

# 光照疗法在阿尔茨海默病伴睡眠障碍中的效应机制及临床应用

姜鉴科 薛艳 兰丹梅 靳令经 邵戎镛 郝洛西 吴恒璟

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2023)05-0449-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2023.05.005

睡眠障碍在老年人中很常见,同时也是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的常见并发症,估计全球有 25%~60% 的 AD 患者会伴发睡眠障碍<sup>[1-4]</sup>。睡眠障碍包括失眠、睡眠碎片化和白天过度嗜睡,甚至可能出现在 AD 患者认知障碍发生之前<sup>[5-7]</sup>。睡眠本身对正常的记忆功能至关重要,它对大脑有潜在的重组作用<sup>[8]</sup>,睡眠不良会导致突触可塑性和记忆力的缺陷<sup>[9-11]</sup>,这也会引发 AD 认知和记忆力的进一步下降。在早期康复阶段睡眠障碍还会降低 AD 患者白天的康复治疗效果而导致病情恶化<sup>[12-13]</sup>。最新研究证据表明,睡眠不足会增高大脑中可溶性  $\beta$ -淀粉样蛋白(Amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )和 Tau 蛋白的水平,进而加剧  $\beta$ -淀粉样斑块的形成和神经纤维缠结<sup>[14-15]</sup>。目前睡眠对 AD 病理学影响的机制尚不清楚,可能与睡眠障碍所致的可溶性 A $\beta$  和 Tau 蛋白的清除率降低有关<sup>[16-17]</sup>。因此,改善 AD 患者的睡眠障碍有助于促进可溶性 A $\beta$  和 Tau 蛋白的清除,从而改善 AD 的病理和临床结局。

目前针对 AD 伴睡眠障碍药物和非药物治疗手段较少,例如改变睡眠习惯、限制患者酒精及咖啡因的摄入、还有认知行为疗法<sup>[18]</sup>和定期锻炼<sup>[19]</sup>等,但这些治疗策略作用有限,而且对伴有认知及运动功能障碍的 AD 患者来说反而是一种负担,所以亟需为这些患者找到不依赖于其受损功能且更为简单有效的康复治疗方法。光照疗法就是一种简单且具有成本效益的干预措施<sup>[20]</sup>,因此本研究将从光照疗法针对 AD 伴睡眠障碍的效应机制和临床应用两方面

进行探讨,以便为该疾病的康复治疗提供思路。

## 1 光照疗法对阿尔茨海默症(AD)伴睡眠障碍的效应机制

光波到达视网膜,外部世界在视网膜上会形成图像,并通过视神经作为电信号到达大脑的视觉区域,成为知识和知觉。虽然视锥细胞和视杆细胞能够在低强度光下(通过杆状细胞在夜间或暗视)或高强度光下(通过视锥细胞在白天或光视)看到世界,但本质上都是视网膜神经节细胞(Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells, ipRGCs)系统通过光敏的黑视素来提供昼夜节律序列和光节奏的信息<sup>[21]</sup>。具有感光能力的 ipRGCs 的功能是接收到环境光信号,并传输到下丘脑神经元结构,即视交叉上核(Suprachiasmatic nucleus, SCN)<sup>[22]</sup>。因此,SCN 结构的受损会改变昼夜节律和激素内源性节律,并干扰正常的睡眠-觉醒模式。即使在完全失明的动物身上光也会导致昼夜循环,即使在黑暗的洞穴里 SCN 也会记录昼夜节律。因此,昼夜节律既源于遗传,也源于外界环境,而外界环境的明暗是最具有影响力的因素,因此它们也被称为“授时因子”,可以帮助机体内部节律完美适应环境中的周期性变化,与自然界变化同步<sup>[23]</sup>。所以,外界的明暗环境以及紊乱的昼夜节律模式都会对人体产生各种影响比如造成睡眠障碍、抑郁症和季节性情感障碍等<sup>[24]</sup>。

SCN 的功能受损可能是 AD 患者睡眠节律障碍的基本原因,ipRGCs 变性过程和 SCN 功能丧失导致生物钟和睡眠-觉醒模式扭曲。昼夜节律的改变会影响体内褪黑素和皮质醇等激素的合成和抑制<sup>[25]</sup>。临床研究发现,脑脊液中褪黑素的减少和褪黑素昼夜节律的丧失可能是由于视黄醇-下丘脑束或松果体和 SCN 之间的连接存在缺陷所致(图 1)<sup>[26]</sup>。因此,随着 AD 病情加重,睡眠-觉醒节律紊乱也随之增加,

基金项目:极地环境对科考队员神经行为功能及睡眠质量的影响研究(上海市科委“科技创新行动计划”,20dz1207203)

作者单位:201619 上海,同济大学附属养志康复医院康复治疗部(姜鉴科),智能康复临床研究中心[薛艳 吴恒璟(通信作者)],神经康复科(兰丹梅 靳令经);同济大学建筑与城市规划学院(邵戎镛 郝洛西)



内放置三盏特殊的生物动力照明灯具进行特殊光照干预,灯具的光照强度会在日间产生高照度的光,在晚上产生低照度的光,即每日上午 8 点光照强度为 600 lux,上午 10 点至下午 2 点光照强度升高至 1100 lux,下午 5 点再恢复至 600 lux,以此模拟自然光强、光谱和光照时间的特征;该项研究主要采集了受试者的午睡频率、夜间睡眠时长以及夜间离床的时长,结果发现接受光照干预的受试者的午睡次数和夜间离床时长明显缩短,并且夜间总睡眠时间增加,这是因为光照干预使得受试者白天更为活跃,由此改善了他们的昼夜节律系统;同时因受试者夜间离床时间缩短,护理者的夜间护理任务也得到了相应的减轻,由此能够在白天对患者进行更好的康护,从而形成良性循环(表 1)。

2.2 治疗设备干预方式

Sekiguchi 等<sup>[36]</sup>在一项观察性研究中对 17 例受试者(其中 8 例为 AD 患者)每天进行 1 h(上午 9~10 点)的光照治疗;研究者采用光照强度为 5000 lux 的灯箱,将其位置设置在距离患者眼部 0.5 米处,持续干预 2 周,并在干预前后进行护理机构神经精神症状量表(Neuropsychiatric inventory-nursing home version,NPI-NH)评估;结果发现其中 4 例 AD 患者病程较短,并且认知功能仅为轻中度受损的受试者睡眠障碍情况有所改善,而剩余 AD 患者则没有明显改变,因此作者考虑光照治疗可能对于病程短且认知功能受损较轻的患者的疗效会更为明显。尽管上述研究表明,光照治疗可能对于 AD 伴睡眠障碍具有一定的疗效,但也有研究者担忧强光可能存在造成 AD 患者躁动情绪增加的潜在风险<sup>[37]</sup>。

Yamadera 等<sup>[38]</sup>则为了观察光照对 27 例 AD 患者的昼夜节律的影响,将受试者于每天上午 9~11 点暴露在光照设备(3000 lux)下持续 4 周;研究中根据临床痴呆评分(Clinical dementia rating,CDR)47 将受试者分为轻度痴呆组和中重度痴呆组,结果发现在轻度痴呆组中认知和睡眠质量改善明显,而中重度痴呆组改善并不明显,该差异很有可能是因为中重度患者的昼夜节律调节系统受损更严重,造成其光敏感性更弱。另外,该研究结果还显示所有受试者的 CDR 评分均没有改善,因此光照疗法对于 AD 本身的病程进展可能并没有影响。

Susan 等<sup>[39]</sup>则是将 132 例受试者分为 4 组,分别是光照治疗组( $n=34$ )、步行治疗组( $n=32$ )、步行+光照+失眠宣教联合组( $n=33$ )和对照组( $n=33$ ),其中光照干预的设备放置在和受试者眼部平齐的位置,距离眼部 1 米,光照强度为 2500 lux,在受试者习惯的夜间睡眠时间前的 2 h 内进行 1 h 的干预,持续 2 个月;结果发现不论是光照治疗组,还是联合治疗组的受试者的睡眠质量均有所改善,但在 6 个月后的随访中发现这些疗效并未能得到保持,因此这提示只有坚持长时间的光照干预才能获得持续性的疗效。

Onega 等<sup>[40]</sup>则将 60 例受试者分为轻中度患者和重度患者,所有受试者坐在距离光照设备约 27 英寸的地方,在每天上下午半天各进行 0.5 h 的光照强度为 10000 lux 的光照干预,每周 5 次,共持续 8 周;结果发现光照疗法对于 2 组受试者的睡眠障碍均有一定的疗效,并通过对个体化量表评分发现,强光刺激尤其对重度患者似乎疗效更显著,这可能是与重度 AD 患者的睡眠障碍和昼夜节律失调更严

表 1 光照治疗 AD 伴发睡眠障碍患者:环境-建筑干预方式

作者(年)	研究类型	样本量 ( <i>n</i> )	入组标准	排除标准	光照参数 (lux)	干预时间	疗效
Gunnhild J. Hjetland, et al(2021) <sup>[30]</sup>	随机对照研究	66	60 岁以上有睡眠障碍的 AD 患者	失明等原因患者无法接受光照治疗、正在参加其他实验、病情严重、预期生命不足 6 个月	100~1000	24 h,24 周	改善患者的睡眠质量
Mariana g Figueiro, et al(2014) <sup>[33]</sup>	随机对照研究	14	诊断为轻中度 AD,包括服用抗抑郁药物,但对药物的种类和摄入进行监测	白内障、黄斑变性等眼部疾患、重大器官衰竭、头部创伤史	324	24 h,3 周	改善患者的睡眠时长和睡眠质量
Sloane,et al(2015) <sup>[34]</sup>	随机对照研究	17	由医生诊断为 AD,PSQI >6 分	眼科筛查中有中重度黄斑变性、认知功能障碍[简易智力状态检查量表(Mini-Mental State Examination,MMSE)评分<24 分]	300~400	6~8 点直至 18:00,6 周	没有明显改善患者的睡眠质量,但改善护理者的睡眠质量
Ellen van Lieshout-van Dal,et al(2019) <sup>[35]</sup>	交叉对照研究	13	根据《精神疾病诊断与统计手册》第 4 版(Diagnostic and statistical manual of mental disorders,DSM-IV)标准诊断出的痴呆	精神疾病如躁狂症等、呼吸暂停综合征、嗜睡症、无法接受光照治疗的眼部疾病	600~1100	24 h,1 年	夜间平均睡眠时间增加,午睡次数减少

表 2 光照治疗 AD 伴发睡眠障碍患者:治疗设备干预方式

作者(年)	研究类型	样本量 (n)	入组标准	排除标准	光照参数 (lux)	干预时间	疗效
Sekiguchi H, et al(2017) <sup>[36]</sup>	非随机同期 对照研究	17	护理机构神经精神症状量表(Neuro-psychiatric inventory-nursing home version,NPI-NH)中睡眠障碍评分的频率和严重程度≥4分,患者的护理负担评分≥3分(高于中等评分)	呼吸暂停综合症、服用精神类药物	5000	每天 9~10 点, 1 h,持续 2 周	病程较短的 AD 患者睡眠障碍情况得到改善
Yamadera, et al(2000) <sup>[38]</sup>	随机对照研究	27	经脑电子计算机断层扫描(Computed tomography,CT)、DSM-IV 和国家神经和交流障碍和脑卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(National institute of neurological and communicative disorders and stroke-Alzheimer's disease and related disorders association,NINCDS-ADRDA)诊断为 AD 患者	/	3000	每天 9~11 点, 2 h,持续 4 周	轻度患者睡眠障碍得到改善
McCurry, et al(2011) <sup>[39]</sup>	随机对照研究	132	每周出现 2 次及以上的睡眠问题、能完成步行活动、同意在干预期间不改变药物的使用剂量和类型、明显视力缺陷或禁忌症、原发性睡眠障碍	/	2500	每天 1 h, 持续 2 个月	光照治疗组以及联合治疗组睡眠质量均有改善,但 6 个月后的随访发现疗效没有维持下去
Onega, et al(2018) <sup>[40]</sup>	非随机同期 对照研究	60	诊断为 AD 患者,能够坐直 30 min 并睁大眼睛	眼科筛查有白内障、青光眼等眼科疾病	10000 或 250	每天 1 h (上下午各 30 min), 每周 5 次, 持续 8 周	光照疗法对于 AD 患者的睡眠障碍均有一定的疗效,尤其是重度 AD 患者

重,因此干预后改善效果也更为明显(表 2)。

3 总结与展望

睡眠障碍是 AD 的主要并发症之一,其病情若没有得到及时妥善治疗,还会引发别的并发症如疲劳、抑郁等,而这些并发症又均会对日常的康复训练治疗造成不利影响。由于外部光照与睡眠和觉醒之间的关系密切,因此临床上逐渐开始尝试采用光照疗法治疗睡眠障碍,发现其不仅副作用较小,而且无论是对原发性还是继发性的睡眠障碍均可产生积极影响。因此,将光照疗法应用于改善 AD 患者睡眠质量也许能够帮助更多的 AD 患者顺利进行康复治疗并加快其疾病恢复。但光照疗法目前在临床治疗的过程中还存在一些不足,首先研究中对光照强度及干预时间尚未有统一的定论,而且研究也均在国 外进行,目前尚缺乏针对国内 AD 患者睡眠障碍的临床疗效证据。另外,环境-建筑干预方式可以让患者在 日常活动或治疗过程中就接受光照干预,患者总体依从性好,但该方法的缺点就是需要前期投入一定的人力物力进行特定照明建筑系统改造,而治疗设备干预方式的确相对便宜便捷,但需要患者长时间保持 1 个固定姿势,因此多数患者依从性不佳,容易无法进行持续性的治疗。除此以外,研究中对环境-建筑的改造场地大多集中在 AD 患者的休息

区域,但其实许多患者由于病情需要,通常会进行长时间的康复训练,他们活动较多的区域应集中于康复治疗室,因此如果能够将光照疗法的干预区域设置在康复治疗室内,这或许将是更为适合的一种干预方式,也可以为将来 AD 伴睡眠障碍的治疗开拓新思路。

参 考 文 献

[1] Beaulieu-Bonneau S, Hudon C. Sleep disturbances in older adults with mild cognitive impairment[J]. Int Psychogeriatr, 2009, 21(4): 654-666.

[2] Bonanni ERA, Maestri MI, Tognoni GL, et al. Daytime sleepiness in mild and moderate Alzheimer's disease and its relationship with cognitive impairment[J]. J Sleep Res, 2005, 14(3): 311-317.

[3] Craig D, Hart DJ, Passmore AP. Genetically increased risk of sleep disruption in Alzheimer's disease[J]. Sleep, 2006, 29: 1003-1007.

[4] Moran M, Lynch CA, Walsh C, et al. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease[J]. Sleep Med, 2005, 6(4): 347-352.

[5] Bachman D, Sundowning RP. And other temporally associated agitation states in dementia patients[J]. Annu Rev, 2006, 57: 499-511.

[6] 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: 50-58.

[7] Ju YES, Lucey BP, Holtzman DM. Sleep and Alzheimer disease

- pathology—a bidirectional relationship[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014,10(2):115-119.
- [8] Lowe A, Leligan A, Greenwood R. Sleep disturbance and recovery during rehabilitation after traumatic brain injury: a systematic review[J]. *Disabil Rehabil*, 2020,42(8):1041-1054.
  - [9] Casement MD, Broussard JL, Mullington JM, et al. The contribution of sleep to improvements in working memory scanning speed: a study of prolonged sleep restriction[J]. *Biol Psychol*, 2006,72(2):208-212.
  - [10] Graves LA, Heller EA, Pack AI, et al. Sleep deprivation selectively impairs memory consolidation for contextual fear conditioning[J]. *Learn Mem*, 2003,10(3):168-176.
  - [11] Prince TM, Wimmer M, Choi J, et al. Sleep deprivation during a specific 3-hour time window post-training impairs hippocampal synaptic plasticity and memory[J]. *Neurobiol Learn Mem*, 2014,109:122-130.
  - [12] Hoffman NL, O'Connor PJ, Schmidt MD, et al. Relationships between post-concussion sleep and symptom recovery: a preliminary study[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2020,37(8):1029-1036.
  - [13] Fulk G, Duncan P, Klingman KJ. Sleep problems worsen health-related quality of life and participation during the first 12 months of stroke rehabilitation[J]. *Clin Rehabil*, 2020,34(11):1400-1408.
  - [14] Holth JK, Fritsch SK, Wang C, et al. The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF Tau in humans[J]. *Science*, 2019,363:880-884.
  - [15] Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle[J]. *Science*, 2009,326:1005-1007.
  - [16] Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, et al. Impairment of glymphatic pathway function promotes Tau pathology after traumatic brain injury[J]. *J Neurosci*, 2014,34:16180-16193.
  - [17] Xie LL, Kang HY, Xu QW, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013,342(6156):373-377.
  - [18] Chan NY, Chan JWY, Li SX, et al. Non-pharmacological approaches for management of insomnia[J]. *Neurotherapeutics*, 2021,18(1):32-43.
  - [19] Buijtel J, van Heugten CM, Murray J, et al. The bidirectional relationship between sleep and physical activity following traumatic brain injury[J]. *J Sleep Res*, 2021,30(5):e13334.
  - [20] An MA, Meijer AM, Van DHK, et al. The effects of light therapy on sleep problems: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2016,29:52-62.
  - [21] Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N, et al. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice[J]. *Nature*, 2003,424(6944):75-81.
  - [22] Moulund JW, Brown TM. Beyond irradiance: visual signals influencing mammalian circadian function[J]. *Prog Brain Res*, 2022,273(1):145-169.
  - [23] Kim JH, Duffy JF. Circadian rhythm sleep-wake disorders in older adults[J]. *Sleep Med Clin*, 2018,13(1):39-50.
  - [24] Crouse JJ, Carpenter JS, Song YJC, et al. Circadian rhythm sleep-wake disturbances and depression in young people: implications for prevention and early intervention[J]. *The Lancet Psychiatry*, 2021,8(9):813-823.
  - [25] Li Y, Shao LZ, Mou Y, et al. Sleep, circadian rhythm and gut microbiota: alterations in Alzheimer's disease and their potential links in the pathogenesis[J]. *Gut Microbes*, 2021,13(1):1957407.
  - [26] Spinedi E, Cardinali DP. Neuroendocrine-metabolic dysfunction and sleep disturbances in neurodegenerative disorders: focus on Alzheimer's disease and melatonin[J]. *Neuroendocrinology*, 2019,108(4):354-364.
  - [27] Sharma A, Sethi G, Tambuwala MM, et al. Circadian rhythm disruption and Alzheimer's disease: the dynamics of a vicious cycle[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021,19(2):248-264.
  - [28] Sumsuzzman DM, Choi J, Jin Y, et al. Neurocognitive effects of melatonin treatment in healthy adults and individuals with Alzheimer's disease and insomnia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2021,127:459-473.
  - [29] Van MA, Meijer AM, Van der heijden KB, Oort FJ. The effects of light therapy on sleep problems: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2016,29:52-62.
  - [30] Hjetland GJ, Kolberg E, Pallesen S, et al. Ambient bright light treatment improved proxy-rated sleep but not sleep measured by actigraphy in nursing home patients with dementia: a placebo-controlled randomised trial[J]. *BMC Geriatr*, 2021,21(1):312.
  - [31] Rea MS, Figueiro MG, Bullough JD, et al. A model of phototransduction by the human circadian system[J]. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005,50(2):213-228.
  - [32] Figueiro MG, Rea MS, Bullough JD. Does architectural lighting contribute to breast cancer? [J]. *J Carcinog*, 2006;20.
  - [33] Mariana F, Barbara P, Anna L, et al. Tailored lighting intervention improves measures of sleep, depression, and agitation in persons with Alzheimer's disease and related dementia living in long-term care facilities[J]. *Clin Interv Aging*, 2014;1527-1537.
  - [34] Sloane PD, Figueiro M, Garg S, et al. Effect of home-based light treatment on persons with dementia and their caregivers [J]. *Light Res Technol*, 2015,47(2):161-176.
  - [35] Lieshout-van LDE, Snaphaan L, Bongers I. Biodynamic lighting effects on the sleep pattern of people with dementia[J]. *Build Environ*, 2019,150:245-253.
  - [36] Sekiguchi H, Iritani S, Fujita K. Bright light therapy for sleep disturbance in dementia is most effective for mild to moderate Alzheimer's type dementia: a case series[J]. *Psychogeriatrics*, 2017,17(5):275-281.
  - [37] Barrick AL, Sloane PD, Williams CS, et al. Impact of ambient bright light on agitation in dementia[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2010,25(10):1013-1021.
  - [38] Yamadera H, Ito T, Suzuki H, et al. Effects of bright light on cognitive and sleep-wake (circadian) rhythm disturbances in Alzheimer-type dementia[J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2000,54(3):352-353.
  - [39] 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.
  - [40] Onega LL, Pierce TW, Epperly L. Bright light therapy to treat depression in individuals with mild/moderate or severe dementia[J]. *Issues Ment Health Nurs*, 2018,39(5):370-373.