

发作性睡病与阻塞性睡眠呼吸暂停相关分析

福建医科大学省立临床医学院 福建省立医院睡眠医学中心（福州 350001） 吴永希 林懿祺 庄文锦 吴钦伟
李 振 曾昭楠 谢晓亮 魏世超¹

【摘要】 目的 探讨发作性睡病伴与不伴阻塞性睡眠呼吸暂停（obstructive sleep apnea, OSA）患者的睡眠特点及相关危险因素。**方法** 纳入发作性睡病患者 25 例，对其进行多导睡眠监测（PSG）、日间多次小睡潜伏期试验（MSLT）以及爱泼沃斯嗜睡量表（ESS）评估，观察并分析发作性睡病伴 OSA 组（ $n=12$ ）与不伴 OSA 组（ $n=13$ ）的睡眠特点及危险因素。**结果** 发作性睡病伴 OSA 组 ESS 得分为（ 18.08 ± 4.14 ）分，高于发作性睡病不伴 OSA 组的（ 12.69 ± 6.66 ）分，差异有统计学意义（ $t=2.449$ ， $P=0.024$ ）；发作性睡病伴 OSA 组 N1 期百分比为（ 28.65 ± 12.50 ）%，高于发作性睡病不伴 OSA 组的（ 16.50 ± 10.22 ）%，差异有统计学意义（ $t=2.670$ ， $P=0.014$ ）；发作性睡病伴 OSA 组 N3 期百分比为（ 10.64 ± 4.96 ）%，低于发作性睡病不伴 OSA 组的（ 17.75 ± 8.83 ）%，差异有统计学意义（ $t=2.504$ ， $P=0.021$ ）；发作性睡病伴

基金项目：福建医科大学启航基金（2019QH1174）

1 通信作者，Email: weisc0506@163.com

OSA 组睡眠期觉醒总次数为 (196.17 ± 83.69) 次, 多于发作性睡病不伴 OSA 组的 (112.30 ± 73.12) 次, 差异有统计学意义 ($t=2.674, P=0.014$); 发作性睡病伴 OSA 组睡眠期觉醒指数为 $19.95 (17.15, 29.13)$ 次/h, 高于发作性睡病不伴 OSA 组的 $13.20 (7.85, 19.15)$ 次/h, 差异有统计学意义 ($Z=2.720, P=0.007$)。多因素 logistic 回归分析发现, 觉醒指数为发作性睡病伴 OSA 的危险因素, 相对危险度 (OR 值) 为 $1.179 [95\%CI (1.017 \sim 1.367), P=0.029]$ 。结论 发作性睡病伴 OSA 的发生率较高, 且夜间睡眠紊乱、日间嗜睡程度更严重, 临床上应注意鉴别。

【关键词】发作性睡病; 阻塞性睡眠呼吸暂停; 多导睡眠监测

【中图分类号】R766 【文献标识码】B 【文章编号】1002-2600(2020)05-0011-06

Correlation analysis between narcolepsy and obstructive sleep apnea WU Yongxi, LIN Yiqi, ZHUANG Wenjin, WU Qinwei, LI Zhen, ZENG Zhaonan, XIE Xiaoliang, WEI Shichao. Department of Sleep Medicine Center, Fujian Provincial Hospital, Provincial Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350001, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the sleep characteristics and related risk factors of patients with obstructive sleep apnea (OSA) or without sleep disorder based on narcolepsy. **Methods** A total of 25 patients with narcolepsy were enrolled. PSG monitoring, multiple sleep latency test (MSLT) and Epworth sleepiness scale (ESS) were used to evaluate the sleep characteristics and risk factors of narcolepsy with OSA group ($n=12$) and without OSA group ($n=13$). **Results** ESS score was higher in narcolepsy patients with OSA than that in those without OSA narcolepsy, with OSA group (18.08 ± 4.14) points vs the narcolepsy without OSA group (12.69 ± 6.66) points ($t=2.449, P=0.024$). OSA increased N1 percentage [$(28.65 \pm 12.50)\%$ vs $(16.50 \pm 10.22)\%$, $t=2.670, P=0.014$], decreased N3 percentage [$(10.64 \pm 4.96)\%$ vs $(17.75 \pm 8.83)\%$, $t=2.504, P=0.021$], increased total number of awakening during sleep period [(196.17 ± 83.69) vs (112.30 ± 73.12) ; $t=2.674, P=0.014$], and increased awakening index [$19.95 (17.15, 29.13)$ times/hour vs $13.20 (7.85, 19.15)$ times/hour; $Z=2.720, P=0.007$]. Multivariate logistic regression analysis showed that the arousal index was a risk factor for episodic sleep disease with OSA, and the odd ratio (OR) was $1.179 [95\%CI (1.017 \sim 1.367), P=0.029]$. **Conclusion** The incidence of narcolepsy with OSA is high. Compared to narcolepsy patients without OSA, nocturnal sleep disorder and daytime sleepiness are more serious in narcolepsy patients with OSA, which should be clinically differentiated.

【Key words】 narcolepsy; obstructive sleep apnea; PSG

发作性睡病 (narcolepsy) 是一种以白天不可抗拒的嗜睡、猝倒、睡眠幻觉、睡眠瘫痪、夜间睡眠紊乱为主要临床特点的慢性神经系统疾病。它是一类终身性疾病, 主要发生于 15~30 岁的青少年, 不同国家人群患病率不同, 中国人患病率约在 0.04% 左右^[1]。发作性睡病的病因至今尚未明确, 目前普遍认为它是由遗传易感性因素、环境因素和触发事件因素等多种原因引起^[2]。病理上表现为选择性、免疫介导性或分泌性的食欲素神经元沉默, 从而导致临床症状的产生^[2]。越来越多的证据表明发作性睡病和阻塞性睡眠呼吸暂停 (obstructive sleep apnea, OSA) 具有相关性, 发作性睡病合并 OSA 的发生率约 29.4%~51.4%, 同时 OSA 是发作性睡病的危险因素^[3-4]。虽然发作性睡病与 OSA 的相关性研究在国外已有报道, 但国内尚缺少这方面的数据。本研究收集福建省立医院发作性睡病伴/不伴 OSA 患者相关资料, 分析相关指标, 以期了解发作性睡病伴发 OSA 患者睡眠情况及危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 选取 2018 年 1 月至 2020 年 4 月于福建省立医院睡眠医学中心确诊的发作性睡病患

者 25 例, 男 16 例, 女 9 例, 其中发作性睡病伴 OSA 组平均年龄 16.00 (14.25, 35.75) 岁, 发作性睡病不伴 OSA 组 15.00 (9.50, 21.50) 岁。每名受试者均接受夜间多导睡眠监测 (polysomnography, PSG) 和日间多次小睡潜伏试验 (multiple sleep latency test, MSLT) 监测, 结合病史及辅助检查排除其他神经系统疾病, 并由本人或其监护人签署知情同意书。纳入标准: 所有对象均符合《睡眠障碍国际分类》第三版 (ICSD-3) 中发作性睡病诊断标准^[5]。该标准将发作性睡病分为 1 型和 2 型。1 型发作性睡病诊断标准为: 1) 患者每天均出现难以抑制的嗜睡, 持续时间至少 3 个月; 2) 发作性猝倒; 3) MSLT 显示平均睡眠潜伏期时间 ≤ 8 min, 出现两次或两次以上的入睡期 REM 期睡眠 (sleep onset REM periods, SOREMPs), 睡眠起始 15 min 内出现的快动眼睡眠可替代 MSLT 中的一次 SOREMP; 4) 免疫法测定 CSF 下丘脑分泌素-1 (又称食欲素) 浓度 ≤ 110 pg/mL, 或小于以同一标准检验正常者平均值的 1/3; 5) 排除由其他睡眠障碍、精神心理障碍、神经疾病、药物引起的日间过度嗜睡。2 型的诊断标准: 需同时满足上述 1)

+3) +5) 条, 未检测 CSF 下丘脑分泌素-1, 或测定的 CSF 下丘脑分泌素-1 水平 $>110 \text{ pg/mL}$, 或超过正常平均值的 $1/3$ 。阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊断标准符合 ICD-3 中 OSA 的诊断标准^[5]。排除标准: 所有发作性睡病患者在初次就诊时均未接受苯二氮草类、选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) /5-羟色胺和去甲肾上腺素再吸收抑制 (SNRI) 类药物治疗。

1.2 研究方法: 多导睡眠监测采用飞利浦 Alice 5 多导睡眠监测系统, 所有研究对象均行整晚多导睡眠监测, 次日在多导睡眠监测系统下, 让患者白天进行 5 次每次 20 min 的小睡来客观判断其白天嗜睡程度, 并对研究对象进行爱泼沃斯嗜睡量表 (Epworth sleepiness scale, ESS) 评估, 填写居住地 (市区、郊区)、身高、体质量、BMI 值等。多导睡眠监测包括脑电图 (根据国际 10-20 系统安放电极, 分为 C3-A2、C4-A1、O1-A2、O2-A1)、心电图、下颏肌电图、心电图、鼾声、口鼻气流 (压力式及热敏式)、胸部运动和腹部运动、体位、双下肢肌电图、指端血氧饱和度。由 2 位睡眠中心专职技师根据美国睡眠医学学会 (American academy of sleep medicine, AASM) 睡眠及相关事件判读

手册 (2.3 版) 标准进行人工判读各睡眠指标。

根据有无 OSA 将 25 例患者分为发作性睡病伴 OSA 组 12 例, 发作性睡病不伴 OSA 组 13 例, 发作性睡病伴 OSA 的发生率为 48.0%。

1.3 统计学分析: 用 SPSS 20.0 统计学软件进行处理。计数资料用率 (%) 表示, 采用 Fisher 确切概率法进行组间比较。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间差异比较采用两样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料, 则采取中位数 (M) 及四分位数 (P_{25} , P_{75}) 表示, 两组间比较采用两独立样本秩和检验。筛查危险因素用多因素 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况与临床特点比较: 本研究共纳入 25 例发作性睡病患者, 发作性睡病伴 OSA 组平均年龄 16.00 岁, 不伴 OSA 组平均年龄 15.00 岁, 具体见表 1。两组在年龄、性别构成、居住地、超重或肥胖、睡眠行为异常、REM 期下颌肌电异常指标上差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。发作性睡病伴 OSA 组 ESS 评分较不伴 OSA 组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 1 两组患者的一般情况与临床资料比较 [例 (%)]

项目	发作性睡病伴 OSA 组 (n=12)	发作性睡病不伴 OSA 组 (n=13)	检验值	P 值
男性	9 (75.0)	7 (54.0)		0.411*
年龄/岁	16.00 (14.25, 35.75)	15.00 (9.50, 21.50)	-0.928#	0.354
ESS 评分	18.08 \pm 4.14	12.69 \pm 6.66	-2.449	0.024
市区居住	5 (42.0)	8 (62.0)		0.434*
超重或肥胖	5 (42.0)	4 (31.0)		0.688*
睡眠行为异常	4 (33.0)	4 (33.0)		1.000*
REM 期下颌肌电异常	4 (33.0)	5 (42.0)		1.000*

注: * 为 Fisher 确切概率法检验值, # 为秩和检验的 Z 值, 其他为 t 值。

2.2 多导睡眠图参数比较: 两组多导睡眠图参数差异见表 2。与不伴 OSA 组相比, 发作性睡病伴 OSA 组非快速眼动睡眠 (nonrapid eye movement sleep, NREM) N1 期睡眠百分比、睡眠期觉醒次数、觉醒指数均增高, N3 期睡眠百分比降低, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组在总睡眠时间、睡眠效率、入睡潜伏期、快速眼动睡眠 (rapid

eye movement sleep, REM) 潜伏期、N2 期百分比、REM 期百分比、睡眠期觉醒时间、周期性肢体运动指数方面差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.3 两组 MSLT 参数比较: 两组 MSLT 参数对比显示, 两组在平均睡眠潜伏期、平均快速眼球运动期潜伏期、SOREMPs 次数上差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 3。

表 2 两组多导睡眠图参数比较 [$M(P_{25}, \bar{x} \pm s), P_{75}$]

项目	发作性睡病伴 OSA 组 (n=12)	发作性睡病不伴 OSA 组 (n=13)	检验值	P 值
总睡眠时间/min	486.03±61.53	487.00±63.79	0.039	0.970
睡眠效率/%	90.30 (84.26, 94.55)	88.10 (81.30, 92.20)	-0.925*	0.355
入睡潜伏期/min	4.00 (0.875, 10.00)	2.00 (0.25, 9.75)	-0.709*	0.479
REM 潜伏期/min	135.04±116.53	97.85±90.80	-0.894	0.380
N1 期百分比	28.65±12.50	16.50±10.22	-2.670	0.014
N2 期百分比	44.08±13.12	47.25±9.56	0.696	0.493
N3 期百分比	10.64±4.96	17.75±8.83	2.504	0.021
REM 期百分比	16.63±8.06	18.52±5.21	0.702	0.490
睡眠期觉醒时间/min	49.00 (24.85, 76.63)	64.50 (38.50, 110.00)	-0.789*	0.430
睡眠期觉醒总次数	196.17±83.69	112.30±73.12	-2.674	0.014
觉醒指数/(次/h)	19.95 (17.15, 29.13)	13.20 (7.85, 19.15)	-2.720*	0.007
周期性肢体运动指数(次/h)	9.25 (2.28, 18.10)	2.70 (0.35, 4.95)	-1.608*	0.108

注: * 为 Z 值, 其他为 t 值。

表 3 两组 MSLT 参数比较 [$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s$]

MSLT 参数	发作性睡病伴 OSA 组 (n=12)	发作性睡病不伴 OSA 组 (n=13)	检验值	P 值
平均睡眠潜伏期/min	1.40 (0.63, 4.33)	2.50 (1.65, 6.55)	-1.551*	0.121
平均快速眼球运动期潜伏期/min	3.01±2.20	3.45±2.02	0.528	0.602
SOREMPs 次数 (REM 起始睡眠次数)	4.00 (2.00, 5.00)	4.00 (2.50, 5.00)	-0.514*	0.607

注: * 为 Z 值, 其他为 t 值。

2.4 发作性睡病伴 OSA 危险因素的 logistic 回归分析: 应用多因素 logistic 回归分析, 将 ESS 评分、N1 期百分比、N3 期百分比、觉醒总次数、觉醒指数与发作性睡病伴 OSA 的关系进行分析。用后退法得出觉醒指数为危险因素, 觉醒指数增高则患发作性睡病伴 OSA 风险增高, 标准回归系数 $b = 0.165$, 标准差 $S_b = 0.075$, 相对危险度 (OR 值) 为 1.179 [95%CI (1.017~1.367), $P = 0.029$], 差异有统计学意义 (Wald $\chi^2 = 4.789$, $P = 0.029$)。

3 讨论

多项研究均提示 OSA 是发作性睡病常见的并发症之一^[3-4]。本组的发作性睡病伴 OSA 的比例为 48.0%, 与 Black 等^[4]报道的 51.4% 患病率接近, 但因发作性睡病患病率低, 多数研究纳入样本量较少, 未有大规模队列研究报道, 并且存在诊断标准的差异, 因此报道的患病率存在差异。本组患者夜间多导睡眠监测发现发作性睡病伴 OSA 患者夜间睡眠紊乱更显著, 表现为夜间觉醒次数增多、觉醒指数增高、N1 期睡眠百分比增多, 与 Hoshino 等^[6]的研究结果相一致。同时 N3 期睡眠百分比降低, 会导致夜间深睡眠不足。日间精力缺乏、嗜睡, 因此 ESS 评分会较高。这提示发作性睡病伴 OSA 患者夜间睡眠片段化、浅睡眠增多、深睡眠

不足、睡眠质量差、日间嗜睡程度更重, 其可能存在更广泛的下丘脑分泌素缺失。因此, 临床中面对发作性睡病患者时, 在解决其日间嗜睡症状的同时, 应更注意夜间睡眠结构紊乱的问题。改善患者夜间睡眠情况, 或许是发作性睡病临床治疗中的一个新途径。

临床中, 对发作性睡病病因学及治疗方面缺乏认识, 大量日间嗜睡患者多导睡眠监测后仅证明存在 OSA。因此, 许多发作性睡病合并 OSA 的患者可能仅诊断为 OSA, 而忽视了发作性睡病本身^[7], 并且研究发现大多数 OSA 伴发作性睡病患者的日间嗜睡症状经持续正压通气治疗无效^[7]。目前关于发作性睡病与 OSA 的病因学研究尚未有明确结论, 其可能的病因包括以下几个方面: 1) 在基因学研究方面: 近期关于 HLA-DQB1*0602 基因的研究提示其与发作性睡病相关^[2]。同时, 关于 OSA 患者中 HLA-DQB1*0602 基因研究发现其阳性率比例明显高于正常人, 且与 OSA 临床症状的严重性相关^[8]。2) 在免疫炎症学研究方面: 发作性睡病患者的 T 细胞以下丘脑分泌素神经元的自抗原为靶点^[9]。活化的白细胞抗原 HLA-DR+CD4+ 和 HLA-DR+CD8+ T 细胞与大量的日间嗜睡有显著的相关性, 这表明激活的中枢神经系统 T 细胞与嗜睡的增加有关^[10]。3) 下丘脑分泌素系统: 其被

认为是发作性睡病的关键因素,这一关键系统的功能丧失,破坏了多个大脑额叶、边缘、间脑和脑干网络的功能,并导致发作性睡病症状的出现。动物研究发现,大脑突触后膜性质的直接改变和谷氨酸能神经传递的减少可能是 OSA 患者下丘脑分泌素功能下降的原因^[11]。

然而,发作性睡病与 OSA 的相互作用机制至今未明确,目前对其研究仍较少。食欲素缺失是 1 型发作性睡病特征表现,动物实验显示,食欲素 A 和 B 可激活舌下运动神经活性。食欲素 A 参与调控呼吸运动,食欲素 B 参与调节吸气前舌下运动活动。共同增强最大的上呼吸道扩张肌-颊舌肌的活性,而颊舌肌对维持咽通畅非常重要^[12]。Eckert 等^[13]报道,这种上呼吸道扩张肌活性的降低可能是介导 REM 睡眠相关 OSA 的重要因素。根据上述研究结果,我们可以推断出发作性睡病,尤其是 1 型发作性睡病患者,因为其食欲素水平常较低或检测不到,所以导致患者无法维持呼吸道通畅,增加 OSA 发生的风险。其他不同的观点认为,发作性睡病患者存在 REM 期的肌张力明显高于正常人^[14]。一项 OSA 合并快动眼期睡眠行为障碍(RBD)的研究发现,RBD 的共病可能增高 OSA 患者 REM 期肌张力,从而降低其 OSA 患者通气障碍程度^[15]。近期的研究也表明,无张力的 REM 睡眠对特发性 RBD 患者的 OSA 具有保护作用^[16]。REM 期异常是发作性睡病的重要特征,因此,发作性睡病的共病同样可能缓解 OSA 患者的病情。故发作性睡病对 OSA 夜间通气障碍的影响是存在争议的。

此外,我们进行 logistic 回归分析显示,觉醒指数高其发生发作性睡病伴 OSA 的风险增加,提示觉醒指数可作为发作性睡病患者伴 OSA 发生风险的一个客观指标。觉醒指数被认为是评估睡眠质量的一个重要因素,觉醒指数越高,睡眠质量越差,睡眠效率越低。临床中应更加关注发作性睡病伴 OSA 患者夜间睡眠觉醒情况,适当干预对患者是有益的。

本文的不足之处是:本文为回顾性研究;因发作性睡病发病率低,病例数量相对较少,纳入样本偏少,导致结果偏差;未进一步检测发作性睡病患者下丘脑分泌素水平,故未能明确分型 1 和 2 型发作性睡病分析讨论。这都将会在今后的研究中进一步完善。

综上所述,我们的研究结果表明,发作性睡病

伴 OSA 患者较不伴 OSA 患者夜间睡眠紊乱、日间嗜睡程度更严重。同时发作性睡病伴 OSA 的发生率较高,临床中日间嗜睡症状患者在诊断 OSA 的同时,应注意是否有发作性睡病存在。适当地改善患者夜间睡眠质量,对缓解患者嗜睡症状是有益的。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Bassetti C L A, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy — clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15 (9): 519-539.
- [3] Cohen A, Mandrekar J, St Louis E K, et al. Comorbidities in a community sample of narcolepsy [J]. *Sleep Med*, 2018, 43: 14-18.
- [4] Black J, Reaven N L, Funk S E, et al. Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study [J]. *Sleep Med*, 2017, 33: 13-18.
- [5] 高和.《国际睡眠障碍分类》(第三版)慢性失眠障碍的诊断标准 [J]. *世界睡眠医学杂志*, 2018, 5 (5): 555-557.
- [6] Hoshino T, Sasanabe R, Mano M, et al. Prevalence of rapid eye movement-related obstructive sleep apnea in adult narcolepsy [J]. *Intern Med*, 2019, 58 (15): 2151-2157.
- [7] Sansa G, Iranzo A, Santamaria J. Obstructive sleep apnea in narcolepsy [J]. *Sleep Med*, 2010, 11 (1): 93-95.
- [8] Momany S M, Al-Qatarneh T A, Khader Y S, et al. The association of HLA-DQB1 * 0602 but not HLA-DRB1 * 15 with obstructive sleep apnea [J]. *Clin Invest Med*, 2017, 40 (4): E167-E175.
- [9] Latorre D, Kallweit U, Armentani E, et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons [J]. *Nature*, 2018, 562 (7725): 63-68.
- [10] Lippert J, Young P, Gross C, et al. Specific T-cell activation in peripheral blood and cerebrospinal fluid in central disorders of hypersomnolence [J]. *Sleep*, 2019, 42 (2).
- [11] Dergacheva O, Yamanaka A, Schwartz A R, et al. Hypoxia and hypercapnia inhibit hypothalamic orexin neurons in rats [J]. *J Neurophysiol*, 2016, 116 (5): 2250-2259.
- [12] Zhang G H, Liu Z L, Zhang B J, et al. Orexin A activates hypoglossal motoneurons and enhances genioglossus muscle activity in rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171 (18): 4233-4246.
- [13] Eckert D J, Malhotra A, Lo Y L, et al. The influence of obstructive sleep apnea and gender on genioglossus activity during rapid eye movement sleep [J]. *Chest*, 2009, 135 (4): 957-964.
- [14] Dauvilliers Y, Rompré S, Gagnon J F, et al. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder [J]. *Sleep*, 2007, 30 (7): 844-849.

[15] Huang J, Zhang J, Lam S P, et al. Amelioration of obstructive sleep apnea in REM sleep behavior disorder: implications for the neuromuscular control of OSA [J]. Sleep, 2011, 34 (7): 909-915.

[16] Jo S Y, Kim H W, Jeon J Y, et al. Protective effects of REM sleep without atonia against obstructive sleep apnea in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder [J]. Sleep Med, 2019, 54: 116-120.
