

中国发作性睡病诊断与治疗指南(2022版)更新解读

王赞¹ 王玉平² 唐吉友³

¹吉林大学第一医院神经内科, 长春 130021; ²首都医科大学宣武医院, 北京 100053;

³山东省千佛山医院神经内科, 济南 250014

通信作者: 王玉平, Email: wangyuping01@sina.cn

【摘要】《中国发作性睡病诊断与治疗指南(2022版)》作为我国的第2版发作性睡病指南,其内容相较于2015版指南在中国发作性睡病的流行病学、发病机制、临床表现、量表评估与实验室检查、诊断标准以及治疗等方面进行了重要更新,文中将就上述更新内容进行重点介绍。

【关键词】 发作性睡病; 指南; 诊断; 治疗; 更新

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of narcolepsy (2022 edition): updated interpretation

Wang Zan¹, Wang Yuping², Tang Jiyu³

¹Department of Neurology, the First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China;

²Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;

³Department of Neurology, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, Jinan 250014, China

Corresponding author: Wang Yuping, Email: wangyuping01@sina.cn

【Abstract】 Chinese guidelines for diagnosis and treatment of narcolepsy (2022) as the second edition of Chinese guidelines for narcolepsy, had made important updates compared with the 2015 edition in some aspects, such as epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, scale assessment and laboratory examination, diagnostic criteria and treatment. This article will focus on the above updated content.

【Key words】 Narcolepsy; Guideline; Diagnosis; Treatment; Update

Conflicts of interest: None declared

发作性睡病是一种以日间过度思睡(excessive daytime sleepiness, EDS)、猝倒及夜间睡眠紊乱为主要特征的罕见疾病,严重影响患者的日常生活和身心健康。为提高临床医生对发作性睡病的认识,指导发作性睡病的诊断与治疗,我国首部《中国发作性睡病诊断与治疗指南》^[1]于2015年发布。实际上,由于公众对于该疾病的认识不足,加之临床重视程度不够,导致该病的早期诊断和治疗较为困难,发作性睡病患者从发病到确诊的时间长达8~22年^[2-3],同时既往的治疗药物多为精神管制类药物,为治疗带来诸多不便。近年来,国际上对发作性睡病的研究和药物研发已有新的进展,基于此,在2015年版指南的基础上,立足于我国发作性睡病的诊疗现状并结合国内外前沿研究进展和临床可得的新治疗手段,由中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组及相关领域专家更新的《中国发作性睡病诊断与治疗指南

(2022版)》^[4]于2022年5月8日重磅发布。新指南相较于旧版指南更为系统、清晰、详细地介绍了本病的流行病学及诊疗相关进展,为发作性睡病的诊疗提供了新思路(表1)^[5-10]。

一、更新流行病学数据,掌握最新流行状态

发作性睡病是全球公认的罕见疾病,已在全球多个地区如美国和欧洲部分国家被认定为罕见病。流行病学研究显示,全球各地区发作性睡病患病率为0.000 23%~0.05%,中国台湾地区患病率为0.012 9%。而中国大陆暂无系统性、大规模的流行病学研究。期待相关研究的进一步探索以完善我国发作性睡病的流行病学数据。

二、详细介绍发病机制,增加疾病深入理解

近几年随着研究者的积极探索和相关证据的积累,对于疾病机制的了解也更为深入,故新版指南相较于2015版

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221227-00974

收稿日期 2022-12-27 本文编辑 许倩

引用本文:王赞,王玉平,唐吉友.中国发作性睡病诊断与治疗指南(2022版)更新解读[J].中华神经科杂志,2023,56(7):820-824. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221227-00974.



表 1 《中国发作性睡病诊断与治疗指南(2022 版)》主要更新内容

Table 1 Main updated content of the Chinese guidelines for diagnosis and treatment of narcolepsy (2022 edition)

条目	中国发作性睡病诊断与治疗指南 2015 版	中国发作性睡病诊断与治疗指南 2022 版
流行病学	全球和我国的猝倒型发作性睡病的患病率分别约为 0.02%~0.18% ^[5] 和 0.033% ^[6]	基于最新流行病学证据,更新全球各地区患病率为 0.000 23%~0.05% ^[7-9] ,中国台湾地区的患病率为 0.012 9% ^[9] ,同时新增韩国患病率 ^[10]
发病机制	提及多基因易感性、环境因素和免疫反应共同参与与发作性睡病的发病机制,但未作进一步详细阐述	基于最新研究,详细阐述基因易感性、自身免疫、感染以及神经环路变化等因素与发作性睡病的关系
临床表现	指出发作性睡病的 3 个主要临床表现为日间发作性过度睡眠、猝倒发作和夜间睡眠障碍;向心性肥胖、焦虑或抑郁、偏头痛等为其伴随疾病	分为核心症状和其他症状,指出 EDS、猝倒、入睡前幻觉、睡眠瘫痪为发作性睡病四联症,肥胖、精神障碍、认知功能损害和偏头痛等症状为其他症状
量表评估与实验室检查	简单介绍 Epworth 嗜睡量表和斯坦福嗜睡量表	在旧版的基础上新增多个量表用于全面评估患者睡眠及认知、精神状况等共病情况
诊断标准	阐述了 1 型和 2 型发作性睡病的诊断标准	新增发作性睡病诊断流程图,实用性更强;增加鉴别诊断部分
药物治疗	推荐莫达非尼、 γ -羟丁酸钠作为首选/主要治疗药物	新增替洛利生作为治疗 EDS、猝倒、入睡前幻觉和睡眠瘫痪的首选或主要治疗药物(I 级推荐, A 级证据),增加了针对儿童、老年和孕产妇等特殊人群的治疗

注:EDS:日间过度思睡

指南就遗传、自身免疫、感染以及神经环路变化等机制与发作性睡病发生之间的密切关系进行了较为详细的阐述。

在遗传学方面,某些基因如 *DQB1*06:02*、*DQB1*03:01* 与发作性睡病密切相关;在免疫因素上,免疫损伤后分泌素细胞凋亡或退行性病变,导致下丘脑分泌素减少;下丘脑分泌素-1(Hcrt-1)水平下降可影响神经环路,导致快速眼球运动(rapid eye movement, REM)期睡眠不受抑制和骨骼肌失张力,引起思睡和猝倒发作。以上发病机制的更新有助于加深临床对于疾病的深入了解,为疾病诊断治疗提供了坚实的理论基础。

三、发作性睡病的临床表现

新版指南关注不典型猝倒发作,认为猝倒是一个连续的动态过程。

发作性睡病的核心症状为临床所熟知,但由于疾病的复杂性,发作性睡病患者常合并其他症状,临床工作中也应注意鉴别。因此,不同于旧版指南中将发作性睡病的临床表现分为核心症状和伴随症状,新版指南将其分为核心症状和其他症状,在强调发作性睡病核心症状的同时提示临床不应忽视其他症状,并且新指南关注了不典型猝倒发作。

发作性睡病的核心症状包括 EDS、猝倒、入睡前幻觉、睡眠瘫痪和睡眠障碍,其中前四者又合称为发作性睡病四联症。其中猝倒是发作性睡病 1 型最具特征性的临床表现,发生率约为 75%,通常发生于 EDS 出现后 1 年内。猝倒发作时临床症状复杂多样,除典型的突发肌张力下降、局部骨骼肌无力等典型发作表现外,新版指南提出了不典型发作,并将其描述为持续性肌无力症状和局部运动增多的症状,其中前者包括持续的垂头、溜肩、持久的眼睑缩小和吐舌、步态不稳、强迫下蹲体位等;后者可表现为反复的抬眉、面部抽动、舌体搅拌、头部摇摆、颈部后仰、四肢抽动,甚至躯干和肢体的一系列抽动样动作等;并强调猝倒发作是一个以肌张力下降为主,常混合局部爆发性、短暂的肌张力增高、抽动样动作的连续动态过程,临床应注意识别。

发作性睡病的其他症状包括肥胖、性早熟、精神障碍、认知功能损害、偏头痛等。在临床工作中,应全面评估患者

的核心症状及伴随的其他症状,进行综合治疗。REM 期睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder, RBD)及阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)在 2015 版指南中被作为伴随症状,新版指南不再将二者作为其他伴随症状而将其归为睡眠障碍,对其重视度有所提升。新版指南强调了发作性睡病的认知功能损害,反映在临床的其他症状如工作记忆、执行功能和持续注意力缺陷以及推荐的量表如蒙特利尔认知评估量表采集方面。

四、新增量表评估与检查推荐,助力全面疾病评估

(一)量表评估

量表作为发作性睡病患者症状及严重程度的重要评估工具,广泛应用于疾病的筛查、诊断和疗效评估。由于发作性睡病的预后通常与临床试验中使用的疗效指标相关性较差,因此有必要积极探索和应用新的评估量表^[11]。除在 2015 版指南中介绍过的 Epworth 嗜睡量表(Epworth Sleepiness Scale, ESS)和斯坦福嗜睡量表(Stanford Sleepiness Scale, SSS)外,2022 版指南增加了多个量表用于发作性睡病的评估和筛查。

1. EDS:新增 Ullanlinna 发作性睡病量表(The Ullanlinna Narcolepsy Scale)用于发作性睡病思睡和猝倒症状的评估;瑞士发作性睡病量表(The Swiss Narcolepsy Scale, SNS)用于 EDS 的筛查。

2. 猝倒:新增情绪触发猝倒问卷。

3. 夜间睡眠障碍相关量表:新增国际不宁腿综合征(International Restless Legs Syndrome)严重程度自评量表,用于衡量不宁腿综合征症状的严重程度;快速眼球运动睡眠行为障碍筛查问卷-中国香港版用于评价发作性睡病可能伴发的 RBD。

神经精神量表:新增简易精神状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估量表、阳性阴性症状量表及焦虑抑郁量表等,可从认知、精神状况、共病等多个维度评估患者的神经精神情况,反映了新版指南对于认知功能损害的重视。

上述量表的更新为全面评估患者核心症状和其他症状

提供了新的选择,临床工作中可根据应用环境和患者症状灵活选择,无需逐个量表测试。

(二)相关检查

1. 神经电生理检查包括夜间多导睡眠监测(nocturnal polysomnography, nPSG)、次日进行日间多次睡眠潜伏期试验(multiple sleep latency test, MSLT)以及清醒维持试验。

2. nPSG 检测在新版指南中变化较大,更加重视昼夜作息习惯、睡眠不足等因素对检查结果的影响,提出监测前 2 周应确保持续和充足的睡眠时间,且推荐监测前数据的采集应包含 2 个周末。

3. 基因检测、影像学检测、免疫相关检测不足,应受到更多重视。

发作性睡病的实验室检查在旧版指南的神经电生理检查、脑脊液 Hcrt-1 检测及基因检测的基础上,增加了脑影像学检查和免疫相关检测相关内容。对于神经电生理检查部分,新版指南基本延续了旧版指南中对 nPSG、MSLT 以及清醒维持试验的推荐,即 nPSG 及 MSLT 为诊断发作性睡病 1 型的可选检查项目, nPSG 和 MSLT 为诊断发作性睡病 2 型的必选检查项目,而清醒维持试验(maintenance of wakefulness test)不是发作性睡病的诊断性试验。其中,新版指南中对于 nPSG 监测的要求较上版指南有较大变化。2015 版指南重视避免睡眠干扰药物对监测结果准确性的影响,要求检查者在睡眠监测前停用睡眠干扰药物,并需在监测前 1 周保持每晚 7 h 以上的卧床时间。而新版指南则更加重视昼夜作息习惯、睡眠不足等因素对检查结果的影响,提出监测前 2 周应确保持续和充足的睡眠时间,且为避免周末和工作日睡眠的较大变异,推荐监测前数据的采集应包含 2 个周末,且患者 nPSG 前夜应卧床至少 7 h。同时强调检查不应在一夜气道正压通气(positive airway pressure, PAP)压力滴定后进行(包括分夜滴定或 PAP 滴定)。

另外,研究证据的更新进一步为发作性睡病的基因检测提供了依据。HLA-DQB1*06:02 作为发作性睡病最重要的遗传风险因素,在新版指南中强调了检测该基因的重要性,并指出无猝倒症状且 DQB1*06:02 阴性基本可排除发作性睡病 1 型。近年来随着研究的不断深入,影像学在发作性睡病中的应用受到越来越多的关注。通过基于体素的形态学测量方法(voxel-based morphometry)、基于表面的形态学测量方法(surface-based morphometry)等脑影像学手段可发现下丘脑损伤,并进一步探究其发病原因。在新版指南中,为排除脑部肿瘤、脱髓鞘病、变性病及脑损伤等导致的继发性发作性睡病,推荐首次就诊的患者需进行脑核磁共振、CT 检查。另外,在免疫相关检测上,TRIB2(tribbles homolog 2)被发现于发作性睡病 1 型患者的血清中含量增高,但目前还缺乏相关的循证医学研究证据,其应用仍需进一步验证。

五、优化诊断路径、增加鉴别诊断,提高发作性睡病诊断率

新版指南创新性地采用了诊断流程图用于发作性睡病 1 型和 2 型的诊断,增加了可读性和实用性,更加便于临床医生理解,具体诊断标准上与上版指南保持一致(图 1)^[4]。

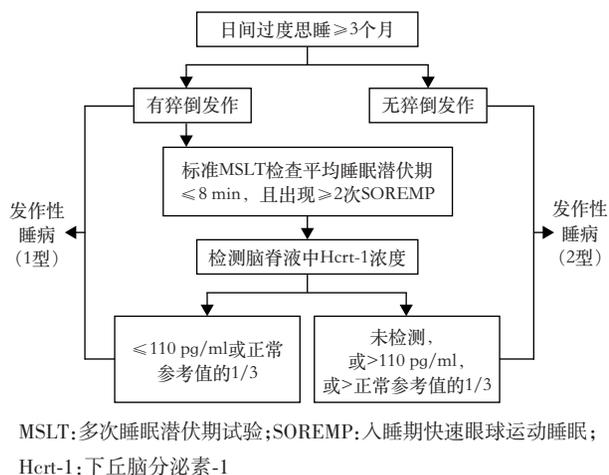


图 1 发作性睡病诊断流程(1, 2型)

Figure 1 Diagnosis process for narcolepsy (types 1 and 2)

发作性睡病临床表现多样化,起病隐匿、早期症状不典型,患者及非睡眠科医生对其认知不足,导致患者最初发病时常被误诊为其他疾病^[12]。为提高发作性睡病的诊断水平,新版指南增加了针对发作性睡病 EDS 和猝倒两大主要症状的鉴别诊断。

在 EDS 症状上,发作性睡病应注意与 OSA、特发性睡眠增多、克莱恩·莱文综合征、睡眠不足综合征和睡眠-觉醒节律紊乱、神经和精神类疾病及药物和物质滥用进行鉴别。其中,OSA 患者主要表现为小睡后仍不会感到头脑清醒;特发性中枢性过度睡眠的患者常缺乏 REM 睡眠相关的症状如猝倒、入睡幻觉、睡眠瘫痪等,可通过睡眠监测进行鉴别;克莱恩·莱文综合征患者通常 2~3 个月发作 1 次,发作时过度思睡,期间除吃饭、上厕所时间外睡眠长达 20 h、几天甚至几周,部分患者会伴有性功能异常、认知改变等;睡眠不足综合征和睡眠-觉醒节律紊乱患者的日间思睡症状可通过充足的睡眠消除。神经和精神类疾病、药物和物质滥用可能引起发作性睡病相关表现,前者应诊断为继发性发作性睡病,可通过积极治疗原发疾病缓解;而后者需要详细询问病史、用药史,必要时进行尿液毒物学筛查。

对于猝倒症状,应与癫痫、假性猝倒及其他原因导致的猝倒加以鉴别。癫痫患者通常无日间思睡发作且不能回忆发作过程,发作期脑电图可见痫样放电,而发作性睡病患者猝倒发作时意识清醒或不完全丧失,还可采取保护性动作,发作后可回忆发作过程,二者间可通过睡眠监测及 24 h 动态脑电图加以鉴别。假性猝倒常常发生于有人在场的情况下,可通过精神心理评估、MSLT 和脑脊液中的食欲素检测加以鉴别。另外,猝倒还应与放声大笑时肌肉无力、低血压、短暂性脑缺血发作、晕厥、神经肌肉疾病及睡眠瘫痪加以区分。以上增加的内容为发作性疾病的鉴别诊断提供了思路,有助于减少漏诊及误诊。

六、更新药物治疗推荐,丰富临床治疗选择

发作性睡病暂无法治愈,总体治疗目标如下。

1. 通过心理行为疗法和药物治疗,减少 EDS、控制猝

倒、改善夜间睡眠。

2. 帮助患者尽可能恢复日常生活和社会功能。
3. 尽可能减轻共病的症状。
4. 减少和避免药物干预带来的不良反应。

新版指南在发作性睡病的治疗理念上与旧版保持一致,同样强调控制发作性睡病症状应首先需考虑非药物治疗,因其治疗发作性睡病的基础,同时也是部分无法接受药物治疗的特殊患者(如孕妇和儿童早期)必要的治疗方法。非药物治疗部分进一步明确日间规律小睡的时间和次数,指出每日特定时间小睡 2~3 次、每次 15~20 min 有助于缓解 EDS、提高警觉性。同时强调应规范睡眠卫生习惯,包括维持睡眠环境安静,光线、温度适宜,保持规律的睡眠-觉醒节律以及避免睡眠剥夺、保证充足高质量的夜间睡眠等。

药物治疗是发作性睡病治疗的重点,亦是本次指南更新的重点。目前,发作性睡病的药物治疗仍以对症治疗为主。新版指南根据发作性睡病的核心症状进行分类,更新不同药物的推荐等级和证据级别,使治疗路径更加清晰。对于不同治疗药物的用法用量、不良事件以及注意事项进行了详尽的介绍。在具体药物上,基于近年来临床研究成果的积累,首次推荐替洛利生用于发作性睡病的治疗。

在针对 EDS 的治疗中,相较于旧版指南仅推荐莫达非尼作为首选药物,新版指南新增替洛利生(I 级推荐, A 级证据)和 γ -羟丁酸钠(I 级推荐, A 级证据)作为 EDS 的首选治疗药物。在次选药物上,新增索林非妥(I 级推荐, C 级证据)作为治疗选择之一,不再推荐司来吉兰和咖啡因。替洛利生是一种新型组胺 H3 受体拮抗剂/反向激动剂,通过增加中枢神经系统内源性组胺和其他兴奋性神经递质,如乙酰胆碱、多巴胺、去甲肾上腺素的释放,改善 EDS 和猝倒,于 2016 年和 2019 年先后在欧盟和美国被批准用于治疗发作性睡病,成为唯一获批治疗发作性睡病成人患者的非管制治疗方案,2021 年 9 月向国家药品监督管理局提交了进口新药申请。Harmony I^[13] 和 HARMONY-CTP^[14] 研究结果显示,替洛利生可显著降低患者的 ESS 评分、改善猝倒发作;同时对于入睡幻觉和睡眠瘫痪有明确的改善作用^[15]。目前,该药物在我国正在开展 I 期药代动力学研究和 III 期临床研究,有望为其在我国发作性睡病患者中治疗应用提供有力的证据支持。本次是该药物首次获中国指南推荐用

于发作性睡病的一线治疗,为中国患者的治疗带来了新的选择。另外, γ -羟丁酸钠能显著改善发作性睡病患者的 EDS、猝倒症状和疾病严重程度,且对于过度思睡的疗效优于莫达非尼,因此推荐 γ -羟丁酸钠作为 EDS 的首选治疗药物之一。索林非妥是一种具有双重作用的多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,有助于改善患者 EDS 症状^[16],新版指南推荐其作为 EDS 的次选药物。

在猝倒的治疗上,应注意药物对患者血压和心率的影响,传统治疗药物如文拉法辛等可导致血压升高和心率加快。同时,抗抑郁剂一旦停药易出现猝倒症状反弹。新版指南新增替洛利生和 γ -羟丁酸钠作为新的治疗选择,不仅具有显著的抗猝倒作用,且耐受性良好。其中,替洛利生作为新的治疗选择,治疗 7 周可使每周猝倒发作减少 75%^[15-16],在临床试验中未发现戒断症状,安全性较好。研究结果显示, γ -羟丁酸钠可显著降低猝倒发生率^[17],一般需要至少 3 个月发挥最大疗效。

对于入睡幻觉和睡眠瘫痪的治疗,旧版指南主要推荐了抗抑郁剂。最新研究结果显示,替洛利生(I 级推荐, A 级证据)和 γ -羟丁酸钠(I 级推荐, A 级证据)可明显改善入睡幻觉和睡眠瘫痪,因此新版指南推荐以上药物用于这两种症状的治疗。

发作性睡病四联症治疗的推荐意见详见表 2^[4]。

对于夜间睡眠紊乱的治疗中, γ -羟丁酸钠(I 级推荐, A 级证据)仍是目前唯一被证实对于治疗发作性睡病夜间睡眠障碍有确切疗效的药物。但由于其可能会增加睡眠呼吸障碍或肺换气不足的风险^[18],指南中强调,对可能存在以上基础疾病的患者,在服用 γ -羟丁酸钠前需进行 nPSG 和血二氧化碳监测。

相较于旧版指南,新版指南新增了对抑郁状态和焦虑状态以及精神病样症状的治疗推荐。对于抑郁状态和焦虑状态需要在认知行为治疗的基础上,使用镇静作用小的抗抑郁剂治疗;对于伴有精神病样症状的患者,建议首先排除相关精神疾病,选择适当的药物干预,同时需要注意增加体重的不良反应。

在特定人群的治疗中,新版指南新增关于儿童青少年和老年患者治疗的注意事项,为上述特殊人群的治疗提供精准、详细的指导。发作性睡病严重影响儿童青少年患者的学业和

表 2 发作性睡病四联症治疗的推荐意见^[4]

Table 2 Recommendations for the treatment of tetralogy of narcolepsy^[4]

症状	替洛利生 ^a	莫达非尼 ^b	γ -羟丁酸钠 ^b	马吲哚 ^b	索林非妥 ^c	哌甲酯 ^b	文拉法辛 ^a	氯米帕明 ^a	帕罗西汀 ^a	瑞波西汀 ^a
日间过度思睡	I 级推荐, A 级证据	I 级推荐, A 级证据	I 级推荐, A 级证据	I 级推荐, A 级证据	I 级推荐, C 级证据	II 级推荐, C 级证据	-	-	-	-
猝倒	I 级推荐, A 级证据	-	I 级推荐, A 级证据	II 级推荐, C 级证据	-	-	II 级推荐, C 级证据			
入睡幻觉和睡眠瘫痪	I 级推荐, A 级证据	-	I 级推荐, A 级证据	-	-	-	III 级推荐, D 级证据			

注:“非精神药品”;^b一类精神药品;“尚未在国内申请上市,未进行精神药品的判定”;-:无相应推荐内容

身心发育,因此对于该类患者需要积极治疗。在非药物治疗的基础上,应谨慎用药,充分考虑药物治疗的获益和潜在风险。而老年患者常伴心血管疾病及呼吸系统疾病,在治疗前应详细询问患者其他药物的使用情况,避免导致严重后果。

七、总结

发作性睡病作为一种罕见疾病,严重影响患者的学习、生活和社会功能。早期诊断、规范治疗对改善患者病情、帮助患者回归正常生活十分重要。由于该病发病率低、临床认知不足,且此前发作性睡病的治疗常为对症治疗,因此为疾病的诊治带来多重困难。本次指南的更新以国内外前沿研究和进展为基础,完善了疾病的诊断流程、介绍了新的治疗药物,为发作性睡病的临床诊疗提供了新思路、新选择,有望进一步提升我国对发作性睡病的诊治水平。目前,发作性睡病相关的众多基础研究和临床试验正在进行中,期待在不久的将来有更多循证医学证据的诊断方法和药物不断涌现。同时,目前指南中引用的多为国外的研究成果,期待我国更多的科研人员投入到发作性睡病的研究中,为下一次指南更新提供我们中国人自己的研究数据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

志谢 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组

作者贡献声明 王赞:文章撰写;王玉平:研究指导、论文修改;唐吉友:资料整理、文献检索

参 考 文 献

- [1] 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(6):445-452. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.003. Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Sleep Disorders, Sleep Disorders Group of the Neurology Professional Committee of the Medical Science and Technology Committee of the People's Liberation Army. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of narcolepsy[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(6): 445-452. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.003.
- [2] Morrish E, King MA, Smith IE, et al. Factors associated with a delay in the diagnosis of narcolepsy[J]. Sleep Med, 2004, 5(1): 37-41. DOI: 10.1016/j.sleep.2003.06.002.
- [3] Thorpy MJ, Krieger AC. Delayed diagnosis of narcolepsy: characterization and impact[J]. Sleep Med, 2014, 15(5): 502-507. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.01.015.
- [4] 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(2022版)[J].中华神经科杂志,2022,55(5):406-420. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211228-00934. Chinese Society of Sleep Disorders. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of narcolepsy (2022) [J]. Chin J Neurol, 2022, 55(5): 406-420. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211228-00934.
- [5] American Academy of Sleep Medicine. ICSD: 3 International Classification of Sleep Disorders[M]. 3rd ed. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014: 143-161.
- [6] Wing YK, Li RH, Lam CW, et al. The prevalence of narcolepsy among Chinese in Hong Kong[J]. Ann Neurol, 2002, 51(5): 578-584. DOI: 10.1002/ana.10162.
- [7] Wilner A, Steinman L, Lavie P, et al. Narcolepsy-cataplexy in Israeli Jews is associated exclusively with the HLA DR2 haplotype. A study at the serological and genomic level[J]. Hum Immunol, 1988, 21(1): 15-22. DOI: 10.1016/0198-8859(88)90077-8.
- [8] Bassetti C, Kallweit U, Vignatelli L, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children[J]. J Sleep Res, 2021, 30(6): e13387. DOI: 10.1111/jsr.13387.
- [9] Yeh JY, Shyu YC, Lee SY, et al. Comorbidity of narcolepsy and psychotic disorders: a nationwide population-based study in Taiwan[J]. Front Psychiatry, 2020, 11: 205. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00205.
- [10] Shin YK, Yoon IY, Han EK, et al. Prevalence of narcolepsy-cataplexy in Korean adolescents[J]. Acta Neurol Scand, 2008, 117(4): 273-278. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2007.00930.x.
- [11] Bassetti C, Kallweit U, Vignatelli L, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children[J]. Eur J Neurol, 2021, 28(9): 2815-2830. DOI: 10.1111/ene.14888.
- [12] 袁潇,孙美珍.发作性睡病的流行病学特征及临床研究进展[J].中国现代医学杂志,2022,32(2):49-53. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.02.010. Yuan X, Sun MZ. Epidemiological features and clinical research progress of narcolepsy[J]. China J Modern Med, 2022, 32(2): 49-53. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.02.010.
- [13] 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): 1068-1075. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70225-4.
- [14] Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(3): 200-207. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30333-7.
- [15] Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study[J]. Sleep, 2019, 42(11): zsz174. DOI: 10.1093/sleep/zsz174.
- [16] Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy[J]. Ann Neurol, 2019, 85(3): 359-370. DOI: 10.1002/ana.25423.
- [17] Drakatos P, Lykouras D, D'Ancona G, et al. Safety and efficacy of long-term use of sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy in routine clinical practice[J]. Sleep Med, 2017, 35: 80-84. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.03.028.
- [18] George CF, Feldman N, Inhaber N, et al. A safety trial of sodium oxybate in patients with obstructive sleep apnea: acute effects on sleep-disordered breathing[J]. Sleep Med, 2010, 11(1): 38-42. DOI: 10.1016/j.sleep.2009.06.006.

