

经颅交流电刺激联合药物治疗慢性失眠的临床研究

祁萌萌¹, 刘希茜², 马建芳³, 吴欣蓉³

摘要: **目的** 慢性失眠患者多长期依赖药物,易出现疗效减退及药物不良反应。经颅交流电刺激(tACS)作为一种非侵入性神经调控技术,可改善慢性失眠。本研究旨在评估药物联合tACS治疗慢性失眠的临床疗效。**方法** 本研究纳入46例慢性失眠患者,随机分为药物治疗组($n=20$)与药物联合tACS治疗组($n=26$)。tACS电极贴于前额及双乳突区,频率77.5 Hz、电流强度15 mA,1次/d,40 min/次,连续干预10 d。主要观察指标为4周后匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分及其改善率;次要观察指标包括汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、简易精神状态量表(MMSE)及蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分及其改善率。**结果** 联合治疗组PSQI评分较药物治疗组显著降低,改善率分别为37%与21%,组间差异有统计学意义($P<0.05$),提示联合治疗对睡眠质量的改善效果更优;联合治疗组HAMA与HAMD评分亦下降,说明其焦虑与抑郁症状亦得到改善;而两组MMSE及MoCA评分差异无统计学意义。**结论** 药物联合tACS在改善慢性失眠患者睡眠质量及情绪症状方面优于单纯药物治疗,具有较好的临床应用前景。

关键词: 慢性失眠; 经颅交流电刺激; 焦虑抑郁; 认知功能

中图分类号:R338.63 **文献标识码:**A

Clinical efficacy of transcranial alternating current stimulation combined with pharmacotherapy in treatment of chronic insomnia QI Mengmeng, LIU Xixi, MA Jianfang, et al. (Department of Neurology, Zhengzhou Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China)

Abstract: **Objective** Most patients with chronic insomnia depend on long-term medication, which may easily lead to a poor treatment outcome and adverse drug reactions, and transcranial alternating current stimulation (tACS), as a noninvasive neuromodulation technique, can improve chronic insomnia. This study aims to investigate the clinical efficacy of tACS combined with pharmacotherapy in the treatment of chronic insomnia. **Methods** A total of 46 patients with chronic insomnia were enrolled and randomly divided into pharmacotherapy group with 20 patients and pharmacotherapy+tACS treatment group with 26 patients. The tACS electrodes were attached to the frontal region and the bilateral mastoids, with a frequency of 77.5 Hz and a current intensity of 15 mA, for 40 minutes each time, once a day for 10 consecutive days. The primary outcome measures were Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score and its improvement rate after 4 weeks, and the secondary outcome measures included the scores of Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Hamilton Anxiety Rating Scale (HAMA), Mini-Mental State Examination (MMSE), and Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and their improvement rates. **Results** Compared with the pharmacotherapy group, the pharmacotherapy+tACS treatment group had a significant reduction in PSQI score ($P<0.05$), with an improvement rate of 37% and 21%, respectively, suggesting that the combined therapy had a better effect in improving sleep quality. The pharmacotherapy+tACS treatment group also had reductions in HAMA and HAMD scores, suggesting improvements in anxiety and depression symptoms, and there were no significant differences in MMSE and MoCA scores between the two groups. **Conclusion** Pharmacotherapy combined with tACS has a better effect than pharmacotherapy alone in improving sleep quality and anxiety and depression symptoms in patients with chronic insomnia, and therefore, it has good application prospects in clinical practice.

Key words: Chronic insomnia; Transcranial alternating current stimulation; Anxiety and depression; Cognitive function

慢性失眠是最常见的睡眠障碍之一,随着社会节奏的加快,其发病率呈逐年上升趋势,已成为全球范围内重要的公共卫生问题。研究显示,慢性失眠不仅严重影响患者的生活质量,还常伴随焦虑、抑郁等情绪障碍,并可能对认知功能造成不良影响^[1]。目前,针对慢性失眠的标准治疗策略主要包括药物治疗和认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)。然而,药物治疗仅对部分患者有效,且通常仅适用于短期使用,如长期服用可能存在依赖、耐受、滥用以及其他不良反应等风险^[2,3]。而CBT的疗

效则高度依赖患者的配合程度,治疗周期相对较长,仅适用于部分人群。

经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)是一种非侵入性神经调控技术,通过向头皮施加低强度交流电,调节大脑皮质神经元

收稿日期:2025-08-29;修订日期:2025-10-10

作者单位:(1. 郑州大学附属郑州中心医院神经内科,河南 郑州 450000;2. 宜春市中医院脑病科,江西 宜春 336000;3. 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经内科,上海 200025)

通信作者:吴欣蓉,E-mail:wuxinrong2024@163.com

的兴奋性及神经网络连接,从而影响脑功能活动^[4]。近年来,随着神经调控技术的不断发展,tACS在多种神经精神疾病中的应用逐渐受到关注。然而,其在睡眠障碍,尤其是慢性失眠中的治疗潜力仍缺乏系统性研究。既往研究表明,tACS可通过调节默认模式网络活动及突触可塑性,改善记忆功能和情绪状态^[5,6]。部分临床研究也发现,tACS可显著改善慢性失眠患者的睡眠质量,且具有良好的安全性^[7]。

本研究旨在探讨 tACS 联合传统药物治疗对慢性失眠患者的临床疗效,评估其在改善睡眠、缓解情绪症状及认知功能方面的作用,以期为慢性失眠的综合治疗提供新的思路和证据支持。

1 资料与方法

1.1 研究对象 本研究纳入 2024 年 1 月—2025 年 5 月期间在上海交通大学医学院附属瑞金医院就诊的慢性失眠患者共 46 例。根据干预方式将患者随机分为两组:药物治疗组($n=20$)和药物联合 tACS 治疗组(即联合治疗组)($n=26$)。药物治疗组中男性 6 例、女性 14 例,平均年龄为(45.78 ± 2.03)岁;联合治疗组中男性 7 例、女性 17 例,平均年龄为(46.95 ± 3.01)岁。两组患者性别及年龄差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:(1)年龄 18~65 岁,男女不限;(2)符合《精神疾病诊断与统计手册》第四版修订版(DSM-IV-TR)对慢性原发性失眠的诊断标准;(3)每周至少出现 ≥ 3 次入睡困难、睡眠维持障碍或早醒症状,持续时间超过 3 个月^[1];(4)日间功能受损,即匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)第 7 项评分 ≥ 2 分;(5)PSQI 基线总评分 >8 分。

排除标准:(1)存在严重内科疾病;(2)有癫痫发作病史;(3)患有严重精神障碍;(4)既往接受过电休克治疗、经颅磁刺激或经颅直流电刺激;(5)体内植入人工耳蜗、心脏起搏器、脑深部刺激装置或颅内金属异物;(6)妊娠或哺乳期妇女;(7)夜班工作者;(8)合并其他类型的睡眠障碍,如睡眠呼吸暂停综合征、周期性肢体运动障碍、嗜睡症等。

1.2 药物剂量换算 失眠患者通常服用镇静催眠药物和抗焦虑抑郁药。对于苯二氮草类药物的剂量换算,参照美国退伍军人事务部与国防部发布

的《2021 年物质使用障碍管理指南》中的地西洋当量^[8];唑吡坦、佐匹克隆、右佐匹克隆等非苯二氮草类药物则依据 Heather Ashton 教授编写的《苯二氮草类——病理和戒断指南》中提供的近似地西洋当量进行统一换算;对于临床上常用于失眠患者的抗焦虑抑郁药物,则依据 Hayasaka 等^[9]发表的大规模荟萃分析,换算为氟西汀当量。

1.3 tACS 具体方法和量表评定 入组时评估患者的基本信息,使用 PSQI 评估失眠的严重程度,使用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Rating Scale, HAMA)及汉密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)评估抑郁焦虑症状,使用简易精神状态检查表(Mini-Mental State Examination, MMSE)和蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)评估认知功能。单纯药物治疗组仅进行药物治疗,联合治疗组药物联合 tACS 治疗。患者在处于安静、舒适的环境中,需关闭手机并放松,鼓励适量饮水。每名患者连续接受 10 d 的 tACS 治疗,1 次/d,40 min/次,共 10 次治疗,由 2 名经 tACS 操作规范培训(含电极放置、不良反应处理)的护士完成操作。准备 3 个 Nexalin 电极,其中一个电极(4.45 cm \times 9.53 cm)置于前额区域,另两个电极(3.18 cm \times 3.81 cm)置于双侧乳突区域。电刺激参数设置为频率 77.5 Hz,电流强度 15 mA。4 周后再次评估两组患者的各项量表及改善率。

1.4 统计学方法 所有数据采用 GraphPad Prism 10 软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示。组间比较方面:对于两组之间的单因素比较,采用双侧 t 检验(two-tailed Student's t -test);涉及两组以上或多个自变量的比较,采用双因素方差分析(two-way ANOVA),并进行 Tukey 多重比较检验。计数资料采用卡方检验进行分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

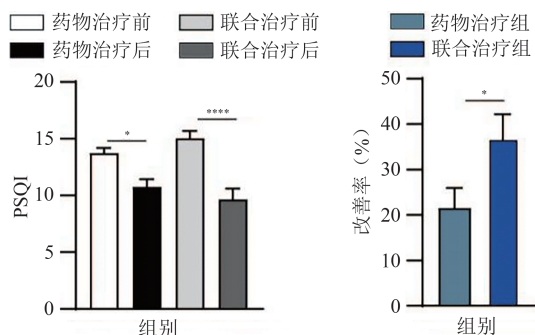
2 结果

2.1 一般临床资料指标比较 对入组的 46 例慢性失眠患者的一般人口学和临床特征进行统计分析,包括性别构成、年龄、失眠病程、文化程度、服用药物的剂量等。结果显示,两组间各项指标差异均无统计学意义($P>0.05$)(见表 1)。

表 1 一般临床资料

一般临床资料	药物治疗组	联合治疗组	χ^2 值	P 值
性别(男/女, n)	6/14	9/17	0.11	—
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	45.78 \pm 2.03	46.95 \pm 3.01	—	0.16
失眠病程($\bar{x}\pm s$, 年)	6.91 \pm 2.11	8.08 \pm 1.48	—	0.73
受教育年限($\bar{x}\pm s$, 年)	14.18 \pm 1.00	12.07 \pm 0.73	—	0.11
地西洋当量($\bar{x}\pm s$, mg)	3.40 \pm 0.92	3.38 \pm 0.77	—	0.74
氟西汀当量($\bar{x}\pm s$, mg)	8.22 \pm 2.61	9.31 \pm 2.39	—	0.86

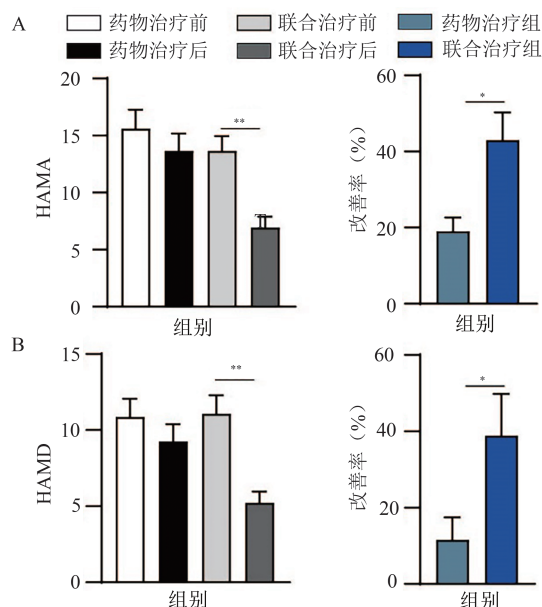
2.2 两组失眠患者失眠情况改善比较 在46名患者中,药物治疗组20例,联合治疗组26例。在基线时,两组PSQI评分分别为(13.75 ± 0.46)和(15.03 ± 0.66),差异无统计学意义。到第4周时,两组PSQI评分分别下降至(10.75 ± 0.68)和(9.42 ± 0.91),联合治疗组下降幅度更大,改善率为37%,显著高于药物治疗组的21%($P < 0.05$),提示药物联合tACS治疗显著改善患者睡眠质量(见图1)。



注:**** $P < 0.0001$,* $P < 0.05$ 。

图1 两组失眠患者治疗前后PSQI评分

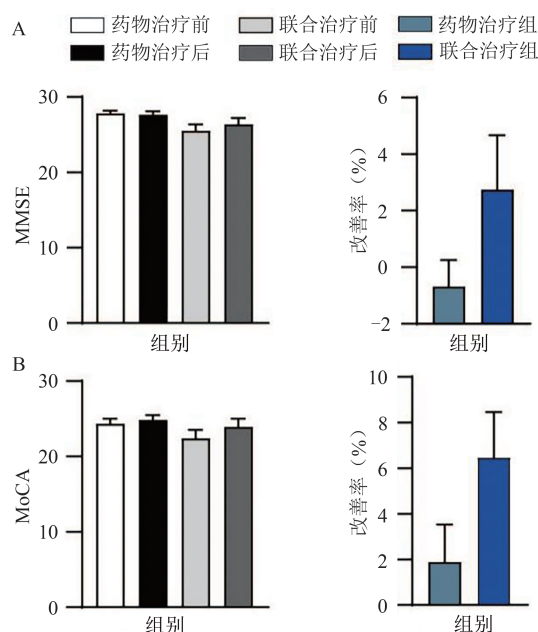
2.3 两组失眠患者情绪量表比较 考虑到慢性失眠患者常伴有焦虑、抑郁等情绪障碍,本研究同步评估了两组干预前后的HAMA和HAMD评分。基线时,两组HAMA和HAMD评分无显著差异。治疗4周后,联合治疗组患者的HAMA和HAMD评分显著下降。HAMA评分的改善率分别为42%和19%;HAMD评分的改善率分别为38%和11%,联合治疗组改善更为显著($P < 0.05$),表明该方案在缓解焦虑、抑郁症状方面具有优势(见图2)。



注:A,两组失眠患者治疗前后的HAMA评分;B,两组失眠患者治疗前后的HAMD评分;** $P < 0.01$,* $P < 0.05$ 。

图2 两组失眠患者治疗前后HAMA及HAMD评分

2.4 两组失眠患者认知量表比较 为评估两种治疗方式对认知功能的潜在影响,本研究比较了两组患者的MMSE和MoCA评分。干预前,两组患者MMSE评分分别为(27.80 ± 0.40)和(25.53 ± 0.83),MoCA评分分别为(24.35 ± 0.68)和(22.38 ± 1.13),差异无统计学意义。干预4周后,虽两组评分略有提高,但改善率无显著差异,提示短期内通过改善睡眠质量并未对认知功能产生明显影响(见图3)。



注:A,两组失眠患者治疗前后的MMSE评分;B,两组失眠患者治疗前后的MoCA评分。

图3 两组失眠患者治疗前后MMSE及MoCA评分

3 讨论

非侵入性神经调控技术包括重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)以及tACS。其中,rTMS通过脉冲磁场非侵入性地穿透颅骨,作用于特定皮质,从而影响大脑神经电活动;tDCS以极性依赖的方式调节皮质兴奋性,阳极刺激增强神经元活动,阴极刺激减弱神经元活动;而tACS则通过周期性微电流刺激,调节脑内的内源性神经振荡节律。相较于仅调控神经活动强度的rTMS和tDCS,tACS在振幅、频率和相位调节方面具有更大的灵活性,因此被认为更具神经节律干预的潜力。在本研究中,我们选择tACS作为联合治疗手段,以期增强药物疗效,改善慢性失眠症状。

近年来的研究表明,77.5 Hz、15 mA的tACS在慢性失眠及抑郁症治疗中具有良好的安全性与有效性^[10, 11]。相较而言,较低强度(< 4 mA)的tACS对情绪和睡眠的干预效果尚存在争议^[12, 13]。因此,本研究选用77.5 Hz、15 mA的tACS治疗,旨在最大程度

发挥其治疗效能。有文献报道,通过前额及双侧乳突给予 77.5 Hz、15 mA 的 tACS 刺激,可在受试者的海马、岛叶、杏仁核等深部脑区检测到与刺激相关的局部场电位^[14],提示该参数条件下的 tACS 可影响深部脑区的神经活动,可解释本研究中联合治疗组患者 HAMA 和 HAMD 评分的显著改善。本研究所采用的电流强度(15 mA)高于部分既往研究中所使用的 tACS 参数^[7,15],但在治疗过程中未观察到癫痫发作、幻嗅等不良反应,进一步支持该方案的临床可行性与安全性。

临床中,慢性失眠患者通常长期服用药物,且伴有焦虑抑郁情绪,部分患者难以完全停药。若完全停药并改为 tACS 治疗,患者可能因依从性差而导致方案难以实施。因此本研究采用联合治疗方案,并与传统药物治疗进行对照比较。研究结果显示,联合治疗组患者在干预 4 周后,PSQI 评分显著下降,焦虑及抑郁情绪亦明显改善,但 MMSE 及 MoCA 评分未见显著变化,提示在短期内 tACS 尚未改善患者的认知功能。这可能与认知功能受多种因素影响、神经机制复杂有关,亦可能与干预时间较短有关。

本研究也存在一定局限性。首先,本研究未采用盲法及假刺激对照,可能存在安慰剂效应偏倚。其次,研究随访周期较短,仅评估了 4 周内的短期疗效,药物联合 tACS 治疗对慢性失眠的长期维持效应仍需进一步观察;此外,本研究未采用多导睡眠监测等客观手段,数据主要依赖患者主观量表评分,可能存在一定偏倚;且本研究样本量较少($n=46$),仍需在更大样本、多中心的研究基础上验证结果的稳定性与普适性。值得注意的是,两组患者均在药物治疗的基础上接受干预,因此不能完全排除药物因素对结果的影响。虽然我们对两组所用药物的种类和剂量进行了统计,未发现显著差异,但仍存在个体对药物敏感性不同的可能,从而对疗效产生一定影响。

综上所述,本研究表明,药物联合 tACS 治疗可在短期内显著改善慢性失眠患者的睡眠质量,并缓解焦虑、抑郁情绪,对后续逐步减药及改善生活质量具有积极意义。未来应开展大样本、长随访的随机对照研究,进一步验证其疗效并明确其作用机制。

伦理学声明: 本研究方案经上海交通大学医学院附属瑞金医院伦理委员会审批(批号:2021201),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 祁萌萌负责数据收集、统计分析、绘制图表;刘希茜负责论文初步设计、收集文献、撰写论文;马建芳负责指导研究方案、论文设计;吴欣蓉负责提出研究选题、拟定写作思路、

指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Riemann D, Nissen C, Palagini L, et al. The neurobiology, investigation, and treatment of chronic insomnia [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(5): 547-558.
- [2] Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia [J]. *J Sleep Res*, 2017, 26(6): 675-700.
- [3] Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, et al. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: Meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration [J]. *BMJ*, 2012, 345(dec17 6): e8343.
- [4] Lafon B, Henin S, Huang Y, et al. Low frequency transcranial electrical stimulation does not entrain sleep rhythms measured by human intracranial recordings [J]. *Nat Commun*, 2017, 8: 1199.
- [5] D'Atri A, Romano C, Gorgoni M, et al. Bilateral 5 Hz transcranial alternating current stimulation on fronto-temporal areas modulates resting-state EEG [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 15672.
- [6] Lustenberger C, Boyle MR, Alagapan S, et al. Feedback-controlled transcranial alternating current stimulation reveals a functional role of sleep spindles in motor memory consolidation [J]. *Curr Biol*, 2016, 26(16): 2127-2136.
- [7] Wang HX, Wang L, Zhang WR, et al. Effect of transcranial alternating current stimulation for the treatment of chronic insomnia: A randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled clinical trial [J]. *Psychother Psychosom*, 2020, 89(1): 38-47.
- [8] Mysliwiec V, Martin JL, Ulmer CS, et al. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: Synopsis of the 2019 U. S. department of veterans affairs and U. S. department of defense clinical practice guidelines [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 172(5): 325-336.
- [9] Hayasaka Y, Purgato M, Magni LR, et al. Dose equivalents of antidepressants: Evidence-based recommendations from randomized controlled trials [J]. *J Affect Disord*, 2015, 180: 179-184.
- [10] Wang H, Wang K, Xue Q, et al. Transcranial alternating current stimulation for treating depression: A randomized controlled trial [J]. *Brain*, 2022, 145(1): 83-91.
- [11] 王红星,王坤,孙志超,等. 经颅交流电刺激干预从未药物治疗的抑郁症患者的疗效初探 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(03): 197-201.
- [12] Shekelle PG, Cook IA, Mlake-Lye IM, et al. Benefits and harms of cranial electrical stimulation for chronic painful conditions, depression, anxiety, and insomnia: A systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2018, 168(6): 414-421.
- [13] Frohlich F, Riddle J. Conducting double-blind placebo-controlled clinical trials of transcranial alternating current stimulation (tACS) [J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11: 284.
- [14] Shan Y, Wang H, Yang Y, et al. Evidence of a large current of transcranial alternating current stimulation directly to deep brain regions [J]. *Mol Psychiatry*, 2023, 28(12): 5402-5410.
- [15] Matsumoto H, Ugawa Y. Adverse events of tDCS and tACS: A review [J]. *Clin Neurophysiol Pract*, 2017, 2: 19-25.

引证本文:祁萌萌,刘希茜,马建芳,等. 经颅交流电刺激联合药物治疗慢性失眠的临床研究 [J]. *中馈与神经疾病杂志*, 2025, 42(10): 882-885.