DOI:10.13210/j.cnki.jhmu.20240521.001
网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/46.1049.R.20240521.0824.002

原发性失眠患者奖赏网络关键核团在静息态fMRI功能连接的改变

孙 曌[1,2],冉彬艳[1],阚丽娜[3],黄禄宇[1],吴 琼[1],王乙翔[1],康晓娜[1],李丹丹[2],王晓彤[2],王小龙[2],靳丹阳[1],沈 巍[1,2] ✉
(1.海南医学院中医学院,海南 海口 570100;2.海南医学院第一附属医院,海南 海口 571199;3.中山市中医院,广东 中山 528401)

[摘要] **目的**:利用功能性磁共振成像(fMRI)技术观察原发性患者奖赏网络区域中脑腹侧被盖(Ventral ttegmental area,VTA)以及伏隔核(Nucleus accumbens,NAcc)脑功能连接的改变。**方法**:28例原发性失眠比较26例健康对照组脑功能成像的改变,并分析中脑腹侧被盖以及伏隔核功能连接的改变与失眠的情绪障碍障碍之间的关系。**结果**:比较原发性失眠患者对比健康对照组,VTA与NAcc全脑的功能连接均降低,与VTA-l功能连接增降低的脑区为双侧前扣带回、左侧眶额回,与VTA-r功能连接增降低的脑区为双侧前扣带回、左侧眶额回、右侧中央前回,与NAcc-l功能连接降低的脑区为双侧丘脑、辅助运动区,与NAcc-r功能连接降低的脑区为双侧丘脑、小脑。**结论**:睡眠障碍会显著降低奖赏网络中VTA与NAcc的功能连接,说明长期睡眠障碍可能影响在原发性失眠患者奖赏处理能力,导致失眠患者情感功能发生障碍。

[关键词] 功能性磁共振成像;广泛性焦虑障碍;脑功能;前扣带回;前额叶
[中图分类号] R445.2;R740 [文献标志码] A [文章编号] 1007-1237(2024)16-1230-06

Altered functional connectivity of key nuclei of the reward network in resting-state fMRI in patients with primary insomnia

SUN Zhao[1,2], RAN Binyan[1], KAN Lina[3], HUANG Luyu[1], WU Qiong[1], WANG Yixiang[1], KANG Xiaona[1], LI Dandan[2], WANG Xiaotong[2], WANG Xiaolong[2], JIN Danyang[1], SHEN Wei[1,2]✉
(1. *College of Traditional Chinese Medicine, Hainan Medical University, Haikou* 570100, *China*; 2. *The First Affiliated Hospital of Hainan Medical University , Haikou* 571199, *China*; 3. *Zhongshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, ZhongShan* 528401, *China*)

[*Foundation Project*]: *This study was supported by National Natural Science Foundation of China Regional Science Fund Project* (81861503, 82260966), *Hainan Provincial Natural Science Foundation Project* (821*RC*567, 823*RC*492), *and Hainan Province Health Industry Research Project* (22*A*200035)

[*Author*]:*SUN Zhao, Professor, M.D., Postgraduate Supervisor, E-mail: hy*0204036@*hainmc.edu.cn.*
[*Correspondence to*]:*SHEN Wei, Professor, M.D., Postgraduate Supervisor, E-mail: hy*0204036@*hainmc.edu.cn.*

Received: 2024-01-29 *Revised*: 2024-05-12 *JHMU*, 2024;30(16):1230-1235

View from specialist: It is creative, and of certain scientific and educational value.

[Abstract] **Objective**: To observe the alterations of brain functional connectivity in the Ventral ttegmental area (VTA) and the Nucleus accumbens (NAcc) in the reward network area of primary patients using functional magnetic resonance imaging (fMRI).**Methods**: Twenty-eight patients with primary insomnia were compared with 26 healthy controls, and the relationship between altered functional connectivity in the Ventral Ttegmental Area (VTA) and the Nucleus Accumbens (NAcc) and mood disorders in insomnia was analysed.**Results**: Comparing primary insomnia patients with healthy controls, the functional connectivity of the VTA and NAcc was reduced in the whole brain. The brain regions with reduced functional connectivity of the VTA-l were bilateral anterior cingulate gyrus and left orbitofrontal gyrus, the brain regions with reduced functional connectivity of the VTA-r were bi-

[基金项目]国家自然科学基金地区科学基金项目(81861503,82260966);海南省自然科学基金项目(821RC567)(823RC492);海南省卫生健康行业科研项目(22A200035)
[作者简介]孙曌,教授,博士,研究生导师,E-mail:hy0204036@hainmc.edu.cn。
[通讯作者]沈巍,教授,博士,研究生导师,E-mail:hy0204033@hainmc.edu.cn。
[收稿日期]2024-01-29 [修回日期]2024-05-12 网络出版时间:2024-05-21 16:58:42

lateral anterior cingulate gyrus, left orbitofrontal gyrus, and right precentral gyrus, and the brain regions with reduced functional connectivity of the NAcc-l were bilateral thalamus, supplementary motor area, and NAcc-r, and the brain regions with reduced functional connectivity were bilateral thalamus, supplementary motor area, and NAcc-r. The brain regions with reduced NAcc-r functional connectivity were bilateral thalamus and cerebellum. **Conclusion**: Sleep disorders significantly reduced the functional connectivity between VTA and NAcc in the reward network, suggesting that long-term sleep disorders may affect the reward processing ability of patients with primary insomnia and lead to emotional dysfunction in insomnia patients.

[**Key words**] Functional magnetic resonance imaging (fMRI); Generalised anxiety disorder; Brain function; Anterior cingulate gyrus; Prefrontal lobe

原发性失眠(primary insomnia, PI)是最常见的一种睡眠障碍,常常影响日间功能,它主要是以患者睡眠状况的主观主诉为主,以及睡眠不舒适的体验,但不能直接归因于躯体以及精神疾病[1]。目前全球的失眠发病率正在逐渐上升,据报道患有失眠症的成年人约占总人数的33%~50%[2],这成为了全世界的一个公共问题。近些年来,磁共振成像技术作为一种无创的大脑功能影像学检查手段,被广泛应用于在脑认知研究[3]、神经活动定位[4]、大脑脑区的功能连接[5]及神经解剖通路连接[6]等方面,这给探索失眠的发病机制提供了有效手段。在先前的研究中已发现失眠症能够影响奖赏网络[7]。然而,目前尚不清楚原发性失眠障碍是如何改变内在的奖赏网络。本研究基于静息态功能磁共振的技术,着重探讨原发性失眠对奖赏网络中的中脑腹侧被盖(Ventral ttegmental area, VTA)-伏隔核(Nucleus accumbens, NAcc)的神经回路所产生的影响以及奖赏网络对失眠发挥怎样的调节作用,相关研究报导如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年10月~2022年12月期间于海南医学院附属第一医院门诊治疗的原发性失眠患者28例以及社会招募正常健康对照组26例。(1)符合《中国精神科学会精神疾病分类方案与诊断标准》[8]原发性失眠的诊断标准;(2)年龄在20~60岁之间;(3)匹兹堡睡眠质量指数[9](Pittsburgh sleep quality index),PSQI>8;(4)右利手;(5)签署知情同意书。排除标准(1)患有重度抑郁症、精神分裂等其它精神疾病;(2)药物滥用或依赖史;(3)有金属假牙、MRI禁忌证禁忌证;(4)有严重自杀倾向;(5)检查当日服用影响神经系统的药物和饮料。本研究通过海南医学院附属第一医院伦理委员会审查,伦理批号2018(39),两组研究者对研究内容充分知晓,自愿签署知情同意。

1.2 方法

1.2.1 检测方法

1.2.1.1 行为学检测匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)与汉密尔顿焦虑量表(HAMA)[10]用于评估评定治疗前后焦虑症状的改善。

1.2.1.2 功能磁共振扫描 数据采集方式:静息态脑功能成像数据采集用美国通用电气公司生产的750W 3T。功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging fMRI)脑功能成像检测及皮层结构检测方法:T1横断面扫描采用3D/FSPGR序列完成,共扫描1 min 51 s,重复时间TR=6.1 ms/回波时间TE=1.8 ms,Flip Angl=9,层厚1.0 mm;共166层,视野FOV 25.6×25.6/Z,矩阵256×256/NEX=1,回波链长度8,带宽31.3 k Hz;静息态数据用三维磁化准备快速梯度回波成像Gradient Echo EPI序列行冠状位连续41层覆盖全脑扫描,时长6 min 24 s,以进行三维重建及空间配准,TR/TE =3 000 ms/35 ms,翻转角90°,层厚3.6 mm,间隔0 mm,FOV 256×256,矩阵64×64。

统计方法:采用CONN toolbox v17.g软件包进行脑功能连接数据分析[11],为了让受试者适应扫描环境且得到的成像数据使磁场具有良好的稳定性,需要剔除前6个扫描时间点的数据。然后进行时间校正和头动校正,标记全局信号超过平均值3个标准差或者头动超过0.5 mm的时间点为离群值。然后将所有受试者的功能图像进行空间标准化,去线性漂移,提取频率在0.01~0.08 Hz的信号,回归掉6个头动参数、全脑平均值、白质和脑脊液信号。基于ROI的静息态脑功能连接分析。感兴趣区域(ROI)为ACC,使用wfu-pickatlas软件(https://www.nitrc.org/projects/wfu_pickatlas)提取失眠患者组以及正常健康对照组左右中脑腹侧被盖[12]、左右伏隔核[13]做为种子点做全脑其它体素的的功能连接性度量。以白质,脑脊液和6个运动参数做为分析协变量,把从给定的种子中提取剩余的BOLD与大脑中所有其他体素之间的时间序列的Pearson相关系数转换为Fisher的Z值进行通用线性模型分析。

1.3 统计学处理

采用SPSS 17.0软件对临床资料进行数据分析,用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料符合正态

性分布，两独立样本t检验组间差异，卡方检验检验计数资料，$P<0.05$显示有统计学意义。脑功能成像数据组间比较采用两独立样本t检验，以$P<0.001$（FDR多重比较校正）作为检验标准，且相连体素数大于15个的数据将被保留。提取种子点与情绪相关主要区域的脑功能连接系数（z值）与PSQI评分，HAMA评分进行Pearson相关性分析（FDR多重比较校正）。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

原发性失眠组28例，男性8例，女性20例；年龄20～60岁，平均（40±16）岁，平均病程（16±9）月；健康对照组26例，男性9例，女性17例；年龄20～60岁，平均（41±15）岁。两组性别、年龄比较差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。原发性失眠组PSQI评分为（15.26±4.20）分，明显高于健康对照组（0.71±0.91）分（$P<0.05$）。原发性失眠组HAMA评分为（12.03±6.77）分，明显高于健康对照组（2.01±1.51）分（$P<0.05$）。见表1。

2.2 观察组与对照组中脑腹侧被盖、伏隔核相关脑功能连接的改变

基于感兴趣种子区VTA的脑功能连接分析：原发性失眠患者对比健康对照组全脑的功能连接均降低，与VTA-l功能连接增降低的脑区为双侧前扣带回、左侧眶额回，与VTA-r功能连接增降低的脑区为双侧前扣带回、左侧眶额回、右侧中央前回。基于感兴趣种子区NAcc的脑功能连接分析：原发性失眠患者对比健康对照组全脑的功能连接也呈降低趋势，与NAcc-l功能连接增降低的脑区为双侧丘脑、辅助运动区，与NAcc-r功能连接增降低的脑区为双侧丘脑、小脑，也未有显著功能连接增高的脑区。具体脑区见表2及图1、2。HAMA评分与ACC-VTA的功能连接系数（$r=0.443$，$P<0.05$，FDR校正）有正相关。PSQI评分与Thalamas-NAcc-l的功能连接系数（$r=0.365$，$P<0.05$，FDR校正）有正相关。

表1 各组受试者临床基本资料的比较

Tab 1 Comparison of basic clinical information of subjects in each group

组别	性别（男/女）	年龄（岁）	病程（月）	PSQI评分	HAMA总评分
原发性失眠组	8/20	40.65±16.04	16.04±9.66	15.26±4.20*	12.03±6.77*
健康对照组	9/17	41.08±15.33	/	0.71±0.91	2.01±1.51

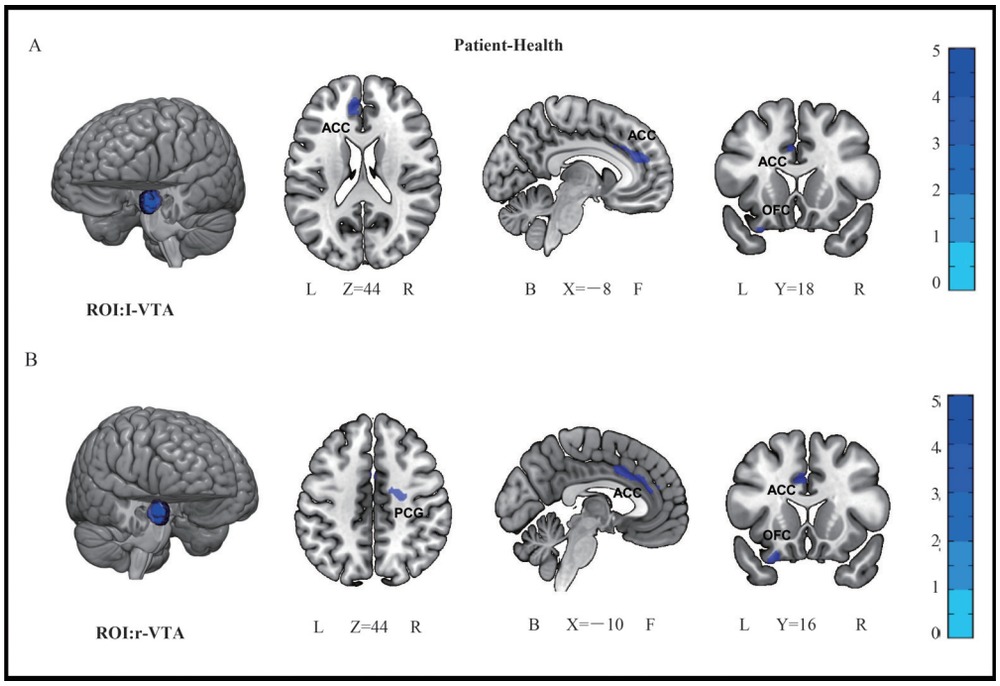
注：与对照组比较，*$P<0.05$，PSQI：匹兹堡睡眠质量指数；HAMA：汉密尔顿焦虑量表。

表2 观察组与对照组中脑腹侧被盖、伏隔核脑功能连接改变的脑区

Tab 2 Changes in the functional connectivity of the ventral tegmental area and nucleus accumbens in both groups

ROI	组别	脑区	Brodamann分区	体素数	Z	MNI坐标		
						x	y	z
VTA-l	观察组＜对照组	双侧前扣带回	BA32/24	232	4.38	－8	44	22
		左侧眶额回	BA38	22	4.07	－26	18	－28
	观察组＞对照组	/						
VTA-r	观察组＜对照组	双侧前扣带回	BA32/24	519	4.15	－4	14	38
		左侧眶额回	BA38	34	4.37	－24	16	－26
		右侧中央前回	BA6	112	4.18	24	－14	44
	观察组＞对照组	/						
NAcc-l	观察组＜对照组	左侧丘脑		44	4.02	－2	－4	10
		右侧丘脑		45	4.03	22	－16	2
		辅助运动区	BA6		4.53	6	6	74
	观察组＞对照组	/						
NAcc-r	观察组＜对照组	左侧丘脑		89	4.37	－4	－6	10
		右侧丘脑		35	4.03	12	－12	－4
		小脑		491	4.53	－6	－64	－24
	观察组＞对照组	/						

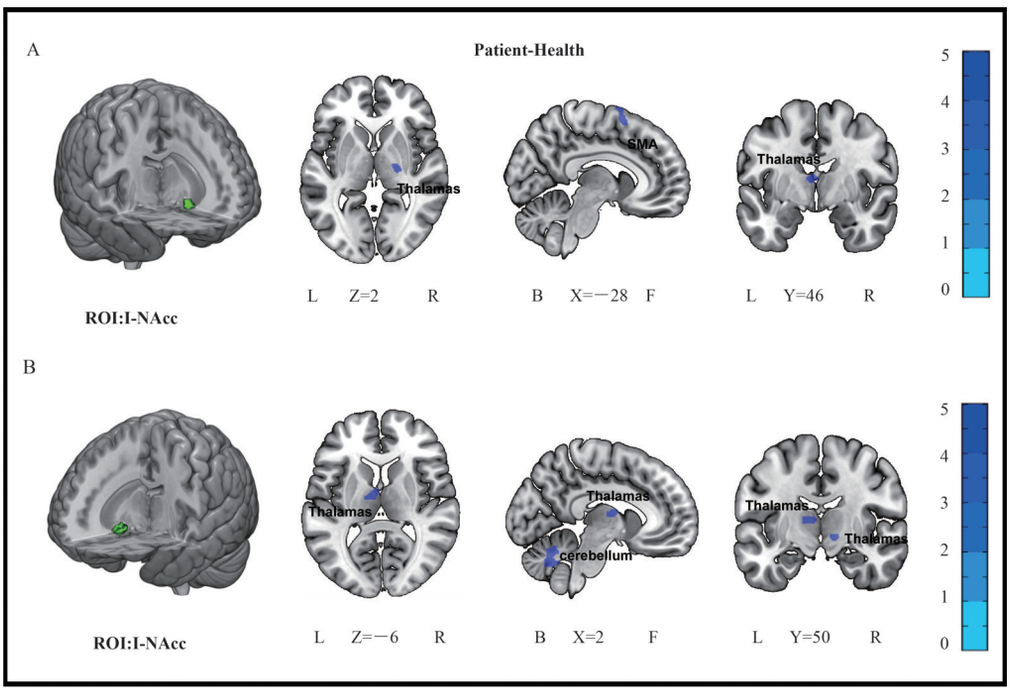
ROI：感兴趣种子点；VTA-l：左侧中脑腹侧被盖；VTA-r：右侧中脑腹侧被盖；NAcc-l：左侧伏隔核；NAcc-r：右侧伏隔核；对照组＞观察组，指GAD患者基于该ROI区域的功能连接与正常健康对照组比较降低的脑区；观察组＞对照组，指GAD患者基于该ROI区域的功能连接与正常健康对照组比较降低的脑区。



感兴趣种子点ROI,中脑腹侧被盖VTA,失眠患者Patient,健康对照组Health,l-左侧,r-右侧。脑区缩写:背前扣带回ACC、眶额回OFC、中央前回PCG;蓝色柱状图:基于ROI失眠患者功能连接低于正常人的区域。

图1　观察组与对照组中脑腹侧被盖、伏隔核脑功能连接改变的脑区

Fig 1　Brain regions showing changes in functional connectivity of the ventral tegmental area in both groups



感兴趣种子点ROI,伏隔核NAcc,失眠患者Patient,健康对照组Health,l-左侧,r-右侧。脑区缩写:丘脑Thalamas、辅助运动区SMA、小脑cerebellum;蓝色柱状图:基于ROI失眠患者功能连接低于正常人的区域。

图2　观察组与对照组伏隔核脑功能连接改变的脑区

Fig 2　Brain regions showing changes in functional connectivity of the nucleus accumbens in both groups

3　讨论

本研究结果发现长期失眠会显著降低奖赏网络中VTA、NAcc与全脑的功能连接。奖赏网络在正常睡眠中起着重要作用,而功能失调的奖赏回路

是失眠的神经病理学基础。在动物和人类的研究中发现失眠能够引起奖赏网络的活动异常[14-16]。大脑中负责情绪和奖励积极情绪刺激的区域敏感性降低导致情感功能发生障碍[17]。这是因为在失眠过程中可以唤醒兴奋的刺激,从而影响到中脑边缘奖赏网络的反应性,使放大的活动与奖励和情绪调节之间存在着一定的联系[18]。

VTA是多巴胺能神经元的中枢,能够调节动机、强化学习和奖励处理[19],并在睡眠-觉醒调节系统中起着重要作用[20-22]。研究发现对发育时期的小鼠进行睡眠干扰,会影响中脑VTA的神经元响应和NAcc区域内多巴胺的释放[23]。VTA与前扣带回(ACC)的连接有着一定联系,在睡眠不足的情况下,这些与边缘叶相关ACC的区域缺乏适当的参与可能会导致积极的情绪敏感性和调节控制改变[24],因此引起长期失眠患者的VTA-ACC脑功能连接发生改变。

NAcc属于基底前脑,是腹侧纹状体的最主要部分,能够接受来自与奖赏处理最密切相关的VTA的投射[25,26]。同时是睡眠-觉醒过渡过程有关的关键大脑区域[27,28]。有关研究已经发现伏隔核神经元的兴奋性/抑制性平衡对睡眠改变有着敏感性[29]。NAcc所属基底神经节组成中的纹状体腹侧部分,能够与丘脑以及中脑多巴胺能神经元紧密连接,它的腺苷和多巴胺受体参与了行为过程的整合和通过皮层激活诱导觉醒[30]。我们也发现失眠患者NAcc跟丘脑连接性降低与失眠的程度有所关联。伏隔核是在基底神经节区域与睡眠-觉醒有关的关键核团,该部位的神经元及其神经环路也在睡眠的调控中发挥重要作用[31,32]。

睡眠与大脑中奖赏网络密切相关。由于情感功能紊乱,奖赏网络不足以调节,从而导致睡眠问题的出现。当出现失眠时奖赏网络的活动性将会下降。这可能是由于大脑区域VTA-NAcc的神经回路来共同促进或抑制相关神经元从而使失眠发生。长期睡眠不足可能影响在原发性失眠患者奖赏处理能力,导致失眠患者情感功能发生障碍。

作者贡献度说明:

孙婴:主要进行数据提取与数据分析及撰写;冉彬艳、阚丽娜、黄禄宇、吴琼:进行病例收集及数据整理;王小龙:磁共振数据的扫描;王乙翔、康晓娜、李丹丹、王晓彤、靳丹阳:提供所在领域文献和相关领域修改意见。沈巍:文章整体把控,文章内容审校。

所有作者声明不存在利益冲突关系。

参考文献

1 Shekleton JA, Rogers NL, Rajaratnam SM. Searching for the daytime impairments of primary insomnia [J]. Sleep Med Rev, 2010,14(1):47-60.

2 Lucey BP, Hicks TJ, McLeland JS, et al. Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid beta kinetics[J]. Ann Neurol, 2018,83(1):197-204.

3 Sheffield JM, Barch DM. Cognition and resting-state functional connectivity in schizophrenia [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016,61:108-120.

4 Mehrtash A, Ghafoorian M, Pernelle G, et al. Automatic needle segmentation and localization in MRI with 3-D convolutional neural networks: Application to MRI-targeted prostate biopsy[J]. IEEE Trans Med Imaging, 2019,38(4):1026-1036.

5 Damoiseaux JS. Effects of aging on functional and structural brain connectivity [J]. Neuroimage, 2017, 160: 32-40.

6 Jacqmot O, Van Thielen B, Michotte A, et al. Neuroanatomical reconstruction of the canine visual pathway using diffusion tensor imaging [J]. Front Neuroanat, 2020,14:54.

7 Gong L, Yu S, Xu R, et al. The abnormal reward network associated with insomnia severity and depression in chronic insomnia disorder [J]. Brain Imaging Behav, 2021,15(2):1033-1042.

8 Chen YF. Chinese classification of mental disorders (CCMD-3): Towards integration in international classification[J]. Psychopathology, 2002,35(2-3):171-175.

9 Wang YK, Li T, Ha LJ, et al. Effectiveness and cerebral responses of multi-points acupuncture for primary insomnia: A preliminary randomized clinical trial and fMRI study [J]. BMC Complement Med Ther, 2020, 20(1):254.

10 Langade D, Thakare V, Kanchi S, et al. Clinical evaluation of the pharmacological impact of ashwagandha root extract on sleep in healthy volunteers and insomnia patients: A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 264:113276.

11 Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks [J]. Brain Connect, 2012, 2(3): 125-141.

12 Adcock RA, Thangavel A, Whitfield-Gabrieli S, et al. Reward-motivated learning: Mesolimbic activation precedes memory formation [J]. Neuron, 2006, 50(3): 507-517.

13 Shao Z, Xu Y, Chen L, et al. Dysfunction of the

NAc-mPFC circuit in insomnia disorder[J]. Neuroimage Clin, 2020,28:102474.

14 Tang L, You F, Hu X, et al. Electroacupuncture improves insomnia by down-regulating peripheral benzodiazepine receptor expression in hippocampus, and up-regulating 5-HT, 5-HIAA, TNF-alpha and IL-1beta contents in hypothalamus in insomnia rats[J]. Zhen Ci Yan Jiu, 2019,44(8):560-565.

15 Ye Y, Wang C, Lan X, et al. Abnormal amygdala functional connectivity in MDD patients with insomnia complaints[J]. Psychiatry Res Neuroimaging, 2023, 328: 111578.

16 Yi PL, Lu CY, Cheng CH, et al. Amygdala opioid receptors mediate the electroacupuncture-induced deterioration of sleep disruptions in epilepsy rats[J]. J Biomed Sci, 2013,20(1):85.

17 Motomura Y, Katsunuma R, Ayabe N, et al. Decreased activity in the reward network of chronic insomnia patients[J]. Sci Rep, 2021,11(1):3600.

18 Gujar N, Yoo SS, Hu P, et al. Sleep deprivation amplifies reactivity of brain reward networks, biasing the appraisal of positive emotional experiences[J]. J Neurosci, 2011,31(12):4466-4474.

19 Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: The case for incentive salience[J]. Psychopharmacology (Berl), 2007,191(3):391-431.

20 Izuhara M, Miura S, Otsuki K, et al. Magnetic resonance spectroscopy in the ventral tegmental area distinguishes responders to suvorexant prior to treatment: A 4-week prospective cohort study[J]. Front Psychiatry, 2021,12:714376.

21 Eban-Rothschild A, Rothschild G, Giardino WJ, et al. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors[J]. Nat Neurosci, 2016, 19 (10):1356-1366.

22 Venner A, Todd WD, Fraigne J, et al. Newly identified sleep-wake and circadian circuits as potential therapeutic targets[J]. Sleep, 2019,42(5):zsz023.

23 Bian WJ, Brewer CL, Kauer JA, et al. Adolescent sleep shapes social novelty preference in mice[J]. Nat Neurosci, 2022,25(7):912-923.

24 Killgore WD, Balkin TJ, Wesensten NJ. Impaired decision making following 49 h of sleep deprivation[J]. J Sleep Res, 2006,15(1):7-13.

25 Nagy GA, Cernasov P, Pisoni A, et al. Reward network modulation as a mechanism of change in behavioral activation[J]. Behav Modif, 2020,44(2):186-213.

26 Nestler EJ, Carlezon WJ. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression[J]. Biol Psychiatry, 2006,59 (12):1151-1159.

27 Wang Y, Liu Z, Cai L, et al. A critical role of basolateral amygdala-to-nucleus accumbens projection in sleep regulation of reward seeking[J]. Biol Psychiatry, 2020, 87(11):954-966.

28 Sun H, Li Z, Qiu Z, et al. A common neuronal ensemble in nucleus accumbens regulates pain-like behaviour and sleep[J]. Nat Commun, 2023,14(1):4700.

29 Liu Z, Wang Y, Cai L, et al. Prefrontal Cortex to accumbens projections in sleep regulation of reward[J]. J Neurosci, 2016,36(30):7897-7910.

30 Lazarus M, Huang ZL, Lu J, et al. How do the basal ganglia regulate sleep-wake behavior?[J]. Trends Neurosci, 2012,35(12):723-732.

31 Luo YJ, Li YD, Wang L, et al. Nucleus accumbens controls wakefulness by a subpopulation of neurons expressing dopamine D(1) receptors[J]. Nat Commun, 2018,9(1):1576.

32 Seminowicz DA, Remeniuk B, Krimmel SR, et al. Pain-related nucleus accumbens function: Modulation by reward and sleep disruption[J]. Pain, 2019, 160(5): 1196-1207.

[本文编辑] 邹 洲 宋睿璞 朱金月