

昼夜节律失调性睡眠-觉醒障碍伴抑郁焦虑患者经颅磁刺激治疗的神经心理及睡眠微结构变化的研究*

周凯丽¹ 杜雪云¹ 万亚会¹ 张 轩¹ 高 微² 陶华英² 薛 蓉^{2,3}

昼夜节律失调性睡眠-觉醒障碍(circadian rhythm sleep-wake disorders, CRSWDs)是指昼夜时间维持与诱导系统变化或内源性昼夜节律与外部环境间不同步所引起的各种睡眠觉醒障碍,其最常见症状是入睡困难、维持睡眠困难及日间睡眠增多。据估计,多达10%的成人睡眠障碍患者可能患有CRSWDs^[1]。CRSWDs可诱发抑郁焦虑情绪和认知功能改变。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种安全、无创、无疼痛的生物刺激技术,近年来临床研究发现治疗睡眠障碍的疗效确切。临床中对睡眠质量的评估通常基于主观的患者自我陈述、心理评估和访谈,多导睡眠图(polysomnography, PSG)虽高度精确,但其检查过程复杂、不舒服和价格昂贵令大量人群不易接受,近年来由美国哈佛医学院动态生医指标中心研发的心肺耦合技术(cardiopulmonary coupling, CPC),作为一种便携式睡眠检测技术被广泛应用于睡眠相关疾病的监测与分析,具有区分和客观量化睡眠质量的功能^[2]。既往研究多关注于用PSG监测的睡眠参数评估rTMS治疗失眠的疗效,而对CRSWDs患者应用rTMS治疗的研究较少。我们旨在观察rTMS治疗对CRSWDs患者睡眠微结构及睡眠稳定性、睡眠质量、抑郁焦虑情绪及认知功能变化的影响,为CRSWDs患者的rTMS治疗提供更多的临床证据。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集2018年10月—2019年3月天津医科大学总医院和天津医科大学总医院空港医院神经内科和睡眠障碍门诊就诊的符合国际睡眠障碍分类第三版(international classification of sleep disorders third edition, ICSD-3)中CRSWDs诊断标准且伴有轻中度抑郁焦虑的患者80例,年龄在35—70岁且同意参加本研究的CRSWDs患者36例为研究对象。

1.1.1 入选标准:①符合ICSD-3中昼夜节律失调性睡眠觉醒障碍的诊断标准^[3];慢性反复发生的睡眠觉醒紊乱,主要由

于内源性昼夜定时系统变化,或内源性昼夜节律与期望的睡眠觉醒时间或与个体环境、社会、工作时间的不协调所致;昼夜节律失调可导致失眠、过多睡眠或两者都有;睡眠觉醒障碍导致临床显著不适或致精神、身体、社会、职业、教育或其他重要功能受损;②年龄35—70岁;③受教育年限≥9年;④右利手;⑤可以理解 and 依从研究方案,自愿参加临床研究并已签署知情同意书。

1.1.2 排除标准:①有肝损伤患者;②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;③有脑器质性疾病史、脑部外伤或头部手术史者;④有周围神经及肌肉系统病变者;⑤有心脏起搏器、耳内助听器、深部脑刺激器、迷走神经刺激器、金属内固定器材者;⑥既往有癫痫发作史者;⑦合并有严重心、脑、肾、造血系统等重要器官疾病者;⑧合并有其他内科、神经、精神疾病者:甲状腺功能异常、痴呆、帕金森综合征、精神分裂症以及其他睡眠障碍等;⑨肿瘤患者或曾患肿瘤;⑩妊娠期、哺乳期、近期准备妊娠或配偶近期准备妊娠者,服用雌激素避孕患者;⑪酒精成瘾或精神活性物质滥用者;⑫有视力及听力障碍者;⑬筛选时汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)≥24分,汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)≥21分,睡眠呼吸暂停指数(apnea hypnea index, AHI)>15。

1.1.3 一般资料:采用完全随机化分组方法(抽签法)将上述患者分为rTMS联合药物治疗组和单纯药物治疗组,其中rTMS联合药物治疗组患者18例(男性6例,女性12例),平均年龄 56.77 ± 9.57 岁,平均受教育年限 12.23 ± 3.45 年,平均病程 10.23 ± 8.86 年,平均AHI 6.33 ± 5.31 ;单药物治疗组患者18例(男性7例、女11例),平均年龄 53.82 ± 10.31 岁,平均受教育年限 12.64 ± 2.94 年,平均病程 5.00 ± 4.54 年,平均AHI 3.07 ± 4.13 。两组受试者年龄、性别、身高、体重、文化程度、病程、AHI、吸烟史、饮酒史、高血压史、糖尿病史、冠心病史、睡眠障碍家族史等方面均无显著性差异($P > 0.05$),两组具有可比性,见表1。

1.2 治疗方法

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.10.017

*基金项目:天津市科技重大专项与工程(17ZXMFSY00180);天津市滨海新区卫生计生委科技项目(2018BWKY019)

1 天津医科大学总医院空港医院神经内科,天津,300000; 2 天津医科大学总医院神经内科; 3 通讯作者

第一作者简介:周凯丽,女,住院医师; 收稿日期:2020-08-05

表1 rTMS联合药物治疗组与单纯药物治疗组基本信息

项目	rTMS联合药物治疗组 (n=18)	单纯药物治疗组 (n=18)	P值
年龄(岁)	56.77±9.57	53.82±10.31	0.475
身高(cm)	164.23±7.32	162.36±7.51	0.545
体重(kg)	62.81±10.31	61.73±10.47	0.802
受教育年限(年)	12.23±3.45	12.64±2.94	0.758
病程(年)	10.23±8.86	5.00±4.54	0.091
AHI(次/h)	6.33±5.31	3.07±4.13	0.112
性别	6M/12F	7M/11F	1
吸烟史	2Y/11N	2Y/9N	1
饮酒史	1Y/12N	2Y/9N	0.576
高血压史	5Y/8N	4Y/7N	1
糖尿病史	0Y/13N	0Y/11N	-
冠心病史	2Y/11N	1Y/10N	1
睡眠障碍家族史	4Y/9N	2Y/9N	0.649

注:M男性,F女性;Y有,N无。

1.2.1 药物治疗与维持:采用正式上市药物,两组患者均维持服用褪黑素受体激动剂(阿戈美拉汀 25mg/d)联合五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitor, SS-RI)类药物(草酸艾司西酞普兰 10mg/d)加非苯二氮卓类药物(佐匹克隆 7.5mg/d或唑吡坦 5mg/d)。

1.2.2 rTMS治疗:采用丹麦Magpro X100经颅磁刺激仪器设备,峰值磁场强度为4.2T,最大6T。首次治疗时需确定静息运动阈值(resting motion threshold, RMT),室内温度保持在16—23℃,患者坐在治疗椅上,整个身体放松,以8字线圈中心置于患者左侧前额叶部,通过磁刺激仪的机电放大器在右侧手部鱼际肌记录运动诱发电位(motor evoked potential, MEP),调整刺激部位及刺激量至10次刺激中至少有5次诱发的MEP波幅大于50μV,此时的刺激输出量即为RMT,在引出MEP部位水平前移4—5cm,该部位即为rTMS治疗部位,即左侧前额叶背外侧皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)。本研究对rTMS联合药物治疗组加用rTMS刺激治疗,刺激部位为患者左侧DLPFC,强度为100%RMT,频率为1Hz,刺激持续15s,间隔5s,总刺激量为1500pulses/d,1周连续治疗5d,间歇2d,总治疗时间为6周(4周连续治疗+2周维持治疗)。

1.3 评估方法

对两组患者分别于治疗前和治疗6周后进行CPC下睡眠微结构、主观睡眠质量及神经心理评估,具体方法如下。

1.3.1 CPC下睡眠微结构评估客观睡眠质量及睡眠稳定性:采用FSYK-RJ-001型号的睡眠质量评估系统评估患者睡眠微结构。所有研究对象在家中于睡前将动态心电记录仪贴于患者左侧胸骨旁或左侧锁骨中线上第3肋(男性)或第2—3肋(女性)的位置,转天起床后取下,提取患者的心电信号和呼吸信号,测评数据分析系统通过分析二者间的耦合关系获得睡眠谱图,共包括以下几个部分:睡眠总时间、熟睡时间、浅睡时间、REM睡眠时间、觉醒时间、初入熟睡时间、睡眠效率及AHI。熟睡时间/睡眠总时间得到高频耦合比例,浅睡时

间/睡眠总时间得到低频耦合比例,REM睡眠时间/睡眠总时间得到极低频耦合比例。

1.3.2 主观睡眠质量评估:①匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI):是一种评估睡眠质量的方法,PSQI的得分范围是0—21分,如果得分高于5,说明睡眠质量受损,得分越高,睡眠治疗受损越严重。②失眠严重指数(insomnia severity index, ISI):是一份根据患者最近两周的睡眠情况,对失眠严重程度进行简单评估的自我调查问卷^[4]。得到的总分从0—28不等:临床无明显失眠(0—7分);阈下的失眠(8—14分);中度失眠(15—21分);严重失眠(22—28分)。③嗜睡量表(epworth sleep scale, ESS):是一份8项自我管理的问卷,用于测量平均日间睡眠,总分范围0—24分,较高的分数表明白天嗜睡程度增加,10分以上的人白天嗜睡的程度高于正常水平^[5]。

1.3.3 神经心理评估:主要包括抑郁焦虑情绪及认知功能评估。用HAMD衡量抑郁症状的严重程度,总分范围为0—52,其中0—7为正常,8—16为轻度抑郁,17—23表示中度抑郁,24分以上表示重度抑郁。用HAMA评估焦虑严重程度,总分范围0—56分,其中0—7为正常,8—13为轻度焦虑,14—20表示中度抑郁,21—28表示中度至重度焦虑,29分以上表示重度焦虑。用蒙特利尔认知量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)评估认知功能,总分为30分,计算总得分时教育程度在12年以下的受试者增加1分,26分及以上表示认知功能正常,<26分提示有认知功能障碍。

1.4 统计学分析

采用SPSS 18.0统计软件对数据处理分析,正态分布计量资料用均数±标准差进行描述,偏态分布计量资料用中位数(四分位数)[M(Q25, Q75)]表示。正态分布计量资料治疗前后均数比较采用方差分析,偏态分布计量资料治疗前后比较采用秩和检验;计数资料用χ²检验;P<0.05为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 rTMS联合药物治疗组受试者治疗后CPC下睡眠微结构、主观睡眠量表评分、抑郁焦虑量表评分、MoCA量表总分及各项得分的自身比较

2.1.1 治疗后CPC下睡眠微结构的自身比较:rTMS联合药物治疗组受试者治疗后HFC比例较治疗前明显增加,LFC比例较治疗前减低,HFC/LFC较治疗前明显升高,差异有显著性意义(P<0.05);VLFC比例较治疗前减低,但差异无显著性意义(P>0.05)。见表2。

2.1.2 治疗后主观睡眠量表评分、抑郁焦虑量表评分、MoCA量表总分及各项得分的自身比较:rTMS联合药物治疗组受试者治疗后PSQI及ISI得分较治疗前明显减低,差异有显

表2 两组治疗前后CPC下睡眠微结构比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	rTMS联合药物治疗组(n=18)		单纯药物治疗组(n=18)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
HFC(%)	37.85±12.99	50.53±11.65 ^{①②}	36.55±13.10	39.18±7.81
LFC(%)	38.84±11.74	29.73±7.78 ^{①②}	45.52±10.34	45.29±8.60
VLFC(%)	22.29±5.77	20.49±5.99	18.32±5.81	16.18±5.61
HFC/LFC	1.14±0.68	1.87±0.80 ^{①②}	0.90±0.50	0.90±0.26

注:与治疗前比较:① $P<0.05$;与单纯药物治疗组比较:② $P<0.05$ 。

表3 两组治疗前后主观睡眠量表评分、抑郁焦虑量表评分、MoCA量表总分及各项评分 ($\bar{x} \pm s$)

项目	rTMS联合药物治疗组(n=18)		单纯药物治疗组(n=18)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
主观睡眠量表评分				
PSQI	14.62±3.31	11.69±3.17 ^①	12.00±3.26	10.91±2.12
ESS	2.54±3.21	2.46±2.03	2.82±3.37	2.27±3.88
ISI	15.62±6.62	7.62±4.37 ^①	11.82±6.74	11.00±5.95
抑郁焦虑量表评分				
HAMD	13.00±5.98	7.30±3.20 ^{①②}	12.60±3.87	11.10±4.25
HAMA	11.40±4.48	4.80±3.33 ^{①②}	9.50±1.27	9.70±4.37
MoCA量表总分及各项评分				
MoCA总分	20.46±5.84	23.77±3.83 ^①	24.09±1.50	25.82±3.28
视空间执行	3.15±1.52	3.62±1.39	3.73±1.42	4.36±0.81
注意	4.00±1.35	5.31±0.95 ^①	5.18±1.54	5.36±1.21
语言	1.62±1.12	1.92±0.64	2.00±0.89	2.00±0.89
抽象	1.00±0.91	1.15±0.899	1.36±0.81	1.55±0.82
延迟回忆	1.62±1.71	2.62±1.61	2.55±2.12	3.00±1.48
命名	3.00(3.00, 3.00) ^a	3.00(3.00, 3.00) ^a	3.00(3.00, 3.00) ^a	3.00(3.00, 3.00) ^a
定向	6.00(6.00, 6.00) ^a	6.00(5.00, 6.00) ^a	6.00(6.00, 6.00) ^a	6.00(5.00, 6.00) ^a

注:a为中位数(四分位数),其余数值为均数±标准差;与治疗前比较:① $P<0.05$;与单纯药物治疗组比较:② $P<0.05$ 。

2.2 rTMS联合药物治疗组与单纯药物治疗组两组受试者治疗后CPC下睡眠微结构、主观睡眠量表评分、抑郁焦虑量表评分、MoCA量表总分及各项得分比较

2.2.1 两组受试者治疗后CPC下睡眠微结构比较:与单纯药物治疗组相比,rTMS联合药物治疗组受试者治疗后HFC比例增加,LFC比例明显减低,HFC/LFC明显增高,差异有显著性意义($P<0.05$);VLFC比例增高,但差异无显著性意义($P>0.05$)。见表2。

2.2.2 两组受试者治疗后主观睡眠量表评分、抑郁焦虑量表评分、MoCA量表总分及各项得分比较:两组受试者治疗后PSQI、ESS及ISI评分差异无显著性意义($P>0.05$)。与单纯药物治疗组比,rTMS联合药物治疗组受试者治疗后HAMD及HAMA量表评分降低,差异有显著性意义($P<0.05$)。MoCA量表总分及各项得分差异无显著性意义($P>0.05$)。见表3。

3 讨论

CPC基于傅里叶变换技术使用心率变异性并由相应的心电图R波振幅波动提取出的呼吸信号获得心肺耦合睡眠图谱,给出睡眠分期,并评估睡眠呼吸暂停严重程度和类型。CPC与PSG的机制不同,CPC显示非快速眼动(non rapid eye movement,NREM)睡眠具有双稳态特征(仅包含两种

著性意义($P<0.05$),治疗后ESS得分较治疗前变化不明显,差异无显著性意义($P>0.05$)。治疗后HAMD及HAMA量表得分较治疗前均减低,差异有显著性意义($P<0.05$)。MoCA量表总分及注意项得分较治疗前明显增高,差异有显著性意义($P<0.05$);视空间执行、语言、抽象、延迟回忆及定向得分较治疗前增高,但变化不明显差异无显著性意义($P>0.05$)。见表3。

不同的状态),而非传统的三级分期方式:高频耦合带(high-frequency coupling,HFC)(0.1—0.4Hz)反映了稳态NREM睡眠的特征,为稳定睡眠,该区能量优势与呼吸性窦性心律不齐以及睡眠期间稳定的呼吸和脑电有关,包含PSG中的部分N2睡眠及全部N3睡眠;低频耦合带(low-frequency coupling,LFC)(0.01—0.1Hz)反映非稳态NREM睡眠的生理特征,为非稳定睡眠,该区能量优势与睡眠期间的周期性活动相关,包含PSG中N1稳定睡眠和部分N2睡眠;HFC/LFC比值则是睡眠质量的指标;0—0.01Hz为极低频耦合带(very low-frequency coupling,VLFC),出现在觉醒和快速眼动(rapid eye movement,REM)睡眠期间。CPC与传统睡眠监测结果具有较高的一致性^[6],目前已在评估睡眠质量和判断睡眠呼吸暂停事件发生等方面得到较好应用^[7],而且CPC安全可靠、佩戴方便、操作简便、对睡眠干扰小,自动分析报告,并可在居家自然睡眠状况下进行检测,检查效率高,“首夜效应”明显减轻,大大提高受试者依从性,本研究将CPC技术用于rTMS对CRSWDs患者的疗效评估及后续追踪检测,在一定程度上弥补了PSG操作和分析技术复杂、人力消耗大、检测地点和人数受限、干扰性大等不足。

rTMS治疗作为一种无创、安全的物理治疗技术,被广泛应用于神经、精神心理、康复等多个领域的临床研究且证实

安全有效,其中睡眠障碍中对失眠研究颇多,有关用CPC监测的睡眠微结构评估 CRSWDs 患者经 rTMS 治疗后睡眠质量如何变化的报道较少。既往使用多导睡眠监测技术的研究证实 CRSWDs 会出现多种睡眠觉醒变化,如:睡眠片段化明显,觉醒次数增加;睡眠潜伏期增加,慢波睡眠减少,REM 睡眠干扰,睡眠质量下降^[8]。国内外大量研究表明低频 rTMS 刺激患者左 DLPFC 能够减少睡眠潜伏期,增加慢波睡眠,提高睡眠效率,改善睡眠质量^[9-10]。与既往研究结果一致,我们的研究显示 rTMS 联合药物治疗 6 周后自身前后比较及与单纯药物治疗比较,HFC 比例明显增加,LFC 比例减低,HFC/LFC 显著升高。而 HFC 和 LFC 周期的 CPC 分析变量分别模拟稳定的非快速眼动和快速眼动睡眠的双峰和交替模式,HFC 周期与 N2 和 N3 非快速眼动睡眠有关,并随睡眠片段的任何状态而降低;LFC 为睡眠障碍的特征,与稳定睡眠时间缩短、睡眠中破碎的<1Hz 的缓慢非快速眼动振荡和间歇性觉醒(如睡眠呼吸暂停)有关,它与标准的非快速眼动睡眠变量之间也存在微弱的相关性,并且在各种各样的睡眠碎片状态中都可以看到。因此说明 rTMS 治疗可改善 CRSWDs 患者的睡眠微结构,增加睡眠稳定性,提高睡眠质量。可能与低频 rTMS 能降低皮层兴奋性,诱导加深睡眠深度和缩短入睡时间,影响褪黑素的合成、分泌和影响局部脑代谢功能及神经递质水平有关^[11]。但本研究样本量较少,随访时间较短,未来会通过扩大样本量、进行长时间的随访进一步研究。

睡眠和情绪之间的密切关系是复杂和双向的,既往研究显示有 CRSWDs 的患者抑郁、焦虑症状的水平显著升高^[12],有关 CRSWDs 相关的抑郁焦虑的发病机制目前还不是很清楚,睡眠与觉醒的神经生化调节异常可能在其中发挥了重要作用,如 5-羟色胺、去甲肾上腺素等。把低频 r-TMS 应用于 CRSWDs 伴有抑郁焦虑患者的治疗,相关报道鲜见。国外研究表明 rTMS 高频刺激左 DLPFC 和低频刺激右 DLPFC 都可以减轻抑郁焦虑症状的严重程度^[13-14],而国内一项研究显示低频 rTMS 刺激急性脑梗死患者左侧 DLPFC 可以改善患者的抑郁情绪^[15]。我们的研究结果显示 rTMS 联合药物治疗 6 周后自身前后比较及与单纯药物治疗组比较 HAMD 及 HAM-A 得分明显减低,差异有显著性意义,提示 rTMS 治疗可以有效改善 CRSWDs 患者的抑郁焦虑情绪。一方面可能是治疗本身的作用,rTMS 对神经网络有直接影响或通过调节不同神经元及基因表达,影响相关神经递质和肽类物质的释放,但本研究限于研究样本量较小,且缺少分子水平、影像学等检测证实;另一方面可能是睡眠改善后带来的副效应,由于睡眠障碍与焦虑抑郁情绪相互影响,睡眠干扰可能逐渐导致情绪调节的改变,而这种改变一旦达到临床抑郁、焦虑症的状态,可能就不会再因睡眠的改善而逆转,因此我们选择 CRSWDs 伴轻、中度抑郁焦虑患者作为研究对象,低频 rTMS

刺激患者左侧 DLPFC,尽管睡眠结构紊乱与抑郁焦虑之间没有明确是否有病因的关系,慢波睡眠的减少、睡眠效率降低已被描述在抑郁焦虑中发生,且与症状严重程度高度相关^[16],有研究显示睡眠结构改善可能对抑郁患者的情绪有积极的影响,并增强药物抗抑郁治疗的反应,主要表现在睡眠潜伏期缩短,慢波睡眠增加,睡眠效率提高^[17],结合本研究我们推测 CRSWDs 患者经 rTMS 治疗后抑郁情绪的改善可能与稳定睡眠增加,不稳定睡眠减少有关。

近年来,在痴呆及其他神经精神疾病患者 DLPFC 应用 rTMS 治疗的临床试验发现,rTMS 具有改善认知的作用^[18-19]。我们的研究结果显示 rTMS 联合药物治疗 6 周后自身前后的 MoCA 量表总分及注意力项得分明显增高,说明 rTMS 联合药物治疗能明显改善 CRSWDs 患者的认知功能,尤其是在注意力方面。CRSWDs 患者存在的睡眠结构紊乱与认知功能障碍之间有无关系并无明确证据,但大量研究数据表明,睡眠,尤其是慢波睡眠(slow wave sleep,SWS),促进多种海马依赖的认知过程^[20]。当睡眠结构紊乱表现为慢波睡眠(N3 睡眠)减少、睡眠期间觉醒时间增加时,可溶性淀粉样蛋白的产生相对增加,引起认知功能受损。Thomas RJ 等^[21]发现,脑电图中的慢波节律 δ 波和 CPC 中的高频耦合有很强的相关性和一致性,有临床研究显示稳定睡眠减少、不稳定睡眠增加、REM 睡眠/觉醒增加恶化了慢性失眠患者的记忆力及执行功能受损^[22]。因此,我们推测 rTMS 联合药物治疗 CRSWDs 患者稳定性睡眠增加、不稳定性睡眠减少与认知功能的改善有关。注意力是一种认知和行为过程,选择性地关注信息的各个方面,而不考虑主观或客观因素,忽略其他可感知的信息。有研究提出失眠与注意力执行控制缺陷有关,其潜在机制可能是慢性失眠患者慢波睡眠不足^[23]。Bazil CW 等^[24]的一项研究表明,癫痫伴失眠患者使用普瑞巴林治疗后注意力的改善伴随着慢波睡眠的增加和非快速眼动睡眠 1 阶段(NREM1)的减少。我们推测 CRSWDs 患者经 rTMS 联合药物治疗后注意力的改善可能与稳定睡眠增加有关。大量研究表明 rTMS 高频刺激左 DLPFC 和低频刺激右 DLPFC 都可以改善认知功能,我们的研究结果显示 rTMS 联合药物治疗 6 周后与单纯药物治疗组相比,MoCA 量表总分及各项得分无明显差异,可能与我们选择低频 rTMS 刺激患者左侧 DLPFC 有关,也可能是本研究样本量小、治疗时间和评估间隔时间较短,导致认知功能改善不明显,今后我们会扩大样本量,继续随访评估和观察患者认知功能的变化情况。

综上所述,CRSWDs 患者经 rTMS 治疗后睡眠质量、抑郁焦虑情绪得到明显改善,CPC 下睡眠微结构的改善包括不稳定性睡眠的减少、稳定性睡眠的增加在其中发挥了重要作用。rTMS 非药物治疗有望在临床中为 CRSWDs 提供一个

新的治疗前景和手段,促进昼夜节律的临床研究。

受疗程较长、交通不便捷等因素影响,本研究的样本量较小,今后需增大纳入样本量和(或)通过多中心对照研究验证。今后可根据CRSWDs患者的具体分型,分别予以不同时间段的rTMS刺激治疗,观察其治疗效果。应该增加治疗前后CRSWDs患者血皮质醇、褪黑素、影像学等化验检查,观察rTMS治疗对CRSWDs患者生化指标及局部脑区域的影响,进一步探讨rTMS对CRSWDs患者可能的作用机制。

参考文献

- [1] Zalai DM, Girard TA, Cusimano MD, et al. Circadian rhythm in the assessment of post concussion insomnia: a cross-sectional observational study [J]. *CMAJ Open*, 2020, 8(1):E142—E147.
- [2] Kang DO, Kim CK, Park Y, et al. Impact of sleep-disordered breathing on functional outcomes in ischemic stroke: a cardiopulmonary coupling analysis[J]. *Stroke*, 2020, 51(7): 2188—2196.
- [3] American Academy of Sleep Medicine. ICSD:3 International Classification of Sleep Disorders[M]. 3rd ed. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014:143—161.
- [4] Dieperink KB, Elnegaard CM, Winther B, et al. Preliminary validation of the insomnia severity index in Danish outpatients with a medical condition[J]. *J Patient Rep Outcomes*, 2020, 4(1):18.
- [5] Walker NA, Sunderram J, Zhang P, et al. Clinical utility of the Epworth sleepiness scale [J]. *Sleep Breath*, 2020, 24(4):1759—1765.
- [6] Schramm PJ, Poland RE, Rao U. Bupropion response on sleep quality in patients with depression: implications for increased cardiovascular disease risk[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2014, 24(2):207—214.
- [7] Schramm PJ, Thomas R, Feige B, et al. Quantitative measurement of sleep quality using cardiopulmonary coupling analysis: a retrospective comparison of individuals with and without primary insomnia [J]. *Sleep Breath*, 2013, 17(2): 713—721.
- [8] Videnovic A, Lazar AS, Barker RA, et al. 'The clocks that time us'—circadian rhythms in neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(12):683—693.
- [9] 胡树罡,沈滢,莫非,等.低频重复经颅磁刺激部位对老年慢性失眠症患者的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2019, 34(4):433—439.
- [10] Sun N, He Y, Wang Z, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for insomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2020, S1389—9457(20):30223—30229.
- [11] 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.
- [12] Sivertsen B, Harvey AG, Pallesen S, et al. Mental health problems in adolescents with delayed sleep phase: results from a large population-based study in Norway [J]. *J Sleep Res*, 2015, 24(1):11—18.
- [13] Dell'Osso B, Oldani L, Camuri G, et al. Augmentative repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the acute treatment of poor responder depressed patients: a comparison study between high and low frequency stimulation[J]. *Eur Psychiatry*, 2015, 30(2):271—276.
- [14] Vicario CM, Salehinejad MA, Felmingham K, et al. A systematic review on the therapeutic effectiveness of non-invasive brain stimulation for the treatment of anxiety disorders[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2019, 96:219—231.
- [15] 陶希,刘佳,邓景贵,等.低频重复经颅磁刺激对急性期脑梗死患者焦虑抑郁状态的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2013, 28(5): 426—430.
- [16] Ellis JG, Perlis ML, Bastien CH, et al. The natural history of insomnia: acute insomnia and first-onset depression [J]. *Sleep*, 2014, 37(1):97—106.
- [17] Meerlo P, Havekes R, Steiger A. Chronically restricted or disrupted sleep as a causal factor in the development of depression [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2015, 25:459—481.
- [18] Antczak J, Kowalska K, Klimkowicz-Mrowiec A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of cognitive impairment in frontotemporal dementia: an open-label pilot study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2018, 14:749—755.
- [19] Iimori T, Nakajima S, Miyazaki T, et al. Effectiveness of the prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive profiles in depression, schizophrenia, and Alzheimer's disease: a systematic review [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 88:31—40.
- [20] Feld GB, Born J. Neurochemical mechanisms for memory processing during sleep: basic findings in humans and neuropsychiatric implications[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(1):31—44.
- [21] Thomas RJ, Mietus JE, Peng CK, et al. Relationship between delta power and the electrocardiogram-derived cardiopulmonary spectrogram: possible implications for assessing the effectiveness of sleep[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(1):125—131.
- [22] 张轩,刘艳艳,郭丹,等.基于心肺耦合技术的慢性失眠患者客观睡眠评价及其与认知功能的相关性研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(7):656—661.
- [23] Li Y, Liu H, Weed JG, et al. Deficits in attention performance are associated with insufficiency of slow-wave sleep in insomnia[J]. *Sleep Med*, 2016, 24:124—130.
- [24] Bazil CW, Dave J, Cole J, et al. Pregabalin increases slow-wave sleep and may improve attention in patients with partial epilepsy and insomnia[J]. *Epilepsy Behav*, 2012, 23(4):422—425.