

## 食欲素神经肽在应激过程中的作用\*

魏楚光<sup>1, 2)</sup> 李勇辉<sup>1)</sup> 韩 锦<sup>1, 2)</sup> 王慧颖<sup>1, 2)</sup> 隋 南<sup>1)\*\*</sup>

(<sup>1)</sup> 中国科学院心理研究所心理健康重点实验室, 北京 100101; <sup>2)</sup> 中国科学院研究生院, 北京 100049)

**摘要** 食欲素因其在调节能量代谢、睡眠和唤醒等生理功能中的作用而备受关注。近年来研究逐渐发现, 食欲素参与应激和奖赏过程的调节, 特别是其在药物成瘾过程中的作用是目前的研究热点。主要介绍食欲素系统与应激相关系统之间的神经联系, 阐述了其在应激相关的生理、神经内分泌与行为反应中的作用。并进一步介绍了食欲素系统在应激诱发药物成瘾复吸过程中的作用。食欲素对应激反应的调控作用具有相对特异性, 受应激的种类、其他应激相关神经递质系统及食欲素神经元的投射通路等多种因素影响。

**关键词** 食欲素, 应激, 药物成瘾, 复吸

**学科分类号** Q426

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2010.00047

食欲素(orexins, 也称 hypocretins)神经元主要分布于外侧下丘脑(lateral hypothalamus, LH)、围穹窿区(perifornical nucleus, PFA)和背内侧下丘脑(dorsomedial hypothalamus, DMH), 可分泌 orexin A 和 orexin B 两种小分子多肽, 通过 1 型和 2 型两种受体起作用<sup>[1]</sup>, 食欲素神经元虽然数量较少, 但与中枢神经系统有广泛联系, 除了直接支配下丘脑的室旁核(hypothalamic paraventricular nucleus, PVN)、弓状核(arcuate nucleus)及结节乳头体核(tuberomammillary nucleus, TMN)等核团外, 还向前脑、中脑和脑干等部位发出投射, 包括前额叶皮层(prefrontal cortex, PFC)、丘脑室旁核(paraventricular nucleus of thalamus, PVT)、伏隔核(nucleus accumbens, NAc)壳部、腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)、中央杏仁核(central amygdala, CeA)、终纹床核(bed nucleus of stria terminalis, BNST)、海马、中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)、中缝核团(dorsal raphe)、蓝斑(locus coeruleus, LC)等<sup>[2]</sup>。从而参与调节能量代谢、神经内分泌、睡眠和唤醒、奖赏与应激等生理功能<sup>[3]</sup>。

在其发现之初, 食欲素因在调节摄食行为与能量代谢中具有重要作用而被命名为 orexin, 同时另一研究者发现其参与睡眠与唤醒过程而命名为 hypocretin。随着研究的深入, 发现食欲素最主要

的功能是参与唤醒状态的调节。后来研究者相继发现, 食欲素参与食物、性等自然奖赏过程, 并且参与吗啡、酒精、可卡因与尼古丁等药物成瘾过程。而高唤醒状态是伴随自然奖赏与药物奖赏过程的一个重要特征。近几年来, 食欲素在应激过程中的作用受到越来越多的研究者的关注, 而应激过程也伴随高唤醒状态。一种可能的解释是食欲素调节奖赏与应激过程中的唤醒状态<sup>[4]</sup>。2007 年我们综述了食欲素在药物成瘾中的作用, 主要介绍了食欲素在药物成瘾相关的学习记忆过程中的作用与机制, 以及在线索与药物诱发的复吸过程的作用与机制, 并从奖赏的角度初步介绍了食欲素参与应激诱发的复吸, 但作用机制尚不明确<sup>[5]</sup>。本文从食欲素参与机体唤醒过程的角度入手综述了食欲素在应激过程中的作用, 主要介绍了食欲素神经元与应激相关系统的神经联系, 以及食欲素在应激相关的生理、神经

\* 国家自然科学基金面上项目(30600184, 30770719), 中国科学院心理研究所青年基金资助项目(07CX081008), 中国科学院知识创新工程重要方向项目(KSCXI-TW-R-68)和国家重点基础研究发展计划(973)资助项目(2003CB515404, 2009CB522002)。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 010-64836916, E-mail: suin@psych.ac.cn

收稿日期: 2010-03-11, 接受日期: 2010-04-08

内分泌与行为反应过程中的作用与机制,最后从应激的角度探讨食欲素参与应激诱发的复吸与可能的作用机制,为研究应激及应激诱发复吸的脑机制提供新的视角.

## 1 调节机体唤醒过程

食欲素神经肽被发现后引起人们广泛关注主要是由于这种肽在唤醒过程中起着非常重要的作用.研究发现,在睡眠状态下食欲素神经元处于相对静息状态,而在清醒状态下,特别是在探索环境的过程中 LH 和 DMH 的食欲素神经元高度激活(c-fos 表达增加),放电频率显著增加,并且脑脊液中食欲素的含量明显升高<sup>[5-6]</sup>.脑室直接注射食欲素能显著增加动物的活动水平,减少慢波睡眠的时间<sup>[7-8]</sup>,用光遗传学(optogenetics)技术特异性激活食欲素神经元能促使动物从睡眠向清醒状态的转换<sup>[9]</sup>.食欲素神经肽或者受体基因敲除的动物唤醒水平低,容易出现发作性睡眠(narcolepsy),特别是容易突然从清醒状态直接进入快速眼动睡眠阶段,导致猝倒<sup>[10]</sup>.在临床上,发现这类患者脑脊液中食欲素的含量很低<sup>[11-12]</sup>.这些结果充分证明了食欲素系统在

维持唤醒过程中起关键作用.高唤醒是应激的一个重要特征,近年来食欲素系统在应激反应过程中的调节作用越来越受到关注.

## 2 参与机体的应激反应

应激是机体在内外环境各种压力下所处的紧张状态或做出的反应,是对有害、威胁性或挑战性事件进行知觉、解释、反应和适应的过程<sup>[13]</sup>.应激包括神经、内分泌、免疫系统的一系列适应性改变,以及心理和行为上的反应,从而使得机体能处于唤醒状态来应对挑战.食欲素参与应激反应过程.

### 2.1 与应激相关神经系统存在密切的神经联系

食欲素神经元主要分布在下丘脑的后部,这些区域在机体防御反应过程中起重要作用.食欲素神经元接受边缘系统的海马、内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)、CeA、BNST 等与应激密切相关的神经系统的投射,并且直接支配 PVN、LC、PAG、背侧中缝核团等应激相关的反应系统(图 1)<sup>[9]</sup>.这些神经联系表明食欲素神经元处于一个非常重要的解剖学位点参与调节应激相关的神经内分泌、生理与行为变化.

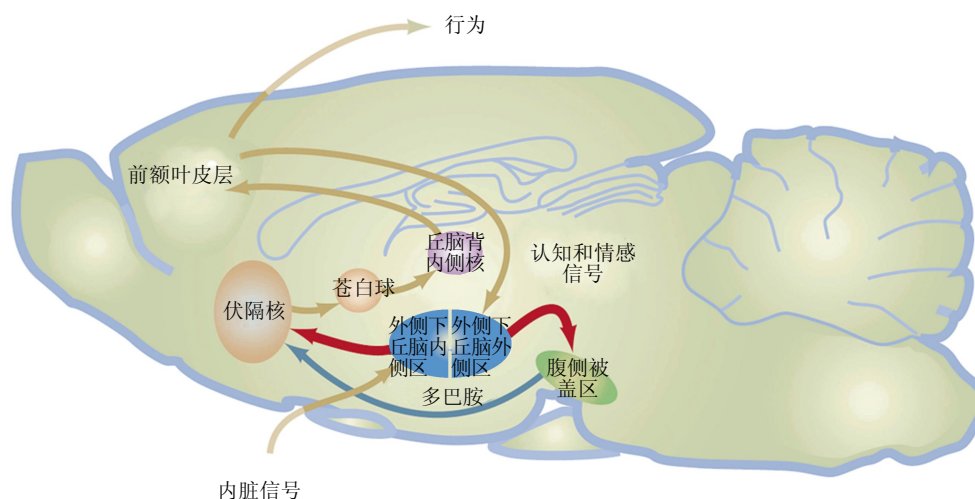


Fig. 1 The major pathways of orexins<sup>[14]</sup>

图 1 食欲素神经元主要投射通路<sup>[14]</sup>

### 2.2 参与应激相关的神经内分泌反应

HPA 轴(hypothalamo-pituitary-adrenal axis, HPA axis)的激活是应激反应的重要标志. HPA 轴激活后, 促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin-releasing hormone, CRH)释放增加, CRH 的释放

进而会引起垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH), 激活肾上腺皮质释放皮质酮(corticosterone). 食欲素参与调节应激时 HPA 轴的活动, 侧脑室注射 orexin A 显著增加血液中 ACTH 和皮质酮的水平, 注射食欲

素受体拮抗剂能阻断束缚应激导致的 ACTH 的增加<sup>[15]</sup>, 肾上腺切除术能够显著减少 LH 内食欲素前体(prepro-orexin)的 mRNA 水平, 而给予地塞米松替代处理则能翻转这种作用<sup>[16]</sup>. 进一步的研究发现, 食欲素可能是通过 PVN 来参与应激反应的, 神经解剖学的证据显示, PVN 中分布大量食欲素受体和纤维, 同时 PVN 又是产生 CRH 的重要脑区, 食欲素 A 和 B 能够使 PVN 内的神经细胞去极化, 增加 fos 蛋白表达, 激活 CRH 神经元, 所以 PVN 可能是食欲素参与应激相关的神经内分泌反应的关键脑区<sup>[17]</sup>.

### 2.3 调控应激相关神经递质系统的活动

食欲素与中脑边缘多巴胺系统(mesolimbic dopamine system, MLDS)、去甲肾上腺素系统(norepinephrine, NE)、CRH 和内源性阿片肽等应激相关神经递质系统联系密切.

食欲素参与调节多巴胺的释放, 能够选择性地增加前额叶皮层和伏隔核壳部的多巴胺释放<sup>[18]</sup>. CRH 系统与食欲素系统是相互促进的, 有研究发现, CRH 拮抗剂能部分阻断食欲素诱导的行为, 如大鼠的洗脸行为和自发活动性<sup>[19]</sup>. CRH-1 受体拮抗剂能通过 1 型受体抑制食欲素神经元的去极化, 且应激不能激活敲除 CRH-R1 大鼠的食欲素神经元. 这表明 CRH-R1 参与了应激激活食欲素神经元的过程. 食欲素也反过来作用于 CRH 系统, 通过 NE 系统激活 PVN 和 CeA 区的 CRF 神经元, 增加 CRH 的释放<sup>[20]</sup>. PFA 区的食欲素神经元主要对应激事件进行反应, 有证据显示这是通过激活 CRH 系统实现的<sup>[21]</sup>.

LC 是 NE 系统背侧通路的关键脑区, 也是食欲素受体分布最为密集的脑区之一, 向 LC 注射 orexin A 能增加 LC 内 NE 的释放, 从而保持海马齿状回长时程增强(long-term potentiation, LTP)<sup>[22]</sup>. 强啡肽神经元和食欲素神经元高度重叠共存于 LH, 强啡肽的表达局限在食欲素神经元内, 提示强啡肽与食欲素可能有一些类似的功能, 有证据表明食物剥夺能够增加食欲素神经元和下丘脑强啡肽的 mRNA 表达水平<sup>[23]</sup>. 以上这些研究表明食欲素系统可以通过调节应激相关的神经系统的功能参与应激反应.

### 2.4 中枢注射食欲素产生应激相关的生理反应

食欲素能够激活交感神经系统从而在生理上能够引起多种应激反应, 如胃酸分泌增加、心跳速率、血液流量和呼吸频率升高等, 这些变化是应激

反应的重要生理指标<sup>[24-26]</sup>. 阻断食欲素受体能抑制束缚应激导致的心跳与血压的升高<sup>[27]</sup>. 而敲除食欲素受体或者食欲素神经肽的动物则表现出血压下降, 呼吸节律异常<sup>[28]</sup>. 食欲素对应激相关的生理反应调节作用可能是通过调控脑干上相关核团的功能实现的. 孤束核是脑干上重要的自主核团(autonomic nucleus), 向孤束核注射食欲素能够升高血压. 杏仁核与终纹床核也参与食欲素对血压与心率的调节<sup>[29]</sup>. 侧脑室注射 orexin A 能够增加大鼠在觉醒状态下的体温、血压、心率、肾上交感神经的活动性和血液中儿茶酚胺的水平, 且这种效应与剂量相关. 这表明食欲素具有调节交感神经的活动性和心血管系统的功能, 从而参与应激的生理反应<sup>[30-31]</sup>.

### 2.5 中枢注射食欲素产生应激样行为反应

中枢注射 orexin A 能够增加动物应激相关的洗脸、修饰、挖掘及湿狗样抖动等行为, 这些行为是动物处于应激状态的重要外在行为表现<sup>[20]</sup>. 脑室注射 orexin A 能产生焦虑样行为, 增加大鼠在明暗箱测试中暗箱中的时间和高架十字迷宫中闭合臂停留的时间<sup>[32-33]</sup>. PFA 和 DMH 内的食欲素神经元在觉醒和中央自主神经系统的激活中起重要作用, 激活该区域的食欲素神经元能诱发大鼠惊恐样发作, 且中枢注射食欲素 1 受体拮抗剂能够阻断惊恐发作样的焦虑反应. 在临床上, 惊恐样发作病人脑脊液中的食欲素水平显著高于正常个体, 提示食欲素可能参与了惊恐样发作的病理学变化<sup>[34]</sup>. 丘脑室旁核(PVT)是食欲素受体分布最密集的脑区之一, 向 PVT 注射 orexin A 能够显著减少大鼠在高架十字迷宫开放臂和旷场中央区域停留的时间, 增加动物的修饰与呆滞行为, 提示 PVT 内食欲素受体可能调节负性情绪行为<sup>[35-36]</sup>.

### 2.6 应激能激活食欲素神经元

越来越多的证据表明应激能够激活食欲素神经元. 应用不同的应激源, 如新颖环境刺激、束缚、足电击、食物剥夺等来考察应激对食欲素神经元的影响, 尽管应激过程中都伴随高唤醒状态, 但不同类型的应激对食欲素神经元的激活存在显著差别. 新颖环境、条件性恐惧刺激等伴随警觉与需要注意高度参与的应激能在很大程度上增加食欲素神经元 c-fos 表达, 影响心血管系统的反应, 还有与奖赏相关的食物和成瘾药物等应激也能激活下丘脑的食欲素神经元<sup>[6]</sup>, 也有一些应激却抑制食欲素神经元的激活, 如争斗失败(social defeat)<sup>[37]</sup>, 而有些应激如束缚应激则不起作用<sup>[38]</sup>. 因此应激对食欲素神经

元的激活作用随应激种类的不同而表现出巨大差异, 可以是促进也可以是抑制或者不起作用.

有些应激虽能激活食欲素神经元, 但是激活的区域与应激种类密切相关, 这可能与食欲素的不同投射通路在生理功能上所起的作用不同有关. 就 LH 部位来说, 内侧部的食欲素神经元能被来自内脏的信号所激活, 而外侧部主要接受来自皮质和边缘系统的输入. 在新鲜环境给大鼠注射吗啡能激活

LH 内的食欲素神经元, 却没激活 PFA 和 DMH 内的食欲素神经元, LH 的食欲素神经元投射到 VTA、NAc 等脑区, 从而参与奖赏的生理过程<sup>[39]</sup>.

给大鼠以足部电击, 发现 PFA 和 DMH 区的食欲素神经元获得了激活, 但是 LH 区却没有, 食欲素神经元从 PFA 和 DMH 投射到 LC 和 TMN 等部位的通路参与了应激和觉醒等过程(图 2)<sup>[38]</sup>.

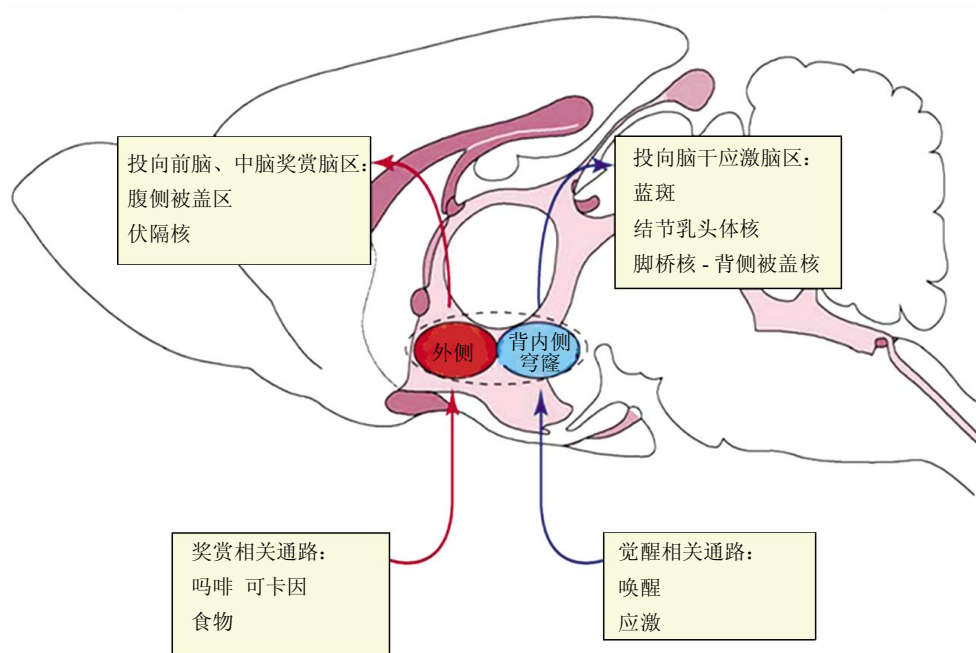


Fig. 2 Orexins are involved in stress and reward, depend on their location and pathways<sup>[4]</sup>

图 2 不同区域的食欲素神经元可能在应激与奖赏过程中起不同的作用<sup>[4]</sup>

### 3 食欲素参与应激诱发的药物成瘾复吸行为

药物成瘾是一种慢性复发性脑疾病, 以强迫性觅药为特征. 在成瘾药物的作用下, 神经系统经过长时程的适应性改变, 这种适应性改变是以强迫性用药为核心特征的依赖行为的基础<sup>[40]</sup>. 复吸是指药物依赖者在停止使用药物之后, 在某些外界因素的诱发作用下, 再次使用成瘾药物的行为<sup>[41]</sup>. 复吸是药物成瘾的核心问题之一, 也是治愈成瘾的难点所在. 应激是诱发复吸的重要环境因素.

由于食欲素神经元与应激相关的神经系统有广泛的联系, 并且激活食欲素能产生应激样行为反应, 所以食欲素系统在应激诱发复吸行为中的作用受到了关注. 有研究发现, 侧脑室给予 orexin A 能

诱发大鼠对可卡因的复吸, 提高脑内自我刺激 (ICSS) 的阈限, 降低大脑奖赏系统的兴奋性, 提示食欲素可能是通过激活应激相关的系统从而诱发复吸行为. 单独给予 NE 或 CRF 受体拮抗剂能够抑制 orexinA 诱发的复吸, 两种拮抗剂联合使用则能完全阻断 orexin A 诱发的复吸行为. 进一步研究发现, 食欲素 1 受体拮抗剂能阻断足部电击诱发的可卡因复吸行为. 证实了食欲素系统参与应激诱发复吸行为, 而且是通过 NE 和 CRF 系统实现的<sup>[42]</sup>.

Wang 等<sup>[43]</sup>的实验进一步研究了食欲素参与应激诱发复吸过程中的脑机制. 在 VTA 给予 orexin A 能够诱发大鼠对可卡因复吸, 且能增加 VTA 内多巴胺的释放. VTA 注射食欲素受体拮抗剂能够阻断 orexin A 的这种效应, 但阻断 VTA 的食欲素

受体却不能抑制足部电击诱发的可卡因复吸。这说明 VTA 内的食欲素受体不参与足部电击诱发的可卡因的复吸。以上结果表明, orexin A 参与了应激诱发复吸的过程, 且通过应激相关系统实现的。尽管 orexin A 与 CRH 在一些脑区相互作用共同诱发复吸行为, 但是在 VTA 这个脑区是相对独立的。提示食欲素参与应激诱发复吸的神经机制可能随不同脑区而有较大区别。目前食欲素在复吸过程中的作用机制还不清楚, 有待进一步地研究。

#### 4 研究展望

食欲素是近年来发现的一种重要神经肽, 在摄食、睡眠、应激、药物成瘾等生理心理过程中有着重要的作用。由于其神经元分布区域的独特性及神经纤维投射的广泛性, 食欲素在应激、药物成瘾和复吸等过程中的作用越来越受到研究者的关注。结合先前传统应激神经递质系统的研究成果, 一些脑区正在成为研究热点, 如 PVT、VTA 和 NAc 等。

PVT 是一个重要的丘脑中线核团, 对大脑皮层的唤醒有着重要作用。PVT 接受来自脑干和下丘脑的觉醒信息后向 NAc 等边缘前脑区域投射, 从而参与摄食、奖赏、应激与药物成瘾过程。值得注意的是, PVT 是食欲素纤维和两种受体分布最为密集的脑区之一。解剖学证据表明, PVT 后侧部的神经元密集地投射到 CeA、BNST 及 NAc 壳部<sup>[44]</sup>。提示 PVT 可能在应激或应激诱发复吸中起重要作用。

NAc 与 mPFC 是 MLDA 的核心脑区, 在成瘾药物作用下, VTA 内的多巴胺神经元被激活, 使 NAc 与 mPFC 内的多巴胺水平显著升高, 从而在应激诱发的复吸过程中发挥重要作用。且这些脑区内含有大量食欲素受体, 结合这些脑区在应激和奖赏中的重要作用, 提示它们有可能参与应激诱发的复吸。

应激是诱发复吸的一个重要因素, 食欲素与应激相关的神经系统有密切的神经联系。把食欲素在觉醒、应激和奖赏等生理功能中的作用结合起来进一步研究其作用的机制, 可能会为治疗药物成瘾提供一些重要启示。

#### 参 考 文 献

- [1] de Lecea L, Kilduff T S, Peyron C, *et al.* The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**(1): 322-327
- [2] Nambu T, Sakurai T, Mizukami K, *et al.* Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res*, 1999, **827**(1-2): 243-260
- [3] Kalra S P, Dube M G, Pu S, *et al.* Interacting appetite-regulating pathways in the hypothalamic regulation of body weight. *Endocr Rev*, 1999, **20**(1): 68-100
- [4] Harris G C, Aston-Jones G. Arousal and reward: a dichotomy in orexin function. *Trends Neurosci*, 2006, **29**(10): 571-577
- [5] 韩 锦, 李勇辉, 白云静, 等. 下丘脑食欲素在药物成瘾中的作用. *生理科学进展*, 2007, **38**(4): 327-330
- [5] Han J, Li Y H, Bai Y J, *et al.* *Prog Physiol Sci*, 2007, **38** (4): 327-330
- [6] Furlong T M, Vianna D M, Liu L, *et al.* Hypocretin/orexin contributes to the expression of some but not all forms of stress and arousal. *Eur J Neurosci*, 2009, **30**(8): 1603-1614
- [7] Mileykovskiy B Y, Kiyashchenko L I, Siegel J M. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*, 2005, **46**(5): 787-798
- [8] Chemelli R M, Willie J T, Sinton C M, *et al.* Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*, 1999, **98**(4): 437-451
- [9] Nishino S, Ripley B, Overeem S, *et al.* Hypocretin (orexin) deficiency in human narcolepsy. *Lancet*, 2000, **355**(9197): 39-40
- [10] Adamantidis A R, Zhang F, Aravanis A M, *et al.* Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons. *Nature*, 2007, **450**(7168): 420-424
- [11] Hara J, Beuckmann C T, Nambu T, *et al.* Genetic ablation of orexin neurons in mice results in narcolepsy, hypophagia, and obesity. *Neuron*, 2001, **30**(2): 345-354
- [12] Thannickal T C, Moore R Y, Nienhuis R, *et al.* Reduced number of hypocretin neurons in human narcolepsy. *Neuron*, 2000, **27** (3): 469-474
- [13] Lazarus A. Treating neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry*, 1984, **141**(8): 1014-1015
- [14] Scammell T E, Saper C B. Orexin, drugs and motivated behaviors. *Nat Neurosci*, 2005, **8**(10): 1286-1288
- [15] Samson W K, Bagley S L, Ferguson A V, *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**(1): R382-387
- [16] Stricker-Krongrad A, Beck B. Modulation of hypothalamic hypocretin/orexin mRNA expression by glucocorticoids. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, **296**(1): 129-133
- [17] Sakamoto F, Yamada S, Ueta Y. Centrally administered orexin-A activates corticotropin-releasing factor-containing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus and central amygdaloid nucleus of rats: possible involvement of central orexins on stress-activated central CRF neurons. *Regul Pept*, 2004, **118** (3): 183-191
- [18] Baldo B A, Daniel R A, Berridge C W, *et al.* Overlapping distributions of orexin/hypocretin- and dopamine-beta-hydroxylase immunoreactive fibers in rat brain regions mediating arousal, motivation, and stress. *J Comp Neurol*, 2003, **464**(2): 220-237
- [19] Ida T, Nakahara K, Murakami T, *et al.* Possible involvement of

- orexin in the stress reaction in rats. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, **270**(1): 318–323
- [20] Winsky-Sommerer R, Boutrel B, de Lecea L. Stress and arousal: the corticotrophin-releasing factor/hypocretin circuitry. *Mol Neurobiol*, 2005, **32**(3): 285–294
- [21] Boutrel B, de Lecea L. Addiction and arousal: The hypocretin connection. *Physiology & Behavior*, 2008, **93**(4–5): 947–951
- [22] Walling S G, Nutt D J, Lalies M D, *et al.* Orexin-A infusion in the locus ceruleus triggers norepinephrine (NE) release and NE-induced long-term potentiation in the dentate gyrus. *J Neurosci*, 2004, **24**(34): 7421–7426
- [23] Chou T C, Lee C E, Lu J, *et al.* Orexin (hypocretin) neurons contain dynorphin. *J Neurosci*, 2001, **21**(19): RC168
- [24] Okumura T, Takakusaki K. Role of orexin in central regulation of gastrointestinal functions. *J Gastroenterol*, 2008, **43**(9): 652–660
- [25] Shirasaka T, Miyahara S, Kunitake T, *et al.* Orexin depolarizes rat hypothalamic paraventricular nucleus neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2001, **281**(4): R1114–1118
- [26] Zhang W, Sakurai T, Fukuda Y, *et al.* Orexin neuron-mediated skeletal muscle vasodilation and shift of baroreflex during defense response in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, **290**(6): R1654–1663
- [27] Samson W K, Bagley S L, Ferguson A V, *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**(1): R382–387
- [28] Kuwaki T, Li A, Nattie E. State-dependent central chemoreception: A role of orexin [J/OL]. *Respir Physiol Neurobiol* [2010-02-17] <http://www.elsevier.com/locate/resphysiol> (doi:10.1016/j.resp.2010.02.006)
- [29] Kayaba Y, Nakamura A, Kasuya Y, *et al.* Attenuated defense response and low basal blood pressure in orexin knockout mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, **285**(3): R581–593
- [30] Yoshimichi G, Yoshimatsu H, Masaki T, *et al.* Orexin-A regulates body temperature in coordination with arousal status. *Exp Biol Med* (Maywood), 2001, **226**(5): 468–476
- [31] Shirasaka T, Nakazato M, Matsukura S, *et al.* Sympathetic and cardiovascular actions of orexins in conscious rats. *Am J Physiol*, 1999, **277**(6 Pt 2): R1780–1785
- [32] Matsuzaki I, Sakurai T, Kunii K, *et al.* Involvement of the serotonergic system in orexin-induced behavioral alterations in rats. *Regul Pept*, 2002, **104**(1–3): 119–123
- [33] Suzuki M, Beuckmann C T, Shikata K, *et al.* Orexin-A (hypocretin-1) is possibly involved in generation of anxiety-like behavior. *Brain Res*, 2005, **1044**(1): 116–121
- [34] Johnson P L, Truitt W, Fitz S D, *et al.* A key role for orexin in panic anxiety. *Nat Med*, 2009, **16**(1): 111–115
- [35] Li Y, Li S, Sui N, *et al.* Orexin-A acts on the paraventricular nucleus of the midline thalamus to inhibit locomotor activity in rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 2009, **93**(4): 506–514
- [36] Li Y, Li S, Wei C, *et al.* Changes in emotional behavior produced by orexin microinjections in the paraventricular nucleus of the thalamus. *Pharmacol Biochem Behav*, 2010, **95**(1): 121–128
- [37] Meaney M J, Bhatnagar S, Larocque S, *et al.* Individual differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal stress response and the hypothalamic CRF system. *Ann N Y Acad Sci*, 1993, **697**: 70–85
- [38] DiLeone R J, Georgescu D, Nestler E J. Lateral hypothalamic neuropeptides in reward and drug addiction. *Life Sci*, 2003, **73**(6): 759–768
- [39] Harris G C, Wimmer M, Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking. *Nature*, 2005, **437**(7058): 556–559
- [40] Leshner A I. Addiction is a brain disease, and it matters. *Science*, 1997, **278**(5335): 45–47
- [41] Shalev U, Grimm J W, Shaham Y. Neurobiology of relapse to heroin and cocaine seeking: a review. *Pharmacol Rev*, 2002, **54**(1): 1–42
- [42] Boutrel B, Kenny P J, Specio S E, *et al.* Role for hypocretin in mediating stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behavior. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, **102**(52): 19168–19173
- [43] Wang B, You Z B, Wise R A. Reinstatement of cocaine seeking by hypocretin (orexin) in the ventral tegmental area: independence from the local corticotropin-releasing factor network. *Biol Psychiatry*, 2009, **65**(10): 857–862
- [44] Li S, Kirouac G J. Projections from the paraventricular nucleus of the thalamus to the forebrain, with special emphasis on the extended amygdala. *J Comp Neurol*, 2008, **506**(2): 263–287



## The Role of Orexin in Stress\*

WEI Chu-Guang<sup>1,2)</sup>, LI Yong-Hui<sup>1)</sup>, HAN Jin<sup>1,2)</sup>, WANG Hui-Ying<sup>1,2)</sup>, SUI Nan<sup>1)\*\*</sup>

<sup>(1)</sup> Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China;

<sup>(2)</sup> Graduate University of The Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China)

**Abstract** Orexins (hypocretins) are novel neuropeptides released by some neurons identified in lateral hypothalamus. They are involved in the regulation of energy metabolism, neuroendocrine, sleep and waking. Recently, more and more evidence have shown that orexins play a key role in the stress and reward including drug addiction. The evidence was summarized, showing that orexin neurons are well positioned to regulate stress-related neural systems, and orexin systems are involved in the physiological, neuroendocrine, psychological and behavioral process of stress. More recently, the role of orexins in stress-induced relapse of drug abuse has been established. All these evidence implicated that orexin system play a critical role in the process of stress, and their role in stress is dependent on the type of stress, their distribution and connection to other stress-related neurotransmitter systems.

**Key words** orexins (hypocretins), stress, drug addiction, relapse

**DOI:** 10.3724/SP.J.1206.2010.00047

---

\*This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (30600184, 30770719), Project for Young Scientists Fund, Institute of Psychology, CAS (07CX081008), The Knowledge Innovation Program of The Chinese Academy of Sciences (KSCXI-TW-R-68) and The National Basic Research Program (2009CB522002, 2003CB515404).

\*\*Corresponding author.

Tel: 86-10-64836916, E-mail: suin@psych.ac.cn

Received: March 11, 2010 Accepted: April 8, 2010