·专题讲座·

帕金森病异态睡眠

张淋源 刘军 陈生弟

【摘要】 睡眠障碍为帕金森病非运动并发症的常见临床症状，其中异态睡眠是近年来帕金森病相关睡眠障碍的研究热点。包括快速眼动睡眠期行为障碍、觉醒障碍和睡眠相关运动障碍；而觉醒障碍则可分为白天过度嗜睡和睡眠发作，睡眠相关运动障碍包括不宁腿综合征和周期性腿动。其中，快速眼动睡眠期行为障碍和白天过度嗜睡可以发生在帕金森病运动症状之前，并有可能成为帕金森病的早期生物学标志。此外，部分异态睡眠的发生与抗帕金森病药物有关。因此，了解帕金森病患者的睡眠障碍，不仅有助于改善帕金森病患者生活质量，而且可使早期筛查帕金森病易感人群、尽早开展神经保护治疗成为可能。

【关键词】 帕金森病； 睡眠障碍； 综述

Parasomnias in Parkinson´s disease

ZHANG Lin-yuan, LIU Jun, CHEN Sheng-di

Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: LIU Jun (Email: jly0520@hotmail.com)

【Abstract】 Sleep disorders, as one of the most common non-motor manifestations of Parkinson´s disease (PD), have caused serious impact on the quality of life in PD patients. Parasomnias as an important part of sleep disorders associated with PD, have become hot topics in recent years. Parasomnias include rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD), sleep-related movement disorders and wakefulness disturbance, while wakefulness disturbance consists of excessive daytime sleepiness (EDS) and sleep attacks. Some of these disorders, including RBD and EDS may occur before the motor symptoms of PD and become potential early markers of the disease. Sleep-related movement disorders include restless legs syndrome (RLS) and periodic limb movement (PLM). In addition, a part of them such as EDS is related to pharmacologic treatment. So get a better knowledge of sleep disorders in PD, will not only help to improve the quality of life in PD through timely intervention, but make it possible to identify people at risk in developing PD and carry out neuroprotective therapy as early as possible.

【Key words】 Parkinson disease; Sleep disorders; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81071024, 81171202).

帕金森病为临床常见的中枢神经系统变性疾病，主要临床特征为静止性震颤、肌强直、运动迟缓及姿势步态异常。然而，随着对该病的深入了解，除运动症状外，其非运动症状近年来亦颇受关注，研究范围涉及睡眠障碍、嗅觉减退、自主神经功能障碍等。其中睡眠障碍，包括快速眼动睡眠期行为障碍（RBD）、白天过度嗜睡（EDS）、睡眠发作（SA）、不宁腿综合征（RLS）和周期性腿动（PLM）等，给帕金森病患者的生活质量造成严重影响。另外，睡眠障碍不仅是帕金森病的伴随症状，甚至有些症状在帕金森病运动症状出现前数年即已存在。因此，睡眠障碍很可能成为帕金森病的早期生物学标志之一。笔者拟就帕金森病异态睡眠研究现状及动态进行阐述，以了解快速眼动睡眠期行为障碍和睡眠发作与帕金森病之间的关系。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.08.008

基金项目：国家自然科学基金资助项目（项目编号：81071024）；国家自然科学基金资助项目（项目编号：81171202）

作者单位：200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科，上海交通大学医学院神经病学研究所

通讯作者：刘军（Email：jly0520@hotmail.com）

一、快速眼动睡眠期行为障碍

快速眼动睡眠期行为障碍是以快速眼动睡眠期(REM)肌肉弛缓消失,同时伴有与梦境相关的、以复杂运动为特征的发作性疾病。主要表现为睡眠过程中突发、大幅度运动行为,同时伴生动的、内容各异的梦境,而且其运动行为与当时的梦境相关,诸如挥拳击打、踢腿、喊叫及刻板行为,偶尔可出现磨牙、大笑、唱歌、打电话及夜间行走。上述行为均与梦境密切相关,易导致自伤或同床者受伤,并使睡眠中断。

迄今为止,脑电图、神经心理学测验、放射性核素显像和病理学研究均表明,快速眼动睡眠期行为障碍很可能并非独立的睡眠障碍性疾病,而是α-突触共核蛋白(α-Syn)相关性神经变性疾病的临床症状的组成部分,如帕金森病、路易体痴呆(LBD)、多系统萎缩(MSA)等。流行病学调查资料显示,普通人群快速眼动睡眠期行为障碍的患病率为0.35%~0.80%,而帕金森病患者则为38%~56%,显著高于普通人群[1-2]。与不伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病患者相比,伴快速眼动睡眠期行为障碍者病程进展更迅速、早期拟多巴胺类药物治疗剂量更大、运动并发症及自主神经功能损害更常见,更易发生抑郁症状和认知功能减退[3],脑电图显示觉醒时脑电频率相对缓慢[4]。值得注意的是,伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病患者生动梦境往往是发生日间幻觉的前兆[5]。就帕金森病患者的运动症状类型而言,伴快速眼动睡眠期行为障碍患者多以非震颤型为主要发病类型,Kumru等[6]对65例伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病患者的运动症状进行评价,发现其中54例以非震颤型为主要发病类型。Postuma等[7]的结论与Kumru等相似,他们对21例帕金森病伴快速眼动睡眠期行为障碍患者和15例无睡眠障碍的帕金森病患者进行对比研究,发现前者以震颤型为主型的比例显著低于后者。提示伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病很可能是帕金森病的一种特殊临床亚型。

大量研究显示,快速眼动睡眠期行为障碍不仅可出现在帕金森病的进展过程中,而且可发生于运动症状出现的数年前[8-9]。有18%~22%的帕金森病患者快速眼动睡眠期行为障碍可发生于运动症状出现前3~13年[2,8-9]。Schenck等[10-11]对29例特发性快速眼动睡眠期行为障碍患者的前瞻性研究显示,11例(37.93%)于发病5年后出现帕金森病运动症状、19例(65.52%)于发病后7年进展为帕金森病。表明随着时间的推移,特发性快速眼动睡眠期行为障碍进展为帕金森病的风险显著增加。

相关研究表明,特发性快速眼动睡眠期行为障碍患者尚存在嗅觉、色觉、视空间能力、自主神经功能和认知功能障碍,SPECT检查提示快速眼动睡眠期行为障碍患者黑质-纹状体多巴胺能系统功能损害[12]。而上述现象同样出现在帕金森病患者中,因此对特发性快速眼动睡眠期行为障碍患者上述功能的监测可能成为探索帕金森病早期生物学标志的研究热点。具有代表性的研究是Iranzo等[12]应用SPECT对20例特发性快速眼动睡眠期行为障碍患者和20例健康对照者进行为期3年的前瞻性随访研究,随访开始前SPECT显示快速眼动睡眠期行为障碍组10例患者双侧壳核和左侧尾状核示踪剂摄取率显著低于正常对照组,随访3年后前者示踪剂平均摄取率下降程度显著高于正常对照组,尤其是双侧壳核;在研究初期10例平均摄取率下降的患者中3例于随访3年后明确诊断为帕金森病,而且其黑质-纹状体多巴胺能系统示踪剂平均摄取率降低幅度明显高于该组患者的平均水平。提示多巴胺转运蛋白(DAT)SPECT可用于检测帕金森病运动症状出现前的黑质-纹状体多巴胺能神经元损害,并动态监测病情进展。Postuma等[13]对64例特发性快速眼动睡眠期行为障碍患者进行为期5年的前瞻性临床观察,5年后21例患者进展为中枢神经系统变性疾病,其中16例为帕金森病合并痴呆、4例为非痴呆性帕金森病、1例为单纯痴呆;按照是否进展为中枢神经系统变性疾病进行分组,分别对两组患者嗅觉及色觉基线值进行分析,发现21例患者中色觉基线值异常者约占83%,明显高于未进展为中枢神经系统变性疾病者,且均存在嗅觉损害;其中,嗅觉减退预测中枢神经系统变性疾病的敏感度和特异度分别为84%和53%,色觉减退为73%和50%,而二者联合诊断则为79%和71%。

综上所述,快速眼动睡眠期行为障碍为帕金森病的早期研究提供了良好的模型,使帕金森病的早期诊断成为可能。但是各种生物学标志预测帕金森病的敏感性和特异性尚待大样本前瞻性随访研究加以证实。

二、白天过度嗜睡及睡眠发作

1.白天过度嗜睡　系指患者处于觉醒状态时出现的易入睡或在无任何睡意的情况下迅速入睡的

现象。多导睡眠图(PSG)监测结果显示,白天过度嗜睡患者存在日间睡眠潜伏期(SL)缩短,甚至出现睡眠始发于快速眼动睡眠期(SOREM)。帕金森病患者白天过度嗜睡的患病率为15.80%~74%[14-15],年发病率为6%。白天过度嗜睡可出现于帕金森病运动症状发生之前。一项大型随访研究结果显示,白天过度嗜睡患者发生帕金森病的概率是非白天过度嗜睡患者的3.30倍[16]。一般采用Epworth睡眠量表(ESS)和帕金森病睡眠量表(PDSS)对患者日间睡眠情况进行主观评价,而多次睡眠潜伏期试验(MSLT)和清醒维持试验(MWT)则用于嗜睡程度的客观评价,其中ESS评分>10分即提示存在异态睡眠[17]。帕金森病白天过度嗜睡可能与高龄、病程长及应用多巴胺受体激动药有关[18-19]。Fabbrini等[20]的研究发现,应用拟多巴胺类药物的帕金森病患者,ESS评分显著高于未服药组和正常对照组;而且存在白天过度嗜睡的帕金森病患者病情更严重,左旋多巴治疗时间更长,认知损害、幻觉和抑郁症状发生率更高[21]。

2.睡眠发作 系指帕金森病患者于清醒期突然发生的、不可抗拒的短暂性睡眠,其特点为入睡前无任何警示征兆,临床表现类似发作性睡病。帕金森病患者睡眠发作的发生率为1%~14%[22-23]。Manni等[24]对22例非痴呆性帕金森病患者进行的24小时便携式多导睡眠图监测显示,约有32%患者存在睡眠发作,其ESS评分及白天嗜睡程度高于其他类型。他认为,睡眠发作很可能是白天过度嗜睡的极端表现形式。睡眠发作多与白天过度嗜睡、拟多巴胺类药物(左旋多巴和多巴胺受体激动药)及帕金森病病程密切相关。其中,多巴胺受体激动药比左旋多巴更易造成睡眠发作[25],而新型(普拉克索、罗匹尼罗)与传统多巴胺受体激动药(培高利特、溴隐亭)引起睡眠发作的概率并无显著差异。因此,服用多巴胺受体激动药的帕金森病患者常可在毫无征兆的情况下突然发生不可抗拒的短暂性睡眠[26],从而在日常生活中(尤其在驾驶时)存在一定危险性。

三、不宁腿综合征和周期性腿动

不宁腿综合征(RLS)主要发生在睡眠初始阶段或试图入睡时,是在静息状态下出现的下肢难以描述的不适感,通过运动下肢可以部分或完全缓解症状[27]。周期性腿动则是睡眠过程中出现的周期性、发作性、刻板性的肢体运动,以下肢多见,其诊断标准为4~90秒连续出现4次或4次以上上述动作,每次持续0.50~5秒,间隔20~40秒,呈反复出现的周期性肢体连续运动[28]。不宁腿综合征和周期性腿动在帕金森病患者中可独立出现亦可同时出现,二者均可造成帕金森病患者早醒、睡眠片段化(SF),使睡眠质量下降并引起白天过度嗜睡[29]。帕金森病患者不宁腿综合征发生率为7.89%~24%[30-32],周期性腿动则高达30%[33]。虽然,SPECT研究显示二者均存在多巴胺能神经元缺失[34-36],但它们与帕金森病间的关系尚未阐明。应用长效多巴胺受体激动药、增加夜间左旋多巴剂量,虽有可能导致失眠,但可缓解症状并改善晨起运动功能[37-39]。此外,苯二氮䓬类药物和阿片类镇静催眠药物可以作为不宁腿综合征和周期性腿动的辅助治疗[40]。

四、小结

异态睡眠在帕金森病患者中十分多见,快速眼动睡眠期行为障碍可为帕金森病的生物学标志研究提供良好的机会。因此,更多地关注帕金森病患者的异态睡眠,不仅有助于改善其生活质量,而且可使早期筛查帕金森病易感人群、尽早开展神经保护治疗成为可能。

参 考 文 献

[1] Chiu HF, Wing YK, Lam LC, Li SW, Lum CM, Leung T, Ho CK. Sleep-related injury in the elderly: an epidemiological study in Hong Kong. Sleep, 2000, 23:513-517.

[2] Scaglione C, Vignatelli L, Plazzi G, Marchese R, Negrotti A, Rizzo G, Lopane G, Bassein L, Maestri M, Bernardini S, Martinelli P, Abbruzzese G, Calzetti S, Bonuccelli U, Provini F, Coccagna G; Bologna, Genova, Parma and Pisa Universities group for the study of REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease: a questionnaire based study. Neurol Sci, 2005, 25:316-321.

[3] Benninger D, Waldvogel D, Bassetti CL. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. Neurology, 2008, 71:955.

[4] Gagnon JF, Fantini ML, Bédard MA, Petit D, Carrier J, Rompré S, Décary A, Panisset M, Montplaisir J. Association between waking EEG slowing and REM sleep behavior disorder in PD without dementia. Neurology, 2004, 62:401-406.

[5] Goetz CG, Wuu J, Curgian LM, Leurgans S. Hallucinations and sleep disorders in PD: six-year prospective longitudinal study. Neurology, 2005, 64:81-86.

[6] Kumru H, Santamaria J, Tolosa E, Iranzo A. Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder. Sleep Med, 2007, 8:779-783.

[7] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Charland K, Montplaisir J. REM sleep behaviour disorder in Parkinson's disease is associated with specific motor features. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008, 79:1117-1121.

[8] De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, Texeira A, Apartis E, Elbaz

A, Roze E, Willer JC, Derenne JP, Agid Y, Arnulf I. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. Brain, 2007, 130:450-456.

[9] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. Neurology, 2009, 72:1296-1300.

[10] Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older males initially diagnosed with idiopathic REM sleep behavior disorder (RBD): 16 year update on a previously reported series. Sleep Med, 2013.[Epub ahead of print]

[11] Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Neurology, 1996, 46:388-393.

[12] Iranzo A, Valldeoriola F, Lomeña F, Molinuevo JL, Serradell M, Salamero M, Cot A, Ros D, Pavía J, Santamaria J, Tolosa E. Serial dopamine transporter imaging of nigrostriatal function in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a prospective study. Lancet Neurol, 2011, 10:797-805.

[13] Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Desjardins C, Montplaisir JY. Olfaction and color vision identify impending neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder. Ann Neurol, 2011, 69:811-818.

[14] Knie B, Mitra MT, Logishetty K, Chaudhuri KR. Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. CNS Drugs, 2011, 25:203-212.

[15] Ghorayeb I, Loundou A, Auquier P, Dauvilliers Y, Bioulac B, Tison F. A nationwide survey of excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease in France. Mov Disord, 2007, 22:1567-1572.

[16] Iranzo A. Sleep-wake changes in the premotor stage of Parkinson disease. J Neurol Sci, 2011, 310:283-285.

[17] Hao HL, Liu XQ, Huang Y, Sun HY, Meng Q, Cui LY. Research advances in excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. Zhonghua Lao Nian Yi Xue Za Zhi, 2010, 29:961-963.[郝红琳, 刘秀琴, 黄颜, 孙鹤阳, 孟琼, 崔丽英. 帕金森病患者白天过度嗜睡的研究进展. 中华老年医学杂志, 2010, 29:961-963.]

[18] Li L, Liu ZG, Gan J, Zhou MZ, Zhou ZY. Analysis of sleep disorders in Parkinson disease patients at early stage. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2008, 8:217-221.[李琳, 刘振国, 干静, 周明珠, 周桢源. 早期帕金森病患者睡眠障碍分析. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8:217-221.]

[19] Verbaan D, van Rooden SM, Visser M, Marinus J, van Hilten JJ. Nighttime sleep problems and daytime sleepiness in Parkinson's disease. Mov Disord, 2008, 23:35-41.

[20] Fabbrini G, Barbanti P, Aurilia C, Vanacore N, Pauletti C, Meco G. Excessive daytime sleepiness in de novo and treated Parkinson's disease. Mov Disord, 2002, 17:1026-1030.

[21] Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. Mov Disord, 1999, 14:922-927.

[22] Hobson DE, Lang AE, Martin WR, Razmy A, Rivest J, Fleming J, Movement Disorders Group. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian. JAMA, 2002, 287:455-463.

[23] Körner Y, Meindorfner C, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Haja D, Cassel W, Oertel WH, Krüger HP. Predictors of sudden onset of sleep in Parkinson's disease. Mov Disord, 2004, 19:1298-1305.

[24] Manni R, Terzaghi M, Sartori I, Mancini F, Pacchetti C. Dopamine agonists and sleepiness in PD: review of the literature and personal findings. Sleep Med, 2004, 5:189-193.

[25] Paus S, Brecht HM, Köster J, Seeger G, Klockgether T, Wüllner U. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease. Mov Disord, 2003, 18:659-667.

[26] Perez-Lloret S, Rascol O. Dopamine receptor agonists for the treatment of early or advanced Parkinson's disease. CNS Drugs, 2010, 24:941-968.

[27] Mu YL, Chen HB. Parkinson disease and restless legs syndrome. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2007, 7:18-21.[母艳蕾, 陈海波. 帕金森病与不宁腿综合征. 中国现代神经疾病杂志, 2007, 7:18-21.]

[28] Xiong KP, Liu CF. Parkinson disease and sleep disorders. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2008, 8:196-199.[熊康平, 刘春风. 帕金森病与睡眠障碍. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8:196-199.]

[29] Chen CS, Shao M, Chen L, Zhang SP, Pan SY, Qin QB, Qi F. Clinical study on restless legs syndrome in Parkinson disease. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2009, 9:257-260.[陈楚霜, 邵明, 陈玲, 张素平, 潘速跃, 秦琴保, 祁风. 帕金森病伴不宁腿综合征临床研究. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:257-260.]

[30] Peralta CM, Frauscher B, Seppi K, Wolf E, Wenning GK, Högl B, Poewe W. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. Mov Disord, 2009, 24:2076-2080.

[31] Gómez-Esteban JC, Zarranz J, Tijero B, Velasco F, Barcena J, Rouco I, Lezcano E, Lachen MC, Jauregui A, Ugarte A. Restless legs syndrome in Parkinson's disease. Mov Disord, 2007, 22:1912-1916.

[32] Krishnan PR, Bhatia M, Behari M. Restless legs syndrome in Parkinson's disease: a case-controlled study. Mov Disord, 2003, 18:181-185.

[33] Aldrich MS, Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and practice of sleep medicine. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 2000: 1051-1057.

[34] Paulus W, Dowling P, Rijsman R, Stiasny-Kolster K, Trenkwalder C, de Weerd A. Pathophysiological concepts of restless legs syndrome. Mov Disord, 2007, 22:1451-1456.

[35] Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: ^{18}F-dopa and ^{11}C-raclopride PET studies. Neurology, 1999, 52:932-937.

[36] Ruottinen HM, Partinen M, Hublin C, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Rinne JO. An FDOPA PET study in patients with periodic limb movement disorder and restless legs syndrome. Neurology, 2000, 54:502-504.

[37] Partinen M, Hirvonen K, Jama L, Alakuijala A, Hublin C, Tamminen I, Koester J, Reess J. Efficacy and safety of pramipexole in idiopathic restless legs syndrome. A polysomnographic dose-finding study: the PRELUDE study. Sleep Med, 2006, 7:407-417.

[38] Bogan RK, Fry JM, Schmidt MH, Carson SW, Ritchie SY, TREAT RLS US Study Group. Ropinirole in the treatment of patients with restless legs syndrome: a US-based randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Mayo Clin Proc, 2006, 81:17-27.

[39] Montplaisir J, Karrasch J, Haan J, Volc D. Ropinirole is effective in the long-term management of restless legs syndrome: a randomized controlled trial. Mov Disord, 2006, 21:1627-1635.

[40] Facheris MF, Hicks AA, Pramstaller PP, Pichler I. Update on the management of restless legs syndrome: existing and emerging treatment options. Nat Sci Sleep, 2010, 2:199-212.

（收稿日期：2013-06-04）