

## 6. 未来发展方向

虽然我们取得了一些成果，但是还有一些问题没有解决。比如在睡眠时，哪种记忆得到了巩固？我们现在有足够的证据表明，有一些（不是全部）程序性学习在睡眠时确实得到了巩固，我们也有部分证据表明，陈述性记忆在睡眠时得到了巩固。但是还是不清楚究竟是何种机制在控制哪些记忆得到巩固。而且，我们也不知道在睡眠时发生了哪种巩固。睡眠依赖性记忆巩固作用何时出现，在夜晚的什么时候出现，在哪一期睡眠时出现，我们都不知道。最后，为什么这种记忆巩固过程只发生在睡眠时，这也需要我们研究。在下一个10年里，寻找上述问题的答案就是我们工作的重点。而且我们还是不知道什么是“带着问题入睡。”

原文检索：

Robert Stickgold (2005) Sleep-dependent memory consolidation. *Nature*, 437:1272-1278.



## 五、睡眠障碍研究进展

睡眠问题是患者就医最为常见的一个原因。我们可以从对动物睡眠的研究中获悉人类睡眠的相关信息，这些信息对帮助我们诊断并治疗人类睡眠障碍非常重要。同时，我们从对人类自身睡眠障碍的研究中也获益匪浅。

临床上，觉醒-睡眠障碍是仅次于疼痛、位居第二的促使患者就医的原因。如果觉醒-睡眠障碍没有得到及时的诊断和治疗，不仅会给患者本人带来极大的痛苦，还会给社会经济造成很大的影响。在过去半个世纪里，我们对人类睡眠以及人类睡眠障碍的了解都有了长足的进展，这其中最大的成就就是我们发现睡眠并非一种非觉醒状态。睡眠状态下，我们的大脑不仅处于活跃状态，而且是包括REM睡眠和NREM睡眠这两种睡眠模式的。它们彼此之间完全不同，就好像它们与觉醒状态不同一样。

在觉醒、REM睡眠期与NREM睡眠期这三种状态下，人体大脑中大部分的区域都是活跃的，只是活跃的方式不同，正是这些不同的活跃方式才构成了三种状态下不同的大脑功能与活性。从对动物睡眠的研究工作中，研究人员了解到大量的与人体睡眠现象相关的知识，这些信息极大地推动了与人体睡眠障碍相关的诊断与治疗工作的发展。此外，我们从对人体本身的睡眠研究工作中也了解到了许多有关人体睡眠现象的基础知识。比如，我们了解到在睡眠状态下并非全脑活跃，只是有部分区域的大脑处于活跃状态，我们还发现觉醒、REM睡眠期与NREM睡眠期这三种状态彼此之间并非以往认为的那样是完全隔绝、互不交叉的。这些发现帮助人们解释了各种令人费解的临床现象，例如很多睡眠障碍就是由于上述三种状态之间相互分离或交叉所导致的。图1中所展示的这种“模棱两可”的睡眠状态就是相互交叉导致的，在这种病理睡眠状态下我们可以发现，患者同时存在REM睡眠与NREM睡眠这两种状态。

目前，临床上大约有将近100种觉醒-睡眠障碍疾病，这些疾病主要可以分为四大类，分别是睡眠过度、失眠、昼夜节律紊乱和异态睡眠（表1）。

本文将对上述四种睡眠障碍中的典型病例进行详细介绍，以帮助我们更加深入的了解与认识人类觉醒-睡眠障碍现象。

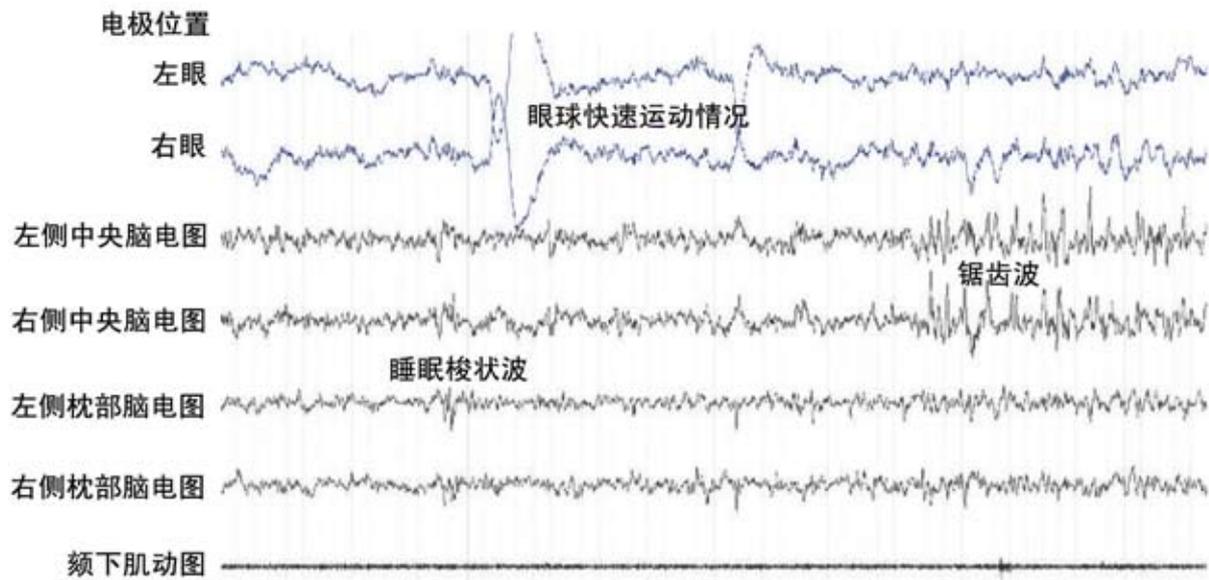


图1 患有发作性睡眠症的患者表现出的模糊睡眠状态。注意图中所示同时出现的NREM睡眠状态（如睡眠梭状波所示）和REM睡眠状态（如眼球快速运动情况、锯齿波和肌张力降低所示）。

表1 四大类觉醒-睡眠障碍疾病

觉醒-睡眠障碍疾病类型（中文/英文）	症状
睡眠过度/hypersomnia	没有明显原因的日间睡眠时间过长
失眠/insomnia	难以入睡或入睡后难以维持睡眠状态
昼夜节律紊乱/circadian rhythm disorder	生物钟紊乱
异态睡眠/parasomnias	在睡眠过程中做出各种行为

## 1. 睡眠过度

我们对睡眠过度应该给予足够的重视，因为任何原因导致的睡眠过度都会极度地影响我们日间的注意力，比如在课堂上、工作中、或者高速公路上打盹都有可能造成非常严重的后果，给社会经济带来极大的损失。在美国，每年有超过10万起机动车交通事故是因为司机昏昏欲睡造成的。而像美国宾夕法尼亚州的三里岛核电站泄露事故、艾克森瓦迪兹号油轮触礁泄露事故、印度博帕尔甲基异氰酸酯毒气泄漏事故和挑战者号航天飞机事故等都是由于工作人员打盹、注意力不集中导致的。在所有“睡眠过度”的患者中最为多见的原因实际上是因为睡眠不够造成的。实际上，平均来说，我们比上一辈人的睡眠时间要少20%，但是并没有明显的证据表

明他们（上一辈人）需要的睡眠时间比我们更多，或者我们需要的睡眠时间比他们更少。而非睡眠缺乏原因导致的睡眠过度症状基本上就可以认定为是睡眠紊乱疾病，这些患者大部分都会同时伴有阻塞性睡眠窒息症（OSA）或发作性睡眠（narcolepsy）。

### 1.1 阻塞性睡眠窒息症

阻塞性睡眠窒息症是造成睡眠过度最为常见的原因，有超过2%的成年女性和超过4%的成年男性都深受此症的困扰。该症最多见于鼾声较大的人，主要表现为在睡眠过程中，出现上气道塌陷，进而导致血氧浓度降低，患者因此被憋醒，以此来恢复上气道的通畅。在整个睡眠过程中患者会不断地被憋醒（每一个小时可以被憋醒超过100次），这极大地影响了他们的睡眠质量，但他们本身其实并不能觉察到这种短暂的觉醒过程。我们经过对阻塞性睡眠窒息症的深入研究发现，其实它并不像我们最开始认为的那样只侵犯中年体重超重的男性，它同样也会侵犯少年儿童（有大约3%的少年儿童患有此症）、女性和不超重的人群。人们现在已经知道，阻塞性睡眠窒息症是罹患高血压病的危险因素之一，同时它也与心脏病以及II型糖尿病等疾病有关。人们还发现，肆虐很多国家的肥胖症是导致阻塞性睡眠窒息症的危险因素。

### 1.2 发作性睡眠症

发作性睡眠症是一种相对比较少见的神经障碍性疾病，平均每2000人中会有1人患有此症。发作性睡眠症患者最大的特点是，尽管他们在前一天晚上的睡眠时间足够多，但是仍然容易在第二天白天睡着，尤其是在久坐时或从事比较沉闷的工作时更是如此。发作性睡眠是我们目前已知的唯一一种代表睡眠觉醒障碍的疾病。发作性睡眠病患者还会表现出其它症状，如果将这些症状按出现频率排序，其中发病频率最高的症状是猝倒（cataplexy），即突然短暂发作的肌张力下降、丧失；其次的症状

是入睡前的幻觉（hypnagogic hallucination），即在刚刚睡着的时候出现幻觉，以及醒觉前的幻觉（hypnopompic hallucination），即在睡眠快要结束时发生的幻觉；发病频率居第三的症状是睡眠麻痹（sleep paralysis），即患者醒来后发现他们除了能够呼吸、动眼之外，身体其它部分都无法运动；发病频率居第四的症状是自发运动（automatic behaviour）；发病频率居第五的症状是夜间睡眠中断。

我们通过对发作性睡眠症的研究了解了一些有关睡眠状态分离的知识：觉醒状态和入睡状态并不是完全相互分离的两种状态，有时，一种状态可能会在很不恰当的时机与另一种状态发生交错、混杂，导致非常严重的后果。更重要的是我们还发现，患有发作性睡眠症的患者睡眠时间并不比普通的健康人群多，他们只是不能像正常人那样有非常明显区别的觉醒状态、REM睡眠状态和NREM睡眠状态。各种自发活动，比如在高速公路上驶过某一个应该驶离的出口，或者把衣服放进冰箱里等等，这都表明患者处于觉醒状态与NREM睡眠状态混杂的情况之中。患有发作性睡眠症的患者能够进行很复杂的活动，但他们对自已所进行的活动却没有足够的认知能力。

睡眠麻痹和猝倒都发生在REM睡眠期，它们与此时的肌张力消失和觉醒有关。如果肌张力消失状态“侵入”觉醒状态，就会发生猝倒。如果在觉醒状态下持续保持肌张力消失状态，则会发生睡眠麻痹。觉醒状态下的幻觉或称日间幻觉其实也是与睡眠有关的梦境状态进入了觉醒状态所导致的。而夜间睡眠中断也是发作性昏睡症患者睡眠-觉醒状态界限失控的一种表现。除了猝倒之外，睡眠麻痹与入睡前的幻觉及醒觉前的幻觉都是其它未罹患发作性睡眠症的人群也经常会出现的症状，尤其在缺乏睡眠时更易出现。

我们过去曾经认为发作性昏睡症是一种精神疾病，而且也建立了一套精神动力学理论（其中最主要的理论就是躲避行为理论）来解释发作性昏睡症的种种症状表现，比如猝倒、

睡眠麻痹等等。但是现在我们知道，发作性昏睡症其实是一种因为中枢神经系统紊乱导致的疾病。

发作性昏睡症具有非常明确的遗传病因，有超过90%的发作性昏睡症患者携带HLA-DR2/DQ1基因（现在称为HLA-DR15基因和HLA-DQ6基因），而在正常人群中只有不到30%的人携带该基因。我们现在认为6号染色体DQB1\*0602区域和DQA1\*0102区域编码的DQ6蛋白是发作性昏睡症的分子标志物。不过，DQ6蛋白与发作性昏睡症之间的这种关联在不同的种族之中表现并不一致，这是目前医学界已知的，与疾病相关性最高的HLA连锁现象。发作性昏睡症具有遗传倾向。尽管人们患上发作性昏睡症的比例只有1%~2%，但是这个发病率相比普通人群仍然高出了10倍至40倍。很明显，发作性昏睡症的发病有遗传因素参与，但是这些遗传因素不足以导致发作性昏睡症的发病，同时也不是导致发作性昏睡症的必须条件。

在睡眠相关医学研究领域里最重要、最激动人心的一项发现是通过对于发作性昏睡症进行的动物实验得到的。在试验中我们发现下视丘分泌素1蛋白（hypocretin-1），即食

欲蛋白与发作性昏睡症之间的关系。下视丘分泌素1蛋白是一种神经肽蛋白，它只由下丘脑中的某些细胞分泌产生。经过研究发现，在患有发作性昏睡症的患者大脑中似乎缺乏这些分泌下视丘分泌素1蛋白的神经元细胞，造成这些细胞丢失的原因可能是免疫因素。在HLA DQB1\*0602阳性的患有猝倒型发作性昏睡症的患者大脑脑脊液（CSF）中，下视丘分泌素1蛋白的浓度极低，以至于根本无法检测出。但是在临床上，其它可能需要与发作性昏睡症相鉴别的疾病不会表现出脑脊液缺乏下视丘分泌素1蛋白的情况。这说明，检测患者脑脊液中下视丘分泌素1蛋白的浓度是一种非常有效的确诊发作性昏睡症的方法。

对于发作性昏睡症，我们有很多有效的治疗方法，比如刺激性药物疗法等。现在，我们所发现的下视丘分泌素1蛋白与发作性昏睡症之间的关系也为我们指明了一条新的、更为特异性的治疗途径，同时，也为我们将来研究觉醒-睡眠功能奠定了基础。已经有动物试验证明，系统性地给予下视丘分泌素1蛋白来治疗患有发作性昏睡症的犬，可以有效地减少猝倒的发生率，同时也能恢复试验犬的觉醒-睡眠状态。

## 背景知识框1：我们需要多少睡眠？

每个人每天需要的睡眠量都不相同，通常视自己的遗传背景而异。

虽然平均来说，每个人每晚需要7.5至8个小时的睡眠时间，但其实人们所需要的睡眠时间差异非常大，少的只需要4个小时，长的可以多达10至11个小时。

如果发生下列情况，则说明缺乏睡眠：

1. 在早晨使用闹钟起床。因为如果人的睡眠足够是会在闹钟响之前醒来。
2. 在缺乏刺激的环境中容易睡着。乏味的演讲、昏暗的房间、饱餐之后或长时间开车都会犯困，这就说明我们缺觉了。

判断一个人需要多少睡眠最好的办法是根据他在完全没有外界影响，没有工作、家庭、学习、社交活动等影响的情况下的睡眠情况来判断。

## 2. 失眠症

失眠症是最为多见的一种睡眠障碍。所谓失眠并不是指总睡眠时间不够，而是指患者无法

长时间的保持睡眠状态，无法获得“足够好”的睡眠，机体不能充分地恢复精力以应对第二天的生活、工作和学习需要。虽然有很多情况，比如精神因素、心理因素等都可能会导致失眠的发生，但越来越多的证据表明，失眠可能只是一种自然发生的现象。很多患有失眠症的患者其实并没有任何精神问题或心理问题。不过有证据表明，如果失眠症不给予治疗，有可能会导导致其它精神疾病，比如抑郁或精神性滥用药物等情况。重要的是，失眠与精神疾病之间是一种双向互动的关系，比如抑郁会导致失眠，同时失眠也会导致抑郁。

现在有证据显示，失眠可能就是一种持续的过度觉醒状态。通过客观的日间打盹研究发现，失眠症患者在白天打盹的时间并不比正常人群多。不过，失眠症患者的24小时代谢率要比普通人群高。人们一直以来都认为，慢性失眠症患者可能就是因为过度觉醒紊乱导致他们出现白天的种种症状，以及夜间睡眠质量低下。失眠症患者体内平均促肾上腺皮质激素（ACTH）水平和皮质醇水平都较正常人为高。我们通过脑电图（EEG）功率谱研究发现失眠症患者的觉醒水平较正常人为高，该发现有助于我们了解为什么失眠症患者难以入睡的原因。神经影像学研究也有助于我们认识隐藏在失眠表象背后的生理紊乱机制。

对失眠症患者给予行为疗法治疗（Behavioural treatment，主要包括教育患者养成良好的睡眠习惯、学习放松技巧、采用认识疗法、刺激控制、控制睡眠以及光疗等）效果非常明显，但是治疗需要的时间很长。现在，我们又有了很多药物可供选择。不过非处方药的效果还不是十分确定。通常来说，用于治疗抑郁症的药物都会被用来治疗失眠症，但是我们并没有明显的证据显示抗抑郁药物能够用来治疗与抑郁无关的失眠症。目前，只有两类药物被批准用于治疗失眠症，这两类药物分别是传统的地西洋类药物（benzodiazepines）和新型的非地西洋类药物（non-benzodiazepines）。我们过去都过

高估计了地西洋类药物在治疗失眠症方面的耐药性、药物滥用和依赖上瘾的风险。将药物疗法与行为疗法相结合会是一个非常有效的治疗失眠症的好方法。我们也可以放心使用传统的地西洋类药物，在长达3周多的治疗期间里，传统的地西洋类药物都是安全、有效的。

现在有很多人热衷于使用褪黑激素来帮助人们入睡。褪黑激素是一种由人体松果体分泌的激素，它的分泌受昼夜节律的控制。虽然我们一直都认为褪黑激素是一种“睡眠激素”，但它实际上是一种“黑暗激素”，因为不论是白天活动的动物还是夜间活动的动物，它们体内的褪黑激素都只在夜间分泌。因此，褪黑激素对睡眠的作用并不是一成不变的。在某些情况下褪黑激素可能能起到促进睡眠的作用，比如对于体内褪黑激素水平较低的老年失眠症患者的疗效就比较好，不过有一大部分失眠症患者使用褪黑激素产品是无效的。目前，是否能将褪黑激素作为治疗失眠症的常规用药还需要进行进一步论证。褪黑激素激动剂（Melatonin agonist）被认为具有帮助睡眠的作用。

我们现在了解到了一些在失眠症发病机理中的神经生理学因素，以及治疗失眠症的镇静催眠类药物的药理学作用机制，这些知识对于我们诊断并治疗失眠症来说都具有非常重要的价值。对失眠现象进行神经学方面的进一步研究将对觉醒-睡眠模式和大脑功能的研究起到进一步的推动作用。那些表现出过度觉醒症状的失眠症患者是长期使用镇静催眠类药物的理想试验对象。最近新发现的一些与觉醒-睡眠过程有关的神经递质和神经肽有望可以制成选择性更强的新型促睡眠药物。

## 2.1 不宁腿综合症

不宁腿综合症（Restless legs syndrome, RLS）是导致严重失眠症最为常见的一个病因。不宁腿综合症是一种神经感觉运动紊乱综合症，在普通人群中的发病率约为5%~15%。最初我们将难以言状的、模糊不清的腿部不适

感定义为不宁腿综合症。这种腿部不适感经常出现在患者不活动的时候，尤其是在夜晚入睡时。这种不适的感觉很难用麻木感、麻刺感或疼痛感等常规的词汇来描述，患者通常都会用诸如拉拽感、灼热感、牵引感、蚁爬感、闪烁感和倦怠感等比较少见的感觉对医生进行病情介绍，这说明不宁腿综合症患者的种种不适感都是普通人难以体会到的。如果患者活动一下双腿，这种不适感就会减轻很多。因此，患者会用很多方法来缓解不适，比如踱步、跺脚、摩擦双腿、按压双腿、洗热水澡、涂擦药膏以及热敷双腿等等。虽然这些方法当时很有效，但是如果患者躺下回到床上准备入睡时，这些不适感马上又会“卷土重来”。这种让人坐立不安的感觉具有一定的昼夜节律性，一般多见于午夜时分至凌晨4点之间。除了不宁腿综合症之外，出现频率最高的症状就是因不宁腿综合症所导致的抑郁和焦虑烦躁情绪。

最近的研究发现了一个基因位点，该基因可能能够解释为何不宁腿综合症具有家族遗传倾向。不宁腿综合症多见于怀孕妇女、血液透析患者、腹膜透析患者以及缺铁性贫血患者。由于不宁腿综合症与上述红细胞铁代谢异常之间的联系让我们发现了不宁腿综合症与中枢神经系统内铁代谢异常之间的关系。最近，又有人使用精细的功能神经成像技术发现丘脑、红核和脑干等部位都与不宁腿综合症患者腿部周期性的活动有关。有人用PET方法发现与尾状核和壳核相结合的多巴胺2明显减少。我们还通过经颅的磁力刺激试验发现了导致不宁腿综合症的大脑皮质下起源部位。

研究发现，不宁腿综合症患者对于针刺刺激具有持续的敏感性，但是对于轻微的触碰刺激则不具有这种持续的敏感性，这从一个侧面展现了不宁腿综合症的感觉通路情况，同时也能够解释，为什么使用阿片类制剂（opiate）治疗不宁腿综合症能够有效。

大部分不宁腿综合症患者使用药物治疗都能取得很好的疗效，这些药物包括抗帕金森综合征类药物、苯二氮卓类药物

（benzodiazepines）、阿片类药物和抗惊厥类药物等等。其中多巴胺类的抗帕金森综合征类药物的疗效尤其好。如果进一步研究多巴胺与中枢神经系统铁代谢之间的关系有可能会获得巨大的发现。

### 3. 昼夜节律紊乱

地球上大部分的生物普遍都按照昼夜节律进行生活，这种昼夜节律是由地球的光照周期决定的。植物、动物、甚至单细胞生物等在代谢活性、运动、进食以及其它各种活动中都表现出了昼夜节律性。我们在盲人志愿者中对光照周期对人类生物钟影响的重要性进行了研究。受试者中有1/3的人处于自然环境中；1/3的人处于非自然环境中，但是该环境的周期仍然是24小时；另外1/3的人处于周期超过24小时的环境中。

人们昼夜节律紊乱之后最先出现的症状就是在本该睡着的时候无法入睡，不过一旦睡着之后，睡眠质量就和正常情况下没有区别了，只是睡眠时间会不同。导致这种情况发生的原因是因为昼夜节律被打乱之后，人们的生物钟却还不能及时做出相应的调整来适应新的地球物理学环境。这种觉醒-睡眠周期紊乱情况可以分为两大类，即由于人体生物钟自身机能失调导致的原发性紊乱和由于环境因素影响了生物钟功能而导致的继发性紊乱。时差综合征和轮班等情况下发生的觉醒-睡眠紊乱都属于继发性紊乱，这些致病原因通过简单的问诊很快就能确定。相比之下，原发性觉醒-睡眠紊乱就比较难以诊断，因为它会呈现出很多其它类型的睡眠紊乱疾病，比如睡眠过度、失眠、镇静催眠类药物或兴奋剂类药物成瘾以及其它一些精神症状。

到目前为止，也只有科研领域的工作人员才对昼夜节律紊乱现象表现出兴趣，因为我们一直都还没有发现有效的治疗方法。不过令人高兴的是，现在终于取得了突破，我们现在有

了更准确的诊断方法和更有效的治疗措施来帮助那些长期遭受昼夜节律紊乱困扰的人们。目前最主要的治疗措施是时间疗法和光照疗法。除此之外，也出现了一些新型的药物。

所谓时间疗法就是让患者在一段“自由时间”里按照既定的睡眠时间表来安排睡眠。患者每天入睡的时间都要提前或推后几个小时，睡眠的时间也必须严格按照既定的时间表来执行，直至最后能将入睡时间调整到预定的时间点，同时，也能保证预定的睡眠时间。用这种疗法需要患者进行一段时间（若干天）的持续治疗，而且必须保证治疗室足够的安静与黑暗，否则无法在白天进行治疗。

所谓光照疗法就是让患者处于光亮环境中，按照既定的时间和周期（该周期是依照人体觉醒-睡眠节律而设计的）进行光照治疗，该方法对调节患者的生物钟比较有效。非常适合用于治疗昼夜节律失调的患者。光照疗法的治疗时间和周期视每名患者个人情况的不同而有所差异。在实施治疗时，患者坐在离光源一定距离的地方，这段距离能保证患者接收到2500勒克司（lux）的光照射量。光照疗法调节人体昼夜节律的能力视光照的强度、波长、光照进行的时间以及照射时间长度等因素而定。经过光照疗法治疗之后，一旦达到了预期的目的，比如患者能够获得足够的睡眠时间之后，还必须继续维持治疗。有关光照疗法，我们在临床工作中还有很多地方不明白，需要继续研究、探索，以便更好地掌握该疗法的各种变量，让光照疗法能够尽最大限度地帮助患者。

### 3.1 睡眠相位后移症候群

患有睡眠相位后移症候群疾病（Delayed sleep syndrome, DSPS）的患者表现为睡得比普通人晚，同时起得也比普通人晚。他们都无法在普通人的入睡时间睡着。我们可以将这种疾病理解为该入睡时患有失眠症，而该醒来时又患有睡眠过度症。睡眠相位后移症候群是最为常见的一种原发性昼夜节律紊乱性疾病，患者患上此病可能有部分原因是因为不断增多的夜间工作和生活等。比如大学生都习惯在凌晨

2点之后才睡觉，但是到了早上8点该上课的时候又都起不来，这就是一个明证。即使早上起来了，在课堂上仍然也会打盹。不过如果让这些学生们睡到自然醒，他们就会非常精神，一整天再也不会打盹了。面对这种患者，时间疗法、光照疗法和药物疗法相结合可能会奏效。不过让人遗憾的是治疗不能中断，一旦治疗中断，患者的生物钟又会“变慢”。

### 3.2 睡眠时相提前综合征

患有睡眠时相提前综合征疾病（Advanced sleep-phase syndrome, ASPS）的患者刚好与患有睡眠相位后移症候群疾病的患者相反，他们睡得比普通人早，醒的也比普通人早，入睡和醒来都比普通人提前了好几个小时。这些患者在大家都还没有睡着的时候表现的好像患了睡眠过度症，而大家都已经睡着时，他们又好像患上了失眠症。这些患者因为要睡觉，所以夜间都无法进行什么活动。而他们在凌晨醒来的表现又经常被误诊为抑郁症的表现。在夜晚给予这些患者一定时间的光照疗法有助于推迟他们的生物钟。

其它发病率不那么高的昼夜节律紊乱还包括非24小时的觉醒-睡眠模式和不规律的觉醒-睡眠模式等。

现在我们已经发现了与上述睡眠相位后移症候群和睡眠时相提前综合征相关的基因，这说明这两种疾病也都具有先天遗传的倾向。

我们管那些能够调节人体生物节律的药物叫做时相药（chronobiotics）。其中最具有前途的药物就是褪黑素。褪黑素是由人松果体分泌的，而且它的分泌是受人体觉醒-睡眠调控的，并且与皮质激素分泌的昼夜节律相关。我们可以根据褪黑素的分泌情况来间接了解人体的睡眠情况。褪黑素很有可能在人体生物节律控制中起到非常重要的作用。因为有证据显示，使用外源性褪黑素可以改变人体的生物节律。

昼夜节律紊乱现象非常常见，它可能会给我们的生活学习和工作造成很大的影响，因此我们亟需疗效确切的时相药物。

## 4. 异态睡眠

异态睡眠患者会在睡眠过程中出现令人不愉快的或者非本人意愿的行为，或者会经历一些只在睡眠过程中才会体验到的情况。一开始，人们只是把这些异态睡眠的种种表现理解为单独的一个个现象或症状，因此经常会将异态睡眠患者误诊为精神病患者。不过现在我们已经清楚，异态睡眠不是一种症状，而是涵盖了很多种各不相同的睡眠紊乱情况的疾病，这些疾病中有很大一部分都是能够得到彻底诊治的。最常见的异态睡眠疾病是一种睡眠状态分离型疾病，即患者在睡眠状态下可以同时混杂觉醒状态和NREM睡眠状态，此时患者表现为唤醒障碍，例如梦游症或夜惊症；还可以同时混杂觉醒状态和REM睡眠状态，即REM睡眠行为紊乱。异态睡眠症会导致“惊人的”临床表现，这些临床表现都是大脑在各个睡眠状态之间“重组”时发生的，因此这些临床表现也都主要发生在各个睡眠状态互相转换的时候。

考虑到人体神经网络的庞杂性，考虑到存在数量众多的神经递质以及其它与睡眠状态相关的各种物质，考虑到在觉醒-睡眠周期中各种睡眠状态之间会经常进行转换，我们很难相信，人体居然能在睡眠状态调控过程中极少出错。除了睡眠状态分离（即两种状态互相重叠甚至同时出现）所表现出的症状之外，可能还存在其它的潜在生理学现象，这些现象一起导致患者在睡眠过程中出现种种复杂的行为。这些生理学现象包括在睡眠过程中运动中枢系统激活现象；睡眠惯性现象，即患者从睡眠状态被唤醒转换至觉醒状态时会有一段不清醒的时间，此时患者缺乏定向能力；还有睡眠状态不稳现象，即患者在睡眠与觉醒状态之间不停转换的现象。

异态睡眠通常都是由于睡眠状态混杂所致，这也说明觉醒状态和睡眠状态并不是相互完全分割的两种状态，同时证明睡眠并不是一种全脑现象。

### 4.1 NREM睡眠期异态睡眠

对于NREM睡眠期异态睡眠患者来说给人印象最深刻的，同时也是最常见的症状就是他们的唤醒机制紊乱，往往会在NREM睡眠期（即第III期和第IV期睡眠）醒来，因此也就经常在睡眠过程的头1/3时间段醒来，但绝少在打盹时容易醒来。NREM睡眠期异态睡眠多见于儿童，随着年龄的增长，发病情况会逐渐减少。

唤醒机制紊乱可以由发热性疾病、饮酒、缺乏睡眠、体力活动、情绪问题或者药物等多种因素导致。不过上述这些因素只能是起到诱因的作用，它们可以诱使易感人群发病，而不是直接的致病原因。如果到了青春期甚至成年之后仍然有NREM异态睡眠的症状，经常就会被误诊为精神疾病。对患者进行仔细的临床检查和诊断是可以区分出到底是精神问题还是心理问题的。

唤醒机制障碍包括觉醒混淆、梦游、夜惊等等。还有一些患者会在睡着后进食或者睡着后进行性行为。

#### 4.1.1 觉醒混淆

我们经常看到小孩子出现觉醒混淆现象，具体表现为在床上活动，有时还会表现出无法控制的大哭大闹。睡眠性酩酊状态也是一种觉醒混淆。觉醒混淆在成年人中的发生率大约为4%。

#### 4.1.2 梦游症

梦游症多见于儿童，发病率为1%~17%，集中见于11岁~12岁年龄段，在成年人中的发生率为4%，远高于我们通常所认为的发生率。梦游过程既可以平静，也可以激动，表现的复杂程度与持续时间也都不尽相同（图2）。



图2 图示梦游症。一名年龄为23岁的年轻女性梦游的全过程。包括她从躺下进入深睡状态（NREM睡眠期）到醒来、站起、下床走动直至回床睡觉的全过程。

### 4.1.3 夜惊症

夜惊症是最为戏剧性的一种唤醒障碍。通常一开始会发出令人毛骨悚然的尖叫，患者表现出极度恐慌，随后会不断地重复某种动作，比如敲打墙壁、在卧室里四处奔跑或者跑出卧室，患者可能会因此受到身体伤害。夜惊症最典型的特点就是患者无法被安抚，任何安抚的企图都不会奏效，而且有可能会加重患者的病情。通常情况下患者事后完全记不起自己干过什么，不过也有部分患者会记起部分情况。夜惊症患者这种内在的自我唤醒状态和外在的无法唤醒状态形成了一种矛盾。和梦游症一样，夜惊症在成人中的发病率也远高于我们一般所预期的，达到了3%。虽然在大多数情况下夜惊症的行为都不太暴力，但是还是会有暴力行为出现的可能（图3）。这会给自身、他人乃至周围环境造成伤害。对夜惊症可以采用再抚慰疗法（reassurance）、行为疗法或药物疗法。



图3 图示睡惊症的全过程。—24岁男性患者长期遭受严重的睡惊症困扰，而且病情不断加重。在录像中我们可以看到患者突然从慢波NREM睡眠期中醒来，没有任何预兆。这就是一种典型的睡惊症的表现。

### 4.2 REM睡眠期异态睡眠

被研究得最充分，也是最常见的一种REM睡眠期异态睡眠是REM期睡眠行为紊乱症（RBD），也叫做做梦期睡眠行为紊乱症。患有RBD的患者不会表现出躯体肌张力下降这一REM睡眠期的特征，因此患者在做梦时也会做出相应的动作，有时暴力性的动作会导致严重的后果（图4）。图5展现的是患有RBD的患者在REM睡眠期里出现了躯体活动。



图4 REM睡眠期行为紊乱。图中所示的是以老年男性RBD患者的睡眠录像节选画面。他在REM睡眠期梦到了厮打场面，因此做出了击打动作。

到目前为止，所有有报道的RBD病例的临床特征都惊人地相似。最常见的症状就是做梦的同时伴有肢体动作。这些肢体动作会致人受伤，比如形成瘀斑、撕裂伤甚至骨折等等。有些患者会采取一些自我保护措施，比如将自己绑在床上，使用睡袋，或者睡在只有一个床垫的空屋子里等等。RBD患者这种能致自己或同床夫妻受伤的特性引起了法医学家的兴趣和关注。据统计，RBD患者有两项明显的统计学特征。第一，RBD患者几乎都是男性，男性患者占比高达90%；第二，发病年龄多在50岁之后。慢性RBD患者通常都会先表现出长时间的前驱症状。人

类RBD病情可以分为急性RBD和慢性RBD两种类型。急性RBD通常都是由于某些药物的副作用所致，这些药物中大部分都是抗抑郁药物，尤其是特异性5-羟色胺重摄取抑制剂（SSRIs）致急性RBD的副作用最强。

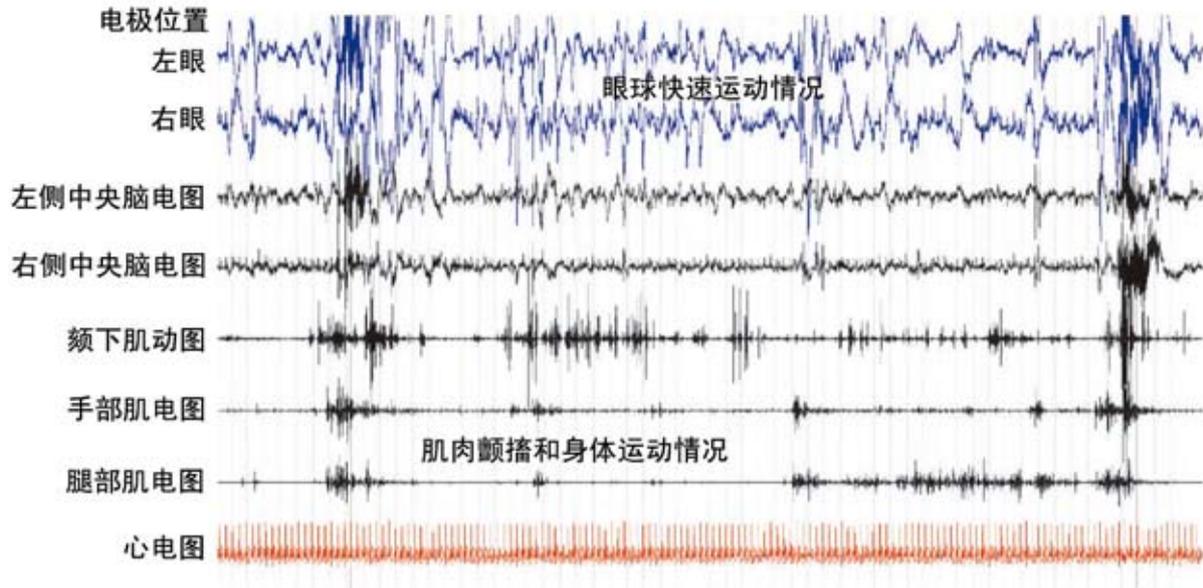


图5 RBD患者在REM睡眠期人体肌张力未消失。注意图中REM睡眠期中明显的肌肉活动和身体活动信号，此时经常伴有随意肌麻痹现象。

慢性RBD则既可以是原发性疾病，也可以继发于其它神经系统疾病。慢性RBD最引人注意的地方是它与神经变性疾病的关系。尤其是与共核蛋白病（synucleinopathies），例如帕金森氏病（Parkinson's disease）、多系统萎缩（multiple system atrophy）和莱维小体病痴呆（dementia with Lewy body disease）等疾病的关系最为密切。

RBD疾病可能只是上述这些疾病的首发症状，在RBD发病10年之后，上述这些神经变性疾病才会陆续表露出来。因为我们对RBD患者进行了跟踪调查，因此发现其中很多患者后来都患上了神经变性疾病。有人建议应该将原发性RBD一词改为隐源性（cryptogenic）RBD。由于RBD与神经变性疾病之间具有这种联系，因此有人借助神经系统成像和脑血流量等研究手段来研究RBD疾病。这种结合了临床表现与神经成像技术的研究方法毫无疑问会让我们对人体大脑功能和睡眠觉醒机制有更深入的了解。RBD能预示将来患上帕金森氏病的风险，因此我们就应该发现RBD后及早应用能预防帕金森氏病的神经保护药物。发作性睡眠和RBD都是因为睡眠状态界限紊乱造成的，因此同时患有这两种疾病的人数比较多也就不奇怪了。同时用于治疗发作性睡眠患者猝倒的药物，比如抗抑郁药物、SSRI类药物、单胺氧化抑制剂等药物都会诱发或加重RBD病情。

幸运的是，苯二氮卓类药物氯硝西洋（clonazepam）治疗RBD的疗效非常好。不过其中的作用机制我们暂时还不清楚。

普通正常人群有时也会经历一些稀奇古怪的睡眠相关事件，不过我们通常都不会对这些事件进行进一步的关注。但我们应该对那些睡眠中发生的肢体活动，尤其是暴力性肢体活动给予足够的关注。这些肢体行为可能会具有法医价值。

## 5. 未来的发展研究方向

目前，有关睡眠机制的基础生理学研究 and 临床药理学研究都在飞速发展。我们从对昆虫和动物睡眠的研究中了解到的知识都能用于对人体睡眠紊乱疾病的临床诊治。比如，我们已经在转基因小鼠阿尔茨海默氏症动物模型和转基因小鼠亨廷顿氏病动物模型中发现了睡眠和昼夜节律异常现象。再比如我们发现了RBD和神经变性疾病之间的关系，以及朊病毒病，比如亚急性海绵状脑病（Creutzfeldt–Jakob）、致命性家族性失眠症（fatal familial insomnia）以及牛海绵状脑病（bovine encephalopathy）等与睡眠的关系。研究发现，很多觉醒-睡眠障碍都与基因有关。通过对果蝇的研究我们正越来越多地了解遗传因素对睡眠的影响，比如对睡眠时间和入睡时刻的影响。此外，我们发现的种种睡眠障碍现象反过来也会促进基础研究的发展。将基础研究与临床研究紧密结合起来是一条非常有前景的研究方向。

原文检索：

Mark W. Mahowald and Carlos H. Schenck.(2005) Insights from studying human sleep Disorders, *Nature*, 437:1279-1285.

 筱玥/编译

## 六、梦境的记忆源头是什么？

自弗洛伊德学派创立以来，几乎所有的心理学者都认为梦境是对人们日常生活中出现的人物、地点、活动以致情感等事件的一种反映，不过由于梦境都太过支离破碎，所以它们毫无预见性可言。人们对于如何将日常生活记忆片段反映到梦境中的机制还不了解，不过最近有一项关注梦境、记忆和人大脑海马区之间关联的研究，提供了一种新的学说来解释人为何做梦、何时做梦以及如何做梦。

人类为何夜间会做梦？这一直以来都是一个难以解释而又十分奇妙的现象。人为何会做梦？做梦对人类有什么作用吗？这背后是否存在某种脑部生理机制？这一系列问题一直都是学术界争论的焦点。本文将向读者介绍几种新的研究方法，借助这些科研手段，研究人员将有望解决上述种种问题。这些方法都着重于研究人类日常生活中的情景记忆在经过了很长时间之后是如何得到强化的，在梦境中人类又是如何对这些记忆片段进行“修正”的（知识框1）。虽然梦境比较真实地反映了现实生活中的一些状态，但实际上梦境中的“现实”都是经过人类大脑“修正”的。

### 1. 记忆是产生梦境的关键

虽然弗洛伊德当时并不知道情景记忆这个概念，但他同样也认为这种记忆是梦境产生的。不过，他使用的是“白日遗思”（也称白昼残留印像，指的是梦中残留的白天经验的痕迹）这