

· 综 述 ·

认知障碍与睡眠障碍的研究现状

赵晓丽 王明菲 刚宝芝

中图分类号: R741

文献标识码: A

文章编号: 1006-351X(2017)09-0589-04

患者认知和睡眠障碍是常见于老年人群,睡眠障碍往往与认知障碍共存并出现在老年痴呆症的早期阶段,两者相互影响。越来越多的证据表明睡眠与认知功能之间存在密切联系,相应的脑区和神经递质通过不同机制参与并支持睡眠障碍在认知障碍发展中的作用,早期改善睡眠降低认知障碍发生风险具有重要意义。因此,进一步明确认知障碍和睡眠障碍之间的联系十分必要。

一、认知障碍和痴呆

认知障碍按严重程度划分,主要有轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)和痴呆两类。MCI是介于正常衰老与痴呆之间的认知功能缺损状态,定义为认知功能轻度受损,日常生活能力保持正常。MCI患者易高风险地转化为痴呆,严重影响了老年人的健康。在老年人中,痴呆的主要原因包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆(vascular dementia, VaD)、路易体痴呆(dementia with Lewy bodies, DLB)和额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)等。其中,AD和VaD是构成老年期痴呆的两大主要病因。由于目前老年痴呆尚无有效的治疗方法,因此国内外专家和学者提出将研究重点从痴呆的治疗转到痴呆的早期诊治和预防方面,使患者在病情进展为痴呆前就得到干预性治疗。因此,作为痴呆的病程前期,MCI得到了国内外的广泛重视。

二、睡眠障碍和中枢神经系统疾病

睡眠是维护机体健康、中枢神经系统正常功能及内环境稳定必不可少的生理过程。睡眠障碍指睡眠-觉醒过程中表现出来的各种功能障碍,包括昼夜节律障碍、睡眠结构改变、睡眠呼吸障碍及其他睡眠障碍等。随着人们年龄的增长,睡眠障碍常常发生并与神经退行性过程有关^[1],睡眠障碍与中枢神经系统疾病关系密切,参与多种疾病的病理生理过程,部分中枢神经系统疾病也以睡眠障碍为首发或常见症状,正确及早期识别睡眠障碍对疾病的诊断、预防及预后具有重要作用。

三、睡眠障碍与认知功能障碍之间的联系

睡眠和认知功能之间存在潜在的联系,睡眠在促进认知功能和记忆的稳定、整合和巩固方面有显著作用^[2]。有数据表明轻度认知障碍患者的睡眠障碍与记忆和执行能力的变化有关^[3],这表明睡眠障碍可能是认知变化的先兆症状,即使在轻度认知障碍或非常轻微的痴呆,睡眠结构和睡眠脑电图

也是异常的^[4]。众所周知,睡眠觉醒周期由相应的脑区和神经递质系统之间复杂的相互作用控制^[5],他们许多都涉及了记忆和认知功能的调节^[6]。睡眠行为的主要监管区在中枢神经系统,主要在下丘脑和脑干,在下丘脑前部的视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)已被确定为睡眠的主要生理驱动程序,通过相互的神经连接和共享环路重叠,这些系统紧密集成参与脑内复杂的行为,如记忆、情绪、运动和认知功能^[7]。由于这个共享通路,睡眠问题常见于AD和其他痴呆症。以下几种机制可能是睡眠障碍和认知障碍之间联系的基础。

1. β -淀粉样蛋白(Amyloid- β , A β)代谢物的清除异常

睡眠参与各种生理功能,包括组织功能恢复和脑代谢物清除。睡眠障碍可以降低大脑清除有毒代谢物质的能力,这些有毒代谢产物为正常的神经代谢所积累,包括A β ,神经元长时间暴露于这些神经退行性因素,最终导致可逆或不可逆的神经元损伤,睡眠时间的优化可能会抑制有毒蛋白质的聚集从而减缓AD的进展。动物和人类的实验研究表明,清醒时,小鼠脑组织正常积累有毒物质,脑脊液和间质流体之间通过对流在随后的睡眠中将这有毒的代谢产物从大脑中清除,从而确保神经元暴露于有最低限度的神经退行性因子的环境中^[8]。值得注意的是,这些有毒废物的清除在睡眠中是觉醒时的两倍^[8]。另外,A β 沉积可破坏人类的非快速眼动睡眠(non-rapid eye movement sleep, NREM)和相关的慢波活动(slow-wave activity, SWA),这可能有助于海马依赖的认知功能下降^[9-10]。而NREM睡眠中断反而促进大脑突触活性和代谢活动,反过来导致脑脊液有毒代谢产物的积累增加,导致随后的A β 斑块沉积,加重睡眠障碍^[10-11]。以上证据表明A β 的积累与睡眠觉醒周期具有双向相关性。

2. 乙酰胆碱通路异常

病理上,AD的病理特点是神经炎性斑(嗜银神经轴索突起包绕A β 而形成)和Tau蛋白过度磷酸化、神经原纤维缠结,最初针对颞叶中间皮质,在向其他皮质区蔓延之前,主要影响中枢胆碱能通路^[7],而乙酰胆碱有助于维持正常睡眠模式并涉及记忆巩固过程。胆碱能通路从基底核到皮质沿着胆碱能径路从脑干到丘脑作为上行网状激活系统的一部分参与促进和维持觉醒^[12]。AD的病理生理变化的核心是复杂和渐进的皮质及皮质下结构变性、胆碱能细胞的损失、乙酰胆碱释放减少,从而参与了大量的严重的AD的行为改变,如注意力,学习和记忆,以及睡眠觉醒周期异常^[7]。在AD

作者单位:150001 黑龙江,哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科
通信作者:刚宝芝,Email:13633668996@163.com

的早期阶段,胆碱能通路受损既已可能导致白天嗜睡增加,并出现认知功能障碍。目前在改善认知功能药物中,胆碱能制剂尤为普遍,其可能通过改善睡眠与记忆进程而提高认知功能。

3. SCN 功能及褪黑素分泌异常

调节睡眠觉醒周期最重要的内源性起搏器是下丘脑 SCN。SCN 从视网膜接收日光刺激并将刺激发送到分泌褪黑素的松果体,促进褪黑素分泌。褪黑素是松果体以生物节律的方式产生的激素,褪黑素与睡眠觉醒周期有关,褪黑素分泌同步影响昼夜节律,也可以促进睡眠^[12],同时褪黑素具有神经保护作用。AD 的早期病理学改变之一即包括 SCN 神经元变性和 24h 褪黑素水平改变,从而参与了昼夜节律异常、日落综合征和其他的睡眠觉醒障碍,动物研究结果表明,昼夜节律中断可损害海马的功能和学习、记忆能力^[13]。因此,SCN 神经元变性和褪黑素水平改变可能是参与昼夜节律失调导致认知障碍的另一个机制。

4. 食欲素及突触活动调节 A β 水平

在痴呆小鼠模型中,睡眠-觉醒周期高度分散,随后淀粉样斑块形成^[14],在此病理变化中某些神经递质可通过改变睡眠状态和突触活动调节 A β 水平。食欲素是下丘脑神经元产生的多肽类物质,参与调节觉醒、失眠等生理功能,并与嗜睡、猝倒、睡眠和觉醒障碍高度相关^[15]。有研究表明食欲素在调节 A β 动力学中发挥作用,慢性睡眠限制加速 A β 斑块负荷,而食欲素受体阻断剂可通过提高睡眠而显著抑制 A β 斑堆积。影响 A β 水平的另一个因素是突触活动,清醒时期与突触活动强度的净增加有关,而睡眠期与突触活动强度的净减少有关。突触活动在睡眠和清醒状态之间的差异,特别是通过食欲素信号调节,可能是脑组织间液 A β 抗体水平存在动态波动的基础^[15]。此外,睡眠障碍可能干扰某些神经通路功能,(如 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP),从而造成突触可塑性损伤^[16]。动物实验表明,慢性睡眠限制可导致老年大鼠海马突触可塑性异常和 Ca²⁺ 信号异常,而海马在记忆方面起着重要的作用,从而导致认知下降。一些细胞活性降解产物,如 A β 低聚物和淀粉样蛋白沉积,对突触传递和细胞内 Ca²⁺ 浓度有不良影响并引发不可逆的神经元损伤^[17],有助于认知障碍发生。

5. 炎症反应参与

睡眠不足可通过促进炎症反应和破坏神经形成而加速神经退行性变进程,特别是在海马区或与学习和记忆相关的关键区域^[18],从而参与 AD 患者认知功能下降。

6. 低氧因素参与

睡眠片段化的增加和组织缺氧是睡眠呼吸紊乱损害认知的两种机制。在动物模型中,低氧可通过氧化应激、炎症反应通路^[19]和细胞凋亡参与海马萎缩,并且低氧环境可增加脑内 A β 的浓度与淀粉样斑块、Tau 蛋白磷酸化,这些是 AD 的病理基础^[20]。在认知健康载脂蛋白 E ϵ 4 (apolipoprotein E ϵ 4, ApoE ϵ 4) 阴性的成人中,间歇性低氧与脑脊液中 Tau

蛋白磷酸化、总 Tau 蛋白含量以及 A β 1-42 浓度增加相关,这些研究提示低氧是连接睡眠呼吸紊乱与痴呆风险的因素。

7. 其他机制

抑郁症已被发现与失眠和认知能力下降相关^[21-22],MCI 患者睡眠障碍同样被报道与抑郁情绪相关,抑郁症状在主观睡眠抱怨和认知能力下降之间存在一定的调节作用^[23]。最近有研究发现在睡眠第二阶段出现的睡眠纺锤波与记忆的巩固相关,机制可能是海马和新皮层区域之间的联系在此阶段发生^[18]。

认知储备是另一个潜在的机制,可能会保护睡眠相关的认知障碍。研究表明,那些具有更多认知储备的人能更好地应付由睡眠干扰导致的认知紊乱^[24]。脑葡萄糖代谢底物氧化最终生成活性氧,从而导致神经元损伤,甚至诱导细胞死亡^[25],而睡眠时脑葡萄糖代谢较清醒时下降约 30%^[26],从而减轻认知功能下降。

四、睡眠障碍与其他认知障碍

睡眠障碍在每一种形式的老年痴呆症似乎是不同的,这可能是不同类型老年痴呆症不同脑区病理变化的结果,特定睡眠障碍的存在可能会提示 AD 或其他形式痴呆的风险^[27]。越来越多的证据表明,遗忘性 MCI (amnesic MCI, aMCI) 或非痴呆性血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment-no dementia, VCIND) 患者均有睡眠问题。有研究发现 VCIND 患者与 aMCI 患者相比有较差睡眠质量,较低睡眠效率,且睡眠潜伏期延长、睡眠持续时间减少、日间睡眠功能障碍更为突出^[28]。这些障碍与神经退行性病变^[29]和/或脑血管病的直接损伤有关。在 VCIND 常见的病变区域,如额叶和丘脑参与睡眠觉醒的调节及投射。在 VCIND 患者脑白质高信号与睡眠障碍有关^[30]。此外,脑血管病危险因素,如高血压和糖尿病往往存在于 VCIND,也可加重睡眠障碍。脑血管病导致的弥漫性脑损害可能扩大到认知相关的脑区,包括控制睡眠功能的神经网络(丘脑、网状激活系统、视交叉上核和松果腺),因此,VCIND 患者可能比 aMCI 患者出现更严重的睡眠障碍。睡眠呼吸紊乱已被证明在 VaD 更为普遍,严重的白天嗜睡似乎强烈预测血管性痴呆,但不能预测其他非血管性痴呆^[31-32]。REM 睡眠行为障碍更频繁地出现在路易体痴呆 (dementia with Lewy bodies, DLB) 和帕金森病 (Parkinson's disease, PD)。

小 结

睡眠和认知功能障碍之间存在密切联系,目前研究支持睡眠障碍通过多种途径参与认知障碍的发生和发展,并有助于早期预测痴呆类型的发展,同时认知功能下降加重睡眠障碍,两者之间存在双向关系,理清这些联系有助于早期识别出有认知下降风险的人群,鼓励科学界发展神经保护剂和干预措施,从而进行早期干预降低睡眠障碍和认知障碍发生风险。因此,需要更深入的研究睡眠影响认知的脑区及神经环路,更系统的研究来记录不同类型痴呆睡眠障碍的患病率,此外,睡眠障碍的本质、严重程度及类型必须彻底评估,从而进一步指导早期识别、早期干预,防止认知障碍和睡眠障碍进展。

参 考 文 献

- [1] Pace-Schott EF, Spencer RM. Age-related changes in the cognitive function of sleep [J] . Prog Brain Res, 2011, 191:75-89.
- [2] Scullin MK, Bliwise DL. Sleep, cognition, and normal aging: integrating a half century of multidisciplinary research [J] . Perspect Psychol Sci, 2015, 10 (1) :97-137.
- [3] Naismith SL, Rogers NL, Hickie IB, et al. Sleep well, think well: sleep-wake disturbance in mild cognitive impairment [J] . J Geriatr Psychiatry Neurol, 2010, 23 (2) :123-130.
- [4] 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 (3) :490-500.
- [5] Porkka-Heiskanen T, Zitting KM, Wigren HK. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances [J] . Acta Physiol (Oxf), 2013, 208 (4) :311-328.
- [6] Diekelmann, S. Born, J. The memory function of sleep [J] . Nat Rev Neurosci, 2010, 11 (2) :114-126.
- [7] Zhong G, Naismith SL, Rogers NL, et al. Sleep-wake disturbances in common neurodegenerative diseases: a closer look at selected aspects of the neural circuitry [J] . J Neurol Sci, 2011, 307 (1-2) :9-14.
- [8] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain [J] . Science, 2013, 342 (6156) :373-377.
- [9] Mander BA, Rao V, Lu B, et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging [J] . Nat Neurosci, 2013, 16 (3) :357-364.
- [10] Mander BA, Marks SM, Vogel JW, et al. β -amyloid disrupts human NREM slow waves and related hippocampus-dependent memory consolidation [J] . Nat Neurosci, 2015, 18 (7) :1051-1057.
- [11] Lucey BP, Bateman RJ. Amyloid- β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis [J] . Neurobiol Aging, 2014, 35 Suppl 2:S29-34.
- [12] da Silva RA. Sleep disturbances and mild cognitive impairment: A review. Sleep Sci [J] . Sleep Sci, 2015, 8 (1) :36-41.
- [13] Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain [J] . Nat Rev Neurosci, 2012, 13 (5) :325-335.
- [14] Roh JH, Huang Y, Bero AW, et al. Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of β -amyloid in mice with Alzheimer's disease pathology [J] . Sci Transl Med, 2012, 4 (150) :150ra122.
- [15] Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, et al. Amyloid- β dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle [J] . Science, 2009, 326 (5955) :1005-1007.
- [16] Havekes R, Vecsey CG, Abel T. The impact of sleep deprivation on neuronal and glial signaling pathways important for memory and synaptic plasticity [J] . Cell Signal, 2012, 24 (6) :1251-1260.
- [17] Xie L, Kang H, Xu Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain [J] . Science, 2013, 342 (6156) :373-377.
- [18] Zhu B, Dong Y, Xu Z, et al. Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory [J] . Neurobiol Dis, 2012, 48 (3) :348-355.
- [19] Nair D, Dayyat EA, Zhang SX, et al. Intermittent hypoxia-induced cognitive deficits are mediated by NADPH oxidase activity in a murine model of sleep apnea [J] . PLoS One, 2011, 6 (5) :e19847.
- [20] Gao L, Tian S, Gao H, et al. Hypoxia increases A β -induced tau phosphorylation by calpain and promotes behavioral consequences in AD transgenic mice [J] . J Mol Neurosci, 2013, 51 (1) :138-147.
- [21] Maglione JE, Ancoli-Israel S, Peters KW, et al. Depressive symptoms and subjective and objective sleep in community-dwelling older women [J] . J Am Geriatr Soc, 2012, 60 (4) :635-643.
- [22] Baglioni C, Battagliese G, Feige B, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies [J] . J Affect Disord, 2011, 135 (1-3) :10-19.
- [23] Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies [J] . Nat Rev Neurol, 2011, 7 (6) :323-331.
- [24] Zimmerman ME, Bigal ME, Katz MJ, et al. Sleep onset/maintenance difficulties and cognitive function in nondemented older adults: the role of cognitive reserve Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies [J] . J Int Neuropsychol Soc, 2012, 18 (3) :461-470.
- [25] Fukui K, Takatsu H, Koike T, et al. Hydrogen peroxide induces neurite degeneration: Prevention by tocotrienols [J] . Free Radic Res, 2011, 45 (6) :681-691.
- [26] Boyle PJ, Scott JC, Krentz AJ, et al. Diminished brain glucose metabolism is a significant determinant for falling rates of systemic glucose utilization during sleep in normal humans [J] . J Clin Invest, 1994, 93 (2) :529-535.
- [27] 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 (1) :39-47.
- [28] Sun Q, Luo L, Ren H, et al. Semantic clustering and sleep in patients with amnesic mild cognitive impairment or with vascular cognitive impairment-no dementia [J] . Int Psychogeriatr, 2016, 28 (9) :1493-1502.
- [29] 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 (3) :490-500.
- [30] Cheng CY, Tsai CF, Wang SJ, et al. Sleep disturbance correlates with white matter hyperintensity in patients with subcortical ischemic vascular dementia [J] . J Geriatr Psychiatry Neurol, 2013, 26 (3) :158-164.

[31] 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 (1) :50-58.

[32] Elwood PC, Bayer AJ, Fish M, et al. Sleep disturbance and daytime sleepiness predict vascular dementia [J] . *J Epidemiol Community Health*, 2011, 65 (9) :820-824.

(收稿日期 : 2017-03-15)

· 综 述 ·

穿支动脉性脑梗死早期神经功能恶化的研究

赵博轩 苏志强

中图分类号 : R743.32

文献标识码 : A

文章编号 : 1006-351X (2017) 09-0592-03

国际上缺血性卒中分型中急性脑卒中 Org 10172 治疗实验 (Trial of Org 10172 in Acute Treatment, TOAST) 分型是目前应用最广泛的病因学分型。根据缺血性卒中 (ischemic stroke, IS) 的病因分型各型大致分为以下几类 : 大动脉粥样硬化 (large-artery athero-sclerosis, LAA)、心源性栓塞 (cardioembolism, CE)、小动脉闭塞 (small-artery occlusion lacunar, SAA)、其他病因 (stroke of other determined etiology, SOE)、原因不明型 (stroke of undetermined etiology, SUE) , 其中小动脉闭塞型表现为腔隙性脑梗死^[1]。2011 我国 IS 的病因学分型即中国缺血性卒中亚型 (China Ischemic Stroke Subtype, CISS)^[2], 将“小动脉闭塞”这一类型用“穿支动脉疾病 (penetrating artery disease, PAD)”这一新概念所替代。PAD 是指由于穿支动脉口粥样硬化或小动脉纤维玻璃样变所导致的急性穿支动脉区孤立梗死灶。该概念明确了传统意义的腔隙性脑梗死是 PAD 的一部分^[3]。近期回顾性研究发现穿支动脉梗死具有容易发生早期神经功能恶化 (early neurological deterioration END) 的临床特点, 其 END 可高达 17%~75%^[4-5]。本文将对穿支动脉梗死导致的早期神经功能恶化的机制及可能标记物进行综述如下 :

一、脑细胞供血减少因素

当动脉发生闭塞后, 脑血管不能依靠血管内皮细胞自身的抗凝及纤溶功能和血管壁的调节功能进行血栓溶解和血管再通, 从而促使血栓继续形成, 侧支循环不能及时代偿, 造成神经功能进一步恶化。

1. 血管内皮功能紊乱 :

研究发现内皮功能紊乱 (endothelial dysfunction, ED) 与血栓继续形成密切相关。ED 被认为是脑梗死病理生理反应的第一步, 表现在内皮细胞的凝血与抗凝血功能失衡、增多

的炎症反应、血管内皮细胞通透性升高即血-脑脊液屏障损伤、血管舒缩功能障碍等方面^[6]。

可溶性血栓调节蛋白 (soluble thrombomodulin, sTM) 在腔隙性脑梗死患者血清中的含量明显高于非梗死组患者, 脑白质疏松的患者中 sTM 也明显升高^[7]。血管性血友病因子 (von willebrand factor, vWF) 由血管内皮细胞或血小板释放, 是连接血小板与血管内皮下胶原的重要介质, 在血栓形成过程中所扮演的角色至关重要。无论是浓度还是功能在脑梗死患者中都会提高, 这种提高情况可延续至梗死后数月^[8]。Guadrado-Godia 等^[6]研究了其与进展性腔隙性脑梗死的关系, 实验发现含量 vWF 与脑梗死明确相关, 是脑梗死进展的独立危险因素。血管内皮细胞释放的黏附因子 (intracellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞白介素 IL-6 都已经被公认为是穿支动脉梗死的独立危险因素, 可以被作为穿支动脉梗死进展的标记物^[9]。研究发现脑脊液中的清蛋白含量在穿支动脉梗死及白质疏松患者中明显高, 这说明血-脑脊液屏障的损伤和病情的发生及发展是相关的^[10-11]。在“小动脉闭塞性”脑梗死中, 血管壁对于舒张因子 NO 介导的舒张功能反应性明显受损的患者更容易发生运动神经功能缺损加重。在基因学的多态性研究中发现 NO 合酶基因的 - 内因子 4a 如果发生突变, 这种病情进展表现的更加明显^[8]。

2. 侧支循环衰竭

在 PAD 中, 供血血管一般是终末供应血管, 侧支循环本身比较缺乏, 容易发生在侧脑室旁及脑桥部位^[12], 穿支动脉的狭窄及硬化通过常规手段检出存在一定困难, 目前随着高分辨率核磁 (high resolution magnetic resonance Imaging, HR-MRI) 的普及应用使检测 PAD 有了可能。它可以检出其上游载体动脉的病变, 但不能直接判定穿支动脉的狭窄, 因此通过 HR-MRI 检查可间接反映穿支动脉病变^[13]。

3. 低灌注

作者单位 : 150000 黑龙江, 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科
通信作者 : 苏志强, Email : suzhiqiang2004@126.com