

帕金森病患者的睡眠障碍研究进展

杨文明*, 赵广峰, 董 婷, 汪美霞, 杨兴涛
(安徽中医学院第一附属医院, 安徽 合肥 230031)

[摘要] 帕金森病睡眠障碍目前尚无国际公认的分类标准, 国外的学者倾向于将其分为失眠、快速动眼(REM)睡眠行为障碍、日间睡眠过多、睡眠发作 4 种类型。而帕金森病本身对睡眠中枢结构及递质的影响, 帕金森病的运动症状, 帕金森病的治疗和精神症状, 以及自主功能失调、基因突变等均可影响睡眠。该文阐述了帕金森病非运动并发症睡眠障碍的类型、病因和发病机制, 帕金森病睡眠障碍基本的治疗策略, 以提高临床医生对帕金森病睡眠障碍的认识, 改善帕金森病患者的生活质量。

[关键词] 帕金森病; 睡眠障碍; 治疗

[中图分类号] R741.05 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2009)12-0109-03

Research Progress on Sleep Disorders in Patients with Parkinson Disease

YANG Wen-ming*, ZHAO Guang-feng, DONG Ting, WANG Mei-xia, YANG Xing-tao
(First Affiliated Hospital of Anhui College of TCM, Hefei 230031, China)

[Abstract] The classification of sleep disorders in Parkinson disease has no international criterion at present. However, the foreign scholars incline to classify them into four types: insomnia, rapid eye movement behaviour disorder, excessive daytime sleepiness and sleep attacks. The sleep disorders in Parkinson disease are influenced by the disease's disturbance on the sleep central structures and transmitters, the Parkinson motor symptoms, the treatment-related and the psychiatric symptoms, the autonomic dysfunction and gene mutation and so on. To review types, the etiology, pathogenesis, the clinical major strategies of treatment of sleepiness in Parkinson disease, which is an To improve the recognition of clinicians for sleep disorders in Parkinson disease and the quality of life of the patients, the non-motor complications of Parkinson disease, including the types, the etiology, the pathogenesis and the clinical strategies of treatment, is reviewed.

[Key words] Parkinson disease; sleep disorder; treatment

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是一种中老年人常见的神经系统变性疾病, 65 岁以上老年人中患病率达 1%~2%。患者除了运动功能障碍以外, 还存在睡眠障碍、自主神经功能紊乱、认知功能损害和精神症状等非运动障碍症状^[1]。其中, 有国外文献报道 PD 伴发睡眠障碍的发生率为

42%~98%^[2]。因此, 帕金森病患者的睡眠障碍应当引起临床医生的重视和积极的采取相应的治疗措施。本文就帕金森病睡眠障碍的类型、病因、治疗等方面做一综述。

1 帕金森病睡眠障碍的主要类型

1.1 失眠(insomnia) 失眠包括入睡困难、易醒、睡眠持续障碍(如: 片状睡眠)等, 是早期睡眠异常的表现。病人主观上睡眠感不足导致白天疲乏、头昏脑胀等症状。客观标准是多导睡眠图(PSC)证实睡眠潜伏期延长、觉醒次数增多, 觉醒时间> 30 min, 实际睡眠时间减少, 每晚< 6.5 h。断续睡眠是帕金森病患者出现最早、持续最久的睡眠异常, 其特点是每晚醒 2~5 次并有 30%~40% 的时间处于清醒状态, 发病可能与夜尿过多、运动障碍(如: 床上翻身困难)、梦魇、肢体疼痛、精神抑郁以及抗帕金森病药物使用不当等有关。入睡困难

[收稿日期] 2009-02-01

[基金项目] 安徽省科技攻关计划项目(06013057A)、国家中医药管理局科研项目(06-07LP23); 安徽省学科拔尖人才基金(教秘人[2006]112号)及重点学科基金(教高[2008]2号)

[通讯作者] * 杨文明, Tel: (0551) 2838522; E-mail: yangwenming8810@sina.com

常见于有焦虑、抑郁等精神症状的帕金森病患者。肌张力增高、运动能力降低、严重震颤、智力减退等,均会进一步加重入睡困难^[3,4]。

1.2 快速动眼(REM)睡眠行为障碍(behavior disorder, BD)

指发生在 REM 睡眠中的异常行为,发作时患者似乎经历可怕梦境,出现多种粗暴行为,危害自身和他人,其发生率约 15%~47%^[5]。Olson 等^[6]统计 93 例 RBD 发病年龄在 50 岁以上,平均为 60 岁,80%~90% 为男性,症状特点为睡梦中出现各种复杂的行为异常,多为猛烈粗暴动作,文献报道 32% 自伤,64% 伤害配偶。Comella 等^[7]对 10 位用多巴胺能药物治疗的帕金森病患者进行研究,发现其中 5 位有 RBD,且 4 位同时伴有幻觉。帕金森病患者 RBD 的患病率高于健康人,而且有 RBD 者也较容易患神经变性疾病。

1.3 日间睡眠过多(excessive daytime sleepiness, EDS)

EDS 是因患者夜间睡眠障碍所致,特点是夜间清醒、白天瞌睡。最近的资料显示,大约 20% 的老年人日间睡眠过多^[8],帕金森病患者与健康老年人相比,两者 EDS 的患病率差异无显著性,但前者突发的瞌睡更多见。存在 EDS 的 PD 患者认识和运动障碍多于无 EDS 的 PD 患者;帕金森病症状较重、长期服用多巴胺能药物以及伴有抑郁的 PD 患者 EDS 发生率明显增加。EDS 影响患者的认知和运动功能,其发生与多巴胺能药物使用时间长、剂量高、幻觉多、高龄及疾病晚期有关^[9]。

1.4 睡眠发作(sleep attacks)

即突然发生的不可克制的睡眠,是 EDS 的一种形式,与发作性睡病类似,表现为无先兆的、发作性的、不可抗拒的睡眠,一般持续几秒钟。最近的研究认为,多巴胺受体激动剂和多巴胺替代药物均可导致睡眠发作,并可通过调整药物剂量来减少此类副作用的发生^[10]。

2 帕金森病睡眠障碍的可能病因

引起帕金森病患者睡眠障碍的因素有多种,部分是与疾病本身或其症状相关,但也与患者年龄、其他并发症以及药物治疗有关。可能的病因有如下几个方面:

2.1 与年龄相关的老化因素影响

正常的老年人随着年龄的增加,睡眠结构发生改变,睡眠能力下降,睡眠容易受干扰,约 10% 左右的健康老人主诉慢性失眠。这些与老年人睡眠呼吸暂停、夜尿多、夜间肌阵挛等多种因素有关,老年帕金森病患者与健康老年人相比,睡眠障碍的患病率差异无显著性,但睡眠障碍的形式和严重程度存在显著不同,因此,帕金森病患者的睡眠障碍不能完全用正常老化解释^[11]。

2.2 疾病本身对睡眠中枢结构和递质的影响

帕金森病中黑质多巴胺能神经元丢失,导致脑内递质失衡,这是引起睡眠障碍的生化基础。例如中脑边缘系统多巴胺能神经元变性与上行网状激活系统有关,且通路的变性源于中缝背核和蓝斑核。这些均可促进睡眠障碍的发生以及影响白天觉醒。

2.3 夜间运动障碍的影响

帕金森病患者的夜间运动障碍较常见,尤其在晚期。随着疾病进展,夜间运动症状如清晨肌张力障碍,夜间冻结,静坐不能,不安和震颤逐渐严重。周

期性肢体运动障碍和 RBD 等睡眠期运动障碍能导致 PD 患者失眠,此外,诸如夜尿症和“关”期相关性尿失禁和痉挛这样的问题发生更频繁,也扰乱了睡眠。

2.4 抗帕金森病药物的影响

主要的抗帕金森病药物有改变帕金森病患者睡眠习惯的作用,如各种多巴胺能制剂对睡眠有双重作用,小剂量可改善睡眠,大剂量则导致失眠或诱导睡眠障碍,以多巴胺受体激动剂更常见,Hitlen 等^[12]的研究提示,多巴胺能制剂影响轻、中型患者的睡眠规律,对重型患者通过改善其夜间的运动障碍提高睡眠质量,长期或大剂量的应用均会使睡眠障碍加重。

2.5 其它相关的精神症状

帕金森病患者常常伴有抑郁、焦虑等精神神经症状,尤其抑郁很常见,大多表现为睡眠障碍、疲惫等躯体主诉,也可表现为抑郁绝望等情感障碍、冷漠和迟钝。一方面的原因是由于对躯体疾病的心因性反应,另一方面与中枢原发的去甲肾上腺素、多巴胺和 5-羟色胺等神经生化的改变有关。

3 帕金森病睡眠障碍的治疗

首先通过患者、陪护人员详细的了解过去及现在的睡眠状况、药物使用情况和有无相伴随的精神症状等,完善 PD 患者的睡眠问卷,进行必要的 PSG 的检测,以明确诊断。判断和分析其睡眠障碍的主要类型及可能的病因,进而采取相应的治疗措施。

3.1 建立良好的睡眠习惯

对所有的睡眠障碍的患者来说,建立良好的睡眠习惯均是最根本的方法。Pal^[13]建议 PD 患者要有舒适的睡眠环境,如室温和光线适宜;床褥不宜太软,以免翻身困难;为运动过缓和僵直较重的患者提供方便上下床的设施;卧室内放尿壶及便器,有利患者夜间如厕等。

3.2 心因治疗

首先要了解患者的心理状态,进行针对性治疗,指导患者及其家属了解病情,正确对待疾病,解除消极、悲观、抑郁、不安情绪,促进患者对现实情况的适应,鼓励和增强、维护患者的自尊心和自我的社会价值,给患者提供疏泄焦虑的机会,而有助于其恢复正常,同时树立力所能及的生活目标,使其在良好的情绪中积极主动锻炼。^[14]

3.3 选择合适的药物治疗

(1)多巴胺能药物的调整:除非睡眠障碍因夜间运动障碍所致,否则应避免增加多巴胺能药物剂量。此外由于服用多巴胺控释剂引起的日间睡眠过多,改服起效快的药物后可得到缓解。而对于服用多巴胺受体激动剂导致睡眠发作和夜间生动梦境的患者,应尽可能的避免此类药物的应用。

(2)镇静催眠剂的使用:PD 睡眠障碍患者最终都将使用镇静催眠药物,而老年人长期服用镇静催眠药物较青年人易产生依赖,出现认知功能障碍等副作用。Kapfer 和 Reynold^[15]推荐使用最小剂量、间断、短期用药并注意停药反弹,规律停药,根据睡眠障碍的类型选择用药。苯二氮卓类是最常用的,但老年人容易出现日间睡眠过多和认知障碍。

(3)伴随精神症状的治疗:除了心理治疗以外,必要时还应选择抗焦虑、抑郁的药物,首选 5-羟色胺再摄取抑制

剂。如果抑郁症状明显时,睡前服用 10~ 25 mg 阿米替林可改善入睡困难,并增强睡眠的稳定性。

3.4 手术治疗 手术治疗因其风险性较高,疗效不确定等较少开展应用。Roth 等(2000)报道丘脑内侧核、苍白球、丘脑通路切断术能改善 PD 患者总睡眠时间和效率,缩短 REM 睡眠潜伏期。

3.5 中医药治疗 研究表明,中医药治疗帕金森病睡眠障碍已显示出较好的临床疗效。睡眠障碍是帕金森病人最为常见的非运动症状,临床常用的安神剂如酸枣仁汤、天王补心丹、甘麦大枣汤对本病出现的睡眠障碍有较好的治疗作用。我院采用的院内制剂抗震止痉胶囊在改善帕金森病人的运动症状的同时,对帕金森病人睡眠也有一定的改善作用。黄怀宇等采用中西医结合方法运用人参再造丸联合美多巴治疗帕金森病人,取得较好的临床效果,并能明显改善帕金森病人睡眠^[6]。此外康复治疗对帕金森病人睡眠障碍也有一定的作用,白桦选择了睡眠障碍的帕金森病患者 140 例,按入院时间顺序分为康复组 70 例,对照组 70 例。两组患者均常规给予帕金森病常规治疗及适量口服镇静催眠药。康复组除上述治疗外给予心理疗法、运动疗法、针灸疗法和药物疗法进行康复训练,进行为期 2 个月的持续康复治疗,并对其睡眠方面进行评定。结果 140 例患者全部进入结果分析,康复组睡眠正常占 66% (46/70),显效占 30% (21/70),无效占 4% (3/70);对照组睡眠正常占 44% (31/70),显效占 29% (20/70),无效占 27% (19/70)。康复组总有效率(睡眠正常+显效) 96% (67/70),对照组总有效率 73% (51/70),差异有显著性意义($P < 0.005$)。表明合并睡眠障碍的帕金森病患者经系统的康复治疗使患者的睡眠得到明显改善^[17]。

随着世界人口的老龄化,与年龄老化密切相关的帕金森病的发病率日益增高。在帕金森病的治疗中,西医主要采用美多巴替代治疗,但长期应用后副作用显而易见,迫切需要寻找新的方法和手段。目前中医药在本病的治疗中处于重要地位,其特色与优势主要表现在中医药既能改善帕金森病人的运动症状,又能改善其非运动症状,同时中医药能减少西药用药剂量及其不良反应发挥减毒增效的功用,从而明显提高帕金森病人生活质量。除运动障碍症状外,非运动障碍症状也是影响帕金森病患者生存质量的重要因素。研究表明,帕金森病的运动障碍症状改善与其非运动障碍症状的改善并不平行,通常在运动障碍症状改善后非运动障碍症状突显而成为影响患者生存质量的重要原因。作为非运动症状的表现之一,睡眠障碍在帕金森病人中普遍存在,其睡眠结构明显异常,表现形式多种多样,并且在帕金森病的睡眠障碍症状间可相互重叠,一种症状可能影响其他症状或者成为其他症状的原因,且针对单一症状的药物可能恶化或甚至诱发任何一种睡眠障碍,因此临床上应强调整体调整下的个体化治疗,而这正是中医药临床治疗的特色和优势所在。在整理和发掘中医药既有的治疗帕金森病的理论和实践的基础上,可以借鉴中医治疗某些非运动障碍症状取得较

好疗效的成熟经验,转而应用于帕金森病睡眠障碍的治疗。这是临床治疗的捷径之一。

[参考文献]

- [1] Larsen JP. Sleep disorders in Parkinson's disease[J]. *Adv Neurol*, 2003, 91: 329-334.
- [2] Kumar S, Bhatia M, Behari M. Sleep disorders in Parkinson's disease[J]. *Movement Disorders*, 2002, 17: 775-781.
- [3] Factor SA, McAlarney T, Sanchez Ramos JR, *et al.* Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 1990, 5: 280-285.
- [4] Pappert EJ, Goetz CG, Niederman FG, *et al.* Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 1999, 14: 117-121.
- [5] Gagnon JF, Bedard MA, Fantini ML. REM sleep behavior disorder and REM sleep without atonia in Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2002, 59: 585-589.
- [6] Olson EJ, Boeve BF and Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases[J]. *Brain*, 2000, 123(Pt2): 331.
- [7] Comella CL. Day time sleepiness, agonist therapy, and driving in Parkinson disease[J]. *AMA*, 2002, 287: 509-511.
- [8] Whitney CW, Enright PL, Newman AB, *et al.* Correlates of day time sleepiness in 4578 elderly persons: the cardiovascular health study[J]. *Sleep*, 1998, 21: 27-36.
- [9] Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive day time sleepiness and Sleep benefit in Parkinson's disease: a community based study[J]. *MovDisord*, 1999, 14: 922-927.
- [10] Ferreira JJ, Galitzky M, Montastruc JL, *et al.* Sleep attacks and Parkinson's disease treatment[J]. *Lancet*, 2000, 355: 1333-1334.
- [11] Ghorayeb I, Yekhelef F, Chrysostome V, *et al.* Sleep disorders and their determinants in multiple system atrophy [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72: 798-800.
- [12] Hilten B, Hoff JI, Middelkoop HAM, *et al.* Sleep disruption in Parkinson's disease. Assessment by continuous activity monitoring[J]. *Arch Neurol*, 1994, 51: 922-8.
- [13] Pal PK, Calne S, Samii A, *et al.* A review of normal sleep and its disturbance in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism and Related Disorders*, 1999, 5: 1-17.
- [14] 潘小平, 杨志华. 帕金森病患者情绪障碍的特征及药物心理干预效果分析[J]. *中国临床康复*, 2004, 8 (16): 3016.
- [15] Kupfer DJ, Reynolds CF. Mangement of insomnia[J]. *New Eng Med*, 1997, 336: 341-346.
- [16] 黄怀宇, 黄志东, 喜新, 等. 人参再造丸联合美多巴治疗帕金森病的疗效观察[J]. *实用老年医学*, 2000, 14(4): 215-216.
- [17] 白桦. 帕金森病患者睡眠障碍的综合干预疗法[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(21): 164-5.