



# 以嗜睡为主要临床表现的视神经脊髓炎谱系疾病分析

曹磊<sup>1,2</sup>, 封健<sup>1,3</sup>, 戚晓昆<sup>2</sup>, 张艳<sup>1</sup>, 李存江<sup>1</sup>

**摘要:** **目的** 探讨以嗜睡为主要临床表现的视神经脊髓炎谱系疾病(NMOSD)患者的临床特点,以提高临床医生对该病的认识。**方法** 对2021年5月—2024年5月就诊于首都医科大学宣武医院的9例以嗜睡为主要临床表现的NMOSD患者病历资料进行回顾性分析总结,包括一般资料、头和(或)脊髓MRI、多导睡眠监测(PSG)、脑脊液常规生化、水通道蛋白4(AQP4)抗体、脑脊液食欲素、治疗反应及预后等。**结果** 9例患者,发病年龄18~62岁,中位数30(24,47)岁,男:女=1:8。6例首发症状为嗜睡,3例在其他症状之后出现嗜睡,5例患者伴有其他间脑综合征表现。9例患者均行脑脊液及血清AQP4检查,脑脊液和(或)血清AQP4抗体均阳性。9例患者头部MRI均出现双侧丘脑、第三脑室旁异常信号。3例患者进行了多导睡眠监测,均表现为睡眠潜伏期缩短,睡眠结构紊乱,其中1例患者符合发作性睡病电生理表现,1例符合重度睡眠呼吸暂停低通气表现。2例患者行脑脊液食欲素检查,结果均低于正常水平。9例患者均行激素冲击治疗,部分患者加免疫球蛋白和(或)后续序贯免疫治疗,所有患者经治疗后出院时嗜睡症状均明显改善。**结论** NMOSD核心症状中表现为嗜睡的急性间脑综合征临床较为少见,早期易误诊,如果遇到不明原因的嗜睡,需考虑NMOSD的可能。影像学检查及AQP4抗体检测对该病诊断具有重要价值,睡眠监测可提供客观的睡眠状况评估。免疫治疗是该病的主要治疗方法,多数患者预后良好。

**关键词:** 视神经脊髓炎谱系疾病; 急性间脑综合征; 嗜睡  
**中图分类号:**R744.5\*2 **文献标识码:**A

**Neuromyelitis optica spectrum disorders with somnolence as the main clinical manifestation** CAO Lei<sup>1,2</sup>, FENG Jian<sup>1,3</sup>, QI Xiaokun<sup>2</sup>, ZHANG Yan<sup>1</sup>, LI Cunjiang<sup>1</sup>. (1. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China; 2. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, China; 3. Department of Neurology, Xingyi People's Hospital, Xingyi 562400, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical features of patients with neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) mainly manifesting as somnolence, and to improve the awareness of this disease among clinicians. **Methods** A retrospective analysis was performed for the medical records of nine patients with NMOSD who were admitted to Xuanwu Hospital, Capital Medical University, from May 2021 to May 2024 and had the main clinical manifestation of somnolence, including general information, cranial and/or spinal MRI findings, polysomnography (PSG) results, cerebrospinal fluid (CSF) routine parameters, aquaporin-4 (AQP4) antibody, the level of orexin in CSF, treatment response, and prognosis. **Results** The age of onset in the nine patients ranged from 18 to 62 years, with a median of 30 (24, 47) years, and the male/female ratio was 1:8. Among the nine patients, six had the initial symptom of somnolence, three developed somnolence after other symptoms, and five had the manifestations of other diencephalic syndromes. All nine patients were tested for AQP4 in CSF and serum and were found positive for AQP4 antibody in CSF and/or serum. All nine patients had abnormal signals in both thalami and para-third ventricles on cranial MRI. Three patients underwent PSG and were found to have a shortened sleep latency and sleep architecture disorder, among whom one had the electrophysiological manifestation of narcolepsy and one had the manifestation of hypoventilation in severe sleep apnea. The level of orexin in CSF was measured for two patients, and the results showed that the level of orexin was lower than the normal level in both patients. All nine patients received glucocorticoid pulse therapy, and some patients were given intravenous immunoglobulin and/or subsequent sequential immunotherapy. All patients had a significant improvement in the symptom of somnolence at discharge. **Conclusion** In the core symptoms of NMOSD, acute diencephalic syndrome manifesting as somnolence is relatively rare in clinical practice and is easily misdiagnosed in the early stage, and the possibility of NMOSD should be considered for unexplained somnolence. Imaging examination and AQP4 antibody detection are of significant value for the diagnosis of this disease, and sleep monitoring can provide an objective assessment of sleep status. Immunotherapy is the main treatment method for this disease, and most patients have a good prognosis.

**Key words:** Neuromyelitis optica spectrum disorders; Acute diencephalic syndrome; Somnolence

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一类由自身免疫介导的以视神经和脊髓受累为主的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。急性间脑综合征是其六大核心特征之一<sup>[1]</sup>,主要表现为嗜睡、发作性睡病、体温调节异常

收稿日期:2025-09-28;修订日期:2025-12-16

作者单位:(1. 首都医科大学宣武医院神经内科,北京 100053;2. 安徽医科大学第二附属医院神经内科,安徽 合肥 230601;3. 兴义市人民医院神经内科,贵州 兴义 562400)

通信作者:李存江, E-mail: dingyandoctor13001300@126.com

和低钠血症等<sup>[2]</sup>。因该综合征临床少见,尤其当嗜睡作为主要临床表现时,容易被漏诊或误诊。本文通过回顾性分析9例以嗜睡为主要临床表现的NMOSD患者的临床资料,总结其特点,旨在提高临床对该病的辨识能力。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 回顾性收集2021年5月—2024年5月在首都医科大学宣武医院神经内科确诊的NMOSD患者546例,所有患者均符合2015年国际NMO诊断小组关于NMOSD的诊断标准<sup>[3]</sup>,根据患者临床资料,筛选出9例以嗜睡为主诉的患者纳入本研究。排除标准:(1)患有其他中枢神经系统脱髓鞘病,如多发性硬化和抗髓鞘少突胶质细胞糖蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein, MOG)抗体相关疾病等;(2)感染、肿瘤及遗传代谢性疾病继发的脱髓鞘病变;(3)发病前已存在嗜睡及由其他原因引发的嗜睡者;(4)镇静催眠药物服用史。

**1.2 研究方法** 收集纳入患者的一般资料,如性别、发病年龄、起病形式、临床症状、治疗方案及预后。收集实验室指标,包括血清和脑脊液AQP4

抗体检测结果、脑脊液压力、常规和生化检查。所有患者常规进行了头部MRI检查,部分患者进行了脊髓MRI、视功能检查、多导睡眠监测(polysomnography, PSG)及脑脊液食欲素检测。

**1.3 统计学方法** 采用SPSS 26.0软件,计数资料使用频数( $n$ )和百分比(%)进行描述,非正态分布的计量数据以中位数(四分位数间距)[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]表示。

## 2 结果

**2.1 临床特点** 9例患者发病年龄18~62岁,中位数30(24,47)岁,其中男性1例,女性8例。所有患者均呈急性或亚急性起病,临床表现均为嗜睡,无猝倒发作。首发症状为嗜睡的6例。3例患者在其他症状,如肢体麻木无力(1例)、头晕呕吐(1例)、眼睑下垂(1例)之后出现嗜睡,首发症状至出现嗜睡间隔10 d~5个月不等(分别为10 d、15 d、5个月)。5例患者伴有其他间脑综合征表现(低钠血症、泌乳素升高);4例患者有视物模糊;2例有脊髓受累表现,其中1例在嗜睡1个月后发现脊髓受累表现(右侧肢体麻木无力),1例患者脊髓受累5个月后发现嗜睡,其间患者脊髓炎症稳定(见表1)。

表1 9例患者的临床特点及预后

编号	性别	发病年龄(岁)	临床表现(首发表现)	持续时间 <sup>a</sup>	间隔时间 <sup>b</sup>	其他间脑综合征表现	视觉损害表现	脊髓受累表现	转归
1	男	40	视物模糊、嗜睡	3月余	0	无	视物模糊	右侧肢体麻木无力	好转
2	女	50	头晕、呕吐	2月余	15 d	低钠血症	视物模糊	无	好转
3	女	62	四肢麻木无力	6月余	5月	无	无	四肢麻木无力	好转
4	女	26	嗜睡	22 d	0	泌乳	视物模糊	无	好转
5	女	30	双眼睑下垂	3周	10 d	无	无	无	好转
6	女	18	头晕、嗜睡	1月余	0	无	视物模糊	无	好转,1年后复发,表现为嗜睡
7	女	44	嗜睡	3月余	0	泌乳素增高	无	无	好转
8	女	22	嗜睡	1月余	0	低钠血症、泌乳素增高	无	无	好转
9	女	26	嗜睡	2月余	0	低钠血症	无	无	好转

注:a表示首发症状持续时间;b表示首发症状至出现嗜睡的间隔时间。

**2.2 实验室检查** 9例患者均行脑脊液及血清水通道蛋白4(aquaporin-4, AQP4)检查,其中8例患者脑脊液及血清AQP4抗体均阳性,1例仅血清AQP4抗体阳性;脑脊液压力升高2例,分别为190 mmH<sub>2</sub>O、195 mmH<sub>2</sub>O;脑脊液白细胞升高3例,分别为63×10<sup>6</sup>/L、13×10<sup>6</sup>/L、9×10<sup>6</sup>/L;所有患者脑脊液蛋白均正常;2例患者行脑脊液食欲素检查,结果均低于正常参考值,分别为74.2 pg/ml、68.13 pg/ml(参考值范围:发作性睡病1型≤110.00 pg/ml,轻度异常

110.00~200.00 pg/ml,正常>200.00 pg/ml)。

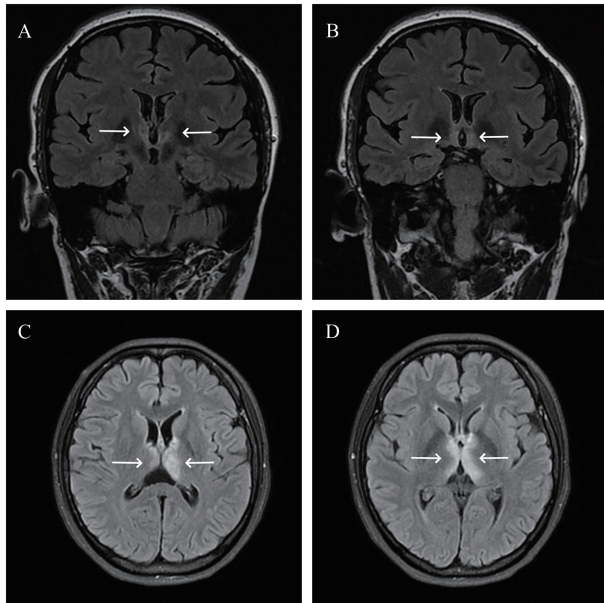
**2.3 影像学检查** 9例患者头部MRI均出现T<sub>1</sub>低信号,T<sub>2</sub>FLAIR序列高信号病灶,病灶主要位于双侧丘脑、第三脑室旁,呈斑片状。2例有脊髓受累临床表现的患者脊髓MRI示长节段异常信号(见表2、图1)。

**2.4 视功能检查** 病程中有视物模糊的4例患者均行眼底和(或)视觉诱发电位(visual evoked potential, VEP)检查,仅1例患者右眼视神经轻度萎缩(见表2)。

表2 9例患者MRI、脑脊液及视功能检查结果

编号	MRI 检查		脑脊液检查	视功能检查
	头部MRI	脊髓MRI		
1	双侧丘脑、第三脑室旁异常信号	颈2-3,胸8水平脊髓异常信号	压力190 mmH <sub>2</sub> O,常规、生化正常	VEP正常
2	双侧丘脑、第三脑室旁、乳头体周围对称性异常信号	未做	均正常	VEP正常,眼底正常
3	双侧丘脑、基底节区、脑室旁、胼胝体、额叶异常信号	胸6-12异常信号	均正常	未做
4	双侧丘脑及右颞异常信号	正常	压力正常,白细胞63×10 <sup>6</sup> /L,蛋白正常	眼底正常
5	胼胝体体部、双侧丘脑-第三脑室周围及中脑导水管周围异常信号	正常	压力195 mmH <sub>2</sub> O,白细胞13×10 <sup>6</sup> /L,蛋白正常	未做
6	中脑、视交叉、双侧丘脑、第三脑室周围、内囊膝部及穹隆异常信号	正常	均正常	右眼视神经轻度萎缩
7	双侧下丘脑、第三脑室旁对称性异常信号	正常	均正常	正常
8	双侧丘脑区域异常信号	正常	压力正常,白细胞9×10 <sup>6</sup> /L,蛋白正常	正常
9	双侧内侧丘脑、第三脑室及中脑导水管周围异常信号	正常	正常	未做

注:VEP,视觉诱发电位。



注:FLAIR序列冠状位(A,B)和横断位(C,D)示双侧下丘脑、丘脑、第三脑室旁高信号影。

图1 头部MRI检查结果

2.5 多导睡眠监测 3例患者进行了PSG,均表现为睡眠潜伏期缩短(0.5 min、0.0 min、3.0 min),睡眠中觉醒时间、觉醒次数增多(276.5 min/37次、113.5 min/10次、49 min/21次),睡眠结构紊乱。其中2例患者总睡眠时间增多(323 min、414 min、499.5 min),1例患者符合重度睡眠呼吸暂停低通气事件(呼吸暂停低通气指数58次/时),1例患者符合轻度周期性腿动事件(周期性肢体运动5次/时)。

3例患者中2例进行了多次睡眠潜伏期试验(mul-

tle sleep latency test, MSLT),其中1例平均睡眠潜伏期0.4 min,5次小睡试验中出现5次快速眼动(rapid eye movement, REM)期起始睡眠,1例平均睡眠潜伏期4 min,5次小睡试验中未见REM期起始睡眠。

2.6 治疗及预后 9例患者均接受糖皮质激素治疗,其中2例患者使用免疫球蛋白冲击治疗,5例患者加用免疫抑制剂(吗替麦考酚酯或利妥昔单抗)。所有患者经治疗后出院时嗜睡症状均有明显改善,1例患者1年后复发,仍表现为嗜睡。

### 3 讨论

本研究发现NMOSD患者中以嗜睡为主要临床表现的发生率较低(1.65%,9/546),多见于青年人,平均年龄35.3岁,女性好发,女:男=8:1,部分患者同时合并有其他间脑受累表现,如泌乳素升高(3/9),低钠血症(3/9)。该结果与既往的研究结果一致。一项纳入536例NMOSD患者的回顾性研究中,间脑受累患者34例,其中女性32例,平均年龄34.5岁,以嗜睡为主要临床表现的患者18例(3.36%,18/536)<sup>[4]</sup>,另一项纳入145例NMOSD患者的回顾性队列研究结果显示,间脑受累患者5例,其中女性4例,平均年龄36.4岁,2例患者以嗜睡为主要临床表现(1.38%,2/145)<sup>[5]</sup>。虽然两项研究均显示嗜睡发病率较低,但仍然是NMOSD急性间脑综合征中最常见的临床表现。

关于NMOSD嗜睡的发病机制,推测可能原因为水通道蛋白4(AQP4)抗体介导的抗原-抗体免疫反应破坏了下丘脑的血脑屏障,引起该部位炎性脱髓鞘,下丘脑结构和功能损伤导致了位于下丘脑视前区腹外侧部食欲素神经元受损,食欲素分泌降低,继而出现嗜睡<sup>[6]</sup>。既往部分研究检测到以嗜睡为主要表现的NMOSD患者脑脊液食欲素水平下降。例如,

日本学者 Kume 等<sup>[7]</sup>报道 1 例 46 岁的女性 NMOSD 患者, 表现为反复嗜睡并伴有脑脊液食欲素水平下降。Suzuki 等<sup>[8]</sup>回顾性分析 13 例伴有间脑病变的 NMOSD, 12 例患者有嗜睡症状, 对其中 8 例患者进行了脑脊液食欲素检测, 发现 3 例患者食欲素水平显著下降。最近的一项回顾性病例对照研究显示 33 例嗜睡表现的 NMOSD 患者, 脑脊液食欲素平均水平显著低于无嗜睡症状的对照组<sup>[9]</sup>。本研究中, 9 例患者头部 MRI 均显示病灶对称性累及双侧丘脑或下丘脑, 部分患者累及第三脑室及中脑导水管周围。我们检测了 2 例患者脑脊液食欲素水平, 结果均显著低于正常值。

目前较少有研究监测 NMOSD 嗜睡患者的客观睡眠状况, 少量文献均为个案报道。Baba 等<sup>[10]</sup>报道 1 例以嗜睡为首发表现的 NMOSD 患者, 多导睡眠监测和多次睡眠潜伏期试验符合发作性睡病电生理表现, 脑脊液食欲素水平明显下降, 但缺乏猝倒发作和未检出 HLA 易感基因。Wang 等<sup>[11]</sup>报道了 1 例下丘脑旁核区周围病变的 NMOSD 嗜睡患者多导睡眠监测示总睡眠时间明显延长, 快速眼动期睡眠增多。本研究中, 3 例患者进行了多导睡眠监测, 其中 2 例行多次睡眠潜伏期试验。结果显示 1 例患者符合发作性睡病电生理表现, 1 例符合重度睡眠呼吸暂停低通气表现, 多次睡眠潜伏期试验平均睡眠潜伏期明显缩短, 1 例患者总睡眠时间增多, 睡眠中有轻度周期性腿动事件。结合既往报道及本次研究结果, 本研究发现虽然临床均表现为嗜睡, 但多导睡眠监测结果各异, 因此, 如条件允许, 建议患者完善多导睡眠监测, 以便精准指导针对性治疗。

NMOSD 嗜睡症状经早期免疫治疗, 症状可明显改善, 预后良好<sup>[12,13]</sup>。有报道发现, 早期给予激素冲击治疗的患者嗜睡症状改善时, 丘脑病灶可消退, 脑脊液食欲素可升高至正常水平。本研究中, 所有患者均行激素冲击治疗, 部分患者加免疫球蛋白和(或)后续序贯免疫治疗, 患者出院时嗜睡症状均得到明显改善, 随访发现, 仅 1 例患者 1 年后嗜睡症状复发。

此外, 本研究仅 2 例患者有脊髓受累表现, 其中 1 例在嗜睡症状后出现脊髓炎表现, 另 1 例患者脊髓炎治疗稳定后 5 个月出现嗜睡; 虽然 4 例患者有视物模糊的临床表现, 但仅 1 例客观检查提示视神经轻度萎缩, 因此, 当患者出现以嗜睡为主要临床表现, 且影像上显示间脑病灶时, 即使无明显脊髓和视神经受累, 临床诊断中也应警惕有无 NMOSD 发病可能, AQP4 抗体筛查有助于该疾病诊断。

#### 4 结论

综上所述, NMOSD 核心症状中表现为嗜睡的急性间脑综合征临床较为少见, 其发病可能与 AQP4 抗体介导的免疫反应所致下丘脑结构和功能损害以及食欲素分泌降低有关。因该综合征临床表现缺乏特异性, 早期易误诊, 影像学检查及 AQP4 抗体检测

对该病诊断具有重要价值, 同时睡眠监测可提供客观的睡眠状况评估。免疫治疗是该病的主要治疗方法, 且早期治疗可使多数患者预后良好。由于本研究入组病例样本量较小, 结论可能存在一定偏倚, 今后拟进一步扩大样本量以深入验证。

**伦理学声明:** 本研究方案经首都医科大学宣武医院伦理委员会审批(批号: PX2020035), 患者均签署知情同意书。

**利益冲突声明:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 曹磊、封健负责数据整理收集、论文撰写; 张艳负责拟定写作思路; 戚晓昆负责指导撰写论文、论文修改; 李存江负责论文审阅并最后定稿。

#### [参考文献]

- [1] 中国免疫学会神经免疫分会. 中国视神经脊髓炎谱系疾病诊断与治疗指南(2021版)[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(6):423-436.
- [2] Paul S, Mondal GP, Bhattacharyya R, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. J Neurol Sci, 2021, 420: 117225.
- [3] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Neurology, 2015, 85(2): 177-189.
- [4] Luo W, Zhong X, Shen S, et al. A comparative study of hypothalamic involvement in patients with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease, neuromyelitis optica spectrum disorder, and multiple sclerosis[J]. Euro J Neurology, 2024, 31(9): e16377.
- [5] Etemadifar M, Nouri H, Khorvash R, et al. Frequency of diencephalic syndrome in NMOSD[J]. Acta Neurol Belg, 2022, 122(4): 961-967.
- [6] Iorio R, Papi C. Neuromyelitis optica, aquaporin-4 antibodies, and neuroendocrine disorders [J]. Handb Clin Neurol, 2021, 181: 173-186.
- [7] Kume K, Deguchi K, Ikeda K, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder presenting with repeated hypersomnia due to involvement of the hypothalamus and hypothalamus-amygdala linkage[J]. Mult Scler, 2015, 21(7): 960-962.
- [8] Suzuki K, Nakamura T, Hashimoto K, et al. Hypothermia, hypotension, hypersomnia, and obesity associated with hypothalamic lesions in a patient positive for the anti-aquaporin 4 antibody: A case report and literature review[J]. Arch Neurol, 2012, 69(10): 1355-1359.
- [9] Ishido H, Chiba S, Takahashi H, et al. Characteristics of hypersomnia due to inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system[J]. BMJ Neurol Open, 2023, 5(1): e000428.
- [10] Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T, et al. Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody[J]. J Neurol, 2009, 256(2): 287-288.
- [11] Wang Z, Zhong YH, Jiang S, et al. Case report: Dysfunction of the paraventricular hypothalamic nucleus area induces hypersomnia in patients[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 830474.
- [12] Beigneux Y, Arnulf I, Guillaume-Jugnot P, et al. Secondary hypersomnia as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorders[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 38: 101869.
- [13] 罗佳君, 罗 涟. 以嗜睡、发作性意识丧失为表现的视神经脊髓炎谱系疾病 1 例[J]. 中华内科学杂志, 2019, 58(4): 309-311.

引证本文: 曹 磊, 封 健, 戚晓昆, 等. 以嗜睡为主要临床表现的视神经脊髓炎谱系疾病分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2026, 43(3): 244-247.