

一、概述

睡眠是意识和身体自然循环发生的一种状态。其特征是意识变化，感觉活动相对地抑制，几乎所有的随意肌被抑制，与周围环境的交流减少。

睡眠与觉醒的区别是对刺激的反应能力降低，但比昏迷状态更容易逆转。

睡眠是动物界中普遍存在的现象，在进化上保守，对动物的生存至关重要。不同动物的睡眠模式不同。

二、睡眠的功能

①保存能量

NREM 时期，基础代谢维持在最低水平，耗能最少，副交感神经活动占优势，合成代谢加强，有助于能量的贮存。睡眠状态下，大脑大量合成 ATP，有助于细胞的合成代谢。

②排出脑内代谢产物

觉醒期间，脑内细胞代谢产物积聚在细胞间液，睡眠时，脑脊液沿动脉周隙流入脑内组织，与脑内组织间液不停交换，并将细胞间液代谢废物带至动脉周隙，排出大脑。正常睡眠状态下，细胞间隙占全脑体积的一半以上，远高于觉醒状态，脑脊液的流动也显著增加，且扩张到脑组织深层，因此，脑内产生的 A β 在睡眠时能够高效清除出脑。睡眠剥夺致死可能与代谢产物排出的功能受抑制有关。

③保障免疫功能

长期睡眠剥夺对宿主防御能力的影响非常显著。正常人的血浆细胞因子的水平也与睡眠-觉醒周期有关。睡眠剥夺会导致一些淋巴细胞、吞噬细胞的功能受抑制。正常的睡眠对于保证机体的免疫功能至关重要。

④促进生长发育

NREM 是影响生长激素分泌的重要时期。有研究表明，40%~65%的 REM 睡眠疾病患者会患上神经退行性疾病；早期剥夺 REM 睡眠可造成大脑功能的永久性损伤或发育障碍。

⑤增强学习记忆

记忆（memory）包括获得（acquisition）、巩固（consolidation）、提取（retrieval）。研究表明，努力学习一段时间后进入睡眠状态，对所学内容的记忆有加强作用，因此，记忆巩固依赖于学习后的睡眠。NREM 与 REM 对记忆巩固的作用不相同。有研究支持 NREM 对依赖于海马的外显记忆（空间记忆）更重要，而 REM 对不依赖于海马的内隐记忆（程序记忆）更重要。NREM 与 REM 可能激活了记忆巩固过程中不同的成分，对于一个给定任务的记忆都有各自的贡献。

采用在体清醒动物电生理和脑功能成像技术研究睡眠参与记忆巩固过程，结果显示，睡眠期海马神经元可再现觉醒期海马的活动。即在睡眠期，大脑将觉醒期新获得和编码的信息从不稳定记忆转变为稳定记忆。这种记忆巩固的实质是在编码它的神经回路中重启对新信息的处理过程，成为重激活（reactivation）或重演（replay）。加强重激活过程可以显著提高记忆的巩固

效果：阻断海马神经元的重激活则会损害记忆。重激活相关的脑区主要有：海马、新皮质、丘脑、纹状体。重激活有以下特点：1) 主要发生在 NREM，且在学习后最初的几个小时易发生；2) 仅有少数神经元发生；3) 重激活顺序与觉醒期一致；4) 伴有噪声、信息处理不精确、速度比编码器快。

三、睡眠发生机制

目前认为，觉醒、NREM、REM 三个不同的脑功能状态受脑内觉醒发生系统、NREM 睡眠发生系统、REM 睡眠发生系统控制。

觉醒系统：主要是上行网状激活系统

NREM 睡眠发生系统：主要是 VLPO，此外还有 MPN (median preoptic nucleus, MPN, 下丘脑内侧视前核, ppt 里没有)

REM 睡眠发生系统：两类神经元——REM 睡眠启动神经元 (REM-on) / REM 睡眠关闭神经元 (REM-off)

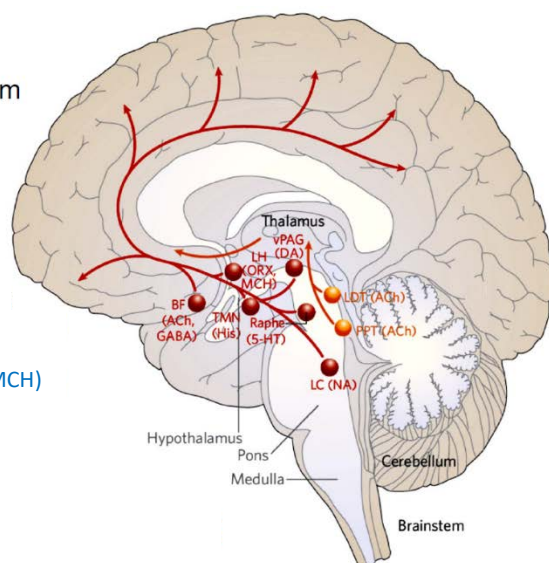
(1) 觉醒系统——上行网状激活系统 (ARAS, ascending reticular activating system / ascending arousal system, 上行觉醒系统)

上行网状激活系统中，对维持觉醒状态至关重要。到丘脑 (thalamus) 和皮层 (cortex) 的广泛投射 (widespread projections) 是维持觉醒状态的关键。

【组成】

The ascending arousal system

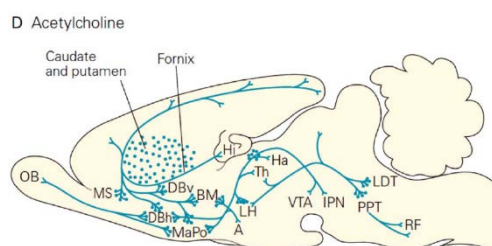
PPT - the pedunculopontine (ACh) 脚桥背盖核
 LDT - laterodorsal tegmental nuclei (ACh) 背外侧被盖核
 Raphe - dorsal and median raphe nuclei (5-HT) 背缝核和正中核
 LC - the locus coeruleus (NE) 蓝斑核
 TMN - tuberomammillary nucleus (Histamine) 结节乳头核
 Hypothalamus - Orexin & Melanin-concentrating hormone (MCH) 下丘脑 - 食欲肽 & 黑色素聚集激素 (MCH)
 BF - basal forebrain (ACh) 基底前脑



胆碱能系统 (the Cholinergic system)

脑干内有两群胆碱能神经元，分别位于背外侧被盖核 (LDT) 和脚桥被盖核 (PPT)，其发出上行纤维与网状结构的投射纤维相伴行，最终向背侧延伸到下丘脑以及向腹侧延伸到基底前脑 (BF)，刺激大脑皮质兴奋。LDT 和 PPT 的神经元放电在觉醒和 REM 时活跃，在 NREM 时减弱。

基底前脑 (BF) ACh 能神经元对维持大脑皮层的兴奋



下丘脑 orexin 神经元

Orexin(食欲肽)，具有促进摄食和促醒作用的神经肽，orexin 神经元位于下丘脑外侧及穹窿周围，数量仅数千个，纤维与受体分布广泛。主要密集投射到 LC、DRN、TMN、LDT 和皮质，具有促进觉醒相关递质的释放，兴奋大脑皮质，减少睡眠，增加与维持清醒的作用。

(2)NREM 睡眠发生系统——VLPO(ventrolateral preoptic area, VLPO, 下丘脑腹外侧视前区)

VLPO 位于下丘脑前部视前区腹外侧，在 NREM 睡眠发生中占主导地位，是调节睡眠的关键核团之一。在觉醒→NREM 睡眠过程中，VLPO 神经元放电增加，VLPO 的兴奋和睡眠量呈正相关，选择性破坏 VLPO，睡眠量下降。

VLPO 可分为“密集区”和“弥散区”，损毁“密集区”可以显著减少 NREM 睡眠时间和 δ 波，损毁弥散区”可导致 REM 睡眠减少。

VLPO 在睡眠的启动和维持过程中，主要是以抑制性 GABA、甘丙肽(GAL)作为神经递质。VLPO 神经元可以投射到单胺能的 TMN、脑干的 LC、DRN，也投射到胆碱能的 PPT 和 LDT。VLPO 接受组胺能、NA 能、5-HT 能神经元的纤维支配，它们可以直接或间接地抑制 VLPO 的 GABA 能神经元。

GABA 是主要的促进 NREM 睡眠发生的递质受体系统。

睡眠中枢 VLPO 和主要觉醒系统之间在解剖学尚存在紧密的相互联系，这种结构上的联系可能导致功能上交互抑制，形成一个双稳态反馈通路。

(3)REM 睡眠发生系统——REM-on / REM-off

REM 睡眠启动的关键部位在脑干，尤其是脑桥和中脑附近的区域，通过微电极记录神经元的电位活动，在这些区域鉴定出两类神经元：REM-on 神经元(在觉醒期间静止，REM 之前和期间明显增加)和 REM-off 神经元(在觉醒期间发放频率高，NREM 逐渐减少，在 REM 时期保持静止)。

REM-on: 主要是 Ach 能神经元，分布在 LDT、PPT。

REM-off: 主要是 5-HT 能、NA 能神经元，胞体分布在脑干(LC、DRN)。

※上行网状激活系统对维持睡眠至关重要。

※单胺能系统和胆碱能系统有相似的特点和功能。

※VLPO 神经元通过抑制上行网状激活系统促进睡眠。

四、睡眠调节机制

昼夜节律调节机制、睡眠稳态调节机制

(1)昼夜节律调节机制(circadian regulation)

①主时钟 SCN

SCN(suprachiasmatic nucleus, 视交叉上核)是哺乳动物最重要的昼夜节律中枢，它参与控制睡眠与觉醒周期等多种节律性活动。昼夜节律信号可以从 SCN 传到多个睡眠与觉醒脑区，从而调控睡眠阶段的位相转换以及睡眠与觉醒位相的转换。

②节律基因的发现——昼夜节律机制的分子学基础

负责昼夜节律产生和调控的核心基因称为 clock gene。SCN 活动节律的自我发生和维持能力依赖于少数 clock 基因形成的自发转路反馈环路。

Per1、*Per2*、*Per3*、*Cry1*、*Cry2*。

BMAL/CLOCK 异源二聚体是昼夜振荡反馈环中的核心部分。

(2)睡眠稳态调节机制(homeostatic regulation)——Ado

睡眠稳态是指在觉醒期，**睡眠压力**逐渐增加，产生睡眠负债，为了调节睡眠负债状态，集体主动进入睡眠状态。

主要的内源性睡眠相关物质有：

①**腺苷(adenosine, ado)**是广泛存在于中枢神经系统细胞内外的一种小分子物质，属于中枢抑制性递质。哺乳动物脑中有四种腺苷受体亚型， A_1 ， A_{2A} ， A_{2B} ， A_3 ，其中 A_1 与 A_{2A} 受体与腺苷睡眠调节有关。有研究提示，咖啡因抑制睡眠的作用是由 A_{2A} 受体所介导的。

在长时间的觉醒过程中，腺苷在脑内的聚集可能是睡眠稳态发生的生理基础。

②褪黑激素

③前列腺素 D_2

五、睡眠紊乱(Sleep disorders)

(1)睡眠呼吸障碍(Sleep Apnea)

【特点】睡眠中呼吸暂停或浅呼吸，通常伴有响亮鼾声

【形式】①阻塞性(obstructive sleep apnea, OSA)：最常见，危害性最大

②中枢性(central sleep apnea, CSA)

③上述两种结合

(2)快速动眼睡眠期行为紊乱(REM sleep behavior disorder, RBD)

【特点】REM 睡眠期失去随意肌肌张力，伴随梦境出现复杂运动行为，发作时常出现暴力行为并可造成伤害。超过 80%的 RBD 患者，10 年内将会罹患帕金森综合征。

(3)嗜睡症 / 发作性睡病(Narcolepsy)

【主要症状】①日间过度思睡(excessive daytime sleepiness, EDS)

②猝倒(由强烈的情绪引起)

③睡眠瘫痪

④睡眠幻觉

⑤夜间睡眠紊乱

【发病机制】环境+遗传

下丘脑分泌素(hypocretin, =orexin)是一红具有促醒作用的肽类物质。人类发作性睡病的发生与下丘脑分泌素细胞凋亡、下丘脑分泌素减少有关。患者脑脊液中下丘脑分泌素水平显著降低或缺失。

Orexin 能神经元变性是发作性睡病的重要原因。orexin 基因敲除小鼠表现有发作性睡病症状，包括猝倒和异常 REM 睡眠，且表现肥胖症。

预测：(徐老师说考的很简单的，细品)

①睡眠的功能(感觉最好出简答题也最好改卷)

②上行觉醒系统(主要有哪些核团哪些投射，单胺能系统、胆碱能系统举例等)

③睡眠调节机制(节律和稳态，节律里重点是 SCN 说一下，稳态里主要是睡眠压力、ado 说一下)

④睡眠紊乱疾病举例