



第一章

睡眠：生理机制到生命意义

第一节 睡眠的机制

一、睡眠的医学定义

睡眠是动物界普遍存在的生理过程或本能行为，人生 1/3 时间是在睡眠中度过的。睡眠是指在一定时间内机体进入的一种有规律的、可逆的、自发的、有特定脑电活动特征的生理状态。在睡眠状态中，新陈代谢产物减少，机体意识降低，肌肉放松，大脑和身体得到休息和恢复，有助于人们清醒后日常的工作和学习。昼行性动物睡眠在夜间发生，夜行性动物睡眠在白天发生。睡眠、休眠和冬眠都是机体活动和新陈代谢减少的状态，但它们在持续时间、目的和生理变化方面有所不同。

人类健康的基础是优质睡眠，其次是良好心态、均衡膳食和适度运动。良好睡眠是维持人体生命活动最重要的生理过程，睡眠不足可能导致各种躯体和精神疾病。睡眠质量直接影响着人们的身心健康、生活质量和日常表现。睡眠障碍，如失眠、睡眠呼吸暂停、睡眠行为障碍等可以导致一系列的身心问题，包括心脏病、糖尿病、慢性疼痛、免疫力下降、肿瘤的发生率增加，以及焦虑症、抑郁症、注意力不集中等。

睡眠问题对社会经济造成了显著负担，包括但不限于医疗支出的增加、工作效率的降低以及因疲劳引发的事故风险上升，睡眠障碍带来的经济损失巨大。睡眠障碍已成为一个重要的公共卫生问题，需要引起高度关注和深入研究。世界卫生组织已经将睡眠障碍列为全球首要的公共卫生问题之一，其预防和治疗已成为全球关注的焦点。有效管理睡眠障碍不仅能够提升公众的健康水平，还能优化社会资源配置，减少医疗和社会成本。

对睡眠的研究涵盖了从基础科学研究到临床应用的广泛领域，旨在全面理解睡眠-觉醒机制及其对人体健康的影响，其中有几个关键研究领域。

1. 睡眠生理学

研究睡眠的生理过程，包括睡眠的不同阶段、睡眠周期、睡眠调控和睡眠节律等，重点揭示睡眠的功能及睡眠-觉醒发生、切换和调控机制。

2. 睡眠障碍

研究各种类型的睡眠障碍，如失眠、阻塞性睡眠呼吸暂停综合征、不定型睡眠觉



醒障碍等，探索其病因、病理生理学机制、诊断和治疗方法。

3. 睡眠与心理健康

研究睡眠与心理健康之间的相互关系，包括睡眠对情绪、认知和精神疾病的影响，以及心理健康问题对睡眠的影响。

4. 睡眠与身体健康

研究睡眠与身体健康之间的相互关系，包括睡眠对心血管健康、代谢健康、免疫系统和神经系统的影响，以及慢性病对睡眠的影响。

5. 睡眠评估和监测技术

研究睡眠评估和监测的方法和技术，包括睡眠记录、多导睡眠图和生理参数的测量等，并融合前沿交叉学科进展，以提高对睡眠的准确评估。

6. 睡眠药物和治疗方法研究开发和改进睡眠药物和治疗方法，包括药物治疗、认知行为治疗、光治疗等，以提高睡眠质量和缓解睡眠障碍。

7. 中医中药治疗睡眠障碍

研究基于中医理论体系的治疗方法，通过调和人体的阴阳平衡、气血运行和脏腑功能来改善睡眠质量，治疗睡眠障碍，包括辨证施治、中药治疗、针灸、推拿按摩生活方式调整及其他治疗方法，如太极、五禽戏、冥想等。

这些研究为人们提供了更好地了解和管理睡眠问题的方法和工具，有利于促进睡眠健康和保持全面的健康状况。

二、睡眠分期

（一）睡眠脑电

脑电是由大脑皮质神经元群体电活动产生的。神经元的电活动会在头皮上形成微弱的电信号，可以通过脑电记录仪进行测量。1875年，英国生理学家理查德·卡顿第一次从兔和猴的大脑皮质上记录到了脑电活动；1929年，德国精神病学家汉斯·伯杰首次记录到了人的脑电活动，并发现人的脑电在睡眠和觉醒状态下存在显著差异。脑电活动的发现和脑电图（electroencephalogram, EEG）记录技术的应用使得人们开始客观认识睡眠的过程。根据EEG频率和幅度的不同，通常可将脑电活动分为 δ 、 θ 、 α 、 β 和 γ 共5种波。

睡眠时还会出现一些波形较为特殊的正常脑电波，如 σ 波（11~16Hz，即梭形波或纺锤波，起源于丘脑网状核）、 κ 复合波（先负相后正相的高幅慢波，与<1Hz的慢波有关）等。

（二）睡眠时相

根据睡眠时的脑电和生理活动（如眼动、肌肉活动、呼吸、心率等），睡眠周期可分为非快速眼动（non-rapid eye movement, NREM）睡眠和快速眼动（rapid eye

movement, REM) 睡眠。NREM睡眠早期被分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ4个阶段。2007年美国睡眠医学会更新了睡眠判读指南, 将Ⅲ、Ⅳ期合并为N3期。因此, 现在通常将NREM睡眠分为N1、N2、N3三个阶段。

1. NREM睡眠N1期

清醒转入睡眠的过渡阶段, 有缓慢的眼球运动。脑电 α 波逐渐减少, 出现低波幅的 θ 波和 β 波, 但以 θ 波为主; 该阶段的脑电频率比觉醒期稍低, 波幅趋于平坦。

2. NREM睡眠N2期

N2期紧接在短暂的N1期后。脑电特征是在 θ 波的背景上出现 σ 波(持续0.5~1.0s、周期100~300ms、波幅100~300 μ V)和 κ 复合波(时程 ≥ 0.5 s, 波幅 $\geq 220\mu$ V)。

3. NREM睡眠N3期

深度睡眠期, 通常无眼球运动, EEG出现中高波幅 δ 波。 δ 波的比例反映睡眠深度, 随着睡眠深度加深, δ 波逐渐成为主导波形, 故这一阶段又称为慢波睡眠(slow wave sleep, SWS)。

在NREM睡眠中, 大脑皮质神经元活动趋向步调一致, 脑电频率逐渐减慢、 δ 波幅逐渐增高、 δ 波所占比例逐渐增多, 表现出同步化趋势, 因此NREM睡眠又称同步化睡眠。在NREM睡眠阶段, 视、听、嗅和触等感觉输入及骨骼肌反射, 以及循环、呼吸和交感神经活动等均随睡眠的加深而降低, 且比较稳定。人类NREM睡眠N1、N2期为浅睡期, N3期为深睡期。

4. REM睡眠

脑电特征与觉醒期类似, 呈现低波幅混合频率波, 并间断出现 θ 波, 但在行为上却表现为睡眠状态, 因此REM睡眠也称快波睡眠或异相睡眠。REM睡眠时伴有阵发性快速眼球运动, 因而这一阶段又被称为快速眼动睡眠期。

(三) 夜间睡眠结构

正常成年人整夜睡眠中NREM睡眠和REM睡眠周期性交替发生。入睡后先进入NREM睡眠, 从N1期开始, 持续3~7min, 然后进入N2期, 持续10~25min, 接着进入N3期, 此期从几分钟到一小时不等。N3期结束后, 又回到N2期或N1期, 然后转入第一次REM睡眠。第一次REM睡眠通常持续时间较短, 为5~10min。从NREM睡眠开始到第一次REM睡眠结束为第一个睡眠周期。REM睡眠后又转入NREM睡眠, 顺序为浅(N1、N2期)-深(N3期)-浅(N1、N2期), 再进入第二次REM睡眠。一般成年人每晚有4~6个NREM-REM睡眠周期, 从一个REM睡眠到下一个REM睡眠平均间隔为90min。在整夜睡眠的后半程, 深度睡眠逐渐减少甚至消失, REM睡眠时间逐渐增加。

值得注意的是, 虽然NREM睡眠的各个阶段与REM睡眠均可直接转变为觉醒状态, 但健康成年人不会直接由觉醒状态进入REM睡眠, 而是先进入NREM睡眠再进入REM睡眠, 而发作性睡病的特征之一就是可以直接由觉醒状态进入REM睡眠。





（四）快速眼动睡眠

1953年，美国科学家尤金·阿泽林斯基和纳撒尼尔·克莱特曼发现婴儿在安静睡眠后可出现周期性快速眼球运动，并将这一阶段命名为快速眼动（REM）睡眠。临床上，可以根据多导睡眠监测（polysomnography, PSG）记录的脑电图（EEG）、眼动图（EOG）和肌电图（EMG）来区分NREM睡眠与REM睡眠。REM睡眠的脑电活动与觉醒期类似，表现为低波幅混合频率波并间断出现0波。REM睡眠期的典型行为特征包括：眼电活动显著增强（50~60Hz），出现阵发性快速眼球运动；肌电活动显著下降甚至消失，尤其是颈后及四肢肌肉的抑制更为显著，呈姿势性肌张力松弛状态。此外，REM睡眠期被唤醒的人中有90%~95%报告正在做梦，且往往梦境清晰生动。在REM睡眠期间，常出现相位性中耳肌活动、呼吸频率和心率增加、冠状动脉血流突然增加等特征性变化。在整夜睡眠中，通常有4~5个REM睡眠周期，前半夜REM睡眠较短，后半夜则较长。每晚REM睡眠的总时长为90~120min。

REM睡眠主要存在于陆生哺乳动物和鸟类。不同物种每天的REM睡眠量差异较大。例如，马、长颈鹿和大象的REM睡眠时间很短（<1h），而雪貂、鸭嘴兽和家猫的REM睡眠时长为3~8h。REM睡眠的模式也具有物种差异。例如，小鼠REM睡眠每10~15min发生1次，而人的REM睡眠每90~120min发生1次。有研究表明，REM睡眠周期的长度（从一个REM睡眠期开始到下一个REM睡眠期开始的时间）与大脑或身体质量有关，小动物比大动物REM睡眠发生的频率更高。同一个物种每天的REM睡眠量也是不稳定的。REM睡眠量与动物的发育年龄有关，并且可以随环境和生态压力而改变。例如，新生哺乳动物，尤其是发育不成熟的个体，大部分时间都处于REM睡眠状态，随后REM睡眠量逐渐下降，最终在发育成熟期达到稳定状态。

（五）梦境

梦是睡眠过程中常见而有趣的一种生理现象。梦境研究有两个最基本的科学问题：梦是如何产生的？梦的生物学功能是什么，或者说，梦境到底是有重要功能的主动过程还是睡眠行为的副产物？这些问题尚无明确答案，主要原因是缺乏可用的动物模型。值得注意的是，梦不仅发生在REM睡眠期，也发生在NREM睡眠期。

19世纪晚期，弗洛伊德对梦境进行了解析，认为梦是由无意识的欲望所驱动的，将梦境分为显性和隐性梦境，隐性梦境被解释为是与潜意识相关的幻想。这些观点更多的是对梦表象的推演，没有客观生物学证据支撑。自20世纪50年代，人们对梦的研究渐渐有了更多客观的研究手段。在此基础上，多个新的理论进一步被提出，以试图揭示梦的意义。“威胁模拟理论”认为，梦是一种古老的防御机制，它能反复模拟潜在的威胁事件，提供进化上的优势。“连续论”则认为脑的精神活动有连续性，梦境可反映目前的大脑活动。

梦境又是怎样起源的呢？1977年，霍布森等提出“激活-合成”理论，该理论认

为脑桥产生了内源性激活信号，该信号激活了记忆相关脑区，并被视皮质合成为有意义的片段，这样的片段成为梦境的本体。“AIM模型”是解释梦境起源的另一经典模型。“A”表示激活，是指在脑干激活信号，梦境期大脑皮质高度激活，类似于觉醒状态；“I”表示输入与门控，内部的神经活动与外部的感觉输入隔离；“M”表示调制，梦境发生与胆碱能和单胺能神经调质的调控相关。然而，“激活-合成”理论和“AIM模型”均面临着挑战，在脑干受损的患者中，即使脑干激活信号减弱或消失，其仍然会有梦境。

梦境的本质是什么呢？一种较为合理的解释是，从觉醒期进入NREM睡眠时，脑认知中枢功能网络包括思维、情感价值判断和记忆等逐渐全面降低。进入REM睡眠相关的梦境时，记忆网络包括海马、内嗅皮质等脑区则会激活，记忆回放的信息输入至前额叶和后扣带回等联络皮质构成的思维网络，从而产生了梦境。因此，梦境的本质可能为：在模糊的自我意识下，大脑联合皮质思维网络所进行的自发活动。脑功能成像的研究结果也支持这一观点。研究发现，当人处于梦境时自我意识水平可能会出现动态波动。梦境中如果自我意识非常清晰，容易导致清醒梦的发生，即做梦者能够明确地觉知自己的状态，知晓自己在做梦，甚至能主动控制梦境的部分内容。清醒梦中前额叶皮质的活动水平介于觉醒和正常梦境之间，会出现类似于觉醒状态的40Hz高频脑电活动。

正常梦境由于肌张力降低，思维活动不会表现出运动行为。若不能有效地降低肌张力，梦境中思维活动将触发行为反应，引起REM睡眠行为障碍（REM sleep behavior disorder, RBD）。RBD患者会将梦中的动作不由自主地表现出来，出现肢体的舞动、蹬踢，有时会伴有惊恐喊叫。近年来的一些研究提示，梦境本身可能并无特殊意义，它可能仅是REM睡眠进行信息处理的副产品。在REM睡眠期，一方面记忆信息重演，导致思维网络激活，其主要目的是塑造思维网络处理信息的方式；另一方面，REM睡眠对已获得记忆需进行再处理，包括重要记忆信息的巩固和非必要信息的删除等。无论是思维网络处理信息方式的塑造，还是具体记忆信息的巩固，都需要思维和记忆网络的重新激活，当记忆和思维被重新激活时，梦境也随之产生。

三、睡眠调控

（一）促睡眠物质

目前认为，内源性促睡眠物质介导了睡眠的稳态调控，其在清醒状态下的积累导致了睡眠压力的升高。在20世纪初，法国生理学家皮罗恩和日本生理学家石森几乎同时进行了类似的实验，将睡眠剥夺150~293h犬的脑脊液注射到正常犬的脑室中，结果这些接受注射的动物都发生了睡眠，该现象肯定了促睡眠物质的存在，由此提出催眠素的概念。参与睡眠稳态调控的内源性促睡眠物质应该满足以下3个条件：①具有促睡眠作用；②脑内浓度随着睡眠压力升高而增加；③能够作用于调控睡眠-觉醒的脑区





和神经元。目前已鉴定出的内源性促睡眠物质有腺苷、前列腺素 D_2 (prostaglandin D_2 , PGD_2)、细胞因子、一氧化氮等。其中较为公认, 促睡眠作用强的内源性促睡眠物质是腺苷和 PGD_2 。

腺苷是一种广泛存在于中枢神经系统的小分子物质, 主要来自核苷酸的分解。细胞外腺苷的增加主要有两种机制: 细胞内腺苷浓度增加后, 通过核苷转运体转运到细胞外; 细胞外的腺苷三磷酸 (ATP) 分解生成腺苷。细胞外腺苷的清除主要通过核苷转运体转运, 以及通过腺苷脱氨酶 (ADA) 生成肌苷, 而细胞内腺苷主要通过腺苷激酶 (ADK) 合成腺苷酸 (AMP), 以及由 ADA 分解腺苷。神经元中富含 ADK, 而 ADA 更多地存在于星形胶质细胞中。

腺苷在中枢神经系统中发挥着重要的调控作用, 特别是对睡眠的调控。腺苷可以促进清醒向 NREM 睡眠的转变, 并具有维持和增强 NREM 睡眠的作用。长时间觉醒过程中, 腺苷在脑内的积累是睡眠稳态的重要生理基础之一。研究表明, 睡眠剥夺会显著增加基底前脑、皮质和海马等脑区的腺苷水平, 且随着觉醒时间的延长, 腺苷水平持续升高, 而在睡眠剥夺后的睡眠期, 腺苷水平逐渐下降。腺苷水平在基底前脑的变化比在其他脑区更为显著。早在 1954 年, 费尔德伯格和舍伍德发现在猫的侧脑室内注射微摩尔量的腺苷可以引起 30min 的生理性睡眠增加。后续研究表明, 通过药理学或基因操作等手段提高脑内细胞外腺苷水平, 均可显著增加生理性 NREM 睡眠和 REM 睡眠。

PGD_2 是一种二十碳不饱和脂肪酸, 是目前已知最有效的内源性睡眠诱导物质之一。 PGD_2 主要由分布在大脑蛛网膜和脉络丛的前列腺素 D 合成酶催化生成 PGH, PGD_2 合成后被释放至蛛网膜下腔, 并随脑脊液循环至基底前脑, 在基底前脑中, PGD_2 与基底前脑腹内侧的 PGD_2 受体结合, 引起局部细胞外腺苷水平的增加, 从而诱导睡眠。值得注意的是, PGD_2 在睡眠调控中的作用机制仍存在一些争议, 需要进一步研究来明确确切的作用机制。

免疫系统中很多细胞因子具有促睡眠效应, 被认为与细菌/病毒感染时的嗜睡反应有关。在生理情况下, 一些细胞因子也参与睡眠的稳态调控, 最先被明确与睡眠调控有关的是白介素-1 (IL-1) 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)。脑中 IL-1 和 TNF- α 浓度呈现明显的昼夜节律变化, 且随睡眠压力升高而增加。静脉或脑内注射 IL-1 和 TNF- α 可以增加 NREM 睡眠, 而阻断或敲除 IL-1 和 TNF- α 受体可减少睡眠, 并且可以抑制睡眠剥夺后的睡眠反弹。目前研究认为, 小胶质细胞是脑内 IL-1 和 TNF- α 释放的重要来源。在觉醒期, 由星形胶质细胞和神经元释放的 ATP 可通过作用于小胶质细胞上的嘌呤 2 型 ($P2X_7$) 受体促进 IL-1 和 TNF- α 的释放, 然后通过作用于下丘脑、蓝斑核、中缝背核等睡眠-觉醒核团中的 IL-1 和 TNF- α 受体发挥促睡眠作用。

(二) 睡眠稳态调控

睡眠稳态调控机制涉及局部调控。在长时间清醒状态下, 脑电慢波活动可以在皮质局部区域率先产生, 这一现象被称为局部睡眠。局部睡眠的发生与神经元的活动状

态有关：神经元在觉醒状态下的活性越高，随后产生的局部慢波活动也越强；执行学习任务的皮质局部神经元更容易产生局部慢波活动。随着清醒时间的延长，慢波活动可随机在皮质局部产生，表明局部睡眠压力是随着觉醒时间的增加而不断积累的。觉醒时产生的局部睡眠压力最终会引起整体睡眠。

睡眠的产生与皮质局部神经元进入低活性的“关闭”状态有关。长时间清醒导致的GABA_A受体平衡电位的改变在局部睡眠的产生中发挥了重要作用。此外，皮质产生的包括腺苷在内的多种神经活性物质也能调控局部睡眠强度。其中，TNF既能调控睡眠和睡眠密度，也能调控突触稳态。皮质注射BDNF能局部增强NREM慢波活动，而注射BDNF抗体则产生相反的结果。在躯体感觉皮质局部使用GHRH拮抗剂会增加NREM睡眠期间的脑电波。这些物质释放造成局部皮质突触权重的改变和NREM期 δ 脑电波的皮质区域依赖性改变，可能与睡眠稳态的局部调控过程相关。

REM睡眠也具有稳态特征。研究人员可通过在受试者进入REM睡眠时进行干扰以实现选择性剥夺REM睡眠。随着剥夺时间延长，受试者每夜进入REM睡眠的次数呈递增性趋势，并在随后的正常睡眠中表现为REM睡眠次数增多、持续时间延长，也就是REM睡眠的反弹。REM睡眠反弹的强度与REM睡眠被剥夺的数量成正比，这一方面反映了REM睡眠的稳态特征，也提示了REM睡眠的重要性。

在正常睡眠-觉醒过程中，REM睡眠压力的积累与NREM睡眠和觉醒的时长均有关联。目前认为，NREM睡眠中积累的短期REM睡眠压力可影响单个REM睡眠的发生；而长时间觉醒或NREM睡眠中积累的长期REM睡眠压力则决定一天内REM睡眠的总量。

关于REM睡眠稳态调控的机制目前知之甚少，但最新研究表明，脑源性神经营养因子（brain derived neurotrophic factor, BDNF）可能在其中发挥着重要作用。REM睡眠剥夺可导致脑桥脚被盖核和蓝斑底核中BDNF的浓度增加，并通过BDNF-TrkB信号通路引起REM睡眠反弹。BDNF-TrkB信号通路的激活可增加ERK1/2的磷酸化水平，从而促进BDNF的表达。上述信号通路之间的交互可能对REM睡眠的稳态调控具有重要作用。

（三）睡眠节律调控

大多数动物的睡眠-觉醒行为呈现出与昼夜交替同步的规律性。人类等昼行性动物的睡眠发生在夜间，而小鼠等夜行性动物则在白天睡觉。睡眠-觉醒行为的这种节律性主要由体内的生物钟控制。生物钟是在漫长演化过程中形成的一套适应地球24h昼夜光照周期的系统，它协调了包括睡眠-觉醒行为在内的机体众多生理活动，使之呈现出特定的规律性。

生物钟是由核心钟基因主导的一套计时系统。简而言之，节律基因的翻译产物可通过负反馈抑制节律基因自身的转录，从而形成一个转录翻译负反馈环实现计时功能。节律基因在全身几乎所有组织、器官的细胞中均有表达，其中，下丘脑视交叉上核





(suprachiasmatic nucleus, SCN) 是哺乳动物生物节律的主时钟, SCN协调了体内其他组织生物钟的振荡周期。环境、光照变化和进食等授时因子可强烈地改变SCN的节律振荡周期并影响生物节律,从而调控睡眠-觉醒等众多生理行为。另一方面,生物钟也可以脱离外部周期性授时因子而独立运行,使生物体能够预测外部环境的变化。

(四) 睡眠-觉醒调控模型

睡眠-觉醒周期调控是一个复杂的过程,受到多种因素的共同影响。瑞士科学家博尔贝利在总结相关发现的基础上,于1982年提出了睡眠-觉醒调控的双过程调控模型,以描述稳态机制和生物节律如何共同作用影响睡眠的时间及深度。

双过程调控模型的稳态过程和节律过程分别代表了睡眠压力和生物节律对睡眠-觉醒周期的调控。稳态过程代表了睡眠压力,它在觉醒时增加,在睡眠时下降,过高或过低的睡眠压力会分别促进睡眠或觉醒。睡眠压力在觉醒期间的主要标志是脑电 θ 活动,在睡眠期的主要标志是NREM睡眠脑电慢波活动的强度。节律过程代表了生物钟对睡眠-觉醒行为的节律性调控,其主要表征是核心体温和褪黑素的周期性变化。核心体温在一天中呈现出周期性变化,通常在早上达到最低值,在晚上达到最高值;褪黑素则在晚上分泌较多,在白天分泌较少。这些周期性变化与昼夜交替相同步,对于调控睡眠-觉醒行为具有重要作用。

稳态过程和节律过程在一定程度上是相互独立的。例如,当节律中枢SCN受到损伤时,动物的生物节律会出现紊乱,但睡眠稳态调控相对完整。另外,即使在长时间的睡眠剥夺条件下,受试者的主观困倦程度仍然具有较强的节律性。这表明,节律过程和稳态过程在一定程度上可以独立运行,但它们之间仍然存在着相互影响和调控。

双过程调控模型可以比较好地解释和预测实验动物或受试者在多种条件下睡眠时间和质量的改变情况,也能够解释多种睡眠障碍的发生机制。因此,该模型对于研究睡眠-觉醒的调控机制以及相关疾病的治疗具有重要的理论和实践意义。然而,后续的研究也指出了该模型的局限性。近年来的研究表明睡眠稳态调控可在局部脑区独立发生,并且与相关脑区的神经活动历史密切相关。例如,运动学习可显著增强顶叶皮质在睡眠期的慢波活动,而双过程调控模型对于睡眠稳态的主要标志脑电慢波活动的测量并未考虑该因素。此外,双过程调控模型中的稳态调控和节律调控被认为是相对独立的过程,但越来越多的研究表明,这两个过程在多个层面上相互影响,睡眠压力可改变生物节律对行为和生理活动的影响。例如,在啮齿类动物实验中,睡眠剥夺会削弱环境光导致的节律时相位移。生物节律也可以影响睡眠压力的变化。不同节律时相下,睡眠剥夺导致的脑电慢波活动上升的幅度存在差异。分子水平的研究也表明,节律基因的突变可以改变睡眠稳态调控。综上所述,睡眠稳态和生物节律之间存在着复杂的相互作用,新的模型需要更多地考虑二者相互作用对睡眠-觉醒周期的影响。

第二节 睡眠的功能

一、生长发育

睡眠是保证生长发育的关键，包括人类在内的哺乳动物在新生儿期、幼儿期的睡眠时间远远高于成年期，尤其是在发育的关键时期。睡眠时间和大脑可塑性之间的关系呈正相关，说明睡眠对大脑神经系统的发育、成熟极为重要。在发育早期阶段，干扰睡眠会导致长期的行为异常。研究表明出生后前3年睡眠时间减少的儿童，在6岁左右出现注意缺陷多动障碍和认知水平低下的概率会显著增加。

生长激素（growth hormone, GH）在机体生长发育中发挥着关键作用，受睡眠-觉醒节律的影响，GH呈脉冲式分泌，在慢波睡眠（slow wave sleep, SWS）期出现分泌高峰。当睡眠节律被打乱时，GH脉冲式分泌节律也被打乱，研究发现睡眠剥夺期夜间GH的释放很少，甚至完全没有。下丘脑释放的生长激素释放激素（growth hormone releasing hormone, GHRH）可促进GH分泌，生长抑素抑制GH分泌。此外，胃饥饿素的酰化形式（一种主要由胃产生的肽），可与GH受体结合，是促其分泌的有效内源性刺激。GHRH刺激、夜间胃饥饿素水平升高和生长抑素水平降低在睡眠期间与促进GH分泌具有协同作用。对生长发育来说，睡眠对促进GH分泌起主要作用，同时生长轴的激素（包括GHRH、胃饥饿素和GH）也会反过来参与睡眠的调控。睡眠期间，多种参与细胞内转运、胞吞/胞吐的大分子基因上调和蛋白质合成增加，以及多个编码胆固醇合成相关酶和脂质转运蛋白的基因上调，是导致青春期出现快速生长的重要因素。

如前所述，SWS期是影响GH分泌的主要时期，脑电图中 δ 波的出现与GH浓度的升高有一致的关系，最大GH释放出现在SWS开始后的几分钟内，因此良好的睡眠是保证生长发育的关键。有研究表明，在健康的年轻人中，睡眠期间GH的分泌量与SWS的持续时间存在定量关系。在睡眠的不同时相中，REM睡眠在进化进程中出现较晚。REM睡眠的进化体现了物种对环境的适应，其不仅调控了身体和行为特征，而且调控了后代的数量和幼崽成熟时间。大量的调查也指出40%~65%的REM睡眠疾病患者会患上神经退行性变性疾病，若早期剥夺REM睡眠可造成大脑功能的永久性损伤或发育障碍，提示REM睡眠与神经元的发育高度相关。有研究表明，夜间REM睡眠的绝对时长与智力相关，出现大脑器质性功能障碍老年人的REM睡眠绝对时长明显下降。相应地，有研究提示婴儿早期REM-NREM睡眠结构异常可能是神经系统发育落后的早期表象。也有研究从反面支持了这一观点，足月前觉醒或哭闹多，而REM睡眠较少的早产儿，其出生后6个月时的智力发展指数较低。上面所述睡眠与发育之间的因果关系还未完全明确，需要进一步探讨。





二、能量代谢

睡眠对维持机体的新陈代谢至关重要，睡眠不足或睡眠障碍会加重机体的代谢负担，从而引发糖尿病、肥胖、代谢综合征等一系列的代谢相关疾病。20世纪90年代中期，研究者提出了睡眠的能量守恒理论。该理论认为睡眠的核心功能之一是降低能量需求和消耗，以保持机体的能量代谢平衡。在白天清醒期间，机体外周器官和大脑都高速运转，消耗了大量的能量。在夜晚睡眠期间，体温、心率、产热需求和大脑耗氧量等都会下降，机体的代谢率降低，从而在摄食受限的夜晚最大限度地保存能量。然而，后续的研究数据显示，相比于清醒状态，睡眠过程中的能量消耗下降得并不多（ $<10\%$ ），这提示能量守恒可能并不是睡眠最重要的功能，尽管如此，睡眠依然在多个方面调控着机体的能量代谢。

睡眠不规律或不充足会引起摄食行为改变及能量消耗减少，进而导致超重或肥胖，这可能主要与食欲相关的激素水平改变有关。睡眠会影响瘦素、饥饿素和食欲肽等激素的分泌，瘦素是由脂肪组织分泌的一类抑制食欲的肽类激素，而饥饿素是由胃肠道分泌的对抗瘦素的促食欲激素，睡眠状态下瘦素分泌增加、饥饿素分泌减少，食欲降低。睡眠不足会造成瘦素水平降低、饥饿素水平升高，食欲增加从而导致过度的能量摄入。位于下丘脑区域的食欲肽能神经元可协同调控睡眠-觉醒周期、摄食行为和能量代谢，睡眠剥夺会造成食欲肽分泌增加，从而影响能量代谢的稳态平衡。

睡眠对于维持机体的葡萄糖代谢稳态非常重要。睡眠过少（低于5h）或过多（高于9h）、睡眠障碍、睡眠结构异常和节律紊乱均会造成糖代谢异常，影响机体血糖水平，进而增加糖尿病的患病风险。睡眠不充足会造成交感神经过度兴奋、神经内分泌功能改变，交感神经可作用于肝细胞，促进肝糖原分解，进而使血糖水平升高，交感神经活动也会造成儿茶酚胺分泌增加，抑制胰岛功能，使得胰岛素分泌减少。同时，睡眠不足也会导致下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴功能紊乱，皮质醇等升糖激素分泌增加，胰岛素敏感性降低，引起糖代谢紊乱。睡眠呼吸暂停综合征所致的间歇性缺氧和睡眠片段化也会造成交感神经兴奋、胰岛素敏感性降低甚至全身性炎症，影响糖代谢。昼夜节律紊乱会增加胰岛B细胞凋亡，减少胰岛素的释放。此外，夜间睡眠中所释放的褪黑素具有抗氧化应激、增加胰岛素敏感性与糖耐量等作用，睡眠节律紊乱会造成褪黑素释放减少，造成糖代谢异常。

近年来多项研究提示，深度睡眠在调控糖代谢稳态中尤为重要。在深睡眠阶段（NREM睡眠的N3期），交感神经活动最低，垂体对促肾上腺皮质激素释放激素的反应敏感性降低。一项研究中，研究人员在健康成年受试者中选择性地干扰N3期睡眠，发现尽管胰岛素的释放并不受影响，胰岛素敏感度却大幅下降，从而显著降低了糖耐量。研究人员还发现，胰岛素敏感性的下降幅度与睡眠过程中慢波的幅度存在着很强的正相关，睡眠质量低下的人群由于具有较少的SWS，因而有较高的糖尿病患病风险。此

外，深度睡眠期间大脑内海马产生的尖波涟（sharp wave ripples, SPW-Rs）可以调控外周的糖代谢。在一项研究中，通过监测大鼠NREM睡眠期海马的SPW-Rs产生与组织液中葡萄糖浓度波动之间的关系，研究人员发现海马的SPW-Rs可以很好地预测外周葡萄糖浓度的大幅度降低。通过光遗传技术诱导产生SPW-Rs会造成葡萄糖浓度的大幅度降低，揭示SPW-Rs可以主动参与外周葡萄糖水平的调控。目前，关于深度睡眠过程中，中枢神经活动是如何作用于机体外周器官以实现葡萄糖代谢稳态调控的，还有待深入探究。

睡眠还参与了脂肪代谢的调控。在睡眠过程中，瘦素的分泌增加，促进了能量消耗并抑制脂肪的合成。除了代谢水平的差异外，睡眠过程中还伴随着机体代谢方式的变化。与清醒状态相比，睡眠时机体的呼吸熵下降大约为5%（意味着脂肪消耗速率更高），葡萄糖消耗量下降40%，脂质代谢产物的水平也会大幅增加，提示清醒时机体能量代谢以葡萄糖为主，而睡眠时脂质代谢水平显著增加。睡眠不足会降低脂肪的分解代谢，促进脂肪的储存，相比于皮下脂肪，机体会储存更多的内脏脂肪，从而也为内脏系统的健康带来不良影响。睡眠呼吸暂停综合征所致的间歇性缺氧则通常会引起机体脂质的过氧化，破坏机体的氧化还原平衡，造成细胞应激或死亡。

睡眠对于中枢神经系统的能量代谢稳态维持也非常重要。大脑重量占体重的2%，却消耗着约20%的能量，是身体最耗能的器官，因此维持大脑细胞的能量代谢稳态至关重要。清醒期大脑神经系统高度活跃，动作电位的产生与传播、神经递质的释放和回收等活动都消耗了大量能量，对神经细胞维持能量代谢平衡带来了挑战。睡眠期神经活动下降、能量消耗减少，同时能量供给模式也发生变化，为能量代谢稳态的恢复提供了条件。值得一提的是，星形胶质细胞在大脑能量代谢稳态维持中非常重要。清醒状态下，葡萄糖和脑糖原是主要的大脑能源物质。睡眠阶段，脑内参与葡萄糖代谢基因的表达水平显著下降，提示葡萄糖分解代谢降低，大脑皮质、海马等多个脑区的乳酸水平也降低，表明星形胶质细胞的糖酵解水平降低。清醒活动时，去甲肾上腺素、组胺和腺苷等通过作用于星形胶质细胞上的受体，促进糖原分解代谢生成乳酸，为神经元供能，而睡眠可以增加脑内的糖原储备。此外，有研究显示在饥饿状态下，大脑主要使用酮体来满足能量需求。可以推测，在睡眠状态下，由于葡萄糖的供给和代谢降低，酮体可能是主要的脑内能量来源。酮体的主要来源是肝脏，近年来一些体外培养研究表明，星形胶质细胞也可以通过氧化脂肪酸来产生酮体，为神经元供能。更有意思的是，脑内能量代谢的中间产物，如三磷酸腺苷（adenosine triphosphate, ATP）的代谢产物腺苷、脂质代谢产物前列腺素D₂等，可充当促睡眠分子作用于神经系统以促进睡眠的发生，这种反馈调控机制的存在也表明了睡眠在大脑能量代谢稳态调控中的核心作用。

总的来说，睡眠对于中枢和外周能量代谢稳态的维持均起着非常重要的作用。睡眠障碍类疾病与糖尿病、肥胖和代谢综合征等多种疾病的发生与发展息息相关。睡眠可以调控食欲、葡萄糖代谢和脂质代谢等，从而实现机体能量摄入与消耗的平衡，以满足机体在不同状态下的能量代谢需求。





三、人因效能

(一) 高级认知

睡眠对于包括注意力、决策、社交、创造力与解决问题的能力等在内的多种高级认知功能具有重要的作用。睡眠时间过长或者过短都会导致认知功能的下降，而适度的睡眠能帮助大脑维持甚至提高认知能力。

注意力是多种高级认知功能的基础，睡眠不足会导致注意力下降，从而影响多种认知行为。“视觉注意测试”是一项经典的评估持续注意力的实验范式，受试者需要从一系列视觉刺激中快速找到目标图案。研究发现，短期睡眠剥夺之后，人们完成一次正确检测的时间明显增加，并且错误率大幅上升。神经影像学研究显示，在睡眠剥夺期间，前额叶皮质、顶叶皮质，以及皮质下区域（包括丘脑、纹状体和中脑等）等多个参与注意力编码脑区的激活程度均明显降低。另外，注意力也会反过来影响睡眠需求。白天集中注意力的时间越长，晚上往往需要更多的睡眠，这从侧面反映了睡眠对于注意力的重要性。

良好的睡眠不仅会加强正确的决策，对于决策的偏好和决策的灵活性也是至关重要的。睡眠主要通过影响情绪和价值判断而调控决策偏好。睡眠不足会使人的情绪更加冲动从而影响决策，这可能与大脑中调控情绪的核心脑区杏仁核的活动相关。研究显示，当睡眠时间少于7h时，杏仁核的反应会大幅提高，这会引发情绪波动和负面情绪，也会导致个体更难应对压力和焦虑，从而做出与正常睡眠状态下完全不同的决策。睡眠会影响人们对奖励的预期和对风险的价值评估。睡眠不足的人往往更注重能获得的奖励，而更少地考虑损失，从而倾向于作出更冒险的决策。功能磁共振成像（functional magnetic resonance imaging, fMRI）实验发现，睡眠剥夺组的受试者在作出高风险决策时，编码奖励预期的伏隔核脑区显著激活，而与价值编码相关的眶额叶皮质和颞叶皮质活动则明显下降。此外，睡眠不足也会影响理性思考能力和记忆力，从而影响决策。

睡眠不足也会影响社交行为。一系列研究发现，好的睡眠让人的社交意愿增加，并且在社交活动中更无私。被剥夺睡眠的受试者会保持更大的社交距离，并且主观感受更孤独。MRI实验发现在社交距离测试中，睡眠剥夺者感知潜在威胁相关脑区的活动显著增加，而与社交互动相关脑区的活动则显著降低。此外，睡眠不足或睡眠质量低下也会影响人的同理心，大脑中与同理心相关脑区的活跃度在睡眠剥夺后明显降低，并且在问卷调查中也展现出更低地帮助他人的意愿。

睡眠，尤其是梦境，常被认为有助于提高创造力、认知的灵活性和解决问题的能力。许多著名的科学家、艺术家和工程师都曾报道过他们在梦境中产生灵感。例如，德国化学家凯库勒由于在梦境中看到蛇咬自己的尾巴从而发现了苯环的结构；音乐家

保罗·麦卡特尼称其多首音乐作品的创作都是受到梦的启发。反过来，睡眠不足会严重削弱创造力。目前，关于睡眠的不同阶段——NREM和REM睡眠对提升创造力的作用仍然不十分清楚。NREM睡眠的第一个阶段，也就是N1期，常伴随着简短的梦境。多项研究提示N1期睡眠可能是“灵感”涌现的时期。结合多导脑电图监测和行为学实验，研究提示经过N1期的睡眠后，人们对于一些推理问题更容易得出解决方案，但目前其脑活动机制尚不清楚。REM睡眠阶段的梦境往往更生动，并伴随着丰富的情绪和视觉体验。有理论指出，创造性思维依赖于对现有知识进行重组，REM睡眠过程中大脑皮质高度活跃状态能够促进全新的连接的形成，从而促进“灵感”的发生和问题的解决。然而，关于REM睡眠对创造力的贡献仍存在争议，在一项研究中，研究者发现当受试者从REM睡眠中醒来后，尽管在字谜任务上的表现相比从NREM醒来后有显著提升，但却与保持清醒组并无区别。也有研究指出，完整的睡眠结构有利于提高创造力和解决问题的能力。远程关联测试（remote associates test, RAT）是目前常用来在人体上研究创造力和解决问题能力的一种实验范式。在美国加州大学圣地亚哥分校开展的一项研究中，研究者把被试人员分成3组：第一组可以休息，但不能进入睡眠；第二组能够进入NREM睡眠但不能进入REM睡眠；第三组则可以有正常的NREM和REM睡眠。研究发现，第三组被试人员在RAT测试中的表现显著高于其他实验组，从而揭示了完整的睡眠结构才能够帮助人们提高创造力、更好地解决问题。

总的来说，睡眠对于维持甚至提高各种高级认知功能有重要的作用。NREM和REM睡眠可能在不同的高级认知功能中起作用，甚至对某些高级认知功能起互补的作用，但是由于目前大部分研究采用的睡眠剥夺操纵，会带来情绪、应激等非特异性其他因素的干扰，因此很难确定每个睡眠时期的具体功能。此外，由于这些研究大多是在行为学层面上，致使我们对于睡眠参与高级认知功能神经机制的理解仍然非常粗浅。近年来，神经科学技术快速发展，包括大规模神经记录、高时间分辨率的光遗传神经操控技术、闭环操控系统等。相信在不久的将来，通过结合神经科学技术创新的动物实验行为学范式，将为解析睡眠的高级认知功能带来重大的突破。

（二）记忆编码

记忆是大脑对从机体内、外部获取的信息，进行编码、巩固和再现的生理过程，而学习则是获得记忆的重要方式。在日常生活中，睡眠不足导致机体学习和记忆功能的减退，提示睡眠在学习和记忆过程中发挥着重要作用。

研究发现，睡眠对记忆信息的编码和再现有重要影响。例如，与注意力有关的学习任务的成绩会随着睡眠时间的减少而显著降低。在睡眠减少的状态下，诸如背外侧前额叶皮质等注意力相关脑区的活动水平下降，导致记忆信息编码的稳定性和准确性显著下降。相反，8h的夜间充足睡眠和1~2h短暂午睡可以显著增强随后的记忆信息编码和再现。目前认为，睡眠可能通过以下机制来影响记忆信息的编码和再现。

急性睡眠剥夺可以短暂升高前额叶皮质、眶额叶皮质、纹状体、杏仁核等脑区神





神经元的兴奋性，使这些脑区对诸如工作记忆刺激、奖赏刺激、负性情绪刺激的反应过度增强，从而损害学习期间的记忆信息编码和再现。慢性睡眠剥夺或睡眠减少则可能会因为腺苷等代谢产物的过度增加，抑制神经元的兴奋活动，进而损害记忆信息的编码和再现能力。因此，睡眠可能会通过调控神经元的兴奋性水平来保障记忆信息编码和再现的正常进行。

记忆相关脑区突触传递的可塑性变化被认为是记忆的关键细胞活动机制之一。急性睡眠剥夺可抑制海马侧支通路突触传递的长时程增强，进而损害空间记忆和情绪记忆任务训练过程中的信息编码。睡眠剥夺所致的突触传递可塑性诱导损害，在机制上可能涉及神经递质受体的敏感性降低、突触形成相关蛋白的表达下调等。一定时长的恢复性睡眠，可以逆转恢复海马侧支通路突触传递长时程增强的诱导能力。可见，睡眠还可能通过强化神经通路的突触可塑性诱导来保障记忆信息的编码和再现。

学习过程中的记忆信息编码涉及多个脑区的协作。利用MRI技术研究发现，睡眠剥夺可以降低前额叶皮质与海马、纹状体、杏仁核等区的功能性联系，进而损害负性情绪记忆信息在全脑的整体编码。因此，睡眠还可能通过强化脑区之间的功能联系来确保记忆信息的编码和再现。

（三）记忆巩固

学习后的睡眠剥夺或睡眠减少会损害记忆的巩固，表明睡眠还具有促进记忆巩固的作用。大量证据表明，SWS和REM睡眠都能够发挥促进记忆巩固的作用。尽管没有特异干预SWS的技术，但是干预SWS期间记忆相关脑区的神经活动可以显著影响多种记忆的巩固能力。最早关于REM睡眠也可参与记忆巩固的证据则来源于一些相关性观察，即记忆训练后REM睡眠往往会出现增加的现象，而且，通过在REM睡眠期间唤醒受试者或通过平台睡眠剥夺法干扰REM睡眠，会显著损害记忆巩固。由于既往REM睡眠的干预不可避免地会影响SWS，故REM睡眠参与记忆巩固的观点并未得到一致认可。直到近年，有研究证实在REM睡眠期间使用光遗传技术抑制内侧伏隔核 γ -氨基丁酸能神经元，可显著抑制背侧海马的 θ 频带振荡，损害恐惧性记忆的巩固。由于抑制REM睡眠期背侧海马 θ 频带振荡并不影响整体睡眠结构，该研究提供了强有力的证据证实REM睡眠在恐惧性记忆的巩固过程中发挥重要促进作用。

由于睡眠期间的大脑处于离线状态，多种感知觉功能会被下调，在此状态下，外部信息难以进入大脑记忆系统形成新的记忆。目前存在两种假说，用以解释睡眠是如何促进记忆信息巩固的，即系统巩固假说和突触稳态假说。具体而言，睡眠被认为可能通过以下几方面机制来促进记忆信息的巩固。

1. 记忆重新激活

在SWS期，记忆痕迹神经元群体被重新激活，从而主动巩固在编码阶段所获得的记忆信息。电生理研究发现，在执行空间探索任务后的SWS期，大鼠海马位置细胞会被重激活，且编码同一空间位置的海马位置细胞群体发生同步重激活的概率显著高于

其他海马神经元群体，同时，大鼠海马位置细胞群体的放电时空模式在空间探索任务后的SWS期会以相似的顺序出现（又称“重演”）。利用MRI技术的影像学研究也显示，与先前记忆训练相关的人脑区域会出现SWS期重新激活的现象。目前已知，记忆痕迹神经元重激活主要发生在SWS期和记忆训练后的短时间（通常为第1~3h）内。此外，与编码阶段活动相比，SWS期的记忆痕迹神经元重激活更加杂，不太精确。重激活在SWS促进记忆信息巩固中发挥关键作用的实验证据首先源于一项关于受试者在气味刺激存在条件下记忆空间位置的研究。在SWS期，给予相同气味刺激可诱导比编码阶段更强的海马激活，并增强受试者的空间记忆。而后的动物实验也发现，海马记忆痕迹细胞的重激活主要是在SWS期尖波涟漪波振荡出现时发生。抑制SPW-Rs期的海马记忆痕迹神经元放电活动，会损害动物的空间记忆，但对动物总体睡眠结构不产生显著影响。由此可见，记忆痕迹细胞的重激活是SWS促进记忆巩固的关键机制，它可能是通过长时程增强海马侧支通路的突触传递效率，或者改变突触权重来重塑海马内的记忆痕迹。需要指出的是，重激活不仅发生在海马，在新皮质（如运动皮质、感觉皮质、前额叶皮质、顶叶皮质、内嗅皮质）、丘脑、纹状体、杏仁核等区域也可被观察到，提示它可能是睡眠促进多种类型记忆巩固的共同机制。

与SWS相比，REM睡眠呈现片段化，其时长占睡眠总时长的比例更低。此外，REM睡眠期间记忆脑区呈现显著的 θ 频带振荡，神经元也更加活跃。尽管已经确定REM睡眠同样参与记忆巩固过程，但对于REM睡眠期间是否存在重激活，并且通过重激活参与记忆巩固目前仍不清楚。最近的研究发现：在恐惧性记忆任务编码阶段一直活跃的海马新生神经元，在训练后的REM睡眠期间最有可能活跃，而光遗传抑制REM睡眠期间海马新生神经元的上述活动，情境恐惧记忆的巩固就会受到损害。这些结果提示在REM睡眠期间存在海马新生神经元的重激活现象，且该重激活可能参与情境恐惧记忆的巩固。

2. 信息转移

系统巩固假说认为，在觉醒状态下，陈述性记忆信息最初是在新皮质和海马中同时进行编码的。在SWS期间，新编码的海马记忆信息被反复重激活并传递至新皮质，使新皮质网络突触连接增强最终形成更为持久的记忆。在SWS期间，新皮质慢波振荡、丘脑纺锤波和海马SPW-Rs的发生存在特定的时相关系，这种关系可以协调新皮质与海马之间的双向信息交流。SPW-Rs振荡发生时，海马记忆痕迹细胞短暂、高频发放，并通过时间依赖的突触传递可塑性影响新皮质活动，表现为海马SPW-Rs振荡与新皮质去极化状态（即UP-state）的时相偶联关系。这种偶联关系，使得海马中重激活的记忆信息从广泛的UP-state传递到新皮质，有利于诱导持续的突触可塑性变化，最终使记忆信息在新皮质中长久巩固。干扰海马SPW-Rs振荡与新皮质UP-state之间的时相偶联，会改变新皮质网络活动，损害空间记忆巩固。反过来，新皮质神经元的重激活也可以通过下行投射反复驱动海马中记忆痕迹细胞的重激活。丘脑纺锤波则可通过刺激Ca内流，初始化新皮质UP-state并有利于随后的突触可塑性变化。这样，新皮质UP-





state- 丘脑纺锤波-海马SPW-Rs振荡三相耦合就提供了一种SWS期间海马-新皮质之间进行记忆信息转移的机制，从而有助于对记忆信息的巩固。

3. 信息删除

在学习过程中，记忆信息编码会导致大脑内突触连接数量和强度的净增加，突触蛋白磷酸化，导致突触传递饱和、信噪比降低。在SWS期，神经元活动水平的总体降低，有利于在全脑范围内降低突触连接数量和强度，促进突触回缩和蛋白去磷酸化，恢复突触稳态，并允许突触为未来的编码重复使用。因此，对于一些非必要、不重要的信息，SWS可以削弱神经元间的突触连接数量和强度，进而删除不重要的记忆信息。

REM睡眠也具有记忆信息删除的功能。例如，运动学习后的REM睡眠可对初级运动皮质树突棘进行修剪，同时强化那些与运动记忆有关的新生树突棘。目前认为，这种有选择性地修剪和维持新突触可以持续存储新信息而不会中断先前获得的记忆。有趣的是，近年研究还发现：REM睡眠期下丘脑黑色素聚集激素阳性神经元高度激活，且这种高度激活可以使动物遗忘海马依赖的空间物体识别记忆。这就提示REM睡眠还可通过主动抑制记忆脑区神经元活动，来帮助大脑忘记特定记忆信息。

四、排毒修复

（一）脑内物质代谢

睡眠和觉醒状态在物质代谢和分子表达上均存在差异。大鼠多个脑区中的能量物质乳酸在睡眠剥夺中升高，伴有细胞代谢传感器的腺苷-磷酸活化蛋白激酶磷酸化水平显著增加。研究人员在嗜睡症和睡眠剥夺小鼠模型中鉴定出了80个睡眠需求介导蛋白质，觉醒促使其磷酸化水平升高，蛋白质磷酸化程度决定清醒程度和持续时间。睡眠促使蛋白去磷酸化，修复神经元损伤、参与记忆形成和巩固，这一机制在睡眠内稳态调控中起到了重要作用。此外，睡眠和觉醒状态下的基因表达存在差异。大鼠睡眠-觉醒时大脑皮质的数千个基因中，约5%基因的转录水平存在差异。睡眠期上调的转录本编码参与胆固醇合成、膜运输、突触下调和记忆巩固等的蛋白质；而清醒期或急性睡眠剥夺期间表达上调的转录本编码线粒体蛋白、热激蛋白，以及参与突触增强和谷氨酸传递的蛋白质。

中枢神经系统的所有细胞元素都暴露在间质微环境中，间质离子介导动作电位发放、神经递质释放和突触传递等。2016年，研究人员发现小鼠脑内细胞外间质钾、钙、镁和氢离子浓度存在睡眠-觉醒状态的依赖性变化，睡眠状态下存在低 K^+ ，以及高 Ca^{2+} 和 Mg^{2+} ，pH偏酸性，而觉醒时相反。改变细胞外间质离子浓度组合可改变小鼠的脑电和肌电信号，介导睡眠-觉醒状态转换。 K^+ 等细胞外离子浓度，与多种神经系统疾病的发生、发展机制相关。神经元活动可产生代谢产物，如 β 淀粉样蛋白（amyloid- β ，A β ）、Tau蛋白等。可溶性的A β 单体经过构象变化变为低聚体、原纤维等形式，具有毒性。细胞间质内的A β 浓度随睡眠-觉醒周期而改变，平均水平约是觉醒期的75%，且

与清醒时间显著相关，急、慢性睡眠剥夺可显著升高细胞外间质液的A β 水平，破坏内环境稳态。

（二）脑内物质清除体系

清除脑组织间质内液体和溶质对维系神经组织内稳态至关重要。在外周组织中，淋巴系统负责清除可溶性物质、蛋白质和多余液体。既往研究认为，中枢神经系统中缺少淋巴系统，直到近年来研究揭示脑内胶质淋巴系统及硬脑膜淋巴管（meningeal lymphatic vessel, MLV）构成了中枢神经系统废物清除的体系。

2012年，研究人员通过双光子显微镜实时观测注入小鼠小脑延髓池的脑脊液荧光示踪剂的流动途径，揭示了脑脊液-组织间液交换清除路径，因与外周淋巴系统发挥类似功能，且由包绕在血管外周的星形胶质细胞终足的水通道蛋白-4（aquaporin-4, AQP4）主要介导，故被命名为胶质类淋巴系统。类淋巴系统可能清除脑内细胞外间质中的可溶性A β 、Tau蛋白、乳酸盐等代谢产物，同时介导脑内营养物质及神经调质的转运，如葡萄糖、载脂蛋白E、星形胶质细胞旁分泌信号与脂质分子等。随后研究发现，小鼠脑胶质类淋巴系统功能在睡眠期显著高于觉醒期，并在后续大量动物和人的研究中相继被证实。

外周淋巴管是淋巴循环系统的重要组成部分，主要由淋巴内皮细胞构成。淋巴内皮细胞可特异性表达多种基因，调控淋巴管的形成与功能。2015年，研究相继报道了MLV的存在。MLV可将脑脊液和间质液中的物质引流至颈部淋巴结，实现中枢神经系统与外周淋巴系统间的沟通。fMRI随后在人类和非人灵长类动物中也发现了MLV。阻断MLV引流，亦可导致脑内胶质类淋巴系统功能显著受损。因此，尽管两者存在物理距离分隔，但在物质清除功能上紧密相关。

星形胶质细胞是中枢神经系统中数量众多的细胞类型，前人研究认为其为神经元的辅助细胞。星形胶质细胞是维持中枢神经系统稳态的关键环节，其主要功能包括缓冲K⁺、Na⁺和H⁺等离子浓度，调控神经递质水平，为神经元提供营养物质等。星形胶质细胞膜表达的离子通道可调控细胞静息膜电位、静息电导和细胞内信号，以及调控细胞内外离子浓度。星形胶质细胞具有高度负性静息膜电位和远小于神经元的膜电阻，这些特性有利于缓冲细胞外K⁺，即细胞外过量的K⁺经离子通道进入星形胶质细胞，并可通过由细胞间缝隙连接在胶质细胞网络中扩散。星形胶质细胞终足和神经突触形成了三突触结构，星形胶质细胞终足包绕突触可清除突触间隙中多余的神经递质，如谷氨酸、GABA和甘氨酸，以及局部离子，维持神经突触功能的稳定。星形胶质细胞可摄取约90%释放出的谷氨酸，通过非Na⁺依赖性和Na⁺依赖性两种类型的谷氨酸转运蛋白来实现。

星形胶质细胞和小胶质细胞可吞噬中枢神经系统中突触、神经元碎片及轴突线粒体和病理蛋白聚集物等物质，参与突触稳态的维持。突触激活依赖神经元在觉醒期获得的信息输入，可使突触功能增加；睡眠可导致突触功能减弱，并重建突触的平衡状





态，这对记忆整合和巩固至关重要。胶质细胞吞噬、清除突触是维持睡眠-觉醒中突触稳态的重要机制。

近年来，人们对于胶质类淋巴物质清除体系的调控因素也逐步有了深入认识。目前研究认为，调控该体系功能的主要因素包括：①药理学阻断AQP4或基因敲除等方法均显著降低类淋巴系统的功能。生理状态下，AQP4沿血管壁极性分布，而在多种疾病状态下，如创伤性脑损伤、神经退行性变性疾病、老龄等，AQP4极性分布被显著破坏，同时伴随着胶质类淋巴系统的功能受损。②心脏搏动，引起血管周期性收缩、舒张，即血管搏动。研究人员运用双光子成像发现心脏搏动、小动脉搏动、血管周围间隙脑脊液流动以及脑内细胞间隙液体流动在时间上高度相关，提示心血管搏动可能对类淋巴系统循环提供推动力。③呼吸作用，呼吸、循环改变胸膜腔内压，影响中心静脉压及心脏血液循环。研究发现，脑室内脑脊液流量高度依赖于呼吸周期，吸气可减少脑内静脉血容量，而增加脑室系统中脑脊液流量。④神经元活跃时可引起细胞外间隙大小及离子稳态的改变，从而有可能影响胶质类淋巴系统的引流效率。研究显示，在睡眠-觉醒以及麻醉中细胞外间隙大小可较觉醒期增加60%，可能降低引流阻力，其机制可能与去甲肾上腺素系统对细胞体积的调控作用相关。

（三）疾病相关睡眠障碍

随着世界人口老龄化的趋势，神经退行性疾病已经成为21世纪最重要的公共卫生问题之一。睡眠障碍被认为是神经退行性疾病中值得关注的明显临床症状，适当管理睡眠相关症状对神经退行性疾病患者的生活质量有积极影响。

帕金森病（Parkinson disease, PD）患者常表现出难以入睡、夜间失眠、难以维持睡眠、白天过度睡眠、REM睡眠行为障碍（rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD）、睡眠呼吸紊乱（sleep-disordered breathing, SDB）等问题，这可能是由各种PD相关问题引起的，包括不宁腿综合征、在床上无法翻身、僵硬、肌阵挛、运动障碍和噩梦。阿尔茨海默病（Alzheimer disease, AD）患者同样存在入睡困难、难以维持夜间睡眠、睡眠模式出现逆转、REM和NREM睡眠持续时间减少、夜间觉醒的频率高、SDB等相关睡眠障碍。总的来说，常见神经系统疾病的睡眠问题包括睡眠时间异常、睡眠质量差、昼夜节律紊乱、失眠等。

胶质类淋巴功能被认为随着年龄的增长而降低。2014年的研究提示老年小鼠（18个月）的胶质类淋巴清除功能比年轻小鼠（2~3个月）降低40%。衰老可致脑动脉硬化，减少了脑脊液内流和间质液交换所需的血管推动力。AD研究发现，AD模型小鼠的胶质类淋巴系统功能出现减退，A β 清除效率显著降低；AQP4在血管周围极性表达减少与A β 斑块密度增加相关。另外，胶质类淋巴系统功能下降可能加速疾病病理进展。在AD疾病模型小鼠中敲除AQP4基因会增加脑内A β 沉积，加剧小鼠的认知损害。此外，研究发现，胶质类淋巴系统功能异常早于A β 沉积，该体系功能或能成为AD早期诊断的新型标志物。

五、免疫调控

SWS在机体免疫方面发挥着重要作用。免疫细胞包括T细胞、B细胞、K细胞、自然杀伤（natural killer, NK）细胞和肥大细胞等，有抵抗细菌和病毒、保护人体的重要作用。免疫细胞受到睡眠和昼夜节律的共同调控，在人体内维持着动态平衡。

（一）免疫系统调控睡眠

动物或人直接感染细菌和病毒可以促进睡眠。给家兔接种金黄色葡萄球菌，家兔表现出患病的生理变化和睡眠模式的变化，SWS时间增加，SWS期间脑电图波振幅增加，单次SWS持续时间增加。给小鼠接种流感病毒，SWS时间增加，睡眠期间 δ 波振幅降低。使用免疫抑制药物可以减弱白念珠菌对SWS的影响，免疫刺激剂则增强该细菌对SWS的影响。这些动物实验的数据表明，直接感染细菌或病毒可以诱导睡眠模式改变，而使用影响免疫反应的药物进行治疗则可以减弱这种趋势。

某些免疫因子也可以达到调控睡眠的效果。白细胞介素-1（interleukin-1, IL-1）是免疫反应调控剂，当机体感染细菌、真菌、病毒或发生免疫性疾病时，IL-1的含量会升高。肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）是一种内源性致热原。多位研究者指出这些与免疫相关的细胞因子有致眠作用。静脉或脑室注射IL-1和TNF可增加多种实验动物的SWS，但当用IL-1受体拮抗剂或TNF抗体预处理动物时，兔和大鼠的反应被显著减弱或完全阻断，缺乏IL-1受体、TNF受体或两者都缺乏的基因敲除小鼠的睡眠比对照组小鼠要少。细胞因子IL-1与SWS有关，部分是通过神经调控系统发挥作用的，因为IL-1和5-HT系统有相互作用，IL-1在下丘脑视前区和基底前脑区中促进轴突5-HT的释放，抑制中缝背核中觉醒活跃的5-HT能细胞体，这些都能调控NREM睡眠。

（二）睡眠调控免疫系统

曾有一项实验，把受试者分为规律睡眠组和睡眠剥夺组，在经历24h的睡眠剥夺以后，睡眠规律受试者的免疫细胞数量下降，但在睡眠后的下午和晚上，NK细胞和淋巴细胞的数量明显高于睡眠剥夺的受试者，且睡眠还增强了T细胞产生的某些免疫因子。这说明了睡眠和昼夜节律共同影响免疫系统的动态平衡。研究表明，睡眠剥夺一晚后，辅助T细胞和NK细胞的数量会减少，虽然NK细胞的数量在睡眠剥夺两晚以后被观测到增加，但这可能是睡眠不足导致分解代谢减缓而引起的。不仅是免疫细胞的数量会发生变化，其功能活性也会受睡眠的影响，在健康人群中，NK细胞的溶解活性会随短时间的睡眠剥夺而降低。

人们很早就观察到睡眠障碍和免疫紊乱倾向会同时发生。慢性疲劳综合征的患者通常伴有急性发热性疾病，他们的白细胞介素-6（interleukin-6, IL-6）和TNF产生增加，





IL-10减少并且睡眠结构紊乱。睡眠障碍的患者与睡眠规律的受试者相比，NK细胞减少，辅助T细胞和细胞毒性T细胞减少，并且免疫细胞的减少与主观睡眠质量和睡眠紊乱相关。2002年，研究证明了睡眠剥夺会减弱人体的免疫功能：在睡眠剥夺期间接种流感疫苗，10天以后部分睡眠剥夺人群的抗体滴度只有睡眠充足受试者的1/2。同样地，在接种甲肝疫苗的实验里，睡眠规律的受试者在4周后拥有的抗体滴度是接种疫苗当晚睡眠剥夺受试者的2倍。这些研究表明，睡眠不足会影响免疫功能，使疫苗对人体的免疫效果大打折扣。

在当今社会，人们的睡眠时间普遍缩短，许多流行性疾病又在世界范围内广泛肆虐，理解睡眠和免疫之间的关系，了解免疫反应和免疫因子如何调控睡眠、睡眠对免疫功能有什么样的影响，不仅对基础科学有重要的意义，也对人类预防疾病有指导作用。保持规律作息，拥有适合生物钟的昼夜节律，睡眠充足，才有利于维持机体的正常免疫。

六、其他

（一）情绪和心理

1. 广泛性焦虑症

焦虑障碍是最普遍的精神障碍，可产生巨大的疾病经济负担。基于人群的大型调查显示，高达33.7%的人在一生中会受到焦虑障碍的影响。这里重点关注焦虑障碍中广泛性焦虑症（generalized anxiety disorder, GAD）的睡眠障碍。根据《精神障碍诊断与统计手册》第5版，GAD的典型表现为慢性、过度的焦虑和担忧。GAD的12个月和终身患病率分别为0.4%~3.6%和9%。并且与所有焦虑障碍一样，女性患病率高于男性，比例约为2:1。许多焦虑障碍和抑郁障碍的特征是慢性焦虑和紧张，对于GAD的诊断还强调对生活情况包括健康、工作、学业、家庭成员的幸福和安全等多种因素存在过度、难以控制的担忧。此外，还有坐立难安、紧张、容易疲乏、难以集中注意力、易激惹、肌肉紧张、睡眠障碍等症状。诊断GAD至少需要其中的3条。在DSM-V的GAD诊断标准中，定义为启动或维持睡眠困难，或休息不充分和对睡眠不满意。GAD的其他5个特征中的疲劳、难以集中注意力和易怒可能也是睡眠不足的后果。

GAD的核心特征是过度担忧（焦虑性期待），通常与失眠问题的发生和维持有关，报道显示患者的担忧在他们睡前是最难以控制的，影响入睡的能力。GAD和失眠高度重叠，GAD成为与失眠共病率最高的焦虑障碍。50%~70%的GAD患者有失眠，表现为睡眠起始性失眠、睡眠连续性障碍或早醒，损害睡眠质量。GAD和原发性失眠的不同之处可能是晚上焦虑的焦点：原发性失眠焦虑的焦点通常是失眠本身，而在GAD中，焦虑的焦点仍是白天的当务之急（如事业、财务、人际关系）。与其他焦虑障碍相比，GAD患者的睡眠问题更加突出，其与健康对照组相比更容易患有睡眠障碍。与健