

# 中枢性过度睡眠的生物学标志物研究进展

和航庭, 于澎铮, 闫安, 白利华, 冯良枢, 王赞

**摘要:** 中枢性过度睡眠指在本该清醒的时间段无法维持清醒与警觉,表现为难以抑制的困倦甚至突发睡眠发作。主要包括 I 型发作性睡病(NT1)、II 型发作性睡病(NT2)、特发性过度睡眠(IH)和克莱恩-莱文综合征(KLS)等。目前中枢性过度睡眠的临床诊断高度依赖主观病史、思睡量表及电生理评估,传统诊断手段易受混杂因素干扰。脑脊液促食欲素-1水平降低是 NT1 的诊断金标准,而其余亚型仍缺乏特异性客观实验室指标,导致诊断延迟率高、误诊率高。生物学标志物作为生理病理过程的客观可量化指标,在中枢性过度睡眠的早期筛查、精准分型、纵向监测及靶向治疗研发中具有重要临床价值。本综述从多导睡眠图与日间功能评估、外周血清学、脑脊液、神经影像学、自主神经功能 5 个维度,系统梳理中枢性过度睡眠相关生物学标志物的研究进展,为构建中枢性过度睡眠精准诊疗体系提供理论框架与循证依据。

**关键词:** 中枢性过度睡眠; 发作性睡病; 特发性过度睡眠; 生物学标志物; 精准医学

**中图分类号:**R338.63

**文献标识码:**A

**Research advances in biomarkers for hypersomnias of central origin** HE Hangting, YU Pengzheng, YAN An, BAI Lihua, FENG Liangshu, WANG Zan. (Department of Neurology, The First Hospital of Jilin University, Changchun 130021, China)

**Abstract:** Hypersomnias of central origin are defined as the inability to maintain wakefulness and alertness during the major waking episodes of the day, with the manifestation of irrepressible drowsiness or even unprovoked sleep attacks. This spectrum of disorders mainly includes narcolepsy type 1, narcolepsy type 2, idiopathic hypersomnia, and Kleine-Levin syndrome. Currently, the clinical diagnosis of hypersomnias of central origin mainly depends on subjective medical history, sleepiness scales, and electrophysiological assessments, and these conventional diagnostic methods are easily affected by confounding factors. A reduction in the level of hypocretin-1 in cerebrospinal fluid (CSF) is the gold standard for the diagnosis of narcolepsy type 1, while there is still a lack of specific and objective laboratory markers for the other subtypes, resulting in the high rates of diagnostic delay and misdiagnosis. As objective and quantifiable indicators for pathophysiological processes, biomarkers have an important clinical value in the early screening, precise phenotyping, and longitudinal monitoring of hypersomnias of central origin, as well as in the development of targeted therapies for this group of sleep disorders. This article systematically reviews the research advances in biomarkers associated with hypersomnias of central origin from the five dimensions of polysomnography and daytime functional assessment, peripheral serology, cerebrospinal fluid, neuroimaging, and autonomic nervous function, in order to provide a theoretical framework and evidence-based support for constructing a precise diagnosis and treatment system for these disorders.

**Key words:** Hypersomnias of central origin; Narcolepsy; Idiopathic hypersomnia; Biomarkers; Precision medicine

中枢性过度睡眠是指个体在日间应维持清醒和警觉的主要时段,出现难以抑制的困倦欲睡、注意力涣散,甚至无预兆的突发入睡。该类疾病不仅会导致患者认知功能下降、学习与工作效率降低、生活质量严重受损,更会使思睡相关交通事故的发生风险升高 7 倍以上<sup>[1]</sup>,同时增加职业操作意外、心血管事件等不良结局的发生风险,已成为不容忽视的公共卫生问题。

中枢性过度睡眠病因谱广泛且复杂,根据发病机制可分为继发性与中枢性两大类。其中,继发性中枢性过度睡眠多由外周因素、睡眠行为异常或躯体外周病变继发引起,以睡眠呼吸障碍(sleep-disordered breathing, SDB)为首要病因,同时包括昼夜节律睡眠

障碍、周期性腿动等多种因素;而中枢性过度睡眠则由中枢神经系统睡眠-觉醒环路调控异常引发,根据《睡眠障碍国际分类》第 3 版(ICSD-3),主要包括 I 型发作性睡病(narcolepsy type 1, NT1)、II 型发作性睡病(narcolepsy type 2, NT2)、特发性过度睡眠(idiopathic hypersomnia, IH)、克莱恩-莱文综合征(Kleine-Levin syndrome, KLS)、精神疾病相关的过度睡眠、药

收稿日期:2026-01-08;修订日期:2026-03-15

基金项目:脑科学与类脑智能技术国家重大科技专项(2021ZD020-4303)

作者单位:(吉林大学第一医院神经内科,吉林 长春 130021)

通信作者:王赞, E-mail: wangzan@jlu.edu.cn; 冯良枢, E-mail: fengliangshu@jlu.edu.cn

品或毒物引起的过度睡眠等亚型,其中以NT与IH在临床中最为多见。中枢性过度睡眠多为慢性病程,症状持续超过3个月,常伴随猝倒、睡眠瘫痪、入睡前幻觉、严重睡眠惯性等特征性表现,患者从症状首发到最终确诊时间长达8~20年<sup>[2]</sup>,临床误诊、漏诊率居高不下,是当前睡眠医学诊疗的重点与难点。

在临床初筛与随访阶段,Epworth思睡量表(Epworth Sleepiness Scale, ESS)成为首选工具。ESS评分达到10分及以上提示存在病理性思睡,而在NT1患者中,该评分通常超过15分<sup>[3]</sup>。客观电生理检测是确诊的核心环节。多导睡眠图(polysomnography, PSG)不仅是排除其他共病的基础,夜间睡眠起始快速眼动睡眠(sleep-onset rapid eye movement periods, SOREMP)和SOREMP次数(number of SOREMP, nSOREMP)更是诊断发作性睡病的高特异性指标。多次睡眠潜伏期试验(multiple sleep latency test, MSLT)以平均睡眠潜伏期(multiple sleep latency, MSL)≤8 min且nSOREMP≥2次为诊断标准,但其在NT2与IH的鉴别中存在重测信度不足的局限<sup>[4]</sup>。觉醒维持测试(maintenance of wakefulness test, MWT)则侧重于量化患者的觉醒维持能力和促醒药物的临床疗效评估。脑脊液促食欲素A(又称下丘脑分泌素-1, hypocretin-1, Hcr-1)浓度检测是目前确诊NT1的金标准,结合外周血血清学标志物与多模态影像技术,研究者不仅能更精准地进行中枢性过度睡眠亚型鉴别,更能从微观层面揭示中枢睡眠-觉醒环路的功能障碍及其潜在的神经病理机制。

尽管当前中枢性过度睡眠的检查体系已日趋完善,但临床实践中仍面临诸多核心困境:除脑脊液促食欲素A可实现NT1的精准确诊外,其余中枢性过度睡眠亚型始终缺乏特异性的客观诊断指标,NT2与IH的鉴别仍以排除性诊断为主;现有多数检查手段难以实现疾病前驱期的早期识别,针对中枢性过度睡眠严重程度评估、治疗响应预测、共病风险预警的量化指标体系尚未建立,难以支撑临床个体化诊疗的开展。生物学标志物作为可客观量化反映机体生理病理过程、治疗干预响应的核心指标。本文系统综述中枢性过度睡眠PSG及日间功能评估、外周血清学、脑脊液、神经影像学、自主神经功能五大维度相关生物学标志物的国内外研究进展,为中枢性过度睡眠的早期精准诊断、亚型鉴别、全病程管理与靶向治疗研发提供客观的理论参考与循证依据。为改善当前的临床诊疗现状、完善疾病全周期管理体系提供了全新的思路与方向。

## 1 多导睡眠图及日间功能评估

### 1.1 多导睡眠图

PSG作为评估中枢性过度睡眠的基础检查,不仅能有效排查阻塞性睡眠呼吸暂停及周期性肢体运动障碍等共病因素,宏观与微观睡眠结构指标已成为阐释中枢性过度睡眠病理生理机制的重要生物标志物。在宏观层面,SOREMP表现出极高的诊断特异性,尤其在NT1中特异性可达95.4%~97.3%<sup>[5]</sup>,夜间睡眠片段化作为中枢性思睡的核心电生理表现,通过N1期睡眠占比>10.1%、觉醒-睡眠转换指数>3.92次/h以及觉醒后清醒时间延长等指标,直观反映促食欲素系统受损导致的大脑觉醒调节失衡<sup>[6]</sup>。同时,“睡眠阶段转换动态分析”显示,清醒或N1期向快速眼动睡眠(rapid eye movement, REM)期的频繁直接转换对诊断中枢性过度睡眠具有极高的预测价值<sup>[7]</sup>。在微观电生理机制上,PSG对脑电细节的量化为亚型鉴别提供了科学支撑。睡眠纺锤波的特征差异显著:IH患者纺锤波密度异常升高,反映了抑制机制过度活跃引发的“醉眠状态”;而发作性睡病患者则因觉醒网络受损导致纺锤波减少、易惊醒<sup>[8]</sup>。同时,反映睡眠稳态的慢波活动(slow wave activity, SWA)与慢振荡(slow oscillation, SO)研究发现,中枢性过度睡眠患者存在全局性SO减少及去同步化,这可能减弱类淋巴系统清除腺苷等促眠物质的动力,从微观层面解释了顽固性睡眠惯性的成因<sup>[9]</sup>。针对REM期的特异性评估,REM睡眠期肌张力弛缓(REM sleep without atonia, RSWA)已成为鉴别NT1与NT2、IH的重要指标。研究表明,RSWA水平与脑脊液Hcr-1缺乏程度呈高度负相关,是评估病理受损的可靠无创替代指标。由于RSWA往往早于明显的临床症状出现,它对儿童及早期NT1患者具有极高的亚临床预警价值<sup>[10]</sup>。

### 1.2 多次睡眠潜伏期试验

MSLT作为临床评估日间睡眠压力及入睡倾向的“金标准”,是当前诊断中枢性过度睡眠的核心客观检查,其提供的MSL和SOREMP数量是诊断的关键生物标志物。根据ICSD-3标准,MSL≤8 min且出现nSOREMP≥2次是发作性睡病的核心判据。MSLT在临床应用中表现出显著的局限性,其易受测试前睡眠剥夺、药物使用、昼夜节律及患者配合度等混杂因素干扰,Ruoff等<sup>[11]</sup>研究指出,尽管MSLT在NT1患者中具有较高的诊断稳定性(约78%),但在NT2与IH的诊断中重测信度不足50%,在IH患者中的假阴性率更是高达30%~40%,难以实现精准的亚型鉴别。研究显示,中枢性过度睡眠发病年龄越小,小睡出现首个SOREMP的概率越高且REM潜伏期更短,

提示中枢性过度睡眠起病越早,REM睡眠调节功能受损越严重<sup>[12]</sup>。研究者正致力于探索基于概率分期的MSLT数据挖掘,克服传统指标的波动性并提升诊断精确度,试图通过量化睡眠压力的动态演变来构建更为稳健、精准的中枢性过度睡眠诊断指标体系。

### 1.3 觉醒维持试验相关生物标志物

MWT作为量化中枢性过度睡眠严重程度及评估促醒药物疗效的“金标准”,其核心在于测量患者在静息环境下维持清醒的能力。MWT对神经系统损伤后的功能储备评估具有重要临床意义,也是患者驾驶与职业操作安全风险评估的关键依据。在国内临床指南中,平均睡眠潜伏期(sleep onset latency, SOL)是首要的客观指标,通常以40 min为测试上限,并将SOL<8 min判定为病理性思睡(其中<5 min为重度),≥20 min判定为正常。然而,传统的SOL指标虽能反映整体趋势,却无法实现中枢性过度睡眠的病因诊断与亚型区分,且难以捕捉清醒状态下瞬时的“微睡眠”出现。针对这一局限,Tracey等<sup>[13]</sup>提出,持续3~15 s的微睡眠频率及持续时间是比传统SOL更敏感的生物标志物;在促食欲素受体激动剂等药物临床试验中,微睡眠发生率的显著下降已被证明与患者日间警觉性高度相关。此外,定量脑电图(quantitative electroencephalogram, QEEG)频谱特征,特别是 $\theta/\alpha$ 功率比值的动态斜率为追踪中枢性过度睡眠患者在测试过程中的觉醒稳定性演变提供了更精细的客观手段<sup>[13]</sup>。

## 2 外周血清学标志物

血清学检测因其无创性、操作简便及易于在大规模人群中进行纵向动态监测的优势,始终是发作性睡病及其他中枢性过度睡眠亚型早期筛查与病程追踪的首选靶标领域。

### 2.1 免疫基因组学

NT1被广泛认为是一种由遗传易感性与环境因素(如甲型H1N1流感病毒感染)共同驱动的T细胞介导的自身免疫性疾病,人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)复合体在该疾病的发病机制中占据核心地位<sup>[14]</sup>。尽管HLA-DQB1\*06:02等位基因与NT1的关联极强(阳性率>90%,且纯合子携带者的发病风险较杂合子显著倍增),但该等位基因在正常人群中亦有15%~38%的携带率,且在NT2患者中阳性率可达40%~50%<sup>[15]</sup>,表明其作为独立诊断标志物的特异性不足以满足临床精准分型的需求。

近期一项涵盖中、日、韩及欧美人群的大型跨民族全基因组关联分析(Genome Wide Association Study, GWAS)证实,HLA-DQB1\*03:01是决定NT1

发病年龄(age of onset, OA)的核心遗传修饰因子,在排除种族异质性及HLA-DQA1连锁不平衡的干扰后,携带HLA-DQB1\*03:01等位基因的患者其临床发病时间平均提前约3.47年。在分子层面,该等位基因的特征性突变(45G>45E)通过改变抗原结合并重塑T细胞受体(T cell receptor, TCR)库构象,直接驱动了自身反应性T细胞向脑脊液的趋化与扩增<sup>[16]</sup>。此外,新识别的非HLA易感位点(如CD207、NAB1、CTSC、SIRPG和PRF1)进一步完善了致病网络,这些基因协同参与树突状细胞功能、溶酶体抗原加工及细胞毒性杀伤,构建了多节点参与的免疫致病模型<sup>[17]</sup>。

### 2.2 自身抗体与外周炎性标志物的诊断时间窗

尽管NT1主要由细胞免疫介导,TRIB2蛋白在促食欲素神经元中呈高度表达,该抗体的动力学特征尤为特殊:其滴度在临床症状首发后的前两年内达到峰值,随后随病程延长逐渐衰减乃至转阴<sup>[18]</sup>。这种高度依赖病程阶段的时间分布特征,使其难以作为慢性期的常规筛查指标,但却成为捕捉NT1“发病超早期”自身免疫级联反应启动的有力工具。在外周系统性炎症的评估中,中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)作为反映先天性与适应性免疫稳态的综合性指标。NT1患者的外周NLR水平(2.01±0.44)显著高于NT2、IH及健康对照群体( $P<0.001$ )。受试者工作特征曲线分析表明,当NLR截断值设定为≥1.60时,其在鉴别NT1与非NT1思睡亚型中表现出较高的敏感度<sup>[19]</sup>。外周NLR的异常升高反映了下丘脑局部慢性炎症微环境引发的系统性趋化代偿反应:外周淋巴细胞向血脑屏障内中枢病灶区迁移,导致外周血池中粒细胞与淋巴细胞比例发生相对偏移。

### 2.3 蛋白组学与代谢组学

高通量液相色谱-串联质谱(liquid chromatography-tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)技术的应用揭示了NT1中更为复杂的系统性分子重构。在血清蛋白质组学分析中,研究者鉴定出36种差异表达蛋白,其中补体激活途径相关蛋白(如C2、C5、CFB)的显著下调构成了最核心的分子特征,其综合诊断曲线下面积(AUC)达0.95<sup>[20]</sup>。这种外周补体成分的减少呈现典型的“免疫消耗”状态,被认为是针对中枢促食欲素神经元的持续性自身免疫攻击导致外周相关补体因子被大量消耗的结果。Lark蛋白在中枢神经系统中作为昼夜节律分子振荡器的核心调节因子,负责激活PERIOD1(PER1)等生物钟基因的表达。临床队列研究发现,高达72%的伴猝倒NT1患

者血清中 Lark 蛋白片段呈阳性反应,而在健康对照及其他睡眠障碍组中仅 15%~16%。该指标不仅为临床辅助诊断提供了客观依据,更从分子层面印证了下丘脑促食欲素系统缺乏直接导致了中枢主时钟(master clock)及其下游分子调控网络的结构性崩解<sup>[21]</sup>。

在代谢组学层面,多中心超高效液相色谱-串联质谱(ultra performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UPLC-MS/MS)研究在 NT1 患者血清中筛选出 330 种差异代谢物,证实该类患者存在严重的精氨酸生物合成及精氨酸-脯氨酸代谢通路紊乱<sup>[22]</sup>。这种深度的代谢重构与 NT1 患者高发的肥胖及代谢综合征密切相关。血浆支链氨基酸(branched chain amino acids, BCAA,包括亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸)的节律性震荡在 NT1 模型中发生严重偏移。游离 BCAA 通过竞争性结合血脑屏障上的大分子中性氨基酸转运载体(large neutral amino acid transporters, LATs),干扰了芳香族氨基酸的入脑效率,进而间接打破了中枢多巴胺、5-羟色胺等单胺类神经递质的合成稳态,加剧了觉醒系统的动力衰竭<sup>[23]</sup>。

#### 2.4 微生物组学与脑肠轴

肠道微生态通过“微生物-肠-脑轴”(microbiota-gut-brain axis, MGBA)深度参与中枢免疫微环境与觉醒节律的重塑。近期的双向孟德尔随机化研究确证了特定肠道菌群丰度与 NT1 发病风险的因果联系:例如,*Blautia* 与 *Collinsella* 等菌属的增加与 NT1 风险降低相关,而 *Alloprevotella* 的富集则提示风险上升<sup>[24]</sup>。临床队列研究证实,NT1 患儿血清中的脂多糖结合蛋白(lipopolysaccharide binding protein, LBP)及游离脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、IL-6 等促炎因子浓度呈现异常的显著升高,特别是 LBP,其血清水平不仅与脑脊液 Hcrt-1 浓度呈严格的负相关,且在独立诊断 NT1 时表现出极高的准确性(AUC 达 0.938)<sup>[25]</sup>,这一发现为中枢性过度睡眠“肠-脑免疫级联”假说提供了坚实的血清学证据:即肠道微生态失调驱动了 LPS 的循环易位,诱发系统性炎症反应并跨越血脑屏障,加速下丘脑食欲素神经元自身免疫性耗竭。

#### 3 脑脊液生物标志物

神经递质是中枢睡眠-觉醒环路调控的核心分子,其在脑脊液中的浓度变化,可直接反映觉醒相关核团的功能状态,是中枢性过度睡眠领域最早被研究、临床应用最成熟的标志物类别,同时也是目前中枢性过度睡眠药物治疗的核心靶点来源。

#### 3.1 神经递质及神经肽类

##### 3.1.1 下丘脑促食欲素系统及其检测技术的演进

Hcrt-1 作为维持中枢觉醒的核心神经肽,其因免疫攻击而永久缺失,是 NT1 的核心病理特征。临床经典“金标准”将脑脊液 Hcrt-1 浓度 $\leq 110$  pg/ml 视为 NT1 的高特异性诊断指标,而处于中间水平(111~200 pg/ml)的 NT2 患者中有近 1/2 会最终演变为典型 NT1,提示该区间是疾病病情演进的重要前驱期标志<sup>[26]</sup>。针对传统放射免疫分析(radioimmunoassay, RIA)极易受肽段降解干扰的局限性,最新的 LC-MS/MS 质谱研究精准鉴定出脑脊液中最稳定的 Hcrt-1 代谢片段(16-mer),并确立了 10.67 pg/ml 的全新诊断截断值,这一方法学突破大幅提升了检测的化学特异性,并在临床上展现出极高的敏感度(98.1%)与稳健性<sup>[27]</sup>。

##### 3.1.2 单胺能系统功能衰减与中枢 GABA 能病理强化

组胺作为调节中枢觉醒张力的核心神经递质,其胞体主要集中于下丘脑结节乳头核(tuberomammillary nucleus, TMN),并直接接收促食欲素神经元的兴奋性投射。Kanbayashi 等<sup>[28,29]</sup>的研究表明 NT1、NT2 及 IH 患者的脑脊液组胺浓度(112~176 pg/ml)均显著低于健康对照组(333.8 pg/ml),这种普遍性的水平下降提示组胺系统的继发性功能受损可能是中枢性思睡疾病共同的神经生化特征。脑脊液中的组胺水平与 MWT 的表现呈显著正相关,而与 MSLT 的相关性较弱,进一步提示组胺水平主要反映中枢神经系统维持生理性觉醒的稳定性而非单纯的睡眠驱动压力。组胺系统仍是中枢性过度睡眠治疗的重要靶点。

除组胺外,多巴胺(dopamine, DA)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)及其代谢物,均是睡眠-觉醒调控的核心分子,脑脊液中多巴胺的核心代谢产物高香草酸(homovanillic acid, HVA)水平与中枢性过度睡眠分型无显著相关性,提示中枢性过度睡眠患者的基础多巴胺合成能力未出现明确受损<sup>[30]</sup>;但近期蛋白质组学研究发现,脑脊液中多巴胺转运、降解相关的微量蛋白存在异常,提示突触间隙多巴胺动力学可能存在细微失调<sup>[31]</sup>。Barateau 等<sup>[30]</sup>的 94 例受试者研究显示,调整混杂变量后,NT1 患者脑脊液中 5-羟色胺的代谢产物 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA)呈显著升高趋势;去甲肾上腺素的代谢产物 3-甲氧基-4-羟基苯乙二醇(3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol, MHPG)水平与 MSLT 检测的日间思睡程度、nSOREMP 呈弱相关性。单胺类递质的异常改变可能并非中枢性过度睡眠的原发病理损害,

而是觉醒环路整体失衡后的继发性代偿或功能衰减,因此其独立诊断特异性较低。

与发作性睡病呈现出的“促醒动力系统衰竭”模式不同,IH的核心生化机制在脑脊液中呈现出截然相反的“抑制功能过强”特征。长期以来,IH多被视为缺乏特异性神经肽(如促食欲素),而中枢 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能系统功能的异常增强可能是IH的核心病理机制。Rye等<sup>[32,33]</sup>研究发现,IH患者脑脊液中存在一种分子量小于1 000 Da的内源性小分子物质,该物质可作为GABA A受体的正向变构调节剂,使受体对抑制性神经递质GABA的敏感性提高约84%。这种病理性的抑制效应可被GABA A受体拮抗剂氟马西尼特异性逆转,应用氟马西尼可显著改善患者的日间思睡症状及严重的睡眠惯性。这一视角将IH生物标志物的筛选方向从“递质缺失模式”引导至“功能增强模式”,为后续精准诊疗提供了重要理论依据。

### 3.2 蛋白质组学

高通量蛋白质组学分析为揭示中枢性过度睡眠的微观病理过程提供了核心证据。Ayoub等<sup>[17,34]</sup>研究揭示近期发病NT1患者脑脊液的深度蛋白质组图谱,通过对1 943种蛋白的定量分析,研究人员发现NT1患者中补体系统和凝血系统被显著激活,脑脊液中凝血因子II(blood coagulation factor II, BCF II)的浓度与ESS得分及猝倒评分呈显著正相关。补体因子(C1q、CFB和C9)的异常升高更是贯穿了经典、旁路和凝集素3条激活途径,最终促成膜攻击复合物(membrane attack complex, MAC)的形成。这表明补体介导的炎症反应直接参与了促食欲素神经元的选择性破坏,蛋白质组学还进一步检测到涉及突触可塑性的关键蛋白(如CAMK2A、NTRK3和UNC5C)出现显著下调<sup>[17]</sup>。这种分子层面的联合改变提示,NT1的病理机制不仅包含局部特定神经元的免疫清除,还涉及更广泛的大脑神经网络完整性受损,从而为解析患者常伴发的注意力与执行功能下降等认知障碍提供了明确的生物标志物。

### 3.3 代谢组学

代谢组学研究揭示中枢性过度睡眠能量平衡失调及神经递质紊乱的病理生理特征。

3.3.1 组氨酸-组胺代谢通路的失衡 代谢组学作为系统生物学的下游终端,能更为客观地反映中枢神经系统的整体病理生理状态。利用毛细管电泳-傅里叶变换质谱(capillary electrophoresis-fourier transform mass spectrometry, CE-FTMS)技术分析发现,NT1患者存在显著的组氨酸-组胺代谢障碍。研究显示,患者脑脊液中组氨酸(histidine)水平异常升

高,而下游产物组胺显著匮乏,提示组氨酸脱羧酶(histidine decarboxylase, HDC)活性受阻可能是导致觉醒动力不足的核心代谢机制<sup>[35]</sup>。

3.3.2 能量代谢与糖异生途径的代偿 中枢性过度睡眠患者常伴随系统性能量代谢失衡。NT1患者脑脊液中多种生糖氨基酸(如甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸、谷氨酸)水平显著上调。这种代谢谱的改变可能反映了中枢神经系统在脂肪酸氧化效率下降时,通过增强糖异生(gluconeogenesis)路径以维持基本能量供应的代偿性反应。

3.3.3 乳酸水平变化 脑脊液中乳酸作为糖酵解的终产物,是评价脑能量代谢负荷的关键指标。在正常生理条件下,皮质乳酸浓度具有明显的昼夜动力学特征:随觉醒时间延长及REM睡眠量增加而升高,在非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠期间下降<sup>[33,36]</sup>。Fernandes等<sup>[33,37]</sup>研究指出,中枢性过度睡眠患者存在普遍的脑能量利用率低下,NT1及NT2患者PSG后的脑脊液乳酸水平均显著低于正常对照组[(1.1~1.2)mmol/L vs 1.54 mmol/L]。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,脑脊液中乳酸 $\leq$ 1.3 mmol/L对中枢性过度睡眠具有极佳的筛查价值(敏感度96.49%,特异度82.35%)。这种乳酸水平的降低与促食欲素缺失无关,提示其为中枢性过度睡眠本身导致的大脑葡萄糖代谢效能下降的共性标志物。脑脊液乳酸水平可作为客观评估患者觉醒环路整体代谢功能的重要量化指标。

## 4 神经影像学标志物

近年来,随着神经影像学技术的发展,多模态神经影像(包括结构性磁共振成像、弥散张量成像、功能性磁共振成像、正电子发射断层扫描、磁共振波谱成像等)为解析中枢性过度睡眠的神经生物学基础提供了全新视角,不仅能够揭示大脑皮质与皮质下结构的细微形态学改变,还能动态监测脑网络微观连接、生化代谢水平以及特定神经化学物质的区域性分布。这些影像学标志物不仅有助于区分症状高度重叠的亚型(如NT2与IH),更为理解日间过度思睡、猝倒、睡眠瘫痪及睡眠醉态等复杂症状的起源提供了确凿的解剖与功能证据。

### 4.1 结构性磁共振成像的形态学标志物

结构性磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI)揭示了中枢性过度睡眠(以NT1为例)从核心觉醒中枢到广泛脑区的动态形态学演变。在核心靶区下丘脑,早期研究曾假设促食欲素神经元的缺失会导致结构萎缩,但近期Juvodden等<sup>[38]</sup>的高分辨率sMRI分析反而发现,NT1患者下丘脑体积显著增加,这一现象可能反映了组胺能系统的代偿性肥大,或是

局部神经炎症引发的胶质增生。除下丘脑的原发性改变外,患者还伴有广泛的继发性脑萎缩,表现为额颞顶叶的皮质变薄以及海马体、杏仁核等边缘系统核心枢纽的灰质减小,且萎缩程度与思睡严重程度(ESS评分)显著相关<sup>[39]</sup>。这种从局部的炎症与代偿性改变向广泛神经网络蔓延的退行性病变,可能由长期睡眠片段化和脑内代谢废物清除受阻所驱动。上述发现不仅为NT1提供了关键的形态学标志物,也为患者伴发的记忆力下降与情感障碍提供了明确的解剖学基础。

#### 4.2 弥散张量成像与白质微结构网络标志物

扩散张量成像(DTI)等多模态影像学技术不仅揭示了中枢性过度睡眠患者广泛的白质纤维束破坏,还精准量化了其类淋巴系统清除功能的异常。Gool等<sup>[40]</sup>研究显示,伴有猝倒的NT1患者在额眶皮质、前扣带回以及下丘脑和腹侧被盖区等关键节点均出现显著的微结构异常,具体表现为平均扩散率升高和各向异性分数降低<sup>[40]</sup>。这种异常表明,促食欲素细胞的死亡不仅造成局部神经肽缺失,更因营养支持丧失引发了整个下丘脑至皮质投射网络的顺行性变性与物理性解构,从而为患者的注意力缺陷与执行功能受损提供了明确的神经解剖学依据。与此同时,微观结构的受损还伴随着脑内代谢清除效率的下降。近期Hu等<sup>[41]</sup>利用DTI衍生的血管周围间隙扩散张量图像分析指数发现,NT1患者的类淋巴系统清除功能显著减退,且该指数的降低与思睡程度及猝倒严重性密切相关,展现出极高的临床诊断价值。上述两方面的发现共同构建了NT1病理机制的重要闭环:广泛的白质网络退变与夜间睡眠片段化协同削弱了类淋巴系统的流体动力学驱动力,导致脑间质内代谢废物的毒性蓄积与慢性炎症微状态;这种恶化的微环境反过来又加剧了神经传导的迟钝与日间不可抑制的思睡。因此,DTI及其衍生指标不仅拓展了对该病神经退行性改变的认知,更有望成为临床定量评估疾病严重程度的核心无创标志物。

#### 4.3 功能性磁共振成像的脑网络动态标志物

功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)通过捕捉脑内血氧水平的动态变化,精准揭示了中枢性思睡疾病核心的脑网络标志物。对于NT1,促食欲素的缺乏引发了双重网络异常:首先是奖励网络失衡,患者在接受正向情绪刺激时,由于丧失了自上而下的调控,杏仁核会出现“脱缰”式的异常高激活,错误地在清醒状态下启动肌肉失张力机制从而诱发猝倒<sup>[42]</sup>;其次是血流动力学的强效代偿,去甲肾上腺素信号的衰减迫使NT1患者在清醒期启动了“睡眠样”的极低频血管舒缩脉

动,这种特异性标志物持续驱动着类淋巴系统高效清洗废物,保护了大脑免受长期睡眠碎片化可能导致的神经毒性蛋白沉积<sup>[43]</sup>。IH的影像学特征则是全脑级别的状态切换障碍。IH患者的默认模式网络(default mode network, DMN)在静息态下的功能连通性显著偏低并伴有皮质增厚等结构性代偿,且该低迷状态与日间思睡程度严格正相关。这表明,IH的核心病理并非简单的促醒物质匮乏,而是一种深层的网络状态转换障碍——大脑难以在“睡眠态”与“觉醒态”之间划定清晰界限,导致觉醒时持续混杂着睡眠期的神经活动特征,进而引发顽固的日间思睡与严重的“醉眠状态”<sup>[44]</sup>。

#### 4.4 磁共振波谱成像的神经化学标志物

质子磁共振波谱成像通过无创测定大脑特定代谢物浓度,为中枢性过度睡眠提供了关键的神经化学标志物。早期研究发现,NT1患者下丘脑区域反映神经元完整性的代谢物水平显著降低,从活体层面直接证实了促食欲素神经元的实质性丢失<sup>[45]</sup>。在最新进展中,Mitolo等<sup>[46]</sup>发现,在控制快速眼动睡眠的核心枢纽脑桥局部,不仅同样出现了神经元完整性下降,且反映胶质细胞增生或神经炎症的代谢标志物显著升高,这些波谱学变化与患者的思睡严重程度及异常睡眠发作频率紧密相关。下丘脑促食欲素神经元死亡后,其对脑桥的兴奋性投射被迫中断,长期的信号剥夺导致脑桥发生退行性功能障碍与反应性微环境改变。作为快速眼动睡眠的总开关,脑桥神经化学内环境的彻底改变,从分子层面精准解释了患者为何无法将该睡眠阶段锁定在夜间,进而频繁遭遇入睡前幻觉、睡眠瘫痪以及清醒状态下猝倒等一系列特征性的睡眠解离症状。

多模态神经影像学技术从脑网络动态变化与局部葡萄糖代谢两个维度,精准揭示了中枢性过度睡眠的复杂病理图谱。对于NT1,促食欲素缺乏不仅导致奖励网络失衡引发猝倒<sup>[42]</sup>,还诱发了代偿性血管舒缩脉动以清除脑内废物<sup>[47]</sup>,同时其大脑呈现皮质代谢减退与皮质下过度激活并存的极端失调状态;而NT2的代谢异常则轻微得多,凸显了影像学在疾病分型中的核心价值。IH的默认模式网络连通性显著降低,并伴随扣带回和岛叶的异常代谢亢进<sup>[48]</sup>,表明这是一种深层的网络状态转换障碍,患者大脑正为克服深重的睡眠惯性付出巨大却无效的能量代偿。此外,KLS综合征在发作期展现出额颞叶与丘脑代谢抑制及颞顶交界处功能异常,且缺乏急性神经炎症证据,提示其发作更倾向于功能性网络阻滞<sup>[49]</sup>。这些多模态影像标志物将脑网络状态的异常转换与分子代谢的紊乱耗竭紧密串联,为中枢性过度睡眠的机制解析提供了清晰的逻辑闭环。

## 5 自主神经相关生物标志物

自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)功能异常是中枢性过度睡眠的核心病理生理特征,其多维度的生物学标志物为疾病的客观诊断、亚型鉴别与疗效监测提供了重要依据。在心血管方面,心率变异性的节律反转、非杓型血压改变、特异性的心脏<sup>123</sup>I-间碘苜蓿(iobenguane I-123, <sup>123</sup>I-MIBG)交感影像异常以及心率觉醒反应迟钝,深刻揭示了促食欲素缺陷导致的自主神经调节失衡<sup>[50]</sup>;在皮肤与体温调节方面,远端-近端皮肤温度梯度的显著升高可作为极具价值的猝倒发作前瞻性预测指标<sup>[51]</sup>;在视觉通路方面,瞳孔动力学异常与视网膜电图特征性波形改变不仅反映了神经递质调节紊乱,更在鉴别NT与IH中展现出极高潜力<sup>[52]</sup>;通过胃电图与尿动力学监测捕获的胃肠排空延迟及膀胱过度活动等外周靶器官异常,进一步证实中枢性过度睡眠患者中枢-胃肠自主神经调控通路及盆腔自主神经的广泛受累<sup>[50]</sup>。这些客观、可量化的自主神经标志物体系不仅全面解析中枢性过度睡眠的复杂发病机制,也为临床早期预警与精准干预开辟重要路径。

尽管中枢性过度睡眠多维生物学标志物前景广阔,但其临床转化仍面临指标特异性不足、有创检测普及度低、高端技术下沉困难等现实瓶颈。未来,一方面需加快推进多模态标志物的融合应用,构建标准化的AI辅助诊断体系,为中枢性过度睡眠的早期筛查与精准分型提供可落地的临床工具;另一方面需依托标志物研究进一步解析中枢性过度睡眠不同病理亚型,推动中枢性过度睡眠诊疗从传统症状学分型向精准医学模式转型。

**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:** 和航庭负责撰写论文、论文修改;于澎铮、闫安、白利华、冯良枢负责文献收集;王赞负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。和航庭和于澎铮对本文贡献相同,同为第一作者。

### [参考文献]

- [1] Gottlieb DJ, Ellenbogen JM, Bianchi MT, et al. Sleep deficiency and motor vehicle crash risk in the general population: A prospective cohort study[J]. *BMC Med*, 2018, 16(1): 44.
- [2] Zhang Z, Barateau L, Béziat S, et al. Age at onset and delays in diagnosis of central disorders of hypersomnolence over the past 30 years[J]. *J Sleep Res*, 2026, 35(2): e70170.
- [3] Scharf MT. Reliability and efficacy of the epworth sleepiness scale: Is there still a place for it? [J]. *Nat Sci Sleep*, 2022, 14: 2151-2156.
- [4] Lopez R, Doukkali A, Barateau L, et al. Test-retest reliability of the multiple sleep latency test in central disorders of hypersomnolence[J]. *Sleep*, 2017, 40(12).
- [5] Vael VEC, Bijlenga D, van der Wel AA, et al. Diagnostic value of nocturnal sleep-onset rapid eye movement sleep period for narcolepsy type 1 and 2 in a tertiary sleep centre [J]. *Sleep Med*, 2025, 130: 36-42.
- [6] Maski K, Pizza F, Liu S, et al. Defining disrupted nighttime sleep and assessing its diagnostic utility for pediatric narcolepsy type 1 [J]. *Sleep*, 2020, 43(10): zsa066.
- [7] Liu Y, Zhang J, Lam V, et al. Altered sleep stage transitions of REM sleep: A novel and stable biomarker of narcolepsy [J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(8): 885-894.
- [8] Delrosso LM, Chesson AL, Hoque R. Manual characterization of sleep spindle index in patients with narcolepsy and idiopathic hypersomnia [J]. *Sleep Disord*, 2014, 2014: 271802.
- [9] Adam T, Barateau L, Dauvilliers Y. Homeostatic dysregulation of slow wave activity during sleep in idiopathic hypersomnia [J]. *Sleep*, 2026: zsa060.
- [10] Xu J, Zhao W, Yan Z, et al. REM density, leg movements, and REM sleep without atonia: Differentiating type 1 from type 2 narcolepsy through polysomnographic analysis, a preliminary study [J]. *Nat Sci Sleep*, 2025, 17: 2079-2089.
- [11] Ruoff C, Pizza F, Trotti LM, et al. The MSLT is repeatable in narcolepsy type 1 but not narcolepsy type 2: A retrospective patient study [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(1): 65-74.
- [12] Sunwoo JS, Ji KH, Kim D, et al. Impact of age at narcolepsy onset on sleep-onset REM periods in the multiple sleep latency test [J]. *J Clin Med*, 2025, 14(12): 4379.
- [13] Tracey B, Culp M, Fabregas S, et al. Novel biomarkers derived from the Maintenance of Wakefulness Test as predictors of sleepiness and response to treatment [J]. *Sleep*, 2024, 47(12): zsa148.
- [14] Wang W, Shan L, Han F. Narcolepsy type 1: An autoimmune disease [J]. *Trends Mol Med*, 2026: S1471-S4914(26)00035-3.
- [15] Zhao W, Zhang B, Yan Z, et al. Correlation analysis between HLA-DQA1\*0102/DQB1\*0602 genotypes and narcolepsy patients in China [J]. *Front Neurol*, 2024, 15: 1379723.
- [16] Zhang L, Cai S, Teng A, et al. HLA-DQB1\*03: 01 strongly affects age of onset of type 1 narcolepsy independently of DQA1 and ethnicity [J]. *MedRxiv*, 2025. DOI: 10.1101/2025.06.14.25328971.
- [17] Ayoub I, Dauvilliers Y, Barateau L, et al. Cerebrospinal fluid proteomics in recent-onset narcolepsy type 1 reveals activation of the complement system [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1108682.
- [18] Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, et al. Elevated Tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(3): 713-719.
- [19] Conti M, Cirillo F, Maio S, et al. Increased neutrophil-to-lymphocyte ratio as a possible marker to detect neuroinflammation in patients with narcolepsy type 1 [J]. *J Clin Sleep Med*, 2025, 21(1): 101-107.
- [20] Sanni A, Goli M, Zhao J, et al. LC-MS/MS-based proteomics approach for the identification of candidate serum biomarkers in patients with narcolepsy type 1 [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(3): 420.
- [21] Lane JM, Qian J, Mignot E, et al. Genetics of circadian rhythms

- and sleep in human health and disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24(1): 4-20.
- [22] Wu J, Dai Y, Xu L, et al. Serum metabolomic signatures of dyslipidemia in narcolepsy type 1: A multi-center cross-sectional study[J]. *Nat Sci Sleep*, 2025, 17: 3115-3126.
- [23] Li H, Seugnet L. Decoding the nexus: Branched-chain amino acids and their connection with sleep, circadian rhythms, and cardio-metabolic health[J]. *Neural Regen Res*, 2025, 20(5): 1350-1363.
- [24] Sheng D, Li P, Xiao Z, et al. Identification of bidirectional causal links between gut microbiota and narcolepsy type 1 using Mendelian randomization[J]. *Sleep*, 2024, 47(3): zsae004.
- [25] Liu X, Wang Y. Association between lipopolysaccharide-binding protein levels and disease severity in pediatric narcolepsy: A cross-sectional study[J]. *Sleep Med*, 2026, 137: 106877.
- [26] Andlauer O, Moore H 4th, Hong SC, et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy[J]. *Sleep*, 2012, 35(9): 1247-155F.
- [27] Vialaret J, Hirtz C, Lotierzo M, et al. 16-mer hypocretin-1/orexin-a in cerebrospinal fluid to diagnose narcolepsy[J]. *Sleep*, 2025, 48(12): zsaf237.
- [28] Nishino S, Sakurai E, Nevsimalova S, et al. Decreased CSF histamine in narcolepsy with and without low CSF hypocretin-1 in comparison to healthy controls[J]. *Sleep*, 2009, 32(2): 175-180.
- [29] Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, et al. CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome[J]. *Sleep*, 2009, 32(2): 181-187.
- [30] Barateau L, Jaussent I, Roeser J, et al. Cerebrospinal fluid monoamine levels in central disorders of hypersomnolence[J]. *Sleep*, 2021, 44(7): zsab012.
- [31] Zhao WY, Tang JY. Research progress in the correlation between dopamine and clinical characterization of narcolepsy[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2024, 46(2): 254-259.
- [32] Rye DB, Bliwise DL, Parker K, et al. Modulation of vigilance in the primary hypersomnias by endogenous enhancement of GABA<sub>A</sub> receptors[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(161): 161ra151.
- [33] Biscarini F, Barateau L, Pizza F, et al. Present and future of central disorders of hypersomnolence[J]. *J Sleep Res*, 2025, 34(5): e70118.
- [34] Yüceer H, Gezen Ak D, Benbir Şenel G, et al. Classical complement pathway factor alterations in narcolepsy[J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2022, 34(4): 212-219.
- [35] Shimada M, Miyagawa T, Kodama T, et al. Metabolome analysis using cerebrospinal fluid from narcolepsy type 1 patients[J]. *Sleep*, 2020, 43(11): zsaa095.
- [36] Dash MB, Tononi G, Cirelli C. Extracellular levels of lactate, but not oxygen, reflect sleep homeostasis in the rat cerebral cortex[J]. *Sleep*, 2012, 35(7): 909-919.
- [37] Fernandes M, Spanetta M, Placidi F, et al. A preliminary study investigating the clinical potential of measuring cerebrospinal-fluid lactate levels in patients with narcolepsy type 1 and 2[J]. *Physiol Behav*, 2023, 272: 114371.
- [38] Juvodden HT, Alnæs D, Lund MJ, et al. Larger hypothalamic volume in narcolepsy type 1[J]. *Sleep*, 2023, 46(11): zsad173.
- [39] Xiao F, Spruyt K, Dong X, et al. Morphological and age-related changes in the narcolepsy brain[J]. *Cereb Cortex*, 2021, 31(12): 5460-5469.
- [40] Gool JK, Dang-Vu TT, van der Werf YD. White matter integrity in narcolepsy: The structural blueprint for functional complaints?[J]. *Sleep*, 2024, 47(6): zsae020.
- [41] van Heese EM, Gool JK, Lammers GJ, et al. MRI-based surrogates of brain clearance in narcolepsy type 1[J]. *J Sleep Res*, 2025, 34(6): e14479.
- [42] Ponz A, Khatami R, Poryazova R, et al. Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67(2): 190-200.
- [43] Järvelä M, Kananen J, Korhonen V, et al. Increased very low frequency pulsations and decreased cardiorespiratory pulsations suggest altered brain clearance in narcolepsy[J]. *Commun Med*, 2022, 2: 122.
- [44] Daley L, Saini P, Watters H, et al. Altered functional connectivity and spatiotemporal dynamics in individuals with central disorders of hypersomnolence[J]. *Front Neurosci*, 2025, 19: 1538479.
- [45] Poryazova R, Schnepf B, Werth E, et al. Evidence for metabolic hypothalamo-amygdala dysfunction in narcolepsy[J]. *Sleep*, 2009, 32(5): 607-613.
- [46] Mitolo M, Pizza F, Manners DN, et al. Pons metabolite alterations in narcolepsy type 1[J]. *Neuro Sci*, 2025, 46(4): 1905-1909.
- [47] Järvelä M, Kananen J, Helakari H, et al. Orexin effect on physiological pulsations of the human brain[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(31): e2501578122.
- [48] Dauvilliers Y, Evangelista E, de Verbizier D, et al. [<sup>18</sup>F] fludeoxyglucose-positron emission tomography evidence for cerebral hypermetabolism in the awake state in narcolepsy and idiopathic hypersomnia[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 350.
- [49] Engström M, Latini F, Landtblom AM. Neuroimaging in the Kleine-Levin syndrome[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(9): 58.
- [50] Wang Y, Sun Q, Tang Q, et al. Progress of autonomic disturbances in narcolepsy type 1[J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1107632.
- [51] Viberti B, Bellini S, Chancel A, et al. Skin thermal dynamics and hypothalamic thermosensitivity dissociate REM sleep and cataplexy in narcolepsy[J]. *Sci Transl Med*, 2026, 18(834): eadu8570.
- [52] Rach H, Kilic-Huck U, Geoffroy PA, et al. The electroretinography to identify biomarkers of idiopathic hypersomnia and narcolepsy type 1[J]. *J Sleep Res*, 2025, 34(1): e14278.

---

引证本文:和航庭,于澎铮,闫安,等. 中枢性过度睡眠的生物学标志物研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2026, 43(4): 295-302.