

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2021.12.012
文章编号: 1005-8982 (2021) 12-0063-06

临床研究·论著

曲唑酮治疗阿尔茨海默病伴睡眠障碍患者的 疗效及对患者认知功能的影响*

何卫亮, 徐哲, 潘新根, 杨守开, 那万秋, 陈浙丽

(湖州市第三人民医院 精神科, 浙江 湖州 313000)

摘要: **目的** 探讨曲唑酮治疗阿尔茨海默病(AD)伴睡眠障碍患者的疗效及其对患者认知功能、海马体积、日常生活能力的影响。**方法** 选取2018年10月—2019年10月在湖州市第三人民医院就诊的AD伴睡眠障碍患者70例为研究对象。将70例患者随机分为观察组(口服多奈哌齐+曲唑酮)和对照组(口服多奈哌齐+唑吡坦), 每组35例。用MRI扫描并计算海马体积。采用简易精神状态检查(MMSE)量表、蒙特利尔认知评估(MoCA)量表、日常生活活动(ADL)量表评估患者认知水平及日常生活能力。采用多导睡眠图(PSG)、匹兹堡睡眠治疗指数(PSQI)量表评估患者睡眠质量及疗效。**结果** 观察组治疗前后总睡眠时间提高的水平高于对照组($P < 0.05$), 睡眠潜伏期、觉醒次数降低的水平高于对照组($P < 0.05$)。观察组左侧海马头部体积降低的差值大于对照组($P < 0.05$)。两组治疗前后左侧海马体部、尾部及右侧海马头部、体部、尾部体积的差值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗前后MMSE、MoCA及ADL评分提高的水平高于对照组($P < 0.05$)。观察组睡眠障碍临床疗效优于对照组($P < 0.05$)。两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 曲唑酮联合多奈哌齐治疗AD伴睡眠障碍可显著改善患者睡眠质量, 提高疗效、认知功能, 改善患者左侧海马头部萎缩, 并具有良好的耐受性, 值得进一步临床推广应用。

关键词: 阿尔茨海默病; 曲唑酮; 睡眠障碍; 认知功能; 海马体积

中图分类号: R749.16

文献标识码: A

The therapeutic efficacy of trazodone in Alzheimer's disease with sleep disorder and its effect on cognitive function*

Wei-liang He, Zhe Xu, Xin-gen Pan, Shou-kai Yang, Wan-qiu Na, Zhe-li Chen

(Department of Psychiatry, Huzhou Third People's Hospital, Huzhou, Zhejiang 313000, China)

Abstract: Objective To investigate the therapeutic efficacy of trazodone in Alzheimer's disease (AD) with sleep disorder and its effect on cognitive function, hippocampal volume and daily life ability. **Methods** A total of 70 patients with AD with sleep disorder seeking medical treatment in our hospital from October 2018 to October 2019 were selected and randomly divided into observation group (35 patients, oral administration of donepezil and trazodone) and control group (35 patients, oral administration of donepezil and zolpidem). Magnetic resonance imaging (MRI) scans were performed and hippocampal volume was calculated. The Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and Activities of Daily Living (ADL) were used to assess patients' cognitive level and daily living ability. Polysomnogram (PSG) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) were used to evaluate the quality of sleep and the therapeutic efficacy. **Results** The improvement of total sleep time and sleep efficiency after treatment in the observation group was higher than that in the control group, while the decrease in sleep latency and number of awakenings after treatment was lower in the observation group compared

收稿日期: 2020-12-17

* 基金项目: 湖州市科学技术局项目(No:2018GYB72)

with the control group ($P < 0.05$). The volume difference of left hippocampal head before and after treatment in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$), whereas the volume difference of the left hippocampal body and tail, and the right hippocampal head, body and tail before and after the treatment did not differ between the two groups ($P > 0.05$). The differences of MMSE, MoCA and ADL scores before and after treatment were higher in observation group than those in control group ($P < 0.05$). The curative effect of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). There was no difference in the overall incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Trazodone combined with donepezil can significantly improve the sleep quality, enhance the cognitive function, and ameliorate the left hippocampal head atrophy in patients suffering from AD with sleep disorder. Besides, it is well-tolerated and worth further application in clinical practice.

Keywords: Alzheimer's disease; trazodone; sleep disorder; cognitive function; hippocampal volume

流行病学调查显示, 约 60% 老年人存在不同程度的睡眠障碍^[1]。睡眠障碍同时是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 重要的临床表现, 顽固的失眠可导致神经内分泌水平改变, 从而加速 AD 患者中枢神经退行性改变^[2]。对于 AD 伴睡眠障碍患者, 临床多采用非典型抗精神病药联合苯二氮卓类方案治疗, 其能够在减轻精神行为病理损伤的同时发挥抗焦虑、镇静及催眠作用, 但疗效个体差异较大, 且易复发^[3]。曲唑酮目前已被用于抑郁症等多种精神系统疾病合并睡眠障碍的治疗, 对改善其睡眠具有良好效果, 但曲唑酮与其他药物联合用于 AD 伴睡眠障碍治疗的系统性评价较少。本研究旨在探讨曲唑酮联合多奈哌齐治疗 AD 伴睡眠障碍患者的睡眠改善效果、对患者认知水平、日常生活能力及海马体积的影响及安全性, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2018 年 10 月—2019 年 10 月在湖州市第三人民医院就诊的 AD 伴随睡眠障碍患者 70 例作为研究对象。将 70 例患者随机分为观察组 (口服多奈哌齐+曲唑酮) 和对照组 (口服多奈哌齐+唑吡坦), 每组 35 例。患者及家属同意加入本研究并签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《精神疾病诊断与统计手册》第 4 版及美国国立神经病、语言功能障碍和国立卒中研究所老年性痴呆及相关疾病学会对“可能 AD”的标准^[4]; ②符合中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版失眠症诊断标准^[5]; ③年龄 >

65 岁。

1.2.2 排除标准 ①重度认知功能损害的 AD 患者 [简易精神状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 量表评分 < 9 分或临床痴呆评定量表评分为 3 分]; ②经颅脑 CT 或 MRI 证实合并脑卒中等各种原因引起的继发性痴呆及颅内占位者; ③阿尔茨海默病行为病理评定量表评定存在重度抑郁、焦虑、幻觉等昼夜节律紊乱以外的其他精神行为异常者; ④对研究药物过敏者; ⑤合并心、肺、肝、肾等重要脏器严重功能损害者; ⑥临床资料不齐者; ⑦依从性差而未参加所有治疗及评估者。

1.3 方法

对照组采用口服多奈哌齐+唑吡坦进行治疗。多奈哌齐 (贵州圣济堂制药有限公司, 商品名: 诺冲, 国药准字 H20040751, 规格: 5 mg/片) 5 ~ 10 mg/次, 1 次/d, 每晚睡前口服。唑吡坦 (酒石酸唑吡坦片, 商品名: 思诺思, 国药准字 H20044989, 杭州赛诺菲制药有限公司, 规格: 10 mg/片) 10 mg/次, 1 次/d, 每晚睡前口服。观察组采用口服多奈哌齐+曲唑酮进行治疗。多奈哌齐剂量及用法同对照组, 曲唑酮 (商品名: 美时玉, 注册证号 HC20160001, 美时化学制药股份有限公司南投厂, 规格: 50 mg/片) 50 mg/次, 1 次/d, 每晚睡前口服。合并有高血压、糖尿病等基础疾病的 AD 患者常规给予降压、降糖等对症治疗。两组连续治疗 4 周。

1.4 观察指标

1.4.1 MRI 数据处理及海马体积计算 治疗前及治疗 4 周后采用 MRI 扫描患者脑部。检查前患者静坐 30 min, 嘱咐患者检查过程中保持平静, 用泡沫垫固定头部、避免头部移动影响检查质量。采用

GE 1.5 T 高场强磁共振进行常规头颅 MRI 及垂直于海马长轴的斜冠状位扫描, 以白质前联合为前界, 以白质后联合为后界, 海马以钩隐窝作为第一个层面, 以穹窿作为最后一个层面。将 MRI 原始图像数据 (DICOM 图像) 转化为 .mgz 文件格式后, 采用美国 MIT Health Sciences & Technology 和 Massachusetts General Hospital 共同开发的 MRI 数据处理软件 FreeSurfer 7.0.0 (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) 对海马进行立体定位, 通过将体素与海马解剖结构进行非线性配准后计算体积^[3-4]。

1.4.2 多导睡眠图 (Polysomnogram, PSG) 采用 PSG 评估患者睡眠情况。在治疗开始前 1 天及治疗结束后第 2 天的 22:00 至次日 07:00, 于医院睡眠监测室中接受 PSG 监测。监测仪器采用采用多导睡眠记录仪 (澳大利亚 Compumedics 公司, 型号: E-Series)。通过监测系统观察并记录以下参数: 总睡眠时间、睡眠潜伏期、觉醒次数、睡眠效率 (总睡眠时间占总卧床时间的百分比)。

1.4.3 认知水平 采用 MMSE、MoCa 量表评估患者认知水平。

1.4.4 生活能力 采用日常生活活动 (activities of daily living, ADL) 量表评估患者生活能力。

1.4.5 不良反应 治疗前及治疗后 1 周、2 周、4 周测定血压、脉搏及血常规、尿常规、肝功能, 行心电图检查。采用治疗伴发症状量表评定治疗不良反应。

1.4.6 疗效评价 采用匹兹堡睡眠质量指数

(pittsburgh sleep quality index, PSQI) 量表评估睡眠质量。量表内容主要包括: 入睡时间、睡眠时间、睡眠障碍、睡眠效率、睡眠质量等 19 个自评及 5 个他评项目组成, 总分 0~21 分, 分数越高代表睡眠质量越差。参考以下标准对患者睡眠障碍的疗效进行评价: PSQI 评分较基线水平降低 $\geq 50\%$ 为显效; PSQI 评分较基线水平降低 $25\% \sim < 50\%$ 为有效; PSQI 评分较基线水平降低 $< 25\%$ 为无效。所有量表评估及 MRI 测量均由 2 位培训合格、经验丰富的精神科或影像科医生进行, 不同医生之间进行一致性评价, 通过标准为 $\kappa = 0.81$ 。临床评价医生对 AD 患者分组情况均不了解。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者性别构成、年龄、受教育时间、基础疾病 (高血压、血脂异常、糖尿病、冠状动脉疾病)、吸烟史、饮酒史及认知水平 [MMSE、蒙特利尔认知评估 (Montreal cognitive assessment, MoCA) 量表评分] 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较 ($n=35$)

| 组别 | 男/女/例 | 年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$) | 受教育时间/(年, $\bar{x} \pm s$) | 高血压 例(%) | 血脂异常 例(%) | 糖尿病 例(%) |
|--------------|-------------|--------------------------|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------|
| 观察组 | 17/18 | 72.56 \pm 10.41 | 9.69 \pm 2.31 | 15(42.86) | 10(28.57) | 7(20.00) |
| 对照组 | 15/20 | 70.11 \pm 10.67 | 8.73 \pm 2.09 | 16(45.71) | 13(37.14) | 6(17.14) |
| t/χ^2 值 | 0.230 | 0.972 | 1.823 | 0.058 | 0.583 | 0.094 |
| P 值 | 0.631 | 0.334 | 0.073 | 0.810 | 0.445 | 0.759 |
| 组别 | 冠状动脉疾病 例(%) | 吸烟史 例(%) | 饮酒史 例(%) | MMSE/(分, $\bar{x} \pm s$) | MoCA/(分, $\bar{x} \pm s$) | |
| 观察组 | 7(20.00) | 14(40.00) | 11(31.43) | 13.37 \pm 1.89 | 15.74 \pm 1.86 | |
| 对照组 | 10(28.57) | 13(37.14) | 10(28.57) | 13.26 \pm 1.74 | 15.60 \pm 2.04 | |
| t/χ^2 值 | 0.699 | 0.060 | 0.058 | 0.253 | 0.300 | |
| P 值 | 0.403 | 0.806 | 0.794 | 0.801 | 0.765 | |

2.2 两组患者治疗前后PSG结果的变化

观察组与对照组患者治疗前后总睡眠时间、睡眠潜伏期、觉醒次数、睡眠效率的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组总睡眠时间、睡眠效率提高的水平高于对照组,睡眠潜伏期、觉醒次数降低的水平高于对照组。见表2。

2.3 两组患者治疗前后海马体积的变化

观察组与对照组患者治疗前后左海马头部体积的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P <$

表2 两组患者治疗前后PSG的差值比较 ($n=35, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 总睡眠时间/ min | 睡眠潜伏期/ min | 觉醒次数 | 睡眠效率/ % |
|-------|---------------|---------------|--------------|--------------|
| 观察组 | 66.12 ± 21.40 | -20.09 ± 5.72 | -1.59 ± 0.35 | 13.72 ± 4.40 |
| 对照组 | 31.20 ± 19.44 | -8.31 ± 4.13 | -0.86 ± 0.36 | 6.08 ± 3.87 |
| t 值 | 7.146 | 9.878 | 8.601 | 7.713 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

0.05),观察组大于对照组。两组患者治疗前后左侧海马体部、尾部及右侧海马头部、体部、尾部体积的差值比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后海马各区体积的差值比较 ($n=35, \text{mm}^3, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 左海马头部 | 左海马体部 | 左海马尾部 | 右海马头部 | 右海马体部 | 右海马尾部 |
|-------|------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| 观察组 | -115.00 ± 95.21 | -172.62 ± 93.24 | -41.09 ± 49.66 | -36.00 ± 101.84 | -27.79 ± 90.25 | -28.99 ± 56.70 |
| 对照组 | -234.90 ± 102.25 | -205.75 ± 90.49 | -52.05 ± 50.70 | -47.90 ± 110.34 | -34.57 ± 94.59 | -38.59 ± 51.47 |
| t 值 | 5.077 | 1.508 | 0.914 | 0.469 | 0.307 | 0.742 |
| P 值 | 0.000 | 0.136 | 0.364 | 0.641 | 0.760 | 0.461 |

2.4 两组患者治疗前后认知水平及生活能力的变化

观察组与对照组患者治疗前后认知水平(MMSE、MoCA)及生活能力(ADL)的差值比较,经 t 检验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组治疗前后MMSE、MoCA及ADL评分的差值大于对照组。见表4。

表4 两组患者治疗前后MMSE、MoCA及ADL评分的差值比较 ($n=35, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | MMSE | MoCA | ADL |
|-------|--------------|-------------|--------------|
| 观察组 | 17.19 ± 1.94 | 7.16 ± 1.79 | 36.90 ± 6.42 |
| 对照组 | 12.32 ± 1.71 | 4.99 ± 1.67 | 25.90 ± 6.75 |
| t 值 | 11.414 | 5.244 | 6.986 |
| P 值 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.5 两组患者睡眠障碍临床疗效比较

两组患者睡眠障碍临床疗效比较,经秩和检

验,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),观察组优于对照组。但两组总有效率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表5。

表5 两组患者睡眠障碍临床疗效比较 ($n=35$)

| 组别 | 显效例(%) | 有效例(%) | 无效例(%) | 总有效率/% |
|--------------|-----------|-----------|----------|--------|
| 观察组 | 18(51.43) | 15(42.86) | 2(5.71) | 94.29 |
| 对照组 | 11(31.43) | 18(51.43) | 6(17.14) | 82.86 |
| Z/χ^2 值 | | 3.960 | | 1.270 |
| P 值 | | 0.047 | | 0.260 |

2.6 两组患者不良反应发生率比较

观察组4例患者出现疲乏、嗜睡、头晕、食欲不振等不良反应,对照组8例患者出现疲乏、嗜睡、头晕、恶心呕吐等不良反应。两组患者不良反应均持续时间短,程度轻,未影响治疗。两组患者不良反应总发生率比较,经 χ^2 检验,差异无统计学意义 ($\chi^2=1.610, P=0.210$)。见表6。

表6 两组患者不良反应比较 [$n=35, \text{例}(\%)$]

| 组别 | 疲乏 | 嗜睡 | 头晕 | 恶心、呕吐 | 食欲不振 | 合计 |
|-----|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 观察组 | 1(2.86) | 1(2.86) | 1(2.86) | 0(0.00) | 1(2.86) | 4(11.43) |
| 对照组 | 1(2.86) | 3(8.57) | 2(5.71) | 2(5.71) | 0(0.00) | 8(22.86) |

3 讨论

随着生活水平的改善及生命科学的发展, 老年人口不断增加。睡眠障碍的发生率呈不断上升的趋势^[6]。老年睡眠障碍的发病与社会角色改变、生活习惯改变等社会因素及衰老、内分泌改变等生理等多种因素相关。有研究表明, 睡眠障碍是 AD 患者的重要临床表现之一, 睡眠障碍与 AD 的发生、发展高度相关^[7-8], 对患者的社会、认知功能造成进一步损害。因此对 AD 患者睡眠障碍进行合理有效的干预具有重要的临床意义。AD 患者弥散性退行性变可以累及下丘脑前部、视交叉核团、网状激活系统及松果体等睡眠相关功能区, 造成褪黑素分泌降低, 引起睡眠障碍。认知能力训练治疗起效慢, 且疗效尚不确切, 临床治疗 AD 患者睡眠障碍的药物如褪黑素受体激动剂、艾司唑仑等苯二氮类药物及氯硝西泮等镇静催眠剂等, 需警惕过度镇静、影响认知功能等副作用。多奈哌齐是第二代特异的、可逆性中枢乙酰胆碱酯酶 (acetylcholinesterase, AChE) 抑制剂, 通过抑制 AChE 活性, 使突触间隙乙酰胆碱 (Acetylcholine, ACh) 的分解减慢, 从而提高 ACh 的含量, 临床广泛用于 AD 的治疗。曲唑酮可同时阻断 5-羟色胺 2A (5 hydroxytryptamine 2A, 5-HT_{2A}) 受体、H₁ 组胺及 α 1 肾上腺素能受体, 是临床常用的剂量依赖性抗抑郁药, 此外还广泛用于抗焦虑、镇静、改善睡眠及性功能等^[9]。

本研究发现, 与对照组比较, 多奈哌齐联合曲唑酮可显著提高 AD 伴睡眠障碍患者睡眠时间, 降低睡眠潜伏期及睡眠觉醒次数, 同时提高睡眠障碍疗效, 该结果与既往研究结果一致^[10-11]。本研究中, 观察组 MMSE、MMCo、ADL 评分显著高于对照组, 提示曲唑酮可辅助改善 AD 患者认知功能并提高其日常生活能力。MARNER 等^[12]研究表明, 皮质的 5-HT_{2A} 受体明显减少是轻度认知损害的一个早期特征, 曲唑酮 5-HT 受体拮抗剂可增强 5-HT 的活性, 从而改善正常老龄人群和 AD 患者的记忆及学习能力。已有研究表明, 睡眠对大脑认知功能具有重要影响, 睡眠障碍可通过减少大脑休息时间, 降低睡眠质量, 从而加速 AD 患者的神经功能缺损^[13]。故曲唑酮可通过改善 AD 患者睡眠质量而提高认知功能。部分研究表明, 轻

度痴呆阶段 AD 患者海马体积较健康人群减少^[14]; 但另有部分研究表明, 海马整体体积改变在 AD 病变早期的敏感性及特异性欠佳。AD 的病理改变首先发生在 CA1、CA3 等含有较多与功能损害相关神经突触的区域, 将海马分亚区测量可提高体积改变的敏感性^[15]。盐酸多奈哌齐可降低突触间隙神经递质 ACh 的水解程度, 减少 β -淀粉样肽含量及神经纤维缠结, 增加海马区 ACh 的含量, 减轻海马炎症水肿状态, 从而改善双侧海马头部 MRI T2 信号强度、增加海马左侧 CA4-DG 亚区体积^[16-17]。本研究结果显示, 治疗后两组患者左侧海马头部体积较治疗前显著改善, 其余亚区体积仅有改善趋势, 该结果与既往研究结果一致^[15]。其中观察组患者治疗前后左侧海马头部亚区体积的差值大于对照组, 分析其原因可能与盐酸曲唑酮逆转 eIF2 α -P 介导的体外和体内翻译衰减, 同时上调脑卒中后抑郁大鼠海马源性神经营养因子及其受体酪氨酸激酶 B 的表达^[18], 抑制海马的萎缩有关^[19]。本研究中, 观察组 4 例患者出现疲乏、嗜睡、头晕、食欲不振等不良反应, 持续时间短, 程度轻, 未影响治疗, 提示曲唑酮治疗 AD 伴睡眠障碍具有较好的安全性。睡前口服 50 mg 曲唑酮可增加 AD 伴睡眠障碍患者总体夜间睡眠 42.5 min, 且未发现明显的不良反应^[20]。

本研究尚存在一些不足之处, 首先研究纳入样本量不足, 致统计学效力较弱, 无法避免较大统计学偏倚。其次海马区体积改变或滞后于物质及能量代谢改变, 对体积改变无统计学差异的区域仍需进一步研究其 N-乙酰天门冬氨酸、胆碱复合物、肌醇及肌酸等物质代谢波谱, 以进一步明确药物对海马各区代谢影响及其与认知改变的相关性。

综上所述, 曲唑酮联合多奈哌齐治疗 AD 伴睡眠障碍可显著改善患者睡眠质量, 提高睡眠障碍疗效、认知功能, 改善患者左侧海马头部萎缩, 并具有良好的耐受性, 值得进一步临床推广应用。

参考文献:

- [1] 夏金红, 刘万才, 蒋建萍. 温州市养老院老年人睡眠障碍的现状调查及影响因素分析[J]. 中国医师杂志, 2018(3): 466-468.
- [2] 任媛渊, 丁福, 朱跃平, 杨君. 经颅微电流刺激疗法联合常规药物治疗老年慢性睡眠障碍的疗效观察[J]. 川北医学院学报,

- 2018, 33(6): 895-898.
- [3] CUI S Y, SONG J Z, CUI X Y, et al. Intracerebroventricular streptozotocin-induced Alzheimer's disease-like sleep disorders in rats: role of the GABAergic system in the parabrachial complex[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, 24(12): 1241-1252.
- [4] MCKHANN G M, KNOPMAN D S, CHERTKOW H, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269.
- [5] 戴云飞, 肖泽萍. 中国精神障碍分类与诊断标准第3版与国际疾病分类第10版的比较[J]. *临床精神医学杂志*, 2013, 23(6): 426-427.
- [6] 王红漫. 重视中国老年人群健康状况推进健康老龄化国家战略[J]. *中华流行病学杂志*, 2019, 40(3): 259-265.
- [7] 邓红梅, 晏宁. 阿尔茨海默病与睡眠障碍共病机制的研究进展[J]. *实用中西医结合临床*, 2019, 19(1): 180-182.
- [8] 石静, 娄诗云, 杨思敏, 等. 睡眠障碍诱发阿尔茨海默病的相关研究进展[J]. *中华神经医学杂志*, 2018, 17(12): 1290-1295.
- [9] 刘姣, 王倩, 王东玉. 曲唑酮对帕金森病患者情绪与睡眠质量的临床疗效[J]. *临床荟萃*, 2020, 35(2): 153-157.
- [10] KAYNAK H, KAYNAK D, GÖZÜKIRMIZI E, et al. The effects of trazodone on sleep in patients treated with stimulant antidepressants[J]. *Sleep Med*, 2004, 5: 15-20.
- [11] 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.
- [12] MARNER L, KNUDSON G M, MADSEN K, et al. The reduction of baseline serotonin 2A receptors in mild cognitive impairment is stable at two-year follow-up[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 23(3): 453-459.
- [13] SHIH Y H, PAI M C, HUANG Y C, et al. Sundown syndrome, sleep quality, and walking among community-dwelling people with Alzheimer disease[J]. *Journal of the American Medical Directors Association*, 2017, 18(5): 396-401.
- [14] van der FLIER M W, van STRAATEN E C W, BARKHOF F, et al. Medial temporal lobe atrophy and white matter hyperintensities are associated with mild cognitive deficits in non-disabled elderly people: the LADIS study[J]. *Digest of the World Core Medical Journals*, 2006, 76(11): 1497-1500.
- [15] 罗一烽, 曹志宏, 吴立伟, 等. 认知训练及盐酸多奈哌齐对轻度阿尔茨海默病患者海马磁共振T2信号的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2014, 36(3): 176-180.
- [16] 沈庆林, 成慧慧, 肖永涛, 等. 盐酸多奈哌齐配合综合康复治疗对颅脑外伤后记忆障碍的疗效观察[J]. *中华神经医学杂志*, 2011, 10(11): 1152-1155.
- [17] 刘瑜, 曹志宏, 罗一烽, 等. 轻度阿尔茨海默病患者治疗前后海马亚区体积的磁共振成像研究[J]. *中国康复理论与实践*, 2020, 26(5): 592-596.
- [18] 孟德轩, 赵献民, 仝君英, 等. 曲唑酮对脑卒中后抑郁大鼠学习记忆功能及海马区BDNF、受体TrkB表达的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(9): 893-898.
- [19] HALLIDAY M, RADFORD H, ZENTS K A M, et al. Repurposed drugs targeting eIF2 α -P-mediated translational repression prevent neurodegeneration in mice[J]. *Brain*, 2017, 140(6): 1768-1783.
- [20] CAMARGOS E F, LOUZADA L L, QUINTAS J L, et al. Trazodone improves sleep parameters in Alzheimer disease patients: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study[J]. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2014, 22(12): 1565-1574.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 何卫亮, 徐哲, 潘新根, 等. 曲唑酮治疗阿尔茨海默病伴睡眠障碍患者的疗效及对患者认知功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(12): 63-68.

Cite this article as: HE W L, XU Z, PAN X G, et al. The therapeutic efficacy of trazodone in Alzheimer's disease with sleep disorder and its effect on cognitive function[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(12): 63-68.