

缺血性卒中继发日间过度思睡研究进展

库成心 邓丽影 谢亮

【摘要】 日间过度思睡是缺血性卒中的常见并发症,可导致患者康复动力缺乏、认知功能减退、生活质量下降,使预后不良风险显著增加。本文对缺血性卒中继发日间过度思睡的流行病学特点、继发日间过度思睡的缺血性卒中亚型、发病机制及治疗进展进行综述,以提高疾病诊断与治疗水平。

【关键词】 缺血性卒中; 过度嗜睡性障碍; 综述

Progress on excessive daytime sleepiness secondary to ischemic stroke

KU Cheng-xin, DENG Li-ying, XIE Liang

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

Corresponding author: XIE Liang (Email: Ndefy14067@ncu.edu.cn)

【Abstract】 Excessive daytime sleepiness (EDS) is a common complication of ischemic stroke, which can lead to lack of rehabilitation motivation, further decline of cognitive function, reduced quality of life, and significantly increased risk of poor prognosis. This article reviews the epidemiological characteristics, subtypes, pathogenesis and treatment progress of EDS secondary to ischemic stroke, in order to improve the diagnosis and treatment of the disease.

【Key words】 Ischemic stroke; Disorders of excessive somnolence; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China Regional Science Foundation (No. 32160194).

Conflicts of interest: none declared

缺血性卒中是导致神经功能缺损和认知功能障碍的主要原因,约占全球病死率的 5.2%^[1]。日间过度思睡(EDS)是缺血性卒中常见的继发性睡眠障碍亚型^[2],根据睡眠障碍国际分类第 3 版(ICSD-3)的定义,系指日间主要清醒时段无法保持清醒和警觉,出现难以控制的困倦欲睡或非预期进入瞌睡和睡眠状态^[3]。缺血性卒中患者继发日间过度思睡可导致康复动力缺乏、认知功能减退、生活质量下降,使预后不良风险显著增加^[2]。本文拟对缺血性卒中继发日间过度思睡的流行病学特点、继发日间过度思睡的缺血性卒中亚型、缺血性卒中继发日间过度思睡的发病机制及治疗进展进行综述,以期提高疾病的诊断与治疗水平,改善患者预后。

一、缺血性卒中继发日间过度思睡的流行病学特点

睡眠障碍是缺血性卒中的常见并发症,约 70% 的缺血性卒中急性期患者并发睡眠障碍,病程进展至 6 个月后仍有约 40% 患者伴发各种类型睡眠障碍,例如,失眠、日间过度思睡、睡眠呼吸障碍(SBD)、不宁腿综合征(RLS)、周期性肢体运动障碍(PLMS)等^[4]。Ding 等^[5]检索美国国立医学图书馆生物医学文献数据库(PubMed)和 MEDLINE,荷兰医学文摘(EMBASE)和 PsycINFO 数据库,纳入 27 项相关临床研究,发现脑卒中后日间过度思睡发生率为 6%~49.5%,由于各项研究所纳入患者的性别、年龄、病灶部位、疾病严重程度、并发症等存在一定差异,缺血性卒中继发日间过度思睡的确切发生率尚不确定。一项纳入 152 例急性缺血性卒中继发睡眠障碍患者的前瞻性研究显示,脑卒中发病后(4.3±2.8)天约 10.5% 患者 Epworth 嗜睡量表(ESS)评分>10 分^[6]。晚近一项针对缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)的前瞻性研究显示,脑卒中发病后 1 个

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.08.006

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金资助项目(项目编号:32160194)

作者单位:330006 南昌大学第二附属医院神经内科

通讯作者:谢亮,Email:Ndefy14067@ncu.edu.cn

月平均自我报告睡眠时间长于脑卒中发病后 3 个月、1 年和 2 年;脑卒中发病后 1 个月至 2 年日间过度思睡(ESS 评分 > 10 分)患病率为 10% ~ 14%,且 ESS 评分在脑卒中发病后 1 年内基本保持稳定,但至发病后 2 年显著减少,表明脑卒中后嗜睡程度随时间推移而降低^[7]。Kojic 等^[8]纳入 500 例急性缺血性卒中继发睡眠障碍患者,其中 110 例继发日间过度思睡,根据 Stanford 嗜睡量表(SSS),69 例(62.73%)为中度嗜睡、21 例(19.09%)为中至重度嗜睡、20 例(18.18%)为重度嗜睡;该项研究还发现,伴阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征(OSAHS)的缺血性卒中患者更易继发日间过度思睡。日间过度思睡在缺血性卒中急性期较常见,是仅次于睡眠呼吸障碍的睡眠障碍亚型^[2]。

二、继发日间过度思睡的缺血性卒中亚型

1. 丘脑缺血性卒中 丘脑缺血性卒中是继发日间过度思睡的最常见缺血性卒中亚型,丘脑不同部位神经核团损伤均可导致日间过度思睡,如丘脑背内侧核、旁正中核和丘脑底核(STN)^[9]。目前,丘脑缺血性卒中继发日间过度思睡多为个案报道,临床研究鲜见。2019 年报道 1 例以淡漠和日间过度思睡为主要表现的急性缺血性卒中患者,头部 MRI 显示病灶累及右侧丘脑前部和旁正中丘脑,ESS 评分为 18 分,经 3 个月卒中二级预防治疗后,日间过度思睡症状显著改善^[9]。丘脑旁正中核在睡眠调节和睡眠-觉醒周期维持中发挥重要作用,其损伤可以抑制上行网状激活系统,导致睡眠-觉醒节律障碍。2020 年报道 1 例 35 岁女性患者,丘脑缺血性卒中后出现严重的持续性日间过度思睡,多导睡眠图(PSG)监测显示总睡眠时间(TST)延长,睡眠潜伏期(SL)缩短;脑电图显示睡眠纺锤波密度减少,可见间歇性慢波,提示丘脑对睡眠-觉醒节律调节具有重要意义,随访数年后 PSG 监测仍可见非快速眼动睡眠期(NREM)睡眠增多且伴昼夜节律失调^[10]。同年,有文献报道 3 例经 MRI 或 CT 证实的 Percheron 动脉闭塞致双侧丘脑缺血性卒中患者,均出现日间过度思睡,但未行睡眠监测或嗜睡相关量表评估^[11]。2022 年,国内报道 1 例左侧丘脑缺血性卒中继发严重日间过度思睡患者,头部 MRI 显示梗死灶位于丘脑网状核(TRN)附近,该脑区富含维持日间觉醒相关的胆碱能神经元,丘脑神经元死亡可以释放大量的 γ-氨基丁酸(GABA),通过烟碱型胆碱受体激活胆碱能神经末梢,继而出现嗜睡症状^[12]。由此可见,

单侧或双侧丘脑缺血性卒中均易继发日间过度思睡,但经积极治疗后临床症状明显改善。

2. 下丘脑缺血性卒中 下丘脑缺血性卒中亦是继发日间过度思睡的缺血性卒中亚型^[13]。下丘脑外侧区、室旁核、结节乳头体核(TMN)、腹侧被盖区(VTA)、乳头体上核参与调节睡眠-觉醒节律^[14-16],下丘脑外侧区促食欲素能神经元和谷氨酸能神经元均与日间过度思睡相关^[17-18]。下丘脑缺血性卒中致脑脊液促食欲素水平降低或谷氨酸能神经元抑制,可出现日间过度思睡^[13-14]。2022 年报道 1 例下丘脑缺血性卒中继发日间过度思睡患者,24 小时 PSG 监测显示总睡眠时间长达 21.52 小时,睡眠效率(SE)为 90.5%,NREM 2 期占比达 74.9%,且未检测到快速眼动睡眠期(REM)睡眠,经 14 天抗血小板治疗后,总睡眠时间逐渐减少,头部 FLAIR 成像显示病灶明显缩小,推测可能与下丘脑室旁核病变改善有关^[19]。日本报道 1 例具有偏头痛病史的左侧下丘脑缺血性卒中继发日间过度思睡患者,静脉滴注依达拉奉、阿加曲班以及口服氯吡格雷治疗 3 个月后,头部 MRI 显示左侧下丘脑病变改善,日间过度思睡好转,提示下丘脑缺血性卒中可能是日间过度思睡的主要原因^[13]。

三、缺血性卒中继发日间过度思睡的发病机制

目前,缺血性卒中继发日间过度思睡的发病机制尚未阐明,较一致认为与上行网状激活系统损伤导致的觉醒能力降低有关^[20]。上行网状激活系统包括脑干网状结构核团、下丘脑、额叶眶面、丘脑、丘脑皮质投射纤维,分为低位腹侧、低位背侧和高位三部分,其中低位腹侧自脑桥网状结构至下丘脑,低位背侧自脑桥网状结构至丘脑,高位系丘脑皮质特异投射系统^[21]。上行网状激活系统可传递神经冲动^[22],具有促觉醒作用^[23]。缺血性卒中可导致脑干网状结构、丘脑网状核或脑干相应神经核团损伤,使脑干单胺能通路传入效率降低,从而引起觉醒障碍^[24-25]。下丘脑室旁核功能紊乱也可引起严重的日间过度思睡。*VGLUT2* 转基因小鼠模型研究显示,睡眠向觉醒转换时下丘脑室旁核谷氨酸能神经元兴奋性增强,释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、催乳素和强啡肽原,诱导觉醒,提示下丘脑室旁核是调控觉醒起始和维持的关键神经核团^[26]。

四、缺血性卒中继发日间过度思睡的治疗

缺血性卒中继发日间过度思睡的治疗原则为积极治疗原发病,并在此基础上改善日间过度思睡

症状。目前,缺血性卒中继发日间过度思睡的药物治疗尚无高质量循证医学证据^[27],均为小样本回顾性研究或个案报道^[10,28-29]。若日间过度思睡严重,可短期应用治疗中枢性嗜睡的药物如莫达非尼、阿莫达非尼等^[30]。

1. 非苯丙胺类药物 非苯丙胺类促觉醒药莫达非尼和阿莫达非尼是最常见的治疗中枢性嗜睡的药物,属多巴胺再摄取抑制剂。莫达非尼和阿莫达非尼与多巴胺转运蛋白(DAT)结合,可抑制多巴胺再摄取,并经动物实验证实这种抑制作用可增加大鼠和犬纹状体神经细胞外多巴胺水平,进而发挥促觉醒作用;敲除 *DAT* 基因的小鼠则对莫达非尼的促觉醒作用无效^[31]。静息态 fMRI(rs-fMRI) 研究显示,莫达非尼可缓解缺血性卒中患者疲劳和日间过度思睡症状,可能与降低感觉网络、左侧额顶叶网络和中脑边缘网络的功能连接有关^[23]。一项针对缺血性卒中继发日间过度思睡患者康复治疗的回顾性研究显示,经莫达非尼 50~200 mg/d 治疗后,患者日间过度思睡症状显著改善^[29]。大多数缺血性卒中继发日间过度思睡患者可安全接受莫达非尼治疗,但合并结构性心脏病、严重肝功能障碍、精神疾病的患者应慎用^[32]。

2. 醒脑静联合丁苯酞 醒脑静主要为麝香、郁金、冰片等中药成分,具有改善血液循环和脑循环、减轻脑水肿等作用^[33],可通过下调中枢神经系统抑制性神经递质 GABA 活性而发挥促觉醒作用^[34],亦可阻断电压依赖性通道,缓解神经元过度极化,进而发挥脑保护作用。丁苯酞是人工合成的正丁基胺消旋体药物,可改善血液高凝状态和神经功能缺损,减轻脑血管痉挛^[35]。近期研究显示,丁苯酞可调节缺血性卒中继发日间过度思睡患者的兴奋性和抑制性神经递质,醒脑静联合丁苯酞对急性后循环缺血性卒中继发日间过度思睡患者具有一定积极疗效^[36]。

综上所述,缺血性脑卒中继发日间过度思睡临床并不少见,但仍有问题亟待解决。首先,缺血性卒中继发日间过度思睡的病理生理学机制尚未阐明,应将临床研究与动物实验结果相结合,以进一步探索其机制;其次,缺血性卒中继发日间过度思睡的治疗尚缺乏高质量循证医学证据,有待进一步开展大样本随机对照临床研究;最后,临床医师应提高对缺血性卒中继发日间过度思睡的关注,及时识别日间过度思睡并予以积极治疗,从而改善患者

预后。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Zhao Y, Zhang X, Chen X, Wei Y. Neuronal injuries in cerebral infarction and ischemic stroke: from mechanisms to treatment (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2022, 49:15.
- [2] Wang WY, Chen G. Advances in the study of factors and treatment of secondary daytime somnolence after stroke and its influence on prognosis[J]. *Zhongguo Quan Ke Yi Xue*, 2021, 24:1570-1574.[王文熠, 陈光. 脑卒中后继发日间嗜睡的影响因素与治疗及其对预后的影响研究进展[J]. *中国全科医学*, 2021, 24:1570-1574.]
- [3] Cai H, Wang XP, Yang GY. Sleep disorders in stroke: an update on management[J]. *Aging Dis*, 2021, 12:570-585.
- [4] Al-Dughmi M, Al-Sharman A, Stevens S, Siengsukon CF. Sleep characteristics of individuals with chronic stroke: a pilot study [J]. *Nat Sci Sleep*, 2015, 7:139-145.
- [5] Ding Q, Whittemore R, Redeker N. Excessive daytime sleepiness in stroke survivors: an integrative review [J]. *Biol Res Nurs*, 2016, 18:420-431.
- [6] Šiarnik P, Klobočnicková K, Šurda P, Putala M, Šutovský S, Kollár B, Turčáni P. Excessive daytime sleepiness in acute ischemic stroke: association with restless legs syndrome, diabetes mellitus, obesity, and sleep-disordered breathing[J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14:95-100.
- [7] Duss SB, Bauer - Gambelli SA, Bernasconi C, Dekkers MPJ, Gorban - Peric C, Kuen D, Seiler A, Oberholzer M, Alexiev F, Lippert J, Brill AK, Ott SR, Zubler F, Horvath T, Schmidt MH, Manconi M, Bassetti CLA. Frequency and evolution of sleep-wake disturbances after ischemic stroke: a 2-year prospective study of 437 patients[J]. *Sleep Med*, 2023, 101:244-251.
- [8] Kojic B, Dostovic Z, Vidovic M, Ibrahimagic OC, Hodzic R, Iljazovic A. Sleep disorders in acute stroke[J]. *Mater Sociomed*, 2022, 34:14-24.
- [9] Pradeep R, Gupta D, Mehta A, Srinivasa R, Javali M, Acharya PT. Wake - up sleepyhead: unilateral diencephalic stroke presenting with excessive sleepiness[J]. *J Neurosci Rural Pract*, 2019, 10:145-147.
- [10] Hansen PN, Krøigård T, Nguyen N, Frandsen RV, Jennum PJ, Beier CP. Severe hypersomnia after unilateral infarction in the pulvinar nucleus: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2020, 20:442.
- [11] Saïda IB, Saad HB, Zghidi M, Ennouri E, Ettoumi R, Boussarsar M. Artery of Percheron stroke as an unusual cause of hypersomnia: a case series and a short literature review [J]. *Am J Mens Health*, 2020, 14:1557988320938946.
- [12] Kong W, Ma L, Yin C, Zhao W, Wang Y. Unilateral thalamic infarction onset with lethargy: a case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101:e32158.
- [13] Matsubara T, Suzuki K, Kawasaki A, Miyamoto M, Okamura M, Kanbayashi T, Takekawa H, Nakamura T, Watanabe Y, Matsubara M, Hirata K. Sudden onset of sleep caused by hypothalamic infarction: a case report [J]. *BMC Neurol*, 2019, 19:182.
- [14] Wang Z, Zhong YH, Jiang S, Qu WM, Huang ZL, Chen CR. Case report: dysfunction of the paraventricular hypothalamic nucleus area induces hypersomnia in patients [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16:830474.
- [15] Ren S, Wang Y, Yue F, Cheng X, Dang R, Qiao Q, Sun X, Li X, Jiang Q, Yao J, Qin H, Wang G, Liao X, Gao D, Xia J, Zhang J, Hu B, Yan J, Wang Y, Xu M, Han Y, Tang X, Chen X, He C, Hu Z. The paraventricular thalamus is a critical

- thalamic area for wakefulness[J]. *Science*, 2018, 362:429-434.
- [16] Eban-Rothschild A, Rothschild G, Giardino WJ, Jones JR, de Lecea L. VTA dopaminergic neurons regulate ethologically relevant sleep-wake behaviors[J]. *Nat Neurosci*, 2016, 19:1356-1366.
- [17] Shan L, Balesar R, Swaab DF, Lammers GJ, Fronczek R. Reduced numbers of corticotropin-releasing hormone neurons in narcolepsy type 1[J]. *Ann Neurol*, 2022, 91:282-288.
- [18] Xu M, Chung S, Zhang S, Zhong P, Ma C, Chang WC, Weissbourd B, Sakai N, Luo L, Nishino S, Dan Y. Basal forebrain circuit for sleep-wake control[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18:1641-1677.
- [19] Wang Z, Zhong YH, Jiang S, Qu WM, Huang ZL, Chen CR. Case report: dysfunction of the paraventricular hypothalamic nucleus area induces hypersomnia in patients [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16:830474.
- [20] Fan AY, Zhang YL, Huang GQ, Wang QZ, He JQ. Analysis of related factors of excessive daytime sleepiness after acute stroke [J]. *Zhong Feng Yu Sheng Jing Ji Bing Za Zhi*, 2019, 36:517-519.[范爱月, 张焱磊, 黄桂乾, 王琼章, 何金彩. 急性脑卒中后日间过度嗜睡相关因素分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36:517-519.]
- [21] Zhang XF, Zhang MW, Yu ZH, Zhu L, Zhou YL. Application of diffusion tensor imaging in patients with coma after traumatic brain injury[J]. *Guo Ji Shen Jing Bing Xue Sheng Jing Wai Ke Xue Za Zhi*, 2019, 46:31-34.[张晓峰, 张明文, 于志虎, 朱林, 周雁玲. 弥散张量成像在颅脑损伤昏迷病人中的应用[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2019, 46:31-34.]
- [22] Kwak S, Chang MC. Impaired consciousness due to injury of the ascending reticular activating system in a patient with bilateral pontine infarction: a case report [J]. *Transl Neurosci*, 2020, 11:264-268.
- [23] Sadiq W, Subhan M. Ischemic stroke of midbrain and cerebellum involving reticular activating system [J]. *Cureus*, 2017, 9:e1637.
- [24] Fonseca AC, Gerales R, Pires J, Falcão F, Bentes C, Melo TP. Improvement of sleep architecture in the follow up of a patient with bilateral paramedian thalamic stroke [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2011, 113:911-913.
- [25] Goyal MK, Kumar G, Sahota PK. Isolated hypersomnia due to bilateral thalamic infarcts [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21:146-147.
- [26] Chen CR, Zhong YH, Jiang S, Xu W, Xiao L, Wang Z, Qu WM, Huang ZL. Dysfunctions of the paraventricular hypothalamic nucleus induce hypersomnia in mice [J]. *Elife*, 2021, 10:e69909.
- [27] Maski K, Trotti LM, Kotagal S, Robert Auger R, Rowley JA, Hashmi SD, Watson NF. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline [J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17:1881-1893.
- [28] Visser MM, Goodin P, Parsons MW, Lilliecrap T, Spratt NJ, Levi CR, Bivard A. Modafinil treatment modulates functional connectivity in stroke survivors with severe fatigue [J]. *Sci Rep*, 2019, 9:9660.
- [29] Cross DB, Tiu J, Medicherla C, Ishida K, Lord A, Czeisler B, Wu C, Golub D, Karoub A, Hernandez C, Yaghi S, Torres J. Modafinil in Recovery after Stroke (MIRAS): a retrospective study [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29:104645.
- [30] Gao JY, Tang T, Sun HY, Xiong LL, Ye HM. Clinical features of sleep disorders in patients with acute cerebral infarction and their relationship to the site of the infarct [J]. *Inner Mongolia Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2020, 42:505-508.[高军毅, 唐涛, 孙海燕, 熊璐璐, 叶惠明. 急性脑梗死患者睡眠障碍的临床特点及其与脑梗部位的关系[J]. *内蒙古医科大学学报*, 2020, 42:505-508.]
- [31] Takenoshita S, Nishino S. Pharmacologic management of excessive daytime sleepiness [J]. *Sleep Med Clin*, 2020, 15:177-194.
- [32] Greenblatt K, Adams N. Modafinil [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
- [33] Yuan YL, Zhu YL, Liu XH. Clinical observation of Xingnaojing injection for acute ischemic stroke [J]. *Liaoning Zhong Yi Za Zhi*, 2023;1-5.[袁艳丽, 朱艳丽, 刘兴华. 醒脑静注射液治疗急性缺血性脑卒中临床观察[J]. *辽宁中医杂志*, 2023;1-5.]
- [34] Wang CX, Sun JC, Zhang J. Efficacy of Xingnaojing injection for acute cerebral infarction [J]. *Dang Dai Yi Yao Lun Cong*, 2018, 16:119-120.[王春秀, 孙景存, 张娟. 醒脑静注射液治疗急性脑梗死的效果观察[J]. *当代医药论丛*, 2018, 16:119-120.]
- [35] Duan L, Ding SY. Clinical efficacy of bufetil sodium chloride injection in the treatment of early cerebral infarction [J]. *Zhongguo Shi Yong Yi Yao*, 2023, 18:6-9.[段丽, 丁姝月. 早期脑梗死应用丁苯酞氯化钠注射液治疗的临床效果探讨[J]. *中国实用医药*, 2023, 18:6-9.]
- [36] Wei CB, Huang QL, Wei J. Combined Xingnaojing with Butyllothalide in patients with acute posterior circulation cerebral infarction [J]. *Shen Jing Sun Shang Yu Gong Neng Chong Jian*, 2022, 17:432-433.[魏从兵, 黄启亮, 魏进. 丁苯酞联合醒脑静改善急性后循环脑梗死患者日间过度嗜睡状态 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17:432-433.]

(收稿日期:2023-07-15)

(本文编辑:栢钰)

下期内容预告 本刊 2023 年第 9 期报道专题为神经肌肉病,重点内容包括:神经肌肉超声研究进展;短串联重复序列相关神经肌肉病临床及机制研究进展;无症状性或轻度症状性高肌酸激酶血症临床、病理及病因研究进展;抗 Ku 及 PM-Scl 抗体阳性硬化性肌炎临床及病理学特点分析;遗传性压迫易感性神经病临床及神经电生理特点分析;遗传性肌病伴早发性呼吸衰竭 13 例临床研究;LRP12 基因 5' 非翻译区 CGG 重复序列扩增致眼咽远端型肌病四例临床研究;PSAT1 基因变异致儿童期鱼鳞病并青少年期周围神经病的磷酸丝氨酸氨基转移酶缺乏症一例;Duchenne 型肌营养不良症康复治疗一例;脊髓性肌萎缩症围手术期康复治疗一例