

# 急性脑梗死患者睡眠障碍的临床特点及其与脑梗部位的关系

高军毅<sup>1</sup>, 唐 涛<sup>2</sup>, 孙海燕<sup>2</sup>, 熊璐璐<sup>2</sup>, 叶惠明<sup>1</sup>

(1.首都医科大学附属北京世纪坛医院 心血管内科, 北京 100038; 2.首都医科大学附属北京世纪坛医院 神经内科)

**摘要:**目的:探讨急性脑梗死患者睡眠障碍的临床特点及其与脑梗部位的关系。方法:选取65例急性脑梗死患者作为研究对象,无脑梗死的65例患者作为对照组。比较两组睡眠障碍发生率、类型和睡眠监测情况。采用多因素回归分析睡眠障碍的危险因素。结果:实验组的总睡眠时间(TST)和匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)显著低于对照组,实验组的快速眼球运动睡眠相(REM)、入睡后的觉醒时间(WASO)、睡眠潜伏期(SL)和嗜睡量表均显著高于对照组。患者年龄、吸烟、丘脑梗死、左侧脑梗死、后循环病变、HAMD评分和HAMA评分是急性脑梗死患者发生睡眠障碍的危险因素。结论:脑梗部位是急性脑梗死患者发生睡眠障碍的危险因素。

**关键词:**急性脑梗死;睡眠障碍;临床特点;影响因素;脑梗部位

中图分类号: R74

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2020)05-0505-04

睡眠障碍,尤其是睡眠障碍的呼吸和睡眠运动障碍,在脑梗死患者中非常普遍。它们可能导致晚期功能恶化,疲劳,生活质量差等不良后果,从而增加心血管疾病的风险。睡眠障碍作为急性脑梗死患者的常见并发症<sup>[1,2]</sup>,能够增加卒中死亡及复发风险<sup>[3]</sup>,因此加强对睡眠障碍的评估与管理,能显著改善急性脑梗死患者的预后。然而当前尚未完全明确急性脑梗死患者睡眠障碍的影响因素,脑梗部位对睡眠障碍的影响也尚不明确,因此,本研究分析急性脑梗死患者睡眠障碍的临床特点及脑梗部位对其的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取65例急性脑梗死患者作为研究对象。纳入标准:(1)急性起病;(2)有影像学表现;(3)排除非血管性病因<sup>[3,4]</sup>。排除标准为:(1)排除可能影响睡眠的合并症(如呼吸系统疾病);(2)排除精神障碍患者;(3)由于个人或技术原因而无法进行多导睡眠图或整夜睡眠脑电图检查。选取经体检后无脑梗死的65例患者作为对照组。两组患者的一般资料相比无显著性差异。

### 1.2 处理方法

全部患者入院后待病情相对平稳后进行评估,

通过体格检查、睡眠问卷调查或睡眠监测等明确睡眠障碍类型。

应用便携式视频睡眠诊断系统 Alice PDx(Philips Respironics)进行患者的睡眠监测,整个过程至少8h。

应用匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)<sup>[5]</sup>评价睡眠质量。应用Epworth嗜睡量表(ESS)<sup>[6]</sup>评估白天过度嗜睡。应用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)<sup>[7]</sup>评估患者的神经功能程度。应用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)<sup>[8]</sup>和汉密尔顿焦虑量表(HAMA)<sup>[9]</sup>评价抑郁和焦虑状态。

### 1.3 统计学方法

采用卡方检验比较计数资料,两组间计量资料的比较采用 $t$ 检验,采用多因素 Logistic 回归分析睡眠障碍的危险因素。

## 2 结果

### 2.1 实验组和对照组睡眠障碍的发生率

急性脑梗死患者中有44例发生睡眠障碍,对照组患者中有16例发生睡眠障碍,急性脑梗死患者的睡眠障碍发生率显著高于对照组( $\chi^2=37.162, P<0.05$ )。

### 2.2 睡眠障碍类型的发生率

两组在嗜睡、失眠、早醒、打鼾和夜尿等方面的发生率相比均无显著性差异(见表1)。

收稿日期: 2020-06-10; 修回日期: 2020-09-12

作者简介: 高军毅(1979-),男,首都医科大学附属北京世纪坛医院心血管内科住院医师。

通讯作者: 叶惠明,副主任医师,硕士研究生导师, E-mail: yehuiming@163.com 首都医科大学附属北京世纪坛医院心血管内科, 100038

表1 两组患者的睡眠障碍类型的发生率比较

| 类型 | 实验组睡眠障碍( <i>n</i> = 44) |       | 对照组睡眠障碍( <i>n</i> = 16) |       | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|----|-------------------------|-------|-------------------------|-------|----------|----------|
|    | <i>n</i>                | 占比    | <i>n</i>                | 占比    |          |          |
| 嗜睡 |                         |       |                         |       |          |          |
| 是  | 7                       | 7/44  | 2                       | 2/16  | 0.398    | 0.528    |
| 否  | 37                      | 37/44 | 14                      | 14/16 |          |          |
| 失眠 |                         |       |                         |       |          |          |
| 是  | 26                      | 26/44 | 9                       | 9/16  | 0.184    | 0.668    |
| 否  | 18                      | 18/44 | 7                       | 7/16  |          |          |
| 早醒 |                         |       |                         |       |          |          |
| 是  | 15                      | 15/44 | 5                       | 5/16  | 0.205    | 0.651    |
| 否  | 29                      | 29/44 | 11                      | 11/16 |          |          |
| 打鼾 |                         |       |                         |       |          |          |
| 是  | 7                       | 7/44  | 3                       | 3/16  | 0.312    | 0.557    |
| 否  | 37                      | 37/44 | 13                      | 13/16 |          |          |
| 夜尿 |                         |       |                         |       |          |          |
| 是  | 9                       | 9/44  | 4                       | 4/16  | 0.717    | 0.397    |
| 否  | 35                      | 35/44 | 12                      | 12/16 |          |          |

## 2.3 两组患者的睡眠监测和睡眠量表比较

表2 两组患者的睡眠监测和睡眠量表评分比较

|                  | 实验组睡眠障碍( $n=44$ ) | 对照组睡眠障碍( $n=16$ ) | $t$   | $P$     |
|------------------|-------------------|-------------------|-------|---------|
| TST(总睡眠时间,min)   | 203.56 ± 23.57    | 435.60 ± 72.75    | 18.83 | < 0.000 |
| SE(睡眠效率,%)       | 81.35 ± 15.26     | 85.69 ± 14.38     | 0.989 | 0.327   |
| REM(快速眼球运动睡眠相,%) | 62.79 ± 13.46     | 35.67 ± 8.29      | 7.533 | < 0.000 |
| WASO(入睡后的觉醒时间,%) | 21.37 ± 8.72      | 7.85 ± 2.71       | 6.067 | < 0.000 |
| SL(睡眠潜伏时间,min)   | 48.56 ± 10.75     | 30.85 ± 8.36      | 5.956 | < 0.000 |
| PSQI(睡眠质量指数)     | 15.02 ± 4.63      | 9.25 ± 3.74       | 4.954 | < 0.000 |
| ESS(嗜睡量表)        | 5.82 ± 2.07       | 1.28 ± 0.75       | 8.532 | < 0.000 |

表3 急性脑梗死患者睡眠障碍发生的多因素回归分析

|         | B     | S.E.  | Wald   | df | Sig.  | Exp(B) | 95% C.I. for EXP(B) |       |
|---------|-------|-------|--------|----|-------|--------|---------------------|-------|
|         |       |       |        |    |       |        | Lower               | Upper |
| 性别      | 0.259 | 0.083 | 9.737  | 1  | 0.517 | 1.296  | 1.101               | 1.525 |
| 年龄      | 0.135 | 0.062 | 4.741  | 1  | 0.015 | 1.145  | 1.014               | 1.292 |
| 吸烟      | 0.226 | 0.119 | 3.607  | 1  | 0.006 | 1.254  | 0.993               | 1.583 |
| 饮酒      | 0.553 | 0.134 | 17.031 | 1  | 0.216 | 1.738  | 1.337               | 2.261 |
| 丘脑梗死    | 0.153 | 0.076 | 4.053  | 1  | 0.018 | 1.165  | 1.004               | 1.353 |
| 左侧脑梗死   | 0.164 | 0.073 | 5.072  | 1  | 0.024 | 1.178  | 1.021               | 1.358 |
| 右侧脑梗死   | 0.316 | 0.197 | 2.573  | 1  | 0.095 | 1.372  | 0.932               | 2.018 |
| 前循环病变   | 0.205 | 0.172 | 1.421  | 1  | 0.067 | 1.228  | 0.876               | 1.720 |
| 后循环病变   | 0.037 | 0.023 | 2.588  | 1  | 0.000 | 1.038  | 0.992               | 1.086 |
| nIHSS评分 | 0.338 | 0.157 | 4.635  | 1  | 0.078 | 1.402  | 1.031               | 1.907 |
| HAMD评分  | 0.302 | 0.152 | 3.948  | 1  | 0.022 | 1.350  | 1.004               | 1.822 |
| HAMA评分  | 0.177 | 0.089 | 3.955  | 1  | 0.007 | 1.194  | 1.003               | 1.421 |

两组患者的睡眠监测和睡眠量表进行比较,实验组的TST显著低于对照组。实验组的REM、WASO、SL、ESS和PSQI显著高于对照组(见表2)。

## 2.4 急性脑梗死患者评分的差异

急性脑梗死患者中睡眠障碍组的NIHSS评分( $7.65 \pm 2.06$  vs  $3.82 \pm 1.87$ ), HAMD评分( $17.59 \pm 3.27$  vs  $6.31 \pm 2.35$ )和HAMA评分( $18.35 \pm 4.05$  vs  $6.17 \pm 2.08$ )显著高于非睡眠障碍组( $P < 0.05$ )。研究结果表明,神经功能低下,抑郁或焦虑的脑梗死患者更容易患有睡眠障碍。

## 2.5 多因素回归分析

患者年龄、吸烟、丘脑梗死、左侧脑梗死、后循环病变、HAMD评分和HAMA评分是急性脑梗死患者发生睡眠障碍的危险因素(见表3)。

## 3 讨论

睡眠障碍已成为主要的公共卫生流行病,广泛的睡眠障碍,包括失眠,快速眼动睡眠行为障碍,周

期性肢体运动障碍,白天过度嗜睡和睡眠呼吸暂停,可能会使脑卒中病情加重。内在因素和环境因素都可能导致睡眠质量下降。据报道,睡眠质量差与脑卒中康复效果差有关。这些睡眠障碍的特点和影响因素仍然难以捉摸,因此靶向药物治疗具有挑战性。睡眠影响大脑功能,并可能通过多种直接和间接机制参与血管脑病理。昼夜节律调查显示,脑梗死发病率在早上6点至中午12点之间增加。高血压、缺血性心脏病和糖尿病等脑梗死的危险因素也是由睡眠障碍引起的。现在有证据表明睡眠障碍与脑梗死之间存在因果关系。脑梗死后,无论是在急性和慢性阶段,患者都有较高的睡眠障碍患病率,这降低了康复的进程,进一步增加了继发性脑梗死的风险,并提高了死亡率。

本研究在急性脑卒中患者中描述了这些睡眠障碍的主要特征和影响因素。睡眠障碍与脑梗死之间具有密切关系,在脑梗死的预后神经功能中发挥重要作用。本研究脑梗死患者中年龄>60岁的人群中患有睡眠障碍的比例更大。各种类型的睡眠障碍在脑梗死患者中均常见,20%~63%的脑梗死患者的睡眠障碍可能表现为嗜睡,呼吸睡眠障碍等。本研究发现睡眠障碍类型有嗜睡、失眠、早醒、打鼾和夜尿,脑梗死组患者和非脑梗死组患者的睡眠障碍类型相比无显著性差异。此外,近年来研究更关注睡眠状况。相关报道显示,脑梗死患者的TST和SE降低,而WASO显著升高<sup>[10]</sup>。本研究结果表明脑梗死睡眠障碍患者相比对照组睡眠障碍患者的TST显著减少,而REM、WASO、SL、ESS和PSQI显著增加( $P<0.05$ ),表示睡眠质量和睡眠效率较低可能会导致睡眠时间延长。其次结果表明,脑梗死患者中,有睡眠障碍的人群较无睡眠障碍的人群神经功能水平更低、抑郁焦虑水平更高。

脑梗死会损害中枢神经系统,因此经常引起大脑活动和睡眠结构的改变,而且会引发新的睡眠障碍。睡眠-唤醒功能和睡眠呼吸功能取决于脑干和脑半球中神经元网络的完整性。脑梗死后,经常观察到觉醒障碍和呼吸障碍呼吸,是急性局灶性脑损伤的直接或间接(例如,疼痛,抑郁,药物治疗)后果。大约三分之一的患者脑梗死的呈现与觉醒障碍-主要表现为失眠或睡眠过度(过度日间睡意,疲劳,增加睡眠需要)。严重的觉醒障碍通常在丘脑或脑干卒中后出现,与神经精神病学和心理缺陷有关,并且功能预后较差。脑卒中特征(部位,严重程度,结局)与觉醒障碍的睡眠脑电图变化之间的关

系复杂。在严重/持续性觉醒障碍中,可以使用催眠药,多巴胺能药物和兴奋剂。与脑梗死相关的睡眠障碍的病因可能由多种因素起作用,因此确定潜在的睡眠障碍的影响因素至关重要。本研究显示患者年龄、吸烟、丘脑梗死、左侧脑梗死、后循环病变、HAMD评分和HAMA评分是急性脑梗死患者发生睡眠障碍的危险因素。

本研究结果显示脑梗部位与睡眠障碍的发生密切相关,睡眠障碍的急性脑梗人群中,丘脑梗死的比例显著高于非睡眠障碍的人群,同时丘脑梗死的发生是急性脑梗死患者发生睡眠障碍的危险因素。提示患者丘脑部位病变可能导致睡眠状况下降。推测可能与研究者提出的丘脑卒中的“睡眠EEG特征”有关,其主要特征是丘脑卒中人群的第一阶段睡眠相对增加,而第二、第三阶段睡眠相对减少。此外,脑梗死侧也能显著影响睡眠障碍的发生,本研究显示左侧脑梗死是其显著危险因素,而右侧脑梗死不是显著危险因素,推测可能与在REM睡眠期间,不同半球区域活动水平有差异相关。

综上所述,脑梗死部位是急性脑梗死患者发生睡眠障碍的危险因素,与睡眠障碍的发生密切相关,在急性脑梗死后应早期关注脑梗死部位,有助于早期识别睡眠障碍,并及时给予干预措施,降低睡眠障碍对脑梗死患者生活质量的影响。

## 参考文献

- [1] O'Neill B, Gardani M, Findlay G, et al. Challenging behaviour and sleep cycle disorder following brain injury: A preliminary response to agomelatine treatment[J]. Brain Injury, 2014;28(3): 378-381
- [2] Wu W, Cui L, Fu Y, et al. Sleep and Cognitive Abnormalities in Acute Minor Thalamic Infarction[J]. Neuroscience Bulletin, 2016; 32(4):341-348
- [3] Koo DL, Nam H, Thomas RJ, et al. Sleep disturbances as a risk factor for stroke[J]. J Stroke, 2018;20(1): 12-32
- [4] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].中华神经科杂志,2018;51(9):666-682
- [5] 刘贤臣,唐茂芹,胡蕾,等.匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究[J].中华精神科杂志,1996;29(2):103-107
- [6] Chen NH, Johns MW, Li HY, et al. Validation of a Chinese version of the Epworth sleepiness scale[J]. Qual Life Res, 2002; 11(8): 817-821
- [7] Lyden P, Raman R, Liu L, et al. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues[J]. 2009;40(7):2507-11



- [8] HAMILTON M. The assessment of anxiety states by rating[J]. Br J Med Psychol, 1959; 32(1):50-55
- [9] 高政, 姜潮, 刘启贵. 脑卒中急性期抑郁障碍汉密尔顿抑郁

- 量表各因子分的特点[J]. 中国临床康复, 2003; 7(5):728-729
- [10] Mims K N, Kirsch D. Sleep and Stroke[J]. Sleep Medicine Clinics, 2016; 11(1):39-51

(上接第 500 页)

越来越多的证据支持 MSCs 的作用机制主要依赖于免疫抑制活性<sup>[6]</sup>。目前已证明 MSCs 发挥其免疫抑制作用的机制是多方面的<sup>[7]</sup>。MSCs 可以通过抑制 T 淋巴细胞的增殖、抑制 DC 分化成熟及功能发挥、抑制 B 淋巴细胞的形成、增加 Treg 比例等多种途径发挥免疫抑制作用<sup>[8]</sup>, 从而成为移植领域、各种退行性和衰竭性疑难病症的替代治疗的研究热点。MSCs 可通过调控巨噬细胞 M1 型向 M2 型的转化, 使其吞噬能力增加、抗炎细胞因子白介素 4(interleukin4, IL-4)、白介素 4(interleukin10, IL-10) 和 TGF- $\beta$  表达增强、促炎细胞因子诸如白介素 12(interleukin12, IL-12) 和 TNF- $\alpha$  表达下调, 发挥免疫抑制机制。但一般来说, MSCs 的免疫抑制能力不是组成性的, 而是由所处的炎性环境所决定的<sup>[9]</sup>。当暴露于炎症环境中时, MSCs 可以通过释放各种介质, 主要包括 TGF- $\beta$ 1、PGE2、IDO, 其中可能还包括免疫抑制分子、生长因子、趋化因子、补体成分和各种代谢产物, 协调局部和全身的固有和适应性免疫反应<sup>[10,11]</sup>。到目前为止, 关于 MSCs 免疫抑制机制的研究尽管已取得一定进展, 但尚不完全清楚。

在 2016 年 ISCT 提出将免疫功能检测列为 MSCs 效能的放行标准<sup>[12]</sup>。在一定程度上, 体外采用 IFN- $\gamma$  和/或 TNF- $\alpha$  干预可以较好地模拟 MSCs 移植进入免疫紊乱患者体内时的情况。ISCT 已经建议用 IFN- $\gamma$  和/或 TNF- $\alpha$  干预, 通过分析其分泌的主要免疫抑制相关介质, 如 TGF- $\beta$ 1、PGE2 和 IDO, 评价 MSCs 的免疫功能。我们的结果显示, 当没有 IFN- $\gamma$  和/或 TNF- $\alpha$  诱导时, FTMSCs 和 BMMSCs 之间观察到相似的 PGE<sub>2</sub> 和 TGF- $\beta$ 1 的表达和 IDO 活性, 当用 IFN- $\gamma$  和(或)TNF- $\alpha$  诱导启动时, BMMSCs 比 FTMSCs 表现出更高的 PGE<sub>2</sub> 表达和 IDO 活性, 表明 BMMSCs 比 FTMSCs 有更强的免疫抑制作用, 我们的研究结果还进一步证实 BMMSCs 对人 PBMCs 增殖具有更强的抑制的作用。

总之, 我们的研究结果表明尽管 FTMSCs 的免疫抑制功能弱于 BMMSCs, 但是 FTMSCs 显示有一定的免疫抑制功能, 且输卵管是妇产科手术后比较常见的组织废弃物, 因此 FTMSCs 也具有一定的

应用价值。

## 参考文献

- [1] Christina Brown, Christina McKee, Shreeya Bakshi, et al. Mesenchymal stem cells: Cell therapy and regeneration potential[J]. Tissue Eng Regen Med, 2019; 13(9):1738-1755
- [2] Tatiana J, Paulo MP, Carlos EC, et al. Human fallopian tube: a new source of multipotent adult mesenchymal stem cells discarded in surgical procedures[J]. J Transl Med, 2009; 7:46
- [3] 王娇娇, 赵勇, 武晓云, 等. 输卵管: 间充质干细胞的新来源[J]. 现代妇产科进展, 2015; 24(4): 61-64
- [4] Caroline Laroye, Mélanie Gauthier, Hélène Antonot, et al. Mesenchymal Stem/Stromal Cell Production Compliant with Good Manufacturing Practice: Comparison between Bone Marrow, the Gold Standard Adult Source, and Wharton's Jelly, an Extra embryonic Source[J]. J Clin Med, 2019; 8(12):2207
- [5] Chun-yu Li, Xiao-yun Wu, Jia-bei Tong, et al. Comparative analysis of human mesenchymal stem cells from bone marrow and adipose tissue under xeno-free conditions for cell therapy[J]. Stem Cell Research & Therapy, 2015; 6(1):55
- [6] de Wolf C, van de Bovenkamp M, Hoefnagel M. Regulatory perspective on in vitro potency assays for human mesenchymal stromal cells used in immunotherapy[J]. Cytotherapy, 2017; 19(7):784-797
- [7] Holan V, Hermankova B, Bohacova P, et al. Distinct Immuno regulatory Mechanisms in Mesenchymal Stem Cells: Role of the Cytokine Environment[J]. Stem Cell Rev Rep, 2016; 12(6):654-663
- [8] Andreeva E, Bobyleva P, Gornostaeva A, et al. Interaction of multipotent mesenchymal stromal and immune cells: idirectional effects[J]. Cytotherapy, 2017; 9(10):1152-1166
- [9] 周典, 燕飞, 周泽堃, 等. 炎症微环境下间充质干细胞的免疫学研究及调节作用[J]. 中国组织工程研究, 2018; 022(017):P.2747-2754
- [10] Shi Y, Wang Y, Li Q, et al. Immunoregulatory mechanisms of mesenchymal stem and stromal cells in inflammatory diseases[J]. Nat Rev Nephrol, 2018; 14(8):493-507
- [11] 何海萍. 脐带华氏胶来源间充质干细胞及其分泌的可溶性因子 IDO 的免疫抑制作用[J]. 昆明理工大学学报: 自然科学版, 2018; 043(006):96-102
- [12] Galipeau J, Krampera M, Barrett J, et al. International Society for Cellular Therapy perspective on immune functional assays for mesenchymal stromal cells as potency release criterion for advanced phase clinical trials[J]. Cytotherapy, 2016; 18(2):151-159