

劳拉西泮联合低频重复经颅磁刺激 对慢性失眠障碍的效果

黎柱培,何婉婷*,郑丽华,甘晓文,黄淑平,吴傲雯,梁光辉,丁发根

(东莞市第七人民医院,广东 东莞 523220)

*通信作者:何婉婷,E-mail:84180016@qq.com)

【摘要】目的 探讨劳拉西泮联合低频重复经颅磁刺激(rTMS)对慢性失眠障碍的临床疗效,为慢性失眠障碍的治疗提供参考。**方法** 纳入符合《中国失眠障碍诊断和治疗指南》慢性失眠障碍诊断标准的患者120例,按照随机数字表法分为劳拉西泮联合低频rTMS治疗组(研究组)与劳拉西泮联合伪低频rTMS治疗组(对照组)各60例。于治疗前和治疗第4周末进行多导睡眠监测(PSG),于治疗前和治疗第1、2、4周末进行匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、汉密尔顿抑郁量表17项版(HAMD-17)和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评定。**结果** ①治疗第4周末,研究组PSQI评分低于对照组($t=-3.506, P=0.001$),研究组睡眠质量疗效的显效率和有效率均高于对照组($\chi^2=4.658, 5.926, P$ 均 <0.05);研究组实际睡眠总时间、睡眠效率均高于对照组($t=2.333 \sim 3.784, P$ 均 <0.05),睡眠潜伏期、觉醒时间、觉醒次数、快速眼球运动睡眠潜伏期均低于对照组($t=-2.903 \sim -2.214, P$ 均 <0.05)。②治疗第4周末,研究组HAMA评分低于对照组($t=-2.072, P<0.05$);治疗第1、2、4周末,研究组HAMD-17评分均低于对照组($t=-2.190 \sim -1.701, P$ 均 <0.05)。**结论** 劳拉西泮联合低频rTMS可能有助于改善慢性失眠障碍患者的睡眠质量,并缓解其抑郁、焦虑等负性情绪。

【关键词】 慢性失眠障碍;低频重复经颅磁刺激;抑郁;焦虑

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫描二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号:R749.4

文献标识码:A

doi:10.11886/j.issn.1007-3256.2019.04.010

Clinical efficacy of lorazepam combined with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic insomnia disorder

Li Zhupei, He Wanting*, Zheng Lihua, Gan Xiaowen, Huang Shuping, Wu Aowen, Liang Guanghui, Ding Fagen

(The Seventh People's Hospital of Dongguan, Dongguan 523220, China)

*Corresponding author: He Wanting, E-mail: 84180016@qq.com)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of lorazepam combined with low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on chronic insomnia disorder, and to provide clinical references for the treatment of chronic insomnia disorder. **Methods** A total of 120 patients with chronic insomnia disorder who met the diagnostic criteria for chronic insomnia in the Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Insomnia Disorder in China were enrolled, and patients were divided into two groups according to the random number table method, with 60 cases in each group. The study group received the lorazepam combined with low-frequency rTMS, while the control group received the lorazepam combined with pseudo low-frequency rTMS. Polysomnography (PSG) was performed before treatment and 4 weeks after treatment. Before treatment and at the 1st, 2nd and 4th weekend of treatment, all patients were assessed by Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Hamilton Depression Scale-17 item (HAMD-17) and Hamilton Anxiety Scale (HAMA). **Results** ① At the 4th weekend of treatment, the PSQI score of the study group was lower than that of the control group ($t=-3.506, P=0.001$), the significant effective rate and effective rate of the study group were higher than those of the control group ($\chi^2=4.658, 5.926, P<0.05$). The total sleep time and sleep efficiency of the study group were higher than those of the control group ($t=2.333 \sim 3.784, P<0.05$), while the sleep latency, awake time, wake times and REM sleep latency were all lower than those of the control group ($t=-2.903 \sim -2.214, P<0.05$). ② After treatment for 4 weeks, the HAMA scores of the study group were lower than those of the control group ($t=-2.072, P<0.05$). At the 1st, 2nd, 4th weekend, HAMD-17 scores of the study group were lower than those of the control group ($t=-2.190 \sim -1.701, P<0.05$). **Conclusion** Lorazepam combined with low-frequency rTMS for patients with chronic insomnia disorder may improve their sleep quality, and relieve their negative emotions such as depression and anxiety.

【Keywords】 Chronic insomnia disorder; Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; Depression; Anxiety

慢性失眠障碍是以频繁而持续的入睡困难或睡眠维持困难并导致睡眠满意度较差为特征的睡眠障碍,病程持续 ≥ 6 个月^[1]。受警觉性过高或应激事件的影响,慢性失眠障碍患者病情持续存在,并多伴有焦虑、抑郁等负性情绪^[2]。患者多通过服药以改善睡眠,但最终效果不尽如人意,并出现各种药物依赖现象。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无创、无依赖的新兴物理治疗方式,广泛用于抑郁症、精神分裂症、孤独症、失眠症和创伤后应激障碍的治疗。但目前对于慢性失眠障碍,特别是从主客观方面评价 rTMS 对慢性失眠障碍效果的研究报道相对较少。低频 rTMS 作用于大脑感觉皮质,能够诱发与正常睡眠慢波相似的高波幅慢波,还能增强 γ -氨基丁酸(GABA)神经网络效率,延长睡眠时间。袁俊枚等^[3]也报道了在药物治疗的基础上加用低频 rTMS,有助于改善患者睡眠质量,且安全性较好。为此,本研究通过与劳拉西洋联合低频 rTMS 伪刺激进行比较,探讨劳拉西洋联合低频 rTMS 对改善慢性失眠障碍患者睡眠质量和焦虑抑郁情绪的效果,为慢性失眠障碍的治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2017 年 8 月-2018 年 12 月在东莞市第七人民医院接受治疗的慢性失眠障碍患者为研究对象。入组标准:①符合《中国失眠障碍诊断和治疗指南》中慢性失眠障碍的诊断标准^[1];②患者均伴有不同程度的入睡困难、早醒、觉醒次数较多等症状;③除服用劳拉西洋外,未服用其他精神科药物。排除标准:①患脑器质性疾病、严重躯体疾病或精神障碍;②有脑部手术史或癫痫病史;③装有心脏起搏器或其他金属植入物;④非右利手患者;⑤妊娠及哺乳期妇女;⑥治疗及护理依从性欠佳者^[4]。符合入组标准且不符合排除标准共 120 例,按照随机数字表法分为劳拉西洋联合低频 rTMS 治疗组(研究组)与劳拉西洋联合伪刺激治疗组(对照组)各 60 例。本研究通过东莞市第七人民医院伦理委员会批准。研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组均接受劳拉西洋(佳普乐,山东信宜制药

公司,170704,171101,180301,180604,180903)治疗,每天睡前口服 1 次,每次 1 mg,共治疗 4 周。

研究组在药物治疗的基础上联用 rTMS。采用中国武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司型号为 YRD CCY-I 型(0-100)经颅磁刺激治疗仪进行治疗。患者平卧、身体放松,将线圈放置于受试者头部右侧额叶背外侧区,与治疗部位颅骨位置相切,刺激强度为 80% 运动诱发电位阈值,频率设置为 0.5 Hz,连续刺激 8 s,间歇 3 s 后重复刺激,每次治疗重复 82 次,治疗时间约 15 min。对照组行伪刺激治疗,将经颅磁刺激治疗仪线圈放置于患者头颅垂直 90°位置,产生与正向刺激相同的频率,中和其刺激强度,形成无效刺激,频率、刺激强度等参数同研究组^[5]。两组患者每周连续治疗 5 天、休息 2 天,共治疗 4 周。

1.3 评定工具及方法

1.3.1 多导睡眠监测(polysomnography, PSG)

于治疗前和治疗第 4 周进行 PSG 监测。采用澳大利亚 Compumedics 公司生产的 E-Series EEG/PSG 多导睡眠监测系统,在安静、舒适、避光的睡眠监测室单独进行,室温为 18℃~25℃。患者在睡眠监测室适应一夜后,第二夜开始进行多导睡眠监测,根据患者睡眠习惯,于 22:00 左右开始进行睡眠监测,连续记录 8 小时。试睡时各项条件与正式监测时相同。若当夜记录受环境影响而无法反映日常睡眠情况,则舍弃此资料。PSG 监测结束后,由同一名技师对结果进行分析。监测结果包括总记录时间(TIB)、睡眠潜伏期(SL)、觉醒时间(ATA)、觉醒次数(AT)、实际睡眠总时间(TST)、睡眠效率(SE)和快速眼球运动睡眠潜伏期(RL)^[6]。

1.3.2 量表评定方法

采用自制一般情况调查表收集患者的性别、年龄、病程等资料。于治疗前和治疗第 4 周末进行匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)评定,于治疗前和治疗第 1、2、4 周末进行汉密顿抑郁量表 17 项版(Hamilton Depression Scale-17 item, HAMD-17)和汉密尔顿焦虑量表(Hamilton Anxiety Scale, HAMA)评定。由两名具有资质且经一致性培训的临床精神科医师在安静独立的心理测验室进行评定,耗时约 40 min。

采用 PSQI 评定患者近一个月的睡眠质量,PSQI

包括 19 个自评条目和 5 个他评条目,其中第 19 个自评条目和 5 个他评条目不参与计分,其余计分的 18 个条目构成 7 个因子:主观睡眠质量、睡眠潜伏期、睡眠持续性、习惯性睡眠效率、睡眠紊乱、使用催眠药物和日间功能紊乱。各因子按 0~3 分计分,各因子评分之和为 PSQI 总评分,总评分范围为 0~21 分,评分越高,睡眠质量越差^[7]。以 PSQI 评分减分率评定临床疗效:减分率 $\geq 75\%$ 为痊愈,50% \leq 减分率 $< 75\%$ 为显著进步,25% \leq 减分率 $< 50\%$ 为进步,减分率 $< 25\%$ 为无效。显效率=(痊愈例数+显著进步例数)/总例数 $\times 100\%$;有效率=(总例数-无效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

以 HAMD-17 评定患者抑郁情绪,部分条目采用 0~4 分 5 级评分法,少数条目采用 0~2 分 3 级评分法。总评分越高,抑郁症状越严重。以 HAMA 评定患者焦虑情况,采用 0~4 分 5 级评分法,总评分越高,焦虑症状越严重^[8]。

1.4 统计方法

采用 SPSS 13.0 进行统计分析。两组睡眠参数指标、PSQI、HAMD-17 和 HAMA 评分等计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用百分比(%)表示,计数资料组间比较采用 χ^2 检验。偏态数据转化为正态数据再进行统计分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 两组一般资料比较

研究组男性 27 例,女性 33 例;年龄 18~59 岁,平均(34.58 \pm 12.13)岁;病程 0.25~30 年,平均(15.98 \pm 5.66)年。对照组男性 24 例,女性 36 例;年龄 18~59 岁,平均(36.28 \pm 12.36)岁;病程 0.25~30 年,平均(16.02 \pm 5.64)年。

2.2 两组睡眠质量比较

治疗前,研究组和对照组 PSQI 评分比较差异无统计学意义[(11.73 \pm 2.09)分 vs. (11.88 \pm 2.54)分, *t*=-0.353, *P*均 > 0.05];治疗第 4 周,研究组 PSQI 评分低于对照组[(3.52 \pm 2.50)分 vs. (5.43 \pm 3.42)分, *t*=-3.506, *P*=0.001]。研究组痊愈 31 例,显著进步 20 例,进步 7 例,无效 2 例,显效率为 85.00%,有效率为 96.67%;对照组痊愈 18 例,显著进步 23 例,进步 9 例,无效 10 例,显效率为 68.33%,有效率为 83.33%。研究组显效率和有效率均高于对照组,差异均有统计学意义($\chi^2=4.658, 5.926, P$ 均 < 0.05)。

治疗前,两组睡眠参数各指标比较差异均无统计学意义(*P*均 > 0.05);治疗 4 周后,研究组实际睡眠总时间、睡眠效率均高于对照组,睡眠潜伏期、觉醒时间、觉醒次数、快速眼球运动睡眠潜伏期均低于对照组,差异均有统计学意义(*P*均 < 0.05)。见表 1。

表 1 两组睡眠参数指标比较($\bar{x}\pm s$)

组 别	时 间	总记录时间 (min)	睡眠潜伏期 (min)	觉醒时间 (min)	觉醒次数 (次)	实际睡眠 总时间(min)	睡眠效率 (%)	快速眼球运动 睡眠潜伏期 (min)
研究组 (<i>n</i> =60)	治疗前	597.07 \pm 57.36	46.40 \pm 25.45	126.18 \pm 91.32	16.17 \pm 8.83	422.93 \pm 107.26	70.65 \pm 15.39	105.83 \pm 29.37
	治疗第 4 周	582.06 \pm 48.35	24.70 \pm 10.95	44.98 \pm 17.47	5.47 \pm 2.75	512.38 \pm 42.04	88.08 \pm 2.99	122.77 \pm 26.27
对照组 (<i>n</i> =60)	治疗前	585.22 \pm 57.73	44.58 \pm 27.80	126.46 \pm 86.57	17.82 \pm 9.28	414.46 \pm 118.03	70.49 \pm 17.59	102.98 \pm 26.11
	治疗第 4 周	579.94 \pm 43.24	30.42 \pm 14.64	54.11 \pm 26.77	6.93 \pm 3.95	495.42 \pm 37.49	85.52 \pm 4.31	135.14 \pm 20.00
<i>t</i> ₁		1.128	0.373	-0.017	0.998	0.412	0.054	-0.729
<i>P</i> ₁		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05
<i>t</i> ₂		0.253	-2.423	-2.214	-2.360	2.333	3.784	-2.903
<i>P</i> ₂		> 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

注:*t*₁、*P*₁,治疗前两组比较;*t*₂、*P*₂,治疗第 4 周两组比较

2.3 两组 HAMD-17 和 HAMA 评分比较

治疗前,两组 HAMD-17 和 HAMA 评分比较差异均无统计学意义(*P*均 > 0.05)。治疗第 4 周,研究组 HAMA 评分低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。治疗第 1、2、4 周,研究组 HAMD-17 评

分均低于对照组,差异均有统计学意义(*P*均 < 0.05)。见表 2。

3 讨 论

目前关于慢性失眠障碍发病机制的相关研究较多,但尚无统一论,普遍研究认为睡眠-觉醒机

表 2 两组 HAMD-17 和 HAMA 评分比较($\bar{x}\pm s$, 分)

组别	HAMD-17 评分				HAMA 评分			
	治疗前	治疗第 1 周	治疗第 2 周	治疗第 4 周	治疗前	治疗第 1 周	治疗第 2 周	治疗第 4 周
研究组(n=60)	18.65±7.06	11.75±5.51	9.43±5.00	5.33±5.74	18.92±7.38	12.22±4.28	8.87±4.61	4.83±4.95
对照组(n=60)	18.92±9.19	14.48±7.94	11.75±6.61	7.70±6.36	17.43±5.35	12.32±5.86	10.45±5.10	6.91±6.01
t	-0.171	-2.190	-2.166	-1.701	1.261	-0.107	-1.785	-2.072
P	0.864	0.031	0.032	0.035	0.210	0.915	0.077	0.040

注: HAMD-17, 汉密尔顿抑郁量表 17 项版; HAMA, 汉密尔顿焦虑量表

制紊乱是多个脑部解剖结构包括神经核团之间传导通路和神经递质及其相关神经元、受体共同作用的结果^[9]。rTMS 作用原理是线圈通电时产生不同频率的磁场, 作用于大脑皮层和更深层的脑组织, 引起神经细胞的超级化/去极化, 改变大脑皮层和皮层下活动, 调节神经元电活动, 影响各种神经递质相互作用, 且上述刺激结束后其疗效仍可持续数周至数月^[10-14]。而低频 rTMS 则可减少局部神经递质的代谢、减慢血流^[15]。本研究采用的 rTMS 频率为 0.5 Hz, 属于低频刺激, 通过降低大脑皮质的兴奋性, 使失眠障碍患者大脑皮质的高度觉醒状态受到抑制, 并诱发出与正常睡眠慢波相似的高波幅慢波, 还能增强 GABA 神经网络效率, 延长睡眠时间, 从而改善睡眠质量。低频 rTMS 作用于右额叶背外侧区可调节松果体褪黑素的分泌以及 5-HT、NE 等水平, 上述物质在正常睡眠过程和维持睡眠周期中起着重要作用^[16]。

本研究结果显示, 研究组的实际睡眠总时间、睡眠效率均高于对照组, 而睡眠潜伏期、觉醒时间、觉醒次数、快速眼球运动睡眠潜伏期均低于对照组。提示劳拉西洋联合低频 rTMS 有助于缩短睡眠潜伏期, 且对睡眠结构的影响相对较小。范军伟等^[17-18]研究表明, 低频 rTMS 对原发性失眠患者的各项睡眠监测指标均有改善作用, 与本研究结果相似。治疗 4 周末, 研究组 PSQI 评分低于对照组, 治疗有效率和显效率均高于对照组。陈刚等^[4]研究也得出类似的结果。提示劳拉西洋联合低频 rTMS 更有助于改善慢性失眠障碍患者的睡眠质量。其作用机制可能为低频 rTMS 针对神经元轴突兴奋性予以刺激, 改变其细胞膜兴奋性, 影响患者的脑部功能, 持续性改善睡眠质量。

本研究中, 研究组 HAMD-17 评分在治疗第 1、2、4 周末均低于对照组, HAMA 评分在治疗第 4 周末低于对照组, 提示劳拉西洋联合低频 rTMS 有助于改善慢性失眠障碍患者的负性情绪。药物联合低频 rTMS 的治疗方式在一定程度上弥补了抗抑郁

药物起效的滞后性, 可相对快速地体现治疗效果^[19-20]。宋扬等^[21-22]研究结果与此相似。可能是因为低频 rTMS 有助于增加 5-HT 浓度, 进而改善抑郁、焦虑状态。

综上所述, 对慢性睡眠障碍患者实施劳拉西洋联合低频 rTMS, 有助于改善其睡眠质量和焦虑抑郁情绪, 对慢性失眠障碍临床治疗方式的选择具有一定的指导意义; 采用低频 rTMS 治疗时, 可根据个体差异进行不同参数调整。本研究不足之处在于: 其一, 研究纳入的患者有可能是首发或复发患者, 可能存在难治性病例, 影响结果的判定; 其二, 研究跟踪时间较短, 未能观察低频 rTMS 的持续疗效。上述不足之处需在后续研究中进一步完善。

参考文献

- [1] 张斌, 韩芳, 唐向东. 中国失眠障碍诊断和治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 8, 26-27.
- [2] 刘彩兴, 段妮, 张永东, 等. 重复经颅磁刺激治疗顽固性失眠的临床观察[J]. 国际精神病学杂志, 2016, 43(2): 263-265.
- [3] 袁俊枚, 李学欣, 许耀坤, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗原发性失眠症的随机对照研究[J]. 中国当代医药, 2018, 25(1): 57-60.
- [4] 陈刚, 郑直, 蒋丽华. 唑吡坦联合重复经颅磁刺激治疗失眠症的效果[J]. 中国医药导报, 2016, 13(26): 112-115.
- [5] 周浩, 金俊, 童修伦. 重复经颅磁治疗对难治性精神分裂症患者 PANSS、CGI-SI 的影响分析[J]. 中外医学研究, 2019, 17(16): 151-152.
- [6] Chen M, Deng H, Schmidt RL, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation targeted to premotor cortex followed by primary motor cortex modulates excitability differently than premotor cortex or primary motor cortex stimulation alone[J]. Neuromodulation, 2015, 18(8): 678-685.
- [7] 刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 等. 匹兹堡睡眠质量指数量表的信度和效度研究[J]. 中华精神科杂志, 1996, 29(2): 103-107.
- [8] 张明园. 精神科评定量表手册[M]. 2版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 1998: 121-126.
- [9] Del Cid-Pellitero E, Garzón M. Hypocretin1/orexinA-immunoreactive axons form few synaptic contacts on rat ventral tegmental area neurons that project to the medial prefrontal cortex[J]. BMC

- Neurosci, 2014, 15: 105.
- [10] Sale MV, Mattingley JB, Zalesky A, et al. Imaging human brain networks to improve the clinical efficacy of non-invasive brain stimulation[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 57: 187-198.
- [11] Veniero D, Vossen A, Gross J, et al. Lasting EEG/MEG aftereffects of rhythmic transcranial brain stimulation: level of control over oscillatory network activity[J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9: 477.
- [12] Ni Z, Chen R. Transcranial magnetic stimulation to understand pathophysiology and as potential treatment for neurodegenerative diseases[J]. *Transl Neurodegener*, 2015, 4: 22.
- [13] 陈晋莉. 1Hz 重复经颅磁刺激治疗失眠症的临床研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2016.
- [14] Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation?[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(7): 559-567.
- [15] Maeda F, Keenan JP, Formos JM, et al. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability[J]. *Exp Brain Res*, 2000, 133(4): 425-430.
- [16] Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: state of the science[J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 9-15.
- [17] 范军伟. 超低频经颅磁刺激治疗失眠症患者的效果评价[J]. *黑龙江医药科学*, 2016, 39(3): 140-141.
- [18] 张春华, 刘继明. 重复经颅磁刺激对失眠症患者睡眠参数的影响[J]. *中国康复理论与实践*, 2013, 19(6): 568-571.
- [19] 张烨, 黄国平, 李跃, 等. 重复超低频经颅磁刺激对首发抑郁症患者的早期疗效及认知功能影响的初步分析[J]. *四川精神卫生*, 2013, 26(1): 38-41.
- [20] 栾晓英. 重复超低频经颅磁刺激联合抗抑郁药物对抑郁症患者早期疗效的影响[J]. *精神医学杂志*, 2016, 29(6): 434-436.
- [21] 宋扬. 低频重复经颅磁刺激治疗轻中度抑郁症睡眠障碍的效果[J]. *中国医药指南*, 2018, 16(23): 54.
- [22] 李少媚, 郭美萍, 黎华柱. 低频重复经颅磁刺激结合草酸艾司西酞普兰治疗轻中度抑郁症睡眠障碍的效果[J]. *中国现代药物应用*, 2018, 12(19): 98-100.

(收稿日期:2019-03-18)

(本文编辑:陈霞)