

睡眠剥夺认知功能损伤发生的机制及中医药干预研究进展

李浩^{1,2}, 黄晓宇¹, 谢光璟¹, 黄攀攀^{1*}

(1. 湖北中医药大学 基础医学院, 武汉 430065;

2. 中国船舶重工集团公司 第七一二研究所, 武汉 430065)

【摘要】 充足的睡眠是保证机体健康运转的重要组成因素,以睡眠不足为主要特征的一类慢性睡眠疾病可统称为睡眠剥夺(SD),在来源上分为原发性与继发性两种。作为近年来高发的疾病类型之一,SD已愈发受到全社会的关注和重视。SD可对认知行为产生广泛而深远的影响,如清醒程度降低、警觉性下降及注意力不集中;感官知觉能力低下;学习记忆能力下降等,涉及到对人体多个系统功能的影响,并与多种疾病发生有密切关联,可能会给患者甚至其亲友的正常生活带来严重困扰。SD引起的认知功能损伤现象已在临床测试与多种动物行为学实验中得到了充分验证,主要涉及到突触可塑性改变、内质网应激加强、昼夜节律紊乱、能量代谢失衡等病理损伤机制。针对SD的西医药物治疗多具有副作用大、成瘾性强等负面因素,但中医药干预着眼整体观念,效用持久,效果显著,且副作用轻微,在临床上改善睡眠障碍的并发症方面也得到了广泛的认可。本文通过综述SD研究现状与分类,其导致认知功能损伤的病理机制相关在分子层面的探索方向与成果,近5年来中药复方、针灸等中医药干预疗法及运动、五音等辅助疗法的治疗效果与经验,以期进一步总结阐明SD与认知行为间的互作影响机制,为研究SD疾病的相关病理机制及今后的临床治疗提供理论基础。

【关键词】 睡眠剥夺; 认知行为; 突触可塑性; 内质网应激; 昼夜节律; 能量代谢; 中医药治疗

【中图分类号】 R2-0;R289;R338.63 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-9903(2021)04-0225-08

【doi】 10.13422/j.cnki.syfjx.20210145

【网络出版地址】 <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201201.1240.002.html>

【网络出版日期】 2020-12-1 14:08

Mechanism of Sleep Deprivation and Cognitive Impairment and Research Progress of Traditional Chinese Medicine Intervention

LI Hao^{1,2}, HUANG Xiao-yu¹, XIE Guang-jing¹, HUANG Pan-pan^{1*}

(1. School of Basic Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;

2. 712 Research Institute Hospital, China Shipbuilding Industry Corporation, Wuhan 430065, China)

【Abstract】 Adequate sleep is an important factor to ensure the healthy functioning of the body. A type of chronic sleep diseases characterized by insufficient sleep can be collectively referred to as sleep deprivation (SD), which is divided into primary and secondary sources in terms of sources. As one of the most frequent types of diseases in recent years, SD has received more and more attention and attention from the whole society. SD can have a wide-ranging and far-reaching impact on cognitive behavior, such as decreased wakefulness, decreased alertness, and inattention, decreased sensory perception, decreased learning and memory capabilities, et al, involving the impact on multiple system functions of the human body, and It is closely related to the occurrence of many diseases, and may cause serious troubles to the normal life of patients and even their relatives and friends. The cognitive impairment caused by SD has been fully verified in clinical tests and various animal behavior experiments, mainly involving pathological damage such as changes in synaptic plasticity,

【收稿日期】 20200521(031)

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81874414);武汉市科技计划项目(2019020701011433)

【第一作者】 李浩,硕士,副主任医师,从事中医药防治老年慢性病研究,E-mail:lihao9323@aliyun.com

【通信作者】 *黄攀攀,博士,副研究员,硕士生导师,从事中医药防治睡眠疾病研究,E-mail:panpanhuang@hbtcm.edu.cn

enhanced endoplasmic reticulum stress, circadian rhythm disorders, and energy metabolism imbalance. Western medicine treatments for SD mostly have negative factors such as high side effect and strong addiction. However, Chinese medicine intervention focuses on the overall concept, has long-lasting effectiveness, significant effects, and mild side effects. It has also been widely recognized clinically for improving the complications of sleep disorders. This article reviews the current status and classification of SD research, its pathological mechanisms that lead to cognitive impairment and its molecular-level exploration directions and results. In recent 5 years, the therapeutic effect and experience of traditional Chinese medicine intervention therapy such as compound Chinese medicine, acupuncture and moxibustion as well as auxiliary therapy such as exercise and five sounds, in order to further summarize and clarify the interaction mechanism between SD and cognitive behavior, and provide a theoretical basis for the study of the pathological mechanism of SD disease and future clinical treatment.

[Key words] sleep deprivation; cognitive behavior; synaptic plasticity; endoplasmic reticulum stress; circadian rhythm; energy metabolism; Chinese medicine treatment

睡眠剥夺(SD)是指由于体内外各种环境因素变化引起个体主动或被动的丧失睡眠,以至无法满足生理睡眠需求的情况,一般指昼夜睡眠时间低于6~8 h。21世纪以来,人类的生活方式已发生深刻改变,随着电子产品使用时间占比增加、工作节奏日益紧张、过度依赖含咖啡因类饮料等各种诱因的出现,处于SD状态的人群正在急速扩张^[1-3]。SD已经被证实可直接导致认知功能障碍,造成注意力、警觉性、学习记忆等认知行为损伤,甚至诱导神经、免疫、内分泌等系统功能异常,增加失眠、抑郁、心血管疾病的发作风险^[4-5]。关于认知功能障碍病理及治疗手段的研究虽是国内外经久不衰的热门课题,但对其病因却往往不加以细分,并且实验多集中在对SD认知障碍的现象与单一机制描述上,缺乏对于脑部认知行为控制区域神经元的病理损伤机制的深入总结。一项最新临床追踪研究表明服用安眠药的老年人群体与对照组相比较并没有收获更高质量的睡眠或者在第2天拥有更加清醒的认知状态^[6],与之相反的是,中医药在SD的临床治上收获良好反馈并能够明显改善患者的生活质量,但在机制研究方面缺乏具有说服力的概述。因此本文系统总结了SD导致的认知功能损伤发生的机制以及近5年来中医药参与干预的机制实验进展,以期为此学科研究的进步推动带来些许启发和帮助。

1 SD与认知障碍

正常睡眠包括快速眼动睡眠(REM)与非快速眼动睡眠(NREM)2个时相,根据脑电图(EEG)测量脑电波情况,将REM期丢失称为快波SD, NREM期丢失称为慢波SD;根据睡眠丢失时间长短,将一昼夜中REM期与NREM期均丢失的称为完全SD,余下则为不完全SD;根据睡眠丢失缓急程度,将清

醒期一次性延长超过16~18 h的称为急性SD,连续多个夜晚无法入睡或睡眠质量差的为慢性SD。

认知是一种获得、加工、应用信息的基本功能,而睡眠不足作为一种外源性刺激能够导致个体认知资源的分配能力与认知控制的执行能力下降。SD所致的认知功能障碍不仅会严重影响患者及其家庭的生活质量,而且已逐渐成为许多交通事故与工业生产的危险因素。POH等^[7]发现在视觉搜索实验中,SD患者会展现更多的与任务无关思想(TUTs),以及更低的TUTs关注度;LO等^[8]设计了1 d完全SD与连续7 d不完全SD两种模式以观察SD对健康年轻人错误记忆巩固的影响,发现与正常睡眠人群相比,睡眠不足者在记忆力恢复过程中更容易将误导性的事件信息纳入记忆巩固的过程;在一项评估SD人群在疲劳度、学习记忆、警觉性、知觉辨别、平衡等项目上的综合水平测试中,也确认了睡眠丧失与这些认知障碍具有极强的关联性^[9]。

2 SD引起认知功能损伤的病理机制

SD会影响机体在白天获得、加工、应用知识过程中的多个信息处理步骤,产生如减少注意力唤醒,中枢信息处理损害等后果,从而导致认知记忆能力的普遍下降。查阅国内外近年来的病理损伤机制研究,发现大多数实验都集中于探究突触可塑性、内质网应激、昼夜节律以及能量代谢等方面的改变,因此对于SD在分子层面影响认知行为的受损机制进行深入、全面的总结十分必要。

2.1 突触可塑性改变 突触可塑性是指神经细胞间的连接(包括形态和功能)在某些条件下发生改变的特性或现象,可表现为长时程增强(LTP)和长时程抑制(LTD)两种状态,这两者被认为是学习记忆活动的分子生物学基础,在神经系统发育、修复

和再生、认知、衰老中起到重要作用,是认知损伤和衰老发生的重要机制之一。目前多倾向于认为突触增强与觉醒相关,突触抑制与睡眠相关,机体通过获得生理性睡眠从而保持突触结构、形态及功能的整体平衡稳定。

突触可塑性的结构主要包括突触囊泡、突触活动区和神经递质,涉及谷氨酸(Glu), γ -氨基丁酸(GABA),胆碱能系统、腺苷、促觉醒肽等神经递质以及环磷酸腺苷/蛋白激酶A/环磷酸腺苷反应元件结合蛋白(cAMP/PKA/CREB),丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(MAPK/ERK)等信号通路。Glu是哺乳动物脑中主要的氨基酸类兴奋性神经递质,在中枢神经系统中含量最高、分布最广、作用最强,通过结合N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR), α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(AMPA)受体,红藻氨酸受体等多个突触后受体,使带正电的离子进入突触后细胞,导致去极化从而激发神经元改变。其中NMDAR被认为是皮质和海马神经元突触可塑性LTP的主要调控者,是构成学习和记忆等重要功能的物质基础之一。实验表明小鼠经过24 h SD可导致海马依赖性上下文记忆和LTP受损,海马穿孔通路-齿状颗粒细胞突触处NMDAR的亚基NR1和NMDAR介导的兴奋性突触后电流表达明显减少^[10];大鼠75 h快波SD后,海马CA1区的NMDAR1表达及锥体细胞的NMDA/AMPA也均出现降低^[11],可见长时间SD造成的NMDAR表达下降,在突触可塑性损伤中发挥重要作用。大鼠SD后,基底前脑GABA能神经元的比例显著增高,表明其在SD时更活跃,在睡眠期间较少活跃或不活跃;反之在睡眠恢复后,GABA能神经元膜上的A型GABA受体(GABAARs)和乙酰胆碱M2受体(AChM2Rs)的密度都出现显著增加,甚至可恢复至对照组水平^[12]。在成人大脑中,快速突触抑制则主要受 γ -氨基丁酸受体(GABAR)的调节^[13-14]。由于突触可塑性发生过程中涉及到多种神经递质、细胞因子等的传递,深入研究突触结构、突触电位变化,对认识突触损伤、修复与认知的关联十分重要。

在细胞信号通路转导水平上,越来越多的研究开始关注SD通过抑制细胞内cAMP/PKA通路,损害啮齿类动物海马神经可塑性和记忆的过程。抑制cAMP/PKA信号可以使CREB的活性降低,最终影响基因表达蛋白参与神经可塑性及记忆形成。CREB主要通过选择性结合CRE位点调节基因转

录,影响突触可塑性和记忆存储,是一种重要的转录因子。CREB磷酸化可引起调控长期记忆形成的转录开关基因表达激活,研究表明无论是短期SD^[15],长期SD^[16],均可减少CREB磷酸化的程度。大脑皮层磷酸化CREB水平在清醒期高于睡眠期,提示CREB在哺乳动物睡眠/觉醒调节中起到重要作用。

2.2 内质网应激加强 内质网应激(ERS)即真核细胞中蛋白质合成和修饰稳态失衡,缺氧、营养缺乏、氧化还原状态破坏、钙调节异常、病毒感染等均可导致内质网中未折叠或错误折叠蛋白质的积累,激活细胞内一系列信号级联反应。ERS还与人类很多疾病的发生发展密切相关,如糖尿病、炎症疾病以及神经系统、心血管疾病等。SD作为一种强烈的压力应激源,能够诱发ERS,导致细胞发育或凋亡途径中基因蛋白的变化^[17],如牵涉到代谢功能障碍。

真核细胞中内质网蛋白折叠能力的缺陷会导致ERS并触发未折叠蛋白反应(UPR)。免疫球蛋白结合蛋白/葡萄糖调控蛋白78(Bip/GRP78)作为内质网重要的分子伴侣蛋白,其N端是ATPase结构域,C端是肽结合域,具有防止内质网新生肽聚集、调节内质网钙稳态等多种生物学功能^[18]。研究表明SD会导致果蝇^[19]、大鼠皮层^[20-21]、小鼠大脑皮质^[22]和下丘脑^[23]和鸟类大脑^[24]Bip/GRP78表达下调,从而诱导UPR增加。UPR又可以由应激感受蛋白肌醇需求酶1(IRE1),PKR样内质网激酶(PERK)和激活转录因子2(ATF2)等蛋白所介导,当应激持续时间短、强度低时,IRE1,PERK,ATF2等下游效应物以抗氧化能力运作,从而减少UPR的有害负荷,短期SD被证明能诱导这3种感应蛋白(IRE1,PERK和ATF2)的基因转录和蛋白表达^[25]。蛋白激酶R样内质网激酶(PERK)作为内质网膜上跨膜蛋白,其氨基端接收上游的内质网应激信号,羧基端激活下游的真核细胞翻译起始因子2 α 亚单位(eIF2 α)以启动抗氧化反应。ATF2在哺乳动物大脑中有普遍表达并可直接与CREB结合,实验发现在利用RNA干扰技术敲除ATF2后出现了睡眠持续时间减少的现象,而ATF2的异位表达则能增加睡眠时间^[26]。当ERS发生时,IRE1羧基末端的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶和内切核酸酶与GRP78结合,IRE1被释放并激活,在ER膜中聚集成高阶寡聚体,剪接胞质内无翻译活性的丝状真菌转录调控蛋白(HAC1)mRNA,剪接后的HAC1 mRNA被翻译为

转录因子蛋白,其中未切割的HAC1 mRNA通过包含在3'未翻译区域中的保守靶向元件募集,从而与IRE1聚合物共同达到激活UPR信号通路的目的^[27]。

2.3 昼夜节律紊乱 哺乳动物的下丘脑视交叉上核(SCN)是昼夜节律的重要起搏器,控制机体生理与行为的节律,与睡眠/觉醒、代谢与生殖、激素释放等功能关系密切。通过研究在体SCN细胞中多单位记录,显示SCN神经元放电活动呈现昼高夜低的节律性,这种节律具有内在性,在外界环境时间线索缺乏持续黑暗的情况下,其自由振荡周期大约为24 h,且这种振荡能为外界光信号所导引^[28],离体培养的下丘脑SCN单个神经元放电活动也呈现出类似的节律性。SCN神经元之间通过整合机制相互同步化,共同组成了SCN多振荡体系^[29]。

哺乳动物生物钟是由时钟基因的转录/反馈回路组成的内源性生物钟。BMAL1基因是时钟基因(CLOCK)的分子伴侣,其编码后亦是昼夜节律产生不可或缺的转录因子,CLOCK和BMAL1蛋白相互作用,形成异二聚体,这对复合体在近日节律起搏器中起到转录活化子的作用。节律生物钟就是依赖于CLOCK/BMAL1等蛋白因子的正反馈环和隐色素(CRY)等蛋白因子的负反馈环路共同维持的一种有机系统^[30]。昼夜节律系统可以保证机体与外部的物理和社会环境适时同步,减轻对于认知任务的影响,如选择性地注意和执行功能等。周期蛋白基因2(Per2)是BMAL1环路的正调控因子,而CRY是周期和隐色循环的负调控因子^[31]。在体外实验中发现CRY通过蛋白质间的相互作用抑制CLOCK表达,且不依赖于周期蛋白基因(period)和生物节律基因(timeless)。有研究显示6 h SD会显著降低CLOCK和BMAL1对邻苯二甲酸二丁酯(DBP)的DNA结合,这与所观察到DBP mRNA水平的降低相一致,同时SD也可减少BMAL1对Per2基因的DNA结合^[32]。最后,大脑皮质CLOCK基因表达增加还与EEG中 δ 波的增加成正比,表明其与警觉度任务如模拟驾驶、心理学测试等的执行能力关系密切^[33-34]。生物钟存在内源性和外源性生物钟,基于既往研究,笔者认为,目前对内源生物钟研究已经取得一定进展,但是时钟基因数量还在不断被发现,如何发掘钟基因之间存在的关联以及是否存在某种时钟基因影响认知功能,值得进一步研究,这也为深入发现睡眠、节律与认知的关系提供帮助。同时外源性节律变化造成的影响也值得讨

论,符合中医学“天人相应”的哲学思想。

2.4 能量代谢失衡 在SD后的应激、疲劳状态下,细胞内葡萄糖、脂肪酸、乳酸及氨基酸等物质代谢紊乱可引起能量代谢途径改变,导致细胞结构和功能发生异常的现象称为能量代谢失衡。星形胶质细胞是哺乳动物脑内分布最广泛的一种神经细胞,胞上大量的连接与突触可以调控各类神经元与脑区。其突触前膜和后膜上具有多种电压门控通道和神经递质的受体如Glu, GABA, 5-羟色胺,去甲肾上腺素、乙酰胆碱受体、腺苷受体等^[35],活化的星形胶质细胞能够释放各种各样的胞外分子,包括炎症因子、趋化因子以及各种神经营养因子如血管活性肠肽(VIP),精氨酸加压素(AVP)等^[36-37]。长时间SD后,这些受体和胞外分子通过第二信使系统诱导胞内 Ca^{2+} 浓度的瞬时升高,形成“钙震荡”,引起星形胶质细胞兴奋,以胞吐方式释放ATP^[38-39],ATP释放能量转变为AMP,然后在5'核苷酸酶作用下生成腺苷。腺苷作为神经递质,既可以与突触膜上的腺苷A1受体特异性结合,又能直接刺激突触后Glu, GABA等神经元,使之产生兴奋性或抑制性反应,从而对睡眠-觉醒功能进行调节^[40]。SUZUKI等^[41]发现,学习行为会导致细胞外来源于糖原的乳酸水平显著增加,而扰乱星形胶质细胞乳酸转运体单羧酸转运蛋白4(MCT4)或MCT1的表达,导致健忘症。星形胶质细胞糖原分解和乳酸释放是长期记忆形成以及维持体内突触强度LTP的必要条件。在体内,用糖原磷酸化抑制剂阻断糖原代谢可干扰海马LTP的维持,而这种干扰可被外源性L-乳酸缓解,这提示星形胶质细胞和神经元之间拥有以乳酸转运为代表的代谢偶联,并能参与到认知功能中。据此研究者们提出,在睡眠过程中细胞外腺苷增加并在睡眠期间下降,从而支持腺苷可以作为睡眠稳态驱动神经化学信号的理论。随后的研究证实,腺苷和腺苷受体激动剂具有镇静、促进睡眠作用,而腺苷拮抗剂如咖啡因等,则可防止SD引起的认知功能和突触可塑性的损害^[42]。

此外,慢性SD对一些糖脂代谢的典型指标与免疫系统都会产生持久的危害。临床调查显示其可增加6%的空腹血糖升高风险,12%的中心性肥胖风险,8%的高血压风险,9%的甘油三酯高脂血症风险及9%的代谢综合征风险^[43]。调节免疫系统的效应系统也会发生变化,驱动炎症反应标志物的异常增加,主要集中于C反应蛋白(CRP),白细胞介素(IL)-6, IL-10, IL-1家族, IL-2等因子^[44],尤其是CRP

与IL-6的表达水平在完全SD后显著升高,推测可能是通过激活海马中的星形胶质细胞与Per2/Bmal1/Egr1通路使炎症反应加重^[45-46]。睡眠,免疫系统与中枢神经系统(CNS)之间相互的联系表明睡眠可增强免疫防御能力,但系统损伤也有一定概率会引起继发性的认知功能障碍。

3 中医药干预治疗及辅助疗法

在中医学范畴内,多用“失眠”“不寐”“难寐”等命名来形容SD,认知障碍则可类比于“痴呆”“健忘”“善忘”等证或一些意志类疾病。在临床治疗中,中医药干预是一种通过提高机体整体免疫力、改善局部小系统功能、增强抗应激能力从而改善睡眠质量,学习记忆行为与认知功能损伤的疗法,由于其疗效显著、副作用较轻,被广泛认为有较好的应用前景。

3.1 中药复方治疗 SD与大脑海马区神经发生过程密切相关,海马是处理机体长期记忆与掌管学习记忆能力的关键区域,该处神经元的分布密度会直接影响到相关功能的发挥。海马神经发生是一个涉及海马齿状回颗粒层中新生神经元的增殖、分化、成熟、迁移和整合的过程,这些新生神经元在记忆获得和巩固等认知过程中发挥作用,并且这种记忆获得和巩固能够在睡眠期间加强。其中神经营养因子及其受体就是成人海马区神经发生的重要调节因素。中药复方用治的动物实验目前多集中在对于突触可塑性相关损伤改善的研究方向上,如发现华佗再造丸可以有效改善痴呆模型小鼠的LTP损伤,并调节海马依赖性记忆障碍^[47]。本课题组前期发现天王补心丹能够显著上调SD后治疗组的脑源性神经营养因子与神经生长因子,改善与其受体的结合情况,影响下丘脑视交叉上核与心肌中AVP,VIP的表达水平,从而恢复学习记忆能力^[48-50]。此外,酸枣仁汤被证实能够通过调节NAMDR及其受体1,受体2的表达水平来改善SD大鼠脑部海马CA3区的神经元突触损伤,同时减轻神经炎症反应,从而改善学习记忆能力^[51];章程鹏等^[52]也发现人参-石菖蒲水煎液能够提高脑部海马区的NMDAR2A蛋白表达,抑制SD造成的脑部炎症反应。甜梦口服液通过干预ERK/CREB信号通路,增加p-CREB,p-ERK等蛋白表达水平,也可以有效缓解大鼠72 h SD后引起的认知障碍^[53]。安寐丹对SD大鼠认知功能的恢复,也从侧面证明与其干预线粒体介导的海马神经细胞凋亡过程密切相关^[54]。

SD本身作为一种应激状态,其抑制神经发生的

机制也被认为与应激引起的激素水平变化及细胞的氧化损伤有关,恢复良好的睡眠状态可以加强机体的抗氧化应激能力,本课题组通过研究Trx系统介导的抗氧化应激系统作用机制,证实天王补心丹能够有效改善机体的氧化应激水平^[55-56]。实验证明开心散也可通过改善抗氧化应激效应来扭转大鼠的记忆障碍^[57]。还有研究认为SD引起的空间记忆下降、神经细胞增殖、分化和BDNF水平可归因于神经炎症分子的上调与小胶质细胞的活化,ZOU等^[58]证实交泰丸对SD后的睡眠情况、免疫系统等机制可以起到正面作用。总之,短期SD对神经发生的基础水平几乎没有影响,而长期限制睡眠对于降低成人神经发生、破坏认知功能重建的现象涉及到一组复杂且相互作用的机制因素,对神经发生过程的不同阶段都有选择性影响,中医药用治效果在这部分尚缺乏深入具体的信号通路研究。

3.2 针灸治疗 观察针灸治疗SD后学习记忆能力改善的动物实验研究较少,且多集中在单穴位治疗,但仍有研究表明通过针刺百会、神门等穴位能够明显改善大鼠的水迷宫实验结果以及PKA,CREB,BDNF等神经营养因子与神经生长因子的表达情况^[59-60]。对痴呆模型小鼠施以电针刺激百会穴,发现可增加脑部皮质区、海马区等部位的神经元细胞葡萄糖代谢情况,进而改善腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)/蛋白激酶B(Akt)磷酸化水平,减少 β 淀粉样蛋白在脑皮质区及海马区的沉积,逆转认知行为障碍^[61]。大部分的针灸治疗评估都是通过临床双盲或随机对照实验来实现,以对患者的问卷调查为主要形式,打分评估治疗效果。如北京的一项大样本临床试验表明针灸治疗能够有效提高原发性失眠患者的睡眠质量,受试者反映针刺治疗后白天的注意力集中情况与清醒程度亦有明显好转^[62]。

3.3 辅助疗法 运动干预、五音等辅助疗法亦能对SD引起的空间学习和记忆损伤起到一定程度上的保护作用。实验表明对72 h SD大鼠进行为期4周的跑轮训练能有效改善其在水迷宫的表现,并且对学习障碍与空间记忆障碍可产生小幅度的扭转效果^[63-64]。还有研究依据《黄帝内经》中提出的“心为君主之官,神明出焉。”以及“五脏应五音,心属火,在音为徵,徵动心”的理论基础,对SD大鼠进行徵调音乐的治疗干预,结果表明能在一定程度上缓解认知功能障碍,推测可能与其抑制HPA轴的过度激活有关^[65]。

4 结语及展望

总的来说,SD可以伴随或引发体内一系列独特的生理、生化及细胞、分子机制变化,主要围绕大脑海马区神经元的细胞发生与突触的LTP损伤情况;内质网膜上蛋白的异像重构与过度磷酸化导致的UPR反应;生物钟基因与节律基因在外部条件干涉下出现的相互抑制作用;糖脂代谢紊乱引起的炎症因子大量激活等机制,继而影响到认知行为过程中涉及的大量组件如刺激检测、信息编码、工作记忆、行为动机等等。

综述现有研究成果后认为还存在一些问题亟待解决,如内质网应激与能量代谢、昼夜节律与能量代谢相互作用关系中,究竟是SD诱导认知行为损伤,从而引起了内质网应激、昼夜节律、能量代谢等功能变化;还是因为SD直接影响了内质网应激、昼夜节律、能量代谢等功能变化导致行为损伤,抑或是多条并行机制共同作用;其次SD对认知行为的调节是一个复杂的网络调节过程,不同作用机制之间的靶向位点具有重叠性,不同通路间涉及的靶点蛋白关联性如何;以及认知功能重建的中西医结合治疗效果如何,通过临床实验能否达成可重复的统一的量化标准;还有中医药治疗的动物实验上缺少对具体机制的深入研究及上下游环节论证,仅仅停留在对现象的描述与推测等,还有待进一步改良和探索。

[参考文献]

- [1] APPLETON S, GILL T, LANG C, et al. Prevalence and comorbidity of sleep conditions in Australian adults: 2016 Sleep Health Foundation national survey [J]. *Sleep Health*, 2018, 4(1): 13-19.
- [2] KUWAHARA K, IMAI T, MIYAMOTO T, et al. Sleep duration modifies the association of overtime work with risk of developing type 2 diabetes: Japan epidemiology collaboration on occupational health study [J]. *J Epidemiol*, 2018, 28(7): 336-340.
- [3] WHEATON A, JONES S, COOPER A, et al. Short sleep duration among middle school and high school students-united states [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018, 67(3): 85-90.
- [4] MCHILL A, WRIGHT K. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease [J]. *Obes Rev*, 2017, 18: 15-24.
- [5] RAO M, NEYLAN T, GRUNFELD C, et al. Subchronic sleep restriction causes tissue-specific insulin resistance [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(4): 1664-1671.
- [6] MCRAE C, CURTIS AF, WILLIAMS J, et al. Effects of brief behavioral treatment for insomnia on daily associations between self-reported sleep and objective cognitive performance in older adults [J]. *Behav Sleep Med*, 2020, 18(5): 577-588.
- [7] POH J, CHONG P, CHEE M. Sleepless night, restless mind: effects of sleep deprivation on mind wandering [J]. *J Exp Psychol Gen*, 2016, 145(10): 1312-1318.
- [8] LO J, CHONG P, GANESAN S, et al. Sleep deprivation increases formation of false memory [J]. *J Sleep Res*, 2016, 25(6): 673-682.
- [9] KAPLAN J, VENTURA J, BAKSHI A, et al. The influence of sleep deprivation and oscillating motion on sleepiness, motion sickness, and cognitive and motor performance [J]. *Auton Neurosci*, 2017, 202: 86-96.
- [10] CHEN C, HARDY M, ZHANG J, et al. Altered NMDA receptor trafficking contributes to sleep deprivation-induced hippocampal synaptic and cognitive impairments [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 340(2): 435-440.
- [11] RAVASSARD P, PACHOUD B, COMTE J C, et al. Paradoxical (REM) sleep deprivation causes a large and rapidly reversible decrease in long-term potentiation, synaptic transmission, glutamate receptor protein levels, and ERK/MAPK activation in the dorsal hippocampus [J]. *Sleep*, 2009, 32(2): 227-240.
- [12] TOOSSI H, CID-PELLITERO E, JONES B E. Homeostatic changes in GABA and acetylcholine muscarinic receptors on gabaergic neurons in the mesencephalic reticular formation following sleep deprivation [J]. *eNeuro*, 2018, doi: 10.1523/ENEURO.0269-17.2017.
- [13] MALLICK B, KAUR S, SAXENA R N. Interactions between cholinergic and GABAergic neurotransmitters in and around the locus coeruleus for the induction and maintenance of rapid eye movement sleep in rats [J]. *Neuroscience*, 2001, 104(2): 467-485.
- [14] KAUR S, PANCHAL M, FAISAL M, et al. Long term blocking of GABA-A receptor in locus coeruleus by bilateral microinfusion of picrotoxin reduced rapid eye movement sleep and increased brain Na-K ATPase activity in freely moving normally behaving rats [J]. *Behav Brain Res*, 2004, 151(1/2): 185-190.
- [15] ZAGAAR M, DAO A, ALHAIDER I, et al. Prevention by regular exercise of acute sleep deprivation-induced impairment of late phase LTP and related signaling molecules in the dentate gyrus [J]. *Mol Neurobiol*,

- 2016,53(5):2900-2910.
- [16] ALHAIDER I, ALEISA A, TRAN T, et al. Sleep deprivation prevents stimulation-induced increases of levels of p-CREB and BDNF; protection by caffeine [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2011, 46(4):742-751.
- [17] NAIDOO N. Roles of endoplasmic reticulum and energetic stress in disturbed sleep [J]. *Neuromolecular Med*, 2012, 14(3):213-219.
- [18] CHAKRABARTI A, CHEN A, VARNER J. A review of the mammalian unfolded protein response [J]. *Biotechnol Bioeng*, 2011, 108(12):2777-2793.
- [19] SHAW P, CIRELLI C, GREENSPAN R, et al. Correlates of sleep and waking in *Drosophila melanogaster* [J]. *Science*, 2000, doi: 10.1126/science.287.5459.1834.
- [20] TERAOKA A, WISOR J P, PEYRON C, et al. Gene expression in the rat brain during sleep deprivation and recovery sleep: an Affymetrix Gene Chip study [J]. *Neuroscience*, 2006, 137(2):593-605.
- [21] CIRELLI C, TONONI G. Gene expression in the brain across the sleep-waking cycle [J]. *Brain Res*, 2000, 885(2):303-321.
- [22] NAIDOO N, FERBER M, MASTER M, et al. Aging impairs the unfolded protein response to sleep deprivation and leads to proapoptotic signaling [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(26):6539-6548.
- [23] MACKIEWICZ M, SHOCKLEY K, ROMER M, et al. Macromolecule biosynthesis: a key function of sleep [J]. *Physiol Genomics*, 2007, 31(3):441-457.
- [24] JONES S, PFISTER-GENSKOW M, BENCA R, et al. Molecular correlates of sleep and wakefulness in the brain of the white-crowned sparrow [J]. *J Neurochem*, 2008, 105(1):46-62.
- [25] NAIDOO N, GIANG W, GALANTE R, et al. Sleep deprivation induces the unfolded protein response in mouse cerebral cortex [J]. *J Neurochem*, 2005, 92(5):1150-1157.
- [26] SHIMIZU H, SHIMODA M, YAMAGUCHI T, et al. *Drosophila* ATF-2 regulates sleep and locomotor activity in pacemaker neurons [J]. *Mol Cell Biol*, 2008, 28(20):6278-6289.
- [27] ARAGÓN T, VAN-ANKEN E, PINCUS D, et al. Messenger RNA targeting to endoplasmic reticulum stress signalling sites [J]. *Nature*, 2009, 457(730):736-740.
- [28] INOUE S, KAWAMURA H. Characteristics of a circadian pacemaker in the suprachiasmatic nucleus [J]. *J Comp Physiol*, 1982, 146:153-160.
- [29] BOUSKILA Y, DUDEK F. Can a population of suprachiasmatic nucleus neurons with different period lengths produce a stable circadian rhythm? [J]. *Brain Res*, 1995, 670(2):333-336.
- [30] SHEARMAN L, SRIRAM S, WEAVER D, et al. Interacting molecular loops in the mammalian circadian clock [J]. *Science*, 2000, doi: 10.1126/science.288.5468.1013.
- [31] KUME K, ZYLKA M, SRIRAM S, et al. mCRY1 and mCRY2 are essential components of the negative limb of the circadian clock feedback loop [J]. *Cell*, 1999, 98(2):193-205.
- [32] MONGRAIN V, LASPADA F, CURIE T, et al. Sleep loss reduces the DNA-binding of BMAL1, clock, and NPAS2 to specific clock genes in the mouse cerebral cortex [J]. *PLoS One*, 2011, 6(10):e26622.
- [33] WISOR J, PASUMARTHI R, GERASHCHENKO D, et al. Sleep deprivation effects on circadian clock gene expression in the cerebral cortex parallel electroencephalographic differences among mouse strains [J]. *J Neurosci*, 2008, 28(28):7193-7201.
- [34] FUTAMURA A, SHIROMARU A, KURODA T, et al. Clocks, Behavior, and Cognition [J]. *Brain Nerve*, 2017, 69(6):639-649.
- [35] SCHOUSBOE A, SCAFIDI S, BAK L K, et al. Glutamate metabolism in the brain focusing on astrocytes [J]. *Adv Neurobiol*, 2014, 11:13-30.
- [36] JÓŹWIAK-BĘBENISTA M, KOWALCZYK E, NOWAK J. The cyclic AMP effects and neuroprotective activities of PACAP and VIP in cultured astrocytes and neurons exposed to oxygen-glucose deprivation [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(2):332-338.
- [37] KAWAKAMI K, OHARA H, NABIKI T. Arginine vasopressin regulated ASCT1 expression in astrocytes from stroke-prone spontaneously hypertensive rats and congenic SHRpchl₁₈ rats [J]. *Neuroscience*, 2014, 267:277-285.
- [38] CHANG H, LIAO W, SHEU J, et al. Sleep deprivation impairs Ca²⁺ expression in the hippocampus: ionic imaging analysis for cognitive deficiency with TOF-SIMS [J]. *Microsc Microanal*, 2012, 18(3):425-435.
- [39] ZIMMERMANN H. Extracellular ATP and other nucleotides—ubiquitous triggers of intercellular messenger release [J]. *Purinergic Signal*, 2016, 12(1):25-57.
- [40] LETELLIER M, PARK Y, CHATER T, et al. Astrocytes regulate heterogeneity of presynaptic strengths in hippocampal networks [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(19):E2685-E2694.
- [41] SUZUKI A, STERN S A, BOZDAGI O, et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-

- term memory formation [J]. *Cell*, 2011, 144 (5): 810-823.
- [42] ALHAIDER I, ALEISA A, TRAN T, et al. Caffeine prevents sleep loss-induced deficits in long-term potentiation and related signaling molecules in the dentate gyrus [J]. *Eur J Neurosci*, 2010, 31 (8): 1368-1376.
- [43] DENG H, TAM T, ZEE B, et al. Short sleep duration increases metabolic impact in healthy adults: a population-based cohort study [J]. *Sleep*, 2017, doi: 10.1093/sleep/zsx130.
- [44] IRWIN M. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19 (11): 702-715.
- [45] MCINTYRE R. Sleep and inflammation: implications for domain approach and treatment opportunities [J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 80(1): 9-11.
- [46] HOU J, SHEN Q, WAN X, et al. REM sleep deprivation-induced circadian clock gene abnormalities participate in hippocampal-dependent memory impairment by enhancing inflammation in rats undergoing sevoflurane inhalation [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 364: 167-176.
- [47] ZHANG J, YU L, YANG H, et al. Huatuo Zaizao pill ameliorates cognitive impairment of APP/PS1 transgenic mice by improving synaptic plasticity and reducing A β deposition [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 167.
- [48] 谢光璟, 薄文集, 黄攀攀, 等. 天王补心丹对慢性睡眠剥夺模型大鼠心肌、下丘脑视交叉上核VIP、AVP表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36 (2): 323-326.
- [49] 谢光璟, 黄攀攀, 王平. 基于cAMP/CREB信号通路探讨天王补心丹对复合失眠模型大鼠学习记忆水平及神经因子的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(9): 1991-1994, 2016.
- [50] 谢光璟. 养心安神法调控失眠模型大鼠CREB信号通路的机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2018.
- [51] 吴东南. 基于突触可塑性与神经炎症研究酸枣仁汤改善睡眠剥夺大鼠学习记忆的机制 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [52] 章程鹏, 桑红灵, 孙易娜. 人参石菖蒲药对对睡眠剥夺大鼠海马IL-6R、NMDAR影响的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2018, 29(10): 2339-2342.
- [53] SU X, WANG C, WANG X, et al. Sweet dream liquid Chinese medicine ameliorates learning and memory deficit in a rat model of paradoxical sleep deprivation through the ERK/CREB signaling pathway [J]. *J Med Food*, 2016, 19(5): 472-480.
- [54] 谢光璟, 徐波, 黄攀攀, 等. 安寐丹通过线粒体介导的海马神经细胞凋亡改善睡眠剥夺模型大鼠的学习记忆水平 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(24): 38-44.
- [55] 谢光璟, 刘源才, 胡辉, 等. 基于Trx系统介导的抗氧化应激探讨天王补心丹对失眠模型大鼠的干预作用 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(4): 805-808.
- [56] 谢光璟, 黄攀攀, 王平. 天王补心丹加减改善PCPA失眠大鼠Trx系统氧化损伤的机制探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(6): 32-38.
- [57] WANG Q, ZHANG Y, LI Y, et al. The memory enhancement effect of Kai Xin San on cognitive deficit induced by simulated weightlessness in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 187: 9-16.
- [58] ZOU X, HUANG W, LU F, et al. The effects of Jiao-Tai-Wan on sleep, inflammation and insulin resistance in obesity-resistant rats with chronic partial sleep deprivation [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 165.
- [59] 刘雁泽. 电针单穴与腧穴配伍对睡眠剥夺模型大鼠学习记忆能力调节效应的对照研究 [D]. 吉林: 长春中医药大学, 2019.
- [60] 李佳, 刘娇萍. 针刺“神门”穴对睡眠剥夺大鼠脑电波及其认知能力的影响 [J]. *针刺研究*, 2017, 42(6): 502-506.
- [61] LIU W, ZHUO P, LI L, et al. Activation of brain glucose metabolism ameliorating cognitive impairment in APP/PS1 transgenic mice by electroacupuncture [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 112: 174-190.
- [62] GUO J, HUANG W, TANG C, et al. Effect of acupuncture on sleep quality and hyperarousal state in patients with primary insomnia: study protocol for a randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2016, 6 (3): e009594.
- [63] RAJIZADEH M, ESMAEILPOUR K, MASOUMI-ARDAKANI Y, et al. Voluntary exercise impact on cognitive impairments in sleep-deprived intact female rats [J]. *Physiol Behav*, 2018, 188: 58-66.
- [64] ZIELINSKI M, DAVIS J, FADEL J, et al. Influence of chronic moderate sleep restriction and exercise training on anxiety, spatial memory, and associated neurobiological measures in mice [J]. *Behav Brain Res*, 2013, 250: 74-80.
- [65] 肖青青. 基于心主神明理论的微调音乐疗法对GAD心阴亏虚证大鼠的HPA轴调节机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.

[责任编辑 孙丛丛]