

发作性睡病并发心血管疾病相关因素的研究进展

刚思琪 朱雨岚

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)01-0086-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.01.019

发作性睡病(Narcolepsy, NRL)是一种病因及发病机制仍未阐明的睡眠障碍性疾病。患病时会产生睡眠-觉醒周期失调,伴有过度的日间嗜睡(Excessive daytime sleepiness, EDS)和快速眼动睡眠(Rapid eye movement sleep, REM)现象,临床典型症状包括猝倒、睡眠瘫痪、睡眠幻觉及夜间睡眠障碍(Disrupted nighttime sleep, DNS)。流行病学调查显示,发作性睡病在不同国家发病率不同,我国发病率为0.4%^[1]。虽然发作性睡病可以发生在任何年龄,但大多数患者发病多集中在青春期或成年早期,它通常在初始症状出现许多年后才被诊断出来,这种延迟诊断可能是由于临床医生缺乏症状识别^[2],或其中一些症状可能与其他疾病相似而导致误诊。

根据最新版的国际睡眠障碍分类,NRL分为两型:I型发作性睡病(Narcolepsy type1, NT1)为伴有猝倒发作和脑脊液食欲素水平降低;II型发作性睡病(Narcolepsy type2, NT2)为不伴有猝倒发作和脑脊液食欲素水平正常^[3]。既往文献表明下丘脑食欲素不仅参与睡眠-觉醒周期调节,在自主神经功能中同样发挥重要作用,因此I型发作性睡病与高血压病及心血管疾病(Cardiovascular disease, CVD)的发生也密切相关^[4-5]。Carls等人基于一项大规模的回顾性分析表明发作性睡病患者发生脑卒中[优势比(OR)=2.5]、心肌梗死(OR=1.6)、心脏骤停(OR=1.6)和心力衰竭(OR=2.6)的风险均显著增加。冠状动脉血运重建手术(冠状动脉搭桥术或经皮冠状动脉腔内成形术,OR=1.7)的频率也显著增加^[6]。了解发作性睡病、下丘脑食欲素和心血管健康相关因素之间的联系对发作性睡病患者的长期护理十分重要。本研究就发作性睡病并发心血管疾病的相关危险因素进行综述。

1 下丘脑食欲素与发作性睡病

下丘脑食欲素缺乏是NT1的特征性病理生理表现。下丘脑结节区域(包括外侧下丘脑)中的食欲素神经元能够广泛地投射到整个中枢神经系统,参与包括摄食、睡眠-觉醒功能以及自主神经功能的调节^[7]。缺乏下丘脑食欲素的基因敲除小鼠具有与NT1相似的表型,包括日间过度嗜睡、猝倒发作以及快速眼动(REM)睡眠潜伏期的缩短等症状^[8]。在发作性睡病中已经检测到针对由下丘脑神经元表达的自身抗原的自身反应性淋巴细胞(CD4+/CD8+),这可能与自

身免疫病因学相一致^[9]。另外,有证据表明下丘脑食欲素水平与睡眠碎片有关系,某项研究证实,在NT1与NT2以及NT1脑脊液中下丘脑食欲素水平较低的人群中睡眠结构受到更大的干扰,包括REM睡眠异常和REM睡眠行为障碍^[10-14]。

2 下丘脑食欲素与心血管疾病病理生理

2.1 下丘脑食欲素与心脏自主神经功能

下丘脑食欲素神经元投射被认为是自主神经功能状态依赖性(睡眠-清醒)调节的基础,并且能够增加交感神经活性、加快心率和升高血压^[15]。例如,在啮齿类动物中注射下丘脑食欲素可升高血压;阻断下丘脑食欲素受体可降低血压^[16-17]。下丘脑食欲素也可能影响心脏副交感神经调控,最近在癫痫猝死小鼠模型中的证据^[18]以及下丘脑食欲素神经元与中枢自主神经网络的联系^[7]都表明了这一点。有研究证实,在下丘脑食欲素缺乏的小鼠中与睡眠相关的血压变化是迟钝的^[19],这表明NT1中与睡眠相关的血压变化可以追溯到缺乏下丘脑食欲素神经元共同释放的神经递质。

2.2 下丘脑食欲素与心血管内皮功能

血管内皮功能障碍是心血管疾病发生风险的1个预测标志^[20],它是由小鼠的慢性睡眠碎片以及血管系统的结构变化引起的^[21]。McAlpine等人最新的一项研究表明,受到睡眠碎片化影响而导致血管内皮细胞功能障碍的载脂蛋白E基因敲除小鼠更容易导致动脉粥样硬化。它与未受到睡眠碎片影响的载脂蛋白E基因敲除小鼠比较,在光照(休息)期间下丘脑产生食欲素减少,并形成更多的炎性单核细胞和中性粒细胞以及形成更大的动脉粥样硬化病变^[21-23]。下丘脑食欲素缺乏会出现单核细胞增多并加速动脉粥样硬化,而伴有睡眠碎片化症状的载脂蛋白E基因敲除小鼠在补充下丘脑食欲素后单核细胞数量减少,动脉粥样硬化病变也变小^[23]。由此可以推测,由于下丘脑食欲素缺乏所导致的动脉粥样硬化是发作性睡病并发心血管疾病病理生理基础的1个关键因素。

2.3 下丘脑食欲素与心肌功能及重构

下丘脑食欲素可能在心脏水平起到保护作用。Perez等人研究发现,与野生型小鼠比较,缺乏下丘脑分泌素受体的小鼠表现出更严重的心功能障碍和心肌瘢痕形成^[24]。给野生型小鼠注射神经激素(血管紧张素II和异丙肾上腺素)来模拟心力衰竭,再给予下丘脑分泌素受体激动剂后可明显改善心肌功能,提高心脏射血分数^[24]。在灌流大鼠心脏模型和活体模型中激活下丘脑食欲素受体可增加离体大鼠心肌

细胞的收缩力,并提高对缺血/再灌注后的心肌保护,从而缩小梗死范围^[25]。

3 发作性睡病患者并发心血管疾病的其他危险因素

3.1 DNS、EDS 与心血管疾病

EDS 与 DNS 都是发作性睡病的特征性临床表现,均可能增加发作性睡病患者并发心血管疾病的风险。众所周知,在一般人群中睡眠障碍与患心血管疾病的风险增加有关,尤其是睡眠时间^[26],发作性睡病患者的睡眠时间似乎没有受到影响,但其睡眠质量却受到影响。根据流行病学调查显示,发作性睡病患者中 EDS 症状出现率 100%^[27],而 DNS 症状出现率为 30%~95%。

DNS 具体表现为难以入睡或频繁觉醒,并且多导睡眠监测结果显示患者的睡眠时相出现异常转换,包括频繁转换到快速眼动睡眠。DNS 和 EDS 并不是发作性睡病所特有的症状,他们也可存在于老年人或其他睡眠障碍性疾病患者中^[28],DNS 可以独立预测失眠患者并发心血管疾病^[29],但其是否是发作性睡病共患心血管疾病的相关危险因素仍需进一步研究。最近的一项研究发现,发作性睡病患者的脑脊液下丘脑食欲素水平与夜间睡眠是否稳定具有剂量依赖性^[30],具体表现为与正常人比较,下丘脑食欲素缺乏患者(<110 pg/mL)夜间觉醒次数明显增多,短时觉醒(<15 s)比率减低,长时觉醒(>1.5 min)比率增加,而短程睡眠(<14 min)比率增高,长程睡眠(>32.5 min)比率降低。这些结果表明,在包括发作性睡病在内的睡眠过度障碍疾病中下丘脑分泌素与睡眠稳定性/DNS 有关。

EDS 不仅会增加 NRL 患者共患心血管疾病的风险,更可能提高患者的病死率,特别是在老年人中 EDS 是困扰他们的普遍问题^[28]。在一项以法国人群为基础的前瞻性研究中经过为期 5 年的随访,调查结果显示,与正常人比较,伴有 EDS 症状的老年人(≥65 岁)患冠心病和脑卒中的风险增加^[31]。同一项研究中在调整了一些危险因素后为期 6 年的随访结果显示,定期或频繁的 EDS 发作与心血管疾病的死亡风险显著增加有关,但与癌症相关的死亡无关^[32]。在另一项研究中 EDS 与任何既往心血管病史无关^[29]。包括年轻人参与者在内的 EDS 研究结果总体上与老年人的结果一致^[33-35]。

3.2 发作性睡病共患疾病与心血管疾病

发作性睡病共患疾病与并发心血管疾病的风险有关,包括肥胖^[4,36-38]、抑郁症^[5,36,39]及其他睡眠障碍性疾病。

肥胖的原因可能是多因素的,包括下丘脑分泌素缺乏、能量消耗减少、嗜睡导致的久坐行为增加等,且与健康人群及年龄相匹配的肥胖对照组比较,患有 NT1 的儿童性早熟患病率明显增加,青春期早熟与成年后心血管疾病的患病风险及病死率增加明显相关^[40]。

NRL 患者并发抑郁症可能有复杂的双向关系,一方面 I 型 NRL 是由下丘脑食欲素缺乏引起,而另一方面下丘脑-垂体-肾上腺轴的作用并不局限于唤醒、增强或喂养行为,它还可以通过刺激下丘脑-垂体-肾上腺轴和激励行为来调节应激反应。因此,NRL 中的下丘脑食欲素缺乏也可能造成

情绪障碍。Inocente 等人最近报道了多例儿童发作性睡病患者并发抑郁状态^[41],而马里兰州华盛顿县的前瞻性社区精神卫生流行病学研究表明,40 岁以下患有抑郁症的女性患冠心病的风险是没有抑郁症的同龄女性的 6 倍^[45]。

有证据表明发作性睡病患者共患其他睡眠障碍性疾病包括阻塞性睡眠呼吸暂停(Obstructive sleep apnea,OSA)、周期性腿动(Periodic leg movement,PLM),这也与后期共患心血管疾病的概率及病死率增高相关^[42]。据统计,24%~40%的成年发作性睡病患者会共患 OSA,但目前尚不清楚并发阻塞性睡眠呼吸暂停是否会增加发作性睡病患者的合并心血管疾病的风险。发作性睡病、其他睡眠障碍性疾病和并发心血管疾病的风险之间的相互关系可能因人群不同(成人与儿童)、分型不同(NT1 与 NT2)而不同,目前研究可能很难区分因果关系^[43-44]。

4 展 望

下丘脑食欲素缺乏、EDS、NDS、发作性睡病共患疾病等因素与发作性睡病患者合并心血管疾病的相互关系是复杂和多方面的。由于发作性睡病是一种罕见的疾病,临床研究一直具有挑战性。一些研究只能依赖于回顾性的病历分析,可能缺乏关于下丘脑食欲素水平的数据或足够的信息来区分 NT1 和 NT2。如果发作性睡病并发心血管疾病是 NT1 独有的,或者 NT1 比 NT2 更常见,这可能有助于阐明下丘脑食欲素缺乏在促进心血管疾病中起着关键作用。总之,发作性睡病并发心血管疾病是有理论依据的,对发作性睡病患者的疾病管理应包括定期评估心血管健康状况,以降低心血管疾病的发病风险。

参 考 文 献

- [1] Nakamura M, Kanbayashi T, Sugiura T, et al. Relationship between clinical characteristics of narcolepsy and CSF orexin-A levels[J]. J Sleep Res, 2011, 20(1 Pt 1): 45-49.
- [2] Rosenberg R, Kim AY. The AWAKEN survey: knowledge of narcolepsy among physicians and the general population[J]. Postgrad Med, 2014, 126(1): 78-86.
- [3] Ruoff C, Rye D. The ICSD-3 and DSM-5 guidelines for diagnosing narcolepsy: clinical relevance and practicality[J]. Curr Med Res Opin, 2016, 32(10): 1611-1622.
- [4] Black J, Reaven NL, Funk SE, et al. Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study[J]. Sleep Med, 2017, 33: 13-18.
- [5] Ohayon MM. Narcolepsy is complicated by high medical and psychiatric comorbidities: a comparison with the general population[J]. Sleep Med, 2013, 14(6): 488-492.
- [6] Carls G, Reddy SR, Broder MS, et al. Burden of disease in pediatric narcolepsy: a claims-based analysis of health care utilization, costs, and comorbidities[J]. Sleep Med, 2020, 66: 110-118.
- [7] Bastianini S, Silvani A. Clinical implications of basic research: The role of hypocretin/orexin neurons in the central autonomic network[J]. Clinical and Translational Neuroscience, 2018, 2 (2): 2514183X1878932.

- [8] Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation [J]. *Cell*, 1999, 98(4): 437-451.
- [9] Latorre D, Kallweit U, Armentani E, et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons[J]. *Nature*, 2018, 562(7725): 63-68.
- [10] Pizza F, Vandi S, Ilti M, et al. Nocturnal Sleep Dynamics Identify Narcolepsy Type 1 [J]. *Sleep*, 2015, 38(8): 1277-1284.
- [11] Sorensen GL, Knudsen S, Jennum P. Sleep transitions in hypocretin-deficient narcolepsy[J]. *Sleep*, 2013, 36(8): 1173-1177.
- [12] Takei Y, Komada Y, Namba K, et al. Differences in findings of nocturnal polysomnography and multiple sleep latency test between narcolepsy and idiopathic hypersomnia[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(1): 137-141.
- [13] Vandi S, Rodolfi S, Pizza F, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction, altered sleep architecture, and muscle overactivity during nocturnal sleep in pediatric patients with narcolepsy type 1[J]. *Sleep*, 2019, 42(12): zsz169.
- [14] Alakuijala A, Sarkanen T, Partinen M. Hypocretin-1 Levels Associate with Fragmented Sleep in Patients with Narcolepsy Type 1[J]. *Sleep*, 2016, 39(5): 1047-1050.
- [15] Grimaldi D, Silvani A, Benarroch EE, et al. Orexin/hypocretin system and autonomic control: new insights and clinical correlations[J]. *Neurology*, 2014, 82(3): 271-278.
- [16] Li TL, Chen JYS, Huang SC, et al. Cardiovascular pressor effects of orexins in the dorsomedial hypothalamus[J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 818: 343-350.
- [17] Jackson KL, Dampney BW, Moretti JL, et al. Contribution of Orexin to the Neurogenic Hypertension in BPH/2J Mice[J]. *Hypertension*, 2016, 67(5): 959-969.
- [18] Iyer SH, Aggarwal A, Warren TJ, et al. Progressive cardiorespiratory dysfunction in Kv1.1 knockout mice may provide temporal biomarkers of pending sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): The contribution of orexin[J]. *Epilepsia*, 2020, 61(3): 572-588.
- [19] Bastianini S, Silvani A, Berteotti C, et al. Sleep related changes in blood pressure in hypocretin-deficient narcoleptic mice [J]. *Sleep*, 2011, 34(2): 213-218.
- [20] Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, et al. The clinical implications of endothelial dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 42(7): 1149-1160.
- [21] Carreras A, Zhang SX, Peris E, et al. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice[J]. *Sleep*, 2014, 37(11): 1817-1824.
- [22] Plump AS, Smith JD, Hayek T, et al. Severe hypercholesterolemia and atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice created by homologous recombination in ES cells[J]. *Cell*, 1992, 71(2): 343-353.
- [23] McAlpine CS, Kiss MG, Rattik S, et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis[J]. *Nature*, 2019, 566(7744): 383-387.
- [24] Perez MV, Pavlovic A, Shang C, et al. Systems Genomics Identifies a Key Role for Hypocretin/Orexin Receptor-2 in Human Heart Failure[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66(22): 2522-2533.
- [25] Patel VH, Karteris E, Chen J, et al. Functional cardiac orexin receptors: role of orexin-B/orexin 2 receptor in myocardial protection[Z], 2018:132.
- [26] St-Onge MP, Grandner MA, Brown D, et al. Sleep Duration and Quality: Impact on Lifestyle Behaviors and Cardiometabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 134(18): e367-e386.
- [27] Roth T, Dauvilliers Y, Mignot E, et al. Disrupted nighttime sleep in narcolepsy[J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9(9): 955-965.
- [28] Vaz Fragoso CA, Miller ME, Fielding RA, et al. Sleep-wake disturbances in sedentary community-dwelling elderly adults with functional limitations[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2014, 62(6): 1064-1072.
- [29] Jaussent I, Empana JP, Ancelin ML, et al. Insomnia, daytime sleepiness and cardio-cerebrovascular diseases in the elderly: a 6-year prospective study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56048.
- [30] Barateau L, Lopez R, Chenini S, et al. Association of CSF orexin-A levels and nocturnal sleep stability in patients with hypersomnolence [J]. *Neurology*, 2020, 95(21): e2900-e2911.
- [31] Blachier M, Dauvilliers Y, Jaussent I, et al. Excessive daytime sleepiness and vascular events: the Three City Study[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(5): 661-667.
- [32] Empana JP, Dauvilliers Y, Dartigues JF, et al. Excessive daytime sleepiness is an independent risk indicator for cardiovascular mortality in community-dwelling elderly: the three city study[J]. *Stroke*, 2009, 40(4): 1219-1224.
- [33] Boden-Albala B, Roberts ET, Bazil C, et al. Daytime sleepiness and risk of stroke and vascular disease: findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS) [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5(4): 500-507.
- [34] Elwood P, Hack M, Pickering J, et al. Sleep disturbance, stroke, and heart disease events: evidence from the Caerphilly cohort[J]. *J Epidemiol Community Health*, 2006, 60(1): 69-73.
- [35] Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, et al. Habitual sleep patterns and risk for stroke and coronary heart disease: a 10-year follow-up from NHANES I [J]. *Neurology*, 1997, 48(4): 904-911.
- [36] Cohen A, Mandrekar J, St Louis EK, et al. Comorbidities in a community sample of narcolepsy[J]. *Sleep Med*, 2018, 43:14-18.
- [37] Jennum P, Ibsen R, Knudsen S, et al. Comorbidity and mortality of narcolepsy: a controlled retro- and prospective national study[J]. *Sleep*, 2013, 36(6): 835-840.
- [38] Poli F, Pizza F, Mignot E, et al. High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy[J]. *Sleep*, 2013, 36(2): 175-181.
- [39] Vaccarino V, Badimon L, Bremner JD, et al. Depression and coronary heart disease: 2018 position paper of the ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation [published correction appears in *Eur Heart J*. 2020 May 1;41(17):1696] [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(17): 1687-1696.