

Eye Diseases Associated with Sleep Disorder

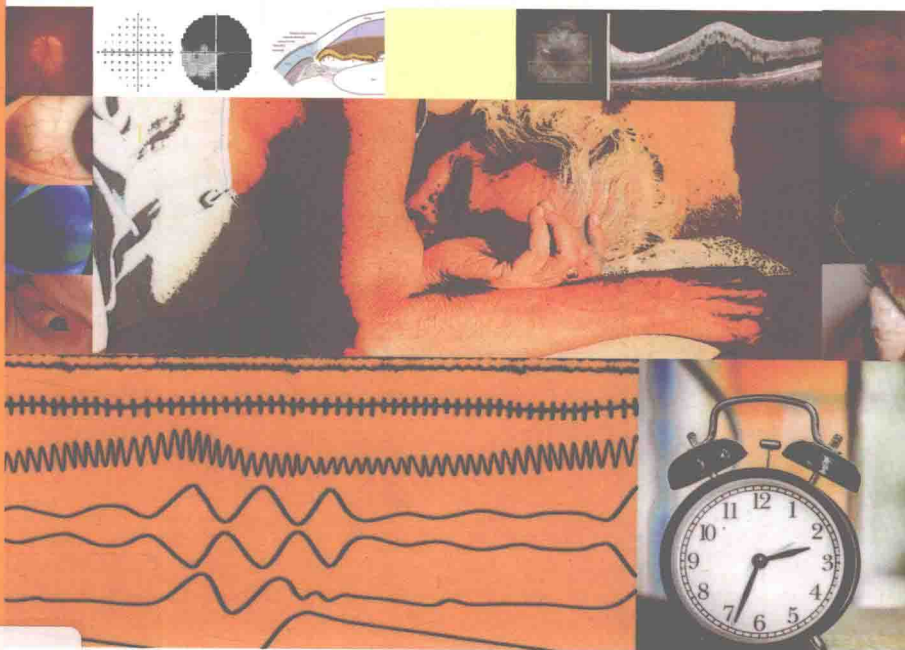
睡眠障碍相关眼病

王明武（医学及理学博士）◎原著

于莉 秦波◎主译

祝枚东 张红◎主审

mingwu wang,md,phd editor



国家一级出版社



中国纺织出版社

全国百佳图书出版单位

睡眠障碍相关眼病

MINGWU WANG,MD.,PHD EDITOR

原著 王明武（医学及理学博士）

主译 于 莉 秦 波

主审 祝枚东 张 红

中国纺织出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

睡眠障碍相关眼病 / (美) 王明武著. 于莉, 秦波译.
-- 北京: 中国纺织出版社, 2017.9
ISBN 978-7-5180-3742-1

I. ①睡… II. ①王… ②于… ③秦… III. ①睡眠障碍 - 关系 - 眼病 IV. ① R749.7 ② R771

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 153146 号

Eye Diseases Associated with Sleep Disorders by MingWu Wang, MD, PHP Editor
Copyright© 2015 by Nova Science Publishers. Inc.

本文简体中文版经 MingWu Wang 授权, 由中国纺织出版社独家出版发行

著作权合同登记号: 图字: 01-2017-3303

责任编辑: 樊雅莉

责任印制: 王艳丽

中国纺织出版社出版发行

地址: 北京市朝阳区百子湾东里 A407 号楼 邮政编码: 100124

销售电话: 010-67004422 传真: 010-87155801

<http://www.c-textilep.com>

E-mail: faxing@c-textilep.com

中国纺织出版社天猫旗舰店

官方微博 <http://weibo.com/2119887771>

北京市雅迪彩色印刷有限公司印刷 各地新华书店经销

2017 年 9 月第 1 版第 1 次印刷

开本: 889×1194 1/32 印张: 6.75

字数: 121 千字 定价: 36.00 元

凡购本书, 如有缺页、倒页、脱页, 由本社图书营销中心调换

睡眠障碍相关眼病

EYE DISEASES ASSOCIATED WITH SLEEP DISORDERS

原著主编 Mingwu Wang, MD., PHD

President and Founder, NeuVision Medical Institute

Clinical Professor, Departments of Ophthalmology and
Vision Science, University of Arizona College of Medicine, AZ,
US

原著作者

Clara M. Choo, MD Deepak Sobti, MD

Hong Lei, MD, PhD James Merritt, MD

Jane Cho, MD, John Christoforidis, MD

Joshua K. Duncan, MD, PhD Kamel Itani 1, MD

Kiersten Pollard, MD Lauren Imbornoni, MD

Le Yu, MD Mingwu Wang, MD, PhD

Patrick L. Tsai, MD, MHA Ronald Mancini 1, MD

Samuel C. Werner, MD Todd W. Altenbernd, MD

Whitney A. Smith, MD William Stevenson, MD

主译 于 莉 秦 波

主审 祝枚东 张 红

译者 (按姓氏笔画排序)

冯运红 关立南 刘身文 乔诗凝

陈振超 邵晓蕾 邹 畅 莫劲松

崔璟琳 曾 琨 谢洪斌 黎 明

中文版前言

光阴似箭，本人主编的英文书*Eye Diseases Associated with Sleep Disorders*在美国出版发行已一年多。这期间，在角膜病专家姚晓明教授的推荐下，承蒙深圳市眼科医院青年学者于莉、秦波两位眼科同道的厚爱及不懈努力，由二人主译的该书中文版也即将在国内发行，实在令人欣慰。当年组织出版*Eye Diseases Associated with Sleep Disorders*的初衷是为了让更多眼科同仁了解到睡眠失调与某些眼病的关系，以便使这些眼病得到更及时、更彻底的治疗与预防。新近文献指出睡眠失调对整个身体的损害已不再是一个陌生的话题，甚至国内的一些大型医院也已经建立起睡眠医学中心。本人衷心希望该书中文版的发行能对国内医学同仁在睡眠失调的重视上起到推动作用。

由于医学的迅速发展，原书中提出的个别论点或假说可能已有定论或有待进一步探讨。希望大家在阅读后批评指正，并以最新文献证据为准。毋庸置疑的是，越来越多的文献支持本书所提及的眼病与睡眠失调之间，尤其是与阻塞性睡眠呼吸暂停症(Obstructive Sleep Apnea)的相关性。甚至有最新文献指出阻塞性睡眠呼吸暂停症与老年黄斑病

变之间存在相关性。应该说明的是,相关性并不等于直接的因果关系。因此,要想彻底阐明某些眼病的发病机理,还需要长时间、大量的科学研究。我真心希望睡眠与眼病的关系能成为部分眼科同道今后的研究方向。

最后,真诚感谢澳大利亚悉尼祝枚东教授、哈尔滨医科大学张红教授为中文翻译所做的一丝不苟的主审工作,以及各位年轻译者们的辛勤查阅与编译工作,同时感谢中国纺织出版社承担该书中文版的出版发行。

王明武

2017年1月24日,于图森市,亚利桑那州,美国

原著前言

Joseph M. Miller, 医学及理学博士

美国亚利桑那州图森市亚利桑那大学 默里·克来拉沃克眼科主席

作为一名眼科系新来的住院医生，我梦想着“睡觉”。因为在实习期间，我在工作时间会不断受到打扰^[1]，并且还要在家照看婴儿，因此我曾梦想过眼科住院医生的平静夜生活：室内诊疗召唤，一间私人诊室，没有家中婴儿恼人的哭闹声，这才是真的生活！只需要记录眼压日变化曲线，履行听班职责。我第一次发现睡眠障碍与眼科疾病的关系，是源于病人的青光眼影响了我自己的睡眠。

1904年Maslenikow第一次对眼内压的日变化情况进行了描述^[2]。接着，Duke-Elder^[3]和Drance^[4]通过对青光眼病人眼压日变化情况的早期研究，为睡眠障碍的生化和内分泌学研究做出了重大贡献。随着睡眠医学^[5]的发展以及人们对睡眠障碍与健康相互作用关系的多方面认知，使得人们

对生物节律睡眠以及夜晚休息的生物学机制研究呈爆炸性增加。我们现在知道，睡眠不仅是一种奢侈品，更是一种生物必需品。睡眠障碍招来的不只是一个性情暴躁的医生，还会干扰其内环境平衡。1904年Maslenikow研究发现，如果让大鼠一直保持觉醒状态两周，那么它们会出现代谢过剩，失去稳态功能，然后死亡^[6]。

本书共分十章，搜集总结了笔者目前所了解到的睡眠健康与眼部健康之间的相互作用关系。每章开头是病例展示，为非眼科专业人士简要介绍眼科疾病。每章末尾则是关于睡眠障碍的病理生理学与各眼部疾病之间关系的研究文献。

王明武博士是本文的主要作者，他从亚利桑那大学的教师和住院内科医生中招募了一组优秀的临床信息采集员获得了这些珍贵的信息与图片。凭借个人及全体成员专业而广泛的眼科知识，对当下睡眠障碍相关的眼科疾病进行了概括和总结。

睡眠障碍相关眼科疾病的前期症状包括眼睑、眼表功能障碍以及角膜的退行性病变。干眼症可能是最常见的睡眠剥夺相关眼疾，Duncan和Wang等将在单独的一章予以介绍。Sobti等概括了眼睑松弛综合征和阻塞性睡眠呼吸暂停（OSA）之间的关系，这两种疾病虽然众所周知，但其相关性却缺乏临床实证。Stevenson和Wang阐述了圆锥角膜与阻塞性睡眠呼吸暂停之间存在相关性。

在另一方面，睡眠障碍对视神经的影响对人的视力威胁很大。青光眼被认为是一种复杂的视神经病变性疾病，而眼内压至少为一个高风险因素。Choo和Tsai研究证实睡眠障碍可导致青光眼进展，这的确是一项很复杂的课题。非动脉炎性缺血性视神经病变（NAION）的常见症状是晨起突然视力下降，这引发了人们对阻塞性睡眠呼吸暂停和非动脉炎性缺血性视神经病变之间关联的大量研究。Altenbernd和Smith提供了这种相关性研究的基础数据。视乳头水肿是由于颅内压力升高所造成的，它是中枢神经系统障碍的一种眼部表现。Cho和Yu对积累的数据进行了分析，分别阐释了非正常睡眠是视神经乳头水肿的病因之一。最后，Christoforidis等描述了睡眠障碍和三大视网膜疾病（糖尿病性视网膜病变、视网膜分支静脉阻塞和中心性浆液性脉络膜视网膜病变）之间的关系。越来越多的证据显示睡眠障碍会引发视网膜疾病，这的确很有趣。

在睡眠剥夺与大鼠健康状态的关系方面，Rechtshaffen研究的影响重大，他注意到：发现一种主要功能（睡眠）何时被阻挡，并不像了解睡眠功能本身那样。或许正如快速眼动（REM）睡眠开辟了睡眠科学，人们才需要进一步研究眼睛与睡眠的关系。我们希望，本书帮助你睁开双眼，看看你闭上眼睛时会发生什么。

参考文献

- [1] Resident Duty Hours: Enhancing Sleep, Supervision, and Safety: Cheryl Ulmer, Dianne Miller Wolman, Michael M.E. Johns, Editors, Committee on Optimizing Graduate Medical Trainee (Resident) Hours and Work Schedule to Improve Patient Safety, National Research Council. National Academy Press, Washington DC, 2009. Available for download at www.nap.edu.
- [2] Maslenikow A: Uber Tagesschwankungen des intraokularen Druckes bei Glaukom, Z Augenheilk. 1904; 11:564.
- [3] Duke-Elder S: The Phasic Variations in the Ocular Tension in Primary Glaucoma[J]. Am J Ophthal. 1952;35(1):1~21
- [4] Drance, S. M: The Significance of the Diurnal Tension Variations in Normal and Glaucomatous Eyes[J], Arch Ophthal. 1960; 64:494~501.
- [5] Shepard JW, Buysse DJ, Chesson AL, et al: History of the Development of Sleep Medicine in the United States[J]. Clin Sleep Med.2005 Jan; 1(1): 61~82
- [6] Rechtschaffen A, Bergmann BM: Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 Paper[J]. Sleep. 2002 Feb;1;25 (1):18~24.

Contents

目 录

第一章	睡眠障碍与神经调节	1
第二章	眼睑松弛综合征与阻塞性睡眠呼吸暂停	23
第三章	干眼症与睡眠剥夺	41
第四章	圆锥角膜与阻塞性睡眠呼吸暂停	57
第五章	视网膜静脉阻塞与阻塞性睡眠呼吸暂停	77
第六章	中心性浆液性脉络膜视网膜病变与睡眠障碍	96
第七章	糖尿病视网膜病变与阻塞性睡眠呼吸暂停	112
第八章	青光眼与睡眠障碍	132
第九章	视盘水肿与睡眠障碍	153
第十章	非动脉炎性前部缺血性视神经病变与阻塞性 睡眠呼吸暂停	172
	相关名词索引	194

睡眠障碍与神经调节

Hong Lei¹ 医学及理学博士，王明武² 医学及理学博士
美国亚利桑那州亚利桑那大学医学院神经病学¹ 眼科视觉系²

睡眠障碍（又称睡眠失调）是一种在普通人中较为普遍的疾患。据报道，约30%的人每个月至少会有好几个晚上的睡眠障碍。¹¹睡眠障碍可能导致或加重原有的疾病，或引发相关精神病症，它在很大程度上可能引起抑郁症、焦虑，以及白天的身体机能减退。¹²睡眠障碍还可能导致工作状态不佳，机动车驾驶事故，心血管和内分泌功能紊乱，以及一些眼科疾病。^{13,41}本章将介绍睡眠障碍及其与神经调节之间的关系，同时探讨睡眠障碍与眼科疾病之间可能存在的一些关联。

正常睡眠

从简单行为学上来说，睡眠定义为一种从感知上脱离

外界环境、对外界环境没有反应的可逆行为状态。¹⁵¹它常常与人类特有的睡姿、睡眠地点的选择以及生理节律时间有关。人们能通过各种参考标准来推断睡眠是否发生，既可以通过观察睡姿、行为及（或）眼睛状态来判断睡眠，甚至可以几乎完全依靠睡眠研究中的脑电图（EEG）来判断。就临床和实验而言，人的警觉状态和睡眠状态原则上是根据以下特征来区分的：脑电图的特征性图形，眼电图（EOG）探测到的眼部运动，以及肌电图（EMG）测量的肌肉张力。这类检测记录统称为多导睡眠图（PSG）。多导睡眠特征包括三个不同的警觉状态：清醒、非快速眼动睡眠（NREMS）和快速眼动睡眠（REMS）。

上述三种睡眠状态的每一种都具有不同的生理控制和功能。另外非快速眼动睡眠还可以进一步细分为四个阶段¹⁵¹。第一阶段睡眠代表从清醒到睡眠的过度状态，该阶段的特点就是脑电波频率变慢、肌肉张力减小、觉醒阈值（arousal threshold）较低。第二阶段睡眠的特点是发生睡眠梭状波（7~14Hz的脉冲，可反映丘脑皮层同步化）、K复合波（较大的双相波，具有能反映初始脑皮层同步化的超低节奏）、觉醒阈值较高，同时在第二阶段过程中，逐渐出现高振幅的慢波脑电图。非快速睡眠的第三和第四阶段在脑电图的慢频率（德尔塔频率，或频率<4Hz）表现为特征性的高振幅信号，因此它们常被称为慢波睡眠（SWS）或德尔塔睡眠。2008年，美国睡眠医学会对睡眠标准指南

进行修订，取消了非快速眼动睡眠第四阶段的划分，同时将第三和第四阶段睡眠合并为第三阶段。

与非快速眼动睡眠这种占成人睡眠时间的75%~85%无梦状态不同，快速眼动睡眠一般与做梦有关，占成人睡眠时间的20%~25%。快速眼动睡眠包括紧张型成分和实相型成分。另外，整个睡眠周期内，快速眼动睡眠周期的长度和眼睛运动的密度都在增加。¹⁶⁾快速眼动睡眠发生在非快速眼动睡眠之后，正常睡眠周期为8小时的情况下，一般会出现4~5次快速眼动睡眠。晚上第一次快速眼动睡眠的持续时间可能少于10分钟，而最后一次快速眼动睡眠的持续时间可能超过60分钟。非快速-快速眼动睡眠周期的长度可以从最初的70~100分钟到夜深后变为90~120分钟。掌握上述睡眠模式，有助于临床研究和治疗。梦游等非快速眼动睡眠异态睡眠一般出现在睡眠第三阶段，也就是晚上前1/3的时间内；而REM睡眠行为障碍（RBD）与此不同，它一般出现在后半夜。

正常睡眠的神经调节

随着时间的推移，“睡眠和清醒受身体某些化学变化控制”这种观念已经发生改变。在过去，睡眠被认为是一种外界感官输入戒断所引发的被动状态。而自从人们认识了主动启动大脑戒断的机制以来，感官意识的戒断被认为

是睡眠的一个因素。^[7]现在人们相信：睡眠过程受中枢神经系统内的多种结构学过程和神经化学过程调节。内平衡因素和生物节律因素能相互作用，决定睡眠的时间和质量。

人们认为睡眠产生于下丘脑前部的视交叉前腹外侧核团（VLPO）。睡眠期间，该区域变得非常活跃，它能利用神经递质GABA（ γ -氨基丁酸）和甘丙肽，抑制大脑的唤醒区域，从而启动睡眠。视交叉前腹外侧核团通过神经支配抑制大脑的促唤醒区域，包括结节乳头核、外侧下丘脑、蓝斑、中缝背核、背外侧被盖核和脚桥被盖核（PPT）。外侧下丘脑中的下视丘分泌食欲素神经元，可以帮助稳定这种从觉醒到睡眠的转变，其一旦丢失，则会引起嗜睡^[8]。

结节漏斗区受到抑制后，会从喙侧投射到丘脑板内核，然后投射到大脑皮层。这种抑制是引导睡眠的关键步骤，因为它能导致脑干与喙侧丘脑和大脑皮层的功能性断开。上行丘脑胆碱能传递的增加与大脑皮层回应性的下降有关。结节漏斗束延伸到脑桥尾侧网状系统中，它除了抑制大脑皮层回应性的增加外，还能抑制上行胆碱能传递束的传入传递。^[9]

超交叉神经核位于下丘脑中，是一种“起搏器（pacemaker）”，它负责产生昼夜节律（circadianrhythm）。当人体暴露在明亮的光线中时，松果体分泌的褪黑素就会减少，因此这种化学物质的水平在白天觉醒状态时最低。

因此我们能很清楚地认识到，代谢过程的节律并不是简单地对日常环境/行为影响的回应，同时也一定程度上受到细胞自动昼夜节律钟的影响。昼夜节律钟通过将细胞与它们的环境保持同步，以一种恰当的方式临时调节各种代谢过程。^[10]

人们认为，有很多种化合物都具有神经调节作用，它们既可以是神经递质，也可以是神经元功能的调节因子。^[11]这些化合物包括：背缝神经核的血清素、神经元细胞（细胞体位于蓝斑中）中的去甲肾上腺素，以及来自脑桥网状结构的乙酰胆碱。另外，多巴胺也与觉醒有关。所有上述化学信使系统之间维持着一种精确的平衡关系，一旦出现异常，快速眼动睡眠和非快速眼动睡眠相关生理参数、生物参数、行为参数和脑电图参数就会被干扰。

非快速眼动睡眠是部分通过丘脑和皮层之间的振荡来维持的一种活跃状态。睡眠梭状波是第二阶段睡眠的标志特征，是通过丘脑网状核中氨基酸能（GABAergic）神经元超极化而形成的脉冲脑电波。这种脉冲能抑制丘脑皮层投射的神经元。随着传入神经阻滞（deafferentation）的扩散，皮质丘脑反射也同时产生反应。随着丘脑网状神经元超极化，丘脑网状结构和丘脑锥形结构两者内部通过相互作用都能产生德尔塔波。大脑新皮层网络存在周期性的超极化和去极化作用，能够产生皮层慢震荡。尽管非快速眼动睡眠的机制仍然处于推测阶段，但是人们已经提出若