

# rTMS 及 CBT-I 对慢性失眠障碍患者 治疗效果的随机对照研究

刘雅妮<sup>1,2</sup>, 隋晓杰<sup>3</sup>, 白银霞<sup>2\*</sup>, 吕东升<sup>2\*</sup>, 姚萍<sup>2</sup>

(1. 内蒙古自治区精神卫生中心, 内蒙古 呼和浩特 010000;

2. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010000;

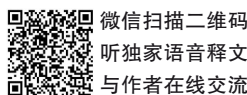
3. 内蒙古自治区卫生健康委员会, 内蒙古 呼和浩特 010050

\*通信作者: 白银霞, E-mail: byx13314874555@163.com; 吕东升, E-mail: dongshenglv@163.com)

**【摘要】** 背景 目前, 药物疗法是失眠障碍的一线治疗手段, 但仍然存在着一一定的不良反应。与药物治疗相比, 重复经颅磁刺激(rTMS)和失眠的认知行为治疗(CBT-I)的不良反应较少、患者耐受性较好。目的 探讨rTMS与CBT-I治疗慢性失眠障碍的效果, 以为慢性失眠障碍患者提供更优的治疗方案。方法 选取2020年9月21日—2021年12月16日在内蒙古自治区精神卫生中心门诊或社区医院就诊的、符合《国际睡眠障碍分类第三版》(ICSD-3)诊断标准的慢性失眠障碍患者( $n=50$ ), 同期在社区招募与患者组年龄和性别相匹配的健康人作为对照组( $n=16$ )。采用随机数字表法将慢性失眠障碍患者分为rTMS组与CBT-I组各25例, 分别接受为期6周的rTMS或CBT-I干预。于干预前和干预后, 慢性失眠障碍患者接受多导睡眠监测(PSG)以及匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、失眠严重程度指数量表(ISI)、重复性成套神经心理状态测验(RBANS)评定。对患者组和对照组进行静息态磁共振成像(rs-fMRI)扫描, 并进行静息态低频振幅(ALFF)分析。将患者组和对照组ALFF值差异有统计学意义的脑区作为感兴趣区域(ROI), 将其作为种子点与患者全脑进行功能连接分析。结果 rTMS组和CBT-I组的PSQI评分、ISI评分以及RBANS中的即刻记忆、言语功能、延时记忆维度评分的时间效应均有统计学意义( $F=41.160, 69.615, 47.923, 12.090, 28.193, P$ 均 $<0.05$ ); 两组总睡眠时间的时间效应、睡眠效率的时间效应和组别效应以及N1%的时间效应均有统计学意义( $F=8.995, 12.414, 4.342, 7.806, P$ 均 $<0.05$ )。干预后, CBT-I组睡眠效率高于干预前( $t=-2.785, P<0.05$ )。rTMS组眶部额上回与左侧豆状壳核( $t=4.991, P<0.05$ )、右内侧和旁扣带回( $t=4.471, P<0.05$ )和右侧中央后回( $t=4.922, P<0.05$ )之间的功能连接增强, CBT-I组眶部额上回与左侧额中回之间的功能连接增强( $t=6.586, P<0.05$ )。结论 rTMS及CBT-I可能有助于改善慢性失眠障碍患者的失眠情况和认知功能。

**【关键词】** 慢性失眠障碍; 重复经颅磁刺激; 失眠的认知行为治疗; 临床疗效; 功能连接

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20240105001

## Efficacy of rTMS and CBT-I on patients with chronic insomnia disorder: a randomized controlled study

Liu Yani<sup>1,2</sup>, Sui Xiaojie<sup>3</sup>, Bai Yinxia<sup>2\*</sup>, Lyu Dongsheng<sup>2\*</sup>, Yao Ping<sup>2</sup>

(1. Inner Mongolia Autonomous Region Mental Health Center, Hohhot 010000, China;

2. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010000, China;

3. Inner Mongolia Autonomous Region Committee, Hohhot 010050, China

\*Corresponding author: Bai Yinxia, E-mail: byx13314874555@163.com; Lyu Dongsheng, E-mail: dongshenglv@163.com)

**【Abstract】** **Background** To date, pharmacologic therapy is considered the standard first-line treatment for insomnia disorder, but there are still some concerns over the adverse reactions. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I) as an alternative to pharmacologic therapy have the advantages of fewer side effects and better patient tolerance in the treatment of chronic insomnia disorder. **Objective** To explore the clinical efficacy of rTMS and CBT-I on chronic insomnia disorder, so as to provide a novel therapeutic option for the treatment of chronic insomnia disorder. **Methods** A total of 50 patients with chronic insomnia disorder attending the outpatient clinic of Inner Mongolia Autonomous Region Mental Health Center or community hospital from September 21, 2020 to December 16, 2021 and fulfilling the International Classification of Sleep Disorders, third edition (ICSD-3) diagnostic criteria were enrolled. Additionally, 16 age- and sex-matched

基金项目: 内蒙古自治区科技计划项目(项目名称: 内蒙古自治区失眠障碍流行病学的调查及干预研究措施, 项目编号: 201802142)

healthy controls recruited from the community were set as control group. Patients were randomly divided into rTMS group and CBT-I group, 25 cases in each group, and received rTMS or CBT-I intervention for 6 weeks respectively. At enrollment and completion of intervention, patients were subjected to Polysomnography (PSG), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Insomnia Severity Index (ISI) and Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS). All participants underwent resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) scans, and amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) was calculated. The brain regions with statistically different ALFF values between patient group and control group were chosen as regions of interest (ROIs), and whole-brain seed-based functional connectivity analyses were conducted. **Results** After a 6-week intervention in the two groups, the main effect of time was significant for PSQI ( $F=41.160, P<0.05$ ), ISI ( $F=69.615, P<0.05$ ) and RBANS immediate memory ( $F=47.923, P<0.05$ ), language ( $F=12.090, P<0.05$ ) and delayed memory indices ( $F=28.193, P<0.05$ ). A significant main effect of time for total sleep time ( $F=8.995, P<0.05$ ), a significant main effect of time for sleep efficiency ( $F=12.414, P<0.05$ ), a significant main effect of group for sleep efficiency ( $F=4.342, P<0.05$ ) and a significant main effect of time for N1% ( $F=7.806, P<0.05$ ) were observed. Sleep efficacy in CBT-I group improved significantly from pre- to post-test ( $t=-2.785, P<0.05$ ). Patients in rTMS group showed increased functional connectivity between the orbital superior frontal gyrus and other regions including left lentiform nucleus putamen ( $t=4.991, P<0.05$ ), right median cingulate and paracingulate gyri ( $t=4.471, P<0.05$ ) and right postcentral gyrus ( $t=4.922, P<0.05$ ), and increased functional connectivity between the orbital superior frontal gyrus and left middle frontal gyrus was found in CBT-I group ( $t=6.586, P<0.05$ ). **Conclusion** rTMS and CBT-I may help alleviate insomnia and improve cognitive function of patients with chronic insomnia disorder. [Funded by Science and Technology Planning Projects in Inner Mongolia Autonomous Region (number, 201802142)]

**【Keywords】** Chronic insomnia disorder; Repetitive transcranial magnetic stimulation; Cognitive behavioral therapy for insomnia; Clinical efficacy; Functional connectivity

失眠以入睡困难、睡眠维持困难或早醒为主要表现,当症状每周至少出现三次且持续三个月,即为慢性失眠障碍<sup>[1]</sup>。慢性失眠障碍与认知功能受损<sup>[2]</sup>、高血压、糖尿病<sup>[3]</sup>、抑郁症<sup>[4]</sup>、自杀<sup>[5]</sup>等密切相关。《中国失眠症诊断和治疗指南》显示,1999年至2015年,我国慢性失眠障碍患病率随年龄增长而增加<sup>[6]</sup>。目前,慢性失眠障碍的治疗以药物治疗为主,但部分患者对长期药物治疗导致的不良反应存在担忧<sup>[7-9]</sup>。物理治疗和心理治疗常作为失眠障碍的辅助治疗。既往研究显示,慢性失眠障碍患者脑皮质兴奋性增强<sup>[10]</sup>,重复经颅磁刺激(repeated transcranial magnetic stimulation, rTMS)可通过激活患者大脑特定皮层,使大脑皮质兴奋性下降<sup>[11]</sup>。失眠的认知行为治疗(cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I)被美国医师协会临床指南推荐作为失眠障碍的一线治疗方案<sup>[12]</sup>,其主要根据慢性失眠障碍患者的消极想法或行为进行针对性治疗。既往研究显示,与药物治疗相比,接受rTMS和CBT-I干预后,慢性失眠障碍患者疾病复发以及出现的治疗相关依赖性增加等不良反应较少<sup>[13-14]</sup>。然而,目前对rTMS和CBT-I治疗慢性失眠障碍的效果进行比较的研究较少。故本研究以未接受药物治疗的慢性失眠障碍患者为研究对象,比较rTMS与CBT-I对慢性失眠障碍的疗效,以期慢性失眠障碍治疗方案的选择提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选取2020年9月21日—2021年12月16日在内蒙古自治区精神卫生中心门诊或社区医院就诊的慢性失眠障碍患者。入组标准:①符合《国际睡眠障碍分类第三版》(International Classification of Sleep Disorder, third edition, ICSD-3)慢性失眠障碍诊断标准;②年龄18~65岁;③右利手;④初中及以上受教育程度。排除标准:①器质性障碍或精神疾病所致失眠者;②倒班工作者;③有磁共振扫描禁忌者;④近两周服用过助眠药物或接受过非药物治疗者。符合入组标准且不符合排除标准共50例。采用随机数字表法分为rTMS组和CBT-I组各25例。16例患者因未完成全程治疗或缺席治疗后检查而脱落,3例患者因静息态功能磁共振成像(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)扫描中头动>3 mm而剔除。完成治疗者共31例,其中rTMS组16例,CBT-I组15例。

同期在社区招募与患者组年龄和性别相匹配的健康人作为对照组。入组标准:①年龄18~65岁;②右利手;③初中及以上受教育程度。排除标准:①有精神疾病或睡眠障碍病史者;②合并严重躯体疾病者;③存在精神活性物质滥用史者;④有磁共振扫描禁忌者;⑤倒班工作者。符合入组标准且不符

合排除标准共 16 例。本研究经内蒙古自治区精神卫生中心医学伦理委员会批准,伦理审批号:(2019)伦审第(3)号。

## 1.2 干预方法

rTMS:由一名 rTMS 治疗师对患者进行为期 6 周、每周 5 天、每天 1 次、每次 33 min 的 rTMS 治疗。采用武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司标准配置的“8”字线圈 YRD CCY-II 磁场刺激仪。刺激部位为右侧前额叶背外侧皮质区<sup>[15]</sup>。治疗参数:刺激频率 1 Hz,每个序列刺激时间 3 s,串间隙 1 s,刺激强度 90%,共接受 1 800 个刺激脉冲。

CBT-I:由一名 CBT-I 治疗师在心理治疗室对患者进行为期 6 周、每周 1 次、每次 60 min 的 CBT-I,干预方法包括睡眠卫生教育、刺激控制、睡眠限制、放松训练、认知疗法等。睡眠卫生教育:帮助患者建立健康的睡眠习惯,如保持规律的睡眠时间、避免在睡前进行刺激性的活动等,普及睡眠卫生相关知识。刺激控制:若卧床 15 min 后未入睡,则要求患者离床,减少在床的非睡眠时间。睡眠限制:①建立“睡眠窗”,限制卧床时间(“睡眠窗”=平均实际睡眠时间+30 min),并根据前一周睡眠时间动态调整;②记录睡眠日记,若睡眠效率>85%(睡眠效率=睡眠时间/在床时间×100%),“睡眠窗”增加 15~20 min;若睡眠效率为 80%~85%，“睡眠窗”保持不变;若睡眠效率<80%，“睡眠窗”减少 15~20 min。放松训练:包括正念冥想、腹式呼吸练习等。认知疗法:通过与患者沟通,帮助患者建立正确的睡眠认知,缓解焦虑情绪,改善睡眠质量。每周与患者回顾过去一周的睡眠情况,评估疗效,调整睡眠计划。

## 1.3 评定工具及评定方法

采用自编问卷收集患者组和对照组的基本资料,包括性别、年龄和受教育年限。

采用匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评定慢性失眠障碍患者近一个月的睡眠质量。该量表包括 19 个自评条目和 5 个他评条目,第 19 个自评条目及他评条目不参与计分,其余 18 个自评条目组成主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物使用和日间功能障碍共 7 个因子。各因子采用 0~3 分 4 级评分,总评分范围 0~21 分,评分越高表明睡眠质量越差<sup>[16]</sup>。本研究中,该量表 Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.643。

采用失眠严重程度指数量表(Insomnia Severity Index, ISI)评定患者的失眠严重程度。该量表共 7 个

条目,采用 0~4 分 5 级评分,总评分范围 0~28 分,≥8 分表明存在失眠症状,评分越高表明失眠症状越严重<sup>[17]</sup>。本研究中,该量表 Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.643。

采用重复性成套神经心理状态测验(Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status, RBANS)评定认知功能。RBANS 共 12 个条目,包括 5 个维度:①延时记忆(词汇再识、回忆、图形及故事回忆);②注意(数字广度、编码测验);③视觉广度(图形临摹、线条定位);④言语功能(图画命名、语义流畅性);⑤即刻记忆(故事讲述、词汇学习)。各条目评分转换为量表评分,评分越高表明认知功能越好<sup>[18]</sup>。本研究中,该测验 Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.677。

在干预前和干预 6 周后,由经过一致性培训的两名医师在门诊测评室对患者进行量表评定,量表自评部分由患者自行填写。评定耗时 35~45 min。采用双人独立录入法对数据进行录入并核对。

## 1.4 多导睡眠监测(Polysomnography, PSG)

采用 Compumedics Grael 76 通道多导睡眠监测仪(澳大利亚倍德公司)进行 PSG 监测。由一名护士进行电极、传感器等安置,记录患者夜间睡眠时脑电图、眼动图、心电图、颞肌电图、口鼻气流、胫前肌电图、血氧饱和度、身体活动量等情况。由一名睡眠监测师进行监测,监测时间为 22:00 至次日 6:00。根据 2007 年《美国睡眠医学会睡眠及其相关事件判读手册—规则、术语和技术规范》对患者睡眠分期进行判读<sup>[19]</sup>,睡眠指标包括总睡眠时间、睡眠效率、快速眼动睡眠潜伏期(rapid eye movement latency, REML)、快速眼动期(rapid eye movement, REM)睡眠占比、非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)1~3 期睡眠占比(N1%、N2%、N3%)。

## 1.5 rs-fMRI 图像采集及数据处理

患者组于干预前及干预 6 周后,分别接受 rs-fMRI 扫描;对照组在入组后进行一次 rs-fMRI 扫描。由一名专业医生操作,使用 Siemens Skyra 3.0T MR 扫描仪进行数据采集,采用 16 通道线圈。扫描时,要求受试者头部放松、保持不动,闭眼、保持清醒,不进行任何思维活动。解剖定位像扫描参数:回波时间 3.2 ms,脉冲重复时间 8.2 ms,翻转角 12°,视野 240 mm×240 mm,矩阵 256×256,层厚 1 mm,层间距 0 mm,层数 192。若未见脑结构明显异常,再予以静息态功能像扫描:回波时间 30 ms,脉冲重复时间 2 000 ms,翻转角 90°,视野 240 mm×240 mm,矩阵 64×64,层厚 4 mm,层间距 0 mm,层数 37。

使用 Matlab R2020b 进行数据处理:①删除数据前 10 个时间点;②时间校正和头动校正;③使用蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间进行标准化处理;④空间平滑;⑤采用 0.01~0.1 Hz 频段去除高频噪声和低频漂移。计算每个体素的低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)值,将得到的值除以全脑平均 ALFF 值,去除个体差异,得到体素标准化后的 ALFF 值,将慢性失眠障碍患者与对照组 ALFF 值进行比较,并将差异有统计学意义的脑区作为感兴趣区域(region of interest, ROI),计算 ROI 与患者全脑的功能连接。

### 1.6 统计方法

采用 SPSS 24.0 进行统计分析。计数资料以  $[n(\%)]$  表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。对计量资料进行正态性检验,符合正态分布的计量资料以  $(\bar{x}\pm s)$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验,两组干预前后比较采用重复测量方差分析;不符合正态分布的计量资料以  $[M(P_{25}, P_{75})]$  表示,采用非参数检验。rTMS 组和 CBT-I 组干预前后组内脑区之间的功能连接比较采用配对样本  $t$  检验,并使用高斯随机场理论(Gaussian Random Field, GRF)进行多重比较校正,体素水平的统计阈限设置为  $P<0.005$ ,团簇水平的统计阈限设置为  $P<0.05$ 。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 基本资料

rTMS 组、CBT-I 组和对照组的性别、受教育年限和年龄比较,差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ )。见表 1。

表 1 基本资料

Table 1 Basic data

组别	性别[n(%)]		年龄 ( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	受教育年限 ( $\bar{x}\pm s$ , 年)
	男性	女性		
rTMS 组 (n=16)	2(12.50)	14(87.50)	44.69±11.46	15.19±3.06
CBT-I 组 (n=15)	3(20.00)	12(80.00)	36.75±12.65	14.88±3.12
对照组 (n=16)	2(12.50)	14(87.50)	38.87±12.31	15.27±3.51
$\chi^2/F$	0.453		1.827	0.065
$P$	0.797		0.173	0.938

注:rTMS,重复经颅磁刺激;CBT-I,失眠的认知行为治疗

### 2.2 患者组 PSQI、ISI 及 RBANS 评分比较

干预前,rTMS 组和 CBT-I 组 PSQI 评分、ISI 评分以及 RBANS 评分比较,差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ )。重复测量方差分析结果显示,两组 PSQI 评分、ISI 评分以及 RBANS 中的即刻记忆、言语功能、延时记忆维度评分的时间效应均有统计学意义( $F=41.160、69.615、47.923、12.090、28.193, P$  均  $<0.05$ )。见表 2。

### 2.3 PSG 监测结果比较

干预前,rTMS 组和 CBT-I 组的总睡眠时间、睡眠效率、REML、REM%、N1%、N2%、N3% 比较,差异均无统计学意义( $P$  均  $>0.05$ )。干预后,CBT-I 组睡眠效率高于干预前,差异有统计学意义( $t=-2.785, P<0.05$ )。重复测量方差分析结果显示,两组总睡眠时间的时问效应、睡眠效率的时间效应及组别效应、N1% 的时间效应均有统计学意义( $F=8.995、12.414、4.342、7.806, P$  均  $<0.05$ )。见表 3。

表 2 两组 PSQI、ISI、RBANS 评分比较[( $\bar{x}\pm s$ )/ $M(P_{25}, P_{75})$ ,分]

Table 2 Comparison of PSQI, ISI and RBANS scores between two groups

组别	时间	PSQI 评分	ISI 评分	RBANS 评分				
				即刻记忆	视觉广度	言语功能	注意	延时记忆
rTMS 组 (n=16)	干预前	13.69±2.73	17.63±3.54	89.56±14.96	84.00(78.00,97.30)	99.81±11.98	109.19±22.00	95.38±12.77
	干预后	8.50±4.46	9.94±4.22	107.25±16.32	84.00(78.00,91.30)	103.31±11.77	114.06±17.64	106.69±9.10
CBT-I 组 (n=15)	干预前	12.13±3.18	19.33±3.81	80.27±12.34	89.00(81.00,96.00)	99.73±12.60	107.73±7.05	92.27±7.45
	干预后	8.13±2.59	8.60±4.37	98.87±14.23	87.00(87.00,99.00)	112.07±14.52	111.27±8.70	106.67±11.73
$F_{组别}/Z_1$		0.999	0.041	3.800	-0.638	1.194	0.216	0.293
$F_{时间}/Z_2$		41.160 <sup>a</sup>	69.615 <sup>a</sup>	47.923 <sup>a</sup>	-0.655	12.090 <sup>a</sup>	1.844	28.193 <sup>a</sup>
$F_{组别*时间}$		0.688	1.903	0.030	-	3.763	0.047	0.406

注:PSQI,匹兹堡睡眠质量指数量表;ISI,失眠严重程度指数量表;RBANS,重复性成套神经心理状态测验;rTMS,重复经颅磁刺激;CBT-I,失眠的认知行为治疗; $Z_1$ ,干预前非参数比较; $Z_2$ ,干预后非参数比较;<sup>a</sup> $P<0.05$

### 2.4 静息态 ALFF 和功能连接分析

慢性失眠障碍患者与对照组眶部额上回 ALFF 值比较,差异有统计学意义( $t=3.842, P<0.05$ )。将眶部额上回作为 ROI 并与患者干预前及干预后的全脑进行功能连接分析。结果显示,干预后, rTMS 组眶

部额上回与左侧豆状壳核( $t=4.991, P<0.05$ )、右侧内侧和旁扣带回( $t=4.471, P<0.05$ )、右侧中央后回( $t=4.922, P<0.05$ )之间的功能连接增强; CBT-I 组眶部额上回与左侧额中回之间的功能连接增强( $t=6.586, P<0.05$ )。见表 4。

表 3 两组 PSG 监测结果比较( $\bar{x}\pm s$ )  
Table 3 Comparison of PSG data between two groups

组别	时间	PSG 监测结果						
		总睡眠时间(min)	睡眠效率(%)	REML(min)	REM%	N1%	N2%	N3%
rTMS 组 (n=16)	干预前	351.63±54.92	75.69±11.69	110.37±60.87	20.23±5.19	19.04±7.15	55.07±6.67	5.67±5.52
	干预后	377.56±64.22	81.93±11.02	95.13±49.24	22.35±5.21	15.93±7.19	55.07±7.00	6.62±5.51
CBT-I 组 (n=15)	干预前	361.57±63.03	80.14±13.32	89.23±37.51	20.89±6.12	16.49±6.56	54.26±6.21	8.38±6.14
	干预后	408.39±27.11	90.26±4.50	93.96±41.64	20.64±5.52	11.91±3.66	58.43±8.95	8.89±4.72
$F_{组别}$		1.745	4.342 <sup>a</sup>	0.464	0.097	3.265	0.466	2.355
$F_{时间}$		8.995 <sup>a</sup>	12.414 <sup>a</sup>	0.332	0.813	7.806 <sup>a</sup>	1.304	0.418
$F_{组别*时间}$		0.741	0.699	1.049	1.306	0.284	1.304	0.037

注: PSG, 多导睡眠监测; REML, 快速眼动睡眠潜伏期; REM%, 快速眼动期睡眠占比; N1%、N2%、N3% 分别为非快速眼动 1 期、2 期、3 期睡眠占比; rTMS, 重复经颅磁刺激; CBT-I, 失眠的认知行为治疗; <sup>a</sup> $P<0.05$

表 4 干预后感兴趣脑区功能连接  
Table 4 Functional connection of brain regions of interest after treatment

组别	脑区	半球	BA 分区	MNI 坐标			团簇大小	$t$	$P$
				X	Y	Z			
rTMS 组(n=16)	豆状壳核	左	-	-18	3	3	44	4.991	<0.05
	内侧和旁扣带回	右	32	15	27	36	13	4.471	<0.05
	中央后回	右	4	30	-30	72	23	4.922	<0.05
CBT-I 组(n=15)	额中回	左	48	-24	30	24	51	6.586	<0.05

注: MNI, 蒙特利尔神经病学研究所; GRF 校正, 体素水平的统计阈限设置为  $P<0.005$ , 团簇水平的统计阈限设置为  $P<0.05$

## 3 讨 论

本研究结果显示, 干预后, rTMS 组和 CBT-I 组 PSQI 评分和 ISI 评分均低于干预前, 时间效应有统计学意义, 表明 rTMS 和 CBT-I 均有助于改善患者的失眠情况, 与既往研究结果一致<sup>[20-22]</sup>。与健康人群相比, 慢性失眠障碍患者的工作记忆、学习能力以及言语功能相对较低<sup>[2.23-25]</sup>。本研究中, 干预后, 两组患者的即刻记忆、言语功能及延时记忆维度评分均较干预前提高, 考虑可能与干预后睡眠相关网络自发活动改善以及睡眠质量提高有关<sup>[26-27]</sup>。PSG 监测结果显示, 干预前, 两组睡眠效率比较, 差异无统计学意义; 干预后, 两组睡眠效率的时间效应及组别效应均有统计学意义, 且 CBT-I 组睡眠效率高于干预前, 提示 CBT-I 可能有助于提高慢性失眠障碍患者的睡眠效率, 与既往研究结果一致<sup>[28]</sup>。

本研究探讨了接受 rTMS 或 CBT-I 干预后慢性失眠障碍患者脑区功能连接的改变情况。结果显示, 干预后, CBT-I 组眶部额上回与左侧额中回的功

能连接增强。眶部额上回是额叶的重要组成部分, 参与情绪调节、记忆检索等<sup>[29]</sup>。慢性失眠障碍患者参与记忆相关工作时的额叶功能活性下降<sup>[30-31]</sup>, 提示患者额叶记忆调节能力的增强可能是患者认知功能改善的重要一环。干预后, rTMS 组眶部额上回与左侧豆状壳核、右侧内侧和旁扣带回、右侧中央后回之间的功能连接增强。豆状壳核位于纹状体中, 兴奋时促进抑制性神经递质释放, 从而发挥镇静、助眠的作用<sup>[32]</sup>, 而 rTMS 可以促进抑制性神经递质释放, 调节睡眠觉醒周期<sup>[33-34]</sup>。内侧和旁扣带回作为默认网络的组成部分, 参与记忆力、注意力的控制及调节<sup>[35]</sup>。慢性失眠障碍患者默认网络功能连接降低, 从而导致患者记忆力及注意力下降, 引起认知功能障碍<sup>[36]</sup>。接受 rTMS 干预后, 慢性失眠障碍患者眶部额上回与右侧内侧和旁扣带回之间的功能连接增强, 可能是患者认知功能改善的原因之一。中央后回位于中央沟与中央后沟之间, 属于感觉皮质区, 介导和控制躯体感觉。研究显示, 随着

睡眠时间减少,患者眶部额上回与右侧中央后回功能区活动下降<sup>[37]</sup>。本研究中,接受 rTMS 干预后,患者眶部额上回与右侧中央后回功能连接增强,可能与患者睡眠时间增加有关。

综上所述,接受 rTMS 或 CBT-I 干预后,慢性失眠障碍患者的睡眠质量均有改善;在睡眠效率方面, CBT-I 的效果更明显;在认知功能改善方面,两种方法的效果相当,患者记忆力及言语功能均较干预前提高。本研究局限性:在数据收集期间,受疫情影响,研究数次中断,脱落人数较多,样本量较小。未来研究还需增加样本量并进行纵向研究,分析慢性失眠障碍患者脑功能与睡眠质量之间的关系,并进一步探讨慢性失眠障碍相关的神经生物学基础,为临床疗效评估提供参考。

## 参考文献

- [1] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Third edition [M]. Darien, IL: AASM, 2014: 21-39.
- [2] Fernandez-Mendoza J, He F, Puzino K, et al. Insomnia with objective short sleep duration is associated with cognitive impairment: a first look at cardiometabolic contributors to brain health [J]. *Sleep*, 2021, 44(1): zsa150.
- [3] Mirjat AA, Mirjat AA, Naveed M, et al. Factors influencing sleep quality and effects of sleep on hypertension [J]. *Sleep Vigil*, 2020, 4(2): 125-136.
- [4] Vargas I, Perlis ML. Insomnia and depression: clinical associations and possible mechanistic links [J]. *Curr Opin Psychol*, 2020, 34: 95-99.
- [5] Liu JW, Tu YK, Lai YF, et al. Associations between sleep disturbances and suicidal ideation, plans, and attempts in adolescents: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep*, 2019, 42(6): zsz054.
- [6] 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.  
China Sleep Research Association. China guidelines for diagnosis and treatment of insomnia [J]. *National Medical Journal of China*, 2017, 97(24): 1844-1856.
- [7] 孙慧娟, 李曦丹, 林永忠. 重复经颅磁刺激联合右佐匹克隆治疗慢性失眠障碍的临床疗效及脑电变化 [J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2021, 30(12): 1082-1088.  
Sun HJ, Li XD, Lin YZ. Clinical effect and electroencephalographic oscillation changes of the repetitive transcranial magnetic stimulation and eszopiclone treatment of chronic insomnia disorder [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2021, 30(12): 1082-1088.
- [8] 原相丽, 史冬梅, 周正宏, 等. 远程交互式认知行为联合药物治疗慢性失眠症疗效及对睡眠质量、焦虑抑郁状态的影响 [J]. *医药论坛杂志*, 2019, 40(9): 145-147.  
Yuan XL, Shi DM, Zhou ZH, et al. Effect of remote interactive cognitive behavior combined with drugs on chronic insomnia and its influence on sleep quality and anxiety and depression [J]. *Journal of Medical Forum*, 2019, 40(9): 145-147.
- [9] 程金湘, 张丽萍, 宿长军. 慢性失眠障碍患者长期使用苯二氮草类药物停药的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(27): 3347-3351.  
Cheng JX, Zhang LP, Su CJ. Update on the withdrawal from long-term use of benzodiazepines in patients with chronic insomnia disorder [J]. *Chinese General Practice*, 2022, 25(27): 3347-3351.
- [10] Lanza G, Cantone M, Lanuzza B, et al. Distinctive patterns of cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in obstructive sleep apnea syndrome, restless legs syndrome, insomnia, and sleep deprivation [J]. *Sleep Med Rev*, 2015, 19: 39-50.
- [11] Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically meaningful efficacy and acceptability of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating primary major depression: a meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(4): 543-551.
- [12] van der Zweerde T, Bisdounis L, Kyle SD, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia: a meta-analysis of long-term effects in controlled studies [J]. *Sleep Med Rev*, 2019, 48: 101208.
- [13] 王亚刚, 李佑兰, 林嘉裕, 等. 重复经颅磁刺激(rTMS)与艾司唑仑治疗失眠效果对比分析 [J]. *罕见疾病杂志*, 2023, 30(3): 80-81.  
Wang YG, Li YL, Lin JY, et al. Comparative analysis of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) and estazolam in the treatment of insomnia [J]. *Journal of Rare and Uncommon Diseases*, 2023, 30(3): 80-81.
- [14] 贾丽君, 何梦婷, 姚静. 认知行为疗法治疗慢性失眠障碍的研究现状 [J]. *四川精神卫生*, 2022, 35(1): 87-91.  
Jia LJ, He MT, Yao J. Research status of cognitive behavioral therapy for chronic insomnia [J]. *Sichuan Mental Health*, 2022, 35(1): 87-91.
- [15] 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.
- [16] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究 [J]. *中华精神科杂志*, 1996, 29(2): 103-107.  
Liu XC, Tang MQ, Hu L, et al. Reliability and validity of Pittsburgh Sleep Quality Index [J]. *Chinese Journal of Psychiatry*, 1996, 29(2): 103-107.
- [17] 白春杰, 纪代红, 陈丽霞, 等. 失眠严重程度指数量表在临床失眠患者评估中的信效度研究 [J]. *中国实用护理杂志*, 2018, 34(28): 2182-2186.  
Bai CJ, Ji DH, Chen LX, et al. Reliability and validity of Insomnia Severity Index Scale in clinical insomnia patients [J]. *China Journal of Practical Nursing*, 2018, 34(28): 2182-2186.

- [18] 刘霞, 任燕, 李素萍, 等. 首发抑郁症患者重复神经心理调查系统临床应用研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2011, 20(5): 421-423.  
Liu X, Ren Y, Li SP, et al. Analysis of repeatable battery for the assessment of neuropsychological status (RBANS) in first-episode depression patients [J]. Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science, 2011, 20(5): 421-423.
- [19] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine[J]. J Clin Sleep Med, 2012, 8(5): 597-619.
- [20] 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, 85: 309-312.
- [21] Zhang YP, Liao WJ, Xia WG. Effect of acupuncture cooperated with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic insomnia: a randomized clinical trial [J]. Curr Med Sci, 2018, 38(3): 491-498.
- [22] Lee YG, Kim S, Kim N, et al. Changes in subcortical resting-state functional connectivity in patients with psychophysiological insomnia after cognitive-behavioral therapy: changes in resting-state FC after CBT for insomnia patients [J]. Neuroimage Clin, 2017, 17: 115-123.
- [23] Li Y, Liu L, Wang E, et al. Abnormal neural network of primary insomnia: evidence from spatial working memory task fMRI [J]. Eur Neurol, 2016, 75(1-2): 48-57.
- [24] van der Heijden KB, Vermeulen MCM, Donjacour CEHM, et al. Chronic sleep reduction is associated with academic achievement and study concentration in higher education students [J]. J Sleep Res, 2018, 27(2): 165-174.
- [25] 张贤, 刘文斌, 李钦辉. 失眠患者焦虑抑郁及认知功能的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(24): 4908-4911, 4917.  
Zhang X, Liu WB, Li QH. Research progress in the influence of anxiety and depression on cognitive function in patients with insomnia [J]. Medical Recapitulate, 2018, 24(24): 4908-4911, 4917.
- [26] You S, Lv T, Qin R, et al. Neuro-navigated rTMS improves sleep and cognitive impairment via regulating sleep-related networks' spontaneous activity in AD spectrum patients [J]. Clin Interv Aging, 2023, 18: 1333-1349.
- [27] Blackman J, Swirski M, Clynes J, et al. Pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance sleep in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a systematic review [J]. J Sleep Res, 2021, 30(4): e13229.
- [28] Morin CM, Vallières A, Guay B, et al. Cognitive behavioral therapy, singly and combined with medication, for persistent insomnia: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2009, 301(19): 2005-2015.
- [29] Liu W, Ge T, Leng Y, et al. The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex [J]. Neural Plast, 2017, 2017: 6871089.
- [30] Li Y, Wang E, Zhang H, et al. Functional connectivity changes between parietal and prefrontal cortices in primary insomnia patients: evidence from resting-state fMRI [J]. Eur J Med Res, 2014, 19(1): 32.
- [31] Joo EY, Noh HJ, Kim JS, et al. Brain gray matter deficits in patients with chronic primary insomnia [J]. Sleep, 2013, 36(7): 999-1007.
- [32] Smith Y, Bevan MD, Shink E, et al. Microcircuitry of the direct and indirect pathways of the basal ganglia [J]. Neuroscience, 1998, 86(2): 353-387.
- [33] Levitt JG, Kalender G, O'Neill J, et al. Dorsolateral prefrontal  $\gamma$ -aminobutyric acid in patients with treatment-resistant depression after transcranial magnetic stimulation measured with magnetic resonance spectroscopy [J]. J Psychiatry Neurosci, 2019, 44(6): 386-394.
- [34] Keck ME, Welt T, Müller MB, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system [J]. Neuropharmacology, 2002, 43(1): 101-109.
- [35] Bersani FS, Minichino A, Fojanesi M, et al. Cingulate cortex in schizophrenia: its relation with negative symptoms and psychotic onset. A review study [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2014, 18(22): 3354-3367.
- [36] Nie X, Shao Y, Liu SY, et al. Functional connectivity of paired default mode network subregions in primary insomnia [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11: 3085-3093.
- [37] 李继元, 宋云龙, 齐建林, 等. 静息态 fMRI 观察不同时长睡眠剥夺后成人脑局部一致性变化 [J]. 磁共振成像, 2017, 8(2): 95-99.  
Li JY, Song YL, Qi JL, et al. Observing the changes of regional homogeneity in adults after sleep deprivation with different times by resting state fMRI [J]. Chinese Journal of Magnetic Resonance Imaging, 2017, 8(2): 95-99.

(收稿日期: 2024-01-05)

(本文编辑: 陈霞)