

DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20241214

CSTR: 32417.14.j.issn.1008-6358.2025.20241214

· 综 述 ·

癫痫与睡眠障碍共病的研究进展



黄路遥, 丁 晶, 汪 昕*

复旦大学附属中山医院神经内科, 上海 200032

[摘要] 癫痫是一种神经系统疾病, 以神经元异常同步放电导致的反复发作性脑功能障碍为特征。癫痫患者通常合并各种睡眠障碍, 如不宁腿综合征/周期性肢体运动障碍、失眠症和发作性睡病。频繁的癫痫发作可能会增加罹患睡眠障碍的风险; 反之, 睡眠障碍控制不佳会加重癫痫。本文通过阐述癫痫患者常见的睡眠障碍类型, 揭示可能的发病机制, 并介绍癫痫与睡眠障碍共病的治疗新进展, 旨在说明癫痫和睡眠障碍之间的相互作用, 为临床上更有效地治疗睡眠障碍、改善癫痫患者的预后提供了新的思路与经验。

[关键词] 癫痫; 发作性睡病; 失眠症; 不宁腿综合征; 周期性肢体运动障碍; 诊断; 治疗

[中图分类号] R 742.1

[文献标志码] A

Research progress in comorbidity between epilepsy and sleep disorders

HUANG Luyao, DING Jing, WANG Xin*

Department of Neurology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

[Abstract] Epilepsy, which leads to an enduring high tendency to generate epileptic seizures, is a neurological disorder characterized by recurrent episodes of paroxysmal brain dysfunction due to abnormal synchronous neuronal discharges. Patients with epilepsy are usually comorbid with various sleep disorders, such as restless leg syndrome/periodic limb movement disorder (RLS/PLMD), chronic insomnia and narcolepsy. Frequent seizures may increase the risk of suffering from sleep disorders; conversely, poor control of sleep disorders exacerbates epilepsy. This review discusses common types of sleep disorders in patients with epilepsy, reveals potential mechanisms, and introduces new advances in the treatment of comorbidity between epilepsy and sleep disorders. The aim is to provide an overview of the close interactions between epilepsy and sleep disorders, providing new ideas and experiences for more effective treatment of sleep disorders and improving the prognosis of patients with epilepsy.

[Key Words] epilepsy; narcolepsy; insomnia; restless legs syndrome; periodic limb movement disorder; diagnosis; treatment

癫痫是一种以脑部神经元异常同步化放电引发的反复癫痫发作为临床表现的慢性脑部疾病。共病是指两种疾病共同存在于同一个体中, 且均符合各自相应的诊断标准。研究^[1]发现, 癫痫患者经常合并睡眠障碍, 睡眠障碍在成年癫痫患者中的患病率是普通人群的 1.4~3 倍, 二者共病将严重影响癫痫患者的预后。一方面, 睡眠障碍会加剧癫痫的症状, 提高其发作频率, 从而对患者的认知功能产生负面影响; 另一方面, 癫痫本身也会干扰正常的睡眠模式, 使患者更容易经历噩梦、睡眠中断、入睡困难、日间嗜睡以及异态睡

眠等问题。癫痫与睡眠障碍的密切联系为癫痫的治疗提供了一种新的思路, 通过改善睡眠障碍有望缓解癫痫发作, 从而改善癫痫患者的预后。

1 与癫痫共病的睡眠障碍类型

1.1 发作性睡病 发作性睡病是一种以白天过度嗜睡、睡眠瘫痪、幻觉为特征的慢性睡眠障碍, 严重者甚至会发生猝倒^[2]。发作性睡病分为 1 型发作性睡病和 2 型发作性睡病, 这两种亚型具有相似的临床特征, 但只有 1 型发作性睡病患者会出现猝倒。自身免疫因素导致的下丘脑食欲素神

[收稿日期] 2024-11-01 **[接受日期]** 2024-12-03

[基金项目] 国家重点研发计划 (2022YFC2503802). Supported by the National Key R&D Program of China (2022YFC2503802).

[作者简介] 黄路遥, 硕士生. E-mail: luyao@fudan.edu.cn

*通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-64041990, E-mail: wang.xin@zs-hospital.sh.cn

神经元缺失可能是 1 型发作性睡病的病因^[3]，而 2 型发作性睡病的病因尚不清楚。胡耿瑶等^[4]发现，全面性和局灶性癫痫均可患有伴猝倒的发作性睡病。该研究中，5 例共病患者的发作性睡病出现时间均晚于癫痫。24 h 视频脑电检查和多次小睡潜伏期测试表明，在发作间期存在异常电活动，平均入睡潜伏期少于 8 min，并且观察到至少 2 次从睡眠开始即进入快速眼动（rapid eye movement, REM）期的现象。

食欲素是由下丘脑外侧的下丘脑食欲素神经元产生的神经肽，这些神经元发出投射支配包括基底前脑、中脑导水管周围灰质、蓝斑、中缝背核和结节乳头状核等脑区，从而发挥维持觉醒、抑制 REM 的重要作用^[5]。既往研究^[6]证明，1 型发作性睡病患者由于下丘脑食欲素神经元发生选择性严重变性，导致大脑和脑脊液中食欲素含量显著减少。同时，食欲素代谢在癫痫的病理生理中也起着重要作用。癫痫患者脑脊液中食欲素的代谢率增加^[7]。在动物实验^[8]中，初级运动皮质内注射食欲素会导致大鼠癫痫发作，并增加脑电图的总功率。在临床上，全身强直-阵挛发作或癫痫持续状态后，患者脑脊液中的食欲素含量会显著下降，甚至低于健康水平^[9]。这提示了癫痫与发作性睡病共病的可能原因，即反复发作的癫痫导致脑脊液中食欲素水平下调，从而增加了发作性睡病的发病率。

1.2 失眠症 失眠症是一种以入睡困难或难以维持睡眠为特征，同时伴日间疲劳感的睡眠障碍。失眠症可能是一种原发病，也可能是其他内科或精神科疾病的伴发疾病。失眠症的病因多样，包括遗传、环境、生理和行为等因素，其诊断通常需要通过综合评估睡眠行为、器质性疾病、心理精神问题、药物应用情况，并辅以睡眠日记来确定。

癫痫患者失眠症的发病率高达 50%^[10]。癫痫可能通过多种因素干扰睡眠，包括夜间癫痫发作、抗癫痫药物的不良反应、焦虑情绪等^[11]。研究^[12]表明，癫痫患者在睡眠开始后会比正常健康人群经历更多次觉醒。此外，与健康人群相比，癫痫患者焦虑、抑郁的发生率更高，而这种异常情绪常导致入睡困难。相反，失眠症会使癫痫的病情恶化，其导致的睡眠片段化会降低癫痫发作

阈值，从而增加癫痫发作的频率^[13]。

1.3 不宁腿综合征/周期性肢体运动障碍（restless legs syndrome/periodic limb movement disorder, RLS/PLMD） RLS 是一种常见的神经系统运动障碍，以感觉异常（疼痛或烧灼感）而产生移动腿部的冲动为特征。患者在入睡前出现 RLS 会导致入睡困难，睡眠中出现则会引起觉醒。为缓解症状，患者通常会下床散步或做腿部运动^[14]。PLMD 的特征是睡眠时远端肢体的重复运动，通常包括脚趾的伸展、胫骨前肌的收缩以及踝关节、膝关节和髋关节的间歇性屈曲。睡眠期间过度的肢体运动可导致微觉醒，破坏睡眠的完整性，影响睡眠结构，导致睡眠剥夺，出现白天过度嗜睡。

癫痫患者通常合并 RLS/PLMD。研究^[15]发现，与健康对照组相比，颞叶癫痫患者出现原发性 RLS/PLMD 的频率更高；而右侧颞叶癫痫 RLS/PLMD 的发生率和严重程度均高于左侧，表明 RLS/PLMD 可能存在单侧倾向性。癫痫与 RLS/PLMD 共病可能对癫痫患者的睡眠质量产生不利影响，导致癫痫发作频率增加，阻碍疾病的控制。为了进一步探索二者共病的机制，有学者发现 RLS 是一种由大脑缺铁导致的，与昼夜节律相关的感觉运动障碍^[16]，而癫痫发作也与铁失衡有关^[17-18]。由此推断，缺铁可能是癫痫与 RLS 共病的重要原因。

2 癫痫与睡眠障碍共病的可能机制

2.1 γ -氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid, GABA）介导的强直性抑制的缺失 在癫痫和睡眠剥夺的发病机制中，都存在 GABA 介导的强直性抑制减少的情况^[19]。因此，GABA 介导的强直性抑制缺失可能是睡眠剥夺和癫痫的共同发病机制。这种抑制作用是由 GABA_A 受体介导的。当 GABA_A 受体被激活，氯离子通过 5 个亚基组成的受体通道进入细胞，导致膜电位超极化，从而产生相位性或强直性抑制作用，抑制神经元兴奋性。相位性抑制的特点是快速起效和瞬时清除，而强直性抑制持续时间更长，可有效抑制神经元的过度兴奋，从而预防癫痫发作。

研究^[20]发现，GABA 受体激动剂有助于控制

癫痫发作,而 GABA 受体拮抗剂则会诱发癫痫。此外,癫痫和睡眠剥夺患者的脑组织中 GABA_A 受体特定亚型的表达均减少^[21],而这些受体对于在海马和丘脑在内的许多脑区产生强直性抑制作用至关重要。癫痫患者因夜间癫痫发作等因素易造成睡眠剥夺,而在睡眠剥夺状态下,这些 GABA_A 受体的功能损伤可能导致癫痫患者发作的风险升高,从而形成恶性循环,造成癫痫与睡眠障碍共病。

2.2 KCNQ 通道功能障碍 KCNQ 通道是由 KCNQ 基因编码的电压门控钾离子通道,通过介导钾离子(K^+)外流,降低神经元兴奋性,在神经元复极化和维持细胞膜静息状态中发挥着重要作用。KCNQ 基因家族共有 5 个成员(KCNQ1~KCNQ5),分别编码亚基 Kv7.1~Kv7.5。这些亚基组装成一个四聚体 K^+ 通道,在大多数细胞中,其激活阈值接近静息膜电位,微弱的去极化会导致通道开放,随后 K^+ 外流,引起细胞复极化^[22]。M 电流(I_M)是主要由 Kv7.2/7.3 异构体介导钾离子外流所产生的电流。激活 I_M 会使神经元超极化,阻碍神经元发放动作电位。

I_M 在神经元超极化和抑制神经元兴奋性方面发挥着重要作用,因此 M 通道的功能障碍与多种神经系统疾病有关,包括癫痫和睡眠碎片化^[22-23]。研究发现,KCNQ2 和 KCNQ3 的突变与早发性癫痫密切相关,包括良性家族性新生儿惊厥(benign familial neonatal convulsions, BFNC)^[24]和早期婴儿癫痫性脑病(early infantile epileptic encephalopathy, EIEE)^[25]。Li 等^[23]研究发现,KCNQ2/3 与睡眠碎片化密切相关。随着年龄增长,小鼠出现睡眠碎片化现象。这是由于促进觉醒的食欲素神经元细胞膜上 KCNQ2 缺失,导致 M 通道功能受损,引起神经元兴奋性升高。利用 CRISPR/SaCas9 技术破坏食欲素神经元中的 KCNQ2/3 基因可提高食欲素神经元的兴奋性,使年轻小鼠出现与老龄小鼠相似的睡眠碎片化现象。

鉴于 I_M 在维持静息膜电位和降低神经元兴奋性方面的重要功能,KCNQ 通道成为治疗癫痫和睡眠障碍的潜在靶点之一。目前,主要靶向 KCNQ 通道的人工合成化合物包括瑞替加滨(retigabine, RTG)^[26-27]、ICA-069673^[28]、ztz240^[26]和 ML213^[29]。此外,内源性大麻素^[30]和多不饱和脂肪酸^[31]等天

然物质也被发现是有效的 KCNQ 激活剂。在所有化合物中,RTG 是第 1 种被批准用于辅助治疗人类难治性癫痫的抗癫痫药物。KCNQ 选择性激活剂氟吡汀是 RTG 的类似物,可以通过使促觉醒的神经元超极化来恢复老龄小鼠的睡眠结构,改善睡眠碎片化^[23]。针对 KCNQ 通道的治疗策略有助于改善与神经元过度兴奋相关的多种神经系统疾病的预后,值得在未来进一步探索。

3 癫痫与睡眠障碍共病的治疗进展

3.1 癫痫与发作性睡病共病的治疗 非药物治疗是发作性睡病治疗的基础疗法,包括日间规律小睡、规范睡眠卫生习惯和心理行为疗法。每日在特定时间小睡 2~3 次,每次 15~20 min,有助于缓解日间过度思睡(excessive daytime sleepiness, EDS),提高警觉性^[32]。心理行为疗法可以帮助患者改善睡眠质量,减少日间思睡和猝倒的发生。

近年来,药物治疗有了新的进展。多项研究^[33-35]表明,食欲素受体拮抗剂具有抗癫痫作用。大麻二酚是一种潜在的食欲素受体 1(HcrtR1)拮抗剂,可通过下调细胞内钙离子浓度,从而减少癫痫的发作频率^[36-37]。另有研究^[38-40]表明,睡前服用食欲素受体拮抗剂可增加非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)期和 REM 期时间,并缩短两者的潜伏期,改善白天过度嗜睡的症状。通过改善睡眠质量,从而改善癫痫和发作性睡病的预后。

3.2 癫痫与失眠症共病的治疗 认知行为疗法(cognitive behavioral therapy, CBT)是治疗失眠症的一线疗法。CBT 是一种综合性治疗方法,包括改善导致失眠的行为、放松措施和正念治疗(减少对睡眠的负面想法)^[41]。CBT 可有效治疗失眠,从而改善癫痫患者预后。

另外,镇静催眠药可有效改善癫痫患者的睡眠质量从而减少发作,但目前还缺乏明确的证据支持。一些小规模临床试验^[42]显示,褪黑素可改善癫痫儿童和青少年的睡眠质量,但还需要进一步的大规模试验来证实褪黑素治疗癫痫的有效性和安全性。在一些患有孤独症谱系障碍的儿童和青少年中,CYP1A2 的单核苷酸多态性与褪黑素代谢缓慢有关,这将导致严重的日间镇静现象^[43]。

因此,有必要在使用褪黑素治疗时监测这类患者的睡眠模式。

3.3 癫痫与 RLS/PLMD 共病的治疗 癫痫与 RLS/PLMD 共病为癫痫的控制提供了新思路。RLS/PLMD 的前驱症状通常可以预测癫痫发作。颞叶起源的复杂部分性癫痫患者通常在发作前几分钟或几秒钟出现具有特异性和高度可重复性的先兆症状。由于先兆症状和发作之间的间隔时间较短,可干预的手段有限。相比之下,前驱症状与发作之间的间隔时间相对较长,提供了更多的干预机会。然而,前驱症状常表现出多变性,且不是所有患者都会经历这种前驱感觉异常。对于

那些存在前驱感觉异常的患者而言,若在发作之前接受药物治疗或刺激,则可以有效控制癫痫发作,从而改善预后^[15]。

此外,癫痫与 RLS/PLMD 共病的患者需要综合药物治疗和生活方式的调整。药物治疗包括使用多巴胺受体激动剂、苯二氮䓬类药物、抗癫痫药物(如加巴喷丁)等,但需注意药物间的相互作用和潜在的不良反应。同时,建议保持良好的睡眠卫生习惯,避免使用可能诱发 RLS 的药物,如多巴胺受体拮抗剂、某些抗抑郁药和抗组胺药等^[44]。癫痫共病的常见睡眠障碍类型、机制及治疗方案见图 1。

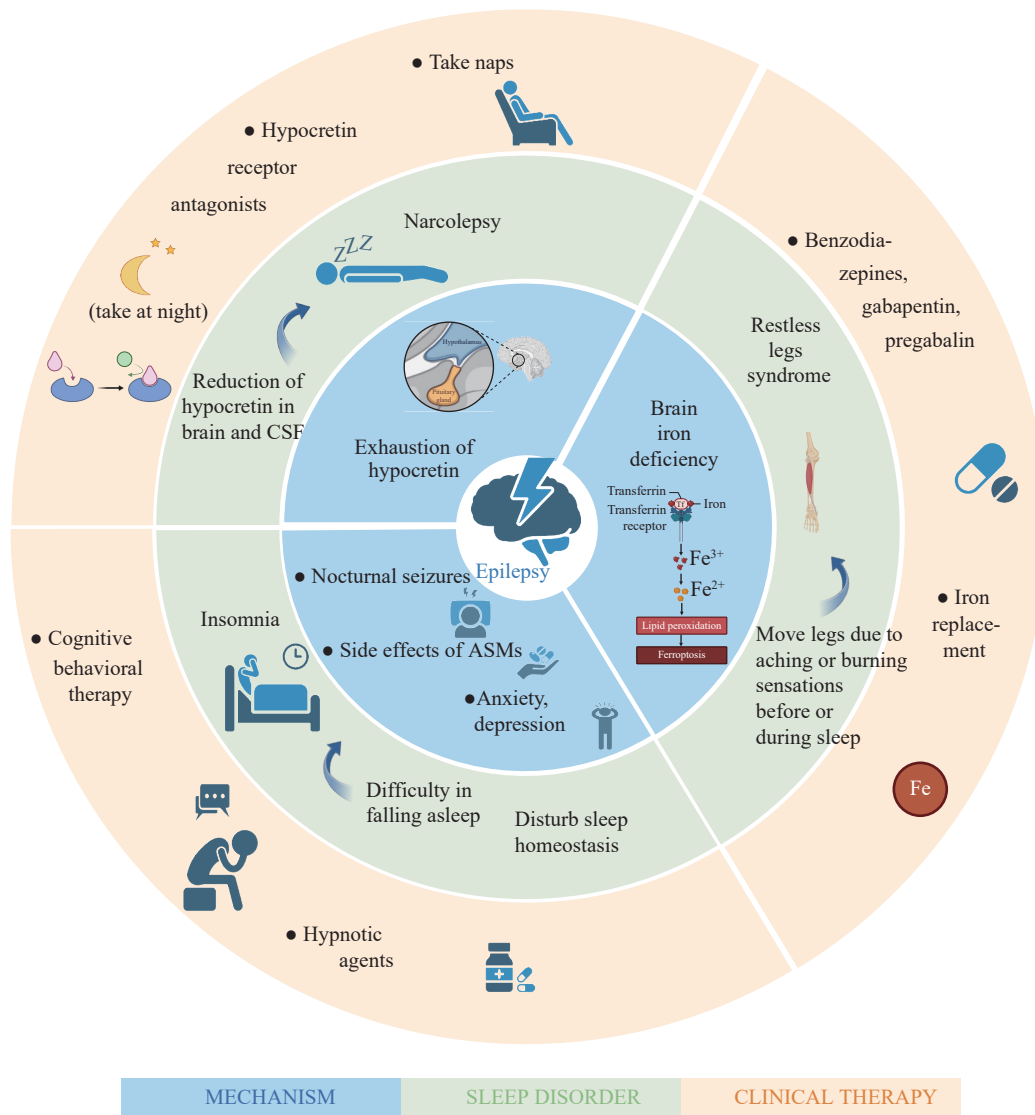


图 1 癫痫共病的常见睡眠障碍类型、机制及治疗

Figure 1 Common types, mechanisms, and treatments of sleep disorders comorbid with epilepsy

ASMs: anti-seizure medications; CSF: cerebrospinal fluid; Fe: ferrum. Created with BioRender.com, edited by author.

4 总结与展望

癫痫患者常合并睡眠障碍,包括RLS/PLMD、慢性失眠和发作性睡病等。频繁的癫痫发作可能会增加睡眠障碍的风险,睡眠障碍控制不佳会加重癫痫。及早发现和治疗合并的睡眠障碍可减轻癫痫发作的负担,从而改善癫痫患者的生活质量。因此,询问睡眠质量以及筛查、评估和治疗睡眠障碍应成为癫痫患者治疗和护理的一部分。

癫痫与睡眠障碍之间的相关性为癫痫的早期识别、诊断和预防发作提供了全新的思路。在全身强直阵挛发作和癫痫发作后,患者脑脊液中的食欲素水平会明显降低,甚至低于健康人的水平。因此,血液样本中的食欲素含量可以作为诊断癫痫的重要生物标志物,用于区分心因性非癫痫发作和癫痫发作。此外,难治性癫痫患者的REM期睡眠时间减少^[45],而抗癫痫治疗措施,如生酮饮食和颞叶切除手术,可以恢复患者的REM期睡眠^[46-47]。提示REM期睡眠的质量可能是评估难治性癫痫的可靠生物标志物。基于癫痫与睡眠的密切联系,未来需要进一步深入探索和发掘更多可用于癫痫早期识别、诊断和治疗的生物标志物及相关脑区。

伦理声明 无。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献 黄路遥、丁晶、汪昕:文章撰写、审核和修改。

参考文献

- [1] 孙晴晴,张亚男,汤琪. 癫痫共病睡眠障碍治疗中国专家共识解读与评价[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(11): 1039-1042.
SUN Q Q, ZHANG Y N, TANG Q. Interpretation and evaluation of expert consensus on treatment of epilepsy comorbid sleep disorder in China[J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2020, 37(11): 1039-1042.
- [2] BARATEAU L, PIZZA F, PLAZZI G, et al. Narcolepsy[J]. *J Sleep Res*, 2022, 31(4): e13631.
- [3] VRINGER M, ZHOU J R, GOOL J K, et al. Recent insights into the pathophysiology of narcolepsy type 1[J]. *Sleep Med Rev*, 2024, 78: 101993.
- [4] 胡耿瑶,晋琅,袁娜,等. 癫痫共患发作性睡病患者的临床电生理研究[J]. *中华神经科杂志*, 2021, 54(6): 560-566.
HU G Y, JIN L, YUAN N, et al. Clinical and electrophysiological features of patients with coexistence of epilepsy and narcolepsy[J]. *Chin J Neurol*, 2021, 54(6): 560-566.
- [5] MIGNOT E, ZEITZER J, PIZZA F, et al. Sleep problems in narcolepsy and the role of hypocretin/orexin deficiency[J]. *Front Neurol Neurosci*, 2021, 45: 103-116.
- [6] LIBLAU R S, VASSALLI A, SEIFINEJAD A, et al. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(3): 318-328.
- [7] SAMZADEH M, PAPUĆ, FURTAK-NICZYPORUK M, et al. Decreased cerebrospinal fluid orexin-A (hypocretin-1) concentrations in patients after generalized convulsive status epilepticus[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(10): 3354.
- [8] ERKEN H A, ERKEN G, GENÇ O, et al. Orexins cause epileptic activity[J]. *Peptides*, 2012, 37(1): 161-164.
- [9] REJDAK K, PAPUĆ, GRIEB P, et al. Decreased cerebrospinal fluid hypocretin-1 (orexin A) in patients after repetitive generalized tonic-clonic seizures[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(6): 1641-1644.
- [10] WANG Y Q, ZHANG M Q, LI R, et al. The mutual interaction between sleep and epilepsy on the neurobiological basis and therapy[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2018, 16(1): 5-16.
- [11] LANIGAR S, BANDYOPADHYAY S. Sleep and epilepsy: a complex interplay[J]. *Mo Med*, 2017, 114(6): 453-457.
- [12] SUDBRACK-OLIVEIRA P, LIMA NAJAR L, FOLDVARY-SCHAEFER N, et al. Sleep architecture in adults with epilepsy: a systematic review[J]. *Sleep Med*, 2019, 53: 22-27.
- [13] QUIGG M, GHARAI S, RULAND J, et al. Insomnia in epilepsy is associated with continuing seizures and worse quality of life[J]. *Epilepsy Res*, 2016, 122: 91-96.
- [14] GOSSARD T R, TROTTI L M, VIDENOVIC A, et al.

- Restless legs syndrome: contemporary diagnosis and treatment[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 140-155.
- [15] GEYER J D, GEYER E E, FETTERMAN Z, et al. Epilepsy and restless legs syndrome[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 68: 41-44.
- [16] DAUBIAN-NOSÉ P, FRANK M K, ESTEVES A M. Sleep disorders: a review of the interface between restless legs syndrome and iron metabolism[J]. *Sleep Sci*, 2014, 7(4): 234-237.
- [17] LI Y S, YE H W C, CHANG Y H, et al. Restless legs syndrome in patients with epilepsy: risk analysis, polysomnography, and quality of life evaluation[J]. *Sleep*, 2024, 47(6): zsad054.
- [18] ZIMMER T S, DAVID B, BROEKAART D W M, et al. Seizure-mediated iron accumulation and dysregulated iron metabolism after status epilepticus and in temporal lobe epilepsy[J]. *Acta Neuropathol*, 2021, 142(4): 729-759.
- [19] DELL'AQUILA J T, SOTI V. Sleep deprivation: a risk for epileptic seizures[J]. *Sleep Sci*, 2022, 15(2): 245-249.
- [20] DALBY N O. GABA-level increasing and anticonvulsant effects of three different GABA uptake inhibitors[J]. *Neuropharmacology*, 2000, 39(12): 2399-2407.
- [21] REDDY D S, CHUANG S H, HUNN D, et al. Neuroendocrine aspects of improving sleep in epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2018, 147: 32-41.
- [22] BARRESE V, STOTT J B, GREENWOOD I A. KCNQ-encoded potassium channels as therapeutic targets[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 625-648.
- [23] LI S B, DAMONTE V M, CHEN C, et al. Hyperexcitable arousal circuits drive sleep instability during aging[J]. *Science*, 2022, 375(6583): eabh3021.
- [24] SINGH N A, WESTENSKOW P, CHARLIER C, et al. KCNQ2 and KCNQ3 potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: expansion of the functional and mutation spectrum[J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 12): 2726-2737.
- [25] ORHAN G, BOCK M, SCHEPERS D, et al. Dominant-negative effects of KCNQ2 mutations are associated with epileptic encephalopathy[J]. *Ann Neurol*, 2014, 75(3): 382-394.
- [26] LI X X, ZHANG Q S, GUO P P, et al. Molecular basis for ligand activation of the human KCNQ2 channel[J]. *Cell Res*, 2021, 31(1): 52-61.
- [27] LI T, WU K, YUE Z L, et al. Structural basis for the modulation of human KCNQ4 by small-molecule drugs[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(1): 25-37.
- [28] WANG A W, YANG R Y, KURATA H T. Sequence determinants of subtype-specific actions of KCNQ channel openers[J]. *J Physiol*, 2017, 595(3): 663-676.
- [29] ZHENG Y, LIU H, CHEN Y X, et al. Structural insights into the lipid and ligand regulation of a human neuronal KCNQ channel[J]. *Neuron*, 2022, 110(2): 237-247.
- [30] LARSSON J E, KARLSSON U, WU X Y, et al. Combining endocannabinoids with retigabine for enhanced M-channel effect and improved K_v7 subtype selectivity[J]. *J Gen Physiol*, 2020, 152(8): e202012576.
- [31] ELINDER F, LIIN S I. Actions and mechanisms of polyunsaturated fatty acids on voltage-gated ion channels[J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 43.
- [32] 王 赞, 王玉平, 唐吉友. 中国发作性睡病诊断与治疗指南 (2022 版) 更新解读[J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56(7): 820-824.
- WANG Z, WANG Y P, TANG J Y. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of narcolepsy (2022 edition): updated interpretation[J]. *Chin J Neurol*, 2023, 56(7): 820-824.
- [33] ROUNDTREE H M, SIMEONE T A, JOHNSON C, et al. Orexin receptor antagonism improves sleep and reduces seizures in Kcna1-null mice[J]. *Sleep*, 2016, 39(2): 357-368.
- [34] KORDI JAZ E, MOGHIMI A, FEREIDONI M, et al. SB-334867, an orexin receptor 1 antagonist, decreased seizure and anxiety in pentylenetetrazol-kindled rats[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2017, 31(2): 201-207.
- [35] RAZAVI B M, FARIVAR O, ETEMAD L, et al. Suvorexant, a dual orexin receptor antagonist, protected seizure through interaction with GABA_A and glutamate receptors[J]. *Iran J Pharm Res*, 2020, 19(2): 383-390.
- [36] KAPLAN E H, OFFERMANN E A, SIEVERS J W, et al. Cannabidiol treatment for refractory seizures in sturge-weber syndrome[J]. *Pediatr Neurol*, 2017, 71: 18-23.
- [37] VITALE R M, IANNOTTI F A, SCHIANO MORIELLO A, et al. Identification and

- characterization of cannabidiol as an OX1R antagonist by computational and in vitro functional validation[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(8): 1134.
- [38] LAVENDER I, MCGREGOR I S, SURAEV A, et al. Cannabinoids, insomnia, and other sleep disorders[J]. *Chest*, 2022, 162(2): 452-465.
- [39] MURILLO-RODRÍGUEZ E, MILLÁN-ALDACO D, PALOMERO-RIVERO M, et al. Cannabidiol partially blocks the excessive sleepiness in hypocretindeficient rats: preliminary data[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2019, 18(9): 705-712.
- [40] MAHONEY C E, MOCHIZUKI T, SCAMMELL T E. Dual orexin receptor antagonists increase sleep and cataplexy in wild type mice[J]. *Sleep*, 2020, 43(6): zsz302.
- [41] HAYNES J, TALBERT M, FOX S, et al. Cognitive behavioral therapy in the treatment of insomnia[J]. *South Med J*, 2018, 111(2): 75-80.
- [42] WEI S, SMITS M G, TANG X D, et al. Efficacy and safety of melatonin for sleep onset insomnia in children and adolescents: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Sleep Med*, 2020, 68: 1-8.
- [43] BRAAM W, KEIJZER H, STRUIJKER BOUDIER H, et al. CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder?[J]. *J Intellect Disabil Res*, 2013, 57(11): 993-1000.
- [44] 中国医师协会神经内科医师分会睡眠学组, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组, 中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会. 中国不宁腿综合征的诊断与治疗指南 (2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(13): 908-925.
- Sleep Group of the Neurology Physician Branch of the Chinese Medical Doctor Association, Sleep Disorder Group of the Neurology Branch of the Chinese Medical Association, Sleep Disorder Specialty Committee of the Chinese Sleep Research Society. Guidelines for diagnosis and treatment of restless leg syndrome in China (2021 edition)[J]. *Natl Med J China*, 2021, 101(13): 908-925.
- [45] MANOKARAN R K, TRIPATHI M, CHAKRABARTY B, et al. Sleep abnormalities and polysomnographic profile in children with drug-resistant epilepsy[J]. *Seizure*, 2020, 82: 59-64.
- [46] HALLBÖÖK T, KÖHLER S, ROSÉN I, et al. Effects of ketogenic diet on epileptiform activity in children with therapy resistant epilepsy[J]. *Epilepsy Res*, 2007, 77(2-3): 134-140.
- [47] SERAFINI A, KUATE C, GELISSE P, et al. Sleep before and after temporal lobe epilepsy surgery[J]. *Seizure*, 2012, 21(4): 260-265.

[本文编辑] 殷悦

引用本文

黄路遥, 丁晶, 汪昕. 癫痫与睡眠障碍共病的研究进展[J]. 中国临床医学, 2025, 32(3): 505-511.

HUANG L Y, DING J, WANG X. Research progress in comorbidity between epilepsy and sleep disorders[J]. *Chin J Clin Med*, 2025, 32(3): 505-511. DOI: [10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20241214](https://doi.org/10.12025/j.issn.1008-6358.2024.20241214)