



电子、语音版

·综述·

## 慢性失眠相关认知损害患者血液生物学标志物研究进展

潘启源<sup>1</sup>, 袁德智<sup>2</sup>, 李晋芳<sup>1</sup>

1. 重庆医科大学第二附属医院神经内科, 重庆 400010

2. 陆军医科大学附属第一医院神经内科, 重庆 400038

**摘要:**慢性失眠(CI)是认知损害的重要危险因素,常与认知损害相互作用,导致痴呆的发生。鉴于CI相关认知损害的发病机制目前尚不十分明确,其诊断需要生物学标志物,而血液标本采集的简便、易行性,使血液生物学标志物更易于临床。现就CI相关认知损害的发生机制、血液生物学标志物研究现状以及星形胶质细胞在CI相关认知损害中的作用前景进行综述,旨在为临床干预CI相关认知损害提供新的思路。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(4): 69-72]

**关键词:**慢性失眠;认知损害;血液;标志物

中图分类号:R741

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.04.013

### Research advances in blood biomarkers in patients with chronic insomnia-related cognitive impairment

PAN Qi-Yuan<sup>1</sup>, YUAN De-Zhi<sup>2</sup>, LI Jin-Fang<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, The Second Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China

2. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Army Medical University (Chongqing Southwest Hospital), Chongqing 400038, China

Corresponding author: LI Jin-Fang, Email: lijinfang@hospital.cqmu.edu.cn

**Abstract:** Chronic insomnia (CI) is an important risk factor for cognitive impairment and often interacts with cognitive impairment to promote the development of dementia. Since the pathogenesis of CI-related cognitive impairment remains unclear and biomarkers are required for diagnosis, simple and convenient collection of blood samples makes it easier to use blood biomarkers in clinical practice. This article reviews the pathogenesis of CI-related cognitive impairment, the current status of research on blood biomarkers, and the role of astrocytes in CI-related cognitive impairment, so as to provide new ideas for clinical intervention of CI-related cognitive impairment.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(4): 69-72]

**Keywords:** chronic insomnia; cognitive impairment; blood; markers

根据2014年新版国际睡眠障碍分类(International Classification of Sleep Disorder Third Edition, ICSD-3)将发作≥3次/周,持续≥3个月,且无法用其他原因解释的失眠定义为慢性失眠(chronic insomnia, CI)<sup>[1]</sup>。CI主要症状包括入睡困难、睡眠潜伏期延长、睡眠中断、早醒等,发病率为30%<sup>[2]</sup>。有证据表明,客观睡眠时间低于6h的失眠

症患者存在明显的认知障碍<sup>[3]</sup>,CI对认知行为的损害又会显著增加痴呆和死亡以及失眠复发的风险<sup>[4]</sup>。与CI有关的睡眠结构障碍、血管重建、炎症细胞因子以及代谢紊乱等均可导致认知损害,轻度认知障碍是认知衰退的表现,随着时间的推移可演变为痴呆,因而认知功能损伤成为目前CI的研究重点。

基金项目:重庆市科委项目(cstc2015shms-ztx10009)。

收稿日期:2022-01-29;修回日期:2022-05-05

作者简介:潘启源(1994—),女,硕士研究生,主要从事睡眠障碍的研究。Email:2310765194@qq.com。

通信作者:李晋芳(1968—),女,教授,主要从事睡眠障碍的研究。Email:lijinfang@hospital.cqmu.edu.cn。

研究表明,脑组织 $\beta$ -淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )的沉积与睡眠时间减少有关<sup>[5]</sup>,亦有些研究将A $\beta$ 的增加归因与慢波睡眠和零散睡眠的减少<sup>[6]</sup>。而有学者认为睡眠时间的延长,慢波睡眠的减少也会造成A $\beta$ 的沉积<sup>[7]</sup>。此外,有些学者还发现补偿睡眠并不能缓解大脑内A $\beta$ 的清除受损<sup>[7]</sup>。CI还可于细胞水平通过炎症因子、血管内皮损伤及神经内分泌失调直接或间接导致认知功能障碍<sup>[8-9]</sup>。总之,CI导致认知功能障碍的机制复杂,与年龄、睡眠结构异常、阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的病理基础、淋巴系统、血脑屏障的完整性、神经内分泌紊乱和炎症因子等均相关。

近年来研究证实,星形胶质细胞在CI患者进展及预后中起关键作用<sup>[10]</sup>。在短期记忆中,星形胶质细胞通过调节海马神经元改善认知;在长程记忆中,星形胶质细胞通过调节海马神经元和大脑皮质之间的信息传递来促进远程记忆形成<sup>[11]</sup>。此外,研究还表明在中枢神经系统中,星形胶质细胞亦可通过糖脂代谢、炎症因子、血管重塑调节海马神经元影响认知<sup>[12-13]</sup>。因此,星形胶质细胞在CI相关认知损害中的作用值得探讨。由于CI相关认知损害的原因尚不十分明确,本文就CI患者相关认知损害的发生机制、血液标记物的研究进展以及星形胶质细胞在CI相关认知损害中的作用前景进行综述,为相关研究提供参考。

## 1 CI相关认知损害的血浆标志物

### 1.1 CI相关认知损害患者血浆肿瘤坏死因子 $\alpha$ 的改变

肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )在免疫系统中扮演着重要的角色,现已在临床和动物实验层面被广泛研究。Hao等<sup>[14]</sup>学者研究结果表明,睡眠剥夺会显著增加大鼠下丘脑TNF mRNA的浓度。并且Yoshida等<sup>[15]</sup>发现,向动物脑室内注射TNF- $\alpha$ 使慢波睡眠显著增加。此外,Ren等<sup>[16]</sup>学者临床研究再次证实,在CI患者中TNF- $\alpha$ 显著升高,并且血浆TNF- $\alpha$ 水平与认知行为损害相关。关于CI相关认知损害的机制,有学者<sup>[17]</sup>认为全身的TNF- $\alpha$ 似乎是通过迷走神经或者直接从血液影响脑中其他细胞因子而产生。亦有研究<sup>[18]</sup>提示,TNF- $\alpha$ 参与CI相关认知损害的机制可能与TNF- $\alpha$ 参与许多信号级联从而对突触传递和可塑性产生多重影响有关。

### 1.2 CI相关认知损害患者血浆白细胞介素6的改变

白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)是一种多效性细胞因子,由多种类型的免疫和非免疫细胞产生,参与人类的许多病理生理机制。Ren等<sup>[16]</sup>在1项55例CI患者的临床研究中发现,CI患者血浆中IL-6水平较正常人群高,并且血浆IL-6水平与认知功能损害有关。IL-6可以影响中枢神经系统的功能。Braid报道<sup>[19]</sup>,IL-6敲除小鼠在获得径向迷宫任务方面表现更好,推测IL-6参与CI相关认知损害的机制可能与影响了大脑发育有关,然而,详细机制仍有待进一步研究。

### 1.3 CI相关认知损害患者血浆白细胞介素1 $\beta$ 的改变

白细胞介素1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )是其成熟形式白细胞介素1 $\beta$ 前体(pro-IL-1 $\beta$ )的蛋白水解裂解产物,大量数据表明IL-1 $\beta$ 是维持突触机制如长时程增强(long-term potentiation, LTP)、基础学习和记忆所必需的<sup>[20]</sup>。有研究<sup>[21]</sup>提示,CI患者血清IL-1 $\beta$ 升高,并且对血清中单个核细胞IL-1 $\beta$ 的mRNA水平进行检测,发现与正常对照组相比高3倍以上。此外,临床研究已经证实,CI患者血浆IL-1 $\beta$ 与认知功能损害有关<sup>[16]</sup>。笔者分析IL-1 $\beta$ 参与CI相关认知损害的机制可能与IL-1 $\beta$ 加剧N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartate-receptor, NMDAR)引起的神经元损伤有关<sup>[22]</sup>。

### 1.4 CI相关认知损害患者血浆白细胞介素2的改变

白细胞介素2(interleukin-2, IL-2)是趋化因子家族的一种细胞因子,其是由多细胞来源(主要由活化T细胞)产生,又具有多向性作用的细胞因子(主要促进淋巴细胞生长、增殖、分化),对机体的免疫应答和抗病毒感染等有重要的调节作用。Ren等<sup>[16]</sup>结果表明血浆IL-2的水平与CI患者的记忆测试错误呈正相关,提示血浆IL-2对CI患者认知损害有着显著的影响。然而,既往鲜有IL-2与失眠/睡眠限制之间关联的研究,IL-2与CI相关认知损害的机制尚需进一步研究。

### 1.5 CI相关认知损害患者血浆腺苷分子的改变

腺苷是中枢神经系统睡眠稳态重要的神经调节剂<sup>[23]</sup>。Scharbarg等<sup>[24]</sup>学者表明,星形胶质细胞来源的腺苷对葡萄糖的代谢相当重要,葡萄糖代谢受阻会进一步造成海马神经元损伤。动物实验表明,星形细胞来源的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)和腺苷受体(A1受体)活性有助于睡眠剥夺对海马突触可塑性和海马依赖性记忆<sup>[25]</sup>,并且在脑室内注入腺苷受体(A2受体)可显著延长非快速动眼睡眠时间<sup>[26]</sup>。研究表明,CI患者血浆中的腺苷减少和细胞因子水平升高与失眠和/或认知功能障碍的严重程度有关<sup>[16]</sup>。因此,血液中腺苷可以作为CI相关认知损害的客观评估指标。笔者分析CI相关认知损害的原因可能与深度睡眠减少,损害星形胶质细胞对海马神经元的调节有关。

## 2 CI相关认知损害的血清标志物

### 2.1 CI相关认知损害患者血清皮质醇的改变

现有的资料表明,记忆与很多激素水平相关,如皮质醇、甲状腺激素、性腺激素和褪黑激素等。具体来说,下丘脑—垂体—肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)可以通过血液中的糖皮质激素和共同定位于海马、杏仁核、前额叶皮质的肾上腺皮质激素受体发挥作用<sup>[27]</sup>。但是其具体作用是是否与记忆相关取决于应激的程度<sup>[28]</sup>。此外,有证据表明,原发性失眠患者血清皮质醇与睡眠相关的陈述性记忆巩固减弱有关<sup>[29-30]</sup>,推测CI相关

认知损害的机制可能与糖皮质激素对海马网络的反馈阻止了与睡眠相关的陈述性记忆增强有关<sup>[31]</sup>。

## 2.2 CI相关认知损害患者血清神经丝重链和轻链的改变

神经丝重链(neurofilament heavy chain, NfH)和轻链(neurofilament light chain, NfL)是轻度脑损伤生物标志物。既往研究表明,轴索损伤后血清神经丝(NfH和NfL)显著升高。Zhang等<sup>[32]</sup>学者的研究表明,CI患者血清NfH和NfL升高并与认知功能评分呈正相关,表明神经元受损参与了CI相关认知功能损伤。这些发现支持持续失眠(部分睡眠不足)可能直接导致神经元和轴突末端损伤,并且这种损伤可能与认知损害有关。

## 2.3 CI相关认知损害患者血清白细胞介素4的改变

白细胞介素4(interleukin-4, IL-4)主要由活化T细胞产生,在小鼠由Th2亚群产生。郑新伟等<sup>[33]</sup>学者的研究表明,CI患者血清IL-4与认知评分呈正相关。提示血清IL-4是CI相关认知损害的保护因子。目前,失眠患者的认知功能损害机制存在多种假说,推测IL-4可能在睡眠-觉醒环路和与记忆有关的神经元网络中发挥着作用,但还需要从分子层面和病理层面对其机制具体研究。

尽管以上CI患者认知功能障碍发生的生物标志物已被临床报道,但潜在的病理生理学机制尚未得到统一,还需要进一步扩大筛查指标或者从新的角度进行探讨,而星形胶质细胞作为神经系统最主要的组成部分,参与了神经发育、营养、保护、修复等重要病理生理过程,其在CI相关认知损害中发挥的作用已经开始受到关注。

## 3 星形胶质细胞在CI相关认知损害患者中的关键作用

### 3.1 CI相关认知损害患者血清脑源性神经营养因子的改变

脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)是一种参与神经发生和神经元存活的神经营养因子,已被证明是能对神经可塑性产生影响的中心介质。先前有学者研究表明,CI患者的血清BDNF升高,并且BDNF与CI相关认知损害相关<sup>[10,34-35]</sup>。此外,Zhang等<sup>[10]</sup>的研究表明,CI患者血清BDNF与总睡眠时间、非快速动眼睡眠百分比和快速动眼睡眠百分比呈正相关。笔者分析可能与BDNF在深度睡眠和快速动眼睡眠期间促进星形胶质细胞形态发生和成熟有关<sup>[36]</sup>。

### 3.2 CI相关认知损害患者血清胶质钙结合蛋白B的改变

胶质钙结合蛋白B(S100 calcium binding protein B, S100B)是一种生长和分化因子,存在于星形胶质细胞和少突胶质细胞中,并可被其主动释放。生理浓度下,S100B蛋白刺激体外神经轴突生长,使神经胶质增生,并促进神经元存活;高浓度时,则具有神经毒害作用<sup>[37]</sup>。Zhang等<sup>[10]</sup>学者的研究表明,CI患者血清S100B与慢波睡眠百分比及认知损害的程度密切相关,这可能与疾病损害了受昼夜节律依赖的海马突触可塑性,增加神经

系统认知损害的风险有关。

## 4 总结与展望

关于CI相关认知损害的潜在机制尚不十分明确,总之与神经内分泌及免疫等均有关。截至目前,已知CI患者血浆中IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-2、腺苷以及血清中皮质醇、NfH、NfL、IL-4、BDNF、S100B与认知损害有关,或许今后可以开发对应靶点的抗CI相关认知损害的药物。

虽然,目前已明确CI相关认知损害的潜在机制与睡眠结构异常,神经内分泌紊乱、炎症因子的释放均相关。但目前依然缺少检测并改善CI相关认知损害有效的客观指标,这都还需要大量基础研究。

随着CI认知损害发生机制的深入研究,血液标记物具有低廉有效的优点已被人们普遍接受。

星形胶质细胞在多种神经功能损伤中的表达改变早于神经元的病变已得到公认,并且其分泌的多种因子具有促进神经元损伤发生发展的作用。本文强调了星形胶质细胞神经保护作用的重要意义,期望星形胶质细胞对海马神经元的调控可能成为CI患者认知行为障碍的潜在治疗靶点,但具体的作用机制以及未来的临床可行性,仍需要进一步的研究。

## 参 考 文 献

- [1] CHUNG KF, YEUNG WF, HO FYY, et al. Cross-cultural and comparative epidemiology of insomnia: the diagnostic and statistical manual (DSM), international classification of diseases (ICD) and international classification of sleep disorders (ICSD) [J]. Sleep Med, 2015, 16(4): 477-482.
- [2] ROTH T. Insomnia: definition, prevalence, etiology, and consequences[J]. J Clin Sleep Med, 2007, 3(5 Suppl): S7-S10.
- [3] SABIA S, FAYOSSE A, DUMURGIER J, et al. Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2289.
- [4] ROBBINS R, QUAN SF, WEAVER MD, et al. Examining sleep deficiency and disturbance and their risk for incident dementia and all-cause mortality in older adults across 5 years in the United States[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(3): 3254-3268.
- [5] CHEN DW, WANG J, ZHANG LL, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- $\beta$  levels are increased in patients with insomnia[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 61(2): 645-651.
- [6] CORDONE S, SCARPELLI S, ALFONSI V, et al. Sleep-based interventions in Alzheimer's disease: promising approaches from prevention to treatment along the disease trajectory[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2021, 14(4): 383.
- [7] WINER JR, DETERS KD, KENNEDY G, et al. Association of short and long sleep duration with amyloid- $\beta$  burden and cognition in aging[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(10): 1187-1196.
- [8] GARCÍA-AVILES JE, MÉNDEZ-HERNÁNDEZ R, GUZMÁN-RUIZ MA, et al. Metabolic disturbances induced by sleep restriction as potential triggers for Alzheimer's disease[J]. Front



- Integr Neurosci, 2021, 15: 722523.
- [9] ZHU BQ, BRONAS UG, CARLEY DW, et al. Relationships between objective sleep parameters and inflammatory biomarkers in pregnancy[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2020, 1473(1): 62-73.
  - [10] ZHANG P, LI YX, ZHANG ZZ, et al. Astroglial mechanisms underlying chronic insomnia disorder: a clinical study[J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12: 693-704.
  - [11] KOL A, ADAMSKY A, GROYSMAN M, et al. Astrocytes contribute to remote memory formation by modulating hippocampal - cortical communication during learning[J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(10): 1229-1239.
  - [12] ALBERINI CM, CRUZ E, DESCALZI G, et al. Astrocyte glycogen and lactate: new insights into learning and memory mechanisms[J]. *Glia*, 2018, 66(6): 1244-1262.
  - [13] HABBAS S, SANTELLO M, BECKER D, et al. Neuroinflammatory TNF $\alpha$  impairs memory via astrocyte signaling[J]. *Cell*, 2015, 163(7): 1730-1741.
  - [14] SUN GH, LIANG Y, LI JP. Study on the influence of social exclusion on consumption tendency of status consumption[J]. *Bus Manag J*, 2020, 42(4): 124-138.
  - [15] YOSHIDA H, PETERFI Z, GARCÍA-GARCÍA F, et al. State-specific asymmetries in EEG slow wave activity induced by local application of TNF $\alpha$ [J]. *Brain Res*, 2004, 1009(1-2): 129-136.
  - [16] REN CY, RAO JX, ZHANG XX, et al. Changed signals of blood adenosine and cytokines are associated with parameters of sleep and/or cognition in the patients with chronic insomnia disorder[J]. *Sleep Med*, 2021, 81: 42-51.
  - [17] OPP MR, GEORGE A, RINGGOLD KM, et al. Sleep fragmentation and sepsis differentially impact blood - brain barrier integrity and transport of tumor necrosis factor- $\alpha$  in aging[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 50: 259-265.
  - [18] O'CONNOR JJ. Targeting tumour necrosis factor- $\alpha$  in hypoxia and synaptic signalling[J]. *Ir J Med Sci*, 2013, 182(2): 157-162.
  - [19] BRAIDA D, SACERDOTE P, PANERAI AE, et al. Cognitive function in young and adult IL (interleukin)-6 deficient mice[J]. *Behav Brain Res*, 2004, 153(2): 423-429.
  - [20] YIRMIYA R, GOSHEN I. Immune modulation of learning, memory, neural plasticity and neurogenesis[J]. *Brain Behav Immun*, 2011, 25(2): 181-213.
  - [21] IRWIN MR, WANG MG, CAMPOMAYOR CO, et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166(16): 1756-1762.
  - [22] VIVIANI B, BARTESAGHI S, GARDONI F, et al. Interleukin-1 $\beta$  enhances NMDA receptor-mediated intracellular calcium increase through activation of the Src family of kinases[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(25): 8692-8700.
  - [23] INGIOSI AM, HAYWORTH CR, HARVEY DO, et al. A role for astroglial calcium in mammalian sleep and sleep regulation[J]. *Curr Biol*, 2020, 30(22): 4373-4383.e7.
  - [24] SCHARBARG E, DAENENS M, LEMAÎTRE F, et al. Astrocyte-derived adenosine is central to the hypnogenic effect of glucose[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 19107.
  - [25] FLORIAN C, VECSEY CG, HALASSA MM, et al. Astrocyte-derived adenosine and A1 receptor activity contribute to sleep loss-induced deficits in hippocampal synaptic plasticity and memory in mice[J]. *J Neurosci*, 2011, 31(19): 6956-6962.
  - [26] NAKAMURA Y, MIDORIKAWA T, MONOI N, et al. Oral administration of Japanese sake yeast (*Saccharomyces cerevisiae* sake) promotes non-rapid eye movement sleep in mice via adenosine A<sub>2A</sub> receptors[J]. *J Sleep Res*, 2016, 25(6): 746-753.
  - [27] ECHOUFFO-TCHEUGUI JB, CONNER SC, HIMALI JJ, et al. Circulating cortisol and cognitive and structural brain measures: the framingham heart study[J]. *Neurology*, 2018, 91(21): e1961-e1970.
  - [28] GOERKE M, COHRS S, RODENBECK A, et al. Declarative memory consolidation during the first night in a sleep lab: the role of REM sleep and cortisol[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(7): 1102-1111.
  - [29] BACKHAUS J, JUNGHANNS K, BORN J, et al. Impaired declarative memory consolidation during sleep in patients with primary insomnia: Influence of sleep architecture and nocturnal cortisol release[J]. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(12): 1324-1330.
  - [30] CHEN GH, XIA L, WANG F, et al. Patients with chronic insomnia have selective impairments in memory that are modulated by cortisol[J]. *Psychophysiology*, 2016, 53(10): 1567-1576.
  - [31] WAGNER U, BORN J. Memory consolidation during sleep: interactive effects of sleep stages and HPA regulation[J]. *Stress*, 2008, 11(1): 28-41.
  - [32] ZHANG P, TAN CW, CHEN GH, et al. Patients with chronic insomnia disorder have increased serum levels of neurofilaments, neuron-specific enolase and S100B: does organic brain damage exist?[J]. *Sleep Med*, 2018, 48: 163-171.
  - [33] 郑新伟,李冬,耿丽娟,等. 慢性失眠伴轻度认知功能障碍患者血清细胞因子IL-4和IFN- $\gamma$ 的变化[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2020, 29(8): 700-705.
  - [34] FAN TT, CHEN WH, SHI L, et al. Objective sleep duration is associated with cognitive deficits in primary insomnia: BDNF may play a role[J]. *Sleep*, 2019, 42(1): zsy192.
  - [35] GIESE M, UNTERNAEHRER E, BRAND S, et al. The interplay of stress and sleep impacts BDNF level[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76050.
  - [36] HOLT LM, HERNANDEZ RD, PACHECO NL, et al. Astrocyte morphogenesis is dependent on BDNF signaling via astrocytic TrkB.T1[J]. *Elife*, 2019, 8: e44667.
  - [37] LEITE MC, GALLAND F, DE SOUZA DF, et al. Gap junction inhibitors modulate S100B secretion in astrocyte cultures and acute hippocampal slices[J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(11): 2439-2446.

责任编辑:龚学民