

- cellular adhesion molecule-1 and tumour necrosis factor- α gene polymorphisms and the risk for multiple system atrophy. *J Neurol Sci*, 2005, 228(1): 11-13.
- [14] Nishimura M, Kuno S. Influence of a tumor necrosis factor gene polymorphism in Japanese patients with multiple system atrophy. *Neurosci Lett*, 2005, 374(2): 218-221.
- [15] Nirenberg MJ, Libien J, Vonsattel JP, et al. Multiple System Atrophy in a Patient with the Spinocerebellar Ataxia 3 Gene Mutation. *Mov Disord*, 2007, 22(2): 251-254.
- [16] Soma H, Yabe I, Takei A, et al. Associations Between Multiple System Atrophy and Polymorphisms of SLC1A4, SQSTM1, and EIF4EBP1 Genes. *Mov Disord*, 2008, 28(4): 1161-1167.
- [17] Scholz SW, Houlden H, Schulte C, et al. SNCA Variants Are Associated with Increased Risk for Multiple System Atrophy. *Ann Neurol*, 2009, 65(3): 610-614.
- [18] Al-Chalabi A, Durr A, Wood NW, et al. Genetic Variants of the α -Synuclein Gene SNCA Are Associated with Multiple System Atrophy. *PLoS ONE*, 2009, 4(1): 71-74.
- [19] Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, et al. Longitudinal MRI study of multiple system atrophy: when do the findings appear, and what is the course? *J Neurol*, 2002, 249(7): 847-854.
- [20] Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology*, 2008, 246(1): 214-221.
- [21] Paviour DC, Price SL, Jahanshahi M, et al. Longitudinal MRI in progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: rates and regions of atrophy. *Brain*, 2006, 129(4): 1040-1049.
- [22] Ito M, Watanabe H, Kawai Y, et al. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *JNNP*, 2007, 78(7): 722-728.
- [23] Kwon KY, Choi CG, Kim JS, et al. Comparison of brain MRI and 18F-FDG PET in the differential diagnosis of multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007, 22(16): 2352-2358.
- [24] Eckert T, Tang C, Ma Y, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Mov Disord*, 2008, 23(5): 727-733.
- [25] Varrone A, Marek KL, Jennings D, et al. [(123)I] beta-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2001, 16(4): 1023-1032.
- [26] 李晓民, 赵德明, 尹世杰. 肛门括约肌肌电图对多系统萎缩诊断价值的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2009, 36(2): 135-137.
- [27] Wenning GK, Tison F, Seppi K, et al. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov Disord*, 2004, 19(12): 1391-1402.
- [28] 张小瑾, 吴逸雯, 陈生弟. UMSARS-I 量表在 MSA 患者病情评价中的应用. *上海交通大学学报(医学版)*, 2007, 27(6): 706-709.

失眠的非药物治疗研究进展

何雪玲 综述 王健 审校

北京大学北京回龙观医院, 北京市 100096

摘要: 非药物治疗在失眠的治疗上得到了广泛研究, 其初衷是教会患者正确的睡眠习惯, 改变对睡眠的不正确认识, 提高睡眠质量。其中认知行为疗法和药物治疗相比, 对于治疗失眠有同样的功效, 且远期疗效更好。目前最常用的认知行为疗法包括认知疗法、睡眠卫生教育、刺激控制、睡眠时间限制、矛盾意向、放松疗法, 以及音乐疗法和光照疗法。

关键词: 睡眠障碍; 失眠; 非药物治疗; 认知行为疗法

失眠是常见疾病, 大部分遭受失眠折磨的人们主要靠服用镇静催眠药帮助自己入睡。但长期

服用镇静催眠药会引起心理依赖和耐受, 损害白天的社会功能。现在大量研究证明, 许多非药物治疗

收稿日期: 2010-12-17; 修回日期: 2011-03-16

作者简介: 何雪玲(1986-), 女, 硕士研究生, 专业方向为精神病与精神卫生学。

通讯作者: 王健, 男, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 主要从事各类精神障碍的诊治, 心理测量与心理诊断, 心理咨询与心理治疗。E-mail: wjmd@263.net。

要优于药物治疗,且不会产生药物所引发的不良反应,长远疗效要远远超过药物治疗。最近加拿大拉瓦勒大学的专家在《加拿大精神病学杂志》上发表了自已的研究成果。通过对1万多人长达12年的跟踪调查发现,服用镇静催眠类药物者的死亡率较未服用镇静催眠类药物者增加了36.2%^[1]。

本文通过查阅近年国外相关文献资料,将有关失眠的非药物治疗研究现状总结如下。

1 失眠的定义

根据ICD-10,失眠的定义是①主诉为入睡困难,或是难以维持睡眠,或是睡眠质量差;②这种睡眠紊乱每周至少发生3次并持续1个月以上;③日夜专注于失眠,过分担心失眠的后果;④睡眠质量不满意引起了明显的苦恼或影响了社会及职业功能。

2 失眠的病因

一系列因素都可导致失眠,如环境刺激(噪声、寝具)、社会刺激(不良的睡眠习惯、倒班工作)、心理刺激(焦虑、抑郁)、生理刺激(呼吸功能缺陷、不宁腿综合征、疼痛)等。

有研究指出,生理和心理的高唤醒会导致不良睡眠的发生,睡前认知和生理的高觉醒水平与主观报告的入睡时间有很高的一致性^[2,3]。正电子发射体层摄影也发现失眠患者脑部葡萄糖代谢高于正常人^[4]。生理的高唤醒这个因素本身常常并不会导致失眠。相反,对睡眠的过度忧虑是病人是否失眠的一个重要决定因素。患者有较多的负性情绪,常常伴有焦虑、不必要的消极观念。然而,不管病因如何,大多数治疗师认为降低生理或心理的唤醒水平会改善睡眠质量,提高白天的社会功能。

3 失眠的非药物治疗

3.1 认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)

美国家庭医师学会(2009年)建议认知行为疗法的疗程为4~8周,每次60~90 min,且应该在首诊时就使用。集体治疗时,四人一组,疗程8~10周,每次约60 min^[5,6]。

3.1.1 睡眠卫生教育(sleep hygiene) 对患者进行睡眠卫生教育目的是教给患者好的睡眠习惯,以提高睡眠质量。大部分患者都会从良好的睡眠习惯获益,当同时应用其他认知行为疗法时更是如此。在一项有81例被试者的研究中,其他认知行为疗法相比睡眠卫生教育能够更加显著降低在睡

眠始发阶段的觉醒水平^[7]。通常是将该教育方法与其他认知行为疗法相结合。

患者应注意的睡眠卫生有^[8]:

①不要服用含咖啡因或尼古丁类的药物或食物,尤其是上床入睡前4~6 h。

②睡前4 h避免锻炼,日间有规律的锻炼有益于睡眠,但睡前锻炼却会干扰睡眠。

③晚餐不要过饱。

④吸烟会影响睡眠。

⑤晚上不宜饮酒。尽管酒精能帮助紧张的人入睡,但在后半夜会使人容易苏醒。

⑥不要带着问题睡觉。

⑦不要午睡。

⑧定时休息,准时上床,准时起床。无论前一天晚上何时入睡,第二天都要准时起床。重塑生物钟节律。

⑨卧室温度适当,安静,光线尽可能暗。

⑩将钟表放到看不见的地方。减少因不停看表所引起的焦虑和愤怒。

3.1.2 矛盾意象疗法(paradoxical intention therapy)

这种疗法的假设是患者在进行某种活动中改变了自己对该行为的态度,态度的变化使得原来伴随该行为出现的不适情绪状态与该行为脱离。它是另外一项被证明有效地治疗失眠的方法,该方法的目的是降低患者与失眠相关的焦虑。该疗法要求患者尽可能的保持清醒,不要去试图入睡,只是想象要保持清醒状态。以消除患者对不能入睡的恐惧。如果患者放弃了入睡的努力,而代之以保持清醒,结果焦虑将得以缓解,入睡更易发生。大部分研究证实矛盾意象疗法,能够改善睡眠潜伏期的时间,延长总体睡眠时间。而且已被证实十分有效,但是没有被普遍采用^[9]。但该疗法作为一线疗法时往往不能被患者很好的执行,相比来说更适合于对其他治疗方法无效的患者。仍需更多的研究。

3.1.3 刺激控制疗法(stimulus control therapy)

刺激控制疗法是由Bootzin于1972年发明的。已被美国睡眠协会推荐为治疗入睡困难和睡眠维持困难的“标准的”治疗方法。基于失眠是对睡眠时间和环境的条件反射的原理。刺激控制疗法的目的就是帮助患者重新建立上床与睡眠的关系来纠正入睡困难。是治疗失眠的方法中研究最多、最有效的方法,优于其他的认知行为疗法。单独应用时也很有效。主要用于入睡困难和睡眠维持困难的

患者。治疗师容易掌握,其操作要点为:①消除干扰,卧室仅用来睡觉和做爱,在其他的房间看书,观看电视。②只有在出现睡意时才上床。③如果15~20 min不能入睡的话就离开卧室,直到产生睡意时再回到卧室睡觉。可重复多次,整晚都要坚持。④白天避免午睡或打盹。可以允许15~20 min的休息。⑤每天同一时间起床,而不论前一晚状况如何。目的是重塑生物节律,因为起床时间对生物钟很重要。

这种疗法能够将睡觉前的等待时间从64 min降到34 min^[10]。刺激控制疗法的禁忌症包括流动性的限制、身体状况不佳、易跌倒等。

3.1.4 睡眠时间限制疗法 (sleep restriction therapy) 睡眠时间限制指限制在床上呆的时间以达到最佳的睡眠效率。治疗开始前,要求患者使用睡眠日记记录两周的睡眠状况,估算总体的睡眠时间。把在床上的时间限制到平均估算的睡眠时间。床上的时间不得少于5 h,早晨应在同一时间起床。睡眠效率 = 实际总睡眠时间 ÷ 躺在床上的时间 × 100%,正常人的睡眠效率应该在95%左右。当睡眠效率超过90%时,患者在床上的时间应该增加15~20 min,一周评估一次。如果睡眠效率低于85%,躺在床上的时间应该减少15~20 min。老年人的睡眠效率往往偏低。已有证明该疗法能将睡眠潜伏期由48 min降到19 min^[11],是比较有效地治疗方法,单独使用该疗法也能取得这样的疗效。睡眠限制疗法在患有癫痫,双向障碍,异态睡眠(如睡行症)的患者中要特别小心,因为可能会加重疾病。睡眠限制也会增加白天的睡意,使得一些活动,如开车变得不安全^[12]。

3.1.5 放松疗法 (relaxation therapy) 放松疗法旨在降低患者脑部葡萄糖的高代谢,降低生理和心理唤醒水平,有效地降低自主神经的活动和骨骼肌张力,缓解焦虑。放松训练能帮助入睡,但本身并不能直接使患者进入睡眠状态。该疗法主要的放松技术有:

- ①催眠:需要有人指导。
- ②渐进式肌肉放松训练。
- ③腹式呼吸训练:腹式呼吸与放松有关。
- ④冥想:临睡前,不出声,反复集中地念一个字,一句话,一个形象或一个声音。

⑤生物反馈法:生物反馈治疗能避免使用镇静催眠药物导致的不良反应和成瘾倾向,消除患者心

理负担。治疗者指导失眠患者运用神经生物反馈技术,进行了为期8周,每周3次的反馈训练,结果显示神经生物反馈技术能够显著改善失眠患者的主客观睡眠指标,入睡时间显著缩短,且疗效优于肌电反馈疗法^[13]。

⑥呼吸训练:深呼吸,然后保持5 min,反复几次,将焦点集中在呼吸的声音上。

⑦想象训练:将精力集中在温馨或者中性的形象上进行想象。

⑧瑜伽:Elavsky^[14]报道失眠患者经过练习后,睡眠状况明显改善。

在这些方法中,渐进式肌肉放松训练得到了最广泛的研究。能够缩短睡眠启动时间,延长睡眠维持时间。但在白天社会功能缺陷较多的患者身上疗效差。相对于刺激控制疗法和睡眠时间限制疗法效果要差。

3.1.6 认知疗法 (cognitive therapy) 认知理论认为,人们的情感、行为及其反应均与认知有关,认知是心理行为的决定因素。通过纠正错误的认知,便可连带改善情感和行为。失眠患者往往对失眠有认知偏差^[15],如不切实际的睡眠期望,对失眠原因的错误理解,对失眠后果的扩大。因而临近睡眠时就感到紧张、恐惧,担心睡不着,这样就更影响睡眠,形成恶性循环。认知疗法就是帮助患者消除这些不合理的观念,减少患者对失眠的恐惧,重塑患者对睡眠的期望值。治疗方案包括重新评估、注意力转移、假设检验、去灾难化。认知疗法一般与其他治疗方法合并使用,效果更佳。

3.2 光照疗法 (light therapy)

明亮光线疗法主要用于睡眠节律失调性睡眠障碍患者,如睡眠时相延迟综合征患者、睡眠时相提前综合征患者、倒班引起的睡眠障碍和有时差问题者。

光照疗法的作用机制主要是抑制褪黑素的分泌。褪黑素的昼夜节律性分泌受视交叉上核控制,并且跟黑暗周期成比例,其有助于时差、情绪和睡眠的恢复。合适的定时光照能够重塑昼夜节律,早晨光照用于睡眠时相延迟的患者;晚上用于睡眠时相提前的患者,从而将睡眠时相后移^[16, 17]。

内在昼夜节律受短波可见光谱的影响,最敏感波长在470 nm处,接近于蓝色光。我们可以使用自然光或是光照装置发出的人造光。将光箱,放于桌面,能够与眼平视,置于患者面前约1 m的地

方,最佳的暴露时间因人而异。一般推荐光照强度为 1000 Lux,持续约 30~45 min。晚上使用的话,需做适当调整,已达到预期效果。2~3 周即可见效。阻挡蓝色光的太阳镜会抑制明亮光线对褪黑素的抑制作用^[18],早晨佩戴阻挡蓝色光的太阳镜会有所帮助。

Bjorvatn 等^[19]建议睡眠时相延迟的患者在醒后立刻使用明亮光线照射,然后第二天比第一天提前 1 h 起床,以此类推,直到患者到达预期的起床时间。再根据患者的情况,巩固治疗。

3.3 音乐疗法 (music therapy)

经临床证实,音乐的振幅有着和谐的频率,通过听神经传到大脑的听觉中枢,是人产生对美好事物的联想,同时协调肌肉张力和血流速度,乃至全身的情绪,减轻失眠患者的精神紧张焦虑情绪^[20, 21]。首先选择和声简单、和谐、旋律变化跳跃小、慢板的独奏曲或抒情小品音乐。其次,选择一个冷色安静的环境。

每天睡前聆听 45 min 的镇静音乐,连续 3 周,能够缩短入睡时间,延长睡眠时间,改善白天的社会功能。音乐治疗的疗效是剂量依赖的,时间越长效果越好^[22]。

研究报道音乐放松的效果优于渐进性肌肉放松疗法,外向性格的人从音乐疗法和放松疗法中获得更多的益处^[23]。音乐治疗不需要集中训练和大量的资料,花费很少,无不良反应,可由护士来帮助完成。

从长远的治疗观点来看,失眠患者可采用本文所述的认知行为疗法,而患有昼夜节律相关的失眠患者可采用光照疗法。而在我国临床上仍然以药物治疗为主,用药不规范的现象也很普遍。建议治疗师在临床上注意使用非药物治疗方法。我们在失眠的非药物治疗的实践上还需要进行更多的研究,如认知行为疗法需要多长时间才能达到预期的效果,怎样才能使得花费最低。另一方面,我们也缺少经过严格训练的睡眠治疗专家,几乎没有专业睡眠培训项目存在。

参 考 文 献

- [1] Belleville G. Mortality Hazard Associated With Anxiolytic and Hypnotic Drug Use in the National Population Health Survey. *Can J Psychiatry*, 2010, 55(9): 558-567.
- [2] Bonnet MH, Arand DL. Hyperarousal and insomnia: State of the science. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(1): 9-15.
- [3] Tang NK, Harvey AG. Effects of cognitive arousal and physiological arousal on sleep perception. *Sleep*, 2004, 27(1): 69-78.
- [4] Silber MH. Clinical practice. Chronic insomnia. *N Engl J Med*, 2005, 353(8): 803-810.
- [5] Perlman LM, Arnedt JT, Gorman AA, et al. Group cognitive behavioral therapy for insomnia in a VA mental health clinic. *Cogn Behav Pract*, 2008, 15: 426-434.
- [6] Edinger JD, Wohlgenuth WK, Radtke RA, et al. Dose-response effects of cognitive-behavioral insomnia therapy: a randomized clinical trial. *Sleep*, 2007, 30(2): 203-212.
- [7] Edinger JD, Olsen MK, Stechuchak KM, et al. Cognitive behavioral therapy for patients with primary insomnia or insomnia associated predominantly with mixed psychiatric disorders: a randomized clinical trial. *Sleep*, 2009, 32(4): 499-510.
- [8] Perlis ML, Youngstead SD. The diagnosis of primary insomnia and treatment alternatives. *Compr Ther*, 2000, 26(4): 298-306.
- [9] Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, et al. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: An update. An american academy of sleep medicine report. *Sleep*, 2006, 29(11): 1415-1419.
- [10] Morin CM, Culbert JP, Schwartz SM. Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Am J Psychiatry*, 1994, 151(8): 1172-1180.
- [11] Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, et al. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*, 1999, 22(8): 1134-1156.
- [12] Smith MT, Perlis ML. Who is a candidate for cognitive-behavioral therapy for insomnia? *Health Psychol*, 2006, 25(1): 15-19.
- [13] Cortoos A, De Valck E, Arns M, et al. An exploratory study on the effects of tele-neurofeedback and tele-biofeedback on objective and subjective sleep in patients with primary insomnia. *Appl Psychophysiol Biofeedback*, 2010, 35(2): 125-134.
- [14] Elavsky S, McAuley E. Lack of perceived sleep improvement after 4-month structured exercise programs. *Menopause*, 2007, 14(3 Pt 1): 535-540.
- [15] Wood AM, Joseph S, Lloyd J, et al. Gratitude influences sleep through the mechanism of pre-sleep cognitions. *J Psychosom Res*, 2009, 66(1): 49-50.
- [16] Lack L, Wright H, Kemp K, et al. The treatment of early-morning awakening insomnia with 2 evenings of bright light. *Sleep*, 2005, 28(5): 616-623.
- [17] Pandi-Perumal SR, Trakht I, Spence DW, et al. The roles of melatonin and light in the pathophysiology and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *Nat Clin Pract Neurol*,

2008, 4(8): 436-447.

- [18] Sasdeville A, Paquet N, Sévigny J, et al. Blue blocker glasses impede the capacity of brightlight to suppress melatonin production. *J Pineal Res*, 2006, 41(1): 73-78.
- [19] Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders. *Sleep Med Rev*, 2009, 13(1): 47-60.
- [20] Hernández-Ruiz E. Effect of music therapy on the anxiety levels and sleep patterns of abused women in shelters. *J Mu-*

sic Ther, 2005, 42(2): 140-158.

- [21] Harmat L, Takács J, Bódizs R. Music improves sleep quality in students. *J Adv Nurs*, 2008, 62(3): 327-335.
- [22] Lai HL, Good M. Music improves sleep quality in older adults. *J Adv Nurs*, 2005, 49(3): 234-244.
- [23] Ziv N, Rotem T, Arnon Z, et al. The effect of music relaxation versus progressive muscular relaxation on insomnia in older people and their relationship to personality traits. *J Music Ther*, 2008, 45(3): 360-380.

人脐带间充质干细胞在神经系统疾病治疗中的研究进展

孙佳佳, 张梅娟 综述 徐运 审校

南京大学医学院附属鼓楼医院, 江苏省南京市 210008

摘 要: 人脐带间充质干细胞具有自我更新和多向分化的潜能, 可被诱导分化为神经元细胞、神经胶质细胞、血管内皮细胞等, 表达多种神经营养因子并具有免疫调节作用, 且来源广泛、采集方便、无伦理学问题, 为神经系统疾病治疗提供了新的细胞来源, 可在多种神经系统疾病中发挥治疗作用。

关键词: 间充质干细胞; 脐带; 神经细胞; 治疗

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 是来源于发育早期中胚层的具有高度自我更新能力和多向分化潜能的多能干细胞。骨髓是间充质干细胞的主要来源, 但骨髓取材困难, 采集需行骨髓穿刺术, 来源受到限制, 而且随着年龄增长, 其细胞数量和增殖、分化能力出现明显下降, 并存在病毒感染的潜在危险^[1]。此外, 骨髓 MSCs 含量低, $3 \times 10^4 \sim 4 \times 10^4$ 个骨髓有核细胞仅含一个 MSCs^[2]。近年来, 一种新的间充质干细胞来源——人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, HUMSCs) 成为了干细胞研究领域的一个热点。

HUMSCs 是存在于脐带沃顿胶 (Wharton's jelly)^[3] 和血管周围组织^[4] 中的一种干细胞。HUMSCs 来源广泛、含量丰富、取材方便, 扩增迅速且生物性能稳定, 同时不受伦理道德及法律方面的限制, 被认为是替代骨髓间充质干细胞的理想来源^[5-7]。本文以人脐带间充质干细胞在神经系统疾

病治疗中的作用作一简要综述。

1 HUMSCs 向神经细胞及血管内皮细胞的分化

HUMSCs 具有高度自我更新和多向分化的潜能。在不同的诱导条件下, HUMSCs 不仅可分化为成骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞、肌细胞和血管内皮细胞等中胚层细胞, 而且还可以跨胚层分化为外胚层的神经元、神经胶质细胞等^[1, 8, 9]。

对于 HUMSCs 向神经细胞的诱导分化已有大量的文献报道。在体外利用化学诱导、神经营养因子等多种方法诱导 HUMSCs 后, 其可表达神经干细胞的标记巢蛋白 (Nestin), 神经元的标记神经元特异性烯醇化酶 (NSE)、神经元核抗原 (NeuN)、神经生长相关蛋白-43 (growth-associated protein-43, GAP-43)、 β -III 类神经微管 (β -Tubulin III)、神经微丝-M (NF-M)、酪氨酸激酶受体-A (Trk-A), 以及星形胶质细胞标记胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、少突胶质细胞标记环核苷酸-3' 磷酸水解酶 (CNPase)^[8, 10, 11]。

收稿日期: 2010-11-19; 修回日期: 2011-03-15

作者简介: 孙佳佳, 女, 硕士研究生, 主要从事干细胞相关研究。

通讯作者: 徐运, 教授, 主任医师, 博士生导师, 神经内科行政主任, 主要从事脑血管病及神经系统变性疾病的相关研究。