

Advances in Mechanism and Neuroimaging Research of Insomnia with Depression

Kaili Zhou, Rong Xue, Wei Gao

Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin
Email: 18249519476@163.com

Received: Apr. 23rd, 2018; accepted: May 8th, 2018; published: May 15th, 2018

Abstract

With the acceleration pace of life and the increase of social pressure, the incidence of insomnia and depression is getting higher and higher, and they are in close relations and often appear together. This article reviews the epidemiology, pathogenesis and neuroimaging of insomnia with depression.

Keywords

Insomnia, Depression, Neurotransmitter, Microglia, fMRI, SPECT, PET

失眠伴抑郁的机制与神经影像学研究进展

周凯丽, 薛蓉, 高微

天津医科大学总医院神经内科, 天津
Email: 18249519476@163.com

收稿日期: 2018年4月23日; 录用日期: 2018年5月8日; 发布日期: 2018年5月15日

摘要

随着生活节奏的加快及社会压力的增大,失眠障碍和抑郁障碍的发病率越来越高,且二者相互关系密切,常共同出现。本文从失眠伴抑郁的流行病学、发病机制、神经影像学等三个方面进行综述。

关键词

失眠, 抑郁, 神经递质, 小胶质细胞, 静息态功能磁共振, 单光子发射断层扫描, 正电子放射断层显像



1. 引言

失眠为最常见的睡眠障碍之一,以频繁而持续的入睡困难和(或)睡眠维持困难并导致睡眠感不满意为特征[1],其可以孤立存在或与精神障碍、其他躯体疾病等共病,并表现出多种觉醒时功能损害[2]。目前我国失眠障碍的现患病率在 4%~50%不等[3],在对我国 6 座城市市民睡眠状况的调查中显示普通成年人里一年内出现过失眠症状的占 57%,其中有 53%的症状超过 1 年,但仅有 13%的患者跟医生提及过自己的睡眠问题[4]。

抑郁是一种最常见的精神障碍,可由各种原因引起,以显著而持久的心境低落为主要临床特征,且心境低落与其处境不相称,临床上可以有从闷闷不乐到悲痛欲绝,甚至发生木僵等不同程度的表现。抑郁症的病程可分为单次发作和反复发作,多数病例为复发性抑郁,每次发作部分可有残留症状[5]。根据 WHO 疾病负担报道,抑郁症所致疾病负担在全球非感染性疾病中列首位,占 10%,近似于所有癌症所致疾病负担[6]。

失眠与抑郁在症状和疾病两个层面上均具有密切的联系。据统计抑郁症患者中大约有 70%伴有失眠症状[7],失眠患者抑郁症的患病率也比非失眠患者高 3~4 倍[8]。很多研究显示失眠是抑郁症明确的独立危险因素[9],也是延长抑郁症发病持续时间的主要因素,我们可以通过失眠对抑郁症的起病和复发风险进行预测;失眠与抑郁障碍的共病率高,慢性失眠患者中合并中重度抑郁的人群约占整体样本量的 31% [10],国内数据显示在慢性失眠患者中合并抑郁症的病人约占 42.5%~44.3% [11]。失眠导致抑郁症患者症状加重及社会功能恶化,甚至导致自杀风险增加,严重影响患者的生活质量,同时对社会造成巨大负担。研究表明睡眠质量提高后,患者的抑郁症状减轻、炎性因子表达水平下降[12]。因此,研究失眠伴抑郁的发病机制、探索相关脑区功能影像学改变特点,有助于早期诊断失眠障碍并积极干预早期治疗,从而改善抑郁症患者的预后或者预防抑郁症的发作。

2. 失眠伴抑郁的发病机制

2.1. 神经生化调节机制

研究显示在整个睡眠觉醒周期中有多种神经递质参与了睡眠调节且发挥着不同的作用,而抑郁症患者会出现神经递质和内源性睡眠促进物质的水平异常,因此我们推测这可能是导致失眠的一个重要原因。

2.2. 单胺类神经递质

5-羟色胺与睡眠觉醒系统的关系十分密切,参与睡眠的产生,并与 REM 期睡眠的发生有关[13],研究证实抑制 5-羟色胺的生物合成及活性可引起完全失眠;而抑郁症患者会出现脑中的 5-羟色胺活性降低、传导功能和受体功能异常[14],外周血中的 5-羟色胺水平较正常人降低。因此,5-羟色胺的异常可能是抑郁症引发或加重失眠的主要原因之一。

2.3. 氨基酸类神经递质

抑制性神经递质 GABA 具有缩短睡眠潜伏期和延长睡眠时间的作用[15],在睡眠时前下丘脑和基底前脑 GABA 能神经元的放电会增加[16];而抑郁症患者会出现 GABA 水平下降及受体功能障碍[17],因

此 GABA 能神经系统功能异常可能是抑郁症引发失眠的另一重要原因。兴奋性神经递质谷氨酸在睡眠觉醒的发生和维持中起重要作用,而抑郁症患者脑组织和外周血中的谷氨酸水平明显升高,因此抑郁症相关性失眠可能与谷氨酸水平异常有关。抑郁症患者腺苷、食欲素水平异常也可能与失眠密切相关[18][19]。

2.4. 神经免疫机制

对抑郁症患者尸检和抑郁动物模型的研究显示相关脑区均有小胶质细胞的激活。研究发现以自杀方式结束生命的抑郁症患者的大脑内小胶质细胞被激活且密度明显增大[20]。还有研究提示,额叶前部皮质区的小胶质细胞可以在慢性束缚应激下被激活,而米诺环素可以抑制小胶质细胞的激活,缓解应激对神经元和认知功能的影响[21]。而且具有免疫活性的小胶质细胞很可能是脑内炎症细胞因子的储藏场所,当中枢神经系统受到伤害性刺激时,小胶质细胞的突起会发生增粗、缩短,甚至完全回缩的形态学改变以利于吞噬和释放自由基及炎症因子[22]。另外,TSPO 会在激活的小胶质细胞中表达上调,发挥抗炎及神经保护等作用[23]。失眠与小胶质细胞的关系目前报道还较少。但有些特殊疾病如朊蛋白感染引起的失眠被证实与胶质细胞有关。我们观察到 CJD 患者和家族性致死性失眠患者的脑内小胶质细胞表达兴奋性氨基酸转运体[24],这可能是小胶质细胞的神经保护功能的可能之一。以上研究提示,失眠及抑郁相关脑区都有小胶质细胞的激活,虽然目前小胶质细胞对失眠伴抑郁的作用报道较少,但作为神经系统中重要的组成部分之一,应该起到了一定的作用。

3. 神经影像学

已经证实有三个系统参与了睡眠觉醒周期的调节,即觉醒系统、睡眠系统和 REM 系统[25]。其中觉醒系统包括脑干上行网状激活系统、特定脑干系统和前脑(中线丘脑和杏仁核),睡眠系统在下丘脑,REM 系统包括桥脑网状结构的背侧和桥脑被盖的胆碱能神经元,这三个系统受前脑结构调节相互作用[25]。对正常睡眠觉醒周期的影像学研究显示,REM 睡眠期边缘系统和旁边缘皮质的代谢较觉醒期活跃,脑干、丘脑、基底前脑和边缘系统、旁边缘皮质的血流量较觉醒期和 NREM 睡眠期增多[26];而 NREM 睡眠期前、背侧丘脑、额顶枕叶联合皮质、初级视觉皮质的代谢减少,脑干、丘脑、基底前脑、边缘叶及旁边缘结构包括基底节和前扣带皮质、额顶叶、楔前叶和颞叶中部的血流量减少[27],表明丘脑皮质网络的意识觉醒、注意力和执行力功能在 NREM 睡眠期减弱。目前也有越来越多的神经影像学研究结果显示抑郁障碍的发生可能与大脑结构和功能的改变有密切关系[28][29],且主要集中在前额叶紧密相连的皮质、扣带回、杏仁核、海马及边缘系统。通过神经影像学对正常睡眠觉醒周期及抑郁障碍患者的脑结构和功能改变的了解,有助于帮助我们发现失眠、失眠伴抑郁患者的脑结构和功能的各种变化,下面从静息态脑默认网络磁共振、单光子发射断层扫描及正电子发射断层显像三个方面进行综述。

3.1. 静息态脑默认网络磁共振(fMRI)

抑郁障碍相关性失眠(DRI)患者会出现脑功能区域连接的异常,有研究显示,DRI 患者扣带回后部及邻近楔前叶、右侧丘脑、左侧额叶等脑区与后扣带回的功能连接减弱,而颞上回、右侧梭状回、右侧颞中回、右侧额中回等脑区与后扣带回的功能连接增强[30],这些区域具有提取情景记忆、维持大脑清醒状态、检测外部环境等功能,且与人类的认知及情感活动有关[31]。因此我们推测 DRI 患者的认知、情感等症状的出现与以上脑功能区域连接异常有关。

3.2. 单光子发射断层扫描(Single-Photon Emission Computed Tomography, SPECT)

失眠患者在 NREM 期脑血流量减少[32],且与记忆相关的脑区处于异常激活状态,经 8 周行为治疗

后局部脑血流量有明显的恢复,异常激活也可得到改善[33]。睡眠剥夺治疗有效的抑郁症患者在治疗前海马及旁海马区血流量较对照组明显增多,而治疗后血流量随之减少[34]。失眠患者在睡眠觉醒周期中脑血流量的改变可能在某种程度上影响着抑郁障碍的发生发展。

3.3. 正电子放射断层显像(Positron Emission Tomography, PET)

目前很多研究显示,失眠患者从觉醒到 NREM 睡眠期边缘系统及下丘脑、脑干等促进觉醒脑区的糖代谢水平较正常者高[35],且 NREM 睡眠期脑桥被盖部、前扣带回、丘脑、额颞叶的代谢增强可影响入睡后觉醒时间[36],以上研究表明失眠患者觉醒性的提高可能与相应脑区的高代谢有关。抑郁障碍患者从清醒期到 REM 睡眠期顶盖区及左侧大脑半球,包括感觉运动皮质、前颞叶皮质区、钩回及杏仁核等,其葡萄糖代谢水平明显增加[37],且大多具有高度觉醒性。因此我们推测,失眠对脑结构和功能的影响,尤其是在边缘系统和旁边缘前脑结构,可能是促使抑郁障碍发生发展的重要生物学机制之一。目前对失眠伴抑郁障碍的影像学研究极少,结合前文所述我们可以利用 TSPO 的放射性配体进行标记,通过正电子发射断层扫描显像(PET)在体显示激活的小胶质细胞,从而较为精确地评估失眠伴抑郁患者脑功能区受损的部位、范围和程度,为治疗提供依据。

4. 结论

综上所述,随着失眠和抑郁发病率的升高,它们的关系也越来越受到重视,二者并非相互独立,而是互为因果,且常常共同出现。失眠是抑郁症发病的独立危险因素,可以预测抑郁症的发生和复发,且通过治疗失眠症状可改善抑郁症的预后。失眠伴抑郁的发病机制目前尚不明确,我们推测抑郁症患者出现的神经递质和内源性睡眠促进物质的水平异常可能是导致失眠的一个重要原因,而相关脑区小胶质细胞的激活很可能是失眠伴抑郁另一个重要的神经免疫机制。多种神经影像学研究显示失眠和抑郁症患者的脑结构和功能会发生改变,而目前对失眠伴抑郁与不伴抑郁的影像学研究却很少,因此我们可以对失眠伴抑郁与不伴抑郁患者进行脑部 PET (示踪 TSPO)神经影像学技术研究,通过观察激活小胶质细胞的主要分布,实现脑空间定位和了解脑局部功能的变化,并探讨失眠对抑郁障碍影响中枢神经系统小胶质细胞激活的神经炎性机制,从而达到早期识别、筛查、诊断、治疗和提高预后的目的。

参考文献

- [1] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1844-1856.
- [2] Janson, C., Lindberg, E., Gislason, T., *et al.* (2001) Insomnia in Men—A 10-Year Prospective Population Based Study. *Sleep*, **24**, 425-430. <https://doi.org/10.1093/sleep/24.4.425>
- [3] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 534-540.
- [4] Li, R.H., Wing, Y.K., Ho, S.C., *et al.* (2002) Gender Differences in Insomnia—A Study in the Hong Kong Chinese Population. *Journal of Psychosomatic Research*, **53**, 601-609. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(02\)00437-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(02)00437-3)
- [5] 郝伟. 精神病学[M]. 第7版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 108.
- [6] 黄宏星. 中国 6 城市普通人群失眠状况及京沪穗医师对抑郁伴失眠患者的认知及处理状况调查[J]. 中国医药导刊, 2006(2): 100.
- [7] Sunderajan, P., Gaynes, B.N., Wisniewski, S.R., *et al.* (2010) Insomnia in Patients with Depression: A STAR* D Report. *CNS Spectrums*, **15**, 394-404. <https://doi.org/10.1017/S1092852900029266>
- [8] Xiang, Y.-T., Ma, X., Cai, Z.-J., *et al.* (2008) The Prevalence of Insomnia, Its Sociodemographic and Clinical Correlates, and Treatment in Rural and Urban Regions of Beijing, China: A General Population-Based Survey. *Sleep*, **31**, 1655-1662. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.12.1655>
- [9] Clarke, G. and Harvey, A.G. (2012) The Complex Role of Sleep in Adolescent Depression. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, **21**, 385-400. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2012.01.006>

- [10] Amie, C.H. (2015) The Relationships between Insomnia, Sleep Apnoea and Depression: Findings from the American National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, **2**, 156-170.
- [11] Pigeon, W. (2010) Diagnosis, Prevalence, Pathways, Consequences & Treatment of Insomnia. *Indian Journal of Medical Research*, **131**, 321-332.
- [12] Ellis, J.G., *et al.* (2014) The Natural History of Insomnia: Acute Insomnia and First-Onset Depression. *Sleep*, **37**, 97-106. <https://doi.org/10.5665/sleep.3316>
- [13] 姚秋菊, 韩旭. 5-羟色胺与失眠的相关性及中医辨证治疗的研究进展[J]. 中医药导报, 2013, 32(2): 108-109.
- [14] Garcia-Garcia, A.L., Newman-Tancredi, A. and Leonardo, E.D. (2014) P5-HT_{1A} Receptors in Mood and Anxiety: Recent Insights into Autoreceptor versus Heteroreceptor Function. *Psychopharmacology (Berl)*, **213**, 623-636. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3389-x>
- [15] Dubecovich, M.L., Delagrange, P., Krause, D.N., *et al.* (2010) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXV. Nomenclature, Classification, and Pharmacology of G Protein-Coupled Melatonin Receptors. *Pharmacological Reviews*, **62**, 343-380. <https://doi.org/10.1124/pr.110.002832>
- [16] Vanini, G., Lydic, R. and Baghdoyan, H.A. (2012) GABA-to-ACh Ratio in Basalforebrain and Cerebral Codex Varies Significantly during Sleep. *Sleep*, **35**, 1325-1334. <https://doi.org/10.5665/sleep.2106>
- [17] Lussier, A.L., Romay-Tall, R., Caruncho, I., *et al.* (2013) Altered GABAergic and Glutamatergic Activity within the Rat Hippocampus and Amygdala in Rats Subjected to Repeated Corticosterone Administration But Not Restraint Stress. *Neuroscience*, **231**, 3848.
- [18] 冯飞, 许崇涛, 徐国建, 等. 快眼动睡眠剥夺对抑郁模型大鼠下丘脑 5-HT 和腺苷的影响[J]. 精神医学杂志, 2013, 26(5): 330-333.
- [19] Nollet, M. and Leman, S. (2013) Role of Orexin in the Pathophysiology of Depression: Potential for Pharmacological Intervention. *CNS Drugs*, **27**, 411-422. <https://doi.org/10.1007/s40263-013-0064-z>
- [20] Steiner, J., Biela, H., Brisch, R., *et al.* (2018) Immunological Aspects in the Neurobiology of Suicide: Elevated Microglial Density in Schizophrenia and Depression Is Associated with Suicide. *Journal of Psychiatric Research*, **42**, 151-157.
- [21] Hinwood, M., Morandini, J., Day, T.A., *et al.* (2012) Evidence That Microglia Mediate the Neurobiological Effects of Chronic Psychological Stress on the Medial Prefrontal Cortex. *Cerebral Cortex*, **22**, 1442-1454. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr229>
- [22] Graeber, M.B. and Streit, W. (2010) Microglia: Biology and Pathology. *Acta Neuropathologica*, **119**, 89-105. <https://doi.org/10.1007/s00401-009-0622-0>
- [23] Bae, K.R., Shim, H.J., Balu, D., *et al.* (2014) Translocator Protein 18 kDa Negatively Regulates Inflammation in Microglia. *Journal of NeuroImmune Pharmacology*, **9**, 424-437.
- [24] Chrétien, F., Le Pave, G., Vallat-Decouvelaere, A.V., *et al.* (2004) Expression of Excitatory Amino Acid Transporter-1 (EAAT-1) in Brain Macrophages and Microglia of Patients with Prion Diseases. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, **63**, 1058-1071. <https://doi.org/10.1093/jnen/63.10.1058>
- [25] 叶晨静, 赵忠新. 睡眠障碍的神经影像学进展[J]. 上海精神医学, 2005, 17(6): 363-365.
- [26] Maquet, P., Dive, D., Salmon, E., Sadzot, B., *et al.* (1990) Cerebral Glucose Utilization during Sleep-Wake Cycle in Man Determined by Positron Emission Tomography and [18F]2-fluoro-2-deoxy-D-glucose Method. *Brain Research*, **513**, 136-143. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91099-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91099-3)
- [27] Maquet, P. (2000) Functional Neuroimaging of Normal Human Sleep Byposition Emission Tomography. *Journal of Sleep Research*, **279**, 91-95.
- [28] Rogers, M.A., Bradshaw, J.L., Pantelis, C., *et al.* (1998) Frontostriatal Deficits in Unipolar Major Depression. *Brain Research Bulletin*, **47**, 297-310. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(98\)00126-9](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(98)00126-9)
- [29] Kim, J.S. and Choi-Kwon, S. (2000) Post Stroke Depression and Emotional Incontinence: Correlation with Lesion Location. *Neurology*, **54**, 1805-1810. <https://doi.org/10.1212/WNL.54.9.1805>
- [30] 梁敏杰, 李洁, 周全, 等. 抑郁障碍相关性失眠患者静息态脑默认网络磁共振研究[J]. 临床放射学杂志, 2012, 31(11): 1528-1533.
- [31] Greicius, M.D., Kiviniemi, V., Tervonen, O., *et al.* (2008) Persistent Default Mode Network Connectivity during Light Sedation. *Human Brain Mapping*, **29**, 839. <https://doi.org/10.1002/hbm.20537>
- [32] Smith, M.T., Perlis, M.L., Chengazi, V.U., *et al.* (2002) Neuroimaging of NREM Sleep in Primary Insomnia: A Tc-99m-HMPAO Single Photon Emission Computed Tomography Study. *Sleep*, **25**, 325-335.
- [33] Smith, M.T., Perlis, M.L., Chengazi, V.U., *et al.* (2005) NREM Sleep Cerebral Blood Flow before and after Behavior

Therapy for Chronic Primary Insomnia: Preliminary Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Data. *Sleep*, **6**, 93-94. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2004.10.003>

- [34] Ebert, D., Feistel, H., Barocka, A., *et al.* (1994) Increased Limbic Blood Flow and Total Sleep Deprivation in Major Depression with Melancholia. *Psychiatry Research*, **55**, 101-109. [https://doi.org/10.1016/0925-4927\(94\)90004-3](https://doi.org/10.1016/0925-4927(94)90004-3)
- [35] Nofzinger, E.A., Buysse, D.J., Germain, A., *et al.* (2004) Functional Neuroimaging Evidence for Hyperarousal in Insomnia. *American Journal of Psychiatry*, **161**, 2126-2128. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.11.2126>
- [36] Nofzinger, E.A., Nissen, C., Germain, A., *et al.* (2006) Regional Cerebral Metabolic Correlates of WASO during NREM Sleep in Insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **2**, 316-322.
- [37] Nofzinger, E.A., Berman, S., Fasiczka, A., *et al.* (2001) Effects of Bupropion SR on Anterior Paralimbic Function during Waking and REM Sleep in Depression: Preliminary Findings using [18F]-FDG PET. *Psychiatry Research*, **106**, 95. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(01\)00067-1](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(01)00067-1)

知网检索的两种方式:

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择: [ISSN], 输入期刊 ISSN: 2166-5788, 即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入, 输入文章标题, 即可查询

投稿请点击: <http://www.hanspub.org/Submission.aspx>
期刊邮箱: ijpn@hanspub.org