·综述·

食欲素及其受体相关药物对抑郁症影响的研究进展Δ

蒋召书*，程　茗，杨　洁，曹　峰，张　震#（贵州中医药大学中医养生学院，贵阳　550025）

中图分类号　R971+.43　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2025）04-0496-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2025.04.19

摘　要　抑郁症是一种精神类障碍疾病，其主要症状包括情绪低落、兴趣减退、焦虑不安、睡眠障碍以及食欲改变等。食欲素是一种位于下丘脑神经元中的神经肽，广泛分布于整个中枢神经系统，参与多种抑郁行为相关生理过程的调节。本文综述了食欲素及其受体相关药物对抑郁症的影响，发现食欲素通过与相关受体结合对多脑区产生复杂的调节作用，影响情绪、睡眠、焦虑等；抑郁症患者血浆食欲素水平呈现异常的表达状态；外源性食欲素A、选择性食欲素受体1拮抗剂（SORA1s）、选择性食欲素受体2拮抗剂（SORA2s）、双重食欲素受体拮抗剂（DORAs）对多种抑郁症模型动物表现出抗抑郁作用。外源性食欲素A的临床试验相对较少；SORA1s、SORA2s相关药物（如JNJ-61393215、塞托雷生）在抑郁症的治疗中取得了显著进展；DORAs（如Suvorexant、Lemborexant和Daridorexant）主要用于治疗失眠，其中Suvorexant在缓解焦虑和抑郁症状方面也显示出潜力。
关键词　食欲素；抑郁症；受体拮抗剂；临床研究

Research advances in the effects of orexin and its receptor-related drugs on depression

JIANG Zhaoshu, CHENG Ming, YANG Jie, CAO Feng, ZHANG Zhen (College of Traditional Chinese Medicine Health Preservation, Guizhou University of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550025, China)

ABSTRACT　Depression is a psychiatric disorder whose main symptoms include low mood, loss of interest, anxiety, sleep disturbances, and changes in appetite. Orexin, a neuropeptide located in hypothalamic neurons, has a wide range of projections throughout the central nervous system and is involved in various behavioral modulations related to depression. This study systematically reviewed the effects of orexin and its receptor-related drugs on depression and found that orexin could exert complex regulatory effects on multiple brain regions by binding to related receptors, affecting emotions, sleep, anxiety, etc. The abnormal state of expression of plasma orexin in patients with depression was found. Exogenous orexin-A, selective orexin receptor 1 antagonists (SORA1s), selective orexin receptor 2 antagonists (SORA2s), and dual orexin receptor antagonists (DORAs) have demonstrated antidepressant-like effects in various animal models of depression. Among them, clinical trials involving exogenous orexin-A are relatively scarce. Drugs related to SORA1s and SORA2s, such as JNJ-61393215 and Setorexant, have made significant progress in the treatment of depression. DORAs, such as Suvorexant, Lemborexant, and Daridorexant, are primarily used to treat insomnia. Notably, Suvorexant has also shown potential in alleviating symptoms of anxiety and depression.
KEYWORDS　orexin; depression; receptor antagonists; clinical study

抑郁症是一种常见的精神类障碍疾病，因具有高发病率、高复发率、高自杀率等特点，而成为全球性严重的公共卫生问题[1]。研究发现，抑郁症的主要症状包括情绪低落、兴趣减退、焦虑不安、睡眠障碍以及食欲改变等[2－3]。食欲素（orexin），又称下丘脑分泌素（hypocretin），是一种由前体分子前体素构成的下丘脑神经肽，分为食欲素A和食欲素B两种类型，广泛分布于整个中枢神经系统[4]。食欲素与其受体[食欲素1型受体（orexin 1 receptor，OX1R）和食欲素2型受体（orexin 2 receptor，OX2R）]结合后，可参与多种抑郁行为相关生理过程的调节，包括促进食欲和调节睡眠-觉醒周期、情绪等[5－6]。目前针对食欲素及其受体相关药物的研发逐渐成为热点。本文综述了食欲素及其受体相关药物对抑郁症的影响，分析相关药物研发的进展，以期为开发治疗抑郁症的食欲素及其受体相关药物提供参考。

1　食欲素对抑郁症相关脑区的影响

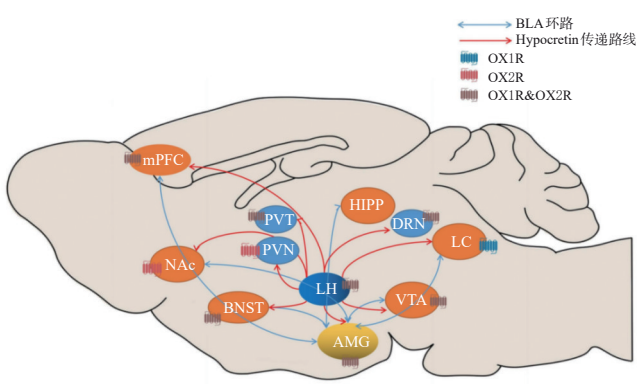
食欲素通过与OX1R、OX2R结合产生对中枢神经系统多个脑区的复杂调节作用，并在调节过程中参与抑郁症的发病机制。抑郁模型大鼠及抑郁症患者的相关研究均证实，食欲素在脑区中呈异常表达，海马（hippocampus，HIPP）中食欲素A的表达与抑郁样行为呈负相关[5]，食欲素A能够上调海马体的脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）水平，促进海

Δ **基金项目**　国家自然科学基金项目（No.82160863，No.82160920）；贵州省科技计划项目（自然科学）（No.黔科合基础-ZK〔2022〕一般511）；贵州省卫生健康委科学技术基金项目（No.gzwkj2023-148）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：中医肝藏象情志致病研究。E-mail：2252654603@qq.com

通信作者　副教授，硕士生导师，博士。研究方向：中医肝藏象情志致病研究。E-mail：gzzyy_zz@163.com

马突触的形成和修复，从而缓解抑郁症状[7]。食欲素还可通过调节中脑边缘的多巴胺能通路来缓解抑郁症状[3]。有研究证实，向腹侧被盖区（ventral tegmental area，VTA）内微量注射食欲素A，可明显改善抑郁样行为[6]，这为VTA中食欲素的神经元参与抑郁症发病机制提供了直接证据，其中OX1R发挥了重要作用。中缝背核（nucleus raphes dorsalis，DRN）中5-羟色胺能神经元的缺乏与抑郁症发病密切相关，并且DRN是接收食欲素输入的重要大脑区域，食欲素会刺激DRN的5-羟色胺能神经元[8]，敲除两种食欲素受体可逆转这一效应[9]。与之不同的是，食欲素能调节杏仁核（amygdala，AMG）神经元的抑制和兴奋作用[10]；杏仁核接收来自下丘脑外侧的食欲素纤维，并表达OX1R，而食欲素A又通过调节AMG中枢神经元的自发放电活动参与焦虑样行为[11]。食欲素的两种受体在蓝斑核（locus coeruleus，LC）中的表达并不一致——相对于OX2R，OX1R的表达更高[12]，其中OX1R可通过调节LC去甲肾上腺素能神经元来改善抑郁样行为[13]。另外，还有研究发现，抑郁症患者的食欲素神经元在下丘脑室旁核（hypothalamic paraventricular nucleus，PVN）、终纹床核环路（bed nucleus of stria terminalis，BNST）、内侧前额叶皮质（medial prefrontal cortex，mPFC）、伏隔核（nucleus accumbens，NAc）、丘脑旁氏核（thalamic paraventricular nucleus，PVT）以及外侧下丘脑（lateral hypothalamus，LH）中都会呈现异常变化[14]。抑郁情绪调控相关脑区环路与食欲素及其受体的分布情况见图1[15]。



BLA：基底外侧杏仁核。

图1　抑郁情绪调控相关脑区环路与食欲素及其受体的分布

2　食欲素及其受体相关药物对抑郁症影响的动物实验研究

2.1　外源性食欲素对抑郁症的影响

Stanquini等[16]向抑郁模型大鼠腹内侧前额叶皮质注射食欲素A可产生类似抗抑郁的效果，推测抗抑郁机制可能与OX1R和高亲和力神经营养因子受体有关。一项关于外源性食欲素A对雄激素剥夺大鼠抑郁行为影响的研究发现，皮下注射5 nmol/kg食欲素A，并不能改善雄激素剥夺大鼠的抑郁样行为[17]，推测可能是受注射剂量和频次的影响，所以未取得与前人研究一致的结果。一项关于创伤后应激障碍大鼠脑室注射食欲素A的实验发现，外源性食欲素A可减轻创伤后应激障碍大鼠的抑郁及焦虑样行为，并部分升高mPFC中OX1R水平。Ito等[18]研究了食欲素A对应激诱导的抑郁模型小鼠强迫游泳试验（forced swimming test，FST）的影响，结果发现，静脉注射食欲素A（每只140 pmol）4 d后FST中小鼠的静止时间显著减少，同时还发现食欲素A可通过增强齿状回细胞的增殖来诱导抗抑郁作用。综上，食欲素A通过不同的注射方式和剂量，在多种抑郁症模型中表现出不同的抗抑郁作用，而目前针对外源性食欲素B对抑郁症作用的研究较少。未来通过引入外源性食欲素A可能会成为治疗抑郁症等神经精神疾病的一种新策略。

2.2　选择性食欲素受体1拮抗剂对抑郁症的影响

与双重食欲素受体拮抗剂（dual orexin receptor antagonists，DORAs）不同，选择性食欲素受体1拮抗剂（selective orexin receptor 1 antagonists，SORA1s）在治疗焦虑和抑郁等情绪障碍方面具有巨大潜力[5]。在一项小鼠实验中，使用压力替代模型（一个关于焦虑和抑郁的自然模型）小鼠，将SB674042（SORA1s）注射到小鼠双侧基底外侧AMG中，结果显示，SB674042可使先前“留下来”的小鼠逃跑行为增加，这说明SORA1s能够改善小鼠的焦虑和抑郁样行为[19]。另外，Salvadore等[20]使用大鼠恐慌焦虑CO_2模型评估了JNJ-61393215（SORA1s）的潜在抗焦虑作用，以吸入CO_2来诱发大鼠产生恐慌，结果显示，在模型大鼠中，JNJ-61393215减弱CO_2诱导的恐慌样行为呈现出剂量依赖性，但不会改变基线运动或自主活动，并且对自发睡眠的影响很小。基于以上研究，从动物行为角度证实了SORA1s对焦虑和抑郁等情绪具有改善作用。

2.3　SORA2s对抑郁症的影响

Wang等[21]开展的一项随机盲法对照动物实验中，在慢性社交挫败应激模型小鼠外侧缰核内注射一种SORA2s——TCS-OX2-29后，发现小鼠减少了社会接触实验中的社会回避行为以及FST和悬尾实验中的不动时间。而在此之前，Staton等[22]在一项非随机分组对照实验中，给应激替代模型小鼠侧脑室注射MK-1064（SORA2s），可降低先前“逃跑”小鼠的逃离倾向，增加社会接触实验中的社会回避行为。另外在焦虑样大鼠模型中进行定量实时聚合酶链式反应和免疫荧光检测可以观察到OX2R在NAc壳神经元中表达、分布，OX2R的激活过程模仿了食欲素A的抗焦虑样作用过程，而SORA2s对正常大鼠的焦虑样行为没有明显影响，但可逆转急性束缚应激[23]。综上，SORA2s可通过调节OX2R在脑区的活动，参与抑郁样行为的调节；其机制与SORA1s相似，均为通过影响焦虑和抑郁相关的神经回路，展现出潜在的治疗作用。

2.4 DORAs对抑郁症的影响

目前对DORAs抗抑郁作用的研究较少。最早的一项关于Almorexant（DORAs）干预不可预测的慢性轻度应激（chronic unpredictable mild stress，UCMS）模型小鼠的研究发现，给药28 d后，悬尾实验中的小鼠不动性显著降低，证明了Almorexant具有抗抑郁作用[24]。随后的一项实验中，研究者阻断了UCMS模型小鼠的食欲素受体，让小鼠接受9周的UCMS诱导，从第3周开始每天灌胃氟西汀（20 mg/kg）或Almorexant（100 mg/kg），结果表明，Almorexant通过阻断食欲素系统产生较强的抗抑郁样作用[25]。HAN等[15]通过文献分析发现，在其他精神类疾病的动物研究中，DORAs在治疗睡眠障碍方面具有显著功效。目前睡眠障碍已被证实为抑郁症发病的危险因素之一[26]，因此更多学者建议从DORAs治疗失眠的角度，研究其治疗抑郁症的潜在机制。总体而言，DORAs仍需从动物实验的研究中获取改善抑郁症的可靠依据。

3 抑郁症患者食欲素表达水平的临床研究

在抑郁症患者血浆中，食欲素的表达水平并不一致。国内一项关于外周食欲素A或食欲素B水平与童年创伤抑郁症关联的研究发现，有童年创伤和无童年创伤的重度抑郁症（major depressive disorder，MDD）患者血浆食欲素B水平均显著高于健康对照人群（$P<0.05$），而二者的食欲素A水平比较差异无统计学意义（$P>0.05$）[27]。一项临床试验中，研究人员将83名志愿者分为两组（抑郁症组41例，正常对照组42例），结果发现，抑郁症组患者的血浆食欲素B水平显著低于正常对照组，随着抑郁症组患者症状的改善，食欲素B水平明显升高[3]。一项针对青少年的临床调查报告发现，与健康对照人群相比，患有焦虑症的青少年的血浆食欲素A水平更高[28]。一项关于情绪障碍患者血浆食欲素A水平的研究发现，MDD组患者的血浆食欲素A水平显著高于健康对照组；进一步分析发现，在MDD组中，自杀意念较高患者的血浆食欲素A水平高于自杀意念较低的患者[29]。这提示，在预防抑郁症患者的自杀行为方面可重点考虑抑郁症患者血浆食欲素A水平与自杀意念的变化。综上，食欲素A或食欲素B在抑郁症患者血浆中的异常表达已被证实，但血浆水平变化在既往研究中存在表达不一致的情况[16]，推测可能是由于食欲素在抑郁症患者血浆中存在不同的调控机制。

4 食欲素及其受体相关药物对抑郁症影响的临床研究

目前，食欲素受体相关药物的研发取得了较大进展，部分药物现已上市，但外源性食欲素的临床试验相对较少，食欲素B的相关研究还未开展。

4.1 SORA1s相关药物对抑郁症的影响

将JNJ-61393215（SORA1s）用于潜在治疗情绪和焦虑症的首次临床试验已在2019年开始，试验中64名健康志愿者单次口服1～90 mg JNJ-61393215，另外32名健康志愿者每天口服5～90 mg JNJ-61393215，持续7 d，两组志愿者都没有出现不良反应，且耐受性良好[30]。随后，在一项CO_2诱发男性健康志愿者的恐慌试验中发现，JNJ-61393215显著减轻了志愿者的恐惧症状，并降低了反映主观恐惧变化的恐慌症状量表总分[20]。研究者在对SORA1s结构的不断研究中还发现了一种新型的SORA1s——JH112，其能够穿过血脑屏障，并且对OX1R具有优异的选择性，被认为可能是治疗与OX1R有关抑郁症的候选药物[31]。在一项随机双盲对照临床试验中发现，ACT-539313（SORA1s）抑制了焦虑和恐慌患者在诱导初期的皮质醇水平的升高，并呈现出主观焦虑分数下降的趋势[32]。另外，CVN766作为一种口服有效的选择性极高的SORA1s，具有良好的脑通透性和靶标作用，目前正在进行精神分裂症和相关精神疾病的临床试验研究[33]。由此可见，SORA1s相关药物在焦虑、恐慌、抑郁类精神疾病的治疗中具有一定的潜力。

4.2 SORA2s相关药物对抑郁症的影响

在SORA2s中，临床研究进展较快的是塞托雷生（JNJ-42847922）。2019年的一项关于塞托雷生（JNJ-42847922/MIN-202）对MDD患者抑郁和睡眠改善作用的研究中发现，使用塞托雷生治疗10 d后，核心抑郁症状显著改善；塞托雷生的抗抑郁效果在持续治疗28 d后得以维持，在睡眠图没有明显变化的情况下，塞托雷生会影响抑郁症的核心症状[34]。2021年，MDD3001 Ⅲ期临床试验又详细描述了塞托雷生作为辅助治疗在MDD患者中的疗效和安全性：使用20 mg塞托雷生的抑郁症患者的抑郁症状较安慰剂组明显减轻，且治疗后没有出现不良反应[35]。一项荟萃分析的结果表明，在现有的抗抑郁治疗中加入SORA2s，可能会产生直接的抗抑郁疗效，还可能通过改善睡眠症状产生间接的抗抑郁效果[36]，这进一步为抑郁症治疗提供了更多的研究方向。目前针对抑郁症的治疗，除了塞托雷生，已经在抑郁样模型大鼠实验中发现，TCS-OX2-29对大鼠抑郁样行为有良好的改善效果[37]，但是相关临床试验还未开展。未来需开展相关研究探索TCS-OX2-29在人类抑郁症治疗中的潜力和安全性，以及SORA2s药物的作用机制、疗效和安全性，为抑郁症患者提供更多的治疗选择。

4.3 DORAs相关药物对抑郁症的影响

目前，被美国FDA批准的DORAs有3个，包括Suvorexant、Lemborexant、Daridorexant[38]。Suvorexant已在2014年获批上市，但是其对睡眠的改善作用和相关剂量的前期临床试验的Ⅲ期临床数据显示，推荐剂量的Suvorexant在滥用可能、跌倒、驾驶障碍、复杂睡眠行为、抑郁/自杀恶化方面的发生率与安慰剂比较差异均无统计学意义[39]，后续研究可在其他剂量水平中探索Suvorexant治疗抑郁症的潜力。一项随机双盲对照临床试验发现，通过使用Suvorexant阻断OX1R和OX2R，可以减少预期焦虑的客观指标[40]。一项随机、开放标签研究调查了MDD且伴有失眠症状患者服用Suvorexant或艾司西酞

普兰的效果发现，Suvorexant或艾司西酞普兰治疗后，患者的失眠严重程度指数、贝克抑郁自评量表和广泛性焦虑症评分均有所改善，但是二者的改善效果差异不明显[41]。除此之外，Lemborexant和Daridorexant的临床试验也主要是针对睡眠的研究，随着使用DORAs治疗失眠症的证据越来越多，部分学者已经开展了评估其在伴精神和神经疾病的失眠症患者中的疗效，发现DORAs可能发挥了有益作用[42]，这为其用于治疗抑郁症奠定了基础。Suvorexant、Lemborexant和Daridorexant作为美国FDA批准的DORAs，主要用于治疗失眠，且Suvorexant在缓解焦虑和抑郁症状方面显示出潜力，这为未来治疗伴精神和神经疾病的失眠症及伴失眠的抑郁症提供了新的研究方向。

5 总结

食欲素通过与其受体结合在多脑区产生复杂的调节作用，来影响情绪、睡眠、焦虑等，并且已被证实在抑郁症的发病过程中扮演关键角色。外源性食欲素A、DORAs、SORA1s和SORA2s在多种抑郁症模型动物中表现出抗抑郁作用，其中外源性食欲素A的临床试验相对较少，外源性食欲素B的相关研究还未开展；SORA1s相关药物（如JNJ-61393215）在焦虑、恐慌、抑郁类精神疾病的治疗中展现出潜力；SORA2s相关药物（如塞托雷生）也在抑郁症的治疗中取得了显著进展，且临床试验证实其对抑郁症的核心症状改善有较好效果；DORAs作为治疗失眠的药物，近年来也开始在抑郁症伴失眠的患者中得到应用，其抗抑郁作用的潜力逐步被揭示。

尽管现有研究为食欲素在抑郁症治疗中的前景提供了理论支持，但仍存在一些不足。首先，外源性食欲素A的临床试验相对较少，剂量与注射方式等未达成共识。其次，食欲素受体拮抗剂在治疗情绪障碍时的副作用、长期使用的安全性及其疗效的持久性需要进一步验证。再则，食欲素在不同类型抑郁症中的具体作用机制尚未完全揭示，亟待更多基础与临床研究相结合，以深入阐述其复杂的神经生物学机制。因此，未来研究应更多关注食欲素及其受体相关药物的临床效果验证、安全性评估及个体化治疗策略的探索。

参考文献

[1] DOBREK L, GŁOWACKA K. Depression and its phytopharmacotherapy: a narrative review[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4772.

[2] BERNARAS E, JAUREGUIZAR J, GARAIGORDOBIL M. Child and adolescent depression: a review of theories, evaluation instruments, prevention programs, and treatments[J]. Front Psychol, 2019, 10: 543.

[3] 马文婷. 食欲素在抑郁症发病与治疗中的水平变化[D]. 济宁：济宁医学院，2020.
MA W T. Changes of orexin level in the pathogenesis and treatment of depression[D]. Jining: Jining Medical University, 2020.

[4] 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.

[5] MIRBOLOUK B, ROHAMPOUR K, ROSTAMPOUR M, et al. Chronic orexin-1 receptor blockage attenuates depressive behaviors and provokes PSD-95 expression in a rat model of depression[J]. Behav Brain Res, 2023, 437: 114123.

[6] PANTAZIS C B, JAMES M H, O'CONNOR S, et al. Orexin-1 receptor signaling in ventral tegmental area mediates cue-driven demand for cocaine[J]. Neuropsychopharmacology, 2022, 47: 741-751.

[7] KHAIRUDDIN S, AQUILI L, HENG B C, et al. Dysregulation of the orexinergic system: a potential neuropeptide target in depression[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2020, 118: 384-396.

[8] MAVANJI V, POMONIS B, KOTZ C M. Orexin, serotonin, and energy balance[J]. WIREs Mech Dis, 2022, 14(1): e1536.

[9] ADIDHARMA W, DEATS S P, IKENO T, et al. Orexinergic modulation of serotonin neurons in the dorsal raphe of a diurnal rodent, *Arvicanthis niloticus*[J]. Horm Behav, 2019, 116: 104584.

[10] GYAWALI U, JAMES M H. Orexin (hypocretin) signaling in the basolateral amygdala contributes to individual differences in stress sensitivity[J]. Biol Psychiatry, 2022, 91(9): 775-777.

[11] PAN Y P, LIU C, LIU M F, et al. Involvement of orexin-A in the regulation of neuronal activity and emotional behaviors in central amygdala in rats[J]. Neuropeptides, 2020, 80: 102019.

[12] KANG X H, TANG H L, LIU Y, et al. Research progress on the mechanism of orexin in pain regulation in different brain regions[J]. Open Life Sci, 2021, 16(1): 46-52.

[13] XIE M S, HUANG Y, CAI W D, et al. Neurobiological underpinnings of hyperarousal in depression: a comprehensive review[J]. Brain Sci, 2024, 14(1): 50.

[14] FAGAN H, JONES E, BALDWIN D S. Orexin receptor antagonists in the treatment of depression: a leading article summarising pre-clinical and clinical studies[J]. CNS Drugs, 2023, 37(1): 1-12.

[15] HAN Y, YUAN K, ZHENG Y B, et al. Orexin receptor antagonists as emerging treatments for psychiatric disorders [J]. Neurosci Bull, 2020, 36(4): 432-448.

[16] STANQUINI L A, SARTIM A G, JOCA S L. Orexin A injection into the ventral medial prefrontal cortex induces antidepressant-like effects: possible involvement of local orexin-1 and Trk receptors[J]. Behav Brain Res, 2020, 395: 112866.

[17] AUBE A M. Effects of exogenous orexin A on sexual and depressive behaviours in androgen-deprived rats[D]. New Zealand: University of Otago, 2024.

[18] ITO N, YABE T, GAMO Y, et al. I.c.v. administration of orexin-A induces an antidepressive-like effect through hippocampal cell proliferation[J]. Neuroscience, 2008, 157(4): 720-732.
[19] YAEGER J D W, KRUPP K T, JACOBS B M, et al. Orexin 1 receptor antagonism in the basolateral amygdala shifts the balance from pro- to antistress signaling and behavior[J]. Biol Psychiatry, 2022, 91(9): 841-852.
[20] SALVADORE G, BONAVENTURE P, SHEKHAR A, et al. Translational evaluation of novel selective orexin-1 receptor antagonist JNJ-61393215 in an experimental model for panic in rodents and humans[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 308.
[21] WANG D, LI A, DONG K Y, et al. Lateral hypothalamus orexinergic inputs to lateral habenula modulate maladaptation after social defeat stress[J]. Neurobiol Stress, 2021, 14: 100298.
[22] STATON C D, YAEGER J D W, KHALID D, et al. Orexin 2 receptor stimulation enhances resilience, while orexin 2 inhibition promotes susceptibility, to social stress, anxiety and depression[J]. Neuropharmacology, 2018, 143: 79-94.
[23] LI B, CHANG L L, PENG X C. Orexin 2 receptor in the nucleus accumbens is critical for the modulation of acute stress-induced anxiety[J]. Psychoneuroendocrinology, 2021, 131: 105317.
[24] NOLLET M, GAILLARD P, MINIER F, et al. Activation of orexin neurons in dorsomedial/perifornical hypothalamus and antidepressant reversal in a rodent model of depression[J]. Neuropharmacology, 2011, 61 (1/2): 336-346.
[25] NOLLET M, GAILLARD P, TANTI A, et al. Neurogenesis-independent antidepressant-like effects on behavior and stress axis response of a dual orexin receptor antagonist in a rodent model of depression[J]. Neuropsychopharmacology, 2012, 37(10): 2210-2221.
[26] FANG H, TU S, SHENG J F, et al. Depression in sleep disturbance: a review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(4): 2324-2332.
[27] WANG L, WANG R, SONG M, et al. Association between peripheral orexin A/B levels and depression with childhood trauma[J]. J Affect Disord, 2023, 340: 592-597.
[28] AKÇA Ö F, UZUN N, KıLıNÇ İ. Orexin A in adolescents with anxiety disorders[J]. Int J Psychiatry Clin Pract, 2020, 24(2): 127-134.
[29] LI H M, LU J, LI S D, et al. Increased hypocretin(orexin) plasma level in depression, bipolar disorder patients[J]. Front Psychiatry, 2021, 12: 676336.
[30] SALVADORE G, BROOKS S, CATHY B, et al. Safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the selective orexin-1 receptor antagonist JNJ-61393215: results from the first-in-human and multiple ascending dose studies[J]. Biol Psychiatry, 2019, 85(10): S217-S218.
[31] HELLMANN J, DRABEK M, YIN J, et al. Structure-based development of a subtype-selective orexin 1 receptor antagonist[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(30): 18059-18067.
[32] KAUFMANN P, ORT M, GOLOR G, et al. Multiple-dose clinical pharmacology of the selective orexin-1 receptor antagonist ACT-539313[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2021, 108: 110166.
[33] STEPAN A F, KIM S H. CVN766, the selective orexin-1-receptor antagonist progressed to clinical investigations [J]. Synfacts, 2024, 20(5): 531.
[34] RECOURT K, DE BOER P, ZUIKER R, et al. The selective orexin-2 antagonist seltorexant (JNJ-42847922/MIN-202) shows antidepressant and sleep-promoting effects in patients with major depressive disorder[J]. Transl Psychiatry, 2019, 9(1): 216.
[35] SAVITZ A, WAJS E, ZHANG Y, et al. Efficacy and safety of seltorexant as adjunctive therapy in major depressive disorder: a phase 2b, randomized, placebo-controlled, adaptive dose-finding study[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2021, 24(12): 965-976.
[36] UĞURLU M. Orexin receptor antagonists as adjunct drugs for the treatment of depression: a mini meta-analysis [J]. Noro Psikiyatr Ars, 2023, 61(1): 77-84.
[37] SEREFKO A, WRÓBEL J, SZOPA A, et al. The orexin OX_2 receptor-dependent pathway is implicated in the development of overactive bladder and depression in rats exposed to corticosterone[J]. Neurourol Urodyn, 2025, 44(1): 229-244.
[38] 刘晓盈, 倪文骐. 食欲素受体拮抗剂治疗失眠的研究进展[J]. 中国临床保健杂志, 2023, 26(1): 140-144.
LIU X Y, NI W Q. Orexin receptor antagonists: a new option for insomnia[J]. Chin J Clin Healthc, 2023, 26(1): 140-144.
[39] ISHIBASHI Y, NISHITANI R, SHIMURA A, et al. Correction: non-GABA sleep medications, suvorexant as risk factors for falls: case-control and case-crossover study[J]. PLoS One, 2021, 16(10): e0259430.
[40] GORKA S M, KHORRAMI K J, MANZLER C A, et al. Acute orexin antagonism selectively modulates anticipatory anxiety in humans: implications for addiction and anxiety[J]. Transl Psychiatry, 2022, 12(1): 308.
[41] SHIGETSURA Y, IMAI S, ENDO H, et al. Assessment of suvorexant and eszopiclone as alternatives to benzodiazepines for treating insomnia in patients with major depressive disorder[J]. Clin Neuropharmacol, 2022, 45(3): 52-60.
[42] CARPI M, PALAGINI L, FERNANDES M, et al. Clinical usefulness of dual orexin receptor antagonism beyond insomnia: neurological and psychiatric comorbidities[J]. Neuropharmacology, 2024, 245: 109815.

(收稿日期: 2024-09-24 修回日期: 2025-01-21)
(编辑: 邹丽娟)