

发作性睡病免疫学机制

吴惠涓 杨涛 朱嫣 杨洋 赵忠新

【摘要】 发作性睡病是一种严重的睡眠障碍,其中猝倒型患者下丘脑大量 Hypocretin(Hcrt)/Orexin 能神经元缺失可能是自身免疫性因素选择性破坏下丘脑 Hcrt 能神经元所致。流行病学调查资料显示,发作性睡病发病率升高与甲型 H1N1 流感病毒感染、疫苗接种、化脓性链球菌感染密切相关;而且遗传因素(*HLA-DQB1*0602*、*P2RY11* 基因多态性)和自身免疫性因素(*TCR- α* 基因多态性、肿瘤坏死因子- α)亦参与其中。大剂量静脉滴注免疫球蛋白可暂时改善猝倒发作症状,但针对下丘脑 Hcrt 能神经元自身抗体或 T 细胞反应的治疗措施尚无确凿证据。随着对发作性睡病病因学研究的深入,其免疫学研究将是未来的热点领域。

【关键词】 发作性睡病; 免疫系统疾病; 综述

Research progress of immunologic mechanism of narcolepsy

WU Hui-juan, YANG Tao, ZHU Yan, YANG Yang, ZHAO Zhong-xin

Department of Neurology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200003, China

Corresponding author: ZHAO Zhong-xin (Email: zhaozx@medmail.com.cn)

【Abstract】 Narcolepsy is a severe neurological sleep disorder, which is caused by the large loss of Hypocretin (Hcrt)/Orexin producing neurons in the hypothalamus in narcolepsy with cataplexy patients. It is likely the result of an autoimmune process that causes selective destruction of Hcrt neurons in the hypothalamus. It has been known that narcolepsy is associated with the human leukocyte antigens (*HLA-DR2* and *HLA - DQB1*0602*). Recent epidemic data have shown a robust incidence of disease onset associated with pandemic H1N1 -infection, H1N1 vaccination and streptococcus pyogenes infection. A genome-wide association variants in *P2RY11* are associated with narcolepsy. Narcolepsy is associated with polymorphisms of the genes encoding T cell receptor- α (*TCR- α*) and tumor necrosis factor- α (*TNF- α*). Several cases report successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset, but the effects are not persistent. However, there is no significant evidence of narcolepsy specific antibodies or T cell reactions found, and the relations with cytokines and central nervous system inflammatory cells have not been elaborated well. It is still a big challenge for further study.

【Key words】 Narcolepsy; Immune system diseases; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81100990, 81171252), "Twelfth Five-Year" Major Foundation by the Ministry of Science and Technology of China (No. 2011ZXJ09202-015), Key Fund Project by Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 11411950203) and Shanghai Health Bureau Youth Project (No. 2010Y048).

发作性睡病(narcolepsy)是一种严重的睡眠-觉

醒节律障碍性疾病,主要表现为白天反复发作无法遏制的睡眠和夜间睡眠片段化,可伴猝倒发作、睡眠瘫痪、入睡前幻觉、体质量增加和心理行为异常等。既往研究认为发作性睡病是终身性疾病^[1]。自 1999 年 Chemelli 等^[2]首次通过 *Hypocretin(Hcrt)/Orexin* 基因突变或选择性敲除制备小鼠和犬发作性睡病模型以来,有临床研究进一步证实发作性睡病猝倒型患者脑脊液 Hcrt-1 水平明显降低(< 110 pg/ml 或低于正常参考值的 1/3)^[3-4],甚至低至不能检出的水

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.005

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81100990);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81171252);国家科技部“十二五”重大专项课题(项目编号:2011ZXJ09202-015);上海市科委科研计划重点项目(项目编号:11411950203);上海市卫生局青年科研项目(项目编号:2010Y048)

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院神经内科

通讯作者:赵忠新(Email:zhaozx@medmail.com.cn)

平。尸检结果亦显示,发作性睡病猝倒型患者下丘脑 Hcrt 能神经元特异性缺失 95%^[5-6]。下丘脑 Hcrt 能神经元特异性缺失导致发作性睡病猝倒型的病理学特征已被普遍认同。Hcrt 作为重要的神经递质,不仅影响摄食行为、调节能量代谢,还参与调控睡眠-觉醒周期^[7]。对于引起下丘脑大量 Hcrt 能神经元特异性缺失,而与其共存于下丘脑腹外侧的促黑色素细胞却不受影响的原因^[3,8],长期以来一直有自身免疫性因素特异性破坏下丘脑 Hcrt 能神经元的学说。有研究显示,发作性睡病猝倒型与人类白细胞抗原(HLA)^[9]和 T 细胞受体(TCR)^[10]等基因多态性密切相关,提示可能通过特定的人类白细胞抗原-肽-T 细胞受体损伤 Hcrt 能神经元。2009 年以后的大量研究发现,冬季感染、甲型 H1N1 流感病毒感染和疫苗接种可使发作性睡病发病率明显升高,并与化脓性链球菌感染明显相关,进一步支持免疫诱导学说。有研究表明,发病早期静脉注射高剂量免疫球蛋白可以缓解,甚至暂时消除临床症状。本文根据近年研究成果,对发作性睡病自身免疫性机制的研究进展进行概述。

一、流行病学调查研究——H1N1 疫苗接种、感染与化脓性链球菌

继 2009-2010 年甲型 H1N1 流感在世界范围大流行后,芬兰和瑞典的医疗机构报道,接种流感疫苗的儿童发生发作性睡病的风险增加 6~9 倍^[11],其致病原因来自该疫苗配方中的佐剂 AS03(角鲨烯和 α -生育酚的组合),而使用不含 AS03 佐剂疫苗的国家(如美国)仅有少数病例报道^[12]。目前佐剂 AS03 已被证明能够诱导免疫应答的激活,其参与发作性睡病可能涉及两种机制,即 H1N1 流感病毒的特异性免疫应答反应和由疫苗介导的免疫系统广泛激活^[13]。一项来自中国的大样本回顾性临床研究(受试者主要为儿童)结果显示,2009 年冬季甲型 H1N1 流感大流行后,北京地区新发发作性睡病病例增加 3 倍,而疫苗接种与发病率并未显示出明显的相关性;发作性睡病具有季节性,发病高峰出现在 4 月,是最低发病率(9 月)的 6.70 倍,较甲型 H1N1 流感病毒感染高峰期晚 5~7 个月^[14]。提示甲型 H1N1 流感病毒感染和冬季感染均可能增加儿童发作性睡病的易感性。

有研究显示,上呼吸道化脓性链球菌感染可能与发作性睡病有关^[15]。一项临床病例对照试验发现,甲型 H1N1 流感病毒感染或疫苗接种后的发作

性睡病猝倒型患者抗链球菌溶血素“O”(ASO)抗体阳性率为 69%^[16]。另一项研究显示,发作性睡病患者发病 3 年内抗链球菌溶血素“O”抗体阳性率为 51%,而对照者仅为 19%^[15]。链球菌作为一类超抗原(SAg),可能通过非特异性作用,如广泛的免疫应答激活[也称旁观者激活(bystander activation)]或自身免疫反应性 T 细胞、炎性介质、发热,造成血-脑脊液屏障通透性增加而使发作性睡病风险增加^[17]。

二、基因易感性

1. *HLA-DQB1*0602* 及 *HLA-DR2* 基因 发作性睡病与特定的 HLA II 类等位基因明显相关^[18-19],相关基因位点为 *HLA-DQ1* 和 *HLA-DR2*;在不同种族中均显著相关,尤其是 *HLA-DQB1*0602*^[18-22]在正常人群中的检出率为 12%~38%,而在发作性睡病猝倒型患者中高达 85%,而且大多数与 *HLA-DR2*(*HLA-DRB1*1501*)基因共同存在^[21]。*HLA-DQB1*0602* 等位基因作为纯合子存在时,与发作性睡病的相关性更强^[21]。这一研究结果在中国人、日本人、非裔美国人和高加索裔美国人等不同种族中均被证实。同时也有研究显示,一些 HLA 等位基因(如 *DQB1*0601*、*DQB1*0502*、*DQB1*0603* 和 *DQA1*01*)可以减少发作性睡病的风险^[21-23]。*HLA* 相关疾病强烈提示自身免疫性疾病^[1],例如,*HLA-DR3* 和 *HLA-DR2* 是与系统性红斑狼疮(SLE)密切相关的主要组织相容性复合物(MHC) II 类基因的位点;*HLA-DRB1*1501* 扩展单倍体型基因与多发性硬化(MS)相关。然而, MHC II 类基因与自身免疫反应相关的具体机制尚不明确,可能存在 3 种机制^[13]:(1)与疾病相关的 *HLA* 同种异型基因可使特异性自身抗原更易提呈给自身免疫反应性 T 细胞,从而使外周自身免疫反应发生缺陷,导致自身免疫性疾病。(2)与疾病相关的 *HLA* 基因可导致 T 细胞受体在中枢神经系统免疫耐受形成中产生潜在的自身免疫反应特性。(3)自身免疫反应是由于病变组织中的 *HLA* 基因异常表达或过表达所致。

2. *TCR- α* 、*P2RY11* 及 *CPT1B-CHKB* 基因 近年研究发现,发作性睡病/Hcrt 缺乏与 T 细胞受体 α (*TCR- α*)基因 rs1154155C 和嘌呤受体亚型 2Y11(*P2RY11*)rs2305795A 基因多态性存在相关性^[10,24],此亦进一步支持自身免疫攻击学说。T 细胞受体在 T 细胞中表达,为目前已知的主要组织相容性复合物 II 的唯一天然受体,包含一条 α 链和 β 链。与免疫球蛋白的基因位点相似,其 DNA 重组可使 *TCR* 表达

呈现多样性。这种体细胞重组首先在 DNA 水平上进行重排,形成可表达 *TCR* 的功能性基因,从而导致 *TCR* 多样表达。T 细胞受体是适应性免疫反应不可或缺的部分,其与发作性睡病的强关联性进一步提示,一个针对 Hcrt 能神经元的特异性单肽可以通过人类白细胞抗原介导的特异性 T 细胞而产生自身免疫性反应。一项人类全基因组相关性研究 (GWAS) 共纳入 3 个族群 3406 例发作性睡病患者,结果显示, *P2RY11* 与发作性睡病存在相关性^[24]。*P2RY11* 为 ATP 受体,具有免疫调节作用,如调节免疫细胞趋化、成熟和调控细胞死亡^[25],其在 CD8⁺ T 细胞和自然杀伤 T 细胞 (NKT) 中异常表达,并参与 ATP 诱导的 CD8⁺ T 细胞和自然杀伤 T 细胞死亡。*P2RY11* 在细胞毒性 T 细胞呈高表达,表明免疫系统参与发作性睡病的发病。有文献报道,肉毒碱棕榈酰基转移酶 1B-胆碱/乙胺激酶 (*CPT1B-CHKB*) rs5770917C 基因多态性存在于日本发作性睡病患者中^[26]。rs5770917C 位于 *CPT1B* 和 *CHKB* 位点之间,并调节其表达。*CPT1B* 是一种代谢酶,参与肉毒碱穿梭和调节脂肪酸 β 氧化,还参与调节小鼠快速眼动睡眠期 (REM) θ 频率^[27]。胆碱/乙胺激酶磷酸化胆碱是乙酰胆碱前体,参与调节快速眼动睡眠和觉醒。因此, *CPT1B-CHKB* 基因多态性很可能与病理性快速眼动睡眠和觉醒异常有关。Han 等^[28] 的研究显示,国人发作性睡病与 *TCR- α* 和 *P2RY11* 基因多态性具有强关联性和剂量依赖性,而与 *CPT1B-CHKB* 基因多态性并无相关性。

三、自身抗体

自身免疫性疾病确诊需依赖存在 T 细胞反应证据或存在下丘脑 Hcrt 能神经元自身抗体。尽管进行了广泛研究,但结果并不明确。早期的一项研究显示,15 例发作性睡病患者中 2 例分别于发病后 7 和 33 年在脑脊液中检出寡克隆区带 (OB) 阳性,其中 1 例伴 IgG 指数升高^[29]。目前仍无证据证明发作性睡病早期脑脊液寡克隆区带阳性或 IgG 指数即升高。最近的一项研究显示,发作性睡病猝倒型和特发性嗜睡症患者 IgG 主要亚型表达水平改变,外周血 Hcrt-A 自身抗体 IgG 和 IgM 总体水平升高,但其游离水平并不升高,且其总体水平在发作性睡病和特发性嗜睡症患者中均升高^[30],由于这些自身抗体总体水平的升高并不特异性局限于 Hcrt 缺乏患者,故对临床的指导意义尚不明确。

Hcrt 能神经元表达同源性 Tribbles2 (TRIB2) 蛋

白,在其他神经元中也呈非特异性表达^[31]。随着抗 TRIB2 抗体的陆续报道,发作性睡病自身免疫学受到更多关注^[31-33]。有研究显示,抗 TRIB2 抗体在小鼠下丘脑可特异性识别 Hcrt 能神经元^[32];约有 25% 的发作性睡病猝倒型伴 *HLA-DQB1*0602* 阳性患者的抗 TRIB2 抗体水平升高,且以疾病早期 (发病 2.30 年内) 升高更明显^[32]。也有相反观点认为,抗 TRIB2 抗体可能并不是引起特定 Hcrt 能神经元破坏的始动因素,更可能是下游效应^[33]。

下丘脑 Hcrt 能神经元还表达胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (IGFBP3),其在发作性睡病患者脑组织中表达减少^[34],故认为该蛋白可能是自身免疫性反应的靶点。但在发作性睡病患者的血清和脑脊液中均未检测到 IGFBP3 的特异性抗体,且其在脑脊液的表达水平并未下降。因此证据不足以支持 IGFBP3 参与发作性睡病的发病。

四、细胞因子

肿瘤坏死因子 (TNF) 是多向性炎性因子,参与调节睡眠、神经系统发育、食欲和内分泌等生理和病理过程。在中枢神经系统, TNF 主要由小胶质细胞、星形胶质细胞和神经元分泌^[35]。有研究显示, TNF- α 在发作性睡病、感染相关嗜睡、睡眠呼吸暂停综合征等睡眠障碍中发挥重要作用^[36]。目前关于发作性睡病细胞因子的研究存在结果不一致的现象。有一项针对细胞因子 (诸如 IL-1 β 、1 α 、2、6 和 TNF- α 、 β), 以及单核细胞和淋巴细胞分泌功能、T 细胞亚群、自然杀伤 T 细胞活性的临床研究发现,与对照组相比,发作性睡病组患者仅脂多糖刺激单核细胞分泌 IL-1 增加,而其余细胞因子和 T 细胞亚群并无明显变化^[37]。此后,另一项采用高敏酶联免疫吸附试验 (ELISA) 的研究显示,发作性睡病组患者 TNF- α 和生长激素水平均较对照组明显升高^[38]。

针对 TNF 等位基因的研究发现,可溶性肿瘤坏死因子受体 p75 (*sTNFRp75*) 等位基因在发作性睡病患者中出现频率较高^[39]。此后一项较大样本的重复性研究也揭示发作性睡病患者血清 *sTNFRp75* 等位基因表达水平显著升高,而 TNF 水平无明显变化,且 *sTNFRp75* 等位基因与 *HLA-DQB1*0602* 等位基因相关^[36]。这些研究提示 *sTNFRp75* 等位基因多态性可能参与发作性睡病的遗传易感性。然而采用 RNA 原位杂交法对发作性睡病患者死后下丘脑的病理学研究并未检测出 TNF 在下丘脑中的异常表达^[3]。

五、中枢神经系统炎症反应

炎性细胞浸润是免疫性疾病的证据。但在发作性睡病患者脑组织中却难以找到这样的证据。发作性睡病虽然影响生活质量,但通常对寿命没有明显影响,迄今仍没有发作性睡病初期脑组织病理学的研究资料。一项对 Hcrt 能神经元基因突变早发型(出生后 6 个月发病)患者的随访研究显示,发病数十年后脑组织病理检查可见下丘脑腹外侧穹窿周围有少量星形胶质细胞^[4],而免疫组织化学 HLA-DR 染色可见无论是在白质还是灰质中小胶质细胞均分布正常。由于 HLA-DR 表达上调和小胶质细胞活化是中枢神经系统免疫介导炎症反应的特征性改变,而这些证据在发作性睡病患者脑组织中缺乏,提示 Hcrt 能神经元死亡可能并非通过经典的星形胶质细胞或小胶质细胞途径介导。

六、免疫球蛋白治疗

静脉注射高剂量免疫球蛋白治疗发作性睡病,一直受到关注和争议。Dauvilliers 等^[40]曾报告 4 例发作性睡病患者,其中 3 例为发病早期患者,静脉注射免疫球蛋白治疗,而未服用抗猝倒药物,均临床获益,随访 7 个月,症状控制良好。Valko 等^[41]采用同样方法治疗 4 例患者,发现静脉注射免疫球蛋白可使部分患者暂时获益数周,但不能持久。此后, Duvilliers 等^[42]对 1 例发病 15 天的患者采用静脉注射高剂量免疫球蛋白治疗,3 个疗程后复查脑脊液发现 Hcrt 水平由发病早期的无法检出恢复至正常水平,同时伴平均多次睡眠潜伏期试验(MSLT)睡眠潜伏期延长和猝倒症状改善,而停止静脉注射高剂量免疫球蛋白后,症状再次出现,最终予以莫达非尼口服治疗,这项病例报道为免疫球蛋白可以保护下丘脑 Hcrt 能神经元免于丧失提供了强有力的证据。然而此后鲜有研究重复该结果。迄今为止,尚无糖皮质激素或免疫抑制药成功缓解或治疗发作性睡病的证据。

七、结语

关于发作性睡病的发病机制目前已达成共识:系多种遗传因素和环境因素共同致病^[43]。一项对同卵双生子的研究发现,17 例发作性睡病猝倒型患者的孪生兄弟姊妹中仅 5 例(5/17)患病^[44],表明遗传因素无法单独致病。普遍观点认为,感染是诱发因素,可促进存在基因易感性的个体发病或提早发病,但可能并不增加发作性睡病的终身发病率。尽管自身免疫性因素致病的关键证据,如某种特异

性抗体、T 细胞反应活化等仍然缺乏,但目前已有的研究证据均已清晰而有力地呈现出该病多种自身免疫性、遗传性因素共同参与致病的特点。鉴于既往研究的受试者在参与研究时大多已发病数月至数年,若对发作性睡病患者发病超早期,甚至在临床症状不典型时即进行高特异性、高敏感性抗体检测,可能会对其发病机制研究有所突破。此外,新兴发展的功能影像学技术、光遗传学技术也为该病的病因学机制研究带来希望。相信随着对发作性睡病免疫机制和基因位点的深入研究,必将发现更多、更有价值的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet*, 2007, 369:499-511.
- [2] Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, Elmquist JK, Scammell T, Lee C, Richardson JA, Williams SC, Xiong Y, Kisanuki Y, Fitch TE, Nakazato M, Hammer RE, Saper CB, Yanagisawa M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 1999, 98:437-451.
- [3] Peyron C, Faraco J, Rogers W, Ripley B, Overeem S, Charnay Y, Nevsimalova S, Aldrich M, Reynolds D, Albin R, Li R, Hungs M, Pedrazzoli M, Padigaru M, Kucherlapati M, Fan J, Maki R, Lammers GJ, Bouras C, Kucherlapati R, Nishino S, Mignot E. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. *Nat Med*, 2000, 6:991-997.
- [4] Thannickal TC, Moore RY, Nienhuis R, Ramanathan L, Gulyani S, Aldrich M, Cornford M, Siegel JM. Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 2000, 27:469-474.
- [5] Nishino S, Ripley B, Overeem S, Lammers GJ, Mignot E. Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, 2000, 355:39-40.
- [6] Baumann CR, Bassetti CL. Hypocretins (orexins) and sleep-wake disorders. *Lancet Neurol*, 2005, 4:673-682.
- [7] Gao YH, Han F. Narcolepsy. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2008, 8:174-178. [高莹卉, 韩芳. 发作性睡病. 中国现代神经疾病杂志, 2008, 8:174-178.]
- [8] Thannickal TC, Nienhuis R, Siegel JM. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. *Sleep*, 2009, 32:993-998.
- [9] Mignot E, Hayduk R, Black J, Grumet FC, Guilleminault C. HLA DQB1*0602 is associated with cataplexy in 509 narcoleptic patients. *Sleep*, 1997, 20:1012-1020.
- [10] Hallmayer J, Faraco J, Lin L, Hesselson S, Winkelmann J, Kawashima M, Mayer G, Plazzi G, Nevsimalova S, Bourgin P, Hong SC, Honda Y, Honda M, Högl B, Longstreth WT Jr, Montplaisir J, Kemlink D, Einen M, Chen J, Musone SL, Akana M, Miyagawa T, Duan J, Desautels A, Erhardt C, Hesla PE, Poli F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Ton TG, Kvale M, Kolesar L, Dobrovolná M, Nepom GT, Salomon D, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Young T, Peppard P, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Mignot E. Narcolepsy is strongly associated with the T-cell receptor alpha locus. *Nat Genet*, 2009, 41:708-711.
- [11] Partinen M, Saarenpää - Heikkilä O, Ilveskoski I, Hublin C,

- Linna M, Olsén P, Nokelainen P, Alén R, Wallden T, Espo M, Rusanen H, Olme J, Sättilä H, Arikka H, Kaipainen P, Julkunen I, Kirjavainen T. Increased incidence and clinical picture of childhood narcolepsy following the 2009 H1N1 pandemic vaccination campaign in Finland. *PLoS One*, 2012, 7:E33723.
- [12] National Institute for Health and Welfare. National Institute for Health and Welfare recommends discontinuation of Pandemrix vaccinations, 2011[2010-08-25]. <http://www.thl.fi/doc/en/22930>.
- [13] Mueller DL. Mechanisms maintaining peripheral tolerance. *Nat Immunol*, 2010, 11:21-27.
- [14] Han F, Lin L, Warby SC, Faraco J, Li J, Dong SX, An P, Zhao L, Wang LH, Li QY, Yan H, Gao ZC, Yuan Y, Strohl KP, Mignot E. Narcolepsy onset is seasonal and increased following the 2009 H1N1 pandemic in China. *Ann Neurol*, 2011, 70:410-417.
- [15] Aran A, Lin L, Nevsimalova S, Plazzi G, Hong SC, Weiner K, Zeitner J, Mignot E. Elevated anti-streptococcal antibodies in patients with recent narcolepsy onset. *Sleep*, 2009, 32:979-983.
- [16] Longstreth WT Jr, Ton TG, Koepsell TD. Narcolepsy and streptococcal infections. *Sleep*, 2009, 32:1548.
- [17] Snider LA, Swedo SE. Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system. *Curr Opin Neurol*, 2003, 16:359-365.
- [18] Juji T, Matsuki K, Tokunaga K, Naohara T, Honda Y. Narcolepsy and HLA in the Japanese. *Ann NY Acad Sci*, 1988, 540:106-114.
- [19] Tafti M. Genetic aspects of normal and disturbed sleep. *Sleep Med*, 2009, 10:S17-21.
- [20] Mignot E. Genetic and familial aspects of narcolepsy. *Neurology*, 1998, 50:S16-22.
- [21] Mignot E, Lin L, Rogers W, Honda Y, Qiu X, Lin X, Okun M, Hohjoh H, Miki T, Hsu S, Leffell M, Grumet F, Fernandez-Vina M, Honda M, Risch N. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. *Am J Hum Genet*, 2001, 68:686-699.
- [22] Matsuki K, Grumet FC, Lin X, Gelb M, Guilleminault C, Dement WC, Mignot E. DQ (rather than DR) gene marks susceptibility to narcolepsy. *Lancet*, 1992, 339:1052.
- [23] Hor H, Kutalik Z, Dauvilliers Y, Valsesia A, Lammers GJ, Donjacour CE, Iranzo A, Santamaria J, Peraita A, Vicario JL, Overeem S, Arnulf I, Theodorou I, Jennum P, Knudsen S, Bassetti C, Mathis J, Lecendreux M, Mayer G, Geisler P, Benetó A, Petit B, Pfister C, Bürki JV, Didelot G, Billiard M, Ercilla G, Verduijn W, Claas FH, Vollenweider P, Waeber G, Waterworth DM, Mooser V, Heinzer R, Beckmann JS, Bergmann S, Tafti M. Genome-wide association study identifies new HLA class II haplotypes strongly protective against narcolepsy. *Nat Genet*, 2010, 42:786-789.
- [24] Kornum BR, Kawashima M, Faraco J, Lin L, Rico TJ, Hesselson S, Axtell RC, Kuipers H, Weiner K, Hamacher A, Kassack MU, Han F, Knudsen S, Li J, Dong X, Winkelmann J, Plazzi G, Nevsimalova S, Hong SC, Honda Y, Honda M, Högl B, Ton TG, Montplaisir J, Bourgin P, Kemlink D, Huang YS, Warby S, Eimen M, Eshragh JL, Miyagawa T, Desautels A, Ruppert E, Hesla PE, Poli F, Pizza F, Frauscher B, Jeong JH, Lee SP, Strohl KP, Longstreth WT Jr, Kvale M, Dobrovolna M, Ohayon MM, Nepom GT, Wichmann HE, Rouleau GA, Gieger C, Levinson DF, Gejman PV, Meitinger T, Peppard P, Young T, Jennum P, Steinman L, Tokunaga K, Kwok PY, Risch N, Hallmayer J, Mignot E. Common variants in P2RY11 are associated with narcolepsy. *Nat Genet*, 2011, 43:66-71.
- [25] Gorini S, Callegari G, Romagnoli G, Mammi C, Mavilio D, Rosano G, Fini M, Di Virgilio F, Gulinelli S, Falzoni S, Cavani A, Ferrari D, la Sala A. ATP secreted by endothelial cells blocks CX3CL1-elicited natural killer cell chemotaxis and cytotoxicity via P2Y11 receptor activation. *Blood*, 2010, 115:4492-4500.
- [26] Miyagawa T, Kawashima M, Nishida N, Ohashi J, Kimura R, Fujimoto A, Shimada M, Morishita S, Shigetani T, Lin L, Hong SC, Faraco J, Shin YK, Jeong JH, Okazaki Y, Tsuji S, Honda M, Honda Y, Mignot E, Tokunaga K. Variant between CPT1B and CHKB associated with susceptibility to narcolepsy. *PLoS One*, 2009, 4:E5394.
- [27] Tafti M, Petit B, Chollet D, Neidhart E, de Bilbao F, Kiss JZ, Wood PA, Franken P. Deficiency in short-chain fatty acid beta-oxidation affects theta oscillations during sleep. *Nat Genet*, 2003, 34:320-325.
- [28] Han F, Lin L, Li J, Aran A, Dong SX, An P, Zhao L, Li QY, Yan H, Wang JS, Gao HY, Li M, Gao ZC, Strohl KP, Mignot E. TCRA, P2RY11, and CPT1B/CHKB associations in Chinese narcolepsy. *Sleep Med*, 2012, 13:269-272.
- [29] Fredrikson S, Carlander B, Billiard M, Link H. CSF immune variables in patients with narcolepsy. *Acta Neurol Scand*, 1990, 81:253-254.
- [30] Deloumeau A, Bayard S, Coquerel Q, Déchelotte P, Bole-Feysot C, Carlander B, Cochen De Cock V, Fetissoff SO, Dauvilliers Y. Increased immune complexes of hypocretin autoantibodies in narcolepsy. *PLoS One*, 2010, 13:E13320.
- [31] Cvetkovic-Lopes V, Bayer L, Dorsaz S, Maret S, Pradervand S, Dauvilliers Y, Lecendreux M, Lammers GJ, Donjacour CE, Du Pasquier RA, Pfister C, Petit B, Hor H, Mühlethaler M, Tafti M. Elevated tribbles homolog 2-specific antibody levels in narcolepsy patients. *J Clin Invest*, 2010, 120:713-719.
- [32] Kawashima M, Lin L, Tanaka S, Jennum P, Knudsen S, Nevsimalova S, Plazzi G, Mignot E. Anti-tribbles homolog 2 (TRIB2) autoantibodies in narcolepsy are associated with recent onset of cataplexy. *Sleep*, 2010, 33:869-874.
- [33] Toyoda H, Tanaka S, Miyagawa T, Honda Y, Tokunaga K, Honda M. Anti-tribbles homolog 2 autoantibodies in Japanese patients with narcolepsy. *Sleep*, 2010, 33:875-878.
- [34] Makoto H, Krister SE, Shengwen Z, Tanaka S, Lin L, Salehi A, Hesla PE, Maehlen J, Gaus SE, Yanagisawa M, Sakurai T, Taheri S, Tsuchiya K, Honda Y, Mignot E. IGFBP3 colocalizes with and regulates hypocretin (Orexin). *PLoS One*, 2009, 4: E4254.
- [35] Probert L, Akassoglou K. Glial expression of tumor necrosis factor in transgenic animals: how do these models reflect the "normal situation"? *Glia*, 2001, 36:212-219.
- [36] Himmerich H, Beitzinger PA, Fulda S, Wehrle R, Linseisen J, Wolfram G, Himmerich S, Gedrich K, Wetter TC, Pollmächer T. Plasma levels of tumor necrosis factor alpha and soluble tumor necrosis factor receptors in patients with narcolepsy. *Arch Intern Med*, 2006, 166:1739-1743.
- [37] Hinze-Selch D, Wetter TC, Zhang Y, Lu HC, Albert ED, Mullington J, Wekerle H, Holsboer F, Pollmächer T. In vivo and in vitro immune variables in patients with narcolepsy and HLA-DR2 matched controls. *Neurology*, 1998, 50:1149-1152.
- [38] Okun ML, Giese S, Lin L, Eimen M, Mignot E, Coussons-Read ME. Exploring the cytokine and endocrine involvement in narcolepsy. *Brain Behav Immun*, 2004, 18:326-332.
- [39] Hohjoh H, Nakayama T, Ohashi J, Miyagawa T, Tanaka H, Akaza T, Honda Y, Juji T, Tokunaga K. Significant association of a single nucleotide polymorphism in the tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) gene. *Tissue Antigens*, 1999, 54:138-145.
- [40] Dauvilliers Y, Carlander B, Rivier F, Touchon J, Tafti M. Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset. *Ann Neurol*, 2004, 56:905-908.

- [41] Valko PO, Khatami R, Baumann CR, Bassetti CL. No persistent effect of intravenous immunoglobulins in patients with narcolepsy with cataplexy. *J Neurol*, 2008, 255:1900-1903.
- [42] Dauvilliers Y, Abril B, Mas E, Michel F, Tafti M. Normalization of hypocretin-1 in narcolepsy after intravenous immunoglobulin treatment. *Neurology*, 2009, 73:1333-1334.
- [43] Dong LL, Liu XQ. Advances in neurobiological study on narcolepsy and its future orientation. *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. *中国现代神经疾病杂志*, 2005, 5:256-258.]
- [44] Dauvilliers Y, Maret S, Bassetti C, Carlander B, Billiard M, Touchon J, Tafti M. A monozygotic twin pair discordant for narcolepsy and CSF hypocretin-1. *Neurology*, 2004, 62:2137-2138.

(收稿日期:2013-03-21)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(三)

- 扩张型心肌病 dilated cardiomyopathy(DCM)
- 辣根过氧化物酶 horseradish peroxidase(HRP)
- 蓝斑 locus coeruleus(LC)
- 雷帕霉素靶蛋白
mammalian target of rapamycin(mTOR)
- X连锁扩张型心肌病
X-linked dilated cardiomyopathy(XLDC)
- 良性家族性婴儿惊厥
benign familial infantile seizures(BFIS)
- 绿色荧光蛋白 green fluorescent protein(GFP)
- 麦考酚吗乙酯 mycophenolate mofetil(MMF)
- 慢波睡眠 slow wave sleep(SWS)
- 慢性阻塞性肺病
chronic obstructive pulmonary disease(COPD)
- 美国国立卫生研究院卒中量表
National Institutes of Health Stroke Scale(NIHSS)
- 美国精神障碍诊断与统计手册第4版
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
Fourth Edition(DSM-IV)
- 美国肯塔基州行为危险因素监控系统
Kentucky Behavioral Risk Factor Surveillance System
(KBRFSS)
- 美国睡眠医学会
American Academy of Sleep Medicine(AASM)
- 蒙特利尔认知评价量表
Montreal Cognitive Assessment(MoCA)
- 囊泡相关膜蛋白-2
vesicle-associated membrane protein-2(VAMP-2)
- 脑实质分数 brain parenchymal fraction(BPF)
- 脑肿瘤干细胞 brain tumor stem cells(BTSCs)
- 内淋巴囊肿 endolymphatic sac tumor(ELST)
- 内在光敏视网膜神经节细胞
intrinsically photosensitive retinal ganglion cells(ipRGCs)
- 逆转录-聚合酶链反应
reverse transcription-polymerase chain reaction(RT-PCR)
- 帕金森病 Parkinson's disease(PD)
- 偏瘫型偏头痛 hemiplegic migraine(HM)
- 轻度认知损害
mild cognitive impairment(MCI)
- 全基因组相关性研究
Genome-Wide Association Study(GWAS)
- 热性惊厥 febrile convulsions(FC)
- 人类白细胞抗原 human leukocyte antigen(HLA)
- 认知行为疗法 cognitive behavioral treatment(CBT)
- 肉毒碱棕榈酰基转移酶 carnitine palmitoyltransferase(CPT)
- 入睡后觉醒 wake after sleep onset(WASO)
- 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇
phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate(PIP₃)
- Stroop 色词测验 Stroop Color-Word Test(CWT)
- 上皮膜抗原 epithelial membrane antigen(EMA)
- 射血分数 ejection fraction(EF)
- 神经干细胞 neural stem cells(NSCs)
- 神经干/祖细胞 neural stem/progenitor cells(NSPCs)
- 神经肽 S neuropeptide S(NPS)
- 神经元特异性烯醇化酶 neuron-specific enolase(NSE)
- 肾小球滤过率估计值
estimated glomerular filtration rate(eGFR)
- 十二烷基磺酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳
sodium dodecyl sulfate-polyacrylamide gel electrophoresis
(SDS-PAGE)
- 视交叉上核 suprachiasmatic nucleus(SCN)
- 视觉诱发电位 visual evoked potential(VEP)
- 视神经脊髓炎 neuromyelitis optica(NMO)
- 视神经脊髓炎谱系疾病
neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOSDs)
- 嗜铬素 A chromogranin A(CgA)
- Epworth 嗜睡量表 Epworth Sleepiness Scale(ESS)
- 水通道蛋白 4 aquaporin 4(AQP4)
- 睡眠剥夺 sleep deprivation(SD)
- 睡眠呼吸暂停低通气指数 apnea hypopnea index(AHI)
- 睡眠呼吸暂停综合征 sleep apnea syndrome(SAS)
- 睡眠片段化 sleep fragmentations(SF)
- 睡眠潜伏期 sleep latency(SL)
- 睡眠效率 sleep efficiency(SE)
- 睡眠障碍国际分类
International Classification of Sleep Disorders(ICSD)