

imaging, 2007, 17(1): 54-60.

- 25 Kanamaru K, Araki T, Kawakita F, et al. STA-MCA bypass for the treatment of ischemic stroke [J]. Acta Neurochir Suppl, 2011, 112: 55-57.
- 26 Uda T, Murata K, Sakaguchi M, et al. Riles type 1A common carotid artery occlusion diagnosed by specific external carotid artery Doppler waveform pattern in carotid ultrasonography. Case Report [J]. Neu-

rol Med Chir (Tokyo), 2010, 50(12): 1091-1094.

- 27 Rink C, Christoforidis G, Khanna S, et al. Tocotrienol vitamin E protects against preclinical canine ischemic stroke by inducing arteriogenesis [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31(11): 2218-2230.

[收稿日期 2015-04-01] [本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

老年人失眠与轻度认知功能障碍的临床研究进展

钟良, 刘丽, 何荣新, 肖开敏(综述), 钟有安(审校)

基金项目: 广西崇左市科学研究与技术开发计划项目(编号: 崇科攻 1324005)

作者单位: 530001 南宁, 广西壮族自治区民族医院神经内科(钟良, 钟有安); 530001 南宁, 广西中医药大学在读硕士研究生(刘丽, 何荣新); 341100 江西, 赣县人民医院神经内科(肖开敏)

作者简介: 钟良(1984-), 男, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 脑血管疾病及神经变性疾病的治疗。E-mail: zhongya55@163.com

通讯作者: 刘丽(1987-), 女, 在读研究生, 研究方向: 脑血管疾病及神经变性疾病的治疗。E-mail: liuli198701@163.com

[摘要] 作为特发于老年期的原发性失眠, 老年失眠症是困扰老年人的常见病症。阿尔茨海默病(AD) 又称老年痴呆症, 是一种神经退行性疾病, 是痴呆病中最常见的类型。现有研究表明失眠症与认知功能障碍具有相关性。而轻度认知功能障碍(MCI) 可能是痴呆的早期信号, 是预防和治疗 AD 的关键阶段。鉴于 MCI 发病的隐匿性及其引发痴呆的危险性, 早期识别 MCI 危险因素、早期诊断并进行有效的预防性干预具有重要临床意义。该文对老年人失眠与轻度认知功能改变之间关系的研究进展作一综述, 以期对 AD 的早期防治提供新的研究思路。

[关键词] 老年失眠症; 轻度认知功能障碍; 阿尔茨海默病

[中图分类号] R 741 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)07-0683-04

doi: 10.3969/j.issn.1674-3806.2015.07.29

Clinical research progress on the senile insomnia and mild cognitive impairment ZHONG Liang, LIU Li, HE Rong-xin, et al. Department of Neurology, Guangxi Zhuang Autonomous Region National Hospital, Nanning 530001, China

[Abstract] As the primary insomnia with onset in old age, senile insomnia is a common disease in the elderly. Alzheimer's disease(AD), the most common cause of dementia, is a kind of neurodegenerative disease. Recent studies have shown that the insomnia is associated with cognitive dysfunction, and the incidence of dementia in elderly patients with insomnia markedly increased. And, mild cognitive impairment(MCI) may be an early sign of dementia, and is the key stage of the prevention and treatment of AD. Given the occult onset of MCI and significantly higher risk of dementia, early identification of risk factors, early diagnosis and effective preventive intervention of MCI have important clinical significances. The purpose of this paper is to summarize the relationship between insomnia and cognitive function in the elderly, and to provide a new research idea for the early prevention and treatment of AD.

[Key words] Senile insomnia; Mild cognitive impairment; Alzheimer's disease

老年失眠症严重影响老年人的生活质量, 可加重和诱发老年人的躯体疾病, 并常伴有情绪、心理的改变, 甚至会导致恶性意外事故的发生^[1]。而阿尔

茨海默病(Alzheimer's disease, AD) 是一种中枢神经退行性疾病, 临床表现为记忆能力减退, 持续性认知能力下降以及运动障碍等, 并伴随有一系列精神症

状,是最常见的老年痴呆类型。近年来 AD 的患病率逐年增加,而轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)这一概念最早于 1996 年被美国著名精神科专家 Petersen^[2]正式命名,是痴呆临床前期的一种综合征,是正常老化和早期痴呆之间的一种过渡状态。研究证明^[3],MCI 可以进展为各种类型的痴呆,但主要转化为 AD,故目前普遍认为 MCI 是老年期痴呆尤其是 AD 的高危因子,并作为痴呆防治的新靶点而日益受到重视。MCI 患者多数伴发睡眠障碍,伴睡眠障碍者总体认知功能较差,尤以计算力及注意力下降明显^[4]。也有研究显示失眠可以使 MCI 患者的认知水平进一步下降,但是二者的相关性仍没有确切的定论。本文对老年失眠与轻度认知障碍的相关性研究进行综述,以期对 AD 的预防和治疗提供新的研究思路和方法。

1 流行病学研究

失眠是一种临床常见病,据统计,在世界范围内的失眠发病率约为 26.5%,已经成为一个严重的公共卫生问题。而老年人因身体各部位功能相对衰退,失眠发病率更高一些。美国调查约 15% 的老年人有慢性失眠,痴呆患者睡眠障碍则更加严重。同样,在全球范围内,大约有 3 500 万人患有退行性疾病,而其中极大部分是 AD,并且 2030 年这个数目将达到 6 500 万人。AD 已经成为继心血管疾病、肿瘤和脑卒中之后的第 4 位杀手,给社会和家庭都带来了沉重的负担。统计资料显示,MCI 患者每年约有 10%~15% 转化为 AD^[5],而且老年痴呆中有 2/3 的病人是由 MCI 转变而来的,正常老年人每年仅 1%~2% 发展为痴呆。因此,MCI 患者是 AD 的高危人群,比一般人群痴呆发病率可高出 10 倍,已成为严重危害老年人健康的公共卫生和社会问题^[6]。由于老年期痴呆呈进行性发展,目前尚无有效的治疗方法^[7],因此,及早筛查出 AD 的高危人群、对相关高危因素进行干预,将有助于控制老年痴呆的发病率,提高老年人的生活质量。

2 老年失眠症与 MCI 的临床特征

2.1 老年人睡眠特点 正常的睡眠是机体复原、整合和巩固记忆的重要环节,睡眠时新记忆在海马和大脑皮质间整合并转为长时记忆,良好的睡眠质量对维持认知功能正常十分重要^[8]。然而,随着年龄增加,老年人群睡眠障碍发生率增加。老年人生理功能退化,睡眠生理发生改变,伴发多种躯体疾病,均可导致睡眠质量下降。老年失眠症的发病是由多因素造成的,常见原因^[9]:(1) 精神类疾病如抑郁、

焦虑;(2) 滥用精神活性物质,如咖啡因、尼古丁或酒精;(3) 急、慢性应激,如情绪剧烈波动、生理节奏紊乱;(4) 偶然事件如惊恐发作或梦魇;(5) 生活方式与环境的影响,包括作息无规律、周围环境嘈杂等。(6) 同时患有其他身体疾患,如前列腺肥大导致夜尿频多等;(7) 睡眠窒息、夜间肌阵挛等。

2.2 老年失眠导致认知功能障碍特点 人类的认知功能为大脑皮质的高级活动,它主要包括人的注意力、记忆力、定向力、语言能力、视空间定向能力、执行功能(组织管理能力)等。近年来关于睡眠与认知功能障碍之间的研究表明,失眠症所致认知障碍主要体现在以下五个方面:(1) 清醒度、警觉性和注意力。处于觉醒状态超过 16 h,反应时间(reaction time, RT)减慢,警觉性下降^[10]。(2) 感官知觉。长时间失眠可影响视觉功能,表现为寻找数字困难,对物体体积和颜色的反应迟钝^[11]。(3) 情绪性加工。睡眠缺乏的个体易怒、易激动,情绪波动大^[12]。(4) 学习记忆。失眠可导致接受和表达语言、记忆以及复杂的口头算数能力会下降^[13]。(5) 执行功能。执行功能也是一复杂的认知过程,含有计划、启动、有效地进行有目的的活动以及自我调整等内容,它涉及许多方面的能力,包括注意力、计划及程序化思维和行为能力、抑制不恰当思维或行为能力、形成抽象概念、适时转变心理定势、创新、决策等能力,失眠可导致以上执行功能下降^[14]。

2.3 MCI 可进一步加重老年人睡眠障碍 国内研究证实,约有 44% 的 AD 患者存在睡眠障碍,并随着病情的进展和认知功能的损害而逐步加重。而贾丛康等^[15]研究表明 MCI 患者总体睡眠质量差,睡眠障碍发生率明显高于正常组,与 AD 睡眠障碍的发生率相仿^[16]。并分析 MCI 患者入睡困难、睡眠障碍、日间嗜睡患病率均较认知功能正常者高,与 AD 的睡眠障碍表现基本一致^[17]。楼美珍等^[5]利用眼电图和下颌肌电图及脑电图技术研究证实 MCI 组较正常老年人组睡眠总时间减少,睡眠维持率下降,觉醒时间增加,多导睡眠图显示的特点是深度睡眠减少。但目前关于失眠症病程长短与 MCI 发病的相关性无相关文献记载。以上报道表明,睡眠障碍和认知损害在老年人中的发生率都很高,二者又相互影响。睡眠障碍可引起或加重认知损害,严重的认知损害又会影响睡眠质量^[18]。

3 老年失眠症与 MCI 的发病机制

3.1 老年失眠症诱发和加重认知功能障碍的机制 国外专家认为^[19],记忆障碍与睡眠有关,良好的睡

眠可以促进记忆力。Gatchel 等^[20]认为睡眠的目的在于减弱脑内相关记忆细胞突触连接强度至基线水平,为随后的学习记忆提供充足的空间和能量,并参与突触可塑性基因的蛋白合成和表达过程,从而促进学习记忆。因此,失眠可对学习记忆产生一定影响^[21]。另外,失眠之所以会影响认知功能是因为睡眠质量不佳者调节执行功能、行为的前额皮质的血流量会明显下降^[22]。由于老年人的总睡眠时间和 3、4 期睡眠时间都减少,因此夜间自发觉醒次数常增加。既往认为老年人的认知损害与慢波睡眠(slow wave sleep, SWS)减少相关,近年研究表明老年人的快速动眼睡眠阶段(epid eye movement, REM)和慢波睡眠都与其认知损害有一定的关系^[23]。有研究证实,认知损害导致睡眠质量下降可能与基底前脑胆碱能神经元丢失、视网膜-视交叉上核-松果体轴的改变及褪黑素分泌异常有关^[24]。综述国内外各研究者的研究结论,可总结失眠症导致认知功能障碍的机制如下。

3.1.1 氧化应激 一氧化氮(NO)是中枢神经系统重要的信使分子。失眠可使机体对 NO 的需要增加,促进 NO 的产生,然而高浓度 NO 则具有神经毒性。有研究发现,失眠可引起大脑 NO 显著增加,同时认知能力显著下降,可能与(ONOO⁻)NO₂⁻等的产生有关。

3.1.2 神经递质的改变 Ach 在学习记忆等认知功能中起重要作用。研究发现,学习记忆功能受损程度还与大脑内 5-羟色胺(5-HT)含量升高、去甲肾上腺素(NE)含量下降同样相关。

3.1.3 海马结构损伤 海马与学习记忆功能密切相关,对认知功能尤为重要。失眠症可致海马神经元形态功能异常变化。线粒体受损,细胞色素 C 释放增加引起神经元凋亡,可能与认知功能下降有关。

3.1.4 基因表达的改变 AD 时,生长因子、粘附分子、分子伴侣、热休克蛋白、囊泡和突出相关基因等表达上调,可能使脑细胞的基础功能受到影响。

3.2 MCI 患者常伴发失眠的机制 目前关于 AD 导致睡眠障碍的国内外研究较多,而关于 MCI 患者睡眠障碍的机制研究文献记载较少。有专家^[18]认为,认知功能下降导致睡眠障碍发生率增高,可能与基底前脑胆碱能神经元丢失、视网膜-视交叉上核-松果体轴的改变及褪黑素分泌异常有关。MCI 患者失眠患病率较高,伴失眠者总体认知功能较差,尤以计算力及注意力下降明显。因此,失眠症既可以是认知功能障碍的发病因素,又可作为 AD 或 MCI 的

并发症,进一步加快认知功能损害的进程。

4 老年失眠相关性 MCI 的治疗

4.1 影响认知功能的相关因素及疾病处理 医学界目前尚无明确可用于 MCI 治疗或者阻止 MCI 向痴呆转化的药物,积极处理那些可加重 MCI 患者认知功能障碍的相关因素,如脑血管疾病、高血压、高血脂、高血糖、抑郁症、失眠症等,均被认为可一定程度上避免 MCI 患者认知功能的进一步下降。对于失眠症的治疗,首要重视导致失眠的各种因素,如心理、生理因素及各种神经、精神及内科疾病等。一般推荐从非药物疗法开始,通过睡眠卫生教育、松弛疗法、认知行为疗法、体育锻炼等均可以改善睡眠。目前推荐根据失眠的病程长短选择治疗方案:急性失眠多推荐早期药物治疗,亚急性失眠多采取药物治疗联合认知行为治疗,慢性失眠建议咨询相关专家。目前,用于治疗失眠症的西药主要有苯二氮草类药物、非苯二氮草类药物、褪黑色素类药物及抗抑郁药物等。苯二氮草类药物是目前临床上使用最广泛的催眠药。然而,长期服用此类药物容易导致精神运动损害、药物成瘾性及撤药后反跳性失眠等不良反应,也有报道称可造成记忆障碍等认知功能下降问题。目前现代医学多提倡“按需治疗”和“小剂量间断”使用催眠药物的治疗原则。如何恰当纠正失眠症状的同时,避免造成认知功能损害,应成为失眠相关性 MCI 研究的研究重点。

4.2 MCI 药物治疗 关于 MCI 的药物治疗以及对 MCI 向 AD 的发展进行药物干预,目前还处在探索阶段,目前研究较多的药物主要包括改善脑组织供血和脑细胞代谢的药物、改善神经递质传递的药物、抗氧化和抗炎症药物、谷氨酸受体调节药物及性激素等。其中胆碱酯酶抑制类药物是迄今为止治疗 AD 最常用且疗效最为肯定的药物,是 AD 的一线用药,并且作为 MCI 治疗的首选药。该药主要是通过抑制 AchE 而提高突触中 Ach 的浓度,促进胆碱能神经的传导作用,从而改善并延缓认知功能障碍的发展。国内外专家预计,今后认知障碍的治疗方向将针对神经病理和病理生理学的各个环节,包括减少 A β 的生成和积聚、阻断 Tau 蛋白异常磷酸化、提高神经细胞的可塑性、免疫及基因治疗等。

4.3 认知干预及认知功能训练 国外对于 MCI 认知干预研究较多,认为 MCI 患者的认知功能具有可塑性,且已有研究显示认知干预可以改善老年人的认知功能状况。MCI 患者认知干预主要为认知训练(以记忆力训练为主),其他如健康教育、放松疗法、

作业疗法、身体康复训练等也在临床中得到应用。但目前国内对于 MCI 的认知干预研究仍不够完善,提示未来相关领域的研究将成为 MCI 防治领域的热点内容。另外,Rapp 等^[25]对 MCI 患者进行的记忆加强训练(包括记忆丧失教育、放松训练、记忆技巧训练及认知重建)研究取得了重大成功,MCI 组患者记忆能力较非 MCI 组显著增强,说明加强综合训练有助于维持认知功能。

5 结语

随着世界人口老龄化的到来,老年痴呆的患病率逐渐增加,预计到 2030 年将达到 6 500 万人^[26]。老年人轻度认知功能障碍作为 AD 的高危因素,发病率也呈逐渐升高。MCI 不影响老年人日常生活能力,是介于正常老化和早期痴呆之间的一种临床状态,应引起大家的广泛注意。加强对老年 MCI 高危人群的监测、及早发现 MCI 患者,将有助于识别痴呆高危群体,对探索有效干预途径有着重要的临床意义。国内外资料证实,失眠和认知损害在老年人中的发生率都很高,二者又相互影响。失眠可引起或加重认知损害,严重的认知损害又会影响睡眠质量。目前国内关于老年失眠患者罹患 MCI 的研究资料仍然很少。因此,甄别老年失眠症是否具有诱导认知损害相关性疾病的潜在风险,是目前亟待解决的问题,可以从干预失眠方面寻求防治 MCI 及 AD 的新思路及新方法。

参考文献

- 1 Crowley K. Sleep and sleep disorders in older adults [J]. *Neuropsychol Rev*, 2011, 21(1): 41 - 53.
- 2 Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome [J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(3): 303 - 308.
- 3 谭纪萍,王鲁宁,王 炜. 老年人轻度认知功能损伤危险因素的病例对照研究[J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(1): 55 - 57.
- 4 段淑荣,郭秀娟,张世敏,等. 轻度认知功能障碍老人的睡眠障碍现状调查[R]. 第五届中国睡眠医学论坛, 2013.
- 5 楼美珍,路英智,张载福,等. 轻度认知损害的老年病人的多导睡眠图特点分析[J]. *中国新药与临床杂志*, 2008, 27(2): 109 - 112.
- 6 Huang J, Meyer JS, Zhang Z, et al. Progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's or vascular dementia versus normative aging among elderly Chinese [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2005, 2(5): 571 - 578.
- 7 孟文超,王纯莹. 老年痴呆研究进展[J]. *军医进修学院学报*, 2008, 29(5): 445 - 446.
- 8 Cai DJ, Shuman T, Gorman MR, et al. Sleep selectively enhances

- hippocampus-dependent memory in mice [J]. *Behav Neurosci*, 2009, 123(4): 713 - 719.
- 9 郭平利,巨怀林. 老年失眠症患者苯二氮草类药物使用情况调查分析[J]. *基层医学论坛*, 2009, 13(23): 689 - 690.
- 10 Goel N, Rao H, Durmer JS, et al. Neurocognitive consequences of sleep deprivation [J]. *Semin Neurol*, 2009, 29(4): 320 - 339.
- 11 Chuah LY, Chee MW. Cholinergic augmentation modulates visual task performance in sleep-deprived young adults [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(44): 11369 - 11377.
- 12 张 凯,秦茂森,郭 娜,等. 28 小时完全睡眠剥夺对机体神经行为功能的影响[J]. *济宁医学院学报*, 2011, 34(3): 191 - 193, 196.
- 13 Zerouali Y, Jemel B, Godbout R. The effects of early and late night partial sleep deprivation on automatic and selective attention: An ERP Study [J]. *Brain Res*, 2010, 1308: 87 - 99.
- 14 Killgore WD. Effects of sleep deprivation on cognition [J]. *Prog Brain Res*, 2010, 185: 105 - 129.
- 15 贾丛康,张绍刚,张美艳,等. 轻度认知功能损害的老年人睡眠障碍[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(8): 5420 - 5421.
- 16 Fernández-Martínez M, Castro J, Molano A, et al. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2008, 5(1): 61 - 69.
- 17 汤 哲,张欣卿,吴晓光,等. 北京城乡老年人轻度认知障碍患病率调查[J]. *中国心理卫生杂志*, 2007, 21(2): 116 - 118.
- 18 Vazquez J, Baghdoyan HA. Basal forebrain acetylcholine release during REM sleep is significantly greater than during waking [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, 280(2): R598 - R601.
- 19 Ahmed S, Mitchell J, Arnold R, et al. Memory complaints in mild cognitive impairment, worried well, and semantic dementia patients [J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2008, 22(3): 227 - 235.
- 20 Gatchel RJ, Rollings KH. Evidence-informed management of chronic low back pain with cognitive behavioral therapy [J]. *Spine J*, 2008, 8(1): 40 - 44.
- 21 Kapás L, Krueger JM. Nitric oxide donors SIN-1 and SNAP promote nonrapid-eye-movement sleep in rats [J]. *Brain Res Bull*, 1996, 41(5): 293 - 298.
- 22 秦菊粉,袁红霞,聂继华,等. 纳米硒通过抗氧化应激调节大脑 NO 含量改善睡眠剥夺小鼠认知功能[J]. *动物学杂志*, 2010, 45(1): 43 - 49.
- 23 刘 彤,徐淑梅. 睡眠剥夺对大鼠学习能力和海马乙酰胆碱含量的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2007, 6(3): 12 - 13.
- 24 Massicotte-Marquez J, Décary A, Gagnon JF, et al. Executive dysfunction and memory impairment in idiopathic REM sleep behavior disorder [J]. *Neurology*, 2008, 70(15): 1250 - 1257.
- 25 Rapp S, Brenes G, Marsh AP. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study [J]. *Aging Ment Health*, 2002, 6(1): 5 - 11.
- 26 贾伟华,马 颖,陈若陵,等. 中国部分城乡社区老年痴呆症患病率及其影响因素研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2012, 47(8): 944 - 947.

[收稿日期 2015-05-07] [本文编辑 谭 毅 潘洪平]