●论　著

痰热扰心型失眠患者静息态全脑活动的局部一致性变化

李焕国　张金霞　洪璐威　晁红艳　崔凤

【摘要】 **目的**　分析痰热扰心型失眠患者静息态全脑活动的局部一致性(ReHo)变化,初步探索该型患者脑功能活动规律。 **方法**　前瞻性选取2022年1月至2026年4月杭州市中医院收治的40例痰热扰心型失眠患者(实验组)以及同期32名年龄、性别、受教育程度匹配的健康招募者(对照组)为研究对象。行功能MRI(fMRI)检查,获取所有研究对象的ReHo值进行比较分析。采用失眠严重程度指数量表(ISI)评估对象失眠严重程度,采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评估对象抑郁、焦虑状态。采用Pearson相关分析ISI量表评分与ReHo值的相关性。 **结果**　实验组对象ISI、HAMD、HAMA评分均高于对照组(均$P<0.05$)。脑ReHo值比较显示,实验组激活簇1的ReHo均值低于对照组,激活簇2的ReHo均值高于对照组(均$P<0.05$)。激活簇1位于右侧小脑CrusⅡ区,总体积64个体素,峰值MNI坐标为(27,-78,-42),峰值ReHo强度为-4.56;激活簇2峰值位于左侧顶上回,并延伸至左侧楔前叶,总体积124个体素,峰值MNI坐标为(-18,-72,48),峰值ReHo强度为4.32。ISI评分与激活簇1、激活簇2的ReHo值均无明显相关性(均$P>0.05$)。 **结论**　右侧小脑CrusⅡ区ReHo值降低、左顶上回及左楔前叶ReHo值升高可能导致或参与痰热扰心型患者失眠,可能是该类型失眠患者脑功能改变的影像学标记。

【关键词】 痰热扰心型失眠;静息态脑功能磁共振成像;局部一致性

Changes in regional homogeneity of whole-brain activity in resting state of patients with insomnia of phlegm-heat disturbing heart type

Li Huanguo, Zhang Jinxia, Hong Luwei, Chao Hongyan, Cui Feng

First-author's address: Department of Radiology, Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007, China

Corresponding author: Zhang Jinxia, E-mail: 495777618@qq.com

【Abstract】 **Objective**　To analyze the changes in regional homogeneity (ReHo) of whole-brain activity in the resting state in patients with insomnia of phlegm-heat disturbing heart type, and preliminarily explore the patterns of brain functional activity in these patients. **Methods**　From January 2022 to April 2026, 40 patients with insomnia of phlegm-heat disturbing heart type (study group) admitted to Hangzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine and 32 healthy individuals matched for age, sex, and education level during the same period (control group) were prospectively enrolled. Resting-state functional MRI (fMRI) examination was performed to obtain ReHo values of all participants for comparative analysis. The Insomnia Severity Index Scale (ISI) was used to evaluate the severity of insomnia in participants. The Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) and the Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA) were used to evaluate their depressive and anxiety symptoms. Pearson correlation analysis was performed to examine the relationship between ISI scores and ReHo values. **Results**　The ISI, HAMD, and HAMA scores in the study group were all higher than those in the control group (all $P<0.05$). For brain ReHo values, the mean ReHo of cluster 1 in the study group was lower than that in the control group, while the mean ReHo of cluster 2 was higher (both $P<0.05$). Cluster 1 was located in the right cerebellar Crus Ⅱ region, with a total volume of 64 voxels, peak MNI coordinates (27, -78, -42), and peak ReHo intensity of -4.56. The peak of cluster 2 was located in the left superior parietal gyrus and extended to the left precuneus, with a total volume of 124 voxels, peak MNI coordinates (-18, -72, 48), and peak ReHo intensity of 4.32.

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2026.48.18.2026-740

基金项目:浙江省中医药科技计划项目(2024ZL124、2022ZB233)

作者单位:310007　杭州市中医院放射科(李焕国、洪璐威、晁红艳、崔凤),睡眠中心(张金霞)

通信作者:张金霞,E-mail:495777618@qq.com

No correlation was found between ISI scores and the ReHo values of cluster 1 or cluster 2 (both $P>0.05$). **Conclusion** Decreased ReHo in the right cerebellar Crus Ⅱ region and increased ReHo in the left superior parietal gyrus and left precuneus may cause or be involved in insomnia in patients with phlegm-heat disturbing heart type, and may serve as imaging markers of brain functional changes in this type of insomnia.

【 Key words 】 Insomnia of phlegm-heat disturbing heart type; Resting-state functional magnetic resonance imaging; Regional homogeneity

失眠是最常见的睡眠障碍，普通人群患病率约12%[1]。目前失眠障碍临床治疗以西药干预为主，近年研究发现中医药治疗失眠具有独特优势。中医以辨证论治为核心，根据患者临床表现将失眠分为不同证型，其中痰热扰心型为常见的临床证型。目前失眠障碍的具体发病机制尚未完全阐明，过度觉醒理论、神经网络功能失衡理论为当前热度最高的两种机制学说[2-3]，均提示失眠人群存在脑结构与神经功能的异常改变。功能MRI（functional MRI，fMRI）具有无创、无辐射、可精准定位人脑高级神经活动等优势，是现阶段探索脑功能机制的重要影像学技术。局部一致性（regional homogeneity，ReHo）是静息态fMRI（resting-state fMRI，rsfMRI）的经典分析指标，通过分析单个体素与邻近体素时间序列的同步性，反映局部脑区神经元活动的时序协调性[4]。目前针对痰热扰心型失眠患者静息态脑功能的相关研究仍较为匮乏，本研究采用rsfMRI结合ReHo指标，分析该证型失眠患者全脑局部神经活动特征，初步探索其脑功能活动规律，现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性选取2022年1月至2026年4月杭州市中医院收治的40例痰热扰心型失眠患者（实验组）以及同期32名年龄、性别、受教育程度匹配的健康招募者（对照组）为研究对象。实验组纳入标准：（1）符合失眠障碍诊断标准；（2）失眠严重程度指数量表（Insomnia Severity Index Scale，ISI）得分为8~28分；（3）年龄18~60周岁，高中及以上文化程度；（4）右利手；（5）无严重躯体疾病，无心脏支架等外部置入物；（6）头颅MRI T_1加权成像及液体衰减反转恢复序列未见明显器质性异常；（7）MRI扫描过程头动平移＜1.5 mm、旋转＜1.5°；（8）自愿参与本研究并签署知情同意书。实验组排除标准：（1）由各类精神障碍所致继发性、共病性失眠；（2）正在服用镇静催眠药、抗精神病药及其他精神类药物者；（3）重度抑郁、重度焦虑等存在自杀风险的精神疾病患者；（4）妊娠期、哺乳期及试验期间备孕女性；（5）合并心、肺、肝、肾、造血系统等严重原发性疾病者；（6）非右利手；（7）存在幽闭恐惧症、体内金属植入物、无法配合检查等MRI、fMRI检查禁忌证；（8）理解能力不足、无法配合扫描检查者；（9）主观不愿配合本研究者。对照组纳入标准：（1）睡眠规律，入睡及睡眠维持良好，无长期睡眠障碍史；（2）无夜班、轮班工作史；（3）无咖啡因、尼古丁、酒精等物质滥用史；（4）符合实验组纳入标准第4~8条要求。实验组中男11例，女29例，年龄18~60岁，中位年龄41（35.00，49.00）岁；对照组中男10名，女22名，年龄28~60岁，中位年龄36.00（32.25，40.75）岁。两组对象性别、年龄比较差异均无统计学意义（$\chi^2=0.121$，$Z=-1.424$，$P=0.728$、0.154）。本研究经本院科研伦理委员会审查通过（批准文号：2022KY017），所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准 西医失眠障碍诊断参照美国《精神障碍诊断与统计手册（第5版）》失眠障碍诊断标准。中医“不寐”辨证标准参照《中医内科学》，纳入证候分型为痰热扰心型：（1）主症：长期无法维持正常睡眠，睡眠时间、深度不足，存在入睡困难、眠浅易醒、间断苏醒、醒后难以复睡，严重者彻夜难眠；（2）兼症：心烦失眠、胸闷腹胀、恶心嗳气、头重眩晕；（3）舌脉：舌质红，舌苔黄腻，脉象滑数[5]。

1.2.2 相关量表评估 由接受过精神科、神经内科专科培训的医师对所有对象进行量表评估：采用ISI评估对象失眠严重程度，采用汉密尔顿抑郁量表（Hamilton Depression Rating Scale，HAMD）、汉密尔顿焦虑量表（Hamilton Anxiety Rating Scale，HAMA）评估对象抑郁、焦虑状态。本研究量表采取单盲原则，所有研究对象均不清楚自身分组情况。

1.2.3 MRI检查 所有研究对象均于搭载8通道头部线圈的3.0 T MRI仪（美国GE医疗公司，型号：Discovery 750 3.0T）完成影像数据采集。MRI扫描过程中使用泡沫垫固定研究对象的头部，佩戴耳塞降低设备噪声干扰。采用梯度回波/平面回波成像（echo planar imaging，EPI）序列采集rsfMRI图像，扫描参数设置如下：重复时间=2 000 ms；回波时间=30 ms；翻转角=90°；扫描视野=240×240 mm^2；矩阵=64×64；层厚=5 mm；层间距=5 mm；单个时间点扫描25层，共采集240个时间点。

1.2.4　图像预处理及结果提取　使用MATLAB（R2018b）平台的静息态脑成像数据处理与分析工具箱（DPABI V9.0，http://rfmri.org/dpabi）完成rsfMRI数据的预处理及分析。首先剔除rsfMRI扫描的前10个时间点，保留剩余的230个时间点用于后续处理。流程包含时间层校正、头动校正、T_1图像脑组织分割（去除头皮、颈部等颅外非脑组织信号）、无关协变量回归、基于EPI模板的图像标准化、空间平滑、0.001~0.1 Hz带通滤波、去除线性漂移及剔除“坏点”。预处理完成后构建ReHo图，并进行组间对比，筛选差异具有统计学意义的脑激活簇。基于自动解剖标记（automated anatomical labeling，AAL）脑图谱对差异激活簇进行脑区解剖定位，脑区峰值三维坐标采用蒙特利尔神经学研究所（Montreal Neurological Institute，MNI）标准。

1.3　统计学处理　采用SPSS 25.0统计软件。正态分布的计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，组间比较采用两独立样本t检验；非正态分布的计量资料以$M(P_{25},P_{75})$表示，组间比较采用Mann-Whitney U检验。计数资料组间比较采用χ^2检验。采用Pearson相关分析ISI量表评分与ReHo值的相关性。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　两组对象量表评分比较　实验组ISI、HAMD、HAMA评分均高于对照组（均$P<0.05$），见表1。

表1　两组对象量表评分比较（分）

指标	n	ISI	HAMD	HAMA
实验组	40	21.72±3.44	17.23±3.45	15.96±3.78
对照组	32	10.87±2.00	10.53±2.58	10.69±3.78
t值		7.246	9.018	16.449
P值		<0.001	<0.001	<0.001

注：ISI为失眠严重程度指数量表；HAMD为汉密尔顿抑郁量表；HAMA为汉密尔顿焦虑量表。

2.2　两组对象脑ReHo值比较　实验组激活簇1的ReHo均值低于对照组，激活簇2的ReHo均值高于对照组，差异均有统计学意义（均$P<0.05$），见表2。激活簇1总体积为64个体素，峰值MNI空间坐标为（27，-78，-42），该位点ReHo呈降低改变，峰值强度-4.56，对应的解剖脑区为右侧小脑CrusⅡ区（AAL图谱Cerebelum_Crus2_R）；激活簇2总体积为124个体素，峰值MNI空间坐标为（-18，-72，48），峰值ReHo强度为4.32，激活峰值位于左侧顶上回（AAL图谱Parietal_Sup_L），激活区域进一步延伸至左侧楔前叶（AAL图谱Precuneus_L），见图1、2（封三）。

表2　两组对象部分脑区ReHo值比较

组别	n	激活簇1 ReHo均值	激活簇2 ReHo均值
实验组	40	-0.02（-0.33，0.12）	1.32（1.14，1.50）
对照组	32	0.65（0.23，0.90）	0.74（0.66，1.07）
Z值		-5.372	5.151
P值		<0.001	<0.001

注：ReHo为局部一致性。

2.3　ISI量表评分与ReHo值的相关性分析　ISI量表评分与激活簇1、激活簇2的ReHo值无明显相关性（r=0.124、-0.070，P=0.499、0.705）。

3　讨论

痰热扰心证失眠的病机阐释历代医家多有论述，《景岳全书·不寐》载：“痰火扰心……火炽痰郁，而致不寐者多矣。”清代何梦瑶所著《医碥》所言：“胃不和，或热或痰则卧不安”[6]，其具体病机是因胃不和酿生痰热，上扰心神从而导致心不得安，造成失眠。《类证治裁》认为痰热痹阻中焦气机，胃失和降则烦扰不得安眠，提示胃肠道在痰热扰心型失眠中起到关键作用。中医“胃不和则卧不安”的经典理论，与现代医学“脑肠轴”学说高度契合。胃肠道微生物可通过神经、内分泌、免疫及直接调控等多重通路与中枢神经系统形成双向交互调控，继而影响睡眠节律与质量，该过程主要受γ-氨基丁酸、谷氨酸等神经递质，5-羟色胺、褪黑素等脑肠相关活性物质及白细胞介素-1等炎症因子的共同调控[7-9]。

rsfMRI的ReHo可反映局部脑区神经元活动同步性，是观测失眠人群脑功能异常较为可靠的影像学指标。本研究结果显示，痰热扰心型失眠患者存在特征性的脑功能活动改变：右侧小脑CrusⅡ区ReHo值降低，左侧顶上回、左侧楔前叶ReHo值升高。上述脑区神经元自发神经活动同步性出现紊乱，或为该证型失眠关键的中枢影像学机制，也可为中医证候的客观化研究提供实验依据。

已有研究证实，默认模式网络（default mode network，DMN）功能受损会导致睡眠-觉醒系统结构功能紊乱，主要表现为过度觉醒[2]。多项研究显示，失眠人群DMN核心节点，例如楔前叶、顶上回、后扣带回，可出现ReHo升高、脑区间功能连接增强等神经活动异常[10-12]。楔前叶作为DMN的关键结构，负责自我参照、思维反刍与内省加工，该脑区神经活动亢进容易造成失眠个体思绪纷乱、心神难安，大脑长期处于过度觉醒状态。本研究观察到痰热扰心型失眠患者左侧楔前叶ReHo值升高，与既往Tan等[13]的研究结果相似，提示DMN核心脑区存在异常过度激活。左侧顶上回主要参与躯体感觉整合、体内感受信息处理、空间注意力调控和自我内省等功

能，并与楔前叶共同构成DMN核心结构。本研究中患者左侧顶上回ReHo值升高，提示该脑区处于过度激活状态，这可能会放大胸闷、烦躁、头重等躯体不适感，与痰热扰心、气机壅滞的中医临床表现具备内在联系。

Zhang等[14]研究发现，小鼠小脑神经元放电活动具有睡眠-觉醒周期依赖性，小脑神经活动的改变甚至早于睡眠状态的转换。Lu等[15]发现，失眠人群部分脑区ReHo存在异常：左侧颞下回、右侧小脑第6区、右侧海马ReHo值上升；左侧壳核、右侧岛叶、右侧距状回ReHo值降低，提示小脑-边缘系统回路、感觉运动网络出现功能紊乱，并可进一步诱发情绪调控异常、感觉整合障碍以及运动协调能力受损。而本研究观测到痰热扰心型失眠患者右侧小脑CrusⅡ区ReHo降低，提示该脑区神经活动协调性下降、调控功能减弱。小脑CrusⅡ区属于小脑中脚[16]，是小脑-丘脑-皮层环路的重要组成部分，该脑区神经活性降低，可能会弱化小脑与丘脑及皮层间的信号传递，进而参与失眠的发病进程。与此同时，CrusⅡ区为小脑内部和DMN耦合的核心脑区[17]，当其活动水平低下时，小脑对DMN的调控作用受损，加重入睡困难、睡眠维持障碍。从中医层面解释，该神经环路异常可能是痰热扰心型失眠患者痰热内阻、清阳不升、脑髓失和，最终造成脑部局部神经功能活动紊乱的机制。

本研究仅纳入单一中医证型，且样本量有限。未来可扩大样本量，结合脑网络连接分析及纵向疗效观察，进一步阐明痰热扰心型失眠的中枢病理机制。既往研究显示，失眠患者的临床症状与脑功能异常存在明显个体差异，中医辨证分型可为失眠的个体化病机辨识提供参考，但本研究仅对痰热扰心型患者开展脑功能分析，未设置其他证型对照，仍有待后续完善。

综上所述，痰热扰心型失眠患者右侧小脑CrusⅡ区ReHo值降低，左侧顶上回、左侧楔前叶ReHo值升高，提示该型患者存在小脑调控减弱、DMN异常激活的双向脑功能失衡，该结果契合“痰热扰神、阴阳不交、脑髓失和”的中医病机，能够为失眠中医辨证分型提供影像学依据。

4 参考文献

[1] Van Straten A, Weinreich KJ, Fábián B, et al. The prevalence of insomnia disorder in the general population: a Meta-analysis [J]. J Sleep Res, 2025, 34(5):e70089. DOI:10.1111/jsr.70089.

[2] 杨静怡, 田军章. 原发性失眠大脑默认网络功能损害的特点及其机制[J]. 中山大学学报:医学科学版, 2023, 44(3):528-533. DOI:10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0322.

[3] 秦海霞, 赵文瑞, 喻婧, 等. 失眠患者静息态脑网络的改变: 网络内与网络间的功能连接异常[J]. 心理科学进展, 2019, 27(2):289-300. DOI:10.3724/SP.J.1042.2019.00289.

[4] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. NeuroImage, 2004, 22(1):394-400. DOI:10.1016/j.neuroimage.2003.12.030.

[5] 吴勉华, 石岩. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021:123-129.

[6] 何梦瑶. 医碥[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2014:16, 58, 85, 127, 138, 186.

[7] 赵珮翡, 陈少玫, 李嘉琪, 等. 基于脑肠轴理论探讨调神和胃法辨治失眠症[J]. 中医临床研究, 2023, 15(33):55-58. DOI:10.3969/j.issn.1674-7860.2023.33.011.

[8] 陶田田, 黄生辉. 肠道菌群失调与失眠症关联机制的研究进展[J]. 中医临床研究, 2022, 14(26):145-148. DOI:10.3969/j.issn.1674-7860.2022.26.043.

[9] Titos I, Juginović A, Vaccaro A, et al. A gut-secreted peptide suppresses arousability from sleep[J]. Cell, 2023, 186(7):1382-1397. DOI:10.1016/j.cell.2023.04.005.

[10] 陈品琪, 张丽清, 向婷, 等. 静息态功能磁共振局部一致性在抑郁障碍伴失眠症状患者中的研究进展[J]. 中国全科医学, 2022, 25(35):4462-4467. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0443.

[11] 叶钰娟, 董莉莉, 曹梦琪, 等. rs-fMRI分析方法用于失眠患者脑功能研究的进展[J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2023, 52(1):128-131. DOI:10.3870/j.issn.1672-0741.2023.01.023.

[12] Chen X, Zhang W, Wang M, et al. Static and temporal dynamic alterations of regional homogeneity in chronic insomnia: a resting- state fMRI study[J]. Sleep Biol Rhythms, 2024, 22:541-548. DOI:10.1007/s41105-024-00541-0.

[13] Tan S, Gourabi S, Cribbet MR, et al. Age and sex moderate the effects of sleep quality on resting- state functional connectivity in the salience and default mode network[J]. Res Sq [Preprint], 2025, 2025:rs.3.rs-7066049. DOI:10.21203/rs.3.rs-7066049/v1.

[14] Zhang LB, Zhang J, Sun MJ, et al. Neuronal activity in the cerebellum during the sleep- wakefulness transition in mice[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(8):919-931. DOI:10.1007/s12264-020-00511-9.

[15] Lu J, Yuan Z, Hu J, et al. Cerebellar-limbic dysregulation and sensorimotor network alterations in male primary insomnia: a resting- state functional magnetic resonance imaging study [J]. Front Hum Neurosci, 2025, 19:1633506. DOI:10.3389/fnhum.2025.1633506.

[16] Liu Y, Gao Y, Shu H, et al. Altered brain network centrality in patients with orbital fracture: a resting state functional MRI study[J]. Exp Ther Med, 2023, 26(6):552. DOI:10.3892/etm.2023.12251.

[17] Buckner RL, Krienen FM, Castellanos A, et al. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity[J]. J Neurophysiol, 2011, 106(5):2322-2345. DOI:10.1152/jn.00339.2011.

（收稿日期：2026-05-28）
（本文编辑：聂超颖）