

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.02.010
文章编号: 1005-8982 (2022) 02-0049-05

综述

发作性睡病的流行病学特征及临床研究进展

袁潇¹, 孙美珍²

(1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院 神经内科, 山西 太原 030001)

摘要: 发作性睡病是一种好发于青少年时期且持续终身的慢性睡眠障碍性疾病, 临床主要表现为白天反复发作的不可遏制的睡眠、猝倒发作、睡眠瘫痪及入睡幻觉, 其内在机制为缺乏下丘脑分泌素。癫痫是神经系统常见疾病之一, 临床表现复杂多样, 当两者共患病时, 疾病更易混淆并致误诊。因此, 该文通过总结发作性睡病的流行病学特征及临床研究, 旨在提高临床医师对发作性睡病的认识, 降低误诊率。

关键词: 发作性睡病; 癫痫; 临床特征; 共病; 治疗

中图分类号: R338.63

文献标识码: A

Epidemiological features and clinical research progress of narcolepsy

Xiao Yuan¹, Mei-zhen Sun²

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Neurology, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract: Narcolepsy is a chronic sleep disorder that usually develops during adolescence and lasts for a lifetime. The clinical manifestations of narcolepsy are irresistible somnolence at the daytime, cataplexy, sleep paralysis, and hypnagogic hallucinations, where the underlying mechanism is the lack of hypocretin. Epilepsy is one of the common neurologic disorders and its clinical manifestations are complex and diverse. When epilepsy is comorbid with narcolepsy, it will be more confusing and more likely to be misdiagnosed. Therefore, this article summarizes the clinical characteristics of narcolepsy and the symptoms of the comorbidity of narcolepsy and epilepsy, so as to reduce the rate of diagnostic errors of the disease.

Keywords: narcolepsy; epilepsy; clinical characteristics; comorbidity; treatment

发作性睡病是罕见的神经系统疾病, 是与快速眼动期 (rapid eye movement, REM) 相关的睡眠异常, 即在觉醒时突然进入 REM 期, 导致睡眠发作^[1]。通常以过度嗜睡和猝倒作为主要临床表现, 其他不典型症状包括入睡幻觉、睡眠瘫痪、体重增加、焦虑抑郁状态及认知注意力下降等^[2]。这种疾病常累及儿童和青少年, 传统认为其患病率较低, 欧洲患病率仅为 0.02% ~ 0.05%^[3-4]。但在

2010 年其发病率显著增多, 是其他年份的 3 ~ 4 倍。相关研究发现这可能与 2009 年冬季 H1N1 流感大流行及接种含有 AS03 佐剂的 H1N1 疫苗有关^[5-6]。

癫痫是神经系统常见疾病之一, 全球约有 6500 万患者^[7], 且发作类型复杂多样, 当发作性睡病与癫痫共病时, 临床表现极易混淆, 从而增加误诊率。因此, 本文通过总结发作性睡病的临床特征及与癫痫共患病的病例特点, 旨在提高临床

收稿日期: 2021-08-28

[通信作者] 孙美珍, E-mail: sunmeizhen213@126.com; Tel: 13403405909

医师对发作性睡病及与癫痫共患病的认识,减少对该病的误诊率,改善患者的预后及生活质量。

1 发作性睡病的历史演变

从 19 世纪晚期开始,发作性睡病被认为是一种区别于癫痫的特殊综合征,主要表现为发作性的日间嗜睡和猝倒发作,其通常是由积极情绪(大笑或开玩笑)诱发的突发性肌无力^[8]。1877 年 WESTPHAL^[9]报道了第一例发作性睡病患者,该患者是在植物园看猴子玩耍做鬼脸时突然猝倒,随后出现睡眠瘫痪、生动的梦境、入睡前幻觉、夜间睡眠紊乱和体重增加等临床表现。1998 年之后,随着学者们发现了下丘脑分泌素(Hcrt),极大地推动了该病深入的研究^[10]。并在 2002 年 MIGNOT 等^[11]证实猝倒发作与脑脊液中 Hcrt 缺乏密切相关。

2 发作性睡病的流行病学资料

2.1 患病率

发作性睡病属少见疾病,不同国家及种族患病率不同,既往研究报道最低患病率是在以色列犹太人种(0.00023%)^[12],最高患病率在日本(0.16%~0.18%)^[13]。而中国患病率约为 0.034%^[14],美国和欧洲为 0.02%~0.06%^[15]。

2.2 发病率

发作性睡病在不同年龄阶段的发病率不同,以儿童及青少年为主,5 岁以下儿童发作性睡病的发病比例为每年 0.13/10 万,5~19 岁为每年 0.83/10 万^[16]。2010 年中国及一些北欧国家发作性睡病的发病率有显著上升,中国 2010 年新发病例数约为历年的 3 倍^[17],北欧国家增加 6~9 倍^[3]。经研究发现发病率的升高与 2009 年冬季 pH1N1 流感及 AS03 流感疫苗接种有关,由于不同的流感疫苗含有的免疫增强剂成分不同,其某种免疫增强剂会与人类 Hcrt 受体发生免疫反应,导致发作性睡病在 2010 年发病率有显著上升^[18]。

2.3 性别

性别对发作性睡病患的影响是存在争议的。大多数研究提示男性患病率显著高于女性,有研究报道男性患者甚至达 63.36%^[17],而 KIM 等^[19]的一项横断面研究表明女性患病率为 51.4%,稍高于男性 48.6%。

2.4 年龄

任何年龄都可发病,通常以儿童及青少年为主。根据回顾性研究表明,发作性睡病有 2 个发病高峰,即第 1 高峰为 15 岁,第 2 高峰为 36 岁^[16]。2002 年 OKUN 等^[20]报道在美国不同的种族中,发作性睡病的平均发病年龄为 19.2 岁。然而在 2010 年发作性睡病的发病平均年龄较其他年份偏小,有报道表明为 (8.62 ± 3.80) 岁^[21]。WON 等^[22]分析这可能由于 2009 年 pH1N1 流感大流行诱发患儿起病,并强调了环境因素在起病中的重要作用。

2.5 发病到诊断时间

FRAUSCHER 等^[23]报道发作性睡病从发病到确诊时间平均需要 6.5 年(0~39 年)。而猝倒发作并没有缩短诊断所需要的时间,这可能是由于发作性睡病仍然没有得到临床医师的充分认识^[24]。

3 发作性睡病的临床表现

发作性睡病典型的临床表现包括白天过度嗜睡、猝倒发作、睡眠瘫痪、入睡前幻觉及夜间睡眠紊乱等症状,据报道儿童和青少年患者以嗜睡为主,而中老年患者则多表现为猝倒发作。此外,发作性睡病不典型的临床特征还包括进食增多、增加、性早熟、代谢综合征、情绪性格改变以及认知注意力下降等^[25]。

4 发作性睡病的发病机制

Hcrt 是由下丘脑外侧穹窿旁区产生,具有兴奋性神经递质特性,能促进人和动物的清醒和活动^[26]。发作性睡病 I 型的发病是由于 90% 以上 Hcrt 神经元凋亡,从而出现猝倒发作及白天嗜睡等典型的临床表现^[27]。现有证据表明,多基因易感性、环境因素和免疫反应共同参与发病机制^[28-30]。

5 发作性睡病的诊断

5.1 发作性睡病的诊断

发作性睡病的诊断除满足典型的临床表现即白天难以遏制的睡眠发作持续至少 3 个月外,还需要借助多导睡眠图监测结果的支持,包括多次小睡潜伏期试验(MSLT)检查平均睡眠潜伏期 ≤ 8 min,且出现 ≥ 2 次睡眠始发的快速眼动期睡眠现象(SOREMPs)。伴猝倒型发作性睡病的确诊标准为

免疫反应法检测脑脊液中 Hcrt-1 浓度 ≤ 110 pg/mL 或小于正常参考值的 1/3^[1]。

5.2 发作性睡病的误诊

发作性睡病最初发病时易被误诊为癫痫、脑病和精神疾病等,其原因主要包括发作性睡病临床表现的多样化、起病隐匿、早期症状不典型及患者和临床医师对该病的认识不足等。因此对于白天过度嗜睡原因不明的患儿,应详细询问病史,把握疾病的特点,必要时行多导睡眠监测及视频

脑电图等相关电生理检查,以减少误诊^[4,24]。

5.3 发作性睡病与癫痫共患病

DOREULEE 等^[31]进一步用体外电生理实验证实 Hcrt 具有抗癫痫的作用,通过记录海马区兴奋性突触后电位持续的时间及振幅来研究 Hcrt 对海马区自发性癫痫样放电的影响,最终结果表明 Hcrt 功能改变可能导致发作性睡病 I 型患者癫痫易感性增加,从而可能出现两者共病。不同病例报道中两者共患病的病例特点总结见表 1。

表 1 发作性睡病与癫痫共患病的病例特点

作者	年份	共病	发作性睡病	癫痫	多导睡眠图	脑电图
LAGRANGE 等 ^[32]	2003	1 例发作性睡病 1 型共病 Rasmussen 综合征	白天过度嗜睡和睡眠瘫痪、入睡前幻觉和猝倒(发笑时)	左侧眼睑抽搐、流涎、交流困难、偏执	MSLT: 1.6 min SOREMPs: 3、4 次	左侧颞叶癫痫
PLAZZI 等 ^[33]	2008	1 例发作性睡病 2 型共病全面性癫痫	白天过度嗜睡、睡眠瘫痪	发作性双上肢短暂抽搐、膝盖弯曲、跪倒在地	MSLT: 5 min SOREMPs: 2~5 次	广泛多棘慢复合波
杨志仙等 ^[34]	2013	例 1 全面性癫痫共病发作性睡病 1 型;例 2 发作性睡病共病癫痫复杂部分性发作	例 1 跌倒、日间嗜睡、夜间睡眠紊乱、体重增加;例 2 白天嗜睡、点头、腿发软、大笑猝倒、睡眠瘫痪	例 1 肌阵挛(点头);例 2 发作性意识障碍伴自动症	例 1 的 MSLT: <5 min, SOREMPs: 5 次;例 2 的 MSLT: <5 min, SOREMPs: 4 次	例 1 广泛 2.5~4 Hz 高波幅棘慢波;例 2 右侧颞区棘慢复合波
BAIARD 等 ^[35]	2015	例 1 全面性癫痫共病发作性睡病 1 型;例 2 发作性睡病 1 型共病癫痫失神发作;例 3 全面性癫痫共病发作性睡病 1 型;例 4 全面性癫痫共病发作性睡病 1 型	例 1 白天嗜睡、眼睑下垂、伸舌、呆滞、猝倒;例 2 白天睡时、猝倒、入睡幻觉、睡眠麻痹、夜间睡眠片段化、噩梦;例 3 磨牙、梦话一白天嗜睡、猝倒、入睡幻觉、睡眠瘫痪、片段化;例 4 嗜睡、猝倒、幻觉	例 1 频繁肌阵挛 例 2 凝视、行动终止、言语障碍 例 3 强直-阵挛发作 例 4 青少年肌阵挛(光刺激)	例 1 的 MSLT: 90 s, SOREMPs: 3~5 次 例 2 的 MSLT: 2 min 36s, SOREMPs: 5 次 例 3 的 MSLT: 2 min, SOREMPs: 3、4 次 例 4 的 MSLT: 4 min 10 s, SOREMPs: 4、5 次	例 1 广泛棘波和多慢波复合波;例 2 广泛全导 3 Hz 棘慢波;例 3 广泛慢波;例 4 广泛棘慢波
JOSHI 等 ^[36]	2015	3 例青少年肌阵挛癫痫共病发作性睡病 1 型	白天过度嗜睡、夜间睡眠片段化、入睡前幻觉、RBD、猝倒、焦虑、抑郁	均表现肌阵挛、全面强直阵挛发作、失神发作	MSLT: < 5 min, SOREMPs: 2~5 次	广泛 4Hz 多棘慢综合波,光刺激诱发

6 发作性睡病的治疗

发作性睡病的总体治疗目标为减少白天过度睡眠,控制猝倒发作,改善夜间睡眠^[1]。主要治疗方法包括心理治疗和药物治疗。虽然心理治疗缺乏循证研究证据,但临床经验提示,心理治疗与药物治疗同等重要,值得推荐^[37]。发作性睡病的药

物治疗主要包括中枢兴奋剂和抗抑郁药物,分别针对改善日间嗜睡和控制猝倒发作症状。

6.1 中枢兴奋剂

主要改善日间过度嗜睡,常用药物有:①莫达非尼:为治疗发作性睡病的一线用药,是治疗日间嗜睡的首选药物。通过增加细胞外多巴胺的

浓度,从而促进觉醒,改善患者嗜睡症状,但确切机制不明^[38]。②苯丙胺类精神兴奋剂:主要包括哌甲酯和安非他明。其作用机制为通过阻断多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取,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,从而促进觉醒^[39]。其中哌甲酯为治疗发作性睡病的次选用药,可以改善大部分发作性睡病患者的嗜睡症状,而安非他明依赖性较高,临床使用推荐级别(Ⅲ级)低于哌甲酯(Ⅱ级)^[1]。

6.2 抗抑郁剂

用于控制猝倒发作,常用药物有文拉法辛、氟西汀等^[40]。文拉法辛为选择性 5-羟色胺与去甲肾上腺素再摄取抑制剂,氟西汀属于选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂。抗抑郁剂是目前临床上控制猝倒发作、入睡幻觉和睡眠麻痹的有效药物之一,其中文拉法辛还可抑制去甲肾上腺素的再摄取,有促醒效果^[41]。

6.3 γ -羟丁酸钠

大量随机双盲对照研究证实 γ -羟丁酸钠能改善发作性睡病的所有出现的症状,对于猝倒、日间嗜睡、夜间睡眠障碍均有确切疗效^[42]。 γ -羟丁酸钠是 γ -氨基乙酸和 γ -羟丁酸受体激动剂,具体药理机制尚不明确。 γ -羟丁酸钠是目前发作性睡病的一线治疗药物,能有效改善睡眠结构、减少日间过度嗜睡及控制猝倒发作^[43]。

7 发作性睡病的预后

本病多数是持续终生,一部分患者也可随年龄增长逐渐减轻^[1]。

7.1 对发育的影响

发作性睡病虽然对寿命无明显影响,但疾病贯穿求学期和性格成型期,对患儿的影响十分严重,因此,尽早诊断与治疗疾病,及早帮助患者恢复日常生活和执行社会功能十分重要。

7.2 对生活质量的影

尽管发作性睡病的发病率较低,但与日常功能受损密切相关,并造成大量社会经济负担,包括医疗费用的增加、与工作有关或交通事故的风险增加以及生活质量下降等^[10]。

综上所述,发作性睡病是一种终身的疾病,

其发作形式多样,易于造成误诊。但是发作性睡病与癫痫共患病的发病机制,甚至疾病的进展及转归都需进一步的研究考证。

参 考 文 献 :

- [1] 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. 中国发作性睡病诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 445-452.
- [2] MEDRANO-MARTINEZ P, RAMOS-PLATON M J, PERAITA-ADRADOS R. Neuropsychological alterations in narcolepsy with cataplexy: a review[J]. Rev Neurol, 2018, 66(3): 89-96.
- [3] 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.
- [4] THORPY M J, KRIEGER A C. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact[J]. Sleep Med, 2014, 15(5): 502-507.
- [5] WEIBEL D, STURKENBOOM M, BLACK S, et al. Narcolepsy and adjuvanted pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccines-multi-country assessment[J]. Vaccine, 2018, 36(41): 6202-6211.
- [6] PARTINEN M, KORNUM B R, PLAZZI G, et al. Narcolepsy as an autoimmune disease: the role of H1N1 infection and vaccination[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 600-613.
- [7] JOHNSON E L. Seizures and epilepsy[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(2): 309-324.
- [8] THORPY M J, HILLER G. The medical and economic burden of narcolepsy: implications for managed care[J]. Am Health Drug Benefits, 2017, 10(5): 233-241.
- [9] WESTPHAL C. Eigentümliche mit einschlafen verbundene anfälle[J]. Arch Psychiat, 1877, 7: 631-635.
- [10] SAKURAI T, AMEMIYA A, ISHII M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and g protein-coupled receptors that regulate feeding behavior[J]. Cell, 1998, 92(4): 573-585.
- [11] MIGNOT E, LAMMERS GJ, RIPLEY B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias[J]. Arch Neurol, 2002, 59(10): 1553-1562.
- [12] LAVIE P, PELED R. Narcolepsy is a rare disease in Israel[J]. Sleep, 1987, 10(6): 608-609.
- [13] TASHIRO T, KANBAYASHI T, IJIMA S, et al. An epidemiological study on prevalence of narcolepsy in Japanese[J]. J Sleep Res, 1992, 1(suppl): 228.
- [14] WING Y K, LI R H, LAM C W, et al. The prevalence of narcolepsy among Chinese in Hong Kong[J]. Ann Neurol, 2002, 51(5): 578-584.
- [15] OHAYON M M, PRIEST R G, ZULLEY J, et al. Prevalence of narcolepsy symptomatology and diagnosis in the european general population[J]. Neurol, 2002, 58(12): 1826-1833.

- [16] DAUVILLIERS Y, MONTPLAISIR J, MOLINARI N, et al. Age at onset of narcolepsy in two large populations of patients in france and quebec[J]. *Neurol*, 2001, 57(11): 2029-2033.
- [17] WU H, ZHUANG J, STONE W S, 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.
- [18] AHMED S S, VOLKMUTH W, DUCA J, et al. Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(294): 105.
- [19] KIM L J, COELHO F M, HIROTSU C, et al. Frequencies and associations of narcolepsy-related symptoms: a cross-sectional study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(12): 1377-1384.
- [20] OKUN M L, LIN L, PELIN Z, et al. Clinical aspects of narcolepsy cataplexy across ethnic groups[J]. *Sleep*, 2002, 25(1): 27-35.
- [21] HAN F, LIN L, LI J, et al. Presentations of primary hypersomnia in Chinese children[J]. *Sleep*, 2011, 34(5): 627-632.
- [22] WON C, MAHMOUDI M, QIN L, et al. The impact of gender on timeliness of narcolepsy diagnosis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(1): 89-95.
- [23] FRAUSCHER B, EHRLMANN 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.
- [24] MORRISH E, KING M A, SMITH I E, et al. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy[J]. *Sleep Med*, 2004, 5(1): 37-41.
- [25] MEDRANO-MARTINEZ P, RAMOS-PLATON M J, PERAITA-ADRADOS R. Neuropsychological alterations in narcolepsy with cataplexy: a review[J]. *Rev Neurol*, 2018, 66(3): 89-96.
- [26] FUNATO H, TSAI A L, WILLIE J T, et al. Enhanced orexin receptor-2 signaling prevents diet-induced obesity and improves leptin sensitivity[J]. *Cell Metab*, 2009, 9(1): 64-76.
- [27] BLOUIN A M, THANNICKAL T C, WORLEY P F, et al. Narp immunostaining of human hypocretin (orexin) neurons: loss in narcolepsy[J]. *Neurol*, 2005, 65(8): 1189-1192.
- [28] MIYAGAWA T, TOKUNAGA K. Genetics of narcolepsy[J]. *Hum Genome Var*, 2019, 6(4): 2-8.
- [29] BERNARD-VALNET R, YSHIA L, et al. CD8 T cell-mediated killing of orexinergic neurons induces a narcolepsy-like phenotype in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2016, 113(39): 10956-10961.
- [30] POSTIGLIONE E, ANTELM I E, PIZZA F, et al. The clinical spectrum of childhood Narcolepsy[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 38: 70-85.
- [31] DOREULEE N, ALANIA M, VASHALOMIDZE G, et al. Orexinergic system and pathophysiology of epilepsy[J]. *Georgian Med News*, 2010(188): 74-79.
- [32] LAGRANGE A H, BLAIVAS M, GOMEZ-HASSAN D, et al. Rasmussen's syndrome and new-onset narcolepsy, cataplexy, and epilepsy in an adult[J]. *Epilepsy Behav*, 2003, 4(6): 788-792.
- [33] PLAZZI G, TINUPER P. Praxis-induced seizures misdiagnosed as cataplexy: a case report[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(14): 2105-2107.
- [34] 杨志仙, 韩芳, 秦炯. 发作性睡病与癫痫共患的诊断与治疗分析[J]. *中华儿科杂志*. 2013, 51(9): 676-678.
- [35] BAIARDI S, VANDI S, PIZZA F, et al. Narcolepsy type 1 and idiopathic generalized epilepsy: diagnostic and therapeutic challenges in dual cases[J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(11): 1257-1262.
- [36] JOSHI P A, PODURI A, KOTHARE S V, et al. Juvenile myoclonic epilepsy and narcolepsy: a series of three cases[J]. *Epilepsy Behav*, 2015, 51: 163-165.
- [37] BILLIARD M, BASSETTI C, DAUVILLIERS Y, et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(10): 1035-1048.
- [38] HERRRN-ARITA L A, GARCA-GARCA F. Current and emerging options for the drug treatment of narcolepsy[J]. *Drugs*, 2013, 73(16): 1771-1781.
- [39] MORGENTHALER T I, KAPUR V K, BROWN T, et al. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin[J]. *Sleep*, 2007, 30(12): 1705-1711.
- [40] MIGNOT E J. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes[J]. *Neuromtherapeutics*, 2012, 9(4): 739-752.
- [41] ARAN A, EINEN M, LIN L, et al. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children[J]. *Sleep*, 2010, 33(11): 1457-1464.
- [42] BORGEN L A, BORGENOKERHOLM R A, 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] BUSARDO F P, KYRIAKOU C, NAPOLETANO S, et al. Clinical applications of sodium oxybate(ghb): from narcolepsy to alcohol withdrawal syndrome[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(23): 4654-4663.

(李科 编辑)

本文引用格式: 袁潇, 孙美珍. 发作性睡病的流行病学特征及临床研究进展[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(2): 49-53.

Cite this article as: YUAN X, SUN M Z. Epidemiological features and clinical research progress of narcolepsy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(2): 49-53.