

DOI: 10.13376/j.cbls/2015200

文章编号: 1004-0374(2015)11-1448-07



韩芳, 北京大学人民医院主任医师、教授、博士研究生导师, 北京大学医学部睡眠医学中心主任, 中国睡眠研究会理事长, 中华医学会呼吸病分会睡眠学组副组长, *Sleep and Breathing* 副主编, 《中华医学杂志》、《中华结核和呼吸杂志》等杂志的编委。在国内外学术期刊发表学术论文 120 余篇, 其中 SCI 收录 50 篇。主要研究方向为睡眠呼吸障碍的发病机理及发作性睡病的易感遗传基因, 研究工作得到科技部“973”计划、国际合作专项、国家自然科学基金国际合作重点项目、北京科技新星计划、教育部新世纪优秀人才计划及国家自然科学基金委中德中心的资助。

## 昼夜节律性睡眠障碍

韩 芳

(北京大学人民医院呼吸内科睡眠中心, 北京 100044)

**摘 要:** 昼夜节律性睡眠障碍 (CRSD) 是由于睡眠 - 觉醒周期与人体的 24 h 生物节律失调所致的一类睡眠疾病。它以失眠和 (或) 白天过度嗜睡, 影响生活质量为主要临床表现。因内源性昼夜节律系统变化而引起者包括睡眠时相延迟综合征 (DSPS)、睡眠时相前移综合征 (ASPS)、非 24 h 节律睡眠障碍和无昼夜节律的睡眠障碍; 因环境改变导致者主要包括时差和轮班相关的睡眠障碍。近年来, 由于生物节律基础研究在临床睡眠医学实践中的转化应用, CRSD 的发病机制进一步被明确, 诊断和治疗取得了长足进展。睡眠日记、活动记录仪和褪黑素水平测定、体温检测都成为常规应用的诊断手段。光疗、褪黑素等因可以恢复正常的生物节律而得到广泛应用。针对生物节律的促睡和促醒信号靶向性开发新的药物将成为睡眠障碍药物研发的新方向。以 CRSD 的诊疗与研究为核心的行为睡眠医学 (behavior sleep medicine) 已经成形。如何利用我国丰富的病例资源, 加强基础研究与临床的结合, 促进我国生物节律领域的研究成果在临床医学中的转化是一个重要的课题。

**关键词:** 生物节律; 睡眠障碍; 失眠; 嗜睡

**中图分类号:** Q41; R338.63 **文献标志码:** A

## Circadian rhythm sleep disorders

HAN Fang

(Beijing University People's Hospital, Beijing 100044, China)

**Abstract:** Circadian rhythm sleep disorders (CRSD) are a distinct class of sleep disorders characterized by a mismatch between the ability to fall asleep and remain asleep and the 24 h circadian rhythm. CRSD can lead to insomnia and excessive daytime sleepiness, with negative influence on quality of life. International classification of sleep disorders suggested classification of CRSD into six distinct types: delayed sleep phase type, advanced sleep

收稿日期: 2015-08-31

基金项目: 国家自然科学基金项目(81420108002); 国家重点基础研究发展计划(“973”项目)(2015CB856400)

通信作者: E-mail: hanfang1@hotmail.com

phase type, irregular sleep wake phase type, free-running type, jet lag type and shift work type. Recently, mechanisms of major CRSD have been understood. The diagnosis and treatment of CRSD have achieved great progress due to the successful transfer of the findings in basic research into clinical practice. Sleep log, actigraphy, melatonin measurement and 24 h body temperature are used as routing tests for the diagnosis of CRSD. Light therapy and melatonin supplement are used to restore the 24 h biological rhythm of patients. New medications targeting biological rhythm system are being developed to treat sleep disorders. Behavior sleep medicine focusing on the research and clinical management of CRSD develops. Our major challenge in China is how to use the patient resources to enhance the practice and research in CRSD area, therefore improving the transfer of basic research to clinical use.

**Key words:** circadian rhythm; sleep disorder; insomnia; sleepiness

## 1 概述

从单细胞生物到人类,都存在生理和行为上的昼夜节律变化。控制人昼夜节律的中枢生物钟位于视交叉上核(SCN),可以产生、维持昼夜节律。内源性昼夜节律由遗传决定,并随自然环境、社会因素和工作时间的变化而进行适应性调整。光线是人类昼夜节律最强的同步化因子,非光线因素,如褪黑素、生理和社会性活动等也起一定作用。生物钟对蓝光区域的短波光线最为敏感,光暴露发生在前半夜时会引起昼夜节律延迟;反之,光暴露在后半夜或清晨时则会引起昼夜节律提前。而褪黑素引起的昼夜节律改变正好相反,在傍晚给予褪黑素可使昼夜节律提前,而在清晨给予褪黑素则使昼夜节律延迟。光线暴露引起昼夜节律时相提前或延迟的转折点,对年轻人来说出现在体温最低点附近(凌晨4~6点之间),对于老年人来说则要稍微早一点。人类昼夜生物节律中最典型的的就是睡眠-觉醒周期。睡眠和觉醒行为的产生有赖于内源性昼夜节律、内环境稳态调节过程(process S)与社会和环境因素相互作用,保持一天当中大约有16 h处于清醒状态、8 h处于睡眠状态。人类每天生理性睡眠过程的变化表现为趋向清醒和趋向睡眠的双相性昼夜节律,下午2~4点左右睡意增加,随后明显降低,警觉性增加,一直持续到午夜之前。要保持最佳的睡眠和警觉状态,睡眠和觉醒的时间应当与内源性昼夜节律的时间同步,即“日出而作、日落而息”,否则就会发生昼夜节律性睡眠障碍(circadian rhythm sleep disorders, CRSD),引起失眠和(或)白天过度嗜睡(EDS),影响生活质量。根据国际睡眠疾病(ICSD III)的分类标准<sup>[1]</sup>,CRSD包括7大类9种以上的疾病,大致可以分为两类:一是由于生物钟调控或夺获机制慢性改变所致的内源性昼夜节律系统

变化而引起的睡眠障碍;二是由于环境改变导致睡眠觉醒时间与内在的昼夜节律不匹配而引起的睡眠障碍,如时差或轮班(表1,图1)。

**表1 昼夜节律性睡眠障碍的分类**

睡眠时相延迟障碍
睡眠时相提前障碍
非24 h睡眠节律障碍
无昼夜节律的睡眠障碍
轮班
时差
非特指的昼夜睡眠-清醒障碍

得益于生物节律基础研究领域的成果,近年来在CRSD的发病机制方面取得重要突破,在诊断和治疗中也有了长足进展<sup>[2]</sup>。在表型采集和诊断技术方面,除经典的睡眠日记外,应用Actigraphy进行活动记录成为客观评价CRSD公认的手段。美国睡眠学会发布了应用指南,并推荐为CRSD、失眠、嗜睡症的重要评价工具,很有可能在近期得到美国医保政策的报销支持。多导生理记录仪睡眠呼吸监测(PSG)则用于排除其他睡眠疾病,有助于鉴别诊断。血、尿及唾液褪黑素水平、深部体温最低点的时间,甚至成纤维细胞生物节律变化的测定则可以进一步准确评价患者的内源性昼夜节律。此外,这些指标也是该类疾病生化检查诊断手段和治疗药物研发的重要依据。褪黑素制剂、光疗成为CRSD治疗的重要手段。另一方面,在临床实践过程中收集到的CRSD独特病例也为开展相关疾病的遗传研究提供了重要表型。CRSD的诊疗与研究已经成为新兴的边缘交叉学科——睡眠医学的重要组成部分,并发展为一个重要的学科分支——行为睡眠医学(behavioral sleep medicine)。我国在生物节律的基础

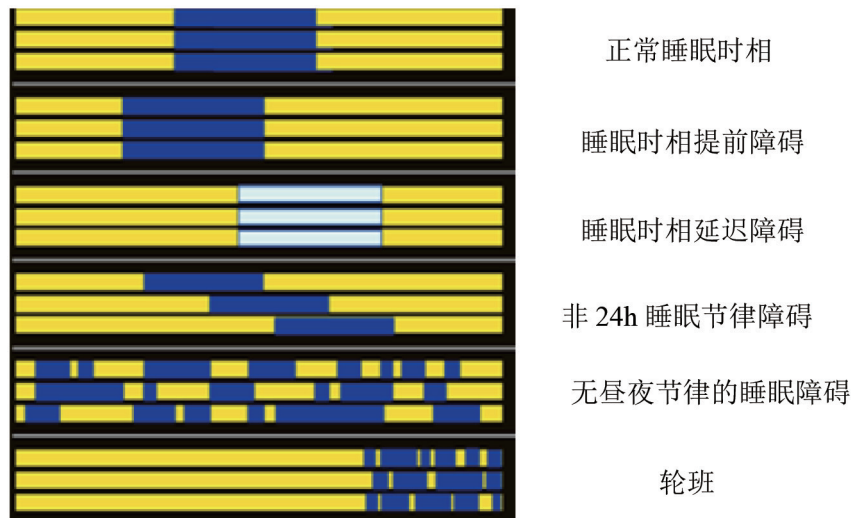


图1 昼夜节律性睡眠障碍睡眠时相的变化

研究领域积累了深厚的基础，在临床领域有丰富的病例资源，本文将综述 CRSD，特别是内源性昼夜节律性睡眠障碍的临床和诊疗特点，并进一步展望如何加强基础研究与临床的结合，促进我国生物节律领域的研究成果在临床医学中的转化。

## 2 内源性昼夜节律系统变化而引起的睡眠障碍

### 2.1 昼夜节律失调性睡眠时相障碍

昼夜节律失调性睡眠时相障碍包括睡眠时相延迟综合征 (delayed sleep phase syndrome, DSPS) 和睡眠时相前移综合征 (advanced sleep phase syndrome, ASPS)。前者睡眠期的时间相对于 24 h 生物节律时间延迟，而后者则提前。患者主诉不能在自己意愿或方便的时间入睡或维持睡眠，睡眠和觉醒的周期固定地提前或延迟持续至少 1 个月，常超过 3 个月。

#### 2.1.1 睡眠时相延迟综合征

DSPS 最早于 1981 年由 Weitzman 等<sup>[3]</sup>首次描述。患者的睡眠昼夜节律时相延迟，且延迟的时间非常固定，常比预期推迟 3~6 h。典型表现是在凌晨 2 点至 6 点之前难以入睡，而在上午 10 点至下午 1 点以前很难醒来；在周末或假期，起床时间可能会更晚。睡眠质量基本正常。DSPS 患者经常自感夜间精神最好，而在早上最困，属于典型的“猫头鹰”型。一般而言，患者就诊的常见原因是因难以适应作息时间而表现为夜间失眠、白天嗜睡并影响生活和工作，特别是在早上表现最为明显。

##### 2.1.1.1 流行病学

DSPS 是 CRSD 中最常见的类型，在青春期和

年轻成年人中的患病率是 7%~16%，因慢性失眠症状到睡眠中心就诊的患者中，估计 5%~10% 为 DSPS 所致<sup>[3]</sup>。

#### 2.1.1.2 病因和发病机制

DSPS 的确切病因未明。大约 40% 的 DSPS 患者有家族史，为常染色体显性遗传，已明确的致病基因有 *hPer3* 和 *Clock* 基因<sup>[4]</sup>。可能的发病机制：(1) 患者自身的昼夜节律周期比通常的内源性昼夜节律周期延长；(2) 对昼夜节律系统进行重新修正以适应环境变化的能力发生改变等；(3) 患者对光刺激的反应能力发生了改变。在患者自然睡眠时进行 PSG 睡眠监测发现，DSPS 患者的睡眠结构基本正常，但睡眠剥夺后次日白天和夜间头几个小时的睡眠补偿能力下降，提示睡眠内环境稳态调节的变化也可能在 DSPS 的发病中起重要作用，患者睡眠自身稳态调节的不足对其白天的嗜睡也有影响。

#### 2.1.1.3 诊断评估

DSPS 的诊断主要依据病史。活动记录和睡眠日记对于客观确定睡眠时相延迟的模式有重要参考价值。睡眠日记和活动记录应持续记录至少 2 周，以显示延迟睡眠开始的时间和偏移的程度。在 DSPS 患者自然习惯的睡眠时间进行多导睡眠图记录时，睡眠结构基本上与同龄的正常人群一致，但如果是在常规的时间段睡眠时，PSG 记录可出现睡眠潜伏期延长，睡眠的总时间 (TST) 减少。昼夜节律的时相可以通过判定深部体温或昏暗光线下血浆或尿液中褪黑素开始上升 (DLMO) 的时间来进行确定。Horne-Ostberg 调查问卷也是一个有用的判定工具。



#### 2.1.1.4 鉴别诊断

DSPS 需要与那些睡眠时间推迟, 但白天未受影响的所谓“正常”睡眠模式相鉴别, 后者是在青少年和年轻人中多见, 多为社交和行为方面的因素所致, 包括有意识地想早睡而导致睡眠潜伏期相对延长, 因夜生活或亮光暴露而难以入睡。此外, 逃学、社会适应不良、家庭关系紧张等因素也要在 DSPS 的诊断中加以考虑。饮酒、茶、咖啡等也可能导致睡眠紊乱或加重潜在的 DSPS。

#### 2.1.1.5 临床治疗

要达到重新调定 DSPS 患者的昼夜节律, 可以采用时间疗法、光疗法和褪黑素治疗等方法。时间疗法是一种行为疗法, 把每天上床睡觉的时间递增性地向后延迟大约 3 h, 一直到所希望的早上床时间为止, 然后维持此入睡时间不变。尽管时间疗法很有效, 但实践中可行性有限。由于行为因素在青少年睡眠时相延迟过程中也起很大作用, 因此, 在进行时间疗法的同时结合强制性的作息时间调整, 是青少年 DSPS 患者临床治疗的重要组成部分。对 DSPS 患者采取每天早晨亮光暴露 2 h, 晚上限制亮光的方法连续治疗 2 周, 可以提早晚上睡觉的时间, 提高早晨的警觉水平。在临床实践中, 一般推荐采用广谱的亮光 (强度范围在 2 000~10 000 lx) 暴露大约 1~2 h。然而, 对那些睡眠时相严重延迟的患者, 1~2 h 的亮光疗很难使其提早醒来。在晚上 (大约在习惯的睡觉时间之前 5 h) 给予口服褪黑素, 对提前 DSPS 患者的昼夜节律和睡眠时间也有作用。

#### 2.1.2 睡眠时相提前综合征

ASPS 为主要睡眠期固定提前的一种睡眠障碍, 其特征是入睡与觉醒的时间习惯性地、不自觉地比传统的作息时间提前几个小时。ASPS 患者通常在晚上 6 点至 9 点就开始睡觉, 凌晨 2 点至 5 点即醒来, 其主诉包括傍晚嗜睡、难以保持清醒, 凌晨早醒、醒后难以再入睡等, 常被称作“夜莺型”<sup>[5]</sup>。

##### 2.1.2.1 流行病学

ASPS 的实际患病率比 DSPS 要低得多, 在中老年人中更常见, 估计在中老年人中的患病率为 1%。由于在中老年人中普遍存在与年龄相关的睡眠和觉醒时间提前, 其本质是否与发生在年轻人中的 ASPS 有所不同尚不清楚。与年龄无关的 ASPS 非常少见, 仅有个案报道。

##### 2.1.2.2 病因及发病机制

ASPS 的发病机制尚不清楚。遗传因素扮演了重要角色, 家族性研究提示其遗传特征为常染色体

显性遗传, 昼夜节律生物钟基因 *hPer2* 突变可以引起 ASPS<sup>[6-7]</sup>。与昼夜节律调控有关者包括内源性昼夜节律周期明显比 24 h 缩短, 对外源性时相驱动因子, 如光线、活动等的暴露减少或反应能力减弱均可损害时相延迟反应, 从而促使睡眠时相提前。此外, 在睡眠时相提前的老年人中, 睡眠的自稳态调节能力也发生了改变。

##### 2.1.2.3 诊断评估

除病史外, 活动记录和睡眠日记对确定 ASPS 非常有价值。睡眠日记和活动记录至少要记录 2 周, 以显示睡眠提前开始的时间和偏移的程度。当需要与其他类型睡眠障碍进行鉴别时, 可进行 PSG 检查。在 ASPS 患者习惯的 (提前的) 睡眠期进行监测时, PSG 显示的睡眠结构与同年龄的正常人群基本一致; 在传统的较晚的上床和起床时间段监测时, PSG 记录可显示睡眠潜伏时间缩短, 总睡眠时间减少, REM 睡眠潜伏期缩短。深部体温和 DLMO 实验可以确定昼夜节律时相提前, 但不作为常规检查。

##### 2.1.2.4 鉴别诊断

ASPS 应当与老年人中出现的睡眠时相提前的“正常”睡眠模式相鉴别。后者是衰老过程中的一种正常现象, 不会对工作和学习造成大的影响。由于抑郁症患者也会出现早醒的现象, 需要鉴别。

##### 2.1.2.5 临床治疗

ASPS 的治疗方法包括时间疗法、晚上光疗和采用镇静催眠药或褪黑素等药物治疗。时间疗法试图推迟 ASPS 患者的睡眠时间, 每 2 天将睡眠时间提前 3 h, 连续进行直到睡眠时间调整到与自己意愿的较晚的上床时间相一致, 但临床疗效和可行性有限。与 DSPS 一样, ASPS 最常用的治疗方法是在晚上定时进行亮光暴露治疗, 通常在晚上 7 点至 9 点之间进行, 可以改善睡眠效率、推迟昼夜节律时相, 但患者常常难以按要求维持治疗。理论上说, 褪黑素能使昼夜节律时相延迟, 可用于推迟 ASPS 患者的入睡时间, 根据褪黑素的时相反应曲线, 要想使 ASPS 的昼夜节律时相延迟, 褪黑素应当在清晨时给予, 但在临床上相关资料很少。

## 2.2 非24 h节律睡眠障碍(non-24 h sleep wake syndrome)

非 24 h 节律睡眠障碍也称自由运转的昼夜节律睡眠障碍, 患者的特点主要是睡眠期出现长期每天恒定的延迟, 且这种恒定延迟的内源性昼夜节律不能被自然的和社会的外源性 24 h 周期所干扰或影响。当患者的内源性昼夜节律定时在与传统睡眠时间一

致的时相上时, 睡眠正常; 当允许患者按自己的意愿入睡时, 睡眠和觉醒时间每天恒定延迟 1~2 h。当内源昼夜节律时相与传统的睡眠和觉醒时间不一致时, 患者就会出现失眠和白天过度嗜睡等症状<sup>[8]</sup>。

### 2.2.1 流行病学

此类型 CRSD 比较少见, 主要见于盲人, 在生活于正常社会视力正常的人群中极少有报道。据估计, 在盲人中大约 50% 的昼夜节律为非 24 h 睡眠-觉醒节律, 其中的 70% 有慢性睡眠障碍。

### 2.2.2 病因及发病机制

非 24 h 睡眠-觉醒节律睡眠障碍在盲人中的高患病率很可能是由于缺少了光的同步化作用所致。然而, 部分视障者的生物钟可通过视网膜的神经节细胞感光, 故并非所有的盲人都有非 24 h 睡眠-觉醒节律障碍。对于视力正常的非 24 h 睡眠-觉醒节律障碍患者的发病机制有一种假说, 认为发病原因可能与患者的内源性昼夜节律周期显著延长而远超 24 h 昼夜节律有关, 也许就是一种重度的 DSPS。证据来源于部分 DSPS 患者经时间疗法治疗后变为非 24 h 睡眠-觉醒节律或自由运转的昼夜节律模式。其他可能的发病机制包括生物钟对光线的敏感性下降或昼夜节律夺获的途径发生改变, 导致内源性昼夜节律的产生能力减弱或缺乏。

### 2.2.3 诊断评估

非 24 h 睡眠-觉醒节律睡眠障碍的诊断依据包括睡眠紊乱、白天症状及对工作和生活的影 响。患者可表现不同的主诉, 从失眠或早醒到白天过度嗜睡不等。与其他 CRSD 一样, 活动记录和睡眠日记对评价非 24 h 睡眠-觉醒障碍很有价值。持续记录 2~4 周后, 典型患者会显示睡眠和觉醒的时间进行性逐日后延。褪黑素分泌昼夜节律或深部体温测定也可以用来确诊。

### 2.2.4 鉴别诊断

对于视力正常者, 社会和行为因素在非 24 h 睡眠-觉醒节律睡眠障碍的发生和维持中也起重要作用, 此类患者中精神疾病和人格障碍的发生率增高。作息时间不规律、精神神经和其他内科疾病以及相关药物服用史均应在鉴别诊断中加以考虑。伴认知功能障碍者处于无规律的社会和明/暗环境中也会出现类似非 24 h 睡眠-觉醒节律睡眠障碍的表现。

### 2.2.5 临床治疗

对于盲人患者, 可采用非光照的昼夜节律同步化因子达到治疗目的, 如规律睡眠、固定的社会活动和工作时间表、口服给予褪黑素等。经典的褪黑

素疗法是在上床睡觉前 1 h 给药, 对部分患者, 每晚 0.5 mg 即能够维持正常的睡眠时相。对视力正常者, 可采用亮光暴露来强化明暗周期和(或)给予褪黑素的方法来调整昼夜节律。

## 2.3 无昼夜节律的睡眠障碍(no circadian rhythm sleep disorders)

无昼夜节律的睡眠障碍患者没有一个清楚明确的昼夜节律, 睡眠与觉醒周期变得杂乱无章, 无规律可循。由于睡眠和觉醒期多变, 以至于在 24 h 周期内难以分辨哪一段是主要的睡眠或觉醒时期。对这一类型睡眠障碍的诊断需要确定患者在 24 h 周期内无规律地出现多次短睡, 同时伴有失眠和(或)过度嗜睡症状。患者 24 h 内的总睡眠时间与同年龄段的正常人群基本相同<sup>[9]</sup>。

### 2.3.1 流行病学

无昼夜节律的睡眠障碍在人群中的患病率尚不清楚, 但估计非常低。多见于有神经系统病变者, 如颅脑损伤、痴呆症和精神运动障碍的儿童等, 可能与这些患者产生昼夜节律的中枢过程发生功能障碍有关。

### 2.3.2 病因及发病机制

无昼夜节律睡眠障碍的病因可能包括昼夜节律调节功能的障碍和环境因素两个方面。在特定人群中, 如养老院的老人、痴呆症患者, 他们往往缺乏规律的亮光暴露和参与社会活动的时间, 推测这些因素与无昼夜节律的睡眠障碍的发生和维持有关。

### 2.3.3 诊断评估

除病史外, 至少 2 周的活动记录连续监测睡眠和觉醒情况, 发现昼夜节律被打乱或不明显, 失去正常的睡眠-觉醒模式, 是最有价值的诊断方法。

### 2.3.4 鉴别诊断

无昼夜节律睡眠障碍应与睡眠卫生不良和自愿保持不规律睡眠, 如倒班工作和频繁跨时区旅行所导致的睡眠-觉醒不规律相鉴别。

### 2.3.5 临床治疗

无昼夜节律睡眠障碍患者的治疗目标是增强内源性昼夜节律的强度, 并使其与外界环境的昼夜节律协调一致。让患者暴露于外界同步化因子中, 如亮光、有组织的社会和身体活动等可以巩固和加强其睡眠-觉醒周期。对伴痴呆的老年人, 制订规律的活动计划、增加社交和亮光暴露以使其在白天保持清醒, 有助于巩固其睡眠和觉醒节律。45% 的患者对联合应用光疗、时间疗法、维生素 B<sub>12</sub> 和安眠药的治疗方案有一定效果。对精神运动障碍的患儿, 晚

上给予褪黑素可在一定程度改善其睡眠和觉醒周期。

### 3 环境因素引起的昼夜节律变化相关性睡眠障碍

#### 3.1 轮班相关的睡眠障碍

与轮班工作相关的睡眠障碍是指由于工作被安排在睡觉时间而产生的失眠或过度嗜睡。倒班工作的时间安排有几种类型,包括轮班、交叉轮班、晚上7点开始至早上7点结束的倒班等,凡是工作时间有一部分在夜间的都属于倒班工作。在夜间和凌晨工作的倒班最易出现睡眠障碍,包括总睡眠时间减少1~4 h,主观感觉睡眠质量不满意<sup>[10]</sup>。睡眠障碍除了会影响工作中的操作能力外,还会使警觉性降低,甚至产生安全隐患。

##### 3.1.1 流行病学

据估计,在工业化国家有20%的工作者需要从事某种形式的倒班工作,尽管因为工作时间的关系而出现具有临床意义的睡眠障碍和白天过度嗜睡的实际发病率尚不清楚,但根据夜班的工人数量,估计其发病人数不在少数。

##### 3.1.2 病因及发病机制

轮班工作相关的睡眠障碍是由于睡眠-觉醒周期的昼夜节律与需要的睡眠时间之间失调所导致的。过度嗜睡很可能是长期睡眠剥夺的积累效应与这种不协调两方面共同作用的结果。对倒班工作的耐受程度因人而异,可能与昼夜节律适应程度不同有关,其他相关因素包括睡眠自稳态调节的影响、年龄、倒班工作的类型、家庭/社会的支持等。使用镇静安眠药和兴奋性药物也会对睡眠障碍产生影响,加重倒班相关睡眠障碍的症状。

##### 3.1.3 诊断评估

轮班工作相关的睡眠障碍一般通过病史就能做出诊断,睡眠日记和活动记录显示为一种失调的睡眠-觉醒模式,与倒班工作的时间一致。如需要排除或证实合并存在的睡眠障碍性疾病,进行PSG检查可以提供帮助。特殊情况下需要对嗜睡程度做出客观评估时,可进行多次小睡潜伏期试验(MSLT)或觉醒维持试验(MWT)来确定倒班者工作时间内过度嗜睡的情况。

##### 3.1.4 鉴别诊断

其他原发性睡眠障碍,如CRSD、阻塞型睡眠呼吸暂停(OSA)、发作性睡病或睡眠不足等都可以引起失眠和过度嗜睡,应该与轮班相关的睡眠障碍相鉴别。根据睡眠障碍与工作时间分布之间的关系

即可做出正确诊断。

#### 3.1.5 治疗和干预

对倒班工作相关的睡眠障碍治疗的目的是重新调整昼夜节律,使之与睡眠-觉醒-工作的时间表更为协调,同时改善睡眠和工作的环境以提高睡眠质量。大多数治疗策略主要关注夜班工人,予亮光暴露和褪黑素治疗可以提高昼夜节律的适应性,使睡眠习惯的昼夜节律与希望入睡的时间之间的调适更为容易,如在夜班工作的时候给予强度在1 200~10 000 lx的亮光暴露3~6 h。最新的研究表明,间断给予亮光暴露(每小时暴露20 min)也可以加速昼夜节律对倒班工作的适应。持续暴露和间断暴露的亮光疗法都应该在夜班工作刚开始时就给予,到夜班工作结束前大约2 h即停止。除了具有引起时相偏移的特性外,亮光还有即刻提高警觉性的作用,可以改善夜班工作时间内的认知能力和操作能力。由于褪黑素具有潜在的导致昼夜节律时相偏移和轻度催眠的作用,也被用来改善对倒班工作的调整适应,在下夜班后准备上床睡觉时给予褪黑素可以延长白天睡眠的时间,但褪黑素对提高警觉性的作用有限。尽管镇静催眠药可以改善睡眠质量和延长睡眠时间,但对于内源性昼夜节律时相与环境周期的协调同步不起作用,仅用镇静催眠药治疗倒班工作相关的睡眠障碍是不够的。兴奋类药物,如咖啡因以及最新上市的莫达非尼,作为短期治疗策略可以改善过度嗜睡的症状,对有特殊工作需要者可暂时应用。

总之,对倒班工作型睡眠障碍的治疗需要采取多种策略,包括协调昼夜节律时相与睡眠-工作时间、养成良好的睡眠卫生习惯、改善睡眠质量和提高警觉性,还有非常重要的一点是处理好个体、社会、心理因素的影响,如倒班工作耐受性的个体间差异、患者倒班工作的动机、社会和家庭的支持、倒班时间安排、工作的类型、工作中安全隐患发生的风险等等。因此,要想对倒班工作型睡眠障碍取得最大疗效,治疗的方案应当做到个体化,并采取多种策略。

#### 3.2 时差综合征

时差综合征发生在短时间内跨越多个时区旅行时,是内源性昼夜节律的时相与外界自然环境的时间之间不同步的结果。时差综合征的典型症状包括全身不适、白天过度嗜睡、睡眠困难、操作能力受损、胃肠功能失调等<sup>[10]</sup>,这些症状通常持续数天,在旅行者适应新的时区后即恢复。有3个主要因素会影



响时差综合征症状的严重程度和对新时区的适应能力,包括旅行的方向、跨越时区的数量和个体的敏感性。向东旅行(要求昼夜节律时相和睡眠-觉醒的时间提前)通常比向西旅行更难以调整适应,向东旅行时普遍会出现入睡困难,而向西旅行时则会出现睡眠维持困难。

要减轻时差综合征的症状,主要是恢复因时区变化而失去的睡眠,以及重新调整昼夜节律以适应新的时区来进行治疗。在旅行期间保持良好的睡眠卫生习惯很重要,到了目的地后,按照当地的时间进餐、运动,在适当的时间进行亮光暴露对改善旅行后的睡眠障碍也是有帮助的。如果要达到加快昼夜节律重新调整以适应新时区的治疗目的,可以采用给予亮光暴露、避免亮光暴露和(或)给予褪黑素等治疗方法。亮光暴露的时机取决于旅行的方向和所跨越时区的数量,例如,一个向东飞行的人,当他在出发地当地时间的早晨到达目的地时应该能够保持清醒,应避免接受亮光暴露,但到了当地时间的下午时则应尽可能多地暴露于亮光。有些研究也显示,褪黑素能够帮助减轻时差变化综合征的症状。经历时差变化的旅行者最主要的主诉就是失眠,如果仅通过行为治疗策略(如给予亮光暴露和培养良好的睡眠卫生习惯等)不足以缓解时差变化综合征的症状时,可以在飞行期间和到达目的地的头几天使用短效催眠药物治疗。

#### 4 总结与展望

昼夜节律性睡眠障碍是由于睡眠-觉醒周期与人体的24 h生物节律或与人群的睡眠-觉醒时相不一致,即内外环境的不协调所致的一类睡眠疾病。位于SCN的生物钟不仅是睡眠-觉醒周期中的一个“计时器”,还是启动或抑制睡眠和觉醒的“开关”,不少睡眠障碍,如失眠、嗜睡可能因生物钟发出的异常睡眠-觉醒信号所致,环境改变,如光照增强、

作息时间不规律甚至轮班、时差等都会进一步诱发或加重这种异常。这一认识促进了生物节律基础研究在临床睡眠医学实践中的转化应用,包括内源性生物节律的生物标记物成为临床诊断方法,恢复正常的生物节律成为临床治疗的目标。可以预见,针对生物钟的促睡和促醒信号靶向性开发新的药物将成为睡眠障碍药物研发的新方向。

#### [参 考 文 献]

- [1] Darien IL. International classification of sleep disorders [M]. 3rd ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine, 2014
- [2] Kim MJ, Lee JH, Duffy JF. Circadian rhythm sleep disorders. *J Clin Outcomes Manag*, 2013, 20(11): 513-28
- [3] Weitzman ED, Czeisler CA, Coleman RM, et al. Delayed sleep phase syndrome. A chronobiological disorder with sleep-onset insomnia. *Arch Gen Psychiat*, 1981, 38: 737-74
- [4] Archer SN, Carpen JD, Gibson M, et al. Polymorphism in the *PER3* promoter associates with diurnal preference and delayed sleep phase disorder. *Sleep*, 2010, 33(5): 695-701
- [5] Ando K, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Delayed and advanced sleep phase symptoms. *Isr J Psychiatry Relat Sci*, 2002, 39(1): 11-8
- [6] Toh KL, Jones CR, He Y, et al. An hPer2 phosphorylation site mutation in familial advanced sleep phase syndrome. *Science*, 2001, 291(5506): 1040-3
- [7] Xu Y, Padiath QS, Shapiro RE, et al. Functional consequences of a *CK1δ* mutation causing familial advanced sleep phase syndrome. *Nature*, 2005, 434(7033): 640-4
- [8] Hayakawa T, Uchiyama M, Kamei Y, et al. Clinical analyses of sighted patients with non-24-hour sleep-wake syndrome: a study of 57 consecutively diagnosed cases. *Sleep*, 2005, 28(8): 945-52
- [9] Zee PC, Vitiello MV. Circadian rhythm sleep disorder: irregular sleep wake rhythm type. *Sleep Med Clin*, 2009, 4(2): 213-8
- [10] Wright KP, Bogan RK, Wyatt JK. Shift work and the assessment and management of shift work disorder (SWD). *Sleep Med Rev*, 2013, 17(1): 41-54