

## · 帕金森病及运动障碍性疾病 ·

## 帕金森病两种常见睡眠障碍关联性研究

马丽婧 傅蕴婷 沈贻 王益 李洁 毛成洁 韩菲 刘春风

**【摘要】** 研究背景 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)和快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)是帕金森病(PD)两种常见睡眠障碍,本研究探讨帕金森病合并两种睡眠障碍的临床特点和睡眠参数变化,以及二者之间相互作用机制。方法 采用统一帕金森病评价量表(UPDRS)、简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)中文版、Epworth嗜睡量表(ESS)和匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)、非运动症状问卷(NMSQuest)、帕金森病预后量表-自主神经功能部分(SCOPA-AUT)、39项帕金森病调查表(PDQ-39)和Hoehn-Yahr分期评价190例帕金森病患者运动症状、非运动症状(认知功能、睡眠质量、自主神经功能等)和病情严重程度,并行多导睡眠图监测记录睡眠参数。结果 共73例合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者,其中22例同时发生快速眼动睡眠期行为障碍(PD+OSAHS+RBD组),51例不发生快速眼动睡眠期行为障碍(PD+OSAHS-RBD组)。PD+OSAHS+RBD组患者UPDRS I评分( $P=0.015$ )、UPDRS II评分( $P=0.023$ )、ESS评分( $P=0.002$ )、PSQI评分( $P=0.048$ )、NMSQuest评分( $P=0.001$ )和SCOPA-AUT评分( $P=0.026$ ),以及平均动脉血氧饱和度( $P=0.029$ )、最低动脉血氧饱和度( $P=0.001$ )、快速眼动睡眠期最低动脉血氧饱和度( $P=0.000$ )、快速眼动睡眠期紧张性( $P=0.000$ )和时相性( $P=0.000$ )下颏肌电活动均高于PD+OSAHS-RBD组,而MoCA评分低于PD+OSAHS-RBD组( $P=0.013$ )。相关分析显示,呼吸暂停低通气指数和氧减指数与NMSQuest( $r_s=0.252$ ,  $P=0.032$ ;  $r_s=0.229$ ,  $P=0.010$ )、SCOPA-AUT( $r_s=0.322$ ,  $P=0.005$ ;  $r_s=0.247$ ,  $P=0.037$ )和PDQ-39( $r_s=0.340$ ,  $P=0.004$ ;  $r_s=0.269$ ,  $P=0.023$ )评分呈正相关关系。结论 帕金森病同时合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征和快速眼动睡眠期行为障碍的患者认知功能障碍、日间嗜睡程度、自主神经功能障碍等非运动症状更加严重。尽管发生快速眼动睡眠期行为障碍的患者夜间动脉血氧饱和度较高,但并不能显著改善帕金森病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者总体缺氧症状。

**【关键词】** 帕金森病; 睡眠呼吸暂停,阻塞性; REM睡眠行为障碍; 多道睡眠描记术

**Study on the correlation between two common sleep disorders in Parkinson's disease**

MA Li-jing, FU Yun-ting, SHEN Yun, WANG Yi, LI Jie, MAO Cheng-jie, HAN Fei, LIU Chun-feng  
Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004,  
Jiangsu, China

Corresponding author: LIU Chun-feng (Email: liuchunfeng@suda.edu.cn)

**【Abstract】** **Background** Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) and rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD) are two common sleep disorders in Parkinson's disease (PD). This paper aims to explore the changes of clinical features and sleep parameters, as well as the mutual effect in PD patients with concurrent OSAHS and RBD. **Methods** Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Mini-Mental State Examination (MMSE), Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Chinese Version, Epworth Sleepiness Scale (ESS), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Non-Motor Symptoms Questionnaire (NMSQuest), Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic (SCOPA-AUT), 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire (PDQ-39) and Hoehn-Yahr stage were used to assess the motor symptoms, non-motor symptoms (cognitive function, sleep quality, autonomic function), and the severity of disease of 190 PD patients. Polysomnography (PSG) monitoring was done to record sleep parameters.

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.01.007

基金项目:江苏省科技计划项目(项目编号:BL2014042);江苏省苏州市临床医学中心建设项目(项目编号:Szzx201503)

作者单位:215004 苏州大学附属第二医院神经内科

通讯作者:刘春风 (Email:liuchunfeng@suda.edu.cn)

**Results** Among those patients, 73 patients were accompanied by OSAHS, among whom 22 patients also suffered from RBD (PD + OSAHS + RBD), and 51 patients did not present RBD (PD + OSAHS - RBD). The scores of UPDRS I ( $P = 0.015$ ), UPDRS II ( $P = 0.023$ ), ESS ( $P = 0.002$ ), PSQI ( $P = 0.048$ ), NMSQuest ( $P = 0.001$ ) and SCOPA - AUT ( $P = 0.026$ ) in PD + OSAHS + RBD group were significantly higher than those in PD + OSAHS - RBD group, while MoCA score was significantly lower ( $P = 0.013$ ). PSG monitoring showed mean artery oxygen saturation ( $\text{SaO}_2$ ,  $P = 0.029$ ), mini  $\text{SaO}_2$  ( $P = 0.001$ ), mini  $\text{SaO}_2$  in REM ( $P = 0.000$ ), tonic EMG activity ( $P = 0.000$ ) and phasic EMG activity ( $P = 0.000$ ) in REM in PD + OSAHS + RBD group were significantly higher than those in PD + OSAHS - RBD group. Correlation analysis showed that apnea hypopnea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI) were positively correlated with the scores of NMSQuest ( $r_s = 0.252$ ,  $P = 0.032$ ;  $r_s = 0.229$ ,  $P = 0.010$ ), SCOPA - AUT ( $r_s = 0.322$ ,  $P = 0.005$ ;  $r_s = 0.247$ ,  $P = 0.037$ ) and PDQ-39 ( $r_s = 0.340$ ,  $P = 0.004$ ;  $r_s = 0.269$ ,  $P = 0.023$ ). **Conclusions** PD with concurrent OSAHS and RBD can aggravate the non-motor symptoms such as cognitive dysfunction, daytime sleepiness and autonomic dysfunction. Although RBD patients present higher  $\text{SaO}_2$  at night, it cannot release the symptom of anoxia in PD patients with OSAHS.

**【Key words】** Parkinson disease; Sleep apnea, obstructive; REM sleep behavior disorder; Polysomnography

This study was supported by Science and Technology Plan Project of Jiangsu Province, China (No. BL2014042) and Clinical Medical Center Construction Project of Suzhou City, Jiangsu Province, China (No. Szzx201503).

帕金森病(PD)是常见于中老年人群的神经变性病,除典型运动症状外,还表现为形式多样的非运动症状(NMS),其中,睡眠障碍是众多非运动症状之一,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)和快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)是帕金森病常见的睡眠障碍类型。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征临床主要表现为夜间打鼾伴呼吸暂停和日间嗜睡,其发病机制可能与睡眠状态中上呼吸道软组织和肌肉塌陷、对缺氧和二氧化碳潴留反应性降低有关。快速眼动睡眠期(REM)肌肉紧张性活动下降,从而导致单纯性阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者快速眼动睡眠期症状加重。快速眼动睡眠期行为障碍是以快速眼动睡眠期肌肉失弛缓(RSWA)并出现与梦境相关的言语或复杂动作为特征的发作性睡病(narcolepsy)<sup>[1]</sup>。两种疾病均涉及快速眼动睡眠期症状,有研究显示,合并快速眼动睡眠期行为障碍的阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者较单纯阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者缺氧症状轻微,从而提出快速眼动睡眠期行为障碍可能改善夜间缺氧症状<sup>[2]</sup>,然而,快速眼动睡眠期行为障碍对合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的帕金森病患者产生何种影响,目前尚不清楚。本研究比较帕金森病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征发生与不发生快速眼动睡眠期行为障碍患者的临床特点和睡眠参数变化,以探讨快速眼动睡眠期行为障碍对此类患者病情和睡眠的

影响及其潜在作用机制。

## 资料与方法

### 一、临床资料

1. 纳入标准 (1)原发性帕金森病的诊断符合英国帕金森病学会脑库帕金森病临床诊断标准<sup>[3]</sup>。(2)均入院1周内行多导睡眠图(PSG)监测。(3)阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的诊断均符合中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组制定的《阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版)》<sup>[4]</sup>:呼吸暂停低通气指数(AHI)  $\geq 5$ 次/h。(4)本研究经苏州大学附属第二医院道德伦理委员会审核批准,所有患者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 脑血管病、中枢神经系统感染、颅脑创伤或药物导致的帕金森综合征、遗传性帕金森综合征、帕金森叠加综合征、原发性震颤、不宁腿综合征(RLS)、周期性肢体运动障碍、鼾病,以及中枢神经系统肿瘤、癫痫、药物或酒精依赖患者。

3. 一般资料 选择2010年9月-2015年9月在苏州大学附属第二医院神经内科明确诊断的原发性帕金森病患者190例,均于入院1周内行一整夜多导睡眠图监测,最终纳入帕金森病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者73例,男性54例,女性19例;年龄45~80岁,平均(67.67  $\pm$  9.27)岁;体重指数(BMI) 15.10~33.80 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.87  $\pm$

3.59) kg/m<sup>2</sup>;受教育程度 0~16 年,中位值为 9(6, 12)年;病程 3~156 个月,中位病程 36(24, 49)个月;左旋多巴等效剂量(LED)0~1150 mg/d,中位剂量 347.50(150.00, 443.75) mg/d。

## 二、研究方法

1. 病史采集 详细记录患者性别、年龄、体重指数、受教育程度、病程、左旋多巴等效剂量<sup>[5]</sup>等一般资料。

2. 帕金森病评价 (1)运动功能评价:采用 Schiess 等<sup>[6]</sup>制定的统一帕金森病评价量表第三部分(UPDRS III)评价运动功能, Hoehn-Yahr 分期评价帕金森病严重程度。(2)非运动症状评价:分别采用 UPDRS I 量表评价精神、行为和情绪, UPDRS II 量表评价日常生活活动能力, 简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)中文版评价认知功能, Epworth 嗜睡量表(ESS)和匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评价嗜睡情况和睡眠质量, 非运动症状问卷(NMSQuest)评价非运动症状, 帕金森病预后量表-自主神经功能部分(SCOPA-AUT)评价自主神经功能, 39 项帕金森病调查表(PDQ-39)评价生活质量。

3. 夜间多导睡眠图监测 帕金森病患者药物治疗方案同既往, 监测当夜未服用镇静催眠药, 均于安静、舒适、清洁、温度可调的多导睡眠图监测室内接受睡眠监测, 采用澳大利亚 Compumedics 公司生产的 Compumedics E-Series 64 通道多导睡眠图监测系统, 监测时间为当晚 22:00 至次日清晨 6:00, 连续记录 8 h, 计算机自动记录脑电图(EEG)、眼电图(EOG)、心电图(ECG)、下颏和双下肢肌电图(EMG)、体位、鼾声、口鼻气流量(压力式和热敏式)、呼吸方式(胸式呼吸和腹式呼吸)<sup>[7]</sup>。参照 2007 年美国睡眠医学会(AASM)制定的国际睡眠分期标准<sup>[8]</sup>判断睡眠分期, 并由同一位经过睡眠监测技术培训的医师进行分析, 计算机辅助生成试验所需参数, 包括总睡眠时间(TST)、睡眠效率、醒觉次数、入睡后觉醒(WASO)、睡眠潜伏期、快速眼动睡眠期潜伏期、快速眼动睡眠期和非快速眼动睡眠期(NREM) I~III 期在总睡眠时间中所占比例、呼吸暂停低通气指数、氧减指数(ODI)、阻塞性指数、中枢性指数、低通气指数、呼吸暂停平均时间、低通气平均时间、平均动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)、最低动脉血氧饱和度、快速眼动睡眠期和非快速眼动睡眠期最低动脉血氧饱和度、动脉血氧饱和度 < 90% 比例、快

速眼动睡眠期紧张性和时相性下颏肌电活动。

## 三、统计分析方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。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; 呈非正态分布的计量资料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。计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示, 采用  $\chi^2$  检验。睡眠参数与临床特点的相关分析分别采用 Pearson 相关分析和 Spearman 秩相关分析。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料的比较

共计 73 例帕金森病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者, 根据睡眠障碍国际分类第 2 版(ICSD-II)快速眼动睡眠期行为障碍诊断标准<sup>[9]</sup>, 分为帕金森病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征发生快速眼动睡眠期行为障碍组(PD+OSAHS+RBD 组)和帕金森病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征不发生快速眼动睡眠期行为障碍组(PD+OSAHS-RBD 组)。(1)PD+OSAHS+RBD 组: 22 例患者, 男性 16 例, 女性 6 例; 年龄 60~79 岁, 平均(69.59 ± 6.79)岁; 体重指数 19.20~27.30 kg/m<sup>2</sup>, 平均(23.12 ± 3.00) kg/m<sup>2</sup>; 受教育程度 0~16 年, 中位值为 9(9, 12)年; 病程 8~120 个月, 中位病程为 42.00(32.25, 67.00)个月; 左旋多巴等效剂量 75~850 mg/d, 中位剂量 362.50(300.00, 506.25) mg/d; UPDRS I 评分 2~8 分, 中位评分 4(3, 7)分; UPDRS II 评分 4~21 分, 平均(12.91 ± 4.75)分; UPDRS III 评分 13~38 分, 平均(25.59 ± 8.39)分; Hoehn-Yahr 分期 1~3 级, 中位值 2.00(1.50, 2.75)级; MMSE 评分 16~30 分, 平均(25.27 ± 3.69)分; MoCA 评分为 8~26 分, 平均(20.90 ± 4.66)分; ESS 评分 5~16 分, 中位评分 9.00(6.75, 10.25)分; PSQI 评分 4~15 分, 中位评分 8.00(5.00, 10.50)分; NMSQuest 评分 6~18 分, 中位评分 11.00(9.00, 15.25)分; SCOPA-AUT 评分为 5~30 分, 中位评分 14.50(9.00, 18.25)分; PDQ-39 评分 6~89 分, 中位值 35.00(20.00, 44.50)分。(2)PD+OSAHS-RBD 组: 51 例患者, 男性 38 例, 女性 13 例; 年龄 45~80 岁, 平均(66.84 ± 10.11)岁; 体重指数 15.10~33.80 kg/m<sup>2</sup>, 平均(24.18 ± 3.79) kg/m<sup>2</sup>; 受教育程度 0~16 年, 中位值 9(6, 12)年; 病程 3~156 个

月,中位病程为 36(24,48)个月;左旋多巴等效剂量 0~1150 mg/d,中位剂量 300(150,400) mg/d;UPDRS I 评分 0~10 分,中位评分 3(2,4)分;UPDRS II 评分 2~21 分,平均(10.18±4.55)分;UPDRS III 评分 6~58 分,平均(24.24±11.17)分;Hoehn-Yahr 分期 1~4 级,中位值 2.00(1.50,3.00)级;MMSE 评分 15~30 分,平均为(25.90±3.21)分;MoCA 评分 11~30 分,平均(23.78±4.22)分;ESS 评分 0~16 分,中位评分 6(2,9)分;PSQI 评分 0~15 分,中位评分为 6(4,9)分;NMSQuest 评分 0~19 分,中位评分为 8(5,10)分;SCOPA-AUT 评分 0~30 分,中位评分 10.00(6.00,14.25)分;PDQ-39 评分 4~80 分,中位评分 32(16,43)分。两组患者性别、年龄、体重指数、受教育程度、病程、左旋多巴等效剂量、UPDRS III 评分、Hoehn-Yahr 分期、MMSE 评分和 PDQ-39 评分比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ );而 PD + OSAHS + RBD 组患者 UPDRS I 和 II 评分( $P = 0.015, 0.023$ )、ESS 评分( $P = 0.002$ )、PSQI 评分( $P = 0.048$ )、NMSQuest 评分( $P = 0.001$ )和 SCOPA-AUT 评分( $P = 0.026$ )均高于 PD + OSAHS - RBD 组,MoCA 评分低于 PD + OSAHS - RBD 组( $P = 0.013$ ,表 1)。

### 二、睡眠参数的比较

两组患者总睡眠时间、睡眠效率、醒觉次数、入睡后觉醒、睡眠潜伏期、快速眼动睡眠期潜伏期、快速眼动睡眠期和非快速眼动睡眠期 I~III 期在总睡眠时间中所占比例、呼吸指数(包括呼吸暂停低通气指数、氧减指数、阻塞性指数、中枢性指数、低通气指数、呼吸暂停平均时间、低通气平均时间、非快速眼动睡眠期最低动脉血氧饱和度、动脉血氧饱和度 < 90% 比例)比较,差异无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),而 PD + OSAHS + RBD 组患者平均动脉血氧饱和度( $P = 0.029$ )、最低动脉血氧饱和度( $P = 0.001$ )、快速眼动睡眠期最低动脉血氧饱和度( $P = 0.000$ )、快速眼动睡眠期紧张性( $P = 0.000$ )和时相性( $P = 0.000$ )下颏肌电活动均高于 PD + OSAHS - RBD 组(表 2)。

### 三、睡眠参数与临床特点的相关性

Pearson 相关分析和 Spearman 秩相关分析显示,呼吸暂停低通气指数和氧减指数与 NMSQuest 评分( $P = 0.032, 0.010$ )、SCOPA - AUT 评分( $P = 0.005, 0.037$ )和 PDQ-39 评分( $P = 0.004, 0.023$ )呈正相关关系,而与性别、年龄、体重指数、受教育程度、病程、左旋多巴等效剂量、UPDRS 评分、Hoehn-Yahr 分期、

表 1 两组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of general data between 2 groups

Item	PD + OSAHS + RBD (N = 22)	PD + OSAHS - RBD (N = 51)	Statistic value	P value
Sex [case (%)]*			0.025	0.873
Male	16 (72.75)	38 (74.51)		
Female	6 (27.25)	13 (25.49)		
Age ( $\bar{x} \pm s$ , year)#	69.59 ± 6.79	66.84 ± 10.11	1.164	0.248
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )#	23.12 ± 3.00	24.18 ± 3.79	-1.160	0.250
Education [M ( $P_{25}, P_{75}$ ), year] <sup>△</sup>	9.00 ( 9.00, 12.00)	9.00 ( 6.00, 12.00)	-0.093	0.926
Duration [M ( $P_{25}, P_{75}$ ), month] <sup>△</sup>	42.00 ( 32.25, 67.00)	36.00 ( 24.00, 48.00)	-1.662	0.096
LED [M ( $P_{25}, P_{75}$ ), mg/d] <sup>△</sup>	362.50 (300.00, 506.25)	300.00 (150.00, 400.00)	-1.655	0.098
UPDRS I [M ( $P_{25}, P_{75}$ ), score] <sup>△</sup>	4.00 ( 3.00, 7.00)	3.00 ( 2.00, 4.00)	-2.432	0.015
UPDRS II ( $\bar{x} \pm s$ , score)#	12.91 ± 4.75	10.18 ± 4.55	2.325	0.023
UPDRS III ( $\bar{x} \pm s$ , score)#	25.59 ± 8.39	24.24 ± 11.17	0.507	0.614
Hoehn-Yahr [M ( $P_{25}, P_{75}$ ), stage] <sup>△</sup>	2.00 ( 1.50, 2.75)	2.00 ( 1.50, 3.00)	-0.579	0.564
MMSE ( $\bar{x} \pm s$ , score)#	25.27 ± 3.69	25.90 ± 3.21	-0.734	0.466
MoCA ( $\bar{x} \pm s$ , score)#	20.90 ± 4.66	23.78 ± 4.22	-2.543	0.013
ESS [M ( $P_{25}, P_{75}$ ), score] <sup>△</sup>	9.00 ( 6.75, 10.25)	6.00 ( 2.00, 9.00)	-3.034	0.002
PSQI [M ( $P_{25}, P_{75}$ ), score] <sup>△</sup>	8.00 ( 5.00, 10.50)	6.00 ( 4.00, 9.00)	-1.978	0.048
NMSQuest [M ( $P_{25}, P_{75}$ ), score] <sup>△</sup>	11.00 ( 9.00, 15.25)	8.00 ( 5.00, 10.00)	-3.298	0.001
SCOPA-AUT [M ( $P_{25}, P_{75}$ ), score] <sup>△</sup>	14.50 ( 9.00, 18.25)	10.00 ( 6.00, 14.25)	-2.222	0.026
PDQ-39 [M ( $P_{25}, P_{75}$ ), score] <sup>△</sup>	35.00 ( 20.00, 44.50)	32.00 ( 16.00, 43.00)	0.793	0.428

\* $\chi^2$  test, #two-independent-sample *t* test, <sup>△</sup>Mann-Whitney *U* test. PD, Parkinson's disease, 帕金森病; OSAHS, obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome, 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征; RBD, rapid eye movement behavior disorder, 快速眼动睡眠期行为障碍; BMI, body mass index, 体重指数; LED, levodopa equivalent dose, 左旋多巴等效剂量; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 统一帕金森病评价量表; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; ESS, Epworth Sleepiness Scale, Epworth 嗜睡量表; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index, 匹兹堡睡眠质量指数; NMSQuest, Non - Motor Symptoms Questionnaire, 非运动症状问卷; SCOPA - AUT, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Autonomic, 帕金森病预后量表-自主神经功能部分; PDQ - 39, 39 - Item Parkinson's Disease Questionnaire, 39 项帕金森病调查表

MMSE 评分、MoCA 评分、ESS 评分和 PSQI 评分无关联性(均  $P > 0.05$ ,表 3)。

## 讨 论

快速眼动睡眠期行为障碍和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征是帕金森病患者的两种常见睡眠障碍。研究显示,有 14.7%~58.0%的帕金森病患者病程中发生快速眼动睡眠期行为障碍,且后者又

表 2 两组患者睡眠参数的比较

Table 2. Comparison of sleep related parameters of patients between 2 groups

Item	PD + OSAHS + RBD (N = 22)	PD + OSAHS - RBD (N = 51)	t or Z value	P value
TST ( $\bar{x} \pm s$ , min)*	331.40 ± 102.04	327.10 ± 99.33	0.169	0.866
Sleep efficiency ( $\bar{x} \pm s$ , %)*	61.24 ± 16.39	61.89 ± 18.14	-0.147	0.884
Awakening ( $\bar{x} \pm s$ , times)*	26.95 ± 13.24	24.49 ± 10.85	0.807	0.423
WASO [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), min]#	136.50 (84.88, 181.00)	125.50 (91.50, 178.00)	-0.331	0.741
Sleep latency [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), min]#	15.50 (43.41, 33.63)	13.50 (6.00, 30.50)	-0.385	0.700
REM sleep latency [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), min]#	94.00 (81.37, 197.38)	97.50 (75.50, 188.25)	-0.621	0.535
REM [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), %]#	11.00 (7.08, 16.95)	13.40 (4.50, 17.10)	-0.144	0.885
NREM1 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), %]#	31.70 (14.95, 61.13)	30.40 (16.80, 44.60)	-0.343	0.732
NREM2 ( $\bar{x} \pm s$ , %)*	38.70 ± 19.03	44.77 ± 15.75	-1.417	0.161
NREM3 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), %]#	8.70 (0.30, 20.00)	7.50 (1.70, 17.90)	-0.169	0.866
AHI [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), times/h]#	10.60 (7.90, 26.75)	15.70 (7.30, 34.60)	-0.198	0.843
ODI [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), times/h]#	90.00 (6.05, 27.65)	11.30 (5.60, 32.90)	-0.458	0.647
Obstructive index [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), times/h]#	7.40 (1.95, 18.65)	6.80 (2.50, 18.40)	-0.353	0.724
Central index [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), times/h]#	0.00 (0.00, 0.10)	0.00 (0.00, 0.10)	-0.072	0.943
Hypopnea index [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), times/h]#	3.80 (1.60, 7.85)	5.70 (2.28, 9.80)	-1.103	0.270
Mean apnea duration ( $\bar{x} \pm s$ , s)*	22.99 ± 5.46	24.53 ± 7.11	-0.860	0.393
Mean hypopnea duration ( $\bar{x} \pm s$ , s)*	24.64 ± 4.74	24.95 ± 6.06	-0.204	0.839
Mean SaO <sub>2</sub> ( $\bar{x} \pm s$ , %)*	95.58 ± 1.15	94.76 ± 1.54	2.228	0.029
Mini SaO <sub>2</sub> ( $\bar{x} \pm s$ , %)*	88.36 ± 2.99	84.67 ± 6.30	3.398	0.001
Mini SaO <sub>2</sub> in REM ( $\bar{x} \pm s$ , %)*	90.82 ± 2.79	85.74 ± 6.97	4.309	0.000
Mini SaO <sub>2</sub> in NREM ( $\bar{x} \pm s$ , %)*	88.50 ± 3.16	86.27 ± 4.91	1.954	0.055
SaO <sub>2</sub> < 90% [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), %]#	0.50 (0.00, 4.70)	1.20 (0.10, 5.80)	-1.254	0.210
Tonic EMG activity [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), %]#	37.50 (15.81, 80.77)	8.43 (1.26, 11.76)	-5.273	0.000
Phasic EMG activity [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), %]#	50.68 (19.46, 70.27)	3.33 (0.89, 10.27)	-5.250	0.000

\*two-independent-sample t test, #Mann-Whitney U test. TST, total sleep time, 总睡眠时间; WASO, wake after sleep onset, 入睡后觉醒; REM, rapid eye movement, 快速眼动睡眠期; NREM, non-rapid eye movement, 非快速眼动睡眠期; AHI, apnea hypopnea index, 呼吸暂停低通气指数; ODI, oxygen desaturation index, 氧减指数; SaO<sub>2</sub>, artery oxygen saturation, 动脉血氧饱和度

可加重帕金森病严重程度<sup>[10-12]</sup>;有 20%~73% 的帕金森病患者病程中可发生阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征<sup>[13-14]</sup>;帕金森病患者同时合并这两种睡眠障碍的发病率约为 15%<sup>[12]</sup>。本研究 73 例帕金森病患者中 22 例(30.14%)同时合并快速眼动睡眠期行为障碍和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征,与

文献报道基本相符<sup>[12]</sup>。既往研究着重分析帕金森病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征发生与不发生快速眼动睡眠期行为障碍的发病率和临床特点,而对其睡眠参数变化和相关机制并未详细阐述,为此,本研究进行更深层次的探讨。

大量研究显示,与不合并快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病患者相比,合并快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病患者运动症状和非运动症状更加严重,可能原因是后者发生神经退行性变的范围更大或程度更重,累及调节快速眼动睡眠期的脑桥和延髓等脑干神经核团<sup>[15-16]</sup>。我们课题组的前期研究也发现,快速眼动睡眠期行为障碍可以加快帕金森病病情进展<sup>[17]</sup>。本研究进一步对合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的帕金森病患者进行分析,结果显示,与不发生快速眼动睡眠期行为障碍的患者相比,发生快速眼动睡眠期行为障碍的患者日间嗜睡程度更重、睡眠质量更差、非运动症状更明显、自主神经功能和生活质量更差,但运动症状(UPDRS III 评分)无明显差异。究其原因有以下几方面:(1)PD + OSAHS + RBD 组样本量较小。(2)研究对象并非单纯帕金森病患者,而是合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的帕金森病患者。(3)所有患者均于“开”期进行量表评分。(4)尽管已有研究显示阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征可能并非促帕金森病病情进展的临床问题<sup>[13]</sup>,但与本研究有所不同的是,该项研究纳入单纯帕金森病患者且未评价运动功能。因此,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征对帕金森病运动症状的影响尚待更多研究进一步探讨。

阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者认知功能普遍降低。一项对 61 例帕金森病患者进行为期 4 年的随访研究显示,27 例合并快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病患者中 13 例(48.15%)进展为帕金森病痴呆(PDD),而不合并快速眼动睡眠期行为障碍的患者无一例进展为帕金森病痴呆<sup>[18]</sup>。本课题组的前期研究显示,合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的帕金森病患者 MoCA 评分 23.78 分,合并快速眼动睡眠期行为障碍者 23.63 分,同时合并两种睡眠障碍者为 20.90 分<sup>[17,19]</sup>,与文献报道相一致<sup>[14,18]</sup>。推测其原因是快速眼动睡眠期行为障碍和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征均可能加重认知功能障碍,合并两种睡眠障碍时,认知功能障碍更加严重。然而二者的作用机制不同:阻塞性睡眠

表 3 睡眠参数与临床特点的相关分析

Table 3. Correlation analysis between sleep related parameters and clinical features

Item	AHI		ODI	
	$r_s$ or $r$ value	$P$ value	$r_s$ or $r$ value	$P$ value
Sex*	0.021	0.857	0.021	0.865
Age#	0.208	0.078	0.196	0.107
BMI#	0.110	0.358	0.225	0.065
Education*	-0.079	0.553	-0.042	0.757
Duration*	-0.003	0.983	-0.043	0.726
LED*	0.032	0.793	-0.025	0.842
UPDRS I *	0.107	0.372	0.073	0.555
UPDRS II #	0.155	0.194	0.212	0.083
UPDRS III #	0.188	0.117	0.127	0.307
Hoehn-Yahr*	-0.009	0.940	0.005	0.966
MMSE#	-0.078	0.512	-0.106	0.388
MoCA#	0.082	0.499	0.020	0.871
ESS*	0.068	0.568	0.099	0.421
PSQI*	-0.086	0.477	-0.026	0.836
NMSQuest*	0.252	0.032	0.229	0.010
SCOPA-AUT*	0.322	0.005	0.247	0.037
PDQ-39*	0.340	0.004	0.269	0.023

\*Spearman rank correlation analysis, #Pearson correlation analysis. AHI, apnea hypopnea index, 呼吸暂停低通气指数; ODI, oxygen desaturation index, 氧减指数; BMI, body mass index, 体重指数; LED, levodopa equivalent dose, 左旋多巴等效剂量; UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 统一帕金森病评价量表; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; ESS, Epworth Sleepiness Scale, Epworth 嗜睡量表; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index, 匹兹堡睡眠质量指数; NMSQuest, Non-Motor Symptoms Questionnaire, 非运动症状问卷; SCOPA - AUT, Scales for Outcomes in Parkinson's Disease - Autonomic, 帕金森病预后量表-自主神经功能部分; PDQ-39, 39-Item Parkinson's Disease Questionnaire, 39 项帕金森病调查表

呼吸暂停低通气综合征是睡眠呼吸暂停引起的低氧血症和高碳酸血症造成脑组织神经元损伤,进而出现认知损害<sup>[20-21]</sup>,主要表现为大脑广泛受累;快速眼动睡眠期行为障碍是脑干神经核团受累导致的认知损害<sup>[19,22]</sup>。

国内外研究显示,帕金森病合并快速眼动睡眠期行为障碍的患者较不合并快速眼动睡眠期行为障碍的患者睡眠效率和快速眼动睡眠期所占比例均增加<sup>[10]</sup>;合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的患者较不合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的患者总睡眠时间、快速眼动睡眠期所占比例和非快速眼动睡眠期 II 期所占比例均减少<sup>[23]</sup>。然而本研究与既往研究不完全一致,快速眼动睡眠期行

为障碍对帕金森病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的睡眠结构无明显影响,究其原因可能是两种睡眠障碍对帕金森病患者睡眠结构的共同作用导致其差异相互抵消。此外,本研究 PD + OSAHS + RBD 组仅 22 例患者,有可能是因为样本量较小而未得出差异。

既往有学者提出快速眼动睡眠期行为障碍可以减轻阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征症状,有可能是其保护因素的观点<sup>[2]</sup>。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征核心作用机制是睡眠中咽部呼吸道肌张力降低,尤以快速眼动睡眠期肌肉紧张性降低得最显著,故睡眠呼吸暂停最易发生于这一时期,此时缺氧症状最严重<sup>[24]</sup>;快速眼动睡眠期行为障碍的诊断要点是快速眼动睡眠期肌肉迟缓消失,并出现骨骼肌活动度增强,多导睡眠图监测表现为快速眼动睡眠期紧张性和时相性下颏肌电活动<sup>[25]</sup>。基于两种睡眠障碍在快速眼动睡眠期相反的肌肉活动,快速眼动睡眠期行为障碍患者可通过增加快速眼动睡眠期肌电活动而减少阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的夜间缺氧症状。虽然本研究 PD + OSAHS + RBD 组患者平均和最低动脉血氧饱和度较 PD + OSAHS - RBD 组患者有升高趋势,但两组呼吸暂停低通气指数、氧减指数及呼吸暂停和低通气平均时间差异并无统计学意义,表明快速眼动睡眠期行为障碍虽可减轻帕金森病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的夜间缺氧程度,但并不能显著改善缺氧症状,因此,此类患者的根本治疗方法仍是持续气道正压通气(CPAP)。

本研究相关分析显示,呼吸暂停低通气指数、氧减指数与非运动症状、自主神经功能、生活质量评分呈正相关。前者主要反映阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者夜间发生呼吸暂停和低通气的次数,后者则反映夜间发生氧减事件的次数,故二者数值越大、缺氧次数越多、缺氧程度越严重,继而影响患者自主神经功能和生活质量等非运动症状。推测其可能的发生机制是,阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者因睡眠中反复出现呼吸暂停、低氧血症和高碳酸血症,导致机体出现氧化应激、血管内皮功能障碍、动脉粥样硬化、交感神经过度兴奋等,进而引起机体内环境紊乱<sup>[26]</sup>,而且上述作用机制与阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者发生高血压、高脂血症等疾病之间存在某种共同的通路。

本研究的不足之处在于,首先,是横断面观察性研究;其次,同时合并两种睡眠障碍的帕金森病患者样本量较小,可能产生选择偏倚。因此,关于快速眼动睡眠期行为障碍能否减少阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者的不良呼吸事件尚待进一步扩大样本量和前瞻性研究。

综上所述,帕金森病同时合并快速眼动睡眠期行为障碍和阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征的患者认知功能障碍、日间嗜睡程度、自主神经功能障碍等非运动症状更严重。尽管发生快速眼动睡眠期行为障碍的患者夜间动脉血氧饱和度较高,但不能显著改善帕金森病合并阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者总体缺氧症状。

### 参 考 文 献

- [1] Boeve BF, Silber MH, Saper CB, Ferman TJ, Dickson DW, Parisi JE, Benarroch EE, Ahlskog JE, Smith GE, Caselli RC, Tippman-Peikert M, Olson EJ, Lin SC, Young T, Wszolek Z, Schenck CH, Mahowald MW, Castillo PR, Del TK, Braak H. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease. *Brain*, 2007, 130(Pt 11):2770-2788.
- [2] Huang J, Zhang J, Lam SP, Li SX, Ho CK, Lam V, Yu MW, Wing YK. Amelioration of obstructive sleep apnea in REM sleep behavior disorder: implications for the neuromuscular control of OSA. *Sleep*, 2011, 34:909-915.
- [3] Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, 1999, 56:33-39.
- [4] Sleep and Breathing Disorders Study Group, Chinese Thoracic Society, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (2011 revised). *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2012, 35:9-12. [中华医学会呼吸病学分会睡眠呼吸障碍学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版). *中华结核和呼吸杂志*, 2012, 35:9-12.]
- [5] Tomlinson CL, Stowe R, Patel S, Rick C, Gray R, Clarke CE. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2010, 25:2649-2653.
- [6] Schiess MC, Zheng H, Soukup VM, Bonnen JG, Nauta HJ. Parkinson's disease subtypes: clinical classification and ventricular cerebrospinal fluid analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 2000, 6:69-76.
- [7] Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*, 2005, 28:499-521.
- [8] American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007: 19-47.
- [9] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, second edition: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005: 18-297.
- [10] Sixel-Döring F, Trautmann E, Mollenhauer B, Trenkwalder C. Age, drugs, or disease: what alters the macrostructure of sleep in Parkinson's disease? *Sleep Med*, 2012, 13:1178-1183.
- [11] Bugalho P, Viana-Baptista M. REM sleep behavior disorder and motor dysfunction in Parkinson's disease: a longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19:1084-1087.
- [12] Alariste-Booth V, Rodríguez-Violante M, Camacho-Ordoñez A, Cervantes-Arriaga A. Prevalence and correlates of sleep disorders in Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Arg Neuropsiquiatr*, 2015, 73:241-245.
- [13] Cochen De Cock V, Abouda M, Leu S, Oudiette D, Roze E, Vidailhet M, Similowski T, Arnulf I. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson's disease? *Sleep Med*, 2010, 11:247-252.
- [14] Kaminska M, Lafontaine AL, Kimoff RJ. The interaction between obstructive sleep apnea and Parkinson's disease: possible mechanisms and implications for cognitive function. *Parkinsons Dis*, 2015:ID849472.
- [15] Boeve BF. REM sleep behavior disorder: updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder - neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann NY Acad Sci*, 2010, 1184:15-54.
- [16] Iranzo A, Santamaria J, Tolosa E. The clinical and pathophysiological relevance of REM sleep behavior disorder in neurodegenerative diseases. *Sleep Med Rev*, 2009, 13:385-401.
- [17] Gong Y, Xiong KP, Mao CJ, Shen Y, Hu WD, Huang JY, Han F, Chen R, Liu CF. Clinical manifestations of Parkinson disease and the onset of rapid eye movement sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 2014, 15:647-653.
- [18] Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, Vendette M, Rios Romanets S, Panisset M, Gagnon JF. Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease: a prospective study. *Mov Disord*, 2012, 27: 720-726.
- [19] Cai SJ, Chen R, Zhang YL, Xiong KP, Lian YX, Li J, Shen JC, Liu CF. Correlation of Epworth Sleepiness Scale with multiple sleep latency test and its diagnostic accuracy in assessing excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126:3245-3250.
- [20] Chen R, Xiong KP, Huang JY, Lian YX, Jin F, Li ZH, Zhao MY, Liu CF. Neurocognitive impairment in Chinese patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respirology*, 2011, 16:842-848.
- [21] Shen Y, Mao CJ, Xiong KP, Gong Y, Han F, Hu WD, Huang JY, Liu CF. Objective sleep structure and cognitive function in Parkinson's disease patients with rapid eye movement sleep behavior disorder. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2013, 46:651-654. [沈贇, 毛成洁, 熊康平, 龚艳, 韩菲, 胡伟东, 黄隽英, 刘春风. 帕金森病合并快速眼球运动睡眠行为障碍患者的客观睡眠结构及认知功能. *中华神经科杂志*, 2013, 46:651-654.]
- [22] Pushpanathan ME, Loftus AM, Thomas MG, Gasson N, Bucks RS. The relationship between sleep and cognition in Parkinson's disease: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2016, 26: 21-32.
- [23] Nomura T, Inoue Y, Kobayashi M, Namba K, Nakashima K. Characteristics of obstructive sleep apnea in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci*, 2013, 327:22-24.
- [24] Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*, 2010, 90:47-112.
- [25] McCarter SJ, St Louis EK, Duwell EJ, Timm PC, Sandness DJ, Boeve BF, Silber MH. Diagnostic thresholds for quantitative

REM sleep phasic burst duration, phasic and tonic muscle activity, and REM atonia index in REM sleep behavior disorder with and without comorbid obstructive sleep apnea. Sleep, 2014, 37:1649-1662.

COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. Eur Respir J, 2007, 29:156-178.

[26] McNicholas WT, Bonsignore MR; Management Committee of EU

(收稿日期:2016-12-04)

· 临床医学图像 ·

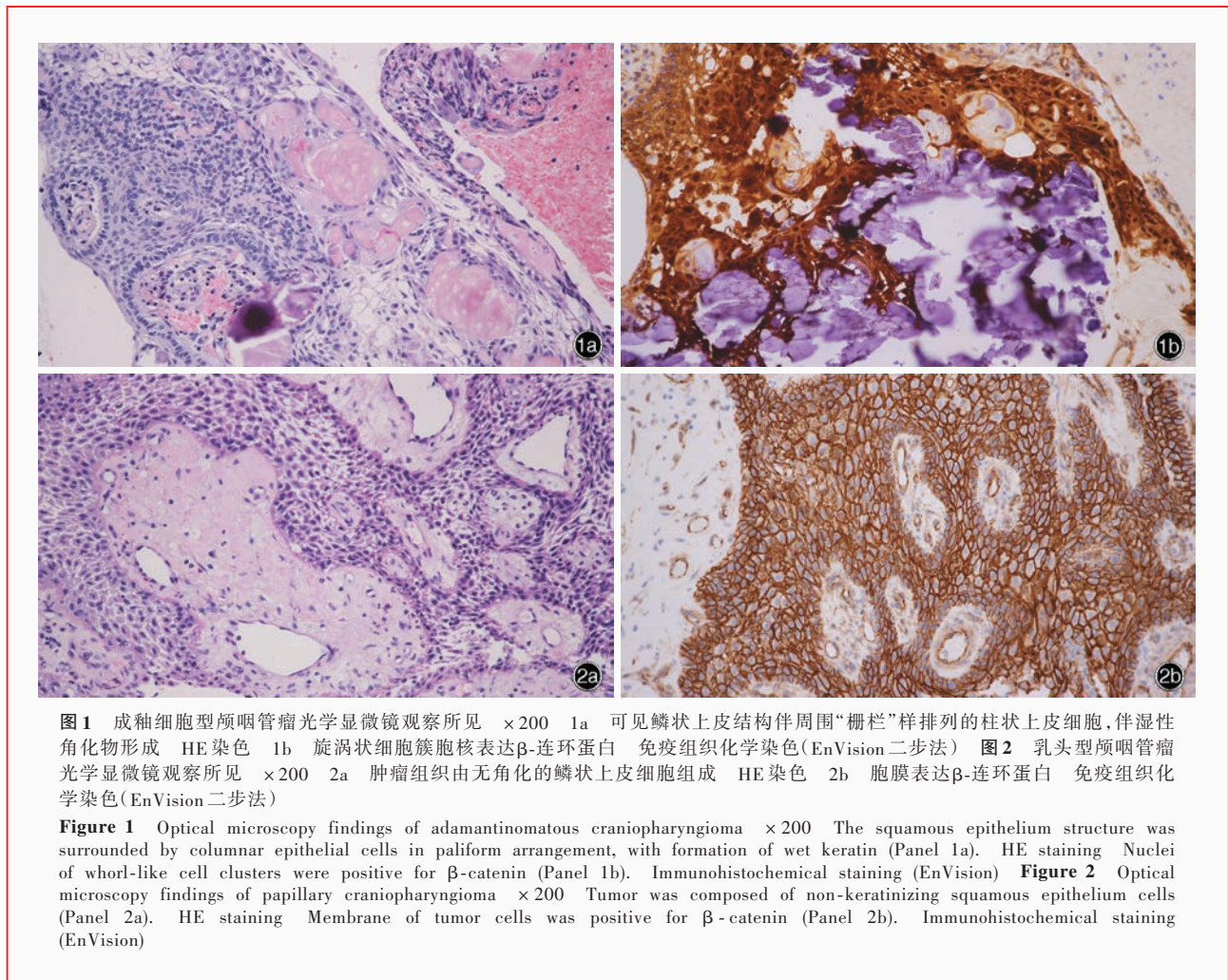
颅咽管瘤

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.01.016

Craniopharyngioma

YAN Xiao-ling

Department of Pathology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China (Email: ll934065@126.com)



2016 年世界卫生组织(WHO)中枢神经系统肿瘤分类将颅咽管瘤定义为鞍区部分囊性上皮组织良性肿瘤,推测其可能源自 Rathke 囊上皮组织,具有两种临床病理亚型,即成釉细胞型和乳头型,二者免疫表型和特征性基因突变截然不同。约 95% 的成釉细胞型颅咽管瘤存在 CTNNB1 突变,有 81% ~ 95% 的乳头型颅咽管瘤存在 BRAF V600E 突变(这一突变也可采用免疫组织化学染色检出)。成釉细胞型颅咽管瘤含条索状、叶状、螺旋状结节和不规则梁状鳞状上皮结构伴周围“栅栏”样排列的柱状上皮细胞(图 1a),胞核表达β-连环蛋白(图 1b);乳头型颅咽管瘤由呈单一、紧密排列的分化良好、无角化的鳞状上皮细胞组成(图 2a),胞膜表达β-连环蛋白(图 2b)。

(天津市环湖医院病理科阎晓玲供稿)