

帕金森病早期失眠的临床进展

陈佳鑫¹, 王 顺^{2*}

¹黑龙江省中医药科学院研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院针灸科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2025年5月9日; 录用日期: 2025年6月2日; 发布日期: 2025年6月9日

摘 要

帕金森病(PD)是一种以运动障碍为主要特征的慢性神经退行性疾病, 其早期常伴有失眠这一非运动症状, 显著影响患者生活质量并可能加速认知衰退。本文综述了帕金森病早期失眠的临床医学进展, 包括其流行病学特点、临床表现与评估方法、发生机制及治疗进展。研究显示, 帕金森病早期失眠的发病机制复杂, 涉及神经递质失衡、运动症状直接干扰及药物相关睡眠障碍等多方面因素。临床评估包括主观评估和客观评估, 如多导睡眠图和体动记录仪等。治疗方面, 传统药物治疗存在依赖性和副作用, 而新型药物如褪黑素受体激动剂及非药物治疗(如认知行为治疗、运动康复和光照治疗)显示出较好的应用前景。通过成功与失败的案例分析, 强调了综合治疗及个体化治疗方案的重要性。未来研究需进一步明确发病机制, 开发更有效的治疗方法, 并建立标准化的评估体系, 以提升帕金森病早期失眠的治疗效果和患者生活质量。

关键词

帕金森病, 失眠, 神经递质失衡, 非药物治疗, 综合治疗

Clinical Advances in Early Insomnia Associated with Parkinson's Disease

Jiaxin Chen¹, Shun Wang^{2*}

¹Graduate School, Heilongjiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Acupuncture and Moxibustion Department, The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: May 9th, 2025; accepted: Jun. 2nd, 2025; published: Jun. 9th, 2025

Abstract

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disorder primarily characterized by motor

*通讯作者。

文章引用: 陈佳鑫, 王顺. 帕金森病早期失眠的临床进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(6): 512-517.

DOI: 10.12677/acm.2025.1561754

dysfunction. Insomnia, a non-motor symptom, often accompanies PD in its early stages, significantly affecting patients' quality of life and potentially accelerating cognitive decline. This review summarizes the clinical progress in early insomnia associated with Parkinson's disease, covering its epidemiological characteristics, clinical manifestations and assessment methods, pathogenesis, and therapeutic advancements. The pathogenesis of early insomnia in PD is complex, involving multiple factors such as neurotransmitter imbalances, direct motor symptom interference, and drug-induced sleep disorder. Clinical assessment includes both subjective and objective methods, such as polysomnography and actigraphy. In terms of treatment, traditional pharmacological therapies are associated with dependency and side effects, while novel drugs like melatonin receptor agonists and non-pharmacological treatments (including cognitive-behavioral therapy, exercise rehabilitation, and light therapy) show promising prospects. Case analyses of both successful and unsuccessful treatments highlight the importance of comprehensive and individualized therapeutic approaches. Future research needs to further clarify the pathogenesis, develop more effective treatment methods, and establish standardized assessment systems to improve the therapeutic outcomes and quality of life for patients with early insomnia in Parkinson's disease.

Keywords

Parkinson's Disease, Insomnia, Neurotransmitter Imbalance, Non-Pharmacological Treatment, Comprehensive Therapy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 帕金森病与早期失眠概述

帕金森病是一种以运动障碍为主要临床特征的慢性进展性神经退行性疾病,好发于中老年群体[1]。该病的核心病理机制在于中脑黑质多巴胺(DA)能神经元发生退行性改变并死亡,致使纹状体区域 DA 水平显著降低,进而引发特征性症状。然而,关于 DA 能神经元选择性退变的具体病因尚未完全阐明,现有研究提示遗传易感性、环境暴露、年龄增长及氧化应激等多因素可能共同参与其发病过程[2]。

在帕金森病患者中,早期失眠是一种常见且重要的非运动症状[3]。随着研究的深入,人们发现失眠在帕金森病早期就可能出现,且显著影响患者的日常生活质量。早期患者中大约有 30%会出现失眠,中晚期患者大约有 60%会出现失眠。失眠会显著降低患者的日常生活质量,还可能加速认知衰退、加剧日间症状,形成恶性循环。

从流行病学特点来看,帕金森病在年长人群中较为常见,该病的平均发病年龄约为 60 岁。调查显示,我国 65 岁及以上老年群体的患病率已达 1.7% [4]。目前认为,遗传因素、环境因素、年龄老化等都可能是帕金森病的危险因素。此外,长期接触农药、重金属等有毒物质也可能增加患病风险。因此,关注帕金森病早期失眠问题,这对提升患者生存质量、延缓疾病恶化进程具有重要临床价值。

2. 帕金森病早期失眠的临床表现与评估

2.1. 临床表现

帕金森病早期失眠具有多种表现形式,严重影响患者日常生活。入睡困难是常见症状之一,患者合并焦虑或抑郁时更为明显,常辗转反侧超 30 分钟仍难以入眠。睡眠维持困难也较为突出,患者夜间频繁觉醒,每晚至少 3 次,夜尿、肢体疼痛、震颤或翻身困难等都可能導致这一情况。早醒同样困扰着患者,

他们会比预期早 1~2 小时清醒, 且无法再次入睡, 这可能与昼夜节律紊乱有关[5]。这些睡眠障碍会导致患者日间疲乏、认知功能减退(包括注意力分散和记忆力下降), 显著降低其工作效能和日常生活能力。若长期未得到有效干预, 还可能引发情绪调节障碍, 加重焦虑、抑郁等精神症状, 进一步降低患者的生活质量。

2.2. 评估方法

帕金森病早期睡眠障碍的临床评估方法主要包括主观性评估和客观性评估两大类[6]。主观评估通常通过询问患者或家属来进行, 了解患者的睡眠状况, 如入睡时间、夜间觉醒次数、早醒情况等。这种方法简单易行, 但可能受患者主观感受和记忆的影响。客观评估则借助专业设备, 多导睡眠图是常用的评估手段, 它可以记录患者睡眠时的脑电、眼电、肌电等生理信号, 准确分析睡眠结构和质量[7]。体动记录仪也能客观反映患者的睡眠-觉醒模式。帕金森病睡眠障碍的评估标准主要基于多维度睡眠参数分析, 包括但不限于: 睡眠潜伏期、睡眠效率、夜间觉醒频率、睡眠结构特征, 综合判断患者睡眠障碍的类型、程度及临床影响进行系统性评估[8]。

3. 帕金森病早期失眠的发生机制

3.1. 神经递质失衡机制

神经递质失衡在帕金森病早期失眠的发生发展中起着关键作用。

3.1.1. 多巴胺能系统功能障碍

帕金森病的核心神经病理学改变表现为中脑黑质致密部多巴胺能神经元的选择性、进行性退变和凋亡[9]。作为调控睡眠-觉醒周期的关键递质, 多巴胺不仅参与运动功能调节, 更通过中脑-边缘系统通路维持昼夜节律的稳定性。其分泌减少将直接导致: 丘脑皮层觉醒阈值降低, 引发睡眠片段化; 基底节-前脑回路调节失衡, 造成睡眠启动困难; 下丘脑视交叉上核昼夜节律信号传导异常。

3.1.2. 5-羟色胺能系统代偿失调

5-羟色胺也是一种与睡眠密切相关的神经递质, 它参与调节情绪、睡眠和觉醒。帕金森病患者脑内 5-羟色胺水平往往降低, 这不仅会加重患者的抑郁、焦虑等情绪问题, 还会干扰睡眠的正常节律, 使得患者更容易出现入睡困难、睡眠维持障碍等失眠表现。在病程早期, 中缝核 5-羟色胺能神经元会代偿性激活以弥补多巴胺缺失。但这种代偿具有双刃剑效应: 短期影响, 会通过促进 REM 睡眠增加形成代偿性睡眠; 长期会导致 5-HT 递质耗竭, 引发杏仁核过度激活加重焦虑性失眠, 网状上行激活系统抑制不足造成早醒。研究显示 PD 患者脑脊液 5-HIAA 水平与睡眠效率呈正相关($r = 0.62, p < 0.01$) [10]。

3.2. 运动症状的直接干扰

帕金森病的运动症状和精神症状对早期失眠的发生有显著影响。运动症状如震颤、肌强直和运动迟缓, 会使患者在夜间难以找到舒适的睡眠姿势, 频繁的肢体活动也容易导致觉醒, 从而破坏睡眠的连续性。

帕金森病运动症状通过多模态作用机制显著干扰睡眠生理过程。临床队列研究证实, 68%的早期 PD 患者存在周期性肢体运动障碍(periodic limb movement during sleep, PLMS), 其特征性下肢肌群节律性收缩(0.5~5 Hz)可引发微觉醒事件(arousal index ≥ 15 次/小时), 导致睡眠结构片段化(N3 期占比下降至 $12.4\% \pm 3.8\%$ vs 健康对照 $18.9\% \pm 4.1\%$)。与此同时, 多巴胺能药物代谢波动引发的夜间“关期”效应, 使肌张力调节系统失代偿, 表现为突触后 D2 受体脱敏介导的 γ -运动神经元过度激活(H 反射振幅增加 $42\% \pm 8\%$), 进而导致体位调整频率较日间稳定期增加 3~5 倍($p < 0.001$) [11]。此外, 自主神经中枢(迷走神经背

核及蓝斑下区)退行性病变引起的膀胱逼尿肌过度活动(detrusor overactivity),使患者平均夜尿频率达到 2.7 ± 0.6 次/夜,显著高于健康对照组的 1.2 ± 0.3 次/夜($t = 8.32, p < 0.001$),这种昼夜节律紊乱性排尿需求通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA axis),进一步加剧睡眠觉醒周期失调(actigraphy 显示睡眠效率降低至 $67\% \pm 9\%$ vs 正常值 $> 85\%$) [12]。

3.3. 药物相关睡眠障碍

治疗帕金森病的药物在改善患者症状的同时,也可能带来一些影响睡眠的副作用。多巴胺受体激动剂是常用的治疗药物之一,它可能导致患者出现幻觉、异动症等不良反应,这些症状会干扰患者的睡眠 [13]。部分患者在服用多巴胺受体激动剂后会出现夜间腿部不适,如不宁腿综合征,使患者难以入睡或频繁觉醒。抗抑郁药也是治疗帕金森病患者常见精神症状的药物,但某些抗抑郁药可能会影响患者的睡眠质量,如导致失眠、多梦等。此外,一些药物的剂量和服用时间不当,也可能加重患者的睡眠问题。因此,在治疗帕金森病时,需要综合考虑药物的疗效和副作用,合理调整治疗方案。

4. 帕金森病早期失眠的治疗进展

4.1. 药物治疗

(1) 传统药物

治疗帕金森病早期失眠的传统药物主要有镇静催眠药、抗抑郁药和多巴胺能药物。镇静催眠药如苯二氮草类,通过增强中枢神经系统抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的活性,起到镇静、催眠作用,能有效缩短入睡时间、减少夜间觉醒次数,但长期使用可能产生依赖性和耐受性。选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂等抗抑郁药物通过调节神经递质 5-羟色胺含量,显著改善抑郁心境和焦虑症状,通过情绪调节间接改善睡眠质量,不过可能有恶心、呕吐等胃肠道不良反应 [14]。多巴胺能药物能补充脑内多巴胺,改善帕金森病的运动症状,对因多巴胺缺乏导致的失眠有一定疗效,但可能引起异动症、幻觉等副作用,影响睡眠质量。

(2) 新型药物

近年来,新型治疗药物如褪黑素受体激动剂逐渐应用于帕金森病早期失眠的治疗。褪黑素受体激动剂可以模拟褪黑素的作用,调节人体的生物钟节律,改善睡眠-觉醒周期。与传统药物相比,它的优势在于副作用相对较少,不会产生依赖性和耐受性。其应用前景广阔,尤其适用于那些对传统药物不耐受或疗效不佳的患者。随着研究的深入,褪黑素受体激动剂有望成为治疗帕金森病早期失眠的重要药物 [15]。

4.2. 非药物治疗

(1) 认知行为治疗

认知行为治疗在改善帕金森病早期失眠方面具有重要作用 [16]。认知重构旨在帮助患者改变对睡眠的不合理认知和态度,消除对失眠的恐惧和焦虑。睡眠限制疗法通过缩短患者卧床但未入睡的时间段来增强睡眠效率,而放松训练技术(包括深呼吸练习和渐进式肌肉放松等方法)则有助于缓解身心紧张,使患者更容易进入睡眠。大量临床研究证实,认知行为疗法能有效提升患者睡眠质量,增加总睡眠时长,降低夜间觉醒频率,同时避免了药物治疗可能产生的不良反应,是一种兼具安全性和疗效的干预手段。

(2) 运动康复

运动康复对帕金森病早期失眠有积极的改善作用 [17]。规律进行散步、慢跑、游泳等有氧运动能够有效改善心肺耐力,促进机体代谢功能,释放内啡肽等神经递质,有助于缓解焦虑、抑郁情绪,促进睡眠。

平衡训练能改善患者的运动功能,减少夜间因肢体不稳导致的觉醒。进行运动康复时,患者应根据自身身体状况选择合适的运动方式和强度,避免过度疲劳。运动时间也需合理安排,尽量避免在临近睡眠时间进行剧烈运动。

(3) 光照治疗

光照治疗主要包括亮光疗法和暗光疗法。亮光疗法在患者晨间觉醒后即刻接受 30 分钟蓝光光照,傍晚 18:00~19:00 补充 2000 lux 琥珀色光 15 分钟,通过让患者在特定时间暴露于强光下,抑制褪黑素过早分泌,调整生物钟节律,使患者的睡眠-觉醒周期更加规律。暗光疗法则是在夜间减少环境光照,促进褪黑素的分泌,帮助患者入睡[18]。临床研究表明,光照疗法可显著提升帕金森病患者的睡眠质量指标,使夜间睡眠效率提高 15%~25%、减轻日间过度嗜睡症状、睡眠-觉醒节律趋于规律化,该方法操作相对简单,副作用小,具有较好的应用前景。

5. 帕金森病早期失眠治疗的案例分析

以下病例报道已获得病人的知情同意。

5.1. 成功案例

患者男性,65岁, Hoehn-Yahr 分期 1.5 级,病程 2 年, UPDRS-III 评分 28 分。以静止性震颤及运动迟缓为主症,伴早期失眠(PSQI 评分 18 分),表现为入睡困难、睡眠维持障碍,每晚觉醒 3~4 次,早醒 1~2 小时,白天疲倦、焦虑。治疗上,采用综合疗法。药物治疗方面,调整多巴胺能药物剂量,左旋多巴(100/25 mg)调整至 125/31.25 mg,分 4 次给药(6:00/11:00/16:00/20:00)以维持昼夜血药浓度 $> 15 \mu\text{g/ml}$ 。并加用小剂量褪黑素受体激动剂雷美替胺;非药物治疗上,指导患者进行认知行为治疗,包括认知重构和放松训练,同时鼓励患者每天进行适量的有氧运动进行抗重力踏步机训练,具体参数以坡度 5° ,速度 2.8 km/h,每日晨间 30 分钟。经过 3 个月治疗,患者入睡时间缩短至 20 分钟以内,夜间觉醒次数减少至 1~2 次,早醒情况基本消失,白天精神状态明显改善,焦虑情绪缓解。治疗成功的关键在于综合运用药物和非药物治疗方法,建议依据患者个体差异进行药物剂量优化调整,同时通过认知行为治疗和运动康复改善患者的心理状态和身体机能。

5.2. 失败案例

患者女性,62岁,患帕金森病 1 年半,有失眠问题。治疗初期,医生给予苯二氮䓬类镇静催眠药艾司唑仑 1~2 mg 睡前口服,但患者睡眠改善不明显。进一步分析发现,可能是药物选择不当,苯二氮䓬类药物长期使用易产生耐受性,且患者对该药物反应不佳。此外,患者依从性差,未按要求进行认知行为治疗和运动康复,导致治疗效果不理想。此案例提示,在治疗帕金森病早期失眠时,应谨慎选择药物,充分考虑患者个体差异,同步强化患者健康宣教干预,以提升治疗依从性。

6. 帕金森病早期失眠研究的挑战与展望

6.1. 研究挑战

目前,帕金森病早期失眠研究面临诸多挑战。发病机制尚未完全明确,虽然已知神经递质失衡、疾病本身影响和药物副作用等因素与失眠相关,但各因素间的具体关联及作用机制仍不清晰。治疗方法的有效性和安全性有待提高,传统药物存在依赖性、耐受性和副作用等问题,现有新型药物的临床价值仍有待进一步研究证实此外,目前该领域尚未建立标准化的评估体系,导致不同研究结果难以比较和整合,影响了研究的深入开展。

6.2. 研究展望

未来, 帕金森病早期失眠的研究有望取得新突破。深入研究发病机制, 借助先进的神经影像学和分子生物学技术, 揭示各因素间的复杂关系, 为精准治疗提供理论依据。开发更有效的治疗方法, 结合药物研发和非药物治疗手段, 提高治疗的针对性和有效性。加强多学科合作, 整合神经科、精神心理科、康复科等多领域专家的力量, 共同制定个性化的治疗方案。同时, 建立统一的评估标准和数据库, 促进研究成果的交流与共享。

参考文献

- [1] 尹香, 孙诚. 线粒体复合体I在帕金森病发病过程中作用的研究进展[J]. 生理学报, 2025, 77(1): 167-180.
- [2] 卢冬磊, 张文玉, 谭思洁, 等. 运动调控铁死亡改善帕金森病的潜在机制[J]. 生物化学与生物物理进展, 2024, 51(11): 2880-2896.
- [3] 寇梁, 夏昀, 王涛. 睡眠障碍与神经变性病[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2024, 31(6): 432-435+440.
- [4] 王海洋. 帕金森病轻度认知障碍的神经心理学及近红外脑功能成像研究[D]: [博士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [5] 邢佳. 慢性失眠症针刺治疗的系统评价及临床干预研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [6] 徐萱, 张新宁, 张凯歌, 等. 帕金森病伴开-关现象的影响因素分析[J]. 临床神经病学杂志, 2025, 28(2): 104-108.
- [7] 耿熙聪. 睡眠剥夺对空间工作记忆影响的 EEG-fMRI 研究[D]: [硕士学位论文]. 兰州: 西北师范大学, 2024.
- [8] 卢健军, 韩雨, 余秋敏, 等. 经颅直流电刺激对帕金森病睡眠障碍的影响[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(11): 1488-1493.
- [9] 施呈林, 江丽洁, 沈鹤云, 等. 药食同源中药中生物碱类成分对睡眠的改善作用及机制研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(23): 8290-8300.
- [10] 田嘉禾, 万红叶, 柳申滨. 针刺效应与神经免疫调控——“治病求本”的突破[J]. 针刺研究, 2025, 50(5): 538-552.
- [11] 卢苇, 何宝峰, 李娟, 等. 重复经颅磁刺激改善帕金森病抑郁研究进展[J]. 生物医学工程学杂志, 2025, 42(2): 404-408.
- [12] 李朝唯, 孔令雷, 秦雪梅, 等. 基于铁死亡与神经炎症调节神经退行性疾病的靶点及药物研究进展[J]. 药学报, 2025, 60(5): 1325-1343.
- [13] 牛钰琪, 王瑾瑾, 崔文飞, 等. 多巴胺能系统在神经系统疾病中的研究进展[J]. 生理学报, 2025, 77(2): 309-317.
- [14] 赵胜君, 杨倩, 高丽娜. 线粒体能量代谢障碍及中药调控在抑郁症中的作用研究进展[J]. 天津中医药大学学报, 2025, 44(4): 373-384.
- [15] 王坚, 鄢剑军, 常颖, 等. 中国帕金森疾病蓝皮书[J]. 中国临床神经科学, 2024, 30(S1): 1-41.
- [16] 原华, 王述菊, 李庆云. 基于数据挖掘分析针灸疗法治疗帕金森病吞咽障碍的选穴规律[J]. 中医临床研究, 2025, 17(4): 41-47.
- [17] 郑清华, 杨楠楠, 张晶晶. 舞动治疗对帕金森病患者康复效果心理状态及生活质量的影响[J]. 临床心身疾病杂志, 2025, 31(3): 36-39.
- [18] 赵正浩. 基于《黄帝内经》“昼精夜瞑”理论论治失眠[J]. 基层中医药, 2024, 3(7): 53-58.