

· “卫生健康事业发展70周年巡礼”专题 ·

睡眠医学临床诊治领域进展历程

尹又 赵玉丞 赵忠新

200003 上海,海军军医大学附属长征医院神经内科

通信作者:赵忠新, Email: zhongxinzhao@smmu.edu.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.07.001

【摘要】 睡眠医学研究起源于19世纪70年代,但随后近100年诊治进展较为缓慢,一直到20世纪70年代睡眠医学进入发展快车道,现从睡眠障碍国际诊断与分类体系的发展、睡眠障碍诊治与检测方法的发展历程、睡眠障碍治疗进展3个方面进行回顾和综述,期望为睡眠医学相关后续研究提供一些借鉴意义。

【关键词】 睡眠医学; 诊断; 检测; 治疗

基金项目:上海市科委生物医药领域科技支撑项目(19441907500);上海市科委“科技创新行动计划”(17411950104);海军医大大学军事医学创新专项(2017JS07)

Progress in clinical diagnosis and treatment of sleep medicine Yin You, Zhao Yucheng, Zhao Zhongxin
Department of Neurology, Changzheng Hospital Affiliated to Naval Military Medical University, Shanghai 200003, China

Corresponding author: Zhao Zhongxin, Email: zhongxinzhao@smmu.edu.cn

【Abstract】 Sleep medicine research originated in 1870s, but the progress of diagnosis and treatment in subsequent 100 years was relatively slow. Sleep medicine entered the fast track of development until 1970s. This paper reviews and summarizes the development of international diagnosis and classification system of sleep disorders, the development of diagnosis and detection methods of sleep disorders, and the progress of treatment of sleep disorders. We hope to provide some reference for the follow-up study of sleep medicine.

【Key words】 Sleep medicine; Diagnosis; Examination; Treatment

Fund programs: Science and Technology Support Projects in Biomedicine Field of Shanghai Science and Technology Commission (19441907500); Shanghai Science and Technology Commission's "Action Plan for Science and Technology Innovation" (17411950104); Military Medical Innovation Program of Naval Medical University (2017JS07)

我国睡眠医学研究是起步于20世纪80年代的年轻学科,随着近年来研究方法的进步和睡眠电生理检测技术的提高,在临床诊断与治疗研究领域呈现出快速全面发展的态势。

一、睡眠障碍国际诊断与分类体系的发展

20世纪70年代睡眠医学进入发展快车道,1979年美国出版了《睡眠与觉醒障碍的诊断分类》,这是规范睡眠医学临床分类的第一部专著^[1]。1990年,在上述基础上制订了睡眠障碍国际分类(The International Classification of Sleep Disorders, ICSD),即ICSD第一版(ICSD-1)。1997年进行了小部分的修订,形成ICSD-R,并于2005年发布了ICSD第二版(ICSD-2)。随着睡眠医学基础与临床研究的快速发展,睡眠监

测和治疗新技术的问世,对睡眠障碍的认识有了新的提高,国际睡眠医学界提出重新修订睡眠障碍国际分类,经过反复讨论及修改,于2014年3月正式发布了ICSD第三版(ICSD-3)。

ICSD-3以便于临床操作为主要出发点,根据近年来的最新临床研究资料,参考了美国精神科协会于2013年发布的《精神疾病诊断和统计手册》第5版(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-V, DSM-5)中睡眠觉醒障碍的分类内容,并与国际疾病分类法第9、10版(ICD-9、ICD-10)的命名和编码系统相衔接,对睡眠障碍的分类进行了一些调整,共同构成相互协调的国际疾病分类体系。在ICSD-2的基础上,ICSD-3对睡眠障碍分类诊断名

称、诊断标准、实验室检查等方面进行了进一步的明确,另外在保留前两版主要诊断分类的基础上,对失眠、发作性睡病和睡眠相关呼吸障碍的分类部分做出显著改变^[2-4]。

二、睡眠医学诊断与评估方法进展历程

睡眠医学诊断和评估方法分为客观和主观两类,客观的诊断方法有多导睡眠监测(PSG)、移动式睡眠记录方法等,主观的诊断方法主要为睡眠相关的各种评估量表^[5]。发作性睡病、睡眠呼吸暂停、快速眼球运动期睡眠行为紊乱等需进行客观的睡眠监测来诊断;失眠等多使用主观量表进行评估。

(一) PSG

1974年斯坦福大学Holland医师首先使用PSG用于睡眠诊断,PSG中最重要的指标是脑电图(electroencephalogram, EEG), EEG是大脑皮质电活动的总体记录。1875年英国生理学家Caton用简易的电压感受器记录到动物脑电;1924年奥地利精神病学家Hans Berger首次对人的脑电图进行了测量,于1927年发表论文描述了人脑电的 α 波和 β 波;1953年美国Kleitman和Aserinsky发现婴儿在安静睡眠后出现周期性快速眼球运动(rapid eye movement, REM),提出了人类睡眠存在两种类型,即非快速眼球运动(non rapid eye movement, NREM)睡眠和REM睡眠,并证实了周期性睡眠模式的假说;1957年美国芝加哥大学的Kleitman和Dement提出将非快速眼球运动睡眠分为I~IV期,分别代表睡眠由浅入深的不同阶段;1966年腿部肌电检测应用于PSG检查。最初PSG仅限于科学研究;20世纪70年代在睡眠呼吸暂停综合征被广泛关注后,1974年Holland通过同时记录EEG、肌电图、眼动电图、心电图、呼吸气流与呼吸运动图、鼾声和阴茎勃起等生理指标,进行睡眠分期和生理研究,并命名为多导睡眠图^[6]。至此,PSG逐渐被广泛用于临床诊断。2007年美国睡眠医学会将睡眠过程修改为清醒期、浅睡眠期(N1、N2)、深睡眠期(N3)和REM睡眠期。2007年美国睡眠医学会(The American Academy of Sleep Medicine, AASM)出版了《AASM睡眠及其相关事件判读手册:规则、术语和技术规范》,是第一部现代PSG监测与判读标准,建立了系统的标准化方法,对于睡眠中发生的各种事件、性质进行定义,并对睡眠电生理中常用名词、术语、参数进行了规范。

(二) 移动式睡眠记录方法

标准PSG存在设备与检查环境要求高,检查和

分析技术复杂,费用昂贵等特点,无法大范围推广和使用。为缓解上述问题,20世纪50年代体动记录仪(actigraph)尝试用于幼儿心理障碍的评估,可在无PSG监测条件,或患者无法配合PSG检查时,作为简易、便携式替代手段评估患者夜间总睡眠时间和睡眠模式。手腕式体动记录仪是基于睡眠状态下极少有肢体运动而清醒状态下运动增加的原理设计的。虽不能代替脑电图和PSG,但有其自身优势,费用低廉,可在自然环境下记录睡眠状态,能够记录日间和夜间的行为活动,以及能够进行长时间记录,是随访研究和判断临床疗效的重要工具。1980年便携式睡眠监测设备逐渐应用于临床评估。

(三) 多次睡眠潜伏期试验和清醒维持试验

5%人群存在日间思睡,客观评估日间思睡的方法有多次睡眠潜伏期试验(multiple sleep latency, MSLT)、清醒维持试验(maintenance of wakefulness test, MWT)、表现力和警觉性试验,主观评估方法有斯坦福思睡量表(SSS)和Epworth思睡量表(ESS)。MSLT是由Carskadon于1982年首先提出,美国睡眠医学会分别于1986、1992、2004年进行了制定和完善。MWT是检测受试者抗拒睡眠的能力,即评价潜在的清醒维持系统的功能。实施步骤类似于MSLT,最大的区别在于给予受试者的指令不同。1992年开始MWT才被临床广泛接受,2004年AASM发布了MWT指南。

(四) 常用评估量表

上述的睡眠相关诊断技术的发展,为睡眠障碍的诊断与鉴别诊断提供了重要手段。20世纪70年代建立起来的强调在生物、心理、社会全面综合的水平上认识人的健康和疾病的医学模式,对于睡眠医学的诊断与治疗领域也产生了显著的影响。临床医师通过使用能够反映睡眠质量、睡眠障碍程度及其与相关疾病关联程度的量表评估,有助于对睡眠问题进行主观评价,结合患者的临床症状及客观检查结果,对睡眠障碍的诊断和鉴别诊断具有重要参考价值^[7-10]。

1. 病史采集量表:推荐的病史收集包括7个方面:是否存在躯体与神经系统疾病;是否存在心境障碍、焦虑障碍、记忆障碍,及其他精神障碍;药物或物质应用史,特别是抗抑郁药、中枢兴奋性药物、镇痛药、镇静药、茶碱类药、类固醇及酒精等滥用史;过去2~4周内总体睡眠状况(平均估值),包括入睡潜伏期(上床开始睡觉到入睡时间),睡眠中觉醒次数、睡眠持续时间和总睡眠时间。常用睡眠量表包

括晨起睡眠问卷、失眠评估量表[睡眠严重程度指数量表(ISI)、匹兹堡睡眠质量指数量表(PSQI)、阿森斯失眠量表(AIS)、Leeds睡眠评估问卷、睡眠后调查表、睡眠受损指数等]、ESS、SSS、快速眼球运动睡眠期行为紊乱问卷、睡眠呼吸暂停综合征问卷、不宁腿综合征量表、帕金森病睡眠评估量表等。

2. 睡眠日记: 许多失眠患者夸大睡眠的中断, 并主观低估实际的睡眠时间, 对过去2周的睡眠日记是非常客观而有效的评估工具。记录每日上床时间, 估计睡眠潜伏期, 记录夜间觉醒次数以及每次觉醒的时间, 记录从上床开始到起床之间的总卧床时间, 根据早晨觉醒时间估计实际睡眠时间, 计算睡眠效率(实际睡眠时间/卧床时间 \times 100%), 记录夜间异常症状(异常呼吸、行为和运动等), 日间精力与社会功能受影响的程度, 午休情况, 日间用药情况和自我体验。可参考睡眠日记模板(<http://yoursleep.aasmnet.org/pdf/sleepdiary.pdf>)。

三、睡眠障碍治疗方法进展历程

(一) 病因治疗

中枢神经系统睡眠相关区域分布广泛, 包括脑桥网状上行激活系统、丘脑、视交叉、基底前脑和额叶底部等, 只要累及上述脑区均可导致失眠, 应针对明确病因对因处理为主。

(二) 药物治疗

1. 失眠的药物研发: 睡眠障碍的药物治疗进展更多集中在失眠方面, 1860年的水合氯醛、1870年的溴化剂, 1880年的副醛, 1900年的巴比妥类, 1960年的苯二氮卓类, 1980年的佐匹克隆、唑吡坦, 1994年的扎来普隆, 2004年的右佐匹克隆。20世纪问世的褪黑素控释片、褪黑素受体激动剂, 尤其是雷美尔通、特斯美尔通、阿戈美拉汀等褪黑素受体激动剂因较好的疗效和安全性, 在临床得到广泛应用。EVT-201是 γ -氨基丁酸(GABA)_A受体的部分正向别构调节剂, 在老年和成年失眠症患者中表现出正性调节作用, 可用于失眠症治疗^[11]。GABA_A受体激动剂的研究也进入到后期阶段, 包括宜迪普隆(indiplon)、阿迪普隆(adiplon)和选择性突触外GABA_A受体激动剂加波沙朵(gaboxadol)。依利色林(eplivanserin)属于5-HT_{2A}受体拮抗剂, 同时对5-HT_{2C}受体有较弱的拮抗作用, 其治疗失眠症的Ⅲ期临床研究已完成。近年来, 食欲素(orexin)受体拮抗剂作为潜在治疗失眠的药物, 逐渐受到重视。目前一系列小分子orexin受体拮抗剂, 如orexin-1受体/orexin-2受体双重拮抗剂almerexant和suvorexant被

证明能显著延长啮齿类动物和犬的睡眠时间, 进一步研究也证实能改善人类睡眠, 2014年美国FDA批准suvorexant(商品名Belsonra)用于临床失眠治疗^[12]。

2. 发作性睡病的药物研发: 1935年强效兴奋剂苯丙胺用于治疗发作性睡病; 1959年治疗儿童多动症的盐酸哌甲酯(利他林)用于发作性睡病的治疗, 是目前该病全球处方量最大的药物; 随后发现三环类抗抑郁药物也可缓解猝倒、睡眠麻痹和入睡幻觉, 并能有效地减少发作次数; 新型抗抑郁药物选择性5-HT再摄取抑制剂(SSRIs)和选择性5-HT和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs)都能改善发作性睡病的日间思睡症状; 1994年首先在法国上市的新型精神振奋药莫达非尼(modafinil), 有助于保持清醒状态, 不干扰夜间睡眠, 没有睡眠反跳, 也很少出现药物耐受和成瘾, 被批准用于发作性睡病、特发性睡眠增多、与倒班工作所致的日间思睡症状; 2002年FDA批准 γ -羟丁酸钠用于发作性睡病治疗; 2013年柳叶刀神经病学报道选择性组胺H₃受体激动剂pitolisant对发作性睡病有明确的治疗效果, 疗效优于莫达非尼^[13]。

(三) 手术治疗

针对睡眠呼吸障碍, 可考虑手术与物理治疗。睡眠呼吸障碍是睡眠医学中最重要的分支之一, 由于其机制主要是上呼吸道狭窄或坍塌阻塞。因此, 通过外科手术或其他方式扩大气道有明确效果, 方式包括口腔矫治器治疗、鼻腔手术治疗、咽部软组织手术治疗、口腔颌面外科手术治疗、减重和代谢手术治疗、鼻扩张器、Pillar植入术、经口负压疗法等。

(四) 物理治疗

1. 针对阻塞性睡眠呼吸暂停(OSAS)患者治疗: 1981年澳大利亚Sullivan首次报告使用经鼻持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)治疗OSAS^[14], 1985年CPAP逐渐被临床广泛采用, 1991年双水平持续正压治疗应用于临床, 1993年出现能根据患者气道阻力变化而动态调节压力的Auto-CPAP(自动调节持续正压治疗), 近年来研发出带有压力释放技术(C-Flex/EPR, Bi-Flex)的CPAP等。

2. 针对失眠治疗: 近年来, 经颅电刺激(cranial electric stimulation, CES)、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)等物理治疗广泛应用于失眠患者。CES、rTMS和光疗虽然不是失眠治疗的标准方法, 但当常规方法失败或作为综合治疗的辅助方法应用。CES通过头部微小电流

(1~2 mA)通过颅神经刺激脑干、丘脑和皮质; rTMS通过低频(1~5 Hz)脉冲磁场直接超极化神经细胞,以降低脑组织代谢,抑制大脑皮质的过度唤醒状态。

(五)非药物治疗

非药物治疗对失眠治疗是重要的补充,它最突出的优势是能够避免药物的不良反应和药物滥用。失眠是环境、生物及心理因素相互作用的结果,其中心理性格特征(如入睡前的紧张、焦虑,形成了强烈的主观情绪倾向)是失眠症患者高觉醒的重要原因之一。非药物治疗失眠症的方法很多,如睡眠卫生教育、认知-行为治疗(cognitive behavioral therapy, CBT)、光疗、针灸、身体锻炼等。

1. CBT:具有类似或更优于安眠药的疗效,且不用担心药物不良反应与撤药适应不良等,被认为是治疗失眠的金标准。CBT对原发性失眠、共病性失眠均有效。CBT由5个主要成分构成:刺激控制、睡眠限制(上床限制)、放松技巧、认知治疗和睡眠卫生教育。

2. 光照治疗(自然光或人造光):强光是人类昼夜节律的有效调节剂。早晨沐浴晨曦的锻炼能有效巩固夜间睡眠,并减少早晨的睡眠惯性。光照治疗目前主要用于治疗睡眠节律失调性和年龄相关性睡眠障碍。

3. 时相治疗:人体生物钟每天有1~2 h调整空间,因此可将睡眠时间人为调整至期望时限。主要在睡眠时限延迟或提前中使用。

4. 正念治疗:通过改善认知和生理觉醒,而有助于促进睡眠。正念治疗可明显改善几种夜间失眠症状,并降低睡前觉醒和改善睡眠相关认知功能障碍。一些研究将其归入CBT范畴^[15]。

5. 其他治疗:近年来按摩、针灸、穴位按压和反射疗法等均在临床得到推广,主要用于失眠等睡眠障碍的辅助治疗。

睡眠医学虽然是一门年轻的学科,但睡眠对躯体、心理各个方面都有重要的调节作用,随着社会和经济的快速发展与进步,睡眠医学未来必将会受到更多的关注,并得到临床、科研、基础机制、监测与评估方法等全方位的发展。可以预见,睡眠医学必将成为21世纪生命科学中最瞩目的研究领域之一。

利益冲突 文章所有作者均声明不存在相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集为赵玉丞,论文撰写为尹又,论文修订为赵玉丞、赵忠新

参 考 文 献

- [1] Carney PR, Berry RB, Geyer JD. 临床睡眠疾病[M]. 韩芳, 吕长俊, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [2] 童茂荣. 多导睡眠图学技术与理论[M]. 北京: 人民军医出版社, 2004.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [4] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 534-540. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2012.07.022.
- [5] 赵忠新. 睡眠医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016.
- [6] 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. 中国发作性睡病诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 445-452. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.003.
- [7] 阻塞性睡眠呼吸暂停与卒中诊治专家共识组. 阻塞性睡眠呼吸暂停与卒中诊治专家共识[J]. 中华内科杂志, 2014, 53(8): 657-663. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2014.08.021.
- [8] 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. 认知功能损害患者睡眠障碍评估和管理的专家共识[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(33): 2619-2627. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.33.002.
- [9] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorder[M]. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
- [10] American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorder: diagnostic and coding manual[M]. 2nd ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- [11] Douglas NJ. Sleep in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease[M]//Kryger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. 5th ed. Elsevier, 2011: 1294-1307.
- [12] Chen R, Yin Y, Zhao Z, et al. Elevation of serum TNF- α levels in mild and moderate Alzheimer patients with daytime sleepiness[J]. J Neuroimmunol, 2012, 244(1/2): 97-102. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2011.12.015.
- [13] Yin Y, Liu Y, Pan X, et al. Interleukin- β promoter polymorphism enhances the risk of sleep disturbance in Alzheimer's disease[J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0149945. DOI: 10.1371/journal.pone.0149945.
- [14] Huang ZL, Zhang Z, Qu WM, et al. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation[J]. Int Rev Neurobiol, 2014, 119C: 349-371. DOI: 10.1016/B978-0-12-801022-8.00014-315.
- [15] Williams J, Roth A, Vatthauer K, et al. Cognitive behavioral treatment of insomnia[J]. Chest, 2013, 143(2): 554-565. DOI: 10.1378/chest.12-0731.16

(收稿日期: 2019-06-30)

(本文编辑: 戚红丹)