

DOI: 10.13376/j.cbls/2024093

文章编号: 1004-0374(2024)07-0906-11

食欲素系统在情绪障碍中的研究进展

田睿^{1,2#}, 吴杰^{1,2#}, 陈秋萍^{1,2#}, 陆永利^{1,3}, 李自成^{1,3*}

(1 三峡大学国家中医药管理局中药药理科研三级实验室, 宜昌 443002;

2 三峡大学健康医学院, 宜昌 443002; 3 三峡大学基础医学院机能学系, 宜昌 443002)

摘要: 情绪障碍包括创伤后应激障碍、抑郁、焦虑等。近年来情绪障碍的发病率呈现出显著上升的趋势。目前, 针对情感障碍的药物治疗效果不佳, 且存在较多不良反应。食欲素通过作用于食欲素受体参与学习记忆、睡眠-觉醒及情感的调控。随着对食欲素受体拮抗剂在失眠治疗中的研究不断深入, 发现这些药物不仅显示出改善失眠的潜力, 同时在情绪调节方面的作用也逐渐受到了广泛关注。本综述旨在通过梳理并汇总近期的动物实验和部分临床试验, 系统性总结食欲素系统在情绪障碍中的研究进展及作用机制。

关键词: 食欲素系统; 情绪障碍; 焦虑; 抑郁; 创伤后应激障碍

中图分类号: Q42; Q749 **文献标志码:** A

Research progress of orexin system in mood disorders

TIAN Rui^{1,2#}, WU Jie^{1,2#}, CHEN Qiu-Ping^{1,2#}, LU Yong-Li^{1,3}, LI Zi-Cheng^{1,3*}

(1 Third-grade Pharmacological Laboratory on Traditional Chinese Medicine, State Administration of Traditional Chinese Medicine, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 2 College of Medicine and Health Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002, China; 3 Department of Functional Sciences, College of Basic Medical Sciences, China Three Gorges University, Yichang 443002, China)

Abstract: Mood disorders include post-traumatic stress disorder, depression, anxiety and so on. In recent years, the incidence of mood disorders has shown a significant upward trend. At present, the effect of drug treatment for mood disorder is not good, and there are many side effects. Orexin is involved in the regulation of learning and memory, sleep-arousal and emotions by acting on orexin receptors. With the in-depth study of orexin receptor antagonists in the treatment of insomnia, it has been found that these drugs not only have the potential to improve insomnia, but also begin to attract widespread attention in mood regulation. The purpose of this review is to systematically summarize the research progress and mechanism of the orexin system in mood disorders by combing and summarizing recent animal experiments and some clinical trials.

Key words: orexin system; mood disorder; anxiety; depression; post traumatic stress disorder

食欲素(下丘脑分泌素)系统包括两个神经肽(食欲素A、食欲素B)和两个G蛋白偶联受体(食欲素I型和II型受体)。食欲素受体拮抗剂为三类:选择性食欲素受体1拮抗剂(selective orexin receptor 1 antagonists, SORA1s)、选择性食欲素受体2拮抗剂(selective orexin receptor 2 antagonists, SORA2s)和双重食欲素受体拮抗剂(dual orexin receptor 1/2 antagonists, DORAs)^[1]。前期已有研究发现, DORAs在治疗睡眠障碍方面表现出显著疗效, 而SORA1s则在治疗

焦虑和抑郁等情绪障碍方面具有巨大潜力^[2]。这提示了不同食欲素受体拮抗剂在治疗不同类型精神疾病中具有特定的疗效侧重。动物实验研究表明, 大脑的不同区域接受来自食欲素神经元的直接或间

收稿日期: 2024-03-07; 修回日期: 2024-05-14

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81971248)

*共同第一作者

*通信作者: E-mail: zichengli@ctgu.edu.cn

接投射,进而发挥食欲素系统在动机和奖励、饮食和睡眠、压力和情绪、认知和记忆等方面的重要作用^[3]。情绪障碍是一类受社会、遗传和表观遗传因素综合影响的精神疾病,主要包括抑郁、焦虑等^[4-5]。近期,大量研究表明,食欲素系统与某些精神疾病有着密切的联系^[6]。本文总结了食欲素系统在情绪障碍中的研究进展及作用机制,并探讨了食欲素系统与情绪障碍之间的研究空白以及未来展望。

1 食欲素系统概述

De Lecea 等^[7]和 Sakurai 等^[8]来自两个不同的研究小组,几乎同时在大鼠下丘脑后部发现一对神经肽,食欲素 A (orexin A, OXA) 和食欲素 B (orexin B, OXB),也称为增食欲素 A/B,或 hypocretin-1 (Hcrt-1)/hypocretin-2 (Hcrt-2)。这两种肽是由共同的前体肽(130 aa)通过蛋白酶剪切而产生。OXA、OXB 肽的生理作用是通过两种 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)介导,分别是食欲素 I 型受体(orexin receptor 1, OX1R)和 II 型受体(orexin receptor 2, OX2R),也称为 HcrtR1 和 HcrtR2。这两种受体广泛分布于大脑各个脑区^[9],如图 1 所示,且在某些区域中重叠分布^[10]。

1.1 食欲素肽的结构

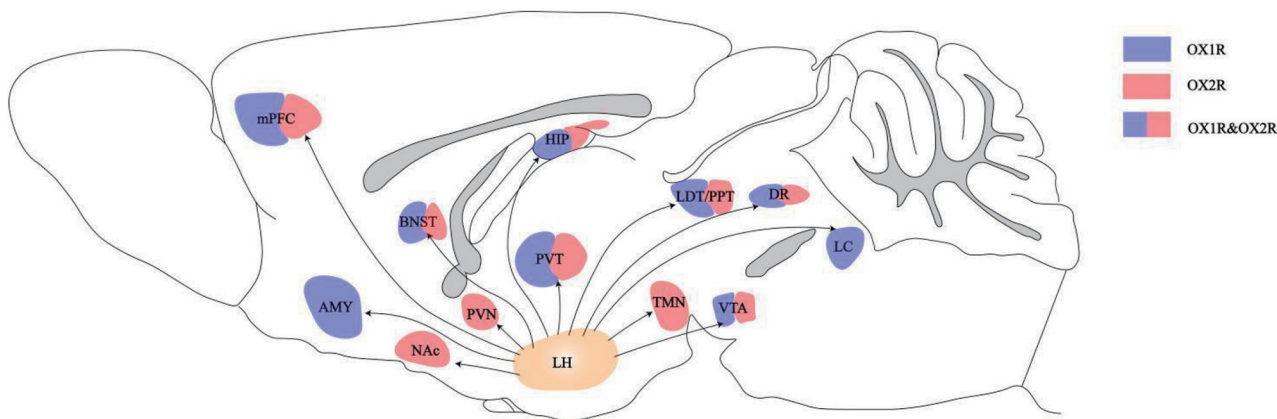
OXA (3 562 Da) 由 33 aa 构成,其 N 端焦谷氨酰化, C 端酰胺化修饰。如图 2 所示,其结构中包含两个链内二硫键(Cys6-Cys12 和 Cys7-Cys14)。人类 OXA 的氨基酸序列与哺乳类动物如猪、狗、小鼠及大鼠的种间同源性高达 100%,而与非哺乳动物如非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)、硬骨鱼(*Teleost*)

的 OXA 显示出更多的差异性^[11-12]。OXB (2 937 Da) 由 28 aa 组成,如图 2 所示,无链内二硫键。人类 OXB 的氨基酸序列与哺乳动物相比具有 93% 的种间同源性。相较于 OXA, OXB 的长度和结构表现出更高的跨物种保守性,这表明 OXB 可能是食欲素肽的原始形式^[13]。此外,人类 OXB 与 OXA 有 46% 的氨基酸同源性^[8,14]。

1.2 食欲素受体的结构及分布

人类 OX1R、OX2R 分别是一个由 425 aa 或 444 aa 组成的蛋白质,都具备 7 次跨膜螺旋结构,如图 2 所示。人类 OX1R 和 OX2R 具有 63.5% 的氨基酸序列同源性^[14]。OXA 可与 OX1R 和 OX2R 相结合,且亲和力相当,而 OXB 对 OX2R 的亲和力远高于 OX1R。OXA 与 OXB 之间的结构高度相似。由于 OXA 中 6 号和 12 号及 7 号和 14 号氨基酸的桥接结构,使得 OXA 中 6 号至 10 号氨基酸之间的区域结构接近于 OXB 所对应的区域。这解释了为什么食欲素受体对这两种多肽的分辨能力很差^[14]。OX2R 存在于所有脊椎动物基因组中,OX1R 只存在于哺乳动物中,并被认为可能是通过早期哺乳动物进化过程中的基因复制事件,从原始 OX2R 进化而来^[13]。

Trivedi 等^[9]通过 mRNA 原位杂交技术研究了 OX1R 和 OX2R 编码基因在大鼠脑内的分布,结果显示 OX1R 在下丘脑腹内侧核(ventromedial hypothalamic nucleus, VMH)表达最丰富,在顶盖背侧腱肌张力带(dorsal tenia tecta, DP/DTT)、海马结构(hippocampal formation)、中缝背侧(dorsal raphe, DR)和蓝斑核(locus coeruleus, LC)中也有高水平表达;而 OX2R



注: mPFC, 内侧前额叶皮层; BNST, 终纹床核; AMY, 杏仁核; NAc, 伏隔核; PVN, 下丘脑室旁核; PVT, 丘脑室旁核; HIP, 海马体; TMN, 结节乳头核; LDT/PPT, 被盖外侧核/桥脚核; DR, 中缝背侧; VTA, 腹侧被盖区; LC, 蓝斑

图1 食欲素神经元的投射及食欲素受体的分布

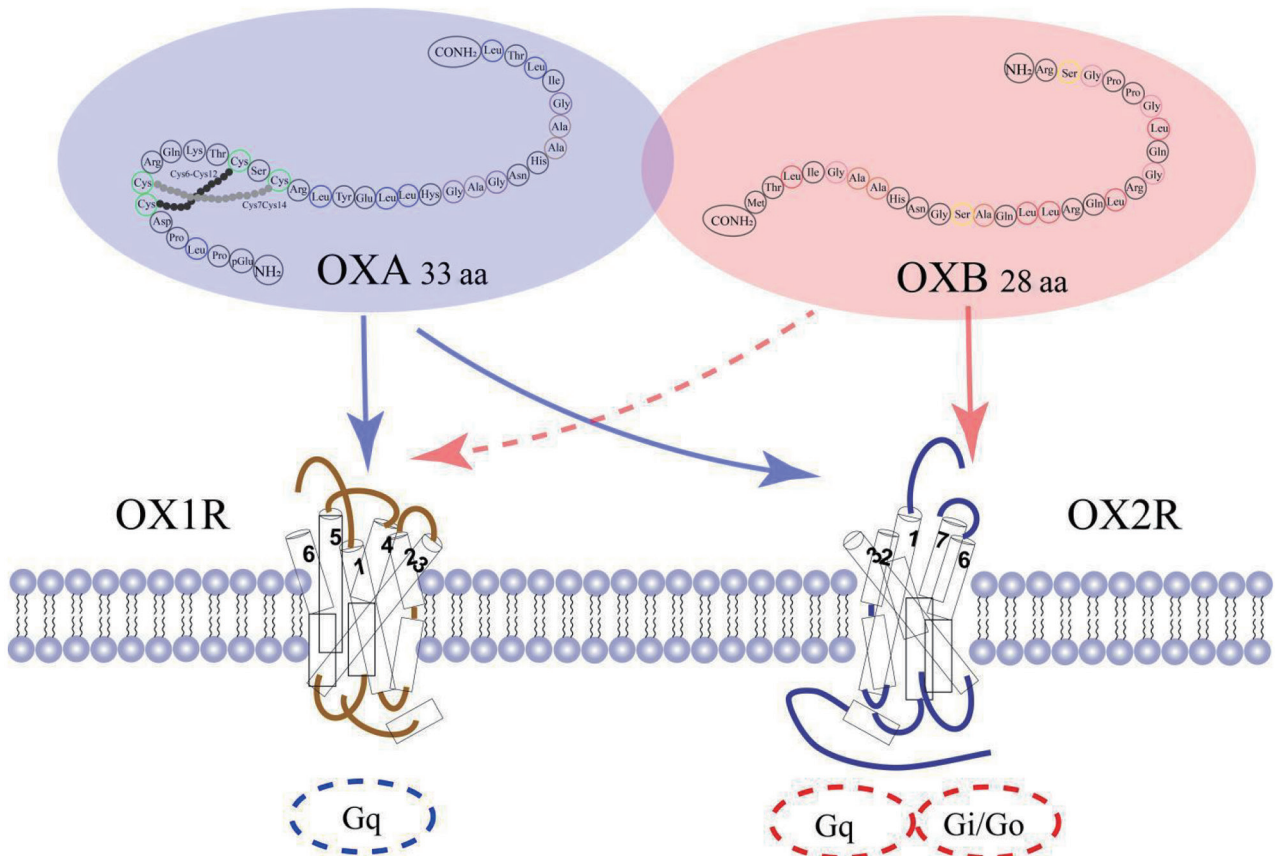


图2 与OX1R和OX2R激活相关的信号机制和主要第二信使

主要在室旁核 (paraventricular nucleus, PVN) 表达, 在伏隔核 (nucleus accumbens, NAc)、丘脑室旁核 (paraventricular thalamic nucleus, PVT) 等部位也均有表达^[15-16]。

1.3 食欲素肽及食欲素受体的病理生理功能

食欲素肽与食欲素受体结合后, 通过直接或间接方式, 至少与四个异源三聚体 G 蛋白家族中的三个成员 (Gq、Gi/o 和 Gs) 偶联^[17-18]。这种偶联触发了受体介导的多个信号转导通路, 其中包括 Gq/PLC/PKC、Gs/cAMP/PKA、Gi/JNK、Gi/p38 等, 从而共同发挥其生物学效应^[18-24]。

1998 年, 随着对食欲素肽及其受体的研究不断深入, 其生物学功能开始被逐渐揭示。Kurose 等^[25] 通过限制大鼠进食或禁食, 发现了食欲素神经元的激活及食欲素受体 mRNA 水平的改变, 从而将肽与食欲调节联系起来, 表明食欲素对摄食行为及新陈代谢的影响和作用^[26]。在 1999 年, 研究人员开始探索食欲素系统在睡眠-觉醒调节中的生物学功能, 并在接下来的二十年间, 这一领域的研究成为重点。在 I 型发作性睡病 (NT1) 的睡眠障碍

动物模型中发现食欲素神经元及食欲素肽的丢失, 这提示 NT1 型睡眠障碍的发病机制与食欲素系统有极大的联系^[27-28]。食欲素系统不仅参与 NT1 型的睡眠障碍, 而且与白天过度嗜睡 (excessive daytime sleepiness, EDS) 的病理机制有着紧密的联系^[29]。此外, 研究人员还发现, 食欲素系统的失调会导致睡眠障碍, 还可能引发以强迫性进食为症状的暴食症, 而食欲素系统可能是暴食症和睡眠障碍之间潜在的神经生物学联系^[30]。最后, 食欲素系统还在药物滥用及成瘾、压力调节、神经退行性疾病、空间记忆障碍、疼痛、抑郁症等疾病中发挥着重要的调节作用^[31-36]。

在研究过程中, 发现食欲素系统参与睡眠障碍调节的同时, 也能够改善由这些疾病引起的情绪障碍。因此, 这一发现不仅为睡眠障碍的治疗提供了新的思路, 也为不同原因引起的情绪障碍开启了研究和探索的新方向^[29]。

2 食欲素系统与情绪障碍

心理和生理压力源会引发不同的行为模式, 这

些模式通常反映相应的情绪状态^[37]。持续的心理或生理压力造成的负面情绪状态会导致情绪障碍,如常见的焦虑、抑郁等。食欲素系统作用于与情绪障碍相关的边缘区域,并调节与条件性恐惧表达或消退有关的神经环路,因而成为治疗这些疾病的靶点^[38]。

2.1 食欲素系统在创伤后应激障碍中的作用

2.1.1 创伤应激障碍中食欲素的激素调节

一项病例对照研究发现,战争后创伤性应激障碍(创伤后应激障碍, post traumatic stress disorder, PTSD)患者的血浆和脑脊液中的 OXA 水平下降,并且 PTSD 患者中枢和外周的 OXA 含量降低与症状的严重程度相关,故推测 OXA 可能参与了战争相关 PTSD 的病理生理机制^[39]。而 PTSD 的诱因众多,长期创伤性应激刺激和恐惧泛化是 PTSD 的重要致病因素之一。当人或实验动物面临突如其来的压力或恐惧刺激时,下丘脑中的食欲素神经元会被激活,进而触发相应的神经生物系统反应。此外,外界对食欲素肽的干预也可以产生相应的神经生物学效应。如向脑室注射食欲素肽可增加大鼠应激诱导的梳理和咀嚼行为,使用促肾上腺皮质激素释放因子(corticotropin releasing factor, CRF)的拮抗剂几乎完全阻断应激反应引起的梳理等行为^[40]。

OX1R 的拮抗剂预处理可以逆转急性应激诱导的促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)水平的增加^[41]。在 OX2R 低表达的小鼠中,ACTH 的分泌显著减少,使用选择性 OX2R 拮抗剂 MK-1064 预处理,可以防止在食欲素高水平释放条件下对重复应激的习惯化^[42-43]。OX2R 参与了急性束缚应激诱导的下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)反应,且在外源性食欲素增加的条件下,OX2R 促进 ACTH 分泌,以对抗重复应激。

综上,食欲素系统参与了应激相关行为,且食欲素通过 OX1R 和 OX2R 介导的信号通路,影响 CRF 和 ACTH 的表达,调控应激行为^[42]。

2.1.2 食欲素系统通过恐惧记忆消退治疗 PTSD

一项随机盲法对照动物实验发现,PTSD 的致病原因与恐惧记忆消退失败导致的恐惧泛化、食欲素能神经元激活有关。在实验大鼠 PTSD 模型中,足部刺激导致基底外侧杏仁核(basolateral nucleus of amygdala, BLA)区 OX1R 表达显著上升。通过脑核团微注射 SB-334867(选择性 OX1R 拮抗剂)可以有效阻断 BLA 区 OX1R,从而明显抑制因足部电刺激形成的恐惧记忆的巩固和提取^[44-45]。此外,下调 BLA 区 OX1R 的表达能促使实验小鼠从应激敏

感型向应激不易感型转换^[46]。同时,恐惧记忆的消退伴随 BLA 区神经元 c-fos 表达增加,恐惧记忆未能正常消退可能是与编码恐惧记忆消退的神经元募集失败有关^[47]。

参与调节恐惧行为和恐惧记忆的相关脑区还包括 LC 和 DR^[48-50]。Soya 等^[51-52]的一项随机盲法对照实验发现,投射到外侧杏仁核(lateral amygdala, LA)的 LC 去甲肾上腺素能神经元(NA^{LC} 神经元)接受食欲素神经元的突触输入。研究发现,通过化学遗传或光遗传技术抑制 OX1R 的激活以及使用 SB-334867 阻断 OX1R,可以减少条件性恐惧反应。PTSD 模型大鼠 NA^{LC} 神经元的异常活跃与睡眠中的噩梦频繁发生有关,这一现象伴随着 DR 中的血清素水平的改变^[53]。除了选择性拮抗 OX1R 改善 PTSD 引起的恐惧记忆消除障碍之外,双重食欲素受体拮抗剂也能带来类似的效果。Prajapati 等^[54]的一项随机对照实验研究发现,在给予双重食欲素受体拮抗剂 Suvorexant 后,观察到足部电刺激诱导的 PTSD 大鼠的冻结时间增长有所缓解,以及在高架十字迷宫测试中开臂滞留时间和进入次数增加;同时该治疗伴随杏仁核中 5-HT、5-HIAA 含量和 CRF-1R 表达的下降。Suvorexant 也可通过逆转应激诱导的多巴胺神经元群活动增加和改善线粒体动力学,从而改善大鼠 PTSD^[55-56]。进一步地利用大鼠脑片电生理技术发现,食欲素诱导内侧 CeA 神经元突触后去极化是由 OX1R 介导的,且其依赖于磷脂酶 C (PLC) 和钠钙交换器(NCX),这表明 PEF-CeA 食欲素能通路可能通过 OXR1 介导的信号转导机制,包括 PLC 和 NCX 的激活,来调节 CeA 神经元的活动,进而影响条件性恐惧反应^[57]。

OXA 水平的改变会影响恐惧记忆的消退^[58]。在单次持续应激(single prolonged stress, SPS)模型中,实验大鼠的空间记忆受损,OXA 水平下调,伴随海马体和下丘脑 OX1R 的 mRNA 表达增加^[45]。OXA 则与 OX1R 结合,增加了实验大鼠条件性恐惧记忆的获得^[45, 58]。换句话说,食欲素可以促进恐惧记忆的形成。OXA 诱导的恐惧消退障碍,与 BLA 小胶质细胞 CB2 大麻受体(CB2R)表达增加有关。食欲素系统的过度激活通过 2-花生四烯基甘油(2-AG)和杏仁核 CB2R 导致恐惧消退受损^[45, 54, 59-60]。同时,急性或慢性应激导致的杏仁核食欲素能激活可能会损害空间记忆的形成,因为它加强了与应激事件有关的环路^[61]。

综上所述,OX1R 参与 HPA 对应激刺激引发

的 PTSD 以及恐惧行为, 恐惧记忆的消退和巩固很有可能是通过减弱食欲素神经元与 $\text{NA}^{\text{LC-LA}}$ 神经元的直接突触联系, 以及拮抗 OX1R, 减弱 PEF-CeA 神经元环路的活动来实现。

2.2 食欲素系统在抑郁障碍中的作用

2.2.1 食欲素水平改变引起抑郁症的发病

一项病例对照研究发现抑郁症患者血浆 OXA 的水平升高, 且相比低自杀倾向的患者, 高自杀倾向的患者 OXA 水平更高^[62]。女性罹患抑郁症的概率高于男性, 女性脑脊液中表达的前食欲素 mRNA 的释放量相比男性更高^[63-64]。且在抑郁症患者自然死亡的情况下, 女性抑郁症患者的下丘脑中的食欲素水平升高, 但男性抑郁症患者食欲素水平没有增加^[65]。在一项随机盲法对照动物实验中, 相同的反复束缚应激的条件下, 对照雄性大鼠, 雌性大鼠 LH 区表达食欲素的神经元激活数量更多^[66]。现有数据表明, 食欲素可能在男性和女性因不同压力引起的相关精神障碍疾病中起着重要作用, 如抑郁症^[66-67]。

一项病例对照研究发现 OXB 而不是 OXA 参与抑郁症患者的病情发展, 且经历过童年创伤的患者有更严重的临床症状^[68]。同样地, 习得性无助大鼠在经过足部或尾部电击表现出类似抑郁样行为时, OXB 神经元的激活增加, 而 OXA 水平和表达 OXA 的神经元较少, 表明 OXA 和 OXB 在这种抑郁动物模型中的作用可能相反^[69]。

2.2.2 食欲素受体与其他受体的相互作用影响抑郁症的发病

抑郁症患者脑内的食欲素系统和某些受体通过相互影响来调节病程发展, 如 5-HT1AR。在中枢神经系统中, 5-HT1AR 与一种重要的信号分子 5-TH 结合, 调节人体的生理和行为过程^[70]。研究者发现, 在慢性不可预测的轻度应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 实验小鼠模型中, 侧脑室分别注射三种能破坏 5-HT1AR/OX1R 异二聚体的界面 TM 多肽, 6 d 后进行蔗糖偏好实验 (sucrose preference test, SPT), 可增加小鼠在 SPT 中对糖水的偏爱程度; 在强迫游泳实验 (forced swimming test, FST) 中, 小鼠静止不动时间减少。TM 多肽给药后, 上调了海马体和内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 中脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 水平, 并增强环磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB) 的磷酸化和激活, 与观察到的这些肽减轻 CUMS 诱导的行为效应一致。

这些发现表明 5-HT1AR/OX1R 异源二聚体参与了抑郁症的病理过程^[71]。

此外, OX2R 和 5-HT1AR 均参与了抑郁症发病过程。阻断 VP 中 OX2R 的表达, 实验大鼠的抑郁样行为增加^[34, 72]。研究人员根据这些研究结果推测 5-HT1AR 与其他 GPCRs 的异源二聚体如 5-HT1AR-FGFR1 可能是抑郁症的治疗靶点^[73], 且其中的 5-HT1AR-OX2R 异源二聚体在使用相应激动剂后能降低细胞外信号调节激酶 (extracellular signal-regulated kinase, ERK) 和 CREB 的磷酸化水平。这表明异源二聚体可以通过影响下游信号通路来调控精神系统疾病的发生发展, 而对抑郁症的具体影响机制仍在探索之中^[74]。

2.2.3 食欲素受体参与抑郁症的发生发展

在一项 II 期随机双盲对照临床试验及另一项双盲交叉临床试验中发现, OX2R 拮抗剂 Seltorexant 可以用于治疗重度抑郁症失眠, 并伴有主观情绪的改善^[75-76]。然而, 在最近的一项随机盲法对照动物实验中, 却得到了与该临床试验结果相矛盾的结果。该研究发现, 在对实验小鼠进行双侧外侧缰核脑内注射 OXA 或选择性 OX2R 拮抗剂 TCS-OX2-29 后, 注射 OXA 组实验小鼠出现抗抑郁行为, 减少了社会接触实验 (social interaction test, SIT) 中的社会回避行为, 同时减少了 FST 和悬尾实验 (tail suspension test, TST) 中的不动时间。然而, 选择性 OX2R 拮抗剂增加实验小鼠抑郁样行为, 在 SIT 中社会回避行为增加, 在 FST 和 TST 中不动时间增加^[77]。在此之前, Staton 等^[78] 在一项非随机分组对照实验小鼠压力替代模型 (stress alternatives model, SAM) 中发现, 侧脑室注射选择性 OX2R 激动剂 ([Ala11, D-Leu15]-OXB) 和选择性 OX2R 拮抗剂 MK-1064, 发现 OX2R 激动剂导致先前“停留”小鼠逃离围栏的倾向增加, 伴随在 SIT 中的社会回避行为减少。而 OX2R 拮抗剂则降低了先前“逃脱”小鼠逃离的倾向, 伴随在 SIT 中的社会回避增加。

在一项随机对照动物实验中研究人员发现, OX1R 也参与了抑郁样行为的发生。而 SB-334867 长期给药可以减轻 CUMS 引起的大鼠抑郁样行为, 并提高前额叶皮层 (prefrontal cortex, PFC) 中突触后密度 -95 (PSD-95) 蛋白的表达。此外, CUMS 提高了海马和 PFC 的 γ 频段的功率, 而 SB-334867 长期给药则逆转了这一现象^[79-80]。小剂量的 L-NAME (一种非选择性一氧化氮合酶, NOS) 与阈值以下剂量的 SB-334867 协同治疗, 可显著缩短实验小鼠强迫

游泳和悬尾实验的不动时间^[81], 而这些发现与先前的研究相矛盾。Deats 等^[82]的一项随机对照动物实验发现, 大鼠腹腔注射 SB-334867 显示出促抑郁的结果, FST 不动时间增加并降低蔗糖偏好。无独有偶, 在另一项随机盲法对照实验中发现, 脑内注射 SB-334867 到实验大鼠腹内侧前额叶 (ventromedial prefrontal cortex, vmPFC) 脑区没有改变 FST 的不动时间^[83]。

DORAs 也被用于研究抑郁症的治疗, 如 Almorexant、Suvorexant 等。Chen 等^[84]的一项随机对照动物实验研究证明了 CUMS 可诱导大鼠的抑郁样行为, 而这种行为可被 Suvorexant 逆转, 提示 Suvorexant 治疗抑郁症可能是有效的。此外, Almorexant 在 CUMS 抑郁症模型中诱导了强大的抗抑郁样作用, 并且这种作用不依赖于神经发生^[85]。

综上所述, OXA 与 OXB 均参与了抑郁症及其诱导的抑郁样行为, 改善抑郁样行为可能是通过拮抗 OX1R 来抗衡食欲素系统的过度激活。此外, OXRs 会通过与其他受体形成异源二聚体, 如 5-HT1AR/OX1R 和 5-HT1AR-OX2R, 共同影响下游信号通路来调节抑郁样行为。

2.3 食欲素系统在焦虑障碍中的作用

早在 2005 年时, 食欲素和焦虑症就被联系起来。Suzuki 等^[86]的一项随机盲法对照动物实验研究发现, 侧脑室注射 OXA 后, 小鼠在明暗箱探索实验和小鼠高架十字迷宫实验中焦虑样行为增加。在一项病例对照研究中, 针对青少年的临床调查报告称, 患有焦虑症的青少年与健康对照组相比, 血浆 OXA 水平更高^[87]。然而, 另一项随机盲法对照动物实验发现, 单次持续应激 (single prolonged stress, SPS) 的大鼠表现出更高的焦虑水平、更少的探索活动以及快感缺失。此外, SPS 还导致下丘脑 OXA 的表达减少, 而 mPFC 中 OX1R 的表达增加; 同时, 侧脑室注射 OXA 可促使 SPS 大鼠的行为发生改变^[88]。

近期有团队发现在吗啡成瘾戒断所致焦虑的小鼠中, VTA 内 OX1R 的表达增加, 而应用 SB-334867 后, 这些小鼠的焦虑样行为明显得到改善^[89]。进一步研究发现, SB-334867 与西酞普兰联合应用在快速眼动睡眠剥夺小鼠中有协同的抗焦虑作用^[90]。除此之外, 另一种 OX1R 拮抗剂 JNJ-61393215, 呈剂量依赖性地缓解了二氧化碳诱导的惊恐样行为, 并减少了恐惧和焦虑症状^[91]。最近一项随机双盲对照临床试验发现, 选择性 OX1R 拮抗剂 ACT-539313

降低了焦虑和恐慌诱导初期的皮质醇水平, 并呈现出主观焦虑分数下降的趋势^[92]。

双重食欲素受体拮抗剂也被用于治疗焦虑症。最近一项随机双盲对照临床研究表明, 通过使用 Suvorexant 阻断两种食欲素受体, 可以减少预期焦虑的客观指标^[93]。另外, OX2R 可能与改善焦虑样行为有关。例如, Arendt 等^[94]的一项随机对照动物实验发现敲低 BLA 的 OX2R, 实验小鼠的社会偏好和在开阔场地中心停留的时间均降低, 说明焦虑行为增加。然而, 最近的研究发现了与之相矛盾的结果, 如 Li 等^[95]在一项随机对照动物实验中发现 NAc 壳中 OX2R 的激活模拟了 OXA 诱导的焦虑样行为, 而给予 OX2R 拮抗剂 TCSOX229 在雄性大鼠中产生了抗焦虑行为, 这可能是因为相同的受体在不同的脑区发挥的功能不同。

综上所述, 通过脑内给予 OX1R 拮抗剂和 DORAs 或激活 OX2R 可以改善小鼠焦虑样行为, 而在 NAc 区得出与 VTA、BLA 区相反的结果, 可能是因为其生物学效应依赖于不同大脑区域。

2.4 食欲素系统在季节性情感障碍中的作用

季节性情感障碍 (seasonal affective disorder, SAD) 的诊断是季节性重复出现的抑郁模式, 通常与秋季或冬季的短光周期重合, 随后在每年春季或夏季缓解^[96]。一项临床观察性研究发现, 人类的脑脊液中的 OXA 水平也表现出明显的季节性波动, 即夏季 OXA 水平较高, 冬季则较低^[97]。此外, 长期的低光照条件会导致更高的抑郁和焦虑样行为, 同时对空间学习与记忆能力造成损害^[98]。这些症状可以通过光疗法得到缓解^[99]。

Adidharma 等^[100]在一项随机对照动物实验研究过程中, 采用了一种昼夜啮齿动物模型——尼罗河草大鼠 (*Arvicanthis niloticus*)。这些草鼠在野外和实验室表现出日常活动的模式。当被置于类冬季光照条件下时, 它们会表现出抑郁样行为, 这支持了它们作为 SAD 动物模型的潜力。其次, 该实验室研究人员对实验动物在光照前注射 SB-334867, 结果显示该药物显著抑制了背根神经节 Fos 的诱导。这些结果表明, 白天的光照暴露能够激活下丘脑外侧区的食欲素免疫反应神经元。在光对情绪调节单胺能区域的影响中, 食欲素神经元发挥着作用, 这提示了光疗法可能存在一条与食欲素相关的通路^[101]。

实验人员使用了更好的模拟 SAD 的动物模型, 如 8 : 16 h 短光周期 (SP), 模拟较短日照; 12 : 12 h

弱光：暗 (DLD)，模拟冬季较低的光照强度；以及 12 : 12 h 明光：暗 (BLD)。与 BLD 组相比，DLD 与 SP 组表现出更多的抑郁行为，例如强迫游泳实验中静止不动时间增加及蔗糖偏好减少。此外，实验动物下丘脑中的食欲素 A 免疫反应性 (OXA-ir) 神经元数量减少，中缝背核 OXA-ir 纤维密度减弱。而在结束 SB-334867 治疗后，BLD 组也出现了抑郁样行为特征。这表明食欲素能信号减弱与草鼠抑郁样行为的增加有关，并支持食欲素系统介导光对情绪的影响的假说^[82]。另一项随机对照盲法研究发现，使用 SB-334867 可以降低在 BLD 条件下饲养的实验动物的下丘脑多巴胺免疫反应性 (TH-ir) 神经元数量，这进一步证实了食欲素通路介导光对其他神经系统的影响，共同促成情绪状态的光依赖性变化，而下丘脑食欲素是这些效应的中介^[98, 102]。

综上所述，光缺乏会导致 OXA-ir 的减少，而 OX1R 的拮抗可以模拟这一过程。光疗法治疗 SAD 可能是通过食欲素通路来实现。

2.5 食欲素系统在其他情感障碍中的作用

近期两项病例对照临床研究揭示了食欲素肽的水平与双相情感障碍 (bipolar disorder, BD) 之间有着密切的联系。与健康对照组相比，BD 患者血浆 OXA 水平普遍降低^[103-104]，尽管也存在一些研究结果与之相悖，例如 Li 等^[62]的一项病例对照研究通过酶联免疫吸附法测定发现，BD 患者的血浆 OXA 水平实际上有所增高。

此外，食欲素系统与精神分裂症 (schizophrenia) 也存在着紧密的联系，后者是一种与注意力处理和认知功能损害相关的神经精神疾病^[105]。莫达非尼——一种能够激活食欲素神经元的药物，在减少氯氮平的副作用的同时，似乎对精神分裂症的治疗具有积极作用。

PFC 锥体细胞树突的营养不良变化是精神分裂症的病理特征之一，这些发现初步表明食欲素可能通过减少树突棘的丢失，从而改善精神分裂症的症状^[106-107]。最近，Perez 等^[108]在一项随机对照动物实验中使用双重食欲素拮抗剂 TCS 1102 全身给药，研究结果表明，MAM 处理的大鼠多巴胺系统功能异常，可以通过系统性给予 TCS 1102 使之恢复正常。为了研究其潜在的作用部位，该团队将 OXA 和 OXB 直接注入 PVT，结果显示，它们显著增加了对照大鼠腹侧被盖区多巴胺神经元的活性。此外，直接给予 TCS 1102 到 PVT 也产生了与全身给药相似的有益效果，这表明食欲素系统可能通过作用于 PVT 成为精神病治疗干预的新靶点。

食欲素调节障碍是精神分裂症病理生理的另一个重要方面^[109]。Ren 等^[110]的一项横断面的回顾性研究测定了 140 例精神分裂症患者的 OXA 和 BDNF 水平，发现 OXA 水平与 BDNF 之间存在交互作用，但 OXA 与认知功能之间的直接联系仍不确定。最近新发现的一种选择性极高的 OX1R 拮抗剂 CVN766，展现出良好的脑通透性和对靶点的高亲和力，目前正在进行治疗精神分裂症和相关精神疾病的临床试验研究^[111]。

3 结语与展望

在本综述中，我们详细阐述了食欲素系统的基本构成和其生物学作用，及其在常见情绪性障碍中的作用机制 (图 3)。尽管如此，研究仍存在未阐明的问题。

首先，目前关于食欲素系统的研究存在相互矛盾的结果，表现为：第一，相同的食欲素受体，被

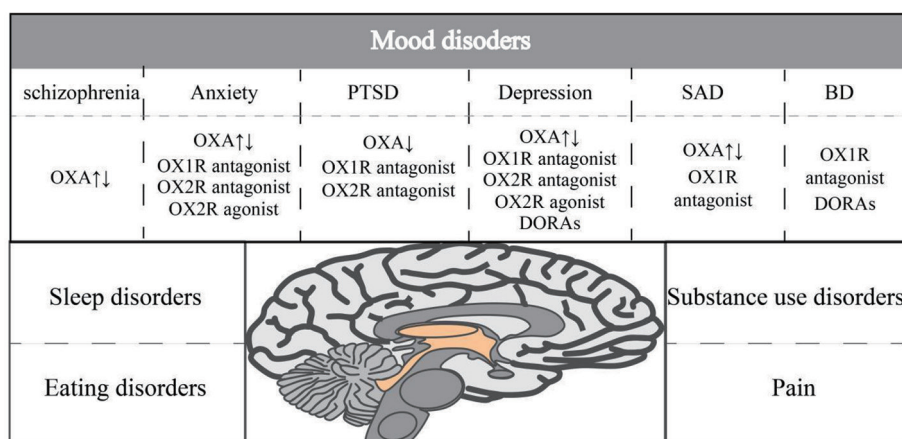


图3 食欲素系统介导的生物学功能

发现在同一种情绪障碍中发挥不同的作用;第二,在不同的研究小组,研究同一种情绪障碍疾病时,食欲素被发现在血浆和脑脊液中的变化也呈现矛盾的结果。出现矛盾结果的可能原因:第一,在临床研究中选择的研究对象不相同;第二,在动物实验中,选择的研究对象的病理模型不相同(应激源强度及类型、应激时间等);第三,药物选择和给药方式的不同;第四,目标脑区选择不同。食欲素能神经元在大脑中具有广泛的神经支配,表明其生物学效应可能依赖于大脑不同区域。解决此问题还需要采用电生理学、光遗传学等技术手段,靶向定位脑区,探索神经环路。

其次,目前针对食欲素系统进行药物开发研究的焦点集中在食欲素受体拮抗剂,对食欲素受体激动剂的关注度较低,可能原因:第一,小分子OX2R激动剂由于活性较低,使得其体内药理表征困难;第二,OX2R被认为对OXA和OXB具有同等的受体占有率,可能不能预测受体的选择性。尽管如此,还是有部分研究发现OX2R可能在改善情绪障碍方面有意义,但目前处于较为浅表的阶段,仍需更多的科研手段探索其背后的机制。

最后,鉴于食欲素受体激活后复杂的信号通路,为了全面了解食欲素及其受体的作用和机制,开发其药用价值,需要综合采用分子生物学、电生理学、电化学、药理学、化学遗传学和光遗传学等技术对食欲素系统在神经环路中的作用进行深入研究。

[参 考 文 献]

- [1] Bonifazi A, Del Bello F, Giorgioni G, et al. Targeting orexin receptors: recent advances in the development of subtype selective or dual ligands for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Med Res Rev*, 2023, 43: 1607-67
- [2] Carpi M, Palagini L, Fernandes M, et al. Clinical usefulness of dual orexin receptor antagonism beyond insomnia: neurological and psychiatric comorbidities. *Neuropharmacology*, 2024, 245: 109815
- [3] Kuwaki T. Orexin/hypocretin. *Peptides*, 2024, 173: 171153
- [4] Concerto C, Aguglia A, Battaglia F. Editorial: new trends in the treatment of mood disorders. *Front Psychol*, 2023, 14: 1357198
- [5] Mineo L, Rodolico A, Spedicato GA, et al. Exploration of mood spectrum symptoms during a major depressive episode: the impact of contrapolarity-results from a transdiagnostic cluster analysis on an Italian sample of unipolar and bipolar patients. *Eur Psychiatry*, 2022, 65: e30
- [6] Han Y, Yuan K, Zheng Y, et al. Orexin receptor antagonists as emerging treatments for psychiatric disorders. *Neurosci Bull*, 2020, 36: 432-48
- [7] de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95: 322-7
- [8] 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. *Cell*, 1998, 92: 573-85
- [9] Trivedi P, Yu H, MacNeil DJ, et al. Distribution of orexin receptor mRNA in the rat brain. *FEBS Lett*, 1998, 438: 71-5
- [10] Xia L, Liu HY, Wang BY, et al. A review of physiological functions of orexin: from instinctive responses to subjective cognition. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102: e34206
- [11] Volkoff H. Sleep and orexins in nonmammalian vertebrates. *Vitam Horm*, 2012, 89: 315-39
- [12] Matsuda K, Azuma M, Kang KS. Orexin system in teleost fish. *Vitam Horm*, 2012, 89: 341-61
- [13] Soya S, Sakurai T. Evolution of orexin neuropeptide system: structure and function. *Front Neurosci*, 2020, 14: 691
- [14] Voisin T, Rouet-Benzineb P, Reuter N, et al. Orexins and their receptors: structural aspects and role in peripheral tissues. *Cell Mol Life Sci*, 2003, 60: 72-87
- [15] Vraka K, Mytilinaios D, Katsenos AP, et al. Cellular localization of orexin 1 receptor in human hypothalamus and morphological analysis of neurons expressing the receptor. *Biomolecules*, 2023, 13: 592
- [16] Mitsukawa K, Kimura H. Orexin 2 receptor (OX2R) protein distribution measured by autoradiography using radiolabeled OX2R-selective antagonist EMPA in rodent brain and peripheral tissues. *Sci Rep*, 2022, 12: 8473
- [17] Chatterjee O, Gopalakrishnan L, Pullimamidi D, et al. A molecular network map of orexin-orexin receptor signaling system. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17: 217-27
- [18] Kukkonen JP. Physiology of the orexinergic/hypocretinergic system: a revisit in 2012. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2013, 304: C2-32
- [19] Ramanjaneya M, Conner AC, Chen J, et al. Orexin-stimulated MAP kinase cascades are activated through multiple G-protein signalling pathways in human H295R adrenocortical cells: diverse roles for orexins A and B. *J Endocrinol*, 2009, 202: 249-61
- [20] Tang J, Chen J, Ramanjaneya M, et al. The signalling profile of recombinant human orexin-2 receptor. *Cell Signal*, 2008, 20: 1651-61
- [21] Gorojankina T, Grébert D, Salesse R, et al. Study of orexins signal transduction pathways in rat olfactory mucosa and in olfactory sensory neurons-derived cell line Odora: multiple orexin signalling pathways. *Regul Pept*, 2007, 141: 73-85
- [22] Holmqvist T, Akerman KE, Kukkonen JP. Orexin signaling in recombinant neuron-like cells. *FEBS Lett*

- 2002, 526: 11-4
- [23] Lund PE, Shariatmadari R, Uustare A, et al. The orexin OX1 receptor activates a novel Ca^{2+} influx pathway necessary for coupling to phospholipase C. *J Biol Chem*, 2000, 275: 30806-12
- [24] Kukkonen JP, Leonard CS. Orexin/hypocretin receptor signalling cascades. *Br J Pharmacol*, 2014, 171: 314-31
- [25] Kurose T, Ueta Y, Yamamoto Y, et al. Effects of restricted feeding on the activity of hypothalamic Orexin (OX)-A containing neurons and OX2 receptor mRNA level in the paraventricular nucleus of rats. *Regul Pept*, 2002, 104: 145-51
- [26] Cai XJ, Widdowson PS, Harrold J, et al. Hypothalamic orexin expression: modulation by blood glucose and feeding. *Diabetes*, 1999, 48: 2132-7
- [27] Liblau RS, Latorre D, Kornum BR, et al. The immunopathogenesis of narcolepsy type 1. *Nat Rev Immunol*, 2024, 24: 33-48
- [28] Melzi S, Prevot V, Peyron C. Precocious puberty in narcolepsy type 1: orexin loss and/or neuroinflammation, which is to blame? *Sleep Med Rev*, 2022, 65: 101683
- [29] Justinussen JL, Egebjerg C, Kornum BR. How hypocretin agonists may improve the quality of wake in narcolepsy. *Trends Mol Med*, 2023, 29: 61-9
- [30] Mehr JB, Mitchison D, Bowrey HE, et al. Sleep dysregulation in binge eating disorder and "food addiction": the orexin (hypocretin) system as a potential neurobiological link. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46: 2051-61
- [31] Mazur F, Całka J. Hypothalamic orexins as possible therapeutic agents in threat and spatial memory disorders. *Front Behav Neurosci*, 2023, 17: 1228056
- [32] Mazur F, Całka J. Targeting the orexin/hypocretin system for the treatment of neuropsychiatric and neurodegenerative diseases: from animal to clinical studies. *Front Neuroendocrinol*, 2023, 69: 101066
- [33] Mogavero MP, Silvani A, DelRosso LM, et al. Focus on the complex interconnection between cancer, narcolepsy and other neurodegenerative diseases: a possible case of orexin-dependent inverse comorbidity. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 2612
- [34] Ji MJ, Zhang XY, Chen Z, et al. Orexin prevents depressive-like behavior by promoting stress resilience. *Mol Psychiatry*, 2019, 24: 282-93
- [35] Grafe LA, Bhatnagar S. Orexins and stress. *Front Neuroendocrinol*, 2018, 51: 132-45
- [36] Zhou W, Cheung K, Kyu S, et al. Activation of orexin system facilitates anesthesia emergence and pain control. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2018, 115: E10740-7
- [37] Dayas CV, Buller KM, Crane JW, et al. Stressor categorization: acute physical and psychological stressors elicit distinctive recruitment patterns in the amygdala and in medullary noradrenergic cell groups. *Eur J Neurosci*, 2001, 14: 1143-52
- [38] Flores Á, Saravia R, Maldonado R, et al. Orexins and fear: implications for the treatment of anxiety disorders. *Trends Neurosci*, 2015, 38: 550-9
- [39] Strawn JR, Pyne-Geithman GJ, Ekhtor NN, et al. Low cerebrospinal fluid and plasma orexin-A (hypocretin-1) concentrations in combat-related posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 2010, 35: 1001-7
- [40] Ida T, Nakahara K, Murakami T, et al. Possible involvement of orexin in the stress reaction in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 270: 318-23
- [41] Samson WK, Bagley SL, Ferguson AV, et al. Hypocretin/orexin type 1 receptor in brain: role in cardiovascular control and the neuroendocrine response to immobilization stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2007, 292: R382-7
- [42] Grafe LA, Eacret D, Luz S, et al. Orexin 2 receptor regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) response to acute and repeated stress. *Neuroscience*, 2017, 348: 313-23
- [43] Yun S, Wennerholm M, Shelton JE, et al. Selective inhibition of orexin-2 receptors prevents stress-induced ACTH release in mice. *Front Behav Neurosci*, 2017, 11: 83
- [44] Ardeshiri MR, Hosseinmardi N, Akbari E. The effect of orexin 1 and orexin 2 receptors antagonisms in the basolateral amygdala on memory processing in a passive avoidance task. *Physiol Behav*, 2017, 174: 42-8
- [45] Flores Á, Valls-Comamala V, Costa G, et al. The hypocretin/orexin system mediates the extinction of fear memories. *Neuropsychopharmacology*, 2014, 39: 2732-41
- [46] Yaeger JDW, Krupp KT, Jacobs BM, et al. Orexin 1 receptor antagonism in the basolateral amygdala shifts the balance from pro- to antistress signaling and behavior. *Biol Psychiatry*, 2022, 91: 841-52
- [47] Herry C, Ciocchi S, Senn V, et al. Switching on and off fear by distinct neuronal circuits. *Nature*, 2008, 454: 600-6
- [48] Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci*, 1998, 18: 9996-10015
- [49] Marcinkiewicz CA, Mazzone CM, D'Agostino G, et al. Serotonin engages an anxiety and fear-promoting circuit in the extended amygdala. *Nature*, 2016, 537: 97-101
- [50] Seo DO, Zhang ET, Piantadosi SC, et al. A locus coeruleus to dentate gyrus noradrenergic circuit modulates aversive contextual processing. *Neuron*, 2021, 109: 2116-30.e6
- [51] Soya S, Sakurai T. Orexin as a modulator of fear-related behavior: hypothalamic control of noradrenaline circuit. *Brain Res*, 2020, 1731: 146037
- [52] Soya S, Takahashi TM, McHugh TJ, et al. Orexin modulates behavioral fear expression through the locus coeruleus. *Nat Commun*, 2017, 8: 1606
- [53] Yu B, Cui SY, Zhang XQ, et al. Mechanisms underlying footshock and psychological stress-induced abrupt awakening from posttraumatic "nightmares". *Int J Neuropsychopharmacol*, 2016, 19: pyv113
- [54] Prajapati SK, Krishnamurthy S. Non-selective orexin-receptor antagonist attenuates stress-re-stress-induced core PTSD-like symptoms in rats: behavioural and neurochemical analyses. *Behav Brain Res*, 2021, 399: 113015
- [55] Elam HB, Perez SM, Donegan JJ, et al. Orexin receptor antagonists reverse aberrant dopamine neuron activity and

- related behaviors in a rodent model of stress-induced psychosis. *Transl Psychiatry*, 2021, 11: 114
- [56] Prajapati SK, Ahmed S, Rai V, et al. Suvorexant improves mitochondrial dynamics with the regulation of orexinergic and mTOR activation in rats exhibiting PTSD-like symptoms. *J Affect Disord*, 2024, 350: 24-38
- [57] Dustrude ET, Caliman IF, Bernabe CS, et al. Orexin depolarizes central amygdala neurons via orexin receptor 1, phospholipase c and sodium-calcium exchanger and modulates conditioned fear. *Front Neurosci*, 2018, 12: 934
- [58] Salehabadi S, Abrari K, Elahdadi Salmani M, et al. Investigating the role of the amygdala orexin receptor 1 in memory acquisition and extinction in a rat model of PTSD. *Behav Brain Res*, 2020, 384: 112455
- [59] Han D, Han F, Shi Y, et al. Mechanisms of memory impairment induced by orexin-a via orexin 1 and orexin 2 receptors in post-traumatic stress disorder rats. *Neuroscience*, 2020, 432: 126-36
- [60] Ten-Blanco M, Flores Á, Pereda-Pérez I, et al. Amygdalar CB2 cannabinoid receptor mediates fear extinction deficits promoted by orexin-A/hypocretin-1. *Biomed Pharmacother*, 2022, 149: 112925
- [61] Kim JJ, Lee HJ, Han JS, et al. Amygdala is critical for stress-induced modulation of hippocampal long-term potentiation and learning. *J Neurosci*, 2001, 21: 5222-8
- [62] Li H, Lu J, Li S, et al. Increased hypocretin (orexin) plasma level in depression, bipolar disorder patients. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 676336
- [63] Blume SR, Nam H, Luz S, et al. Sex- and age-dependent effects of orexin 1 receptor blockade on open-field behavior and neuronal activity. *Neuroscience*, 2018, 381: 11-21
- [64] Grafe LA, Bhatnagar S. The contribution of orexins to sex differences in the stress response. *Brain Res*, 2020, 1731: 145893
- [65] Lu J, Zhao J, Balesar R, et al. Sexually dimorphic changes of hypocretin (orexin) in depression. *EBioMedicine*, 2017, 18: 311-9
- [66] Grafe LA, Cornfeld A, Luz S, et al. Orexins mediate sex differences in the stress response and in cognitive flexibility. *Biol Psychiatry*, 2017, 81: 683-92
- [67] Lin CC, Huang TL. Orexin/hypocretin and major psychiatric disorders. *Adv Clin Chem*, 2022, 109: 185-212
- [68] Wang L, Wang R, Song M, et al. Association between peripheral orexin A/B levels and depression with childhood trauma. *J Affect Disord*, 2023, 340: 592-7
- [69] Hsu CW, Wang S. Changes in the orexin system in rats exhibiting learned helplessness behaviors. *Brain Sci*, 2021, 11: 1634
- [70] Smith ALW, Harmer CJ, Cowen PJ, et al. The serotonin 1A (5-HT_{1A}) receptor as a pharmacological target in depression. *CNS Drugs*, 2023, 37: 571-85
- [71] Zhang R, Li D, Mao H, et al. Disruption of 5-hydroxytryptamine 1A receptor and orexin receptor 1 heterodimer formation affects novel G protein-dependent signaling pathways and has antidepressant effects *in vivo*. *Transl Psychiatry*, 2022, 12: 122
- [72] Scott MM, Marcus JN, Pettersen A, et al. Hcrtr1 and 2 signaling differentially regulates depression-like behaviors. *Behav Brain Res*, 2011, 222: 289-94
- [73] Borroto-Escuela DO, Romero-Fernandez W, Mudó G, et al. Fibroblast growth factor receptor 1- 5-hydroxytryptamine 1A heteroreceptor complexes and their enhancement of hippocampal plasticity. *Biol Psychiatry*, 2012, 71: 84-91
- [74] Wang QQ, Wang CM, Cheng BH, et al. Signaling transduction regulated by 5-hydroxytryptamine 1A receptor and orexin receptor 2 heterodimers. *Cell Signal*, 2019, 54: 46-58
- [75] 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. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24: 965-76
- [76] Brooks S, Jacobs GE, de Boer P, et al. The selective orexin-2 receptor antagonist seltorexant improves sleep: an exploratory double-blind, placebo controlled, crossover study in antidepressant-treated major depressive disorder patients with persistent insomnia. *J Psychopharmacol*, 2019, 33: 202-9
- [77] Wang D, Li A, Dong K, et al. Lateral hypothalamus orexinergic inputs to lateral habenula modulate maladaptation after social defeat stress. *Neurobiol Stress*, 2021, 14: 100298
- [78] Staton CD, Yaeger JDW, Khalid D, et al. Orexin 2 receptor stimulation enhances resilience, while orexin 2 inhibition promotes susceptibility, to social stress, anxiety and depression. *Neuropharmacology*, 2018, 143: 79-94
- [79] Mirbolouk B, Rohampour K, Rostampour M, et al. Chronic orexin-1 receptor blockade attenuates depressive behaviors and provokes PSD-95 expression in a rat model of depression. *Behav Brain Res*, 2023, 437: 114123
- [80] Mirbolouk B, Khakpour-Taleghani B, Rostampour M, et al. Enhanced low- γ band power in the hippocampus and prefrontal cortex in a rat model of depression is reversed by orexin-1 receptor antagonism. *IBRO Neurosci Rep*, 2023, 15: 386-94
- [81] Alijanpour S, Khakpai F, Ebrahimi-Ghiri M, et al. Co-administration of the low dose of orexin and nitrenergic antagonists induces an antidepressant-like effect in mice. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 589-94
- [82] Deats SP, Adidharma W, Lonstein JS, et al. Attenuated orexinergic signaling underlies depression-like responses induced by daytime light deficiency. *Neuroscience*, 2014, 272: 252-60
- [83] Stanquini LA, Sartim AG, Joca SRL. Orexin A injection into the ventral medial prefrontal cortex induces antidepressant-like effects: possible involvement of local orexin-1 and Trk receptors. *Behav Brain Res*, 2020, 395: 112866
- [84] Chen B, Xu J, Chen S, et al. Dysregulation of striatal dopamine D2/D3 receptor-mediated by hypocretin induces depressive behaviors in rats. *J Affect Disord*, 2023, 325: 256-63
- [85] 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. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37: 2210-21
- [86] Suzuki M, Beuckmann CT, Shikata K, et al. Orexin-A (hypocretin-1) is possibly involved in generation of anxiety-like behavior. *Brain Res*, 2005, 1044: 116-21
- [87] Akça ÖF, Uzun N, Kılınc İ. Orexin A in adolescents with anxiety disorders. *Int J Psychiatry Clin Pract*, 2020, 24: 127-34
- [88] Han D, Shi Y, Han F. The effects of orexin-A and orexin receptors on anxiety- and depression-related behaviors in a male rat model of post-traumatic stress disorder. *J Comp Neurol*, 2022, 530: 592-606
- [89] Ye H, Cao T, Shu Q, et al. Blockade of orexin receptor 1 attenuates morphine protracted abstinence-induced anxiety-like behaviors in male mice. *Psychoneuroendocrinology*, 2023, 151: 106080
- [90] Saadati N, Bananej M, Khakpai F, et al. The effects of citalopram, SB-334867 and orexin-1, alone or in various combinations, on the anxiogenic-like effects of REM sleep deprivation in male mice. *Behav Pharmacol*, 2022, 33: 559-66
- [91] Salvatore 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. *Transl Psychiatry*, 2020, 10: 308
- [92] Salvatore G, Bonaventure P, Shekhar A, et al. Multiple-dose clinical pharmacology of the selective orexin-1 receptor antagonist ACT-539313. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 108: 110166
- [93] Gorka SM, Khorrami KJ, Manzler CA, et al. Acute orexin antagonism selectively modulates anticipatory anxiety in humans: implications for addiction and anxiety. *Transl Psychiatry*, 2022, 12: 308
- [94] Arendt DH, Hassell J, Li H, et al. Anxiolytic function of the orexin 2/hypocretin A receptor in the basolateral amygdala. *Psychoneuroendocrinology*, 2014, 40: 17-26
- [95] Li B, Chang L, Peng X. Orexin 2 receptor in the nucleus accumbens is critical for the modulation of acute stress-induced anxiety. *Psychoneuroendocrinology*, 2021, 131: 105317
- [96] Dollish HK, Tsyglakova M, McClung CA. Circadian rhythms and mood disorders: time to see the light. *Neuron*, 2024, 112: 25-40
- [97] Boddum K, Hansen MH, Jennum PJ, et al. Cerebrospinal fluid hypocretin-1 (Orexin-A) level fluctuates with season and correlates with day length. *PLoS One*, 2016, 11: e0151288
- [98] Yan L, Lonstein JS, Nunez AA. Nunez, light as a modulator of emotion and cognition: lessons learned from studying a diurnal rodent. *Horm Behav*, 2019, 111: 78-86
- [99] Chen ZW, Zhang XF, Tu ZM. Treatment measures for seasonal affective disorder: a network meta-analysis. *J Affect Disord*, 2024, 350: 531-6
- [100] Blanchong JA, McElhinny TL, Mahoney MM, et al. Nocturnal and diurnal rhythms in the unstriped Nile rat, *Arvicanthis niloticus*. *J Biol Rhythms*, 1999, 14: 364-77
- [101] Adidharma W, Leach G, Yan L. Orexinergic signaling mediates light-induced neuronal activation in the dorsal raphe nucleus. *Neuroscience*, 2012, 220: 201-7
- [102] Deats SP, Adidharma W, Yan L. Hypothalamic dopaminergic neurons in an animal model of seasonal affective disorder. *Neurosci Lett*, 2015, 602: 17-21
- [103] Tsuchimine S, Hattori K, Ota M, et al. Reduced plasma orexin-A levels in patients with bipolar disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2019, 15: 2221-30
- [104] Yu H, Ni P, Zhao L, et al. Decreased plasma neuropeptides in first-episode schizophrenia, bipolar disorder, major depressive disorder: associations with clinical symptoms and cognitive function. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1180720
- [105] Maness EB, Blumenthal SA, Burk JA. Dual orexin/hypocretin receptor antagonism attenuates NMDA receptor hypofunction-induced attentional impairments in a rat model of schizophrenia. *Behav Brain Res*, 2023, 450: 114497
- [106] Deutch AY, Bubser M. The orexins/hypocretins and schizophrenia. *Schizophr Bull*, 2007, 33: 1277-83
- [107] Glantz LA, Lewis DA. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2000, 57: 65-73
- [108] Perez SM, Lodge DJ. Orexin modulation of VTA dopamine neuron activity: relevance to schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2021, 24: 344-53
- [109] Lis M, Stańczykiewicz B, Liśkiewicz P, et al. Impaired hormonal regulation of appetite in schizophrenia: a narrative review dissecting intrinsic mechanisms and the effects of antipsychotics. *Psychoneuroendocrinology*, 2020, 119: 104744
- [110] Ren J, Chen Y, Fang X, et al. Correlation of Orexin-A and brain-derived neurotrophic factor levels in metabolic syndrome and cognitive impairment in schizophrenia treated with clozapine. *Neurosci Lett*, 2022, 782: 136695
- [111] Glen A, Bürli RW, Livermore D, et al. Discovery and first-time disclosure of CVN766, an exquisitely selective orexin 1 receptor antagonist. *Bioorg Med Chem Lett*, 2024, 100: 129629