

·综述·

脑卒中后睡眠障碍的发病机制及康复治疗

韩旭, 谢鸿宇, 汤昕未, 吴毅*

复旦大学附属华山医院, 上海 200040

* 通信作者: 吴毅, E-mail: wuyi@fudan.edu.cn

收稿日期: 2023-10-14; 接受日期: 2024-01-05

基金项目: 科技部“主动健康和老龄化科技应对”重点研发专项(2018YFC2001700);

上海市科学技术委员会长三角联合攻关项目(20412420200)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.02013

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



摘要 脑卒中后睡眠障碍分为睡眠呼吸障碍(SDB)、失眠、日间嗜睡(EDS)与不宁腿综合征(RLS),对脑卒中患者认知、运动等功能预后及生活质量影响较大,应尽早针对脑卒中患者的睡眠障碍开展康复治疗。本研究对脑卒中后睡眠障碍的发病机制与康复治疗研究现状进行综述,其中脑卒中后睡眠障碍发病机制研究主要包括脑卒中后SDB[阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)、中枢性睡眠呼吸暂停综合征(CSAS)与混合型睡眠呼吸暂停综合征(MSAS)]发病机制;脑卒中后失眠发病机制;脑卒中后EDS发病机制;脑卒中后RLS发病机制。脑卒中后睡眠障碍康复治疗主要包括脑卒中后SDB康复治疗[持续气道正压通气(CPAP)、体位治疗、口咽肌训练];脑卒中后失眠康复治疗[认知行为疗法(CBT)、针刺疗法、无创性经颅神经调控技术(低频重复经颅磁刺激和经颅直流电刺激)和光照疗法];脑卒中后EDS康复治疗(CPAP和光照疗法);脑卒中后RLS康复治疗(针刺)。但脑卒中后睡眠障碍的发病机制尚未完全明确,其基础研究仍处于表型确定阶段;康复治疗仍存在治疗依从性、安全性、精准度等方面的问题,且脑卒中后EDS和RLS的康复研究较少。下一步研究需要探索适合脑卒中后睡眠障碍研究的实验动物模型,为开展基础性研究提供支撑;同时,开展更多高质量、大样本、多中心的临床随机对照试验,为脑卒中后睡眠障碍的康复治疗提供参考。

关键词 脑卒中;睡眠障碍;发病机制;康复治疗

脑卒中后睡眠障碍是临床常见的功能障碍,主要包括睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SDB)(59%~91%)^[1]、失眠(38%~50%)^[2]、日间嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS)(1.1%~27%)^[3]与不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)(2%~15%)^[4]。上述睡眠障碍不同程度地影响着脑卒中患者的预后及生活质量,但往往未引起足够重视^[5]。

有研究发现,脑卒中后的睡眠障碍与中枢神经系统结构受损或功能改变有关,直接或间接影响与睡眠调控相关的神经递质产生、分泌及呼吸功能。脑卒中后患者的住院环境、药物摄入等外在因素也可诱发睡眠障碍,但脑卒中后睡眠障碍的发病机制尚有不明确之处。睡眠障碍缓解能明显提高脑卒中患者的神经重塑、学习能力、认知与运动功能^[5]。

因此,改善睡眠障碍对促进脑卒中患者神经功能和睡眠质量至关重要。目前已有多种康复干预手段应用于脑卒中后睡眠障碍,例如认知行为疗法(cognitive-behavioral therapy, CBT)、无创性经颅神经调控技术、针刺疗法等康复治疗均可有效改善脑卒中后失眠症状。但这些康复干预方法仍缺乏更高级的临床循证证据支持。为此,本研究通过对脑卒中后睡眠障碍的发病机制和康复治疗进行综述,以期对脑卒中后睡眠障碍相关基础与临床研究提供参考。

1 脑卒中后睡眠障碍发病机制

1.1 脑卒中后SDB发病机制

脑卒中后SDB表现为嗜睡、夜间响亮鼾声、阵

引用格式: 韩旭, 谢鸿宇, 汤昕未, 等. 脑卒中后睡眠障碍的发病机制及康复治疗[J]. 康复学报, 2024, 34(2): 186-194.

HAN X, XIE H Y, TANG X W, et al. Pathogenesis and rehabilitation therapy of sleep disorder after stroke [J]. Rehabil Med, 2024, 34(2): 186-194.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.02013

发性喘气、呼吸暂停和打鼾时突然觉醒,可分为阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)、中枢性睡眠呼吸暂停综合征(central sleep apnea syndrome, CSAS)和混合型睡眠呼吸暂停综合征(mixed sleep apnea syndrome, MSAS)3种类型,其中OSAS最为常见(约60%)^[5]。

OSAS的发生主要与脑卒中后上呼吸道解剖结构和功能改变相关^[5]。由于脑卒中后咽喉部肌张力降低、舌根下垂等原因,导致患者夜间睡眠时上呼吸道发生机械性狭窄和塌陷,引起夜间频繁觉醒、打鼾、血氧饱和度下降,常见于快速眼动睡眠期间。基于上述观点,有研究认为上呼吸道肌激活程度减弱可能与负责协调上呼吸道和膈肌的小脑神经环路破坏相关^[6];脑卒中后上呼吸道黏膜肿胀导致的气道阻力也可能参与到发病过程中。有研究发现,脑卒中后OSAS患者的促炎因子[包括白细胞介素(interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α]显著升高^[7]。CSAS多发生于脑卒中急性期(2~3 d内),亚急性、慢性脑卒中患者CSAS发病率较低(约1.4%)^[8],其可能与自主神经功能和呼吸调节的中枢结构受损有关,例如延髓梗死后,延髓对CO₂分压水平升高的反应减弱,导致呼吸肌自主运动功能受限,出现潮式呼吸^[9]。MSAS涵盖了OSAS和CSAS的发病机制,发生率最低。

除解剖结构和功能改变外,脑卒中部位和类型也可能影响SDB发生和持续时间,并涉及多种相关机制。有研究观察到脑干或双侧大脑半球卒中后SDB发生率较高^[10-11],但STAHL等^[12]研究却未发现脑卒中后OSAS发生率或严重程度与特定病变部位存在明显相关性。这提示脑卒中后SDB可能受多个因素影响,而非单一的解剖学或病变位置。关于脑卒中类型对SDB症状持续时间的影响,SZÜCS等^[13]发现急性脑梗死后SDB患者与慢性脑梗死后SDB患者在夜间呼吸困难表现上差异无统计学意义。但是,慢性脑出血后SDB患者夜间呼吸困难表现相对急性脑出血SDB患者有明显改善,且其SDB症状持续时间较脑梗死后SDB更短,这可能与颅内压降低导致的生理变化有关。颅内压降低可能减轻了呼吸调节中枢的受压程度,进而改善了夜间呼吸困难的程度和持续时间。

目前脑卒中后SDB发病机制研究仍处于临床研究阶段,基础研究进展较缓慢,主要原因在于脑卒中后SDB动物模型尚不成熟。虽然已有多种造模方法(如膨胀剂或负压环境引起上呼吸道狭窄)应用于原发性OSAS小鼠模型构建^[14],但脑卒中后

OSAS动物模型并不是脑卒中模型小鼠与OSAS表型的简单叠加,因此不能直接用于脑卒中后OSAS发病机制的研究。

脑卒中后SDB的发病机制相关研究未来可从以下方面进一步探索:①关于SDB的发病率、类型和严重程度与特定脑卒中部位的相关性问题尚有争议,因此需要更多大样本观察性研究加以证实。②尝试采用立体定位注射技术损毁或抑制与脑卒中后SDB可能相关的中枢部位(如延髓或大脑半球)构建脑卒中后SDB动物模型,通过呼吸监测、睡眠记录设备观察造模后小鼠SDB相关表型,从信号通路、神经环路等角度对其发病机制进行深入研究。

1.2 脑卒中后失眠发病机制

脑卒中后失眠表现为睡眠量减少、开始或维持睡眠困难、睡眠-觉醒周期倒置,即夜间失眠、白天嗜睡^[2]。脑卒中后失眠的发病机制可能与睡眠-觉醒调控神经核团的结构破坏相关。下丘脑作为调控睡眠的重要中枢结构,其直接或间接的损伤可能会扰乱相关神经递质释放从而影响睡眠周期^[15]。临床研究发现,下丘脑部位的脑卒中可能导致以非快速眼动睡眠时间减少为主的睡眠障碍^[2]。食欲素神经元作为下丘脑外侧核的觉醒调控神经元,可通过间接抑制腹外侧视前核的 γ -氨基丁酸能神经元来促进并维持觉醒^[16]。大脑中动脉栓塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型小鼠与大鼠分别表现为非快速眼动睡眠时长明显缩短、食欲素及食欲素受体1水平明显升高^[17-18]。由此可推测,脑缺血导致的食欲素水平异常增高,可能会过度激活下丘脑-腹外侧视前核神经环路导致过度觉醒,这也为临床运用补充 γ -氨基丁酸能药物缓解脑卒中后失眠提供依据^[19]。

脑干中缝核与脑桥5-羟色胺能神经元分泌的5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)是一种促进觉醒的重要神经递质^[20],5-HT异常分泌也可能是脑卒中后失眠的发生机制之一。有临床研究发现,脑桥卒中患者可伴有睡眠-觉醒周期倒置^[3],脑卒中后失眠患者接受5-HT再摄取抑制剂后睡眠时长与质量明显改善^[21],提示脑卒中后过度觉醒可能与5-HT水平异常升高相关;脑桥部位的卒中可能会过度激活5-羟色胺能神经元,分泌过高浓度的5-HT,导致失眠。除了睡眠-觉醒调控相关的解剖结构损伤可能导致失眠外,失眠还可能与脑卒中后失眠相关脑区的功能性异常改变有关。有研究通过静息态功能性磁共振发现脑卒中后失眠患者的视觉皮

层、感觉运动皮层和部分默认模式网络区域脑区存在与原发性失眠患者相似的异常局部活动,提示脑卒中后代偿性的视听刺激过度敏感和默认模式网络功能过度激活也可能是导致失眠的机制之一^[22]。焦虑、抑郁情绪可能是脑卒中后失眠的诱发或加重因素^[23]。

脑卒中后失眠发病机制的研究中存在的问题和未来研究发展方向包括:①动物实验仍处于表型研究阶段,未来研究可继续基于小鼠/大鼠MCAO模型,探究脑卒中病灶的睡眠-觉醒相关神经递质与睡眠-觉醒调控核团的相互作用机制;②采用神经影像学等先进技术更深入地探索脑卒中与失眠相关神经网络的相互联系;③脑卒中后失眠的发病机制除解剖学因素外,还应关注心理学因素,重视脑卒中后失眠患者的心理评估,选择合适的康复干预手段。

1.3 脑卒中后EDS发病机制

脑卒中后EDS表现为日间过度的睡眠倾向^[3],其发病机制除了涉及脑卒中后直接的结构损伤外,还可能继发于脑卒中后慢性炎症、SDB以及抑郁情绪等多方面因素。研究发现,脑卒中后EDS发生可能与上行网状激活系统(ascending reticular activating system, ARAS)相关结构的受损有关^[24]。ARAS起源于中脑被盖,延伸至下丘脑、丘脑,其主要功能是接受来自躯体感觉、内脏感觉、听觉和视觉的输入,并将这些信息传导至丘脑网状核,投射到皮层神经元释放促觉醒类神经递质,以维持觉醒状态。但是,如果任何一个相关结构(如旁正中丘脑、蓝斑等)损伤,可能会抑制ARAS正常功能,导致大脑皮层兴奋性降低,影响意识和觉醒水平^[25]。有实验研究发现,MCAO模型小鼠术后呈现出活跃期的非快速眼动睡眠期的时长明显增加,潜伏期明显缩短的嗜睡表现,这可能与大脑皮层、丘脑等ARAS相关结构梗死相关^[17]。除了直接结构损伤,脑卒中还可能致ARAS功能异常。有研究发现,脑卒中后EDS患者血浆中IL-17水平明显升高,提示缺血性损伤导致的慢性炎症反应可能影响ARAS神经元活性,间接影响觉醒状态的调节^[26]。有研究认为脑卒中后EDS可能是由于脑卒中后SDB引起的,SDB患者夜间睡眠时长少且质量差,容易导致日间睡眠量的代偿性增加^[27]。有研究发现脑卒中后EDS发生率、严重程度与脑卒中后SDB无明显相关性^[1]。此外,脑卒中后抑郁也可能是导致EDS的一个因素,抑郁可能会加重疲劳,EDS是疲劳的一种表现^[28]。

脑卒中后EDS的发病机制复杂且尚存在争议。

未来研究发展方向包括:①通过立体定位注射技术损毁ARAS相关的神经核团(如旁正中丘脑)构建脑卒中后EDS动物模型或在脑卒中后SDB和抑郁模型中观察EDS相关指标,并以神经环路角度深入探索ARAS相关神经核团间的相互联系与作用机制;②在临床试验中进一步探索脑卒中后EDS患者炎症相关生物标志物,为脑卒中患者EDS筛查与诊断提供更多依据。

1.4 脑卒中后RLS发病机制

脑卒中后RLS常表现为快速眼动睡眠期间由于强烈不适感而诱发无法控制的腿部抽动^[29],与之相关的发病机制主要包括ARAS结构性损伤、多巴胺能系统功能障碍及运动控制相关神经环路异常激活。

ARAS多巴胺能神经元主要位于中脑腹侧被盖核和丘脑,在快速眼动睡眠期间通过投射到下丘脑和脊髓,调节肌张力和肢体感觉^[24]。上述任一结构的损伤,可能会影响多巴胺递质的分泌模式,导致下肢肌张力的异常。GUO等^[30]在颈段皮质脊髓束横断大鼠的快速眼动睡眠期观察到类RLS运动;RUPPERT等^[31]发现基底节梗死后RLS患者同侧壳核多巴胺前体增加而多巴胺转运蛋白减少,提示梗死同侧的纹状体呈突触多巴胺能亢进状态。但目前临床上常用多巴胺能激动剂以缓解RLS相关症状,对这一矛盾现象,可能是因为多巴胺能活动呈昼夜节律模式,白天多巴胺能亢进继发夜间多巴胺受体下调和多巴胺活性降低,导致运动控制功能异常,诱发RLS^[32]。

脑卒中后RLS的发生可能与中枢神经环路的功能障碍相关。有研究通过功能性磁共振观察到腔隙性脑梗死患者RLS症状发作时丘脑与小脑同步激活^[33]。ZHUO等^[34]则发现原发性RLS患者运动控制相关皮层-纹状体-丘脑-皮层环路异常激活而结构完好,提示脑卒中后运动控制相关神经环路的功能障碍可能参与RLS的发生。

关于脑卒中后RLS发病机制的直接证据仍然不足,主要原因在于其发病率较低并且缺乏脑卒中后RLS的动物模型。未来研究发展方向包括:①在MCAO或立体定位神经核团损毁模型上通过视频监控、脑电图/肌电图监测等技术观察RLS表现,并探讨其发病机制;②临床研究需要纳入更大样本的脑卒中后RLS患者,通过影像学技术获取中枢神经系统的即时变化,以精准定位脑卒中后RLS相关神经核团,为后续神经环路机制研究与临床治疗提供更精准的靶点。

2 脑卒中后睡眠障碍的康复治疗

2.1 脑卒中后SDB康复治疗

2.1.1 持续气道正压通气 持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)作为OSAS首选疗法,通过强化气道扩张、减少咽喉抖动、提高肺通气量等途径,可改善患者夜间呼吸与睡眠质量。有研究显示,与常规治疗和假CPAP比较,CPAP能明显改善脑卒中患者夜间呼吸睡眠障碍^[35]。MINNERUP等^[36]研究发现在脑卒中发病当天介入CPAP不仅能够明显改善夜间呼吸功能、睡眠质量,还有利于神经功能恢复。CPAP能有效改善脑卒中后OSAS症状、运动与认知功能和远期生存率^[36-38],但也有研究不支持CPAP可以改善脑卒中患者的认知功能^[39]。因佩戴舒适性等问题,只有不到60%脑卒中后OSAS患者坚持使用CPAP治疗^[40]。针对该问题,已有研究比较使用不同的面罩佩戴方式,以期改善脑卒中后OSAS患者接受CPAP时的舒适度并提高依从性,结果显示头戴式面罩比绑带式面罩的舒适性和佩戴便捷性更好,但并未对2组患者接受CPAP的治疗依从性作进一步观察^[41]。

2.1.2 体位治疗 针对上呼吸道机械性狭窄问题,体位治疗将脑卒中后OSAS患者由仰卧睡眠体位改为侧卧位,以降低夜间睡眠时上呼吸道塌陷程度、呼吸暂停频率和持续时间。有研究显示,体位干预后患者的夜间仰卧位持续时间减少,可明显改善脑卒中后OSAS患者睡眠呼吸障碍症状^[42-44]。CAMILO等^[42]还发现脑卒中后OSAS患者仰卧位持续时间与神经功能呈负相关,即仰卧位时间越长,患者神经功能预后越差。在临床实际运用中,某些脑卒中患者无法转换体位或长时间维持侧卧位,因此体位治疗无法适用于所有脑卒中后偏瘫患者。但有Meta分析结果显示,体位治疗与CPAP疗法比较,并无明显优势^[45]。因此,还需要有更多高质量、大样本、多中心临床试验以探索体位治疗对脑卒中后OSAS的疗效。

2.1.3 口咽肌训练 针对OSAS患者软腭过长、咽后壁和侧壁向内塌陷等问题,口咽肌训练通过强化软腭、舌与面部肌,提高口咽肌肌张力,减少上呼吸道阻塞^[46]。有研究发现,脑卒中后OSAS患者进行口咽肌训练,后腭距离明显增加、软腭长度明显减小,睡眠质量和OSAS症状均明显改善,提示口咽肌训练可通过增加脑卒中患者的口咽肌肌张力以减轻上呼吸道阻力^[47-49]。YE等^[47]研究还显示,与CPAP疗法比较,口咽肌训练能有效提高患者依从性。但是,口咽肌训练对于脑卒中患者的认知、言语、吞咽

功能水平和主动参与积极性要求较高,未来还需更多高质量临床试验以验证口咽肌训练的临床疗效。

脑卒中后OSAS康复治疗主要包括CPAP、体位治疗和口咽肌训练,其中CPAP和体位干预已被《卒中相关睡眠障碍评估与管理中国专家共识》列为I类推荐^[50],主要改善脑卒中后OSAS患者口咽部肌肉肌张力减弱导致的上呼吸道机械性狭窄;口咽肌训练则通过加强口咽部肌肉肌张力减轻上呼吸道阻塞,改善夜间呼吸困难,从而提升脑卒中患者睡眠质量、神经功能、认知功能及运动功能。尽管CPAP干预脑卒中后OSAS的研究现已较为成熟,但由于佩戴舒适性及便捷性问题导致患者依从性较低,未来需与生物材料等多学科相结合,研发更适用于临床患者的CPAP设备。体位治疗与口咽肌训练临床研究仍处于初步阶段,未来需开展更多高质量、大样本、多中心的临床试验,以深入探索不同康复疗法治疗脑卒中后OSAS的疗效。针对脑卒中后CSAS、MSAS的康复治疗鲜有报道,仅有部分研究发现CPAP治疗慢性心力衰竭后CSAS的有效性^[51],未来关于脑卒中后SDB的康复临床试验还有很大探索空间。

2.2 脑卒中后失眠康复治疗

2.2.1 CBT CBT作为原发性失眠的首选疗法,通过识别与失眠症状相关的思想、感受和行为,以谈话、放松训练、刺激控制等方式引导患者转变思维和行为方式,以缓解失眠症状^[52]。FLEMING等^[53]和NGUYEN等^[54]对脑卒中后失眠患者进行CBT干预,研究发现CBT可有效改善脑卒中后失眠患者症状与睡眠质量。HERRON等^[55]在常规CBT基础上鼓励患者在床上增加活动量、听放松音乐等,研究发现“CBT+”方法干预后,脑卒中后失眠患者失眠症状完全消失。但CBT干预周期较长,对脑卒中患者的言语、认知功能要求较高,言语或认知功能障碍的患者可能无法有效理解或主动执行CBT相关内容,CBT受众群体可能受限^[56]。未来应扩大临床试验样本量,增加依从性等结局指标以更全面、深入地探索CBT对脑卒中后失眠的疗效。

2.2.2 针刺疗法 目前临床上针对脑卒中后失眠常用的针刺疗法为单纯针刺和电针疗法,针刺穴位主要包括神庭、百会、内关、四神聪、神门、安眠、足三里、三阴交等穴位,经脉以督脉和手少阴心经为主,针刺部位主要为头项和四肢^[57]。针刺疗法常与其他中医康复疗法联合使用,包括推拿、耳穴压豆、艾灸和五行音乐疗法^[58]。研究发现,针刺可能通过减轻缺血及缺血后再灌注损伤导致的Ca²⁺超负荷、

拮抗兴奋性氨基酸、调节单胺类神经递质与炎性细胞因子的产生和分泌等机制缓解脑卒中后失眠患者的过度觉醒状态^[59]。有Meta分析结果显示,针刺治疗对失眠症状的改善程度明显优于阴性对照与常规药物治疗组^[60]。针刺治疗不仅可以改善脑卒中患者失眠状态,还能够缓解脑卒中后的抑郁状态^[61]。与CBT比较,针刺疗法对于脑卒中患者认知功能要求较低,受众人群较广。但是,针刺作为一种有创性治疗手段,可能存在感染和出血风险,其疗效可能因医师技术水平的高低存在异质性^[62]。

2.2.3 无创性经颅神经调控技术

2.2.3.1 低频重复经颅磁刺激

低频重复经颅磁刺激(low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, LF-rTMS)常用于原发性失眠治疗。LF-rTMS线圈产生的磁场通过电磁感应诱导皮层的感应电流,以抑制皮层神经元的兴奋性,下调皮层过度觉醒状态^[63]。有Meta分析结果显示,与假刺激、常规药物治疗比较,LF-rTMS可以明显改善脑卒中患者睡眠质量与时长,缓解焦虑情绪,提高神经功能。有关LF-rTMS研究多数采用8字线圈,靶点选择包括单侧/双侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、顶枕联合区和额叶皮层,常用频率为1 Hz,刺激强度为80%~120%运动阈值,1次/d,20~30 min/次,总治疗时长4周^[64-65]。有研究显示,LF-rTMS与针刺疗法联合应用治疗脑卒中后失眠疗效明显优于LF-rTMS或针刺单一应用^[66-68]。LF-rTMS具有无痛、无创、操作难度较低且能精准调控失眠相关皮层等优势,其局限性在于较小的穿透深度(约2 cm),限制其调控与失眠相关深部脑区(如丘脑、中脑)的能力^[69],LF-rTMS用于治疗脑卒中后失眠的靶点、流程、参数等目前尚无统一共识,仍需更多大样本、多中心的临床随机对照试验和高质量的Meta分析就上述问题进行深入探索。LF-rTMS治疗后可能导致的毒副作用(包括头晕、头痛、恶心、呕吐、乏力等),因此在干预过程中需密切关注脑卒中患者状况,出现不良反应后应及时暂停或停止治疗^[70]。

2.2.3.2 经颅直流电刺激

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)通过在头皮表面放置电极(阳极和阴极)产生恒定电流,在穿透颅骨后以去极化或超极化形式调节大脑皮层兴奋性^[71]。有研究结果显示,与假刺激组比较,tDCS可有效改善脑卒中后意识障碍患者和脑卒中后失眠患者睡眠时长与质量^[72-73]。但是,目前tDCS干预脑卒中后失眠的研究较少,其疗效的确切性、相关治

疗参数以及安全性仍有待观察。

2.2.4 光照疗法

光照疗法将脑卒中患者暴露于模拟自然光中,促进褪黑素的产生和分泌以恢复睡眠的昼夜节律^[74]。有研究显示,光照治疗可以有效改善脑卒中后失眠患者入睡潜伏期与睡眠效率^[75]。但是,WEST等^[76]研究结果发现光照疗法并未明显改善脑卒中患者的睡眠质量。目前光照疗法干预脑卒中后失眠相关研究较少,且研究结果存在矛盾。因此,仍需更多临床随机对照试验来验证其对脑卒中后失眠的疗效。

脑卒中后失眠的主要康复手段包括CBT、针刺、无创性经颅神经调控技术(LF-rTMS和tDCS)和光照疗法,其中CBT和针刺疗法已被《卒中相关睡眠障碍评估与管理中国专家共识》列为II a类推荐^[50]。CBT干预周期长,对患者的认知、言语功能要求较高,未来研究可将CBT的依从性作为结局指标,使疗效评价更客观。针刺的相关临床研究较多且疗效明确,但作为有创治疗,对技术水平要求高,疗效因人而异,未来临床试验应提高操作标准及质量控制。无创性经颅神经调控技术虽然无创且直接地对失眠相关皮层进行调控,但仍需就以下几个方面进行探索:①最优的治疗相关参数(包括刺激频率、电流强度、治疗时长、频次与周期);②rTMS和tDCS穿透深度受限,不能够直接调控深部睡眠-觉醒相关脑区(如丘脑、中脑),还需进一步探索新型无创深部经颅神经调控技术(如低强度经颅聚焦超声刺激)对深部神经核团的刺激效果。光照疗法是新兴手段,操作简便,但有效性有待更多临床试验证实。

2.3 脑卒中后EDS和RLS康复治疗

2.3.1 脑卒中后EDS康复治疗

对于脑卒中后EDS患者康复治疗主要集中于缓解OSAS和失眠等原发病因。有研究显示,CPAP治疗可改善脑卒中后OSAS患者嗜睡症状^[77];而WEST等^[76]研究发现,光照疗法并未明显改善脑卒中后失眠患者嗜睡严重程度。除缓解原发病因外,直接针对脑卒中后EDS的康复治疗研究还较少。有研究发现,以DLPFC为干预靶点的rTMS对帕金森病后EDS患者有明显改善作用^[78]。考虑到脑卒中后EDS可能与ARAS相关结构损伤导致的皮层兴奋性降低有关,rTMS对脑卒中患者的EDS具有潜在的应用前景,但其确切疗效需进一步验证。

2.3.2 脑卒中后RLS康复治疗

针对原发性RLS的康复干预主要为CBT、针刺疗法、rTMS和运动疗法^[79]。对脑卒中后RLS的治疗仍主要以药物为主,相关康复治疗临床试验仍处于初步阶段。有研究

显示,针刺治疗可改善脑卒中后RLS患者的典型症状与睡眠质量^[80]。鉴于CBT和针刺疗法在脑卒中后失眠取得良好疗效,未来研究可以验证这2种康复疗法对脑卒中后RLS的疗效。此外,脑卒中后RLS与EDS的发病机制均涉及ARAS结构性损伤,其中与脑卒中后RLS相关的结构(如丘脑、中脑与皮质)为潜在的干预靶点,能够精准调控大脑皮层功能状态的rTMS或具有更大穿透深度和空间分辨率的低强度经颅超声刺激可能是潜在有效的康复治疗。

3 展 望

3.1 脑卒中后睡眠障碍的发病机制

有多项研究通过神经影像学、生物标志物检测等技术对脑卒中患者睡眠障碍的机制进行探索,但其发病机制尚未完全明确。脑卒中后睡眠障碍基础机制研究目前仍处于表型确定阶段,研究主要采用MCAO构建小鼠/大鼠脑卒中后睡眠障碍模型,表型特征为日夜睡眠节律紊乱(即活动期嗜睡,休息期失眠),但并未观察该类模型动物是否会出现脑卒中后SDB及RLS相关表型。此外,在动物模型上深入探索脑卒中后睡眠障碍发生相关的神经环路与信号通路也需要进一步加强。因此,未来可以采用MCAO模型或应用立体定位注射技术损毁各类脑卒中后睡眠障碍可能相关的神经核团(如丘脑、下丘脑、中脑等)构建疾病模型,在应用脑电图/肌电图睡眠监测、呼吸监测和视频监测等技术验证睡眠障碍表型的基础上,通过睡眠调控相关神经元的光纤钙信号记录、免疫组化染色、化学或光遗传学、经颅超声功能性成像等实验技术进一步探讨脑卒中后睡眠障碍的发病机制。

3.2 脑卒中后睡眠障碍的康复治疗

脑卒中后不同类型睡眠障碍目前已有多种对应康复治疗手段,其中,CPAP(针对脑卒中后OSAS),CBT(针对脑卒中后失眠)、针刺疗法和rTMS疗效较为明显。但上述康复手段在临床实际应用中仍存在一些不足之处。

3.2.1 治疗依从性 患者因面罩舒适度和设备便携性差等问题,导致CPAP的依从性较低;CBT对患者认知言语水平要求较高,治疗周期较长,同时存在患者依从性不足的问题。未来研究可与工科专业进行多学科合作,改善CPAP设备的使用舒适度与便携性;在进行CBT疗效试验时,通过亚组分析探究不同认知或言语水平的脑卒中后失眠患者接受CBT的依从性与疗效,以发现最适用CBT的患者,实现更精准、有效的治疗。

3.2.2 治疗安全性 针刺疗法作为一种应用较广泛的有创治疗,存在出血、感染等风险,对技术水平要求高。未来研究应开展大样本、多中心临床随机对照试验,统一对参与康复治疗的医师进行理论和技术培训,提高针刺疗法干预质量。

3.2.3 治疗精准度 rTMS虽然能够调控DLPFC等失眠相关皮层结构,但因该技术的穿透深度受限,暂时无法调控与失眠密切相关的深部脑区(如下丘脑),难以实现更精准的康复治疗。低强度经颅超声刺激的空间分辨率和穿透深度优于rTMS,且能够对靶区神经元的兴奋性进行精准调控。该技术目前仍处于初期临床试验阶段,有待开展更多高质量、大样本、多中心的临床随机对照试验对疗效进行验证。

3.2.4 脑卒中后EDS和RLS的康复研究较少 脑卒中后EDS和RLS的康复干预研究尚处于初步阶段,干预方式有限,且疗效不明确。未来的研究可将原发性EDS/RLS或其他疾病继发的EDS/RLS有明确疗效的针刺疗法、rTMS等应用于脑卒中后EDS和RLS患者,尽早为该类人群提供可行、有效的康复疗法。

参考文献

- [1] ŠIARNIK P, KLOBUČNÍKOVÁ K, ŠURDA P, et al. Excessive daytime sleepiness in acute ischemic stroke: association with restless legs syndrome, diabetes mellitus, obesity, and sleep-disordered breathing [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(1): 95-100.
- [2] BAYLAN S, GRIFFITHS S, GRANT N, et al. Incidence and prevalence of post-stroke insomnia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 49: 101222.
- [3] BOLLU P C, PANDEY A, PESALA S P, et al. Sleepiness after stroke: case report and review of literature on hypersomnia as a result of stroke [J]. *Madridge J Neurosci*, 2017, 1(1): 4-6.
- [4] GUPTA A, SHUKLA G, MOHAMMED A, et al. Restless legs syndrome, a predictor of subcortical stroke: a prospective study in 346 stroke patients [J]. *Sleep Med*, 2017, 29: 61-67.
- [5] CAI H X, WANG X P, YANG G Y. Sleep disorders in stroke: an update on management [J]. *Aging Dis*, 2021, 12(2): 570-585.
- [6] HARPER R M, KUMAR R, MACEY P M, et al. Affective brain areas and sleep-disordered breathing [J]. *Prog Brain Res*, 2014, 209: 275-293.
- [7] IFERGANE G, OVANYAN A, TOLEDANO R, et al. Obstructive sleep apnea in acute stroke: a role for systemic inflammation [J]. *Stroke*, 2016, 47(5): 1207-1212.
- [8] SCHÜTZ S G, LISABETH L D, HSU C W, et al. Central sleep apnea is uncommon after stroke [J]. *Sleep Med*, 2021, 77: 304-306.
- [9] STEVENS D, MARTINS R T, MUKHERJEE S, et al. Post-stroke sleep-disordered breathing-pathophysiology and therapy options [J]. *Front Surg*, 2018, 5: 9.
- [10] BROWN D L, MCDERMOTT M, MOWLA A, et al. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep

- apnea study [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(8):887–891.
- [11] AHN S H, KIM J H, KIM D U, et al. Interaction between sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke [J]. *J Clin Neurol*, 2013, 9(1):9–13.
- [12] STAHL S M, YAGGI H K, TAYLOR S, et al. Infarct location and sleep apnea; evaluating the potential association in acute ischemic stroke [J]. *Sleep Med*, 2015, 16(10):1198–1203.
- [13] SZÜCS A, VITRAI J, JANSZKY J, et al. Pathological sleep apnoea frequency remains permanent in ischaemic stroke and it is transient in haemorrhagic stroke [J]. *Eur Neurol*, 2002, 47(1):15–19.
- [14] ZONG S M, DU P Y, LI H J, et al. Advances in animal models of obstructive sleep apnea [J]. *Front Med*, 2023, 10:988752.
- [15] ADAMANTIDIS A R, DE LECEA L. Sleep and the hypothalamus [J]. *Science*, 2023, 382(6669):405–412.
- [16] DE LUCA R, NARDONE S, GRACE K P, et al. Orexin neurons inhibit sleep to promote arousal [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):4163.
- [17] SHARMA R, CHISCHOLM A, PARIKH M, et al. Ischemic stroke disrupts sleep homeostasis in middle-aged mice [J]. *Cells*, 2022, 11(18):2818.
- [18] PACE M, ADAMANTIDIS A, FACCHIN L, et al. Role of REM sleep, melanin concentrating hormone and orexin/hypocretin systems in the sleep deprivation pre-ischemia [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1):e0168430.
- [19] DUSS S B, BRILL A K, BARGIOTAS P, et al. Sleep-wake disorders in stroke—increased stroke risk and deteriorated recovery? An evaluation on the necessity for prevention and treatment [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(10):72.
- [20] KOVALZON V M. Serotonin, sleep and depression: a hypothesis [EB/OL]. (2021-01-30) [2023-11-30]. <https://www.intechopen.com/chapters/75576>.
- [21] VESTERGAARD K, DREWES A M, ANDERSEN G, et al. Post-stroke sleep disorder treated with the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram: a case study [J]. *Euro J Neurology*, 1996, 3(2):164–168.
- [22] WANG H Z, HUANG Y X, LI M R, et al. Regional brain dysfunction in insomnia after ischemic stroke: a resting-state fMRI study [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:1025174.
- [23] HEPBURN M, BOLLU P C, FRENCH B, et al. Sleep medicine: stroke and sleep [J]. *Mo Med*, 2018, 115(6):527–532.
- [24] TARAN S, GROS P, GOFTON T, et al. The reticular activating system: a narrative review of discovery, evolving understanding, and relevance to current formulations of brain death [J]. *Can J Anaesth*, 2023, 70(4):788–795.
- [25] HANDAYANI D S, AULINA S, BAHAR A, et al. Hypersomnia in stroke ischemic [J]. *Med Clínica Práctica*, 2021, 4:100205.
- [26] LI Q, ZHAO X, GONG D H, et al. Sleep disorders of acute thalamic stroke and its influence on plasma IL-17 [J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2017, 31(3):745–751.
- [27] HEIN M, LANQUART J P, LOAS G, et al. Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in insomnia sufferers: a study with 1311 individuals [J]. *J Psychosom Res*, 2017, 103:63–69.
- [28] STAUB F, BOGOUSLAVSKY J. Fatigue after stroke: a major but neglected issue [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 12(2):75–81.
- [29] KALAMPOKINI S, POYIADJIS S, VAVOUGIOS G D, et al. Restless legs syndrome due to brainstem stroke: a systematic review [J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(5):440–447.
- [30] GUO C N, YANG W J, ZHAN S Q, et al. Targeted disruption of supraspinal motor circuitry reveals a distributed network underlying restless legs syndrome (RLS)-like movements in the rat [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9905.
- [31] RUPPERT E, BATAILLARD M, NAMER I J, et al. Hyperdopaminergicism in lenticulostriate stroke-related restless legs syndrome: an imaging study [J]. *Sleep Med*, 2017, 30:136–138.
- [32] ANTELM I E, ROCCHI L, LATORRE A, et al. Restless legs syndrome: known knowns and known unknowns [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(1):118.
- [33] UNRATH A, KASSUBEK J. Symptomatic restless leg syndrome after lacunar stroke: a lesion study [J]. *Mov Disord*, 2006, 21(11):2027–2028.
- [34] ZHUO Y Y, WU Y C, XU Y H, et al. Combined resting state functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging study in patients with idiopathic restless legs syndrome [J]. *Sleep Med*, 2017, 38:96–103.
- [35] BRILL A K, HORVATH T, SEILER A, et al. CPAP as treatment of sleep apnea after stroke: a meta-analysis of randomized trials [J]. *Neurology*, 2018, 90(14):e1222–e1230.
- [36] MINNERUP J, RITTER M A, WERSCHING H, et al. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke: a randomized feasibility study [J]. *Stroke*, 2012, 43(4):1137–1139.
- [37] AARONSON J A, HOFMAN W F, VAN BENNEKOM C A M, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cognitive and functional outcome of stroke patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial [J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(4):533–541.
- [38] PARRA O, SÁNCHEZ-ARMENGOL Á, CAPOTE F, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure treatment on 5-year survival in patients with ischaemic stroke and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial [J]. *J Sleep Res*, 2015, 24(1):47–53.
- [39] RYAN C M, BAYLEY M, GREEN R, et al. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea [J]. *Stroke*, 2011, 42(4):1062–1067.
- [40] AL-ABRI M A, AL-HARMEI A, AL-HABSI M, et al. Acceptance and compliance of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea: local population survey [J]. *Oman Med J*, 2020, 35(6):e198.
- [41] BROWN D L, CONCANNON M, KAYE A B, et al. Comparison of two headgear systems for sleep apnea treatment of stroke patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27(2):183–186.
- [42] CAMILO M R, FERNANDES R M F, SANDER H H, et al. Supine sleep and positional sleep apnea after acute ischemic stroke and intracerebral hemorrhage [J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, 67(12):1357–1360.
- [43] SVATIKOVA A, CHERVIN R D, WING J J, et al. Positional therapy in ischemic stroke patients with obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Med*, 2011, 12(3):262–266.
- [44] DZIEWAS R, HOPMANN B, HUMPERT M, et al. Positional sleep

- apnea in patients with ischemic stroke [J]. *Neurol Res*, 2008, 30(6):645-648.
- [45] SRIJITHESH P R, AGHORAM R, GOEL A, et al. Positional therapy for obstructive sleep apnoea [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 5(5):CD010990.
- [46] CHENG S Y, KWONG S H W, PANG W M, et al. Effects of an oral-pharyngeal motor training programme on children with obstructive sleep apnea syndrome in Hong Kong: a retrospective pilot study [J]. *Hong Kong J Occup Ther*, 2017, 30(1):1-5.
- [47] YE D M, CHEN C, SONG D D, et al. Oropharyngeal muscle exercise therapy improves signs and symptoms of post-stroke moderate obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Front Neurol*, 2018, 9:912.
- [48] MARZOUQAH R, DHARMAKULASEELAN L, COLELLI D R, et al. Strengthening oropharyngeal muscles as an approach to treat post-stroke obstructive sleep apnea: a feasibility randomised controlled trial [J]. *J Sleep Res*, 2023; e14086.
- [49] QIAN S R, ZHANG X M, WANG T, et al. Effects of comprehensive swallowing intervention on obstructive sleep apnea and dysphagia after stroke: a randomized controlled trial [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2022, 31(8):106521.
- [50] 北京神经内科学会睡眠障碍专业委员会, 北京神经内科学会神经精神医学与临床心理专业委员会, 中国老年学和老年医学学会睡眠科学分会, 等. 卒中相关睡眠障碍评估与管理中国专家共识 2023 [J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18(2):221-239. Sleep Disorders Committee of Beijing Neurology Association (BNA), Committee of Neuropsychiatry and Clinical Psychology of BNA, Chinese Association of Geriatric Sleep Science, et al. Consensus of Chinese experts on assessment and management of stroke-related sleep disorders 2023 [J]. *Chin J Stroke*, 2023, 18(2):221-239.
- [51] AURORA R N, CHOWDHURI S, RAMAR K, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses [J]. *Sleep*, 2012, 35(1):17-40.
- [52] TAKANO Y, IBATA R, MACHIDA N, et al. Effect of cognitive behavioral therapy for insomnia in workers: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Sleep Med Rev*, 2023, 71:101839.
- [53] FLEMING M K, SMEJKA T, MACEY E, et al. Improving sleep after stroke: a randomised controlled trial of digital cognitive behavioural therapy for insomnia [J]. *J Sleep Res*, 2023; e13971.
- [54] NGUYEN S, WONG D, MCKAY A, et al. Cognitive behavioural therapy for post-stroke fatigue and sleep disturbance: a pilot randomised controlled trial with blind assessment [J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2019, 29(5):723-738.
- [55] HERRON K, FARQUHARSON L, WROE A, et al. Development and evaluation of a cognitive behavioural intervention for chronic post-stroke insomnia [J]. *Behav Cogn Psychother*, 2018, 46(6):641-660.
- [56] AGNEW S, VALLIÈRES A, HAMILTON A, et al. Adherence to cognitive behavior therapy for insomnia: an updated systematic review [J]. *Sleep Med Clin*, 2021, 16(1):155-202.
- [57] 梁晓雯. 针刺治疗中风后失眠的 Meta 分析及选穴规律研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015:5-8. LIANG X W. Meta analysis of insomnia after stroke and the research of acupoint selection rules for acupuncture [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2015:5-8.
- [58] 王晓华, 周震, 王颖. 针灸治疗中风后失眠临床研究进展 [J]. *河北中医*, 2014, 36(6):950-951, 960. WANG X H, ZHOU Z, WANG Y. Clinical research progress of acupuncture and moxibustion in treating insomnia after stroke [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2014, 36(6):950-951, 960.
- [59] 胡桢, 倪光夏. 针灸治疗中风后睡眠障碍的机理研究概况 [J]. *中医杂志*, 2016, 57(11):975-978. HU Z, NI G X. A survey on the mechanism of acupuncture and moxibustion in treating sleep disorder after stroke [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 57(11):975-978.
- [60] SHI M L, JI Z C, SUN T Y, et al. Efficacy and safety of acupuncture on sleep quality for post-stroke insomnia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2023, 14:1164604.
- [61] LIU R, ZHANG K, TONG Q Y, et al. Acupuncture for post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2021, 21(1):109.
- [62] XU M, YANG C Q, NIAN T, et al. Adverse effects associated with acupuncture therapies: an evidence mapping from 535 systematic reviews [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1):38.
- [63] LANZA G, FISICARO F, CANTONE M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in primary sleep disorders [J]. *Sleep Med Rev*, 2023, 67:101735.
- [64] GUO J Y, CHEN X, LYU Z C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for post-stroke sleep disorders: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Neurol Sci*, 2022, 43(12):6783-6794.
- [65] 黄丹霞. 观察重复经颅磁刺激对缺血性脑卒中失眠患者的临床疗效 [J]. *世界睡眠医学杂志*, 2022, 9(2):209-211. HUANG D X. To observe the clinical effect of repeated transcranial magnetic stimulation on insomnia patients with ischemic stroke [J]. *World J Sleep Med*, 2022, 9(2):209-211.
- [66] 张金朋, 关莹, 赵彬, 等. 毫火针留针五心穴联合重复经颅磁刺激治疗卒中后失眠的随机对照研究 [J]. *针灸临床杂志*, 2022, 38(12):5-10. ZHANG J P, GUAN Y, ZHAO B, et al. A randomized controlled study on treatment of post-stroke insomnia with filiform fire retaining needling Wuxin points combined with rTMS [J]. *J Clin Acupunct Moxibust*, 2022, 38(12):5-10.
- [67] 陈丽萍, 韩棉梅, 傅思媚. 电针联合重复经颅磁刺激治疗脑卒中后抑郁伴失眠的临床研究 [J]. *广州医药*, 2021, 52(2):6-10, 27. CHEN L P, HAN M M, FU S M. The clinical study of electric acupuncture combined with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment of poststroke depression with insomnia [J]. *Guangzhou Med J*, 2021, 52(2):6-10, 27.
- [68] 安富, 刘佳宁, 谷凌云, 等. 平衡针联合低频 rTMS 对卒中后失眠患者睡眠质量的影响 [J]. *上海针灸杂志*, 2023, 42(8):784-790. AN F, LIU J N, GU L Y, et al. Effect of balancing acupuncture plus low-frequency rTMS on sleep quality in post-stroke insomnia patients [J]. *Shanghai J Acupunct Moxibust*, 2023, 42(8):784-790.
- [69] CHENG J L, TAN C, LIU H Y, et al. Past, present, and future of

- deep transcranial magnetic stimulation: a review in psychiatric and neurological disorders [J]. *World J Psychiatry*, 2023, 13(9): 607-619.
- [70] TIKKA S K, SIDDIQUI M A, GARG S, et al. Clinical practice guidelines for the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatric disorders [J]. *Indian J Psychiatry*, 2023, 65(2): 270-288.
- [71] YAMADA Y, SUMIYOSHI T. Neurobiological mechanisms of transcranial direct current stimulation for psychiatric disorders; neurophysiological, chemical, and anatomical considerations [J]. *Front Hum Neurosci*, 2021, 15: 631838.
- [72] YU J, WU Y H, WU B W, et al. Sleep patterns correlates with the efficacy of tDCS on post-stroke patients with prolonged disorders of consciousness [J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 601.
- [73] 顾彬, 黄富表, 李泓钰, 等. 经颅直流电刺激对卒中后失眠的疗效[J]. *中国康复理论与实践*, 2022, 28(12): 1466-1472.
GU B, HUANG F B, LI H Y, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on post-stroke insomnia [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2022, 28(12): 1466-1472.
- [74] PUN T B, PHILLIPS C L, MARSHALL N S, et al. The effect of light therapy on electroencephalographic sleep in sleep and circadian rhythm disorders: a scoping review [J]. *Clocks Sleep*, 2022, 4(3): 358-373.
- [75] KIM W H, JOA K L, KIM C B, et al. The effect of bright light therapy on sleep and quality of life in patients with poststroke insomnia [J]. *Psychosom Med*, 2022, 84(1): 123-130.
- [76] WEST A, SIMONSEN S A, JENNUM P, et al. An exploratory investigation of the effect of naturalistic light on fatigue and subjective sleep quality in stroke patients admitted for rehabilitation: a randomized controlled trial [J]. *NeuroRehabilitation*, 2019, 45(2): 187-200.
- [77] 徐彦飞, 李一禄, 陈济明, 等. 持续气道正压通气对非急性期脑卒中合并阻塞性睡眠呼吸暂停患者嗜睡及神经功能的改善作用[J]. *中国医药科学*, 2020, 10(5): 19-22.
XU Y F, LI Y L, CHEN J M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on sleepiness and neurological function in patients with non-acute stroke complicated with obstructive sleep apnea [J]. *Chin Med Pharm*, 2020, 10(5): 19-22.
- [78] ZHANG X Y, ZHUANG S, WU J J, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over right dorsolateral prefrontal cortex on excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease [J]. *Sleep Med*, 2022, 100: 133-138.
- [79] 刘红, 唐向东. 不宁腿综合征的研究进展[J]. *临床神经病学杂志*, 2013, 26(1): 76-78.
LIU H, TANG X D. Research progress of restless leg syndrome [J]. *J Clin Neurol*, 2013, 26(1): 76-78.
- [80] 白林春. 维筋相交针刺法治疗缺血性脑卒中后不宁腿综合征的临床研究[D]. 天津: 天津中医药大学, 2020: 10-12.
BAI L C. Clinical study on treatment of restless leg syndrome after ischemic stroke with Weijin intersecting acupuncture [D]. Tianjin: Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, 2020: 10-12.

Pathogenesis and Rehabilitation Therapy of Sleep Disorder after Stroke

HAN Xu, XIE Hongyu, TANG Xinwei, WU Yi*
Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China
*Correspondence: WU Yi, E-mail: wuyi@fudan.edu.cn

ABSTRACT Sleep disorder after stroke are classified into sleep-disordered breathing (SDB), insomnia, excessive daytime sleepiness (EDS) and restless legs syndrome (RLS), which have a great impact on the prognosis of cognitive and motor functions and the quality of life of stroke patients. Rehabilitation treatment for sleep disorder in stroke patients should be initiated as early as possible. This study provides an overview of the pathogenesis and rehabilitation treatment of sleep disorder after stroke. The pathogenesis research of post-stroke sleep disorder mainly includes the pathogenesis of SDB [obstructive sleep apnea syndrome (OSAS), central sleep apnea syndrome (CSAS) and mixed sleep apnea syndrome (MSAS)], insomnia, EDS and RLS. Research on rehabilitation treatments for post-stroke sleep disorder mainly includes rehabilitation treatments for SDB [continuous positive airway pressure (CPAP), body positioning therapy, and oropharyngeal muscle training], insomnia [cognitive behavioral therapy (CBT), acupuncture, non-invasive transcranial neuromodulation techniques (low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation), and light therapy], EDS (CPAP and light therapy) and RLS (acupuncture). However, the pathogenesis of post-stroke sleep disorder is not yet fully clarified, and its basic research is still at the phenotypic determination stage. Issues such as treatment compliance, safety, and accuracy remain in rehabilitation treatment, and there is limited research on the rehabilitation of post-stroke EDS and RLS. Future explorations are needed on experimental animal models suitable for the basic research on post-stroke sleep disorder. In addition, more high-quality, large-sample, multicenter clinical randomized controlled trials are needed to provide references for the rehabilitation treatment of post-stroke sleep disorder.

KEY WORDS stroke; sleep disorder; pathogenesis; rehabilitation

DOI:10.3724/SP.J.1329.2024.02013