

## 重复经颅磁刺激在失眠症治疗中的应用进展

张颖 刘平

**【摘要】**失眠症是一种严重影响人类健康和生活的常见疾病。认知行为疗法(cognitive behavior therapy, CBT)和药物治疗是失眠症的一线治疗方案,但存在 CBT 难以获得且疗效难以持久、药物治疗容易导致成瘾和其他不良反应等问题。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)因无创、操作简便、疗效明确等优势而应用于失眠症的治疗,可作为治疗睡眠起始及维持困难患者的选择。本文对睡眠障碍患者中使用 TMS 的相关研究及可能的机制进行综述,了解 TMS 在治疗睡眠障碍中的地位和作用,为治疗失眠症带来新的思路和视角。

**【关键词】** 重复经颅磁刺激;失眠症;作用机制;治疗

既往研究表明,在新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)大流行期间,失眠症状和失眠症的发生率(分别为 36.7% 和 17.4%)约为非大流行时期的两倍<sup>[1]</sup>。COVID-19 大流行期,对感染病毒的恐惧、对财务和就业的担忧、禁闭和社会隔离都是导致失眠的原因,严重影响人们的生活质量和身心健康。长期失眠可导致记忆力下降、情绪波动、性格改变、执行能力及思维逻辑能力下降等改变<sup>[2]</sup>。此外,失眠不仅与抑郁、焦虑等精神疾病相关,还与心血管疾病、糖尿病等躯体疾病密切相关。

认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)和药物是治疗失眠的常用方法,但 CBT 治疗时间长、费用高<sup>[3]</sup>,药物可能会带来记忆障碍、谵妄和日间嗜睡等不良影响<sup>[4]</sup>。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)如果重复进行,可以瞬时调节被刺激区域和与之相关区域的兴奋性和可塑性,其中重复 TMS(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)在神经和精神疾病中具有一定疗效,对治疗失眠有一定的应用前景<sup>[5]</sup>。rTMS 比药物治疗和认知行为干预更能改善睡眠质量、优化睡眠结构,并在更大程度上保持治疗效果<sup>[6]</sup>。既往研究表明,rTMS 的效果取决于脉冲的强度、频率和数量、持续时间、线圈的位置和使用的线圈类型等参数<sup>[7]</sup>。左背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)是治疗失眠的关键 TMS 靶向区,相关研究结果显示,与药物和心理治疗组相比,rTMS 治疗组失眠的复发率最低<sup>[8]</sup>。本文综述 rTMS 技术在睡眠障碍中的作用及相关机制,揭

示 rTMS 治疗在睡眠障碍中的地位和作用。

### 一、失眠症

流行病学研究发现,失眠与某些精神疾病的发生有关。有学者对 13 个队列研究进行荟萃分析发现,失眠与抑郁、焦虑等精神病的发生风险相关<sup>[9]</sup>。一个纳入 6 510 名研究对象的研究结果显示,睡眠时间和精神障碍呈 U 型相关<sup>[10]</sup>,可能与下丘脑-垂体-肾上腺轴活化、5-羟色胺系统功能不良等有关<sup>[11]</sup>。也有研究发现,昼夜节律“时钟基因”的基因突变与多种精神疾病有关,不稳定的睡眠模式可能会改变生物情绪和社会功能,导致社会障碍和精神疾病的发生<sup>[12]</sup>。

失眠是一个重要的公共卫生问题,是常见的睡眠主诉之一,影响 10% ~ 35% 人群的正常生活<sup>[13]</sup>。根据《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版和《国际睡眠障碍分类》第 3 版失眠的诊断标准,失眠症是以对睡眠数量或质量不满意为主诉,有以下一种或多种症状相关,即难以开始睡眠、难以维持睡眠及早醒等;上述症状每周至少出现 3 个晚上,持续 ≥ 3 个月。失眠症可单独存在,也可与其他身体或精神疾病,如慢性疼痛、帕金森病、癌症、焦虑或抑郁共病<sup>[14]</sup>。失眠通常可分为原发性失眠和继发性失眠,其中原发性失眠又称为单纯性失眠,是指缺乏明确病因,或已排除可能引起失眠的原因后仍有失眠症状;继发性失眠是指由其他原因,如某些疾病、药物、酒精及生理节奏紊乱等引起的失眠<sup>[15]</sup>。

失眠会导致一系列的症状,如注意力或记忆力减退、疲劳不适或精力减退等,睡眠不足还会导致各种健康问题如心血管疾病、糖尿病以及精神疾病等<sup>[16]</sup>。失眠与高血压、冠心病、心力衰竭以及亚临床心血管疾病的死亡率密切相关,还可能致下丘脑-垂体轴失调、植物神经功能紊乱、交感神经系统活性增加、全

基金项目:解放军总医院第六医学中心创新培育基金(CX-PY202110)

作者单位:100048 北京,解放军总医院第六医学中心全科医学科  
通信作者:刘平, Email:dr\_liu@163.com

DOI:10.15932/j.0253-9713.2025.01.015

身炎症反应增加和动脉粥样硬化增加等病理生理改变,诱发心血管疾病、糖尿病,甚至焦虑和抑郁等神经系统紊乱<sup>[17]</sup>。也有证据表明,睡眠障碍和 2 型糖尿病存在双向关系<sup>[18]</sup>。

失眠症治疗的目标包括睡眠定量和定性改善,减少因睡眠不佳带来的痛苦和焦虑,并改善白天的身体机能。失眠症的一般治疗方法包括对导致失眠的内科和或精神合并症的评估和治疗,具体的治疗策略包括药物治疗和 CBT<sup>[19]</sup>。目前批准的催眠药物包括苯二氮草类受体激动剂、褪黑素受体激动剂、食欲素受体拮抗药、抗抑郁药物等,由于治疗药物存在潜在不良反应,临床实践和指南推荐 CBT 作为失眠的一线治疗,如果 CBT 无法获得或无效,可以短期使用药物治疗<sup>[20]</sup>。失眠症的 CBT 疗法是目前应用最广泛、研究最多的非药物治疗方法,既往研究结果显示,6~10 周急性期 CBT 的作用与催眠药物相当或优于催眠药物<sup>[21]</sup>。然而,CBT 很少在常规临床实践中使用,可能与时间长、缺乏经过充分培训的医务人员有关,也可能与患者意识和经济问题有关<sup>[22]</sup>。此外,非药物疗法也起到了一定的作用,其中 TMS 作为一种无创的脑刺激方法,已成为一种有前景的治疗手段。

## 二、经颅磁刺激在失眠中的应用

1985 年,TMS 首次被提出,TMS 是一种无痛、无创的神经生理技术,能够在体内评估初级运动皮质(primary motor cortex, M1)和皮质脊髓束兴奋性<sup>[23]</sup>。基于电生理学和电磁理论的相关技术包括经颅磁刺激、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、脑深部刺激术(deep brain stimulation, DBS)等在神经系统内产生电流,影响神经活动、认知和行为;rTMS 是一种应用广泛的非侵入性神经生理学技术,能够无痛、安全地评估运动皮质兴奋性,其可能的作用机制是磁刺激大脑组织产生的电磁场感应产生电流而调节皮质兴奋性,使局部脑血流量、神经递质及神经代谢发生改变,产生相应的治疗效果<sup>[24]</sup>。与传统治疗手段相比,rTMS 操作简单,使用相对方便,无需有创植入电极,既减少了痛苦及恢复时间,又降低了并发症<sup>[25]</sup>。

既往研究表明,睡眠阶段的不同节律与皮层、丘脑和脑干结构的节律性振荡有关<sup>[26]</sup>。在不同的睡眠阶段,肌肉活动也会发生变化,采用运动诱发电位可追踪睡眠对皮质神经细胞连接的影响。不同的 TMS 变量可能是诊断或鉴别诊断睡眠障碍的潜在工具,而 rTMS 可瞬时调节受激区和连接区的兴奋性/可塑性。rTMS 在许多神经和精神疾病中具有一定疗效,一项

RCT 研究结果显示,TMS 可改善抑郁症患者的临床症状,是治疗难治性双相抑郁症的有效且安全的治疗方法<sup>[27]</sup>。也有研究结果显示,rTMS 可有效改善血管性痴呆患者的认知功能<sup>[28]</sup>。TMS 联合针刺可改善帕金森患者的认知功能,还可以改善睡眠质量、优化睡眠结构<sup>[29]</sup>。有研究将 120 例慢性失眠患者随机分为 3 组,即右背外侧前额叶皮层应用 rTMS 组、药物治疗组及心理干预治疗组,并以后两者为对照,治疗两周后,采用多导睡眠图及睡眠参数和匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)及下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)和下丘脑-垂体-甲状腺轴(hypothalamic-pituitary-thyroid, HPT)评估疗效,与药物治疗组及心理干预治疗组相比,rTMS 治疗组失眠复发率最低,Ⅲ期睡眠和快速眼动期睡眠、HPA 和 HPT 轴指数改善程度更高<sup>[8]</sup>。一项研究旨在探讨左背外侧前额叶皮层双侧低频 rTMS 序贯治疗对失眠患者的影响,其中,32 名右利手失眠患者在背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)上接受 10 次/d 连续双侧 rTMS(1 Hz),并在治疗前后使用 PSQI 评估睡眠障碍的严重程度,测量脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和  $\gamma$ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)的血清浓度,以及反映运动皮质兴奋性的运动诱发电位(motor evoked potentials, MEPs)的振幅,结果发现,rTMS 治疗后患者的 PSQI 评分明显降低,血清 BDNF 和 GABA 浓度明显升高,MEPs 波幅明显降低,PSQI 评分与血清 BDNF 和 GABA 水平呈负相关,与 MEPs 波幅呈正相关,而 MEPs 波幅与血清 BDNF 和 GABA 水平呈负相关<sup>[30]</sup>,提示连续双侧低频 rTMS 刺激可能通过增加脑内 BDNF 和 GABA 水平,降低皮层兴奋性而显著改善失眠。由于失眠被认为是一种脑网络连接异常的功能性疾病,rTMS 结合 EEG 是一种直接探测大脑不同区域兴奋性和动态连接性的有价值的方法。一项研究旨在分析 rTMS 的治疗效果及其对失眠患者脑网络连接的影响,通过对 20 例失眠患者进行 14 d 的 rTMS(1Hz)治疗(刺激部位:右侧顶叶皮层)后发现,rTMS 治疗后 PSQI、ISI 和爱泼沃斯嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)评分显著降低,这种改善可持续 1 个月;与健康受试者相比,治疗前失眠患者右后顶叶皮层(posterior parietal cortex, PPC)的单脉冲 TMS 显示左枕区、额中线区和右后颞区信息流出过多,右中央区、顶叶区和颞区信息流出不足;rTMS 治疗增加了左侧颞区的信息流出,减少了额中线区的信息流出,提示靶向右 PPC 的低频 rTMS 可以逆转失眠

时变脑电网络的异常改变<sup>[31]</sup>。一项评价 rTMS 治疗失眠疗效的临床试验研究结果显示, rTMS 可改善睡眠质量, 脑网络内部活动与连接异常在失眠症的病理生理学中起着重要作用<sup>[32]</sup>。值得注意的是, 以右侧顶叶区为靶点的低频 rTMS 治疗也可能逆转失眠时脑电网络的异常改变<sup>[31]</sup>。

### 三、经颅磁刺激治疗失眠的机制

TMS 是一种无创的神经调控技术, 通过脉冲发生器产生短暂且快速变化的强电流的刺激线圈, 施加于目标皮质区域, 线圈内流动的电流产生的强大磁场穿透颅骨, 在颅内, 诱导电流导致神经元及其轴突去极化<sup>[33]</sup>。TMS 产生的电流以适当的脉冲频率、持续时间(脉冲/突发数和脉冲间/突发间隔)和振幅施加于神经组织, 将在刺激期(在线)和离线期(离线)产生神经调节效应, 改变神经功能; rTMS 通过向大脑发送重复的 TMS 脉冲序列, 并以频率依赖的方式诱导长时程增强作用<sup>[34]</sup>, 其机制可能与钙通道、N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)、 $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酮酸(Alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)、神经递质(如多巴胺能、GABA 和谷氨酸能、胆碱能神经递质)、BDNF 及神经内分泌系统等有关<sup>[35]</sup>。一般来说, 低频 rTMS(刺激频率 < 1 Hz)会抑制运动皮质的兴奋性, 高频 rTMS(5 ~ 20 Hz)会引起皮质兴奋性的增加, 具体作用也取决于刺激部位的大脑活动状态<sup>[36]</sup>, 尚不完全清楚这些变化的机制, 可能与中枢神经系统的突触长期增强作用和或长期抑制作用有关。TMS 治疗失眠的可能机制包括以下 3 种:

1. TMS 与大脑功能连接: 原发性失眠患者的大脑皮质处于过度觉醒状态<sup>[37]</sup>。根据过度觉醒理论, 失眠与大脑功能连接紊乱有关<sup>[38]</sup>。也有研究发现失眠还与脑岛连接异常有关, 失眠患者的丘脑中功能连接会相应减少, 而丘脑是过度觉醒系统的一个关键区域, 保护睡眠免受外部干扰, 并在正常睡眠期间选择信息投射到皮质, TMS 干预后功能连接性降低<sup>[39]</sup>, 提示 TMS 通过降低大脑超连接性发挥治疗作用。

2. TMS 与激素及神经递质: 研究表明失眠患者过度觉醒<sup>[40]</sup>可导致下丘脑-垂体-肾上腺轴和下丘脑-垂体-甲状腺轴的过度激活, 使血清皮质酮、促肾上腺皮质激素、促甲状腺素及游离 T3、T4 水平升高<sup>[24]</sup>。上述激素的血清浓度间接反映了皮质唤醒水平<sup>[41]</sup>。右 DLPFC 的低频 rTMS 可降低失眠患者的血清激素水平, 降低皮质兴奋性, 提示 TMS 可能通过影响相关激素发挥作用。此外, 双侧低频 rTMS 在 DLPFC 上序贯

可能通过增加脑内源性 BDNF 和 GABA 水平, 降低相应皮层的新陈代谢和兴奋性, 起到改善睡眠的作用<sup>[8, 30]</sup>。

3. TMS 与大脑皮质: 失眠患者的特征是皮质内兴奋性紊乱<sup>[42]</sup>。减少失眠症患者的过度兴奋状态, 可以有效改善睡眠质量<sup>[24]</sup>。低频 rTMS 刺激右背外侧前额叶皮质和后顶叶皮质, 可有效改善失眠症状, 一方面, 低频 rTMS 能直接通过脉冲磁场使外侧前额叶皮质神经细胞超极化, 抑制大脑皮层的过兴奋状态; 另一方面, 低频 rTMS 可刺激外侧前额叶皮质, 增加松果体褪黑素的分泌和脑内 5-羟色胺和去甲肾上腺素的浓度, 上述物质在维持正常睡眠周期中发挥重要作用; 另外, rTMS 还可促进海马神经发生, 减轻海马神经损伤和丢失<sup>[40-41]</sup>。总之, TMS 可引起皮质神经元的超极化, 降低相应皮层的新陈代谢和兴奋性, 起到改善睡眠的作用。

### 四、小结与展望

综上所述, rTMS 因非侵入、无痛苦、定位准确及安全性高等优点, 具有较高的临床应用价值, 为失眠症的治疗提供了潜在的新方法。目前研究多为小样本、单中心研究, 未来需更多大样本、多中心、高质量的 RCT 研究及长期随访研究, 为临床失眠症的治疗提供更可靠有效的指导。

### 参考文献

- [1] Morin CM, Bjorvatn B, Chung F, et al. Insomnia, anxiety, and depression during the COVID-19 pandemic: an international collaborative study[J]. *Sleep Med*, 2021, 87:38-45.
- [2] 何思玮, 徐长友. 失眠患者焦虑抑郁及认知功能的研究进展[J]. *中文科技期刊数据库(文摘版)医药卫生*, 2022, 5:148-150.
- [3] Okajima I, Nakajima S, Ochi M, et al. Association among changes in sleep-related beliefs, sleep reactivity, and improvement of insomnia following cognitive behavioral therapy[J]. *Sleep Med*, 2017, 29:96-97.
- [4] Hrehová L, Mezian K. Non-pharmacologic treatment of insomnia in primary care settings[J]. *Int J Clin Pract*, 2021, 75:e14084.
- [5] Nardone R, Sebastianelli L, Versace V, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in subjects with sleep disorders[J]. *Sleep Med*, 2020, 71:113-121.
- [6] Herrero Babiloni A, Bellemare A, Beetz G, et al. The effects of non-invasive brain stimulation on sleep disturbances among different neurological and neuropsychiatric conditions: a systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 55:101381.
- [7] 柳亭, 吕东升, 唐瑛. 重复经颅磁刺激治疗失眠障碍机制的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50:207-209.
- [8] Wang Z, Xu H, Wang Z, et al. Efficacy and safety of multiple external therapies in patients with insomnia: a systematic review and

- network meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1297767.
- [9] Hertenstein E, Feige B, Gmeiner T, et al. Insomnia as a predictor of mental disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2019, 43:96-105.
- [10] Bycroft C, Freeman C, Petkova D, et al. The UK Biobank resource with deep phenotyping and genomic data[J]. *Nature*, 2018, 562:203-209.
- [11] Gao X, Meng LX, Ma KL, et al. The bidirectional causal relationships of insomnia with five major psychiatric disorders: a Mendelian randomization study[J]. *Eur Psychiatry*, 2019, 60:79-85.
- [12] Sun XH, Liu B, Liu ST, et al. Sleep disturbance and psychiatric disorders: a bidirectional Mendelian randomisation study[J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2022, 31:e26.
- [13] Xue T, Wu X, Chen SJ, et al. The efficacy and safety of dual orexin receptor antagonists in primary insomnia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 61:101573.
- [14] 中华医学会心身医学分会数字心身医学协作学组, 失眠症数字疗法的中国专家共识写作组. 失眠症数字疗法的中国专家共识(2024版)[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104:650-661.
- [15] 陈文君, 袁秀丽. 针灸治疗不同症型原发性失眠的研究进展[J]. *内蒙古中医药*, 2022, 41:123-125.
- [16] 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(2023版)[J]. *中华神经科杂志*, 2024, 57:560-584.
- [17] Javaheri S, Redline S. Insomnia and risk of cardiovascular disease[J]. *Chest*, 2017, 152:435-444.
- [18] Schipper SBJ, Van Veen MM, Elders PJM, et al. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature[J]. *Diabetologia*, 2021, 64:2367-2377.
- [19] 董强利, 欧阳莹, 谌红献, 等. 失眠物理治疗的研究进展[J]. *精神医学杂志*, 2022, 35:653-656.
- [20] Kay-Stacey M, Attarian H. Advances in the management of chronic insomnia[J]. *BMJ*, 2016, 354:i2123.
- [21] Buysse DJ. Insomnia[J]. *JAMA*, 2013, 309:706-716.
- [22] Medalie L, Cifu AS. Management of chronic insomnia disorder in adults[J]. *JAMA*, 2017, 317:762-763.
- [23] Eldaief MC, Dickerson BC, Camprodon JA. Transcranial magnetic stimulation for the neurological patient: scientific principles and applications[J]. *Semin Neurol*, 2022, 42:149-157.
- [24] 范磊, 刘元标. 重复经颅磁刺激治疗睡眠障碍的机制及作用参数的研究进展[J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50:391-394.
- [25] 陈莹, 舒孔亮, 李元, 等. 经颅磁刺激治疗对不同类型慢性每日头痛患者功能障碍、疼痛程度及自我效能的影响[J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2023, 5:51-55.
- [26] Lewis LD. The interconnected causes and consequences of sleep in the brain[J]. *Science*, 2021, 374:564-568.
- [27] Zengin G, Topak OZ, Atesci O, et al. The efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in treatment resistant bipolar depression[J]. *Psychiatr danub*, 2022, 34:236-244.
- [28] 刘小翡, 姜洪新, 隋汝波. 重复经颅磁刺激改善血管性痴呆认知功能磁共振成像效果分析[J]. *锦州医科大学学报*, 2024, 45:36-41.
- [29] Yan MY, Fan JQ, Liu X, et al. Acupuncture and sleep quality among patients with parkinson disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2024, 7: e2417862.
- [30] Feng J, Zhang Q, Zhang CL, 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:e01206.
- [31] Song PH, Lin H, Li SR, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates time-varying electroencephalography (EEG) network in primary insomnia patients: a TMS-EEG study[J]. *Sleep Med*, 2019, 56:157-163.
- [32] Jiang BH, He DM, Guo ZW, et al. Efficacy and placebo response of repetitive transcranial magnetic stimulation for primary insomnia[J]. *Sleep Med*, 2019, 63:9-13.
- [33] Castrillon G, Sollmann N, Kurecys K, et al. The physiological effects of noninvasive brain stimulation fundamentally differ across the human cortex[J]. *Sci Adv*, 2020, 6:eaay2739.
- [34] 刘彩兴, 王婷婷, 孙忠国. 重复经颅磁刺激治疗酒依赖者失眠的临床疗效观察[J]. *中国药物依赖性杂志*, 2016, 25:206-208.
- [35] 祝希泉, 段惠峰, 梁学军. 重复经颅磁刺激治疗精神分裂症患者代谢综合征的研究现状[J]. *中国疗养医学*, 2024, 33:57-60.
- [36] Wang X, Ding QX, Li YF, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation impacts the executive function of patients with vascular cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1374395.
- [37] Lanza G, Bachmann CG, Ghorayeb I, et al. Central and peripheral nervous system excitability in restless legs syndrome[J]. *Sleep Med*, 2017, 31:49e60.
- [38] Lu FM, Liu CH, Lu SL, et al. Disrupted topology of frontostriatal circuits is linked to the severity of insomnia[J]. *Front Neurosci*, 2017, 11:214.
- [39] Wang TY, Yan JH, Li SM, et al. Increased insular connectivity with emotional regions in primary insomnia patients: a resting-state fMRI study[J]. *Eur Radiol*, 2017, 27:3703-3709.
- [40] 陈光建, 蔡欢, 李娜. 刺激部位与频率对重复经颅磁刺激治疗认知功能障碍影响的研究进展[J]. 2022, 13:51-54.
- [41] 付蕊, 徐桂芝, 朱海军, 丁冲. 经颅磁刺激对学习记忆及大脑神经突触可塑性影响的研究进展[J]. *生物医学工程学杂志*, 2021, 38: 783-789.
- [42] 张伊辉. 慢性失眠患者的脑皮层功能特征[D]. 长沙:中南大学, 2023.

(收稿:2024-07-08)