

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.11.014
文章编号: 1005-8982 (2025) 11-0084-07

临床研究·论著

认知行为治疗联合唑吡坦对阿尔茨海默病伴睡眠障碍的疗效及认知功能的影响*

李鑫¹, 宋葭佳¹, 蔡娜²

(1. 南京医科大学附属泰州人民医院 心理科, 江苏 泰州 225300; 2. 泰州市第三人民医院 心理科, 江苏 泰州 225300)

摘要: **目的** 评估失眠认知行为治疗(CBT-I)联合唑吡坦治疗阿尔茨海默病(AD)伴睡眠障碍患者的疗效及对认知功能的影响。**方法** 回顾性选取2019年3月—2024年1月南京医科大学附属泰州人民医院心理科收治的120例AD伴睡眠障碍患者为研究对象,根据治疗方法分为对照组与观察组,每组60例。对照组接受口服酒石酸唑吡坦片治疗,观察组在口服酒石酸唑吡坦片治疗基础上接受CBT-I,疗程4周。监测并统计多导睡眠图指标。比较两组患者的睡眠质量、精神状态及认知功能。采用酶联免疫吸附试验检测两组患者治疗前后血清5-羟色胺(5-HT)、脑源性神经营养因子(BDNF)、P物质(SP)、多巴胺(DA)水平,以及血清炎症因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、C反应蛋白(CRP)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)水平。统计并比较两组患者疗效及认知功能。**结果** 治疗后,观察组患者的睡眠潜伏期和觉醒次数的减少程度均大于对照组($P < 0.05$),总睡眠时间的增加程度大于对照组($P < 0.05$)。观察组患者的睡眠质量评分减少程度均大于对照组($P < 0.05$);观察组患者的MMSE评分的增加程度大于对照组($P < 0.05$),ADAS-cog评分的减少程度大于对照组($P < 0.05$)。观察组患者的5-HT、BDNF、DA水平的增加程度大于对照组($P < 0.05$),SP水平的减少程度大于对照组($P < 0.05$)。观察组患者的IL-1 β 、IL-6、IL-10、CRP、TNF- α 水平的降低程度均大于对照组($P < 0.05$)。**结论** 失眠认知行为治疗联合唑吡坦治疗可以显著改善AD伴睡眠障碍患者的睡眠质量及认知功能,提高精神状态,并通过调整血清中的神经递质和炎症因子水平,为AD伴睡眠障碍患者提供了一种有效的治疗策略。失眠认知行为治疗联合唑吡坦可能通过多种机制共同作用于AD伴睡眠障碍患者,从而提高其生活质量和认知功能。

关键词: 失眠认知行为; 唑吡坦; 阿尔茨海默病; 睡眠障碍; 认知功能

中图分类号: R743

文献标识码: A

The efficacy of cognitive behavioral therapy for insomnia combined with Zolpidem on sleep disorders and cognitive function in Alzheimer's disease*

Li Xin¹, Song Jia-jia¹, Cai Na²

(1. Department of Psychology, Taizhou People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Taizhou, Jiangsu, 225300, China; 2. Department of Psychology, Third People's Hospital of Taizhou City, Taizhou, Jiangsu 225300, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Insomnia (CBT-I) combined with zolpidem in improving sleep disorders and cognitive function in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** This retrospective study included 120 AD patients with sleep disorders admitted to the Department

收稿日期: 2025-03-05

* 基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目(No: BK20221522)

of Psychology, Taizhou People's Hospital, from March 2019 to January 2024. Patients were divided into a control group ($n = 60$) and an observation group ($n = 60$) based on treatment methods. The control group received oral zolpidem tartrate tablets, while the observation group received CBT-I combined with zolpidem for 4 weeks. Polysomnography (PSG) parameters were monitored. Sleep quality, mental status (MMSE), cognitive function (ADAS-cog), serum neurotransmitter levels (5-HT, BDNF, SP, DA), and inflammatory factors (IL-1 β , IL-6, IL-10, CRP, TNF- α) were measured before and after treatment using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results Post-treatment, the observation group showed significantly greater reductions in sleep latency and number of awakenings, as well as a greater increase in total sleep time compared to the control group ($P < 0.05$). Sleep quality scores decreased more markedly in the observation group ($P < 0.05$). MMSE scores increased and ADAS-cog scores decreased more significantly in the observation group ($P < 0.05$). Serum levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and dopamine (DA) increased more substantially in the observation group, while substance P (SP) decreased more markedly ($P < 0.05$). Reductions in interleukin-1 β (IL-1 β), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), C-reactive protein (CRP), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were also greater in the observation group ($P < 0.05$). **Conclusion** CBT-I combined with zolpidem significantly improves sleep quality, cognitive function, and mental status in AD patients with sleep disorders by modulating serum neurotransmitters and inflammatory factors. This dual therapy may act through multiple mechanisms to enhance quality of life and cognitive outcomes.

Keywords: cognitive behavioral therapy for insomnia; Zolpidem; Alzheimer's disease; sleep disorders; cognitive function

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 说作为一种慢性神经退行性疾病, 其特征为逐渐加重的记忆丧失、认知功能下降及行为能力改变^[1]。随着疾病的进展, 患者常常伴发多种并发症, 其中睡眠障碍尤为常见, 且对患者的生活质量和日间功能产生显著影响^[2]。睡眠障碍不仅加剧了 AD 患者的认知衰退, 还与疾病的进展速度呈正相关。因此, 有效管理 AD 患者的睡眠障碍成为改善其生活质量的关键^[3]。认知行为治疗 (cognitive behavioral therapy for insomnia, CBT-I) 作为一种非药物治疗手段, 在普通失眠患者中已证明有效^[4]。CBT-I 通过改变患者的睡眠习惯和认知模式, 改善睡眠质量。唑吡坦作为一种短效非苯二氮类药物, 广泛用于治疗失眠症状, 其通过调节 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体活性, 促进睡眠。本研究旨在评估 CBT-I 联合唑吡坦治疗对 AD 伴睡眠障碍患者的疗效及对认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究为回顾性研究, 且经医院医学伦理委员会审核批准 (伦理批号: KY2024-061-01, 临床研究注册号: ChiCTR2400084181)。选取 2019 年 3 月—2024 年 1 月于南京医科大学附属泰州人民医院心

理科收治的 AD 伴睡眠障碍患者共 120 例, 根据两组患者接受的治疗方法分为对照组与观察组, 每组 60 例。观察组与对照组患者的性别构成、体质指数、病程和教育年限比较, 经 χ^2 或 t 检验, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 两组患者具有可比性 (见表 1)。纳入标准: ①根据《2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南 (二): 阿尔茨海默病诊治指南》^[5] 提出的 AD 诊断标准, 经专业神经科医生确认为 AD 患者。②根据《中国成人失眠诊断与治疗指南 (2017 版)》^[6] 的标准, 诊断为伴有睡眠障碍的 AD 患者。③自 AD 诊断以来, 病程 ≤ 10 年。④患者或其法定监护人签署知情同意书, 自愿参与本研究。排除标准: ①存在严重心脏病、肝肾功能障碍、肿瘤等重大内科疾病。②有其他主要精神疾病的诊断, 如重度抑郁症、精神分裂症等。③对睡眠药物存在依赖或过去 6 个月内使用过长效睡眠药物治疗。④参与过其他可能影响睡眠或认知功能的临床试验, 或在研究开始前 3 个月内接受过其他类型的失眠治疗。⑤因听力、视力或语言障碍等原因, 无法完成研究所需的问卷或测试。⑥排除其他病因睡眠障碍患者 (如阻塞性睡眠呼吸暂停患者等)。

1.2 方法

1.2.1 对照组 对照组患者接受口服酒石酸唑吡

表 1 两组患者一般资料 ($n = 60$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	体质量指数/(kg/m^2 , $\bar{x} \pm s$)	病程/(月, $\bar{x} \pm s$)	教育年限/(年, $\bar{x} \pm s$)
对照组	29/31	62.78 $\pm$ 5.33	23.55 $\pm$ 2.05	7.65 $\pm$ 1.22	12.10 $\pm$ 2.50
观察组	35/25	61.45 $\pm$ 4.12	23.17 $\pm$ 2.94	7.34 $\pm$ 1.35	12.20 $\pm$ 2.00
χ^2/t 值	1.205	1.529	0.821	1.320	0.242
P 值	0.272	0.129	0.413	0.190	0.809

坦片(法国赛诺菲制药有限公司,国药准字 J20140021,规格:10 mg)治疗,患者临睡前口服 10 mg/次,1 次/d。疗程为 4 周。

1.2.2 观察组 观察组患者在口服酒石酸唑吡坦片治疗基础上接受失眠认知行为治疗方法。①初始评估与教育(第 1 周):通过详细的临床访谈和睡眠日记记录,评估患者的睡眠模式、睡眠卫生状况以及相关的生活习惯。向患者提供关于睡眠的基础知识,包括睡眠的重要性、睡眠周期、影响睡眠的因素等,增强患者对治疗的认知和合作性。规律的睡眠时间:建议患者每天同一时间上床睡觉和起床,即使在周末和假日也不例外。避免白天过长的午睡:限制白天的小睡时间 $< 20 \sim 30$ min,最好在下午早些时候。控制咖啡因和酒精摄入:避免在傍晚或睡觉前摄入咖啡因和酒精。优化睡眠环境:确保卧室安静、黑暗、凉爽,并使用舒适的床上用品。可以考虑使用白噪声机来掩盖干扰性噪声。②睡眠卫生指导(第 1~2 周):指导患者建立规律的睡眠-觉醒周期,包括固定的就寝时间和起床时间。建议患者优化睡眠环境,如保持卧室安静、黑暗、适宜的温度等。建议减少或避免咖啡因和酒精的摄入,避免睡前重餐,增加日间适度的体育活动等。确保患者白天有适量的身体活动,如散步,有利于夜间更好的睡眠。在日间暴露于自然光下,特别是早晨,有助于调节生物钟。③认知疗法(第 2~3 周):挑战失眠相关的负面思维,通过认知疗法技术,帮助患者识别和改变那些有关睡眠的负面思维和信念。建立正面思维;引导患者建立积极的睡眠期待,减少对睡眠的焦虑和担忧。通过对话和练习,帮助患者识别对睡眠的负面想法,如“我今晚一定睡不好”,并用更实际或积极的想法替换它们。④行为疗法(第 3~4 周):刺激控制,指导患者仅在困倦时上床睡觉,减少床和卧室与清醒活动(如看电视、使用手机)的关联。

如果 20 min 内未能入睡,患者应离开卧室,到另一个房间进行轻松的活动,如阅读或听轻音乐,直到感到足够困倦再回到床上。睡眠限制,逐渐调整患者的睡眠时间,限制在床上的非睡眠时间,以提高睡眠效率。记录患者的实际睡眠时间,然后将床上停留时间限制在此基础上,逐步调整,直至找到最佳的睡眠时长。放松技巧,教授患者深呼吸、肌肉放松等技巧,帮助减轻入睡前的身心紧张状态。深呼吸:教患者进行腹式呼吸,专注于缓慢而深的呼吸节奏。渐进性肌肉放松:引导患者逐渐紧张然后放松身体各个部位的肌肉群,从脚部开始,一直到头部。冥想和正念:练习正念冥想,将注意力集中在当前的体验上,如呼吸,帮助减轻思维活动。整个治疗周期持续 4 周,并持续监测和调整,通过睡眠日记和定期回访,监测患者的睡眠状况和治疗进展,根据需要调整治疗方案。

1.3 评价指标

1.3.1 多导睡眠图(Polysomnography, PSG)睡眠监测 患者在夜间睡眠时,使用多导睡眠监测仪器记录脑电波、眼动、肌电、心率、呼吸和血氧饱和度等数据。监测在专业的睡眠实验室内进行,持续一整晚。将治疗前后患者的睡眠潜伏期、总睡眠时间、觉醒次数指标进行提取并进行统计。

1.3.2 匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)^[7]睡眠质量评估 PSQI 量表包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时长、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物使用及日间功能 7 个条目。每个条目 0~3 分,总分 21 分。总分与睡眠质量呈反比。

1.3.3 简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)^[8]精神状态评估 通过 MMSE 量表评估患者的认知状态,包括定向力、记忆力、注意力与计算力、回忆力、语言能力等,由训练有素的医疗专业人员进行评分,总分为 30 分,分数越低表示认知功能障碍越严重。

1.3.4 阿尔茨海默病认知功能评定量表(Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale, ADAS-cog)^[9]

认知功能评估 ADAS-cog 量表包括记忆、语言能力、指令执行能力、定向等方面的测试,由专业人员进行评分,分数范围为 0~70 分,分数越高表示认知功能障碍越严重。

1.3.5 生化指标检测 抽取患者晨间空腹外周静脉血 5 mL, 3 000 r/min 离心 15 min 后取上清液,采用酶联免疫吸附试验,利用特异性抗体与目标抗原反应,通过光度计测定反应产物的颜色强度来定量分析血清相应指标的浓度。检测神经递质和炎症因子水平,包括 5-羟色胺(Serotonin, 5-HT)、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、P 物质(substance P, SP)、多巴胺(Dopamine, DA)、白细胞介素-1β(Interleukin-1β, IL-1β)、白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10(Interleukin-10, IL-10)、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)及肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 *t* 检验;计数资料以构成比(%)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 两组患者治疗前后多导睡眠呼吸监测参数的变化

对照组与观察组治疗前后睡眠潜伏期、总睡眠时间和觉醒次数的差值比较,经 *t* 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的睡眠潜伏期和觉醒次数的减少程度均大于对照组,总睡眠时间的增加程度大于对照组。见表 2。

表 2 两组治疗前后睡眠潜伏期、总睡眠时间和觉醒次数的差值比较 ($n=60, \bar{x} \pm s$)

组别	睡眠潜伏期 差值/min	总睡眠时间 差值/min	觉醒次数 差值/次
对照组	-6.79 ± 2.03	27.70 ± 8.98	0.20 ± 0.02
观察组	-21.98 ± 5.95	51.82 ± 7.13	-1.63 ± 0.37
<i>t</i> 值	18.716	16.294	38.255
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者治疗前后睡眠质量 PSQI 各项评分的变化

对照组与观察组治疗前后睡眠质量 PSQI 各项评分的差值比较,经 *t* 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的睡眠质量 PSQI 各项评分减少程度均大于对照组。见表 3。

表 3 两组治疗前后睡眠质量评分的差值比较 ($n=60, \text{分}, \bar{x} \pm s$)

组别	睡眠质量 评分差值	入睡时间 评分差值	睡眠时间 评分差值	睡眠效率 评分差值	睡眠障碍 评分差值	催眠药物 评分差值	日间功能 评分差值	PSQI 总分 差值
对照组	-0.24 ± 0.11	-0.36 ± 0.10	-0.30 ± 0.09	-0.39 ± 0.13	-0.66 ± 0.11	-0.42 ± 0.13	-0.69 ± 0.13	-3.16 ± 0.92
观察组	-1.18 ± 0.28	-1.10 ± 0.15	-1.60 ± 0.29	-1.88 ± 0.37	-1.50 ± 0.24	-1.56 ± 0.39	-1.51 ± 0.29	-10.33 ± 3.16
<i>t</i> 值	24.204	31.796	33.163	29.430	24.646	21.480	19.986	16.875
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 两组患者治疗前后精神状态与认知功能评分的变化

对照组与观察组治疗前后 MMSE、ADAS-cog 评分的差值比较,经 *t* 检验,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者的 MMSE 评分的增加程度大于对照组,ADAS-cog 评分的减少程度大于对照组。见表 4。

表 4 两组治疗前后 MMSE、ADAS-cog 评分的差值比较 ($n=60, \text{分}, \bar{x} \pm s$)

组别	MMSE 评分差值	ADAS-cog 评分差值
对照组	3.53 ± 1.06	-4.70 ± 1.37
观察组	8.70 ± 2.69	-9.77 ± 2.69
<i>t</i> 值	13.851	13.009
<i>P</i> 值	0.000	0.000

2.4 两组患者治疗前后血清 5-HT、BDNF、SP、DA 水平的变化

对照组与观察组治疗前后血清 5-HT、BDNF、SP、DA 水平的差值比较,经 *t* 检验,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$);观察组患者的 5-HT、BDNF、DA 水平的增加程度大于对照组,SP 水平的减少程度大于对照组。见表 5。

2.5 两组患者治疗前后血清炎症因子水平的变化

对照组与观察组治疗前后血清炎症因子水平的差值比较,经 *t* 检验,差异均有统计学意义 ($P <$

表 5 两组治疗前后血清 5-HT、BDNF、SP、DA 水平的差值比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	5-HT 差值/ (ng/mL)	BDNF 差值/ (ng/mL)	SP 差值/ (ng/mL)	DA 差值/ (nmol/L)
对照组	24.68 ± 6.98	7.65 ± 1.87	-1.44 ± 0.97	68.07 ± 8.64
观察组	95.05 ± 11.05	19.99 ± 6.78	-3.43 ± 1.07	159.90 ± 32.04
<i>t</i> 值	41.705	13.591	10.673	21.435
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

0.05);观察组患者的 IL-1β、IL-6、IL-10、CRP、TNF-α 水平的降低程度均大于对照组。见表 6。

表 6 两组治疗前后血清炎症因子水平的差值比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	IL-1β 差值	IL-6 差值	IL-10 差值	CRP 差值	TNF-α 差值
对照组	-4.12 ± 1.30	-2.80 ± 1.04	-1.51 ± 0.85	-1.36 ± 0.87	-6.69 ± 2.07
观察组	-11.20 ± 3.45	-6.80 ± 2.88	-5.39 ± 2.14	-3.93 ± 1.62	-12.91 ± 4.12
<i>t</i> 值	14.875	10.119	13.052	10.826	10.449
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

3 讨论

AD 作为一种神经退行性疾病,主要表现为患者认知功能的逐渐衰退,记忆力减退,以及日常生活能力的下降^[10]。临床上 AD 的诊断主要依据患者的认知测试结果以及神经影像学的改变。疾病的发病机制复杂,涉及淀粉样蛋白沉积、Tau 蛋白异常磷酸化、神经元损伤、炎症反应等多个方面^[11-12]。尽管研究者在疾病的发病机制与治疗策略上取得了一定的进展,但至今未能找到根治 AD 的方法。在 AD 的多种临床表现中,睡眠障碍尤为突出,表现为入睡困难、夜间频繁觉醒、日夜节律颠倒等症状,严重影响患者的生活质量^[13]。研究显示,AD 患者睡眠障碍的发生与淀粉样蛋白沉积、神经递质失衡等因素密切相关^[14-15]。针对 AD 及其并发的睡眠障碍,目前的治疗方法主要包括药物治疗、非药物治疗以及综合治疗等^[16]。药物治疗方面,常用的药物包括乙酰胆碱酯酶抑制剂、NMDA 受体拮抗剂以及针对睡眠障碍的苯二氮类药物等。这些药物能在一定程度上缓解 AD 患者的认知症状及睡眠问题,但长期应用可能伴随副作用和耐药性的产生^[17]。非药物治疗,如认知行为疗法、生活方式干预等,近年来逐渐受到重视,

特别是对于改善睡眠质量方面显示出潜在的优势,但需要更多实证研究以验证其效果。综合治疗策略,结合药物治疗与非药物治疗的优势,提出了更为个性化的治疗方案。CBT-I 联合唑吡坦的治疗模式,旨在通过调整患者的睡眠习惯和心理状态,同时利用药物的快速疗效,以期达到更好的治疗效果。此治疗策略考虑到了 AD 患者的特殊需要,力图在减轻症状的同时,尽可能减少药物的副作用。本研究的意义在于,通过系统评估失眠认知行为治疗联合唑吡坦在 AD 伴睡眠障碍患者中的应用效果及其对认知功能的影响,为临床提供更加全面、有效的治疗策略。

本研究结果表明,CBT-I 联合唑吡坦治疗能显著改善 AD 伴睡眠障碍患者的睡眠质量及认知功能,睡眠潜伏期缩短、总睡眠时间延长及觉醒次数减少。治疗后,观察组患者的睡眠潜伏期和觉醒次数的减少程度均大于对照组,总睡眠时间的增加程度大于对照组。观察组患者的睡眠质量评分减少程度均大于对照组;观察组患者的 MMSE 评分的增加程度大于对照组,ADAS-cog 评分的减少程度大于对照组。观察组患者的 5-HT、BDNF、DA 水平的增加程度均大于对照组,SP 水平的减少程度大于对照组。观察组患者的 IL-1β、IL-6、IL-10、

CRP、TNF- α 水平的降低程度均大于对照组。分析可能的原因是, CBT-I 通过改变患者对睡眠的认知和行为模式, 改善了睡眠质量, 而唑吡坦作为一种有效的睡眠药物, 能快速改善患者的睡眠障碍。两者的联合使用, 不仅可以促进患者夜间睡眠的改善, 还可以通过改善睡眠质量间接影响日间的认知功能^[18]。与何卫亮等^[19]研究结果相比, 本研究的优势在于综合了药物治疗与心理行为治疗的双重优势, 针对 AD 伴睡眠障碍的患者提出了一种更为全面的治疗策略。KOSYREVA 等^[20]研究多集中于单一治疗方法对 AD 患者的效果, 而忽略了联合治疗可能带来的协同效应。仅使用唑吡坦治疗虽能短期内改善睡眠质量, 但对认知功能的长期影响仍存争议。CBT-I 作为一种非药物治疗, 虽然能够长期维持睡眠质量的改善, 但对于重度 AD 患者的适用性和效果尚缺乏足够的证据。本研究通过联合使用 CBT-I 与唑吡坦, 既利用了 CBT-I 改善睡眠习惯的长期效果, 又借助唑吡坦快速促进睡眠的短期效果, 从而在改善睡眠的同时, 减轻了 AD 患者的认知障碍。本研究结果显示, 联合治疗后患者血清中神经递质和炎症因子的变化, 这可能是通过调节神经递质系统和抑制炎症反应, 从而对 AD 患者的认知功能产生积极影响。一项针对睡眠障碍联合抗抑郁药的认知行为疗法与仅针对抑郁症与仅针对睡眠症的疗法的随机对比研究显示, 通过 2 周的每日睡眠日记评估主观睡眠, 治疗后, 联合治疗患者主观睡眠效率和总觉醒时间均有所改善。这一发现与本研究结果相吻合^[21]。

本研究结果显示, CBT-I 联合唑吡坦治疗显著改善 AD 伴睡眠障碍患者的睡眠质量及认知功能, 并通过调节血清神经递质 (5-HT、BDNF、DA、SP) 和炎症因子 (IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等) 水平发挥协同作用。其潜在机制可从以下方面阐释。① CBT-I 与唑吡坦的神经递质调控具有协同效应。作为非苯二氮䓬类 GABA-A 受体激动剂, 唑吡坦通过增强 GABA 能神经传递, 抑制神经元过度兴奋, 从而缩短睡眠潜伏期、减少夜间觉醒 (与本研究观察组总睡眠时间延长结果一致)。此外, GABA 系统与 5-HT 能系统存在广泛交互, 唑吡坦可能间接促进 5-HT 释放, 而 5-HT 是调节情绪、睡眠和认知的关键递质 (通过 5-HT_{1A} 受体激活改善认知灵活性)。

CBT-I 通过认知重构和睡眠限制等干预, 可重塑患者的昼夜节律和睡眠结构。研究表明, CBT-I 可上调海马区 BDNF 表达, 促进突触可塑性和记忆相关神经网络功能^[22]。此外, CBT-I 通过减少夜间觉醒次数 (本研究中观察组觉醒次数降低), 可能降低交感神经活性, 减少炎症因子释放, 从而间接保护认知功能^[13]。② 炎症因子的双向调节与 AD 病理缓解的关系。AD 患者脑内慢性炎症反应 (以 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 升高为特征) 可加速 β -淀粉样蛋白沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化, 导致神经元损伤和认知衰退^[4]。本研究发现, 联合治疗组血清 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平显著降低, 提示 CBT-I 与唑吡坦可能通过以下途径协同抗炎: 动物实验证实, GABA-A 受体激活可抑制小胶质细胞活化, 减少促炎因子释放^[23]; 改善睡眠质量可降低 HPA 轴活性, 减少皮质醇昼夜波动, 从而抑制全身性炎症反应。本研究中联合治疗组 IL-10 水平降低, 可能与炎症反应减轻后负反馈调节机制激活有关, 需进一步研究其动态平衡机制。③ 多模态干预对 AD 病理生理的整合效应。5-HT 和 BDNF 不仅直接参与突触可塑性调节, 还可抑制 NF- κ B 通路, 减少炎症因子释放 (如 IL-6、TNF- α)。本研究中联合治疗组 5-HT、BDNF 升高与 IL-6、TNF- α 降低的同步变化, 提示两者可能存在协同调控网络。MMSE 评分提升可能与 BDNF 介导的海马神经再生、DA 能系统 (黑质-纹状体通路) 功能恢复有关^[24]; PSG 数据显示总睡眠时间延长, 可能通过增加慢波睡眠促进 A β 清除 (基于“脑脊液-间质液交换”理论)^[25]。

综上所述, 本研究通过 CBT-I 联合唑吡坦治疗在多个维度上显著改善 AD 伴睡眠障碍患者的症状, 恢复神经递质平衡、减轻炎症反应以及改善睡眠-觉醒周期, 促进了认知功能的改善, 反映了联合治疗策略对 AD 伴睡眠障碍患者生理及心理健康的综合益处。未来的研究可进一步探索 CBT-I 与唑吡坦联合治疗在不同阶段或不同亚型的 AD 患者中的应用效果, 以及这种治疗方式对患者生活质量、日间活动能力和长期疾病进展的影响。

参考文献:

- [1] ZHOU B N, ZHANG Q, LI M. Alzheimer's disease and its associated risk of bone fractures: a narrative review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1190762.

- [2] 王倩, 宋晓文, 冯波. 硫酸素与阿尔茨海默病相关性的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(7): 1774-1779.
- [3] 刘珊, 贺小平, 林一臻, 等. 铁代谢和铁死亡及其对阿尔茨海默病影响的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2023, 25(7): 777-779.
- [4] 钟文, 申潇竹, 许伊雯, 等. 阿尔茨海默病非药物治疗的研究进展及展望[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(2): 177-181.
- [5] 中国痴呆与认知障碍写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二): 阿尔茨海默病诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 971-977.
- [6] 中华医学会神经病学分会, 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(2017 版)[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324-335.
- [7] MELIKOGLU M. Sleep quality and its association with disease severity in psoriasis[J]. *Eurasian J Med*, 2017, 49(2): 124-127.
- [8] 王玉龙. 康复功能评定学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 1-2.
- [9] 邓楚珺, 孟胜喜, 陈慧泽, 等. 九雀方联合盐酸多奈哌齐片对阿尔茨海默病的作用及其机制研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2023, 21(6): 1007-1011.
- [10] SCHELTENS P, de STROOPER B, KIVIPELTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1577-1590.
- [11] KNOPMAN D S, AMIEVA H, PETERSEN R C, et al. Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 33.
- [12] O'LEARY K. Putting the brakes on Alzheimer's disease[J/OL]. *Nat Med*. (2023-07-31) [2025-02-28]. <https://doi.org/10.1038/d41591-023-00067-x>.
- [13] 肖英, 闫丽敏, 陈斌. 载脂蛋白 E4 基因与阿尔茨海默病伴睡眠障碍患者血脂、炎症因子及抑郁相关因子的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(4): 74-78.
- [14] EWERS M. Reserve in Alzheimer's disease: update on the concept, functional mechanisms and sex differences[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2020, 33(2): 178-184.
- [15] 刘军, 王纯意. 重视神经退行性疾病中的睡眠障碍[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2022, 29(3): 181-183.
- [16] 王冬杰, 霍建民, 桑玉兰, 等. 持续气道正压通气对早期阿尔茨海默病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的睡眠障碍及神经心理状况的影响[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2021, 20(11): 784-788.
- [17] 胡月青, 吕继辉, 王婧, 等. 音乐疗法联合强光治疗对阿尔茨海默病患者睡眠障碍的疗效观察[J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(3): 367-372.
- [18] 李国华, 唐吉友, 任永霞. 0 爆发刺激治疗卒中相关失眠的疗效分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(3): 207-211.
- [19] 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.
- [20] KOSYREVA A M, SENTYABREVA A V, TSVETKOV I S, et al. Alzheimer's disease and inflammaging[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(9): 1237.
- [21] CARNEY C E, EDINGER J D, KUCHIBHATLA M, et al. Cognitive behavioral insomnia therapy for those with insomnia and depression: a randomized controlled clinical trial[J]. *Sleep*, 2017, 40(4): zsx019.
- [22] LAN Y P, LI A, DING C Z, et al. Mechanistic insights into Quetiapine's Protective effects on cognitive function and synaptic plasticity in epileptic rats[J]. *Brain Res*, 2025, 1850: 149426.
- [23] WANG T, YANG J H, WANG G Y, et al. Factors ameliorate pro-inflammatory microglia polarization through inhibition of reactive astrocytes induced by 2-chloroethanol[J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2023, 261: 115130.
- [24] 雷延成, 张品元, 樊青俐, 等. SIRT1/NF- κ B 信号通路与脑梗死后认知障碍风险及认知障碍程度的相关性分析[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(20): 13-18.
- [25] PARK I, KOKUDO C, SEOL J, et al. Instability of non-REM sleep in older women evaluated by sleep-stage transition and envelope analyses[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1050648.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 李鑫, 宋葭佳, 蔡娜. 认知行为治疗联合唑吡坦对阿尔茨海默病伴睡眠障碍的疗效及认知功能的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2025, 35(11): 84-90.

Cite this article as: LI X, SONG J J, CAI N. The efficacy of cognitive behavioral therapy for insomnia combined with Zolpidem on sleep disorders and cognitive function in Alzheimer's disease[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(11): 84-90.