

· 标准与讨论 ·

促觉醒药物临床应用中国专家共识

中国睡眠研究会 中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会 中国发作性睡病协作组

通信作者: 詹淑琴, 首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053, Email: shqzhan@hotmail.com

【摘要】 促觉醒药物主要兴奋大脑皮质、促进觉醒, 临床应用于治疗发作性睡病和其他疾病所致的日间过度思睡(EDS), 或在特殊任务时维持警醒。近年来, 国内外已有多种促觉醒药物获批用于发作性睡病及阻塞性睡眠呼吸暂停等疾病相关 EDS 的治疗, 但尚缺乏专门针对促觉醒药物临床应用的专家共识。为促进促觉醒药物合理、规范的临床应用, 中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会组织国内多学科专家, 依据国内外最新临床证据、参考相关指南共识与临床实践, 经多位专家共同讨论制定本专家共识。本共识在内容上着重对各种促觉醒药物的作用机制、获批适应证、临床研究、用法用量和不良反应等进行全面梳理, 并对不同病因所致 EDS 的药物选择、药物滴定和特殊患者用药等方面提供建议, 对临床具有较强的指导性和临床应用价值。

【关键词】 促觉醒药物; 日间过度思睡; 专家共识

基金项目: 国家自然科学基金(82371489); 国家重点研发计划项目(2021YFC2501401)

Chinese expert consensus on the clinical application of wake-promoting agents

Chinese Sleep Research Society, Chinese Society of Sleep Medicine, China Collaboration Narcolepsy Group

Corresponding author: Zhan Shuqin, Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China, Email: shqzhan@hotmail.com

【Abstract】 Wake-promoting agents mainly excite the cerebral cortex and promote wakefulness. They are clinically used to treat excessive daytime sleepiness (EDS) caused by narcolepsy and other diseases, or to maintain alertness during special tasks. In recent years, a variety of wake-promoting agents have been approved for the treatment of EDS related to narcolepsy, obstructive sleep apnea and other diseases at home and abroad. However, a dedicated expert consensus on the clinical application of wake-promoting agents remains lacking. To facilitate the rational and standardized clinical application of wake-promoting agents in China, the Sleep Disorders Committee of the Chinese Sleep Research Society convened a multidisciplinary panel of domestic experts. This assembly developed this consensus based on the latest clinical evidence sourced from both domestic and international research, as well as relevant guidelines and their collective clinical expertise. The consensus comprehensively reviews the mechanisms of action, approved indications, clinical studies, dosages, and adverse reactions of various wake-promoting agents. It also provides recommendations on drug selection, titration, and the use of wake-promoting agents in special populations for excessive daytime sleepiness caused by various etiologies. It has strong clinical guidance and clinical application value.

【Key words】 Wake-promoting agents; Excessive daytime sleepiness; Chinese expert consensus

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82371489); National Key R&D

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20250821-00497

收稿日期 2025-08-21 本文编辑 刘雪松

引用本文: 中国睡眠研究会, 中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会, 中国发作性睡病协作组. 促觉醒药物临床应用中国专家共识[J]. 中华内科杂志, 2026, 65(2): 121-141. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20250821-00497.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



Program of China (2021YFC2501401)

日间过度思睡(excessive daytime sleepiness, EDS)是指个体在白天需要保持清醒的时间段内无法维持清醒和警觉,出现过度的睡眠需求甚至无法克制地入睡^[1];持续3个月时对于诊断EDS具有特殊临床意义^[1]。本共识将“excessive daytime sleepiness”中的“sleepiness”译作“思睡”而非“嗜睡”,旨在区别昏睡(stupor)、嗜睡(lethargy)和意识混沌(obtundation)等因脑干上行网状激活系统、皮质广泛区域的结构损害和功能障碍而造成的介于清醒与昏迷之间的意识障碍状态,对于特定疾病名称(如中枢性嗜睡)和问卷名称(如日间嗜睡量表)等术语均与全国科学技术名词审定委员会公布的《睡眠医学名词》^[2]保持一致。EDS病因复杂具有高度异质性须仔细筛查^[3],常见中枢性嗜睡(如发作性睡病、特发性嗜睡症和Kleine-Levin综合征)、其他睡眠障碍(如睡眠呼吸障碍、失眠症、睡眠不足综合征和昼夜节律相关睡眠-觉醒障碍)、躯体疾病[内科疾病(如甲状腺功能减退)、神经系统疾病(如帕金森病、卒中和脑炎等)]、精神障碍、药物或物质所致过度思睡^[1, 4-5]。据调查,美国成人EDS及相关并发症的患病率为23.34%,多见于年轻女性、低收入、失业和合并精神障碍或慢性疾病者^[6]。我国香港地区儿童与青少年的EDS患病率为29.2%,从青春期前的19.8%至青春期后的47.8%不等^[7];老年人(≥65岁)EDS患病率相对较低约为9.3%^[8]。EDS可严重干扰患者的日常生活、工作学习与社交^[9-10],也可导致交通事故的发生,事故率仅次于夜间疲劳驾驶和酒驾^[11]。医护人员存在EDS还可能增加医疗事故风险^[12]。此外,EDS还可能与心血管、精神和神经退行性疾病的发病和死亡风险增加相关^[5, 13-14]。

EDS管理的首要任务是确定患者是否具有日间思睡,其次分析和准确识别病因,对于存在确切病因的患者,应优先处理原发病以减轻症状^[1, 4-5]。EDS的治疗涉及非药物治疗和药物治疗,其中非药物治疗包括睡眠卫生宣教、生活方式干预和行为调整等,也是EDS治疗的基本措施^[1, 5, 15]。促觉醒药物(wake-promoting agents, WPAs)主要兴奋大脑皮质、促进觉醒,常被用于治疗发作性睡病和其他疾病所致的EDS,或在特殊任务时维持警

醒^[1, 16-17]。促觉醒药物的临床应用最早可追溯到20世纪30年代,1935年苯丙胺类兴奋剂右旋安非他明首次被用于治疗发作性睡病。1956年另一苯丙胺类兴奋剂哌甲酯由美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准在美国上市,用于治疗发作性睡病,一直沿用至今。随后,1975年多巴胺弱促释剂和多巴胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂马吲哚被开发用于治疗发作性睡病。1998年选择性多巴胺再摄取抑制剂莫达非尼由欧洲药品管理局(European Medicines Agency, EMA)批准在欧洲上市,随后2007年阿莫达非尼由FDA批准在美国上市,用于治疗成人发作性睡病和轮班工作障碍(shift work disorder, SWD)的思睡症状以及阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)经治疗后的残余思睡。2016年选择性组胺H3受体拮抗剂/反向激动剂替洛利生由EMA批准在欧洲上市,用于治疗成人发作性睡病相关的EDS和猝倒以及OSA导致的日间思睡。2019年选择性多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂索安非托由FDA批准在美国上市,用于治疗成人发作性睡病以及OSA经治疗后的残余思睡^[18-20]。2002年和2020年γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)B受体激动剂羟丁酸钠和羟丁酸低钠先后由FDA批准在美国上市,用于治疗≥7岁发作性睡病患者的EDS和猝倒。需要注意的是,与上述具有典型兴奋大脑皮质、促进觉醒作用的促觉醒药物不同,羟丁酸钠和羟丁酸低钠是GABA的中间代谢产物,可改善夜间睡眠以促进日间觉醒。考虑到羟丁酸钠和羟丁酸低钠是≥7岁发作性睡病患者EDS的主要治疗药物之一,且具有间接的促进白天维持清醒的作用,本共识参考国内共识^[1]及国外文献^[16, 21]将其归为促觉醒药物。

目前,国内已有专门针对疾病管理(如发作性睡病)的指南发表^[22],也有专门针对症状管理(如EDS)的共识发表^[1];但相关指南共识都更多地偏向疾病和症状管理且多侧重发作性睡病,而单独针对促觉醒药物临床应用的指南共识尚存在空白。此外,尽管促觉醒药物在临床中主要应用于发作性睡病,但OSA经治疗后的残余思睡以及特发性嗜睡症、Kleine-Levin综合征、躯



体疾病等其他病因所致的 EDS,也可能需要使用促觉醒药物。本共识由中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会组织国内多学科专家讨论制定,重点介绍促觉醒药物(包括作用机制、适应证、获批情况、临床研究情况、用法用量和不良反应等)及其临床应用(包括不同病因所致 EDS 的药物选择、药物滴定方案、特殊患者用药等),不介绍其他因时相障碍导致的困倦和非药物治疗 EDS 等内容,旨在规范、指导促觉醒药物在国内的临床应用。

一、共识制定方法

本共识的形成采用会议共识法。2024 年 3 月由中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会组织国内睡眠领域呼吸科、精神科、耳鼻喉科、神经内科、儿科等多学科专家,成立促觉醒药物临床应用中国专家共识工作组(以下简称“共识工作组”)。共识工作组以睡眠医学领域专家及方法学专家为主,相关领域专家作为指导专家组成员参与共识的修订,以提高共识证据选择与推荐意见的严谨性。本共识已在国际实践指南注册平台(<http://www.guidelines-registry.org>)进行注册(注册编号:PREPARE-2024CN467)并上传计划书。共识工作

组成员系统检索了 PsycINFO、PubMed、EMBASE、Cochrane Library、中国知网、万方数据库和中国生物医学文献数据库等国内外主要数据库从建库到 2024 年 5 月发表的文献,检索词为“excessive daytime sleepiness”“sleepiness”“drowsiness”“hypersomnia”“hypersomnolence”“wake-promoting agents”“wake-promoting drugs”“pitolisant”“modafinil”“gamma-hydroxybutyrate/sodium oxybate”“armodafinil”“methylphenidate”“solriamfetol”“mazindol”“日间/白天(过度)思睡/嗜睡”“思睡/嗜睡”“困倦”“睡眠增多”“促觉醒药物”“促觉醒剂”“替洛利生”“莫达非尼”“羟丁酸钠”“阿莫达非尼”“哌甲酯”“索安非托”和“马吲哚”等相关的关键词。纳入的文献类型包括临床实践指南、专家共识、综述、荟萃分析和原始临床研究。本共识根据美国牛津循证医学中心(Oxford centre for evidence-based medicine, OCEBM)的证据等级与推荐强度分级标准(<https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebmllevels-of-evidence>),制定基于循证医学的推荐意见(推荐级别分为 A、B、C、D 4 个级别,证据级别分为 I、II、III、IV、V 5 个级别,详见表 1、2)。需要说明的是,

表 1 证据等级与定义

项目	I 级	II 级	III 级	IV 级	V 级
问题流行度/常见性	地区性和现有随机样本调查(或人口普查)	与本地情况匹配的调查系统综述	当地非随机样本	系列病例分析	无
诊断	横断面研究(一致性)的系统综述	个体化横断面研究(一致性)	非连续队列研究、参照标准不一致的研究	病例对照研究、参照标准非独立性或较差的研究	机制研究
预后	初始队列研究的系统综述	初始队列研究	队列研究、RCT 的对照组数据	系列病例分析、病例对照研究、低质量预后队列研究	无
治疗获益	随机对照试验(RCT)或单病例随机对照试验(n-of-1)的系统综述	RCT、结果明确的观察性研究	非随机对照队列研究、随访研究	系列病例分析、病例对照研究、历史队列研究	机制研究
常见治疗风险	RCT 系统综述、巢式病例对照实验/n-of-1 试验/结果明确的观察性研究的系统综述	个体化 RCT、结果明确的观察性研究(极少)	非随机对照队列研究、随访研究(上市后监测),且数据足以排除某一治疗相关风险(长期风险需随访时间充足)	系列病例分析、病例对照研究、历史队列研究	机制研究
罕见治疗风险	RCT 或 n-of-1 试验的系统综述	RCT、结果明确的观察性研究(极少)	非随机对照队列研究、随访研究(上市后监测),且数据足以排除某一治疗相关风险(长期风险需随访时间充足)	系列病例分析、病例对照研究、历史队列研究	无
筛查价值	RCT 系统综述	RCT	非随机对照队列研究、随访研究	系列病例分析、病例对照研究、历史队列研究	机制研究



表2 推荐强度与定义

推荐等级	符合条件
A 级	由至少 1 项 I 级证据支持,临床医师应该坚持遵守
B 级	由至少 1 项 II 级或 III 级证据支持,或可从 I 级证据进行推断,临床医师大部分情况下应该遵守
C 级	由至少 1 项 IV 级证据支持,或从 II、III 级证据推断,临床医师可以参考或不参考该建议
D 级	由至少 1 项 V 级证据支持,或与任意等级数据均不一致,临床医师应避免使用

本共识中的循证证据尤其是 Meta 分析,尽量采纳近 5 年的研究,超过 5 年的研究将酌情予以降级。

本共识的主要使用人群为睡眠医学科、神经内科、精神科和儿科等相关专科医师,旨在为目标人群 EDS 患者的临床诊疗需求提供规范化指导建议。

本共识聚焦促觉醒药物应用,共提出 10 条推荐意见,覆盖药物选择、药物滴定和特殊患者用药等关键问题。

二、促觉醒药物的临床应用

(一)常见促觉醒药物及用法

常见的临床促觉醒药物包括:选择性多巴胺再摄取抑制剂(莫达非尼和阿莫达非尼)、选择性组胺 H3 受体拮抗剂/反向激动剂(替洛利生)、选择性多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(索安非托)、多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制和促释剂(右旋安非他明)、多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(哌

甲酯)、多巴胺弱促释剂和多巴胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂(马吲哚)和 GABA-B 受体激动剂(羟丁酸钠和羟丁酸低钠)。通常发作性睡病是其主要适应证,也见部分药物用于 OSA 经治疗后的残余思睡,以及特发性嗜睡症、Kleine-Levin 综合征、躯体疾病和其他因素所致 EDS。常见促觉醒药物的药理学特征、中国获批适应证及超适应证应用范畴分别见表 3 和表 4。

1. 莫达非尼(Modafinil)和阿莫达非尼(Armodafinil):通过阻断多巴胺转运体的再摄取发挥促觉醒作用^[16, 20, 23],主要获批用于治疗成人发作性睡病和 SWD 的思睡症状以及 OSA 经治疗后的残余思睡(表 3、4)。

目前,国内外已有大量临床研究评估了莫达非尼用于 EDS 治疗的疗效。对于睡眠障碍所致的 EDS,3 项 Meta 分析显示^[24-26]莫达非尼可显著改善

表3 常见促觉醒药物的药理学特征

药物名称	作用机制	半衰期	药物代谢	药物相互作用
莫达非尼	选择性多巴胺再摄取抑制剂	9~14 h	主要通过酰胺水解和 CYP 3A4/5 代谢	经 CYP 3A4 代谢的药物(尤其是固醇类避孕药、环孢菌素)、经 CYP 2C19 代谢的药物、华法林、MAO-I
阿莫达非尼	选择性多巴胺再摄取抑制剂	10~15 h	主要通过酰胺水解和 CYP 3A4 代谢	经 CYP 3A4 代谢的药物(尤其是固醇类避孕药、环孢菌素)、经 CYP 2C19 代谢的药物、华法林、MAO-I
替洛利生	选择性组胺 H3 受体拮抗剂/反向激动剂	20 h	主要由 CYP 2D6 代谢,小部分由 CYP 3A4 代谢	强 CYP 2D6 抑制剂、强 CYP 3A4 诱导剂、敏感的 CYP 3A4 底物(包括固醇类避孕药)
索安非托	选择性多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂	7.1 h	很少在体内代谢,主要以原形排出	MAO-I
右旋安非他明	多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制和促释剂	10~28 h	主要通过 CYP 2D6 代谢	CYP 2D6 抑制剂、肾上腺素能阻滞剂、酸化剂、碱化剂、5-羟色胺能药物、MAO-I、质子泵抑制剂、抗组胺药、抗高血压药等
哌甲酯	多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂	2~4 h	主要通过羧酸酯酶 1A1 的去酯化作用代谢	MAO-I、抗高血压药、卤化麻醉剂
羟丁酸钠	GABA-B 受体激动剂	0.5~1 h	主要通过胞质 NADP ⁺ 连接酶及 GHB 脱氢酶进行代谢	酒精、镇静催眠药、中枢神经抑制剂、双丙戊酸钠
羟丁酸低钠	GABA-B 受体激动剂	0.7 h	主要通过胞质 NADP ⁺ 连接酶及 GHB 脱氢酶进行代谢	酒精、镇静催眠药、中枢神经抑制剂、双丙戊酸钠
马吲哚	多巴胺弱促释剂和多巴胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂	10~13 h	主要通过羟基化和偶联等途径进行代谢	中枢神经作用药物、5-羟色胺能药物、MAO-I、抗高血压药

注:CYP 为 cytochrome P450,细胞色素 P450;GABA 为 γ -aminobutyric acid, γ -氨基丁酸;GHB 为 γ -hydroxybutyrate, γ -羟基丁酸;MAO-I 为 monoamine oxidase inhibitor,单胺氧化酶抑制剂;NADP 为 nicotinamide adenine dinucleotide phosphate,烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸



表 4 常见促觉醒药物的中国获批适应证及超适应证应用

药物名称	国外获批的 EDS 相关适应证	中国获批的 EDS 相关适应证	EDS 相关的超适应证应用范畴 ^a	常用剂量	精神药品和麻醉药品管制情况	常见不良事件及注意事项
莫达非尼	FDA: 成人发作性睡病、SWD 的思睡症状以及 OSA 经治疗后的残余思睡 EMA: 成人发作性睡病	OSA 经治疗后的残余思睡	成人发作性睡病、拒绝或不耐受基础治疗的 OSA 患者、成人特发性嗜睡症、帕金森病、Kleine-Levin 综合征、强直性肌营养不良、甲基安非他明和可卡因依赖者等病因导致的 EDS	200 mg/d; 顿服或分 2 次服用	二类	头痛、恶心、焦虑、失眠、头晕、紧张、腹泻、口干、感染、流鼻涕和上呼吸道感染等; 孕期暴露可能增加胎儿先天性畸形的患病率; 有卒中病史的 OSA 患者使用增加卒中风险; 警惕出现严重的、威胁生命的皮疹风险; 警惕精神错乱的潜在风险
阿莫达非尼	FDA: 成人发作性睡病、SWD 的思睡症状以及 OSA 经治疗后的残余思睡 EMA: 未获批	未获批	成人发作性睡病、OSA 经治疗后的残余思睡、夜尿症和 SWD 所致的 EDS	150~250 mg/d; 晨起顿服或分 2 次服用	/	头痛、恶心、焦虑、失眠、头晕、紧张、腹泻、口干、感染、流鼻涕和上呼吸道感染等; 孕期暴露可能增加胎儿先天性畸形的患病率; 有卒中病史的 OSA 患者使用增加卒中风险; 警惕出现严重的、威胁生命的皮疹风险; 警惕精神错乱的潜在风险
替洛利生	FDA: 成人发作性睡病相关的 EDS 和猝倒 EMA: 儿童和成人发作性睡病相关的 EDS 和猝倒、OSA 所致 EDS	成人、青少年和 ≥6 岁儿童发作性睡病患者相关的 EDS 和猝倒	OSA、特发性嗜睡症所致的 EDS	成人: 18~36 mg/d; 起始剂量 9 mg/d 儿童: 18 mg/d, 体重大于 40 kg 可达 36 mg/d	非监管药物	失眠、头痛、易怒、焦虑、恶心、头晕和腹泻等; 禁用于 Child-Pugh C 患者; 超治疗剂量使用与 QTc 间期延长有关, 心脏病患者需要药物监测
索安非托	FDA: 成人发作性睡病、OSA 经治疗后的残余思睡 EMA: 成人发作性睡病、OSA 经治疗后的残余思睡	用于改善 OSA 伴有 EDS 的成人患者的觉醒程度	发作性睡病	150 mg/d; 发作性睡病 75 mg/d 起始, OSA 经治疗后的残余思睡 37.5 mg/d 起始	非监管药物	头痛、恶心、食欲下降、焦虑和失眠等; 伴有不稳定心血管疾病、严重心律失常或其他严重心脏问题患者避免用药; 禁止与 MAO-I 同时服用
右旋安非他明	FDA: 成人发作性睡病 EMA: 成人发作性睡病	未获批	发作性睡病	≤60 mg/d	一类	头痛、烦躁、紧张或震颤、幻觉、妄想、躁狂、厌食、失眠、胃肠道不适、运动障碍和心悸等; 禁用于患有严重动脉硬化、症状性心血管疾病、中重度高血压、甲状腺功能亢进、有药物滥用史或正在服用 MAO-I 的患者; 警惕潜在的药物滥用和成瘾风险

续表 4

药物名称	国外获批的 EDS 相关适应证	中国获批的 EDS 相关适应证	EDS 相关的超适应证应用范畴 ^a	常用剂量	精神药品和麻醉药品管制情况	常见不良事件及注意事项
哌甲酯	FDA: 成人发作性睡病 EMA: 成人发作性睡病	盐酸哌甲酯片获批成人发作性睡病, 盐酸哌甲酯缓释片未获批相关适应证	无	≤60 mg/d	一类	头痛、烦躁、紧张或震颤、幻觉、妄想、躁狂、厌食、失眠、胃肠道不适、运动障碍和心悸等; 禁用于患有严重动脉硬化、症状性心血管疾病、中重度高血压、甲状腺功能亢进、有药物滥用史或正在服用 MAO-I 的患者; 警惕潜在的药物滥用和成瘾风险
羟丁酸钠	FDA: 成人发作性睡病患者的 EDS 和猝倒 EMA: ≥7 岁发作性睡病患者的 EDS 和猝倒	未获批	≥7 岁发作性睡病患者的 EDS 和猝倒	6~9 g 每晚; 每 2~4 h 为间隔服用	/	恶心、头痛、头晕、焦虑、失眠、食欲下降、多汗、呕吐、腹泻、口干、思睡、疲劳和震颤等; 滥用或误用会导致中枢神经系统不良反应, 包括癫痫发作、呼吸抑制、意识减退、昏迷和死亡
羟丁酸低钠	FDA: ≥7 岁发作性睡病患者的 EDS 和猝倒、成人特发性嗜睡症 EMA: 未获批	未获批	≥7 岁发作性睡病患者的 EDS 和猝倒、成人特发性嗜睡症所致的 EDS	6~9 g 每晚; 每 2~4 h 为间隔服用	/	恶心、头痛、头晕、焦虑、失眠、食欲下降、多汗、呕吐、腹泻、口干、思睡、疲劳和震颤等; 滥用或误用会导致中枢神经系统不良反应, 包括癫痫发作、呼吸抑制、意识减退、昏迷和死亡
马吲哚	FDA: 成人发作性睡病 EMA: 成人发作性睡病	未获批	发作性睡病所致的 EDS (尤其是莫达非尼、哌甲酯和羟丁酸钠治疗无效者)	200 mg/d	一类	口干、心悸、厌食、紧张、头痛、恶心、鼻炎、腹泻、背痛、焦虑、失眠、头晕和消化不良等; 禁用于严重肝、肾功能损伤患者; 警惕潜在的心血管风险

注:^a多为国外获批适应证,以国外证据为主,国内应用需结合患者情况个体化评估;/表示国内未上市;EDS 为 excessive daytime sleepiness, 日间过度思睡;EMA 为 European Medicines Agency, 欧洲药品管理局;FDA 为 Food and Drug Administration, 美国食品药品监督管理局;OSA 为 obstructive sleep apnea, 阻塞性睡眠呼吸暂停;SWD 为 shift work disorder, 轮班工作障碍;MAO-I 为 monoamine oxidase inhibitor, 单胺氧化酶抑制剂;Child-Pugh C 患者为肝功能 Child-Pugh 分级标准评估为 C 级(10~15 分)是最严重的分级的患者

成人发作性睡病患者的主客观思睡参数。在儿童中研究发现,尽管莫达非尼有助于改善发作性睡病患儿的 EDS,但会增加史蒂文斯-约翰逊(Stevens-Johnson)综合征(一种累及皮肤和黏膜的急性水疱病变)和皮疹风险^[27]。莫达非尼也可能是特发性嗜睡症患者 EDS 的一种有效治疗方法,可显著提高警觉性、延长清醒维持时间、减少思睡^[28-31]。此外,有莫达非尼用于 Kleine-Levin 综合征治疗的个案报道,但疗效有限^[32]。对于经充分基础治疗[如持续气道正压通气(continuous positive airway pressure, CPAP)、口腔矫治器和手术]后仍残余 EDS 的 OSA 患者,6 项 Meta 分析^[33-38]及 4 项 RCT 研

究^[39-42]显示,莫达非尼可显著改善患者主观和客观的日间思睡症状。另 1 项 Meta 分析显示^[43],莫达非尼虽可显著改善经有效基础治疗后仍残余 EDS 的 OSA 患者的 Epworth 睡眠量表(Epworth sleepiness scale, ESS)评分,但对拒绝或不耐受、不依从基础治疗的 OSA 患者的 ESS 评分无显著改善。对于精神障碍所致的 EDS,莫达非尼未观察到对 EDS 显著的改善作用^[44-45],仅观察到莫达非尼治疗 1 周时,对重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)和双相情感障碍抑郁发作期患者的思睡有所改善^[46-49]。对于躯体疾病及其他因素所致的 EDS,莫达非尼对帕金森病(Parkinson's disease, PD)^[50]、强



直性肌营养不良患者的 EDS 有显著的获益^[51-52],但对多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)^[50]、创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)^[50]和脊髓灰质炎后综合征(post-polio syndrome, PPS)^[50]患者相关 EDS 的疗效不明显。此外,甲基安非他明^[53]、可卡因依赖者^[54]使用莫达非尼治疗,有助于减少药物戒断期间的 EDS。

阿莫达非尼与莫达非尼具有类似的疗效。1 项 Meta 分析^[25]和 2 项 RCT 研究^[55-56]显示,阿莫达非尼可显著改善发作性睡病患者的 EDS。对于经充分 CPAP 治疗后仍残余 EDS 的 OSA 患者,6 项 Meta 分析^[33-38]和 3 项 RCT 研究^[55-57]显示,阿莫达非尼可显著降低 ESS 评分、延长清醒维持试验(maintenance of wakefulness testing, MWT)时间,但对于尚未接受 CPAP 治疗的新确诊 OSA 患者,阿莫达非尼治疗却未能显著改善 ESS 评分^[58]。在其他研究中,阿莫达非尼治疗与夜尿症^[59]、路易体痴呆^[60]相关的 EDS,可显著改善 ESS 评分,也可显著改善 SWD 患者在轮班期间的思睡^[61],提高患者整体功能^[62]、生活质量^[63]及驾驶表现^[64]。

莫达非尼药物说明书标准治疗剂量为 200 mg/d,建议于晨间单次口服。对于严重肝功能损伤患者(Child-Pugh 分级 C 级,评分 10~15 分),剂量应减半至 100 mg/d,以降低潜在风险。基于临床实践,起始剂量可考虑从 100 mg/d 开始,常规维持剂量范围为 200~400 mg/d,分晨间和午间 2 次口服。根据患者疗效和耐受性,可逐步递增剂量,每次增幅 50 mg,直至达到最佳效果。

OSA 或发作性睡病患者阿莫达非尼的推荐剂量为 150~250 mg/d,SWD 患者阿莫达非尼的推荐剂量为 150 mg/d,严重肝功能损伤患者需将剂量减半,且老年患者需考虑较低剂量。莫达非尼和阿莫达非尼的常见不良事件为:头痛、恶心、焦虑、失眠、头晕、紧张、腹泻、口干、感染、流鼻涕和上呼吸道感染等^[33, 35],药物滥用和依赖的风险较低^[23, 65-66]。需要注意的是,怀孕期间暴露于莫达非尼和阿莫达非尼,有可能增加胎儿先天性畸形的患病率^[67-68],有卒中病史的 OSA 患者使用莫达非尼,其卒中风险明显增加^[69]。此外,美国 FDA 黑框警告提示需注意莫达非尼导致精神错乱的潜在风险。在欧盟,莫达非尼曾因存在心血管事件、神经精神疾病、皮肤和超敏反应风险,且风险高于治疗 OSA 所致 EDS 带

来的潜在获益而被撤回推荐批准^[70]。

推荐意见 1:莫达非尼可用于治疗成人发作性睡病相关的 EDS(A, I);莫达非尼有助于改善儿童发作性睡病相关的 EDS,需警惕潜在的史蒂文斯-约翰逊综合征和皮疹风险(C, IV)。莫达非尼推荐用于经有效基础治疗后仍残余 EDS 的 OSA 患者(A, I),必要时可考虑用于合并 EDS 但拒绝或不耐受、不依从基础治疗的 OSA 患者(B, II)。莫达非尼可考虑短期用于改善 MDD 和双相情感障碍抑郁发作期患者的 EDS,使用过程中需注意剂量滴定,警惕高剂量时转躁风险(B, II)。莫达非尼可考虑用于成人特发性嗜睡症以及 PD 相关的 EDS(B, II)。莫达非尼可尝试用于减少甲基安非他明(C, IV)和可卡因(B, II)依赖者在药物戒断期间的 EDS;也可尝试用于成人 Kleine-Levin 综合征(C, IV)及强直性肌营养不良相关的 EDS(C, II),以缓解部分症状。

推荐意见 2:阿莫达非尼可用于治疗成人发作性睡病相关的 EDS(A, I);经有效基础治疗后仍残余 EDS 的 OSA 患者(A, I);也可考虑用于夜尿症(B, II)相关的 EDS;SWD 或倒班人员,必要时也可使用阿莫达非尼保持夜间警觉(B, II)。

2. 替洛利生(Pitolisant):通过干扰 H3 受体信号传导,阻断其抑制作用,从而促进觉醒^[71-72],主要获批用于治疗与成人^[73]和儿童^[74]发作性睡病相关的 EDS 和猝倒以及 OSA 所致的 EDS(表 3、4)。

替洛利生相关的临床研究,主要集中在发作性睡病和 OSA 所致的 EDS。对于成人发作性睡病,2 项 Meta 分析^[24-25]、1 项汇总分析^[75]和 4 项 RCT 研究^[71, 76-78]显示,替洛利生可有效改善发作性睡病患者的 EDS 并减少猝倒。但也有 1 项 RCT 研究^[79]显示,替洛利生治疗 8 周仅显著减少猝倒,并未显著改善 ESS 评分。对于儿童发作性睡病,1 项 RCT 研究显示^[80],相较于安慰剂替洛利生可显著降低发作性睡病量表(Ullanlinna narcolepsy scale, UNS)总评分。对于 OSA 所致的 EDS, HAROSA 1^[81]、HAROSA 2^[82]、HAROSA 1 和 HAROSA 2 的开放标签延展研究^[83]以及 3 项 Meta 分析^[36-37, 43]显示,无论是经充分基础治疗仍残余 EDS 的 OSA 患者还是拒绝或不耐受、不依从基础治疗的 OSA 患者,替洛利生治疗均可显著降低 ESS 评分。除发作性睡病和 OSA 所致 EDS 外,一项回顾性分析^[84]表明,替洛利生可能对耐药性(对莫达非尼、哌甲酯、马吲哚、羟丁酸钠和右旋

安非他明治疗无反应)特发性嗜睡症患者的 EDS 有效,可降低 ESS 评分。

替洛利生的临床推荐治疗剂量为 18~36 mg/d, 滴定方案如下:第 1 周,以 9 mg/d 开始(2 片 4.5 mg 片剂,儿童起始剂量 4.5 mg/d);第 2 周,将剂量增加至 18 mg/d(1 片 18 mg 片剂)或降低至 4.5 mg/d(1 片 4.5 mg 片剂);第 3 周,可增加至最大推荐剂量 36 mg/d(2 片 18 mg 片剂)。根据医生的评估和患者的反应和耐受性,在任何时候,剂量都可以减少(最低减少到 4.5 mg/d)或增加(最高增加到 36 mg/d)。若患者中度肝功能不全,建议初始剂量为 9 mg/d, 14 d 后增加至最大剂量 18 mg/d。若患者肾功能不全(包括轻、中、重度),建议初始剂量为 9 mg/d, 7 d 后增加至最大剂量 18 mg/d(终末期肾病患者不推荐用药)。若患者 CYP 2D6 代谢弱/缓慢,建议初始剂量为 9 mg/d, 7 d 后增加至最大剂量 18 mg/d。替洛利生的常见不良事件包括失眠、头痛、易怒、焦虑、恶心、头晕和腹泻等^[85-86],其药物滥用风险较低^[87]。替洛利生禁用于 Child-Pugh C 级患者[肝功能 Child-Pugh 分级标准评估为 C 级(10~15 分,是最严重的分级)的患者],与强 CYP2D6 抑制剂(如奎尼丁、氟西汀、帕罗西汀)和 CYP3A4 诱导剂(如利福平、苯妥英钠、卡马西平)具有潜在的药物相互作用,此外超治疗剂量的替洛利生与 QTc 间期延长有关,心脏病患者需要药物监测^[79]。

推荐意见 3:替洛利生可用于成人、青少年和 6 岁及以上儿童发作性睡病相关的 EDS(A, I);也可用于 OSA 所致 EDS,包括经充分基础治疗后仍残余 EDS 的 OSA 患者以及合并 EDS 但拒绝或不耐受、不依从基础治疗的 OSA 患者(A, I);替洛利生还可能对特发性嗜睡症患者的 EDS 有效(C, IV)。

3. 索安非托(Solriamfetol):通过同时升高多巴胺和去甲肾上腺素水平来保持清醒,主要获批用于治疗成人发作性睡病以及改善 OSA 伴有 EDS 的成人患者的觉醒程度^[88](表 3、4)。

多项研究证实,索安非托用于发作性睡病以及 OSA 经治疗后的残余思睡具有良好的疗效。对于发作性睡病,1 项 Meta 分析^[89]、2 项 RCT 研究^[90-91]及另 1 项亚组分析^[92]显示,索安非托可显著改善发作性睡病患者的 EDS(无论是否伴有猝倒),且与其他促觉醒药物(包括莫达非尼、阿莫达非尼、替洛利生、羟丁酸钠和羟丁酸低钠)相比,

2 项 Meta 分析显示^[24-25],索安非托在改善 ESS 评分和 MWT 方面可能更优。对于 OSA 经治疗后的残余思睡,TONES 3^[93]和 TONES 5^[91]研究表明,索安非托显著降低 ESS 评分并呈剂量依赖性,且长期治疗可持续获益。同时,对 TONES 3 和 TONES 5 研究的亚组分析^[94-95]发现,无论 OSA 患者对基础治疗的依从性如何,索安非托均可显著改善 OSA 经治疗后的残余思睡。4 项 Meta 分析^[36-38, 43]评估了不同促觉醒药物用于 OSA 经治疗后的残余思睡的疗效和安全性,与其他促觉醒药物(包括莫达非尼、阿莫达非尼和替洛利生)相比,无论依从/不依从基础治疗索安非托在改善 ESS 评分和 MWT 方面均更优。最新中国 III 期研究^[96]显示,索安非托治疗 OSA 所致 EDS 后第 12 周可显著延长 MWT 睡眠潜伏期、降低 ESS 评分。另有研究发现,索安非托治疗发作性睡病以及 OSA 经治疗后的残余思睡,还有助于提高道路驾驶表现^[97-98]、生活质量和工作效率^[99-101]。

索安非托推荐的临床起始剂量在发作性睡病和 OSA 患者中分别为 75 mg/d 和 37.5 mg/d,增加剂量至少间隔 3 d,最大剂量为 150 mg/d。若患者中度肾功能不全,建议起始剂量为 37.5 mg/d,至少 7 d 后,可增加到 75 mg/d。若患者严重肾功能不全,建议起始剂量和最大剂量均为 37.5 mg/d。在发作性睡病或 OSA 人群中,索安非托的常见不良事件包括:头痛、恶心、食欲下降、焦虑和失眠,且常见不良事件的发生率在第 1 周最高,随着时间的推移而降低^[102]。在获批的最高剂量(≤150 mg/d)下,索安非托治疗发作性睡病和 OSA 患者第 8 周时的收缩压、舒张压和心率变化均与安慰剂无显著差异,这表明索安非托对血压和心率的影响较小。但建议伴有不稳定心血管疾病、严重心律失常或其他严重心脏问题患者避免使用索安非托^[103]。此外,同时使用索安非托和单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAO-I)可能会增加高血压反应的风险,潜在结果包括卒中、心肌梗死、子痫、肺水肿、肾功能衰竭甚至死亡,因此禁止索安非托与 MAO-I 同时服用,需要服用时,必须在停用 MAO-I 的 14 d 之后。

推荐意见 4:索安非托可用于成人发作性睡病相关的 EDS(A, I);经充分基础治疗后仍残余 EDS 的 OSA 患者以及合并 EDS 但拒绝或不耐受、不依从基础治疗的 OSA 患者,均建议使用索安非



托治疗(A, I)。

4. 右旋安非他明(Dextroamphetamine):属于苯丙胺类兴奋剂,通过促进多巴胺和去甲肾上腺素的释放和再摄取抑制发挥兴奋作用^[19-20],主要获批用于治疗发作性睡病(表3、4)。

右旋安非他明用于EDS治疗的临床研究较少。1项早期研究表明^[104],右旋安非他明(60 mg/d)可显著改善发作性睡病患者的EDS,使患者维持清醒的能力保持在正常水平的70%以上。另有研究显示,在减少发作性睡病每日睡眠发作次数方面,右旋安非他明略优于左旋安非他明^[105]。

右旋安非他明的临床常用剂量为5~60 mg/d,需分次服用,具体剂量取决于个体的反应。对于6~12岁患者,建议初始剂量为5 mg/d,每日剂量可以每周增加5 mg,直到获得最佳治疗效果。对于12岁及以上的患者,建议从10 mg/d开始,每日剂量可以每周增加10 mg,直到获得最佳治疗效果。右旋安非他明的常见不良事件包括:头痛、烦躁、紧张或震颤、幻觉、妄想、躁狂、厌食、失眠、胃肠道不适、运动障碍和心悸等^[19-21],禁用于患有严重动脉硬化、症状性心血管疾病、中重度高血压、甲状腺功能亢进、有药物滥用史或正在服用MAO-I的患者^[21]。此外,因苯丙胺类兴奋剂在作用机制上可显著增强伏隔核中的多巴胺能传递,该核团在大脑奖赏通路中发挥关键作用,可增加药物滥用和成瘾风险^[20],因此,FDA黑框警告右旋安非他明在药物成瘾风险,临床用药过程中应密切关注并监测药物滥用和成瘾迹象。

推荐意见5:右旋安非他明对发作性睡病患者相关的EDS有效,可尝试使用(C, IV);考虑到其潜在的药物滥用和成瘾风险,不推荐常规用药。

5. 哌甲酯(Methylphenidate):安非他明的哌嗪衍生物,也属于苯丙胺类兴奋剂,但哌甲酯主要通过抑制多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取发挥兴奋作用^[19-20],主要获批用于治疗ADHD、发作性睡病(表3、4)。

与右旋安非他明类似,哌甲酯用于EDS治疗的临床研究也较少。1项早期研究表明^[104],哌甲酯(60 mg/d)可显著改善发作性睡病患者的EDS,使患者维持清醒的能力保持在正常水平的70%以上。另有研究显示,哌甲酯20 mg/d在治疗1型强直性肌营养不良成年患者EDS方面,可较安慰剂显著改善患者日间嗜睡量表评分和ESS评分^[106]。

哌甲酯的临床常用剂量为5~60 mg/d,对于6岁及以上的患者,建议从每日2次5 mg开始(早餐和午餐前),每周以5~10 mg的增量滴定剂量,不建议服用剂量超过60 mg/d。对于成人患者,建议每日剂量为20~30 mg,分2或3次服用,最好在饭前30~45 min给药,每日最大总剂量为60 mg。哌甲酯的常见不良事件、药物滥用和成瘾风险与右旋安非他明一致,临床用药过程中也应密切关注并监测药物滥用和成瘾迹象^[19-21]。

推荐意见6:哌甲酯可用于治疗发作性睡病(C, IV);考虑到其潜在的药物滥用和成瘾风险,不推荐常规用药。

6. 羟丁酸钠(sodium oxybate, SXB)和羟丁酸低钠(low-sodium oxybate, LXB):通过作用于大脑内的GABA能回路来增强睡眠/觉醒状态的稳定性,从而改善EDS并预防猝倒,主要获批用于治疗发作性睡病患者的EDS和猝倒以及成人特发性嗜睡症(表3、4)。

对于发作性睡病患者,2项Meta分析表明^[107-108],SXB治疗发作性睡病伴猝倒患者,可显著改善猝倒发作、主观日间思睡、日间睡眠潜伏期和睡眠发作,但存在剂量依赖性副作用导致耐受性降低。而另2项Meta分析^[24-25]显示,LXB具有与SXB类似甚至更优的疗效和安全性。同时,来自真实世界TENOR研究^[109]的数据也表明:大多数患者因为低钠而更喜欢LXB。应用SXB的患者也会考虑低钠对健康的长期益处而选择过渡为LXB^[110],这一转变对剂量/方案的修改很小^[109],且有效性和耐受性可保持不变^[111]。对于成人特发性嗜睡症患者,LXB治疗可有效改善ESS评分和特发性嗜睡症严重程度,且整体安全性良好^[112]。

成人发作性睡病患者SXB和LXB推荐的剂量范围均为每晚口服6~9 g,分2次服用。推荐的起始剂量为每晚口服4.5 g(分2次相等剂量口服给药:睡前2.25 g,2.5~4 h后服用2.25 g),每周以每晚1.5 g的增量逐渐滴定至起效。而≥7岁儿童发作性睡病患者的起始剂量、滴定方案和最大总夜间剂量均基于体重。成人特发性嗜睡症患者LXB可以每晚2次或1次的方案给药。每晚2次方案:每晚口服4.5 g或更少剂量,分2次服用;每周每晚以最高1.5 g的增量滴定至起效,最高每晚总剂量9 g。每晚1次方案:每晚口服3 g或更少剂量;每周每晚以最高1.5 g的增量滴定至起效,最高每晚总剂量6 g。



对于肝功能损伤患者, SXB 和 LXB 推荐的起始剂量为每晚口服原剂量的一半, 分 2 次服用。SXB 和 LXB 的常见不良事件包括恶心、头痛、头晕、焦虑、失眠、食欲下降、多汗、呕吐、腹泻、口干、思睡、疲劳和震颤。需要注意的是, FDA 黑框警告 SXB 和 LXB 具有中枢抑制作用, 滥用或误用会导致中枢神经系统不良反应, 包括癫痫发作、呼吸抑制、意识减退、昏迷和死亡。

推荐意见 7: SXB 和 LXB 可用于 ≥7 岁发作性睡病患者的 EDS 和猝倒, 考虑 LXB 的潜在的健康获益, 有条件的可优先选择 LXB 而非 SXB (A, I); 对于成人特发性嗜睡症患者, 建议使用 LXB 改善患者的 EDS (B, II)。

7. 马吲哚 (Mazindol): 系咪唑-异吲哚衍生物, 通过抑制多巴胺和去甲肾上腺素的再摄取以及较弱的促进多巴胺释放发挥促觉醒作用, 主要获批用于治疗发作性睡病 (表 3、4)。

多项早期小样本研究证实, 马吲哚治疗可有效改善发作性睡病的 EDS^[113-115]。另有 1 项回顾性研究显示^[116], 莫达非尼、哌甲酯和羟丁酸钠治疗无效的发作性睡病患者, 在马吲哚平均治疗 30 个月后, ESS 评分和猝倒频率均显著降低。临床中, 马吲哚的推荐剂量为 200 mg/d, 常见不良事件包括口干、心悸、厌食、紧张、头痛、恶心、鼻炎、腹泻、背痛、焦虑、失眠、头晕和消化不良等。马吲哚禁用于严重肝、肾功能损伤患者, 且存在一定的心血管风险, 需谨慎用药。

推荐意见 8: 马吲哚可考虑用于发作性睡病相关的 EDS, 尤其是莫达非尼、哌甲酯和羟丁酸钠治疗无效的发作性睡病患者的 EDS (C, IV)。

8. 其他在研新药: 除以上促觉醒药物外, 一些正在开发中的新药, 例如选择性组胺 H3 受体拮抗剂/反向激动剂 TS-091^[117]、SUVN-G3031^[118]、CEP-26401^[119]、CEP-32215^[120] 和 MK-7288^[121], 选择性多巴胺再摄取抑制剂 NLS-4^[122], 选择性前列腺素 D2 受体 1 (prostaglandin D 2 receptor 1, DP1) 拮抗剂 ONO-4127Na^[123], 以及选择性食欲素 2 受体 (orexin 2 receptor, OX2R) 激动剂 TAK-925^[124-126] (Danavorexton) 和 TAK-861^[127] (Ovoporexton) 等, 已初步证实具有较强的促觉醒和抗猝倒作用, 未来有望被继续开发用于发作性睡病和特发性嗜睡的治疗。最新 II 期临床研究^[128] 显示, TAK-861 (Ovoporexton) 治疗 8 周可显著改善 1 型发作性睡病患者的主观嗜睡程度 (ESS 评分) 和客观

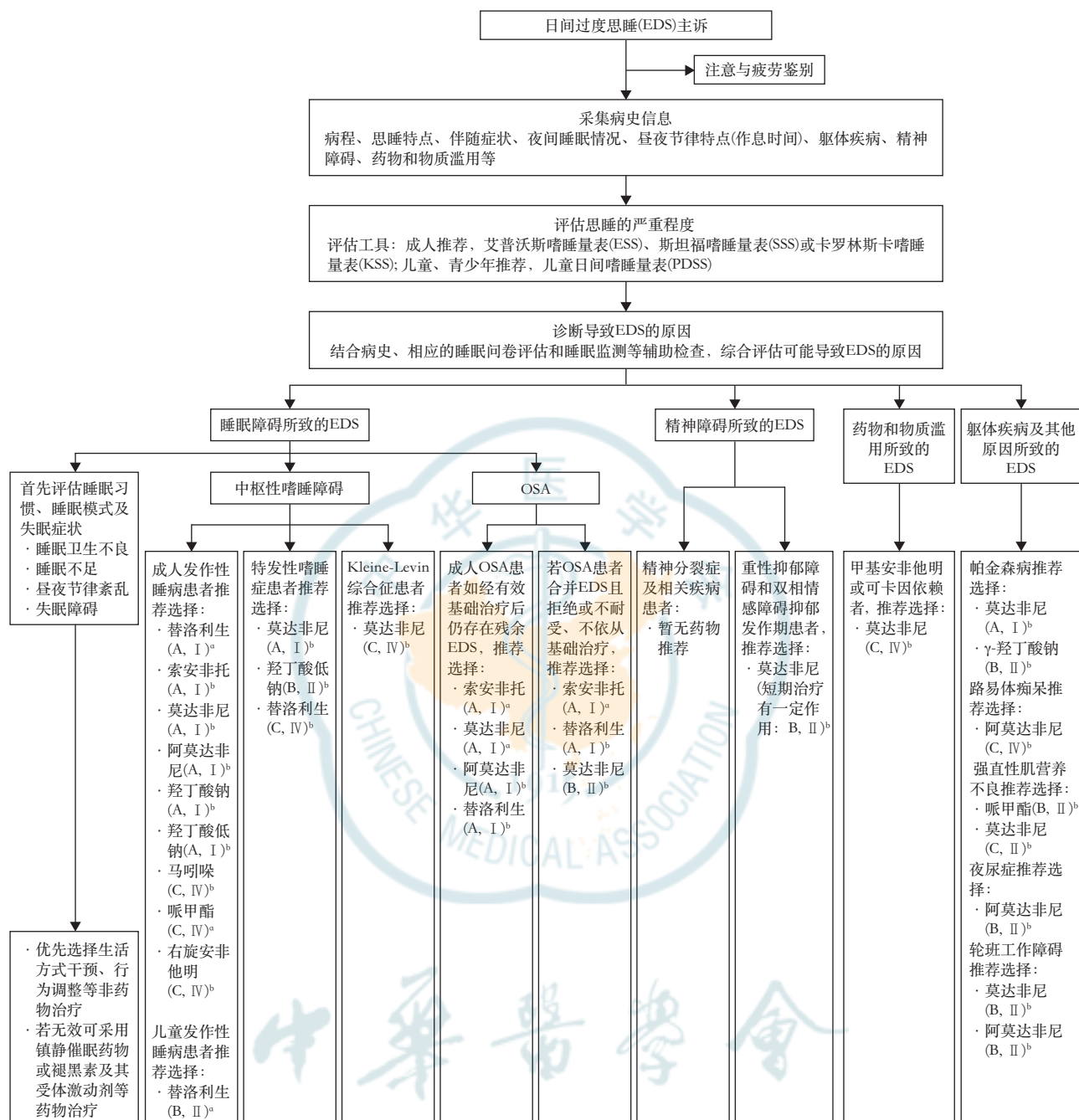
维持清醒能力 (MWT 评估), 同时还表现出明显的抗猝倒疗效 (如减少每周猝倒发作频率), 显示其在发作性睡病治疗中的治疗潜力。III 期临床研究初步结果也支持这些获益, 但仍需更多大规模、长期随访的研究来全面验证其长期疗效、安全性和耐受性, 并形成临床共识推荐意见。随着对觉醒神经网络认识深化, 应关注机制创新药物及新的循证证据, 推动从症状控制到机制治疗的理念转变。

(二) 促觉醒药物的选择

EDS 的管理应优先处理原发病、改善睡眠卫生习惯以减轻症状, 对于无法改善的 EDS 再考虑应用促觉醒药物。同时, 由于导致 EDS 的病因复杂, 且不同促觉醒药物的疗效在不同病因所致 EDS 中具有较大差异; 因此, 在选择促觉醒药物进行治疗时, 很大程度上取决于导致 EDS 的病因 (图 1)^[5]。综合各促觉醒药物的临床证据, 不同病因所致 EDS 的药物选择推荐如下:

(1) 成人发作性睡病相关的 EDS, 建议选择索安非托、替洛利生、莫达非尼、阿莫达非尼、羟丁酸钠和羟丁酸低钠 (A, I), 也可尝试使用马吲哚、右旋安非他明和哌甲酯 (C, IV)。(2) 儿童发作性睡病相关的 EDS, 可考虑选择替洛利生 (B, II), 必要时可尝试使用莫达非尼 (C, IV)。(3) 成人特发性嗜睡症相关的 EDS, 建议选择莫达非尼 (A, I), 也可考虑羟丁酸低钠 (B, II) 或尝试使用替洛利生 (C, IV)。(4) 成人 Kleine-Levin 综合征相关的 EDS 可尝试使用莫达非尼 (C, IV)。(5) 成人 OSA 患者如经有效基础治疗后仍残余 EDS, 建议选择索安非托、莫达非尼、阿莫达非尼或替洛利生 (A, I); 若 OSA 患者合并 EDS 且拒绝或不耐受、不依从基础治疗, 建议个体化给予索安非托和替洛利生 (A, I) 或考虑莫达非尼 (B, II) 治疗, 但治疗期间仍需定期规劝患者进行 OSA 常规治疗。(6) 对于精神障碍所致的 EDS、药物和物质滥用所致的 EDS、躯体疾病及其他因素所致的 EDS, 由于当前临床证据较少, 建议优先处理原发病, 若原发病改善后仍有 EDS, 可参考本章“ (一) 常见促觉醒药物及用法” 或中枢性嗜睡用药。需要注意的是, 药物选择还应综合考虑药物可及性 (我国已获批 EDS 相关适应证的药物相对较少)、超适应证用药风险和患者特定情况, 如年龄 (多数促觉醒药物仅应用于成人患者, 儿童患者的药物选择较少)、伴随疾病 (部分





注:^a该药物已在中国获批相关适应证, 建议优先选择;^b该药物未在中国获批相关适应证, 属于超适应证用药, 相关推荐多基于国外临床证据, 国内应用需结合患者情况个体化评估; OSA 为阻塞性睡眠呼吸暂停

图1 促觉醒药物治疗不同病因所致EDS的流程图

药物慎用或禁用于伴有心血管疾病、中度至重度高血压或甲状腺功能亢进等疾病的患者)和妊娠情况(孕妇使用莫达非尼/阿莫达非尼有导致胎儿先天畸形的风险)等。

三、促觉醒药物的滴定、维持、减量、换药以及联合用药

(一)促觉醒药物的滴定

总体治疗原则药物滴定是一种个体化、以患

者为中心的给药方法, 它考虑了特定患者对药物的治疗反应和耐受的实际情况, 包括预期的治疗效果和基于每例患者独特情况的药物滴定管理, 在最大限度地减少副作用的同时获得疾病治疗的预期获益^[129]。对于EDS患者, 合理的药物滴定非常重要: 一方面, 从较小剂量开始逐渐增加剂量滴定, 可以给机体一个适应的过程, 以减少不良反应的发生。另一方面, 如中枢性



嗜睡障碍等病因所致的 EDS 通常很难完全消除,药物滴定的优点是在逐渐增量的过程中发现最适合个体的服药剂量,找到量效平衡点^[130]。临床中,促觉醒药物的治疗应遵循处方建议,药物滴定策略需考虑患者的特定情况(详见本文“二、促觉醒药物的临床应用”)。真实世界研究中,促觉醒药物的滴定策略还受众多其他因素的影响,研究表明^[131],在决定如何滴定索安非托时,医生最常考虑的是 EDS 的严重程度,其他因素还包括合并症、不良反应的可能性、年龄和伴随用药等。

(二)促觉醒药物的维持和减量治疗

当患者的 EDS 症状在初始治疗中取得显著改善后,为防止症状复发,促觉醒药物的维持治疗必不可少。建议基于滴定过程中确定的最佳剂量制定维持治疗方案,并根据患者的反馈(症状变化及不良反应副作用等),适时调整维持剂量。临床中,促觉醒药物维持治疗的时间,根据导致 EDS 病因的不同,可能会持续数周至数年不等,对于如中枢性嗜睡障碍所致的 EDS,维持治疗甚至更长,因为症状可能在停药后复发^[130]。促觉醒药物的减量治疗多发生于 EDS 症状得到有效控制后患者对药物的需求降低或治疗过程中患者出现副作用需减少剂量以最小化副作用等情况。对于确需减量治疗的患者,建议根据患者的具体情况,制定个性化的减量计划,包括减量的幅度和时间表。原则上建议采用逐渐减量的方式进行减药,以避免突然大幅减量带来潜在的反弹性思睡和戒断症状(尤其是右旋安非他明和哌甲酯)。

(三)促觉醒药物的换药以及联合用药

临床用药时,若使用某一单药不能很好地控制患者的 EDS,可考虑换药。有研究表明,对莫达非尼、右旋安非他明、哌甲酯、马吲哚和 SXB 反应不佳的特发性嗜睡症患者,使用替洛利生治疗可有效控制 EDS,36% 的患者 ESS 评分下降 ≥ 3 ^[84]。马吲哚可能对莫达非尼、哌甲酯和 SXB 治疗无效的发作性睡病患者有效,治疗 30 个月患者的 ESS 评分和猝倒频率显著降低^[116](注意:马吲哚因潜在的安全风险,在欧洲和美国已被禁止使用^[132])。此外,索安非托对于其他促觉醒药物控制不佳的 EDS,通常具有良好的疗效^[133]。真实世界研究中^[131-134],提高疗效是患者从其他促觉醒药物换药至索安非托的最常见原因之一。对于确

需换药的患者,原则上建议优先选择与原药作用机制不同的促觉醒药物。若原药为右旋安非他明和哌甲酯,建议先逐渐减量原药至停药,再过渡到新药。若原药为其他促觉醒药物,可采用立即停用原药+立即启用新药的方式进行换药^[131, 134]。此外,当患者对单药反应不佳时,也可考虑促觉醒药物的联合用药。有研究表明^[135-136],SXB 与莫达非尼联合用药可显著改善发作性睡病患者的睡眠质量及 EDS 症状。目前,临床推荐的促觉醒药物联合用药策略主要包括:SXB+莫达非尼/阿莫达非尼、SXB+替洛利生或哌甲酯、替洛利生+莫达非尼或哌甲酯^[1, 19, 135-136],也有索安非托+其他促觉醒药物的联合应用^[131, 134]。基于现有有限的循证证据,推荐从低剂量起始联合用药,并密切监测潜在不良反应。综上,由于目前关于促觉醒药物换药及联合用药的整体临床证据较少,尚未被系统地评估,临床医师应谨慎使用,尤其是促觉醒药物的联合用药。未来的研究工作中也需进一步关注和探索此领域,以期为临床实践提供更多支持。

(四)长期用药注意事项

促觉醒药物多用于慢性疾病所致的 EDS,其治疗通常具有长期性和持续性。为保障疗效并降低潜在安全风险,建议在长期治疗过程中实施系统化、周期性监测。评估随访的频率因病种不同有所差异。以发作性睡病为例,在用药初期应每 2~4 周评估 1 次,确认药物的起效情况。稳定期应每 3~6 个月随访 1 次,监测疗效的持续性。当调整治疗方案(如换药、增减剂量)后,应在 2~4 周内复查,评估调整后的效果。此外,用药初期建议每 2~4 周监测 1 次肝肾功能、血常规及心血管相关指标(如血压、心率、心电图),用药稳定后可调整为每 3~6 个月进行 1 次全面复查,同时定期评估患者的精神状态、睡眠结构及药物依赖风险。若出现指标异常或不良反应,需及时调整用药方案或停药。

(五)超适应证用药说明

在促觉醒药物的临床应用中,尽管本共识涉及的相关药物已在美国或欧洲获批 EDS 相关适应证,但多数药物目前尚未在我国获批相应适应证(表 4)。本共识基于已有的国际循证证据与国内临床需求,对这些药物的潜在疗效与安全性进行客观评价,并在相应章节提出循证级别的推荐。然而,我们特别强调:所有尚未在我国获批相关适应



证的药物,其使用均属于超适应证用药。为确保临床合理、安全用药,应优先选择已在我国获批的药物。此外,医师在考虑超适应证治疗时应充分评估患者的疾病严重程度、既往治疗反应、潜在获益与风险,并结合个体化治疗目标审慎决策。同时,应严格遵循我国相关法律法规及医疗机构管理规范^[137],包括:向患者(及家属)进行充分告知,明确说明用药的超适应证性质、可能获益、潜在风险及替代方案;在取得患者的知情同意后实施;治疗过程中应加强安全性监测,并做好不良反应记录与随访等。最后,本共识提出的所有超适应证相关内容旨在促进国内临床工作者对促进觉醒药物循证证据的全面理解,推动规范化诊疗探索,而非鼓励广泛使用未经监管批准的治疗方式。未来仍需更多高质量的本土研究与监管部门的评估,以支持我国在相关适应证方面的审批准入和临床实践的进一步优化。

推荐意见 9:促觉醒药物应作为 EDS 管理的二线方案,仅在优先处理原发病并改善睡眠卫生习惯后、症状仍无法缓解时予以考虑应用,并与非药物治疗措施联合应用,以提高整体疗效和生活质量。建议根据患者特定情况(如 EDS 严重性、肝损伤、肾损伤等)制定个体化的药物滴定策略。建议滴定过程中低剂量起始,依据疗效与耐受情况逐步滴定至最小有效剂量,并根据患者的反馈(症状变化及不良反应副作用等),适时调整维持剂量或减量。若使用某一单药不能很好地控制患者的 EDS,可考虑换药或联合用药,但应避免不合理的单胺能药物叠加,联合策略应突出机制互补。促觉醒药物多需长期应用,建议制定长期用药监测计划以定期评估症状改善、功能恢复及不良反应并及时进行方案调整,对滥用风险高人群进行严格监管。建议优先选用已在我国获批适应证、循证医学证据充分且不良反应较少的促觉醒药物,并谨慎进行超适应证用药(专家意见,无循证等级)。

四、特殊患者及共病患者用药

(一)特殊患者用药

1. 老年患者用药:老年患者器官功能逐渐衰退,对促觉醒药物及其代谢物的清除能力逐渐降低,对药物反应的个体差异也比较大,更易出现心律失常等不良反应。因此,在使用促觉醒药物时,应考虑从较小剂量开始,逐渐增加剂量,并密切监测。对于使用 SXB 和 LXB 的老年患者,还需监测运动和/或认知功能受损^[138-139]。

2. 儿童患者用药:除苯丙胺类兴奋剂(右旋安非他明和哌甲酯,可用于儿童注意缺陷多动障碍)、替洛利生(可用于≥6 岁儿童发作性睡病患者的 EDS 或猝倒)、SXB 和 LXB(可用于≥7 岁儿童发作性睡病患者的 EDS 或猝倒)被批准用于儿童患者外,其他促觉醒药物在儿童患者的安全性和有效性尚未明确,均未被批准用于该人群的任何适应证。需要注意的是,右旋安非他明对儿童患者的长期影响尚未得到充分证实,在治疗期间应监测生长情况,若未按预期生长,可能需要中断治疗^[140-141]。类似,哌甲酯用于儿童患者也需监测生长情况,必要时需中断治疗^[140-141]。来自 24 例接受单剂替洛利生的发作性睡病儿童患者(7~18 岁)的有限药代动力学数据表明,儿童患者对替洛利生的暴露程度高于成人^[142]。与成人相比,12~18 岁儿童患者替洛利生的暴露量(C_{max} 和 AUC)高 2 倍,7~12 岁儿童患者高 3 倍^[142]。此外,在接受莫达非尼治疗的儿童患者中,观察到严重皮疹,需谨慎用药^[143]。

3. 妊娠和哺乳期患者用药:根据动物实验数据及临床试验数据,莫达非尼、阿莫达非尼、SXB、LXB 和马吲哚均可能导致胎儿伤害,孕妇应避免使用相关药物^[138-139, 143-145]。对于其他促觉醒药物,只有证明潜在获益大于潜在风险时,才能够在怀孕期使用。此外,右旋安非他明通过乳汁代谢,建议服用右旋安非他明时不要哺乳^[140]。替洛利生乳汁含量很低,哺乳的婴儿平均剂量为 0.009 mg/d,婴儿摄入量小于母亲体重调整剂量的 1%^[142]。其他促觉醒药物是否经乳汁代谢未定,且对产乳量影响不明,故哺乳期应用相关药物时应谨慎。

4. 肝肾功能损伤患者用药:促觉醒药物多在肝脏代谢,其次是肾脏中代谢(表 3),故肝肾功能损伤可能抑制药物消除,导致药物暴露增加。目前已知肝功能损伤对莫达非尼、阿莫达非尼、替洛利生、SXB、LXB 和马吲哚的代谢存在影响^[138-139, 142-145]。对于肝功能损伤患者(尤其是中、重度肝功能损伤患者),建议将剂量减半,从低剂量起始,之后根据患者的个体情况逐渐调整剂量。需要注意的是,替洛利生^[142]和马吲哚^[145]禁用于严重肝功能损伤患者。肾功能损伤影响索安非托^[146]、替洛利生^[142]和马吲哚^[145]代谢,对于索安非托、替洛利生,中、重度肾功能损伤患者需要调整剂量,且均不推荐用于终末期肾病患者,而马吲哚禁用于严重肾功能损伤患者。



(二)共病患者用药

右旋安非他明、哌甲酯、莫达非尼、索安非托、替洛利生和马吲哚存在一定的心血管风险,可能影响患者血压和心率。对于共病控制不佳或不稳定的高血压、严重的结构性心脏异常、心肌病、严重的心律异常、冠状动脉疾病或其他严重心脏问题的患者,需谨慎用药并在用药期间加强监测。此外,促觉醒药物可能会引起幻觉、妄想或躁狂症状,加剧已有精神障碍患者的行为障碍和思维障碍症状。因此在使用促觉醒药物前,应充分筛查共病精神障碍的患者,包括详细的精神病史,尤其是自杀、双相情感障碍和抑郁症的病史或家族史。患有胃酸相关胃部疾病的患者,使用部分促觉醒药物(如替洛利生)期间,应避免与皮质类固醇或非甾体抗炎药等胃刺激剂合用。营养类疾病如重度肥胖或重度厌食的患者,若用药后体重发生显著改变,医生应重新评价治疗。癫痫患者使用促觉醒药物可能会出现惊厥、加重癫痫,重度癫痫患者应谨慎用药。特别注意高剂量的 SXB 和 LXB 具有呼吸抑制作用,对于共病中、重度 OSA 的患者, SXB 和 LXB 治疗期间可能会显著恶化呼吸暂停/低通气指数,也应引起重视^[138-139]。

推荐意见 10:不同促觉醒药物在特殊患者及共病患者中的用药注意事项具有较大差异,建议遵循药物说明书谨慎用药(专家意见,无循证等级)。

五、结语

促觉醒药物仍是当前治疗各种病因所致 EDS 的主要选择,合理使用可有效改善患者症状、提高生命质量。本共识基于现有循证证据并结合专家组自身经验,对不同促觉醒药物的作用机制、获批适应证、临床研究、用法用量和不良反应等进行了全面梳理,并对不同病因所致 EDS 的药物选择、药物滴定和特殊患者用药等方面给出了建议。然而当前促觉醒药物临床应用的循证证据多集中于发作性睡病和 OSA 所致 EDS,在其他疾病所致 EDS 方面的循证证据相对薄弱,部分推荐意见的级别仅为弱推荐,未来相关药物的广泛应用仍有待积累更多临床经验和循证证据支持。此外,尽管我国已有促觉醒药物获批用于 EDS 治疗,且获批种类在逐渐增加,但现有可选择的药物较少,多数仍属于超适应证应用。需注意本共识中部分推荐意见涉及国内未获批产品/适应证的外推应用,这些推荐意见参考了国内外指南共识和最新临床研究

成果,有较高的循证医学证据基础,但相关药物的临床研究多集中在国外人群,尚缺少中国人群数据。因此对于尚未在国内获批且缺乏针对中国人群的临床研究数据的促觉醒药物,临床医师在使用时应当秉持极为谨慎的态度,充分权衡利弊,确保患者安全。未来需开展进一步研究,尤其是在中国人群中开展高质量研究,来验证其疗效和安全性。随着对觉醒神经网络认识深化,应关注机制创新药物及新的循证证据,推动从症状控制到机制治疗的理念转变。

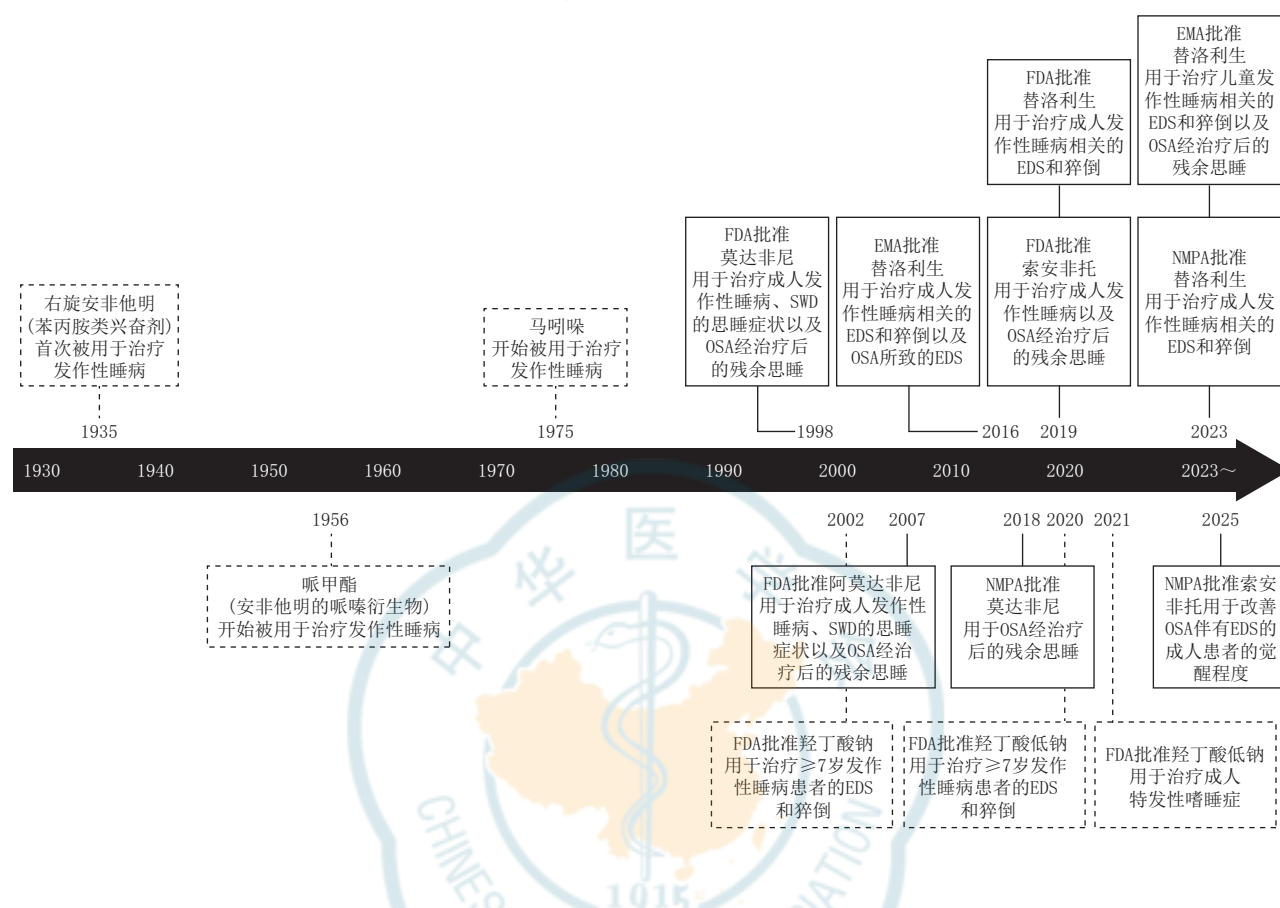
主审专家:陆林(北京大学国家精神疾病医学中心/精神心理疾病国家临床医学研究中心);黄志力(复旦大学上海医学院药理学 复旦大学脑科学研究院)

执笔专家:黄朝阳(首都医科大学宣武医院神经内科);张益萌(首都医科大学宣武医院神经内科);于欢(复旦大学附属华山医院神经内科);张斌[南方医科大学南方医院精神心理科(睡眠医学中心)]

共识制订专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):陈贵海(安徽医科大学第四附属医院睡眠障碍科);陈锐(苏州大学附属第二医院呼吸与危重症医学科);邓丽影(南昌大学第二附属医院神经内科);高雪梅(北京大学口腔医院正畸科);顾平(河北医科大学第一医院神经内科);黄颜(中国医学科学院北京协和医院神经科);黄朝阳(首都医科大学宣武医院神经内科);李宁(首都医科大学宣武医院神经内科);李庆云(上海交通大学医学院附属瑞金医院呼吸与危重症医学科);李雁鹏(海军军医大学第二附属医院神经内科);李占江(首都医科大学附属北京安定医院临床心理中心);刘艳骄(中国中医科学院广安门医院心理睡眠科);潘集阳(暨南大学附属第一医院睡眠医学中心);仇晓春(上海交通大学医学院图书馆循证文献研究中心);时杰(北京大学中国药物依赖性研究所);宿长军(西安市人民医院脑科病院神经内科);孙洪强(北京大学第六医院睡眠医学科);汤永红(南华大学附属南华医院神经内科);唐吉友[山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)神经内科];王蓓(山西医科大学第二医院呼吸与危重症医学科);王春雪(首都医科大学附属北京天坛医院神经精神医学与睡眠医学中心);王涛(华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科);王玉平(首都医科大学宣武医院神经内科);王赞(吉林大学第一医院神经内科);吴惠涓(海军军医大学第二附属医院神经内科);谢亮(南昌大学第二附属医院神经内科);谢宇平(甘肃省人民医院睡眠医学科);许志飞(国家儿童医学中心 首都医科大学附属北京儿童医院呼吸中心);薛蓉(天津医科大学总医院神经内科);叶京英(清华大学附属北京清华长庚医院耳鼻喉头颈外科);于逢春(清华大学附属北京清华长庚医院睡眠中心);于欢(复旦大学附属华山医院神经内科);詹淑琴(首都医科大学宣武医



附录 1 促觉醒药物的发展历程



注: EDS 为 excessive daytime sleepiness, 日间过度思睡; EMA 为 European Medicines Agency, 欧洲药品管理局; FDA 为 Food and Drug Administration, 美国食品药品监督管理局; NMPA 为 National Medical Products Administration, 国家药品监督管理局; OSA 为 obstructive sleep apnea, 阻塞性睡眠呼吸暂停; SWD 为 shift work disorder, 轮班工作障碍

院神经内科); 张斌[南方医科大学南方医院精神心理科(睡眠医学中心)]; 张红菊(河南省人民医院神经心理睡眠科); 张力三(浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科/睡眠医学中心); 赵忠新(海军军医大学第二附属医院神经内科); 周俊英(四川大学华西医院睡眠医学中心); 朱雨岚(哈尔滨医科大学附属第二医院神经内科)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中国睡眠研究会. 日间过度思睡临床诊断和治疗专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(15): 1103-1118. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221228-02712.
- [2] 医学名词审定委员会, 睡眠医学名词审定分委员会. 睡眠医学名词(2022)[M]. 北京: 科学出版社, 2022.
- [3] Berger M, Hirotsu C, Haba-Rubio J, et al. Risk factors of excessive daytime sleepiness in a prospective population-based cohort[J]. J Sleep Res, 2021, 30(2): e13069. DOI: 10.1111/jsr.13069.
- [4] Gandhi KD, Mansukhani MP, Silber MH, et al. Excessive daytime sleepiness: A clinical review[J]. Mayo Clin Proc, 2021, 96(5): 1288-1301. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.033.
- [5] Pérez-Carbonell L, Mignot E, Leschziner G, et al. Understanding and approaching excessive daytime sleepiness[J]. Lancet, 2022, 400(10357): 1033-1046. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01018-2.
- [6] Kolla BP, He JP, Mansukhani MP, et al. Excessive sleepiness and associated symptoms in the U.S. adult population: prevalence, correlates, and comorbidity[J]. Sleep Health, 2020, 6(1): 79-87. DOI: 10.1016/j.sleh.2019.09.004.
- [7] Liu Y, Zhang J, Li SX, et al. Excessive daytime sleepiness among children and adolescents: prevalence, correlates, and pubertal effects[J]. Sleep Med, 2019, 53: 1-8. DOI: 10.1016/j.sleep.2018.08.028.
- [8] Ren J, Liu R, Zhao T, et al. Prevalence and associated factors of excessive daytime sleepiness in rural older adults: a population-based study[J]. Sleep Breath, 2024, 28(3): 1459-1464. DOI: 10.1007/s11325-024-03004-5.
- [9] Babicki M, Piotrowski P, Mastalerz-Migas A. Insomnia, daytime sleepiness, and quality of life among 20, 139 college students in 60 countries around the World-A 2016-2021 Study[J]. J Clin Med, 2023, 12(2): 692. DOI: 10.3390/jcm12020692.
- [10] Kayaba M, Sasai-Sakuma T, Inoue Y. Clinical significance of social jetlag in patients with excessive daytime sleepiness [J]. Chronobiol Int, 2018, 35(12): 1637-1646. DOI: 10.1080/07420528.2018.1499666.



- [11] Pack AI, Pack AM, Rodgman E, et al. Characteristics of crashes attributed to the driver having fallen asleep[J]. *Accid Anal Prev*, 1995, 27(6): 769-775. DOI: 10.1016/0001-4575(95)00034-8.
- [12] Mansukhani MP, Kolla BP, Surani S, et al. Sleep deprivation in resident physicians, work hour limitations, and related outcomes: a systematic review of the literature[J]. *Postgrad Med*, 2012, 124(4): 241-249. DOI: 10.3810/pgm.2012.07.2583.
- [13] Bock J, Covassin N, Somers V. Excessive daytime sleepiness: an emerging marker of cardiovascular risk[J]. *Heart*, 2022, 108(22): 1761-1766. DOI: 10.1136/heartjnl-2021-319596.
- [14] Jaussent I, Bouyer J, Ancelin ML, et al. Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly [J]. *Sleep*, 2012, 35(9): 1201-1207. DOI: 10.5665/sleep.2070.
- [15] Roth T, Rosenberg RP. Managing excessive daytime sleepiness[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(11): 1518-1521; quiz 1521. DOI: 10.4088/JCP.14019co5c.
- [16] Zare B, Moosavi B, Torabi-Nami M, et al. Wake-Promoting agents; insights into clinical use and molecular perspectives[J]. *J Adv Med Sci Appl Technol*, 2016, 2(1): 129-140. DOI: 10.18869/nrip.jamsat.2.1.129.
- [17] 张斌, 黄志力. 睡眠医学[M]. 北京: 科学出版社, 2025.
- [18] Konofal E. From past to future: 50 years of pharmacological interventions to treat narcolepsy[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2024, 241: 173804. DOI: 10.1016/j.pbb.2024.173804.
- [19] Ono T, Takenoshita S, Nishino S. Pharmacologic management of excessive daytime sleepiness[J]. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(3): 485-503. DOI: 10.1016/j.jsmc.2022.06.012.
- [20] Thorpy MJ, Bogan RK. Update on the pharmacologic management of narcolepsy: mechanisms of action and clinical implications[J]. *Sleep Med*, 2020, 68: 97-109. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.09.001.
- [21] Dailey JH, Chowdhuri S. Pharmacology of Sleep//BadrMS, MartinJL. *Essentials of sleep medicine: a practical approach to patients with sleep complaints*[M]. Cham: Springer International Publishing, 2022: 21-46.
- [22] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国发作性睡病诊断与治疗指南(2022版)[J]. *中华神经科杂志*, 2022, 55(5): 406-420. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20211228-00934.
- [23] Greenblatt K, Adams N. Modafinil[M/OL]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2025.
- [24] Chien PY, Kuo CY, Lin MH, et al. Pharmacological interventions for excessive daytime sleepiness in adults with narcolepsy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(21): 6302. DOI: 10.3390/jcm11216302.
- [25] Zhan S, Ye H, Li N, et al. Comparative efficacy and safety of multiple wake-promoting agents for the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy: A Network Meta-Analysis[J]. *Nat Sci Sleep*, 2023, 15: 217-230. DOI: 10.2147/NSS.S404113.
- [26] Golicki D, Bala MM, Niewada M, et al. Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis[J]. *Med Sci Monit*, 2010, 16(8): RA177-186.
- [27] Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children[J]. *Sleep Med*, 2003, 4(6): 579-582. DOI: 10.1016/s1389-9457(3)00162-x.
- [28] Inoue Y, Tabata T, Tsukimori N. Efficacy and safety of modafinil in patients with idiopathic hypersomnia without long sleep time: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison study[J]. *Sleep Med*, 2021, 80: 315-321. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.01.018.
- [29] Lavault S, Dauvilliers Y, Drouot X, et al. Benefit and risk of modafinil in idiopathic hypersomnia vs. narcolepsy with cataplexy[J]. *Sleep Med*, 2011, 12(6): 550-556. DOI: 10.1016/j.sleep.2011.03.010.
- [30] Mayer G, Benes H, Young P, et al. Modafinil in the treatment of idiopathic hypersomnia without long sleep time-a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Sleep Res*, 2015, 24(1): 74-81. DOI: 10.1111/jsr.12201.
- [31] Yaman M, Karakaya F, Aydin T, et al. Evaluation of the effect of modafinil on cognitive functions in patients with idiopathic hypersomnia with P300[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 1850-1855. DOI: 10.12659/MSM.893448.
- [32] Aggarwal A, Garg A, Jiloha R. Kleine-Levin syndrome and response to modafinil in a young woman[J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2011, 23(1): E33-E34. DOI: 10.1176/jnp.23.1.npe33.
- [33] Kuan YC, Wu D, Huang KW, et al. Effects of modafinil and armodafinil in patients with obstructive sleep apnea: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials[J]. *Clin Ther*, 2016, 38(4): 874-888. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.02.004.
- [34] Sukhal S, Khalid M, Tulaimat A. Effect of wakefulness-promoting agents on sleepiness in patients with sleep apnea treated with CPAP: A Meta-Analysis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2015, 11(10): 1179-1186. DOI: 10.5664/jcsm.5096.
- [35] Chapman JL, Vakulin A, Hedner J, et al. Modafinil/armodafinil in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Respir J*, 2016, 47(5): 1420-1428. DOI: 10.1183/13993003.01509-2015.
- [36] Pitre T, Mah J, Roberts S, et al. Comparative efficacy and safety of wakefulness-promoting agents for excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: A Systematic Review and Network Meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2023, 176(5): 676-684. DOI: 10.7326/M22-3473.
- [37] Neshat SS, Heidari A, Henriquez-Beltran M, et al. Evaluating pharmacological treatments for excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: A comprehensive network meta-analysis and systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2024, 76: 101934. DOI: 10.1016/j.smr.2024.101934.
- [38] Ronnebaum S, Bron M, Patel D, et al. Indirect treatment comparison of solriamfetol, modafinil, and armodafinil for excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(12): 2543-2555. DOI: 10.5664/jcsm.9610.
- [39] Black JE, Hirshkowitz M. Modafinil for treatment of residual excessive sleepiness in nasal continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome[J]. *Sleep*, 2005, 28(4): 464-471. DOI: 10.1093/sleep/28.4.464.



- [40] Hirshkowitz M, Black J. Effect of adjunctive modafinil on wakefulness and quality of life in patients with excessive sleepiness-associated obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a 12-month, open-label extension study[J]. *CNS Drugs*, 2007, 21(5): 407-416. DOI: 10.2165/00023210-200721050-00004.
- [41] Inoue Y, Takasaki Y, Yamashiro Y. Efficacy and safety of adjunctive modafinil treatment on residual excessive daytime sleepiness among nasal continuous positive airway pressure-treated Japanese patients with obstructive sleep apnea syndrome: a double-blind placebo-controlled study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9(8): 751-757. DOI: 10.5664/jcsm.2912.
- [42] 朱先极, 曹娟, 张希龙. 莫达非尼对阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者持续气道正压通气治疗后残余嗜睡的疗效及安全性分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2015, 35(11): 1585-1589. DOI: 10.7655/NYDXBNS20151117.
- [43] Wang Y, Zhang W, Ye H, et al. Excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea: Indirect treatment comparison of wake-promoting agents in patients adherent/nonadherent to primary OSA therapy[J]. *Sleep Med Rev*, 2024, 78: 101997. DOI: 10.1016/j.smrv.2024.101997.
- [44] Pierre JM, Peloian JH, Wirshing DA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for negative symptoms in schizophrenia[J]. *J Clin Psychiatry*, 2007, 68(5): 705-710. DOI: 10.4088/jcp.v68n0507.
- [45] Ortiz-Orendain J, Covarrubias-Castillo SA, Vazquez-Alvarez AO, et al. Modafinil for people with schizophrenia or related disorders[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 12(12): CD008661. DOI: 10.1002/14651858.CD008661.pub2.
- [46] DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, et al. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Psychiatry*, 2003, 64(9): 1057-1064. DOI: 10.4088/jcp.v64n0911.
- [47] Beck J, Hemmeter U, Brand S, et al. Modafinil reduces microsleep during partial sleep deprivation in depressed patients[J]. *J Psychiatr Res*, 2010, 44(13): 853-864. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2010.01.008.
- [48] Frye MA, Grunze H, Suppes T, et al. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(8): 1242-1249. DOI: 10.1176/appi.ajp.2007.06060981.
- [49] Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, et al. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Psychiatry*, 2013, 74(11): 1101-1107. DOI: 10.4088/JCP.13r08560.
- [50] Sheng P, Hou L, Wang X, et al. Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81802. DOI: 10.1371/journal.pone.0081802.
- [51] MacDonald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy[J]. *Neurology*, 2002, 59(12): 1876-1880. DOI: 10.1212/01.wnl.0000037481.08283.51.
- [52] Damian MS, Gerlach A, Schmidt F, et al. Modafinil for excessive daytime sleepiness in myotonic dystrophy[J]. *Neurology*, 2001, 56(6): 794-796. DOI: 10.1212/wnl.56.6.794.
- [53] Mahoney JJ, Jackson BJ, Kalechstein AD, et al. Acute modafinil exposure reduces daytime sleepiness in abstinent methamphetamine-dependent volunteers[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2012, 15(9): 1241-1249. DOI: 10.1017/S1461145711001805.
- [54] Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM, et al. A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without co-morbid alcohol dependence[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2015, 155: 105-110. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2015.08.005.
- [55] Schwartz JR, Khan A, McCall WV, et al. Tolerability and efficacy of armodafinil in naïve patients with excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea, shift work disorder, or narcolepsy: a 12-month, open-label, flexible-dose study with an extension period[J]. *J Clin Sleep Med*, 2010, 6(5): 450-457.
- [56] Black JE, Hull SG, Tiller J, et al. The long-term tolerability and efficacy of armodafinil in patients with excessive sleepiness associated with treated obstructive sleep apnea, shift work disorder, or narcolepsy: an open-label extension study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2010, 6(5): 458-466.
- [57] Roth T, Rippon GA, Arora S. Armodafinil improves wakefulness and long-term episodic memory in nCPAP-adherent patients with excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnea[J]. *Sleep Breath*, 2008, 12(1): 53-62. DOI: 10.1007/s11325-007-0137-7.
- [58] Kay GG, Feldman N. Effects of armodafinil on simulated driving and self-report measures in obstructive sleep apnea patients prior to treatment with continuous positive airway pressure[J]. *J Clin Sleep Med*, 2013, 9(5): 445-454. DOI: 10.5664/jcsm.2662.
- [59] Krystal AD, Preud'homme XA. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of armodafinil treatment of daytime sleepiness associated with treated nocturia[J]. *Sleep*, 2017, 40(1). DOI: 10.1093/sleep/zsw020.
- [60] Lapid MI, Kuntz KM, Mason SS, et al. Efficacy, safety, and tolerability of armodafinil therapy for hypersomnia associated with dementia with Lewy bodies: A Pilot Study [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2017, 43(5-6): 269-280. DOI: 10.1159/000471507.
- [61] Czeisler CA, Walsh JK, Wesnes KA, et al. Armodafinil for treatment of excessive sleepiness associated with shift work disorder: a randomized controlled study[J]. *Mayo Clin Proc*, 2009, 84(11): 958-972. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60666-6.
- [62] Harsh J, Yang R, Hull SG. The impact of shift duration on the efficacy and tolerability of armodafinil in patients with excessive sleepiness associated with shift work disorder[J]. *Curr Med Res Opin*, 2014, 30(5): 945-951. DOI: 10.1185/03007995.2014.884490.
- [63] Erman MK, Yang R, Seiden DJ. The effect of armodafinil on patient-reported functioning and quality of life in patients with excessive sleepiness associated with shift work disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2012, 14(4): PCC.12m01345. DOI: 10.4088/PCC.12m01345.
- [64] Drake C, Gumenyuk V, Roth T, et al. Effects of armodafinil



- on simulated driving and alertness in shift work disorder [J]. *Sleep*, 2014, 37(12): 1987-1994. DOI: 10.5665/sleep.4256.
- [65] Tanda G, Hersey M, Hempel B, et al. Modafinil and its structural analogs as atypical dopamine uptake inhibitors and potential medications for psychostimulant use disorder[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2021, 56: 13-21. DOI: 10.1016/j.coph.2020.07.007.
- [66] Hersey M, Bacon AK, Bailey LG, et al. Psychostimulant Use Disorder, an Unmet Therapeutic Goal: Can Modafinil Narrow the Gap? [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 656475. DOI: 10.3389/fnins.2021.656475.
- [67] Ghaffari N, Robertson PA. Caution in prescribing modafinil and armodafinil to individuals who could become pregnant[J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(2): 277-278. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.4206.
- [68] Kaplan S, Braverman DL, Frishman I, et al. Pregnancy and fetal outcomes following exposure to modafinil and armodafinil during pregnancy[J]. *JAMA Intern Med*, 2021, 181(2): 275-277. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.4009.
- [69] Kaplan S, Goehring EL, Melamed-Gal S, et al. Modafinil and the risk of cardiovascular events: Findings from three US claims databases[J]. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2018, 27(11): 1182-1190. DOI: 10.1002/pds.4642.
- [70] Rosenberg R, Schweitzer PK, Steier J, et al. Residual excessive daytime sleepiness in patients treated for obstructive sleep apnea: guidance for assessment, diagnosis, and management [J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(7): 772-783. DOI: 10.1080/00325481.2021.1948305.
- [71] 张益萌, 程岳阳, 刘艳慧, 等. 替洛利生治疗中国发作性睡眠患者有效性及安全性的研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(3): 202-208. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2024.0039.
- [72] 张慧敏, 詹淑琴. 替洛利生治疗发作性睡眠的基础与临床研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2025, 30(8): 1127-1132. DOI: 10.12092/j.issn.1009-2501.2025.08.015.
- [73] Syed YY. Pitolisant: First Global Approval[J]. *Drugs*, 2016, 76(13): 1313-1318. DOI: 10.1007/s40265-016-0620-1.
- [74] Keam SJ. Pitolisant: Pediatric First Approval[J]. *Paediatr Drugs*, 2023, 25(4): 483-488. DOI: 10.1007/s40272-023-00575-w.
- [75] Watson NF, Davis CW, Zarycranski D, et al. Time to onset of response to pitolisant for the treatment of excessive daytime sleepiness and cataplexy in patients with narcolepsy: An Analysis of Randomized, Placebo-Controlled Trials[J]. *CNS Drugs*, 2021, 35(12): 1303-1315. DOI: 10.1007/s40263-021-00866-1.
- [76] Szakacs Z, Dauvilliers Y, Mikhaylov V, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(3): 200-207. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30333-7.
- [77] Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(11): 1068-1075. DOI: 10.1016/S1474-4422(13)70225-4.
- [78] Dauvilliers Y, Arnulf I, Szakacs Z, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study[J]. *Sleep*, 2019, 42(11): zsz174.. DOI: 10.1093/sleep/zsz174.
- [79] Kollb-Sielecka M, Demolis P, Emmerich J, et al. The European Medicines Agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use[J]. *Sleep Med*, 2017, 33: 125-129. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.01.002.
- [80] Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lammers GJ, et al. Safety and efficacy of pitolisant in children aged 6 years or older with narcolepsy with or without cataplexy: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(4): 303-311. DOI: 10.1016/S1474-4422(23)00036-4.
- [81] Pépin JL, Georgiev O, Tiholov R, et al. Pitolisant for residual excessive daytime sleepiness in OSA patients adhering to CPAP: A Randomized Trial[J]. *Chest*, 2021, 159(4): 1598-1609. DOI: 10.1016/j.chest.2020.09.281.
- [82] Dauvilliers Y, Verbraecken J, Partinen M, et al. Pitolisant for daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea who refuse continuous positive airway pressure treatment. A Randomized Trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2020, 201(9): 1135-1145. DOI: 10.1164/rccm.201907-1284OC.
- [83] Pépin JL, Attali V, Caussé C, et al. Long-term efficacy and safety of pitolisant for residual sleepiness due to OSA[J]. *Chest*, 2024, 165(3): 692-703. DOI: 10.1016/j.chest.2023.11.017.
- [84] Leu-Semenescu S, Nittur N, Golmard JL, et al. Effects of pitolisant, a histamine H3 inverse agonist, in drug-resistant idiopathic and symptomatic hypersomnia: a chart review[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(6): 681-687. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.01.021.
- [85] Wang J, Li X, Yang S, et al. Pitolisant versus placebo for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: A meta-analysis from randomized controlled trials[J]. *Pharmacol Res*, 2021, 167: 105522. DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105522.
- [86] Montastruc JL. Safety of pitolisant: a study in the WHO international pharmacovigilance database[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2023, 79(4): 569-570. DOI: 10.1007/s00228-023-03460-0.
- [87] Setnik B, McDonnell M, Mills C, et al. Evaluation of the abuse potential of pitolisant, a selective H3-receptor antagonist/inverse agonist, for the treatment of adult patients with narcolepsy with or without cataplexy[J]. *Sleep*, 2020, 43(4): zsz252. DOI: 10.1093/sleep/zsz252.
- [88] Markham A. Solriamfetol: First Global Approval[J]. *Drugs*, 2019, 79(7): 785-790. DOI: 10.1007/s40265-019-01123-y.
- [89] Subedi R, Singh R, Thakur RK, et al. Efficacy and safety of solriamfetol for excessive daytime sleepiness in narcolepsy and obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of clinical trials[J]. *Sleep Med*, 2020, 75: 510-521. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.09.019.
- [90] Thorpy MJ, Shapiro C, Mayer G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive sleepiness in narcolepsy[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(3): 359-370. DOI: 10.1002/ana.25423.
- [91] Malhotra A, Shapiro C, Pepin JL, et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea [J]. *Sleep*, 2020, 43(2): zsz220. DOI: 10.1093/



- sleep/zsz220.
- [92] Dauvilliers Y, Shapiro C, Mayer G, et al. Solriamfetol for the treatment of excessive daytime sleepiness in participants with narcolepsy with and without cataplexy: Subgroup Analysis of Efficacy and Safety Data by Cataplexy Status in a Randomized Controlled Trial[J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(7): 773-784. DOI: 10.1007/s40263-020-00744-2.
 - [93] Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, et al. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 199(11): 1421-1431. DOI: 10.1164/rccm.201806-11000C.
 - [94] Schweitzer PK, Mayer G, Rosenberg R, et al. Randomized controlled trial of solriamfetol for excessive daytime sleepiness in OSA: An Analysis of Subgroups Adherent or Nonadherent to OSA Treatment[J]. *Chest*, 2021, 160(1): 307-318. DOI: 10.1016/j.chest.2021.02.033.
 - [95] Schweitzer PK, Strohl KP, Mayer G, et al. Effects of solriamfetol in a long-term trial of participants with obstructive sleep apnea who are adherent or nonadherent to airway therapy[J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(4): 659-668. DOI: 10.5664/jcsm.8992.
 - [96] Cheng H, Deng L, Meng Z, et al. Efficacy and safety of solriamfetol on excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnea in China: A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial[J]. *CNS Drugs*, 2026, 40(1): 83-98. DOI: 10.1007/s40263-025-01232-1.
 - [97] Vinckenbosch F, Lammers GJ, Overeem S, et al. Effects of solriamfetol on on-the-road driving in participants with narcolepsy: A randomised crossover trial[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2023, 38(1): e2858. DOI: 10.1002/hup.2858.
 - [98] Vinckenbosch F, Asin J, de Vries N, et al. Effects of solriamfetol on on-the-road driving performance in participants with excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnoea[J]. *Hum Psychopharmacol*, 2022, 37(6): e2845. DOI: 10.1002/hup.2845.
 - [99] Weaver TE, Pepin JL, Schwab R, et al. Long-term effects of solriamfetol on quality of life and work productivity in participants with excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy or obstructive sleep apnea[J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(10): 1995-2007. DOI: 10.5664/jcsm.9384.
 - [100] Weaver TE, Drake CL, Benes H, et al. Effects of solriamfetol on quality-of-life measures from a 12-week phase 3 randomized controlled trial[J]. *Ann Am Thorac Soc*, 2020, 17(8): 998-1007. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202002-1360C.
 - [101] Emsellem HA, Thorpy MJ, Lammers GJ, et al. Measures of functional outcomes, work productivity, and quality of life from a randomized, phase 3 study of solriamfetol in participants with narcolepsy[J]. *Sleep Med*, 2020, 67: 128-136. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.11.1250.
 - [102] Rosenberg R, Thorpy MJ, Dauvilliers Y, et al. Incidence and duration of common early-onset adverse events in randomized controlled trials of solriamfetol for treatment of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea and narcolepsy[J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(1): 235-244. DOI: 10.5664/jcsm.9550.
 - [103] Abad VC. Profile of solriamfetol in the management of excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy or obstructive sleep apnea: Focus on Patient Selection and Perspectives[J]. *Nat Sci Sleep*, 2021, 13: 75-91. DOI: 10.2147/NSS.S245020.
 - [104] Mitler MM, Hajdukovic R. Relative efficacy of drugs for the treatment of sleepiness in narcolepsy[J]. *Sleep*, 1991, 14(3): 218-220. DOI: 10.1093/sleep/14.3.218.
 - [105] Parkes JD, Fenton GW. Levo(-) amphetamine and dextro (+) amphetamine in the treatment of narcolepsy[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1973, 36(6): 1076-1081. DOI: 10.1136/jnnp.36.6.1076.
 - [106] Puymirat J, Bouchard JP, Mathieu J. Efficacy and tolerability of a 20-mg dose of methylphenidate for the treatment of daytime sleepiness in adult patients with myotonic dystrophy type 1: a 2-center, randomized, double-blind, placebo-controlled, 3-week crossover trial [J]. *Clin Ther*, 2012, 34(5): 1103-1111. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.03.060.
 - [107] Alshaikh MK, Tricco AC, Tashkandi M, et al. Sodium oxybate for narcolepsy with cataplexy: systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8(4): 451-458. DOI: 10.5664/jcsm.2048.
 - [108] Xu XM, Wei YD, Liu Y, et al. Gamma-hydroxybutyrate (GHB) for narcolepsy in adults: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2019, 64: 62-70. DOI: 10.1016/j.sleep.2019.06.017.
 - [109] Macfadden W, Leary EB, Fuller DS, et al. Effectiveness and optimization of low-sodium oxybate in participants with narcolepsy switching from a high-sodium oxybate: data from the Substitution of Equal Grams of Uninterrupted Xyrem to Xywav study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2024, 20(9): 1467-1477. DOI: 10.5664/jcsm.11182.
 - [110] Husain AM, Zee PC, Leary EB, et al. Dosing and transition characteristics in people with narcolepsy transitioning from sodium oxybate to low-sodium oxybate: Data from the real-world TENOR study[J]. *Sleep Med*, 2024, 113: 328-337. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.11.022.
 - [111] Bae CJ, Zee PC, Leary EB, et al. Effectiveness and tolerability in people with narcolepsy transitioning from sodium oxybate to low-sodium oxybate: Data from the real-world TENOR study[J]. *Sleep Med*, 2023, 109: 65-74. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.05.023.
 - [112] Morse AM, Dauvilliers Y, Arnulf I, et al. Long-term efficacy and safety of low-sodium oxybate in an open-label extension period of a placebo-controlled, double-blind, randomized withdrawal study in adults with idiopathic hypersomnia[J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(10): 1811-1822. DOI: 10.5664/jcsm.10698.
 - [113] Shindler J, Schachter M, Brincat S, et al. Amphetamine, mazindol, and fencamfamin in narcolepsy[J]. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985, 290(6476): 1167-1170. DOI: 10.1136/bmj.290.6476.1167.
 - [114] Parkes JD, Schachter M. Mazindol in the treatment of narcolepsy[J]. *Acta Neurol Scand*, 1979, 60(4): 250-254. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1979.tb02976.x.
 - [115] Iijima S, Sugita Y, Teshima Y, et al. Therapeutic effects of mazindol on narcolepsy[J]. *Sleep*, 1986, 9(1 Pt 2): 265-268. DOI: 10.1093/sleep/9.1.265.
 - [116] Nittur N, Konofal E, Dauvilliers Y, et al. Mazindol in narcolepsy and idiopathic and symptomatic hypersomnia refractory to stimulants: a long-term chart review[J].



- Sleep Med, 2013, 14(1): 30-36. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.07.008.
- [117] Inoue Y, Uchiyama M, Umeuchi H, et al. Optimal dose determination of enerisat (TS-091) for patients with narcolepsy: two randomized, double-blind, placebo-controlled trials[J]. BMC Psychiatry, 2022, 22(1): 141. DOI: 10.1186/s12888-022-03785-7.
- [118] Nirogi R, Benade V, Daripelli S, et al. Samelisan (SUVN-G3031), a potent, selective and orally active histamine H3 receptor inverse agonist for the potential treatment of narcolepsy: pharmacological and neurochemical characterisation[J]. Psychopharmacology (Berl), 2021, 238(6): 1495-1511. DOI: 10.1007/s00213-021-05779-x.
- [119] Baakman AC, Zuiker R, van Gerven J, et al. Central nervous system effects of the histamine-3 receptor antagonist CEP-26401, in comparison with modafinil and donepezil, after a single dose in a cross-over study in healthy volunteers[J]. Br J Clin Pharmacol, 2019, 85(5): 970-985. DOI: 10.1111/bcp.13885.
- [120] Hudkins RL, Gruner JA, Raddatz R, et al. 3-(1'-Cyclobutylspiro [4H-1, 3-benzodioxine-2, 4'-piperidine]-6-yl)-5, 5-dimethyl-1, 4-dihydropyridazin-6-one (CEP-32215), a new wake-promoting histamine H3 antagonist/inverse agonist[J]. Neuropharmacology, 2016, 106: 37-45. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.09.025.
- [121] Sun H, MacLeod C, Mostoller K, et al. Early-stage comparative effectiveness: randomized controlled trial with histamine inverse agonist MK-7288 in excessive daytime sleepiness patients[J]. J Clin Pharmacol, 2013, 53(12): 1294-1302. DOI: 10.1002/jcph.182.
- [122] Luca G, Bandarabadi M, Konofal E, et al. Lauflumide (NLS-4) is a new potent wake-promoting compound[J]. Front Neurosci, 2018, 12: 519. DOI: 10.3389/fnins.2018.00519.
- [123] Sagawa Y, Sato M, Sakai N, et al. Wake-promoting effects of ONO-4127Na, a prostaglandin DP1 receptor antagonist, in hypocretin/orexin deficient narcoleptic mice[J]. Neuropharmacology, 2016, 110(Pt A): 268-276. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2016.07.013.
- [124] Yukitake H, Fujimoto T, Ishikawa T, et al. TAK-925, an orexin 2 receptor-selective agonist, shows robust wake-promoting effects in mice[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2019, 187: 172794. DOI: 10.1016/j.pbb.2019.172794.
- [125] Bogan RK, Maynard JP, Neuwirth R, et al. Safety and pharmacodynamics of a single infusion of danavorexton in adults with obstructive sleep apnea experiencing excessive daytime sleepiness despite adequate use of CPAP[J]. Sleep Med, 2023, 107: 229-235. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.05.001.
- [126] 张益萌. 食欲素及多功能生理作用研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(11): 1043-1047. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2020.0516.
- [127] Mitsukawa K, Terada M, Yamada R, et al. TAK-861, a potent, orally available orexin receptor 2-selective agonist, produces wakefulness in monkeys and improves narcolepsy-like phenotypes in mouse models[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 20838. DOI: 10.1038/s41598-024-70594-1.
- [128] Dauvilliers Y, Plazzi G, Mignot E, et al. Oreporexton, an oral orexin receptor 2-selective agonist, in narcolepsy type 1[J]. N Engl J Med, 2025, 392(19): 1905-1916. DOI: 10.1056/NEJMoa2405847.
- [129] Caffrey AR, Borrelli EP. The art and science of drug titration[J]. Ther Adv Drug Saf, 2020, 11: 2042098620958910. DOI: 10.1177/2042098620958910.
- [130] Thorpy MJ, Dauvilliers Y. Clinical and practical considerations in the pharmacologic management of narcolepsy[J]. Sleep Med, 2015, 16(1): 9-18. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.10.002.
- [131] Thorpy MJ, Hyman D, Parks GS, et al. Solriamfetol Titration & Administration (START) in patients with narcolepsy[J]. Clin Ther, 2022, 44(10): 1356-1369. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.08.012.
- [132] de Almeida JVM, Berneira LM, Polleti T, et al. Optimization and development of novel green extraction methods applied to apprehended slimming agents containing mazindol[J]. Talanta Open, 2022, 6: 100165. DOI: 10.1016/j.talo.2022.100165.
- [133] Winter Y, Mayer G, Kotterba S, et al. Solriamfetol real world experience study (SURVEY): Initiation, titration, safety, effectiveness, and experience during follow-up for patients with narcolepsy from Germany[J]. Sleep Med, 2023, 103: 138-143. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.01.022.
- [134] Singh H, Hyman D, Parks GS, et al. Solriamfetol Titration and Administration (START) in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Retrospective Chart Review and Hypothetical Patient Scenario[J]. Adv Ther, 2022, 39(9): 4359-4373. DOI: 10.1007/s12325-022-02249-4.
- [135] Black J, Swick T, Bogan R, et al. Impact of sodium oxybate, modafinil, and combination treatment on excessive daytime sleepiness in patients who have narcolepsy with or without cataplexy[J]. Sleep Med, 2016, 24: 57-62. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.07.010.
- [136] Dauvilliers Y, Roth T, Guinta D, et al. Effect of sodium oxybate, modafinil, and their combination on disrupted nighttime sleep in narcolepsy[J]. Sleep Med, 2017, 40: 53-57. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.07.030.
- [137] 左玮, 刘容吉, 孙雅佳, 等. 《中国超药品说明书用药管理指南(2021)》推荐意见及要点解读[J]. 协和医学杂志, 2023, 14(1): 86-93. DOI: 10.12290/xhyxzz.2022-0588.
- [138] U. S. Food and Drug Administration. West-Ward Pharmaceuticals Corp. Sodium oxybate oral solution [package insert] [EB/OL]. [2025-08-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/202090lbl.pdf.
- [139] U. S. Food and Drug Administration. Jazz Pharmaceuticals, Inc. XYWAVTM (calcium, magnesium, potassium, and sodium oxybates) oral solution [package insert] [EB/OL]. [2025-08-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/212690s000lbl.pdf.
- [140] U. S. Food and Drug Administration. Catalent Pharma Solutions. DEXEDRINE (dextroamphetamine sulfate) [package insert] [EB/OL]. [2025-08-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/017078s055lbl.pdf.
- [141] U. S. Food and Drug Administration. Janssen-Cilag Manufacturing, LLC. CONCERTA® (methylphenidate HCl) [package insert] [EB/OL]. [2025-08-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021121s038lbl.pdf.
- [142] U. S. Food and Drug Administration. Harmony Biosciences,



- LLC. WAKIX (pitolisant) tablets[package insert] [EB/OL]. [2025-08-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/211150_Orig2s000lbl.pdf.
- [143] U. S. Food and Drug Administration. Cephalon, Inc. PROVIGIL (modafinil) Tablets[package insert] [EB/OL]. [2025-08-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/020717s020s013s018lbl.pdf.
- [144] U.S. Food and Drug Administration. Teva Pharmaceuticals USA, Inc. NUVIGIL (armodafinil) tablets[package insert] [EB/OL]. [2025-08-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021875s023lbl.pdf.
- [145] Canada Drug and health products. HEXIM Pharmaceuticals Inc. SANOREX (Mazindol) [package insert] [EB/OL]. [2025-08-21]. https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00031211.PDF.
- [146] U.S. Food and Drug Administration. Jazz Pharmaceuticals, Inc. SUNOSI (solriamfetol) tablets[package insert] [EB/OL]. [2025-08-21]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211230s000lbl.pdf.

·读者·作者·编者·

本刊“临床病例(理)讨论”栏目征稿启事

临床医学是实践性很强的应用科学,临床医师需要在工作中不断提高自己的诊疗技能,这其中思维方式方法的学习和锻炼是不可或缺的。鉴于内科学科的特点,我刊在创刊伊始即设立了“临床病例(理)讨论”栏目,至今已刊出 500 余篇,深受广大读者的喜爱。现特向全国三级甲等医院征集“临床病例(理)讨论”稿。要求如下:

讨论的病例应是涉及内科领域多学科的疑难病例,经过大内科查房;或诊治过程曲折,有明确的经验教训;或诊断明确,但治疗棘手,最终治疗成功者。病例临床资料完整,能提供必要的实验室、影像学 and 病理确诊证据。文稿包括“病历摘要”和“讨论”两部分,讨论可以按依次发言的形式,也可以是经过系统归纳后,思路清晰、条理清楚的分析总结,并引用必要的文献。文稿字数以 3 000 字左右为宜,并附有中、英文摘要。此类文章须经过相关学科专家审阅、定稿会专家组讨论通过,确认对启迪临床医师诊疗思路有帮助者方可录用,对于刊登在本刊的“临床病例(理)讨论”文稿,我们视同论著类文章。欢迎投稿。

本刊编辑部工作人员及联系方式

编辑部联系方式:电话:010-51322201,010-51322206

投稿及稿件查询:登录《中华内科杂志》主页(www.emedicine.org.cn)点击“在线投稿”,或登录中华医学会杂志社学术期刊出版服务平台(medpress.yiigle.com)。

刘雪松,010-51322207,Email: liuxuesong@cma.org.cn

王蕾,010-51322201,51322218,Email: wanglei@cma.org.cn

赵景辉,010-51322202,Email: zhaojh@cma.org.cn

