

DOI: 10.13703/j.0255-2930.20210302-0003

中图分类号: R 246.6 文献标志码: A

# 经皮耳穴-迷走神经电刺激对原发性失眠患者默认网络的调制作用\*

张 帅<sup>1△</sup>, 何家恺<sup>1</sup>, 赵亚楠<sup>1</sup>, 王 瑜<sup>1</sup>, 赵 斌<sup>2</sup>, 陈 瑜<sup>1</sup>, 方继良<sup>3</sup>, 荣培晶<sup>1✉</sup>( <sup>1</sup>中国中医科学院针灸研究所, 北京 100700; <sup>2</sup>南方医科大学; <sup>3</sup>中国中医科学院广安门医院放射科 )

**[摘要]** 目的: 探索经皮耳穴-迷走神经电刺激 (taVNS) 对原发性失眠 (PI) 患者默认网络 (DMN) 的调制作用。方法: 对纳入的 22 例 (脱落 1 例, 剔除 2 例) PI 患者给予 taVNS 治疗, 取双侧耳穴心、肾, 予疏密波, 频率 4 Hz/20 Hz, 强度以患者耐受为度, 早晚各 1 次, 每次持续 30 min, 每周至少治疗 5 d, 共 4 周。同时招募性别、年龄相匹配的健康受试者 16 例。评估 PI 患者治疗前后匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评分, 采集 PI 患者治疗前后及健康受试者基线期的静息态功能磁共振成像 (rs-fMRI) 数据, 观察 taVNS 对 PI 患者后扣带回 (PCC) 与全脑功能连接 (FC) 的影响。结果: 治疗后, PI 患者的 PSQI 总分较治疗前降低 ( $P < 0.01$ )。与健康受试者比较, 治疗前 PI 患者左侧 PCC 与左侧眶额额上回、左侧额中回的 FC 值升高 ( $P < 0.001$ ), 右侧 PCC 与左侧额中回的 FC 值升高 ( $P < 0.001$ )。与治疗前比较, PI 患者治疗后左侧 PCC 与左侧额中回的 FC 值降低 ( $P < 0.05$ ), 右侧 PCC 与右内侧前额叶、左侧额中回的 FC 值降低 ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ )。结论: taVNS 可调制 PI 患者前后默认网络间及 DMN 与认知控制网络之间的功能连接而抑制大脑过度兴奋, 这可能是其治疗 PI 的脑效应机制之一。

**[关键词]** 原发性失眠; 经皮耳穴-迷走神经电刺激; 后扣带回; 默认网络; 认知控制网络; 奖赏网络

## Modulation of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on default mode network in patients with primary insomnia

ZHANG Shuai<sup>1△</sup>, HE Jia-kai<sup>1</sup>, ZHAO Ya-nan<sup>1</sup>, WANG Yu<sup>1</sup>, ZHAO Bin<sup>2</sup>, CHEN Yu<sup>1</sup>, FANG Ji-liang<sup>3</sup>, RONG Pei-jing<sup>1✉</sup>( <sup>1</sup>Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;<sup>2</sup>Southern Medical University; <sup>3</sup>Department of Radiology, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences)

**ABSTRACT Objective** To explore the modulation of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) on default mode network (DMN) in patients with primary insomnia (PI). **Methods** A total of 22 PI patients (one patient dropped off and two patients were excluded) were included and treated with taVNS. The bilateral auricular points of Xin (CO<sub>15</sub>) and Shen (CO<sub>10</sub>) were selected and treated with disperse-dense wave at frequency of 4 Hz/20 Hz, the intensity was based on the patient's tolerance. taVNS was given once in the morning and once in the evening for 30 minutes each time. The treatment lasted for at least 5 days a week for 4 weeks. At the same time, 16 healthy subjects matched with gender and age were recruited. The Pittsburgh sleep quality index (PSQI) score was evaluated before and after treatment in PI patients. The resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) data of PI patients before and after treatment and healthy subjects at baseline period were collected to observe the effect of taVNS on the functional connection (FC) between posterior cingulate cortex (PCC) and whole brain. **Results** After treatment, the total score of PSQI in PI patients was lower than that before treatment ( $P < 0.01$ ). Compared with healthy subjects, the FC of the left PCC was increased either with the left orbital superior frontal gyrus or with left middle frontal gyrus ( $P < 0.001$ ), and the FC between right PCC and left middle frontal gyrus was increased in PI patients before treatment ( $P < 0.001$ ). Compared before treatment, the FC between left PCC and left middle frontal gyrus was decreased ( $P < 0.05$ ), and the FC of the right PCC was decreased either with the right medial prefrontal cortex or with the left middle frontal gyrus in PI patients after treatment ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ ).

\*国家重点研发计划项目: 2018YFC1705800; 国家自然科学基金青年科学基金项目: 82004174

✉通信作者: 荣培晶, 研究员。E-mail: drongpj@163.com

△张帅, 主治医师、中国中医科学院博士研究生。E-mail: 448990878@qq.com

**Conclusion** taVNS can modulate the FC between anterior and posterior DMN, and between DMN and cognitive control network of PI patients, which may be one of the brain effect mechanisms of taVNS in the treatment of PI patients.

**KEYWORDS** primary insomnia; transcutaneous auricular vagus nerve stimulation; posterior cingulate cortex; default mode network; cognitive control network; reward network

原发性失眠 (primary insomnia, PI) 是指患者对睡眠时间和 (或) 睡眠质量不满意, 并严重影响患者日间社会功能的一种体验, 其发病率呈逐年上升的趋势, 一般人群的患病率为 3.9%~22%<sup>[1]</sup>。目前 PI 的治疗手段主要是药物治疗、认知行为疗法及物理疗法等, 欧洲失眠诊断和治疗指南及美国医师协会等均推荐在药物治疗之前, 首先使用非药物治疗方法<sup>[2]</sup>。耳穴疗法作为安全有效的非药物疗法之一, 已被证明对 PI 有效<sup>[3-4]</sup>。近年来, 耳穴疗法得到进一步的创新和发展, 将传统耳穴刺激与迷走神经刺激 (vagus nerve stimulation, VNS) 术相融合, 形成了经皮耳穴-迷走神经电刺激 (transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS) 术, 不仅可有效治疗 PI<sup>[5-6]</sup>, 并且具有非侵入、便携、可居家自护的优势。

静息态功能磁共振成像 (resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI) 是一种基于血氧水平依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) 检测大脑活动模式的神经成像技术, 是目前针灸脑效应研究的主要方法之一。默认网络 (default mode network, DMN) 属于人体经典脑网络之一, 主要参与调节内在思维、记忆编码及提取、自我参照加工、监控周围刺激和调节情绪及自我反思等功能<sup>[7]</sup>。研究<sup>[8-9]</sup>表明, PI 患者在睡眠阶段, DMN 的核心区域表现出更强的激活状态, 且 DMN 功能的改变与失眠患者的过度兴奋症状密切相关。后扣带回 (posterior cingulate cortex, PCC) 作为 DMN 的关键脑区, 在觉醒调控与维持中发挥重要作用<sup>[10]</sup>。并且 PCC 位于扣带回的后部, 是边缘系统的重要部分, 具有调节情感、认知及行为功能的作用。研究<sup>[11-14]</sup>发现, 扣带回的功能紊乱与失眠密切相关, 且 PI 患者出现扣带回体积改变和  $\gamma$ -氨基丁酸含量的减少。

本团队前期研究<sup>[15]</sup>发现, taVNS 具有降低 PI 患者 PCC 与楔前叶、左侧角回、左侧额上回、左侧额中回、右侧额下回、右侧额中回及左侧内侧眶额皮层功能连接的即刻效应, 提示 PCC 可能是 taVNS 治疗 PI 的重要靶点, 而 taVNS 对 PI 患者 PCC 的长期作用尚不明确。因此, 本研究以 PCC 为种子点, 观察 taVNS 治疗前后 PI 患者 PCC 与全脑功能连接 (functional

connectivity, FC) 变化, 进一步分析 taVNS 对 DMN 的调制作用。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

收集 2016 年 6 月至 2018 年 9 月就诊于中国中医科学院针灸医院脑病科门诊的 PI 患者 22 例, 其中 1 例因依从性差而脱落, 1 例因转为重度抑郁被剔除, 1 例因头动过大而剔除, 共 19 例完成本研究。其中男 8 例, 女 11 例; 年龄 22~66 岁, 平均 (41 ± 15) 岁; 病程 3~240 个月, 中位数 (四分位数间距): 48 (108) 个月。同时纳入性别、年龄相匹配的健康受试者 16 例, 男 7 例, 女 9 例; 年龄 25~61 岁, 平均 (33 ± 11) 岁。本研究已经通过中国中医科学院针灸研究所伦理委员会批准, 并在中国临床试验注册中心进行注册 (注册号: ChiCTR-INR-15007374)。

### 1.2 纳入标准

①符合美国精神医学学会《精神障碍诊断与统计手册》(第 5 版)<sup>[16]</sup>中 PI 的诊断标准, 病程 ≥ 3 个月, 每周至少发生 3 次; ②年龄 18~70 岁; ③右利手, 能够配合完成 rs-fMRI 数据的采集; ④匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 评分<sup>[17]</sup> ≥ 7 分; ⑤近 1 个月未服用任何神经精神类药物及接受针灸治疗; ⑥治疗期间暂停服用任何辅助睡眠药物; ⑦知晓相关事项, 自愿参与本试验并签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

①合并有冠状动脉粥样硬化性心脏病、恶性肿瘤、肾功能衰竭等严重器质性疾病者; ②汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 17 项总分 ≥ 17 分和汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton anxiety scale, HAMA) 14 项总分 ≥ 14 分; ③使用药物或针灸治疗无法洗脱者; ④妊娠或哺乳期妇女; ⑤存在头颅磁共振禁忌者, 如有假牙或心脏支架或体内有金属置入者。

### 1.4 脱落、剔除及中止标准

①依从性差者; ②研究过程中因其他原因自行退出者; ③资料不全者; ④发生严重并发症等不适合继续本研究治疗者; ⑤rs-fMRI 示头动过大者 ( $x$ ,  $y$  或  $z$  方向上的平移超过 1.5 mm 和运动旋转超过 1.5°者)。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

予 taVNS 治疗。耳穴取穴：心、肾，穴位定位参照国家标准《耳穴名称与定位》(GB/T 13734-2008)<sup>[18]</sup>。操作：患者取坐位或仰卧位，用温水或 75%乙醇擦拭双侧耳廓，将同一导联上硅胶材料特制耳夹分别固定在同侧耳穴心、肾区，采用华佗牌电子针疗仪 (SDZ-II B 型，苏州医疗用品厂有限公司) 进行耳穴刺激，予疏密波，4 Hz/20 Hz，脉冲宽度 ( $0.2 \pm 30\%$ ) ms，强度以患者能耐受为度。双侧耳穴同时刺激，每次持续 30 min。由专业医生进行培训，确保每位患者或其家属可独自、正确使用仪器后，方可将仪器带回家居家治疗。每天早晚各 1 次，并记录治疗日记，每周至少治疗 5 d，共治疗 4 周。

### 2.2 静息态功能磁共振检查

PI 患者于 taVNS 治疗前及治疗 4 周后，健康受试者入组时分别进行磁共振扫描。

#### (1) rs-fMRI 数据获取

使用西门子 Skyra 3.0 T MR 扫描仪，采用标准 20 通道头颈线圈，经扫描员检查并确保患者身上无金属后方可进入扫描室，让患者平躺在扫描床上，使用头垫固定其头部以防止头动。在清醒、安静、闭眼及不执行特定任务的状态下完成扫描。首先，进行常规结构像 MRI 平扫，排除脑内器质性病变者。然后，采用血氧水平依赖梯度回波-回波平面成像序列，进行功能像扫描。扫描参数：T1 结构像：重复时间/回波时间 (TR/TE) = 2 500 ms/2.98 ms，翻转角 = 7°，扫描视野 (FOV) = 256 mm × 256 mm，矩阵 = 64 × 64，层厚/层间距 = 1.0 mm/1.0 mm，层数 = 48，共扫描 192 个时间点，扫描时间 6 min；功能像：TR/TE = 2 500 ms/30 ms，翻转角 = 90°，FOV = 240 mm × 240 mm，矩阵 = 64 × 64，层厚/层间距 = 3.0 mm/1.0 mm，层数 = 43，激发次数 = 1，共扫描 144 个时间点，扫描时间 6 min 40 s。

#### (2) rs-fMRI 数据预处理

基于 Matlab2020a 平台，使用 SPM12 及 DPABI V4.3 (<http://rfmri.org/DPABI>) 软件进行数据分析，首先将 DICOM 图片格式转换为 NIFTI 格式，其次进行图像预处理。为保证磁共振信号的稳定，先去除前 10 个时间点，随后进行头动校正；通过高分辨率 T1 加权解剖图像的统一分割，分割成白质、灰质及脑脊液，去除白质、脑脊液协变量因素；对 MNI 空间进行线性空间标准化 (3 mm × 3 mm × 3 mm)，用 4 mm

半高全宽 (FWHM) 高斯核进行空间平滑以提高信噪比。最后，进行带通时间滤波 (0.01~0.1 Hz) 以减少低频率和生理高频如呼吸和心脏噪声等的影响。

#### (3) 基于种子点的 FC 计算

基于 Matlab2020a 平台，采用 wfu-pickatlas 软件 (<https://www.nitrc.org/projects/wfu-pickatlas>) 制作双侧 PCC 感兴趣区 (ROI)，分别提取双侧 PCC 的时间序列，计算每侧 PCC 时间序列与全脑其他所有体素时间序列之间的相关系数，将相关系数再进行 Fisher-Z 变换，使数据更服从正态分布。

## 3 疗效观察

### 3.1 观察指标

匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评分<sup>[17]</sup>：主要评估睡眠质量，共由 19 个睡眠相关条目组成，总分范围 0~21 分，≥ 7 分表示存在睡眠困难。评分越高，表示睡眠质量越差。于治疗前及治疗 4 周后进行评估。

### 3.2 统计学处理

临床量表数据采用 SPSS26.0 软件进行统计分析，符合正态分布的计量资料用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示，治疗前后 PSQI 总分符合方差齐性检验，采用配对样本 *t* 检验。FC 数据使用 DPABI 软件进行统计，将健康受试者基线期及 PI 患者治疗前后的 FC 图作为独立数据，采用单因素方差分析 (ANOVA)，以性别、年龄及头动作为协变量，对统计结果进行高斯随机场校正 (GRF) (体素水平  $P < 0.001$ ，簇水平  $P < 0.05$ ，双侧检验)。组间比较采用两独立样本 *t* 检验，组内比较采用配对样本 *t* 检验 (阈值设定为  $P < 0.05/2 = 0.025$ ，相当于校正后  $P < 0.05$ )。相关性分析：计量资料符合正态分布者采用 Pearson 相关系数，不符合正态分布者采用 Spearman 相关系数。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3.3 结果

#### (1) PI 患者治疗前后 PSQI 总分比较

治疗后，19 例 PI 患者 PSQI 总分较治疗前降低 ( $12.7 \pm 3.67$  vs  $9.05 \pm 4.06$ ,  $P < 0.01$ )。

#### (2) PI 患者与健康受试者 rs-fMRI 数据结果比较

以左侧 PCC 为 ROI (表 1, 图 1A)，与健康受试者比较，治疗前 PI 患者左侧 PCC 与左侧眶额额上回、左侧额中回的 FC 值升高 ( $P < 0.001$ )；与治疗前比较，PI 患者治疗后左侧 PCC 与左侧额中回的 FC 值降低 ( $P < 0.05$ , 图 1B)。以右侧 PCC 为 ROI (表 2,



图 1C), 与健康受试者比较, 治疗前 PI 患者右侧 PCC 与左侧额中回的 FC 值升高 ( $P < 0.001$ ); 与治疗前比较, PI 患者治疗后右侧 PCC 与右内侧前额叶、左侧额中回的 FC 值降低 ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ , 图 1D)。治疗前后上述 FC 变化值与 PSQI 降低程度无相关性 ( $P > 0.05$ )。

## 4 讨论

### 4.1 taVNS 可有效改善 PI 患者的睡眠质量

中医称原发性失眠 (PI) 为“不寐”, 认为睡眠主要与阴阳、营卫、心主神志、五脏藏神和脑髓有关<sup>[19-20]</sup>。因此, 人之寤寐, 营卫为基, 由阴阳调控, 神明所主, 若阴阳失调, 营卫不和, 神不安舍, 则发为不寐<sup>[21]</sup>。“耳者, 宗脉之所聚也”, 人体的十二经脉皆上络于耳。刺激相应的耳穴, 可达到平衡阴阳、疏通经络及调理脏腑之效<sup>[22]</sup>。《证治准绳》载: “心在窍为舌, 以舌非孔窍, 故窍寄于耳, 则肾为耳窍之主, 心为耳窍之客”, 所以, 耳为心肾两脏联系外界的孔窍, 刺激耳穴心、肾, 具有交通心肾、

养心安神的功效; 并且两穴均位于耳甲区, 而耳甲区是体表唯一迷走神经分布区<sup>[23]</sup>。因此, 刺激耳甲区穴位, 可以增强迷走神经的传入冲动, 激活孤束核神

表 1 原发性失眠患者与健康受试者比较左侧 PCC 与全脑功能连接显著变化的脑区

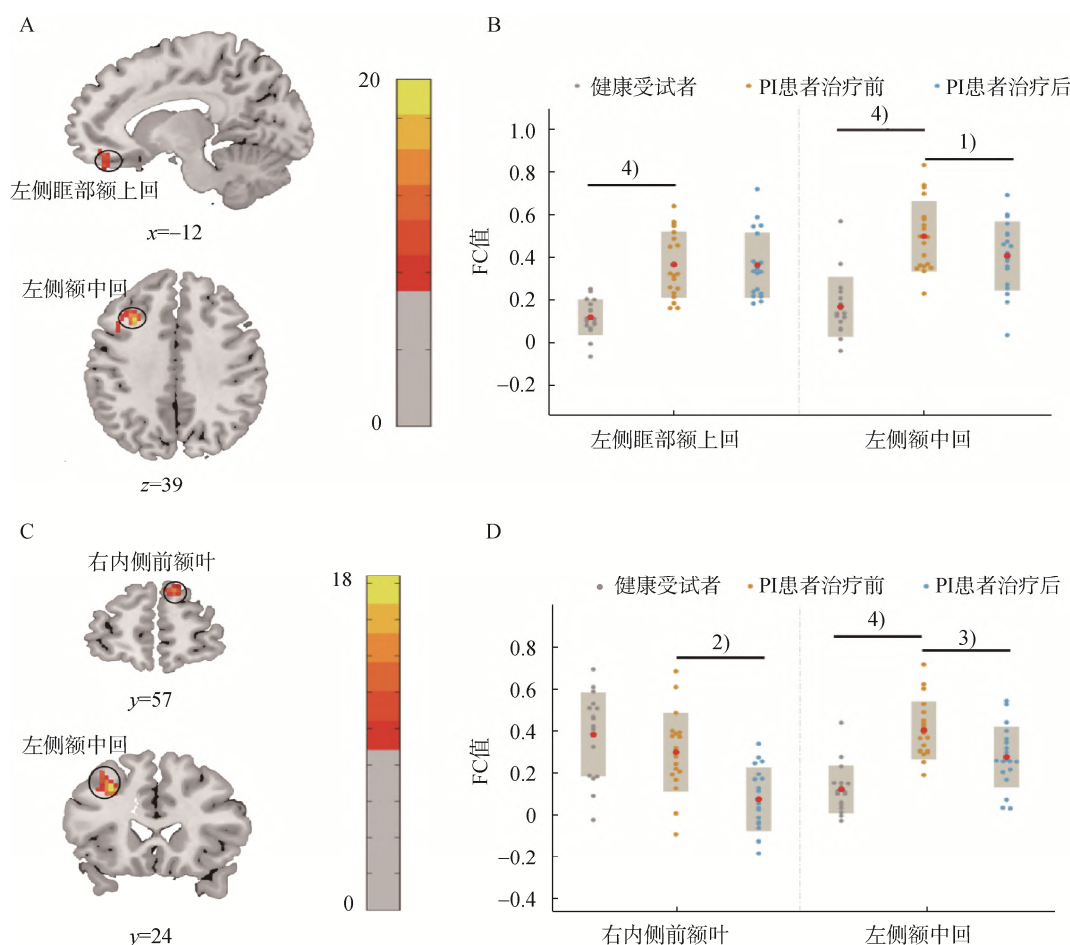
种子点	脑区	BA	Peak 点 MNI 坐标			体素	F 值
			x	y	z		
左侧 PCC	左侧眶部额上回	11	-12	45	-15	25	12.839
	左侧额中回	9、46	-30	21	39	40	22.565

注: BA 为 Brodmann 分区; Peak 点表示峰值点; MNI 表示标准空间; x、y、z 表示最大激活脑区的中心坐标。

表 2 原发性失眠患者与健康受试者比较右侧 PCC 与全脑功能连接显著变化的脑区

种子点	脑区	BA	Peak 点 MNI 坐标			体素	F 值
			x	y	z		
右侧 PCC	右内侧前额叶	9	12	57	36	13	13.897
	左侧额中回	9、46	-30	24	39	39	18.475

注: BA 为 Brodmann 分区; Peak 点表示峰值点; MNI 表示标准空间; x、y、z 表示最大激活脑区的中心坐标。



注: x、y、z 分别代表 MNI 空间的坐标。A、B, 左侧 PCC 与全脑功能连接的变化; C、D, 右侧 PCC 与全脑功能连接的变化。与本组治疗前比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.001$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.01$ ; 与健康受试者比较, <sup>4)</sup>  $P < 0.001$ 。

图 1 原发性失眠患者与健康受试者 PCC 与全脑功能连接变化显著的脑区及 FC 值比较

神经元放电,兴奋胆碱能神经元,进而调节睡眠结构,改善睡眠质量<sup>[24]</sup>。本研究结果表明,治疗后 PI 患者 PSQI 总分较治疗前降低,表明经 taVNS 治疗 4 周后 PI 患者的睡眠质量提高,与既往研究<sup>[25]</sup>结果相似,即 taVNS 可作为治疗 PI 的一种便捷、有效、可居家自护的方法。

#### 4.2 抑制 PI 的过度觉醒状态是改善睡眠的关键

过度觉醒理论作为 PI 的发病机制之一,近年来已成为睡眠医学领域研究的热点<sup>[26]</sup>。过度觉醒不仅是 PI 的发病机制,也是 PI 患者睡眠维持障碍的因素<sup>[27]</sup>。研究<sup>[28]</sup>发现,PI 患者即使在静息状态下,任务激活的大脑网络也可能保持高度唤醒状态。因此,抑制 PI 的过度觉醒状态是改善睡眠质量的关键。

#### 4.3 PI 患者存在默认网络(DMN)与奖赏网络(RN) FC 的异常

本研究结果发现,与健康受试者相比,治疗前 PI 患者左侧 PCC 与左侧眶额额上回的 FC 增强。眶额额上回是眶额皮质(OFC)的一部分,属于 RN 的重要脑区,参与情绪及奖赏能力的处理。研究<sup>[29-30]</sup>表明,OFC 灰质密度的降低与失眠的严重程度及早醒密切相关。而长期睡眠不足存在奖赏处理能力的下降,导致奖赏症状缺乏(快感的缺失、决策的制定等)<sup>[31-32]</sup>。根据本研究结果,PI 患者存在 DMN 与 RN 功能连接的增强,这与既往研究<sup>[33]</sup>结果相反,提示 PI 患者可能存在感知奖赏的能力异常,从而影响情绪的调节及自我感知能力,进而出现睡眠障碍。

#### 4.4 taVNS 通过调制 PI 患者 DMN 内的异常 FC 而降低意识性觉醒水平

研究<sup>[34]</sup>表明,DMN 内部 FC 异常不仅与睡眠潜伏期呈正相关,还与快速眼动睡眠时间 & 客观睡眠效率呈负相关。而长期失眠患者 DMN 内部 FC 的异常,主要表现为 PCC 与内侧前额叶(mPFC)的 FC 增强<sup>[35-36]</sup>。PCC 及 mPFC 均为 DMN 的重要节点。其中,mPFC 属于前 DMN(aDMN),参与睡眠的诱导和维持<sup>[37]</sup>;PCC 属于后 DMN(pDMN),其功能活动随觉醒状态而变化,尤其是意识觉醒<sup>[38]</sup>。既往研究<sup>[39]</sup>表明,失眠患者 aDMN 与 pDMN 之间的 FC 异常,可影响睡眠过程中意识性过度觉醒,进而影响睡眠质量。而本研究发现,治疗 4 周后,taVNS 降低了 PI 患者右侧 PCC 与右侧 mPFC 之间的 FC,即 taVNS 可能通过调制 DMN 之间的异常 FC,降低意识性觉醒水平,进而改善患者的睡眠质量。

#### 4.5 taVNS 通过调制 PI 患者 DMN 与认知控制网络(CCN)的异常 FC 而改善睡眠

DMN 与 CCN 被认为以相反的作用来完成人的日常行为,如保持注意力、处理信息和抑制冲动反应等,而以上功能的异常均可影响情感、心理、认知及睡眠等过程<sup>[40-42]</sup>;且 DMN 与 CCN 的 FC 降低可以提高认知控制能力<sup>[43]</sup>。

额中回属于背外侧前额叶(dLPFC),是 CCN 的重要脑区,在认知控制中负责控制执行<sup>[44]</sup>。而失眠患者存在双侧 dLPFC 的兴奋性增强,可能是其对外界刺激过度关注的主要原因<sup>[45]</sup>;临床研究证实,dLPFC 区域持续长时间的重复经颅磁刺激可有效提升失眠患者睡眠质量<sup>[46]</sup>,改善睡眠结构及降低患者的觉醒水平<sup>[47]</sup>。研究<sup>[35]</sup>表明,长期失眠患者存在 DMN 与 CCN 的 FC 异常,表现为 dLPFC 与 PCC 之间的 FC 增强,即失眠患者的认知控制能力下降,进而使其过分关注外界不良刺激,影响睡眠。本研究发现,与健康受试者比较,治疗前 PI 患者双侧 PCC 与左侧额中回的 FC 均增强,且经治疗 4 周后,taVNS 降低了 PI 患者以上脑区的 FC,即 taVNS 可能通过降低 DMN 与 CCN 之间的 FC,进而提升患者的认知控制能力,改善睡眠质量。

本研究未发现 PI 患者症状(PSQI 评分)改善和脑功能连接变化之间的相关性,可能与本研究的样本量较少、治疗时间较短等有关。

综上所述,PI 患者存在 DMN 与 RN 之间的 FC 异常。taVNS 通过调制 DMN 间的异常 FC,降低 DMN 与 CCN 之间的 FC,抑制大脑的过度兴奋可能是其治疗 PI 的脑机制之一,而 PCC 是 taVNS 调制 DMN 的重要靶点。与前期研究<sup>[15]</sup>中 taVNS 对 PI 患者的即刻效应一致,即抑制 PI 患者大脑的过度觉醒以改善睡眠质量,其与针刺及认知行为疗法的作用机制<sup>[48-49]</sup>相似。但由于本研究样本量较小,且缺少 4 周后健康受试者 fMRI 数据,尚不能排除时间对 taVNS 效应的影响。未来的研究中,将进一步扩大样本量,设置假刺激对照组、延长治疗周期,以更加客观地阐明 taVNS 对 PI 患者 DMN 的调制作用。

#### 参考文献

- [1] Kay-Stacey M, Attarian H. Advances in the management of chronic insomnia[J]. BMJ, 2016, 354: i2123.
- [2] Soong C, Burry L, Greco M, et al. Advise non-pharmacological therapy as first line treatment for chronic insomnia[J]. BMJ, 2021, 372: n680.

- [3] 焦玥, 韩颖, 栗新, 等. 痰热内扰型女性原发性失眠症患者针刺方案的优选[J]. 中医杂志, 2015, 56(7): 570-574.
- [4] 谭惠娟, 兰颖, 吴扶生, 等. 基于 GRADE 系统的耳穴贴压治疗原发性失眠系统评价[J]. 中国针灸, 2014, 34(7): 726-730.
- [5] 何家恺, 王处渊, 方继良, 等. 基于静息态功能磁共振的经皮耳穴电针对原发性失眠思睡症状的脑效应机制[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(8): 4637-4641.
- [6] 罗曼, 屈箫箫, 李少源, 等. 耳穴迷走神经刺激治疗原发性失眠症及其情感障碍 35 例: 病例系列研究[J]. 中国针灸, 2017, 37(3): 269-273.
- [7] Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2012, 8: 49-76.
- [8] Marques DR, Gomes AA, Caetano G, et al. Insomnia disorder and brain's default-mode network[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(8): 45.
- [9] Kim SJ, Lee YJ, Kim N, et al. Exploration of changes in the brain response to sleep-related pictures after cognitive-behavioral therapy for psychophysiological insomnia[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 12528.
- [10] Wang YL, Liu H, Hitchman G, et al. Module number of default mode network: inter-subject variability and effects of sleep deprivation[J]. *Brain Res*, 2015, 1596: 69-78.
- [11] Nofzinger EA, Buysse DJ, Germain A, et al. Functional neuroimaging evidence for hyperarousal in insomnia[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(11): 2126-2128.
- [12] Plante DT, Jensen JE, Winkelman JW. The role of GABA in primary insomnia[J]. *Sleep*, 2012, 35(6): 741-742.
- [13] Li G, Zhang XQ, Zhang JW, et al. Magnetic resonance study on the brain structure and resting-state brain functional connectivity in primary insomnia patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(34): e11944.
- [14] Li M, Yan JH, Li SM, et al. Altered gray matter volume in primary insomnia patients: a DARTEL-VBM study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(6): 1759-1767.
- [15] 赵斌, 李亮, 张金铃, 等. 耳甲电针对原发性失眠患者脑默认网络的即刻调节作用[J]. 针刺研究, 2019, 44(12): 884-887.
- [16] 美国精神医学学会. 精神障碍诊断与统计手册: DSM-5[M]. 5 版. 张道龙译. 北京: 北京大学出版社, 2015: 352-358.
- [17] Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, et al. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. *Psychiatry Res*, 1989, 28(2): 193-213.
- [18] 国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 耳穴名称与定位: GB/T 13734-2008[S]. 北京: 中国标准出版社, 2008.
- [19] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 146.
- [20] 李桂侠, 王处渊, 周璇梓. 中医对失眠症病因病机的认识[J]. 世界睡眠医学杂志, 2014, 1(3): 183-188.
- [21] 赵亚楠, 吴文忠, 刘成勇, 等. 基于“通督调神”理论的不同针灸组方治疗失眠症: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2020, 40(11): 1149-1153.
- [22] 孟方, 龚卫娟, 廖月霞, 等. 耳揪针联合耳尖放血对围绝经期失眠患者睡眠质量、神经内分泌水平的影响[J]. 中国针灸, 2018, 38(6): 575-579.
- [23] Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: part I [J]. *Headache*, 2016, 56(1): 71-78.
- [24] 杨松柏, 梅志刚, 蔡三金, 等. 不同穴位组合对女性更年期失眠症的疗效比较: 随机对照研究[J]. 中国针灸, 2014, 34(1): 3-8.
- [25] Jiao Y, Guo X, Luo M, et al. Effect of transcutaneous vagus nerve stimulation at auricular concha for insomnia: a randomized clinical trial[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 6049891.
- [26] Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science[J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 9-15.
- [27] Edinger JD, Means MK, Krystal AD. Does physiological hyperarousal enhance error rates among insomnia sufferers? [J]. *Sleep*, 2013, 36(8): 1179-1186.
- [28] Dong XJ, Qin HX, Wu TY, et al. Rest but busy: aberrant resting-state functional connectivity of triple network model in insomnia[J]. *Brain Behav*, 2018, 8(2): e00876.
- [29] Altena E, Vrenken H, van der Werf YD, et al. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(2): 182-185.
- [30] Stoffers D, Moens S, Benjamins J, et al. Orbitofrontal gray matter relates to early morning awakening: a neural correlate of insomnia complaints?[J]. *Front Neurol*, 2012, 3: 105.
- [31] van Dongen HP, Maislin G, Mullington JM, et al. The cumulative cost of additional wakefulness: dose-response effects on neurobehavioral functions and sleep physiology from chronic sleep restriction and total sleep deprivation[J]. *Sleep*, 2003, 26(2): 117-126.
- [32] Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits[J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35(1): 68-77.
- [33] Gong L, Yu SY, Xu RH, et al. The abnormal reward network associated with insomnia severity and depression in chronic insomnia disorder[J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(2): 1033-1042.
- [34] Regen W, Kyle SD, Nissen C, et al. Objective sleep disturbances are associated with greater waking resting-state connectivity between the retrosplenial cortex/hippocampus and various nodes of the default mode network[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2016, 41(5): 295-303.

(下转第 406 页)



肤、湿热困阻皮肤,日久则血瘀血虚风燥,致肌肤失养,并将此病分为风热血瘀、风湿热聚、血虚风燥 3 种常见证型。《医宗金鉴·外科心法要诀》载:“此证总由风热湿邪,侵袭皮肤,郁久风盛,则化为虫,是以搔痒之无休也……松皮癣,状如苍松之皮,红白斑点相连,时时作痒。”《外科集验方》载:“夫疥癣者,皆由脾经湿热及肺气风毒,客于肌肤所故也。风毒之浮浅者为疥,……四曰干疥,痒而搔之,皮起干痂。”本案患者因年老体衰,卫表不固,又常年喜好游泳,以致风湿裹挟,蕴于肌肤,发为此病。近年来,笔者采用火针治疗急性慢性湿疹、脂溢性皮炎、肛周瘙痒等瘙痒类皮肤疾病均取得良好的止痒与修复皮损的效果,其理论基础源自《素问·阴阳应象大论》提出的“其在皮者,汗而发之”的治则。后世《针灸聚英》提出:“盖火针大开其孔穴,不塞其门,风邪从此而出。”因此可将火针开孔穴、散邪外出视为“开鬼门,洁净府,去苑陈莖”的另一种形式。火针刺血拔罐法先以火针在皮损部位大量浅刺,给邪气以外出

的通道,继以火罐强力吸附,吸出血液或组织液,同时使邪气借由血液或组织液有效排出体外,从而疏畅经络气血、促进局部新陈代谢,达到止痒与修复皮损的功效。笔者经长时间临床实践发现,火针对皮肤“凸起”性皮损,如苔癣样变、淀粉样变,都具有很好的修复效果。火针犀利且温度高,在破坏原有病变组织基础上,能够同时激发人体自我修复功能,使老皮得退,新皮得生。本案患者由于初诊时皮损质地较硬,用毫火针点刺极易损毁针具,故初期采用钨钢制三头火针进行治疗。治疗 1 个月后皮损质地变软,改用毫火针排针浅刺,取得满意疗效。

#### 参考文献

- [1] 邹爱玲,曹育春.原发性皮肤淀粉样变发病机制的研究概况[J].中国中西医结合皮肤性病学杂志,2016,15(5):322-324.
- [2] 范瑞强,邓丙成,杨志波.中医皮肤性病学(临床版)[M].北京:科学技术文献出版社,2010:640-641.

(收稿日期:2021-02-17,网络首发日期:2021-10-15,编辑:杨立丽)

(上接第 368 页)

- [35] Pang R, Zhan YF, Zhang YL, et al. Aberrant functional connectivity architecture in participants with chronic insomnia disorder accompanying cognitive dysfunction: a whole-brain, data-driven analysis[J]. Front Neurosci, 2017, 11: 259.
- [36] 李永丽,王恩锋,张红菊,等.原发性失眠患者默认神经网络功能的静息态 MRI 研究[J].中国医学影像学杂志,2014,22(7):481-486.
- [37] Muzur A, Pace-Schott EF, Hobson JA. The prefrontal cortex in sleep[J]. Trends Cogn Sci, 2002, 6(11): 475-481.
- [38] Vogt BA, Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness[J]. Prog Brain Res, 2005, 150: 205-217.
- [39] Horowitz SG, Braun AR, Carr WS, et al. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(27): 11376-11381.
- [40] A Breukelaar I, Williams LM, Antees C, et al. Cognitive ability is associated with changes in the functional organization of the cognitive control brain network[J]. Hum Brain Mapp, 2018, 39(12): 5028-5038.
- [41] Niendam TA, Laird AR, Ray KL, et al. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions [J]. Cogn Affect Behav Neurosci, 2012, 12(2): 241-268.
- [42] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is

intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(27): 9673-9678.

- [43] Breukelaar IA, Griffiths KR, Harris A, et al. Intrinsic functional connectivity of the default mode and cognitive control networks relate to change in behavioral performance over two years[J]. Cortex, 2020, 132: 180-190.
- [44] MacDonald AW 3rd, Cohen JD, Stenger VA, et al. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control[J]. Science, 2000, 288(5472): 1835-1838.
- [45] Nofzinger EA. What can neuroimaging findings tell us about sleep disorders? [J]. Sleep Med, 2004, 5(Suppl 1): S16-S22.
- [46] Wu HW, Lv J, Liu MF, et al. The long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of intractable insomnia[J]. Sleep Med, 2021, 85: 309-312.
- [47] Jiang CG, Zhang T, Yue FG, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with chronic primary insomnia[J]. Cell Biochem Biophys, 2013, 67(1): 169-173.
- [48] 刘义,冯慧,刘文娟,等.针刺对原发性失眠症患者觉醒状态调节作用及其相关神经电生理学效应研究[J].中国针灸,2017,37(1): 19-23.
- [49] Vincent N, Walsh K. Hyperarousal, sleep scheduling, and time awake in bed as mediators of outcome in computerized cognitive-behavioral therapy (cCBT) for insomnia[J]. Behav Res Ther, 2013, 51(3): 161-166.

(收稿日期:2021-03-02,网络首发日期:2022-01-28,编辑:杨立丽)