

年度盘点—睡眠障碍疾病

2025年,睡眠障碍疾病药物治疗取得突破

●许华俊 殷善开

睡眠是个体生存最保守的行为学组分,是脑与机体的特殊功能状态,对维持机体正常生理功能至关重要。睡眠健康是身心健康的重要基石,然而,随着社会高速发展,睡眠健康已成为重要的公共卫生问题。

为了促进国民睡眠健康,我国制定了最新的睡眠障碍疾病诊治指南,已从国家政策和医疗保健等层面制定了相应的睡眠健康战略。然而,在识别影响睡眠障碍的深层次因素、提升医疗保健服务能力以及完善睡眠监测体系等方面,仍然存在明显的局限、面临严峻的挑战。

2025年,睡眠障碍疾病,尤其是阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)和失眠(Insomnia),在临床和基础研究方面均取得了显著进展。本文对2025年该领域的最新成果进行概述。

一、OSA的研究进展

睡眠监测是OSA诊断的金标准,通过对6366名成年人的睡眠监测数据(涵盖448项睡眠特征)及其身体特征表型进行关联分析,研究发现了数千个显著关联。其中,内脏脂肪组织(VAT)与校正性别、年龄和身体质量指数(BMI)后的呼吸暂停低通气指数相关。与其他身体特征表型相比,睡眠特征能较好地预测胰岛素抵抗、血脂(如甘油三酯)和心血管指标。肠道微生物组相关指标和饮食在预测OSA症状方面能力突出,特别是在预测嗜睡症状方面,超过了年龄、BMI和VAT等指标。探索睡眠特征与身体特征表型的关联,并基于睡眠监测指标开发预测模型,有助于深化对疾病的理解。

OSA常伴有肥胖,但非肥胖OSA人群的遗传因素尚未明确。通过对FinnGen研究中非肥胖OSA个体进行全基因组关联分析,发现5-羟色胺受体1F(HTR1F)与非肥胖OSA存在显著关联,并在独立样本中获得了验证。HTR1F也与睡眠数据,特别是夜间觉醒次数相关。单细胞测序结果显示,HTR1F在神经元中表达;对表达数量性状位点数据的分析,进一步支持其在睡眠相关神经元中发挥重要的调控作用。



许华俊

持续气道正压通气(CPAP)是OSA的首选治疗方式,然而,CPAP对于OSA相关合并症的疗效尚存争议。整合来自30项研究超过100万名OSA患者的荟萃分析数据显示,与未使用CPAP治疗的OSA患者相比,使用CPAP患者的全因死亡风险降低37%,心血管相关死亡风险降低55%,且存在剂量效应关系,即CPAP使用越规律,OSA患者获益越大。

OSA是帕金森病的独立危险因素,可使帕金森病风险显著增加。一项基于超1100万美国退伍军人健康档案的大规模队列研究显示,与不使用CPAP相比,早期CPAP使用可使OSA患者的帕金森病患病风险降低31%,且可显著降低OSA伴帕金森病患者跌倒、骨折和死亡的风险。

上海市第六人民医院团队牵头开展了一项多中心临床研究,共招募了148名符合中重度OSA诊断和研究纳入标准和排除标准的研究参与者,并随机分配接受单独最佳支持治疗(BSC)或BSC+CPAP干预。研究者分别在随机化前和CPAP治疗后第3、6和12个月对研究参与者进行认知行为功能、脑功能影像的评估。结果发现,经过6个月治疗后,BSC+CPAP组和BSC组的OSA患者脑默认模式网络和脑皮质厚度存在显著差异。研究表明,对认知正常的中年OSA患者进行早期CPAP干预可以改善其大脑结构和功能,从而为预防中年OSA患者脑衰老提供了新的认知。

对于OSA患者,临床上缺乏既有效又耐受性良好的药物治疗方案。碳酸酐酶是OSA一个可干预的靶点。近期发表在The Lancet的一项安慰剂对



殷善开

照研究表明,碳酸酐酶抑制剂Sultiamine可能是一种安全且有效的治疗选择。Sultiamine通过抑制呼吸回路增益和改善上呼吸道肌肉张力双重机制,显示出缓解OSA的潜力。一项在五个欧洲国家共28家医院及社区开展的多中心研究,纳入了298例符合入组标准的OSA患者,并将其随机分配至安慰剂组或Sultiamine 100mg、200mg和300mg组。15周治疗后,所有剂量Sultiamine在改善睡眠呼吸紊乱方面均显著优于安慰剂,其中,200mg与300mg效果最佳,多数次要睡眠监测指标亦显著改善。Sultiamine有望成为OSA治疗的候选药物。

OSA与高血压存在双向关联。在高原地区,持续的低压性低氧不仅显著增加OSA和高血压的患病率,还可能加重其临床结局,从而带来显著的疾病负担。乙酰唑胺不仅能够预防急性高原反应,还可改善低海拔OSA患者或高原登山者在高原的呼吸暂停严重程度,并降低血压,但该药物对长期居住于高原的OSA患者血压的影响尚不明确。华西医院开展了一项随机双盲安慰剂对照交叉研究,共纳入了41例高原OSA患者,后者被随机分配到乙酰唑胺-安慰剂或安慰剂-乙酰唑胺两种治疗顺序组,每种治疗期后设置一周洗脱期。研究结果显示,乙酰唑胺500mg/天可有效降低高原OSA患者的24小时平均动脉压,显著减少夜间呼吸事件发生频率,并改善其夜间缺氧程度。

北京大学第六医院团队牵头的全国多中心研究显示,在中国OSA伴有日间嗜睡(EDS)患者中,索安非托可使日间维持清醒能力显著改善,与安慰剂组相比,在第12周时,清醒维持试验

(MWT)显示索安非托组患者日间睡眠潜伏期显著增加,嗜睡量表(ESS)评分显著降低,已处于正常范围。这有望为中国数千万OSA伴发EDS的患者带来突破性治疗。

二、失眠的研究进展

Cell近期发表的论文,首次描述了在小鼠非快速眼动(non-REM)睡眠期间,神经递质去甲肾上腺素(NE)、脑血流和脑脊液(CSF)之间紧密同步的振荡现象,具体表现在non-REM睡眠期间,去甲肾上腺素、脑血容量和脑脊液流量会出现缓慢的同步波动。去甲肾上腺素是一种与唤醒、注意力和身体应对压力反应相关的神经递质,会引发“微觉醒”,导致血管节律性收缩,推动脑脊液在脑淋巴系统中流动,帮助清除大脑中的废物。

这项研究还探讨了安眠药是否能重现脑淋巴系统所需的自然振荡,发现非苯二氮卓类药物唑吡坦虽能有效诱导睡眠,但抑制了去甲肾上腺素的振荡,扰乱了胶状淋巴系统的正常运作,阻碍了大脑的废物清除过程。该研究提示需注意某些安眠药物的潜在风险,强调了追求良好自然睡眠以实现最佳大脑功能的必要性。

目前常用的苯二氮卓类和非苯二氮卓类药物存在药物依赖、停药戒断和反跳性失眠、成瘾风险,尤其是服药后易出现次日嗜睡困倦等残留效应,影响工作或学习表现。首都医科大学宣武医院团队牵头的多中心研究显示,在中国失眠人群中,全新一代的新型双食欲素受体拮抗剂(DORA)-达利雷生在睡眠维持、加快入睡和延长睡眠时间等指标上均有良好表现,且清晨嗜睡发生率低,为失眠人群带来新的治疗选择。

综上所述,2025年睡眠障碍疾病的临床与基础研究领域均取得了显著进展,尤其在OSA和失眠的药物治疗方面取得了一定突破,推动了睡眠障碍疾病治疗的进步。展望未来,我们期待前沿基础研究领域实现更多突破,进一步加深对睡眠障碍疾病发病机制的理解,从而持续推动诊治技术和方法的创新与发展。

(作者单位:上海市第六人民医院)