

低频重复经颅磁刺激治疗老年人失眠症的疗效观察

胡树罡 沈滢 顾晓美 管重远 莫非

【摘要】 目的 观察低频重复经颅磁刺激(rTMS)对失眠症老年人睡眠和情绪的影响。**方法** 选取 34 例失眠症老年患者,按照随机数字表法将其分为试验组(18 例)和对照组(16 例)。试验组采用低频 rTMS 刺激右背外侧前额叶皮质(DLPFC)治疗,对照组给予交变磁场治疗。治疗前及治疗 4 周后(治疗后),使用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)对患者进行评估。为了消除睡眠变化对患者 HAMA 和 HAMD 评分的影响,对此两项评分去除睡眠相关项得分后的分值(标记为 HAMA-A、HAMD-A)进行评估。**结果** 治疗前,2 组患者的 PSQI、HAMA 和 HAMD 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,试验组与对照组患者的 PSQI、HAMA、HAMD 评分均明显下降($P<0.05$),且试验组 PSQI[(8.44±1.82)分]、HAMA[(10.66±2.59)分]、HAMD[(11.78±3.64)分]较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。除去 HAMA 与 HAMD 的睡眠相关选项得分后,试验组患者治疗后 HAMA-A、HAMD-A 较组内治疗前低($P<0.05$),对照组患者治疗后 HAMA-A、HAMD-A 虽较组内治疗前低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组患者治疗后 HAMA-A[(11.11±2.72)分]、HAMD-A[(10.17±3.28)分]较对照组低($P<0.05$)。**结论** rTMS 治疗老年失眠症的疗效优于交变磁场,能显著改善患者睡眠和情绪。

【关键词】 老年; 失眠症; 经颅磁刺激; 交变磁场; DLPFC

基金项目:江苏省老年医学研究所基金项目(L201406)

Repeated low-frequency transcranial magnetic stimulation can relieve insomnia Hu Shugang*, Shen Ying, Gu Xiaomei, Guan Chongyuan, Mo Fei. *Department of Rehabilitation, Jiangsu Province Geriatric Hospital, Nanjing 210024, China

Corresponding author: Hu Shugang, Email: oasisfan@163.com

【Abstract】 Objective To observe any effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the sleep and mood of elderly insomniacs. **Methods** Thirty-four elderly insomniacs were divided randomly into an experiment group ($n=18$) and a control group ($n=16$). The experiment group received rTMS of the right dorsolateral prefrontal cortex, while the control group was given alternating magnetic field stimulation at the same site. Before and after 4 weeks of the treatments, all of the subjects were assessed using the Pittsburgh sleep quality index (PSQI), the Hamilton anxiety scale (HAMA) and the Hamilton depression scale (HAMD). They were also assessed with those instruments omitting the sleep items in order to reduce the possible impact of any sleep changes on the HAMA and HAMD scores. **Results** Before the treatment there were no significant differences in the groups' average PSQI, HAMA and HAMD scores. After 4 weeks all the measurements in both groups had decreased significantly, with the experimental group's averages significantly lower than those of the control group. **Conclusions** rTMS treatment is more effective than alternating magnetic field treatment for the elderly with insomnia, significantly improving their sleep and mood.

【Key words】 Elderly; Insomnia; Transcranial magnetic stimulation; Alternating magnetic fields; Prefrontal cortex

Fund program: Jiangsu Institute Fund for Geriatric Medicine (grant L201406)

睡眠是人类不可或缺的生理活动,正常的睡眠有

助于更好地消除疲劳、恢复精力与体力,从而保持良好的生活、工作、学习状态。失眠症是常见的睡眠障碍之一,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%^[1]。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%^[2]。另外,失眠病程常呈慢性化倾

向,一项纵向的基线调查显示 70%有失眠症状的人 1 年后依然失眠,50%的人在 3 年后仍有失眠的症状^[3-4]。本研究采用重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗老年人失眠症,取得了良好疗效,报道如下。

对象与方法

一、一般资料

入组标准:①符合美国精神病学会《精神障碍诊断与统计手册》第 5 版中失眠症的诊断标准^[5];②匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分>7 分^[6];③右利手;④病程≥3 个月;⑤睡眠潜伏期>30 min;⑥睡眠效率<80%;⑦自愿参加,并签署知情同意书;⑧60 岁≤年龄≤85 岁。排除标准:①伴有其他严重躯体或颅脑疾病者;②个人或者家族有癫痫病史,既往有脑部手术史;③近 1 个月有使用镇静、催眠药物以及其他对睡眠有影响而不能停用的药物;④服用致癫痫药物者;⑤颅骨有缺损、植入有人工耳蜗或体内有金属植入物者;⑥刺激区域脑有严重损伤者;⑦严重颈椎病包括颈椎管狭窄、颈椎不稳定者;⑧经诊断为抑郁症或焦虑症的患者;⑨伴有其他严重精神症状、认知功能障碍、交流障碍或不能配合者;⑩严重酗酒者;⑪睡眠呼吸暂停综合症患者。

选取 2014 年 11 月至 2015 年 9 月在江苏省老年医院康复医学科就诊的老年失眠患者 34 例。采用随机数字表法将患者分为试验组(18 例)和对照组(16 例)。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	平均病程 (月, $\bar{x}\pm s$)
		男	女		
试验组	18	10	8	74.10±7.24	20.45±10.67
对照组	16	11	5	77.05±7.25	15.65±7.51

二、治疗方法

试验组患者采用中国产 YRD CCY-1 型经颅磁刺激器(最大磁场强度 3T)进行治疗。第 1 次治疗前,先采用国际标准方法测量受试者静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)^[7];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指展肌运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)的运动区,即国际标准脑电 10-20 记录系统的 Cz 点,用 YRD EE 型诱发电位检测仪记录右手拇指的 MEP,在完全放松的情况下找到连续 10 次经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)中的 5 次以上产生

大于 50 μV MEPs 的最小磁刺激强度,作为 RMT。治疗时,使用 F8c 线圈给予患者右侧背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)区频率 1 Hz,强度 80%RMT、1500 次 rTMS(持续 10 s、间隔 2 s)的磁刺激。DLPFC 定位方法:线圈 2 圆相交处中心位置正对右侧大脑 RMT 刺激点前 5 cm 处^[8]。

对照组患者采用 SK-A 型脑病生理治疗仪进行弱交变磁场治疗,1 次治疗时间 30 min,磁场频率 50 Hz,磁感应强度 17 mT。试验组和对照组治疗每日进行 1 次,1 周连续治疗 5 d,休息 2 d,总共进行 4 周治疗。治疗由专人进行操作,操作人员对患者的分组情况不知情。如治疗期间患者出现严重失眠影响日常生活,则给予药物治疗,并从组中予以剔除,不再参与试验。对于试验期间要求服用药物或者自行服用药物的患者,也从组中予以剔除,不再参与试验。

三、评价方法

治疗前、治疗 4 周后(治疗后),采用 PSQI^[9-10]、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)^[11]、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)^[12]对患者进行评估。由于 HAMA 和 HAMD 本身含有与睡眠相关的评分选项,为了检验患者的情绪状态是否确实有所改善,而不是因为睡眠相关子项评分变化而产生的假象,故而在对 HAMA 评分和 HAMD 计分治疗前后比较的同时,增加总分去除睡眠子项后得分(标记为 HAMA-A、HAMD-A)的治疗前后的比较。

四、统计学方法

对评定结果采用 SPSS 22.0 版软件进行统计学分析。计量资料采用均数和标准差描述,组内治疗前、后比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料采用卡方检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

治疗前,2 组患者的 PSQI、HAMA 和 HAMD 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,试验组与对照组患者的 PSQI、HAMA、HAMD 评分均明显下降($P<0.05$),且试验组 PSQI、HAMA、HAMD 评分较对照组低,差异有统计学意义($P<0.05$)。除去 HAMA 与 HAMD 的睡眠相关选项得分后,试验组患者治疗后 HAMA-A、HAMD-A 较组内治疗前低($P<0.05$),对照组患者治疗后 HAMA-A、HAMD-A 虽较组内治疗前低,但差异无统计学意义($P>0.05$)。试验组患者治疗后 HAMA-A、HAMD-A 较对照组低($P<0.05$),详见表 2。

表 2 两组患者治疗前、后 PSQI、HAMA、HAMD、HAMA-A、HAMD-A 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PSQI	HAMA	HAMD	HAMA-A	HAMD-A
试验组						
治疗前	18	13.70±2.71	16.05±3.35	16.85±3.81	13.60±2.64	13.70±3.15
治疗后	18	8.44±1.82 ^{ab}	10.66±2.59 ^{ab}	11.78±3.64 ^{ab}	11.11±2.72 ^{ab}	10.17±3.28 ^{ab}
对照组						
治疗前	16	12.25±2.07	16.35±2.98	16.05±3.17	13.45±2.50	13.55±2.33
治疗后	16	10.00±1.26 ^a	14.19±2.17 ^a	14.13±2.85 ^a	12.88±1.96	13.06±2.35

注:与组内治疗前比较,^a $P < 0.05$;与对照组治疗后比较,^b $P < 0.05$

讨 论

磁场疗法作为物理因子治疗中的重要组成部分,在治疗失眠方面有确切疗效^[13-14]。在既往相关研究中,研究者运用交变磁场治疗失眠症取得了良好的疗效^[15-16]。rTMS作为一种新兴的非侵入治疗技术,能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^[17]。而低频 rTMS(频率 ≤ 1 Hz)对脑皮质的兴奋性具有抑制作用,且未见严重副作用报道^[8]。失眠患者普遍存在大脑皮质的兴奋性异常^[18],而 DLPFC 作为与执行、情绪、认知以及记忆等多种功能密切相关的重要皮质功能区参与调控包括睡眠在内的多项活动。rTMS 治疗失眠症的机制可能是直接影响了受刺激部位大脑皮质的局部兴奋性和血流状态,并且对深部脑组织也有影响作用^[19]。同时,rTMS 可以影响脑内睡眠调节相关神经递质水平,如 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)、 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸(glutamic acid, Glu)以及褪黑色素(melatonin)等^[20-22]。另外,rTMS 可以激发脑慢波活动(slow wave activity, SWA)^[23],从而诱导入睡、促进非快速动眼睡眠(none-rapid eye movement sleep, NREMs)。相比于交变磁场疗法,rTMS 可以精准刺激相关靶部位,对刺激部位的生理作用调节更明确、刺激剂量更大。因此采用 rTMS 治疗老年人失眠症也应较交变磁场疗法更为有效,本研究的结果也支持了这一论点。

由于失眠时常会引起人的情绪焦虑、抑郁等,本研究对患者治疗前、后情绪的变化进行了观察,并对 HAMA 和 HAMD 的评分进行了小幅变动,以期鉴别患者的情绪改善是治疗本身的作用还是因为睡眠改善而带来的。rTMS 在治疗抑郁和焦虑上的疗效已经为众多研究所肯定,并且已被纳为一种常规疗法^[8]。在这方面本研究的结果得出了和既往研究一致的结论,即使去除两项评分的睡眠相关项得分,试验组治疗后较治疗前的变化依然显著($P < 0.05$)。而对对照组的得分

出现了差异,变动后的治疗后评分较治疗前并未体现出显著差异($P > 0.05$),说明了交变磁场治疗对患者的情绪改善主要是通过改善睡眠后所带来的副效应。其原因可能是其虽然起到了一定的调节大脑皮质兴奋性和代谢状态的作用,但因为其磁场强度较低,且作用位置较为宽泛而欠缺精确性,不能同 rTMS 可以精确刺激治疗靶部位,进而大幅影响大脑皮质动作电位,从而引起对相关功能皮质的直接兴奋或抑制,故而其对情绪的直接调节作用较细微。

本研究显示,低频 rTMS 作为一种新兴的物理治疗方式治疗老年人失眠,疗效肯定,具有传统磁疗的无不良反应的优点,不存在依赖性和戒断效应等问题^[15];同时也比传统磁疗的治疗效果更好,治疗效应更广泛。但本研究限于研究样本量较小,对于治疗效果的评价指标还不全面,没有使用脑电图和多导睡眠图以及结合影像学检查来综合评价。因此,后续还需要更为精细设计的、综合多种评价体系的大样本量临床研究来全面观察。

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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-0815.2013.01.017.
- [2] Reeder CE, Franklin M, Bramley TJ. Current landscape of insomnia in managed care[J]. Am J Manag Care, 2007,13(5):112-116.
- [3] Morin CM, Benca R. Chronic insomnia[J]. Lancet, 2012, 379(9821):1129-1141. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60750-2.
- [4] 失眠定义、诊断及药物治疗共识专家组等.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. DOI:10.3760/j.issn:1006-7876.2006.02.026.
- [5] 李冬,强静,刘惠苗,等.经颅磁刺激治疗失眠的研究进展[J].中华物理医学与康复杂志,2015,37(2):155-157. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.02.021.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based

- guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(11):2150-2206. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- [9] Buysse DJ, Reynolds CF, 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.
- [10] Backhans 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.
- [11] 张作记. 行为医学量表手册[M]. 北京:中华医学电子音像出版社, 2005: 229-231, 213-215.
- [12] Hamilton M. A rating scale for depression[J]. J Neurology Neurosurg Psychiatry, 1960, 2(23):324-331.
- [13] 陈景藻, 赵彼得, 王淑英, 等. 现代物理治疗学[M]. 北京:人民军医出版社, 2001:227-228.
- [14] 苗玲, 蔡琰. 磁场生物学效应在神经精神科领域的作用[J]. 中国物理医学与康复杂志, 2005, 27(3):184-185. DOI: 10.3760/j.issn:0254-1424.2005.03.020.
- [15] 徐小梅, 孙志成. 交变磁场治疗失眠症的近期疗效评估[J]. 中国临床康复, 2005, 9(48):106, 145. DOI: 10.3321/j.issn:1673-8225.2005.48.067.
- [16] 王志忠, 王亚平, 杨斌, 等. 交变磁场辅助艾司唑仑治疗失眠症效果观察[J]. 人民军医, 2012, 55(9):868-869.
- [17] Anand S, Hotson J. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety[J]. Brain Cogn, 2002, 50(3):366-386. DOI:10.1016/S0278-2626(02)00512-2.
- [18] 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. DOI:10.1016/j.biopsych.2010.06.028.
- [19] 孙元锋, 李哲, 李韵, 等. 超低频经颅磁刺激治疗失眠症患者的疗效[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(13):2168-2169. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.13.036.
- [20] Wang HY, Crupi D, Liu J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte[J]. J Neurosci, 2011, 31(30):11044-11054. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2125-11.2011.
- [21] Yue L, Xiao-lin H, Tao S. The effect of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on glutamate and gamma-aminobutyric acid in rat brain[J]. Brain Res, 2009, 5(3):94-99. DOI:10.1016/j.brainres.2009.01.009.
- [22] Reiter RJ. Static and extremely low frequency electromagnetic field exposure: reported effects on the circadian production of melatonin[J]. J Cell Biochem, 1993, 51(4):394-403. DOI: 10.1002/jcb.2400510403.
- [23] 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.

(修回日期:2018-02-13)

(本文编辑:凌 琛)

· 外刊撷英 ·

Oral anticoagulation after intracerebral hemorrhage

BACKGROUND AND OBJECTIVE Studies have shown that intracerebral hemorrhage (ICH) accounts for 10 to 20% of all acute cerebrovascular events, as well as a significant amount of stroke related disability and mortality. Studies have also demonstrated that oral anticoagulation treatment (OAT) is associated with an increased risk of ICH. This study was designed to determine whether the resumption of OAT after an ICH is associated with long-term outcome.

METHODS Data were analyzed from three, large studies of intracerebral hemorrhage, including RETRACE, OAT-ICH and ERICH. In all studies, adult patients diagnosed with ICH had been taking OAT at the time of the hemorrhage as a treatment for atrial fibrillation (a-fib). All subjects were followed by phone interviews for up to one year for OAT resumption, mortality, modified Rankin scale scores (mRS) and new stroke events.

RESULTS Data were analyzed for 1,012 survivors. Anticoagulation was resumed in 178 of 633 of those with non-lobar ICH (28%) and 86 of 379 of those with lobar (23%) ICH. There was no significant association between OAT resumption and early mortality for either non-lobar or lobar ICHs. The resumption of OAT was associated with a decrease in all-cause mortality ($P=0.002$), all-cause stroke ($P=0.003$), ischemic stroke ($P=0.002$) and a good outcome (scores of zero to three) on the mRS ($P<0.0001$).

CONCLUSION This study of patients with intracerebral hemorrhage, each taking oral anticoagulants for atrial fibrillation, found that the resumption of oral anticoagulants was associated with decreased mortality and improved functional outcome.

【摘自:Biffi A, Kuramatsu JB, Leasure , et al. Oral anticoagulation and functional outcome after intracerebral hemorrhage. Ann Neurol, 2017, 82(5):755-765.】