

帕金森病睡眠障碍和情感淡漠及执行功能的相关性分析

董若筠, 谭 华

摘要: **目的** 探讨帕金森病(PD)患者睡眠障碍与情感淡漠及认知执行功能之间的关系。**方法** 纳入2022年1月-12月就诊于西南医科大学附属医院神经内科的92例PD患者,其中男41例,女51例,对所有患者进行匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)评分,分为PD伴睡眠障碍组(PSQI $\geq$ 8分)及PD不伴睡眠障碍组(PSQI $<$ 8分)。运用UPDRS-Ⅱ、UPDRS-Ⅲ、UPDRS-V(H-Y分期)、爱泼沃斯睡眠量表(ESS)、蒙特利尔量表(MOCA)、简易精神状态检查(MMSE)、Stroop色词测验(SCWT)、连线测验(TMT)、改良情感淡漠评定量表(MAES)统计所有受试者的帕金森病病情、日间嗜睡、情感淡漠及认知执行功能,探讨PD伴睡眠障碍患者的临床特点。**结果** 92例PD患者中伴睡眠障碍者64例,占比69.6%。睡眠障碍组年龄(71.88 $\pm$ 8.77)、病程[3(1,7)]、UPDRS-Ⅱ评分[14(9,19.5)]、UPDRS-Ⅲ评分[30.5(19,44)]、H-Y分期[2.5(2,3)]均显著大于非睡眠障碍组{(64.96 $\pm$ 10.47)、[1(0.5,3.5)]、[5(2,8)]、[9.5(6,18)]、[1.75(1.5,2)]}($P<0.01$);睡眠障碍组在Stroop色词测验A(84 $\pm$ 29)、B(78 $\pm$ 30)、C[124(97,146)]组反应时、连线试验a组[118(95,165)]、b组[126(100,168)]用时、MAES评分[16(11,22)]上均大于非睡眠障碍组{(67 $\pm$ 23)、(59 $\pm$ 22)、[86(75.5,103.5)]、[94(76.5,115)]、[103(83,139)]、[9.5(7,11)]}($P<0.05$);睡眠障碍组MMSE评分[23(19,27)]、MoCA评分[21(16,26)]均显著低于非睡眠障碍组{[28(26,30)]、[25(22,29)]}($P<0.01$);PD患者睡眠障碍与年龄($r=0.307$, $P=0.003$)、病程($r=0.273$, $P=0.008$)、UPDRS-Ⅱ($r=0.558$, $P<0.001$)、UPDRS-Ⅲ($r=0.603$, $P<0.001$)、H-Y分期($r=0.463$, $P<0.001$)、SCWT A($r=0.266$, $P=0.011$)、B($r=0.318$, $P=0.002$)、C($r=0.436$, $P<0.001$)组反应时、TMT a($r=0.329$, $P=0.001$)、b($r=0.216$, $P=0.038$)组用时、MAES评分($r=0.447$, $P<0.001$)及ESS评分($r=0.259$, $P=0.013$)呈正相关,与MMSE($r=-0.451$, $P<0.001$)、MoCA($r=-0.368$, $P<0.001$)评分呈负相关。**结论** PD患者睡眠障碍发生率高。伴睡眠障碍的PD患者年龄更大,病程更长,日常生活能力及运动能力受损更明显,睡眠障碍越严重,认知执行功能障碍、情感淡漠及日间嗜睡表现可能更严重。

关键词: 帕金森病; 睡眠障碍; 执行功能; 情感淡漠; 日间嗜睡

中图分类号: R742.5; R338.63 **文献标识码:** A

Correlation of sleep disorders with emotional apathy and executive function in Parkinson disease DONG Ruoyun, TAN Hua. (Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship of sleep disorders with emotional apathy and cognitive executive function in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** Ninety-two patients with PD (41 males and 51 females) who visited the Department of Neurology, The Affiliated Hospital of Southwest Medical University from January to December 2022 were included. All patients were scored using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and divided into sleep disorders group (PSQI $\geq$ 8) and non-sleep disorders group (PSQI $<$ 8). To investigate the clinical characteristics of PD patients with sleep disorders, we employed the UPDRS-Ⅱ, UPDRS-Ⅲ, UPDRS-V (H-Y staging), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Montreal Cognitive Assessment (MOCA) scale, Mini-Mental State Examination (MMSE) scale, Stroop Color-Word Test (SCWT), Trail Making Test (TMT), and Modified Apathy Evaluation Scale (MAES) to measure the severity of PD, daytime sleepiness, emotional apathy, and cognitive executive function in all subjects. **Results** The PD patients with sleep disorders (64, 69.6%) showed significantly higher values in age (71.88 $\pm$ 8.77), duration of illness [3 (1, 7)], UPDRS-Ⅱ score [14 (9, 19.5)], UPDRS-Ⅲ score [30.5 (19, 44)], and H-Y stage [2.5 (2, 3)], as compared with patients without sleep disorders {(64.96 $\pm$ 10.47), [1 (0.5, 3.5)], [5 (2, 8)], [9.5 (6, 18)], [1.75 (1.5, 2)]}($P<0.01$). Patients with sleep disorders also showed significantly higher values in the response time of SCWT A (84 $\pm$ 29), B (78 $\pm$ 30), and C [124 (97, 146)], the time spent on TMT a [118 (95, 165)] and b [126 (100, 168)], and the MAES score [16 (11, 22)], as compared with patients without sleep disorder {(67 $\pm$ 23), (59 $\pm$ 22), [86 (75.5, 103.5)], [94 (76.5, 115)], [103 (83, 139)], [9.5 (7, 11)]}($P<0.05$). The MMSE score and MoCA score were significantly lower in the sleep disorder

收稿日期:2023-06-10;修订日期:2023-07-30

基金项目:泸州市科技局课题(2009LSK072)

作者单位:(四川省泸州市西南医科大学附属医院神经内科,四川泸州市646000)

通信作者:谭 华,E-mail:1640686675@qq.com

ders group {[23 (19,27)], [21 (16,26)]} than in the non-sleep disorders group {[28 (26,30)], [25 (22,29)]} ($P < 0.01$). Sleep disorders in PD patients were positively correlated with age ($r=0.307, P=0.003$), disease duration ($r=0.273, P=0.008$), UPDRS- II ($r=0.558, P<0.001$), UPDRS- III ($r=0.603, P<0.001$), H-Y stage ($r=0.463, P<0.001$), response time of SCWT A ($r=0.266, P=0.011$), B ($r=0.318, P=0.002$), and C ($r=0.436, P<0.001$), time spent on TMT a ($r=0.329, P=0.001$) and b ($r=0.216, P=0.038$), MAES score ($r=0.447, P<0.001$), and ESS score ($r=0.259, P=0.013$), and negatively correlated with MMSE ($r=-0.451, P<0.001$) and MoCA score ($r=-0.368, P<0.001$). **Conclusion** PD patients have a high incidence of sleep disorders. PD patients with sleep disorders are older and have longer disease duration and more significant impairment in daily living ability and motor ability compared with those without sleep disorders. Severe sleep disorders are associated with severe cognitive executive dysfunction, emotional apathy, and daytime sleepiness.

Key words: Parkinson disease; Sleep disorders; Executive function; Affective apathy; Daytime sleepiness

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见的神经系统变性疾病,多见于中老年人群体。帕金森病的主要症状包括运动症状和非运动症状,运动症状包括震颤、姿势步态异常、运动迟缓等。非运动症状包括认知执行功能障碍、情感淡漠、焦虑抑郁、睡眠障碍等,给患者的日常生活及护理人员的生活质量带来负担^[1,2]。近年来国内外针对PD伴睡眠障碍患者与认知执行功能、情感淡漠相关性的研究逐渐增多,但在某些方面的共识上仍存在较大差异,例如PD睡眠障碍与情感淡漠的相关性。且国内外针对PD患者睡眠障碍与执行功能相关性的研究尚少,故本研究重点探究了PD患者伴睡眠障碍与执行功能的相关性,以及与情感淡漠的相关性,旨在为临床识别PD患者认知执行功能障碍、情感淡漠等非运动症状提供依据,以便于对PD实施更有针对性的治疗及更有预见性地干预,最大可能地改善患者生活质量及预后。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

纳入2022年1月—12月就诊于西南医科大学附属医院神经内科的92例PD患者,其中男41例,女51例,根据匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分将92例PD患者分为睡眠障碍组(PSQI ≥ 8 分)和非睡眠障碍组(PSQI < 7 分)。睡眠障碍组64例,男30例,女34例;非睡眠障碍组28例,男11例,女17例。本研究方案通过了西南医科大学附属医院伦理委员会审核批准(伦理号:KY2023051),患者或其家属签署了知情同意书。

纳入标准:(1)符合中国帕金森病的诊断标准(2016年版);(2)年龄18岁以上;(3)能够配合完成量表评估;(4)通过医院伦理委员会的审查,所有患者均签署知情同意书。排除标准:(1)因血管性、中毒性、炎症性、药源性、外伤性等导致的继发性帕金森综合征及帕金森叠加综合征;(2)严重精神行为异常或无法配合者;(3)患有其他严重疾病及中枢神经系统疾病者;(4)正在服用影响睡眠的药物;(5)拒绝参与此项调查和研究的患者。

1.2 研究方法

1.2.1 一般资料 记录患者的人口学资料,包括性别、年龄、受教育年限、病程、左旋多巴等效剂量[左旋多巴等效日剂量=左旋多巴标准片剂量 $\times 1$ +左旋多巴控释片剂量 $\times 0.75$ +左旋多巴总剂量 $\times 0.33$ (同时服用恩他卡朋片)+普拉克索剂量 $\times 100$ +吡贝地尔剂量 $\times 1$ +金刚烷胺剂量 $\times 1$]。

1.2.2 帕金森病病情评定 采用统一帕金森病评定量表第二、三、五部分,即UPDRS- II评分表、UPDRS- III评分表、Hoehn-Yahr(H-Y)分期评分表分别评定患者日常生活能力、运动能力及帕金森病严重程度。UPDRS- II分数越高,日常生活受影响越大;UPDRS- III分数越高,运动功能受损越大;H-Y分期分为1~5期,其中1~2期为轻度,2.5~3期为中度,4~5期为重度。由专门培训的神经内科医师采用双盲法检查。

1.2.3 相关量表评估 采用匹兹堡睡眠质量指数量表(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评估夜间睡眠质量。PSQI总分21分,分数越高,睡眠质量越差,PSQI ≥ 8 分定义为睡眠障碍;采用爱泼沃斯思睡量表(Epworth Sleepiness Scale, ESS)评估白天嗜睡程度。总分 > 6 为瞌睡, > 10 为非常瞌睡, > 16 为有危险性的瞌睡;采用蒙特利尔量表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)及简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评估认知功能。MoCA量表总分30分,若患者受教育年限 ≤ 12 年,则总分加一分。分数越高,则认知功能越好,一般认为总分 ≥ 26 分为认知功能正常。MMSE量表总分30分,测试分数与受教育水平同样密切相关,划分界值:文盲 < 17 分,小学 < 20 分,初中及以上 < 24 分,分数越高,则认知功能越好;采用改良情感淡漠评定量表(Modified Apathy Evaluation Scale, MAES)评估患者的情感淡漠状况,该量表有14个项目,分别从认知、情感和行为3个方面测评受试者, > 14 分定义为情感淡漠,分值越高说明情感淡漠程度越严重。由专门培训的神经内科医师进行量表评定。

1.2.4 执行功能评定(E-prime 软件编程)

Stroop 色词测验 (Stroop Color-Word Test, SCWT) 通过对词语颜色和字意冲突检测患者干扰抑制功能。使用 E-prime 辅助测试, A 组为白底黑字的 24 个汉字“红、黄、蓝、绿”, 每种汉字 6 个; B 组为 24 个颜色分别为“红、黄、蓝、绿”的圆点, 每种颜色 6 个; C 组为 24 个分别以红色、黄色、蓝色、绿色印刷的汉字“红、黄、蓝、绿”, 字体颜色与汉字不相同。要求患者快速地按顺序使用相应键盘按出 A 组的汉字名称、B 组的颜色名称、C 组的汉字颜色名称 (1234 分别代表红黄蓝绿)。记录 A、B、C 3 组反应时及正确数, 反应时越长、正确数越少表明抑制干扰能力越弱; 连线测验 (Trail Making Test, TMT) 包括 a、b 两部分, TMT-a 用于评估视空间能力和书写运动速度, TMT-b 用于评估处理速度和认知灵活度, 使用 E-prime 辅助测试。TMT-a 要求患者以最快速度将页面中随机分布的“1~25”的阿拉伯数字按照顺序连线。TMT-b 要求患者按顺序连接页面中随机分布的 26 个数字和字母, 为减少教育水平带来的差异, 使用汉字改良版, 即连接 1-一-2-二-3-三... 13-十三, 每次错误将会有提示, 记录 a、b 组完成时长, 时间越长, 则执行功能越

差。由专门培训的神经内科医师采用双盲法进行检查, 由计算机记录数据。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 26.0 进行统计分析。正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 描述, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$, 即中位数 (四分位数) 描述, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验; 计数资料以百分率 (%) 描述, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Spearman 行单因素相关性分析。检验水准 $\alpha=0.05$, 双侧检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及临床评分比较 共纳入 92 例 PD 患者, 其中伴睡眠障碍组 (PSQI ≥ 8) 64 例, 占比 69.6%, 不伴睡眠障碍组 (PSQI < 8) 28 例, 占比 30.4%。睡眠障碍组年龄、病程、UPDRS- II 评分、UPDRS- III 评分、H-Y 分期均显著大于非睡眠障碍组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 两组在性别、受教育年限、左旋多巴等效剂量上差异无统计学意义 ($P>0.05$) (见表 1)。

表 1 PD 患者睡眠障碍组与非睡眠障碍组一般资料及临床评分比较

项目	睡眠障碍组 ($n=64$)	非睡眠障碍组 ($n=28$)	统计值	P 值
性别 [男/女, 例]	30/34	11/17	0.454 ^c	0.500
年龄 [$\bar{x} \pm s$, 岁]	71.88 $\pm$ 8.77	64.96 $\pm$ 10.47	-3.276 ^a	0.001
病程 [$M(P_{25}, P_{75})$, 年]	3(1, 7)	1(0.5, 3.5)	-2.608 ^b	0.009
受教育年限 [$M(P_{25}, P_{75})$, 年]	5(3, 9)	6(4, 9)	-1.806 ^b	0.071
UPDRS- II [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	14(9, 19.5)	5(2, 8)	-5.326 ^b	<0.001
UPDRS- III [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	30.5(19, 44)	9.5(6, 18)	-5.748 ^b	<0.001
H-Y 分期 [$M(P_{25}, P_{75})$, 期]	2.5(2, 3)	1.75(1.5, 2)	-4.418 ^b	<0.001
左旋多巴等效剂量 [$M(P_{25}, P_{75})$, mg]	337.5(300, 418.75)	300(162.5, 437.5)	-1.479 ^b	0.139

注: a 为 t 值, b 为 Z 值, c 为 χ^2 值。

2.2 认知执行功能比较 本实验中有 18 例患者不能配合计算机辅助测试, 采用回归估计法填补缺失值, 结果提示睡眠障碍组在 Stroop 色词测验 A、B、C 组反应时、连线试验 a 组、b 组用时上均大于非睡眠障碍组, 睡眠障碍组 MMSE 及 MoCA 量表评分均显著低于非睡眠障碍组, 组间差异存在统计学意义 ($P<0.05$), 两组在 Stroop 色词测验 A、B、C 组正确数上差异无统计学意义 ($P>0.05$) (见表 2)。

2.3 情感淡漠及日间嗜睡情况比较 睡眠障

碍组 MAES、ESS 评分均大于非睡眠障碍组, 组间差异存在统计学意义 ($P<0.05$) (见表 3)。

2.4 PD 患者睡眠障碍的相关性分析 运用 Spearman 分析 PD 患者睡眠障碍 (PSQI ≥ 8 分) 与各因素的相关性分析, 结果显示 PD 患者睡眠障碍与年龄、病程、UPDRS- II、UPDRS- III、H-Y 分期、SCWT A、B、C 组反应时、TMT a、b 组用时、MAES 评分及 ESS 评分呈正相关, 与 MMSE、MoCA 评分呈负相关 ($P<0.05$) (见表 4)。

表2 PD患者睡眠障碍组与非睡眠障碍组认知执行功能比较

项目	睡眠障碍组(n=64)	非睡眠障碍组(n=28)	统计值	P值
SCWT				
A-t($\bar{x} \pm s, s$)	84±29	67±23	2.685 ^a	0.009
B-t($\bar{x} \pm s, s$)	78±30	59±22	3.019 ^a	0.003
C-t[$M(P_{25}, P_{75}), s$]	124(97, 146)	86(75.5, 103.5)	4.158 ^b	<0.001
A-正确数[$M(P_{25}, P_{75}), 个$]	29(27, 30)	30(28, 30)	1.486 ^b	0.137
B-正确数[$M(P_{25}, P_{75}), 个$]	30(29, 30)	30(28, 30)	0.184 ^b	0.854
C-正确数[$M(P_{25}, P_{75}), 个$]	26(25, 28)	27(25, 28)	1.340 ^b	0.180
TMT				
a-t[$M(P_{25}, P_{75}), s$]	118(95, 165)	94(76.5, 115)	3.140 ^b	0.002
b-t[$M(P_{25}, P_{75}), s$]	126(100, 168)	103(83, 139)	2.062 ^b	0.039
MMSE[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	23(19, 27)	28(26, 30)	4.307 ^b	<0.001
MoCA[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	21(16, 26)	25(22, 29)	3.507 ^b	<0.001

注:SCWT为Stroop色词测验,A-t为A组反应时,B-t为B组反应时,C-t为C组反应时,A-正确数为A组正确数,B-正确数为B组正确数,C-正确数为C组正确数。TMT为连线测验,a-t为连线测验a组用时,b-t为b组用时。MMSE为简易精神量表,MoCA为蒙特利尔量表。

表3 PD患者睡眠障碍组与非睡眠障碍组情感淡漠及嗜睡情况比较

项目	睡眠障碍组(n=64)	非睡眠障碍组(n=28)	Z值	P值
MAES[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	16(11, 22)	9.5(7, 11)	-4.267	<0.001
ESS[$M(P_{25}, P_{75}), 分$]	6(5, 8)	5(4, 6)	-2.468	0.014

注:MAES为改良淡漠评定量表,ESS为爱泼沃斯思睡量表。

表4 PD患者睡眠障碍的相关性分析

项目	r值	P值
年龄(岁)	0.307	0.003
病程(年)	0.273	0.008
UPDRS-II(分)	0.558	<0.001
UPDRS-III(分)	0.603	<0.001
H-Y分期(分)	0.463	<0.001
SCWT A-t(s)	0.266	0.011
SCWT B-t(s)	0.318	0.002
SCWT C-t(s)	0.436	<0.001
TMT a-t(s)	0.329	0.001
TMT b-t(s)	0.216	0.038
MMSE(分)	-0.451	<0.001
MoCA(分)	-0.368	<0.001
MAES(分)	0.447	<0.001
ESS(分)	0.259	0.013

3 讨论

睡眠障碍是PD患者常见的非运动症状,因为其较高的患病率以及对PD患者生活质量的严重影响,近年来已经受到国内外学者越来越多的关注^[1,2],有文献报道,PD患者中睡眠障碍的发生率可高达80%^[3,4],而本研究中PD患者睡眠障碍发生率也高达

69.6%。睡眠障碍包括失眠症、阻塞性呼吸睡眠暂停综合征、日间过度嗜睡、昼夜节律紊乱、快速动眼时期睡眠障碍、不宁腿综合征等^[5,6],其中PD患者睡眠障碍中最常见的类型是失眠,表现为睡眠启动困难及维持困难^[7,8]。众所周知,帕金森病的特征是广泛的皮质下结构变性和神经元内路易小体中 α 突触核蛋白的异常积累,尤其是黑质致密部,导致黑质-纹状体通路出现异常,多巴胺含量显著降低^[9,10]。有研究提示,随着PD病情进展至第2期,病变累及巨细胞网状核、尾状中缝核及脑桥蓝斑^[11],使脑桥蓝斑去甲肾上腺素能神经元、脑桥胆碱能神经元和中缝背核5-羟色胺能神经元出现变性或缺失,导致觉醒与睡眠以及快速眼动和非快速眼动睡眠期之间的转化受到破坏,最终出现入睡困难、碎片化睡眠、日间过度嗜睡及异态睡眠等睡眠障碍表现,严重影响患者生活质量^[12,13]。

有研究提示,病程与帕金森病情是PD睡眠障碍的相关因素^[14],PD患者疾病持续时间的增加往往伴随着病情进展,需要使用更高剂量的多巴胺激动剂控制运动症状,而更高剂量的多巴胺激动剂可能导致患者出现日间过度嗜睡及夜间幻觉,进一步出现更严重的睡眠障碍^[15-17]。本研究结果提示睡眠障碍组病程大于非睡眠障碍组,同时睡眠障碍组较非睡眠障碍组日常生活能力明显下降、运动症状更严重,

生活质量受到严重影响,与国内外研究相符。而年龄是否为PD睡眠障碍的危险因素目前尚无定论,Mamikonyan等的研究提示年龄与PD睡眠障碍存在相关性,但其中机制并不明确^[18]。另外,多项国内外研究提示年龄与PD睡眠障碍不相关^[19,20],本研究中年龄与PD患者睡眠障碍存在相关性。睡眠是一种昼夜节律行为^[21,22],作为昼夜节律系统中心起搏器的视交叉上核以及下丘脑分泌素神经元都能调节节律^[23,24],Hunt的研究提示下丘脑分泌素的表达水平随着人类年龄的增长而下降^[25],Kudo等通过转基因PD小鼠模型研究发现,随着年龄增长,小鼠的视交叉上核神经元放电受到抑制^[26,27],故年龄可能通过以上方面影响PD患者的睡眠障碍情况。

执行功能和认知功能都是人类思维的复杂能力,它们一起协调控制人的行为和思维。执行功能指的是一系列自我调控的过程,包括注意、计划、抑制、工作记忆、切换等^[28],在某种程度上,可以将执行功能看作更高级的认知功能。多项临床横断面研究发现,PD患者睡眠障碍与认知障碍存在相关性^[29-31]。Latreille等通过纵向研究发现,PD患者的胆碱能神经递质减少、乙酰胆碱酯酶活性显著降低、皮质下结构(如尾状核、丘脑和壳核)以及后皮层区域(即颞叶和顶叶)异常,这些机制可能会显著扰乱皮质-丘脑反馈回路,从而改变睡眠纺锤体的产生机制,睡眠纺锤体密度和振幅与注意力、视空间能力和执行测试的表现呈正相关。而认知障碍患者存在密度及振幅更小的睡眠纺锤波^[32-34],故说明睡眠障碍可能是认知执行功能障碍的危险因素。而Katharine、Landry等的研究显示,阻塞性睡眠呼吸暂停可导致PD患者出现夜间低氧血症以及睡眠结构改变,夜间各阶段睡眠时间比例也发生改变^[35],加剧睡眠碎片化,长期慢性睡眠剥夺引起认知力下降^[36,37]。本研究应用STROOP色词试验及连线试验评价执行功能,PD睡眠障碍患者在两个测验中的反应时均长于非睡眠障碍患者,提示PD睡眠障碍患者在执行各项任务时,注意力更难以集中,执行功能更差。且睡眠障碍组MMSE、MoCA评分均显著低于非睡眠障碍组,提示PD患者睡眠障碍更容易出现认知及执行功能障碍。

Marin等提出情感淡漠是与目标指向性行为减少有关的认知功能、情感反应及行为能力的损害,情感淡漠可以被视为一个独立的精神综合征,患者通常表现为缺乏情感参与和感觉,对刺激的反应减弱,呈现空虚麻木状态,但不会出现消极思维等抑郁症表现^[38,39]。PD患者出现淡漠的机制较复杂,在神经递质上与多巴胺、去甲肾上腺素、乙酰胆碱、5-羟色胺的变性缺损存在关联,在解剖上与参与大脑动机及奖励系统的皮质下结构、后皮质区域的异常灌注有关^[40]。目前国内外单独探究PD患者睡眠障碍与

情感淡漠相关性的研究尚少且存在争议。Barber通过临床研究发现,伴有快速眼动睡眠障碍(rapid eye movement sleep behaviour disorder, RBD)的患者更容易出现情感淡漠,其中机制可能与RBD患者出现显著的多巴胺能神经元退化有关^[41]。一项影像学研究也提出伴有淡漠的PD患者比不伴淡漠的PD患者多巴胺能神经元缺损情况更严重^[42]。PD睡眠障碍患者往往存在更严重的多巴胺能神经元缺损,故更容易出现情感淡漠。且PD伴情感淡漠与腹侧纹状体和背侧前扣带皮质,即纹状体-额叶的功能障碍有关^[41],提示PD睡眠障碍与情感淡漠存在着相似的解剖通路。本研究发现伴睡眠障碍的PD患者改良淡漠量表评分显著大于不伴睡眠障碍组,且PD睡眠障碍与改良淡漠量表评分呈正相关,故本研究提示PD患者睡眠障碍与情感淡漠存在相关性。

综上所述,PD患者的睡眠障碍发生率高,伴有睡眠障碍的PD患者更易出现执行功能受损为主的认知功能损害和情感淡漠。临床上对于合并睡眠障碍的患者应注意筛查执行功能,评估情感淡漠情况,做到早期诊治、早期预防,尽量提高患者及护理人员的生活质量。本研究不足之处:仅进行单中心的研究,样本量较小,且大多数患者为住院患者,症状相对较重,故样本量的选择上存在一定局限性;本研究为横贯性研究,没有纵向研究。因此需要同时加大住院部及门诊部患者样本量,综合多中心数据,并长期随访。

伦理学声明:本研究方案经由西南医科大学附属医院伦理委员会审批(批号:KY2023051),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明:董若筠负责设计论文框架、起草论文、实验操作、研究过程的实施、数据收集,统计分析、绘制图表、论文修改;谭华负责拟定写作思路、指导撰写文章并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Maggi G, Trojano L, Barone P, et al. Sleep disorders and cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: a meta-analytic study[J]. *Neuropsychol Rev*, 2021, 31(4): 643-682.
- [2] Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 385-397.
- [3] 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*, 2017, 35: 33-50.
- [4] Zhang Y, Ren R, Sanford LD, et al. Sleep in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of polysomnographic findings[J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 51: 101281.
- [5] Stefani A, Högl B. Sleep in Parkinson's disease[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(1): 121-128.
- [6] Gros P, Videnovic A. Overview of sleep and circadian rhythm disorders in parkinson disease [J]. *Clin Geriatr Med*, 2020, 36(1):

- 119-130.
- [7] Tholfsen LK, Larsen JP, Schulz J, et al. Changes in insomnia subtypes in early Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2017, 88(4):352-358.
 - [8] Bhattacharya A, Lenka A, Stezin A, et al. Overview of sleep disturbances and their management in Parkinson plus disorders[J]. *J Neurol Sci*, 2020, 415:116891.
 - [9] Ye H, Robak LA, Yu M, et al. Genetics and pathogenesis of parkinson's syndrome[J]. *Annu Rev Pathol*, 2023, 18:95-121.
 - [10] Yasuhara T. Neurobiology research in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(3):793.
 - [11] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2):197-211.
 - [12] Hunt J, Coulson EJ, Rajnarayanan R, et al. Sleep and circadian rhythms in Parkinson's disease and preclinical models[J]. *Mol Neurodegener*, 2022, 17(1):2.
 - [13] 董小方, 杨森, 李玉生. 帕金森病认知障碍与阻塞性睡眠呼吸暂停的相关性研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(9):849-852.
 - [14] Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. The course of insomnia in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 33:51-57.
 - [15] Lauretani F, Testa C, Salvi M, et al. Clinical evaluation of sleep disorders in Parkinson's disease[J]. *BRAIN SCI*, 2023, 13(4):609.
 - [16] Scanga A, Lafontaine AL, Kaminska M. An overview of the effects of levodopa and dopaminergic agonists on sleep disorders in Parkinson's disease[J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(6):1133-1144.
 - [17] Videnovic A, Amara AW, Comella C, et al. Solriamfetol for excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: phase 2 proof-of-concept trial[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(10):2408-2412.
 - [18] Mamikonyan E, Moberg PJ, Siderowf A, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(3):226-231.
 - [19] Melka D, Tafesse A, Bower JH, et al. Prevalence of sleep disorders in Parkinson's disease patients in two neurology referral hospitals in Ethiopia[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1):205.
 - [20] 胡运新, 孙永奇, 李璇, 等. 帕金森病睡眠障碍与认知障碍关联性研究[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2022, 48(1):14-20.
 - [21] Shen Y, Lv QK, Xie WY, et al. Circadian disruption and sleep disorders in neurodegeneration[J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1):8.
 - [22] Mentzelou M, Papadopoulou SK, Papandreou D, et al. Evaluating the relationship between circadian rhythms and sleep, metabolic and cardiovascular disorders: current clinical evidence in human studies[J]. *Metabolites*, 2023, 13(3):370.
 - [23] Yamazaki S, Numano R, Abe M, et al. Resetting central and peripheral circadian oscillators in transgenic rats[J]. *Science*, 2000, 288(5466):682-685.
 - [24] Du XF, Li FN, Peng XL, et al. Circadian regulation of developmental synaptogenesis via the hypocretinergic system[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1):3195.
 - [25] Hunt NJ, Rodriguez ML, Waters KA, et al. Changes in orexin (hypocretin) neuronal expression with normal aging in the human hypothalamus[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(1):292-300.
 - [26] Kudo T, Loh DH, Truong D, et al. Circadian dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2011, 232(1):66-75.
 - [27] Taguchi T, Ikuno M, Hondo M, et al. α -Synuclein BAC transgenic mice exhibit RBD-like behaviour and hyposmia: a prodromal Parkinson's disease model[J]. *Brain*, 2020, 143(1):249-265.
 - [28] Birle C, Slavoaca D, Balea M, et al. Cognitive function: holarchy or holacracy?[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(1):89-99.
 - [29] Arnaldi D, Morbelli S, Brugnolo A, et al. Functional neuroimaging and clinical features of drug naive patients with *de novo* Parkinson's disease and probable RBD[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 29:47-53.
 - [30] Liu Y, Lawton MA, Lo C, et al. Longitudinal changes in Parkinson's disease symptoms with and without rapid eye movement sleep behavior disorder: the Oxford discovery cohort study[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(12):2821-2832.
 - [31] Pagano G, De Micco R, Yousaf T, et al. REM behavior disorder predicts motor progression and cognitive decline in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2018, 91(10):e894-e905.
 - [32] Latreille V, Carrier J, Lafortune M, et al. Sleep spindles in parkinson's disease may predict the development of dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(2):1083-1090.
 - [33] Girardeau G, Lopes-Dos-Santos V. Brain neural patterns and the memory function of sleep[J]. *Science*, 2021, 374(6567):560-564.
 - [34] Fernandez LMJ, Lüthi A. Sleep spindles: mechanisms and functions[J]. *Physiol Rev*, 2020, 100(2):805-868.
 - [35] Lee JJ, Sundar KM. Evaluation and management of adults with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Lung*, 2021, 199(2):87-101.
 - [36] Laing KR, Mitchell D, Wersching H, et al. Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) gene: a gender-specific role in cognitive function during normal cognitive aging of the MEMO-Study?[J]. *Age*, 2012, 34(4):1011-1022.
 - [37] Landry S, O'Driscoll DM, Hamilton GS, et al. Overnight motor skill learning outcomes in obstructive sleep apnea: effect of continuous positive airway pressure[J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(5):681-688.
 - [38] Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale[J]. *Psychiatry Res*, 1991, 38(2):143-162.
 - [39] Santangelo G, D'Iorio A, Maggi G, et al. Cognitive correlates of "pure apathy" in Parkinson's disease[J]. *Park Relat Disord*, 2018, 53:101-104.
 - [40] 罗瑞瑞, 闫亚韵, 常颖. 帕金森病淡漠与其他非运动症状关系的研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2023, 30(1):50-54.
 - [41] Barber TR, Muhammed K, Drew D, et al. Apathy in rapid eye movement sleep behaviour disorder is common and under-recognized[J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25(3):469-e32.
 - [42] David R, Koulibaly M, Benoit M, et al. Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases A SPECT study with partial volume effect correction[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(1):19-24.

引证本文:董若筠, 谭华. 帕金森病睡眠障碍和情感淡漠及执行功能的相关性分析[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2023, 40(9):807-812.