DOI:10.16016/j.1000-5404.201605093

特发性快动眼期睡眠行为异常非运动障碍的特点

陈 静,李延萍 (400021 重庆,重庆市中医院脑病科)

[摘要] **目的** 通过分析快动眼期睡眠行为异常(idiopathic REM sleep disorder,iRBD)患者是否存在嗅觉减退、睡眠障碍、焦虑抑郁,来探讨 iRBD 患者的非运动障碍特点。**方法** 收集我院 2014 年 1 月至 2016 年 1 月 iRBD 患者 48 例及健康对照组 53 例,分别对两组人群进行睡眠指标、嗅觉功能、焦虑抑郁量表以及血清中 IL-6、TNF-α 浓度的检测。**结果** iRBD 组与健康对照组比较,其总睡眠时间、睡眠效率明显降低($P<0.05$);睡眠潜伏期、觉醒指数、快动眼睡眠潜伏期明显增高($P<0.05$);嗅觉减退明显增多($P<0.01$);焦虑抑郁评分明显增高($P<0.05$);但两组人群血清中 IL-6 及 TNF-α 浓度差异没有统计学意义($P>0.05$)。**结论** iRBD 与帕金森病有类似的非运动障碍特点,早期干预 iRBD 人群有利于帕金森病患者的预防和治疗。

[关键词] 特发性快动眼期睡眠行为异常;非运动障碍;帕金森病

[中图法分类号] R338.63;R339.141;R741 [文献标志码] A

Characteristics of non-dyskinesias in idiopathic REM sleep disorder

Chen Jing, Li Yanping (Department of Brain Disease, Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing, 400021, China)

[**Abstract**] **Objective** To study the characteristics of non-dyskinesias in (idiopathic REM sleep disorder, iRBD) patients by examining the possible symptoms of hyposmia, sleep disorders, anxiety and depression. **Methods** Forty-eight iRBD patients and 53 healthy people recruited from our hospital between Jan 2014 and Jan 2016 were studied as treatment and control groups. The subjects of the 2 groups were evaluated by factors including sleep indicators, olfactory function, anxiety and depression scale, and blood serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-α). **Results** Compared with control group, total sleep time and sleep efficiency were significantly reduced in treatment group ($P<0.05$). Also, sleep latency, awakening index and rapid eye movement (REM) sleep latency were significantly increased ($P<0.05$), along with more severe hyposmia and higher score of anxiety and depression in the treatment than control group ($P<0.05$). But there were no significant differences in the serum levels of IL-6 and TNF-α between the 2 groups ($P>0.05$). **Conclusion** Patients with iRBD or Parkinson's disease (PD) share similar symptoms of non-dyskinesias. Early intervention in iRBD patients will be of benefit to prevent and treat patients with PD.

[**Key words**] idiopathic REM sleep disorder; non-dyskinesias; Parkinson's disease

Supported by the Ability Enhancement Program of Chongqing Science and Technology Research and Development Base (CSTC2014pt-gc10003). Corresponding author: Li Yanping, E-mail: 840051779@qq.com

[基金项目] 重庆市科技研发基地能力提升项目(CSTC2014pt-gc10003)

[通信作者] 李延萍,E-mail:840051779@qq.com

[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160713.1620.007.html

快动眼期睡眠行为异常(REM sleep behavior disorder,RBD)是 REM 睡眠期肌肉失弛缓,出现与梦境相关的各种不自主运动或异常行为,常会引起自伤或伤人。研究发现部分 RBD 患者,合并存在有脑梗死、脑干或桥脑小脑角区肿瘤、白质脱髓鞘等疾病的,被称为继发性 RBD。而另一部分 RBD 患者则缺少确切病因,被称为特发性 RBD (idiopathic RBD,iRBD)。目前研究指出,近 80% 的 iRBD 患者在 10 年以后,将可能出现某种神经变性疾病[1-4],主要是帕金森病(Parkinson's disease,PD)。由于 iRBD 可能早于 PD 出现明显运动症状前数年或数十年出现,是前期干预 PD 的重点人群。本研究通过分析 iRBD 患者是否存在嗅觉减退、睡眠障碍、焦虑抑郁,来认识 iRBD 患者非运动障碍的特点,有助于 PD 的早期预防和治疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集我院 2014 年 1 月至 2016 年 1 月 iRBD 患者 48 例,健康受试者 53 例。iRBD 组男性 26 例,女性 22 例;健康对照组男性 29 例,女性 24 例,两组性别构成情况差异无统计学意义($P>0.05$)。iRBD 组 42~69(49.96±10.33)岁,健康对照组 44~70(51.37±11.24)岁,两组年龄之间差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 诊断标准

iRBD 患者符合《国际睡眠障碍分类指南(ICSD)》iRBD 诊断标准:(1)睡眠中出现伤人或伤己的行为。(2)出现躯干或肢体活动。(3)至少有以下 1 项:①具有伤害性;②与梦境相关;③睡眠中断。(4)多导睡眠监测在 REM 睡眠期出现下面至少 1 项:①下颌肌电张力增加;②下颌肌电活动增加;③躯干或肢体活动增加;④复杂表情或行为。(5)与精神疾病无关。以上标准至少要符合(2)和(3)。排除标准:(1)CT/MRI 发现脑干或桥脑小脑角区占位病变。(2)长期使用抗焦虑抑郁药物。(3)嗜酒或使用中枢兴奋剂。(4)有认知障碍。(5)患其他中枢神经系统疾病[2,5]。

健康受试者:年龄 40~70 岁;家属未述其有夜间异常行为发生;无认知功能障碍、无脑血管疾病或精神性疾病;无导致夜间睡眠行为异常的内科疾病;无嗜酒史;无长期抗抑郁药物及中枢兴奋剂使用史。

1.3 研究方法

1.3.1 多导睡眠监测 采用多导睡眠监测仪(荷兰,飞利浦 Alice 5)进行整夜监测,比较两组人群间总睡眠时间(TST)、睡眠潜伏期限(SL)、睡眠效率(SE)、觉醒指数(AI)、快动眼睡眠时间(REMS)、快动眼睡眠潜伏期(RL)间的差异。

1.3.2 嗅觉功能检测 选用中国人敏感的薄荷、香蕉、香水、樟脑、柠檬为测试物,分别放入相同器皿中,受试对象遮眼后,分别嗅别不同器皿。我们将结果分为嗅觉正常、嗅觉减退和嗅觉丧失。如果受试者能辨别全部测试物,称为嗅觉正常;若受试者可辨别 1 种以上测试物,但不能辨别全部,称为嗅觉减退;若受试者对全部测试物均不能辨别,称为嗅觉丧失。

1.3.3 焦虑抑郁状态的评价 分别对两组人群采用焦虑自评量表和抑郁自评量表,评定焦虑、抑郁症状。

1.3.4 IL-6 以及 TNF-α 的浓度测定 采集每位受试对象空腹血 5 mL,冰箱内静置 20 min 后高速离心(4 000 r/min,5 min),取上层血清 1 mL 放入 EP 管后,立即放入 -80 ℃冰箱。ELISA 检测受试者血清中的 IL-6 以及 TNF-α 浓度。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件进行统计分析。数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料组间差异比较行 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 iRBD 组与健康对照组睡眠指标比较

iRBD 组与健康对照组比较,iRBD 组 TST、SE 明显降低,SL、AI、RL 明显增高($P<0.05$);REMS 在两组间差异无统计学意义($P>0.05$,表 1)。

2.2 iRBD 组与健康对照组嗅觉测试的比较

2 组嗅觉测试结果差异有统计学意义($\chi^2=42.82$,$P<0.01$,表 2)。

表 1 2 组睡眠指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	总睡眠时间(min)	睡眠潜伏期限(min)	睡眠效率(%)	觉醒指数	快动眼睡眠时间(%)	快动眼睡眠潜伏期(min)
iRBD 组	48	314.00±22.54[a]	29.56±7.34[a]	66.42±8.65[a]	46.23±10.33[a]	12.22±2.86	52.74±11.24[a]
健康对照组	53	371.00±23.44	19.11±6.55	77.30±7.55	37.53±9.78	13.10±3.56	35.14±8.54

a:$P<0.05$,与健康对照组比较

表 2 2 组嗅觉测试比较(例)

组别	n	正常	减退	丧失
iRBD 组	48	18	30	0
健康对照组	53	51	1	0

$P=0.003$

2.3 iRBD 组与健康对照组焦虑抑郁量表的比较

2 组焦虑、抑郁测试结果差异均具有统计学意义($P<0.01$,表 3)。

表 3 2 组焦虑抑郁量表比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	焦虑自评量表	抑郁自评量表
iRBD 组	48	50.56 ± 5.66^a	60.56 ± 7.16^a
健康对照组	53	24.56 ± 4.55	30.33 ± 5.02

a:$P<0.01$,与健康对照组比较

2.4 iRBD 组与健康对照组人群血清中 IL-6 以及 TNF-α 浓度的比较

2 组 IL-6、TNF-α 检测结果差异无统计学意义($P=0.428$,$P=0.185$,表 4)。

表 4 2 组血清中 IL-6 及 TNF-α 浓度比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IL-6(ng/L)	TNF-α(ng/mL)
iRBD 组	48	14.32 ± 5.75	19.65 ± 5.75
健康对照组	53	13.32 ± 6.77	21.01 ± 4.25

3 讨论

Hobson 等[6-7]认为 iRBD 患者的病理学改变不仅累及黑质-纹状体系统,参与睡眠调节的神经网络也有 α-突触核蛋白病的聚集损害,从而影响正常的睡眠觉醒周期,也导致了 REM 期肌肉的失弛缓。本研究表明,iRBD 患者存在明显的睡眠障碍,睡眠结构紊乱,睡眠质量下降,随着时间的延长,其睡眠障碍的强度和频度均可能增加。而且,这种 α-突触核蛋白的异常聚集,还可导致 iRBD 患者出现明显的焦虑抑郁情绪。其发病机制可能与多巴胺、5-羟色胺能、去甲肾上腺素能等有关[8]。本研究中同样发现 iRBD 患者存在明显的焦虑抑郁症状,进一步证明 iRBD 可能是 PD 的早期生物学标志。

Braak 分期认为,在 PD 患者中,病理性 α-突触核蛋白可以像朊蛋白一样不断侵犯邻近的正常神经组织,并伴随相似的病理学改变。这些改变最先出现在嗅球和迷走神经运动背核,然后累及其他脑干核团,如蓝斑、黑质等,接着进入杏仁核,最后进入皮质。Braak 理论解释了 PD 患者非运动及运动症状的演变过程。因此,iRBD 是出现在运动障碍之前的非运动症状,iRBD 的病灶在 Braak 1、2 期受累,分别为自主神经系统、中缝核 5-羟色胺能神经元、嗅觉系统、脑干和调节 REM 期肌张力的核团;第 3、4 期则有黑质的明显受累,出现运动症状:如静止性震颤、活动强直、活动减少、行动困难及平衡障碍等;第 5、6 期大脑皮质广泛受累,则出现认知功能减退、精神行为异常、痴呆等症状。本研究也证实了上述理论:iRBD 患者与对照组相比,有明显的嗅觉障碍、睡眠障碍以及焦虑抑郁症状。

IL-6 由淋巴细胞或非淋巴细胞产生,是一种多功能细胞因子[9],在机体免疫应答、急性反应和造血调控中起到重要作用。TNF-α 则是一种直接杀伤肿瘤细胞的细胞因子,在机体炎症和损伤等发病过程中起到重要作用[10]。McCeer 等[11]认为这些炎症因子参与了 PD 的发生及发展,提示 PD 患者可能也处于免疫激活状态,但具体机制仍不能下定论。有研究指出,PD 患者尸检分析中发现 IL-6 及 TNF-α 浓度增加,对 PD 患者脑脊液及外周血的研究亦发现 IL-6 及 TNF-α 的浓度增加[10]。因此,通过对抗炎机制的研究,有可能带来 PD 治疗方法的革新。但本研究中并未发现 iRBD 患者血清中 IL-6 及 TNF-α 浓度的增高。其原因可能是 iRBD 作为 PD 的一个早期状态,其炎症因子的增多并不明显;也有可能与研究样本量较少有关。

综上所述,iRBD 与 PD 有类似的非运动障碍特点,而 iRBD 可能早于 PD 数年或数十年出现,如果能对这部分 PD 患者在还没出现明显运动障碍时就进行干预,将有可能减缓或阻止神经变性,从而有利于 PD 的预防和治疗[12-13]。但是,iRBD 是否为所有神经变性疾病的早期生物学标记目前仍存在争论,长期随访 iRBD 患者对于明确神经变性疾病的发病机制有一定的意义。

参考文献:

[1] Salat D, Noyce A J, Schrag A, *et al*. Challenges of modifying disease progression in prediagnostic Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2016, 15(6): 637-648. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00060-0

[2] Blumberg M S, Plumeau A M. A new view of "dream enactment" in REM sleep behavior disorder[J]. Sleep Med Rev, 2015, 30: 34-42. DOI: 10.1016/j.smrv.2015.12.002

[3] Alves G, Wentzel-Larsen T, Larsen J P. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson

disease? [J]. Neurology, 2004, 63(10): 1908 – 1911.
[4] Barnum C J, Tansey M G. Modeling neuroinflammatory pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Prog Brain Res, 2010, 184: 113 – 132. DOI:10.1016/S0079-6123(10)84006-3
[5] Mehta S H, Adler C H. Advances in Biomarker Research in Parkinson's Disease[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2016, 16(1): 7. DOI: 10.1007/s11910-015-0607-4
[6] Hobson D E. Clinical manifestations of Parkinson´s disease and parkinsonism[J]. Can J Neurol, 2003, 30(Suppl 1): S2 – S9. DOI: 10.1017/S0317167100003188
[7] Hobson P J, Meara R J, Evans R. A pilot evaluation of a brief non-verbal executive function assessment in Parkinson's disease[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2014, 29(2): 207 – 216. DOI: 10.1002/gps.3996
[8] Jaywant A, Shiffrar M, Roy S, *et al*. Impaired Perception of Biological Motion in Parkinson's Disease[J]. Neuropsychology, 2016, 30(6): 720 – 730. DOI: 10.1037/neu0000276
[9] Beharka A A, Meydani M, Wu D, *et al*. Interleukin-6 production does not increase with age[J]. J Gerontol A Biol Sci, 2001, 56(2): B81 – B88. DOI: 10.1093/gerona/56.2.B81
[10] Nagatsu T, Sawada M. Biochemistry of postmortem brains in Parkinson's disease: historical overview and future prospects [J]. J Neural Transm Suppl, 2007, (72): 113 – 120. DOI: 10.1007/978-3-211-73574-9_14
[11] McGeer P L, McGeer E. The inflammatory response system of brain: implications for therapy of Alzheimer and other neurodegenerative diseases[J]. Brain Res Brain Res Rev, 1995, 21(2): 195 – 218.
[12] 黄思菲. 快动眼期睡眠行为障碍和帕金森病患者嗅觉分析及价值[D]. 上海:复旦大学,2014.
[13] Jacobs M L, Dauvilliers Y, Louis E K S, *et al*. Risk Factor Profile in Parkinson's Disease Subtype with REM Sleep Behavior Disorder.[J]. J Parkinsons Dis, 2016, 6(1): 231 – 237. DOI:10.3233/ JPD-150725

(**收稿**:2016-05-20;**修回**:2016-07-01)
(编辑 王小寒)

国家重点研发计划“个性化多孔钽植入假体粉床电子束增材制造关键技术和临床应用”项目启动会成功召开

2016年10月18日,由第三军医大学牵头获批的国家重点研发计划"增材制造与激光制造"重点专项"个性化多孔钽植入假体粉床电子束增材制造关键技术和临床应用"项目启动会在重庆隆重召开,项目负责人是国内著名关节外科专家、第三军医大学西南医院关节外科主任杨柳教授。

该项目瞄准国民经济和社会发展的热门领域和紧缺技术,组织产学研优势力量协同攻关,采用“需求–设计–制备–应用”一体化的研究方法,创新性提出采用增材制造技术和多孔钽金属结合的方式制造个性化骨科植入物,研制面向个性化多孔钽植入假体的粉床电子束增材制造装备与技术。项目集结了国内七家优势单位,包括西北有色金属研究院、西安赛隆金属材料有限公司、重庆大学、重庆市光机所、中南大学、上海锋算计算机技术有限公司,拥有深厚的理论基础和技术储备。该项目的顺利实施对促进我国增材制造技术的创新发展,实现个性化植入假体设计、制造装备和工艺的自主化,支撑个性化多孔钽植入假体的临床应用具有重要的意义。