

周期性肢动症相关心率变化特点的研究进展

王丹华 徐江涛

【关键词】 心率； 周期性肢动症； 因素； 综述文献

doi:10.3969/j.issn.1009-6574.2016.01.029

Research progress of heart rate changes characteristics associated with periodic limb movement during sleep

WANG Dan-hua, XU Jiang-tao. Graduate School of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

【Key words】 Heart rate; Periodic limb movement during sleep; Factors; Reviews

周期性肢动症(Periodic Limb Movement During Sleep, PLMS)是一种睡眠相关的运动障碍,以睡眠期出现反复发作的刻板性肢体运动为特征^[1]。国外研究证实,伴随 PLMS 的发生,心率出现典型的“心动过速—过缓”变化,并提示 PLMS 与交感系统活性存在一定关系,从而对心脑血管系统产生一定的影响。相关研究还提示,PLMS 相关的心率变化受多种客观因素影响,并且涉及多种疾病。现就不同客观因素及疾病状态时 PLMS 相关心率变化的特点作一综述。

1 PLMS 的流行病学

我国目前尚无相关临床流行病学研究。国外研究提示,睡眠障碍患者中约有 25% 出现 PLMS, PLMS 在 30 岁以下的健康人群中几乎很难见到,但发病率随年龄增加而逐渐升高,50 岁以上老年人约有 29% 出现 PLMS,65 岁以上约为 44%^[2]。PLMS 可分为原发性和继发性两种,原发性病因尚不清楚,最新的研究表明,继发性 PLMS 与一系列慢性内科疾病有关,如慢性肾病、睡眠呼吸暂停综合征(Sleep Apnea Syndrome, SAS)、快速动眼睡眠行为障碍(REM Sleep Behavior Disorder, RBD)、发作性睡病(Narcolepsy, NC)、帕金森病(PD)、失眠和抑郁等^[3-4]。

2 PLMS 与心率

2.1 不同客观因素下 PLMS 相关心率变化的特点

2.1.1 随年龄增加, PLMS 相关“心动过速—过缓”的变化幅度减小 Gosselin 等^[5]的研究发现,伴随 PLMS 的发生,心率出现典型的“心动过速—过缓”变化,这与之前的研究结果一致;同时还发现伴随年龄的增长, PLMS 相关心动过速、过缓的变化幅度均减小,即心率变异性降低。既往有研究者解释自

主神经活化与觉醒的关系,提出了脑电和心脏活化的脑干发生器学说,研究中发现老年不宁腿综合征(Restless Leg Syndrome, RLS)患者 PLMS 相关的心率活动减弱反映了随年龄变化脑干发生器的敏感性降低,根据这个假设,睡眠中微觉醒的发生率及持续时间应减少,然而,研究中没有发现微觉醒数量及持续时间的组间差异,提示其他机制可能参与自主神经和脑电活化期间的心脏反应^[6]。

年龄可以从不同水平引起心血管和神经系统发生明显的形态学和功能学改变,从而影响其对不同刺激的反应^[7]。老年人交感神经的活化阈值比年轻人高,这种交感活化是通过去甲肾上腺素的血浆浓度和外周肌肉神经活性体现的。交感神经活化后可能通过导致儿茶酚胺的感受器减少,从而引起心脏反应减弱。因此, PLMS 相关心动过速的幅度减低应该是随年龄增加,交感神经活性总体减弱的表现。心动过缓的幅度也随年龄的变化而减低,提示副交感神经也参与平衡心血管系统的自主神经活化。一种可能是,调节血压变化的压力感受器参与其中,觉醒时交感神经兴奋引起血压升高,刺激压力感受器激活心脏迷走神经,引起 PLMS 相关的心动过缓。因此,研究中观察到的随年龄出现的心动过缓幅度的减弱,可能只是交感活化引起紧张性减弱的反应。另一种可能是,迷走神经介导的变时性反应随年龄减弱,如依赖压力感受器的调节,因此推测,老年人中压力感受器的缓冲作用减弱可能是引起 PLMS 相关心动过缓幅度减低的原因^[8]。

2.1.2 不同性别“心动过速—过缓”的幅度或持续时间存在差异 Gosselin 等^[5]的研究还探究了 PLMS 相关心率变化的性别差异,休息和不同刺激时神经循环控制机制的年龄差异一致,但是对心率变异性的分析表明,女性休息时始终存在更高的副交感活性^[9]。近期研究报告提示,性别可能影响睡眠中的心脏活性,在年轻人的睡眠中,男性的心率变

作者单位:830000 新疆医科大学研究生院(王丹华);兰州军区乌鲁木齐总医院神经内科(徐江涛)

通讯作者:徐江涛 Email: xujiangtao1959@163.com

异性明显增大,而女性的心率变异性则较迟钝,从觉醒到各期睡眠阶段都相当平稳^[10]。更多的研究者热衷于心率变异性的频谱分析,女性中觉醒和 REM 期的高频谱(反映副交感神经活性)居多,男性则表现为低频谱(反映交感神经活性)居多^[11]。Gosselin 等^[5]的研究表明,不同性别心动过速的幅度没有差异,但女性比男性的持续时间更长,且心动过缓的幅度更高;表明女性的心动过缓略有延迟且更明显,可能意味着在女性中,迷走神经介导的颈动脉压力感受器反射心率的潜伏期更长,而一旦触发,其幅度也更高。

2.1.3 脑电觉醒与 PLMS 相关心率变化的关系尚不明确 Sforza 等^[12]的研究发现,几乎所有的 PLMS 开始后都伴有心率增高(99%),但只有 30% 左右伴有脑电觉醒。Winkelman 的研究证实,无论是否伴有脑电觉醒,PLMS 相关的心率都会出现典型的“心动过速—过缓”变化,且伴有脑电觉醒时,这种变化更加显著。但是该研究结果尚不能证实究竟是 PLMS 引发觉醒,还是自主觉醒引发 PLMS。即使大部分的心率变化出现在 PLMS 后,仍有一小部分出现在 PLMS 开始前。Siddiqui 等^[13]的一项关于 PLMS 和觉醒状态下血压变化关系的研究不仅观察到了 PLMS 相关的血压会出现类似心率的变化,还观察到了伴或不伴脑电觉醒时 PLMS 相关心率均出现典型的“心动过速—过缓”,但是该研究未对这两组数据进行统计学分析。Pennestria 等^[14]的研究表明,伴脑电觉醒时较不伴脑电觉醒时的心率变化幅度更明显,且在肢动开始后的第 4 个心动周期心率达到最高。

2.1.4 睡眠状态对 PLMS 相关心率变化的影响较小 Winkelman 的研究表明,不同睡眠状态对 PLMS 相关心率变化的影响较小,该研究提示在 NREM 2 期中 PLMS 相关心率变化的幅度大于 NREM 3 期, NREM 3 期又大于 NREM 4 期,但是该差异无统计学意义。Siddiqui 等^[13]对睡眠期和觉醒期 PLMS 相关血压升高的研究结果表明,觉醒期 PLMS、伴皮层觉醒的 PLMS、不伴皮层觉醒的 PLMS 和伴呼吸事件的 PLMS 相关的收缩压和舒张压变化比人为的 PLMS 更明显,同时提示其相关的心率变化较人为的 PLMS 亦有升高趋势,但差异无统计学意义。

2.2 不同健康状态下 PLMS 相关心率变化的特点

2.2.1 呼吸事件患者伴发 PLMS 时心率变异程度增加 多项研究表明,伴发呼吸事件时,PLMS 相关的心率变化幅度明显高于其他类型腿动。Yang 等^[15]的一项关于伴或不伴肢动的呼吸事件相关心率

变化的研究表明,虽然呼吸事件本身也会导致心率的快速增高,但是伴有肢动时这种心率变化的幅度更加明显。并且伴有肢动的呼吸事件相关心率增高的幅度与肢动的持续时间有关,在单纯发生呼吸事件的患者中,未发现类似变化。由此推测呼吸事件伴发 PLMS 会增加心血管疾病的患病率及致死率。

2.2.2 RLS 患者伴发 PLMS 时心率变异程度增加 Pennestri 等^[14]的一项关于血压变化与 PLMS 关系的研究对 RLS 患者和健康受试者 PLMS 相关的心率变化进行了比较,结果表明 RLS 患者中 PLMS 相关的心率变化幅度比对照组大,且在伴有觉醒时更明显;研究还提示这可能与 RLS 患者中枢多巴胺系统受损,对自主神经系统的抑制作用减弱,引起心脏交感神经活化增强有关。

2.2.3 RBD 患者中 PLMS 相关心率的变异程度减小 Fantini 等^[16]的一项关于 RBD 患者 PLMS 及其相关的自主神经和脑电活化作用的研究认为,PLMS 在 RBD 患者中很常见,而且 PLMS 在 RBD 患者中出现的频率与 RLS 不同;在 RLS 和 RBD 两组患者中均能观察到 PLMS 相关心率出现“心动过速—过缓”变化,但是 RBD 患者心脏活化的幅度明显减小;此外,RBD 患者中极少存在 PLMS 与微觉醒相关,该研究还表明在原发性 RBD 患者中,PLMS 相关的心脏和脑电活化程度降低,提示自主神经和大脑皮层对内部刺激的反应受损。既往研究表明,PLMS 在与多巴胺能受损相关的睡眠障碍中多见,并提出 PLMS 可能是由中枢多巴胺能传递受损引起的假说,而 RBD 患者中 PLMS 高发进一步证实了该假说^[17]。目前有研究表明,RBD 患者中 PLMS 通常与自主神经活化有关,这与缺乏心动过速、心率变异性减小以及 RBD 患者中觉醒期交感和副交感神经受损的报道一致。还有报告称 RBD 是 PD、路易体痴呆等神经退行性疾病发生的前期预兆,这些疾病常伴发自主神经功能受损,有时发病前即出现。因此,自主神经的变化可能预示着潜在的中枢神经退行性变,或者只是作为一种与原发性 RBD 相关的外在表现^[16]。

2.2.4 NC 患者中 PLMS 相关心率的变异程度增大 Dauvilliers 等^[18]的一项 NC 患者中 PLMS 相关自主神经反应的研究证实,RLS 和 NC 两组患者中 PLMS 相关心率均出现典型的“心动过速—过缓”变化,而且,NC 组中 PLMS 相关心动过速、过缓的幅度更低,心动过缓持续的时间更长。两组中伴微觉醒的 PLMS 亦可观察到类似的心率变化。伴或不伴微觉醒的 NC 组患者 PLMS 相关的心脏活化幅度均较低。研究还观察到 NC 组患者心脏活化的幅度与年

龄呈负相关,而两组心脏活化的幅度与 PLMS 指数均无关。

既往研究提示,贫血、肾衰、糖尿病(DM)、PD、妊娠等也与 PLMS 相关,但目前尚无相关心率变化特点的研究。

3 PLMS 相关心率变化的机制

目前 PLMS 相关心率变化的发病机制尚未阐明。根据共同的脑干系统理论,呼吸、循环中枢接受脑干下环路的传入冲动,并伴随与脑电活动同步的放电模式。不论内部还是外部的刺激,均会引起脑干系统的触发频率增高,进而引起觉醒脱抑制以及突然出现心脏和大脑皮层活动的变化^[19]。Guggisberg 等^[20]提出,交感投射周期性激活脑干锥体外运动系统潜在的功能障碍,从而引起 PLMS。脊髓损伤或源于锥体外系功能障碍的帕金森综合征患者,交感神经活动的正常波动足以触发 PLMS,且交感神经仅负责肢动运动的周期性。此外,自主神经功能失调可能是引起多系统萎缩或 DM 患者出现 PLMS 的原因。RBD 患者的自主神经功能异常,高龄患者的脑干发生器功能减退,会引起 PLMS 相关的心率变化幅度降低、恢复时间延长,均可以证明这一假说^[16]。

此外,有研究提出存在一个共同的中心机制,可以周期性的激活自主神经、脑电觉醒以及 PLMS,而交感神经系统比觉醒和运动系统的阈值低,因此易于激活;还有研究显示如果存在共同的中心机制,它主要通过对运动和觉醒系统的自主控制起作用;这个中心机制的潜在作用者是脑电循环交替模式(Cyclic Alternating Pattern,CAP),其在 PLMS 产生中起着门控作用^[20];PLMS 和 CAP 之间关系密切,CAP 的 A 相表现为一种刻板模式:首先低频谱能增高,之后高频谱能逐渐增高,且持续时间更长;该模式与之前描述的 PLMS 相关的脑电改变类似,CAP 相关的心率变化模式也与 PLMS 类似,均支持这一假说^[21]。

4 PLMS 相关心率变化的临床意义及展望

有关 PLMS 与心率因果关系的探讨目前尚无定论,已经提出的有关 PLMS 及其对心血管系统影响的发生机制中最被广泛接受的是,PLMS 相关的心率周期性增高可能是由于持久的肾上腺素释放引起血压的持续增高^[22]。从生理学合理性角度出发,可以假设 PLMS 引起脑干激活导致交感张力增高,因而出现血压升高、心率增快;PLMS 的起始部位可能在脑干,从而引起邻近交感神经系统的继发活化,导致血压升高、心率增快^[23]。Mirza 等^[24]的一项研究表明,周期性肢动指数(Periodic Limb Movement In-

dex,PLMI) >35 次/h 的患者发生心衰及死亡的风险比 PLMI <35 次/h 者明显增高,在校正年龄、性别及其他左心室肥大的危险因素后,PLMI >35 次/h 仍是左心室肥大严重程度的最强独立危险因子;总之,PLMS 相关的心动过速可能增加快速心率失常的发生风险,并导致左心室肥大,从而增加心血管疾病的风险。

Trotti 等^[25]的研究还发现,在 RLS 伴发 PLMS 的患者中存在 C 反应蛋白(CRP)水平升高,CRP 作为一个炎性标志物,与心血管疾病风险增加有关,并起到一定的预测作用,根据目前的研究很难明确其中的因果关系,但是 CRP 的增高使研究者更加关注 PLMS 是否是一个炎性反应前状态,可能增加罹患脑血管等慢性疾病的风险^[26]。

伴随 PLMS 出现的反复交感神经活性增高,类似于 SAS 患者中伴随周期性呼吸暂停—低通气出现的交感活化(随呼吸事件出现血压增高、心率增快),后者可导致高血压、心肌缺血和缺血性脑卒中的发生率增高^[27]。而 PLMS 相关交感活化过程与之类似,但是 PLMS 伴随的心率增高与 SAS 患者相比幅度更小、持续时间更短^[28]。

综上所述,多项研究已证实伴随 PLMS 的出现,心率存在“过速—过缓”的变化,不同基线资料、睡眠及疾病状态时 PLMS 相关的心率变化特点亦有不同。在伴有脑电觉醒、交感活化等情况时,这种心率变化幅度更大,而在自主神经功能受损的相关疾病中则减小,对于这种 PLMS 相关心率变化发生的具体机制尚未最终阐明。目前亦缺乏有关 PLMS 伴发不同疾病时 PLMS 相关心率变化特点及其意义的多中心、多因素、大样本系统性研究,自主神经、心脏、脑干等之间的相互作用关系仍不明确。可以明确的是肢动相关的反复自主神经活化,尤其是交感活化对心、脑血管等系统可产生不利影响,并对睡眠、代谢、内分泌等系统病变产生相互促进的作用,明确其中的相互作用关系,对 PLMS 的具体治疗方法及相关疾病的预防及预后有积极影响。

参 考 文 献

[1] Palma JA, Alegre M, Valencia M, et al. Basal cardiac autonomic tone is normal in patients with periodic leg movements during sleep[J]. J Neural Transm (Vienna),2014,121(4):385—390.

[2] Allena M, Campus C, Morrone E, et al. Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities[J]. Clin Neurophysiol,2009,120(7):1282—1290.

[3] Pusalavidyasagar SS, Kuzniar TJ, Olson EJ, et al. Periodic limb movements in complex sleep apnea syndrome[J]. Open Sleep J,2009,2(5):43—47.

- [4] Koo BB, Blackwell T, Ancoli-Israel S, et al. Association of incident cardiovascular disease with periodic limb movements during sleep in older men: outcomes of sleep disorders in older men (MrOS) study[J]. *Circulation*, 2011, 124(11): 1 223—1 231.
- [5] Gosselin N, Lanfranchi P, Michaud M, et al. Age and gender effects on heart rate activation associated with periodic leg movements in patients with restless legs syndrome[J]. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(11): 2 188—2 195.
- [6] Sforza E, Jouny C, Ibanez V. Time—dependent variation in cerebral and autonomic activity during periodic leg movements in sleep: implications for arousal mechanism[J]. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113(6): 883—891.
- [7] Pugh KG, Wei JY. Clinical implications of physiological changes in the aging heart[J]. *Drugs Aging*, 2001, 18(4): 263—276.
- [8] Ferrari AU. Modifications of the cardiovascular system with aging[J]. *Am J Geriatric Cardiol*, 2002, 11(1): 30—34.
- [9] Evans JM, Ziegler MG, Patwardhan AR, et al. Gender differences in autonomic cardiovascular regulation: spectral, hormonal, and hemodynamic indexes[J]. *J Appl Physiol* (1985), 2001, 91(6): 2 611—2 618.
- [10] Lanfranchi PA, Shamsuzzaman AS, Ackerman MJ, et al. Sex—selective QT prolongation during rapid eye movement sleep[J]. *Circulation*, 2002, 106(12): 1 488—1 492.
- [11] Elsenbruch S, Harnish MJ, Orr WC. Heart rate variability during waking and sleep in healthy males and females[J]. *Sleep*, 1999, 22(8): 1 067—1 071.
- [12] Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, et al. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses[J]. *Neurology*, 1999, 52(4): 786—791.
- [13] Siddiqui F, Strus J, Ming X, et al. Rise of blood pressure with periodic limb movements in sleep and wakefulness[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(9): 1 923—1 930.
- [14] Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, et al. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome[J]. *Neurology*, 2007, 68(15): 1 213—1 218.
- [15] Yang CK, Jordan AS, White DP, et al. Heart rate response to respiratory events with or without leg movements[J]. *Sleep*, 2006, 29(4): 553—556.
- [16] Fantini ML, Michaud M, Gosselin N, et al. Periodic leg movements in REM sleep behavior disorder and related autonomic and EEG activation[J]. *Neurology*, 2002, 59(12): 1 889—1 894.
- [17] Montplaisir J, Michaud M, Denesle R, et al. Periodic leg movements are not more prevalent in insomnia or hypersomnia but are specifically associated with sleep disorders involving a dopaminergic impairment[J]. *Sleep Med*, 2000, 1(1): 163—167.
- [18] Dauvilliers Y, Pennestri MH, Whittom S, et al. Autonomic response to periodic leg movements during sleep in narcolepsy—cataplexy[J]. *Sleep*, 2011, 34(2): 219—223.
- [19] Ferrillo F, Beelke M, Canovaro P, et al. Changes in cerebral and autonomic activity heralding periodic limb movements in sleep[J]. *Sleep Med*, 2004, 5(4): 407—412.
- [20] Guggisberg AG, Hess CW, Mathis J. The significance of the sympathetic nervous in the pathophysiology of periodic leg movements in sleep[J]. *Sleep*, 2007, 30(6): 755—766.
- [21] Navona C, Barcaro U, Bonanni E, et al. An automatic method for the recognition and classification of the A—phases of the cyclic alternating pattern[J]. *Clin Neurophysiol*, 2002, 113(11): 1 826—1 831.
- [22] Hornyak M, Feige B, Riemann D, et al. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment[J]. *Sleep Med Rev*, 2006, 10(3): 169—177.
- [23] Nannapaneni S, Ramar K. Periodic limb movements during sleep and their effect on the cardiovascular system: is there a final answer? [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(4): 379—384.
- [24] Mirza M, Shen WK, Sofi A, et al. Frequent periodic leg movement during sleep is associated with left ventricular hypertrophy and adverse cardiovascular outcomes[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2013, 26(7): 783—790.
- [25] Trotti LM, Rye DB, De Staercke C, et al. Elevated C—reactive protein is associated with severe periodic leg movements of sleep in patients with restless legs syndrome[J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(8): 1 239—1 243.
- [26] The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367: 1 310—1 320.
- [27] Cuellar NG. The effects of periodic limb movements in sleep (PLMS) on cardiovascular disease[J]. *Heart Lung*, 2013, 42(5): 353—360.
- [28] Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome[J]. *J Appl Physiol* (1985), 1992, 72(2): 583—589.

(收稿日期:2015-10-13)