【应用评价】 ·综 述·

发作性睡病的诊断和治疗进展

徐 逸[1]，陆 峥[1,2*]
（1. 上海交通大学医学院附属精神卫生中心，上海 200030；2. 同济大学附属同济医院精神医学科，上海 200065）

摘要：发作性睡病是一组以白日过度嗜睡、猝倒发作、入睡前/初醒时的幻觉及睡眠瘫痪为主要症状的睡眠-觉醒障碍疾病。本文汇总发作性睡病的诊断包括临床表现、电生理及生化检测方法等，综述目前临床对症治疗的多种方案。

关键词：发作性睡病；下丘脑分泌素；诊断；治疗
中图分类号：R741；R971+.3 **文献标志码**：A **文章编号**：1672-9188(2018)08-0574-05
DOI：10.13683/j.wph.2018.08.014

Diagnosis of narcolepsy and its treatment

XU Yi[1], LU Zheng[1,2*]
(*1. Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiaotomg University School of Medicine, Shanghai 200030;*
2. Department of Psychiatry, Tongji Hospital of Tongji University, Shanghai 200065, China)

Abstract: Narcolepsy is a sleep-wake disorder and its four common clinical features are excessive daytime sleeps, cataplexy, hypnagogic and hypnopompic hallucinations, and sleep paralysis. This review summarizes diagnosis of narcolepsy encompasses clinical, electrophysiological and biological evaluations, and reviews current several symptomatic treatments of narcolepsy.

Key words: narcolepsy; hypocretin; diagnosis; treatment

发作性睡病是一种睡眠 - 觉醒障碍疾病，可往前追溯到 1672 年 Willis 描述的“嗜睡的人”[1]，以及 Westphal（1877 年）和 Gélineau（1880 年）先后发表的案例报道[2]。Daniels 及 Adie 报道发作性睡病的一系列症状可能由脑脊液下丘脑分泌素 -1（Hcrt-1）缺乏引起[3-4]。20 世纪 50 年代，Yoss 等[5] 首先描述了发作性睡病的四联症：白日过度嗜睡、猝倒发作、入睡前 / 初醒时的幻觉及睡眠瘫痪。且该四联症在 1975 年召开的第一次发作性睡病国际研讨会上得到共识[6]。最新的国际睡眠障碍分类第 3 版（ICSD-3）中将发作性睡病重新分型为 1 型和 2 型：发作性睡病 1 型，即 Hcrt 缺乏综合征，既往称为伴有猝倒的发作性睡病；发作性睡病 2 型，既往称为不伴有猝倒的发作性睡病[7]。由于本病大多起病于儿童时期，尽管不影响儿童的智力发育[8]，但发作时嗜睡、肌张力下降，严重影响患者学习、生活能力。

发作性睡病并非临床常见疾病，全球范围内伴有猝倒的发作性睡病患病率为 0.02% ～ 0.18%[7]。我国发作性睡病的高发年龄段为 8 ～ 12 岁，男性略高于女性。多项研究显示，2009 年冬季甲型流感流行后，2010 年发作性睡病新增病例数较历年明显增加，可能与 H1N1 病毒感染及接种含有 AS03 佐剂的甲流疫苗有关[9-11]。本文汇总发作性睡病的临床表现、电生理及生化检测方法等，综述目前临床对症治疗方案。

1 临床表现

1.1 白日过度嗜睡（EDS）

EDS 是指在主要的觉醒时段（主要是白天）无

收稿日期：2018-01-23；**修回日期**：2018-06-25
作者简介：徐 逸，住院医师。研究方向：精神分裂症早期诊断及干预。
通信作者：陆 峥，主任医师、教授、博士生导师，研究方向：失眠障碍的临床诊疗，精神分裂症的基础及临床研究。
基金项目：上海市重中之重临床重点学科（编号：2017ZZ02020）；国家重点研发计划（编号：2016YFC1306805）；国家自然科学基金（编号：81471359）；上海市科委中西医引导项目（编号：14411963400）。

法保持清醒及警觉性，导致无法遏制的睡眠[7]。这是一种常见的主诉，人群患病率约为 4% ～ 28%[12]。EDS 是发作性睡病的核心症状，通常发生在单调、刺激少的情况下。白天的小睡可以缓解睡意。有时睡眠发作会伴有无意识或刻板行为且事后不能回忆。

1.2 猝倒

猝倒是发作性睡病 1 型最重要的特征，典型的猝倒发作通常在 EDS 出现 1 年内发生[13]，也有病例报道 EDS 出现 20 年后发生猝倒[14]。典型的猝倒常常由大笑等积极情绪触发，而在愤怒、恐惧的情绪下较少发生。一般猝倒过程很短暂，患者在整个过程中意识清晰。常见的症状表现为屈膝、垂头、下巴下垂、口齿不清或手臂无力，但呼吸肌不受累。儿童的猝倒表现相当不典型，可能在没有任何明确的情绪触发下发作，常表现面部肌肉的张力减退，如眼睑下垂、张口、吐舌，该症状称之为“猝倒面容”[15]。偶尔这些患者会出现“猝倒持续状态”，严重的猝倒症状表现为每天几个小时的连续性猝倒发作[7]。猝倒持续状态可以在抗猝倒药物急性撤药期间出现。

1.3 入睡前 / 初醒时幻觉

入睡前 / 初醒时的幻觉是发作性睡病的典型表现，是一种觉醒 - 睡眠转换时的梦境体验。与成人的恐怖幻觉不同，儿童患者的幻觉趋于简单化，少有恐惧或不愉快的情绪。

1.4 睡眠瘫痪

睡眠瘫痪是一种入睡或快动眼（REM）睡眠进入觉醒状态的张力缺失，在发作性睡病患者中经常出现。典型症状表现为患者虽然意识清晰，但无法移动四肢、说话、睁眼。这种经历会持续数秒至数分钟，在有意识的控制下或外界刺激下可终止发作。由于发作时只有横膈在积极支持呼吸，患者感觉呼吸困难，多伴有恐惧体验。

1.5 夜间睡眠紊乱

多达 80% 的发作性睡病患者存在夜间睡眠碎片化[16]。快动眼睡眠行为障碍（RBD）、睡眠周期性肢体运动、睡眠呼吸障碍等均可扰乱患者睡眠[17]。

2 辅助检查

2.1 神经电生理检查

根据 ICSD-3 诊断标准，在睡眠实验室进行夜间多导睡眠监测（nPSG），并在次日白天行多次小睡潜伏期试验（MSLT）。

2.1.1 标准多导睡眠监测

为保证监测结果的准确性，建议在监测前 2 周停用所有可能干扰睡眠的药物。监测前 1 周保持规律的睡眠作息时间，成年人为每晚 6 h 以上，儿童时间更长。nPSG 有助于排除其他可能导致日间嗜睡的原因。发作性睡病 nPSG 监测结果为：入睡潜伏期缩短，出现睡眠始发 REM 睡眠现象（SOREMP），入睡后觉醒增加，睡眠效率下降，睡眠周期性肢体运动增加，REM 睡眠期肌张力缺失等。

2.1.2 MSLT

在 MSLT 检查前应至少记录 1 周的睡眠日记及体动记录仪，以排除睡眠不足、轮班工作及其他昼夜节律失调性睡眠障碍。在检查前夜应进行 nPSG，以保证夜间睡眠大于 7 h。通常在 nPSG 监测后次日白天进行 4、5 次小睡检查。MSLT 结果阴性不能完全排除诊断。如检查受药物、外部环境或研究条件影响或临床怀疑发作性睡病但 MSLT 结果阴性，可重复进行 MSLT 检查。

2.1.3 觉醒维持试验（MWT）

MWT 虽然不是发作性睡病的诊断性试验，但可用作评估受试者白天在单调无刺激环境下保持觉醒状态的能力。以此避免日间觉醒异常的患者从事危险性工作，并评估 EDS 治疗疗效。

2.2 脑脊液 Hcrt-1 检测

2005 年 ICSD-2 将脑脊液 Hcrt-1 含量作为发作性睡病 1 型的确诊标准[18]。针对以下情况：患者具有 EDS 症状，但 MSLT 检查结果 1 次或多次阴性；新发病例，有典型猝倒症状，但 MSLT 结果阴性；由于个人原因或研究条件限制无法完成 MSLT 的患者；存在可能影响 MSLT 结果的用药史；伴有睡眠呼吸紊乱或其他类型睡眠障碍，而 MSLT 无法鉴别者建议测定脑脊液 Hcrt-1[7]。

2.3 基因亚型测定

发作性睡病与人白细胞抗原（*HLA*）-*DQB1**0602关系密切，尤其是发作性睡病1型[19]。*HLA-DQB1*其他等位基因，如*HLA DQB1**0301和*HLA DQB1**0601可能与发作性睡病1型的临床表现相关[20]，其中*HLA DQB1**0301等位基因与早发型发作性睡病有关[21]。未来基因亚型测定可以作为检测猝倒发作的首要方法，但并非特异方法。

2.4 神经影像学检查

由于发作性睡病1型患者Hcrt-1水平明显减少，所以有观点认为分泌Hcrt的神经元减少可能是发作性睡病1型患者出现白天睡眠发作的原因[22]。脑功能磁共振研究显示，原发性发作性睡病患者的下丘脑、中脑、脑桥、延髓存在广泛性白质微结构改变，提示下丘脑神经元Hcrt系统参与了原发性发作性睡病的发生[23]。另有研究显示，发作性睡病伴猝倒患者大脑的额下回、杏仁核微结构改变，而不伴猝倒患者无此改变[24]，此结果提示，发作性睡病伴猝倒发作与不伴猝倒发作有不同的病理机制。

2.5 发作性睡病相关的常用量表

Epworth嗜睡评分（ESS）是用于评价白天嗜睡情况的自评量表。10分以下为正常，16分以上提示严重嗜睡[25]。

斯坦福嗜睡量表是为某一时间点提供量化指标的自评量表，反映的是受试者的困倦程度。其中1代表充满活力，清醒和警觉程度最高，7代表已经不能抵挡困意，马上就能睡着[26]。

青少年日间嗜睡量表，分数越高提示嗜睡程度越严重[27]；适用于儿童的量表如儿童睡眠习惯问卷，可反映睡眠质量的整体情况[28]；以及猝倒严重程度评估量表，根据不同临床表现分为1～3级猝倒严重程度[29]。

3 诊断标准

根据ICSD-3的分类标准，发作性睡病可分为发作性睡病1型和发作性睡病2型，具体诊断标准如下[7]：

发作性睡病1型需同时满足：①患者存在白天难以遏制的困倦和睡眠发作，症状持续至少3个月以上；②满足以下至少1项条件：a. 有猝倒发作，MSLT检查平均睡眠潜伏期≤8 min，且出现≥2次睡眠始发REM睡眠现象，推荐MSLT检查前行nPSG，nPSG出现SOREMP可以替代1次白天MSLT中的SOREMP；b. 免疫反应法检测脑脊液Hcrt-1浓度≤110 pg/ml或＜正常参考值的1/3。

如临床强烈怀疑发作性睡病1型，但不符合MSLT诊断标准推荐重复MSLT检查；如患者存在EDS症状及脑脊液Hcrt-1水平低下，即使不伴有猝倒发作，仍应诊断为发作性睡病1型。

发作性睡病2型的诊断则需同时满足：①患者存在白天难以遏制的困倦和睡眠发作，症状持续至少3个月以上；②MSLT检查平均睡眠潜伏期≤8 min，且出现≥2次睡眠始发REM睡眠现象。推荐MSLT检查前行nPSG检查，nPSG出现SOREMP可以替代1次白天MSLT中的SOREMP；③无猝倒发作；④脑脊液Hcrt-1未进行检测，或免疫反应法检测脑脊液Hcrt-1浓度≥110 pg/ml或＞正常参考值的1/3；⑤嗜睡症状和/（或）MSLT结果无法用其他睡眠障碍如睡眠不足、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、药物使用或撤药等解释。

如果患者随后出现猝倒发作，应重新诊断为发作性睡病1型；诊断后检测脑脊液Hcrt-1浓度≤110 pg/ml或＜正常参考值的1/3，应重新诊断为发作性睡病1型。

4 临床治疗

4.1 行为心理治疗

在临床治疗中首先推荐行为心理治疗：合理安排日间小憩，可以缓解白日的疲劳，恢复精力以减少药物的使用。

而保持睡眠卫生包括保持规律的作息、避免睡眠剥夺、戒烟戒酒、避免滥用安眠药物、避免过度使用富含咖啡因的食物、避免进食过多高糖食物。接受心理支持，能帮助患者及家属认识发作性睡病的症状，掌握症状出现后的应对措施，了解不同药物对疾病的疗效，识别药物不良反应，知晓疾病的

转归预后，这样能减少患者及其家庭的额外心理负担，有助增强患者信心，更好面对疾病。

4.2 药物治疗

发作性睡病的药物治疗主要包括 3 方面：精神兴奋剂治疗 EDS、抗抑郁药改善猝倒症状以及镇静催眠药处理夜间睡眠异常。

羟丁酸钠是目前推荐治疗成人 EDS 及猝倒发作的药物，且是惟一用于治疗发作性睡病各种症状的药物[30]。该药物可能会增加睡眠呼吸障碍或肺换气不足的风险，对可能存在基础疾病的患者，在用药前建议进行多导睡眠图和血二氧化碳监测。

4.2.1 EDS 的治疗

莫达非尼是美国食品药品管理局（FDA）批准治疗成人 EDS 的一线用药，仅对嗜睡症状有效，由于儿童存在发生罕见严重皮疹的风险，FDA 建议其用于 16 岁以上青少年[31]。阿莫达非尼是莫达非尼的异构体，临床显示其可以维持更长的觉醒状态[32]。

pitolisant 作为组胺 H_3 受体拮抗剂，可增强组胺和去甲肾上腺素释放，促进觉醒减少不正常的 REM 睡眠[33]，是欧洲药品监督管理局批准的 EDS 治疗二线用药。

哌甲酯与安非他明类仅对 EDS 有效，目前哌甲酯为二线用药，安非他明类为三线用药，仅在莫达非尼、阿莫达非尼、羟丁酸钠治疗 EDS 无效时考虑使用。

4.2.2 猝倒发作的治疗

猝倒发作最早是应用抗抑郁药治疗。其中选择性 5- 羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂及选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂具有一定的促醒作用[34]，主要治疗猝倒发作和除 EDS 外的症状。给予抗抑郁药后能非常有效地减少 REM 睡眠，也可改善 RBD、睡眠瘫痪和入睡幻觉等[33-35]。抗抑郁药治疗猝倒起效迅速，但撤药后可迅速出现猝倒症状的反弹[36]。

4.2.3 夜间睡眠紊乱的治疗

除上述抗抑郁药用于治疗睡眠瘫痪和入睡幻觉，还可使用镇静催眠药如唑吡坦、佐匹克隆等，氯硝西泮是治疗 RBD 的一线用药，但 10% 的患者对其不敏感[35]。

此外，根据发作性睡病免疫学机制及病理机制，各种挽救下丘脑 Hcrt 神经元的免疫抑制治疗也在研发阶段[37]。

5 小结

近年来，对于 1 型发作性睡病的发病机制、诊断及治疗有了实质性进展，但对于 2 型发作性睡病的发病机制还有很多未解之谜。随着对发作性睡病发病机制和病理生理学更多的探索了解，将会有更多有效的治疗手段面世。

参考文献：

[1] Lennox WG. Thomas Willis on narcolepsy[J]. Arch Neurol Psychiatry, 1939, 41(2): 348-351.

[2] Schenck CH, Bassetti CL, Arnulf I, *et al*. English translations of the first clinical reports on narcolepsy and cataplexy by Westphal and Gélineau in the late 19th century, with commentary[J]. J Clin Sleep Med, 2007, 3(3): 301-311.

[3] Daniels LE. Narcolepsy[J]. Medicine (Baltimore), 1934, 13(2): 1-122.

[4] Adie WJ. Idiopathic narcolepsy: a disease sui generis; with remarks on the mechanism of sleep[J]. Brain, 1926, 49(3): 257-306.

[5] Yoss RE, Daly DD. Criteria for the diagnosis of the narcoleptic syndrome[J]. Proc Staff Meet Mayo Clin, 1957, 32(12): 320-328.

[6] Guilleminault C, Dement WC, Passouant P. Narcolepsy: proceedings of the first international symposium on narcolepsy, July 1975, Montpellier, France[C]. Richmond: SP Boods division of Spectrum Publications, 1976.

[7] American Academy of Sleep Medicine. ICSD: 3 international classification of sleep disorders[M]. 3rd ed. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014: 143-161.

[8] Posar A, Pizza F, Parmeggiani A, *et al*. Neuropsychological findings in childhood narcolepsy[J]. J Child Neurol, 2014, 29(10): 1370-1376.

[9] Han F, Lin L, Warby S C, *et al*. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China[J]. Ann Neurol, 2011, 70(3): 410-417.

[10] Wu H, Zhuang J, Stone WS, *et al.* Symptoms and occurrences of narcolepsy: a retrospective study of 162 patients during a 10-year period in Eastern China[J]. Sleep Med, 2014, 15(6): 607-613.

[11] Wijnans L, Lecomte C, de Vries C, *et al*. The incidence of narcolepsy in Europe: before, during, and after the influenza A (H1N1) pdm09 pandemic and vaccination campaigns[J]. Vaccine, 2013, 31(8): 1246-1254.

[12] Ohayon MM, Dauvilliers Y, Reynolds CF. Operational definitions and algorithms for excessive sleepiness in the general population: implications for DSM-5 nosology[J]. Arch Gen Psychiatry, 2012, 69(1):71-79.

[13] Okun ML, Lin L, Pelin Z, *et al.* Clinical aspects of narcolepsy-cataplexy across ethnic groups[J]. Sleep, 2002, 25(1): 27-35.

[14] Taddei RN, Werth E, Poryazova R, *et al.* Diagnostic delay in narcolepsy type 1: combining the patients' and the doctors' perspectives[J]. J Sleep Res, 2016, 25(6): 709-715.

[15] Serra L, Montagna P, Mignot E, *et al.* Cataplexy features in childhood narcolepsy[J]. Mov Disord, 2008, 23(6): 858-865.

[16] Roth T, Dauvilliers Y, Mignot E, *et al.* Disrupted nighttime sleep in narcolepsy[J]. J Clin Sleep Med, 2013, 9(9): 955-965.

[17] Frauscher B, Ehrmann L, Mitterling T, *et al*. Delayed diagnosis, range of severity, and multiple sleep comorbidities: a clinical and polysomnographic analysis of 100 patients of the innsbruck narcolepsy cohort[J]. J Clin Sleep Med, 2013, 9(8): 805-812.

[18] American Academy of Sleep Medicine. ICSD-2. international classification of sleep disorders, 2nd ed: Diagnostic and coding manual[M]. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2005: 81-86.

[19] Han F, Lin L, Li J, *et al.* TCRA, P2RY11, and CPT1B/CHKB associations in Chinese narcolepsy[J]. Sleep Med, 2012, 13(3): 269-272.

[20] Chen YH, Huang YS, Chien WH, *et al.* Association analysis of the major histocompatibility complex, class Ⅱ, DQ β1 gene, HLA-DQB1, with narcolepsy in Han Chinese patients from Taiwan[J]. Sleep Med, 2013, 14(12): 1393-1397.

[21] Han F, Faraco J, Dong XS, *et al.* Genome wide analysis of narcolepsy in china implicates novel immune loci and reveals changes in association prior to versus after the 2009 H1N1 influenza pandemic[J]. PLoS Genet, 2013, 9(10): e1003880-e1003880.

[22] Sakurai T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness[J]. Nat Rev Neurosci, 2007, 8(3): 171-181.

[23] Menzler K, Belke M, Unger MM, *et al*. DTI reveals hypothalamic and brainstem white matter lesions in patients with idiopathic narcolepsy[J]. Sleep Med, 2012, 13(6): 736-742.

[24] Nakamura M, Nishida S, Hayashida K, *et al.* Differences in brain morphological findings between narcolepsy with and without cataplexy[J]. PLoS One, 2013, 8(11): e81059-e81059.

[25] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale[J]. Sleep, 1991, 14(6): 540-545.

[26] Hoddes E, Zarcone V, Smythe H, *et al.* Quantification of sleepiness: a new approach[J]. Psychophysiology, 1973, 10(4): 431-436.

[27] Drake C, Nickel C, Burduvali E, *et al.* The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcome in middle-school children[J]. Sleep, 2003, 26(4): 455-458.

[28] 李生慧, 金星明, 沈晓明, 等. 儿童睡眠习惯问卷中文版制定及测量性能考核[J]. 中华儿科杂志, 2007, 45(3): 176-180.

[29] Murali H, Kotagal S. Off-label treatment of severe childhood narcolepsy-cataplexy with sodium oxybate[J]. Sleep, 2006, 29(8): 1025-1029.

[30] Black J, Pardi D, Hornfeldt CS, *et al.* The nightly use of sodium oxybate is associated with a reduction in nocturnal sleep disruption: a double-blind, placebo-controlled study in patients with narcolepsy[J]. J Clin Sleep Med, 2010, 6(6): 596-602.

[31] Wong YN, King SP, Simcoe D, *et al.* Open-label, single-dose pharmacokinetic study of modafinil tablets: influence of age and gender in normal subjects[J]. J Clin Pharmacol, 1999, 39(3): 281-288.

[32] Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children[J]. Sleep Med, 2003, 4(6): 579-582.

[33] Inocente C, Arnulf I, Bastuji H, *et al.* Pitolisant, an inverse agonist of the histamine H3 receptor: an alternative stimulant for narcolepsy-cataplexy in teenagers with refractory sleepiness[J]. Clin Neuropharmacol, 2012, 35(2): 55-60.

[34] Mignot EJ. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes[J]. Neurotherapeutics, 2012, 9(4): 739-752.

[35] Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, *et al.* EFNS guidelines on management of narcolepsy[J]. Eur J Neurol, 2006, 13(10): 1035-1048.

[36] Broderick M, Guilleminault C. Rebound cataplexy after withdrawal from antidepressants[J]. Sleep Med, 2009, 10(4): 403-404.

[37] Burgess CR, Scammell TE. Narcolepsy: neural mechanisms of sleepiness and cataplexy[J]. J Neurosci, 2012, 32(36): 12305-12311.

（责任编辑：王 佳）