・学术交流・

慢性失眠障碍伴或不伴抑郁患者背外侧前额叶亚区 脑功能连接特征的研究

张上 张宏玉 罗伟诚 何媛 龚亮

637002 南充,川北医学院研究生院(张上、何媛); 610500 成都医学院研究生院(张宏玉); 610500 成都,西南石油大学计算机与软件学院(罗伟诚); 610017 成都市第二人民医院神经内科(龚亮)

通信作者: 龚亮, Email: cd2gongliang@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.03.007

【摘要】 目的 研究慢性失眠障碍(CID)伴抑郁患者背外侧前额叶(DLPFC)不同亚区脑网络改变 的特征。方法 选取2021年1月—2022年6月成都市第二人民医院门诊及周边社区医院招募的102例 CID患者与38名睡眠良好对照者(GSC)为研究对象。所有受试者接受全面的神经心理测试和MRI检查。 采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、抑郁自评量表(SDS)和焦虑自评量表(SAS)评估参与者睡眠质量、抑郁 及焦虑情况。在数据预处理过程中,排除了12例参与者(其中10例为CID患者,2名为GSC)。根据SDS 评分,将92例CID患者分为CID伴抑郁组(CID-D组,SDS评分≥53分,n=36)及CID不伴抑郁组(CID-ND 组, SDS评分<53分, n=56)。从Brainnetome脑图谱选择DLPFC的14个亚区(双侧A9/46d, 额下联合皮 层(IFJ), A46, A9/46v, A8vl, A6vl, A10l)进行基于种子点构建DLPFC亚区的功能连接网络。采用基于体 素的方差分析, 比较三组 DLPFC 各亚区脑网络的差异。采用 Pearson 相关分析 DLPFC 亚区脑网络特征 与抑郁及失眠的相关性。结果 三组性别、年龄、受教育年限方面比较,差异无统计学意义(均P>0.05)。 CID-D组、CID-ND组PSQI、SAS和SDS评分均高于GSC组,差异均有统计学意义(均P<0.05); CID-D组 与CID-ND组在PSQI评分、病程方面比较,差异无统计学意义(均P>0.05)。单因素方差分析结果显 示,DLPFC不同亚区FC改变在三组之间差异有统计学意义(P < 0.05)。在14个DLPFC亚区中,有10个 DLPFC亚区(双侧 A9/46d, 双侧 IFJ, R.A46, 双侧 A9/46v, L.A8vl, 双侧 A6vl) 脑网络存在差异, 其中, 与 GSC组相比, CID-D组、CID-ND组患者均升高的DLPFC亚区网络包括: R.A9/46d与右颞中回; R.A46与 左颞中回; L.A9/46v 与左额下回、左额中回; R.A9/46v 与双侧颞中回、双侧颞上回。CID-D组、CID-ND组 患者均降低的DLPFC亚区网络包括: L.A9/46d与双侧距状皮层; R.A46与左额下回、左额中回。进一步 分析显示,与CID-ND组相比,CID-D组升高的DLPFC亚区网络包括:L.IFJ与右颞中回、右颞上回;R.IFJ 与左中央后回; L.A6vl与右颞上回、右颞中回; 降低的 DLFPC亚区网络包括: R.A9/46d 与左壳核、左尾状 核、左丘脑; L.A9/46v与左额下回、左额中回; L.A8vl与左尾状核、左壳核; R.A6vl与双侧尾状核。CID组 患者改变的 DLPFC 亚区 FC 与抑郁症状的相关性分析显示, R.A9/46d(r=-0.30, P=0.003) 与左壳核、左尾 状核、左丘脑, L.A8vl(r=-0.35, P<0.001)与左尾状核、左壳核, R.A6vl(r=-0.28, P=0.008)与双侧尾状核 的FC值与SDS评分呈负相关; L.IFJ(r=0.33, P=0.001)与右颞中回、右颞上回, R.IFJ(r=0.33, P=0.001)与 左中央后回, L.A6vl(r=0.39, P < 0.001) 与右颞上回、右颞中回的 FC 值与 SDS 评分呈正相关。结论 CID 患者DLPFC亚区FC变化,提示失眠涉及注意力、情绪调节和记忆处理等区域内的连接异常。

【关键词】 慢性失眠障碍; 抑郁; 背外侧前额叶; 功能连接; 相关性; 特征

基金项目: 国家自然科学基金(82001803, 82371479); 四川省科技厅项目(2020YJ0197); 成都市科技局项目(2021-YF05-00247SN)

Characteristics of dorsolateral prefrontal cortex subregion functional connectivity in patients with chronic insomnia disorder with or without depressive disorder $Zhang\ Shang\ ,\ Zhang\ Hongyu\ ,\ Luo\ Weicheng\ ,$ $He\ Yuan\ ,\ Gong\ Liang$

Graduate School, North Sichuan Medical College, Nanchong 637002, China (Zhang S, He Y); Graduate School, Chengdu Medical College, Chengdu 610500, China (Zhang HY); School of Computer Science, Southwest Petroleum University, Chengdu 610500, China (Luo WC); Department of Neurology, Chengdu Second People's Hospital, Chengdu 610017, China (Gong L)

Corresponding author: Gong Liang, Email: cd2gongliang@126.com

[Abstract] Objective To explore the characteristics of brain network changes in different subregions of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) in patients with chronic insomnia disorder (CID) accompanied by depressive disorder. **Methods** A total of 102 CID patients recruited from outpatient clinics of the Chengdu Second People's Hospital and neighboring community hospitals from January 2021 to June 2022 with 38 good sleep controls (GSC) were selected for the study. All subjects underwent comprehensive neuropsychological testing and MRI. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Self-Rating Depression Scale (SDS), and Self-Rating Anxiety Scale (SAS) were used to assess participants' sleep quality, depression, and anxiety. During data preprocessing, 12 participants were excluded (10 of them were CID patients and 2 were GSC). Based on SDS scores, 92 patients with CID were categorized into CID with depressive disorder group (CID-D group, SDS scores ≥ 53 , n=36) and CID with non-depressive disorder group (CID-ND group, SDS scores < 53, n=56). Fourteen subregions of the DLPFC bilateral A9/46d, inferior frontal joint cortex (IFJ), A46, A9/46v, A8vl, A6vl, A10l were selected from the Brainnetome brain atlas for the construction of a functional connectivity network of the DLPFC subregions based on seed points. A voxel-based analysis of variance (ANOVA) was used to compare the differences in the brain networks of the subregions of the DLPFC among the three groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between brain network characteristics of DLPFC subregions and depressive disorder and insomnia. Results There were no statistically significant differences between the three groups in terms of gender, age, and years of education (all P > 0.05). PSQI, SAS and SDS scores were higher in CID-D and CID-ND groups than in GSC group, and the differences were statistically significant (all P < 0.05). There was no statistically significant difference between CID-D and CID-ND groups in terms of PSQI scores and duration of disease (all P > 0.05). One-way ANOVA showed that the differences in FC changes in different subregions of DLPFC were statistically significant among the three groups (P < 0.05). Among the 14 DLPFC subregions, there were differences in brain networks in 10 DLPFC subregions (bilateral A9/46d, bilateral IFJ, R.A46, bilateral A9/46v, L.A8vl, and bilateral A6vl), of which, the DLPFC subregion networks that were elevated in patients in both CID-D group and CID-ND group, compared with those in GSC group, included R.A9/46d with right temporal middle gyrus, R.A46 with left middle temporal gyrus, L.A9/46v with left inferior frontal gyrus and left middle frontal gyrus, and R.A9/46v with bilateral middle temporal gyrus and bilateral superior temporal gyrus. The network of DLPFC subregions that were reduced in both CID-D and CID-ND group patients included L.A9/46d with bilateral talar cortex, R.A46 with left inferior frontal gyrus and left middle frontal gyrus. Further analysis showed that compared with CID-ND group, the network of elevated DLPFC subregions in CID-D group included L.IFJ with the right middle temporal gyrus and right superior temporal gyrus, R.IFJ with the left postcentral gyrus, L.A6vl with the right superior temporal gyrus and the right middle temporal gyrus, and the network of reduced DLFPC subregions included R.A9/46d with the left crustal nucleus, left caudate nucleus, and left thalamus, and L.A9/46v with left inferior frontal gyrus, left middle frontal gyrus, and L.A8vl with left caudate nucleus, left shell nucleus and R.A6vl with bilateral caudate nuclei. Correlation analysis between FC of altered DLPFC subregions and depressive symptoms in patients in CID group showed that R.A9/46d (r=-0.30, P=0.003) was negatively associated with left chiasmatic nucleus, left caudate nucleus, and left thalamus, L.A8vl (r=-0.35, P<0.001) was negatively associated with left caudate nucleus and left chiasmatic nucleus, and R.A6vl (r=-0.28, P=0.008) was negatively associated with FC values in the bilateral caudate nucleus and SDS scores. L.IFJ (r=0.33, P=0.001) was positively correlated with right middle temporal gyrus and right superior temporal gyrus, and R.IFJ (r=0.33, P=0.001) was positively correlated with left postcentral gyrus, and L.A6vl (r=0.39, P < 0.001) was positively correlated with FC value of right superior temporal gyrus and right middle temporal gyrus, as well as SDS scores. Conclusions FC changes in the DLPFC subregion in patients with CID suggest that insomnia involves abnormal connectivity within regions of attention, emotion regulation, and memory processing.

[Key words] Chronic insomnia disorder; Depressive; Dorsolateral prefrontal cortex; Functional connectivity; Correlation; Characteristics

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82001803, 82371479); Project of Science and Technology Department of Sichuan Province (2020YJ0197); Chengdu Science and Technology Bureau Project (2021-YF05-00247SN)

慢性失眠障碍(chronic insomnia disorder, CID) 是最常见的神经精神疾病之一, 其特征是持续至 少3个月的入睡或睡眠维持困难^[1]。据统计, 有 5.8%~20.0%的人受到其影响^[2],长期的失眠症状会显著降低患者的日常生活质量^[3]。研究表明,失眠患者罹患重性抑郁障碍(major depressive disorder,

MDD) 的风险是普通人群的3~4倍[4]。相关研究显 示,失眠与抑郁症之间存在着紧密而复杂的双向联 系,它们相互影响,共同加剧疾病的严重程度[5]。因 此,探讨失眠与抑郁之间关联的神经机制显得尤为 重要。近年来,神经影像学方法在失眠患者脑功能 改变特征的研究中发挥了关键作用。研究表明,失 眠症患者的大脑存在多个功能和结构异常区域,包 括海马体、杏仁核、脑岛、前扣带皮质和前额叶皮 质的结构异常,以及松果体、上行觉醒系统(下丘 脑)、执行控制网络、突显网络、奖赏网络和默认网 络的功能异常^[6-7]。背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)作为执行控制网络的核心, 对于整合认知和情感信息至关重要[8]。先前的研 究已证实,失眠患者的DLPFC网络存在显著改变, 并且这种改变与患者的睡眠质量密切相关[9-10]。另 一方面,抑郁症患者同样表现出DLPFC的功能连接 (functional connection, FC) 异常[11-12]。然而, CID伴 抑郁患者DLPFC脑网络改变的特征尚不清楚。本 研究通过构建DLPFC亚区脑功能网络,探讨CID伴 抑郁(CID with depression, CID-D)、CID不伴抑郁(CID without depression, CID-ND)患者与睡眠良好对照者 (good sleeper control, GSC)DLPFC各亚区脑患者网络 差异,并探讨DLPFC亚区脑网络特征与抑郁及失眠 的关系,以期寻找CID-D患者的特征性脑影像学标 志物。

一、对象与方法

1.研究对象: 选取2021年1月—2022年6月成都市 第二人民医院门诊及周边社区医院招募的102例 CID患者与38名GSC为研究对象,所有受试者接受全 面的神经心理测试和MRI检查。本研究已获成都市 第二人民医院医学伦理委员会批准(伦理批准号: 2020114), 且所有受试者均签署了知情同意书。CID 患者纳入标准如下:(1)符合《国际睡眠障碍分类》 第3版(Sateia, 2014)中CID的诊断标准^[13];(2)匹 兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) 评分 > 7分^[14]; (3) 在神经心理测试和MRI 扫描前2周未服用任何助眠药物;(4)年龄18~ 60岁。GSC的纳入标准与CID患者相似,但无睡眠 问题且PSQI评分<7分。所有参与者的排除标准: (1)患有其他神经精神疾病或严重慢性疾病(如糖尿 病、心脏病和癌症);(2)存在其他睡眠障碍,如睡眠呼 吸暂停综合征、嗜睡症、昼夜节律障碍、睡眠运动障碍 等;(3)有物质成瘾史(如药物、尼古丁、酒精);(4)存 在MRI扫描禁忌证;(5)常规T2加权MRI扫描显示脑

结构病变或白质高信号。在数据预处理过程中,因头部运动伪影过大(头部运动 $\geqslant 3 \text{ mm}$ 或转动角度 $\geqslant 3^\circ$)排除了10名参与者(其中8例为CID患者,2名为GSC);另有2例CID患者因图像质量不佳被排除。符合标准参与者根据抑郁自评量表(Self-Rating Depression Scale, SDS)的评分^[15],将SDS评分 $\geqslant 53$ 分的CID患者归入CID-D组,将SDS评分< 53分的CID患者归入CID-ND组。最终,本研究的分析样本包括CID-D组36例、CID-ND组56例和GSC组36名。

2.临床症状评估工具: (1) 采用PSQI^[16]评估受试者的睡眠质量。该量表共包含19个条目,分为主观睡眠质量、睡眠潜伏期、睡眠持续时间、习惯性睡眠效率、睡眠障碍、睡眠药物使用和日间功能障碍7个维度,总分0~21分,>7分提示睡眠质量存在问题。本研究中该量表的Cronbach's α 系数为0.71。(2) 采用SDS^[15]评估参与者抑郁症状。SDS共包含20个条目,标准分<53分为无抑郁,53~62分为轻度抑郁,63~72分为中度抑郁,≥73分为重度抑郁。本研究中SDS的Cronbach's α 系数为0.85。(3) 采用焦虑自评量表(Self-Rating Anxiety Scale, SAS) ^[17]评估参与者焦虑症状。SAS共包含20个条目,标准分<50分为无焦虑,50~59分为轻度焦虑,60~69分为中度焦虑,≥70分为重度焦虑。本研究中SAS的Cronbach's α 系数为0.77。

3.收集三组参与者人口统计学资料:包括性别、 年龄、受教育年限、病程等。

4. MRI数据采集及预处理: (1)数据采集。MRI数 据采用通用3.0-T MRI扫描仪(GEHealthcare Discovery Pioneer) 采集。采用高分辨率梯度回波序列, 其参数 如下: 重复时间/回波时间为7.06/3.04 ms, 翻转角为 12°。采集矩阵为256×256,视场为240 mm×240 mm, 层厚为1.0 mm, 层间距为0 mm, 切片数为192, 激励 数为1.0。此外, 本研究还使用8 min 的梯度回波平 面成像脉冲序列获取功能图像,其参数:重复时间/ 回波时间为2000/30 ms,翻转角为90°,采集矩阵 为64×64, 层厚为3.5 mm, 切片数为33, 时间点数 为240。所有参与者在扫描过程中被要求放松并闭 上眼睛,同时用稳定器固定头部。扫描结束后,所 有参与者均表示在扫描过程中保持清醒。(2)预处理: 本研究利用SPM12(http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) 和GRETNA2.0^[18]对图像数据进行预处理,该过程 在MATLAB(R2016a, MathWorks, Inc.) 中实现。预 处理步骤包括:去除前5个初始时间点,进行时间层 校正和头动校正,与T1加权结构图像共同配准,归

一化到标准立体定向蒙特利尔神经学研究所空间,重新采样到3 mm×3 mm×3 mm体素,去趋势处理,滤波(0.01~0.08 Hz),信号回归(包括白质、脑脊液、全脑信号回归,以及24个头部运动相关协变量)以及数据平滑处理(高斯核为6 mm)。剔除头部运动≥3 mm或转动角度>3°者数据。

5.兴趣区域的定义和网络的构建:从Brainnetome 脑图谱^[19]中选择DLPFC的14个亚区(包括左右A9/46d、IFJ、A46、A9/46v、A8vl、A6vl、A10l)作为兴趣区域,见图1,基于这些种子点构建了DLPFC各亚区的FC网络。通过计算每个种子区域的平均时间序列与全脑内所有其他体素之间Pearson相关系数,生成功能连通性图。应用Fisher Z转换对相关系数进行了标准化处理,得到每位参与者的DLPFC亚区脑网络图,并进一步获得每位参与者的全脑FC矩阵。

6.统计学方法:使用SPSS 26.0进行统计分析。 计数资料以频数、百分数(%)表示,比较采用 χ^2 检验。采用Kolmogorov-Smirnov检验对计量资料进行 正态性检验,符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差(\bar{x} ± s)表示,三组间比较采用单因素方差分 析;不符合正态分布的计量资料用中位数和四分位 数[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用Mann-Whitney U检验。 为探讨三组之间DLPFC各亚区脑网络的差异,采 用基于体素的方差分析对三组受试者的DLPFC亚 区脑网络进行统计比较,同时控制年龄、性别和受 教育年限的影响。使用高斯随机场校正(gaussian random field, GRF)进行多重比较校正,设定体素水平P < 0.05和簇水平P < 0.05为显著性阈值。采用Pearson相关分析探讨DLPFC亚区脑网络特征与抑郁及失眠症状之间的关系。以P < 0.05为差异有统计学意义。

二、结果

1.三组人口统计学和临床资料比较:三组性别、年龄、受教育年限方面比较,差异无统计学意义(均P > 0.05)。CID-D组、CID-ND组PSQI、SAS和SDS评分均高于GSC组,差异均有统计学意义(均P < 0.05);CID-D组与CID-ND组在PSQI评分、病程方面比较,差异无统计学意义(均P > 0.05)。见表1。

2.三组 DLPFC 亚区脑网络改变: 单因素方差分析结果显示, DLPFC 不同亚区 FC 改变在三组之间差异有统计学意义(voxel P < 0.05, cluster P < 0.05, GRF校正)。在14个 DLPFC 亚区中,有10个 DLPFC 亚区(双侧 A9/46d,双侧 IFJ, R.A46,双侧 A9/46v, L.A8vl,双侧 A6vl) 脑网络存在差异,见表2。具体来说,与GSC组相比,CID-D组、CID-ND组患者均升高的 DLPFC 亚区网络包括: R.A9/46d 与右颞中回; R.A46与左颞中回; L.A9/46v 与左额下回、左额中回; R.A9/46v 与双侧颞中回、双侧颞上回。CID-D组、CID-ND组患者均降低的 DLPFC 亚区网络包括: L.A9/46d与双侧距状皮层; R.A46与左额下回、左额

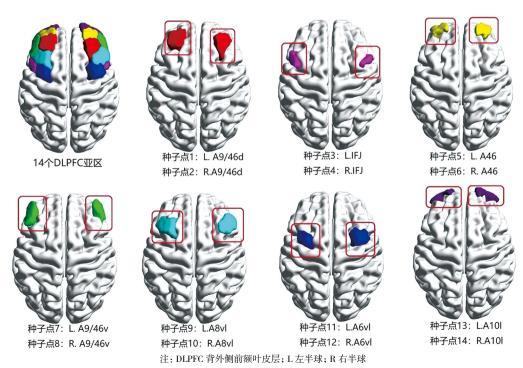


图1 从Brainnetome 脑图谱中选择的14个DLPFC亚区及所在位置图示

中回。进一步分析显示,与CID-ND组相比,CID-D组升高的DLPFC亚区网络包括:L.IFJ与右颞中回、右颞上回;R.IFJ与左中央后回;L.A6vl与右颞上回、右颞中回;降低的DLFPC亚区网络包括:R.A9/46d与左壳核、左尾状核、左丘脑;L.A9/46v与左额下回、左额中回;L.A8vl与左尾状核、左壳核;R.A6vl与双侧尾状核,见图2、图3。

3. CID组患者改变的DLPFC亚区FC与抑郁症状的相关性分析: R.A9/46d(r=-0.30, P=0.003)与左壳核、左尾状核、左丘脑; L.A8vl(r=-0.35, P<0.001)与左尾状核、左壳核; R.A6vl(r=-0.28, P=0.008)与双侧尾状核的FC值与SDS评分呈负相关; L.IFJ(r=0.33, P=0.001)与右颞中回、右颞上回; R.IFJ(r=0.33, P=0.001)与左中央后回; L.A6vl(r=0.39, P<

表1 CID-D组、CID-ND组患者和GSC组参与者人口学和临床资料比较

项目	CID-D组(n=36)	CID-ND组(n=56)	GSC组(n=36)	χ²/F/U值	P值
性别(例)					
女	29	37	28	2.94	0.242
男	7	19	8	2.84	
年龄($b, \overline{x} \pm s$)	33.25 ± 10.93	36.46 ± 10.45	35.17 ± 8.57	1.11	0.333
受教育年限(年, $\bar{x} \pm s$)	15.39 ± 2.32	15.59 ± 2.29	14.94 ± 3.50	0.63	0.533
病程[月,M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	5.0(2.0, 10.0)	5.5(2.0, 9.0)	-	-0.13	0.894
SDS 评分(分, $\bar{x} \pm s$)	62.01 ± 7.37^{ab}	$44.40 \pm 5.64^{\rm b}$	38.09 ± 10.24	96.39	< 0.001
SAS评分(分, $\bar{x} \pm s$)	56.07 ± 9.85^{ab}	$44.18 \pm 9.42^{\rm b}$	34.44 ± 8.32	49.37	< 0.001
PSQI评分(分, $\bar{x} \pm s$)	$13.00 \pm 3.31^{\rm b}$	$12.39 \pm 3.13^{\rm b}$	3.36 ± 1.67	136.50	< 0.001

注: CID-D 慢性失眠障碍伴抑郁; CID-ND 慢性失眠障碍不伴抑郁; GSC 睡眠良好对照者; SDS 抑郁自评量表; SAS 焦虑自评量表; PSQI 匹兹堡睡眠质量指数; "与 CID-ND组比较, P < 0.05; "与 GSC组比较, P < 0.05; — 无数据

表2 CID-D组、CID-ND组患者和GSC组DLPFC亚区FC差异显著的脑区比较

种子点	脑区	MNI坐标			从 主(3)	r /±	加克比拉	p./±
		X	у	z	— 体素(mm³)	F值	组间比较	P值
L.A9/46d	L.CC	12	-63	6	2 006	10.54	CID-D < GSC	< 0.001
	R.CC						CID-ND < GSC	< 0.001
	L.PUT	-21	15	3	572	10.21	CID-D < CID-ND	0.001
	L.CAU						CID-D < GSC	< 0.001
	L.THA							
R.A9/46d F	R.MTG	57	-45	0	283	12.20	CID-D > GSC	< 0.001
							CID-ND > GSC	< 0.001
L.IFJ	R.MTG	54	0	-15	496	11.34	CID-D > CID-ND	0.003
	R.STG						CID-ND < GSC	< 0.001
R.IFJ L.Pos	L.PosC	-45	-24	42	245	8.00	CID-D > CID-ND	0.008
							CID-D > GSC	< 0.001
R.A46	L.MTG	-42	-66	-12	300	13.75	CID-D > GSC	< 0.001
							CID-ND > GSC	< 0.001
R.A46 I	L.IFG	-48	39	-3	272	11.61	CID-D < GSC	0.001
	L.MFG						CID-ND < GSC	< 0.001
L.A9/46v	L.IFG	-42	30	15	246	21.53	CID-D < CID-ND	0.016
	L.MFG						CID-D > GSC	< 0.001
							CID-ND > GSC	< 0.001
R.A9/46v	R.MTG	51	-54	-6	209	12.34	CID-D > GSC	0.002
	R.STG						CID-ND > GSC	< 0.001
R.A9/46v	L.STG	-51	-54	-3	412	10.96	CID-D > GSC	0.009
	L.MTG						CID-ND > GSC	< 0.001
L.A8vl	L.CAU	-21	12	9	229	7.26	CID-D < CID-ND	< 0.001
	L.PUT						CID-D < GSC	0.043
L.A6vl	R.STG	54	0	-15	473	12.86	CID-D > CID-ND	< 0.001
	R.MTG						CID-D < GSC	0.001
R.A6vl	L.CAU	-6	6	9	234	11.13	CID-D < CID-ND	< 0.001
	R.CAU						CID-ND > GSC	0.001

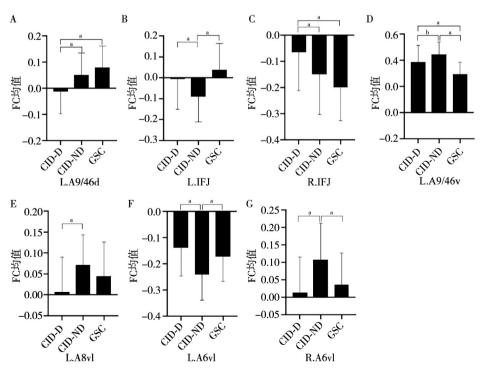
注: CID-D 慢性失眠障碍伴抑郁; CID-ND 慢性失眠障碍不伴抑郁; CSC 睡眠良好对照者; DLPFC 背外侧前额叶皮层; FC 功能连接; L 左半球; R 右半球; MNI 蒙特利尔神经研究所

0.001) 与右颞上回、右颞中回的FC值与SDS评分呈 正相关,见图4。

讨论 本研究探讨了GSC组、CID-D组与CID-N 组患者亚组DLPFC亚区FC网络改变特征,结果显示,三组之间DLPFC各亚区脑网络在颞中回、颞上 回、额下回、额中回、左中央后回、距状皮层、壳核、 尾状核、丘脑存在显著差异,且改变的DLPFC亚 区FC与SDS评分具有相关性。本研究结果显示, DLPFC亚区的FC网络的特异性改变可能是区分 CID患者是否合并抑郁症的生物学特征。这些发现 可能为伴发抑郁症的CID患者的早期诊断和干预提 供潜在的生物标志物。

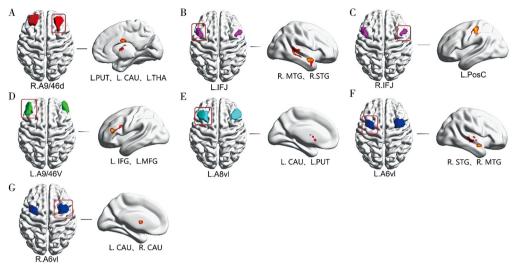
CID患者与GSC之间的FC异常: (1)本研究结果显示,与GSC相比, CID患者的L.A9/46d和双侧距状皮层之间的FC减少。距状皮层是初级视皮层的集中区域,可能与情绪刺激的感知优势较大有关^[20]。通过结构和功能磁共振研究发现, 距状皮层与失眠的发生机制有关。既往一项研究发现, 感觉区(主要是视觉、初级听觉和嗅觉皮质)和运动区之间的皮质厚度变化通常与睡眠质量有关^[21]。前额叶在注意、工作记忆和情绪调节等方面发挥重要作用。失眠患者的前额叶功能受损^[22-23],可能导致其对距状

皮层等视觉处理区域的调控能力下降,进而引起功 能连接降低。本研究结果支持了DLPFC亚区和距 状皮层的FC异常。(2)本研究结果显示,与GSC相比, CID患者的R.A46与左额下回、左额中回的FC减少。 以往研究已揭示,额下回作为原发性失眠影响的大 脑网络的核心皮质中枢,与失眠的发生密切相关, 失眠将直接损害前额叶的功能[22-23],与本研究结果 相符。(3)本研究在CID患者中观察到左额中回、额 下回的FC降低,这可能与长时间睡眠剥夺影响蓝 斑释放去甲肾上腺素有关[24],这进一步证明了CID 患者前额叶皮层的低自发活动。此外,额中回作为 额顶叶网络(frontoparietal network, FPN)的重要组成 部分, FPN在大脑中扮演着调节注意和执行任务的 关键角色[25]。既往研究也表明失眠障碍FPN内部 FC的减少可能损害注意分配和任务执行的协调性, 这与失眠障碍患者所表现出的注意缺陷和认知灵活 性下降的临床特征相吻合[26-27]。(4)本研究也观察 到CID患者L.A9/46v与左额下回、左额中回之间FC 的增加,这或许是大脑为了维持良好的睡眠质量与 认知功能而采取的一种代偿机制。(5)此外,相较于 GSC, CID 患者的 R.A9/46d 与右颞中回、R.A46 与左 颞中回、R.A9/46v与双侧颞中回、双侧颞上回之间



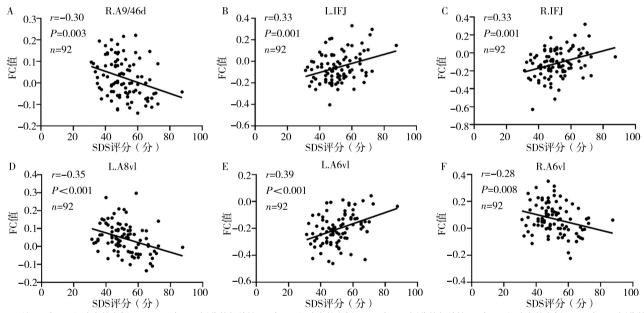
注: A 为左侧 A9/46d的 FC 改变; B 为左侧 FJ 的 FC 改变; C 为右侧 IFJ 的 FC 改变; D 为左侧 A9/46v 的 FC 改变; E 为左侧 A8vl 的 FC 改变; F 为左侧 A6vl 的 FC 改变; G 为右侧 A6vl 的 FC 改变; CID-D 慢性失眠障碍伴抑郁; CID-ND 慢性失眠障碍不伴抑郁; GSC 睡眠良好对照者; DLPFC 背外侧前额叶皮层; *P < 0.01; *P < 0.05; FC 功能连接; L 左半球; R 右半球

图2 CID-D组、CID-ND组和GSC组参与者存在差异的7个DLPFC亚区的FC值比较



注: A 为右侧 A9/46d 功能连接改变的脑区位置; B 为左侧 IFJ 功能连接改变的脑区位置; C 为右侧 IFJ 功能连接改变的脑区位置; D 为左侧 A9/46v 功能连接改变的脑区位置; E 为左侧 A8vl 功能连接改变的脑区位置; F 为左侧 A6vl 功能连接改变的脑区位置; C 为右侧 A6vl 功能连接改变的脑区位置; CID-D 慢性失眠障碍件 抑郁; CID-ND 慢性失眠障碍不伴抑郁; DLPFC 背外侧前额叶皮层; FC 功能连接; PUT 壳核; CAU 尾状核; THA 丘脑; MTG 颞中回; STG 颞上回; PosC 中央后回; IFC 额下回; MFG 额中回; L 左半球; R 右半球

图3 CID-D组与CID-N组患者存在差异的7个DLPFC亚区FC脑区示意图



注: A为CID组改变的右侧A9/46d FC与SDS评分的相关性; B为CID组改变的左侧IFJ FC与SDS评分的相关性; C为CID组改变的右侧IFJ FC与SDS评分的相关性; D为CID组改变的左侧A8vl FC与SDS评分的相关性; E为CID组改变的左侧A6vl FC与SDS评分的相关性; F为CID组改变的右侧A6vl FC与SDS评分的相关性; CID 慢性失眠障碍; DLPFC 背外侧前额叶皮层; FC 功能连接; SDS 抑郁自评量表; L 左半球; R 右半球

图4 CID组患者改变的6个DLPFC亚区FC值与SDS评分的相关性分析

的FC增强。颞中回作为情绪情景记忆编码和提取的核心区域^[28],不仅参与快速眼动和非快速眼动睡眠的梦编码和回忆^[29],而且与失眠的病理过程密切相关^[22]。以往研究在原发性失眠患者中已观察到颞叶活动的变化^[30],并且伴随着记忆巩固过程和局部连接模式的紊乱^[31]。颞上皮层包含初级听觉区,负责声音的处理,人睡时,听觉皮层减少正常活动,来帮助维持睡眠和应对外部环境的变化^[32]。根据

神经认知模型,CID患者是高度警惕和反刍的^[33],并且在电生理研究中显示整个晚上中枢神经系统处于过度亢进状态。本研究可能表明听觉皮层对外部刺激的处理改变,导致睡眠和相关睡眠发作时的高唤醒及失眠维持状态。(6)执行控制网络(executive control network,ECN)由背外侧前额叶皮层、额中回、颞中回、顶叶、钩状回和前扣带皮层组成,参与工作记忆、决策、下行目标导向控制过程^[34]。本研究结

果显示,CID患者额叶、颞叶同时存在DLPFC亚区FC的增加和减少,与以往研究结果类似。这表明CID患者ECN内FC的改变可能是失眠发生的重要因素,其改变可能与失眠患者的情绪失调有关[34]。

CID-D与CID-ND患者之间的FC异常:(1)本 研究结果显示,与CID-ND患者相比,CID-D患者的 R.A9/46d与左丘脑的FC减少。丘脑背侧与前扣带 皮层和杏仁核相连,在疼痛处理中起关键作用[35]。 体感处理受前额叶皮质抑制调节,其中内侧丘脑为 关键中继[36]。既往研究显示,原发性失眠患者的者 左侧丘脑ALFF值、ReHo值高于健康对照组[37-38], 这可能与失眠的过度觉醒有关。在此前的基础上, 本研究发现,抑郁症状可能会进一步影响失眠患者 丘脑功能连接, CID-D患者丘脑可能减少前额叶对 体感处理的调节,导致躯体症状和注意力障碍,这 可能是其机制之一。(2)额下回作为中央执行网络 的关键部分,参与睡眠和情绪的调节,其连通性异 常反映了睡眠和情绪调节机制的紊乱[39-40]。相关 研究显示,失眠患者常出现额下回的FC异常^[22]。 本研究结果显示,与CID-ND患者相比,CID-D患者 的L.A9/46v与左额下回、左额中回的FC减少。结 合之前的研究,本研究分析抑郁症状可能会进一步 影响蓝斑释放去甲肾上腺素,从而加深前额叶皮层 低自发活动。因此,额叶的网络异常可能导致失眠 和抑郁症状的同时出现。(3)相较于CID-ND患者, CID-D患者的R.A9/46d与左壳核、L.A8vl与左壳核、 R.A9/46d与左尾状核、R.A6vl与双侧尾状核、L.A8vl 与左尾状核的FC减少。壳核涉及行为习惯形成、记 忆巩固、面部表情识别等功能,长期失眠与抑郁患 者常出现记忆、学习和反应能力下降,这可能与壳 核形态及FC异常有关[41-43]。本研究还发现DLPFC 亚区与壳核的FC与抑郁严重程度呈负相关,这可能 是壳核功能异常的一种表现。同时,壳核和尾状核在 奖励机制中占据核心地位,这一观点在一些奖励相关 的功能神经影像学研究中得到了充分验证[44-46]。抑 郁症患者常常表现出快感缺乏的症状[47], 这与奖励 机制的失调密切相关,本研究的壳核和尾状核FC下 降也支持这一观点。(4)与CID-ND患者相比,CID-D患 者LIFJ与右颞中回和右颞上回、L.A6vl与右颞中回和 右颞上回的FC升高。既往针对MDD患者的研究显 示, 颞上回是抑郁症中重要的脑网络枢纽之一[48], 在 调节情绪和认知行为加工的注意网络中扮演着重要 角色[49]。当颞叶功能出现异常时,往往会伴随着情 绪和认知调节紊乱、冲动行为、决策不良等问题[50]。

因此, 颞叶区域活动的增加可能表明CID-D患者存在情绪调节异常和注意网络过度激活的情况, 这可能进一步导致入睡困难、睡眠质量下降。而且, 本研究还发现颞上回区域的FC值与SDS评分呈正相关关系。这些结果都提示DLPFC亚区与颞叶FC的增加可能与CID-D患者的特定病理改变密切相关,这或许是其发病机制的一个重要组成部分。

本研究局限性: (1)本研究是一项小样本和横断面研究,未来的研究可以招募更大的样本量。(2)本研究所有患者在神经心理测试和MRI之前都是未服用任何催眠药物,无法控制反复失眠和用药史可能产生的影响。(3)没有使用主观(即睡眠记录)和客观(即活动记录仪和多导睡眠图)工具来监测睡眠质量。(4)本研究只关注DLPFC亚区FC的变化,没有对解剖结构进行研究。

综上,本研究在CID患者中观察到的DLPFC亚区FC变化,表明失眠涉及注意力、情绪调节和记忆处理等区域内的连接异常。在CID-D患者中观察到的DLPFC亚区FC的变化,表明CID合并抑郁与情绪和认知失调、奖励机制失调、注意网络过度激活等有密切联系。本研究揭示CID-D患者的DLPFC亚区网络改变存在特异性,有助于更深入理解失眠和抑郁关联的神经病理学机制,为CID患者的个性化治疗策略提供潜在的靶点。

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 论文撰写、成像数据分析为张上、龚亮,图像数据分析 和图形设计为张宏玉、罗伟诚、何媛,研究的概念设计、论文指导及 审校为龚亮

参考文献

- Benazzi F. Bipolar disorder--focus on bipolar II disorder and mixed depression [J]. Lancet, 2007, 369(9565); 935-945. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60453-X.
- [2] Bjorøy I, Jørgensen VA, Pallesen S, et al. The prevalence of insomnia subtypes in relation to demographic characteristics, anxiety, depression, alcohol consumption and use of hypnotics[J]. Front Psychol, 2020, 11: 527. DOI: 10.3389/ fpsyg.2020.00527.
- [3] Léger D, Bayon V. Societal costs of insomnia [J]. Sleep Med Rev, 2010, 14(6): 379-389. DOI: 10.1016/j.smrv.2010.01.003.
- [4] Xiang YT, Ma X, Cai ZJ, et al. The prevalence of insomnia, its sociodemographic and clinical correlates, and treatment in rural and urban regions of Beijing, China: a general population-based survey[J]. Sleep, 2008, 31(12): 1655-1662. DOI: 10.1093/sleep/31.12.1655.
- [5] McCall WV, Reboussin BA, Cohen W. Subjective measurement of insomnia and quality of life in depressed inpatients [J]. J Sleep Res, 2000, 9(1):43-48. DOI:10.1046/j.1365-2869.2000.00186.x.

- [6] Yu S, Guo B, Shen Z, et al. The imbalanced anterior and posterior default mode network in the primary insomnia [J]. J Psychiatr Res, 2018, 103: 97-103. DOI: 10.1016/j.jpsychires. 2018.05.013.
- [7] Gong L, He K, Cheng F, et al. The role of ascending arousal network in patients with chronic insomnia disorder [J]. Hum Brain Mapp, 2023, 44(2): 484-495. DOI: 10.1002/hbm.26072.
- [8] Mars RB, Grol MJ. Dorsolateral prefrontal cortex, working memory, and prospective coding for action [J]. J Neurosci, 2007, 27(8); 1801-1802. DOI; 10.1523/jneurosci.5344-06.2007.
- [9] Huang S, Zhou F, Jiang J, et al. Regional impairment of intrinsic functional connectivity strength in patients with chronic primary insomnia [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2017, 13: 1449-1462. DOI: 10.2147/NDT.S137292.
- [10] Cheng Y, Xue T, Dong F, et al. Abnormal functional connectivity of the salience network in insomnia[J]. Brain Imaging Behav, 2022, 16(2): 930-938. DOI: 10.1007/s11682-021-00567-9.
- [11] Zhang X, Zhang R, Lv L, et al. Correlation between cognitive deficits and dorsolateral prefrontal cortex functional connectivity in first-episode depression [J]. J Affect Disord, 2022, 312: 152-158. DOI: 10.1016/j.jad.2022.06.024.
- [12] Lin G, Chen B, Yang M, et al. Lower dorsal lateral prefrontal cortex functional connectivity in late-life depression with suicidal ideation[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2023, 31(11): 905-915. DOI: 10.1016/j.jagp.2023.05.006.
- [13] Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition; highlights and modifications [J]. Chest, 2014, 146(5); 1387-1394. DOI; 10.1378/chest.14-0970.
- [14] Mollayeva T, Thurairajah P, Burton K, et al. The pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Med Rev, 2016, 25: 52-73. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.01.009.
- [15] 刘思彤, 徐淑娴, 綦斐, 等. 新冠肺炎流行期间公众生活质量的相关因素[J]. 中国心理卫生杂志, 2021, 35(7): 612-616. Liu ST, Xu SX, Qi F, et al. Related factors of quality of life among the public during the COVID-19 epidemic[J]. Chinese Mental Health Journal, 2021, 35(7): 612-616.
- [16] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J]. 中华精神科杂志, 1996, 29(2): 103-107.
- [17] 刘贤臣, 唐茂芹, 彭秀桂, 等. 焦虑自评量表 SAS的因子分析[J]. 中国神经精神疾病杂志, 1995, 21(6): 359-360.
- [18] Wang J, Wang X, Xia M, et al. GRETNA: a graph theoretical network analysis toolbox for imaging connectomics [J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: 386. DOI: 10.3389/fnhum.2015.00386.
- [19] Fan L, Li H, Zhuo J, et al. The human brainnetome atlas: a new brain atlas based on connectional architecture [J]. Cereb Cortex, 2016, 26(8): 3508-3526. DOI: 10.1093/cercor/bhw157.
- [20] Su H, Zuo C, Zhang H, et al. Regional cerebral metabolism alterations affect resting-state functional connectivity in major depressive disorder[J]. Quant Imaging Med Surg, 2018, 8(9): 910-924. DOI: 10.21037/qims.2018.10.05.
- [21] Zhao L, Wang E, Zhang X, et al. Cortical structural connectivity alterations in primary insomnia: insights from MRI-based morphometric correlation analysis [J]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 817595. DOI: 10.1155/2015/817595.

- [22] Joo EY, Noh HJ, Kim JS, et al. Brain gray matter deficits in patients with chronic primary insomnia [J]. Sleep, 2013, 36(7): 999-1007. DOI: 10.5665/sleep.2796.
- [23] 李诗逸, 邱昌建, 杜杨,等.原发性失眠症静息态功能磁共振的研究进展[J].神经疾病与精神卫生, 2018, 18(10): 753-756. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.10.016.
 Li SY, Qiu CJ, Du Y, et al. Research advance in resting state fMRI in primary insomnia[J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2018, 18(10): 753-756.
- [24] Bellesi M, Tononi G, Cirelli C, et al. Region-specific dissociation between cortical noradrenaline levels and the sleep/wake cycle[J]. Sleep, 2016, 39(1): 143-154. DOI: 10.5665/sleep.5336.
- [25] Li H, Lin X, Liu L, et al. Disruption of the structural and functional connectivity of the frontoparietal network underlies symptomatic anxiety in late-life depression [J]. Neuroimage Clin, 2020, 28: 102398. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102398.
- [26] Gaggioni G, Ly JQM, Chellappa SL, et al. Human fronto-parietal response scattering subserves vigilance at night[J]. Neuroimage, 2018, 175; 354-364. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.055.
- [27] Dai C, Zhang Y, Cai X, et al. Effects of sleep deprivation on working memory: change in functional connectivity between the dorsal attention, default mode, and fronto-parietal Networks[J]. Front Hum Neurosci, 2020, 14: 360. DOI: 10.3389/fnhum. 2020.00360.
- [28] Dolcos F, Katsumi Y, Weymar M, et al. Emerging directions in emotional episodic memory [J]. Front Psychol, 2017, 8: 1867. DOI: 10.3389/fpsyg.2017.01867.
- [29] Cipolli C, Ferrara M, De Gennaro L, et al. Beyond the neuropsychology of dreaming: insights into the neural basis of dreaming with new techniques of sleep recording and analysis[J]. Sleep Med Rev, 2017, 35: 8-20. DOI: 10.1016/j.smrv.2016.07.005.
- [30] Riemann D, Voderholzer U, Spiegelhalder K, et al. Chronic insomnia and MRI-measured hippocampal volumes: a pilot study[J]. Sleep, 2007, 30(8): 955-958. DOI: 10.1093/sleep/30.8.955.
- [31] Prince TM, Abel T. The impact of sleep loss on hippocampal function [J]. Learn Mem, 2013, 20(10): 558-569. DOI: 10.1101/lm.031674.113.
- [32] Czisch M, Wetter TC, Kaufmann C, et al. Altered processing of acoustic stimuli during sleep: reduced auditory activation and visual deactivation detected by a combined fMRI/EEG study[J]. Neuroimage, 2002, 16(1): 251-258. DOI: 10.1006/nimg.2002.1071.
- [33] Harvey AG. A cognitive model of insomnia [J]. Behav Res Ther, 2002, 40(8): 869-893. DOI: 10.1016/s0005-7967(01)00061-4.
- [34] 纪哲, 杨韦, 周聪, 等. 原发性失眠相关脑区和脑网络静息态功能磁共振成像的研究进展[J]. 神经疾病与精神卫生, 2024, 24(4): 266-271. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574. 2024.04.007.
 - Ji Z, Yang W, Zhou C, et al. Research progress on resting-state functional magnetic resonance imaging of primary insomnia related brain regions and networks [J]. Journal of Neuroscience and Mental Health, 2024, 24(4): 266-271.
- [35] Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus [J]. Nat Rev Neurosci, 2005, 6(7): 533-544. DOI: 10.1038/nrn1704.

- [36] Bolton DA, Staines WR. Transient inhibition of the dorsolateral prefrontal cortex disrupts attention-based modulation of tactile stimuli at early stages of somatosensory processing [J]. Neuropsychologia, 2011, 49(7): 1928-1937. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.03.020.
- [37] 王钰凯,李铁,莽靖,等.基于静息态功能磁共振的健康人与原发性失眠患者的影像学研究[J].中国实验诊断学,2018,22(11):1976-1980. DOI:10.3969/j.issn.1007-4287.2018.11.035. Wang YK, Li T, Mang J, et al. Imaging study of healthy people and patients with primary insomnia based on resting-state functional magnetic resonance imaging (DFM) [J]. Chin J Lab Diagn, 2018, 22(11): 1976-1980.
- [38] 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. DOI: 10.2147/NDT.S109633.
- [39] Tozzi L, Goldstein-Piekarski AN, Korgaonkar MS, et al. Connectivity of the cognitive control network during response inhibition as a predictive and response biomarker in major depression; evidence from a randomized clinical trial[J]. Biol Psychiatry, 2020, 87(5); 462-472. DOI; 10.1016/j.biopsych.2019.08.005.
- [40] Wei Y, Leerssen J, Wassing R, et al. Reduced dynamic functional connectivity between salience and executive brain networks in insomnia disorder[J]. J Sleep Res, 2020, 29(2): e12953. DOI: 10.1111/jsr.12953.
- [41] Zou G, Li Y, Liu J, et al. Altered thalamic connectivity in insomnia disorder during wakefulness and sleep[J]. Hum Brain Mapp, 2021, 42(1): 259-270. DOI: 10.1002/hbm.25221.
- [42] Talati A, van Dijk MT, Pan L, et al. Putamen structure and function in familial risk for depression: a multimodal imaging study[J]. Biol Psychiatry, 2022, 92(12): 932-941. DOI: 10.1016/j.biopsych.2022.06.035.

- [43] Lu Y, Liang H, Han D, et al. The volumetric and shape changes of the putamen and thalamus in first episode, untreated major depressive disorder [J]. Neuroimage Clin, 2016, 11: 658-666. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.04.008.
- [44] May JC, Delgado MR, Dahl RE, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging of reward-related brain circuitry in children and adolescents [J]. Biol Psychiatry, 2004, 55(4): 359366. DOI: 10.1016/j.biopsych.2003.11.008.
- [45] Di Martino A, Scheres A, Margulies DS, et al. Functional connectivity of human striatum: a resting state FMRI study[J]. Cereb Cortex, 2008, 18(12): 2735-2747. DOI: 10.1093/cercor/bhn041
- [46] Forbes EE, Hariri AR, Martin SL, et al. Altered striatal activation predicting real-world positive affect in adolescent major depressive disorder [J]. Am J Psychiatry, 2009, 166(1): 64-73. DOI: 10.1176/appi.ajp.2008.07081336.
- [47] Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2011, 35(3): 537-555. DOI: 10.1016/j.neubiorev. 2010.06.006.
- [48] Cheng W, Rolls ET, Qiu J, et al. Medial reward and lateral non-reward orbitofrontal cortex circuits change in opposite directions in depression [J]. Brain, 2016, 139(Pt 12): 3296-3309. DOI: 10.1093/brain/aww255.
- [49] Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region [J]. Trends Cogn Sci, 2000, 4(7): 267-278. DOI: 10.1016/s1364-6613(00)01501-1.
- [50] Cao J, Chen X, Chen J, et al. Resting-state functional MRI of abnormal baseline brain activity in young depressed patients with and without suicidal behavior [J]. J Affect Disord, 2016, 205: 252-263. DOI: 10.1016/j.jad.2016.07.002.

(收稿日期: 2024-06-12) (本文编辑: 王影)

·消息·

《神经疾病与精神卫生》杂志在线采编系统启用公告

为了更好地服务于广大读者、作者及审稿专家,方便查询论文信息、投稿、询稿及审稿,提高杂志工作效率,《神经疾病与精神卫生》编辑部已开通期刊采编系统。系统入口位于我刊官方网站(www.jnmh.cn)首页。作者投稿,请首先在本刊网站在线注册账号,以该账号登录稿件采编系统投稿,并可随时了解稿件编审进度。如您在操作中遇到任何问题,请与编辑部联系(010-83191160)。

本刊编辑部