

催眠药物使用与阿尔茨海默病发生风险的关联研究

王 妍, 迟 松*

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年5月29日; 录用日期: 2026年6月23日; 发布日期: 2026年6月30日

摘 要

目的: 目前催眠药物使用与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)发病风险的关联性尚存争议, 临床风险因素及遗传易感性对二者关系的调控作用尚未明确。本研究旨在探究催眠药物与AD发病风险的关联, 并分析临床及遗传因素的修饰效应, 为临床安全用药提供参考。方法: 基于ADNI数据库, 纳入1520例基线无痴呆的受试者, 平均年龄73.32岁, 其中90例使用催眠药物, 随访共发生322例AD。采用Cox比例风险模型分析催眠药物与AD发病风险的关系, 通过乘法、加法交互模型探究共患疾病、合并用药、APOE $\epsilon 4$ 等位基因的交互修饰作用。结果: 催眠药物使用者AD发病风险显著升高(HR = 2.37, $P < 0.001$)。未发现各临床及遗传因素对二者关联存在显著乘法与加法交互效应。结论: 催眠药物使用是AD发病的潜在危险因素, 临床需警惕长期服用催眠药物引发的认知损伤风险。

关键词

催眠药物, 阿尔茨海默病, 交互效应

Association between Hypnotic Use and the Risk of Alzheimer's Disease

Yan Wang, Song Chi*

Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: May 29, 2026; accepted: June 23, 2026; published: June 30, 2026

Abstract

Objective: The association between hypnotic drug use and the risk of Alzheimer's disease (AD)

*通讯作者。

文章引用: 王妍, 迟松. 催眠药物使用与阿尔茨海默病发生风险的关联研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(7): 18-26.
DOI: 10.12677/acm.2026.1672493

remains controversial, and whether clinical risk factors and genetic susceptibility can modulate their relationship has not been fully clarified. This study aimed to explore the correlation between hypnotic drug use and AD risk, and to analyze the modifying effects of clinical and genetic factors, so as to provide evidence for clinical safe medication. **Methods:** Based on the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database, a total of 1520 dementia-free participants with an average age of 73.32 years were enrolled in this study, including 90 cases with a history of hypnotic drug use, and 322 AD cases were recorded during the follow-up period. Cox proportional hazards regression model was applied to evaluate the relationship between hypnotic drug use and AD incidence risk. Multiplicative and additive interaction models were further constructed to explore the interactive modifying effects of comorbidities, combined medications, and *APOE* $\epsilon 4$ allele on the above association. **Results:** Users of hypnotic drugs had a significantly increased risk of AD ($HR = 2.37, P < 0.001$). No significant multiplicative or additive interactions were found among comorbidities, concomitant medications, and *APOE* $\epsilon 4$ carrier status for the association between hypnotic drug use and AD risk. **Conclusion:** Hypnotic drug use is a potential risk factor for AD. Clinicians should pay close attention to the potential cognitive impairment risks caused by long-term hypnotic drug use and standardize the clinical application of hypnotic drugs to reduce the incidence of adverse cognitive outcomes in elderly patients.

Keywords

Hypnotic Drugs, Alzheimer's Disease, Interaction Effect

Copyright © 2026 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

随着人口老龄化的持续加剧,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)成为全球公共卫生挑战,给社会医疗与经济发展带来沉重负担[1]。据世界阿尔茨海默病报告统计,预计到 2050 年患病人数将增至 1.52 亿[2]。目前,阿尔茨海默病尚缺乏有效的根治手段,因此,识别并干预其可改变的危险因素对疾病预防与公共卫生防控具有重要意义。

睡眠障碍是 AD 的重要危险因素之一。睡眠紊乱会阻碍脑内 β -淀粉样蛋白($A\beta$)和 tau 蛋白的清除,促进其在脑内异常沉积,从而增加 AD 风险[3]。催眠药物是临床治疗失眠的常用药物,也可辅助治疗焦虑、癫痫、肌肉痉挛等疾病[4]。但现阶段关于催眠药物使用与 AD 发病风险的关联研究结论尚不统一,二者的相关性仍存在争议。

此外,睡眠障碍常合并焦虑抑郁、心脑血管疾病、代谢性疾病等多种慢性病[5][6],常见共患疾病及相关治疗药物可能参与认知损伤进程。然而,现有研究多聚焦于催眠药物与 AD 风险的直接关联,较少探讨共患疾病、合并用药对二者关联的修饰作用。AD 的发生受遗传因素与环境因素的共同作用[7],载脂蛋白 E $\epsilon 4$ (*APOE* $\epsilon 4$)等位基因是 AD 已知最重要的遗传风险因素之一。但该基因是否调控催眠药物与 AD 发病的关联,目前尚无明确结论。

基于上述研究现状与不足,本研究基于 ADNI 数据库,分析催眠药物使用与 AD 发病风险的关联,并通过乘法、加法交互,探究共患疾病、合并用药及 *APOE* $\epsilon 4$ 等位基因对二者关联的修饰效应,以识别关键效应修饰因素。本研究结果旨在完善催眠药物与 AD 的相关性研究证据,为老年人群失眠安全用药

提供参考。

2. 研究对象和方法

2.1. 人群来源

本研究数据来源于 ADNI 公共数据库[8], 涵盖影像学、遗传、生化及纵向临床随访数据。该队列在 59 个研究中心招募受试者, 纳入年龄 55~90 岁、受教育年限 ≥ 6 年、可使用英语或西班牙语的人群, 排除合并严重神经系统器质性疾病及重度精神疾病患者。所有受试者均接受标准化认知评估、体格及神经系统检查, 统一收集人口学特征、用药史、既往病史等临床资料。本研究数据使用符合 ADNI 规范, 严格遵循《赫尔辛基宣言》、GCP 及 HIPAA 隐私保护原则, 经相关伦理委员会审批, 所有受试者均已签署知情同意书。

2.2. 催眠药物

本研究催眠药物的使用信息来源于 ADNI 数据库中的药物记录文件。本研究纳入的临床常用镇静催眠药物, 包括苯二氮卓类及 Z 类催眠药物, 排除短期用药及按需用药。

2.3. 共患疾病、共用药物及 APOE 基因分型

本研究纳入的修饰因素包括临床常见共患疾病、伴随用药及 APOE $\epsilon 4$ 基因。失眠状态结合参与者既往睡眠障碍病史及神经精神问卷睡眠相关条目综合判定; 抑郁症状通过老年抑郁量表进行评估; 焦虑症状通过神经精神问卷中的焦虑条目进行评定。糖尿病、高血压、高脂血症及脑卒中等共患疾病基于受试者自我报告的既往病史及临床记录确定。研究相关伴随用药信息提取自 ADNI 数据库基线标准化用药清单。APOE 基因型依据 rs7412 和 rs429358 两个单核苷酸多态性位点检测结果判定[9]。

2.4. 阿尔茨海默病诊断

阿尔茨海默病的诊断依据神经疾病与卒中研究所及阿尔茨海默病及相关疾病协会制定统一标准, 由神经科医生结合脑结构影像学检查结果、认知功能评分以及日常生活能力评估综合判定。

2.5. 统计分析

依据催眠药物使用情况, 将研究对象分为用药组与未用药组。基线资料分析中, 分类变量采用例数(百分比)描述, 组间比较行 χ^2 检验; 连续变量采用均数 $\pm$ 标准差描述, 组间对比采用独立样本 t 检验。

采用 Cox 比例风险回归模型分析催眠药物使用与 AD 发病风险的关联, 计算风险比(HR)及 95% 置信区间(CI), 并通过 Schoenfeld 残差检验验证比例风险假设。采用逆概率加权(IPW)校正组间基线混杂: 构建倾向得分并对极端权重进行截断处理, 基于截断权重拟合加权 Cox 回归, 采用稳健标准误校正权重引发的方差偏倚。为探究变量修饰效应, 在加权 Cox 模型中引入交互项开展乘法交互分析。

同时, 借助 R 软件 interactionR 程序包进行加法交互分析, 通过 Delta 方法计算相对超额风险(RERI)、归因比例(AP)及协同指数(SI)评估交互效应[10]。当 RERI 或 AP 的 95% CI 不包含 0, 或 SI 的 95% CI 不包含 1 时, 提示存在显著的相加交互作用。

本研究采用分层逐步校正模型控制混杂偏倚: 模型 1 调整年龄、性别、教育程度及 APOE $\epsilon 4$ 状态; 模型 2 在模型 1 基础上进一步校正失眠、抑郁、焦虑、肥胖、糖尿病、脑卒中、高血压、高脂血症等共患疾病; 模型 3 进一步纳入抗抑郁药、降糖药、抗血小板药及他汀类药物等合并用药因素。所有统计分析均在 R 软件中完成, 检验水准设定为双侧, 当 $P < 0.05$ 时认为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 纳入人群的基本特征

本研究最终纳入 1520 例基线无痴呆的研究对象, 其中催眠药物使用者 90 例, 非使用者 1430 例, 平均随访 3.84 年, 随访期间共累计发生 322 例 AD。研究人群基线特征如表 1 所示, 组间对比结果显示, 相较于催眠药物未使用者, 用药组人群女性占比更高, 失眠、抑郁、焦虑等精神心理症状的发生率显著更高, 且抗抑郁药物的服用比例更高, 上述基线指标组间差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

Table 1. Baseline characteristics of the study population

表 1. 人群基线特征

特征	催眠药物使用者	催眠药物非使用者	P 值
数量	90	1430	
年龄	73.00 (6.86)	73.34 (7.07)	0.661
教育年限	16.54 (2.90)	16.13 (2.75)	0.171
女性比例(%)	53 (58.89)	631 (44.13)	0.006
失眠症状(%)	30 (33.33)	80 (5.59)	<0.001
抑郁症状(%)	34 (37.78)	277 (19.37)	<0.001
焦虑症状(%)	17 (18.89)	82 (5.73)	<0.001
肥胖(%)	24 (26.67)	517 (36.15)	0.068
糖尿病(%)	5 (5.56)	123 (8.60)	0.313
脑卒中(%)	3 (3.33)	53 (3.71)	0.854
高血压(%)	16 (17.78)	294 (20.56)	0.525
高血脂(%)	43 (47.78)	650 (45.45)	0.668
抗抑郁药物使用者(%)	46 (51.11)	326 (22.80)	<0.001
降糖药物使用者(%)	3 (3.33)	113 (7.90)	0.113
他汀类药物使用者(%)	50 (55.56)	714 (49.93)	0.301
抗血小板药物使用者(%)	46 (51.11)	596 (41.68)	0.079
APOE ε4 携带率(%)	39 (43.33)	611 (42.73)	0.910

3.2. 催眠药物使用与 AD 发生风险

本研究采用分层校正联合逆概率加权(IPW)的 Cox 回归模型, 分析催眠药物使用与 AD 发病风险的关联。模型 1 仅校正人口学与遗传因素, 结果显示使用催眠药物会显著升高 AD 发病风险(HR = 2.50, 95% CI: 1.57~3.96, $P < 0.001$); 模型 2 在校正模型 1 变量的基础上加入各类共病, 关联效应小幅降低(HR = 2.34, 95% CI: 1.49~3.69); 模型 3 全面校正共病与合并用药后, 二者关联仍稳定存在(HR = 2.37, 95% CI: 1.51~3.71, $P < 0.001$) (见表 2)。

Table 2. Association between hypnotic use and the risk of Alzheimer’s disease
表 2. 催眠药物使用与 AD 发生风险的关联

	未加权模型		IPW 加权模型	
	HR (95% CI)	P 值	HR (95% CI)	P 值
Model 1	1.91 (1.22, 2.99)	0.005	2.50 (1.57, 3.96)	<0.001
Model 2	1.97 (1.23, 3.14)	0.004	2.34 (1.49, 3.69)	<0.001
Model 3	1.97 (1.24, 3.15)	0.004	2.37 (1.51, 3.71)	<0.001

3.3. 催眠药物使用与共患疾病的乘法与加法交互

Table 3. Multiplicative interaction P-values between hypnotics and comorbidities
表 3. 催眠药物与共患疾病的乘法交互 P 值

共患疾病	M1	M2	M3	IPW 加权模型交互 P 值
失眠症状	0.210	0.707	0.683	0.679
抑郁症状	0.157	0.632	0.423	0.227
焦虑症状	0.744	0.281	0.289	0.164
肥胖	0.230	0.471	0.531	0.381
糖尿病	0.863	0.571	0.710	0.234
脑卒中	0.227	0.629	0.429	0.066
高血脂	0.635	0.828	0.310	0.412
高血压	0.405	0.242	0.837	0.484

Table 4. Additive interaction between hypnotics and comorbidities
表 4. 催眠药物与共患疾病的加法交互

共患疾病	RERI (95% CI)	AP (95% CI)	SI (95% CI)
失眠症状	-0.30 (-1.69, 1.10)	-0.29 (-1.89, 1.30)	0.02 (0, 1.01 × 10 ⁵⁸)
抑郁症状	0.95 (-1.06, 2.96)	0.34 (-0.21, 0.90)	2.18 (0.42, 11.46)
焦虑症状	-1.11 (-3.01, 0.79)	-0.86 (-3.15, 1.44)	0.21 (0, 33.22)
肥胖	-0.84 (-2.34, 0.66)	-0.90 (-3.32, 1.53)	—
糖尿病	-0.50 (-4.67, 3.68)	-0.25 (-2.84, 2.34)	0.67 (0.01, 42.19)
脑卒中	2.53 (-4.47, 9.52)	0.54 (-0.18, 1.26)	3.15 (0.39, 25.52)
高血脂	0.94 (-1.49, 3.36)	0.37 (-0.30, 1.04)	2.57 (0.30, 22.05)
高血压	0.29 (-1.50, 2.08)	0.13 (-0.62, 0.87)	1.30 (0.25, 6.77)

乘法交互结果见表 3。经模型 1、模型 2、模型 3 逐级校正混杂因素, 并结合逆概率加权(IPW)处理后, 常见共患疾病对应的乘法交互 P 值均 >0.05 , 未观察到统计学显著的乘法交互效应。加法交互结论与乘法交互结果保持一致(表 4)。常见共患疾病的相对超额风险(RERI)、归因比例(AP) 95% CI 均包含 0, 协同指数(SI) 95%置信区间均包含 1, 无显著相加交互。上述结果提示, 失眠、情绪障碍、心脑血管及代谢类共患疾病, 对催眠药物使用与 AD 发病风险的关联无显著修饰作用。

3.4. 催眠药物使用与共用药物的乘法与加法交互

本研究进一步分析降糖药物、抗血小板药物、他汀类药物及抗抑郁药物四类常用合并用药对催眠药物与 AD 发病风险关联的修饰效应, 通过乘法与加法交互模型进行验证, 结果见表 5、表 6。

乘法交互结果显示: 经逐级校正混杂因素, 并结合逆概率加权(IPW)分析后, 四类合并用药的乘法交互 P 值均 >0.05 , 未观察到显著的乘法交互。加法交互结果与之相符, 四类合并用药的相对超额风险(RERI)、归因比例(AP) 95%置信区间均包含 0, 协同指数(SI)95%置信区间均包含 1, 无统计学显著的相加交互作用。提示降糖药、抗血小板药、他汀类及抗抑郁药物等共用药物未显著修饰催眠药物使用与 AD 发病风险的关联。

Table 5. Multiplicative interaction P -values between hypnotics and concomitant medications

表 5. 催眠药物与共用药物的乘法交互 P 值

共用药物	M1	M2	M3	IPW 加权模型交互 P 值
降糖药物	0.985	0.640	0.825	0.299
抗血小板药物	0.125	0.120	0.300	0.748
他汀类药物	0.173	0.247	0.197	0.217
抗抑郁药物	0.184	0.492	0.642	0.110

Table 6. Additive interaction between hypnotics and concomitant medications

表 6. 催眠药物与共用药物的加法交互

共用药物	RERI (95% CI)	AP (95% CI)	SI (95% CI)
降糖药物	-0.50 (-3.51, 2.52)	-0.36 (-3.26, 2.54)	0.44 (0, 900.4)
抗血小板药物	-1.03 (-2.67, 0.61)	-0.84 (-2.55, 0.87)	0.18 (0, 9.88)
他汀类药物	-1.13 (-3.10, 0.84)	-0.66 (-2.08, 0.76)	0.39 (0.06, 2.33)
抗抑郁药物	0.78 (-1.26, 2.82)	0.28 (-0.33, 0.88)	1.75 (0.39, 7.75)

3.5. 催眠药物使用与 $APOE \epsilon 4$ 的乘法与加法交互

本研究进一步分析 $APOE \epsilon 4$ 等位基因对催眠药物与 AD 发病风险关联的修饰作用, 乘法与加法交互结果见表 7、表 8。乘法交互显示, 经模型 1、模型 2、模型 3 逐级校正混杂并联合逆概率加权(IPW)处理后, 三层模型交互 P 值依次为 0.535、0.475、0.662, IPW 加权模型交互 P 值为 0.227, 均无统计学差异。加法交互中, RERI、AP 及 SI 的 95%置信区间均未表现出显著的交互特征, 未观察到显著的相加交互效应。上述结果提示, $APOE \epsilon 4$ 等位基因可能未对催眠药物使用与 AD 发病风险的关联产生明显修饰作用。

Table 7. Multiplicative interaction *P*-values between hypnotics and APOE $\epsilon 4$
表 7. 催眠药物与 APOE $\epsilon 4$ 的乘法交互 *P* 值

M1	M2	M3	IPW 加权模型交互 <i>P</i> 值
0.535	0.475	0.662	0.227

Table 8. Additive interaction between hypnotics and APOE $\epsilon 4$
表 8. 催眠药物与 APOE $\epsilon 4$ 的加法交互

RERI (95% CI)	AP (95% CI)	SI (95% CI)
0.47 (0.13, 0.81)	3.09 (−0.56, 6.73)	2.27 (1, 5.17)

4. 讨论

本研究基于 ADNI 数据库, 探究了催眠药物使用与阿尔茨海默病发病风险的关联, 并通过乘法与加法交互, 分析共患疾病、合并用药及 APOE $\epsilon 4$ 基因对二者关联的潜在修饰作用。研究结果显示, 催眠药物使用可显著增加 AD 发生风险。交互分析未见常见共患疾病、常用合并用药及遗传风险因素存在显著修饰作用。

目前, 催眠药物与 AD 发病风险的相关性研究结论尚未统一。大部分研究认为催眠药物与痴呆风险增加相关[11][12]。但也有研究在严格控制混杂因素并设置滞后期后发现, 二者关联明显减弱甚至消失[13][14]。本研究通过逐层校正人口学特征、遗传因素、精神心理疾病、慢性躯体疾病及合并用药等混杂因素, 显示催眠药物使用者 AD 发病风险显著升高, 提示催眠药物可能与 AD 发生存在关联。

目前, 催眠药物增加痴呆风险的具体机制尚未完全阐明。催眠药物可能降低海马神经元突触活性, 改变脑内神经递质稳态, 损伤神经网络功能, 加重认知障碍[15][16]。同时, 有实验表明长期使用催眠药物还可增加海马区 Tau 蛋白的异常磷酸化, 加剧脑内 A β 斑块异常沉积[17][18], 从而加重与阿尔茨海默病相关的神经病理变化。这些机制提示, 催眠药物可能通过多重途径影响认知功能, 其具体作用机制仍有待进一步研究加以验证。

失眠、抑郁、高血压、糖尿病等精神心理与躯体慢性病会不同程度损伤认知功能, 同时相关治疗药物亦可能参与神经系统损伤过程[19]。本研究结果显示, 未观察到常见精神心理症状、心脑血管及代谢性疾病, 以及降糖药、抗血小板药、抗抑郁药等常用合并用药对催眠药物与 AD 发病风险的关联存在显著修饰效应。这可能表明催眠药物的认知损害效应可能相对独立, 但这可能受限于统计功效, 需要更大样本的研究来证实。此外, APOE $\epsilon 4$ 基因是散发性阿尔茨海默病最重要的遗传危险因素之一[20], 在本研究中, 无论乘法还是加法交互模型, 均未观察到 APOE $\epsilon 4$ 对催眠药物相关 AD 风险的显著修饰作用。这支持催眠药物增加痴呆风险的作用可能更多依赖于其对神经系统的影响, 而非个体遗传易感性的差异。

本研究结果可为老年失眠人群临床用药提供参考。针对中老年失眠患者, 临床干预应遵循规范化、个体化原则, 优先采用认知行为疗法等非药物干预手段改善睡眠[21]。对于病程较长、难以完全停药的患者, 可采取短期、间歇性地优化用药策略, 规避长期连续用药的潜在神经毒性, 必要时可选择褪黑素等安全性更高的替代药物, 降低远期 AD 发病风险[22]。

本研究存在一定优势。本研究依托 ADNI 数据库, 随访信息、用药记录、基因检测及疾病诊断标准统一, 数据质量可靠。从相乘与相加与交互两个层面, 分析了临床常见共患疾病、合并用药及 APOE $\epsilon 4$ 等位基因在催眠药物使用与 AD 风险关联中的潜在修饰。然而, 本研究也存在局限性。首先, 本研究为观察性队列研究, 仅能证实关联性, 无法明确二者的因果关系。其次, 本研究样本量小, 未细化探讨不

同催眠药物亚型、用药剂量及用药时长的剂量-效应关系。未来可通过大样本前瞻性队列研究或随机对照试验验证因果关联,并结合精细化用药分层与基础实验,进一步揭示催眠药物影响AD发生的具体机制。

5. 结论

本研究基于ADNI数据库,探讨了催眠药物使用与阿尔茨海默病发病风险的关联及其潜在效应修饰因素。结果提示,催眠药物使用可显著升高AD发病风险。乘法与加法交互显示,失眠、心理疾病、心脑血管及代谢性共患疾病、临床常用合并用药以及APOE ε4未对上述关联产生显著修饰作用。综上,临床针对中老年失眠人群开展药物干预时,需谨慎规范催眠药物的使用,尽量减少长期使用。未来研究需进一步结合精细化用药信息与基础实验,全面评估催眠药物的远期认知损伤风险。

参考文献

- [1] GBD 2019 Collaborators (2021) Global Mortality from Dementia: Application of a New Method and Results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 7, e12200. <https://doi.org/10.1002/trc2.12200>
- [2] Alzheimer's Disease International (2018) World Alzheimer Report 2018: The State of the Art of Dementia Research: New Frontiers. Alzheimer's Disease International.
- [3] Xu, W., Tan, L., Su, B., Yu, H., Bi, Y., Yue, X., et al. (2020) Sleep Characteristics and Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease Pathology in Cognitively Intact Older Adults: The CABLE Study. *Alzheimer's & Dementia*, 16, 1146-1152. <https://doi.org/10.1002/alz.12117>
- [4] Dubovsky, S.L. and Marshall, D. (2022) Benzodiazepines Remain Important Therapeutic Options in Psychiatric Practice. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 91, 307-334. <https://doi.org/10.1159/000524400>
- [5] Sindi, S., Pérez, L.M., Vetrano, D.L., Triolo, F., Kåreholt, I., Sjöberg, L., et al. (2020) Sleep Disturbances and the Speed of Multimorbidity Development in Old Age: Results from a Longitudinal Population-Based Study. *BMC Medicine*, 18, Article No. 382. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01846-w>
- [6] Cavaillès, C., Berr, C., Helmer, C., Gabelle, A., Jaussent, I. and Dauvilliers, Y. (2022) Complaints of Daytime Sleepiness, Insomnia, Hypnotic Use, and Risk of Dementia: A Prospective Cohort Study in the Elderly. *Alzheimer's Research & Therapy*, 14, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00952-y>
- [7] Palmer, J.M., Huentelman, M. and Ryan, L. (2023) More than Just Risk for Alzheimer's Disease: APOE E4's Impact on the Aging Brain. *Trends in Neurosciences*, 46, 750-763. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2023.06.003>
- [8] Petersen, R.C., Aisen, P.S., Beckett, L.A., Donohue, M.C., Gamst, A.C., Harvey, D.J., et al. (2010) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): Clinical Characterization. *Neurology*, 74, 201-209. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181cb3e25>
- [9] Saykin, A.J., Shen, L., Foroud, T.M., Potkin, S.G., Swaminathan, S., Kim, S., et al. (2010) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Biomarkers as Quantitative Phenotypes: Genetics Core Aims, Progress, and Plans. *Alzheimer's & Dementia*, 6, 265-273. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.03.013>
- [10] Alli, B.Y. (2021) Interaction: An R Package for Full Reporting of Effect Modification and Interaction. *Software Impacts*, 10, Article ID: 100147. <https://doi.org/10.1016/j.simpa.2021.100147>
- [11] Hou, J.H., Sun, S.L., Tan, C.C., Huang, Y.M., Tan, L. and Xu, W. (2024) Relationships of Hypnotics with Incident Dementia and Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study and Meta-Analysis. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 11, 117-129. <https://doi.org/10.14283/jpad.2023.78>
- [12] He, Q., Chen, X., Wu, T., Li, L. and Fei, X. (2019) Risk of Dementia in Long-Term Benzodiazepine Users: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies. *Journal of Clinical Neurology*, 15, 9-19. <https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.1.9>
- [13] AlDawsari, A., Bushell, T.J., Abutheraa, N., Sakata, S., Al Hussain, S. and Kurdi, A. (2022) Use of Sedative-Hypnotic Medications and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 88, 1567-1589. <https://doi.org/10.1111/bcp.15113>
- [14] Osler, M. and Jørgensen, M.B. (2020) Associations of Benzodiazepines, Z-Drugs, and Other Anxiolytics with Subsequent Dementia in Patients with Affective Disorders: A Nationwide Cohort and Nested Case-Control Study. *American Journal of Psychiatry*, 177, 497-505. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19030315>

-
- [15] Berdyeva, T., Otte, S., Aluisio, L., Ziv, Y., Burns, L.D., Dugovic, C., *et al.* (2014) Zolpidem Reduces Hippocampal Neuronal Activity in Freely Behaving Mice: A Large Scale Calcium Imaging Study with Miniaturized Fluorescence Microscope. *PLOS ONE*, **9**, e112068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112068>
- [16] Xiang, K. and Tietz, E.I. (2008) Chronic Benzodiazepine-Induced Reduction in GABAA Receptor-Mediated Synaptic Currents in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons Prevented by Prior Nimodipine Injection. *Neuroscience*, **157**, 153-163. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.08.049>
- [17] Whittington, R.A., Virág, L., Gratuze, M., Lewkowitz-Shpuntoff, H., Cheheltanan, M., Petry, F., *et al.* (2019) Administration of the Benzodiazepine Midazolam Increases Tau Phosphorylation in the Mouse Brain. *Neurobiology of Aging*, **75**, 11-24. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.027>
- [18] Tan, S., Metzger, D.B. and Jung, M.E. (2018) Chronic Benzodiazepine Suppresses Translocator Protein and Elevates Amyloid B in Mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **172**, 59-67. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2018.07.005>
- [19] Huang, L., Tan, L., Tan, C., Zhang, X., Lin, X., Zou, J., *et al.* (2025) Sleep Quality, APOE ϵ 4, and Alzheimer's Disease: Associations from Two Prospective Cohort Studies and Mechanisms by Plasma Proteomic Analysis. *BMC Medicine*, **23**, Article No. 462. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04255-z>
- [20] Serrano-Pozo, A., Das, S. and Hyman, B.T. (2021) APOE and Alzheimer's Disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches. *The Lancet Neurology*, **20**, 68-80. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30412-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30412-9)
- [21] Krystal, A.D., Prather, A.A. and Ashbrook, L.H. (2019) The Assessment and Management of Insomnia: An Update. *World Psychiatry*, **18**, 337-352. <https://doi.org/10.1002/wps.20674>
- [22] Fang, J., Li, Y.H., Li, X.H., *et al.* (2018) Effects of Melatonin on Expressions of β -Amyloid Protein and S100 β in Rats with Senile Dementia. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, **22**, 7526-7532.