综述 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003611

下丘脑食欲素参与帕金森病神经保护作用的研究进展

邹旭欢，兰　瑞，王玮玮，付雪琴，王漫漫
（河南中医药大学第一临床医学院/河南中医药大学第一附属医院脑病中心，郑州　450000）

【摘　要】食欲素是下丘脑分泌的重要神经肽，参与多种大脑活动。帕金森病是常见的神经退行性疾病，其发生与黑质致密部中的多巴胺神经元进行性丧失、下丘脑中路易小体的形成相关。研究发现食欲素系统通过直接作用于大量多巴胺神经元所在的腹侧被盖区内的食欲素受体来调节多巴胺功能，而多巴胺也参与到食欲素神经元的电生理活动调节中。文中探讨了下丘脑食欲素系统对帕金森病的神经保护作用，并从食欲素对帕金森病的运动症状、非运动症状的作用和机制作简要综述。

【关键词】食欲素；帕金森；神经保护；研究进展
【中图分类号】R114　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2023-10-16

Research progress on the neuroprotective effect of hypothalamic orexin in Parkinson's disease

Zou Xuhuan, Lan Rui, Wang Weiwei, Fu Xueqin, Wang Manman
(*The First Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine/Brain Disease Center of the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine*)

【Abstract】Orexin is an important neuropeptide secreted by the hypothalamus and participates in a variety of brain activities. Parkinson's disease is a common neurodegenerative disease, and its occurrence is related to the progressive loss of dopamine neurons in the substantia nigra pars compacta and the formation of Lewy bodies in the hypothalamus. Previous studies found that the orexin system regulates dopamine function by directly acting on the orexin receptor in the ventral tegmental area where a large number of dopaminergic neurons are located. Additionally, dopamine participates in the regulation of the electrophysiological activity of orexin neurons. This paper discusses the neuroprotective effect of hypothalamic orexin system in Parkinson's disease, and briefly summarizes the effects and mechanisms of orexin on motor and non-motor symptoms of Parkinson's disease.

【Key words】orexin; Parkinson's disease; neuroprotection; research progress

食欲素（orexin）是大脑下丘脑外侧分泌的一种神经递质，由 2 种异构体 OrexinA（OXA）和 OrexinB（OXB）组成，主要参与睡眠-觉醒周期、奖励和压力处理、警觉性、警惕性和认知功能等过程[1]。中枢和外周食欲素水平的变化与发作性睡病、神经性厌食症、与年龄相关的认知能力下降和神经退行性疾病等疾病有关。帕金森病（Parkinson's disease，PD）是临床中常见的神经退行性病变，其发生与黑质致密部中的多巴胺（dopamine，DA）神经元进行性丧失、下丘脑中路易小体的形成相关[2-3]。研究显示食欲素可以通过调控腹侧被盖区的食欲素受体来调节 DA 功能而参与到 PD 的病理生理中。本文将从食欲素的特点、与 PD 的运动及非运动症状的关系及参与 PD 发生的机制进行综述。

1　食欲素简介

1998 年，2 个独立研究小组在研究 mRNA 和下丘脑蛋白时发现两种新的下丘脑神经肽，分别命名为下丘脑分泌素和食欲素，下丘脑分泌素又称为食欲素[4-5]。食欲素是由穹隆周围区域和下丘脑外侧的食欲素能神经元释放，下丘脑外侧的食欲素能神经元与奖赏功能相关。大脑中存在 50 000~80 000 个食欲素能神经元，分为 2 种食欲素亚体：OXA 和

作者介绍：邹旭欢，Email：zouxuhuan526@163.com，研究方向：中西医结合防治脑血管疾病。
通信作者：兰　瑞，Email：lanrui0312@163.com。
基金项目：国家自然科学基金资助项目（编号：81973618、81503422）；河南省中医药科学研究专项课题资助项目（编号：2022JDZX090）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20241114.1818.002（2024-11-18）

OXB，两者具有 50% 的相似性，OXA 由 33 个氨基酸组成，OXB 由 28 个氨基酸组成，两者都是通过蛋白水解处理从相同的前体衍生而来的[6-7]，作用于由 G 蛋白偶联的食欲素 1 受体（OX1R）和食欲素 2 受体（OX2R）。OXA 作用于 OX1R 和 OX2R，而 OXB 主要作用于 OX2R[8]。OX1R 主要在杏仁核和蓝斑中表达，OX2R 主要在下丘脑中表达（图 1），2 种受体的表达在大多数大脑区域是重叠的。

OXA 和 OXB 遍布中枢神经系统的大部分区域，处于不同的位置发挥不同的作用，分布于下丘脑、基底前脑、结节乳头核、导水管周围灰质、中缝背侧和蓝斑的主要参与调节睡眠-觉醒状态并促进觉醒。而海马和前额叶皮层区域的则支持记忆和认知功能[1]。食欲素还通过交感神经激活调节棕色脂肪组织的活性，促进脂肪生成并刺激脂联素的释放[9]。食欲素可通过激活乙酰胆碱、组胺、去甲肾上腺素和多巴胺神经元来增强清醒度，也可被单胺能神经元和γ—氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）能神经元调节进而在反馈循环中协调警惕和觉醒[10]。

2 食欲素与 DA

食欲素神经元与 DA 神经元不属于同一类型的神经元，存在于不同的神经系统中，但两者之间存在相互作用。首先，多巴胺能神经元上同时存在食欲素受体和多巴胺受体，在侧被盖区（ventral tegmental area，VTA）中，食欲素可以直接作用于 OXRs 进而增加 VTA 中 DA 能神经元的强直和爆发性放电，也可诱导 VTA 内突触 N-甲基-D-天冬氨酸（N-methyl-D-aspartic acid receptor，NMDA）受体的增加而增强 DA 神经元的谷氨酸能兴奋性[11-12]，进而调节 DA 功能。动物实验表明，在中枢系统注射食欲素会增加前额皮质的 DA 表达，增加 DA 自受体的放电频率，可增加麻醉大鼠的清醒时间[13]，并诱导伏隔核（nucleus accumben，NAc）释放 DA 及其代谢物[14]。反之，抑制食欲素会减少 DA 自受体细胞放电，且也会限制 NAc 中安非他命和可卡因诱导的 DA 释放[15]。在对大鼠 VTA 涂片的 DA 细胞全电记录模式下发现，应用 OXA 后，1 组细胞并没有发生变化，而这可能与 OXA 选择性激活 DA 相关。另 1 组细胞持续放电并伴随去极化，而且去极化作用没有被电压门控钠通道阻滞剂河豚毒素阻断，因此很可能代表 OXA 对 DA 神经元有直接影响[16]。

此外，DA 也参与到食欲素神经元的电生理活动调节中，涉及多种模式活动。研究发现，20~50 mmol/L 的 DA 可降低小鼠食欲素神经元的动作电位放电和超极化膜电位，而这种作用可被 D2 受体拮抗剂依替必利阻断[17]。但 DA 对食欲素神经元的直接超极化作用可能不是由 DA 受体介导，而是由 A2 肾上腺素能受体介导：由 300 mmol/L DA 诱导的小鼠食欲素神经元的超极化受到 A2 受体拮抗剂咪唑克生的抑制[18]。此外，在对大鼠下丘脑切片的研究中揭示了 DA 对食欲素神

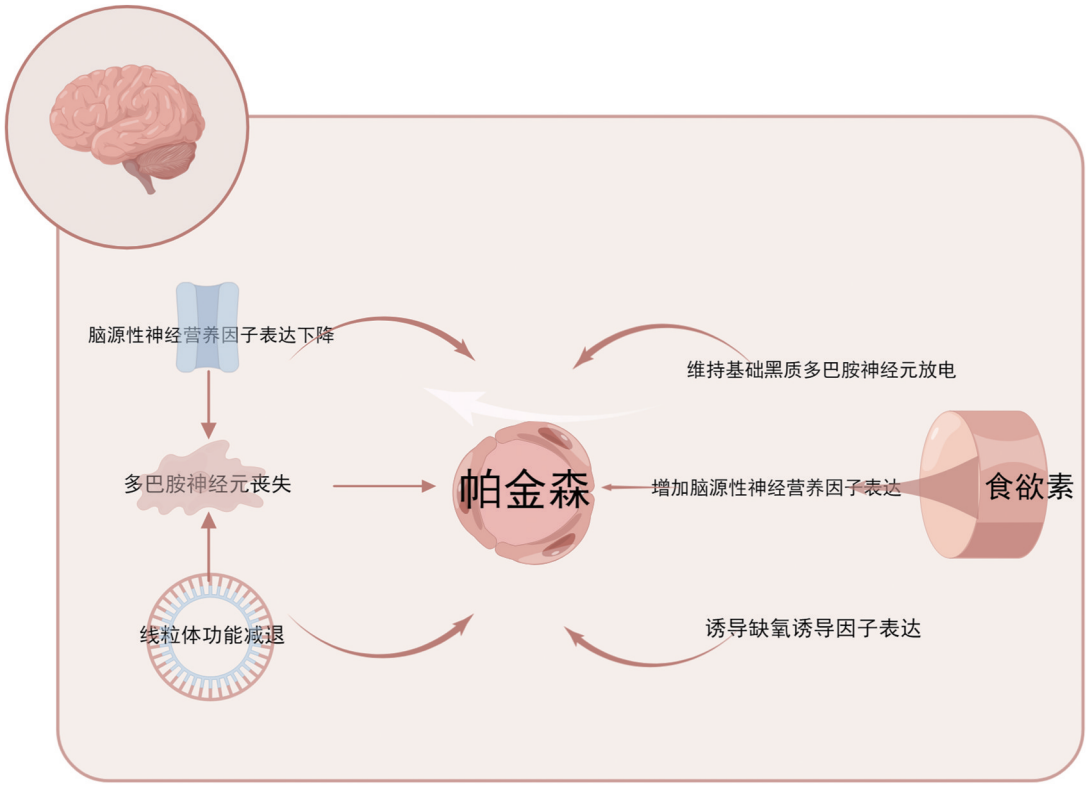


图 1 食欲素对帕金森病神经保护的作用机制

经元的兴奋性输入的双向作用[19]。使用D1样激动剂A-77636或D2样激动剂喹吡罗，以及混合多巴胺激动剂阿扑吗啡，可诱导大鼠食欲素神经元中的c-Fos表达[20]。但在食欲素神经元集中的下丘脑外侧区域和穹窿周围区域没有表现出现DA受体的表达。因此，阿扑吗啡的作用可能是跨突触介导的，而不是通过对食欲素神经元的直接作用[20]。总的来说，DA受体的刺激可以改变食欲素神经元的活动，但动作的方向可以是兴奋性或抑制性的。

3 食欲素参与PD的发生发展

3.1 食欲素参与PD的运动症状

3.1.1 食欲素与PD的躯体运动障碍 PD的运动症状往往是病人就诊的首要症状，主要表现为静止性震颤、肌强直、姿势不稳、行动迟缓等。而人体大多数中枢运动控制结构均受食欲素支配[21]，DA神经元向纹状体发送轴突投射，黑质致密部（compact part of substantia nigra，SNpc）神经区域中DA神经元的丧失，纹状体的DA供应不足，导致苍白球活动减退，过度抑制基底神经节，从而导致锥体外系系统的直接和间接途径之间的不平衡，出现运动不能、僵硬和震颤等[22]。而食欲素可将轴突终末发送到包括苍白球在内的众多脑区以改善运动功能。体内细胞外单元记录发现PD小鼠的苍白球神经元基础自发放电率低于正常小鼠，双侧苍白球注射OXA和OXB通过激活L型Ca^{2+}通道Ca^{2+}内流诱导苍白球兴奋而增加PD小鼠的基础放电率，且OXA诱导的PD小鼠苍白球自发放电高于正常小鼠[22]。有研究报道，OXA可以导致MPTP诱导的PD小鼠模型黑质DA神经元的减少，脑神经元营养因子表达上调，改善PD小鼠在爬杆测试、旷场实验、水迷宫实验中行为学表现，提示OXA对帕金森小鼠的运动协调有神经保护作用[23]。在全身使用氟哌啶醇的情况下，单侧苍白球显微注射OXA会导致PD大鼠对侧偏转[24]，脑室内注射OXA增加PD大鼠在杆上奔跑的时间和下落潜伏期[25]。综上可见，OXA是未来治疗PD运动缺陷的潜在治疗靶点。

3.1.2 食欲素与PD的呼吸运动障碍 早在1817年，詹姆斯·帕金森就发现PD患者存在呼吸系统的问题，例如呼吸困难、上呼吸道症状或喘鸣等[26]。但是现代研究对此相关的发病机制仍知之甚少。PD患者的呼吸功能受损意味合并其他肺部疾病的风险会增加，肺炎是PD患者常见的死亡原因[27]。临床研究发现，在PD的早期阶段，PD患者的最大呼气压力和最大吸气压力均低于正常值，提示患者出现呼吸肌无力，且随着疾病的发展而逐渐加重[27]。在PD大鼠模型中，由于食欲素神经元总数及其向后梯形核的投射减少，大鼠脑干腹侧呼吸柱内的神经元数量减少，伴随着对高碳酸血症通气反应的降低，呼吸频率受损，可能与黑暗阶段的化学感受器功能受损有关[28]。

3.2 食欲素参与PD的非运动症状

3.2.1 睡眠障碍 PD除了具有典型的运动症状外，还存在多种非运动症状和神经系统症状，一些非运动症状发生先于或同时于运动症状的出现，并随着疾病的进展而恶化[29]。有研究表明15%~50%的PD患者合并睡眠障碍[30]，以快速眼动睡眠期肌肉弛缓消失并出现与梦境相关的复杂运动为特征，而食欲素系统在快速眼动睡眠调节中起着关键作用[31]。食欲素可能通过腹侧被盖核经纤维投射到脑桥外侧被盖部，间接参与脊髓运动神经元的神经支配，食欲素缺乏可导致脑桥被盖背外侧下核中神经元兴奋性降低，从而导致快速眼动睡眠中的肌肉无力[32]。研究发现，PD的睡眠发作和嗜睡症与脑脊液中食欲素的减少相关[33]，在对PD患者的多重睡眠潜伏期检查显示，OXA的表达水平与无肌肉弛缓的快速眼动睡眠呈正相关[31]，PD睡眠障碍患者脑脊液中食欲素表达低于健康人群的对照组，但与白天过度嗜睡、快速眼动睡眠行为障碍的临床特征之间未见相关性[34]。这可能与PD睡眠障碍发病机制不唯一相关。脑脊液中食欲素水平作为PD的生物标志物的功效有限，睡眠障碍也可能受到食欲素以外的神经系统或PD中的DA治疗的影响。

3.2.2 认知功能障碍 PD患者在编码、巩固、存储和提取记忆方面可能存在缺陷，食欲素存在于前额叶皮层（prefrontal cortex，PFC）中，内侧的PFC负责处理上下行的社会线索以指导复杂社会行为的处理。食欲素是内侧PFC功能的强调节剂，可直接或间接地激发PFC神经元，从而改善注意力、短期记忆和空间记忆[35-36]。研究者运用Morris水迷宫和物体识别的方法，对6-OHDA诱导的PD大鼠进行工作记忆测试和空间记忆测试。结果发现双侧纹状体注射6-OHDA破坏了大鼠的黑质致密部、丘脑外侧和穹隆周围区的食欲素神经元表达。食欲素标记细胞数减少了28%，食欲素系统的耗竭削弱了大鼠在先前训练的水迷宫中寻找目标的能力，使得PD大鼠的空间记忆、陈述性记忆受损[37]。由此可见，帕金森病的记忆功能障碍与食欲素系统有关。

3.2.3 自主神经功能障碍 在约80%的PD患者中出现胃肠功能障碍（胃轻瘫），例如吞咽困难、胃排空障碍、腹胀和便秘，大部分症状主要与胃肠道功能相关[38]，食欲素通过黑质-下丘脑外侧核-迷走神经背侧核通路作用于而迷走神经背侧核的OX1R改变胃动力。当黑质中DA神经元破坏引起胃轻瘫时，下丘脑外侧核中多巴胺D1类受体和食欲素、迷走神经背侧核中OX1R和胆碱乙酰基转移酶的表达均降低。黑质DA通过多巴胺D1类受体调节食欲素的功能，并通过OX1R影响迷走神经背侧核中的运动神经元，从而导致胃肠道功能障碍[39]。

3.3 食欲素参与PD的可能作用机制

3.3.1 维持黑质多巴胺神经元放电 黑质致密部在参与中枢运动控制的基底神经节回路中起着至关重要的作用[40]。

研究发现，PD的病理过程中黑质DA神经元的活跃性在逐渐下降[41]，所以维持基础黑质多巴胺神经元放电（nigrostriatal dopamine discharge）和多巴胺张力可以使DA神经元免于退化。形态学研究表明，食欲素神经元及其受体在黑质致密部中密集表达[42-43]，食欲素神经元支配大多数的大脑运动结构中枢，如前庭复合体、小脑、运动皮层和基底神经节结构等[21,44]。在食欲素敲除小鼠模型中发现，食欲素神经元的整体缺失会导致运动缺陷发生，主要表现为肌张力的突然丧失[45]。而将食欲素施加于下丘脑喙侧区域（发现食欲素神经元核的区域）会增加大鼠的自发身体活动[46-47]。微压施用OXA和OXB显著增加了黑质DA神经元的自发放电，与对照组（生理盐水）相比，在记录的36个神经元中，25个神经元的OXA明显增加黑质DA的基础放电率，增幅约（65.87 ± 7.73）%；在记录的33个神经元中，25个神经元的OXB对基础放电率增幅为（90.49 ± 17.38）%[7]。但OXA和OXB之间诱导的放电率增加并无明显差异。由此可见，黑质致密部食欲素缺乏可能会使DA神经元退化。

3.3.2 增加脑源性神经营养因子的表达 脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）是在发育过程中促进神经元存活和分化的分泌因子[48]，在神经元的存活、生长、分化和可塑性中具有重要作用，还是细胞凋亡介导的细胞死亡和神经毒素诱导的多巴胺能神经元变性的有效抑制剂[49]。此前多项研究揭露BDNF与PD的关系，但其结果互相矛盾。研究表明BDNF与PD的运动障碍之间存在负相关[50]，但BDNF水平的降低会加重PD患者的认知障碍和焦虑等症状[51-52]，对BDNF表达的抑制导致黑质致密部中多巴胺神经元的缺失而推进PD的发展[50]。临床研究发现在PD早期，BDNF的水平降低，随着疾病进展，BDNF的表达水平升高，而这可能是该疾病晚期的一种补偿机制[50]。OXA可增加黑质多巴胺能神经元中BDNF表达[53]，减少黑质中多巴胺能神经元和酪氨酸羟化酶的丧失，使纹状体正常化并改善运动功能，而食欲素拮抗剂SB334867可逆转这些作用[7]。通过激活食欲素神经传递，增强BDNF的生物合成，可能是预防PD中DA变性的潜在治疗方法。

3.3.3 诱导缺氧诱导因子-1（hypoxia-inducible factor-1，HIF-1）的表达 HIF-1是1种重要的转录因子，可对机体的氧浓度做出反应，在缺氧环境中参与重要的生物反应。例如将缺氧环境中细胞的葡萄糖代谢从三羧酸循环转化为糖酵解，从而使细胞在缺氧状态下处于持续分化状态。此外，HIF-1可通过触发血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的产生来刺激血管生成[54]。线粒体功能障碍（mitochondrial dysfunction）可能是加重PD进展的原因，线粒体由双层膜包围，存在于细胞质中，可调节多种细胞功能，如细胞内钙稳态、三磷酸腺苷（adenosine triphosphate，ATP）生成、活性氧（reactive oxygen species，ROS）生成和凋亡信号的传导[55]，它们以ATP的形式产生能量，并且调节稳态以满足神经元的高能量需求[56]。为了维持细胞的存活和兴奋性，神经元对能量的需求相当高，大脑中的神经信号传导非常容易受到线粒体的影响，且多巴胺能神经元的能量需求更高（20倍），因此，多巴胺能神经元更容易发生神经变性[57]。线粒体功能障碍可导致O_2消耗减少并激活脯氨酰羟化酶，从而导致HIF-1水平降低。在用MPP^{+}处理的PD细胞模型中，OXA可作为HIF-1诱导剂来诱导HIF-1的产生，并激活HIF-1的下游靶标，例如VEGF和促红细胞生成素（erythropoietin，EPO），以减弱MPP^{+}诱导的细胞损伤和突触核蛋白聚集物的形成，并且当HIF-1被抑制时这种保护作用被阻断[58]。

3.3.4 维持线粒体功能和抗细胞凋亡 研究发现，6-OHDA可通过降低SH-SY5Y细胞模型的细胞活力、Nrf2和热激蛋白70（heatshockprotein 70，HSP70）蛋白表达，增加线粒体膜电位、细胞内钙和COX-2蛋白进而促进线粒体损伤以及细胞凋亡，而OXA可减少6-OHDA诱导的细胞损伤并降低线粒体膜电位，与OXA 150 pmol/L浓度组相比，OXA 250 pmol/L浓度组（$P<0.05$）、OXA 500 pmol/L浓度组（$P<0.05$）明显减弱了6-OHDA诱导的细胞损伤并阻止了6-OHDA对SH-SY5Y细胞的上述影响[59]。

4 结语

PD是1种进行性神经退行性疾病，由黑质中多巴胺能神经元退化引起。食欲素是一种神经肽，可调节觉醒、内脏功能、能量消耗和食欲等，与帕金森病的发病机制密切相关。PD中食欲素的丧失是随着多巴胺能神经元的退化而开始的，与PD的运动和非运动症状的发生息息相关。BDNF表达减少、DA神经元变性、线粒体功能障碍会导致PD的发生发展（图1），但食欲素通过维持黑质DA放电、增加BDNF表达、诱导HIF-1α、抗凋亡和抗氧化等机制发挥对PD的神经保护作用，表明食欲素可作为PD的潜在治疗靶点。但仅目前的研究来看，把食欲素作为PD的生物标志物的临床依据有限，且食欲素与其它神经递质的相互作用尚不明确，需要更深入的研究来揭示食欲素治疗PD的各种新机制，有助于开发治疗PD的新药物。

参 考 文 献

[1] Toor B，Ray LB，Pozzobon A，et al. Sleep，orexin and cognition[J]. Front Neurol Neurosci，2021，45：38-51.

[2] Sackner-Bernstein J. Estimates of intracellular dopamine in Parkinson's disease：a systematic review and meta-analysis[J]. J Parkinsons Dis，2021，11（3）：1011-1018.

[3] Pennington C，Duncan G，Ritchie C. Altered awareness of cogni-

tive and neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease and Dementia with Lewy Bodies: a systematic review[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2021,36(1):15-30.

[4] Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior[J]. Cell,1998,92(5):696.

[5] de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,1998,95(1):322-327.

[6] Couvineau A, Voisin T, Nicole P, et al. Orexins as novel therapeutic targets in inflammatory and neurodegenerative diseases[J]. Front Endocrinol,2019,10:709.

[7] Liu C, Xue Y, Liu MF, et al. Orexins increase the firing activity of nigral dopaminergic neurons and participate in motor control in rats[J]. J Neurochem,2018,147(3):380-394.

[8] Xu TR, Yang Y, Ward R, et al. Orexin receptors: multi-functional therapeutic targets for sleeping disorders, eating disorders, drug addiction, cancers and other physiological disorders[J]. Cell Signal, 2013, 25(12):2413-2423.

[9] Sellayah D, Sikder D. Orexin restores aging-related brown adipose tissue dysfunction in male mice[J]. Endocrinology, 2014, 155(2):485-501.

[10] Jin JH, Chen QH, Qiao QC, et al. Orexin neurons in the lateral hypothalamus project to the medial prefrontal cortex with a rostro-caudal gradient[J]. Neurosci Lett, 2016, 621:9-14.

[11] Brodnik ZD, Alonso IP, Xu W, et al. Hypocretin receptor 1 involvement in cocaine-associated behavior: therapeutic potential and novel mechanistic insights[J]. Brain Res, 2020, 1731:145894.

[12] Morales-Mulia S, Magdaleno-Madrigal VM, Nicolini H, et al. Orexin-a up-regulates dopamine D2 receptor and mRNA in the nucleus accumbens shell[J]. Mol Biol Rep, 2020, 47(12):9689-9697.

[13] Li J, Li H, Wang D, et al. Orexin activated emergence from isoflurane anaesthesia involves excitation of ventral tegmental area dopaminergic neurones in rats[J]. Br J Anaesth, 2019, 123(4):497-505.

[14] Quarta D, Smolders I. Rewarding, reinforcing and incentive salient events involve orexigenic hypothalamic neuropeptides regulating mesolimbic dopaminergic neurotransmission[J]. Eur J Pharm Sci, 2014, 57:2-10.

[15] Prince CD, Rau AR, Yorgason JT, et al. Hypocretin/Orexin regulation of dopamine signaling and cocaine self-administration is mediated predominantly by hypocretin receptor 1[J]. ACS Chem Neurosci, 2015,6(1):138-146.

[16] Korotkova TM, Eriksson KS, Haas HL, et al. Selective excitation of GABAergic neurons in the substantia nigra of the rat by orexin/hypocretin *in vitro*[J]. Regul Pept, 2002, 104(1/2/3):83-89.

[17] Li Y, van den Pol AN. Direct and indirect inhibition by catecholamines of hypocretin/orexin neurons[J]. J Neurosci, 2005, 25(1):173-183.

[18] Yamanaka A, Muraki Y, Ichiki K, et al. Orexin neurons are directly and indirectly regulated by catecholamines in a complex manner [J]. J Neurophysiol, 2006, 96(1):284-298.

[19] Alberto CO, Trask RB, Quinlan ME, et al. Bidirectional dopaminergic modulation of excitatory synaptic transmission in orexin neurons [J]. J Neurosci, 2006, 26(39):10043-10050.

[20] Bubser M, Fadel JR, Jackson LL, et al. Dopaminergic regulation of orexin neurons[J]. Eur J Neurosci, 2005, 21(11):2993-3001.

[21] Hu B, Yang N, Qiao QC, et al. Roles of the orexin system in central motor control[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 49:43-54.

[22] Wang Y, Chen AQ, Xue Y, et al. Orexins alleviate motor deficits via increasing firing activity of pallidal neurons in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2019, 317(4):800-812.

[23] Liu MF, Xue Y, Liu C, et al. Orexin-a exerts neuroprotective effects via OX1R in Parkinson's disease[J]. Front Neurosci, 2018, 12:835.

[24] Xue Y, Yang YT, Liu HY, et al. Orexin-a increases the activity of globus pallidus neurons in both normal and parkinsonian rats[J]. Eur J Neurosci, 2016, 44(5):2247-2257.

[25] Hadadianpour Z, Fatehi F, Ayoobi F, et al. The effect of orexin-A on motor and cognitive functions in a rat model of Parkinson's disease [J]. Neurol Res, 2017, 39(9):845-851.

[26] Pokusa M, Hajduchova D, Buday T, et al. Respiratory function and dysfunction in parkinson-type neurodegeneration[J]. Physiol Res, 2020, 69(Suppl 1):S69-S79.

[27] Guilherme EM, de Fátima Carreira Moreira R, de Oliveira A, et al. Respiratory disorders in Parkinson's disease[J]. J Parkinsons Dis, 2021, 11(3):993-1010.

[28] Oliveira LM, Falquetto B, Moreira TS, et al. Orexinergic neurons are involved in the chemosensory control of breathing during the dark phase in a Parkinson's disease model[J]. Exp Neurol, 2018, 309:107-118.

[29] Ferrer I, López-Gonzalez I, Carmona M, et al. Neurochemistry and the non-motor aspects of PD[J]. Neurobiol Dis, 2012, 46(3):508-526.

[30] Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, et al. Sleep disturbances associated with Parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis, 2011, 2011:219056.

[31] Bridoux A, Moutereau S, Covali-Noroc A, et al. Ventricular orexin-A (hypocretin-1) levels correlate with rapid-eye-movement sleep without atonia in Parkinson's disease[J]. Nat Sci Sleep, 2013, 5:87-91.

[32] Yuan Y, Zhang YM, Cheng YY, et al. Cerebrospinal fluid TNF-α and orexin in patients with Parkinson's disease and rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. Front Neurol, 2022, 13:826013.

[33] Sakurai T. Orexin deficiency and narcolepsy[J]. Curr Opin Neurobiol, 2013, 23(5):760-766.

[34] Ogawa T, Kajiyama Y, Ishido H, et al. Decreased cerebrospinal

fluid orexin levels not associated with clinical sleep disturbance in Parkinson's disease: a retrospective study[J]. PLoS One, 2022, 17(12): e0279747.

[35] Aitta-Aho T, Pappa E, Burdakov D, et al. Cellular activation of hypothalamic hypocretin/orexin neurons facilitates short-term spatial memory in mice[J]. Neurobiol Learn Mem, 2016, 136: 183-188.

[36] Stanojlovic M, Pallais Yllescas JP Jr, 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.

[37] Oliveira LM, Henrique E, Bustelli IB, et al. Depletion of hypothalamic hypocretin/orexin neurons correlates with impaired memory in a Parkinson's disease animal model[J]. Exp Neurol, 2020, 323: 113110.

[38] Zheng LF, Wang ZY, Li XF, et al. Reduced expression of choline acetyltransferase in vagal motoneurons and gastric motor dysfunction in a 6-OHDA rat model of Parkinson's disease[J]. Brain Res, 2011, 1420: 59-67.

[39] Yang YL, Ran XR, Li Y, et al. Expression of dopamine receptors in the lateral hypothalamic nucleus and their potential regulation of gastric motility in rats with lesions of bilateral substantia nigra[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 195.

[40] Vernier P, Moret F, Callier S, et al. The degeneration of dopamine neurons in Parkinson's disease: insights from embryology and evolution of the mesostriatocortical system[J]. Ann N Y Acad Sci, 2004, 1035: 231-249.

[41] Douhou A, Troadec JD, Ruberg M, et al. Survival promotion of mesencephalic dopaminergic neurons by depolarizing concentrations of K^+ requires concurrent inactivation of NMDA or AMPA/kainate receptors[J]. J Neurochem, 2001, 78(1): 163-174.

[42] Hrabovszky E, Molnár CS, Borsay BÁ, et al. Orexinergic input to dopaminergic neurons of the human ventral tegmental area[J]. PLoS One, 2013, 8(12): e83029.

[43] Bensaid M, Tandé D, Fabre V, et al. Sparing of orexin-A and orexin-B neurons in the hypothalamus and of orexin fibers in the substantia nigra of 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-treated macaques[J]. Eur J Neurosci, 2015, 41(1): 129-136.

[44] Schmitt O, Usunoff KG, Lazarov NE, et al. Orexinergic innervation of the extended amygdala and basal Ganglia in the rat[J]. Brain Struct Funct, 2012, 217(2): 233-256.

[45] 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.

[46] Kiwaki K, Kotz CM, Wang CF, et al. Orexin A(hypocretin 1) injected into hypothalamic paraventricular nucleus and spontaneous physical activity in rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2004, 286(4): 551-559.

[47] Kotz CM, Wang C, Teske JA, et al. Orexin A mediation of time spent moving in rats: neural mechanisms[J]. Neuroscience, 2006, 142(1): 29-36.

[48] Pagnussat AS, Kleiner AFR, Rieder CRM, et al. Plantar stimulation in parkinsonians: from biomarkers to mobility-randomized-controlled trial[J]. Restor Neurol Neurosci, 2018, 36(2): 195-205.

[49] Cagni FC, Campêlo CLDC, Coimbra DG, et al. Association of BDNF Val66MET polymorphism with Parkinson's disease and depression and anxiety symptoms[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2017, 29(2): 142-147.

[50] Scalzo P, Kümmer A, Bretas TL, et al. Serum levels of brain-derived neurotrophic factor correlate with motor impairment in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2010, 257(4): 540-545.

[51] Park H, Poo MM. Neurotrophin regulation of neural circuit development and function[J]. Nat Rev Neurosci, 2013, 14(1): 7-23.

[52] Wang Y, Liu H, Du XD, et al. Association of low serum BDNF with depression in patients with Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2017, 41: 73-78.

[53] Berhe DF, Gebre AK, Assefa BT. Orexins role in neurodegenerative diseases: from pathogenesis to treatment[J]. Pharmacol Biochem Behav, 2020, 194: 172929.

[54] Kierans SJ, Taylor CT. Regulation of glycolysis by the hypoxia-inducible factor(HIF): implications for cellular physiology[J]. J Physiol, 2021, 599(1): 23-37.

[55] Palikaras K, Lionaki E, Tavernarakis N. Balancing mitochondrial biogenesis and mitophagy to maintain energy metabolism homeostasis [J]. Cell Death Differ, 2015, 22(9): 1399-1401.

[56] Rani L, Mondal AC. Emerging concepts of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease progression: pathogenic and therapeutic implications[J]. Mitochondrion, 2020, 50: 25-34.

[57] Mamelak M. Parkinson's disease, the dopaminergic neuron and gammahydroxybutyrate[J]. Neurol Ther, 2018, 7(1): 5-11.

[58] Feng Y, Liu T, Li XQ, et al. Neuroprotection by Orexin-a via HIF-1α induction in a cellular model of Parkinson's disease[J]. Neurosci Lett, 2014, 579: 35-40.

[59] Pasban-Aliabadi H, Esmaeili-Mahani S, Abbasnejad M. Orexin-a protects human neuroblastoma SH-SY5Y cells against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity: involvement of PKC and PI3K signaling pathways[J]. Rejuvenation Res, 2017, 20(2): 125-133.

（责任编辑：李青颖）