

女性护士昼夜节律紊乱与静息态下丘脑功能性连接的相关性研究

吴晓莉 白帆 王云雷 刘丽旭 陈予东 厉含之 张璐 张通

100068 北京, 中国康复研究中心神经康复一科 首都医科大学康复医学院(吴晓莉、王云雷、刘丽旭、陈予东、厉含之、张璐、张通); 100068 中国康复研究所神经损伤与康复北京市重点实验室 北京脑重大疾病研究院神经损伤与修复研究所(白帆)

通信作者: 张通, Email: Tom611@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.06.010

【摘要】目的 探索长期夜班轮班的年轻女性护士发生昼夜节律紊乱以及脑功能连接(FC)改变情况并分析两者之间的相关性。**方法** 采用前瞻性对照设计, 共纳入9名女性夜班护士和9名年龄匹配的女性白班护士为研究对象, 完成匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)和Epworth嗜睡量表(ESS)调查。采集24 h内5个时间点(2: 00、6: 00、10: 00、16: 00和22: 00)的血清褪黑素和皮质醇水平, 并行全脑静息态fMRI扫描, 将下丘脑作为种子区进行脑FC分析。采用Spearman相关分析两组护士脑FC与血清皮质醇、褪黑素水平的相关性, 以及年龄、PSQI评分、ESS评分与护士夜班工作年限之间的相关性。**结果** 夜班护士的PSQI和ESS评分高于白班护士[(8.44±3.90)分 vs (3.11±1.90)分、8.0(6.0, 11.0)分 vs 5.0(2.0, 2.5)分], 差异有统计学意义($P < 0.01$)。夜班护士血清褪黑素水平低于白班护士[(135.18±20.84)pg/ml vs (185.83±25.97)pg/ml], 差异有统计学意义($F=69.653, P < 0.01$), 且节律曲线紊乱。夜班护士血清皮质醇水平高于白班护士[(7.64±0.60)nmol/L vs (6.84±0.75)nmol/L], 差异有统计学意义($F=211.081, P < 0.01$)。夜班护士下丘脑至右侧扣带回、右侧壳核和小脑蚓部间的脑FC强于白班护士, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 且夜班护士下丘脑至小脑蚓部的FC增强与ESS评分呈正相关($r=0.501, P=0.034$)。**结论** 护士长期值夜班轮班可出现睡眠质量下降、夜间褪黑素水平下降及皮质醇节律紊乱, 同时伴有静息态脑FC改变。

【关键词】 护士; 夜班; 褪黑素; 昼夜节律; 静息态核磁共振扫描; 功能连接

基金项目: 中央级公益性科研院所基本科研业务费专项基金项目(2017CZ-3、2020CZ-7)

Correlation between circadian rhythm disorder and resting hypothalamic functional connection in female nurses Wu Xiaoli, Bai Fa, Wang Yunlei, Liu Lixu, Chen Yudong, Li Hanzhi, Zhang Lu, Zhang Tong
Department of Neurorehabilitation, China Rehabilitation Research Centre, Rehabilitation Medicine School, Capital Medical University, Beijing 100068, China (Wu XL, Wang YL, Liu LX, Chen YD, Li HZ, Zhang L, Zhang T); China Rehabilitation Science Institute, Beijing Key Laboratory of Nerve Injury and Rehabilitation, Institute of Nerve Injury and Rehabilitation, Beijing Institute of Major Brain Diseases, Beijing 100068, China (Bai F)
Corresponding author: Zhang Tong, Email: Tom611@126.com

【Abstract】Objective To explore the circadian rhythm disorder and brain functional connectivity (FC) changes of young female nurses on long-term night shift, and analyze the correlation between them. **Methods** A prospective case control design was adopted, a total of 9 female nurses on night shift duty and 9 age-matched female nurses on day shift were included as the research objects. The Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Epworth Sleepiness Scale (ESS) were completed. The levels of serum melatonin and cortisol were collected at 5 time points (2: 00, 6: 00, 10: 00, 16: 00 and 22: 00) within 24 hours, and the whole brain was scanned with resting fMRI. The hypothalamus was used as the seed area for brain FC analysis. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between brain FC and serum cortisol and melatonin levels of nurses in the two groups, as well as the correlation between age, PSQI score, ESS score and working years of nurses on night shift. **Results** The PSQI and ESS scores of the night shift nurse were higher than those of the day shift nurse [(8.44±3.90) vs (3.11±1.9); 8.0(6.0, 11.0) vs 5.0(2.0, 2.5)], and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The serum melatonin level of the night shift nurse was lower than that of the

day shift nurse $[(135.18 \pm 20.84) \text{ pg/ml vs } (185.83 \pm 25.97) \text{ pg/ml}]$, the difference was statistically significant ($F=69.653, P < 0.01$), and the rhythm curve was disordered. The serum cortisol level of the night shift nurse was higher than that of the day shift nurse $[(7.64 \pm 0.60) \text{ nmol/L vs } (6.84 \pm 0.75) \text{ nmol/L}]$, and the difference was statistically significant ($F=211.081, P < 0.01$). The brain FC from hypothalamus to right cingulate gyrus, right putamen and cerebellar vermis of the night shift nurse was stronger than that of the day shift nurse, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The FC enhancement from hypothalamus to cerebellar vermis of the night shift nurses was positively correlated with ESS score ($r=0.501, P=0.034$). **Conclusions** Nurses on long-term night shift may have decreased sleep quality, decreased melatonin level at night and cortisol rhythm disorder, accompanied by resting brain FC changes.

【Key words】 Nurse; Night shift; Melatonin; Circadian rhythm; Resting state functional magnetic resonance imaging; Functional connectivity

Fund programs: Special Fund Project for Basic Scientific Research Business Expenses of Central Public Welfare Scientific Research Institutes (2017CZ-3, 2020CZ-7)

随着社会的发展,人类的生活方式逐渐与机体内在节律出现不协调,从而引发昼夜节律紊乱和一系列身心健康问题^[1]。出差、熬夜以及使用电子设备均可导致自然昼夜节律被不同程度地抑制,如褪黑素分泌下降,皮质醇和儿茶酚胺分泌增加^[2-3],表现出白日嗜睡^[4]。研究显示,早晨褪黑素水平与皮质的警觉性、注意力和执行能力相关^[5]。睡眠剥夺或夜间光线照射会引发节律相关的脑功能改变^[6],以及注意力和警觉性下降^[7-8]。提示昼夜节律紊乱者不仅睡眠紊乱,外周激素水平异常,还可能会伴有脑功能相应的变化。护士为轮班工作常见群体,夜间工作暴露于较多光线,出现褪黑素水平降低、节律异常^[9],导致工作失误增多、工作质量下降、失眠和焦虑伴随性增加,同时大脑血流灌注改变,相应区域的脑体积下降和脑功能连接(functional connectivity, FC)改变^[10-12]。因此,更深入地了解昼夜节律紊乱以及大脑功能变化,有助于对昼夜节律紊乱者进行健康管理和治疗。本研究对夜班和白班工作护士进行睡眠问卷调查评估睡眠情况,测定24 h内5个时间点的血清褪黑素和皮质醇水平以了解激素改变,并利用静息态功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)以下丘脑为种子区进行脑FC分析,来评估相应脑功能改变。

一、对象与方法

1. 研究对象:于2019年3—5月选取中国康复研究中心北京博爱医院的全职女护士为研究对象。(1)纳入标准:①在参与研究前的6个月里,无出差、倒时差史,未服用助眠药;②轮班安排符合夜间值班12 h,休息24 h,再次值夜班12 h;③白班护士均正常值白班,未曾有值夜班史,平素生活规律;④正式入组前至少1周,白班护士维持日常工作以及休息;⑤既往无吸烟饮酒史;⑥否认打鼾、睡眠呼吸暂停综合征及心脑血管病史;⑦自愿参与本研究并签

署知情同意书。(2)排除标准:①体内有金属异物或其他植入体内的装置导致受试者无法完成MRI检查;②MRI平扫显示结构异常。(3)剔除标准:①中途退出或不能配合完成检查;②数据采集不全。本研究在中国康复研究中心进行,已获得中国康复研究中心伦理委员会批准(批件号:2017-074-1、2020-012-1),并按照《赫尔辛基宣言》标准进行研究。

2. 研究方法:采集所有受试者的年龄、夜班工作年限、文化程度,并采用贝克抑郁量表(Beck Depression Inventory, BDI)^[13]、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)^[14]和Epworth嗜睡量表(Epworth Sleepiness Scale, ESS)^[15]进行调查。(1)血样采集:所有受试者入组后入住中国康复研究中心神经康复一科单独休息室,房间里的光照强度被设定为100 lx,而在睡眠时间,光强度 $< 10 \text{ lx}$ 。整个研究期间,环境温度保持 $(23 \pm 2)^\circ\text{C}$ 。受试者在24 h内完成2:00、6:00、10:00、16:00和22:00共5个时间点的外周静脉血采集,2:00在最小光密度(10 lx)下采集样本。样品在室温下放置30 min,离心(5 000 g, 10 min)后,收集血清并在 -80°C 下冷冻保存直到使用。(2)ELISA检测:利用褪黑素ELISA试剂盒(武汉CUSABIO,批号:L05015328)测量血浆褪黑素浓度。利用皮质醇ELISA试剂盒(上海MiBio,批号:1012019)测量血清皮质醇浓度。在酶标仪上450 nm处测定吸光度(A),时间为10 min。根据标准品的浓度和OD值绘制标准曲线,然后根据标准曲线方程计算样品浓度。(3)MRI检查:受试者在入组次日16:00 pm完成采集血样后进行fMRI扫描。检查时受试者处于清醒状态,采用8通道头部线圈的Philips Achievea 3T MRI扫描仪获取成像数据。采用梯度回波平面回波成像序列全脑覆盖采集MRI数据,重复时间2 000 ms,回波时间30 ms,反转角 90° ,视野 $220 \text{ mm} \times 220 \text{ mm}$,切片数50个,间

隙为0.6 mm,收集标准的高分辨率3维解剖T1加权扫描用于配准(矢状位采集,重复时间为8.2 ms,回波时间为3.2 ms,翻转角度8°,切片数301个,矩阵256 mm × 256 mm)。所有受试者均由同1名放射科医生进行扫描。(4)神经影像数据处理:下丘脑包含视交叉上核,调节着身体的生物节律,被认为是昼夜节律的控制中心。本研究将下丘脑作为种子区,利用FC分析法检测静息状态大脑功能网络连接的改变。使用脑影像数据处理与分析平台对fMRI数据进行预处理和分析。将设备采集的医学数字图像与通讯数据转换为可分析的NIFTI(neuroimaging informatics technology initiative)格式,对数据的成像质量进行逐一检查,然后分别进行时间片校正和头动校正,将所有被试的脑图像标准化至蒙特利尔神经学研究所空间。通过高斯平滑以及低频滤波后,以双侧下丘脑为种子区进行FC值的定量计算,随之以自动解剖定位(anatomical automatic labeling, AAL)图谱为感兴趣区(region of interest, ROI)的来源,提取各ROI区域的平均FC值。

3. 统计学方法:采用SPSS 26.0统计软件对数据进行分析。计数资料以频数表示,组间比较采用 χ^2 检验。利用单个样本Kolmogorov-Smirnov检验结合直方图进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验;不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U秩和检验。两组间5个时间点的血清褪黑素和皮质醇水平比较采用两因素重复测量方差分析。采用Spearman相关分析法分析两组护士脑FC值与血清皮质醇、褪黑素水平的相关性,以及年龄、PSQI评分、ESS评分与夜班工作年限之间的相关性。双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 两组护士一般资料比较:本研究纳入9名22~33(27.33 ± 4.24)岁的健康女性夜班护士为夜班护士组,夜班工作年限为1~8(4.22 ± 2.22)年,其中8名本科生,1名研究生;纳入9名21~36(27.22 ± 5.17)岁的健康女性白班护士为白班护士组,其中7名本科生,2名研究生。两组护士年龄、文化程度比较,差异无统计学意义($t=0.267, \chi^2=0.400; P > 0.05$)。

2. 两组护士BDI、ESS、PSQI评分比较及相关性分析:夜班护士组PSQI总分及睡眠质量维度评分、ESS评分高于白班护士组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。Spearman相关分析显示,年轻育龄女护士的年龄与PSQI、ESS评分不存在相关性($r=0.183, 0.066; P > 0.05$);而夜班工作年限与PSQI、ESS评分呈正相关($r=0.821, 0.776; P < 0.01$)。

3. 两组护士血清褪黑素和皮质醇水平:两因素重复测量方差分析显示,夜班护士组血清褪黑素水平低于白班护士组,差异有统计学意义($P < 0.01$),在22:00时两组的差异较大(95%CI=6.504~77.176, $P=0.019$),节律曲线紊乱,见表2、图1。夜班护士组的血清皮质醇水平高于白班护士,差异有统计学意义($P < 0.01$),白班护士在2:00时皮质醇水平反常增高($F=211.08, P < 0.001$),见表2、图1。Spearman相关分析显示,护士年龄与血清褪黑素水平无相关性($P > 0.05$),但血清褪黑素水平与夜班工作年限呈负相关($P < 0.05$),2:00($r=-0.787, P=0.012$)和16:00($r=-0.717, P=0.003$)的相关性较强。而护士血清皮质醇的水平与年龄呈正相关($r=0.478, P < 0.05$),但夜班工作年限与血清皮质醇水平无相关性($P > 0.05$)。

4. 两组护士脑FC改变:以下丘脑为种子区的脑FC分析显示,夜班护士组的右侧扣带回中

表1 两组护士BDI、ESS、PSQI评分比较(分)

项目	夜班护士组(n=9)	白班护士组(n=9)	Z/t值	P值
BDI [$M(P_{25}, P_{75})$]	7.0(3.5, 13.0)	3.0(2.0, 16.5)	0.979	0.340
ESS [$M(P_{25}, P_{75})$]	8.0(6.0, 11.0)	5.0(2.0, 2.5)	3.008	0.001
PSQI总分($\bar{x} \pm s$)	8.44 ± 3.90	3.11 ± 1.90	3.681	0.002
睡眠质量 [$M(P_{25}, P_{75})$]	1.0(1.0, 1.5)	0(0, 1.0)	2.491	0.024
入睡时间 [$M(P_{25}, P_{75})$]	1.0(1.0, 2.0)	1.0(0, 1.0)	2.103	0.063
睡眠时间 [$M(P_{25}, P_{75})$]	1.0(0, 2.0)	0(0, 0.5)	1.670	0.161
睡眠效率 [$M(P_{25}, P_{75})$]	1.0(0.5, 2.0)	0(0, 0)	3.194	0.004
睡眠障碍 [$M(P_{25}, P_{75})$]	1.0(1.0, 1.0)	1.0(0, 1.0)	2.310	0.077
催眠药物 [$M(P_{25}, P_{75})$]	0(0, 0)	0(0, 0)	0.081	1.000
日间功能障碍 [$M(P_{25}, P_{75})$]	2.0(2.0, 2.5)	1.0(0, 2.0)	2.291	0.040

注:BDI 贝克抑郁量表;ESS Epworth 嗜睡量表;PSQI 匹兹堡睡眠质量指数

表2 两组护士血清褪黑素和皮质醇水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	人数	褪黑素(pg/ml)	皮质醇(nmol/L)
夜班护士组	9	135.18 ± 20.84	7.64 ± 0.60
白班护士组	9	185.83 ± 25.97	6.84 ± 0.75
<i>t</i> 值		69.653	211.081
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

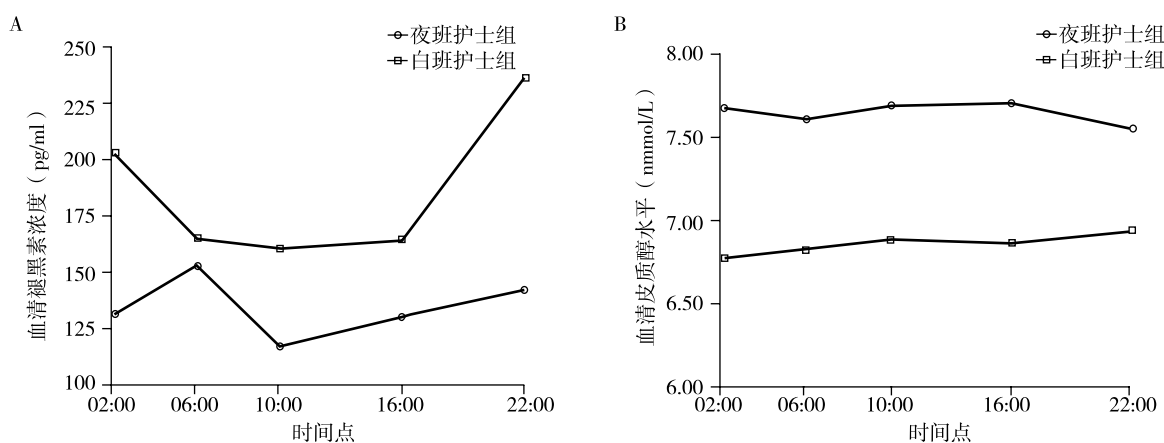
注:表中血清褪黑素、皮质醇水平为24 h内5个时间点的平均水平

部、右侧壳核和小脑蚓部的脑FC相比于白班护士组增强,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。Spearman相关分析显示,以下丘脑为种子区的小脑蚓部(Vermis_1_2)脑FC增强与ESS评分呈正相关($r=0.501, P=0.034$),见图2。脑FC改变与PSQI评分、褪黑素水平、皮质醇水平以及BDI评分之间不存在相关性($P > 0.05$)。

讨论 近20%的夜班护士会因睡眠-觉醒周期的中断而发生轮班工作睡眠障碍,这不仅影响日常工作效率,也给身心健康带来巨大负担^[16-17]。本研究将夜班护士作为研究对象,与正常白班护士进行睡眠量表评分以及血清褪黑素、皮质醇水平的检测比较,发现夜班工作护士由于常常夜间工作,白天休息,与正常的24 h昼夜节律相反,睡眠质量下降,出现夜间褪黑素水平降低,皮质醇水平增高,波峰

和达峰时间紊乱等昼夜节律紊乱。静息态fMRI结果显示,相比于白班护士,夜班护士下丘脑到右侧扣带回中部、右侧壳核以及小脑蚓部的脑FC增强,尤其小脑蚓部的脑FC增强与反映日间睡眠增多的ESS评分呈正相关。尽管本研究的样本量较小,但为未来昼夜节律紊乱的功能影像研究以及临床干预提供了线索。

本研究结果表明,夜班工作容易导致睡眠障碍,且随着夜班工作年限增长,睡眠质量越差,白天嗜睡增加,褪黑素和皮质醇分泌节律紊乱,与既往对倒班人群研究的结果一致^[4, 12, 18-19]。Resuehr等^[20]为了解轮班工作是否可致分子水平层面的昼夜节律失调,分别纳入9名夜班和9名白班护士参加研究,在整个研究期间持续监测运动活动和核心体温,测量外周血中的皮质醇和褪黑素水平,每3个小时收集1次外周血单核细胞,并提取核糖核酸。结果表明,夜班护士的核心体温、皮质醇峰值和夜间褪黑素分泌开始时间与白班护士明显不同步,并显示轮班工作这种外在环境与内在节律的不一致会对分子水平节律发生破坏作用^[20]。因此,结合目前研究显示日夜颠倒的轮班工作可导致临床上个体昼夜节律紊乱睡眠障碍,并会相应地导致分子水平的改变。



注: A 血清褪黑素; B 皮质醇

图1 两组护士24 h内5个时间点的血清褪黑素和皮质醇水平

表3 两组护士静息态脑FC差异脑区 [$M(P_{25}, P_{75})$]

AAL图谱	相应脑区	夜班护士组($n=9$)	白班护士组($n=9$)	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
(右)内侧和旁扣带回	右侧扣带回中部	-0.01(-0.10, 0.10)	-0.12(-0.24, -0.07)	2.252	0.024
(右)豆状壳核	右侧壳核	0.04(-0.01, 0.07)	-0.10(-0.16, 0.03)	2.252	0.024
蚓部_1_2	小脑蚓部	0.09(-0.11, 0.28)	-0.15(-0.23, -0.40)	2.163	0.031
蚓部_3	小脑蚓部	0.06(-0.07, 0.13)	-0.09(-0.13, -0.01)	2.075	0.038

注: FC功能连接; AAL自动解剖定位

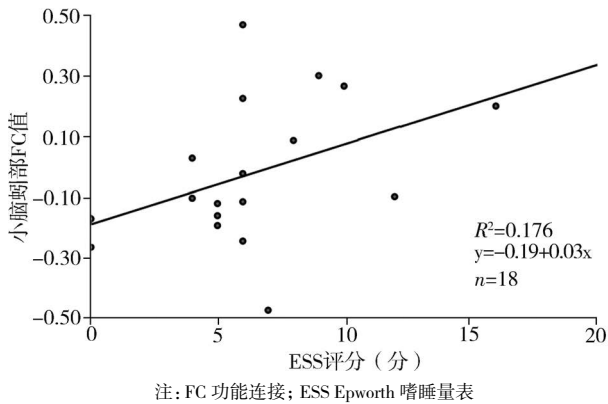


图2 夜班护士下丘脑至小脑蚓部脑FC与ESS评分的相关性

一项研究也证实, 轮班护士皮质醇和催乳素水平明显高于其他医务人员^[21]。本研究结果也显示, 夜班护士的皮质醇水平高于白班护士, 24 h皮质醇水平曲线平坦, 与既往研究类似^[2-3, 20, 22-23]。夜班工作可减少尿皮质醇的产生, 皮质醇节律曲线变平, 且尿皮质醇水平随着夜班工作年限的增加而增加^[2], 但本研究结果显示, 夜班护士的工作年限与血清皮质醇水平之间无相关性。结果不一致可能与本研究样本量过少有关, 扩大样本量可能更容易发现夜班护士组与白班护士组之间血清皮质醇水平的差异。另外, 在本研究中, 不仅夜班护士的皮质醇水平曲线平坦化, 在白班工作护士中也观察到皮质醇波峰与波谷的异常。分析原因可能是受本研究中血液样本采集方法的影响。本研究血样的采集是在24 h内5个时间点进行静脉抽血, 采集时疼痛应激可能导致采集期间血清皮质醇水平升高。尽管褪黑素或皮质醇水平可以通过血液、尿液、头发、粪便或唾液样本进行分析, 但多数研究选择采用尿液或唾液样本^[2, 19, 23], 认为唾液/尿液样本采集无创无应激反应, 而静脉采血可能会导致应激性皮质醇水平升高^[24]。未来的研究需要考虑样本的采集方式, 选择血液样本采集时需考虑留置静脉留置针, 确保在无应激情况下采集样本。

在功能影像研究方面, 本研究结果显示夜班护士与正常白班护士相比, 静息态下以下丘脑为种子区, 与多个脑区之间的脑FC增强, 且下丘脑至小脑蚓部之间的FC增加与ESS评分呈正相关, 提示夜班工作引发昼夜节律紊乱相关的脑FC改变。2020年Park等^[10]发现夜班护士的中央后回和左颞上回的结构改变在其睡眠障碍后抑郁症状的发展中起作用, 提示夜班护士存在昼夜节律紊乱相关的神经解剖异常。而另外一项有关女性护士的MR灌注成像研究显示, 夜班工作者中与情绪以及睡眠相关区域

的局部脑血流量发生了改变^[12]。另有研究发现, 患有谵妄、亨廷顿病和双相情感障碍等具有昼夜节律紊乱的神经系统疾病患者的脑FC在静息状态下也会发生相应变化^[25-27]。以上结果均提示昼夜节律的紊乱可从脑血流灌注、脑FC状态以及脑解剖结构等方面影响脑功能变化, 调节脑功能重塑。

既往研究表明, 患有慢性失眠、致命性家族性失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停和日间嗜睡的患者小脑体积减小^[28], 谵妄患者的视交叉时钟节律区到前扣带回背部FC是增强的, 而到扣带回后部、海马旁回、小脑和丘脑部是降低的^[29], 且卒中后出现睡眠呼吸暂停的患者其小脑FC也发生变化^[30]。这些均提示小脑可能参与睡眠-觉醒周期的调节^[28]。本研究结果显示, 下丘脑至小脑间FC的增强与ESS评分存在相关性, 提示小脑在睡眠调节中的作用。壳核作为基底前脑的一个组成部分, 与丘脑和下丘脑相连, 参与调节睡眠和觉醒。研究发现失眠患者的壳核灰质体积减小, 且壳核萎缩与觉醒指数之间呈负相关^[31-32]。本研究发现壳核和下丘脑之间脑FC增加, 因此, 推测壳核的脑连接增强也可能与睡眠觉醒调节失调有关。另外, 昼夜节律紊乱和睡眠障碍可能干扰认知过程, 引发情绪心理反应异常, 如焦虑、抑郁等情况。如在睡眠剥夺或者谵妄患者的脑功能影像分析中, 可见扣带回功能改变^[7, 27, 29, 33]。尽管本研究中两组护士之间的BDI评分比较差异无统计学意义, 但夜班护士组右侧扣带回脑FC相比于白班护士组增强, 推测下丘脑至扣带回的脑FC增加可能与情感过程调节有关, 未来有待进一步扩大样本量来阐明这个问题。

在未来的研究中, 可结合脑电图、MRI或功能性近红外光谱技术成像方法来检测昼夜节律紊乱受试者和健康无昼夜节律紊乱受试者之间大脑功能改变情况, 以及确定这些大脑区域在整个睡眠-觉醒周期中的动态功能变化。另外, 一些研究显示小脑FC的变化可能与睡眠剥夺后精神运动警惕性的损害有关^[34], 提示小脑不仅参与睡眠调节, 还参与认知功能, 如反应性和警觉性, 因此, 可通过扩大样本量, 进一步分析昼夜节律紊乱与情绪、认知和睡眠相关的脑区域异常功能激活的相关性。本研究的不足之处在于样本量过少以及受试者为单纯女性群体。主要原因是研究过程中24 h内采集5个时间点血液样本增加了招募困难; 另外, 中国的护士群体仍以女性为主, 不同科室的工作压力、轮班制度以及环境也有所差异。因此, 本研究从同一工作环境招募受试者, 且全部为女性护士, 导致最终纳入的样本量少, 并缺少男性受试者。下一步需通过扩大

样本量,增加男性群体研究,可以更为精准地发现昼夜节律紊乱人群中脑FC改变区域以及与睡眠、认知、情绪等的相关性。对于伴有昼夜节律紊乱的人群,根据脑FC改变特点,临床上可尝试利用经颅磁刺激开展针对异常脑激活区进行有效调节的相关研究,评估是否存在脑功能改变,睡眠质量改善以及生物标志物的改变。

综上所述,护士在长期夜班轮班后容易出现睡眠昼夜节律紊乱,表现为睡眠质量下降、白日犯困,同时夜间褪黑素分泌减少,褪黑素和皮质醇分泌节律紊乱,甚至出现静息状态下脑FC改变。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与研究设计为吴晓莉、白帆、王云雷,资料收集、采血为张璐、陈予东、厉含之,论文撰写为吴晓莉,统计分析为吴晓莉、刘丽旭,论文审核和修订为刘丽旭、张通

参 考 文 献

- [1] Facer-Childs ER, Campos BM, Middleton B, et al. Circadian phenotype impacts the brain's resting-state functional connectivity, attentional performance, and sleepiness[J]. *Sleep*, 2019, 42(5): zsz033. DOI: 10.1093/sleep/zsz033.
- [2] Hung EW, Aronson KJ, Leung M, et al. Shift work parameters and disruption of diurnal cortisol production in female hospital employees[J]. *Chronobiol Int*, 2016, 33(8): 1045-1055. DOI: 10.1080/07420528.2016.1196695.
- [3] Manenschi L, van Kruysbergen RG, de Jong FH, et al. Shift work at young age is associated with elevated long-term cortisol levels and body mass index[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(11): E1862-E1865. DOI: 10.1210/jc.2011-1551.
- [4] Chang AM, Aeschbach D, Duffy JF, et al. Evening use of light-emitting eReaders negatively affects sleep, circadian timing, and next-morning alertness[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(4): 1232-1237. DOI: 10.1073/pnas.1418490112.
- [5] Killgore W, Kent HC, Knight SA, et al. Changes in morning salivary melatonin correlate with prefrontal responses during working memory performance[J]. *Neuroreport*, 2018, 29(6): 488-494. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001002.
- [6] von Gall C. The effects of light and the circadian system on rhythmic brain function[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(5): 2778. DOI: 10.3390/ijms23052778.
- [7] Mander BA, Reid KJ, Davuluri VK, et al. Sleep deprivation alters functioning within the neural network underlying the covert orienting of attention[J]. *Brain Res*, 2008, 1217: 148-156. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.04.030.
- [8] Zhu Y, Ren F, Zhu Y, et al. Gradually increased interhemispheric functional connectivity during one night of sleep deprivation[J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12: 1067-1074. DOI: 10.2147/NSS.S270009.
- [9] Razavi P, Devore EE, Bajaj A, et al. Shift work, chronotype, and melatonin rhythm in nurses[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2019, 28(7): 1177-1186. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1018.
- [10] Park CH, Bang M, Ahn KJ, et al. Sleep disturbance-related depressive symptom and brain volume reduction in shift-working nurses[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9100. DOI: 10.1038/s41598-020-66066-x.
- [11] Bai L, Ji GJ, Song Y, et al. Dynamic brain connectome and high risk of mental problem in clinical nurses[J]. *Hum Brain Mapp*, 2021, 42(16): 5300-5308. DOI: 10.1002/hbm.25617.
- [12] Park YK, Kim JH, Choi SJ, et al. Altered regional cerebral blood flow associated with mood and sleep in shift workers: cerebral perfusion magnetic resonance imaging study[J]. *J Clin Neurol*, 2019, 15(4): 438-447. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.4.438.
- [13] Wang YP, Gorenstein C. Assessment of depression in medical patients: a systematic review of the utility of the Beck Depression Inventory-II[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2013, 68(9): 1274-1287. DOI: 10.6061/clinics/2013(09)15.
- [14] Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. *Psychiatry Res*, 1989, 28(2): 193-213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- [15] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale[J]. *Sleep*, 1991, 14(6): 540-545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540.
- [16] Booker LA, Magee M, Rajaratnam S, et al. Individual vulnerability to insomnia, excessive sleepiness and shift work disorder amongst healthcare shift workers. a systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 41: 220-233. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.03.005.
- [17] Rosa D, Terzoni S, Dellafiore F, et al. Systematic review of shift work and nurses' health[J]. *Occup Med (Lond)*, 2019, 69(4): 237-243. DOI: 10.1093/occmed/kqz063.
- [18] Ulhôa MA, Marqueze EC, Burgos LG, et al. Shift work and endocrine disorders[J]. *Int J Endocrinol*, 2015, 2015: 826249. DOI: 10.1155/2015/826249.
- [19] Leung M, Tranmer J, Hung E, et al. Shift work, chronotype, and melatonin patterns among female hospital employees on day and night shifts[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2016, 25(5): 830-838. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-1178.
- [20] Resuehr D, Wu G, Johnson RL Jr, et al. Shift work disrupts circadian regulation of the transcriptome in hospital nurses[J]. *J Biol Rhythms*, 2019, 34(2): 167-177. DOI: 10.1177/0748730419826694.
- [21] Ljevak I, Vasilj I, Lesko J, et al. The impact of shift work on the metabolism and circadian rhythm in nurses and medical technicians[J]. *Acta Clin Croat*, 2022, 60(3): 476-482. DOI: 10.20471/acc.2021.60.03.19.
- [22] Manenschi L, van Kruysbergen RG, de Jong FH, et al. Shift work at young age is associated with elevated long-term cortisol levels and body mass index[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2011, 96(11): E1862-E1865. DOI: 10.1210/jc.2011-1551.
- [23] Zhang Y, Shen J, Zhou Z, et al. Relationships among shift work, hair cortisol concentration and sleep disorders: a cross-sectional study in China[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(11): e038786. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-038786.
- [24] Weckesser LJ, Plessow F, Pillhatsch M, et al. Do venepuncture procedures induce cortisol responses? A review, study, and synthesis for stress research[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 46: 88-99. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.04.012.

自制简易脑立体定向仪辅助神经内镜治疗基底节区 脑出血的疗效分析

吴良发 谢英彬 唐宽宇 邵先矛 孙军 毛小满 颜伟

211800 南京市浦口区中心医院神经外科(吴良发、谢英彬、唐宽宇、邵先矛、孙军、毛小满);

210029 南京医科大学第一附属医院神经外科(颜伟)

通信作者: 邵先矛, Email: gnwlf@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.06.011

【摘要】目的 探讨自制简易脑立体定向仪辅助神经内镜治疗基底节区脑出血的疗效。**方法** 回顾性收集2019年1月至2020年12月南京市浦口区中心医院收治的40例高血压基底节区脑出血患者的手术资料,按手术方式分为观察组(22例)和对照组(18例),观察组采用简易脑立体定向仪辅助内镜下血肿清除术,对照组采用常规骨瓣开颅血肿清除术。比较两组患者术前一般资料、手术时间、术中出血量、血肿清除率、术后并发症发生率,采用扩展格拉斯哥预后评分(GOS-E)比较两组患者术后3个月GOS-E良好率。**结果** 观察组手术时间短于对照组[(65.8±10.5)min比(125.3±20.4)min]、术中出血量少于对照组[(50.2±10.6)ml比(295.3±18.5)ml]、血肿清除率高于对照组[(88.2±3.8)%比(70.3±5.6)%],差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。观察组患者术后3个月GOS-E良好率为72.7%(16/22),高于对照组的7/18,差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者术后并发症发生率为13.6%(3/22),与对照组的3/18比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 相较于常规开颅血肿清除术,自制简易脑立体定向仪辅助神经内镜治疗高血压基底节区脑出血的手术,能缩短手术时间,术中出血量少,血肿清除率高,能够改善患者近期预后。

【关键词】 高血压; 脑出血; 基底节区; 神经内镜; 立体定向仪; 疗效

基金项目: 浦口区2018年社会事业科技项目(s2018-09); 江苏卫生健康学院院级科研项目(JKC201961、JKC202017)

- [25] Bartlett DM, Domínguez D JF, Reyes A, et al. Investigating the relationships between hypothalamic volume and measures of circadian rhythm and habitual sleep in premanifest Huntington's disease[J]. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, 2019, 6: 1-8. DOI: 10.1016/j.nbscr.2018.07.001.
- [26] McKenna BS, Drummond SP, Eyster LT. Associations between circadian activity rhythms and functional brain abnormalities among euthymic bipolar patients: a preliminary study [J]. *J Affect Disord*, 2014, 164: 101-106. DOI: 10.1016/j.jad.2014.04.034.
- [27] Kyeong S, Choi SH, Eun Shin J, et al. Functional connectivity of the circadian clock and neural substrates of sleep-wake disturbance in delirium[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2017, 264: 10-12. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.03.017.
- [28] Desseilles M, Dang-Vu T, Schabus M, et al. Neuroimaging insights into the pathophysiology of sleep disorders[J]. *Sleep*, 2008, 31(6): 777-794. DOI: 10.1093/sleep/31.6.777.
- [29] Kyeong S, Choi SH, Eun Shin J, et al. Functional connectivity of the circadian clock and neural substrates of sleep-wake disturbance in delirium[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2017, 264: 10-12. DOI: 10.1016/j.psychres.2017.03.017.
- [30] Sacchetti ML, Di Mascio MT, Tinelli E, et al. Resting state functional thalamic connectivity abnormalities in patients with post-stroke sleep apnoea: a pilot case-control study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(11): 2676-2689.
- [31] Koo DL, Shin JH, Lim JS, et al. Changes in subcortical shape and cognitive function in patients with chronic insomnia[J]. *Sleep Med*, 2017, 35: 23-26. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.04.002.
- [32] 李诗逸, 邱昌建, 杜杨, 等. 原发性失眠症静息态功能磁共振的研究进展[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2018, 18(10): 753-756. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.10.016.
- Li SY, Qiu CJ, Du Y, et al. Research advance in resting state fMRI in primary insomnia[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2018, 18(10): 753-756.
- [33] 宋仁杰, 宋赣军, 谢鹏, 等. ICU谵妄患者扩散张量成像与静息态功能磁共振成像研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(1): 88-93. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20190905-00016.
- Song RJ, Song GJ, Xie P, et al. Diffusion tensor imaging and resting-state functional magnetic resonance imaging in patients with delirium in intensive care unit[J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32(1): 88-93.
- [34] Olpińska-Lischka M, Kujawa K, Wirth JA, et al. The influence of 24-hr sleep deprivation on psychomotor vigilance in young women and men[J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12: 125-134. DOI: 10.2147/NSS.S235385.

(收稿日期: 2021-12-22)

(本文编辑: 赵金鑫)