

DOI:10.16781/j.0258-879x.2019.09.1015

· 综述 ·

失眠症患者认知功能损害的特点及其机制

何静文¹, 屠志浩², 苏彤¹, 肖磊¹, 唐云翔^{1*}

1. 海军军医大学(第二军医大学)心理系医学心理学教研室, 上海 200433

2. 海军军医大学(第二军医大学)心理系航海心理学教研室, 上海 200433

[摘要] 失眠症是常见的睡眠障碍之一, 患者常伴有严重的主观认知功能障碍, 但客观认知功能测试显示他们并不存在明显的认知功能损害。神经影像、神经生物化学和神经电生理学等方面的研究提示, 失眠症患者可能存在潜在的认知功能损害的客观证据。本文对失眠症患者的认知功能损害特点进行阐述, 并介绍在神经影像、神经生物化学和神经电生理学等方面潜在的认知功能损害的证据, 分析其可能的原因。

[关键词] 入睡和睡眠障碍; 认知; 神经影像; 神经生物化学; 神经电生理学

[中图分类号] R 338.63; R 395 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2019)09-1015-05

Insomnia: the characteristics and mechanisms of cognitive impairment

HE Jing-wen¹, TU Zhi-hao², SU Tong¹, XIAO Lei¹, TANG Yun-xiang^{1*}

1. Department of Medical Psychology, Faculty of Psychology, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

2. Department of Nautical Psychology, Faculty of Psychology, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Insomnia is one of the common sleep disorders. Despite of wide recognition that patients with insomnia subjectively experience impaired daytime functioning, there is little consistent objective evidence of neurobehavioural performance deficits. However, evidences of potential cognitive impairment in insomnia patients have been found in neuroimaging, neurobiochemistry and neuroelectrophysiology. This paper describes the characteristics of cognitive impairment in insomnia patients, then introduces the evidence of potential cognitive impairment found in neuroimaging, neurobiochemistry and neuroelectrophysiology, and finally analyzes the possible causes of this phenomenon.

[Key words] sleep initiation and maintenance disorders; cognition; neuroimaging; neurobiochemistry; neuroelectrophysiology

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2019, 40(9): 1015-1019]

失眠被定义为虽然有足够的睡眠机会与良好的睡眠环境, 但是仍持续出现入睡困难、睡眠时长减少、睡眠完整性破坏和睡眠质量下降, 并引起相关的日间功能损害。按照病程, 失眠可以分为短暂失眠(少于1周)、急性失眠(不超过1个月)与慢性失眠(每周3次, 持续3个月)^[1]。研究表明, 每年大约有30%的成年人患过失眠, 如果将急性失眠症包括在内, 原发性失眠症的发病率可能高达50%^[2]。失眠对人的生理和心理都有非常重要

的影响, 会增加患其他躯体和精神疾病的风险, 包括高血压^[3]、冠心病^[4]、抑郁症^[5]、自杀^[6]等。

不仅夜间的失眠症状会给患者带来很大的困扰, 日间功能损害如疲惫、嗜睡、情绪不稳定、认知功能下降等也会对患者的生活和工作造成严重影响^[7-8]。严重的失眠症患者主观报告的生活质量低于睡眠正常的人^[8]。在工作中, 失眠症患者也会因为日间的疲惫、嗜睡、警觉性降低等, 更容易发生交通事故或工伤^[9]。目前, 在各种日间功能损害的

[收稿日期] 2019-03-11 **[接受日期]** 2019-06-10

[基金项目] 国家自然科学基金(81372122), 军队“十二五”重大项目(AWS13J003, AWS12J003), 全军军事科研“十二五”计划(13QJ003-005), 全军心理卫生应用型科研课题重点项目(12XLZ109)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81372122), Major Project of “12th Five-Year Plan” of PLA (AWS13J003, AWS12J003), “12th Five-Year Plan” Science Research Project of PLA (13QJ003-005), and Key Project of Mental Health Application Science Research of PLA (12XLZ109).

[作者简介] 何静文, 硕士生。E-mail: 784471783@qq.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871684, E-mail: tangyun7633@sina.com

症状中受关注较多的是失眠症患者认知功能改变情况。睡眠与多种认知功能有密切关系,如记忆^[10],长期的慢性失眠可能会对认知功能产生影响。另外,部分患者的认知缺陷,如反刍和心理上的高唤起,可能是慢性失眠症的重要形成原因^[11]。本文主要对慢性失眠症患者认知功能损害的特点与机制作一综述。

1 失眠症患者认知功能损害的特点

认知功能损害,如注意力不集中、记忆力下降等,是失眠症患者常见的主诉。研究者们均认同失眠症患者存在明显的主观认知功能障碍,但是对于失眠症患者是否存在客观认知功能损害还不一致。有研究者认为,失眠症患者可能仅选择性地某些复杂认知功能方面有相对轻微的损害,而对简单的认知功能如简单反应时和选择反应时,长期慢性失眠的影响可能并不大。一项 meta 分析显示,相比睡眠正常的人,失眠症患者仅在工作记忆、情景记忆及执行功能的某些方面存在轻度至中度的损害^[12]。目前,普遍认为失眠症患者的主观与客观认知功能存在很大差异,即失眠症患者可能有明显的主观认知功能障碍,但不存在明显的客观认知功能损害。造成差异的原因可能是由于失眠症患者常伴有焦虑,会夸大或过分估计自己的认知功能损害程度,也可能是由于失眠症患者复杂的认知功能方面的微小损害往往会引起其主观上比较明显的感受。

2 失眠症患者认知功能损害的机制

近年来,学者们从神经影像、神经生物化学及神经电生理学等方面对失眠症患者认知功能改变的机制进行了研究,结果提示失眠症患者可能存在认知功能损害。

2.1 神经影像学研究

2.1.1 结构影像 研究发现,失眠症患者脑区的改变主要包括海马和前额叶等。海马和前额叶与人的认知功能有关,海马主要负责短时记忆,对学习有重要的作用;前额叶参与记忆、思考等认知过程。海马和前额叶的体积改变可能与失眠症患者的认知功能障碍有关。

Riemann 等^[13]最先采用磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)技术探究失眠症患者大脑结构的改变,结果发现失眠症患者的海马体积

较睡眠正常的人小。其他学者在创伤后应激障碍(posttraumatic stress disorder, PTSD)等其他精神疾病的研究中也发现海马体积减小,而且海马体积的大小与睡眠时长有关^[14]。但 Winkelman 等^[15]并没有发现海马体积在失眠症患者和健康对照组之间存在差异。这可能与研究者对海马区的定义不同有关,Riemann 等^[13]在计算海马时包括了海马白质、伞部和海马-杏仁核过渡区域,而 Winkelman 等^[15]则排除了这3个领域;另外,也可能与失眠症患者的诊断标准和病程等因素有关。虽然研究结果不一致,但海马体积的改变仍是失眠症患者认知功能障碍的研究领域之一。

在对失眠症患者前额叶的结构影像研究中,发现失眠症患者的前额叶体积较小。Altena 等^[16]用基于体素的形态学方法分析,发现失眠症患者的左侧眶额叶皮质减少。此外,研究还发现眶额叶区域的皮质密度与早醒症状有关^[17]。Joo 等^[18]也在失眠症患者中发现左侧眶额叶区域的皮质减少。Winkelman 等^[19]发现右侧下额眶部皮质减少。上述结果提示前额叶体积的改变可能是失眠症患者存在认知功能障碍潜在的机制。

2.1.2 功能影像 功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)可以无创反映大脑功能活动血氧依赖水平信号特征,主要包括静息态 fMRI 和任务态 fMRI^[20]。静息态 fMRI 不需要受试者执行特殊的任务,只要保持大脑清醒但不刻意做任何系统思考,而任务态 fMRI 是通过适当的实验任务刺激受试者,进而检测参与任务的脑区激活状态。

静息态 fMRI 研究发现,失眠症患者前额叶皮质与其他脑区之间的功能连接减弱,提示失眠症患者可能存在认知功能改变。Nie 等^[21]对失眠症患者默认网络亚区间的功能连接进行研究,发现失眠症患者内侧前额叶皮质与右内侧颞叶之间的功能连接减弱,提示失眠症患者可能存在认知功能障碍。Li 等^[22]以上顶叶为种子点发现顶叶上部与额上回的功能连接减低,顶叶与空间记忆有关,提示失眠症患者可能存在空间记忆障碍。由于不同的静息态 fMRI 研究常结合不同的分析方法和选取不同的种子点,故得到的结论很难进行比较。

在以认知功能为实验任务的任务态 fMRI 研究中,发现失眠症患者在完成某些认知功能测试时存

在脑区功能的改变。结构影像学 and 静息态 fMRI 仅能间接反映这些脑区的改变可能与失眠症患者的认知功能下降有关, 而基于任务相关的 fMRI 则能直接反映脑功能与客观认知功能测试之间的关系。Altena 等^[23]最先将任务态 fMRI 运用在失眠症患者的研究中, 他们采用字母与分类流畅性任务对 21 例失眠症患者和 12 名健康志愿者进行研究, 发现失眠症患者在进进行字母与分类流畅性任务时左额叶下回和左内侧前额叶皮质激活减低。Stoffers 等^[24]采用伦敦塔实验范式, 发现原发性失眠症组患者左侧尾状核头部激活减少, 且与失眠的病程与严重程度无相关性, 他们认为尾状核激活减少在原发性失眠症中是一个稳定的特征。除了执行功能, 关于失眠症患者的记忆障碍也有较多的研究。Drummond 等^[25]以 N-back 工作记忆为任务, 发现失眠症患者激活的脑区减少, 且当任务难度改变时对脑区的调节能力减弱。Li 等^[26]则以空间记忆为任务, 发现失眠症患者激活增强的脑区是左颞叶、左枕叶和右额叶, 而激活减弱的脑区是左海马旁回、右海马旁回、双侧颞叶皮质、前额叶、顶上小叶等。且双侧额叶皮质、双侧顶上小叶的激活减弱, 与临床量表所显示的空间工作记忆降低一致, 是失眠症患者空间工作记忆下降较直观的证据。

2.2 神经生物化学研究 目前, 对失眠症患者的神经生物化学的研究相对较少。本文主要对脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 和食欲肽 (orexin) 对失眠症患者认知功能的影响进行综述。

BDNF 是脑内合成的一种蛋白质, 广泛分布于中枢神经系统内, 在脑内参与情绪调节、睡眠和记忆等功能。失眠症患者 BDNF 的改变被认为可能是认知功能损害的一个原因。Giese 等^[27]在一项小样本研究中发现, 失眠症患者外周血 BDNF 水平低于健康对照组。进一步对失眠症患者外周血 BDNF 水平与认知功能的关系的研究中, Fan 等^[28]发现睡眠时长 < 6 h 的失眠症患者的认知功能损害程度比睡眠时长正常的失眠症患者更大, 并且仅在睡眠时长 < 6 h 的失眠症患者中发现认知功能下降程度与 BDNF 水平呈正相关, 他们认为 BDNF 下降可能是伴短睡眠时长失眠症患者认知功能损害的机制。此外, 还有学者对 BDNF 基因多态性进行了研究, 认为 BDNF 基因多态性可能是失眠症

患者存在认知功能障碍的机制之一, Val66Met 是 BDNF 基因编码区的一个 A/G 多态性位点, 可对 BDNF 基因的蛋白表达产生影响; 纯合子的基因比杂合子的基因的认知功能更好^[29]。

食欲肽是外侧下丘脑神经元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。食欲肽减少可导致嗜睡发作, 增多和紊乱则会引起失眠^[30]。在动物实验中发现食欲肽与空间记忆密切相关, 外源性给予食欲肽-A 可以提高癫痫大鼠的学习能力, 增强记忆的巩固和再现^[31]。

2.3 神经电生理学 研究发现失眠症患者客观的睡眠结构改变包括睡眠潜伏期延长、总睡眠时间缩短、觉醒时间延长、觉醒次数增多、睡眠效率降低、慢波睡眠 (slow-wave sleep, SWS) 和快眼动睡眠 (rapid eye movement sleep, REMS) 减少等^[32], 这些睡眠结构的改变可能与失眠症患者的认知功能下降有关。

SWS 的减少可能是失眠症患者存在认知功能障碍的机制之一。Li 等^[33]将失眠症患者分为伴有 SWS 减少 (SWS < 19%) 和不伴有 SWS 减少 (SWS ≥ 19%) 两组, 研究发现前一组患者的注意力较后者更差。另外, 老年失眠症患者 SWS 越少反应时越长^[34]。

REMS 的改变可能也与失眠症患者的认知功能障碍有关。REMS 可能还与情绪记忆有关。研究发现伴有轻度认知功能障碍的老年人与正常老年人相比 REMS 减少^[35]。张萍等^[36]在控制年龄、性别及教育程度 3 个因素后, 发现蒙特利尔认知量表的总分与 REMS 密度呈正相关。魏启国等^[37]发现工作记忆和空间记忆与 REMS 百分比相关。

3 小结

失眠症患者的认知功能损害情况在主观感觉和客观测试方面有较大差异, 而神经影像、神经生物化学及神经电生理学等方面的研究提示, 失眠症患者可能存在认知功能损害的客观证据, 原因之一可能是失眠症本身是一个生理和心理高觉醒的疾病。虽然失眠症患者在神经影像等方面存在认知功能损害的证据, 但失眠症患者的高度激活和唤起的状态对客观认知功能测试起到一定的代偿作用, 使失眠症患者没有表现出明显的认知功能下降。另

外,也有可能是由于失眠症患者还存在不同的亚型,某一类亚型的失眠症患者存在显著的认知功能障碍,只是到目前为止还没有被发现。

目前,对客观的认知功能损害的证据(如前额叶体积减小、激活减弱、BDNF水平下降等)与客观认知功能测试之间关系的深入研究仍相对较少,在今后的研究中需要进一步探究神经影像、神经生物化学等方面客观认知功能损害与客观认知功能测试之间的关系,以阐明失眠症患者认知功能损害的机制。

[参考文献]

- [1] 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: 1844-1856.
- [2] LI C, MA X, DONG M, YIN Y, HUA K, LI M, et al. Abnormal spontaneous regional brain activity in primary insomnia: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2016, 12: 1371-1378.
- [3] MENG L, ZHENG Y, HUI R. The relationship of sleep duration and insomnia to risk of hypertension incidence: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Hypertens Res*, 2013, 36: 985-995.
- [4] ZHUANG J, ZHAN Y, ZHANG F, TANG Z, WANG J, SUN Y, et al. Self-reported insomnia and coronary heart disease in the elderly[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2016, 38: 51-55.
- [5] BAGLIONI C, BATTAGLIESE G, FEIGE B, SPIEGELHALDER K, NISSEN C, VODERHOLZER U, et al. Insomnia as a predictor of depression: a meta-analytic evaluation of longitudinal epidemiological studies[J]. *J Affect Disord*, 2011, 135(1/2/3): 10-19.
- [6] 张继辉, 刘亚平, 潘集阳. 失眠与抑郁关系 2008—2013 年研究进展及存在问题[J]. *中国心理卫生杂志*, 2015, 29: 81-86.
- [7] SHEKLETON J A, ROGERS N L, RAJARATNAM S M. Searching for the daytime impairments of primary insomnia[J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14: 47-60.
- [8] 裴清华, 唐启盛, 李侠, 郑琴, 朱晨军, 聂晓伟. 失眠患者睡眠质量、个性特征及生活质量的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29: 927-929.
- [9] LÉGER D, BAYON V, OHAYON M M, PHILIP P, EMENT P, METLAINE A, et al. Insomnia and accidents: cross-sectional study (EQUINOX) on sleep-related home, work and car accidents in 5 293 subjects with insomnia from 10 countries[J]. *J Sleep Res*, 2014, 23: 143-152.
- [10] FELD G B, BORN J. Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2017, 44: 20-27.
- [11] 崔洪波, 毛婷, 叶婷婷, 雷彬斌, 陈思怡, 范方. 神经质人格对海军官兵睡眠质量的影响: 有调节的中介效应[J]. *中国临床心理学杂志*, 2017, 25: 539-542.
- [12] FORTIER-BROCHU E, BEAULIEU-BONNEAU S, IVERS H, MORIN C M. Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2012, 16: 83-94.
- [13] RIEMANN D, VODERHOLZER U, SPIEGELHALDER K, HORNYAK M, BUYSES D J, NISSEN C, et al. Chronic insomnia and MRI-measured hippocampal volumes: a pilot study[J]. *Sleep*, 2007, 30: 955-958.
- [14] NEYLAN T C, MUELLER S G, WANG Z, METZLER T J, LENOCI M, TRURAN D, et al. Insomnia severity is associated with a decreased volume of the CA3/dentate gyrus hippocampal subfield[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 68: 494-496.
- [15] WINKELMAN J W, BENSON K L, BUXTON O M, LYOO I K, YOON S, O'CONNOR S, et al. Lack of hippocampal volume differences in primary insomnia and good sleeper controls: an MRI volumetric study at 3 Tesla[J]. *Sleep Med*, 2010, 11: 576-582.
- [16] ALTENA E, VRENKEN H, VAN DER WERF Y D, VAN DER HEUVEL O A, VAN SOMEREN E J. Reduced orbitofrontal and parietal gray matter in chronic insomnia: a voxel-based morphometric study[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67: 182-185.
- [17] STOFFERS D, MOENS S, BENJAMINS J, VAN TOL M J, PENNINX B W J H, VELTMAN D J, et al. Orbitofrontal gray matter relates to early morning awakening: a neural correlate of insomnia complaints?[J/OL]. *Front Neurol*, 2012, 3: 105. doi: 10.3389/fneur.2012.00105.
- [18] JOO E Y, NOH H J, KIM J S, KOO D L, KIM D, HWANG K J, et al. Brain gray matter deficits in patients with chronic primary insomnia[J]. *Sleep*, 2013, 36: 999-1007.
- [19] WINKELMAN J W, PLANTE D T, SCHOERNING L, BENSON K, BUXTON O M, O'CONNOR S P, et al. Increased rostral anterior cingulate cortex volume in chronic primary insomnia[J]. *Sleep*, 2013, 36: 991-998.
- [20] 何静文, 魏燕燕, 苏彤, 潘霄, 崔轶, 李自强, 等. 原发性失眠症功能磁共振成像研究进展[J]. *第二军医大学学报*, 2018, 39: 1143-1148.
- [21] HE J W, WEI Y Y, SU T, PAN X, CUI Y, LI Z Q, et al. Research advances of functional magnetic resonance imaging in patients with primary insomnia[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2018, 39: 1143-1148.
- [22] NIE X, SHAO Y, LIU S Y, LI H J, WAN A L, NIE S, et al. Functional connectivity of paired default mode network subregions in primary insomnia[J]. *Neuropsychiatric Dis Treat*, 2015, 11: 3085-3093.
- [22] LI Y, WANG E, ZHANG H, DOU S, LIU L, TONG L, et al. Functional connectivity changes between parietal and

- prefrontal cortices in primary insomnia patients: evidence from resting-state fMRI[J/OL]. *Eur J Med Res*, 2014, 19: 32. doi: 10.1186/2047-783X-19-32.
- [23] ALTENA E, VAN DER WERF Y D, SANZ-ARIGITA E J, VOORN T A, ROMBOUTS S A, KUIJER J P, et al. Prefrontal hypoactivation and recovery in insomnia[J]. *Sleep*, 2008, 31: 1271-1276.
- [24] STOFFERS D, ALTENA E, VAN DER WERF Y D, SANZ-ARIGITA E J, VOORN T A, ASTILL R G, et al. The caudate: a key node in the neuronal network imbalance of insomnia?[J]. *Brain*, 2014, 137(Pt 2): 610-620.
- [25] DRUMMOND S P, WALKER M, ALMKLOV E, CAMPOS M, ANDERSON D E, STRAUS L D. Neural correlates of working memory performance in primary insomnia[J]. *Sleep*, 2013, 36: 1307-1316.
- [26] LI Y, LIU L, WANG E, ZHANG H, DOU S, TONG L, et al. Abnormal neural network of primary insomnia: evidence from spatial working memory task fMRI[J]. *Eur Neurol*, 2016, 75(1/2): 48-57.
- [27] GIESE M, UNTERNÄHRER E, HÜTTIG H, BECK J, BRAND S, CALABRESE P, et al. BDNF: an indicator of insomnia?[J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19: 151-152.
- [28] FAN T T, CHEN W H, SHI L, LIN X, TABARAK S, CHEN S J, et al. Objective sleep duration is associated with cognitive deficits in primary insomnia: BDNF may play a role[J/OL]. *Sleep*, 2019, 42. doi: 10.1093/sleep/zsy192.
- [29] ZAKI N F W, SALEH E, ELWASIFY M, MAHMOUD E, ZAKI J, SPENCE D W, et al. The association of *BDNF* gene polymorphism with cognitive impairment in insomnia patients[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 88: 253-264.
- [30] SIEMINSKI M, SZYPENBEJL J, PARTINEN E. Orexins, sleep, and blood pressure[J/OL]. *Curr Hypertens Rep*, 2018, 20: 79. doi: 10.1007/s11906-018-0879-6.
- [31] 任延艳,张瑞雪,赵璇,杨位霞,唐吉友. ERK1/2 激活物 Orexin-A 对癫痫大鼠学习记忆及海马神经细胞增殖的影响[J]. *临床神经病学杂志*, 2014, 27: 278-282.
- [32] BAGLIONI C, REGEN W, TEGHEN A, SPIEGELHALDER K, FEIGE B, NISSEN C, et al. Sleep changes in the disorder of insomnia: a meta-analysis of polysomnographic studies[J]. *Sleep Med Rev*, 2014, 18: 195-213.
- [33] LI Y, LIU H, WEED J G, REN R, SUN Y, TAN L, et al. Deficits in attention performance are associated with insufficiency of slow-wave sleep in insomnia[J]. *Sleep Med*, 2016, 24: 124-130.
- [34] BASTIEN C H, FORTIER-BROCHU É, RIOUX I, LEBLANC M, DALEY M, MORIN C M. Cognitive performance and sleep quality in the elderly suffering from chronic insomnia: relationship between objective and subjective measures[J]. *J Psychosom Res*, 2003, 54: 39-49.
- [35] HITA-YAÑEZ E, ATIENZA M, CANTERO J L. Polysomnographic and subjective sleep markers of mild cognitive impairment[J]. *Sleep*, 2013, 36: 1327-1334.
- [36] 张萍,陈贵海,王芳,夏兰,魏启国. 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: 355-358.
- [37] 魏启国,陈贵海,夏兰,王芳,李学伟. 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: 763-767.

[本文编辑] 尹 茶