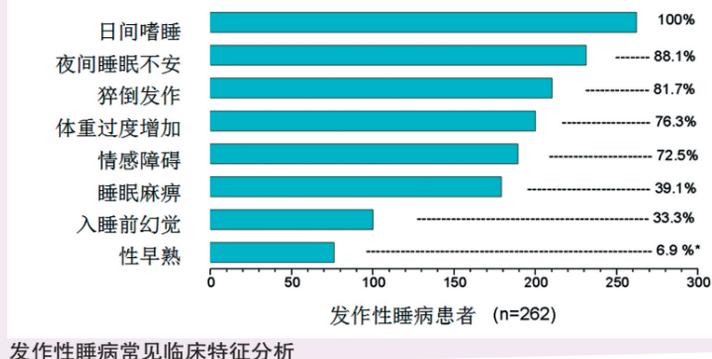


发作性睡病作为一类临床少见、以睡眠-觉醒障碍为主要特征的疾病,属于一种失能性疾病,影响患者学习与工作能力,尤其对儿童的影响更为严重,通常持续终身。发作性睡病早在1880年被提出,但对发作性睡病的研究取得重要进展则是在1998年之后,随着下丘脑分泌素(hcrt),又称食欲素(orexin)被发现,极大推动了本病的临床与基础研究不断深入。近年我国临床医师对发作性睡病的认识也不断深入。为了增加中国医师对发作性睡病的了解和规范其诊断与治疗,中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组近期发表了《中国发作性睡病诊断与治疗指南》。



中国发作性睡病诊治指南解读

最突出表现是白天不可遏制睡眠发作和猝倒,识别最重要,处理需谨慎

▲ 第二军医大学附属长征医院神经内科 吴惠涓 赵忠新

流行病学

我国发病人群主要为6~12岁

发作性睡病属少见疾病,中国发病率约为3~4/10万,亦存在南北和气候的差异。据国内报道发作性睡病存在性别差异,笔者睡眠中心曾报道男性略多于女性,为1.75:1。

与欧美国家报道发病人群以青少年(10~15岁)为主不同,我国发作性睡病的主要发病人群为6~12岁儿童,占患病人数的70%~80%,各年龄阶段皆可受累(图1)。

发作性睡病在2010年发病率显著增多。笔者回顾性分析长征医院睡眠障碍诊疗中心历年(2003~2014年)的发病情况发现,2010年发病人数为其他年

份的3~4倍之多(图2),此后年发病人数呈逐年下降趋势。相关因素分析发现中国2010年发作性睡病井喷式爆发与2009年冬季pH1N1流感大流行密切相关。在北欧等国家同期报道的发作性睡病发病率也呈现显著上升的特点,其发病人数高达过去历年的6~7倍。国外分析认为,这些国家的发病率增加与流感疫苗中的免疫增强剂有关,与流感无显著相关性,而在我国的流感疫苗中则不含这些免疫增强剂。研究者认为,不同种族的基因多态性导致发病率的差异和存在对诱发因素敏感性的差异。

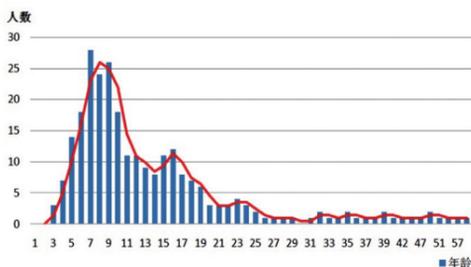


图1 我国发作性睡病患者发病年龄特征

机制发现

神经肽 hcrt 缺乏与毁损是首因

发作性睡病突破性研究是1998年美国两个研究小组同时发现一种由下丘脑外侧区合成和分泌的具有促进摄食作用的神经肽,分别命名为hcrt和orexin。此后迅速发现hcrt的缺乏可导致发作性睡病症状。Hcrt神经元毁损或基因敲除动物具有与人发作性睡病患者相似的临床表现:觉醒期嗜睡和猝倒样发作;发作性睡病患者死后脑部解剖发现其下丘脑hcrt神经元大量丢失,尤其在猝倒型患者此类神

经元丢失达95%。通过放射免疫法,Mignot等发现,发作性睡病伴猝倒者脑脊液中hcrt-1显著下降,而大多数非猝倒发作者和所有原发性嗜睡患者脑脊液hcrt-1无下降。

全基因组学研究发现,人类白细胞抗原(HLA)DQB1*0602和DR2/DRB1*1501与本病有显著正相关,而DQB1*0501和DQB1*0601等亚型则与本病负相关。韩芳报道DQB1*0301等位基因与我国发作性睡病儿童早发有关。



赵忠新 教授

临床症状 白天睡眠发作和猝倒发作为主

本病最突出的临床表现是白天不可遏制的睡眠发作,可以发生在任何情况下,包括吃饭、行走、开车时,患者会突然进入睡眠状态,入睡一段时间后(通常为数分钟至1h)醒来可恢复精力。

另一核心症状为猝倒发作,这是本疾病独特的

特征性表现,约有3/4的发作性睡病患者存在不同程度的猝倒发作。猝倒常表现为强烈情感刺激(如大笑)诱发的骨骼肌张力丧失。

此外,本疾病患者夜间睡眠较差,虽然能够很快入睡,但易醒、多梦、多动。这种夜间睡眠不安

表现十分顽固,常常白天嗜睡和猝倒发作经药物治疗纠正后,夜间睡眠问题仍然存在。

除了这些睡眠/觉醒问题以外,患者还常常表现出发病后体重显著增加、情绪性格障碍,还有一些儿童患者出现青春期提前

临床诊断 较隐匿 确诊时间长 多采用多次小睡潜伏期试验确诊

发作性睡病为慢性病程,多数病情缓慢加重,最初表现为白天睡眠增多,大部分患者在半年内出现猝倒发作。由于本病起病隐匿,且认识不足,患者从发病到确诊通常间隔2~3年,甚至长达10年以上。

最早对发作性睡病的诊断主要基于临床表现:以是否伴有猝倒发作为分为猝倒型和非猝倒型。近年,尤其脑脊液hcrt-1检测技术的普及,将发作性

睡病分为hcrt-1缺乏型和非缺乏型。睡眠障碍国际分类第3版现已将“脑脊液中hcrt-1浓度≤110pg/mL或<正常参考值的1/3”纳入发作性睡病的1型诊断标准。脑脊液hcrt-1浓度的检测已然成为诊断本病和判断预后极为重要的指标。然而,目前国内仅有极少数医疗机构能够进行此项检查。韩芳教授对我国北方发作性睡病人群进行脑脊液

hcrt-1水平检测,发现以hcrt-1≤110ng/L作为国人诊断标准,具有极好的敏感度和特异度。不可否认发作性睡病的病理分型非常重要,但存在以下问题:目前脑脊液hcrt-1检测所用方法为放射免疫法,检测方法在国内没有普及;临床表现与病理分型之间存在失匹配现象,即约10%猝倒型发作性睡病患者脑脊液hcrt-1浓度并不下降,而约1/4的非

猝倒型发作性睡病患者脑脊液hcrt-1浓度降低。

目前在中国普遍应用于发作性睡病诊断的指标是多次小睡潜伏期试验(MSLT),该试验的敏感性较高,但特异性尚需进一步验证。部分睡眠不足综合征患者和睡眠呼吸暂停综合征患者亦可出现≥2次睡眠始发的REM睡眠现象。因此,发作性睡病诊断前,需严格进行相关疾病的鉴别诊断。

治疗推荐 非药物治疗是基础 药物治疗需坚持

对于发作性睡病的治疗,非药物治疗指心理行为治疗,包括规律性日间小睡、各种睡眠卫生措施和社会支持等,对于缓解日间嗜睡和调节心理适应能力非常重要,是治疗本病不可缺少的方式手段。

尤其是规律性日间小睡(也称预防性小睡),通过提前在条件允许情况下安排小睡,如午休时间或学生课间休息时,睡眠10~30min,能够显著改善其后觉醒期的警觉水平,并有助于减少兴奋性药物和抗抑郁剂使用剂量。

目前批准用于治疗发

作性睡病的药物,主要是针对其日间嗜睡和猝倒发作两大症状。由于这些药物均根据成人临床试验而取得治疗适应证,对儿童的用药不仅在我国,包括欧美等国家,都是超适应证使用药物。药物治疗能够较好或部分改善症状,

随意停药可能出现症状反弹,需长期用药(表1)。

事实上,抗抑郁剂除具有良好的控制猝倒发作外,对于日间嗜睡亦有效。而γ-羟丁酸钠则能改善发作性睡病的所有症状,对于猝倒、日间嗜睡、夜间睡眠障碍等均有

确切疗效。

此外,证据表明免疫因素参与发作性睡病起病,免疫抑制治疗发作性睡病一度倍受关注。但遗憾的是,目前无论基础研究或是治疗个案,均无免疫抑制剂能够成功治疗发作性睡病的报道。

表1 发作性睡病常见药物选择

日间促觉醒剂	抗猝倒剂
莫达非尼(中国正在进行药物临床试验)	选择性5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂类,如文拉法辛、去甲文拉法辛(我国未上市)和度洛西汀
哌甲酯(存在一定的依赖性与耐药性)	选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂,如瑞波西汀(我国未上市)和阿托莫西汀
安非他明(因安全问题被严格限用)	三环类抗抑郁剂,如氟米帕明
马明啉(我国未上市)	选择性5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂类,如氟西汀、帕罗西汀等
司来吉兰(因副作用多而很少使用)	γ-羟丁酸钠(我国未上市)
咖啡因(疗效不确定)	
γ-羟丁酸钠(我国未上市)	