

# 认知功能损害患者睡眠障碍评估和管理的专家共识



中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组 中国医师协会神经内科分会睡眠障碍专业委员会 中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会

认知功能损害患者睡眠障碍患病率较高,睡眠紊乱不仅会加速认知功能损害,导致其病死率增加;同时会加重照料者经济与心理负担。因此,对认知功能损害患者的睡眠障碍进行系统的临床评估和管理具有重要临床和社会意义。中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组等机构组织专家对 2018 年 4 月以前正式发表的相关论文、荟萃分析和系统性综述的证据进行回顾,并邀请国内相关学科专家进行讨论,制定本专家共识。

### 一、共识制定的背景

认知功能损害包括轻度认知功能损害 ( mild cognitive impairment, MCI) 和痴呆,痴呆的主要类型包括阿尔茨海默病 ( Alzheimer disease, AD)、血管性痴呆 ( vascular dementia, VaD)、额颞叶变性 ( frontotemporal lobe degeneration, FTL D/FTD)、路易体痴呆 ( Lewy body dementia, LBD) 和帕金森病痴呆 ( Parkinson's disease dementia, PDD) 等。认知功能损害患者睡眠障碍的主要类型包括失眠 ( insomnia)、日间过度思睡 ( excessive daytime sleepiness, EDS)、睡眠呼吸障碍 ( sleep-disordered breathing, SDB)、异态睡眠 [ 尤其是快速眼球运动睡眠期行为障碍 ( REM sleep behavior disorder, RBD) ]、不宁腿综合征 ( restless legs syndrome, RLS)/周期性肢体运动 ( periodic limb movements, PLMs)、昼夜节律失调性睡眠-觉醒障碍 ( circadian rhythm sleep-wake disorders, CRSWDs) 等<sup>[1-3]</sup>。

有研究显示,60% 认知功能损害患者存在不同类型睡眠障碍。因此,准确系统评估睡眠障碍类型,并给予适当干预、管理,将有助于延缓、甚至改善患

者的认知功能衰退。我们按照循证医学原则,参考近年相关领域文献资料,制定本专家共识,旨在为临床医师提供规范化的诊疗标准,为临床实践制定个体化方案提供理论依据。

### 二、证据级别和推荐强度分类

根据 2016 年中华医学会发布的《制订/修订 < 临床诊疗指南 > 的基本方法和程序》<sup>[4]</sup>,本专家共识使用如下证据级别和推荐强度的分类 ( 表 1, 2)。

表 1 证据级别与定义

| 证据级别  | 说明 ( I 级证据最强)                                      |
|-------|----------------------------------------------------|
| I 级   | 至少一个设计合理的随机对照试验                                    |
| II 级  | 至少一个设计良好的非随机临床试验,队列或病例对照分析研究,多个时间序列研究,或有显著成效的非对照试验 |
| III 级 | 学术权威、临床经验、描述性研究或专家委员会的报告                           |

表 2 推荐强度与定义

| 推荐强度 | 说明 ( A 级最强)                                                    |
|------|----------------------------------------------------------------|
| A 级  | 有很好的证据支持使用;临床医师应该坚持遵守 ( 要求至少一项有说服力的 I 级研究或至少两项结果一致、可信的 II 级研究) |
| B 级  | 适当的证据支持使用;临床医师大部分情况下应该遵守 ( 要求至少一项可信的 II 级研究或大量的 III 级证据)       |
| C 级  | 缺少证据支持或拒绝使用;临床医师可以参考或不参考该建议 ( 要求至少两项可信的 III 级证据)               |
| D 级  | 中度的证据反对使用;临床医师应该避免使用                                           |
| E 级  | 大量证据反对使用;临床医师应该避免使用                                            |

### 三、认知功能损害患者睡眠障碍的临床总体评估与管理意见

#### (一) 认知功能损害患者睡眠障碍的临床评估总体原则

对于认知功能损害患者,睡眠障碍诊断主要基于:详细病史、体格检查、睡眠问卷调查和多导睡眠监测 ( polysomnography, PSG);治疗前应明确患者睡眠障碍类型与伴随的疾病<sup>[5]</sup>。

#### 【推荐意见】

DOI:10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2018. 33. 002  
通信作者:顾平, 050051 石家庄,河北医科大学第一医院神经内科,Email: gpwh2000@126. com;王玉平, 100053 北京,首都医科大学宣武医院神经内科,Email: wangyuping01@ sina. cn;赵忠新, 200003 上海,海军军医大学长征医院神经内科,Email: zhaozxn@163. com

1. 详细询问认知功能损害患者的睡眠情况,进行体检,选敏感性、特异性好的睡眠调查问卷和量表,可由患者直接填写,也可由照料者完成(IA 级)。

2. 如认知功能损害患者能配合检查,推荐进行 PSG 检测确诊睡眠障碍类型<sup>[1,6]</sup>(I A 级)。

(二)认知功能损害患者睡眠障碍的管理总体原则

### 【推荐意见】

1. 认知功能损害患者睡眠障碍总体治疗原则与非痴呆的同年龄段人群相似<sup>[7,8]</sup>(I A 级)。

2. 积极处理导致认知功能损害患者出现睡眠障碍的病因<sup>[9]</sup>(I A 级)。

3. 推荐非药物治疗作为起始治疗手段,且必须考虑生活方式因素的影响<sup>[7,10-11]</sup>(I A 级)。

4. 应根据睡眠障碍的具体类型选择针对性治疗方法(II B 级)。

5. 严格管理可引起或加重失眠的药物,如利尿剂、 $\beta$ 受体阻断剂、支气管扩张剂、皮质类固醇、H<sub>2</sub>受体阻滞剂等。应尽量避免使用含咖啡因类物质、酒精<sup>[12]</sup>(I A 级)。

6. 必须考虑生活方式的影响,如评估疼痛、床的舒适性;鼓励患者进行规律的锻炼;遵循规律的睡眠-觉醒节律和睡眠卫生,尽量避免日间小睡,如有午睡习惯,建议将时间限制在 60 min 内;早晨、傍晚规律地接受光照;固定进餐时间,睡前可进食少量食物,避免夜间摄入过多液体;注意环境因素,如夜间噪音和环境灯光<sup>[11,13]</sup>(I A 级)。

7. 认知功能损害患者可能无法清楚表达其夜间觉醒情况,应对照料者进行相关知识培训(IA 级)。

### 四、失眠的评估与管理

既往研究显示,42% 的 65 岁以上老人报告至少有一种睡眠相关症状,其中 23% ~ 34% 有失眠症状,7% ~ 15% 晨醒后无恢复感;认知功能损害患者的失眠发生率约为 49.9%<sup>[14-15]</sup>。

### (一)诊断与评估

根据《国际睡眠障碍分类-第 3 版(international classification of sleep disorders-3 edition, ICSD-3)》慢性失眠诊断标准(A ~ F 必须全部满足):A. 患者自述或照料者观察到患者出现以下一种或者多种症状:(1)入睡困难,(2)睡眠维持困难,(3)比期望起床时间更早醒来;B. 患者自述或照料者观察到患者因为夜间睡眠困难而出现以下一种或者多种症状:(1)疲劳或缺乏精力,(2)注意力、专注力或者记忆力下降,(3)在社交、家庭、职业或学业等功能损害,

(4)情绪易烦躁或易激动,(5)日间思睡,(6)行为问题(多动、冲动或攻击性),(7)驱动力、精力或动力缺乏,(8)易犯错或易出事故,(9)对睡眠质量感到忧虑;C. 这些异常不能完全被睡眠条件(如无充足睡眠时间)或睡眠环境(如黑暗、安静、安全性、舒适性等)所解释;D. 上述症状至少每周出现 3 次;E. 上述症状持续至少 3 个月;F. 上述症状不能用其他睡眠障碍解释<sup>[16]</sup>。

### 【推荐意见】

1. 优先进行认知功能损害患者失眠病因筛查(包括其他类型睡眠障碍、躯体疾病、精神疾病、药物及环境因素)<sup>[17]</sup>(II A 级)。

2. 早期和轻度认知功能损害患者利用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)来评估患者的整体睡眠质量(I A 级)。

3. 对配合检查患者,PSG 等实验室检查有助于诊断其他类型睡眠障碍(I A 级)。

4. 对不配合检查患者,体动记录仪(actigraphy, ACT)有助于评估睡眠-觉醒模式,可用于评估失眠的治疗效果及睡眠-觉醒节律变化<sup>[18]</sup>(II B 级)。

### (二)管理与治疗

在管理失眠时,必须了解患者伴发的慢性疾病及其相关的多种治疗药物<sup>[7]</sup>。例如,PDD 患者失眠可能与运动迟缓导致翻身困难、膀胱高反应性导致夜尿增多、肢体疼痛、合并 RLS 等有关,抗帕金森病药物也可导致 PDD 患者入睡困难<sup>[19]</sup>。选择治疗方案前,首先要区分入睡困难和睡眠维持困难,并考虑是否共病其他类型的睡眠-觉醒障碍。睡眠维持困难的患者应该检查是否存在 SDB,排查可能会引起睡眠呼吸暂停的相关药物<sup>[20]</sup>。

非苯二氮草类药物(非 BZDs)(如唑吡坦、右佐匹克隆)和褪黑素受体激动剂是认知功能损害患者首选的催眠药物<sup>[21]</sup>。褪黑素对改善痴呆患者失眠作用有限<sup>[22]</sup>,但褪黑素缓释剂可改善早期认知功能损害患者认知功能和睡眠维持障碍;而褪黑素受体激动剂雷美替胺和阿戈美拉汀用于痴呆患者的研究还比较少。非典型抗精神病药可减轻认知功能损害患者的精神行为异常并改善夜间睡眠质量<sup>[23]</sup>,但应特别注意抗精神病药物具有增加痴呆患者心脑血管意外、猝死、跌倒、加重认知损害的风险,如有需要应小剂量使用。有报道低剂量非典型抗精神病药物(利培酮、奥氮平、喹硫平等)可改善患者睡眠质量和夜间精神行为紊乱,减轻照料者负担<sup>[24]</sup>。

镇静催眠药,如苯二氮草类受体激动剂(BZDs)

与非 BZDs 可提高睡眠质量,增加总睡眠时间,减少夜间觉醒次数。镇静催眠药虽然可短期缓解认知功能损害患者的失眠症状,但应避免长期使用(不超过 3~6 个月),因长期使用会导致药物依赖、药效减退、药源性失眠、成瘾等。认知功能损害患者出现 SDB 时,应避免或谨慎使用长效 BZDs,以免出现呼吸抑制和加重认知损伤<sup>[20]</sup>;长效 BZDs 还与日间失忆、认知损害和 EDS 有关<sup>[25]</sup>。低剂量曲唑酮可用于合并失眠的轻中度痴呆患者<sup>[26]</sup>,可提高患者总睡眠时间和睡眠效率,且不影响认知功能及日间功能<sup>[27-28]</sup>,但应注意低血压等不良反应。

失眠认知行为治疗(cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I)对共病失眠的早期认知功能损害患者有一定疗效,药物和 CBT-I 结合疗法是治疗认知功能损害患者失眠的最佳方案<sup>[29]</sup>。光照疗法对伴有失眠的痴呆患者有效,特别是对昼夜节律紊乱和失眠患者有轻、中度疗效<sup>[30]</sup>。荟萃分析显示,光照疗法结合其他干预措施,如鼓励痴呆患者外出锻炼、户外散步;限制咖啡或茶等兴奋剂摄入;减少白天卧床时间;改变生活习惯(固定作息时间、卧室只用来睡眠等)和睡眠环境(减少噪音、增加光照)等效果确切,能明显提高睡眠时间、减少觉醒次数与激越行为、增加白天清醒时间、提高认知水平。

### 【推荐意见】

1. 针对失眠病因的治疗是关键(ⅠA 级)。
2. 药物治疗是目前认知功能损害患者失眠的有效治疗方法。应避免长期使用镇静催眠药物,必要时每 4 周重新评估一次(ⅠA 级)。
3. 非 BZDs 和褪黑素受体激动剂是认知功能损害患者失眠治疗的首选催眠药物(ⅡB 级),但必须监测其不良反应(ⅠA 级);痴呆患者可以使用褪黑素缓释剂(2 mg)(ⅡB 级);合并 SDB 患者,应避免或谨慎使用长效 BZDs,必要时小剂量使用,尤其对于未治疗或不配合治疗 SDB 的痴呆患者(ⅡB 级)。
4. 低剂量非典型抗精神病药物可用于伴严重激越、幻觉和(或)妄想的睡眠维持困难认知功能损害患者(ⅡB 级)。
5. 低剂量曲唑酮可用于 SDB 患者(ⅡB 级);抗抑郁药(SSRIs、三环类、米氮平)和抗精神病药物可加重 RBD 和 RLS<sup>[31]</sup>(ⅡB 级)。
6. 胆碱酯酶抑制剂和 NMDA 受体拮抗剂可改善认知功能损害患者的认知和睡眠质量,服药或加量初期可能加重睡眠障碍<sup>[32]</sup>(ⅡB 级)。
7. 尽量减少使用会加重失眠的药物:如利尿

剂、 $\beta$ 受体阻滞剂、支气管扩张剂、皮质类固醇激素、H<sub>2</sub>受体阻滞剂,确需使用应不晚于睡前 6 h 服用<sup>[7]</sup>(ⅡB 级)。

8. 光照治疗有助于改善认知功能损害患者的认知与失眠症状(ⅡB 级)。

9. 药物和 CBT-I 相结合可能更好(ⅡB 级)。

### 五、日间过度思睡(EDS)的评估与管理

痴呆患者 EDS 患病率高达 38.4%,其中 AD 患者有 30.6% 存在 EDS;而 DLB 患者出现 EDS 比例更高,程度也更为严重,EDS 往往出现在 DLB 患者的早期,而 AD 患者 EDS 多出现在疾病中晚期;EDS 和 RBD 与 PD 相关认知功能损害患者的认知损伤程度相关,多巴胺受体激动剂可能会诱发 EDS。

#### (一)诊断与评估

关注认知功能损害患者的 EDS 对改善日间功能有重要价值<sup>[33]</sup>。EDS 与居家护理的痴呆患者认知障碍严重程度呈正相关。日间多次的思睡扰乱了痴呆患者日常活动,部分患者会出现日落综合征,即傍晚激越、漫游、易激惹和思维混乱等现象<sup>[34]</sup>。

调查痴呆患者的思睡情况,尤其是对中、重度痴呆患者,详细了解照料者观察到的临床印象是关键,如能配合 ACT 检查则更准确。认知功能下降的幅度与主观问卷评估 EDS 的严重程度相关,Epworth 思睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)是评价 EDS 常用的主观问卷。ESS > 10 分为思睡。对于不能坚持准确记录睡眠日志的认知损害伴 EDS 患者来说,ACT 是一种良好的检测工具,能够连续评估数日的睡眠-觉醒模式。部分患者可在整夜 PSG 监测后,再通过多次睡眠潜伏期试验(multiple sleep latency test, MSLT)或清醒维持试验(maintenance of wakefulness test, MWT)来客观评估 EDS。因 EDS 可能与中枢性睡眠增多有关,如发作性睡病或原发性睡眠增多,需注意与这些疾病鉴别。诊断认知功能损害患者,特别是住护理机构的 AD 患者和 VaD 患者是否患 EDS 时,应排除罹患 SDB 的可能。

#### 【推荐意见】

1. MCI 和痴呆患者要评估 EDS,特别是住护理机构的患者(ⅠA 级)。
2. 可以通过 ESS(ⅡB 级)、ACT(ⅢC 级)、MSLT 或 MWT(ⅡB 级)问卷评估 MCI 和轻度痴呆患者的 EDS 的严重程度。
3. 中度至重度痴呆者,主要基于详细的病史和照顾者报告的临床印象(ⅠA 级)。
4. 怀疑有中枢性嗜睡的患者,需警惕发作性睡

病或特发性过度嗜睡(ⅠA级)。

5. 伴有 EDS 的患者,必须除外 SDB,特别是住护理机构的患者(ⅡB级)。

## (二)管理与治疗

EDS 的治疗应在行为治疗的基础上针对病因进行。通过改善生活方式和睡眠卫生教育,可以改善睡眠质量差而导致的 EDS。由 SDB 和(或)RLS 相关睡眠质量差而导致的 EDS,首先应治疗 SDB 和(或)RLS。需注意由治疗躯体与精神疾病的相关药物不良反应导致的 EDS。治疗 PDD 和 DLB 相关的睡眠增多时,应特别注意 EDS 与疾病本身及其相关药物治疗的关系<sup>[35-36]</sup>,如多巴胺能药物可能导致日间思睡。

## 【推荐意见】

1. 治疗 EDS,应给予生活方式和睡眠卫生指导(ⅠA级),多种方法相结合,治疗包括日间光照、减少夜间光照、参加体育锻炼和社会活动、规律觉醒和睡眠时间(ⅡB级)。

2. 低剂量莫达非尼(100~200 mg/d)可能是有益的,但超出适应证范围,且对老年人和共病心血管疾病患者须谨慎使用(ⅢC级)。

3.  $\gamma$ -羟丁酸钠(3~9 mg/晚)可改善 PD 患者夜间睡眠、日间思睡和疲劳症状(ⅢC级)。

4. 司来吉兰(5~10 mg/d)具有兴奋作用,可改善日间思睡,但缺乏充足证据(ⅢC级)。

5. 中枢性睡眠增多如发作性睡病和原发性睡眠增多患者应考虑给予相应的药物治疗(ⅡB级)。

6. 合并中枢性睡眠增多如发作性睡病和原发性睡眠增多者应给予相应药物治疗(ⅡB级)。

## 六、睡眠呼吸障碍(SDB)的评估与管理

认知功能损害患者最常见睡眠障碍类型是 SDB,发生率约 60%,其中 33%~53% AD、58.7% MCI、74.4% VaD、68% FTD、76% DLB/PDD 患者存在不同程度的 SDB<sup>[10]</sup>。SDB 可损害认知功能损害患者的执行能力,表现为信息处理速度减慢,短时记忆广度减少,警觉性下降<sup>[37]</sup>。

## (一)诊断与评估

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, OSAHS)是最常见 SDB 类型,OSAHS 三个关键症状是日间思睡、打鼾和睡眠呼吸暂停。如果持续和频繁出现上述中的两个症状,考虑存在 SDB 高风险。PSG 是明确认知功能损害患者是否存在 OSAHS 的金标准;ESS 量表仅与睡眠呼吸暂停低通气指数(apnea hypopnea index,

AHI)有关,但不能表明呼吸暂停的严重程度。

## 【推荐意见】

1. 应对 OSAHS 患者或知情者询问是否存在 EDS、打鼾和睡眠呼吸暂停三个临床特征(ⅠA级)。

2. 柏林问卷可用于评估 OSAHS 的风险程度(ⅡB级)。

3. 对能配合检查的疑似伴有 OSAHS 的认知功能损害患者,应使用 PSG 确诊,并依照指南和推荐意见进行治疗(ⅠA级)。

## (二)管理与治疗

应加强对轻中度痴呆患者的 OSAHS 筛查,对伴 OSAHS 的痴呆患者进行持续正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗可以改善其认知功能<sup>[38]</sup>。此外,单水平 CPAP 治疗,可改善共患 OSAHS 的痴呆患者的睡眠质量、日间思睡和情绪障碍,同时治疗 SDB 可能会减少躁动、减轻照料者的负担、延长患者家居生活的时间。痴呆患者使用 CPAP 呼吸机时,必须指导照料者配合。

多奈哌齐改善 AD 患者认知功能的同时,也能够促进睡眠结构恢复正常,改善入睡困难和 REM 期睡眠,提高睡眠质量,从而改善日间功能。多奈哌齐还能改善痴呆患者 OSAHS 的严重程度、认知功能和血氧饱和度<sup>[39]</sup>。

## 【推荐意见】

1. 应对各类型 SDB 患者进行治疗(ⅠA级)。

2. CPAP 是大多数 SDB 患者的一线治疗方法(ⅠA级)。

3. 无论年龄大小和认知功能障碍的程度,对于能够依从的有认知功能障碍的 OSAHS 患者提供 CPAP 治疗是合理的(ⅡB级)。

4. 积极治疗 VaD 伴随的 SDB(ⅠA级)。

5. 对不耐受 CPAP 的患者,可试用双水平或自动调节 CPAP 呼吸机治疗(ⅡB级)。

6. 多奈哌齐可改善认知功能障碍患者 OSAHS 的严重程度、认知功能和睡眠质量(ⅡB级)。

## 七、RBD 的评估与管理

认知功能损害患者 RBD 发生率约 22.6%。RBD 在 PD、DLB 发生率相对较高,而在 AD、FTD、进行性核上性麻痹和皮质基底节变性中发生率相对较低。RBD 患者 5 年发展成神经系统退行性病的风险为 17.7%~33.1%,10 年为 40.6%~75.7%;RBD 随访研究提示出现 PD 的比例为 33.8%~53.8%,DLB 的比例为 26.9%~44.6%,AD 的比例为 15.4%,轻度认知功能障碍的比例为 18.5%。

### (一) 诊断与评估

ICSD-3 关于 RBD 诊断标准(注:认知功能障碍伴发的 RBD 为神经系统退行性疾病继发的 RBD,须同时符合 A~C 项标准):A. 重复发作的睡眠相关的言语和(或)复杂的运动行为;B. PSG 证实这些行为发生在 REM 睡眠期,或者根据临床病史出现梦境相关的行为,推测该行为发生在 REM 睡眠期;C. PSG 证实 REM 睡眠期出现骨骼肌弛缓现象;D. 不能用其他睡眠障碍、神经精神障碍、内科疾病、药物或物质滥用解释。

RBD 发作不一定导致患者完全觉醒,患者可在惊醒时描述梦境内容,但痴呆患者可能无法回忆和描述梦境。RBD 鉴别诊断包括 NREM 期异态睡眠、睡眠呼吸障碍、周期性腿动、夜间发作的癫痫、夜间节律性运动障碍。

#### 【推荐意见】

1. 视频 PSG 是确诊 RBD 的金标准<sup>[40]</sup>(IA 级)。
2. RBD 筛查问卷(REM sleep behavior disorder screening questionnaire, RBDSQ)与香港版 RBD 问卷(RBDQ-HK)均可用于 RBD 筛查,RBDQ-HK 可用于评估 RBD 的发作频率和严重程度;RBD 严重程度量表(REM sleep behavior disorder severity-scale, RBDSS)可用于评估患者症状的特点<sup>[41]</sup>(II A 级)。

### (二) 管理与治疗

RBD 治疗目标是减少异常发声、行为的频率及减轻程度,降低患者本人与照料者受伤风险。药物治疗和安全防范措施能够为 RBD 患者提供安全和有效的管理。应培训患者及其照料者使用简单方法加强防护,如使用有护栏的床、卧室放置地毯、移走锋利的器物,以减少坠床和受伤风险。

#### 【推荐意见】

1. 强烈推荐采取措施减少伤害和坠床风险,取走卧室与床旁具有潜在危险的物品(IA 级)。
2. 药物治疗和安全防范措施相结合,能更有效管理 RBD(II B 级)。低剂量氯硝西泮(0.25~0.5 mg/d)治疗伴认知障碍 RBD 患者有效,必要时可增量至 1.0 mg/d(IA 级),但应谨慎使用以避免出现跌倒和加重认知损害(II B 级)<sup>[42]</sup>。褪黑素有一定辅助睡眠作用,有效剂量为 2~12 mg/d,睡前 30 min 应用<sup>[43]</sup>(II B 级)。多奈哌齐、左旋多巴、卡马西平、氯氮平、喹硫平、唑吡坦、佐匹克隆和右佐匹克隆对认知功能损害患者的 RBD 有一定疗效,但使用过程中必须仔细监测(III C 级);抗抑郁药、抗精神病药、 $\beta$ 受体阻滞剂和曲马多,可诱发或加剧 RBD,应停止

应用或不晚于睡前 6 h 应用(III C 级)。

3. 床旁报警装置可降低患者的伤害性事件(II B 级)。

4. 避免酒精摄入(IA 级)。

### 八、不宁腿综合征(RLS)的评估与管理

在变性痴呆和 VaD 中临床确诊的 RLS 患病率为 6.1%;AD 患者铁缺乏和服用多巴胺拮抗剂,也是 RLS 发病风险与加重的因素。

#### (一) 诊断与评估

根据国际 RLS 标准,认知功能损害患者临床诊断 RLS 必须符合 4 个核心标准:(1)你最近有没有因不舒服感觉而需要活动你的腿和(或)胳膊?(2)起床和行走后有没有改善或缓解这种感觉?(3)坐着或者躺着休息的时候,是不是感觉特别不舒服?(4)傍晚或晚上感觉更严重?

大多数痴呆患者由于无法理解和准确回答 RLS 问诊,常需要通过客观检查确诊 RLS,如观察其腿部运动和(或)行为,根据晚上和深夜对腿部不适的揉捏动作,确定是否存在 RLS。RLS 可能与痴呆患者的夜间躁动行为有关:(1)下肢有痛苦和不适的迹象,如摩擦或揉捏腿,出现与下肢不适相关的呻吟;(2)下肢存在过多的活动,如踱步、坐立不安、反复踢腿、不断在床上翻身、腿部拍打床垫、坐起晃动双腿、踏车样动作、重复踏步、揉搓双脚、不能保持坐姿等;(3)非活动期间和活动减少时,腿部不适的迹象更严重;(4)第(1)、(2)条标准只存在于晚上、夜间或较日间更强烈。排除标准:以下这些表现不能单纯由其他疾病与现象解释,如肌痛、静脉淤血、腿部水肿、关节炎、腿肌肉痉挛、位置不适和习惯性顿足等。RLS 鉴别诊断包括周围神经病、间歇性跛行、抗精神病药物引起的静坐不能、静脉曲张、关节炎、腿痉挛、姿势不适、腿局部病变等<sup>[44]</sup>。

国际 RLS 评定量表是主观评测 RLS 的工具,可评估疾病的症状、疾病对睡眠和生活质量的影响。PSG 监测发现 55% 痴呆患者的 PLMs 指数 > 15,其中 35% 为服用 SSRIs 期间出现 RLS,SSRIs 是 RLS 最常见的危险因素。另有研究发现 RLS 与肾功能不全、缺铁、血清铁蛋白下降有关<sup>[45]</sup>。

#### 【推荐意见】

1. 入睡困难的认知功能损害伴失眠患者,应询问入睡腿部不舒服的感觉(IA 级)。
2. 认知功能损害患者 RLS 诊断,必须符合国际 RLS 4 项核心标准(IA 级)。
3. 中重度痴呆患者因无法回答用于临床确诊

RLS 评估的问题,可通过观察行为来诊断临床很可能的 RLS(ⅠA 级)。

4. 国际 RLS 评定量表可用于评测疾病症状、对睡眠和生活质量的影响(ⅡB 级)。

5. 支持临床诊断的标准有:RLS 家族史、多巴胺能药物和铁剂能改善症状(ⅡA 级)。

6. 临床确诊或临床可能的 RLS 患者,应检查血清铁蛋白(ⅠA 级)。

7. 检查有无共患疾病、使用的药物、酒精滥用和咖啡因摄入等,并进行干预或治疗(ⅠA 级)。

8. 如同时存在 PLMs,则支持 RLS 诊断(ⅡB 级)。

9. ACT(特别是踝部 ACT)检测可获取与入睡困难和睡眠紊乱相关的 RLS 和 PLMs 信息,但不能完整地评估 PLMs(ⅢC 级)。

10. PSG 监测可确诊不能使用问卷和量表的疑似 RLS 患者(ⅡB 级)。

## (二)管理与治疗

2014 年国际 RLS 研究协会发表了关于长期治疗 RLS 的建议:非药物治疗可作为轻度 RLS 患者治疗方法,也可作为严重 RLS 患者的辅助治疗。干预措施包括:避免使用酒精、烟草、咖啡因以及导致病情恶化的药物(如抗组胺药、抗抑郁药、止吐药);改变生活方式、睡眠卫生和适度规律的锻炼,有助于 RLS 患者睡眠改善。

对于认知功能损害患者,非麦角类多巴胺受体激动剂是一线促智治疗药物,而睡前 2 h 服用可能诱发痴呆患者的精神症状。普拉克索(0.25 ~ 0.75 mg)、罗匹尼罗(1.5 ~ 4.6 mg)和罗替戈汀透皮贴剂(1 ~ 3 mg/24 h),在 6 个月治疗期内被认为是有效的;罗替戈汀透皮贴剂在治疗 1 年后耐受性良好,并对中重度 RLS 患者仍有疗效,在一个稳定剂量内(2 ~ 3 mg/24 h)对 RLS 患者的有效期可长达 5 年<sup>[46]</sup>。除非是难治性 RLS 患者,否则不推荐使用培高利特和卡麦角林。大量研究表明,RLS 患者短期使用左旋多巴/苄丝肼(100/25 ~ 200/50 mg)或缓释左旋多巴/多巴丝肼(100/25 mg)是有效的,但由于左旋多巴有使原有症状恶化或症状反跳的可能,临床已经减少使用<sup>[47]</sup>。抗惊厥药(如加巴喷丁、普瑞巴林)是在使用多巴胺受体激动剂无满意疗效时而采用的二线治疗药物,普瑞巴林、加巴喷丁能改善 RLS 症状与下肢持续疼痛,不会恶化精神症状,特别是对于 LBD 患者。阿片类药物(如曲马多、氢可酮、羟考酮、美沙酮)对重度 RLS 有效,但应谨慎使用,特别是伴 SDB 老年认知功能损害患者。睡前

服用 0.5 ~ 1 mg 氯硝西洋可改善 RLS 患者感觉异常,减少睡眠-觉醒,降低 NREM 睡眠脑电图的不稳定性,但不能治疗 PLMs。

## 【推荐意见】

1. 非药物治疗用于轻度 RLS 患者治疗,或作为程度较重 RLS 患者的辅助治疗(ⅡB 级)。

2. 戒除烟酒、咖啡因,避免加重 RLS 的药物(ⅡB 级);睡眠卫生保健和适度规律锻炼可能有助于缓解 RLS 症状(ⅢC 级)。

3. 针对缺铁相关 RLS(血清铁蛋白  $\leq 75$  mg/L 或转铁蛋白饱和度  $< 20\%$ ),必须积极治疗缺铁(ⅠA 级)。

4. 非麦角类多巴胺受体激动剂(普拉克索、罗替戈汀、罗匹尼罗)是认知功能损害患者伴有中重度 RLS 的一线治疗药物,透皮贴或服用缓释剂型疗效均较好(ⅠA 级)。

5. 不推荐使用培高利特和卡麦角林(ⅠA 级)。

6. 左旋多巴/苄丝肼或左旋多巴/苄丝肼控释片在睡前服用(ⅡB 级),但部分患者在使用左旋多巴/苄丝肼后会引发症状加重(ⅠA 级)。

7. 加巴喷丁和普瑞巴林是 RLS 二线治疗用药,伴失眠、疼痛、冲动控制障碍和焦虑症情况下可作为初始治疗方案(ⅠA 级)。

8. 重度 RLS 患者可应用阿片类药物、丙戊酸盐和卡马西平(ⅢC 级)。

9. 氯硝西洋可改善 RLS 的感觉异常,降低睡眠中觉醒次数(ⅡB 级)。

10. 抗抑郁药和抗精神病药会恶化 RLS/PLMs,必要时评估睡眠相关的运动障碍,并在睡前 6 h 外服用(ⅡB 级)。

九、昼夜节律失调性睡眠-觉醒障碍(CRSWDs)的评估与管理

44% AD 患者存在 CRSWDs,40% AD 患者伴有日落综合征,上述症状严重影响患者及照料者生活质量,增加其他脏器损伤风险,延长住院时间。

## (一)诊断与评估

CRSWDs 在认知功能损害的 MCI 期或更早阶段出现,呈现:睡眠明显片段化,觉醒次数增加;NREM 减少大于 REM 减少;夜间徘徊不睡、入睡及维持困难。睡眠时相变化主要为不规则睡眠-觉醒节律、睡眠-觉醒时相延迟障碍及睡眠-觉醒时相提前障碍。认知功能损害患者在出现 CRSWDs 的同时,常有 90% 的患者伴有精神行为异常及昼夜节律的变化,其中最突出的精神行为异常为日落综合征。

CRSWDs 的诊断需要调查入睡和起床时间,包括至少 1 周睡眠日记,并记录治疗睡眠障碍的具体方法及药物剂量。ACT 检测结果对于诊断有重要作用。一些昼夜节律的生理指标(如微光褪黑激素分泌、最低核心体温)是确认 CRSWDs 的辅助工具。鉴别诊断 CRSWDs 需考虑痴呆患者其他的精神行为症状,如抑郁、淡漠与焦虑<sup>[48]</sup>。

根据 ICSD-3 对 CRSWDs 的诊断标准:

1. 睡眠-觉醒紊乱 (ISWRD) 诊断必须同时满足以下所有标准: A. 患者长期反复 24 h 内不规则睡眠-觉醒发作,在计划的睡眠时间内失眠、在日间过度思睡(或需小睡)或两者均有; B. 症状持续  $\geq 3$  个月; C.  $\geq 7$  d 的睡眠日志或 ACT 监测显示无主睡眠期,在 24 h 内有多次(至少  $\geq 3$  次)不规则睡眠; D. 排除其他睡眠障碍、内科或神经精神疾病、药物与物质使用情况。

2. 睡眠-觉醒时相延迟障碍 (DSWPD) 诊断必须同时满足以下所有标准: A. 主要睡眠-觉醒时间较期望的或所需要的睡眠-觉醒时间显著延迟(患者或照料者证实长期反复在期望或要求的时间入睡或觉醒困难); B. 症状持续  $\geq 3$  个月; C. 若允许自然睡眠,则睡眠质量和时间正常且与年龄匹配,但仍为推迟的 24 h 睡眠-觉醒节律; D. 至少 7 d(最好 14 d)的睡眠日记或 ACT 监测显示睡眠时相一贯延迟(监测时段应连续并包括工作/学习日及休息日); E. 睡眠-觉醒障碍不能用其他类型睡眠障碍、内科和神经或精神疾病、药物与物质使用解释。

3. 内在昼夜节律性睡眠-觉醒障碍 (ASWPD) 诊断必须同时满足以下所有标准: A. 要睡眠-觉醒时间较期望或需要的时间提前; B. 症状  $\geq 3$  个月; C. 如果允许自然醒,除睡眠-觉醒时间提前外,患者睡眠质量及时间可获改善; D. 至少 7 d 的睡眠日记或 ACT 监测显示睡眠时段总是稳定提前(监测时段应连续并包括工作/学习日及休息日); E. 睡眠-觉醒障碍不能用其他类型睡眠障碍、内科疾病、神经疾病或精神疾病、药物或物质使用解释<sup>[39]</sup>。

#### 【推荐意见】

1. 在照料者配合下,仔细调查白天入睡和觉醒时间以评估 CRSWDs (I A 级)。

2. 至少连续记录 7 d 的睡眠日记和(或)使用 7 d ACT 检测以确诊 CRSWDs (II B 级)。

3. 中文版清晨型与夜晚型问卷可以评估睡眠时相类型,并鉴别睡眠-觉醒模式和 CRSWDs (II B 级)。

4. 时相标记(如核心体温、褪黑激素)可能有助

于诊断 (III C 级)。

#### (二) 管理与治疗

CRSWDs 的首选治疗是非药物疗法,管理措施包括:光照治疗与褪黑素应用相结合,并通过体育锻炼、增加社交活动帮助患者建立规律的睡眠-觉醒节律。蓝光治疗有助于睡眠维持障碍和睡眠时相提前的痴呆患者,而清晨光照有利于睡眠时相延迟的患者;傍晚强光照射可改善痴呆患者夜间睡眠质量和减少日间思睡<sup>[49-50]</sup>。运动有益于认知功能损害患者的整体健康与睡眠,推荐患者参与一些力所能及、规律的运动。鼓励照料者增加患者白天日光照射的时间。日落综合征的治疗也需基于患者生活方式和环境的调整<sup>[49]</sup>。

药物治疗应坚持小剂量、短期用药原则,并避免应用 BZDs 药物。有研究表明,外源性褪黑素对于重置生理性睡眠-觉醒周期作用有效,但在下午 1 ~ 2 点使用褪黑素对睡眠时相提前的痴呆患者有效。褪黑素和光照治疗可以稳定睡眠-觉醒节律,缩短痴呆和 PD 患者入睡时间<sup>[51]</sup>。

#### 【推荐意见】

1. 蓝光治疗可改善认知功能损害患者的睡眠维持障碍和睡眠时相提前,而清晨光照治疗有助于治疗睡眠时相延迟 (III C 级)。

2. 傍晚光照治疗可增加患者夜间睡眠时间并减少日间思睡 (III C 级)。

3. 褪黑素和光照结合治疗对于痴呆和 PD 患者有效 (II B 级)。

4. 患者睡眠时应避免暴露在光线下,鼓励患者增加日间自然光照和体育活动 (II B 级)。

5. 下午 1 ~ 2 点应用褪黑素,可改善痴呆患者的 ASWPD 症状 (III C 级)。

6. 日落综合征的治疗也基于患者的生活方式和环境的改变 (II B 级)。

7. 镇静催眠药原则上不用于治疗痴呆患者的 CRSWDs (I A 级)。

#### 十、中医药治疗

中医着眼于在整体观念指导下,根据具体情况进行辨证施治。目前针对认知功能损害患者睡眠障碍的治疗仅有少数报道,例如养血清脑颗粒可改善 PD 患者 EDS<sup>[52-53]</sup>,络氧疗法可增加伴发失眠的痴呆患者的睡眠时间<sup>[54]</sup>。目前,该领域尚缺乏大样本、多中心的随机、双盲、安慰剂、对照的临床研究。

执笔(排名不分先后):顾平(河北医科大学第一医院神经内科);吴惠涓(海军军医大学长征医院神经内科);张斌

(南方医科大学南方医院精神科);王赞(吉林大学白求恩第一医院神经内科);薛蓉(天津医科大学总医院神经内科);黄颜(中国医学科学院北京协和医院神经内科);李宁(首都医科大学宣武医院神经内科);尹又(海军军医大学长征医院神经内科)

**主审专家**(排名不分先后):韩芳(北京大学人民医院呼吸内科);刘春风(苏州大学附属第二医院神经内科);彭丹涛(中日友好医院神经内科);邓丽影(南昌大学第二附属医院神经内科);宿长军(空军军医大学唐都医院神经内科);王玉平(首都医科大学宣武医院神经内科);赵忠新(海军军医大学长征医院神经内科)

**专家委员会成员**(按姓氏拼音排列):邓丽影(南昌大学第二附属医院神经内科);顾平(河北医科大学第一医院神经内科);韩芳(北京大学人民医院呼吸内科);黄颜(中国医学科学院北京协和医院神经内科);黄志力(复旦大学医学神经生物学国家重点实验室);贾建军(解放军总医院神经内科);蒋晓江(陆军军医大学大坪医院神经内科);季建林(复旦大学附属中山医院心理医学科);李宁(首都医科大学宣武医院神经内科);李焰生(上海交通大学附属仁济医院神经内科);李雁鹏(海军军医大学长征医院神经内科);李舜伟(中国医学科学院北京协和医院神经内科);刘春风(苏州大学附属第二医院神经内科);罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院神经内科);龙小艳(中南大学湘雅医院神经内科);乐卫东(大连医科大学附属第一医院神经内科);马建芳(上海交通大学附属瑞金医院神经内科);潘集阳(暨南大学附属第一医院精神心理科);彭丹涛(中日友好医院神经内科);尚伟(山东大学第二医院神经内科);沈扬(北京大学第三医院神经内科);宿长军(空军军医大学唐都医院神经内科);唐向东(四川大学华西医院睡眠医学中心);唐吉友(山东大学千佛山医院神经内科);王涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科);王赞(吉林大学白求恩第一医院神经内科);王玉平(首都医科大学宣武医院神经内科);吴惠涓(海军军医大学长征医院神经内科);吴中亮(空军军医大学西京医院神经内科);徐江涛(解放军乌鲁木齐总医院神经内科);肖世富(上海交通大学附属精神卫生中心精神科);薛蓉(天津医科大学总医院神经内科);尹又(海军军医大学长征医院神经内科);于逢春(北京大学第三医院海淀区神经内科);于欢(复旦大学附属华山医院神经内科);詹淑琴(首都医科大学宣武医院神经内科);张斌(南方医科大学南方医院精神科);张鹏(解放军第九十一中心医院神经内科);张红菊(郑州大学人民医院神经内科);张熙(解放军总医院神经内科);赵忠新(海军军医大学长征医院神经内科)

## 参 考 文 献

- [1] Elliott RA. Sleep Disturbances in Individuals with Dementia[J]. Consult Pharm, 2015,30(10):548.
- [2] Frohnhofen H, Schlitzer J, Netzer N. Sleep in older adults and in subjects with dementia[J]. Z Gerontol Geriatr, 2017,50(7):603-608. DOI: 10.1007/s00391-017-1289-0.

- [3] Most EI, Aboudan S, Scheltens P, et al. Discrepancy between subjective and objective sleep disturbances in early- and moderate-stage Alzheimer disease[J]. Am J Geriatr Psychiatry, 2012,20(6):460-467. DOI: 10.1097/JGP.0b013e318252e3ff.
- [4] 蒋朱明, 詹思延, 贾晓巍, 等. 制订/修订《临床诊疗指南》的基本方法及程序[J]. 中华医学杂志, 2016,96(4):250-253. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.04.004.
- [5] Waldemar G, Dubois B, Emre M, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia: EFNS guideline[J]. Eur J Neurol, 2007,14(1):e1-26. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01605.x.
- [6] Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA, et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons[J]. J Am Geriatr Soc, 2009,57(5):761-789.
- [7] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012,45(7):534-540. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.07.022.
- [8] Mayer G, Jennum P, Riemann D, et al. Insomnia in central neurologic diseases--occurrence and management[J]. Sleep Med Rev, 2011,15(6):369-378. DOI: 10.1016/j.smrv.2011.01.005.
- [9] Dauvilliers Y. Insomnia in patients with neurodegenerative conditions[J]. Sleep Med, 2007,8 Suppl 4:S27-34. DOI: 10.1016/S1389-9457(08)70006-6.
- [10] McCurry SM, Pike KC, Vitiello MV, et al. Increasing walking and bright light exposure to improve sleep in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial[J]. J Am Geriatr Soc, 2011,59(8):1393-1402. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03519.x.
- [11] Gitlin LN, Winter L, Dennis MP, et al. Targeting and managing behavioral symptoms in individuals with dementia: a randomized trial of a nonpharmacological intervention[J]. J Am Geriatr Soc, 2010,58(8):1465-1474. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02971.x.
- [12] Wolkove N, Elkholy O, Baltzan M, et al. Sleep and aging: 2. Management of sleep disorders in older people[J]. CMAJ, 2007,176(10):1449-1454. DOI: 10.1503/cmaj.070335.
- [13] Sadowsky CH, Galvin JE. Guidelines for the management of cognitive and behavioral problems in dementia[J]. J Am Board Fam Med, 2012,25(3):350-366. DOI: 10.3122/jabfm.2012.03.100183.
- [14] McCarter SJ, St LEK, Boeve BF. Sleep Disturbances in Frontotemporal Dementia[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016,16(9):85. DOI: 10.1007/s11910-016-0680-3.
- [15] Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, et al. Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2012,33(1):50-58. DOI: 10.1159/000335363.
- [16] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed[M]. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [17] Jennum P, Santamaria J. Report of an EFNS task force on management of sleep disorders in neurologic disease (degenerative neurologic disorders and stroke)[J]. Eur J Neurol, 2007,14(11):1189-1200. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01965.x.
- [18] Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L, et al. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007[J]. Sleep, 2007,30(4):519-529.
- [19] 尹又, 黄流清, 李澎, 等. 帕金森病患者睡眠障碍的研究进展[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2014,23(1):91-93. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2014.01.029.

- [20] Ancoli-Israel S, Ayalon L. Diagnosis and treatment of sleep disorders in older adults[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2006, 14(2):95-103. DOI: 10.1097/01.JGP.0000196627.12010.d1.
- [21] Defrancesco M, Marksteiner J, Fleischacker WW, et al. Use of Benzodiazepines in Alzheimer's Disease: A Systematic Review of Literature[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2015, 18(10):pyv055. DOI: 10.1093/ijnp/pyv055.
- [22] Singer C, Tractenberg RE, Kaye J, et al. A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease[J]. *Sleep*, 2003, 26(7):893-901.
- [23] Logsdon RG, McCurry SM, Teri L. Evidence-based psychological treatments for disruptive behaviors in individuals with dementia[J]. *Psychol Aging*, 2007, 22(1):28-36. DOI: 10.1037/0882-7974.22.1.28.
- [24] Yin Y, Liu Y, Zhuang J, et al. Low-Dose Atypical Antipsychotic Risperidone Improves the 5-Year Outcome in Alzheimer's Disease Patients with Sleep Disturbances[J]. *Pharmacology*, 2015, 96(3-4):155-162. DOI: 10.1159/000435889.
- [25] Morley JE. Behavioral management in the person with dementia[J]. *J Nutr Health Aging*, 2013, 17(1):35-38. DOI: 10.1007/s12603-012-0406-4.
- [26] 徐森, 潘霄, 尹又, 等. 曲唑酮治疗老年期痴呆睡眠障碍的临床探讨[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2014, (5):340-343. DOI: 10.3724/SP.J.1264.2014.00079.
- [27] Camargos EF, Louzada LL, Quintas JL, et al. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014, 22(12):1565-1574. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.12.174.
- [28] McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (3):CD009178. DOI: 10.1002/14651858.CD009178.pub2.
- [29] Mendelson WB. Combining pharmacologic and nonpharmacologic therapies for insomnia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68 Suppl 5:19-23.
- [30] van Maanen A, Meijer AM, van der Heijden KB, et al. The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 29:52-62. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.08.009.
- [31] Bains J, Birks J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (4):CD003944. DOI: 10.1002/14651858.CD003944.
- [32] Trinh NH, Hoblyn J, Mohanty S, et al. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis[J]. *JAMA*, 2003, 289(2):210-216.
- [33] Fetveit A, Bjorvatn B. Sleep duration during the 24-hour day is associated with the severity of dementia in nursing home patients[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006, 21(10):945-950. DOI: 10.1002/gps.1587.
- [34] Piani A, Brotini S, Dolso P, et al. Sleep disturbances in elderly: a subjective evaluation over 65[J]. *Arch Gerontol Geriatr Suppl*, 2004, (9):325-331. DOI: 10.1016/j.archger.2004.04.043.
- [35] Garcia-Borreguero D, Schwarz C, Larrosa O, et al. L-DOPA-induced excessive daytime sleepiness in PD: a placebo-controlled case with MSLT assessment[J]. *Neurology*, 2003, 61(7):1008-1010.
- [36] Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism[J]. *Sleep Med Rev*, 2005, 9(3):185-200. DOI: 10.1016/j.smrv.2005.01.001.
- [37] Rao V, Spiro J, Samus QM, et al. Insomnia and daytime sleepiness in people with dementia residing in assisted living: findings from the Maryland Assisted Living Study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23(2):199-206. DOI: 10.1002/gps.1863.
- [38] Troussière AC, Charley CM, Salleron J, et al. Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(12):1405-1408. DOI: 10.1136/jnnp-2013-307544.
- [39] Sukys-Claudino L, Moraes W, Guilleminault C, et al. Beneficial effect of donepezil on obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Sleep Med*, 2012, 13(3):290-296. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.09.014.
- [40] Boeve BF. REM sleep behavior disorder: Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 1184:15-54. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.05115.x.
- [41] Shen SS, Shen Y, Xiong KP, et al. Validation study of REM sleep behavior disorder questionnaire-Hong Kong (RBDQ-HK) in east China[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(8):952-958. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.03.020.
- [42] McCarter SJ, Boswell CL, St LEK, et al. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(3):237-242. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.09.018.
- [43] McGrane IR, Leung JG, St LEK, et al. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder: a critical review of evidence[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(1):19-26. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.09.011.
- [44] Rose KM, Beck C, Tsai PF, et al. Sleep disturbances and nocturnal agitation behaviors in older adults with dementia[J]. *Sleep*, 2011, 34(6):779-786. DOI: 10.5665/SLEEP.1048.
- [45] Hening W, Allen RP, Tenzer P, et al. Restless legs syndrome: demographics, presentation, and differential diagnosis[J]. *Geriatrics*, 2007, 62(9):26-29.
- [46] Aurora RN, Kristo DA, Bista SR, et al. The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults--an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline[J]. *Sleep*, 2012, 35(8):1039-1062. DOI: 10.5665/sleep.1988.
- [47] Lee DO, Ziman RB, Perkins AT, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and tolerability of gabapentin enacarbil in subjects with restless legs syndrome[J]. *J Clin Sleep Med*, 2011, 7(3):282-292. DOI: 10.5664/JCSM.1074.
- [48] Khachiyants N, Trinkle D, Son SJ, et al. Sundown syndrome in persons with dementia: an update[J]. *Psychiatry Investig*, 2011, 8(4):275-287. DOI: 10.4306/pi.2011.8.4.275.
- [49] Bjorvatn B, Pallesen S. A practical approach to circadian rhythm sleep disorders[J]. *Sleep Med Rev*, 2009, 13(1):47-60. DOI: 10.1016/j.smrv.2008.04.009.
- [50] Friedman L, Spira AP, Hernandez B, et al. Brief morning light treatment for sleep/wake disturbances in older memory-impaired individuals and their caregivers[J]. *Sleep Med*, 2012, 13(5):546-549. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.11.013.
- [51] Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2008, 56(2):239-246. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01543.x.
- [52] 潘先芳, 王庆松, 肖莉, 等. 养血清脑颗粒改善帕金森病患者日间过度嗜睡状态的临床疗效观察[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31(3):263-264.
- [53] Pan W, Kwak S, Li G, et al. Therapeutic effect of Yang-Xue-Qing-Nao granules on sleep dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Chin Med*, 2013, 8:14. DOI: 10.1186/1749-8546-8-14.
- [54] 刘丽微. 经络氧疗法治老年痴呆的失眠障碍 75 例分析[J]. *中国误诊学杂志*, 2010, 10(15):3690-3691.

(收稿日期:2018-06-17)

(本文编辑:朱瑶)