

发作性睡病的药物治疗进展

徐清霖^{1,2}, 楼国东³, 王甜甜³, 张力三^{1,2}

1. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院神经内科, 浙江 杭州 310016

2. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院睡眠中心, 浙江 杭州 310016

3. 浙江大学医学院附属邵逸夫医院药学部, 浙江 杭州 310016

[摘要] 发作性睡病是致残性白天睡眠增多的最常见原因之一,其治疗旨在减少白天睡眠增多和猝倒,改善夜间睡眠紊乱、睡眠瘫痪及与睡眠有关的幻觉。2019年,组胺 H3 受体拮抗剂替洛利生(Pitolisant)和多巴胺及去甲肾上腺素再摄取抑制剂索利氨酯(Solriamfetol)分别在欧盟和美国上市,前者具有促醒和抗猝倒作用,后者也有促醒作用,且戒断症状和滥用的发生率更低。目前,控释型羟丁酸钠(FT218)、低钠型羟丁酸盐(JZP-258)、选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂(瑞波西汀,又称 AXS-12)以及莫达非尼联合氟卡尼制剂(THN102)等药物仍在开发和测试中,均可作为治疗发作性睡病相关白天睡眠增多和猝倒的潜在药物。本文重点介绍这些最近研发的发作性睡病治疗药物。



[关键词] 发作性睡病;替洛利生;索利氨酯;羟丁酸钠;制剂;副作用;综述

[中图分类号] R741; R969.4 **[文献标志码]** A

Advances in treatment of narcolepsy

XU Qinglin^{1,2}, LOU Guodong³, WANG Tiantian³, ZHANG Lisan^{1,2} (1. Department of Neurology, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China; 2. Center for Sleep Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China; 3. Department of Pharmacy, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China)

Corresponding author: ZHANG Lisan, E-mail: zls09@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-3774-9926>

[Abstract] Narcolepsy is the most common cause of excessive daytime sleepiness (EDS) following obstructive sleep apnea. Its treatment aims to reduce EDS and cataplexy, improve nighttime sleep disturbance, sleep paralysis and sleep-related hallucinations. Pitolisant (a histamine H3 receptor antagonist) and solriamfetol (a

收稿日期:2020-06-30 接受日期:2020-08-10

基金项目:浙江省医药卫生科技计划(2020383055, 2020KY164)

第一作者:徐清霖(1989—),女,硕士,住院医师,主要从事神经病学和睡眠医学研究;E-mail: rainkei@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0003-2620-1671>

通信作者:张力三(1977—),男,博士,主任医师,硕士生导师,主要从事神经病学和睡眠医学研究;E-mail: zls09@zju.edu.cn; <https://orcid.org/0000-0002-3774-9926>

norepinephrine reuptake inhibitor) have recently been approved effective for narcolepsy in the United States and the European Union. Pitolisant has proved to be effective for both EDS and cataplexy. Besides being effective on EDS, solriamfetol seems to have advantages in abuse potential and withdrawal syndrome. As potential treatments for EDS and cataplexy associated with narcolepsy, several new drugs are being developed and tested. These new drugs include new hydroxybutyrate preparations (controlled release sodium hydroxybutyrate FT218, low sodium hydroxybutyrate JZP-258), selective norepinephrine reuptake inhibitor (AXS-12), and modafinil combined with astroglial junction protein inhibitor (THN102). This paper reviews the recently approved drugs and potential treatments for narcolepsy.

[**Key words**] Narcolepsy; Pitolisant; Solriamfetol; Sodium oxybate; Preparation; Side effect; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2020,49(4):419-424.]

发作性睡病是一种主要表现为日间反复难以遏制入睡的神经系统疾病,可合并猝倒(通常由强烈情绪诱发的短暂肌无力发作)、夜间睡眠紊乱、睡眠幻觉、睡眠瘫痪和体质量增加^[1]。流行病学资料提示,全球范围内发作性睡病的患病率为0.020%~0.067%,在我国发作性睡病的患病率约为0.033%^[2-5]。发作性睡病好发于青少年,可对患者的学习、工作造成极大的影响^[5-7]。该病发病隐匿,症状不典型,常被误诊为癫痫、短暂性脑缺血发作、心理疾病甚至精神分裂症^[8]。根据国际睡眠疾病分类第三版(International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3),发作性睡病分成1型和2型^[9]。1型发作性睡病的病理特点主要是下丘脑分泌食欲肽神经死亡、丢失,导致脑脊液中食欲肽明显下降或缺乏,发病机制包括多基因易感性(如HLA-DQB1*06:02)、环境因素等;2型发作性睡病患者脑脊液中食欲肽水平正常,其病因和发病机制不详。目前,发作性睡病的治疗药物主要是针对白天睡眠增多(excessive daytime sleepiness, EDS)和猝倒两大致残性症状。其中,治疗EDS的药物主要有一线药物莫达非尼,二线药物哌甲酯缓释片、安非他酮等,可能通过激活脑内多巴胺能神经发挥促醒作用^[10-11]。但这些药物只能减轻EDS,并不能完全消除EDS,存在滥用等风险,且易导致耐受、皮疹甚至高血压等^[11]。治疗猝倒症状的药物包括三环类抗抑郁药(如氯米帕明)、5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂和选择性5-羟色胺再

摄取抑制剂类药物^[12-14]。此外,还有同时缓解发作性睡病多种症状的药物。如羟丁酸钠(sodium oxybate)原本是一种静脉用麻醉药,研究发现其可改善发作性睡病几乎所有的症状,包括EDS、猝倒及夜间睡眠紊乱等。但羟丁酸钠易导致呼吸抑制、增加异态睡眠,存在滥用等风险;含钠量高,不仅口感欠佳,也不利于高血压患者血压控制;药物代谢半衰期短,夜间需服用两次^[15]。因此,能够同时缓解发作性睡病多种症状,且安全性良好的药物成为发作性睡病治疗药物研发的重点。

近年来,国际上发作性睡病治疗研究领域取得了一些进展,已上市或正在研制的有潜力的药物有:①脑内组胺H₃受体拮抗剂替洛利生(Pitolisant)、多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂索利氨酯(Solriamfetol);②羟丁酸钠改良剂型,有控释型羟丁酸钠(FT218)、低钠型羟丁酸盐(JZP-258);③去甲肾上腺素再摄取抑制剂瑞波西汀(AXS-12);④莫达非尼联合氟卡尼制剂(THN102)。本文重点介绍这些新药的特点以供临床医生参考。

1 脑内组胺 H₃受体拮抗剂替洛利生

替洛利生是一种N-哌啶基衍生物,能增强整个中枢神经系统的组胺释放,具有促醒和抗猝倒作用。与其他促醒药物不同,替洛利生不影响脑内多巴胺的释放。目前已完成了四个Ⅲ期临床试验评估其治疗发作性睡病的疗效。Harmony 1研究中发现,替洛利生(10~40 mg/d)与莫达非尼

(100 ~ 400 mg/d)在促醒方面疗效相当;且与安慰剂组相比,替洛利生组每日猝倒频率减少,而莫达非尼并无抗猝倒作用^[16]。Harmony 1 研究提示,替洛利生除了具有与莫达非尼相当的促醒作用外,还具有一定的抗猝倒作用。Harmony Ibis 研究主要观察较低剂量替洛利生的疗效(5 ~ 20 mg/d),结果发现替洛利生组与安慰剂组 Epworth 嗜睡量表(一种评价嗜睡程度的主观量表)评分相对于基线的变化值差异无统计学意义,但用清醒维持试验(一种评价嗜睡程度的客观测试)评估疗效时,替洛利生组(清醒时间较基线值增加 1.14 min)优于安慰剂组(清醒时间较基线值减少 1.39 min)^[17]。Harmony CTP 研究设计了3周的弹性给药期(替洛利生剂量为5 ~ 20 mg/d)加上此后4周的稳定给药期(替洛利生剂量为5 ~ 40 mg/d),结果发现与安慰剂组相比,替洛利生组在猝倒率和嗜睡评分方面均有显著改善^[18]。Harmony 3 是一个开放的时效性和多中心研究,其评估了高剂量替洛利生(滴定期后高达40 mg/d)治疗成人发作性睡病(伴或不伴猝倒)的安全性和有效性^[19]。研究结果提示,替洛利生对EDS、猝倒、入睡幻觉等发作性睡病主要症状均有改善作用。替洛利生总体安全性良好,常见的不良反应大多轻微,包括失眠、头痛、恶心等,也有流产和心电图QT间期延长的报道^[19]。

基于上述临床研究,替洛利生已获欧盟药品管理局批准用于治疗伴或不伴猝倒的成人发作性睡病,剂量范围为4.5 ~ 36 mg/d^[20]。2019年8月,替洛利生被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗成人发作性睡病患者的EDS,推荐剂量范围为17.8 ~ 35.6 mg/d^[20]。作为治疗发作性睡病的全新药物,替洛利生在临床研究中显示出改善EDS和抗猝倒作用,其长期疗效值得期待。

2 多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂索利氨酯

索利氨酯(原名JZP-110)是苯丙氨酸提取物,是一种多巴胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂,其潜在的促醒作用是通过抑制多巴胺转运体和去甲肾上腺素转运体而实现的,不是通过其他参与调节睡眠的神经递质受体(如组胺、食欲肽)。一项Ⅲ期临床试验发现,无论是Epworth嗜睡量表评分还是清醒维持试验,索利氨酯各剂量组(75、150和300 mg/d)均优于安慰剂组;且索利氨酯各

剂量组患者整体改变印象(patient global impression of change, PGI-C)量表改善率分别为67.8%、78.2%和84.7%,而安慰剂组为39.7%;临床医生整体印象变化(clinician global impression of change, CGI-C)量表的改善率分别为69.5%、83.6%和83.1%,均优于安慰剂组(改善率为41.4%)^[21]。另一项长期开放的扩展研究评估了索利氨酯治疗伴发作性睡病或阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者的安全性和有效性,发现索利氨酯使患者嗜睡症状得到持续改善;治疗结束时约87%的患者PGI-C及CGI-C均有改善;该研究还发现停药后索利氨酯组比安慰剂组嗜睡程度减轻,提示该药在戒断症状和药物滥用方面具有优势^[22]。索利氨酯的不良反应包括头痛、食欲下降、恶心、焦虑、失眠、口干、便秘和伴手足口痛,且存在与剂量相关的血压、心率变化^[21-22]。

基于上述临床研究,美国FDA于2019年批准了索利氨酯用于治疗发作性睡病的EDS症状,剂量为75 ~ 150 mg/d。欧洲药品管理局正在审查这些适应证的市场授权申请。索利氨酯作为一种同时影响多巴胺和去甲肾上腺素神经递质的药物,理论上应同时具有促醒和抗猝倒作用,但是上述临床试验中并没有评估其抗猝倒作用。索利氨酯在药物戒断症状和药物滥用方面可能具有一定优势,有待长期疗效观察。

3 羟丁酸钠改良剂型

3.1 控释型羟丁酸钠(FT218)

羟丁酸钠能控制或减轻发作性睡病的很多症状,但其半衰期较短,通常需要夜间两次服药。控释或缓释制剂可以克服这个缺点。FT218是一种新型羟丁酸钠控释制剂,目前处于临床试验Ⅲ期,用于治疗与发作性睡病有关的EDS和猝倒^[23]。该剂型可实现口服小分子药物给药间隔延长或给药时间延迟。目前,一个为期13周的Ⅲ期多国多中心双盲安慰剂对照的临床试验正在评估FT218的疗效和安全性^[24]。与羟丁酸钠相比,每晚服用一次的FT218具有更大的应用价值。

3.2 低钠型羟丁酸盐(JZP-258)

羟丁酸钠含钠量高,导致口感较差,且对高血压患者和患者的肾功能不利。JZP-258为一种新型的羟丁酸盐制剂,由氧化钠、氧化钾、氧化钙和氧化镁组成,其钠含量比羟丁酸钠低92%。一项

针对伴猝倒的成人发作性睡病的Ⅲ期多中心随机戒断研究结果显示,经过 12 周的剂量滴定期和 2 周的稳定剂量期,JZP-258 治疗组每周猝倒发生率和 Epworth 嗜睡量表分值这两个主要终点事件均优于安慰剂组^[25]。JZP-258 最常见不良事件是头痛、恶心和头晕(发生率分别为 22.4%、13.4% 和 11.4%)。24 周的开放标签期正在进行中,其主要目的是考察 JZP-258 的安全性。

4 去甲肾上腺素再摄取抑制剂瑞波西汀 (AXS-12)

如前所述,发作性睡病的临床表现多样,包括 EDS、猝倒、睡眠幻觉、睡眠瘫痪等,还有研究发现很多发作性睡病患者伴随焦虑、抑郁和认知功能障碍^[5],目前常用的治疗药物往往不能控制所有症状。瑞波西汀 (Reboxetine, 又称 AXS-12) 是一种最初用于治疗抑郁症的去甲肾上腺素再摄取抑制剂,它可以选择性地抑制去甲肾上腺素的再摄取,但对 5-羟色胺再摄取影响微弱,对多巴胺再摄取无影响^[26]。临床前研究资料显示,瑞波西汀在发作性睡病小鼠模型中具有抗猝倒作用^[27]。一项为期 2 周的初步临床研究纳入 12 例发作性睡病患者,发现患者使用瑞波西汀后平均 Epworth 嗜睡量表评分下降了 49%,平均多次小睡试验睡眠潜伏期增加了 55%,第 7 天猝睡症发作频率从基线的 5.85 次/d 下降到 1.71 次/d,提示瑞波西汀兼具促醒和抗猝倒作用^[28]。瑞波西汀最常见的不良反应包括失眠、头晕、口干、便秘、恶心和多汗症等^[28]。在第 34 届美国睡眠医学会年会上报道了一项二期临床研究 (NCT03881852),显示瑞波西汀除了具有明显抗猝倒、促醒作用外,还有改善认知功能等作用,因此 FDA 评论称瑞波西汀有望成为突破性进展的治疗药物^[29]。

5 莫达非尼联合氟卡尼制剂 (THN102)

莫达非尼作为发作性睡病的一线促醒药物,促醒作用并非完美,其保持清醒的能力很少超过正常水平的 70% ~ 80%^[30]。氟卡尼是一种星形胶质连接蛋白的抑制剂,能增强莫达非尼的促醒作用^[31]。直接进入快速眼球运动是发作性睡病的电生理特点,与单独使用莫达非尼相比,莫达非尼联合氟卡尼制剂减少了食欲肽敲除小鼠(一种发作性睡病的动物模型)直接进入快速眼球运动期睡眠的次数,缩短了快速眼球期睡的持续时

间^[31],这个结果提示莫达非尼联合氟卡尼联合制剂能改善发作性睡病快速眼球运动期睡眠紊乱的相关症状,如猝倒、入睡前幻觉等。一项Ⅱ期临床研究初步评估了莫达非尼联合氟卡尼制剂的疗效,发现与莫达非尼和安慰剂组比较,莫达非尼联合氟卡尼制剂的疗效差异无统计学意义^[32],提示莫达非尼联合氟卡尼制剂是否具有临床应用价值需要进一步证实。

6 结 语

由于发作性睡病的发病机制尚未完全阐明,目前的治疗方法均是对症治疗。今后随着机制研究的开展,对症治疗的现状有望改善。下丘脑产生食欲肽的神经元死亡,脑内食欲肽低下或缺乏是发作性睡病的基本病理变化^[33]。理论上如果能补充脑内食欲肽,发作性睡病有望根治。TAKK-925 是一种食欲肽 2 受体激动剂,在发作性睡病小鼠模型中具有减轻嗜睡、减少猝倒发作和降低体质量等作用^[34]。其他基于食欲肽神经肽系统的治疗方法包括补充食欲肽、神经移植、干细胞和基因治疗^[35],但这些治疗方法尚未进入临床研究,期待这些针对食欲肽的对因治疗措施尽早有突破性成果。

有学者认为,发作性睡病患者下丘脑产生食欲肽的神经元死亡与免疫反应有关。基于免疫介导假说,不少学者尝试了免疫疗法,如皮质类固醇、静脉注射免疫球蛋白、血浆外激素、利妥昔单抗和阿仑单抗等^[35]。静脉注射免疫球蛋白因其在许多自身免疫性疾病中具有良好的疗效和耐受性而得到更多的关注。如有报道 1 例成年患者在发病 15 d 后接受静脉注射免疫球蛋白治疗,EDS 和猝倒等临床症状彻底消失,而且该患者脑脊液食欲肽水平趋于正常^[33]。遗憾的是,迄今还没有开展过设计良好的对照试验,而且大部分个例报道结果也是阴性的。免疫治疗的机制在于阻断免疫反应对下丘脑产生食欲肽的神经元损害,理论上只要能早期发现发作性睡病,免疫治疗就可能有效。

总之,发作性睡病的发病机制并未完全阐明,目前缺乏对因治疗手段,即使已经广泛应用的药物,其改善发作性睡病症状的机制也有待于进一步研究。目前已有的治疗药物从全面改善症状和副作用方面来看,存在多种缺陷。因此,尽管发作性睡病的治疗研究近年来有所进展,但任重而道远。

参考文献

- [1] BASSETTI C, ADAMANTIDIS A, BURDAKOV D, et al. Narcolepsy-clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment[J]. **Nat Rev Neurol**, 2019, 15(9):519-539. DOI:10.1038/s41582-019-0226-9.
- [2] HUBLIN C, PARTINEN M, KAPRIO J, et al. Epidemiology of narcolepsy[J]. **Sleep**, 1994, 17(8 Suppl):S7-12. DOI:10.1093/sleep/17.suppl_8.s7.
- [3] HEIER M S, EVSIUKOVA T, WILSON J, et al. Prevalence of narcolepsy with cataplexy in Norway[J]. **Acta Neurol Scand**, 2009, 120(4):276-280. DOI:10.1111/j.1600-0404.2009.01166.x.
- [4] TIÓ E, GAIG C, GINER-SORIANO M, et al. The prevalence of narcolepsy in Catalunya (Spain) [J/OL]. **J Sleep Res**, 2018, 27(5):e12640. DOI:10.1111/jsr.12640.
- [5] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组, 解放军医学科学技术委员会神经内科专业委员会睡眠障碍学组. 中国发作性睡病诊断与治疗指南[J]. **中华神经科杂志**, 2015, 48(6):445-452. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.003.
Chinese Society of Neurology, Sleep Disorders Group of Chinese Society of Neurology, Sleep Disorders Group of Neurology Commission of Military Medical-Scientific Commission. Chinese guideline for narcolepsy diagnosis and treatment [J]. **Chinese Journal of Neurology**, 2015, 48(6):445-452. DOI:10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.003. (in Chinese)
- [6] BLACK J, REAVEN N L, FUNK S E, et al. Medical comorbidity in narcolepsy: findings from the Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study[J]. **Sleep Med**, 2017, 33:13-18. DOI:10.1016/j.sleep.2016.04.004.
- [7] BLACK J, REAVEN N L, FUNK S E, et al. The Burden of Narcolepsy Disease (BOND) study: health-care utilization and cost findings [J]. **Sleep Med**, 2014, 15(5):522-529. DOI:10.1016/j.sleep.2014.02.001.
- [8] SCHNEIDER L, MIGNOT E. Diagnosis and management of narcolepsy[J]. **Semin Neurol**, 2017, 37(4):446-460. DOI:10.1055/s-0037-1605554.
- [9] SATEIA M J. International Classification of sleep disorders-third edition [J]. **Chest**, 2014, 146(5):1387-1394. DOI:10.1378/chest.14-0970.
- [10] BROUGHTON R J, FLEMING J A, GEORGE C F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in narcolepsy [J]. **Neurology**, 1997, 49(2):444-451. DOI:10.1212/wnl.49.2.444.
- [11] MIGNOT E J. A practical guide to the therapy of narcolepsy and hypersomnia syndromes [J]. **Neurotherapeutics**, 2012, 9(4):739-752. DOI:10.1007/s13311-012-0150-9.
- [12] ARAN A, EINEN M, LIN L, et al. Clinical and therapeutic aspects of childhood narcolepsy-cataplexy: a retrospective study of 51 children [J]. **Sleep**, 2010, 33(11):1457-1464. DOI:10.1093/sleep/33.11.1457.
- [13] GUILLEMINAULT C, RAYNAL D, TAKAHASHI S, et al. Evaluation of short-term and long-term treatment of the narcolepsy syndrome with clomipramine hydrochloride [J]. **Acta Neurol Scand**, 1976, 54(1):71-87. DOI:10.1111/j.1600-0404.1976.tb07621.x.
- [14] JIN L, SHI L, ZHANG Y, et al. Antidepressants for the treatment of narcolepsy: A prospective study of 148 patients in northern China [J]. **J Clin Neurosci**, 2019, 63:27-31. DOI:10.1016/j.jocn.2019.02.014.
- [15] MAYER G, PLAZZI G, IRANZO Á, et al. Long-term compliance, safety, and tolerability of sodium oxybate treatment in patients with narcolepsy type 1: a postauthorization, noninterventional surveillance study [J]. **Sleep**, 2018, 41(9). DOI:10.1093/sleep/zsy128.
- [16] DAUVILLIERS Y, BASSETTI C, LAMMERS G J, et al. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial [J]. **Lancet Neurol**, 2013, 12(11):1068-1075. DOI:10.1016/S1474-4422(13)70225-4.
- [17] KOLLB-SIELECKA M, DEMOLIS P, EMMERICH J, et al. The European Medicines Agency review of pitolisant for treatment of narcolepsy: summary of the scientific assessment by the Committee for Medicinal Products for Human Use [J]. **Sleep Med**, 2017, 33:125-129. DOI:10.1016/j.sleep.2017.01.002.
- [18] SZAKACS Z, DAUVILLIERS Y, MIKHAYLOV V, et al. Safety and efficacy of pitolisant on cataplexy in patients with narcolepsy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. **Lancet Neurol**, 2017, 16(3):200-207. DOI:10.1016/S1474-4422(16)30333-7.
- [19] DAUVILLIERS Y, ARNULF I, SZAKACS Z, et al. Long-term use of pitolisant to treat patients with narcolepsy: Harmony III Study [J]. **Sleep**, 2019, 42(11). DOI:10.1093/sleep/zsz174.
- [20] THORPY M J. Recently approved and upcoming treatments for narcolepsy [J]. **CNS Drugs**, 2020, 34(1):9-27. DOI:10.1007/s40263-019-00689-1.
- [21] THORPY M J, SHAPIRO C, MAYER G, et al. A randomized study of solriamfetol for excessive

- sleepiness in narcolepsy [J]. **Ann Neurol**, 2019, 85 (3): 359-370. DOI: 10.1002/ana.25423.
- [22] MALHOTRA A, SHAPIRO C, PEPIN J L, et al. Long-term study of the safety and maintenance of efficacy of solriamfetol (JZP-110) in the treatment of excessive sleepiness in participants with narcolepsy or obstructive sleep apnea [J]. **Sleep**, 2020, 43 (2). DOI: 10.1093/sleep/zsz220.
- [23] ABAD V C, GUILLEMINAULT C. New developments in the management of narcolepsy [J]. **Nat Sci Sleep**, 2017, 9: 39-57. DOI: 10.2147/NSS.S103467.
- [24] BARKER E C, FLYGARE J, PARUTHI S, et al. Living with narcolepsy: current management strategies, future prospects, and overlooked real-life concerns [J]. **Nat Sci Sleep**, 2020, 12: 453-466. DOI: 10.2147/NSS.S162762.
- [25] BOGAN R, THORPY M, DAUVILLIERS Y, et al. Efficacy and safety of JZP-258 in a phase 3 double-blind, placebo-controlled, randomised-withdrawal study in adults with narcolepsy with cataplexy [R]. Vancouver: Biennial World Sleep Congress, 2019.
- [26] HAJÓS M, FLEISHAKER J C, FILIPIAK-REISNER J K, et al. The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: pharmacological and clinical profile [J]. **CNS Drug Rev**, 2004, 10 (1): 23-44. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2004.tb00002.x.
- [27] 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. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.04.033.
- [28] LARROSA O, DE LA LLAVE Y, BARIO S, et al. Stimulant and anticataplectic effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study [J]. **Sleep**, 2001, 24 (3): 282-285. DOI: 10.1093/sleep/24.3.282.
- [29] FDA Grants Axsome Therapeutics' AXS-12 Breakthrough Therapy Designation for Treatment of Narcolepsy [N/OL]. (2020-08-05) [2020-08-10]. <https://www.spjnews.com/2020/08/05/fda-grants-axsome-therapeutics-axs-12-breakthrough-therapy-designation-for-treatment-of-narcolepsy/>.
- [30] BOIVIN D B, MONTPLAISIR J, PETIT D, et al. Effects of modafinil on symptomatology of human narcolepsy [J]. **Clin Neuropharmacol**, 1993, 16 (1): 46-53. DOI: 10.1097/00002826-199302000-00005.
- [31] DUCHÊNE A, PERIER M, ZHAO Y, et al. Impact of astroglial connexins on modafinil pharmacological properties [J]. **Sleep**, 2016, 39 (6): 1283-1292. DOI: 10.5665/sleep.5854.
- [32] National Institutes of Health. Safety and efficacy of THN102 on sleepiness in narcoleptic patients [EB/OL]. (2016-07-01) [2019-04-26]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02821715>.
- [33] BONVALET M, OLLILA H M, AMBATI A, et al. Autoimmunity in narcolepsy [J]. **Curr Opin Pulm Med**, 2017, 23 (6): 522-529. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000426.
- [34] YUKITAKE H, FUJIMOTO T, ISHIKAWA T, et al. TAK-925, an orexin 2 receptor-selective agonist, shows robust wake-promoting effects in mice [J]. **Pharmacol Biochem Behav**, 2019, 187: 172794. DOI: 10.1016/j.pbb.2019.172794.
- [35] BARATEAU L, DAUVILLIERS Y. Recent advances in treatment for narcolepsy [J]. **Ther Adv Neurol Disord**, 2019, 12: 1756286419875622. DOI: 10.1177/1756286419875622.

[本文编辑 沈敏余方]

· 读者 · 作者 · 编者 ·

作者投稿时请提供 ORCID

开放研究者与贡献者身份识别码(open researcher and contributor identifier, ORCID)是由汤森路透和自然出版集团等单位于2009年共同发起创建的,其意义与科学文献领域的数字对象标识符(DOI)类似:DOI为科技文献的身份证,一文一证;ORCID为科研人员的学术身份证,一人一证。若尚未获取ORCID的作者请先登录<https://orcid.org/>,注册后免费获取ORCID。本刊从2015年第3期起在作者信息栏添加ORCID,即<https://orcid.org/>后16位数字。如贺晶ORCID为0000-0002-9579-9593,作者信息最后加上<https://orcid.org/0000-0002-9579-9593>。