

文章编号:1003-2754(2019)07-0580-02

中图分类号:R338.63



2018 年神经病学与睡眠医学的“交叉融合”

肖福龙, 张 军, Kingman Strohl, 韩 芳

关键词: 神经病学; 睡眠医学; 交叉融合

Key words: Neurology; Sleep medicine; Intersection

2018 年,几项机制和干预研究阐明了我们在临床神经病学和睡眠医学交叉领域的认识。发作性睡病是一种主要由下丘脑分泌素缺乏引起的睡眠疾病,常表现为日间过度思睡,有研究者考虑其发病可能与机体免疫反应对下丘脑分泌素神经元的攻击有关。一项研究报告在一些发作性睡病患者外周血和脑脊液中检测出下丘脑分泌素神经元特异性细胞毒性 CD4⁺ T 淋巴细胞^[1]。这一发现强化了发作性睡病是一种自身免疫性疾病的认识,将来 T 淋巴细胞可能成为诊断或提示预后的生物标志物。关于下丘脑分泌素神经元的可塑性,在人类和小鼠的研究中都报道了阿片类药物的作用,在野生型小鼠中长期注射吗啡可保护下丘脑分泌素神经元免于死亡^[2],但神经元的发生并非保护下丘脑分泌素神经元的机制。此外,应用吗啡可减少发作性睡病小鼠模型的猝倒发作。与此相关的研究是,对 5 例海洛因成瘾者进行尸检,发现其下丘脑分泌素神经元的数量比对照组多 54%,这一转化研究发现了保护甚至重建下丘脑分泌素神经元功能的途径。

两项随机临床试验^[3,4]研究了 γ 羟丁酸钠治疗嗜睡的安全性和有效性,两项试验均报告了阳性结果。在一项对伴日间过度思睡的 12 例帕金森病患者随机试验中,发现与安慰剂相比, γ 羟丁酸钠显著改善嗜睡症状,轻度改善经多次小睡睡眠潜伏期试验显示的客观嗜睡程度[平均睡眠潜伏期增加 2.9 min(95% CI 2.1 ~ 3.8); $P=0.002$]和主观 Epworth 嗜睡评分[-4.2 分(95% CI -5.3 ~ -3.0); $P=0.001$],此外, γ 羟丁酸钠还可以通过延长慢波睡眠持续时间[增加 72.7 min(95% CI 55.7 ~ 89.7)]; $P<0.001$ 增加睡眠深度。在第二项多中心、开放性试验中,63 例发作性睡病儿童患者先服用 γ 羟丁酸钠,然后转入安慰剂组或继续服用该药 2 w 后,与服用安慰剂的患者相比,嗜睡和猝倒发作均有显著改善^[4],与继续服用 γ 羟丁酸钠的患者(中位平均每周增加 0.3 次发作)相比,停止服用 γ 羟丁酸钠的患者猝倒发作的频率明显增加(中位平均每周增加 12.7 次发作)^[4]。 γ 羟丁酸钠治疗儿童发作性睡病的安全性与成人患者一致。值得注意的是,这两项研究都发现,在一些接受 γ 羟丁酸钠治疗后

的患者中新出现阻塞性或中枢性睡眠呼吸暂停^[3,4]。

主观的日间嗜睡和睡眠-觉醒障碍可能是痴呆进展的特征,在没有痴呆的老年人中,日间过度思睡与扣带回皮质和顶前叶部位 β 淀粉样蛋白沉积增加显著相关^[5]。这些发现的重要意义在于日间过度思睡的老年患者更容易发生 β 淀粉样蛋白相关的神经退行性变,早期发现和治疗睡眠障碍可能会减缓 β 淀粉样蛋白在大脑中的积聚^[5]。

夜间睡眠中断或睡眠剥夺会导致脑脊液中 β 淀粉样蛋白浓度增加和在大脑沉积^[6],但似乎与阿尔茨海默病的遗传风险(APOE 基因型)无关^[7]。这些关于夜间睡眠中断和睡眠剥夺对大脑 β 淀粉样蛋白积累的不良后果的研究表明睡眠障碍是阿尔茨海默病发病的一个独立危险因素^[6,7]。

快速眼动(REM)睡眠期间的异常运动是 REM 睡眠行为障碍(RBD)症状学的一部分,可能是 α -突触核蛋白神经退行性病变的前驱症状。一项前瞻性病例对照研究^[8]应用 PET 和 SPECT 评估自主神经和多巴胺功能,对比了特发性 RBD、健康对照组和帕金森病患者发现,与健康对照组相比,特发性 RBD 患者的肠道副交感神经和心脏交感神经功能受损,蓝斑和壳核的损伤更为明显,尽管 21 例 RBD 患者中有 15 例(71%)二羟基苯丙氨酸(DOPA)的摄取在正常范围内^[8]。帕金森病患者比 RBD 患者壳核的多巴胺摄取显著降低($P<0.0001$),两者的自主神经系统或蓝斑黑色素信号无显著差异^[8]。虽然 RBD 的病理可能始于周围自主神经,然后扩散到蓝斑核,但大多数患者壳核内的多巴胺摄取功能维持正常。RBD 也可能是路易体痴呆的前驱症状,对该类患者的随访显示,随着路易体痴呆的进展,认知功能特别是单词学习和记忆力逐渐受损^[9]。

不宁腿综合征(RLS)是一种常见的睡眠-觉醒障碍,可导致生活质量下降,已证明丘脑底核深部刺激对帕金森病合并中、重度 RLS 患者有效^[10]。22 例患者中有一半(11 例)报

收稿日期:2019-06-20;修订日期:2019-07-05

作者单位:(北京大学人民医院,北京 100044)

通讯作者:韩 芳,E-mail:hanfang@hotmail.com

告 RLS 症状改善了约 50% ,6 例(27%) 症状完全消失,疗效持续 2 y 以上^[10]。本研究为丘脑底核深部刺激治疗帕金森综合征合并不宁腿综合征提供了临床依据,但这种干预是否适用于单纯不宁腿综合征的患者,既是一个伦理问题,也是一个临床难题。

一项有关小鼠的设计巧妙的生理学研究证实丘脑室旁核的谷氨酸能神经元在调节睡眠到觉醒转化的过程中发挥了重要作用^[11]。从伏隔核和下丘脑到丘脑室旁核的神经元投射对维持清醒很重要,丘脑室旁核目前被认为是大脑睡眠-觉醒调节的关键结构^[11]。

总之,发表于 2018 年的这些研究极大提高了我们对过度嗜睡、认知健康、生物标志物以及调控睡眠-觉醒转换的大脑神经核团的认识。

注:该文章的英文版已经发表在 2019 *Lancet Neurology* (vol 18),经韩芳教授同意中文在本刊发表,意在让更多的中文读者了解睡眠与神经交叉融合的新进展。

(王传蕾,孙晴晴,王 赞翻译)

[参考文献]

[1] 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.

[2] Thannickal TC, John J, Shan L, et al. Opiates increase the number of hypocretin-producing cells in human and mouse brain and reverse cataplexy in a mouse model of narcolepsy[J]. *Sci Trans Med*, 2018, 10(447):eaao4953.

[3] Buchele F, Hackius M, Schreglmann SR, et al. Sodium oxybate for excessive daytime sleepiness and sleep disturbance in Parkinson dis-

ease; a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(1): 114-118.

- [4] Plazzi G, Ruoff C, Lecendreux M, et al. Treatment of paediatric narcolepsy with Sodium oxybate; a double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal multicentre study and open-label investigation [J]. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018, 2(7):483-494.
- [5] Carvalho DZ, St Louis EK, Knopman DS, et al. Association of excessive daytime sleepiness with longitudinal beta-amyloid accumulation in elderly persons without dementia[J]. *JAMA Neurol*, 2018, 75(6): 672-680.
- [6] Lucey BP, Hicks TJ, McLeland JS, et al. Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid beta kinetics[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(1):197-204.
- [7] Shokri-Kojori E, Wang GJ, Wiers CE, et al. beta-amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(17):4483-4488.
- [8] Knudsen K, Fedorova TD, Hansen AK, et al. In-vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(7):618-628.
- [9] Genier Marchand D, Postuma RB, Escudier F, et al. How does dementia with Lewy bodies start? Prodromal cognitive changes in REM sleep behavior disorder[J]. *Ann Neurol*, 2018, 83(5):1016-1026.
- [10] Klepitskaya O, Liu Y, Sharma S, et al. Deep brain stimulation improves restless legs syndrome in patients with Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2018, 91(11):e1013-1021.
- [11] Ren S, Wang Y, Yue F, et al. The paraventricular thalamus is a critical thalamic area for wakefulness [J]. *Science*, 2018, 362(6413): 429-434.

吉林大学第一医院血管超声培训班通知

由国家卫健委脑卒中防治办公室、吉林省卒中学会神经超声专业委员会、吉林大学第一医院神经内科头颈血管超声中心主办的第 10 期短期血管超声培训班将于 2019 年 9 月 4 日~2019 年 9 月 8 日在长春举办。

本期培训班大咖云集,小班授课,招收学生 50 名,额满为止。培训结束后,经考核合格者将颁发国家卫生健康委脑卒中防治新技术培训证书,授予国家级继续教育学分。

培训班注册费:2000 元/人(含资料费及餐费)。住宿费:标间 338 元/天(含早餐),拼房 169 元/天(含早餐),选择拼房者会务组按报到先后顺序进行拼房。请您于 2019 年 8 月 30 日前将参加本技术培训班回执以手机短信或电子邮件形式报至承办单位(注明:参训学员姓名、性别、单位、联系方式、住宿要求等)。

联系人:李老师,报名电话:13756433000。

诚挚邀请您的到来!