

• 论著 •

原发性失眠患者神经心理及认知功能研究

贾燕燕¹ 张红菊² 张斌² 韩继祥³ 张杰文²

1. 新乡医学院, 河南省新乡市 453003

2. 河南省人民医院神经内科, 河南省郑州市 450003

3. 兰州大学, 甘肃省兰州市 730000

摘要:目的 探讨原发性失眠(PI)患者神经心理、认知功能的改变及其与失眠严重程度的相关性。方法 采用病例-对照研究,符合 ICD-10 诊断标准原发性失眠患者 40 名,对照组为正常睡眠者(NS)50 名。两组均行匹兹堡睡眠指数(PSQI)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、WHO-UCLA 词语学习、划销实验量表测定,并对结果进行统计学分析。结果 PI 组 PSQI、HAMA、HAMD 评分均高于对照组,词语学习能力、数字划销工作效率下降($P < 0.05$)。PI 组患者睡眠质量下降与焦虑情绪有明显正相关性($r = 0.350$),学历、病程及 HAMD 评分与睡眠质量存在线性关系($\alpha = 0.1$, $F = 13.44$, $P < 0.05$)。对影响认知功能相关因素进行回归分析,睡眠质量及 HAMA 评分与认知功能有显著相关性($\alpha = 0.1$, $F = 12.943$, $P < 0.05$)。结论 PI 患者睡眠质量、认知功能下降,焦虑、抑郁情绪明显。睡眠质量与焦虑情绪显著相关,睡眠质量的下降可引起认知功能下降。

关键词:原发性失眠;神经心理;认知功能

A study of neuropsychology and cognitive ability among primary insomnia patients

JIA Yan-Yan, ZHANG Hong-Ju, ZHANG Bin, HAN Ji-Xiang, ZHANG Jie-Wen. Xinxiang Medical College, Xinxiang, Henan 453003, China
Corresponding Author: ZHANG Jie-Wen, Henan province people's hospital, E-mail: zjwen0099@163.com

Abstract: Objective To evaluate the neuropsychology and cognitive ability changes in patients with primary insomnia (PI), and to investigate the relationship between the severity of insomnia and these changes. **Methods** A case-control study was performed among 40 patients diagnosed with PI according to International Classification of Diseases-10 and 50 disease-free controls. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Hamilton Depression Scale (HAMD), WHO-UCLA auditory verbal learning test, and cancellation test were used to evaluate the neuropsychology and cognitive ability of all patients. Statistical analysis was performed on the results of these tests. **Results** The PSQI, HAMA, and HAMD scores of the PI group were higher than those of the control group, while the scores of verbal learning and cancellation tests were lower in the PI group ($P < 0.05$). In the PI group, the decline in sleep quality was positively correlated with anxiety ($r = 0.350$); a linear relationship was found between sleep quality and the following factors: degree of education, course of disease, and HAMD score ($\alpha = 0.1$, $F = 13.44$, $P < 0.05$). Regression analysis was performed to find factors that affect cognitive ability; sleep quality and HAMA score were both significantly correlated with the cognitive ability ($\alpha = 0.1$, $F = 12.943$, $P < 0.05$). **Conclusions** PI patients suffer decline in sleep quality and cognitive ability and show obvious depression and anxiety. Decline in sleep quality is significantly correlated with anxiety. Decline in sleep quality may reduce cognitive ability.

Key words: primary insomnia; neuropsychology; cognitive ability

原发性失眠(primary Insomnia, PI)是指排除药物或精神疾病等方面的原因,在入睡或维持睡眠上

存在困难的一种临床表现^[1]。原发性失眠与生活质量下降、工作效率降低相联系^[2],失眠还增加精

收稿日期:2014-04-03;修回日期:2014-07-23

作者简介:贾燕燕(1988-),女,医学硕士,主要从事睡眠障碍的研究。

通讯作者:张杰文(1965-),教授,博士生导师。主要从事神经系统变性病及睡眠障碍等的研究。E-mail: zjwen0099@163.com。

神疾病、事故伤害的发生率,占用医疗资源^[2-5]。另外,失眠患者注意力、记忆力等认知功能下降,随着失眠程度的加重而日趋严重^[6]。为此,我们收集符合诊断标准的原发性失眠患者,进行相关量表测定,并与正常睡眠者进行比较,以明确原发性失眠患者神经心理及认知方面的改变。

1 资料和方法

1.1 研究对象

收集2013年01月—2013年11月在我院神经内科就诊的符合国际疾病分类诊断标准(ICD-10)的原发性失眠患者(失眠组)共40例,其中男性12例,女性28例;年龄范围为20~50岁,平均年龄 38.78 ± 8.25 岁;受教育程度:大专以上文化程度17人,初中及高中文化程度18人,小学文化程度5人。

排除神经精神疾病及其他疾病史、无头部外伤史的正常睡眠(normal sleep, NS)者(正常睡眠组)50例,其中男21例,女29例;平均年龄 35.28 ± 8.23 岁;受教育程度:大专以上文化程度23人,初中及高中文化程度21人,小学文化程度6人。

两组在男女比例、平均年龄和受教育程度差异无统计学意义($\chi^2 = 1.38$, $P > 0.05$; $t = 1.883$, $P > 0.05$; $\chi^2 = 0.90$, $P > 0.05$)。

排除标准:①患有神经精神疾病(如脑血管病、痴呆和精神分裂症等);②患有其他严重内科疾病(如甲状腺疾病、严重肝脏、肾脏疾病等);③患有其他睡眠障碍性疾病(如睡眠呼吸暂停综合征、发作性睡病、不安腿综合征等);④半月内服用影响情绪、认知及睡眠药物(如抗抑郁药、苯二氮䓬类药物、抗癫痫药物等)。

1.2 研究方法

所有被观察对象均阅读并签署知情同意书,由接受过正规培训的医师对所有受试者使用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)测定睡眠质量,汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)测定焦虑程度,汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)测定抑郁程度,排除中重度焦虑抑郁患者。使用WHO-UCLA词语学习量表测定患者瞬时回忆、插入测验、短时延迟回忆、长时延迟回忆、长时延迟再认,同时使用数字划销实验客观评定患者注意力、警觉性。

1.3 统计学处理

测试结束后,根据学历、病程等将原发性失眠

患者分成不同的亚组。采用SPSS 17.0统计软件,使用($\bar{x} \pm s$)表示数据,计数资料间比较采用卡方检验,两组间使用 t 检验比较,相关关系用直线回归分析,以PSQI得分为因变量,HAMA评分、HAMD评分、学历、病程为自变量进行线性回归,评价睡眠质量下降与负性情感的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。以评价认知能力的数字划销实验工作效率为因变量,PSQI得分、HAMA评分、HAMD评分、病程、学历为自变量进行相关分析, $P < 0.05$ 表示差异明显。

2 结果

2.1 失眠组与正常睡眠组 PSQI、HAMA、HAMD 评分及数字划销实验结果比较

原发性失眠组睡眠质量、数字划销实验工作效率较正常组下降,焦虑、抑郁程度高于正常睡眠组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组 PSQI、HAMA、HAMD、数字划销实验结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 失眠组 | 正常睡眠组 | t | P |
|-------------|---------------------|-------------------|---------|-------|
| PSQI 得分 | $12.65 \pm 3.69^*$ | 3.00 ± 1.44 | -15.612 | 0.000 |
| HAMD 评分 | $13.22 \pm 2.28^*$ | 2.52 ± 2.11 | -23.059 | 0.000 |
| HAMA 评分 | $12.60 \pm 2.41^*$ | 1.28 ± 1.46 | -26.171 | 0.000 |
| 划销实验工作效率(%) | $60.03 \pm 13.95^*$ | 66.32 ± 13.73 | 2.142 | 0.035 |

注:* 为与正常睡眠组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 失眠组与正常睡眠组 WHO-UCLA 词语学习能力比较

失眠组与正常睡眠组 WHO-UCLA 词语学习中瞬时回忆、插入测试、短时延迟回忆、长时延迟回忆比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),而长时延迟再认差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 两组词语学习能力比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 项目 | 失眠组 | 正常睡眠组 | t | P |
|--------|--------------------|------------------|--------|-------|
| 瞬时回忆 | $46.07 \pm 9.92^*$ | 51.04 ± 9.63 | 2.397 | 0.019 |
| 长时延迟回忆 | $10.23 \pm 2.21^*$ | 12.06 ± 2.37 | 3.783 | 0.000 |
| 短时延迟回忆 | $10.12 \pm 2.36^*$ | 12.02 ± 2.27 | 3.477 | 0.001 |
| 插入测试 | $4.16 \pm 1.51^*$ | 5.44 ± 1.93 | 3.473 | 0.001 |
| 长时延迟再认 | 1.58 ± 1.48 | 1.04 ± 1.44 | -1.727 | 0.088 |

注:* 为与正常睡眠组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 原发性失眠患者 PSQI 得分与 HAMA 评分、HAMD 评分、病程、文化程度的线性回归分析

睡眠质量下降与各因素存在线性相关($F = 13.44$, $P = 0.000$),Beta 值的大小依次为:病程 >

HAMA 评分 > HAMD 评分 > 文化程度。即 4 个自变量对因变量 (PSQI 评分) 的影响从大到小依次为病程、HAMA 评分、HAMD 评分、文化程度。其中, 自变量 HAMA 评分和病程对因变量 PSQI 评分有显著性影响。此表还显示失眠病程越长、焦虑抑郁心境越严重, 患者睡眠质量下降明显。见表 3。

表 3 失眠患者 PSQI 与 HAMA、HAMD 及病程线性回归分析

| 自变量 | 回归系数 | 标准误差 | 标准系数 | t | P |
|---------|--------|-------|--------|--------|-------|
| 文化程度 | -0.130 | 0.097 | -0.156 | -1.331 | 0.192 |
| HAMA 评分 | 0.350 | 0.147 | 0.340 | 2.379 | 0.023 |
| HAMD 评分 | 0.153 | 0.116 | 0.179 | 1.325 | 0.194 |
| 病程 | 0.246 | 0.090 | 0.384 | 2.752 | 0.009 |

注: $\alpha = 0.1$ $F = 13.44$ $P < 0.05$ 。

2.4 原发性失眠患者工作效率与 PSQI、HAMA、HAMD、病程和文化程度的相关分析

以原发性失眠患者数字划销实验工作效率为因变量, PSQI、HAMA、HAMD 评分及学历、病程为自变量, 进行线性回归分析, 在 $\alpha = 0.1$ 的水平上, 3 个因素被选入回归方程。各因素对数字划销实验工作效率的影响力为: PSQI 评分 > 文化程度 > HAMA 评分 > HAMD 评分 > 病程。根据回归分析结果, 得回归方程为: $Y = 5.111 - 0.721 \text{PSQI} - 0.458 \text{HAMA} + 0.255 \text{HAMD} + 0.392 \text{文化程度} + 0.040 \text{病程}$ 。见表 4。

表 4 失眠患者工作效率与 PSQI、HAMA、HAMD、病程和文化程度的相关分析

| 自变量 | 回归系数 | 标准误差 | 标准系数 | t | P |
|------|--------|-------|--------|--------|-------|
| PSQI | -0.721 | 0.228 | -0.514 | -3.160 | 0.003 |
| HAMA | -0.458 | 0.211 | -0.317 | -2.169 | 0.037 |
| HAMD | 0.255 | 0.158 | 0.212 | 1.616 | 0.116 |
| 文化程度 | 0.392 | 0.133 | 0.335 | 2.950 | 0.006 |
| 病程 | 0.040 | 0.132 | 0.044 | 0.304 | 0.763 |

注: $\alpha = 0.1$ $F = 12.943$ $P < 0.05$

3 讨论

临床观察和实验研究显示长期失眠患者易出现情绪不稳定, 甚至情感障碍^[7,8]。本研究通过对原发性失眠患者与正常睡眠者的 PSQI、HAMA、HAMD 测评比较可以看出, 原发性失眠患者 PSQI、HAMA、HAMD 评分较高, 说明原发性失眠患者睡眠质量差, 焦虑、抑郁负面情绪明显, 睡眠质量下降与情感障碍有明显相关性, 与既往研究结果相符合。认知重评 (cognitive reappraisal, CRA) 是个体在

情绪产生过程中最常用且最有效的调节策略, 主要应用于负性情绪的调控^[9]。Mauss 等^[10]关于睡眠质量与负性情感调节能力相关性的研究显示患者睡眠质量下降可导致认知重评能力降低。还有研究显示睡眠剥夺后的志愿者在面对消极情绪图片时, 认知控制区域 (如前额叶内侧区域) 和情感反应区 (如杏仁核) 功能连接减少^[11], 即长时间睡眠缺乏、睡眠质量下降, 使情感控制区域功能下降, 进而影响到负性情绪调控机制及情感反应, 最终患者出现焦虑、抑郁症状。这可能是原发性失眠患者焦虑抑郁程度明显的原因之一。

对原发性失眠患者及正常对照组词语学习能力结果进行比较, 提示失眠患者词语学习中瞬时回忆、插入测试、短时延迟回忆、长时延迟回忆得分均较正常睡眠者明显下降。对客观反映认知功能的数字划销实验工作效率与睡眠质量、病程、焦虑抑郁情绪等进行线性回归分析, 示前者下降程度与后者有明显相关性。快速眼动睡眠期 (rapid eye movement, REM) 与记忆力、注意力、警觉性、执行能力等认知功能相关, 有助于重塑与情绪相关神经元兴奋性^[12]。功能磁共振研究显示睡眠剥夺 49 h 后可出现情感、学习相关脑区激活强度下降^[13]。Nofzinger 等^[14]研究发现失眠患者清醒状态下, 皮质下区域代谢水平低下。因此认为, 原发性失眠患者长期睡眠质量下降, REM 期缺乏, 同时清醒状态脑区激活下降, 导致了注意力、警觉性减退、执行功能受损^[15], 且随病程的延长, 认知能力下降程度明显。

导致原发性失眠患者情绪和认知功能发生改变还可能与神经递质相关^[19]。神经递质是神经系统进行信息传递的媒介。对正常觉醒和睡眠节律的维持有重要作用。研究发现: 失眠患者中枢神经系统内乙酰胆碱、5-羟色胺、多巴胺、 γ -氨基丁酸测定值低于正常睡眠组, 而乙酰胆碱与认知明显相关, 乙酰胆碱的下降影响了失眠患者的认知能力。此外, Orexin 是外侧下丘脑产生的兴奋性神经肽, 通过对皮质兴奋性神经元的调节参与睡眠觉醒及学习记忆过程^[16]。失眠患者神经递质紊乱导致大脑整体功能活动下降, 这可能也是失眠患者出现焦虑抑郁情绪, 学习力、记忆力等认知功能下降的原因。

如上所述, 失眠可以对患者产生各种心理生理损害, 且与病程有明显相关性。同时, 患者可能会

因为惧怕失眠及其所致的损害而产生夜间焦虑,而这种心理变化影响人体代谢,进一步影响睡眠,加重失眠程度。两者之间相互影响,构成恶性循环^[17,18]。关于抑郁症的研究显示抑郁状态下前额叶激活程度下降,而前额叶与情绪调控相关的杏仁核之间相互联系,抑郁状态可导致两者之间联系减弱,产生持续负面情绪,亦可影响睡眠质量^[20,21]。这可能是负面情绪影响睡眠质量,进而引起认知能力下降的原因。

综上所述,各种原因引起原发性失眠患者焦虑、抑郁心境明显,情绪低落,学习能力、记忆力、警觉性、注意力等认知能力下降,反过来,负面情绪对脑组织代谢和神经网络的影响,进一步加重失眠程度。且睡眠质量的下降、焦虑抑郁程度均与病程有明显相关性。所以,对于原发性失眠患者的治疗,除了改善其睡眠质量,更要关注其焦虑、抑郁情感障碍,从根本上治疗,以期有更好的治疗效果。

参 考 文 献

- [1] Riemann D, Voderholzer U. Primary insomnia: a risk factor to develop depression? *J Affect Disord*, 2003, 76(1): 255-259.
- [2] Léger D, Guilleminault C, Bader G, et al. Medical and socio-professional impact of insomnia. *Sleep*, 2002, 25(6): 625-629.
- [3] Chien KL, Chen PC, Hsu HC, et al. Habitual sleep duration and insomnia and the risk of cardiovascular events and all-cause death: report from a community-based cohort. *Sleep*, 2010, 33(2): 177.
- [4] Wright KM, Britt TW, Bliese PD, et al. Insomnia as predictor versus outcome of PTSD and depression among Iraq combat veterans. *J Clin Psychol*, 2011, 67(12): 1240-1258.
- [5] Perlis ML, Giles DE, Buysse DJ, et al. Self-reported sleep disturbance as a prodromal symptom in recurrent depression. *J Affect Disord*, 1997, 42(2-3): 209-212.
- [6] Harsora P, Kessmann J. Nonpharmacologic management of chronic insomnia. *Am Fam Physician*, 2009, 79(2): 125.
- [7] Baglioni C, Spiegelhalter K, Lombardo C, et al. Sleep and emotions: a focus on insomnia. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(4): 227-238.
- [8] Bower B, Bylisma LM, Morris BH, et al. Poor reported sleep quality predicts low positive affect in daily life among healthy and mood-disordered persons. *J Sleep Res*, 2010, 19(2): 323-332.
- [9] Troy AS, Wilhelm FH, Shallcross AJ, et al. Seeing the silver lining: cognitive reappraisal ability moderates the relationship between stress and depressive symptoms. *Emotion*, 2010, 10(6): 783.
- [10] Mauss IB, Troy AS, LeBourgeois MK. Poorer sleep quality is associated with lower emotion-regulation ability in a laboratory paradigm. *Cogn Emot*, 2013, 27(3): 567-576.
- [11] Yoo SS, Gujar N, Hu P, et al. The human emotional brain without sleep—a prefrontal amygdala disconnect. *Curr Biol*, 2007, 17(20): R877-R878.
- [12] Rosales-Lagarde A, Armony JL, Trejo-Martínez D, et al. Enhanced emotional reactivity after selective REM sleep deprivation in humans: an fMRI study. *Front Behav Neurosci*, 2011, 6: 25.
- [13] Chuah LY, Chee MW. Functional neuroimaging of sleep deprived healthy volunteers and persons with sleep disorders: a brief review. *Ann Acad Med Singapore*, 2008, 37(8): 689-694.
- [14] Drummond S, Brown GG. The Effects of Total Sleep Deprivation on Cerebral Responses to Cognitive Performance. *Neuropsychopharmacology*, 2001, 25(5): S68-S73.
- [15] Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Seminars Neurol*, 2005, 25(1): 117-129.
- [16] Heyndael W, Sengupta A, Bhatnagar S. Putative genes mediating the effects of orexins in the posterior paraventricular thalamus on neuroendocrine and behavioral adaptations to repeated stress. *Brain Res Bull*, 2012, 89(5): 203-210.
- [17] 周运峰. 失眠症影响因素的研究进展. *河南中医学院学报*, 2008, 23(1): 82-83.
- [18] Thaler KJ, Morgan LC, Van Noord M, et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants for accompanying anxiety, insomnia, and pain in depressed patients: a systematic review. *Depress Anxiety*, 2012, 29(6): 495-505.
- [19] 李爱林. 脑创伤患者睡眠障碍研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(2): 186-189.
- [20] 蚊金瑶, 钟明天, 朱熊兆, 等. 抑郁认知易感者在负性情绪信息加工中的脑功能连接特征. *中华精神科杂志*, 2013, 46(2): 71-77.
- [21] Huang Z, Liang P, Jia X, et al. Abnormal amygdala connectivity in patients with primary insomnia: evidence from resting state fMRI. *Europ J Radiol*, 2012, 81(6): 1288-1295.