

食欲素受体拮抗剂治疗失眠的研究进展

刘晓盈,倪文骐

中国人民解放军联合参谋部警卫局卫生保健处,北京 100017

[摘要] 失眠是一种常见的睡眠障碍疾病,对社会和患者的日常生活有极大影响。食欲素受体广泛分布于中枢神经系统,参与睡眠-觉醒的调控,维持觉醒状态。食欲素受体拮抗剂通过减弱觉醒信号,可以缩短入睡时间,延长睡眠时长,用于治疗入睡困难或睡眠维持困难。常见不良反应有嗜睡、头痛、头晕等。与传统镇静催眠药物相比,食欲素受体拮抗剂对睡眠结构、次日日间功能、认知和记忆功能影响小,药物依赖性低,安全性高,可用于对传统镇静催眠药物无法耐受的慢性失眠患者,尤其是老年患者。

[关键词] 失眠症;食欲素受体拮抗剂;觉醒;老年人;综述

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2023.01.031

Orexin receptor antagonists: a new option for insomnia

Liu Xiaoying, Ni Wenqi

Health Division of Guard Bureau, General Advisor Ministry, PLA, Beijing 100017, China

Corresponding author: Ni Wenqi, Email: 297946352@qq.com

[Abstract] Insomnia is a common sleep disorder, which has a great impact on society and patients' daily life. Orexin receptors are widely distributed in the central nervous system and are involved in the regulation of sleep-wake and maintenance of the waking state. By attenuating wakefulness signals, orexin receptor antagonists shorten the time to sleep and prolong the duration of sleep, which are used to treat difficulties in falling asleep or maintaining sleep. The common adverse reactions were somnolence, headache, dizziness and so on. Compared with traditional sedative-hypnotic drugs, orexin receptor antagonists have less impact on sleep structure, next-day daytime function, cognitive and memory function. These drugs have a low drug dependency and are safe for use in chronic insomnia patients that are intolerant to traditional sedative-hypnotic drugs, especially in elderly.

[Keywords] Insomnia; Orexin receptor antagonists; Arousal; Aged; Review

失眠是一种常见的睡眠障碍疾病,其特征是经常和持续难以入睡和(或)难以保持睡眠状态,从而导致睡眠感觉不满意^[1]。根据 2017 版《中国失眠症诊断和治疗指南》,失眠的治疗方法包括认知行为疗法和药物治疗。指南推荐首选认知行为疗法,但存在起效周期长、患者依从性差等缺点。临床实际中,医师往往选择 γ -氨基丁酸(GABA)受体激动剂对失眠患者进行治疗,但存在呼吸抑制、成瘾性、改变睡眠结构、影响次日日间功能等缺点。食欲素受体拮抗剂全新的靶点和治疗机制让研究者看到了治疗失眠的新选择。

1 食欲素及其受体

1998 年 Sakurai 等^[2]发现下丘脑分泌的一种神经肽可以促进食欲,引发进食行为,将其命名为食欲

素(orexin)。食欲素由下丘脑外侧区分泌,食欲素神经元则广泛投射于大脑不同区域,发挥多种作用。

食欲素神经元主要投射于促进觉醒和抑制快动眼(REM)睡眠的几个区域,包括基底前脑、结节乳头核、中脑导水管周围灰质、中缝核和蓝斑核,通过食欲素受体激活去甲肾上腺素能神经元、组胺能神经元、5-羟色胺能神经元等促觉醒神经元维持机体觉醒状态,调节睡眠-觉醒周期,同时食欲素神经元也会受到这些神经递质的反馈调节^[3]。食欲素神经元严重缺失可导致发作性睡病,并使大脑突然进入 REM 睡眠状态引发猝倒^[4]。近期研究发现,投射到脑桥被盖背外侧核的食欲素神经元可稳定并延长 REM 睡眠,证明食欲素信号发挥复杂的睡眠调节作用^[5]。

此外,食欲素神经元激活多巴胺神经元和

作者简介:刘晓盈,药师,Email:1070076491@qq.com

通信作者:倪文骐,药师,Email:297946352@qq.com

GABA 神经元作用于成瘾和奖赏通路,参与尼古丁、吗啡、酒精等不同药物滥用的成瘾效应^[6-7]。

食欲素受体有两个亚型,食欲素受体-1(OX1R)和食欲素受体-2(OX2R)。OX2R 是调节觉醒和非快动眼(NREM)睡眠的关键受体,OX1R 主要调控情绪和成瘾通路,单独对睡眠作用小,与 OX2R 调节 REM 睡眠方面具有协同作用^[8]。

2 食欲素受体拮抗剂

过去 20 年国内外医药公司针对食欲素受体研发了几十个化合物,类别包括选择性食欲素受体-1 拮抗剂(1-SORAs)、选择性食欲素受体-2 拮抗剂(2-SORAs)、双重食欲素受体拮抗剂(DORAs)。其中 1-SORAs 无显著改善失眠效果^[9],部分 2-SORAs 目前仅在动物试验中显示强效催眠作用,仍需进一步的临床研究^[10]。DORAs 因为显著的催眠效果和良好的安全性成为目前治疗失眠的食欲素受体拮抗剂的主要研发方向。

目前美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗失眠的 DORAs 有 3 个,分别为 2014 年 8 月 13 日批准上市的 Suvorexant(推荐剂量 10 mg)、2019 年 12 月 20 日批准上市的 Lemborexant(推荐剂量 5 mg)和 2022 年 1 月 7 日批准上市的 Daridorexant(推荐剂量 25~50 mg)。3 个药物批准适应证均为入睡困难和(或)睡眠维持困难的失眠,且睡眠时间应不少于 7 h。说明书中明确发作性睡病患者禁用。

2.1 Suvorexant Suvorexant 可增加所有睡眠阶段的时间,特别是对 REM 睡眠的改善,能将 REM 睡眠占总睡眠时间的比例至多提高 3.9%,改善了失眠患者的睡眠结构,而对睡眠期间功率谱曲线的影响微乎其微^[11]。2 项分别纳入 1 021、1 019 例患者,为期 3 个月的随机、双盲、安慰剂对照的三期临床试验结果显示,服用 Suvorexant 患者 3 个月内主观睡眠和多导睡眠图终点均优于安慰剂^[12]。初次服用 10 mg Suvorexant 可提高夜间睡眠效率(SE)5.2%,连续服用 4 周可提高 SE 4.7%^[13]。日本一项关于 Suvorexant 上市后使用情况的调查结果^[14]显示,在 2 439 例患者中 Suvorexant 的总体有效率达到 73.2%,中位睡眠潜伏期缩短 10 min,中位总睡眠时间延长 60 min,治疗效果可维持 6 个月。

Suvorexant 最常见的不良反应是嗜睡和头痛。20 mg Suvorexant 嗜睡发生率为 5.1%,头痛发生率为 6.7%,其他常见的不良反应(>3%)包括上呼吸道感染、头晕、异常梦境和咳嗽等。其中嗜睡发生率

呈剂量相关性,服用剂量越大,发生率越高^[15]。三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无显著差异,但仍需警惕相关事件的发生可能^[16]。服药期间一旦发生复杂睡眠行为,应立即停药。

2.2 Lemborexant 与 Suvorexant 相比,Lemborexant 对食欲素受体亲和力更强,且对 OX2R 亲和力强于 OX1R。近期一项网状 Meta 分析结果显示,在推荐剂量下,与 Suvorexant、苯二氮草类受体激动剂、雷美替胺、曲唑酮相比,4 周时 Lemborexant 对多导睡眠图客观测量结果中的总睡眠时间(TST)、持续睡眠潜伏期(LPS)、SE 的改善效果最好,对入睡后苏醒(WASO)的改善效果仅次于 Suvorexant^[17]。一项纳入 1 959 例中重度失眠患者为期 1 年的三期临床试验结果证明,Lemborexant 可在 12 月内持续缓解失眠症状。其中 80% 中度失眠患者和大部分重度失眠患者经 6~12 个月 Lemborexant 治疗后,失眠严重程度显著缓解,症状减轻至亚临床水平,且耐受性良好^[18]。

Lemborexant 嗜睡的不良反应发生率稍高于 Suvorexant。5 mg Lemborexant 嗜睡发生率为 8.6%,头痛发生率为 8.9%,多为轻中度。Moline 等^[19]通过分析九项临床试验数据,评估 Lemborexant 的次日残留效应(包括次日清晨的姿势稳定性、认知表现、对驾驶功能的影响、主观困倦和嗜睡),结果显示与安慰剂组相比,Lemborexant 并未显著影响次日日间功能,且在长达 6 个月的治疗后,Lemborexant 组患者在次日清晨较安慰剂组警觉性更高。日本一项回顾性研究表明 Lemborexant 在 6 个月后续用药的比例达 86.7%,因嗜睡、疲劳、噩梦等原因停药后,不良反应可自行缓解^[20]。但近期 1 例不良反应报告显示,服用 Lemborexant 的谵妄患者易在发病期间引起发作性睡病^[21],故应注意 Lemborexant 及其他 DORAs 在相关人群中的应用。

2.3 Daridorexant Daridorexant 对 OX1R 的拮抗作用与 Suvorexant 相近,对 OX2R 的拮抗作用稍弱于 Suvorexant。Daridorexant 具有更佳的体内药代动力学曲线,半衰期更符合人体生理睡眠的周期,既可维持夜间睡眠,同时对次日日间功能影响较小。已经完成的 2 项共纳入 1 800 例失眠患者,为期 3 个月的随机、双盲、安慰剂对照三期临床试验显示,50 mg Daridorexant 在不改变睡眠结构前提下改善整晚睡眠质量 and 次日日间功能,且在不影响失眠患者各睡

眠阶段占比情况下,剂量依赖性地增加 TST^[22],2022 年一项 Meta 分析^[23]表明,与显著改善 WASO、LPS、TST 等主要终点和次要终点的 Suvorexant 相比,Daridorexant 以增加 TST 为主要特点。

Daridorexant 最常见的不良反应是头痛,发生率约 2%,其他常见不良反应包括嗜睡、头晕、恶心。25 mg 和 50 mg Daridorexant 睡眠瘫痪的发生率分别为 0.5% 和 0.3%,服用 25 mg Daridorexant 的患者中有 0.6% 出现催眠和幻觉。患者服用 3 个月后停药未出现戒断症状和反跳性失眠^[24]。但在 100 mg、150 mg 剂量时显示出与超治疗剂量的 Suvorexant (150 mg) 和唑吡坦 (30 mg) 相似的药物滥用潜力,在 50 mg 剂量时则较低,表现出剂量相关性^[25]。

共纳入 13 项随机对照试验的 Meta 分析结果表明,DORAs 在所有疗效结果上都优于安慰剂,但发生嗜睡、异常梦境、疲劳和口干的风险也更高^[23]。总体而言,较高剂量的 DORAs 显示出更好的疗效,而中低剂量的 DORAs 具有与安慰剂相似的安全性。

3 DORAs 与传统镇静催眠药物安全性比较

传统镇静催眠药物有 GABA 受体激动剂(包括苯二氮草类和非苯二氮草类镇静催眠药)和褪黑素受体激动剂,都是通过增强中枢抑制性信号达到催眠目的,但中枢神经系统的广泛抑制会导致呼吸抑制、共济失调、记忆受损、药物依赖等一系列不良反应。传统镇静催眠药物均不推荐长期使用,超过 4 周需要重新评估病情。美国老年医学会 2019 版 Beers 标准^[26]建议老年人尽量避免使用所有的 GABA 受体调节剂。DORAs 通过减弱觉醒信号发挥作用,同时阻断成瘾通路,这种机制避免了对神经元通路的广泛抑制,使上述不良反应发生率大幅降低,甚至与安慰剂发生率相似。得益于其良好的安全性,2017 年美国睡眠医学会发表的成人慢性失眠症药物治疗的临床实践指南将 Suvorexant 列为优先于佐匹克隆、唑吡坦的首推药物^[27]。

长期依赖性地服用 GABA 受体激动剂可改变睡眠结构,导致睡眠宏观结构上 NREM 和 REM 的减少,以及微观结构上慢频脑电波的减少和高速脑电波的增加,严重损害唤醒动力学,导致唤醒调节紊乱^[28-29]。DORAs 在促进睡眠、增加深度睡眠的基础上,保留辨别显著刺激和无关听觉刺激的能力,在一定程度上维持适当刺激唤醒的能力和执行突发任务的能力^[30]。

DORAs 通过拮抗觉醒信号促进睡眠启动和睡

眠维持,减少觉醒时间,缩短 REM 睡眠潜伏期,增加 REM 睡眠时间,对 NREM 睡眠影响较小,使睡眠结构趋于正常^[31],以此增加总睡眠时间。与 GABA 受体激动剂相比,DORAs 可以提高睡眠质量,从而改善患者次日日间功能,且无记忆受损、药物依赖等不良反应,适合慢性失眠患者长期应用。

4 DORAs 在老年失眠人群的应用

随着年龄的增长,老年人整体睡眠时间减少,入睡潜伏期延长,深睡眠减少,夜间睡眠维持更困难,夜间觉醒增加,易对次日日间功能造成影响。长期 REM 睡眠的减少甚至与老年人全因死亡、心血管及其他非癌症相关风险增加有关^[32]。DORAs 可显著改善老年人入睡困难和睡眠维持困难,减轻因失眠造成的日间疲劳^[33],同时不良反应相对较少。最常见的不良反应是嗜睡,发生率与成年人相似,多为轻中度,严重日间嗜睡发生率约 0.5%,需要特别关注的跌倒发生率与安慰剂相似。

Bland 等^[34]比较 Suvorexant 和唑吡坦对老年人运动和记忆的影响,研究发现,在健康老年人中,服用 30 mg Suvorexant(超治疗剂量)1.5 h 后对运动平衡的影响小于 5 mg 唑吡坦(老年人推荐剂量),但在 4 h 和 8 h 时对运动平衡、词汇记忆和反应能力的影响与唑吡坦相比无明显差异。此外,一项为期 4 周的随机、双盲、安慰剂对照试验显示,Suvorexant 可改善绝经期妇女的失眠严重程度和夜间血管舒缩症状,且具有良好耐受性,为绝经期妇女夜间潮热、盗汗导致的慢性失眠提供了一种新的治疗方案^[35]。

Lemborexant 减少老年患者后半夜清醒时间的效果显著优于唑吡坦。一项为期 1 个月的随机、对照研究显示,在老年患者中,最初服用唑吡坦缓释片可显著缩短入睡潜伏期,但连续用药 2 周后与安慰剂无显著差异,且睡眠维持时间一般小于 6 h;Lemborexant 则可在 1 个月内维持对睡眠质量的改善效果,显著减少入睡后苏醒时间,延长睡眠后期持续时间^[36]。与佐匹克隆相比,Lemborexant 对老年人次日机动车驾驶功能的影响显著降低,几乎与安慰剂相似^[37]。

通过对为期 3 个月的老年亚组数据的分析^[38]发现,50 mg Daridorexant 可使老年患者 TST 平均延长 30 min,LPS 平均减少 15 min,WASO 平均减少约 20 min,嗜睡、头晕、跌倒的发生率均与安慰剂相似,疲劳发生率稍高于安慰剂。

总体而言,DORAs 改善老年患者夜間整体睡眠

效果显著,不亚于 GABA 受体激动剂,且不良反应多为轻中度,对老年患者的日常认知和行为影响较小。

5 DORAs 在阿尔茨海默病合并失眠患者的应用

食欲素已被报道在阿尔茨海默病(AD)患者脑脊液中异常表达,并与认知障碍有关^[39]。研究^[40]发现食欲素可促进淀粉样蛋白- β 肽(A β)积累,诱导线粒体形态和功能损伤,参与 AD 的疾病进展,成为 AD 的潜在治疗靶点。近期一项临床研究^[41]表明,50 岁以上失眠患者服用 Lemborexant 改善睡眠质量的同时,可改善淋巴系统功能。淋巴系统在大脑中充当代谢物排放系统,淋巴系统功能的改善可减少 A β 堆积,延缓认知障碍的进展。在动物实验中,Suvorexant 被证明可以减少 AD 模型小鼠海马和皮层中 A β 的沉积,预防和改善认知功能障碍^[42]。

AD 患者中,REM 时间显著减少^[43]。与减少 REM 睡眠时间的 GABA 受体调节剂不同,食欲素受体拮抗剂可缩短 REM 潜伏期,增加 REM 睡眠时间,对 REM 不足的失眠患者有益^[44]。目前研究初步证明轻中度 AD 合并失眠患者服用 Suvorexant 或 Lemborexant,在改善睡眠结构的基础上对认知和记忆功能无恶化影响^[45],但仍需进一步在临床试验中评估长期应用对 AD 患者的影响。

6 小结

食欲素受体拮抗剂减弱觉醒信号的独特作用机制有效避免了传统镇静催眠药物的一些缺点,对次日日间功能影响较小,无成瘾性,并初步证明不损伤认知和记忆,可长期应用于慢性失眠患者,尤其是老年患者,日后更有可能扩展应用到 AD 合并失眠患者中,填补镇静催眠药物的应用空白,十分值得期待。从食欲素的发现(1998 年)到第一个食欲素受体拮抗剂上市(Suvorexant,2014 年),只花了不到 20 年的时间,因此此类药物应用于失眠患者的长期安全性和有效性,还有待进一步的研究来验证。

参 考 文 献

- [1] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志,2017,97(24):1844-1856.
- [2] 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(4):573-585.
- [3] NEVÁREZ N, DE LECEA L. Recent advances in understanding the roles of hypocretin/orexin in arousal, affect, and motivation [J]. F1000Res, 2018;1421.

- [4] MAHONEY C E, COGSWELL A, KORALNIK I J, et al. The neurobiological basis of narcolepsy[J]. Nat Rev Neurosci, 2019, 20(2): 83-93.
- [5] FENG H, WEN S Y, QIAO Q C, et al. Orexin signaling modulates synchronized excitation in the sublaterodorsal tegmental nucleus to stabilize REM sleep[J]. Nat Commun, 2020, 11(1):3661.
- [6] PLAZA-ZABALA A, MALDONADO R, BERRENDERO F. The hypocretin/orexin system: implications for drug reward and relapse [J]. Mol Neurobiol, 2012, 45(3):424-439.
- [7] TUNG L W, LU G L, LEE Y H, et al. Orexins contribute to restraint stress-induced cocaine relapse by endocannabinoid-mediated disinhibition of dopaminergic neurons[J]. Nat Commun, 2016, 7:12199.
- [8] HAN Y, YUAN K, ZHENG Y, et al. Orexin receptor antagonists as emerging treatments for psychiatric disorders[J]. Neurosci Bull, 2020, 36(4):432-448.
- [9] STEINER M A, GATFIELD J, BRISBARE-ROCH C, et al. Discovery and characterization of ACT-335827, an orally available, brain penetrant orexin receptor type 1 selective antagonist [J]. Chem Med Chem, 2013, 8(6):898-903.
- [10] MAEHARA S, YUGE N, HIGASHI C, et al. Pharmacological characterization of a novel potent, selective, and orally active orexin 2 receptor antagonist, SDM-878 [J]. Neuropsychopharmacol Rep, 2020, 40(2):182-189.
- [11] SNYDER E, MA J, SVETNIK V, et al. Effects of suvorexant on sleep architecture and power spectral profile in patients with insomnia; analysis of pooled phase 3 data[J]. Sleep Med, 2016, 19:93-100.
- [12] HERRING W J, CONNOR K M, IVGY-MAY N, et al. Suvorexant in patients with insomnia: results from two 3-month randomized controlled clinical trials[J]. Biol Psychiatry, 2016, 79(2):136-148.
- [13] NORMAN J L, ANDERSON S L. Novel class of medications, orexin receptor antagonists, in the treatment of insomnia: critical appraisal of suvorexant[J]. Nat Sci Sleep, 2016, 8:239-247.
- [14] ASAI Y, SANO H, MIYAZAKI M, et al. Suvorexant (Belsomra®) Tablets 10, 15, and 20 mg): Japanese drug-use results survey[J]. Drugs R D, 2019, 19(1):27-46.
- [15] MICHELSON D, SNYDER E, PARADIS E, et al. Safety and efficacy of suvorexant during 1-year treatment of insomnia with subsequent abrupt treatment discontinuation: a phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(5):461-471.
- [16] ISHIBASHI Y, NISHITANI R, SHIMURA A, et al. Non-GABA sleep medications, suvorexant as risk factors for falls: case-control and case-crossover study[J]. PLoS One, 2020, 15(9):e0238723. DOI:10.1371/journal.pone.0238723.
- [17] MCELROY H, O'LEARY B, ADENA M, et al. Comparative efficacy of lemborexant and other insomnia treatments: a network meta-analysis[J]. J Manag Care Spec Pharm, 2021, 27(9):1296-1308.
- [18] ROTH T, ROSENBERG R, MORIN C M, et al. Impact of lemborexant treatment on insomnia severity: analyses from a 12-month study of adults with insomnia disorder[J]. Sleep Med, 2022, 90:249-257.
- [19] MOLINE M, ZAMMIT G, YARDLEY J, et al. Lack of residual morn-

- ing effects of lemborexant treatment for insomnia; summary of findings across 9 clinical trials[J]. *Postgrad Med*, 2021, 133(1): 71-81.
- [20] SUZUKI H, HIBINO H. The effect of lemborexant for insomnia disorder[J]. *SAGE Open Med*, 2021, 9: 20503121211039098. DOI: 10.1177/20503121211039098.
- [21] SHIBATA S, ODA Y, OHKI N, et al. Narcolepsy-like symptoms triggered by lemborexant in the context of hyperactive delirium in a patient with bipolar depression; a case report [J]. *J Clin Sleep Med*, 2022, 18(5): 1459-1462.
- [22] ZAMMIT G, MAYLEBEN D, FIETZE I, et al. Daridorexant Improves Total Sleep Time (TST) in insomnia patients without altering the proportion of sleep stages[J]. *Sleep*, 2021, 44(Suppl 2): A137.
- [23] XUE T, WU X, CHEN S J, et al. The efficacy and safety of dual orexin receptor antagonists in primary insomnia; a systematic review and network meta-analysis[J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 61: 101573.
- [24] LEGER D, FIETZE I, PAIN S, et al. Absence of withdrawal symptoms and rebound insomnia upon discontinuation of daridorexant in patients with insomnia[J]. *Sleep*, 2021, 44(Suppl 2): A139.
- [25] UFER M, KELSH D, SCHOEDEL K A, et al. Abuse potential assessment of the new dual orexin receptor antagonist daridorexant in recreational sedative drug users as compared to suvorexant and zolpidem[J]. *Sleep*, 2022, 45(3): zsab224.
- [26] BY THE 2019 AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA® UPDATE EXPERT PANEL. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(4): 674-694.
- [27] SATEIA M J, BUYASSE D J, KRYSTAL A D, et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic Treatment of chronic insomnia in adults; an American academy of sleep medicine clinical practice guideline[J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(2): 307-349.
- [28] MAZZA M, LOSURDO A, TESTANI E, et al. Polysomnographic findings in a cohort of chronic insomnia patients with benzodiazepine abuse[J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(1): 35-42.
- [29] EVAN D C, DANIELLE J F, DANIEL N K, et al. Age-related changes in slow wave activity rise time and NREM sleep EEG with and without zolpidem in healthy young and older adults[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(9): 1037-1045.
- [30] TANNENBAUM P L, TYE S J, STEVENS J, et al. Inhibition of orexin signaling promotes sleep yet preserves salient arousability in monkeys[J]. *Sleep*, 2016, 39(3): 603-612.
- [31] CLARK J W, BRIAN M L, DRUMMOND S P A, et al. Effects of orexin receptor antagonism on human sleep architecture; a systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 53: 101332.
- [32] LEARY E B, WATSON K T, ANCOLI-ISRAEL S, et al. Association of rapid eye movement sleep with mortality in middle-aged and older adults[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(10): 1241-1251.
- [33] JAIN R, CHEPKE C, PINNER K, et al. Impact of lemborexant on fatigue severity and sleep outcomes in older adults with clinically significant fatigue at baseline[J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2021, 29(Supple 4): S125-S126.
- [34] BLAND H, LI X, MANGIN E, et al. Effects of bedtime dosing with suvorexant and zolpidem on balance and psychomotor performance in healthy elderly participants during the night and in the morning [J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2021, 41(4): 414-420.
- [35] RAHMAN S A, NATHAN M D, WILEY A, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of suvorexant for the treatment of vasomotor symptom-associated insomnia disorder in midlife women[J]. *Sleep*, 2022, 45(3): zsa007.
- [36] ROSENBERG R, MURPHY P, ZAMMIT G, et al. Comparison of lemborexant with placebo and zolpidem tartrate extended release for the treatment of older adults with insomnia disorder; a phase 3 randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(12): e1918254 DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18254.
- [37] VERMEEREN A, JONGEN S, MURPHY P, et al. On-the-road driving performance the morning after bedtime administration of lemborexant in healthy adult and elderly volunteers [J]. *Sleep*, 2019, 42(4): zsy260.
- [38] FIETZE I, BASSETTI C, MAYLEBEN D, et al. Daridorexant is safe and improves both sleep and daytime functioning in elderly patients with insomnia[J]. *Sleep*, 2021, 44(Supple 2): A138-A139.
- [39] HOU Z, YANG X, LI Y, et al. Electroacupuncture enhances neuroplasticity by regulating the Orexin A-Mediated cAMP/PKA/CREB Signaling Pathway in Senescence-Accelerated Mouse Prone 8 (SAMP8) Mice[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022: 8694462.
- [40] LI M, MENG Y, CHU B, et al. Orexin-A exacerbates Alzheimer's disease by inducing mitochondrial impairment[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 718: 134741.
- [41] OKADA I, IWAMOTO K, MIYATA S, et al. FLUID study: study protocol for an open-label, single-centre pilot study to investigate the effect of Lemborexant on sleep management in Japanese subjects aged 50 years and older with Insomnia Disorder[J]. *BMJ open*, 2021, 11(11): e054885. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-054885.
- [42] ZHOU F, YAN X D, WANG C, et al. Suvorexant ameliorates cognitive impairments and pathology in APP/PS1 transgenic mice[J]. *Neurobiol Aging*, 2020, 91: 66-75.
- [43] CRUZ-AGUILAR M A, RAMÍREZ-SALADO I, HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ M, et al. EEG coherence and power spectra during REM sleep related to melatonin intake in mild-to-moderate Alzheimer's disease; a pilot study [J/OL]. *Int J Neurosci*, 2021; 1-9 [2022-03-04]. <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00207454.2021.1928115?journalCode=ines20>. DOI: 10.1080/00207454.2021.1928115.
- [44] ZAMMIT G, ROTH T, KUMAR D, et al. Effect of Lemborexant Versus Placebo and Zolpidem on REM Sleep by quarter night intervals in older adults with insomnia disorder [J]. *Sleep*, 2021, 44(Supple 2): A134.
- [45] HERRING W J, CEESAY P, SNYDER E, et al. Polysomnographic assessment of suvorexant in patients with probable Alzheimer's disease dementia and insomnia; a randomized trial [J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(3): 541-551.