

# 脑小血管病与睡眠障碍关系的研究进展

孙德琴 范鹰

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2021)03-0359-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2021.03.023

随着社会经济的快速发展以及人口老龄化和血管危险因素的增加,导致多种非传染性疾病越来越成为影响人类健康的重要因素,其中脑小血管病与睡眠障碍就是典型的代表,二者的关系也越来越被强调。近些年研究发现脑小血管病可通过损伤脑组织影响和睡眠—觉醒周期相关的神经纤维回路、局部脑血流量及神经内分泌改变等机制造成睡眠障碍。临床上部分脑小血管病患者可并发睡眠障碍,并且与相关的脑卒中后抑郁及认知功能下降有关<sup>[1]</sup>。所以,对广大临床医生而言,正确认识脑小血管病与睡眠之间的关系就显得尤为重要。本研究主要从神经解剖学角度对脑小血管病与睡眠障碍关系的研究进展进行综述,以期对疾病的相关机制研究和早期诊治提供帮助。

## 1 脑小血管病的概述

脑小血管病是指由于各种原因影响脑内小动脉、微动脉、毛细血管、微静脉和小静脉所导致的一系列临床、影像学、病理综合征,是一种进展缓慢的疾病,目前磁共振成像是检测脑小血管病的主要手段,其影像学改变主要包括新发小的皮质下梗死、腔隙、白质高信号、血管周围间隙、脑微出血以及脑萎缩等<sup>[2]</sup>。一般而言无临床表现,但并非是静止和无害的。有研究表明 90% 的无症状脑梗死为腔隙性脑梗死,可逐渐进展为严重的症状性脑梗死,造成肢体瘫痪及痴呆,增加病死率及脑梗死复发的风险<sup>[3]</sup>,对社会及家庭的威胁较大。此外,脑小血管病常累及额叶-皮质下网络结构,导致精神处理速度和执行功能受损,影响认知功能、情绪调节、运动表现和大小便功能,严重影响患者生存质量<sup>[4]</sup>。其主要危险因素是年龄、高血压病、糖尿病,其它还包括女性、种族、吸烟、饮酒、高脂血症、高同型半胱氨酸、高尿酸血症等<sup>[2,5]</sup>。脑小血管病的确切发病机制尚不清楚,相关研究主要涉及到内皮功能障碍、氧化应激、炎症反应、免疫系统、 $\beta$ 淀粉样蛋白沉积以及血脑屏障功能受损等多种方面<sup>[6-7]</sup>。

## 2 脑小血管病与睡眠障碍的关系

### 2.1 腔隙性脑梗死(腔梗)与睡眠障碍的解剖-临床相关性

腔隙性脑梗死是脑小血管病的高发类型,是脑穿通支动

脉闭塞后脑组织缺血、坏死、液化形成的缺血性小软化灶,直径为 2~20 mm<sup>[8]</sup>,病灶部位常位于基底节、内囊、丘脑、半卵圆中心、放射冠及幕下区域(脑干或小脑)等部位<sup>[9]</sup>。腔梗在老年人中多见,其临床症状轻,不典型,导致早期不能及时诊治,随着病情发展最终可影响患者的日常生活和工作能力。

从目前研究证据来看,腔隙性脑梗死的解剖部位与睡眠相关运动障碍类型不宁腿综合征(Restless legs syndrome, RLS)和周期性肢体运动(Periodic limb movements, PLMs)<sup>[10]</sup>的关系更为明确。2006 年 Unrath<sup>[11]</sup>就报道过 1 例左侧丘脑腹外侧腔隙性梗死导致右下肢 RLS 的病例。近期的研究逐渐证实这种关系,Buratti<sup>[12]</sup>及其同事收集的 66 例腔隙性脑梗死患者中 67% 有新发的睡眠相关运动障碍,其中孤立性 RLS 占 11%,孤立性 PLMs 占 44%,RLS 合并 PLMs 占 12%,这些患者中 80% RLS 和 84% PLMs 患者的临床症状表现为一侧肢体,且始终是缺血病灶对侧,病灶位置主要在 RLS 的丘脑结构和 PLMs 的皮质脊髓通路,而双侧 RLS 和 PLMs 患者的常见责任病灶在基底神经节和放射冠。Tuo 等<sup>[13]</sup>人用国际 RLS 评定量表对 244 例急性腔隙性脑梗死患者进行调查后也发现这种解剖-临床相关性,在他们的实验中腔梗后出现 RLS 症状的患者其常见病灶在基底节、桥脑和半卵圆中心,临床上 RLS 症状也多表现在病灶对侧肢体,并且更容易累及手臂。这种相关性的发现为腔隙性脑梗死的定位与睡眠障碍的关系提供了更多的思路 and 方向。

腔隙性脑梗死导致 RLS/PLMs 的发病机制较为复杂,且目前的相关研究较少。从解剖学角度来看,主要与不同解剖部位的神经纤维及神经递质功能受损有关:参与运动功能和睡眠-觉醒周期的锥体束和基底节-脑干轴等皮质下脑区的损害,可能导致患者出现 RLS 症状<sup>[14]</sup>,PLMs 与皮质脊髓束受损消除了对包括巴宾斯基反射和屈肌反射在内的各种反射的正常抑制有关<sup>[15]</sup>。此外,大脑内铁的缺乏和多巴胺功能障碍会导致原发性 RLS/PLMs 发生<sup>[16]</sup>。既往研究显示<sup>[17]</sup>在 RLS 病例中大脑内铁呈现区域性缺乏的表现,主要包括黑质、壳核、尾状核及丘脑,前三者参与了基底节的构成,如前所述这些部位均是腔隙性脑梗死的常见病灶区,但腔隙性脑梗死是否会导致该部位脑铁紊乱,进而产生 RLS,尚不清楚。目前缺乏对腔隙性脑梗死患者进行大脑内铁的测定及多巴胺功能测定的实验研究,无法评估其对腔隙性脑梗死患者产生 RLS/PLMs 症状的贡献。

### 2.2 脑白质高信号的严重程度/体积与睡眠质量呈正相关

脑白质高信号,又称脑白质疏松症或脑白质损害,是脑小血管病的重要组成部分<sup>[18]</sup>,被认为是小血管紊乱、血脑屏

基金项目:哈尔滨市科技局青年后备人才项目(NO. 2014RFQGJ042)

作者单位:150081 哈尔滨医科大学附属第二医院老年病科[孙德琴 范鹰(通信作者)]

障碍破坏、白质小梗死、胶质细胞活化、少突胶质细胞缺失和弥漫性低灌注或脑血流减少引起的脱髓鞘的综合表现<sup>[9]</sup>。病灶分布在皮质下或脑室旁白质,呈弥漫的斑点状或斑片状,边缘模糊不清,在CT上显示低密度,在MRI-T<sub>1</sub>加权像上显示等信号或低信号,T<sub>2</sub>加权像和液体衰减反转恢复序列上呈现高信号改变<sup>[18]</sup>。在人群中脑白质高信号的患病率很高,且随着年龄增长而增加,对大脑的高级神经功能有重要的影响<sup>[19]</sup>。

有研究表明睡眠障碍与脑白质高信号的严重程度/体积呈正相关,即脑白质病变体积越大其病变程度越严重,患者睡眠质量就越差。Del等<sup>[20]</sup>人对厄尔多瓜 Atahualpa 地区入选的237名参与者进行匹兹堡睡眠指数量表调查及头MRI检查,发现在中重度脑白质高信号患者中睡眠质量明显降低。2013年Cheng等<sup>[21]</sup>在一项基于皮质下缺血性血管性痴呆患者的研究中也提出,脑白质高信号严重程度与睡眠障碍的表现显著相关,大多数症状表现为日间睡眠时间增长以及睡眠不安。在这项研究中统计了脑白质高信号在特定位置的表现,这些解剖区域脑白质的受累百分比分别为基底节79.5%、丘脑31.5%、下丘脑4.1%、脑干17.8%。基底节的脑白质受累最严重,该部位在调节睡眠-觉醒行为和皮层激活的神经回路中发挥着重要作用<sup>[22]</sup>,其可能的机制是脑白质病变对额叶-基底神经节-丘脑环路连接的脑室周围纤维的破坏干扰了睡眠和觉醒的维持以及昼夜节律周期的稳定<sup>[21]</sup>。也有研究提出,中年人睡眠时间缩短与顶叶区域脑白质高信号体积增加相关<sup>[23]</sup>,这可能与β-淀粉样蛋白的沉积增加有关,睡眠是清除神经毒性代谢产物如β-淀粉样蛋白所必须的,而睡眠时间缩短则破坏了这一过程。

从目前研究来看,脑白质高信号与睡眠障碍之间存在密切的联系,但尚不能将睡眠障碍的临床表现与脑白质高信号病灶部位相对应,需要更大样本的研究去揭示其内在联系与机制。

### 2.3 年龄相关性脑萎缩可能介导了睡眠质量下降

脑小血管病引起的脑萎缩是指一种与年龄相关的退行性改变,其特征性表现为对称性或非对称性总体积减少、脑室体积增大、浅表脑沟扩大、特定灰质或白质体积减少<sup>[9]</sup>,但与特定的、大体局灶性损伤如外伤和脑梗死无关<sup>[2]</sup>。有研究表明,男性从40岁、女性从50岁开始就可能发生脑萎缩,随着年龄增长逐渐加重<sup>[24]</sup>,并且与运动功能下降<sup>[5]</sup>及记忆力减退<sup>[25]</sup>等神经系统疾病密切相关。

值得注意的是,随着年龄的增长,人们睡眠质量也开始逐步下降,且有多项研究认为这种睡眠问题的发生与年龄相关的脑萎缩存在相关性。Sexton等<sup>[26]</sup>人对147例社区居民使用匹兹堡睡眠指数测量睡眠质量,并与平均间隔3.5年的头MRI扫描得出的体积横断面测量值和萎缩纵向测量值进行相关性分析显示,在横断面分析中睡眠差与右上额叶皮质体积减少相关;纵向分析中睡眠差者存在广泛的额叶、颞叶及顶叶皮质萎缩率增加。另外,最近一项研究发现,年龄相关的全脑灰质、海马体和丘脑体积萎缩的患者其主观睡眠下降,脑灰质的萎缩介导了年龄对睡眠的影响,而这种相关性与脑白质的变化不显著<sup>[27]</sup>。也有不少研究发现不同部位的

萎缩与不同的睡眠问题相关,例如Rahayel<sup>[28]</sup>的研究发现快速眼动睡眠行为障碍与左侧丘脑萎缩、广泛的皮质变薄和颞叶细微的体积损失相关;内侧前额叶皮质内灰质密度的年龄相关性萎缩介导了非快速眼动慢波活动的减少<sup>[29]</sup>;自我报告睡眠的特定方面如质量、效率和日间疲劳与海马体萎缩有关<sup>[30]</sup>。

这种相关性背后的机制尚不明确,但有学者认为随着年龄的增长,大脑功能逐步退化,具体表现为大神经元收缩、有髓神经纤维的丢失、传出传入神经和突触密度的降低,这种变化可能会介导脑萎缩患者睡眠质量下降,并且这种关系随着年龄的增长而增加<sup>[26]</sup>。但这2个变量之间是否为因果关系及其内在机制仍不清楚,需要更多、更深入的研究阐明年龄、大脑改变和睡眠之间的关系。

### 2.4 脑微出血与睡眠障碍之间的相关性存在争议

脑微出血是脑小血管病的影像学表现之一,通常在磁共振T<sub>2</sub>加权梯度回波序列和磁敏感序列出现,表现为小范围(<10 mm)的圆形信号丢失,病灶周围有晕染,大多分布在皮质与皮质下交界区、皮质深部的灰质核团、大脑半球白质、脑干及小脑。目前主要认为是由于脑小血管壁损害,血管内红细胞等成分渗出至周围血管间隙,导致含铁血黄素等物质沉积于脑实质内的一种亚临床损害<sup>[31-32]</sup>。

目前睡眠障碍与脑微出血的相关性存在很大的争议。在国内外的研究中仅有少数以阻塞性睡眠呼吸暂停人群为研究对象的实验显示,中重度阻塞性睡眠呼吸暂停与脑微出血呈正相关,而且脑微出血的数量与阻塞性睡眠呼吸暂停的程度呈正相关,具体表现为睡眠时间明显缩短,更容易觉醒<sup>[33-34]</sup>。Kang等<sup>[35]</sup>人的研究发现脑微出血与周期性肢体运动指数相关,但不显著。更多的研究显示两者并无关系,Del曾发表多篇关于睡眠与脑小血管病的研究,其中包括非呼吸相关性睡眠障碍<sup>[20]</sup>、阻塞性睡眠呼吸暂停<sup>[36]</sup>及周期性肢动<sup>[37]</sup>等多种睡眠障碍类型,在这些研究结果中均一致性地显示睡眠障碍与脑微出血无关。这些研究均是基于人群的小样本研究,纳入组的脑微出血样本很少。此外,均为横向研究,若进行更大型的队列研究,并且加入纵向测量值进行分析,或许会获得不一样的研究结果。

## 3 结束语

脑小血管病与睡眠障碍作为中老年人群的高发疾病,逐渐被重视,越来越多的研究尝试探讨脑小血管病与睡眠障碍的关系,尽管其结果不完全统一,但腔隙性脑梗死、脑白质病变、年龄相关性脑萎缩与睡眠的关系已经越来越清晰。或许,不远的未来该领域的研究结果将有助于从睡眠角度干预脑小血管病,早期改善这一类患者的预后和生存质量。

## 参 考 文 献

- [1] 曹珊珊,张骏,王之琪,等. 脑小血管病患者睡眠与认知功能相关性研究[J]. 临床神经病学杂志,2019,32(3):190-195.
- [2] 中华医学会神经病学分会. 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑小血管病诊治共识[J]. 中华神经科杂志,2015,48(10):838-844.

- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国无症状脑梗死诊治共识[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 692-698.
- [4] Ter Telgte A, Van Leijssen EM, Wiegertjes K, et al. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7): 387-398.
- [5] 牛世芹, 秦伟, 杨淑娜, 等. 脑小血管病导致运动障碍的研究进展[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2019, 21(6): 670-672.
- [6] Fu Y, Yan Y. Emerging role of immunity in cerebral small vessel disease[J]. *Front Immunol*, 2018, 9(1): 67.
- [7] 蒋胶胶, 杨改清, 徐志强, 等. 脑小血管病发病机制研究进展[J]. 国际脑血管病杂志, 2018, 26(8): 628-631.
- [8] 王丹, 荣阳, 王凤, 等. 腔隙性脑梗死的临床治疗分析与前瞻性研究[J]. 中国医药指南, 2020, 18(3): 34-35.
- [9] Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral small vessel disease[J]. *Cell Transplant*, 2018, 27(12): 1711-1722.
- [10] Ito E, Inoue Y. The international classification of sleep disorders, Third edition. American academy of sleep medicine. Includes bibliographies and index[J]. *Nihon Rinsho*, 2015, 73(6): 916-923.
- [11] Unrath A, Kassubek J. Symptomatic restless leg syndrome after lacunar stroke: a lesion study[J]. *Mov Disord*, 2006, 21(11): 2027-2028.
- [12] Buratti L, Petrelli C, Viticchi G, et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements after lacunar stroke[J]. *Sleep Med*, 2017, 34(1): 251-252.
- [13] Tuo H, Tian Z, Ma X, et al. Clinical and radiological characteristics of restless legs syndrome following acute lacunar infarction[J]. *Sleep Med*, 2019, 53(6): 81-87.
- [14] Lee SJ, Kim JS, Song IU, et al. Poststroke restless legs syndrome and lesion location: anatomical considerations[J]. *Mov Disord*, 2009, 24(1): 77-84.
- [15] Woo HG, Lee D, Hwang KJ, et al. Post-stroke restless leg syndrome and periodic limb movements in sleep[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(2): 204-210.
- [16] Allen RP, Earley CJ, Jones BC, et al. Iron-deficiency and dopaminergic treatment effects on RLS-Like behaviors of an animal model with the brain Iron deficiency pattern of the restless legs syndrome[J]. *Sleep Med*, 2020, 71(1): 141-148.
- [17] Allen RP. Restless leg syndrome/Willis-Ekbom disease pathophysiology[J]. *Sleep Med Clin*, 2015, 10(3): 207-214, xi.
- [18] 袁俊亮, 张小雨, 王双坤, 等. 脑白质疏松症发生机制研究进展[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(37): 3071-3073.
- [19] 王兴, 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心; 国家神经系统疾病临床医学研究中心, 陈奕奕, 等. 脑小血管病脑白质高信号与认知障碍的关系研究进展[J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(11): 1146-1152.
- [20] Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano M, et al. Poor sleep quality and silent markers of cerebral small vessel disease: a population-based study in community-dwelling older adults (The Atahualpa Project)[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(3): 428-431.
- [21] Cheng CY, Tsai CF, Wang SJ, et al. Sleep disturbance correlates with white matter hyperintensity in patients with subcortical ischemic vascular dementia[J]. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2013, 26(3): 158-164.
- [22] Lazarus M, Huang ZL, Lu J, et al. How do the basal ganglia regulate sleep-wake behavior? [J]. *Trends Neurosci*, 2012, 35(12): 723-732.
- [23] Yaffe K, Nasrallah I, Hoang TD, et al. Sleep duration and white matter quality in Middle-Aged adults[J]. *Sleep*, 2016, 39(9): 1743-1747.
- [24] Kaye JA, Decarli C, Luxenberg JS, et al. The significance of age-related enlargement of the cerebral ventricles in healthy men and women measured by quantitative computed X-ray tomography[J]. *J Am Geriatr Soc*, 1992, 40(3): 225-231.
- [25] Helfrich RF, Mander B, Jagust WJ, et al. Old brains come uncoupled in sleep: slow Wave-Spindle synchrony, brain atrophy, and forgetting[J]. *Neuron*, 2018, 97(1): 221-230. e4.
- [26] Sexton CE, Storsve AB, Walhovd KB, et al. Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults[J]. *Neurology*, 2014, 83(11): 967-973.
- [27] Liu YR, Fan DQ, Gui WJ, et al. Sleep-related brain atrophy and disrupted functional connectivity in older adults[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 347(3): 292-299.
- [28] Rahayel S, Gaubert M, Postuma RB, et al. Brain atrophy in Parkinson's disease with polysomnography-confirmed REM sleep behavior disorder[J]. *Sleep*, 2019, 42(6): zsz062.
- [29] Mander BA, Rao V, Lu B, et al. Prefrontal atrophy, disrupted NREM slow waves and impaired hippocampal-dependent memory in aging[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16(3): 357-364.
- [30] Fjell AM, Sørensen Ø, Amlie IK, et al. Self-reported sleep relates to hippocampal atrophy across the adult lifespan: results from the Lifebrain consortium[J]. *Sleep*, 2020, 43(5): zsz280.
- [31] 张智杰, 杨万勇, 徐安定. 脑微出血[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(04): 371-374.
- [32] 王沈阳, 杨谦, 郭晓敏. 脑微出血的相关研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(3): 384-388.
- [33] Koo DL, Kim JY, Lim JS, et al. Cerebral microbleeds on MRI in patients with obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(1): 65-72.
- [34] Song TJ, Park JH, Choi KH, et al. Moderate-to-severe obstructive sleep apnea is associated with cerebral small vessel disease[J]. *Sleep Med*, 2017, 30(3): 36-42.
- [35] Kang MK, Koo DL, Shin JH, et al. Association between periodic limb movements during sleep and cerebral small vessel disease[J]. *Sleep Med*, 2018, 51(6): 47-52.
- [36] Del Brutto OH, Mera RM, Zambrano MA. Relationship between obstructive sleep apnea and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in community-dwelling older adults. The Atahualpa Project[J]. *Sleep Med*, 2017, 37(6): 10-12.
- [37] Del Brutto OH, Mera RM, Del Brutto VJ, et al. Lack of association between periodic limb movements during sleep and neuroimaging signatures of cerebral small vessel disease in Stroke-Free Community-Dwelling older adults. the atahualpa project[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2020, 29(2): 104497.