

睡眠障碍的循证治疗

李娟 刘凌 李梦秋 张文武 司洋

【摘要】 目的 评价不同治疗方案对睡眠障碍的疗效及不良反应,为睡眠障碍提供有循证证据的最佳治疗方案。方法 以 sleep disorder(睡眠障碍)、insomnia(失眠)、restless legs syndrome or RLS(不宁腿综合征)、obstructive sleep apnea or OSA(阻塞性睡眠呼吸暂停)、narcolepsy(发作性睡病)、REM behaviour disorder or RBD(快速眼动睡眠期行为障碍)、treatment or therapy(治疗)等英文词汇作为检索词,分别检索 2006-2013 年 Cochrane 图书馆、美国国家图书馆医学在线(MEDLINE)、ScienceDirect 等数据库,获得临床指南、系统评价、随机对照临床试验、回顾性病例分析研究、病例观察研究及综述等文献,采用 Jadad 量表进行质量评价。结果 经筛选共计纳入与睡眠障碍治疗有关的临床指南 6 篇、系统评价 12 篇、随机对照临床试验 5 篇、回顾性病例分析 2 篇、病例观察 1 篇、综述 14 篇;其中 33 篇为高质量文献、7 篇为低质量文献。经对各项临床试验治疗原则及不同治疗方法疗效和安全性评价显示:(1)失眠为最常见的睡眠障碍,以药物治疗和改善认知行为为主要治疗方法,两种治疗方法各有优缺点,联合治疗为最佳方案。(2)原发性不宁腿综合征的一线治疗药物为多巴胺受体激动药和抗惊厥药,继发性患者主要为病因治疗。(3)阻塞性睡眠呼吸暂停综合征治疗包括经鼻持续气道正压通气、口腔矫治器、手术治疗,其中经鼻持续气道正压通气为一治疗线方法。(4)发作性睡病的药物治疗包括莫达非尼、羟丁酸钠及抗抑郁药,应根据临床分型选择不同药物。(5)快速眼动睡眠期行为障碍的治疗包括一般治疗如避免诱因、保证睡眠环境安全等,药物治疗主要有苯二氮草类及褪黑素。结论 借助循证医学评价方法可为不同类型睡眠障碍的治疗提供最佳临床证据。

【关键词】 入睡和睡眠障碍; 不宁腿综合征; 睡眠呼吸暂停,阻塞性; 发作性睡病; 睡眠,快速眼运动; 药物疗法; 循证医学

Evidence-based evaluation of therapeutic measures for sleep disorders

LI Juan, LIU Ling, LI Meng-qiu, ZHANG Wen-wu, SI Yang

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: LIU Ling (Email: zjllxx1968@163.com)

【Abstract】 Objective To evaluate the therapeutic efficacy and side effects of various treatment for sleep disorders in order to provide the best therapeutic regimen for the evidence-based treatment of sleep disorders. **Methods** Sleep disorder, insomnia, restless legs syndrome or RLS, obstructive sleep apnea or OSA, narcolepsy, REM behaviour disorder or RBD, treatment or therapy were used as retrieval words. Cochrane Library, MEDLINE, ScienceDirect were used for retrieval, and manual searching was also used. Related clinical guidelines, systematic reviews, randomized controlled clinical trials, retrospective case analysis, case-observation studies and reviews were collected and evaluated by Jadad Scale. **Results** Forty related articles were selected as following: 6 clinical guidelines, 12 systematic reviews, 5 randomized controlled trials, 2 retrospective case analysis, 1 case-observation study and 14 reviews. Thirty-three were of high quality, while 7 were of low quality with score. According to the evaluation of therapeutic efficacy and side effects of various therapies, it is suggested as following: 1) insomnia is the most common in sleep disorders; the treatment methods of insomnia mainly include drug therapy and cognitive behavioral treatment (CBT); the two kinds of therapy have their own advantages and disadvantages, and the combination therapy of drugs and CBT is the best treatment plan. 2) The first-line treatment of primary RLS is dopamine agonists and anti-seizure drugs; however, the treatment of secondary RLS is mainly etiologic treatment. 3) The main treatments of OSAS are nasal continuous positive airway pressure

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.009

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:刘凌(Email:zjllxx1968@163.com)

(nCPAP), oral orthotics and surgery, and nCPAP is the first-line treatments. 4) The medication of narcolepsy is mainly modafinil, hydroxy butyric acid sodium and antidepressants, and the specific choosing should accord to clinical classifications. 5) The main treatments of RBD include general treatments such as avoiding triggers, insuring the safety of sleep environment, and drug therapy such as benzodiazepines and melatonin. **Conclusion** Evidence-based medicine can provide the best clinical evidence on sleep disorders' treatment.

【Key words】 Sleep initiation and maintenance disorders; Restless legs syndrome; Sleep apnea, obstructive; Narcolepsy; Sleep, REM; Drug therapy; Evidence-based medicine

睡眠障碍系指睡眠质量异常或睡眠时发生某些临床症状,如睡眠减少或睡眠过多、睡眠相关运动障碍等,其中以失眠最为常见。根据睡眠障碍国际分类第2版(ICSD-2)睡眠障碍分类,可分为失眠、睡眠相关呼吸障碍、非呼吸相关睡眠障碍所致白天过度嗜睡(EDS,主要包括发作性睡病)、异态睡眠[如睡行症、夜惊、意识模糊性觉醒、快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)、梦魇等]、睡眠相关运动障碍[包括不宁腿综合征(RLS)、周期性肢体运动障碍(PLMD)、睡眠相关腿痛性痉挛、睡眠相关磨牙]、孤立性睡眠症状,以及其他睡眠障碍。睡眠障碍不仅降低患者生活质量、影响工作效率,还增加事故隐患,甚至引起全身各系统疾病。尽管如此,相当多的睡眠障碍患者并未得到合理的治疗^[1]。本文对临床常见睡眠障碍如失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)、不宁腿综合征、发作性睡病、快速眼动睡眠期行为障碍的临床治疗证据进行评价,以为临床循证治疗提供参考。

资料与方法

一、文献筛选

1. 纳入标准 (1)研究类型:国内外公开发表的有关睡眠障碍治疗的临床研究。(2)研究设计:选择有关睡眠障碍治疗的临床指南、系统评价(SR)、随机对照临床试验、回顾性病例分析研究、病例观察研究、综述,并采用Jadad量表质量标准进行文献质量评价。(3)研究对象:经各种临床诊断标准明确诊断的睡眠障碍患者,性别、年龄、种族、受教育程度不限。(4)干预措施:认知和(或)行为疗法、药物治疗、手术治疗。(5)随访结束时资料完整且随访时间>6个月。(6)随访率>90%。(7)结局变量或疗效判断指标中,主要结局变量为检测随访结束时睡眠潜伏期(SL)、入睡后觉醒(WASO)、总睡眠时间(TST)、夜间症状出现频率和程度、日间症状出现频

率和性质、睡眠呼吸暂停低通气指数(AHI)等。

2. 排除标准 参考Jadad等^[2]制订的Jadad量表质量标准,对文献质量进行评价,排除随访结束时计数不明确(即有效和无效、失访和退出的病例数未阐明),以及研究质量较差、数据报告不完全或重复的文献。

二、文献检索

分别以sleep disorder(睡眠障碍)、insomnia(失眠)、restless legs syndrome or RLS(不宁腿综合征)、obstructive sleep apnea or OSA(阻塞性睡眠呼吸暂停)、narcolepsy(发作性睡病)、REM behaviour disorder or RBD(快速眼动睡眠期行为障碍)、treatment or therapy(治疗)等英文词汇作为检索词,检索2006-2013年Cochrane图书馆、美国国家图书馆医学在线(MEDLINE)、ScienceDirect等数据库中有关睡眠障碍治疗的临床指南、系统评价、随机对照临床试验、回顾性病例分析、病例观察及综述,并对每篇文章进行质量评价,判断研究结论的真实性和可靠性。

三、文献质量评价

所纳入文献的方法学质量证据水平按照Jadad量表质量标准进行评价,如果一项试验经过补充资料而多次发表,则选择资料最全的一项。Jadad量表质量评价标准如下:(1)随机分组序列的产生方法。2分,通过计算机或随机数字表法产生随机分组序列;1分,试验中提到随机分配,但未交待随机序列的产生方法;0分,半随机或准随机试验,指采用交替分配病例的方法,如按照入院顺序、出生日期单双数等。(2)随机化隐藏。2分,医疗中心或药房控制分配方案、采用编号一致的容器、现场计算机控制、使用密封不透光的信封或其他使临床医师或受试者无法预知分配序列的方法;1分,仅表明使用随机数字表法或其他随机分配方案;0分,交替分配、系列号、系列编码信封及任何不能阻止分配可

预测性的措施,或未采用随机化隐藏。(3)双盲法。2分,描述了实施双盲的具体方法并被认为是恰当的,如采用完全一致的安慰剂;1分,仅提及双盲但是方法不恰当;0分,未提及盲法。(4)退出与失访。1分,对退出和失访的病例数及其理由进行详细描述;0分,未提及退出或失访。凡质量评价 ≥ 4 分者为高质量文献, < 4 分者为低质量文献。本研究主要纳入高质量文献。

结 果

一、文献质量评价

经检索共获得2724篇相关文献,全部为英文文献。按照纳入与排除标准,以及阅读文题和摘要共选择40篇文献。其中临床指南6篇^[3-8]、系统评价12篇^[9-20]、随机对照临床试验5篇^[21-25]、回顾性病例分析2篇^[26-27]、病例观察1篇^[28]、综述14篇^[1, 29-41]。根据Jadad量表质量评价标准,33篇为高质量文献,其余为低质量文献。

二、有关失眠治疗的证据评价

共纳入15篇与失眠治疗有关的文献,其中临床指南2篇^[3-4]、系统评价5篇^[9-13]、随机对照临床试验4篇^[21-24]、综述4篇^[1, 29-31]。失眠为临床最常见的睡眠障碍类型,通常指患者对睡眠时间和(或)睡眠质量不满足,并影响日间社会功能的一种主观体验。继发性失眠主要为病因治疗,原发性失眠的治疗包括非药物治疗和药物治疗^[3, 29-30]。

1. 非药物治疗 大多数情况下,对慢性失眠及特殊人群如儿童、孕产妇和老年失眠患者均应首选非药物治疗。(1)睡眠卫生教育:帮助患者建立良好的睡眠习惯。如睡前避免饮用兴奋性饮料如咖啡、浓茶等,避免饮酒、剧烈运动及暴饮暴食;睡前至少1小时内不做容易引起兴奋的脑力劳动和观看容易引起兴奋的书籍或影视节目;卧室环境安静、舒适,光线、温度适宜;保持规律的作息时间。(2)放松训练:旨在减轻躯体紧张,降低卧床时的警觉性。常用方法包括渐进性肌肉放松、自我暗示训练、指导下想象(如冥想)、腹式呼吸等。(3)刺激控制:目的是重建睡床和卧室与快速入睡和持续睡眠之间的联系。操作要点为,晚上睡觉时才上床;除睡眠和性生活,不在床上或卧室内做任何事情;卧床或觉醒后20分钟仍不能入睡者,务必起床并离开卧室,去其他房间放松自己;唯有感到困倦时才上床,切勿躺在床上强迫自己入睡;无论夜里睡眠多久,每

日均坚持在固定的时间起床;避免白天小睡。上述方法是美国睡眠医学会(AASM)推荐的治疗入睡困难和睡眠维持障碍效果较好的非药物治疗。(4)睡眠限制:限制卧床清醒时间,尽可能使卧床时间与实际睡眠时间接近,从而使患者产生轻微的睡眠不足感,增加入睡的驱动力,提高其睡眠效率(SE)。(5)认知疗法:纠正患者对睡眠和睡眠不足的错误认识,如并非绝对应睡眠8小时、切忌将所有问题归咎于失眠等,从而减轻焦虑,改善睡眠。当认知疗法和行为疗法相结合后,即形成新的认知行为疗法(CBT),与药物治疗具有同等疗效,无不良反应,且治疗后仍能维持疗效,目前已被美国睡眠医学会推荐为失眠的一线治疗方法^[4, 10, 30-31]。

2. 药物治疗 包括以下几种治疗药物^[3-4, 29-30]:

(1)苯二氮草类药物。为非选择性 γ -氨基丁酸(GABA)受体激动药,效果明显,但不良反应亦较明显,如宿醉效应、停药反应、跌倒、共济失调、认知功能减退等,长期大剂量应用可导致耐药、成瘾,特别是针对儿童、孕妇及老年患者而言,有时该类药物的不良反应甚至超过了其治疗有效性。因此对于上述特殊人群的失眠患者和首诊的失眠患者不主张首选苯二氮草类药物,即使应用该类药物也建议从最小有效剂量开始,短期或间歇服用^[11]。代表药物包括氯硝西洋、艾司唑仑、地西洋、阿普唑仑等。(2)非苯二氮草类药物。是选择性 γ -氨基丁酸受体激动药,血药浓度达峰值速度迅速、半衰期短,能快速诱导入睡,次日无明显宿醉效应,停药反应小,不易产生耐受性和依赖性,可作为苯二氮草类药物的替代;不良反应主要有头晕、头痛、口干、记忆力减退等,代表药物有唑吡坦、佐匹克隆、扎来普隆^[12]。有研究显示,睡前服用12.50 mg唑吡坦或3 mg右旋佐匹克隆可有效改善患者失眠^[13, 21]。(3)褪黑素受体激动药。有研究显示,瑞美替昂和他司美琼均可有效改善失眠症状,且无药物依赖性和戒断症状^[22],其中瑞美替昂已于2005年获美国食品与药品管理局(FDA)批准用于治疗失眠。另外新药阿戈美拉汀(agomelatine)具有抗抑郁和催眠双重作用,在欧盟已被批准用于失眠的治疗。(4)镇静催眠类抗抑郁药。适用于伴抑郁的失眠患者,其应用剂量一般低于抗抑郁治疗剂量。代表药物有三环类抗抑郁药如阿米替林、多赛平,其中小剂量多赛平(3~6 mg)已被随机双盲对照临床试验证明有效,经美国食品与药品管理局批准用于治疗失眠^[23]。调节5-羟色

胺(5-HT)表达的抗抑郁药曲唑酮,也被随机双盲对照临床试验证实小剂量(25~50 mg)即可有效改善失眠症状。另外,已有多项研究证明,米氮平可有效改善伴不同程度抑郁的失眠患者的临床症状。而选择性5-羟色胺再摄取抑制药(SSRI)虽无明显镇静效果,且部分药物还常在应用早期引起失眠,但可通过与 γ -氨基丁酸受体激动药联合应用而改善抑郁相关性失眠,因此推荐选择性5-羟色胺再摄取抑制药白天服用。(5)Hypocretin(Hcrt)/Orexin受体阻断药。一项大样本随机双盲安慰剂对照双期交叉临床试验结果显示,Hcrt受体阻断药Suvorexant较安慰剂显示出剂量相关性睡眠改善效果,且大多数患者耐受性良好,为今后失眠的治疗提供了一种新的治疗方法^[14]。(6)抗精神病药(如奥氮平、奎硫平)、抗组胺药(如苯海拉明及缬草属植物)目前临床证据不足,不建议使用^[3,31]。

对于单纯药物治疗和认知行为疗法的疗效比较,有研究表明,两种治疗方法均短期有效,但药物治疗在急性期(第1周)具有更好的效果,治疗第4~8周时两种方法疗效无明显差异,而在接下来的长期治疗中认知行为疗法更具优势,因为长期药物治疗不良反应明显且疗效减退,而认知行为疗法虽起效缓慢,但长期疗效良好。两种疗法各有优缺点,因此建议联合应用^[29]。

三、有关不宁腿综合征治疗的证据评价

共纳入7篇与不宁腿综合征治疗有关的文献,其中临床指南1篇^[5]、系统评价2篇^[14-15]、随机对照临床试验1篇^[25]、综述3篇^[32-34]。不宁腿综合征可以分为原发性和继发性,前者原因不明,部分具有家族遗传性;后者主要见于缺铁性贫血、尿毒症、妊娠、多发性硬化、帕金森病、药源性等^[5,14]。

1. 药物治疗 原发性不宁腿综合征主要为药物治疗,同时应配合行为疗法,其中药物治疗包括以下几种药物:(1)复方左旋多巴制剂(一线药物)。是最早用于治疗不宁腿综合征的药物,许多国家如德国至今仍将其作为治疗不宁腿综合征的一线处方药。大量研究证明,左旋多巴制剂对原发性不宁腿综合征有效,但其恶化现象发生率相对较高,一般建议多巴胺剂量 $< 200 \text{ mg/d}$ ^[5,32]。(2)多巴胺受体激动药(一线药物)。普拉克索和罗匹尼罗(均为A级证据)对急性不宁腿综合征有效,对慢性者也可能有效,均已获得美国食品与药品管理局批准用于治疗不宁腿综合征,常见不良反应有头痛、困倦、眩

晕、失眠等,恶化现象亦偶有发生;罗替伐汀(A级证据)对急慢性不宁腿综合征均有效,特别是对慢性者较其他药物更具优势^[5,15,32]。(3)抗惊厥药(一线药物)。包括加巴喷丁缓释药和普瑞巴林(均为A级证据),对急性不宁腿综合征均有效,对慢性者也可能有效,已获美国食品与药品管理局批准用于治疗不宁腿综合征^[25,32]。加巴喷丁被推荐为治疗急性不宁腿综合征的A级证据,一般不适用于慢性者^[5,15]。

2. 非药物治疗 改变不良生活方式,如戒烟、戒酒,养成良好的睡眠习惯,规律运动等均可能对不宁腿综合征有效,常用于不宁腿综合征患儿,因为儿童患者不宜采用药物治疗^[5,33-34]。

继发性不宁腿综合征主要为病因治疗^[5,33]。

四、关于阻塞性睡眠呼吸暂停综合征治疗的证据评价

纳入8篇与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征治疗有关的文献,其中临床指南1篇^[6]、系统评价2篇^[16-17]、回顾性病例分析1篇^[26]、病例观察1篇^[28]以及综述3篇^[35-37],评价疗效的一项重要指标为睡眠呼吸暂停低通气指数^[28,35-36]。

1. 行为疗法 主要包括减肥、侧卧位睡姿、戒烟、戒酒、避免服用镇静药物等。已有随机对照临床试验证实,体质量下降10.70 kg,睡眠呼吸暂停低通气指数相应减少40%^[35-36]。

2. 经鼻持续气道正压通气 经鼻持续气道正压通气(nCPAP)是治疗中至重度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的一线治疗方法,目前已有大量研究证实,经鼻持续气道正压通气不仅可以有效缓解呼吸暂停、减少白天过度嗜睡、提高生活质量、缓解焦虑等症状,还对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征相关并发症如高血压、冠心病等有一定改善作用,是目前治疗阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的首选方法,效果明显。然而,由于操作复杂、费用昂贵、鼻面罩压迫易造成患者不适等,限制了其在临床应用^[16-17,28,35-36]。

3. 口腔矫治器 适用于轻至中度阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、不能耐受经鼻持续气道正压通气或对经鼻持续气道正压通气无反应的患者,主要包括舌作用器和下颌前移器。口腔矫治器具有佩戴舒适、携带方便、安全无创之优点,但其矫正效果有限,对重度患者无效,而且有一定不良反应,主要为颞颌关节疼痛、下颌不适、牙齿移动等。

4. 手术治疗 适用于上呼吸道结构异常或不能耐受经鼻持续气道正压通气的患者。(1)气管切开

术:因严重影响生活质量,护理困难,大多不能被患者接受。(2)腺样扁桃体切除术:有研究显示,腺样扁桃体切除术是治疗大部分阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患儿最常用且最有效的方法,但术后呼吸道相关并发症发生率较高^[6,26]。(3)悬雍垂腭咽成形术(UPPP):为临床较常用的手术方法,但疗效至今仍不十分明确。以上手术方法均创伤较大,且远期疗效尚不明确,因此应慎用^[6,16,38]。

5. 药物治疗 关于阻塞性睡眠呼吸暂停综合征药物治疗的临床研究尚缺乏足够的证据,迄今临床尚无广泛应用于阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的治疗药物^[37]。

五、关于发作性睡病治疗的证据评价

共纳入 7 篇与发作性睡病治疗相关的文献,其中临床指南 2 篇^[7-8]、系统评价 1 篇^[18]、回顾性病例分析 1 篇^[27]、综述 3 篇^[38-40]。发作性睡病的治疗主要包括非药物治疗和药物治疗^[7-8,18,38-39]。

1. 非药物治疗 主要指养成良好的睡眠卫生习惯、控制体质量、避免情绪波动,以及避免睡眠剥夺(SD),或白天有计划地安排 2~3 次、每次 10~15 分钟的小睡,同时避免吸烟、饮酒等。

2. 药物治疗 适用于症状严重或发作频繁的患者。(1)传统的中枢兴奋药:代表药物有苯丙胺(安非他命)、哌甲酯(利他林)。均为传统治疗发作性睡病的药物,起效较迅速,但不良反应明显,目前已较少应用,主要适用于白天不可抑制的过度嗜睡。(2)新型中枢兴奋药:莫达非尼(一线药物)是一种新型中枢兴奋药,主要为 $\alpha 1$ 受体激动药,其疗效已经大量随机双盲对照临床试验所证实,1998 年获美国食品与药品管理局批准用于治疗发作性睡病。主要适应证为不可抑制的白天过度嗜睡,安全性良好,无成瘾性,极少出现异常兴奋等不良反应。主要不良反应为头痛、恶心、焦虑、紧张、口干、腹泻等。(3) γ -氨基丁酸衍生物羟丁酸钠(一线药物):通过兴奋 γ -氨基丁酸受体而发挥中枢神经系统抑制作用,减少慢波睡眠(SWS),提高慢波睡眠与快速眼动睡眠比例。近年来,一系列大样本多中心临床试验证实其对白天过度嗜睡和猝倒发作有较好疗效,同时对夜间睡眠中断、睡瘫症和入睡幻觉等也有一定程度的改善。因此适用于发作性睡病所有症状的治疗,已于 2002 年获美国食品与药品管理局批准,目前应用范围十分广泛,亦可用于儿童患者。与莫达非尼联合应用具有叠加作用。不良反应主

要有眩晕、共济失调、体质量减轻、抑郁、胃肠功能紊乱等^[27]。(4)抗抑郁药(二线药物):三环类抗抑郁药如丙咪嗪、氯丙咪嗪、普罗替林也是临床常用的抗猝倒药,且对睡瘫症和入睡幻觉亦可能有效,给予低于抗抑郁剂量即可发挥疗效,但不良反应较多,主要为抗胆碱能作用,老年人慎用。新型选择性 5-羟色胺再摄取抑制药如氟西汀、帕罗西汀、文拉法辛对猝倒发作也有效,抗猝倒所需剂量高于抗抑郁剂量,虽疗效弱于三环类抗抑郁药,但不良反应较少。(5)Hcrt:近年来,Hcrt 分泌不足与发作性睡病之间的关系备受关注,对 Hcrt 相关的探索治疗将是未来研究的新方向。另外,司来吉兰对白天过度嗜睡及猝倒亦可能有效,但目前仍临床证据不足。(6)儿童用药:儿童发作性睡病发病率亦较高,对于此类特殊人群应首先施行非药物治疗,尽量推迟药物治疗,即使予以药物治疗亦应权衡收益-风险,对于伴严重猝倒发作的患儿,应首选羟丁酸钠,该药物对儿童的疗效与成人相同^[40]。

六、关于快速眼动睡眠期行为障碍治疗的证据评价

快速眼动睡眠期行为障碍属于异态睡眠的一种,在本研究中共纳入 3 篇相关文献,其中系统评价 2 篇^[19-20]、综述 1 篇^[41]。

1. 一般治疗 做好睡眠环境(卧室和睡床)的安全措施,如移走卧室中材质较坚硬的家具,选择软硬适度的床垫、降低睡床的高度等。

2. 药物治疗 氯硝西洋为快速眼动睡眠期行为障碍治疗的一线药物。有研究表明,睡前服用氯硝西洋可使约 90% 的患者症状减轻,但不良反应较多。亦有报道显示,氯硝西洋与褪黑素疗效相仿,而褪黑素耐受性更佳,但目前褪黑素的临床应用证据不足。多巴胺受体激动药如普拉克索、胆碱酯酶抑制药多奈哌齐、部分抗抑郁药如帕罗西汀等治疗快速眼动睡眠期行为障碍均可能有效,但有些抗抑郁药如坦度螺酮可加重快速眼动睡眠期行为障碍病情,具体机制仍不十分明确^[19-20]。

结 论

根据 ICSID-2 标准,睡眠障碍可分为 7 种类型,以失眠最为常见。治疗方法包括药物治疗和认知行为疗法,药物治疗包括 γ -氨基丁酸受体激动药、褪黑素受体激动药和具有镇静催眠作用的抗抑郁药;认知行为疗法包括睡眠卫生教育、放松训练、刺激控

制、睡眠限制和认知疗法等,两种治疗方法各有优缺点,联合应用为最佳治疗方案。原发性不宁腿综合征的一线治疗药物包括多巴胺受体激动药(如罗匹尼罗、普拉克索、罗替伐汀)和抗惊厥药(如加巴喷丁缓释药、普瑞巴林);继发性不宁腿综合征主要为病因治疗。阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的治疗分为经鼻持续气道正压通气、口腔矫正器、手术治疗和药物治疗,其中一线治疗为经鼻持续气道正压通气。发作性睡病的治疗应根据具体临床分型而定,不伴猝倒发作的发作性睡病首选莫达非尼;伴猝倒发作者首选羟丁酸钠,其次为抗抑郁药,二者均应同时配合行为疗法。快速眼动睡眠期行为障碍的治疗也以行为疗法和药物治疗为主,前者为避免诱发因素、保证睡眠环境安全等;药物治疗包括苯二氮草类、褪黑素和抗抑郁药,苯二氮草类以氯硝西泮为首选。

参 考 文 献

- [1] Tagaya H, Murayama N, Hakamata Y. Definitions and clinical classifications of sleep disorders. *Nihon Rinsho*, 2012, 70:1150-1154.
- [2] Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trial: is blinding necessary? *Control Clin Trials*, 1996, 17:1-12.
- [3] Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4:487-504.
- [4] Siebern AT, Manber R. New developments in cognitive behavioral therapy as the first-line treatment of insomnia. *Psychol Res Behav Manag*, 2011, 4:21-28.
- [5] Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O'Keeffe S, Trenkwalder C, Högl B, Benes H, Jennum P, Partinen M, Fer D, Montagna P, Bassetti CL, Iranzo A, Sonka K, Williams AM. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol*, 2012, 19:1385-1396.
- [6] Tsara V, Amfilochiou A, Papagrigorakis JM, Georgopoulos D, Liolios E, Kadiths A, Koudounnakis E, Aulonitou E, Emporiadou M, Tsakanikos M, Chatzis A, Choulakis M, Chrousos G. Guidelines for diagnosing and treating sleep related breathing disorders in adults and children. Part 3: obstructive sleep apnea in children, diagnosis and treatment. *Hippokratia*, 2010, 14:57-62.
- [7] Billiard M, Bassetti C, Dauvilliers Y, Dolenc-Groselj L, Lammers GJ, Mayer G, Pollmächer T, Reading P, Sonka K, EFNS Task Force. EFNS guidelines on management of narcolepsy. *Eur J Neurol*, 2006, 13:1035-1048.
- [8] Mignot EJ. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes. *Neurotherapeutics*, 2012, 9:739-752.
- [9] Sharma MP, Andrade C. Behavioral interventions for insomnia: theory and practice. *Indian J Psychiatry*, 2012, 54:359-366.
- [10] Morgenthaler T, Kramer M, Alessi C, Friedman L, Boehlecke B, Brown T, Coleman J, Kapur V, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer J, Swick T, American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the psychological and behavioral treatment of insomnia: an update. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*, 2006, 29:1415-1419.
- [11] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*, 2005, 331:1169.
- [12] Zammit G. Comparative tolerability of newer agents for insomnia. *Drug Saf*, 2009, 32:735-748.
- [13] Krystal AD, McCall WV, Fava M, Joffe H, Soares CN, Huang H, Grinell T, Zummo J, Spalding W, Marshall R. Eszopiclone treatment for insomnia: effect size comparisons in patients with primary insomnia and insomnia with medical and psychiatric comorbidity. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2012[2013-03-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3505126/>
- [14] Zintzaras E, Kitsios GD, Papanthanasou AA, Konitsiotis S, Miligkos M, Rodopoulou P, Hadjigeorgiou GM. Randomized trials of dopamine agonists in restless legs syndrome: a systematic review, quality assessment, and meta-analysis. *Clin Ther*, 2010, 32:221-237.
- [15] Wilt TJ, Macdonald R, Ouellette J, Khawaja IS, Rutks I, Butler M, Fink HA. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 2013.[Epub ahead of print]
- [16] Haynes PL. The role of behavioral sleep medicine in the assessment and treatment of sleep disordered breathing. *Clin Psychol Rev*, 2005, 25:673-705.
- [17] Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C, Positive Airway Pressure Task Force, Standards of Practice Committee, American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*, 2006, 29:381-401.
- [18] Morgenthaler TI, Kapur VK, Brown T, Swick TJ, Alessi C, Aurora RN, Boehlecke B, Chesson AL Jr, Friedman L, Maganti R, Owens J, Pancer J, Zak R, Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the treatment of narcolepsy and other hypersomnias of central origin. *Sleep*, 2007, 30:1705-1711.
- [19] McCarter SJ, Boswell CL, St Louis EK, Dueffert LG, Slocumb N, Boeve BF, Silber MH, Olson EJ, Tippmann - Peikert M. Treatment outcomes in REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*, 2013, 14:237-242.
- [20] Attarian H. Treatment options for parasomnias. *Neurol Clin*, 2010, 28:1089-1106.
- [21] Krystal AD, Erman M, Zammit GK, Soubrane C, Roth T, ZOLONG Study Group. Long - term efficacy and safety of zolpidem extended-release 12.5 mg, administered 3 to 7 nights per week for 24 weeks, in patients with chronic primary insomnia: a 6 - month, randomized, double - blind, placebo - controlled, parallel-group, multicenter study. *Sleep*, 2008, 31:79-90.
- [22] Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, Roth T, Scott C, Birzniece G, Klerman EB. Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials. *Lancet*, 2009, 373:482-491.
- [23] Krystal AD, Lankford A, Durrence HH, Ludington E, Jochelson P, Rogowski R, Roth T. Efficacy and safety of doxepin 3 and 6 mg in a 35 - day sleep laboratory trial in adults with chronic primary insomnia. *Sleep*, 2011, 34:1433-1442.
- [24] Herring WJ, Snyder E, Budd K, Hutzelmann J, Snavely D, Liu K, Lines C, Roth T, Michelson D. Orexin receptor antagonism for treatment of insomnia: a randomized clinical trial of suvorexant.

- Neurology, 2012, 79:2265-2274.
- [25] Allen R, Chen C, Soaita A, Wohlberg C, Knapp L, Peterson BT, García-Borreguero D, Miceli J. A randomized, double-blind, 6-week, dose-ranging study of pregabalin in patients with restless legs syndrome. *Sleep Med*, 2010, 11:512-519.
- [26] Esteller Moré E, Segarra Isern F, Huerta Zumel P, Enrique Gonzalez A, Matíño Soler E, Ademà Alcover JM. Clinical efficacy and polysomnography of adenotonsillectomy in the treatment of sleep-related respiratory disorders in children. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2008, 59:325-333.
- [27] Mansukhani MP, Kotagal S. Sodium oxybate in the treatment of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study. *Sleep Med*, 2012, 13:606-610.
- [28] Kuzniar TJ, Kasibowska-Kuzniar K. Sleep-disordered breathing. *Dis Mon*, 2011, 57:394-402.
- [29] Morin CM, Benca R. Chronic insomnia. *Lancet*, 2012, 379:1129-1141.
- [30] Passos GS, Tufik S, Santana MG, Poyares D, Mello MT. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. *Rev Bras Psiquiatr*, 2007, 29:279-282.
- [31] Morin CM, Bootzin RR, Buysse DJ, Edinger JD, Espie CA, Lichstein KL. Psychological and behavioral treatment of insomnia: update of the recent evidence (1998-2004). *Sleep*, 2006, 29:1398-1414.
- [32] Burke RA, Faulkner MA. Gabapentin enacarbil for the treatment of restless legs syndrome (RLS). *Expert Opin Pharmacother*, 2011, 12:2905-2914.
- [33] Picchietti MA, Picchietti DL. Advances in pediatric restless legs syndrome: iron, genetics, diagnosis and treatment. *Sleep Med*, 2010, 11:643-651.
- [34] Merlino G, Gigli GL. Sleep-related movement disorders. *Neuro Sci*, 2012, 33:491-513.
- [35] Fietze I, Penzel T, Alonderis A, Barbe F, Bonsignore MR, Calverly P, De Backer W, Diefenbach K, Donic V, Eijsvogel MM, Franklin KA, Gislason T, Grote L, Hedner J, Jennum P, Lavie L, Lavie P, Levy P, Lombardi C, Mallin W, Marrone O, Montserrat JM, Papathanasiou ES, Parati G, Plywaczewski R, Pretl M, Riha RL, Rodenstein D, Saaresranta T, Schulz R, Sliwinski P, Steiropoulos P, Svaza J, Tomori Z, Tonnesen P, Varoneckas G, Verbraecken J, Vesely J, Vitols A, Zielinski J, McNicholas WT, COST Action B26 Group. Management of obstructive sleep apnea in Europe. *Sleep Med*, 2010, 12:190-197.
- [36] Kielb SA, Ancoli-Israel S, Rebok GW, Spira AP. Cognition in obstructive sleep apnea - hypopnea syndrome (OSAS): current clinical knowledge and the impact of treatment. *Neuromolecular Med*, 2012, 14:180-193.
- [37] Hedner J, Grote L, Zou D. Pharmacological treatment of sleep apnea: current situation and future strategies. *Sleep Med Rev*, 2008, 12:33-47.
- [38] Ahmed I, Thorpy M. Clinical features, diagnosis and treatment of narcolepsy. *Clin Chest Med*, 2010, 31:371-381.
- [39] Thorpy M. Therapeutic advances in narcolepsy. *Sleep Med*, 2007, 8:427-440.
- [40] Nevsimalova S. Narcolepsy in childhood. *Sleep Med Rev*, 2009, 13:169-180.
- [41] Ylikoski A, Partinen M. REM sleep behavior disorder (RBD). *Duodecim*, 2012, 128:1602-1606.

(收稿日期:2013-04-09)

中华医学会第十六次全国神经病学学术会议征文通知

一年一度的全国神经病学学术会议是中华医学会神经病学分会的重点学术活动,也是展示我国神经病学领域最新研究成果、推动学科全面发展的一个重要平台。本次会议将围绕神经病学在脑血管病、神经介入、神经影像、癫痫、认知功能障碍、肌肉病和周围神经病、神经电生理学、神经变性疾病、感染性疾病、脱髓鞘疾病、免疫性疾病、遗传代谢性疾病、神经康复、神经内科范畴的情感障碍、头痛、睡眠障碍,以及相关中枢神经系统疾病等各个方面的临床与基础研究新进展进行广泛而深入的交流。会议将邀请国内外著名专家作专题报告和讲座,并开展论文交流、壁报展示、分组讨论等形式多样、内容丰富的学术活动。参会者将获得国家级继续医学教育 I 类学分。

1. 会议时间与地点 2013 年 10 月 10-13 日在江苏省南京市国际博览中心——金陵会议中心。

2. 征文内容 脑血管病(基础与临床)、癫痫与脑电图、神经病理学、帕金森病及运动障碍性疾病、痴呆与认知功能障碍、神经心理学与行为神经病、神经肌肉病与肌电图及临床电生理学、感染与脑脊液细胞学、神经免疫、神经遗传(神经遗传病及基因检测)、神经生化、头痛与神经病理性疼痛、睡眠障碍、神经康复。

3. 征文要求 (1)尚未在国内同类学术会议上宣读和交流过的科研成果。(2)请采用中文,不接收以其他语言提交的论文。(3)请按照会议征文专题提交论文,内容包括与神经病学基础与临床研究相关的论著、综述及特殊个案报告。(4)请以论文摘要形式投稿,字数不少于 500 字,按照文题、作者、单位全称、邮政编码、目的、材料与方法、结果、结论的格式书写,内容要求科学性强、重点突出、数据可靠、结论恰当、文字通顺精炼。(5)为保证论文摘要的质量,增加被录取的机会,请不要将一项研究课题或成果拆分成若干个子课题分别投稿。(6)为了保证投稿后的通讯效率,请第一作者或通讯作者尽可能直接投稿,勿请他人代为投递,尽量避免一个科研单位或科室的稿件通过一个用户名投递。

4. 投稿方式 为了方便您投稿、修改以及第一时间了解您稿件的接收和安排情况,会议仅接收网络在线投稿,不接收 Email 投稿。如需了解投稿要求、程序和细节,请登录会议专门网站 <http://www.cmancn.org.cn>。

5. 截稿日期 2013 年 7 月 10 日。前期注册截止日期:2013 年 8 月 31 日。

6. 联系方式 联系人:张悦。联系电话:(010)85158559。Email 地址:zhangyue@cma.org.cn。