

缺血性脑卒中后睡眠障碍的危险因素分析及银杏二萜内酯疗效观察

董胜璞¹, 周海萍¹, 韩征², 薛延莉^{2*}

¹西安医学院, 陕西 西安

²陕西省人民医院, 陕西 西安

收稿日期: 2022年3月6日; 录用日期: 2022年3月29日; 发布日期: 2022年4月11日

摘要

目的: 探讨缺血性脑卒中(CIS)患者卒中后睡眠障碍(PSSD)的危险因素。探讨应用银杏二萜内酯的疗效。方法: 回顾性分析122例CIS患者的临床资料, 其中男60例, 女62例; 年龄区间40~80岁, 平均65岁。根据患者的临床症状和睡眠问卷调查以及多导睡眠监测(PSG)结果判断是否发生PSSD。将其分为睡眠障碍组(45例)和无睡眠障碍组(77例)。采用单因素和多因素Logistic回归分析两组性别、年龄、丘脑梗死、糖尿病、维生素D水平、肥胖、高血压、动脉粥样硬化与PSSD的相关性。两组患者均予基础治疗, 睡眠障碍组患者加用银杏二萜内酯注射液静脉滴注。结果: 两组年龄、性别与PSSD发生无相关性($P > 0.05$); 丘脑梗死、高血压、糖尿病、维生素D水平、肥胖、动脉粥样硬化均与PSSD的发生相关($P < 0.05$)。丘脑梗死(OR: 13.500, CI: 1.340~135.983)、糖尿病(OR: 19.429, CI: 1.876~201.175)、维生素D水平(OR: 0.037, CI: 0.002~0.793)、肥胖(OR: 0.036, CI: 0.002~0.741)与PSSD发生密切相关。睡眠障碍组患者经银杏二萜内酯治疗后的肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素6 (IL-6)、白介素8 (IL-8)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、血管紧张素II (Ang-II)、血浆黏度水平显著低于治疗前, 且未发生不良反应。结论: 丘脑梗死、糖尿病、维生素D水平、肥胖均是PSSD发生的独立危险因素。对于已形成睡眠障碍的患者, 给予银杏二萜内酯治疗可改善炎症因子、氧化应激水平及血液流变学指标, 且安全性较高。

关键词

缺血性脑卒中, 危险因素, 卒中后睡眠障碍, 银杏二萜内酯

Analysis of Risk Factors of Sleep Disorder after Cerebral Ischemic Stroke and Observation of Therapeutic Effect of Ginkgo Diterpene Lactone

*通讯作者。

文章引用: 董胜璞, 周海萍, 韩征, 薛延莉. 缺血性脑卒中后睡眠障碍的危险因素分析及银杏二萜内酯疗效观察[J]. 临床医学进展, 2022, 12(4): 2575-2582. DOI: 10.12677/acm.2022.124371

Shengpu Dong¹, Haiping Zhou¹, Zheng Han², Yanli Xue^{2*}¹Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi²Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an ShaanxiReceived: Mar. 6th, 2022; accepted: Mar. 29th, 2022; published: Apr. 11th, 2022**Abstract**

Objective: To explore the risk factors of post-stroke sleep disorder (PSSD) in patients with cerebral ischemic stroke (CIS) and the curative effect of ginkgo diterpene lactone. **Methods:** The clinical data of 122 patients with CIS were analyzed retrospectively, including 60 males and 62 females, ranging in age from 40 to 80 years (mean 65 years). The occurrence of PSSD was judged according to the clinical symptoms and sleep questionnaire and the results of polysomnography (PSG). They were divided into sleep disorder group (n = 45) and non-sleep disorder group (n = 77). Univariate and multivariate Logistic regression was used to analyze the correlation between sex, age, thalamic infarction, diabetes, vitamin D level, obesity, hypertension, atherosclerosis and PSSD in the two groups. Patients in both groups were given basic treatment, and patients in sleep disorder group were treated with ginkgo diterpene lactone injection by intravenous drip. **Results:** There was no correlation between age, sex and the occurrence of PSSD in the two groups ($P > 0.05$), but thalamic infarction, hypertension, diabetes, vitamin D level, obesity and atherosclerosis were all related to the occurrence of PSSD ($P < 0.05$). Thalamic infarction (OR: 13.500, CI: 1.340~135.983), diabetes mellitus (OR: 19.429, CI: 1.876~201.175), vitamin D level (OR: 0.037, CI: 0.002~0.793) and obesity (OR: 0.036, CI: 0.002~0.741) are closely related to the occurrence of PSSD. The levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), angiotensin II (Ang-II) and plasma viscosity in sleep disorder group were significantly lower than those before treatment, and there were no adverse reactions. **Conclusions:** Thalamic infarction, diabetes, vitamin D level and obesity are independent risk factors for PSSD. For patients with sleep disorders, ginkgo diterpene lactone treatment can improve inflammatory factors, oxidative stress levels and hemorheological indexes, and the safety is higher.

Keywords**Cerebral Ischemic Stroke, Risk Factors, Sleep Disorder after Stroke, Ginkgo Diterpene Lactone**

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

缺血性脑卒中(cerebral ischemic stroke, CIS)是神经科常见脑血管疾病, 由于脑血管血液循环中断, 引起脑组织及细胞缺血缺氧而死亡的一系列生理病理改变[1]。CIS 患者的 PSSD 与许多导致急性缺血性脑卒中的危险因素有关, CIS 可加重 PSSD, 也可由 CIS 引起。PSSD 是炎症因子水平升高、细胞缺氧, 氧化应激所导致的严重的并发症, 如高血压、糖尿病和肥胖患者。PSSD 不仅会影响患者的认知功能、生活质量、身心健康, 还会加重急性脑梗死的风险, 甚至诱发急性脑梗死的复发[2]。本研究回顾性分析 2020 年 3 月至 2021 年 3 月医院神经内科 CIS 后发生 PSSD 患者的临床资料。通过采用单因素和多因素 Logistic

回归分析法判断影响患者 CIS 后发生 PSSD 的危险因素, 同时观察银杏二萜内酯的干预效果, 以期为临床预防和诊治提供参考, 现报道如下。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

122 例患者中, 男 60 例, 女 62 例; 年龄 40~80 岁, 平均 65 岁。122 例患者的临床表现为, 偏瘫偏身感觉障碍 37 例(30.3%), 口角歪斜 13 例(10.7%), 共济失调 31 例(25.4%), 吞咽困难 19 例(15.6%), 头晕或呕吐 22 例(18%); 缺血性脑卒中的类型为: 前循环梗死 35 例, 后循环梗死 33 例, 前后混合性梗死 54 例。本研究符合《赫尔辛基宣言》原则。患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

纳入标准: 1) 年龄 40~80 岁; 2) 入院后 24 小时内经头颅 CT 或磁共振成像检查确诊为缺血性脑卒中; 3) 所有患者均已征得知情同意。符合以下任何一项标准的患者将被排除在研究之外: 1) 病情严重, 不能配合检查; 2) 有精神障碍或家族史; 3) 严重睡眠障碍; 4) 滥用药物和酒精; 5) 脑梗塞合并其他严重身体疾病; 6) 痴呆症。

两组患者均进行抗血小板聚集、改善微循环、控制血压、控制血糖、营养神经等基础治疗, 睡眠障碍组加予银杏二萜内酯注射液(江苏康缘药业股份有限公司生产, 国药准字 Z20120024)规格为每支 5 ml, 其中含银杏二萜内酯 25 mg, 加入 0.9%氯化钠注射液 250 ml 静脉滴注, 每日 1 次, 连续治疗 2 周。于治疗前后分别采集患者空腹静脉血, 检测 TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP、Ang-II、血浆黏度水平。

2.2. 诊断方法

睡眠障碍的诊断程序应该包括一次临床访谈, 其中包括对目前的睡眠-觉醒行为和睡眠史以及有关躯体和精神障碍的问题进行彻底的评估, 体检, 使用睡眠问卷和睡眠日记, 如果有必要, 还应采取额外的措施 PSG, PSG 是诊断睡眠障碍的金标准方法。另外三个问题被问及睡眠时间、睡眠潜伏期和入睡后醒来的频率: 1) “住院期间你晚上睡几个小时?” 2) “你在医院需要多少分钟才能入睡?” 3) “你晚上醒来几次?”

2.3. 治疗方法

根据 PSSD 的类型, 可以考虑使用镇静-催眠药物或使用正压通气的氧气治疗。然而, 这些治疗仅限于改善症状, 并造成患者的依从性欠佳甚至治疗无效。夜间睡眠障碍和日间过度嗜睡与抑郁和疲劳密切相关, 因此建议对 PSSD 的情绪症状进行适当的评估和预防措施, 以提供可靠和持久的改善。这些措施包括认知-行为疗法、环境刺激控制、睡眠限制、放松疗法和睡眠卫生的组合。此外, 促进健康并提供不同应对和放松技能的 PSSD 管理教育项目可能会减少睡眠障碍的发生[3] [4]。

非药物干预措施包括: 1) 睡眠卫生: 包括教育患者改变生活方式, 如限制白天打盹, 避免深夜晚餐, 限制在睡前或晚上使用电子产品/智能手机、摄入酒精、咖啡因或吸烟。2) 睡眠限制疗法: 这种疗法旨在通过限制睡眠小时数来减少睡眠时间。减少睡眠时间可以改善体内平衡睡眠驱动力, 使睡眠更稳定。这种疗法的主要局限性是可能会使患者因为睡眠不足而增加白天困倦的几率。3) 环境刺激控制疗法: 刺激控制包括限制某些可能会影响睡眠的行为, 如在床上吃东西或看书, 深夜在床上使用数码设备, 以及促进只有在感觉昏昏欲睡的情况下才上床睡觉。4) 放松疗法: 定期练习呼吸、冥想或瑜伽可以帮助改善睡眠模式, 减少潜在的焦虑和压力。研究表明, 通过放松训练来管理压力有助于提高注意力, 减少失眠症患者的睡前觉醒和担忧。5) 认知行为疗法: 认知行为疗法(CBT-I)是治疗失眠的主要手段。有效的 CBT-I 可显著改善入睡潜伏期、入睡后觉醒和总睡眠时间。研究表明, CBT-I 被推荐为任何年龄段的成年人睡

眠障碍的一线治疗。如果 CBT-I 无效或不可用，可以提供药物干预。

药物干预措施包括：1) BZ 和 BZRA 是短期治疗失眠的有效药物。较新的 BZRA 与 BZ 同样有效。半衰期较短的 BZ/BZRA 可能在早晨镇静方面副作用较少。一般不推荐长期使用 BZ 或 BZRA 治疗失眠，因为传统苯二氮类药物会使每分钟通气量减少、膈肌耐力恶化和使氧饱和度降低的副作用。此外，耐受性、依赖性、认知损害和异常睡眠相关行为都与苯二氮卓类药物有关。对于每天用药的患者，强烈建议减少到间歇给药。2) 静抗抑郁药是短期治疗失眠的有效药物；必须认真考虑禁忌症。一般不推荐长期使用镇静抗抑郁药治疗失眠，因为缺乏证据和可能的副作用/风险。3) 黑激素通常不被推荐用于治疗失眠，因为它的疗效较差。

2.4. 随访方法

治疗后门诊或电话随访，询问患者睡眠时间、睡眠潜伏期和入睡后醒来的频率；复查睡眠问卷或多导睡眠监测是否阴性。

2.5. 统计学方法

应用 SPSS22.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $X \pm s$ 表示，行 t 检验；分类变量采用例数和百分率或构成比表示，组间差异采用 χ^2 检验。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析法探讨影响 CIS 后发生 PSSD 的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 随访结果

122 例 CIS 患者的中位随访时间为 3 个月。随访期间，45 例 PSSD 病例经治疗后均得到改善，患者睡眠时间、睡眠潜伏期和入睡后醒来的频率均正常，睡眠问卷及多导睡眠监测结果呈阴性。

3.2. CIS 后 PSSD 的诊治结果

122 例患者中，45 例诊断为 PSSD。45 例患者的临床表现为睡眠呼吸暂停(SA) 5 例、夜间睡眠障碍(NSD) 28 例和日间过度嗜睡(EDS) 12 例；45 例 PSSD 患者中，5 例 SA 采用正压通气治疗；28 例为轻型患者，给予非药物治疗后得到控制。其余 12 例均采用药物治疗，使用小剂量 BZ 或 BZRA 治疗。

3.3. 影响患者 CIS 后 PSSD 的单因素和多因素 Logistic 回归结果分析

单因素结果分析显示，患者的丘脑梗死、高血压、糖尿病、维生素 D 水平、肥胖、动脉粥样硬化均是患者脑梗死后引起 PSSD 的影响因素(均 $P < 0.05$)。进一步多因素 logistic 回归分析结果显示，丘脑梗死、糖尿病、维生素 D 水平及肥胖均是影响患者脑梗死后出现 PSSD 的独立危险因素(表 1, 表 2)。

Table 1. Single factor analysis results of influencing PSSD of 122 AIS patients

表 1. 影响 122 例 AIS 患者 PSSD 的单因素分析结果

临床因素	未患 PSSD (77)	患 PSSD (45)	P 值	X ² 值
年龄			0.107	3.113
<60 岁	29	10		
≥60 岁	48	35		

Continued

性别			0.137	2.404
男	42	18		
女	35	27		
高血压			0.028	5.104
无	58	25		
有	19	20		
丘脑梗死			0.001	11.772
无	52	16		
有	25	29		
糖尿病			0.001	10.412
无	34	7		
有	43	38		
维生素 D 水平			0.024	5.771
≥ 50 nmol/L	43	15		
< 50 nmol/L	34	30		
肥胖			0.033	5.338
无	35	11		
有	42	34		
动脉粥样硬化			0.004	8.948
无	42	12		
有	35	33		

Table 2. The results of multivariate logistic regression analysis affecting PSSD of 122 AIS patients**表 2.** 影响 122 例 AIS 患者 PSSD 的多因素 logistic 回归分析结果

影响因素	OR 值	95% CI	P 值
丘脑梗死	13.500	1.340~135.983	0.027
糖尿病	19.429	1.876~201.175	0.013
维生素 D 缺乏	0.037	0.002~0.793	0.035
肥胖	0.036	0.002~0.741	0.031

3.4. 银杏二萜内酯干预效果

TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP、Ang-II、血浆黏度水平均显著低于治疗前，结果详见表 3。

Table 3. Comparison of effects of ginkgo diterpenoid lactone before and after treatment ($X \pm s$, $n = 45$)**表 3.** 银杏二萜内酯治疗前后效果比较($X \pm s$, $n = 45$)

	TNF- α ($\mu\text{g/L}$)	IL-6 (ng/L)	IL-8 ($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP (mg/L)	Ang-II (ng/L)	血浆黏度(mPa·s)
治疗前	6.9 \pm 1.5	299.9 \pm 27.5	0.45 \pm 0.03	12.3 \pm 2.0	36.66 \pm 2.66	2.66 \pm 0.95
治疗后	1.2 \pm 0.5	120 \pm 15.8	0.35 \pm 0.02	3.0 \pm 1.0	21.33 \pm 1.68	0.92 \pm 0.22
t 值	24.18	38.05	18.60	27.9	32.69	11.97
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

4. 讨论

PSSD 是 CIS 后常见的后遗症,对卒中幸存者的日常生活造成许多负面影响。然而, PSSD 在病因、评估、治疗和护理管理方面目前仍知之甚少。本次研究回顾性分析 PSSD 的危险因素,以加深对 PSSD 的认识。PSSD 患病率为 13.2%~94.0% [5]。包括 SA、NSD 和 EDS。PSSD 可影响急性脑卒中患者的治疗和康复。因此无论是医疗工作者还是患者,都需要对 CIS 后的 PSSD 给予更多的关注,以便对其进行及时的预防和治疗,改善患者的睡眠障碍,进而促进患者的康复[6]。

相关文献报道[7],负责睡眠唤醒调节的分子因素包括食欲素、去甲肾上腺素和组胺等促进觉醒的化学物质,以及 γ -氨基丁酸、腺苷、褪黑素和前列腺素 D2 等促进睡眠的化学物质。对食欲素介导的觉醒促进区(结节乳头核,中缝背侧核和蓝斑)和促进睡眠的区域(视前外侧腹侧核和视前正中核)的抑制是导致睡眠障碍的可能机制之一。

本研究通过单因素和多因素 logistic 回归分析发现,丘脑梗死、糖尿病、维生素 D 水平及肥胖是脑梗死患者患 PSSD 的危险因素。

丘脑是一个重要的过渡核团,在许多神经活动中起着举足轻重的作用。丘脑区域被认为在新记忆的形成中发挥作用,部分是通过它们与海马体的连接,部分是因为丘脑在维持人的精神警觉性中起到非常重要的作用。正常的睡眠结构和觉醒也需要丘脑的参与。丘脑损伤,特别是在旁正中区域,可能导致唤醒障碍、睡眠过度 and 认知损伤[8]。丘脑病变导致认知功能和记忆的普遍下降。丘脑背内侧核和前核都与记忆功能有关,丘脑损伤造成的 Papez 环路破坏也会导致记忆和情绪障碍[9]。双侧丘脑、丘脑底区病变的患者存在严重和持续性的觉醒障碍,其中包括网状上行激活系统的纤维受损。因此,白天嗜睡可能是一种多维现象,由患者夜间睡眠质量差、疲劳和与唤醒系统相关的大脑结构功能障碍共同所致[10]。

维生素 D 受体(VDR)在几乎所有人体组织中都很常见,包括中枢神经系统。VDR 在参与睡眠调节的脑干区域,如下丘脑前部和后部、黑质、中脑中央灰质、中缝核团以及脑桥网状核和尾侧核中均有表达。事实上,在这些区域有起搏细胞,它们在睡眠的第一阶段和维持睡眠方面起着重要作用。维生素 D 缺乏引起的慢性非特异性疼痛,可能会导致睡眠不佳[11]。最近有一项研究表明[12],维生素 D 可以通过改变免疫调节,减少炎症物质的释放来发挥免疫调节作用,包括那些调节睡眠的物质,如前列腺素 D2、肿瘤坏死因子 α 和细胞因子。有证据表明维生素 D 有助于调节褪黑素的产生,褪黑素是一种松果体激素,控制着人类的昼夜节律和睡眠。通过作用于在基因水平上表达 VDRE 的色氨酸羟化酶,维生素 D 可以调节色氨酸转化为 5-羟色氨酸,后者被代谢为 5-羟色胺,从而产生睡眠荷尔蒙——褪黑素[13] [14]。

糖尿病患者夜间睡眠障碍可能是由于下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感系统的激活所致,但糖尿病也可能通过一些其他途径对睡眠产生不利影响。常见并发症引起的疼痛,如外周神经病变或血糖控制不佳引起的夜尿症,可能会导致睡眠障碍。睡眠期间的周期性呼吸模式在糖尿病患者中更为常见,尽管这是

否会导致睡眠症状目前尚不清楚[15]。与正常睡眠时间相比，短睡眠时间和长睡眠时间都与 HbA1c 增加有关[16]。糖尿病患者需要终身饮食限制、体育锻炼、服药依从性和血糖监测。在这个长期的自我管理过程中，许多人带有情绪负担从而引起糟糕的睡眠质量。睡眠质量差和焦虑都会激活下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴，刺激交感神经系统 - 肾上腺反应，增加血小板聚集和炎症，降低胰岛素敏感性，并恶化血糖控制。睡眠质量差会刺激中枢神经系统分泌大量儿茶酚胺，这些儿茶酚胺会释放到血液中，导致血糖升高，从而形成一个恶性循环[17]。

肥胖是患者睡眠障碍的来源，降低了深度睡眠和睡眠效率，同时增加了睡眠障碍的风险[18]。肥胖患者的睡眠障碍与碳水化合物耐量和促甲状腺素降低、皮质醇升高和瘦素降低有关，瘦素是由脂肪细胞释放，调节饱腹感和能量。肥胖患者葡萄糖耐量和胰岛素敏感性降低；饥饿和食欲增加，特别是对碳水化合物；对食物刺激的敏感度增加，以及许多其他研究结果都支持肥胖与睡眠障碍的风险之间存在密切的关系[19]。

对于睡眠障碍的患者，经银杏二萜内酯治疗可获良好的效果。本研究中睡眠障碍组患者治疗后的 TNF- α 、IL-6、IL-8、hs-CRP、Ang-II、血浆黏度水平均显著低于治疗前。这是因为银杏二萜内酯为高纯度银杏化学单体药物，主要成分为银杏内酯 A、B、K。银杏内酯对神经细胞损伤导致的缺血性卒中以及炎症、氧化应激和神经退行性疾病(如痴呆症和阿尔茨海默病)具有神经保护作用[20]。特别是，银杏内酯 B 是最具选择性和竞争力的血小板活化因子受体拮抗剂，具有抗氧化和抗炎特性。GK 是 GB 的一种衍生物，对它的研究也越来越广泛。最近的研究表明，GK 通过抑制线粒体功能障碍来减轻脑缺血再灌注损伤，细胞凋亡，促进血管生成[21]。银杏二萜内酯能够改善睡眠障碍患者的炎症因子指标和血液流变学指标且能够保护神经损伤。安全性评价显示，银杏二萜内酯治疗期间药品安全性高。

综上所述，丘脑梗死、糖尿病、维生素 D 水平及肥胖是 CIS 后患 PSSD 的危险因素。除了积极控制患者的基础疾病外，要针对这些危险因素提早进行预防，最大限度降低 PSSD 发生率，提高 PSSD 治疗效果，从而改善患者预后。对于发生 PSSD 的患者加予银杏二萜内酯治疗，可改善炎症因子、氧化应激水平及血液流变学指标，且安全性较高。但本研究样本量较小，结果结论有待在今后的研究中扩大样本量进一步证实。

参考文献

- [1] 李宗奇, 郭晓燕, 胥学梅, 曾婷, 谭华. 急性缺血性卒中患者睡眠障碍及执行功能障碍与情感淡漠的关系[J]. 中国脑血管病杂志, 2020, 17(12): 33-38.
- [2] Chen, X., Bi, H., Zhang, M., Liu, H., Wang, X. and Zu, R. (2015) Research of Sleep Disorders in Patients with Acute Cerebral Infarction. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **24**, 2508-2513. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.033>
- [3] Ho, L.Y.W., Lai, C.K.Y. and Ng, S.S.M. (2021) Contribution of Sleep Quality to Fatigue Following a Stroke: A Cross-Sectional Study. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 151. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02174-z>
- [4] Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J.G., Espie, C.A., Garcia-Borreguero, D., Gjerstad, M., Gonçalves, M., Hertenstein, E., Jansson-Fröjmark, M., Jennum, P.J., Leger, D., Nissen, C., Parrino, L., Paunio, T., Pevernagie, D., Verbraecken, J., Weeß, H.G., Wichniak, A., Zavalko, I., Arnardottir, E.S., Deleanu, O.C., Strazisar, B., Zoetmulder, M. and Spiegelhalter, K. (2017) European Guideline for the Diagnosis and Treatment of Insomnia. *Journal of Sleep Research*, **26**, 675-700. <https://doi.org/10.1111/jsr.12594>
- [5] Park, D.I. and Choi-Kwon, S. (2018) Poststroke Sleep Disorders: An Executive Summary. *Journal of Neuroscience Nursing*, **50**, 314-317. <https://doi.org/10.1097/JNN.0000000000000404>
- [6] Lyons, O.D. and Ryan, C.M. (2015) Sleep Apnea and Stroke. *Canadian Journal of Cardiology*, **31**, 918-927. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.03.014>
- [7] Bollu, P.C. and Kaur, H. (2019) Sleep Medicine: Insomnia and Sleep. *Mo Med*, **116**, 68-75.
- [8] Wu, W., Cui, L., Fu, Y., Tian, Q., Liu, L., Zhang, X., Du, N., Chen, Y., Qiu, Z., Song, Y., Shi, F.D. and Xue, R. (2016)

- Sleep and Cognitive Abnormalities in Acute Minor Thalamic Infarction. *Neuroscience Bulletin*, **32**, 341-348. <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0036-7>
- [9] Nishio, Y., Hashimoto, M., Ishii, K., Ito, D., Mugikura, S., Takahashi, S., *et al.* (2014) Multiple Thalamo-Cortical Disconnections in Anterior Thalamic Infarction: Implications for Thalamic Mechanisms of Memory and Language. *Neuropsychologia*, **53**, 264-273. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2013.11.025>
- [10] Suh, M., Choi-Kwon, S. and Kim, J.S. (2014) Sleep Disturbances after Cerebral Infarction: Role of Depression and Fatigue. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **23**, 1949-1955. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.01.029>
- [11] Toujani, S., Kaabachi, W., Mjid, M., Hamzaoui, K., Cherif, J. and Beji, M. (2017) Vitamin D Deficiency and Interleukin-17 Relationship in Severe Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Annals of Thoracic Medicine*, **12**, 107-113. <https://doi.org/10.4103/atm.ATM.301.16>
- [12] Gao, Q., Kou, T., Zhuang, B., Ren, Y., Dong, X. and Wang, Q. (2018) The Association between Vitamin D Deficiency and Sleep Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, **10**, Article No. 1395. <https://doi.org/10.3390/nu10101395>
- [13] Kaneko, I., Sabir, M.S., Dussik, C.M., Whitfield, G.K., Karrys, A., Hsieh, J.C., Haussler, M.R., Meyer, M.B., Pike, J.W. and Jurutka, P.W. (2015) 1,25-Dihydroxyvitamin D Regulates Expression of the Tryptophan Hydroxylase 2 and Leptin Genes: Implication for Behavioral Influences of Vitamin D. *The FASEB Journal*, **29**, 4023-4035.
- [14] Patrick, R.P. and Ames, B.N. (2015) Vitamin D and the Omega-3 Fatty Acids Control Serotonin Synthesis and Action, Part 2: Relevance for ADHD, Bipolar Disorder, Schizophrenia, and Impulsive Behavior. *The FASEB Journal*, **29**, 2207-2222.
- [15] Ogilvie, R.P. and Patel, S.R. (2018) The Epidemiology of Sleep and Diabetes. *Current Diabetes Reports*, **18**, Article No. 82. <https://doi.org/10.1007/s11892-018-1055-8>
- [16] Zhu, B., Hershberger, P.E., Kapella, M.C. and Fritschi, C. (2017) The Relationship between Sleep Disturbance and Glycaemic Control in Adults with Type 2 Diabetes: An Integrative Review. *Journal of Clinical Nursing*, **26**, 4053-4064.
- [17] Dong, D., Lou, P., Wang, J., Zhang, P., Sun, J., Chang, G. and Xu, C. (2020) Interaction of Sleep Quality and Anxiety on Quality of Life in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Health and Quality of Life Outcomes*, **18**, Article No. 150. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01406-z>
- [18] Naufel, M.F., Frange, C., Andersen, M.L., Girão, M.J.B.C., Tufik, S., Beraldi Ribeiro, E. and Hachul, H. (2018) Association between Obesity and Sleep Disorders in Postmenopausal Women. *Menopause*, **25**, 139-144. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000962>
- [19] Kahan, S. (2017) Obesity and Sleep: An Evolving Relationship. *Sleep Health*, **3**, 381-382. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2017.07.010>
- [20] Nabavi, S.M., Habtemariam, S., Daglia, M., Braidly, N., Loizzo, M.R., Tundis, R. and Nabavi, S.F. (2015) Neuroprotective Effects of Ginkgolide B against Ischemic Stroke: A Review of Current Literature. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **15**, 2222-2232. <https://doi.org/10.2174/1568026615666150610142647>
- [21] Liu, Q., Jin, Z., Xu, Z., Yang, H., Li, L., Li, G., Li, F., Gu, S., Zong, S., Zhou, J., Cao, L., Wang, Z. and Xiao, W. (2019) Antioxidant Effects of Ginkgolides and Bilobalide Against Cerebral Ischemia Injury by Activating the Akt/Nrf2 Pathway *in Vitro* and *in Vivo*. *Cell Stress and Chaperones*, **24**, 441-452. <https://doi.org/10.1007/s12192-019-00977-1>