

DOI: 10.13703/j.0255-2930.20210622-k0006

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夜间自主神经功能的影响\*

赵亚楠<sup>1△</sup>, 李少源<sup>1</sup>, 李素霞<sup>2</sup>, 焦 玥<sup>1</sup>, 王 瑜<sup>1</sup>, 张 帅<sup>1</sup>, 何家恺<sup>1</sup>, 陈 瑜<sup>1</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> 北京大学中国药物依赖性研究所 )

**【摘要】** 目的: 观察经皮耳穴-迷走神经电刺激(taVNS)对原发性失眠(PI)患者睡眠质量及夜间心率变异性(HRV)的影响。方法: 纳入PI患者21例,于耳穴心、肾区,采用SDZ-II B型电子针疗仪进行刺激,予疏密波,频率4 Hz/20 Hz,脉冲宽度(0.2±30%)ms,强度以患者能耐受为度。早晚各1次,每次30 min,共治疗4周。比较患者治疗前后匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分、客观睡眠结构[总睡眠时间(TST)、睡眠潜伏期(SL)、入睡后清醒时间(WASO)、睡眠效率(SE),非快速眼动1、2、3期和快速眼动期(REM)时间占TST的百分比(N1%、N2%、N3%、REM%)]及夜间心率变异性[高频(HF)、低频(LF)、低频/高频(LF/HF)比值、正常心动周期的标准差(SDNN)、相邻心动周期差值的均方平方根(RMSSD)、相邻RR间期差值超过50 ms的心搏数占总心搏数的百分比(PNN50%)、窦性RR间期的平均值(NNMean)]。结果: 治疗后,患者PSQI各项评分及总分、SL较治疗前降低( $P<0.01$ ,  $P<0.001$ ),SE、N3%、LF、HF、LF/HF、SDNN、NNMean、RMSSD较治疗前升高( $P<0.001$ ,  $P<0.01$ )。结论: taVNS可改善PI患者的睡眠质量及客观睡眠结构,可能与调节患者自主神经功能有关。

**【关键词】** 原发性失眠; 经皮耳穴-迷走神经电刺激; 自主神经功能; 心率变异性

## Effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on nocturnal autonomic nervous function in primary insomnia patients

ZHAO Ya-nan<sup>1△</sup>, LI Shao-yuan<sup>1</sup>, LI Su-xia<sup>2</sup>, JIAO Yue<sup>1</sup>, WANG Yu<sup>1</sup>, ZHANG Shuai<sup>1</sup>, HE Jia-kai<sup>1</sup>, CHEN Yu<sup>1</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>National Institute on Drug Dependence, Peking University)

**ABSTRACT Objective** To observe the effect of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) on the sleep quality and nocturnal heart rate variability (HRV) in patients with primary insomnia. **Methods** Twenty-one patients with primary insomnia were included. Using SDZ-II B electric acupuncture apparatus, Xin (CO<sub>15</sub>) and Shen (CO<sub>10</sub>) were stimulated with disperse-dense wave, 4 Hz/20 Hz in frequency, (0.2±30%) ms of pulse width and tolerable intensity. Electric stimulation was given once every morning and evening of a day, 30 min each time, for 4 weeks totally. Before and after treatment, the score of Pittsburgh sleep quality index (PSQI), objective sleep structure (total sleep time [TST], sleep latency [SL], wake after sleep onset [WASO], sleep efficiency [SE], the percentages of non-rapid eye movement period 1, 2, 3, and the percentage of rapid eye movement period to TST [N1%, N2%, N3%, REM%]) and nocturnal HRV (high frequency [HF], low frequency [LF], the ratio of LF to HF [LF/HF], standard deviation for the normal RR intervals [SDNN], squared root of the mean sum of squares of differences between adjacent intervals RR [RMSSD], the percentage of adjacent RR intervals with differences larger than 50 ms in the entire recording [PNN50%], the mean of sinus RR intervals [NNMean]) were compared in the patients separately. **Results** After treatment, the score of each item and the total score of PSQI and SL were all reduced as compared with those before treatment ( $P<0.01$ ,  $P<0.001$ ); SE, N3%, LF, HF, LF/HF, SDNN, NNMean and RMSSD were all increased compared with those before treatment ( $P<0.001$ ,  $P<0.01$ ). **Conclusion** The taVNS improves the sleep quality and objective sleep structure in patients with primary insomnia,

\*国家重点研发计划资助项目: 2018YFC1705800; 国家自然科学基金面上项目: 81473780

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

△赵亚楠, 中国中医科学院博士研究生。E-mail: zynjiayou425@163.com

which is probably related to the regulation of autonomic nervous functions.

**KEYWORDS** primary insomnia; transcutaneous auricular vagus nerve stimulation; autonomic nervous function; heart rate variability

失眠症发病率与日俱增,已成为全球第二大常见的精神障碍疾病<sup>[1]</sup>。失眠是很多疾病的危险因素,如心血管疾病、痴呆及抑郁症<sup>[2]</sup>。认知行为疗法和镇静安眠类药物是目前治疗原发性失眠(primary insomnia, PI)的主要方法,但认知行为疗法治疗周期长、费用高等局限导致患者依从性不高,镇静安眠类药物虽起效快,但由于易成瘾和不良反应而不易被患者接受<sup>[3]</sup>。为此,寻求一种有效安全、切实可行的非药物疗法或可成为失眠症治疗的突破口。在中医耳穴和神经解剖学理论双重启发下,笔者团队率先提出经皮耳穴-迷走神经电刺激(transcutaneous auricular vagus nerve stimulation, taVNS)新方法,可实现经皮刺激耳迷走神经分布区的耳穴来改善失眠,临床疗效确切<sup>[4-5]</sup>,且具有可居家治疗的优势。

心率变异性(heart rate variability, HRV)是反映自主神经功能的重要指标之一。既往研究<sup>[6]</sup>显示,PI 患者存在自主神经功能异常,表现为夜间 HRV 低于健康人群。因此,本研究通过多导睡眠监测(polysomnography, PSG),观察 taVNS 疗法对 PI 患者睡眠质量及夜间 HRV 的影响,现报告如下。

## 1 临床资料

### 1.1 一般资料

本研究纳入的 21 例 PI 患者均来自中国中医科学院针灸医院门诊。其中男 3 例,女 18 例;平均年龄( $48 \pm 8$ )岁;平均病程( $2.7 \pm 3.2$ )年。本试验通过中国中医科学院针灸研究所伦理委员会批准(批准号:201403152),并于中国临床试验注册中心注册(临床注册号:ChiCTR-INR-15007374)。

### 1.2 纳入标准

①符合《美国精神疾病分类和诊断标准》第 4 版(DSM-IV)<sup>[7]</sup>中原发性失眠的诊断标准;②年龄 18~70 岁;③匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)总分>7 分;④近 3 个月未服用任何神经系统及精神类的药物;⑤可以配合完成整夜 PSG,能理解量表内容并配合治疗;⑥自愿参加本研究,并签署知情同意书。

### 1.3 排除标准

①妊娠或哺乳期妇女;②合并有心、脑、肝、肾和造血系统严重原发性疾病及急性病、传染病、恶性肿瘤者;③继发性失眠或其他原因引起的睡眠障碍(环境改变、时差变化综合征、倒班工作、睡眠呼吸

暂停综合征等)者;④耳甲区皮损严重者。

## 2 治疗方法

耳穴取穴:肾、心。穴位定位根据国家标准《耳穴名称与定位》(GB/T 13734-2008)<sup>[8]</sup>。操作:患者取坐位或仰卧位,用 75%乙醇擦拭双侧耳廓,将同一导联上导电硅胶材料特制耳夹分别固定在同侧耳穴心、肾区,采用 SDZ-II B 频率型电子针疗仪进行耳穴刺激,予疏密波,频率 4 Hz/20 Hz,脉冲宽度( $0.2 \pm 30\%$ )ms,强度以患者能耐受为度,见图 1。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。双侧耳同时刺激,每次 30 min,每日早晚各 1 次,并记录治疗日记,每周至少治疗 5 d,共治疗 4 周。



图 1 原发性失眠患者接受经皮耳穴-迷走神经电刺激治疗

## 3 疗效观察

### 3.1 观察指标

#### 3.1.1 主要结局指标

匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)<sup>[9]</sup>评分:该量表包含睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能、催眠药物 7 个项目,每项分别计 0~3 分。分值越高提示睡眠质量越差,临床多以 PSQI 总分>7 分作为评估失眠的界限。分别于治疗前后进行评定。

#### 3.1.2 次要结局指标

(1)客观睡眠结构:采用 Compumedics Grael 多导睡眠记录仪(澳大利亚 Compumedics)进行 PSG,包括总睡眠时间(TST)、睡眠潜伏期(SL)、入睡后清醒时间(WASO)、睡眠效率(SE),非快速眼动(NREM)1、2、3 期和快速眼动期(REM)时间占 TST 的百分比(N1%、N2%、N3%、REM%)。分别于治疗前 1 d 和治疗结束后 1 d 的 22:00 至次日 7:00 行 PSG 监测。

(2)心率变异性(HRV):根据 PSG 记录的心

电监测数据分析 HRV 指标, 频域指标包括: 高频 (HF)、低频 (LF)、低频/高频 (LF/HF) 比值; 时域指标包括: 正常心动周期的标准差 (SDNN)、相邻心动周期差值的均方平方根 (RMSSD)、相邻 RR 间期差值超过 50 ms 的心搏数占总心搏数的百分比 (PNN50%)、窦性 RR 间期的平均值 (NNMean)。分别于治疗前后进行分析。

### 3.2 统计学处理

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以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 方差齐者组内比较采用配对样本  $t$  检验, 方差不齐者采用  $t'$  检验; 不符合正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) [ $M(IQR)$ ] 表示, 组内比较采用非参数检验。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 3.3 治疗结果

#### (1) 患者治疗前后 PSQI 评分比较

治疗后, 患者 PSQI 各项评分及总分均较治疗前降低 ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$ ), 见表 1。

表 1 21 例原发性失眠患者治疗前后 PSQI 各项评分及总分比较 [分,  $M(IQR)$ ]

PSQI 评分	治疗前	治疗后
睡眠质量	2.0 (1.0)	1.0 (0) <sup>2)</sup>
入睡时间	3.0 (1.0)	1.0 (1.0) <sup>2)</sup>
睡眠时间	3.0 (1.0)	1.0 (2.0) <sup>2)</sup>
睡眠效率	3.0 (2.0)	1.0 (2.0) <sup>2)</sup>
睡眠障碍	1.5 (1.0)	1.0 (0) <sup>1)</sup>
催眠药物	0 (3.0)	0 (0) <sup>1)</sup>
日间功能障碍	3.0 (1.0)	1.0 (1.3) <sup>2)</sup>
总分	15.0 (4.3)	7.0 (4.3) <sup>2)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.001$ 。

#### (2) 患者治疗前后客观睡眠结构比较

治疗后, 患者 SE 和 N3% 较治疗前升高、SL 较治疗前降低 ( $P < 0.001$ ), TST、REM%、WASO 及 N1%、N2% 与治疗前比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

表 2 21 例原发性失眠患者治疗前后客观睡眠结构比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	治疗前	治疗后
TST/min	369.1 $\pm$ 53.7	376.6 $\pm$ 68.9
SE/%	0.7 $\pm$ 0.1	0.8 $\pm$ 0.1 <sup>1)</sup>
SL/min	35.6 $\pm$ 27.2	11.3 $\pm$ 8.6 <sup>1)</sup>
REM%	15.6 $\pm$ 7.2	18.0 $\pm$ 6.0
WASO/min	85.9 $\pm$ 40.1	71.0 $\pm$ 41.9
N1%	13.8 $\pm$ 6.5	14.3 $\pm$ 8.7
N2%	50.5 $\pm$ 8.8	50.6 $\pm$ 8.2
N3%	12.7 $\pm$ 3.4	19.2 $\pm$ 2.3 <sup>1)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.001$ 。

#### (3) 患者治疗前后夜间心率变异性比较

治疗后, 患者 LF、HF、LF/HF、SDNN、NNMean、RMSSD 较治疗前升高 ( $P < 0.001$ ,  $P < 0.01$ ), PNN50% 与治疗前比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

表 3 21 例原发性失眠患者治疗前后夜间心率变异性比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

指标	治疗前	治疗后
LF/ms <sup>2</sup>	413.2 $\pm$ 316.8	635.4 $\pm$ 561.3 <sup>1)</sup>
HF/ms <sup>2</sup>	226.3 $\pm$ 179.4	436.9 $\pm$ 389.0 <sup>1)</sup>
LF/HF	1.6 $\pm$ 1.2	2.1 $\pm$ 1.2 <sup>2)</sup>
SDNN/ms	20.1 $\pm$ 6.7	50.3 $\pm$ 18.0 <sup>1)</sup>
PNN50%	0.1 $\pm$ 0.0	0.1 $\pm$ 0.1
NNMean/ms	53.5 $\pm$ 15.3	964.5 $\pm$ 83.7 <sup>1)</sup>
RMSSD/ms	8.5 $\pm$ 3.9	30.9 $\pm$ 14.8 <sup>1)</sup>

注: 与治疗前比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.001$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

## 4 讨论

原发性失眠 (PI) 属中医学“不寐”范畴, 与“神”密切相关。耳穴与全身经脉、脏腑密切相关, 有“耳为宗脉之所聚”之称。耳窍通脑, 脑为元神之府, 取耳穴可调脑神; 耳穴治疗 PI 多选心、肾二穴, 其位于耳甲区, 即耳迷走神经分布区, 耳甲区是五脏六腑在耳窍的代表区, 取耳甲区可调五脏神。有研究<sup>[10-12]</sup>表明, 耳甲区迷走神经的传入可直接投射到孤束核, 继而通过其他脑干结构直接或间接地投射至网状结构、边缘系统等脑区, 这与睡眠调控密切相关。此外, taVNS 可通过调节脑内褪黑素能系统及升高中枢神经递质  $\gamma$ -氨基丁酸 (GABA) 浓度和降低谷氨酸浓度来改善睡眠, 既往研究<sup>[13-15]</sup>也表明 taVNS 可调节脑边缘叶-觉醒脑功能网络进而恢复睡眠-觉醒正常功能。

本研究结果显示, 经 taVNS 治疗后, PI 患者夜间 HRV 及主观、客观睡眠参数均有改善。越来越多的证据<sup>[16-18]</sup>表明 PI 患者 HRV 指标发生变化, 失眠患者各个时期 HRV 均低于健康对照组, 表现为 LF/HF 降低, 提示失眠患者交感神经兴奋。既往研究<sup>[19]</sup>发现耳穴疗法可提高 PI 患者 HRV, 增强心脏副交感神经功能, 降低交感神经活性, 本研究结果与上述研究一致。因此, 笔者推测 taVNS 可通过刺激耳甲部迷走神经, 激活副交感神经活性, 调节 PI 患者自主神经功能, 进而发挥改善主、客观睡眠的作用。

研究<sup>[20]</sup>表明, PI 患者 PSG 表现为 TST 缩短, SL、WASO 延长, SE%、N3% 降低。前期临床试验<sup>[4]</sup>表明, taVNS 可有效缓解失眠症状, 同时又可改善患者的焦虑、抑郁症状, 具有一定的远期疗效, 且较为安

全。本研究结果表明, PI 患者治疗后 SE%、N3% 升高, SL 缩短。由此, 笔者推测 taVNS 可能通过调节自主神经功能改善 PI 患者睡眠质量。

综上, taVNS 既能够改善 PI 患者主观睡眠质量, 又能明显调节客观睡眠结构, 是治疗失眠症的便捷有效手段。后续研究中, 将扩大样本量, 增加 HRV 记录时长, 设置对照组, 对失眠症进行分型, 并延长随访时间, 深入探讨 taVNS 治疗 PI 的疗效及作用机制。

## 参考文献

- [1] Morin CM, LeBlanc M, Daley M, et al. Epidemiology of insomnia: prevalence, self-help treatments, consultations, and determinants of help-seeking behaviors[J]. Sleep Med, 2006, 7(2): 123-130.
- [2] Shi L, Chen SJ, Ma MY, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Med Rev, 2018, 40: 4-16.
- [3] Morin CM, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, et al. Speed and trajectory of changes of insomnia symptoms during acute treatment with cognitive-behavioral therapy, singly and combined with medication[J]. Sleep Med, 2014, 15(6): 701-707.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Jurysta F, Lanquart JP, Sputaels V, et al. The impact of chronic primary insomnia on the heart rate: EEG variability link[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(6): 1054-1060.
- [7] Hasin D, Hatzenbuehler ML, Keyes K, et al. Substance use disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) and International Classification of Diseases, tenth edition (ICD-10)[J]. Addiction, 2006, 101(Suppl 1): 59-75.
- [8] 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.
- [9] Manzar MD, BaHammam AS, Hameed UA, et al. Dimensionality of the Pittsburgh sleep quality index: a systematic review[J]. Health Qual Life Outcomes, 2018, 16(1): 89.
- [10] Henry TR. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation[J]. Neurology, 2002, 59(6 Suppl 4): S3-S14.
- [11] He W, Wang XY, Shi H, et al. Auricular acupuncture and vagal regulation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2012, 2012: 786839.
- [12] Clancy JA, Mary DA, Witte KK, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation in healthy humans reduces sympathetic nerve activity[J]. Brain Stimul, 2014, 7(6): 871-877.
- [13] Yuan LS, Yue J. Transcutaneous vagus nerve stimulation for the treatment of insomnia disorder: a study protocol for a double blinded randomized clinical trial[J]. J Clin Trials, 2016, 6(3): 1-6.
- [14] 李少源, 焦玥, 徐伟伟, 等. 从褪黑素与阴阳的关系探讨失眠症的治疗[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2016, 18(2): 270-273.
- [15] Zhao B, Li L, Jiao Y, et al. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation in treating post-stroke insomnia monitored by resting-state fMRI: the first case report[J]. Brain Stimul, 2019, 12(3): 824-826.
- [16] Eddie D, Bates ME, Vaschillo EG, et al. Rest, reactivity, and recovery: a psychophysiological assessment of borderline personality disorder[J]. Front Psychiatry, 2018, 9: 505.
- [17] Chung JWY, Yan VCM, Zhang HW. Effect of acupuncture on heart rate variability: a systematic review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 819871.
- [18] Baglioni C, Regen W, Teghen A, et al. Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies[J]. Sleep Med Rev, 2014, 18(3): 195-213.
- [19] Wang L, Cheng WP, Sun ZR, et al. Ear acupressure, heart rate, and heart rate variability in patients with insomnia[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 763631.
- [20] Svetnik V, Snyder ES, Ma JS, et al. EEG spectral analysis of NREM sleep in a large sample of patients with insomnia and good sleepers: effects of age, sex and part of the night[J]. J Sleep Res, 2017, 26(1): 92-104.

(收稿日期: 2021-06-22, 网络首发日期: 2022-03-17, 编辑: 张金超)

## 欢迎购买 2021 年《中国针灸》杂志合订本

为满足一直收藏合订本的读者需要, 我刊每年制作少量合订本。2021 年合订本, 每册 398 元, 包邮! 购买杂志请直接支付宝转账, 支付宝账号: zhenjiuguangfa@aliyun.com, 转账前请先加好友, 以便沟通。数量有限, 欲购从速!

亦可邮局汇款, 地址: 北京东直门内南小街 16 号, 收款人姓名: 中国针灸编辑部, 邮编: 100700。