

# Creutzfeldt-Jakob 病与睡眠障碍

朱建楠 崔俐 孙晴晴 陈倩倩 张亚男 王赞

**【摘要】** Creutzfeldt-Jakob 病系指朊病毒感染导致的致死性神经变性病,其神经细胞凋亡速度较其他神经变性病更迅速。睡眠障碍常见于慢性神经变性病,且可能早于疾病发生前数年出现。了解睡眠障碍与 Creutzfeldt-Jakob 病的关系,可以提高临床医师对睡眠障碍与其他常见神经变性病关系的理解。Creutzfeldt-Jakob 病合并睡眠障碍较为常见,应定期筛查可能的 Creutzfeldt-Jakob 病患者睡眠状况,有助于疾病的诊断与治疗。

**【关键词】** 克-亚综合征; 睡眠障碍; 综述

## Creutzfeldt-Jakob disease and sleep disorders

ZHU Jian-nan, CUI Li, SUN Qing-qing, CHEN Qian-qian, ZHANG Ya-nan, WANG Zan  
Department of Neurology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China  
Corresponding author: WANG Zan (Email: wangzanprof@163.com)

**【Abstract】** Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a fatal neurodegenerative disease caused by prion protein infection. Compared with other neurodegenerative diseases, neuronal cell apoptosis in CJD occurs more rapidly. It has become increasingly evident that sleep dysfunction is commonly seen in chronic neurodegenerative conditions and may present several years before the disease onset. Therefore, understanding the relation of dyssomnia to CJD may enhance our realization of the relationship between sleep disorders and other common neurodegenerative diseases. More and more studies have shown that sleep disorders are very common in CJD patients. Thus, clinicians should regularly screen for sleep conditions in possible CJD patients to enhance the diagnosis and treatment of CJD.

**【Key words】** Creutzfeldt-Jakob syndrome; Sleep disorders; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 8167050314).

朊蛋白病(PrD)是朊蛋白(PrP)侵袭中枢神经系统导致的致死性神经变性病。目前已经确定的人类朊蛋白病包括 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 综合征(GSS)、Kuru 病(KD)和致死性家族性失眠症(FFI)共 4 种类型。

Creutzfeldt-Jakob 病是朊病毒感染导致的表现精神障碍、痴呆、帕金森样症状、共济失调和肌阵挛等的慢性进展性疾病。发病机制是外源性朊病毒感染或基因突变诱导正常朊蛋白变异为不溶性朊蛋白,最终导致神经元缺失、星形胶质细胞增生和海绵样变性,即细胞质空泡和异常朊蛋白淀粉样

斑块。根据病因可以分为散发性、遗传性/家族性、医源性和变异型,尤以散发性最为常见,约占 85%,家族性占 5%~15%<sup>[1]</sup>。临床表现多样,例如,Appleby 等<sup>[2]</sup>进行的一项 Meta 分析纳入 284 项临床研究共计 3083 例 Creutzfeldt-Jakob 病患者,最常见临床表现是小脑共济失调或步态异常、视觉或眼球运动障碍、痴呆或记忆障碍、行为或人格改变。朊蛋白病患者常合并睡眠障碍,尤其是致死性家族性失眠症患者,发生丘脑退行性变可以导致严重的生理睡眠缺失和特殊的梦幻状态、自主神经功能障碍和过度运动。研究显示,多导睡眠图(PSG)监测显示早期睡眠纺锤波和 K 复合波消失,无法产生快速眼动睡眠和非快速眼动睡眠的生理循环<sup>[3-5]</sup>。尽管 Creutzfeldt-Jakob 病患者的睡眠-觉醒障碍较致死性家族性失眠症少见,但确有 Creutzfeldt-Jakob 病合并睡眠障碍的报道<sup>[6]</sup>。本文拟对 Creutzfeldt-Jakob 病主要临床表型(散发性和遗传性/家族性)的睡眠障

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2018.04.011

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:8167050314)

作者单位:130021 长春,吉林大学第一医院神经内科

通讯作者:王赞(Email:wangzanprof@163.com)

碍特点进行阐述。

### 一、散发性 Creutzfeldt-Jakob 病的睡眠障碍

散发性 Creutzfeldt-Jakob 病患者更易合并睡眠障碍。国外有文献报道,约 1.9% 的散发性 Creutzfeldt-Jakob 病患者于疾病早期、7.8% 的患者于疾病过程中发生睡眠障碍<sup>[7]</sup>。一项关于散发性 Creutzfeldt-Jakob 病患者睡眠障碍的临床研究显示,约 39% 的患者在疾病前驱阶段即出现睡眠节律紊乱、嗜睡和失眠,尤以失眠较为常见<sup>[8]</sup>。Wall 等<sup>[9]</sup>的一项为期 25 年的回顾性研究显示,126 例散发性 Creutzfeldt-Jakob 病患者中 62 例(49.21%)出现睡眠障碍,其中 31 例(24.60%)为失眠、24 例(19.05%)为嗜睡,约 79.03%(49/62)的患者睡眠障碍发生于病程最初 100 天内,予以苯二氮类镇静催眠药有助于睡眠恢复。Kang 等<sup>[10]</sup>对 28 例确诊的(definite) Creutzfeldt-Jakob 病患者(散发性 26 例、遗传性/家族性 2 例)睡眠障碍情况进行分析,结果显示,发病前即有 5 例(17.86%)出现睡眠障碍,均为睡眠呼吸暂停,其中 1 例出现不宁腿综合征(RLS);疾病早中期有 25 例(89.29%)出现睡眠障碍,其中 11 例(39.29%)为嗜睡、13 例(46.43%)为失眠、7 例(25%)为不宁腿综合征或者周期性肢体运动障碍(PLMD)、9 例(32.14%)为异态睡眠。多导睡眠图监测显示,散发性 Creutzfeldt-Jakob 病患者的最常见睡眠障碍为:(1)睡眠效率下降和睡眠结构异常,如从一个睡眠期突然跳至另一个睡眠期,非快速眼动睡眠期(NREM)Ⅲ期睡眠比例明显减少,快速眼动睡眠期(REM)消失<sup>[11]</sup>。随着病程进展,睡眠周期严重破坏,非快速眼动睡眠期典型纺锤波和 K 复合波消失,无法观察到各期睡眠之间的转化,甚至无法用常规睡眠分期方法对各期睡眠进行分期。通过视频多导睡眠图监测、体动记录仪和临床行为等多模式联合进行睡眠-觉醒评价,有利于综合评价散发性 Creutzfeldt-Jakob 病患者睡眠和觉醒。(2)至疾病中后期,除标志性睡眠波(纺锤波和 K 复合波)和快速眼动睡眠期消失外,部分患者还可以出现典型周期性尖-慢复合波和背景节律减慢<sup>[12]</sup>。

### 二、遗传性/家族性 Creutzfeldt-Jakob 病的睡眠障碍

遗传性/家族性 Creutzfeldt-Jakob 病是一种由朊病毒蛋白(PRNP)基因开放阅读框突变导致的常染色体显性遗传性疾病。PRNP E200K 突变的遗传性/家族性 Creutzfeldt-Jakob 病主要发生于以色列利

比亚裔犹太人种<sup>[13]</sup>。失眠是疾病早期的常见睡眠障碍。一项关于 PRNP E200K 突变的遗传性/家族性 Creutzfeldt-Jakob 病的临床研究显示,睡眠障碍易见,包括睡眠-觉醒周期和睡眠分期改变<sup>[7]</sup>。多导睡眠图监测显示的睡眠分期特点为:(1)纺锤波消失;周期性尖波爆发,非快速眼动睡眠期Ⅱ期睡眠比例和夜间觉醒次数增加,以及非快速眼动睡眠期Ⅲ期和快速眼动睡眠期睡眠比例减少<sup>[7]</sup>。(2)肌电图显示,各睡眠分期肌张力增加,快速眼动睡眠期肌肉失弛缓消失,被整夜的肌痉挛、运动和异态睡眠(主要表现为喊叫)取代。呼吸节律异常包括中枢性睡眠呼吸暂停(CSA)和阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)以及低通气,研究显示,中枢性睡眠呼吸暂停亦可见于其他神经变性病,考虑系由于缺乏中枢性呼吸刺激所致<sup>[14]</sup>。阻塞性睡眠呼吸暂停尽管有呼吸努力和胸腹部运动,但因上呼吸道塌陷,导致动脉血氧饱和度(SaO<sub>2</sub>)下降和觉醒。遗传性/家族性 Creutzfeldt-Jakob 病患者的阻塞性睡眠呼吸暂停可能是继发于呼吸道塌陷或呼吸肌收缩不同步。

目前,对 Creutzfeldt-Jakob 病合并睡眠障碍的发病机制尚不完全清楚,多认为与丘脑受累相关。Taratuto 等<sup>[15]</sup>对以顽固性失眠为特征的 PRNP E200K 突变的 Creutzfeldt-Jakob 病患者进行研究显示,神经病理学检查可见丘脑严重神经元缺失、海绵样变性和神经胶质细胞增生,因此认为,睡眠结构的破坏和纺锤波的消失可能是丘脑病变所致。对散发性 Creutzfeldt-Jakob 病患者进行神经病理学研究显示,丘脑受累显著,皮质和小脑改变轻微,认为睡眠-觉醒障碍并非散发性 Creutzfeldt-Jakob 病所特有,仅可以作为丘脑损害的标记<sup>[12]</sup>。然而,一项对 7 例经尸检病理学证实为散发性 Creutzfeldt-Jakob 病的研究显示,均出现严重睡眠障碍,表现为与致死性家族性失眠症相似的睡眠障碍和脑电图改变,但未发现丘脑前腹侧核和背内侧核显著神经退行性变,由此认为,散发性 Creutzfeldt-Jakob 病和致死性家族性失眠症具有相似的潜在发病机制,并非取决于丘脑前腹侧核和背内侧核神经元缺失和 PRNP 基因突变,尚待进一步证实<sup>[16]</sup>。

综上所述,Creutzfeldt-Jakob 病合并睡眠障碍十分常见,可以表现为失眠、睡眠增多、睡眠呼吸障碍和睡眠-觉醒周期改变,上述多导睡眠图监测显示的早期特征性睡眠障碍可否作为 Creutzfeldt-Jakob 病早期诊断标记,多导睡眠图可否成为早期诊断工

具,尚待进一步临床研究证据的支持。临床医师对可能的(possible)Creutzfeldt-Jakob病合并睡眠障碍进行早期诊断与治疗,可能为疾病综合诊断与治疗提供新的思路。

### 参 考 文 献

- [1] Qiao SS, Li JM. Research progress on prion diseases [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2011, 11:513-517. [乔杉杉, 李继梅. 朊蛋白病研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:513-517.]
- [2] Appleby BS, Appleby KK, Rabins PV. Does the presentation of Creutzfeldt-Jakob disease vary by age or presumed etiology: a meta-analysis of the past 10 years[J]? J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2007, 19:428-435.
- [3] Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia[J]. Lancet Neurol, 2003, 2:167-176.
- [4] Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, Tinuper P, Zucconi M, Gambetti P. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei[J]. N Engl J Med, 1986, 315:997-1003.
- [5] Wu L, Lu H, Wang X, Liu J, Huang C, Ye J, Li C, Lu J, Wang Y, Jia J, Zhan S. Clinical features and sleep analysis of Chinese patients with fatal familial insomnia[J]. Sci Rep, 2017, 7:3625.
- [6] Chapman J, Arlazoroff A, Goldfarb LG, Cervenakova L, Neufeld MY, Werber E, Herbert M, Brown P, Gajdusek DC, Korczyn AD. Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt - Jakob disease with the codon 200 (Lys) mutation[J]. Neurology, 1996, 46:758-761.
- [7] Givaty G, Maggio N, Cohen OS, Blatt I, Chapman J. Early pathology in sleep studies of patients with familial Creutzfeldt-Jakob disease[J]. J Sleep Res, 2016, 25:571-575.
- [8] Ayuso T, Tunon T, Erro ME. Sleep disorders in prion diseases [J]. An Sist Sanit Navar, 2007, 30 Suppl 1:135-141.
- [9] Wall CA, Rummans TA, Aksamit AJ, Krahn LE, Pankratz VS. Psychiatric manifestations of Creutzfeldt-Jakob disease: a 25-year analysis[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2005, 17:489-495.
- [10] Kang P, de Bruin GS, Wang LH, Ward BA, Ances BM, Lim MM, Buccelli RC, Buccelli RC. Sleep pathology in Creutzfeldt-Jakob disease[J]. J Clin Sleep Med, 2016, 12:1033-1039.
- [11] Limousin N, Corcia P, Guennoc AM, Lucas B, Szdovith V, Hark S, De Toffol B, Praline J. Sleep disturbances in variant of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Sleep Med, 2009, 10:690.
- [12] Zhan SQ, Guo CF, Wang YP, Jia JP. Prion and sleep disorder[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2013, 13:471-475. [詹淑琴, 郭彩凤, 王玉平, 贾建平. Prion病与睡眠障碍[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13:471-475.]
- [13] Goldfarb LG, Korczyn AD, Brown P, Chapman J, Gajdusek DC. Mutation in codon 200 of scrapie amyloid precursor gene linked to Creutzfeldt-Jakob disease in Sephardic Jews of Libyan and non-Libyan origin[J]. Lancet, 1990, 336:637-638.
- [14] Housley GD. Recent insights into the regulation of breathing [J]. Auton Neurosci, 2011, 164:3-5.
- [15] Taratuto AL, Piccardo P, Reich EG, Chen SG, Sevlever G, Schultz M, Luzzi AA, Rugiero M, Abecasis G, Endelman M, Garcia AM, Capellari S, Xie Z, Lugaresi E, Gambetti P, Dlouhy SR, Ghetti B. Insomnia associated with thalamic involvement in E200K Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Neurology, 2002, 58:362-367.
- [16] Landolt HP, Glatzel M, Blättler T, Achermann P, Roth C, Mathis J, Weis J, Tobler I, Aguzzi A, Bassetti CL. Sleep-wake disturbances in sporadic Creutzfeldt - Jakob disease [J]. Neurology, 2006, 66:1418-1424.

(收稿日期:2018-01-25)

## · 小词典 ·

### 中英文对照名词词汇(七)

- |                    |   |                                   |  |
|--------------------|---|-----------------------------------|--|
| 虚拟现实               | virtual reality(VR)   | 中密度脂蛋白                            | intermediate density lipoprotein(IDL)            |
| 衣壳抗原               | virus capsid antigen(VCA)                                     | 中枢性睡眠呼吸暂停                         | central sleep apnea(CSA)                         |
| 胰岛素样生长因子-1         | insulin-like growth factor-1(IGF-1)                           | 终末期肾病                             | end-stage renal disease(ESRD)                    |
| 乙型肝炎病毒表面抗原         | hepatitis B surface antigen(HBsAg)                            | 肿瘤坏死因子- $\alpha$                  | tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ) |
| 以帕金森综合征为主要表现的多系统萎缩 | multiple system atrophy with parkinsonism-predominant (MSA-P) | 重型颅脑创伤                            | severe traumatic brain injury(sTBI)              |
| 异种核糖核蛋白            | heterogeneous nuclear ribonucleoprotein(hnRNP)                | 周期性肢体运动障碍                         | periodic limb movement disorder(PLMD)            |
| Beck抑郁量表           | Beck Depression Inventory(BDI)                                | 状态-特质焦虑量表                         | State Trait Anxiety Inventory(STAI)              |
| 油红O                | oil red O(ORO)  | 自身互补腺相关病毒9                        | self-complementary AAV9(scAAV9)                  |
| 诱导型多能干细胞           | induced pluripotent stem cells(iPSCs)                         | Gerstmann-Sträussler-Scheinker综合征 | Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome(GSS)     |
| 运动前区皮质             | premotor cortex(PMC)  | 总胆固醇                              | total cholesterol(TC)                            |
| 运动神经元存活            | survival motor neuronal(SMN)                                  | 阻塞性睡眠呼吸暂停                         | obstructive sleep apnea(OSA)                     |
| 正常压力脑积水            | normal pressure hydrocephalus(NPH)                            | 组蛋白去乙酰化酶                          | histone deacetylase(HDAC)                        |
| 致死性家族性失眠症          | fatal familial insomnia(FFI)                                  | 组蛋白去乙酰化酶抑制剂                       | histone deacetylase inhibitor(HDACi)             |