

· 前沿论坛 ·

睡眠调控与睡眠调节药物研究进展

崔素颖, 秦宇, 张永鹤

(北京大学医学部基础医学院药理学系, 北京 100191)

张永鹤, 北京大学二级教授, 博士生导师, 基础医学院药理学系副主任, 北京大学医学部睡眠医学中心副主任。中国药理学学会秘书长, 教学与科普专业委员会主任委员, 补益药专业委员会副主任委员; 中国民族医药学会药理与毒理学分会执行会长; 国家科技进步奖、教育部、科技部、科协、国家自然科学基金及北京、上海、天津等省市科技项目和科技奖评审专家。主持国家自然科学基金、“重大新药创制”科技重大专项“十一五”候选药和“十三五”临床前研究项目、教育部基金及美国中华医学基金。自 1983 年以来, 先后从事天然药物化学、心血管药理学和神经精神药理学研究工作。已在国内外杂志发表论文 100 余篇, 其中 SCI 收录论文 80 余篇, 参编出版著作 10 本, 译著(副主译)1 本, 获中国专利 2 项、美国专利授权 1 项和国际专利 8 项。



摘要: 本文以“双过程模型”和“跷跷板开关模型”为主线, 评述睡眠医学基础研究的理论框架。“睡眠发生系统(促睡眠神经元)”和“觉醒发生系统(促觉醒神经元)”之间的相互抑制性调节通路, 为睡眠和觉醒交替提供了解剖学结构基础。昼夜节律对睡眠和觉醒转换提供“定时服务”, 内稳态平衡对其提供“驱动力”。在睡眠医学科学理论研究的助推下, 基于新机制、作用于新靶点的多种新型睡眠调节药物陆续进入临床, 主要分为促眠药和促醒药, 作用于 γ -氨基丁酸系统、褪黑素系统、促食欲素系统、组胺系统和单胺系统发挥对睡眠疾病的治疗作用。剖析睡眠-觉醒的神经调控机制, 把握睡眠疾病治疗药物的研究动态, 可为睡眠疾病的病因学和治疗学研究提供参考。

关键词: 睡眠; 双过程模型; 跷跷板模型; 睡眠调节药物

中图分类号: R971.3, R963

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2022)11-0801-11

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.11.001

从古希腊亚里士多德时代到 20 世纪初, 大多数哲学家和医学家都认为睡眠只是外界感觉输入减少和大脑活动度降低的结果, 即认为睡眠是觉醒的副产物, 属于觉醒之后的被动过程。然而, 随着研究人员在大脑中发现越来越多的“促睡眠神经元”和“促觉醒神经元”, 这些神经元构成精密的睡眠-觉醒神经调控网络, 并以此为基础调整机体新陈代谢、情绪重塑和认知体系时, 人们逐渐意识到“睡眠被动学说”的不足, 并开始接纳“睡眠主动学说”, 即睡眠绝不仅仅是觉醒的附属物, 而是维持人类生命不可或缺、为了生存而演化的无意识的行为范式^[1]。

随着人们生活节奏加快和工作压力激增, 睡眠疾病已成为临床中最常见疾病, 严重影响患者的身

心

1 睡眠-觉醒调控理论

1.1 睡眠-觉醒相位调节双过程模型

1982 年,瑞士科学家 Alexander Borbély 关于睡眠调控过程提出了“双过程理论模型”(two-process model)^[2]。该理论模型认为,睡眠是昼夜节律系统(circadian rhythm, process C)与机体内稳态系统(sleep-wake homeostasis, process S)相互作用整合进而调控睡眠需求(sleep need)的结果。昼夜节律对睡眠-觉醒行为的调节反映外界环境因素对觉醒的需求,睡眠稳态调节反映机体内部因素对睡眠的需求。主要表现为睡眠和觉醒行为随昼夜变化而产生节律性振荡,而睡眠的时长和深度与先前的觉醒时间相关^[3]。

1.1.1 睡眠-觉醒行为的昼夜节律调节

机体可根据外界环境灵活调节昼夜节律,如倒班、倒时差,这是机体适应外部环境的表现。Scammell 等^[4]发现,机体的睡眠-觉醒调节系统和生物钟系统之间存在广泛的、间接的神经纤维投射,并揭示了在外部环境诱因下,机体的睡眠-觉醒行为发生昼夜节律倒换的神经生物学机制。视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)神经元被认为是中央生物钟核心脑区,这些神经元接受来自视网膜光敏细胞的兴奋性传入,其电活动呈现昼夜节律震荡。但是 SCN 的神经元和“促觉醒神经元”、“促睡眠神经元”之间的神经纤维联系较少,提示由 SCN 主导的生物钟信息可能并不直接传递给睡眠-觉醒调控系统^[5]。研究人员在外部环境变化诱导的睡眠-觉醒昼夜节律倒换的实验动物中发现,SCN 神经元的电活动始终与外界光刺激有关,而“促觉醒神经元”和“促睡眠神经元”的活动始终与动物的觉醒和睡眠状态有关^[6]。这进一步提示 SCN 与睡眠-觉醒调控

系统之间的联系并不是单突触连接。由此推论,在倒班、倒时差等睡眠-觉醒昼夜节律倒换过程中,机体需要一个“转换系统”重置昼夜节律对睡眠-觉醒行为的调节。后续的神经解剖学研究提示,下丘脑背内侧核(dorsal medial hypothalamus, DMH)的神经元可能是这个“转换系统”的一个中转站,因为 DMH 神经元接受来自 SCN 直接通路的抑制性调控和来自 SCN 间接通路的兴奋性调控。此外,DMH 神经元还分别通过兴奋性输出和抑制性输出,对“促觉醒神经元”和“促睡眠神经元”进行差异化调控^[7]。DMH 神经元的损伤或功能缺失,可以引起实验动物睡眠-觉醒等多种生物功能的节律紊乱,同时伴有“促觉醒神经元”和“促睡眠神经元”的“失灵”^[8]。

基于上述发现,研究人员提出睡眠-觉醒昼夜节律倒换的神经调控理论(图 1)。该理论认为,对于夜行性动物(如鼠类),白天外界光照信息激活 SCN 神经元,SCN 通过直接通路的抑制性纤维投射,抑制 DMH 神经元,此时觉醒发生系统功能下调,睡眠发生系统功能上调,机体处于睡眠状态;夜间,因 SCN 失去光信号的刺激作用,传递与日间相反的信息,机体进入觉醒状态。然而,对于昼行性动物,SCN 对 DMH 的输出主要是通过途经室旁下核或 SCN 内部的间接通路完成,此时 DMH 最终接受兴奋性传入,动物表现出相反的睡眠-觉醒昼夜节律^[9-10]。正是由于 SCN 的生物钟系统对睡眠-觉醒系统存在多种调控路径,才保证了机体根据外界环境的变化及时调整睡眠-觉醒节律。但该理论还存在尚未解释清楚的问题。例如,机体如何切换 SCN 至 DMH 的直接通路和间接通路? 分别投射至“促觉醒神经元”和“促睡眠神经元”的 DMH 神经元的生物学特点是什么? 以及光信号对睡眠-觉醒昼夜

节律的调节是否还有其他调节通路呢?针对后面的问题,复旦大学黄志力课题组发现,皮质下视觉反射中枢上丘的 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)能神经元接受来自视网膜神经节细胞的信号,并传递给腹侧背盖区多巴胺能神经元,这条通路在小鼠急性黑暗暴露诱发的促觉醒效应中发挥了关键性作用^[11],这有望为光照异常导致的昼夜节律紊乱性睡眠疾病的发病机制提供新见解。

1.1.2 睡眠-觉醒行为的稳态调节

睡眠稳态过程是指随觉醒时间延长,睡眠压力逐渐增加成为“睡眠负荷”,而为了减轻“睡眠负荷”,机体会主动进入睡眠状态的调节过程。因觉醒时间延长(如睡眠剥夺)引起的睡眠负荷积聚,需通过后续睡眠时间的延长或睡眠深度的提高(慢波活动的强化)得以消除。“睡眠负荷”可能是一种化学物质,如腺苷、褪黑素(melatonin, MT)或前列腺素 D₂,也可能是一种生物学效应,如神经突触稳态、DNA 损伤和蛋白质磷酸化水平等^[12-14]。

虽然,学术界尚未诠释“睡眠负荷”的全貌,但是对“睡眠负荷”应有的特性达成了一定共识:①“睡眠负荷”在觉醒状态和睡眠状态下,发生动态变化的方向是相反的;②“睡眠负荷”需要有状态依赖性属性,即变化幅度随睡眠或觉醒维持时间的推移而增加;③“睡眠负荷”触发睡眠的生物学效应是“全或无”过程,即觉醒期间积攒的“睡眠负荷”并不是时时刻刻触发睡眠,而是需在特定的时间点,以非常强有力的作用方式让机体迅速进入睡眠状态。

腺苷作为 ATP 的最终代谢产物,是第一个被广泛认可的“睡眠负荷”。在 20 世纪 90 年代,McCarley 团队发现,实验动物基底前脑(basal forebrain, BF)和大脑皮质中腺苷含量随觉醒时间的延长而增加,随睡眠时间的延长而减少,并证实腺苷通过腺苷 A₁ 受体抑制“促觉醒神经元”,通过 A₂ 受体兴奋“促睡眠神经元”^[15-17]。在此基础上,中国科学院神经科学研究所徐敏研究团队利用新型遗传编码的腺苷探针,进一步发现 BF 脑区腺苷的释放主要依赖于谷氨酸能神经元的活动,若选择性损伤这些谷氨酸能神经元,睡眠的内稳态功能会严重受损^[18]。上述研究解释了“睡眠负荷”腺苷在“特定时间”启动睡眠的可能性,提示谷氨酸能神经元接受某种信息(如生物钟信息),在“指定时间”活动度增加,引起大量腺苷的同步性释放,继而触发睡眠。但上述推论还有待于进一步验证。

1.2 睡眠-觉醒跷跷板开关模型

2005 年,美国哈佛大学医学院 Saper 研究团队

提出“睡眠-觉醒跷跷板开关理论模型”(简称“跷跷板模型”, flip-flop model)^[19]。该理论模型的核心观点为睡眠和觉醒之间的更替是由体内睡眠发生系统和觉醒发生系统交替兴奋而引起的,这种交替兴奋的解剖学结构基础是这 2 个系统之间相互存在抑制性纤维投射。因此,当一个系统的活性被触发时,就会抑制另一个系统的活性并解除另一个系统对自身的抑制,继而进入正反馈循环,启动并维持某一种状态(睡眠或觉醒)。该模型下,睡眠和觉醒的转换需要依赖于特定的“开关”,该“开关”需要在“指定时间”触发睡眠发生系统或觉醒发生系统,以此实现状态转换。

在“跷跷板模型”提出之初,学术界对“睡眠发生系统”和“觉醒发生系统”以及“开关”的概念十分模糊,也较为局限。当时, Saper 研究团队认为,在啮齿类哺乳动物中,睡眠

板模型”的“开关”对应“双过程理论模型”的“稳态调节”。“睡眠开关”是“睡眠负荷”，由此想到，体内可能还有对应“觉醒开关”的“觉醒负荷”，撬动机体从睡眠中快速苏醒，如饥饿感、焦虑感和求知欲等。此外，“跷跷板模型”中“开关”发挥作用的“指定时间”对应“双过程理论模型”的昼夜节律调节，因此“开关”必须接受来自体内生物钟的信息，使机体的功能同步于外界环境的变化(图2)。

至今科学家已经发现 20 余个促觉醒相关脑区和近 10 个促睡眠相关脑区。但是对绝大多数这些脑区的“促觉醒神经元”和“促睡眠神经元”进行干预(损毁、药理学方法、光遗传学激活或抑制等)只影响觉醒或睡眠状态的水平(时间和程度)，并不会诱发觉醒或睡眠状态的绝对缺失，提示这些睡眠-觉醒相关神经元发挥作用的方式极有可能是一组联动的、互补的协同效应。以觉醒为例，胡志安教授认为觉醒是觉醒发生系统及其支配的功能网络共同活动的结果。促觉醒神经元可进一步细分为觉醒发生的“核心组构”和“辅助组构”，“核心组构”决定觉醒的基础水平，为大脑核心功能网络提供持续的兴奋性输入，保证大脑不会宕机；而“辅助组构”主要协助大脑核心功能的合理有效运行^[26]。睡眠是有别于觉醒状态的另一种大脑工作模式，因此睡眠发生系统也极有可能通过影响大脑核心功能网络，对大脑核心功能起不可忽视的关键作用，这主要体现在睡眠对记忆的分选作用和对情绪的安抚作用^[27-28]。

近年来，随着神经科学相关研究技术的发展和进步，已经确认了多个可调控睡眠的重要核团，也发现了一些重要的睡眠-觉醒调控的分子生物学机制，但是，至今对“为什么睡觉？”这一问题仍知之甚少。

2 睡眠调节药物

临床常见的睡眠疾病包括失眠、睡眠呼吸暂停、日渐过度思睡和猝倒等。睡眠疾病的治疗药物分为促眠药和促醒药，主要作用于 GABA 系统、褪黑素系统、促食欲素系统、组胺系统和单胺系统发挥治疗作用。

2.1 作用于 GABA 系统的睡眠调节药物

自 1958 年 GABA 被认定为抑制性神经递质以来，科研人员已经发现在中枢神经系统中超过 1/3 的神经元通过 GABA 进行信号传递。GABA 系统紊乱与多种神经系统疾病相关。GABA_A受体是配体门控氯离子通道复合物，由 α 、 β 和 δ 等多个不同亚单位组装成五聚体，其中各亚单位又细分为不同亚型，例如 α 亚单位有 $\alpha 1 \sim \alpha 6$ 6 个亚型。这提示 GABA_A受体在不同脑区、不同神经元、同一神经元的不同部位以及不同刺激因素下可能呈现不同组装模式。

除了具有 GABA 结合位点外，GABA_A受体还具有非常重要的苯二氮草(benzodiazepine, BDZ)类催眠药的结合位点 GABA_A- $\omega 1$ 和 GABA_A- $\omega 2$ 。GABA_A- $\omega 1$ 受体被激活可发挥催眠和抗焦虑作用，而 GABA_A- $\omega 2$ 受体被激活则出现肌松和认知记忆受损等效应。作为 GABA_A受体的正向调节剂，BDZ 类药物作用于 GABA_A受体的 BDZ 结合位点，使 GABA 与 GABA_A受体的亲和力增强，更有效地触发氯离子通道开放，引起细胞膜超极化，产生中枢抑制作用，进而增强睡眠发生系统(如 VLPO 核团)对觉醒发生系统(如脑干网状系统)的 GABA 能抑制性输入，同时亦在皮质和丘脑等脑区增强 GABA 的作用，从而发挥催眠作用。然而，这些药物并不会

和 GABA_A- ω 2 结合位点的脑区,诱发许多不良反应。BDZ 类催眠药对短期失眠效果较好,可缩短入睡潜伏期,减少觉醒次数,延长睡眠总时间,但缩短快眼动(rapid eye movement, REM)睡眠和慢波睡眠(slow wave sleep, SWS)睡眠,但长期使用可产生依赖性和成瘾性。

20 世纪 60 年代以后, BDZ 类催眠药作为常规首选药物应用于临床失眠症的治疗,但由于其对 GABA_A- ω 1 和 GABA_A- ω 2 受体亚基无选择性,导致不良反应时有发生,促使后续的药物研发更加注重于具有高选择性且不良反应更少的镇静催眠药。由此,便出现了新型非苯二氮草类催眠药(Z-drug)。Z-drug 选择性作用于 GABA_A- ω 1 结合位点,而对 GABA_A- ω 2 无影响(即无认知和记忆功能方面的不良反应)。临床上常用的 Z-drug 主要有唑吡坦、扎来普隆和佐匹克隆等,具有起效快、对循环和呼吸系统不良反应少等特点,同时不会引起认知和精神运动障碍,反跳现象轻微。但 Z-drug 依然具有药物成瘾风险,尤其在精神疾患和药物滥用人群中,其成瘾风险显著增加^[29]。

自 2018 年开始, *Nature* 相继报道研究结果解析了不同亚型 GABA 受体的三维空间结构^[30-31]。研究人员采用低温电镜技术捕捉到地西洋结合至 GABA_A 受体(α 2 β 2 δ 和 α 1 β 3 γ 2 亚型)后呈现的“活化态”面貌,并阐释了氟马西尼竞争性拮抗地西洋的分子动力学过程^[32-33]。另有研究表明,呈现 $\beta\alpha\delta\beta\beta$ 排列的突触外 GABA_A 受体中含有一个组胺结合位点,提示体内的组胺和 GABA 2 种递质可能共同调节 GABA_A 受体^[34]。正如作者提到“GABA_A 受体的差异化组装是调节 GABA_A 受体的生理学和药理学的普遍机制”,当我们获悉睡眠-觉醒调节通路上的 GABA_A 受体组装模式,并让药物精准打击具有该模式的受体时,可能会解决 GABA_A 受体正向调节剂面临的多个临床痛点。上述研究有望为以 GABA_A 受体为靶点的药物设计提供重要的理论依据,其中解码 GABA_A 受体的不同组装模式与 GABA_A- ω 1 和 GABA_A- ω 2 药物结合位点之间对应关系,将会成为非常关键的问题。

GABA_B 受体激动剂用于治疗发作性睡病的夜间睡眠紊乱和猝倒。作为 γ -羟丁酸的钠盐,羟丁酸钠作用于 GABA_B 受体,通过抑制去甲肾上腺素能神经元、多巴胺能神经元和丘脑皮质神经元,产生中枢抑制作用。羟丁酸钠可显著延长深睡眠时间,提高睡眠质量,该效应确保机体在次日白天提高清醒度。羟丁酸钠在发作性睡病中的成功应用

为基于睡眠内稳态调控理论治疗觉醒不足的临床实践奠定了可行性基础。在 2021 年,羟丁酸钙镁钾钠(JZP-258)和羟丁酸钠控释片(FT218)相继获得了美国食品药品监督管理局(FDA)的新药批复和临床试验申请。这些新药可改善羟丁酸钠的药动学特性,降低高钠引起的心血管风险。这些药物的成功上市提示,以 GABA_B 受体为靶点的、增加深睡眠的药物可能对发作性睡病具有独特的治疗作用。近年来,对 GABA_B 受体的结构解析也将有助于基于该靶点的新药研发

网状丘脑等 NREM 睡眠相关脑区。因此, MT_1 受体可能主要参与 REM 睡眠调节, 而 MT_2 受体主要参与 NREM 睡眠的调节^[39]。由于目前使用的褪黑素受体激动剂对 MT_1 和 MT_2 并无选择性, 因而这类药物可助于维持睡眠结构的稳定性。但从另一个角度来看, MT 受体激动剂无法对 REM 睡眠和 NREM 睡眠进行差异化调节, 这促使我们思考是否可以单独针对 MT_1 或 MT_2 受体研制药物, 用于临床不同睡眠结构障碍的治疗。

近几年对 MT_1 和 MT_2 受体的结构解析加速了 MT_1 或 MT_2 选择性激动剂的研发工作。2019 年, Cherezov 研究团队采用 X 射线自由电子激光技术, 揭示了人 MT_1 和 MT_2 受体的三维结构差异。他们发现 MT_1 的“药物结合口袋”大于 MT_2 , 导致大分子化合物对 MT_1 受体显示出更高的亲和力^[40-41]。在此基础上, 采用虚拟分子对接技术, 成功找到了具有新颖拓扑结构的选择性 MT_1 受体可逆激动剂 UCSF7447 和 UCSF3384。在黄昏给予小鼠这些 MT_1 选择性激动剂, 可导致小鼠的昼夜节律时钟提前 1.5 h, 该作用在 MT_1 敲除小鼠中被消除, 但在 MT_2 敲除小鼠中依然保留^[42]。上述研究为选择性 MT 受体激动剂的研制工作提供了坚实的理论基础。

2.3 作用于促食欲素系统的睡眠调节药物

2022 年 9 月, 斯坦福大学的埃马纽埃尔·米格诺(Emmanuel Mignot)和日本筑波大学的柳沢正史(Masashi Yanagisawa)因发现发作性睡病的发病机制获得了“2023 年科学突破奖”。自 1998 年这 2 位科学家独立发现促食欲素系统功能缺失在发作性睡病中的关键作用, 到近年 3 个促食欲素受体拮抗剂苏沃雷生(suvorexant)、莱博雷生(lemborexant)和达利多雷生(daridorexant)的相继问世, 促食欲素在睡眠-觉醒调节中的作用一直备受关注。

OX 是由下丘脑外侧穹隆周核神经元分泌的神经肽, 并作用于 2 个兴奋性 G 蛋白偶联受体—— OX_1 型受体(orexin 1 receptor, OX_1R)和 OX_2R 。研究表明, OX_2R 在睡眠调节中起主导作用, 而 OX_1R 对睡眠诱导的贡献甚小, 但其可与 OX_2R 协同调节 REM 睡眠^[43]。目前, 获批上市的苏沃雷生、莱博雷生和达利多雷生均是 OX_1R/OX_2R 竞争性双重拮抗剂。失眠患者的循证医学研究也证实了在客观睡眠参数上 OX_1R/OX_2R 双重拮抗剂的有效性, 包括睡眠效率、总睡眠时间和入睡后觉醒的相关指标。并且这些药物没有显示出对记忆和认知的副作用, 最常见的不良反应是嗜睡、梦境异常、疲劳和口干^[44]。

仅从睡眠-觉醒调节考虑, OX_2R 似乎是更为理想的干预靶点。事实上, 选择性 OX_2R 拮抗剂的研发已进入临床试验阶段^[45-46]。结果显示, OX_1R/OX_2R 双重拮抗剂和选择性 OX_2R 拮抗剂均

放,增强脑部组胺能神经元的活性,表现出显著的促觉醒作用。哌托生特于 2019 年被美国 FDA 批准用于治疗发作性睡病成人患者的白天过度嗜睡和猝倒。此外,哌托生特还具有抗疲劳作用和改善认知功能的潜能,使得哌托生特在一些特殊活动如轮班、倒班以及部分军事活动中具有一定的应用潜力。另一种 H_3 受体反向激动剂 SUVN-G3031 尚处于 II 期临床试验阶段^[52]。非临床研究表明,SUVN-G3031 具有促觉醒作用,且可增加实验动物大脑皮质的乙酰胆碱、组胺、多巴胺和去甲肾上腺素水平,但并不会升高纹状体及伏隔核中的多巴胺水平,提示该药物的成瘾风险较低^[53]。这与以单胺转运体为靶点的传统促觉醒药(如苯丙胺类)有显著差别,也是这类药物的潜在优势。

2.5 作用于单胺系统的睡眠调节药物

此类促醒药多数作用于多巴胺和去甲肾上腺素转运体,通过抑制单胺类神经递质的再摄取发挥中枢兴奋作用。传统的单胺类促醒药为苯丙胺类似物,如苯丙胺、甲基苯丙胺和哌甲酯。近年,新获批的单胺类促醒药有莫达非尼(modafinil)、阿莫达非尼(armodafinil)和索安菲特(solriamfetol, JZP-110)。这些促醒药主要用于治疗中枢性过度睡眠,如发作性睡病、特发性过度睡眠、Kleine-Levin 综合征以及药物或毒品引起的过度嗜睡等,并可有效缓解日间过度思睡。

莫达非尼与多巴胺转运体结合的亲和力较低,因此其药理作用较为温和且药物依赖及滥用的风险较低。阿莫达非尼是外消旋莫达非尼的 R-对映体,具有更长的半衰期,最近也被美国 FDA 批准用于治疗发作性睡病相关的日间过度思睡,以及治疗经鼻持续气道内正压通气治疗者的残余嗜睡和轮班工作的嗜睡^[54]。莫达非尼的促醒作用机制尚未完全阐释,可能与其调节多种神经递质和神经肽有关,如谷氨酸、GABA、5-羟色胺、H 和 OX 等^[55]。此外,莫达非尼也作为促认知剂在治疗认知缺陷相关疾病方面显示出积极的治疗效果,其中包括对工作记忆、情景记忆以及其他依赖于前额叶皮质和认知调控过程的改善^[56]。索安菲特是一种多巴胺/去甲肾上腺素再摄取抑制剂,其促觉醒作用机制似乎与调节睡眠-觉醒的其他神经递质受体(如组胺或食欲素受体)无关,同时因其不释放单胺类物质而与苯丙胺类兴奋剂有所区别。索安菲特于 2019 年被美国 FDA 批准用于治疗伴有发作性睡病或阻塞性睡眠呼吸暂停的成人患者^[57]。

此外,尚有几个基于该机制的药物已进入临床

试验阶段。瑞波西汀(reboxetine, AXS-12)是高选择性、强效去甲肾上腺素再摄取抑制剂。瑞波西汀具有抗抑郁、促觉醒、维持肌张力和增强认知等药理作用,最初获批的适应证为抑郁症。研发人员基于瑞波西汀对去甲肾上腺素系统独有的强效作用,以“老药新用”思路,将研发重点切换至发作性睡病。2020 年,瑞波西汀获得了美国 FDA 颁发的发作性睡病突破性疗法认定,但随后美国 FDA 又批准了哌托生特用于治疗发作性睡病患者的猝倒,因而取消了对瑞波西汀的突破性疗法认定。在促食欲素缺乏导致的发作性睡病小鼠模型中,瑞波西汀可以显著降低猝倒发生率^[58]。纳入 21 例发作性睡病患者的多中心 II 期临床试验结果表明,瑞波西汀与安慰剂相比

眠医学基础研究成果也在一定程度上推动了睡眠疾病治疗药物的研发,如MT系统药物、OX系统药物和H₃受体反向激动剂,均为基于睡眠研究理论转化成功的实例。然而,睡眠疾病表型繁多,病因复杂,未来针对不同病因、不同表型的睡眠疾病治疗药物研发依然任重道远,尚需睡眠医学工作者的深耕探索。

参考文献:

- [1] Grandner MA, Fernandez FX. The translational neuroscience of sleep: a contextual framework[J]. *Science*, 2021, 374(6567): 568-573.
- [2] Borbely A. A two process model of sleep regulation [J]. *Hum Neurobiol*, 1982, 1(3): 195-204.
- [3] Borbely A. The two-process model of sleep regulation: beginnings and outlook[J/OL]. *J Sleep Res*, 2022, 31(4): e13598 (2022-05-03) [2022-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35502706/>. DOI: 10.1111/jsr.13598.
- [4] Scammell TE, Arrigoni E, Lipton JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep[J]. *Neuron*, 2017, 93(4): 747-765.
- [5] Deurveilher S, Semba K. Indirect projections from the suprachiasmatic nucleus to major arousal-promoting cell groups in rat: implications for the circadian control of behavioural state[J]. *Neuroscience*, 2005, 130(1): 165-183.
- [6] Stephan FK. The "other" circadian system: food as a Zeitgeber[J]. *J Biol Rhythms*, 2002, 17(4): 284-292.
- [7] Vujovic N, Gooley JJ, Jhou TC, et al. Projections from the subparaventricular zone define four channels of output from the circadian timing system[J]. *J Comp Neurol*, 2015, 523(18): 2714-2737.
- [8] Chou TC, Scammell TE, Gooley JJ, et al. Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(33): 10691-10702.
- [9] Colwell CS. Linking neural activity and molecular oscillations in the SCN[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2011, 12(10): 553-569.
- [10] Wu YE, Enoki R, Oda Y, et al. Ultradian calcium rhythms in the paraventricular nucleus and subparaventricular zone in the hypothalamus[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, 115(40): 9469-9478.
- [11] Zhang Z, Liu WY, Diao YP, et al. Superior colliculus GABAergic neurons are essential for acute dark induction of wakefulness in mice[J]. *Curr Biol*, 2019, 29(4): 637-644.
- [12] Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration[J]. *Neuron*, 2014, 81(1): 12-34.
- [13] Zada D, Sela Y, Matosevich N, et al. Parp1 promotes sleep, which enhances DNA repair in neurons[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(24): 4979-4993.
- [14] Wang Z, Ma J, Miyoshi C, et al. Quantitative phosphoproteomic analysis of the molecular substrates of sleep need[J]. *Nature*, 2018, 558(7710): 435-439.
- [15] Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, et al. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness[J]. *Science*, 1997, 276(5316): 1265-1268.
- [16] Thakkar MM, Winston S, McCarley RW. A1 receptor and adenosinergic homeostatic regulation of sleep-wakefulness: effects of antisense to the A1 receptor in the cholinergic basal forebrain[J

- nih.gov/34787078/. DOI: 10.7554/eLife.69909.
- [25] Dong H, Chen ZK, Guo H, *et al.* Striatal neurons expressing dopamine D1 receptor promote wakefulness in mice[J]. *Curr Biol*, 2022, 32(3): 600-613.
- [26] 胡志安, 夏建霞. 觉醒发生系统研究进展与思考[J]. 第三军医大学学报 (*Journal of Third Military Medical University*), 2021, 43(15): 1408-1417.
- [27] Klinzing JG, Niethard N, Born J. Mechanisms of systems memory consolidation during sleep[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(10): 1598-1610.
- [28] Short MA, Chee MWL. Adolescent sleep restriction effects on cognition and mood[J]. *Prog Brain Res*, 2019, 246: 55-71.
- [29] Schifano F, Chiappini S, Corkery JM, *et al.* An insight into Z-drug abuse and dependence: an examination of reports to the European Medicines Agency database of suspected adverse drug reactions[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2019, 22(4): 270-277.
- [30] Zhu S, Noviello CM, Teng J, *et al.* Structure of a human synaptic GABA_A receptor[J]. *Nature*, 2018, 559(7712): 67-72.
- [31] Park J, Fu Z, Frangaj A, *et al.* Structure of human GABA_B receptor in an inactive state[J]. *Nature*, 2020, 584(7820): 304-309.
- [32] Kim JJ, Gharpure A, Teng J, *et al.* Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines[J]. *Nature*, 2020, 585(7824): 303-308.
- [33] Masiulis S, Desai R, Uchanski T, *et al.* GABA_A receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology[J]. *Nature*, 2019, 565(7740): 454-459.
- [34] Sente A, Desai R, Naydenova K, *et al.* Differential assembly diversifies GABA_A receptor structures and signalling[J]. *Nature*, 2022, 604(7904): 190-194.
- [35] Papasergi-Scott MM, Robertson MJ, Seven AB, *et al.* Structures of metabotropic GABA_B receptor[J]. *Nature*, 2020, 584(7820): 310-314.
- [36] Shen C, Mao C, Xu C, *et al.* Structural basis of GABA_B receptor-Gi protein coupling[J]. *Nature*, 2021, 594(7864): 594-598.
- [37] Kuriyama A, Honda M, Hayashino Y. Ramelteon for the treatment of insomnia in adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(4): 385-392.
- [38] Rajaratnam SM, Polymeropoulos MH, Fisher DM, *et al.* Melatonin agonist tasimelteon (VEC-162) for transient insomnia after sleep-time shift: two randomised controlled multicentre trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9662): 482-491.
- [39] Gobbi G, Comai S. Differential function of melatonin MT1 and MT2 receptors in REM and NREM sleep [J/OL]. *Front Endocrinol* (Lausanne), 2019, 10: 87 (2019-03-01) [2022-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6407453/>. DOI: 10.3389/fendo.2019.00087.
- [40] Stauch B, Johansson LC, McCorvy JD, *et al.* Structural basis of ligand recognition at the human MT1 melatonin receptor[J]. *Nature*, 2019, 569(7755): 284-288.
- [41] Johansson LC, Stauch B, McCorvy JD, <

- orexin receptor agonist YNT-185 to novel antagonists with drug-like properties for the treatment of insomnia [J/OL]. *Bioorg Chem*, 2020, 103:104179 (2020-08-26) [2022-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32891860/>. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.104179.
- [50] Takeda. A study of a single intravenous infusion dose of TAK-925 in participants with idiopathic hypersomnia[EB/OL]. (2021-03-08) [2022-10-12]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04091438>.
- [51] Takeda. U.S. Food and drug administration grants breakthrough therapy designation to takeda's investigational compound, TAK-994, an oral orexin agonist in clinical development for narcolepsy type 1 (NT1) [EB/OL]. (2021-07-28) [2022-10-12]. <https://www.takeda.com/newsroom/newsreleases/2021/us-food-and-drug-administration-grants-breakthrough-therapy-designation-to-takedas-investigational-compound-tak-994/>.
- [52] Nirogi R, Bhyrapuneni G, Abraham R, *et al.* SUVN-G3031, a potent and selective histamine H3 receptor inverse agonist-phase-2 investigational new drug for the treatment of narcolepsy-differentiating factors with competitor clinical candidates[J]. *Sleep*, 2019, 42(S1): A57.
- [53] Bhyrapuneni G, Kamuju V, Gandipudi S, *et al.* SUVN-G3031, a novel, potent and selective histamine H3 receptor inverse agonist for the treatment of narcolepsy: preclinical characterization[J]. *Sleep*, 2019, 42(S1): A50.
- [54] Ono T, Takenoshita S, Nishino S. Pharmacologic management of excessive daytime sleepiness[J]. *Sleep Med Clin*, 2022, 17(3): 485-503.
- [55] Hersey M, Bacon AK, Bailey LG, *et al.* Psychostimulant use disorder, an unmet therapeutic goal: can modafinil narrow the gap? [J/OL]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 656475 (2021-05-26) [2022-10-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8187604/>. DOI:10.3389/fnins.2021.656475.
- [56] Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2008, 33(7): 1477-1502.
- [57] Baladi MG, Forster MJ, Gatch MB, *et al.* Characterization of the neurochemical and behavioral effects of solriamfetol (JZP-110), a selective dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2018, 366(2): 367-376.
- [58] Schmidt C, Leibiger J, Fendt M. The norepinephrine reuptake inhibitor reboxetine is more potent in treating murine narcoleptic episodes than the serotonin reuptake inhibitor escitalopram[J]. *Behav Brain Res*, 2016, 308: 205-210.
- [59] Axsome Therapeutics, Inc. Axsome therapeutics receives FDA breakthrough therapy designation for AXS-12 for the treatment of narcolepsy[EB/OL]. (2020-08-05) [2022-10-12]. <https://axsometherapeuticsinc.gcs-web.com/news-releases/news-release-details/axsome-therapeutics-receives-fda-breakthrough-therapy-1>.
- [60] Duchene A, Perier M, Zhao Y, *et al.* Impact of astroglial connexins on modafinil pharmacological properties[J]. *Sleep*, 2016,

Research progress in sleep regulation and sleep modulating agents

CUI Su-ying, QIN Yu, ZHANG Yong-he

(Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University,
Beijing 100191, China)

Abstract: In this review, the theoretical framework of sleep neurobiology based on the "dual-process model" and the "flip-flop switch model" is explained. The mutual inhibitory pathways between the sleep-promoting and the wake-promoting systems provide an anatomical basis for the alternation of sleep and wakefulness. The circadian rhythm provides the "timing service" for the sleep-wake transition, while homeostasis serves as the "driving force". With the development of theoretical research on sleep medicines, a variety of new drugs acting on novel targets and mechanisms have been used in the clinical treatment of sleep disorders. The pharmacological mechanisms of these new drugs are associated with the functional modulation in various neurochemicals including γ -aminobutyric acid, melatonin, orexin, histamine and monoamine systems. Together, the advancement of sleep research and the development of new drugs have important implications for the etiology and treatment of sleep disorders.

Key words: sleep; two-process model; flip-flop model; sleep modulating agents

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (81871038); National Natural Science Foundation of China (81872851); and National Natural Science Foundation of China (82073829)

Corresponding author: ZHANG Yong-he, E-mail: zhyh@hsc.pku.edu.cn

(收稿日期: 2022-10-14 接受日期: 2022-11-08)

(本文编辑: 齐春会)

文献类型标志符号含义及统计表的书写原则

1. 文献类型标志如下:普通图书 M, 会议录 C, 汇编 G, 报纸 N, 期刊 J, 学位论文 D, 报告 R, 标准 S, 专利 P, 数据库 DB, 计算机程序 CP, 电子公告 EB。会议录包括座谈会、研讨会、学术年会等会议的文集;汇编包括多著者或个人著者的论文集,也可标注为 M。电子文献载体类型标志如下:磁带 MT, 磁盘 DK, 光盘 CD, 联机网络 OL。

2. 统计表内不应空格,若使用符号表示“未测”或“未做”,可用“…”或“ND”表示;如果表示“未测到”或数值小于有效数字,可用“-”或“0.0”“0.00”(据有效数字位数而定)。