

睡眠

黄龙文 研究员

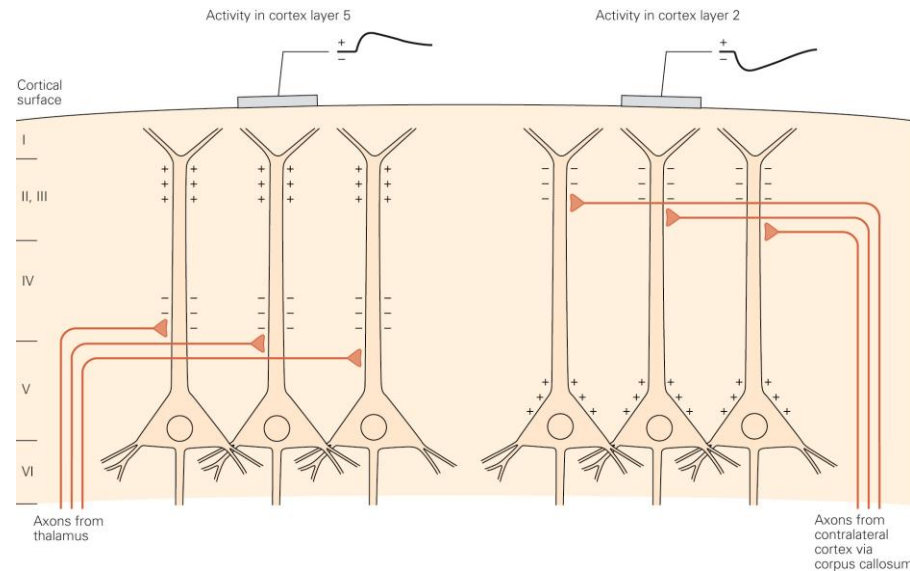
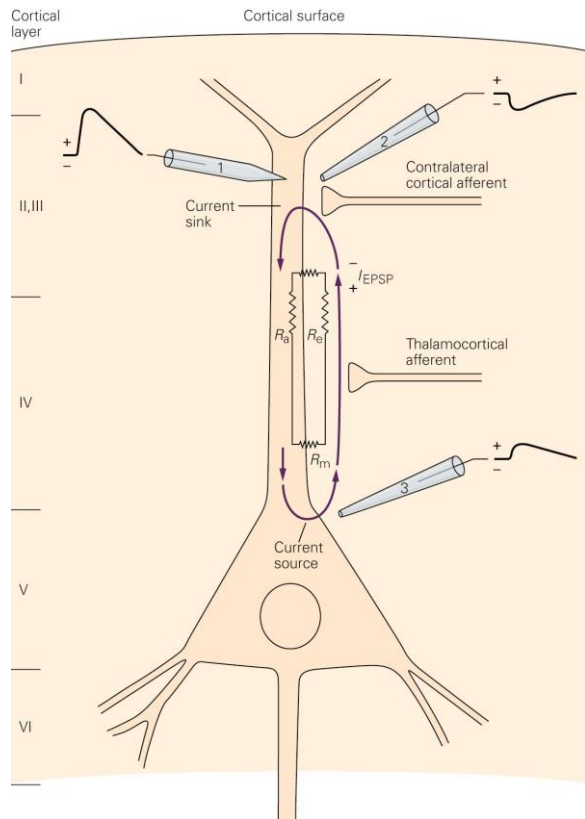
生物物理研究所

huanglongwen@ibp.ac.cn

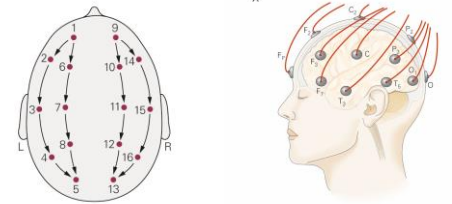
- 1.睡眠的相关概念与基本阶段
- 2.节律
- 3.睡眠的神经机制

- 1.睡眠的相关概念与基本阶段
- 2.节律
- 3.睡眠的神经机制

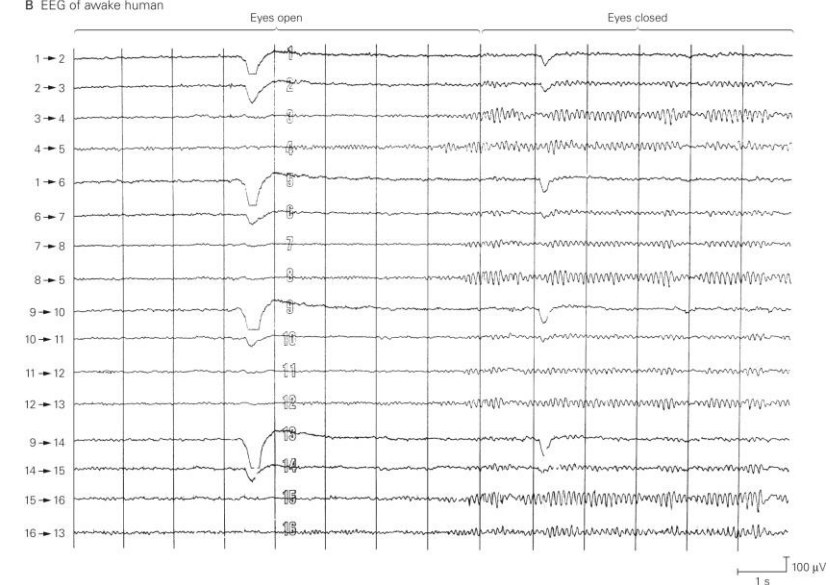
脑电图 (EEG) 可以测量大脑皮层的场电位活动



A Standard electrode placement

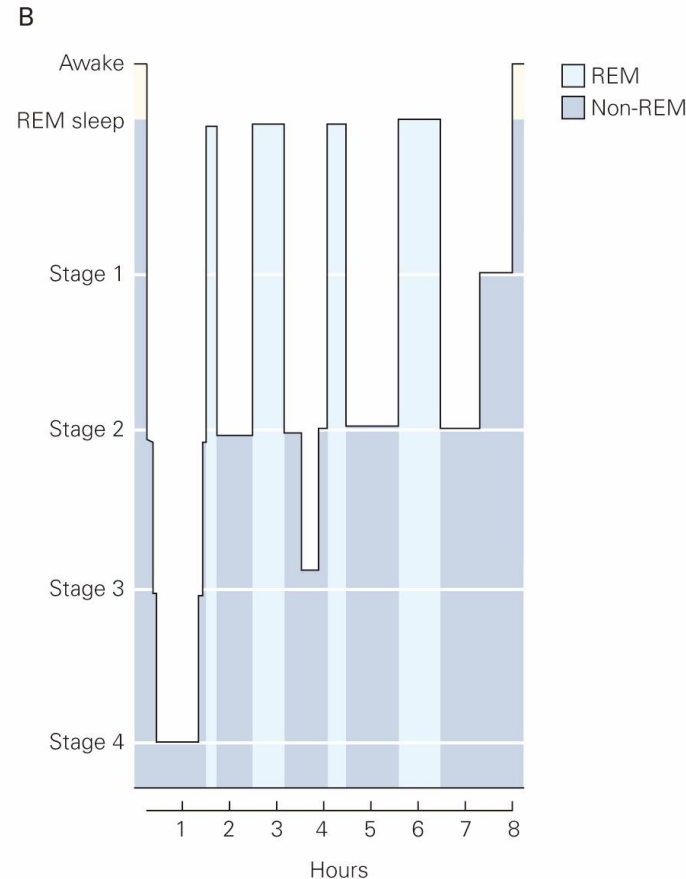
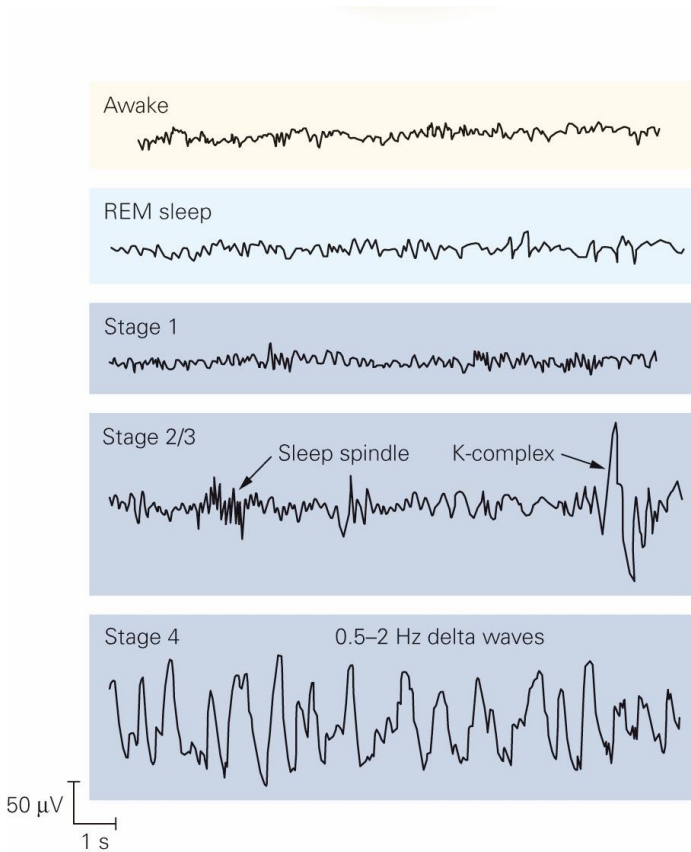


B EEG of awake human



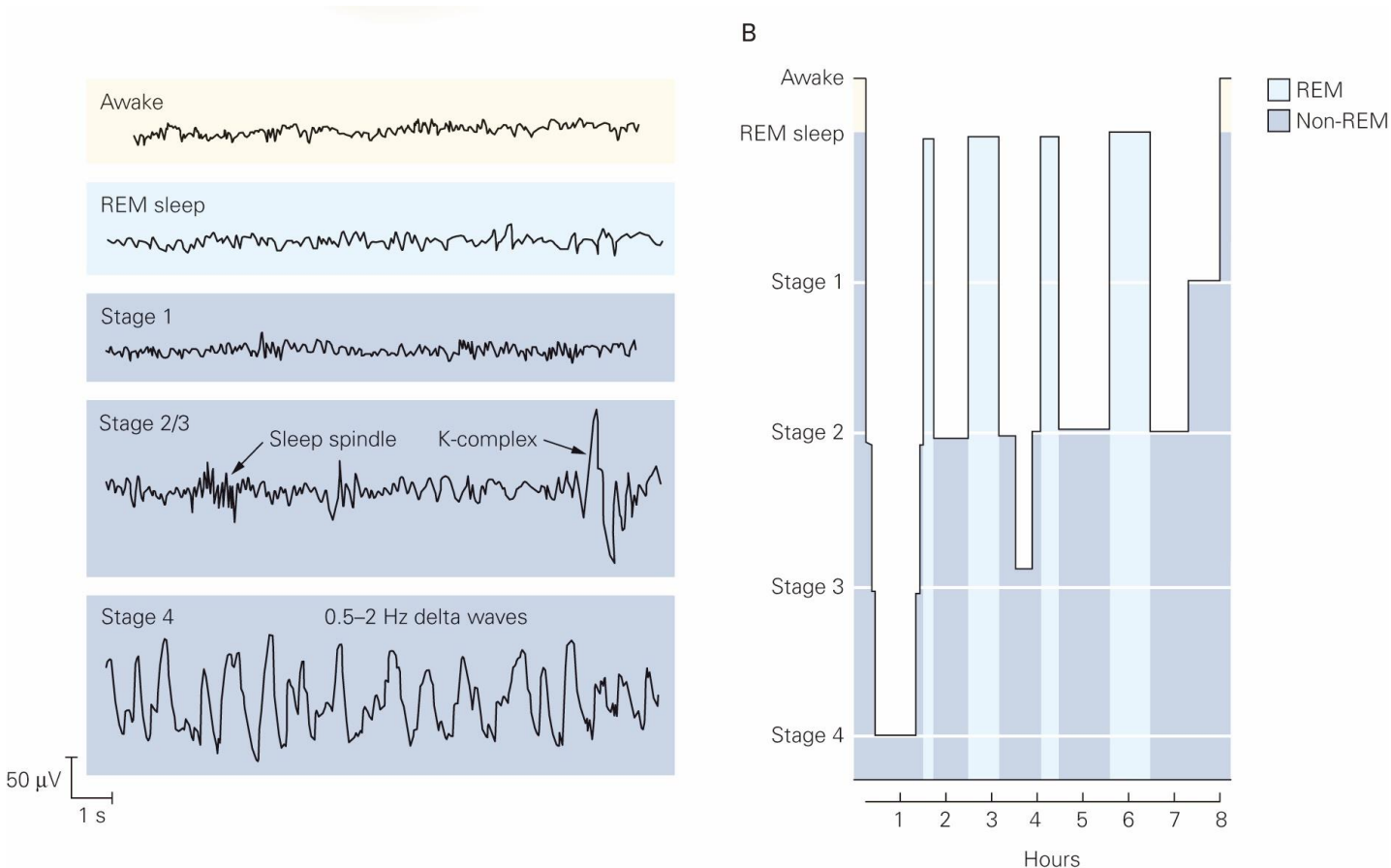
- 突触活动在细胞外产生电场的流 (sink) 和源 (source) , 并被胞外电极记录到其信号 (但电压变化幅度远远小于跨膜电压) 。
- 皮层中锥体细胞的顶端树突与皮层表面垂直, 并接受大量突触输入。
- 位于大脑表面电极 (EEG中) 记录到的电压信号会进一步被脑组织/颅骨所影响 (衰减/滤波) , 因而幅度通常较小, 且仅能捕捉到较慢的神经活动 (如突触电流) 。

睡眠过程中脑的整体活动产生显著变化



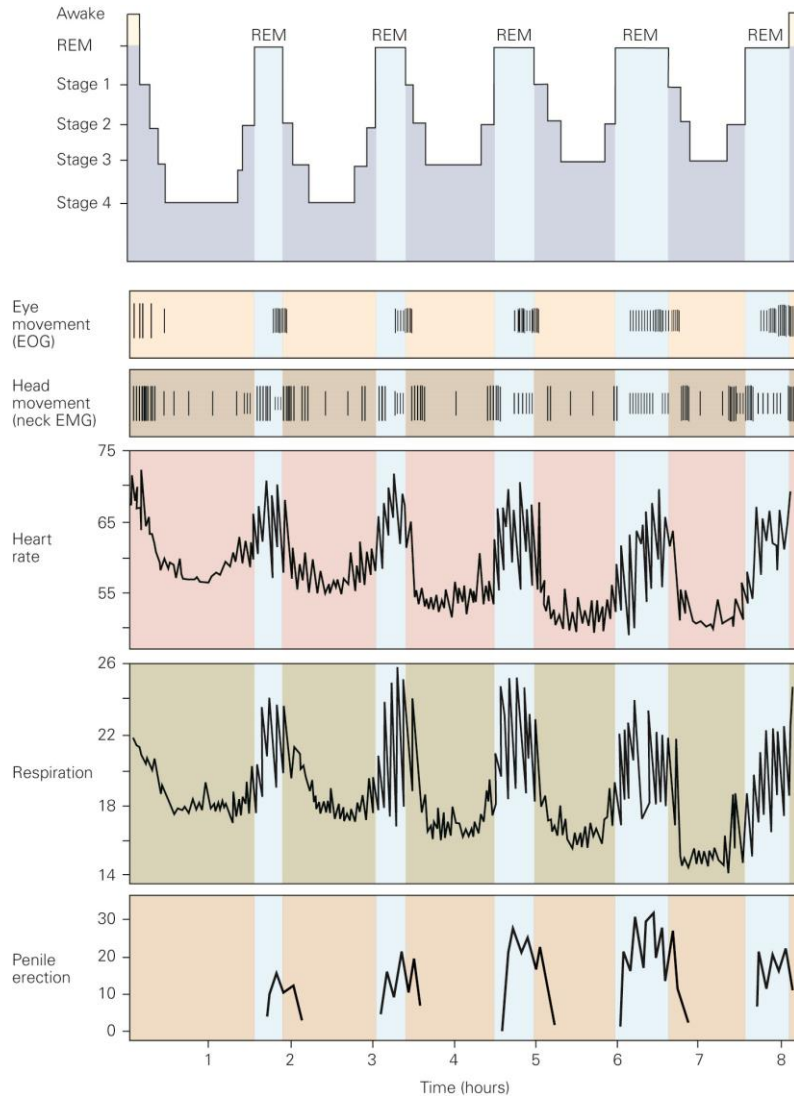
- 睡眠共分为5个阶段：4个非快速眼动睡眠（non-REM）阶段、1个快速眼动睡眠（REM, rapid eye movement）阶段
- 阶段1：清醒（wakefulness）与睡眠的过渡阶段，清醒时较多的高频活动在此阶段减少
- 阶段2：开始出现纺锤波（spindle wave，持续1-2s，7-15Hz的振荡）和K-complex，神经元普遍处于超极化状态，皮层和丘脑间呈现较慢的同步振荡
- 阶段3：delta波（0.5-4Hz）比重增加，皮层和丘脑间的同步振荡增强
- 阶段4：最深度的睡眠，delta波比重达到50%以上
- 阶段3-4也被称为慢波睡眠（slow-wave sleep）
- REM阶段：眼球快速移动，脑电和清醒阶段相似（高频率、低振幅），伴随着丰富梦境

睡眠过程伴随着REM和non-REM睡眠的循环



- 从清醒发展到阶段4睡眠约需30min，并维持阶段4睡眠约30分钟，之后会迅速回到阶段1，并从阶段1进入REM睡眠。
- 每晚，REM和non-REM睡眠的切换约4-5次
- 随着non-REM睡眠和REM睡眠循环次数变多，non-REM睡眠的深度变浅，REM睡眠的持续时间增加

睡眠过程中生理活动产生显著变化

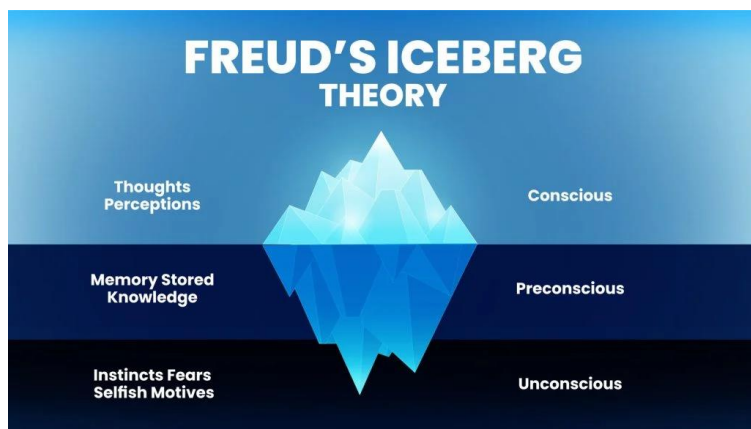


- 阶段1：清醒与睡眠的过渡阶段
- 阶段2：肌张力下降，眼睛缓慢前后滚动，呼吸变缓、变规律，体温下降
- 阶段3、4：呼吸继续变缓、变规律，心跳减慢，肌肉舒张，体温缓慢下降。
- REM阶段：肌张力几乎全部失去（脊柱的运动神经元被抑制），存在快速眼动，体温继续下降，男女性均具有对应性唤醒的生理反应

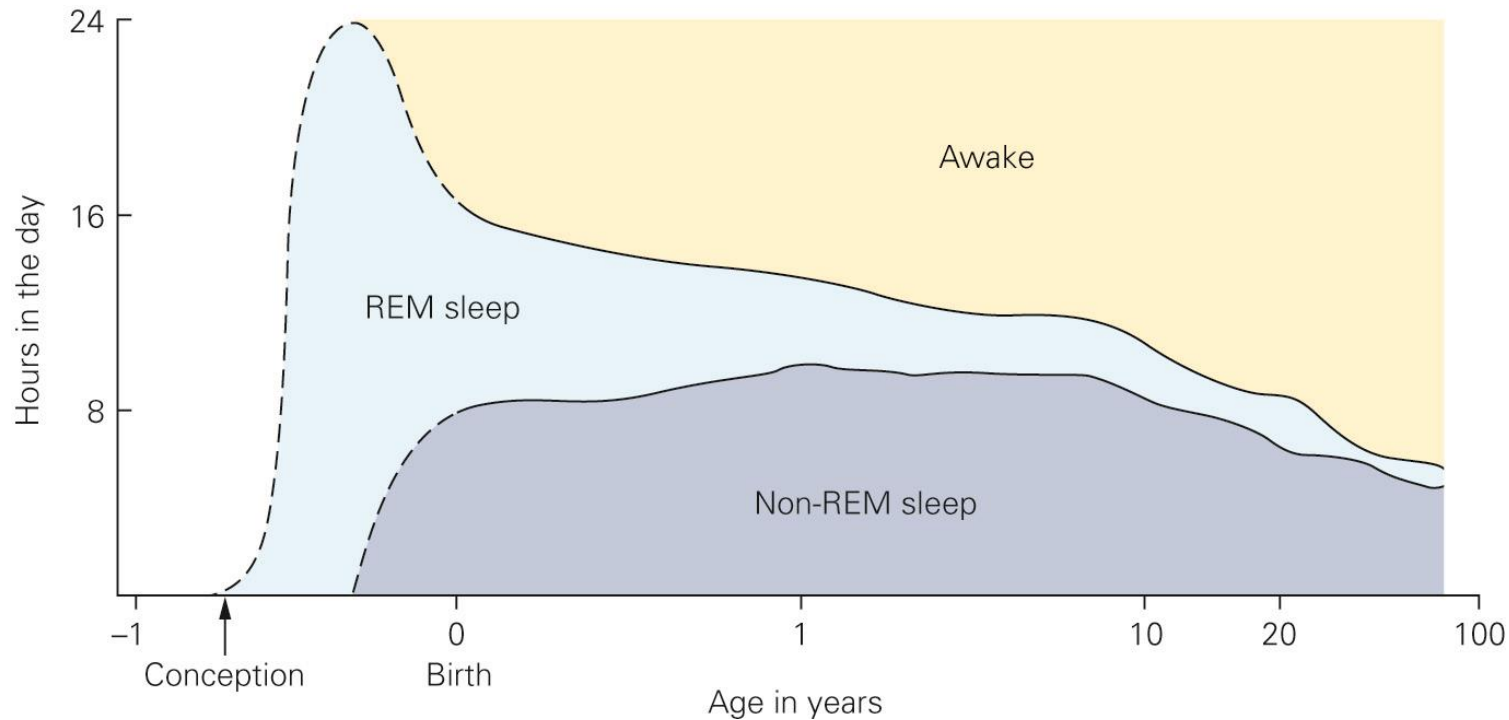
REM和non-REM睡眠呈现出不同的梦境



- 人们可能认为梦境的场景通常是偶然的、离奇的，而且能够在很短的时间内完成现实中很长的事件
- 然而，数据分析显示：
 - 大多数梦境反映现实生活中的场景或事件
 - 只有少数梦境包含离奇内容
 - 有些梦境会有规律的周期性发生
 - 梦境中的时间和现实的时间接近
- 通常，仅有在醒来前发生的梦境可以被记住
- REM梦境：较长，具有视觉性和一定的情绪性，通常不与本人现实生活直接相关
- Non-REM梦境：较短，视觉性和情绪性较弱，更强的概念性（想法），通常和本人现实生活相关
- 梦境中伴随着视觉（几乎100%）、听觉（65%）、本体感觉（8%）、温觉（4%）的体验；触觉、嗅觉、味觉体验（各1%）等较少
- 梦境中的情绪性内容包括焦虑（14%）、吃惊（9%）、开心（7%）、悲伤（5%）、羞愧（2%）等



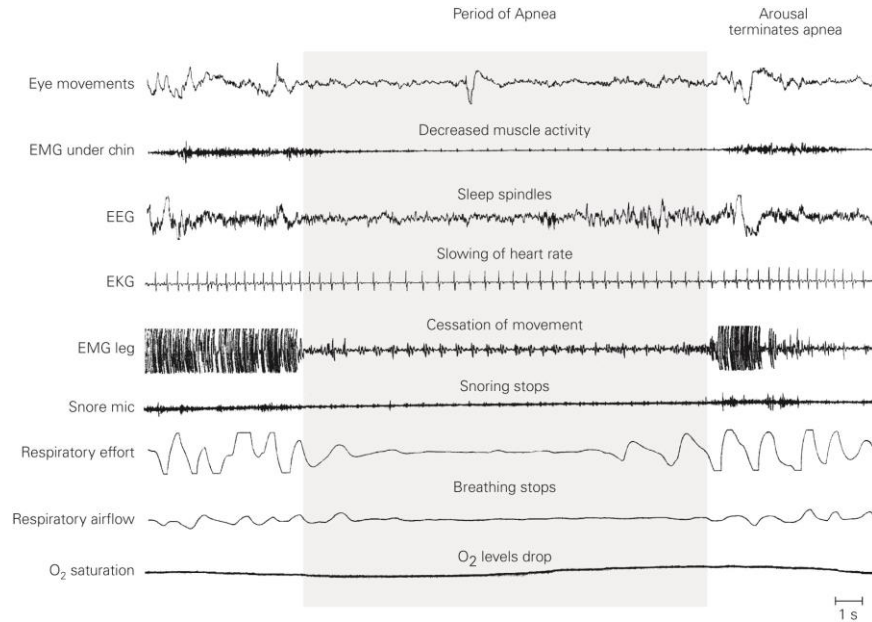
睡眠随年龄增长呈现显著变化



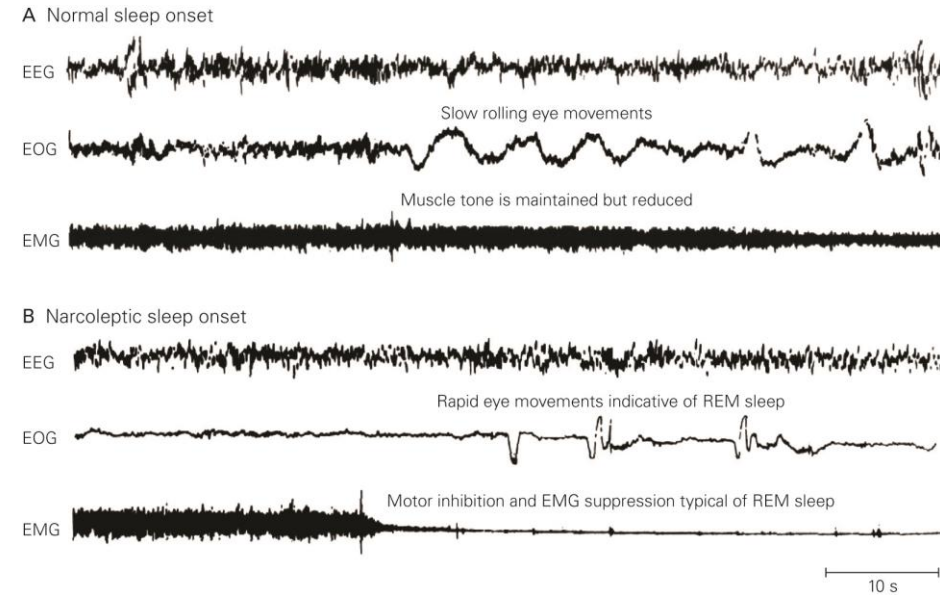
- 婴儿阶段，睡眠时间充足（16-18小时），且几乎随机分布在全天，且一半以上是REM睡眠
 - 由于REM睡眠时神经活动接近清醒，因此这些活动可能对于神经回路的发育（activity-dependent development）有重要意义
- 约4个月起，睡眠开始呈现昼夜节律
- 3-5岁：睡眠时间降到10-12小时，在此期间阶段3、阶段4很显著（delta波较多），因此儿童较难被惊醒（深度睡眠）
- 随着年龄增长，睡眠深度（阶段3、阶段4）变浅（尤其在老年人中），睡眠时间变得碎片化，伴随着白天的困意增加

常见的睡眠障碍

睡眠呼吸障碍

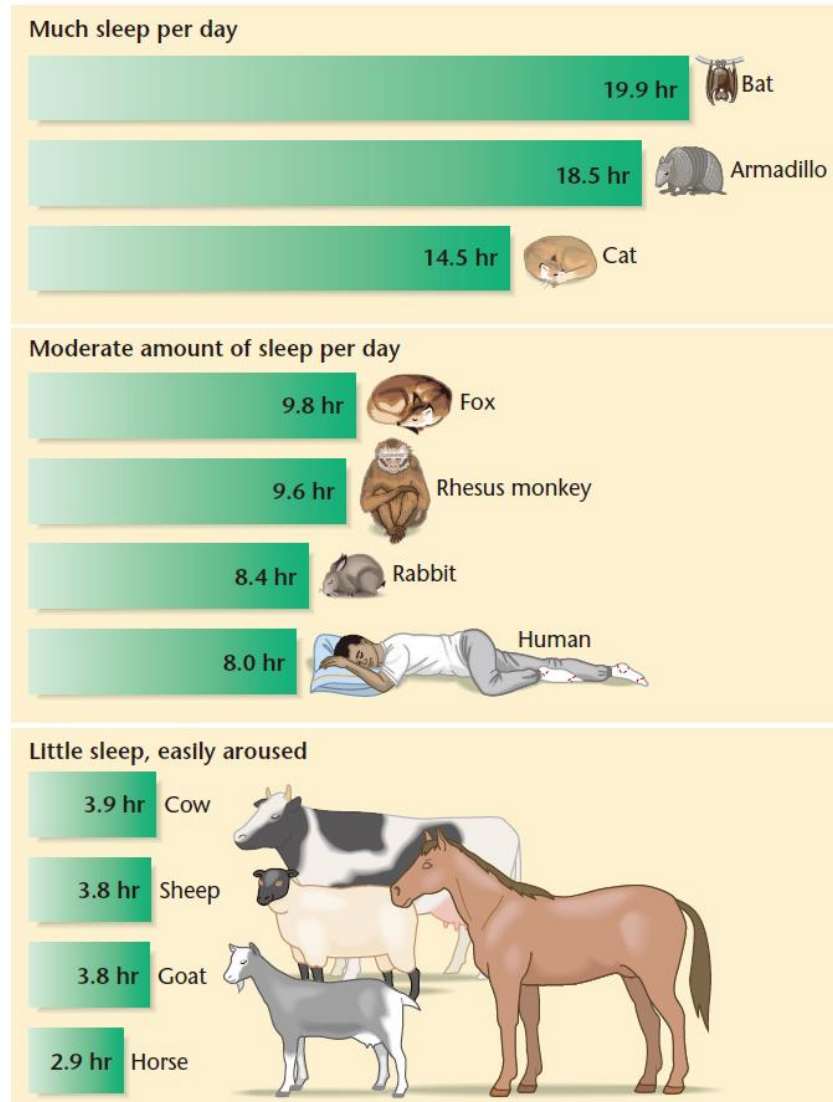


猝睡症



- 约1/2人群有偶尔的睡眠障碍，约1/5人群有持续的睡眠障碍
- 大多数人是因为生活习惯等原因导致睡眠障碍；但也有睡眠障碍与抑郁、药物滥用等相关
- 睡眠-清醒、或睡眠不同阶段的转化引起的睡眠障碍：失眠症（insomnia）、猝睡症（narcolepsy）
- 特定神经环路的异常引起的睡眠障碍：猝倒（cataplexy，清醒状态下突然失去肌张力），REM行为障碍（REM behavior disorder，在做梦时会运动或跳起），睡眠呼吸障碍（apnea）等，与运动通路失调相关
- 昼夜节律失调相关的睡眠障碍：睡眠时相延迟/提前（delayed/advanced sleep phase disorder）
- 伴随着不当行为的睡眠：异态睡眠症（parasomnias），包括夜惊症（night terror）、梦游等

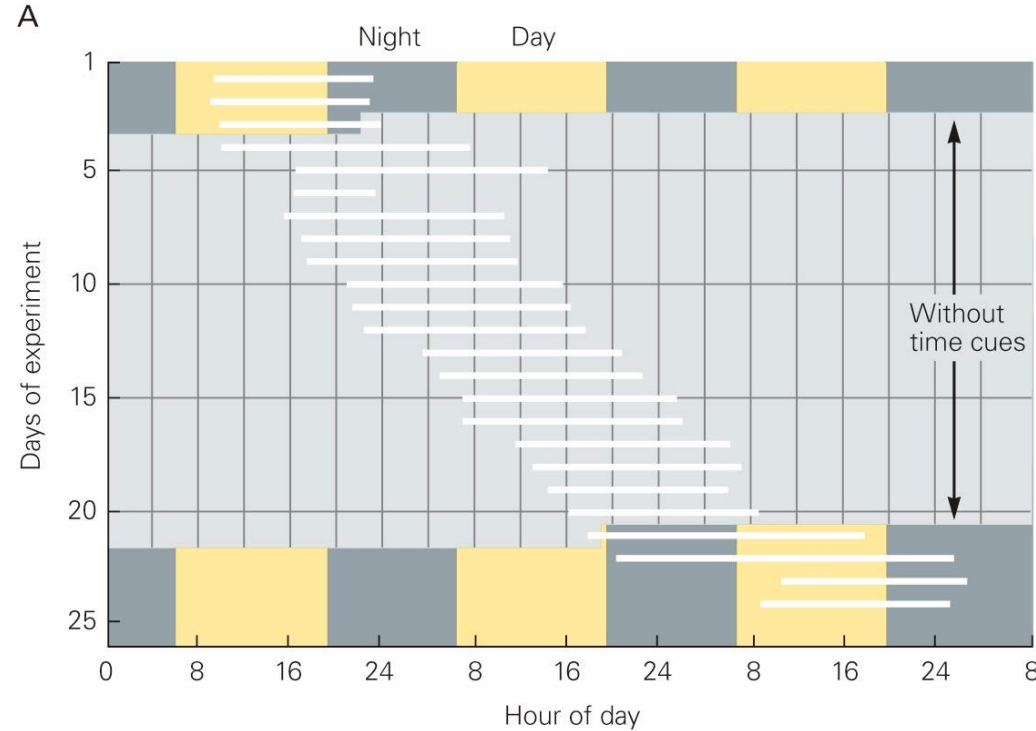
睡眠的普遍性与特殊性



- 几乎所有动物都有睡眠现象
- 不同的动物睡眠习惯差别很大
 - 睡眠时间长短
 - 睡眠地点（灌木丛、开阔地、洞穴）
 - 成群睡眠
 - 左右半球交替睡眠（如海豚，允许游泳？）
 - 昼夜习性
- Non-REM睡眠与REM睡眠
 - 所有哺乳动物都有non-REM睡眠，几乎所有哺乳动物都有REM睡眠
 - 鸟类具有non-REM和REM睡眠，但在REM睡眠期间肌张力会维持（允许栖息）
 - 鱼、两栖、爬行类观察到类似non-REM睡眠状态

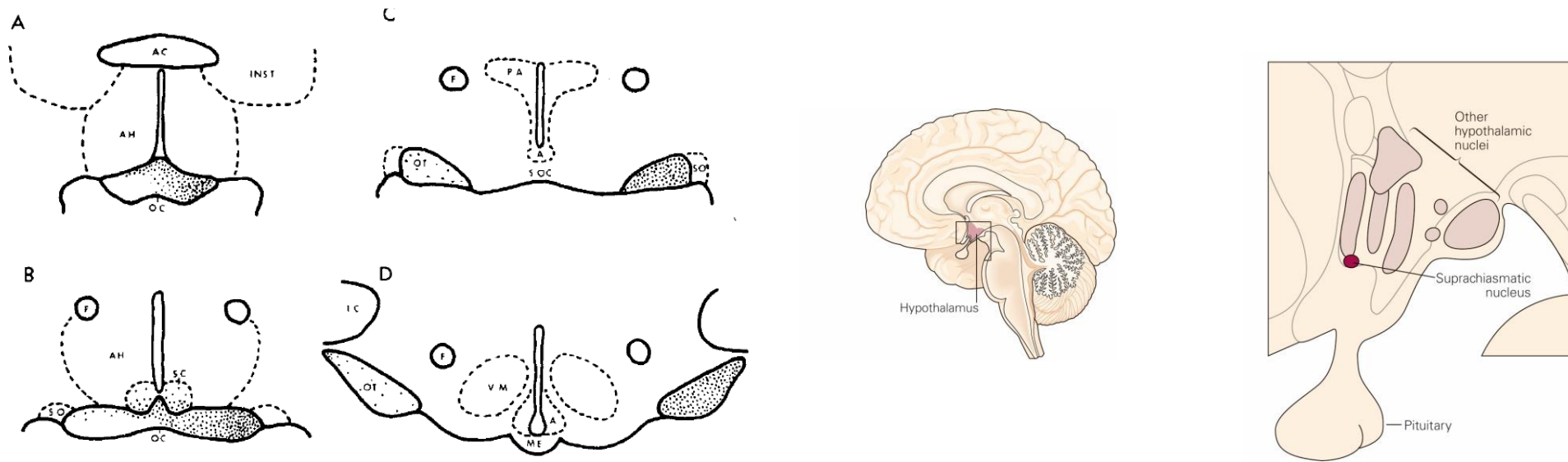
- 1.睡眠的相关概念与基本阶段
- 2.节律
- 3.睡眠的神经机制

昼夜节律由外界因素和内在节律共同驱动



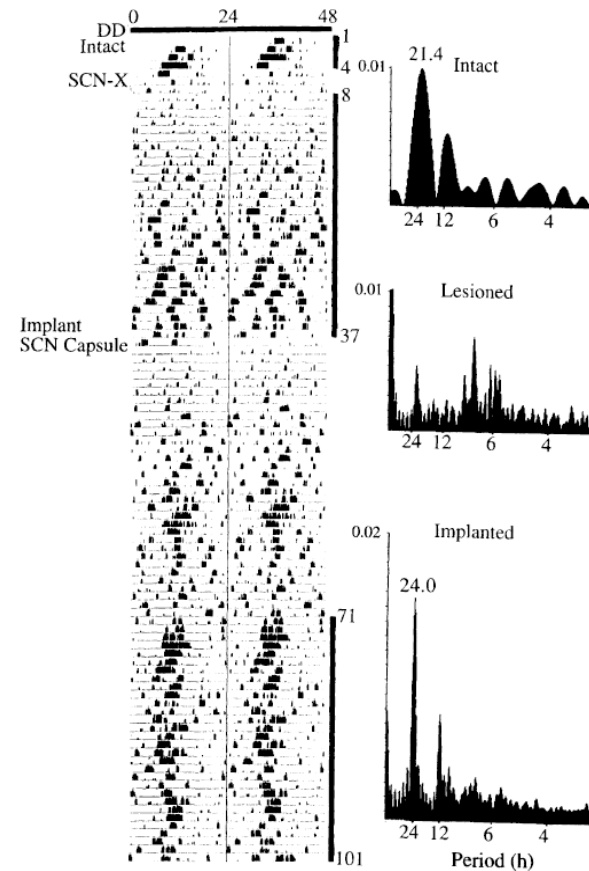
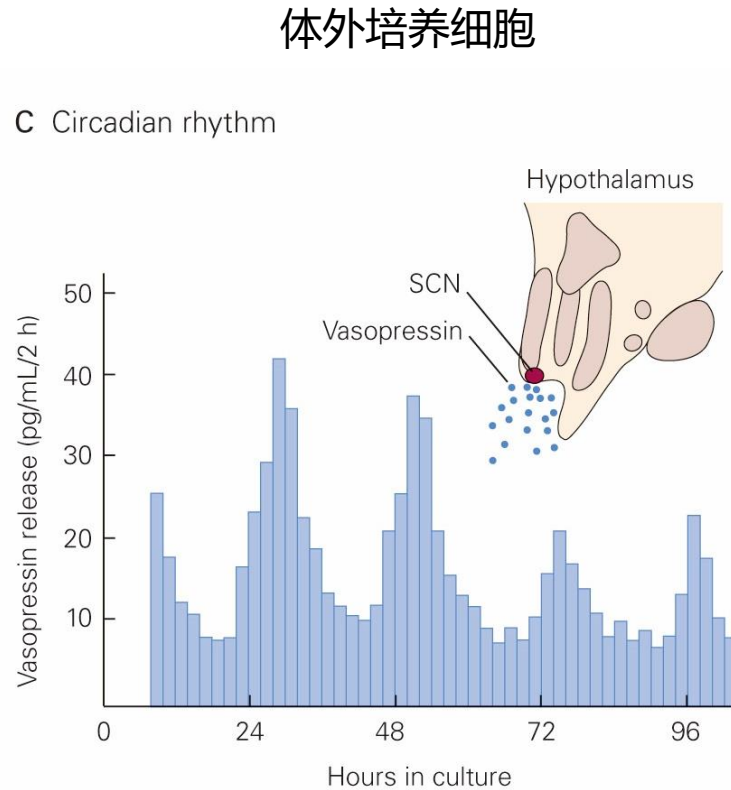
- 1965年：人类被试志愿者在没有任何时间线索的环境中仍然保持了昼夜节律，但是会变长（例如，25小时）
- 大脑需要将内在节律与外界昼夜变化同步化，来调控睡眠等昼夜节律

视网膜-视交叉上核通路呈递外界光强信号



- 视网膜中一部分视网膜神经节细胞可以投射到下丘脑（hypothalamus）的视交叉上核（suprachiasmatic nucleus, SCN），对外界的光照强弱作出反应：“意识下视觉信息通路”

视交叉上核的神经活动呈现内在昼夜节律



SCN损伤仓鼠

SCN损伤后移植

- 体外培养的视交叉上核神经元的活动呈现昼夜节律
- 视交叉上核损伤的动物失去睡眠-清醒周期（睡眠总量不变，但睡眠时间随机）
- 视交叉上核的移植可以拯救昼夜节律的表型

果蝇内在节律的分子机制：Per/Tim-Clk/Cyc的负反馈

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2017



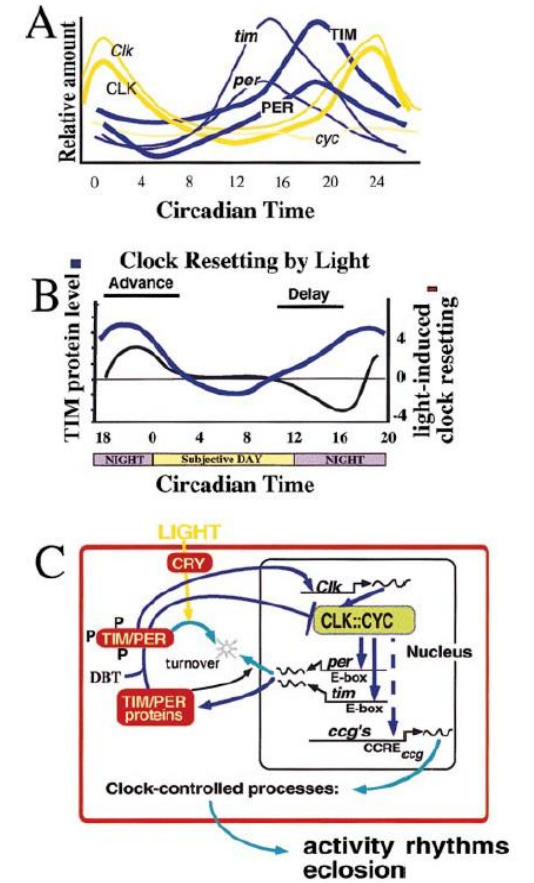
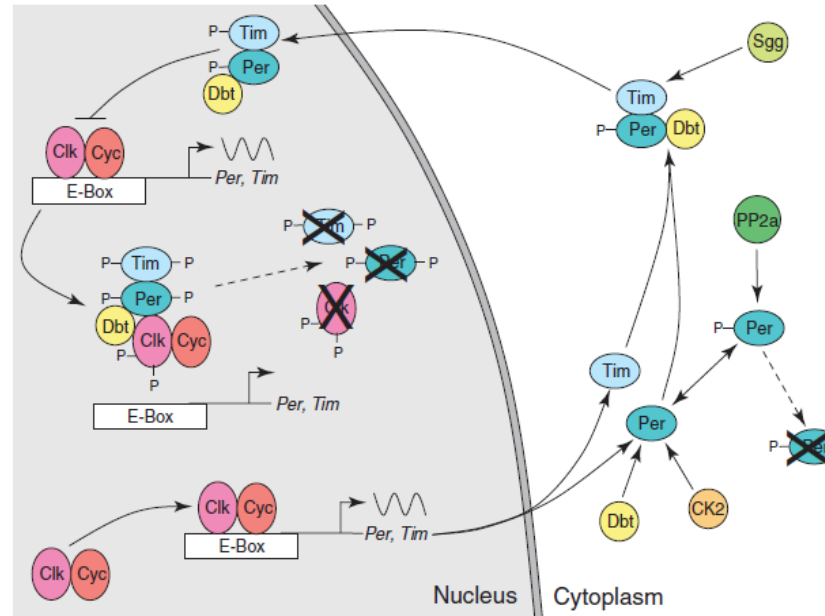
Jeffrey C. Hall
Prize share: 1/3



Michael Rosbash
Prize share: 1/3

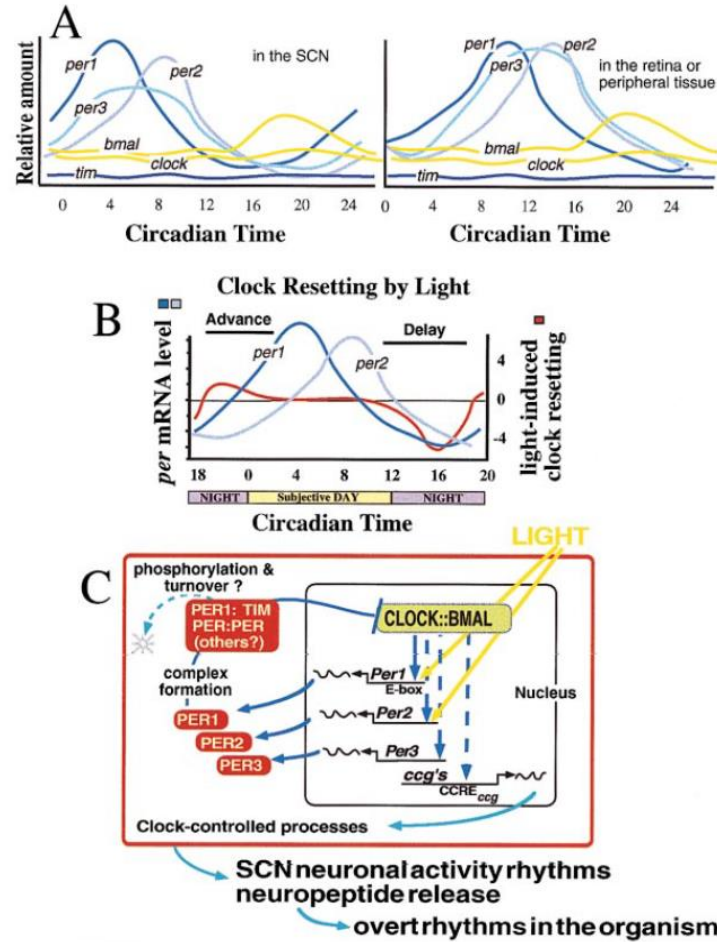


Michael W. Young
Prize share: 1/3



- Clk/cyc启动*Per*和*Tim*的转录（中午-夜间初期）
- *Per*和*Tim* RNA在夜间达到峰值，蛋白在夜间末期达到峰值（*Dbt*和*CK2*导致*Per*被磷酸化从而不稳定，但*Tim*和*PP2a*可以使*Per*变得稳定）
- *Tim*-*Per*-*Dbt*复合物中*Tim*和*Per*被磷酸化后会进入细胞核，并对*Clk*/*cyc*的转录起到抑制作用
- 延迟负反馈导致周期的产生

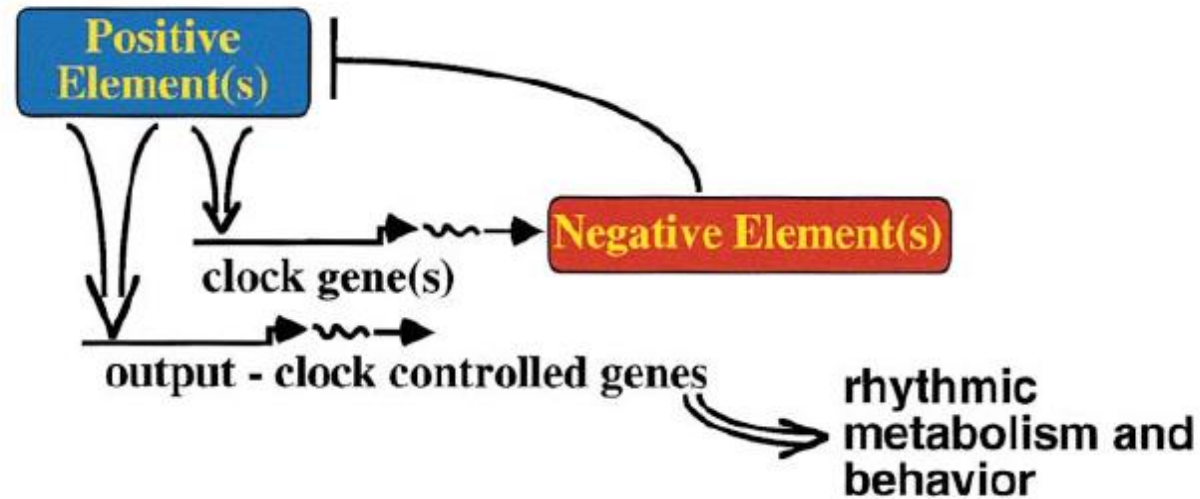
小鼠内在节律的分子机制具有高度相似性



- 负反馈调控机制与果蝇高度相似
- 其中一些基因具有同源性

昼夜节律产生的分子逻辑

Common Elements in the Design of Circadian Oscillators



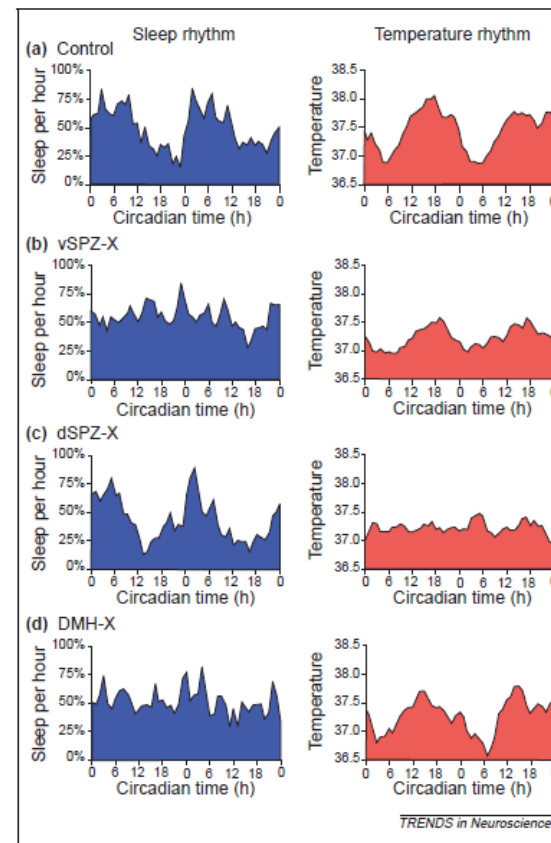
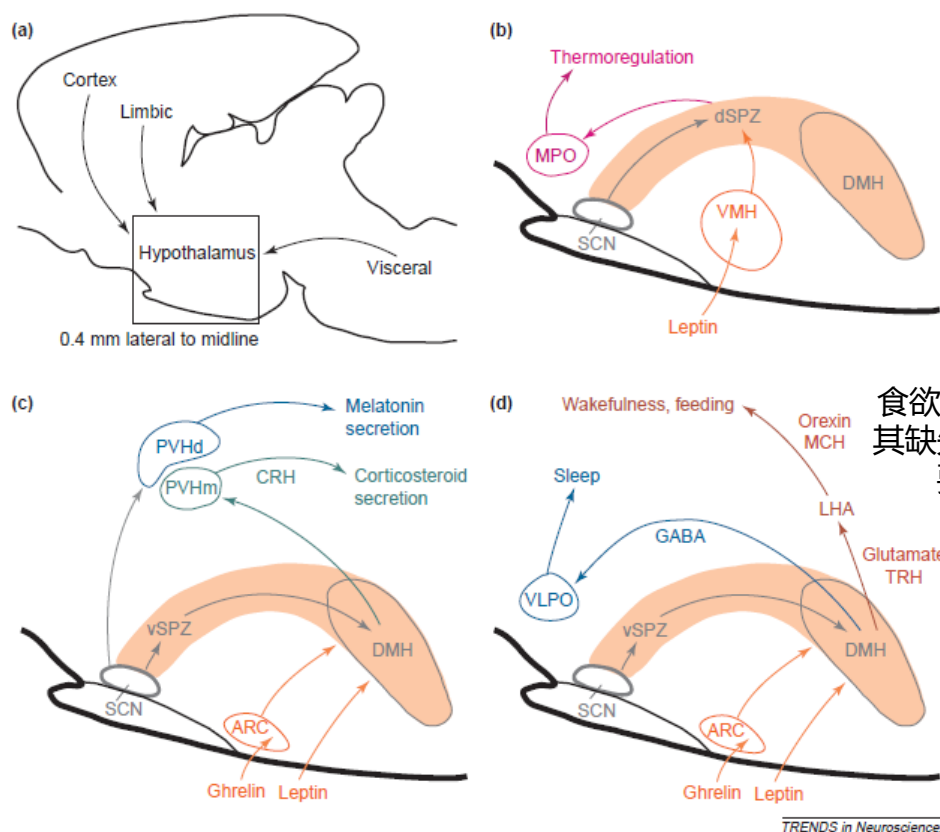
Positive elements in circadian loops:

kai A in *Synechococcus*
WHITE COLLAR-1 & WC-2 in *Neurospora*
CLK & CYC in *Drosophila*
CLOCK & BMAL1 (MOP3) in mammals

Negative elements in circadian loops:

kaiC in *Synechococcus*
FREQUENCY in *Neurospora*
PERIOD and TIMELESS in *Drosophila*
PER1, PER2, PER3 (& TIMELESS?) in mammals

视交叉上核是大脑的昼夜节律的控制中心



- SCN接受来自皮层、边缘系统和脏器系统的输入
- SCN将节律信息投射到多个下游脑区，调控睡眠及其它生理系统
- SCN-dSPZ通路在体温的节律调节中起作用
- SCN-vSPZ-DMH通路在睡眠、进食、运动、激素等节律相关的行为调控中起作用
- DMH的下游VLPO和LHA对睡眠/清醒起到调控作用

1.睡眠的相关概念与基本阶段

2.节律

3.睡眠的神经机制

1.睡眠的神经调控

2.睡眠的功能

1.睡眠的相关概念与基本阶段

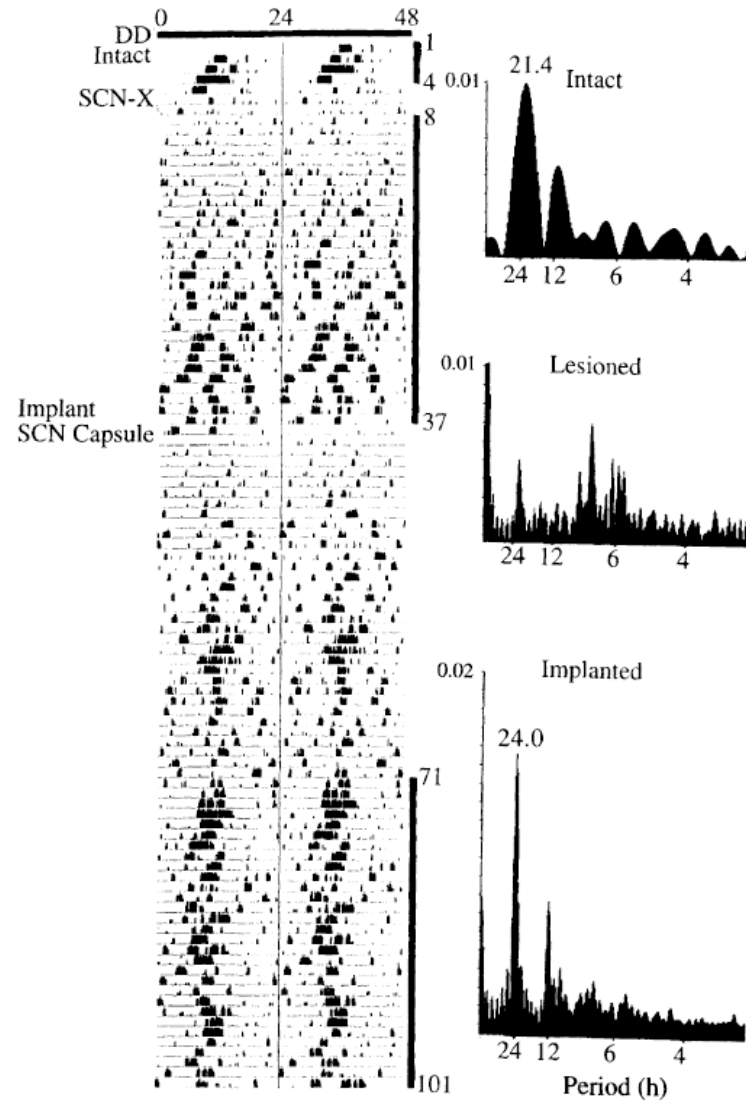
2.节律

3.睡眠的神经机制

1.睡眠的神经调控

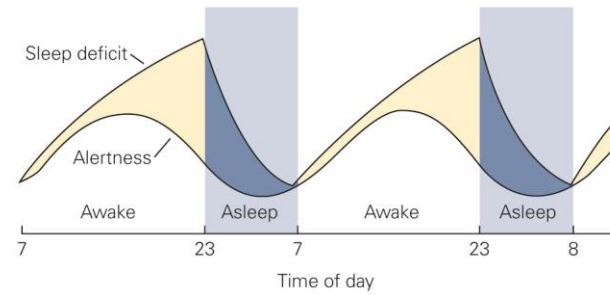
2.睡眠的功能

SCN不是睡眠所必须的

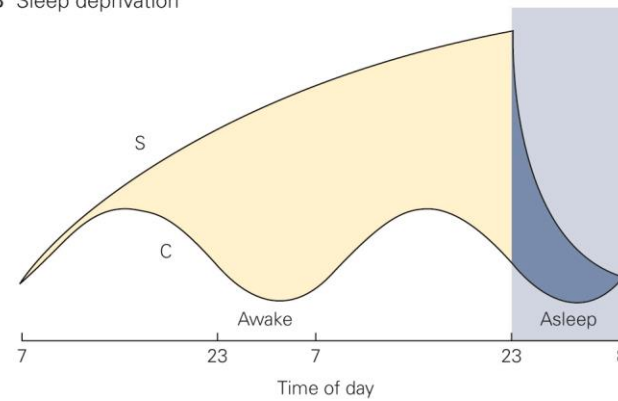


睡眠调控的模型

A Sleep/wake cycle

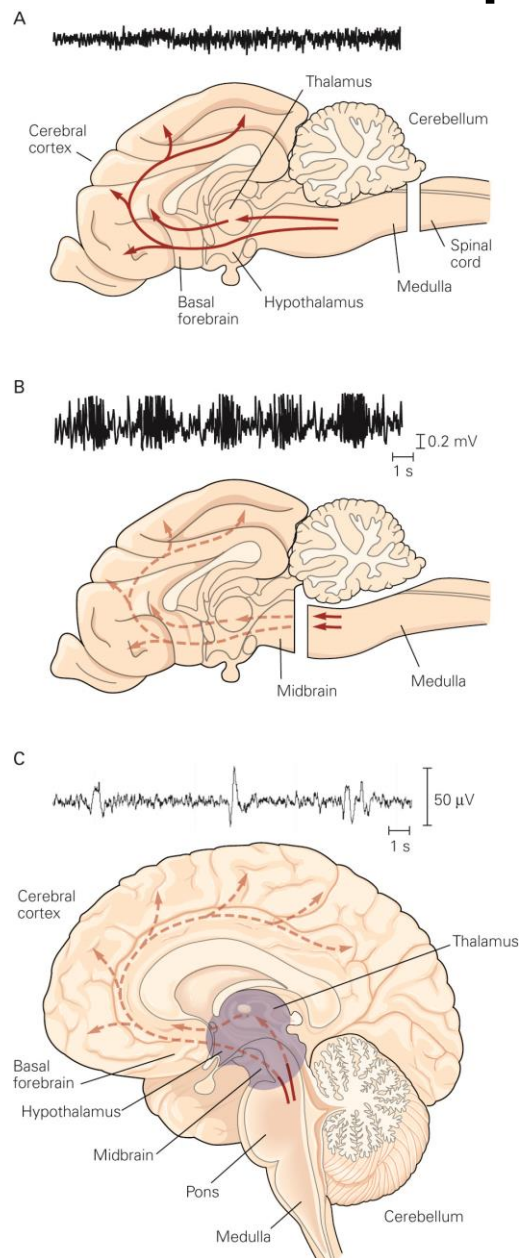


B Sleep deprivation



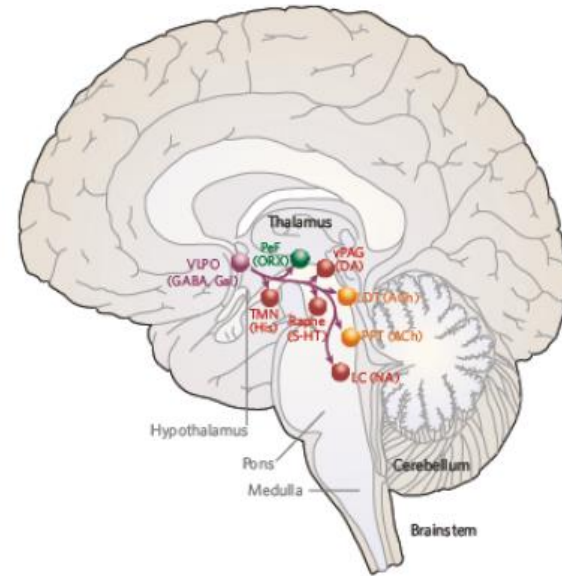
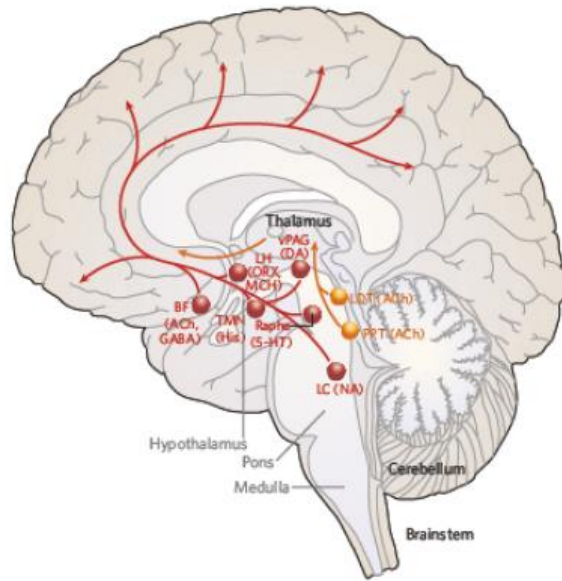
睡意 (sleepiness) 由睡眠缺乏程度和昼夜节律共同决定，两者的差值决定睡眠动机

上行觉醒系统控制睡眠/清醒



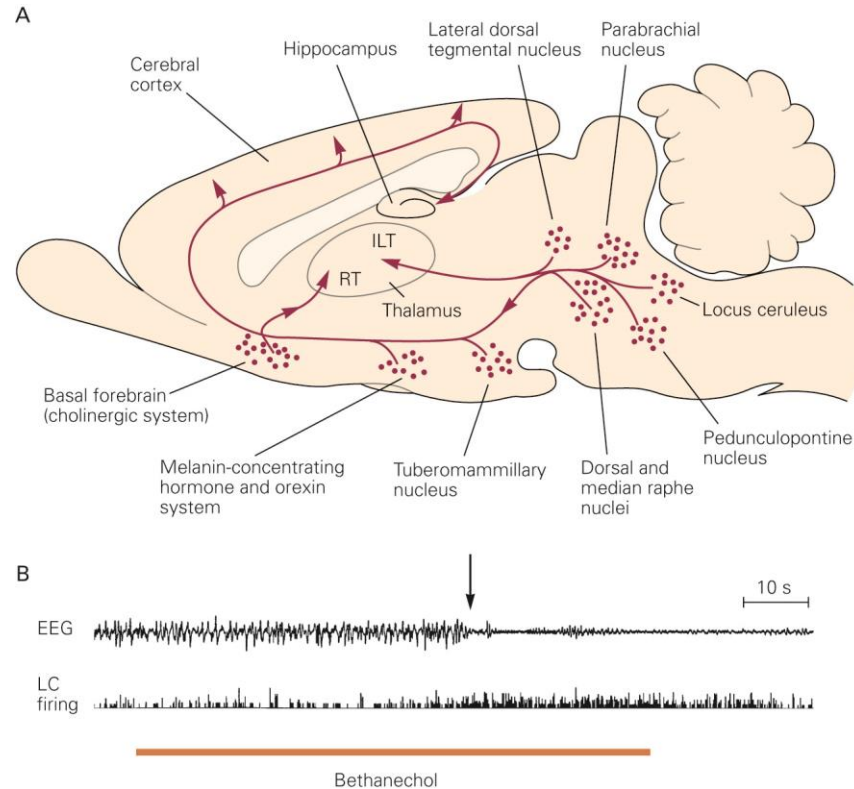
- 脑干网状结构 (brain stem reticular formation) 的损伤导致猫失去清醒状态。
- 刺激网状结构可以将睡眠中猫的EEG转化为清醒时的EEG
- 在脑桥中后段或延髓处做截断实验，不会导致动物失去清醒状态（但是会瘫痪）
- 在中脑做截断实验，会导致动物进入“类睡眠”状态，且无法清醒
- Moruzzi和Magoun提出脑桥喙端和中脑尾端为“网状激活系统”
- 目前，人们用上行觉醒系统 (ascending arousal system) 指代包括这部分脑区在内、对睡眠/清醒调节其重要作用的系统
- 脑桥喙端、中脑、丘脑、下丘脑等区域受损伤地病人可能会导致意识受损
- 越来越多的证据揭示，该系统同样会调控清醒 (wakefulness) 时不同程度的觉醒 (arousal) 状态

上行觉醒系统的两条主要通路



- 通路1（背侧通路，黄色）：最终达到丘脑
- 通路2（腹侧通路，红色）：通过外侧下丘脑，并整合下丘脑和基底前脑中的上行投射，最终投射向整个皮层
- 下丘脑中接受节律调控的核团（如VLPO）存在向上行觉醒系统的投射

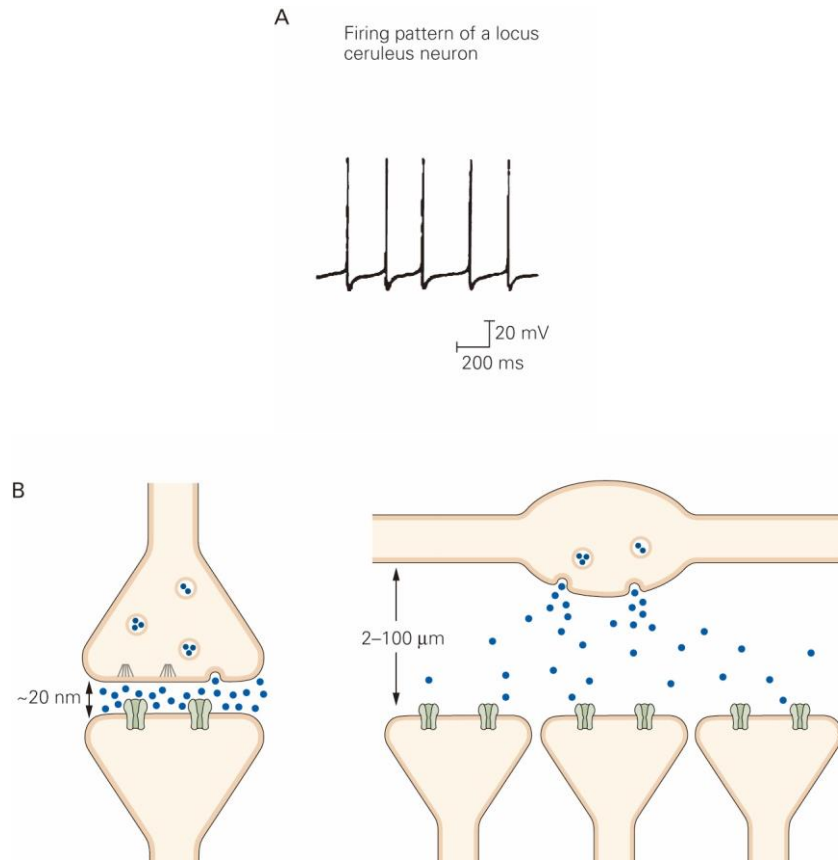
单胺类和胆碱类神经递质在睡眠/清醒调控中起关键作用



刺激蓝斑导致EEG呈现
出觉醒状态

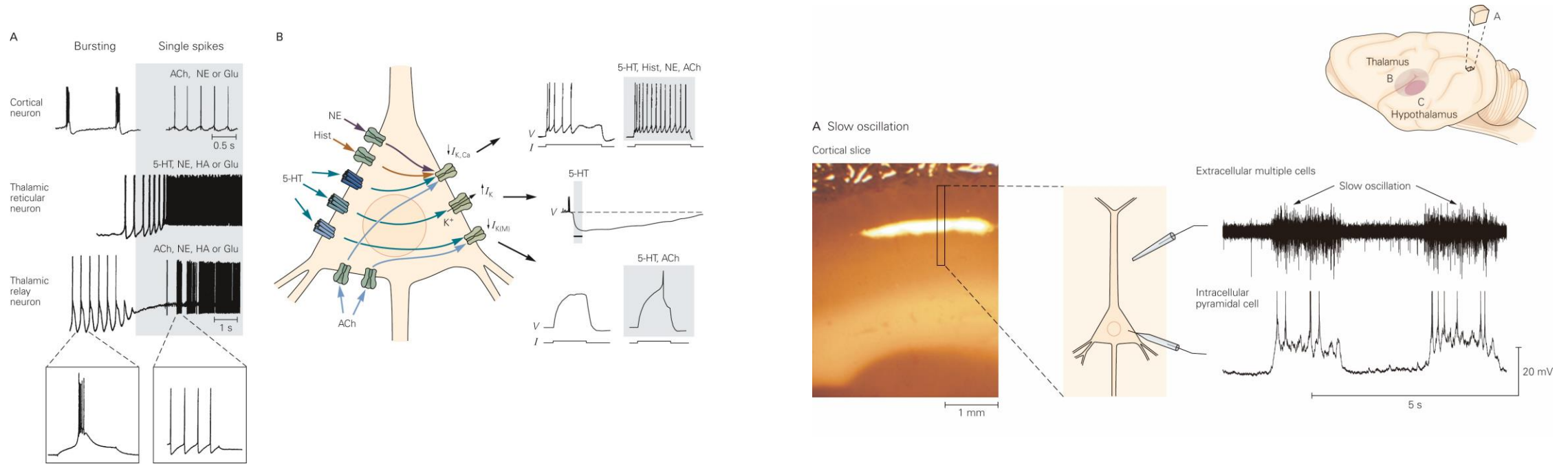
- 主要有4类核团：
 - Locus ceruleus (蓝斑)：去甲肾上腺素能细胞 (noradrenergic)
 - Dorsal and median raphe nuclei (背侧和内侧中缝核)：五羟色胺能细胞 (serotonergic)，部分多巴胺能细胞 (dopaminergic)
 - Pedunculopontine and laterodorsal tegmental nuclei (脑桥核和外背侧被盖核)：胆碱能细胞 (cholinergic)
 - Tuberomammillary nucleus (结节乳头体核)：组胺能细胞 (histaminergic)
 - 这些核团中的细胞具有非常广泛的投射模式，甚至几乎投射到整个中枢神经系统
- 除此之外，其他细胞也参与睡眠/清醒的调节：
 - 位于脑干的一些谷氨酸能或GABA能细胞
 - 位于下丘脑中的分泌食欲素 (orexin) 或黑色素聚集激素 (melanin-concentrating hormone) 的细胞
 - 位于基底前脑的胆碱能或GABA能的细胞

单胺类和胆碱类神经递质在睡眠/清醒调控中起关键作用



- 单胺能神经元在离体状态下通常呈现出自发动作电位，可能是为了向投射脑区持续释放递质
- 有些单胺能细胞不会同下游细胞形成常见的突触连接，而是让释放的神经递质扩散并同时作用到多个位点 (volume transmission)
- 大多数单胺的受体是G蛋白偶联受体，起到神经调质的作用
- 很多单胺能神经元会同时释放神经肽，与单胺类递质共同起作用
- 一些脑干中的胆碱能神经元具有类似性质
- 这些性质可能与这些神经元向下游脑区持续释放递质，并较大范围、较长时间地影响下游环路的功能相关

单胺和胆碱递质可以调控下游神经元的放电模式



- 单胺和胆碱通过调控丘脑和皮层细胞的神经元活动来诱导并维持清醒状态
- 在离体状态下，丘脑或皮层呈现出类似non-REM睡眠的活动性质
- Non-REM睡眠时缓慢但高度同步化的神经活动使得大脑进入不再接受任何信息的休息状态
- 单胺和胆碱递质的兴奋对于大脑保持活跃、接收信息输入是必须的

1.睡眠的相关概念与基本阶段

2.节律

3.睡眠的神经机制

1.睡眠的神经调控

2.睡眠的功能

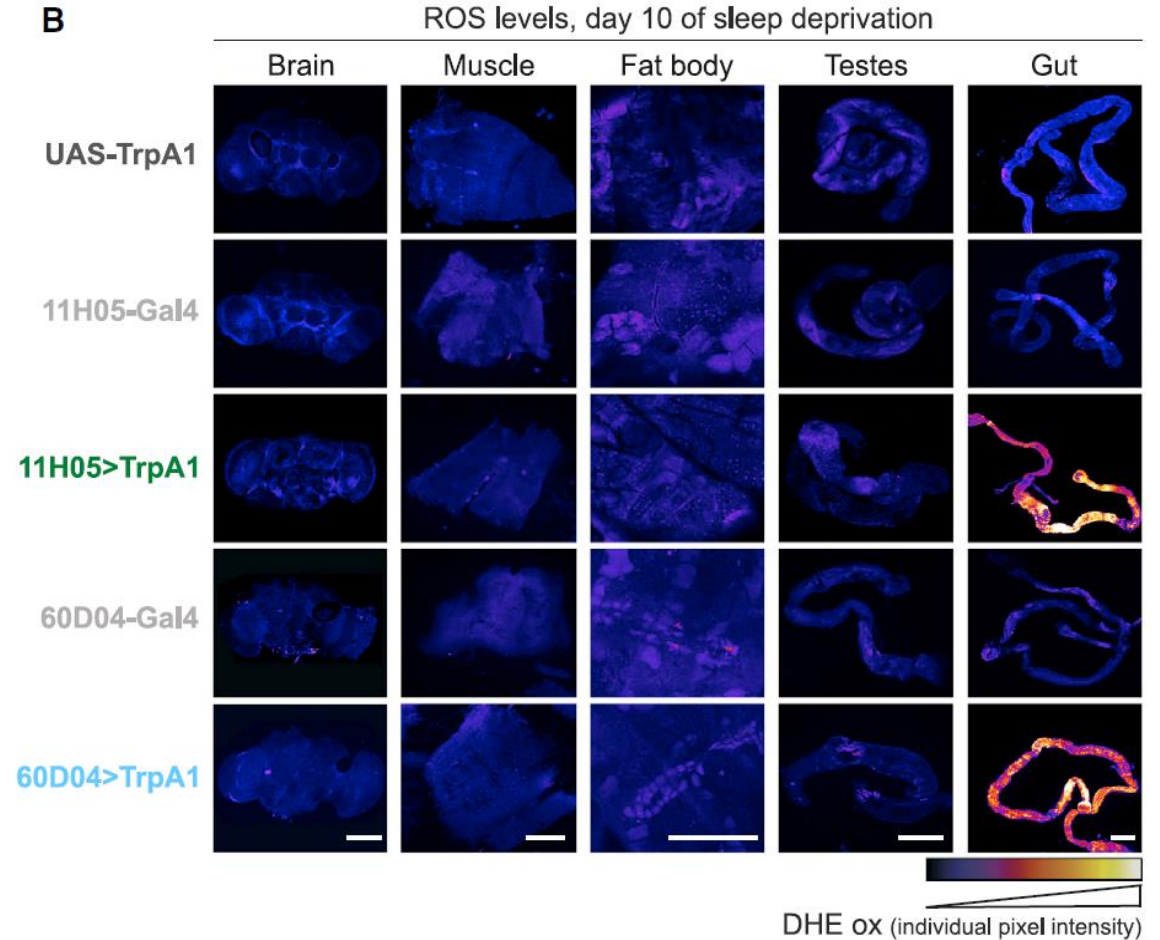
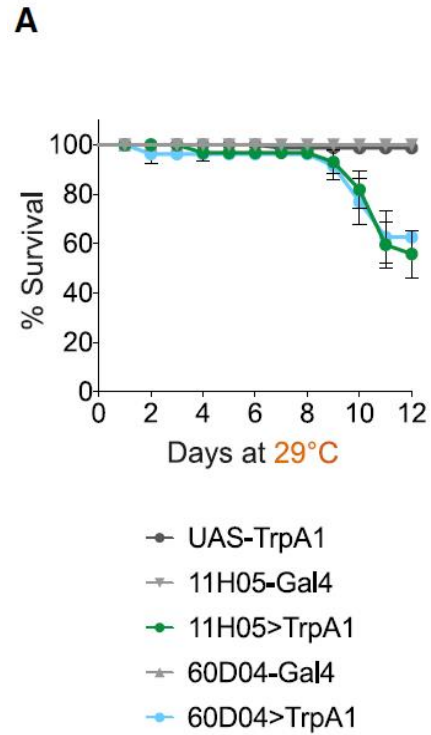
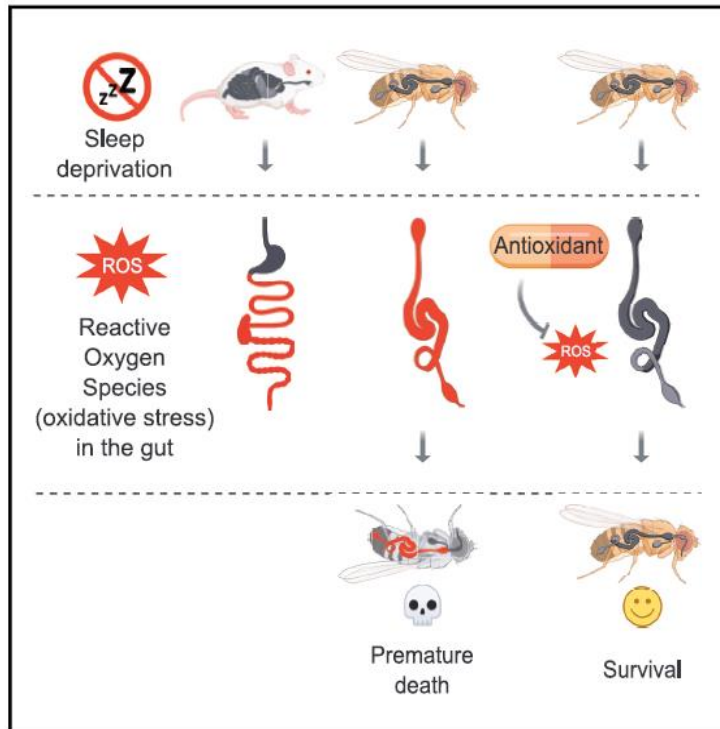
睡眠的功能

睡眠的功能目前仍是未能得到解答的重要科学问题。

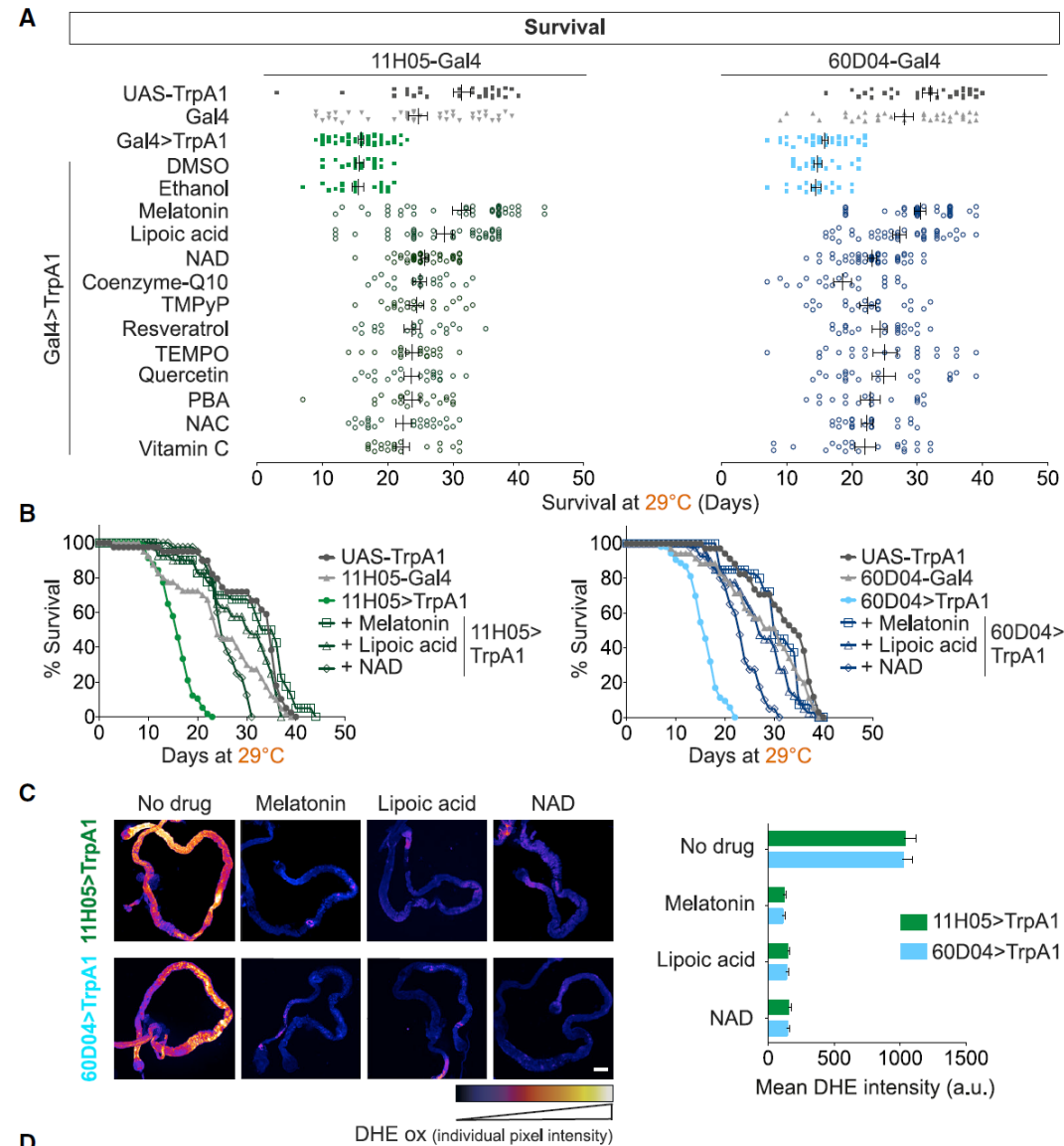
主要的假说有以下几种：

1. 帮助大脑或机体修复损伤，恢复健康
2. 巩固记忆
3. 促进发育（婴儿时期）

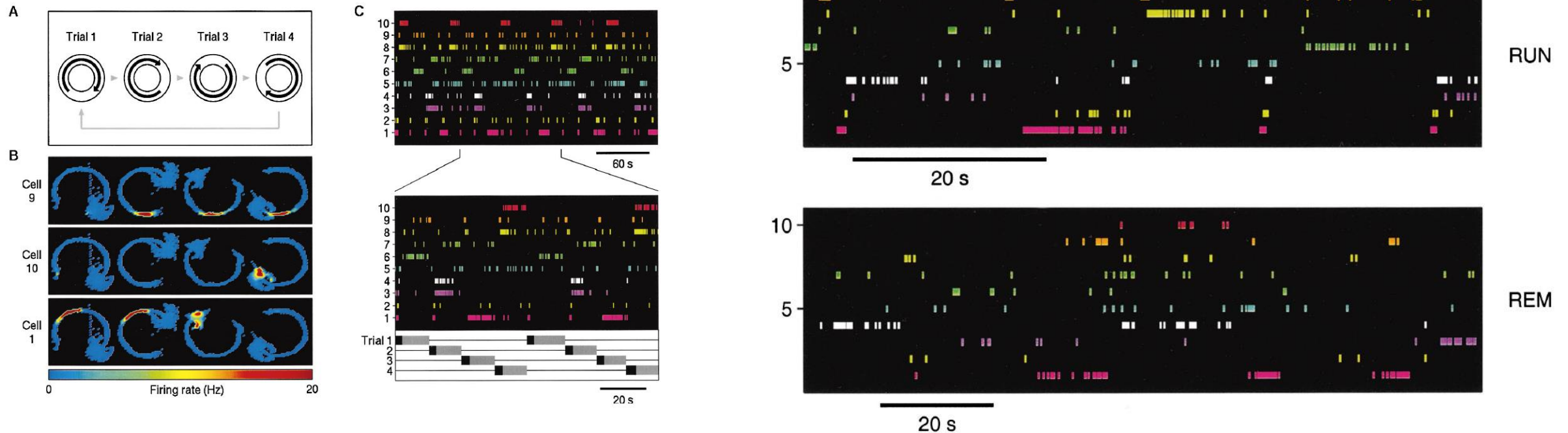
睡眠剥夺导致自由基的积累



自由基的积累缩短果蝇寿命

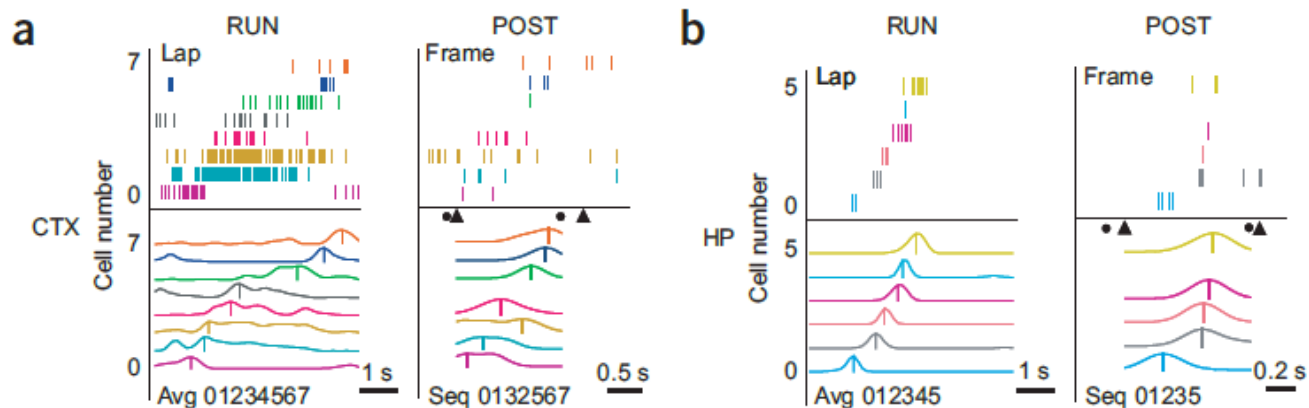
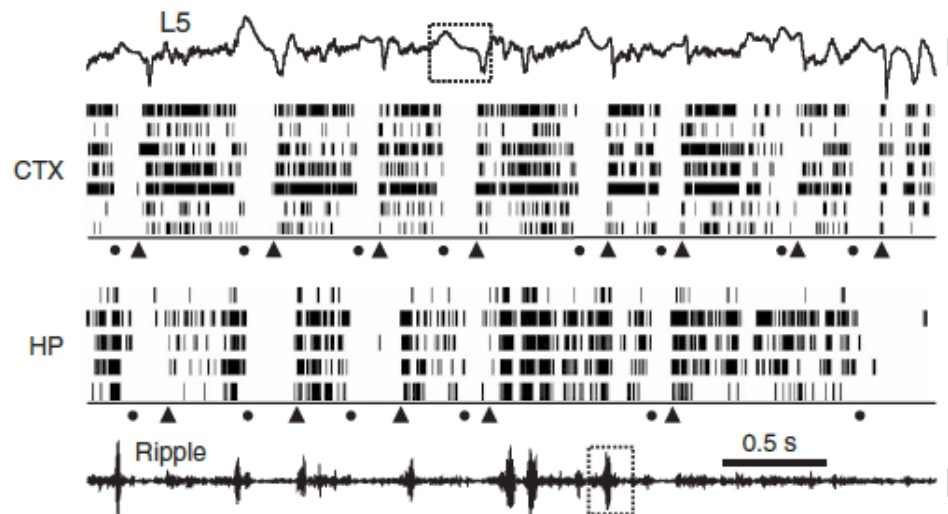


海马体在睡眠时回放先前行为期间神经活动模式



- 海马体在REM睡眠时会回放 (replay) 在先前行为期间的神经活动模式
- 后续研究发现，慢波睡眠时也会存在回放现象
- 回放分为正序和逆序回放
- 这种特定顺序的回放可能和记忆的巩固相关

皮层在慢波睡眠期间具有回放现象



- 慢波睡眠的尖波涟漪（sharp wave ripple, SWR）期间，皮层和海马体存在同步回放现象
- 这种同步回放可能与记忆的巩固，以及记忆储存脑区由海马体迁移至皮层相关

小结

1. 睡眠的相关概念与基本阶段

1. 睡眠可分为non-REM睡眠和REM睡眠
2. 清醒以及睡眠的不同阶段神经活动与生理状态呈现不同特点

2. 节律

1. 昼夜节律由内在节律和外在刺激共同调控
2. 视网膜-SCN的投射编码了外界光照信息
3. 内在节律由负反馈转录系统实现，具有较强进化保守性
4. 下丘脑的SCN为节律中心，通过向下游核团的投射调控睡眠/清醒及其他节律功能

3. 睡眠的神经机制

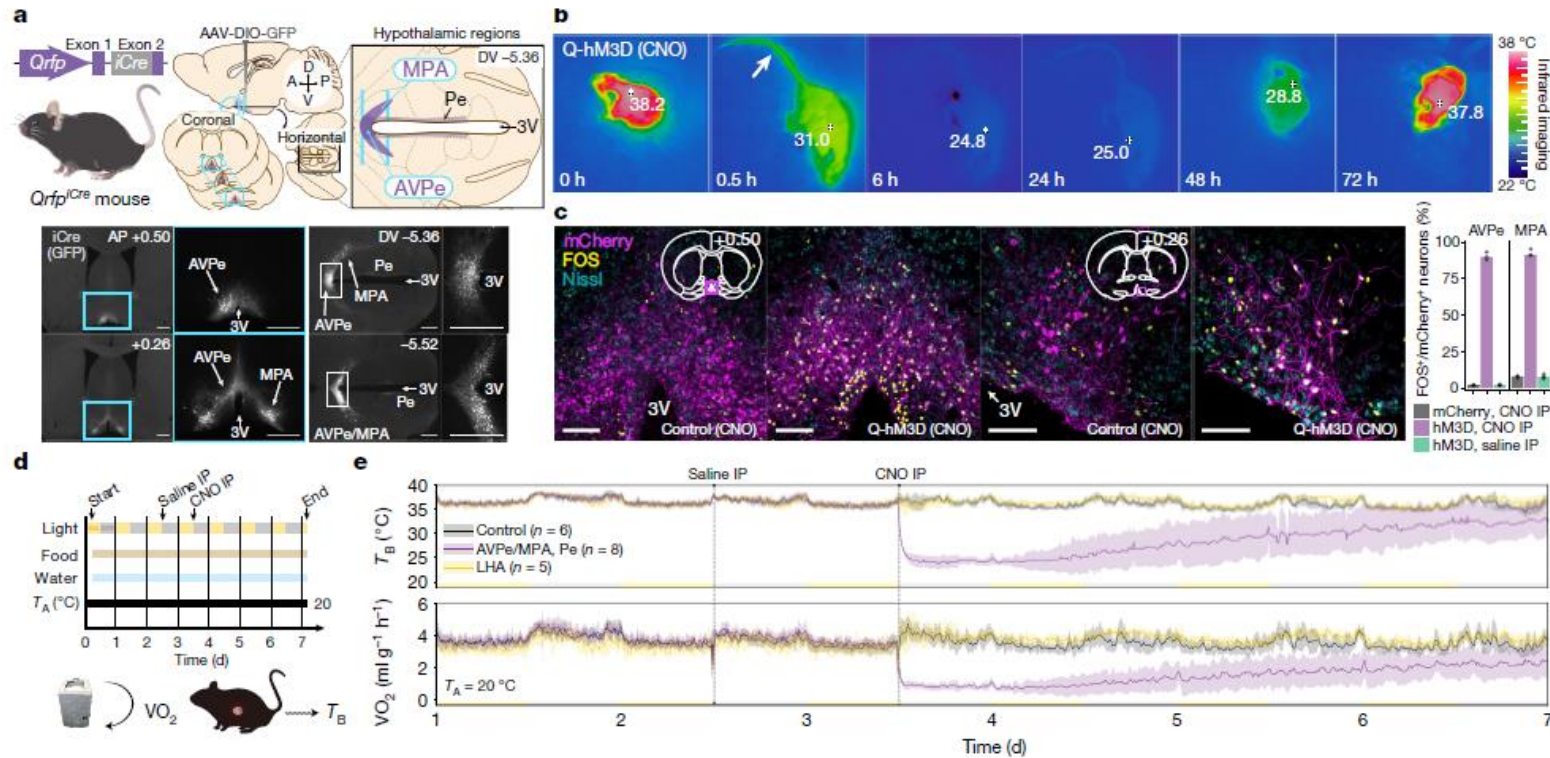
1. 上行觉醒系统是清醒状态神经活动所必须的
2. 单胺类和胆碱类递质在睡眠以及不同睡眠阶段调控中有重要作用
3. 下丘脑的节律中心对上行觉醒系统有调控作用
4. 睡眠可能在修复大脑及机体、巩固记忆、促进发育等过程中起到重要作用

前沿研究讨论

休眠/冬眠 (hibernate) 与睡眠 (sleep)

- 休眠是长时间的睡眠?
 - 体温的显著下降
 - 脑活动并没有进入睡眠状态
- 不具有休眠习性的动物能否进入休眠状态?

AVPe中Qrfp神经元可诱导小鼠进入类休眠状态



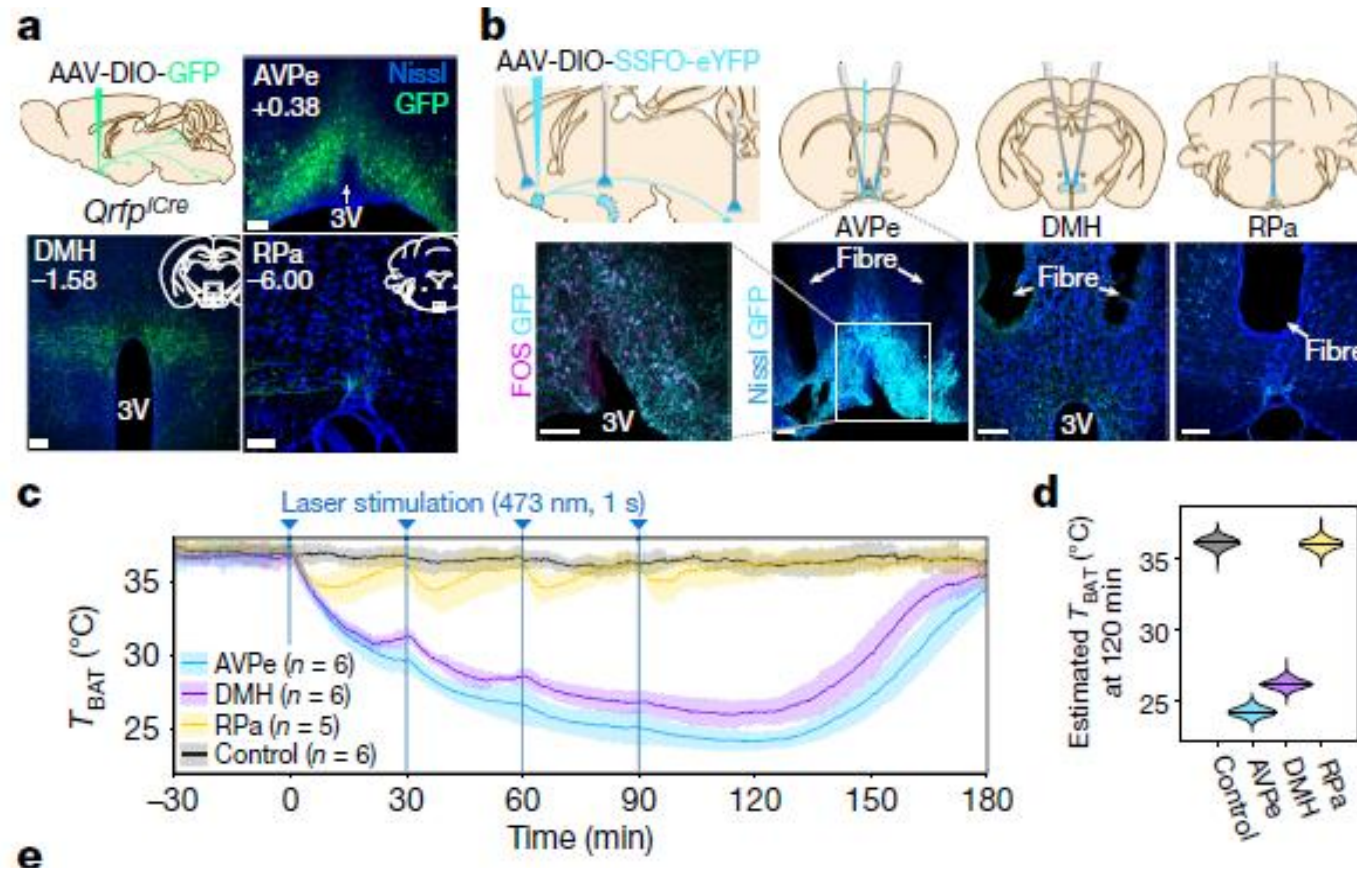
- AVPe: anterior ventral preoptic area in hypothalamus, 下丘脑中前端腹侧前视区
- Qrfp: pyroglutamylated Rfamide peptide, 之前发现于进食、焦虑、交感神经调节相关

A discrete neuronal circuit induces a hibernation-like state in rodents

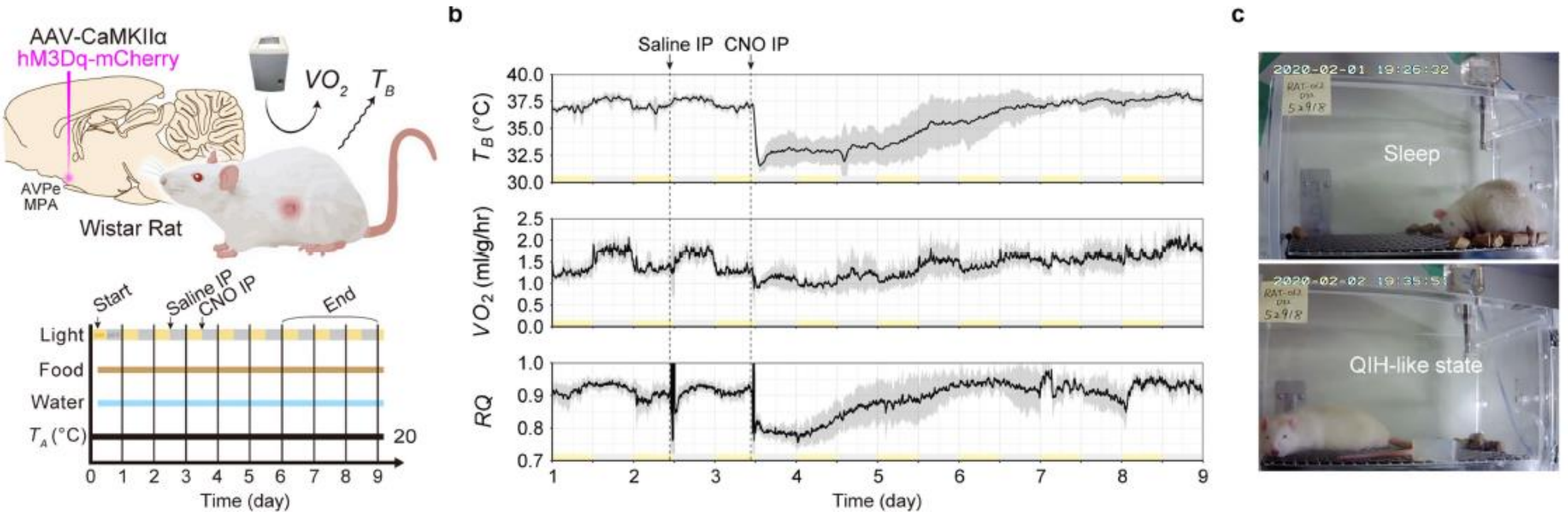
<https://doi.org/10.1038/s41586-020-2163-6>
Received: 27 June 2019
Accepted: 4 March 2020

Tohru M. Takahashi^{1,2}, Genshiro A. Sunagawa^{3,4,5}, Shingo Soya², Manabu Abe^{4,5}, Katsuyasu Sakurai², Kiyomi Ishikawa², Masashi Yanagisawa², Hiroshi Hama², Emi Hasegawa², Atsushi Miyawaki⁶, Kenji Sakimura², Masayo Takahashi² & Takeshi Sakurai^{1,2,7}

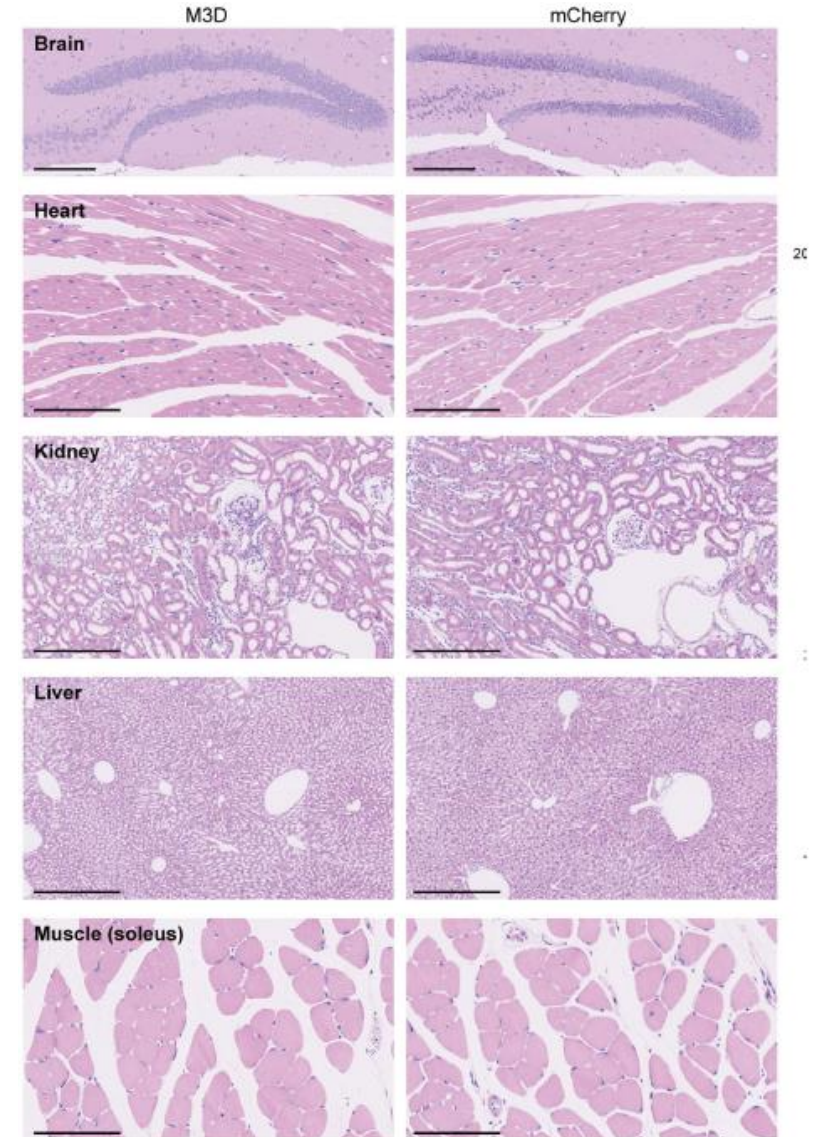
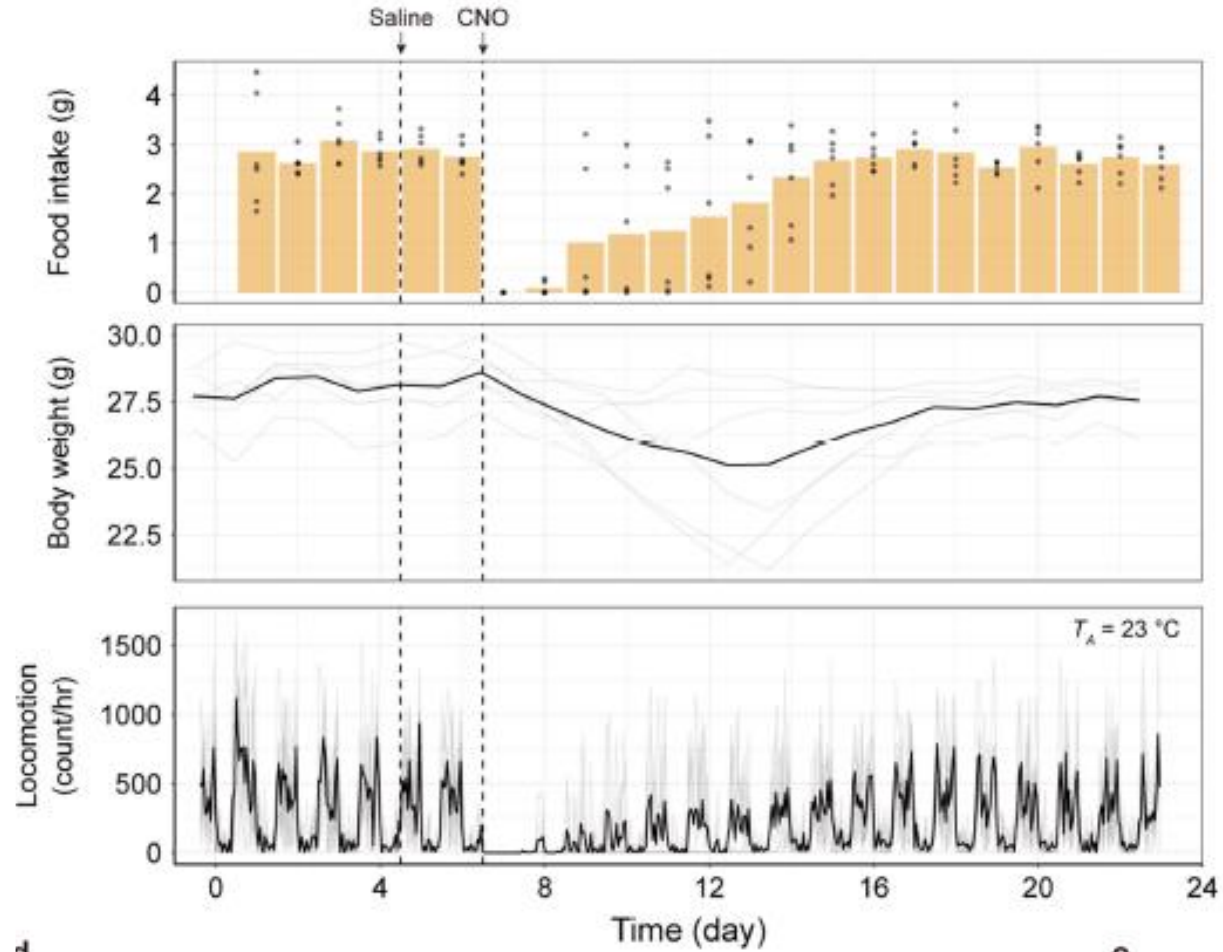
AVPe中Qrfp神经元可诱导小鼠进入类休眠状态



AVPe的激活可诱导大鼠进入类休眠状态



类休眠状态没有对小鼠产生明显的生理、行为及病理影响

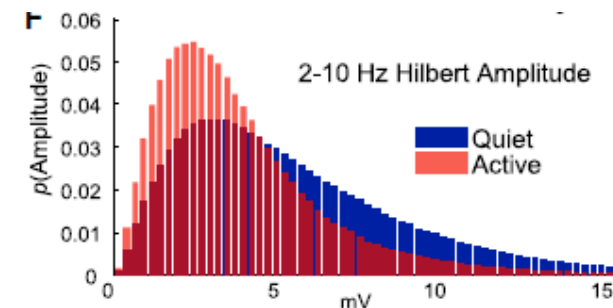
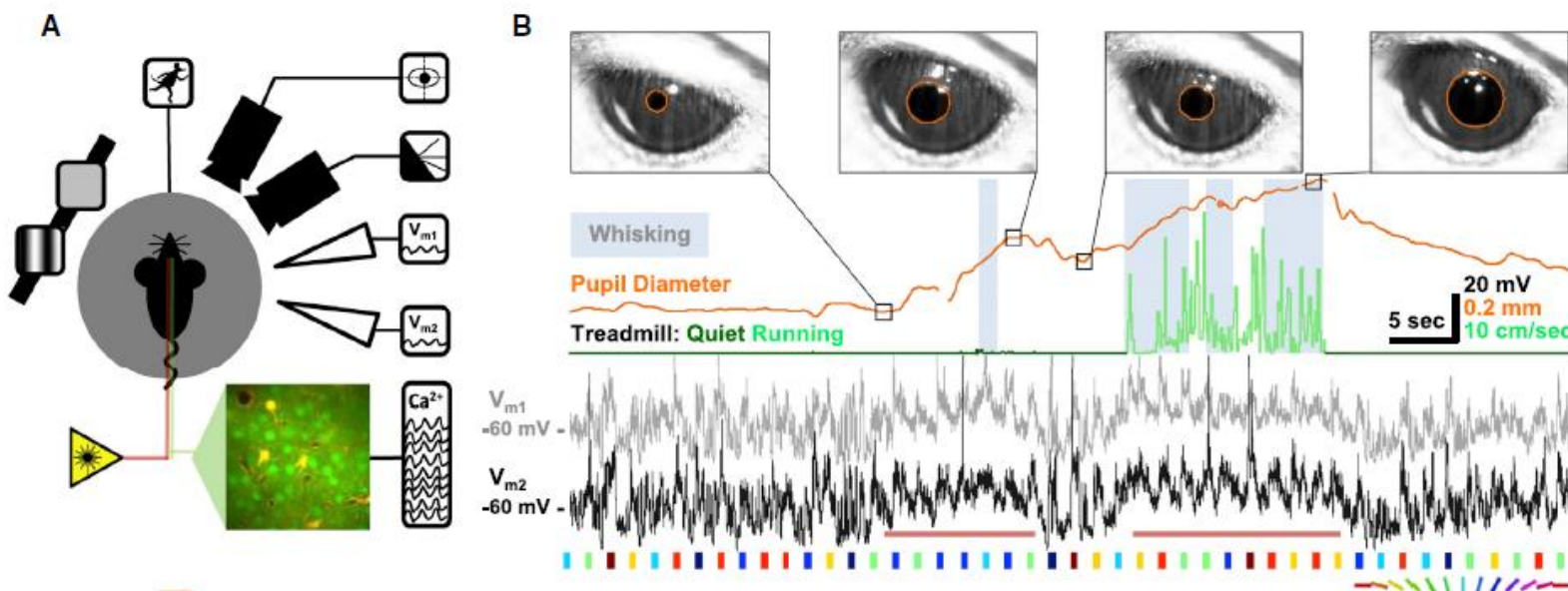


觉醒 (arousal) 与脑状态 (brain state)

- 脑状态 (brain state) 不仅仅受到睡眠调控, 在清醒 (wakefulness) 状态下也可能会呈现不同的觉醒 (arousal) 状态
- 受注意力 (attention)、运动状态 (locomotion)、休息状态 (resting) 等影响
- 不同的觉醒状态会对动物的认知、记忆等功能产生显著的影响

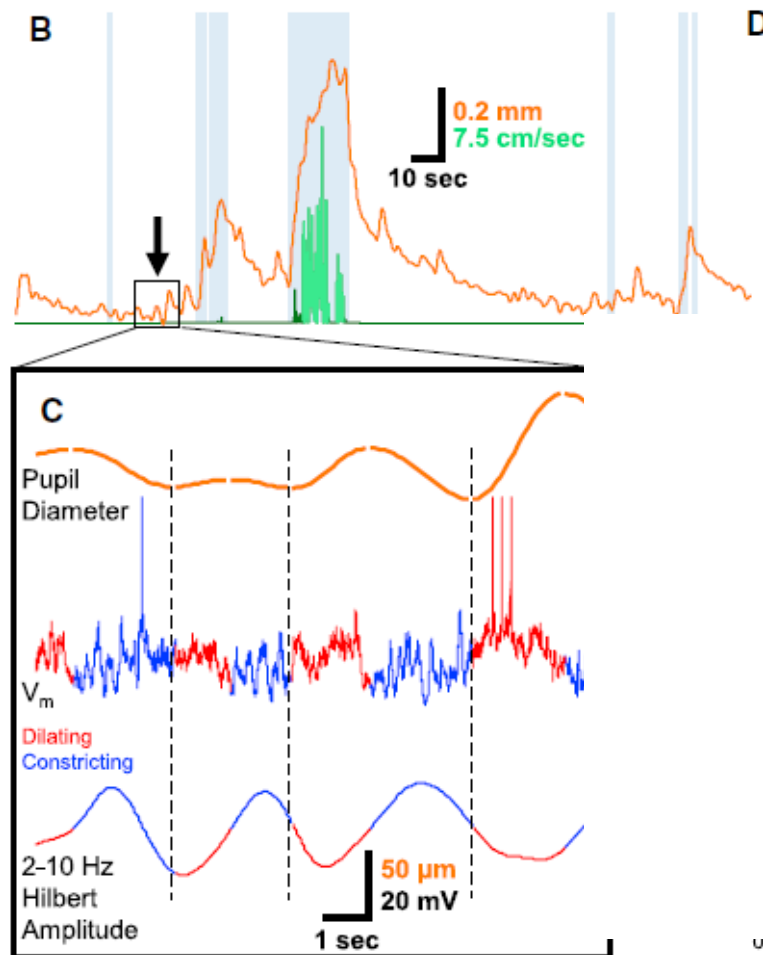
清醒期间的脑状态仍然呈现出不同的觉醒状态

小鼠运动阶段，瞳孔放大，神经元的静息电位上升，对视觉刺激敏感性增加，并呈现去同步化趋势



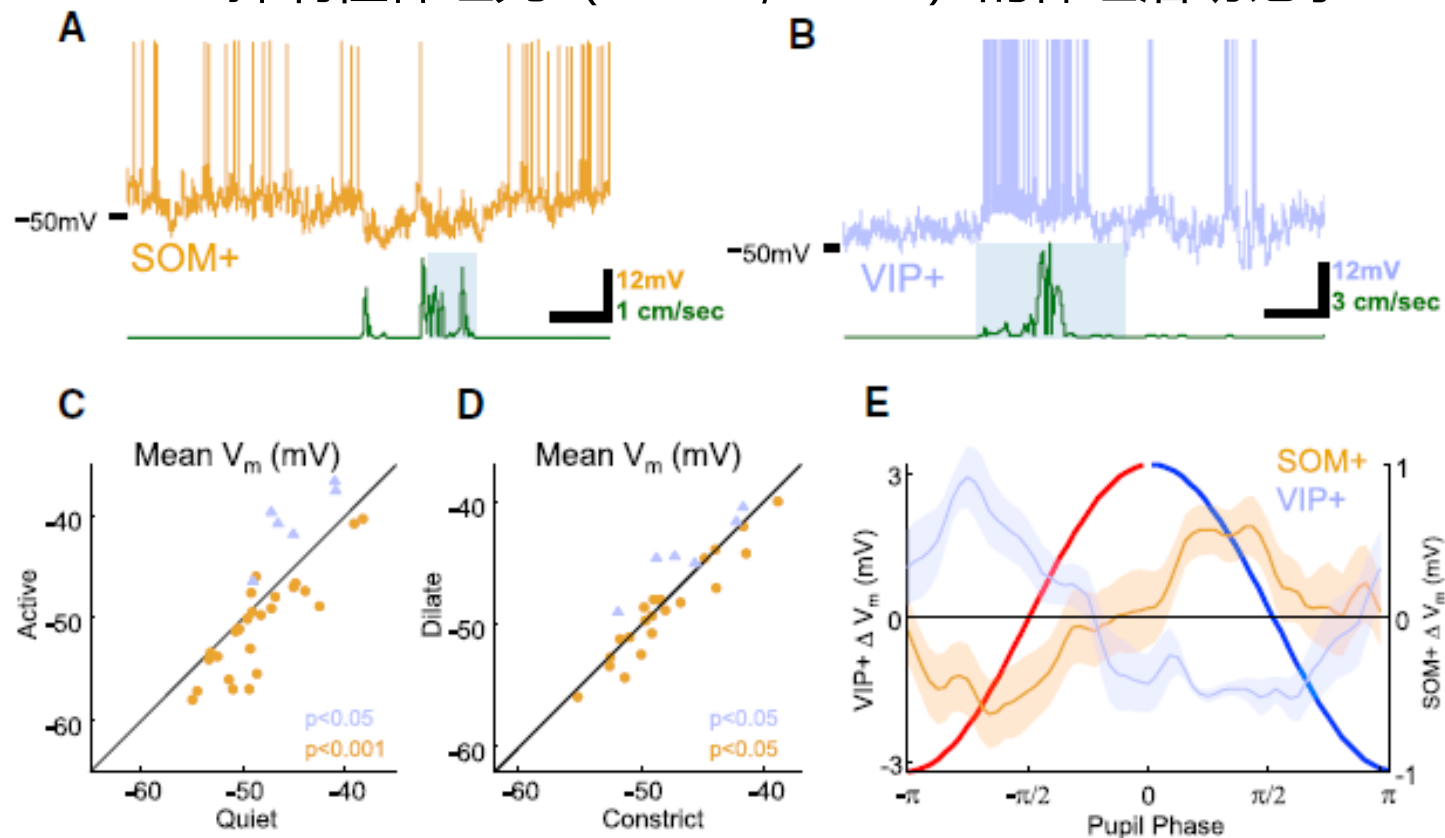
清醒期间的脑状态仍然呈现出不同的觉醒状态

即使非运动状态，瞳孔的大小也与神经元的兴奋状态直接相关



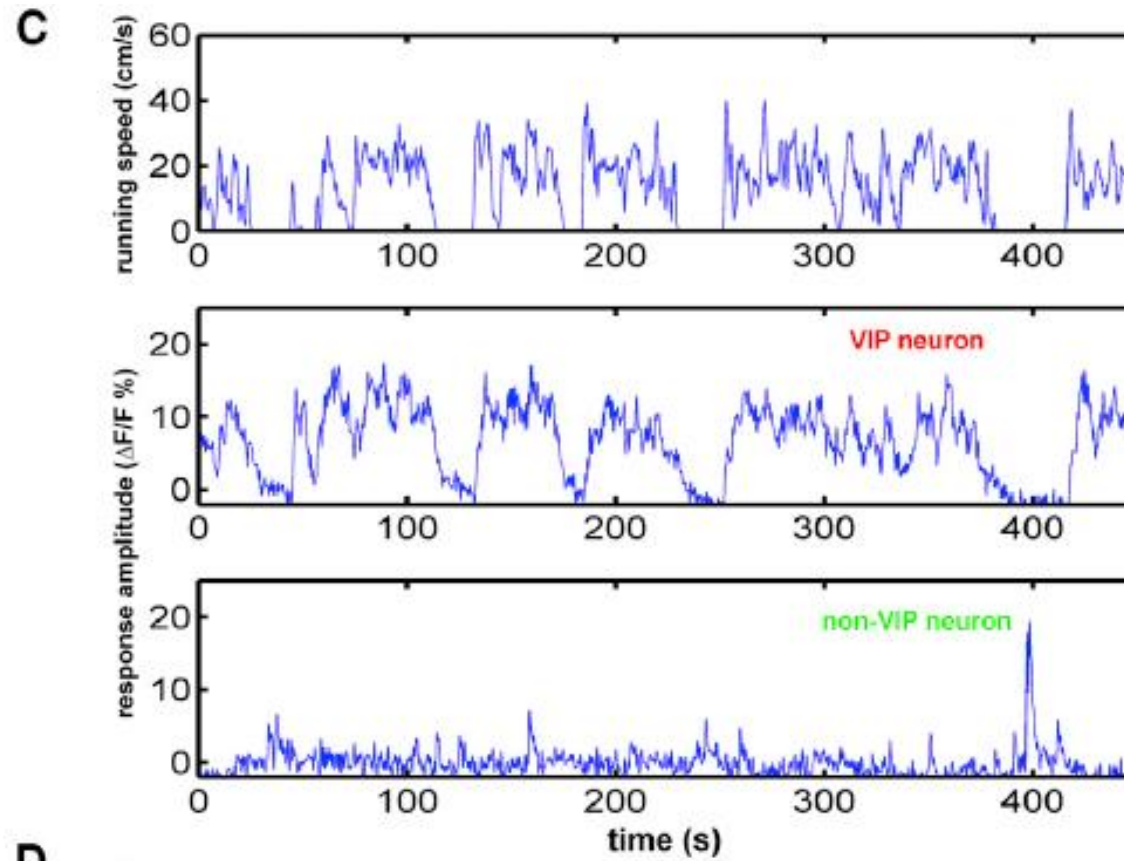
觉醒状态与皮层抑制性神经元活动紧密相关.

抑制性神经元 (SOM+, VIP+) 的神经活动记录

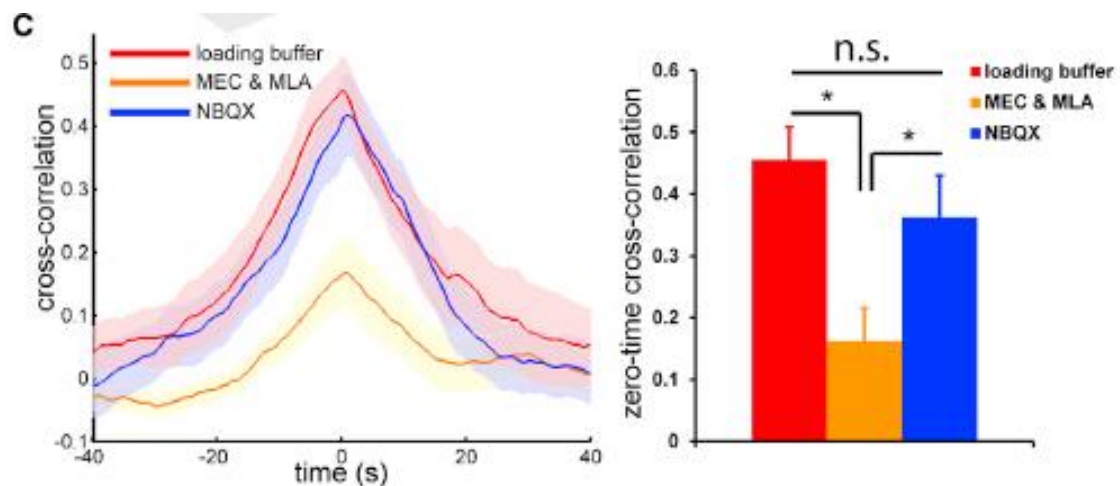


钙成像数据同样呈现出脑状态的变化

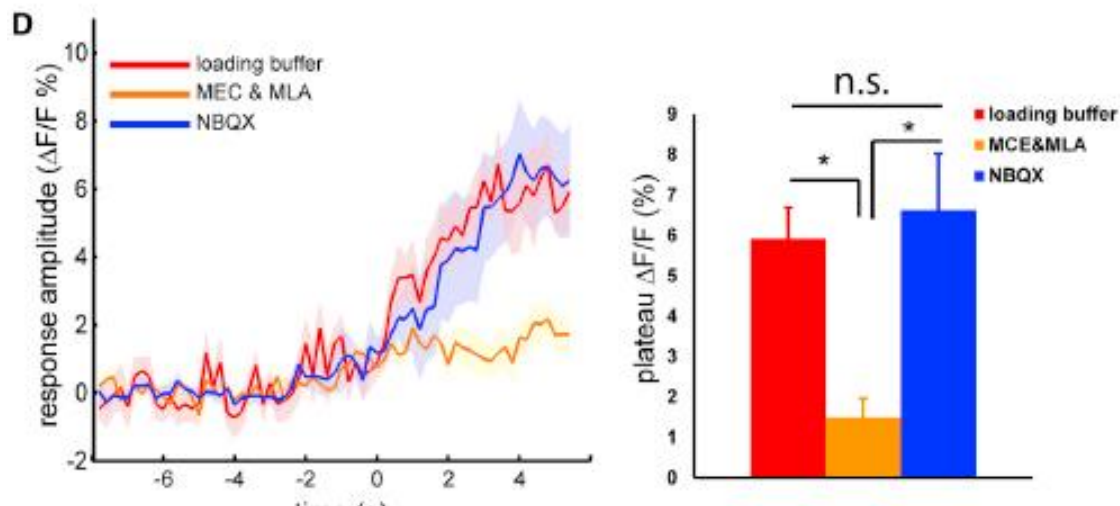
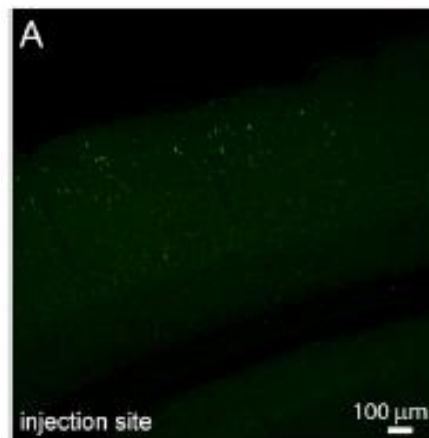
运动状态调控神经活动



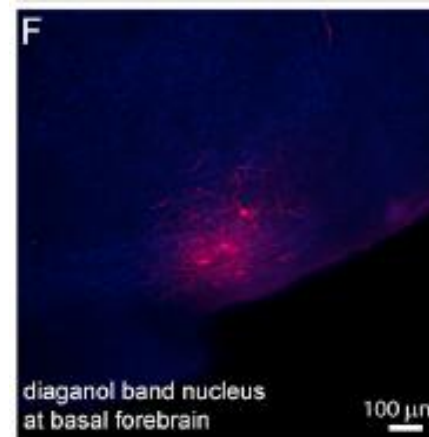
胆碱能细胞介导运动对脑状态的调控作用



皮层



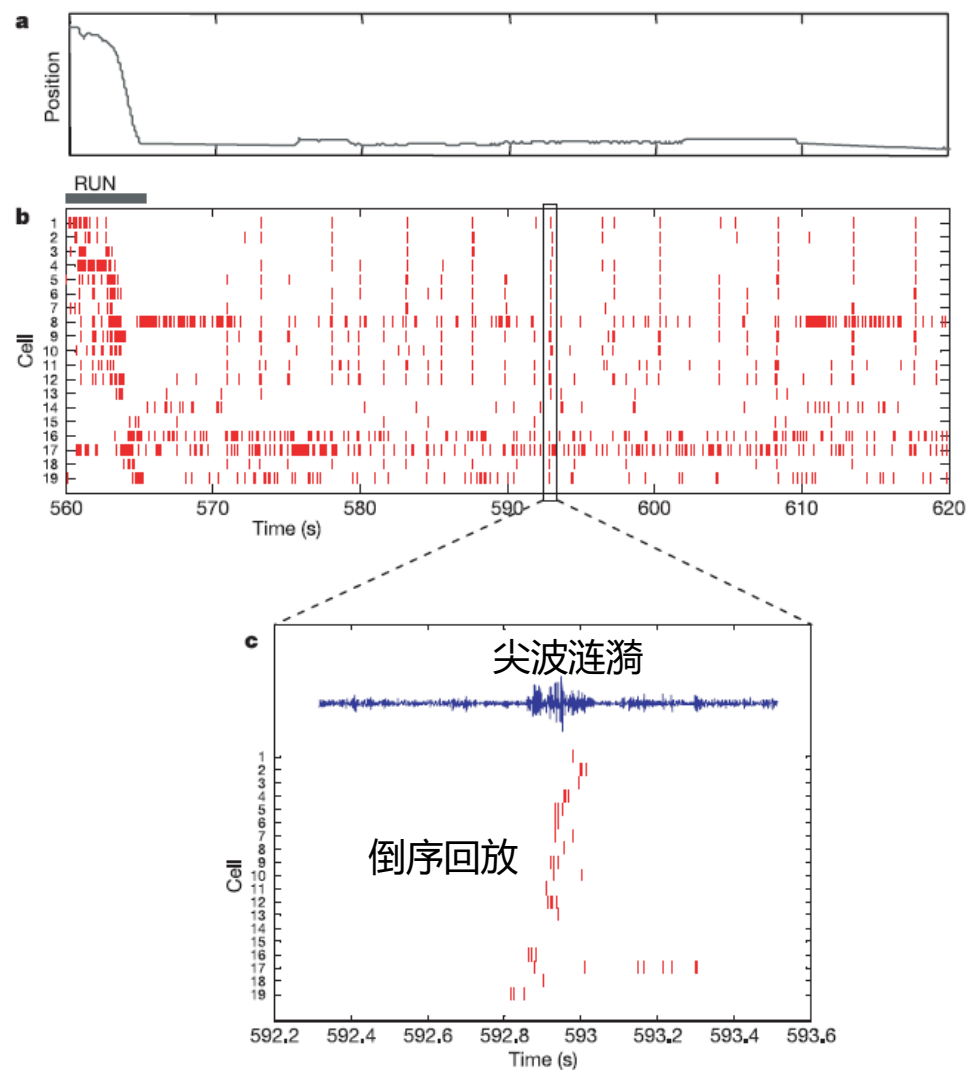
基底前脑的胆碱能核团



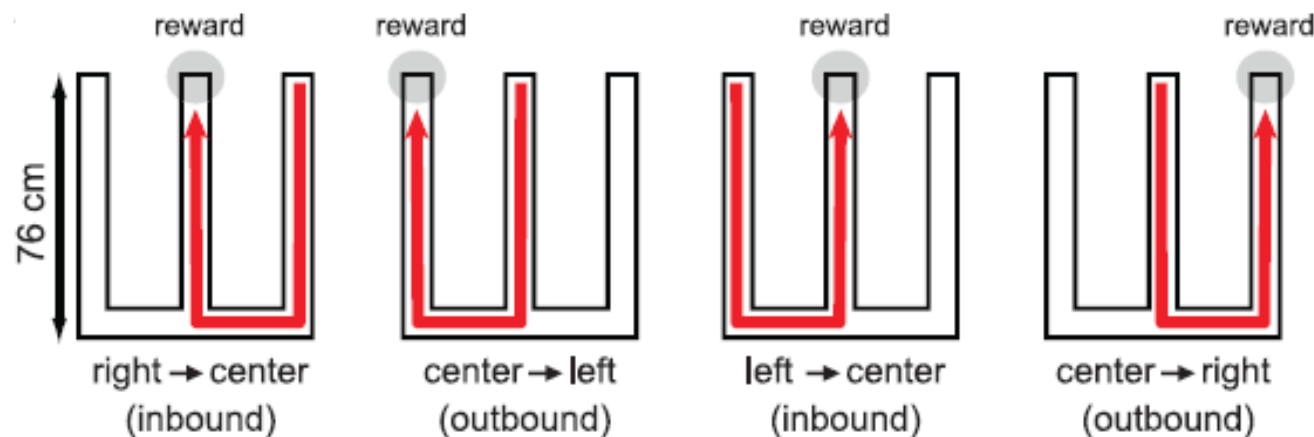
MEC, MLA: 乙酰胆碱受体抑制剂
NBQX: AMPA受体抑制剂

清醒状态下的海马体也会产生尖波涟漪与回放

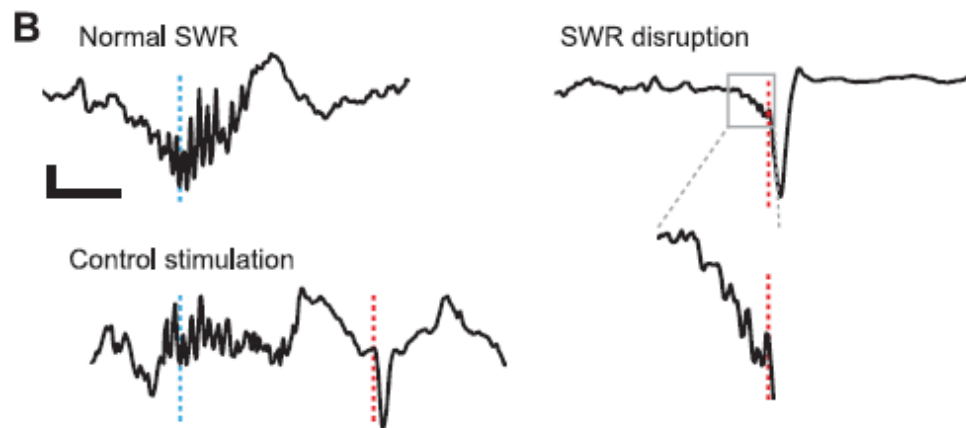
尖波涟漪与回放通常发生在低运动或静止状态期间



清醒状态下的海马体回放促进空间学习



实时监测并干扰尖波涟漪



尖波涟漪干扰组呈现记忆缺陷

