

• 新进展 •

脑卒中后继发日间嗜睡的影响因素与治疗 及其对预后的影响研究进展

王文熠*, 陈光



扫描二维码查看
原文 + 培训视频

【摘要】 日间嗜睡(EDS)是一种普遍存在的睡眠障碍,近年来因其与心脑血管疾病有着密切联系而成为临床研究的热点。EDS在脑卒中患者中十分常见,且会降低脑卒中患者的生活质量,影响认知功能,对脑卒中康复和预后具有重要影响,但在临床上相较于其他脑卒中并发症没有引起足够重视。故本文针对近年来有关脑卒中后继发EDS的影响因素与治疗及其对预后的影响的相关研究进展进行综述,有利于临床医生、患者和家属深入全面地了解、妥善应对EDS。

【关键词】 卒中;继发性;嗜睡;影响因素分析;预后

【中图分类号】 R 743 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.057

王文熠, 陈光. 脑卒中后继发日间嗜睡的影响因素与治疗及其对预后的影响研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(12): 1570-1574. [www.chinagp.net]

WANG W Y, CHEN G. Advances in the study of factors and treatment of secondary daytime somnolence after stroke and its influence on prognosis [J]. Chinese General Practice, 2021, 24(12): 1570-1574.

Advances in the Study of Factors and Treatment of Secondary Daytime Somnolence after Stroke and Its Influence on Prognosis WANG Wenyi*, CHEN Guang

Clinical Department of Acupuncture and Moxibustion, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, china

*Corresponding author: WANG Wenyi, Attending physician; E-mail: 1468905188@qq.com

【Abstract】 As a ubiquitous sleep disorder, Excessive Daytime Sleepiness (EDS) has become a hot topic in clinical research in recent years due to its close relationship with cardiovascular and cerebrovascular diseases. EDS is very common in stroke patients, it can reduce the life quality of stroke patients, affect cognitive function, and have an important impact on stroke rehabilitation and prognosis. However, compared with other stroke complications, it has not attracted enough attention in clinical practice. The papers reviews the related research progress on the influencing factors and treatment of EDS after stroke and the impact on prognosis in recent years, with a view to clinicians, patients and family members having a thorough and comprehensive understanding and proper response to EDS.

【Key words】 Stroke; Secondary; Lethargy; Root cause analysis; Prognosis

日间嗜睡(EDS)是一种临床常见的睡眠障碍,美国睡眠学会对EDS的定义为:在一天中的主要清醒时段无法保持清醒和警觉,且几乎每天会无意识地在不恰当的时机陷入睡眠状态^[1]。EDS与因体力和精力消耗所致的疲劳性睡眠增多截然不同,因为后者不会导致睡眠结构的改变(如睡眠倒错)。EDS既是脑卒中的常见并发症,同时也是脑卒中发病的独立危险因素和风险预测因子^[2-3],相较于单纯脑卒中,脑卒中后继发EDS会显著影响脑卒中患者的认知功能,降低躯体功能和生活质量,增加脑卒中复发风险,不利于脑卒中患者的康复^[4]。本文针对近年来有关脑卒中后继发EDS的影响因素与治疗及其对预后的影响的相关研究进展进行综述。

1 流行病学及病因学

现有的流行病学研究显示,EDS在一般人群中的发生率约为11.4%,男性多于女性(分别为12.4%、9.6%)^[5]。有研究者对2 751名一般受试者〔46.1%为男性,53.9%为女性,平均年龄(56.0±9.8)岁〕进行了随访5年的前瞻性队列研究,以是否患有EDS为暴露因素,结果显示一般人群中无EDS者5年后的EDS发病率为5.1%,已患EDS者5年后有43.8%仍持续存在EDS症状。男性、抑郁症状、睡眠质量差和中度至重度阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)是EDS的独立预测因素^[6]。EDS多为继发性,原发性EDS并不多见,EDS可由慢性睡眠剥夺(如睡眠不足或睡眠分散)、睡眠障碍(如睡眠呼吸障碍、不安腿综合征、周期性肢体运动障碍等)、中枢神经系统疾病、心理疾病或自主神经功能失调所引起^[7]。EDS在脑卒中急性期十分常见,是除睡眠呼吸障碍(SDB)外脑卒中患者中最常

300193 天津市,天津中医药大学第一附属医院针灸临床部

*通信作者:王文熠,主治医师;E-mail: 1468905188@qq.com

本文数字出版日期:2020-12-31

见的睡眠障碍类型,脑卒中人群的平均Epworth嗜睡量表(ESS)评分为7.7~12.0分,脑卒中急性期有28%~34.9%的患者出现了至少中度的EDS症状,其中约34%的患者会遗留EDS超过6个月^[8-10]。虽然睡眠结构的异常会随着脑卒中急性期过后逐渐改善^[11],但有报道称在脑卒中病程超过1年的患者中仍有约40%存在EDS症状,并不同程度地出现焦虑和抑郁倾向,尽管他们的睡眠结构相对未受破坏^[12]。这说明脑卒中后EDS可以不伴随其他夜间睡眠障碍而独立出现。

脑卒中后EDS的发病机制尚不明确,可能与脑卒中导致的弥散性皮质功能紊乱有关。通过多导睡眠图检查大脑皮质受损的脑卒中患者,可发现睡眠期间慢波及其峰值的缺失和睡眠昼夜节律的受损^[13]。脑卒中引起的中枢神经系统病理性改变,导致觉醒和/或快速动眼睡眠调节系统的异常以及昼夜节律异常,可能是脑卒中后EDS发病的直接和最重要的原因^[14]。以往研究显示脑卒中病变部位位于丘脑、额叶皮质、中脑和脑桥的患者患EDS的概率高于其他病变部位的脑卒中患者^[8-9],目前认为脑卒中后EDS的出现可能主要是因为脑卒中导致脑干网状结构、丘脑网状核或脑干相应核团如蓝斑核受损,脑干单胺能通路的传入效率降低,从而使正常觉醒机制中断并降低了意识水平所造成的^[15-16]。脑卒中后EDS多为间脑、脑干受损并伴有神经功能缺损症状,故其严重程度往往高于单纯EDS(在夜间睡眠充足的情况下出现EDS),有学者将脑卒中后EDS称为“伪嗜睡”以与单纯EDS加以区别^[17]。原有的EDS症状因脑卒中而加重,故EDS与脑卒中可能存在互为因果的关系。

2 脑卒中后EDS的影响因素分析

2.1 SDB SDB作为脑卒中的独立危险因素,其与脑血管病之间的联系已被多项前瞻性研究所证实^[18-19],SDB表现出的一系列症状和体征(如反复的夜间低氧血症、胸腔负压、交感神经激活等)都与血管内皮功能障碍和动脉粥样硬化的生理病理机制相关^[18,20]。EDS作为SDB的重要非特异性症状之一,常与后者伴随出现,国外基于睡眠实验室检查的大型流行病学研究结果显示:合并EDS的OSA患者,其呼吸暂停的发生概率远高于不合并EDS者^[21],近年来我国学者的研究也证实合并EDS的中重度OSA患者较无EDS的患者夜间低氧程度更重^[22]。虽然在一般人群中,EDS和SDB之间的相关性已得到验证,但在脑卒中人群中两者的联系却是存在争议的。KLOBUCNÍKVOÁ等^[23]观察了102例急性脑卒中患者并进行了多导睡眠图检测,结果显示SDB的相关指标与EDS密切相关,呼吸紊乱指数(RDI)[$OR=1.031, 95\%CI(1.007, 1.056), P=0.01$]与快速动眼睡眠持续时间[$OR=0.922, 95\%CI(0.853, 0.997), P=0.042$]是影响EDS严重程度的独立变量。而在ARZT等^[11]的研究中,在同样程度的OSA患者中,无论是轻度OSA(5.6 ± 0.5 与 $9.3 \pm 0.3, P<0.001$)或中重度OSA(7.1 ± 0.9 与 $9.7 \pm 0.4, P=0.043$),合并脑卒中者的ESS评分均低于无脑卒中病史者。MARTYNOWICZ等^[7]的研究也显示在病程>3个月的脑卒中患者中,ESS评分与OSA严重程度无相关性,并据此认为对于脑卒中人群,ESS量表对OSA的评估意义弱于非脑卒中人群。虽然目前的研究

结果显示脑卒中后EDS可能并非是由SDB直接导致的,但两者在不同类型的脑卒中患者中仍存在着密切的联系。有观点认为,脑卒中所致的脑灌注减少和大脑呼吸中枢受损,会导致出现节律性呼吸或以夜间低血氧为主要症状的SDB,而后者造成的睡眠破碎、夜间觉醒增多和交感神经亢进,对脑卒中后EDS的产生有重要影响^[24]。

2.2 抑郁状态 抑郁状态也是导致脑卒中后EDS的可能原因之一,在SDB患者中常同时合并抑郁状态和EDS。有文献报道应用抗抑郁药物治疗脑卒中后抑郁状态的患者能够改善其EDS症状^[8],KHAIRKAR等^[25]的研究显示在丘脑-纹状体脑卒中患者中,合并链球菌感染的抑郁状态与脑卒中后EDS有关。但ŠIARNIK等^[26]的研究却显示,抑郁状态和应用抗抑郁药物与脑卒中患者的ESS评分无相关性($r=0.144, P=0.076$);SUH等^[27]也报道称相较于抑郁,脑卒中后EDS与疲劳和皮质下脑卒中的关系更为密切。目前对脑卒中后抑郁状态和EDS的相关文献报道较少,尚未有研究能确切证实两者的相关性。脑卒中后抑郁的某些症状与EDS类似,而患者本身的抑郁状态也可能影响主观量表的评估结果,故如能采用客观手段(如多导睡眠图、多次睡眠潜伏期试验等)对EDS进行评估,有助于揭示其与抑郁状态的相关性。

2.3 药物不良反应 药物诱发的嗜睡是中枢神经系统活性药物最常见的不良反应之一,主要包括抗抑郁药物、抗精神病药物、抗癫痫药物、降压药物等^[28]。近期一项横断面队列研究显示,脑卒中患者的ESS评分与抗抑郁药物、抗癫痫药物、抗帕金森药物、 α 受体拮抗剂、 β 受体拮抗剂、抗组胺药物及抗焦虑药物的应用无相关性^[25]。专门针对EDS与药物不良反应的相关性研究尚鲜见报道,相关机制有待于进一步研究。

3 脑卒中后EDS的治疗

3.1 持续气道正压通气治疗 目前尚无针对EDS的特异性治疗方法,由于脑卒中后EDS更多的是作为一种非特异性的临床症状而非独立的疾病出现,故临床多以其原发病(主要是睡眠呼吸暂停)为治疗靶点,以持续气道正压通气(CPAP)为最常用的治疗手段。CPAP治疗可缓解OSA发作时的上气道塌陷,降低睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI),从而部分或完全减轻OSA的症状。对于非急性期脑卒中合并OSA的患者,每晚>6h、持续4周的CPAP治疗能够改善其EDS症状,降低ESS评分和促进神经功能恢复^[29]。但急性脑卒中患者可能因为认知和行动障碍而不能佩戴呼吸面罩,导致对CPAP疗法的依从性降低。CPAP在急性脑卒中的使用时机、患者能否获益及其是否能降低患者脑卒中复发的风险,目前尚不明确^[30]。对于不能耐受CPAP治疗并表现为潮式呼吸的脑卒中患者,可应用自适应伺服通气(ASV)疗法。ASV能够在使用后第1晚就恢复患者的正常呼吸模式,并对潮式呼吸提供适应性通气支持:在呼吸暂停时提供最大支持,在过度呼吸时提供最小支持。有研究称ASV疗法可改善缺血性脑卒中患者的EDS症状^[31],但由于该疗法会增加收缩性心力衰竭患者的死亡率,故临床应用需谨慎^[32]。

3.2 认知行为疗法 针对EDS的最常见行为疗法包括延长夜间睡眠时间和日间小睡,研究发现将睡眠时间由8h延长至

12 h 可使睡眠潜伏期显著增加, 日间小睡 (15 min/次) 可改善 EDS 患者日间困倦感, 但该方法对 EDS 患者的整体获益有限, 可能与 EDS 患者夜间睡眠破碎及睡眠效率低下有关^[33]。睡眠限制疗法 (SRT) 是针对睡眠障碍患者的认知行为疗法 (CBT) 的一种, 主要用于改善患者的夜间睡眠质量, 其根据患者每周 (≥ 2 周) 的睡眠记录来制定个体化睡眠方案, 通过减少卧床时间以提高总睡眠时间, 进而增加睡眠效率和缩短睡眠潜伏期。SRT 可在初始阶段有效改善患者夜间睡眠质量, 对于无主观性夜间睡眠障碍的 EDS 患者, 可在原有基础上短暂增加卧床时间 (通常为 15 min/次), 并以 4~5 d 为周期逐步调整卧床时间, 以达到满意效果^[34]。行为疗法的实施需排除药物及心理因素所致的睡眠障碍, 其最终目的是在不改变睡眠昼夜节律的基础上, 增加总睡眠时间以改善 EDS。

3.3 药物疗法 针对 EDS 的药物通常包括类苯丙胺类中枢神经系统兴奋剂 (如哌醋甲酯、甲基苯丙胺、D-苯丙胺或马吲哚等), 或非苯丙胺类促醒剂莫达非尼/阿莫达非尼。一般以小剂量、作用温和的药物 (如莫达非尼或阿莫达非尼) 起始, 并逐渐加量直至达到满意疗效, 如有必要可加用类苯丙胺类药物。类苯丙胺类药物的不良反应包括头痛、焦虑、肢体震颤、厌食、出汗和胃部不适等, 且由于此类药物的交感神经作用对心血管的影响, 可能出现血压升高等不良反应。故合并高血压或 2 型糖尿病患者不宜应用苯丙胺衍生物^[35]。

相关的双盲、多中心、安慰剂随机对照研究结果显示口服莫达非尼可改善 OSA 合并 EDS 患者的 ESS 评分、嗜睡次数和嗜睡时间^[36]。阿莫达非尼较莫达非尼的 $t_{1/2}$ 更长 (10~15 h 与 3~4 h), 美国食品药品监督管理局 (FDA) 推荐应用该药治疗 EDS、发作性睡病以及应用 CPAP 治疗的 OSA 合并嗜睡患者。目前莫达非尼/阿莫达非尼的作用机制尚未完全阐明, 但动物实验显示莫达非尼/阿莫达非尼可与多巴胺转运蛋白 (DAT) 结合并抑制多巴胺的再摄取, 从而使大鼠和狗脑的纹状体中细胞外多巴胺水平升高, 可能是此类药物的作用机制^[37]。

近年来美国睡眠医学会推荐夜间服用短效镇静剂羟丁酸钠作为 EDS 的一线药物治疗, 特别是对于不能耐受抗抑郁药物不良反应者, 临床上可单独应用也可与莫达非尼合用^[35]。该药可使夜间觉醒次数和 N1 睡眠期显著减少, 睡眠效率和慢波睡眠百分比增加, 快速动眼潜伏期明显缩短^[38]。随机对照试验显示与安慰剂相比, 该药可增加维持觉醒试验时间 [5.18 min, 95%CI (2.59, 7.78)] 和减少每周嗜睡事件 [-9.65 次/周, 95%CI (-17.72, 1.59)]^[39]。但对于脑卒中后继发 EDS 患者的药物治疗, 目前尚未见研究报道。

4 EDS 对脑卒中患者康复和预后的影响

4.1 对神经认知功能的影响 EDS 对神经认知功能的不良影响主要包括神经衰弱、反应及学习能力减低、记忆力减退等。WU 等^[40]应用睡眠、认知功能主观调查问卷及多导睡眠图对丘脑梗死患者发病后第 14 天和第 90 天的睡眠、认知功能进行评估, 并与健康人进行对照, 结果显示脑卒中患者的睡眠结构遭到破坏 (睡眠效率下降、睡眠潜伏期增加、非快速动眼睡眠的第 2 和 3 阶段减少)、认知功能减低 (特别是记忆力), 而随着病程的延长, 虽然脑卒中患者的睡眠呼吸暂停和长期

延迟记忆有所恢复, 但其他睡眠障碍和认知功能缺陷却持续存在。

4.2 对躯体功能的影响 在躯体功能方面, 脑卒中合并 EDS 主要表现为躯体运动功能障碍及生活自理能力下降^[8]。但有研究显示, 残障程度高、生活自理能力差的患者 (通过改良 Rankin 量表^[41]评估) 的 ESS 评分呈下降趋势^[26], 对此可能的解释是: 残障程度较高的患者日常生活中活动较少, 体力消耗和疲劳程度较低, 从而导致其 EDS 程度减轻^[10]。

4.3 对脑卒中相关健康事件的影响 在脑卒中相关的健康事件方面, 相关研究显示 EDS 与脑卒中急性期的病情恶化有关, ALEXANDROV 等^[42]观察了 153 例发病 48 h 以内的急性脑卒中患者, 其中 7% 的患者存在逆向盗血综合征 (RRHS), 该病是一种与神经系统恶化有关的血流动力学异常, 该研究观察到在高碳酸血症发作期间, 脑卒中患者的大脑缺血区域的脑血流量减少, 同时未受影响区域血管的血流量增加; 而 EDS 与 RRHS 存在显著相关性, ESS 评分每增加 1 分, RRHS 的发病风险就相应增加 36% [95%CI (7%, 73%)]。而且 EDS 不仅只针对脑卒中急性期, 对患者的远期预后及脑卒中复发也有不良影响。针对城市人口的大基数、多人种队列研究结果显示, EDS 会增加缺血性脑卒中和其他脑血管事件的发病率, 与无 EDS 者相比, 存在 EDS 的人群缺血性脑卒中的发病率更高 [HR=2.74, 95%CI (1.38, 5.43)]^[2], 而且这种关联性在不同人种之间不存在差异^[2], 说明 EDS 是脑卒中的独立危险因素。一项横断面研究对 1 244 名老年人 [平均年龄 (70±9) 岁] 进行颅脑核磁检查, 发现过度睡眠 (>9 h/d) 与脑白质高信号相关 ($\beta=0.178$, $P=0.035$), 说明 EDS 可能提示颅内小血管的亚临床动脉粥样硬化^[43]。也有学者认为 EDS 并不是脑卒中的独立危险因素, 而是通过与其他危险因素 (如高血压、冠心病、代谢因素、睡眠因素等) 相结合来提升脑卒中的发病风险^[44]。有研究显示, 与单纯脑卒中相比, 合并 EDS 会使脑卒中患者的夜间血压升高, 导致血压昼夜节律非杓形及反杓形的程度加深, 脑卒中合并 EDS 患者的 ESS 评分与其收缩压节律 ($R^2=0.122$, $P<0.001$) 及舒张压节律 ($R^2=0.149$, $P<0.001$) 的非杓形程度呈正相关^[45]。王彦利等^[46]的研究也发现冠心病患者的冠状动脉血管狭窄严重程度评分与 AHI 及 ESS 评分呈正相关。

5 结语

虽然多项研究已经证实了 EDS 与脑卒中之间的联系, 但仍有许多问题需要解决。首先, 对 EDS 的定义及评估方法尚无一致性的共识, 很多情况下由睡眠剥夺或睡眠限制导致的疲劳和补偿性睡眠也被定义成 EDS, 但其是否真正属于 EDS 还存在争议^[47]。其次, 近年来的研究中对 EDS 进行评估时, 个体的主观评估结果有时与客观指标并不相符, 针对 EDS 进行评估的各个评估手段之间的相关性并不强, 这使得采用不同评估方法的研究之间得出的结论也缺乏一致性^[7, 13]。而对于脑卒中后 EDS 的治疗, 也需要大量的循证医学证据以使其标准化和规范化。对于本病生理病理机制的进一步明确, 并对相关靶点进行干预达到治疗目的, 可能是今后相关研究的方向。

作者贡献: 王文熠负责文章的构思与设计, 撰写论文, 控制文章质量及审校, 对文章整体负责; 陈光进行文献/资料收集, 修订论文。

本文无利益冲突。

本文文献检索策略:

本文以“日间嗜睡、睡眠呼吸暂停、脑卒中、中风、机制、进展”“Excessive daytime sleepiness、Obstructive sleep apnea、Stroke、Pathophysiology、Therapy、Review”为中英文关键词检索中国知网、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献数据库、维普中文科技期刊数据库、PubMed。文献纳入标准: 脑卒中与日间嗜睡相关的临床研究、基础研究及文献研究; 文献排除标准: 重复报道、质量较差及较陈旧文献。

参考文献

- [1] RUOFF C, RYE D. The ICS-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality [J]. *Curr Med Res Opin*, 2016, 32 (10): 1611-1622. DOI: 10.1080/03007995.2016.1208643.
- [2] BODEN-ALBALA B, ROBERTS E T, BAZIL C, et al. Daytime sleepiness and risk of stroke and vascular disease [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5 (4): 500-507. DOI: 10.1161/circoutcomes.111.963801.
- [3] KENDZERSKA T, GERSHON A S, HAWKER G, et al. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: a decade-long historical cohort study [J]. *PLoS Med*, 2014, 11 (2): e1001599. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001599.
- [4] 徐曼, 陈葵. 睡眠时程与卒中风险的研究进展 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2016, 33 (4): 381-382.
- [5] VAN DER SPUIY I, KARUNANAYAKE C P, DOSMAN J A, et al. Determinants of excessive daytime sleepiness in two First Nation communities [J]. *BMC Pulm Med*, 2017, 17: 192. DOI: 10.1186/s12890-017-0536-x.
- [6] BERGER M, HIROTSU C, HABA-RUBIO J, et al. Risk factors of excessive daytime sleepiness in a prospective population-based cohort [J]. *J Sleep Res*, 2020. DOI: 10.1111/jsr.13069.
- [7] MARTYNOWICZ H, JODKOWSKA A, SKOMRO R, et al. The estimation of excessive daytime sleepiness in post-stroke patients—a polysomnographic study [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2019, 267: 1-5. DOI: 10.1016/j.resp.2019.05.013.
- [8] DING Q, WHITTEMORE R, REDEKER N. Excessive daytime sleepiness in stroke survivors: an integrative review [J]. *Biol Res Nurs*, 2016, 18 (4): 420-431. DOI: 10.1177/1099800415625285.
- [9] HERMANN D M, BASSETTI C L. Role of sleep-disordered breathing and sleep-wake disturbances for stroke and stroke recovery [J]. *Neurology*, 2016, 87 (13): 1407-1416. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003037.
- [10] 范爱月, 张焱磊, 黄桂乾, 等. 急性脑卒中后日间过度嗜睡相关因素分析 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36 (6): 517-519.
- [11] ARZT M, YOUNG T, PEPPARD P E, et al. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke [J]. *Stroke*, 2010, 41 (3): e129-134. DOI: 10.1161/strokeaha.109.566463.
- [12] STERR A, HERRON K, DIJK D J, et al. Time to wake-up: sleep problems and daytime sleepiness in long-term stroke survivors [J]. *Brain Inj*, 2008, 22 (7/8): 575-579. DOI: 10.1080/02699050802189727.
- [13] MARQUEZ-ROMERO J M, MORALES-RAMÍREZ M, ARAUZ A. Non-breathing-related sleep disorders following stroke [J]. *Neurol Engl Ed*, 2014, 29 (9): 511-516. DOI: 10.1016/j.nrleng.2013.04.005.
- [14] MAESTRI M, ROMIGI A, SCHIRRU A, et al. Excessive daytime sleepiness and fatigue in neurological disorders [J]. *Sleep Breath*, 2020, 24 (2): 413-424. DOI: 10.1007/s11325-019-01921-4.
- [15] FONSECA A C, GERALDES R, PIRES J, et al. Improvement of sleep architecture in the follow up of a patient with bilateral paramedian thalamic stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113 (10): 911-913. DOI: 10.1016/j.clineuro.2011.05.003.
- [16] GOYAL M K, KUMAR G, SAHOTA P K. Isolated hypersomnia due to bilateral thalamic infarcts [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21 (2): 146-147. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2010.05.013.
- [17] GUILLEMINAULT C, QUERA-SALVA M A, GOLDBERG M P. Pseudo-hypersomnia and pre-sleep behaviour with bilateral paramedian thalamic lesions [J]. *Brain*, 1993, 116 (Pt 6): 1549-1563. DOI: 10.1093/brain/116.6.1549.
- [18] SEILER A, CAMILO M, KOROSTOVTSEVA L, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: a meta-analysis [J]. *Neurology*, 2019, 92 (7): e648-654. DOI: 10.1212/wnl.0000000000006904.
- [19] STONE K L, BLACKWELL T L, et al. Sleep disordered breathing and risk of stroke in older community-dwelling men [J]. *Sleep*, 2016, 39 (3): 531-540. DOI: 10.5666/sleep.5520.
- [20] ŠIARNIK P, KOLLÁR B, CARNICKÁ Z, et al. Association of sleep disordered breathing with wake-up acute ischemic stroke: a full polysomnographic study [J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12 (4): 549-554. DOI: 10.5664/jcsm.5688.
- [21] YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults [J]. *N Engl J Med*, 1993, 328 (17): 1230-1235. DOI: 10.1056/NEJM199304293281704.
- [22] 邵川, 董肖琦, 陈益女, 等. 中重度 OSAHS 患者日间过度嗜睡的影响因素研究 [J]. *浙江医学*, 2019, 41 (2): 140-142, 153. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.2.2017-1976.
- SHAO C, DONG X Q, CHEN Y N, et al. Factors related to excessive daytime sleepiness in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome [J]. *Zhejiang Medical Journal*, 2019, 41 (2): 140-142, 153. DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.2.2017-1976.
- [23] KLOBUCNÍKOVÁ K, ŠIARNIK P, CARNICKÁ Z, et al. Causes of excessive daytime sleepiness in patients with acute stroke—a polysomnographic study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25 (1): 83-86. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.08.038.

- [24] SLATER G, STEIER J. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders [J]. J Thorac Dis, 2012, 4 (6): 608-616. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.10.07.
- [25] KHAIRKAR P, DIWAN S. Late-onset obsessive-compulsive disorder with comorbid narcolepsy after perfect blend of thalamo-striatal stroke and post-streptococcal infection [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2012, 24 (4): e29-31. DOI: 10.1176/appi.neuropsych.11100252.
- [26] 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. DOI: 10.5664/jcsm.6890.
- [27] SUH M, CHOI-KWON S, KIM J S. Sleep disturbances after cerebral infarction: role of depression and fatigue [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23 (7): 1949-1955. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.029.
- [28] PAGEL JF. Medications and their effects on sleep [J]. Prim Care, 2005, 32 (2): 491-509. DOI: 10.1016/j.pop.2005.02.009.
- [29] 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]. China Medicine and Pharmacy, 2020, 10 (5): 19-22.
- [30] LAU H L, RUNDEK T, RAMOS A R. Sleep and stroke: new updates on epidemiology, pathophysiology, assessment, and treatment [J]. Curr Sleep Med Rep, 2019, 5 (2): 71-82. DOI: 10.1007/s40675-019-00142-1.
- [31] BRILL A K, RÖSTI R, HEFTI J P, et al. Adaptive servo-ventilation as treatment of persistent central sleep apnea in post-acute ischemic stroke patients [J]. Sleep Med, 2014, 15 (11): 1309-1313. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.06.013.
- [32] COWIE MR, WOHRLE H, WEGSCHEIDER K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure [J]. N Engl J Med, 2015, 373 (12): 1095-1105. DOI: 10.1056/NEJMoa1506459.
- [33] EBBEN M R. Nonpharmacologic management of excessive daytime sleepiness [J]. Sleep Med Clin, 2017, 12 (3): 479-487. DOI: 10.1016/j.jsmc.2017.03.020.
- [34] KITAMURA S, KATAYOSE Y, NAKAZAKI K, et al. Estimating individual optimal sleep duration and potential sleep debt [J]. Sci Rep, 2016, 6: 35812. DOI: 10.1038/srep35812.
- [35] TAKENOSHITA S, NISHINO S. Pharmacologic management of excessive daytime sleepiness [J]. Sleep Med Clin, 2020, 15 (2): 177-194. DOI: 10.1016/j.jsmc.2020.02.006.
- [36] 卢耀文, 邓桂兴, 高太平, 等. 莫达非尼治疗阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征导致白天过度嗜睡的双盲、随机对照、多中心临床试验 [J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38 (7): 409-413. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2019.07.006.
LU Y W, DENG G X, GAO T P, et al. Modafinil in treatment of excessive daytime sleepiness induced by obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a double-blind, randomized controlled and multicenter clinical trial [J]. Chinese Journal of New Drugs and Clinical Remedies, 2019, 38 (7): 409-413. DOI: 10.14109/j.cnki.xyylc.2019.07.006.
- [37] SOUSA A N, DINIS-OLIVEIRA R J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of the cognitive enhancer modafinil: Relevant clinical and forensic aspects [J]. Subst Abuse, 2020, 41 (2): 155-173. DOI: 10.1080/08897077.2019.1700584.
- [38] MAITRE M, KLEIN C, MENSAH-NYAGAN A G. Mechanisms for the specific properties of γ -hydroxybutyrate in brain [J]. Med Res Rev, 2016, 36 (3): 363-388. DOI: 10.1002/med.21382.
- [39] ALSHAikh MK, TRICCO AC, TASHKANDI M, et al. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis [J]. J Clin Sleep Med, 2012, 8 (4): 451-458. DOI: 10.5664/jcsm.2048.
- [40] WU W, CUI L, FU Y, et al. Sleep and cognitive abnormalities in acute minor thalamic infarction [J]. Neurosci Bull, 2016, 32 (4): 341-348. DOI: 10.1007/s12264-016-0036-7.
- [41] SULTER G, STEEN C, DE KEYSER J. Use of the barthel index and modified rankin scale in acute stroke trials [J]. Stroke, 1999, 30 (8): 1538-1541. DOI: 10.1161/01.str.30.8.1538.
- [42] ALEXANDROV A V, NGUYEN H T, RUBIERA M, et al. Prevalence and risk factors associated with reversed Robin Hood syndrome in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2009, 40 (8): 2738-2742. DOI: 10.1161/strokeaha.109.547950.
- [43] RAMOS A R, DONG C H, RUNDEK T, et al. Sleep duration is associated with white matter hyperintensity volume in older adults: the Northern Manhattan Study [J]. J Sleep Res, 2014, 23 (5): 524-530. DOI: 10.1111/jsr.12177.
- [44] GANGWISCH J E, REXRODE K, FORMAN J P, et al. Daytime sleepiness and risk of coronary heart disease and stroke: results from the Nurses' Health Study II [J]. Sleep Med, 2014, 15 (7): 782-788. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.04.001.
- [45] 王文熠, 万福铭, 李澎. 脑卒中合并昼间嗜睡对卒中后血压变异性的影响 [J]. 中国全科医学, 2019, 22 (1): 48-53. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.01.010.
WANG W Y, WAN F M, LI P. Impact of stroke with excessive daytime sleepiness on post-stroke blood pressure variability [J]. Chinese General Practice, 2019, 22 (1): 48-53. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.01.010.
- [46] 王彦利, 梁雨露, 王智彬, 等. 冠心病患者中冠脉血管狭窄程度与睡眠呼吸暂停低通气指数及嗜睡的相关性 [J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10 (5): 558-561. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.05.11.
WANG Y L, LIANG Y L, WANG Z B, et al. Correlation between sleep-disordered breathing and sleepiness in patients with coronary heart disease [J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2018, 10 (5): 558-561. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4055.2018.05.11.
- [47] GOEL N, BASNER M, RAO H, et al. Circadian rhythms, sleep deprivation, and human performance [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2013, 119: 155-190. DOI: 10.1016/B978-0-12-396971-2.00007-5.

(收稿日期: 2020-08-20; 修回日期: 2020-09-20)

(本文编辑: 赵跃翠)