

# 低频重复经颅磁刺激部位对老年慢性失眠症患者的影响\*

胡树昱<sup>1,2</sup> 沈 滢<sup>3</sup> 莫 非<sup>2</sup> 顾晓美<sup>2</sup> 管重远<sup>2</sup>

## 摘要

**目的:**探讨不同部位低频重复经颅磁刺激(rTMS)对老年慢性失眠症患者睡眠及日间疲劳的影响。

**方法:**90例患者被随机分为右背外侧前额叶皮质(DLPFC)组、脑中缝核(RN)组和伪刺激组。右DLPFC组和RN组分别在右侧DLPFC区和RN区给予低频rTMS,伪刺激组将线圈垂直竖置置于顶叶。治疗4周前后,通过睡眠日记获取患者睡眠潜伏期(SOL)、睡后觉醒时间(WASO)、睡后觉醒次数(WNSO)、总睡眠时间(TST)、总卧床时间(TIB)、睡眠效率(SE),并评定匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)和多维度疲劳量表(MFI)的分项及总分,比较治疗前后各项指标和评分的差异。

**结果:**治疗后与治疗前对比,右DLPFC组和RN组SOL、WASO、WNSO、TST、SE及PSQI各项评分与MFI总分和一般疲劳、躯体疲劳、精神疲劳分项得分出现显著降低,差异具有显著性意义( $P < 0.05$ ),而伪刺激组虽个别患者评分也出现小幅下降,但差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。多组间比较,右DLPFC组在TST、SE及PSQI的睡眠质量、睡眠时间、睡眠效率、日间功能、总分和MFI的总分、一般疲劳、精神疲劳方面改善最好,差异具有显著性意义( $P < 0.05$ )。

**结论:**低频rTMS刺激右DLPFC区较RN区对老年慢性失眠症患者的主观睡眠质量和日间疲劳度改善更优。

**关键词** 老年;失眠;经颅磁刺激;背外侧前额叶皮质;中缝核

中图分类号:R256.23, R454.1, R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2019)-04-0433-07

The influence of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation sites on the elderly patients with chronic insomnia/HU Shugang, SHEN Ying, MO Fei, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2019, 34(4): 433—439

## Abstract

**Objective:** To investigate the influence of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation sites on the sleep and daytime fatigue of the elderly patients with chronic insomnia.

**Method:** Ninety patients were selected and divided into 3 groups randomly, which are Right DLPFC (Dorsolateral prefrontal cortex) group, RN (raphe nuclei) group and Sham stimulation group. At the pre- and the post-4 weeks treatment, we assessed the subjective sleep quality and daytime fatigue of the patients by PSQI (Pittsburgh sleep quality index), multidimensional fatigue inventory(MFI) and sleep diary which can be used to obtain sleep onset latency(SOL), wake time after sleep onset(WASO), wake number after sleep onset(WNSO), total sleep time(TST), total time in bed(TIB) and sleep efficiency(SE).

**Result:** There was a significant improvement in SOL, WASO, WNSO, TST, SE and the score of PSQI and MFI in the right DLPFC group and RN group after treatment in statistics, compared with the pre-treatment ( $P < 0.05$ ). But the similar improvement was not found in the Sham stimulation group and the difference was not significant in statistics ( $P > 0.05$ ). Meanwhile, we compared the effects of 3 groups. The right DLPFC

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.04.012

\*基金项目:江苏省老年医学研究所基金项目(L201406)

1 南京医科大学附属老年医院心脏康复门诊,南京,210024; 2 南京医科大学附属老年医院康复医学科; 3 江苏省人民医院康复医学科  
作者简介:胡树昱,男,副主任治疗师; 收稿日期:2018-01-11

group was the best in TST, SE, PSQI, subjective sleep quality, sleep duration, habitual sleep efficiency, daytime dysfunction, MFI, general fatigue, mental fatigue. There was a significant difference among the right DLPFC group, the RN group and the sham group in statistics ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** It is more efficacious for stimulating the right DLPFC than the RN to improve the subjective sleep quality and alleviate daytime fatigue of the elderly patients with chronic insomnia.

**Author's address** Cardiac Rehabilitation Outpatient Clinic, Department of Rehabilitation Medicine, Geriatric Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210024

**Key word** the elderly; insomnia; repetitive transcranial magnetic stimulation; dorsolateral prefrontal cortex; raphe nuclei

睡眠是人类不可或缺的正常生理活动。良好的睡眠有助于消除疲劳,恢复精力与体力,保持良好的生活、工作、学习效率。失眠症是最常见的睡眠障碍,流行病学调查显示失眠症在美国的发病率为22.1%,在法国为15%—20%,在中国为10%<sup>[1]</sup>。老年人失眠症发病率更高,国外有调查报道社区老年人失眠患病率达到42%<sup>[2]</sup>,其病程常呈慢性化,一项纵向的基线调查显示有失眠症状的人有70%在一年后仍报告失眠,50%在3年后仍有失眠的症状<sup>[3]</sup>。传统的药物治疗由于存在易成瘾性、日间残留效应、药效衰退性、肝肾损害等诸多不良反应,从科学角度达成用法上的共识依旧是一项艰巨的任务<sup>[4]</sup>。因此,积极探索与完善非药物治疗方法显得十分必要。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是现在较热门的物理治疗技术,既往研究认为其对失眠症有良好疗效,常采用频率为1Hz的低频rTMS刺激右背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)和脑干中缝核(raphe nuclei, RN)等部位<sup>[5,10]</sup>,但缺乏对最佳靶部位的研究。本研究旨在通过选择不同的脑区作为靶部位进行治疗,观察对患者睡眠及日间活动的影响,从而为刺激部位的选择提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月—2016年1月,于我院就诊的90例老年慢性失眠症患者。所有患者签署知情同意后,经随机数表法分为三组:右DLPFC组、RN组和伪刺激组,每组30例。治疗前各组对象一般资料经统计学,无显著性差异( $P > 0.05$ ),具有可比性。见表1。

表1 3组患者一般资料 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目                 | 右DLPFC组    | RN组        | 伪刺激组       |
|--------------------|------------|------------|------------|
| 例数                 | 30         | 30         | 30         |
| 性别(男/女)            | 15/15      | 11/19      | 14/16      |
| 年龄(岁)              | 71.53±6.49 | 71.10±6.36 | 68.53±6.90 |
| 病程(月)              | 22.87±8.97 | 19.67±9.40 | 20.63±8.73 |
| 教育程度(n/%)          |            |            |            |
| 小学                 | 12(40.0)   | 13(43.3)   | 11(36.7)   |
| 中学                 | 11(36.7)   | 8(26.7)    | 7(23.3)    |
| 大学                 | 7(23.3)    | 9(30.0)    | 12(40.0)   |
| 丧偶或单身              | 4          | 3          | 3          |
| 独居                 | 9          | 7          | 7          |
| 午睡习惯               | 17         | 16         | 13         |
| Schnohr体力活动分级(n/%) |            |            |            |
| 低水平                | 12(40.0)   | 8(26.7)    | 10(33.3)   |
| 中等水平               | 8(26.7)    | 9(30.0)    | 11(36.7)   |
| 高等水平               | 10(33.3)   | 13(43.3)   | 9(30.0)    |
| 吸烟                 | 6          | 6          | 9          |
| BMI                | 27.78±2.00 | 28.09±1.90 | 28.65±2.01 |
| 主要共病(n/%)          |            |            |            |
| 冠心病                | 10(33.3)   | 10(33.3)   | 8(26.7)    |
| 高血压病               | 8(26.7)    | 5(16.7)    | 10(33.3)   |
| 糖尿病                | 9(30.0)    | 9(30.0)    | 11(36.7)   |
| COPD               | 4(13.3)    | 5(16.7)    | 5(20.0)    |
| 关节炎                | 7(23.3)    | 12(40.0)   | 9(30.0)    |
| 腰椎间盘突出症            | 14(46.7)   | 11(36.7)   | 9(30.0)    |
| MMSE               | 25.93±2.03 | 26.83±2.48 | 26.34±2.58 |

①右背外侧前额叶皮质组;②脑干中缝核组

1.2 纳入标准

①失眠诊断符合美国精神病学学会《精神障碍诊断与统计手册》第5版(diagnostic and statistical manual of mental disorders 5th edition, DSM-5)的诊断标准<sup>[6]</sup>;②匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分 $> 7$ 分<sup>[7]</sup>;③右利手;④病程 $\geq 6$ 个月;⑤睡眠潜伏期 $> 30$ min;⑥睡眠效率 $< 80\%$ ;⑦自愿参加者;⑧年龄 $\geq 60$ 岁, $\leq 80$ 岁。

1.3 排除标准

①伴有严重躯体或颅脑疾病者;②个人、家族癫痫史或既往有脑部手术史;③近1个月有使用镇静、

催眠或其他对睡眠有影响的药物而不能停用者;④近5年内接受过影响睡眠的心理疗法等;⑤服用致癫痫药物者;⑥颅骨有缺损、植入有人工耳蜗或体内有金属植入物者;⑦刺激区域脑有严重损伤者;⑧严重颈椎病包括颈椎管狭窄、颈椎不稳定者;⑨经诊断为抑郁症或焦虑症或其他严重精神疾病者;⑩严重认知功能障碍、交流障碍或不能配合者;⑪简明精神状态评价量表(mini-mental state examination, MMSE) < 23;⑫广泛性焦虑量表(generalized anxiety disorder-7, GAD7)评分 $\geq 10$ ;⑬9项患者健康问卷(patient health questionnaire-9, PHQ-9)评分 $\geq 5$ ;⑭严重酗酒或对含咖啡因等兴奋性物质饮料食品成瘾者;⑮日夜节律异常、睡眠呼吸暂停综合征、不宁腿综合征等其他睡眠障碍者;⑯体重指数(body mass index, BMI) > 35;⑰夜尿症患者;⑱睡眠不规律或就寝及起床时间非常规者(夜间晚于1点未就寝者及早晨晚于9点起床);⑲不同意参加研究者。

#### 1.4 主要仪器设备

中国武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司的YRD CCY-1型经颅磁刺激器(最大磁场强度3T)。

#### 1.5 治疗方法

**1.5.1 睡眠行为指导:**询问和分析患者睡眠前习惯行为,对不良行为习惯给予指导和纠正。

**1.5.2 初次治疗前采用国际标准方法测量患者静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)<sup>[8]</sup>:**将YRD CCY-1型磁刺激器F8c线圈2圆相交处中心点作用于最佳诱发右手拇短展肌运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)的运动区,用肌电图记录右侧拇短展肌的MEP,在完全放松的情况下找到连续10次刺激中的5次以上产生MEP波幅大于50 $\mu$ V的最小磁刺激强度,作为RMT。治疗时,使用F8c线圈。右DLPFC组定位时将线圈2圆相交处中心位置正对右侧大脑M1区RMT刺激点前5cm处<sup>[9]</sup>;RN刺激组定位时将线圈2圆相交处中心位置正对枕骨大孔(枕骨粗隆下方1cm)<sup>[10]</sup>。伪刺激组将线圈垂直竖起置于顶叶<sup>[11]</sup>。刺激参数设置为频率1Hz、强度80%RMT、1500次脉冲(持续10s,间隔2s)。治疗1次/天,1周连续治疗5d,休息2d,总共进行4周治疗。治疗期间因各种原因给予服药或自行服药的,可继续参加治疗,但相关数据不再纳入统计。

#### 1.6 评定方法及时间

分别在治疗开始前及全部治疗结束后对患者进行以下评定,所有测试均由专人依盲法进行。

睡眠日记:作为一种可靠的睡眠评价方法也被认为是睡眠主观测量的金标准<sup>[12]</sup>。所有患者在开始治疗前和全部治疗结束后各连续记录14d睡眠日记(以患者回忆为依据,在早晨醒来后的15min内完成),以获得基线时的睡眠相关参数,包括:睡眠潜伏期(sleep onset latency, SOL)、睡后觉醒时间(wake time after sleep onset, WASO)、睡后觉醒次数(wake number after sleep onset, WNSO)、总睡眠时间(total sleep time, TST)、总卧床时间(total time in bed, TIB),睡眠效率(sleep efficiency, SE)。

匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)<sup>[13-14]</sup>:是国内外睡眠障碍研究中广泛使用的测评量表,适用于失眠的筛查以及疗效评价,由19项自评条目和5项他评条目构成,评价内容包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物和日间功能7个因子,每个因子按0—3分4级记分,累计各因子得分为PSQI总分,总分0—21分,得分越高,表明睡眠质量越差。通常以PSQI > 7分作为成人睡眠质量问题的临界参考值<sup>[7]</sup>。

多维度疲劳量表(multidimensional fatigue inventory, MFI):由20项条目组成,分5个维度:一般疲劳、躯体疲劳、精神疲劳、动力下降以及活动减少,评价疲劳表现的问卷,每项评分由轻至重1—5分,总分20—100,分数越高表示疲劳度越高,具有较好的内部一致性、结构及效度<sup>[15]</sup>。本研究采用了韩秋凤等<sup>[16]</sup>翻译的中文版。

#### 1.7 统计学分析

研究数据采用SPSS 22.0软件进行统计学分析。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差描述,组内治疗前后比较采用配对 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,如有显著性差异,进一步用最小显著差异法进行多重比较;计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验。

## 2 结果

最终完成全部疗程的患者为80例,各组分别为:右DLPFC组28例、RN组26例、伪刺激组26

例。未完成所有治疗患者中,因服药者4例;因其他原因主动放弃治疗者3例;因明显颈部不适感者3例。治疗前各组的基线指标比较,差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。

4周治疗后,右DLPFC区组和RN区组患者SOL、WASO、WNSO、TST、SE及PSQI总分及各项得分和MFI总分与一般疲劳、躯体疲劳和精神疲

劳分项分都得到了显著改善,且右DLPFC区组的TST、SE及PSQI的睡眠质量、睡眠时间、睡眠效率、日间功能、总分和MFI的总分、一般疲劳、精神疲劳方面改善最好;组间及与治疗前组内比较,差异有显著性意义( $P < 0.05$ );而伪刺激组各项指标与评分治疗前后比较,差异无显著性意义( $P > 0.05$ )。见表2—4。

表2 治疗前后各组睡眠日记指标的比较

( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目        | 右DLPFC组      |                             | RN组          |                            | 伪刺激组         |              |
|-----------|--------------|-----------------------------|--------------|----------------------------|--------------|--------------|
|           | 治疗前(n=30)    | 治疗后(n=28)                   | 治疗前(n=30)    | 治疗后(n=26)                  | 治疗前(n=30)    | 治疗后(n=26)    |
| SOL(min)  | 41.44±4.86   | 24.07±6.83 <sup>①③</sup>    | 41.85±4.69   | 25.03±5.63 <sup>①③</sup>   | 42.63±4.90   | 43.22±4.63   |
| WASO(min) | 55.50±14.50  | 32.87±11.70 <sup>①③</sup>   | 58.52±14.58  | 32.90±13.31 <sup>①③</sup>  | 62.04±14.74  | 62.98±14.35  |
| WNSO(次)   | 2.47±1.46    | 0.68±0.72 <sup>①③</sup>     | 2.50±1.55    | 0.73±0.67 <sup>①③</sup>    | 2.43±1.33    | 2.42±1.03    |
| TST(min)  | 326.21±32.84 | 372.31±31.24 <sup>①②③</sup> | 324.79±35.60 | 352.49±28.27 <sup>①③</sup> | 328.34±36.18 | 323.52±34.42 |
| TIB(min)  | 477.60±50.75 | 469.29±46.48                | 465.53±57.12 | 465.12±38.09               | 480.03±69.82 | 472.37±70.39 |
| SE(%)     | 68.57±5.52   | 79.59±4.93 <sup>①②③</sup>   | 70.16±6.32   | 75.96±4.90 <sup>①③</sup>   | 68.96±6.11   | 69.15±6.21   |

与治疗前比较:① $P < 0.05$ ;与同期RN组比较:② $P < 0.05$ ;与同期伪刺激组比较:③ $P < 0.05$

表3 治疗前后各组匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分的比较

( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目   | 右DLPFC组    |                          | RN组        |                         | 伪刺激组       |            |
|------|------------|--------------------------|------------|-------------------------|------------|------------|
|      | 治疗前(n=30)  | 治疗后(n=28)                | 治疗前(n=30)  | 治疗后(n=26)               | 治疗前(n=30)  | 治疗后(n=26)  |
| 睡眠质量 | 1.93±0.82  | 0.75±0.65 <sup>①②③</sup> | 2.03±0.81  | 1.31±0.55 <sup>①③</sup> | 2.03±0.80  | 1.92±0.69  |
| 入睡时间 | 1.97±0.41  | 1.04±0.64 <sup>①③</sup>  | 2.00±0.37  | 1.12±0.52 <sup>①③</sup> | 2.00±0.36  | 2.12±0.43  |
| 睡眠时间 | 2.13±0.63  | 1.25±0.59 <sup>①②③</sup> | 2.07±0.78  | 1.62±0.50 <sup>①③</sup> | 2.03±0.76  | 2.04±0.66  |
| 睡眠效率 | 2.13±0.63  | 1.07±0.60 <sup>①②③</sup> | 1.90±0.76  | 1.50±0.51 <sup>①③</sup> | 2.10±0.71  | 2.00±0.75  |
| 睡眠障碍 | 2.27±0.87  | 0.86±0.52 <sup>①③</sup>  | 2.23±0.77  | 1.04±0.60 <sup>①③</sup> | 2.17±0.83  | 2.19±0.63  |
| 催眠药物 | 1.90±0.92  | 0.57±0.57 <sup>①③</sup>  | 1.93±0.78  | 0.85±0.54 <sup>①③</sup> | 2.10±0.80  | 2.00±0.69  |
| 日间功能 | 2.17±0.38  | 1.21±0.57 <sup>①②③</sup> | 2.20±0.41  | 1.58±0.50 <sup>①③</sup> | 2.23±0.43  | 2.23±0.42  |
| 总分   | 14.50±1.91 | 6.75±1.55 <sup>①②③</sup> | 14.43±1.56 | 9.00±1.10 <sup>①③</sup> | 14.63±1.94 | 14.54±1.56 |

与治疗前比较:① $P < 0.05$ ;与同期RN组比较:② $P < 0.05$ ;与同期伪刺激组比较:③ $P < 0.05$

表4 治疗前后各组多维度疲劳量表(MFI)评分的比较

( $\bar{x} \pm s$ )

| 项目   | 右DLPFC组    |                          | RN组        |                         | 伪刺激组       |            |
|------|------------|--------------------------|------------|-------------------------|------------|------------|
|      | 治疗前(n=30)  | 治疗后(n=28)                | 治疗前(n=30)  | 治疗后(n=26)               | 治疗前(n=30)  | 治疗后(n=26)  |
| 一般疲劳 | 13.37±1.90 | 7.18±1.96 <sup>①②③</sup> | 12.63±2.11 | 8.77±1.82 <sup>①③</sup> | 13.17±1.95 | 13.27±1.40 |
| 躯体疲劳 | 9.30±1.73  | 6.04±1.43 <sup>①③</sup>  | 9.57±1.48  | 6.58±0.99 <sup>①③</sup> | 9.40±1.54  | 9.42±1.10  |
| 精神疲劳 | 10.93±2.10 | 6.89±1.34 <sup>①②③</sup> | 10.03±2.28 | 8.27±1.93 <sup>①③</sup> | 10.50±2.10 | 10.92±1.74 |
| 动力下降 | 9.67±1.94  | 9.86±1.72                | 9.73±1.80  | 10.08±2.21              | 9.70±2.05  | 9.31±1.67  |
| 活动减少 | 11.57±3.37 | 11.79±2.96               | 12.00±2.86 | 12.23±2.63              | 10.80±2.66 | 10.92±2.56 |
| 总分   | 54.83±5.21 | 41.75±4.55               | 53.97±4.91 | 45.92±4.88              | 53.57±4.23 | 53.85±3.43 |

与治疗前比较:① $P < 0.05$ ;与同期RN组比较:② $P < 0.05$ ;与同期伪刺激组比较:③ $P < 0.05$

### 3 讨论

#### 3.1 rTMS治疗老年慢性失眠症的有效性

rTMS作为一种新兴的非侵入性诊断、研究与治疗手段,是一种利用高强度脉冲磁场作用于中枢神经系统,再通过感应电流调节神经细胞的动作电位,从而影响神经电生理活动的磁刺激技术<sup>[7]</sup>。rTMS的刺激模式按频率分有两种:≤1Hz的低频刺激,>1Hz的高频刺激,频率的划分是基于所产生的

生物学效应<sup>[18]</sup>。一般认为低频刺激是一种抑制性刺激,而高频刺激是一种兴奋性刺激;前者在安全性上比后者要好<sup>[9]</sup>。

目前大多数研究表明rTMS可以改善睡眠。Jiang<sup>[5]</sup>的研究显示低频rTMS刺激右DLPFC较药物和精神疗法更能全面改善慢性失眠患者的PSQI、多导睡眠图测试结果,特别是在睡眠结构方面可以显著提升深睡眠时间;并认为患者HPA轴和HPT轴激

活水平的下降提示低频rTMS可以降低患者的过觉醒状态。刘运洲等<sup>[10]</sup>的研究结果显示低频rTMS刺激RN显著改善了患者的PSQI评分和S-AI量表评分,提示对睡眠质量和精神焦虑有改善。本研究的结果显示,低频rTMS刺激右DLPFC和RN区都改善了患者的PSQI评分及睡眠日记所获得的睡眠参数,这与上述研究具有一致性;而且进一步显示了rTMS的作用并不是主要通过安慰剂效应获得;另外,在疗效对比中显示刺激DLPFC较RN区能更好地改善患者的睡眠时间和效率以及缓解日间疲劳水平。

### 3.2 rTMS治疗失眠的作用机制

rTMS治疗失眠的具体机制尚未明确。推测可能是:①调节刺激区域异常兴奋性改变。Van der Werf等<sup>[19-20]</sup>的研究说明失眠患者存在大脑总体兴奋水平的增高。低频rTMS可使过度兴奋的大脑皮质转入抑制,起到镇静作用<sup>[21]</sup>。②影响刺激区域神经递质水平。低频rTMS可以提高大鼠额叶皮质、海马、下丘脑内5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5HT)含量<sup>[22]</sup>,以及海马和纹状体内 $\gamma$ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)含量<sup>[23]</sup>,并且可能通过提高GABA<sub>B</sub>受体传递<sup>[9]</sup>增强GABA作用。5-HT和GABA对睡眠调节和增加非快速动眼睡眠(none-rapid eye movement sleep, NREMs)起重要作用<sup>[24-25]</sup>。③影响脑血流和代谢。老年患者常存在脑血流灌注不足,而左DLPFC血流灌注不足是导致抑郁等情绪障碍的重要机制之一<sup>[26]</sup>。低频rTMS可短期内影响脑血流量使刺激同侧大脑中动脉血流量减少,同时使对侧血流量增加<sup>[27]</sup>。因此,低频rTMS刺激右DLPFC可以改善左DLPFC的血流灌注进而改善情绪有利于睡眠。此外,低频rTMS能提高血管舒缩反应能力<sup>[28]</sup>,也有利于改善脑血流灌注。④影响脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)表达。低频rTMS可持续上调皮质BDNF阳性细胞表达<sup>[29]</sup>,促进局灶性脑缺血大鼠内源性神经干细胞增殖和因脑缺血受损神经功能的恢复<sup>[30]</sup>。⑤激发脑慢波活动(slow wave activity, SWA)<sup>[31]</sup>。Massimini<sup>[32]</sup>的研究中采用频率为0.5Hz的TMS分别在沿大脑皮质前后轴中线上的4个部位(后顶叶区、感觉运动区、辅助运动区、前侧运动前区)刺激后找到诱发脑慢振幅波的最低刺激强度部

位后,再用频率约0.8Hz的40个TMS刺激相应部位,发现可以激发出类似自发的SWA。SWA是构成NREMs的主要基础现象,也是反映NREMs时睡眠强度的最好的特征化标志<sup>[33]</sup>。

### 3.3 两个刺激部位疗效的差异

我们的研究结果显示低频rTMS刺激右DLPFC区较RN区,对患者主观睡眠感受的改善及日间疲劳的缓解更优( $P < 0.05$ )。原因可能是试验所用F8c型线圈直接作用深度约在2cm左右,对于更深的刺激部位很难直接作用,其治疗效应可能是通过浅层刺激而对深层组织产生一定的远隔作用,而DLPFC区相较RN区更为表浅,更易于F8c型线圈发挥直接刺激效应;另外,对于深部脑组织,磁刺激强度的衰减程度也较刺激浅部皮质时大,两组采用的治疗强度参数设定是一致的,并未考虑到部位深浅导致的磁强度衰减差异,因此可能是导致疗效差异的一个原因;衰老会导致老年人脑部出现各种退行性改变,既往大样本健康成年人脑白质的核磁共振扫描研究中显示白质的体积与年龄具高度相关关系<sup>[34]</sup>,这种退行性改变可能会影响到RN的上行和下行神经,致使RN与其他脑区的联系受到削弱,从而影响到对睡眠的调控和对脑皮质过度兴奋的抑制作用,而在DLPFC区的刺激则可直接抑制大脑皮质的过度兴奋。

失眠与日间疲劳程度具有相关性<sup>[35]</sup>,因此对失眠的改善程度也直接影响到患者日间疲劳状况的改善;此外,右DLPFC区是治疗抑郁症常用的rTMS刺激靶区,其疗效也为指南所肯定<sup>[9]</sup>,而负性情绪的减少必然有利于患者精神疲劳的改善,这可能是刺激DLPFC区较RN区更能改善患者一般疲劳和精神疲劳的原因。

## 4 结论

由于睡眠的调控机制及影响因素复杂,且rTMS的治疗参数较多并且作用机制也较复杂,且治疗效果有可能受作用深度的影响。这些都给研究不同治疗部位的优劣带来了较大困难。本研究的结果提示右DLPFC区作为失眠的治疗靶部位相比其他部位更优,当然右DLPFC区不一定是治疗失眠的最佳靶点,但是由于相对比较表浅,磁刺激容易作用到

该部位。本研究也存在一定局限性,包括限于条件评价方法只选择了主观评价方法,也未做长时程的治疗效应延续观察等。在今后的工作中可采用多导睡眠图等客观评价方法结合影像学及基础研究更深入全面地开展研究。

## 参考文献

- [1] 刘珏,刘民.失眠的流行病学研究进展[J].中华健康管理学杂志, 2013,7(1):60—62.
- [2] Reeder CE, Franklin M, Bramley TJ. Current landscape of insomnia in managed care[J]. Am J Manag Care, 2007, 13 (5 Suppl):112—116.
- [3] Morin CM, Benca R. Chronic insomnia[J]. Lancet, 2012, 379 (9821):1129—1141.
- [4] 李舜伟.失眠定义、诊断及药物治疗专家共识(草案)[J].中华神经科杂志,2006,39(2):141—143.
- [5] 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.
- [6] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder-Fifth Edition[M].American Psychiatric Publishing, 2013,5.
- [7] 汪向东,王希林,马弘,等.心理卫生评定量表手册(增订版)[M].北京:中国心理卫生杂志社,1999.375—378.
- [8] Jung SH, Shin JE, Jeong YS, et al. Changes in motor cortical excitability induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of different stimulation durations [J]. Clin Neurophysiol, 2008, 119(1):71—79.
- [9] Lefaucheur JP, Nathalie André-Obadia, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) [J]. Clinical Neurophysiology, 2014, 125(11):2150—2206.
- [10] 刘运洲,张忠秋.重复经颅磁刺激(rTMS)提高睡眠质量的研究[J].体育科学,2011,31(11):71—76.
- [11] 殷稚飞,沈滢,孟殿怀,等.不同频率低频重复经颅磁刺激对脑梗死患者上肢功能的影响[J].中华物理医学与康复杂志,2014, 36(8):596—600.
- [12] Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, et al. Recommendations for a standard research assessment of insomnia[J]. Sleep, 2006, 29(9):1155—1173.
- [13] 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.
- [14] Backhaus J, Junghanns K, Broocks A, et al. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia[J]. J Psychosom Res, 2002, 53(3): 737—740.
- [15] Smets EM, Garssen B, Bonke B, et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue[J]. J Psychosom Res, 1995, 39 (3):315—325.
- [16] 韩秋凤,田俊.多维疲劳量表应用于肿瘤患者的信度和效度验证[J].中华护理杂志,2012,(6):548—550.
- [17] Anand S, Hotson J. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety[J]. Brain Cogn, 2002, 50(3):366—386.
- [18] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(12):2008—2039.
- [19] van der Werf YD, Altena E, van Dijk KD, et al. Is disturbed intracortical excitability a stable trait of chronic insomnia? A study using transcranial magnetic stimulation before and after multimodal sleep therapy[J]. Biol Psychiatry, 2010, 68(10):950—955.
- [20] Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science[J]. Sleep Med Rev, 2010, 14(1):9—15.
- [21] 刘运洲,张忠秋.低频重复经颅磁刺激(rTMS)降低运动皮层兴奋性的研究[J].中国体育科技,2010,46(10):134—138.
- [22] 陈运平.低频重复经颅磁刺激与抑郁治疗的实验和临床研究[D].武汉:华中科技大学,2005.26—40.
- [23] Yue L, Xiao-lin H, Tao S. The effects of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on glutamate and gamma-aminobutyric acid in rat brain[J]. Brain Res, 2009, (1260):94—99.
- [24] Lee KH, Egleston PN, Brown WH, et al. The role of the cerebellum in subsecond time perception: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. J Cogn Neurosci, 2007, 19(1):147—157.
- [25] Datta S, Siwek DF. Single cell activity patterns of pedunculopontine tegmentum neurons across the sleep-wake cycle in the freely moving rats[J]. J Neurosci Res, 2002, 70(4): 611—621.
- [26] Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression[J]. Can J Psychiatry, 1997, 42(5):467—475.
- [27] Rollnik JD, Dusterhöft A, Däuper J, et al. Decrease of middle cerebral artery blood flow velocity after low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorso-lateral prefrontal cortex[J]. Clin Neurophysiol, 2002, 113(6):

- 951—955.
- [28] Sallustio F, Di Legge S, Rizzato B, et al. Changes in cerebrovascular reactivity following low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 295(1—2):58—61.
- [29] 孙永安,赵合庆,张志琳,等.长时程经颅磁刺激对脑梗死大鼠皮质脑源性神经营养因子表达及神经功能恢复的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2005, 27(12):712—716.
- [30] 尹清,刘宏亮,武继祥,等.重复经颅磁刺激对局灶性脑缺血大鼠海马内源性神经干细胞增殖的影响[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2009, 14(8):368—371.
- [31] Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, et al. Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(20):8496—8501.
- [32] Massimini M, Tononi G, Huber R. Slow waves, synaptic plasticity and information processing: insights from transcranial magnetic stimulation and high-density EEG experiments[J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 29(9):1761—1770.
- [33] Bordély AA, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation[J]. *Journal of Biological Rhythms*, 1999, 14(6):557.
- [34] Bartzokis G, Cummings JL, Sultzer D, et al. White matter structural integrity in healthy aging adults and patients with Alzheimer disease: a magnetic resonance imaging study[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(3):393—398.
- [35] 刘红,杨劲,唐向东.原发性失眠主客观睡眠质量与日间功能损害的关系[J]. *华西医学*, 2013, (2):209—213.
- (上接第426页)
- year-old girl treated with open reduction and pemberton osteotomy for neglected developmental dysplasia of the hip: a femoral neck fracture sustained during passive motion under general anesthesia[J]. *Case Reports in Orthopedics*, 2014, 2014(3):804098.
- [6] 徐宏文,李敬春,荀福兴,等.步态分析法评价发育性髋关节脱位手术治疗后的功能[J]. *中华小儿外科杂志*, 2016, 37(1):20—24.
- [7] 陆琳,陆延仁,高丽洁,等.肌电生物反馈疗法在膝关节前交叉韧带重建术后功能康复中的应用[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2010, 32(5):395—396.
- [8] 杨晓颜,杜青,陈佩杰,等.肉毒毒素联合生物反馈治疗对痉挛型脑瘫患儿下肢功能的影响[J]. *中华全科医师杂志*, 2013, 12(7):529—532.
- [9] 高晶,岳虹霓,毛红梅,等.肌电生物反馈综合治疗促进痉挛性双瘫型脑瘫患儿下肢运动功能的疗效观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2010, 25(1):42—45.
- [10] Cramer KE, Scherl SA 主编,赵黎,钱济先主译. *儿童骨科* [M]. 西安:第四军医大学出版社, 2008, 47—54.
- [11] Yüksel HY, Yilmaz S, Aksahin E, et al. The evaluation of hip muscles in patients treated with one-stage combined procedure for unilateral developmental dysplasia of the hip: part I: MRI evaluation[J]. *Journal of Pediatric Orthopedics*, 2009, 29(8):872—878.
- [12] Liu RY, Wen XD, Tong ZQ, et al. Changes of gluteus medius muscle in the adult patients with unilateral developmental dysplasia of the hip[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2012, 13(1):101.
- [13] 杨述华,刘先哲.发育不良性髋关节脱位诊断、分型和手术[J]. *中华骨与关节外科杂志*, 2013, (s1):27—31.
- [14] 余希临,沈先涛,伍兴,等.发育性髋关节脱位手术保留和重建髋关节功能的治疗策略[J]. *中华小儿外科杂志*, 2010, 31(7):523—526.
- [15] 原黎君.肌电生物反馈刺激对痉挛型脑瘫患儿下肢功能恢复的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34(11):850—852.
- [16] 何小辉,熊友红,唐巧萍,等.作业疗法结合生物反馈疗法改善脑瘫患儿腕关节灵活性的临床观察[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(8):771—772.
- [17] 王健,刘加海.肌肉疲劳的表面肌电信号特征研究与展望[J]. *中国体育科技*, 2003, 39(2):4—7.
- [18] Duchene J, Hogrel JY. A model of EMG generation[J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2000, 47(2):192—201.
- [19] 余洪俊.表面肌电图评价肌肉的功能状况[J]. *中国组织工程研究*, 2002, 6(23):3514—3515.
- [20] 杨晓颜,杜青,周璇,等.助力电刺激训练对脑性瘫痪患儿核心稳定性的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2016, 31(1):25—29.
- [21] Xu K, Mai J, He L, et al. Surface electromyography of wrist flexors and extensors in children with hemiplegic cerebral palsy[J]. *PM R*, 2015, 7(3): 270—275.