

杜姝姝,刘文慧,赵黎丽,等. T 细胞在 1 型发作性睡病发病机制中的作用研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(2): 119-125.

Du SS, Liu WH, Zhao LL, et al. Research progress on the role of T cells in the pathogenesis of narcolepsy type 1 [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(2): 119-125.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2023.02.016

T 细胞在 1 型发作性睡病发病机制中的作用研究进展

杜姝姝,刘文慧,赵黎丽,刘熔增*

(河南科技大学基础医学院,河南 洛阳 471023)

【摘要】 1 型发作性睡病(narcolepsy type 1, NT1)是由下丘脑食欲素(hypocretin, HCRT)神经元缺失引起的一种罕见的睡眠障碍,其主要症状是白天极度嗜睡、猝倒和睡眠紊乱。遗传和环境因素在发作性睡病的发病机制中起着至关重要的作用,特别是携带 *HLA-DQB1* * 06:02 等位基因的个体。大量的遗传学和流行病学证据指向免疫系统,甲型 H1N1 感染或接种疫苗后,发作性睡病的发病率显著增加,提示 H1N1 可能是 NT1 的环境触发因素,但免疫系统引起 HCRT 神经元破坏的机制尚不清楚。NT1 患者中已经检测到靶向 HCRT 神经元的自身反应性 T 细胞,其中辅助性 CD4⁺ T 细胞和细胞毒性 CD8⁺ T 细胞可能具有致病性,表明 NT1 的发病机制与 T 细胞介导的自身免疫有关。本文对 T 细胞介导 NT1 发病机制的最新研究进展作一综述。

【关键词】 1 型发作性睡病;自身免疫病;分子模拟;H1N1;T 细胞

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2023) 02-0119-07

Research progress on the role of T cells in the pathogenesis of narcolepsy type 1

DU Shushu, LIU Wenhui, ZHAO Lili, LIU Rongzeng*

(School of Basic Medical Science, Henan University of Science and Technology, Luoyang 471023, China)

【Abstract】 Narcolepsy type 1, which is caused by loss of hypothalamic orexin-producing neurons, is a rare sleep disorder characterized by excessive daytime sleepiness, cataplexy, and sleep disorders. Genetic and environmental factors play a major role in the pathogenesis of narcolepsy, especially in people with *HLA-DQB1* * 06:02 alleles. Substantial genetic and epidemiological evidence points to the immune system, for instance, a significantly increased incidence of narcolepsy was seen after the pandemic H1N1 influenza and vaccination, suggests that H1N1 may contribute to the development of NT1, but the exact mechanism of hypothalamic neuron injury by the immune system is not well understood. Autoreactive T cells against orexin neurons have been detected in samples of patients with NT1, in which helper CD4⁺ T cells and cytotoxic CD8⁺ T cells may be pathological, indicating that NT1 pathogenesis is related to T cell-mediated autoimmunity. This article reviews the recent research progress in the pathogenesis of narcolepsy type 1 induced by T cells.

【Keywords】 narcolepsy type 1; autoimmune diseases; molecular mimicry; H1N1; T cells

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

1 型发作性睡病(narcolepsy type 1, NT1)是一种罕见的睡眠障碍,以白天不可抗拒的过度嗜睡、猝倒、快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠异常

为特征^[1]。一般猝倒是由强烈情绪(如大笑)触发,患者全身肌肉张力突然丧失,但意识仍然保留^[2]。这种疾病可以发生在任何年龄段,但通常在童年、

【基金项目】 国家自然科学基金(81901663);河南科技大学大学生研究训练计划项目(2021308)。

【作者简介】 杜姝姝(1994—),女,在读硕士研究生,研究方向:自身免疫病。E-mail: dushu1219@163.com

【通信作者】 刘熔增(1985—),男,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:自身免疫病。E-mail: liurz@haust.edu.cn

青少年时期比较多见,男性略多于女性。NT1 是由下丘脑 HCRT 神经元损伤引起的,这种特定的损伤被认为是自身免疫系统攻击 HCRT 神经元的结果,环境和遗传因素研究也支持自身免疫假说^[3]。研究发现,发作性睡病与 *HLA-DQ6* 等位基因和 T 细胞受体 α (*TRA*) 基因片段存在密切关联,表明体外刺激的 T 细胞可以靶向 HCRT^[4]。2009~2010 年甲型 H1N1 流感大流行期间,接种 Pandemrix 疫苗后,发作性睡病的发病率显著增加,H1N1 和疫苗接种可能是发作性睡病发病的特定环境触发因素^[5]。目前已经在 NT1 患者中检测到 HCRT 特异性 T 细胞,同时该 T 细胞能够识别 H1N1 来源抗原肽,该抗原肽通过分子模拟,活化 HCRT 反应性 T 细胞,最终导致 HCRT 神经元损伤^[6]。总的来说,强烈的 HLA 关联、HCRT 神经元的特定缺失以及作为环境触发因素的 H1N1 流感暴露支持 NT1 自身免疫假说。近期研究发现,NT1 患者血液和脑脊液中 HCRT 特异性 T 细胞频率升高,说明 T 细胞介导的免疫应答参与 NT1 的发病进程^[7-9]。本文主要从引起 NT1 发病的遗传因素、环境因素以及 T 细胞诱发 NT1 等方面探讨 NT1 发病机制最新研究进展,并简要介绍 T 细胞介导的 NT1 动物模型和 NT1 免疫治疗研究进展。

1 NT1 发病的遗传因素

人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 在适应性免疫应答中起着非常重要的作用^[10-11]。HLA 具有多基因性和多态性,位于第六号染色体短臂,人们已经确认 NT1 与 *HLA-DQB1* *06:02 密切相关,可使发作性睡病发病风险提高 200 倍,其编码分子提呈抗原肽供 CD4⁺T 细胞识别^[11]。携带该等位基因纯合子的个体,患病风险是杂合子的两倍。研究证实,98% 的 NT1 个体携带 *DQB1* *06:02 等位基因,而在健康人群中占比约 12%~38%^[12]。近期一项研究发现,自身反应性 CD4⁺T 淋巴细胞主要具有 HLA-DR 限制性,这与以往的认知有所不同,无法解释 NT1 与 *HLA-DQ6* 的强烈关联^[9]。现有研究表明 NT1 与 HLA-II 类基因存在紧密关联,进一步研究发现,NT1 与 *HLA-A* *11:01、*B* *35:03 和 *B* *51:01 等 HLA-I 类基因也有微弱关联^[13]。

除 HLA 基因外,其他非 HLA 基因也对 NT1 发病具有易感性^[14]。一项全基因组关联分析 (genome-wide association study, GWAS) 报告发现,

NT1 与 T 细胞受体 α 链 (*TCR α*) 基因多态性之间有很强的相关性,特别是 rs1154155 可以增加 NT1 的患病风险^[15]。TCR 位点是 T 淋巴细胞上直接与 *HLA-DQB1* *06:02 等位基因相互作用的蛋白,在识别 HLA 分子结合抗原肽过程中发挥重要作用。NT1 与 *HLA-DQB1* *06:02 及 *TCR* 基因的关联性提示自身免疫在介导发作性睡病机制中的作用^[16]。另一个易感基因,嘌呤受体亚型 2Y11 (*purinergic receptor subtype 2Y11*, *P2RY11*) 基因,该基因在细胞毒性 T 细胞中高表达,在细胞迁移、细胞因子释放和细胞死亡调控中发挥作用,其中 rs2305795A 等位基因与 NT1 存在关联,患者 CD4⁺T 和 CD8⁺T 淋巴细胞 P2Y11 蛋白水平显著降低,说明 P2Y11 可能具有睡眠调节作用,并影响 NT1 疾病严重程度^[17]。随后又发现两个易感基因,组织蛋白酶 H (*cathepsin H*, *CTSH*) 和肿瘤坏死因子超家族成员 4 (*tumor necrosis factor superfamily member 4*, *TNFSF4*),它们可能与抗原处理和 T 细胞刺激有关^[18]。CTSH 可能通过改变呈递给 T 细胞的 MHC-II-抗原肽,从而增加发作性睡病的风险;TNFSF4 是一种重要的共刺激分子,其功能是促进 T 细胞的存活、增殖和效应功能。上述证据支持发作性睡病是一种免疫介导疾病的假说^[19]。

2 NT1 发病的环境因素及分子模拟

1 型发作性睡病发病率约为 0.05%^[12,20]。大量证据表明环境因素 (如感染或易感个体接种疫苗) 可能会触发自身免疫,导致 HCRT 神经元的破坏^[21]。上呼吸道感染可加速 NT1 的发作,尤其是甲型 H1N1 流感病毒和 β 溶血性链球菌感染。在一定的遗传背景下,感染或疫苗接种可能通过自身免疫机制引起 HCRT 神经元特异性破坏。

2009 年,甲型 H1N1 流感大流行之后,发作性睡病的发病率迅速增加,尤其是接种 Pandemrix 疫苗的个体,表明分子模拟 (molecular mimicry) 可能在 NT1 发病过程中起着至关重要的作用^[22]。分子模拟是由于一些微生物与宿主细胞具有相似的抗原表位,诱发产生自身抗体或自身反应性 T 淋巴细胞,当微生物来源肽与易感的 HLA-II 分子结合后,活化自身反应性 T 细胞,T 细胞介导的免疫损伤可能扩散至周围的正常细胞,从而引发 NT1。甲型 H1N1 血凝素 (hemagglutinin, HA) 是感染过程中宿主对抗原应答的主要抗原表位。此前推测,甲型

H1N1 病毒核蛋白的表面暴露区域(或 Pandemrix 疫苗的结构成分)与食欲素受体的第一个胞外域具有共享氨基酸残基,可能引发自身抗体的产生。研究发现,NT1 患者血液中 HA 抗体水平升高,HA 刺激可以增加 NT1 患者 T 细胞对 HCRT 的免疫应答^[5]。H1N1 感染后,T 细胞对具有同源性的 HA 表位和下丘脑泌素(HCRT_{NH2})表位发生交叉反应,通过分子模拟参与自身免疫过程^[5-6,23-24]。随后发现 NT1 患者与健康对照间的 HA 抗体水平和亲和力差异非常小,没有统计学意义^[5,9]。Melén 等^[25]研究报道,H1N1 核蛋白和食欲素受体之间存在分子模拟,但未发现核蛋白刺激会引发机体针对 HCRT 受体免疫应答的证据,说明 HA 抗体水平升高可能是偶然性的,不能证明它与 NT1 之间的联系。Vuorela 等^[7]发现,在接种 Pandemrix 疫苗的 NT1 患者中,H1N1 特异性 T 细胞可以交叉识别蛋白 O 甘露糖转移酶 1 (protein-O-mannosyltransferase 1, POMT1), POMT1 是甲型 H1N1 流感病毒 T 细胞表位神经氨酸酶的表位模拟肽,H1N1 疫苗接种后 POMT1 抗体水平升高,表明 Pandemrix 接种触发机体对 POMT1 的自身免疫应答,证实 H1N1 触发的 T 细胞免疫参与 NT1 自身免疫过程,POMT1 被认为是 NT1 个体中 T 细胞和 B 细胞识别的潜在自身抗原。

研究发现,嗅觉神经元的树突神经末梢可将鼻腔中的气体物质吸收并运输到嗅球(olfactory bulb, OB),推测环境因子进入嗅球会诱发神经炎症,破坏血脑屏障导致邻近的 HCRT 神经元破坏^[26]。由于嗅球粘膜没有类似血脑屏障的结构,环境因子可能通过血液途径进入嗅觉神经元,随后运输到嗅球^[27]。同样,具有感染力的 H1N1 病毒也可通过血液途径感染嗅觉神经元,嗅球将环境因素和 HCRT 神经元破坏联系起来^[28]。在这种情况下,嗅觉功能障碍是 NT1 患者的常见症状^[29-31]。在一项小鼠实验中,用细菌内毒素脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)模拟细菌感染进行外周刺激,最终导致小鼠下丘脑及不同脑区的神经炎症和小胶质细胞激活^[32]。同样,小鼠鼻内接种 H1N1 病毒可诱导下丘脑外侧和脑干的小胶质细胞激活,促炎分子表达增加。这可能是由于当受到外部因子刺激后,嗅觉系统中的小胶质细胞产生促炎细胞因子,包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ),这些炎症因子从脑实质到达血液后,通过下调连接蛋白增加血脑屏障的通透

性,使自身反应性 T 细胞更容易进入血脑屏障,最终导致 HCRT 神经元损伤^[31]。

3 HCRT 特异性 T 细胞在 NT1 发病中的作用

HCRT 神经元选择性损伤是发作性睡病的特征性标志,导致其损伤的确切因素尚不清楚,推测激活的免疫细胞,如树突状细胞、CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞,可以迁移到血脑屏障并分泌促炎细胞因子导致神经元损伤。免疫介导疾病中神经元选择性丢失往往是由自身免疫 T 细胞介导的,随着 NT1 与 *DQ6* 及 *TCR* 等免疫相关基因关联的陆续发现,使人们更加坚信 NT1 是由致病性 T 细胞引起的自身免疫病^[33]。NT1 患者 HCRT 神经元死亡可能是由辅助性 T 细胞(CD4⁺)和杀伤性 T 细胞(CD8⁺)共同作用的结果,近期的小鼠和人体细胞试验均证实 T 细胞参与 NT1 发病进程。

3.1 CD4⁺T 细胞

大量证据表明,NT1 是 T 细胞介导的自身免疫性疾病^[34]。CD4⁺T 细胞的过度激活及其产生的炎性细胞因子可能在 NT1 的发病机制中起主要作用。与健康对照相比,NT1 患者中 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞活化主要是由 B 细胞产生的致炎细胞因子 IL-2 和 TNF 水平上调引起的^[35]。另外,NT1 患者中循环滤泡 Th 细胞也有上调,该现象在其他自身免疫病中也有出现^[36]。相比 HLA 表型一致的健康个体,NT1 患者血液中存在更多的 HCRT 特异性 CD4⁺T 细胞,尤其是 C 末端酰胺化的 HCRT 特异性 CD4⁺T 细胞(包括 HCRT_{54-66-NH2} 和 HCRT_{86-97-NH2})^[6]。同时发现,导致 HCRT 特异性 CD4⁺T 细胞克隆扩增的原因在于 HCRT 和 H1N1 病毒抗原肽存在分子模拟,推测 H1N1 感染或疫苗接种会激活 CD4⁺T 细胞,活化的 CD4⁺T 细胞辅助激活 CD8⁺T 细胞,自身反应性 T 细胞通过血脑屏障迁移到大脑,识别并杀伤与病毒抗原具有相似表位的 HCRT 神经元。一项研究报道,HCRT 特异性 CD4⁺T 细胞表达 *TBX21* (编码 T-bet) 和 *PRF1* (编码穿孔素) 基因,从而赋予这些 T 细胞具有细胞毒性作用的潜能^[4]。调节性 T 细胞(Tregs)是 CD4⁺T 细胞的一个亚群,NT1 患者中 Treg 比例和绝对计数显著增加,Tregs 通过分泌抗炎细胞因子 IL-10 和 TGF- β ,降低 CD4⁺T 细胞和记忆性 T 细胞活性。由于 NT1 存在慢性炎症反应,导致包括 Treg 在内的所有 T 细胞的激活,但这些 Treg 或致病免疫细胞存在功能缺陷,阻止 Treg 维持正常外周免

疫耐受,从而引发 NT1^[37]。目前,CD4⁺T 细胞在 NT1 疾病进程中的确切机制还不明确,也缺乏 CD8⁺T 细胞杀伤 HCRT 神经元的直接证据^[38]。然而,NT1 与 *HLA-DQB1* * 06:02 等位基因的较强关联暗示 CD4⁺T 细胞在 NT1 发病进程中发挥关键作用。

3.2 CD8⁺T 细胞

CD8⁺T 细胞具有直接杀伤 HCRT 神经元的潜力,将 HCRT 特异性 CD8⁺T 细胞转移到转基因小鼠中,可导致小鼠 HCRT 神经元选择性破坏,并出现嗜睡和猝倒症状^[9,34]。因此,靶向 HCRT 神经元的自身抗体、自身反应性 T 细胞以及炎症细胞因子引起的中枢神经系统的细胞毒作用,可能导致 HCRT 神经元的破坏^[14],由 CD8⁺T 细胞或 NK 细胞介导的细胞毒作用可能是诱发 NT1 的最后一个环节^[8]。在 1 例 MA 抗体相关脑炎继发 NT1 病例中发现,发病四个月后,下丘脑出现 CD8⁺T 细胞广泛浸润和 HCRT 神经元缺失,由于神经元细胞不表达 HLA-II 类分子,只表达 HLA-I 类分子,推测 HCRT 神经元的丧失可能与 CD8⁺T 细胞浸润有关^[39]。考虑到 CD4⁺T 细胞识别 HLA-II 分子,不太可能与神经元破坏有直接联系,导致 HCRT 神经元死亡的自身免疫可能是由 HLA-I 类限制性 CD8⁺T 细胞介导的。2018 年, Latorre 等^[9]研究发现,与 *HLA-DQB1* * 06:02 阳性的健康对照相比,NT1 患者自身反应性 CD4⁺T 细胞的频率和表达有明显升高,但几乎没有检测到 CD8⁺T 细胞。为了在 NT1 患者血液中寻找自身反应性 CD8⁺T 细胞, Pedersen 等^[13]使用了一种脱氧核糖核酸(DNA)条形码标记的抗原肽-MHC(peptide-MHC, pMHC)复合物,筛选 HCRT 特异性的 CD8⁺T 细胞。与传统的四聚体方法不同,该技术不完全依赖荧光分离,非常适合筛选低频率和低亲和力的 CD8⁺T 细胞。结果表明,与 *HLA-DQB1* * 06:02 阳性健康对照相比,NT1 患者自身反应性 CD8⁺T 细胞的频率升高,但与 *HLA-DQB1* * 06:02 阴性健康对照相比则没有明显增加,提示自身反应性 T 细胞参与了 NT1 的发病过程^[23]。

大量证据表明 CD4⁺T 细胞参与 NT1 发病过程,尤其在起始阶段,而 CD8⁺T 细胞在发病末期发挥免疫效应,介导 HCRT 神经元损伤。CD4⁺T 细胞对于细胞毒性 T 淋巴细胞(cytotoxic T-lymphocyte, CTL)完全活化、存活以及组织迁移都是必需的^[8]。而且,通过释放致炎细胞因子 IFN- γ , CD4⁺T 细胞促进中枢神经系统(central nervous system, CNS)神经元

上调 MHC-I 分子,从而使该神经元易于被 CD8⁺T 细胞识别并杀伤^[40]。因此,CD4⁺T 细胞有助于起始并维持致病性 CD8⁺T 细胞处于活化状态。

4 T 细胞在 NT1 动物模型中的作用

NT1 动物模型是研究 NT1 发病机制和评价潜在治疗方法的重要工具。下丘脑泌素系统失调动物模型的建立和应用有助于阐明 NT1 发病机制^[41]。在食欲素血凝素(orexin-hemagglutinin, Orex-HA)小鼠模型中,分泌 HCRT 的神经元细胞特异性表达 HA,将 HA 特异性淋巴细胞(CD4⁺T、CD8⁺T 细胞和 B 细胞)转移到小鼠体内,诱发免疫细胞杀伤表达 HA 的 HCRT 神经元^[42-44]。只有 HA 特异性 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞同时过继转移时,小鼠才表现出选择性 HCRT 神经元损失,并出现 NT1 症状^[44-45]。虽然 CD4⁺T 细胞能穿过血脑屏障进入大脑并促进局部炎症,但并不诱发疾病,HCRT 神经元损伤主要由细胞毒性 CD8⁺T 细胞介导,并导致小鼠模型出现猝倒和嗜睡症状。在 NT1 患者中,CD4⁺T 细胞对脑脊液循环 HCRT 产生免疫应答,血液中也存在特异性识别 HCRT 神经元的 CD8⁺T 细胞^[41,44],上述现象均表明 T 细胞可能介导对自身 HCRT 神经元的免疫应答。

目前,导致 HCRT 神经元选择性破坏的确切机制尚不清楚,但激活的免疫细胞,如树突状细胞、表达颗粒酶 B(granzyme B, GrB)的抗原特异性 CD8⁺T 细胞和 CD4⁺T 细胞,可以穿过血脑屏障进入下丘脑并分泌促炎细胞因子^[46]。Orex-HA 小鼠模型表明,自身反应性 CD8⁺T 细胞是 HCRT 神经元死亡的关键,并诱发异常睡眠和猝倒^[44]。随后, Bernard-Valnet 等^[47]进一步证实, Orex-HA 小鼠接种 Pandemrix 疫苗后,诱发下丘脑炎症和 HCRT 神经元选择性破坏。HA 特异性 CD4⁺T 细胞促进 CD8⁺T 细胞穿过血脑屏障进入 Orex-HA 小鼠下丘脑,导致 HCRT 神经元损失,并发现脑脊液 HCRT 特异性 CD4⁺T 细胞的频率增加。自身反应性 CD4⁺T 细胞数量的增加有助于打破外周免疫耐受,从而使 CD8⁺T 细胞迁移进入下丘脑。上述研究表明,HA 特异性的 CD4⁺T 细胞对于诱发下丘脑炎症是必需的,但不足以导致 HCRT 神经元的丧失。相反,HA 特异性 CD8⁺T 细胞是直接导致 HCRT 神经元破坏的效应细胞,但不能引发炎症。

值得注意的是, IFN- γ 是 HCRT 神经元损伤的

必要因素, IFN- γ 信号上调神经元细胞表达 MHC-I 类分子, 从而促进抗原特异性 CD8⁺T 细胞对自身抗原的识别, 同时, 自分泌或旁分泌途径产生的 IFN- γ 促进细胞毒性 T 细胞在体内的迁移, 并促进对 HCRT 神经元的靶向杀伤作用^[48]。将 HA 特异性 CD4⁺T 细胞和 IFN- γ 缺陷的 CD8⁺T 细胞转移到 Orex-HA 小鼠体内, 60 d 后发现 HCRT 神经元丢失显著降低, 说明 IFN- γ 缺陷的 CD8⁺T 细胞不能有效杀伤 HCRT 神经元^[47]。同时, 在 NT1 患者中发现, 产生 IFN- γ 的 HCRT 特异性 T 细胞频率显著高于健康对照。因此, IFN- γ 中和疗法有望用于治疗包括 NT1 在内的神经系统自身免疫病。

5 NT1 免疫治疗进展

目前 NT1 尚无有效的治疗方法, 主要采取对症治疗。早期 NT1 免疫治疗尝试经典自身免疫疾病的治疗方法, 包括皮质类固醇^[49]、静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIG)^[50]、血浆置换 (plasma exchange, PLEX)^[51] 和单克隆抗体^[52-53]。这些疗法在多个水平发挥作用, 不针对特定体液免疫或者细胞免疫途径, 可能具有一定的治疗效果, 但不具有特异性^[1]。有研究尝试 HCRT 受体拮抗剂, Hcrt-1 是一种高度亲脂性的多肽, 静脉注射后, 通过扩散迅速穿过血脑屏障 (BBB) 进入大脑^[54]。HCRT 神经元切除的小鼠使用 Hcrt-1 治疗后, 观察到猝倒发作的次数和持续时间减少, 以及清醒时间延长^[55]。目前尚无针对 HCRT 特异性 T 细胞的靶向治疗方法。

用于 NT1 治疗的单克隆抗体包括阿仑单抗 (alemtuzumab) 和那他珠单抗 (natalizumab)。阿仑单抗是一种选择性靶向 T 和 B 细胞上 CD52 抗原的单克隆抗体, 可通过抗体依赖的细胞毒作用和补体依赖的细胞作用, 激活表达 CD52 细胞的促凋亡途径, 导致循环中 B 和 T 淋巴细胞的耗尽, 从而对 CD4⁺T 细胞长期抑制^[56]。一位 79 岁的 NT1 男性患者, 接受阿仑单抗治疗后, 患者猝倒症状消失, 但其他症状并未缓解^[52]。同时, 阿仑单抗治疗存在严重副作用, 如免疫抑制引起的严重感染, 因此并不提倡阿仑单抗作为 NT1 的治疗方法^[57-58]。

那他珠单抗是一种靶向 α -4 整合素分子的单克隆抗体, 可抑制免疫细胞向大脑的迁移。NT1 可能是由自身反应性 T 细胞持续进入中枢神经系统诱发的, 理论上那他珠单抗可抑制 T 细胞对 HCRT 神

经元的自身免疫破坏。研究发现, 那他珠单抗疗法并不能有效缓解 NT1 患者的临床症状, 且对脑脊液 Hcrt-1 水平也没有影响^[53]。尽管那他珠单抗及其类似药物可以减少 T 细胞向大脑的迁移, 但 NT1 症状出现时, 致病性 T 细胞已经到达下丘脑, 并造成 HCRT 神经元损伤。未来有必要确定致病细胞在大脑中停留时间, 以及新 T 细胞持续进入 CNS 是否会导致下丘脑 HCRT 神经元的丢失^[53]。

6 总结

NT1 从发病到确诊一般需要很长时间, 患者就诊时, 自身免疫过程已经不再活跃, 因此很少在发病初期确诊。目前人们关注是否可使用免疫抑制药物治疗 NT1, 这些药物主要靶向体液免疫系统, 但使用皮质激素或静脉注射免疫球蛋白治疗都未取得应有的效果, 说明抗体在疾病的发展中起次要作用^[59]。动物实验表明自身反应性 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞在 NT1 发病中的关键作用, 因此, 检测体内自身反应性 T 细胞有助于疾病的诊断, 未来有必要进一步明确自身反应性免疫应答在疾病发生和发展不同阶段的功能。另外, NT1 病人中也检测到自身反应性 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞, 进一步证实 T 细胞参与疾病进程, 推测基于 T 细胞免疫的相关疗法应该更加有效。多发性硬化也是一种典型的 T 细胞介导自身免疫性疾病^[60-61]。早在 2000 年, 研究人员在多发性硬化中尝试 T 细胞靶向治疗, 在患者体内接种髓鞘碱性蛋白 (myelin basic protein, MBP) 反应性 T 细胞疫苗可诱导免疫应答, 导致 MBP 反应性 T 细胞的耗尽或抑制^[62]。因此, 我们推测 T 细胞免疫疗法也可以应用于 NT1 治疗, 未来有必要在动物模型中验证 T 细胞免疫疗法是否可用于治疗 T 细胞介导的 HCRT 神经元破坏引发的 NT1, 从而为进一步在 NT1 患者发病早期进行大规模药物试验奠定基础。此外, 有必要深入探索免疫系统对 HCRT 神经元损伤的确切机制, 从而为临床诊断和治疗提供更多依据。

参考文献:

- [1] Giannoccaro MP, Liguori R, Plazzi G, et al. Reviewing the clinical implications of treating narcolepsy as an autoimmune disorder [J]. Nat Sci Sleep, 2021, 13: 557-577.
- [2] Scammell TE. Narcolepsy [J]. N Engl J Med, 2015, 373(27): 2654-2662.
- [3] Kornum BR, Knudsen S, Ollila HM, et al. Narcolepsy [J]. Nat

- Rev Dis Primers, 2017, 3: 16100.
- [4] Jiang W, Birtley JR, Hung SC, et al. *In vivo* clonal expansion and phenotypes of hypocretin-specific CD4⁺T cells in narcolepsy patients and controls [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5247.
 - [5] Lind A, Marzinotto I, Brigatti C, et al. A/H1N1 hemagglutinin antibodies show comparable affinity in vaccine-related narcolepsy type 1 and control and are unlikely to contribute to pathogenesis [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 4063.
 - [6] Luo G, Ambati A, Lin L, et al. Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(52): E12323–E12332.
 - [7] Vuorela A, Freitag TL, Leskinen K, et al. Enhanced influenza A H1N1 T cell epitope recognition and cross-reactivity to protein-O-mannosyltransferase 1 in pandemrix-associated narcolepsy type 1 [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2283.
 - [8] Lippert J, Young P, Gross C, et al. Specific T-cell activation in peripheral blood and cerebrospinal fluid in central disorders of hypersomnolence [J]. Sleep, 2019, 42(2): zsy223.
 - [9] Latorre D, Kallweit U, Armentani E, et al. T cells in patients with narcolepsy target self-antigens of hypocretin neurons [J]. Nature, 2018, 562(7725): 63–68.
 - [10] Zhu MM, Niu BW, Liu LL, et al. Development of a humanized HLA-A30 transgenic mouse model [J]. Animal Model Exp Med, 2022, 5(4): 350–361.
 - [11] Mahoney CE, Cogswell A, Koralknik IJ, et al. The neurobiological basis of narcolepsy [J]. Nat Rev Neurosci, 2019, 20(2): 83–93.
 - [12] Kornum BR. Narcolepsy type I as an autoimmune disorder [J]. Handb Clin Neurol, 2021, 181: 161–172.
 - [13] Pedersen NW, Holm A, Kristensen NP, et al. CD8⁺T cells from patients with narcolepsy and healthy controls recognize hypocretin neuron-specific antigens [J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 837.
 - [14] Tafti M, Lammers GJ, Dauvilliers Y, et al. Narcolepsy-associated HLA class I alleles implicate cell-mediated cytotoxicity [J]. Sleep, 2016, 39(3): 581–587.
 - [15] Hallberg P, Smedje H, Eriksson N, et al. Pandemrix-induced narcolepsy is associated with genes related to immunity and neuronal survival [J]. EBioMedicine, 2019, 40: 595–604.
 - [16] Beltrán E, Nguyen XH, Quériault C, et al. Shared T cell receptor chains in blood memory CD4⁺T cells of narcolepsy type 1 patients [J]. J Autoimmun, 2019, 100: 1–6.
 - [17] Viste R, Viken MK, Lie BA, et al. High nocturnal sleep fragmentation is associated with low T lymphocyte P2Y11 protein levels in narcolepsy type 1 [J]. Sleep, 2021, 44(8): zsab062.
 - [18] Faraco J, Lin L, Kornum BR, et al. ImmunoChip study implicates antigen presentation to T cells in narcolepsy [J]. PLoS Genet, 2013, 9(2): e1003270.
 - [19] Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy-clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment [J]. Nat Rev Neurol, 2019, 15(9): 519–539.
 - [20] Luo G, Yogeshwar S, Lin L, et al. T cell reactivity to regulatory factor X4 in type 1 narcolepsy [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 7841.
 - [21] Mahlios J, De la Herrán-Arita AK, Mignot E. The autoimmune basis of narcolepsy [J]. Curr Opin Neurobiol, 2013, 23(5): 767–773.
 - [22] Sarkanen T, Alakuijala A, Julkunen I, et al. Narcolepsy associated with pandemrix vaccine [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(7): 43.
 - [23] Cogswell AC, Maski K, Scammell TE, et al. Children with narcolepsy type 1 have increased T-cell responses to orexins [J]. Ann Clin Transl Neurol, 2019, 6(12): 2566–2572.
 - [24] Mignot E, Ambati A, Luo G. Response to “H1N1 hemagglutinin-specific HLA-DQ6-restricted CD4⁺T cells can be readily detected in narcolepsy type 1 patients and healthy controls” [J]. J Neuroimmunol, 2019, 333: 476959.
 - [25] Melén K, Jalkanen P, Kukkonen JP, et al. No evidence of autoimmunity to human OX₁ or OX₂ orexin receptors in pandemrix-vaccinated narcoleptic children [J]. J Transl Autoimmun, 2020, 3: 100055.
 - [26] van Riel D, Verdijk R, Kuiken T. The olfactory nerve: a shortcut for influenza and other viral diseases into the central nervous system [J]. J Pathol, 2015, 235(2): 277–287.
 - [27] Mori I. Viremic attack explains the dual-hit theory of Parkinson’s disease [J]. Med Hypotheses, 2017, 101: 33–36.
 - [28] Mori I. The olfactory bulb: a link between environmental agents and narcolepsy [J]. Med Hypotheses, 2019, 126: 66–68.
 - [29] Truzzi GM, Cremaschi RC, Coelho FM. Human hypocretin-deficient narcolepsy-aberrant food choice due to impaired taste? [J]. Sleep Sci, 2017, 10(2): 78–79.
 - [30] Bayard S, Plazzi G, Poli F, et al. Olfactory dysfunction in narcolepsy with cataplexy [J]. Sleep Med, 2010, 11(9): 876–881.
 - [31] Mori I. The olfactory bulb: a link between environmental agents and narcolepsy, from the standpoint of autoimmune etiology [J]. Med Hypotheses, 2019, 131: 109294.
 - [32] Melzi S, Morel AL, Scoté-Blachon C, et al. Histamine in murine narcolepsy: what do genetic and immune models tell us? [J]. Brain Pathol, 2022, 32(2): e13027.
 - [33] Degn M, Kornum BR. Type 1 narcolepsy: a CD8⁺ T cell-mediated disease? [J]. Ann N Y Acad Sci, 2015, 1351: 80–88.
 - [34] Reading PJ. Update on narcolepsy [J]. J Neurol, 2019, 266(7): 1809–1815.
 - [35] Hartmann FJ, Bernard-Valnet R, Quériault C, et al. High-dimensional single-cell analysis reveals the immune signature of narcolepsy [J]. J Exp Med, 2016, 213(12): 2621–2633.
 - [36] Nguyen XH, Dauvilliers Y, Quériault C, et al. Circulating follicular helper T cells exhibit reduced ICOS expression and impaired function in narcolepsy type 1 patients [J]. J Autoimmun, 2018, 94: 134–142.
 - [37] Lecendreux M, Churlaud G, Pitoiset F, et al. Narcolepsy type 1 is associated with a systemic increase and activation of regulatory

- T cells and with a systemic activation of global T cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0169836.
- [38] Liblau RS. Put to sleep by immune cells [J]. *Nature*, 2018, 562(7725): 46–48.
- [39] Ramberger M, Högl B, Stefani A, et al. CD4⁺T-cell reactivity to orexin/hypocretin in patients with narcolepsy type 1 [J]. *Sleep*, 2017, 40(3): zsw070.
- [40] Yshii L, Pignolet B, Mauré E, et al. IFN- γ is a therapeutic target in paraneoplastic cerebellar degeneration [J]. *JCI Insight*, 2019, 4(7): e127001.
- [41] Tisdale RK, Yamanaka A, Kilduff TS. Animal models of narcolepsy and the hypocretin/orexin system; past, present and future [J]. *Sleep*, 2021, 44(6): zsaa278.
- [42] Wiendl H, Gross CC, Bauer J, et al. Fundamental mechanistic insights from rare but paradigmatic neuroimmunological diseases [J]. *Nat Rev Neurol*, 2021, 17(7): 433–447.
- [43] 王笑冉, 郑攀. 发作性睡病动物模型研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(3): 143–148.
- [44] Bernard-Valnet R, Yshii L, Quériault C, et al. CD8 T cell-mediated killing of orexinergic neurons induces a narcolepsy-like phenotype in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(39): 10956–10961.
- [45] Latorre D, Sallusto F, Bassetti CLA, et al. Correction to: narcolepsy: a model interaction between immune system, nervous system, and sleep-wake regulation [J]. *Semin Immunopathol*, 2022, 44(5): 739.
- [46] Gross CC, Meyer C, Bhatia U, et al. CD8⁺ T cell-mediated endotheliopathy is a targetable mechanism of neuro-inflammation in Susac syndrome [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 5779.
- [47] Bernard-Valnet R, Frieser D, Nguyen XH, et al. Influenza vaccination induces autoimmunity against orexinergic neurons in a mouse model for narcolepsy [J]. *Brain*, 2022, 145(6): 2018–2030.
- [48] Bhat P, Leggett G, Waterhouse N, et al. Interferon- γ derived from cytotoxic lymphocytes directly enhances their motility and cytotoxicity [J]. *Cell Death Dis*, 2017, 8(6): e2836.
- [49] Ding Q, Xiao F, Dong X, et al. Treatment with immune modulators in a child with recent-onset type 1 narcolepsy [J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(1): 387–389.
- [50] Viste R, Soosai J, Vikin T, et al. Long-term improvement after combined immunomodulation in early post-H1N1 vaccination narcolepsy [J]. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(5): e389.
- [51] Chen W, Black J, Call P, et al. Late-onset narcolepsy presenting as rapidly progressing muscle weakness: response to plasmapheresis [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58(3): 489–490.
- [52] Donjacour CE, Lammers GJ. A remarkable effect of alemtuzumab in a patient suffering from narcolepsy with cataplexy [J]. *J Sleep Res*, 2012, 21(4): 479–480.
- [53] Scammell TE, Luo G, Borker P, et al. Treatment of narcolepsy with natalizumab [J]. *Sleep*, 2020, 43(7): zsaa050.
- [54] Kastin AJ, Akerstrom V. Orexin A but not orexin B rapidly enters brain from blood by simple diffusion [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999, 289(1): 219–223.
- [55] Mieda M, Willie JT, Hara J, et al. Orexin peptides prevent cataplexy and improve wakefulness in an orexin neuron-ablated model of narcolepsy in mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(13): 4649–4654.
- [56] Guarnera C, Bramanti P, Mazzon E. Alemtuzumab: a review of efficacy and risks in the treatment of relapsing remitting multiple sclerosis [J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017, 13: 871–879.
- [57] Cossburn M, Pace AA, Jones J, et al. Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort [J]. *Neurology*, 2011, 77(6): 573–579.
- [58] Vringer M, Kornum BR. Emerging therapeutic targets for narcolepsy [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2021: 1–14.
- [59] Lecendreux M, Berthier J, Corny J, et al. Intravenous immunoglobulin therapy in pediatric narcolepsy: a nonrandomized, open-label, controlled, longitudinal observational study [J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(3): 441–453.
- [60] 刘丽, 李琦, 杜欣珂, 等. M2 型小胶质细胞极化促进少突胶质祖细胞的分化——促进多发性硬化症髓鞘再生的有效途径 [J]. *中国比较医学杂志*, 2022, 32(2): 126–132.
- [61] 赵培源, 陈少昀, 刘喜红, 等. 多发性硬化实验动物模型的研究与应用进展 [J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(3): 405–409.
- [62] Zang YC, Hong J, Tejada-Simon MV, et al. Th2 immune regulation induced by T cell vaccination in patients with multiple sclerosis [J]. *Eur J Immunol*, 2000, 30(3): 908–913.

[收稿日期]2022-05-18