

## 帕金森病相关日间过度嗜睡的研究进展

郝梦蝶 张利杰 杨新玲

新疆医科大学第二附属医院,新疆 乌鲁木齐 830000

通信作者:杨新玲

**【摘要】** 帕金森病(PD)是第二常见的神经退行性疾病。近年来,PD的非运动症状越来越受到重视,日间过度嗜睡(EDS)就是其中之一,严重影响PD患者的情绪、工作、日常生活及生活质量。PD中EDS在几十年前已被提出,但目前临床工作中容易被忽视。本文综述了PD相关EDS在流行病学、病理生理学、临床相关性、临床评估、药物治疗及非药物治疗等方面的研究进展,为临床上伴EDS帕金森病患者的早期识别及干预提供帮助。

**【关键词】** 帕金森病;神经退行性疾病;日间过度嗜睡;睡眠障碍;非运动症状

**【中图分类号】** R742.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 08-1030-05

### Recent advance in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness

HAO Mengdie, ZHANG Lijie, YANG Xinling

The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, China

Corresponding author: YANG Xinling

**【Abstract】** Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disorder. In recent years, non-motor symptoms of PD have received more and more attention. Excessive daytime sleepiness (EDS) is one of them, which seriously affects the mood, work, daily life and life quality of PD patients. EDS in PD has been proposed for decades, but it is still easily neglected in clinical practice. This paper reviews the research progress of PD related EDS in epidemiology, pathophysiology, clinical relevance, clinical evaluation, drug therapy and non-drug therapy, and provides help for early identification and intervention of PD patients with EDS.

**【Key words】** Parkinson's disease; Neurodegenerative disorder; Excessive daytime sleepiness; Sleep disorders; Non-motor symptoms

睡眠障碍在帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者中很常见,睡眠和觉醒的调节在帕金森病中受到影响,导致疾病的发展,其中日间过度嗜睡(excessive daytime sleepiness, EDS)为PD患者常见且负担沉重的睡眠障碍之一。EDS被定义为在一天中的主要清醒期间无法保持清醒和警觉,睡眠几乎每天在不适当的时间发生至少3个月<sup>[1]</sup>。PD的日间嗜睡在几十年前首次被描述<sup>[2]</sup>,但它目前仍是一个被低估的特征。

### 1 EDS的流行病学

EDS影响20%~60%的PD患者,且随着疾病的进展而患病率增加<sup>[3]</sup>,但在不同研究中,由于研究方法及人口特征的差异,PD患者合并EDS的患病率也有所不同。在一项包含1 072名PD患者的多中心研究中,21%的PD患者存在EDS<sup>[4]</sup>。另一项研究显示,PD中EDS的合并患病率为35.1%,其中南美、北美、欧洲和澳大利亚地区高于亚洲地区<sup>[5]</sup>,这种差异可能是遗传和环境因素导致的。

DOI:10.12083/SYSJ.220576

本文引用信息:郝梦蝶,张利杰,杨新玲. 帕金森病相关日间过度嗜睡的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2022, 25(8):1030-1034. DOI:10.12083/SYSJ.220576

**Reference information:** HAO Mengdie, ZHANG Lijie, YANG Xinling. Recent advance in Parkinson's disease with excessive daytime sleepiness[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(8): 1030-1034. DOI:10.12083/SYSJ.220576

## 2 病理生理学

由于 PD 患者中 EDS 的高患病率,探索 PD-EDS 的病理生理机制非常重要。目前 PD 中 EDS 的病理生理机制尚不明确,可能与以下几个方面有关。

**2.1 调节睡眠和觉醒的病理生理机制改变** EDS 可能涉及参与调节睡眠和觉醒的病理生理机制的改变。在脑中,上行觉醒系统的神经变性控制几个神经元核的神经传递,如去甲肾上腺素能蓝斑区、迷走神经去甲肾上腺素能背侧运动核、中缝背侧 5-羟色胺能核、组胺能肾上腺素髓核和多巴胺能区域。由于帕金森病进展可能与控制觉醒和睡眠的神经元变性同时发生,因此可能导致包括 EDS 在内的睡眠障碍<sup>[6]</sup>。有研究显示,PD 中的 EDS 与参与睡眠和觉醒调节的大脑区域中磷酸二酯酶 4 (phosphodiesterase, PDE4) 表达的增加有关<sup>[7]</sup>。

**2.2 食欲素缺乏** 食欲素(orexin)是神经肽的一种,由 orexin-a 和 orexin-b 组成。orexin 是由位于下丘脑外侧和穹窿周围区域的一簇神经元合成的<sup>[8]</sup>。相关研究表明,神经肽食欲素与帕金森病患者的睡眠异常有关,分别位于腔骨位点和下丘脑外侧的去甲肾上腺素能和食欲素(下丘脑)生成神经元的变性与 PD 严重程度相似,且与 EDS 有关<sup>[9]</sup>。神经肽食欲素促进觉醒<sup>[10]</sup>,其缺乏可能导致 EDS,以及 PD 中的睡眠发作和发作性睡病样特征。

**2.3 丘脑单胺调节紊乱** 脑室旁丘脑核被认为通过与视交叉上核和食欲能系统的连接在睡眠-觉醒控制中发挥作用。研究发现,丘脑多巴胺和血清素在 PD 唤醒系统中的作用,以及警觉和抑郁之间可能有共同的神经生物学关系<sup>[11]</sup>,因此,丘脑多巴胺能和血清素的紊乱可能与 PD 中的 EDS 有关,可进一步探索。此外,其他因素,如昼夜节律异常、丘脑多巴胺功能增加、脑源性神经营养因子、铁代谢等因素也可能与 PD 的 EDS 相关<sup>[12]</sup>,因此,需要在这方面进一步研究。

## 3 临床相关性

PD-EDS 患者在意外情况下容易入睡,通常这些发生在相对良性的情况下,如在看电视或阅读时。然而,在极端情况下患者可能会在用餐时、谈话中以及在潜在危险情况下(如驾驶时)入睡。EDS 会损害 PD 患者的日常生活活动<sup>[13]</sup>。有研究认为,EDS 是导致 PD 恶化的潜在危险因素<sup>[14]</sup>。然而,不到 50% 的帕金森病伴日间过度嗜睡(PD-EDS)患者在就诊期间优先考虑睡眠问题。

**3.1 临床危险因素** 相关研究评估了 PD 患者白天

过度嗜睡的危险因素,按体质量降序排列,以下变量与日间过度嗜睡的未来发展或严重程度独立相关:男性、多巴胺激动剂(dopamine agonists, DA)的使用、失眠、残疾、认知障碍和抑郁<sup>[15]</sup>。

男性被确定为 PD-EDS 的重要危险因素,但目前不同性别 EDS 的潜在机制尚不清楚。相关研究显示,雌激素具有多巴胺神经保护功能<sup>[16]</sup>,PD-EDS 的性别比例差异可能与此病理基础相关。

此外,EDS 与使用多巴胺激动剂的关联特别强。研究发现,抗帕金森病药物特别是多巴胺能激动剂,以剂量依赖的方式增加 EDS 的风险<sup>[3,17]</sup>。然而,有研究提出 EDS 仅受左旋多巴等效日剂量(levodopa equivalent daily dose, LEDD)而不是 DA 的影响<sup>[18]</sup>。FENG 等<sup>[5]</sup>也证实了这一发现,PD-EDS 患者的 LEDD 高于帕金森病不伴日间过度嗜睡(PD-nonEDS)患者,但要明确哪种药物在何种条件下最有可能引起 EDS,需要进一步研究。

EDS 会影响 PD 患者认知表现,特别是执行功能<sup>[19]</sup>。认知障碍、抑郁和 EDS 常共同发生,作为主要非多巴胺能症状复合体的组成部分<sup>[20]</sup>。

夜间睡眠障碍一直困扰着大部分 PD 患者,但是否导致 PD 患者出现日间过度嗜睡的症状目前仍存在争议。在一项包含 1 221 例中国 PD 患者的研究中,研究者通过对比 PD-EDS 患者与 PD-nonEDS 患者的帕金森病睡眠障碍量表(Parkinson's disease sleep scale, PDSS)亚组评分及 Epworth 睡眠量表(Epworth sleep scale, ESS)评分发现,2 组在夜间睡眠总体质量上有统计学差异<sup>[21]</sup>。但也有研究表明,PD 患者夜间睡眠的改善并不能改善白天嗜睡<sup>[17]</sup>。

**3.2 EDS 对 PD 患者的影响** EDS 影响 PD 患者的大部分运动和非运动症状<sup>[6]</sup>。在一项包含 54 例 PD-EDS 患者的研究中,18 例为跌倒,5 例为精神病,19 例为痴呆,20 例为疲劳<sup>[22]</sup>。有研究表明,PD 患者 ESS 评分与跌倒风险呈正相关<sup>[23]</sup>。因此,为了能在日常生活活动中保持独立性,应对 PD-EDS 患者采取预防跌倒的物理治疗<sup>[24]</sup>。此外,精神障碍是 PD 患者常见非运动症状之一,严重影响患者的生活质量,相关研究表明抑郁症和 EDS 在双向因果关系中呈正相关,抑郁症是预测 EDS 的重要因素<sup>[25]</sup>。有研究发现,不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)在伴 EDS 的 PD 患者中比无 EDS 的患者更常见<sup>[26]</sup>。吞咽功能障碍为 PD 患者晚期严重的非运动症状之一,目前已有多项研究表明,PD-EDS 患者与吞咽功能障碍也有密切相关性<sup>[27]</sup>。因此,临床对 PD 患者进行 ESS 的定

期评估是非常必要的,不仅可用于检测 EDS,还可作为其他潜在运动和非运动症状的警钟。

#### 4 临床评估

临床医生应对 PD 伴 EDS 患者进行全面的睡眠评估,PD-EDS 患者的睡眠评估分为主观评估和客观评估,主观评估包括患者主诉,详细的社会、家庭、医疗,精神和睡眠史,体格检查及量表评估,必要时使用多导睡眠图(polysomnography, PSG)和多导睡眠潜伏期测试(multiple sleep latency test, MSLT)进行客观的睡眠测试。

应充分了解 PD 患者嗜睡的临床表现,区分疲劳与 EDS,两者易混淆,向熟悉患者的亲属询问可以获得更多信息。ESS 是目前应用最广泛的主观评估量表,用于测量 PD 人群日常活动期间入睡的风险。然而,由于 ESS 的主观性质,它可能会受到不同文化和评估方法的影响。

为减少偏见和混杂因素的潜在影响,客观评估也是非常必要的。MSLT 是客观评估 PD 伴 EDS 的黄金标准<sup>[28]</sup>。该测试对嗜睡症和特发性嗜睡症是一种有价值且广泛应用的诊断工具,但 MSLT 在其他睡眠障碍中的应用尚未得到很好的证实<sup>[29]</sup>。PSG 可以识别潜在的睡眠障碍,如阻塞性睡眠呼吸暂停、失眠和快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye-movement sleep behavior disorder, RBD),这些疾病会导致夜间睡眠碎片化,并可以提供 EDS 的间接证据<sup>[30]</sup>。

适当选择对 PD 中 EDS 的主观或客观评估非常重要。目前并无 PD 伴 EDS 更标准化的评估方法,因此,客观评估与主观评估相结合可能是诊断 PD 中 EDS 的最佳方法<sup>[31]</sup>。

#### 5 治疗

首先,治疗白天过度嗜睡的不同原因对于适当控制这种症状很重要。它常见于有认知障碍的男性,但也可能发生在所有帕金森病患者中,作为使用多巴胺激动剂的不良反应,在这种情况下,应考虑消除或减少剂量。对于白天过度嗜睡的患者,如果同时报告夜间睡眠主诉,可以考虑治疗失眠。其次,PD 患者睡眠障碍的管理应从睡眠卫生教育和有效的非药物治疗开始<sup>[32]</sup>。

##### 5.1 非药物治疗

5.1.1 光疗:光疗是一种非侵入性、非药理学、耐受性良好的干预措施,广泛可用,并用于几种睡眠和精神疾病的治疗。一些探索性研究已经证实补充光照对 PD

的影响,并对 PD 患者的嗜睡、抑郁、运动迟缓、僵硬、运动障碍和失眠症状均有显著改善<sup>[33]</sup>。一项对 PD 患者光疗的双盲安慰剂对照研究发现,明亮的光疗可改善 PD-EDS 患者的日间过度嗜睡及睡眠质量,ESS 评分的下降幅度明显大于安慰剂组<sup>[34]</sup>。但对于光疗的最佳时机、剂量和治疗持续时间目前尚无共识,需进一步探索。

5.1.2 持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP):阻塞性呼吸睡眠暂停(obstructive sleep apnea, OSA)可加重 PD 患者的 EDS<sup>[35]</sup>。研究表明,CPAP 治疗对伴 OSA 的 EDS 患者睡眠和睡眠障碍有积极影响,可改善白日嗜睡<sup>[36]</sup>,但在 PD-EDS 人群中相关研究较少,可进一步探索。

5.1.3 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS):经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种非侵入性工具,应用于不同的范式,以获得皮质兴奋性的直接测量。高频 rTMS(>5 Hz)增加了皮质兴奋性,而低频 rTMS(<1 Hz)则具有相反的效果<sup>[37]</sup>。相关研究报道,高频 rTMS 治疗对改善 PD 患者运动症状和睡眠障碍有一定的持续效果<sup>[38]</sup>。一项单一病例报告研究提示,左背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)上方的高频 rTMS 可能是嗜睡患者有效的治疗方式<sup>[39]</sup>。但目前国内外相关报道较少,还需要更大的样本、重复治疗、优化的 rTMS 设置和临床随访进一步研究。

##### 5.2 药物治疗

5.2.1 莫达非尼:莫达非尼是一种诱导觉醒的化合物,用于治疗多种睡眠障碍引起的白天过度嗜睡。在美国睡眠医学会临床实践指南中,建议临床医生使用莫达非尼治疗继发于成人帕金森病的睡眠过度<sup>[40]</sup>。许多临床试验也证实了莫达非尼在治疗 PD 患者白天过度嗜睡方面的有效性<sup>[41]</sup>。莫达非尼耐受性好,不良反应发生率低,但在有严重心血管疾病的老年 PD 患者中,使用莫达非尼应谨慎,因其会使血压和心率升高<sup>[32]</sup>。

5.2.2 哌醋甲酯:哌醋甲酯属于精神兴奋剂,可增强中枢和周围神经系统的活性,其改善日间过度嗜睡的机制是通过抑制突触前转运蛋白减少神经元中的多巴胺和去甲肾上腺素再摄取,也可降低囊泡外多巴胺的代谢<sup>[42]</sup>。研究显示,哌醋甲酯可以显著降低 PD 患者的 EDS,改善运动和步态症状,但 PD 患者应在停用单胺氧化酶抑制剂 2 周后开始使用哌醋甲酯<sup>[3]</sup>。虽然相关研究显示哌醋甲酯对 PD 患者的 EDS 疗效更好,但还需要更多的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究。

5.2.3 伊曲茶碱:伊曲茶碱是一种选择性腺苷 A2A

受体(A2A receptor, A2AR)拮抗剂,而PD患者白天过度嗜睡可能是A2AR过度激活的结果<sup>[43]</sup>。一项评估伊曲茶碱在1个月内使用情况的研究发现,服用伊曲茶碱的PD-EDS患者表现出ESS降低,且并不影响夜间睡眠<sup>[44]</sup>,但目前相关研究较少且规模小,因此,需要进一步的大规模研究。

**5.2.4 司来吉兰:**司来吉兰是单胺氧化酶B(monoamine oxidase B, MAO-B)的选择性抑制剂,具有神经保护作用<sup>[45]</sup>。一项回顾性研究表明,司来吉兰可能是PD患者减少白天嗜睡的有价值的附加疗法<sup>[46]</sup>。但此实验具有一定局限性,并未与任何其他药物或安慰剂进行对比,疗效还需进一步证实。

**5.2.5 罗替戈汀:**罗替戈汀是一种多巴胺激动剂,对所有多巴胺受体具有亲和力<sup>[47]</sup>。在一项为期3个月的单中心开放标签研究中,PD患者在接受2~4 mg/24 h罗替戈汀治疗3个月后,ESS评分在1个月和基线3个月时均有所下降<sup>[48]</sup>。但此研究规模小,持续时间短,安全性尚未在该人群中得到很好的评估。

**5.2.6 咖啡因:**咖啡因在日常提神饮料中很常见,被认为对白天的困倦很有帮助。一项试验评估了咖啡因对PD患者的影响,在6个月时间里,PD患者每天2次摄入200 mg咖啡因,最终ESS评分降低了1.97分<sup>[49]</sup>。咖啡因是较安全的,且通常耐受性良好,因此,根据经验尝试间歇性给予中等剂量的咖啡因以引起清醒似乎是合理的,如果发现症状有改善,可以重复使用,但需要避免因过度使用咖啡因而导致的血清素综合征及并发精神安定药恶性综合征<sup>[50]</sup>。

**5.2.7 正在进行临床试验的药物:**化合物theranexus(也称THN102)是莫达非尼和低剂量氟卡尼的组合,最近在II a期双盲RCT中进行了评估,其结果最近已经提出,尽管与安慰剂相比,活性组的ESS没有显著改善,但治疗期间不再出现EDS的患者比例在THN102治疗的患者中明显高于安慰剂组。

尽管针对EDS的治疗方法有限,但强光疗法和咖啡因的不良反较低且易于实施,支持将其作为治疗的初始步骤<sup>[23]</sup>。

## 6 总结与展望

EDS是PD患者最常见的非运动障碍之一,会降低患者生活质量及日常活动,增加发生意外风险,加快PD病程进展,且与PD大部分运动及非运动症状密切相关。临床应对PD-EDS患者进行早期识别并及时干预,以减轻对患者的负担,提高生活质量。目前并无PD伴EDS的诊疗标准,需进一步探索,以期

能够为PD伴EDS患者提供更标准的诊治方案。

## 7 参考文献

- [1] MONDERER R, AHMED I M, THORPY M. Evaluation of the Sleepy Patient: Differential Diagnosis [J]. *Sleep Med Clin*, 2020, 15(2): 155-166. DOI: 10.1016/j.jsmc.2020.02.004.
- [2] FACTOR S A, MCALARNEY T, SANCHEZ-RAMOS J R, et al. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 1990, 5(4): 280-285. DOI: 10.1002/mds.870050404.
- [3] YOO S W, KIM J S, OH Y S, et al. Excessive daytime sleepiness and its impact on quality of life in de novo Parkinson's disease [J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(6): 1151-1156. DOI: 10.1007/s10072-019-03785-8.
- [4] BARONE P, ANTONINI A, COLOSIMO C, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2009, 24(11): 1641-1649. DOI: 10.1002/mds.22643.
- [5] FENG F, CAI Y, HOU Y, et al. Excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 85: 133-140. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2021.02.016.
- [6] DEL PINO R, MURUETA-GOYENA A, AYALA U, et al. Clinical long-term nocturnal sleeping disturbances and excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2021, 16(12): e0259935. DOI: 10.1371/journal.pone.0259935.
- [7] WILSON H, PAGANO G, NICCOLINI F, et al. The role of phosphodiesterase 4 in excessive daytime sleepiness in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 77: 163-169. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2019.02.027.
- [8] SAKURAI T, AMEMIYA A, ISHII M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior [J]. *Cell*, 1998, 92(4): 573-585. DOI: 10.1016/S0092-8674(00)80949-6.
- [9] HUANG S, ZHAO Z, MA J, et al. Increased plasma orexin-A concentrations are associated with the non-motor symptoms in Parkinson's disease patients [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 741: 135480. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.135480.
- [10] KUMAR S, BEHL T, SEHGAL A, et al. Exploring the Role of Orexinergic Neurons in Parkinson's Disease [J]. *Neurotox Res*, 2021, 39(6): 2141-2153. DOI: 10.1007/s12640-021-00411-4.
- [11] YOO S W, OH Y S, RYU D W, et al. Low thalamic monoamine transporter availability is related to excessive daytime sleepiness in early Parkinson's disease [J]. *Neurol Sci*, 2020, 41(5): 1081-1087. DOI: 10.1007/s10072-019-04206-6.
- [12] HONG J, CHOI S J, PARK S H, et al. Personalized sleep-wake patterns aligned with circadian rhythm relieve daytime sleepiness [J]. *iScience*, 2021, 24(10): 103129. DOI: 10.1016/j.isci.2021.103129.
- [13] HUANG Y, DU S, CHEN D, et al. The path linking excessive daytime sleepiness and activity of daily living in Parkinson's disease: the longitudinal mediation effect of autonomic dysfunction [J]. *Neurol Sci*, 2022. DOI: 10.1007/s10072-022-06081-0.
- [14] KAISEROVA M, GRAMBALOVA Z, KURCOVA S, et al. Premotor Parkinson's disease: Overview of clinical symptoms and current diagnostic methods [J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2021, 165(2): 103-112. DOI: 10.5507/bp.2021.002.
- [15] MARINUS J, ZHU K, MARRAS C, et al. Risk factors for non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(6): 559-568. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30127-3.
- [16] BOCCALINI C, CARLI G, PILOTTO A, et al. Gender differences in dopaminergic system dysfunction in de novo Parkinson's disease clinical subtypes [J]. *Neurobiol Dis*, 2022, 167: 105668.

- DOI:10.1016/j.nbd.2022.105668.
- [17] LIGUORI C, MERCURI N B, ALBANESE M, et al. Daytime sleepiness may be an independent symptom unrelated to sleep quality in Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2019, 266 (3) : 636–641. DOI:10.1007/s00415-018-09179-8.
- [18] HÖGLUND A, HAGELL P, BROMAN J E, et al. A 10-Year Follow-Up of Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease [J]. *Parkinsons Dis*, 2019, 2019: 5708515. DOI: 10.1155/2019/5708515.
- [19] GANDHI K D, MANSUKHANI M P, SILBER M H, et al. Excessive Daytime Sleepiness: A Clinical Review [J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96 (5) : 1288–1301. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.033.
- [20] MAGGI G, TROJANO L, BARONE P, et al. Sleep Disorders and Cognitive Dysfunctions in Parkinson's Disease: A Meta-Analytic Study [J]. *Neuropsychol Rev*, 2021, 31 (4) : 643–682. DOI: 10.1007/s11065-020-09473-1.
- [21] XIANG Y Q, XU Q, SUN Q Y, et al. Clinical Features and Correlates of Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 121. DOI: 10.3389/fneur.2019.00121.
- [22] JUNHO B T, KUMMER A, CARDOSO F, et al. Clinical Predictors of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Parkinson's Disease [J]. *J Clin Neurol*, 2018, 14 (4) : 530–536. DOI: 10.3988/jcn.2018.14.4.530.
- [23] ZUZUÁRREGUI J R P, DURING E H. Sleep Issues in Parkinson's Disease and Their Management [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17 (4) : 1480–1494. DOI: 10.1007/s13311-020-00938-y.
- [24] MARRAS C, CHAUDHURI K R, TITOVA N, et al. Therapy of Parkinson's Disease Subtypes [J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17 (4) : 1366–1377. DOI: 10.1007/s13311-020-00894-7.
- [25] FARFÁN ALÉ F, FOLGUEIRA A, LUJÁN S, et al. Sleep Disorders and depression in Parkinson's Disease [J]. *Vertex*, 2021, Xxxii (153) : 13–20.
- [26] BASARAN S, AKINCI E. Screening autonomic functions in patients with restless legs syndrome: A case-control study in a tertiary care hospital [J]. *Auton Neurosci*, 2022, 237: 102924. DOI: 10.1016/j.autneu.2021.102924.
- [27] MOTOLESE F, GUPTA D, MARANO M. Excessive daytime sleepiness and dysphagia in Parkinson's disease, from the assessment of a risk to a pathophysiological landscape [J]. *J Neurol Sci*, 2020, 413: 116882. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116882.
- [28] BARGIOTAS P, LACHENMAYER M L, SCHREIER D R, et al. Sleepiness and sleepiness perception in patients with Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study [J]. *Sleep*, 2019, 42 (4) : zsz004. DOI: 10.1093/sleep/zsz004.
- [29] ARAND D L, BONNET M H. The multiple sleep latency test [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 160: 393–403 DOI: 10.1016/b978-0-444-64032-1.00026-6.
- [30] BUGALHO P, LADEIRA F, BARBOSA R, et al. Polysomnographic predictors of sleep, motor and cognitive dysfunction progression in Parkinson's disease: a longitudinal study [J]. *Sleep Med*, 2021, 77: 205–208. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.06.020.
- [31] SHEN Y, HUANG J Y, LI J, et al. Excessive Daytime Sleepiness in Parkinson's Disease: Clinical Implications and Management [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2018, 131 (8) : 974–981. DOI: 10.4103/0366-6999.229889.
- [32] TAXIMAIMAITI R, LUO X, WANG X P. Pharmacological and Non-pharmacological Treatments of Sleep Disorders in Parkinson's Disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2021, 19 (12) : 2233–2249. DOI: 10.2174/1570159X19666210517115706.
- [33] LIEBERT A, BICKNELL B, LAAKSO E L, et al. Improvements in clinical signs of Parkinson's disease using photobiomodulation: a prospective proof-of-concept study [J]. *BMC Neurol*, 2021, 21 (1) : 256. DOI: 10.1186/s12883-021-02248-y.
- [34] RAYMACKERS J M, ANDRADE M, BAEY E, et al. Bright light therapy with a head-mounted device for anxiety, depression, sleepiness and fatigue in patients with Parkinson's disease [J]. *Acta Neurol Belg*, 2019, 119 (4) : 607–613. DOI: 10.1007/s13760-019-01214-3.
- [35] SHEN Y, SHEN Y, DONG Z F, et al. Obstructive sleep apnea in Parkinson's disease: a study in 239 Chinese patients [J]. *Sleep Med*, 2020, 67: 237–243. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.11.1251.
- [36] LAL C, WEAVER T E, BAE C J, et al. Excessive Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea. Mechanisms and Clinical Management [J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2021, 18 (5) : 757–768. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202006-696FR.
- [37] LEFAUCHEUR J P, ALEMAN A, BAEKEN C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2020, 131 (2) : 474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.
- [38] 白睿, 张敏, 雍雨暄, 等. 左侧前额叶背外侧区高频重复经颅磁刺激对帕金森病患者的效果观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24 (8) : 686–691. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.14.004.
- [39] LAI J B, HAN M M, XU Y, et al. Effective treatment of narcolepsy-like symptoms with high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96 (46) : e8645. DOI: 10.1097/md.00000000000008645.
- [40] MASKI K, TROTTI L M, KOTAGAL S, et al. Treatment of central disorders of hypersomnolence: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline [J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17 (9) : 1881–1893. DOI: 10.5664/jcsm.9328.
- [41] ZAGER A. Modulating the immune response with the wake-promoting drug modafinil: A potential therapeutic approach for inflammatory disorders [J]. *Brain Behav Immun*, 2020, 88: 878–886. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.038.
- [42] ZACCARA G, BARTOLINI E, TRAMACERE L, et al. Drugs for patients with epilepsy and excessive daytime sleepiness [J]. *Epilepsy Behav*, 2021, 124: 108311. DOI: 10.1016/j.yebeh.2021.108311.
- [43] MORI A, CHEN J F, UCHIDA S, et al. The Pharmacological Potential of Adenosine A (2A) Receptor Antagonists for Treating Parkinson's Disease [J]. *Molecules*, 2022, 27 (7) : 2366. DOI: 10.3390/molecules27072366.
- [44] MATSUURA K, KAJIKAWA H, TABEL K I, et al. The effectiveness of istradefylline for the treatment of gait deficits and sleepiness in patients with Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662: 158–161. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.10.018.
- [45] TÁBI T, VÉCSEI L, YOUDIM M B, et al. Selegiline: a molecule with innovative potential [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2020, 127 (5) : 831–842. DOI: 10.1007/s00702-019-02082-0.
- [46] GALLAZZI M, MAURI M, BIANCHI M L, et al. Selegiline reduces daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease [J]. *Brain Behav*, 2021, 11 (5) : e01880. DOI: 10.1002/brb3.1880.
- [47] OUCHI M, KITTA T, CHIBA H, et al. Mechanisms of D1/D2-like dopaminergic agonist, rotigotine, on lower urinary tract function in rat model of Parkinson's disease [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1) : 4540. DOI: 10.1038/s41598-022-08612-3.
- [48] SUZUKI K, FUNAKOSHI K, FUJITA H, et al. The Effect of Rotigotine on Cognitive Function, Daytime Sleepiness, and Sleep Problems in Parkinson Disease: An Open-Label Pilot Study [J]. *Clin Neuropharmacol*, 2022, 45 (3) : 61–64. DOI: 10.1097/wnf.0000000000000501.
- [49] POSTUMA R B, ANANG J, PELLETIER A, et al. Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD): A randomized trial [J]. *Neurology*, 2017, 89 (17) : 1795–1803. DOI: 10.1212/wnl.0000000000004568.
- [50] OHTA R, SANO C. Serotonin Syndrome Triggered by Overuse of Caffeine and Complicated With Neuroleptic Malignant Syndrome: A Case Report [J]. *Cureus*, 2022, 14 (2) : e22468. DOI: 10.7759/cureus.22468.