在应用ALFF值分析临床症状时应考虑频率因素。黎超^[4]研究则发现失眠症患者左侧顶下小叶的ALFF值降低,且PSQI得分与左侧顶下小叶的ALFF值呈负相关。魏歆^[7]采用ReHo分析显示顶叶ReHo值改变与失眠症患者的情绪调节和认知功能有关。

3. 失眠症患者扣带回功能改变: Dai等^[3]研究表明失眠症患者双侧扣带回ReHo值降低,且扣带回ReHo值与汉密尔顿焦虑量表评分呈负相关,并且扣带回在情绪处理、自我控制中处于重要地位,

而且作为大脑主要网络参与睡眠,说明扣带回损害可能是失眠后焦虑的重要原因。而Wang等^[8]则与Dai的结果相反,该研究发现失眠症患者右侧前扣带回、双侧中央前回、左楔前叶的ReHo升高,右中扣带及左梭状回ReHo降低,且进一步的相关性分析显示,右侧扣带回ReHo值与焦虑、抑郁自评量表评分均呈正相关。而上述研究结果的不同,可能是因为样本量过小,相关性分析不同。但均证明在失眠症患者存在扣带回的脑功能改变,且可能与患者的焦虑、抑郁情绪密切相关。

4. 失眠症患者其他脑区的功能改变: Dai等^[3]研究还显示失眠症患者左侧颞叶梭状回ReHo值明显升高,且左侧梭状回的ReHo值与失眠持续时间、PSQI评分、心理状态剖面图中的神经质、疲劳、抑郁等5个负面指数的总分呈正相关,说明颞叶可以作为失眠的特征及情绪状态的指标。除此以外,Dai等^[9]对女性失眠症患者的研究也显示,其小脑的ALFF值降低,且认为这与失眠后抑郁情绪有关。而Zhou等^[2]研究显示在内侧颞叶、中央后回、次级视皮层以及躯体皮质区域ALFF值升高,这些区域ALFF值的异常与失眠症患者的高度焦虑具有相关性,说明异常的焦虑情绪的输入和内在信息处理可能是失眠症患者的觉醒机制。

二、失眠症静息态脑功能连接研究进展

1. DMN: Raichle等^[10]研究显示,静息态下自发的脑功能活动可能与多种功能(包括预测未来、巩固记忆、保持警觉等)有关,这些功能主要与前额叶内侧、前扣带回、后扣带回、双侧顶下叶等脑区有关,这些脑区构成的网络称之为DMN。Nie等^[11]使用ICA方法对rs-fMRI的数据进行处理,结果显示失眠症患者DMN区域中内侧前额叶皮质与右内侧颞叶之间的功能连接减弱,同样减弱的还包括左内侧颞叶与左顶叶皮层间的功能连接。Suh等^[12]通过比较静息态下皮质层厚度和结构连接得到了相似的结果。这些连接的改变与失眠症患者持续的睡眠障碍和认知功能障碍密切相关。Zhou等^[13]认为失眠症患者的脑功能连接的改变与大脑内在功能组织的改变有关系,表现为DMN中功能连接增强的区域主要集中于后扣带回皮质,该区域与睡眠的效率、有意识的行为控制有关。

2. MRC: MRC由多个不同功能的脑区组成,包括前额叶、杏仁核、纹状体及丘脑内侧。情绪调节功能的障碍可能是失眠症与情感障碍之间的连接。此外,已有研究证实杏仁核在情绪调节中起着关键

的作用,而且被认为是情绪调节环路的中心,而许多证据表明杏仁核是睡眠的一个重要的调制器,并且在压力事件的清醒监管中发挥重要的作用^[14]。这些结果提示以杏仁核为基础的情绪调节环路可能参与了失眠症的神经生物学病理机制。基于上述研究, Huang 等^[15]研究显示,失眠症患者的杏仁核和脑岛、纹状体、丘脑之间的功能连接减弱,提示失眠症患者存在情绪调节环路的功能障碍,说明 MRC 的功能障碍可能是导致失眠症的潜在神经病理机制。而失眠症患者杏仁核和前运动皮层以及感觉运动皮层增强的功能连接则可能是机体为了克服睡眠不足的负面影响,为了保持正常工作产生的代偿机制。

3. 突显网络及其他: Chen 等^[16]认为突显网络包含与觉醒和失眠有关的结构,而将突显网络选为主要 ROI,通过分析 17 例女性失眠症患者和 17 名健康女性在入睡时及入睡时的 fMRI 数据,结果显示失眠症患者在入睡时突显网络中任何脑区的功能活动与健康受试者没有区别,而在入睡时失眠症患者岛叶与突显网络的腹前脑岛及背前脑岛存在过度激活,并与脑电图相符,且与之前失眠的动物实验的结果具有一致性^[8],而岛叶被认为与过度的焦虑、担心等情绪有关,并且与自我意识、主观感受关系密切,提示上述区域的过度激活可能是失眠症患者对睡眠质量的误解和主观失眠痛苦的基础。Li 等^[17]认为异常功能连接存在于失眠症患者的整个大脑的各个系统,具体来说,DMN、突显网络与双侧壳核及感觉运动网络(sensory-motor network, SMN)及额叶眶部(orbital part of frontal lobe, ORB)之间,右侧杏仁核与 ORB、SMN、小脑之间,以及 SMN 与小脑之间的功能连接增强,这些区域都与觉醒、情感、焦虑与沉思、注意力及感知觉有关,而左侧苍白球与右侧丘脑以及 SMN 与 DMN 间的功能连接却减弱。该项研究为过度警觉可能为导致失眠症的机制提供了重要的证据,同时为解释失眠症临床症状涉及不同网络结构提供了一个突破口。

三、展望

上述研究提示失眠症与双侧前额叶皮质、顶叶、小脑、左侧梭状回、双侧扣带回等脑区域相关,但目前结果尚不一致,仍需扩大样本量或采用多种分析方法进行比较,从而明确失眠症的相关脑区异常情况。上述研究均表明失眠症患者的认知功能、焦虑、抑郁症状均与脑区的异常活动及异常的功能连接有关,进一步研究这些脑区、脑网络与症状的相关性,有助于指导临床治疗及明确相关机制。

近年来, rs-fMRI 在失眠症研究中的应用愈加广泛,取得了不少的进展。但就目前而言,仍有诸多难题等待解决。首先,尽管上述研究结果提示了失眠症患者存在静息态局部脑功能的异常,且各脑区之间的功能连接也与健康人体存在差异,但结果的特异性、稳定性仍待进一步确定;其次,各脑区之间的功能连接与局部脑功能活动的异常是否有着一致性或差异性,功能连接是否受局部脑活动的影响,进一步研究两者的相关性,可能更能明确各个脑区在失眠症中的作用机制;再次,这些脑功能异常与失眠症认知功能的损害、情绪障碍之间是否存在预警关系也有待更多研究加以阐明;最后,失眠症经过治疗后症状能缓解、认知功能能够有所恢复,那么上述脑功能活动的异常,经过治疗后是否会发生改变,如药物治疗、心理治疗或经颅磁刺激,且不同的治疗后患者脑功能的具体改变是否不同,能否通过这些脑功能变化来预测预后,或者选择更适合的治疗方式,通过对治疗前后的 rs-fMRI 研究能进一步明确失眠症治疗的作用机制及脑功能的变化,从而选择最适合患者的治疗方式及调整治疗方案,这也将是未来的研究方向。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献检索及资料整理、论文撰写为李诗逸,论文设计为李诗逸、邱昌建,论文审阅为邱昌建、杜杨、张研,论文修订为邱昌建

参 考 文 献

- [1] Buysse DJ. Insomnia[J]. JAMA, 2013, 309(7): 706-716. DOI: 10.1001/jama.2013.193.
- [2] Zhou F, Huang S, Zhuang Y, et al. Frequency-dependent changes in local intrinsic oscillations in chronic primary insomnia: A study of the amplitude of low-frequency fluctuations in the resting state[J]. Neuroimage Clin, 2016, 15: 458-465. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.05.011.
- [3] Dai XJ, Peng DC, Gong HH, et al. Altered intrinsic regional brain spontaneous activity and subjective sleep quality in patients with chronic primary insomnia: a resting-state fMRI study[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10: 2163-2175. DOI: 10.2147/NDT.S69681.
- [4] 黎超.原发性失眠患者脑静息态功能磁共振研究[D].广州:南方医科大学,2017.
- [5] Altena E, Van Der Werf YD, Sanz-Arigita EJ, et al. Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia[J]. Sleep, 2008, 31(9): 1271-1276. DOI: 10.5665/sleep/31.9.1271.
- [6] Noh HJ, Joo EY, Kim ST, et al. The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia[J]. J Clin Neurol, 2012, 8(2): 130-138. DOI: 10.3988/jen.2012.8.2.130.
- [7] 魏歆.原发性失眠伴认知功能障碍患者的脑部磁共振研究[D].重庆:第三军医大学,2016.

空虚感与精神疾病：预测性分析

杨昊 王煜

430074 武汉, 中国地质大学应用心理学研究所

通信作者: 王煜, Email: cemange@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.10.017

【摘要】 空虚感是一种内在主观体验, 这种主观体验主要为一种内在缺损或空荡的感受, 并伴随无力感和无助感, 它通常会导致人的负面行为, 如回避、成瘾, 甚至自残、自杀等。现对空虚感对精神疾病的预测性价值进行综述, 重点对 3 种精神疾病: 强迫性购买、边缘型人格障碍及自杀行为中空虚感所起的预测性作用进行了讨论。未来的研究中应进一步澄清空虚感的内涵和外延, 厘清空虚感对精神疾病的预测性价值的高低, 拓展空虚感研究的深度和广度。

【关键词】 空虚感; 自杀; 边缘型人格障碍; 强迫性购买; 综述

Emptiness and mental diseases: predicative analysis Yang Hao, Wang Yu

Institute of Applied Psychology, China University of Geosciences, Wuhan 430074, China

Corresponding author: Wang Yu, Email: cemange@163.com

【Abstract】 Emptiness is an inner-subjective experience. It is primarily an internal defect or an empty feeling, associated with weakness and helplessness, which may usually leads to negative behavior like avoidance, addiction and even self-mutilation and suicide. The study reviews the predictive value of emptiness for mental diseases, focusing on the predictive function of emptiness on three categories of mental diseases: compulsive buying, borderline personality disorder, and the emptiness of suicide. Future research should further clarify the connotation and denotation of emptiness, clarifying the predictive value of emptiness for mental illness, and expanding the depth and breadth of emptiness research.

【Key words】 Emptiness; Suicide; Borderline personality disorder; Compulsive buying; Review

-
- [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. DOI: 10.1007/s00330-015-3960-4.
- [9] Dai XJ, Nie X, Liu X, et al. Gender Differences in Regional Brain Activity in Patients with Chronic Primary Insomnia: Evidence from a Resting-State fMRI Study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(3): 363-374. DOI: 10.5664/jcsm.5586.
- [10] Raichle ME, Snyder AZ. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea[J]. *Neuroimage*, 2007, 37(4): 1083-1090; discussion 1097-1099. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.041.
- [11] Nie X, Shao Y, Liu SY, et al. Functional connectivity of paired default mode network subregions in primary insomnia[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2015, 11: 3085-3093. DOI: 10.2147/NDT.S95224.
- [12] Suh S, Kim H, Dang-Vu TT, et al. Cortical Thinning and Altered Cortico-Cortical Structural Covariance of the Default Mode Network in Patients with Persistent Insomnia Symptoms[J]. *Sleep*, 2016, 39(1): 161-171. DOI: 10.5665/sleep.5340.
- [13] Zhou F, Huang S, Gao L, et al. Temporal regularity of intrinsic cerebral activity in patients with chronic primary insomnia: a brain entropy study using resting-state fMRI[J]. *Brain Behav*, 2016, 6(10): e00529. DOI: 10.1002/brb3.529.
- [14] Germain A, Buysse DJ, Nofzinger E. Sleep-specific mechanisms underlying posttraumatic stress disorder: integrative review and neurobiological hypotheses[J]. *Sleep Med Rev*, 2008, 12(3): 185-195. DOI: 10.1016/j.smrv.2007.09.003.
- [15] 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. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.03.029.
- [16] Chen MC, Chang C, Glover GH, et al. Increased insula coactivation with salience networks in insomnia[J]. *Biol Psychol*, 2014, 97: 1-8. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2013.12.016.
- [17] Li C, Dong M, Yin Y, et al. Abnormal whole-brain functional connectivity in patients with primary insomnia[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2017, 13: 427-435. DOI: 10.2147/NDT.S128811.

(收稿日期: 2018-09-02)

(本文编辑: 戚红丹)