

我国睡眠障碍防控研究现状及建议

黄鑫¹, 李苏宁¹, 尹军祥¹, 桑晓冬¹, 张烨², 唐向东², 卢珊^{1△}

1. 中国生物技术发展中心(北京 100039); 2. 四川大学华西医院 睡眠医学中心(成都 610041)

【摘要】 个体睡眠质量可影响机体重要生理功能,是调控信息、记忆决策等重要脑功能的关键生理因素。睡眠障碍按照疾病种类可细分为90余种,包括睡眠呼吸暂停、失眠、嗜睡等,可造成多种不良后果,如抑郁焦虑等情绪障碍和高血压、糖尿病、脑卒中等躯体疾病。此外,与其相关的心脑血管疾病及认知功能损害不仅危害身体健康,还易引发各类生产安全事故,构成公共安全隐患。睡眠障碍已成为影响国计民生的重大社会和科学问题,是我国亟须重视的研究领域。本文主要探讨国内外睡眠障碍相关防控研究进展及挑战,并提出相应对策与建议。

【关键词】 睡眠障碍 睡眠研究 精神障碍研究 防控

Research Status of and Recommendations for Prevention and Control of Sleep Disorders in China HUANG Xin¹, LI Su-ning¹, YIN Jun-xiang¹, SANG Xiao-dong¹, ZHANG Ye², TANG Xiang-dong², LU Shan^{1△}. 1. China National Center for Biotechnology Development, Beijing 100039, China; 2. Sleep Medicine Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: lushan@cncbd.org.cn

【Abstract】 The quality of sleep, a key physiological factor that regulates information, memory, decision making, and other vital brain functions, can affect important physiological functions of the human body. According to disease classification systems, sleep disorders can be categorized into more than 90 types, including sleep apnea, insomnia, and hypersomnia. It may cause a variety of adverse consequences, such as depression, anxiety and other emotional disorders, as well as physical diseases such as hypertension, diabetes and stroke. In addition, the relevant cardiovascular and cerebrovascular diseases and cognitive impairment not only harm physical health, but also are associated with workplace accidents and safety problems, constituting public safety hazards. Sleep disorders have become a major social and scientific problem that impacts on the national economy and the livelihood of the people. Research on sleep disorders should be given more attention by researchers and policy makers. Herein, we mainly discussed the latest findings and difficulties concerning research on the prevention and intervention of sleep disorders and proposed strategies and suggestions accordingly.

【Key words】 Sleep disorders Sleep research Research on mental disorders Prevention and control

睡眠是人类最基础的生理需求,睡眠不仅是维持机体正常生长发育的重要途径,还对记忆的稳定和整合起着至关重要的作用^[1]。近年来,随着经济社会发展,人们受到生活工作压力增大以及生活方式变化等多重因素的影响,睡眠障碍问题日益凸显。睡眠障碍可影响身体、心理、社交和情绪功能,且在成人和儿童等各年龄阶段中都很常见。睡眠障碍种类很多,2017年,美国睡眠医学学会(The American Academy of Sleep Medicine)发布的《睡眠障碍国际分类第3版》(International Classification of Sleep Disorders, third edition, ICSD-3)将睡眠障碍主要分为七大类,包括失眠(insomnia)、睡眠相关呼吸障碍(sleep-

related breathing disorders)、中枢性嗜睡症(central disorders of hypersomnolence)、昼夜节律睡眠-觉醒障碍(circadian rhythm sleep-wake disorders)、睡眠异态(parasomnias)、睡眠相关运动障碍(sleep-related movement disorders)和其他睡眠障碍^[1]。目前,睡眠障碍相关重大疾病研究已逐渐成为全球各国科技创新的重要布局方向之一,但该领域相关研究尚处于起步阶段,存在诸多瓶颈。我国睡眠医学起步较晚,且随着人口老龄化加剧,所面临的睡眠障碍相关重大疾病的防控挑战也与国际上有所不同。本文基于文献检索分析和专家咨询等方法,梳理了国内外睡眠障碍相关重大疾病的防控现状和挑战,并就下一步科技工作提出几点对策与建议,以为未来睡眠医学领域的政策制定及研究、管理工作提供参考。

△ 通信作者, E-mail: lushan@cncbd.org.cn

1 全球睡眠障碍及相关重大疾病的防控面临瓶颈

2013年5月,美国发布《精神障碍诊断与统计手册(第五版)》(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition, DSM-5),将第四版中“原发性失眠症(primary insomnia)”的诊断改为失眠障碍(insomnia disorder)^[3-4],诊断标准包括入睡困难或维持睡眠困难或早醒且不能再入睡而影响日间社会功能,频率为每周至少出现3晚、持续3个月以上等^[5]。然而,DSM-5以及ICSD-3对于失眠障碍诊断标准的调整或更新主要是针对临床或科研实践进行完善而不是发现了新的研究证据^[6]。除此之外,睡眠呼吸障碍也是睡眠障碍中十分常见的一种,包括阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)、中枢型睡眠呼吸暂停以及睡眠相关的低通气和低氧血症^[7]。目前,睡眠障碍相关重大疾病研究成为全球各国脑科学领域布局的重要方向之一,包括近年来相继启动的美国的“大脑(BRAIN)”计划、欧盟的“神经退行性疾病联合研究(Joint Programme-Neurodegenerative Disease Research, JPND)”计划、日本的“脑/思维(Brain/MINDS)”计划以及韩国脑计划(Korea Brain Initiative)等均涉及睡眠障碍发病机制及防治策略相关研究。总体来讲,全球睡眠障碍的相关探索研究尚处于起步阶段,主要存在以下两方面亟待解决的重要问题:

一是诊断上缺乏客观生物学标准。临床检查手段可反映的患者生物学标志信息十分有限,大多依赖问卷调查,缺乏预测模型以及评估患者预后的客观方法。关于睡眠障碍的神经机理研究多采用脑电图及多导睡眠图等作为主要技术手段,只能反映大脑皮层大尺度范围内的神经元集体电活动信息,难以全面揭示复杂神经环路和脑网络特征。通过功能磁共振成像等技术虽可为睡眠障碍的神经机理研究提供新视角,但单一研究模式所获信息仍有局限,无法全面反映脑网络和神经环路的信息流动。目前,各国都在推进该领域科研攻关,旨在通过整合多导睡眠图、多模态成像技术等新型及传统脑功能研究手段,进行睡眠障碍不同维度脑网络的精准构建和深入分析,结合人群队列随访研究,深入理解睡眠障碍及相关疾病脑功能的生理学变化机制,促进睡眠障碍干预技术创新,为睡眠障碍诊疗水平提升保驾护航。

二是临床干预手段有限。现有干预手段难以达到临床治愈,均以对症为主,主要包括药物及非药物治疗。药物治疗存在多种不良反应,不适宜作为长期治疗手段。美国睡眠医学学会建议进行心理和行为干预,并辅以短

期药物治疗^[8-9],心理和行为介入包括失眠认知行为疗法(CBT-I)、单/多成分干预行为疗法和认知重建以及睡眠卫生教育等手段^[10]。近年来,随着人工智能技术及大数据的发展,国内外开发了许多远程CBT-I治疗方式,然而这类非药物治疗存在操作复杂、经济成本高等缺点,限制了其在低收入国家的推广应用。

上述困境的主要原因是大脑在睡眠障碍相关疾病中的功能变化及神经、遗传机制尚不明确,睡眠障碍的特异性标志物和风险因素也尚未阐明。这些关键性问题已成为寻找睡眠障碍个性化诊断体系的最大障碍,也是对其进行高效干预及疗效评价的瓶颈所在。

2 我国睡眠障碍防控研究现状及面临的挑战

随着社会现代化和老龄化发展,睡眠障碍发病率迅速升高,以睡眠-觉醒障碍为例,全球发病率为27%,而我国高达38.2%^[11-12]。根据我国睡眠研究会2021年3月发布的《2021年运动与睡眠白皮书》显示,我国有3亿多人面临睡眠障碍及相关问题^[13]。

我国的睡眠医学研究起步较晚,开始于20世纪50年代,直到1994年,中国睡眠研究会正式成立后才逐渐发展进步^[14]。此后,我国科研人员发表与睡眠相关文章的数量逐年增加。基于ClinicalTrials.gov注册平台的检索结果显示,2005年开始,我国科研人员参与的临床试验数量逐渐上升。截至目前,我国睡眠医学临床试验注册总量位居全球第三位(图1)。2014年以来,科技部、国家卫生健康委员会、中央军委后勤保障部和国家药品监督管理局共同布局建设了3家精神心理疾病领域的国家临床医学研究中心,现已初步形成了多地区协同的创新网络,搭建睡眠障碍相关临床研究的国家级平台,大力促进我国睡眠医学研究发展。2021年底,国内发布了首部《中国睡眠医学中心标准化建设指南》,该指南在借鉴国内外睡眠医学中心建设先进经验的基础上,结合我国睡眠医学中心建设的现状,为我国睡眠医学中心标准化建设与发展提供了依据和参考^[15]。

自2009年开始,我国逐渐增加睡眠医学研究经费投入,总资助金额从1988-2009年的1000余万元增加为2010-2019年的1.5亿元^[16]。“十二五”期间,国家自然科学基金委共批准150余项睡眠相关的课题项目,总金额达7500余万元^[17]。“十四五”以来,通过国家重点研发计划“常见多发病防治研究”重点专项和科技部科技创新2030-“脑科学与类脑研究”重大项目等国家科技计划的部署,重点围绕睡眠障碍的发病机制、新型干预手段以及

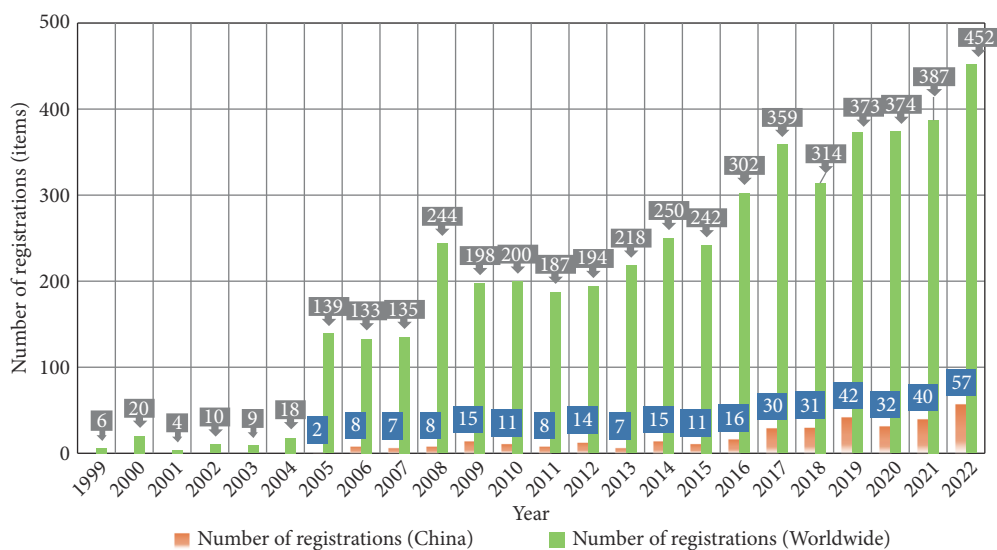


图 1 全球和中国睡眠障碍相关临床试验注册数量年度分布

Fig 1 The annual distribution of the number of clinical trial registrations related to sleep disorders in the world and in China

人群队列的建设进行攻关,以期进一步阐明相关作用机制,开发出睡眠障碍的新型干预手段。

尽管如此,我国睡眠障碍的防控工作仍面临以下四方面问题:

一是我国睡眠障碍人群的遗传特点与国外差异较大。睡眠-觉醒障碍、OSA等常见的睡眠障碍均系受到基因与环境交互作用影响的复杂多基因遗传病。近年来,复杂疾病遗传机制研究范式从单个致病基因研究转变为以基因、转录、蛋白、代谢多组学检测及关键分子调控网络分析为基础的系统生物学模式,而我国无论是睡眠障碍患者人群的风险位点研究,还是多组学研究均与国外存在一定差距。同时,因遗传异质性导致我国与其他亚、欧人群存在巨大差异,开展国人睡眠障碍疾病遗传研究,对于国人睡眠障碍相关疾病新基因靶点的发现、病因及发病机制的揭示十分必要,结合神经影像与神经调控技术的开发,将为进一步明确睡眠障碍的发病机制、探索全新治疗模式及精准医疗奠定基础。

二是现有临床干预手段仍存在局限性。针对慢性失眠的药物存在“成瘾”风险,而如CBT-I等非药物治疗需要患者长期配合,在我国专业人员数量相对不足背景下,难以满足患者的治疗需求^[18]。此外,由于缺乏对慢性失眠发生发展机制的深入了解,我国临床上的治疗以对症为主,亟需开发特异性、针对性的新型治疗手段并进行临床验证和推广。近年来,相关科研成果不断涌现,一些新型非药物干预手段在慢性失眠防控中的发展潜力也逐渐体现,例如基于声、光、电和磁等刺激开发的新型技术(基于影像导航的Theta爆发式经颅磁刺激技术、闭环-

经颅交流电刺激等)具有针对性强和安全性高等优点^[19],但其有效性尚未得到验证,具体治疗机制仍未阐明。

另一方面,对于OSA这一常见睡眠障碍,持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)是临床一线治疗方式。然而,我国近三分之二的OSA患者在明确诊断后拒绝接受治疗^[20]。这可能与以下几点因素相关:①针对OSA这一疾病的宣教不足;②患者临床症状与OSA严重程度不匹配,超过60%的OSA患者日间疲乏等功能损害症状轻微,从而主观臆测自身病情不够严重,无需进行医疗干预^[19];③患者需自费购买治疗设备,治疗费用相对昂贵。同时,即使在选择接受治疗的人群中,我国OSA患者的治疗依从性差,仅有约30%~50%的OSA患者显示出对治疗依从,显著低于西方国家60%~70%的治疗依从率^[21-22]。CPAP临床依从性差这一问题在我国尤其严重^[21,23]。

三是我国诊疗资源分布局限,缺乏智能化分级诊疗体系。我国睡眠障碍患者人数众多,且年龄段分布广泛,从儿童到老年人阶段均可能出现不同临床亚型的睡眠障碍,严重危害身心健康。此外,新型冠状病毒感染或加剧睡眠障碍的发生风险^[24]。然而,我国睡眠医疗资源存在分布不均现象,部分三甲医院以及少数的二级医院设有睡眠障碍专科门诊和独立的睡眠监测室及治疗室,诊疗与患者需求的供需不平衡现象突出。我国目前的分级诊疗体系有待完善,由于各医院影像质量控制标准和实现程度不一,导致在医联体内推行影像互通互认存在一定难度^[25],迫切需要实行数据标准统一的智能化分级诊疗平台^[26]。

四是睡眠障碍相关问题的公众认识水平有待提高^[27]。

多数人对于睡眠障碍问题不够重视,或存在睡眠健康知识误区,例如认为失眠不是病,或相关症状可以通过补觉代替^[28],饮酒助眠^[29],鼾声越大睡得越香等^[30]。此外,因老年人对功能失调性睡眠障碍的心理机制了解不足,导致老年人安全感降低,加剧诱发失眠^[31]。为此,国家卫生健康委员会发布的《健康中国行动(2019–2030年)》明确强调要重视睡眠健康,将改善睡眠纳入主要行动指标,并提出了一系列明确的目标要求^[32],以期提高公众对睡眠障碍重视程度,减轻国人睡眠障碍疾病医疗负担及相关经济损失。

3 有关对策建议

为进一步促进我国睡眠医学研究发展,全面开展睡眠障碍相关疾病脑网络特征与神经、遗传调控机制的研究;阐明睡眠障碍发生发展机制;探索其遗传易感性及脑影像表征;建立早期诊断的综合预警体系和个体化干预策略等新型手段并进行临床验证和推广,是睡眠障碍及相关重大疾病防治的关键。具体建议包括以下三方面:

3.1 统筹科研部署,完善睡眠障碍相关研究体系

将目前已布局项目进行整合,促进我国睡眠障碍相关研究优势力量和不同地区之间的相互协作,对标国际上睡眠障碍防控研究的前沿进展和趋势,找准科技突破口,进一步明确我国睡眠障碍防控研究的近期、中期和远期目标及任务。加强调动院所、高校、企业的创新积极性,建立基于不同临床亚型的睡眠障碍多中心大队列,实现疾病靶标发现,并构建适宜中国人群的睡眠障碍风险预测模型和预后评估体系,为临床决策和优化医疗资源配置提供循证依据;完成重大关键技术突破以及重点睡眠产品的开发,为提高失眠障碍诊断的敏感性和特异性提供积极有效的科技支撑。

3.2 推进跨学科合作,深化睡眠障碍的发病机制研究

应用神经调控技术(重复经颅磁刺激、经颅电刺激等)探索睡眠障碍的个体化干预方式有助于克服传统镇静催眠类药物对患者造成依赖性及成瘾性的弊端,且符合睡眠障碍个体化诊疗探索的国际趋势。因此,将神经调控技术与神经影像、电生理、神经内分泌、分子遗传、蛋白组学、肠道微生物等多学科技术融合,有助于明确睡眠障碍的发生发展机制,推动神经调控技术干预睡眠障碍的理论创新和个体化诊疗技术创新。

3.3 强化我国精神心理疾病领域国家临床医学研究中心的辐射带动作用

以国家临床医学研究中心为依托,以临床应用为导向,构建完整系统的大型中国睡眠障碍人群队列,持续跟

踪随访,采集睡眠障碍患者神经影像、电生理、神经内分泌、分子遗传、蛋白组学、肠道微生物数据,结合动物实验,探索不同种类睡眠障碍的有效预测因素和疾病预测模型,提出睡眠障碍调控新理论,为我国睡眠障碍相关诊疗方案的制定提供基础与临床科学证据。

总之,睡眠障碍的防控研究是关系国民健康和国民经济的重要问题,目前我国在该领域的研究应用正加速发展。科研攻关方面,国家科技计划的支持力度不断提升,未来建议进一步增强该领域科研人才培养,注重与信息技术等多学科的交叉融合,以突破现有技术瓶颈;在临床实践方面,未来建议注重基层心理和行为干预领域的专业人员培养,缓解医患供需不平衡的问题,并进一步注重搭建智能化的分级诊疗平台,充分发挥人工智能等创新技术在医疗服务和健康管理等方面的优势。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] GIRARDEAU G, LOPES-DOS-SANTOS V. Brain neural patterns and the memory function of sleep. *Science*, 2021, 374(6567): 560–564. doi: 10.1126/science.abi8370.
- [2] KARNA B, SANKARI A, TATIKONDA G. Sleep Disorder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560720/>.
- [3] 王金涛, 王刚. 功能性认知障碍的诊治和研究现状. *重庆医科大学学报*, 2022, 47(10): 1144–1148. doi: 10.13406/j.cnki.cyx.003109.
- [4] 郭垒, 王钰萍, 亢清, 等. 神经性厌食症脑白质改变的磁共振弥散张量成像研究进展. *上海交通大学学报(医学版)*, 2019, 39(10): 1209–1213. doi: 10.3969/j.issn.1674-8115.2019.10.019.
- [5] American Psychiatric Association. American Psychiatric Association: diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013: 362–368.
- [6] 张继辉, 刘亚平, 潘集阳. 失眠与抑郁关系2008–2013年研究进展及存在问题. *中国心理卫生杂志*, 2015, 29(2): 81–86. doi: 10.3969/j.issn.1000-6729.2015.02.001.
- [7] FOLDVARY-SCHAEFER N R, WATERS T E. Sleep-disordered breathing. *Continuum (Minneapolis)*, 2017, 23(4, Sleep Neurology): 1093–1116. doi: 10.1212/01.CON.0000522245.13784.f6.
- [8] KRAHN L E, ARAND D L, AVIDAN A Y, et al. Recommended protocols for the multiple sleep latency test and maintenance of wakefulness test in adults: guidance from the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(12): 2489–2498. doi: 10.5664/jcsm.9620.
- [9] AKINNUSI M E, EL-SOLH A A. Treatment-resistant insomnia: a common undefined condition. *Am J Med*, 2021, 134(12): 1447–1448. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.06.043.

- [10] 任欣瑞, 王健, 郭佳乐, 等. 影响认知行为疗法矫正失眠患者睡眠信念的因素. *中国健康心理学杂志*, 2022, 30(4): 491-498. doi: 10.13342/j.cnki.cjhp.2022.04.003.
- [11] WICKWIRE E M, SHAYA F T, SCHARF S M. Health economics of insomnia treatments: the return on investment for a good night's sleep. *Sleep Med Rev*, 2016, 30: 72-82. doi: 10.1016/j.smrv.2015.11.004.
- [12] 赵李璞. 回顾中国睡眠医学发展史 探索睡眠障碍的机体损害. *中华医学信息导报*, 2021, 36(8): 17. doi: 10.3760/cma.j.issn.1000-8039.2021.08.128.
- [13] 夏天吉, 闫明珠, 王智, 等. 大小鼠失眠模型和评价方法研究进展. *中国实验动物学报*, 2022, 30(3): 428-435. doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2022.03.017.
- [14] 陆林. 睡眠医学与多学科交叉. *中华医学信息导报*, 2020, 35(18): 6. doi: 10.3760/cma.j.issn.1000-8039.2020.18.106.
- [15] 陆林. 《中国睡眠医学中心标准化建设指南》. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [16] 邓锐, 金鑫, 贾金忠, 等. 1988-2019年睡眠研究领域国家自然科学基金立项情况分析 & 未来展望. *中国全科医学*, 2022, 25(14): 1687-1693. doi: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0191.
- [17] 师乐, 陆林. 我国睡眠医学的现状与展望. *中华精神科杂志*, 2017, 50(1): 5-7. doi: 10.3760/cma.j.issn.1006-7884.2017.01.003.
- [18] 王继辉, 韩洪瀛, 张明, 等. 睡眠伴侣辅助治疗对慢性失眠患者行为疗法依从性及疗效的影响. *中山大学学报(医学科学版)*, 2014, 35(2): 284-288. doi: 10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2014.0047.
- [19] HERRERO BABILONI A, BELLEMARE A, BEETZ G, *et al.* The effects of non-invasive brain stimulation on sleep disturbances among different neurological and neuropsychiatric conditions: a systematic review. *Sleep Med Rev*, 2021, 55: 101381. doi: 10.1016/j.smrv.2020.101381.
- [20] LIAO W J, SONG L J, YI H L, *et al.* Treatment choice by patients with obstructive sleep apnea: data from two centers in China. *J Thorac Dis*, 2018, 10(3): 1941-1950. doi: 10.21037/jtd.2018.03.135.
- [21] WANG Y, GAO W, SUN M, *et al.* Adherence to CPAP in patients with obstructive sleep apnea in a Chinese population. *Respir Care*, 2012, 57(2): 238-243. doi: 10.4187/respcare.01136.
- [22] SIN D D, MAYERS I, MAN G C, *et al.* Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. *Chest*, 2002, 121(2): 430-435. doi: 10.1378/chest.121.2.430.
- [23] LI Z, DU L, LI Y, *et al.* Characterization of primary symptoms leading to Chinese patients presenting at hospital with suspected obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*, 2014, 6(5): 444-451. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.02.08.
- [24] ZHANG Y, WANG D, ZHAO J, *et al.* Insomnia and other sleep-related problems during the remission period of the COVID-19 pandemic: a large-scale survey among college students in China. *Psychiatry Res*, 2021, 304: 114153. doi: 10.1016/j.psychres.2021.114153.
- [25] 申文武, 郑涛, 高原. 基于医联体资源共享的医院统一医技预约平台设计与实现. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(10): 1189-1195. doi: 10.7507/1672-2531.202206023.
- [26] 杨晓阳, 万梦婕, 王智明. 成人血小板减少症的分级诊疗建议. *新医学*, 2018, 49(10): 695-699. doi: 10.3969/j.issn.0253-9802.2018.10.001.
- [27] LI Y, WANG Y. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome as a novel potential risk for aging. *Aging Dis*, 2021, 12(2): 586-596. doi: 10.14336/AD.2020.0723.
- [28] PUTILOV A A. Sleep during "lockdown" highlighted the need to rethink the concept of weekend catch-up sleep. *Sleep Breath*, 2022, 26(4): 2001-2007. doi: 10.1007/s11325-021-02492-z.
- [29] RIEMANN D, BAGLIONI C, BASSETTI C, *et al.* European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*, 2017, 26(6): 675-700. doi: 10.1111/jsr.12594.
- [30] YAREMCHUK K. Why and when to treat snoring. *Otolaryngol Clin North Am*, 2020, 53(3): 351-365. doi: 10.1016/j.otc.2020.02.011.
- [31] 朱永兴, 赵娟, 邹杨, 等. 老年人失眠与安全感、睡眠个人信念和态度的关系. *中国老年学杂志*, 2021, 41(7): 1517-1520. doi: 10.3969/j.issn.1005-9202.2021.07.048.
- [32] 王丽敏, 关云琦. 睡眠状况与主要慢性病患病的关系. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(8): 1237-1241. doi: 10.3760/cma.j.cn112338-20200529-00788.

(2022-10-31收稿, 2023-01-27修回)

编辑 余琳

