

## Resting-state fMRI observation on functional connectivity of insula in patients with chronic insomnia based on Chinese brain template

SHEN Yanrui<sup>1,2,3</sup>, LI Zhonglin<sup>1,2</sup>, WU Xiaoling<sup>1,2</sup>, ZOU Zhi<sup>1,2</sup>, WANG Enfeng<sup>1,2</sup>,  
DOU Shewei<sup>1,2</sup>, YAN Fengshan<sup>1,2</sup>, ZHANG Hongju<sup>4</sup>, LI Yongli<sup>2,5\*</sup>

(1. Department of Radiology, 4. Department of Neurology, 5. Health Management Division, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China; 2. Henan Key Laboratory for Medical Imaging of Neurological Diseases, Zhengzhou 450003, China; 3. Department of Radiology, Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450007, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the changes of insula function integration in patients with chronic insomnia (CI) using functional connectivity (FC) analysis in resting-state fMRI. **Methods** Totally 22 patients with CI (CI group) and 23 healthy volunteers (control group) underwent resting-state fMRI. The templates based on Chinese brains (Chinese2020) were used for spatial standardization. The bilateral insulae were selected as ROIs, and FC analysis was performed with other voxels to obtain brain regions with abnormal FC between the two groups. Correlation analysis was performed between the brain regions with abnormal FC and clinical parameters. **Results** Compared with control group, the increased FC brain regions with right insula in CI group included bilateral hippocampus, bilateral parahippocampus, bilateral frontal middle gyrus, right temporal middle gyrus, right precentral gyrus, left temporal inferior gyrus, left fusiform gyrus and left posterior lobe of cerebellum (all  $P < 0.05$ , number of voxel cluster  $\geq 10$ , *AlphaSim* correction), while the increased FC brain regions with left insula in CI group included bilateral hippocampus, bilateral parahippocampus, left fusiform gyrus, left temporal inferior gyrus, left posterior lobe of cerebellum and right anterior lobe of cerebellum (all  $P < 0.05$ , number of voxel cluster  $\geq 10$ , *AlphaSim* correction). Correlation analysis showed the scores of instantaneous memory in CI group were positively correlated with FC of the right insula-right hippocampus, right insula-left hippocampus, left insula-right hippocampus and left insula-left hippocampus ( $r = 0.580, 0.668, 0.454, 0.562$ , all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** FC is abnormal between the bilateral insulae and multiple brain regions in CI patients, therefore providing neuroimaging evidence for understanding emotional regulation, cognitive impairment, daytime dysfunction and impaired memory mechanisms in CI.

**[Keywords]** sleep initiation and maintenance disorders; functional connectivity; resting-state; magnetic resonance imaging  
**DOI:** 10.13929/j.1003-3289.201807211

**[基金项目]** 国家重点研发计划项目(2017YFB1002502)、科技厅省自然科学基金(162300410285)、河南省科技厅科技攻关项目(1721023100115)、河南省医学科技攻关计划(201602193)。

**[第一作者]** 申延蕊(1988—),女,河南新乡人,硕士,医师。研究方向:脑功能成像。E-mail: shensyr@163.com

**[通信作者]** 李永丽,河南省神经病学影像诊断与研究重点实验室,450003;河南省人民医院健康管理科,450003。E-mail: shyliyongli@126.com

**[收稿日期]** 2018-07-31 **[修回日期]** 2018-11-13

# 静息态 fMRI 观察基于中国人脑模板的慢性失眠患者岛叶功能连接

申延蕊<sup>1,2,3</sup>, 李中林<sup>1,2</sup>, 武肖玲<sup>1,2</sup>, 邹智<sup>1,2</sup>, 王恩峰<sup>1,2</sup>,

窦社伟<sup>1,2</sup>, 闫峰山<sup>1,2</sup>, 张红菊<sup>4</sup>, 李永丽<sup>2,5\*</sup>

(1. 河南省人民医院放射科, 4. 神经内科, 5. 健康管理科, 河南 郑州 450003;

2. 河南省神经病学影像诊断与研究重点实验室, 河南 郑州 450003;

3. 郑州市中医院放射科, 河南 郑州 450007)

**[摘要]** **目的** 利用功能连接分析方法观察慢性失眠(CI)患者静息状态下岛叶功能整合的改变。**方法** 对 22 例 CI 患者(CI 组)及 23 名健康志愿者(对照组)进行静息态 fMRI, 以基于中国人脑建立的模板(Chinese2020)进行空间标准化, 以双侧岛叶为 ROI, 与全脑其他体素进行功能连接分析, 获得 2 组间功能连接有差异脑区, 并分析异常功能连接脑区与临床资料的相关性。**结果** 与对照组相比, CI 组患者与右侧岛叶功能连接增强的脑区包括双侧海马、双侧海马旁回、双侧颞中回、右侧颞中回、右侧中央前回、左侧颞下回、左侧梭状回及左侧小脑后叶( $P$  均 $<0.05$ , 体素簇个数 $\geq 10$  个, *AlphaSim* 校正), 与左侧岛叶功能连接增强的脑区包括双侧海马、双侧海马旁回、左侧颞下回、左侧梭状回、左侧小脑后叶及右侧小脑前叶( $P$  均 $<0.05$ , 体素簇个数 $\geq 10$  个, *AlphaSim* 校正)。CI 组瞬时记忆评分与右侧岛叶—右侧海马、右侧岛叶—左侧海马、左侧岛叶—右侧海马及左侧岛叶—左侧海马的功能连接强度呈正相关( $r=0.580, 0.668, 0.454, 0.562$ ,  $P$  均 $<0.05$ )。**结论** CI 患者双侧岛叶与多个脑区存在功能连接异常, 为理解 CI 患者存在情绪调节、认知障碍、日间功能障碍及记忆功能受损的机制提供了影像学依据。

**[关键词]** 入睡和睡眠障碍; 功能连接; 静息态; 磁共振成像

**[中图分类号]** R749.7; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)01-0015-05

慢性失眠(chronic insomnia, CI)临床常见, 可导致日间疲劳、嗜睡、情绪障碍等<sup>[1]</sup>。静息态 fMRI 多种分析方法已用于 CI 患者脑功能改变的病理生理机制研究<sup>[2]</sup>, 已有学者<sup>[3-4]</sup>通过功能连接分析方法发现 CI 患者岛叶功能连接异常脑区主要与情绪及认知相关, 但与其他功能脑区如记忆、躯体运动等的相关性并不清楚。人脑结构与种族、性别、年龄相关, 存在潜在误差及脑区位置差异<sup>[5]</sup>。本研究采用以中国人脑建立的模板进行空间标准化, 以岛叶为 ROI, 探讨 CI 患者岛叶与全脑的功能连接情况。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2016 年 1 月—12 月河南省人民医院确诊的 22 例 CI 患者(CI 组), 男 4 例, 女 18 例, 年龄 23~57 岁, 平均(42.2±10.4)岁。纳入标准: ①符合《精神障碍诊断与统计手册》(第 5 版)<sup>[6]</sup>中对 CI 的诊断标准; ②年龄 20~60 岁; ③汉族, 右利手; ④匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI) $\geq 8$  分, 汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD) $<17$  分, 汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA) $>7$  分; ⑤完成 WHO-UCLA 词语学习记忆量表。排除标准: ①严重

躯体或精神性疾病; ②酒精、毒品、烟草依赖史; ③MR 检查禁忌证; ④MR 检查前 2 周内接受任何药物治疗; ⑤妊娠、哺乳期及月经期女性。

同期收集年龄、性别、受教育年限与 CI 组相匹配的 23 名正常志愿者(对照组), 男 10 名, 女 13 名, 年龄 21~53 岁, 平均(37.3±9.4)岁。纳入标准: ①睡眠质量良好, 1 周内无熬夜史; ②年龄 20~60 岁; ③汉族, 右利手; ④头部常规 MRI 未发现器质性病灶; ⑤完成 WHO-UCLA 词语学习记忆量表; ⑥ PSQI $<8$  分, HAMA $<7$  分, HAMD $<7$  分。排除标准同 CI 组。本研究获得河南省人民医院医学伦理委员会批准, 所有受试者均签署 MR 检查知情同意书。

**1.2 仪器与方法** 采用 Siemens Prisma 3.0T MR 扫描仪, 64 通道头颅线圈。扫描时以海绵垫固定头部, 并使用医用耳塞降低噪音, 嘱受试者仰卧、闭目, 保持平静, 尽量不产生思维活动。首先行全脑常规 T1W、T2W 轴位扫描, 以排除颅脑器质性病变。fMRI 扫描采用 GRE-EPI 序列, TR 1 500 ms, TE 30 ms, FOV 240 mm×240 mm, 矩阵 112×112, 层厚 2 mm, 无层间隔, 共扫描 72 层, 扫描时间 6 min 30 s。采用磁化强度预备梯度回波(magnetization prepared rapid

acquisition gradient echo sequences, MPRAGE) 序列采集 3D T1W 脑结构像, TR 2 300 ms, TE 2.26 ms, 翻转角 8°, FOV 256 mm × 256 mm, 矩阵 100 × 100, 层厚 1 mm, 无层间隔, 共扫描 192 层, 扫描时间 5 min 21 s。

1.3 数据处理 采用 Matlab 2013 软件中基于 DPABI V2.3 (<http://rfmri.org/dpabi>) 的 DPARSF 4.3 Advanced Edition 进行预处理, 剔除前 10 个时间点图像, 进行时间校正、头动校正、配准; 使用 SPM8 软件基于 Chinese2020 人脑模板对结构像进行脑灰质、脑白质、脑脊液分割, 获得转换矩阵, 将功能像空间标准化到 Chinese2020 模板, 体素重采样大小为 3 mm × 3 mm × 3 mm; 在 DPARSF 上进行平滑、去线性漂移、回归协变量及时间滤波(带宽 0.01~0.08 Hz)。

采用 sCBT2020\_aal 模板(<http://www.chinese-brain-atlases.org>), 选取双侧岛叶为 ROI, 生成种子点, 提取种子点的时间序列值, 与全脑其他体素进行功能连接分析。使用预处理过程分割的数据(wcl\*.img 形式)进行平滑, 以 SPM8 的 ImCalc 程序生成灰质模板, 将以 SPM8 软件对 CI 组与对照组功能连接值行两样本 *t* 检验后生成的 spm.mat 文件应用于灰质模板。经 *AlphaSim* 校正, 以  $P < 0.05$ 、体素簇个数  $\geq 10$  个为差异有统计学意义。记录 CI 组与对照组间功能连接有差异脑区的 MNI 坐标及 Chinese2020 坐标(sCBT 坐标)。采用 REST 1.8(<http://restfmri.net/forum/index.php>) 软件, 提取 CI 组与对照组比较差异脑区的功能连接强度 *Z* 值, 与瞬时记忆评分进行

*Pearson* 相关性分析。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 等级资料以中位数(上下四分位数)表示。CI 组与对照组间年龄、受教育年限及 WHO-UCLA 词语学习记忆量表评分比较采用独立样本 *t* 检验, 性别比较采用  $\chi^2$  检验, PSQI、HAMA、HAMD 评分比较采用 *Wilcoxon* 秩和检验。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

CI 组与对照组间年龄、受教育年限、性别差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ), CI 组 PSQI、HAMA、HAMD 评分均高于对照组 ( $P$  均  $< 0.001$ ), 2 组间 PSQI 中的日间功能障碍、认知障碍评分和 WHO-UCLA 词语学习记忆量表中的瞬时记忆评分差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ ), 见表 1。

与对照组比较, CI 组患者右侧岛叶与双侧海马、双侧海马旁回、双侧额中回、右侧颞中回、右侧中央前回、左侧颞下回、左侧梭状回、左侧小脑后叶连接增强 ( $P$  均  $< 0.05$ , *AlphaSim* 校正, 表 2、图 1), CI 组左侧岛叶与双侧海马、双侧海马旁回、左侧颞下回、左侧梭状回、左侧小脑后叶、右侧小脑前叶连接增强 ( $P$  均  $< 0.05$ , *AlphaSim* 校正, 表 3、图 2); CI 组患者无功能连接减低脑区。瞬时记忆评分与右侧岛叶—右侧海马、右侧岛叶—左侧海马、左侧岛叶—右侧海马及左侧岛叶—左侧海马的功能连接强度呈正相关 ( $r = 0.580$ 、 $0.668$ 、 $0.454$ 、 $0.562$ ,  $P$  均  $< 0.05$ , 图 3)。

表 1 CI 组与对照组临床资料特征及神经心理学评分比较

组别	年龄(岁)	受教育年限	男/女(例/名)	PSQI(分)	HAMD(分)	HAMA(分)	日间功能障碍(分)	认知障碍(分)	瞬时记忆(分)
CI 组 ( $n=22$ )	42.2 ± 10.4	11.95 ± 4.53	4/18	13.5(12,16)	9.5(6,12)	9.5(6,13)	2(0,3)	1(1,1.25)	9.07 ± 1.50
对照组 ( $n=23$ )	37.3 ± 9.4	14.00 ± 4.13	10/13	2(1,3)	0(0,1)	0(0,2)	0	0	10.15 ± 1.07
$t/\chi^2/Z$ 值	-1.645	1.579	2.281	-5.780	-5.912	-5.533	-4.392	-5.366	2.805
<i>P</i> 值	0.107	0.122	0.131	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.008

表 2 与对照组比较, CI 组患者右侧岛叶功能连接增强脑区

脑区	BA 分区	体素个数	MNI 坐标(mm)			sCBT 坐标(mm)			<i>t</i> 值
			<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
右侧颞中回	21	15	-48	-6	-21	-45	-7	-18	1.974
左侧颞下回/梭状回/海马/海马旁回	20/37	216	-42	-27	-18	-40	-25	-13	3.402
右侧海马/海马旁回	20/36	41	18	-15	-12	17	-14	-9	2.579
右侧额中回	10	17	33	45	6	31	41	1	2.440
左侧额中回	46	12	-30	36	15	-28	33	9	2.876
右侧中央前回	6	31	33	0	36	31	2	32	2.260
左侧小脑后叶	-	74	-21	-57	-48	-20	-55	-37	2.592

注:  $P$  均  $< 0.05$  (*AlphaSim* 校正)

### 3 讨论

岛叶为凸显网络的组成脑区,具有自我意识、情感调节、内脏感觉和感觉运动加工等功能。海马属于记忆网络,参与记忆储存与固化<sup>[7]</sup>;海马旁回参与情绪记忆。CI 患者左侧海马旁回局部一致性(regional homogeneity, ReHo)值增高,分析与失眠导致记忆损害、执行功能障碍有关<sup>[8]</sup>。岛叶激活与厌恶表情有关,参与共情调节。海马是突触水平的片段记忆及短时程记忆的编码储存区<sup>[7]</sup>。本研究结果显示双侧岛叶分别与左右侧海马、海马旁回功能连接增强,其功能连接强度与瞬时记忆评分呈正相关。推测 CI 患者海马结构受损造成瞬时记忆损害,继而情绪记忆编码和检索功能产生障碍,为存储记忆信息,海马记忆功能代偿性增强,以满足瞬时记忆的存储需要。

本研究发现岛叶与左侧颞下回、梭状回、右侧颞中回功能连接增强,这些脑区与视听觉相关。颞中回为背侧注意网络的重要组成部分。研究<sup>[9]</sup>发现 CI 患者颞中回度中心度(degree centrality, DC)值升高,提示其存在自我意识过度觉醒、情绪调整异常方面的认知障碍。梭状回属于视觉认知网络,与颞下回共同构成腹侧视觉通路,参与物体、文字、面孔的识别,梭状回的神经反应随着悲伤刺激强度增加而增加<sup>[10]</sup>。推测 CI 患者焦虑情绪增高可能与梭状回与认知负面倾向有关。根据高度觉醒理论,CI 患者表现为皮层、皮层下脑结构的高度活动<sup>[11]</sup>。本研究结果亦提示 CI 患者视听觉相关脑区存在过度激活,支持高度觉醒理论。

本研究临床神经心理学量表

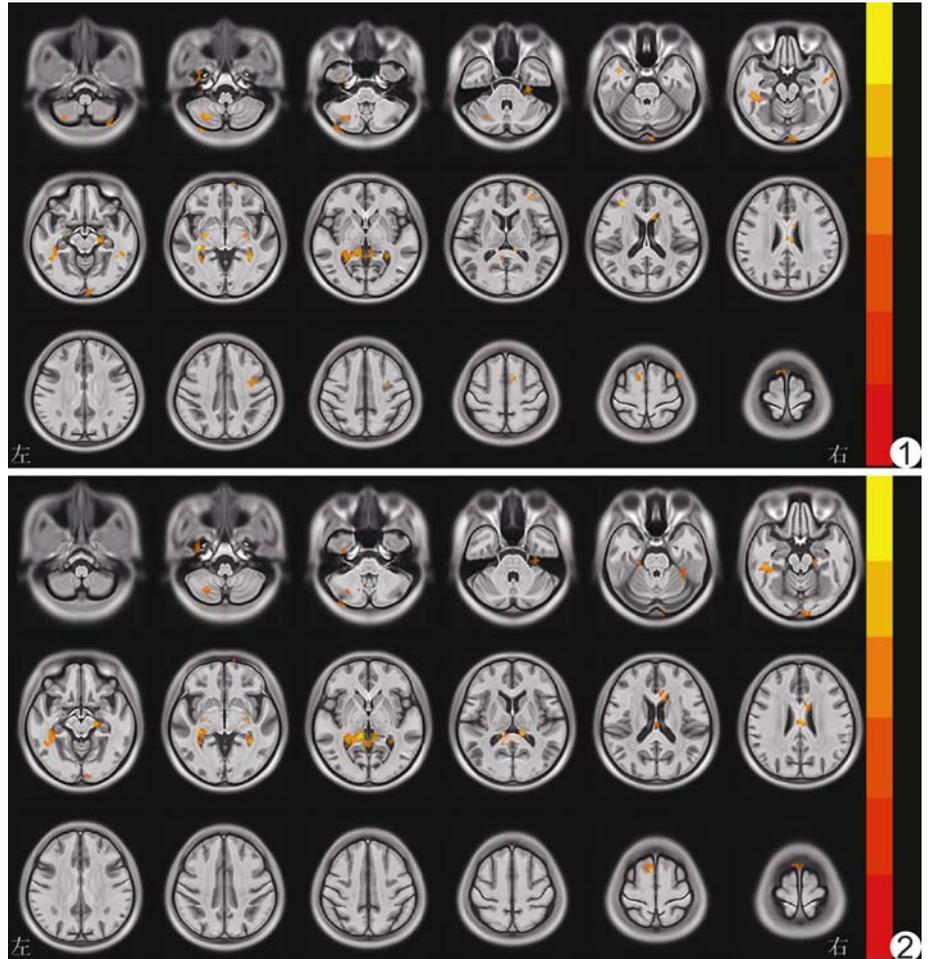


图 1 与对照组比较,CI 组患者右侧岛叶功能连接增强脑区

图 2 与对照组比较,CI 组患者左侧岛叶功能连接增强脑区

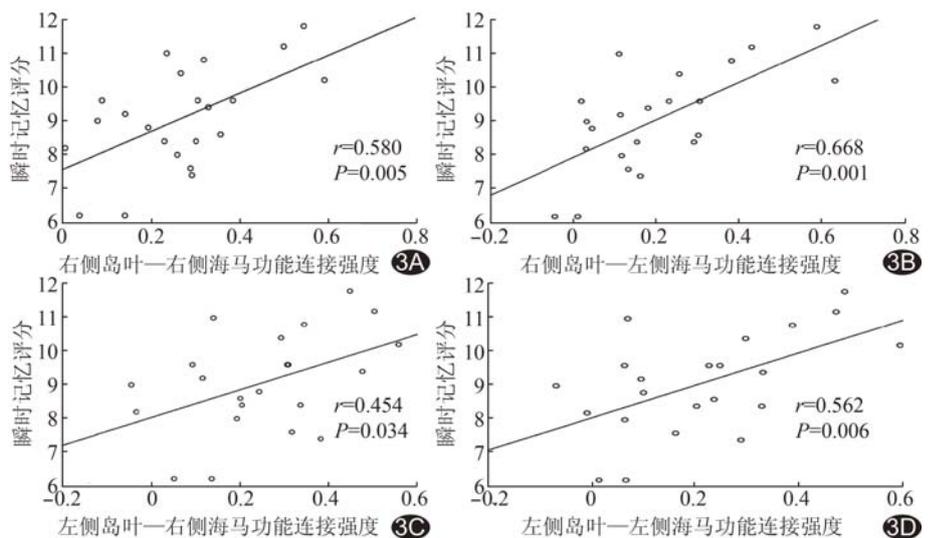


图 3 CI 患者岛叶—海马功能连接强度与瞬时记忆评分相关性散点图 A. 右侧岛叶—右侧海马功能连接强度与瞬时记忆评分呈正相关; B. 右侧岛叶—左侧海马功能连接强度与瞬时记忆评分呈正相关; C. 左侧岛叶—右侧海马功能连接强度与瞬时记忆评分呈正相关; D. 左侧岛叶—左侧海马功能连接强度与瞬时记忆评分呈正相关

表 3 与对照组比较, CI 组患者左侧岛叶功能连接增强脑区

脑区	BA 分区	体素个数	MNI 坐标(mm)			sCBT 坐标(mm)			t 值
			x	y	z	x	y	z	
左侧颞下回/梭状回/海马/海马旁回	20/37	258	-42	-27	-18	-40	-25	-13	3.752
右侧海马/海马旁回	20/36	51	21	-18	-15	20	-17	-11	2.763
左侧小脑后叶	—	28	-21	-57	-48	-20	-55	-37	2.170
右侧小脑前叶	—	40	30	-21	-33	28	-21	-27	2.529

注: P 均 < 0.05 (AlphaSim 校正)

结果提示 CI 患者存在日间功能障碍。研究<sup>[11]</sup>发现 CI 患者在清醒时前额叶<sup>18</sup>F-FDG 代谢减低, 推测睡眠不足可导致前额叶低代谢, 使 CI 患者白天出现疲劳感。前额叶作为默认网络的重要组成部分, 与丘脑背内侧核共同组成觉察系统, 参与大脑产生自发意识及内省性活动。另有研究<sup>[12]</sup>发现前额叶去甲肾上腺素水平随着清醒时间延长而下降, 推测 CI 患者前额叶存在高度活动。本研究显示右侧岛叶与双侧额中回功能连接增强, 神经心理学量表提示 CI 患者存在认知障碍, 推测长期失眠可导致认知功能损害及情绪反应增加, 而机体为维持日间的清醒状态, 前额叶皮层功能代偿性增强, 以协调对内外环境的感知。

中央前回与本体运动和位置感觉的神经冲动有关, 属于躯体运动皮层。研究<sup>[13]</sup>报道, CI 患者双侧中央前回 Reho 值增高。本研究结果表明, 右侧岛叶与右侧中央前回功能连接增强, 为 CI 患者入睡躯体感觉敏感性增加的理论<sup>[14]</sup>提供了影像学依据。

小脑属感觉运动网络, 小脑前叶参与感觉运动控制, 后叶参与高水平认知功能, 蚓部参与情绪加工。研究<sup>[15]</sup>发现 CI 患者双侧小脑后叶低频振幅值减低。本研究结果为右侧岛叶与左侧小脑后叶功能连接增强, 左侧岛叶与左侧小脑后叶、右侧小脑前叶功能连接增强, 推测小脑参与睡眠的调控。

本研究的不足: ①未分析左、右侧岛叶与脑皮层功能连接存在差异的原因, 左侧岛叶的鲁棒性较低<sup>[16]</sup>, 关于左、右侧岛叶连接脑区的差别原因有待进一步研究; ②样本量较少。

[参考文献]

[1] 刘红, 杨劲, 唐向东. 原发性失眠主客观睡眠质量与日间功能损害的关系. 华西医学, 2013, 28(2): 209-213.  
 [2] Fox MD, Greicius M. Clinical applications of resting state functional connectivity. Front Syst Neurosci, 2010, 4(19): 1-13.  
 [3] 史旭波, 刘梦晨, 吴筠凡, 等. 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. 中山大学学报, 2017, 38(4): 608-613.  
 [4] Wang TY, Yan JH, Li SM, et al. Increased insular connectivity with emotional regions in primary insomnia patients: A resting-state fMRI study. Eur Radiol, 2017, 27(9): 3703-3709.  
 [5] Liang PP, Shi L, Chen N, et al. Construction of brain atlases based on a multi-center MRI dataset of 2020 Chinese adults. Sci Rep, 2015, 5: 18216.  
 [6] 美国精神医学学会. 张道龙, 译. 精神障碍诊断与统计手册. 5 版. 北京: 北京大学出版社, 2015: 352-353.  
 [7] Arnsten AF, Jin LE. Molecular influences on working memory circuits in dorsolateral prefrontal cortex. Prog Mol Biol Transl Sci, 2014, 122: 211-231.  
 [8] 梁敏杰, 周全, 杨晓玲, 等. 原发性失眠患者基于局部一致性的静息态脑功能改变研究. 临床放射学杂志, 2014, 33(1): 10-14.  
 [9] 马晓芬, 曾少庆, 方金, 等. 原发性失眠全脑度中心度的改变. 中山大学学报, 2017, 38(3): 390-394.  
 [10] Wu QZ, Li DM, Kang WH, et al. Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI. Hum Brain Mapp, 2011, 32(8): 1290-1299.  
 [11] Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia. Am J Psychiatry, 2004, 161(11): 2126-2128.  
 [12] Bellesi M, Tononi G, Cirelli C, et al. Region-specific dissociation between cortical noradrenaline levels and the sleep/wake cycle. Sleep, 2016, 39(1): 143-154.  
 [13] Drummond SP, Walker M, Almklov E, et al. Neural correlates of working memory performance in primary insomnia. Sleep, 2013, 36(9): 1307-1316.  
 [14] Riemann D, Spiegelhalter K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence. Sleep Med Rev, 2010, 14(1): 19-31.  
 [15] 聂晓, 彭德昌, 李海军, 等. 原发性失眠的不同频段低频振幅静息态功能磁共振研究. 中国医学影像技术, 2016, 32(2): 204-208.  
 [16] Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto- insular cortex in switching between central- executive and default- mode networks. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(34): 12569-12574.