

发作性睡病与异态睡眠的诊治

周俊英

(四川大学华西医院睡眠医学中心, 四川 成都 610041)

【摘要】 本文目的是探讨发作性睡病与异态睡眠的诊断与治疗。发作性睡病被漏诊和误诊的几率较高,危害较大,共患异态睡眠比例高。文章从发作性睡病临床特征、REM睡眠的作用、发作性睡病与异态睡眠(睡眠瘫痪、睡眠幻觉、快眼动睡眠期行为障碍)共病特征及治疗这四个方面进行了讨论。

【关键词】 发作性睡病;异态睡眠;REM;治疗

中图分类号:R338.63

文献标识码:A

doi:10.11886/scjsws20201221003

Diagnosis and treatment of narcolepsy and parasomnias

Zhou Junying

(Sleep Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

【Abstract】 The purpose of this article is to discuss the clinical diagnosis and treatment of narcolepsy and parasomnias. In view of high probability and great harm of missed diagnosis and misdiagnosis of narcolepsy, as well as its close association with parasomnias, this study turns the research perspective to the clinical features of narcolepsy, the effects of rapid eye movement (REM) sleep, the comorbidity of narcolepsy and parasomnia (e.g. sleep paralysis, hypnagogic hallucination, and REM-sleep behavior disorder), and the treatment of narcolepsy.

【Keywords】 Narcolepsy; Parasomnias; REM; Therapy

来自芬兰的流行病学调查发现,发作性睡病的第一个发病高峰是10~20岁,第二个高峰是35~40岁,因此成年人的发作性睡病不容忽视。综合文献报道,发作性睡病的患病率为万分之二到万分之六,按照WHO的标准,发作性睡病似乎可定义为一种罕见病。但根据目前临床观察,发作性睡病很可能不是一种罕见病,流行病学调查的患病率低可能是因为其被漏诊和误诊的比率太高。

发作性睡病危害较大,主要表现在以下四个方面。第一,发作性睡病被认为是一种终身性疾病,目前临床上没有治愈的方法;第二,发作性睡病好发于儿童青少年时期,而该时期是人生最重要的学习阶段,日间嗜睡严重影响患者的学习和发展;第三,发作性睡病共患情绪障碍甚至精神障碍的风险较高,临床上嗜睡患者很可能以情绪障碍为主诉就诊,容易忽略发作性睡病本身;第四,误诊、漏诊率高,导致患者不能得到及时诊治,延误病情。

本文从发作性睡病的临床特征、REM睡眠在发作性睡病中的作用、发作性睡病与异态睡眠[如睡眠瘫痪、睡眠幻觉、快眼动睡眠期行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)]共病特征、发作性睡病的治疗四个方面进行分析讨论。

1 临床特征

发作性睡病的临床特征共包含5个方面。(1)日间嗜睡:日间嗜睡是发作性睡病的主要表现,是诊

断发作性睡病的必须条件。(2)猝倒发作:发作性睡病分为I型和II型,I型伴有猝倒发作,患者在情绪激动时身体发软、甚至无力跌倒,猝倒又分为全身型和局部型,典型的猝倒为倒地发作,易于识别,但局部肌肉的失张力,为不典型猝倒,如眼睑无力下垂、颈肌无力偏斜等。(3)睡眠麻痹:患者在快入睡或快醒时表现为意识清醒,但四肢动不了。(4)睡眠幻觉:在睡前出现幻觉,以幻视为主。(5)夜间睡眠紊乱:如失眠、周期性肢体运动障碍、RBD等。这5大症状的发生率:(1)日间嗜睡占100%,所有发作性睡病患者均有日间嗜睡的表现,如果患者没有日间嗜睡的主诉,就不能诊断为发作性睡病。(2)猝倒、睡眠麻痹和睡眠幻觉约占80%,这与I型发作性睡病所占发作性睡病的比例一致。所以猝倒、睡眠麻痹和睡眠幻觉在I型发作性睡病中常见。(3)夜间睡眠紊乱约占90%。发作性睡病患者存在夜间睡眠片段化,睡眠质量差,失眠也可能是发作性睡病患者的主诉。因此,当患者尤其是青少年主诉夜间睡眠不好时,医生应询问患者白天是否打瞌睡,这很可能是以失眠为主诉就诊的发作性睡病患者。

发作性睡病的症状在各年龄段分布不一致。儿童和青少年患者以嗜睡为首要症状,老年患者以猝倒为主要症状,嗜睡并非其主诉,这就需要与癫痫发作、短暂性脑缺血发作甚至心源性晕厥等可致老年患者猝倒的疾病相鉴别。

2 REM 睡眠在发作性睡病中的作用

发作性睡病的症状与睡眠周期中的 REM 期密切相关,可用 REM 期解释其症状产生的原理。譬如猝倒发作,是在清醒状态下 REM 睡眠突然插入,就可表现为猝倒或者局部肌肉无力(REM 期骨骼肌是完全松弛的)。值得注意的是,临床上需要对局部肌肉无力发作与癫痫发作鉴别。睡眠瘫痪和睡眠幻觉的出现也是由于 REM 睡眠存续和清醒期重叠所致^[1]。睡眠瘫痪在发作性睡病患者中发生率较高,但正常人群的发病率也可高达 40%,单独出现时定义为孤立性睡眠瘫痪。睡眠幻觉主要发生在睡眠起始或结束期,患者睡前可有幻视、幻听或其他类型的幻觉。RBD 也是发作性睡病常见症状,患者表现为多梦、梦话及梦境相关异常运动行为,这是 REM 期运动失调所致,正常人在 REM 期肌张力缺失,RBD 患者 REM 期肌张力存在。因此,发作性睡病患者很可能以异态睡眠为主诉就诊,患者可能以睡眠瘫痪或睡眠幻觉,甚至以 RBD 的症状就诊,而忽视日间嗜睡问题。因此,医生应在患者有异态睡眠(睡眠瘫痪、睡眠幻觉、RBD)主诉时询问其是否存在日间嗜睡症状,明确是否为发作性睡病的症状之一。临床还应注意鉴别发作性睡病的睡眠幻觉和精神分裂症的幻觉。鉴别点主要在以下两个方面:(1)出现幻觉的时间不同,在发作性睡病患者中,幻觉往往出现在刚入睡或者快醒的时候,而非清醒期。精神分裂症的幻觉一定是出现在清醒期。(2)幻觉内容不同,发作性睡病患者主要以幻视为主,也可出现幻听、幻触等,而精神分裂症患者以幻听为主。研究发现 I 型即伴猝倒的发作性睡病患者出现幻觉的类型更多样化,比例也高于 II 型发作性睡病,幻觉主要与猝倒和睡眠瘫痪有关,与嗜睡的严重程度无关。

3 发作性睡病与 RBD

RBD 是在 REM 期出现的异常运动行为,表现为 REM 期肌张力增高而产生动作。研究显示,RBD 是神经变性疾病的早期阶段,如帕金森病、多系统萎缩等 α -突触核蛋白病。但 RBD 很可能是儿童发作性睡病就诊的首发症状^[2-4]。多数家长并不认为日间嗜睡是一种疾病,但如果患儿夜间出现吼叫、吵闹甚至打架行为,则会重视并就诊。因此,当儿童或青少年存在 RBD 症状时,应询问患者是否有日间嗜睡,考虑是否有发作性睡病可能。成人也可能因 RBD 异常行为就诊,美国曾经有个非常典型的案例,一位二十多岁的青年,晚上总是暴打妻子,白天

正常,但患者完全不知道自己夜间的行为,最后诊断其为 I 型发作性睡病。可见,年轻人如果出现 RBD 症状,需要反过来考虑是否患有发作性睡病^[5]。

RBD 好发于 50 岁以上的老年人,发作性睡病好发于青少年,但 RBD 在发作性睡病患者中发生率最高可达 60%^[6]。该如何理解二者共病关系?实际上前面提到的典型 RBD 称为特发性 RBD,而发作性睡病伴发的 RBD 称为继发性 RBD,二者发病机制和临床特点不同。研究发现,继发性 RBD 的病理机制与下丘脑分泌素缺乏有关,下丘脑分泌素缺乏的 I 型发作性睡病患者出现 RBD 的比例较高,发作性睡病出现 RBD 的临床特点包括 RBD 发病年龄早,无性别差异,暴力行为较少。发作性睡病患者在多导睡眠图上可能存在 REM 期肌张力失弛缓,即肌张力增高。研究发现,不管是紧张性肌电,还是时相性肌电,发作性睡病患者均高于正常人群,但低于特发性 RBD 组。发作性睡病 REM 期肌张力增高和特发性 RBD 肌张力增高的病理机制不同,特发性 RBD 肌张力增高是脑干多巴胺能神经元受损,多巴胺分泌减少所致^[7]。

发作性睡病 REM 期肌张力增高的特点引发研究者们对嗜睡诊断的研究兴趣。中枢性嗜睡疾病包括发作性睡病、周期性嗜睡、特发性嗜睡等。特发性嗜睡在临床上是排除性诊断,当无法满足其他类型的嗜睡诊断条件,而患者又符合特发性嗜睡特点时,则可诊断为特发性嗜睡。那么 REM 期肌张力增高能否成为发作性睡病和特发性嗜睡的一个鉴别点?研究显示,不论 I 型还是 II 型发作性睡病,其 REM 期肌张力均显著高于特发性嗜睡患者,REM 期肌张力增高确实能够鉴别发作性睡病和特发性嗜睡。以 REM 期肌张力增高来诊断发作性睡病的敏感性高达 88%,特异性为 60%^[8]。

此外研究发现,发作性睡病伴 RBD 与不伴 RBD 比较,前者下丘脑分泌素更低。伴猝倒的 I 型发作性睡病患者下丘脑分泌素同样低于不伴猝倒的 II 型发作性睡病患者。提示发作性睡病伴 RBD 和下丘脑分泌素缺乏有关,这也解释了为什么猝倒、RBD 可能在 I 型发作性睡病中共同出现,因为二者均与下丘脑分泌素缺乏有关^[9]。近来一项对下丘脑分泌素生理功能的研究非常好地解释了发作性睡病的 RBD 症状^[10]。在清醒期下丘脑分泌素能够促进运动,而在睡眠期可以抑制运动,如果下丘脑分泌素缺乏,患者清醒期表现为抑制运动,出现猝倒;REM 期肌张力增高,出现运动行为。

发作性睡病合并 RBD 症状是否也会发展为神

经变性疾病? 对于特发性 RBD, 随着病程增加, 患者发展为神经变性疾病的风险增加, 但发作性睡病合并 RBD 的患者不会发展为神经变性疾病^[11], 这主要是因为发作性睡病合并 RBD 是由下丘脑分泌素缺乏所致, 而非多巴胺缺乏。2019 年的一项研究对特发性 RBD 患者及发作性睡病伴 RBD 患者皮肤的磷酸化 α -突触核蛋白(神经变性疾病的典型标志物, 如果有表达, 则高度提示神经变性疾病)进行了检测, 结果发现, 在伴有 RBD 的发作性睡病患者中, 均未出现 α -突触核蛋白表达; 而 86.7% 的特发性 RBD 患者出现阳性表达^[12]。此研究进一步肯定发作性睡病伴 RBD 不会发展为神经变性疾病, 它与特发性 RBD 的机制完全不同。

4 发作性睡病的治疗

4.1 药物治疗

治疗指南推荐的莫达非尼是改善嗜睡的一线用药, 该药物 1994 年就已在美国上市使用, 但在我国临床上尚未应用, 目前少数医院使用国产的莫达非尼, 绝大多数医院改善患者嗜睡的药物只有盐酸派甲酯。

用于改善患者猝倒的药物, 一线推荐文拉法辛, 该药物具有去甲肾上腺素能作用, 对猝倒和嗜睡症状都可能改善。对于既有猝倒, 又有夜间睡眠差, 尤其是有睡前幻觉的患者, 可选用氯米帕明, 同时改善睡眠幻觉和睡眠质量。另外 γ -羟丁酸钠也是治疗发作性睡病的一线推荐药物, 主要通过增加慢波睡眠改善患者嗜睡和猝倒症状, 但国内目前没有此药。

4.2 非药物治疗

对药物治疗现状的分析显示, 发作性睡病的药物治疗方法国内非常有限。行为治疗则成为重要的非药物治疗方法之一, 在发作性睡病的治疗过程中, 行为疗法应放首位。对于发作性睡病患者, 应保证其夜间充足的睡眠时间和规律的作息, 白天有多次小睡。患者不适合早起上早自习, 因为可能形成恶性循环, 早起睡眠不足, 导致日间更嗜睡, 学习效率显著下降, 晚上回去补习, 熬夜可能夜间睡眠时间不足, 导致日间嗜睡加重。

此外, 由于下丘脑分泌素缺乏, 发作性睡病患者食欲增强, 且日间睡眠增多、运动减少, 导致体重增加明显, 因此在饮食上禁止摄入高碳水化合物。同时, 发作性睡病患者共患情绪障碍比例高于健康对照组, 这与社会、家庭的不理解, 甚至给予极大的

精神压力有关, 因此建议家长、教师、朋友能给予患者充分理解, 寻求社会对发作性睡病患者的支持。

综上所述, 发作性睡病患者可能不以嗜睡就诊, 很可能因合并有异态睡眠, 而以睡眠瘫痪、睡眠幻觉或 RBD 为主诉就诊, 临床需关注发作性睡病共患异态睡眠症状, 降低误诊漏诊率。此外, 多导睡眠图是量化 REM 期肌张力增高的重要工具, 可以协助诊断和鉴别诊断发作性睡病。最后, RBD 在发作性睡病中的出现主要与下丘脑分泌素的缺乏有关, 发作性睡病合并的 RBD 不会发展为神经变性疾病。

参考文献

- [1] Leu-Semenescu S, De Cock VC, Le Masson VD. Hallucinations in narcolepsy with and without cataplexy: contrasts with Parkinson's disease [J]. *Sleep Med*, 2011, 12(5):497-504.
- [2] Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy [J]. *Lancet*, 2007, 369(9560):499-511.
- [3] Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D. REM behavior disorder (RBD) can be one of the first symptoms of childhood narcolepsy [J]. *Sleep Med*, 2007, 8(7-8):784-786.
- [4] Schenck CH. Rapid eye movement sleep behavior disorder: current knowledge and future directions [J]. *Sleep Med*, 2013, 14(8):699-702.
- [5] Ingravallo F, Schenck CH, Plazzi G. Injurious REM sleep behaviour disorder in narcolepsy with cataplexy contributing to criminal proceedings and divorce [J]. *Sleep Med*, 2010, 11(9):950-952.
- [6] Dauvilliers Y, Jennum P, Plazzi G. Rapid eye movement sleep behavior disorder and rapid eye movement sleep without atonia in narcolepsy [J]. *Sleep Med*, 2013, 14(8):775-781.
- [7] Khalil A, Wright MA, Walker MC. Loss of rapid eye movement sleep atonia in patients with REM sleep behavioral disorder, narcolepsy, and isolated loss of REM atonia [J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9(10):1039-1048.
- [8] Bin-Hasan S, Videnovic A, Maski K. Nocturnal REM sleep without atonia is a diagnostic biomarker of pediatric narcolepsy [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(2):245-252.
- [9] 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.
- [10] Antelmi E, Pizza F, Vandi S. The spectrum of REM sleep-related episodes in children with type 1 narcolepsy [J]. *Brain*, 2017, 140(6):1669-1679.
- [11] Nevsimalova S. Childhood narcolepsy and H1N1 vaccination: stirring up a sleeping menace? [J]. *Sleep Med*, 2014, 15(2):159-160.
- [12] Antelmi E, Pizza F, Donadio V. Biomarkers for REM sleep behavior disorder in idiopathic and narcoleptic patients [J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(9):1872-1876.

(收稿日期: 2020-12-21)

(本文编辑: 吴俊林)