❖中枢神经影像学

Resting state fMRI observation on effect of transcranial direct current stimulation on cortical connectivity dysfunction of posterior cingulate cortex in young volunteers after sleep deprivation

ZHANG Ning[1], LI Jiyuan[1], YUE Yunlong[1*], SHAO Yongcong[2], JIN Yanfang[1], LIU Hongliang[1]

(1. Department of MRI, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Institute of Basic Medicine, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100010, China)

[**Abstract**] **Objective** To observe the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on dysfunction of bilateral posterior cingulate cortex (PCC) in young volunteers after sleep deprivation (SD) with resting state functional MRI (rs-fMRI). **Methods** Totally 16 healthy subjects who underwent 24 h SD twice at intervals were randomly given tDCS/sham tDCS SD. fMRI data and Montreal cognitive assessment (MoCA) scores were collected after rest wakefulness (RW), SD and tDCS, respectively. Bilateral PCC were selected as the seed points to calculate the functional connection between the seed points and the whole brain. The changes of functional connection between the above three time points and tDCS/sham tDCS were observed, and the differences of MoCA scores were compared. **Results** The mean score of MoCA in SD subjects was lower than that in RW ($t=8.047$, $P<0.05$), while the mean score of MoCA after tDCS was higher (27.06±1.53) than that after sham tDCS (25.13±1.86, $t=-3.081$, $P=0.008$) and 24 h SD (24.75±2.41, $t=3.306$, $P=0.005$). Compared with RW, functional connection between PCC and thalamus increased, while between PCC and right anterior cuneiform lobe decreased. Compared with that after tDCS, functional connection in bilateral thalamus decreased after tDCS, whereas in the left PCC and the right anterior cuneiform lobe increased. **Conclusion** 24 h SD can cause extensive connectivity dysfunction of PCC network. tDCS has certain regulatory effect on the network functional connectivity disorders caused by SD.

[**Keywords**] sleep deprivation; gyrus cingula; transcranial direct current stimulation; magnetic resonance imaging

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2020.08.010

静息态 fMRI 观察经颅电刺激对睡眠剥夺后青年志愿者后扣带回皮质连接紊乱的干预作用

张 宁[1], 李继元[1], 岳云龙[1*], 邵永聪[2], 金延方[1], 刘洪亮[1]

(1. 首都医科大学附属北京世纪坛医院磁共振室, 北京 100038; 2. 军事医学科学院基础医学研究所, 北京 100010)

[**摘 要**] **目的** 采用静息态功能 MRI(rs-fMRI)观察经颅电刺激(tDCS)对睡眠剥夺(SD)后青年志愿者双侧后扣带回皮质(PCC)功能连接紊乱的干预作用。**方法** 对 16 名健康志愿者间隔施加 2 次 24 h SD, 随后随机给予真/假 tDCS, 于正常睡眠清醒休息状态(RW)、SD 后及真/假 tDCS 后采集 fMRI 数据并进行蒙特利尔认知评估(MoCA), 选取双侧 PCC 作为种子点, 计算种子点与全脑间功能连接, 观察 RW、SD 后及真/假 tDCS 组间功能连接变化, 比较 MoCA 差异。**结果**

[**基金项目**] 首都医科大学附属北京世纪坛医院科研课题(2017-q42)。

[**第一作者**] 张宁(1990—), 女, 北京人, 本科, 技师。研究方向: 脑功能成像。E-mail: julining@163.com

[**通信作者**] 岳云龙, 首都医科大学附属北京世纪坛医院磁共振室, 100038。E-mail: yunlongwxh@sina.com

[**收稿日期**] 2019-12-04 [**修回日期**] 2020-05-07

SD 后受试者平均 MoCA 分值较 RW 减低（t=8.047，P<0.05）；真 tDCS 后平均 MoCA 分值（27.06±1.53）高于假 tDCS 后（25.13±1.86，t=−3.081，P=0.008）和 SD 后（24.75±2.41，t=3.306，P=0.005）。SD 后双侧 PCC 与双侧丘脑功能连接较 RW 上升，而与右侧楔前叶功能连接下降。真 tDCS 后双侧 PCC 与双侧丘脑间功能连接较假 tDCS 后下降，而左侧 PCC 与右侧楔前叶间功能连接上升。**结论**　24 h SD 能引起 PCC 网络连接紊乱；tDCS 对 SD 所致网络功能连接紊乱具有一定干预作用。

［**关键词**］ 睡眠剥夺；扣带回；经颅直流电刺激；磁共振成像

［**中图分类号**］ R338；R445.2 ［**文献标识码**］ A ［**文章编号**］ 1003-3289(2020)08-1163-05

随着生活环境的变化，存在不同程度睡眠障碍者越来越多，睡眠问题已成为近年来的研究热点[1]。睡眠剥夺（sleep deprivation，SD）指 24 h 睡眠时间少于 4 h，已有研究[2-3]表明 SD 可导致认知、情感等脑高级功能可逆性损害，其机制可能与脑内网络连接紊乱有关。默认网络（default mode network，DMN）为静息状态下特定的功能网络群，与静息状态下自发性思维、情感、记忆等功能密切相关，DMN 各脑区的大小和作用并不一致，其中后扣带回皮质（posterior cingulate cortex，PCC）在认知功能中起着最关键的作用[4]。经颅电刺激（transcranial direct current stimulation，tDCS）为一种无创物理治疗/干预手段，当前在医学康复及心理学训练领域应用广泛[5]。本研究通过运用静息态功能 MRI（resting state functional MRI，rs-fMRI）分析 tDCS 对 SD 后脑网络紊乱的干预作用。

1　资料与方法

1.1　研究对象　16 名健康在校大学生，男 7 名，女 9 名，年龄 18～23 岁，平均（20.9±1.7）岁；既往身体健康，无遗传性或近亲无精神类疾病史，智力正常（瑞文智力测验示 IQ≥110），睡眠习惯良好（匹兹堡睡眠质量指数<5 分）。本研究获医院伦理委员会批准；受试者均自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.2　研究设计　采用自身前后对照的配对试验设计，试验流程见图 1。于专用室内进行 SD 试验，每次入组 3 名受试者，由主试人员全程陪伴，防止其入睡或进行其他可能影响试验结果的行为。

1.3　仪器与方法

1.3.1　采集 rs-fMRI 数据　采用 GE 3.0T MR750 Discovery 成像设备，8 通道专用头线圈。嘱受试者仰卧，头部固定，闭目，不主动思考。扫描序列及参数：T1 结构像，采用自旋回波（spin echo，SE）三维成像序列，TR 2 000 ms，TE 9 ms，层厚及层间距均 1 mm，矩阵 320×320；rs-fMRI，采用平面回波成像序列，TR 2 000 ms，TE 30 ms，视野 256×256，层厚 5 mm，层间距1 mm，采集矩阵 64×64，每个时间节点采集 45 层图像，210 个时间节点，共计 9 450 层图像。使扫描定位线平行于前-后联合间线，扫描范围自头顶至枕骨大孔区。扫描过程中同步记录受试者心率和呼吸频率。

1.3.2　tDCS　使用 DC-STIMULATOR 治疗仪（Neuropathy Conn 公司），将其阳极电极片置于右侧额部，阴极电极片置于左侧乳突部，治疗电流为 1 mA[6]。真 tDCS 指电流持续时间为 20 min，假 tDCS 指电流作用时间为 20 s，干预试验持续时间均为 20 min。

1.4　fMRI 数据预处理及功能链接分析　对原始数据采用 Matlab 2010b 及 SPM 12（www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12）软件进行处理。rs-fMRI 数据主要预处理步骤包括删除每名受试者前 10 帧图像，进行时间校正、头动校正及功能像与结构像之间的配准/标准化，如头动校正后在 x、y、z 轴方向上平移超过 1.5 mm 或旋转超过 1°则剔除该受试者。

采用 REST（http://www.restfmri.sourceforge.net）软件自动化解剖标记模板定位 ROI[7]，选取双侧 PCC 为种子点，获得种子点区域和全脑各体素间时间序列的 *Pearson* 相关系数模式图。以 6 mm 半高宽对

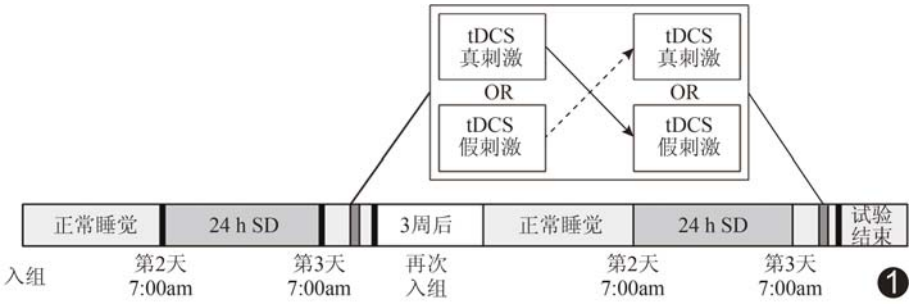


图 1　试验流程图　（正常睡眠指连续睡眠时间达 7 h；■表示给予电刺激；■表示相应时间节点进行认知评估并采集 rs-fMRI）

所得数据进行平滑处理，得到种子点与全脑各体素间的功能连接模式图。分析过程中采用呼吸、心率为协变量，以减弱心跳及呼吸等因素对结果的影响。

1.5　认知功能评价　对所有受试者均于正常睡眠清醒休息状态（rest wakefulness，RW）、24 h SD 后及真 tDCS/假 tDCS 后进行蒙特利尔认知评估（Montreal cognitive assessment，MoCA）（北京版）。MoCA 主要包括视空间与执行功能、命名、记忆-延时记忆、注意、语言、抽象及定向等测试内容，共计 30 分，总评分＜26 分表示认知功能存在损害。

1.6　统计学分析　利用全脑体素水平单样本 t 检验得到 RW 状态下双侧 PCC 种子点与全脑功能连接模式图（$P<0.001$，FDR 校正，体素大小＞20）。采用配对 t 检验分别比较 SD 前后、真假 tDCS 之间认知变化情况（以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义）及双侧 PCC 种子点与全脑功能连接的模式差异（$P<0.001$，FDR 校正，体素大小＞20）。

2　结果

2.1　认知功能变化　24 h SD 后受试者平均 MoCA 分值（24.75±2.41）较 RW（29.44±0.73）显著降低（$t=8.047$，$P<0.001$）。真 tDCS 后平均 MoCA 分值（27.06±1.53）高于假 tDCS 后（25.13±1.86，$t=-3.081$，$P=0.008$）和 SD 后（24.75±2.41，$t=3.306$，$P=0.005$），而假 tDCS 后与 SD 后差异无统计学意义（$t=0.808$，$P=0.432$）。

2.2　SD 前后双侧 PCC 种子点与全脑功能连接情况　SD 后双侧 PCC 与双侧丘脑功能连接较 RW 上升，而与右侧楔前叶功能连接下降。见表 1、图 2。

2.3　真、假 tDCS 后功能连接变化　真 tDCS 后双侧 PCC 与双侧丘脑之间功能连接较假 tDCS 后下降，而左侧 PCC 与右侧楔前叶间功能连接上升，见表 2、图 3。

表 1　SD 前后双侧 PCC 种子点与全脑功能连接差异

脑区	位置	体素大小	峰值 MNI 坐标			t 值*
			X	Y	Z	
左侧 PCC						
岛叶	左侧	184	−34	19	10	8.41
岛叶	右侧	200	40	1	1	6.74
丘脑	左侧	52	−20	−26	12	5.24
楔前叶	右侧	29	−5	−50	26	−6.78
海马旁回	右侧	19	35	−15	−20	−8.70
颞中回	右侧	59	55	−8	−25	−8.99
右侧 PCC						
丘脑	左侧	179	−25	−29	10	9.24
丘脑	右侧	66	10	−10	4	8.91
岛叶	左侧	19	−32	20	10	4.99
海马旁回	右侧	21	29	−22	−20	−5.14
楔前叶	右侧	40	10	−40	1	−6.01
颞中回	右侧	55	59	−7	−20	−6.54

注：*：绝对值大小代表相应脑区与种子点之间的连接强度，正值代表正功能连接，负值代表负功能连接

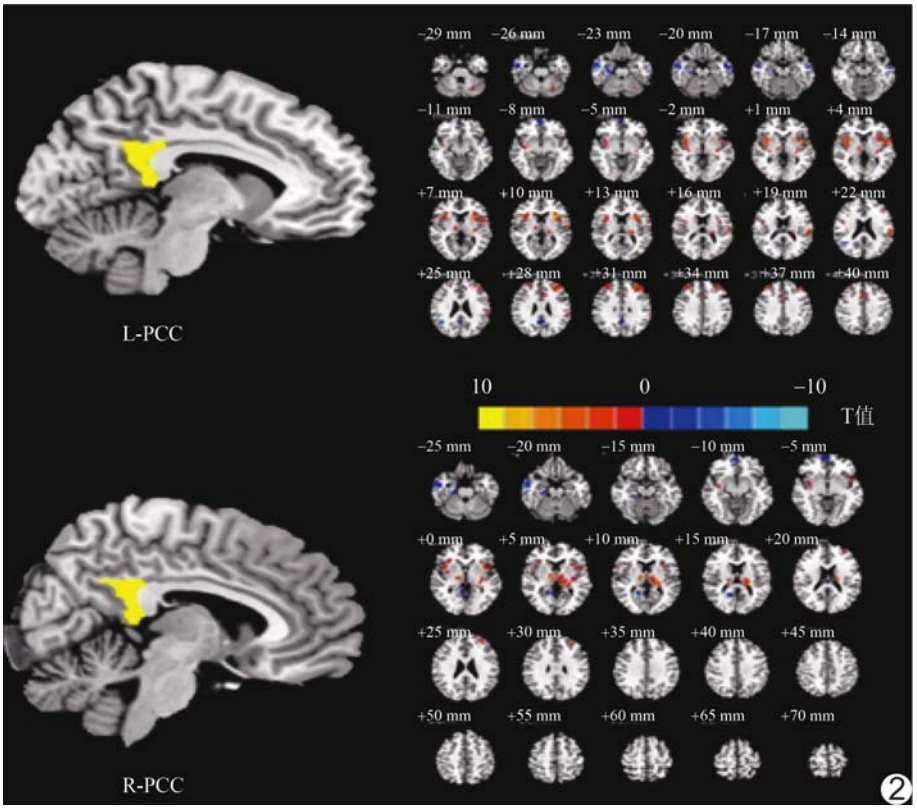


图 2　SD 前后双侧 PCC 与全脑功能连接模式差异图　（暖色调表示正功能连接，冷色调表示负功能连接；L：左侧；R：右侧）

3　讨论

睡眠为机体维持正常生命活动所必需的生理过程，

表 2　真/假 tDCS 后双侧 PCC 种子点与全脑功能连接的差异

脑区	位置	体素大小	峰值 MNI 坐标			t 值*
			X	Y	Z	
左侧 PCC						
楔前叶	右侧	85	8	−50	−14	5.19
岛叶	左侧	30	−25	25	5	−5.38
丘脑	右侧	35	13	−15	10	−5.77
丘脑	左侧	29	−17	−31	13	−6.84
岛叶	右侧	65	32	30	10	−7.69
右侧 PCC						
丘脑	右侧	90	13	−10	10	−6.11
大脑半球皮质	右侧	25	5	−73	−35	−6.26
岛叶	右侧	45	35	31	5	−6.37
丘脑	左侧	310	−10	−10	10	−9.59

注：*：绝对值大小代表相应脑区与种子点之间连接强度，正值代表正功能连接，负值代表负功能连接

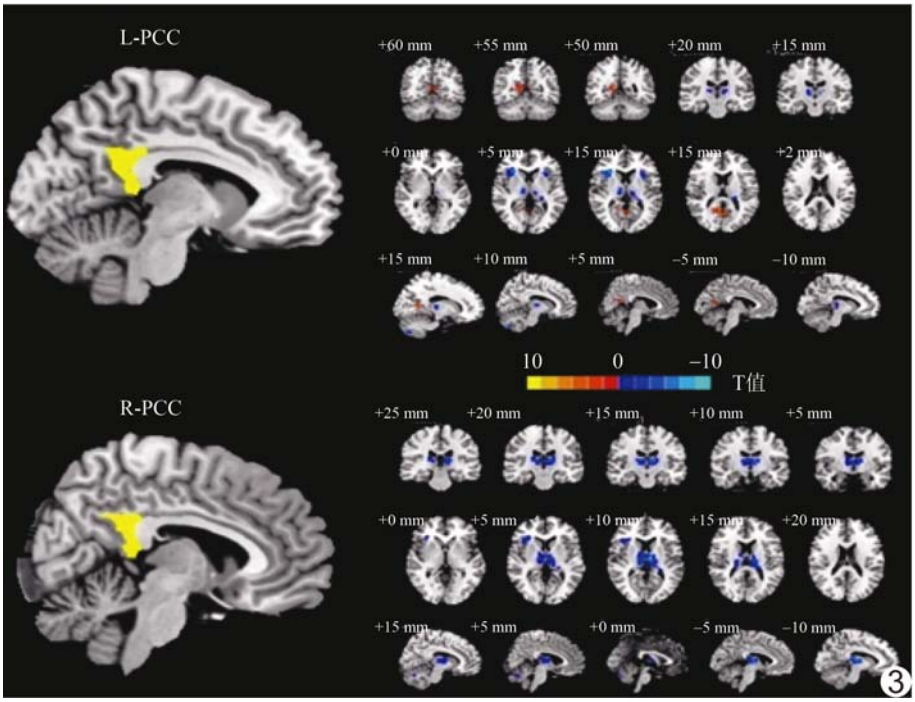


图 3　真/假 tDCS 后双侧 PCC 与全脑功能连接模式差异图　（暖色调表示正功能连接，冷色调表示负功能连接；L：左侧；R：右侧）

昼夜节律的调节作用对睡眠状态、质量均具有显著影响，凌晨 2—6 点为机体的生理性低谷期[8]。为避开昼夜节律调整对试验结果的影响，本研究将 MRI 采集时间设定为早晨 7 点，同时检测受试者呼吸和心率并进行分析，以最大程度降低其影响。

DMN 为维持机体静息状态下保持觉醒、执行部分高级功能的重要网络，主要包括内侧前额叶皮质、顶叶皮质及前、后扣带回皮质等，而 PCC 为 DMN 的重要节点，在觉醒调控与维持中发挥重要作用[9]。本研究发现 24 h SD 后 MoCA 平均得分为 24.75±2.41，低于 26 分，表明 SD 导致受试者认知功能损害。rs-fMRI 数据主要变化表现为与双侧丘脑间功能连接上升，而与楔前叶功能连接下降。ZHU 等[10]认为丘脑是信息加工处理、中转等高级功能的中枢，其与不同脑功能区间的连接呈现动态变化；双侧 PCC 与丘脑功能连接增强反映机体在 SD 后需要更多的“信息流”，以维持机体的觉醒状态。另外，24 h SD 后，双侧 PCC 与楔前叶功能连接下降。楔前叶位于顶上小叶，EIDELMAN-ROTHMAN 等[11]认为楔前叶主要与学习、记忆等高级认知功能相关，本研究 MoCA 所得行为学结果与之相符。

施加 tDCS 干预后，双侧 PCC 与丘脑功能连接水平下降，但与楔前叶间功能连接增强；与此同时 MoCA 分值增高，提示 tDCS 可“改善”SD 引起的功能紊乱，既往研究[12-13]认为上述现象可能与机体的代偿性调节机制有关。在 SD 后的静息状态，机体以维持自身觉醒状态为首要任务，高级认知功能则处于相对次要位置。楔前叶负责情景记忆、自我相关信息处理等高级认知功能的加工，故 SD 后出现代偿性功能连接下降[14]。施加 tDCS 可能减弱了上述代偿调节机制，从而干预或改善 SD 后所致脑网络紊乱而提高 MoCA 分值[15]。上述结果提示，tDCS 可在一定程度上“对抗”SD，为未来治疗/干预睡眠障碍所致认知功能下降提供了新方法。

本研究存在不足：样本量小，年龄范围较局限，在一定程度上降低了结论的普适性；对 rs-fMRI 的监测缺乏客观依据，均有待进一步完善。

综上所述，24 h SD 可引起 PCC 网络连接紊乱；tDCS 对 SD 所致 PCC 功能连接紊乱具有一定干预

作用。

[参考文献]

[1] SAKSVIK-LEHOUILLIER I, SAKSVIK S B, DAHLBERG J, et al. Mild to moderate partial sleep deprivation is associated with increased impulsivity and decreased positive affect in young adults [J]. Sleep, 2020,4:zsaa078.

[2] SHAO Y, LEI Y, WANG L, et al. Altered resting-state amygdale functional connectivity after 36 hours of total sleep deprivation[J]. PLoS One, 2014,9(11):e112222.

[3] 雷煜,王路斌,邵永聪,等.睡眠剥夺影响大脑情绪功能网络的静息态功能磁共振成像研究[J].第三军医大学学报,2015,37(22):2278-2284.

[4] CARTELLA E, DE SALVO S, BONANNO L, et al. fMRI and electroencephalographic evaluation of sleep deprivation in epilepsy patients: An observational study[J]. J Clin Neurosci, 2019,15:120-123.

[5] 李继元,蔡喜平,周璐,等.经颅电刺激对睡眠剥夺后脑局部一致性影响的 fMRI 表现[J].中国医学影像学杂志,2017,25(5):335-339,343.

[6] JOYALM, FECTEAU S. Transcranial direct current stimulation effects on semantic processing in healthy individuals[J]. Brain Stimulation, 2016,9(5):682-691.

[7] BOSCH O G, RIHM J S, SCHEIDEGGER M, et al. Sleep deprivation increases dorsal nexus connectivity to the dorsolateral prefrontal cortex in humans[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013,110(48):19597-19602.

[8] 李继元,宋云龙,齐建林.睡眠剥夺对健康成人学习记忆网络影响的功能磁共振研究[J].安徽医科大学学报,2017,52(9):1335-1340.

[9] WANG Y, LIU H, HITCHMAN G, et al. Module number of default mode network: Inter-subject variability and effects of sleep deprivation[J]. Brain Res, 2015,1596(1):69-78.

[10] ZHU Y, XI Y, SUN J, et al. Neural correlates of dynamic changes in working memory performance during one night of sleep deprivation [J]. Hum Brain Mapp, 2019, 40 (11): 3265-3278.

[11] EIDELMAN-ROTHMAN M, BEN-SIMON E B, FRECHE D, et al. Sleepless and desynchronized: Impaired inter trial phase coherence of steady-state potentials following sleep deprivation [J]. Neuroimage, 2019,202:116055.

[12] DINKELACKER V, VALABREGUE R, THIVARD L, et al. Hippocampal-thalamic wiring in medial temporal lobe epilepsy: Enhanced connectivity per hippocampal voxel [J]. Epilepsia, 2015,56(8):1217-1226.

[13] ZHANG Y, YANG Y, YANG Y, et al. Alterations in cerebellar functional connectivity are correlated with decreased psychomotor vigilance following total sleep deprivation [J]. Front Neurosci, 2019,13:134.

[14] YOON Y B, KIM M, LEE J, et al. Effect of tDCS on aberrant functional network connectivity in refractory hallucinatory schizophrenia: A pilot study[J]. Psychiatry Investig, 2019,16(3):244-248.

[15] DALONG G, JIYUAN L, YING Z, et al. Transcranial direct current stimulation reconstructs diminished thalamocortical connectivity during prolonged resting wakefulness: A resting-state fMRI pilot study[J]. Brain Imaging Behav, 2020,14(1):278-288.

消 息

《中国介入影像与治疗学》网站的域名为 www.cjiit.com,作者投稿请登录本刊网站(www.cjiit.com)主页,点击左上角“作者登录”进入,第一次投稿需完成作者注册;专家审稿请点击“审稿登录”进入。

为了便于广大作者、读者查阅本刊文献,本站提供从 2004 年创刊起所有期刊的全文检索。