

三、哺乳动物睡眠功能探秘

到目前为止，我们对哺乳动物睡眠功能的了解还十分匮乏。大部分人都认为，NREM睡眠期对于哺乳动物精力恢复起到了一定的作用，而REM睡眠期则代表大脑在睡眠过程中出现的间歇性的活动状态。REM主要起到情绪调控和局部神经系统休息、恢复的作用。在所有的哺乳动物间，睡眠的时间和质量（特性）都与动物的年龄、体型大小以及其它生态学特征相关，比如该哺乳动物是陆栖生物还是水栖生物、饮食情况、睡觉地点是否安全等等这些因素都会影响动物的睡眠。睡眠为动物提供了一大段足够长的时间来完成一些功能，但各物种间睡眠情况的不同又说明，这些睡眠过程中的功能是因物种而异的。

如果说动物需要睡眠是为了能更好地休息、恢复精力，这似乎无法完全解释清楚睡眠的功能，因为动物对睡眠的渴望与追求丝毫不逊色于它们对食物和交配的需求，甚至对睡眠的要求更甚。那么，为什么哺乳动物会把整个生命1/3的时间用于睡觉呢？为什么造物主会强迫我们必须尽一切可能把缺失的睡眠给补回来呢？我们能把睡意与睡眠的功能区分开，就好像我们能把饥饿感与进食的功能区分开一样吗？为什么有那么多动物睡眠的时间比人类还要长，而另一些又比人类短，而这些睡眠时间少的动物又是如何完成睡眠功能的呢？为什么所有陆栖动物都出现一个共同的现象，即随着动物年龄的增长，从幼儿期至成年期的过程中，它们白天所需要的睡眠时间会越来越短呢？为什么我们会有NREM睡眠期和REM睡眠期这两种睡眠状态呢？

在睡眠过程中，动物会处于一种持续的深度低反应状态，不过这种状态可以迅速终止，因此从这点上来说，睡眠状态与昏迷或者麻醉是不一样的。睡眠还有一个特性，那就是如果

睡眠时间不够，动物一定会想方设法把缺少的睡眠给补回来。动物在睡眠被剥夺之后会出现睡眠反弹（sleep rebound）的现象说明，睡眠不仅仅是活动减少或者受昼夜节律以及超日节律调控的机警性降低的一段时间段，因为睡眠现象也可在非睡眠物种中观察到。

在睡眠过程中，大脑代谢与神经活动改变的幅度超出了它们在觉醒状态下改变的幅度。睡眠是否具有致命性作用这一问题引起了人们极大的兴趣。通过对啮齿类动物或者苍蝇进行的试验，我们发现，剥夺试验动物的睡眠相比剥夺它们的食物而言会让试验动物更快死亡。不过，我们必须首先证明，这种死亡是由睡眠剥夺本身造成的而不是由于剥夺睡眠所采用的试验技术手段导致的，而且还必须在所有物种中都证明这一现象。

本文将有关睡眠生理特性、睡眠控制机制、睡眠剥夺研究结果、各物种睡眠功能学说等方面进行一次全面的综述。最终我们会发现，睡眠能够帮助动物保存体力，在不必要的时间避免过多活动以及逆转觉醒状态下大脑功能所发生的改变等等。REM和NREM也具有各自独特的功能。我们还会发现睡眠特性是与动物各自所处环境的生态因素相适应的，因此各物种的睡眠特性都会有所不同。

1. 哺乳动物大脑中控制睡眠的区域

神经生理学研究已经为我们提供了很多有关动物睡眠控制机制方面的资料。借助这些数据，我们可以对睡眠功能开展研究。读者可以参阅其它有关睡眠控制生理学方面的资料以获取更多详细的相关信息，本文着重介绍以下几个方面。

1.1 NREM睡眠

NREM睡眠是由前脑区独自控制的。在大脑视交叉前区（preoptic region）和基底前脑区（basal forebrain region），我们发现了在睡眠状态下仍旧保持活动的神经元细胞（图1）。这些细胞在NREM期的活性是最大的，一旦接受刺激就会进入这种状态。相反，如果大脑视交叉前区和基底前脑区受损，则会极大地减少睡眠。这些神经元通过直接或间接抑制前脑区和脑干区的胺能神经元、胆碱能神经元以及开胃素能神经元（hypocretinergic

neuron），也称增食素能神经元（orexinergic neuron）来发挥作用。上述这些神经元和其它一些神经元一起能起到维持动物觉醒状态的作用。能诱导睡眠的神经元在具有维持大脑和机体体温作用的视交叉前区和下丘脑前区中最多见。很多能诱导睡眠的神经元细胞都是热敏神经元细胞（thermosensitive neuron），在脑组织切片和完整大脑研究中我们都发现如果温度升高，这些热敏神经元细胞的活性就会增强。加热大脑视交叉前区会增多（延长）NREM睡眠。

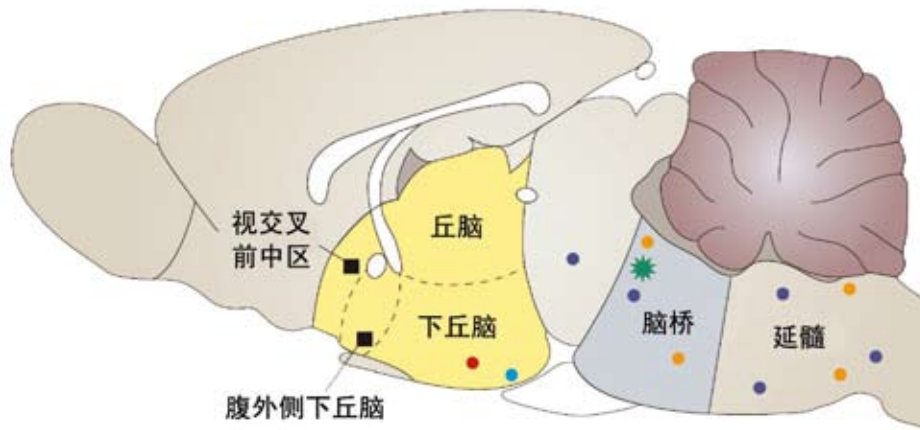


图1 大鼠大脑矢状切面。图中所示的是一些重要的睡眠调控神经元所在区域。圆形表示REM睡眠关闭神经元：位于中线附近的紫色代表的是5-羟色胺能神经元、橙色代表肾上腺素能神经元或去甲肾上腺素能神经元、蓝色代表组胺能神经元、红色代表开胃素能神经元。黑色方块表示睡眠诱导神经元。绿色星形代表REM睡眠诱导神经元。图中灰色区域对于REM来说是必须的，黄色区域对于NREM是必须的，REM和NREM都需要前脑区和脑干区神经元的参与。

1.2 REM睡眠

REM睡眠是由脑干区负责的，尤其是脑桥部位和靠近中脑的部位。该区域包含了REM期活性最高的那部分神经元细胞。这些REM诱导细胞（‘REM sleep on’ cells）在REM期通过抑制运动神经元细胞的活性能造成姿态性肌肉（随意肌）肌张力消失。此外，这些细胞还具有调节REM睡眠的作用。一旦被激活，它们就会释放乙酰胆碱拮抗剂（acetylcholine agonist）到脑桥的特定部位，延长REM睡眠期。如果这些细胞受损，会极大地影响REM睡眠。虽然目前还不了解这些REM诱导细胞的热敏性，不过已经有实验发现，对脑干中的某些部位进行降温处理能够显著延长REM睡眠，这就像给前脑区加温能够显著延长NREM睡眠一样。该现象说明，如果脑干区域温度降低或者发生了相关的代谢变化，就会触发REM睡眠。

脑干区和前脑区局部温度改变对睡眠造成的影响与环境温度对睡眠造成的影响完全不同。如果环境温度不在温度适中区，那么睡眠时间就会缩短，而如果外部环境温度处于温度适中区上限时，REM睡眠时间是最多的。

2. 在睡眠周期中各神经元的活性变化

除了下面即将介绍的数量很少的REM睡眠抑制神经元细胞（‘REM sleep off’ neurons）和前面提到的，相当少数的但又极其重要的睡眠活性神经元细胞（sleep-active neuron）以及REM睡眠活性神经元细胞（REM sleep-active neuron）之外，大部分脑干神经元细胞在动物觉醒状态下和REM睡眠期都是非常活跃的，而在NREM睡眠期则会处于极度不活跃（休息）状态。大脑新皮质区神经元细胞活性在NREM睡眠期和觉醒状态下的变化幅度远没有脑干区细胞之间的差别那么大，但是这些细胞在NREM期的神经元活性模式则与REM期和觉醒期有着明显的差异。在REM期和觉醒期，大脑新皮质区神经元细胞活性的不同步状态变成新皮质区大部分区域呈现的节律性的同步状态。这就出现了兴奋性突触后电位和抑制性突触后电位叠加的现象，形成了脑电图中所见的高电压以及2~12Hz的新皮质区脑电波。这种神经元活动模式与大脑新皮质区和脑干区在觉醒期和REM期处于最高代谢水平而在NREM期则处于最低代谢水平的生理现象是一致的。

如果大脑皮质区神经元活性和皮质下神经元活性在觉醒期和在REM期都是一样的，那为什么它们的模式会不同呢？区别就在于觉醒期和REM期的肌张力不同以及机体对外界环境的警觉性不同，这可能是由于某一小部分神经元细胞在觉醒期和REM期的活性不同所造成的。REM活性细胞和REM抑制细胞就是这种在觉醒期和REM期活性不同的细胞。REM抑制细胞含有去甲肾上腺素能细胞、肾上腺素能细胞、5-羟色胺能细胞、组胺能细胞和开胃素能细胞等，这些细胞在觉醒状态下都处于持续激活的状态。不过，在NREM期，这些细胞活性都会降低（尤其以开胃素能细胞活性降低最为明显，开胃素能细胞在非常安静的觉醒状态下活性也会被抑制）；在REM期，这些细胞会停止活动。最近的研究工作表明，组胺能细胞停止活动与睡眠中意识消失有关，去甲肾上腺素能细胞停止活动则与睡眠过程中肌张力消失有关。

3. 哺乳动物睡眠研究

3.1 陆栖哺乳动物睡眠研究

为了弄清楚REM和NREM的功能，首先必须了解各物种动物的睡眠情况。每个哺乳动物每天的睡眠情况都不一样，有一些哺乳动物，比如蝙蝠和负鼠一天可以睡18~20个小时（图2）。而大象和长颈鹿则只需要睡3~4个小时。也许有人会认为同一物种不同个体间的睡眠情况会差不多，因为它们的遗传、行为和解剖学等各个方面都非常相似，但实际情况却并非如此。个体间的差异无法充分解释它们睡眠上的差异。灵长类动物并没有一个特有的，足以与啮齿类动物、食虫目动物以及其它物种区分开的睡眠模式。人类也没有特有的区别于其它物种的REM或NREM睡眠模式，虽然人类相比其它杂食动物来说，睡眠的时间要短一些（图2）。

动物的睡眠时间与它们的饮食习惯有关。肉食动物每天的总睡眠时间最长，其次是杂食动物，睡眠时间最短的是草食动物。在草食动物中，动物睡眠时间与其体型大小（体重）成负相关，即体型最大的动物睡眠时间最短，体型最小的动物睡眠时间最长。这种体型大小与睡眠时间长短之间的相关性在所有被研究过的哺乳动物中是普遍存在的，但是如果把肉食动物和杂食动物进行单独研究，却又发现这种相关性并不明显（图2）。

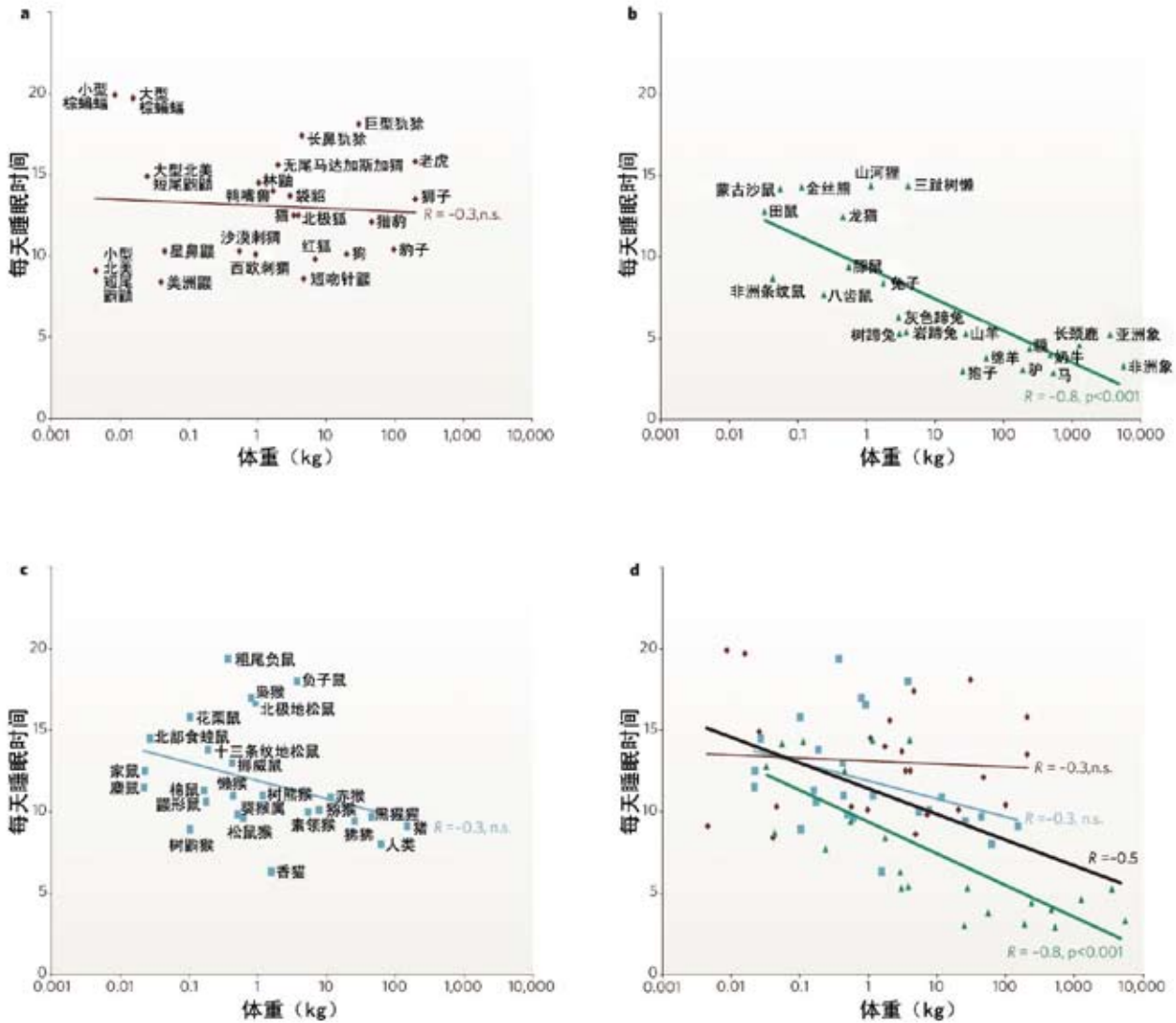


图2 各哺乳动物的睡眠时间。a: 肉食动物以暗红色表示; b: 草食动物以绿色表示; c: 杂食动物以蓝色表示。从图中可以发现, 肉食动物、草食动物和杂食动物的睡眠时间明显不同 ($P < 0.0002$, F检验, d.f. 2,68), 肉食动物的睡眠时间明显长于草食动物 ($P < 0.001$, t检验, d.f. 24, 22)。所有陆栖动物的睡眠时间与动物个体大小(体重)成反比, 见图d中黑线所示。这个函数表征了大约25%的睡眠时间的种间方差(在体重的对数和睡眠时间的回归中, $R = -0.5, P < 0.0001, n = 71$)。草食动物非常符合这种睡眠时间与体重的规律, 它们的 $R = -0.77, P < 0.001, d.f. 24$; 而肉食动物的 $R = -0.28, d.f. 24$; 杂食动物的 $R = -0.25, d.f. 25$ 。

在动物王国中, 很难精确定量各个睡眠参数, 因此很难得到我们想要的参数。比如, 在种系发生睡眠研究中, 就很少对唤醒阈值 (arousal threshold) 进行系统的检测, 也很少对睡眠的稳恒调节作用 (homeostatic regulation of sleep) 进行研究。在大部分动物试验中也没有植入电极检测肌张力以及其它参数, 而是主要依靠实验人员的主观观察来进行判断, 采集数据。而在试验中对那些有可能会影响到动物睡眠的因素, 例如温度、光照周期、噪音等也都没有进行很好的控制。试验动物的年龄和健康状况也会因观察条件的不同而不同, 这主要取决于是对野外动物进行观察还是对动物园饲养的动物进行观察。通常情况下, 只对一两只动物进行观察就会得出试验结论。在对野外动物进行的实验中, 它们的体重通常都是无法准确获知的, 而且这些动物的脑重量和其它解剖参数以及生理参数也都不明确。不过, 尽管这些实验数据是如此的粗糙, 我们还是能够很明显地发现动物的体重、饮食习惯和睡眠时间之间的关系。

另一种与动物体重和脑容量相关的睡眠参数是睡眠周期的持续时间, 即从NREM睡眠开始, 经过REM睡眠期, 直至醒来的平均时间。小型动物的睡眠周期较短, 北美短尾鼯鼠的平均睡眠周期时间为8分钟, 亚洲象的平均睡眠周期时间为1.8个小时。出现这种关联性的原因我们还不清楚。可能会因为下列几种原因: 动物的代谢率与体重和脑容量成反比; 动物大脑和机体的

热惰性 (thermal inertia)；物质运输到脑实质所需的时间不同或者动物完成某种特殊合成或分解代谢所需的时间不同等等。

对哺乳动物睡眠进行研究时，多数会使用有胎盘哺乳动物 (placental mammal)，也称真哺乳亚纲动物 (eutherian)，也会使用有袋类动物 (marsupial mammal) 和在澳大利亚以及新几内亚才会有的单孔目动物 (monotremes)。和其它的哺乳动物相比，这些产蛋的单孔目动物在遗传学和生理学上与爬行类动物和鸟类更相似。它们被认为具有某些哺乳动物祖先所具有的共同的特征。虽然最开始有一项针对针鼹开展的研究表明，单孔目动物没有REM睡眠期，不过后来进一步观察得知，这些单孔目动物是有REM睡眠期的，只不过是另一种独特的形式存在而已。对针鼹和鸭嘴兽的研究都证实，动物脑干在睡眠时是处于活跃状态的。在鸭嘴兽睡着的时候可以观察到激烈的REM活动以及四肢和嘴巴周期性的活动。不过，在针鼹和鸭嘴兽试验中并不能持续观察到在其它真哺乳亚纲动物和有袋类动物REM睡眠期可以观察到的典型的低电压新皮层区脑电波。因此，这些“原始的”哺乳动物似乎具有一种只局限于脑干部位的REM睡眠。

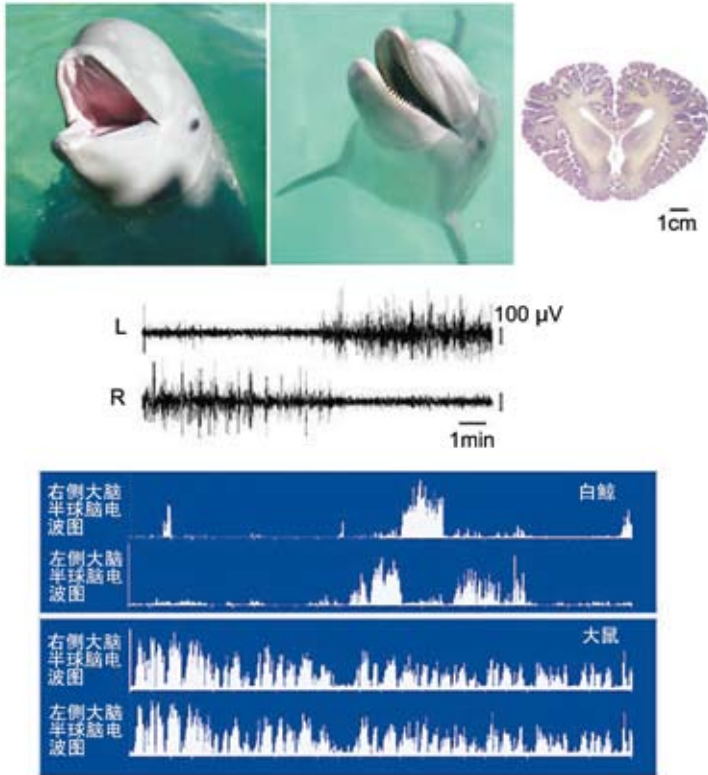


图3 鲸类哺乳动物两侧大脑半球的慢波脑电波图。上图分别显示的是未成年白鲸、成年海豚和成年海豚大脑切片的图片。中间显示的是成年白鲸睡眠状态下的脑电波图像。到目前为止，在所有鲸类哺乳动物中记录到的都是两侧大脑半球分别出现的慢波脑电波图像。图中显示的是12小时内记录的1~3Hz的两侧大脑慢波脑电波。与陆栖哺乳动物大鼠比较，可以明显看出鲸类哺乳动物具有两侧大脑半球轮流出现慢波脑电波的双向特征。

3.2 水栖哺乳动物的睡眠研究

所有陆栖哺乳动物在NREM睡眠期都会表现出一种双向激动的 (activity bilaterally) 高电压的新皮层区脑电波。相比之下，鲸类哺乳动物 (cetaceans) —— 鲸鱼和海豚的两侧大脑半球则几乎不会同时出现这种高压慢波式的脑电波 (图3)。海牛 (Manatees, *Trichechus inunguis*) 也具有非双侧大脑半球同步性慢波脑电波。迄今为止，在所有被研究的水栖哺乳动物中都可以发现，与出现慢波脑电波那侧大脑半球相对的那只眼睛几乎总是闭着的，而另一只眼睛则几乎总是睁开的。有一些还未发表的研究鲸类哺乳动物REM睡眠的资料显示，只有鲸类动物不遵循这一原则。樽鼻海豚 (bottlenose dolphin, *Tursiops truncatus*) 在休息时通常都会朝着一个方向游动，一般都是逆时针方向游动，此时海豚两个大脑半球是交替休息的 (交替表现出慢波脑电波)。一些更小的鲸类哺乳动物几乎不可能一动不动。这些哺乳动物从一生长下来直到死亡，就得一天24小时不停地活动以躲避障碍，哪怕在睡觉时也得如此。这些动物永远也不会有陆栖动物那样一动不动的睡眠状态。

慢波（高电压低频1~4Hz）脑电波和纺锤波（高电压8~12Hz）本身并不是能表示睡眠发生的特征脑电波。它们只是与睡眠有关的脑电波，因为在陆栖动物中，这两种脑电波通常都与睡眠行为特征相伴出现。不过，即使在陆栖动物中，有些药物也能够使动物清醒的状态下诱发双向性高压脑电波。而且新皮层区高电压脑电波活动并非睡眠状态下必然会出现的指标；在啮齿类动物中也记录到NREM睡眠过程中出现了低电压新皮层区脑电波活动。在很多动物REM睡眠过程中出现了低电压脑电波活动，不过这种脑电波不能和清醒状态下的脑电波区分开。

目前，研究人员还没有根据预测的睡眠-觉醒周期对鲸类动物开展唤醒阈值的研究，暂时只开展了一项通过干扰鲸类睡眠，阻止慢波脑电波出现以寻找睡眠反弹现象的研究。虽然找到了一些睡眠反弹的相关证据，但实验结果的差异非常大，有些实验动物根本就没有表现出慢波脑电波再现（睡眠反弹）的情况。在睡眠被剥夺后的慢波脑电波总数与丢失的慢波脑电波总数之间无对应关系。对陆栖动物进行的神经元记录研究表明，发生在正常游动和睡眠状态下鲸类动物中的轴向移动（axial movements）都伴随着脑干网状结构（brainstem reticular formation）大部分区域的激活现象。这和陆栖动物在NREM睡眠期中脑干网状结构大部分被抑制的情况完全不同。鲸类动物在持续的运动过程中仍然能够灵巧地躲避障碍物，这说明它们两侧的大脑半球都具有非常精准的感觉信息处理能力。

如果感觉系统和运动系统没有表现出典型的睡眠下失活状态，如果几乎没有睡眠反弹现象出现，那么我们如何用传统的观点来定义鲸类哺乳动物的睡眠呢？当然还需要进行进一步研究。如果在鲸类哺乳动物中发现了与睡眠有关的新的神经化学物质或者神经生理学现象，那么我们就有可能找到它们睡眠的实质内容，或者，我们可能需要修正我们对睡眠的定义，要承认鲸类哺乳动物与陆栖哺乳动物的睡眠是

不同的。我们应该着重研究鲸类哺乳动物是如何“省略”掉陆栖哺乳动物睡眠中那些最容易被我们发现的特征的。

3.2.1 鲸类哺乳动物的产后睡眠行为

所有的陆栖哺乳动物刚出生时几乎都没有活动，把全部时间都用作睡眠，并且其中REM睡眠时间很长。随着动物的成长，睡眠时间逐渐减少，活动时间逐渐增多。不过，鲸类哺乳动物的情况就并非如此。许多证据表明，鲸类哺乳动物具有一种独特的睡眠特性，即鲸类新生儿几乎没有睡眠，产后的鲸类母亲也很少睡觉。我们发现虎鲸（killer whale, *Orcinus orca*）和海豚在刚出生时的睡眠活动（比如不活动或者闭眼）都极少，几个月之后，随着它们逐渐长大，睡眠活动出现的次数才开始慢慢增加。这种极少出现睡眠活动的情况都出现在新出生动物身体和大脑迅速发育的时期，也是向母亲学习如何觅食、如何躲避捕食者以及如何更快游泳的时期。

我们已经提出假说，鲸类新生哺乳动物持续不断的活动是为了让缺乏身体脂肪的新生儿能在冰冷的海水中进行温度调节，以便更好地适应环境。不睡觉是为了让新生儿能紧跟自己的母亲，受到母亲的保护。和陆地栖息环境不同，在海洋中很少有温暖安全的栖身之所供鲸类睡觉。随着幼儿不断长大，身体里积累了足够多的鲸脂，达到了成年鲸类的体态，就会开始出现成年鲸类的睡眠或休息行为。

和新生儿缺乏睡眠同样令人吃惊的是产后的母亲同样缺少睡眠，母亲和幼儿都没有出现与大脑慢波相对应的闭眼和不活动现象，这段不睡觉的时间大大超出了足可以致老鼠死亡的睡眠剥夺时间。而且，不论是母亲还是新生儿，在这段不睡觉的阶段过去之后，都不会出现睡眠反弹的情况。

在鲸类新生儿中出现的这种睡眠抑制现象与白冠麻雀（white crowned sparrow）在季节性迁徙过程中出现的睡眠减少现象类似。白冠麻雀在出现这种睡眠减少现象的同时还伴有高度的警觉性，它们那时也不会出现睡眠反弹

现象。有人认为这种现象与人类躁狂症患者的情况类似，因为人类躁狂症患者的睡眠也是明显减少。

3.2.2 毛海豹的睡眠情况

毛海豹和其它有外耳部保暖圈（external ear flap）的海豹也有着与陆栖哺乳动物截然不同的睡眠方式。在水中，毛海豹表现出和鲸类哺乳动物类似的脑电波特征。不过，与鲸类哺乳动物睡眠情况不同的是，毛海豹睡觉时会伴有不对称的运动情况出现。毛海豹出现慢波脑电波大脑对侧的鳍状肢不动，但出现低电压脑电波大脑对侧的鳍状肢则会不停地划动以维持毛海豹的身体姿态，同时毛海豹出现低电压脑电波大脑对侧的触须则负责探测毛海豹在水中的位置。如果对侧脑半球出现了慢波脑电图，那么上述负责维持毛海豹姿态位置的鳍状肢和触须也会相应地做出调整。在水中，毛海豹的REM睡眠非常少，甚至会一至两周都不出现REM睡眠。不过令人吃惊的是，一旦毛海豹上岸了，它们的睡眠结构模式会立刻改变。两侧大脑半球轮流休息的状况消失，开始出现REM和NREM交替的睡眠方式。这两种睡眠的时间和结构方式就和同等体型的陆栖哺乳动物完全一样。这种从水中睡眠方式向陆地睡眠方式的转变有一个非常明显的指标，那就是毛海豹会立即采用陆地睡眠方式而不出现REM睡眠反弹，哪怕它们在水中极度缺乏REM睡眠。

4. 睡眠功能学说

4.1 有关NREM睡眠功能的学说

有关REM睡眠功能和NREM睡眠功能的学说有很多。最近有一些综述文章对这些学说进行了非常严谨的评价。在这些学说中有好几个观点，上面列举的那些试验结果又都能支持其中的某些学说，但是另外又有一些学说与这

些实验结果相矛盾。大体而言，大部分的学说都认为，在所有动物中，睡眠的功能都是一样的，虽然支持这些学说的试验数据都来自少数几种陆栖动物。

4.1.1 新皮层区的维持作用

在有关睡眠功能的学说中，有一个不断出现的观点，那就是睡眠的时间是由大脑新皮层区神经元的活性所决定的。虽然大脑新皮层区的脑电波改变情况是最容易被观察到的与睡眠有关的电信号（因为可以很方便地用头皮电极记录人类大脑的脑电波信号，也可以很方便地在试验动物大脑皮层表面放置电极来记录它们的脑电波信号）。睡眠能给几乎所有大脑区域中的神经元细胞活性的等级和模式带来巨大的改变。大脑皮层区的脑电波是受丘脑神经元、下丘脑神经元和脑干网状结构控制的，同时大脑皮层区脑电波的改变情况也会反馈影响上述控制神经元细胞的活性。这些细胞活性的改变包括钙离子流入，导致新皮层区神经元细胞和丘脑神经元细胞超极化发生，形成高电压脑电波。不过，新皮层区大小与睡眠时间之间并没有正相关的关系。大脑的重量和脑形成的程度与NREM睡眠和REM睡眠之间也都没有非常明确的关系。大象具有陆栖哺乳动物中最大的大脑新皮质区，但它的睡眠时间却是最少的。相反，大鼠和鸭嘴兽的大脑皮层非常平滑，而且大脑新皮质区体积很小，但它们的睡眠时间却很长，其中鸭嘴兽的REM睡眠时间在到目前为止所有被研究的动物中是最长的（图4）。

虽然大脑新皮质区的体积大小看起来并不是决定NREM睡眠和REM睡眠时间的主要因素，但最近的研究工作已经发现，在睡眠时大脑新皮质区的活性会在觉醒前出现改变，不过这种活性改变又会被随之而来的觉醒状态所“驱散”。这说明局部的复原过程既会在睡眠过程中出现，也会在觉醒状态下出现，既可以通过投射系统实现，也可以通过大脑新皮质区内的系统实现。

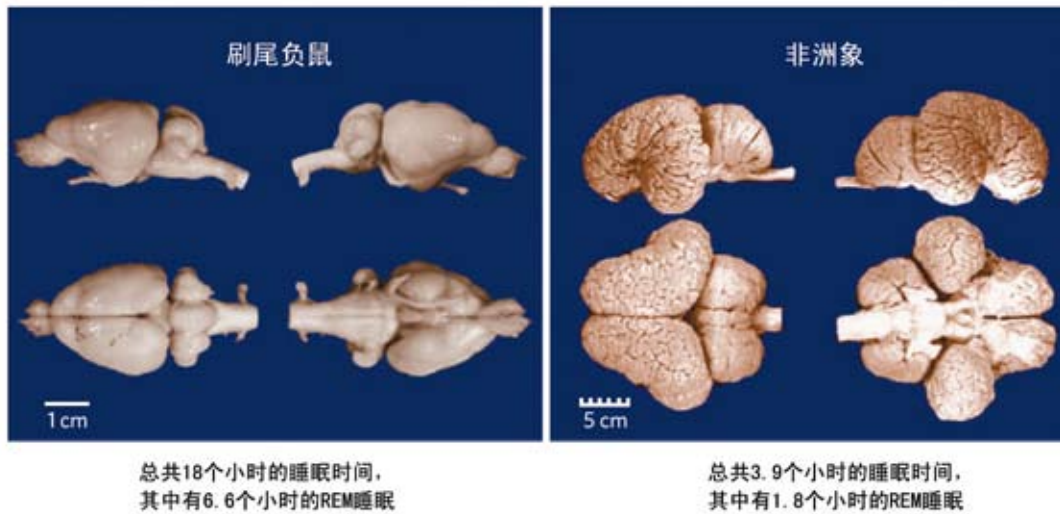


图4 动物大脑新皮层区体积大小与动物每日的睡眠时间之间无正相关关系。从左右两图所示例子我们可以发现，动物的睡眠时间与其大脑皮质区体积大小或者脑化程度之间没有成比例的正相关关系。

4.1.2 睡眠剥夺的作用

限制睡眠会让人感到困倦嗜睡（具体嗜睡的程度得依睡眠被剥夺的情况而定），一旦动物入睡之后，意味着NREM睡眠脑电波的幅度就会增加，并且眼球运动的频率和幅度也会增加，并且标志着REM睡眠的睡眠过程中颤搐（twitches）的次数也会增加。缺乏睡眠会给动物造成非常严重的后果，会让睡眠状态“侵入”觉醒状态，而让动物丧失在觉醒状态下才会有的，对生存具有重要意义的一些行为。“睡眠债”可以累积的事实提示我们，睡眠具有极其重要的功能，所以“丢失”的睡眠一定得补回来。虽然人类在刺激情况下可以短时期克服倦意，但在这段时间里，人们的工作效率不会高。

长期睡眠剥夺会造成一系列的体征，比如皮肤病损（skin lesions）、体温过高（hyperthermia）继而体温过低（hypothermia）、进食增多，甚至死亡，正如我们在大鼠试验中观察到的那样。不过，在接受完全皮质剥除术的大鼠或者猫等动物试验中并没有发现上述体征，这也与我们前文所述的大脑皮质大小与睡眠时间之间缺乏正相关的现象相符合。如果动物的下丘脑受损也会出现

上述睡眠剥夺造成的体征，同时还会出现内分泌和免疫系统功能失调的情况。

4.1.3 保存能量

睡眠是一种适应性行为，因为它可以保存动物能量，避免动物一天24小时都不停地活动，其实质和冬眠的作用差不多。大型食草动物需要的睡眠时间比较少，这是因为它们相比小型食草动物而言更容易受到捕食者的猎杀。另一个假说是，这些食草动物需要用更多的时间来进食，因为它们食物的热量很低。还有一种假说认为，小型食草动物和其它哺乳动物需要更长的睡眠时间是因为它们的体表面积相对较大，需要消耗更多的能量来维持体温，因此它们需要更多的睡眠来保存能量。居住在温暖、安全的巢穴中可以减少这种能量消耗。通过脑电波和其它感觉效应阈值检测，我们发现每天需要很少睡眠的动物，比如一些食草动物的睡眠具有一个非常惊人的特征，那就是它们睡眠的深度要比那些需要更多睡眠时间动物的深度浅。换句话说，睡眠时间少的动物似乎并没有通过更深的睡眠在睡眠质量上进行弥补。这与动物被剥夺睡眠后出现的睡眠中唤醒阈值升高，低频脑电波活动幅度增大的情况恰恰相反。

睡眠的能量保存作用对于新生幼仔来说尤其重要。这些小生命相对较大的体表面积使它们只能通过睡觉的办法来保存能量。而且新出生的幼仔还未成熟，更多的睡眠减少了它们接触危险情况的机会。随着它们体型的增大，感觉运动系统的成熟，幼年的动物会从觉醒状态下的活动中获益匪浅，此时它们需要的睡眠时间也就相应减少了。

4.1.4 动物体型大小（体重）、代谢和睡眠控制的关系

在哺乳动物生物学中有一条经典定律，即动物的体重与其代谢率成负相关。体型小的动物代谢率高，体型大的动物代谢率低。而动物的脑代谢率又与身体代谢率相关。更高的代谢率预示着更多的生化反应，而这一切都与睡眠控制相关

睡眠时间还可能与动物防御氧化应激损伤（oxidative stress）有关，这主要体现在食草动物中。更高的代谢率导致线粒体生成了更多的活性氧基团（ROS）。这些ROS与机体衰老有关，会造成只有2岁大的小鼠出现皱纹、关节炎、痴呆等症状，但体型较大的人类只有到了七八十岁才会出现上述症状。以前的研究曾经讨论过睡眠时间与代谢率之间的种系关系，当时使用的是部分相关统计方法。但是一旦涉及高度相关的变量，例如代谢率和体重，再使用这种统计方法就会得到混乱不堪的结果。

有人发现，剥夺小鼠的睡眠会增加小鼠的氧化应激损伤，并造成大脑海马区、皮质下区和外周组织区的细胞膜破裂。不过，在大脑新皮质区并没有出现这种情况。在这四项发现中都有一个共同的有趣现象，即大脑中发生病变最严重的区域蛋白质合成的速率最高，这可能就代表此处ROS生成的速率最高，该区域就是下丘脑视上核部。人们也在脑干、海马区和下丘脑区发现了类似的改变。据此推断，在其它条件相同的前提下，大脑中更高的代谢率就需要更长的睡眠时间来阻止ROS对脑细胞造成损伤，并促进能保护大脑的分子合成，给予大脑

足够的时间来进行修复，并对其它觉醒状态下生化反应的结果进行处理等等。这些因素可能就是造成动物体重与睡眠时间呈负相关现象的原因。

有人可能会认为睡眠保存能量的作用与让大脑恢复的作用的比例在不同的物种之间会有所差异。肉食动物和杂食动物的睡眠时间要比按照它们体重推测出来的还要多，这说明睡眠对它们保存能量的作用更大，因为它们通常都是在安全的地方“就寝”，而且它们食用的高热量食物使它们不需要不断地觅食、进食。在这种情况下，生殖适合度（reproductive fitness）也更好，因为动物可以不需要花费很多的时间用来觅食，从而有更多的时间帮助照料幼仔，帮助幼仔尽快发育成熟。这种“额外”的睡眠时间与代谢率相关的潜在睡眠时间之间会造成混淆。

在慢波睡眠状态下，大脑中蛋白质合成速度会加快。最近有研究表明，睡眠还具有另一种功能。在成年动物大脑侧脑室（LV）下方的嗅球部位和海马区齿状回（DG）的亚粒细胞层会生出新的神经元细胞，这些新生细胞在3至4周后能分化出功能细胞。运动锻炼能够刺激这种神经发生活动，而应激反应则会抑制这种神经发生活动。2至3天的短期睡眠剥夺也会抑制齿状回细胞的增殖。因此，睡眠可能在神经发生活动中也起到了一定的作用。

有好几种物质的含量或活性会因大脑总体代谢水平不同而有所差异，这些物质可能也与睡眠控制和睡眠功能有关。有一种假说认为，在觉醒状态下大脑中的糖原会消耗掉，而睡眠时又能得到补充。不过研究证明，并非在所有的试验小鼠中都能观察到上述现象，这也就意味着该假说可能并不成立。白介素1这类细胞因子与睡眠控制有关。腺苷、前列腺素D2（PGD2）、胞壁酰二肽（MDP）、 δ 睡眠诱导肽（DSIP）、皮质稳定素（corticostatin）、生长激素释放激素（GHRH）、氧化谷胱甘肽（oxidized glutathione）、尿核甙（uridine）、肿

瘤坏死因子 α (TNF- α)、油酸酰胺(oleamide)、皮质醇稳定蛋白(CST)、胆囊收缩素(CCK)、胰岛素、一氧化氮以及神经肽S(NPS)等物质都对睡眠具有重要作用。还需要进一步研究来阐明这些睡眠因子各自的相对重要性,它们各自之间相互作用的信号通路以及它们激活睡眠的调控机制等。

4.2 有关REM睡眠功能的学说

REM睡眠期是我们做梦的时期,对于该期睡眠的功能存在着好几种学说。首先,证实了人在REM睡眠期会周期性地“做梦”,这一生理现象的发现促进了一大批有关REM睡眠功能的生理学和心理学学说的诞生。

REM睡眠是一种奇怪的睡眠,虽然动物在REM睡眠期看起来好像是睡着了,但是它们的脑代谢率和神经活性还是很高,心率和呼吸频率也在不断变化,还会出现肢端颤搐和快速眼球运动,雄性动物甚至会出现阴茎勃起。这些生理现象以及活生生的梦境都给REM睡眠期蒙上了一层神秘的面纱。虽然和在觉醒状态下相比,在REM睡眠期机体代谢率降低了很多,身体也基本上是一动不动的,那为何还会从REM睡眠期再进入NREM睡眠期并且在NREM期能更好地恢复精力呢?

4.2.1 记忆强化功能

有一种学说认为,REM睡眠或者NREM睡眠对于记忆强化是绝对必须的,最近这种学说引起了广泛的注意。回顾相关资料后发现,事实并非如此。诚然,干扰睡眠会降低学习能力和注意力,但是凭此就下结论说睡眠对于记忆强化很重要似乎证据不足。

4.2.2 REM睡眠与动物发育

REM睡眠时间总数与总体睡眠时间总数正相关,与动物体重成负相关。不过,如果对动物体重或大脑重量进行统计学分析之后则可以发现,REM睡眠时间总数实际上与动物出生时的不成熟程度相关性最高。比如,晚成雏的动物(altricial mammal)就是出生时的成熟程度不高的动物,它们的REM睡眠时间就比出生时成熟程度高的哺乳动物要长。这种现象在新生儿期最为明显。但值得注意的是,晚成雏

动物到了成年期还是需要更多的REM睡眠。例如,鸭嘴兽新生儿缺乏体温调节能力,无法移动、觅食、自卫,必须与母亲生活在一起,因此成年鸭嘴兽平均每天需要8小时的REM睡眠;同样,刚出生的雪貂也不成熟,所以成年雪貂平均每天需要6小时的REM睡眠。相比之下,成年豚鼠平均每天只需一小时的REM睡眠,因为豚鼠刚出生时就已经是长齐了牙齿、爪子、皮毛,同时睁开了眼睛的“成熟”幼仔。它们刚出生就具有了体温调节能力,出生一小时之后就能活动,一天之内就能进食固体食物。绵羊和长颈鹿这些出生时成熟程度高的动物成年后平均每天需要的REM睡眠时间也都不到1小时。

虽然在大鼠发育早期睡眠状态的本质与成年后有所不同,但是大鼠刚出生时就已经具备了“制造”REM睡眠的脑干机制。在很多陆栖动物中都能观察到,刚出生幼仔需要的REM睡眠时间特别长,到了成年之后,REM睡眠时间会逐渐缩短,这种现象可能就预示了REM睡眠的某种功能。将这种REM睡眠变化过程和在REM睡眠期观察到的神经元活性结合起来就会得出一个结论或假说——REM睡眠与大脑发育有关。Wiesel和Hubel发现,连续几天持续减少新生幼仔一只眼的光照量会减少该眼接受光刺激视神经细胞的数量。而即使恢复了该眼的光照量,这种后果也会持续终身。在新生儿的关键时期进行单眼光剥夺还会造成受该眼支配的外侧膝状体(lateral geniculate)变薄,随后有人发现,在动物的关键期剥夺REM睡眠,也会出现同样的现象。这一研究成果说明,在REM睡眠期的视系统活性能够补偿任何不对称的、异常的甚至是缺乏的光照量,防止机体“删除”那些没有被使用的神经元。同样,我们也可以猜想,REM睡眠是否对其它感觉系统甚至是运动系统都起到了同样的作用,也许在REM睡眠期也给了中枢运动系统很强的刺激,只不过由于外周运动神经元被抑制而没有表现出来,所以没有被我们观察到而已。只要新生儿的NREM睡眠期能被REM睡眠期上调的神经元活性所“侵占”,新生儿的神经系统就会按照既定的遗传程序进行发育。

5. 成年动物REM睡眠的作用

如果我们认为长时间的REM睡眠对幼年动物大脑发育至关重要的观点，那么就需要思考接下来的问题：到了成年之后，REM睡眠还有什么作用呢？有一种被一直反复提及的观点认为，REM睡眠会刺激成年动物大脑，逆转NREM睡眠对随后觉醒行为的作用。动物通常都会从REM睡眠期醒来。如果动物从NREM睡眠期醒来，相比那些从REM睡眠期醒来的动物，在感觉、运动功能方面都会有所不足。能从更加警觉的状态中醒来，这可能也是一种选择优势。

在人类，REM睡眠的持续时间在整晚的睡眠过程中会进行性地延长，到了该醒的时候达到最长。在刚刚开始入睡时，REM睡眠的持续时间只有5至10分钟，而最后一次REM睡眠的持续时间可以长达25分钟。REM睡眠的密度（频率）、眼球运动的频率、颤搐出现的频率、男性阴茎勃起的频率以及出现梦境的频率都会随着睡眠的进程而增加。REM睡眠总数在大脑和机体温度周期的最低点达到最大。而在REM睡眠期，即使在体温调节被大幅度抑制时，大脑中好几个区域的温度也会升高。如果REM睡眠的密度与睡前的某些事件相关，那么有人可能会认为，在整个睡眠过程中，REM睡眠的密度和持续时间就不会再增加了。如果我们的确发现REM睡眠与睡前的事件具有紧密的相关性，那么我们会猜想，在睡眠刚开始的时候，REM睡眠应该是最多并且持续时间最长的，但是这个时候却是NREM睡眠最多的时候。当环境温度超出了中性温度范围，REM睡眠受抑制的程度会比NREM睡眠受抑制的程度强得多，这表明机体会优先保留NREM睡眠。

水栖哺乳动物具有两侧大脑轮流休息的同时由脑干来负责调控运动机能的特性，它们缺少或缺失REM睡眠的现象也支持了REM睡眠的一项重要功能，那就是刺激脑干激活系统这个假说。这些水栖哺乳动物持续不停地运动

使得它们的脑干结构也得一天24小时都处于一种高水平的代谢活动之中，这样，它们就不需要REM睡眠来刺激了。同样，单孔目动物在REM睡眠期也是出于脑干控制之下，此时没有大脑新皮质区的活动，这也说明REM睡眠的功能是刺激脑干激活系统，而大脑皮质激活功能实际上是后进化出来的。脑干局部寒冷刺激能增加REM睡眠；在大脑和机体体温昼夜节律的最低点REM睡眠也会增多；REM睡眠期，大脑温度升高，这一系列现象都支持了脑干激活假说。

令人惊奇的是，人体只需要延长睡眠时间，就能增加REM睡眠的时间和频率。而且，这些“多出来的”REM睡眠似乎不会影响第二天的REM睡眠。虽然焦虑情绪会减少REM睡眠时间，但是急性应激事件会大幅增加大鼠的REM睡眠时间（尽管这些应激事件并没有造成睡眠剥夺），说明在某些情况下，REM睡眠反弹可能与情绪或REM睡眠剥夺诱发事件的伴随事件（而不是REM睡眠剥夺本身）有关。

如果长期（数月甚至数年）给予成年人单胺氧化酶抑制剂（MAOIs）或通过损伤大脑来抑制他们的REM睡眠，也很难发现这些人表现出心理认知和生理方面的症状，这也符合我们所推测的REM睡眠的功能。有人可能会认为，上述这些“患者”对唤醒的警惕性不够，这一点对于动物生存来说是坏事，但对于物种生存来说可能是好事。

5.1 单胺能系统的调控作用

在REM睡眠期，去甲肾上腺素能神经元、5-羟色胺能神经元、组胺能神经元、开胃素能神经元等细胞都停止了活动，在NREM睡眠期，这些细胞的活性也不高，这说明睡眠可能还有其它的作用。睡眠可能会通过增加这些神经元细胞合成酶、运载体和受体的数量和活性，致敏这些在觉醒状态下非常活跃的REM睡

眠关闭系统 (REM off transmitter systems) 或睡眠关闭系统 (sleep off transmitter systems)。有三项研究都支持REM睡眠对于维持中枢去甲肾上腺素受体的作用, 但是同时也有一项研究对这种作用产生了质疑。如果上述有关REM睡眠作用的假设成立, 那么这种致敏作用就应该是特异性针对某些受体和大脑区域的。

剥夺REM睡眠具有抗抑郁的功效。可能REM睡眠的正常功能就是通过改变上述那些单胺能系统的活性, 起到缓冲作用和情绪释放作用。我们早就清楚, 上述这些单胺能系统都参与了人体的情绪调控机制, 而大部分抗抑郁药物也就是针对这些系统, 通过抑制REM睡眠来起作用的。

在大鼠试验中发现, 剥夺REM睡眠会在动物醒后加速机体热量的丢失。REM睡眠状态本身是一个体温调控功能减弱的状态, 这说明体温调控机制会在REM睡眠期得到恢复。可能外周单胺能控制系统的维持、修复和致敏过程以及这些系统的中枢功能改善过程都在REM睡眠期完成。鲸类哺乳动物唯一需要面对的体温

调控问题可能也是由于它们缺乏REM睡眠造成的。虽然它们需要大量产热来维持体温, 但海水温度在一天24小时内的变化幅度不大, 这使得鲸类哺乳动物不太需要REM睡眠。

6. 未来的研究方向

睡眠对于动物大脑和机体可能具有多种功能。我们研究的一项重要任务就是从上述那么多有关睡眠功能的假说中发现睡眠的真正功能, 即必须通过睡觉才能实现的功能, 也要发现那些在睡眠和觉醒状态下都能实现的功能, 只不过他们在睡眠状态下完成得更好。我们还需要研究, 如果这些功能真的存在, 那么哪些睡眠功能是在所有哺乳动物一生中都会发挥作用的? 哪些睡眠功能只是在某些哺乳动物一生中的某些阶段才会发挥作用的?

原文检索:

Jerome M. Siegel. (2005) Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437:1264-1271.

 YORK/编译



生命世界 无奇不有

www.LifeOmics.com