

光照治疗对阿尔茨海默病睡眠、认知、行为影响的系统综述

李洪龙 娄峰阁 陈佳欣 付伟 杨盼盼 王焱 王玉花

161000 齐齐哈尔医学院精神卫生学院(李洪龙、付伟、杨盼盼、王焱、王玉花), 公共卫生学院(娄峰阁), 全科医学与继续教育学院(陈佳欣)

通信作者: 王玉花, Email: 285628923@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.08.006

【摘要】目的 系统综述光照治疗对阿尔茨海默病(AD)患者睡眠、认知和行为影响的相关研究, 为改善AD患者相关症状提供参考。**方法** 计算机检索中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Web of Science、Cochrane Library, 检索从建库至2021年4月的随机对照研究, 研究对象为AD患者, 试验组为光照治疗, 观察指标包括睡眠、认知及行为。提取资料并进行文献质量评价, 对相关研究进行Meta分析。**结果** 最终纳入15篇研究, 全部为随机对照设计, 文献质量较优。分析结果显示, 光照治疗能够改善患者睡眠质量($SMD=0.56, 95\%CI=0.38\sim0.75, P<0.01$)、认知($SMD=0.39, 95\%CI=0.10\sim0.67, P<0.01$)和行为障碍($SMD=0.82, 95\%CI=0.61\sim1.02, P<0.01$)。**结论** 光照治疗能够有效改善AD患者睡眠质量、认知水平和行为障碍。

【关键词】 阿尔茨海默病; 光照治疗; 睡眠; 认知; 行为; 系统综述

基金项目: 黑龙江省省属高校基本科研业务费科研项目(2019-KYYWF-1262, 2017-QYKYYWF-0751); 齐齐哈尔医学院院内科研项目(QY2015-L01)

Effects of light therapy on sleep, cognition and behavior in Alzheimer disease: a systematic review

Li Honglong, Lou Fengge, Chen Jiaxin, Fu Wei, Yang Panpan, Wang Yao, Wang Yuhua

School of Mental Health, Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, China (Li HL, Fu W, Yang PP, Wang Y, Wang YH); School of Public Health, Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, China (Lou FG); School of General Medicine and Continuing Education, Qiqihar Medical College, Qiqihar 161000, China (Chen JX)

Corresponding author: Wang Yuhua, Email: 285628923@qq.com

【Abstract】Objective To systematically review the related research on the effects of light therapy on sleep, cognition and behavior of patients with Alzheimer disease, aiming to provide reference for improving the symptoms of Alzheimer disease. **Methods** Through the database retrieval of literature, based on the inclusion and screening criteria, extraction of data and literature quality evaluation, meta-analysis was conducted. **Results** Finally, 15 studies were included, all of which were randomized controlled designs, and the quality of the literature was relatively good. The analysis results showed that light therapy can improve the quality of sleep ($SMD=0.56, 95\%CI: 0.38\sim0.75, P<0.01$), cognition ($SMD=0.39, 95\%CI: 0.10\sim0.67, P<0.01$) and behavior obstacles ($SMD=0.82, 95\%CI: 0.61\sim1.02, P<0.01$). **Conclusions** Light therapy can effectively improve sleep quality, cognitive level and behavior disorders in patients with Alzheimer disease.

【Key words】 Alzheimer disease; Light therapy; Sleep; Cognition; Behavior; Systematic review

Fund programs: Fundamental Scientific Research Business Expenses for Universities in Heilongjiang Province (2019-KYYWF-1262, 2017-QYKYYWF-0751); Research Fund Project of Qiqihar Medical College (QY2015-L01)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是老年痴呆症最常见的病因, AD患者可能出现睡眠障碍和昼夜节律紊乱等表现^[1]。这些异常表现也可能发生在正常的衰老过程中, 但在老年痴呆症患者中更为常

见和明显。在AD中, 44%的患者受睡眠障碍的影响, 与其他形式的神经退行性疾病不同的是, 睡眠障碍的患病率和严重程度随着AD的严重程度而增加^[2]。AD的尸检研究除大脑神经退行性变特征外,

还强调了视网膜和视神经组织病理学,特别是视网膜退化和视神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)丢失^[3]。黑素视素视神经节细胞(melanopsin retinal ganglion cell, mRGC)通过表达光色素黑色素蛋白,具有光敏性,将作为光学感受器将环境光信息传递给大脑^[4]。AD患者的mRGC丢失率很高,不能充分发挥其功能,影响光的传输^[5]。因此考虑到mRGC在睡眠和昼夜节律中的关键作用,有可能利用光进行AD患者的治疗。光能使对中枢神经系统的敏感性降低外,AD患者一般较少暴露在明亮的环境光中,也可能对患者的情绪和认知产生影响,导致抑郁、行为障碍和认知功能障碍的发展^[6-7]。一些研究已经证实强光疗法对AD患者的作用,但由于光疗具体操作方法的不同和研究对象的异质性,研究的结果也存在一定的矛盾^[8-10]。本系统综述通过对该领域干预研究进行Meta分析,探讨光照治疗对于AD患者睡眠、认知和行为的影响,详细描述治疗的具体特点,为今后研究提供参考。

一、资料与方法

1. 数据库: 计算机检索数据库包括中国知网、万方数据库、维普数据库、PubMed、Web of Science、The Cochrane Library, 检索时间为建库至2021年4月。

2. 检索策略: 检索方式为主题词与自由词相结合,中文检索词“光照治疗、光照疗法、光照、光疗”和“阿尔茨海默、阿尔兹海默、老年痴呆、痴呆”和“睡眠、认知、行为”;英文检索词为:“Light Therapy、Light treatment、Phototherapy、Photoradiation Therapy、Light”和“Alzheimer Disease、Alzheimer Syndrome、Dementia”和“Sleep”“Cognition”及“Behavior”。

3. 文献纳入与排除标准: 纳入标准: (1) 研究类型为随机对照试验; (2) 研究对象为AD患者; (3) 试验组干预措施为光照治疗; (4) 结局测量指标包括睡眠、认知和行为等指标。排除标准: (1) 重复发表的文献; (2) 研究类型不符; (3) 无具体测量指标数据; (4) 无法获取全文。

4. 文献筛选与资料提取: 文献由2名参加过相关培训的研究人员依据纳入排除标准进行独立筛选,阅读全文确定最终纳入文献,提取资料后结果进行交叉校对。提取资料包括样本量、干预措施、疗程、测量指标等。

5. 质量评价: 依据Cochrane Handbook for Systematic Review Intervention对纳入文献进行质量评价,评价标准包括随机性、分配隐藏、盲法、数据完整性、选择性报告和其他偏倚等。纳入文献完全符合上述标

准,则发生偏倚的可能性最小,质量等级为A级;如部分符合上述标准,则发生偏倚的可能性中度,质量等级为B级;如完全不符合上述标准,则发生偏倚的可能性最大,质量等级为C级^[11]。

6. 统计学方法: 对纳入研究采用Reman 5.3进行Meta分析,连续性变量使用标准化均数差(standard mean difference, SMD)合并总体效应。对每个合并研究均进行异质性检验, $I^2 > 50%$,采用随机效应模型,否则使用固定效应模型,总体 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. 纳入研究基本情况: 通过对数据库进行检索,根据各项条件进行筛选最终纳入15篇文献。其中英文文献14篇,中文文献1篇,全部研究为随机对照研究,文献筛选流程见图1。15篇文献的基本情况见表1。

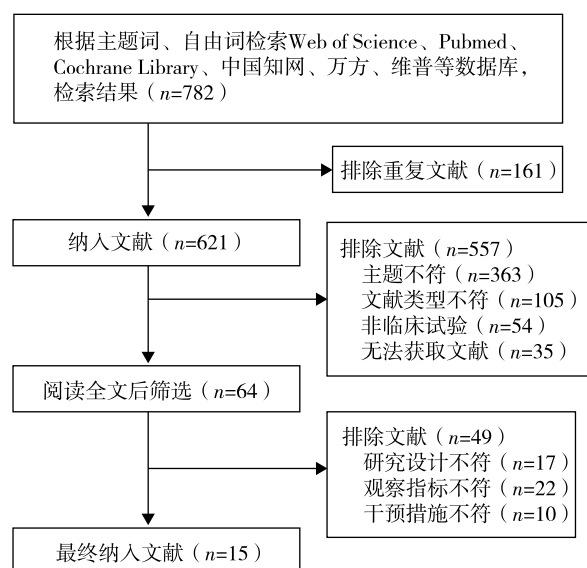


图1 文献筛选流程图

2. 纳入文献质量评价: 见表2。依据文献质量评价标准,纳入15篇文献中1项研究发生偏倚的可能性最小,质量评价等级为A级,其余14项研究发生偏倚的可能性中度,质量评价等级为B级,无C级文献,纳入文献总体质量较好。

3. 光照治疗对AD患者睡眠的影响: 见图2。在纳入的15项研究中,其中10项研究阐述了光照治疗对于睡眠的影响。通过Meta分析,纳入研究存在异质性($P < 0.001$, $I^2 = 85%$),采用随机效应模型进行Meta分析,结果显示,光照治疗能改善患者睡眠质量($SMD = 0.56$, $95\%CI = 0.38 \sim 0.75$, $P < 0.01$)。

表1 纳入文献的基本情况

序号	第一作者	时间	样本量 (例)	干预措施	疗程	测量 指标
1	Ancoil-Israel ^[12]	2003	T1: 30 T2: 31 C: 31	T1: 上午9:30-11:30, 采用2 500 Lux 全光谱灯光2 h; T2: 上午5:30-7:30, 采用2 500 Lux 全光谱灯光2 h; C: 上午9:30-11:30, 采用2 500 Lux 暗红色光照	在所有条件下10 d, 2 h/d	睡眠
2	Ancoil-Israel ^[13]	2003	T1: 25 T2: 23 C: 23	T1: 傍晚明亮的灯光; T2: 早晨明亮的灯光; C: 暗红色灯光	10 d, 2 h/d	行为
3	Barrick ^[14]	2010	66	T: (1) 傍晚4:00-8:00, 2 000 ~ 3 000 Lux 的灯光; (2) 上午7:00-11:00, 2 000 ~ 3 000 Lux 的光线; (3) 全天2 000 ~ 3 000 Lux 的光线; C: 全天500 ~ 600 Lux 标准光照	所有条件3周 (1)4 h/d (2)4 h/d (3)13 h/d 对照: 基线情况	行为
4	Dowling ^[15]	2005	T: 29 C: 17	T: 早晨、下午 > 2 500 Lux 的光照; C: 500 ~ 600 Lux 标准光照	10周, 5 d/周, 1 h/d	睡眠
5	Dowling ^[16]	2007	T1: 15 T2: 18 C: 17	T1: 上午9:30-11:30, 采用(6 204 ± 2 668)Lux 全光谱光照; 下午5:00-6:00服用5 mg 褪黑素; T2: 上午9:30-11:30, 采用(6 204 ± 2 668)Lux 全光谱光照; 下午5:00-6:00服用5 mg 安慰剂; C: 上午9:30-11:30, 采用150 ~ 200 Lux 全光谱光照	10周, 5 d/周, 1 h/d	行为
6	FontanaGasio ^[17]	2003	T: 9 C: 4	T: 在23:15后模拟黎明-黄昏光照; C: 5 Lux 暗红色灯光光照	3周(黎明后持续 15 min; 黄昏前持 续45 min)	睡眠
7	Graf ^[18]	2001	T: 10 C: 13	T: 下午5:00-7:00, 3 000 Lux 光照; C: 下午5:00-7:00, 100 Lux 光照	在所有条件下10 d, 2 h/d	认知
8	Lyketsos ^[19]	1999	T: 15 C: 15	T: 早晨采用10 000 Lux 全光谱灯光光照1 h, 1周后实施另一组干预; C: 早晨昏暗的光疗1 h, 1周后实施另一组干预	4周, 1 h/d	睡眠、 行为
9	Mishima ^[20]	1994	T: 14 C: 10	T: 9:00-11:00, 3 000 ~ 5 000 Lux 的光照; C: < 300 Lux 昏暗的光照	4周, 2 h/d	睡眠、 行为
10	Onega ^[21]	2016	T: 30 C: 30	T: 10 000 Lux 强光光照(活动状态); C: 250 Lux 光照(安慰剂状态)	8周, 5 d/周, 1 h/d	行为
11	Riemersmavander Lek ^[22]	2008	T1: 49 T2: 46 T3: 49 C: 45	T1: 强光; T2: 褪黑激素; T3: 强光+褪黑激素; C: 不活动的灯光	6周, 9 h/d 跟进: 每6个月至 3.5年	睡眠、 认知、行为
12	Sloane ^[23]	2007	T: 33 C: 33	T: (1) 傍晚4:00-8:00, 2 500 Lux 的灯光; (2) 早晨7:00-11:00, 2 500 Lux 的光线; (3) 全天2 500 Lux 的光线; C: < 500 标准灯	所有条件3周 (1)4 h/d (2)4 h/d (3)13 h/d 对照: 基线情况	睡眠
13	Sloane ^[24]	2015	T: 17 C: 17	T: 13 000 K 蓝白色光; C: 2 700 K 黄白色光	6周(全天)	睡眠
14	McCurry ^[25]	2011	T1: 32 T2: 34 T3: 33 C: 33	T1: 每天步行30 min; T2: 每晚睡前2 500 Lux 全光谱照射1 h; T3: 除上述干预外, 制定睡眠计划; C: 只提供痴呆护理支持	6周干预期, 在第2、 6个月随访	睡眠
15	黄海华 ^[26]	2015	T1: 31 T2: 33 T3: 29 C: 34	T: 10 000 Lux 强光光照; C: 无光照	1个月治疗期 T1: 30 min T2: 60 min T3: 120 min	睡眠、 认知

注: T1 试验组1; T2 试验组2; T3 试验组3; C 对照组

表2 纳入文献质量评价

序号	第一作者	时间	选择性偏倚		实施偏倚	测量偏倚	随访偏倚	其他偏倚	文献质量
			随机序列产生	分配隐藏					
1	Ancoil-Israel ^[12]	2003	低偏倚	低偏倚	低偏倚	不清楚	低偏倚	低偏倚	B
2	Ancoil-Israel ^[13]	2003	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	高偏倚	低偏倚	B
3	Barrick ^[14]	2010	不清楚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
4	Dowling ^[15]	2005	低偏倚	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
5	Dowling ^[16]	2007	低偏倚	低偏倚	低偏倚	不清楚	不清楚	低偏倚	B
6	Gasio ^[17]	2003	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	A
7	Graf ^[18]	2001	低偏倚	低偏倚	不清楚	不清楚	高偏倚	低偏倚	B
8	Lyketsos ^[19]	1999	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
9	Mishima ^[10]	1994	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	B
10	Onega ^[21]	2016	低偏倚	低偏倚	低偏倚	低偏倚	高偏倚	低偏倚	B
11	Riemersmavander ^[22]	2008	低偏倚	低偏倚	低偏倚	不清楚	高偏倚	低偏倚	B
12	Sloane ^[23]	2007	不清楚	不清楚	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	B
13	Sloane ^[24]	2015	低偏倚	低偏倚	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	B
14	McCurry ^[25]	2011	低偏倚	低偏倚	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	B
15	黄海华 ^[26]	2015	低偏倚	低偏倚	不清楚	不清楚	低偏倚	低偏倚	B

4. 光照治疗对AD患者认知的影响: 见图3。3项研究中评估了光照治疗对于AD患者认知的影响, 通过分析, 纳入研究不存在异质性($P=0.58$, $I^2=0$), 采用固定效应模型进行Meta分析, 总体结果显示, 光照治疗能改善患者认知水平($SMD=0.39$, $95\%CI=0.10\sim0.67$, $P < 0.01$)。

5. 光照治疗对AD患者行为的影响: 见图4。共有7项研究探讨了光照对行为的影响, 通过分析, 纳入研究存在异质性($P < 0.001$, $I^2=88\%$), 采用随机效应模型进行Meta分析, 总体结果显示, 光照治疗能改善患者行为障碍($SMD=0.82$, $95\%CI=0.61\sim1.02$, $P < 0.01$)。

讨论 在光照治疗对AD患者睡眠影响的研究中, 尽管在光照的类型、干预持续时间和暴露时间上存在差异, 但多数研究报道了有益的结果, 总体结果差异有统计学意义($P < 0.01$)。Ancoli-Israel等^[12]通过对10 d内上午、下午2 500 Lux全光谱光照和暗红色光照的比较, 发现全光谱光照相比较于暗光能够增大夜间睡眠时长, 稳定昼夜节律。Fontana Gasio等^[17]模拟黎明-黄昏光照, 与暗红色灯光相比有利于缩短睡眠潜伏期, 延长睡眠时间, 减少夜间活动。Lyketsos等^[19]和Mishima等^[20]发现在上午给予试验组10 000 Lux光照干预, 相比于对照组的 < 300 Lux昏暗的暗光能够有效改善睡眠质量。黄海华等^[26]通过10 000 Lux全光谱光照和无光照的对比发现, 光照确实能够改善患者睡眠质量。Sloane等^[23-24]通过研究发现全天2 500 Lux白色光照均能改善患者睡眠质量, 但蓝白色或黄白色光照无此作用, 需要进

一步研究。McCurry等^[25]将步行和2 500 Lux光照联合应用, 认为步行、光照及联合治疗均能有效改善睡眠质量, 但仍需坚持治疗。但Dowling等^[15]描述了相互矛盾的研究结果, 每天上午和下午1 h的 $> 2 500$ Lux光照与普通室内光照相比, 并未导致睡眠-觉醒和休息活动的整体改善, 只有振幅显著性趋势, Dowling分析其可能原因为受试者年龄较大(平均年龄84岁)且痴呆严重, 年龄越大、痴呆越严重, 导致对光反应弱化, 治疗效果越不明显。因为轻度至中度AD患者的视交叉上核更完整, 与重度AD患者相比, 对光的反应更大^[13]。光照效应也随痴呆症的类型而变化。Mishima等^[20]表明血管性痴呆患者在3 000~5 000 Lux光照治疗后有显著改善, 但在AD患者中无明显改善, 考虑到这一证据, 认为轻中度AD患者可能比重度痴呆患者受益更多, 但目前该领域文献大多数研究缺乏准确的痴呆诊断和临床特征。此外, 大多数分析光照治疗对AD患者影响的研究仅基于临床诊断的病例, 而没有任何支持性诊断标准, 这可能是一个潜在的混杂因素。

在光照治疗对AD症患者认知影响的研究中, 总体结果差异有统计学意义($P < 0.01$)。Graf等^[18]比较了傍晚3 000 Lux光照和100 Lux昏暗光线; Riemersma-van der Lek等^[22]比较了全天的2 500 Lux光照和弱光, 并对患者进行了长达3.5年的监测。这两项研究均发现光照对认知有改善作用^[18, 22], 其中一项研究还表明这种改善会一直保持^[22]。但我国学者黄海华等^[26]通过研究发现光照对认知无影响, 黄海华认为其研究可能是样本量小, 时间跨度

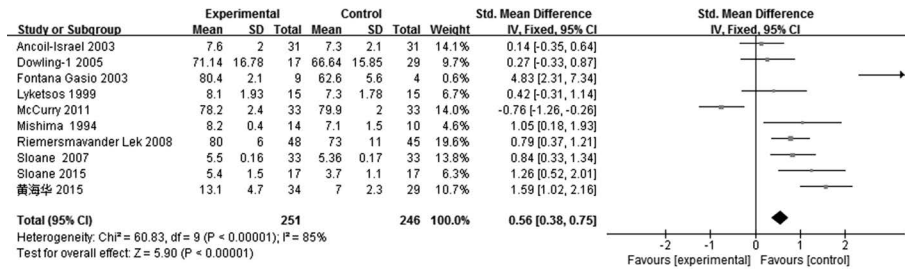


图2 光照治疗对阿尔茨海默病患者睡眠影响的比较

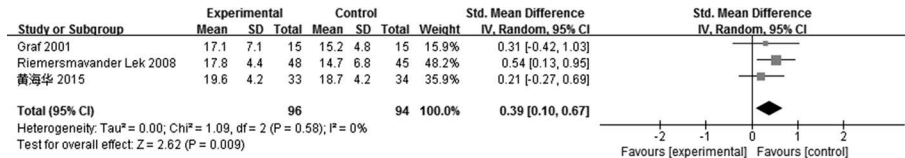


图3 光照治疗对阿尔茨海默病患者认知影响的比较

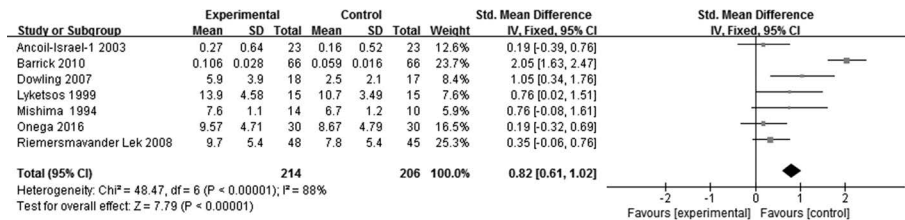


图4 光照治疗对阿尔茨海默病患者行为影响的比较

大,存在一定偏差。

在光照治疗对AD患者行为影响的研究中,总体结果差异有统计学意义($P < 0.01$)。一些研究表明光照对于减少躁动有一定作用,尤其当外部光源受损时更为明显^[19]。事实上,成功的光照治疗研究表明,在冬季,当外部光信号受到影响时,比夏季有更显著的效果。因此,为获得更有益的效果,建议冬季为宜。Omega等^[21]表明,10 000 Lux强光照与躁动的改善相关,而接受250 Lux低强度光照的参与者没有表现出显著的变化。虽然一些研究显示出光照治疗对于行为障碍的积极作用,但也有一些研究显示出相矛盾结果。如Barrick等^[14]表明,环境明亮的光线不能有效地减少痴呆症患者的躁动,并可能加重严重痴呆患者的这种行为症状。另一项对老年痴呆疗养院居民进行轻度治疗的研究显示,虽然神经精神行为(如攻击性、抑郁、饮食障碍)发生了微小变化,但这些变化的幅度并不代表具有临床意义。Ancoil-Israel等^[13]分析认为重度AD患者SCN退化,昼夜节律恶化,因此光照只能改善轻度和中度AD患者躁动行为,这与Dowling等^[16]的研究结果相一致。这些存在矛盾的结果表明,光照对行为障碍的治疗证据还不充分,未来还需进一步深入研究。

总体来说,光照是一种很有希望的干预治疗方法,但其具体的治疗效果还没有明确的结论,干扰因素较多,措施不明确。未来在试验中除要考虑年龄、疾病严重程度外,还需考虑多种因素,如关于光传递的设置和光暴露的形式,在受控制的环境中进行照明干预,比在家中进行同样的干预更有效;关于光照的类型,研究显示使用灯箱光照能改善患者行为障碍;关于波长,大多数研究都使用白色的、不控制波长的光源,考虑到AD患者mRGC的丢失更大,使用更具选择性的波长在患者的睡眠和认知方面更利于调整光效。除上述建议外,为了更好地确定光治疗效果的特异性,还需要更广泛的结果测量,包括大脑结构和功能变化以及广泛的认知评估。此外,由于患者中的许多人患有与年龄有关的眼病,必须考虑可能干扰光治疗的眼部病变,并进行完整的眼科评估。因此,未来需要进一步设计良好的随机对照试验,设计适当的干预措施以验证对AD患者相关症状的改善。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章设计为姜峰阁,数据收集、分析为陈佳欣、杨盼盼、王焱,技术指导为付伟,文章撰写为李洪龙,审校、资助为王玉花

参 考 文 献

- [1] Hickman RA, Faustin A, Wisniewski T. Alzheimer Disease and Its Growing Epidemic: Risk Factors, Biomarkers, and the Urgent Need for Therapeutics[J]. *Neurol Clin*, 2016, 34(4): 941-953. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.009.
- [2] Xu X, Kan CN, Wong TY, et al. Caregiver-Reported Sleep Disturbances Are Associated With Behavioral and Psychological Symptoms in an Asian Elderly Cohort With Cognitive Impairment-No Dementia[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2018, 31(2): 70-75. DOI: 10.1177/0891988718758203.
- [3] Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, et al. Optical Coherence Tomography in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134750. DOI: 10.1371/journal.pone.0134750.
- [4] Hannibal J, Fahrenkrug J. Neuronal input pathways to the brain's biological clock and their functional significance[J]. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 2006, 182: 1-71.
- [5] Feng R, Li L, Yu H, et al. Melanopsin retinal ganglion cell loss and circadian dysfunction in Alzheimer's disease (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 3397-3400. DOI: 10.3892/mmr.2016.4966.
- [6] Haffmans PM, Sival RC, Lucius SA, et al. Bright light therapy and melatonin in motor restless behaviour in dementia: a placebo-controlled study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2001, 16(1): 106-110. DOI: 10.1002/1099-1166(200101)16:1<106::aid-gps288>3.0.co;2-9.
- [7] Mishima K, Tozawa T, Satoh K, et al. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking[J]. *Biol Psychiatry*, 1999, 45(4): 417-421. DOI: 10.1016/s0006-3223(97)00510-6.
- [8] Forbes D, Blake CM, Thiessen EJ, et al. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (2): CD003946. DOI: 10.1002/14651858.CD003946.pub4.
- [9] Millán-Calenti JC, Lorenzo-López L, Alonso-Búa B, et al. Optimal nonpharmacological management of agitation in Alzheimer's disease: challenges and solutions[J]. *Clin Interv Aging*, 2016, 11: 175-184. DOI: 10.2147/CIA.S69484.
- [10] Salami O, Lyketsos C, Rao V. Treatment of sleep disturbance in Alzheimer's dementia[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2011, 26(8): 771-782. DOI: 10.1002/gps.2609.
- [11] 谷鸿秋, 王杨, 李卫. Cochrane 偏倚风险评估工具在随机对照研究 Meta 分析中的应用[J]. *中国循环杂志*, 2014, 29(2): 147-148. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2014.02.017.
- [12] Ancoli-Israel S, Martin JL, Kripke DF, et al. Effect of light treatment on sleep and circadian rhythms in demented nursing home patients[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2002, 50(2): 282-289. DOI: 10.1046/j.1532-5415.2002.50060.x.
- [13] Ancoli-Israel S, Martin JL, Gehrman P, et al. Effect of light on agitation in institutionalized patients with severe Alzheimer disease[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2003, 11(2): 194-203. DOI: 10.1097/00019442-200303000-00010.
- [14] 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. DOI: 10.1002/gps.2453.
- [15] Dowling GA, Hubbard EM, Mastick J, et al. Effect of morning bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with severe Alzheimer's disease[J]. *Int Psychogeriatr*, 2005, 17(2): 221-236. DOI: 10.1017/s1041610205001584.
- [16] Dowling GA, Graf CL, Hubbard EM, et al. Light treatment for neuropsychiatric behaviors in Alzheimer's disease[J]. *West J Nurs Res*, 2007, 29(8): 961-975. DOI: 10.1177/0193945907303083.
- [17] Fontana Casio P, Kräuchi K, Cajochen C, et al. Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly[J]. *Exp Gerontol*, 2003, 38(1/2): 207-216. DOI: 10.1016/s0531-5565(02)00164-x.
- [18] Graf A, Wallner C, Schubert V, et al. The effects of light therapy on mini-mental state examination scores in demented patients[J]. *Biol Psychiatry*, 2001, 50(9): 725-727. DOI: 10.1016/s0006-3223(01)01178-7.
- [19] Lyketsos CG, Lindell Veiel L, Baker A, et al. A randomized, controlled trial of bright light therapy for agitated behaviors in dementia patients residing in long-term care[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999, 14(7): 520-525. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1166(199907)14:7<520::AID-GPS983>3.3.CO;2-D.
- [20] Mishima K, Okawa M, Hishikawa Y, et al. Morning bright light therapy for sleep and behavior disorders in elderly patients with dementia[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 1994, 89(1): 1-7. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01477.x.
- [21] Onega LL, Pierce TW, Epperly L. Effect of Bright Light Exposure on Depression and Agitation in Older Adults with Dementia[J]. *Issues Ment Health Nurs*, 2016, 37(9): 660-667. DOI: 10.1080/01612840.2016.1183736.
- [22] Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2008, 299(22): 2642-2655. DOI: 10.1001/jama.299.22.2642.
- [23] Sloane PD, Williams CS, Mitchell CM, et al. High-intensity environmental light in dementia: effect on sleep and activity[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2007, 55(10): 1524-1533. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2007.01358.x.
- [24] 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. DOI: 10.1177/147715351517255.
- [25] 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. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03519.x.
- [26] 黄海华, 李明秋, 江皋轩, 等. 不同光照时间全光谱治疗对阿尔茨海默病患者睡眠障碍临床疗效的影响[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2015, 24(7): 629-632. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-6554.2015.07.015.
- Huang HH, Li MQ, Jiang MX, et al. The clinical curative effects of different full spectrum light times in the treatment of sleep disorder for Alzheimer's disease[J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2015, 24(7): 629-632.

(收稿日期: 2021-04-27)

(本文编辑: 戚红丹)