

# 1型发作性睡病认知功能障碍的研究进展

刘雨欣<sup>1,2,3,4</sup>, 谢亮<sup>1,2,3,4</sup>综述, 邓丽影<sup>1,2,3,4</sup>审校

**摘要:** 认知功能障碍是1型发作性睡病(narcolepsy type 1, NT1)的常见症状之一,严重影响患者的学习工作。目前研究表明,NT1患者在注意力、记忆、执行功能等认知领域存在显著障碍。NT1认知功能障碍具体机制不明确,动物研究显示脑脊液食欲素分泌缺乏与认知障碍密切相关,同时近些年来神经影像学已结合不同的研究方法应用于NT1认知障碍机制的研究,能反映相关结构和功能异常。1型发作性睡病的认知功能障碍治疗至今仍缺乏有循证依据的治疗手段。本文对1型发作性睡病的认知功能障碍进展做一综述。

**关键词:** 1型发作性睡病; 认知功能; 食欲素; 功能磁共振

**中图分类号:** R338.63

**文献标识码:** A

**Research progress on cognitive dysfunction in narcolepsy type 1** LIU Yuxin, XIE Liang, DENG Liying. (Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital, Jiangxi Medical College, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

**Abstract:** Cognitive impairment is a common consequence of narcolepsy type 1 (NT1), seriously affecting the patients' learning and working. Research evidence has indicated that patients with NT1 exhibit substantial deficits in cognitive domains such as attention, memory, and executive function. The specific mechanisms underlying cognitive impairment in NT1 remain unclear. Animal studies have revealed a close association of insufficient orexin levels in cerebrospinal fluid with cognitive dysfunction. Recent neuroimaging studies with different methodologies have unraveled structural and functional abnormalities in cognitive dysfunction caused by NT1. To date, evidence-based treatment for NT1-associated cognitive impairment is still lacking. This article provides a review of the progress on cognitive impairment in NT1.

**Key words:** Narcolepsy type 1; Cognitive dysfunction; Orexin; Functional magnetic resonance imaging

1型发作性睡病(NT1)是一种以日间过度嗜睡和猝倒为主要症状的慢性神经系统疾病。其他常见症状包括睡眠幻觉、睡眠瘫痪以及夜间睡眠不安<sup>[1]</sup>。约50%的患者在18岁之前起病,且儿童的临床症状往往表现比成人更严重,NT1的发病机制尚不明确,超过85%的NT1患者血清HLA-DQB1\*0602基因阳性,目前主流观点认为发作性睡病是环境因素与遗传因素相互作用而致下丘脑食欲素神经元被破坏的结果<sup>[2,3]</sup>。NT1不仅影响睡眠觉醒模式,也对患者的认知功能造成损害<sup>[4]</sup>。

认知功能障碍是指一组与认知能力下降相关的症状和疾病,NT1患者常出现认知功能障碍<sup>[5,6]</sup>,这严重影响患者的日常生活和学习工作能力。一项研究<sup>[7]</sup>对13例NT1的儿童进行了多项标准化的神经心理测试如韦氏儿童智力量表,结果显示发作性睡病儿童存在多种认知和行为功能障碍模式,这与学业不佳密切相关(13例中有7例报告有学业失败)。然而,关于NT1患者认知障碍的研究仍相对有限。本文系统地回顾了NT1患者认知功能研究领域的进展,旨在探究发作性睡病患者认知功能障碍临床特征、内在机制及治疗,提高临床医生对于发作性睡病患者认知领域的理解。

## 1 发作性睡病患者认知功能障碍的临床特征

目前国外多项研究<sup>[8]</sup>已经证实NT1患者存在认知缺陷,主要涉及注意力、记忆力及执行能力方面。

1.1 注意力方面 多项研究<sup>[9-11]</sup>揭示了NT1患者存在注意力障碍。瑞典一项评估H1N1疫苗接种与NT1患者认知状态的研究<sup>[9]</sup>共纳入38例儿童和青少年发作性睡病患者,评估工具为注意力缺陷多动障碍评定量表(ADHDRS),结果H1N1接种发作性睡病组中( $n=31$ )有29%(9例)属于ADHD注意力不集中型,而非H1N1发作性睡病( $n=7$ )中有1例患者属于ADHD注意力不集中型。另一项研究<sup>[10]</sup>通过D2注意力测试对12例平均年龄36.75岁的NT1(其中3例为女性)进行注意力评估,结果发现当需要持续集中注意力时,NT1组任务表现较健康对照组差。2014年1项研究<sup>[11]</sup>使用主观感知注意力缺陷问卷评估了51例发作性睡病患者(20例女性;平均年龄

收稿日期:2023-11-30;修订日期:2023-01-30

基金项目:国家自然科学基金地区科学基金资助项目(32160194);江西省双千人才课题项目(jpsp2023102164)

作者单位:(1. 南昌大学江西医学院第二附属医院神经内科,江西 南昌 330006;2. 江西省神经系统肿瘤及脑血管疾病重点实验室,江西 南昌 330006;3. 江西省神经医学重点实验室,江西 南昌 330006;4. 南昌大学神经科学研究所,江西 南昌 330006)

通信作者:谢亮, E-mail: Ndefy14067@ncu.edu.cn

38.94岁;平均受教育年限11.22年,44例患者有猝倒)和35例健康对照(20例女性;平均年龄=39.86岁;平均教育年限12.17年)主观感知的注意力缺陷,结果表明,与对照组相比,发作性睡病组报告的主观感知注意力缺陷更多( $U=1168.00, P=0.015$ )。该研究同时使用韦氏记忆量表修订版(WMS-R)(德国版)的数字跨度测试及D2注意力测试对参与者进行评估,虽然结果显示两组在数字跨度测试中表现相似( $U=1044.50, P=0.161$ ),但发作性睡病组在D2测试的选择性注意力/集中力的两项测量中表现明显较差(处理的刺激总数: $U=1102.50, P=0.009$ ;正确刺激: $U=1128.50, P=0.0024$ ),上述研究反映出发作性睡病患者在注意力方面,特别是在主观感知层面存在缺陷,由于NT1患者的抑郁以及焦虑症状比普通人群更常见<sup>[12]</sup>,推测发作性睡病患者主观认知抱怨可能与抑郁焦虑症状相关。

**1.2 记忆力方面** NT1患者常有主观记忆抱怨,但客观记忆受损研究与主观记忆抱怨并不一致<sup>[10,13]</sup>;Pablo等<sup>[10]</sup>通过韦氏记忆量表第四版的言语配对联想(VPA)测试评估12例成年NT1组(平均年龄36.75岁,平均受教育年限6.5年)及14例对照组(平均年龄34.5岁;平均受教育年限=8.4年)的记忆功能,两组在VPA测试中的表现无显著差异,结果表明发作性睡病患者无记忆力下降的客观证据,但发作性睡病患者较健康对照有更高的抑郁评分,该研究推测NT1患者的主观记忆抱怨可能更多与抑郁症状相关。Amanda等<sup>[13]</sup>招募了18例NT1患者和24例健康对照,使用Finger-tapping test以及Two-dimensional(2-D)memory task评估比较纳入人群入睡前的记忆功能,健康受试者晨醒后的Finger-tapping test准确率较入睡前的提高23.8%,而NT1患者成绩仅提高约8.1%,两者有显著性统计学差异;在Two-dimensional(2-D)memory task中健康对照组在晨醒后与入睡前的测试成绩无明显变化,而NT1组晨醒后表现较入睡前的有明显下降。该研究虽然发现NT1患者睡眠依赖性记忆巩固能力受损,但损害程度与发作性睡病夜眠效率低及碎片化并无显著相关性。

**1.3 执行功能方面** 在执行功能方面,有研究<sup>[11]</sup>比较了发作性睡病与健康对照组在言语工作记忆、言语流畅性、规则获取、心理灵活性、定势转换、问题解决和空间规划等方面的表现,结果显示,在无时间限制条件下,发作性睡病组在规则获取、设置转换、问题解决、空间规划和反应抑制方面表现正常,然而在时间限制条件下,执行(语言流利性任务)任务时发作性睡病组的灵活性和定势转换能力明显下降,这表明发作性睡病患者存在轻微认知功能缺陷,

并且只有在执行控制要求较高的任务中才会有异常表现。另一项纳入了35例发作性睡病患者的研究<sup>[14]</sup>也发现,睡病患者在连线测试中的执行功能减退,在TMT-B中完成时间显著长于对照者,尤其是处理速度和认知灵活度受到严重影响。有一项纳入28例NT1患者的研究<sup>[15]</sup>表明NT1患者在执行功能测试方面的表现与健康对照组相似,这与既往研究结论并不一致,研究者推测这可能是由于NT1患者的处理速度在简单单调的任务中能够代偿患者的慢反应,并获得与对照组相似的结果,当任务的复杂性增加,患者处理速度无法代偿慢反应,且难以维持较长时间的注意力时就显示出与健康对照组的差异,所以注意力和信息处理速度在NT1患者认知缺陷中发挥重要作用,这可能是导致NT1患者在执行功能测试中与健康对照组相比表现较差的部分原因。

## 2 发作性睡病认知障碍发生机制

**2.1 脑脊液食欲素低下与认知障碍相关** 目前发作性睡病患者认知功能下降的发生机制并未完全明确,由于脑脊液食欲素水平显著降低是NT1的核心病理机制,许多研究都指向发作性睡病的认知功能障碍与脑脊液食欲素下降有关,一项研究<sup>[16]</sup>通过建立小鼠的注意集合转换任务(attentional set shifting task, ASST)模型,探讨食欲素水平低下对认知功能的潜在影响,结果表明食欲素缺乏可导致性别依赖性认知灵活性的减弱。脑脊液食欲素是下丘脑外侧区、穹隆区和后下丘脑神经元分泌的兴奋性神经肽,食欲素神经元可通过投射至基底前脑、大脑前额叶、海马等脑区,神经元从而调节认知功能<sup>[17]</sup>。研究显示,Calva等<sup>[18]</sup>发现给大鼠模型鼻内使用食欲素-A可激活皮质和基底前脑中的神经元群,进而增强前额叶皮质中的乙酰胆碱和谷氨酸的神经传递来改善认知,该研究探索了食欲素参与认知功能的调节机制。Yang等<sup>[19]</sup>通过基因消融食欲素神经元的AT小鼠模型发现内源性食欲素系统对长期社会记忆的形成至关重要,AT小鼠模型食欲素神经元在3个月时消亡,同时小鼠的长期社会识别记忆方面出现缺陷。而在鼻腔给予外源性Hcrt-1后,AT小鼠的社会识别记忆在一定程度上恢复。实验还发现AT小鼠海马的磷酸化cAMP反应元件结合蛋白(pCREB)水平较低,该研究推论Hcrt神经元在巩固社会识别记忆中发挥重要作用,至少部分是通过增强海马突触可塑性和cAMP反应元件结合蛋白磷酸化来实现。

**2.2 基于影像学的发作性睡病认知障碍的机制探索** 研究显示NT1患者出现认知障碍与睡眠状

态下脑功能网络效率低下有关,Zhu等<sup>[8]</sup>纳入36例10~27岁NT1患者(包括21例男性),使用MoCA量表评估受试者的认知功能,并应用功能磁共振成像及脑电图研究受试者的非快速眼动期功能脑连接网络拓扑特征的异常,结果显示与健康对照组相比,NT1患者组的认知评估(MoCA BJ)得分显著降低( $P<0.001$ ),且NT1患者的全脑功能网络全局效率与MoCA得分显著相关,研究推测NT1患者睡眠状态下脑功能网络效率低下导致信息处理能力下降,进而延伸至清醒状态下出现认知功能障碍。

影像学研究有助于发现NT1的认知功能障碍的病变部位及环路,目前发现与额上回、颞上下回和枕中回、下丘脑、杏仁核、脑岛、海马、扣带皮质、丘脑和伏隔核的灰质异常活动有关<sup>[20,21]</sup>。Gool等<sup>[22]</sup>对12例NT1患者及11例健康对照进行了fMRI背景下的改良持续-反应任务(SART),发现在需要更高警觉性时,NT1组的扣带回、前顶叶及与唤醒、运动和视觉网络等相关的脑部区域激活率明显低于对照组,这表明NT1患者在高警觉需求下难以充分激活与注意力和唤醒相关的大脑区域,从而导致认知功能障碍。前海马体发出投射至内侧前额叶皮质参与认知过程和情绪调节<sup>[23]</sup>,结构磁共振研究<sup>[24]</sup>发现相较于健康对照组,发作性睡病组的前海马总体积缩小10.5%,且前海马体的体积与疾病病程呈负相关( $r=-0.4036, P=0.016$ ),这与发作性睡病患者认知功能障碍密切相关。2016年的一项探索发作性睡病认知功能与PET代谢关系的研究<sup>[25]</sup>发现,相较于健康对照,发作性睡病组在右额中叶和角回呈低代谢,在嗅叶、海马、杏仁核、左顶叶下叶、左颞叶上叶、纹状体、基底节、丘脑、脑桥呈高代谢,且发作性睡病组的持续性操作测试及威斯康星卡片分类测试得分显著健康对照,发作性睡病组大脑代谢活动的变化与认知评分呈正相关,研究表明发作性睡病患者存在认知缺陷,并可用PET来评估认知障碍的治疗效果。Masaki等<sup>[26]</sup>通过扩散张量成像(DTI)比较NT1、2型发作性睡病患者及健康对照组的脑部微观结构,结果显示较正常对照组,NT1组右额下回的ADC值显著增高,而右额下回在执行控制中起着主导作用,所以右额下回的异常改变可能是发作性睡病患者注意力功能障碍的原因之一。Xiao等<sup>[27]</sup>在26例成年发作性睡病患者和30例匹配的健康对照组中进行静息态功能磁共振成像(fMRI)研究,结果显示发作性睡病患者的突显网络的连接发生改变,而突显网络的异常活动与认知功能相关<sup>[28]</sup>,这为发作性睡病患者

认知功能改变提供了影像学证据,但其中涉及的机制目前并不明确。

### 3 发作性睡病患者认知功能障碍的目前治疗现状

目前对于发作性睡病患者的治疗主要包括药物治疗、认知行为疗法和社会心理干预<sup>[4,29]</sup>。然而,针对发作性睡病患者认知功能障碍方面的治疗仍缺乏高质量的临床研究,尽管如此,有研究<sup>[30]</sup>显示在治疗发作性睡病的同时,患者认知功能也得到改善,该研究对发作性睡病患者治疗后进行了为期1年的随访,结果显示,与治疗前相比,NT1儿童在治疗后的总智商得分、WISC指数处理速度和知觉组织显著改善,且与健康对照组无显著差异。动物研究发现食欲素可改善认知功能缺陷,Stanojlovic等<sup>[31]</sup>建立A53T小鼠帕金森病社会认知功能障碍模型,结果发现DREADDs(化学遗传技术)诱导的食欲素神经元的激活可改善小鼠的社会认知功能障碍。Calva等研究<sup>[32]</sup>通过鼻内给予啮齿动物衰老模型食欲素-A,发现食欲素-A通过鼻腔能迅速靶向大脑,上调介导重要认知功能的数个脑部区域的c-Fos表达,进而增加前额叶皮质乙酰胆碱的释放,大鼠注意力功能得到改善。

### 4 总结及展望

综上所述,NT1患者在注意力、记忆力和执行功能方面均存在一定障碍,但由于研究纳入样本数量较少、病例的异质性如是否用药以及使用的认知评估方法不一致,对于认知损害的结论并不完全统一,发作性睡病认知功能障碍的临床特征仍需更深入地探究和完善以用于指导临床工作。目前对于发作性睡病认知障碍的机制知之甚少,更是缺乏有循证依据的治疗手段。未来我们应采用多模式影像手段去探索发作性睡病认知功能障碍的相关脑区,并同时结合发作性睡病动物模型揭示认知障碍的潜在机制。为进一步开发有效治疗提供参考。

**利益冲突声明:**所有作者均声明不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**刘雨欣负责文献收集、撰写论文、论文修改;邓丽影负责指导论文修改;谢亮负责论文设计、指导论文并最后定稿。

### [参考文献]

- [1] Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy-clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15: 519-539.
- [2] Nepovimova E, Janockova J, Misik J, et al. Orexin supplementation in narcolepsy treatment: a review [J]. Med Res Rev, 2019, 39

- (3): 961-975.
- [3] Mignot E, Zeitler J, Pizza F, et al. Sleep problems in narcolepsy and the role of hypocretin/orexin deficiency[J]. *Front Neurol Neurosci*, 2021, 45: 103-116.
- [4] 王蒙蒙, 赵忠新, 吴惠涓. 发作性睡病临床表现与治疗研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26(5): 491-496.
- [5] BaHammam AS, Alnakshabandi K, Pandi-Perumal SR. Neuropsychiatric correlates of narcolepsy[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2020, 22(8): 36.
- [6] Sun L, Li K, Zhang L, et al. Associations between self-reported sleep disturbances and cognitive impairment: a population-based cross-sectional study[J]. *Nat Sci Sleep*, 2022, 14: 207-216.
- [7] Posar A, Pizza F, Parmeggiani A, et al. Neuropsychological findings in childhood narcolepsy[J]. *J Child Neurol*, 2014, 29(10): 1370-1376.
- [8] Zhu X, Ni K, Tan H, et al. Abnormal brain network topology during non-rapid eye movement sleep and its correlation with cognitive behavioral abnormalities in narcolepsy type 1[J]. *Front Neurol*, 2021, 11: 617827.
- [9] Szakács A, Hallböök T, Tideman P, et al. Psychiatric comorbidity and cognitive profile in children with narcolepsy with or without association to the H1N1 influenza vaccination[J]. *Sleep*, 2015, 38(4): 615-621.
- [10] Medrano-Martínez P, Gómez-Sacristan Á, Peraita-Adrados R. Is memory impaired in narcolepsy type 1?[J]. *J Sleep Res*, 2022, 31(5): e13593.
- [11] Zamarian L, Högl B, Delazer M, et al. Subjective deficits of attention, cognition and depression in patients with narcolepsy[J]. *Sleep Med*, 2015, 16(1): 45-51.
- [12] Abenza-Abildua MJ, Suárez-Gisbert E, Lores-Gutiérrez V, et al. Anxiety and depression in patients with narcolepsy[J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(4): e13812.
- [13] Asp A, Lund F, Benedict C, et al. Impaired procedural memory in narcolepsy type 1[J]. *Acta Neurol Scand*, 2022, 146(2): 186-193.
- [14] 黄雅琴, 徐琳, 艾竹, 等. 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[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23(8): 730-737.
- [15] Medrano-Martínez P, Peraita-Adrados R. Neuropsychological alterations in narcolepsy with cataplexy and the expression of cognitive deficits[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2020, 26(6): 587-595.
- [16] Durairaja A, Fendt M. Orexin deficiency modulates cognitive flexibility in a sex-dependent manner[J]. *Genes Brain Behav*, 2021, 20(3): e12707.
- [17] 王淑娟, 陶利军, 李伟. 食欲素影响认知功能可能机制的研究进展[J]. *新医学*, 2022, 53(3): 161-164.
- [18] Calva CB, Fayyaz H, Fadel JR. Increased acetylcholine and glutamate efflux in the prefrontal cortex following intranasal orexin-A (hypocretin-1)[J]. *J Neurochem*, 2018, 145(3): 232-244.
- [19] Yang L, Zou B, Xiong X, et al. Hypocretin/orexin neurons contribute to hippocampus-dependent social memory and synaptic plasticity in mice[J]. *J Neurosci*, 2013, 33(12): 5275-5284.
- [20] Wada M, Mimura M, Noda Y, et al. Neuroimaging correlates of narcolepsy with cataplexy: a systematic review[J]. *Neurosci Res*, 2019, 142: 16-29.
- [21] Xu L, Xue R, Ai Z, et al. Resting-state functional magnetic resonance imaging as an indicator of neuropsychological changes in type 1 narcolepsy[J]. *Acad Radiol*, 2024, 31(1): 69-81.
- [22] Gool JK, van der Werf YD, Lammers GJ, et al. The sustained attention to response task shows lower cingulo-opercular and frontoparietal activity in people with narcolepsy type 1: an fMRI study on the neural regulation of attention[J]. *Brain Sci*, 2020, 10(7): 419.
- [23] Preston AR, Eichenbaum H. Interplay of hippocampus and prefrontal cortex in memory[J]. *Curr Biol*, 2013, 23(17): R764-R773.
- [24] Křečková M, Kemlink D, Šonka K, et al. Anterior hippocampus volume loss in narcolepsy with cataplexy[J]. *J Sleep Res*, 2019, 28(4): e12785.
- [25] Huang YS, Liu FY, Lin CY, et al. Brain imaging and cognition in young narcoleptic patients[J]. *Sleep Med*, 2016, 24: 137-144.
- [26] Nakamura M, Nishida S, Hayashida K, et al. Differences in brain morphological findings between narcolepsy with and without cataplexy[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81059.
- [27] Xiao F, Lu C, Zhao D, et al. Independent component analysis and graph theoretical analysis in patients with narcolepsy[J]. *Neurosci Bull*, 2019, 35(4): 743-755.
- [28] Cai W, Griffiths K, Korgaonkar MS, et al. Inhibition-related modulation of salience and frontoparietal networks predicts cognitive control ability and inattention symptoms in children with ADHD[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(8): 4016-4025.
- [29] Franceschini C, Pizza F, Cavalli F, et al. A practical guide to the pharmacological and behavioral therapy of Narcolepsy[J]. *Neurotherapeutics*, 2021, 18(1): 6-19.
- [30] Janssens KAM, Quaedackers L, Lammers GJ, et al. Effect of treatment on cognitive and attention problems in children with narcolepsy type 1[J]. *Sleep*, 2020, 43(12): zsa114.
- [31] Stanojlovic M, Yllescas JPP, Vijayakumar A, et al. Early sociability and social memory impairment in the A53T mouse model of Parkinson's disease are ameliorated by chemogenetic modulation of orexin neuron activity[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(12): 8435-8450.
- [32] Calva CB, Fayyaz H, Fadel JR. Effects of intranasal orexin-A (hypocretin-1) administration on neuronal activation, neurochemistry, and attention in aged rats[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 11: 362.

---

引证本文: 刘雨欣, 谢亮, 邓丽影. 1型发作性睡病认知功能障碍的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(3): 251-254.