

帕金森病患者日间过度思睡

李雪 迟景宏 辛世萌

【关键词】 帕金森病； 日间过度思睡； 诊断； 治疗； 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.10.018

Excessive daytime sleepiness in patients with Parkinson disease *Li Xue, CHI Jing-hong, XIN Shi-meng. Neurology Department V, the Third Affiliated Hospital of Qiqihar Medical University, Qiqihar 161000, China*

【Key words】 Parkinson disease; Excessive daytime sleepiness; Diagnosis; Treatment; Review

帕金森病(Parkinson Disease, PD)是一种常见于锥体外系的进行性变性疾病,随着年龄增长发病率升高,给家庭和社会都带来了沉重的负担。尽管PD的诊断和识别离不开运动症状,但是非运动症状(如睡眠障碍、自主神经功能紊乱和焦虑、抑郁、嗅觉减退)有时对患者及家属的影响要大于运动症状的影响。PD患者比健康人群更容易出现睡眠问题,有报道称90%的患者都经历过不同类型的睡眠障碍,严重影响了患者的正常生活^[1]。而日间过度思睡(Excessive Daytime Sleepiness, EDS),即无法在一天中保持清醒和警觉的状态,在无意中或是在不适当的时间出现睡眠现象,是PD患者非运动症状之一,有文献报道PD患者EDS的发生率为15%~50%^[2],给患者及家属带来沉重负担。因此,临床上要重视

PD患者EDS的发现及治疗。但引起EDS发生机制与多种因素有关,有研究表明大脑中调节睡眠-觉醒皮质的感染可导致PD患者EDS的发生,另一个原因可能与抗PD药物治疗因素有关^[3]。国内之前的研究多是将其归在睡眠障碍中,有人发现EDS的发生与年龄、性别、抗帕金森药物的使用、夜间睡眠情况及疾病严重程度等有关。但对EDS的深入研究较少,临床医生不够重视。本文就PD中EDS的发病情况、病因、测量工具、治疗等做一综述如下。

1 PD患者中EDS的发病机制及患病情况

PD是一种神经退行性疾病,主要是黑质多巴胺神经元的病变,也可以导致其他神经神经元变性,睡眠-觉醒系统损坏,进而影响睡眠觉醒周期^[4]。还有研究显示是因为脑内调节睡眠-觉醒区域的一种感染造成EDS发生^[1]。另外,多巴胺对维持觉醒状态也起着重要作用,可以调节睡眠^[3]。故多巴胺替代药物及多巴胺受体激动剂药物通过对多巴胺通路作

作者单位:161000 齐齐哈尔医学院附属第三医院神内5科

通讯作者:辛世萌 Email: 6729369@163.com

- [24] 黄鹿, 摆斌. 缺血性脑卒中患者肝损害与肠源性内毒素血症的相关性研究[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(5): 57-58.
- [25] 罗山铖. 缺血性脑卒中患者肝损害与肠源性内毒素血症的相关性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2015, 18(19): 25-26.
- [26] 王少华, 任丁, 王恰如, 等. 血尿酸与急性缺血性脑卒中TOAST分型及早期预后的相关性研究[J]. 血栓与止血学, 2014, 20(4): 156-158.
- [27] Seron-Arbeloa C, Zamora-Elson M, Labarta-Monzon L, et al. Enteral nutrition in critical care[J]. J Clin Med Res, 2013, 5(1): 1-11.
- [28] 吴孝莘, 段劲峰, 康卓君, 等. 缺血性脑卒中患者营养状况和影响因素分析[J]. 四川医学, 2016, 37(4): 369-372.
- [29] Nunes AF, Saraiva MJ, Sousa MM. Transthyretin knockouts are a new mouse model for increased neuropeptide Y[J]. FASEB J, 2006, 20(1): 166-168.
- [30] Walter IB. Triiodothyronine exerts a trophic action on rat sensory neuron survival and neurite outgrowth through different pathways[J]. Eur J Neurosci, 1996, 8(3): 455-466.
- [31] 林绍鹏, 殷建瑞, 林佩仪, 等. 血清前清蛋白水平对首发急性脑梗死患者短期预后的影响[J]. 中国全科医学, 2014, 17(9): 989-992.
- [32] Vieira M, Saraiva MJ. Transthyretin regulates hippocampal 14-3-3 ζ protein levels[J]. FEBS Lett, 2013, 587(10): 1482-1488.
- [33] 崔丹, 管玉青, 蒋海山, 等. 甲状腺激素转运体MCT8在2VO大鼠脑组织中的表达[J]. 南方医科大学学报, 2012, 32(6): 913-915.
- [34] Fleming CE, Saraiva MJ, Sousa MM. Transthyretin enhances nerve regeneration[J]. J Neurochem, 2007, 103(2): 831-839.
- [35] Fleming CE, Nunes AF, Sousa MM. Transthyretin: more than meets the eye[J]. Prog Neurobiol, 2009, 89(3): 266-276.

(收稿日期: 2017-08-20)

用,影响睡眠觉醒周期,并随着治疗时间的延长及药物剂量增加,EDS情况越严重。因此,PD本身的病理改变和对其进行的药物治疗是导致EDS的重要原因^[2]。

EDS在PD患者中非常常见,PD患者中可能50%都曾有过EDS现象^[2],PD患者的EDS的患病率是同年龄健康对照人群的15倍^[5]。Factor等^[6]报道49%PD患者存在EDS,而对照组为24%。随着病情的发展,EDS发病率逐渐上升。Gjerstad等^[7]的研究发现PD患者经过8年时间EDS发病率从6%上升到41%。另一项研究发现,在未使用多巴胺药物治疗前,随着疾病的进展也会出现嗜睡的现象^[8]。

2 EDS的可能相关因素

2.1 年龄 随着年龄增长,睡眠需要时间逐渐缩短,睡眠节律发生变化,睡眠效率降低,常表现为早睡早起,白天打瞌睡现象,故老年人更易出现睡眠问题。但PD患者的睡眠障碍与健康老年人睡眠还是具有明显的不同,与年龄老化造成的生理结构所引起的睡眠障碍存在差异。何荆贵等^[9]在96例PD患者EDS临床探讨的试验中发现,PD组中有EDS者年龄要大于无EDS者,提示高龄可能是EDS的原因之一。苏闻等^[10]亦发现EDS与年龄有关;但娄凡等^[11]在早期PD患者EDS的相关因素分析中报道,年龄与EDS无相关性,可能与没有进行年龄分层有关。

2.2 性别 Smith等^[12]发现与男性PD患者(25%)相比,女性患者(41%)更易出现睡眠问题;但在入睡困难上无性别差异。国外Arnulf^[13]研究表明,男性发生EDS的概率比女性要高。但是其他报道性别与EDS无相关性^[14],可能是因为PD患者中男性的患病率本就比女性要高。至于男性为什么更易出现EDS现象,可能是因为性别导致的敏感性不同,对于性别对EDS的影响,还需要更多的大样本研究,明确两者之间的关系。

2.3 病情进展程度 通常采用统一帕金森评价量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) III及Hoehn-Yahr(H-Y)分级评价患病的严重程度。UPDRS-III得分越高运动症状越严重,随着PD病情的进展加重,患者中出现睡眠障碍也越来越多。Zhu等^[14]的研究发现,早期234例没有EDS的PD患者,随访跟踪4~5年后,其中108例患者出现了EDS症状,证明EDS的发生与病情的进展有关系^[3]。虽然Arnulf^[13]的研究发现H-Y分级与EDS之间并没有相关性,但愈来愈多的研究证明EDS与UPDRS评分及H-Y分级呈正相关^[9-10]。

2.4 服药情况 药物与EDS的关系,也是现在关注的热点。在PD的治疗中,药物治疗是首选,其中左旋多巴仍是最主要的治疗药物。大量的实验研究

关注了多巴胺药物与PD患者EDS的关系。Hoglund等^[15]观察到爱泼沃斯思睡量表(Epworth Sleepiness Scale, ESS)评分与每日多巴胺能受体激动剂的剂量有明显相关性。多巴胺药物及多巴胺受体激动剂对PD患者睡眠的影响是双相的,小剂量的多巴胺药物通过改善患者的症状,特别是夜间的运动症状,从而促进了睡眠;大剂量多巴胺药物因不良反应明显,反而引起患者的睡眠障碍。现国内外普遍认为多巴胺受体药物是EDS的独立风险因素^[3-4, 14-16],且随着药物治疗时间的延长,睡眠质量明显下降^[17]。研究发现当PD患者服用大剂量多巴胺药物时EDS的情况明显增加,但也有研究发现多巴胺受体激动剂比多巴胺等效剂量(LDE)对EDS的影响更大。特别是大剂量左旋多巴药物与多巴胺受体激动剂(如普拉克索)同时服用可导致严重的EDS,甚至睡眠发作^[16]。因此,在临床工作中,应加强左旋多巴药物管理,特别对于EDS风险高的患者,在药物的选择、用量及加药速度上都要慎重。

2.5 焦虑、抑郁等精神症状 焦虑、抑郁也是PD患者常见非运动症状之一。由于疾病的不可逆性、治疗的长期性、症状逐渐进展等PD疾病本身特点以及有些抗PD药物的不良反应,PD患者容易产生抑郁、焦虑等心理状态,而抑郁症状又常伴有睡眠障碍,故而出现EDS症状。有试验表明帕金森患者的抑郁发病率是53.2%,明显高于健康人^[16],而且EDS患者伴有抑郁情绪高于非EDS患者。

2.6 夜间睡眠情况 Itin和Comella^[18]的研究发现,夜间睡眠情况对EDS发生有影响,特别是快速动眼睡眠期行为障碍(PLMS)及不宁腿综合征(RLS)。娄凡等^[11]对72例早期PD患者EDS调查也显示EDS与匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PQSI)总分及合并周期不宁腿或快速动眼睡眠期行为障碍相关。Rye等^[19]应用多次小睡潜伏期试验(Multiple Sleep Latency Test, MSLT)监测27例PD患者的134次小睡,证实EDS的发生主要与快速动眼期睡眠减少有关。

2.7 其他 如白天活动少、自主神经功能障碍及睡眠呼吸暂停等都可能引起EDS^[20]。2016年最新的研究表明,降压药物的使用,特别是 β 受体阻滞剂的应用,也会增加EDS的风险^[14]。如果降压药物与EDS之间的关系是因为血压降低,从而引起EDS,那么多巴胺药物引起的过度思睡的原因,又多了一个新的研究方向,因为长期服用多巴胺药物可引起血压降低。

3 诊断工具

EDS临床表现为患者常在清醒的状态下出现无

法克制的入睡情况。诊断标准是平均MLST ≤ 5 min^[21]或ESS总分 ≥ 10 分^[22]。虽然MSLT诊断EDS更准确,但由于MSLT检测费用高,检查时间长,操作复杂等原因在临床实际应用受到很大限制。与MSLT相比,ESS的敏感性为93.5%,特异性为100%^[23],二者有较高的一致性。目前临床上普遍采用ESS评价EDS情况。ESS不需要专业技术的测量,也不需要去睡眠实验室,对患者及家属来说更简单便捷。ESS由8个问题组成,分别询问在坐着阅读书刊、看电视、在公共场合坐着不动(如剧院或开会)、乘坐汽车超过1 h、坐下与人谈话、餐后休息时、遇堵车时等是否出现困倦、打瞌睡或者突然睡觉。每项按严重程度不同给予评分,0分代表没有瞌睡,1分为轻度瞌睡,2分为中度瞌睡,3分为严重瞌睡。得分越高,代表白天活动出现睡觉的可能性越大,如果患者的得分大于10分,则发生睡眠发作的风险会很高。

帕金森睡眠量表(PDSS)^[24]是20世纪初设计的一种新PD专用量表,可以用来评价PD患者睡眠障碍的不同类型。总共包括15个问题,关注睡眠障碍最常见的症状。该量表每项的程度为1~10级,由患者根据感觉在程度递增的直线上画线表示其严重程度。PSQI^[25]是一个自评问卷,是国际上常用评价失眠情况的量表,调查过去1个月的睡眠情况。该问卷共9项,7项参与评分,分别为:主观睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物、日间功能障碍。每个成分0~3分等级计分,累计各项得分为总分,总分在0~21分,分值越高睡眠质量越差,PSQI总分 > 6 分者判为睡眠障碍。

4 治疗

4.1 非药物治疗 早期及不严重的EDS患者可以非药物治疗,包括养成良好的睡眠习惯及精神行为疗法^[26]。对于PD患者,因运动症状的影响,患者一般活动量较少,故容易出现EDS现象。良好的生活习惯及规律的睡眠对避免EDS都是有帮助的。如适当的体育锻炼,打太极拳、练习瑜伽等活动。如果是PD自主神经功能障碍(如膀胱功能障碍、夜尿增多等)引起EDS,那就控制液体摄入量。规律的睡眠习惯,适当的午睡,对减少EDS都是有帮助的^[27]。进一步管理包括消除不必要的镇静剂药物使用,使用最低剂量的多巴胺能药物以达到满意的治疗效果。

4.2 药物治疗 严重的EDS需要积极的治疗。首先,应尽量少用任何具有镇静作用的药物。其次,应及时调整抗PD药物。如果患者在服药后出现EDS现象,考虑可能是药物过量引起,可以先减量看是否能改善EDS现象。对于服用多巴胺受体激动剂导致的患者,就应该换用其他类型抗PD药物,如因为服用控

释剂引起的EDS,就应改换用起效快的非控试剂的药物。PD病患者如果出现EDS症状,并且正在服用多巴胺受体激动剂药物治疗时,最好不要开车或者是从事高风险工作。而且在开始应用多巴胺受体激动剂药物治疗时,加药的速度要慢一些,特别是老年的患者^[28]。

如果通过调整多巴胺药物不能解决EDS症状,那么我们就可以选择药物治疗。PD患者EDS治疗药物研究主要是莫达非尼。莫达非尼是一种中枢兴奋药物,对正常睡眠没有影响,与传统药物相比没有明显不良反应及成瘾性。对下丘脑的多种神经递质都有影响,如对多巴胺、肾上腺素能均有刺激作用,从而维持觉醒状态^[29]。有双盲对照研究表明每天100~200 mg的莫达非尼可有效的改善ESS评分^[30]。2016年Rodrigues等^[31]的Meta分析再次证明莫达非尼可以改善PD患者EDS情况,降低ESS评分。然而大量的对照研究显示莫达非尼的治疗对ESS评分及MSLT的得分没有相关性^[32]。因此,莫达非尼对EDS的治疗效果仍有争议^[33]。有报道显示对于伴有抑郁症状的PD患者,使用安非他酮可以改善EDS情况^[34]。

最新的研究主要在A2A受体拮抗剂上,通过抑制下丘脑分泌素增加觉醒程度。如羟丁酸钠、咖啡因等促醒药物治疗PD患者的EDS,在美国及欧洲已经进入二期及三期临床研究。Ondo等^[35]的多中心研究中发现,每晚注射羟丁酸钠可改善慢波睡眠时间,但机制迄今还不清楚。目前确切有效的药物还没有发现。

综上所述,EDS在PD患者中比较常见,但经常被临床医生忽视。由于其对患者的生活质量影响很大,早期识别和治疗是有必要的。尽管有各种评价方法,但ESS是最简单有效的评价方法。良好的睡眠习惯及小剂量多巴胺药物的使用,对大多数患者都是安全的。未来的研究方向主要是在新型促醒药物的治疗上。

参 考 文 献

- [1] 冯斌,石正洪,栗静,等.帕金森病相关睡眠障碍的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2016,16(2):221-224.
- [2] Hasegawa K. Does early detection of non-motor symptoms facilitate early treatment of Parkinson's disease?[J]. Brain Nerve, 2012, 64(4): 453-461.
- [3] Hood S, Cassidy P, Cossette MP, et al. Endogenous dopamine regulates the rhythm of expression of the clock protein PER2 in the rat dorsal striatum via daily activation of D2 dopamine receptors[J]. J Neurosci, 2010, 30(42): 14 046-14 058.
- [4] Schulte EC, Winkelmann J. When Parkinson's disease patients go to sleep: specific sleep disturbances related to Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2011, 258 Suppl 2: S328-S335.
- [5] Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Excessive daytime

- sleepiness and subsequent development of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2005, 65(9): 1 442-1 446.
- [6] Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, et al. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 1990, 5(4): 280-285.
- [7] Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease?[J]. *Neurology*, 2006, 67(5): 853-858.
- [8] Carter J, Carroll VS, Lannon MC, et al. Sleep disruption in untreated Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 1990, 40(s1): 220.
- [9] 何荆贵, 王鲁宁, 张熙, 等. 96 例帕金森病患者日间过度思睡的临床探讨[J]. *解放军医学杂志*, 2005, 30(12): 1 052-1 054.
- [10] 苏闻, 陈海波, 李淑华. 老年帕金森病患者日间过度思睡的临床调查及相关因素分析[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2012, 19(2): 90-93.
- [11] 娄凡, 李嘉姝, 罗晓光, 等. 帕金森病相关性睡眠障碍研究进展[J]. *中华老年医学杂志*, 2010, 29(11): 964-966.
- [12] Smith MC, Ellgring H, Oertel WH. Sleep disturbances in Parkinson's disease patients and spouses[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1997, 45(2): 194-199.
- [13] Arnulf I. Excessive daytime sleepiness in parkinsonism[J]. *Sleep Med Rev*, 2005, 9(3): 185-200.
- [14] Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. Course and risk factors for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 24: 34-40.
- [15] Höglund A, Broman JE, Pålhagen S, et al. Is excessive daytime sleepiness a separate manifestation in Parkinson's disease?[J]. *Acta Neurol Scand*, 2015, 132(2): 97-104.
- [16] Diederich NJ, Paolini V, Vaillant M. Slow wave sleep and dopaminergic treatment in Parkinson's disease: a polysomnographic study[J]. *Acta Neurol Scand*, 2009, 120(5): 308-313.
- [17] Romigi A, Brusa L, Marciani MG, et al. Sleep episodes and daytime somnolence as result of individual susceptibility to different dopaminergic drugs in a PD patient: a polysomnographic study[J]. *J Neurol Sci*, 2005, 228(1): 7-10.
- [18] Itin I, Comella CL. Restless legs syndrome [J]. *Prim Care*, 2005, 32(2): 435-448.
- [19] Rye DB, Bliwise DL, Dihenia B, et al. FAST TRACK: daytime sleepiness in Parkinson's disease[J]. *J Sleep Res*, 2000, 9(1): 63-69.
- [20] Poryazova R, Benninger D, Waldvogel D, et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: characteristics and determinants[J]. *Eur Neurol*, 2010, 63(3): 129-135.
- [21] Kumar S, Bhatia M, Behari M. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease as assessed by Epworth Sleepiness Scale (ESS) [J]. *Sleep Med*, 2003, 4(4): 339-342.
- [22] Hobson DE, Lang AE, Martin WR, et al. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group[J]. *JAMA*, 2002, 287(4): 455-463.
- [23] Larsen JP, Tandberg E. Sleep disorders in patients with Parkinson's disease: epidemiology and management[J]. *CNS Drugs*, 2001, 15(4): 267-275.
- [24] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale[J]. *Sleep*, 1991, 14(6): 540-545.
- [25] Hilten JJ, Weggeman M, Kerkof GA. Sleep excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm*, 1993, 5: 235-244.
- [26] Zarcone V, Kryger MH, Roth T, et al. Principles and practice of sleep medicine [M]. 3rd ed. Philadelphia(PA): Saunders, 2000.
- [27] Rogers AE, Aldrich MS, Lin X. A comparison of three different sleep schedules for reducing daytime sleepiness in narcolepsy[J]. *Sleep*, 2001, 24(4): 385-391.
- [28] Chaudhuri KR, Pal S, Brefel-Courbon C. 'Sleep attacks' or 'unintended sleep episodes' occur with dopamine agonists: is this a class effect?[J]. *Drug Saf*, 2002, 25(7): 473-483.
- [29] Wood LD. Clinical review and treatment of select adverse effects of dopamine receptor agonists in Parkinson's disease[J]. *Drugs Aging*, 2010, 27(4): 295-310.
- [30] Högl B, Saletu M, Brandauer E, et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial[J]. *Sleep*, 2002, 25(8): 905-909.
- [31] Rodrigues TM, Castro CA, Ferreira JJ. Pharmacological interventions for daytime sleepiness and sleep disorders in Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 27: 25-34.
- [32] Ondo WG, Fayle R, Atassi F, et al. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(12): 1 636-1 639.
- [33] Jenner P, Mori A, Hauser R, et al. Adenosine, adenosine A 2A antagonists, and Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(6): 406-413.
- [34] Ascher JA, Cole JO, Colin JN, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity[J]. *J Clin Psychiatry*, 1995, 56(9): 395-401.
- [35] Ondo WG, Perkins T, Swick T, et al. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: an open-label polysomnographic study[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(10): 1 337-1 340.

(收稿日期: 2017-08-20)