

不同亚型慢性失眠患者认知功能的差异性分析

金亚萍¹, 史丽娜², 范学文²

摘要: **目的** 探索慢性失眠各亚型间认知功能障碍的发生率及所损害的认知域有何不同。**方法** 收集2018年1月至2018年12月就诊于我院神经内科门诊诊断为慢性失眠的病例,按纳入排除标准共收集病例65例,应用多导睡眠监测(Polysomnography, PSG)对患者进行失眠客观分型,其中入睡困难型14例、早醒型12例、维持困难型16例、混合型23例,在完成PSG检查的次日上午应用蒙特利尔认知量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)对患者行认知功能评估,经统计学方法寻找不同亚型慢性失眠患者认知功能的差异性。**结果** (1)慢性失眠患者不同亚型间认知功能障碍的发生率不同($\chi^2 = 8.004, P < 0.05$),混合型更易发生认知功能障碍;(2)不同亚型慢性失眠患者的延迟回忆得分有差异($H = 13.239, P < 0.05$),混合型的延迟回忆得分低于其他型($P < 0.05$)。**结论** 不同亚型慢性失眠患者认知功能障碍的发生率不同,混合型更易发生认知障碍;各亚型间延迟回忆能力不同,混合型更差。

关键词: 慢性失眠; 认知功能; 多导睡眠监测; 蒙特利尔认知量表

中图分类号: R338.63 **文献标识码:** A

Differential analysis of cognitive function in patients with different subtypes of chronic insomnia JIN Yaping, SHI Lina, FAN Xuewen. (Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China)

Abstract: **Objective** To explore the differences in cognitive function between different subtypes of chronic insomnia, including the differences of incidence of cognitive dysfunction and the cognitive domain of each subtype. **Methods** To collect patients diagnosed as chronic insomnia in the neurology department of Cardiovascular and Cerebrovascular Hospital of Ningxia Medical University from January 2018 to December 2018 (65 cases in total). Polysomnography (PSG) was used to classify patients with insomnia objectively. 14 cases were sleep difficultly, 12 cases were awakened early, 16 cases were difficult to maintain, and 23 cases were mixed. On the morning of the completion of PSG, to evaluate the cognitive function of patients with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). **Results** (1) The incidence of cognitive impairment in different subtypes of chronic insomnia was different ($\chi^2 = 8.004, P < 0.05$), and the mixed group was more prone to cognitive dysfunction. (2) The delayed recall scores of patients with different subtypes of insomnia were different ($H = 13.239, P < 0.05$), and the scores of the mixed group were lower than other groups ($P < 0.05$). **Conclusion** The incidence of cognitive dysfunction among different subtypes of chronic insomnia was different, the mixed type was more prone to cognitive impairment. The delayed recall ability varied among different types, the mixed type was worse.

Key words: Chronic insomnia; Cognitive function; Polysomnography; Montreal Cognitive Assessment

睡眠(sleep),是一个以中枢神经系统、血流动力学、呼吸及代谢因素动态波动为特征的生理状态^[1],是机体维持正常生理功能的活动。良好的睡眠可以促进精神恢复、解除疲劳,使人有效地完成各项社会活动,保证更高的生活质量。然而,在社会飞速发展的今天,睡眠障碍已逐渐成为现代人面临的健康问题之一。失眠(insomnia),是睡眠障碍中最为常见的一类,其特征为频繁而持续的入睡困难和(或)睡眠维持困难,引起对睡眠状态不满意^[2]。相关研究^[3]显示慢性失眠是认知功能障碍患者的早期临床表现,长期失眠可导致认知功能障碍的发生风险增加^[4],且以轻度认知功能损害为主^[5]。慢性失眠各亚型间认知功能受损存在差异性^[6],因此将

失眠分型显得尤为重要。然而,目前对各亚型间失眠引起认知损害的程度及认知域的差异的研究较少,且大多数研究基于患者的主观表述对其进行诊断或分型。然而部分失眠患者主客观睡眠参数之间存在显著差异^[7]。本研究应用多导睡眠监测(Polysomnography, PSG)评估失眠并进行分型,可排除部分假性失眠及其他类型的睡眠障碍,提高失眠的诊断及分型的准确性,更客观地探索慢性失眠各亚型

收稿日期:2022-01-26;修订日期:2022-05-25

作者单位:(1.宁夏医科大学,宁夏银川750004;2.宁夏医科大学总医院心脑血管病医院神经内科,宁夏银川750004)

通讯作者:范学文, E-mail: nxfwx@163.com

间认知功能损害的差异,为失眠患者的个体化治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 研究对象来源于2018年1月至2018年12月就诊于宁夏医科大学总医院心脑血管病医院神经内科门诊诊断为慢性失眠的患者,经PSG检查进行分型(共纳入患者65例,其中入睡困难型14例,早醒型12例,维持困难型16例,混合型23例)。

1.1.1 纳入标准 ①符合2017版《中国失眠症诊断和治疗指南》中慢性失眠的诊断标准;②年龄20~65岁,受教育程度3y及以上;③焦虑、抑郁自评量表得分 ≤ 41 分;④同意参与此研究,签署知情同意书。

1.1.2 排除标准 ①明确诊断的精神科疾病;②明确的由神经系统疾病引起的睡眠障碍;③有视觉、听觉和运动、理解障碍的无法完成试验者;④经期女性;⑤特殊药物或酒精使用者。

1.1.3 剔除标准 ①以纳入标准及排除标准收集,但拒绝行PSG检查的患者;②行PSG后诊断为其他类型睡眠障碍的患者(如睡眠呼吸暂停综合征等)。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 包括性别、年龄、病程、受教育水平等信息。

1.2.2 睡眠评估 患者夜间在独立的睡眠室进行多导睡眠监测(型号:SLOAR3000),操作规范遵循美国睡眠医学会制定的标准^[8]。观察指标包括:睡眠总时间、睡眠潜伏期、觉醒次数、睡眠效率、NREM各期的睡眠持续时间、REM睡眠时间和REM期睡眠占总睡眠时间百分比。失眠分型标准参照2006版《失眠定义、诊断及药物治疗专家共识》^[9]。针对第一夜因客观因素影响睡眠监测真实性的受试者,次日免费再次进行睡眠监测。

1.2.3 认知功能评估 采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)对患

者进行认知功能测评,MoCA < 26分为认知功能障碍(对受教育年限低于13y者MoCA加1分,最高不超过30分)^[10],并对MoCA量表分别计算各个认知域的得分。

1.3 统计学方法 采用统计学软件SPSS 21.0进行数据处理。计量资料进行正态性检验,属于正态分布且方差齐的资料用平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组间差异采用单因素方差分析,SNK法进行两两比较;非正态分布资料用中位数和四分位数间距描述,组间比较采用Kruskal-Wallis *H*检验。计数资料用频数(百分数)描述,组间比较用R \times C卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 4种亚型慢性失眠患者的性别、年龄、病程、受教育程度差异无统计学意义(见表1)。

2.2 认知功能

2.2.1 认知功能障碍发生率 认知功能测评结果提示65例慢性失眠患者中有34例患者存在认知功能障碍(MoCA < 26分),31例患者认知功能正常。经卡方检验4种不同亚型慢性失眠患者的认知功能的差异性,结果提示慢性失眠不同亚型认知功能障碍的发生率不全相同($\chi^2 = 8.044, P = 0.045$),差异有统计学意义。使用Post hoc testing检验,根据调整后的标准化残差判断各组的差异。本研究混合组中认知功能障碍的调整后标准化残差绝对值为2.6,差异有统计学意义,说明慢性失眠患者中混合型较入睡困难、早醒、维持困难型更易发生认知功能障碍(见表2)。

2.2.2 不同认知域 根据MoCA量表可计算各认知域得分。4种亚型慢性失眠患者的延迟回忆得分不同,差异有统计学意义($H = 13.239, P = 0.004$)。经过两两比较,混合型的延迟回忆得分低于入睡困难、早醒、维持困难型,差异有统计学意义(见表3)。

表1 不同亚型慢性失眠患者的一般资料比较

项目	维持困难	早醒	入睡困难	混合	检验值	<i>P</i> 值
例数(例)	16	12	14	23		
男/女(例)	7/9	6/6	8/6	11/12	$\chi^2 = 0.564$	0.905
年龄(岁)	45.44 \pm 12.89	47.58 \pm 13.65	41.79 \pm 13.65	46.30 \pm 11.43	$F = 0.571$	0.636
病程(y)	9(6,12)	9(3,12)	10(3,24)	12(6,20)	$H = 1.438$	0.697
教育(y)	9.00(6.00,12.75)	11.50(6.50,14.00)	10.50(8.25,14.00)	9.00(6.00,14.00)	$H = 2.697$	0.441

表2 慢性失眠亚型与认知功能

失眠亚型	认知功能		合计	认知障碍发生率
	异常	正常		
维持困难	8 (-0.2)	8 -0.2	16	50%
混合	17 -2.6	6 (-2.6)	23	74%
入睡困难	4 (-2.0)	10 -2	14	29%
早醒	5 (-0.8)	7 -0.8	12	42%
合计	34	31	65	52%

注: $\chi^2 = 8.044, P = 0.045$ 。括号内数值表示调整后的标化残差,当调整后标化残差的绝对值大于2时,认为该数值的观测频数与期望频数之间的差异存在统计学意义

表3 不同亚型慢性失眠患者的各认知域得分比较

认知域项目	维持困难	早醒	入睡困难	混合	检验值	P值
定向力	6.00(6.00,6.00)	6.00(6.00,6.00)	6.00(6.00,6.00)	6.00(6.00,6.00)	H = 0.308	0.959
注意力	6.00(5.00,6.00)	5.50(5.00,5.00)	6.00(4.00,6.00)	5.00(4.00,6.00)	H = 1.168	0.761
语言	3.00(3.00,3.00)	3.00(3.00,3.00)	3.00(3.00,3.00)	3.00(3.00,3.00)	H = 0.670	0.88
命名	3.00(3.00,3.00)	3.00(3.00,3.00)	3.00(3.00,3.00)	3.00(3.00,3.00)	H = 3.709	0.295
视空间/执行	5.00(4.00,5.00)	5.00(3.25,5.00)	5.00(4.75,5.00)	5.00(5.00,5.00)	H = 0.848	0.838
延迟回忆	2.00(1.00,3.00) ^a	1.50(0.25,4.00) ^a	2.50(0.30,2.50) ^a	0.00(0.00,1.00)	H = 13.239	0.004
抽象	2.00(2.00,2.00)	2.00(2.00,2.00)	2.00(2.00,2.00)	2.00(2.00,2.00)	H = 1.407	0.704

注:a表示与混合型比较差异有统计学意义 $P < 0.05$

3 讨论

3.1 慢性失眠患者的一般资料分析 研究共纳入65例符合条件的患者,其中男性32例,女性33例,女性与男性之比为1.031。文献资料中显示^[11,12],女性的失眠患病率较男性高,本研究男女比例接近于1,分析原因可能是本研究将存在精神情绪障碍(如焦虑、抑郁)的病例及经期女性病例排除在外。另外,研究发现有一部分患者存在睡眠感知障碍,即个体对睡眠状态的自我评价障碍,通过对比分析失眠患者主客观睡眠参数后发现患者往往低估了自身的睡眠时间 & 睡眠质量,这与睡眠的预期性焦虑有关^[13]。在本研究中,经过对PSG检查结果进行分析后,剔除了2例存在假性失眠得患者,即患者主诉失眠,在行PSG检查后睡眠结构及睡眠时间基本正常,这2例均为女性。受试者受教育年限 ≤ 10 y的有41例, > 10 y的有24例,分别占63.1%、36.9%,受教育年限小于等于10 y者居多,究其原因可能是

本研究以中老年患者及宁夏本地居民居多,宁夏属于教育水平相对落后地区,居民接受的高等教育相对较少。

3.2 慢性失眠与认知功能障碍 本研究对所有受试者进行PSG检查,并依据客观睡眠参数分型。其中维持困难型16例,早醒型12例,入睡困难型14例,混合型23例,以混合型居多,提示大部分失眠患者往往不是单纯的某一种失眠症状,常存在至少两种失眠形式。在做完多导睡眠监测检查次日上午对所有患者进行MoCA测评,其中认知功能正常(MoCA ≥ 26 分)的有31例,认知功能异常(MoCA < 26 分)的有34例,认知功能异常者占52.3%。目前国内有关于失眠患者认知功能障碍的发生率尚无较统一的结果。慢性失眠患者认知功能障碍的发生率差异较大,考虑与各研究的样本量大小不同、受试者来源差异、研究对象未排除可引起认知功能障碍的其他疾病、采用的认知功能评估量表不同等各种因

素有关。本研究中超过半数慢性失眠患者存在认知功能障碍,占比相对较大。分析原因是本研究纳入的慢性失眠病例经 PSG 检查已经将部分假性失眠及其他类型的睡眠障碍剔除,同时纳入的病例均排除精神障碍患者,而有关失眠与认知功能障碍的相关文献资料中大多以患者主诉诊断失眠,不可避免某些假性失眠的患者被纳入的可能性。另外,既往的研究提出,心血管疾病^[14]、高血压^[15]、糖尿病^[16]等均是认知功能障碍的危险因素。更严谨地研究失眠与认知功能障碍,需要将可能共患其他引起认知功能障碍疾病的患者排除在外,这需要足够的人力、财力支持,需要受试者的有效配合。本研究在最初收集受试者基本资料时,多以询问病史作为判断有无基础疾病的依据,可能会造成将部分存在基础疾病但患者不自知或有意隐瞒病史的病例纳入,这将会引起研究结果存在误差。今后的研究应以实验室或影像学检查为标准,结果将更加具有说服力。

在认知功能异常的病例中,轻度认知功能障碍(MoCA 在 22-25 分之间)的有 29 例(包括:维持困难 7 例,早醒 4 例,入睡困难 3 例,混合 15 例),占所有存在认知功能障碍患者的 85.29%,重度认知功能障碍(MoCA \leq 21 分)的有 5 例(包括:维持困难 1 例,早醒 1 例,入睡困难 1 例,混合 2 例),占 14.71%,提示失眠引起的认知功能障碍常常以 MCI 为主,与大部分国内外文献资料报道一致^[5]。慢性失眠四种亚型间认知功能障碍程度的研究,需要在扩大样本量、完善实验设计的基础上进行。

3.3 慢性失眠患者不同亚型间认知功能障碍的差异 近年国内有研究证明失眠患者 4 个亚型间认知功能受损领域及认知损害水平存在差异性。本研究基于 PSG 对失眠进行分型,排除部分假性失眠及其他类型的睡眠障碍如快速眼动睡眠行为异常(REMS Behavior Disorder, RBD)、不宁腿综合征(Restless leg syndrome, RLS)、睡眠呼吸暂停综合征(Obstructive Sleep Apnea, OSA)等,再次进行认知功能测评。相比之下,使用 PSG 可以更客观准确地评估受试者的睡眠周期节律,进行失眠分型,进而研究各亚型失眠间认知功能障碍的差异,结果更加真实。本研究 65 例受试者中认知功能障碍(MoCA < 26

分)的有 34 例(包括:维持困难 8 例,早醒 5 例,入睡困难 4 例,混合 17 例),统计学结果显示不同亚型的慢性失眠患者其认知功能障碍的发生率存在差异,其中混合组较入睡困难、早醒及维持困难组更易发生认知功能障碍。文献^[17]报道夜间睡眠持续时间与认知功能障碍之间存在 U 型关联,提示由入睡困难和早醒所致的睡眠时间过少可引起认知功能障碍。Andrew 等^[18]的前瞻性研究结果显示:睡眠维持困难与认知功能下降关系更密切。本研究得出混合组更易发生认知功能障碍,分析原因可能是本研究是按 PSG 显示的客观睡眠参数分组,分组更加严谨。例如,有患者主诉为入睡困难,若按患者主诉分组,自然将该患者列入入睡困难组,而经 PSG 检查发现该患者不仅存在睡眠潜伏期延长,同时夜间觉醒次数增多,故将其列为混合组。本研究中混合型的病例,以早醒和维持困难混合较多,与文献报道相对一致,今后的研究可以将混合型包含的类型分别统计再做分析。国内研究显示 4 种失眠亚型间 MoCA 总分并无差异^[8],表面看来本研究结果似乎与之有所冲突,但实际与统计学方法不同有关。文献研究中多数将 4 组间 MOCA 总分进行了非参数检验,组而本研究将受试者按 MOCA 得分 < 26 分和 \geq 26 分进行分组,分别为认知功能障碍组与认知功能正常组,进行卡方检验得到组间有差异的结果。今后的研究可进一步扩大样本量,使研究结果更具科学价值。有关慢性失眠认知功能障碍的研究较多,但失眠对各个认知领域损害有无区别的研究相对较少。本研究将 MoCA 所包括的认知领域得分分别进行组间比较,结果显示在延迟回忆这项认知域,混合组得分较其他 3 组低,而 4 组间在语言、视空间与执行、注意力、定向力、命名、抽象等其他认知域方面差异无统计学意义。记忆是指大脑进行编码、分类、存储以及提取各种信息的高级认知功能。睡眠对记忆功能如何起作用是关于睡眠功能的研究,目前逐渐受到关注。大脑对觉醒时的记忆利用睡眠时间进一步进行加工、整合,从而实现对短时记忆的巩固,形成长时记忆。有研究得出了记忆与皮质醇、甲状腺激素、褪黑素等激素水平有关^[19]的结论,而失眠患者的神经内分泌功能常呈紊乱状态^[20],原因可能是在睡眠-觉

醒周期中起关键调控作用的器官是下丘脑,它是睡眠与觉醒调节开关,同时影响神经内分泌功能。

文献资料显示早醒组及混合组注意力受损较入睡困难和维持困难组显著^[21],本研究结果显示混和组延迟回忆得分较其他组低,在其他认知域得分4组间无差异。因当前尚缺乏较统一的针对失眠患者认知功能的评估方法,不同的量表所涉及的观察内容差异较大。例如有研究选择九盒迷宫试验,可评估物体工作记忆和空间工作记忆,而无法观察注意力、执行力等认知域得分情况。本研究选择 MoCA,测评领域较全面,操作相对省时,对识别轻度认知功能障碍的敏感性和特异性较高。但亦存在不足之处,MoCA 虽涉及较多个认知领域,但每个认知域设计的问题相对较少,可能不能较全面代表受试者的各个认知域功能水平。今后的研究应该选择针对每个认知域专门的测评量表。研究者不断提出新的认知功能筛查量表,这也表示对量表的重视程度不断提高,但是这些量表的敏感性及其特异性尚需在今后大规模的研究中进一步得以验证。

4 结 论

不同亚型慢性失眠患者认知功能障碍的发生率不同,混合型更易发生认知障碍;各亚型间延迟回忆能力不同,混合型更差。

[参考文献]

- [1] Carney PD, Berry RB, Geyer JD. Clinical sleep disorders[J]. Mayo Clinic Proceedings, 2005, 80(10):1400-1400.
- [2] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24):1844.
- [3] Cipriani G, Lucetti C, Danti S, et al. Sleep disturbances and dementia [J]. Psychogeriatrics the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society, 2015, 15(1):65-74.
- [4] 王艳霞, 王 俊. 轻度认知功能障碍研究现状[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, (9):818-822.
- [5] Ashworth DK, Sletten TL, Junge M, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for insomnia: An effective treatment for comorbid insomnia and depression[J]. J Couns Psychol, 2015, 62(2):1151-1153.
- [6] 魏启国, 陈贵海, 夏 兰, 等. 失眠障碍患者不同亚型间记忆和睡眠参数的差异及其相关性研究[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(9):763-767.
- [7] 赵忠新, 赵翔翔, 吴惠涓. 重视睡眠感知对失眠诊断与疗效评估的影响[J]. 中华神经科杂志, 2017, 50(8):561-566.
- [8] 伊贝尔. 美国睡眠医学会睡眠及其相关事件判读手册[M]. 人民军医出版社, 2010.
- [9] 失眠定义、诊断及药物治疗共识专家组. 失眠定义、诊断及药物治疗专家共识(草案)[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(2):141-143.
- [10] Carvalho DZ, St EL, Knopman DS, et al. Association of excessive daytime sleepiness with longitudinal β -amyloid accumulation in elderly persons without dementia [J]. JAMA Neurol, 2018. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0049
- [11] Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis [J]. Sleep, 2006, 29(1):85-93.
- [12] Xiang YT, Ma X, Cai ZJ, et al. The prevalence of insomnia, its socio-demographic and clinical correlates, and treatment in rural and urban regions of Beijing, China: a general population-based survey [J]. Sleep, 2008, 31(12):1655-1662.
- [13] 王椿野, 邢 佳. 失眠与认知障碍的关系[J]. 天津中医药, 2016, 33(6):381-384.
- [14] Ettore E, Cerra E, Marigliano B, et al. Role of cardiovascular risk factors(CRF) in the patients with mild cognitive impairment(MCI) [J]. Archives of Gerontology and Geriatrics, 2012, 54(2):330-332.
- [15] 罗志贤. 高血压与老年人认知功能障碍的相关性[J]. 分子影像学杂志, 2015, 38(3):293-295.
- [16] Nunley KA, Rosano C, Ryan CM, et al. Clinically relevant cognitive impairment in middle-aged adults with childhood-onset type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(9):1768-1776.
- [17] Kim JH, Duffy JF. Circadian rhythm sleep-wake disorders in older adults[J]. Sleep Med Clin, 2018, (1):39-50.
- [18] 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.
- [19] Abercrombie HC, Kalin NH, Thurow ME, et al. Cortisol variation in humans affects memory for emotionally laden and neutral information [J]. Behavioral Neuroscience, 2003, 117(3):505-516.
- [20] Vreeburg SA, Hoogendijk WJG, Pelt JV, et al. Major depressive disorder and hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity: results from a large cohort study [J]. Archives of General Psychiatry, 2009, 66(6):617.
- [21] 张 萍, 陈贵海, 王 芳, 等. 失眠障碍患者不同亚型间认知功能的差异与客观睡眠状态的相关性研究[J]. 中华全科医学, 2016, 14(3):355-358.