

原发性失眠神经机制的磁共振成像研究进展

王曼 宋鲁平

【摘要】 原发性失眠的神经机制研究日益受到关注,尤其是随着 MRI 的发展和临床应用,原发性失眠相关脑结构和功能研究越来越深入。根据过度觉醒假说,原发性失眠患者皮质和皮质下某些脑区存在结构、功能和代谢异常,这些脑区主要包括杏仁核、海马、扣带回、岛叶、额叶、顶叶。本文拟对原发性失眠神经机制的 MRI 研究进展进行综述。

【关键词】 入睡和睡眠障碍; 磁共振成像; 综述

Research progress on neural mechanisms of primary insomnia by MRI

WANG Man, SONG Lu-ping

School of Rehabilitation Medicine, Capital Medical University; Neurological Rehabilitation Center, Beijing Charity Hospital; China Rehabilitation Research Center; Beijing Key Laboratory of Neurological Injury and Rehabilitation, Beijing 100068, China

Corresponding author: SONG Lu-ping (Email: songluping882002@aliyun.com)

【Abstract】 In recent years, more and more researches focused on the neural mechanism of primary insomnia (PI), especially with the development and application of MRI, and researches of brain structure and function related with primary insomnia were more and more in-depth. According to the hyperarousal hypothesis, there are abnormal structure, function and metabolism under certain brain regions of the cortex and subcortex of primary insomnia patients, including amygdala, hippocampus, cingulate gyrus, insular lobe, frontal lobe and parietal lobe. This paper reviewed the research progress of neural mechanisms of primary insomnia by using MRI.

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

This study was supported by Special Funds for Basic Scientific Research Services of Central Public Welfare Research Institutes (No. 2015cz-49).

原发性失眠(PI)是临床常见的睡眠障碍,主要表现为入睡困难、睡眠维持困难或早醒,并排除身心疾病和药物相关因素的影响,伴日间认知损害,患病率为2%~5%^[1]。近年来,研究者们试图通过多种方法探讨原发性失眠的神经机制,目前普遍支持过度觉醒假说^[2]。基于该假说,MRI显示,失眠患者皮质和皮质下某些脑区存在结构、功能和代谢异常,这些异常脑区包括杏仁核、海马、扣带回、岛

叶、额叶和顶叶^[2-7]。本文拟从结构性MRI(sMRI)、fMRI和磁共振波谱(MRS)三方面对近年来原发性失眠神经机制的MRI研究进展进行综述。

一、sMRI的脑形态学研究

近年来,关于大脑皮质的形态学研究,大量指标和计算方法被提出,包括灰质和白质密度、灰质和白质体积、皮质厚度、皮质复杂度及皮质结构网络。sMRI可以量化这些解剖学形态,近年关于原发性失眠的sMRI研究显示,原发性失眠患者存在海马、前额叶、顶叶和前扣带回结构异常^[8-11]。

1. 相关脑区结构异常 (1)额顶叶:Altena等^[8]采用基于体素的形态学分析(VBM)比较24例原发性失眠患者与13例正常对照者的灰质和白质体积变化,结果显示,原发性失眠患者左侧眶额叶皮质、楔前叶前部和后部体积缩小,且左侧眶额叶皮质体积与失眠严重程度呈负相关。Joo等^[12]也采用VBM

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.03.003

基金项目:中央级公益性科研院所基本科研业务费专项资金资助项目(项目编号:2015cz-49)

作者单位:100068 北京,首都医科大学康复医学院 中国康复研究中心北京博爱医院神经康复中心 神经损伤与康复北京市重点实验室

通讯作者:宋鲁平(Email:songluping882002@aliyun.com)

法比较 27 例原发性失眠患者与 27 例正常对照者的灰质和白质体积以及灰质和白质密度变化,结果显示,原发性失眠患者背外侧前额叶皮质(DLPFC)、颞上回和小脑灰质密度降低,内侧额叶和颞中回灰质体积缩小,且前额叶灰质密度与失眠严重程度和入睡后觉醒时间均呈负相关。上述两项研究结果略有不同,但均提示原发性失眠患者前额叶受损;不同之处在于,Altena 等^[8]仅发现前额叶体积变化而未发现密度差异,Joo 等^[12]未发现楔前叶体积和密度变化。究其原因,可能是由于研究对象的选择和数据分析的方法不同。值得注意的是,Spiegelhalder 等^[13]同样采用 VBM 法比较 28 例原发性失眠患者与 38 例正常对照者的额顶叶体积变化,结果显示,两组患者脑形态学差异无统计学意义,认为原发性失眠患者的神经功能改变并未对脑的宏观形态学产生影响。(2)海马:多项研究聚焦海马体积与失眠及其严重程度关系^[10-11,14-15]。Riemann 等^[11]通过 MRI 对 8 例原发性失眠患者与 8 例正常对照者的神经解剖学差异进行研究,发现原发性失眠患者海马体积明显缩小。与之相反,Winkelman 等^[16]对 20 例原发性失眠患者与 15 例正常对照者进行头部 MRI 扫描,并未发现原发性失眠患者海马体积缩小,但发现此类患者双侧海马体积缩小与睡眠维持困难和入睡后觉醒次数增加有关。Noh 等^[15]亦得到类似的研究结果:原发性失眠患者与正常对照者双侧海马体积差异无统计学意义;原发性失眠患者海马体积与失眠持续时间和多导睡眠图(PSG)定义的觉醒指数呈负相关;原发性失眠患者海马体积缩小与认知功能障碍有关。Spiegelhalder 等^[13]亦未发现原发性失眠患者与正常对照者海马体积存有差异,以及原发性失眠患者单侧海马体积与失眠严重程度或睡眠时间存在相关性。上述研究结果不尽一致的原因主要是海马分区不同。海马由细胞结构和功能特异的分区构成,包括海马角(CA1~CA4 区)、齿状回和下托,动物实验证实下托最不可能受睡眠剥夺(SD)的影响^[17-19]。在此基础上,Joo 等^[10]对 27 例原发性失眠患者和 20 例正常对照者进行头部 MRI 扫描,比较两组患者海马各分区(除外下托)的体积变化,结果显示,海马体部 CA2~CA4 区和齿状回,海马头部 CA1 区和海马尾部体积缩小,且 CA2~CA4 区和齿状回体积缩小与记忆障碍有关,CA1 区体积缩小与睡眠质量有关。上述研究结果不尽一致,究其原因,除方法学不一致造成海马体积计算

差异外,失眠持续时间和失眠严重程度以及纳入对象年龄的差异均可能导致结果不一致。(3)其他:原发性失眠患者还存在其他大脑结构异常。Winkelman 等^[9]从两项独立研究^[16,20]中收集并分析 MRI 数据,均采用 VBM 法且检测部位位于喙前扣带回皮质(rACC),结果显示,原发性失眠患者喙前扣带回皮质体积增大,且与睡眠起始潜伏期和入睡后觉醒时间呈正相关。晚近研究显示,与正常对照者相比,原发性失眠患者松果体体积明显缩小^[21]。此外,Li 等^[22]还发现,原发性失眠患者右侧大脑白质结构完整性破坏。

2. 各脑区间结构连接异常 存在结构或功能连接的脑区形态学(如灰质厚度和体积)具有较强的相关性,由此有理论提出可以通过研究各脑区间的形态学相关性以构建脑结构网络,再通过研究各项网络属性以研究脑网络结构特性。为探讨原发性失眠的病理生理学机制与脑区间结构连接的相关性,Zhao 等^[23]收集 35 例原发性失眠患者和 35 例正常对照者的头部 sMRI 数据,采用结构协方差分析法发现,原发性失眠患者感觉区与运动区之间皮质厚度的结构协方差增加,感觉区与脑默认网络(DMN)和脑突显网络(SN)之间的结构协方差增加,感觉区与额顶叶工作记忆网络区之间的结构协方差减少,他们认为失眠的病理生理学机制可能与脑结构连接改变相关,且这种改变与睡眠质量相关。

二、fMRI 的神经功能研究

众多研究者采用 fMRI 研究失眠相关神经功能变化^[24-26],主要包括任务态 fMRI(ts-fMRI)和静息态 fMRI(rs-fMRI)。

1. ts-fMRI ts-fMRI 主要用于原发性失眠患者认知功能障碍研究。Altena 等^[27]在 21 例原发性失眠患者和 12 例正常对照者进行一项分类与字母流畅性任务的同时对其进行 fMRI 扫描,结果显示,与正常对照者相比,原发性失眠患者内侧前额叶激活降低,经过 6 周的非药物治疗后睡眠质量明显好转,前额叶功能恢复正常,他们认为,原发性失眠患者存在潜在可逆性认知功能障碍,这一结论亦得到后续研究的支持。Drummond 等^[28]在 25 例原发性失眠患者和 25 例正常对照者进行 N-back 工作记忆任务的同时对其进行 fMRI 扫描,结果显示,与正常对照者相比,原发性失眠患者工作记忆任务相关脑区激活降低。上述两项研究均证实原发性失眠患者存在认知功能障碍,可能与过度觉醒假说相一致。

2. rs-fMRI rs-fMRI可以在受试者闭眼、放松、清醒状态下采集fMRI数据,观察自发性神经元活动。关于原发性失眠的rs-fMRI研究主要关注情绪相关脑区的异常活动^[29],从某个脑区的功能异常延伸到各脑区之间的功能连接改变。(1)局部脑区功能异常:Dai等^[30]对24例原发性失眠患者和24例正常对照者进行rs-fMRI扫描,采用局域一致性(ReHo)分析法发现,与正常对照者相比,原发性失眠患者左侧梭状回ReHo值升高,双侧扣带回、右侧小脑前叶ReHo值降低。Wang等^[7]同样采用局域一致性分析法发现,与正常对照者相比,原发性失眠患者左侧脑岛、右侧前扣带回、左侧中央前回和左侧楔叶ReHo值升高,右侧中扣带回和左侧梭状回ReHo值降低。上述两项研究均证实原发性失眠患者存在局部脑区功能障碍。Li等^[4]对55例原发性失眠患者和44例正常对照者进行rs-fMRI扫描,采用低频振幅(ALFF)法发现,与正常对照者相比,原发性失眠患者前额叶、顶叶和双侧小脑后叶ALFF值明显降低,听觉和视觉相关脑区ALFF值明显升高。Dai等^[3]同样采用ALFF法发现,与正常对照者相比,原发性失眠患者颞叶和枕叶ALFF值升高。上述两项研究显示的额叶、颞叶、顶叶、枕叶、小脑等脑区功能异常为原发性失眠的神经机制提供重要信息。(2)各脑区间功能连接异常:Huang等^[31]采用功能连接(FC)分析法发现,原发性失眠患者杏仁核与岛叶、纹状体与丘脑的功能连接减弱,与运动前区皮质(PMC)和感觉运动皮质(SMC)的功能连接增强。杏仁核是恐惧和畏惧情绪的管理中枢,是情绪回路的重要脑区,其功能连接改变与焦虑、恐惧等负面心理有关。脑岛作为情绪回路的重要脑区,其功能连接改变备受关注,Chen等^[25]采用rs-fMRI观察17例女性原发性失眠患者和17例女性正常对照者的脑网络改变,结果显示,与正常对照者相比,原发性失眠患者脑岛活动增强。Li等^[26]以顶叶为兴趣区(ROI),采用功能连接分析法比较15例原发性失眠患者与15例正常对照者的脑功能连接变化,结果显示,原发性失眠患者顶叶与额叶的功能连接减弱。(3)神经网络连接异常:脑默认网络系某些脑区组成的功能网络,与信息收集和评价、情景记忆提取、情绪和焦虑、精神不集中等有关。从解剖结构看,脑默认网络包括双侧顶叶、后扣带回、楔前叶、内侧前额叶皮质(mPFC)、胼胝体压部、部分海马和内侧颞叶。Nie等^[24]对原发性失眠患者与正常

对照者进行rs-fMRI扫描,采用功能连接分析法发现,原发性失眠患者的脑默认网络中内侧前额叶皮质与右侧内侧颞叶、左侧内侧颞叶与左侧顶叶皮质的功能连接减弱。这些脑区功能连接异常是原发性失眠患者情绪、记忆和认知功能障碍的潜在基础。Killgore等^[32]的研究显示,组成感觉运动网络的初级视觉皮质及其他感觉区如初级听觉皮质、嗅皮质、补充运动皮质之间的功能连接增强,可能使对外界环境刺激的反应时间延长,从而导致睡眠潜伏期延长。考虑到上述研究仅局限于大脑单个或几个种子区,难以充分阐明原发性失眠的神经机制,Li等^[33]采用rs-fMRI对50例原发性失眠患者和40例正常对照者进行全脑扫描,从全脑角度探讨原发性失眠的异常功能连接和分布,结果显示,原发性失眠患者脑默认网络、脑突显网络与皮质下脑区(双侧壳核)、感觉运动网络、眶额叶皮质,情感网络(右侧杏仁核)与眶额叶皮质、感觉运动网络、小脑,感觉运动网络与小脑的功能连接增强,脑默认网络各脑区与脑突显网络各脑区的功能连接减弱,从而从全脑功能连接角度阐述原发性失眠的过度觉醒假说。

三、MRS研究

原发性失眠的过度觉醒假说认为,失眠过程包括大脑的神经生物学改变^[2]。MRS是检测某一特定组织区域化学成分的技术,是与MRI完美结合的产物,检测指标主要包括N-乙酰天冬氨酸(NAA)、胆碱(Cho)、 γ -氨基丁酸(GABA)、肌酐(Cr)、肌醇(mI)。用于MRS的同位素有¹H、¹³C、¹⁹F、²³Na、³¹P,目前应用于临床的主要有两种,即氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)和磷质子磁共振波谱(³¹P-MRS)。

1. ¹H-MRS Winkelman等^[34]于2008年率先发现原发性失眠患者脑组织存在某些神经生物学改变,采用¹H-MRS比较16例原发性失眠患者与16例正常对照者日间全脑GABA表达变化,结果显示,与正常对照者相比,原发性失眠患者全脑GABA水平降低30%。GABA是中枢神经系统主要的抑制性神经递质,研究显示,GABA在失眠病因和睡眠维持中发挥重要作用^[2]。GABA水平降低可能导致夜间皮质兴奋调节困难,符合原发性失眠的过度觉醒假说。后续有众多研究者进一步采用¹H-MRS测定原发性失眠患者全脑GABA水平^[30,35-37]。Plante等^[35]比较原发性失眠患者与正常对照者枕叶、前扣带回和丘脑GABA表达变化,发现与正常对照者相比,原

发性失眠患者枕叶 GABA 下降 33%、前扣带回下降 21%，而丘脑无明显变化。而 Morgan 等^[36]的研究显示，原发性失眠患者枕叶 GABA 水平升高 12%。Spiegelhalder 等^[37]认为上述两项研究结果相反的原因是，原发性失眠患者 GABA 水平受日间活动的影响，鉴于此，他们分别于日间和夜间测定 20 例原发性失眠患者和 20 例正常对照者前扣带回和背外侧前额叶皮质 GABA 表达变化，结果显示，二者 GABA 水平无明显差异。考虑到样本量和研究对象的组成不同、检测时间不同，GABA 在原发性失眠发病机制中的作用尚待进一步研究。

2. ³¹P-MRS ³¹P-MRS 同样可以定量测定脑组织重要高能化合物水平，包括三磷酸核苷化合物、磷酸肌酸和无机磷酸盐。Harper 等^[38]采用 ³¹P-MRS 探讨原发性失眠患者与正常对照者脑组织高能化合物表达变化及其与失眠严重程度关系，结果显示，原发性失眠患者灰质磷酸肌酸水平较正常对照者降低，支持原发性失眠的过度觉醒假说，表明原发性失眠患者较正常对照者需要更多的能量。

四、小结

尽管原发性失眠的神经机制尚未完全阐明，但是越来越多的研究通过神经影像学技术从各个层面提供依据，特别是 MRI 的应用，发现了原发性失眠相关脑结构和功能异常。由于大脑是一个整体，各脑区结构和功能彼此联系，原发性失眠相关脑结构和功能异常不仅局限于某一单独脑区，各脑区间的结构和功能连接异常均可能导致失眠或受失眠的影响。然而，目前关于原发性失眠的神经机制研究可重复性较差，结果多不尽一致，尚待进一步深入研究。此外，原发性失眠患者脑形态学改变是否与功能改变具有相关性或互为基础，亦待进一步研究。同时，原发性失眠患者的认知功能障碍和情绪异常还应借助神经心理学研究进一步明确。

参 考 文 献

[1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [M]. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association, 1994: 240-241.

[2] Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, Voderholzer U, Berger M, Perlis M, Nissen C. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence [J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14:19-31.

[3] Dai XJ, Nie X, Liu X, Pei L, Jiang J, Peng DC, Gong HH, Zeng XJ, Wang YX, Zhan Y. 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:

363-374.

[4] Li C, Ma X, Dong M, Yin Y, Hua K, Li M, Li C, Zhan W, Li C, Jiang G. Abnormal spontaneous regional brain activity in primary insomnia: a resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12:1371-1378.

[5] Liu CH, Liu CZ, Zhang J, Yuan Z, Tang LR, Tie CL, Fan J, Liu QQ. Reduced spontaneous neuronal activity in the insular cortex and thalamus in healthy adults with insomnia symptoms [J]. *Brain Res*, 2016, 1648:317-324.

[6] Spiegelhalder K, Regen W, Baglioni C, Nissen C, Riemann D, Kyle SD. Neuroimaging insights into insomnia [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15:9.

[7] Wang T, Li S, Jiang G, Lin C, Li M, Ma X, Zhan W, Fang J, Li L, Li C, Tian J. Regional homogeneity changes in patients with primary insomnia [J]. *Eur Radiol*, 2016, 26:1292-1300.

[8] Altena E, Vrenken H, Van Der Werf YD, van den Heuvel OA, Van Someren EJ. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67:182-185.

[9] Winkelman JW, Plante DT, Schoerning L, Benson K, Buxton OM, O'Connor SP, Jensen JE, Renshaw PF, Gonenc A. Increased rostral anterior cingulate cortex volume in chronic primary insomnia [J]. *Sleep*, 2013, 36:991-998.

[10] Joo EY, Kim H, Suh S, Hong SB. Hippocampal substructural vulnerability to sleep disturbance and cognitive impairment in patients with chronic primary insomnia: magnetic resonance imaging morphometry [J]. *Sleep*, 2014, 37:1189-1198.

[11] Riemann D, Voderholzer U, Spiegelhalder K, Hornyak M, Buysse DJ, Nissen C, Hennig J, Perlis ML, van Elst LT, Feige B. Chronic insomnia and MRI-measured hippocampal volumes: a pilot study [J]. *Sleep*, 2007, 30:955-958.

[12] Joo EY, Noh HJ, Kim JS, Koo DL, Kim D, Hwang KJ, Kim JY, Kim ST, Kim MR, Hong SB. Brain gray matter deficits in patients with chronic primary insomnia [J]. *Sleep*, 2013, 36:999-1007.

[13] Spiegelhalder K, Regen W, Baglioni C, Klöppel S, Abdulkadir A, Hennig J, Nissen C, Riemann D, Feige B. Insomnia does not appear to be associated with substantial structural brain changes [J]. *Sleep*, 2013, 36:731-737.

[14] Neylan TC, Mueller SG, Wang Z, Wang Z, Metzler TJ, Lenoci M, Truran D, Marmar CR, Weiner MW, Schuff N. Insomnia severity is associated with a decreased volume of the CA3/dentate gyrus hippocampal subfield [J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68:494-496.

[15] Noh HJ, Joo EY, Kim ST, Yoon SM, Koo DL, Kim D, Lee GH, Hong SB. The relationship between hippocampal volume and cognition in patients with chronic primary insomnia [J]. *J Clin Neurol*, 2012, 8:130-138.

[16] Winkelman JW, Benson KL, Buxton OM, Lyoo IK, Yoon S, O'Connor S, Renshaw PF. Lack of hippocampal volume differences in primary insomnia and good sleeper controls: an MRI volumetric study at 3 Tesla [J]. *Sleep Med*, 2010, 11:576-582.

[17] Duvernoy HM. The human hippocampus: an atlas of applied anatomy [M]. 3rd ed. New York: Springer-Verlag, 2005: 1215.

[18] Gilbert PE, Kesner RP, Lee I. Dissociating hippocampal subregions: double dissociation between dentate gyrus and CA1 [J]. *Hippocampus*, 2001, 11:626-636.

[19] Witter MP, Wouterlood FG, Naber PA, Van Haften T. Anatomical organization of the parahippocampal-hippocampal network [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2000, 911:1-24.

[20] Plante DT, Jensen JE, Winkelman JW. The role of GABA in

- primary insomnia[J]. *Sleep*, 2012, 35:741-742.
- [21] Bumb JM, Schilling C, Enning F, Haddad L, Paul F, Lederbogen F, Deuschle M, Schredl M, Nolte I. Pineal gland volume in primary and healthy controls: a magnetic resonance imaging study[J]. *Sleep Res*, 2014, 23:274-280.
- [22] Li S, Tian J, Bauer A, Huang R, Wen H, Li M, Wang T, Xia L, Jiang G. Reduced integrity of right lateralized white matter in patients with primary insomnia: a diffusion-tensor imaging study [J]. *Radiology*, 2016, 280:520-528.
- [23] Zhao L, Wang E, Zhang X, Karama S, Khundrakpam B, Zhang H, Guan M, Wang M, Cheng J, Shi D, Evans AC, Li Y. Cortical structural connectivity alterations in primary insomnia: insights from MRI-based morphometric correlation analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2015:ID817595.
- [24] Nie X, Shao Y, Liu SY, Li HJ, Wan AL, Nie S, Peng DC, Dai XJ. Functional connectivity of paired default mode network subregions in primary insomnia[J]. *Neuropsychiatric Dis Treat*, 2015, 11:3085-3093.
- [25] Chen MC, Chang C, Glover GH, Gotlib IH. Increased insula coactivation with salience networks in insomnia [J]. *Biol Psychol*, 2014, 97:1-8.
- [26] Li Y, Wang E, Zhang H, Dou S, Liu L, Tong L, Lei Y, Wang M, Xu J, Shi D, Zhang Q. Functional connectivity changes between parietal and prefrontal cortices in primary insomnia patients: evidence from resting-state fMRI[J]. *Eur J Med Res*, 2014, 19:32.
- [27] Altena E, Van Der Werf YD, Sanz - Arigita EJ, Voorn TA, Rombouts SA, Kuijter JP, Van Someren EJ. Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia [J]. *Sleep*, 2008, 31: 1271-1276.
- [28] Drummond SP, Walker M, Almklov E, Campos M, Anderson DE, Straus LD. Neural correlates of working memory performance in primary insomnia [J]. *Sleep*, 2013, 36:1307-1316.
- [29] Lin QS, Chen ZQ, Xiao H, Fu LY, Wang XY. Resting - state brain functional magnetic resonance imaging study in type 2 diabetes mellitus using regional homogeneity analysis[J]. *Gong Neng Yu Fen Zi Yi Xue Ying Xiang Xue (Dian Zi Ban)*, 2015, 4:645-650.[林钱森, 陈自谦, 肖慧, 付丽媛, 王晓阳. 基于局部一致性方法的2型糖尿病静息态脑功能磁共振成像研究[J]. *功能与分子医学影像学(电子版)*, 2015, 4:645-650.]
- [30] Dai XJ, Peng DC, Gong HH, Wan AL, Nie X, Li HJ, Wang YX. Altered intrinsic regional brain spontaneous activity and subjective sleep quality in patients with chronic primary insomnia: a resting - state fMRI study[J]. *Neuropsychiatric Dis Treat*, 2014, 10:2163-2175.
- [31] Huang Z, Liang P, Jia X, Zhan S, Li N, Ding Y, Lu J, Wang Y, Li K. Abnormal amygdale connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81:1288-1295.
- [32] Killgore WD, Schwab ZJ, Kipman M, Deldonno SR, Weber M. Insomnia - related complaints correlate with functional connectivity between sensory - motor regions [J]. *Neuroreport*, 2013, 24:233-240.
- [33] Li C, Dong M, Yin Y, Hua K, Fu S, Jiang G. Abnormal whole-brain functional connectivity in patients with primary insomnia [J]. *Neuropsychiatric Dis Treat*, 2017, 13:427-435.
- [34] Winkelman JW, Buxton OM, Jensen JE, Benson KL, O'Connor SP, Wang W, Renshaw PF. Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS)[J]. *Sleep*, 2008, 31:1499-1506.
- [35] Plante DT, Jensen JE, Schoerning L, Winkelman JE. Reduced γ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder [J]? *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37:1548-1557.
- [36] Morgan PT, Pace-Schott EF, Mason GF, Forselius E, Fasula M, Valentine GW, Sanacora G. Cortical GABA levels in primary insomnia[J]. *Sleep*, 2012, 35:807-814.
- [37] Spiegelhalter K, Regen W, Nissen C, Feige B, Baglioni C, Riemann D, Hennig J, Lange T. Magnetic resonance spectroscopy in patients with insomnia: a repeated measurement study[J]. *PLoS One*, 2016, 11:E0156771.
- [38] Harper DG, Plante DT, Jensen JE, Ravichandran C, Buxton OM, Benson KL, O'Connor SP, Renshaw PF, Winkelman JW. Energetic and cell membrane metabolic products in patients with primary insomnia: a 31 - phosphorus magnetic resonance spectroscopy study at 4 tesla[J]. *Sleep*, 2013, 36:493-500.

(收稿日期:2018-01-26)

欢迎订阅2018年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、流行病学调查研究、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、基础研究、临床研究、临床病理报告、综述、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法、临床医学图像等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大16开型,彩色插图,48页,月刊,每月25日出版。每期定价15元,全年12册共计180元。2018年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院A座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.ejenn.org(英文)。