

## 神经调控技术治疗失眠的研究进展

程方 席春华

合肥市第一人民医院,安徽 合肥 230061

通信作者:席春华

**【摘要】**失眠是由生理、心理、环境因素、精神疾病、躯体疾病等多种原因导致的。失眠的认知行为疗法(CBT-I)被推荐为失眠的一线治疗,如果CBT-I的治疗不够有效或无法获得时,可以提供药物干预。苯二氮卓类药物、苯二氮卓类受体激动剂及部分抗抑郁药物等对失眠具有非常好的治疗效果。但是CBT-I受到失眠患者依从性问题和成本增加的限制,操作起来十分复杂。许多慢性失眠患者要长时间服用镇静催眠药物来维持睡眠,长期使用药物会带来一系列不良反应。传统方法的弊端使治疗失眠新方法的出现成了必然。神经调控技术是指利用植入性或非植入性技术,采用电刺激或者药物手段来改善患者症状的技术。近年来被认为具有调节神经功能,广泛应用于抑郁症,帕金森病,AD等临床治疗。而近年来部分研究证实,神经调控技术同时具有调控睡眠结构,改善睡眠质量的效果。神经调控技术主要包括经颅磁刺激(TMS)、经颅电刺激(TES)、针灸等,这些技术有效克服传统治疗方法的弊端,并且在近年来的研究中显示出有效性和安全性,本文主要探讨神经调控技术在治疗失眠问题上的研究进展。

**【关键词】**失眠;神经调控技术;经颅磁刺激;经颅电刺激;针灸

**【中图分类号】** R741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110(2022)05-0643-04

**基金项目:**安徽省重点研究与开发计划项目资助(编号:202004j07020006);合肥市卫生计生应用医学研究项目(编号:hwk2019zd003);中国卒中学会脑血管病全程管理启航基金项目资助,合肥市第六周期医学重点专科项目资助(编号:合卫科教[2019]160号);安徽医科大学校基金(编号:2021xkj222);安徽省教育厅开放课题(编号:NDMHCI-19-01)

### Research progress of neuroregulation technology in the treatment of insomnia

CHENG Fang, Xi Chunhua

The First People's Hospital of Hefei City, Hefei 230061, China

Corresponding author: Xi Chunhua

**【Abstract】** Insomnia is caused by physiological, psychological, environmental factors, mental diseases, physical diseases and other reasons. Cognitive-behavioral therapy for insomnia (CBT-I) is recommended as the first-line treatment for insomnia, and pharmacological intervention can be provided if CBT-I treatment is not effective or not available. Benzodiazepines, benzodiazepine receptor agonists and some antidepressants have very good treatment effects on insomnia. However, CBT-I is limited by compliance problems and increased costs in insomnia patients, which is very complicated to operate. Many patients with chronic insomnia take sedative and hypnotic drugs for a long time to maintain sleep, and long-term use of drugs can cause a series of adverse effects. The disadvantages of traditional methods make the emergence of new methods of treating insomnia become inevitable. Neuroregulation technology refers to the use of implantable or non-implantable techniques to use electrical stimulation or drugs to improve patients' symptoms. Recently, it is believed to modulate neurological function, which is widely

DOI:10.12083/SYSJ.220291

收稿日期 2022-03-09 本文编辑 张喜民

本文引用信息:程方,席春华.神经调控技术治疗失眠的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(5):643-646. DOI:10.12083/SYSJ.220291

**Reference information:** Cheng Fang, Xi Chunhua. Research progress of neuroregulation technology in the treatment of insomnia[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(5): 643-646. DOI: 10.12083/SYSJ.220291

used in clinical treatments such as depression, Parkinson's disease and AD. In recent years, some studies have proved that neuroregulation technology has the effect of regulating sleep structure and improving sleep quality. Neuroregulation techniques mainly include transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial electric stimulation (TES), acupuncture, etc. These techniques effectively overcome the disadvantages of traditional treatment methods, and have shown their effectiveness and safety in recent studies. This paper mainly discusses the research progress of neuroregulation techniques in the treatment of insomnia.

**【Key words】** Insomnia; Neuroregulation technology; Transcranial magnetic stimulation; Transcranial electrical stimulation; Acupuncture

睡眠是生命的需要,好的睡眠往往意味着高质量的生命活动,关于睡眠在不同人群中的研究越来越成为学界的热点<sup>[1]</sup>。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正常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。在现有的研究中失眠被认为是由认知行为和神经生理过程的分级作用引起的,并且已经提出了一系列模型来解释其病因<sup>[2]</sup>。失眠主要影响觉醒、情绪和认知系统,不可避免的影响个体的注意力,学习和工作记忆。失眠问题影响我国6%~10%的人口<sup>[3]</sup>,青少年失眠会增加抑郁和自杀的风险,严重危害青少年的健康成长。失眠与痴呆风险增加和白质完整性降低有关<sup>[2]</sup>。最新调查显示失眠与患心脏病、高血压、心肌梗死、卒中、痴呆、癌症、疼痛、交通安全等有关<sup>[4-11]</sup>。药物治疗目前仍是治疗失眠的主要途径<sup>[12]</sup>。临床上常用的镇静和催眠药物是苯二氮卓受体拮抗剂,其特点是易吸收见效快,但也有不良反应,包括成瘾性、认知功能下降,特别是对老年人而言可以增加跌倒风险<sup>[13]</sup>。在非药物治疗方面,失眠的认知行为疗法(cognitive behavioral therapy for Insomnia, CBT-I)仍然是治疗失眠的首要方法,包括睡眠卫生、刺激控制、睡眠限制、认知治疗和放松训练<sup>[14-15]</sup>。但因为治疗师的稀缺和昂贵的费用使其实用性降低<sup>[16]</sup>。使用有效性和安全性高的方法治疗失眠非常重要。失眠神经调控技术已被众多实验证明在治疗失眠方面拥有较高的有效性和安全性。本文分别对经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, TES)和针灸治疗失眠的研究进展进行归纳总结。

## 1 经颅磁刺激

TMS是一种无创、简单、安全的治疗多种精神障碍的方法,也是评估人类皮层内抑制和兴奋回路的一个有价值的工具,现有研究表明,TMS将用于对失眠患者的神经生理学和神经化学研究<sup>[17]</sup>。其作用原理是脉冲发生器快速产生的强电流及其电流的快速

改变被应用于特定的人工区域,因此,线圈中的电流通过头盖骨产生的强大磁场会在头盖骨内部产生电流,对神经元或其轴突产生影响<sup>[18]</sup>。根据TMS刺激脉冲不同,可以将TMS分为三种刺激模式:单脉冲TMS、双脉冲TMS以及重复性TMS(repetitive TMS, rTMS)。其中rTMS分为高频和低频两种形式。

rTMS被用于各种疾病的治疗包括不宁腿综合征,阻塞性睡眠呼吸暂停综合征等<sup>[19]</sup>。SUN等<sup>[20]</sup>研究表明,rTMS可以通过增加慢波睡眠和快速眼动睡眠来改善睡眠质量,并且发现rTMS是一种安全有效的失眠治疗方法。rTMS诱导皮层神经元的超极化,降低相应皮层的代谢和兴奋性,从而起到改善睡眠的作用<sup>[19]</sup>。经rTMS治疗后,血清脑源性神经营养因子、 $\gamma$ -氨基丁酸浓度显著升高;运动诱发电位的振幅明显减小<sup>[21]</sup>。心肺耦合试验的总睡眠时间较治疗前延长,初始睡眠时间缩短,差异有统计学意义。同时匹兹堡睡眠质量指数量表、汉密尔顿抑郁量表、汉密尔顿焦虑量表评分也明显低于治疗前,提示焦虑、抑郁症状与睡眠质量同时得到改善,这可能与神经递质5-羟色胺、 $\gamma$ -氨基丁酸浓度的改变有关<sup>[22]</sup>。ANTCZAK等<sup>[23]</sup>研究表明,经颅磁刺激可以改善睡眠连续性,使睡眠结构正常化,提高睡眠的恢复价值。虽然有临床随机实验表明头痛是rTMS治疗后最常见的不良反应,但在可以耐受的范围内。未来对治疗失眠的研究不仅要找到rTMS治疗失眠的最佳刺激参数、靶部位、治疗时间、患者的亚型和疾病分期、年龄和性别之间更精确的关系<sup>[20]</sup>,而且要进行如欺骗性设计,平衡设计,开放-隐藏范式和全基因组关联的研究。

## 2 经颅电刺激

TES是一种将低强度电流施加到大脑皮质的神经调节方法,主要包括经颅交流电刺激(transcranial Alternating Current Stimulation, tACS),经颅直流电刺激(transcranial Direct Current Stimulation, tDCS)。tACS通过影响脑神经细胞电活动的同步和去同步,调节大脑皮质的兴奋性和脑功能。尽管tACS治疗失眠的神经机制尚不清楚,但已有研究表明tACS对治

疗失眠是有显著疗效的。ZHOU 等<sup>[24]</sup>进行了一项双盲实验对 60 例 18 ~ 65 岁慢性失眠的患者在头部施加 15 mA, 77.5 Hz 的交流电刺激, 40 min/次, 每周 5 次, 为期 4 周。充分证明了 tACS 在治疗失眠方面具有良好的有效性和安全性。运用 tDCS 治疗失眠的研究这些年层出不穷, 与 TMS 相比, tDCS 更易于应用。tDCS 系统由两套电极连接电源阳极和阴极, 安全进行 tDCS 治疗要求在整个刺激过程中保持较低的电阻。失眠的机制目前尚不清楚, 一种观点是睡眠障碍可能与皮层和皮层下通路紊乱有关。睡眠分为非快速眼动和快速眼动睡眠。调节觉醒和睡眠的神经网络包括自下而上(从脑干到皮质)和自上而下(皮质丘脑)途径。自下而上的通路产生于上行网状唤醒系统, 并通过胆碱能和胺能神经传递的丘脑和非丘脑通路激活皮层。这条通路可以进行药物干预, 同样也受 tDCS 的影响。近年来关于 tDCS 与药物治疗失眠的对照实验从未停止, 如 GOERIGK 等<sup>[25]</sup>就发现 tDCS 在改善睡眠障碍方面优于艾司西酞普兰。ZHOU 等<sup>[26]</sup>等进行了一项随机、双盲的研究, 将在中国宁波康宁医院共招募的 90 例严重抑郁和失眠的患者随机分配为 2 组在常规治疗中加入 tDCS 或假 tDCS。随机分组后 tDCS 组 47 例, 假性 tDCS 组 43 例。tDCS 治疗过程包括 20 个疗程用 2 mA 电流刺激背外侧前额叶皮层(DLPFC) 30 min, 随后是 4 个星期的治疗。记录第 1 天和第 28 天的抑郁自评量表(SDS)、焦虑自评量表(SAS)、匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)和多导睡眠图(PSG), 与假手术 tDCS 组比较, 活动 tDCS 组 SAS、SDS 总分均有改善。治疗后 PSQI 总分及各分项除“睡眠时间和睡眠效率”外均有明显改善。这表明 tDCS 不仅可以有效改善失眠, 而且对抑郁治疗也十分有效。

### 3 针灸

针灸作为一种早期治疗失眠的自然疗法, 可以通过针刺刺激特定的穴位来缓解或治愈疾病, 同时也因其携带方便、见效快、不良反应微小、无依赖性等特点受到越来越多人的欢迎<sup>[27]</sup>。根据疾病的特点, 可以在临床上选择不同的针灸形式, 如头皮针、温针、腹针、体针。主要是通过身体干预的方法治疗失眠<sup>[32]</sup>, 针灸疗法在治疗过程中可以增加人体血清  $\gamma$ -氨基丁酸及使血清皮质醇下降, 同时调节脑部的神经连接功能, 帮助患者入睡, 提高患者睡眠质量。失眠产生的抑郁和焦虑等精神问题在针灸疗法的帮助下有了很大的改善。针灸之后所产生的不良反应非

常微小, 包括局部血肿和头痛, 但与其疗效相比, 不良反应基本可以忽略不计。林湖广等<sup>[28]</sup>将 180 例慢性失眠的患者随机分为观察组和对照组, 2 组均选取印堂、四神聪、安眠、神门、照海、申脉 6 个穴位进行治疗, 不同的是观察组采用热灸治疗, 观察组较对照组慢性失眠得到显著改善, 抑郁的症状也有所缓解。针灸疗法的好坏很大一部分取决于穴位的选择和针灸师的手法。令人遗憾的是经验丰富的针灸师并不多见, 不论针刺单穴或者多穴治疗失眠都只能提供短期疗效。针灸治疗失眠的随机对照实验每年都在增加, 但由于方法学质量停滞不前, 结果参差不齐。另外这些研究的治疗时间往往较短, 大多数不到 4 周且未长时间随访评估针灸的持久效果。因此虽然针灸疗法被证明是改善失眠患者睡眠质量, 促进患者心理健康的一种安全有效的方法<sup>[29]</sup>, 但是想要大范围安全有效地治疗失眠难度依然很大。

### 4 结语

睡眠时间占据人一生三分之一的时间。随着当今社会的快速发展, 人们由于生理、心理、环境等因素的影响导致失眠的现象越来越普遍。失眠不仅会增加人体患心血管疾病的风险, 而且会导致人体免疫系统功能的下降产生一系列疾病, 包括感冒、肾炎、红斑狼疮等。长时间的睡眠缺乏使得大脑不同区域发生改变, 大脑思维和身体反应能力都受到影响。药物治疗和行为认知疗法虽然有效, 但不良反应明显。在未来可以根据睡眠的具体变化选择合适的治疗方法, 包括睡眠快慢波, 睡眠纺锤体波, 大脑振荡的交叉频率等变化进行私人订制式的治疗。神经调控技术以无痛、无创、成本低、易于管理等优点, 近年来被大规模应用于失眠的治疗。运用神经调控技术治疗失眠问题的同时也有助于改善心理健康问题。不可否认的是当前的研究因样本量小, 失眠类型未进行明确区分, 样本间性别, 年龄等差异以及分析方法的不统一都使现有的实验结论存在误差。在失眠问题的治疗上可以从 rTMS 联合功能性电刺激循环治疗神经系统疾病以及 tDCS 与正中神经电刺激联合刺激脑部神经网络中得到启发<sup>[30-31]</sup>, 不断探索新技术, 新刺激模式, 以及各种辅助治疗, 争取早日为患者带去治愈的希望。

### 5 参考文献

- [1] 范彦文. 产后睡眠障碍的综合护理干预评价[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2021, 24(10): 910-914. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.10.029.



- [2] SEXTON C E, SYKARA K, KARAGEORGIU E, et al. Connections Between Insomnia and Cognitive Aging[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(1): 77–84. DOI: 10.1007/s12264-019-00401-9.
- [3] ROSENBERG R, CITROME L, DRAKE C L. Advances in the Treatment of Chronic Insomnia: A Narrative Review of New Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2021, 172549–172566. DOI: 10.2147/ndt.S297504.
- [4] JAVAHERI S, REDLINE S. Insomnia and Risk of Cardiovascular Disease [J]. *Chest*, 2017, 152 (2): 435–444. DOI: 10.1016/j.chest.2017.01.026.
- [5] JARRIN D C, ALVARO P K, BOUCHARD M A, et al. Insomnia and hypertension: A systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 413–38. DOI: 10.1016/j.smrv.2018.02.003.
- [6] VON KäNEL R, PRINCIP M, SCHMID J P, et al. Association of sleep problems with neuroendocrine hormones and coagulation factors in patients with acute myocardial infarction [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, 18 (1): 213. DOI: 10.1186/s12872-018-0947-5.
- [7] BAYLAN S, GRIFFITHS S, GRANT N, et al. Incidence and prevalence of post-stroke insomnia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 49101222. DOI: 10.1016/j.smrv.2019.101222.
- [8] HERRERO BABILONI A, DE KONINCK B P, BEETZ G, et al. Sleep and pain: recent insights, mechanisms, and future directions in the investigation of this relationship [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127 (4): 647–660. DOI: 10.1007/s00702-019-02067-z.
- [9] PHILIP P, TAILLARD J, MICOULAUD-FRANCHI J A. Sleep Restriction, Sleep Hygiene, and Driving Safety: The Importance of Situational Sleepiness [J]. *Sleep Med Clin*, 2019, 14 (4): 407–412. DOI: 10.1016/j.jsmc.2019.07.002.
- [10] SHI L, CHEN S J, MA M Y, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 404–16. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.06.010.
- [11] SHI T, MIN M, SUN C, et al. Does insomnia predict a high risk of cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *J Sleep Res*, 2020, 29 (1): e12876. DOI: 10.1111/jsr.12876.
- [12] 王忠, 谢雯, 阙建宇, 等. 枣仁安神胶囊治疗失眠障碍研究进展 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2017, 26 (6): 407–410. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2017.06.001.
- [13] JIANG Y, XIA Q, WANG J, et al. Insomnia, Benzodiazepine Use, and Falls among Residents in Long-term Care Facilities [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16 (23). DOI: 10.3390/ijerph16234623.
- [14] TRAUER J M, QIAN M Y, DOYLE J S, et al. Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia: A Systematic Review and Meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2015, 163 (3): 191–204. DOI: 10.7326/m14-2841.
- [15] MORGENTHALER T, KRAMER M, ALESSI C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An american academy of sleep medicine report [J]. *Sleep*, 2006, 29 (11): 1415–1419. DOI: 10.1055/s-2006-955092.
- [16] BOLLU P C, KAUR H. Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med*, 2019, 116(1): 68–75.
- [17] NARDONE R, GOLASZEWSKI S, FREY V, et al. Altered response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with chronic primary insomnia [J]. *Sleep Med*, 2020, 72126–129. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.03.030.
- [18] VALERO-CABRÉ A, AMENGUAL J L, STENGEL C, et al. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 83381–404. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.006.
- [19] NARDONE R, SEBASTIANELLI L, VERSACE V, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in subjects with sleep disorders [J]. *Sleep Med*, 2020, 71113–121. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.01.028.
- [20] SUN N, HE Y, WANG Z, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for insomnia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med*, 2021, 77226–237. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.05.020.
- [21] FENG J, ZHANG Q, ZHANG C, et al. The Effect of sequential bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum level of BDNF and GABA in patients with primary insomnia [J]. *Brain Behav*, 2019, 9 (2): e01206. DOI: 10.1002/brb3.1206.
- [22] WU H, LV J, LIU M, et al. The long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of intractable insomnia [J]. *Sleep Med*, 2021, 85309–312. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.07.018.
- [23] ANT CZAK J M, POLESZCZYK A, WICHNIAK A, et al. The influence of the repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep quality in depression [J]. *Psychiatr Pol*, 2017, 51 (5): 845–857. DOI: 10.12740/pp/68503.
- [24] ZHOU Q, QI G, LIU J, et al. Chronic Insomnia: Treatment with Transcranial Alternating Current Stimulation [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14 (4): 848–850. DOI: 10.1016/j.brs.2021.05.007.
- [25] GOERIGK S A, PADBERG F, CHEKROUD A, et al. Parsing the antidepressant effects of non-invasive brain stimulation and pharmacotherapy: A symptom clustering approach on ELECT-TDCS [J]. *Brain Stimul*, 2021, 14 (4): 906–912. DOI: 10.1016/j.brs.2021.05.008.
- [26] ZHOU Q, YU C, YU H, et al. The effects of repeated transcranial direct current stimulation on sleep quality and depression symptoms in patients with major depression and insomnia. *Sleep medicine*, 2020, 70: 17–26. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.02.003.
- [27] 万青云, 吴文忠, 刘成勇, 等. 头针治疗失眠研究进展 [J]. *四川中医*, 2018, 36(4): 201–204.
- [28] 林湖广, 孙春田, 徐泽林. 热灸治疗慢性失眠及改善其焦虑情绪症状临床观察 [J]. *湖北中医杂志*, 2021, 43(11): 43–45.
- [29] LIU F G, TAN A H, PENG C Q, et al. Efficacy and Safety of Scalp Acupuncture for Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, 2021:6621993. DOI: 10.1155/2021/6621993.
- [30] 杨柳, 孙龚卫, 孙小星. 功能性电刺激循环运动联合低频重复经颅磁刺激对脑梗死患者上肢功能的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (18): 1625–1633. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.18.010.
- [31] 李姣, 冯海霞, 李亚斌, 等. 非侵入性神经调控对脑损伤后意识障碍的疗效观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (18): 1583–1590. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.17.023.