

重视睡眠剥夺导致认知功能障碍机制的 脑功能成像研究

赵忠新 张红菊

【关键词】 睡眠剥夺； 认知障碍； 磁共振成像； 综述

【Key words】 Sleep deprivation; Cognition disorders; Magnetic resonance imaging; Review

Pay attention to study of the mechanism of cognitive dysfunction caused by sleep deprivation using functional brain imaging techniques

ZHAO Zhong-xin¹, ZHANG Hong-ju²

¹Department of Neurology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200003, China

²Department of Neurology, He'nan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, He'nan, China

Corresponding author: ZHAO Zhong-xin (Email: zhaozx@medmail.com.cn)

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81070070, 81171252), "Twelfth Five-Year" Major Foundation by the Ministry of Science and Technology of China (No. 2011ZXJ09202-015) and Key Fund Project by Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 11411950203).

睡眠的不同阶段具有不同的生理功能,各种原因诱发的睡眠剥夺(SD)或失眠都能损害相关睡眠期的生理功能。已知睡眠剥夺或失眠与神经系统变性疾病、心脑血管疾病、内分泌系统疾病及精神疾病等密切相关,因此引起了各专业领域对睡眠研究的关注。失眠不仅造成个体对睡眠质量和(或)数量的不满足,更会引起注意力、记忆力、警觉性和执行能力不同程度下降,从而损害日间功能。既往的动物实验结果显示,动物睡眠剥夺后可导致多种基因发生转录及翻译异常改变,其中包括线粒体能量代谢相关基因、内质网相关基因,以及突触相关基因等,并发现线粒体和内质网凋亡通路启动是睡眠剥夺损害的重要途径^[1-4]。上述改变主要发生于记忆和执行能力相关脑区——前额叶及海马区,此为失眠后认知功能下降的研究提供了解剖学基

础。然而,动物睡眠剥夺并不能完全反映人类失眠状况,亦不能完全反映在体病理生理及脑组织结构的异常改变。

近年来,随着功能神经影像学诊断技术的迅猛发展,为原发性失眠患者脑高级功能变化的在体研究提供了巨大空间,从而为解析原发性失眠病理学基础提供了新的方法和思路。现有研究业已发现,原发性失眠患者脑组织结构和功能异常涉及多个脑区,主要包括与记忆力、情绪加工处理相关的神经环路和与睡眠产生及其调节相关的神经环路。与认知功能相关的功能影像学诊断技术包括功能磁共振成像(fMRI)、正电子发射断层摄影术(PET)、单光子发射计算机断层摄影术(SPECT)等。其中血氧水平依赖功能磁共振成像(BOLD-fMRI)技术是基于大脑接受感知觉、情感、认知和运动等刺激时,相关脑区神经元活动增强,邻近静脉和毛细血管床血流量和容积增加,使局部氧合血红蛋白含量增加并明显大于局部耗氧量,氧供应与氧消耗失衡,去氧血红蛋白含量相对降低,这种变化在T₂WI上表现为局部高信号^[5],从而反映出大脑接受各种刺激时脑组织血流量及神经化学的动态改变。有研究发现,觉醒早期丘脑和脑干血流量增加,可能与脑干网状结构上行激活系统的激活有关;觉醒后期皮质前部血流量增加,可能与觉醒后各种运动及思维活动有

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.001

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81070070);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81171252);国家科技部“十二五”重大专项课题(项目编号:2011ZXJ09202-015);上海市科委科研计划重点项目(项目编号:11411950203)

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院神经内科(赵忠新);450003 河南省人民医院(郑州大学人民医院)神经内科(张红菊)

通讯作者:赵忠新(Email:zhaozx@medmail.com.cn)

关^[6]。当从觉醒进入非快速眼动睡眠期(NREM)时脑血流量下降、代谢降低,特别是脑干、丘脑、基底前脑、边缘结构及旁边缘结构、额顶叶、楔前叶和颞中叶血流量减少^[7]。与此同时,基底前脑、纹状体腹侧、杏仁核、海马和脑干网状结构葡萄糖利用率增加,这可能与睡眠状态下的意识维持、注意力、执行能力及记忆力的自稳调节有关^[8]。快速眼动睡眠期(REM)脑干和基底前脑胆碱能神经元活性增强,与觉醒状态相似^[9],而且与其相联系的边缘结构和旁边缘结构皮质活性增强,血流量较觉醒时增加,推测可能参与了情绪记忆过程^[10]。

在睡眠结构的各阶段中,快速眼动睡眠期的生理作用与认知功能密切相关,如记忆力、执行能力、警觉性和注意力等。行为学研究显示,睡眠剥夺可以影响动物认知功能,使其记忆力、警觉性、执行能力及注意力均不同程度下降。就工作记忆(working memory)而言,因其蕴藏智能玄机,是认知形成的基础,近年来关于工作记忆机制的研究日益增多。工作记忆系指大脑对信息进行暂时性加工和贮存,是贮存能力有限的记忆系统;信息加工分为3个环节,即信息贮存、维持及执行加工。人类大脑存在负责加工不同类型信息的工作记忆系统,如词语工作记忆、空间工作记忆及客体工作记忆(视觉工作记忆)等。词语工作记忆主要由左侧大脑半球完成,其中顶叶后下部(Brodmann 40区)参与信息贮存,前额区(Broca区、运动前区和辅助运动区)参与信息复述,前额叶背外侧皮质(Brodmann 9、46区)和前扣带回(Brodmann 24、32区)参与信息控制与协调,前者对记忆负荷变化更加敏感,前额叶、顶叶联合区也参与词语信息的贮存。空间工作记忆主要由右侧大脑半球完成,前运动区(Brodmann 6区)各顶叶后上部负责空间信息复述,而顶叶后下部和枕前区(Brodmann 19区)则负责空间信息的贮存。在执行加工过程中前额叶背外侧皮质和前扣带回明显激活,由此推测前额叶背外侧皮质与工作信息的操作和维持有关,而前扣带回可能负责对新刺激、克服定势反应等加工冲突的解决^[11-12]。

失眠患者认知功能下降与其工作记忆损害有关,而词语工作记忆、空间工作记忆和客体工作记忆损害发生的环节仍不十分清楚。既往为数不多的有关睡眠剥夺后脑功能影像学的研究结果并不一致,可能与经历睡眠剥夺的时间长短不同有关,或与所采用的实验方式不同有关。研究发现,睡眠

剥夺24小时即可出现全脑组织代谢下降,特别是额叶、顶叶和丘脑^[13],可能是由于睡眠剥夺后嗜睡、兴奋性下降,代谢也随之下降。睡眠剥夺后前额区活性增强,前额区与工作记忆有关,因此认为睡眠剥夺后前额区活性增加可能是维持觉醒状态的一种代偿。24小时睡眠剥夺后顶枕区活性下降,顶枕区与情景记忆有关,由此推测视觉记忆可能是情景记忆的基础。健康青年男性连续36小时睡眠剥夺后,在工作记忆能力受损的同时,fMRI显示其睡眠剥夺后完成工作记忆任务时,相应脑区(顶叶)激活降低,前额区和丘脑激活增强,可能与睡眠剥夺导致认知损害的机制有关^[14]。另一项研究结果显示,睡眠剥夺49小时后患者决策能力下降,伏核、岛叶和眶额区活性下降,这些区域与情感处理和学习活动有关,从而干扰决策的形成^[15]。失眠患者从觉醒向睡眠转换期间其脑干网状结构上行激活系统、下丘脑、岛叶、杏仁核、海马、前扣带回、前额叶背外侧皮质中部葡萄糖消耗明显高于对照组^[16],提示失眠患者由觉醒向非快速眼动睡眠期过渡时可能存在异常过度觉醒激活区。而失眠患者觉醒期皮质(双侧前额区、左侧颞叶、顶叶和枕叶)及皮质下区域(丘脑、下丘脑和脑干网状结构)代谢下降,其前额叶低代谢状态可能与注意力和认知损害有关。静息态功能磁共振研究显示,失眠患者双侧杏仁核活性增加,且杏仁核与额叶之间的纤维联系增强,而恢复期杏仁核与脑干自主神经纤维联系增加^[17],表明杏仁核对情感的负性刺激敏感,使边缘系统反应扩大化,可能为睡眠与情感紊乱相关的解剖学基础。经过治疗后,失眠患者记忆相关脑区的异常激活状况均可得到改善^[18-19],提示部分失眠患者异常的脑激活状态是一种可逆性过程,能够通过各种治疗使其恢复正常。但影像学研究发现,失眠患者海马体积明显缩小,失眠严重程度与海马CA3区体积缩小相关^[20],海马区与行为、认知、执行能力及记忆力相关,这可能是失眠后学习能力和记忆力减退的解剖学基础。有研究者采用基于体素的形态学分析(VBM)对24例原发性失眠患者和13例健康对照者进行眶额区灰质体积测量,结果显示,失眠患者左侧眶额区、双侧楔叶灰质体积明显缩小,而两组受试者白质纤维差异无统计学意义^[21]。因此认为,失眠患者解决问题的能力下降与眶额区体积缩小有关,而失眠所致的情景记忆障碍与楔叶体积缩小有关。上述研究可能是失眠患者存在工作记忆损害

有关机制与病理改变的理论基础。

目前对失眠患者的行为学研究已经发现,此类患者的学习能力、记忆力、注意力、警觉性均有不同程度下降;MRI 结构影像学研究显示此类患者学习相关脑区——前额区和海马均存在解剖学改变;功能影像学研究则可见失眠患者学习记忆相关脑区存在脑组织激活及代谢方面的改变^[22-26]。编码、储存、提供在工作记忆中具有至关重要的作用,目前仍不清楚睡眠剥夺或失眠导致工作记忆下降具体发生在哪个环节。阐明上述问题,有助于解析睡眠剥夺导致认知功能障碍的病理生理学机制,值得进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Jiang B, Zhao ZX. Effects of rapid eye movement sleep deprivation on expression of activating transcription factor 4 in rat brain. *Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi*, 2008, 7:1220-1223. [江波, 赵忠新. 异相睡眠剥夺对大鼠脑内质网应激相关蛋白 ATF4 表达的影响. *中华神经医学杂志*, 2008, 7:1220-1223.]
- [2] Zhang HJ, Zhang JW, Zhao ZX. REM sleep deprivation induced expression of caspase-12 in rat cortex, hippocampus and medulla. *Zhonghua Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2008, 10:137-140. [张红菊, 张杰文, 赵忠新. 快速眼动睡眠剥夺诱导大鼠皮质和海马及延髓 caspase-12 的表达. *中华老年心脑血管病杂志*, 2008, 10:137-140.]
- [3] Zhang HJ, Zhao ZX, Zhang JW, Suo AQ. Expression of GRP78 and GRP94 in rats cortex, hippocampus and medulla regions after rapid eye movement sleep deprivation. *Zhongguo Xin Yao Yu Lin Chuang Za Zhi*, 2008, 27:249-253. [张红菊, 赵忠新, 张杰文, 索爱琴. 快速眼动睡眠剥夺后 GRP78、GRP94 在大鼠大脑皮质、海马及延髓中的表达. *中国新药与临床杂志*, 2008, 27:249-253.]
- [4] Guo XH, Zhao ZX, Zhang L, Jiang B, Huang LQ. Effects of sleep deprivation on PERK activation in rat cerebral cortex and drug intervention. *Zhonghua Lao Nian Xin Nao Xue Guan Bing Za Zhi*, 2007, 9:630-633. [郭筱华, 赵忠新, 张琳, 江波, 黄流清. 快速眼动睡眠剥夺引起大鼠皮质 PERK 活化及药物干预. *中华老年心脑血管病杂志*, 2007, 9:630-633.]
- [5] Han PY, Kim JH, Kang HI, Moon BG, Lee SJ, Kim JS. Is transcranial Doppler ultrasonography old-fashioned: one institutional validity study? *J Korean Neurosurg Soc*, 2008, 44:63-66.
- [6] Balkin TJ, Braun AR, Wesensten NJ, Jeffries K, Varga M, Baldwin P, Belenky G, Herscovitch P. The process of awakening: a PET study of regional brain activity patterns mediating the re-establishment of alertness and consciousness. *Brain*, 2002, 125(Pt 10):2308-2319.
- [7] Dang-Vu TT, Bonjean M, Schabus M, Boly M, Darsaud A, Desseilles M, Degueldre C, Balteau E, Phillips C, Luxen A, Sejnowski TJ, Maquet P. Interplay between spontaneous and induced brain activity during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108:15438-15443.
- [8] Dang-Vu TT, Schabus M, Desseilles M, Sterpenich V, Bonjean M, Maquet P. Functional neuroimaging insights into the physiology of human sleep. *Sleep*, 2010, 33:1589-1603.
- [9] Sasaki Y. Recent progress of neuroimaging studies on sleeping brain. *Brain Nerve*, 2012, 64:611-619.
- [10] Shafer AT, Dolcos F. Neural correlates of opposing effects of emotional distraction on perception and episodic memory: an event-related fMRI investigation. *Front Integr Neurosci*, 2012, 6:70.
- [11] Liu C. Some aspects of neuroimaging of working memory in human. *Xin Li Xue Bao*, 2002, 34:634-642. [刘昌. 人类工作记忆的某些神经影像研究. *心理学报*, 2002, 34:634-642.]
- [12] Wang YW, Lin CD. Brain models of information maintenance, temporal storage and executive control. *Xin Li Ke Xue Jin Zhan*, 2004, 12:661-671. [王益文, 林崇德. 信息保持、短时存储与执行控制的脑模型. *心理科学进展*, 2004, 12:661-671.]
- [13] Kong D, Soon CS, Chee MW. Functional imaging correlates of impaired distractor suppression following sleep deprivation. *Neuroimage*, 2012, 61:50-55.
- [14] Zhao MX, Zhao ZX, Peng H, Wu HJ, Zhang L, Huang LQ, He B, Zhuang JH. Functional magnetic resonance imaging study of working memory changes in healthy male volunteers after 36 hours sleep deprivation. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2010, 43:716-720. [赵明霞, 赵忠新, 彭华, 吴惠涓, 张琳, 黄流清, 贺斌, 庄建华. 功能磁共振成像研究睡眠剥夺 36 小时对健康男性工作记忆的影响. *中华神经科杂志*, 2010, 43:716-720.]
- [15] Desseilles M, Vu TD, Maquet P. Functional neuroimaging in sleep, sleep deprivation, and sleep disorders. *Handb Clin Neurol*, 2011, 98:71-94.
- [16] Chuah LY, Chee MW. Functional neuroimaging of sleep deprived healthy volunteers and persons with sleep disorders: a brief review. *Ann Acad Med Singapore*, 2008, 37:689-694.
- [17] Huang Z, Liang P, Jia X, Zhan S, Li N, Ding Y, Lu J, Wang Y, Li K. Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI. *Eur J Radiol*, 2012, 81:1288-1295.
- [18] Altena E, Van Der Werf YD, Sanz-Arigit EJ, Voorn TA, Rombouts SA, Kuijter JP, Van Someren EJ. Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia. *Sleep*, 2008, 31:1271-1276.
- [19] Smith MT, Perlis ML, Chengazi VU, Soeffing J, McCann U. NREM sleep cerebral blood flow before and after behavior therapy for chronic primary insomnia: preliminary single photon emission computed tomography (SPECT) data. *Sleep Med*, 2005, 6:93-94.
- [20] 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 Clin Neurol*, 2012, 8:130-138.
- [21] 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. *Biol Psychiatry*, 2010, 67:182-185.
- [22] He B, Peng H, Zhao Y, Zhou H, Zhao Z. Modafinil treatment prevents REM sleep deprivation-induced brain function impairment by increasing MMP-9 expression. *Brain Res*, 2011, 1426:38-42.
- [23] Wu H, Stone WS, Hsi X, Zhuang J, Huang L, Yin Y, Zhang L, Zhao Z. Effects of different sleep restriction protocols on sleep architecture and daytime vigilance in healthy men. *Physiol Res*, 2010, 59:821-829.
- [24] Zhao Z, Huang L, Wu H, Li Y, Zhang L, Yin Y, Xiang Z, Zhao Z. Neuropeptide S mitigates spatial memory impairment induced by rapid eye movement sleep deprivation in rats. *Neuroreport*, 2010, 21:623-628.
- [25] Wang GP, Huang LQ, Wu HJ, Zhang L, You ZD, Zhao ZX.

Calcineurin contributes to spatial memory impairment induced by rapid eye movement sleep deprivation. *Neuroreport*, 2009, 20: 1172-1176.

[26] Zhao MX, Zhao ZX. Proton magnetic resonance spectroscopy (1HMRS) study of anterior cingulate in healthy young

volunteers after total sleep deprivation and modafinil effects. *Shandong Yi Yao*, 2010, 50:77-78.[赵明霞, 赵忠新. 健康人完全睡眠剥夺及莫达非尼干预后前扣带回磁共振波谱检测分析. *山东医药*, 2010, 50:77-78.]

(收稿日期: 2013-03-29)

· 临床医学图像 ·

垂体微腺瘤

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.021

Pituitary microadenoma

HAN Tong

Department of Neuroradiology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China (Email: mrbold@163.com)

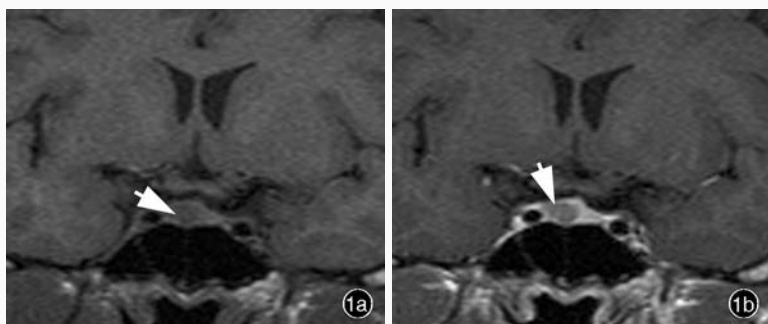


图 1 女性患者, 34 岁。临床诊断: 垂体微腺瘤。头部 MRI 检查所见 1a 冠状位 T₁WI 序列显示, 右侧垂体稍低信号(箭头所示), 边界清晰, 局部垂体上缘隆起, 垂体高度 < 10 mm; 垂体柄向左移位, 蝶鞍无扩大、鞍底无凹陷 1b 早期冠状位 T₁WI 增强扫描显示, 正常垂体明显强化, 病灶延迟强化, 呈相对低信号(箭头所示)

Figure 1 A 34-year-old female had presented with amenorrhea and galactorrhea for 3 months and came to clinic. Cranial MRI findings. Coronal T₁WI showed a well defined, oval lesion

with slightly hypo-intensity (arrow indicates) located within the right portion of pituitary. The adjacent superior border of adenohypophysis rose upward and the pituitary stalk shifted to left slightly. The height of pituitary gland was no more than 10 mm without enlargement of sella turcica and subsidence of the floor of sella turcica (Panel 1a). On dynamic contrast coronal T₁WI, the normal portion of pituitary showed marked enhancement at early arterial phase. Meanwhile, the lesion existed delayed enhancement (arrow indicates) and showed relatively low signal compared with adjacent normal tissue of pituitary (Panel 1b).

垂体微腺瘤(pituitary microadenoma)系指起源于腺垂体,直径<10 mm的腺瘤,发病率占颅内肿瘤的10%~15%。按照有无内分泌功能可分为无功能性和功能性腺瘤,前者多在影像学检查或尸检过程中偶然发现;后者以泌乳素瘤多见,发病率为30%~40%,临床主要表现为闭经、泌乳、不孕。生长激素瘤、促肾上腺皮质激素瘤、促性腺激素瘤、促甲状腺激素瘤及混合腺瘤相对少见。

如果未合并出血,垂体微腺瘤在CT上多呈等密度,与正常垂体无法分辨,少部分呈低密度,动态增强扫描多呈相对低密度;由于受较低分辨率及鞍区骨伪影的影响,CT对该病的定性诊断具有局限性。MRI检查可清晰显示病灶信号特征、受累范围及与邻近组织关系,因此为首选检查方法。其诊断要点为:(1)直接征象。相对于正常腺垂体,垂体微腺瘤主要表现为T₁WI稍低信号(图1a)、T₂WI稍高信号,合并出血时呈短T₁、短T₂信号,可位于偏侧、中央或鞍底;边界较清楚或模糊。由于垂体微腺瘤的强化峰值出现时间较正常垂体晚,故早期增强扫描具有诊断意义。动态增强扫描显示,早期强化(<120 s)呈相对低信号(图1b)、晚期强化与正常垂体组织相似;有10%~30%平扫时呈等信号的病灶仅能在动态增强扫描中被发现。(2)间接征象。垂体高度增加(儿童>6 mm、正常成人>8 mm、哺乳期女性>10 mm、妊娠后期及产后女性>12 mm);垂体外形改变[垂体上缘局灶性对称和(或)不对称膨隆、鞍底凹陷];垂体柄偏移(向肿瘤对侧倾斜)。重视MRI间接征象有利于减少漏诊,诊断过程中应注意与以下情况相鉴别:(1)生理性增生的垂体(如青春期、经期和妊娠期女性)。垂体轻度增大且信号不均匀,但增强扫描病灶呈均匀强化,无异常延迟强化区。(2)病理性增生的垂体。由于垂体靶腺器官功能降低导致腺垂体反应性增生,增强扫描病灶强化均匀,无异常延迟强化区。(3)鞍内非肿瘤性囊肿。包括Rathke's裂囊肿、中间叶囊肿、蛛网膜囊肿、表皮样囊肿或皮样囊肿,增强扫描前后信号强度无变化。(4)鞍内颅咽管瘤。呈实性结节,鲜见钙化,T₁WI呈等或低信号,T₂WI呈等或稍低信号,病灶显著强化。垂体微腺瘤的影像学诊断需结合相关临床症状和实验室检查,大部分病例需结合动态增强扫描明确诊断。

(天津市环湖医院神经放射科韩彤供稿)