

帕金森病与阻塞性睡眠呼吸暂停共病的双向关联及潜在机制研究进展

刘颖¹, 王林芝¹, 张睿怡¹, 余葱葱^{2*}, 梁静涛^{3*}

¹成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

²四川省中西医结合医院亚健康中心, 四川 成都

³成都中医药大学附属医院神经内科, 四川 成都

收稿日期: 2026年7月13日; 录用日期: 2026年8月6日; 发布日期: 2026年8月17日

摘要

阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)是帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者常见且可干预的睡眠相关呼吸障碍之一。现有研究提示, PD与OSA可能存在双向关联。一方面, PD相关脑干核团受累、自主神经功能障碍、上气道神经肌肉控制异常及夜间运动减少, 可能增加OSA发生或加重的风险; 另一方面, OSA所致间歇性低氧、睡眠片段化、氧化应激、神经炎症及脑类淋巴系统功能受损, 可能增加PD患者非运动症状负担, 并与认知、情绪及生活质量下降相关。然而, 目前相关证据多来自横断面研究、回顾性队列、动物实验及影像学相关研究, 尚不足以证明OSA可直接加速PD病理进展或作为明确疾病修饰因素。本文围绕PD合并OSA的流行病学特征、潜在机制、临床表现及现有诊疗手段进行综述, 以期对PD合并OSA的识别和综合干预提供参考。

关键词

帕金森病, 阻塞性睡眠呼吸暂停, α -突触核蛋白, 神经退行性变, 神经炎症, 脑类淋巴系统

Bidirectional Association and Underlying Mechanisms of Comorbid Parkinson's Disease and Obstructive Sleep Apnea: A Review

Ying Liu¹, Linzhi Wang¹, Ruiyi Zhang¹, Congcong Yu^{2*}, Jingtao Liang^{3*}

¹School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

²Sub-Health Center Sichuan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Chengdu

*通讯作者。

文章引用: 刘颖, 王林芝, 张睿怡, 余葱葱, 梁静涛. 帕金森病与阻塞性睡眠呼吸暂停共病的双向关联及潜在机制研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(8): 1157-1166. DOI: 10.12677/acm.2026.1682890

Sichuan

³Department of Neurology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

Received: July 13, 2026; accepted: August 6, 2026; published: August 17, 2026

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is one of the common and potentially modifiable sleep-related breathing disorders in patients with Parkinson's disease (PD). Current evidence suggests a possible bidirectional association between PD and OSA. On the one hand, PD-related involvement of brainstem nuclei, autonomic dysfunction, impaired neuromuscular control of the upper airway, and reduced nocturnal mobility may increase the risk of developing or worsening OSA. On the other hand, intermittent hypoxia, sleep fragmentation, oxidative stress, neuroinflammation, and impairment of the brain glymphatic system induced by OSA may increase the burden of non-motor symptoms in patients with PD and may be associated with declines in cognition, mood, and quality of life. However, the existing evidence is largely derived from cross-sectional studies, retrospective cohorts, animal experiments, and neuroimaging correlation studies, and remains insufficient to demonstrate that OSA directly accelerates PD pathological progression or serves as a definitive disease-modifying factor. This review summarizes the epidemiological characteristics, potential mechanisms, clinical manifestations, and current diagnostic and therapeutic approaches for comorbid OSA in PD, with the aim of providing a reference for the recognition and comprehensive management of OSA in patients with PD.

Keywords

Parkinson's Disease, Obstructive Sleep Apnea, α -Synuclein, Neurodegeneration, Neuroinflammation, Glymphatic System

Copyright © 2026 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. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的中枢神经系统退行性疾病,其主要病理特征为黑质致密部多巴胺能神经元进行性丧失,以及以 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)异常聚集为核心的路易体病理改变,临床上出现运动迟缓、静止性震颤、肌强直、姿势平衡等运动症状和睡眠障碍、情绪障碍、便秘、吞咽障碍等非运动症状[1] [2]。其中睡眠障碍是帕金森病患者最常见的非运动症状之一,其发生率高达 58.07% [3]。表现形式多样,常见的有失眠(insomnia)、日间过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS)、快速眼动睡眠行为障碍[rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder, RBD]、周期性肢体运动(periodic leg movements in sleep, PLMS)、不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)、睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SDB)等[4]。阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)属于 SDB 范畴,是帕金森病患者中值得关注的可筛查、可干预的睡眠共病。

OSA 是反复出现的完全性或部分性上呼吸道阻塞事件,从而导致间歇性低氧血症、自主神经功能波动以及睡眠片段化,影响了全球约 34%和 17%的中年男性和女性[5]。近来,相关研究表明 OSA 与 PD 之间可能存在相互影响的病理机制:OSA 可通过间歇性低氧、睡眠片段化、神经炎症等途径加重 PD 相关

神经退行性改变, PD 本身的脑干、自主神经及上气道运动调控异常也可能促进睡眠呼吸障碍的发生与进展[6][7]。而 PD 非运动症状重叠, 如睡眠障碍与认知能力下降、自主神经功能障碍等相互交织, 诊断分化尤其具有挑战性。

本文将系统性梳理 PD 与 OSA 相互影响的病理机制及临床表现, 针对 OSA 的不同治疗方法进行分析和评估, 以期 PD 伴 OSA 患者提供新的诊疗思路, 延缓 PD 疾病进程。

2. 流行病学与共病的危险因素

现有研究显示, PD 患者 OSA 患病率总体较高。Maggi 等纳入 17 项研究、1448 例 PD 患者, OSA 总体患病率为 45%, 并发现其与高龄、男性、更高的体重指数(BMI)、更重的运动症状、周期性肢体运动、多巴胺受体激动剂使用及日间过度嗜睡有关[8]。Aini 等纳入 42 项研究、3342 例受试者, 同样报告 PD 患者 OSA 合并率为 45%, 但预测区间达 13%~83%, 不同 PD 队列间存在显著异质性; 其进一步分析显示, 男性、BMI 升高和颈围增加是 PD 患者发生 OSA 的重要危险因素[9]。Jeon 等发现, 与无 OSA 者相比, OSA 人群新发 PD 风险为 1.54 倍; 与无 PD 者相比, PD 人群新发 OSA 风险为 1.92 倍, 也提示了 PD 与 OSA 之间可能存在双向关联[7]。

因此, PD 合并 OSA 的流行病学特征可概括为“高患病率和危险因素叠加”, 其中传统 OSA 危险因素如高龄、男性、肥胖、颈围增加与 PD 相关因素如运动症状严重、周期性肢体运动、日间嗜睡及多巴胺能药物暴露等共同影响 OSA 的发生和临床表现。

3. PD 与 OSA 共病的潜在共同机制

3.1. 脑干核团受累与呼吸调控障碍

根据 Braak 等提出的病理分期模型, PD 早期路易体(Lewy bodies, LBs)病理并非首先局限于黑质, 而是可较早累及迷走神经背核、围绕孤束的小神经元群; 随后波及蓝斑-蓝斑下复合体、尾侧中缝核、网状结构等脑干核团[10]。这一进展顺序意味着, 在 PD 运动症状出现之前, 上述核团已出现相应病理改变、突触功能障碍及不同程度的神经元损害。

而这些区域恰好参与呼吸节律、化学感受性、觉醒反应、睡眠调控和自主神经调节。孤束核(nucleus of the solitary tract, NTS)神经元在协调呼吸和交感神经调节方面起着至关重要的作用, 是外周化学感受器、气道机械感受器及其他内脏感觉传入进入脑干的重要整合节点, 并通过与腹侧髓质神经元、腹侧呼吸柱等的联系参与呼吸反射和呼吸模式调节, 其受损导致低氧/高碳酸觉醒反应迟钝[11]。蓝斑(locus coeruleus, LC)位于脑干, 是中枢神经系统去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)的主要来源, 能影响觉醒、注意、情绪、记忆和睡眠-觉醒转换[12]。5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)几乎完全产生于脑中缝核的神经元中, 在整个中枢神经系统中释放, 参与 CO_2/H^+ 反应和呼吸输出调节[13][14]。PD 对 LC-NE 和 5-HT 系统的结构性损伤, 有可能使这些系统对上气道扩张肌的兴奋性驱动在清醒状态下即已减弱; 入睡后随着正常生理性抑制进一步叠加, 上气道塌陷风险可能会高于健康老龄化人群[15]。

因此, PD 早期脑干核团受累与 OSA 的呼吸调控异常之间存在一定生理学交叉, 为二者共病提供了一定的神经解剖学解释。

3.2. 自主神经功能障碍与呼吸-心血管调控异常

近年研究相关显示, PD 自主神经障碍具有明确的细胞病理基础: 磷酸化 α -syn 可沉积于迷走神经施旺细胞, 并通过 TLR2/MyD88/NF- κ B 通路诱导局部炎症、脱髓鞘和神经传导受损, 从而出现胃肠、泌尿及心血管自主神经异常[16][17]。这一发现提示, PD 的自主神经障碍不仅源于脑干神经元退变, 也可能

涉及外周自主神经-胶质细胞单元的炎症性损伤。与此同时, LC-NE 系统在 PD 中较早受累, 该系统有调节小胶质细胞、星形胶质细胞和外周免疫细胞的作用, 其丧失可削弱神经营养支持并放大神经炎症, 使呼吸-觉醒反应和自主神经稳态进一步失衡[18]。

OSA 导致自主神经功能障碍的核心机制在于反复上气道阻塞引发的“低氧-觉醒-交感激活”循环。OSA 发作时, 呼吸暂停或低通气可造成间歇性缺氧(intermittent hypoxia, IH)、高碳酸血症、血氧下降和睡眠微觉醒, 这些刺激通过激活颈动脉体等外周化学感受器及 NTS、延髓腹外侧区等脑干自主神经网络, 增强中枢交感输出并抑制副交感调节[19][20]。长期反复的低氧-复氧进一步诱导缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)信号失衡、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)和线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)增加, 使化学反射敏感、压力反射受损, 导致夜间及清醒期均可出现交感张力升高[19]。OSA 患者自主神经异常主要表现为交感活性增强、副交感活性下降及心率变异性降低, 且其严重程度通常随 OSA 加重而增加[21]。

在 PD 合并 OSA 时, PD 相关 α -syn 自主神经病理使呼吸-心血管稳态调节能力下降, 而 OSA 相关低氧、觉醒和交感激活又进一步加重压力反射障碍、血压波动和副交感抑制, 最终形成“PD 自主神经退变-睡眠期呼吸调控失稳-OSA 交感激活-低氧/血流动力学波动-神经退行性损伤放大”的恶性循环。

4. OSA 可能影响 PD 症状负担的潜在机制

4.1. 间歇性缺氧与睡眠片段化介导的氧化应激与神经炎症

睡眠不仅参与神经功能恢复, 也是维持免疫和炎症稳态的重要生理过程, 反复睡眠中断可导致炎症反应增强、免疫调节受损及神经血管稳态破坏[22]。OSA 的核心特征是反复低氧-复氧所导致的微觉醒和睡眠碎片化, 这种持续性睡眠结构打断可对中枢免疫环境产生促炎影响。

小胶质细胞作为中枢神经系统中的固有免疫细胞, 在神经炎症中发挥着关键作用, 会根据周围微环境表现出两种表型: M1 样促炎性损伤表型和 M2 样抗炎性修复表型[23][24]。由 OSA 诱发的 IH 会激活氧化应激、免疫通路、抑制抗氧化防御机制, 增加 ROS 水平[25]。当暴露于 IH 环境中, 小胶质细胞可向促炎性损伤表型活化, NF- κ B 等炎症信号通路被激活, 促进促炎因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β)水平增加, 这些炎症介质会引起神经毒性, 并与 ROS 协同作用诱导加速神经元凋亡[26]。OSA 的慢性睡眠碎片化可诱导脑内 IL-1 β 、TNF- α 升高和 NF- κ B 转录活性增强, 并伴随小胶质细胞活化等紧密连接结构异常和血脑屏障通透性增加[27]。

持续的炎症微环境和氧化应激还可能促进 α -syn 错误折叠、寡聚化和纤维形成, 在黑质等相关脑区异常沉积, 这些过程可能增加多巴胺能神经元对损伤刺激的易感性, 并与 PD 相关神经退行性改变的加重存在潜在联系[6][22]。近期 PD 动物模型研究也支持这一方向: 睡眠剥夺可加重模型小鼠运动障碍、酪氨酸羟化酶阳性神经元丢失、小胶质细胞活化和氧化应激损伤, 提示睡眠破坏能够放大 PD 样神经退行性病理[28]。

4.2. 脑类淋巴系统功能受损与 α -syn 清除障碍

脑类淋巴系统是近年来受到关注的脑内代谢废物清除通路, 该通路是通过脑脊液沿血管旁间隙进入脑实质, 并在星形胶质细胞的水通道蛋白-4 (astrocytic aquaporin-4, AQP4)参与下与脑间质液交换, 从而清除代谢废物和错误折叠蛋白, 如 A β 、tau、 α -syn 等[29]。

基础研究显示, 睡眠状态会增强脑脊液与脑间质液之间的对流交换, 提示睡眠是维持脑内代谢稳态和废物清除的重要条件[30]。进一步研究表明, 慢波睡眠可影响突触核蛋白病理负荷和蛋白稳态调控, 睡眠剥夺或慢波睡眠受损可能促进 α -syn 病理积累[31]。更值得关注的是, Nepozitek 等在新诊断 PD 患者中

发现, PD 脑组织对 OSA 相关睡眠破坏和低氧负荷更为敏感[32]。在另一项研究中, DTI-ALPS 作为反映血管旁水扩散和类淋巴功能的无创 MRI 指标, 已显示 OSA 患者存在类淋巴功能下降, 并且该下降与 OSA 严重程度、非快速动眼睡眠期呼吸事件及氧减负荷相关[33]。在呼吸暂停事件期间, 封闭气道的呼吸努力会导致胸腔内和颅内压力升高, 并在呼吸暂停结束时突然出现压力逆转, 这些重复的高压波动也可能阻碍淋巴流动, 导致淋巴系统功能障碍的发展[34] [35]。

因此, OSA 所导致的反复觉醒、睡眠碎片化和间歇性低氧, 可能通过“睡眠结构破坏 - 脑脊液 - 间质液交换下降 - 类淋巴清除下降 - α -syn、炎症介质等滞留与传播增强”这一连续通路, 促进 PD 相关病理扩散和神经退行性进展。

5. PD 可能增加 OSA 发生或加重风险的机制

5.1. 咽喉部神经肌肉功能障碍与上气道稳定性下降

颏舌肌是维持睡眠中上气道开放的关键肌肉[36]。正常情况下, 颏舌肌等上气道扩张肌在吸气相增强活动, 以抵抗咽腔负压造成的塌陷, 但进入睡眠后, 上气道肌张力减弱, 若神经肌肉代偿不足, 便更容易发生气道闭合和阻塞性呼吸事件[36]。

有研究表明, 帕金森病患者的咽肌会表现出明显的病理变化, 包括大量去神经和萎缩的纤维、角状小纤维、中心放置的细胞核和纤维大小的变化, 吞咽困难的 PD 患者的咽部肌肉比没有吞咽困难的 PD 患者含有更多萎缩的肌纤维[37]。并且, 与无吞咽困难的帕金森病患者相比, 存在吞咽困难的患者的咽部神经丛中 α -syn 聚集物的密度更高[38]。这提示 PD 相关 α -syn 病理不仅局限于中枢运动环路, 也可能累及支配咽喉部肌肉的周围神经结构。

睡眠开始后上气道扩张肌活动下降, 使咽腔更易塌陷, 而 PD 患者的咽部肌肉功能下降、运动功能受损, 这种咽喉部肌肉运动受累可能参与上气道阻塞过程, 从而增加 OSA 的风险[39] [40]。

5.2. PD 患者的姿势异常、夜间活动减少与体位相关性上气道塌陷

PD 相关运动障碍不仅可能通过咽喉部神经肌肉功能受损影响上气道稳定性, 也可能通过姿势异常造成气道受压, 从而促进 OSA 发生或加重。有研究表明, 头部姿势对被动上气道的塌陷性和塌陷部位有显著影响, 在睡眠期间控制头部姿势可能会改变气道阻塞的倾向[41]。而帕金森患者仰卧位睡眠时间几乎是正常人仰卧位睡眠时间的两倍, 夜间身体姿势变化的频率较低, 导致更多和更长的呼吸暂停事件[42]。仰卧位会通过重力和气道几何改变, 使软腭、舌根/会厌区域更易塌陷, 从而增加 OSA 严重程度[43]。因此, 夜间翻身困难、长期保持仰卧位的 PD 患者, 可能更容易出现或加重 OSA。

近三分之一的 PD 患者会存在四肢、颈部或躯干畸形的姿势异常, 包括躯干前屈、颈前屈、Pisa 综合征和脊柱侧弯等, 这些姿势异常被认为是 PD 中较常见且致残性较强的表现[44]。头颈前屈可能会减少气管长度和牵拉力, 也可能改变舌体和上气道软组织的位置, 从而使咽腔更窄、更容易在吸气负压下塌陷[41]。

因此, PD 患者的前屈姿势、颈部屈曲及夜间活动受限, 可能与睡眠期上气道肌张力下降共同作用, 使咽腔更易狭窄或塌陷, 进而增加舌根水平阻塞、咽腔狭窄及阻塞性呼吸暂停的风险。

5.3. 抗 PD 药物的睡眠相关效应

左旋多巴可能通过改善 PD 相关的上气道运动障碍、夜间运动障碍等可以间接减轻部分患者的睡眠呼吸事件[45] [46]。Gros 等在 57 例 PD 患者的多导睡眠监测研究中发现, 睡前服用长效左旋多巴的帕金森病患者, OSA 事件的发生率显著降低[47]。但是, 由于抗 PD 药物剂量、给药时间等原因, 对 PD 伴

OSA 患者的病情改善效果可能不佳。

从药物剂量方面来谈, 一项纳入 239 例中国 PD 患者的研究发现, 较高左旋多巴等效日剂量与较低 OSA 发生率相关, 提示充分的多巴胺能治疗可能通过改善上气道运动功能和夜间运动障碍而发挥一定保护作用[48]。然而, 另一项纳入 119 例 PD 患者的多导睡眠监测研究显示, 有无睡眠呼吸障碍患者的总左旋多巴等效剂量并无显著差异, 而使用多巴胺受体激动剂者的中枢性呼吸暂停指数更高, 左旋多巴与多巴胺受体激动剂联合治疗在以中枢性事件为主的患者中也更常见[49]。这说明尚不能建立“剂量越高, OSA 改善越明显”的线性关系: 适当增加剂量可能减轻夜间肌强直、运动迟缓和上气道阻力, 但较高剂量或多巴胺受体激动剂也可能增加日间嗜睡、睡眠发作及中枢性呼吸不稳定。

从用药时间看, 维持睡眠后半夜的多巴胺能药物覆盖可能有助于改善部分 PD 患者的睡眠呼吸障碍。小样本研究显示, 睡前使用控释左旋多巴/卡比多巴的患者在睡眠后半夜具有较低的呼吸暂停低通气指数和呼吸相关觉醒指数, 提示长效制剂的残余药效可能具有一定获益[47]。连续释放的多巴胺能治疗还可减少夜间“关期”, 改善肌强直、震颤及夜间活动能力[50]。但是, 多巴胺受体激动剂可引起日间嗜睡、睡眠发作、幻觉及冲动控制障碍, 并可能与中枢性呼吸事件相关[49] [51]。

并且抗 PD 药物并不能完全逆转上气道阻塞, 甚至可能加重 OSA 症状, 尤其是麦角类多巴胺受体激动剂, 还可能诱发或加重肺组织限制性改变, 增加呼吸困难风险[48]。还有研究直接指出, 外源性多巴胺可能导致外周化学感受器多巴胺能神经元的去神经支配性高敏反应, 从而引发左旋多巴诱发的呼吸运动障碍, 而脑中控制呼吸的多巴胺能神经元的退化以及多巴胺受体功能的受损, 也可能促成左旋多巴诱发呼吸功能障碍的发生[52]。

因此, 抗 PD 药物不应被视为 OSA 的独立治疗手段, 而应作为影响 PD-OSA 临床表型的重要调节因素。在诊疗过程中应根据运动症状控制、夜间睡眠质量、呼吸事件和药物不良反应进行个体化调整。

6. 临床表现与诊疗手段

PD 合并 OSA 的临床表现具有非特异性。典型 OSA 表现包括打鼾、呼吸暂停、晨起头痛、夜尿增多、日间过度嗜睡和注意力下降[53]。但在 PD 患者中, 多种睡眠障碍、非运动症状交织, 使 OSA 的诊疗存在一定的挑战性。OSA 可通过缺氧-复氧、睡眠片段化引起喊叫、肢体挥动或挣扎等 RBD 样表现, 形成“假性 RBD”[54]。而严重 OSA 可减少 REM 睡眠、增加觉醒相关运动和肌电伪差, 从而影响多导睡眠监测(polysomnography, PSG)对 RBD 的诊断准确性; 部分患者在 OSA 被控制后才显现典型 RBD 特[48]征。但 RBD 相关 REM 睡眠无肌张力丧失可能在一定程度上维持上气道肌张力, 减轻 REM 期 OSA 严重程度[55]。因此, 疑似 RBD 患者若伴打鼾、憋醒或日间嗜睡, 应重视 OSA 筛查, 并在优化 OSA 治疗后重新评估残余 RBD 症状。

诊断方面, PSG 仍是确认 OSA、判断严重程度及区分阻塞性、中枢性和混合性呼吸事件的金标准[56]。对于 PD 患者, PSG 还可同步评估睡眠结构、觉醒指数、最低血氧饱和度、氧减指数等指标[57]。对于存在明显日间嗜睡、认知下降、夜间异常行为、低氧表现或治疗反应不佳者, 应优先考虑 PSG 评估。

药物治疗作为 PD 治疗的基础手段, 贯穿疾病治疗全过程, 但正如前文所提到的, 其治疗仍存在一定争议。多巴胺受体激动剂可能增加嗜睡及中枢性呼吸事件, 现有证据不足以将任何抗 PD 药物作为 OSA 的常规治疗。临床上更合理的策略是, 在 PSG 基础上分别评价阻塞性和中枢性事件, 优化夜间抗 PD 治疗以控制运动症状, 同时按照 OSA 标准方案给予持续气道正压通气治疗。

持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)被认为是目前主要治疗手段, 其作用不仅在于改善夜间上气道阻塞、低氧状态、白天嗜睡状况, 还可能进一步改善 PD 患者的整体非运动症状、睡眠质量、认知功能及焦虑状态[58] [59]。但是, CPAP 疗效高度依赖患者长期、规律佩戴, 而 PD 患者

常伴有震颤、肌强直、运动迟缓、手部精细动作障碍、夜尿等问题,可能影响面罩佩戴、设备操作、管路整理及设备清洁,从而降低治疗依从性[56]。除依从性问题外,面罩压迫、漏气、鼻塞、口鼻干燥、幽闭恐惧感、治疗中出现中枢性睡眠呼吸暂停以及合并失眠等不良体验,也可能造成 CPAP 疗效不佳或患者主观获益不足[60] [61]。

下颌前移装置对 OSA 合并 PD 有效,可以改善拒绝或不耐受 CPAP 患者的睡眠症状,但其在 PD 合并 OSA 人群中的研究证据仍有限,应用前需评估牙列条件、颞下颌关节状态、认知功能、吞咽功能及长期咬合变化风险[62] [63]。合并超重或肥胖者可结合饮食、运动和行为干预进行体重管理;对于符合适应证的肥胖中重度 OSA 患者,减重药物或代谢/减重手术可作为综合治疗的一部分,但其在 PD 人群中的安全性、耐受性和长期获益仍需进一步研究[64]。

7. 小结与展望

综上所述,PD 与 OSA 相互影响、相互促进。但当前的研究仍存在一定的局限性。现有实验主要通过动物模型模拟缺氧-复氧化应激、多巴胺神经元损伤的潜在机制,但难以完整复现 OSA 中反复上气道阻塞、睡眠结构破坏、自主神经反应及长期代谢异常共同作用的复杂状态。并且动物研究仍主要停留在“IH 模型”和“PD 模型”的拼接层面,缺乏能同时模拟真实 OSA 和渐进性 PD 的双病模型;尤其缺少对自主神经功能、睡眠结构、上气道肌张力、类淋巴清除和 α -syn 传播的同步纵向评估。而临床证据多来源于横断面研究、回顾性研究或小样本研究,难以明确 PD 与 OSA 之间的时间顺序和因果方向,且年龄、性别、BMI、颈围、PD 病程等混杂因素可能影响结果解释。现有的治疗手段 CPAP 干预研究样本量小、随访时间有限,且依从性、药物调整和疾病进展终点控制不足,尚不能据此推断 CPAP 具有延缓 PD 进展的疾病修饰作用。未来还需通过多中心临床队列、客观睡眠监测、生物标志物、神经影像和长期治疗随访相结合,明确不同 PD-OSA 亚型的病理基础及治疗获益,将有助于推动帕金森病睡眠障碍管理从单纯症状控制转向疾病全程管理,为改善患者预后和生活质量提供更加科学的依据。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科分会帕金森病及运动障碍学组. 帕金森病非运动症状管理专家共识(2020) [J]. 中华医学杂志, 2020, 100(27): 2084-2091.
- [2] Iranzo, A., Cohen De Cock, V., Fantini, M.L., Pérez-Carbonell, L. and Trotti, L.M. (2024) Sleep and Sleep Disorders in People with Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*, **23**, 925-937.
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(24\)00170-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(24)00170-4)
- [3] Si, T.L., Wang, Y.Y., Li, J.X., Bai, W., Sun, H., Rao, S., et al. (2025) Poor Sleep Quality among Patients with Parkinson's Disease: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, **16**, Article ID: 1606743.
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1606743>
- [4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病睡眠障碍管理专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(5): 441-451.
- [5] Yeghiazarians, Y., Jneid, H., Tietjens, J.R., Redline, S., Brown, D.L., El-Sherif, N., et al. (2021) Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **144**, e56-e67.
<https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000988>
- [6] Wang, J.D.J., Chua, N.Y.M., Chan, L. and Tan, E. (2025) Obstructive Sleep Apnea and Parkinson's Disease: Bidirectional Clinical and Pathophysiologic Links. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 3762.
<https://doi.org/10.3390/ijms26083762>
- [7] Jeon, S.H., Hwang, Y.S., Oh, S.Y., Shin, B., Kang, M.G., Lee, M.G., et al. (2023) Bidirectional Association between Parkinson's Disease and Obstructive Sleep Apnea: A Cohort Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **19**, 1615-1623.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.10596>
- [8] Maggi, G., Giacobbe, C., Iannotta, F., Santangelo, G. and Vitale, C. (2023) Prevalence and Clinical Aspects of Obstructive Sleep Apnea in Parkinson Disease: A Meta-Analysis. *European Journal of Neurology*, **31**, e16109.
<https://doi.org/10.1111/ene.16109>

- [9] Aini, N., Putri, A.R., Banda, K.J. and Janitra, F.E. (2024) Meta-Analysis of the Prevalence of Obstructive Sleep Apnea and Associated Risk Factors among Parkinson's Disease. *Sleep and Biological Rhythms*, **23**, 101-112. <https://doi.org/10.1007/s41105-024-00561-w>
- [10] Braak, H., Tredici, K.D., Rüb, U., de Vos, R.A.I., Jansen Steur, E.N.H. and Braak, E. (2003) Staging of Brain Pathology Related to Sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiology of Aging*, **24**, 197-211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)
- [11] Zoccal, D.B., Furuya, W.I., Bassi, M., Colombari, D.S.A. and Colombari, E. (2014) The Nucleus of the Solitary Tract and the Coordination of Respiratory and Sympathetic Activities. *Frontiers in Physiology*, **5**, Article ID: 238. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00238>
- [12] Van Egroo, M., Koshmanova, E., Vandewalle, G. and Jacobs, H.I.L. (2022) Importance of the Locus Coeruleus-Norepinephrine System in Sleep-Wake Regulation: Implications for Aging and Alzheimer's Disease. *Sleep Medicine Reviews*, **62**, Article 101592. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101592>
- [13] Aung, O., Amorim, M.R., Mendelowitz, D. and Polotsky, V.Y. (2024) Revisiting the Role of Serotonin in Sleep-Disordered Breathing. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 1483. <https://doi.org/10.3390/ijms25031483>
- [14] Gonye, E.C. and Bayliss, D.A. (2023) Criteria for Central Respiratory Chemoreceptors: Experimental Evidence Supporting Current Candidate Cell Groups. *Frontiers in Physiology*, **14**, Article ID: 1241662. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1241662>
- [15] Horner, R.L., Hughes, S.W. and Malhotra, A. (2014) State-Dependent and Reflex Drives to the Upper Airway: Basic Physiology with Clinical Implications. *Journal of Applied Physiology*, **116**, 325-336. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00531.2013>
- [16] Li, Y., Tong, Q., Wang, Y., Cheng, Y., Geng, Y., Tian, T., et al. (2024) Phosphorylated A-Synuclein Deposited in Schwann Cells Interacting with TLR2 Mediates Cell Damage and Induces Parkinson's Disease Autonomic Dysfunction. *Cell Death Discovery*, **10**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1038/s41420-024-01824-8>
- [17] Cheng, Y., Tong, Q., Yuan, Y., Song, X., Jiang, W., Wang, Y., et al. (2023) A-Synuclein Induces Prodromal Symptoms of Parkinson's Disease via Activating TLR2/MyD88/NF-κB Pathway in Schwann Cells of Vagus Nerve in a Rat Model. *Journal of Neuroinflammation*, **20**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02720-1>
- [18] Butkovich, L.M., Houser, M.C. and Tansey, M.G. (2018) A-Synuclein and Noradrenergic Modulation of Immune Cells in Parkinson's Disease Pathogenesis. *Frontiers in Neuroscience*, **12**, Article No. 626. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00626>
- [19] Prabhakar, N.R., Peng, Y. and Nanduri, J. (2020) Hypoxia-Inducible Factors and Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 5042-5051. <https://doi.org/10.1172/jci137560>
- [20] Lv, R., Liu, X., Zhang, Y., Dong, N., Wang, X., He, Y., et al. (2023) Pathophysiological Mechanisms and Therapeutic Approaches in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **8**, Article No. 218. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01496-3>
- [21] Dissanayake, H.U., Bin, Y.S., Ucak, S., de Chazal, P., Sutherland, K. and Cistulli, P.A. (2021) Association between Autonomic Function and Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. *Sleep Medicine Reviews*, **57**, Article 101470. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101470>
- [22] Singh, K.K., Ghosh, S., Bhola, A., Verma, P., Amist, A.D., Sharma, H., et al. (2024) Sleep and Immune System Crosstalk: Implications for Inflammatory Homeostasis and Disease Pathogenesis. *Annals of Neurosciences*, **32**, 196-206. <https://doi.org/10.1177/09727531241275347>
- [23] Boche, D., Perry, V.H. and Nicoll, J.A.R. (2013) Review: Activation Patterns of Microglia and Their Identification in the Human Brain. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, **39**, 3-18. <https://doi.org/10.1111/nan.12011>
- [24] Dong, H., Zhang, X., Duan, Y., He, Y., Zhao, J., Wang, Z., et al. (2024) Hypoxia Inducible Factor-1α Regulates Microglial Innate Immune Memory and the Pathology of Parkinson's Disease. *Journal of Neuroinflammation*, **21**, Article No. 80. <https://doi.org/10.1186/s12974-024-03070-2>
- [25] Dong, N. and Yue, H. (2025) Advances in Immunology of Obstructive Sleep Apnea: Mechanistic Insights, Clinical Impact, and Therapeutic Perspectives. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article ID: 1654450. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1654450>
- [26] Shi, Y., Guo, X., Zhang, J., Zhou, H., Sun, B. and Feng, J. (2018) DNA Binding Protein HMGB1 Secreted by Activated Microglia Promotes the Apoptosis of Hippocampal Neurons in Diabetes Complicated with Osa. *Brain, Behavior, and Immunity*, **73**, 482-492. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.06.012>
- [27] Puech, C., Badran, M., Runion, A.R., Barrow, M.B., Cataldo, K. and Gozal, D. (2023) Cognitive Impairments, Neuroinflammation and Blood-Brain Barrier Permeability in Mice Exposed to Chronic Sleep Fragmentation during the Daylight Period. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 9880. <https://doi.org/10.3390/ijms24129880>

- [28] Zhu, W., Hu, Y., Shi, Y., Bao, H., Cheng, X., Jiang, M., *et al.* (2025) Sleep Deprivation Accelerates Parkinson's Disease via Modulating Gut Microbiota Associated Microglial Activation and Oxidative Stress. *Microbiological Research*, **293**, Article 128077. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2025.128077>
- [29] Iliff, J.J., Wang, M., Liao, Y., Plogg, B.A., Peng, W., Gundersen, G.A., *et al.* (2012) A Paravascular Pathway Facilitates CSF Flow through the Brain Parenchyma and the Clearance of Interstitial Solutes, Including Amyloid B. *Science Translational Medicine*, **4**, 147ra111. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003748>
- [30] Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M.J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., *et al.* (2013) Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, **342**, 373-377. <https://doi.org/10.1126/science.1241224>
- [31] Zhai, M.R., Pan, J., Wu, Z.H., He, Y., Zhang, K., Ren, L., *et al.* (2026) Chronic Intermittent Hypoxia Increases Parkinson's Disease Susceptibility via PPAR α -Mediated Lipid Droplet-Mitochondrial Dysfunction. *Theranostics*, **16**, 2466-2487. <https://doi.org/10.7150/thno.122944>
- [32] Nepozitek, J., Marecek, S., Rottova, V., Dostalova, S., Krajca, T., Keller, J., *et al.* (2025) Glymphatic Dysfunction Evidenced by DTI-ALPS Is Related to Obstructive Sleep Apnea Intensity in Newly Diagnosed Parkinson's Disease. *npi Parkinson's Disease*, **11**, Article No. 160. <https://doi.org/10.1038/s41531-025-01018-8>
- [33] Lee, H., Lee, D.A., Shin, K.J. and Park, K.M. (2022) Glymphatic System Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea Evidenced by DTI-ALPS. *Sleep Medicine*, **89**, 176-181. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.12.013>
- [34] Ju, Y.S., Finn, M.B., Sutphen, C.L., Herries, E.M., Jerome, G.M., Ladenson, J.H., *et al.* (2016) Obstructive Sleep Apnea Decreases Central Nervous System-Derived Proteins in the Cerebrospinal Fluid. *Annals of Neurology*, **80**, 154-159. <https://doi.org/10.1002/ana.24672>
- [35] Román, G.C., Jackson, R.E., Fung, S.H., Zhang, Y.J. and Verma, A.K. (2019) Sleep-Disordered Breathing and Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus: Recent Pathophysiological Advances. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, **19**, Article No. 39. <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0952-9>
- [36] Cori, J.M., O'Donoghue, F.J. and Jordan, A.S. (2018) Sleeping Tongue: Current Perspectives of Genioglossus Control in Healthy Individuals and Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Nature and Science of Sleep*, **10**, 169-179. <https://doi.org/10.2147/nss.s143296>
- [37] Aquino, Y.C., Cabral, L.M., Miranda, N.C., Naccarato, M.C., Falquetto, B., Moreira, T.S., *et al.* (2022) Respiratory Disorders of Parkinson's Disease. *Journal of Neurophysiology*, **127**, 1-15. <https://doi.org/10.1152/jn.00363.2021>
- [38] Mu, L., Sobotka, S., Chen, J., Su, H., Sanders, I., Adler, C.H., *et al.* (2013) Alpha-Synuclein Pathology and Axonal Degeneration of the Peripheral Motor Nerves Innervating Pharyngeal Muscles in Parkinson Disease. *Journal of Neuro-pathology & Experimental Neurology*, **72**, 119-129. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e3182801cde>
- [39] Bahia, C.M.C.S., Pereira, J.S. and Lopes, A.J. (2018) Laryngopharyngeal Motor Dysfunction and Obstructive Sleep Apnea in Parkinson's Disease. *Sleep and Breathing*, **23**, 543-550. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1729-0>
- [40] Fogel, R.B., Trinder, J., White, D.P., Malhotra, A., Raneri, J., Schory, K., *et al.* (2005) The Effect of Sleep Onset on Upper Airway Muscle Activity in Patients with Sleep Apnoea versus Controls. *The Journal of Physiology*, **564**, 549-562. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.083659>
- [41] Walsh, J.H., Maddison, K.J., Platt, P.R., *et al.* (2008) Influence of Head Extension, Flexion, and Rotation on Collapsibility of the Passive Upper Airway. *Sleep*, **31**, 1440-1447.
- [42] Sommerauer, M., Werth, E., Poryazova, R., Gavrilov, Y.V., Hauser, S. and Valko, P.O. (2015) Bound to Supine Sleep: Parkinson's Disease and the Impact of Nocturnal Immobility. *Parkinsonism & Related Disorders*, **21**, 1269-1272. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.08.010>
- [43] Landry, S.A., Beatty, C., Thomson, L.D.J., Wong, A., Edwards, B.A., Hamilton, G.S., *et al.* (2023) A Review of Supine Position Related Obstructive Sleep Apnea: Classification, Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *Sleep Medicine Reviews*, **72**, Article 101847. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101847>
- [44] Doherty, K.M., van de Warrenburg, B.P., Peralta, M.C., Silveira-Moriyama, L., Azulay, J., Gershanik, O.S., *et al.* (2011) Postural Deformities in Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*, **10**, 538-549. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(11\)70067-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(11)70067-9)
- [45] Jansen, E.N.H. and Meerwaldt, J.D. (1988) Madopar HBS in Parkinson Patients with Nocturnal Akinesia. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, **90**, 35-39. [https://doi.org/10.1016/s0303-8467\(88\)80007-6](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(88)80007-6)
- [46] Vincken, W.G., Darauay, C.M. and Cosio, M.G. (1989) Reversibility of Upper Airway Obstruction after Levodopa Therapy in Parkinson's Disease. *Chest*, **96**, 210-212. <https://doi.org/10.1378/chest.96.1.210>
- [47] Gros, P., Mery, V.P., Lafontaine, A., Robinson, A., Benedetti, A., Kimoff, R.J., *et al.* (2015) Obstructive Sleep Apnea in Parkinson's Disease Patients: Effect of Sinemet CR Taken at Bedtime. *Sleep and Breathing*, **20**, 205-212. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1208-9>
- [48] Shen, Y., Shen, Y., Dong, Z., Pan, P., Shi, H. and Liu, C. (2020) Obstructive Sleep Apnea in Parkinson's Disease: A

- Study in 239 Chinese Patients. *Sleep Medicine*, **67**, 237-243. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.11.1251>
- [49] Valko, P.O., Hauser, S., Sommerauer, M., Werth, E. and Baumann, C.R. (2014) Observations on Sleep-Disordered Breathing in Idiopathic Parkinson's Disease. *PLOS ONE*, **9**, e100828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100828>
- [50] Trenkwalder, C., Kies, B., Rudzinska, M., Fine, J., Nikl, J., Honczarenko, K., *et al.* (2011) Rotigotine Effects on Early Morning Motor Function and Sleep in Parkinson's Disease: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study (RECOVER). *Movement Disorders*, **26**, 90-99. <https://doi.org/10.1002/mds.23441>
- [51] Pringsheim, T., Day, G.S., Smith, D.B., Rae-Grant, A., Licking, N., Armstrong, M.J., *et al.* (2021) Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary. *Neurology*, **97**, 942-957. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012868>
- [52] Scanga, A., Lafontaine, A. and Kaminska, M. (2023) An Overview of the Effects of Levodopa and Dopaminergic Agonists on Sleep Disorders in Parkinson's Disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **19**, 1133-1144. <https://doi.org/10.5664/jcsm.10450>
- [53] Anderson, N. and Tran, P. (2025) Obstructive Sleep Apnea. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, **52**, 47-59. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2024.09.007>
- [54] Iranzo, A. and Santamaría, J. (2005) Severe Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Mimicking REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep*, **28**, 203-206. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.2.203>
- [55] Jo, S., Kim, H., Jeon, J.Y. and Lee, S. (2019) Protective Effects of REM Sleep without Atonia against Obstructive Sleep Apnea in Patients with Idiopathic REM Sleep Behavior Disorder. *Sleep Medicine*, **54**, 116-120. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.10.032>
- [56] Kapur, V.K., Auckley, D.H., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D.C., Mehra, R., Ramar, K., *et al.* (2017) Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **13**, 479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
- [57] Rundo, J.V. and Downey, R. (2019) Polysomnography. *Handbook of Clinical Neurology*, **160**, 381-392.
- [58] Neikrug, A.B., Liu, L., Avanzino, J.A., Maglione, J.E., Natarajan, L., Bradley, L., *et al.* (2014) Continuous Positive Airway Pressure Improves Sleep and Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson Disease and Sleep Apnea. *Sleep*, **37**, 177-185. <https://doi.org/10.5665/sleep.3332>
- [59] Kaminska, M., Mery, V.P., Lafontaine, A., Robinson, A., Benedetti, A., Gros, P., *et al.* (2018) Change in Cognition and Other Non-Motor Symptoms with Obstructive Sleep Apnea Treatment in Parkinson Disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **14**, 819-828. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7114>
- [60] Rotty, M.C., Suehs, C.M., Mallet, J.P., Martinez, C., Borel, J., Rabec, C., *et al.* (2021) Mask Side-Effects in Long-Term CPAP-Patients Impact Adherence and Sleepiness: The Interfacevent Real-Life Study. *Respiratory Research*, **22**, Article No. 17. <https://doi.org/10.1186/s12931-021-01618-x>
- [61] Chaidas, K., Lamprou, K., Munnings, A., Stradling, J.R. and Nickol, A.H. (2022) Nasal Symptoms in Patients with Obstructive Sleep Apnoea and Their Association with Continuous Positive Airway Pressure Usage. *Life*, **12**, Article 305. <https://doi.org/10.3390/life12020305>
- [62] Ramar, K., Dort, L.C., Katz, S.G., Lettieri, C.J., Harrod, C.G., Thomas, S.M., *et al.* (2015) Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *Journal of Dental Sleep Medicine*, **11**, 773-827. <https://doi.org/10.15331/jdsm.4868>
- [63] Castel, M., Cochen De Cock, V., Léon, H. and Dupuy-Bonafé, I. (2020) Mandibular Advancement Device in Parkinson's Disease: A Pilot Study on Efficacy and Usability. *Sleep Medicine*, **66**, 78-81. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.08.010>
- [64] Hudgel, D.W., Patel, S.R., Ahasic, A.M., Bartlett, S.J., Bessesen, D.H., Coaker, M.A., *et al.* (2018) The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. an Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **198**, e70-e87. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1326st>