

阿尔茨海默病患者睡眠障碍早期诊断与管理进展

唐诗 杜怡峰

【摘要】 阿尔茨海默病是以进行性认知功能障碍和精神行为异常为特征的神经变性病。睡眠障碍既是阿尔茨海默病的常见临床症状,又是加速疾病进展和认知功能障碍的危险因素,二者存在交互作用。由于目前阿尔茨海默病尚无有效干预靶点,睡眠障碍作为其可控危险因素,早期准确诊断并管理睡眠障碍对延缓阿尔茨海默病进展具有重要作用。本文综述阿尔茨海默病睡眠障碍的临床表现、危险因素、早期筛查及管理,以期从睡眠角度探索阿尔茨海默病治疗的新靶点。

【关键词】 阿尔茨海默病; 睡眠障碍; 淀粉样 β 肽类; tau蛋白质类; 综述

Progress in early diagnosis and management of sleep disorder in patients with Alzheimer's disease

TANG Shi, DU Yi-feng

Department of Neurology, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Ji'nan 250021, Shandong, China

Corresponding author: DU Yi-feng (Email: duyifeng2013@163.com)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disease characterized by progressive cognitive dysfunction and mental behavioral impairment. Sleep disorder is not only a common clinical symptom of AD, but also a risk factor for accelerating the pathological progression of the disease and cognitive impairment. As there is no effective intervention target for AD at present, sleep disorder is a controllable risk factor for AD, and early and correct diagnosis and management of sleep disorder play a key role in delaying the progression of AD. This article reviews the clinical manifestations, risk factors, early screening and management of sleep disorder in AD, in order to explore new therapeutic targets for AD from the perspective of sleep.

【Key words】 Alzheimer disease; Sleep disorders; Amyloid beta-peptides; Tau proteins; Review

This study was supported by the National Key Research and Development Program of China (No. 2017YFC1310100), the National Natural Science Foundation of China (No. 81861138008, 82011530139, 82001397), Young Elite Scientist Sponsorship Program by China Association for Science and Technology (No. YESS20200362), and Ji'nan Science and Technology Bureau of Shandong Province (No. 202019187).

Conflicts of interest: none declared

阿尔茨海默病是临床最常见的进行性进展的神经变性病,也是导致老年人失能和死亡的主要原

因之一,目前尚无有效阻止疾病发生或延缓疾病进展的药物,因此,阿尔茨海默病成为严重危害老年人健康和影响社会与经济可持续发展的重大脑疾病。睡眠障碍不仅是阿尔茨海默病早期的常见临床表现,而且也是加速阿尔茨海默病认知功能障碍的重要因素^[1]。老年人通常存在明显的睡眠障碍和不健康睡眠模式^[2],包括睡眠持续时间缩短、夜间过度觉醒、睡眠片段化、昼夜节律改变和睡眠呼吸紊乱等,均与阿尔茨海默病的发生密切相关。文献报道,有25%~66%的阿尔茨海默病患者存在睡眠障碍^[3]。有研究显示,睡眠障碍的发生可能早于阿尔茨海默病认知损害症状,即疾病临床前阶段即已出

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.12.004

基金项目:国家重点研发计划项目(项目编号:2017YFC1310100);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81861138008);国家自然科学基金资助项目(项目编号:82011530139);国家自然科学基金资助项目(项目编号:82001397);中国科学技术协会青年人才托举工程(项目编号:YESS20200362);山东省济南市科技计划项目(项目编号:202019187)

作者单位:250021 济南,山东第一医科大学附属省立医院神经内科

通讯作者:杜怡峰,Email:duyifeng2013@163.com

现睡眠障碍且随认知功能的下降和疾病进展进一步加重^[4]。睡眠障碍还可能通过损害睡眠依赖性记忆巩固过程而加重认知损害症状。因此认为,睡眠障碍可作为神经退行性变和认知功能障碍的预测因素。晚近研究显示,睡眠障碍与阿尔茨海默病之间存在交互作用^[5]。阿尔茨海默病认知损害症状出现前 15~20 年即已发生脑组织 β -淀粉样蛋白(A β) 沉积,一旦 A β 沉积形成斑块,可损害睡眠觉醒功能和昼夜节律;昼夜节律紊乱又进一步降低脑组织 A β 和 tau 蛋白清除率,加速阿尔茨海默病进展^[6]。因此,早期改善睡眠可能对预防阿尔茨海默病发生发展发挥至关重要的作用。本文拟综述阿尔茨海默病合并睡眠障碍的临床表现、危险因素、早期筛查及管理,以期从睡眠角度探索阿尔茨海默病治疗的新靶点。

一、阿尔茨海默病合并睡眠障碍的临床表现

阿尔茨海默病睡眠障碍伴随整个疾病过程,睡眠结构紊乱、昼夜节律紊乱和阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)等各种形式的睡眠障碍均随疾病进展而加重,给家庭及社会带来沉重负担。

1. 睡眠结构紊乱 睡眠结构紊乱是阿尔茨海默病患者常见的睡眠障碍症状,主要表现为夜间失眠、觉醒时间延长、非快速眼动睡眠(亦称慢波睡眠)减少、日间小睡增多和白天过度嗜睡(EDS)。约 50% 的阿尔茨海默病患者早期出现总睡眠时间、慢波睡眠和快速眼动睡眠减少,睡眠潜伏期延长^[7]。阿尔茨海默病患者睡眠结构紊乱的确切机制尚不清楚,可能是由于阿尔茨海默病患者 A β 沉积、tau 蛋白过磷酸化导致睡眠觉醒调节关键脑区以及信号转导通路神经元和突触损伤所致^[8]。研究显示,慢波睡眠减少可以引起脑组织 A β 和 tau 蛋白清除障碍^[4],进一步加重认知功能障碍,提示睡眠结构紊乱是认知功能进行性下降的潜在标记^[9]。

2. 昼夜节律紊乱 阿尔茨海默病患者昼夜节律紊乱主要表现为不规则睡眠觉醒节律和日落综合征。不规则睡眠觉醒节律指缺乏清晰的 24 小时睡眠觉醒模式,表现为夜间觉醒延长、睡眠片段化、日间不规则睡眠、日间小睡增多^[10]。有 10%~25% 的阿尔茨海默病晚期患者出现日落综合征,表现为傍晚出现或者加剧的精神行为异常,如激越、漫游行为、定向力障碍和思维混乱等,持续数小时甚至整夜^[11]。昼夜节律紊乱通常与白天过度嗜睡、夜间睡眠减少共存,可以导致认知功能下降速度增快等不

良后果。研究显示,阿尔茨海默病患者频繁出现昼夜节律障碍系视交叉上核神经元退行性变和基底前脑胆碱能神经元丢失所致^[10]。

3. 阻塞性睡眠呼吸暂停 流行病学调查显示,有 33%~53% 的阿尔茨海默病患者存在睡眠呼吸障碍^[12],尤以阻塞性睡眠呼吸暂停常见,主要表现为睡眠时打鼾、睡眠呼吸暂停和白天过度嗜睡。此类患者睡眠时反复出现上呼吸道塌陷、阻塞,可以造成间歇性缺氧、高碳酸血症和睡眠结构紊乱。阻塞性睡眠呼吸暂停致脑组织缺氧、缺血和慢波睡眠减少可以促进脑组织 A β 沉积和 tau 蛋白过磷酸化^[13],进而加重认知功能障碍。目前,阻塞性睡眠呼吸暂停已成为痴呆和认知功能障碍的危险因素之一^[12]。

二、阿尔茨海默病合并睡眠障碍的早期筛查

阿尔茨海默病合并睡眠障碍的早期筛查主要基于详细的病史采集、睡眠量表评估及临床检查,但是由于临床医师重视不够、缺乏睡眠相关训练等原因,未能及时发现部分阿尔茨海默病患者存在睡眠障碍,故详细询问患者及照料者相关危险因素和睡眠病史,对阿尔茨海默病患者的睡眠障碍早期筛查尤为重要。

1. 危险因素筛查 针对阿尔茨海默病合并睡眠障碍相关危险因素的筛查,应注意详细询问患者及照料者相关情况,包括是否合并躯体疾病、抑郁、焦虑及其他精神障碍,是否应用胆碱酯酶抑制剂、抗抑郁药、镇静药等精神活性物质等。阿尔茨海默病患者常合并多种年龄相关躯体疾病,可进一步加重睡眠障碍。因此,了解患者常伴发的慢性病的同时,还应考虑药物对共病的影响,规范管理引起或加重失眠的药物,如利尿剂(如噻嗪类等)、 β 受体阻断剂(如美托洛尔、普萘洛尔等)、支气管扩张剂(如氨茶碱、麻黄碱等)、皮质类固醇激素(如泼尼松等)、组胺 H₂受体阻断剂(如法莫替丁等)。合并抑郁或其他情绪障碍也可能导致或加重阿尔茨海默病睡眠障碍,疾病中晚期精神行为异常突显,应注意抗抑郁药等抗精神病药物的选择:选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)和文拉法辛可降低睡眠质量,曲唑酮和米氮平等则可延长总睡眠时间和增加慢波睡眠^[14]。此外,还应考虑阿尔茨海默病治疗药物的作用,尤其在服药时间和剂量方面。研究显示,胆碱酯酶抑制剂可以缩短快速眼动睡眠期(REM)潜伏期,增加快速眼动睡眠^[15],如果在下午或傍晚服用多奈哌齐则可能导致睡眠中断^[16]并增

加失眠风险^[17],因此调整服药时间可能带来益处。研究显示,美金刚可以改善阿尔茨海默病患者整体睡眠质量^[18],但尚待更高级循证医学证据的证实。

2. 主观评估工具 睡眠量表作为睡眠障碍的主观评估工具,临床应用广泛,对睡眠障碍的诊断与鉴别诊断具有重要价值。针对轻度阿尔茨海默病的睡眠障碍类型可选择不同的睡眠量表:匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表可评估整体睡眠质量^[19],失眠严重指数(ISI)量表用于评估失眠严重程度,Epworth嗜睡量表(ESS)是评估日间思睡的主观问卷^[20],柏林问卷(BQ)是评估睡眠呼吸暂停风险的有效工具^[21];昼夜节律紊乱患者应评估 24 小时睡眠状况,采用清晨型与夜晚型睡眠问卷^[22]以及记录至少 1 周睡眠日记,如果患者无法配合睡眠日记的书写,可通过照料者协助记录患者睡眠情况及药物应用方法和剂量。对于中至重度痴呆患者,睡眠评估主要基于详细的病史和来自照料者报告的临床印象。

3. 临床检查 经过仔细的病史询问及睡眠量表评估后,可采用多导睡眠图(PSG)诊断和分析睡眠事件^[23]。对于合并白天过度嗜睡的患者,通过多次睡眠潜伏期试验(MSLT)或清醒维持试验(MWT)进行客观评估^[20]。考虑到照料者经常忽视阿尔茨海默病患者的睡眠问题以及患者依从性较差,采用体动记录仪结合睡眠日记和照料者报告,具有较好的筛查和诊断效果^[24]。体动记录仪是一种便携、无创的睡眠检测工具,可连续评估 1 周以上的睡眠觉醒模式,尤其适用于无法配合完成多导睡眠图监测的患者。实验室检查包括最低核心体温测定、微光褪黑素分泌试验,可能有助于判断昼夜节律紊乱,但目前研究结果尚不统一^[10],仍需更大规模的纵向研究确定其与阿尔茨海默病之间的相关性。

三、阿尔茨海默病患者睡眠障碍的管理

1. 非药物治疗 针对阿尔茨海默病睡眠障碍,首推非药物治疗。首先应进行认知行为疗法,嘱患者遵循规律的睡眠觉醒节律和睡眠卫生,改善夜间睡眠环境,避免日间小睡,鼓励患者进行规律的运动锻炼。同时,应对照料者加强认知行为疗法相关知识培训。研究显示,光照疗法对合并失眠和昼夜节律紊乱的阿尔茨海默病患者有一定疗效,可以改善阿尔茨海默病患者夜间睡眠质量和减少白天过度嗜睡^[18]。研究显示,频率 < 1 Hz 的经颅直流电刺激(tDCS)可以增加慢波睡眠,维持记忆巩固^[25]。重复经颅磁刺激(rTMS)可以通过改变大脑皮质神经

元动作电位而影响脑组织代谢和神经电活动,低频(≤ 1 Hz)重复经颅磁刺激使慢波睡眠增加,从而改善认知功能^[26]。非药物治疗可以避免药物不良反应及过度依赖药物,从而减轻对认知功能的影响,为延缓阿尔茨海默病进展提供重要的治疗策略。

2. 药物治疗 针对阿尔茨海默病睡眠障碍,药物治疗推荐非苯二氮革类药。非苯二氮革类药如唑吡坦治疗老年人失眠症,可以降低阿尔茨海默病的发病风险^[27]。抗抑郁药曲唑酮对阿尔茨海默病患者失眠有明显疗效,可以增加总睡眠时间和慢波睡眠,提高睡眠效率,尤其适用于合并焦虑、抑郁的阿尔茨海默病患者^[18]。低剂量(0.50 ~ 1.00 mg)非典型抗精神病药利培酮适用于合并精神症状的阿尔茨海默病患者,在改善睡眠质量和情绪的同时,对其认知功能不产生负面影响^[28]。此外,褪黑素可以明显改善阿尔茨海默病患者的睡眠质量,调节睡眠觉醒节律,使睡眠时间延长和夜间觉醒次数减少,并延缓认知功能障碍进展^[29]。目前,针对阿尔茨海默病患者的认知功能障碍,药物治疗推荐胆碱酯酶抑制剂及 N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)阻断剂。研究显示,胆碱酯酶抑制剂可以增加快速眼动睡眠期比例,但缩短潜伏期^[30],提示胆碱酯酶抑制剂在改善阿尔茨海默病患者认知功能障碍的同时,可以改善睡眠节律和睡眠结构,提高睡眠质量。

3. 其他治疗 对合并阻塞性睡眠呼吸暂停的阿尔茨海默病患者,推荐持续气道正压通气(CPAP)治疗,不仅可以改善睡眠质量、减少睡眠片段化和白天过度嗜睡,且降低脑组织 A β 和 tau 蛋白水平^[31],进而改善认知功能^[32]。

综上所述,睡眠结构改变和睡眠觉醒节律紊乱有助于早期检出阿尔茨海默病相关危险因素。重视阿尔茨海默病患者的睡眠障碍对于实现阿尔茨海默病早期预防、最佳临床管理和探索潜在治疗策略具有重要意义。目前仍需大样本前瞻性队列研究以评估睡眠干预对阿尔茨海默病发病风险、生物学标志物及进展的影响。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Writing Group of Guidelines for Diagnosis and Treatment of Dementia and Cognitive Impairment in China, Cognitive Disorders Professional Committee of the Neurologist Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for the primary prevention of Alzheimer's disease[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2020, 100:2721-2735.[中国痴呆与认知障碍诊治

- 指南写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 中国阿尔茨海默病一级预防指南[J]. 中华医学杂志, 2020, 100:2721-2735.]
- [2] Wang P, Song L, Wang K, Han X, Cong L, Wang Y, Zhang L, Yan Z, Tang S, Du Y. Prevalence and associated factors of poor sleep quality among Chinese older adults living in a rural area: a population-based study[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2020, 32:125-131.
- [3] Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, Appollonio I, Bonanni E, Caffarra P, Caltagirone C, Ceroni G, Concarì L, Cosentino FI, Ferrara S, Fermi S, Ferri R, Gelosa G, Lombardi G, Mazzei D, Mearelli S, Morrone E, Murri L, Nobili FM, Passero S, Perri R, Rocchi R, Scahill P, Tognoni G, Zabberoni S, Sorbi S. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, 33:50-58.
- [4] Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45:104-120.
- [5] Harris SS, Schwerdt-Klein T, Lee BI, Busche MA. The Reciprocal interaction between sleep and Alzheimer's disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1344:169-188.
- [6] Nedergaard M, Goldman SA. Glymphatic failure as a final common pathway to dementia[J]. *Science*, 2020, 370:50-56.
- [7] Cordone S, De Gennaro L. Insights from human sleep research on neural mechanisms of Alzheimer's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15:1251-1252.
- [8] Holth J, Patel T, Holtzman DM. Sleep in Alzheimer's disease: beyond amyloid[J]. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, 2017, 2:4-14.
- [9] Kuang H, Zhu YG, Zhou ZF, Yang MW, Hong FF, Yang SL. Sleep disorders in Alzheimer's disease: the predictive roles and potential mechanisms [J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16:1965-1972.
- [10] Leng Y, Musiek ES, Hu K, Cappuccio FP, Yaffe K. Association between circadian rhythms and neurodegenerative diseases [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18:307-318.
- [11] Canevelli M, Valletta M, Trebbastoni A, Sarli G, D'Antonio F, Taricotti L, de Lena C, Bruno G. Sundowning in dementia: clinical relevance, pathophysiological determinants, and therapeutic approaches[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2016, 3:73.
- [12] Liguori C, Maestri M, Spanetta M, Placidi F, Bonanni E, Mercuri NB, Guarnieri B. Sleep-disordered breathing and the risk of Alzheimer's disease [J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 55:101375.
- [13] Bubu OM, Umasabor-Bubu OQ, Turner AD, Parekh A, Mullins AE, Kam K, Birckbichler MK, Mukhtar F, Mbah AK, Williams NJ, Rapoport DM, de Leon M, Jean-Louis G, Ayappa I, Varga AW, Osorio RS; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Self-reported obstructive sleep apnea, amyloid and tau burden, and Alzheimer's disease time - dependent progression [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 8:10.
- [14] Sleep Disorder Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of insomnia in Chinese adults[J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2012, 45:534-540.[中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45:534-540.]
- [15] Blackman J, Swirski M, Clynes J, Harding S, Leng Y, Coulthard E. Pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance sleep in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: a systematic review[J]. *J Sleep Res*, 2021, 30:e13229.
- [16] Wade AG, Farmer M, Harari G, Fund N, Laudon M, Nir T, Frydman-Marom A, Zisapel N. Add-on prolonged-release melatonin for cognitive function and sleep in mild to moderate Alzheimer's disease: a 6-month, randomized, placebo-controlled, multicenter trial[J]. *Clin Interv Aging*, 2014, 9:947-961.
- [17] Moraes Wdos S, Poyares DR, Guilleminault C, Ramos LR, Bertolucci PH, Tufik S. The effect of donepezil on sleep and REM sleep EEG in patients with Alzheimer disease: a double-blind placebo-controlled study[J]. *Sleep*, 2006, 29:199-205.
- [18] McCleery J, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 11:CD009178.
- [19] Knutson KL, Rathouz PJ, Yan LL, Liu K, Lauderdale DS. Stability of the pittsburgh sleep quality index and the epworth sleepiness questionnaires over 1 year in early middle-aged adults: the CARDIA study[J]. *Sleep*, 2006, 29:1503-1506.
- [20] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale[J]. *Sleep*, 1991, 14:540-545.
- [21] Senaratna CV, Perret JL, Matheson MC, Lodge CJ, Lowe AJ, Cassim R, Russell MA, Burgess JA, Hamilton GS, Dharmage SC. Validity of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 36:116-124.
- [22] Mecacci L, Zani A. Morningness-eveningness preferences and sleep-waking diary data of morning and evening types in student and worker samples [J]. *Ergonomics*, 1983, 26:1147-1153.
- [23] Cipriani G, Lucetti C, Danti S, Nuti A. Sleep disturbances and dementia[J]. *Psychogeriatrics*, 2015, 15:65-74.
- [24] Camargos EF, Louzada FM, Nóbrega OT. Wrist actigraphy for measuring sleep in intervention studies with Alzheimer's disease patients: application, usefulness, and challenges [J]. *Sleep Med Rev*, 2013, 17:475-488.
- [25] Kent BA, Feldman HH, Nygaard HB. Sleep and its regulation: an emerging pathogenic and treatment frontier in Alzheimer's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 197:101902.
- [26] Zhou X, Wang Y, Lv S, Li Y, Jia S, Niu X, Peng D. Transcranial magnetic stimulation for sleep disorders in Alzheimer's disease: a double-blind, randomized, and sham-controlled pilot study[J]. *Neurosci Lett*, 2022, 766:136337.
- [27] Burke SL, Hu T, Spadola CE, Burgess A, Li T, Cadet T. Treatment of sleep disturbance may reduce the risk of future probable Alzheimer's disease[J]. *J Aging Health*, 2019, 31:322-342.
- [28] Yin Y, Liu Y, Zhuang J, Pan X, Li P, Yang Y, Li YP, Zhao ZQ, Huang LQ, Zhao ZX. Low-dose atypical antipsychotic risperidone improves the 5-year outcome in Alzheimer's disease patients with sleep disturbances[J]. *Pharmacology*, 2015, 96:155-162.
- [29] Vecchierini MF, Kilic-Huck U, Quera-Salva MA; Members of the MEL consensus group of the SFRMS. Melatonin (MEL) and its use in neurological diseases and insomnia: recommendations of the French Medical and Research Sleep Society (SFRMS)[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177:245-259.
- [30] Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions[J]. *Sleep Med*, 2007, 8:S27-34.
- [31] Ju YS, Zangrilli MA, Finn MB, Fagan AM, Holtzman DM. Obstructive sleep apnea treatment, slow wave activity, and amyloid- β [J]. *Ann Neurol*, 2019, 85:291-295.
- [32] Kuo CY, Hsiao HT, Lo IH, Nikolai T. Association between obstructive sleep apnea, its treatment, and Alzheimer's disease: systematic mini-review [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 12:591737.

(收稿日期: 2021-12-07)

(本文编辑: 袁云)