

食欲素 (Orexin) 受体拮抗剂治疗失眠的研究进展

骆思宏 张成宇 梅继林 李庆琳 李晓宁

【中图分类号】 R741.041 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2024)06-0609-06
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2024.06.021

睡眠是人类维持生存的一种正常生理现象,其特征是自愿活动减少,对刺激的反应减少(即唤醒阈值增加)和保持刻板印象的姿势^[1]。目前学术界尚未探索出睡眠功能的全貌,但充足的睡眠对于维持人类生存必不可少,人类生命中有三分之一的时间都在睡眠状态中度过。然而,随着社会不断发展,“内卷”模式突起,生活节奏加快,机体内源与外源性的压力阈值增加,失眠人群不断扩大,年龄跨度也越来越广,睡眠障碍被认定为第二常见的精神障碍类疾病^[2]。作为一种慢性非传染性疾病,失眠对人们的生活产生巨大的困扰。因失眠而出现的疲劳、抑郁、白天嗜睡和许多其他相关问题严重影响生活质量,甚至可能导致糖尿病、高血压病和心血管疾病等。根据 2017 年美国睡眠医学会推荐治疗失眠药物包括苯二氮卓类药物、非苯二氮卓类催眠药“Z-药物”、褪黑素受体激动剂 Ramelteon 和第一代组胺拮抗剂多塞平等^[3],但上述药物副作用大,可能第 2 d 残留嗜睡、运动不协调、频繁摔倒、记忆和认知功能障碍以及成瘾性强、戒断反应严重等症状。除此之外,现有的治疗方案在药物滥用、药物耐受性、药物停药、安全性等也有很大程度的限制^[4]。

食欲素 (Orexin) 受体拮抗剂是一种新型治疗失眠的药物,当下已有 6 种 Orexin 受体拮抗剂被纳入治疗失眠的临床试验:Suvorexant(MK-4305),Lemporexant(E2006),Daridorexant(ACT-541468),Almorexant(ACT-078573),Filorexant(MK-6096)和 TS-142。由于安全和成瘾性等问题,Almorexant,TS-142,Filorexant 这三类药物的开发和研究陷入了停滞^[5-6]。目前获得美国食品和药物管理局 (Food and drug administration, FDA) 批准的仅有 Suvorexant, Lemporexant 和 Daridorexant 三种 Orexin 受体拮抗剂被用于治疗原发性失眠,而国内对食欲素的研究仍处于新兴阶段,国内食欲素受体拮抗剂刚刚进入三期临床,还未上市。因此,本研究从 Orexin 和睡眠结构之间的关系及 Orexin 受体拮抗剂治疗失眠的内在机理两方面进行梳理,并对现有的、已获得 FDA 批准的三种食欲素受体拮抗剂进行简要的介绍总结,以期国内食欲素受体拮抗剂进一步开发和临床使用提供参考。

基金项目:国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (14061230010)

作者单位:150000 哈尔滨,黑龙江中医药大学(骆思宏 张成宇 梅继林 李庆琳);黑龙江中医药大学第二附属医院针灸四科室[李晓宁(通信作者)]

1 食欲素 (Orexin)

食欲素 (Orexin),也称下丘脑分泌素 (Hcrts),是由下丘脑外侧 (Lateral hypothalamus, LH) 产生的单一前体衍生的两种兴奋性神经肽激素:食欲素-A (Orexin-A) 和食欲素-B (Orexin-B),于 1988 年首次被发现,因能够增加食欲而命名^[7]。食欲素神经元在脑中分布广泛,据统计大鼠脑中有高达 6700 个神经元表达食欲素,而人脑中更是有 50000~80000 个神经元表达食欲素^[7]。这些神经元投射区域包括蓝斑、中缝背核、基底节、前脑、嗅觉区在内等多个区域。另外,早期的研究指出食欲素的生理作用主要通过两种 G 蛋白偶联受体激活:食欲素-1 受体 (Orexin-1 receptor, OX1R) 和食欲素-2 受体 (Orexin-2 receptor, OX2R),它们分布在整个中枢神经系统,响应这些肽来控制神经元的活动^[8-10] (图 1)。有学者采用原位杂交组织化学法来检查整个大脑中两种食欲素受体的 mRNA 表达水平,发现 Orexin-A mRNA 在前额叶和边缘皮质、海马、丘脑室旁核、下丘脑腹内侧核、中缝背核和蓝斑中表达水平显著;Orexin-B mRNA 在大脑皮层、中隔核、海马、丘脑内侧群、中缝核和下丘脑的各种核中检测到,包括颞下颌核、背内侧核、室旁核和腹侧乳前核^[11-12]。众所周知,丘脑室旁核在睡眠觉醒控制中起着关键作用^[13];中缝背核作为人体大多数 5 羟色胺能神经元集中分布区域,同样是睡眠觉醒结构中必不可少的一环;海马、大脑额叶皮层等区域在学习记忆方面发挥重要作用。综上所述,OX1R 主要分布在控制摄食、学习记忆和奖励的区域^[14],而 OX2R 主要分布在控制唤醒的区域^[15],这也为食欲素具有调节睡眠节律紊乱、控制摄食、增强学习记忆等多种功能做出了解释。

1.1 食欲素与睡眠结构

Maan Gee Lee 等^[16]人通过记录头部固定大鼠在整个睡眠-觉醒周期中的神经元,发现食欲素神经元有刺激觉醒,同时对抗睡眠和肌肉张力失调的功能。随后,2007 年 Antoine 等^[17]人在进行体内神经光刺激 Orexin 神经元活动对睡眠状态转换的影响的相关研究时发现直接、选择性、光致性的 Orexin 神经元光刺激增加了从慢波睡眠或快速眼动睡眠过渡到觉醒的可能性。故而,抑制食欲素的异常表达有助于改善睡眠结构,解决睡眠潜伏期增加,难以入睡、睡眠持续时间缩短,维持睡眠困难以及慢波睡眠降低、非恢复性睡眠或睡眠质量差等问题。早在此前的研究就已明确了睡眠-觉醒调节机制的正常运转对于失眠患者的治疗的重要性。Saper 团队^[18]发现腹外侧视前核 (Ventrolateral preoptic area, VL-PO) 中促进睡眠的 γ -氨基丁酸 (Gamma-aminobutyric acid,

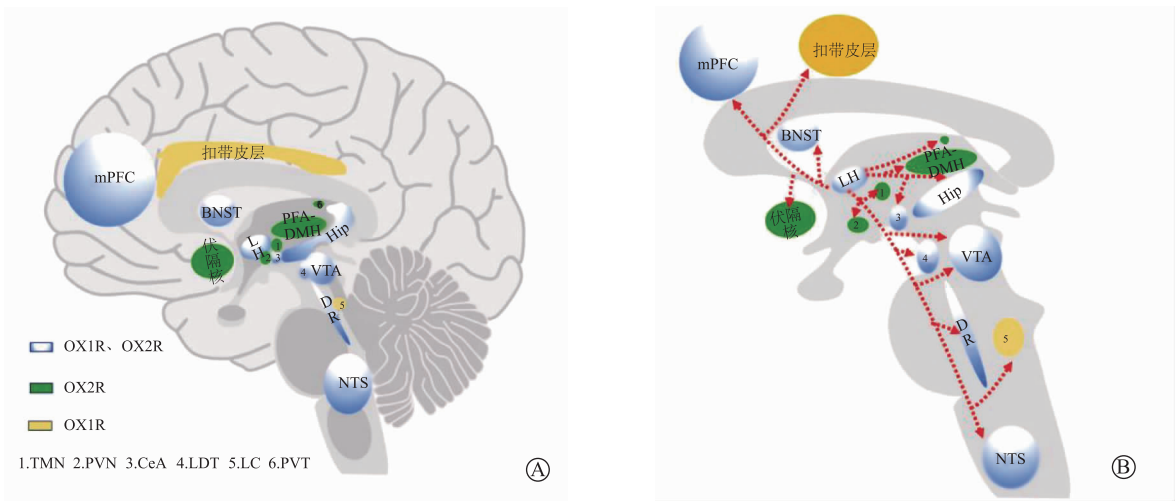


图 1 食欲素受体分布 下丘脑外侧(Lateral hypothalamus, LH)产生的 Orexin-A、Orexin-B 向管理不同功能的各个脑区投射,通过区域内含有的 OX1R、OX2R 来参与调节睡眠节律、控制饮食、激活奖励机制等活动;下丘脑皮层周围和背内侧区(Perifornical and dorsomedial hypothalamic areas, PFA-DMH);腹侧被盖区(Ventral tegmental area, VTA);内侧前额叶皮层(Medial prefrontal cortex, mPFC);终纹床核(Bed nucleus of the stria terminalis, BNST);海马(Hippocampus, Hip);中缝背核(Dorsal raphe, DR);被盖外侧核(Laterodorsal tegmental nucleus, LDT);孤束核(Nucleus of the solitary tract, NTS);下丘脑室旁核(Hypothalamic paraventricular nucleus, PVN);下丘脑结节乳头核(Tuberomammillary nucleus, TMN);蓝斑核(Locus coeruleus, LC);杏仁核(Central nucleus of the amygdala, CeA);下丘脑背内侧核(Dorsomedial Hypothalamic Nucleus, DMH);丘脑室旁核(Paraventricular nucleus, PVT)。

GABA)能神经元与觉醒\活跃网络相互作用,控制睡眠-觉醒状态(图 2)。下丘脑食欲素能神经元是促觉醒网络的组成成员之一,更是“睡眠-觉醒”转换的“关键开关”,在促进觉醒和抑制快速眼动睡眠中起着关键作用;通过将其分泌的食欲素投射到大脑中参与睡眠调节的区域如脑干和丘脑等,进而参与“睡眠-觉醒”机制的调控。清醒时食欲素神经元高度活跃,将食欲素释放到目标区域,促进觉醒,保持清醒状态,提高警惕性;在快速动眼睡眠(Rapid eye movement, REM)期间食欲素神经元活动减少,食欲素释放减少,逐渐从 REM 到非快速动眼睡眠(Non-rapid eye movement, NREM),进入慢波睡眠。然而,食欲素神经元不仅通过传出神经支配目标神经元,而且还接受来自目标神经元的投射,下丘脑外侧中的食欲素投射至中缝背核、蓝斑等区域,与该区域 OXRs 相结合,对去甲肾上腺素、5-羟色胺等产生影响,反馈回下丘脑外侧食欲素神经能元,就此食欲素和单胺能神经元在中缝背核(DR)和蓝斑核(LC)中形成负反馈通路^[19]。因此,食欲素神经元的活性可能增加单胺能神经元的活性,单胺能神经元也可能会降低对食欲素神经元的抑制作用,从而通过这一动态机制调节睡眠,稳定清醒(图 2)。另外,有学者认为食欲素并不只是单纯的促进清醒;外国学者通过观察对照组和抑郁症受试者脑脊液 Orexin-A 水平的昼夜变化,发现其在睡眠早期快速增高(这一阶段也是从 REM 向 NREM 的过渡阶段),达到峰值后快速下降;与此同时该学者发现 Orexin-A 日间水平最低时间点竟是在中午^[20]。这一现象让众多学者感觉到不解,因为食欲素是一种促进清醒的肽,故有学者提出相较于促进清醒,食欲素在整个睡眠结构中的作用贴近

于抑制 REM,维持慢波睡眠^[21]。

1.2 食欲素受体信号与失眠

Orexin 与睡眠结构之间的关系已经被证实,现有研究表明食欲素的生理作用主要通过两种 G 蛋白偶联受体 OX1R, OX2R 激活,故其受体水平高低与睡眠障碍之间有密切联系。此前研究表明 OX1R 和 OX2R 敲除小鼠在睡眠-觉醒周期中存在严重的缺陷,表现出低水平的猝厥和快速动眼睡眠中断^[22-23];临床中人们也发现发作性睡病患者大脑中普遍缺乏食欲素肽的现象^[24]。故食欲素介导的下游信号通路是维持清醒,调节“睡眠-觉醒”的重要途径,OXRs 在其中更是起到决定性的作用。“睡眠-觉醒”机制的正常运转涉及多个神经系统传递和大脑结构的支持,下丘脑外侧 Orexin 神经元向脑区负责唤醒的区域投射,与该区域内受体结合,激活神经元,但由于受体分布位置不同和亲和力的不同,OX1R, OX2R 起到的作用不同。例如,合成组胺的结节乳核神经元因区域内 OX2R 表达水平远高于 OX1R,在接受下丘脑外侧食欲素投射时主要激活 OX2R 通路;基底节、前脑聚集着的最大的乙酰胆碱神经元集合,其中包括几个接受食欲素能神经元大量投射的核,虽然 OX1R 和 OX2R 是等价表达,但基底节、前脑的胆碱能神经元依旧主要通过 OX2R 激活^[25]。关于亲和力的问题在此前的研究就已证实 Orexin-A 优先与 OX1R 相互作用,但 OX2R 对 Orexin-A 和 Orexin-B 都具有高亲和力^[26]。但以上并不是说 OX1R 在唤醒方面毫无作用,蓝斑核的去甲肾上腺素能神经元接受 Orexin 能神经元投射,而该区域 OX1R 大量表达,OX2R 却表达较少;桥脚被盖层的胆碱能神经元是上行唤醒系统的关键元素,而该区域

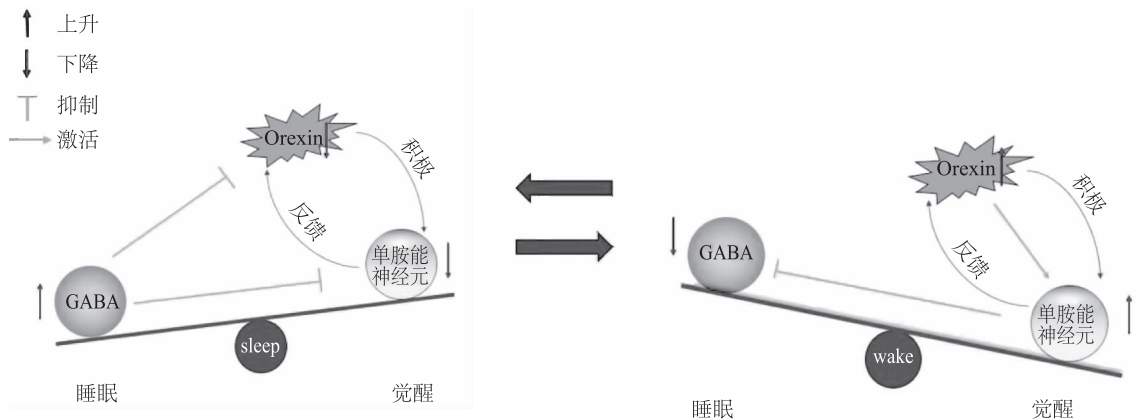


图2 食欲素在睡眠觉醒机制中作用 Orexin 与脑中单胺能神经元相辅相成,Orexin 积极调动脑内单胺能神经元活性,同时又接受来自单胺能神经元的反馈。当机体处于睡眠状态,脑内 GABA 增加同时抑制 Orexin 和单胺能神经元活性;反之,机体逐渐清醒时 Orexin 进一步激活单胺能神经元活性,以起到抑制 GABA 能神经元的作用,唤醒机体

的食欲素受体表达 OX1R 更为突出^[23-27]。这些发现均与基因敲除动物实验的结果相一致。Jon 等^[23]人研究发现食欲素敲除和 OX2R 敲除小鼠在过度嗜睡症状方面表型上是相同的,它们表现出明显的发作性睡病综合征,但在猝厥和快速眼动睡眠失调方面的严重程度不同,敲除双受体小鼠的睡眠觉醒周期缺陷比敲除 OX2R 的小鼠更严重。很早之前就有学者提出 REM 睡眠的正常调节可能不仅依赖于 OX2R 的激活,还依赖于其他信号通路,如在蓝斑和中颞叶结构中由 OX1R 介导的信号通路,这些信号通路涉及 REM 睡眠相关现象的门控和产生。由此可见,OX1R 和 OX2R 对于维持清醒都是必不可少的,其中 OX2R 的作用更为重要^[10]。从分布上分析,OX1R 主要分布在控制摄食、学习记忆和奖励的区域,而 OX2R 主要分布在控制唤醒的区域,进一步佐证 OX2R 在睡眠-觉醒周期中所起的作用更为重要。综上所述,OX1R 和 OX2R 的激活减少 REM 睡眠的开始,而 OX2R 的激活抑制了 NREM 睡眠,如果食欲素与其受体中的任何 1 个结合都会促进觉醒,由此研究者们以 OXRs 为靶点,以食欲素受体拮抗剂治疗失眠症,通过阻断食欲素受体,抑制食欲素受体的激活来抑制相关信号通路,进而维持慢波睡眠,治疗失眠症(图 3)。

2 食欲素受体拮抗剂

2.1 Suvorexant

Suvorexant 于 2014 年 12 月获得 FDA 批准上市,是第 1 个被批准用于治疗失眠的双重食欲素受体拮抗剂^[28],全球范围内只在美国和日本进行上市销售。一项关于 Suvorexant 治疗失眠症的随机双盲对照实验结果显示,接受 Suvorexant 治疗的 521 例患者中 69% 的患者出现过不良反应,最常见的不良反应为嗜睡、疲劳和头痛^[29],不过不良反应与剂量存在一定关系^[30];仅有 5% 的患者出现严重不良反应,且治疗效果明显优于安慰剂组。另外,Suvorexant 停用后最长 1 年内未观察到反跳性失眠和戒断反应^[31]。与传统的作用于 GABA 能系统治疗失眠的药物相比,Suvorexant 在安

全性、耐受性和停药后戒断反应等方面都有更大的优势。但由于大剂量可能引发次日不良反应的程度,专家们建议的剂量范围是 10~20 mg。临床试验表明,20 mg 或更少的剂量对治疗入睡困难和睡眠维持都是相对安全和有效的^[31-32];国外学者对更高剂量的药物同样也进行了研究,但引起其副作用和成瘾性未获批准。目前 FDA 已批准了 suvorexant 的四种治疗强度,分别为 5、10、15 及 20 mg,每天服药总量不应超过 20 mg^[33];同时,suvorexant 是由细胞色素 P3A4 酶代谢的,使用适中的细胞色素 P3A4 抑制剂会增高 suvorexant 的水平,故接受酮康唑、伊曲康唑、克拉霉素、利托那韦等强细胞色素 P3A4 抑制剂的患者不推荐使用 suvorexant^[32]。另外,利福平、卡马西平和苯妥英钠等 CYP3A4 诱导剂可降低药物水平,降低 Suvorexant 的疗效。从服药后反应考虑,Suvorexant 应避免与其他中枢神经系统镇静剂或酒精联合使用,因为这会可能增加复杂行为的风险如“睡眠驾驶”和猝倒。

2.2 Lemborexant

Lemprexant 也被称为 E2006,是由美国 Eisai Inc. 公司发现并开发,2019 年 12 月获得 FDA 批准,且这是第 2 个获得批准用于治疗原发性失眠的双食欲素受体拮抗剂,目前在美国、日本、加拿大被应用于临床。根据美国睡眠医学学会指南规定,实现睡眠效率>80%~85% 是失眠治疗的重要目标^[34],而 lemborexant 日出 1 号^[35](NCT02783729)和日出 2 号(NCT02952820, E2006-G000-303)的三期临床观察到 lemborexant 对睡眠发作潜伏时间、觉醒时间和睡眠效率的改善是一直存在的,直到第 12 个月结束^[36],这表明 lemborexant 的疗效持续存在。此外,在第 6 个月底接受 5 mg lemborexant 和 10 mg lemborexant 治疗的患者的平均睡眠效率接近 80%,这些数据为 lemborexant 的长期有效性和耐受性提供支持。目前关于 lemborexant 的推荐的用量和时间是每晚睡前至少在计划醒来前 7 h 服用,不超过 5 mg,根据临床反应和耐受性,剂量可增加至 10 mg,建议的每天最大剂量为 10 mg。安全性方面,两项关于 lemborexant 安全性与耐受性的研究观察到在肾功能损伤的受试者和肾功能健康的受

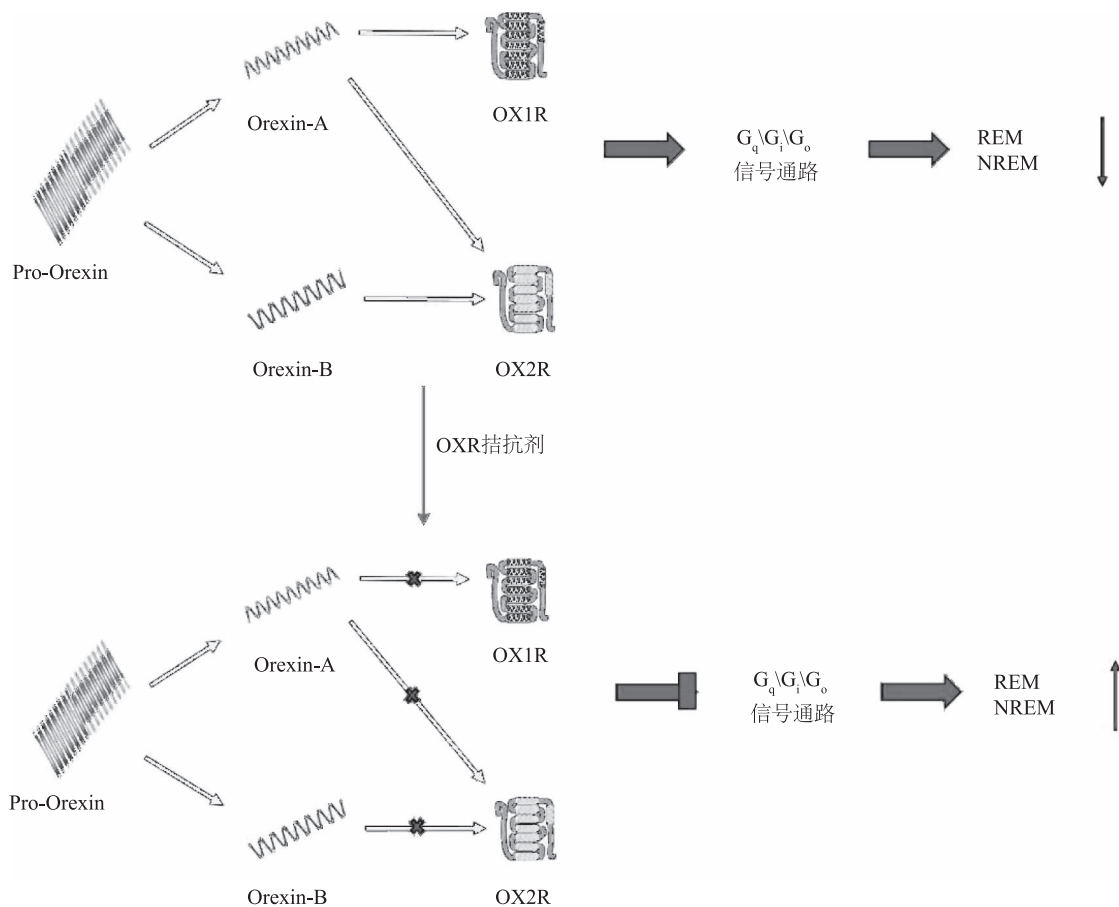


图 3 食欲素作用于 OX1R,OX2R 两受体,调节睡眠结构 下丘脑外侧分泌的食欲素前体分裂成含有 33 个氨基酸的 Orexin-A 和 28 个氨基酸的 Orexin-B,Orexin-A 和 Orexin-B 与 OX1R,OX2 相结合激活其下游 G_q\G_i\G_o信号通路,REM 和 NREM 睡眠减少,启动唤醒;使用 OXR 拮抗剂阻断 Orexin-A 和 Orexin-B 与 OX1R,OX2 的结合,抑制下游 G_q\G_i\G_o信号通路,延迟觉醒,睡眠时长增加

试者中两者药代动力学显示没有显著差异,而肝功能损伤受试者则不同,与健康受试者相比,肝损害受试者的 lemborexant 暴露显著增加,因此对于失眠伴肝损害的患者应慎重选择 lemborexant 的剂量,至多不应超过 5 mg,而对肾功能损害的患者则可较为宽松^[37]。

2.3 Daridorexant

Daridorexant 是不久前(2022 年 1 月份)被批准、最新的用于治疗失眠的双食欲素受体拮抗剂,其是一种选择性、高效、小分子的双重 OX1R 和 OX2R 拮抗剂,通过选择性地靶向、减少促进觉醒的神经元活动,在不改变睡眠结构的情况下缩短清醒时间,促进睡眠。5 月份的一项关于 Daridorexant 的回顾性观察结果显示,在进行为期至少 1 个月的 Daridorexant 治疗后 80 例患者平均严重失眠程度指数从 18.0 降低至 11.0,平均总睡眠时间从 6.0 h 增加到 6.9 h,平均睡眠潜伏期从 58.8 min 减少到 34.9 min^[38]。虽然 Daridorexant 尚未在大多数欧洲国家推出,但是是目前为止唯一得到欧洲药品管理局批准的药物,主要用于治疗失眠至少 3 个月以上的成年人,推荐最长使用期限为 3 个月,但在个别病例中经过医者与学生权衡利弊适当延长治疗使用时间,最长为 1

年^[39]。众所周知,失眠治疗是 1 个长期的过程,临床上经常会出现停药后复发的现象,但临床常用的失眠药物如苯二氮卓类,此类药物在长期使用方面仍然缺乏科学证据的指导。目前大多苯二氮卓/苯二氮卓受体激动剂和一些小剂量的镇静药物的研究持续时间多短于 4 周,而 Daridorexant 的 III 期研究为 3 个月甚至个别延长至 12 个月^[40]。2022 年 12 月的一篇关于 daridorexant 安全性和耐药性的文章更是证明了在长达 12 个月的治疗中 daridorexant 总体上是安全的,耐受性良好^[41]。因此,daridorexant 很有可能解决失眠症缺乏长期用药方案的这一难题。至于剂量方面,5 和 10 mg 因治疗效果不佳不可用,而 25 和 50 mg 剂量下 Daridorexant 治疗失眠症有较好的疗效和安全性^[42]。接下来的回顾分析也显示接受 50 mg 治疗的患者严重失眠指数平均变化为 7.5,而接受 25 mg Daridorexant 治疗患者的 ISI 平均变化为 5.1,可以看出随着剂量的增加,治疗效果也有提高的趋势^[42],但因样本量的原因,这一结果还需要扩大样本量进一步分析。

3 结束语

综上所述,食欲素在治疗失眠方面具有巨大潜力,现有

的研究表明食欲素受体拮抗剂可以有效地增加睡眠,但不影响睡眠结构;同时 OX1R\OX2R 双受体功能的下调可以减轻长期失眠对海马学习记忆的损害^[43]。与此同时,双食欲素受体拮抗剂具有高选择性,因此有可能打破目前临床失眠药物治疗的成瘾性强、戒断反应强烈等问题,为失眠治疗长期安全用药方案找到希望。当下 FDA 批准上市的三种食欲素受体拮抗剂仍存在问题,还需要进一步的研究和攻克。目前我国国内自主研发食欲素受体拮抗剂有扬子江的 YZJ-1139 和东阳光的 HEC83518 正在进行临床试验,仍处于三期临床阶段。

本研究对食欲素脑区的分布及其对睡眠结构的病理生理机制的影响做了系统综述,并对当下已获得批准的三种食欲素受体拮抗剂的应用进行介绍与论证,做好前陈性的总结,以期为后续的研究者们提供一些帮助,为临床治疗失眠提供一些理论依据和科学指导。总的来说,食欲素受体拮抗剂在改善原发性失眠方面疗效确切,并且效优同时又有更少的副作用;又因其有固定且广泛的脑区分布特点,有最新研究表明食欲素可有效干预心血管^[44]、认知功能障碍^[45]、抑郁症^[46-47]等疾病。因此,食欲素在治疗原发性失眠的同时,可能治疗失眠共病方面有更好的研究前景与探索空间,今后的研究中研究者们或可将目光放在食欲素治疗共病领域,这还需要更多的研究者进行进一步的探索。

参 考 文 献

- [1] Fuller PM, Gooley JJ, Saper CB. Neurobiology of the sleep-wake cycle: sleep architecture, circadian regulation, and regulatory feedback[J]. *J Biol Rhythms*, 2006, 21(6): 482-493.
- [2] Van Someren EJW. Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences[J]. *Physiol Rev*, 2021, 101(3): 995-1046.
- [3] Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American academy of sleep medicine clinical practice guideline[J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(2): 307-349.
- [4] Sarathi Chakraborty D, Choudhury S, Lahiry S. Daridorexant, a recently approved dual orexin receptor antagonists (DORA) in treatment of insomnia[J]. *Sleep Sci*, 2023, 16(2): 256-264.
- [5] Wu X, Xue T, Chen ZQ, et al. Orexin receptor antagonists and insomnia[J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2022, 24(10): 509-521.
- [6] Uchiyama M, Kambe D, Imadera Y, et al. Effects of TS-142, a novel dual orexin receptor antagonist, on sleep in patients with insomnia: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2022, 239(7): 2143-2154.
- [7] Xia LB, Liu HY, Wang BY, et al. A review of physiological functions of orexin: from instinctive responses to subjective cognition[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(26): e34206.
- [8] Harris GC, Aston-Jones G. Arousal and reward: a dichotomy in orexin function[J]. *Trends Neurosci*, 2006, 29(10): 571-577.
- [9] Han Y, Yuan K, Zheng YB, et al. Orexin receptor antagonists as emerging treatments for psychiatric disorders[J]. *Neurosci Bull*, 2020, 36(4): 432-448.

- [10] Hoyer D, Jacobson LH. Orexin in sleep, addiction and more: is the perfect insomnia drug at hand? [J]. *Neuropeptides*, 2013, 47(6): 477-488.
- [11] Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, et al. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain[J]. *FEBS Lett*, 1998, 438(1/2): 71-75.
- [12] ASCHKENASI CJ, LEE CE. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain[J]. *J Comp Neurol*, 2001, 435(1): 6-25.
- [13] 任栓成, 胡志安. 丘脑网状核-丘脑室旁核通路在睡眠/觉醒调控中的作用[C]//中国睡眠研究会. 中国睡眠研究会第十二届全国学术年会论文汇编. 2020.
- [14] Pantazis CB, James MH, O'Connor S, et al. Orexin-1 receptor signaling in ventral tegmental area mediates cue-driven demand for cocaine[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2022, 47(3): 741-751.
- [15] Liblau RS, Vassalli A, Seifinejad A, et al. Hypocretin (orexin) biology and the pathophysiology of narcolepsy with cataplexy [J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14(3): 318-328.
- [16] Lee MG, Hassani OK, Jones BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(28): 6716-6720.
- [17] Adamantidis AR, Zhang F, Aravanis AM, et al. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons[J]. *Nature*, 2007, 450(7168): 420-424.
- [18] Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms [J]. *Nature*, 2005, 437(7063): 1257-1263.
- [19] Wang CM, Wang QQ, Ji BY, et al. The orexin/receptor system: molecular mechanism and therapeutic potential for neurological diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 220.
- [20] Salomon RM, Ripley B, Kennedy JS, et al. Diurnal variation of cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) levels in control and depressed subjects[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(2): 96-104.
- [21] Mogavero MP, Godos J, Grosso G, et al. Rethinking the role of orexin in the regulation of REM sleep and appetite[J]. *Nutrients*, 2023, 15(17): 3679.
- [22] Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation[J]. *Cell*, 1999, 98(4): 437-451.
- [23] Willie JT, Chemelli RM, Sinton CM, et al. Distinct narcolepsy syndromes in orexin receptor-2 and orexin null mice: molecular genetic dissection of Non-REM and REM sleep regulatory processes[J]. *Neuron*, 2003, 38(5): 715-730.
- [24] Peyron C, Faraco J, Rogers W, et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains[J]. *Nat Med*, 2000, 6(9): 991-997.
- [25] Ten-Blanco M, Flores Á, Cristino L, et al. Targeting the orexin/hypocretin system for the treatment of neuropsychiatric and neurodegenerative diseases: from animal to clinical studies[J]. *Front Neuroendocrinol*, 2023, 69: 101066.
- [26] Barson JR, Leibowitz SF. Orexin/hypocretin system: role in food and drug overconsumption[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 136: 199-237.

- [27] Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain[J]. *J Comp Neurol*, 2001, 435(1):6-25.
- [28] Callander GE. Suvorexant for the treatment of insomnia[J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2014, 7(6):711-730.
- [29] Michelson D, Snyder E, Paradis E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(5):461-471.
- [30] Herring WJ, Connor KM, Ivgy-May N, et al. Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized controlled clinical trials[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(2):136-148.
- [31] Citrome L. Suvorexant for insomnia: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved hypnotic - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? [J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68(12):1429-1441.
- [32] Herring WJ, Connor KM, Snyder E, et al. Suvorexant in elderly patients with insomnia: pooled analyses of data from phase III randomized controlled clinical trials[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2017, 25(7):791-802.
- [33] Patel KV, Aspesi AV, Evoy KE. Suvorexant: a dual orexin receptor antagonist for the treatment of sleep onset and sleep maintenance insomnia[J]. *Ann Pharmacother*, 2015, 49(4):477-483.
- [34] Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, et al. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults [J]. *J Clin Sleep Med*, 2008, 4(5):487-504.
- [35] Yardley J, Kärppä M, Inoue Y, et al. Long-term effectiveness and safety of lemborexant in adults with insomnia disorder: results from a phase 3 randomized clinical trial[J]. *Sleep Med*, 2021, 80:333-342.
- [36] Dayal S, Aluri J, Hall N, et al. Effect of hepatic impairment on pharmacokinetics, safety, and tolerability of lemborexant[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(2):e00758.
- [37] Landry I, Aluri J, Hall N, et al. Effect of severe renal impairment on pharmacokinetics, safety, and tolerability of lemborexant[J]. *Pharmacol Res Perspect*, 2021, 9(2):e00734.
- [38] Jiang FY, Li H, Chen YT, et al. Daridorexant for the treatment of insomnia disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(7):e32754.
- [39] Riemann D, Espie CA, Altena E, et al. The European insomnia guideline: an update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023[J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(6):e14035.
- [40] Phillips-Beyer A, Kawata AK, Kleinman L, et al. Meaningful Within-Patient change on the insomnia daytime symptoms and impacts questionnaire (IDSIQ): analysis of phase III clinical trial data of daridorexant[J]. *Pharmaceut Med*, 2023, 37(4):291-303.
- [41] Kunz D, Dauvilliers Y, Benes H, et al. Long-term safety and tolerability of daridorexant in patients with insomnia disorder [J]. *CNS Drugs*, 2023, 37(1):93-106.
- [42] Williams SG, Rodriguez-Cué D. Use of daridorexant among patients with chronic insomnia: a retrospective observational analysis[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(9):3240.
- [43] 王淑娟, 陶利军, 王福乐. 食欲素系统在睡眠障碍影响认知功能的研究进展[J]. *现代预防医学*, 2019, 46(15):2834-2836, 2869.
- [44] 朱敏侠. 食欲素调节心血管活动的研究进展[J]. *基础医学与临床*, 2023, 43(5):822-826.
- [45] 刘传勇. 双重食欲素受体拮抗剂 suvorexant 对阿尔茨海默病潜在防治作用的研究进展[J]. *慢性病学杂志*, 2023, 24(4):526-529, 534.
- [46] Firouzabadi N, Navabzadeh N, Moghimi-Sarani E, et al. Orexin/hypocretin type 2 receptor (HCRTR2) gene as a candidate gene in sertraline-associated insomnia in depressed patients [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2020, 16:1121-1128.
- [47] 陈艳, 李华, 安晓, 等. 食欲素改善大鼠抑郁样行为及其受体机制研究[J]. *中国药业*, 2020, 29(13):18-20.

(2024-05-11 收稿)