

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2017.05.014

失眠障碍对认知功能的影响*

宋立敏^{1,2▲} 鲁珊珊² 综述 唐吉友^{2△} 审校

(¹泰山医学院,泰安 271016;²山东大学附属千佛山医院,济南 250014)

摘要 失眠障碍是睡眠障碍类疾病中最常见的一类疾病,由于夜间睡眠时间不足、睡眠片段化以及日间易思睡,患者常倍感疲乏、警觉性下降、注意力不集中、记忆力减退,尤其是对认知功能的影响已引起人们的高度重视。研究认为,失眠障碍可导致海马神经元的损害、海马体积缩小、神经突触可塑性改变;另外,神经递质和睡眠-觉醒周期的失衡,也是导致认知功能损害的重要机制。但失眠障碍导致认知损害的确切机制仍不明确,如何预防和改善失眠所致的认知功能损害没有明确的靶点。为此,对失眠障碍损害认知功能的潜在机制和防治措施需进一步深入研究。

关键词 失眠障碍;认知;海马;突触可塑性

中图分类号:R741 **文献标识码:**A **文章编号:**1000-9760(2017)10-372-05

The effect of insomnia disorder on cognitive function

SONG Limin^{1,2}, LU Shanshan², TANG Jiyu^{2△}

(¹ Taishan Medical University, Taian 271016, China;

² Qianfoshan Hospital & the Affiliated Hospital of Shandong University, Jinan 250014, China)

Abstract: Insomnia disorder is one of the most common type in sleep-related disorders. Insomnia disorder resulting from decreasing sleep quantity, sleep fragment and daytime excessive hypersomnia may lead to fatigue, descending alertness and inattention, particularly cognitive impairment. Some researches revealed that hypersomnia could result in the detrimental effect, such as impaired hippocampal neuron, reduced hippocampal volumes and damaged synaptic plasticity. In addition, the imbalance of neurotransmitters and sleep-wake cycle plays a vital role in impairing cognition. Nevertheless, it is unclear that the mechanism of insomnia resulting in cognitive impairment and how to select the target of preventing and improving the damage. Therefore, there are more further studies to investigate the potential mechanisms between insomnia disorder and cognitive impairments containing preventive measures in the future.

Keywords: Insomnia disorder; Cognition; Hippocampus; Synaptic plasticity

失眠是一种常见的临床现象,尤其是慢性失眠障碍(病程超过3个月)已严重影响了患者的神经心理状态和日常生活。据最新一项荟萃分析表明^[1],我国失眠障碍的患病率约15%,低于西方国家的患病率,平均年龄约43.7岁,老年人比年轻人更容易失眠,女性较多见。随着年龄的增加,人类的睡眠结构发生改变,包括睡眠总时间、快速眼动睡眠和慢波睡眠时间的减少,睡眠效率降低,入睡困难及睡眠片段化等改变。这些改变持续时间过

长将会导致患者记忆功能下降、注意力不集中等认知功能损害。研究证实,慢性失眠障碍患者存在警觉性、注意力、定向力、记忆力以及执行功能等认知方面的损害^[2]。但失眠障碍导致认知损害的机制以及防治措施目前尚不清楚,本文就此作一综述以便进一步了解二者之间的关系。这为临床采取何种治疗策略提供理论基础,并通过调控相关机制的作用靶点,达到改善睡眠、预防或延缓认知损害,从而提高患者的生活质量。

1 失眠障碍对认知功能的影响

失眠障碍不仅导致患者出现负面情绪(焦虑、

* [基金项目]国家自然科学基金资助项目(81471345)

△ [通信作者]唐吉友, E-mail: tangjy0920@126.com.

▲ 宋立敏,泰山医学院2015级研究生

抑郁等)、精神状态低落以及机体代谢紊乱,而且导致警觉性下降、注意力涣散、记忆力下降、执行功能差等认知功能的损害。尤其是慢性失眠障碍,随着病程的增加,认知功能损害的程度越重。认知功能是由多个认知域组成的,包括学习记忆、计算力、定向力、注意力、执行能力、理解力、逻辑思维等方面。尽管已有大量研究证实失眠障碍可导致不同方面和不同程度的认知功能损害,但对认知领域的不同方面,失眠障碍对认知功能的影响尚存在争议,还有待于进一步研究。以下就失眠障碍导致认知领域不同方面的损害作一阐述。

1.1 注意力网络损害

有学者将人的注意力网络分为警觉性、定向力、执行控制网络 3 方面,分别受到不同神经环路和神经递质的调控。注意力网络测验(attention network test, ANT)是一项客观评价注意力网络的工具。Liu 等^[3]运用 ANT 检测原发性失眠障碍患者的警觉性、定向力和执行控制力,结果发现失眠障碍患者较正常睡眠者执行控制功能受损;多次小睡眠实验(multiple sleep latency test, MLTS)提示失眠障碍患者日间过度嗜睡也导致认知功能障碍。最近一项研究也采用 ANT 方法检测失眠障碍患者的注意力网络,在控制年龄、性别、体重指数、焦虑抑郁等混杂因素后,结果发现失眠障碍患者的执行控制功能受损,而且这种注意力功能的缺损与慢波睡眠的缩短密切相关^[4]。一项荟萃分析表明^[5],失眠障碍患者较正常睡眠者在工作记忆、陈述性记忆、解决问题能力方面存在轻中度差异,但在注意力方面(警觉性和注意力)没有差异,这与上述研究结果不一致,因此,失眠障碍对注意力的影响还需大量临床研究进行证实。

1.2 记忆力减退

记忆力减退也是失眠障碍患者的常见主诉之一。近年来,这一临床症状受到学者的广泛关注。我们已知记忆的形成包含 3 个过程:编码、巩固、再现。人在觉醒状态下,大脑执行编码和再现过程,在睡眠过程中进行记忆的巩固过程。记忆又可分为陈述性记忆和程序性记忆,不同睡眠阶段对记忆类型的影响各不相同。鲁珊珊等^[6]通过对原发性失眠患者睡眠质量监测和记忆功能的测试,结果发现原发性失眠患者存在不同程度的认知功能损害,主要表现在瞬时记忆及延时记忆、视空间执行能力、注意力和定向力方面损害,特别是瞬时记忆及

延时记忆力下降更明显。Hagewoud 等^[7]给予大鼠 6~12h 的睡眠剥夺之后,在 Y 型水迷宫对称的两个臂进行 10min 探索,在各自笼子内休息 2min 之后,被再次放入 Y 型水迷宫内寻找 3 个臂,进行 5min 的实验。结果显示,没有进行睡眠剥夺组大鼠的空间记忆力完好,花费相对较多的时间来探索新臂,可以清楚地区分 Y 型水迷宫的新臂和之前熟悉的两个臂,而睡眠剥夺组大鼠不能区分新臂和熟悉的两个臂,很可能是由于睡眠剥夺损害了海马依赖性空间记忆功能。与正常睡眠者比较,原发性失眠障碍患者在韦氏记忆测验(数字累加、视觉再认、视觉再生、联想学习等)中成绩显著降低,说明失眠患者的长时记忆、短时记忆和学习能力均受到损害。

2 失眠障碍导致认知功能损害的潜在机制

2.1 海马结构及信号通路的损害

海马是学习记忆的功能网络中心,海马、新皮质以及其他关键脑区(杏仁核、纹状体)构成的大脑功能网络对获取的信息进行连续不断地转换,而言语信息的加工过程主要通过左侧大脑半球包括海马在内的网络功能区,非文字性记忆加工时海马区功能高度活跃。Joo 等^[8]在慢性失眠障碍的研究中发现慢性失眠障碍患者非文字性记忆减退和言语的流利性与左侧海马体积的萎缩存在相关性。另外,还发现慢性失眠障碍患者双侧海马体和尾部 CA2-4-齿状回(DG)区、海马头部 CA1 区都有萎缩;进一步研究发现海马 CA2-4-DG 区的萎缩与认知功能的损害密切相关。另有学者研究发现^[9],CA1 区是信息处理和记忆加工过程的中心,睡眠剥夺后的成年雄性 Wistar 大鼠海马 CA1 区树突棘密度减少,导致学习记忆功能减退。最新一项研究也表明^[10],即使经过短暂的 5h 睡眠剥夺,成年大鼠海马 CA1 区神经元的树突棘密度也会下降 30%,主要表现在树突长度的缩短,这将引起海马神经元活性降低甚至丧失,进而损害了正常的信息处理过程。研究表明^[11],睡眠剥夺可能是通过激活 PDE4A5,进而抑制下游 cAMP-PKA-GluR 通路,降低海马神经元的兴奋性,使得树突棘的密度降低,最终导致记忆减退;另有研究发现睡眠剥夺后上调海马神经元腺苷的水平,腺苷经过磷酸化后抑制 cAMP-PKA 通路,阻滞核内 CREB 的转录,而突触可塑性和信息记忆的一系列基因表达都是由

CREB 分子调控,还可能是由于细胞外信号调节激酶(如 ERK, MAPK)调控了 CREB 分子活性,而这些细胞外信号调节激酶对记忆的存储至关重要的。因此,无论是 CREB 转录受阻还是细胞外信号调节激酶削弱 CREB 分子活性,最终会导致记忆功能的损害。

2.2 突触可塑性改变

睡眠是学习记忆巩固和正常脑功能维持所必需的一种生理活动,而失眠障碍则通过干扰脑内某些神经通路,尤其是 GABA、cAMP 环路来影响突触的可塑性^[2]。研究显示,参与学习记忆的相关神经元容易受到睡眠剥夺的影响,通过不同的途径破坏突触的可塑性,尤其是海马区神经元可塑性的改变,进而损害海马依赖性学习记忆^[12]。长时程增强(long-term potentiation, LTP)是突触可塑性的一种表现形式,可通过参与多种分子信号级联放大效应或者某些蛋白分子的合成,进而持久维持突触的增强效应。Campbell 等^[13]研究发现,给予啮齿类动物 12h 的完全睡眠剥夺后,海马 CA1 区 LTP 效应受到抑制。另外, LTP 易受 REM 期睡眠剥夺和睡眠片段化的影响。有学者通过完全睡眠剥夺对突触可塑性 LTP 影响的深入研究,表明睡眠剥夺抑制了 LTP 诱导阶段和维持阶段的活动^[14],而海马依赖的学习记忆与神经元突触的 LTP 密切相关。因此推测,海马突触可塑性受抑制可能是失眠障碍导致认知功能下降的机制之一。

另有研究发现^[15],睡眠剥夺可减弱 AMPA 受体的磷酸化,尤其是海马区 GluR 亚组,这可能会减少突触膜上受体的数量,还减少 NMDA 受体功能。神经连接蛋白(NLG1)是突触后膜上的黏附分子,位于谷氨酸能和 GABA 能的突触位点处,可调节 NMDA 受体的活性和位置。睡眠剥夺因脑内 NLG1 水平变化的影响,改变上述受体的活性和数量,抑制了突触的可塑性。睡眠剥夺一方面可通过 PDE4A5 $\uparrow \rightarrow$ cAMP $\downarrow \rightarrow$ PKA $\downarrow \rightarrow$ Cofilin \uparrow 信号途径,改变肌动蛋白骨架;另一方面可通过 PDE4A5 $\uparrow \rightarrow$ cAMP $\downarrow \rightarrow$ PKA $\downarrow \rightarrow$ GluR \downarrow 信号途径,降低了神经元的兴奋性^[11]。此外,还可通过 mTOR \downarrow 途径,使得蛋白合成减少,最终影响突触的长度和传递效率、树突棘密度和形态,导致记忆功能损害。

2.3 Orexin 系统的过度激活

Orexins 是下丘脑外侧区产生的一种兴奋性神经肽,在维持觉醒中发挥重要作用,通过与海马和

前额叶广泛的神经元联系,影响学习记忆。原发性失眠障碍患者存在不同程度的认知功能损害,尤其是记忆能力下降,可影响患者的社交和职业能力。临床研究发现^[6],原发性失眠障碍患者 Orexin-A 水平升高,陈述性记忆下降,可能与失眠过程中慢波睡眠减少、大脑皮层过度觉醒有关。Ni 等^[16]通过大鼠睡眠剥夺模型研究发现, Orexin-A 过度激活可导致神经元损害,尤其是海马区神经元的损害,造成学习记忆力的下降。另有研究报道, Orexin-A 可通过钙依赖蛋白酶 II (CaMK II)、蛋白激酶 C (PKC)、蛋白激酶 A (PKA) 和细胞外信号调节激酶 (ERK_{1/2}) 等诱导海马突触可塑性,并促进向海马直接投射学习记忆活动的神经纤维^[17]。研究表明^[18-19], Orexin-A 主要通过其受体介导的 Gq-蛋白/PLC/PKC、Gs-蛋白/cAMP/PKA 以及 Ca²⁺ 等多信号转导途径发挥生物学作用。其中 Gq/PLC/PKC 是 Orexin-A 的关键信号通路,可通过调控 ERK_{1/2} 的激活促进细胞增殖,而海马依赖性认知功能与 Gq/PLC β 1 信号介导的齿状回颗粒细胞的再生与迁移密切相关。失眠障碍过度激活 Orexin 介导的信号通路,导致海马神经细胞的损害,抑制突触可塑性。此外,中重度阿尔茨海默病患者脑脊液中 Orexin-A 显著升高,加重睡眠-觉醒障碍的程度,对脑内淀粉样蛋白和 Tau 蛋白的代谢产生不利影响^[20]。由此可见, Orexin-A 过度激活与认知损害密切相关。

3 失眠障碍的干预

目前,临床医生对于失眠障碍的诊疗仍然面临着挑战。据美国医师协会 (ACP) 的临床指南委员会制定的关于失眠治疗管理的方案包括认知行为疗法、药物治疗法等^[21]。CBT-I 法包括睡眠卫生教育、刺激控制、睡眠限制、放松练习等方法。虽然 CBT-I 被推荐为首选的治疗方法,单纯 CBT-I 治疗效果欠佳,需要配合药物治疗, ACP 推荐药物治疗作为二线治疗。

药物治疗包括苯二氮卓类、非苯二氮卓类、褪黑素受体激动剂、H1 受体拮抗剂、Orexin 受体拮抗剂 (Suvorexant) 及其他中医中药疗法。苯二氮卓类药物非选择性的作用于 GABA 受体复合物的苯二氮卓受体上,具有镇静、催眠、肌松、抗焦虑等作用。虽可延长睡眠总时间,却减少了慢波睡眠和 REM 睡眠,长期服用可产生依赖性,损害注意力和记忆

力等。目前临床使用越来越少。美国食品药品监督管理局(FDA)对非苯二氮卓类药物做了标注,右佐匹克隆、扎来普隆、唑吡坦这类药物对认知、精神运动有损害,可导致患者异常的思维、行为改变和抑郁、自杀倾向等^[22]。褪黑素受体激动剂选择性地与褪黑素 MT₁、MT₂ 受体相结合,可增加睡意、校正睡眠节律,因不与 GABA 受体结合,理论上不会产生认知损害等不良作用^[23]。近期 FDA 批准 Suvorexant 用于治疗失眠,该药为 Orexin (hypocretin) 双受体拮抗剂,在治疗剂量范围内 Suvorexant 具有有效治疗失眠作用,不影响海马活性调节细胞骨架蛋白(即刻早期基因, Arc)的表达,与苯二氮卓类和非苯二氮卓类催眠药物有显著差异,但 Orexin 双受体拮抗剂是否影响慢性失眠状态下的认知功能还需要进一步大量的临床观察^[24-25]。

4 小结与展望

失眠障碍患者可出现睡眠缺乏、睡眠片段化增加以及睡眠结构紊乱等各类睡眠障碍,通过多种途径导致认知功能的损害,严重影响患者的日常工作及生活。关于失眠障碍的治疗,目前虽有苯二氮卓类、非苯二氮卓类催眠药物和褪黑素激动剂等药物治疗,但药物的副作用值得我们关注,尤其是对认知功能的影响。至于新药 Suvorexant 的上市应用除了改善睡眠外,对认知会产生怎样影响还有待研究。因此,我们不仅需要进一步研究失眠障碍损害认知功能的潜在机制,还需要进一步探讨在改善睡眠质量的同时,如何防止患者的认知损害,从而提高患者的生活质量。

参考文献:

[1] Cao XL, Wang SB, Zhong BL, et al. The prevalence of insomnia in the general population in China: A meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12 (2): e0170772. DOI: 10.1371/journal.pone.0170772.

[2] Yaffe K, Falvey CM, Hoang T. Connections between sleep and cognition in older adults [J]. Lancet Neurol, 2014, 13 (10): 1017-1028. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70172-3.

[3] Liu H, Wang D, Li Y, et al. Examination of daytime sleepiness and cognitive performance testing in patients with primary insomnia [J]. PLoS One, 2014, 9 (6): e100965. DOI: 10.1371/journal.pone.0100965.

[4] Li Y, Liu H, Weed JG, et al. Deficits in attention performance are associated with insufficiency of slow-wave sleep in insomnia [J]. Sleep Med, 2016, 24: 124-130. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.07.017.

[5] Fortier-Brochu E, Beaulieu-Bonneau S, Ivers H, et al. Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis [J]. Sleep Med Rev, 2012, 16 (1): 83-94. DOI: 10.1016/j.smrv.2011.03.008.

[6] 鲁珊珊,路莉莉,黄伟伟,等.食欲素与原发性失眠患者记忆功能的相关性 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2014, 40 (9): 542-546. DOI: 10.3936/j.issn.1002-0152.2014.09.007.

[7] Hagewoud R, Havekes R, Novati A, et al. Sleep deprivation impairs spatial working memory and reduces hippocampal AMPA receptor phosphorylation [J]. J Sleep Res, 2010, 19 (2): 280-288. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2009.00799.x.

[8] Joo EY, Kim H, Suh S, et al. Hippocampal substructural vulnerability to sleep disturbance and cognitive impairment in patients with chronic primary insomnia: magnetic resonance imaging morphometry [J]. Sleep, 2014, 37 (7): 1189-1198. DOI: 10.5665/sleep.3836.

[9] Acosta-Pea E, Camacho-Abrego I, Melgarejo-Gutiérrez M, et al. Sleep deprivation induces differential morphological changes in the hippocampus and prefrontal cortex in young and old rats [J]. Synapse, 2015, 69 (1): 15-25. DOI: 10.1002/syn.21779.

[10] Havekes R, Park A J, Tudor JC, et al. Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1 [J]. ELife, 2016, 5. pii: e13424. DOI: 10.7554/elife.13424.

[11] Raven F, Van der Zee EA, Meerlo P, et al. The role of sleep in regulating structural plasticity and synaptic strength: Implications for memory and cognitive function [J]. Sleep Med Rev, 2017. pii: S1087-0792(17)30028-X. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.05.002.

[12] Prince TM, Abel T. The impact of sleep loss on hippocampal function [J]. Learn Mem, 2013, 20 (10): 558-569. DOI: 10.1101/lm.031674.113.

[13] Campbell IG, Guinan MJ, Horowitz JM. Sleep deprivation impairs long-term potentiation in rat hippocampal slices [J]. J Neurophysiol, 2002, 88 (2): 1073-1076.

[14] Ishikawa A, Kanayama Y, Matsumura H, et al. Selective rapid eye movement sleep deprivation impairs the maintenance of long-term potentiation in the rat hippocampus [J]. Eur J Neurosci, 2006, 24 (1): 243-248. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.04874.x.

(下转第 381 页)

s12031-016-0724-9.

[27] Qi Z, Dong W, Shi W, et al. Bcl-2 phosphorylation triggers autophagy switch and reduces mitochondrial damage in limb remote ischemic conditioned rats after ischemic stroke [J]. *Transl Stroke Res*, 2015, 6 (3): 198-206. DOI:10.1007/s12975-015-0393-y.

[28] Liu ZJ, Chen C, Li XR, et al. Remote ischemic preconditioning-mediated neuroprotection against stroke is associated with significant alterations in peripheral immune responses [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2016, 22 (1): 43-52. DOI:10.1111/cns.12448.

[29] Li H, Zhou S, Wu L, et al. The role of p38MAPK signal pathway in the neuroprotective mechanism of limb post-conditioning against rat cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 357 (1-2): 270-275. DOI:10.1016/j.jns.2015.08.004.

[30] Sun J, Tong L, Luan Q, et al. Protective effect of delayed remote limb ischemic postconditioning: role of mitochondrial K(ATP) channels in a rat model of focal cerebral

ischemic reperfusion injury [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, 32 (5): 851-859. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.199.

[31] Gao X, Liu Y, Xie Y, et al. Remote ischemic postconditioning confers neuroprotective effects via inhibition of the BID-mediated mitochondrial apoptotic pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16 (1): 515-522. DOI: 10.3892/mmr.2017.6652.

[32] Jin W, Xu W, Chen J, et al. Remote limb preconditioning protects against ischemia-induced neuronal death through ameliorating neuronal oxidative DNA damage and parthanatos [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 366: 8-17. DOI: 10.1016/j.jns.2016.04.038.

[33] 董文帅, 金巍, 陈静, 等. 远隔缺血预处理诱导大鼠缺血脑保护的基因表达谱分析 [J]. *中国临床神经科学*, 2015, 23 (1): 1-8.

(收稿日期 2017-08-09)

(本文编辑: 林琳)

(上接第 375 页)

[15] Blundell J, Blaiss CA, Etherton MR, et al. Neuroigin-1 deletion results in impaired spatial memory and increased repetitive behavior [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (6): 2115-2129. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4517-09.2010.

[16] Ni LY, Zhu MJ, Song Y, et al. Pentylentetrazol-induced seizures are exacerbated by sleep deprivation through orexin receptor-mediated hippocampal cell proliferation [J]. *Neurol Sci*, 2014, 35 (2): 245-252. DOI:10.1007/s10072-013-1495-5.

[17] Selbach O, Bohla C, Barbara A, et al. Orexins/hypocretins control bistability of hippocampal long-term synaptic plasticity through co-activation of multiple kinases [J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2010, 198 (3): 277-285. DOI:10.1111/j.1748-1716.2009.02021.x.

[18] Tang J, Chen J, Ramanjaneya M, et al. The signalling profile of recombinant human orexin-2 receptor [J]. *Cell Signal*, 2008, 20 (9): 1651-1661. DOI:10.1016/j.cellsig.2008.05.010.

[19] Manning EE, Ransome MI, Burrows EL, et al. Increased adult hippocampal neurogenesis and abnormal migration of adult-born granule neurons is associated with hippocampal-specific cognitive deficits in phospholipase C- β 1 knockout mice [J]. *Hippocampus*, 2012, 22 (2): 309-319. DOI:10.1002/hipo.20900.

[20] Liguori C, Romigi A, Nuccetelli M, et al. Orexinergic system dysregulation, sleep impairment, and cognitive

decline in Alzheimer disease [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71 (12): 1498-1505. DOI:10.1001/jamaneurol.2014.2510.

[21] Medalie L, Cifu AS. Management of chronic insomnia disorder in adults [J]. *JAMA*, 2017, 317 (7): 762-763. DOI:10.1001/jama.2016.19004.

[22] Brasure M, Fuchs E, MacDonald R, et al. Psychological and behavioral interventions for managing insomnia disorder: an evidence report for a clinical practice guideline by the American College of Physicians [J]. *Ann Intern Med*, 2016, 165 (2): 113-124. DOI: 10.7326/M15-1782.

[23] Asnis GM, Thomas M, Henderson MA. Pharmacotherapy treatment options for insomnia: a primer for clinicians [J]. *Inter J Mol Sci*, 2015, 17 (1). pii: E50. DOI:10.3390/ijms17010050.

[24] Uslander JM, Tye SJ, Eddins DM, et al. Orexin receptor antagonists differ from standard sleep drugs by promoting sleep at doses that do not disrupt cognition [J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5 (179): 179ra44. DOI:10.1126/scitranslmed.3005213.

[25] Morairty S R, Wilk A J, Lincoln W U, et al. The hypocretin/orexin antagonist almorexant promotes sleep without impairment of performance in rats [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2014, 8: 3. DOI: 10.3389/fnins.2014.00003.

(收稿日期 2017-07-19)

(本文编辑: 石俊强)