

中国发作性睡病诊断与治疗指南

中华医学会神经病学分会

中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组

解放军医学科学技术委员会神经内科专业委员会睡眠障碍学组

发作性睡病(narcolepsy)的概念由法国医生Gélineau在1880年首次提出^[1]。本病的临床表现主要包括白天反复发作的无法遏制的睡眠、猝倒发作和夜间睡眠障碍^[2-4]。发作性睡病的特征性病理改变是下丘脑外侧区分泌素(hypocretin, Hcrt)神经元特异性丧失。根据临床表现及脑脊液下丘脑分泌素-1(Hcrt-1)的含量,国际睡眠障碍分类-第3版(International Classification of Sleep Disorders, 3rd edition, ICSD-3)将发作性睡病分为两型^[2]:(1)发作性睡病1型,即Hcrt缺乏综合征,既往称为猝倒型发作性睡病(narcolepsy with cataplexy),以脑脊液中Hcrt-1水平显著下降为重要指标;(2)发作性睡病2型,既往称为非猝倒型发作性睡病(narcolepsy without cataplexy),通常脑脊液中Hcrt-1水平无显著下降。由于本病发作时患者的警觉性与肌张力下降,严重影响学习、生活与作业能力^[3],常被误诊为癫痫、短暂性脑缺血发作或精神、心理障碍。本病从发病到确诊一般经历2~10年^[5-7]。现有证据表明多基因易患性、环境因素和免疫反应共同参与发作性睡病的发病机制^[7-11]。

为提高临床医生对发作性睡病的认识,指导对发作性睡病的诊断与治疗,中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组和解放军医学科学技术委员会神经内科专业委员会睡眠障碍学组邀请相关学科专家,按照循证医学原则,参考国内外相关指南及研究成果,共同制定本指南。

发作性睡病的诊断

一、发病情况

流行病学资料显示,猝倒型发作性睡病的全球

患病率为0.02%~0.18%^[2],我国患病率约为0.033%^[12]。受2009年冬季流感病毒流行的影响,中国华北地区、华东地区2010年发作性睡病新发病例数约为历年的3倍^[7-8]。北欧一些国家报道,2010年发作性睡病发病率显著增加6~9倍^[10],分析认为导致2010年发病率增高的原因可能与2009年冬季甲型H1N1流感感染及接种含有AS03佐剂的甲型流感疫苗关系密切^[7-11]。还有研究发上呼吸道化脓性链球菌感染与发作性睡病存在关联^[13]。此外,研究者观察到本病发病前,20%~40%的患者曾遭遇强烈情感刺激^[8,14]。目前认为感染和强烈心理应激可能促使本病提前发病。我国发作性睡病发病的高峰年龄为8~12岁^[6-8],男女均可患病,多数报道称男性患病比例略高于女性^[6,8]。通常认为本病是一类终身性疾病,但近年来的研究发现,发作性睡病在发病数年后,部分患者症状有缓解趋势,但具体机制尚不明确^[2]。

(一)临床表现

发作性睡病的3个主要临床表现为日间发作性过度睡眠、猝倒发作和夜间睡眠障碍^[2-4]。此外,可伴有肥胖、性早熟、睡眠呼吸暂停综合征、代谢综合征、嗅觉缺陷及心理障碍等。

1. 日间过度睡眠(excessive daytime sleepiness, EDS):绝大多数病例均有日间发作性过度睡眠,这是最重要的主诉。EDS表现为:白天难以遏制的困倦或陷入睡眠;白天小睡可暂时缓解睡意,并可保持一段时间清醒;在单调、无刺激的环境中更容易入睡;一些患者可能在行走、吃饭、说话时突然睡眠发作,而呈现出一些无意识的行为或刻板动作;无论患者夜间睡眠时间长短,EDS每日均会发生;伴有注意力和精神运动警觉性的波动。

2. 猝倒发作(cataplexy attacks):猝倒发作表现为清醒期突然发生的双侧骨骼肌肌张力下降而意识相对保留。猝倒发作被认为是快速眼球运动(rapid eyes movement, REM)睡眠片段解离与插入的表现,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.003

通信作者:吴惠涓,200003 上海,第二军医大学附属长征医院神经内科,Email: huijuan.w@163.com;赵忠新,200003 上海,第二军医大学附属长征医院神经内科,Email: zhaozx@medmail.com.cn

是发作性睡病最具特征性的临床表型^[2]。猝倒发作通常在 EDS 出现后 1 年内发生,罕见病例先出现猝倒发作。猝倒发作通常由大笑、高兴等积极的情绪诱发。负面情绪如愤怒、悲伤等也可能触发猝倒发作。猝倒可仅表现为局部骨骼肌无力,如眼睑下垂、舌脱垂、面部松弛,甚至仅为视力模糊(眼肌受累),也可影响到颈部、上肢和下肢,引起头下垂、上肢下垂、膝盖弯曲、身体前倾,甚至跌倒等,呼吸肌通常不受累。猝倒发作时间通常短暂($< 2 \text{ min}$),可以迅速得到完全恢复。猝倒发作频率从数月 1 次到每天数次不等。有时强烈的情感刺激可能引发持续的猝倒发作,严重时可持续数小时,称为猝倒持续状态(status cataplecticus)^[2,15]。

3. 夜间睡眠障碍(nocturnal sleep disturbance): 夜间睡眠障碍包括夜间睡眠中断、觉醒次数和时间增多、睡眠效率下降、睡眠瘫痪、入睡前幻觉、梦魇、异态睡眠及 REM 睡眠期行为障碍等。其中最具特征性的是与梦境相关的入睡前幻觉(hypnagogic hallucinations)和睡眠瘫痪(sleep paralysis),发生于 33% ~ 80% 的患者^[2,3,8]。入睡前幻觉是发生于觉醒-睡眠转换期的梦境样体验,一般多为恐怖或不愉快的内容,也可发生在觉醒前,可发生于 20% ~ 65% 的发作性睡病患者中。通常为视觉或体感幻觉(如“灵魂出窍”感),也可表现为听觉、平衡觉或多种感觉复合形式的幻觉。幻觉可伴随猝倒发生,也可发生于猝倒后或睡眠瘫痪时。睡眠瘫痪是发生在入睡时或从睡眠向觉醒转换过程中,患者体验到运动不能的症状,此时患者虽然意识清醒,但无法自主运动或讲话,持续数十秒到数分钟,在有意识努力控制下或外界刺激(身体受到触碰)下可立即恢复正常。睡眠瘫痪时常伴有呼吸困难的感觉和各种形式的幻觉,多为恐怖性体验。

(二) 伴随疾病

1. 向心性肥胖:向心性肥胖在儿童及嗜睡症状严重的患者中更为常见,可在发病后 1 年内出现体重急剧增加^[2,8]。其原因可能与 Hcrt 能神经介导的能量代谢障碍、食欲异常、自主神经系统活动、瘦素-生长素系统功能紊乱有关^[2,16]。

2. 性早熟:国外报道约 17% 的儿童期发病的发作性睡病患者伴有性早熟^[17],国内报道比例为 7.4%^[8],其机制可能与 Hcrt 能神经障碍相关的神经-内分泌-代谢紊乱有关^[17-18]。

3. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS):发作性睡病人群中

OSAS 的患病率超过 24.8%,显著高于普通人群^[18]。

4. REM 睡眠期行为障碍(REM sleep behavior disorder, RBD):RBD 在发作性睡病人群中发生率为 36% ~ 61%。发作性睡病患者的 RBD 与非发作性睡病患者的 RBD 在临床表现方面不尽相同,且前者起病时间更早。目前尚无证据显示发作性睡病相关的 RBD 表现是神经系统退行性病变的危险信号^[19-20]。

5. 焦虑或抑郁:25% 的发作性睡病患者有惊恐发作或社交恐惧等症状;18% ~ 57% 的发作性睡病患者伴有情绪抑郁、兴趣低下、快感缺乏^[2,21]。导致发作性睡病患者焦虑或抑郁的主要原因包括日间睡眠过多、社会功能损害、认知缺陷等。而焦虑、抑郁又常常加重患者的社会与家庭功能损害。

6. 偏头痛:有报道称猝倒型发作性睡病患者中偏头痛发病率显著增高,为 20% ~ 45%,女性略多于男性^[22]。

二、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^[2]。

(一) 发作性睡病 1 型的诊断标准

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 1 项或 2 项条件:① 有猝倒发作(符合定义的基本特征)。经过标准的多次小睡潜伏期试验(Multiple Sleep Latency Test, MSLT)检查平均睡眠潜伏期 $\leq 8 \text{ min}$,且出现 ≥ 2 次睡眠始发 REM 睡眠现象(sleep onset rapid eye movement periods, SOREMPs)。推荐 MSLT 检查前进行夜间多导睡眠图(nocturnal Polysomnogram, nPSG)检查。nPSG 出现 SOREMP 可以替代 1 次白天 MSLT 中的 SOREMP。② 免疫反应法(immunoreactivity)检测脑脊液中 Hcrt-1 浓度 $\leq 110 \text{ pg/ml}$ 或 $<$ 正常参考值的 1/3。

幼儿期的发作性睡病可能表现为夜晚睡眠时间过长或白天打盹时间延长;如果临床强烈怀疑发作性睡病 1 型,但 MSLT 的诊断标准不能满足,推荐重复 MSLT 检查;患者存在 EDS 和脑脊液 Hcrt-1 水平低下或难以检测时,即使不伴有猝倒发作,仍应诊断为发作性睡病 1 型。

(二) 发作性睡病 2 型的诊断标准

发作性睡病 2 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)标准 MSLT 检查平均睡眠潜伏期 ≤ 8 min,且出现 ≥ 2 次 SOREMPs,推荐 MSLT 检查前进行 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)脑脊液中 Hcrt-1 浓度没有进行检测,或免疫反应法测量值 > 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、OSAS、睡眠时相延迟障碍、药物使用或撤药所解释。

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;如果诊断后,检测脑脊液中 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。

三、实验室检查

(一)神经电生理检查

全面的神经电生理检查包括睡眠实验室进行标准 nPSG 监测,并于次日白天行 MSLT 检查。nPSG 及 MSLT 对于诊断猝倒型发作性睡病是可选项(或选择进行脑脊液 Hcrt-1 含量测定);对于诊断非猝倒型发作性睡病是必需的^[2]。此外,nPSG 对于夜间睡眠状况的评估和伴随疾病的诊断(如 RBD、OSAS 等)仍是必要的。神经电生理检查必须由专业的技术人员与临床医师监控,在技术上要求精确,以避免假阴性和假阳性的结果。

1. PSG 监测:为保障 PSG 监测结果的准确性,建议停用以下药物^[2,14]:在睡眠监测前 2 周停用所有干扰睡眠的药物,或至少停药时间长达 5 倍药物及其具有活性代谢产物的半衰期。监测前 1 周保持规律的睡眠-觉醒作息,应保证每晚 7 h 以上的卧床时间(儿童建议更长)。发作性睡病 nPSG 特点主要表现为:入睡潜伏期缩短、出现 SOREMP、入睡后觉醒增加、睡眠效率下降、微觉醒(arousal)次数增加、睡眠期周期性肢体运动增加、REM 睡眠期眼动指数增高、REM 睡眠期肌张力弛缓以及非快速眼球运动(non-rapid eyes movement, NREM)1 期睡眠增加、NREM 3 期睡眠减少等。

2. MSLT:在 MSLT 检查前至少记录 1 周的体动记录仪(actigraphy)和睡眠日记,以排除睡眠不足、轮班工作和其他昼夜节律失调性睡眠障碍^[2,14]。在 MSLT 前夜应该进行标准 nPSG 监测,以确保夜间睡眠时间大于 7 h。通常 nPSG 监测后次日白天进行 4~5 次小睡检查。SOREMPs 不仅见于发作性睡病,也可见于睡眠剥夺、OSAS 相关的睡眠障碍等。

MSLT 阴性并不能完全排除诊断,必要时需要重复 MSLT 检查。重复进行 MSLT 检查的指征包括:首次检查受药物、外部环境或研究条件的影响而得到阴性结果;临床怀疑发作性睡病,但之前的 MSLT 结果为阴性。

3. 觉醒维持试验(maintenance of wakefulness test, MWT):MWT 用于评估受试者在白天极少感觉刺激环境中保持觉醒的能力,此试验不是发作性睡病的诊断性试验。美国睡眠医学学会(American Academy of Sleep Medicine, AASM)推荐,当发作性睡病、OSAS、轮班工作等疾病或状态可能影响患者的日间觉醒能力、对患者或他人构成潜在威胁时,建议通过 MWT 评估其白天保持觉醒的能力,避免从事危险性职业,并且可以作为药物疗效或不良反应的评价指标。

(二)脑脊液 Hcrt-1 检测

脑脊液中的 Hcrt-1 含量为发作性睡病 1 型的确诊指标。当患者脑脊液 Hcrt-1 含量 ≤ 110 pg/ml 或 $<$ 正常参考值的 $1/3$ 时,诊断为发作性睡病 1 型^[24,23]。本指标的特异度和敏感度约为 90%,有 10%的猝倒型发作性睡病患者脑脊液 Hcrt-1 含量并未下降,而约 24%的非猝倒型发作性睡病患者脑脊液的 Hcrt-1 浓度降低^[2]。推荐测定脑脊液 Hcrt-1 的指征包括^[2]:患者具有 EDS 症状,但 MSLT 检查 1 次或多次结果为阴性;新发病例,MSLT 结果阴性,却伴有典型猝倒发作症状;由于个人原因或研究条件限制无法完成 MSLT 检查者;使用中枢神经系统药物并可能会对 MSLT 结果造成影响时;伴随睡眠呼吸紊乱或其他类型睡眠障碍,而 MSLT 无法鉴别者。

(三)基因亚型(genetic subtypes)

大量研究发现发作性睡病与人类白细胞抗原(HLA)DQB1*0602 和 DR2/DRB1*1501 关系密切^[2,9]。尤其是发作性睡病的患者 DQB1*0602 阳性率高达 98%,而普通人群 HLA-DQB1*0602 的检出率为 12%~38%。DQB1*0301 与发作性睡病易感性增加有关,而 DQB1*0501 和 DQB1*0601 等基因亚型则表现为保护作用。最近中国一项全基因组研究(Genome-wide Association Study)发现 DQB1*0301 等位基因与早发型发作性睡病有关^[24]。此外,发作性睡病与 T 细胞 α 受体多态性、肿瘤坏死因子- α_2 以及嘌呤能受体 P2Y11 基因具有相关性^[25-26]。这些基因位点的检测对于发作性睡病病理机制的研究具有启发意义,但对于诊断发作性睡

病既非充分也非必要条件。发作性睡病 1 型患者的一级亲属中患本病的风险为 1% ~ 2%^[2-3]。

四、量表评估

临床评估日间过度睡眠最常用的量表为 Epworth 嗜睡量表 (Epworth Sleepiness Scale, ESS) 和斯坦福嗜睡量表 (Stanford Sleepiness Scale, SSS)^[27]。ESS 的评分标准为:0 ~ 8 分为正常;9 ~ 12 分为轻度异常;13 ~ 16 分为中度异常;>16 分为重度异常。SSS 分为 7 个等级,倦意从低到高为 1 ~ 7 分,更适合测试受试者当下的主观倦意。

发作性睡病的治疗

一、总体治疗目标

发作性睡病的总体治疗目标为:(1)通过心理行为疗法和药物治疗减少白天过度睡眠、控制猝倒发作、改善夜间睡眠;(2)调适心理行为,帮助患者尽可能恢复日常生活和社会功能;(3)尽可能减少发作性睡病伴随的症状或疾病;(4)减少和避免药物干预带来的不良反应。虽然心理行为干预缺少循证研究证据,但临床经验提示,心理行为干预与药物治疗同等重要,值得推荐^[28-29]。

本指南的推荐强度和证据等级标准均参考了国际指南和常用标准,并结合国情,经本领域专家讨论后制定。

二、行为心理疗法

(一)规律性日间小睡

日间规律性安排小睡可以持续改善觉醒水平,并有助于减少兴奋性药物和抗抑郁剂的使用剂量。

(二)睡眠卫生

睡眠卫生措施可有效缓解日间嗜睡、增强药物对日间嗜睡的疗效以及减少伴随疾病。这些措施包括:(1)保持规律的睡眠-觉醒节律;(2)避免睡眠剥夺;(3)戒酒、戒烟;(4)避免不当使用镇静剂;(5)避免过度食用富含咖啡因的食物和饮料;(6)避免过度进食高碳水化合物类食物。

(三)社会支持

日间嗜睡是发作性睡病患者生活质量下降的主要原因,猝倒发作是限制患者发挥正常社会功能的重要因素。由于发作性睡病患者的发病年龄较小,病程贯穿求学和个性发展时期,临床症状对患者学习和生活的影响十分严重。本病还可导致就业困难、收入降低、失去升职机会等。发作性睡病的药物治疗具有引起直立性低血压、口干和勃起障碍等潜在风险,亦显著影响患者的生活质量。而通过社会

支持,针对患者的学业、职业、生活等各方面给予更多的理解和帮助,允许患者根据日间小睡时间安排学习与工作任务,有助于患者回归正常的社会生活。另外,发作性睡病患者发生交通和工业事故的危险性增加,应尽量避免从事高危性和高警觉性的工作。

(四)心理支持

帮助患者认识发作性睡病的症状和症状出现后的应对措施,了解不同药物对疾病的疗效、不良反应以及疾病预后,可减少由于过度担忧造成的额外心理负担,有助于增强患者信心,使其积极面对疾病。

三、药物治疗

发作性睡病的药物治疗主要包括 3 方面^[29-30]:精神振奋剂治疗日间嗜睡、抗抑郁剂改善猝倒症状以及镇静催眠药治疗夜间睡眠障碍。

(一)精神振奋剂治疗日间嗜睡

治疗日间嗜睡首选药物是莫达非尼,次选药物为哌甲酯缓释片,其他药物包括安非他明、马吲哚、司来吉兰、咖啡因等。

1. 莫达非尼(modafinil):莫达非尼可以改善 65% ~ 90% 的日间嗜睡症状^[30]。莫达非尼于 1980 年首次在法国应用于治疗发作性睡病。1998 年通过美国食品与药物管理局(FDA)批准,用于治疗发作性睡病、轮班工作和 OSAS 的嗜睡症状。其药理作用包括 3 方面^[30-31]:低亲和性阻断多巴胺转运体再摄取蛋白,增强中枢-皮质-边缘系统多巴胺能神经传递;增强大脑皮质和脑干胆碱能和谷氨酸能神经兴奋性活动;增加丘脑结节乳头核的 Hcrt 依赖性组胺能神经传递。但目前研究没有发现莫达非尼可以改善猝倒症状。目前中国正在进行莫达非尼片用于治疗发作性睡病及 OSAS 导致白天过度睡眠的随机、双盲、阳性药/安慰剂平行对照多中心临床试验。

莫达非尼口服吸收良好,通常服药 2 h 内起效。半衰期为 9 ~ 14 h,服药 2 ~ 4 d 后药物达到稳态血药浓度^[32]。本药治疗发作性睡病的初始剂量为每天 100 mg,此后每 5 天增加 50 ~ 100 mg,直至达到标准剂量 200 ~ 400 mg^[32]。通常建议在早晨顿服 200 mg,如果仍残留嗜睡症状,可逐渐增量至 400 mg/d,分 2 次在早晨和中午服药。其最大安全剂量是 600 mg/d^[32]。常见的不良反应有头痛(13%)、神经质(8%)、胃肠道反应(5%)、鼻炎样症状、血压升高、食欲降低、体重减轻等^[29,32],缓慢增加剂量可减少不良反应。莫达非尼可能存在潜在的滥用性和心理依赖性^[32]。

2. 苯丙胺类精神振奋剂(又称拟交感神经类精

神振奋剂)

(1) 哌甲酯(methylphenidate): 哌甲酯可以改善发作性睡病患者大部分的嗜睡症状^[29]。其作用机制类似于安非他明类药物^[29,33], 口服 1 h 后起效, 半衰期为 3~4 h, 需要每日 1 次以上给药。哌甲酯缓释片能够有效延长药物的作用时间, 主要经肝脏代谢, 代谢产物无药理活性。每日的最高剂量为 100 mg^[29,33], 常见的不良反应包括胃肠道反应、头痛、头晕、失眠、无力、高血压、体重减轻等, 罕见的不良反应为精神疾病^[34]。青光眼、焦虑症、癫痫或抽动-秽语综合征患者慎用。禁用于高血压、胸痛、心律失常、二尖瓣脱垂、心室肥厚、心绞痛和急性心肌梗死患者^[32-33]。哌甲酯存在潜在的滥用性和较高的耐受性^[29-30]。

(2) 安非他明(amphetamine): 安非他明能高亲和性地结合并阻断多巴胺转运体和去甲肾上腺素的再摄取^[30], 提高突触前膜多巴胺和去甲肾上腺素水平; 增强中枢-皮质-边缘系统 D1-D2 受体活性; 增强蓝斑去甲肾上腺素能神经传递; 超治疗剂量时对单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)具有抑制作用。但其存在较高的滥用性和依赖性, 故临床使用并不安全^[30]。

3. 非苯丙胺类精神振奋剂

(1) 马吲哚(mazindol): 马吲哚主要通过大脑中隔区拟交感神经作用, 刺激饱腹中枢, 使人产生饱食感, 并抑制胃酸分泌。马吲哚最初用于治疗单纯性肥胖, 1975 年首次用于治疗发作性睡病, 使 85% 的患者日间嗜睡症状得到改善, 并减少 50% 的猝倒发作。此后由于莫达非尼等新药的开发而淡出视野。最近一项针对难治性发作性睡病的研究发现, 马吲哚对莫达非尼、哌甲酯和羟丁酸钠耐药的患者的嗜睡症状的改善率达 60%, 亦可明显缓解猝倒发作现象^[33]。其常见不良反应包括口干、心悸、厌食、紧张和头痛等。

(2) 司来吉兰(selegiline): 司来吉兰是选择性、可逆性 MAO-B 强抑制剂, 使用剂量为 5~20 mg/d^[35]。当大剂量服用时, 需低酪胺饮食。司来吉兰在肝脏被代谢为安非他明和甲基安非他明。司来吉兰通常比安非他明类药物耐受性好, 在临床具有缓解嗜睡和抗猝倒的效果。

(3) 咖啡因(caffeine): 咖啡因通过拮抗腺苷而促进觉醒和提高警觉性, 因其不良反应轻微而广泛应用于日常生活。但咖啡因对发作性睡病白天过度嗜睡症状的疗效甚微, 至今尚无咖啡因治疗发作性

睡病的文献报道。

4. 顽固性日间嗜睡的治疗: 15%~35% 的患者对精神振奋剂单药治疗效果不佳。难治性嗜睡患者可在莫达非尼 200~300 mg/d 的基础上加用 5~10 mg 快速起效的哌甲酯, 亦可在莫达非尼使用的基础上加用马吲哚。但联合用药必须在临床严密监测下使用, 其安全性尚无临床研究证据。

(二) 抗猝倒药物

目前推荐的抗猝倒药物主要为抗抑郁剂^[34]。三环类抗抑郁剂(tricyclic antidepressants, TCAs)、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)通常不具有很强的促醒效应, 而选择性 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂类(selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs)和选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(selective noradrenaline reuptake inhibitors, NaRIs)则具有一定的促醒作用。抗抑郁剂亦能改善发作性睡病合并 REM 睡眠期行为障碍、睡眠瘫痪和睡眠幻觉等症状。这些药物也可联合使用。

抗抑郁剂治疗猝倒起效迅速, 但停药后可迅速出现猝倒症状反弹^[36]。即便是长期服用缓释型抗抑郁剂, 也可能在中断治疗的次日发生猝倒症状反弹, 症状反弹甚至可持续数周。抗抑郁剂治疗猝倒时也可能出现药物耐受现象, 此时增加剂量或更换药物可能会有所帮助。

1. TCAs: TCAs 用于治疗猝倒发作时, 对睡眠瘫痪和入睡幻觉均有效^[29,34]。这类药物包括: 氯米帕明、去甲阿米替林和丙咪嗪。由于 TCAs 具有抑制 5-羟色胺再摄取、拮抗胆碱能、拮抗组胺和阻断 α -1 肾上腺素能效应, 因此存在诸多不良反应, 如便秘、视力模糊、口干、心脏传导阻滞、镇静、直立性低血压及性功能障碍等。

2. SSRIs: 氟西汀、帕罗西汀、舍曲林和西酞普兰对于治疗猝倒发作具有一定疗效, 相比 TCAs 和 SNRIs 疗效较弱^[34,37]。SSRIs 用于治疗猝倒发作的剂量较治疗抑郁症相近或更高^[34,37]。SSRIs 也可用于治疗睡眠瘫痪和入睡幻觉。

3. SNRIs: SNRIs 主要包括: 文拉法辛(venlafaxine)、去甲基文拉法辛(desvenlafaxine)和度洛西汀(duloxetine)。SNRIs 能有效抑制 5-羟色胺和去甲肾上腺素的再摄取, 对多巴胺再摄取也有一定抑制作用。文拉法辛目前是临床上治疗猝倒、入睡幻觉和睡眠麻痹的有效药物之一^[29,34,38]。半衰期

为 5 h, 每日需 2~3 次服药。文拉法辛缓释片更适用于治疗白天猝倒发作。起始剂量为 37.5 mg, 早餐后顿服, 缓慢增加至有效剂量 (75~225 mg/d)。由于文拉法辛具有较强的去甲肾上腺素能作用, 因此可导致血压升高和心率加快。去甲基文拉法辛是文拉法辛经肝脏代谢后的产物, 其抗猝倒效果可能优于文拉法辛及其他抗抑郁剂, 不良反应较少^[29,34]。

度洛西汀的药理机制与文拉法辛类似^[29,34], 但作用效果比文拉法辛更强、半衰期更长 (其半衰期约为 12 h), 对肝脏损害小。有研究报道度洛西汀治疗发作性睡病猝倒发作有效。度洛西汀的有效治疗剂量为 20~40 mg/d, 最大剂量为 60 mg/d。

4. NaRIs: 瑞波西汀 (reboxetine) 为选择性去甲肾上腺素 (noradrenaline, Na) 再摄取抑制剂^[16], 具有很弱的 5-羟色胺再摄取抑制作用, 主要提高中枢神经系统 Na 活性, 可减少猝倒发作的频率及严重程度。小样本研究显示, 经瑞波西汀 (最高剂量 10 mg/d) 治疗后, 患者 ESS 评分下降 48%, MSLT 的睡眠潜伏期改善 54%, 猝倒发作显著减少^[39]。

阿托莫西汀 (atomoxetine) 可选择性抑制 Na 的突触前转运, 增强 Na 功能。半衰期较短 (4~5 h)。有研究报道阿托莫西汀治疗发作性睡病猝倒和日间过度睡眠均有效^[40]。有效治疗剂量为 10~60 mg/d, 最大剂量为 80 mg/d。常见不良反应为食欲减退、尿潴留、便秘等, 需监测血压和心率。

若以上药物不能有效控制猝倒发作, 可选择马吲哚和司来吉兰。在司来吉兰与拟交感神经类药物或酪胺类物质 (如发酵食品及饮料、香肠、腌肉类、肝脏、牛肉汤、咸鱼、豆类及酵母制品) 联合使用时, 可能引起严重的高血压危象, 因此需要提高警惕。

5. 抗抑郁剂的停药反应: 抗抑郁剂治疗猝倒发作的过程中, 突然减量或停药会导致猝倒发作时间延长、频率增加、严重程度增高, 甚至出现猝倒持续状态。

(三) γ -羟丁酸钠 (gamma-hydroxybutyrate, GHB)

大量随机双盲对照研究证实 GHB 能治疗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^[41-42]。无论主观评估 (ESS) 或客观评估 (MSLT 或 MWT), GHB 治疗嗜睡的单药疗效优于单用 400 mg 的莫达非尼。GHB 对发作性睡病其他症状如睡眠瘫痪、入睡幻觉等也有治疗作用, 其药理机制尚不明确。由于其生物半衰期为 30

min, 药效可持续 2~4 h, 通常需要夜间多次服药。成年人每晚需要量为 6~9 g, 起始剂量通常为 4.5 g, 分 2 次在睡前和半夜服用 (每次 2.25 g), 此后每 3~7 天增加 1.5 g, 直至每晚总量 6~9 g。常见不良反应有头晕、恶心、体重下降、遗尿等^[42]。通过降低药物剂量、减缓增量速度, 可以减轻或避免这些不良反应。GHB 可能会增加睡眠呼吸障碍或肺换气不足的风险, 对可能存在这些基础疾病的患者, 在服用 GHB 前需进行 PSG 和血二氧化碳监测。必要时可先行气道正压辅助呼吸, 改善通气功能后再给予 GHB 治疗^[43]。

(四) 合并睡眠瘫痪和睡眠幻觉的治疗

考虑睡眠瘫痪和睡眠幻觉是与 REM 睡眠期相关的异常表现, 推荐使用氯米帕明、氟西汀、文拉法辛这类抗抑郁剂^[29,34]。此外, 一些镇静催眠药, 如唑吡坦、佐匹克隆、右佐匹克隆及短半衰期苯二氮草类药物等亦可使用^[29]。

(五) 合并夜间睡眠不安的治疗

γ -羟丁酸钠用于治疗夜间睡眠不安有确切疗效^[41-42]。镇静催眠药物 (唑吡坦、佐匹克隆、右佐匹克隆) 以及褪黑素也可用来治疗夜间睡眠不安^[29,34]。

(六) 合并 REM 睡眠期行为障碍的治疗

氯硝西泮是治疗 REM 睡眠期行为障碍的首选药物^[44], 其他可选药物为褪黑素、阿戈美拉汀、雷美替胺、普拉克索等。

(七) 怀孕期和哺乳期发作性睡病的治疗

由美国 FDA 最新颁布的妊娠药物分级中, GHB 属于 B 级药物, 对胎儿未见明显危害或不良反应, 孕期可使用; 哌甲酯、莫达非尼、氯米帕明、SSRIs、文拉法辛属于 C 级致畸性药物, 对胎儿可能存在危害 (致畸或流产), 需权衡利弊后谨慎使用; 瑞波西汀禁用于孕妇和哺乳期妇女。目前尚无药物治疗怀孕期和哺乳期发作性睡病患者的研究。若发作性睡病症状所引起的风险高于致畸或流产的风险, 如猝倒发作导致经常性摔倒或严重嗜睡可能引发事故, 推荐选用 GHB、氟西汀、文拉法辛或氯米帕明。应特别注意孕期使用精神振奋剂或 SNRIs 所引起的血压变化。由于分娩过程中存在发生猝倒持续状态的风险, 故推荐孕妇分娩时选择剖宫产手术^[45]。

氟西汀、氯米帕明可经乳汁分泌, 不推荐哺乳期妇女使用; 文拉法辛、莫达非尼、哌甲酯是否在母乳中分泌尚不明确, 一般不推荐使用。对于必须服用药物控制症状的哺乳期患者, 建议停止母乳喂

养^[45]。

(八) 发作性睡病治疗药物间的相互作用及配伍禁忌

发作性睡病治疗过程中常遇到多种药物联用的情况^[31,33]。抑制中枢肾上腺素能神经递质传递的抗高血压药物,如哌唑嗪和可乐定可加重猝倒发作。而单胺氧化酶抑制剂类药物,包括司来吉兰、呋喃唑酮(痢特灵)、异卡波肼、苯乙肼、吗氯贝胺、拉扎贝胺等西药,以及鹿茸、何首乌等一些中药,与 TCA/SSRIs/SNRIs 合用时,可能会产生严重不良反应,如 5-羟色胺综合征(出现高热、强直、肌阵挛、心动过速、呼吸困难、精神紊乱等),甚至发生高血压危象而危及生命。

推荐意见:本指南的推荐强度和证据等级标准均参考了国际指南和《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[46],并结合国情,经本领域专家讨论后制定(表 1)。(1)推荐治疗日间嗜睡症状的首选药物为莫达非尼(I 级推荐,A 级证据),次选药物为哌甲酯缓释剂(II 级推荐,C 级证据)和马吲哚(适用于难治性嗜睡,I 级推荐,A 级证据);(2)对于顽固性日间嗜睡,推荐精神振奋剂类药物联合治疗,如莫达非尼加哌甲酯或莫达非尼加马吲哚(III 级推荐,D 级证据);(3)推荐控制猝倒发作的药物选择包括:瑞波西汀(II 级推荐,C 级证据)、文拉法辛(II 级推荐,C 级证据)、去甲文拉法辛(II 级推荐,C 级证据)、氯丙咪嗪(II 级推荐,C 级证据)、度洛西汀(II 级推荐,C 级证据)、阿托莫西汀(II 级推荐,C 级证据)以及部分 SSRIs(II 级推荐,C 级证据)等;(4)推荐氯米帕明、氟西汀、文拉法辛及短半衰期镇静催眠药作为治疗夜间睡眠不安的药物(III 级推荐,D 级证据);(5)推荐抗抑郁剂类和镇静催眠剂作为治疗睡眠幻觉和睡眠瘫痪的药物(III 级推荐,D 级证据);(6)推荐氯硝西泮治疗 RBD(II 级推荐,A 级证据),其他药物包括褪黑素、阿戈美拉汀、雷美替胺、普拉克索可用于治疗 RBD(IV 级推荐,D 级证

据);(7)在国外多项发作性睡病治疗指南中,无论是治疗日间嗜睡还是治疗猝倒发作以及针对改善夜间睡眠不安的状况, γ -羟丁酸钠均可作为一线首选推荐药物(I 级推荐,A 级证据),只是中国目前尚无此药上市。

执笔 吴惠涓,赵忠新

顾问 李舜伟(中国医学科学院北京协和医院)

专家委员会成员(按姓氏拼音顺序排列) 常大川(广州军区第 422 医院),陈贵海(郴州市第一人民医院),崔丽英(中国医学科学院北京协和医院),邓丽影(南昌大学第二附属医院),顾平(河北医科大学第一医院),韩芳(北京大学人民医院),洪震(复旦大学华山医院),黄颜(中国医学科学院北京协和医院),黄文(重庆新桥医院),黄勇华(北京军区总医院),黄流清(上海长征医院),黄志力(复旦大学医学院),贾建平(首都医科大学宣武医院),贾渭泉(解放军总医院),蒋晓江(重庆大坪医院),乐卫东(大连医科大学附属第一医院),李振(济南军区第 456 医院),李雁鹏(上海长征医院),李秋俐(二炮总医院),刘诗翔(成都军区昆明总医院),龙小艳(中南大学湘雅医院),马建芳(上海交通大学瑞金医院),潘集阳(暨南大学附属第一医院),蒲传强(解放军总医院),钱海蓉(海军总医院),尚伟(山东大学第二医院),沈扬(北京大学三院),宿长军(西安唐都医院),唐向东(四川大学华西医院),唐吉友(山东大学千佛山医院),王涛(武汉协和医院),王瑛(上海交通大学瑞金医院),王赞(吉林大学第一医院),王学峰(重庆医科大学附属第一医院),王玉平(首都医科大学宣武医院),吴惠涓(上海长征医院),吴中亮(西安西京医院),肖波(中南大学湘雅医院),徐江涛(兰州军区乌鲁木齐总医院),薛蓉(天津医科大学总医院),杨红军(广州军区广州总医院),于欢(复旦大学华山医院),詹淑琴(首都医科大学宣武医院),张琳(上海长征医院),张鹏(济南军区第 91 医院),张红菊(河南省人民医院),张微微(北京军区总医院),张熙(解放军总医院),张英谦(空军总医院),赵忠新(上海长征医院),周中和(沈阳军区总医院),庄建华(上海长征医院)

参 考 文 献

- [1] Billiard M, Cadilhac J. Narcolepsy [J]. Rev Neurol (Paris), 1985, 141(8-9): 515-527.
- [2] 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.
- [3] Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy [J]. Lancet, 2007, 369 (9560): 499-511.
- [4] Scammell TE. The neurobiology, diagnosis, and treatment of narcolepsy [J]. Ann Neurol, 2003, 53(2): 154-166.
- [5] Morrish E, King MA, Smith IE, et al. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy [J]. Sleep Med, 2004, 5 (1): 37-41.
- [6] Han F, Lin L, Li J, et al. Presentations of primary hypersomnia in Chinese children [J]. Sleep, 2011, 34(5): 627-632.
- [7] Han F, Lin L, Warby SC, et al. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China [J]. Ann

表 1 治疗发作性睡病的药物推荐级别汇总

药物	推荐等级	药物	推荐等级
莫达非尼	I	文拉法辛/去甲文拉法辛	II
哌甲酯缓释剂	II	瑞波西汀	II
马吲哚	I	度洛西汀	II
安非他明	III	阿托莫西汀	II
司来吉兰	III	部分 SSRIs	II
氯米帕明	II	γ -羟丁酸钠	I

注:SSRIs: 选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂类

- Neurol, 2011, 70(3): 410-417.
- [8] 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.
 - [9] 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.
 - [10] 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.
 - [11] Partinen M, Kornum BR, Plazzi G, et al. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination [J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(6): 600-613.
 - [12] Wing YK, Li RH, Lam CW, et al. The prevalence of narcolepsy among Chinese in Hong Kong [J]. *Ann Neurol*, 2002, 51 (5): 578-584.
 - [13] Aran A, Lin L, Nevsimalova S, et al. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset [J]. *Sleep*, 2009, 32(8): 979-983.
 - [14] Orellana C, Villemin E, Tafti M, et al. Life events in the year preceding the onset of narcolepsy [J]. *Sleep*, 1994, 17 (8 Suppl): S50-53.
 - [15] Poryazova R, Siccoli M, Werth E, et al. Unusually prolonged rebound cataplexy after withdrawal of fluoxetine [J]. *Neurology*, 2005, 65(6): 967-968.
 - [16] Poli F, Pizza F, Mignot E, et al. High prevalence of precocious puberty and obesity in childhood narcolepsy with cataplexy [J]. *Sleep*, 2013, 36(2): 175-181.
 - [17] Plazzi G, Parmeggiani A, Mignot E, et al. Narcolepsy-cataplexy associated with precocious puberty [J]. *Neurology*, 2006, 66 (10): 1577-1579.
 - [18] Sansa G, Iranzo A, Santamaria J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy [J]. *Sleep Med*, 2010, 11(1): 93-95.
 - [19] 陈国艳, 邹慧莉, 杨婷, 等. 发作性睡病伴快速眼球运动期睡眠行为异常患者的临床特征及多导睡眠图改变 [J]. *中华神经科杂志*, 2012, 45(10): 711-714.
 - [20] Knudsen S, Gammeltoft S, Jennum PJ. Rapid eye movement sleep behaviour disorder in patients with narcolepsy is associated with hypocretin-1 deficiency [J]. *Brain*, 2010, 133 (Pt 2): 568-579.
 - [21] Vignatelli L, Plazzi G, Peschechera F, et al. A 5-year prospective cohort study on health-related quality of life in patients with narcolepsy [J]. *Sleep Med*, 2011, 12(1): 19-23.
 - [22] Bigal ME, Lipton RB, Holland PR, et al. Obesity, migraine, and chronic migraine: possible mechanisms of interaction [J]. *Neurology*, 2007, 68(21): 1851-1861.
 - [23] 董霄松, 李玉茜, 李静, 等. 脑脊液下丘脑分泌素水平测定对中国发作性睡病患者的诊断价值 [J]. *中华医学杂志*, 2013, 93(26): 2038-2042.
 - [24] 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.
 - [25] Fontana A, Gast H, Reith W, et al. Narcolepsy: autoimmunity, effector T cell activation due to infection, or T cell independent, major histocompatibility complex class II induced neuronal loss? [J]. *Brain*, 2010, 133 (Pt 5): 1300-1311.
 - [26] Hallmayer J, Faraco J, Lin L, et al. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus [J]. *Nat Genet*, 2009, 41(6): 708-711.
 - [27] Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine [M]. 5th ed. London: Saunders, 2010: 1624-1631.
 - [28] 吴惠涓, 杨洋, 王宗文, 等. 发作性睡病的药物和行为心理治疗 [J]. *中华神经科杂志*, 2013, 46(8): 563-566.
 - [29] Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy [J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13 (10): 1035-1048.
 - [30] Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin [J]. *Sleep*, 2007, 30(12): 1705-1711.
 - [31] Randomized trial of modafinil as a treatment for the excessive daytime somnolence of narcolepsy: US Modafinil in Narcolepsy Multicenter Study Group [J]. *Neurology*, 2000, 54 (5): 1166-1175.
 - [32] Roth T, Schwartz JR, Hirshkowitz M, et al. Evaluation of the safety of modafinil for treatment of excessive sleepiness [J]. *J Clin Sleep Med*, 2007, 3 (6): 595-602.
 - [33] Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, et al. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: a long-term chart review [J]. *Sleep Med*, 2013, 14 (1): 30-36.
 - [34] Mignot EJ. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes [J]. *Neurotherapeutics*, 2012, 9 (4): 739-752.
 - [35] Mayer G, Ewert Meier K, Hephata K. Selegeline hydrochloride treatment in narcolepsy. A double-blind, placebo-controlled study [J]. *Clin Neuropharmacol*, 1995, 18(4): 306-319.
 - [36] Broderick M, Guilleminault C. Rebound cataplexy after withdrawal from antidepressants [J]. *Sleep Med*, 2009, 10(4): 403-404.
 - [37] Thirumalai SS, Shubin RA. The use of citalopram in resistant cataplexy [J]. *Sleep Med*, 2000, 1(4): 313-316.
 - [38] Moller LR, Østergaard JR. Treatment with venlafaxine in six cases of children with narcolepsy and with cataplexy and hypnagogic hallucinations [J]. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 2009, 19 (2): 197-201.
 - [39] Larrosa O, de la Llave Y, Barrio S, et al. Stimulant and anticataplectic effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study [J]. *Sleep*, 2001, 24(3): 282-285.
 - [40] Niederhofer H. Atomoxetine also effective in patients suffering from narcolepsy? [J]. *Sleep*, 2005, 28(9): 1189.
 - [41] U. S. Xyrem Multicenter Study Group. Sodium oxybate demonstrates long-term efficacy for the treatment of cataplexy in patients with narcolepsy [J]. *Sleep medicine*, 2004, 5(2): 119-123.
 - [42] Borgen LA, Okerholm RA, Lai A, et al. The pharmacokinetics of sodium oxybate oral solution following acute and chronic administration to narcoleptic patients [J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(3): 253-257.
 - [43] George CF, Feldman N, Inhaber N, et al. A safety trial of sodium oxybate in patients with obstructive sleep apnea: acute effects on sleep-disordered breathing [J]. *Sleep Med*, 2010, 11(1): 38-42.
 - [44] Aurora RN, Zak RS, Maganti RK, et al. Best practice guide for the treatment of REM sleep behavior disorder (RBD) [J]. *J Clin Sleep Med*, 2010, 6(1): 85-95.
 - [45] Thorpy M, Zhao CG, Dauvilliers Y. Management of narcolepsy during pregnancy [J]. *Sleep Med*, 2013, 14(4): 367-376.
 - [46] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257.

(收稿日期:2014-09-28)

(本文编辑:许倩)