

# 帕金森病白天过度嗜睡的病因与治疗

姚力萌 潘玉君

【中图分类号】 R742.5    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2018)04-0482-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.04.033

白天过度嗜睡(EDS)被描述为一种在不适当的时间或地点出现的短暂性的睡眠或思睡,可发生在一天当中的任何时间,是PD常见的非运动症状,影响高达约50%的PD患者。EDS对帕金森病(PD)患者及其照顾者的生活质量都有极大的影响。EDS的病因是多因素的,也许与年龄、PD的病程变化、多巴胺药物和非多巴胺药物的使用、夜间睡眠障碍包括不宁腿综合征(RLS)、周期性腿动(PLMS)、快速眼动期睡眠行为障碍(RBD)、睡眠呼吸暂停,RLS更是PD患者EDS的1个独立预测因素。评估工具包括埃普沃思嗜睡量表(ESS)、多次睡眠潜伏期试验(MSLT)等。日常生活中特别是在驾驶过程中出现睡眠发作就十分危险了,这表明EDS需要早期的识别及管理。管理方法包括非药物治疗和药物治疗,非药物治疗使用于轻度至中度的EDS,药物治疗包括莫达非尼,但其疗效现在仍在争议中,其他进一步药物治疗集中在羟丁酸钠、咖啡因、褪黑素的研究中。

早在1817年PD的非运动症状就已经被提出了,而早期的研究主要集中在运动症状,伴随PD和其他PS的睡眠问题到20世纪中叶仍未获得过多的关注,直到20世纪下半叶脑电图(EEG)的引进以及第1个多导睡眠记录(PSG)的执行,越来越多关于PD患者不同方面睡眠障碍的调查研究才被逐渐发表。失眠是PD患者最常见的睡眠障碍,白天过度嗜睡也是很常见的。EDS被定义为一种在不适当的时间或地点出现的短暂性的睡眠或思睡,伴有EDS的PD患者,也许失去了入睡困倦的这种前驱感觉的体验,这种现象被叫做无意识的睡眠发作或睡眠猝发。睡眠发作描述为“毫无征兆或前驱症状的不可抑制的睡眠,其迅速的而又压倒性的发生,阻止了患者采取适当保护措施”,PD患者的睡眠发作更可能是EDS的一种极端形式,其严重威胁了患者的生命安全。EDS严重影响了PD患者及其照顾者的生活质量,在某些时候甚至超过运动症状给其带来的不便。

## 1 流行病学特点

由于患者的异质性和用于睡眠障碍分类的不同标准,PD睡眠障碍的患病率很难确定。睡眠障碍在PD中的形式众多,可能有多种不同的组合。白天过度嗜睡在帕金森病患者中是很常见的,多个因素影响EDS的发病率,其更常见于年龄较大、使用高剂量的多巴胺受体激动剂、疾病较重、存在

夜间睡眠障碍、伴有植物神经功能紊乱和精神症状的PD患者中。性别也影响PD患者EDS的发病率<sup>[1]</sup>,男性更容易发生主观嗜睡<sup>[2]</sup>。EDS在普通人群中的患病率为0.3%~16.3%<sup>[3]</sup>,在PD患者中患病率为15.5%~74%<sup>[4]</sup>。PD患者的主观嗜睡是更常见的,与一般人群相比也是更明确的,支持的对照研究显示主观嗜睡发生在33.5%~54%的PD患者中<sup>[1]</sup>。

病因

## 2 病因

觉醒过程主要是依赖脑干网状上行激活系统活动来维持,与觉醒有关的神经递质包括乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素、食欲素等。下丘脑是调节睡眠觉醒的关键部位,被认为是1个在生物钟影响下的“睡眠开关”中心,特别是外侧下丘脑食欲素神经元,传出兴奋信号促进觉醒<sup>[5]</sup>。Thannickal等人研究证明随着PD的病情发展,食欲素细胞逐渐减少,但最近一项研究表明与对照组相比PD组的食欲素水平并无明显差异,因此PD患者EDS的发生机制与食欲素的关系尚不明确<sup>[6]</sup>。根据Braaka等人对PD病理改变的分期<sup>[7]</sup>,EDS的病理生理机制也可能是由于PD本身显著退化的黑质纹状体多巴胺能系统和位于低位脑干和中脑的额外纹状体神经元的显著退化参与了睡眠觉醒调节<sup>[3]</sup>。此外,影像学相关研究也证实伴有EDS的PD患者在脑干睡眠调节区域存在变性,表现为显著的小脑脚萎缩<sup>[8]</sup>。昼夜节律是由下丘脑前区视交叉上核、授时因子及各种连接通路组成。松果体分泌的褪黑素是其重要介质,有研究证明伴有EDS的PD患者有较低的褪黑激素节律振幅<sup>[9]</sup>。

夜间睡眠障碍的存在可以导致白天过度嗜睡,伴有RBD的PD患者有更多的主观嗜睡,PD患者RLS的严重程度也与嗜睡程度有关,RLS也是PD患者EDS的1个独立预测因素<sup>[1]</sup>。

多巴胺能药物对EDS的影响可以在以下2个方面进行评估,多巴胺的总剂量或多巴胺药物的类型。多项研究显示高剂量的多巴胺受体激动剂的使用与EDS独立相关<sup>[10]</sup>,多巴胺能药物特别是多巴胺受体激动剂影响部分患者的主观嗜睡,但不引起客观嗜睡的指标变化<sup>[1]</sup>,而EDS和多巴胺药物的具体类型无关<sup>[11]</sup>。

在PD中EDS和睡眠呼吸暂停(OSA)之间的联系尚未明确。虽然EDS是OSA的症状之一,但并不一定与睡眠呼吸紊乱的严重程度相关<sup>[12]</sup>。通过ESS问卷,主观嗜睡与AHI之间并无确切联系,一项有关MSLT的相关研究指出

在那些不选择任何睡眠投诉的 PD 患者中伴随客观睡眠障碍的患者通过 MSLT 有较高的呼吸暂停低通气指数(AHI),这表明一些 PD 患者可能低估了他们嗜睡的程度<sup>[1]</sup>。

### 3 诊断工具

PD 的 EDS 可以通过主观和客观的研究来评估。主观评价采用标准化问卷,需有患者自己完善,评估对自己嗜睡的看法,几个嗜睡量表已经在使用,最常使用的是 Epworth 嗜睡量表(ESS),它不需要技术测量和睡眠实验室的参与,在患者与照顾者之间很容易完成。但是,在这种主观评价中也存在问题如患者自身的焦虑、抑郁、躯体化等心理因素的影响。

多次睡眠潜伏期试验(MSLT)是使用最广泛的技术,被认为是由美国睡眠医学协会对于嗜睡客观评估的金标准。测试包括在特殊睡眠实验室中的一系列小睡试验,每隔 2 h 进行 1 次,成年健康对照者的平均睡眠潜伏期为 10~20 min,5~10 min 的平均睡眠潜伏期代表较难定义的嗜睡病理水平,而平均睡眠潜伏期少于 5 分钟,则被认为是日间嗜睡的病理水平。

不适当的睡眠综合评分(ISCS)则对预测驾驶中入睡而导致驾车事故风险增加的 PD 患者具有特异性<sup>[13]</sup>。

清醒度维持试验(MWT)常用于对其进行药物干预的疗效测定<sup>[14]</sup>。

其他的诊断工具包括帕金森病睡眠量表(PDSS)、匹兹堡睡眠质量量表评分(PQSI)、疲劳严重程度量表(FSS)等。

### 4 治疗与管理

PD 的管理是复杂的,必须针对其潜在的机制给予相应的对策。EDS 在 PD 中的治疗更是 1 个挑战,临床医生和辅助人员必须询问患者和照顾者,以此客观地评估患者的睡眠习惯,并且 EDS 的管理方案必须先排除晕厥、癫痫发作和相关心脏疾病等,以确保 EDS 的正确诊断,然后对可能的 SDS、有可能引起嗜睡的药物如抗抑郁药物、抗精神类药物或镇静剂的识别和处理也是必须的,其管理包括药物治疗和非药物治疗。

非药物治疗适用于轻度至中度的 EDS 患者。如可根据 PD 患者 ESS 量表所得分数,7~9 分认为有 EDS 倾向,≥10 分可认为存在 EDS,或客观 MSLT 检查,而不是根据患者是否存在困倦的主观意识,向患者提供建议的管理包括引入适当的睡眠卫生,停用不必要的镇静催眠药物,使用低剂量的多巴胺能药物治疗<sup>[15]</sup>,告知患者突发白天过度嗜睡和睡眠发作的风险以及在问题得到解决以前 EDS 患者不能驾驶机动车。

光照疗法是一种对 PD 患者睡眠-觉醒周期障碍耐受性好、可行的干预措施。强光疗法与 EDS 的改善有关,也有益于 PD 的运动症状。下一步的研究主要针对于优化它的各种参数如强度、持续时间和波长<sup>[16]</sup>。

相比于左旋多巴(LD),所有的多巴胺受体激动剂

(DAS)会引起更多的 EDS,没有药物之间的差异,但是与药物剂量有直接的关系<sup>[10,17]</sup>,LD 和 DAS 的联合治疗显示 EDS 风险最高<sup>[18]</sup>。相反,司来吉兰、金刚烷胺和恩他卡朋对 EDS 无影响<sup>[19-20]</sup>。口服司来吉兰分散片和 DAS 可能降低或化解 EDS<sup>[21]</sup>。

如果上述策略不能够改善 EDS,可以考虑兴奋性药物的使用,如莫达非尼(100~400 mg/d),它似乎可以提高患者觉醒的感知,但其也缺乏客观的证明<sup>[22]</sup>。莫达非尼作用于下丘脑的睡眠-觉醒系统,提高在结节乳头核促醒的神经活动(TMN)和减少的腹外侧视前区促进睡眠的神经活动(VL-PO)<sup>[23]</sup>。最近的一项药物介入治疗伴随 EDS 的 PD 的 meta 分析推断,莫达非尼可以改善 PD 患者白天嗜睡<sup>[24]</sup>。莫达非尼治疗可能出现的副作用是头痛、口干、头晕、恶心、紧张、失眠、全身瘙痒<sup>[21]</sup>,但这些副作用似乎是温和的并且随着剂量的减少而降低<sup>[25]</sup>。

夜间给予羟丁酸钠 3~9 g/夜,分 2 次给药(睡前和 4 h 后)可以改善 PD 的 EDS 和疲劳,但还需要更多的研究来证明它的有效性和安全性,并且要考虑到其滥用对呼吸中枢产生镇静作用的可能性。1 个多中心、非盲、应用多导睡眠研究测试了 30 例 PD 患者为期 12 周羟丁酸钠治疗的效果,ESS,匹兹堡睡眠质量量表评分、疲劳严重程度量表评分都有所改善,并有慢波睡眠的增加<sup>[26]</sup>。

哌醋甲酯(1 mg/kg,3 次/d,3 个月),在 LD 撤回之后的夜晚和 LD 急性给药之后是有效的,降低了 17 个晚期 PD 患者的 ESS 评分。不像莫达非尼和羟丁酸钠,哌醋甲酯不影响 PD 的运动症状,还可以改善它们,特别是步态异常<sup>[27]</sup>。

世界范围内进行的几项报道中咖啡因/咖啡消费与进展中 PD 的风险之间呈反比<sup>[28]</sup>。这种联系在男性中是强烈而一致的,但在女性中却不确定。帕拉西奥斯等人发现低咖啡因消费与 PD 的风险无关<sup>[29]</sup>。在 1 个 61 例患者的随机、双盲、交叉、安慰剂对照、多中心试验的实验中咖啡因(200 mg,2 次/d),3 周后似乎能改善运动症状,对 EDS 没有任何实际的影响<sup>[28]</sup>。

5 mg 褪黑激素在一般睡眠障碍量表中改善了主观睡眠,但 ESS 评分并没有改善<sup>[21]</sup>。1 个多中心双盲安慰剂对照交叉试验中 50 mg 褪黑激素治疗的总夜间睡眠时间与安慰剂相比显著改善。在一般睡眠障碍量表中 5 mg 褪黑素治疗期间的主观睡眠障碍、睡眠质量、白天嗜睡与安慰剂相比有明显的改善<sup>[30]</sup>。

### 5 临床意义

白天过度嗜睡已经和 PD 的许多运动和非运动症状相关。EDS 与 PD 患者的生活质量呈负相关,也是健康相关生活质量(HRQOL)的独立预测因子。一项研究表明,睡眠障碍的存在是除了抑郁和疲劳之外恶化的最明显的临床预测因素之一<sup>[31]</sup>。这些发现强调了对 PD 患者非运动特征的正确识别和早期临床治疗的必要性。此外,EDS 对 PD 患者生活质量的负面影响也造成了其照顾者极大的负担。

近年来,临床医生已经认识到 PD 患者的机车事故风险问题,嗜睡预示了紧急情况时较差的处理速度和反应时间。

在一项对 6620 例持有驾照的 PD 患者的研究中有 15% 参与了机车事故, 而 11% 在过去 5 年中至少发生过 1 次事故<sup>[32]</sup>。白天嗜睡的增加预示着注意力进一步的分散和驾驶性能的逐渐恶化, 临床医生有必要警告患者, 这些有可能出现在病程中的危险情况, 然而因为患者和家属才是最后的执行者, 所以临床中应对其进行个体化处理。

## 6 结束语

超过一半的 PD 患者和照顾者有过睡眠问题为其生活质量造成困扰的主诉, 有时甚至超过运动症状的影响, EDS 更会增加 PD 患者机车事故的风险, 所以如何提高 PD 患者及其照顾者的生活质量, 及时规避可能造成的危险, 成为 PD 未来治疗管理的关键。EDS 的病因是多因素的, PD 的病程进展、夜间睡眠障碍的存在、抗帕金森药物的使用及睡眠呼吸暂停等。通过询问患者相关的病史, 并应用相关辅助工具对 EDS 进行及时的诊断是关键的。至今关于 PD 患者 EDS 的相关管理仍然是非常有限的。及早告知睡眠发作对驾驶可能造成的风险是必须的, 非药物治疗除了睡眠卫生, 光照疗法是一种针对 PD 患者睡眠-觉醒周期障碍且耐受性好、可行的干预措施。药物管理至今仍未能提供一致和可靠的结果, 莫达非尼作为对症的一线治疗, 但其效果仍然是有争议的, 其他治疗的研究主要集中在羟丁酸钠、哌醋甲酯、褪黑素及咖啡因的安全性及疗效性上。

## 参 考 文 献

- [1] Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015[J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 8(1): 1-18.
- [2] Stavitsky K, Cronin-Golomb A. Sleep quality in Parkinson disease: an examination of clinical variables[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2011, 24(2): 43-49.
- [3] 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.
- [4] Arnulf I, Konofal F, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD[J]. *Neurology*, 2002, 58(7): 1019-1024.
- [5] Pavese N. Imaging the aetiology of sleep disorders in dementia and Parkinson's disease[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2014, 14(12): 501.
- [6] Compta Y, Santamaria J, Ratti L, et al. Cerebrospinal hypocretin, daytime sleepiness and sleep architecture in Parkinson's disease dementia[J]. *Brain*, 2009, 132(12): 3308-3317.
- [7] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2002, 24(2): 197-211.
- [8] Gama RL, Tavora DG, Bomfim RC, et al. Sleep disturbances and brain MRI morphometry in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy—a comparative study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2010, 16(4): 275-279.
- [9] Videnovic A, Noble C, Reid KJ, et al. Circadian melatonin

rhythm and excessive daytime sleepiness in parkinson disease [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(4): 463-469.

- [10] Ael AR, Shapiro CM. Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61(1): 97-102.
- [11] 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.
- [12] Keisuke SM, Miyamoto T, Hirata K. Parkinson's disease and Sleep/Wake disturbances [J]. *Current Neurology & Neuroscience Reports*, 2015, 15(3): 8.
- [13] Hobson DL, Martin WR. Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group [J]. *JAMA Neurol*, 2002, 287(6): 455-463.
- [14] Videnovic A, Golombek D. Circadian and sleep disorders in Parkinson's disease [J]. *Exp Neurol*, 2013, 243(SI): 45-56.
- [15] Olanow CS, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2009, 72(21 Suppl 4): S1-S136.
- [16] Videnovic A, Klerman EB, Wang W, et al. Timed light therapy for sleep and daytime sleepiness associated with parkinson disease: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(4): 411-418.
- [17] Zesiewicz TH. Sleep attacks and dopamine agonists for Parkinson's disease: what is currently known? [J]. *CNS Drugs*, 2003, 17(8): 593-600.
- [18] Paus S, Brecht HM, Koster J, et al. Sleep attacks, daytime sleepiness, and dopamine agonists in Parkinson's disease [J]. *Movement Disorders*, 2003, 18(6): 659-667.
- [19] Valko P, Waldvogel D, Weller M, et al. Fatigue and excessive daytime sleepiness in idiopathic Parkinson's disease differently correlate with motor symptoms, depression and dopaminergic treatment [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17(12): 1428-1436.
- [20] Diederich NJ, McIntyre DJ. Sleep disorders in Parkinson's disease: Many causes, few therapeutic options [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 314(1/2): 12-19.
- [21] Loddio G, Calandra-Buonaura G, Sambati L, et al. The treatment of sleep disorders in parkinson's disease: from research to clinical practice [J]. *Front Neurol*, 2017, 8(1): 42.
- [22] Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, et al. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of parkinson disease: report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology [J]. *Neurology*, 2010, 74(11): 924-931.
- [23] Stahl SM. Awakening to the psychopharmacology of sleep and arousal: Novel neurotransmitters and wake-promoting drugs [J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2002, 63(6): 467-468.
- [24] Rodrigues TM, Caldas AC, 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(1): 25-34.
- [25] Seppi K, Weintraub D, Coelho M, et al. The movement disorder society Evidence-Based medicine review update: treatments for the non-motor symptoms of parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(Suppl 3): S42-S80.

- [26] Ondo WP, Swick T. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness in Parkinson disease an open-label polysomnographic study[J]. Arch Neurol, 2008, 65(1): 1337-1340.
- [27] Devos D, Krystkowiak P, Clement F, et al. Improvement of gait by chronic, high doses of methylphenidate in patients with advanced Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(5): 470-475.
- [28] Postuma R. Caffeine for treatment of Parkinson disease: A randomized controlled trial (vol 79, pg 651, 2012)[J]. Neurology, 2012, 79(16): 1744.
- [29] Palacios N, Gao X, McCullough ML, et al. Caffeine and risk of Parkinson's disease in a large cohort of men and women[J]. Movement Disorders, 2012, 27(10): 1276-1282.
- [30] Dowling GA, Mastick J, Colling E, et al. Melatonin for sleep disturbances in Parkinson's disease[J]. Sleep Med, 2005, 6(5): 459-466.
- [31] Qin ZH, Zhang LY, Sun F, et al. Health related quality of Life in early Parkinson's disease: Impact of motor and non-motor symptoms, results from Chinese levodopa exposed cohort[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15(10): 767-771.
- [32] Meindorfner C, Korner Y, Moller JC, et al. Driving in parkinson's disease: mobility, accidents, and sudden onset of sleep at the wheel[J]. Movement Disorders, 2005, 20(7): 832-842.

(2017-09-05 收稿)