

· 综述 ·

## 帕金森病相关性睡眠障碍的研究进展

王柳清<sup>1\*</sup>, 李保山<sup>2</sup>, 刘赞华<sup>1</sup>, 张守成<sup>1</sup>

(南京市高淳人民医院: <sup>1</sup> 神经内科, <sup>2</sup> 急诊科, 南京 211300)

**【摘要】** 帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见的神经系统变性疾病,临床表现可分为运动症状与非运动症状两大类。其中,PD非运动症状在病程早期极易被误诊、漏诊,如有些PD相关性睡眠障碍甚至是患者先驱症状。进一步研究PD相关性睡眠障碍的发病机制有助于预防性延缓PD疾病进展。基于此,本文主要综述PD相关性睡眠障碍的临床分类、可能的发病机制及治疗方案等,为PD治疗提供新的治疗思路。

**【关键词】** 帕金森病;睡眠;昼夜节律

**【中图分类号】** R742.5

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2021.08.133

## Research progress of Parkinson disease related sleep disorder

WANG Liu-Qing<sup>1\*</sup>, LI Bao-Shan<sup>2</sup>, LIU Zan-Hua<sup>1</sup>, ZHANG Shou-Cheng<sup>1</sup>

(<sup>1</sup>Department of Neurology, <sup>2</sup>Department of Emergency Medicine, Gaochun People's Hospital, Nanjing 211300, China)

**【Abstract】** Parkinson disease (PD) is a common neurodegenerative disease which has diverse clinical manifestations, mainly, motor and non-motor symptoms. However, its non-motor symptoms are very easy to be misdiagnosed or missed diagnosis in the early stage of PD. PD related sleep disorders can even be a prodromal phase of PD. Therefore, further understanding the pathophysiology of these sleep disturbances will be helpful in preventive delay of PD progression. This paper mainly reviews the clinical classification, possible pathogenesis, and treatment strategies of PD related sleep disorder, so as to provide a new treatment idea for PD.

**【Key words】** Parkinson disease; sleep; circadian rhythm

Corresponding author: WANG Liu-Qing, E-mail: river567@163.com

帕金森病(Parkinson disease, PD)是最常见的神经系统变性疾病之一,主要包括运动迟缓、震颤、肌强直、姿势步态障碍等运动症状,但也有认知功能障碍、睡眠障碍、情绪异常、植物神经功能紊乱等非运动症状。部分患者非运动症状的出现早于运动症状,并且随着病情进展严重影响患者的日常生活。约60%~90%的PD患者合并有不同程度与不同形式的睡眠障碍<sup>[1-3]</sup>。本文对PD相关性睡眠障碍的临床表现、病因、可能的发病机制及治疗方案等进行综述。

### 1 睡眠生理学

机体对睡眠的控制依赖于睡眠-觉醒稳态和昼夜节律之间的微妙平衡。视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)是位于下丘脑前部的一个脑区,是人体脑内的昼夜节律调节器,其结构和功能改变是睡眠障碍、激素紊乱、昼夜节律紊乱发生的重要生物学基础,简言之,SCN是人体内部“生物钟”的主要控制部位,主司人体生理活动的内在节律<sup>[4]</sup>。

同时,SCN也接收来自外部的光、进食、运动等信息刺激,并影响多种神经和激素的分泌、分布等。通过睡眠,人体可优化细胞内能量代谢、改善细胞氧化-应激反应、保持人体正常新陈代谢等。

随着多导睡眠监测的研究,可将睡眠分为快速眼动睡眠(rapid eye movement, REM)和非快速眼动睡眠(non-rapid eye movement, NREM),其中NREM是睡眠的主要成分,占睡眠时间的75%~80%,可以进一步分为3个阶段,N1期、N2期和N3期。一个睡眠周期中伴随有REM期和NREM期的交替进行,并伴随有睡眠慢波时间的逐渐缩短<sup>[5]</sup>。实际上,慢波睡眠在睡眠周期中所占比例会随着年龄增长而缩小,且慢波丢失常与记忆力下降、认知功能障碍等有关<sup>[5]</sup>。

### 2 PD相关性睡眠障碍

按照临床症状及多导睡眠监测发现,PD相关性睡眠障碍包括失眠症、REM期睡眠行为障碍、日

间过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS)、睡眠周期性肢体运动(periodic limb movements of sleep, PLMS)、不宁腿综合征(restless leg syndrome, RLS)、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnoea, OSA)等,这些睡眠障碍或与疾病病理学直接相关,或继发于疾病症状,或继发于药物副作用等。

约90%的PD患者合并有不同程度与不同形式的睡眠障碍<sup>[6,7]</sup>,对其进行统一的评估量化有助于相关研究的开展。目前已知的可用于测评PD患者睡眠障碍的量表有PD睡眠量表2、PD睡眠测评、匹兹堡睡眠质量指数、Epworth嗜睡量表(Epworth sleepiness scale, ESS)等<sup>[7,8]</sup>。这些量表旨在评估影响PD患者睡眠质量的主要因素,分析PD患者睡眠障碍的不同形式并评估其严重程度。Peeraully等<sup>[1]</sup>对PD患者多导睡眠病例对照研究进行系统回顾分析,发现PD患者常有夜间早醒、总睡眠时间较短等状况。

REM睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)是REM期出现的以肌张力障碍为主的睡眠障碍,多伴有发作性的与梦境相关的言语或其他肢体异常运动行为<sup>[9]</sup>。RBD是PD患者最常见的非运动症状之一,RBD多发生在REM睡眠期患者肌张力减低时,多能导致梦游、讲梦话等行为,梦境常生动但带有不快感 and 惊吓感等,通过多导睡眠图多可确诊<sup>[10]</sup>。RBD与 $\alpha$ -突触核蛋白间存在强烈相关性,RBD也是PD睡眠障碍中的研究热点之一<sup>[10,11]</sup>。

EDS是指患者日间觉醒期间却无法维持正常清醒和警觉状态,使患者难以维持正常生活状态,并严重增加安全隐患等<sup>[12]</sup>。ESS是一种评估EDS的简便方法,范围为0~24分(通常认为>10分为病理性),而Breen等<sup>[13]</sup>发现约49%的PD患者ESS评分>10分。早期研究<sup>[6,12]</sup>表明EDS症状可早于患者的PD典型临床运动症状出现,可能与PD患者早期多巴胺递质下降、昼夜节律紊乱等有关。

RLS和PLMS等常在PD患者中合并存在,不宁腿综合征是临床常见的病因不明的睡-醒紊乱性疾病,经常发生在休息、即将入眠或夜间休息时,患者常因腿部感觉异常有强烈且难以遏制的抖腿欲望<sup>[1]</sup>,据统计约30%的PD患者合并有不同程度的RLS,但由于RLS常与铁离子缺乏、肾病综合征、糖尿病、精神性疾病、药源性因素等相关,临床上需注意鉴别。PLMS是一种足背屈、部分髋关节和膝关节屈曲的重复性运动,该病在普通人群中也可出现,

但在RLS患者中其发生率高达87%<sup>[14]</sup>。

### 3 PD相关性睡眠障碍病因学

PD相关性睡眠障碍的发病原因是多方面的,或继发于PD的夜间兴奋症状,或因潜在的神经元损伤或PD药物的副作用等所致,也可能是由于患者夜间肢体震颤、出现神经精神症状或肢体疼痛等原因造成。

睡眠相关性脑结构的改变会部分解释PD患者在进入和保持睡眠方面遇到的困难,这些睡眠结构包括蓝斑、下丘脑、杏仁核、丘脑等<sup>[15]</sup>,其改变多与激素分泌及分布有关。现已证实激素节律的改变与帕金森病相关的睡眠障碍有关,如皮质醇和褪黑素的输出受下丘脑视交叉上核的控制<sup>[4]</sup>,表现为昼夜变化,早晨皮质醇峰值出现在清晨,晚上则出现褪黑素峰值,这种激素昼夜节律变化在阿尔茨海默病、亨廷顿病等神经退行性疾病中也广泛存在<sup>[16]</sup>。Breen等<sup>[17]</sup>报道PD患者下丘脑灰质体积显著减少,并与褪黑素减少有关,提示下丘脑变性改变与PD睡眠中断之间存在联系。

睡眠结构和睡眠模式的紊乱也可能直接导致EDS,然而,多巴胺能药物(特别是多巴胺激动剂)和EDS之间也有联系,如多巴胺激动剂常会增加ESS评分,既往曾有多例使用普拉克索等多巴胺激动剂导致患者日间突然入睡的报道<sup>[18]</sup>。

食欲肽(hypocretin)也由下丘脑产生,可以促进觉醒,且与发作性睡病、神经衰弱等有关。Thannickal等<sup>[19]</sup>研究发现PD患者存在食欲肽神经元数量减少现象,且随病情进展食欲肽神经元数量减少更明显。Wienecke等<sup>[20]</sup>比较PD早期、PD晚期与健康人脑脊液中的食欲肽情况,发现PD早期和PD晚期患者均有食欲肽水平下降,但PD早期和PD晚期差异无统计学意义。

### 4 PD相关性睡眠障碍发病机制

#### 4.1 $\alpha$ -突触核蛋白

RBD是PD患者最常见的睡眠障碍,也属于 $\alpha$ -突触核蛋白病之一<sup>[9]</sup>,正常健康人群RBD的发病率为0.38%~1.15%,约80%的RBD患者会进展至 $\alpha$ -突触核蛋白相关性疾病如PD、多系统萎缩、路易体痴呆等<sup>[9]</sup>,部分患者RBD症状要比运动症状早出现10年左右<sup>[21]</sup>,可能是 $\alpha$ -突触核蛋白相关性疾病的前驱性症状之一。其他危险因素如高龄、轻度运动障碍、嗅觉缺陷、自主神经功能障碍和多巴胺转运体显像异常等也会增加RBD向 $\alpha$ -突触核蛋白相

关性疾病进展的风险<sup>[21]</sup>,且合并有RBD的PD患者往往有较严重的疾病表现型,如跌倒风险较大、对多巴胺药物的敏感性下降、非运动症状突出等,PD合并RBD患者多合并有嗅觉功能缺失或认知功能障碍等<sup>[22]</sup>,提示 $\alpha$ -突触核蛋白参与PD病程的发生与发展。

#### 4.2 脑脊液循环

脑内仍主要依靠脑脊液实现液体循环、清除有害物质、维持脑内稳态等。Iliff等<sup>[23]</sup>研究了健康小鼠、*AQP4*基因敲除小鼠 $\beta$ -淀粉样蛋白在脑内的沉积情况,发现*AQP4*基因敲除小鼠脑内 $\beta$ -淀粉样蛋白清除率明显下降,达55%,其后续研究<sup>[24]</sup>表明*AQP4*基因敲除小鼠脑内tau蛋白清除率也明显下降。基于此,可用放射性标记的 $\beta$ -淀粉样蛋白比较实验鼠在清醒、睡眠和麻醉状态下对脑内液体循环的影响<sup>[25]</sup>,其中 $\beta$ -淀粉样蛋白在睡眠和麻醉小鼠中的清除速度是清醒小鼠中的2倍,分析这种现象可能是由于睡眠状态时脑间质处于放松状态、空间较大,有利于液体充分回流并清除有害代谢物质。Lucey等<sup>[26]</sup>对比正常睡眠、诱导睡眠(含氧酸钠)和睡眠剥夺患者脑脊液中 $\beta$ -淀粉样蛋白含量,发现睡眠剥夺者脑脊液中 $\beta$ -淀粉样蛋白含量下降25%~30%。

#### 4.3 昼夜节律障碍与PD

前述脑脊液循环的研究发现,使人们意识到睡眠障碍及昼夜节律障碍等可能与脑退行性变相关,其他可导致脑退行性变的因素包括氧化应激、炎症反应、血脑屏障完整性破坏等。Sohail等<sup>[2]</sup>对269例确诊PD的患者利用腕式记录仪进行睡眠片段分析及终身随访等,发现睡眠昼夜节律障碍者脑内更易发生路易小体沉积、黑质细胞丢失等,认为睡眠昼夜节律障碍较RBD是PD的更强预测因子。

### 5 治疗方案

对睡眠障碍患者应先从简单的措施开始针对性处理失眠,控制不适症状,提高睡眠质量,如调整睡眠时间、调节日照时间、减少声光刺激、避免使用含尼古丁或咖啡因等兴奋性物质的药物或食物、睡醒后尽量减少赖床时间等。

鉴于PD患者褪黑素昼夜节律减弱,适当补充褪黑素有望提高睡眠质量。Dowling等<sup>[27]</sup>研究了外源性褪黑素对PD睡眠质量的影响,发现50 mg/d褪黑素治疗组较对照组可改善患者睡眠质量。Bassetti等<sup>[9]</sup>研究发现褪黑素可通过恢复REM期骨骼肌失弛现象而改善REM期间伴随的生动梦境及

肢体活动情况。

增加PD患者自然光光照时间有可能对改善PD患者睡眠治疗有帮助。Videnovic等<sup>[3]</sup>随机研究了强效自然光(强度10000 lx)与昏暗光(强度<300 lx)对PD患者睡眠质量的影响,使其每天光照1 h,持续2周,结果睡眠监测描记发现前者睡眠潜伏期减少,且体能增加明显。Martino等<sup>[28]</sup>回顾性研究了睡前1 h接受强度3000~4000 lx对PD患者睡眠质量的影响,发现能提高患者睡眠质量。

目前,食欲肽治疗入睡及睡眠困难已初见成效。如前所述,PD早期和晚期患者均有食欲肽水平下降,因此食欲素受体拮抗剂苏沃雷生(suvorexant)应运而生,其于2014年经FDA批准上市<sup>[29]</sup>,主要作为新型失眠药物用于睡眠障碍患者,但仍缺少大样本循证医学数据支持。

### 6 小结

综上所述,睡眠障碍是PD常见的临床症状之一,对患者的日常生活等产生诸多不利影响。RBD等睡眠障碍性疾病可能是PD等疾病的前驱症状之一,或可为PD治疗提供一个潜在的研究突破点。睡眠是影响脑部健康的主要因素之一,睡眠障碍或为脑部退行性变的危险因素之一,改善睡眠质量不仅有助于改善患者生活质量,或能为治疗神经退行性疾病提供新的治疗方法。

#### 【参考文献】

- [1] Peeraully T, Yong MH, Chokroverty S, *et al.* Sleep and Parkinson's disease: a review of case-control polysomnography studies[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(14): 1729-1737. DOI: 10.1002/mds.25197.
- [2] Sohail S, Yu L, Schneider JA, *et al.* Sleep fragmentation and Parkinson's disease pathology in older adults without Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(12): 1729-1737. DOI: 10.1002/mds.27200.
- [3] Videnovic A, Klerman EB, Wang W, *et al.* Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with Parkinson disease: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(4): 411-418. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.5192.
- [4] Engeland WC, Yoder JM. The suprachiasmatic nucleus gets split: why does cortisol respond but not ACTH? [J]. *Endocrinology*, 2012, 153(2): 546-548. DOI: 10.1210/en.2011-2082.
- [5] Moszczynski A, Murray BJ. Neurobiological aspects of sleep physiology[J]. *Neurol Clin*, 2012, 30(4): 963-985. DOI: 10.1016/j.ncl.2012.08.001.
- [6] Gao JJ, Huang XM, Park Y, *et al.* Daytime napping, nighttime sleeping, and Parkinson disease[J]. *Am J Epidemiol*, 2011, 173(9): 1032-1038. DOI: 10.1093/aje/kwq478.

- [7] Nomura T, Tanaka K, Tajiri Y, *et al.* Screening tools for clinical characteristics of probable REM sleep behavior disorder in patients with Parkinson's disease[J]. *eNeurologicalSci*, 2016, 4: 22-24. DOI: 10.1016/j.ensci.2016.04.004.
- [8] Wu JQ, Cronin-Golomb A. Temporal associations between sleep and daytime functioning in Parkinson's disease: a smart phone-based ecological momentary assessment [J]. *Behav Sleep Med*, 2020, 18(4): 560-569. DOI: 10.1080/15402002.2019.1629445.
- [9] Bassetti CL, Bargiotas P. REM sleep behavior disorder[J]. *Front Neurol Neurosci*, 2018, 41: 104-116. DOI: 10.1159/000478914.
- [10] Lerche S, Brockmann K. REM sleep behaviour disorder (RBD); risk for Parkinsonism and executive dysfunction in elderly [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(95): 36732-36733. DOI: 10.18632/oncotarget.26417.
- [11] Bjørnara KA, Pihlstrøm L, Dietrichs E, *et al.* Risk variants of the alpha-synuclein locus and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease; a genetic association study [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1): 20. DOI: 10.1186/s12883-018-1023-6.
- [12] Abbott RD, Ross GW, White LR, *et al.* Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2005, 65(9): 1442-1446. DOI: 10.1212/01.wnl.0000183056.89590.0d.
- [13] Breen DP, Williams-Gray CH, Mason SL, *et al.* Excessive daytime sleepiness and its risk factors in incident Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(2): 233-234. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304097.
- [14] Kobayashi M, Namba K, Ito E, *et al.* The validity of the PAM-RL device for evaluating periodic limb movements in sleep and an investigation on night-to-night variability of periodic limb movements during sleep in patients with restless legs syndrome or periodic limb movement disorder using this system[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(1): 138-143. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.08.790.
- [15] Lysen TS, Darweesh SKL, Ikram MK, *et al.* Sleep and risk of Parkinsonism and Parkinson's disease: a population-based study[J]. *Brain*, 2019, 142(7): 2013-2022. DOI: 10.1093/brain/awz113.
- [16] Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, *et al.* Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2010, 11(8): 589-599. DOI: 10.1038/nrn2868.
- [17] Breen DP, Nombela C, Vuono R, *et al.* Hypothalamic volume loss is associated with reduced melatonin output in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(7): 1062-1066. DOI: 10.1002/mds.26592.
- [18] Távora DGF, de Bruin VMS, Gama RL, *et al.* The nature of excessive sleepiness and sudden sleep onset in Parkinson's disease[J]. *Sleep Sci*, 2014, 7(1): 13-18. DOI: 10.1016/j.slsci.2014.07.020.
- [19] Thannickal TC, Lai YY, Siegel JM. Hypocretin (orexin) cell loss in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 6): 1586-1595. DOI: 10.1093/brain/awm097.
- [20] Wienecke M, Werth E, Poryazova R, *et al.* Progressive dopamine and hypocretin deficiencies in Parkinson's disease: is there an impact on sleep and wakefulness? [J]. *J Sleep Res*, 2012, 21(6): 710-717. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2012.01027.x.
- [21] Chahine LM, Xie SX, Simuni T, *et al.* Longitudinal changes in cognition in early Parkinson's disease patients with REM sleep behavior disorder[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 27: 102-106. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.03.006.
- [22] Kang SH, Lee HM, Seo WK, *et al.* The combined effect of REM sleep behavior disorder and hyposmia on cognition and motor phenotype in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2016, 368: 374-378. DOI: 10.1016/j.jns.2016.07.057.
- [23] Iliff JJ, Wang M, Liao Y, *et al.* A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid beta[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(147): 147ra111. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748.
- [24] Iliff JJ, Chen MJ, Plog BA, *et al.* Impairment of glymphatic pathway function promotes tau pathology after traumatic brain injury [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(49): 16180-16193. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3020-14.2014.
- [25] Xie L, Kang H, Xu Q, *et al.* Sleep drives metabolite clearance from the adult brain[J]. *Science*, 2013, 342(6156): 373-377. DOI: 10.1126/science.1241224.
- [26] Lucey BP, Hicks TJ, McLeland JS, *et al.* Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid beta kinetics [J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1): 197-204. DOI: 10.1002/ana.25117.
- [27] Dowling GA, Mastick J, Colling E, *et al.* Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease[J]. *Sleep Med*, 2005, 6(5): 459-466. DOI: 10.1016/j.sleep.2005.04.004.
- [28] Martino JK, Freelance CB, Willis GL. The effect of light exposure on insomnia and nocturnal movement in Parkinson's disease: an open label, retrospective, longitudinal study [J]. *Sleep Med*, 2018, 44: 24-31. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.01.001.
- [29] Patel KV, Aspesi AV, Evoy KE. Suvorexant: a dual orexin receptor antagonist for the treatment of sleep onset and sleep maintenance insomnia[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(4): 477-483. DOI: 10.1177/1060028015570467.

(编辑: 郑真真)