

肝豆状核变性睡眠障碍初步研究

尤志菲 王晓平

【摘要】 **目的** 探讨肝豆状核变性(HLD)患者睡眠障碍特点及其潜在发生机制。**方法** 采用帕金森病睡眠量表(PDSS)、Epworth嗜睡量表(ESS)和匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评价26例肝豆状核变性患者的睡眠障碍。**结果** HLD组患者PDSS总评分低于对照组($P=0.000$),其中,夜间总体睡眠质量($P=0.010$)、入睡困难($P=0.009$)、睡眠维持困难($P=0.013$)、震颤($P=0.005$)、清晨醒后感觉困倦欲睡($P=0.042$)和白天过度嗜睡($P=0.028$)等分评分亦低于对照组;而ESS($P=0.009$)和PSQI($P=0.005$)评分高于对照组。进一步分析肝豆状核变性各亚组患者睡眠障碍,脑型HLD组PDSS总评分低于肝型HLD组和无症状型HLD组($P=0.046$),其中,夜间总体睡眠质量($P=0.021$)、入睡困难($P=0.009$)和睡眠维持困难($P=0.002$)等分评分亦低于肝型HLD组和无症状型HLD组。**结论** 肝豆状核变性患者常合并睡眠障碍且以入睡困难、夜间觉醒和白天过度嗜睡为主,其中脑型肝豆状核变性患者睡眠质量差于肝型和无症状型患者。肝豆状核变性睡眠障碍的发生机制尚待进一步研究。

【关键词】 肝豆状核变性; 睡眠障碍

Sleep disorders in hepatolenticular degeneration: a primary study

YOU Zhi-fei, WANG Xiao-ping

Department of Neurology, Shanghai General Hospital, Shanghai 200080, China

Corresponding author: WANG Xiao-ping (Email: x_p_wang@sjtu.edu.cn)

【Abstract】 **Objective** To investigate the characteristics and potential mechanisms of sleep disorders in patients with hepatolenticular degeneration (HLD), also known as Wilson's disease (WD). **Methods** Twenty-six patients with HLD completed a questionnaire concerning Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS), Epworth Sleepiness Scale (ESS) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). **Results** The sleep quality of patients with HLD was significantly worse than controls. Their overall PDSS score was lower than the controls ($P=0.000$), including sub tests such as worse overall quality of sleep at night ($P=0.010$), more difficulty falling asleep ($P=0.009$), increased difficulty staying asleep ($P=0.013$), increased tremor ($P=0.005$), more tiredness and sleepiness after waking up in the morning ($P=0.042$) and excessive daytime sleepiness (EDS, $P=0.028$). The mean ESS ($P=0.009$) as well as PSQI ($P=0.005$) scores of HLD patients was higher than those of the controls. Further analysis showed that total PDSS score of neurological HLD group was lower than hepatic HLD group and asymptomatic HLD group ($P=0.046$), including sub tests such as worse overall quality of sleep at night ($P=0.021$), increased difficulty falling asleep ($P=0.009$) and more difficulty staying asleep ($P=0.002$). **Conclusions** Patients with HLD often suffer from sleep disturbances, mainly including difficulty falling asleep, difficulty staying asleep at night and EDS. Besides, sleep quality was significantly worse in patients with neurological HLD than that of hepatic HLD and asymptomatic HLD.

【Key words】 Hepatolenticular degeneration; Sleep disorders

肝豆状核变性(HLD)又称Wilson病(WD),系常染色体隐性遗传性铜离子代谢障碍性疾病,由于ATP7B基因(定位于13q14.3,编码一种由1411个氨

基酸组成的铜转运P型ATP酶,即WD蛋白)突变致铜离子跨膜转运和排除障碍,过量铜离子沉积于肝、脑、肾、角膜等部位,表现出相应器官损害症状和角膜K-F环等^[1-3]。据其临床症状主要分为肝型、脑型、混合型和无症状型^[4],其中约40%患者表现为神经系统症状^[5]。近年研究显示,肝豆状核变性除表现为常见的构音障碍、运动障碍、共济失调、帕金

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2016.05.007

作者单位:200080 上海交通大学附属第一人民医院神经内科

通讯作者:王晓平(Email:x_p_wang@sjtu.edu.cn)

森样锥体外系症状,以及肝脏异常、角膜 K-F 环外,亦广泛表现出精神症状、认知功能障碍和睡眠障碍等症[5-7]。睡眠障碍可发生于绝大多数中枢神经系统疾病,如锥体外系疾病,尤以帕金森病(PD)显著[8]。现有证据显示,多巴胺能神经系统具有调节睡眠-觉醒周期的作用[9]。值得注意的是,多项研究证实帕金森病和肝豆状核变性无论是临床表现还是颅内病变部位均极其相似,肝豆状核变性亦可以导致多巴胺能神经元减少,常认为是继发性帕金森综合征,故此类患者亦可出现睡眠障碍[10-11]。Nevsimalova 等[6]采用睡眠问卷和多导睡眠图(PSG)观察 55 例肝豆状核变性患者的睡眠障碍发现,其发生率明显高于正常对照者,且以入睡困难、夜间觉醒、白天过度嗜睡(EDS)等为主。在本研究中,我们采用睡眠问卷对近 1 年上海交通大学附属第一人民医院诊断与治疗的 26 例肝豆状核变性患者的睡眠障碍进行调查,以探讨此类患者睡眠障碍特点及其潜在发生机制。

对象与方法

一、研究对象

1. 肝豆状核变性组(HLD 组) 选择上海交通大学附属第一人民医院 2014 年 7 月-2015 年 5 月诊断与治疗的 26 例肝豆状核变性患者,符合 2012 年欧洲肝脏研究学会(EASL)制定的肝豆状核变性诊断标准[12],排除酒精或镇静催眠药物依赖史及其他可能影响睡眠的慢性疾病病史[如慢性阻塞性肺病(COPD)、冠心病、疼痛等]。男性 18 例,女性 8 例;年龄 18~43 岁,平均为(26.35±7.07)岁;病程 1~216 个月,平均(85.78±16.67)个月;5 例首次发病,其余 21 例正在接受正规排铜治疗[二巯丙磺酸钠 10 mg/(kg·d)静脉滴注,治疗 7 d、间隔 2 d 为一疗程,6 个月内连续治疗 4 个疗程];实验室检查血清铜蓝蛋白 10~200 mg/L、平均(80.62±13.32) mg/L,24 h 尿铜 0.10~0.80 mg、平均(0.52±0.12) mg;头部 MRI 显示双侧豆状核异常信号,肝脏 MRI 呈轻至中度肝硬化表现。按照 Ferenci 等[13]分型标准进一步分为脑型、肝型和无症状型 3 个亚组。(1)脑型肝豆状核变性组(脑型 HLD 组):16 例,男性 12 例,女性 4 例;年龄 20~43 岁,平均(29.45±10.08)岁;病程 12~216 个月,平均(90.98±20.67)个月。(2)肝型肝豆状核变性组(肝型 HLD 组):6 例,男性 4 例,女性 2 例;年龄 18~30 岁,平均为(25.87±6.82)岁;病程 1~

189 个月,平均(80.00±15.88)个月。(3)无症状型肝豆状核变性组(无症状型 HLD 组):4 例,男性 2 例,女性 2 例;年龄 20~27 岁,平均(26.00±5.19)岁;病程 12~200 个月,平均(91.29±18.97)个月。

2. 正常对照组(对照组) 选择同期在我院进行体格检查的健康志愿者 26 例,男性 18 例,女性 8 例;年龄 18~45 岁,平均(26.35±7.07)岁。

HLD 组与对照组受试者性别($\chi^2 = 0.000, P = 1.000$)和年龄($t = 0.671, P = 0.510$)比较,差异无统计学意义;进一步比较肝豆状核变性各亚组患者性别($\chi^2 = 0.650, P = 0.420$)、年龄($F = 2.087, P = 0.071$)和病程($F = 1.059, P = 0.193$),差异亦无统计学意义,均衡可比。

二、研究方法

1. 睡眠问卷调查 所有受试者均于晚饭后在安静环境中采用帕金森病睡眠量表(PDSS)、Epworth 嗜睡量表(ESS)和匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)进行睡眠障碍评价。(1)PDSS 量表:该量表具有较强的信度和效度,其对睡眠障碍量化的有效性和准确性已被证实[14]。共包括 15 项条目,内容涵盖夜间总体睡眠质量、入睡困难、睡眠维持困难、肢体麻木感或针刺感、夜间小便、夜间精神状况和睡眠后精神恢复情况,白天过度嗜睡等,每项评分 0~10 分,总评分 150 分,评分越低、睡眠障碍越严重[15]。(2)ESS 量表:评价白天过度嗜睡。根据假设的 8 种场景,即坐位阅读书刊、看电视、在沉闷的公共场所(如剧场或会议室)静坐不动、连续乘坐汽车 1 h、下午卧床休息、坐位与他人谈话、未饮酒午餐后静坐、堵车时停车的数分钟内,每种场景评分为 0~3 分,总评分为 24 分,评分越高、白天嗜睡程度越严重,其中评分 >6~11 分为白天嗜睡、>11~16 分为白天过度嗜睡、>16 分为白天危险性嗜睡。(3)PSQI 量表:该量表由美国精神科医师 Buysse 等[16]于 1989 年编制,主要用于评价主观睡眠障碍,已经多项研究证实其具有良好的内部一致性、敏感性及信度和效度。共包括 9 道题目,4 道填空题和 5 道选择题(其中第 5 道题目包含 10 道小题),总评分为 21 分,评分越高、睡眠质量越差,其中评分 ≥ 8 分为睡眠质量差。

2. 统计分析方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以率(%)或相对数构成比(%)表示,采用 χ^2 检验。呈正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验或单因素方差分析;呈非正态分布的计量资料

表 1 HLD 组与对照组受试者睡眠障碍的比较(评分)

Table 1. Comparison of sleep disorders between HLD group and control group (score)

| Item | Control (N=26) | HLD (N=26) | <i>t</i> or <i>U</i> value | <i>P</i> value |
|--|-------------------|-------------------|----------------------------|----------------|
| PDSS ($\bar{x} \pm s$) | 141.42 ± 6.23 | 129.44 ± 13.64 | 4.596 | 0.000 |
| PDSS-1 ($\bar{x} \pm s$) | 8.88 ± 0.93 | 7.58 ± 2.27 | 2.678 | 0.010 |
| PDSS-2 ($\bar{x} \pm s$) | 9.40 ± 0.82 | 7.88 ± 2.67 | 2.730 | 0.009 |
| PDSS-3 ($\bar{x} \pm s$) | 9.32 ± 0.69 | 8.23 ± 1.93 | 2.646 | 0.013 |
| PDSS-4 ($\bar{x} \pm s$) | 9.00 ± 1.00 | 9.04 ± 2.07 | 0.084 | 0.933 |
| PDSS-5 ($\bar{x} \pm s$) | 9.56 ± 1.16 | 8.65 ± 2.00 | 1.954 | 0.053 |
| PDSS-6 ($\bar{x} \pm s$) | 8.76 ± 2.05 | 9.15 ± 1.41 | 0.809 | 0.425 |
| PDSS-7 ($\bar{x} \pm s$) | 9.92 ± 0.28 | 9.58 ± 1.07 | 1.476 | 0.123 |
| PDSS-8 ($\bar{x} \pm s$) | 9.04 ± 0.61 | 7.88 ± 2.82 | 2.000 | 0.051 |
| PDSS-9 ($\bar{x} \pm s$) | 10.00 ± 0.00 | 9.65 ± 1.38 | 1.275 | 0.214 |
| PDSS-10 ($\bar{x} \pm s$) | 9.88 ± 0.33 | 9.04 ± 1.91 | 2.165 | 0.036 |
| PDSS-11 ($\bar{x} \pm s$) | 9.88 ± 0.33 | 9.35 ± 1.47 | 1.794 | 0.082 |
| PDSS-12 ($\bar{x} \pm s$) | 9.84 ± 0.37 | 9.46 ± 1.14 | 1.576 | 0.119 |
| PDSS-13 ($\bar{x} \pm s$) | 10.00 ± 0.00 | 9.35 ± 1.09 | 2.937 | 0.005 |
| PDSS-14 ($\bar{x} \pm s$) | 8.60 ± 1.38 | 7.23 ± 2.98 | 2.156 | 0.042 |
| PDSS-15 ($\bar{x} \pm s$) | 8.76 ± 1.36 | 7.46 ± 2.53 | 2.273 | 0.028 |
| ESS [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)] | 2.50 (1.00, 4.00) | 4.50 (1.75, 7.25) | -2.603 | 0.009 |
| PSQI [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)] | 3.00 (2.00, 4.00) | 5.00 (3.00, 7.00) | -2.820 | 0.005 |

Mann-Whitney *U* test for comparison of ESS and PSQI scores, and two-sample *t* test for comparison of others. HLD, hepatolenticular degeneration, 肝豆状核变性; PDSS, Parkinson's Disease Sleep Scale, 帕金森病睡眠量表; PDSS-1, 总体夜间睡眠质量; PDSS-2, 入睡困难; PDSS-3, 睡眠维持困难; PDSS-4, 夜间肢体不宁或片段睡眠; PDSS-5, 床上坐卧不安; PDSS-6, 夜间噩梦; PDSS-7, 夜间幻觉; PDSS-8, 夜间小便; PDSS-9, 无法行动致尿失禁; PDSS-10, 夜间醒来时肢体麻木感或针刺感; PDSS-11, 夜间睡眠时肢体痛性痉挛; PDSS-12, 早醒, 伴肢体疼痛; PDSS-13, 震颤; PDSS-14, 清晨醒后感觉困倦欲睡; PDSS-15, 白天过度嗜睡; ESS, Epworth Sleepiness Scale, Epworth 嗜睡量表; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index, 匹兹堡睡眠质量指数

以中位数和四分位数间距 [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示, 采用 Mann-Whitney *U* 检验。以 *P* ≤ 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

由表 1 可见, HLD 组患者 PDSS 总评分低于对照组 (*P* = 0.000), 其中, 夜间总体睡眠质量 (*P* = 0.010)、入睡困难 (*P* = 0.009)、睡眠维持困难 (*P* = 0.013)、震颤 (*P* = 0.005)、清晨醒后感觉困倦欲睡 (*P* = 0.042)、白天过度嗜睡 (*P* = 0.028) 等分评分亦低于对照组, 表明肝豆状核变性患者睡眠质量较正常人群差, 主要表现在入睡困难、夜间觉醒、睡眠中

表 2 脑型 HLD 组与肝型 HLD 组和无症状型 HLD 组患者睡眠障碍的比较(评分)

Table 2. Comparison of sleep disorders of neurological group with hepatic group and asymptomatic group (score)

| Item | Neurological HLD (N=16) | Hepatic HLD + asymptomatic HLD (N=10) | <i>t</i> or <i>U</i> value | <i>P</i> value |
|--|-------------------------|---------------------------------------|----------------------------|----------------|
| PDSS ($\bar{x} \pm s$) | 124.31 ± 16.34 | 134.43 ± 8.02 | 2.133 | 0.046 |
| PDSS-1 ($\bar{x} \pm s$) | 6.88 ± 2.50 | 8.70 ± 1.25 | 2.406 | 0.021 |
| PDSS-2 ($\bar{x} \pm s$) | 6.75 ± 3.13 | 9.20 ± 0.92 | 2.731 | 0.009 |
| PDSS-3 ($\bar{x} \pm s$) | 7.00 ± 1.88 | 9.10 ± 0.99 | 3.262 | 0.002 |
| PDSS-4 ($\bar{x} \pm s$) | 8.56 ± 2.48 | 9.70 ± 0.95 | 1.335 | 0.180 |
| PDSS-5 ($\bar{x} \pm s$) | 8.31 ± 2.36 | 9.10 ± 1.20 | 1.066 | 0.339 |
| PDSS-6 ($\bar{x} \pm s$) | 9.06 ± 1.69 | 9.30 ± 0.82 | 0.571 | 0.684 |
| PDSS-7 ($\bar{x} \pm s$) | 9.38 ± 1.31 | 9.90 ± 0.32 | 1.113 | 0.228 |
| PDSS-8 ($\bar{x} \pm s$) | 8.13 ± 2.58 | 7.50 ± 3.27 | 0.678 | 0.593 |
| PDSS-9 ($\bar{x} \pm s$) | 9.44 ± 1.75 | 10.00 ± 0.50 | 1.097 | 0.323 |
| PDSS-10 ($\bar{x} \pm s$) | 8.94 ± 1.98 | 9.20 ± 1.87 | 0.374 | 0.740 |
| PDSS-11 ($\bar{x} \pm s$) | 9.13 ± 1.78 | 9.70 ± 0.68 | 1.096 | 0.258 |
| PDSS-12 ($\bar{x} \pm s$) | 9.25 ± 1.39 | 9.80 ± 0.42 | 1.465 | 0.156 |
| PDSS-13 ($\bar{x} \pm s$) | 9.19 ± 1.17 | 9.60 ± 0.97 | 0.988 | 0.360 |
| PDSS-14 ($\bar{x} \pm s$) | 7.31 ± 2.21 | 6.90 ± 3.96 | 0.400 | 0.735 |
| PDSS-15 ($\bar{x} \pm s$) | 8.06 ± 1.48 | 7.00 ± 3.94 | 0.715 | 0.432 |
| ESS [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)] | 4.50 (2.25, 6.75) | 5.50 (2.75, 8.25) | -0.534 | 0.623 |
| PSQI [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)] | 4.50 (2.00, 7.00) | 5.00 (3.25, 6.75) | -0.806 | 0.452 |

Mann-Whitney *U* test for comparison of ESS and PSQI scores, and two-sample *t* test for comparison of others. HLD, hepatolenticular degeneration, 肝豆状核变性; PDSS, Parkinson's Disease Sleep Scale, 帕金森病睡眠量表; PDSS-1, 总体夜间睡眠质量; PDSS-2, 入睡困难; PDSS-3, 睡眠维持困难; PDSS-4, 夜间肢体不宁或片段睡眠; PDSS-5, 床上坐卧不安; PDSS-6, 夜间噩梦; PDSS-7, 夜间幻觉; PDSS-8, 夜间小便; PDSS-9, 无法行动致尿失禁; PDSS-10, 夜间醒来时肢体麻木感或针刺感; PDSS-11, 夜间睡眠时肢体痛性痉挛; PDSS-12, 早醒, 伴肢体疼痛; PDSS-13, 震颤; PDSS-14, 清晨醒后感觉困倦欲睡; PDSS-15, 白天过度嗜睡; ESS, Epworth Sleepiness Scale, Epworth 嗜睡量表; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index, 匹兹堡睡眠质量指数

不自主震颤和白天过度嗜睡等方面。HLD 组患者 ESS 和 PSQI 评分高于对照组 (*P* = 0.009, 0.005)。其中, HLD 组有 8 例 (30.77%) ESS 评分 > 6 ~ 11 分, 提示白天嗜睡, 2 例 (7.69%) 评分 > 11 ~ 16 分, 提示白天过度嗜睡; 对照组仅有 2 例 (7.69%) ESS 评分 > 6 ~ 11 分。HLD 组有 5 例 (19.23%) PSQI 评分 ≥ 8 分, 提示睡眠质量差; 对照组仅 1 例 PSQI 评分 ≥ 8 分。

进一步分析肝豆状核变性各亚组患者的睡眠障碍, 根据是否有过量铜离子沉积于脑组织, 将肝型 HLD 组和无症状型 HLD 组合并分析, 表 2 结果显示, 脑型 HLD 组 PDSS 总评分低于肝型 HLD 组和无症状型 HLD 组 (*P* = 0.046), 其中, 夜间总体睡眠质量

($P=0.021$)、入睡困难($P=0.009$)和睡眠维持困难($P=0.002$)等评分亦低于肝型HLD组和无症状型HLD组,表明脑型肝豆状核变性患者睡眠质量差于其他类型,主要表现为入睡困难和夜间觉醒。各亚组间ESS评分差异无统计学意义($P>0.05$),表明不同类型肝豆状核变性患者白天嗜睡情况无明显差异;PSQI评分差异亦无统计学意义($P>0.05$),表明不同类型肝豆状核变性患者睡眠质量无明显差异,推测可能是由于PSQI量表敏感性较差所致。

讨 论

本研究结果显示,肝豆状核变性患者睡眠质量较正常人群差,采用PDSS量表各分量表量化睡眠障碍,与对照组相比,肝豆状核变性组患者夜间总体睡眠质量较差(PDSS-1)、入睡困难(PDSS-2)明显、睡眠维持困难(PDSS-3)明显、清晨醒后易感觉困倦欲睡(PDSS-14)、白天过度嗜睡(PDSS-15)明显;肝豆状核变性患者白天嗜睡更明显、睡眠质量更差,提示肝豆状核变性患者睡眠障碍主要表现为入睡困难、夜间觉醒和白天过度嗜睡,与帕金森病和多系统萎缩(MS)等神经变性病的睡眠障碍具有一定相似性^[17-19]。此外,HLD组患者PDSS-13评分低于对照组,表明睡眠中不自主震颤亦是加重肝豆状核变性患者睡眠障碍的重要原因。进一步分析不同亚型肝豆状核变性患者睡眠障碍发现,脑型肝豆状核变性患者睡眠障碍更严重,入睡困难和夜间觉醒发生率高于其他类型,考虑与过量铜离子沉积于脑组织有关。目前,国内外鲜见关于肝豆状核变性睡眠障碍研究的报道,其发病机制尚不明确,但过量铜离子沉积对中枢神经系统的损伤具有不容忽视的作用。影像学研究显示,肝豆状核变性患者铜离子主要沉积于内囊、尾状核、屏状核、丘脑底核、黑质、小脑、脑桥、延髓、大脑皮质和皮质下白质等部位^[20-21],导致睡眠调节中枢损伤,以及乙酰胆碱能、5-羟色胺能、去甲肾上腺素能和多巴胺能神经递质失衡,从而直接或间接影响睡眠周期,使睡眠结构破坏致失眠,从而出现入睡困难、夜间觉醒、早醒等。Hobson等^[22]认为,位于中脑和脑桥的网状结构存在启动和终止快速眼动睡眠期(REM)的神经元,分别称为快速眼动睡眠期“开”细胞(即乙酰胆碱能神经元)和快速眼动睡眠期“闭”细胞(即去甲肾上腺素能或5-羟色胺能神经元),当机体觉醒时,“闭”细胞处于持续活动状态,并对“开”细胞产生抑制作

用,这种抑制作用在机体进入慢波睡眠后逐步减弱而“开”细胞活动相对增强;当机体进入快速眼动睡眠期后,“闭”细胞则停止其抑制作用而“开”细胞活动达高峰状态。沉积于脑干的铜离子使“开”细胞和“闭”细胞功能失调致快速眼动睡眠期睡眠障碍,从而出现白天过度嗜睡。

本研究存在样本量较小、问卷调查主观性较强等不足,尚待更大样本量和包含更多客观指标的临床研究进一步阐明肝豆状核变性睡眠障碍特点及其发生机制。

参 考 文 献

- [1] Dong Y, Ni W, Chen WJ, Wan B, Zhao GX, Shi ZQ, Zhang Y, Wang N, Yu L, Xu JF, Wu ZY. Spectrum and classification of ATP7B variants in a large cohort of Chinese patients with Wilson's disease guides genetic diagnosis. *Theranostics*, 2016, 6: 638-649.
- [2] Tomic A, Dobricic V, Novakovic I, Svetel M, Pekmezovic T, Kresojevic N, Potrebic A, Kostic VS. Mutational analysis of ATP7B gene and the genotype-phenotype correlation in patients with Wilson's disease in Serbia. *Vojnosanit Pregl*, 2013, 70:457-462.
- [3] Tribl GG, Trindade MC, Bittencourt T, Lorenzi - Filho G, Cardoso Alves R, Ciampi de Andrade D, Fonoff ET, Bor-Seng-Shu E, Machado AA, Schenck CH, Teixeira MJ, Barbosa ER. Wilson's disease with and without rapid eye movement sleep behavior disorder compared to healthy matched controls. *Sleep Med*, 2016, 17:179-185.
- [4] Dening TR, Berrios GE. Wilson's disease: clinical groups in 400 cases. *Acta Neurol Scand*, 1989, 80:527-534.
- [5] Limongi JC. REM sleep behavior disorder, neurodegeneration and Wilson's disease. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72:649-650.
- [6] Nevsimalova S, Buskova J, Bruha R, Kemlink D, Sonka K, Vitek L, Marecek Z. Sleep disorders in Wilson's disease. *Eur J Neurol*, 2011, 18:184-190.
- [7] Liang XL. Problems for attention in diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:4-8. [梁秀龄. 肝豆状核变性诊断与治疗中需注意的问题. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:4-8.]
- [8] Djamshidian A, Poewe W, Hög B. Impact of impulse control disorders on sleep - wake regulation in Parkinson's disease. *Parkinsons Dis*, 2015:ID970862.
- [9] Franca AS, Lobao-Soares B, Muratori L, Nascimento G, Winne J, Pereira CM, Jeronimo SM, Ribeiro S. D2 dopamine receptor regulation of learning, sleep and plasticity. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25:493-504.
- [10] Tribl GG, Bor-Seng-Shu E, Trindade MC, Lucato LT, Teixeira MJ, Barbosa ER. Wilson's disease presenting as rapid eye movement sleep behavior disorder: a possible window to early treatment. *Arq Neuropsiquiatr*, 2014, 72:653-658.
- [11] Spisni E, Valerii MC, Manerba M, Strillacci A, Polazzi E, Mattia T, Griffoni C, Tomasi V. Effect of copper on extracellular levels of key pro - inflammatory molecules in hypothalamic GN11 and primary neurons. *Neurotoxicology*, 2009, 30:605-612.
- [12] European Association for Study of Liver. EASL clinical practice guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol*, 2012, 56:671-685.

- [13] Ferenci P, Caca K, Loudianos G, Mieli-Vergani G, Tanner S, Sternlieb I, Schilsky M, Cox D, Berr F. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int*, 2003, 23: 139-142.
- [14] Tse W, Liu Y, Barthlen GM, Halbig TD, Tolgyesi SV, Gracies JM, Olanow CW, Koller WC. Clinical usefulness of the Parkinson's disease sleep scale. *Parkinsonism Relat Disord*, 2005, 11:317-321.
- [15] Chaudhuri KR, Pal S, DiMarco A, Whately-Smith C, Bridgman K, Mathew R, Pezzela FR, Forbes A, Hogg B, Trenkwalder C. The Parkinson's disease sleep scale: a new instrument for assessing sleep and nocturnal disability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73:629-635.
- [16] Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 1989, 28:193-213.
- [17] Rodrigues TM, Castro Caldas A, Ferreira JJ. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016. [Epub ahead of print]
- [18] Chen J, Yao J, Chen L, Miao H, Mao C, Liu C. Sleep disorders associated with essential tremor and Parkinson's disease. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2015, 95:205-209.
- [19] Palma JA, Fernandez-Cordon C, Coon EA, Low PA, Miglis MG, Jaradeh S, Bhaumik AK, Dayalu P, Urrestarazu E, Iriarte J, Biaggioni I, Kaufmann H. Prevalence of REM sleep behavior disorder in multiple system atrophy: a multicenter study and meta-analysis. *Clin Auton Res*, 2015, 25:69-75.
- [20] Pulai S, Biswas A, Roy A, Guin DS, Pandit A, Gangopadhyay G, Ghorai PK, Sarkhel S, Senapati AK. Clinical features, MRI brain, and MRS abnormalities of drug-naive neurologic Wilson's disease. *Neurol India*, 2014, 62:153-158.
- [21] Giagheddu M, Tamburini G, Piga M, Tacconi P, Giagheddu A, Serra A, Siotto P, Satta L, Demelia L, Marrosu F. Comparison of MRI, EEG, EPs and ECD-SPECT in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand*, 2001, 103:71-81.
- [22] Hobson JA, McCarley RW, Wyzinski PW. Sleep cycle oscillation: reciprocal discharge by two brainstem neuronal groups. *Science*, 1975, 189:55-58.

(收稿日期:2016-04-08)

中华医学会神经病学分会第四届全国睡眠障碍学术会议征文通知

由中华医学会、中华医学会神经病学分会主办,中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组承办的中华医学会神经病学分会第四届全国睡眠障碍学术会议拟定于2016年8月26-28日在山东省济南市召开。届时将邀请国内外睡眠领域著名专家进行专题报告。会议内容包括失眠障碍、嗜睡症、神经系统疾病相关睡眠障碍、精神疾病与睡眠障碍、睡眠相关呼吸障碍、睡眠相关运动障碍、异态睡眠等睡眠相关疾病基础与临床研究新进展,同时就睡眠障碍的规范化诊断与治疗及多导睡眠图监测技术在睡眠障碍中的应用进行探讨。欢迎全国同道积极参会,踊跃投稿。与会者将授予国家级继续医学教育I类学分。

1. 征文内容 各种原因失眠的流行病学、发病机制、诊断、鉴别诊断、治疗基础与临床研究;睡眠呼吸障碍的流行病学、发病机制、诊断、鉴别诊断、治疗基础与临床研究;各种异态睡眠、睡眠增多和睡眠相关疾病基础与临床研究;睡眠期各种发作性疾病的发病机制、诊断、鉴别诊断、治疗基础与临床研究;包括精神科、心理科、呼吸科、口腔科、耳鼻咽喉头颈外科、心血管科、儿科、内分泌科、老年医学和军事医学等睡眠相关疾病基础与临床研究;病例报告:具有学科特色、体现多学科合作、有一定难度、易误诊、有教学意义的典型病例。

2. 征文要求 未在国内公开发表的论文摘要1份,字数800~1000字,请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论四部分格式书写。并于文题下注明作者(列出前5位作者,超过5位以“等”表示)、工作单位、邮政编码、通讯作者及其联系方式及Email地址。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录会议网站 www.cmancn.org.cn, 进行在线注册并投稿。

4. 截稿日期 2016年6月20日。

5. 联系方式 北京市东城区东四西大街42号中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系人:张悦。联系电话:(010)85158559。传真:(010)65123754。Email:zhangyue@cma.org.cn。网上投稿/注册咨询联系人:陈华雷。联系电话:(010)89292552转816,18600959473。传真:(010)65123754。Email:ncn@cma.org.cn。详情请登录会议官方网站 www.cmancn.org.cn。