

# 血浆促食欲素 A 与路易体痴呆核心临床症状相关性分析

甘景环 陈志超 刘帅 吴昊 纪勇

**【摘要】** 目的 探讨血浆促食欲素 A 水平与路易体痴呆核心临床症状的相关性。方法 共纳入 2019 年 1 月至 2021 年 12 月首都医科大学附属北京天坛医院诊断与治疗的 51 例路易体痴呆患者以及性别、年龄、受教育程度相匹配的 46 例认知功能正常对照者,采用简易智能状态检查量表(MMSE)和蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评估整体认知功能、临床痴呆评价量表(CDR)评估痴呆严重程度、日常生活活动力量表(ADL)评估日常生活活动能力、汉密尔顿抑郁量表 17 项(HAMD-17)评估抑郁严重程度、神经精神科问卷(NPI)评估精神行为,测定血浆食欲素 A 水平;单因素和多因素 Logistic 回归分析筛查路易体痴呆影响因素, Pearson 相关分析和偏相关分析探究血浆促食欲素 A 与路易体痴呆核心临床症状的相关性,多因素线性逐步回归分析探究血浆促食欲素 A 与神经心理学测验的线性相关关系。结果 路易体痴呆患者 MMSE( $Z = -8.387, P = 0.000$ )和 MoCA( $Z = -8.479, P = 0.000$ )评分均低于对照者, CDR( $Z = -9.072, P = 0.000$ )、ADL( $Z = -8.692, P = 0.000$ )、HAMD-17( $Z = -7.568, P = 0.000$ )、NPI( $Z = -8.270, P = 0.000$ )评分和血浆促食欲素 A 水平( $Z = -2.688, P = 0.007$ )均高于对照者;核心临床症状中有波动性认知功能障碍和有帕金森综合征患者血浆促食欲素 A 水平低于无波动性认知功能障碍( $Z = -2.172, P = 0.030$ )和无帕金森综合征( $Z = -1.981, P = 0.048$ )患者。Logistic 回归分析显示,饮酒史是避免发生路易体痴呆的独立保护因素( $OR = 0.278, 95\%CI: 0.095 \sim 0.808; P = 0.019$ );血浆促食欲素 A 水平升高是路易体痴呆的独立危险因素( $OR = 6.878, 95\%CI: 1.241 \sim 38.137; P = 0.027$ )。相关分析显示,血浆促食欲素 A 水平仅与核心临床症状中帕金森综合征呈负相关( $r = -0.322, P = 0.043$ )。多因素线性逐步回归分析显示,血浆促食欲素 A 与神经心理学测验评分无线性相关关系(均  $P > 0.05$ )。结论 路易体痴呆患者血浆促食欲素 A 水平高于认知功能正常老年人,血浆促食欲素 A 水平升高更易罹患路易体痴呆,但可降低核心临床症状中帕金森综合征的发生率,促食欲素能系统功能失调可能是路易体痴呆的潜在发生机制。

**【关键词】** Lewy 体病; 食欲素; 危险因素; Logistic 模型

## Correlation analysis between plasma orexin-A and core clinical features of dementia with Lewy bodies

GAN Jing-huan<sup>1</sup>, CHEN Zhi-chao<sup>2</sup>, LIU Shuai<sup>3</sup>, WU Hao<sup>3</sup>, JI Yong<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Cognitive Disorders, Center of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

<sup>3</sup>Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300350, China

Corresponding author: JI Yong (Email: jiyong@ccmu.edu.cn)

**【Abstract】 Objective** To analyze the correlations between plasma orexin - A and clinical manifestations of dementia with Lewy bodies (DLB). **Methods** A total of 51 patients with DLB from

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.04.008

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81571057);国家自然科学基金资助项目(项目编号:82171182);天津市卫生健康科技项目(项目编号:ZC20121);天津市卫生健康科技项目(项目编号:KJ20048);天津市科技计划项目(项目编号:22ZYCGSY00840);天津市医学重点学科(专科)建设项目(项目编号:TJYXZDXK-052B)

作者单位:100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心认知障碍科(甘景环);100050 首都医科大学附属北京友谊医院神经内科(陈志超);300350 天津市环湖医院神经内科(刘帅,吴昊,纪勇)

通讯作者:纪勇,Email:jiyong@ccmu.edu.cn

Beijing Tiantan hospital, Capital Medical University, and 46 sex, age and education matched controls were conducted from January 2019 to December 2021. Overall cognitive function was assessed by Mini-Mental State Examination (MMSE) and Montreal Cognitive Assessment (MoCA), dementia severity was assessed by Clinical Dementia Rating Scale (CDR), activities of daily living was assessed by Activities of Daily Living Scale (ADL), depression severity was assessed by Hamilton Depression Rating Scale 17 (HAMD-17), neuropsychiatric symptoms was assessed by Neuropsychiatric Inventory (NPI), and plasma orexin-A level was measured. The univariate and multivariate Logistic regression analyses were used to screen influencing factors for DLB. Pearson and partial correlation analyses were used to explore the correlation between plasma orexin-A and core clinical features of DLB. Multivariate linear stepwise regression analysis was used to analyze the linear correlation between plasma orexin-A level and neuropsychological tests. **Results** The scores of MMSE ( $Z = -8.387, P = 0.000$ ) and MoCA ( $Z = -8.479, P = 0.000$ ) in DLB group were significantly lower than those in control group, while the scores of CDR ( $Z = -9.072, P = 0.000$ ), ADL ( $Z = -8.692, P = 0.000$ ), HAMD-17 ( $Z = -7.568, P = 0.000$ ), NPI ( $Z = -8.270, P = 0.000$ ) and plasma orexin-A level ( $Z = -2.688, P = 0.007$ ) were significantly higher than those in control group. Plasma orexin-A level in DLB patients with fluctuating cognition ( $Z = -2.172, P = 0.030$ ) and with Parkinsonism ( $Z = -1.981, P = 0.048$ ) were lower than those without these symptoms, respectively. Logistic regression analysis showed drinking history was a potentially independent protective factor for DLB ( $OR = 0.278, 95\%CI: 0.095-0.808; P = 0.019$ ), while increased plasma orexin-A level was an independent risk factor for DLB ( $OR = 6.878, 95\%CI: 1.241-38.137; P = 0.027$ ). Correlation analysis showed that plasma orexin-A level was negatively correlated with the occurrence of Parkinsonism in patients with DLB ( $r = -0.322, P = 0.043$ ). Multivariate linear stepwise regression analysis showed no statistically significant relationship between the plasma orexin-A level and the scores of neuropsychological tests ( $P > 0.05$ , for all). **Conclusions** The plasma orexin-A level in patients with DLB were higher than controls, and the elevated plasma orexin-A level could significantly increase the risk of DLB, while reduce the incidence of Parkinsonism. Dysfunction of orexin-A system might be a potential mechanism for the occurrence of DLB.

**【Key words】** Lewy body disease; Orexins; Risk factors; Logistic models

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81571057, 82171182), Science and Technology Project of Tianjin Municipal Health Committee (No. ZC20121, KJ20048), Tianjin Science and Technology Plan Project (No. 22ZYCGSY00840), and Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (No. TJYXZDXK-052B).

**Conflicts of interest:** none declared

路易体痴呆(DLB)是仅次于阿尔茨海默病的第2位常见的老年期神经变性性痴呆,其发病率随年龄的增长而逐渐增加,好发于男性<sup>[1-2]</sup>。2017年《第四次路易体痴呆联盟共识报告:路易体痴呆的诊断和管理》<sup>[1]</sup>将波动性认知功能障碍、生动形象的幻视、帕金森综合征(运动迟缓、肌强直、静止性震颤)和快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)列为路易体痴呆的四大核心临床症状。已知促食欲素(orexin)在嗜睡症、路易体病、帕金森病的发病机制中发挥重要作用<sup>[3-6]</sup>。研究显示,路易体痴呆患者脑脊液促食欲素A水平降低<sup>[7-8]</sup>,并与快速眼动睡眠期行为障碍严重程度<sup>[3]</sup>和统一帕金森病评价量表(UPDRS)评分<sup>[4]</sup>呈正相关,而与路易体痴呆其他核心临床症状的相关性研究较少,因此推测促食欲素水平紊乱可能是路易体病新的发病机制<sup>[9]</sup>。促食欲素又称下丘脑泌素(hypocretin),是一种下丘脑外侧区合成的具有神经兴奋作用的小分子肽,包括促食欲素A和促食欲

素B两种亚型。由于腰椎穿刺为有创性检查且临床获取相对困难,研究者将关注点转向外周血促食欲素A。基于此,我们课题组前期在前驱期路易体痴呆(prodromal DLB)患者中进行探索,发现血浆促食欲素A水平显著升高<sup>[10]</sup>;本研究进一步测定路易体痴呆患者血浆促食欲素A水平,并探讨其与路易体痴呆核心临床症状之间的相关性,以为路易体痴呆的机制研究、鉴别诊断和药物研发提供证据。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 路易体痴呆组(DLB组) 选择2019年1月至2021年12月在首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心认知障碍门诊就诊的很可能的(probably)路易体痴呆患者,均符合2017年《第四次路易体痴呆联盟共识报告:路易体痴呆的诊断和管理》<sup>[1]</sup>;排除正在服用促食欲素受体阻断药,失聪、失

表 1 DLB 组与对照组患者一般资料的比较

Table 1. Comparison of clinical characteristics between DLB group and control group

观察指标	对照组 (n=46)	DLB 组 (n=51)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			3.518	0.061
男性	24(52.17)	17(33.33)		
女性	22(47.83)	34(66.67)		
年龄( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	71.17 $\pm$ 5.00	73.18 $\pm$ 7.21	-1.573	0.119
体重指数 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , kg/m <sup>2</sup> ]	24.41 (22.35, 26.64)	23.32 (20.00, 25.06)	-1.875	0.061
受教育程度 [ $M(P_{25}, P_{75})$ , 年]	6.00 (4.00, 12.00)	6.00 (0.00, 12.00)	-0.458	0.647
高血压[例(%)]	24(52.17)	22(43.14)	0.792	0.373
糖尿病[例(%)]	10(21.74)	4(7.84)	2.740	0.098
冠心病[例(%)]	19(41.30)	12(23.53)	3.514	0.061
脑卒中[例(%)]	9(19.57)	10(19.61)	0.000	0.996
吸烟史[例(%)]	15(32.61)	12(23.53)	0.993	0.319
饮酒史[例(%)]	16(34.78)	6(11.76)	7.307	0.007

Two-independent-sample *t* test for comparison of age, Wilcoxon rank test for comparison of BMI and education, and  $\chi^2$  test for comparison of others. 年龄的比较行两独立样本的 *t* 检验, 体重指数和受教育程度的比较行 Wilcoxon 秩和检验, 其余指标的比较行  $\chi^2$  检验。DLB, dementia with Lewy bodies, 路易体痴呆

语或无法配合完成临床检查或神经心理学测验, 以及既往有精神障碍和非法药物滥用史, 合并肝肾功能障碍、恶性肿瘤或者其他严重基础疾病的患者。共 51 例, 男性 17 例, 女性 34 例; 年龄为 56~87 岁, 平均为 (73.18  $\pm$  7.21) 岁; 体重指数 (BMI) 为 16.98~37.99 kg/m<sup>2</sup>, 中位值 23.32 (20.00, 25.06) kg/m<sup>2</sup>; 受教育程度 0~16 年, 中位值 6 (0, 12) 年; 病程 8~96 个月, 中位病程 30 (18, 36) 个月; 既往合并高血压占 43.14% (22/51)、糖尿病占 7.84% (4/51)、冠心病占 23.53% (12/51)、脑卒中占 19.61% (10/51), 存在吸烟史者占 23.53% (12/51)、存在饮酒史者占 11.76% (6/51); 核心临床症状表现为生动形象的幻视占 74.51% (38/51), 快速眼动睡眠期行为障碍占 66.67% (34/51), 波动性认知功能障碍占 41.18% (21/51), 帕金森综合征占 19.61% (10/51)。

2. 对照组 同期在路易体痴呆患者所住社区和亲友中招募性别、年龄、受教育程度相匹配的认知功能正常老年人作为对照, 无认知功能减退主诉且神经心理学测验评分正常, 无日常生活活动能力下降, 无神经系统疾病或精神疾病病史, 头部 MRI 检查未见异常。共 46 例, 男性 24 例, 女性 22 例; 年龄 62~83 岁, 平均 (71.17  $\pm$  5.00) 岁; 体重指数 18.25~38.54 kg/m<sup>2</sup>, 中位值 24.41 (22.35, 26.64) kg/m<sup>2</sup>; 受教

育程度 0~16 年, 中位值 6 (4, 12) 年; 既往合并高血压占 52.17% (24/46)、糖尿病占 21.74% (10/46)、冠心病占 41.30% (19/46)、脑卒中占 19.57% (9/46), 存在吸烟史者占 32.61% (15/46)、存在饮酒史者占 34.78% (16/46)。

两组患者一般资料比较, DLB 组饮酒比例低于对照组 ( $P=0.007$ ), 其余各项指标组间差异无统计学意义 (均  $P>0.05$ , 表 1)。

## 二、研究方法

1. 神经心理学测验 由经过专业化培训的神经认知心理测评员进行测试。(1) 整体认知功能: 采用简易智能状态检查量表 (MMSE)<sup>[11]</sup> 和蒙特利尔认知评价量表 (MoCA)<sup>[12]</sup> 评估整体认知功能。MMSE 量表包括定向力 (10 分)、即刻记忆 (3 分)、注意力和计算力 (5 分)、回忆能力 (3 分)、语言功能 (9 分) 共 5 项内容, 总评分为 30 分, 评分越低、认知功能越差; 根据受教育程度, 文盲  $\leq 17$  分、小学  $\leq 20$  分、中学及以上  $\leq 24$  分为认知功能障碍。MoCA 量表主要包括视空间与执行功能 (连线 1 分、复制立方体 1 分、画钟表 3 分)、命名 (3 分)、记忆 (不计分)、注意力-数字广度 (2 分)、目标字母识别 (1 分)、连续减法 (3 分)、语言 (句子复述 2 分)、词语流畅性 (1 分)、定向力 (时间定向力 4 分、地点定向力 2 分)、抽象能力 (2 分)、延迟回忆 (5 分) 共 11 项内容, 总评分为 30 分, 评分越低、认知功能越差; 总评分  $< 26$  分为认知功能障碍, 受教育程度  $\leq 12$  年者评分加 1 以校正受教育程度的偏倚。(2) 痴呆: 采用临床痴呆评价量表 (CDR)<sup>[13]</sup> 评估痴呆严重程度。该量表包括记忆力、定向力、判断和问题解决能力、社交活动能力、家庭和兴趣、个人生活自理能力共 6 类, 评分为零, 无痴呆; 0.5 分, 可疑痴呆; 1 分, 轻度痴呆; 2 分, 中度痴呆; 3 分, 重度痴呆。(3) 日常生活活动能力: 采用日常生活活动力量表 (ADL)<sup>[14]</sup> 评估日常生活活动能力。分为 6 项躯体生活自理量表 (上厕所、进食、穿衣、修饰、行走、洗澡) 和 8 项工具性日常生活活动力量表 (打电话、购物、备餐、做家务、洗衣、使用交通工具、吃药、自理经济) 两部分, 其中, 躯体生活自理量表之行走派生为步行外出、室内行走、上下楼梯 3 项, 又增加上下床、坐下或者站起、提水、剪指甲、独自在家 4 项, 共 20 项。每项分为 1~4 分, 1 分, 完全独立完成; 2 分, 独立完成有困难; 3 分, 需他人帮助; 4 分, 完全无法独立完成。总评分 80 分, 评分  $> 20$  分为日常生活活动能力障碍。(4) 抑郁症状: 采用汉密尔顿

抑郁量表 17 项 (HAMD-17)<sup>[15]</sup> 评估抑郁严重程度。该量表包括焦虑躯体化 (精神性焦虑、躯体性焦虑、胃肠道症状、疑病、自知力)、体重减轻、认知功能障碍 (自罪感、自杀、激越)、阻滞 (抑郁情绪、工作和兴趣、阻滞、性症状)、睡眠障碍 (入睡困难、睡眠浅、早醒) 5 类, 总评分 54 分, 评分 < 7 分为无抑郁、7 ~ 17 分为轻度抑郁、> 17 ~ 24 分为轻至中度抑郁、> 24 分为重度抑郁。(5) 精神行为: 采用神经精神科问卷 (NPI)<sup>[16]</sup> 评估精神行为。该问卷为面向照料者询问的问卷, 共包括患者的精神行为症状评估部分和照料者苦恼程度部分。患者的精神行为症状评估部分共包括 12 个维度, 分别为行为维度 10 个, 即妄想、幻觉、激越/攻击、抑郁/心境恶劣、焦虑、情绪高涨/欣快、情感淡漠/漠不关心、脱抑制、易激惹/情绪不稳、异常运动行为; 自主神经功能维度 2 个, 即睡眠/夜间行为障碍、食欲/进食障碍。每个维度按照频率分为 1 ~ 4 级, 分别代表偶尔 (< 1 次/周)、经常 (约 1 次/周)、频繁 (每周数次但 < 1 次/d) 和非常频繁 ( $\geq 1$  次/d)。按照严重程度分为 3 级, 1 级为轻度, 有症状但危害较小, 未给患者造成痛苦; 2 级为中度, 给患者造成痛苦并具有破坏性; 3 级为重度, 破坏性较大且为破坏性行为的主要原因, 如果既往曾服用抗精神病药物则为 3 级。总评分为各个维度频率与严重程度乘积之和。照料者苦恼程度分为 6 级, 0 分为无苦恼、1 分为轻微苦恼、2 分为轻度苦恼、3 分为中度苦恼、4 分为重度苦恼、5 分为极重度苦恼。本研究仅探究患者的精神行为症状部分。

2. 血浆促食欲素 A 测定 所有患者均于清晨 7:30-8:30 空腹采集肘静脉血 6 ml, 并在 2 h 内于离心半径 10 cm、转速 2200 转/min 离心 10 min, 取上清液, 置 -80 °C 保存备用。采用酶联免疫吸附试验 (ELISA) 试剂盒 (EK-003-30, 美国 Phoenix Pharmaceuticals 公司) 检测血浆促食欲素 A 水平, 该试剂盒检测范围为 0 ~ 100 ng/ml, 灵敏度 0.20 ng/ml, 检测内和检测间变异率分别 < 10% 和 < 15%。样品在同一平板上分析两次, 取平均值。

3. 统计分析方法 采用 SPSS 25.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以相对数构成比 (%) 或率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验。采用偏度-峰度检验法进行正态性检验, 呈正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 采用两独立样本的  $t$  检验; 呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [ $M (P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 采用 Wilcoxon 秩和检验。路易体痴

呆危险因素的筛查采用单因素和多因素前进法 Logistic 回归分析 ( $\alpha_{\text{入}} = 0.05, \alpha_{\text{出}} = 0.10$ )。为进一步探究血浆促食欲素 A 与路易体痴呆核心临床症状和神经心理学测验的关联性, 将本研究数据近似看作呈正态分布, 血浆促食欲素 A 与路易体痴呆核心临床症状的相关性采用 Pearson 相关分析和偏相关分析; 血浆促食欲素 A 与神经心理学测验的线性相关关系采用多因素线性逐步回归分析。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

神经心理学测验比较, DLB 组患者 MMSE ( $P = 0.000$ ) 和 MoCA ( $P = 0.000$ ) 评分低于对照组, CDR ( $P = 0.000$ )、ADL ( $P = 0.000$ )、HAMD-17 ( $P = 0.000$ ) 和 NPI ( $P = 0.000$ ) 评分高于对照组 (表 2), 表明路易体痴呆患者认知功能和日常生活活动能力更差, 抑郁和精神行为异常更严重。

血浆促食欲素 A 水平比较, 对照组为 0.56 ~ 1.63 ng/ml、中位值 0.91 (0.82, 1.18) ng/ml, DLB 组为 0.73 ~ 2.02 ng/ml、中位值 1.02 (0.91, 1.31) ng/ml, 组间差异具有统计学意义 ( $Z = -2.688, P = 0.007$ )。将路易体痴呆患者按照性别、年龄及核心临床症状进一步行亚组分析, 性别和年龄亚组血浆促食欲素 A 水平差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ); 核心临床症状中有波动性认知功能障碍和有帕金森综合征患者血浆促食欲素 A 水平低于无波动性认知功能障碍 ( $P = 0.030$ ) 和无帕金森综合征 ( $P = 0.048$ ) 患者, 而有无生动形象的幻视和有无快速眼动睡眠期行为障碍亚组血浆促食欲素 A 水平差异无统计学意义 (均  $P > 0.05$ , 表 3)。

以路易体痴呆作为因变量、上述各项指标为自变量, 单因素 Logistic 回归分析显示, 既往有饮酒史是避免发生路易体痴呆的保护因素 ( $P = 0.009$ ), 血浆促食欲素 A 水平升高是路易体痴呆的危险因素 ( $P = 0.014$ ; 表 4, 5); 将符合纳入与剔除变量水准的因素纳入多因素 Logistic 回归方程, 结果显示, 饮酒史是避免发生路易体痴呆的独立保护因素 ( $OR = 0.278, 95\%CI: 0.095 \sim 0.808; P = 0.019$ ), 血浆促食欲素 A 水平升高是路易体痴呆的独立危险因素 ( $OR = 6.878, 95\%CI: 1.241 \sim 38.137, P = 0.027$ ; 表 6)。Pearson 相关分析显示, 血浆促食欲素 A 水平与路易体痴呆四项核心临床症状并无相关性 (均  $P > 0.05$ ); 进一步偏相关分析显示, 血浆促食欲素 A 水平仅与

**表 2** DLB 组与对照组患者神经心理学测验的比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>), 评分]

**Table 2.** Comparison of neuropsychological tests between DLB group and control group [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>), score]

观察指标	对照组 (n = 46)	DLB 组 (n = 51)	Z 值	P 值
MMSE	27.00 (26.00, 28.00)	16.00 (11.00, 19.00)	-8.387	0.000
MoCA	22.00 (22.00, 23.00)	12.00 (9.00, 16.00)	-8.479	0.000
CDR	0.00 (0.00, 0.00)	2.00 (1.00, 2.00)	-9.072	0.000
ADL	20.00 (20.00, 20.00)	26.00 (22.00, 36.00)	-8.692	0.000
HAMD-17	1.00 (0.75, 1.00)	7.00 (2.00, 7.00)	-7.568	0.000
NPI	0.00 (0.00, 0.00)	8.00 (3.00, 14.00)	-8.270	0.000

DLB, dementia with Lewy bodies, 路易体痴呆; MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; CDR, Clinical Dementia Rating Scale, 临床痴呆评价量表; ADL, Activities of Daily Living Scale, 日常生活活动能力量表; HAMD-17, Hamilton Depression Rating Scale 17, 汉密尔顿抑郁量表 17 项; NPI, Neuropsychiatric Inventory, 神经精神科问卷

**表 3** 路易体痴呆不同性别、年龄及核心临床症状亚组血浆促食欲素 A 水平的比较 [M(P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>), ng/ml]

**Table 3.** Comparison of plasma orexin-A between DLB group and control group according to sex, age and core clinical features [M (P<sub>25</sub>, P<sub>75</sub>), ng/ml]

亚组	例数	促食欲素 A	Z 值	P 值
性别			-1.559	0.119
男性	17	0.91(0.81, 1.33)		
女性	34	1.10(0.98, 1.29)		
年龄			-1.232	0.218
≤ 70 岁	18	0.99(0.83, 1.15)		
> 70 岁	33	1.19(0.92, 1.33)		
波动性认知功能障碍			-2.172	0.030
有	21	0.91(0.83, 1.29)		
无	30	1.15(0.98, 1.33)		
生动形象的幻视			-0.465	0.642
有	38	1.07(0.91, 1.31)		
无	13	1.01(0.88, 1.32)		
帕金森综合征			-1.981	0.048
有	10	0.91(0.82, 1.18)		
无	41	1.10(0.94, 1.35)		
RBD			-0.929	0.353
有	34	1.06(0.92, 1.32)		
无	17	1.00(0.85, 1.24)		

RBD, rapid eye movement sleep behavior disorder, 快速眼动睡眠行为障碍

帕金森综合征呈负相关( $r = -0.322, P = 0.043$ ; 表 7)。以路易体痴呆患者神经心理学测验(MMSE、MoCA、ADL、CDR、HAMD-17、NPI 评分)作为因变量、血浆

促食欲素 A 为自变量, 多因素逐步线性回归分析显示, 血浆促食欲素 A 水平与神经心理学测验评分无线性相关关系(均  $P > 0.05$ , 表 8)。

## 讨 论

目前, 脑脊液和血浆促食欲素 A 测定已广泛应用于发作性睡病的诊断, 其检测技术日臻成熟。但是由于患者对腰椎穿刺采集脑脊液方式的接受度较低, 且现有路易体痴呆诊断标准中 PET/CT、SPECT 等检测技术费用昂贵<sup>[2,17]</sup>, 故亟待一种简便、成本较低、社会接受度较高的检测方法。外周血促食欲素 A 采集便捷、检测成本较低、社会接受度较高, 因此在路易体痴呆的诊断中具有重要临床意义。本研究结果显示, 路易体痴呆患者血浆促食欲素 A 水平高于对照组; 进一步亚组分析, 有波动性认知功能障碍或帕金森综合征的患者血浆促食欲素 A 水平低于无波动性认知功能障碍或帕金森综合征的患者; Logistic 回归分析显示, 血浆促食欲素 A 水平升高是发生路易体痴呆的独立危险因素; 相关分析显示, 血浆促食欲素 A 水平与路易体痴呆核心临床症状中帕金森综合征呈负相关; 多因素线性回归分析显示, 血浆促食欲素 A 与路易体痴呆患者神经心理学测验评分无线性相关关系。本研究作为首个探究路易体痴呆外周血促食欲素 A 水平的研究, 与既往基于脑脊液的研究结果不甚一致, 但填补了路易体痴呆患者血浆促食欲素 A 水平与核心临床症状相关研究领域的空白。

既往认为, 路易体痴呆<sup>[3,8,18-19]</sup>、帕金森病<sup>[20-21]</sup>和多系统萎缩<sup>[22]</sup>这 3 种典型  $\alpha$ -突触核蛋白病患者脑脊液促食欲素 A 水平正常或降低。帕金森病和路易体痴呆患者尸头解剖显示, 下丘脑等脑区促食欲素能神经元损伤<sup>[8,18-19,21]</sup>。临床研究结果显示, 促食欲素能神经元随帕金森病病情进展而逐渐减少, Hoehn-Yahr 分期 1 级细胞减少近 25%, 至 5 级细胞减少高达 62%<sup>[21]</sup>; 就诊于认知障碍门诊的很可能路易体痴呆患者脑脊液促食欲素 A 水平与对照组比较无明显差异 [(271.6 ± 114.5) pg/ml 对 (301.0 ± 64.0) pg/ml,  $P > 0.05$ ]<sup>[3]</sup>。我们课题组的 Meta 分析纳入 7 项临床研究计 179 例路易体病患者和 253 例对照者(包括正常对照者、阿尔茨海默病和额颞叶痴呆患者), 结果显示, 路易体病患者脑脊液促食欲素 A 水平低于阿尔茨海默病患者, 高于额颞叶痴呆患者, 而与正常对照者大致相同<sup>[7]</sup>。既往关于血浆

**表 4** 路易体痴呆影响因素和临床核心症状的变量赋值表

**Table 4.** Variable assignment for the influencing factors and core clinical features of DLB

变量	赋值	
	0	1
DLB	否	是
波动性认知功能障碍	无	有
生动形象的幻视	无	有
帕金森综合征	无	有
RBD	无	有
性别	男性	女性
高血压	无	有
糖尿病	无	有
冠心病	无	有
脑卒中	无	有
吸烟史	无	有
饮酒史	无	有

DLB, dementia with Lewy bodies, 路易体痴呆;  
RBD, rapid eye movement sleep behavior disorder, 快速眼动睡眠期行为障碍

**表 5** 路易体痴呆影响因素的单因素 Logistic 回归分析

**Table 5.** Univariate Logistic regression analysis of influencing factors of DLB

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
血浆促食欲素 A	2.082	0.845	6.069	0.014	8.022	1.531 ~ 42.048
女性	0.780	0.419	3.471	0.062	2.182	0.960 ~ 4.958
年龄	0.052	0.034	2.405	0.121	1.053	0.986 ~ 1.125
体重指数	-0.072	0.052	1.894	0.169	0.931	0.840 ~ 1.031
受教育程度	-0.022	0.040	0.317	0.573	0.978	0.905 ~ 1.057
高血压	-0.363	0.409	0.790	0.374	0.695	0.312 ~ 1.549
糖尿病	-1.183	0.632	3.507	0.061	0.306	0.089 ~ 1.057
冠心病	-0.827	0.446	3.445	0.063	0.437	0.183 ~ 1.047
脑卒中	0.003	0.512	0.000	0.996	1.003	0.367 ~ 2.737
吸烟史	-0.453	0.456	0.986	0.321	0.636	0.260 ~ 1.554
饮酒史	-1.386	0.534	6.750	0.009	0.250	0.088 ~ 0.711

**表 6** 路易体痴呆影响因素的多因素前进法 Logistic 回归分析

**Table 6.** Multivariate forward Logistic regression analysis of influencing factors of DLB

变量	<i>b</i>	<i>SE</i>	Wald $\chi^2$	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	<i>OR</i> 95%CI
血浆促食欲素 A	1.928	0.874	4.869	0.027	6.878	1.241 ~ 38.137
饮酒史	-1.282	0.545	5.532	0.019	0.278	0.095 ~ 0.808
常数项	-1.637	0.939	3.038	0.081		

促食欲素 A 的研究主要集中于发作性睡眠<sup>[23-25]</sup>;仅一项针对不同阶段帕金森病患者血浆促食欲素 A 水平的研究显示,帕金森病早期和中期血浆促食欲素 A 水平高于正常对照组,至晚期低于正常对照组<sup>[4]</sup>,表明晚期帕金森病伴认知功能障碍患者随病情加重血浆促食欲素 A 水平降低,与本研究结果趋势相一致,共同反映  $\alpha$ -突触核蛋白病外周血促食欲素 A 表达变化特点。本研究 Logistic 回归分析显示,校正既往史等混杂因素后,血浆促食欲素 A 水平升高是路易体痴呆的独立危险因素,推测主要是由于促食欲素可以阻止  $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -Syn)清除、干扰黑质-纹状体多巴胺能通路<sup>[26-27]</sup>。

既往针对脑脊液促食欲素 A 水平与路易体痴呆临床症状的研究显示,路易体痴呆患者脑脊液促食欲素 A 水平与 NPI 问卷中夜间睡眠行为异常、快速眼动睡眠期行为障碍筛查量表(RBDSQ)评分呈正相关,表明脑脊液促食欲素 A 水平与快速眼动睡眠期行为障碍严重程度呈正相关<sup>[3]</sup>。然而,本研究有或无快速眼动睡眠期行为障碍的路易体痴呆患者血浆促食欲素 A 水平无明显差异;进一步的相关分析亦未显示出血浆促食欲素 A 水平与快速眼动睡眠期行为障碍存在相关性,与既往研究结果不一致<sup>[3]</sup>,

可能与检测样本类型和样本量不同有关。针对帕金森病的研究显示,血浆促食欲素 A 水平与 UPDRS III 评分呈负相关<sup>[4]</sup>,与本研究结果一致。本研究有帕金森综合征的路易体痴呆患者血浆促食欲素 A 水平低于无帕金森综合征患者;进一步的相关分析显示,血浆促食欲素 A 水平与帕金森综合征呈负相关。究其原因,黑质-纹状体多巴胺能回路病变是帕金森病的病理生理学基础,帕金森病患者脑组织多巴胺水平显著降低,而促食欲素 A 对维持多巴胺活性具有保护作用<sup>[28-29]</sup>,可激活腹侧盖区多巴胺能神经元,与多巴胺共同维持运动功能,一旦促食欲素能神经元损伤和促食欲素 A 水平下降,其对多巴胺的保护作用减弱,可引起或加重帕金森病症状<sup>[26,30]</sup>。目前关于血浆促食欲素 A 与波动性认知功能障碍、生动形象的幻视的相关性研究较少。本研究有波动性认知功能障碍的路易体痴呆患者血浆促食欲素 A 水平低于无波动性认知功能障碍患者,而有或无生动形象的幻视患者血浆促食欲素 A 水平无明显差异;进一步的相关分析显示,血浆促食欲素 A 水平与波动性认知功能障碍和生动形象的幻视均无相关性,与 Baumann 等<sup>[31]</sup>的基于病理学的研究结果相一致。本研究作为首个探究血浆促食欲素 A 水平与

**表 7** 血浆促食欲素 A 与路易体痴呆核心临床症状的相关分析

**Table 7.** Pearson and partial correlation analyses of plasma orexin-A level and core clinical features of DLB

变量	Pearson 相关分析		偏相关分析	
	r 值	P 值	r 值	P 值
波动性认知功能障碍	-0.255	0.070	-0.248	0.122
生动形象的幻视	0.103	0.473	0.220	0.172
帕金森综合征	-0.255	0.071	-0.322	0.043
RBD	0.156	0.274	0.203	0.208

RBD, rapid eye movement sleep behavior disorder, 快速眼动睡眠期行为障碍

**表 8** 路易体痴呆患者血浆促食欲素 A 与神经心理学测验评分的多因素线性逐步回归分析

**Table 8.** Multivariate linear stepwise regression analysis of plasma orexin-A and neuropsychological tests of DLB

变量	回归系数	SE	t 值	P 值	标准化偏回归系数
MMSE	-2.192	2.718	-0.806	0.424	-0.114
MoCA	-0.690	2.305	-0.300	0.766	-0.042
CDR	-0.091	0.309	-0.295	0.770	-0.036
ADL	0.188	5.715	0.033	0.974	0.005
HAMD-17	-1.570	2.253	-0.697	0.489	-0.099
NPI	-5.686	4.642	-1.225	0.227	-0.164

MMSE, Mini-Mental State Examination, 简易智能状态检查量表; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; CDR, Clinical Dementia Rating Scale, 临床痴呆评价量表; ADL, Activities of Daily Living Scale, 日常生活活动力量表; HAMD-17, Hamilton Depression Rating Scale 17, 汉密尔顿抑郁量表 17 项; NPI, Neuropsychiatric Inventory, 神经精神科问卷

路易体痴呆患者神经心理学测验评分关系的研究, 经多因素逐步线性回归分析显示, 血浆促食欲素 A 水平与整体认知功能 (MMSE 和 MoCA 评分)、日常生活活动能力 (ADL 评分)、痴呆严重程度 (CDR 评分)、抑郁程度 (HAMD-17 评分) 和精神行为异常 (NPI 评分) 之间均不存在线性相关关系。既往仅一项研究显示, 路易体痴呆患者脑脊液促食欲素 A 水平与整体认知功能 (MMSE 和 MoCA 评分) 无明显相关性<sup>[3]</sup>; 我们课题组前期针对前驱期路易体痴呆的研究亦未发现血浆促食欲素 A 水平与整体认知功能、日常生活活动能力、痴呆严重程度、抑郁程度和精神行为异常存在相关性<sup>[10]</sup>。由此可见, 血浆促食欲素 A 与路易体痴呆核心临床症状和神经心理学测验的关联性尚待进一步研究。

有趣的是, 本研究路易体痴呆患者饮酒比例低于认知功能正常的对照者; 进一步 Logistic 回归分析显示, 有饮酒史是避免发生路易体痴呆的独立保护

因素。酒精在痴呆或帕金森病发病机制中的作用备受争议。流行病学调查显示, 少量饮酒可降低罹患阿尔茨海默病的风险, 这是由于轻至中浓度乙醇可抵抗  $\beta$ -淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 对海马神经元的毒性作用, 而高浓度乙醇则促进  $A\beta$  和 tau 沉积<sup>[32]</sup>。Meta 分析显示, 少量饮用啤酒可显著降低男性罹患帕金森病的风险<sup>[33]</sup>; 而过量饮酒则增加帕金森病的风险, 并加速病情进展<sup>[34]</sup>。究其原因, 适量饮酒可以扩张血管、增加脑灌注<sup>[35]</sup>; 同样, 饮酒习惯亦受遗传因素、工作和 (或) 社会环境 (社交性饮酒)、气候等地理因素的影响, 从而综合减少神经系统变性疾病的发生风险。而长期或过量饮酒可导致神经毒性、氧化应激、营养不良相关永久性神经损害, 以及神经免疫稳态失衡、血脑屏障通透性改变等<sup>[36-37]</sup>。目前, 饮酒与神经系统变性疾病之间的确切关系尚未阐明, 本研究为饮酒与路易体痴呆发生风险提供了首个临床证据。

路易体痴呆患者促食欲素 A 水平升高与睡眠障碍和  $A\beta$ 、tau 蛋白、 $\alpha$ -Syn 水平密切相关<sup>[8]</sup>。促食欲素 A 和促食欲素 B 是脑组织重要促觉醒肽, 对睡眠觉醒周期的维持具有重要意义。促食欲素能神经元主要位于下丘脑外侧、背侧和穹窿区, 称为下丘脑“觉醒启动区”, 可随昼夜节律的改变, 通过影响促食欲素 A 与多种神经递质的相互作用、干扰广泛神经纤维投射, 以调节促食欲素 A 表达, 从而发挥促觉醒功能。路易体痴呆患者多伴有白天过度嗜睡 (EDS)<sup>[38]</sup>、失眠、快速眼动睡眠期行为障碍<sup>[39-40]</sup>、睡眠呼吸暂停综合征 (SAHS)<sup>[41]</sup> 等睡眠障碍, 通过影响睡眠觉醒回路, 从而导致促食欲素能系统功能失调, 后者与阿尔茨海默病相关病理蛋白之间相互影响<sup>[42-44]</sup>, 即促食欲素 A 水平升高直接或间接阻碍阿尔茨海默病相关病理蛋白的清除<sup>[42, 45]</sup>, 导致  $A\beta$  和 tau 蛋白水平升高。病理学研究显示, 路易体痴呆患者新皮质促食欲素能神经元免疫活性下降与  $\alpha$ -Syn 沉积呈负相关<sup>[8]</sup>。晚近一项动物实验显示,  $\alpha$ -Syn 过表达可以下调促食欲素 A 受体介导的信号转导通路, 导致促食欲素能神经元损伤<sup>[40]</sup>。但目前尚缺乏外周血  $\alpha$ -Syn 与促食欲素 A 之间关系的研究。

综上所述, 路易体痴呆患者血浆促食欲素 A 水平较认知功能正常的老年人偏高, 血浆促食欲素 A 水平升高是路易体痴呆的独立危险因素, 但可降低核心临床症状中帕金森综合征的发生率, 因此, 外周血促食欲素 A 水平对路易体痴呆的诊断具有提示

意义。然而,本研究样本量较小,仅应用横断面数据进行分析,并未进行脑脊液促食欲素 A、 $\alpha$ -Syn 和阿尔茨海默病相关病理蛋白的测定,尚无法准确评估血浆促食欲素 A 在路易体痴呆早期诊断中的价值。故进一步行前驱期路易体痴呆队列研究以探究血浆促食欲素 A 的诊断意义及其作用机制是十分必要的。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, Aarsland D, Galvin J, Attems J, Ballard CG, Bayston A, Beach TG, Blanc F, Bohnen N, Bonanni L, Bras J, Brundin P, Burn D, Chen-Plotkin A, Duda JE, El-Agnaf O, Feldman H, Ferman TJ, Ffytche D, Fujishiro H, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Graff-Radford NR, Honig LS, Iranzo A, Kantarci K, Kaufer D, Kukull W, Lee VMY, Leverenz JB, Lewis S, Lippa C, Lunde A, Masellis M, Masliah E, McLean P, Mollenhauer B, Montine TJ, Moreno E, Mori E, Murray M, O'Brien JT, Orimo S, Postuma RB, Ramaswamy S, Ross OA, Salmon DP, Singleton A, Taylor A, Thomas A, Tiraboschi P, Toledo JB, Trojanowski JQ, Tsuang D, Walker Z, Yamada M, Kosaka K. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium [J]. *Neurology*, 2017, 89:88-100.
- [2] Neurodegenerative Diseases Committee of the Chinese Society of Microcirculation. Guidelines for the diagnosis and treatment of dementia with Lewy bodies in China [J]. *Zhonghua Lao Nian Yi Xue Za Zhi*, 2021, 40:1473-1484. [中国微循环学会神经变性病专业委员会. 中国路易体痴呆诊断与治疗指南 [J]. *中华老年医学杂志*, 2021, 40:1473-1484.]
- [3] Inagawa Y, Shimizu S, Takenoshita N, Tsugawa A, Hirose D, Kanbayashi T, Imanishi A, Sakurai H, Hanyu H, Kanetaka H, Hirao K. Association between cerebrospinal fluid Orexin A level and severity of rapid eye movement sleep behaviour disorder in dementia with Lewy bodies [J]. *Psychogeriatrics*, 2021, 21:128-130.
- [4] Huang S, Zhao Z, Ma J, Hu S, Li L, Wang Z, Sun W, Shi X, Li M, Zheng J. Increased plasma orexin - A concentrations are associated with the non-motor symptoms in Parkinson's disease patients [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 741:135480.
- [5] Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, Weintraub D. Parkinson disease-associated cognitive impairment [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7:47.
- [6] Barateau L, Pizza F, Plazzi G, Dauvilliers Y. Narcolepsy [J]. *J Sleep Res*, 2022, 31:e13631.
- [7] Gan J, Chen Z, Han J, Ma L, Liu S, Wang XD, Ji Y. Orexin-A in patients with Lewy body disease: a systematic review and meta - analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 765701.
- [8] Lessig S, Ubhi K, Galasko D, Adame A, Pham E, Remdios K, Chang M, Hansen LA, Masliah E. Reduced hypocretin (orexin) levels in dementia with Lewy bodies [J]. *Neuroreport*, 2010, 21: 756-760.
- [9] Wang Q, Cao F, Wu Y. Orexinergic system in neurodegenerative diseases [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 713201.
- [10] Gan J, Liu S, Chen Z, Yang Y, Ma L, Meng Q, Wang XD, Liu C, Li X, Zhang W, Ji Y. Elevated plasma orexin - A levels in prodromal dementia with Lewy bodies [J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 88:1037-1048.
- [11] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician [J]. *J Psychiatr Res*, 1975, 12:189-198.
- [12] Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53: 695-699.
- [13] Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia [J]. *Br J Psychiatry*, 1982, 140:566-572.
- [14] Chen P, Yu ES, Zhang M, Liu WT, Hill R, Katzman R. ADL dependence and medical conditions in Chinese older persons: a population-based survey in Shanghai, China [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1995, 43:378-383.
- [15] Hamilton M. A rating scale for depression [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1960, 23:56-62.
- [16] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia [J]. *Neurology*, 1994, 44:2308-2314.
- [17] Congress of Neuro - Degenerative Diseases Committee of the Chinese Society of Microcirculation. Chinese experts consensus on the optimized application of PET imaging in the diagnosis of dementia (2021 edition) [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2021, 21:918-926. [中国微循环学会神经变性病专业委员会. 痴呆诊断中 PET 临床合理化应用中国专家共识 (2021 版) [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2021, 21:918-926.]
- [18] Kasanuki K, Iseki E, Kondo D, Fujishiro H, Minegishi M, Sato K, Katsuse O, Hino H, Kosaka K, Arai H. Neuropathological investigation of hypocretin expression in brains of dementia with Lewy bodies [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 569:68-73.
- [19] Wennström M, Londos E, Minthon L, Nielsen HM. Altered CSF orexin and  $\alpha$  - synuclein levels in dementia patients [J]. *J Alzheimers Dis*, 2012, 29:125-132.
- [20] Yuan Y, Zhang Y, Cheng Y, Hou Y, Huang Z, Ma J, Li N, Zhan S. Cerebrospinal fluid TNF- $\alpha$  and orexin in patients with Parkinson's disease and rapid eye movement sleep behavior disorder [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:826013.
- [21] Fronczek R, Overeem S, Lee SY, Hegeman IM, van Pelt J, van Duinen SG, Lammers GJ, Swaab DF. Hypocretin (orexin) loss in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 6):1577-1585.
- [22] Mishima T, Kasanuki K, Koga S, Castanedes-Casey M, Wszolek ZK, Tsuboi Y, Dickson DW. Reduced orexin immunoreactivity in Perry syndrome and multiple system atrophy [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 42:85-89.
- [23] Zhu Y, He J, Shi J, Wang Y, Ma L, Gou H, Chen Y, Zhu Y. Significance of determining plasma orexin levels and analysis of related factors for the diagnosis of patients with narcolepsy [J]. *Sleep Med*, 2020, 74:141-144.
- [24] Dauvilliers Y, Barateau L, Middleton B, van der Veen DR, Skene DJ. Metabolomics signature of patients with narcolepsy [J]. *Neurology*, 2022, 98:e493-505.
- [25] Dong LL, Liu XQ. Advances in neurobiological study on narcolepsy and its future orientation [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2005, 5:256-258. [董立玲, 刘秀琴. 发作性睡病的神经生物学研究进展及未来研究方向 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2005, 5:256-258.]
- [26] Stanojlovic M, Pallais JP, Lee MK, Kotz CM. Pharmacological and chemogenetic orexin/hypocretin intervention ameliorates



- Hipp-dependent memory impairment in the A53T mice model of Parkinson's disease[J]. *Mol Brain*, 2019, 12:87.
- [27] Cersosimo MG, Benarroch EE, Raina GB. Lewy bodies in the olfactory system and the hypothalamus[J]. *Handb Clin Neurol*, 2021, 182:235-244.
- [28] Morales-Mulia S, Magdaleno-Madrigal VM, Nicolini H, Genis-Mendoza A, Morales-Mulia M. Orexin-A up-regulates dopamine D2 receptor and mRNA in the nucleus accumbens Shell[J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47:9689-9697.
- [29] Perez SM, Lodge DJ. Orexin modulation of VTA dopamine neuron activity: relevance to schizophrenia [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24:344-353.
- [30] Kumar S, Behl T, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Bhatia S, Al-Harassi A, Abdel-Daim MM, Bungau S. Exploring the role of orexinergic neurons in Parkinson's disease [J]. *Neurotox Res*, 2021, 39:2141-2153.
- [31] Baumann CR, Dauvilliers Y, Mignot E, Bassetti CL. Normal CSF hypocretin - I (orexin A) levels in dementia with Lewy bodies associated with excessive daytime sleepiness [J]. *Eur Neurol*, 2004, 52:73-76.
- [32] Peng B, Yang Q, B Joshi R, Liu Y, Akbar M, Song BJ, Zhou S, Wang X. Role of alcohol drinking in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21:2316.
- [33] Zhang D, Jiang H, Xie J. Alcohol intake and risk of Parkinson's disease: a meta - analysis of observational studies [J]. *Mov Disord*, 2014, 29:819-822.
- [34] Mitchell E, Chohan H, Bestwick JP, Noyce AJ. Alcohol and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12:2369-2381.
- [35] Marxen M, Gan G, Schwarz D, Mennigen E, Pilhatsch M, Zimmermann US, Guenther M, Smolka MN. Acute effects of alcohol on brain perfusion monitored with arterial spin labeling magnetic resonance imaging in young adults [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34:472-479.
- [36] Vore AS, Deak T. Alcohol, inflammation, and blood - brain barrier function in health and disease across development [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2022, 161:209-249.
- [37] Siqueira M, Stipursky J. Blood brain barrier as an interface for alcohol induced neurotoxicity during development [J]. *Neurotoxicology*, 2022, 90:145-157.
- [38] Abbott RD, Ross GW, Duda JE, Shin C, Uyehara - Lock JH, Masaki KH, Launer LJ, White LR, Tanner CM, Petrovitch H. Excessive daytime sleepiness and topographic expansion of Lewy pathology [J]. *Neurology*, 2019, 93:e1425-1432.
- [39] Postuma RB, Iranzo A, Hu M, Högl B, Boeve BF, Manni R, Oertel WH, Arnulf I, Ferini-Strambi L, Puligheddu M, Antelmi E, Cochen De Cock V, Arnaldi D, Mollenhauer B, Videnovic A, Sonka K, Jung KY, Kunz D, Dauvilliers Y, Provini F, Lewis SJ, Buskova J, Pavlova M, Heidebreder A, Montplaisir JY, Santamaria J, Barber TR, Stefani A, St Louis EK, Terzaghi M, Janzen A, Leu-Semenescu S, Plazzi G, Nobili F, Sixel-Doering F, Dusek P, Bes F, Cortelli P, Ehgoetz Martens K, Gagnon JF, Gaig C, Zucconi M, Trenkwalder C, Gan-Or Z, Lo C, Rolinski M, Mahlknecht P, Holzkecht E, Boeve AR, Teigen LN, Toscano G, Mayer G, Morbelli S, Dawson B, Pelletier A. Risk and predictors of dementia and parkinsonism in idiopathic REM sleep behaviour disorder: a multicentre study [J]. *Brain*, 2019, 142:744-759.
- [40] Fan JK, Wang MC, Yang HM, Zhang JN, Gu L, Zhang H.  $\alpha$ -Synuclein induced the occurrence of RBD via interaction with OX1R and modulated its degradation [J]. *Neuromolecular Med*, 2023.[Epub ahead of print]
- [41] Kouri I, Kolla BP, Morgenthaler TI, Mansukhani MP. Frequency and outcomes of primary central sleep apnea in a population-based study [J]. *Sleep Med*, 2020, 68:177-183.
- [42] Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep - wake cycle [J]. *Science*, 2009, 326:1005-1007.
- [43] Chong PLH, Garic D, Shen MD, Lundgaard I, Schwichtenberg AJ. Sleep, cerebrospinal fluid, and the glymphatic system: a systematic review [J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 61:101572.
- [44] Lucey BP, Liu H, Toedebusch CD, Freund D, Redrick T, Chahin SL, Mawuenyega KG, Bollinger JG, Ovod V, Barthélemy NR, Bateman RJ. Suvorexant acutely decreases tau phosphorylation and  $A\beta$  in the human CNS [J]. *Ann Neurol*, 2023.[Epub ahead of print]
- [45] Guo P, Zhang WJ, Lian TH, Zhang WJ, He MY, Zhang YN, Huang Y, Ding DY, Guan HY, Li JH, Li DN, Luo DM, Zhang WJ, Yue H, Wang XM, Zhang W. Alzheimer's disease with sleep insufficiency: a cross - sectional study on correlations among clinical characteristics, orexin, its receptors, and the blood-brain barrier [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18:1757-1762.

(收稿日期:2023-03-13)

(本文编辑:彭一帆)

## 《中国现代神经疾病杂志》关于谨防盗用编辑部名义的声明

近日,有作者举报不法分子盗用《中国现代神经疾病杂志》编辑部名义给作者发送邮件,让作者添加其微信好友,借以窃取相关信息甚至进行钱财诈骗。这种行为严重违反了国家《关于维护互联网安全的决定》等法律法规,严重损害了我刊编辑部和作者的利益。

《中国现代神经疾病杂志》特此郑重声明:我刊迄今不曾以编辑个人名义请求添加作者微信好友,我刊使用网上采编系统进行稿件处理(www.xdjb.org),所有录用和缴费通知均由系统或公共邮箱(xdsjjbzz@263.net.cn)发出,请广大作者提高安全意识,以免上当受骗。

若遇假冒我刊网站、盗用编辑部名义、伪造采编中心、中介、代理等不法事件,欢迎广大作者和读者向我刊提供相关线索!对于以我刊名义从事不法活动的个别网站、个人或微信号码,我刊保留通过法律途径解决问题的权利。此声明长期有效,最终解释权归我刊所有。