

制提供了新视角。此外,基于 ELISA 技术的检测方案具有操作简便、成本适中等优势,适合临床推广应用。然而,本研究亦存在若干局限:首先,回顾性设计可能导致选择偏倚,且未能完全控制潜在的混杂因素(如 APOE 基因型、血管危险因素等)。其次,样本量相对有限,随访时间较短,可能影响结果的稳定性。第三,研究人群均为我国老年患者,结果对其他种族人群的外推性需进一步验证。此外,缺乏脑脊液或影像学标志物的同步检测,限制了与金标准的相关性分析。未来需要通过多中心、前瞻性研究进一步优化检测标准,并探索其在个体化治疗指导中的应用价值,特别是针对 PCSK9 相关通路的靶向干预策略。

参 考 文 献

[1] Twarowski B, Herbet M. Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease-Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(7): 6518.  
 [2] 鲍丹丹,曹君冬,虞冬晴,等. 利拉鲁肽影响海马组织核因子 E2 相关因子 2/谷胱甘肽过氧化物酶 4 信号通路和铁死亡活性改善阿尔茨海默病大鼠认知障碍的机制研究[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(10): 709-712.  
 [3] Blackman J, Swirski M, Clynes J, et al. Pharmacological and non-pharmacological interventions to enhance sleep in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: A systematic review[J]. J Sleep Res, 2021, 30(4): 13229.  
 [4] Johnson ECB, Bian S, Haque RU, et al. Cerebrospinal fluid proteomics define the natural history of autosomal dominant Alzheimer's disease [J]. Nat Med, 2023, 29(8): 1979-1988.  
 [5] Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Frame-

work: Toward a biological definition of Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 535-562.  
 [6] Ornish D, Madison C, Kivipelto M, et al. Effects of intensive lifestyle changes on the progression of mild cognitive impairment or early dementia due to Alzheimer's disease: a randomized, controlled clinical trial [J]. Alzheimers Res Ther, 2024, 16(1): 122.  
 [7] 田金洲,解恒革,王鲁宁,等. 中国阿尔茨海默病痴呆诊疗指南(2020 年版) [J]. 中华老年医学杂志, 2021, 40(3): 269-283.  
 [8] 刘田,杨荣礼,韩慧萍. 血清 Aβ1-42, βcl-2 预测老年人认知功能障碍进展为阿尔茨海默病的价值 [J]. 实用老年医学, 2024, 38(6): 582-586.  
 [9] 薛利敏,李万里,王焕焕,等. 阿尔茨海默病患者血清 Aβ1-42, NL-RP3, P-tau181 水平与认知功能的关系 [J]. 国际精神病学杂志, 2024, 51(4): 1178-1181.  
 [10] Telser J, Grossmann K, Wohlwend N, et al. Phosphorylated tau in Alzheimer's disease [J]. Adv Clin Chem, 2023, 116(12): 31-111.  
 [11] 王冰升,曹世华,程灵玲,等. 老年人阿尔茨海默病发生风险的列线图预测模型构建 [J]. 实用老年医学, 2024, 38(12): 1246-1249.  
 [12] 邓静,吴碧华,张树帆. 轻度认知障碍转化为阿尔茨海默病列线图预测模型的构建 [J]. 川北医学院学报, 2024, 39(10): 1403-1406.  
 [13] Nowell J, Blunt E, Gupta D, et al. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. Ageing Res Rev, 2023, 89(12): 101979.  
 [14] Shi T, Shen S, Shi Y, et al. Osteocyte-derived sclerostin impairs cognitive function during ageing and Alzheimer's disease progression [J]. Nat Metab, 2024, 6(3): 531-549.  
 [15] Chen LJ, Sha S, Stocker H, et al. The associations of serum vitamin D status and vitamin D supplements use with all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a UK Biobank based prospective cohort study [J]. Am J Clin Nutr, 2024, 119(4): 1052-1064.

(收稿日期: 2025-06-14)

(本文编辑: 李昊阳)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.014

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.10.014

• 病例报告 •

非典型发作性睡病一例

李济同 王静怡 李富全 谢宇平

[关键词] 发作性睡病; 猝倒; 食欲素; 替洛利生

[中图分类号] R741 [文献标识码] B

患者,男,17岁,于2025年1月16日以“发作性嗜睡3年,加重1年”就诊于甘肃省人民医院睡眠医学中心。患者于3年前开始出现日间过度思睡症状,伴有睡瘫、情绪激动时四肢发软症状,无幻觉。2022年8月9日兰州大学第二医院直立倾斜实验结果示基础实验及药物试验均为阴性;神经血管功能检查(脑血管超声)结果未见异常,发泡实验结果为阴性;心脏超声结果未见明显异常。2022年8月15日兰州大学第一医院动态

脑电图监测检查报告结果示各导联示低幅10~12 Hz α波活动为主,夹杂稍多低幅15~20 Hz β波活动及稍多低幅5~7 Hz θ波;波幅特点:低波幅;诱发实验:患者进入睡眠状态后,睡眠波如期出现,未见异常波发放;诊断:轻度异常脑电图。2023年10月4日MR头颅平扫+磁共振血管成像(MRA)结果均未见明显异常。2024年9月3日甘肃省人民医院睡眠医学中心多导睡眠监测(PSG)结果:睡眠潜伏期24.5 min,快速眼动(REM)睡眠潜伏期25 min,睡眠时血氧饱和度(SpO<sub>2</sub>)平均值95%,呼吸暂停低通气指数(AHI)5.3;多次睡眠潜伏期实验(MSLT)检查结果:睡眠潜伏期平均值13.3 min,出现1次睡眠始发快速眼动期(SOREM),REM睡眠潜伏期3.0 min。3年来上述症状逐渐加重,并出现面部表情僵硬,上眼睑无力症状,持续3~4 min

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82160267)

作者单位:730000 兰州,甘肃中医药大学(李济同、王静怡、李富全);

甘肃省人民医院睡眠医学中心(谢宇平)

通讯作者:谢宇平, E-mail: xyp5894@163.com

后可自行缓解,类似症状近 1 年发生 6~7 次。个人史、既往史无特殊,家族中无类似遗传病史。体格检查:T 36.5 °C, P 74 次/分, R 18 次/分, Bp 115/70 mmHg, 身高 170 cm, 体重 55 kg, BMI 19 kg/m<sup>2</sup>, 发育正常, 营养良好, 步态正常。心肺听诊阴性, 腹部柔软, 无压痛及反跳痛。浅表淋巴结未触及肿大, 肝脾肋下未触及, 肾区无叩击痛。神经系统体格检查无异常。第 1 次 PSG 结果: REM 睡眠潜伏期 92 min, 总睡眠时间 573.5 min, 睡眠时 SpO<sub>2</sub> 平均值 96%, AHI 1.7; 第 2 次 PSG 结果: REM 睡眠潜伏期 86.5 min, 总睡眠时间: 477.5 min, 睡眠时 SpO<sub>2</sub> 平均值 93%, AHI 1.6; 第 1 次 MSLT 结果: 平均睡眠潜伏期 7 min, 出现 1 次 SOREM, REM 睡眠潜伏期 12.5 min; 第 2 次 MSLT 结果: 平均睡眠潜伏期 6.9 min, 未出现 SOREM; 第 3 次 MSLT 结果: 平均睡眠潜伏期 9.1 min, 出现 1 次 SOREM, REM 睡眠潜伏期 1 min。脑脊液食欲素 (Orexin) A 184.75 pg/ml (发作性睡病 1 型 ≤ 110 pg/ml; 轻度异常 110~200 pg/ml; 正常人 > 200 pg/ml; 括号内为正常参考值范围, 以下相同)。Epworth 嗜睡程度评价表: 20 分 (重度嗜睡)。蒙特利尔认知评估量表评分: 28 分 (≥ 26 分为认知功能正常)。考虑诊断: 嗜睡症。给予患者盐酸替洛利生 9.0 mg 每日 1 次口服对症治疗。服药后嗜睡、猝倒症状较前好转, 无明显不适, 嘱院外规律服药。2025 年 4 月 29 日患者为复查再次入院, 停药后行 PSG 检查: REM 睡眠潜伏期 1.0 min, 总睡眠时间 550 min, REM 睡眠占比 23.9%, 睡眠时 SpO<sub>2</sub> 平均值 96%, AHI 1.1; MSLT 检查: 平均睡眠潜伏期 8.3 min, SOREM 次数为 3 次, 平均 REM 睡眠潜伏期 4.0 min。最终诊断: 1 型发作性睡病。予患者盐酸替洛利生 18 mg 每日 1 次口服治疗。服药后复查 MSLT: 平均睡眠潜伏期 11.5 min, SOREM 次数 2 次, 平均 REM 睡眠潜伏期 2.8 min。患者好转后出院, 后电话随访自觉日间过度思睡症状明显好转, 猝倒发作明显减少, 服药期间 (5 个月) 仅发生 1 次猝倒。

## 讨论

发作性睡病是一种罕见的慢性清醒障碍性疾病,《睡眠障碍国际分类》第 3 版将其分为 1 型发作性睡病和 2 型发作性睡病<sup>[1]</sup>, 1 型发作性睡病诊断标准为日间过度思睡 (EDS) ≥ 3 个, 有猝倒和 (或) Orexin 水平 ≤ 110 pg/ml (或正常参考值的 1/3), MSLT 检查平均睡眠潜伏期 ≤ 8 min 且出现 ≥ 2 次睡眠始发快速眼动期。2 型发作性睡病有相同的思睡症状, MSLT 检查平均睡眠潜伏期 ≤ 8 min, 且出现 ≥ 2 次睡眠始发快速眼动期 (SOREMP), 但不伴有猝倒, 脑脊液 Orexin 水平未检测或 > 110 pg/ml。

Orexin 又称下丘脑分泌素, 由分布在下丘脑后外侧部的少量神经细胞合成, 广泛投射至脑及脊髓各部分<sup>[2]</sup>。Zeitler 等<sup>[3]</sup>对发作性睡病患者脑脊液研究发现, 约 90% 的 1 型发作性睡病患者 Orexin 相关神经元缺失, 脑脊液中 Orexin 水平降低, 提示 Orexin 在睡眠-觉醒周期中扮演着重要角色。猝倒是 1 型发作性睡病患者最具特征性的临床表现, 通常由大笑、高兴等积极情绪诱发, 在 1 型发作性睡病患者中的发生率约 75%。猝倒由积极情绪激活杏仁核中的神经元及蓝斑外侧核 (SLD), 抑制导水管周围灰质腹外侧区/外侧脑桥被盖 (VLPAG/LPT), 随后 SLD 兴奋内侧髓质和脊髓内的 GABA 神经元, 使脊髓前角运动神经元高度极化, 导致骨骼肌张力丧失从而发生猝倒。正常情

况下, Orexin 可抵消这种肌张力丧失的触发, 但在 Orexin 缺乏时, 则会通过上述机制诱发猝倒<sup>[4]</sup>。在之前的研究证实近 10% 的 1 型发作性睡病患者脑脊液 Orexin 水平处于正常或轻度异常<sup>[5]</sup>, 这提示多种病理生理机制可能参与发作性睡病的发生, 因此需要进一步探究 Orexin 的功能意义及发作性睡病的发病机制。同时, 该研究还发现在一些血液系统恶性肿瘤、颅内创伤、感染疾病患者的脑脊液中 Orexin 水平下降。因此, 临床医生在解读正常或轻度异常脑脊液 Orexin 水平时应谨慎。研究发现 1 型发作性睡病患者在非快眼动睡眠 N2 阶段的 δ 波相对功率低于 2 型发作性睡病患者<sup>[6]</sup>。未来是否可通过 PSG 脑电频谱特点分析辅助疾病诊断分类值得进一步研究。替洛利生是一种选择性组胺 H3 受体反向激动剂,《中国发作性睡病诊断与治疗指南 (2022 版)》中将替洛利生认定为治疗发作性睡病患者 EDS、猝倒症状的一级推荐用药, 且有研究证明其在成人和 6 岁以上儿童治疗中具有较好的安全性<sup>[7]</sup>。

综上, 本例患者是 1 例罕见的在脑脊液 Orexin 水平轻度异常基础上出现猝倒症状且经过多达 6 次 MSLT 检查才最终确诊的 1 型发作性睡病, 其诊断的复杂性在于其 2025 年 1 月就诊于我院时行 MSLT 检查明确客观存在 EDS 症状, PSG 检查排除阻塞性睡眠呼吸暂停综合征或睡眠剥夺导致的嗜睡, 且有明显的情绪诱发猝倒症状不支持特发性嗜睡症诊断, 嗜睡发作并无明显周期性, 暂不考虑 Kleine-Levin 综合征。同时在 PSG 和 MSLT 检查中其睡眠起始 REM 睡眠次数 < 2 次, 且脑脊液 Orexin 水平检测轻度异常, 不满足发作性睡病诊断, 焦虑抑郁量表评分均为正常值, 且其猝倒症状通常由大笑等积极情绪诱发, 结合其病史、发作特点及情绪诱发猝倒问卷, 暂不考虑心因性猝倒。本例患者头颅 MR、脑血管超声等检查结果未见异常, 不支持其他中枢神经系统病变所致嗜睡、猝倒, 脑电图检查及诱发试验均未见异常脑电波发放, 不支持癫痫性失张力发作。同时本例患者无药物或毒品滥用史, 结合其他检验结果可排除药物或疾病相关过度睡眠。在时隔近 2 年的多次 MSLT 检查后最终确诊, 给予替洛利生药物后嗜睡、猝倒症状明显好转, 提示我们应将此类患者单独分类, 从而更有利于早期诊断和个性化治疗。

## 参考文献

- [1] American academy of sleep medicine. ICSD:3 international classification of sleep disorders[M]. Darien IL: American academy of sleep medicine, 2014: 143-161.
- [2] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Masashi Yanagisawa 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.
- [3] Zeitler JM, Nishino S, Mignot E. The neurobiology of hypocretins (orexins), narcolepsy and related therapeutic interventions[J]. Trends Pharmacol Sci, 2006, 27(7): 368-374.
- [4] Burgess CR, Scammell TE. Narcolepsy: neural mechanisms of sleepiness and cataplexy[J]. J Neurosci, 2012, 32(36): 12305-12311.
- [5] Liblaur RS, Vassalli A, Seifinejad A, et al. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy[J]. Lancet Neurol, 2015, 14(3): 318-328.
- [6] Liang S, Cheng Y, Du S, et al. Spectral and Microstate EEG Analysis in Narcolepsy Type 1 and Type 2 Across Sleep Stages[J]. Brain Topogr, 2025, 38(3): 40.
- [7] Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lammers GJ, et al. Safety and efficacy of pitolisant in children aged 6 years or older with narcolepsy with or without cataplexy: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2023, 22(4): 303-311.

(收稿日期: 2025-05-27)

(本文编辑: 余晓曼)