

盐酸曲唑酮对帕金森病睡眠障碍患者 疗效观察

林昭敏 林敬源 林小娟

(福建医科大学教学医院福建省老年医院神经内科 福州 350003)

摘要 目的: 观察盐酸曲唑酮对帕金森病睡眠障碍患者的疗效, 并观察服药后对帕金森病患者运动症状和其他非运动症状的影响。方法: 选取 2016 年 2 月至 2018 年 12 月福建省老年医院神经内科门诊和住院病房的帕金森病睡眠障碍患者 92 例为研究对象, 采用随机数字表法分为观察组(盐酸曲唑酮组)和对照组(艾司唑仑组), 每组 46 例。比较 2 组治疗前及治疗后的匹茨堡睡眠指数量表(PSQI)、统一帕金森病评定 UPDRS-III 评分量表、Epworth 嗜睡量表(ESS)、疲劳严重程度量表(FSS)、汉密尔顿抑郁量表(HMDS)及晨僵频率。结果: 经 4 周治疗后 2 组的 UPDRS-III 评分比较, 差异无统计学意义($t=0.08$ $P=0.94$)。观察组的 PQSI 评分、ESS 评分、FSS 评分及 HMDS 评分均低于对照组($t=4.91, 13.15, 10.03, 5.28$ P 均 $=0.00$); 观察组的晨僵发生率低于对照组($\chi^2=4.93$ $P=0.03$)。结论: 盐酸曲唑酮对帕金森病患者睡眠障碍的改善效果好, 安全性较艾司唑仑更佳。

关键词 曲唑酮; 艾司唑仑; 帕金森病; 睡眠障碍

Observation on the Efficacy of Trazodone Hydrochloride in Patients with Sleep Disorder of Parkinson's Disease

Lin Zhaomin, Lin Jingyuan, Lin Xiaojuan

(Department of Neurology, Teaching Hospital of Fujian Medical University,
Fujian Provincial Geriatric Hospital, Fuzhou 350003, China)

Abstract Objective: To observe the efficacy of trazodone hydrochloride in patients with sleep disorder of Parkinson's disease and to observe the influence of medication for exercise symptoms and other non-motor symptoms in patients with Parkinson's disease. **Methods:** A Total of 92 patients with sleep disorder of Parkinson's disease in Department of Neurology and Inpatient Ward of the Fujian Provincial Geriatric Hospital from February 2016 to December 2018 were selected as the research object, and they were divided into treatment group (trazodone hydrochloride groups) 46 cases and control group (estazolam group) 46 cases according to the method of random number table. Then the Pittsburgh Sleep Index Scale (PSQI), Unified Parkinson's Disease Assessment UPDRS-III Rating Scale, Epworth Sleepiness Scale (ESS), Fatigue Severity Scale (FSS), Hamilton Depression scale (HMDS) and morning stiffness frequency of two groups before and after the treatment were compared. **Results:** The UPDRS-III scores of two groups at 4 weeks after the treatment were compared, there was no significant difference ($t=0.08$ $P=0.94$). The PQSI score, ESS score, FSS score and HMDS score of treatment group were all lower than those of control group ($t=4.91, 13.15, 10.03, 5.28$ $P=0.00$); the morning stiffness rate of treatment group was lower than that of control group ($\chi^2=4.93$ $P=0.03$). **Conclusion:** Trazodone hydrochloride has a better effect on the improvement of sleep disorders in patients with Parkinson's disease, and its safety is better than that of estazolam.

Key Words Trazodone; Estazolam; Parkinson's disease; Sleep disorders

中图分类号: R338.63; R742.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.2095-7130.2019.01.007

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是常见的老年神经系统变性疾病,在 ≥ 65 岁的老年人群中,其患病率约为 1 000/10 万,其典型的临床表现为静止性震颤、运动迟缓、姿势步态异常及肌强直。过去对 PD 患者的非运动症状(NMS)较少关注,PD 患者的非运动症状在诊断 PD 时即已存在,这些非运动症状主要包括:嗅觉减退、睡眠障碍、抑郁、记忆力减退、便秘、不安腿综合征等,且随着疾病的进展,非运动症状成为影响患者生命质量的重要因素。其中睡

眠障碍在 PD 患者中的发生率高达 60%^[1],且被认为可预测患者生命质量的独立预测因素之一^[2]。同时,睡眠障碍的出现可导致 PD 患者生活能力的下降,故对本类患者睡眠障碍的改善需求较高。本研究观察应用小剂量的盐酸曲唑酮对 PD 患者的睡眠障碍的疗效,并同时观察其对 PD 患者常见的其他一些非运动症状及运动症状的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 2 月至 2018 年 12 月

福建省老年医院神经内科门诊和住院病房的帕金森病睡眠障碍患者 92 例为研究对象,采用随机数字表法分为观察组(盐酸曲唑酮组)和对照组(艾司唑仑组),每组 46 例。对照组中男 26 例,女 20 例,年龄 66~80 岁,平均年龄 73.34 岁,平均病程(4.06 ± 1.12)年;观察组中男 33 例,女 13 例,年龄 68~77 岁,平均年龄 73.35 岁,平均病程(3.89 ± 1.18)年。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。经医院伦理委员会审批通过并签署患者知情同意书。

1.2 纳入标准 符合英国 PD 协会脑库的帕金森病诊断标准。

1.3 排除标准 帕金森叠加综合征;继发性帕金森病;严重认知功能损害(MMSE 评分:文盲 ≤ 17 分,小学 ≤ 20 分),伴语言、构音、听力障碍不能配合检查者;伴严重心肺、肝肾疾病、肿瘤晚期及精神障碍患者。

1.4 治疗方法 2 组患者在常规抗帕金森治疗的基础上,观察组给予盐酸曲唑酮(沈阳福宁药业有限公司,国药准字 H20050223)起始剂量 25 mg 睡前半小时口服,根据治疗反应可加量至 50 mg 睡前半小时口服。对照组给予艾司唑仑 1 mg 睡前半小时口服,根据治疗反应可加量至 2 mg 睡前半小时口服。2 组疗程均为 1 个月。

1.5 观察指标 经培训过的专科医师对患者进行病史采集、神经专科体检及量表评估,量表评估分别在治疗前及治疗后 1 个月进行。1)采用匹兹堡睡眠质量量表(PSQI)对患者近 1 个月的睡眠质量进行评定,量表共分 7 个因子,每个因子分值 0~3 分,总分 0~21 分,分值 ≥ 7 分提示存在睡眠障碍。对所有 PD 患者先予 PSQI 量表评定,评分 ≥ 7 分为 PD 合并睡眠障碍。2)采用 Epworth 嗜睡量表(ESS)评估患者是否存在白天过度嗜睡状态,量表共 24 分, > 6 分提示存在嗜睡,分值越高嗜睡倾向越明显。3)采用疲劳严重程度量表(FSS)评估患者是否存在疲劳及

疲劳的严重程度的变化,所测 FSS 总分/9,若 > 4 预示患者存在疲劳,分值越高提示疲劳越严重。4)采用汉密尔顿抑郁量表(HMDS)对患者的抑郁状态进行评估, HMDS ≥ 8 分提示存在抑郁症状,分值越高抑郁症状越严重。5)采用 Hoehn-Yahr 分级评分对患者活动能力进行评估。6)采用 PD 统一评分量表 III(UPDRSIII)对 PD 患者治疗前后的运动症状进行评估,评分越高提示病情越严重。7)采用简易智能状态量表(MMSE)对患者的认知功能进行评估,文盲 ≤ 17 分或小学文化 ≤ 20 分提示存在认知功能障碍,分值越低认知障碍越严重。8)2 组患者在治疗前后对所使用的抗帕金森药物与左旋多巴进行等效换算。9)随时记录在治疗过程中的不良反应,对所有患者在治疗前及治疗后 1 个月进行血常规、肝功能、肾功能及心电图检查。

1.6 统计学方法 运用 SPSS 22.0 统计软件,计数资料以(%)表示,采用 χ^2 检验,计量资料使用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者治疗前后的 UPDRS-III、PQSI、ESS、FSS、HMDS 评分及晨僵发生率比较 治疗前 2 组患者的 UPDRS-III 评分、PQSI、ESS、FSS、HMDS 评分及晨僵发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后 2 组的治疗后 UPDRS-III 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),观察组的 PQSI 评分、ESS 评分、FSS 评分及 HMDS 评分均低于对照组($t = 5.39, 13.70, 9.59, 5.20, P$ 均 = 0.00);观察组的晨僵发生率低于对照组($\chi^2 = 6.57, P = 0.01$)。见表 1。

2.2 2 组患者的不良反应发生情况比较 2 组患者在治疗前及治疗后 1 个月行血常规、肝功能、肾功能、心电图检查未见异常,观察组患者口干、便秘各 2 例,出现在治疗初期,未予特殊处理,对照组患者头晕、食欲减退各 2 例,亦见于治疗初期,后患者逐渐耐受。

表 1 2 组患者治疗前后的 UPDRS-III、PQSI、ESS、FSS、HMDS 评分及晨僵发生率比较

组别	UPDRS-III 评分(分)	PQSI 评分(分)	ESS 评分(分)	FSS 评分(分)	HMDS 评分(分)	晨僵发生率[例(%)]
对照组($n = 46$)						
治疗前	46.39 ± 9.56	11.76 ± 0.52	5.11 ± 0.90	1.74 ± 0.44	7.90 ± 1.54	31(67.4)
治疗后	46.03 ± 6.09	8.2 ± 2.25	10.95 ± 1.32	4.80 ± 0.62	7.17 ± 1.39	24(52.2)
观察组($n = 46$)						
治疗前	46.49 ± 9.56	11.85 ± 0.42	5.02 ± 0.54	1.89 ± 0.57	7.47 ± 2.13	26(56.6)
治疗后	46.93 ± 6.59	6.37 ± 0.49	7.87 ± 0.78	3.61 ± 0.57	5.61 ± 1.50	12(26.1)

3 讨论

良好的睡眠可以帮助机体功能得以修复,而睡眠障碍的患者常伴发觉醒时的疲劳、记忆力、能动力减退及情绪低落等现象。神经系统对睡眠的调控主要通过神经递质来实现,与睡眠有关的解剖结构如:网状上行激动系统、中缝核、孤束核、蓝斑等病变,将会导致相关的神经递质:乙酰胆碱、多巴胺、5-羟色胺、肾上腺素、 γ -氨基丁酸等的变化,从而导致睡眠障碍^[3]。帕金森病患者合并睡眠障碍的机制尚不清楚,既往研究发现帕金森病本身可引起多个与睡眠相关的核团及神经元数量减少,从而导致相关神经递质障碍^[4]。PD患者睡眠障碍与其疾病本身的病理生理机制有关外,抗帕金森病药物、抑郁及运动障碍等也是影响PD患者睡眠另一因素。

正常睡眠分为2个周期:非快速眼动期(NREM)与快速眼动期(REM),NREM又分为四期:1期(入睡期)、2期(浅睡期)、3期(中睡期)、4期(深睡期)。REM特征是机体肌张力及各种感觉功能进一步减退,肌电监测可见肌肉活动减少甚至消失,从而使肌肉和体力得到充分休息。既往相关研究提示帕金森病睡眠障碍主要表现在睡眠结构的异常:3、4期睡眠及REM睡眠时间明显减少^[5],从而使机体得不到完全修复,并易导致疲劳、日间嗜睡、认知及情绪等改变。

在临床工作中PD合并睡眠障碍的治疗方法多样:行为心理治疗、药物治疗、手术治疗^[6],药物治疗是仍是最常用的治疗手段,苯二氮䓬类药物在临床中广泛应用于睡眠障碍的患者,此类药物起效快,能有效改善患者的入睡困难、睡眠维持困难等症状,具有疗效确切、费用低等优势,但该类药物治疗后常出现日间困倦现象,且易产生药物的依赖性、停药反弹的不良反应,长期服用对患者的认知功能产生不良影响^[6]。

盐酸曲唑酮为5-HT受体拮抗剂/再摄取抑制剂,低剂量曲唑酮可阻断5-HT_{2A}、 α_1 和H₁受体,通过拟5-羟色胺能作用而增加 γ -氨基丁酸能作用,增加3、4期睡眠,从而使深睡眠得以增加^[7],既往研究还发现盐酸曲唑酮可同时延长REM睡眠潜伏期^[8],且长期使用无成瘾性、对认知功能影响小。国内指南推荐使用小剂量的盐酸曲唑酮可用于睡眠障碍治疗^[6]。本研究使用小剂量的盐酸曲唑酮治疗合并睡眠障碍的PD患者进行疗效观察,结果显示,盐酸曲唑酮显著改善PD患者睡眠障碍的同时,还能改善PD患者的疲劳严重程度、白天嗜睡现象、抑郁情绪等,对PD患者的晨僵发作频率亦有改善趋势,考虑可能与盐酸曲唑酮可增加深睡眠时间,改善睡眠结构,从而带来睡眠以外的更多获益,小剂量使用安全且不良反应小。本组研究例数有限,尚需进一步扩大样本进行研究观察,为更多PD合并睡眠障碍的患者提供个性化的治疗。

参考文献

- [1] Zhu K, van Hilten JJ, Marinus J. The course of insomnia in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord* 2016; 33: 51-57.
- [2] 胡艳, 王萍. 伴快速眼动睡眠期行为障碍的帕金森病临床研究进展[J]. *中华神经医学杂志* 2017; 16(3): 313-316.
- [3] 王雪梅, 冯涛, 顾朱勤, 等. 帕金森病睡眠障碍与非运动症状的相关性研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志* 2015; 5(17): 507-510.
- [4] FRENCH IT, MUTHUSAMY K AA review of sleep and its disorders in patients with Parkinson's disease in relation to various brain structures[J]. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 114.
- [5] 郭配, 李秀华, 张晓韬, 等. 伴有睡眠障碍帕金森病患者的睡眠特征及其影响因素[J]. *山东大学学报: 医学版* 2018; 56(4): 76-80.
- [6] 张斌. 中国失眠障碍诊断和治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社 2016.
- [7] 刘丹丹, 滕军放. 帕金森病睡眠障碍的治疗进展[J]. *中国实用神经疾病杂志* 2016; 19(4): 84-86.
- [8] Pranzatelli MR, Tate ED, Dukart WS, et al. Sleep disturbance and rage attacks in opsoclonus-myoclonus syndrome: response to trazodone[J]. *J Pediatr* 2005; 147(3): 372-378.