

老年慢性失眠相关认知障碍的危险因素分析

胡裕洁, 杨国帅, 张艳君, 王淑玲

中南大学湘雅医学院附属海口医院神经内科, 海南 海口 570100

摘要: **目的** 探讨老年慢性失眠相关认知障碍的危险因素。 **方法** 回顾性筛选老年慢性失眠患者 107 例, 根据蒙特利尔认知评估量表 (MoCA) 评分将患者分为认知障碍组与非认知障碍组。比较两组患者一般临床资料、失眠严重程度指数 (ISI)、匹兹堡睡眠质量量表 (PSQI) 评分、汉密顿抑郁量表 (HAMD)、焦虑量表 (HAMA) 评分, 睡眠观念态度量表 (DBAS) 评分等。采用多因素 logistic 回归分析探讨老年慢性失眠相关认知障碍的独立危险因素。 **结果** 多因素 logistic 回归分析显示, 主观睡眠障碍 ($OR = 16.064, P = 0.003$)、睡眠潜伏期 ($OR = 10.567, P = 0.032$)、习惯性睡眠效率 ($OR = 21.697, P = 0.006$)、睡眠紊乱 ($OR = 24.754, P = 0.008$) 是老年慢性失眠患者相关认知障碍的独立危险因素。 **结论** 主观睡眠质量差、睡眠潜伏期长、习惯性睡眠效率低、睡眠紊乱严重是老年慢性失眠患者罹患认知障碍的独立危险因素。

关键词: 认知障碍; 老年; 慢性失眠

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.02.009

An analysis of risk factors for chronic insomnia-related cognitive impairment in the elderly

HU Yu-Jie, YANG Guo-Shuai, ZHANG Yan-Jun, WANG Shu-Ling. Department of Neurology, Central South University Xiangya School of Medicine Affiliated Haikou hospital, Haikou, Hainan 570100, China

Corresponding author: YANG Guo-Shuai, Email: youngester4213@sina.com

Abstract: Objective To investigate the risk factors for chronic insomnia-related cognitive impairment in the elderly. **Methods** A total of 107 elderly patients with chronic insomnia were retrospectively screened and divided into cognitive impairment group and non-cognitive impairment group according to the Montreal Cognitive Assessment score. The general clinical data, Insomnia Severity Index, Pittsburgh Sleep Quality Index, Hamilton Depression Scale score, Hamilton Anxiety Scale score, and Dysfunctional Beliefs and Attitudes about Sleep Scale score were compared between the two groups. A multivariate logistic regression analysis was used to explore the independent risk factors for chronic insomnia-related cognitive impairment in the elderly. **Results** The multivariate logistic regression analysis showed that subjective sleep disturbance (odds ratio [OR] = 16.064, $P = 0.003$), sleep latency ($OR = 10.567, P = 0.032$), habitual sleep efficiency ($OR = 21.697, P = 0.006$), and sleep disorder ($OR = 24.754, P = 0.008$) were independent risk factors for chronic insomnia-related cognitive impairment in the elderly. **Conclusions** Poor subjective sleep quality, long sleep latency, low habitual sleep efficiency, and severe sleep disorder are independent risk factors for cognitive impairment in elderly patients with chronic insomnia.

Key words: cognitive impairment; elderly; chronic insomnia

睡眠时间约占人一生时间的 1/3, 睡眠对消除疲劳、增强免疫功能, 情绪调节、记忆加工等高级认知具有不可替代的调控作用^[1]。流行病学调查

表明高达 1/3 的成年人遭受睡眠问题的困扰^[2-3], 其中的慢性失眠临床表现多样, 包括入睡困难、睡眠潜伏期延长、睡眠中断和早醒等, 发病率可高达

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81860214)

收稿日期: 2019-10-10; 修回日期: 2020-03-23

作者简介: 胡裕洁 (1993-), 女, 住院医师, 研究方向: 睡眠障碍与认知。

通信作者: 杨国帅 (1974-), 男, 博士, 主任医师, 研究方向: 睡眠及癫痫的研究。Email: youngester4213@sina.com。

6%~10%^[4]。随着人口老龄化社会的到来,老年人的睡眠障碍问题越来越受到关注,老年人最常见的睡眠障碍类型是慢性失眠^[5]。近年来大量研究表明失眠与认知功能障碍关系密切^[6-7],但是有研究提示急性失眠患者由于睡眠反跳的补偿作用认知并无明显受损^[8]。相比于年老而正常认知者而言,年轻人对失眠所导致的认知影响更耐受,早期可以忽略^[9]。目前关于老年慢性失眠相关认知障碍危险因素的研究较少,本研究通过探讨此类患者的危险因素,对慢性失眠老年患者尽早给予干预,能够降低其认知功能受损程度,提升生活质量,减轻患者及其家庭负担。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2017年7月至2018年12月来我院神经内科、中医科门诊及体检门诊就诊的老年慢性失眠患者256例。

纳入标准:①年龄 ≥ 65 岁,性别不限;②符合2014年国际睡眠障碍性疾病分类(International Classification of Sleep Disorder, ICSD-3)有关失眠的诊断标准,即发作大于等于3次/周、持续大于等于3个月且无法用其它原因解释的失眠定义为慢性失眠^[10];③签署知情同意书。

排除标准:①中枢神经系统损伤的疾病和病史;②神经变性疾病史;③痴呆及精神障碍疾病,如重度抑郁症、精神分裂症等;④慢性阻塞性肺疾病^[11]、高血压^[12]、2型糖尿病^[13]、高同型半胱氨酸血症^[14]、慢性心力衰竭^[15]、心房纤颤^[16]、甲减^[17]和甲亢^[18]等有研究表明可导致认知障碍的疾病;⑤有酒精依赖或药物滥用史;⑥严重脏器功能不全的患者。

共收集慢性失眠患者256例,剔除有房颤病、高血压病、慢阻肺病、脑血管疾病、2型糖尿病中的一种或几种病史的患者149例,最终将具备完整资料的107例慢性失眠老年患者纳入本研究。

该实验经过海口市人民医院生物医学伦理委员会审核,审批编号:2018(伦理)-020。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料收集 收集研究对象的临床资料,包括年龄、性别、婚姻状况、既往工作性质(脑力劳动为主、体力劳动为主、脑力体力相当)、体重指数(BMI)、受教育年限、睡眠陪伴、基础心率、体温、平均每周运动时间、既往史(饮茶史、饮酒史、

吸烟史和咖啡饮用史)、失眠障碍家族史、起病年龄、病程、失眠严重程度指数(insomnia severity index, ISI)、主观睡眠质量、睡眠紊乱、白天功能紊乱、睡眠潜伏期、睡眠持续性、习惯性睡眠效率、使用睡眠药物、日间睡眠时间、抑郁水平、焦虑水平、睡眠观念及态度。

1.2.2 认知功能的评价 采用蒙特利尔认知评估量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)进行评估,在进行量表测定时应由两位经过资格认证的主治及以上医师进行评估,并确保环境安静,排除外界干扰,在10 min内完成测定,患者配合测定。MoCA量表评估包括:视空间与执行能力、抽象、命名、记忆、语言、注意、延迟回忆和定向力。MoCA量表评分:计算总得分时,受教育年限 ≤ 12 年时则总分加1分,总分30分,总分 ≥ 26 分为正常,总分 < 26 分则为认知功能受损。

1.2.3 其他指标的检测 抑郁水平采用汉密顿抑郁量表(Hamilton Depression scale, HAMD)检测,在进行量表测定时应由两位经过资格认证的主治及以上医师进行评估,并确保环境安静,排除外界干扰,在15~20 min内完成测定,患者配合测定。总分 < 7 分:正常;总分在7~16分:可能有抑郁症;总分在17~24分:肯定有抑郁症;总分 > 24 分:严重抑郁症。

焦虑水平采用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)的得分为总分,即所有项目评分的算术和(0~56分)。总分 ≥ 29 分:可能为严重焦虑; ≥ 21 分:肯定有明显焦虑; ≥ 14 分:肯定有焦虑; ≥ 7 分:可能有焦虑; < 7 分:没有焦虑症状。一般来说,HAMA总分高于14分,提示被评估者具有临床意义的焦虑症状。

匹兹堡睡眠质量量表(Pittsburgh Sleep quality scale, PSQI)评分的总分0~21分,成份A-表示主观睡眠质量、B-表示睡眠潜伏期、C-表示睡眠持续性、D-表示习惯性睡眠效率、E-表示睡眠紊乱、F-表示使用睡眠药物情况、G-表示白天功能紊乱。评分愈高示睡眠质量愈差。

睡眠观念态度量表(sleep concept and attitude scale, DBAS)评分的总分0~160分,评分愈高示睡眠的错误观念及态度越严重。

失眠严重指数(ISI)量表为判断研究对象失眠严重程度的问卷。0~4分分别表示为无、轻度、中度、重度、极重度失眠。总分0~7分表示没有临

床上显著的失眠症;8~14分表示阈下失眠症;15~21分表示中重度临床失眠症;22~28分表示重度临床失眠症。

1.2.4 研究分组 所有纳入老年慢性失眠患者均已完成 MoCA 评分,根据该评分分为认知障碍组与非认知障碍组。对两组患者的上述各指标进行分析,探讨老年慢性失眠相关认知障碍的危险因素。

1.3 统计学方法

所有数据采用 SPSS 21.0 软件进行统计学处理。计量资料采用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 描述,组间比较采用 *t* 检验。计数资料采用率 [$n(\%)$] 表

示,组间比较采用卡方检验,不符合卡方检验的条件时用 Fisher 确切概率法。采用多因素 logistic 回归分析方法筛选相关危险因素。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 单因素分析

纳入的 107 例老年慢性失眠患者中,有 45 例患者伴随认知障碍,非认知障碍组 62 例。通过统计学分析显示两组患者在年龄、病程、主观睡眠质量、睡眠紊乱、睡眠潜伏期、睡眠持续性、习惯性睡眠效率、抑郁水平相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 老年慢性失眠认知障碍危险因素的单因素分析 [$n(\%)$; $\bar{x} \pm s$]

项目	认知障碍组($n=45$)	非认知障碍组($n=62$)	t/χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	75.27 ± 6.51	72.52 ± 5.46	2.371	0.020
受教育年限(年)	7.36 ± 2.96	7.82 ± 3.21	-0.768	0.444
性别(男)	21(46.7)	30(48.0)	0.031	0.508
体重指数(kg/m ²)	21.59 ± 2.85	21.68 ± 2.74	0.872	0.872
平均每周运动时间(h)	4.09 ± 1.94	3.81 ± 1.99	0.732	0.466
起病年龄(岁)	66.00 ± 6.94	67.18 ± 5.46	-0.945	0.347
病程(年)	9.13 ± 4.39	5.34 ± 2.99	5.008	<0.001
已婚	42(93.3)	58(93.5)	0.002	0.629
睡眠陪伴	19(42.2)	27(43.5)	0.019	0.525
体力劳动	30(66.7)	37(59.6)	1.643	0.440
既往史				
饮茶史	23(52.1)	33(53.2)	0.047	0.492
饮酒史	15(33.3)	21(33.9)	0.003	0.561
饮咖啡史	12(26.7)	18(29.0)	0.693	0.264
吸烟史	18(40.0)	27(43.5)	0.405	0.434
失眠障碍家族史	9(20.0)	13(20.9)	0.013	0.533
基础心率(次/m)	69 ± 7	68 ± 7	-0.039	0.969
基础体温(℃)	36.6 ± 0.2	36.5 ± 0.2	0.352	0.726
焦虑水平(分)	8.82 ± 2.75	8.69 ± 2.67	0.243	0.808
抑郁水平(分)	12.87 ± 3.91	7.66 ± 2.78	7.644	<0.001
睡眠的信念及态度(分)	89.67 ± 11.09	89.95 ± 11.11	-0.131	0.896
失眠严重程度指数 ISI(分)	13.93 ± 3.73	13.67 ± 3.58	0.834	0.862
日间睡眠时间(h)	1.52 ± 0.76	1.51 ± 0.77	0.040	0.968
匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)评分(分)				
主观睡眠质量	2.38 ± 0.61	1.50 ± 0.62	7.171	<0.001
睡眠潜伏期	2.47 ± 0.62	1.58 ± 0.64	7.128	<0.001
睡眠持续性	2.47 ± 0.55	1.45 ± 0.56	9.309	<0.001
习惯性睡眠效率	2.38 ± 0.68	1.52 ± 0.62	6.792	<0.001
睡眠紊乱	2.38 ± 0.72	1.65 ± 0.68	5.380	<0.001
使用睡眠药物情况	2.40 ± 0.65	2.42 ± 0.64	0.3151	0.986
白天功能紊乱	2.11 ± 0.78	1.858 ± 0.72	1.759	0.08

2.2 多因素 logistic 回归分析

将单因素分析中有统计学意义的变量(年龄、病程、主观睡眠质量、睡眠紊乱、睡眠潜伏期、睡眠

持续性、习惯性睡眠效率、抑郁水平)作为自变量,纳入非条件性多因素 logistic 回归分析,结果显示主观睡眠质量、睡眠潜伏期、习惯性睡眠效率、睡眠

紊乱是老年慢性失眠患者相关认知障碍的独立危险因素($P < 0.05$)。见表2。

表2 老年慢性失眠认知障碍危险因素的多因素 logistic 回归分析

变量	B	P	OR	95% CI
主观睡眠质量	2.777	0.003	16.064	2.546 ~ 82.345
睡眠潜伏期	2.358	0.032	10.567	1.224 ~ 91.255
习惯性睡眠效率	3.077	0.006	21.697	2.387 ~ 97.187
睡眠紊乱	3.209	0.008	24.754	2.311 ~ 85.164

3 讨论

老年人随着年龄的增加,慢性失眠发生率逐渐增多。慢性失眠将会影响老年人的认知能力,因此改善老年人慢性失眠有助于预防和延缓老年人的认知功能减退。

本研究设计了严格的病例对照研究,排除了目前已知可导致认知障碍的疾病及危险因素,结果显示主观睡眠质量、睡眠潜伏期、习惯性睡眠效率、睡眠紊乱是老年慢性失眠患者相关认知障碍的独立危险因素。既往研究中,Andrew等^[19]发现睡眠片段化引起的睡眠质量下降与老年痴呆发生率及认知功能下降密切相关。另一项横断面研究分析结果显示:睡眠质量较差组,工作记忆、注意力定向及抽象思考能力更差^[20]。与本研究发现主观睡眠质量差是慢性失眠患者认知障碍的独立危险因素相符。认知控制系统的脑区主要是前额叶皮质及海马。睡眠质量下降会导致大脑负责高级认知加工的脑区自发功能活动显著减弱,过度的氧化应激,炎症反应是导致认知功能下降的潜在机制^[21-22]。相关研究表明有睡眠障碍的阿尔茨海默病患者睡眠潜伏期延长,因此习惯性睡眠效率低更容易出现认知障碍^[23]。本研究发现老年慢性失眠认知功能障碍组较非认知障碍组睡眠潜伏期长,习惯性睡眠效率低,与相关研究相符。相关机制可能与生物钟、下丘脑的视交叉上核(SCN)功能紊乱、松果体钙化等退行性病变使褪黑素的分泌减少,从而影响昼夜节律有关。睡眠紊乱是老年慢性失眠患者常见的临床表现,在动物实验中通过急性睡眠剥夺导致大鼠睡眠紊乱后,让大鼠休息一段时间会因出现睡眠反跳代偿,检测大鼠的认知功能可不受影响^[25],这可能与其神经元的突触可塑性有关,而老年慢性失眠患者由于长时间的睡眠紊乱,虽然睡眠反跳持续存在但不能代偿调节睡眠-觉醒的平衡,且老化导致的神经元的数量减少及功能衰退,

可塑性差,从而导致认知功能障碍。

本研究系回顾性研究,具有一定的局限性,入组的老年慢性失眠患者可能存在影响认知的其它潜在疾病,本研究亦存在单中心研究、样本量较少、随访时间短等不足,本研究相关课题将对其危险因素进行前瞻性、多中心的研究证实。

总之,本研究明确了一些老年慢性失眠相关认知障碍的独立危险因素,有利于尽早采取多方面预防及干预措施,降低其认知功能受损程度,提升患者的生活质量,为老年慢性失眠相关认知障碍的诊治与预防提供可靠的临床依据。

参 考 文 献

- [1] Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation [J]. Nature, 2005, 437(7063): 1272-1278.
- [2] Wilson S, Anderson K, Baldwin D, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders: An update [J]. J Psychopharmacol, 2019, 33(8): 923-947.
- [3] Chung KF, Yeung WF, Ho FY, et al. Cross-cultural and comparative epidemiology of insomnia: the Diagnostic and statistical manual (DSM), International classification of diseases (ICD) and International classification of sleep disorders (ICSD) [J]. Sleep Med, 2015, 16(4): 477-482.
- [4] Medalie L, Cifu AS. Management of Chronic Insomnia Disorder in Adults [J]. Jama, 2017, 317(7): 762-763.
- [5] Abad VC, Guilleminault C. Insomnia in Elderly Patients: Recommendations for Pharmacological Management [J]. Drugs Aging, 2018, 35(9): 791-817.
- [6] Curtis AF, Williams JM, McCoy KJM, et al. Chronic Pain, Sleep, and Cognition in Older Adults With Insomnia: A Daily Multilevel Analysis [J]. J Clin Sleep Med, 2018, 14(10): 1765-1772.
- [7] Bothelius K, Hysing EB, Filen T, et al. Insomnia-related Memory Impairment in Individuals With Very Complex Chronic Pain [J]. Cogn Behav Neurol, 2019, 32(3): 164-171.
- [8] Karabulut S, Korkmaz Bayramov K, Bayramov R, et al. Effects of post-learning REM sleep deprivation on hippocampal plasticity-related genes and microRNA in mice [J]. Behav Brain Res, 2019, 361: 7-13.
- [9] Cellini N, de Zambotti M, Covassin N, et al. Impaired off-line motor skills consolidation in young primary insomniacs [J]. Neurobiol Learning Memory, 2014, 114: 141-147.
- [10] Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third

- edition; highlights and modifications [J]. *Chest*, 2014, 146(5): 1387-1394.
- [11] Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, et al. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation [J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 38: 39-49.
- [12] Maasackers CM, de Heus RAA, Thijssen DHJ, et al. Objectively-Measured Activity Patterns are Associated with Home Blood Pressure in Memory Clinic Patients [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2020, 74(2): 691-697.
- [13] Black S, Kraemer K, Shah A, et al. Diabetes, Depression, and Cognition; a Recursive Cycle of Cognitive Dysfunction and Glycemic Dysregulation [J]. *Curr Diab Rep*, 2018, 18(11): 118.
- [14] Obeid R, Herrmann W. Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia [J]. *FEBS Lett*, 2006, 580(13): 2994-3005.
- [15] Ely AV, Alio C, Bygrave D, et al. Relationship Between Psychological Distress and Cognitive Function Differs as a Function of Obesity Status in Inpatient Heart Failure [J]. *Front Psychol*, 2020, 11: 162.
- [16] Xin Y, Zhao Y, Mu Y, et al. Paroxysmal atrial fibrillation recognition based on multi-scale Rényi entropy of ECG [J]. *Technol Health Care*, 2017, 25(S1): 189-196.
- [17] Schraml FV, Goslar PW, Baxter L, et al. Thyroid stimulating hormone and cognition during severe, transient hypothyroidism [J]. *Neuro Endocrinol Lett*, 2011, 32(3): 279-285.
- [18] Smith CD, Grondin R, LeMaster W, et al. Reversible cognitive, motor, and driving impairments in severe hypothyroidism [J]. *Thyroid*, 2015, 25(1): 28-36.
- [19] Lim ASP, Kowgier M, Yu L, et al. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons [J]. *Sleep*, 2013, 36(7): 1027-1032.
- [20] 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(2): 180-187.
- [21] Hooke MC, Hatch D, Hockenberry MJ, et al. The Longitudinal Parallel Process Analysis of Biomarkers of Oxidative Stress, Symptom Clusters, and Cognitive Function in Children With Leukemia [J]. *J Pediatr Oncol Nurs*, 2020, 1043454220909785.
- [22] Han Y, Wang J, Zhao Q, et al. Pioglitazone alleviates maternal sleep deprivation-induced cognitive deficits in male rat offspring by enhancing microglia-mediated neurogenesis [J]. *Brain Behav Immun*. 2020. doi: 10.1016/j.bbi.2020.02.002. [Epub ahead of print].
- [23] Yesavage JA, Noda A, Heath A, et al. Sleep-wake disorders in Alzheimer's disease: further genetic analyses in relation to objective sleep measures [J]. *Int Psychogeriatr*, 2019, 1-7. doi: 10.1017/S1041610219001777. [Epub ahead of print].
- [24] Kim B, Kocsis B, Hwang E, et al. Differential modulation of global and local neural oscillations in REM sleep by homeostatic sleep regulation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017, 114(9): E1727-E1736.