

网络出版时间: 2017-7-20 23:55 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20170720.2354.018.html>

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

李继元^{1,2}, 宋云龙², 齐建林³

摘要 目的 探讨 36 h 完全睡眠剥夺对健康受试学习记忆网络的影响。方法 利用血氧水平依赖功能磁共振成像技术分别采集 18 例健康成年男性正常睡眠状态及 36 h 完全睡眠剥夺后静息态功能磁共振数据, 利用 REST 软件自动化解剖标记模板, 选取双侧海马为种子点做功能连接, 再以 SPM 8 软件进行配对 *t* 检验, 比较睡眠剥夺前后双侧海马与全脑功能连接的变化。最后将功能连接显著的脑区与韦氏记忆量表的记忆商差值(睡眠剥夺后减去正常睡眠状态)做相关分析。结果 与睡眠剥夺前对比, 36 h 睡眠剥夺后: 双侧海马种子点主要与右侧后扣带回皮质呈显著正功能连接;

与双侧中央后回呈显著负功能连接。与睡眠剥夺前相比, 韦氏记忆量表的记忆商显著降低, 功能连接与韦氏记忆量表的记忆商差值相关分析显示: 双侧海马种子点与右侧后扣带回皮质间功能连接与韦氏记忆量表的记忆商差值之间呈负相关性(左侧: $r = -0.463$, $P = 0.015$; 右侧: $r = -0.546$, $P = 0.003$)。结论 与正常睡眠状态相比, 睡眠剥夺对双侧海马功能连接存在显著影响, 主要表现为与右侧扣带回皮质间功能连接显著上升, 而与双侧中央后回间功能连接显著下降。其中前者可能是睡眠剥夺后学习记忆能力调控方面的重要神经机制。

2017-03-06 接收

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目(编号: 7152145)

作者单位: ¹ 安徽医科大学, 合肥 230032

中国人民解放军空军总医院² CT&MRI 科、³ 心理科, 北京 100142

作者简介: 李继元, 男, 硕士研究生;

宋云龙, 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail: ylsong@163.com

关键词 睡眠剥夺; 海马; 静息态功能磁共振成像; 功能连接
中图分类号 R 338; R 445.2; R 319

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)09-1335-06
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.09.018

随着近年来生活节奏的加快, 越来越多的人处于睡眠丢失状态。睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)是指 24 h 内连续睡眠时间 < 4 h, 研究^[1]显示 SD 可

associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) in rats and the underling mechanisms in liver regeneration. **Methods** Forty healthy male Sprague-Dawley (SD) rats (200 ~ 240 g) were randomly divided two groups: ALPPS group, Sham group. The Sham group only freed vein branches without ligation and closed its abdomen. The ALPPS group consisted of 70% portal vein ligation (occluding the left middle, left lateral, and right lobes) and partial (10%) hepatectomy (caudate lobe), parenchymal transaction (median lobe), the right middle lobe was preserved to regenerate. Five rats were sacrificed on day 1, 2, 4 and 7 in each group after operation to observe the weight of the right median lobe. The morphological changed of the right middle lobe liver lobes were observed by microscope. The expression of Wnt2 and Ki-67 of the right middle lobe liver lobes were studied with immunohistochemistry. The results were analyzed by medical statistics methods. **Results** ① Remnant liver regenerate after ALPPS in rats, liver regeneration increased the fastest at the second day, then the speed of liver regeneration rate decreased gradually, there was no statistical significance in ALPPS group compared with Sham at the seventh day; ② Compared with the Sham group, the Ki-67 after surgery began to increase, it reached the maximum at the second day, then decreased gradually, there were a few positive cells at the seventh day and no statistical significance; ③ The positive expression of Wnt2 was mainly around the central vein, it may be associated with the generation of liver stem cells. Compared with Sham group, Wnt2 in remnant liver began to rise after ALPPS, reached the highest at the second day, and then decreased gradually, only a small amount of expression at the seventh day and there was no statistical significance; ④ The expression of Wnt2 and Ki-67 had a positive correlation after ALPPS. **Conclusion** The expression of Wnt2 may play a pivotal role in liver regeneration and liver stem cell after ALPPS.

Key words liver regeneration; ALPPS; Wnt2

引起情绪失控、学习记忆减退、运动能力下降等一系列认知、行为学变化,提示SD和认知功能之间存在潜在的联系。

静息态磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是基于血氧水平依赖(blood oxygen level dependence, BOLD)的新兴、无创的功能磁共振成像技术,通过监测局部脑区的血流变化,以进一步反映局部的神经活动。近年来利用BOLD-fMRI技术,已经有研究^[2-4]表明双侧海马在学习记忆等认知功能调控方面有重要作用,进一步研究SD后双侧海马与全脑功能连接的变化,可能揭示了SD对学习记忆网络影响的科学依据。该研究通过静息态功能连接分析,比较SD前后双侧海马种子点与全脑功能连接的变化,旨在从影像学角度更直观地阐明SD后双侧海马功能连接的变化,进一步探讨SD后学习记忆能力调控方面的神经机制。

1 材料与方法

1.1 病例资料 18例来自某师范大学健康成年男性,年龄18~24(21.94±1.73)岁,入组标准:受试均为右利手,裸眼视力或矫正视力正常,无酒精和药物滥用史,无精神、神经疾病病史。睡眠习惯良好,匹兹堡睡眠质量指数测验得分均<5分。既往无严重躯体疾病病史、颅脑创伤史。要求受试在试验开始前1周和试验过程中不能摄入酒精、咖啡等刺激性食物、饮料。本试验获得中国人民解放军空军总医院伦理委员会批准,试验开始前均已向受试说明试验流程及注意事项。所有受试自愿参加试验并签署知情同意书。

1.2 研究方法 本试验采用自身前后对照的试验设计,试验正式开始时,受试于前1 d 16:00 登记信息入组后,于20:00 后遵主试要求准备休息,第2天06:00 起床后,完成相关测试后,前往磁共振扫描间采集正常睡眠状态下rs-fMRI图像,于第2天08:00 在两名主试陪同下开始36 h SD,于第3天20:00 完成相关测试后,前往核磁共振扫描间采集36 h SD后rs-fMRI图像。SD试验在专用SD试验室和医疗条件保障下进行。试验期间全程由主试陪伴,受试不允许无故离开实验室。

1.3 磁共振数据采集 磁共振扫描均在空军总医院磁共振科进行,扫描开始前先嘱受试进行准备工

作(去除受试携带的磁性物品,穿鞋套、带耳塞等),嘱受试平卧于磁共振检查床上,头部用海绵及绷带固定。试验使用GE 3.0T MR750设备及专用8通道头线圈采集MRI信号。扫描期间,要求受试闭眼,尽量保持头部静止不动,不想任何事情,同时采集心跳及呼吸等数据。

rs-fMRI图像由平面回波成像序列采集,共有190帧图像,具体扫描参数如下:重复时间2 000 ms,回波时间30 ms,扫描视野240 mm×240 mm,层厚3 mm,层间距1 mm,翻转角90°,采集矩阵64×64,层数为35层(扫描定位线平行于前-后联合线)。高分辨T1解剖像采用FSPGR-BRAVO序列采集,参数如下:重复时间8.208 s,回波时间3.22 ms,翻转角12°,扫描视野240 mm×240 mm,反转时间450 ms。保证受试在rs-fMRI扫描期间不睡着对于试验结果很重要,因此在每次扫描前都通过麦克风与受试交流,提示受试保持清醒,每次扫描后都询问受试是否在扫描过程中保持清醒,试验结束后所有受试确认在扫描过程中保持清醒。

1.4 磁共振数据预处理 所用磁共振原始数据采用MATLAB 2 010 b及Statistical Parametric Mapping (SPM8) (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8)软件包进行处理。在静息态数据预处理前,首先手动删除每个受试前10帧图像,以消除扫描初期磁饱和作用的影响。接下来进行功能磁共振数据预处理,具体步骤主要包括:时间校正、头动校正以及功能像和结构像之间的配准和标准化。头动校正结果在X、Y、Z轴方向上的位移超过2 mm,旋转超过1°的受试者予以剔除。

1.5 功能连接分析 根据REST(<http://www.rest-fmri.sourceforge.net>)软件自动化解剖标记模板进行感兴趣区定位^[5],选取双侧海马为种子点,提取双侧海马种子点区域的平均时间序列,再将其与全脑各体素的时间序列进行Pearson相关分析,由此得到全脑各体素和种子点区域的Pearson相关系数模式图。再将每个体素的相关系数进行Fisher Z变换,最后以6 mm的半高宽对所得数据进行平滑处理。

1.6 行为学数据采集 受试学习、记忆功能的评价采用新版韦氏记忆量表(Wechsler memory scale, WMS),分别通过1~100数字顺数、100~1数字倒数、积累、图片回忆、再认、再生、联想、触觉、理解记忆及背数10项内容进行评价,测试得到WMS总评

分,然后再根据 WMS 总量表分换算成记忆商 (memory quotient, MQ)。测试前向受试详细说明测试操作细节及注意事项,通过训练后,受试分别在正常睡眠状态下 (rest wakefulness, RW) 及 36 h SD 后进行测试,收集的 RW 及 36 h SD 后的 WMS 的 MQ。

1.7 统计学处理 WMS 的 MQ 采用 SPSS 16.0 软件进行配对 t 检验分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。最后以 REST 软件进行 WMS 的 MQ 差值 (SD-RW) 与功能连接显著脑区做 Pearson 相关分析。利用全脑体素水平的单样本 t 检验得到 SD 前、后双侧海马种子点与全脑功能连接模式图 [$P < 0.001$, 整体错误 (family wise error, FWE) 校正, 体素大小 > 20]。再使用配对 t 检验比较 SD 前后以双侧海马为种子点功能连接模式的差异 ($P < 0.001$, FWE 校正, 体素大小 > 20)。

2 结果

2.1 正常睡眠状态下双侧海马种子点与全脑功能连接模式 左侧海马种子点主要与左侧岛叶、杏仁核及双侧海马旁回、丘脑呈正功能连接;与右侧眶部额下回、岛盖部额下回及双侧额中回和后扣带回皮质呈负功能连接。右侧海马种子点主要与右侧岛叶、颞中回、左侧海马及双侧丘脑呈正功能连接;与左侧楔前叶、颞中回皮质及双侧眶部额上回皮质呈

负功能连接。见图 1、2。

2.2 36 h SD 后双侧海马种子点与全脑功能连接模式 左侧海马种子点主要与右侧海马、杏仁核、左侧岛叶及双侧丘脑呈正功能连接;与右侧楔前叶、中央后回皮质及左侧枕上回和枕中回皮质呈负功能连接。右侧海马种子点主要与右侧海马旁回、岛叶及右侧丘脑呈正功能连接;与左侧额上回、颞中回、枕上回皮质及右侧中央后回、枕中回呈负功能连接。见图 1、2。

2.3 SD 前后双侧海马功能连接模式差异 和 RW 相比 SD 后左侧海马种子点与全脑的功能连接在左侧角回、丘脑及右侧后扣带回皮质存在显著上升;在左侧颞中回、右侧中央沟盖及双侧中央后回间存在显著下降。右侧海马与全脑的功能连接在右侧后扣带回皮质存在显著上升;在左侧颞中回皮质及双侧中央后回间存在显著下降。见图 3、表 1。

2.4 行为学数据分析 与正常睡眠状态相比,36 h SD 后 WMS 的 MQ 显著降低 ($RW = 97.11 \pm 1.41$, 完全 SD 后记忆商 = 90.53 ± 1.25 , $t = -14.24$, $P < 0.05$)。功能连接与 WMS 的 MQ 差值的相关分析结果表明:双侧海马种子点和右侧后扣带回皮质间的功能连接与 WMS 的 MQ 差值呈负相关性 (左侧: $r = -0.463$, $P = 0.015$; 右侧: $r = -0.546$, $P = 0.003$)。其它功能连接未显示显著相关关系,见表 2。

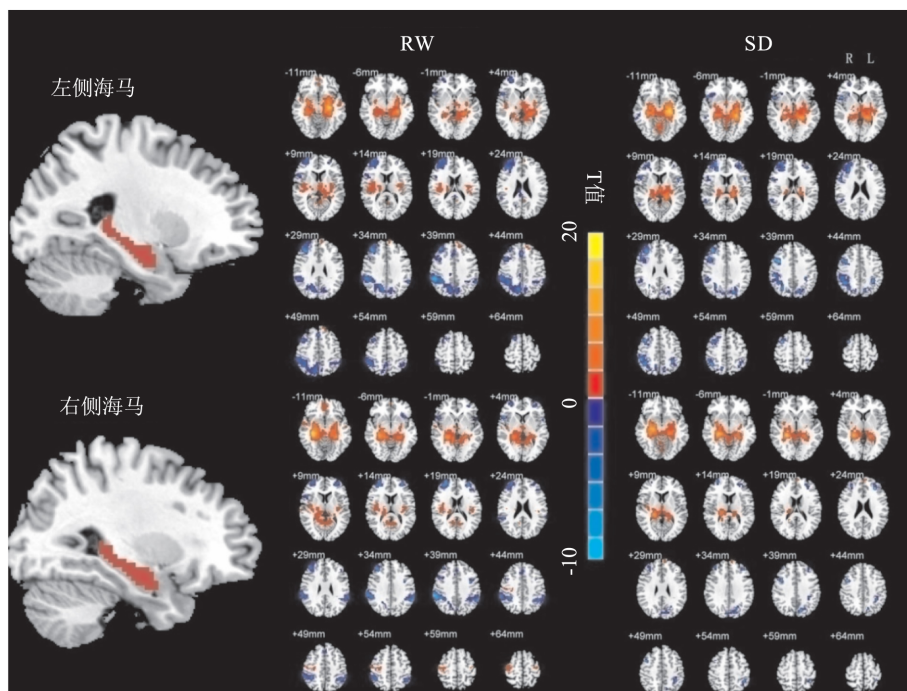


图 1 RW 下及 36 h SD 后双侧海马种子点与全脑功能连接模式图

注:暖色表示正功能连接,冷色表示负功能连接

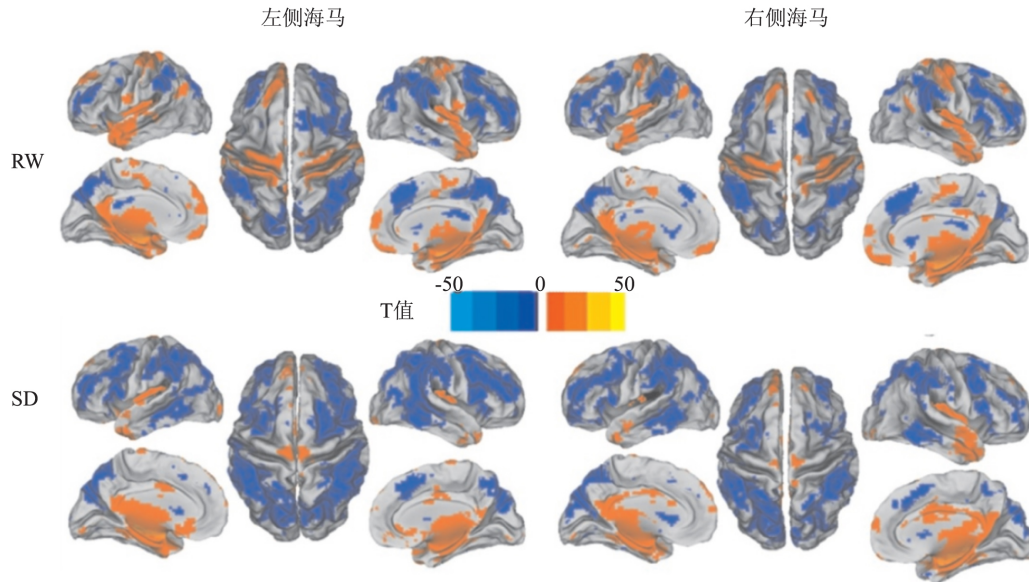


图2 RW下及36h SD后双侧海马种子点与全脑功能连接模式
注:暖色表示正功能连接 冷色表示负功能连接

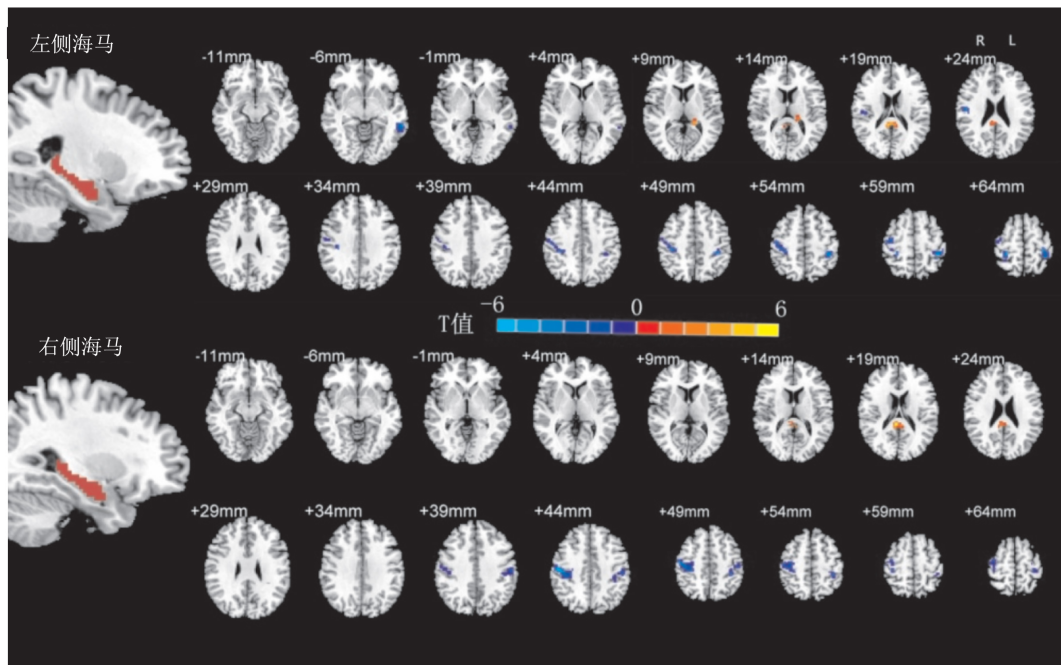


图3 SD前后双侧海马种子点与全脑功能连接模式的差异
注:暖色表示SD后显著增强 冷色表示SD后显著下降

3 讨论

本研究运用 rs-fMRI 技术探讨 SD 对双侧海马种子点与全脑功能连接的影响及其与学习记忆网络调控的相关性。本研究显示,与 RW 状态相比,36 h SD 后双侧海马种子点与右侧后扣带回皮质之间功能连接显著上升,与双侧中央后回之间功能连接显著下

降。双侧海马与右侧后扣带回皮质之间正功能连接与 WMS 的 MQ 差值之间呈显著的负相关性。

学习记忆属于大脑的一种高级神经活动,是人们对已获取的信息进行加工、处理并最终存储、运用的一种能力^[6]。本研究显示 SD 后 WMS 的 MQ 出现显著下降,同时 36 h SD 后双侧海马种子点与右侧楔前叶、左侧额上回、颞中回及枕上回皮质等多个脑区间

表1 SD前后双侧海马种子点与全脑功能连接的差异

脑区	激活脑区 大小	峰值 MNI 坐标			t 值
		X	Y	Z	
左侧海马种子点 (SD vs RW)					
左侧角回皮质	148	-42	-75	-30	5.90
右侧后扣带回	47	6	-39	18	5.88
左侧丘脑	38	-18	-36	12	5.33
右侧后扣带回	27	6	-75	-27	4.33
右侧中央沟盖	43	54	-12	24	-5.25
左侧颞中回	43	-63	-39	6	-5.62
右侧中央后回	230	30	-30	69	-5.84
左侧中央后回	114	-42	-36	57	-6.25
右侧海马种子点 (SD vs RW)					
右侧后扣带回皮质	56	3	-36	18	6.33
左侧中央后回	125	-39	-36	51	-6.52
右侧中央后回	296	51	-18	45	-8.60

表2 SD后双侧海马种子点功能连接与SD-RW间相关分析

功能连接区域	r 值	P 值
左侧海马种子点		
左侧中央后回	0.187	0.353
右侧中央后回	0.281	0.155
右侧后扣带回皮质	-0.463	0.015
右侧海马种子点		
左侧中央后回	0.227	0.083
右侧中央后回	0.451	0.035
右侧后扣带回皮质	-0.546	0.003

功能连接出现了显著降低,这与之之前的相关研究^[7-9]结果相一致,研究表明36 h SD可导致健康成人的学习记忆能力下降,其机制可能与海马同相应脑区间功能连接的变化有关。

本研究的另一发现是双侧海马种子点与右侧后扣带回皮质间功能连接在SD后显著上升,而且该功能连接与WMS的MQ差值之间呈中度的负相关性。这一发现说明伴随受试SD时间延长,双侧海马种子点与右侧后扣带回皮质间的功能连接显著增强,提示双侧海马种子点和右侧后扣带回皮质之间的功能连接可能在学习记忆网络调控中有重要作用。首先后扣带回皮质是默认网络中的重要组成部分,默认网络是静息态神经认知网络活动的重要基础和来源。同时默认网络也被认为是静息状态下保持人脑感知外界信息的重要功能网络,其与情节处理、学习记忆等高级认知功能有着密切联系^[10]。其次后扣带回皮质也是学习记忆神经功能解剖系统中的重要构成部分,最近一项研究海马与丘脑的fMRI研究^[11]结果显示:海马—下丘脑—丘脑前核—扣带回—海马,形成一个完整闭合神经环路,该神经环路对学习记忆能力的调控有着重要作用。本研究结果中海马及后扣带回间的功能连接为其重要组成部

分,说明36 h SD后,双侧海马与右侧后扣带回皮质间的连接增强可能为学习记忆网络调控的重要神经调节机制。

本研究还显示双侧海马种子点与双侧中央后回间功能连接显著减低。既往有研究^[12]表明海马与众多功能区皮质、皮质下结构存在广泛的功能连接,中央后回位于顶叶皮层,主要参与情绪、感觉等高级神经功能的调控。双侧海马与中央后回的功能连接减弱,可能为SD后出现的情绪异常的神经调节机制之一,但本研究无相关行为学资料支持,尚待进一步研究^[13]。本研究推测其也可能为人脑高级活动调控中的另一种“牺牲式”的调控机制,但与WMS的MQ差值无明确相关关系,尚不能确定其在学习记忆调控中的作用。

本研究存在以下两点不足:首先研究中选取的种子点为双侧海马结构,种子点过大,因双侧海马功能复杂,所以实验结果所涵盖的功能连接区多且复杂,在未来研究中有待于根据更细致的功能解剖划分,选取对应的功能区作为种子点,使实验结论更精准。其次是本研究所有受试均为男性,缺乏健康成年女性受试,忽略性别因素可能存在的影 响,因而降低了实验结论的普适性。在未来的研究中,将增大样本量,进一步完善相关研究。

综上所述,SD对双侧海马功能连接具有显著的影响,主要与右侧扣带回皮质间功能连接显著上升;与中央后回皮质间的功能连接显著下降。其中与右侧后扣带回皮质间连接功能上升可能为SD后学习记忆能力调控中的重要神经机制,为进一步研究SD对学习记忆功能影响的干预措施奠定了理论基础。

(致谢:感谢军事医学科学院基础研究所邵永聪主任在fMRI数据处理、分析过程中给予指导。)

参考文献

- [1] 赵明霞,赵忠新,彭华,等. 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[J]. 中华神经科杂志, 2010, 43(10): 716-20.
- [2] 季学兵,肖芳,罗艺,等. 基于静息态fMRI的难治性癫痫患者丘脑功能连接研究[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(6): 800-3.
- [3] 潘梦洁,陈峰,林明方,等. 基于局部一致性的重度抑郁症患者脑静息态功能磁共振成像研究[J]. 海南医学, 2016, 27(3): 363-7.
- [4] Ward A M, Schultz A P, Huijbers W, et al. The parahippocampal gyrus links the default-mode cortical network with the medial temporal lobe memory system[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(3):

- 1061–73.
- [5] Marrelec G, Fransson P. Assessing the influence of different ROI selection strategies on functional connectivity analysis of fMRI data acquired during steady-state conditions [J]. *PLoS One*, 2011, 6(4): e14788.
- [6] 任继亮, 魏新华, 刘文华, 等. fMRI 分析非临床抑郁大学生杏仁核及海马静息态功能连接的变化 [J]. *中国医学影像技术*, 2015, 31(1): 14–8.
- [7] de Zubicaray G I, McMahon K L, Hayward L. Pre-experimental familiarization increases hippocampal activity for both targets and lures in recognition memory: an fMRI study [J]. *J Cogn Neurosci*, 2011, 23(12): 4164–73.
- [8] Symonds C S, McKie S, Elliott R, et al. Detection of the acute effects of hydrocortisone in the hippocampus using pharmacological fMRI [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(12): 867–74.
- [9] Holmes M, Folley B S, Sonmez Turk H H, et al. Resting state functional connectivity of the hippocampus associated with neuro-cognitive function in left temporal lobe epilepsy [J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(3): 735–44.
- [10] De Havas J A, Parimal S, Soon C S, et al. Sleep deprivation reduces default mode network connectivity and anticorrelation during rest and task performance [J]. *Neuro Image*, 2012, 59(2): 1745–51.
- [11] 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): 1217–26.
- [12] Voets N L, Zamboni G, Stokes M G, et al. Aberrant functional connectivity in dissociable hippocampal networks is associated with deficits in memory [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(14): 4920–8.
- [13] Thomaes K, Dorrepaal E, Draijer N, et al. Increased anterior cingulate cortex and hippocampus activation in complex PTSD during encoding of negative words [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2013, 8(2): 190–200.

Effect of sleep deprivation on learning and memory network in healthy adults by fMRI

Li Jiyuan^{1,2}, Song Yunlong², Qi Jianlin³

(¹Anhui Medical University, Hefei 230032; ²Dept of CT & MRI,

³Dept of Clinical Psychology PLA, Air Force General Hospital, Beijing 100142)

Abstract Objective To observe the neural mechanism of learning and memory network disturbance induced by 36 hours sleep deprivation (SD). **Methods** 18 young male healthy volunteers were enrolled in this study. Resting state functional magnetic imaging (rs-fMRI) data was collected by blood oxygen level dependence functional magnetic imaging (BOLD-fMRI) during rest wakefulness (RW) and 36 hours SD. Bilateral hippocampus were selected as seed points by REST software automated anatomical labeling template. And then compared the differences of functional connectivity (FC) between bilateral hippocampus and whole brain regions by using paired-t test within statistical parametric mapping 8 (SPM8) software. Finally, correlation analysis had been done between significant FC of brain regions and WMS MQ values (SD-RW). **Results** Compared with RW, the bilateral hippocampus showed positive connected with the right dorsal posterior cingulate cortex, and showed negative functional connectivity with bilateral postcentral gyrus. The WMS MQ was significantly decreased after 36 hours SD. The connection between bilateral hippocampus and the right posterior cingulate cortex showed negative correlation with the deduction of WMS MQ (left: $r = -0.463$, $P = 0.015$; right: $r = -0.546$, $P = 0.003$). **Conclusion** SD has a significant effect on bilateral hippocampal FC. The FC between bilateral hippocampus and right dorsal posterior cingulate cortex significant increased, while between bilateral postcentral gyrus is decreased after 36 hours SD. The former may be an important neurological mechanism in learning and memory ability regulation after 36 hours sleep deprivation.

Key words sleep deprivation; hippocampus; resting-state functional magnetic resonance imaging; functional connectivity