



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.024

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.04.024>

## · 病例报告 ·

## 1 型发作性睡病二例

蔡嘉琳 毛志娟 付佩彩 李志军

[关键词] 1 型发作性睡病; 日间过度嗜睡; 猝倒; 食欲素

[中图分类号] R741

[文献标识码] B

病例 1, 男, 35 岁, 因“发作性跌倒 2 年, 发作性白天嗜睡 1 年”于 2022 年 8 月 15 日至我院就诊。患者于 2 年前开始在情绪波动时突发肢体乏力, 站立不稳, 倒地, 发作前无头晕、头痛、黑矇、心悸、胸闷等症状, 发作时无意识障碍、舌咬伤、大小便失禁、肢体抽搐等症状, 每次发作十多秒后可缓解, 1 天可发作多次。期间患者曾于外院就诊, 头颅 MRI 检查结果未见异常, 脑电图未见痫样放电, 遂未予特殊处理。自 1 年前开始患者白天精力不足, 经常难以遏制困倦感, 睡眠 2~3 min 可缓解, 每日发作数次不等, 自觉清醒后短时间内精力充沛、头脑清醒; 夜间睡眠时梦多, 伴有梦呓。既往无特殊病史, 无相关家族史。入院后体格检查: T 36.3℃、P 63 次/分、R 20 次/分、Bp 135/86 mmHg, 神志清楚, 言语清晰流利, 无明显神经系统定位体征; 认知功能评估正常, Epworth 嗜睡量表 (ESS) 评分 21 分 (0~9 分, 括号内为正常参考值范围, 以下相同)。入院后完善血常规、生化、心电图、肺部 CT 等检查均未见异常, 甲状腺功能、甲状腺免疫功能、铁蛋白、风湿、类风湿全套、抗磷脂抗体等筛查结果均为阴性。头颅 MRI 平扫、增强及弥散检查 (图 1), 头颈部 CTA 及四肢神经传导检查结果均未见异常。24 h 视频脑电图提示患者入睡时间缩短, 未见异常痫样放电。脑脊液检查示无色清亮, 压力正常。脑脊液常规正常, 脑脊液蛋白 728 g/L (150~450 g/L)。进一步完善脑脊液食欲素 (Orexin A) 检测示 30.87 pg/ml (阳性; 正常值  $\geq 200.00$  pg/ml, 轻度异常为 110.00~200.00 pg/ml, 发作性睡病 1 型  $\leq 110.00$  pg/ml, 放射免疫分析法检测)。综合患者典型日间过度嗜睡 (EDS) 和猝倒症状及 Orexin A 检查结果, 初步诊断: 发作性睡病 1 型。予文拉法辛 75 mg 每日 1 次口服和盐酸哌甲酯缓释片 18 mg 每日 1 次口服治疗。2022 年 8 月 25 日病情缓解后出院。出院 2 个月后随访, ESS 评分 13 分, 且患者猝倒症状有所改善, 后持续上述方案治疗。

病例 2, 男, 51 岁, 因“发作性白天嗜睡 5 月”于 2024 年 3 月 1 日至我院就诊。患者于 5 个月前无明显诱因出现白天发作性嗜睡, 在工作、开车及静坐时均可入睡, 每次持续时间不长, 间断伴有恍惚感, 晕眩感和幻觉; 有时伴有生动的梦境, 醒后能清

晰回忆, 伴有疲劳感。曾就诊于当地医院, 行头颅 MRI 平扫和磁共振血管造影 (MRA) 均未见明显异常。1 个月前患者开始出现发作性站立时肢体无力、跌倒, 发作过程中无意识障碍。既往患有睡眠呼吸暂停综合征多年。体格检查: T 36.9℃、P 102 次/分、R 20 次/分、Bp 119/84 mmHg, 神清语晰, 神经系统体格检查均未见阳性定位体征; 认知功能评估未见异常, ESS 评分 16 分。入院后常规检查、内分泌及结缔组织病等相关检查结果均为阴性。腰穿常规、生化、免疫全套结果均未见异常。24 h 视频脑电图监测提示平均睡眠潜伏期  $< 8$  min。完善 Orexin A 检查示 19.63 pg/ml (阳性)。发作性睡病相关抗 Tribbles 同源蛋白 2 (TRIB2) 抗体阴性。最终诊断: 发作性睡病 1 型。予文拉法辛 75 mg 每日 1 次口服和替洛利生 (第 1 周 9 mg 每日 1 次, 第 2 周 18 mg 每日 1 次, 后予 18 mg 每日 1 次口服维持) 治疗。2024 年 3 月 8 日病情缓解后出院。出院后 3 个月门诊随访, ESS 评分 11 分, 且患者猝倒及幻觉频率明显减少, 后继续维持上述方案治疗。

## 讨 论

发作性睡病是一种罕见的慢性、非进行性睡眠障碍, 对患者的日常生活及生存质量造成了严重影响。既往被称为伴猝倒型发作性睡病, 是一种罕见的致残性下丘脑疾病, 主要临床表现为 EDS 和猝倒。部分患者可伴有夜间睡眠紊乱、睡眠麻痹和幻觉等症状<sup>[1]</sup>。发作性睡病病因迄今不明。近年来研究证据表明, 其通常是一种散发的获得性免疫介导的疾病, 发生在有遗传易感性的人群中, 疲倦或饱腹时均可诱发<sup>[2]</sup>。全球发病率 0.02%~0.05%<sup>[3]</sup>, 我国目前针对该病的系统性且大规模的流行病学研究尚处于缺失状态。在 2023 年 9 月 18 日该病被纳入我国第二批罕见病目录。

发作性睡病常于青少年时期起病, 男性稍高于女性; 35 岁左右可出现第二次发病高峰<sup>[3]</sup>。临床典型的四联征是发作性 EDS、猝倒、睡眠瘫痪及睡眠幻觉<sup>[1]</sup>。EDS 表现为日间反复的睡眠发作, 同时患者有主观上的困倦感, 并伴有注意力下降。猝倒是发作性睡病特征性症状, 指在正常意识状态下, 由于突然的情绪波动引起暂时性的双侧肌张力丧失。睡眠瘫痪表现为突发的全身无力, 无法言语或随意活动肢体异常。猝倒和睡眠瘫痪均与异常快速眼动 (REM) 睡眠有关<sup>[4]</sup>。异常 REM 睡眠在发作性睡病中常见, 表现为睡眠昼夜节律紊乱, 患者随时可快速过渡到 REM 睡眠和 REM 睡眠生理中断 (如 REM 期睡眠行为障碍、睡眠幻觉等)。异常 REM 睡眠可在一天中的任何时间

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目 (2022CFB726); 湖北省卫生健康委员会科研课题资助项目 (WJ2021M119)

作者单位: 430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科

通讯作者: 李志军, E-mail: lizhijun@tjh.tjmu.edu.cn

发生,且可与清醒状态混合。夜间睡眠紊乱也非常常见,可伴有 REM 期或非快速眼动期异态睡眠、阻塞性睡眠呼吸暂停等。此外,发作性睡病在注意力、记忆、执行功能等认知领域也存在显著障碍<sup>[4]</sup>,还可伴有肥胖、代谢异常及自主神经障碍等症状。发作性睡病分为 1 型(NT1)和 2 型(NT2),其中 NT1 与产生食欲素的神经元严重丧失有关,伴有猝倒发作和(或)脑脊液食欲素水平低;而 NT2 不伴有以上症状。

下丘脑外侧的食欲素神经元是与睡眠-觉醒状态、动机和饥饿等本能需求相关的神经信号的整合者,在睡眠-觉醒周期、神经内分泌和自主神经功能、奖励系统、情绪行为、体温和代谢等生理功能的调节中发挥重要作用<sup>[4,6]</sup>。通过分泌食欲素,食欲素神经元支配促进觉醒和抑制 REM 睡眠的区域(包括导水管周围灰质、中缝背和蓝斑等),调节奖赏处理的区域(如腹侧被盖区与伏隔核)。与此同时,与进食行为及能量代谢紧密相关的脑部结构,如弓状核及外侧下丘脑,亦受到其调控。此外,食欲素神经元还参与调整与自主神经张力相关的脑部区域<sup>[3]</sup>。嗜睡和猝倒的严重程度与食欲素神经元损失程度及脑脊液中食欲素水平的下降有关。食欲素神经元的中度损失(约 50%)会导致嗜睡,而食欲素神经元的严重损失(>80%)会出现猝倒发作和白天快速过渡到 RER 睡眠<sup>[6,7]</sup>。

研究认为,NT1 是一种由 T 细胞介导的自身免疫性疾病<sup>[3]</sup>,而 NT2 的病理生理学机制尚不清楚。超过 90% 的 NT1 患者携带 HLA II 类等位基因 *DQB1* \* 06:02,该区域编码向 CD4<sup>+</sup>T 细胞呈递抗原肽的分子,这表明免疫系统参与了其发病机制;同时,易感基因的存在使 NT1 患病风险增加了 200 倍<sup>[6]</sup>。本研究中 2 例患者并未完善基因检测,而该等位基因与发作性睡病的易感性增加有关,因此在疾病的早期,基因检测或许可作为一个提示作用。而 NT1 还与影响 CD4<sup>+</sup>T 细胞对抗原反应的其他基因的多态性有关<sup>[6]</sup>。NT1 是否与抗体介导的免疫反应相关仍存在高度争议。有研究显示,NT1 患者的 TRIB2 靶向抗体可导致小鼠的食欲素神经元丢失<sup>[3]</sup>。但与健康对照相比,NT1 患者的脑脊液没有显示出寡克隆带或总蛋白的增加<sup>[6]</sup>。在本研究的 2 例患者中,病例 1 脑脊液蛋白轻度增高,病例 2 脑脊液蛋白正常,未出现炎症反应相关的脑脊液改变;病例 2 患者检测也未发现 TRIB2 抗体阳性。发作性睡病中是否存在确定的抗体介导的免疫反应的机制有待于进一步验证。关于 NT1 的自身免疫病因学研究是一个非常活跃的领域,目前的假设是 NT1 是由环境因素(如病毒或细菌感染,接种疫苗等)和触发事件引起的 CD4<sup>+</sup>和 CD8<sup>+</sup>T 细胞的免疫激活,导致易感人群中食欲素神经元选择性丧失<sup>[3,6,7]</sup>。

对于临床症状典型的患者,脑脊液中的食欲素水平降低(<110.00 pg/ml,放射免疫分析法检测)是目前诊断 NT1 高度特异和敏感的生物标志物。此外,多导睡眠监测(nPSG)中睡眠结构变化和入睡期 REM 睡眠(SOREMP)及次日日间多次睡眠潜伏期试验(MSLT)平均睡眠潜伏期<8min 等特异性改变均可辅助 NT1 诊断<sup>[1,3]</sup>。而对于 NT2 诊断来说,nPSG 和 MSLT 则为诊断所必须。本研究中 2 例患者的确诊基于典型的 EDS 和猝倒及 Orexin A 减低。由于条件限制,2 例患者未行 nPSG 和

MSLT 检查,但在视频脑电图中可见患者睡眠潜伏期缩短,支持 NT1 的诊断。2 例患者常规头部 MRI 检查未见异常结构性变化。发作性睡病还需与慢性睡眠剥夺、癫痫、晕厥或一过性意识丧失等鉴别。

发作性睡病的治疗包括行为和社会心理治疗与药物治疗。国内外药物治疗目前在于改善患者 EDS、猝倒、睡眠幻觉和睡眠瘫痪等症状<sup>[2]</sup>。参与促进觉醒的各种神经递质(如去甲肾上腺素、5-羟色胺、多巴胺、组胺)为药物干预提供了多个靶点。如莫达非尼可能通过减少多巴胺的再吸收来改善清醒,用于治疗轻至中度的日间嗜睡。 $\gamma$ -羟丁酸钠可通过刺激 GABAB 受体,对 GABA 能神经元、去甲肾上腺素能神经元和多巴胺能神经元及丘脑皮质神经元具有调节作用<sup>[6]</sup>。替洛利生是一种 H3 受体反向激动剂,在随机对照研究中能有效改善患者 EDS 症状<sup>[8]</sup>。我国 2022 版的发作性睡病诊治指南已推荐替洛利生作为治疗 EDS 的首选药物和治疗猝倒的常用药物<sup>[1]</sup>,其可通过干扰 H3 受体信号传导,提高脑内组胺及 5-羟色胺、去甲肾上腺素、多巴胺等神经递质的水平。近期研究显示,替洛利生对我国患者 EDS 和猝倒均有明显改善作用,且耐受性良好<sup>[9]</sup>。此外,抗抑郁药(如文拉法辛等 5-羟色胺再摄取抑制剂)也被广泛使用,对发作性睡病也有一定的效果,但缺乏随机对照试验支持。盐酸哌甲酯是二线药物,但有滥用、精神和心血管不良反应的潜在风险。本研究中病例 1 接受了文拉法辛和盐酸哌甲酯治疗,病例 2 接受了文拉法辛和替洛利生治疗。后期随访中,2 例患者 EDS 与猝倒均有明显好转。此外,免疫调节治疗(包括静脉注射免疫球蛋白、皮质类固醇和血浆置换等)已经在发作性睡病的小型研究中取得进展。后续还需要研究导致食欲素神经元丧失的确切机制及包括食欲素激动剂和免疫调节治疗等新方法的临床价值。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国发作性睡病诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(5): 406-420.
- [2] Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children [J]. Sleep Res, 2021, 30(6): e13387.
- [3] Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy-clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(9): 519-534.
- [4] Mahoney CE, Cogswell A, Korolnik IJ, et al. The neurobiological basis of narcolepsy [J]. Nat Rev Neurosci, 2019, 20(2): 83-93.
- [5] 刘雨欣, 谢亮, 邓丽影. 1 型发作性睡病认知功能障碍的研究进展 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2024, 41(3): 251-254.
- [6] Barateau L, Pizza F, Plazzi G, et al. Narcolepsy [J]. Sleep Res, 2022, 31(4): e13631.
- [7] Scammell TE. Narcolepsy [J]. N Engl J Med, 2015, 373(27): 2656-2660.
- [8] Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial [J]. Lancet Neurol, 2013, 12(11): 1072-1074.
- [9] 张益萌, 程岳阳, 刘艳慧, 等. 替洛利生治疗中国发作性睡病患者有效性及安全性的研究 [J]. 中风与神经疾病杂志 2024, 41(3): 202-208.

(收稿日期: 2024-10-19)

(本文编辑: 高婷)