

卒中后睡眠障碍的中西医诊疗研究现状

王秋霞 冯威 李国庆^{通讯作者}

商丘市中医院

DOI:10.32629/bmtr.v8i2.18900

[摘要] 卒中后睡眠障碍 (Post-Stroke Sleep Disorders, PSSD) 是脑卒中后临床常见的并发症, 其发生是多种因素综合作用的结果, 其不仅严重影响患者神经功能恢复, 加重患者焦虑抑郁等不良情绪, 甚至增加卒中后患者残疾、卒中复发及死亡风险, 给个人、家庭以及社会带来沉重负担。本文对近年来国内外卒中后睡眠障碍的相关研究进行梳理, 总结分析卒中后睡眠障碍的相关影响因素及病因病理机制研究, 以及中西医临床治疗药物与非药物疗法作用机理研究, 以期为临床治疗卒中后睡眠障碍提供更多思路与治疗策略。

[关键词] 卒中; 睡眠障碍; 中西医治疗; 研究进展

中图分类号: R743.3 文献标识码: A

Current Research Status on the Diagnosis and Treatment of Sleep Disorders after Stroke in Traditional Chinese Medicine and Western Medicine

Qiuxia Wang, Wei Feng, Guoqing Li^{Corresponding Author}

Shangqiu Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine

[Abstract] Post-stroke sleep disorders (PSSD) are common clinical complications following stroke, resulting from the combined effects of multiple factors. These disorders not only severely impair patients' neurological recovery but also exacerbate adverse emotions such as anxiety and depression. Moreover, they increase the risks of post-stroke disability, stroke recurrence, and mortality, imposing a heavy burden on individuals, families, and society. This article reviews recent domestic and international research on post-stroke sleep disorders, summarizing and analyzing relevant influencing factors, etiopathological mechanisms, as well as the mechanisms of clinical treatments involving both traditional Chinese and Western medicine, including drug and non-drug therapies. The aim is to provide more insights and treatment strategies for the clinical management of post-stroke sleep disorders.

[Key words] stroke, sleep disorders, traditional Chinese and Western medicine treatment, research progress

引言

卒中是危害全球人类健康问题的主要疾病之一, 据相关报道^[1], 中国目前卒中的发病率近 40%, 位居全球首位, 且这一数字仍在不断增长。而卒中后睡眠障碍 (Post-Stroke Sleep Disorders, PSSD) 在卒中患者中极为普遍, 其发生率高达 50%~70%, 其不仅严重影响患者神经功能恢复及生活质量, 削弱了康复效果, 同时还存在导致疾病加重甚至卒中复发的风险。PSSD 临床主要表现为失眠、日间过度嗜睡、睡眠呼吸障碍 (如阻塞性睡眠呼吸暂停, OSA)、昼夜节律紊乱及快速眼动睡眠行为异常 (RBD) 等, 深入了解其发病机制有助于临床医生制定更精准的干预措施, 以提升患者的睡眠质量从而加速康复进程, 避免卒中再发可能。近年来研究从病理机制、评估工具、干预策略等方面取得重要进展, 本文将从中西医不同角度分述 PSSD 的病理机制及治疗研究进

展, 旨在为临床医生在卒中患者的诊疗管理中得到更多重视与探讨, 在诊疗过程中提供更多思路及治疗策略。

1 西医研究进展

1.1 PSSD 病理机制

1.1.1 病灶定位与神经环路损伤

卒中后睡眠障碍的发生发展与病灶位置和损伤范围密切相关。有研究表明^[2], 睡眠障碍与卒中部位存在显著相关性, 其相关性程度依次为大脑半球、丘脑、基底核和脑干。出血性卒中较缺血性卒中更容易发生睡眠障碍, 左半球较右侧半球、后循环缺血较前循环缺血均更易发生睡眠障碍。另有研究显示^[3], 卒中发生部位的不同, 睡眠障碍的类型也有所差别, 如病变部位在皮质下核、边缘系统、皮质、扣带回、额颞叶等处时常出现失眠症状; 而发生在双侧丘脑、中脑或脑桥的卒中常引起过度睡眠; 下丘脑的视交叉上核

(suprachiasmatic nucleus, SCN)作为昼夜节律的核心起搏器,负责调控机体的昼夜节律;该核团若发生损伤,可导致患者睡眠昼夜节律紊乱。当大脑基底节、脑干、小脑等控制睡眠和觉醒的脑区受损时可能导致患者出现睡眠紊乱问题,如呼吸节律紊乱和睡眠呼吸暂停,尤其延髓部位卒中中较易出现睡眠呼吸暂停综合征。

1.1.2 神经系统病变

卒中后常伴随脑部受损区域的缺血缺氧及局部水肿等神经系统病变,这些病变会扰乱睡眠觉醒机制,从而诱发睡眠障碍。研究表明^[4],卒中后脑细胞易遭受不可逆损伤,释放出大量毒性物质引发中枢神经病变,干扰上行网状激活系统(ARAS)与睡眠觉醒机制,最终导致严重的睡眠障碍。此外,睡眠障碍的严重程度与神经受损程度呈正相关。

1.1.3 神经递质失衡

卒中后,调控睡眠-觉醒周期的多种神经递质水平及其通路功能受损,显著影响患者的睡眠质量与结构。具体机制如下:①单胺类神经递质:5-羟色胺信号通路受阻或浓度下降,可导致神经系统过度兴奋,进而引发睡眠-觉醒周期紊乱,临床表现包括入睡困难及睡眠节律失调。②氨基酸类神经递质: γ -氨基丁酸(GABA)是一种与睡眠密切相关的抑制性神经递质,其作用主要通过GABA_A受体介导。研究表明^[5],缺血性卒中患者血浆中GABA、谷氨酸及天冬氨酸水平升高,而甘氨酸水平降低,这些改变与缺血性卒中的不良预后密切相关。③神经肽类神经递质:黑素浓集激素(MCH)和食欲素在调节睡眠-觉醒周期中发挥重要作用。卒中后,MCH和食欲素的过度表达能够促进谷氨酸的摄取,并上调GABA的表达,从而有效缓解缺血性卒中引发的快速动眼睡眠潜伏期缩短、觉醒次数增加以及总睡眠时间减少等睡眠障碍问题。

1.1.4 神经内分泌失调

动物实验研究表明^[6],缺血模型大鼠在补充褪黑素后,其睡眠持续时间显著延长,睡眠碎片化程度明显降低,昼夜节律趋于恢复正常。褪黑素干预显著缩小了脑梗死灶体积,有效抑制了神经元变性进程,实验组大鼠神经功能缺损评分较对照组显著改善。褪黑素凭借其抗氧化性能,激活脑源性神经营养因子/络氨酸激酶B/环磷腺苷效应元件结合蛋白这一关键信号通路,有效调控神经递质动态平衡,抑制氧化应激损伤,从而参与睡眠-觉醒周期的调节。这些发现为褪黑素在卒中后睡眠障碍治疗中的应用提供了理论依据。

1.1.5 炎症因子

研究发现^[7],卒中后睡眠障碍患者血清中的C反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-17及白细胞介素-1 β 等炎症标志物水平显著高于健康人群,提示脑损伤引发的系统性炎症反应可能通过干扰睡眠-觉醒中枢功能而诱发睡眠障碍。最

新研究进一步揭示^[8],卒中后睡眠呼吸障碍患者血清中的CXC趋化因子配体10与血管生成素1水平存在性别特异性差异,提示这两种血管相关炎症因子可能作为诊断该疾病的潜在生物标志物,为后续研究血管炎症反应及内皮功能完整性在卒中后睡眠障碍中的作用机制提供了新视角。

1.1.6 躯体化症状与心理因素

卒中患者常伴随多种躯体化症状,包括但不限于头痛、肢体疼痛及肌肉痉挛。这些症状不仅与神经功能损伤直接相关,亦受焦虑、抑郁等心理状态显著影响。患者因卒中后身体功能障碍的缺陷和生活能力的下降产生沮丧、自我否定,对康复过程中遇到的挑战及预后产生焦虑抑郁和恐惧,这些负面情绪不仅加重患者的躯体化症状,更严重影响睡眠质量,而睡眠障碍问题如果不能得到及时关注,将进一步加重情绪问题及躯体化症状,进而形成恶性循环。

1.2 西医疗疗

1.2.1 药物治疗

目前用于睡眠障碍的临床治疗药物主要有苯二氮卓类、非苯二氮卓类、抗抑郁药、褪黑素受体激动剂和食欲素受体拮抗剂等五大类。苯二氮卓类如阿普唑仑、艾司唑仑、地西泮等,常用于改善睡眠时长缩短及觉醒次数增多,但研究显示其存在显著宿醉效应,并对认知及运动功能产生负面影响,长期使用易引发成瘾性及耐药性,故不推荐用于PSSD患者。相比之下,非苯二氮卓类药物因起效迅速、宿醉效应轻微及依赖性较低,临床应用更具优势。抗抑郁药主要包括三环类抗抑郁药、5-HT再摄取抑制剂和NA再摄取抑制剂。以阿米替林为代表的三环类抗抑郁药虽然能改善睡眠,但由于可能导致口干、便秘、排尿困难和心率加快等不良反应,因此不建议用于患有心血管疾病的老年患者。NA再摄取抑制剂如瑞波西汀、托莫西汀,同样存在口干、心率加快等副作用,需谨慎用于心血管疾病患者。选择性5-HT再摄取抑制剂包括帕罗西汀、舍曲林、氟伏沙明、艾斯西酞普兰等,其主要通过改善焦虑抑郁等情绪从而改善睡眠障碍,其对心血管及神经系统损害较少,可应用于患有情绪障碍的PSSD。褪黑素受体激动剂如阿戈美拉汀、雷美替胺,通过选择性激动MT1和MT2而发挥促进入睡、减少觉醒次数,同时调控线粒体功能、调节神经营养因子表达等多重通路,促进细胞增殖、神经再生,对于缺血性卒中患者的神经细胞具有保护和恢复作用^[9]。食欲素受体拮抗剂如苏沃雷生、莱博雷生,是一类新型安眠药物,其以“靶向调节睡眠”为特点,通过抑制下丘脑食欲素的促觉醒作用,帮助调节睡眠-觉醒周期,保留自然睡眠结构,且其依赖性耐受性诱导较低,适合长期治疗。

1.2.2 非药物治疗

1.2.2.1 心理行为干预

有效的心理行为干预可以显著改善患者睡眠质量，尤其是长期失眠患者，该方法优于传统药物治疗。有研究显示^[10]，通过对 PSSD 患者采取认知行为干预、睡眠卫生教育以及控制刺激等来使得患者养成良好睡眠习惯，结果显示患者的睡眠质量得到了明显的改善。当加强 PSSD 患者的社会支持时，患者焦虑、抑郁情绪减轻从而使睡眠质量有效提升。

1.2.2.2 物理疗法

目前临床常用的物理疗法包括经颅磁刺激、重复经颅磁刺激和高压氧疗法。有研究发现^[11]，针对 PSSD 患者在常规治疗基础上加用小脑顶核电刺激，其睡眠质量不仅显著提高，其不良情绪也得到缓解，另外在一定程度上改善了脑部供血，促进神经功能的恢复，提高了患者整体康复效果。一项临床研究显示^[12]，高压氧联合常规药物治疗 PSSD 患者可显著提高治疗总有效率，改善脑血流灌注指标水平。

1.2.2.3 音乐疗法

有学者通过 Meta 分析系统评价音乐疗法对卒中后失眠的疗效^[13]，结果表明该疗法不仅有益于患者睡眠状况的改善，还可以缓解负面情绪，另外与药物联合治疗时可减少药物的副作用及成瘾性。

2 中医研究进展

2.1 病因病机认识

卒中后睡眠障碍属中医“不寐”范畴，病因复杂，以内伤情志、饮食不节、劳逸失度、体虚为主，病机核心为阴阳失调、营卫失和、阳不入阴而致不寐。卒中属中医“中风”，多由内伤积损引发气血逆乱、阴阳失调，其病理变化与不寐的发生发展密切相关。中风后不寐的核心是机体阴阳失调，病位在心，与肝、脾、肾紧密关联。心主藏神，心神得养、气血调和则寐安；心神失养或邪热扰神则不寐，分虚实两端，虚为心气血虚无以养神，实为邪热扰心难以安神。肝藏魂、主疏泄藏血，肝血充足则魂有所养；肝失疏泄则气血不畅，魂失所养、脏腑失调而致不寐。脾乃气血生化之源，脾气健运则气血充盛、心神得养；思虑伤脾可致气血不足（心神失养）或脾胃升降失调（“胃不和则卧不安”）。肾藏精气养神，精气充盛则神旺寐安；肾中阴阳协调及心肾水火相济（君火与相火各安其位）是睡眠正常的关键，心肾不交、水火不济则致不寐。综上，中风后不寐的辨证应遵循阴阳调和的基本法则，临床常见的证型包括心脾两虚、肝郁化火、心肾不交、痰热内扰、心神受损及胃失和降等。

2.2 中医治疗

2.2.1 中药

中药治疗卒中后失眠在临床上应用较为广泛，通过个体

化辨证论治能够有效改善患者的睡眠质量，且不良反应少，安全性高，具有较高的临床应用价值。匡媛^[14]探究黄连阿胶汤加减治疗阴虚火旺证脑卒中后失眠的疗效，通过 PSQI 评分、Barthel 指数、NIHSS 评分、不良反应发生率等指标对比，结果显示黄连阿胶汤组疗效更为显著，不仅可以明显改善患者睡眠质量，还可促进神经功能修复，提升患者日常生活能力，降低不良反应发生率。周城林^[15]观察归脾汤加味对脑卒中后失眠（心脾两虚证）的疗效，结果治疗组不仅在 PSQI、mRS 评分显著优于对照组，还可明显降低 TG、TC、LDL-C，提高 HDL-C 水平，改善脑部血流动力学，降低复发率，远期疗效显著。

2.2.2 针刺

《灵枢·根结》有言：“用针之要，在于知调阴与阳”。针刺疗法通过刺激人体特定腧穴，实现经络疏通、机体机能激活，以及脏腑气血的调和，最终达到阴阳平衡，发挥安神助眠的效果。现代多项研究证实，针刺治疗卒中后睡眠障碍的作用机制涉及多维度调控：通过特定腧穴刺激，可调控相关神经递质释放、调节炎症因子水平、提升生物钟基因蛋白表达、平衡内源性激素分泌、增加脑源性神经营养因子含量、改善脑肠轴失衡状态及脑血流动力学，进而调节神经-内分泌-免疫网络系统，实现多水平、多通路的协同作用。王若愚^[16]等人研究发现，电针四神聪能够改善 SSD 患者睡眠问题、改善认知功能，其机制可能是通过降低皮质对视觉信号的处理水平进而改善睡眠质量。

2.2.3 艾灸

艾灸治疗失眠的核心机制在于通过温热刺激特定穴位，发挥温通经络、补益气血、调和阴阳、安神定志等多重功效，进而有效改善失眠症状。张鑫如等^[17]将 75 例卒中后失眠患者随机分为两组：对照组采用右佐匹克隆单药治疗，治疗组采用右佐匹克隆联合任脉灸治疗，经 2 个疗程干预后，结果显示治疗组在改善睡眠质量、提升生活质量及缓解身体疲劳程度方面的疗效显著优于对照组。

2.2.4 耳穴埋豆

《灵枢·口问》：“耳为宗脉之所聚”，中医理论认为，耳与全身经络气血紧密相连，耳穴作为经络气血输注于耳的特定部位，与十二经脉、奇经八脉相连，刺激耳穴可调节人体阴阳平衡、气血运行和脏腑功能，从而达到安神助眠的效果。现代研究^[18]通过耳穴电探测器探测耳穴阳性点，采集数据显示急性缺血性脑卒中后失眠患者耳穴阳性点具有特异性，垂前、神门、耳背脾、枕、对屏尖、耳中、肾、缘中为重要穴位，耳穴组可显著改善急性缺血卒中后失眠患者睡眠质量，缓解焦虑抑郁情绪，提升患者神经缺损症状功能恢复。

2.2.5 穴位贴敷

穴位贴敷通过药物与穴位的协同作用,通过皮肤渗透至特定穴位,沿经络直达病所,发挥镇静安神、调和阴阳的作用而改善睡眠。陈芳等^[19]通过开展穴位贴敷治疗心脾两虚型失眠的临床研究,评价其临床疗效。结果显示,与对照组相比,穴位贴敷组的总有效率显著提升,这提示穴位贴敷对于改善心脾两虚型失眠患者的睡眠质量具有积极作用。

2.2.6 其他疗法

许果^[20]通过杵针疗法观察治疗脑卒中后失眠的临床疗效,结果显示杵针有益于缓解PSI患者睡眠质量和调节情绪。金微微等^[21]开展一项芳香药枕联合引阳入阴推拿治疗缺血性脑卒中后失眠的临床干预研究,观察评估其疗效。结果显示,该联合疗法不仅能显著改善缺血性脑卒中后失眠患者的睡眠状况,同时可有效缓解其焦虑、抑郁等负面情绪。

3 结语

卒中后睡眠障碍需立足“脑-神经-心理-社会”多维干预,中西医结合可优势互补,西医针对病理环节快速起效,中医整体调节改善长期预后。未来需加强高质量临床研究,推动诊疗方案标准化与精准化。

[参考文献]

- [1]THAYABARANATHAN T, KIM J, CADILHAC DA, et al. Global stroke statistics 2022[J]. Int J Stroke,2022,17(9):946–956.
- [2]唐佳茜,廖远生,李世举.脑卒中发病部位与睡眠障碍相关性研究[J].生物过程, 2023, 13(2):124–128.
- [3]Schwartz WJ, Klerman EB.Circadian Neurobiology and the Physiologic Regulation of Sleep and Wakefulness[J].Neurol Clin, 2019, 37(3):475–486.
- [4]Hasegawa E, Miyasaka A, Sakurai K, et al.Rapid eye movement sleep is initiated by basolateral amygdala dopamine signaling in mice[J].Science,2022,375(6584):994–1000.
- [5]Zhu Z, Yang P, Yiming JiaYinan WangMengyao ShiChongke ZhongHao PengLulu SunDaoxia GuoQingyun XuJing ChenAili WangTan XuJiang HeYonghong Zhang.Plasma Amino Acid Neurotransmitters and Ischemic Stroke Prognosis: A Multicenter Prospective Study[J].The American Journal of clinical nutrition.2023, 118(4):754–762.
- [6]Melatonin supplementation in the subacute phase after ischemia alleviates postischemic sleep disturbances in rats[J].Brain and Behavior, 2021.
- [7]Mart í nez-Tapia,Anah í a,Chavarr í a,Navarro L .Differences in Diurnal Variation of Immune Responses in Microglia and Macrophages: Review and Perspectives[J].Cellular and molecular neurobiology, 2020, 40(3):301–309.

[8]Das P, Wang Y, Angom R S, et al.Changes in plasma concentrations of novel vascular and inflammatory biomarkers in obstructive sleep apnea patients pre-and post-stroke[J].Sleep medicine, 2024:119.

[9]史梅.缺血性脑卒中:褪黑素保护作用的新进展[J].中风与神经疾病杂志 2022,39(1):83–86.

[10]郭晨曦.研究认知行为疗法与药物治疗在脑卒中后睡眠障碍的治疗价值[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(45):2.

[11]黄琳,王志军.小脑顶核电刺激联合常规疗法治疗脑卒中后睡眠障碍的观察[J].实用中西医结合临床,2019(5):2.

[12]刘冬峰.高压氧联合氟哌噻吨美利曲辛片治疗卒中后睡眠障碍患者的效果[J].中国民康医学,2023,35(10):54–56.

[13]周亚娟,罗江荷,李瑜,等.音乐疗法治疗卒中后失眠的Meta分析[J].广州中医药大学学报,2021.

[14]匡媛.黄连阿胶汤加减治疗阴虚火旺证脑卒中后失眠的疗效分析[J].中国实用医药,2024,19(10):149–151.

[15]周城林,刘琼,梅琰,等.归脾汤加味联合小剂量曲唑酮治疗脑卒中后失眠及对血脂及血流动力学的影响[J].中医临床研究,2020,12(21):4.

[16]王若愚,王东岩,董旭,等.电针治疗脑梗死相关失眠后大脑灰质改变的研究[J].针灸临床杂志,2023,39(2):27–33.

[17]张鑫如.任脉灸联合针刺治疗卒中后失眠的临床疗效研究[D].山东中医药大学,2023.

[18]刘晶晶.基于耳穴阳性反应点低电阻原理探索急性缺血性脑卒中后失眠耳穴规律及疗效观察[D].内蒙古医科大学,2024.

[19]陈芳,金小燕,许萍萍.穴位贴敷辅助治疗心脾两虚型失眠临床研究[J].新中医,2022,54(13):196–199.

[20]许果.杵针疗法治疗脑卒中后失眠的临床疗效观察及标准网状Meta分析[D].成都中医药大学,2024.

[21]金微微,凌婷婷,王莉莉,等.芳香药枕联合引阳入阴推拿治疗缺血性脑卒中后失眠的临床观察[J].中国中医药科技,2022,29(3):421–423.

作者简介:

王秋霞(1993.06–),女,汉族,河南省商丘市,研究生学历,商丘市中医院,主治医师,主要研究方向为中西医结合治疗失眠。

李国庆(1967.10–),男,汉族,本科学历,商丘市中医院,主任医师,主要研究方向为中医药治疗脑病。

基金项目:

河南省商丘市科技攻关课题项目(编号:2024072)。