

快速眼动睡眠发生机制及相关疾病研究进展

郭若一¹, 韩嫣¹ 综述 郭艺芳² 审校

1. 河北医科大学第二医院, 河北省石家庄市 050000

2. 河北省人民医院老年医学研究所, 河北省石家庄市 050051

摘要:快速眼动(REM)睡眠是由脑干、前脑和下丘脑的多个神经递质系统相互协作来产生并维持的。此过程的核心区域位于蓝斑下核。REM睡眠时,谷氨酸能蓝斑下核细胞激活,使得GABA和甘氨酸释放进入骨骼肌运动神经元,产生睡眠瘫痪。REM睡眠的时限受控于脑干及下丘脑中的多个通路,探索这些通路 with 蓝斑下核的关系十分重要。本文综合探讨了现有研究对健康REM睡眠产生机制以及异常REM睡眠(如发作性睡病和REM睡眠行为障碍)产生机制的理解。

关键词:快速眼动睡眠;猝倒症;发作性睡病;快速眼动睡眠行为障碍

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.020

快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠的主要特点为眼球快速运动、脑皮质活跃、梦境逼真、骨骼肌瘫痪以及偶发的肌肉抽搐。脑干、前脑和下丘脑中的信号通路网络在REM睡眠的产生和调控过程中发挥着重要作用。REM睡眠调控紊乱可诱发严重的睡眠异常,如猝倒症和REM睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder, RBD)。猝倒症是在清醒状态下突然丧失肌张力,转而直接进入REM睡眠的一种疾病,可能是REM睡眠瘫痪在清醒时发作的表现。相反,若RBD患者失去了REM睡眠中正常存在的肌肉弛缓现象,则可导致REM睡眠时的不自主运动或行为异常。这种运动通常猛烈粗暴,并可导致自身或床伴受伤。因此,探究REM睡眠和REM睡眠瘫痪的形成机制对于理解猝倒症和RBD的病理生理过程有着十分重要的作用。

1 REM睡眠控制中心

REM睡眠的控制中心位于脑桥中部、蓝斑腹侧的蓝斑下核。REM睡眠多由谷氨酸途径介导。同时,GABA能蓝斑下核细胞也参与了REM睡眠的调控。药物激活蓝斑下核细胞可以诱导REM睡眠过程中的肌肉弛缓,而蓝斑下核病变可以阻断此过程并减少REM睡眠的次数。蓝斑下核细胞可以通过抑制骨骼肌运动神经元来诱导REM睡眠中的肌肉弛缓。

REM睡眠中的肌肉弛缓需要GABA和甘氨酸对运动神经元的同时抑制^[1]。此外,在正常的

REM睡眠中乙酰胆碱对呼吸运动神经元的活性也具有抑制作用^[2-4]。谷氨酸能、去甲肾上腺素能、血清素能、多巴胺能和下丘脑泌素能活动的减少或缺失也会减弱肌肉张力,从而促进REM睡眠时的肌肉弛缓。

胆碱能神经元也参与着REM睡眠的发生和肌肉弛缓过程。新近研究发现,乙酰胆碱可以激活脊髓发出的蓝斑下核神经元^[5]。这些胆碱能信号输入到蓝斑下核神经元中,增强谷氨酸驱动的突触后兴奋并促进突触前膜释放谷氨酸,从而引起肌肉弛缓。由此可见,乙酰胆碱不仅直接作用于REM睡眠通路的核心,也参与肌肉张力的调控。有研究发现,乙酰胆碱可明显加快进入REM睡眠的过程,REM期胆碱能神经元的活跃程度也受蓝斑下核活跃程度的控制^[6]。正是由于两者相互影响,促成了REM睡眠的产生与维持。这种相互增强的机制在保证意识状态平稳快速转换的过程中发挥着重要作用。此外,脑干侧面和脑桥被盖部胆碱能神经元的光活化可以显著增加由非REM睡眠转入REM睡眠的可能性^[7]。

背侧网状巨细胞核位于延髓,是REM睡眠生成通路的另一个组分。它是一组含GABA的神经元,活跃于REM期并阻断脑中促进清醒的区域,使人进入REM睡眠。这些髓质神经元可以抑制蓝斑、中缝被核和一部分中脑导水管周围灰质腹外侧区。通过电刺激或药物激活背侧网状巨细胞核均

收稿日期:2016-06-14;修回日期:2016-11-24

作者简介:郭若一(1992-),男,硕士研究生在读。

通讯作者:郭艺芳(1965-),男,教授,博士,主要从事老年病学研究。

可促进 REM 睡眠产生。

除了脑干的 REM 生成通路外,下丘脑和前脑的一些结构也会对 REM 睡眠产生影响^[8]。下丘脑外侧的黑色素聚集素神经元的激活可以增加 REM 睡眠的时长^[9, 10]。这些神经元也投射至结节乳头体核的组胺能神经元和位于蓝斑的去甲肾上腺素能神经元,通过释放 GABA 促进 REM 睡眠^[9-12]。与之相似,位于腹外侧视前区延展部的 REM 激活型神经元向位于中脑导水管周围灰质腹外侧区的 REM 抑制型神经元投射出 GABA 能纤维,将蓝斑下核区域转为活跃状态。同时,前脑基底部的 REM 激活型 GABA 能神经元向位于脑干的 REM 生成通路发出纤维,在 REM 睡眠的调节中发挥作用。这些研究表明,REM 睡眠由多个系统的多个网络共同控制,而蓝斑下核是掌控 REM 睡眠产生、维持与结束的核心。

2 REM 睡眠瘫痪与猝倒症

猝倒症是发作性睡病的严重表现形式,发作时患者可在清醒状态下突然完全丧失骨骼肌张力。其严重程度可从一过性脸部麻痹到持续数分钟的全身瘫痪不等。猝倒症可以影响到除膈肌和眼外肌外的所有骨骼肌,最常累及颈部和面部肌肉。发作性睡病的病因可能与自身免疫诱导的下丘脑泌素神经元减少或下丘脑泌素相关基因突变有关。其确切机制尚不清楚。

猝倒症可能是 REM 睡眠瘫痪向清醒状态的延续,正常 REM 睡眠和猝倒症均与脑干密切相关。猝倒症发作时患者所出现的入睡幻觉与正常 REM 睡眠时所出现的梦境高度相似,部分患者可以直接由猝倒症转换为普通 REM 睡眠。研究显示,激活大鼠蓝斑下核系统可以产生与猝倒症发作相似的现象^[13],表明猝倒症可能由蓝斑下核系统的病理启动所导致,此过程与 REM 睡眠瘫痪产生过程相似。由此推断,REM 睡眠时的肌肉弛缓与猝倒症的病理生理机制可能相同。

多数猝倒症发作均以情绪激动为诱因,如大笑和兴奋。健康人大笑有时也会出现轻微的肌肉乏力,下肢尤为明显,此现象与 Hoffmann 反射受到抑制有关。由于下丘脑泌素神经元可由强烈情感激活,发作性睡病病例中此神经的缺失可以导致脑干网络稳定性降低,肌力调节能力下降,使得激动的情绪触发运动神经元瘫痪并诱发猝倒症^[14]。

蓝斑去甲肾上腺素能神经元活动的中断可减

少其对运动神经元的促进作用,从而降低肌力^[15]。增加去甲肾上腺素水平的药物可以减轻猝倒症的症状^[15]。修复大鼠模型的下丘脑泌素受体可以降低猝倒症的发作频率^[16]。与蓝斑神经元不同的是,中缝被核神经元在猝倒症发作时活动并不会停止。

3 RBD 与 REM 睡眠通路

与猝倒症不同,RBD 的主要表现为 REM 睡眠时正常的肌肉弛缓现象消失,导致患者在睡梦中不自主运动,从而使自己或床伴受伤。RBD 的主要原因为脑干内介导 REM 睡眠瘫痪的区域受损。脑影像学研究以及尸检分析证实 RBD 患者脑干中 REM 睡眠控制通路确有缺陷^[17, 18]。

在正常的 REM 睡眠中,肌肉一般处于瘫痪状态,偶伴抽搐现象。RBD 可能是这一抽搐过程的过度放大。因此,探明产生抽搐现象的机制将会帮助阐明产生 RBD 的病理过程。谷氨酸的间断释放可以刺激运动神经元,导致 REM 睡眠时的肌肉抽搐。研究显示,红核、脑干侧背面和脑桥被盖部参加到了肌肉抽搐的发生过程中^[19]。这些核团内细胞的放电过程与肌肉抽搐同步,可能构成肌肉抽搐的机制之一。在 REM 睡眠过程中,GABA 和甘氨酸可以降低肌张力并抑制肢体活动^[1]。通过药物或基因修饰方式阻断 GABA 和甘氨酸受体均可增加 REM 睡眠时肌肉的抽搐^[1]。睡眠过程中负责促进睡眠瘫痪的胆碱能系统在 RBD 患者体内也有改变。神经影像学研究显示,RBD 患者脑内的胆碱能中心有明显的退化^[1, 20]。一般认为,RBD 患者肌肉活动增加的原因包括两种,即抽搐生成系统过度激活以及促进肌肉弛缓的神经通路受到损伤。

RBD 时出现的过度运动与患者清醒时出现的运动极为相似,均由脑皮质运动区驱动。锥体束神经元在这两个过程中均高度活跃。然而,毁坏下行皮质脊髓束或切断脑桥上或去掉大脑皮质均不能阻断 REM 睡眠时的肌肉抽搐。有研究发现,位于红核的谷氨酸能神经元经化学激活后可诱发与 RBD 相似的 REM 期抽搐^[21, 22]。

多数 RBD 患者预后较差,80% 左右的患者在未来数十年内逐渐发展为突触核蛋白病(如帕金森病)^[18]。这表明神经退化过程起始于 REM 睡眠控制通路,尤其是蓝斑下核神经元。运动弛缓在特发性 RBD 患者中很常见,在出现典型临床表现前,对帕金森病患者进行定量运动检测即可发现明显

异常^[23]。

4 尚待解决的问题

虽然现有研究提示 REM 睡眠由蓝斑下核神经元产生,但其中的神经递质以及遗传学特征尚有待深入探讨。今后需要加强对 REM 形成过程的研究,并阐明不同的神经组织如何相互作用从而诱导 REM 睡眠。位于脑桥被盖部和脑干侧背面的胆碱能细胞和位于蓝斑下核的谷氨酸能细胞的相互影响机制也应作为重点研究内容之一^[4, 5, 7],这将有助于阐明此网络其它部位(如背侧网状巨细胞核、蓝斑下核和黑色素聚集素)之间的关系。此外,RBD 患者与发作性睡病患者的此通路为何易损,也需要更多研究。

REM 睡眠是由多种神经递质相互作用、共同调控的。脑脊液的多巴胺水平在清醒时最高,睡眠时最低。现有证据提示多巴胺系统与 REM 睡眠的调控有关。多巴胺系统失调可以导致发作性睡病。多巴胺受体的表达会受发作性睡病的影响,并与猝倒症的严重程度相关。用于治疗发作性睡病的药物(例如莫达非尼、安非他命和氯米帕明)可以影响多巴胺系统的功能,并且以多巴胺受体为靶点的药物也对发作性睡病具有一定影响。多巴胺 D2 样受体的激活可以增加大鼠猝倒症的发作频率,阻断该受体可减少发作频率。其详细机制尚待阐明。

下丘脑尾侧的多巴胺神经元向脑干和脊索投射纤维,因此有理由推测它也参与了运动的控制^[24, 25]。研究发现,将发作性睡病大鼠的多巴胺神经元活化可在数秒内解除猝倒症状。由于神经退行性疾病会影响多巴胺系统,因此 RBD 和帕金森病之间可能也存在联系,多巴胺系统很可能也参与到了 RBD 的发病过程中。

5 总结

REM 睡眠的生成过程是由 REM 睡眠控制中心和一部分前脑、下丘脑和脑干结构共同协调完成的。胆碱能的激活作用和 GABA 能的抑制作用均通过激活蓝斑下核谷氨酸能神经元影响 REM 睡眠。蓝斑下核的下行纤维促进 GABA 和甘氨酸向运动神经元释放,导致 REM 睡眠时的骨骼肌瘫痪。REM 睡眠特性的过度表达或不适时的激活可导致多种睡眠异常。在清醒状态下激活 REM 睡眠生成通路可使发作性睡病患者猝倒症发作;而在 REM 睡眠时,失去对肌肉的抑制作用或运动神经过度激活会导致 RBD。随着相关研究的不断深入,REM

睡眠相关疾病的防治策略将会得到进一步完善。

参 考 文 献

- [1] Brooks PL, Peever JH. Identification of the transmitter and receptor mechanisms responsible for REM sleep paralysis. *J Neurosci*, 2012, 32(29): 9785-9795.
- [2] Grace KP, Hughes SW, Horner RL. Identification of a pharmacological target for genioglossus reactivation throughout sleep. *Sleep*, 2014, 37(1): 41-50.
- [3] Grace KP, Hughes SW, Horner RL. Identification of the mechanism mediating genioglossus muscle suppression in REM sleep. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(3): 311-319.
- [4] Torontali ZA, Grace KP, Horner RL, et al. Cholinergic involvement in control of REM sleep paralysis. *J Physiol*, 2014, 592(Pt 7): 1425-1426.
- [5] Weng FJ, Williams RH, Hawryluk JM, et al. Carbachol excites sublaterodorsal nucleus neurons projecting to the spinal cord. *J Physiology*, 2014, 592(Pt 7): 1601-1617.
- [6] Grace KP, Vanstone LE, Horner RL. Endogenous cholinergic input to the pontine REM sleep generator is not required for REM sleep to occur. *J Neurosci*, 2014, 34(43): 14198-14209.
- [7] van Dort CJ, Zachs DP, Kenny JD, et al. Optogenetic activation of cholinergic neurons in the PPT or LDT induces REM sleep. *Proc Nat Acad Scien U S A*, 2015, 112(2): 584-589.
- [8] Luppi PH, Clement O, Fort P. Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. *Curr Opin Neurobiol*, 2013, 23(5): 786-792.
- [9] Jegu S, Glasgow SD, Herrera CG, et al. Optogenetic identification of a rapid eye movement sleep modulatory circuit in the hypothalamus. *Nat Neurosci*, 2013, 16(11): 1637-1643.
- [10] Konadhode RR, Peluru D, Blanco-Centurion C, et al. Optogenetic stimulation of MCH neurons increases sleep. *J Neurosci*, 2013, 33(25): 10257-10263.
- [11] del Cid-Pellitero E, Jones BE. Immunohistochemical evidence for synaptic release of GABA from melanin-concentrating hormone containing varicosities in the locus coeruleus. *Neuroscience*, 2012, 223(30): 269-276.
- [12] Monti JM, Lagos P, Jantos H, et al. Increased REM sleep after intra-locus coeruleus nucleus microinjection of melanin-concentrating hormone (MCH) in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2015, 56(1): 185-188.
- [13] Torontali Z, Peever J. Pharmacogenetic manipulation of rapid eye movement (REM) sleep circuitry. *Sleep*, 2014, 37: A21.
- [14] Burgess CR, Oishi Y, Mochizuki T, et al. Amygdala lesions

- reduce cataplexy in orexin knock-out mice. *J Neurosci*, 2013, 33(23): 9734-9742.
- [15] Burgess CR, Peever JH. A noradrenergic mechanism functions to couple motor behavior with arousal state. *Curr Biology*, 2013, 23(18): 1719-1725.
- [16] Hasegawa E, Yanagisawa M, Sakurai T, et al. Orexin neurons suppress narcolepsy via 2 distinct efferent pathways. *J Clin Invest*, 2014, 124(2): 604-616.
- [17] Garcia-Lorenzo D, Longo-Dos Santos C, Ewenczyk C, et al. The coeruleus/subcoeruleus complex in rapid eye movement sleep behaviour disorders in Parkinson's disease. *Brain*, 2013, 136(Pt 7): 2120-2129.
- [18] Iranzo A, Tolosa E, Gelpi E, et al. Neurodegenerative disease status and post-mortem pathology in idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 2013, 12(5): 443-453.
- [19] Grace KP, Liu H, Horner RL. 5-HT1A receptor-responsive pedunculopontine tegmental neurons suppress REM sleep and respiratory motor activity. *J Neurosci*, 2012, 32(5): 1622-1633.
- [20] Kotagal V, Albin RL, Muller ML, et al. Symptoms of rapid eye movement sleep behavior disorder are associated with cholinergic denervation in Parkinson disease. *Ann Neurol*, 2012, 71(4): 560-568.
- [21] Tiriac A, del Rio-Bermudez C, Blumberg MS. Self-generated movements with "unexpected" sensory consequences. *Curr Biol*, 2014, 24(18): 2136-2141.
- [22] Tiriac A, Uttermarkt BD, Fanning AS, et al. Rapid whisker movements in sleeping newborn rats. *Curr Biology*, 2012, 22(21): 2075-2080.
- [23] Postuma RB, Lang AE, Gagnon JF, et al. How does parkinsonism start? Prodromal parkinsonism motor changes in idiopathic REM sleep behaviour disorder. *Brain*, 2012, 135(Pt 6): 1860-1870.
- [24] Koblinger K, Fuaest T, Ejdrygiewicz J, et al. Characterization of A11 neurons projecting to the spinal cord of mice. *PloS one*, 2014, 9(10): e109636.
- [25] Sharples SA, Koblinger K, Humphreys JM, et al. Dopamine: a parallel pathway for the modulation of spinal locomotor networks. *Front Neural Circuits*, 2014, 8: 55.

植物雌激素防治多发性硬化、阿尔茨海默病和帕金森病的研究进展

王利贤 综述 洪铭范 审校

广东药科大学附属第一医院神经内科,广东省广州市 510080

摘要:植物雌激素是植物中一类结构与功效类似于动物雌激素的非甾体类化合物,近年研究发现,植物雌激素对多发性硬化(MS)、阿尔茨海默病(AD)、帕金森病(PD)等疾病有较好防治作用,其机制是通过抑制神经免疫炎症、抗氧化应激、抗细胞凋亡、保护线粒体及促进神经营养因子分泌等,从而减缓MS、AD和PD神经细胞损伤并改善相应的临床症状。植物雌激素作为雌激素的替代药物应用于临床日益受到重视。

关键词:植物雌激素;神经系统疾病;神经保护

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.06.021

植物雌激素(phytoestrogen)是一类具有拟雌激素样或抗雌激素作用的天然杂环多酚类化合物,能与体内雌激素受体(estrogen receptor, ER)选择性结合,产生雌激素样作用,并具有抗癌、抗骨质疏松、防治心血管疾病、改善认知、治疗妇女更年期综合

症、防治代谢综合征等多方面作用。研究显示植物雌激素对多种神经系统疾病具有显著保护作用,本文以神经系统三种常见病为对象,综述了植物雌激素在多发性硬化(multiple sclerosis, MS)、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkin-

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81173418)

收稿日期:2016-09-07;**修回日期:**2016-12-03

作者简介:王利贤(1990-),男,在读硕士研究生,主要从事多发性硬化的研究。

通讯作者:洪铭范(1963-),男,硕士生导师,教授,主任医师。主要从事神经免疫性疾病,肝豆状核变性等的研究。E-mail:hmf9001@163.com。