

发作性睡病 1 型患者神经心理学、睡眠结构及 *HLA-DQB1* 基因型分布特征

黄雅琴 徐琳 艾竹 王林林 薛蓉

【摘要】目的 探讨发作性睡病 1 型(NT1)患者神经心理学、睡眠结构以及 *HLA-DQB1* 基因型特征。**方法** 共纳入 2018 年 8 月至 2022 年 11 月天津医科大学总医院收治的 35 例 NT1 患者,均进行神经心理学测验、夜间多导睡眠图监测、多次睡眠潜伏期试验、发作性睡病评价和 *HLA-DQB1* 基因检测。**结果** 神经心理学测验,NT1 患者蒙特利尔认知评价量表评分($t = 3.159, P = 0.004$)、霍普金斯词语学习测验修订版第 1 次($t = 3.028, P = 0.004$)和第 2 次($t = 2.054, P = 0.044$)即刻回忆正确个数低于对照组,连线测验-B 完成时间($t = -2.126, P = 0.019$)、汉密尔顿焦虑量表评分($Z = -5.109, P = 0.000$)、汉密尔顿抑郁量表 17 项评分($Z = -3.204, P = 0.001$)、Epworth 嗜睡量表评分($t = -13.609, P = 0.000$)、匹兹堡睡眠质量指数评分($Z = -3.004, P = 0.003$)高于对照组。多导睡眠图监测,NT1 患者总记录时间($Z = -4.491, P = 0.000$)、非快速眼动睡眠期(NREM)3 期占比($Z = -2.647, P = 0.008$)、快速眼动睡眠期占比($t = 2.908, P = 0.005$)、睡眠周期性肢体运动指数($Z = -3.501, P = 0.000$)高于对照组,睡眠效率($t = -2.489, P = 0.016$)、睡眠潜伏期($Z = -4.112, P = 0.000$)、快速眼动睡眠潜伏期($Z = -4.318, P = 0.000$)、NREM 2 期占比($t = -5.224, P = 0.000$)低于对照组。NT1 患者临床表现为日间过度思睡占 97.14%(34/35)、猝倒发作占 97.14%(34/35)、其他夜间睡眠紊乱占 88.57%(31/35)、入睡前幻觉占 82.86%(29/35)、睡眠瘫痪占 68.57%(24/35);34 例(97.14%)携带等位基因 *HLA-DQB1**0602。**结论** NT1 患者存在认知功能减退、情绪异常和睡眠结构紊乱,且 *HLA-DQB1**0602 携带率较高。

【关键词】 发作性睡病; 神经心理学测验; 多导睡眠描记术; HLA-DQ 抗原

Characteristics of neuropsychological, sleep structure and distribution of *HLA-DQB1* genotype of narcolepsy type 1

HUANG Ya-qin¹, XU Lin¹, AI Zhu², WANG Lin-lin³, XUE Rong¹

¹Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

²Department of Neurology, Tianjin Medical University Chu Hsien-I Memorial Hospital, Tianjin 300134, China

³Department of Neurology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

Corresponding author: XUE Rong (Email: xuerong1403@126.com)

【Abstract】Objective To analyse the neuropsychological characteristics, sleep structure and *HLA-DQB1* gene distribution of narcolepsy type 1 (NT1) patients. **Methods** A total of 35 patients with NT1 admitted to Tianjin Medical University General Hospital, from August 2018 to November 2022 were included, all of whom underwent neuropsychological tests, nocturnal polysomnography (nPSG) monitoring, Multiple Sleep Latency Test (MSLT), narcolepsy evaluation and *HLA-DQB1* gene detection. **Results** Neuropsychological tests showed the scores of Montreal Cognitive Assessment (MoCA; $t = 3.159, P = 0.004$) and the correct number of immediate recall of the first ($t = 3.028, P = 0.004$) and the second ($t = 2.054, P = 0.044$) of Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) were lower of the NT1 group than those of the control group. Trail Making Test (TMT) -B completion time ($t = -2.126, P = 0.019$), Hamilton Anxiety Scale

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.08.012

基金项目:天津市科技计划项目(项目编号:17ZXMFYS00180);天津市医学重点学科(专科)建设项目(项目编号:TJYXZDXK-004A)

作者单位:300052 天津医科大学总医院神经内科(黄雅琴,徐琳,薛蓉);300134 天津医科大学朱宪彝纪念医院神经内科(艾竹);300192 天津市第一中心医院神经内科(王林林)

通讯作者:薛蓉,Email:xuerong1403@126.com

(HAMA) score ($Z = -5.109, P = 0.000$), Hamilton Depression Scale-17 (HAMD-17) score ($Z = -3.204, P = 0.001$), Epworth Sleepiness Scale (ESS) score ($t = -13.609, P = 0.000$) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) score ($Z = -3.004, P = 0.003$) were higher of the NT1 group than those of the control group. nPSG showed the total recording time ($Z = -4.491, P = 0.000$), the proportion of non-rapid eye movement (NREM) 3 ($Z = -2.647, P = 0.008$), the proportion of rapid eye movement (REM; $t = 2.908, P = 0.005$) and periodic limb movements of sleep index (PLMSI; $Z = -3.501, P = 0.000$) were higher of the NT1 group than those of the control group. Sleep efficiency ($t = -2.489, P = 0.016$), sleep latency ($Z = -4.112, P = 0.000$), REM sleep latency ($Z = -4.318, P = 0.000$) and the proportion of NREM2 ($t = -5.224, P = 0.000$) were lower of the NT1 group than those of the control group. The clinical features of NT1 patients were excessive daytime sleepiness (97.14%, 34/35), cataplexy (97.14%, 34/35), other sleep disturbances (88.57%, 31/35), sleep hallucination (82.86%, 29/35), and sleep paralysis (68.57%, 24/35). And 34 cases (97.14%) carried the allele *HLA-DQB1*0602*. **Conclusions** Patients with NT1 have cognitive decline, mood change and sleep structure disorder, and the carrying rate of *HLA-DQB1*0602* is high.

【Key words】 Narcolepsy; Neuropsychological tests; Polysomnography; HLA-DQ antigens

This study was supported by Tianjin Science and Technology Planning Project (No. 17ZXMFSY00180), and Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (No. TJYXZDXK-004A).

Conflicts of interest: none declared

发作性睡病属睡眠觉醒障碍性疾病,全球患病率为(2~500)/100万^[1],分为发作性睡病1型(NT1)和发作性睡病2型(NT2),前者以猝倒发作和促食欲素缺乏为主要临床特征;后者通常无猝倒发作,且促食欲素水平正常或轻度降低^[2]。NT1患者以日间过度思睡(EDS)、猝倒发作、睡眠瘫痪及入睡前幻觉、其他夜间睡眠紊乱为典型表现,有20%~30%患者伴焦虑和抑郁情绪^[3]以及存在奖励机制和情绪处理功能紊乱、注意力和执行功能障碍^[4-5]。*HLA II*基因与发作性睡病密切相关,尤其是*HLA-DQB1*0602*基因^[6-7]。本研究以天津医科大学总医院近5年诊断与治疗的35例NT1患者为研究对象,总结其神经心理学、睡眠结构及*HLA-DQB1*基因分布特征,以期提高临床对NT1的认知。

对象与方法

一、研究对象

1. 发作性睡病1型组(NT1组) 选择于2018年8月至2022年11月在天津医科大学总医院神经内科门诊就诊和住院治疗的NT1患者,均符合睡眠障碍国际分类第3版(ICSD-3)^[8]诊断标准:(1)存在日间难以克制的困倦欲睡或非预期的日间入睡,症状持续时间 ≥ 3 个月。(2)至少存在以下1项,①猝倒发作,多次睡眠潜伏期试验(MSLT)平均睡眠潜伏期(SL) ≤ 8 min,且出现 ≥ 2 次睡眠始发的快速眼动睡眠(SOREMP),若MSLT检查前行夜间多导睡眠图(nPSG)监测显示SOREMP,则可替代1次日间MSLT检查中的SOREMP。②放射免疫法检测脑脊液促食

欲素 ≤ 110 pg/ml或低于同一标准检验正常者均值的1/3。排除合并脑血管病、癫痫等其他神经系统疾病,合并肝肾功能障碍、恶性肿瘤或其他严重基础疾病,既往有精神障碍或药物、酒精滥用史,及无法配合完成各项检查的患者。共35例,均为右利手,男性25例,女性10例;年龄12~59岁,平均(29.80 \pm 12.19)岁;体重指数(BMI)17.65~37.55 kg/m²,中位值30.75(26.84,33.91) kg/m²;受教育程度6~16年,中位值16(9,16)年;病程2~40年,中位病程9.50(6.25,16.50)年;既往合并高血压占2.86%(1/35),吸烟占5.71%(2/35)、饮酒占8.57%(3/35)。

2. 对照组 同期在全市范围内招募认知功能和睡眠结构正常的志愿者作为对照,无神经系统疾病、精神疾病、睡眠障碍病史。共33例,均为右利手,男性23例,女性10例;年龄12~63岁,平均(29.00 \pm 11.85)岁;体重指数18.37~31.67 kg/m²,中位值为22.49(20.31,24.63) kg/m²;受教育程度为6~16年,中位值16(12,16)年;既往有高血压占6.06%(2/33),吸烟占6.06%(2/33)、饮酒占9.09%(3/33)。

两组受试者一般资料的比较,NT1组体重指数高于对照组($P = 0.000$),其余各项指标组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$,表1)。本研究经天津医科大学总医院道德伦理委员会审核批准(审批号:IRB2020-KY-343),所有受试者及其家属均对检查项目知情并签署知情同意书。

二、研究方法

1. 神经心理学测验 由两位经过专业培训的精神内科医师对所有受试者进行认知功能、焦虑和抑

表 1 NT1 组与对照组受试者一般资料的比较

Table 1. Comparison of clinical data between NT1 group and control group

观察指标	对照组 (n=33)	NT1 组 (n=35)	统计量值	P 值
性别[例(%)]			0.025	0.876
男性	23(69.70)	25(71.43)		
女性	10(30.30)	10(28.57)		
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	29.00 \pm 11.85	29.80 \pm 12.19	-0.274	0.785
BMI [$M(P_{25}, P_{75})$, kg/m ²]	22.49 (20.31, 24.63)	30.75 (26.84, 33.91)	-4.632	0.000
受教育程度 [$M(P_{25}, P_{75})$, 年]	16.00 (12.00, 16.00)	16.00 (9.00, 16.00)	-0.731	0.461
高血压[例(%)]	2(6.06)	1(2.86)	—	0.608
吸烟[例(%)]	2(6.06)	2(5.71)	—	1.000
饮酒[例(%)]	3(9.09)	3(8.57)	—	1.000

—, Fisher's exact test, Fisher 确切概率法。Two-independent-sample *t* test for comparison of age, Mann-Whitney *U* test for comparison of BMI and education, and χ^2 test for comparison of others, 年龄的比较采用两独立样本的 *t* 检验, BMI 和受教育程度的比较行 Mann-Whitney *U* 检验, 其余指标的比较行 χ^2 检验。NT1, narcolepsy type 1, 发作性睡病 1 型; BMI, body mass index, 体重指数

郁情绪、睡眠质量评价。(1)蒙特利尔认知评价量表(MoCA)^[9]:评价整体认知功能,共包括视空间和执行功能(5分)、命名(3分)、记忆及延迟回忆(5分)、注意力(6分)、语言(3分)、抽象思维(2分)、定向力(6分)7项,总评分30分,评分越低、认知功能越差;评分<26分为认知功能障碍^[10],受教育程度 ≤ 12 年者评分加1以校正受教育程度的偏倚。(2)连线测验(TMT)^[11]:评价注意力和执行功能,包括A和B两部分,TMT-A嘱受试者按照升序依次连接随机分布的数字1~25;TMT-B嘱受试者按照升序交替连接数字与汉字,记录TMT-A和TMT-B完成时间。(3)霍普金斯词语学习测验修订版(HVLT-R)^[12]:评价记忆力,测试者给受试者朗读12个词汇并指导其立即回忆,即为即刻回忆,重复3次;间隔30min之后再次指导受试者回忆,即为延迟回忆,记录即刻回忆和延迟回忆正确个数。(4)汉密尔顿焦虑量表(HAMA)^[13]:评价焦虑情绪,包括14项内容,总评分为56分,评分 ≤ 7 分为无焦虑、8~13分为轻度焦虑、14~20分为中度焦虑、21~28分为中至重度焦虑、 ≥ 29 分为重度焦虑。(5)汉密尔顿抑郁量表17项(HAMD-17)^[14]:评价抑郁情绪,共14项内容,总评分52分, ≤ 7 分为无抑郁、8~16分为轻度抑郁、17~23分为中度抑郁、 ≥ 24 分为重度抑郁。(6)Epworth嗜睡量表(ESS)^[15]:评价近1个月日间过度思睡程度,

主要包括坐位阅读、看电视、公共场合静坐、长时间(>1h)乘车不休息、坐位与他人交谈、午餐(不饮酒)后静坐、开车时因交通问题停车数分钟、下午静卧休息共8种情景,每项评分0~3分,总评分24分,评分越高、日间思睡倾向越明显。(7)匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)^[16]:评价近1个月睡眠质量,包括睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物应用、日间功能障碍共7项内容,每项评分0~3分,总评分21分,评分越高、睡眠质量越差。

2. 睡眠监测 (1)nPSG监测:采用美国Nicolet公司生产的Nicolet V32型多导睡眠监测仪,监测时间参照受试者平日睡眠习惯,于19:00-23:00开始记录,至次日清晨自然醒来无睡意时停止,记录时间 ≥ 8 h。监测项目包括脑电图、眼电图、肌电图、心电图、口鼻气流量、胸腹式呼吸及动脉血氧饱和度(SaO₂)。参照美国睡眠医学会(AASM)睡眠及相关事件评价标准^[17],由同一位经过专业培训的睡眠技师对睡眠分期进行判读,计算机自动记录睡眠参数,包括总记录时间(即床上消耗时间)、总睡眠时间(TST)、睡眠效率(总睡眠时间/总记录时间)、睡眠潜伏期、快速眼动睡眠期潜伏期(RSL)、非快速眼动睡眠期(NREM,包括1期、2期和3期)占总睡眠时间比例、快速眼动睡眠期(REM)占总睡眠时间比例、睡眠周期性肢体运动指数(PLMSI)、平均SaO₂、最低SaO₂。(2)MSLT检查:NT1患者于nPSG监测结束后1.50~3.00h内再行MSLT检查,由连续5次、每次间隔2h的小睡测验组成。小睡测验开始前30s嘱受试者于检查床上以舒适睡姿准备入睡;开始前5s,测试者发出指令“请安静躺下,选择舒适的体位,闭上眼睛,尽量试着入睡”,随后熄灯并开始记录,包括脑电图、眼电图、下颌肌电图。小睡测验每2小时进行1次,每次持续20min,共监测5次,记录SOREMP总次数和平均睡眠潜伏期。

3. 发作性睡病评价 采用发作性睡病严重程度量表(NSS)^[18]评价NT1患者近1个月疾病严重程度,包括日间过度思睡(7项)、猝倒发作(3项)、睡眠瘫痪和入睡幻觉(4项)、其他夜间睡眠紊乱(1项)共4个方面计15项内容,每项评分0~3分,总评分45分,评分 ≤ 10 分为轻度、11~16分为中度、 > 16 分为重度。

4. HLA-DQB1 基因检测 于6:00-8:00空腹采集NT1患者肘静脉血3ml,采用MagPure Buffy Coat DNA Midi KF Kit试剂盒(美国Magen公司)提取

表 2 NT1 组与对照组受试者神经心理学测验的比较

Table 2. Comparison of neuropsychological tests between NT1 group and control group

观察指标	对照组 (n = 33)	NT1 组 (n = 35)	t 或 Z 值	P 值
MoCA ($\bar{x} \pm s$, 评分)	29.61 ± 0.79	27.29 ± 3.82	3.159	0.004
TMT-A 完成时间 ($\bar{x} \pm s$, s)	23.90 ± 8.52	26.27 ± 9.02	-1.079	0.285
TMT-B 完成时间 ($\bar{x} \pm s$, s)	40.35 ± 11.56	50.58 ± 21.19	-2.126	0.019
HVLT-R 正确个数($\bar{x} \pm s$, 个)				
第 1 次即刻回忆	7.44 ± 2.58	5.73 ± 1.94	3.028	0.004
第 2 次即刻回忆	8.59 ± 2.35	7.42 ± 2.24	2.054	0.044
第 3 次即刻回忆	9.69 ± 2.31	8.97 ± 2.24	1.272	0.208
延迟回忆	8.63 ± 1.76	7.55 ± 2.40	1.820	0.075
HAMA [$M(P_{25}, P_{75})$, 评分]	1.00 (0.00, 3.00)	9.00 (5.25, 12.00)	-5.109	0.000
HAMD-17 [$M(P_{25}, P_{75})$, 评分]	1.00 (0.00, 2.00)	3.00 (1.00, 7.00)	-3.204	0.001
ESS($\bar{x} \pm s$, 评分)	5.61 ± 2.68	17.31 ± 4.21	-13.609	0.000
PSQI [$M(P_{25}, P_{75})$, 评分]	2.00 (1.00, 3.75)	7.00 (2.25, 8.75)	-3.004	0.003

Mann-Whitney U test for comparison of HAMA, HAMD-17 and PSQI, and two-independent-sample t test for comparison of others, HAMA, HAMD-17 和 PSQI 评分的比较行 Mann-Whitney U 检验, 其余指标的比较行两独立样本的 t 检验。NT1, narcolepsy type 1, 发作性睡病 1 型; MoCA, Montreal Cognitive Assessment, 蒙特利尔认知评价量表; TMT, Trail Making Test, 连线测验; HVLT-R, Hopkins Verbal Learning Test-Revised, 霍普金斯词语学习测验修订版; HAMA, Hamilton Anxiety Rating Scale, 汉密尔顿焦虑量表; HAMD-17, Hamilton Depression Scale-17, 汉密尔顿抑郁量表 17 项; ESS, Epworth Sleepiness Scale, Epworth 嗜睡量表; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index, 匹兹堡睡眠质量指数

DNA, Rotor-Gene 3000 实时荧光定量聚合酶链反应系统(澳大利亚 Corbett 公司)扩增核酸并测序, IMGT/HLA 数据库(<https://www.imgt.org/>)对测序获得的小片段核酸进行比对, 最终获得 HLA-DQB1 基因型。

5. 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 χ^2 检验。正态性检验采用 Shapiro-Wilk 检验, 呈正态分布的计量资料以均数 ± 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间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Mann-Whitney U 检验。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, NT1 组患者 MoCA 评分 ($P = 0.004$), HVLT-R 第 1 次 ($P = 0.004$) 和第 2 次

($P = 0.044$) 即刻回忆正确个数低于对照组; TMT-B 完成时间 ($P = 0.019$)、HAMA 评分 ($P = 0.000$)、HAMD-17 评分 ($P = 0.001$)、ESS 评分 ($P = 0.000$)、PSQI 评分 ($P = 0.003$) 高于对照组; 其余各项指标组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 2)。

nPSG 监测显示, NT1 组患者总记录时间 ($P = 0.000$)、NREM 3 期占比 ($P = 0.008$)、REM 占比 ($P = 0.005$)、PLMSI ($P = 0.000$) 高于对照组; 睡眠效率 ($P = 0.016$)、睡眠潜伏期 ($P = 0.000$)、RSL ($P = 0.000$)、NREM 2 期占比 ($P = 0.000$) 低于对照组; 余各项指标组间差异无统计学意义(均 $P > 0.05$, 表 3)。MSLT 检查显示, NT1 患者 SOREMP 总次数 2 ~ 5 次, 中位值 3(3, 4) 次; 平均睡眠潜伏期为 0.50 ~ 5.20 min, 中位值 1.73(1.10, 3.03) min。

NT1 患者 NSS 评分 2 ~ 53 分, 平均 (33.77 ± 10.72) 分, 临床表现为日间过度思睡占 97.14%(34/35)、猝倒发作占 97.14%(34/35)、入睡前幻觉占 82.86%(29/35)、睡眠瘫痪占 68.57%(24/35)、其他夜间睡眠紊乱占 88.57%(31/35)、上述症状共存占 62.86%(22/35)。HLA-DQB1 基因测序, 34 例(97.14%) 携带等位基因 HLA-DQB1*0602, 包括 DQB1*0602/0301 9 例, DQB1*0602/0502 5 例, DQB1*0602/0303 4 例, DQB1*0602/0201、DQB1*0602/0202、DQB1*0602/0302、DQB1*0602/0401、DQB1*0602/0501、DQB1*0602/0503、DQB1*0602/0602 各 2 例, DQB1*0602/0504、DQB1*0602/0604 各 1 例; 1 例(2.86%) 携带等位基因 DQB1*0601/0301。

讨 论

NT1 临床罕见, 全球患病率为 0.002‰ ~ 0.005‰^[19]。国内流行病学调查显示, NT1 年发病率为 0.0079‰, 男性略高于女性^[20-21]。发作性睡病患者通常体重指数较高, 但具体病理生理学机制尚不清楚, 可能与机体代谢率下降、主观运动减少、饮食异常有关^[2, 22]。动物模型显示, 敲除下丘脑 HCRT 基因的成年小鼠体重明显大于野生型小鼠^[23], 提示促食欲素缺乏可能是发作性睡病体重增加的主要原因。本研究 NT1 组患者体重指数高于对照组, 与既往研究结果相一致^[24]。

NT1 以日间过度思睡、猝倒发作、睡眠瘫痪和入睡幻觉、其他夜间睡眠紊乱为典型表现^[1]。(1) 日间过度思睡: 所有患者均存在难以控制的日间过度思睡。(2) 猝倒发作: 主要表现为突发且短暂性肌张

表 3 NT1 组与对照组受试者睡眠结构参数的比较

Table 3. Comparison of sleep parameters between NT1 group and control group

观察指标	对照组 (n=29)	NT1 组 (n=35)	Z 或 t 值	P 值
总记录时间 [M(P ₂₅ , P ₇₅), min]	512.48 (470.08, 542.82)	548.50 (518.25, 605.50)	-4.491	0.000
TST [M(P ₂₅ , P ₇₅), min]	401.50 (366.25, 417.38)	428.25 (362.38, 476.38)	1.793	0.078
SE($\bar{x} \pm s$, %)	88.32 ± 5.97	73.50 ± 12.91	-2.489	0.016
SL [M(P ₂₅ , P ₇₅), min]	11.00 (4.38, 15.63)	1.50 (1.00, 4.50)	-4.112	0.000
RSL [M(P ₂₅ , P ₇₅), min]	114.00 (90.25, 172.75)	3.00 (1.88, 70.25)	-4.318	0.000
NREM 1 期占比 [M(P ₂₅ , P ₇₅), %]	10.50 (7.00, 17.75)	15.00 (9.75, 24.00)	-1.845	0.065
NREM 2 期占比 [M(P ₂₅ , P ₇₅), %]	59.58 ± 8.10	45.79 ± 12.36	-5.224	0.000
NREM 3 期占比 [M(P ₂₅ , P ₇₅), %]	13.00 (4.00, 16.00)	18.00 (10.00, 20.00)	-2.647	0.008
REM 占比($\bar{x} \pm s$, %)	12.92 ± 5.55	22.79 ± 9.56	2.908	0.005
PLMSI [M(P ₂₅ , P ₇₅), 次/h]	0.00 (0.00, 1.65)	3.30 (1.70, 8.10)	-3.501	0.000
平均 SaO ₂ [M(P ₂₅ , P ₇₅), %]	95.00 (94.00, 96.50)	96.00 (94.00, 97.00)	-0.707	0.480
最低 SaO ₂ [M(P ₂₅ , P ₇₅), %]	88.00 (86.00, 93.50)	81.00 (88.00, 94.00)	-0.603	0.547

Two - independent - sample *t* test for comparison of SE, the proportion of NREM2 and REM, and Mann - Whitney *U* test for comparison of others, SE, NREM 2 期占比和 REM 占比的比较行两独立样本的 *t* 检验, 其余指标的比较行 Mann - Whitney *U* 检验。TST, total sleep time, 总睡眠时间; SE, sleep efficiency, 睡眠效率; SL, sleep latency, 睡眠潜伏期; RSL, rapid eye movement sleep latency, 快速眼动睡眠潜伏期; NREM, non-rapid eye movement, 非快速眼动睡眠期; REM, rapid eye movement, 快速眼动睡眠期; PLMSI, periodic limb movements of sleep index, 睡眠周期性肢体运动指数; SaO₂, artery oxygen saturation, 动脉血氧饱和度

力丧失。(3)睡眠瘫痪及入睡前幻觉:睡眠瘫痪指睡眠与觉醒过渡阶段意识清楚,但四肢无法活动;入睡前幻觉多发生于睡眠开始或结束时,表现为幻视、幻听等,通常可引起恐惧^[25]。(4)其他夜间睡眠紊乱:包括失眠、噩梦、周期性肢体运动、快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)等。本研究具有典型“四联征”的 NT1 患者占 62.86%(22/35),尤以日间过度思睡和猝倒发作发生率最高,均为 97.14%(34/35)。欧洲流行病学调查显示,发作性睡病患者日间过度思睡发生率约为 80%;猝倒发作出现较晚,多见于日间过度思睡症状后数月或数年^[26]。亦有研究显示,约 8% 的发作性睡病患者以猝倒发作为首发症状^[1],大笑是典型的猝倒发作触发点^[27],情绪异常致猝倒发作的机制可能与情绪处理中心杏仁核及其神经回路有关^[28],NT1 患者因促食欲素缺乏和情绪异常对杏仁核的刺激作用,使杏仁核对 REM 睡眠关闭区(腹外侧导水管周围神经核团、中缝核、蓝斑

核等)的抑制作用高于兴奋作用,使 REM 睡眠关闭区对脑桥背外侧下核谷氨酸能神经元的抑制作用减弱,从而引起肌张力丧失,导致猝倒发作^[28]。本研究 NT1 患者睡眠瘫痪发生率为 68.57%(24/35),高于文献报道的 50%~60%^[29-30],究其原因可能与发作性睡病分型、种族、地域差异等有关^[29-30]。

下丘脑促食欲素能神经元广泛投射至多脑区,参与多种神经功能的调节,如动机/奖励、情绪、压力敏感性、学习、认知等。下丘脑促食欲素缺乏可使杏仁核情绪调节作用减弱,与焦虑、抑郁情绪密切相关^[31]。NT1 患者冷漠、冲动和抑郁情绪明显,MoCA 评分较低,自述注意力减退^[32]。一项共纳入 59 例 NT1 患儿的研究显示,约 52.54%(31/59)患儿存在精神障碍,约 64.71%(33/51)存在执行功能障碍,且促食欲素降低程度与精神障碍、执行功能障碍程度呈正相关^[33]。本研究 NT1 患者 HAMA、HAMD-17 评分均高于对照者,提示其存在情绪异常。最新研究显示,约 76.8% 的发作性睡病患者存在情绪障碍,尤以焦虑情绪最常见^[34];NT1 患者 MoCA 评分显著降低($P < 0.001$),且 MoCA 评分与脑白质网络整体效率呈正相关关系($r = 0.519, P = 0.003$)^[35]。本研究发现,NT1 患者 MoCA 评分低于对照者,提示其整体认知功能减退,但平均 MoCA 评分 > 26 分,尚无法评估为轻度认知损害;TMT-B 完成时间长于对照者,提示其执行功能减退,尤以处理速度和认知灵活度受损严重;HVLRT 第 1 次和第 2 次即刻回忆正确个数少于对照者,提示其短时记忆下降。

正常成人的睡眠呈周期性,通常每晚有 3~5 个睡眠周期,每个睡眠周期由 NREM 和 REM 构成,REM 约占整个睡眠周期的 20%;NREM 可分为 NREM 1 期(入睡期)、2 期(浅睡期)、3 期(深睡期),其中 NREM 1 期占整个睡眠周期的 5%~10%、NREM 2 期可达 50%~60%、NREM 3 期占 15%~20%^[36]。本研究结果显示,NT1 患者总记录时间长于对照者,提示其卧床时间更长;睡眠潜伏期、RSL、NREM 2 期占比低于对照者,提示其存在睡眠结构紊乱,与既往研究结果相一致^[37-39]。既往研究显示,NT1 患者 NREM 3 期占比较正常对照者减少或无明显差异^[37,40],而本研究 NT1 患者 NREM 3 期占比大于对照者,推测可能与本研究样本量较小有关,尚待扩大样本量进一步探究。睡眠期周期性肢体运动常与不宁腿综合征(RLS)同时存在,80%~90%的

不宁腿综合征患者伴发周期性肢体运动,但二者发病机制尚不明确,有研究认为脑组织铁缺乏可能是不宁腿综合征的主要病因^[41]。本研究 NT1 患者 PLMSI 高于对照组;Plazzi 等^[42]也发现,伴猝倒发作的发作性睡病患者不宁腿综合征发生率和 PLMSI 均高于健康志愿者,考虑可能与下丘脑促食欲素能系统下游的多巴胺能系统功能紊乱有关。NT1 患者下丘脑促食欲素缺乏,引起多巴胺代谢降低,进而导致不宁腿综合征和周期性肢体运动,但与原发性不宁腿综合征不同,NT1 患者的周期性肢体运动与脑组织铁代谢异常无关^[43]。

HLA II 基因编码向 CD4⁺T 细胞提呈抗原肽的分子,如 HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP,参与机体免疫反应^[44],其等位基因 *HLA-DQB1*0602* 编码 DQ 异源二聚体 DQ0602,后者表达于抗原呈递细胞(APC),将流感病毒等的抗原提呈给特定的 CD4⁺T 细胞,促食欲素分泌细胞可分泌与流感病毒抗原相似的抗原肽,故 CD4⁺T 细胞进入中枢神经系统后可激活 CD8⁺T 细胞,诱导交叉反应,对促食欲素分泌细胞产生细胞毒性作用,损伤促食欲素分泌细胞,参与 NT1 的发生发展^[45]。HLA 向 T 细胞受体(TCR)提呈抗原肽并触发 T 淋巴细胞信号转导,HLA-抗原肽-TCR 组成的复合物变异被认为是 *HLA* 等位基因变异的致病机制^[46]。正常人群 *HLA-DQB1*0602* 携带率为 12%~30%^[47],而发作性睡病患者 *HLA-DQB1*0602* 携带率高达 45%~96%^[48-50]。有研究发现,NT1 的遗传易感性与 DQ0602 表达量存在剂量-反应关系,即纯合子更易感^[51]。NT1 患者 *HLA-DQB1*0602* 携带率可达 95.7%^[52],提示该基因与发作性睡病密切相关^[7,53],携带该等位基因可以显著增加发作性睡病的风险^[47,54]。本研究 NT1 患者 *HLA-DQB1*0602* 携带率为 97.14% (34/35),且与猝倒发作发生率(97.14%)相一致,进一步支持 *DQB1*0602* 与发作性睡病特别是 NT1 密切相关的观点^[52]。

综上所述,NT1 患者存在认知功能减退、情绪异常和睡眠结构紊乱,且 *HLA-DQB1*0602* 携带率较高,提示临床治疗发作性睡病时还应关注患者的认知功能和情绪。然而本研究为单中心研究,样本量较小,且年龄范围较大,可能存在选择偏倚。近年研究显示,*HLA-DQB1*0301* 可能与 NT1 患者发病年龄较早相关^[46]。未来将进一步扩大样本量,对基因型进行分层分析,并进一步对神经心理学测验与睡眠结构参数进行相关分析,以深入探究 NT1 患者的

发病机制。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, Han F, Gay S, Kallweit U, Khatami R, Koning F, Kornum BR, Lammers GJ, Liblau RS, Luppi PH, Mayer G, Pollmächer T, Sakurai T, Sallusto F, Scammell TE, Tafti M, Dauvilliers Y. Narcolepsy: clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15:519-539.
- [2] Mahoney CE, Cogswell A, Koralnik IJ, Scammell TE. The neurobiological basis of narcolepsy[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20:83-93.
- [3] Drissi NM, Warntjes M, Wessén A, Szakacs A, Darin N, Hallböök T, Landtblom AM, Gauffin H, Engström M. Structural anomaly in the reticular formation in narcolepsy type 1, suggesting lower levels of neuromelanin [J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 23:101875.
- [4] Ponz A, Khatami R, Poryazova R, Werth E, Boesiger P, Bassetti CL, Schwartz S. Abnormal activity in reward brain circuits in human narcolepsy with cataplexy[J]. *Ann Neurol*, 2010, 67:190-200.
- [5] Filardi M, D'Anselmo A, Agnoli S, Rubaltelli E, Mastria S, Mangiaruga A, Franceschini C, Piza F, Corazza GE, Plazzi G. Cognitive dysfunction in central disorders of hypersomnolence: a systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2021, 59:101510.
- [6] Lane JM, Qian J, Mignot E, Redline S, Scheer FAJL, Saxena R. Genetics of circadian rhythms and sleep in human health and disease[J]. *Nat Rev Genet*, 2023, 24:4-20.
- [7] Yamasaki M, Miyagawa T, Toyoda H, Khor SS, Liu X, Kuwabara H, Kano Y, Shimada T, Sugiyama T, Nishida H, Sugaya N, Tochigi M, Otowa T, Okazaki Y, Kaiya H, Kawamura Y, Miyashita A, Kuwano R, Kasai K, Tani H, Sasaki T, Honda Y, Honda M, Tokunaga K. Evaluation of polygenic risks for narcolepsy and essential hypersomnia[J]. *J Hum Genet*, 2016, 61:873-878.
- [8] American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)[M]. 3rd ed. Darien: AASM, 2014: 46-56.
- [9] Aiello EN, Pasotti F, Appollonio I, Bolognini N. Trajectories of MMSE and MoCA scores across the healthy adult lifespan in the Italian population[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2022, 34:2417-2420.
- [10] Haddad C, Salameh P, Sacre H, Clément JP, Calvet B. The use of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening tool to evaluate cognitive deficits in Lebanese in - patients with schizophrenia[J]. *Asian J Psychiatr*, 2022, 70:103029.
- [11] Llinàs-Reglà J, Vilalta-Franch J, López-Pousa S, Calvó-Pexas L, Torrents Rodas D, Garre-Olmo J. The Trail Making Test[J]. *Assessment*, 2017, 24:183-196.
- [12] Sáez-Atxukarro O, Del Pino R, Peña J, Schretlen DJ, Ibarretxe-Bilbao N, Ojeda N. Hopkins Verbal Learning Test - revised: normalization and standardization for Spanish population [J]. *Rev Neurol*, 2021, 72:35-42.
- [13] Thompson E. Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-A)[J]. *Occup Med (Lond)*, 2015, 65:601.
- [14] Yusuf M, Abera M, Getnet M, Dawud B. Psychometric properties of Hamilton Depression Rating Scale among people with epilepsy in Jimma University Medical Center, Neurology Clinic, Southwest Ethiopia, 2020: cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2023, 13:e070835.
- [15] Wang L, Fang X, Xu C, Pan N, Wang Y, Xue T, Zhang M, Cao

- J, Zhang J. Epworth sleepiness scale is associated with hypothyroidism in male patients with obstructive sleep apnea [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:1010646.
- [16] Zitsler J, Allen IE, Falgouts N, Le MM, Neylan TC, Kramer JH, Walsh CM. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) responses are modulated by total sleep time and wake after sleep onset in healthy older adults[J]. *PLoS One*, 2022, 17:e0270095.
- [17] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine[J]. *J Clin Sleep Med*, 2012, 8:597-619.
- [18] Dauvilliers Y, Barateau L, Lopez R, Rassin AL, Chenini S, Beziat S, Jaussent I. Narcolepsy Severity Scale: a reliable tool assessing symptom severity and consequences[J]. *Sleep*, 2020, 43:zsaa009.
- [19] Hansen BH, Andresen HN, Gjesvik J, Thorsby PM, Naerland T, Knudsen - Heier S. Associations between psychiatric comorbid disorders and executive dysfunctions in hypocretin-1 deficient pediatric narcolepsy type1[J]. *Sleep Med*, 2023, 109:149-157.
- [20] Wang X, Xiao F, Wang Y, Deng X, Chen Z, Dong X, Wang W, Li C, Xu Z, Wu H, Yu H, Su C, Wang Z, Tang X, Lv Y, Li Y, Sun S, Huang J, Hao L, Wei X, Deng L, Huang YS, Zhang J, Wing YK, Zhang J, Mignot E, Han F, Yu H. Changed epidemiology of narcolepsy before, during, and after the 2009 H1N1 pandemic: a nationwide narcolepsy surveillance network study in mainland China, 1990-2017 [J]. *Sleep*, 2023, 46:zsac325.
- [21] Han F, Lin L, Li J, Aran A, Dong SX, An P, Zhao L, Li M, Li QY, Yan H, Wang JS, Gao HY, Li M, Gao ZC, Strohl KP, Mignot E. Presentations of primary hypersomnia in Chinese children[J]. *Sleep*, 2011, 34:627-632.
- [22] van Holst RJ, van der Cruysen L, van Mierlo P, Lammers GJ, Cools R, Overeem S, Aarts E. Aberrant food choices after satiation in human orexin-deficient narcolepsy type 1[J]. *Sleep*, 2016, 39:1951-1959.
- [23] Ramanathan L, Siegel JM. Gender differences between hypocretin/orexin knockout and wild type mice: age, body weight, body composition, metabolic markers, leptin and insulin resistance[J]. *J Neurochem*, 2014, 131:615-624.
- [24] Wang Z, Wu H, Stone WS, Zhuang J, Qiu L, Xu X, Wang Y, Zhao Z, Han F, Zhao Z. Body weight and basal metabolic rate in childhood narcolepsy: a longitudinal study [J]. *Sleep Med*, 2016, 25:139-144.
- [25] Hanin C, Arnulf I, Maranci JB, Lecendreux M, Levinson DF, Cohen D, Laurent - Levinson C. Narcolepsy and psychosis: a systematic review[J]. *Acta Psychiatr Scand*, 2021, 144:28-41.
- [26] Khatami R, Luca G, Baumann CR, Bassetti CL, Bruni O, Canellas F, Dauvilliers Y, Del Rio - Villegas R, Feketeova E, Ferri R, Geisler P, Högl B, Jennum P, Kornum BR, Lecendreux M, Martins-da-Silva A, Mathis J, Mayer G, Paiva T, Partinen M, Peraita - Adrados R, Plazzi G, Santamaria J, Sonka K, Riha R, Tafti M, Wierzbicka A, Young P, Lammers GJ, Overeem S; European Narcolepsy Network. The European Narcolepsy Network (EU-NN) database[J]. *J Sleep Res*, 2016, 25:356-364.
- [27] Overeem S, van Nues SJ, van der Zande WL, Donjacour CE, van Mierlo P, Lammers GJ. The clinical features of cataplexy: a questionnaire study in narcolepsy patients with and without hypocretin-1 deficiency[J]. *Sleep Med*, 2011, 12:12-18.
- [28] Sardar H, Goldstein - Piekarski AN, Giardino WJ. Amygdala neurocircuitry at the interface between emotional regulation and narcolepsy with cataplexy [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17:1152594.
- [29] Luca G, Haba-Rubio J, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Donjacour CE, Mayer G, Javidi S, Iranzo A, Santamaria J, Peraita-Adrados R, Hor H, Kutalik Z, Plazzi G, Poli F, Pizza F, Arnulf I, Lecendreux M, Bassetti C, Mathis J, Heinzer R, Jennum P, Knudsen S, Geisler P, Wierzbicka A, Feketeova E, Pfister C, Khatami R, Baumann C, Tafti M; European Narcolepsy Network. Clinical, polysomnographic and genome-wide association analyses of narcolepsy with cataplexy: a European Narcolepsy Network study[J]. *J Sleep Res*, 2013, 22:482-495.
- [30] Sturzenegger C, Bassetti CL. The clinical spectrum of narcolepsy with cataplexy: a reappraisal[J]. *J Sleep Res*, 2004, 13:395-406.
- [31] Del Sette P, Veneruso M, Cordani R, Lecce S, Varallo G, Franceschini C, Venturino C, Pizza F, Plazzi G, Nobili L. Narcolepsy and emotions: is there a place for a theory of mind approach[J]? *Sleep Med*, 2023, 102:84-89.
- [32] Mombelli S, Ricordeau F, Gillard L, Lecca R, Vidal T, Pereira B, Beudin P, Vitello N, Bastuji H, Peter-Derex L, Fantini ML. Psychobehavioural profile in narcolepsy type 1 with and without REM sleep behaviour disorder [J]. *J Sleep Res*, 2023, 24:e13925.
- [33] Hansen BH, Andresen HN, Gjesvik J, Thorsby PM, Naerland T, Knudsen - Heier S. Associations between psychiatric comorbid disorders and executive dysfunctions in hypocretin-1 deficient pediatric narcolepsy type1[J]. *Sleep Med*, 2023, 109:149-157.
- [34] Quaedackers L, Van Gilst MM, Van Den Brandt I, Vilanova A, Lammers GJ, Markopoulos P, Overeem S. The burden of narcolepsy in adults: a population sampling study using personal media[J]. *Behav Sleep Med*, 2023, 29:1-11.
- [35] Ni K, Liu Y, Zhu X, Tan H, Zeng Y, Guo Q, Xiao L, Yu B. Changed cerebral white matter structural network topological characters and its correlation with cognitive behavioral abnormalities in narcolepsy type 1[J]. *Nat Sci Sleep*, 2022, 14:165-173.
- [36] Berry RB. *Sleep medicine* [M]. Gao H, Wang WE, Duan Y, Guo JJ, trans. Beijing: People's Military Medical Press, 2014: 74-81. [Berry RB. 睡眠医学基础[M]. 高和, 王莞尔, 段莹, 郭静静, 译. 北京: 人民军医出版社, 2014: 74-81.]
- [37] Pizza F, Vandi S, Ilioti M, Franceschini C, Liguori R, Mignot E, Plazzi G. Nocturnal sleep dynamics identify narcolepsy type 1 [J]. *Sleep*, 2015, 38:1277-1284.
- [38] Pizza F, Moghadam KK, Vandi S, Detto S, Poli F, Mignot E, Ferri R, Plazzi G. Daytime continuous polysomnography predicts MSLT results in hypersomnias of central origin [J]. *J Sleep Res*, 2013, 22:32-40.
- [39] Zhang Y, Ren R, Yang L, Zhang H, Shi Y, Vitiello MV, Tang X, Sanford LD. Comparative polysomnography parameters between narcolepsy type 1/type 2 and idiopathic hypersomnia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 63:101610.
- [40] Maski K, Mignot E, Plazzi G, Dauvilliers Y. Disrupted nighttime sleep and sleep instability in narcolepsy [J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18:289-304.
- [41] Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, Winkelmann J. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome [J]. *Lancet Neuro*, 2018, 17:994-1005.
- [42] Plazzi G, Ferri R, Antelmi E, Bayard S, Franceschini C, Cosentino FI, Abril B, Spruyt K, Provini F, Montagna P,

- Dauvilliers Y. Restless legs syndrome is frequent in narcolepsy with cataplexy patients[J]. *Sleep*, 2010, 33:689-694.
- [43] Um YH, Oh J, Kim SM, Kim TW, Seo HJ, Jeong JH, Hong SC. Differential characteristics of repeated polysomnography and multiple sleep latency test parameters in narcolepsy type 1 and type 2 patients: a longitudinal retrospective study [J]. *Sleep Breath*, 2022, 26:1939-1946.
- [44] Stražar M, Park J, Abelin JG, Taylor HB, Pedersen TK, Plichta DR, Brown EM, Eraslan B, Hung YM, Ortiz K, Clauser KR, Carr SA, Xavier RJ, Graham DB. HLA - II immunopeptidome profiling and deep learning reveal features of antigenicity to inform antigen discovery [J]. *Immunity*, 2023, 56: 1681 - 1698. e13.
- [45] Ollila HM, Sharon E, Lin L, Sinnott-Armstrong N, Ambati A, Yogeshwar SM, Hillary RP, Jolanki O, Faraco J, Einen M, Luo G, Zhang J, Han F, Yan H, Dong XS, Li J, Zhang J, Hong SC, Kim TW, Dauvilliers Y, Barateau L, Lammers GJ, Fronczek R, Mayer G, Santamaria J, Arnulf I, Knudsen-Heier S, Bredahl MKL, Thorsby PM, Plazzi G, Pizza F, Moresco M, Crowe C, Van den Eeden SK, Lecendreux M, Bourgin P, Kanbayashi T, Martínez-Orozco FJ, Peraita-Adrados R, Benetó A, Montplaisir J, Desautels A, Huang YS, Jennum P, Nevsimalova S, Kemlink D, Iranzo A, Overeem S, Wierzbicka A, Geisler P, Sonka K, Honda M, Högl B, Stefani A, Coelho FM, Mantovani V, Feketeova E, Wadelius M, Eriksson N, Smedje H, Hallberg P, Hesla PE, Rye D, Pelin Z, Ferini-Strambi L, Bassetti CL, Mathis J, Khatami R, Aran A, Nampoothiri S, Olsson T, Kockum I, Partinen M, Perola M, Kornum BR, Rueger S, Winkelmann J, Miyagawa T, Toyoda H, Khor SS, Shimada M, Tokunaga K, Rivas M, Pritchard JK, Risch N, Katalik Z, O'Hara R, Hallmayer J, Ye CJ, Mignot EJ; FinnGen. Narcolepsy risk loci outline role of T cell autoimmunity and infectious triggers in narcolepsy [J]. *Nat Commun*, 2023, 14: 2709.
- [46] Liblaur RS, Latorre D, Kornum BR, Dauvilliers Y, Mignot EJ. The immunopathogenesis of narcolepsy type 1 [J]. *Nat Rev Immunol*, 2023.[Epub ahead of print]
- [47] Tafti M, Hor H, Dauvilliers Y, Lammers GJ, Overeem S, Mayer G, Javidi S, Iranzo A, Santamaria J, Peraita-Adrados R, Vicario JL, Arnulf I, Plazzi G, Bayard S, Poli F, Pizza F, Geisler P, Wierzbicka A, Bassetti CL, Mathis J, Lecendreux M, Donjacour CE, van der Heide A, Heinzer R, Haba-Rubio J, Feketeova E, Högl B, Frauscher B, Benetó A, Khatami R, Cañellas F, Pfister C, Scholz S, Billiard M, Baumann CR, Ercilla G, Verduijn W, Claas FH, Dubois V, Nowak J, Eberhard HP, Pradervand S, Hor CN, Testi M, Tiercy JM, Katalik Z. DQB1 locus alone explains most of the risk and protection in narcolepsy with cataplexy in Europe[J]. *Sleep*, 2014, 37:19-25.
- [48] Alaez C, Lin L, Flores-AH, Vazquez M, Munguia A, Mignot E, Haro R, Baker H, Gorodezky C. Association of narcolepsy-cataplexy with HLA-DRB1 and DQB1 in Mexican patients: a relationship between HLA and gender is suggested [J]. *BMC Med Genet*, 2008, 9:79.
- [49] Jeong JH, Hong SC, Shin YK, Han JH, Lee SP. HLA-DQB1 allele and hypocretin in Korean narcoleptics with cataplexy [J]. *J Korean Med Sci*, 2007, 22:127-131.
- [50] Geremew D, Rahimi-Golkhandan A, Sadeghniaat-Haghighi K, Shakiba Y, Khajeh-Mehrzi A, Ansari-pour B, Izad M. Association study of HLA-DQB1*0602 allele in Iranian patients with narcolepsy [J]. *Iran J Allergy Asthma Immunol*, 2017, 16: 452-456.
- [51] Ollila HM, Ravel JM, Han F, Faraco J, Lin L, Zheng X, Plazzi G, Dauvilliers Y, Pizza F, Hong SC, Jennum P, Knudsen S, Kornum BR, Dong XS, Yan H, Hong H, Coquillard C, Mahlios J, Jolanki O, Einen M, Arnulf I, Högl B, Frauscher B, Crowe C, Partinen M, Huang YS, Bourgin P, Vaarala O, Desautels A, Montplaisir J, Mack SJ, Mindrinos M, Fernandez-Vina M, Mignot E. HLA-DPB1 and HLA class I confer risk of and protection from narcolepsy [J]. *Am J Hum Genet*, 2015, 96:136-146.
- [52] Stranks L, Ellender CM, Wong K, Naqvi H, Grunstein R, Yee BJ, Sivam S. Retrospective cohort study of hypersomnias of central origin from two Australian tertiary sleep disorders services [J]. *Intern Med J*, 2022.[Epub ahead of print]
- [53] Reading PJ. Update on narcolepsy [J]. *J Neurol*, 2019, 266:1809-1815.
- [54] Kachooei-Mohaghegh-Yaghoobi L, Rezaei-Rad F, Sadeghniaat-Haghighi K, Zamani M. The impact of the HLA DQB1 gene and amino acids on the development of narcolepsy [J]. *Int J Neurosci*, 2022, 132:706-713.

(收稿日期:2023-05-03)

(本文编辑:柏钰)

欢迎订阅 2023 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生健康委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017年版(即第8版)和2020年版(即第9版)核心期刊以及国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R。国际大16开型,彩色插图,48页,月刊,每月25日出版。每期定价15元,全年12册共计180元。2023年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路6号天津市环湖医院C座二楼,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.cjcn.org(英文)。