

· 专题综述 ·

睡眠障碍与认知功能障碍研究进展

■ 于逢春, 周正宏

作者单位

100080 北京
北京市海淀医院 (北京
大学第三医院海淀院区)
神经内科
通信作者
于逢春
yufckui@163.com

【摘要】 睡眠障碍(sleep disorders)是临床常见病, 多发疾病。不仅损害人体身体健康, 同时影响认知功能、降低生活质量, 给患者带来极大的痛苦。睡眠障碍与认知功能的关系是目前研究的热点, 本文就其研究进展进行综述。

【关键词】 睡眠障碍; 认知功能; 研究进展

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.11.013

Research Progress of Sleep Disorder and Cognitive Function

YU Feng-Chun, ZHOU Zheng-Hong. Department of Neurology. Beijing Haidian Hospital (Haidian Section of Peking University Third Hospital), Beijing 100080, China

Corresponding Author: YU Feng-Chun, E-mail: yufckui@163.com

【Abstract】 Sleep disorders is a clinical common and multiple disease. It not only damages human health, but also affects cognitive function, lowers the quality of life, brings great pain to humans. The relationship between sleep disorders and cognitive function is the focus of study in abroad currently. In this paper, the related research progress is reviewed.

【Key Words】 Sleep disorders; Cognitive function; Research progress

睡眠障碍 (sleep disorders) 是临床常见病, 多发疾病。临床表现复杂多样。不仅损害人体身体健康, 同时影响认知功能、降低生活质量, 给患者带来极大的痛苦。反之, 认知功能障碍患者多伴有各种各样的睡眠障碍。到底睡眠障碍与认知功能障碍之间有什么关系, 本文将对其做以综述。

1 简述睡眠障碍的国际分类

睡眠障碍的国际分类由美国睡眠障碍学会制定, 从1990年至今, 国际睡眠障碍性疾病分类 (International Classification of Sleep Disorder, ICSD-1) 已经进行了数次修订。直至2014年出版的ICSD-3将睡眠障碍分为以下7大类: 失眠障碍、与呼吸相关的睡眠障碍、中枢性过度嗜睡、昼夜睡眠节律障碍、异态睡眠、与运动相关的睡眠障碍和其他睡眠障碍^[1]。国际睡眠障碍分类标准的反复修订体现了人们对睡眠障碍认识的逐步深入, 其分类目录越来越清晰,

分类方法也越来越合理, 临床实用性越来越强。

2 睡眠障碍导致认知功能下降

睡眠障碍的患者通常会主诉精力不足, 注意力不集中等, 但实际临床中是不是睡眠障碍者的认知功能会受到影响呢? 下面通过对各种睡眠障碍与认知功能的研究梳理, 解析睡眠障碍与认知功能间的关系。

2.1 失眠与认知功能障碍 失眠是临床常见的睡眠障碍类型。失眠通常是指患者对睡眠时间和 (或) 质量不满足并影响日间社会功能的一种主观体验^[2]。国外失眠的流行病学调查中由于研究者采用了不同的失眠诊断标准等原因, 导致研究结果差异较大。Ohayon^[3]对全球失眠流行病学研究综述发现普通人群中失眠现患率估计值从4%至48%不等。2002年我国参与了全球失眠流行病学横断面调查, 结果显示我国有45.4%的人在过去1个月中曾经历过不同程度失眠[阿森斯失眠量表 (Athens Insomnia Scale,

AIS) 得分 ≥ 4 分], 10%的人患有失眠症[美国精神障碍诊断统计手册第四版 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV) 标准]^[4]。据2015年中国睡眠研究会抽样调查: 我国成年人失眠发生率已达38.2%, 其中老年人失眠发病率高达74.1%^[5]。

失眠具体表现为睡眠起始及维持困难、早醒等, 日间功能障碍则表现为注意力、注意维持能力或记忆能力减退, 学习、工作和(或)社交能力下降等^[2]。临床中失眠及应用的镇静催眠药物对患者的认知功能会产生什么影响呢? 中国台湾一项队列研究^[6]纳入1995–2010年年龄 ≥ 50 岁的受访者34 258例, 其中长期失眠者5693例, 正常无失眠对照组28 465例。在匹配年龄、性别, 矫正血压、血糖、血脂、卒中危险因素后, 随访3年的结果显示: ①临床诊断为失眠及服用安眠药的中老年患者, 3年随访期内发生痴呆的风险为无失眠人群(不使用安眠药)的2倍以上; ②长半衰期的、大量服用安眠药导致的痴呆风险更高[危险比 (hazard ratio, HR) 值分别为1.65和1.53]; ③近期处方安眠药与痴呆的发生密切相关。然而国际研究也有与之相反的结果, 2010年发表的意大利横断面研究^[7]纳入年龄 ≥ 65 岁的社区人群750例, 其中痴呆者86例, 健康对照者664例, 统计结果显示失眠与认知障碍或痴呆的发生并不相关, 而白天嗜睡情况与认知障碍或痴呆密切相关。为什么会出现这样的结果呢? 作者解释说失眠的诊断更多依赖于患者的主观体验, 而嗜睡症状多由陪护者来反映, 因此, 对于痴呆患者夜间睡眠状况的询问是有偏倚的; 另外一种解释是日间嗜睡很可能是由于脑干胆碱能神经元变性所致, 即推测嗜睡可能是神经变性疾病的早期表现。有关日间嗜睡与痴呆之间的内在关系, 尤其是可否用日间嗜睡作为痴呆患者的早期临床表现还有待于大样本的基础及临床研究。

2.2 睡眠质量与认知功能 入睡困难、睡眠维持困难均提示睡眠质量的降低。而临床中应

用不同的睡眠质量量化标准与认知功能的研究得到了相似的结论, 即睡眠质量差与认知功能下降密切相关。Andrew等^[8]的前瞻性研究对社区无老年痴呆人群(737例)进行平均3.3年的随访, 采用体动记录仪记录睡眠情况, 19个心理认知相关量表来评定认知情况。结果显示: 睡眠片段化程度与老年痴呆发生率及认知功能下降密切相关。另外一项社区人群前瞻性研究^[9], 入组1664例(65~96岁)认知功能完好者, 经过12个月的随访, 观察匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)、简短精神状态检查 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 变化, 结果显示: 睡眠质量降低与认知功能下降风险的增加密切相关。正是由于睡眠期间反复觉醒所致的睡眠片段化导致睡眠质量下降, 进而促进认知功能下降。另一项横断面研究^[10]纳入65~80岁的社区人群共157例, 通过PSQI分组, 睡眠质量良好者 (PSQI ≤ 5 分) 108例, 睡眠质量较差者 (PSQI ≥ 6 分) 49例, 分析结果显示: 睡眠质量较差组, 工作记忆、注意力定向及抽象思维能力更差, 但睡眠质量对困难处理速度、细节记忆能力影响较小。再次证明睡眠质量与认知功能之间的关系。关于睡眠质量下降导致认知下降可能原因是: ①睡眠质量下降可能是神经变性疾病的早期表现; ②患者可能同时合并阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea syndrome, OSAS), 由于长期夜间缺氧导致的认知功能下降; ③由于夜间睡眠剥夺导致 β 淀粉样物质 (amyloid- β , A β) 沉积及清除障碍; ④睡眠质量差经常与焦虑、抑郁相关。

2.3 睡眠时长与认知功能 近年来有些学者对睡眠时长与认知功能间关系进行探讨, 睡眠时间过长或过短均可影响认知功能。来自曼哈顿北部的一项针对社区老年人横断面研究^[11]纳入927例无卒中人群, 平均年龄(75 \pm 9)岁, 自我报告每日总睡眠时间及测定MMSE, 结果显示: 在调整了人口学、血管病因素、药物应用及睡眠

呼吸障碍 (sleep-disordered breathing, SDB) 等因素后, 每日睡眠时间大于9 h者与6~8 h睡眠者比较MMSE显著下降。而中国广州的社区居民队列研究^[12]入组2003-2008年常住居民28 670例 (年龄50~85岁), 通过对入组者失眠、晨疲劳、日间小睡、睡眠时间的观察, 结果显示: MMSE评分较低者的睡眠时间常小于6 h或睡眠时间大于10 h, 说明睡眠时间过短或过长均影响认知功能。睡眠时间过长及过短为什么会致认知功能下降呢? 可能的机制是: ①睡眠时间过短 (少于6 h) 提示睡眠不足, 睡眠不足会引起注意力下降及警觉性下降^[13]; ②睡眠时间延长相关的因素很多, 如伴有SDB、高龄、各种慢性疾病、夜间睡眠片段化等, 这些危险因素很可能是导致认知功能下降的原因。其中睡眠片段化直接与睡眠时间延长有关, 而且也是最容易被忽视的原因^[14]; ③长睡眠时间也可能是神经变性病的早期表现。一项纳入1026例年龄大于60岁的老年人的研究显示, 日间打盹或睡眠时间延长是认知功能下降最重要的危险因素^[15]。

2.4 失眠的影像学研究 长期失眠或睡眠质量下降对认知的影响已经成为共识, 但是失眠通过什么机制导致认知功能下降至今不清楚。相关影像研究也很少。有学者^[16]对27例原发性失眠与30例正常对照者进行磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 研究, 发现慢性原发性失眠患者与正常对照者比较海马齿状回萎缩及神经元丢失, 同时其认知功能评分下降, 证明原发性慢性失眠者的认知功能下降存在相应的病理学基础。另外一项研究^[17]针对70例平均年龄76岁 (53~91岁) 的社区人群, 通过自我报告睡眠质量及正电子发射成像 (positron-emission tomography, PET) 检查, 其结论是社区老年人睡眠时间短 (小于6 h、6~7 h、大于7 h) 及较低质量睡眠与A β 过多沉积有关, 下一步研究需探讨改善睡眠是否可以减少A β 过多沉积, 以达到预防痴呆发生的

目的。

2.5 呼吸相关的睡眠障碍与认知功能 睡眠呼吸暂停综合征 (sleep apnea syndrome, SAS) 是近年来医学研究的热点, 一项Meta分析纳入1731项研究, 其中涉及2446例OSAS与心血管病死亡事件, 8785例OSAS与缺血性肾脏疾病, 8435例OSAS与缺血性卒中事件, 其分析结果显示: OSAS是缺血性卒中的独立危险因素^[18]。此外, 研究证实SAS也影响认知功能, 尤其是夜间低氧血症与认知功能受损关系密切, 睡眠呼吸暂停低通气指数 (apnea hypopnea index, AHI) 增高与记忆力减退相关^[19]。其内在的机制可能是: ①OSAS患者夜间反复呼吸暂停导致低氧血症, 进而使中枢神经功能受损所致; ②OSAS患者睡眠质量差, 尤其是呼吸暂停导致的觉醒是睡眠片段化, 甚至深睡眠减少, 导致A β 沉积及清除障碍, 与认知功能下降的发生有关。针对OSA的干预治疗能否改善认知功能呢? 一项多中心临床对照研究^[20], 对重度OSAS (AHI>30/h) 患者给予持续气道正压通气 (continuous positive airway pressure, CPAP) 治疗3个月, 结果显示OSAS者经CPAP治疗后, 认知功能较治疗前明显提高, 说明OSAS导致的认知功能下降是可逆的。

此外, 遗传背景是否也导致OSAS患者认知功能下降呢? 一项前瞻性研究^[21]纳入1988-2000年间社区人群775例, 平均年龄54岁 (30~81岁), 进行横断面及队列研究, 采用多导睡眠图筛查SAS、测评6个认知功能量表 (包括记忆、注意、学习、执行、精神心理等)、检测载脂蛋白E (apolipoprotein E, APOE) (ϵ 3/ ϵ 4 or ϵ 4/ ϵ 4), 此后每隔4年随访一次, 复查相关认知量表, 经过长达12年的随访结果显示: APOE ϵ 4基因携带者中, 中、重度睡眠呼吸紊乱与言语学习、单词联想障碍密切相关, 推测基因多态性一方面使携带者易患OSAS, 另一方面使患者易遭受低氧等损伤, 最终导致认知功能下降。另一纳入8项研究, 包含1901例OSAS

患者及4607例正常对照人群的Meta分析^[22]显示, APOE ε 4阳性与患OSAS风险呈弱相关。然而与之相矛盾, Yesavage等^[23]研究提示APOE的基因亚型与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 患者的睡眠障碍并无关联。

下一步研究的重点是理清基因易感性与睡眠障碍及AD间的关系, 确定OSAS的易患基因, 从而针对易患基因进行治疗, 以改善OSAS患者的预后。

2.6 不宁腿综合征/周期性腿动与认知功能 不宁腿综合征 (restless legs syndrome, RLS) 是临床较常见的腿 (或上肢) 感觉-运动异常, 需要运动来缓解不适的感觉症状, 因此严重影响患者的睡眠质量。其发病率有随着年龄增加的趋势, 一般人群发病率为7.2%~11.5%。其发病机制与非黑质纹状体的多巴胺异常及铁代谢异常有关^[23]。约80%的患者同时伴有夜间周期性腿动 (periodic leg movements, PLMs)^[23]。虽然AD与RLS具有类似的危险因素, 如年龄、抑郁、焦虑、吸烟及高血压, 但是有关AD与RLS的研究较少。小样本流行病学研究, 通过调查问卷调查显示轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 和AD患者中RLS患病率是6%^[24], 另一项研究结果发现AD患者中RLS患病率是4%^[25]。还有研究显示59例痴呆患者中RLS的患病率为24%, 且这些患者夜间都伴有过激行为^[26]。推测两种疾病伴随高发, 可能是由于RLS与AD的发病均与多巴胺代谢异常及铁缺乏等共同的病理基础有关。

3 认知功能障碍患者的睡眠障碍

上述诸多研究证实, 各种睡眠障碍均可引发或加重认知功能障碍, 反过来认知功能障碍疾病同样会伴随各种各样的睡眠障碍^[23]。

3.1 痴呆患者的睡眠障碍 AD是最常见的痴呆类型, 2015年世界阿尔茨海默病调研报告^[27]显示全球每年新发痴呆病例990万人, 至2050年全球患有痴呆的人数将从目前的4600万人增

至1.315亿人。痴呆患者不仅有认识障碍、行为异常, 同时睡眠障碍问题也很突出^[23]。研究^[28]显示MCI患者即可以出现睡眠结构异常。大约50%AD患者早期即可出现昼夜节律改变^[29]。而昼夜节律改变是因为睡眠觉醒调控功能失调, 包括核心体温周期的变化、褪黑素昼夜节律分泌失常等均会导致昼夜节律异常^[30-31]。在AD晚期, 非快速眼动3期睡眠及快速眼动 (rapid eye movement, REM) 减少、REM潜伏时间延长、日间过度嗜睡和日间小睡等^[23, 32]。此外, AD及其他类型的痴呆患者中睡眠呼吸暂停的患病率超过40%^[24]。睡眠呼吸暂停的睡眠障碍及夜间间断性低血氧同样会加重神经元的变性, 加快认知功能受损进程。一项多中心随机双盲平行对照研究^[33], 纳入轻中度AD患者80例, 两组患者分别给予缓释褪黑素及安慰剂口服, 采用阿尔茨海默病评定量表-认知部分中文版量表 (Alzheimer's disease assessment scale, ADAS-cog)、工具性日常生活活动量表 (Instrumental Activities of Daily Living Scale, IADL)、MMSE、PSQI作为评价指标, 经过24周的治疗, 治疗组患者睡眠质量改善, 并且睡眠效率、日常活动能力及MMSE均有提高。说明改善AD患者的睡眠可以提高认知功能。

3.2 其他痴呆患者的睡眠障碍 除AD以外其他类型的痴呆, 如: 路易体痴呆 (Lewy body dementia, LBD)、帕金森病 (Parkinson disease, PD)、血管性痴呆、额颞叶痴呆等也伴有相应的睡眠障碍。包括日间过度嗜睡、异态睡眠、快速眼动期睡眠行为异常 (rapid eye movement behavior disorder, RBD) 等, 甚至这些睡眠障碍可以在疾病的早期出现, 随着睡眠障碍的缓解与改善可以改善认知障碍患者的临床症状及生活质量^[32, 34-35]。

DLB与AD相比, DLB更易出现睡眠障碍^[36-37], 如: 日间嗜睡、RBD、RLS等。脑电图 (electroencephalograph, EEG) 显示清醒期EEG节律变缓、α节律丢失伴发优势和非优势

节律变慢、 θ 活动增加、额叶间歇性节律性 δ 活动等^[22]。

血管性痴呆中以多发梗死性痴呆 (multi-infarct dementia, MID) 较常见, 常有睡眠效率下降、睡眠潜伏期延长、慢波睡眠及REM睡眠减少、睡眠周期紊乱、PLMS高发等^[38-39]。EEG α 不规则, 调幅差, 不对称; 弥漫性 θ 活动, 阵发性高波幅的 δ 节律等^[22]。

额颞叶痴呆患者最常见的睡眠障碍为失眠、睡眠片段化及日间过度嗜睡, 另外也可见睡眠-觉醒节律紊乱、RLS、夜间睡眠行为异常等, 主要是源于中枢神经系统变性, 而非环境因素所致^[40]。早期EEG波幅降低, α 波减少; 晚期背景活动低, α 波极少或无, 可有不规则中波幅 δ 波, 少数患者有尖波; 睡眠时纺锤波少, 很少出现 κ 综合波^[22]。

3.3 睡眠障碍与认知功能关系 睡眠障碍与认知功能到底有什么内在的联系呢? 研究比较多的是AD患者的睡眠障碍。AD发病与脑内A β 、tau蛋白等沉积密切相关, 或被认为是导致AD的重要机制之一。而睡眠障碍恰恰影响脑内有害物质的清除, 包括脑内A β 及tau蛋白的清除。研究^[41]显示脑脊液中A β 浓度的改变与睡眠密切相关, 脑脊液中A β 水平 (A β 40和A β 42) 的水平在觉醒期时增高, 睡眠期时减少, 且增加慢波睡眠时间可减少A β 聚集。目前研究证实脑内A β 的清除途径包括: 血脑屏障、类淋巴血管系统及细胞间隙液体流动等, 随着年龄增大、伴随各种疾病及睡眠障碍等因素均会影响相应组织结构退化及功能失调, 导致A β 清除能力的下降^[42]。动物实验研究^[43]提示睡眠中A β 的清除是清醒时的2倍, 而剥夺睡眠后A β 的沉积明显增加。进一步研究^[44]发现睡眠中星形胶质细胞的体积扩大, 组织间隙扩大达60%, 因此有利于细胞间隙液体流动及类淋巴系统的毒物清除功能。可见睡眠本身对A β 的清除作用及对AD的影响不容忽视。另外, 睡眠障碍患者的认知功能受损。而AD患者的睡眠障碍又十分突

出, 可进一步妨碍A β 的清除, 这样进入恶性循环, 加重病情。

总之, 睡眠障碍与认知功能之间机制尚未明确, 需要进一步的研究和探讨。推测睡眠障碍可通过炎症反应、Tau蛋白水平升高、 β -淀粉样蛋白的清除障碍、神经退行性变、受损神经递质改变、血管改变、低氧血症等多种因素引起认知功能下降。反过来, 这些因素也同样会引发或加重睡眠障碍。因此, 睡眠障碍和认知功能损害是互为因果、互相加重的关系。

4 展望

睡眠障碍是常见病, 尤其老年人发病率更高。睡眠障碍通常会影响到认知功能, 甚至与痴呆的发生密切相关。反过来各种认知障碍疾病, 如AD、LBD等都会伴有睡眠问题, 有时睡眠问题可以是疾病的早期或唯一的症状。目前小样本研究证实通过干预治疗睡眠障碍 (包括失眠、OSA等) 可以提高患者的认知功能。睡眠障碍导致或加重认知功能下降内在的机制目前还不甚清楚, 研究认为易感的基因背景及不良的睡眠质量可能会导致脑内有害物质, 包括A β 、tau蛋白等清除障碍, 沉积于脑内重点功能部位, 引起认知功能下降及加重睡眠障碍。下一步的研究焦点在于: ①探讨易感基因与睡眠及认知障碍之间的关系, 寻找针对性治疗措施; ②如何早期识别、诊断睡眠障碍, 并针对性治疗, 以期减少认知障碍的发生后或延缓认知障碍的进程。正如McKinley教授所说的: 当我们试图去改善患者的睡眠质量时, 其实患者的获益比我们预期的更多^[45]。

参考文献

- 1 Michael S. International Classification of Sleep Disorders[M]. 3rd ed. Darien; American Academy of Sleep Medicine, 2014; 5-7.
- 2 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, 7: 534-541.

- 3 Ohayon MM. Epidemiology of insomnia; what we know and what we still need to learn[J]. *Sleep Med Rev*, 2002, 6: 97-111.
- 4 Soldatos CR, Allaert FA, Ohla T, et al. How do individuals sleep around the world? Results from a single-day survey in ten countries[J]. *Sleep Med*, 2005, 6: 5-13.
- 5 中国医师协会. 2015中国睡眠指数报告[EB/OL]. [http://www.cmda.net/shouyuezhidong/2015-03-20/13025.html\(2015-03-20\)\[2016-05-19\]](http://www.cmda.net/shouyuezhidong/2015-03-20/13025.html(2015-03-20)[2016-05-19]).
- 6 Chen PL, Lee WJ, Sun WZ, et al. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: a population-based retrospective cohort study[J]. *PLoS One*, 2012, 7: e49113.
- 7 Merlino G, Piani A, Gigli GL, et al. Daytime sleepiness is associated with dementia and cognitive decline in older Italian adults: a population-based study[J]. *Sleep Med*, 2010, 11: 372-377.
- 8 Andrew SP, Lim MD, Matthew K, et al. Sleep fragmentation and the risk of incident Alzheimer's disease and cognitive decline in older persons[J]. *Sleep*, 2013, 36: 1027-1032.
- 9 Potvin O, Lorrain D, Forget H, et al. Sleep quality and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults[J]. *Sleep*, 2012, 35: 491-499.
- 10 Nebes RD, Buysse DJ, Halligan EM, et al. Self-reported sleep quality predicts poor cognitive performance in healthy older adults[J]. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2009, 64: 180-187.
- 11 Ramos AR, Dong C, Elkind MS, et al. Association between Sleep Duration and the Mini-Mental Score: The Northern Manhattan Study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9: 669-673.
- 12 Lin X, Chao QJ, Tai Hing L, et al. Short or long sleep duration is associated with memory impairment in older Chinese: the Guangzhou Biobank Cohort Study[J]. *Sleep*, 2011, 34: 575-580.
- 13 Grandner MA, Drummond SP. Who are the long sleepers? Towards an understanding of the mortality relationship[J]. *Sleep Med Rev*, 2007, 11: 341-360.
- 14 Ohayon MM, Vecchierini MF. Daytime sleepiness and cognitive impairment in the elderly population[J]. *Arch Intern Med*, 2002, 162: 201-208.
- 15 Eun YJ, Hosung K, Sooyeon S, et al. Hippocampal substructural vulnerability to sleep disturbance and cognitive impairment in patients with chronic primary insomnia: Magnetic resonance imaging morphometry[J]. *Sleep*, 2014, 37: 1189-1198.
- 16 Spira AP, Gamaldo A, Adam P, et al. Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70: 1537-1543.
- 17 Loke YK, Brown JW, Kwok CS, et al. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5: 720-728.
- 18 Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women[J]. *JAMA*, 2011, 306: 613-619.
- 19 Antic NA, Catcheside P, Buchan C, et al. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA[J]. *Sleep*, 2011, 34: 111-119.
- 20 Nikodemova M, Finn L, Mignot E, et al. Association of sleep disordered breathing and cognitive deficit in APOE ϵ 4 carriers[J]. *Sleep*, 2013, 36: 873-880.
- 21 Thakre TP, Mamtani MR. Lack of association of the APOE epsilon 4 allele with the risk of obstructive sleep apnea: meta-analysis and meta-regression[J]. *Sleep*, 2009, 32: 1507-1511.
- 22 Meir HK. 睡眠医学理论与实践[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- 23 Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, et al. 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.
- 24 Talarico G, Canevelli M, Tosto G, et al. Restless legs syndrome in a group of patients with Alzheimer's disease[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2013, 28: 165-170.
- 25 Rose KM, Beck C, Tsai PF, et al. Sleep disturbances and nocturnal agitation behaviors in older adults with dementia[J]. *Sleep*, 2011, 34: 779-786.
- 26 Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2015[EB/OL]. [http://www.worldalzreport2015.org/\(2015-8\)\[2016-05-19\]](http://www.worldalzreport2015.org/(2015-8)[2016-05-19]).
- 27 Westerberg CE, Mander BA, Florczak SM, et al. Concurrent impairments in sleep and memory in amnesic mild cognitive impairment[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2012, 18: 490-500.
- 28 Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, et al. 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.
- 29 Hardeland R. Melatonin in aging and disease - multiple consequences of reduced secretion, options and limits of treatment[J]. *Aging Dis*, 2012, 3: 194-225.

- 30 Wu YH, Feenstra MG, Zhou JN, et al. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88: 5898-5906.
- 31 Maestri M, Carnicelli L, Tognoni G, et al. Non-rapid eye movement sleep instability in mild cognitive impairment: a pilot study[J]. *Sleep Med*, 2015, 16: 1139-1145.
- 32 McKeith IG. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop[J]. *J Alzheimers Dis*, 2006, 9: 417-423.
- 33 Wade AG, Farmer M, Harari G, et al. 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.
- 34 Gagnon JF, Vendette M, Postuma RB, et al. Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66: 39-47.
- 35 Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study[J]. *Mov Disord*, 2012, 27: 720-726.
- 36 Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. *Neurology*, 2009, 72: 1296-1300.
- 37 Mahowald MW, Anderson ML, Silber MH, et al. Lewy body variant of Alzheimer's disease (AD) identified by postmortem ubiquitin staining in a previously reported case of AD associated with REM sleep behavior disorder[J]. *Biol Psychiatry*, 42, 527-528.
- 38 Jiang B, Ding C, Yao G, et al. Polysomnographic abnormalities in patients with vascular cognitive impairment-no dementia[J]. *Sleep Med*, 2013, 14: 1071-1075.
- 39 Zhu MF, Deng LY, Gong LM, et al. Macrostructure of sleep in patients with vascular cognitive impairment-no dementia[J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2011, 31: 295-298.
- 40 McCarter SJ, St Louis EK, Boeve BF. Sleep disturbances in frontotemporal dementia[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2016, 16: 85.
- 41 Huang Y, Potter R, Sigurdson W, et al. Effects of age and amyloid deposition on A β dynamics in the human central nervous system[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69: 51-58.
- 42 Tarasoff-Conway JM, Carare RO, Osorio RS, et al. Clearance systems in the brain-implications for Alzheimer disease[J]. *Rev Neurol*, 2015, 11: 457-470.
- 43 Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013, 342: 373-377.
- 44 O'Donnell J, Ding F, Nedergaard M, et al. Distinct functional states of astrocytes during sleep and wakefulness: Is norepinephrine the master regulator?[J]. *Curr Sleep Med Rep*, 2015, 1: 1-8.
- 45 McKinley J, McCarthy A, Lynch T. Don't lose sleep over neurodegeneration-it helps clear amyloid beta[J]. *Front Neurol*, 2013, 4: 206.



【点睛】

本文介绍了不同类型睡眠障碍、睡眠质量和时长对认知功能的影响及可能机制，还介绍了认知功能障碍患者睡眠障碍的特点和两者的关系。

(收稿日期: 2016-06-18)