基于多导睡眠监测探讨低频重复经颅磁刺激联合右佐匹克隆对慢性失眠障碍患者过度觉醒的影响

宋昕桦[1,2],刘欣[2],王宏江[3,4],娄敏杰[1,2],张一可[1,2],高子晗[1,2],梅俊华[1,2],陈国华[1,2]

【摘要】 **目的:**过度觉醒是慢性失眠障碍(CID)的核心病理机制假说之一,本研究结合入睡前觉醒量表(PSAS)及多导睡眠监测(PSG)客观觉醒相关指标,探讨低频重复经颅磁刺激(rTMS)联合右佐匹克隆对CID失眠症状及过度觉醒表型的影响。**方法:**将CID患者随机分为对照组(右佐匹克隆1.5 mg/晚,$n=44$)与观察组(右佐匹克隆+右侧背外侧前额叶DLPFC低频rTMS,1Hz,30min/次,5次/周,$n=42$),干预4周,并于治疗前、第4周及第12周随访,评估匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、失眠严重程度指数(ISI)、入睡前觉醒量表(PSAS)及多导睡眠监测(PSG)相关觉醒指标。**结果:**治疗后第4周和随访第12周,2组PSQI、ISI及PSAS总分及其躯体觉醒和认知觉醒的分量表评分均较治疗前显著降低($P<0.01$),观察组降低更显著($P<0.01$)。治疗4周后2组入睡后觉醒时间(WASO)、觉醒次数、微觉醒指数、总自发性觉醒指数及快速眼动睡眠(REM)期自发性觉醒指数均较治疗前降低($P<0.05$,0.01),观察组降低更显著($P<0.01$)。**结论:**低频rTMS联合药物干预不仅改善CID患者主观失眠症状,同时改善其过度觉醒症状,为CID过度觉醒表型的联合治疗提供了客观证据支持。

【关键词】 低频重复经颅磁刺激;慢性失眠障碍;过度觉醒;多导睡眠监测

【中图分类号】 R49;Q428 **【DOI】** 10.3870/zgkf.2026.08.006

Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with eszopiclone on hyperarousal in patients with chronic insomnia disorder: a polysomnography-based study

Song Xinhua[1,2], *Liu Xin*[2], *Wang Hongjiang*[3,4], *Lou Minjie*[1,2], *Zhang Yike*[1,2], *Gao Zihan*[1,2], *Mei Junhua*[1,2], *Chen Guohua*[1,2]

1. *Hube University of Chinese Medicine, Wuhan 430000, China*; 2. *Department of Neurology, Wuhan First Hospital*; 3. *The First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou*; 4. *Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology*

【Abstract】 **Objective**: Hyperarousal is one of the core pathophysiological hypotheses of chronic insomnia disorder (CID). This study combined the pre-sleep arousal scale (PSAS) and objective arousal-related indicators derived from polysomnography (PSG) to investigate the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) combined with eszopiclone on insomnia symptoms and the hyperarousal phenotype in patients with CID. **Methods**: Patients with CID were randomly assigned to a control group receiving eszopiclone (1.5 mg) nightly ($n=44$) or an observation group receiving eszopiclone plus low-frequency rTMS over the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC, 1 Hz, 30 min/session, 5 sessions/week, $n=42$). The intervention lasted 4 weeks. The Pittsburgh sleep quality index (PSQI), insomnia severity index (ISI), PSAS, and PSG-derived arousal-related indicators were assessed at baseline, after 4 weeks of treatment, and at the 12-week follow-up. **Results**: At week 4 after treatment and at the 12-week follow-up, PSQI, ISI, and PSAS total scores, as well as the somatic and cognitive arousal subscale scores of the PSAS, significantly decreased from baseline in both groups ($P<0.001$), with greater improvements observed in the observation group, as indicated by significant group × time interactions ($P<0.01$). Objective PSG indicators showed that, after 4 weeks of treatment, wake after sleep onset (WASO), number of awakenings, microarousal index, total spontaneous arousal index, and rapid eye movement (REM) sleep spontaneous arousal index were significantly reduced after treatment in both groups ($P<0.05$, 0.01). Interaction analyses further indicated greater improvements in the observation group ($P<0.01$). **Conclusion**: Low-frequency rTMS combined with pharmacological treatment not only improves subjective insomnia symptoms in patients with CID but also alleviates hyperarousal symptoms, providing objective evidence for a combined ther-

基金项目:湖北省中医药管理局中医药科研项目(ZY2025L039);广东省中医药局科研项目项目(20241053)

收稿日期:2026-02-22

作者单位:1.湖北中医药大学,武汉 430000;2.武汉市第一医院神经内科;3.中山大学附属第一医院;4.华中科技大学同济医学院附属同济医院

作者简介:宋昕桦(1997-),女,博士研究生,主要研究从事神经调控治疗睡眠障碍的疗效及机制研究。

通讯作者:陈国华,cghys2008@126.com

apeutic strategy targeting the hyperarousal phenotype of CID.

【Key words】 low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; chronic insomnia disorder; hyperarousal; polysomnography

慢性失眠障碍(chronic insomnia disorder, CID)是最常见的睡眠障碍之一,长期睡眠不足与情绪障碍、认知功能减退、心脑血管风险增加密切相关,带来显著的医疗与社会经济负担[1-3]。目前CID的发病机制众多,其中"过度觉醒"机制是近年来最被广泛认可的神经生物学假说之一。脑干上行网状激活系统、腹外侧视前区以及下丘脑外侧区的一组食欲素能让神经元在维持睡眠-觉醒稳态中起关键作用[4-5]。在病理状态下,促觉醒系统与促睡眠系统之间的"开关样平衡"可能发生偏移,一方面腹外侧视前区等促睡眠神经环路对觉醒系统的抑制效能下降,另一方面下丘脑外侧区食欲素能神经元等促觉醒环路过度活跃,导致觉醒驱动难以下调,从而形成慢性失眠的过度觉醒生物表型[6-7]。多模态数据也验证了CID患者存在生理性过度觉醒[8-9],脑电数据提示非快速眼动睡眠(non-rapid eye movement sleep, NREM)期β波功率显著增加,快速眼动睡眠(rapid eye movement sleep, REM)期α波和σ波功率增加[10],功能影像数据表明CID患者背外侧前额叶皮层内部功能连接增强[11-13]。

药物治疗CID在临床实践中面临部分患者疗效不佳、症状反复及长期用药顾虑等问题,而重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种非侵入性脑刺激技术,与药物治疗联合应用在多种神经精神障碍疾病中显示出更好的症状改善潜力[14-15]。rTMS通过向目标皮层递送重复的磁脉冲序列,产生频率依赖的神经调控效应。rTMS刺激模式包括低频、高频和θ爆发式刺激,其中≤1Hz的低频rTMS刺激,可降低右侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)等脑区的皮层兴奋性,改善失眠症状[16-17]。

尽管有部分研究提示了低频rTMS可在一定程度上改善CID患者的睡眠质量[18],但其是否能进一步改善其过度觉醒表型,目前研究证据仍相对有限。而相比单纯依赖主观量表,多导睡眠监测(polysomnography,PSG)能够客观表征夜间觉醒与微觉醒特征,为评估过度觉醒的干预疗效提供更可靠的依据。因此本研究基于PSG探讨低频rTMS联合右佐匹克隆对CID患者过度觉醒的影响,并探索其潜在神经生物学机制,以期为CID患者的物理治疗提供新的客观证据和理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2022年2月至2022年12月武汉市第一医院睡眠医学中心收治的CID患者90例。样本量计算:参考既往Meta研究[19],采用效应量=0.63,双侧检验α=0.05、检验效能1-β=0.80,计算得到每组所需样本量约40例,考虑约10%的脱落率,最终计划纳入每组约45例,共90例。纳入标准:符合《国际疾病分类第11版》(International Classification Of Diseases-11,ICD-11)中慢性失眠障碍的诊断标准;年龄18~65岁;近2周未接受rTMS治疗。排除标准:合并神经系统感染,神经系统占位性疾病,其他躯体疾病及严重精神障碍;有体内植入金属物、心脏起搏器、血管支架,或既往合并癫痫病史等rTMS禁忌症。本研究已获得武汉市第一医院伦理委员会审批(WH[2022]22),所有患者均签署知情同意书。采用随机数字表法将受试者分为对照组和观察组,2组在性别、年龄、病程、既往史以及目前镇静催眠药物使用情况等一般人口学资料方面差异无统计学意义,且入组时汉密尔顿抑郁量表17项(Hamilton depression rating scale-17, HAMD-17)和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety rating scale, HAMA)得分无统计学差异,见表1。

1.2 方法 对照组予以常规药物右佐匹克隆每晚1.5mg治疗,共持续4周。观察组在对照组基础上,予以低频rTMS治疗,采用依瑞德经颅磁刺激仪(YRD CCY-1),采用"8"字形线圈,刺激频率为1Hz,刺激部位为右侧DLPFC,每个刺激序列持续10s(含

表1 2组一般资料比较

组别	n	性别(例) 男/女	年龄 [岁,$M(P_{25},P_{75})$]	病程 (月,$\bar{x}\pm s$)	镇静类药物使用[例(%)]	HAMD-17 [分,$M(P_{25},P_{75})$]	HAMA (分,$\bar{x}\pm s$)	合并症[例(%)] 高血压	糖尿病	白质病变
对照组	44	10/34	48.50[38.00,54.25]	18.82±8.98	32(72.7)	9.00 [8.00,11.00]	9.39±2.87	6(13.6)	5(11.4)	7(15.9)
观察组	42	7/35	50.00[39.75,54.00]	18.36±9.75	35(83.3)	10.00 [6.25,12.00]	9.52±4.40	9(21.4)	2(4.8)	4(9.5)
$\chi^2/Z/t$		−0.406	0.498	0.228	1.404	−0.326	−0.312	0.906	0.058	0.785
P		0.684	0.481	0.820	0.236	0.745	0.755	0.341	0.434	0.375

10 个脉冲),序列间隔 1s,脉冲总量为 1360 个/次,刺激强度为 100%静息运动阈值,每次持续 25min,每天 1 次,每周 5d,共持续 4 周[20]。对照组有 1 例患者因失访脱落,观察组有 3 例患者因未完成 4 周的 rTMS 治疗脱落。

1.3 评定标准 于治疗前、治疗结束时(第 4 周)及治疗后随访(第 12 周)分别对 2 组 CID 患者进行以下评定:①匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI):共 19 个条目,包括主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物使用、日间功能障碍 7 个子项目,总分 0~21 分,总分越高提示近 1 个月主观睡眠质量越差。②失眠严重程度指数(insomnia severity index,ISI):共 7 个条目,总分 0~28 分,总分越高提示失眠严重程度越严重。③入睡前觉醒量表(pre-sleep arousal scale,PSAS):共 16 个条目,包含认知觉醒和躯体觉醒 2 个子项目,总分 16~80 分,总分越高提示入睡前觉醒程度越高。④PSG 评定:采用 Grael 系列 PSG 系统(澳大利亚康迪公司)进行记录。通过同步记录的脑电、眼动、颏肌肌电等信号,结合心电、肢体肌电、气流信号、胸腹呼吸运动、血氧饱和度等,由两名具有注册资质的多导睡眠技师依据美国睡眠医学学会《睡眠分期及相关事件判读评分标准(3.0 版)》独立完成睡眠分期及事件评分;若存在评分分歧,由双方讨论达成一致后确定最终结果。测评入睡后觉醒时间(wake after sleep onset, WASO)、觉醒次数、微觉醒指数、总自发性觉醒指数、NREM 期自发性觉醒指数、REM 期自发性觉醒指数用于反映睡眠连续性和觉醒水平。

1.4 统计学方法 采用 R Studio 软件进行统计学分析。连续型变量首先进行正态性检验:符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示;不符合正态分布者以 $M(P_{25},P_{75})$ 表示。分类变量以例数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。组间比较符合正态分布和方差齐性的采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的用 Mann-Whitney U 检验;组内比较符合正态分布者采用配对 t 检验,不符合正态分布者采用 Wilcoxon 符号秩检验。2 组治疗前、治疗后和随访时的结局指标采用两因素重复测量方差分析评估组别、时间及组别×时间交互作用,采用差中之差(difference-in-differences, DID)及其 95%置信区间监测两组改善幅度差异。两两比较采用 Bonferroni 法进行多重比较校正。所有检验均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSQI 和 ISI 评分 治疗前 2 组患者 PSQI 和 ISI 量表评分比较无统计学差异;治疗 4 周后,2 组患者 PSQI 和 ISI 量表评分均显著低于治疗前($P<0.01$),观察组量表评分显著低于对照组($P<0.01$);第 12 周随访时,2 组患者 PSQI 和 ISI 量表评分依旧均显著低于治疗前($P<0.01$),且观察组得分显著低于对照组($P<0.01$)。组别×时间交互分析表明,与治疗前基线时相比,治疗 4 周后 PSQI 评分[DID=−3.14, 95% CI=(−4.08 ~ −2.20), $P<0.01$]和 ISI 评分[DID=−3.04, 95% CI=(−3.81~−2.28), $P<0.01$]交互作用显著;第 12 周随访 PSQI 评分[DID=−3.05, 95% CI=(−3.98~−2.11), $P<0.01$]和 ISI 评分[DID=−3.08, 95% CI=(−3.85~−2.32), $P<0.01$]交互作用显著。进一步进行敏感性分析,将治疗前 HAMA 与 HAMD-17 评分作为协变量纳入两因素重复测量方差分析,PSQI 和 ISI 的组别×时间交互分析依旧显著($P<0.01$)。见表 2。

2.2 PSAS 评分 治疗前 2 组患者 PSAS 量表、PSAS-躯体觉醒、PSAS-认知觉醒评分比较无统计学差异;治疗 4 周后,2 组患者 PSAS 量表、PSAS-躯体觉醒、PSAS-认知觉醒评分均显著低于治疗前($P<0.01$),观察组上述评分显著低于对照组($P<0.01$);第 12 周随访时,2 组患者 PSAS 量表、PSAS-躯体觉醒、PSAS-认知觉醒评分依旧均显著低于治疗前($P<0.01$),且观察组得分显著低于对照组($P<0.01$)。组别×时间交互分析表明,与治疗前相比,治疗 4 周后 PSAS 评分[DID=−5.79, 95% CI=(−6.95~−4.63), $P<0.001$],PSAS-躯体觉醒评分[DID=−2.52, 95%CI=(−3.18~−1.85), $P<0.001$]和 PSAS-认知觉醒评分[DID=−3.20, 95% CI=(−3.97~−2.43), $P<0.001$]交互作用显著;第 12 周随访 PSAS 评分[DID=−6.06, 95%CI=(−7.22~−4.90), $P<0.001$],PSAS-躯体觉醒评分[DID=−2.66, 95%CI=(−3.32~−1.99), $P<0.001$]和 PSAS-认知觉醒评分[DID=−3.33, 95% CI=(−4.10~−2.56), $P<0.001$]交互作用显著。进一步进行敏感性分析,将治疗前 HAMA 与 HAMD-17 评分作为协变量纳入分析,上述组别×时间交互分析依旧显著($P<0.01$)。见表 3。

2.3 PSG 觉醒指标 治疗前 2 组患者 WASO、觉醒次数、微觉醒指数、总自发性觉醒指数、NREM 期自发性觉醒指数、REM 期自发性觉醒指数比较无统计学差异,治疗 4 周后,2 组患者 WASO、觉醒次数、微觉醒指数、总自发性觉醒指数、REM 期自发性觉醒指数及观察组 NREM 期自发觉醒指数均显著低于治疗前($P<0.05$,0.01),而对照组 NREM 期自发觉醒指数变化无

表 2 2组 PSQI 和 ISI 评分治疗前后及随访时比较 分，$M(P_{25},P_{75})/\bar{x}\pm s$

组别	n	PSQI			治疗前 VS 治疗后		治疗前 VS 随访	
		治疗前	治疗后	随访	Z/t	P	Z/t	P
对照组	44	15.00(13.00，18.00)	13.00(10.00，16.00)	12.82±4.12	−4.25	<0.001	−4.05	<0.001
观察组	42	16.00(14.00，18.00)	11.00(9.00，12.75)	10.50±2.86	−12.94	<0.001	−11.32	<0.001
Z/t		−1.01	3.17	3.05				
P		0.314	0.002	0.002				
组别(F/P)			3.33/0.071					
时间(F/P)			142.31/<0.001					
组别×时间(F/P)			28.14/<0.001					

组别	n	ISI			治疗前 VS 治疗后		治疗前 VS 随访	
		治疗前	治疗后	随访	Z/t	P	Z/t	P
对照组	44	17.66±5.78	13.77±5.11	13.45±4.77	−5.68	<0.001	−5.76	<0.001
观察组	42	17.88±5.65	10.95±4.68	10.60±4.35	−5.68	<0.001	−22.54	<0.001
Z/t		−0.18	2.67	2.90				
P		0.858	0.009	0.005				
组别(F/P)			2.87/0.094					
时间(F/P)			553.04/<0.001					
组别×时间(F/P)			41.57/<0.001					

表 3 2组 PSAS、PSAS-躯体觉醒、PSAS-认知觉醒评分治疗前后及随访时比较 分，$\bar{x}\pm s$

组别	n	PSAS			治疗前 VS 治疗后		治疗前 VS 随访	
		治疗前	治疗后	随访	Z/t	P	Z/t	P
对照组	44	45.50(40.50，55.25)	40.00(34.75，49.00)	40.50(33.75，49.25)	−5.80	<0.001	−14.82	<0.001
观察组	42	46.00(37.00，54.75)	33.50(26.00，44.75)	34.00(25.25，43.75)	−5.66	<0.001	−17.23	<0.001
Z/t		0.11	2.80	2.57				
P		0.917	0.006	0.006				
组别(F/P)			3.57/0.062					
时间(F/P)			541.38/<0.001					
组别×时间(F/P)			67.89/<0.001					

组别	n	PSAS-躯体觉醒			治疗前 VS 治疗后		治疗前 VS 随访	
		治疗前	治疗后	随访	Z/t	P	Z/t	P
对照组	44	20.00(16.75，23.00)	17.00(14.00，20.00)	17.00(13.00，21.00)	−5.91	<0.001	−5.75	<0.001
观察组	42	21.00(16.00，26.00)	14.00(11.00，19.75)	15.00(11.00，19.00)	−5.67	<0.001	−5.66	<0.001
Z/t		−0.17	2.03	2.18				
P		0.863	0.042	0.029				
组别(F/P)			1.07/0.303					
时间(F/P)			402.30/<0.001					
组别×时间(F/P)			39.48/<0.001					

组别	n	PSAS-认知觉醒			治疗前 VS 治疗后		治疗前 VS 随访	
		治疗前	治疗后	随访	Z/t	P	Z/t	P
对照组	44	26.50(20.75，30.25)	22.00(18.75，28.25)	22.50(19.00，29.25)	−5.91	<0.001	−5.76	<0.001
观察组	42	25.00(20.00，32.75)	19.00(14.25，25.00)	19.50(14.00，24.00)	−5.58	<0.001	−13.91	<0.001
Z/t		0.56	2.86	2.77				
P		0.557	0.005					
组别(F/P)			4.51/0.037					
时间(F/P)			309.04/<0.001					
组别×时间(F/P)			46.74/<0.001					

统计学差异。观察组 WASO、微觉醒指数、总自发性觉醒指数、NREM 期自发觉醒指数、REM 期自发性觉醒指数显著低于对照组($P<0.05$)，觉醒次数变化无统计学差异。组别×时间交互分析表明 WASO[DID=−23.69，95%CI=(2.15～45.24)，$P=0.031$]，微觉醒指数[DID=−6.51，95%CI=(1.28～11.74)，$P=0.015$]，总自发性觉醒指数[DID=−28.97，95%CI=(1.23～56.71)，$P=0.041$]，NREM 期自发觉醒指数[DID=−28.33，95%CI=(3.38～53.28)，$P=0.027$]，REM 期自发觉醒指数[DID=−4.30，95%CI=(0.14～8.45)，$P=0.043$]交互作用显著；觉醒次数[DID=−4.16，95%CI=(−3.21～11.54)，$P=0.265$]交互作用不显著。进一步的敏感性分析表明，纳入治疗前 HAMA

与 HAMD-17 评分作为协变量，WASO、微觉醒指数、总自发性觉醒指数、NREM 期和 REM 期自发性觉醒指数依旧有显著的组别×时间交互作用。见表 4。

3 讨论

本研究基于主观睡眠评估（PSQI、ISI）、入睡前觉醒水平（PSAS）及 PSG 客观觉醒相关指标，评估低频 rTMS 联合右佐匹克隆对 CID 失眠症状及过度觉醒表型的影响。结果显示，联合治疗不仅改善主观睡眠结局，同时也可降低睡前躯体和认知觉醒程症状，进一步的客观 PSG 证据表明 WASO、微觉醒指数及自发性觉醒负荷的下降也较对照组更显著。此外，rTMS 对主观睡眠质量和睡前觉醒程度的改善在 12 周的随访时依然有效。上述结果提示，低频 rTMS 作为药物治疗的辅助策略或可更有效地改善 CID 的过度觉醒表型。

既往 rTMS 治疗失眠障碍的刺激靶点选择存在一定的异质性，神经影像学证据表明，CID 患者右侧 DLPFC 存在功能连接增强、代谢活动升高等改变[21]，提示右侧 DLPFC 或可能为 CID 过度觉醒的关键脑区，因此本研究选择右侧 DLPFC 作为 rTMS 的治疗靶区。此外，相比高频 rTMS，1 Hz 的低频 rTMS 可使运动皮层兴奋性下降[22]，并调节相关脑网络的功能连接[23,17]。故本研究采用 1 Hz 低频 rTMS 作为干预参数，以评估其对过度觉醒表型与睡眠结局的影响。

经过 4 周的治疗，2 组患者的 PSQI、ISI 评分显著降低，表明主观睡眠质量均显著改善，这与既往报道结果一致[19]。一项纳入 36 项研究的荟萃分析报道 rTMS 作为单独治疗或辅助治疗均可改善 PSQI 总分，与其他治疗手段联用时可以改善更多维度的失眠症状[24]。在本研究中也观察到了类似的趋势，进一步的两因素重复测量方差分析表明，联用低频 rTMS 比单纯药物治疗在主观睡眠质量改善程度更大。因此，未来可进一步验证 rTMS 作为药物治疗的联合干预手段在失眠障碍综合管理中的潜在价值。失眠过度觉醒模型表明，CID 患者在日间和夜间均表现出皮层、认知和生理觉醒水平增高，从而导致失眠症状[25-26]。PSAS 量表可分别从躯体觉醒和认知觉醒两个维度对睡前觉醒状态进行量化评估。本研究结果提示，治疗后观察组的 PSAS、PSAS-躯体觉醒、PSAS-认知觉醒评分较对照组显著降低，表明低频 rTMS 可改善睡前过度觉醒状态。睡前躯体觉醒是指睡眠前的生理激

表 4 2 组 PSG 觉醒指标治疗前后比较 $M(P_{25},P_{75})$

组别	n	WASO（min）				觉醒次数（次）			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	44	95.75(51.88,166.25)	64.00(32.00,112.50)	−5.205	<0.001	25.00(18.75,40.25)	20.00(15.75,28.25)	−2.757	0.009
观察组	42	100.25(75.62,150.88)	47.75(23.62,68.50)	−8.485	<0.001	28.00(20.00,37.50)	18.00(13.00,22.00)	−4.598	<0.001
Z/t		−0.488	2.190			−0.514	1.886		
P		0.629	0.029			0.610	0.060		
组别(F/P)		1.42/0.236				1.41/0.238			
时间(F/P)		95.79/<0.001				26.11/<0.001			
组别×时间(F/P)		4.78/0.031				1.26/0.265			

组别	n	微觉醒指数				总自发性觉醒指数			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	44	23.45(17.07,30.42)	14.75(8.07,20.22)	−4.727	<0.001	114.00(76.50,141.75)	80.00(42.25,113.75)	−2.256	0.029
观察组	42	22.85(18.85,29.17)	11.55(7.00,14.28)	−5.583	<0.001	103.00(76.00,147.75)	52.00(37.25,81.25)	−5.222	<0.001
Z/t		−0.151	2.497			0.350	2.398		
P		0.883	0.013			0.730	0.017		
组别(F/P)		1.26/0.265				3.45/0.067			
时间(F/P)		86.80/<0.001				31.77/<0.001			
组别×时间(F/P)		6.13/0.015				4.31/0.041			

组别	n	NREM 期自发性觉醒指数				REM 期自发性觉醒指数			
		治疗前	治疗后	t	P	治疗前	治疗后	t	P
对照组	44	91.50(63.00,121.50)	68.00(38.75,88.75)	−1.971	0.055	17.35(12.12,22.70)	11.30(6.65,15.67)	−3.544	<0.001
观察组	42	81.50(66.50,121.75)	47.50(29.00,59.75)	−5.391	<0.001	16.70(11.25,21.65)	7.00(4.55,9.57)	−8.097	<0.001
Z/t		0.138	2.644			0.562	3.068		
P		0.893	0.008			0.577	0.002		
组别(F/P)		3.67/0.059				5.40/0.023			
时间(F/P)		28.47/<0.001				54.47/<0.001			
组别×时间(F/P)		5.10/0.027				4.23/0.043			

活,包括心率加快、肌肉紧张等自主神经功能改变[27];睡前认知觉醒主要表现为对夜间睡眠紊乱及其日间功能损害的反复思考、担忧和反刍思维,既往研究显示与健康对照相比,CID患者睡前认知活动水平显著增高[27-28]。睡前认知觉醒被认为是失眠症状-过度觉醒网络中的核心变量,是失眠症状与过度觉醒之间的关键联系[29-30]。

关于过度觉醒的客观评估指标,目前尚无统一标准,但既往研究都普遍提示其可在PSG上表现为睡眠连续性破坏,尤其在REM睡眠期的变化更为突出[31]。既往研究指出,与健康对照者相比,原发性失眠患者在NREM睡眠期和REM睡眠期间的微觉醒指数均显著升高,且REM睡眠的影响更为显著[32]。本研究结果表明,4周的低频rTMS治疗可减少CID患者WASO和微觉醒指数,特别是NREM和REM的自发性觉醒指数,并呈现显著的组别×时间交互效应,提示联合治疗在降低夜间觉醒负荷与改善睡眠碎片化方面具有额外增益。值得注意的是,虽然觉醒次数在治疗后较基线有所减少,但其交互作用不显著,这可能是由于失眠障碍存在显著表型异质性且个体间治疗反应差异较大,未来可进一步开展基于过度觉醒表型分层的研究,以验证其对低频rTMS的治疗反应性,探索以较高觉醒负荷或明显睡眠碎片化为特征的"高过度觉醒表型"患者是否更能从低频rTMS方案中获益。

考虑到焦虑抑郁障碍和失眠关系密切,并且可能影响主观睡眠质量和过度觉醒水平[33-35],本研究在敏感性分析时也进一步将基线HAMA与HAMD-17评分纳入协变量,以降低情绪因素的潜在混杂影响。结果表明,治疗前2组患者焦虑抑郁程度未见显著差异,且在控制基线焦虑与抑郁程度后,主观睡眠质量、睡前觉醒程度以及客观觉醒参数的组别×时间交互仍具有显著效应,提示联合低频rTMS的增益效应具有一定稳健性。

大量研究已证实,DLPFC是前额叶和顶叶控制网络的核心节点之一,参与警觉维持、认知控制和执行功能[36]。同时前额叶皮层和边缘系统共同参与对交感-副交感神经系统的中枢调控[37],低频rTMS刺激右侧前额叶可减慢心率,诱导副交感兴奋轻度激活[38],降低皮肤电活动,抑制交感神经兴奋[39]。因此,本研究中低频rTMS刺激右侧DLPFC,或可通过下调CID患者前额叶的警觉维持和认知控制网络降低认知觉醒,同时调控交感-副交感系统减低躯体觉醒,改善睡眠症状。

综上所述,本研究表明低频rTMS联合右佐匹克隆治疗可显著改善CID患者失眠症状和过度觉醒特征。其可能发挥的潜在作用机制是低频rTMS刺激右侧DLPFC,通过降低皮层兴奋性,调节前额叶相关脑网络连接,并调控交感-副交感神经功能,从而降低夜间觉醒和微觉醒负荷,减少睡眠碎片化,最终改善CID的过度觉醒表型和失眠症状。

本研究也存在一定的局限性,首先,本研究为单中心研究,结论的普适性需在多中心进一步验证;其次,本研究以量表和PSG评估过度觉醒指征,未来可进一步通过脑电微结构和功能影像等多模态手段,进一步阐明低频rTMS对过度觉醒的调控机制,并识别更可能获益的表型亚组。

【参考文献】

[1] Perlis M L, Posner D, Riemann D, et al. Insomnia[J]. Lancet, 2022, 400(10357): 1047-1060.

[2] Sutton E L. Insomnia[J]. Annals of Internal Medicine, 2021, 174(3): ITC33-ITC48.

[3] Fernandez-Mendoza J. Insomnia phenotypes, cardiovascular risk and their link to brain health[J]. Circulation Research, 2025, 137(5): 727-745.

[4] Sulaman B A, Wang S, Tyan J, et al. Neuro-orchestration of sleep and wakefulness[J]. Nature Neuroscience, 2023, 26(2): 196-212.

[5] Muehlan C, Roch C, Vaillant C, et al. The orexin story and orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia[J]. Journal of Sleep Research, 2023, 32(6): e13902.

[6] De Luca R, Nardone S, Grace K P, et al. Orexin neurons inhibit sleep to promote arousal[J]. Nature Communications, 2022, 13(1): 4163.

[7] Palagini L, Geoffroy P A, Balestrieri M, et al. Current models of insomnia disorder: a theoretical review on the potential role of the orexinergic pathway with implications for insomnia treatment[J]. Journal of Sleep Research, 2023, 32(4): e13825.

[8] Bonnet M H, Arand D L. Hyperarousal and insomnia: state of the science[J]. Sleep Medicine Reviews, 2010, 14(1): 9-15.

[9] Di Marco T, Djonlagic I, Dauvilliers Y, et al. Effect of daridorexant on sleep architecture in patients with chronic insomnia disorder: a pooled post hoc analysis of two randomized phase 3 clinical studies[J]. SLEEP, 2024, 47(11): zsae098.

[10] Zhao W, Van Someren E J W, Li C, et al. EEG spectral analysis in insomnia disorder: A systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Medicine Reviews, 2021, 59: 101457.

[11] Cheng Y, Xue T, Dong F, et al. Abnormal functional connectivity of the salience network in insomnia[J]. Brain Imaging and Behavior, 2022, 16(2): 930-938.

[12] Gong L, Yu S, Xu R, et al. The abnormal reward network associated with insomnia severity and depression in chronic insomnia disorder[J]. Brain Imaging and Behavior, 2021, 15(2): 1033-1042.

[13] 龙锦浩, 林强隆, 刘俊彬, 等. 失眠障碍过度觉醒的功能神经影像学证据[J]. 中国医学创新, 2025, 22(12): 174-179.

[14] 王红娟，宋慧群，司翠平，等. 高频重复经颅磁刺激联合电针治疗缺血性脑卒中伴肢体痉挛的疗效观察[J]. 中国康复，2025，40(7)：398-401.

[15] 王敏，王秋爽，仇爱珍，等. 右颞顶交界区低频经颅磁刺激对孤独症儿童刻板行为的影响[J]. 中国康复，2025，40(11)：660-664.

[16] Gong L, Yang X, He Y, et al. Precision targeting of right dorsolateral prefrontal cortex with neuronavigated rTMS alleviates chronic insomnia via functional connectivity reorganization: a randomized neuroimaging trial[J]. NeuroImage: Clinical, 2025, 47: 103815.

[17] Zhu L, Dang G, Wu W, et al. Functional connectivity changes are correlated with sleep improvement in chronic insomnia patients after rTMS treatment[J]. Frontiers in Neuroscience, 2023, 17: 1135995.

[18] 余正和，王伟，王晟东，等. 低频重复经颅磁刺激联合唑吡坦对老年失眠患者的疗效及安全性[J]. 中国老年学杂志，2018，38(16)：3949-3951.

[19] 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 Medicine, 2021, 77: 226-237.

[20] 中国睡眠研究会睡眠与神经调控专业委员会，黄朝阳，陆俊宇，等. 经颅磁刺激治疗失眠障碍的临床应用与技术规范[J]. 中风与神经疾病杂志，2026，43(1)：3-9.

[21] Ye X, Wang X, Xu G, et al. Neuroimaging evidence of hyperarousal in insomnia: an advanced review[J]. Wiley Interdisciplinary Reviews. Cognitive Science, 2026, 17(1): e70019.

[22] Chen S Y, Tsou M H, Chen K Y, et al. Impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical activity: a systematic review and meta-analysis utilizing functional near-infrared spectroscopy evaluation[J]. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 2024, 21: 108.

[23] Xie Y, Li C, Guan M, et al. Low-frequency rTMS induces modifications in cortical structural connectivity - functional connectivity coupling in schizophrenia patients with auditory verbal hallucinations[J]. Human Brain Mapping, 2024, 45(3): e26614.

[24] Jiang B, He D, Guo Z, et al. Efficacy and placebo response of repetitive transcranial magnetic stimulation for primary insomnia [J]. Sleep Medicine, 2019, 63: 9-13.

[25] Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: A review of the concept and its evidence[J]. Sleep Medicine Reviews, 2010, 14(1): 19-31.

[26] Dressle R J, Riemann D. Hyperarousal in insomnia disorder: current evidence and potential mechanisms[J]. Journal of Sleep Research, 2023, 32(6): e13928.

[27] AlSaleh A, Husain W, Trabelsi K, et al. Pre-sleep arousal scale (PSAS): Translation and evaluation of its psychometric properties in an arabic version[J]. Nature and Science of Sleep, 2024, Volume 16: 1725-1735.

[28] Kalmbach D A, Buysse D J, Cheng P, et al. Nocturnal cognitive arousal is associated with objective sleep disturbance and indicators of physiologic hyperarousal in good sleepers and individuals with insomnia disorder[J]. SLEEP Medicine, 2020, 71: 151-160.

[29] Zhao W, Van Someren E J W, Xu Z, et al. Identifying the insomnia-related psychological issues associated with hyperarousal: a network perspective[J]. International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology, 2024, 195: 112276.

[30] Dressle R J, Riemann D, Spiegelhalder K, et al. On the relationship between EEG spectral analysis and pre-sleep cognitive arousal in insomnia disorder: towards an integrated model of cognitive and cortical arousal[J]. Journal of Sleep Research, 2023, 32(4): e13861.

[31] Feige B, Benz F, Dressle R J, et al. Insomnia and REM sleep instability[J]. Journal of Sleep Research, 2023, 32(6): e14032.

[32] Ren W, Zhang N, Sun Y, et al. The REM microarousal and REM duration as the potential indicator in paradoxical insomnia [J]. Sleep Medicine, 2023, 109: 110-117.

[33] Olfati M, Samea F, Faghihroohi S, et al. Prediction of depressive symptoms severity based on sleep quality, anxiety, and gray matter volume: a generalizable machine learning approach across three datasets[J]. eBioMedicine, 2024, 108: 105313.

[34] Meaklim H, Saunders W J, Byrne M L, et al. Insomnia is a key risk factor for persistent anxiety and depressive symptoms: A 12-month longitudinal cohort study during the COVID-19 pandemic [J]. Journal of Affective Disorders, 2023, 322: 52-62.

[35] Riemann D, Dressle R J, Benz F, et al. Chronic insomnia, REM sleep instability and emotional dysregulation: A pathway to anxiety and depression? [J]. Journal of Sleep Research, 2025, 34(2): e14252.

[36] Friedman N P, Robbins T W. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function[J]. Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 2022, 47(1): 72-89.

[37] Matusik P S, Zhong C, Matusik P T, et al. Neuroimaging Studies of the Neural Correlates of Heart Rate Variability: A Systematic Review[J]. Journal of Clinical Medicine, 2023, 12(3): 1016.

[38] Lee H, Lee J H, Hwang M H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves cardiovascular autonomic nervous system control: A meta-analysis[J]. Journal of Affective Disorders, 2023, 339: 443-453.

[39] Cox O D, Munjal A, McCall W V, et al. A review of clinical studies of electrodermal activity and transcranial magnetic stimulation[J]. Psychiatry Research, 2023, 329: 115535.