

·临床研究·

帕金森病患者快速动眼睡眠行为障碍相关因素分析

张靖^{1a}, 吴小云^{1b}, 王俊男^{1c}, 贾婕^{1a}, 安志恒², 刘冬^{1a}

作者单位
1. 张家口市第一医院
a. 神经内一科, b. 神经外科, c. 呼吸三科
河北 张家口 075000
2. 陆军第八十一集团军医院急救中心
河北 张家口 075000
基金项目
张家口市重点研发计划项目(No. 1921091D)
收稿日期
2020-08-06
通讯作者
张靖
piowan@163.com

摘要 目的:探讨伴随快速动眼睡眠行为障碍(RBD)的帕金森病患者(PD)的临床特点及相关影响因素。**方法:**前瞻性纳入PD患者85例,根据快速动眼睡眠行为障碍量表-香港版(RBDQ-HK)将PD患者分为伴随可能的RBD组(PD-RBD)40例和不伴快速动眼睡眠行为障碍组(PD-nRBD)45例。收集患者的一般临床资料;采用H-Y分期量表(H-Y)评价患者的运动症状;采用帕金森病睡眠量表(PDSS)评价患者的睡眠质量;采用简易智能精神状态检查量表(MMSE)评价患者的智能状况;采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评价患者的焦虑、抑郁状态;采用非运动症状问卷量表(NMSQ)评价患者的非运动症状。检验血清叶酸、维生素B₁₂、尿酸及同型半胱氨酸(Hcy)的表达水平。**结果:**与PD-nRBD组相比,PD-RBD组的病程较长($P<0.05$),左旋多巴的等效使用剂量较大,为365(178.59, 540.82) mg(均 $P<0.05$);2组的MMSE评分无明显差异($P>0.05$),而H-Y分期、PDSS、HAMA、HAMD和NMSQ评分差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);2组患者的叶酸、维生素B₁₂、尿酸和Hcy水平差异无统计学意义($P>0.05$);RBDQ-HK评分与病程、左旋多巴等效剂量、H-Y分期、HAMA、HAMD、PDSS和NMSQ评分呈正相关($P<0.05$),与PDSS评分呈负相关($P<0.05$),与年龄、发病年龄、MMSE评分、叶酸、维生素B₁₂、尿酸和Hcy未见出现相关性($P>0.05$)。**结论:**PD-RBD发病率较高,病程较长,临床症状更加明显。RBD与病程、运动症状、自主神经功能、睡眠质量和情绪等因素有关,需要及时治疗干预。**关键词** 帕金森病;快速动眼睡眠行为障碍;临床特点;影响因素;横断面调查
中图分类号 R741;R741.02;R742 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20201196
本文引用格式:张靖, 吴小云, 王俊男, 贾婕, 安志恒, 刘冬. 帕金森病患者快速动眼睡眠行为障碍相关因素分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2021, 16(6): 364-366.

快速动眼睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)是指在快速动眼睡眠期患者因肌肉失张力和脑电活动被抑制而出现的一种异态睡眠,常表现为异常的梦境演绎行为,如无意识的谩骂、大声叫喊、拳打脚踢,或者出现伤害自身或者床伴的行为等^[1]。部分帕金森病患者(Parkinson's disease, PD)患者伴随RBD^[2],但是否伴有RBD的PD患者在病理变化及疾病的严重程度上存在差别,RBD是否与PD的病情进展相关,相关研究在国内较少。本研究拟通过临床横断面调查研究,探讨PD-RBD患者的临床特点及相关影响因素,为本病的早诊断、早治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为小样本的前瞻性流行病学调查。收集2018年5月至2020年5月就诊于张家口市第一医院的PD患者85例,采用快速动眼睡眠行为障碍量表-香港版(rapid eye movement sleep behavior disorder questionnaire Hongkong, RBDQ-HK)进行筛查,将患者分为伴随可能的RBD(PD-RBD)组40例和不伴快速动眼睡眠行为障碍(PD-nRBD)组45例。
纳入标准:所有患者均符合《中国帕金森病的诊断标准(2016版)》中PD的诊断标准^[3];PD-RBD组患者RBDQ-HK的总分 ≥ 17 分^[4](满足《国际睡

眠障碍分类标准(ICSD-III)》中临床诊断RBD的最低标准:RBDQ-HK自评总分 ≥ 17 分)。排除标准:非原发性PD;患者有反复的头部外伤病史、脑炎病史或精神病史;患者伴随动眼危象、核上性麻痹或其他小脑病变症状;患者记忆逐步丢失、具有自主神经功能障碍、语言以及行为怪异或者明确诊断为痴呆;有严重的心、肾疾病或肿瘤等内科病史;发病前有毒物或相关镇静药物治疗史;无行为能力者;临床资料不完整者。

1.2 方法

由具有5年以上PD治疗经验的医师进行诊断,完成流行病学调查表,并辅导患者完成各类量表。采用统一的流行病学调查表收集患者的一般临床资料,包括性别、年龄、发病年龄、病程、教育程度、家族史、基础疾病和左旋多巴胺的治疗剂量等情况;采用H-Y分期量表(Hoehn and Yahr stage scale, H-Y)评价患者的运动症状;采用帕金森病睡眠量表(Parkinson's disease sleep scale, PDSS)评价患者的睡眠质量;采用简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评价患者的智能状况;采用汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)评价患者的焦虑、抑郁状态;采用非运动症状问卷量表(non-motor symptom questionnaire, NMSQ)评价患者的胃肠消化功能、自主神经症状、神经精神症状

和睡眠障碍感觉障碍等非运动症状。所有患者均于早晨抽取空腹静脉血,检验血清叶酸、维生素 B₁₂、尿酸及同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)的水平。

本研究获得医院伦理委员会批准。入选的患者均对本研究知情,并签署调查研究的知情同意书。

1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件处理数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数四分位间距[M(P₂₅, P₇₅)]表示,组间比较采用 Wilcoxon 检验。计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Spearman 法分析 RBDQ-HK 评分与其他指标的相关性。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组一般资料比较

2组的性别、年龄、发病年龄和基础疾病差异无统计学差异(*P*>0.05),但 PD-RBD 组的病程较长(*P*<0.05)。PD-nRBD 组的左旋多巴的等效使用剂量为 365(178.59, 540.82) mg, 低于 PD-RBD 组的 600(230, 1362) mg(均 *P*<0.05),见表 1。

2.2 2组运动症状和非运动症状的比较

PD-RBD 组患者 PDSS 评分 <PD-nRBD 组,而 HAMA、HAMD 和 NMSQ 评分 >PD-nRBD 组,H-Y 分期高于 PD-nRBD 组(均 *P*<0.05),MMSE 评分差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

2.3 2组血清学指标比较

2组患者的叶酸、维生素 B₁₂、尿酸和 Hcy 水平差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 3。

2.4 RBDQ-HK 评分与其他指标的相关性分析

多重线性相关分析显示 RBDQ-HK 评分与病程、左旋多巴等效剂量、H-Y 分期、HAMA、HAMD、PDSS 和 NMSQ 评分呈正相关(*P*<0.05),与 PDSS 评分呈负相关(*P*<0.05),而与年龄、发病年龄、MMSE 评分、叶酸、维生素 B₁₂、尿酸和 Hcy 未见出现相关性(*P*>0.05),见表 4。

3 讨论

RBD 是指在快速动眼睡眠过程中出现的可能导致损伤或睡眠中断的异常行为,多导睡眠监测显示快速动眼睡眠期间正常骨骼肌张力丧失即可诊断,是大脑中突触核蛋白病的前驱症状,通常为神经退行性疾病发展过程中的一个标志^[5]。有 14.7%~58% 的 PD 患者在疾病发展过程中发生 RBD,RBD 对 PD 的病情进展可能有促进作用^[6]。RBDQ-HK 对 PD-RBD 患者的筛选具有较高的特异性与敏感性,筛查结果显示,本研究的 85 例 PD 患者中,47.06% 伴发 RBD,与上述国外研究结果一致。2 组患者的临床资料比较结果发现:①PD 患者伴随 RBD 发病率较高;②PD-RBD 组患者病程更长,服用左旋多巴的等效使用剂量 >PD-nRBD 组;③PD-RBD 组患者 PDSS 评分 <PD-nRBD 组,而 HAMA、HAMD 和 NMSQ 评分 >PD-nRBD 组,H-Y 分期高于 PD-nRBD 组(均 *P*<0.05),MMSE 评分差异无统计学意义(*P*>0.05)。约 30%~50% 的 PD 患者伴发 RBD,二者在发病机制上均与 α -突触核蛋白有关,病程越长则多巴胺能神经元受损越广泛,患者的临床症状更严重^[7]。针对剂量上的差异,笔者认为 PD-RBD 组患者临床症状较重,且非运动症状较多,因此需要更大的有效药物剂量才能控制患者症状和提高患者的生存质

表 1 2组一般临床资料比较(例或 $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	男/女	年龄/岁	发病年龄/岁	病程/年	基础疾病			
						高血压	冠心病	高血脂	糖尿病
PD-nRBD 组	45	25/20	63.93±9.17	60.57±8.31	3.35±0.78	3	16	9	5
PD-RBD 组	40	24/16	65.82±7.41	61.97±7.62	3.86±0.85	8	12	6	3
检验值		0.171	1.092	0.806	2.885			3.701	
<i>P</i> 值		0.679	0.278	0.443	0.005			0.296	

表 2 2组运动症状和非运动症状比较(例或 $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	H-Y 分期		PDSS/分	HAMA /分	HAMD/分	MMSE/分	NMSQ/分
		1~2.5 期	≥3 期					
PD-nRBD 组	45	35	23	94.07±23.84	18.47±8.18	13.87±6.30	22.71±6.39	8.56±3.77
PD-RBD 组	40	10	17	83.38±21.94	24.63±9.71	19.04±8.52	24.27±6.84	11.56±4.15
检验值			4.017	2.142	-3.174	-2.584	-1.087	-3.492
<i>P</i> 值			0.045	0.035	0.002	0.011	0.280	0.001

表 3 2组血清学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	叶酸/(ng/mL)	维生素 B ₁₂ /(pg/mL)	尿酸/(μmol/L)	Hcy/(μmol/L)
PD-nRBD 组	45	8.41±2.54	273.90±34.42	278.86±45.27	12.74±4.30
PD-RBD 组	40	9.15±3.18	262.68±31.73	291.58±48.11	13.64±4.28
检验值		-1.191	1.556	-1.255	-0.965
<i>P</i> 值		0.237	0.124	0.213	0.337

表4 RBDQ-HK 评分与其他指标的相关性分析

变量	Spearman 相关系数	P 值
年龄	−0.163	0.472
发病年龄	0.202	0.417
病程	0.724	<0.001
左旋多巴等效剂量	0.802	<0.001
H-Y 分期	0.695	0.009
PDSS	−0.378	0.010
HAMA	0.707	0.008
HAMD	0.664	0.013
MMSE	0.023	0.846
NMSQ	0.525	0.032
叶酸	−0.142	0.395
维生素 B ₁₂	0.074	0.761
尿酸	−0.096	0.817
同型半胱氨酸	0.162	0.238

量。PD 患者可出现失眠、睡眠呼吸暂停和异态睡眠(RBD)这3类睡眠障碍^[8],而RBD可引起或加重失眠,且此类患者睡眠中出现的大喊大叫及肢体活动等行为可导致睡眠中断,严重影响患者睡眠质量,因此 PD-RBD 组 PDSS 评分较低。有报道称 PD-RBD 患者常伴有自主神经功能障碍,且患者更容易出现焦虑、抑郁状态,这与本研究结果一致,这提示 PD-RBD 患者路易小体累及边缘系统、黑质和皮质等,并存在更加广泛的神经系统损害^[9]。

RBD 是 PD 患者发生认知功能障碍的独立危险因素,但本研究未发现 2 组间 MMSE 评分存在差异,这可能因为 PD-RBD 患者初期多表现为词语记忆、执行功能和视空间构建等领域轻度认知功能障碍,随着病程的延长,PD-RBD 患者认知功能障碍的进展速度可能超过 PD-nRBD 患者,这提示要做好长期随访工作。

本研究还发现 RBDQ-HK 评分与患者的病程、左旋多巴等效剂量、H-Y 分期、HAMD、HAMA、NMSQ 呈正相关($P<0.05$),而与 PDSS 呈负相关($P<0.05$)。随着疾病的进展,RBD 症状逐渐加重,因此 RBDQ-HK 评分与患者的病程正相关。此外病情进展还可导致患者出现各类临床症状,需要服用的药物剂量增加,因此 RBDQ-HK 评分与左旋多巴等效剂量呈正相关。但左旋多巴治疗 PD 潜在的弊端也存在争议,左旋多巴虽然能够改善 PD 患者的运动症状(震颤、运动迟缓),但也会导致姿势和步态稳定性的破坏等,这是临床需要谨慎对待的一个问题^[10]。有研究发现^[11],RBD 患者更容易出现尿失禁、便秘及性功能障碍等自主神经症状,可能与 RBD 发病受累的区域(脑桥脚核和蓝斑)与自主神经系统区域重叠有关,因此 PD-RBD 患者自主神经功能障碍症状更加严重。研究表明,RBD 患者的蓝斑-蓝斑下区复合体与快速动眼睡眠有关,当此区域受损时将引起心脏自主神经功能异常^[12]。

有回顾性对照研究发现,患有精神疾病特别是抑郁症的患者 RBD 的发病率是正常人的 10 倍^[13],另有研究亦证实抑郁症

患者更易发生 RBD,苯二氮卓类药物同样可增加 RBD 的患病率^[14]。RBD 的发生与中缝核和蓝斑受损有关,这就使得 RBD 与焦虑、抑郁建立了解剖和病理上的联系。PD-RBD 患者大脑中去甲肾上腺素等神经递质表达减少以及 5-羟色胺含量降低,因此出现焦虑和抑郁^[15]。焦虑和抑郁常导致失眠和早起,而睡眠障碍又会加重焦虑和抑郁,二者互相促进形成了恶性循环。

本研究为小样本单中心的调查研究,可能给研究结果带来一定的偏倚,需要通过多中心、大样本的研究以挖掘 PD-RBD 患者的临床特点和影响因素,为本病的诊治提供更加科学的依据。

综上所述,PD-RBD 患者发病率较高,病程较长,相比 PD-nRBD 患者临床症状更加明显。RBD 与病程、运动症状、自主神经功能、睡眠质量和情绪等因素有关,严重影响了患者的生活质量,需要及时干预各类影响因素,以减轻患者及其家庭的负担。

参考文献

[1] 于雯雯,李振光,张玺,等. 帕金森病运动前期诊断的临床标记物[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25: 67-71.

[2] Melpignano A, Parrino L, Santamaria J, et al. Isolated rapid eye movement sleep behavior disorder and cyclic alternating pattern: is sleep microstructure a predictive parameter of neurodegeneration[J]? Sleep, 2019, 42: 1-7.

[3] 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版) [J]. 中华神经科杂志, 2016, 49: 268-271.

[4] Shen S, Shen Y, Xiong K, et al. Validation study of REM sleep behavior disorder questionnaire-Hong Kong (RBDQ-HK) in east China[J]. Sleep med, 2014, 15: 952-958.

[5] Kataoka H, Sugie K. Risk for later rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease: a 6-year prospective study[J]. Int J Neurosci, 2020, 130: 237-242.

[6] McKenna D, Peever J. Degeneration of rapid eye movement sleep circuitry underlies rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Mov Disord, 2017, 32: 636-644.

[7] St L E, Boeve A, Boeve B. REM Sleep Behavior Disorder in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies[J]. Mov Disord, 2017, 32: 645-658.

[8] Wang Y, Yang Y, Lan D, et al. An observational clinical and video-polysomnographic study of the effects of rosiglitazone in sleep disorder in Parkinson's disease[J]. Sleep Breath, 2017, 21: 319-325.

[9] Vilas D, Iranzo A, Tolosa E, et al. Assessment of α -synuclein in submandibular glands of patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study[J]. Lancet Neurol, 2016, 15: 708-718.

[10] 董丹. 卡比多巴-左旋多巴控释片治疗帕金森病合并睡眠障碍的疗效观察 [J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21: 79-82.

[11] Ehrminger M, Latimier A, Pyatigorskaya N, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder [J]. Brain, 2016, 139:1180-1188.

[12] Garc A-L D, Longo-Dos S C, Ewencyk C, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease[J]. Brain, 2013, 136: 2120-2129.

[13] Bourgouin P, Rahayel S, Gaubert M, et al. Gray matter substrates of depressive and anxiety symptoms in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 62: 163-170.

[14] Ozone M, Shimazaki H, Ichikawa H, et al. Efficacy of yokukansan compared with clonazepam for rapid eye movement sleep behaviour disorder: a preliminary retrospective study [J]. Psychogeriatrics, 2020, 20: 681-690.

[15] 陈书丽,王金莹,崔林阳,等. RBD 患者的睡眠结构及其与情绪状态、自主神经功能症状、睡眠质量的相关性[J]. 中华神经医学杂志, 2018, 17: 88-94.

(本文编辑:唐颖馨)