综 述 文章编号:0253-3626(2008)s1-0113-02

睡眠剥夺在神经科学的研究现状

唐 晋 综 述,谢 鹏 审 校

(重庆医科大学附属第一医院神经内科,重庆 400016)

【中国图书分类法分类号】R741 【文献标识码】A 【收稿日期】2007-08-29

睡眠是人体维持正常机能所必需的生理过程。然而随着当前生活节奏的日益加快和一些不健康生活方式的出现,越来越多的人们处于不同程度的睡眠剥夺状态,这已成为现代社会中的一种普遍现象[1]。自1894年Manaceine[2]首次进行狗完全睡眠剥的实验以来,关于睡眠剥夺对人机体影响的研究不断更新发展。我们总结了近几年来国内外关于睡眠剥夺的研究,从基本概念、实验方法、最新研究成果等方面阐述睡眠剥夺在神经科学的研究现状,为进一步促进睡眠领域的研究发展及临床指导提供直接、可靠的依据。

1 关于睡眠剥夺

睡眠剥夺(Sleep deprivation,SD)即限制受试者的睡眠时间至正常需要量以下。睡眠剥夺又分为完全睡眠剥夺(Total sleep deprivation,TSD)、部分睡眠剥夺(Partial sleep deprivation,PSD)和选择性睡眠剥夺(Selective sleep deprivation)。完全睡眠剥夺是指剥夺整个睡眠过程使受试对象保持持续清醒状态。部分睡眠剥夺是指在整个睡眠过程中特异性地减少某些睡眠时相,使总睡眠时间减少[3]。它是现实生活中最常见的睡眠剥夺形式。部分剥夺可分为急性和慢性两种方式。选择性睡眠剥夺是指在睡眠过程中,减少一个或多个睡眠时相,尽可能不影响睡眠时间和其他睡眠时相。它分为选择性剥夺快速眼球运动(Rapid eye movement,REM)睡眠和选择性剥夺非快速眼球运动(Non-rapid eye movement, NREM)睡眠。目的是观察其REM睡眠或NREM睡眠的生理功能和临床意义。近几年睡眠剥夺的研究主要集中于REM睡眠剥夺,原因在于越来越多的研究发现REM睡眠不仅影响着神经系统,还对身体的其他器官功能和生理机能产生潜在的影响。从而引导人们对于睡眠的研究更趋近于一门包含睡眠生理学、睡眠生物化学、睡眠药理学、睡眠病理学和睡眠内分泌学的独立完整的学科。

作者介绍:唐 晋(1983-),女,硕士,
研究方向:脑血管疾病,睡眠剥夺研究。
通讯作者:谢 鹏,男,教授,E-mail:pengxie58@gmail.com。

2 关于睡眠剥夺的动物模型

动物实验在睡眠剥夺研究中有非常重要的意义。睡眠剥夺就是让动物保持觉醒状态。绝大多数实验都是利用动物入睡后卧倒面积大大超过站立时面积的原理来完成的。早期经典的睡眠剥夺方法有"花瓶技术"(Flower pot technique)[4]、小平台水环境。近年来又出现了利用给予持续刺激或强制运动的方法来实现睡眠剥夺,例如EEG监测下持续电刺激、跑台法、"水箱"(Water box)[5]、新型全自动睡眠剥夺装置[6]等。这些设备为实验更好地排除环境或人为因素造成的干扰提供了可能性。然而,在动物睡眠剥夺的模型中,仍没有一种模型可以完全排除应激因素的影响。可见,进一步研究动物模型与人睡眠剥夺的反应差异也是将来睡眠研究的一项重要任务。

3 关于睡眠剥夺的研究发现

3.1 睡眠剥夺对行为的影响

睡眠剥夺对行为的影响,最明显和最直接的结果是出现嗜睡或思睡。而不同个体对睡眠剥夺的反应取决于平时所需睡眠时间的长短和睡眠分布情况以及睡眠剥夺的类型和时间。动物研究发现,用摇动平台对大鼠实施完全睡眠剥夺后出现皮毛松散杂乱、尾巴和爪上皮肤出现损害,体重减轻,食量增大等表现[7]。且在完全睡眠剥夺后11~22d内死亡。

3.2 睡眠剥夺对学习,记忆的影响

早期研究发现,睡眠参与了机体的学习记忆过程,它将短时记忆碎片被再次激活、分析,并逐渐组合,融合成长时记忆。动物与人类研究结果均表明,学习后REM睡眠明显增加,掌握了学习内容以后,REM睡眠量也随之降至正常水平,且REM睡眠增多集中于学习后的特定时间段,称之为异相睡眠窗,睡眠剥夺若发生于此时间段,会明显损害学习效果与记忆功能。而关于NREM睡眠剥夺的研究甚少,几项关于NREM第四期剥夺和REM睡眠剥夺比较的实验发现,受试者在睡眠剥夺后的作业情况与总睡眠时间密切相关,而与睡眠周期无关。

3.3 睡眠剥夺对神经系统的影响

在长时间睡眠剥夺患者中可发现轻微眼球震颤、手震颤、间断性言语不清和上睑下垂等体征。动物研究发现REM睡眠剥夺使大鼠对有害的机械、温度和电刺激等反应显著增加[8]。

Kundermann等发现睡眠剥夺使温度(热、冷)痛觉阈值下降,而温度感觉阈值不受影响,这说明痛觉过敏并非由躯体感觉功能的非特异改变所致[9]。

睡眠剥夺对神经系统产生的特异性变化在于脑电图,表现为α波维持时间随睡眠剥夺时间延长呈线性减少[10],而δ波和θ波的比例有所增加[11]。睡眠剥夺期间,脑电图呈慢波化改变。

3.4 睡眠剥夺对神经递质的影响

REM睡眠剥夺时去,去甲肾上腺素(Norepinephrine,NE)的释放抑制被解除,其浓度显著升高,代谢增快。而位于突触后膜上的转运蛋白-去甲肾上腺素转运子(Norepinephrine transporter,NET)大量释放,其重摄取NE维持突触内NE相对储量和提高突触传递效应的功能[12]可减轻人或动物的抑郁情绪。

大鼠睡眠剥夺6h后基底前脑区域腺苷水平明显升高。腺苷可诱导睡眠剥夺动物进入睡眠状态[13]。腺苷受体激动剂能抑制胆碱能神经元的发放频率,胆碱能神经元发放冲动可促进觉醒。而乙酰胆碱(Ach)在学习记忆的形成过程中扮演重要角色。动物实验中若在异相睡眠窗期间给予大鼠Ach抑制剂东莨菪碱,可明显降低大鼠在回避反应实验中的正确率,而在异相睡眠窗外给予则无此现象[14]。异相睡眠剥夺导致记忆受损某种程度上与海马区胆碱能递质的传递效率下降有关。

3.5 睡眠剥夺对突触的影响

研究发现,REM睡眠剥夺可特异性抑制海马CA1神经元长时程增强效应(LTP)的诱导,降低细胞膜兴奋性以及突触的可塑性,从而影响机体学习记忆功能[15,16]。国内有研究报道REM睡眠剥夺刺激可严重降低海马CA3区突触素Ⅰ的表达,但若刺激持续存在,机体为维持其空间的学习记忆及判断能力可产生适应性改变而相应增加突触素水平,使得突触素表达升高。

3.6 睡眠剥夺对基因的影响

现有证据表明,在睡眠剥夺期间与清醒期间有着不同的基因表达。在清醒或睡眠剥夺期间发现有44个基因上调,睡眠期间有10个基因上调。其中与神经科紧密相关的基因有:(1)囊泡和突触相关基因:嗜铬粒蛋白C(Chro-mogranin C),突触结合蛋白Ⅳ(Synaptotagmin Ⅳ);(2)神经递质和激素受体:肾上腺素受体α1A和b2,GABAa受体b3,谷氨酸NMDA受体2A,谷氨酸AMPA受体GluR2和GluR3,烟碱性胆碱能受体b2,甲状腺素受体TRb;(3)神经递质转运体:谷氨酸/天门冬氨酸转运蛋白GLAST,Na^+/Cl^-转运蛋白(NTT4/Rxt1);(4)脑源性神经营养因子BDNF等[17]。同时脑内的一些应激相关基因也上调如HSP60、HSP70[18,19]。

3.7 睡眠剥夺的临床应用

随着睡眠剥夺研究的不断深入,睡眠剥夺已被应用于临床一些领域。由于睡眠剥夺可降低中枢癫痫阈值从而引起脑电图癫痫性放电或临床发作,因此能够大幅提高脑电图痫性放电的阳性率,用于癫痫的辅助诊断[20]。

综上所述,与神经科相关的睡眠剥夺研究已经取得了广泛的成果。然而目前对于睡眠剥夺对神经系统影响的各种机制尚未明确,关于睡眠剥夺与脑血管疾病的研究报道甚少。因此,对于睡眠剥夺对机体产生影响的机制以及睡眠剥夺在新领域的研究将成为人们下一个探索的目标。

参 考 文 献

[1] Bonnet MH,Arand DL. Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation[J]. Sleep Med Rev,2003;7:297-310.

[2] Manaceine M. Quelques observations experimentales sur l'influence de l'insomnie absolue[J]. Arch Ital Biol,1894;21:322.

[3] 赵忠新.临床睡眠障碍学[M]. 第二军医大学出版社,2003.60.

[4] Mendelson WB,Guthrie RD,Frederick G,et al. The flower pot technique of rapid eye movement(REM) sleep deprivation[J]. Pharmacol Biochem Behav,1974;2:553-556.

[5] Pi é rard C,Liscia P,Philippin JN,et al. Modafinil restores memory performance and neural activity impaired by sleep deprivation in mice[J]. Pharmacol Biochem Behav,2007;88:55-63.

[6] Fenzl T,Romanowski CP,Flachskamm C,et al. Fully automated sleep deprivation in mice as a tool in sleep research[J]. J Neurosci Meth,2007;166:229-235.

[7] Gilliland MA,Bergmann BM,Rechtschaffen A.Sleep deprivation in the rat:VIII High EEG amplitude sleep deprivation[J]. Sleep, 1989;12(1):53-59.

[8] HakkiOnen S,Alloui A,Jourdan D,et al. Effects of rapid eyemovement(REM)sleep deprivation on pain sensitivity in the rat[J]. Brain Res,2001;900:261-267.

[9] Kundermann B,DiplPsych,Spernal J,et al. Sleep deprivation affects thermal pain thresholds but not somatosensory thresholds in healthy volunteers[J]. Psychosom Med,2004;66:932-937.

[10] Rodin EA,Luby ED,Gottleib JS. The electroencephalogram during prolonged experimental sleep deprivation[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol,1962;14:544-551

[11] Naitoh P, Pasnau RO,Kollar EJ. Psychophysiological changes after prolonged deprivation of sleep[J]. Biol Psychiatry,1971;3:309-320

[12] Basheer R,Magner M,McCarley RW,et al. REM sleep deprivation increases the levels of tyrosine hydroxylase and norepinephrine transporter mRNA in the locus coeruleus[J]. Brain Res Mol Brain Res, 1998;57:235-240.

[13] Porkka-Heiskanen T,Strecker RE,McCarley RW. Brain site-specificity of extracellular adenosine concentration changes during sleep deprivation and spontaneous sleep: an in vivo microdialysis study [J]. Neuroscience,2000;99:507-517.

[14] Maquet P. The role of sleep in learning and memory[J]. Science, 2001;294:1048-1052.

[15] McDermott CM,LaHoste GJ,Chen C,et al. Sleep deprivation causes behavioral,synaptic,and membrane excitability alterations in hippocampal neurons[J]. J Neurosci,2003;23(29):9687-9695

[16] Campbell IG,Guinan MJ,Horowitz JM. Sleep deprivation impairs Long-Term Potentiation in rat hippocampal slices[J]. J Neurophysiol,2002;88:1073-1076.

[17] 叶晨静,赵忠新. 快速眼球转动期睡眠剥夺对大鼠学习、记忆能力及其海马组织脑源性神经营养因子表达的影响[J].第二军医大学学报,2007;28(1):82-86.

[18] Cirelli C,Tononi G. Gene expression in the brain across the sleep-waking cycle[J]. Brain Res,2000;885(2):303-321.

[19] Cirelli C. How sleep deprivation affects gene expression in the brain:a review of recent findings[J]. J Appl Physiol,2002;92(1):1-2.

[20] Gyorgy I. Epilepsy in childhood:diagnosis and therapy[J]. Orv Hetil,2005;146(20):1003-1008.