

本报记者张典标

9岁开始,杨铭镁总是不分场合突然睡着,或者一激动就瘫倒在地。课堂上,这个东北女孩还时常止不住地吐舌头。同学们逐渐疏远她,“别和她玩,她睡觉传染”。

在北京大学人民医院睡眠中心,妈妈刘彩霞被告知,女儿真得了睡病——发作性睡病。

世界睡眠学会秘书长、北京大学人民医院睡眠中心主任韩芳介绍,发作性睡病在国际上属于罕见病,在我国的发病率约为两千分之一,远高于渐冻症的十万分之一。截至目前,我国约有70万名发作性睡病患者,超过三分之二在七八岁左右发病。

“发作性睡病没法自愈,目前也不能通过药物治愈。”韩芳说,这意味着很多患者从小开始就没法认真听课、吃饭、考试、开车……他们甚至在数钱时都能睡着。”

“困”如“断电”

每逢考试,刘彩霞总要提前提醒监考老师,杨铭镁睡着时要把她叫醒。杨铭镁也不想这样。她拿笔、圆锥扎自己,也“制服”不了困意,白白在胳膊和大腿上留下了一个个伤疤。

“头悬梁锥刺股的事情,在儿童患者中很常见。”韩芳说。

发作性睡病患者组织“觉主家”负责人暴敏冬,也是一名发作性睡病患者,她把这种难以控制的嗜睡比喻成“强制断电”。在她看来,得了这个病的人,就像一块蓄电池,容量比平常人小,还时不时“断电”。这种“断电”不由自主,而且能在几分钟,甚至几秒钟内进入梦境,而正常人可能需要两三个小时才能做到。

一次突然“断电”,可能持续几分钟到数小时,每天数次到数十次不等。经过短时间的“充电”,患者可以保持清醒,但不能维持太久。

暴敏冬自嘲说:“就像手机广告说的那样,充电五分钟,通话两小时。”

除了突然“断电”,患者还有猝倒、睡瘫(俗称“鬼压床”)、幻觉和夜间睡眠紊乱等症状,它们与白天犯困并称为发作性睡病的“五联征”。

“发作性睡病患者的噩梦特别生动,就像真实发生的一样,醒了之后依然记忆犹新,以至于有的患者分不清梦境与现实。”有一阵子,暴敏冬连续梦到被人追杀,醒来后很长一段还能“闻到”梦里的血腥味。

在睡觉前,暴敏冬还能清楚地听到“不存在”的电台广播声音。在韩芳接诊的小患者中,有人睡觉时能“看到”人影、“听到”敲门声。

“至于‘鬼压床’,成年人都害怕,更别提小孩子了。”暴敏冬说,很多病患到了青春期还得父母陪着才敢入睡。

这些外人难以体验的复杂症状,导致“充电人”经常被误诊为癫痫和精神病。

暴敏冬清楚地记得,几年前江苏一个家长,焦急地在电话里告诉她,女儿十年前就有这些症状,但当时的医生诊断为精神分裂。在女儿服用了十年抗精神分裂症药物后,这位家长在北京得到的诊断结果是:女儿已经不单纯是发作性睡病。

韩芳说,对发作性睡病认识不足导致的误诊较为常见,不少患者在确诊之前,已经走了好几年的“弯路”。

被 『 困 』 住 的 人 生

我国约七十万发作性睡病患者,发病就像突然『断电』
还面临『不被理解』『无药可用』『无钱可治』之困

多重“困”境

除了“困意”,杨铭镁们还面临“不被理解”之困、“无药可用”之困以及“无钱可治”之困。

杨铭镁记得,很长一段时间,不管自己怎么解释,有些老师总是说,“她的病不过是不想上学找的借口,全是家长惯出来的”。

暴敏冬说,很多人固执地认为,不就是犯困吗?不能克服克服,再挺一挺?即使已经确诊的儿童,也常常得不到家人、老师的理解,就觉得孩子懒惰,太娇气、没有意志。

“对于孩子来说,不理解、贴标签都是伤害。一些孩子因此陷入深深的自责,变得自卑、抑郁。”暴敏冬说。

刘彩霞发现,当女儿在课堂睡觉,不是所有的老师都能保持耐心和理解;同学也常给杨铭镁起外号,“孩子最后连交朋友的勇气都没有,一见陌生人就手心冒汗、说话结巴。”

刘彩霞回忆,没生病前的杨铭镁聪明伶俐,谁见了都想抱一抱,给买点好吃的。她叹了口气说,女儿生病之后,性格变得暴躁,还对刘彩霞说,不要她管。

但母亲哪能不管呢?拔罐、针灸……能尝试



孩子们在老师的指导下做睡眠游戏。 (新华社资料片)

的希望,刘彩霞都没放过,也碰到过不少医托和骗子,最后不得不接受目前这病还没法根治的现实。

为了省钱,每次到北京看病,刘彩霞都给杨铭镁买卧铺票,自己坐硬座。在车上,母女一早就泡一碗面,女儿吃面,母亲喝汤。到了北京,两人也是找最便宜的地下室过夜。

刘彩霞是县医院的助产士,每月工资三千元,丈夫郭伟在工地打零工,收入不稳定。

杨铭镁吃“莫达非尼”,属于国家一类管制精神药物。“这种药国内已有药厂仿制,300块钱一盒,一盒两片。”刘彩霞介绍,“但这只是一天的量。贵,还不一定买得上,据说全国只有20家医院能开。”

不少患者选择从国外代购,因为疫情,这一渠道已经中断。也有患者吃的是另一种促醒药“专注达”,一种治疗多动症的处方药。一盒15片300元,能管一周。

韩芳介绍,中国大陆尚未正式批准任何药物用于治疗发作性睡病,医生用药选择非常有限。患者目前使用的药品都是超适应症用药,存在相当大的风险和经济压力。

刘彩霞建了一个100多人的患者家长微信群,大部分人反映可用药少、用药难、用药贵等,期盼相关药物能获批,并纳入医保。

蔻德罕见病中心(CORD)创始人、主任黄如方说,大部分罕见病药品价格高而且需要长期治疗,在缺乏完善医疗保障的情况下,治疗费用已经成为患者及家庭的灾难性医疗

支出,罕见病患者因病致贫、因病返贫的现象较为普遍。

更让人担心的是发作性睡病导致的贫困代际传递。韩芳说,对于从小发病的发作性睡病患者来说,能考上大学的少之又少。而对于学历要求不高的快递、外卖等工作也做不了。发作性睡病患者中骑车、开车时睡着导致的事故并不鲜见。

韩芳遇到过一位患者是理发师,剪着剪着睡着了,结果剪到了客人的耳朵,赔了钱也丢了工作。“发作性睡病患者换工作很常见,有人甚至一个月换一次。”韩芳说,“这也导致患者和家庭陷入‘发病—贫困—用不起药’的恶性循环。”

“困”兽犹斗

杨铭镁已经上了高二。刘彩霞眼下最担心孩子以后怎么办?“很多事不敢去想,只盼着孩子能用上更好更便宜的药。”

2018年5月,国家卫健委、国家药品监督管理局会同其他部门发布了第一批罕见病目录,包括了121种罕见病,并提出今后会继续调整和扩充。遗憾的是,发作性睡病暂未被纳入。

暴敏冬觉得,和其他罕见病患者一样,发作性睡病患者也希望社会多关注,希望“病者有其药”,并纳入国家医保支付目录。然而,很多发作性睡病患者和家长却不愿意“被看见”,不愿被确诊。他们觉得,既然

目前无法根治,那确诊不确诊又有什么区别?为啥还往自己身上贴个罕见病患者的标签?

遇到这种情况,暴敏冬总是耐心地告诉他们,首先确诊能够缓解患者的自责情绪,并不是自己意志脆弱,而是确实生病了;其次,只有确诊了才能够用上缓解症状的处方药,才谈得上改善生存状况;再次,都不去确诊,医生如何研究这种病?谈何治愈的希望?如果患者都“隐身”了,社会如何关注到这种病和患者呢?

“让社会公众和家长理解甚至比教育患者更重要。一些家长遇到孩子生病手足无措,把自己的焦虑进一步传染给孩子,加剧了患者的心理压力。家长是孩子的定海神针,如果家长都崩溃得不成样子,那孩子更不知道如何面对。”原本就精力不足的暴敏冬坚持运营“觉主家”的原因之一,就是希望家庭和学校能为孩子提供更安心的成长环境。

在很多患者和家长眼中,暴敏冬“积极向上”“精力旺盛”。她当过杂志记者、国企职工、保险顾问,还运营患者组织,在患者交流活动上发言两个小时都不困。刘彩霞觉得杨铭镁以后能像她这样就挺好。

很多人不知道的是,除了发作性睡病,暴敏冬还患有侵袭性纤维瘤和抑郁症。

她这么拼,就是想告诉家长,为小“充电人”营造良好的成长环境,即便带“困”生存,也能演一出好剧。

(文中杨铭镁、刘彩霞为化名)

(参与:刘乘风)

自闭症:肠道菌群失调惹的祸?

中国科学家团队发现致病机制,为自闭症研究开启新方向

本报记者李斌、林苗苗

由于个体差异大,病因和发病机制尚未明确,孤独症(即自闭症)被国际学术期刊《Science》列为全球最前沿的125个科学问题之一。

语言交流和社会交往能力受损、重复刻板行为、兴趣狭窄……每一个孤独症患者的背后,是对这一疑难杂症的顽强抗争。

抗争的不仅是一个普通家庭,还有各国科学家——肠道菌群失调或与孤独症的发病有关,是当前研究中的一派观点。

不久前,北京大学基础医学院和中国科学院北京基因组研究所研究团队,在国际学术期刊《科学进展》上发表论文指出,孤独症儿童肠道菌群失衡,导致其肠道解毒功能受损和机体毒素蓄积,进而导致线粒体功能障碍,这或与孤独症的发病原因有关。

这一研究成果是怎样发现的?肠道菌群失衡“致病”新机制的发现,有着怎样的意义?在孤独症的治疗上给人以怎样的启示和可能?带着一系列问题,新华每日电讯记者深入采访了权威专家。

孤独症儿童肠道菌群存在明显缺陷

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一类复杂的神经发育障碍,患者常见智力障碍、语言发育障碍、胃肠道问题、睡眠障碍和癫痫等症状。

近年来,在孤独症、阿尔茨海默症、抑郁症等疾病研究领域,一个较前沿的方向是将发病原因聚焦在“脑-肠轴”的影响机制,探索肠道菌群对神经系统疾病的影响。研究发现,孤独症儿童的肠道菌群通常失调,但肠道菌群失调和孤独症是怎样的因果关系?肠道菌群如何参与孤独症的发病机制?一系列问题亟待探索。

宏基因组测序研究开启新方向

宏基因组也称微生物环境基因组,是指环境中全部微生物遗传物质的总和,也有“人类第二基因组之称”。目前一些研究发现,除了单基因遗传病,其他大部分疾病都能在宏基因组方面找到异常。

王娟、康禹等人的研究基于宏基因组测序开展,研究团队招募了39名孤独症儿童,以及3至8岁年龄性别相匹配的40名对照组儿童,对这78份肠道菌群样本进行了采样和宏基因组测序。

王娟介绍,即使在健康人群中,肠道菌群也在不同个体间存在高度异质性,研究团队开发了一种新型的宏基因组分析策略——“类配对

分析法”,将具有相似代谢背景的孤独症组和对照组个体一一配对。这种配对分析方法,类似于基因研究中的双胞胎分析(twins study),降低了个体之间饮食、遗传因素导致的肠道菌群差异。分析发现,在孤独症儿童中肠道菌群解毒功能受损,解毒酶缺乏。

研究人员定量测量了两组儿童的尿液有机酸浓度,并将该浓度与肠道微生物解毒酶做了相关性分析。结果显示,一些线粒体标记物与孤独症儿童肠道微生物解毒酶呈显著负相关,因此认为肠道微生物解毒酶与线粒体保护、解毒功能有关。在孤独症中,肠道菌群解毒功能的缺失,可能影响机体的线粒体功能,而线粒体功能受损被证实是主要的生理功能障碍。

“此前流行病学研究发现,毒素暴露是孤独症的一个主要环境因素,孤独症儿童肠道解毒功能的降低,可以导致其对环境毒素暴露更敏感,毒素蓄积进入血液,损伤细胞的线粒体功能,进而导致孤独症的相关症状。患儿体内的解毒酶越少,线粒体功能紊乱的标志物检出越多,患儿表现出的孤独症症状越严重。”

上海交通大学医学院附属新华医院主任医师、教授李斐认为,王娟教授课题组的研究基于孤独症人群的宏基因组数据,采用全新的分析策略,研究发现解毒酶的诊断模型可能将孤独症个体与对照组准确区分开,并进一步揭示肠道菌群毒素累积和线粒体功能障碍参与孤独症发病的一种可能的新机制。

多方努力探究孤独症未解之谜

王娟对孤独症的研究,与自身的经历密不可分。

2007年底,王娟的儿子出生了,孩子虎头虎脑,很是可爱。在孩子2岁之前,聪明伶俐,学什么都快。7个月就能叫妈妈、爸爸。1周岁时的时

候去照相,可以按照指令摆各种姿势。

然而,到了2岁半,王娟开始发觉有些不对劲,孩子开始有一些重复刻板行为,喜欢对着空气用手指画圈,语言能力、社交能力都出现倒退,去医院却查不出原因。2011年,儿子在北京大学第六医院被诊断为孤独症,只能通过行为学干预的方式进行训练。从2014年起,王娟就把研究重心转向了孤独症方向,在基因因素之外,王娟更关心环境因素的影响。

2016年,在知名神经生理学家韩济生院士的主持下,北京大学医学部孤独症研究中心成立,中心整合了校本部、医学部及临床医院等十余家单位资源,学科覆盖神经科学、精神病学、妇幼保健学、遗传学、生物信息学、生殖医学、流行病学、药学,致力于孤独症的预防、诊断与康复,是国内率先从生物医学角度建立的孤独症研究中心。目前,王娟是该研究中心秘书长。

孤独症作为一种复杂的发育障碍,一直以来病因并不十分明确。尽管通常认为遗传因素起主导作用,但因受多个基因突变的影响,从人类基因测序方面对孤独症发病进行追踪解释不容易。例如,同卵双胞胎的孤独症共同发病率约为80%到90%,但遗传因素到底起多大作用,以及与环境因素如何相互作用,仍存在较大争议。目前已找到明确的基因突变点位的孤独症患者仍属少数,孤独症的病因之谜仍然有待进一步破解。

家长和医生应及时关注患儿的胃肠道疾病,帮助缓解生理不适,纠正消化吸收障碍,进而提高学习和生活能力。”王娟建议。

不过,王娟认为,肠道菌群的形成机制复杂,个体之间差异显著,调节肠道菌群并不容易,因此,当前研究并不支持靠简单补充市面上的益生菌保健品等对孤独症起到防治作用的观点,患儿家长还需理性解读科研进展。

究显示,孤独症儿童康复训练费用与药物治疗总费用占家庭总收入的75%。黑龙江省2016年调查数据显示,孤独症儿童康复治疗总费用达到每年6.44万元。如果能够得到早期的诊断和治疗,将极大地帮助症状改善。

康禹认为,从发病机制来说,孤独症不是单纯的精神疾病,是神经和生理异常导致的发育障碍,其中重要的环境因素之一就是毒素代谢。她希望在治疗手段上,未来能探索以生物医学为基础,矫正患者神经生理障碍的对因治疗,例如修复肠道的解毒功能,为孤独症的治疗提供新思路。

在对孤独症和其他疾病的营养护理上,未来也有更多的探索空间。比如,孤独症患儿肠道内和正常人相比多糖含量更高,单糖含量低,这可能对肠道菌群的类型产生影响。因此,在营养护理方面,还有待进一步研究和精细化。

“家长和医生应及时关注患儿的胃肠道疾病,帮助缓解生理不适,纠正消化吸收障碍,进而提高学习和生活能力。”王娟建议。

不过,王娟认为,肠道菌群的形成机制复杂,个体之间差异显著,调节肠道菌群并不容易,因此,当前研究并不支持靠简单补充市面上的益生菌保健品等对孤独症起到防治作用的观点,患儿家长还需理性解读科研进展。



扫描二维码,观看《两分钟,带你了解“孤独的星星”》