

治疗成人失眠症的双重食欲素受体拮抗剂 daridorexant

王咏懿^{1,4}, 黄璐^{2,3}, 江程^{1,4}

(1 中国药科大学药学院, 南京 211198; 2 武汉工程大学化工与制药学院, 武汉 430205;

3 武汉大学药学院, 武汉 430071; 4 中国药科大学孟目的学院, 南京 211198)

[摘要] daridorexant 是一种双重食欲素受体拮抗剂 (dual orexin receptor antagonist, DORA), 于 2022 年 1 月 10 日被美国 FDA 批准上市 (商品名: Quviviq), 用于治疗以入睡困难和/或睡眠维持困难为特征的失眠症成人患者。与传统镇静类催眠药物不同, daridorexant 通过与双重食欲素受体的特异性结合抑制觉醒食欲素神经肽的作用。本文对其作用机制、药效学、药动学、安全性及临床研究进行综述。

[关键词] daridorexant; 双重食欲素受体拮抗剂; 失眠症; 安全性; 临床研究

[中图分类号] R971 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)07-0657-05

Dual orexin receptor antagonist daridorexant for the treatment of adults with insomnia

WANG Yong-yi^{1,4}, HUANG Lu^{2,3}, JIANG Cheng^{1,4}

(1 School of Pharmacy, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China; 2 School of Chemical

Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China; 3 School of

Pharmaceutical Sciences, Wuhan University, Wuhan 430071, China; 4 Mudi Meng Honors College,

China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China)

[Abstract] Daridorexant is a dual orexin receptor antagonist (DORA), which was approved by the U. S. FDA on January 10, 2022 (trade name: Quviviq) for the treatment of adults with insomnia, characterized by difficulties with sleep onset and/or sleep maintenance. Unlike traditional sedative-hypnotic drugs, daridorexant inhibits the actions of the wake-promoting orexin neuropeptides, by specific binding to both orexin receptor. In this paper, the mechanism of action, pharmacodynamics, pharmacokinetics, safety, and clinical research of daridorexant are reviewed.

[Key words] daridorexant; dual orexin receptor antagonist; insomnia; safety; clinical research

失眠症是一种严重的睡眠障碍,主要表现为入睡困难、睡眠时间减少、睡眠质量下降以及记忆力减退等症状,同时常伴有日间功能障碍。随着人们生活节奏的加快、社会压力的增加,失眠症发病率呈逐年上升趋势^[1]。临床习惯使用镇静类安眠药物对症治疗,但使用这类药物易产生嗜睡、头痛、头晕、乏

力、运动失调等不良反应,甚至会导致记忆力减退、精神恍惚等后遗症,且依赖性明显^[2]。

食欲素 (orexin) 是在下丘脑外侧区合成和分泌的一种神经肽,具有调节睡眠-觉醒周期等神经功能。食欲素受体 (orexin receptor, OXR) 是一种 G 蛋白偶联受体,当其被激活时可加强信号在突触间的传导,使人处于过于活跃的清静状态,被阻断后起到改善入睡困难、延长睡眠时间的作用^[3-4]。小分子 OXR 拮抗剂在治疗失眠症方面表现出巨大潜力,已成为研究的热点。此前,美国 FDA 已先后于 2014 年 8 月和 2020 年 4 月批准了可供口服的双重食欲素受

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (82073685)

[作者简介] 王咏懿,女,本科,研究方向:基础药理学。E-mail: 1760604026@qq.com。

[通讯作者] 江程,男,博士,教授,博士生导师,研究方向:新药分子的设计与合成。联系电话:(025)86185212, E-mail: jc@cpu.edu.cn。

体拮抗剂(dual orexin receptor antagonist,DORA)药物 suvorexant(商品名:Belsonra)和 lemborexant(商品名:Dayvigo)上市,用于治疗失眠症成人患者,但这2个药物仍然存在清晨残留效应、日间功能受损等问题^[5-6]。

由瑞士 Actelion 公司原研、瑞士 Idorsia 公司后续开发的 daridorexant(商品名:Quviviq)也是一种可供口服的 DORA,于2022年1月10日获得美国 FDA 批准,用于治疗以入睡困难和/或睡眠维持困难为特征的失眠症成人患者,剂型为片剂,规格为25和50 mg,分子式为 C₂₃H₂₃ClN₆O₂,化学结构式见图1,相对分子质量为450.45^[7-8]。本文对其作用机制、药效学、药动学、安全性及临床研究进行综述。

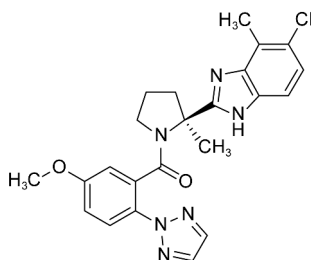


图1 daridorexant 的化学结构式

1 作用机制

1998年,Lecea等^[9-10]报道了一种可以保持大脑清醒状态的食欲素系统,这一发现开启了针对失眠症的新疗法。食欲素是由下丘脑外侧区特定神经元合成并分泌的神经肽,通过G蛋白偶联与食欲素受体1(OX1R)和食欲素受体2(OX2R)结合,使机体处于活跃清醒状态。在大鼠和犬等动物实验中,食欲素神经元在活跃的清静期间呈现高度活性,而在睡眠期间几乎无活性^[11]。大脑中存在许多促进或维持觉醒状态的食欲素神经元群,如结节乳头核组胺能神经元(主要表达OX2R)、蓝斑去甲肾上腺素能神经元(主要表达OX1R)、中缝背核血清素能神经元(表达OX1R和OX2R)、腹侧被盖区多巴胺能神经元(表达OX1R和OX2R)和基底前脑胆碱能神经元(表达OX1R和OX2R)^[12-13]。食欲素神经肽通过与神经元上的OX1R和OX2R受体结合,激活并维持大脑处于清醒状态^[14]。daridorexant是一种强效的选择性小分子双重食欲素受体(OX1R和OX2R)抑制剂,对OX1R和OX2R的抑制作用是等效的,口服后吸收迅速且易通过血脑屏障,具有对治

疗失眠症有利的药动学特性,抑制大脑过度的活跃状态,并能显著减少日间嗜睡等问题^[15]。

2 药效学

daridorexant作为一种新型高效的选择性抑制剂,能够同时且等效阻断中枢神经系统中的OX1R和OX2R,抑制大脑过度活跃的觉醒状态。Boss等^[16]采用雄性Wistar大鼠和雄性Beagle犬进行了daridorexant的量-效实验,结果显示10 mg·kg⁻¹的给药剂量可以明显缩短入睡时间和入睡后的觉醒时间(单因素方差分析 $P \leq 0.0001$)。该研究小组还给予夜间能自由活动大鼠单剂量口服daridorexant 10, 30, 100, 300 mg·kg⁻¹,给药后6 h内,大鼠产生了剂量依赖性地减少睡眠后觉醒时间并增加睡眠总时间,与对照组(大鼠活动受限)相比,总清醒时间减少了66 min,快速眼动(rapid eye movement, REM)和非REM睡眠时间分别增加了17和55 min,但均未超过在白天无药物干预下自然睡眠时观察到的水平,说明daridorexant促进睡眠呈现生理性的自然特性,而不改变固有的睡眠结构。II期和III期临床研究结果显示,睡前0.5 h口服25或50 mg的daridorexant能显著缩短入睡时间,减少睡眠中的觉醒时间并能延长总睡眠时间^[7,17-18]。

3 药动学

daridorexant在推荐的剂量范围(25~50 mg)内显示出良好的药动学特性,口服吸收迅速,达到最大血药浓度的时间为1~2 h,终末消除半衰期约为8 h,血浆清除率为5.0 L·h⁻¹,稳态表观分布容积为31 L,绝对生物利用度为62%,多剂量给药后的药动学参数与单剂量类似,没有发现明显的蓄积现象^[19-21]。在早期研究中,人们采用¹⁴C标记的daridorexant研究其在体内吸收、分布、代谢和排泄(ADME)过程,发现只有极少量的daridorexant以原形排泄,主要经代谢而消除,其中在粪便中回收了大部分给药剂量的¹⁴C标记的daridorexant(50%~69%),在尿液中回收了约24%~35%的给药剂量。大多数的daridorexant代谢是经细胞色素P450(CYP)3A4代谢酶介导的氧化反应,在人体血浆中检测出的3个主要代谢产物(分别被命名为M1, M3, M10)对食欲素受体(OX1R和OX2R)的亲合力弱于原形药物,无明显药理作用^[22]。

一项单中心、公开、单剂量的I期临床研究(NCT04024332),评估了重度肾功能不全(C_{Cr} < 30 mL·min⁻¹,尚不需要血液透析)受试者对daridorexant

的药动学、安全性及耐受度的影响^[23]。重度肾功能不全与肾功能正常受试者单剂量口服 25 mg 后获得的血药浓度-时间曲线几乎重合,最大血药浓度(C_{max})、达峰时间(T_{max})和半衰期($t_{1/2}$)基本相同,血浆蛋白结合率无差别(游离率为 0.20% ~ 0.24%),只有重度肾功能不全患者的总暴露量(AUC)指标略高于肾功能正常者(1.16 倍,90% CI: 0.63 ~ 2.12),提示伴有各种程度肾功能不全失眠症患者在使用 daridorexant 治疗时无需考虑调整剂量。

在另一项单中心、公开、单剂量的 I 期临床研究(NCT03713242)中,受试对象为轻度肝功能不全者(Child-Pugh A)、中度肝功能不全者(Child-Pugh B),并设立了对照组(肝功能正常者),所有受试者清晨空腹状态下口服 25 mg daridorexant,测定服药后 72 h 内预设时间点的血浆总药物浓度、游离药物浓度及代谢物浓度^[24]。由于肝功能不全患者的 daridorexant 肠内转运时间延长,经肠内的 CYP3A4 代谢增加,导致药物吸收量减少。因此,相对于对照组,肝功能不全患者的总暴露量 $AUC_{0-∞}$ 及 C_{max} 均呈现不同程度的下降。另外,肝功能不全患者的 daridorexant 血浆蛋白结合率下降,游离药物浓度增加,Child-Pugh B 组血浆游离药物 $AUC_{0-∞}$ 、清除率(CL/F)与对照组的几何平均比(GMR)分别为 1.60(90% CI: 0.93 ~ 2.73)和 0.63(90% CI: 0.37 ~ 1.07),但是最大血浆游离药物浓度和表观分布容积与对照组无差异。Child-Pugh A 患者的 daridorexant 药动学与肝功能正常受试者无显著差异。该项研究结果提示轻度肝功能不全患者服用 daridorexant 时无需调整剂量,鉴于中度肝功能不全患者的生物半衰期延长,建议剂量不超过 25 mg。

Muehlan 等^[25]开展了一项以日本人和白种人为试验对象的双盲、随机、安慰剂对照研究,旨在考察种族因素对 daridorexant 的药动学、药效学和安全性的影响。所有受试对象均于早晨空腹状态下口服 50 mg 的 daridorexant,首日的两组药动学参数基本无差别,至 d 5 时,日本人表现出了轻度蓄积现象,其 C_{max} 高于白种人(1 403 vs 1 006 ng·mL⁻¹),总暴露量 $AUC_{0-∞}$ 同样高于白种人(8 256 vs 6 306 ng·h·mL⁻¹),2 个种族在达到血药浓度峰值的时间和半衰期方面未表现出显著差异。

4 安全性

daridorexant 是一种选择性较好的小分子化合物,体外试验结果表明,除结合食欲素受体外,对包

括 γ -氨基丁酸(GABA)受体和大脑中其他与滥用倾向相关受体在内的 130 余种中枢及外周药理靶点没有显示相应的活性,来源于啮齿动物和犬的实验数据表明,daridorexant 可以提高睡眠质量且不影响运动功能、认知和记忆能力^[15]。Dauvilliers 等^[7]对 daridorexant 的安全性进行了临床研究,主要不良反应为头痛、嗜睡、腹泻或疲乏,总体发生率与剂量之间无显著相关性。此外,试验结果还表明长期服用 daridorexant 不会产生耐受性,停药后不会出现戒断综合征或引起反弹性失眠。一项随机、双盲、安慰剂对照、阳性药对照、6 期交叉的临床研究评估了 daridorexant 潜在的滥用性^[26],主要终点为服药后 24 h 的嗜药性直观模拟评估值(E_{max}),剂量分别为 50, 100, 150 mg(50 mg 是 daridorexant III 期临床试验中采用的最大给药剂量),结果显示 E_{max} 值与剂量呈正相关,50 mg 剂量组的 E_{max} 值(算术平均值)为 73.2(95% CI: 69.0 ~ 77.5),显著低于唑吡坦组 79.9(95% CI: 76.2 ~ 83.5)和 suvorexant 组 80.7(95% CI: 77.0 ~ 84.5)。

5 临床评价

一项在 6 个国家 38 个医院或睡眠中心开展的随机、双盲、安慰剂对照及阳性药对照的 II 期临床研究(NCT02839200),评估了 daridorexant 在 18 ~ 64 岁年龄段且满足第 5 版失眠症诊断和统计手册患者的剂量-效应关系^[7]。使用交互式网络响应系统将从 1 005 名参试者中筛选得到的 360 名合格者按照 1:1:1:1:1:1 比例随机化分配成 6 组,即分别为 daridorexant 0(安慰剂),5, 10, 25, 50 mg 和唑吡坦 10 mg 组,每剂均制备成外观相同的 2 个胶囊,于关灯睡觉前 30 min(餐后 2 h 以上)服用。主要治疗效应指标为 WASO 从基线值至治疗启动后 d 1 ~ d 2, d 15 ~ d 16, d 28 ~ d 29 平均值之间的变化值(差),其中 WASO 定义为从进入持续睡眠开始至开灯起床之间采用多导睡眠图测得的觉醒总时间。次要治疗效应指标为 LPS 和 TST 等从基线值至治疗启动后 d 1 ~ d 2, d 15 ~ d 16, d 28 ~ d 29 平均值的变化值(差),其中 LPS 定义为从关灯上床开始至进入持续睡眠之间的时间,TST 定义为总睡眠时间。结果显示:daridorexant 0(安慰剂),5, 10, 25, 50 mg 及唑吡坦(10 mg)组的 WASO 变化值(治疗启动后 d 1 ~ d 2 平均值-基线值)分别为 -21.4, -28.4, -32.3, -37.7, -47.1, -29.9 min;LPS 变化值(治疗启动后 d 1 ~ d 2 平均值-基线值)分别为 -20.1, -25.9, -32.0,

-34.2, -37.2, -44.0 min; TST 变化值(治疗启动后 d 1 ~ d 2 平均值-基线值)分别为 38.2, 52.7, 62.4, 69.7, 81.4, 68.8 min, d 15 ~ d 16, d 28 ~ d 29 与 d 1 ~ d 2 呈现相似的效应,结果表明 daridorexant 具有显著的剂量-效应关系,而唑吡坦(10 mg)疗效主要体现为缩短入睡时间,对维持睡眠时间没有明显的作用。

另一项多中心、双盲、随机、安慰剂对照、5 期 5 组交叉的 II 期临床研究(NCT02841709),评估了 daridorexant 治疗失眠症老年患者(≥ 65 岁)的剂量-效应关系^[17]。将 58 例符合筛选标准的失眠症老年患者通过拉丁方设计随机分配,在 5 个周期内接受剂量分别为 0(安慰剂),5,10,25,50 mg 的 daridorexant 治疗,每个治疗周期为连续的 2 个昼夜,洗尽期为 5 ~ 12 d。主要终点为 WASO 的绝对变化值,次要终点是 LPS 的绝对变化值,其他终点包括 TST(采用多导睡眠图测得的实际总睡眠时间)等。结果显示,在 10 ~ 50 mg 的剂量范围内,与安慰剂相比,接受剂量分别为 10,25,50 mg 治疗后,WASO 绝对变化值(d 1 ~ d 2 平均值-基线值)分别为 -32.0, -45.1, -61.4 min($P \leq 0.025$);LPS 绝对变化值(d 1 ~ d 2 平均值-基线值)分别为 -44.9, -43.8, -45.4 min($P \leq 0.025$),说明 65 岁以上的失眠症老年患者服用 daridorexant 呈现显著的剂量-效应关系。

一项包括 2 个多中心、随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床研究(研究 1: NCT03545191, 研究 2: NCT03575104),旨在评估 daridorexant 用于治疗失眠症成人患者的有效性和安全性^[18]。研究 1 共招募 930 例合格受试者,随机分配到 daridorexant 50 mg ($n = 310$)、25 mg ($n = 310$)和安慰剂($n = 310$)组;研究 2 共招募 924 例合格受试者,随机分配到 daridorexant 25 mg ($n = 309$)、10 mg ($n = 307$)和安慰剂($n = 308$)组,试验期为 3 个月。主要疗效终点是患者 WASO(睡眠维持的指标)和 LPS(入睡的指标)从基线到第 1 和 3 个月的变化值,次要疗效终点是患者报告的 TST 等疗效指标从基线到第 1 和 3 个月的变化值,安全性终点包括由研究者报告或独立安全委员会裁定的不良反应、次日清晨残留效应等。结果显示:与安慰剂组相比,daridorexant 25 mg(研究 1、研究 2)和 50 mg(研究 1)剂量组接受 1 个月或 3 个月治疗后的 WASO 比基线值均有显著的降低,TST 比基线值有显著的增加,daridorexant 25 mg(研究 1)和 50 mg(研究 1)2 个剂量组的 LPS 比基线值均有显著

降低,daridorexant 10 mg(研究 2)剂量组的 WASO, LPS 和 TST 比基线值比较均无显著变化。

6 结语

daridorexant 是继 suvorexant 和 lemborexant 之后被美国 FDA 批准的第 3 个 DORA,通过特异性阻断食欲素神经肽与 G 蛋白偶合的 OX1R 和 OX2R 结合,抑制大脑过度活跃的觉醒,不同于传统的催眠药通过镇静大脑而引导患者入睡。2 项 III 期临床研究结果表明,daridorexant 在睡眠开始时间、睡眠维持时间和总睡眠时间方面都比安慰剂有显著改善。由于 daridorexant 具有较理想的药理学特征,如口服吸收迅速且易透过血脑屏障,保证了较好的疗效,同时又因适宜的生物半衰期,大部分药物在夜间睡眠后被消除,可以帮助最大限度地减少次日清晨的残留效应。与其他 DORA(suvorexant 和 lemborexant)相比,50 mg 剂量的 daridorexant 还显著减少了患者的日间嗜睡,提升日间功能。daridorexant 的成功上市,在临床上为失眠症成人患者和临床医生提供了一种新的失眠症治疗药物选择。

[参 考 文 献]

- [1] 裴豫琦,曹国定,崔涛,等.失眠症的神经生物学机制研究进展[J].中国医药导刊,2020,22(11):794-799.
- [2] 沈泽宇,蔡昭莲.传统疗法治疗失眠症的研究进展[J].世界睡眠医学杂志,2020,7(12):2228-2230.
- [3] MUENLAN C, VAILLANT C, ZENKLUSEN I, et al. Clinical pharmacology, efficacy, and safety of orexin receptor antagonists for the treatment of insomnia disorders[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2020, 16(11):1063-1078.
- [4] 易红红,易锐,陈卓.食欲素受体及其抑制剂的研究进展[J].中国新药杂志,2017,26(12):1398-1405.
- [5] KISHI T, NOMURA I, MATSUDA Y, et al. Lemborexant vs suvorexant for insomnia: a systematic review and network meta-analysis[J]. *J Psychiatr Res*, 2020, 128:68-74.
- [6] MURPHY YP, MOLINE M, MAYLEBEN D, et al. Lemborexant, a dual orexin receptor antagonist (DORA) for the treatment of insomnia disorder: results from a bayesian, adaptive, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2017, 13(11):1289-1299.
- [7] DAUVILLIERS Y, ZAMMIT G, FIETZE I, et al. Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist to treat insomnia disorder[J]. *Ann Neurol*, 2020, 7(3):347-356.
- [8] TREIBER A, DE KANTER R, ROCH C, et al. The use of physiology-based pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling in the discovery of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 362(3):489-503.
- [9] LECEA LD, KILDUFF TS, PEYRON C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(1):322-327.
- [10] SAKURAI T. The neural circuit of orexin (hypocretin): maintaining sleep and wakefulness[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(3):171-181.
- [11] AZEEZ IA, GALLO DF, CRISTINO L, et al. Daily fluctuation of orexin neuron activity and wiring: the challenge of "chronoconnectivity"[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:1061.

- [12] LEE MG, HASSANI OK, JONES BE. Discharge of identified orexin/hypocretin neurons across the sleep-waking cycle[J]. *J Neurosci*, 2005, 25(28):6716–6720.
- [13] LIU RJ, POL AN, AGHAJANIAN GK. Hypocretins (orexins) regulate serotonin neurons in the dorsal raphe nucleus by excitatory direct and inhibitory indirect actions[J]. *J Neurosci*, 2002, 22(21):9453–9464.
- [14] SCAMMELL TE, ARRIGONI E, LIPTON JO. Neural circuitry of wakefulness and sleep[J]. *Neuron*, 2017, 93(4):747–765.
- [15] ROCH C, BERGAMINI G, STEINER M, *et al.* Nonclinical pharmacology of daridorexant: a new dual orexin receptor antagonist for the treatment of insomnia[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021, 238(10):2693–2708.
- [16] BOSS C, GATFIELD J, BROTSCHI C, *et al.* The quest for the best dual orexin receptor antagonist (daridorexant) for the treatment of insomnia disorders[J]. *Chem Med Chem*, 2020, 15(23):2286–2305.
- [17] ZAMMIT G, DAUVILLIERS Y, PAIN S, *et al.* Daridorexant, a new dual orexin receptor antagonist, in elderly subjects with insomnia disorder[J]. *Neurology*, 2020, 94(21):e2222–e2232.
- [18] MIGNOT E, MAYLEBEN D, FIETZE I, *et al.* Safety and efficacy of daridorexant in patients with insomnia disorder; results from two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(2):125–139.
- [19] MUEHLAN C, HEUBERGER J, JUIF PE, *et al.* Accelerated development of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468: integration of a microtracer in a first-in-human study[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2018, 104(5):1022–1029.
- [20] BOOF ML, ALATRACH A, UFER M, *et al.* Interaction potential of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468 with CYP3A4 and food; results from two interaction studies[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2019, 75(2):195–205.
- [21] MUEHLAN C, BROOKS S, ZUIKER R, *et al.* Multiple-dose clinical pharmacology of ACT-541468, a novel dual orexin receptor antagonist, following repeated-dose morning and evening administration[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2019, 29(7):847–857.
- [22] MUEHLAN C, FISCHER H, ZIMMER D, *et al.* Metabolism of the dual orexin receptor antagonist ACT-541468, based on microtracer/accelerator mass spectrometry[J]. *Curr Drug Metab*, 2019, 20(4):254–265.
- [23] BERGER B, MUEHLAN C, KLEIN G, *et al.* Pharmacokinetics of daridorexant, a dual orexin receptor antagonist, are not affected by renal impairment[J]. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(6):2132–2138.
- [24] BERGER B, DINGEMANSE J, SABATTINI G, *et al.* Effect of liver cirrhosis on the pharmacokinetics, metabolism, and tolerability of daridorexant, a novel dual orexin receptor antagonist[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2021, 60(10):1349–1360.
- [25] MUEHLAN C, ZUIKER R, PEETERS P, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the dual orexin receptor antagonist daridorexant in Japanese and Caucasian subjects[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2020, 40(2):157–166.
- [26] UFER M, KELSH D, SCHOEDEL KA, *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.

编辑:王宇梅/接受日期:2022-07-04