

超低频经颅磁刺激对睡眠剥夺大鼠焦虑情绪及学习记忆能力的影响

武霄铮 张克英 张俊平 郭玲 安广洲 巫彤宁 丁桂荣

710032 西安,第四军医大学军事预防医学院辐射生物学教研室(武霄铮、张克英、张俊平、郭玲、安广洲、丁桂荣); 610000 成都,解放军第七八五〇六部队(武霄铮); 100191 北京,工业和信息化部电信研究所(巫彤宁)

通信作者:丁桂荣, Email: dingzhao@fmmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.06.008

【摘要】目的 探讨超低频经颅磁刺激(TMS)对睡眠剥夺诱导的大鼠焦虑情绪和学习记忆损伤的干预效果。**方法** SD大鼠18只随机分为对照(con)组,睡眠剥夺假刺激(sham)组和睡眠剥夺经颅磁刺激(TMS)组。采用改良多平台睡眠剥夺法建立大鼠睡眠剥夺模型,建模成功后,利用自制便携式TMS仪对大鼠头部施加TMS刺激(连续15个单刺激,刺激间隔30 s),每天刺激一次,连续刺激6 d。实验过程中监测体重,采用旷场实验、高架十字迷宫和Morris水迷宫等行为学方法评价大鼠焦虑情绪和学习记忆能力。**结果** 与con组相比,sham组在睡眠剥夺5 d后体重明显下降。旷场和高架十字迷宫实验显示,与con组相比,睡眠剥夺6 d后sham组在中央区停留时间、开臂停留时间和进入次数百分比均明显降低。Morris水迷宫显示,睡眠剥夺5 d后,sham组到达平台潜伏期较con组明显延长,且睡眠剥夺6 d后的空间探索实验中,sham组大鼠在目标象限停留的时间较con组明显缩短。TMS组与sham组各项指标差异均无统计学意义。**结论** 超低频TMS处理对睡眠剥夺诱导的动物焦虑情绪和学习记忆损伤未产生明显的干预效果。

【关键词】 睡眠剥夺; 经颅磁刺激,超低频; 焦虑情绪; 学习记忆

基金项目: 军事医学创新工程(16CXZ020); 第四军医大学军事医学提升计划(2016TSA-004)

Effects of ultralow-frequency TMS on anxiety and cognition in sleep deprivation rats Wu Xiaozheng, Zhang Keying, Zhang Junping, Guo Ling, An Guangzhou, Wu Tongning, Ding Guirong
Department of Radiation Biology, Faculty of Preventive Medicine, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China(Wu XZ, Zhang KY, Zhang JP, Guo L, An GZ, Ding GR); the 78506th Troops of the PLA, Chengdu 610000, China(Wu XZ); the Telecommunications Research Institute of the Ministry of Industry and Information Technology, Beijing 100191, China(Wu TN)

Corresponding author: Ding Guirong, Email: dingzhao@fmmu.edu.cn

【Abstract】Objective To investigate the effects of ultralow-frequency transcranial magnetic stimulation (TMS) on sleep deprivation-induced anxiety and cognitive capability deficit in rats. **Methods** A total of 18 SD rats were randomly divided into three groups: control group, sham group and TMS group. The sleep deprivation model was established by using improved multi-platform sleep deprivation method and the head of rat was stimulated by a homemade portable TMS instrument. TMS was performed once a day with 15 consecutive single stimulation (interval between two single stimulation was 30 s) for 6 consecutive days. Body weight was monitored during the experiment. Behavioral analysis such as open field test, elevated plus maze and Morris water maze were adopted to evaluate the anxiety and cognitive capability in rats. **Results** Compared with con group, the body weight of sham group significantly decreased after 5 days' sleep deprivation. The results of open field test and elevated plus maze test showed that compared with con group, the percentage time in central area, percentage time in open arms, and percentage entries into open arms significantly decreased in sham group after 5 days' sleep deprivation. Morris water maze test showed that compared with con group, the latency to platform significantly increased, meanwhile, the duration in target quadrant significantly decreased in sham group after 6 days' sleep deprivation. There was no significant difference in above all indexes was found between TMS group and sham group. **Conclusions** Under this experimental condition, the ultralow-frequency TMS intervention

cannot improve sleep deprivation induced anxiety and cognitive capability deficit in rats.

【Key words】 Sleep deprivation; Transcranial magnetic stimulation, ultralow-frequency; Anxiety; Cognitive capability

Fund programs: Military Medical Innovation Project (16CXZ020); Fourth Military Medical University Military Medical Promotion Plan (2016TSA-004)

睡眠剥夺(sleep deprivation)是指由于各种原因引起的睡眠丢失状态。既往流行病学研究表明,睡眠剥夺可导致过度嗜睡、认知损伤,以及增加心血管疾病、内分泌紊乱、意外事故和全因死亡率的风险^[1-2]。动物实验研究发现,睡眠剥夺可干扰血压稳态、谷氨酸代谢、激素调节和免疫反应、认知功能、应激反应、情绪等多种生理功能^[3]。因此,睡眠剥夺可严重损害身体健康并降低工作效率。随着工作压力的增大和特殊岗位的工作需要,睡眠剥夺现象日益普遍,如何避免或减轻睡眠剥夺对身体健康的影响已经成为神经科学领域的研究热点。

经颅磁刺激技术(transcranial magnetic stimulation, TMS)是1985年由英国的Barker等^[4]首创的一种非侵入性的神经调控技术^[5],该技术利用磁信号可以无衰减地透过颅骨而刺激大脑神经的原理,通过调节磁场强度、频率、持续时间与刺激间歇等参数影响中枢神经系统的兴奋性。因该技术具有能够可逆地影响脑功能及无痛、无创、经济、操作简便、安全等诸多特点,目前正越来越多地被应用于多种神经精神疾病的治疗,被称为是21世纪神经精神科领域一项重要的研究和治疗工具^[6]。

本实验采取国际公认的大鼠睡眠剥夺模型,即改良多平台睡眠剥夺法(modified multiple platform method, MMPM)建立大鼠睡眠剥夺模型,利用多种行为学方法观察睡眠剥夺对成年大鼠焦虑情绪和学习记忆功能的影响,并探讨便携式超低频TMS对睡眠剥夺造成的情绪改变及认知障碍的干预效果。

一、材料与方法

1. 材料: (1) 实验动物。清洁级成年雄性SD大鼠18只, 体重(250 ± 10)g, 由第四军医大学实验动物中心提供。动物饲养在22 ~ 24 °C的恒温环境中, 湿度保持在40% ~ 70%, 保证12 h/d的光照并避免噪音, 饲养期间所有动物可自由摄取水和食物。所有实验均在第四军医大学伦理委员会批准下进行。(2) 实验仪器。旷场、高架十字迷宫、Morris水迷宫(上海移数信息科技有限公司), 便携式TMS仪(工信部提供), 改良多平台睡眠剥夺箱(自制)。

2. 方法: (1) 动物分组及处理。动物适应1周后,

采用随机数字法将动物分为空白对照(con)组、睡眠剥夺假刺激(sham)组和睡眠剥夺经颅磁刺激(TMS)组, 每组6只。实验过程中, con组饲养在正常环境中; sham组和TMS组进行睡眠剥夺模型建立, 并在睡眠剥夺期间对TMS组进行TMS干预。(2) 睡眠剥夺模型的建立。采用MPPM建立睡眠剥夺模型^[7-8]。水槽规格为110 cm × 60 cm × 40 cm, 内设8个直径为6.5 cm, 高8.0 cm的平台, 相邻平台间隔为15 cm。实验前将大鼠放在平台上适应2 h/d, 连续适应2 d, 之后开始为期6 d的睡眠剥夺。期间sham组和TMS组大鼠一直处于睡眠剥夺装置内, 水槽内水面高度距平台约1.0 cm, 水温维持在22 °C, 大鼠可在平台上自行摄食饮水, 并可在平台间活动, 但当大鼠即将进入睡眠状态时, 由于全身肌肉张力降低, 出现垂头触水而觉醒, 从而使大鼠始终不能进入睡眠期, 一般连续6 d即可制成睡眠剥夺模型。con组动物饲养在正常实验环境中, 不接受睡眠剥夺处理。(3) TMS干预。利用自制的便携式TMS装置(由工信部提供)给予超低频TMS干预。睡眠剥夺期间, TMS组大鼠每天上午9:00—10:00接受便携式TMS干预, 实施刺激时, 将TMS“8”字线圈平行于颅骨表面, 中心对准大鼠矢状缝中央点, 线圈表面紧贴头皮。刺激参数如下: 刺激频率为0.016 Hz, 强度为0.4 T, 每只大鼠每天连续施加15个单刺激, 相邻两个单刺激的间隔为30 s(电容充电的最小间隔), 连续刺激6 d。sham组大鼠接受伪TMS干预, 即仅接受声音刺激(实施TMS时的录音), 而不施加相应的磁场。con组大鼠不接受任何处理。

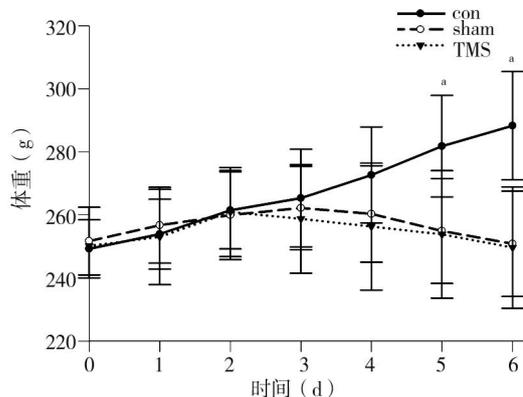
3. 评价和监测: (1) 体重监测。体重作为最常采用的一般健康状况评价指标之一, 在临床和基础研究中被广泛使用, 为了观察睡眠剥夺对大鼠一般健康状况的影响, 并研究便携式超低频TMS对睡眠剥夺的干预效果, 在本实验中我们对所有大鼠的体重进行了连续监测, 每天的监测时间为下午3:00。(2) 旷场实验。本研究采用旷场实验对睡眠剥夺及TMS干预后大鼠的焦虑情绪进行了评价。在为期6 d的睡眠剥夺结束后, 立即将动物放置于旷场实验环境中适应至少30 min, 之后由两名不清楚动物分组的研

究者开展实验。将大鼠背对研究者轻柔地放置于旷场中央,并让其在旷场中自由探索5 min。大鼠的运动轨迹、旷场中央活动时间、活动总距离等参数通过Noldus Ethovision XT 5视频跟踪系统采集分析。(3)高架十字迷宫。高架十字迷宫是用于评价啮齿类动物焦虑情绪水平的经典方法之一^[9-10]。旷场实验结束后,将大鼠立即转移至高架十字迷宫装置所在的实验环境中适应至少30 min。利用Noldus Ethovision XT 5视频跟踪系统持续采集5 min,分析大鼠在开放臂滞留时间百分比和开放臂进入次数百分比等参数评价大鼠焦虑情绪水平。(4)Morris水迷宫。Morris水迷宫能反映大鼠空间学习记忆的形成和维持时间,是记忆量化的良好指标^[11]。睡眠剥夺期间,3组大鼠均接受连续6 d的定向航行训练,训练时将大鼠面向迷宫壁,按随机顺序由4个不同位置放入水中,并允许其自由探索60 s。若大鼠在规定时间内找到平台,则允许其在平台上继续停留10 s加强空间记忆;若大鼠60 s内没有找到平台,则人为引导大鼠至平台,并允许其在平台上面停留10 s。通过Noldus Ethovision XT 5视频跟踪系统采集大鼠在水迷宫中的运动轨迹,并记录其发现隐藏平台的时间(逃避潜伏期)。在最后一次定向航行训练结束后的24 h时,移除水下平台,将大鼠从原平台对侧放入水中,任其自由运动60 s,记录大鼠在目标象限的停留时间。

4. 统计学方法:采用SPSS 20.0进行数据统计分析,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,旷场、高架十字迷宫和水迷宫空间探索的数据采用单因素方差分析,组间有差异的应用LSD-*t*检验进行两两比较;大鼠体重变化和水迷宫定向航行训练结果采用重复测量方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 超低频TMS处理对睡眠剥夺造成的体重改变的干预效果:见图1。con组的体重随着实验时间的推移逐渐增加;sham组和TMS组体重随着睡眠剥夺时间的延长增长缓慢甚至逐渐降低,至睡眠剥夺第5天,sham组平均体重(254.90 ± 16.62)g明显低于con组(281.81 ± 16.11)g,差异有统计学意义($t=2.85, P=0.02$);但在整个实验过程中TMS组与sham组体重差异无统计学意义($P > 0.05$)。



注: sham组和con组比较,* $P < 0.05$

图1 3组大鼠体重监测结果比较

2. 超低频TMS处理对睡眠剥夺造成的情绪改变的干预效果:见图2。睡眠剥夺6 d后,con组在旷场内运动的平均距离($3\ 586.98 \pm 579.19$)cm、sham组($2\ 905.67 \pm 843.38$)cm和TMS组($3\ 207.73 \pm 735.09$)cm,3组在旷场内的平均活动距离差异均无统计学意义($F=1.32, P=0.30$,图2A);3组大鼠在旷场中央区停留时间百分比的差异有统计学意义($F=71.59, P < 0.01$,图2B),sham组在旷场中央区停留时间百分比为(2.46 ± 0.82)%,明显低于con组(8.45 ± 1.12)%,差异有统计学意义($P < 0.01$);sham组与TMS组[(3.01 ± 0.91)%]的差异无统计学意义($P=0.33$)。

高架十字迷宫(图2C, D)中开放臂停留时间百分比,3组大鼠间比较差异有统计学意义($F=42.23, P < 0.01$,图2C),sham组为(13.42 ± 1.92)%,明显低于con组[(23.44 ± 2.55)%],差异有统计学意义($P < 0.01$),sham组与TMS组[(12.25 ± 2.43)%]差异无统计学意义($P=0.40$);3组大鼠间开放臂进入次数百分比比较差异有统计学意义($F=65.12, P < 0.01$,图2D),sham组开放臂进入次数百分比为(28.39 ± 3.33)%明显低于con组的(48.68 ± 4.78)%,差异有统计学意义($P < 0.01$),与TMS组的(25.68 ± 3.11)%比较,差异无统计学意义($P=0.24$)。

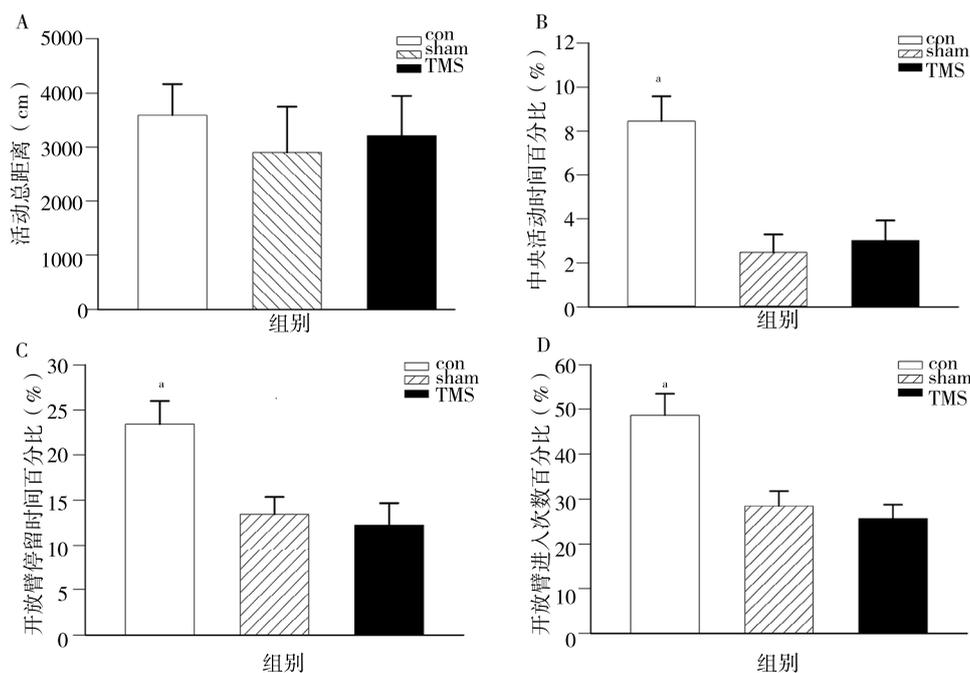
3. 超低频TMS处理对睡眠剥夺造成的学习记忆损伤的干预效果:见图3。随着定向航行训练次数的增加,各组达到平台的潜伏期均明显缩短。睡眠剥夺5 d后,sham组达到平台的潜伏期为(27.44 ± 5.473)s,与con组的(14.25 ± 3.23)s相比,明显延长,差异有统计学意义($t=-4.67, P=0.001$,图3A)。整个睡眠剥夺期间,sham组与TMS组相比,动物达到平台的潜伏期差异无统计学意义($P > 0.05$,图3A)。在定向航行训练结束后24 h开展的空间探索实验,3组大鼠在目标象限停留的时间比较差异

有统计学意义($F=69.04, P < 0.01$, 图 3B), sham 组在目标象限停留的时间为(17.50 ± 1.90)s, 与 con 组的(29.47 ± 2.81)s 相比明显减少, 差异有统计学意义($P < 0.001$); sham 组与 TMS 组的(16.32 ± 1.51)s 相比, 差异无统计学意义($P=0.36$)。

讨论 睡眠是机体的正常生理需要, 在人类及哺乳动物的生命活动中具有很重要的意义^[12]。充足有效的睡眠不仅具有维持个体生存功能, 还具有易化学习、促进生长发育、形成记忆的功能^[13]。但是, 随着现代社会生活节律的加快和生存压力的增加, 睡眠剥夺已经成为当今社会的一种普遍现象^[14]。据报道, 睡眠剥夺会导致机体产生不同程度的心理和

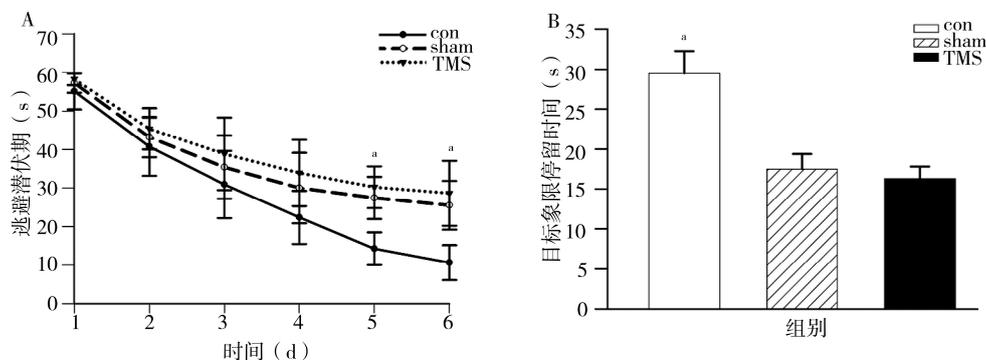
生理变化, 诱导产生不良的情绪、学习记忆受损和认知功能减退^[15-16]、代谢障碍^[17-18]、免疫功能下降^[19]、生长发育迟缓、行为失常等^[20]。

为了减轻或避免睡眠剥夺对健康的影响, 许多学者开始致力于睡眠剥夺对抗措施的研究。已有结果表明, 莫达非尼、苯丙胺、咖啡因、酪氨酸等中枢兴奋药和乙醇、苯二氮草类等镇静催眠药, 以及小睡、睡眠管理和心理生理训练等措施都能有效对抗睡眠剥夺对机体造成的负性影响^[21-24], 但是, 大多数中枢兴奋药与镇静催眠药物, 具有成瘾性、耐药性和停药后反跳等诸多不良反应, 而小睡、心理生理训练等措施则对抗睡眠剥夺效果有限, 且方案实



注: A 旷场内活动总距离; B 旷场内中央区活动时间百分比; C 高架十字迷宫开放臂进入时间百分比; D 高架十字迷宫开放臂进入次数百分比; 与 sham 组比较, $^*P < 0.05$

图2 3组大鼠焦虑情绪检测结果比较



注: A 平均潜伏期的比较; B 定向航行试验结果比较; sham 组和 con 组比较, $^*P < 0.05$

图3 3组大鼠大鼠学习记忆能力检测结果比较

施起来繁琐复杂,可操作性较差。因此,寻找一种安全有效、简单易行的措施来改善睡眠剥夺造成的损害已近成为近来神经精神领域的热门课题。

TMS作为一种无损伤、无痛、安全的临床诊断和治疗方法,已经在抑郁症、癫痫及其他一些精神或神经疾病中得到了一定范围的应用。TMS有单脉冲TMS(single-pulse TMS, sTMS)、双脉冲TMS(paired-pulse TMS, pTMS)及重复性TMS(repetitive TMS, rTMS) 3种刺激模式,不同刺激模式在机体内产生的生物效应是不同的, Ku等^[25]利用sTMS刺激大鼠后顶叶皮质与感觉皮层,发现sTMS能在一定程度上干预大脑对触觉及视觉功能的调控,从而提高工作记忆的形成。有关pTMS的实验研究显示, pTMS刺激左侧初级运动皮层,可使焦虑症患者皮层兴奋性降低,从而改善情绪和行为^[26]。Kling等^[27]研究发现, rTMS可以暂时阻断小白鼠的记忆。同时, TMS可根据刺激频率划分为高频TMS(> 1 Hz)、低频TMS(0.2 ~ 1 Hz)和超低频TMS(0.001 ~ 0.2 Hz)。研究显示,不同频率的TMS产生的生物效应也有所差异,高频刺激主要产生神经元的兴奋性作用,而低频和超低频刺激则是抑制作用。Grehl等^[28]的研究发现,低频磁刺激可增强海马神经元的突触可塑性,而高频刺激可降低海马神经元的存活率。王莉等^[29]对脑缺血模型大鼠给予超低频TMS处理(频率为11 mHz,强度为500 Gs,每次15 min,每日1次,持续4周)可以显著提高脑缺血大鼠的学习记忆功能。

关于TMS生物安全性的研究结果显示^[30],从刺激模式的角度看,与rTMS相比, sTMS的不良反应更少且更安全;从刺激频率的角度看,目前认为高频TMS可能诱发癫痫,而低频TMS则相对安全,同时频率过高会引起线圈温度过热进而导致皮肤烧伤。此外,高频TMS设备在工作状态是发出的噪音会对听力造成短时损伤。

综合考虑TMS的生物安全性与干预的有效性,本研究选取单脉冲、超低频TMS作为研究模式,针对睡眠剥夺导致的大鼠情绪及认知改变,初步探讨了便携式TMS对睡眠剥夺后情绪和认知功能改变的干预效果。本研究发现,睡眠剥夺6 d后大鼠焦虑情绪水平显著增高,同时伴有体重的明显降低,这与文献报道一致^[31-32]。同时, Morris水迷宫实验结果表明, sham组到达平台潜伏期明显长于con组,且睡眠剥夺后大鼠在平台所在象限停留时间也显著减少,提示睡眠剥夺会造成大鼠学习记忆能力的减退。与sham组相比, TMS组无论是在体重监测,焦

虑水平还是学习记忆能力等方面都没有显著变化,提示本实验条件下的TMS处理对睡眠剥夺后的情绪及认知功能改变没有明显的干预效果,该结果与既往的文献报道相矛盾^[33-34]。通过比对分析本研究认为, TMS的干预效果与刺激的参数选择密切相关^[35-36],不同的刺激频率、持续时间、刺激间歇及刺激的部位等都可能影响干预的效果,换言之,本装置的刺激参数可能由于未达到治疗阈值而未能发挥理想的干预。

综上所述,睡眠剥夺可以导致大鼠体重增长变缓甚至下降,并引起大鼠的焦虑情绪及空间学习记忆功能的损伤。本实验条件下的TMS处理对睡眠剥夺所造成的健康损伤没有明显的干预效果。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为丁桂荣,研究实施、资料收集为武霄铮、张克英、张俊平、郭玲、安广洲、巫彤宇,论文撰写为武霄铮,论文修订为张克英,丁桂荣审校

参 考 文 献

- [1] Meng L, Zheng Y, Hui R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36(11): 985-995. DOI: 10.1038/hr.2013.70.
- [2] Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, et al. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. *Sleep*, 2010, 33(5): 585-592. DOI: 10.1093/sleep/33.5.585.
- [3] Mullington JM, Hazzek M, Toth M, et al. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 51(4): 294-302. DOI: 10.1016/j.pcad.2008.10.003.
- [4] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985, 325(8437): 1106-1107.
- [5] Ogiue-Ikeda M, Kawato S, Ueno S. Acquisition of ischemic tolerance by repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat hippocampus[J]. *Brain Res*, 2005, 1037(1/2): 7.
- [6] Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, et al. Transcranial magnetic stimulation: a new investigation-al and treatment tool in psychiatry[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2002, 14(4): 406-415. DOI: 10.1176/jnp.14.4.406.
- [7] Machado RB, Hipólido DC, Benedito-Silva AA, et al. Sleep deprivation induced by the modified multiple platform technique: quantification of sleep loss and recovery[J]. *Brain Res*, 2004, 1004(2): 45-51. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.01.019.
- [8] Suchecki D, Tufik S. Social stability attenuates the stress in the modified multiple platform method for paradoxical sleep deprivation in the rat[J]. *Physiol Behav*, 2000, 68(3): 309-316. DOI: 10.1016/S0031-9384(99)00181-X.
- [9] Silva RH, Kameda SR, Carvalho RC, et al. Anxiogenic effect of sleep deprivation in the elevated plus-maze test in mice[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 176(2): 115. DOI: 10.1007

- s00213-004-1873-z.
- [10] Pellow S, Chopin P, File SE, et al. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat[J]. *J Neurosci Meth*, 1985, 14(3): 149-167. DOI: 10.1016/0165-0270(85)90031-7.
- [11] Frisone DF, Frye CA, Zimmerberg B. Social isolation stress during the third week of life has age-dependent effects on spatial learning in rats[J]. *Behav Brain Res*, 2002, 128(2): 153-160. DOI: 10.1016/S0166-4328(01)00315-1.
- [12] Bonnet MH, Arand DL. Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation[J]. *Sleep Med Rev*, 2003, 7(4): 297-310. DOI: 10.1053/smr.2001.0245.
- [13] Allan R. Current perspectives on the function of sleep[J]. *Perspectives in Biology and Medicine*, 1998, 41(3): 359-390.
- [14] 张昱, 王哲. 睡眠及睡眠障碍[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2003, 3(2): 149-150. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2003.02.033.
- [15] Abbott A. Restless nights, listless days[J]. *Nature*, 2003, 425(6961): 896-898. DOI: 10.1038/425896a.
- [16] 王超, 朱雨岚. 癫痫与睡眠[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2017, 17(1): 66-69. DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.01.019. Wang C, Zhu YL. Epilepsy and sleep[J]. *Journal of Neuroscience and Mental Health*, 2017, 17(1): 66-69.
- [17] Laureys S, Peigneux P, Perrin F, et al. Sleep and motor skill learning[J]. *Neuron*, 2002, 35(1): 5-7. DOI: 10.1016/S0896-6273(02)00766-3.
- [18] González-Ortiz M, Martínez-Abundis E, Balcázar-Muñoz BR, et al. Effect of sleep deprivation on insulin sensitivity and cortisol concentration in healthy subject[J]. *Diabetes Nutr Metab*, 2000, 13(2): 80-83.
- [19] Corsi-Cabrera M, Arce C, Del Río-Portilla IY, et al. Amplitude reduction in visual event-related potentials as a function of sleep deprivation[J]. *Sleep*, 1999, 22(1): 181-189.
- [20] Rymond CA. Shifting work sleep cycles are on the way to becoming another public health issue[J]. *JAMA*, 1988, 359(20): 2958-2959. DOI: 10.1001/jama.259.20.2958.
- [21] Babkoff H, Kelly TL, Matteson LT, et al. Pemoline and methylphenidate: interaction with mood, sleepiness, and cognitive performance during 64 hours of deprivation[J]. *Military Psychology*, 1992, 4(4): 235-265. DOI: 10.1207/s15327876mp0404_3.
- [22] Bishop C, Roehrs T, Rosenthal L, et al. Alerting effects of methylphenidate under basal and sleep-deprived conditions[J]. *Exp Clin Psychopharmacol*, 1997, 5(4): 344-352. DOI: 10.1037/1064-1297.5.4.344.
- [23] Batejat DM, Lagarde DP. Naps and modafinil as countermeasures for the effects of sleep deprivation on cognitive performance[J]. *Aviat Space Environ Med*, 1999, 70(5): 493-498.
- [24] Bonnet MH, Arand DL. The use of prophylactic naps and caffeine to maintain performance during a continuous operation[J]. *Ergonomics*, 1994, 37(6): 1009-1020. DOI: 10.1080/00140139408963714.
- [25] Ku Y, Zhao D, Hao N, et al. Sequential roles of primary somatosensory cortex and posterior parietal cortex in tactile-visual cross-modal working memory: a single-pulse transcranial magnetic stimulation (sp TMS) study[J]. *Brain Stimulation*, 2015, 8(1): 88-91. DOI: 10.1016/j.brs.2014.08.009.
- [26] 徐秋杰, 许毅. 经颅磁刺激与治疗强迫症[J]. *国外医学: 精神病学分册*, 2005, 32(2): 87-91.
- [27] Kling JW, Yarita M, Yamamoto T, et al. Memory for conditioned taste aversions is diminished by transcranial magnetic stimulation[J]. *Physiol Behav*, 1990, 48(5): 713-717. DOI: 10.1016/0031-9384(90)90216-Q.
- [28] Grehl S, Viola HM, Fuller-Carter PI, et al. Cellular and molecular changes to cortical neurons following low intensity repetitive magnetic stimulation at different frequencies[J]. *Brain Stimul*, 2015, 8(1): 114-123. DOI: 10.1016/j.brs.2014.09.012.
- [29] 王莉, 张燕, 余巨明, 等. 超低频经颅磁刺激对脑缺血大鼠认知功能的影响及机制[J]. *重庆医学*, 2016, 45(21): 2897-2899. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2016.21.005. Wang L, Zhang Y, Yu JM, et al. Influence of ultralow-frequency transcranial magnetic stimulus on cognitive ability of rats with cerebral ischemia and its mechanism[J]. *Chongqing Medicine*, 2016, 45(21): 2897-2899.
- [30] 张卫东. 经颅磁刺激技术的基本原理及应用现状[J]. *中国医疗设备*, 2014, 29(1): 63-65. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1633.2014.01.019. Zhang WD. Principles and Application Status of Transcranial Magnetic Stimulation Technology[J]. *China Medical Devices*, 2014, 29(1): 63-65. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1633.2014.01.019.
- [31] Kumar A, Singh A. Possible involvement of GABAergic mechanism in protective effect of melatonin against sleep deprivation-induced behavior modification and oxidative damage in mice[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2009, 23(4): 439-448. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2009.00737.x.
- [32] Cox RC, Olatunji BO. A systematic review of sleep disturbance in anxiety and related disorders[J]. *J Anxiety Disord*, 2016, 37: 104-129. DOI: 10.1016/j.janxdis.2015.12.001.
- [33] Kanno M, Matsumoto M, Togashi H, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on behavioral and neurochemical changes in rats during an elevated plus-maze test[J]. *J Neurol Sci*, 2003, 211(1/2): 5-14. DOI: 10.1016/S0022-510X(03)00030-3.
- [34] Basso D, Ferrari M, Palladino P. Prospective memory and working memory: asymmetrical effects during frontal lobe TMS stimulation[J]. *Neuropsychologia*, 2010, 48(11): 3282-3290. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.011.
- [35] Chen R, Gerloff C, Classen J, et al. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1997, 105(6): 415-421.
- [36] Luft AR, Kaelin-Lang A, Hauser TK, et al. Transcranial magnetic stimulation in the rat[J]. *Exp Brain Res*, 2001, 140: 112-121. DOI: 10.1007/s002210100805.

(收稿日期: 2018-03-27)

(本文编辑: 车艳)