

与失眠神经生物机制相关的磁共振波谱研究进展

余天云 苏增锋

安徽医科大学附属巢湖医院, 安徽 巢湖 238000

通信作者: 苏增锋

【摘要】 睡眠可占用人一生近 1/3 的时间, 是维持生命健康以及中枢神经系统正常功能不可或缺的生理过程。引起睡眠障碍的原因有很多, 包括生理、心理、环境因素、精神疾病、躯体疾病以及药物因素等。随着失眠患者的不断增多, 研究失眠的发病机制以及研发药物、开展更多治疗手段具有重要意义。但由于大脑生理结构的特殊性难以让研究者进行直观探索, 因此, 对失眠症发病机制的研究十分有限。磁共振波谱(magnetic resonance spectrum, MRS)作为目前唯一能够无创性地观察活体组织代谢及生化变化的技术, 用于研究失眠患者大脑皮质脑代谢物及其变化规律, 为探索失眠的发生机制与诊疗方法开辟了一个新的路径。

【关键词】 失眠; 睡眠障碍; 脑代谢物; 发病机制; 磁共振波谱

【中图分类号】 R256.23 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 05-0657-04

基金项目: 安徽省转化医学研究院科研基金项目(编号: 2021zhyx-C56); 安徽医科大学校科研基金项目(编号: 2020xkj219)

Advances in magnetic resonance spectroscopy analysis related to the neurobiological mechanism of insomnia

YU Tianyun, SU Zengfeng

Chaohu Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Chaohu 238000, China

Corresponding author: SU Zengfeng

【Abstract】 Sleep can take up nearly one-third of a person's life, which is an indispensable physiological process for maintaining life and health and the normal function of the central nervous system. There are many causes of sleep disorders, including physical, psychological, environmental factors, mental diseases, somatic diseases and drug factors. With the increasing number of patients with insomnia, it is of great significance to study the pathogenesis of insomnia, develop drugs and carry out more treatment methods. However, due to the particularity of the physiological structure of the brain, it is difficult for researchers to explore intuitively, the study of the pathogenesis of insomnia is very limited. Magnetic resonance spectrum (MRS), as the only technology that can non-invasively observe the metabolism and biochemical changes of living tissue, is used to measure and study the brain metabolites in the cerebral cortex of patients with insomnia and their changes, opening up a new path to explore the mechanism and diagnosis and treatment of insomnia.

【Key words】 Insomnia; Sleep disorders; Brain metabolites; Pathogenesis; Magnetic resonance spectrum

失眠是以入睡和(或)睡眠维持困难所致的睡眠质量或数量达不到生理需求而影响日间社会功能的

一种主观体验, 是最常见的睡眠障碍性疾病^[1]。成人中符合失眠症诊断标准者高达 10%~15%, 且失眠症

DOI: 10.12083/SYSJ.220336

收稿日期 2022-02-12 本文编辑 夏保军

本文引用信息: 余天云, 苏增锋. 与失眠神经生物机制相关的磁共振波谱研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(5): 657-660. DOI: 10.12083/SYSJ.220336

Reference information: YU Tianyun, SU Zengfeng. Advances in magnetic resonance spectroscopy analysis related to the neurobiological mechanism of insomnia[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(5): 657-660. DOI: 10.12083/SYSJ.220336

往往呈慢性化病程,近半数严重失眠可持续 10 a 以上^[2]。失眠严重损害患者的身心健康,影响患者的生活质量,甚至诱发交通事故而危及个人及公共安全,对个体和社会构成严重的负担^[3]。美国睡眠医学会(American Academy of Sleep Medicine, AASM) 2014 年发布的国际睡眠障碍分类第三版的适用人群主要是成人,不包括儿童,对老年人和孕产期妇女的关注也很少,需要进一步补充和修订^[4]。虽然目前国内外已有很多失眠症相关的实验研究以及诊疗方案,但都存在一定程度的局限性,未来攻克失眠症方面的难题仍需付诸很大的努力。近年来,神经影像学技术的发展进步飞快,加速了人类睡眠研究的进展,一些磁共振波谱研究揭示了失眠症中神经递质浓度和生物能量学的异常^[5]。本文将针对与失眠相关的神经生物学机制以及磁共振波谱在失眠障碍的研究进展两个方面进行综述。

1 失眠的神经生物学机制

目前的神经生理学研究认为,睡眠不是一个简单的被动过程,而是脑内许多部位和投射纤维参与觉醒和睡眠的调控,形成促觉醒和促睡眠两个系统,并相互作用形成复杂的神经网络,调节睡眠-觉醒周期以及睡眠的不同状态之间的相互转化^[6]。因此,觉醒和睡眠都是中枢神经系统自主性、节律性的生理活动。被认为与睡眠-觉醒有关的脑区和投射系统^[7],如视前区腹外侧部、脑桥蓝斑去甲肾上腺素能系统、低位脑干的中缝背核 5-羟色胺能系统、脑桥头端被盖胆碱能神经元、中脑黑质多巴胺能系统、前脑基底部胆碱能系统、下丘脑结节状乳头体核组胺能神经元和下丘脑外侧区的增食因子能神经元等^[8]。

体内调节觉醒与睡眠的内源性物质有很多^[9],负责睡眠-觉醒调节的分子因素包括促进觉醒的化学物质,如谷氨酸(glutamic acid, Glu)、多巴胺、去甲肾上腺素和组胺,以及促进睡眠的化学物质,如 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、腺苷、褪黑素、前列腺素 D₂ 和生长激素^[10]。其中 GABA 被认为是中枢神经系统最重要的抑制性神经递质^[11],与失眠的发生和维持有关,其关键作用已在动物研究中得到证实^[12]。不同的证据表明 GABA 在原发性失眠方面具有潜在的重要作用:(1)苯二氮草类催眠药物通过与脑内苯二氮草(benzodiazepine, BZ)受体结合,促进 GABA 与 GABA 受体结合,使 Cl⁻内流,从而增加 GABA 能神经的抑制效应^[13]。有研究表明认知行为疗法联合药物治疗原发性失眠能够显著改善患者的

睡眠质量^[14]。(2)腹外侧视前核中的神经元含有 GABA,通过对促觉醒脑区活动的抑制,促进觉醒向睡眠转化,产生非快速眼睡眠(non-rapid eye movement, NREM)^[15]。(3)神经生物学、电生理学以及神经功能影像学等证明原发性失眠中的过度觉醒,可能与兴奋性和抑制性中枢神经系统影响的不平衡有关,其中 GABA 可能发挥作用^[16]。

Glu 在脑的游离氨基酸中含量最高,主要分布于大脑皮质、海马、小脑和纹状体^[17]。谷氨酸能系统在一系列广泛的生理功能中发挥重要作用,包括记忆和其他认知、神经营养和神经毒性作用以及神经元可塑性的调节^[18]。谷氨酰胺(glutamine, Gln)是在星形胶质细胞中由谷氨酸通过谷氨酰胺合成酶转化而来,被带入突触神经元,并通过谷氨酰胺酶转化为葡萄糖^[19]。调节 GABA 和 Glu/Gln 合成和循环的代谢途径已紧密耦合,通过该循环产生的谷氨酰胺是 GABA 合成的主要前体^[20],有研究表明正常健康成年人脑内谷氨酰胺与谷氨酸水平有明显的昼夜变化^[21]。

褪黑素由松果体合成分泌,是 5-羟色胺的代谢产物^[22],其合成分泌调节与环境中的光信号强弱密切相关,是昼夜活动的重要生理睡眠调节剂^[23]。褪黑素分泌功能紊乱或下降是引起失眠重要的机制之一^[24]。有对正常睡眠者和原发性失眠患者进行研究的荟萃分析表明,立即释放褪黑激素后入睡潜伏期显著缩短,但对睡眠的量上并未改善^[25]。欧洲失眠指南中也提到不推荐使用褪黑素类药物治疗失眠,因为证据显示其疗效低^[26]。虽然失眠的特点是觉醒水平增加,但到目前为止相关的研究几乎都只关注其中的某几个分子,因此失眠的神经生物学机制至今仍未明确。

2 磁共振波谱分析的研究进展

磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是测定活体内某一特定组织区域化学成分的唯一无损技术,可以评估人脑中各种代谢物浓度,是在磁共振成像的基础上又一新型的功能分析诊断方法^[27]。磁共振波谱可定量分析神经生化物质含量,包括 N-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱复合物(choline-containing compounds, Cho)、Glu、Gln 和 GABA、肌醇、肌酸(creatine, Cr)等物质^[28]。

WINKELMAN 等^[29]进行了一项匹配组横断面研究,通过非结构化临床访谈、DSM-IV 的结构化临床访谈(structured clinical interview for DSM, SCID)、睡眠日记、活动记录仪和多导睡眠图(polysomnography,

PSG)筛选出 16 名未用药的个体(8 名女性)患原发性失眠(primary insomnia, PI)和 16 名(7 名女性)正常睡眠者,从基底神经节、丘脑、颞叶、顶叶和枕叶白质和皮层的样本中测量平均脑 GABA 水平,与对照组相比,PI 患者的平均脑 GABA 水平低近 30%。研究发现,未服用药物的 PI 患者 GABA 整体减少,证明 PI 患者大脑与正常睡眠对照组相比存在神经化学差异。同一研究小组运用改进的方法进行了一项后续研究,利用 4T 的单体素氢质子磁共振波谱(¹H-MRS)检查 20 名患 PI 的未服用药物的成人(其中 12 名为女性)和 20 名年龄、性别匹配的健康睡眠者,比较受试者的枕叶皮层(occipital cortex, OC)、前扣带皮层(anterior cingulate cortex, ACC)和丘脑的总肌酸(GABA/Cr)的 GABA 关系,除之前的研究结果外,PI 受试者在 OC 和 ACC 与健康睡眠者相比,各组间丘脑 GABA/Cr 未发现明显差异。多次比较校正后,GABA/Cr 与 PI 受试者的失眠严重程度指标无显著相关性^[30],说明受试者中较低的 GABA 水平位于 OC 和 ACC,但不在丘脑,这是首次证明 PI 患者的 OC 和 ACC 中 GABA 区域减少的研究^[31]。然而,MORGAN 等^[32]研究后却得出与之相悖的结论,其设计了 2 组对比研究,分别为未服用药物的原发性失眠患者($n=16$)和无睡眠问题的健康者($n=17$),参与者需在 9 d 内保持睡眠日记和规律的卧床时间,且连续两晚进行动态多导睡眠监测和¹H-MRS 检测,主要为测量枕叶 GABA/Cr 比值以及 PSG 测量的入睡后清醒时间与枕部 GABA 含量之间的关系,结果显示,失眠者的平均枕部 GABA 水平比无睡眠问题的人高 12%,且 GABA 水平与 PSG 测量的入睡后清醒时间呈负相关,这之前中枢神经系统 GABA 水平降低与觉醒水平升高的论断恰好相反。两项研究结果出现不一致的原因仍未查明,可能与这两项研究的样本异质性以及波谱数据采集时间、数据分析方法不同相关。

近年来有动物研究发现,小脑可能通过功能性拮抗调节小脑皮层和小脑深部核团之间的睡眠和觉醒比例,在睡眠-觉醒周期节律中发挥作用^[33],但无证据能区分左右侧小脑的作用差异,不能明确小脑异常是否为失眠障碍的病理基础之一^[34]。目前有研究采用多体素¹H-MRS 技术半定量研究未经药物治疗的失眠障碍患者双侧小脑中央核 NAA、Cho 和 Cr 变化特点发现,受试者中失眠障碍患者小脑中央核 NAA/Cr 代谢存在右侧偏侧化紊乱,表明右侧小脑中央核存在神经元受损可能,结果还提示,随着右侧小脑中央核神经元受损程度的加重(NAA/Cr 比值下

降),相应地受试者主观睡眠质量越差,客观入睡潜伏期越长,夜间觉醒次数越多,深睡眠比例降低^[35]。虽然该研究仍未能区分左右侧小脑的作用差异,但为后续小脑与失眠障碍的关系研究提供了新的思路和探索。

3 结论与展望

随着医学技术的飞速发展,通过对神经影像学技术的应用,与失眠障碍相关疾病的研究不断取得进展,但由于研究方法的差异性和设备技术的局限性,准确测量失眠障碍患者睡眠-觉醒间大脑功能状态和物质能量代谢异常仍然面临很大的挑战。MRS 是利用不同化学环境下原子核共振频率的微小差异区分不同的化学位移,而 GABA 在人脑中大约只有 1 mmol/L 的浓度,在 3T 及以下的场强下,GABA、Glu 与 Gln 的 MR 波谱之间的区分会变得非常困难^[23]。因此,运用好目前神经功能影像学在研究失眠障碍患者大脑形态和物质能量代谢的优势,总结前人的研究成果,进一步开发神经影像学技术,未来的验证性研究要扩大样本量,研究不同失眠类型的脑代谢物,为发掘睡眠障碍的病因机制进行更深入、广泛的探索。

4 参考文献

- [1] WANG R, TANG J Y. Research Progress on Insomnia and Microarousal [J]. Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao, 2021, 43(6): 945-949. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.13095.
- [2] YUN S, JO S. Understanding insomnia as systemic disease [J]. Yeungnam Univ J Med, 2021, 38(4): 267-274. DOI: 10.12701/yujm.2021.01424.
- [3] 冯美娜,杜远敏,李进. 经颅磁刺激治疗失眠症的临床研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(9): 988-992. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.09.282.
- [4] DOPHEIDE J A. Insomnia overview: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy [J]. Am J Manag Care, 2020, 26(4 Suppl): S76-S84. DOI: 10.37765/ajmc.2020.42769.
- [5] 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. DOI: 10.3389/fpsy.2021.714376.
- [6] 郑欣,陈雨依,高进贤,等. 睡眠觉醒的昼夜和次昼夜节律发育[J]. 兰州大学学报(医学版), 2021, 47(5): 93-99. DOI: 10.13885/j.issn.1000-2812.2021.05.016.
- [7] JONES B E. Arousal and sleep circuit [J]. Neuropsychopharmacology, 2020, 45(1): 6-20. DOI: 10.1038/s41386-019-0444-2.
- [8] GENT T C, BANDARABADI M, HERRERA C G, et al. Thalamic dual control of sleep and wakefulness [J]. Nat Neurosci, 2018, 21(7): 974-984. DOI: 10.1038/s41593-018-0164-7.
- [9] FALUP-PECURARIU C, DIACONU S, TINT D, et al.

- Neurobiology of sleep (Review)[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3): 272. DOI:10.3892/etm.2021.9703.
- [10] KRONE L B, YAMAGATA T, BLANCO-DUQUE C, et al. A role for the cortex in sleep-wake regulation[J]. *Nat Neurosci*, 2021, 24(9): 1210–1215. DOI:10.1038/s41593-021-00894-6.
- [11] 冯首花, 王艳秋, 庄慧魁. 中枢神经系统 γ -氨基丁酸能神经元对睡眠-觉醒调控作用的研究进展[J]. *神经解剖学杂志*, 2021, 37(3): 347–351. DOI: 10.16557/j.cnki.1000-7547.2021.03.016.
- [12] DRISCOLL M, BUCHERT S N, COLEMAN V, et al. Compartment specific regulation of sleep by mushroom body requires GABA and dopaminergic signaling[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 20067. DOI: 10.1038/s41598-021-99531-2.
- [13] NØRGAARD M, BELIVEAU V, GANZ M, et al. A high-resolution in vivo atlas of the human brain's benzodiazepine binding site of GABA_A receptors[J]. *Neuroimage*, 2021, 232: 117878. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2021.117878.
- [14] 刘欣欣, 王亚博, 王晓雪, 等. 认知行为疗法联合药物治疗对原发性失眠患者疗效及血液相关指标的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(4): 358–364. DOI: 10.12083/sysj.2019.
- [15] BLANCO-CENTURION C, LUO S, VIDAL-ORTIZ A, et al. Activity of a subset of vesicular GABA-transporter neurons in the ventral zona incerta anticipates sleep onset[J]. *Sleep*, 2021, 44(6): zsa268. DOI: 10.1093/sleep/zsa268.
- [16] SCHIEL J E, HOLUB F, PETRI R, et al. Affect and Arousal in Insomnia: Through a Lens of Neuroimaging Studies [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2020, 22(9): 44. DOI: 10.1007/s11920-020-01173-0.
- [17] MAGHSUDI H, SCHÜTZE M, MAUDSLEY A A, et al. Age-related Brain Metabolic Changes up to Seventh Decade in Healthy Humans: Whole-brain Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging Study [J]. *Clin Neuroradiol*, 2020, 30(3): 581–589. DOI: 10.1007/s00062-019-00814-z.
- [18] 宋鸷, 彭婉玲, 武照伐, 等. 基底前脑谷氨酸能神经元参与睡眠稳态因子腺苷的动态调控 [C]//中国睡眠研究会第十二届全国学术年会论文集汇编, 2020: 148. DOI: 10.26914/c.cnkihy.2020.017816.
- [19] 韩丹. 神经元-星形胶质细胞谷氨酸-谷氨酰胺循环在低血糖相关认知功能障碍中的作用 [D]. 长春: 吉林大学, 2020.
- [20] SANAËI NEZHAD F, ANTON A, MICHOU E, et al. Quantification of GABA, glutamate and glutamine in a single measurement at 3 T using GABA-edited MEGA-PRESS [J]. *NMR Biomed*, 2018, 31(1): e3847. DOI: 10.1002/mbm.3847.
- [21] VOLK C, JARAMILLO V, MERKI R, et al. Diurnal changes in glutamate+glutamine levels of healthy young adults assessed by proton magnetic resonance spectroscopy [J]. *Hum Brain Mapp*, 2018, 39(10): 3984–3992. DOI: 10.1002/hbm.24225.
- [22] MAFFEI M E. 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 181. DOI: 10.3390/ijms22010181.
- [23] CHAUDHRY S R, STADLBAUER A, BUCHFELDER M, et al. Melatonin Moderates the Triangle of Chronic Pain, Sleep Architecture and Immunometabolic Traffic [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(8): 984. DOI: 10.3390/biomedicines9080984.
- [24] VASEY C, MCBRIDE J, PENTA K. Circadian Rhythm Dysregulation and Restoration: The Role of Melatonin [J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3480. DOI: 10.3390/nu13103480.
- [25] SUMSUZZMAN D M, CHOI J, JIN Y, et al. Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021, 127: 459–473. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.04.034.
- [26] BIGGIO G, BIGGIO F, TALANI G, et al. Melatonin: From Neurobiology to Treatment [J]. *Brain Sci*, 2021, 11(9): 1121. DOI: 10.3390/brainsci11091121.
- [27] 黄程达, 彭洋, 倪志凯, 等. 高分辨单态滤波磁共振波谱技术 [C]//2021 第二十一届全国波谱学学术年会论文集摘要集, 2020: 98–99.
- [28] 苏晓艳, 赵莲萍, 谢宇平, 等. 原发性失眠患者脑磁共振波谱成像研究 [J]. *磁共振成像*, 2022, 13(2): 47–51. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2022.02.010.
- [29] WINKELMAN J W, BUXTON O M, JENSEN J E, et al. Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) [J]. *Sleep*, 2008, 31(11): 1499–1506. DOI: 10.1093/sleep/31.11.1499.
- [30] PLANTE D T, JENSEN J E, SCHOERNING L, et al. Reduced γ -aminobutyric acid in occipital and anterior cingulate cortices in primary insomnia: a link to major depressive disorder? [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(6): 1548–1557. DOI: 10.1038/npp.2012.4.
- [31] SPIEGELHALDER K, REGEN W, NISSEN C, et al. Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients with Insomnia: A Repeated Measurement Study [J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0156771. DOI: 10.1371/journal.pone.0156771.
- [32] MORGAN P T, PACE-SCHOTT E F, MASON G F, et al. Cortical GABA levels in primary insomnia [J]. *Sleep*, 2012, 35(6): 807–814. DOI: 10.5665/sleep.1880.
- [33] 吴昊, 纪勇. 快速眼球运动睡眠期行为障碍与 α -突触核蛋白病的关系研究进展 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(24): 2203–2208. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.24.012.
- [34] XU W, DE CARVALHO F, CLARKE A K, et al. Communication from the cerebellum to the neocortex during sleep spindles [J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 199: 101940. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2020.101940.
- [35] 陈静, 朱红灿. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病失眠患者临床分析 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(3): 216–219. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.03.045.