

kinsonism Relat Disord, 2016, 26: 10-16.

[36] Katz M, Luciano MS, Carlson K, et al. Differential effects of deep brain stimulation target on motor subtypes in Parkinson's disease[J]. Ann Neurol, 2015, 77(4): 710-719.

[37] Josephs KA, Matsumoto JY, Ahlskog JE. Benign tremulous

parkinsonism[J]. Arch Neurol, 2006, 63(3): 354-357.

[38] Simuni T, Caspell-Garcia C, Coffey C, et al. How stable are Parkinson's disease subtypes in de novo patients: Analysis of the PPMI cohort? [J] Parkinsonism Relat Disord, 2016, 28: 62-67.

帕金森病睡眠障碍的研究进展

郭配¹, 张晓韬¹ 综述 李秀华² 审校

1. 潍坊医学院, 山东省潍坊市 261000

2. 山东大学附属千佛山医院神经内科, 山东省济南市 250014

摘要:睡眠障碍是帕金森病常见的一种非运动症状,严重影响帕金森病患者的生活质量。本文就帕金森病睡眠障碍的发病机制及影像学表现、睡眠障碍的分类(包括快速眼动睡眠期行为障碍、失眠和白天睡眠过多等)、睡眠障碍的研究方法(包括睡眠评估的问卷调查和仪器监测两个方面)、睡眠障碍的主要影响因素及目前睡眠障碍的主要治疗策略共5个方面进行了综述,以提高临床医生对帕金森病患者睡眠障碍的重视程度,改善帕金森病患者的生活质量。

关键词:帕金森病;睡眠障碍;研究方法;治疗

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2017.03.025

帕金森病(Parkinson disease, PD)是神经系统变性疾病的一种,其临床表现主要有运动症状和非运动症状。运动症状主要包括静止性震颤和运动迟缓等;非运动症状包括睡眠障碍、嗅觉障碍和精神症状等。非运动症状常较早出现,睡眠障碍可作为帕金森病的首发症状出现。流行病学表明帕金森病患者中存在睡眠障碍者高达60%~98%^[1]。睡眠障碍严重影响帕金森病患者的生活质量,近年来越来越受到人们的重视。

1 帕金森病睡眠障碍的发病机制及其影像学表现

1.1 帕金森病的发病机制

帕金森病患者脑内多巴胺能神经元(dopaminergic neuron, DA)的丧失,神经元细胞内路易小体的形成,下丘脑食欲素神经元的减少,皮质醇和褪黑色素的调节紊乱,均是导致其睡眠障碍的病理基础。睡眠觉醒周期由恒定的睡眠驱动器和昼夜节律觉醒调节器控制^[2]。睡眠和觉醒的控制区域包

括下丘脑的视前区、脑桥蓝斑和下丘脑后部的食欲素神经元。这些区域可释放胆碱、去甲肾上腺素和食欲素等神经递质调节睡眠与觉醒。食欲素是神经元分泌的一种神经肽,可以促进觉醒^[3]。分泌食欲素细胞的缺失,不仅可以导致睡眠觉醒结构的紊乱,也可导致病情进展加快^[4]。睡眠紊乱通常是神经系统退行性变不断进展的标志。然而,睡眠障碍是神经系统退行性疾病进行性发展的一个原因还是其一个症状,目前仍不清楚^[5]。

1.2 影像学表现

研究发现快速动眼睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)组与健康对照组比较,尾状核的体积无差异,而壳核的体积是缩小的,这可能与年龄相关性的神经细胞退行性变有关。有研究显示PD患者头颅磁共振的脑白质显示高信号,但是RBD患者较PD患者在头颅MR或PET-CT上是否较早出现改变尚待进一步研究^[6]。

基金项目:首都医科大学神经生物国家重点实验室开放课题(3500-112291);山东省优秀中青年科学家科研奖励基金(2008BS03012)

收稿日期:2016-11-22; **修回日期:**2017-05-22

作者简介:郭配(1990-),女,住院医师,硕士研究生,主要从事帕金森病的研究。

通信作者:李秀华(1973-),女,主任医师,医学博士,硕士生导师,主要从事帕金森病与运动障碍疾病的研究。Email:lxh731023@126.com。

有人发现蓝斑下区神经系统退行性变可以导致 RBD 的发生^[7]。右侧额叶和扣带回等处的皮质变薄与帕金森病患者的某些临床表现,如睡眠紊乱、夜间或白天过度嗜睡、抑郁、焦虑和性欲减退等密切相关^[8]。

2 帕金森病睡眠障碍的分类

许多睡眠紊乱与 PD 有关,如 RBD、白天睡眠过多、失眠、不宁腿综合征等。90% 的 PD 患者受到睡眠结构紊乱的影响^[5]。最常见的睡眠紊乱包括快速眼动睡眠期行为障碍、失眠和白天过度嗜睡。

2.1 快速眼动睡眠期行为障碍

RBD 是深睡眠状态时(rapid eye movement sleep, REM 期)出现肌肉失张力,并出现与梦境有关的暴力或攻击行为,在人群中的发病率为 0.38% ~ 2.01%,但是在 PD 患者中发病率可达 42.86%。RBD 的诊断需要有详细的药物使用史和视频多导睡眠仪(video-polysomnography, vPSG)的监测记录。RBD 可早于 α -共核蛋白变性几十年出现,所以 RBD 可能是神经系统退行性变的前驱症状^[9]。通过对 PSG 诊断的 RBD 患者、早期帕金森病患者及健康对照组的壳核体积的研究,发现 RBD 组患者的壳核体积的减小可作为预测帕金森病发展趋势的指标^[10]。

2.2 失眠

失眠主要包括入睡困难、睡眠维持困难及早醒。失眠主要是由于睡眠觉醒周期紊乱所致。睡眠由两个机制控制,一个是“睡眠驱动器”,通过腺苷来调节睡眠;另一个是“昼夜节律系统”,通过生物钟对睡眠的节律进行调节。视交叉上核是哺乳动物睡眠节律的中枢起搏点。当起搏点的起搏被神经系统功能失调打乱后,可出现睡眠结构的紊乱。同样的,睡眠障碍和睡眠紊乱可以打断神经通路,导致神经系统疾病^[11,12]。

2.3 白天睡眠过多

白天睡眠过多(excessive daytime sleepiness, EDS)是指在应该清醒的时间里不恰当的入睡。EDS 在 PD 患者中比在其他神经退行性变疾病中更易出现,大约 50% ~ 74% 的帕金森病患者存在白天睡眠过多症状。EDS 可由原发性疾病(发作性睡眠病和特发性睡眠增多症等)和继发性疾病(阻塞性睡眠呼吸暂停、睡眠剥夺、抗帕金森病药物的使用和焦虑和抑郁等)引起。EDS 发生的频率随着病情的加重和病程的延长增加^[13,14]。

3 帕金森病睡眠障碍的研究方法

帕金森病睡眠障碍的评估方法通常包括问卷调查和仪器监测两个方面。

3.1 常用评估量表

根据研究目的的不同,可采用不同的量表,常用的睡眠评价量表包括帕金森病睡眠量表(Parkinson disease sleep scale, PDSS)、匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、爱泼沃斯嗜睡量表(the Epworth Sleepiness Scale, ESS)、国际不宁腿综合征评定量表(International Restless legs syndrome rating scale, IRLSRS)、斯坦福嗜睡量表(Stanford sleepiness scale, SSS)等。此外,还包括因研究需要对帕金森病进行分级评价的用统一帕金森病评定量表(united Parkinson's disease rating scale, UPDRS)、焦虑抑郁评价量表汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、认知功能评价量表蒙特利尔认知评价量表(Montreal cognitive assessment, MoCa)等。

3.1.1 帕金森病睡眠量表(PDSS) 是由 Chaudhuri 等于 2002 年首次设计,主要是对患者近 1 周以来的睡眠状况、夜间睡眠行为和白天疲劳状态等状况的调查,通过患者对自己睡眠状况的自评得分来评价其睡眠质量。该量表主要针对 PD 患者,评价效果较其他量表更有针对性。

3.1.2 匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI) 该量表包括自评和他评,主要用于评价患者近一个月的睡眠状况。

3.1.3 爱泼沃斯嗜睡量表(ESS) 该量表包含 8 项,主要用于评价患者白天嗜睡倾向,通过患者自评其日常活动中的嗜睡倾向进行评分,得分与其嗜睡程度成正相关。得分范围从 0 ~ 24,得分在 10 分以上认为其白天睡眠水平不正常。ESS 评价情境的睡眠倾向,在特定环境中瞌睡的习惯性倾向或保持清醒的习惯性倾向^[12]。

3.1.4 统一帕金森病评定量表(UPDRS) UPDRS 是由运动障碍专家对临床研究对象进行总体评价,得出一个总分数然后再对其进行运动状况进行单项评分,如限时步态任务/起立-行走计时试验(起立-行走-坐下)和对指试验等^[15],对患者的运动状况进行评价。

3.2 常用的睡眠监测方法

3.2.1 多导睡眠仪(polysomnography, PSG) 在帕

金森病的病程进展中,PSG 可以获得帕金森病患者睡眠中的客观数据,显示患者的睡眠结构。睡眠过程分为 R 期、N1 期、N2 期和 N3 期。PSG 可以获得总的睡眠时间、睡眠行为异常、觉醒次数及觉醒时间等。虽然睡眠障碍被认为是特发性帕金森病必不可少的一种临床症状,但是 PSG 在疾病的早期仍不能给与客观的评价^[16]。通过 PSG 的监测可以对 PD 患者睡眠质量及睡眠结构进行评价,能更好的指导临床治疗。

3.2.2 睡眠日志 是患者对自己一天中不同时间段的睡眠状况、嗜睡情况、服药情况和白天状态等进行自评,连续 4~6 周,根据评价结果对患者的睡眠情况进行分析。因研究目的的不同,研究者可设计不同的监测内容。

3.2.3 活动记录仪 通过采集患者的睡眠情况数据,对睡眠质量及结构进行量化评估。活动记录仪中含有微型电脑,可将采集的数据输入电脑进行分析。与 PSG 相比具有方便等特点,但是不能获得 REM 期睡眠的数据。目前常用于对药物治疗失眠效果的评估。

3.2.4 多次睡眠潜伏期实验 主要是用来诊断 EDS,但是通常要结合 PSG 的监测结果。试验前应做一次标准的 PSG 监测、禁烟和停止剧烈活动等,每隔 2 h 做一次试验,重复做 5 次,得出患者睡眠潜伏期、睡眠次数及 REM 期次数,对其白天嗜睡倾向进行评价,是 EDS 评价的金标准。

4 睡眠障碍的影响因素

4.1 患者的年龄

研究表明老年人的入睡时间更长、片段睡眠增多、睡眠中觉醒次数增加,更容易早醒,可能与脑萎缩,尤其是额叶萎缩有关^[11]。睡眠通路会随着年龄的增长而发生改变,如食欲素受体表达水平下降,下丘脑分泌的食欲素水平升高,将会导致老年人睡眠减少^[3]。

4.2 运动障碍

锥体外系的损害会导致觉醒机制受损,引起睡眠障碍^[2]。帕金森病患者的运动障碍,尤其是疾病晚期出现的姿势障碍,导致患者在夜间睡眠时出现翻身困难,疲劳感等使其睡眠结构打断,在夜间觉醒。此外不宁腿综合征及 RBD 也是导致患者夜间觉醒的主要原因。睡眠障碍随着病情的进展而加重。

4.3 药物影响

大剂量的多巴胺激动剂会使睡眠障碍的发生

率增加。研究表明运用左旋多巴和多巴胺激动剂的 PD 患者中有 13%~36% 的患者存在过度睡眠^[5]。多巴胺对 PD 的治疗会加剧情绪、认知,尤其是睡眠紊乱的发生^[17]。

4.4 精神症状

抑郁和焦虑状态本身就会导致失眠,PD 患者常并发抑郁和焦虑。有研究发现在 PD 患者中有 38%~40% 的人存在焦虑情绪,严重影响了患者的睡眠状况。

5 帕金森病睡眠障碍的治疗

5.1 药物治疗

常规治疗患者失眠的镇静药,抗精神病药等对 PD 患者的睡眠改善均起作用。此外,小剂量的普拉克索、左旋多巴、多巴胺受体激动剂及 β 受体激动剂等均有助于改善患者的睡眠质量。雷美替胺作为一种褪黑色素受体激动剂对帕金森病患者尤其是有 RBD 表现的睡眠障碍具有较好的疗效^[18]。经皮给予罗替戈汀治疗帕金森病,不会引起患者白天嗜睡的增加,同时在替换相同剂量的其他非麦角类多巴胺受体激动剂药物时还会改善其白天的嗜睡症状^[17]。PDSS 量表评价和 PSG 数据均显示罗替戈汀可以改善 PD 患者睡眠相关的运动障碍^[19]。

5.2 靶向治疗

之前的研究已经证明孤儿核受体 Nurr1 (也可称为 NR4A2) 在中脑多巴胺的发生、发展与存活中起着重要的作用。此外有报道称 Nurr1 的病变与帕金森的发生有关。研究表明 Nurr1 激动物及 Nurr1 基因治疗不仅可以促进 DA 递质的释放而且可以保护 DA 免受来自环境毒素或小胶质细胞介导的神经性炎症的损伤。因此,Nurr1 有望成为帕金森病的治疗靶点^[20]。

5.3 运动疗法

有氧运动和力量训练可以作为对 PD 患者睡眠、情绪、认知的辅助治疗。在疾病的阶段治疗中,运动介入治疗不仅对 PD 患者一系列的非运动症状和运动症状展现了独一无二的治疗效果。运动治疗在 PD 的早期效果显著,且不良反应小^[21]。

5.4 其他

改善睡眠习惯、脑深部电刺激治疗等均有助于 PD 患者睡眠的改善,有文章报道可以用光疗治疗睡眠相位后移综合征,但是该疗法对帕金森病患者的效果尚不明确^[22]。

6 问题与展望

帕金森病睡眠障碍目前无特异性治疗,主要是针对影响因素治疗和对症治疗,但是疾病发展到晚期,其治疗效果并不理想。目前 PD 患者睡眠障碍发生的具体机制尚不明确,有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Covassin N, Neikrug AB, Liu L, et al. Clinical correlates of periodic limb movements in sleep in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 316(1-2): 131-136.
- [2] French IT, Muthusamy KA. A Review of Sleep and Its Disorders in Patients with Parkinson's Disease in Relation to Various Brain Structures [J]. *J Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 114.
- [3] Mattis J, Sehga A. Circadian Rhythms, Sleep, and Disorders of Aging [J]. *J Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(4): 192-203.
- [4] Feng Y, Liu T, Li XQ, et al. Neuroprotection by Orexin-A via HIF-1 α induction in a cellular model of Parkinson's disease [J]. *J Neurosci Lett*, 2014, 579: 35-40.
- [5] Abbott SM, Videnovic A. Chronic sleep disturbance and neural injury: links to neurodegenerative disease [J]. *J Nat Sci Sleep*, 2016, 8: 55-61.
- [6] Ellmore TM, Hood AJ, Castriotta RJ. Reduced volume of the putamen in REM sleep behavior disorder patients [J]. *J Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(10): 645-649.
- [7] Garci'a-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewencyk C, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease [J]. *J Brain*, 2013, 136(pt 7): 2120-2129.
- [8] Deng X, Tang CY, Zhang J. The cortical thickness correlates of clinical manifestations in the mid-stage sporadic Parkinson's disease [J]. *J Neurosci Lett*, 2016, 633: 279-289.
- [9] Jiang H, Huang J, Shen Y, et al. RBD and Neurodegenerative Diseases [J]. *J Mol Neurobiol*, 2017, 54(4): 2997-3006.
- [10] Ellmore TM, Hood AJ, Castriotta RJ, et al. Reduced volume of the putamen in REM sleep behavior disorder patients [J]. *J Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(10): 645-649.
- [11] Miller MA. The role of sleep and sleep disorders in the development, diagnosis, and management of neurocognitive disorders [J]. *J Front Neurol*, 2015, 6: 224.
- [12] French IT, Muthusamy KA. A Review of Sleep and Its Disorders in Patients with Parkinson's Disease in Relation to Various Brain Structures [J]. *J Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 114.
- [13] Knie B, Mitra MT, Logishetty K, et al. Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson's Disease [J]. *J CNS Drugs*, 2011, 25(3): 203-212.
- [14] Höglund A, Broman JE, Pålhagen S, et al. Is excessive daytime sleepiness a separate manifestation in Parkinson's disease? [J]. *J Acta Neurol Scand*, 2015, 132(2): 97-104.
- [15] Ellmore TM, Hood AJ, Castriotta RJ, et al. Reduced volume of the putamen in REM sleep behavior disorder patients [J]. *J Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(10): 645-649.
- [16] Diederich NJ, Rufra O, Pieri V, et al. Lack of Polysomnographic Non-REM Sleep Changes in Early Parkinson's Disease [J]. *J Mov Disord*, 2013, 28(10): 1443-1446.
- [17] Ohta K, Osada T. Rotigotine Transdermal Patch Does Not Make Parkinson Disease Patients Sleepy During Daytime [J]. *J Clin Neuropharm*, 2015, 38: 231-235.
- [18] Kashiwara K, Nomura T, Maeda T, et al. Beneficial Effects of Ramelteon on Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Associated with Parkinson's Disease - Results of a Multi-center Open Trial [J]. *J Intern Med*, 2016, 55(3): 231-236.
- [19] Liguori C, Stefani A, Placidi F, et al. Rotigotine effect on sleep in a de novo Parkinson's Disease patient affected by periodic limb movement disorder [J]. *J Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(12): 1476-1478.
- [20] Dong J, Li S, Mo JL, et al. Nurr1-Based Therapies for Parkinson's Disease [J]. *J CNS Neuro Ther*, 2016, 22(5): 351-359.
- [21] Reynolds GO, Otto MW, Ellis TD, et al. The Therapeutic Potential of Exercise to Improve Mood, Cognition, and Sleep in Parkinson's Disease [J]. *J Mov Disord*, 2016, 31(1): 23-38.
- [22] Figueiro MG. Delayed sleep phase disorder: clinical perspective with a focus on light therapy [J]. *Nat Sci Sleep*, 2016, 8: 91-106.