

妊娠期睡眠障碍与抗磷脂综合征的研究进展

覃晓玲 王登兰 通讯作者

(新疆医科大学第二附属医院 新疆乌鲁木齐 830000)

摘要: 妊娠期睡眠障碍是引起不良妊娠结局的重要危险因素, 良好的睡眠质量与健康妊娠的重要组成部分, 大多数妊娠期妇女患有妊娠相关睡眠障碍, 因此应当提高对孕期睡眠障碍的认知, 及时进行干预, 保障母婴健康, 降低不良妊娠结局的发生。目前国内外研究表明成人自身免疫性疾病可通过多种生理途径对睡眠状况产生影响, 但在妊娠期女性这个特殊群体中, 鲜有关于妊娠期睡眠和抗磷脂综合征之间的相关性的研究。本研究将对妊娠期抗磷脂综合征, 睡眠障碍, 睡眠障碍和抗磷脂综合征的关系进行综述。

关键词: 睡眠障碍; 产科抗磷脂综合征; 妊娠结局

抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS) 被认为是一种罕见的疾病, 在一般人群中估计患病率为 0.05%, 但女性的发病率是男性的 3.5 倍^[1], 且 APS 以育龄期女性多见, 在妊娠期的发病率最高^[2]。其中, 以病理妊娠为主要临床特征时称为产科 APS (obstetric APS, OAPS)^[3]。O APS 的临床表现为血管血栓形成和不良妊娠^[4], 患有 APS 的孕妇发生不良妊娠结局的风险增加, 如流产、子痫前期、血栓栓塞、早产和围产期高死亡率^[5]。目前临床上主要利用改良的抗磷脂综合征总体风险评估系统 (adjusted Global Antiphospholipid Syndrome aGAPSS) 对 APS 患者进行评估, 评分主要参考抗磷脂抗体谱及心血管传统危险因素, 治疗上主要采取抗血小板、抗凝方案^[6,7]。由抗磷脂抗体 (aPL) 介导的凝血和纤溶紊乱是 APS 的主要病理机制, 而炎症在这一过程中扮演的角色正逐渐受到重视^[8]。孕期由于解剖、生理、激素以及妊娠心理等多方面的相互影响, 妊娠期的睡眠模式常发生改变, 病情严重时出现睡眠障碍。目前大量研究发现妊娠期睡眠障碍与多种不良妊娠结局具有相关性, 如妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎盘早剥、早产、低出生体重儿、产前后抑郁^[9,10] 的风险较高等, 睡眠障碍与炎症水平的升高有关, 实验研究发现, 即使是最少的睡眠缺失也会激活炎症转录信号^[11], 导致单核细胞产生的促炎细胞因子异常增加^[12]。但在妊娠期女性这个特殊群体中, 关于妊娠期睡眠障碍和抗磷脂综合征之间的是否存在内在联系及研究结果尚有较多争议。本研究将对妊娠期抗磷脂综合征, 睡眠障碍, 睡眠障碍和抗磷脂综合征的关系进行综述。

1. 妊娠期睡眠障碍的研究现状

目前睡眠障碍的定义尚未达成共识, 目前国际将睡眠时间标准分类为睡眠不足组 (< 7h), 睡眠正常组 (7-8.9h) 以及睡眠过多组 (≥9h)^[13], 美国睡眠医学会和睡眠研究协会推荐成人常规每晚睡眠 7h 或更长时间以维持最佳健康状态^[14]。目前对睡眠障碍的评估包括睡眠质量差、睡眠时间过短或过长、失眠症状、不宁腿综合征 (restless legs syndrome, RLS)、主观睡眠呼吸紊乱及确诊的阻塞性睡眠呼吸暂停。国外一项涵盖超 32 万名成年参与者的大型队列研究^[15], 揭示了“东亚人群睡眠时间与死亡率之间的关系”, 研究结果显示: 睡眠时间与全因死亡率之间存在 J 型关联——7 小时的睡眠时间是与全因、心血管疾病和其他原因死亡相关的最低点。由于妊娠期生理及心理发生的明显变化, 增加了睡眠障碍的发生率。在一项孕妇睡眠问题的调查中, 68% ~ 90% 的孕妇表示睡眠受到干扰, 其中约 36% 认为其睡眠影响到健康^[16]。失眠是妊娠孕妇的常见主诉, 是妊娠期最常见的睡眠障碍类型, 有研究报道随着孕周的增加, 失眠的发生率显著提高, 怀孕后期患失眠症的风险估计是怀孕早期的 2.03 倍^[17], 有统计资料显示, 与未孕的女性相比, 怀孕期间睡眠障碍的发生率高达 80%^[18], 尤其是在妊娠中晚期。

2. 睡眠障碍与全身炎症水平具有相关性

炎症反应与睡眠关系密切, 睡眠是获得最佳免疫反应的必要条件, 睡眠改变和炎症标志物以及细胞因子调节是密切相关的^[19]。血浆炎症标志物水平已被证明在患有睡眠障碍的临床人群及参与实验性的睡眠剥夺人群中升高^[20], 白细胞介素 (IL) 6、IL-1b 或肿瘤坏死因子 (TNF) 等细胞因子已被证明是影响睡眠质量的重要因素^[21]。Ferrie 等人^[22]在研究报告

中提出: 在间隔 5 年的两次评估中, 睡眠时间的减少与 c 反应蛋白 (CRP) 和白细胞介素-6 (IL-6) 水平的升高有纵向关系。Jiahui Yin 等人^[23]研究探索炎症在睡眠障碍和抑郁症之间的关系中所起的作用, 结果表明, 与没有抑郁症或睡眠障碍的参与者相比, 患有抑郁症和/或睡眠障碍参与者的炎症标志物水平 (中性粒细胞-淋巴细胞比率 [NLR] 和 C 反应蛋白水平 [CRP]) 更高, 即使考虑了广泛的潜在混杂因素 (如年龄、性别、体重指数), 睡眠障碍也与炎症标志物和抑郁症状呈正相关。睡眠障碍导致循环中 IL-6 和 TNF 水平升高, IL-6 和 TNF 转录表达升高^[11]。TNF 水平升高也与慢性疲劳综合征、失眠或阻塞性睡眠呼吸暂停患者的疲劳和白天嗜睡有关^[24]。越来越多的证据表明神经炎症是导致睡眠障碍以致疲劳的主要因素^[25]。由于炎症在诱导疲劳中起着很大的作用, 因此炎症途径和随后由炎症调节的生理改变似乎是自身免疫性疾病患者疲劳的可治疗靶点。

事实上, 有证据表明, 在自身免疫和相关疾病中, 如与肺部炎症增加、睡眠障碍和疲劳相关的神经节病, 抗炎治疗可以减轻疲劳^[26]。自身免疫性疾病与外周和中枢神经系统的促炎信号增强有关^[27]。自身免疫性疾病诱导 IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-12、IL-23 和 IFN-γ 等细胞因子的增强, 尤其是 T 辅助细胞和巨噬细胞^[28]。细胞因子调节情绪、认知和睡眠等正常生理功能, 它们的表达在一天中随着局部活动的变化而变化^[29]。因此, 在自身免疫性疾病中, 炎症细胞因子及其受体的失调可能会破坏细胞因子的正常生理稳态并导致睡眠障碍以致于疲劳。

3. 睡眠障碍已在多种自身免疫性疾病中被报道

3.1 多发性硬化 (multiple sclerosis, MS): 据报道, 60% 左右的 MS 患者发生睡眠障碍^[30], 高达 40% 的 MS 患者可能存在慢性失眠症的风险, 包括入睡困难、睡眠片段化及早醒^[31]。研究报道, 与健康对照组相比, MS 患者报告的不宁腿综合征 (RLS) 评分更高^[32], MS 患者的不宁腿综合征 (RLS) 和周期性肢体活动障碍 (PMLD) 发生率显著高于健康人群, RLS 患者常诉夜间睡眠时双下肢不适, 从而不停地活动双下肢, PMLD 患者睡眠时常出现下肢的刻板性、周期性活动^[33], 无论不宁腿综合征或是周期性肢体活动障碍均可以导致入睡困难、睡眠维持障碍及白天嗜睡。MS 睡眠相关呼吸障碍可有阻塞性睡眠呼吸暂停 (OSA)、中枢性睡眠呼吸暂停 (CSA) 及低通气综合征, 以 OSA 较多见^[30]。此外, MS 睡眠障碍还包括昼夜节律障碍、快速动眼期睡眠行为障碍 (RBD)、过度睡眠等^[30,34]。

3.2 视神经脊髓炎谱系障碍 (Neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD): NMOSD 是一种以视神经、脊髓和大脑损伤为特征的罕见复发性中枢神经系统 (CNS) 神经炎症性疾病^[35], 一项针对 33 名 NMOSD 患者的研究报告^[36]称, 与对照组相比, NMOSD 患者的睡眠效率较低, 慢波睡眠 (SWS) 减少, 周期性肢体运动增多及氧饱和度低, NMOSD 患者较对照组发生睡眠呼吸暂停和打鼾可能性大, 存在睡眠呼吸暂停、睡眠结构紊乱^[36]。

3.3 吉兰-巴雷综合征 (Guillain-Barré syndrome, GBS): 研究指出 GBS 患者常出现焦虑及睡眠障碍^[37], GBS 患者的初始评估中出现白天过度嗜睡症 (Excessive daytime sleepiness, EDS), 多次睡眠潜伏期实验提

示 GBS 患者平均潜伏期缩短。这一阶段的多导睡眠图评估显示, GBS 患者总睡眠时间、睡眠效率降低, 睡眠中清醒时间明显延长。GBS 患者的所有睡眠阶段都缩短和分裂^[38]。另一项研究针对影响 GBS 患者睡眠的各种因素进行分析, 发现睡眠障碍与呼吸机的使用、焦虑、麻木和严重的运动障碍有关, 睡眠障碍患者脑脊液蛋白浓度显著高于无睡眠障碍患者^[39]。

3.4 莫旺综合征 (Morvan syndrome, MS): 莫旺综合征是一种罕见的自身免疫性疾病, 以严重的失眠、不自主肢体运动增多以及梦样异常行为为主要临床表现, 失眠是患者一个早期和突出的症状, 影响了近 90% 的患者^[40]。关于莫旺综合征患者睡眠的一个特征是无张力的快速眼动睡眠, 慢波睡眠缺失或严重减少^[41]。

3.5 发作性嗜睡: 现认为发作性嗜睡病是一种免疫介导性疾病, 识别 Hcrt 的 CD4+ 和 CD8+T 细胞在发作性嗜睡病患者中表达升高^[42]。白天过度的嗜睡 (excessive daytime sleepiness, EDS)、猝倒、睡眠瘫痪及入睡前幻觉合称为“发作性嗜睡病四联征”^[43]。

4. 睡眠障碍亦在多种风湿性疾病中被报道

约 70% 的风湿病患者存在睡眠障碍, 其中约 20% 的患者存在阻塞性睡眠呼吸暂停、不宁腿综合征等睡眠障碍^[44]。风湿性疾病的发生伴随着细胞因子水平的升高, 其中一些可以促进睡眠, 而另一些则会损害睡眠^[45]。

4.1 系统性红斑狼疮 (Systemic lupus erythematosus, SLE): 部分关于 SLE 患者睡眠障碍患病率的研究, 提出 56%~80.5% 的 SLE 患者存在睡眠障碍和睡眠质量差^[46], 睡眠障碍在 SLE 患者中比健康对照组更常见, 高达 51% 的患者报告白天嗜睡, SLE 患者白天功能障碍、疲劳和嗜睡也比健康对照组更常见^[47]。

4.2 类风湿关节炎 (Rheumatoid Arthritis, RA): 国内外研究报道约 54%~80% 的 RA 患者存在睡眠不良的状态, 包括频繁醒来、较早醒、白天嗜睡和 (或) 疲劳的状态^[48]。有研究发现, 睡眠呼吸暂停综合征在一般人群的发生率为 7%, 而在 RA 患者中的发生率可能增加了 1.7 倍^[49]。多导睡眠研究显示 RA 患者的睡眠结构相对正常, 但夜间醒来次数更频繁、清醒时间更长、睡眠效率部分降低, 这些现象在疾病活动时更加明显^[50]。

4.3 原发性干燥综合征 (Sjögren's syndrome, pSS): 有研究报道 46.1% 的 pSS 患者报告睡眠质量差, 即使在没有抑郁症的 pSS 患者中, 也有 32.4% 的患者睡眠质量差, pSS 患者拥有更频繁的睡眠障碍和白天过度嗜睡^[51]。在以 29 名意大利 pSS 患者为研究对象的研究报道 82.8% 的人有睡眠抱怨 (PSQI 平均评分为 8.62 ± 4.58), 此外, 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征在 pSS 患者中患病率较高^[52]。Segal 等^[53]报道了 108 名美国 pSS 患者中 37.8% 的人自我报告有睡眠障碍。

4.4 原发性抗磷脂综合征 (primary antiphospholipid syndrome, pAPS): 目前, 国内外关于 pAPS 患者中睡眠的相关性研究较少, Lde Oliveira LV 等人^[54]使用匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 评估所障碍有研究对象最近及前一个月的睡眠质量, 得出结论: pAPS 患者的睡眠障碍患病率为 70%。与对照组相比, pAPS 患者的睡眠质量明显更差。当分析 PSQI 的单个成分时, 与对照组相比, pAPS 患者的睡眠时间、睡眠的效率、睡眠障碍发生率、使用睡眠药物和日间嗜睡情况明显差于对照组。该研究发现 pAPS 患者存在明显的睡眠异常, 然而, 该研究未发现明确的临床、实验室或治疗特征与其发生相关。

5. 展望

睡眠障碍在妇女妊娠期极为常见, 对孕妇身体健康以及胎儿出生结局具有严重的危害性, 妊娠期抗磷脂综合征也会危及母亲生命健康, 引起不良妊娠结局, 目前国内外大量的研究提示睡眠障碍与自身免疫性疾病具有相关性, 然而目前涉及抗磷脂综合征与睡眠障碍相关性研究较少, 在妊娠期女性这个特殊群体中, 鲜有这方面的研究探讨。未来有

待进一步研究的是: 1. 产科临床医护人员采用何种更加客观、有效、可应用于临床的评价方法评估妊娠期睡眠质量。2. 妊娠期睡眠障碍与产科抗磷脂综合征之间是否具有相关性有待进一步研究。3. 是否可以通过改善孕期睡眠达到缓解产科抗磷脂综合征病情及妊娠结局的目的。上述问题需要全球化的多中心、前瞻性随机对照研究, 采用更为客观的评价指标更为准备的评价睡眠质量与产科抗磷脂综合征的关系, 为临床治疗产科抗磷脂综合征提供思路, 提高孕妇生活质量, 预防不良妊娠结局。

参考文献:

- [1] Gómez-Puerta A J, Cervera R. Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome[J]. *Journal of Autoimmunity*. 2014;48-49.
- [2] Islam MA, Alam F, Gan SH, et al. A 15-year single centre retrospective study of antiphospholipid syndrome patients from Northern Malaysia. *Malays J Pathol*. 2017;39(2):123-133.
- [3] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(10):1296-1304.
- [4] Ruffatti A, Favaro M, Calligaris A, et al. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(4):347-358.
- [5] Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, et al. Antiphospholipid syndrome. *Lancet*. 2010;376(9751):1498-1509.
- [6] 赵久良, 沈海丽, 柴克霞等. 抗磷脂综合征诊疗规范[J]. *中华内科杂志*. 2022;61(09):1000-1007
- [7] 产科抗磷脂综合征诊断与处理专家共识[J]. *中华围产医学杂志*. 2020;23(08):517-522.
- [8] Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Antiphospholipid syndrome: Complement activation, complement gene mutations, and therapeutic implications. *J Thromb Haemost*. 2021;19(3):607-616.
- [9] Gelaye B, Barrios YV, Zhong QY, et al. Association of poor subjective sleep quality with suicidal ideation among pregnant Peruvian women. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(5):441-447.
- [10] Mellor R, Chua SC, Boyce P. Antenatal depression: an artefact of sleep disturbance?. *Arch Womens Ment Health*. 2014;17(4):291-302.
- [11] Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry*. 2016;80(1):40-52.
- [12] Irwin MR. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health. *Nat Rev Immunol*. 2019;19(11):702-715.
- [13] Beihl DA, Liese AD, Haffner SM. Sleep duration as a risk factor for incident type 2 diabetes in a multiethnic cohort. *Ann Epidemiol*. 2009;19(5):351-357.
- [14] Nahum Sacks K, Friger M, Shoham-Vardi I, et al. Prenatal exposure to gestational diabetes mellitus as an independent risk factor for long-term neuropsychiatric morbidity of the offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(3):380.e1-380.e3807.
- [15] Svensson T, Saito E, Svensson AK, et al. Association of Sleep Duration With All- and Major-Cause Mortality Among Adults in Japan, China, Singapore, and Korea. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2122837. Published 2021 Sep 1.
- [16] Mindell JA, Cook RA, Nikolovski J. Sleep patterns and sleep disturbances across pregnancy. *Sleep Med*. 2015;16(4):483-488.
- [17] Kizilirmak A, Timur S, Kartal B. Insomnia in pregnancy and factors related to insomnia. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:197093.

- [18]Nodine PM, Matthews EE. Common sleep disorders: management strategies and pregnancy outcomes. *J Midwifery Womens Health*. 2013;58(4):368–377.
- [19]Clinton JM, Davis CJ, Zielinski MR, et al. Biochemical regulation of sleep and sleep biomarkers. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5 Suppl):S38–S42.
- [20]Chiu YL, Chuang YF, Fang KC, et al. Higher systemic inflammation is associated with poorer sleep quality in stable haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(1):247–251.
- [21]Weinberger JF, Raison CL, Rye DB, et al. Inhibition of tumor necrosis factor improves sleep continuity in patients with treatment resistant depression and high inflammation. *Brain Behav Immun*. 2015;47:193–200.
- [22]Ferrie JE, Kivimäki M, Akbaraly TN, et al. Associations between change in sleep duration and inflammation: findings on C-reactive protein and interleukin 6 in the Whitehall II Study. *Am J Epidemiol*. 2013;178(6):956–961.
- [23]Yin J, Gong R, Zhang M, et al. Associations between sleep disturbance, inflammatory markers and depressive symptoms: Mediation analyses in a large NHANES community sample. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2023;126:110786.
- [24]Davis CJ, Krueger JM. Sleep and Cytokines. *Sleep Med Clin*. 2012;7(3):517–527.
- [25]Lacourt TE, Vichaya EG, Chiu GS, et al. The High Costs of Low-Grade Inflammation: Persistent Fatigue as a Consequence of Reduced Cellular-Energy Availability and Non-adaptive Energy Expenditure. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:78. Published 2018 Apr 26.
- [26]Atkins C, Wilson AM. Managing fatigue in sarcoidosis – A systematic review of the evidence. *Chron Respir Dis*. 2017;14(2):161–173.
- [27]Salvi V, Gianello V, Tiberio L, et al. Cytokine Targeting by miRNAs in Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2019;10:15. Published 2019 Jan 29.
- [28]Kuwabara T, Ishikawa F, Kondo M, et al. The Role of IL-17 and Related Cytokines in Inflammatory Autoimmune Diseases. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:3908061.
- [29]Zielinski MR, McKenna JT, McCarley RW. Functions and Mechanisms of Sleep. *AIMS Neurosci*. 2016;3(1):67–104.
- [30]Al-Diwani A, Handel A, Townsend L, et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(3):235–246.
- [31]Braley TJ, Segal BM, Chervin RD. Obstructive sleep apnea and fatigue in patients with multiple sclerosis. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(2):155–162. Published 2014 Feb 15.
- [32]Ning P, Hu F, Yang B, et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies to understand the prevalence of restless legs syndrome in multiple sclerosis: an update. *Sleep Med*. 2018;50:97–104.
- [33]Högl B, Heidbreder A, Santamaria J, et al. IgLON5 autoimmunity and abnormal behaviours during sleep. *Lancet*. 2015;385(9977):1590.
- [34]Silber MH. Autoimmune sleep disorders. *Handb Clin Neurol*. 2016;133:317–326.
- [35]Katz Sand I. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2016;22(3):864–896.
- [36]Song Y, Pan L, Fu Y, et al. Sleep abnormality in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(3):e94. Published 2015 Apr 16.
- [37]Karkare K, Sinha S, Taly AB, Rao S. Prevalence and profile of sleep disturbances in Guillain-Barre Syndrome: a prospective questionnaire-based study during 10 days of hospitalization. *Acta Neurol Scand*. 2013;127(2):116–123.
- [38]Bahnsy WS, El-Heneedy YAE, El-Shamy AM, et al. Sleep and psychiatric abnormalities in Gullian Barré Syndrome. *Egypt J Neurol Psychiatr Neurosurg*. 2018;54(1):5.
- [39]Gao J, Li Y, Sun Y, et al. The study of sleep disorder factors in patients with Guillain-Barré syndrome. *Int J Neurosci*. 2016;126(10):893–898.
- [40]Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, et al. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol*. 2012;72(2):241–255.
- [41]Abou-Zeid E, Boursoulian LJ, Metzger WS, Gundogdu B. Morvan syndrome: a case report and review of the literature. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012;13(4):214–227.
- [42]中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组.中国发作性睡病诊断与治疗指南(2022版)[J].*中华神经科杂志*,2022,55(05):406–420.
- [43]Gaig C, Graus F, Compta Y, et al. Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. *Neurology*. 2017;88(18):1736–1743.
- [44]Knaack L, Janicki J. Rheumatologische Erkrankungen und Schlaf – Schlafmedizinische Aspekte der Diagnostik und Therapie – Eine literaturbasierte Übersicht [Rheumatological Diseases and Sleep: Somnological Aspects of Diagnostics and Therapy]. *Laryngorhinootologie*. 2019;98(11):776–788.
- [45]Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep Med Rev*. 2005;9(5):355–364.
- [46]Chandrasekhara PK, Jayachandran NV, Rajasekhar L, et al. The prevalence and associations of sleep disturbances in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*. 2009;19(4):407–415.
- [47]Vina ER, Green SL, Trivedi T, et al. Correlates of sleep abnormalities in systemic lupus: a cross-sectional survey in an urban, academic center. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(1):7–13.
- [48]Grabovac I, Haider S, Berner C, et al. Sleep Quality in Patients with Rheumatoid Arthritis and Associations with Pain, Disability, Disease Duration, and Activity. *J Clin Med*. 2018;7(10):336. Published 2018 Oct 9.
- [49]Chung WS, Lin CL. Sleep disorders associated with risk of rheumatoid arthritis. *Sleep Breath*. 2018;22(4):1083–1091.
- [50]Taylor-Gjevne RM, Gjevne JA, Skomro R, et al. Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(1):12–15.
- [51]Chung SW, Hur J, Ha YJ, et al. Impact of sleep quality on clinical features of primary Sjögren's syndrome. *Korean J Intern Med*. 2019;34(5):1154–1164.
- [52]Priori R, Minniti A, Antonazzo B, et al. Sleep quality in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(3):373–379.
- [53]Segal BM, Pogatchnik B, Henn L, et al. Pain severity and neuropathic pain symptoms in primary Sjögren's syndrome: a comparison study of seropositive and seronegative Sjögren's syndrome patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(8):1291–1298.
- [54]de Oliveira LV, Sinicato NA, Appenzeller S, et al. Sleep disorders in primary antiphospholipid syndrome. *Clin Rheumatol*. 2018;37(12):3345–3349