

·综述·

中枢组胺能神经系统调节睡眠-觉醒机制研究进展

刘天雅¹, 洪宗元^{1*}, 曲卫敏², 黄志力^{2*}

(1. 皖南医学院定量药理研究所, 药理学教研室, 安徽 芜湖 241002; 2. 复旦大学上海医学院药理学系, 上海 200032)

摘要: 哺乳动物组胺能神经元集中分布于下丘脑后部的结节乳头核 (tuberomammillary nucleus, TMN), 其神经纤维投射至全脑。研究发现, 中枢组胺的释放与觉醒时相呈正相关, 觉醒期的释放量是睡眠期的 4 倍; 内源性物质前列腺素 E₂ 和神经肽阿立新 (orexin) 激活 TMN 组胺能神经元, 增加组胺释放, 促进觉醒; 前列腺素 D₂ 和腺苷抑制组胺能神经元活性, 诱导睡眠。本文综述组胺能神经系统调节睡眠-觉醒研究进展, 讨论拟 (抗) 组胺类药物用于促觉醒或 (和) 镇静催眠的可能性。

关键词: 组胺能神经系统; 前列腺素 E₂; orexin; 前列腺素 D₂; 腺苷; 睡眠-觉醒调节

中图分类号: R963

文献标识码: A

文章编号: 0513-4870 (2011) 03-0247-06

Advances in the study of histaminergic systems and sleep-wake regulation

LIU Tian-ya¹, HONG Zong-yuan^{1*}, QU Wei-min², HUANG Zhi-li^{2*}

(1. Department of Pharmacology, Institute of Quantitative Pharmacology, Wannan Medical College, Wuhu 241002, China;
2. Department of Pharmacology, Shanghai Medical College of Fudan University, Shanghai 200032, China)

Abstract: Histaminergic neurons solely originate from the tuberomammillary nucleus (TMN) in the posterior hypothalamus and send widespread projections to the whole brain. Experiments in rats show that histamine release in the central nervous system is positively correlated with wakefulness and the histamine released is 4 times higher during wake episodes than during sleep episodes. Endogenous prostaglandin E₂ and orexin activate histaminergic neurons in the TMN to release histamine and promote wakefulness. Conversely, prostaglandin D₂ and adenosine inhibit histamine release by increasing GABA release in the TMN to induce sleep. This paper reviews the effects and mechanisms of action of the histaminergic system on sleep-wake regulation, and briefly discusses the possibility of developing novel sedative-hypnotics and wakefulness-promoting drugs related to the histaminergic system.

Key words: histaminergic system; prostaglandin E₂; orexin; prostaglandin D₂; adenosine; sleep-wake regulation

中枢组胺能神经系统 (histaminergic system) 参与多种脑功能调节, 如神经内分泌、饮水摄食、学习

记忆、感觉运动等功能调节^[1]。有学者^[2]认为中枢组胺 (histamine) 是一种“觉醒物质”, 但一直未引起重视。直到 1994 年, Simons 等^[3]发现第一代组胺 H₁ 受体 (H₁ receptor, H₁R) 拮抗剂引起明显的镇静催眠副作用时, 中枢组胺能神经系统参与睡眠-觉醒调节才受到关注。期间, Itowi 等^[4]发现组胺合成酶 (histidine decarboxylase, HDC) 抑制剂可减少组胺的合成, 诱导睡眠。随后, Tuomisto 等^[5]报道中枢组胺能神经元的自发性放电具有明显的昼夜节律, 觉醒期放电频率最高, 非快速眼睡眠 (non-rapid eye movement sleep,

收稿日期: 2010-09-19.

基金项目: 教育部科学技术研究重点项目 (208058); 安徽省自然科学基金资助项目 (070413139); 国家自然科学基金资助项目 (30625021, 30821002, 30970955, 31070957); 国家“重大新药创制”科技重大专项 (2009ZX09303-006); 上海市科委基金 (09PJ1401800, 09JC1402500, 10XD1400400, 10441901600); 上海市重点学科建设项目 (B119) 基金。

*通讯作者 Tel: 86-553-3932003, Fax: 86-553-3932671,
E-mail: zyhongwnmc@yahoo.com.cn;
Tel: 86-21-54237043, Fax: 86-21-54237103,
E-mail: huangzl@fudan.edu.cn

NREMS) 期减缓, 快动眼睡眠 (rapid eye movement sleep, REMS) 期停止放电。本文综述中枢组胺能神经系统调节睡眠-觉醒作用及其机制的研究进展。

1 组胺能神经系统

哺乳动物组胺能神经元胞体集中分布于下丘脑后部的结节乳头核 (tuberomammillary nucleus, TMN), 神经纤维以两条上行和一条下行路径广泛投射至几乎所有脑区, 其中下丘脑核团、内侧隔核及斜角带密度最高, 大脑皮质、基底神经节及杏仁体次之, 嗅球、海马、尾核、壳核、脑干、小脑、脊髓以及垂体后叶也有分布^[1, 2]。

L-氨基酸转运体转运组氨酸进入组胺能神经元, 经组胺脱羧酶 (HDC) 作用生成组胺。合成后的组胺被单胺转运体摄取进入囊泡贮存。囊泡释放的组胺与其受体结合发挥作用后, 大部分被位于突触后膜和神经胶质细胞中的组胺 N-甲基转移酶 (histamine N-methyltransferase) 代谢生成 *t*-甲基组胺 (*t*-methylhistamine) 而失去活性^[2]。在 N-甲基转移酶活性受抑制时, 组胺则在二胺氧化酶 (diamine oxidase) 作用下转化为咪唑乙醛 (imidazoleacetaldehyde)^[6]。

组胺受体有 H₁、H₂、H₃、H₄ 等 4 种亚型。H₁R 广泛分布于新皮层、海马、丘脑、下丘脑、杏仁核等脑区, 激活该受体引起神经元兴奋, 其信号转导过程与 Gq/11 蛋白及磷脂酶 C 耦联^[6, 7]。H₂R 主要调节胃酸分泌, 其信号转导与 G_s 蛋白和蛋白激酶 A 相关^[6]。H₃R 于 1983 年被 Arrang 等发现, 该受体位于突触前膜, 作为自身受体负反馈调节组胺的合成与释放^[8]。H₃R 也存在于其他神经元末梢和某些细胞上, 调节 γ -氨基丁酸 (GABA)、去甲肾上腺素 (noradrenalin)、乙酰胆碱 (acetylcholine) 等神经递质的释放^[6]。

2 脑内组胺释放与觉醒水平呈正相关

储敏等^[9]运用在体微透析 (*in vivo* microdialysis) 技术, 结合同步记录脑电图 (electroencephalogram, EEG) 和肌电图 (electromyogram, EMG), 考察自由活动大鼠额叶皮质细胞外液中组胺释放量与睡眠-觉醒的相关性。研究发现: 在生理条件下, 大鼠觉醒期细胞外液中组胺水平显著高于睡眠期, 觉醒时的释放量是睡眠时的 4 倍, 且与觉醒时间呈正比, 与 NREMS 和 REMS 呈反比。Mochizuki 等^[10]发现, 大鼠自主活动量与下丘脑前部细胞外液中组胺释放量呈良好相关性, 夜间 (大鼠活动期) 组胺释放量显著高于白天 (大鼠静止期)。Strecker 等^[11]发现, 猫下丘脑视前区 (preoptic/anterior hypothalamic area) 细胞外液中组胺水平呈现觉醒期高于 NREMS 和 REMS

期, NREMS 期又高于 REMS 期的周期变化。Prell 和 Kiviranta 等发现, 猕猴脑脊液中组胺的主要代谢产物 *t*-甲基组胺的平均含量在觉醒期比睡眠期高^[12], 婴儿和儿童脑脊液中的 *t*-甲基组胺的平均浓度白天比晚上高^[13]。

以上实验结果表明, 从大鼠到猫, 再到猿猴和人, 从低等的啮齿类动物到高等的灵长类动物, 以至于人类, 脑内组胺释放与觉醒水平呈正相关, 组胺是哺乳类动物觉醒的重要调节物质。

3 组胺 H₁R 是调控觉醒的重要受体

Lin 等^[14]将组胺 H₁R 拮抗剂美吡拉敏 (mepyramine) 微量注射到猫腹腔和下丘脑后部腹外侧区, 发现猫的 NREMS 和 REMS 时间显著延长, 觉醒时间明显缩短; 随后注射组胺, 发现剂量依赖性地增加觉醒时间, 减少 NREMS 时间。组胺 H₁R 拮抗剂也能有效地影响人类睡眠-觉醒行为, 如苯海拉明 (第 1 代 H₁R 拮抗剂), 口服能通过血脑屏障, 对中枢产生抑制作用, 表现出镇静、嗜睡^[3, 15]等效应。

为进一步揭示 H₁R 在睡眠-觉醒调节中的作用, 黄志力等^[16]运用 H₁R 基因敲除 (knock out, KO) 小鼠研究 H₁R 与觉醒的关系。如图 1 所示, 在基础状态下, 与野生型 (wild type, WT) 小鼠相比, H₁R-KO 小鼠的睡眠、觉醒总量无显著差异, 但存在于 NREMS 时相中的短暂觉醒 (brief awakening, 觉醒时间小于 16 s) 显著减少, 因而 NREMS 时相明显延长, 由 NREMS 向觉醒时相转换次数减少, 睡眠连续性和深度增加; H₁R-KO 小鼠被唤醒后再次入睡的潜伏期比 WT 小鼠显著缩短, 表明 KO 小鼠对新环境的探究行为明显减少, WT 小鼠给予 H₁R 拮抗剂可模拟出类似结果^[17]。这些结果表明, H₁R 在控制由 NREMS 向觉醒转化中发挥重要作用, H₁R 是调控觉醒的重要受体。

4 激活组胺能神经系统促进觉醒

TMN 是组胺能神经元所在地, TMN 内组胺神经元在觉醒期保持紧张性活动, NREMS 期活动减少, REMS 期停止放电, 被认为是最主要的觉醒调节中枢之一^[14, 18]。研究发现, 内源性物质前列腺素 (prostaglandins) E₂ (PGE₂) 和具有促进摄食作用的小分子神经多肽 orexin 通过激活 TMN 组胺能神经元而促进觉醒。

4.1 PGE₂ 与觉醒 PGE₂ 广泛存在于哺乳动物大脑中, PGE₂ 与其受体结合发挥作用, 目前已知的 PGE₂ 受体有 EP₁、EP₂、EP₃、EP₄ 等 4 种亚型^[19]。文献报道, 大鼠觉醒期下丘脑 PGE₂ 释放量明显高于 NREMS

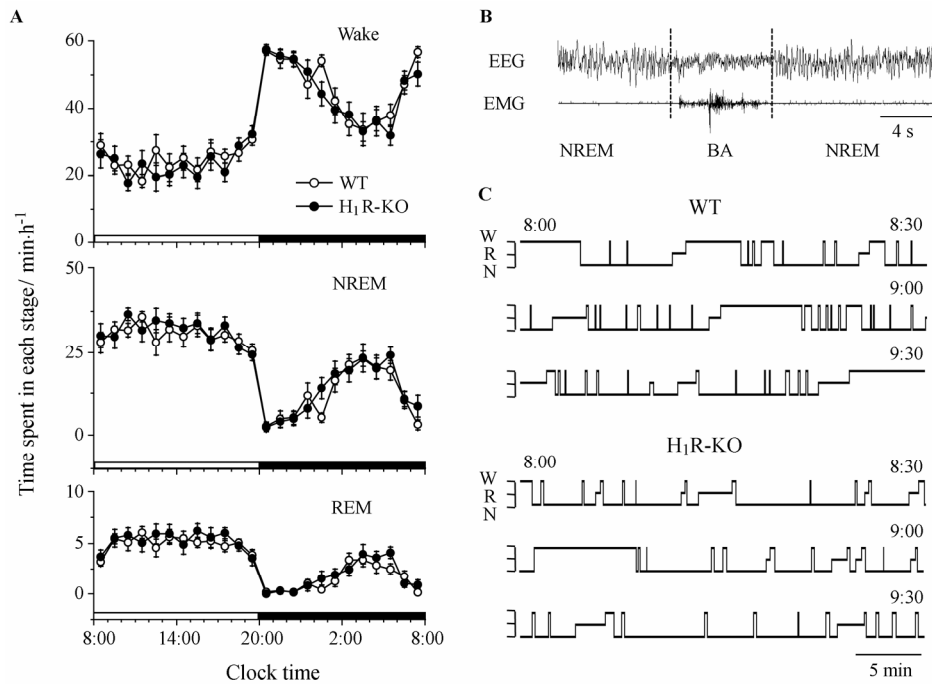


图 1 生理状态下, 组胺 H₁R 基因敲除 (H₁R-KO) 小鼠与野生型 (WT) 小鼠睡眠-觉醒状况及短暂性觉醒数量比较^[16]。A: 两种小鼠 24 h 睡眠-觉醒状况曲线图, 数据以 mean±SE 表示, 样本数为 10~12; B: 1 只小鼠 NREM 睡眠时相中典型的短暂觉醒脑电图/肌电图, “短暂觉醒”指在一个 NREM 睡眠时相中, 持续时间小于 16 s 的觉醒; C: 两种小鼠 8:00~9:30 时段内的睡眠-觉醒图 (hypnogram)。BA: 短暂觉醒 (brief awakening); W: 觉醒 (wake); R: 快动眼 (REM) 睡眠; N: 非快动眼 (NREM) 睡眠

期^[20], 提示 PGE₂ 可能在睡眠-觉醒中起调节作用。黄志力等^[21]用微透析膜向大鼠 TMN 内灌注 PGE₂, 发现内侧视前区 (medial preoptic area) 和前额叶皮质 (frontal cortex) 细胞外液中组胺释放量呈剂量依赖性增加; 向 TMN 灌注 EP₄ 受体激动剂, 可诱导大鼠觉醒, 而 EP₁、EP₂、EP₃ 受体激动剂不能增加觉醒水平。表明 PGE₂ 通过 EP₄ 受体激活组胺能神经系统, 促进组胺能神经元释放组胺, 诱导觉醒。

4.2 Orexin 与觉醒 Orexin (又名 hypocretin), 是 Lecea 与 Sakurai 等于 1998 年独立发现的一种由下丘脑外侧区 orexin 神经元合成、分泌的具有促进摄食作用的小分子神经多肽^[22, 23]。Orexin 神经元位于下丘脑外侧及穹隆周围脑区, 其纤维密集地投向 TMN、蓝斑、背外侧被盖核等脑区^[24]。Orexin 有两个 C-末端乙酰化的单体 orexin A 和 orexin B 以及两个 G-蛋白耦联受体 OX₁R 和 OX₂R。一般认为 OX₁R 是 orexin A 的选择性受体, OX₂R 是 orexin A 和 orexin B 的非选择性受体^[23]。

研究表明, orexin 除具有促进摄食功能, 还有调节睡眠-觉醒作用。动物活动期下丘脑细胞外液 orexin 水平高于静止期, REMS 期高于 NREMS 期; 向动物脑室注射 orexin, 引起睡眠减少、觉醒增加^[25]。

Orexin 基因敲除小鼠表现出猝倒、病态 REMS 等人类发作性睡病样症状^[26]; 发作性睡病犬的主要病因是 OX₂R 基因突变产生了无活性的受体蛋白, 特异性毁损犬下丘脑外侧区表达 orexin 受体的神经元, 可诱发作发性睡病样表现^[27]; Nishino^[28]和 Mignot^[29]发现, 人类发作性睡病患者脑脊液中 orexin A 水平明显降低, 证明 orexin 与发作性睡病直接相关。这些结果提示, orexin 系统对正常睡眠-觉醒调控起着关键作用, 但机制不清楚。

用微透析向大鼠 TMN 灌注 orexin A, 发现内侧视前区和前额叶皮质细胞外液中组胺释放量增加, 大鼠觉醒时间延长, 睡眠时间缩短, 并且呈剂量依赖性; 向小鼠侧脑室注射 orexin A, WT 小鼠觉醒增加, 睡眠减少, H₁R-KO 小鼠睡眠与觉醒不受影响^[30]。发作性睡病犬大脑皮质及丘脑中组胺含量显著降低, 多巴胺与去甲肾上腺素含量升高^[31]; 发作性睡病患者及其他不明原因的嗜睡病患者脑脊液中组胺含量也显著降低^[32]。细胞电生理研究证实, orexin 能直接兴奋组胺能神经元^[33]。

以上结果清楚地表明, orexin 系统和组胺系统之间有着重要的功能联系。Orexin 的促觉醒作用由组胺能神经系统介导, 其信号通路是 orexin 促进组胺能神

经元释放组胺, 组胺激活 H_1R 促进觉醒。

5 抑制组胺能神经系统诱导睡眠

下丘脑腹外侧视前区 (ventrolateral preoptic area, VLPO) 与睡眠调节密切相关。VLPO 内神经元在觉醒期放电频率较低, 在 NREMS 和 REMS 期增至两倍^[34], 被认为是最重要的睡眠调节中枢^[35]。有证据表明, PGD_2 与腺苷直接或间接激活 VLPO, 抑制组胺能神经系统活性, 诱导睡眠。

5.1 PGD_2 与睡眠 PGD_2 由 PGD_2 合成酶合成, 是迄今报道最有效的内源性睡眠诱导物质之一^[36, 37]。将 PGD_2 微量注入 WT 小鼠侧脑室, PGD_2 剂量依赖性增加 NREMS, 而 PGD_2 受体 (DP_1R) 基因敲除小鼠 (DP_1R -KO) NREMS 和 REMS 无明显改变^[38]。睡眠剥夺 (断眠) 6 h 后, DP_1R -KO 小鼠也未表现出明显的 NREMS 和 REMS 反弹性增加^[39], 表明 PGD_2 通过 DP_1R 介导诱导睡眠。

PGD_2 诱导睡眠的作用部位在基底前脑吻腹侧面 (ventral surface of the rostral basal forebrain), 该区被称为 PGD_2 睡眠促进区 (PGD_2 sleep-promoting zone)^[40]。向 PGD_2 睡眠促进区附近蛛网膜下腔注入 PGD_2 , 可诱导最强烈的 NREMS; 与此同时, VLPO 有强烈的 c-fos 表达, 其强度与睡眠量呈正相关, 而 TMN 的 c-fos 表达强度与睡眠量呈负相关^[35]。提示 PGD_2 可能通过激活 VLPO, 抑制 TMN 诱导睡眠。

将 PGD_2 注入大鼠 PGD_2 睡眠促进区附近蛛网膜下腔, 基底前脑细胞外液腺苷 (adenosine) 水平增加^[38]。脑内给予腺苷 A_{2A} 受体激动剂 CGS21680, 大鼠或小鼠 NREMS 和 REMS 呈剂量依赖性增加。预先给予腺苷 A_{2A} 受体拮抗剂 KF17837, 可取消 CGS21680 效应, 也可消除向 PGD_2 睡眠促进区附近蛛网膜下腔注入 PGD_2 诱发的 NREMS 效应^[41]。提示腺苷参与 PGD_2 的睡眠调节。

5.2 腺苷与睡眠 腺苷为 ATP 代谢产物, 作为神经调质调节多种神经生物学功能。动物脑内腺苷水平, 随着觉醒时间延长而逐渐增高, 在睡眠期显著降低, 被认为是调节睡眠的内稳态因子之一^[42, 43]。腺苷与其受体结合发挥作用, 腺苷受体有 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} 和 A_3 等 4 种亚型, 有报道显示: 内源性腺苷作用于 A_1R 和 $A_{2A}R$, 产生睡眠促进作用^[44]。但腺苷是通过 A_1R , 还是 $A_{2A}R$ 发挥睡眠调节作用, 长期以来存在争议。

洪宗元等^[45]利用 EEG/EMG 自动解析系统, 结合颅内微量恒速给药及在体微透析等方法发现, 基底前脑蛛网膜下腔内给予 $A_{2A}R$ 激动剂 CGS21680, 可诱导大鼠睡眠, 抑制脑内组胺释放, 睡眠量与组胺释

放量呈负相关; 在麻醉大鼠, CGS21680 特异性地促进 TMN 内 GABA 释放, 降低大脑额叶皮质及内侧视前区细胞外液中组胺水平, CGS21680 诱发的组胺降低可被 $GABA_A$ 受体拮抗剂 picrotoxin 所拮抗。表明激活 $A_{2A}R$ 可抑制脑内组胺释放, 诱导睡眠。

咖啡因是咖啡、茶和可乐等提神饮料中起促觉醒作用的主要物质。低剂量时, 咖啡因与 A_1R 和 $A_{2A}R$ 有同等亲和力, 是这两种受体的非选择性拮抗剂^[46]。长期以来, 人们认为咖啡因的促觉醒作用可能由 A_1R 介导, 但上述结果与此矛盾。为此, 黄志力等利用基因敲除小鼠发现, 咖啡因可促进 WT 和 A_1R -KO 小鼠觉醒, 但并不增加 $A_{2A}R$ -KO 小鼠的觉醒水平^[47]。这一结果清楚地表明, 咖啡因的促觉醒作用是通过阻断 $A_{2A}R$, 而非 A_1R 实现的, 这从另一方面支持 $A_{2A}R$ 在睡眠调节中发挥关键作用。

另一方面, 免疫组化检测揭示大鼠 TMN 组胺能神经元上有 A_1R , 但无 $A_{2A}R$ 表达, A_1R 和组胺能神经元中的组胺酸脱羧酶 (HDC) 和腺苷脱氨酶 (adenosine deaminase, 将腺苷代谢为肌苷) 共同表达^[48]。微透析实验显示, TMN 内微量注射腺苷、 A_1R 激动剂 N^6 -cyclopentyladenosine (CPA) 或腺苷脱氨酶抑制剂 coformycin, 可减少大鼠皮质内组胺释放; 行为学研究提示, 大鼠 TMN 内双侧微量注射 CPA、腺苷或 coformycin, 可显著增加 δ -波能谱 (delta power density) 和 NREMS 量, 对 REMS 量无影响, 且这些效应可被 A_1R 选择性拮抗剂 1,3-dimethyl-8-cyclopentylxanthine 完全消除; CPA 也可促进 WT 小鼠 NREMS 增加, 而 A_1R -KO 和 H_1R -KO 小鼠 NREMS 不受影响, 提示 A_1R 特异性激动剂引起的 NREMS 效应依赖于组胺能神经系统^[48]。以上两方面结果表明, 内源性腺苷可通过 A_1R 和 $A_{2A}R$ 抑制组胺能神经系统诱导睡眠^[42, 49]。

综上所述, PGD_2 是一种重要的内源性睡眠诱导物质, 其睡眠诱导作用的神经递质机制为 PGD_2 与前列腺素 DP_1R 结合, 升高基底前脑细胞外液腺苷水平。腺苷通过 A_1R 和 $A_{2A}R$ 介导, 激活睡眠调节中枢 VLPO 内 GABA 神经元释放 GABA, 抑制觉醒调节中枢 TMN 组胺神经元活性, 减少组胺释放, 诱导睡眠。

6 结语与展望

中枢组胺能神经系统是睡眠-觉醒调节的重要组成部分。内源性 PGE_2 和 orexin 激活 TMN, 加强组胺释放, 促进觉醒; 内源性 PGD_2 和腺苷激活 VLPO, 抑制组胺能神经系统活性, 诱导睡眠 (图 2)。由此提出假说, VLPO-TMN 类似于跷跷板方式 (模型) 进行睡眠-觉醒的时相切换: 如 TMN 活性处于优势, 动物觉醒;

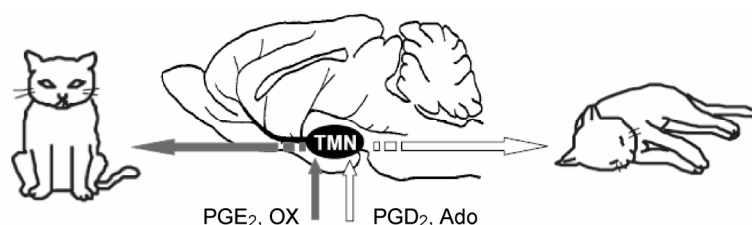


图2 前列腺素 E₂ (PGE₂)、D₂ (PGD₂)、腺苷 (Ado) 和 orexin (OX) 调节睡眠-觉醒示意图。TMN: 结节乳头核; ➡: 兴奋; ➡: 抑制

反之, VLPO 活性处于优势, 动物睡眠^[50]。

研究中枢组胺能神经系统的睡眠-觉醒调节作用, 有助于阐明睡眠-觉醒发生、维持及其生理、生化机制。组胺 H₁R 阻断剂因能缩短入睡潜伏期, 减少中途觉醒, 延长睡眠时间, 可用于失眠症治疗; 另一方面, H₃R 阻断剂通过负反馈机制激活中枢组胺能神经系统引起觉醒, 对嗜睡病的治疗有重要的潜在价值。

References

- [1] Brown RE, Stevens DR, Haas HL. The physiology of brain histamine [J]. *Prog Neurobiol*, 2001, 63: 637–672.
- [2] Haas HL, Panula P. The role of histamine and the tuberomammillary nucleus in the nervous system [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2003, 4: 121–130.
- [3] Simons FE. H₁-receptor antagonists. Comparative tolerability and safety [J]. *Drug Saf*, 1994, 10: 350–380.
- [4] Itowi N, Yamatodani A, Kiyono S, et al. Effect of histamine depletion on the circadian amplitude of the sleep-wakefulness cycle [J]. *Physiol Behav*, 1991, 49: 643–646.
- [5] Tuomisto L, Lozeva V, Valjakka A, et al. Modifying effects of histamine on circadian rhythms and neuronal excitability [J]. *Behav Brain Res*, 2001, 124: 129–135.
- [6] Haas HL, Sergeeva OA, Selbach O. Histamine in the nervous system [J]. *Physiol Rev*, 2008, 88: 1183–1241.
- [7] Bakker RA, Casarosa P, Timmerman H, et al. Constitutively active Gq/11-coupled receptors enable signaling by co-expressed G(i/o)-coupled receptors [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 5152–5161.
- [8] Arrang JM, Garbarg M, Schwartz JC. Auto-inhibition of brain histamine release mediated by a novel class (H₃) of histamine receptor [J]. *Nature*, 1983, 302: 832–837.
- [9] Chu M, Huang ZL, Qu WM, et al. Extracellular histamine level in the frontal cortex is positively correlated with the amount of wakefulness in rats [J]. *Neurosci Res*, 2004, 49: 417–420.
- [10] Mochizuki T, Yamatodani A, Okakura K, et al. Circadian rhythm of histamine release from the hypothalamus of freely moving rats [J]. *Physiol Behav*, 1992, 51: 391–394.
- [11] Strecker RE, Nalwalk J, Dauphin LJ, et al. Extracellular histamine levels in the feline preoptic/anterior hypothalamic area during natural sleep-wakefulness and prolonged wakefulness: an *in vivo* microdialysis study [J]. *Neuroscience*, 2002, 113: 663–670.
- [12] Prell GD, Khandelwal JK, Burns RS, et al. Diurnal fluctuation in levels of histamine metabolites in cerebrospinal fluid of rhesus monkey [J]. *Agents Actions*, 1989, 26: 279–286.
- [13] Kiviranta T, Tuomisto L, Airaksinen EM. Diurnal and age-related changes in cerebrospinal fluid tele-methylhistamine levels during infancy and childhood [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1994, 49: 997–1000.
- [14] Lin JS, Sakai K, Jouvet M. Evidence for histaminergic arousal mechanisms in the hypothalamus of cat [J]. *Neuropharmacology*, 1988, 27: 111–122.
- [15] Estelle F, Simons R. H₁-receptor antagonists: safety issues [J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 1999, 83: 481–488.
- [16] Huang ZL, Qu WM, Li WD, et al. Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 9965–9970.
- [17] Inoue I, Yanai K, Kitamura D, et al. Impaired locomotor activity and exploratory behavior in mice lacking histamine H₁ receptors [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93: 13316–13320.
- [18] Lin JS. Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons [J]. *Sleep Med Rev*, 2000, 4: 471–503.
- [19] Narumiya S, Sugimoto Y, Ushikubi F. Prostanoid receptors: structures, properties, and functions [J]. *Physiol Rev*, 1999, 79: 1193–1226.
- [20] Gerozissis K, De Saint Hilaire Z, Orosco M, et al. Changes in hypothalamic prostaglandin E₂ may predict the occurrence of sleep or wakefulness as assessed by parallel EEG and microdialysis in the rat [J]. *Brain Res*, 1995, 689: 239–244.
- [21] Huang ZL, Sato Y, Mochizuki T, et al. Prostaglandin E₂ activates the histaminergic system *via* the EP₄ receptor to induce wakefulness in rats [J]. *J Neurosci*, 2003, 23: 5975–5983.

- [22] de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95: 322-327.
- [23] 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: 573-585.
- [24] Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain [J]. *J Comp Neurol*, 2001, 435: 6-25.
- [25] Kiyashchenko LI, Mileykovskiy BY, Maidment N, et al. Release of hypocretin (orexin) during waking and sleep states [J]. *J Neurosci*, 2002, 22: 5282-5286.
- [26] Chemelli RM, Willie JT, Sinton CM, et al. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation [J]. *Cell*, 1999, 98: 437-451.
- [27] Lin L, Faraco J, Li R, et al. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene [J]. *Cell*, 1999, 98: 365-376.
- [28] Nishino S, Ripley B, Overeem S, et al. Low cerebrospinal fluid hypocretin (Orexin) and altered energy homeostasis in human narcolepsy [J]. *Ann Neurol*, 2001, 50: 381-388.
- [29] Mignot E, Lammers GJ, Ripley B, et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurement in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias [J]. *Arch Neurol*, 2002, 59: 1553-1562.
- [30] Huang ZL, Qu WM, Li WD, et al. Arousal effect of orexin A depends on activation of the histaminergic system [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 9965-9970.
- [31] Nishino S, Fujiki N, Ripley B, et al. Decreased brain histamine content in hypocretin/orexin receptor-2 mutated narcoleptic dogs [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 313: 125-128.
- [32] Kanbayashi T, Kodama T, Kondo H, et al. CSF histamine contents in narcolepsy, idiopathic hypersomnia and obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Sleep*, 2009, 32: 181-187.
- [33] Eriksson KS, Sergeeva O, Brown RE, et al. Orexin/hypocretin excites the histaminergic neurons of the tuberomammillary nucleus [J]. *J Neurosci*, 2001, 21: 9273-9279.
- [34] Szymusiak R, Alam N, Steininger TL, et al. Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats [J]. *Brain Res*, 1998, 803: 178-188.
- [35] Scammell TE, Gerashchenko DY, Mochizuki T, et al. An adenosine A2a agonist increases sleep and induces Fos in ventrolateral preoptic neurons [J]. *Neuroscience*, 2001, 107: 653-663.
- [36] Hayaishi O, Matsumura H. Prostaglandins and sleep [J]. *Adv Neuroimmunol*, 1995, 5: 211-216.
- [37] Fu CF, Hong ZY. Effects of prostaglandin D2 on sleep regulation [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther (中国临床药理学与治疗学)*, 2005, 10: 1321-1325.
- [38] Mizoguchi A, Eguchi N, Kimura K, et al. Dominant localization of prostaglandin D receptors on arachnoid trabecular cells in mouse basal forebrain and their involvement in the regulation of non-rapid eye movement sleep [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, 98: 11674-11679.
- [39] Eguchi N, Qu WM, Huang ZL, et al. Molecular mechanism of prostaglandin D2-mediated sleep homeostasis studied by DP receptor-deficient mice [J]. *Sleep Biol Rhythms*, 2004, 90: 17-18.
- [40] Matsumura H, Nakajima T, Osaka T, et al. Prostaglandin D2-sensitive, sleep-promoting zone defined in the ventral surface of the rostral basal forebrain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1994, 91: 11998-12002.
- [41] Satoh S, Matsumura H, Suzuki F, et al. Promotion of sleep mediated by the A2a-adenosine receptor and possible involvement of this receptor in the sleep induced by prostaglandin D2 in rats [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93: 5980-5984.
- [42] Huang ZL, Yoshihiro U, Osamu H. The role of adenosine in the regulation of sleep [J]. *Curr Top Med Chem*, 2011, in press.
- [43] Ferre S, Diamond I, Goldberg SR, et al. Adenosine A2A receptors in ventral striatum, hypothalamus and nociceptive circuitry implications for drug addiction, sleep and pain [J]. *Prog Neurobiol*, 2007, 83: 332-347.
- [44] Jacobson KA, Gao ZG. Adenosine receptors as therapeutic targets [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2006, 5: 247-264.
- [45] Hong ZY, Huang ZL, Qu WM, et al. An adenosine A2A receptor agonist induces sleep by increasing GABA release in the tuberomammillary nucleus to inhibit histaminergic systems in rats [J]. *J Neurochem*, 2005, 92: 1542-1549.
- [46] Fredholm BB, AP II, Jacobson KA, et al. International Union of Pharmacology. XXV. Nomenclature and classification of adenosine receptors [J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53: 527-552.
- [47] Huang ZL, Qu WM, Eguchi N, et al. Adenosine A2A, but not A1, receptors mediate the arousal effect of caffeine [J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8: 858-859.
- [48] Oishi Y, Huang ZL, Fredholm BB, et al. Adenosine in the tuberomammillary nucleus inhibits the histaminergic system via A1 receptors and promotes non-rapid eye movement sleep [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105: 19992-19997.
- [49] Huang ZL, Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness [J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7: 33-38.
- [50] Huang ZL, Urade Y, Hayaishi O. Key roles of the histaminergic system in sleep-wake regulation [J]. *Sleep Biol Rhythms*, 2011, 9 (Suppl 1), in press.