

· 帕金森病非运动症状基础与临床研究 ·

帕金森病睡眠障碍主观与客观评价研究

龚艳 洪雨 毛成洁 胡伟东 熊康平 沈贇 刘春风

【摘要】 **研究背景** 睡眠障碍是帕金森病患者常见的非运动症状之一,其评价方法包括主观量表和客观检查。目前我国对帕金森病睡眠障碍的研究主要以单一主观量表观察或多导睡眠图监测的客观方法为主,不能全面反映患者病情。本研究采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)与多导睡眠图监测相结合的方法评价帕金森病患者睡眠情况,以分析其临床特点,探讨主观量表评价方法与客观检查方法之间的差异性及其一致性。**方法** 选择 116 例帕金森病患者,进行 PSQI 评分及多导睡眠图监测,于病情“开”期进行统一帕金森病评价量表(UPDRS)评分及 Hoehn-Yahr 分级,以及抑郁症状[汉密尔顿抑郁量表(HAMD, 24 项)]、认知功能[蒙特利尔认知评价量表(MoCA, 北京版)]和嗜睡症状[Epworth 嗜睡量表(ESS)]评价。**结果** 根据 PSQI 评分,选择有睡眠障碍(PSQI ≥ 7 分)和无睡眠障碍(PSQI < 7 分)患者各 58 例(50%)。与无睡眠障碍组相比,睡眠障碍组患者 MoCA 评分降低(23.34 ± 3.50 对 24.89 ± 3.52 ; $t = 2.377$, $P = 0.019$), UPDRS I [4.00(2.00, 5.00)对 3.00(2.00, 5.00); $U = -2.306$, $P = 0.021$]和 II 评分[12.00(9.00, 16.00)对 10.00(6.00, 13.00); $U = -1.995$, $P = 0.046$]增加,左旋多巴日等效剂量增加[(508.14 \pm 335.85)对 (394.06 \pm 236.42) mg/d; $t = -2.115$, $P = 0.037$];虽然 UPDRS III 评分及 Hoehn-Yahr 分级亦有所增加,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。多导睡眠图监测显示,睡眠障碍组患者总睡眠时间减少、睡眠效率降低、睡眠潜伏期延长、非快速眼动睡眠期 II 期时间减少(均 $P < 0.05$);但两组患者快速眼动睡眠潜伏期、觉醒次数、非快速眼动睡眠期 I 期时间和比例、慢波睡眠比例、快速眼动睡眠期时间和比例、睡眠中周期性肢体运动指数、快速眼动睡眠期行为障碍发生率、氧减指数、最低血氧饱和度及睡眠呼吸暂停低通气指数差异均无统计学意义($P > 0.05$)。PSQI 评分分别与 ESS($r = 0.200$, $P = 0.032$)、HAMD($r = 0.202$, $P = 0.030$)、UPDRS I ($r_s = 0.266$, $P = 0.004$)和 II 评分($r_s = 0.254$, $P = 0.007$)、左旋多巴日等效剂量($r = 0.213$, $P = 0.022$)及睡眠潜伏期($r_s = 0.211$, $P = 0.023$)等因素呈正相关;而与总睡眠时间($r = -0.231$, $P = 0.003$)、睡眠效率($r = -0.192$, $P = 0.039$)、MoCA 评分($r = -0.236$, $P = 0.011$)呈负相关。**结论** 当帕金森病患者出现睡眠障碍时,其认知损害加剧、思维和情绪障碍常见、左旋多巴日等效剂量增大,多项客观睡眠参数呈病理性改变,且睡眠障碍程度与这些因素均有关联性。无论是主观或客观评价方法评价帕金森病患者总体睡眠质量均具有较好的一致性,但了解睡眠结构紊乱程度及筛查其他睡眠障碍性疾病仍需进行多导睡眠图监测。

【关键词】 帕金森病; 睡眠障碍; 神经心理学测验; 多道睡眠描记术

The study of subjective and objective evaluation of sleep disturbances in Parkinson's disease

GONG Yan, HONG Yu, MAO Cheng-jie, HU Wei-dong, XIONG Kang-ping, SHEN Yun, LIU Chun-feng
Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University,
Suzhou 215004, Jiangsu, China

Corresponding author: LIU Chun-feng (Email: liucf20@hotmail.com)

【Abstract】 **Background** Sleep disorder is one of the most common non-motor symptoms in Parkinson's disease (PD) patients. At present, there are subjective and objective tools to evaluate sleep disorders. Nevertheless, previous studies commonly used single subjective questionnaires or objective examinations. Therefore, we used the combinations of subjective and objective tools to analyze clinical characteristics of sleep disturbances in PD and investigated differences and consistence between subjective

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.08.011

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: liucf20@hotmail.com)

and objective tools. **Methods** One hundred and sixteen PD patients were eligible to participate into this study. All participants were evaluated by Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) in "on" condition, Hoehn-Yahr (H-Y) stage, Hamilton Depression Rating Scale (HAMD 24 items), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and underwent a video-polysomnography (Video-PSG). **Results** According to PSQI score of 116 PD patients, the proportion of PD patients with sleep disturbances (PSQI ≥ 7) was 50% (N = 58). Compared to PD patients without sleep disturbances, PD patients with sleep disturbances had lower score of MoCA (23.34 ± 3.50 vs 24.89 ± 3.52 ; $t = 2.377$, $P = 0.019$), higher score of UPDRS I [4.00 (2.00, 5.00) vs 3.00 (2.00, 5.00); $U = -2.306$, $P = 0.021$], UPDRS II [12.00 (9.00, 16.00) vs 10.00 (6.00, 13.00); $U = -1.995$, $P = 0.046$], higher levodopa equivalent daily dose [LED, (508.14 ± 335.85) vs (394.06 ± 236.40) mg/d; $t = -2.115$, $P = 0.037$]. Although PD patients with sleep disturbances had more score of UPDRS III and higher H-Y stage, the differences were not significant ($P > 0.05$). On the other hand, decreased total sleep time (TST), reduced sleep efficiency (SE), increased sleep latency (SL), decreased non-rapid eye movement (NREM) sleep stage II time were found for PD patients with sleep disturbances ($P < 0.05$, for all). Other PSG parameters had no significant differences between PD patients with and without sleep disturbances ($P > 0.05$, for all). The score of PSQI was positively correlated with the score of ESS ($r = 0.200$, $P = 0.032$), HAMD ($r = 0.202$, $P = 0.030$), UPDRS I ($r = 0.266$, $P = 0.004$) and II ($r = 0.254$, $P = 0.007$), LED ($r = 0.213$, $P = 0.022$), SL ($r = 0.211$, $P = 0.023$). Moreover, the score of PSQI was negatively correlated with TST ($r = -0.231$, $P = 0.003$), SE ($r = -0.192$, $P = 0.039$) and MoCA ($r = -0.236$, $P = 0.011$). **Conclusion** PD patients with sleep disturbances had worse cognition impairment, more mood disorders, decreased activity of daily life. Meanwhile, most of PSG parameters were altered in PD patients with sleep disturbances. Moreover, the severity of sleep disturbances in PD patients was correlated with these factors. Overall sleep quality of PD patients assessed with the objective tool could be predicted by the subjective scale. However, to evaluate sleep architecture and other sleep disorders for PD patients, the objective tools (such as Video-PSG monitoring) are necessary to be used.

【Key words】 Parkinson disease; Sleep disorders; Neuropsychological tests; Polysomnography

帕金森病非运动症状日益受到重视与关注,其中睡眠障碍是最常见的非运动症状之一。根据文献报道,有 60%~98% 的帕金森病患者存在睡眠障碍^[1]。评价帕金森病患者睡眠状况的方法分为主观量表和客观检查两方面,前者主要包括匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)^[2]、Epworth 嗜睡量表(ESS)、帕金森病睡眠量表(PDSS)等,后者有多次睡眠潜伏期试验(MSLT)、多导睡眠图(PSG)监测等。其中 PSQI 量表已广泛应用于临床对睡眠质量的评价,可初步评价患者近 1 个月的主观睡眠质量^[3]。多导睡眠图可对患者睡眠效率(SE)、睡眠结构和觉醒指数、睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)等指标进行客观评价,而且可以对一些无法通过病史诊断的情况进行明确诊断,例如周期性肢体运动障碍(PLMD)、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)、快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)等^[4]。然而,由于多导睡眠图检查费用昂贵、操作程序繁琐、耗时较长,因此并未在临床得到充分应用。目前国内对帕金森病患者睡眠障碍的研究大多采用单一的主观量表观察或多导睡眠图监测的客观检查方法,因此本研究采用 PSQI 量表与多导睡眠图相结合的方法评价帕金森病患者的

睡眠状况,分析其睡眠障碍的临床特点,探讨睡眠障碍主观与客观评价方法的差异性和一致性,以为临床提供参考。

对象与方法

一、研究对象

选择 2009 年 9 月-2012 年 12 月在苏州大学附属第二医院神经内科帕金森病专病门诊就诊及睡眠中心住院治疗的帕金森病患者 116 例,男性 72 例,女性 44 例;年龄 44~83 岁,平均(66.27 ± 9.25)岁;病程 4~192 个月,平均(47.42 ± 37.69)个月。均符合以下标准:(1)符合英国帕金森病学会脑库帕金森病临床诊断标准^[5]。(2)排除脑血管病、中枢神经系统感染性疾病、颅脑创伤、药物所致帕金森综合征和帕金森叠加综合征、恶性肿瘤、癫痫、药物或酒精依赖,以及严重心、肺疾病影响睡眠者,从事非正常日班工作者,简易智能状态检查量表(MMSE)评分 < 10 分而不能进行评分及配合检查者。

二、研究方法

参照刘贤臣等^[6]的标准,并根据 PSQI 评分将 116 例患者分为睡眠障碍组(PSQI ≥ 7 分)和无睡眠

障碍组(PSQI < 7分)。由专科医师对两组患者的一般情况进行记录,包括性别、年龄、身高、体质量、受教育程度、病程、发病类型、用药情况及其他伴随疾病等。所有纳入病例均于疾病“开”期进行统一帕金森病评价量表(UPDRS)评分和Hoehn-Yahr分级,分别采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD, 24项)、蒙特利尔认知评价量表(MoCA, 北京版)和Epworth嗜睡量表评价患者抑郁症状、认知功能及嗜睡情况。

1. 神经心理学测验 (1)PSQI量表:由19项自评和5项他评条目组成,其中参与评分的18项自评条目可以组成7项因子,分别为主观睡眠质量(F_1)、入睡时间(F_2)、睡眠时间(F_3)、睡眠效率(F_4)、睡眠干扰(F_5)、催眠药物(F_6)和日间功能(F_7),每项因子按0~3分等级进行评分,各单项因子评分叠加即为总评分,总评分 > 7分者为异常。(2)UPDRS量表:共分4部分,包括UPDRS I (0~16分)、II (0~42分)、III (0~135分)和IV (0~23分),分别评价帕金森病患者精神、行为和情绪,日常生活活动能力,运动症状以及并发症等。(3)Hoehn-Yahr分期(0~5期):对患者的病情进行总体评价,共分为8期。0期,无症状;1期,单侧肢体发病;1.5期,单侧肢体与躯干均受累;2期,双侧肢体均发病,但是无平衡功能障碍;2.5期,轻微双侧肢体发病,后拉试验可恢复;3期,轻至中度双侧肢体发病,某种姿势不稳,可独立生活;4期,重残,但仍可独立行走或站立;5期,无他人帮助时只能坐轮椅或卧床。(4)HAMD量表(24项):通过24个相关问题对患者抑郁症状进行评价,总评分 > 35分,重度抑郁;> 20~35分,中至重度抑郁;8~20分,轻至中度抑郁;< 8分,无抑郁症状。(5)MoCA量表:主要观察患者视空间能力及执行能力,以及命名、注意、语言、抽象、延迟回忆、定向力,总评分为30分,若受教育程度 < 12年,总评分加1分,以总评分 < 26分为异常。(6)ESS量表:包括8项内容,每项为0~4分,分别为不会打瞌睡(0分)、打瞌睡可能性小(1分)、打瞌睡可能性中等(2分)、很可能打瞌睡(3分),总评分(4.50 ± 3.30)分为正常。

2. 药物治疗 (1)药品来源:多巴丝肼片(美多巴)购自上海罗氏制药公司(250 mg/粒、40粒/盒)。(2)抗帕金森病药物剂量:两组患者多巴丝肼服用方法均以左旋多巴日等效剂量(LED)换算[LED = 左旋多巴标准片 × (1 + 左旋多巴控释片) × 0.75 + 甲磺酸培高利特片 × 100 + (左旋多巴标准片 × 1 + 左旋多巴控释片 × 0.75) × 0.25(同时服用恩他卡朋片) +

吡贝地尔缓释片 × 1 + 盐酸普拉克索片 × 100 + 盐酸司来吉兰片 × 10]^[7]。

3. 多导睡眠图监测 所有入组患者均于完成上述评分当日在睡眠中心监测室进行夜间多导睡眠图监测,监测当夜不予镇静催眠药物。监测仪器为美国Tyco International公司生产的Sandam Elite多导睡眠图监测系统及澳大利亚Compumedics公司生产的Compumedics-E Series多导睡眠图监测系统,包括脑电图(根据国际10-20系统安装电极,共分为C3-A2、C4-A1O1-A2、O2-A1),眼电图、下颏肌电图、心电图、鼾声、口鼻气流量(压力式及热敏式)、胸腹式呼吸、体位、双下肢肌电图和指端血氧饱和度。多导睡眠图监测内容有:(1)睡眠情况。通过记录脑电图、眼电图和肌电图电活动,准确反映患者睡眠情况和分期,其中脑电图需区分睡眠与觉醒、睡眠各分期及其所占比例;眼电图则根据眼球是否运动,区分快速眼动睡眠期(REM)和非快速眼动睡眠期(NREM);肌电图记录下颌肌电活动,辅助区分快速眼动睡眠期和非快速眼动睡眠期。(2)呼吸频率。如口鼻气流量,采用对温度敏感的热敏电阻感知呼气与吸气的温差变化,以了解气流有或无,判断是否发生睡眠呼吸暂停;对胸腹式呼吸则通过胸腹带中的电阻或其他导电物质感受胸腹部活动的存在或消失;血氧饱和度测定则通过夹在手指上的传感器持续不断地采集血氧饱和度以了解整个睡眠过程中缺氧的时间和程度。(3)心脏情况。通过心电图了解整个睡眠过程中心率及心电图波形的改变,分析各种心律失常及其他异常波形和睡眠呼吸暂停间的关系,评价疗效。

4. 睡眠参数分析 采用1968年Rechtschaffen和Kales^[8]制定的睡眠分期标准及2007年美国睡眠医学会(AMSM)^[9]修订的标准进行睡眠分期及睡眠呼吸评价,其中根据脑电图、眼电图及某些骨骼肌如下颌肌肌电图进行睡眠分期,分为清醒期,非快速眼动睡眠I、II和III期[即慢波睡眠(SWS)],快速眼动睡眠期;通过观察睡眠呼吸暂停低通气指数、氧减指数(ODI)、最低血氧饱和度(L-SaO₂)、血氧饱和度 < 90%比例等项指标评价睡眠呼吸事件。快速眼动睡眠期行为障碍诊断参照睡眠障碍国际分类第2版(ICSD-2)中快速眼动睡眠期行为障碍的诊断标准^[10]:(1)快速眼动睡眠期肌肉弛缓消失或张力增高,例如肌电图检查显示持续性或间断性下颏肌肌张力过度增强和下颌肌位相性活动增加,或肢体

(上肢或下肢)存在过多的位相性抽动。(2)至少存在以下两项中的任意一项,与睡眠相关的伤害和潜在伤害或破坏性行为史;多导睡眠图监测显示有快速眼动睡眠期异常行为。(3)脑电图检查显示快速眼动睡眠期无癫痫样电活动,除非能够明确区别快速眼动睡眠期行为障碍与快速眼动睡眠期相关癫痫发作(REM sleep related seizure)。(4)睡眠障碍不能用其他类型睡眠障碍、身体疾病、精神神经疾病、药物应用或身体运动障碍等原因来解释。上述量表评价及多导睡眠图监测等均征得患者知情同意。

5. 统计分析方法 采用 SPSS 17.0 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,两样本均数间的比较采用两独立样本的 *t* 检验;呈非正态分布的计量资料和等级资料,以中位数(*M*)及四分位数间距(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,进行 χ^2 检验。采用 Pearson 相关和 Spearman 秩相关分析 PSQI 量表及其各项因子评分与多导睡眠图监测参数之间的相关性。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、社会人口学资料

本研究所纳入的 116 例帕金森病患者经 PSQI 量表评价,睡眠障碍(PSQI ≥ 7 分)组和无睡眠障碍(PSQI < 7 分)组各 58 例(50%)。与无睡眠障碍组相比,睡眠障碍组患者左旋多巴日等效剂量增大、MoCA 评分减少、UPDRS I 和 II 评分增加(均 $P < 0.05$, 表 1);两组患者性别、年龄、病程、发病类型、UPDRS III 评分及 Hoehn-Yahr 分级等资料比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 1)。

二、多导睡眠图监测参数分析

多导睡眠图监测显示,两组患者快速眼动睡眠潜伏期(RSL)、觉醒次数、非快速眼动睡眠期 I 期时间和比例、II 期比例、慢波睡眠比例、快速眼动睡眠期时间和比例、快速眼动睡眠期行为障碍发生率、睡眠期周期性肢体运动指数(PLMSI)、氧减指数、最低血氧饱和度、血氧饱和度 $< 90\%$ 比例、睡眠呼吸暂

表 1 睡眠障碍组与无睡眠障碍组患者社会人口学资料的比较

Table 1. Comparison of demographic characteristics between PD patients with and without sleep disorders

Item	PD without SD (N = 58)	PD with SD (N = 58)	Statistic value	P value
Gender case (%)			2.343 Δ	0.126
Male	32 (55.17)	40 (68.97)		
Female	26 (44.83)	18 (31.03)		
Age ($\bar{x} \pm s$, year)	65.93 \pm 9.58	66.62 \pm 8.97	-0.400*	0.690
Duration ($\bar{x} \pm s$, month)	44.31 \pm 37.60	50.53 \pm 37.86	-0.888*	0.376
Classification of onset case (%)			0.035 Δ	0.851
Tremor	25 (43.10)	24 (41.38)		
Non-tremor	33 (56.90)	34 (58.62)		
LED ($\bar{x} \pm s$, mg/d)	394.06 \pm 236.42	508.14 \pm 335.85	-2.115*	0.037
HAMD ($\bar{x} \pm s$, score)	9.13 \pm 8.72	9.31 \pm 6.58	-0.120*	0.905
ESS ($\bar{x} \pm s$, score)	6.96 \pm 4.10	8.25 \pm 4.43	-1.624*	0.107
MoCA ($\bar{x} \pm s$, score)	24.89 \pm 3.52	23.34 \pm 3.50	2.377*	0.019
UPDRS I [<i>M</i> (P_{25}, P_{75}), score]	3.00 (2.00, 5.00)	4.00 (2.00, 5.00)	-2.306#	0.021
UPDRS II [<i>M</i> (P_{25}, P_{75}), score]	10.00 (6.00, 13.00)	12.00 (9.00, 16.00)	-1.995#	0.046
UPDRS III [<i>M</i> (P_{25}, P_{75}), score]	24.67 \pm 13.35	26.34 \pm 13.57	-0.660*	0.510
Hoehn-Yahr [<i>M</i> (P_{25}, P_{75}), grade]	2.00 (2.00, 2.50)	2.00 (2.00, 3.00)	-0.755#	0.450

$\Delta \chi^2$ test; **t* test; #Mann-Whitney *U* test. PD, Parkinson's disease, 帕金森病; SD, sleep disorders, 睡眠障碍; LED, levodopa equivalent daily dose, 左旋多巴日等效剂量; HAMD, Hamilton Depression Rating Scale, 汉密尔顿抑郁量表(24 项); ESS, Epworth Sleepiness Scale, Epworth 嗜睡量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表(北京版); UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 统一帕金森病评价量表

停低通气指数等项参数比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 2)。睡眠障碍组患者总睡眠时间(TST)减少、睡眠效率降低、睡眠潜伏期(SL)延长、非快速眼动睡眠期 II 期时间减少,与无睡眠障碍组比较差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$, 表 2)。

三、相关分析

1. PSQI 评分与各项神经心理学测验评分的相关分析 对两组帕金森病患者 PSQI 评分与 HAMD、ESS、MoCA 及 UPDRS 评分进行 Pearson 相关或 Spearman 秩相关分析显示,PSQI 评分与 HAMD、ESS、UPDRS I 和 II 评分,以及左旋多巴日等效剂量均呈正相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与 MoCA 评分呈负相关($P < 0.05$),而与病程、UPDRS III 评分和 Hoehn-Yahr 分级无关联性(均 $P > 0.05$, 表 3)。

2. PSQI 评分及其各单项因子与多导睡眠图的相关分析 将两组帕金森病患者 PSQI 评分与多导睡眠图监测参数进行 Pearson 相关或 Spearman 秩相关分析显示,PSQI 评分与总睡眠时间、睡眠效率呈负相关($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),与睡眠潜伏期呈正相

表 2 睡眠障碍组与无睡眠障碍组多导睡眠图监测参数的比较

Table 2. PSG measurements of sleep parameters between PD patients with and without sleep disorders

Item	PD without SD (N = 58)	PD with SD (N = 58)	Statistic value	P value
TST ($\bar{x} \pm s$, min)	349.65 \pm 132.96	300.82 \pm 107.71	2.173*	0.032
SE ($\bar{x} \pm s$, %)	64.38 \pm 20.48	55.42 \pm 19.73	2.400*	0.018
SL [$M(P_{25}, P_{75})$, min]	13.00 (5.25, 26.62)	21.75 (11.62, 50.37)	-2.742#	0.006
RSL ($\bar{x} \pm s$, min)	148.73 \pm 14.53	143.87 \pm 93.12	0.279*	0.781
Awakening ($\bar{x} \pm s$)	22.23 \pm 12.15	19.39 \pm 9.66	1.440*	0.153
S1 ($\bar{x} \pm s$, min)	109.17 \pm 67.13	95.13 \pm 70.44	1.099*	0.274
S1 ($\bar{x} \pm s$, %)	33.06 \pm 19.11	32.63 \pm 19.58	-0.117*	0.907
S2 ($\bar{x} \pm s$, min)	151.59 \pm 74.05	123.45 \pm 65.39	2.169*	0.032
S2 ($\bar{x} \pm s$, %)	43.69 \pm 15.48	40.41 \pm 15.78	1.130*	0.261
SWS ($\bar{x} \pm s$, %)	10.83 \pm 10.98	12.59 \pm 11.67	-0.835*	0.406
REM ($\bar{x} \pm s$, min)	50.39 \pm 37.72	46.07 \pm 30.82	0.676*	0.500
REM ($\bar{x} \pm s$, %)	15.55 \pm 20.03	14.37 \pm 7.79	0.419*	0.676
RBD case (%)	30 (51.72)	34 (58.62)	0.558 Δ	0.576
PLMSI [$M(P_{25}, P_{75})$, /h]	8.00 (0.30, 40.22)	7.50 (2.07, 37.75)	-0.128#	0.898
ODI [$M(P_{25}, P_{75})$, /h]	2.25 (0.37, 0.35)	0.80 (0.15, 4.90)	-1.620#	0.105
L-SaO ₂ [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	91.50 (88.00, 93.00)	92.00 (86.00, 93.75)	-0.755#	0.450
SaO ₂ < 90% [$M(P_{25}, P_{75})$, %]	0.00 (0.00, 0.72)	0.00 (0.00, 0.20)	-0.746#	0.456
AHI [$M(P_{25}, P_{75})$, /h]	2.15 (0.00, 7.90)	1.05 (0.00, 5.05)	-1.099#	0.272

* t test; #Mann-Whitney U test; $\Delta\chi^2$ test. PD, Parkinson's disease, 帕金森病; SD, sleep disorders, 睡眠障碍; TST, total sleep time, 总睡眠时间; SE, sleep efficiency, 睡眠效率; SL, sleep latency, 睡眠潜伏期; RSL, rapid eye movement sleep latency, 快速眼动睡眠潜伏期; S1, S2, 非快速眼动睡眠期 I、II 期; SWS, slow wave sleep, 慢波睡眠; REM, rapid eye movement, 快速眼动睡眠期; RBD, rapid eye movement sleep behavior disorder, 快速眼动睡眠期行为障碍; PLMSI, periodic limb movement index during sleep, 睡眠期周期性肢体运动指数; ODI, oxygen desaturation index, 氧减指数; L-SaO₂, lowest oxygen saturation, 最低血氧饱和度; AHI, apnea hypopnea index, 睡眠呼吸暂停低通气指数

关($P < 0.05$), 其余各项参数与 PSQI 评分之间均无关联性($P > 0.05$, 表 4)。PSQI 量表各单项因子与睡眠参数相关性分析显示, 入睡时间(F2)与睡眠潜伏期呈正相关($r = 0.208, P = 0.030$), 睡眠时间(F3)与总睡眠时间呈负相关($r = -2.249, P = 0.030$), 主观睡眠效率(F4)与客观睡眠效率之间无明显关联性($r = 0.167, P = 0.074$), 睡眠干扰(F5)与觉醒次数呈正相关($r = 2.273, P = 0.030$)、与睡眠期周期性肢体运动指数之间无关联性($r = -0.016, P = 0.987$)。

讨 论

本研究采用 PSQI 量表及多导睡眠图监测相结合的方法分析帕金森病患者睡眠障碍之临床特点, 并探讨主观与客观评价方法间的差异性及其一致性。主要有以下发现:(1)存在睡眠障碍的帕金森

病患者认知功能、思维及情绪较差, 日常生活活动能力减退、左旋多巴日用剂量增加。(2)睡眠障碍组患者总睡眠时间减少、睡眠效率降低、睡眠潜伏期延长, 非快速眼动睡眠期 II 期时间减少, 但总体睡眠结构紊乱程度及伴发其他睡眠相关疾病等方面, 与无睡眠障碍组患者之间无明显差异。(3)帕金森病患者睡眠障碍严重程度与认知功能、情绪障碍、嗜睡、左旋多巴日等效剂量及上述多导睡眠图监测参数有关。(4)PSQI 量表主观评价方法与多导睡眠图监测客观评价方法在评价帕金森病患者总睡眠时间、睡眠效率及入睡情况等总体睡眠质量方面具有良好的一致性。

睡眠障碍是帕金森病患者最常见的非运动症状之一^[1], 表现形式多样, 诸如失眠、白天过度嗜睡(EDS)、睡眠呼吸暂停综合征(SAS)、睡眠呼吸事件、快速眼动睡眠期行为障碍、睡眠发作(SA)、不宁腿综合征(RLS)、周期性肢体运动障碍等^[11]。帕金森病引起睡眠障碍的机制尚不十分清楚, 可能与多种解剖结构如脑干、中缝核、孤束核、蓝斑核、丘脑等病变, 以及神经递质如多巴胺、Hypocretin(Hcrt)/Orexin 和褪黑素等改变有关^[12]。有研究显示, 年龄、帕金森病严重程度、抗帕金森病药物及其他睡眠障碍等多种因素均可影响帕金森病患者睡眠质量^[13], 因此帕金森病相关睡

眠障碍日益受到重视和关注。

PSQI 量表是评价睡眠质量较为常用的工具, 其特点是将睡眠的质与量有机地结合在一起进行评价, 已经临床实践证实其敏感性和特异性较好, 并已广泛应用^[3]。本研究采用 PSQI 量表评价帕金森病患者睡眠质量, 发现睡眠障碍与其他帕金森病非运动症状(如认知功能、抑郁症状等)密切相关。帕金森病患者存在睡眠障碍时, 其认知损害程度加重, 且睡眠障碍程度与认知损害成正比。研究显示, 帕金森病患者认知功能和睡眠障碍同时存在时, 其脑干相关核团神经元(黑质、蓝斑核、脑桥被盖核等)即出现相应的病理改变, 以及多巴胺能、胆碱能、去甲肾上腺素能等多种神经递质系统代谢异常^[14], 因此帕金森病患者睡眠障碍与认知损害具有相似的病理生理学机制。Caballol 等^[15]的研究发

表 3 帕金森病患者 PSQI 评分与各项神经心理学测验评分的相关分析

Table 3. Correlation analysis of PSQI score and ESS, HAMD, MoCA, UPDRS scores in patients with PD

Variable	r or r _s value	P value
Duration	0.057*	0.542
HAMD	0.202#	0.030
ESS	0.200*	0.032
MoCA	-0.236*	0.011
UPDRS I	0.266#	0.004
UPDRS II	0.254#	0.007
UPDRS III	0.179#	0.059
Hoehn-Yahr	0.169#	0.074
LED	0.213*	0.022

*Pearson correlation; #Spearman's rank correlation. HAMD, Hamilton Depression Rating Scale, 汉密尔顿抑郁量表(24 项); ESS, Epworth Sleepiness Scale, Epworth 嗜睡量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表(北京版); UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale, 统一帕金森病评价量表; LED, levodopa equivalent daily dose, 左旋多巴日等效剂量

表 4 帕金森病患者 PSQI 评分与多导睡眠图监测参数的相关分析

Table 4. Correlation analysis of PSQI score and PSG parameters in patients with PD

Variable	r or r _s value	P value
TST	-0.231*	0.003
SE	-0.192*	0.039
SL	0.211#	0.023
RSL	0.042*	0.658
Awakening	0.042*	0.656
S1	0.084*	0.368
S1%	0.003*	0.978
S2	0.174*	0.062
S2%	0.041*	0.665
SWS	0.018*	0.847
REM	0.104*	0.267
REM%	-0.018*	0.845
PLMSI	0.032#	0.735
ODI	-0.134#	0.151
AHI	-0.182#	0.051

*Pearson correlation; #Spearman's rank correlation. TST, total sleep time, 总睡眠时间; SE, sleep efficiency, 睡眠效率; SL, sleep latency, 睡眠潜伏期; RSL, rapid eye movement sleep latency, 快速眼动睡眠潜伏期; S1、S2, 非快速眼动睡眠 I、II 期; SWS, slow wave sleep, 慢波睡眠; REM, rapid eye movement, 快速眼动睡眠; PLMSI, periodic limb movement index during sleep, 睡眠期周期性肢体运动指数; ODI, oxygen desaturation index, 氧减指数; AHI, apnea hypopnea index, 睡眠呼吸暂停低通气指数

现, 认知损害患者多伴有白天过度嗜睡等睡眠障碍的发生。苏敏等^[16]认为, 凡合并认知功能减退的帕

金森病患者均存在睡眠障碍。但是, 陈静^[17]对 PSQI 评分与 MMSE 评分进行多因素协方差分析, 并未发现二者之间存在关联性, 推测可能与样本例数及不同敏感性的认知功能检测方法有关。秦朝晖等^[18]进行的随机对照临床试验结果显示, 在帕金森病早期非运动症状中, 睡眠障碍和抑郁症状均是导致帕金森病患者健康相关生活质量恶化的重要因素。本研究两组帕金森病患者 HAMD 评分无明显差异, 但对 PSQI 评分与 HAMD 评分进行相关性分析则发现抑郁程度越严重、睡眠质量越差, 可能与纳入本研究的帕金森病患者抑郁程度较轻有关。许多研究结果显示, 情绪障碍可能是导致帕金森病患者出现整体睡眠质量欠佳的主要因素, 其中抑郁症状是帕金森病患者临床表现尤为突出的情绪障碍类型之一^[16, 19-21]。与此同时, 我们发现两组患者 UPDRS I 评分即思维和情绪等方面存在显著差异, 且睡眠障碍严重程度与其成正比。因此, 临床实践中对存在睡眠障碍的帕金森病患者需注意评价其认知功能, 关注患者抑郁等情绪障碍的发生, 采取正确的治疗措施, 提高总体疗效。

另外, 本研究还发现帕金森病患者运动症状对睡眠障碍无明显影响。目前, 帕金森病相关睡眠障碍与疾病严重程度之间的关系仍未阐明, 帕金森病可通过损伤丘脑-皮质唤醒系统及脑干睡眠-觉醒调控中心导致睡眠结构改变^[19]。而且睡眠-觉醒周期依赖多种神经递质系统的调节, 如黑质-纹状体多巴胺能系统主要与行为-觉醒有关^[22], 本研究两组帕金森病患者在病程、发病类型、UPDRS III 评分、Hoehn-Yahr 分级等方面均无显著差异, 此与余舒扬等^[19]的研究结果相一致。而苏敏等^[16]的研究结果显示, 帕金森病患者发生睡眠障碍与疾病严重程度相关, 睡眠障碍可随疾病严重程度的增加而逐渐加重, 这可能与评价疾病严重程度时的状态有关, 本研究主要评价服用抗帕金森病药物后处于“开”期状态下的严重程度, 并发现睡眠障碍组患者左旋多巴日等效剂量明显高于无睡眠障碍组, 提示存在睡眠障碍的患者处于“关”期病情可能更严重。李琳等^[23]的研究也发现, 帕金森病早期睡眠障碍与疾病严重程度相关, 而我们的研究主要纳入帕金森病中晚期患者, 推测可能与研究对象不同有关, 因此我们将会继续对帕金森病相关睡眠障碍与疾病严重程度之间的关系进行深入研究。

本研究除关注帕金森病严重程度及其相关非

运动症状对患者睡眠质量的影响,也探讨了抗帕金森病药物是否影响睡眠障碍的发生。结果显示,服用抗帕金森病药物的剂量在睡眠障碍组与无睡眠障碍组之间具有显著差异,通过相关性分析发现患者睡眠障碍严重程度与左旋多巴日等效剂量呈正相关。有研究显示,随着药物治疗时间的延长和药物剂量的增加,睡眠障碍逐渐明显;药物对睡眠障碍的影响可能与抗帕金森病药物通过对黑质-纹状体多巴胺能通路的作用有关^[14,16]。拟多巴胺类药物对帕金森病睡眠-觉醒机制的影响具有双向性作用,小剂量可以改善睡眠,大剂量则引起失眠或嗜睡等睡眠障碍的发生,另外多巴胺受体激动药引起帕金森病患者白天困倦、睡眠发作等尤为常见^[16,24],因此需合理服用抗帕金森病药物。

目前,多导睡眠图是评价帕金森病患者睡眠障碍的“金标准”,但尚未在临床广泛应用,大多数患者就诊时主要采用简便易行的主观量表对其睡眠情况进行初步评价,仅部分患者选择多导睡眠图监测。在本研究中,我们采用 PSQI 量表主观评价方法与多导睡眠图监测客观评价方法相结合的方法,探讨这两种方法评价帕金森病患者睡眠障碍的差异性和一致性,以为帕金森病患者采取恰当的睡眠障碍评价方法提供参考依据。正常睡眠由非快速眼动睡眠期和快动眼睡眠期两种不同的睡眠时相构成,其中非快速眼动睡眠期又分为 3 期:Ⅰ、Ⅱ期合称为浅睡眠,Ⅲ期为深慢波睡眠。在整个睡眠过程中快速眼动和非快速眼动睡眠期交替出现^[25]。帕金森病患者多导睡眠图监测参数的改变,主要表现为睡眠效率下降、觉醒次数增加、睡眠周期紊乱、慢波睡眠减少、睡眠片段化增加,睡眠中周期性腿动及快速眼动睡眠期行为障碍等发生率升高^[13]。对本组病例的观察显示,存在睡眠障碍的帕金森病患者与无睡眠障碍者相比,总睡眠时间减少、睡眠效率降低、睡眠潜伏期延长、非快速眼动睡眠期Ⅱ期时间减少,而且对 PSQI 评分与多导睡眠图监测参数的相关性分析显示,随着 PSQI 评分的增加,总睡眠时间减少、睡眠效率降低、睡眠潜伏期延长;与此同时,主观入睡时间与睡眠潜伏期、主观睡眠时间与总睡眠时间、主观睡眠干扰与觉醒次数之间均具有相关性。表明采用 PSQI 量表主观评价方法与多导睡眠图监测客观评价方法对评价患者总睡眠时间、睡眠效率、入睡困难、睡眠干扰等项指标的观察具有良好的一致性。这一结果亦与 PSQI 量表主要反

映患者总体睡眠质量的特点相符^[3]。我们也发现,存在睡眠障碍患者的非快速眼动睡眠期Ⅱ期时间减少,这可能与其改变对患者睡眠质量有重要影响有关^[25],睡眠障碍组与无睡眠障碍组之间其他多导睡眠图监测参数均无明显差异。本研究帕金森病患者伴发快速眼动睡眠期行为障碍及睡眠期周期性肢体运动指数等睡眠相关性疾病的比例较高,但两组之间并无显著差异。因此,了解帕金森病患者睡眠结构紊乱程度及筛查其他睡眠障碍性疾病,需进一步采用多导睡眠图监测。

综上所述,当帕金森病患者存在睡眠障碍时,其认知损害程度更严重、思维和情绪障碍更常见、左旋多巴日等效剂量更大,并同时伴有总睡眠时间减少、睡眠效率下降、睡眠潜伏期延长、非快速眼动睡眠期Ⅱ期时间减少等多项睡眠参数的病理性改变,而且睡眠障碍严重程度与上述因素有关。PSQI 量表主观评价方法与多导睡眠图监测客观评价方法在评价帕金森病患者总睡眠时间、睡眠效率及入睡情况等方面具有良好的一致性,但对睡眠结构紊乱程度及筛查其他睡眠障碍性疾病,尚需进行多导睡眠图监测。

参 考 文 献

- [1] Swick TJ. Parkinson's disease and sleep/wake disturbances. *Parkinsons Dis*, 2012:ID205471.
- [2] 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.
- [3] Yan JZ. Sleep disorders in Parkinson's disease and assessment tool. *Lin Chuang Shen Jing Dian Sheng Li Xue Za Zhi*, 2009, 18: 107-112.[严金柱. 帕金森病的睡眠障碍及其评估工具. *临床神经电生理学杂志*, 2009, 18:107-112.]
- [4] Dhawan V, Dhoat S, Williams AJ, Dimarco A, Pal S, Forbes A, Tobías A, Martinez-Martin P, Chaudhuri KR. The range and nature of sleep dysfunction in untreated Parkinson's disease (PD): a comparative controlled clinical study using the Parkinson's disease sleep scale and selective polysomnography. *J Neurol Sci*, 2006, 248: 158-162.
- [5] Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol*, 1999, 56:33-39.
- [6] Liu XC, Tang MQ, Hu L, Wang AZ, Wu HX, Zhao GF, Gao CN, Li WS. Reliability and validity of the Pittsburgh sleep quality index. *Zhonghua Jing Shen Ke Za Zhi*, 1996, 29:103-107.[刘贤臣, 唐茂芹, 胡蕾, 王爱祯, 吴宏新, 赵贵芳, 高春霓, 李万顺. 匹兹堡睡眠质量指数的信度和效度研究. *中华精神科杂志*, 1996, 29:103-107.]
- [7] Wang G, Zhou HY, Zheng N, Tan YY, Sun XK, Wang Y, Wang Z, Chen SD. Investigation on the clinical use of anti-Parkinson's disease drugs for patients with Parkinson's disease. *Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi*, 2006, 19:336-338.[王刚, 周海燕, 郑沛, 谭玉燕, 孙小康, 王瑛, 王增, 陈生弟. 帕金

- 森病患者抗帕金森病药物应用情况的调查研究. 临床神经病学杂志, 2006, 19:336-338.]
- [8] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain Information Service/Brain Research Institute, 1968.
- [9] American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: roles, terminology and technical specifications. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- [10] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual. 2nd ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005: 148-153.
- [11] Liu WY, Liu J, Ding JQ, Chen SD. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2011, 44:627-629.[刘文彦, 刘军, 丁健青, 陈生弟. 帕金森病患者的睡眠障碍. 中华神经科杂志, 2011, 44:627-629.]
- [12] Dzirasa K, Ribeiro S, Costa R, Santos LM, Lin SC, Grosmark A, Sotnikova TD, Gainetdinov RR, Caron MG, Nicolelis MA. Dopaminergic control of sleep-wake states. J Neurosci, 2006, 26: 10577-10589.
- [13] 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.
- [14] Vendette M, Gagnon JF, Décary A, Massicotte-Marquez J, Postuma RB, Doyon J, Panisset M, Montplaisir J. REM sleep behavior disorder predicts cognitive impairment in Parkinson disease without dementia. Neurology, 2007, 69:1843-1849.
- [15] Caballol N, Marti MI, Tolosa E. Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. Mov Disord, 2007, 22 Suppl 17: 358-366.
- [16] Su M, Liu CF, Luo WF. Analysis of sleep disorder in patients with Parkinson's disease. Zhongguo Lin Chuang Shen Jing Ke Xue, 2005, 13:279-282.[苏敏, 刘春风, 罗蔚峰. 帕金森病睡眠障碍及影响因素研究. 中国临床神经科学, 2005, 13:279-282.]
- [17] Chen J. Analysis of cognitive impairment and sleep disorders in patients with Parkinson's disease. Suzhou: Soochow University, 2008.[陈静. 帕金森病患者的认知损害和睡眠障碍研究. 苏州: 苏州大学, 2008.]
- [18] Qin ZH, Chen B, Zhang LY, Fan WH, Sun F, Liu HJ, Fang XH, Ding H, Meng C, Tanner C. Study on non-motor symptoms impacting on health related quality of life in early Parkinson disease: randomized controlled clinical trial. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2009, 9:246-251.[秦朝晖, 陈彪, 张丽燕, 樊文辉, 孙菲, 刘宏军, 方向华, 丁晖, 孟琛, Caroline Tanner. 早期帕金森病患者非运动性症状与健康相关生活质量的研究: 随机对照临床试验. 中国现代神经疾病杂志, 2009, 9:246-251.]
- [19] Yu SY, Liu Z, Sun L, Huang XY, Cao CJ, Zuo LJ, Piao YS, Yang YQ, Zhang W. Relevant factors of sleep disorders and their influences on the quality of life in patients with Parkinson disease. Zhonghua Lin Chuang Yi Shi Za Zhi, 2012, 6:3956-3963.[余舒扬, 刘卓, 孙莉, 黄曦妍, 曹辰杰, 左丽君, 朴英善, 杨雅琴, 张巍. 帕金森病患者睡眠障碍相关因素分析及其对生活质量的影响. 中华临床医师杂志, 2012, 6:3956-3963.]
- [20] Havlikova E, van Dijk JP, Nagyova I, Rosenberger J, Middel B, Dubayova T, Gdovinova Z, Groothoff JW. The impact of sleep and mood disorders on quality of life in Parkinson's disease patients. J Neurol, 2011, 258:2222-2229.
- [21] Yamanishi T, Tachibana H, Oguru M, Matsui K, Toda K, Okuda B, Oka N. Anxiety and depression in patients with Parkinson's disease. Intern Med, 2013, 52:539-545.
- [22] Zhao ZX, Wang GQ, Sun CK. Mechanism of wakefulness and sleep//Zhao ZX. Clinical sleep disorders. Shanghai: the Second Military Medical University Press, 2003: 38-49.[赵忠新, 王国权, 孙长凯. 觉醒和睡眠的发生机制//赵忠新. 临床睡眠障碍学. 上海: 第二军医大学出版社, 2003: 38-49.]
- [23] Li L, Liu ZG, Gan J, Zhou MZ, Zhou ZY. Analysis of sleep disorders in Parkinson disease 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, 周栎源. 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.]
- [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] Liu S, Chen B, Cai YN, Li LP, Wang YP. Abnormal sleep associated with Parkinson's disease. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2006, 39:193-195.[刘姝, 陈彪, 蔡彦宁, 李丽萍, 王玉平. 帕金森病患者的睡眠异常. 中华神经科杂志, 2006, 39:193-195.]

(收稿日期: 2013-05-02)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(五)

Beck 抑郁量表 Beck Depression Inventory (BDI)

英国国家卫生与临床优化研究所

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

RNA 诱导沉默复合体

RNA-induced silencing complex (RISC)

PTEN 诱导激酶 1 PTEN-induced putative kinase 1 (PINK1)

Glasgow 预后分级 Glasgow Outcome Scale (GOS)

症状性脑血管痉挛 symptomatic cerebral vasospasm (SCVS)

Barthel 指数 Barthel Index (BI)

中国精神障碍分类与诊断标准第 3 版

Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders in China Third Edition (CCMD-3)

中国知识基础设施工程

China National Knowledge Infrastructure (CNKI)

中枢神经细胞瘤 central neurocytoma (CNC)

周期性腿动 periodic limb movements (PLM)

蛛网膜下隙出血 subarachnoid hemorrhage (SAH)

总睡眠时间 total sleep time (TST)

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)

最低血氧饱和度 lowest oxygen saturation (L-SaO₂)

左旋多巴日等效剂量 levodopa equivalent daily dose (LED)

左旋芳香族氨基酸脱羧酶

aromatic L amino acid decarboxylase (AADC)