



睡眠医学： 当代诊疗基础与新进展

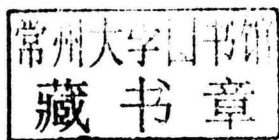
刘振华 编 著



睡眠医学：

当代诊疗基础与新进展

刘振华 编 著



吉林出版集团·吉林科学技术出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

睡眠医学：当代诊疗基础与新进展/刘振华编著. —长春：吉林科学技术出版社，2015.5

ISBN 978-7-5384-9126-5

I. ①睡… II. ①刘… III. ①睡眠障碍—诊疗

IV. ①R749.7

中国版本图书馆CIP数据核字(2015)第094368号

睡眠医学：当代诊疗基础与新进展

编 著 刘振华
出 版 人 李 梁
选题策划 王要军
责任编辑 孟 波 潘竞翔
封面设计 王 博
制 版 北京雅图图书印刷有限公司
开 本 850×1168毫米 1/32
字 数 250千字
印 张 10.5
版 次 2015年5月第1版
印 次 2015年5月第1次印刷
印 数 3000册

出 版 吉林出版集团
吉林科学技术出版社
发 行 吉林科学技术出版社
地 址 长春市人民大街4646号
邮 编 130021
经 销 新华书店
印 刷 北京雅图图书印刷有限公司

书 号 ISBN 978-7-5384-9126-5
定 价 40.00元

版权所有 翻印必究

前 言

睡眠是高等脊椎动物周期性出现的一种自发的和可逆的静息状态，表现为机体对外界刺激的反应性降低和意识的暂时中断。人的一生大约有 1/3 的时间是在睡眠中度过的。当人们处于睡眠状态中时，可以使人们的大脑和身体得到休息、休整和恢复，适量的睡眠有助于人们日常的工作和学习。科学提高睡眠质量，是人们正常工作学习生活的保障。睡得好是健康的标志，而睡眠障碍则严重影响生活质量，降低工作效率。随着现代生活节奏的加快及生活方式的改变，各种睡眠障碍日益成为一个突出的医疗及公共卫生问题，并逐渐引起人们的密切关注。

随着医学科学的发展以及人们对生活质量要求的提高，睡眠障碍与睡眠相关疾病日益受到医学界的重视，诊疗水平迈进了一个新的阶段。临床上，因睡眠问题就诊的患者日益增多。

睡眠医学是一门新兴的边缘交叉学科。临床实践中，各个专科的医生都会遇到这样的情况：本专科的患者因为专科疾病本身，或者在治疗过程中因为药物副作用等原因导致各种睡眠问题，影响生活质量，甚至影响原发病的治疗。因此，非睡眠医学的医生也需要充实睡眠医学知识，以利于更好地诊治患者。基于此，我感到有必要编写一本睡眠医学的专著。本人长期从事睡眠医学的研究，根据我的临床经验，结合睡眠的基础研究成果、新技术、新进展，融会贯通，编写了本书。

本书的编写及出版得到了山东大学附属省立医院领导和山东省睡眠医学中心同事们的鼎力支持和帮助，在此一并表示感

谢。限于篇幅，本书有些睡眠内容未能囊括于内，略显遗憾；限于水平，错误或不当之处还请广大读者海涵并提出宝贵意见，以便有机会再版时，使本书更加完善、臻美。

刘振华

2015年3月于山东大学附属省立医院

目 录

第一章 睡眠与觉醒	1
第二章 睡眠机制与进展	9
第一节 睡眠机制概述	9
第二节 睡眠的分子机制	14
第三节 谷氨酸在睡眠中的作用	18
第四节 5-羟色胺在睡眠中的作用	26
第五节 腺苷受体在睡眠中的作用	31
第六节 生物钟基因 period3 与睡眠	35
第七节 内源性促睡眠物质研究	43
第八节 星形胶质细胞与睡眠	52
第九节 睡眠的电生理研究	57
第十节 宽恕与睡眠质量	62
第三章 临床诊断思路	70
第一节 病史采集和体检	70
第二节 物理检查	72
第三节 多导睡眠监测	75
第四节 多导睡眠仪应用进展	84
第五节 睡眠诊断常用量表	91
第六节 多次小睡潜伏期试验和清醒状态维持试验 ..	101
第七节 睡眠呼吸疾病的上气道检查	104
第四章 睡眠障碍诊疗与进展	110
第一节 睡眠障碍	110
第二节 睡眠呼吸障碍	117
第五章 常见睡眠疾病	129
第一节 失眠	129
第二节 过度睡眠	141
第三节 异态睡眠	143
第六章 睡眠障碍的非药物治疗	151
第七章 睡眠障碍的药物治疗	156
第一节 失眠症的药物治疗	156
第二节 嗜睡症的药物治疗	165

第三节	其他类型睡眠障碍的药物治疗	177
第四节	褪黑素类药物	178
第八章	神经系统疾病与睡眠障碍	187
第一节	脑外伤后睡眠障碍	187
第二节	脑卒中后睡眠障碍	192
第三节	帕金森病患者的睡眠障碍	197
第四节	阿尔茨海默病睡眠障碍	202
第五节	癫痫睡眠障碍	209
第六节	神经退变性疾病与快动眼睡眠障碍	213
第九章	妇产科睡眠障碍	222
第一节	妊娠期睡眠障碍	222
第二节	妊娠晚期妇女睡眠障碍	227
第三节	围绝经期睡眠障碍	232
第十章	老年睡眠障碍	237
第一节	老年人的睡眠质量	237
第二节	老年人睡眠障碍对记忆功能的影响	244
第三节	老年糖尿病与睡眠障碍	249
第十一章	儿童睡眠障碍	255
第一节	夜惊	255
第二节	梦魇	257
第三节	梦游	258
第四节	入睡困难和失眠	259

第一章 睡眠与觉醒

人每天的总睡眠时间随着年龄增长而减少，在生命的早期表现的尤其明显，1岁以内的婴儿每天睡16~18小时，3个月之前呈多相型睡眠模式，每睡3~4小时清醒1次，喂奶、吃饱了再睡，大部分3个月以后的婴儿，夜间能睡一个长觉，不需要喂食。一岁幼儿每天睡14小时左右，5岁儿童每天睡12小时左右，10岁儿童每天睡10小时左右，白天觉醒、夜间睡觉单相型睡眠模式，到了青春期稳定于每天夜间7~8小时。

一、正常睡眠

正常睡眠结构包括REM睡眠与NREM睡眠两个不同的睡眠时相。在整夜睡眠过程中，NREM睡眠与REM睡眠常以90~100分钟的间歇交替出现。成年人入睡后，必须先经过NREM睡眠1~3期和3~2期的顺序变化后才能进入第一次快波睡眠。在一夜中典型的睡眠节律是按以下程序进行：觉醒→NREM 1期→2期→3期→2期→第一次REM睡眠，为第一个周期，然后再次重复NREM 2期→3期→2期→第二次REM睡眠，如此循环。整夜睡眠中将出现4~6个上述周期的变化。而整个睡眠过程的每个睡眠周期中的NREM睡眠和REM睡眠都不是前一个周期的简单重复，越到后半夜，REM睡眠越长、NREM睡眠越短。

整个睡眠周期中，并不是一定要经历所有的睡眠阶段，但都是从NREM1期开始，有时REM睡眠也可阙如。NREM睡眠占整个睡眠周期的75%~80%，REM睡眠占整个睡眠周期的20%~25%。正常成人可以直接从睡眠周期的任何时间转

为觉醒状态，但是觉醒状态只能直接转入 NREM 睡眠。成人 REM 睡眠时间约占整个睡眠过程的 1/4，老年人睡眠总时间减少，REM 睡眠时间所占比例也减少，而儿童期 REM 睡眠时间的比例可达 1/2，研究表明这有利于大脑发育。Weisman 对睡眠的研究证明，随着夜班、倒班睡眠—觉醒周期的倒转，下垂体分泌各种激素的起伏周期是可以相应地倒转过来的。因此，只要按照特定的环境条件，把作息时间做适当调整，符合其特定的睡眠—觉醒节律，并且尽可能安排足够的睡眠时间，机体慢慢地就会适应这种作息周期，到时仍可以安寝如常，不必担忧。

睡眠是人类的基本需要，是意识状态 (states of consciousness) 正常变化的最明显例子。睡眠并非意识丧失，因为睡眠时人会做梦，从而经历了一系列丰富的生理和心理活动。睡眠又是一种行为状态，如感觉阈值提高、姿势的特殊变化以及特征性的脑变化。睡眠障碍也会涉及许多行为及意识问题。

睡眠是动物界普遍存在的生理现象。但睡眠时间、形式有种系差异，长的可达 20 小时 (蝙蝠)，短的只需 3~4 小时 (如马、牛、羊)。睡眠形式在有的动物是每天一次，夜晚或白天穴居睡眠；也有的是一天中分若干段睡眠，并可随睡随醒。人类的睡眠—觉醒呈周期性改变，并与昼夜节律一致，这种周期是由体内“生物钟”所控制的。

二、睡眠—觉醒周期节律

绝大多数人类的睡眠—觉醒周期节律与地球运转的昼夜节律相似，也有个别例外。大量研究表明，睡眠—觉醒周期调节系统主要由昼夜节律系统和睡眠稳态调节系统构成。

(一) 内源性周期

人类由于长期随着地球运转昼夜节律的变化，由此也带来

了机体内环境的相应变化,例如体温在 24 小时期间可以有 1°C 的波动,一般在傍晚达峰值,凌晨最低。激素释放也有昼夜节律的变化;如褪黑色素(melatonin)释放的峰水平在夜间,生长激素则在前半夜释放;反之,皮质醇及睾酮则在清晨(苏醒时)而肾上腺素在午后释放。人们把大自然的这种现象叫“生物钟”现象。

人体本身也像一架“生物钟”,睡眠就是生物钟现象之一。在长期的生活实践中,每人都有自己的睡眠习惯,有的人习惯于早睡早起,有的人却习惯于晚睡晚起,有的人则定时睡觉,定时醒来。

(二) 睡眠稳态对睡眠—觉醒的调节作用

20 多年来大量研究揭示,哺乳动物的睡眠—觉醒周期节律可能是由昼夜节律过程(C 过程)和睡眠稳态过程(S 过程)共同作用的结果。

睡眠稳态过程是指在觉醒期睡眠压力会逐渐增加,产生睡眠债,为了调节睡眠债状态,机体就会主动地进入睡眠状态。睡眠稳态是机体所需要的,它依赖于之前的睡眠—觉醒时间。腺苷是一种内源性睡眠物质。在长时间觉醒过程中,腺苷在脑内的聚集可能是睡眠稳态发生的生理基础。腺苷在觉醒期间大量聚集于基底前脑,兴奋腹外侧视前核睡眠活性神经元,通过其释放 γ -氨基丁酸和促生长激素神经肽等抑制性神经递质,作用于结节乳头体核、蓝斑核、背缝核以及胆碱能(脑桥脚/被盖背外侧核)等上行觉醒系统,启动 NREM 睡眠。

目前,对睡眠稳态调节机制的研究主要是集中在对内源性睡眠相关物质的研究上。已经知道的内源性睡眠相关物质主要包括:腺苷、褪黑素、某些细胞因子以及神经肽等。尤其是睡眠因子的鉴定已经成为睡眠研究领域的一大热门。动物实验中发现了大量的睡眠相关物质,然而这些物质对人类的作用并不

清楚，其具体功能及机制亟待进一步证实。可以预知，睡眠因子的研究，不但可以丰富睡眠稳态调节机制的具体内容，而且还可以为目前日益严重的睡眠障碍问题的解决提供新的途径。

(三) 生物钟的调节

如果让人在很深的洞里生活一个月，没有太阳光线，没有时间信息，完全与外界社会隔离，称为“无时间状态”(no-time)。研究发现，这些人将会每天晚睡一个小时，第二天晚起床一个小时，说明睡眠—觉醒节律的周期不完全等于地球自转的24小时，而比24小时长，大部分人是25小时，有的人是27小时或30小时。人体脑内的生物钟为了使睡眠—觉醒周期保持与地球24小时自转周期时钟相一致，通过外部的光线，每天早上起床的时间，会自动调整零点，把这小时的差距拨正，以适应地球自转24小时昼夜节律，保持每天晚上大约在同一时间睡觉，第二天早上又大约同一时间起床。

因此，生物钟节律并不是被动的、继发的应答反应，而是身体内部一种内在性的主动过程，即使将环境中的各种因素都严格控制在恒定状态，其生物钟节律现象也会照样出现。

洲际飞行后人体发生的时差反应也说明了这个现象。当人们从东向西或自西向东到达大洋彼岸时，新环境的日出日落与出发地点的时间完全不同，甚至形成昼夜颠倒，在最初几天里，人们的生物钟仍然按照故居时间活动，所以常常发生晚上失眠的情况，因为这时的故居正是白天，到了白天却又是昏昏欲睡，而此时故居的时间正是晚上。这也可以说明人体具有这种生物钟现象。如果有的人睡眠—觉醒周期过长，如28小时或30小时，那么他的生物钟调整零点就很困难，这种人难以遵循社会生活习惯，如果按自己的节律生活，则睡眠正常。那些完全不能感受光线的先天性盲人，生物钟得不到光线的刺激，他们调整睡眠—觉醒周期为24小时节律也比较困难，社会因素在帮助生

物钟的调整过程中起到一定作用，毕竟盲人在睡眠紊乱中是一个特殊群体。夜生活过多的人，影响生物钟零点的调节，久之，睡眠规律破坏，容易诱发失眠。

三、觉醒状态

唤醒是觉醒 (wakefulness) 与睡眠昼夜节律性生理活动变化的组合，后两种意识状态的昼夜交替是人类生存的必要条件，构成了生物特有的意识形式。

醒时，脑电波一般呈去同步化快波，闭目安静时枕叶可出现 α 波，抗重力肌保持一定的张力，维持一定的姿势或进行运动，眼球可产生追踪外界物体移动的快速运动。睡眠时，脑电波一般呈同步化慢波，嗅、视、听、触等感觉减退，骨骼肌反射和肌张力减弱，自主神经功能可出现一系列改变，如血压下降、心率减慢、瞳孔缩小、尿量减少、体温下降、代谢率降低、呼吸变慢、胃液分泌增多而唾液分泌减少、发汗增强等。但这些改变是暂时的，较强的刺激可使睡眠中断而转为觉醒。觉醒状态的维持是脑干上行网状激动系统 (ascending reticular activation system) 的功能，主要通过非特异性投射系统弥散性投射到大脑皮质。巴比妥类药物可以阻断上行激动系统的活动而起催眠的作用。此外，大脑皮质的感觉运动区、额叶、眶回、扣带回、颞上回、海马、杏仁核、下丘脑等脑区也可通过下行纤维兴奋网状结构。

四、睡眠的周期

人一生大约有三分之一的时间是在睡眠中度过的，睡眠是机体复原、整合和巩固记忆的重要环节。自从 1928 年德国心理学家 Hans Berger 首先发现人在睡眠和觉醒时脑电活动节律不同，提出了“脑电图”(EEG) 一词后，人类对睡眠便有了更深入的了解。关于睡眠的分期，曾有过许多不同的划分方法：如可以根据睡眠时的 EEG 特征、眼球运动情况并结合睡

眠的深度来进行睡眠分期。目前国际上通用的方法是根据睡眠过程中的眼球运动情况、脑电图 (EEG) 和肌张力的变化等，将睡眠划分为 REM 睡眠 (快速眼动睡眠, rapid eye movement sleep, REM) 和 NREM 睡眠 (非快速眼动睡眠, non-REM)。

根据 2007 年美国睡眠医学学会制定的最新睡眠分期判读指南，各期睡眠的特征如下：

(1) 觉醒期：一般为连续的 α 波，但波幅逐渐降低，此时虽然有点犯困，但对周围环境还是保有一定的注意力。

(2) NREM 1 期 (Stage 1)：实际上是清醒到睡眠之间的过渡阶段。此时脑电活动减慢，心率和呼吸速度放慢。有部分的 α 波，但是相对于觉醒期来说 α 波逐渐减少，所以频率变慢，并且含有 θ 波和频率较慢的 β 波，频率较慢的 θ 波和 β 波不规则的混杂出现，在该期睡眠中一般不会出现纺锤波和 K-复合波，如有的话，出现频率每分钟不能超过一次。在这一期睡眠中，眼球可以有持续飘移运动，睡眠迷迷糊糊。这一时期占总睡眠时期的 2%~5%。

(3) NREM 2 期 (Stage 2)：这一时期睡眠比 1 期睡眠要深，2 期睡眠的特点是明显地看见 K-复合波和纺锤波。波幅先由小到大，再由大到小，形似纺锤，频率每秒 12~14 次。此期也可以出现高振幅慢波，即 δ 波，但所占的比例应在 20%以下。此时脑电活动减慢，心率和呼吸速度放慢，实际上已经进入了真正的睡眠而处于浅睡的状态。这一时期占总睡眠时期的 45%~55%。

(4) NREM 3 期 (Stage 3)：脑电波频率明显变慢，每秒 4~7 次，波幅增高，开始出现每秒 0.5~3 次的极慢波即 δ 波，也有少量 β 波。此期 δ 波所占比例逐渐增加至 50%以上。纺锤波可持续存在。此期睡眠程度加深，唤醒阈明显升高，不容易被唤醒。这一时期占总睡眠时期的 20%~30%。

(5)REM 睡眠: REM 睡眠又称为快波睡眠 (fast wave sleep, FWS) 或异相睡眠 (paradoxical sleep)、去同步化睡眠 (desynchronized sleep) 等。此阶段 δ 波明显减少, 有 θ 波, 有时还有一些 α 波。这一时期占总睡眠时间的 20%~25%, 每夜出现 4~6 次的循环, 在第一次循环中, REM 睡眠持续 10 分钟左右, 而在往后的循环中, REM 可持续到一个小时。最后一次 REM 睡眠时间最长, 睡眠最深, 唤醒阈也最高。

其中 NREM 1 期 2 期为浅睡阶段, 此阶段容易被唤醒, NREM 3 期被认为是较深的睡眠, 儿童的尿床、梦游或夜惊均发生在此阶段。在整个睡眠期间, 先是从 NREM 1 期到 3 期的顺序进行, 然后再以相反的顺序返回到 1 期; 之后有 REM 阶段插入, 持续 10~20 分钟, 再进行 NREM 睡眠周期。关于睡眠质量, 研究发现 NREM 睡眠中以 3 期睡眠最为重要, 大脑可以得到充分休息, 消除疲劳的效果也最好。3 期睡眠时间越长, 睡眠质量就越好, 如果 1 期 2 期睡眠占的比例高, 睡眠质量就差, 总有睡不醒, 不能解乏的感觉, 就会出现睡眠不足的表现。相反, 一个人虽然睡得短, 但如果 3 期深睡眠多, 则睡眠质量反而高, 醒后精力充沛, 所以短而深的睡眠比长而浅的睡眠好。近年来生化方面的研究证明了生长素的分泌高峰是在慢波睡眠阶段。生长素促进 RNA 和蛋白质的合成, 因此, 认为慢波睡眠阶段很可能是 RNA 和蛋白质的合成时期, 是恢复体力消除疲劳的时期。

REM 睡眠是一种生物学需要, 往往与做梦有关, 多梦是本期的主要特征, 该期被唤醒者绝大多数报告正在做梦。长期阻断人的 REM 睡眠, 会引起类似精神病患者的严重的认知障碍。一般情况下, 阻断 REM 睡眠后, 人体会有一种补偿机制, 会自动延长 REM 睡眠时间, 以补充其不足。REM 睡眠有时会突然中断, 这往往是某些疾病发作的信号, 例如心绞痛、哮

喘等疾病。如果一个人几天晚上每当出现快速眼球运动时被唤醒，REM 睡眠时间减少，便会感到烦躁、紧张。回到正常的睡眠状态后，REM 睡眠出现的时期会延长，以弥补前几天的不足。人在婴儿时期 NREM 睡眠和 REM 睡眠约各占一半，以后 REM 睡眠时间逐渐减少，到 20 岁前后下降到占总睡眠时间的 20 ~ 25%。详见表 1-1。

表1-1 REM 睡眠与 NREM 睡眠的比较

	REM 睡眠	NREM 睡眠
唤醒阈	较高	较低
肌张力及姿势调整	肌松弛，约 20min 调整一次姿势	肌张力较高
自然清醒	较频繁	不频繁
做梦	85%	15%
记住梦内容可能性	大	小，NREM 开始 8min 后记住梦可能性为零
梦的性质	64%较悲伤、恐怖或愤怒，18%较快乐或兴奋	较平和、愉快，较模糊，很难记住内容
梦多见于	睡眠的后 1/3	睡眠的后 1/3
梦占睡眠的时间	75%~ 80%	20%~ 25%

第二章 睡眠机制与进展

第一节 睡眠机制概述

现代人随着生活方式的改变，睡眠障碍和与睡眠相关疾病的发生率也明显升高，严重影响人们的生活质量和生存时间，因此进一步加深对睡眠机制的研究和认识，将有助于睡眠障碍的防治。睡眠由两个时相组成，即快速眼动相睡眠 (rapid eye movement sleep, REMs) 和非快速眼动相睡眠 (non-rapid eye movement sleep, NREMs)。REMs 以快速眼球运动为特征，伴梦和丰富的脑活动。根据脑电图 (EEG) 特点 NREMs 又分成 4 期，即 I、II、III 和 IV 期，由于 III~IV 期 EEG 表现以 H、D 波为主，故又称慢波睡眠 (slow wave sleep, SWS)。

一、昼夜节律与睡眠

自 20 世纪 70 年代开始，关于睡眠的研究已证明，睡眠的发生受自我平衡和昼夜节律两种机制调控。昼夜节律是所有生物体对可预测环境变化的一种综合性适应，它是可以持续运行，并以大约 24 h 为周期的生物节律，它不仅是生物体对环境变化的被动反应，而且是一种内源性的，似乎由一种内在计时机制所启动，这种计时机制称之为生物钟。Stephan 于 1972 年证明人类生物钟位于下丘脑前部的视上核 (suprachiasmatic nuclei, SCN)。SCN 如何启动睡眠的机制仍然不清楚，下述机制可能与 SCN 对睡眠的调节有关。SCN 和松果体之间可

能有一反馈环路，以维持褪黑素 (melatonin) 白天的基础分泌和夜间高峰分泌。褪黑素生成必需的氮位乙酰基转移酶 (N-acetyltransferase, NAT) 受 SCN 昼夜节律控制，而且是光敏感的，当光照增加，NAT 活性快速而急剧下降，从而使褪黑素生成减少。

正常情况下，昼夜节律是随环境明暗周期而变化，但目前研究证明许多基因与生物钟有关，称之为分子生物钟基因 (molecular clock gene)，如人类的 Periodogene(per 1, per 2, per3), timeless(tim)、clock 和 bmall。大多数基因都含有一个 Per-Arnt Stim(PAS) 位点，介导蛋白与蛋白间相互作用，调节昼夜节律，因此认为生理和行为的昼夜节律均在生物基因的控制之下。可以假设，昼夜节律改变的疾病如睡眠障碍是由于生物钟基因改变引起。

二、睡眠的神经生理机制

过去观点认为下丘脑后部为觉醒中枢，前部为睡眠中枢，现大多认为睡眠和觉醒由一个相互呈链状连接的复杂系统调节，这个系统中某部位损害并不产生持久的睡眠—觉醒状态紊乱，而由环路中性质相似的神经元代偿。

(一) NREMs 的神经生理机制

睡眠被动理论认为睡眠是由于外界感觉信号的传入减少或停止引起的，上行性网状激活系统是维持觉醒所必需的。丘脑是传入信号减弱的第一站，NREMs 的重要脑电震荡，即睡梭、D 波和慢波震荡主要起源于丘脑和皮层，其电生理改变是神经元超极化，主要功能是中断脑与外界的联系，诱导睡眠。

许多实验证明下丘脑前端的视前区 (preoptic area, POA) 损伤可使动物睡眠减少，因此 POA 是与睡眠有关的主要脑区。POA 含热敏感性睡眠激活神经元，局部 POA 或基底前脑 (basal forebrain, BF) 加热可增加 NREMs 和 EEG 的 D 波。Ruben