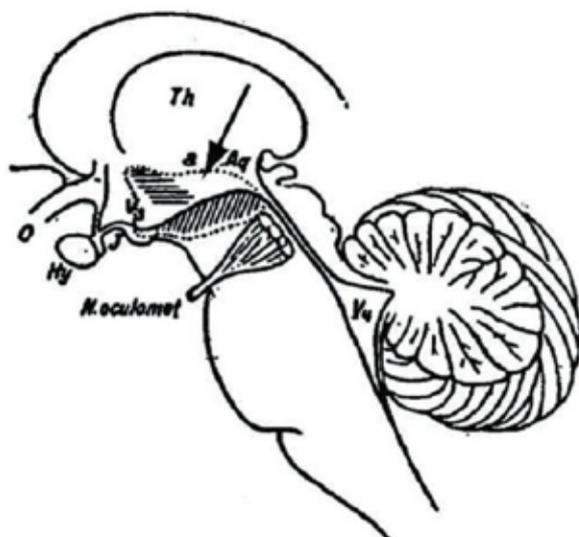


二、下丘脑对人体睡眠和昼夜节律的调控机制研究

最近10年，人们取得了一系列的科研成果，不断发现了新的、能够控制人体睡眠与觉醒昼夜节律的大脑神经元调控回路和神经递质。但是，我们需要依赖能够激活丘脑和大脑皮层的细胞群所构成的神经网络发挥作用，才能从睡梦中醒来。在人体下丘脑中有一个开关，它能够在我们睡着时关闭这种唤醒机制。还有一些其它的下丘脑神经元能够起到稳定唤醒开关的作用。如果缺乏这些神经元我们就会出现调控紊乱，出现诸如昏睡病一类的异常情况。我们取得的这些科研成果帮助我们弄清了各种药物是如何对我们人体的睡眠和觉醒施加影响的，也告诉了我们，人类是如何在环境因素的作用下形成睡眠昼夜节律这种最佳、最能适应环境的生存模式的。



1916年，维也纳神经学家Baron Constantin von Economo男爵开始接诊一些新型脑炎病人，这种新型脑炎只会特异性地影响人体大脑中负责掌管睡眠和觉醒过程的区域。最终，人们把这种脑炎命名为昏睡性脑炎（encephalitis lethargica），或者叫做von Economo昏睡病（von Economo's sleeping sickness）。该病在上世纪20年代横扫了欧洲和北美洲，但是到上世纪30年代末却近乎绝迹，从那以后只有散发病例和疑似病例的报道。虽然我们从未发现导致昏睡性脑炎的致病病毒，但是von Economo男爵却发现了患者大脑中的受损区域（图1），正是这些区域受损，患者才表现出睡眠紊乱症状。直到最近10年，我们才发现von Economo男爵当年的研究成果竟然如此精准，大脑中调控睡眠-觉醒过程的关键区域正是当年他发现的那个部位。

本文我们将对与能够调控人体睡眠-觉醒过程的大脑神经元调控回路相关的最新研究进展进行一个简要的介绍，包括脑干细胞群研究进展、下丘脑细胞群研究进展和基底前脑（BF）细胞群的研究进展等。这些部位都是唤醒大脑皮层和丘脑的上行激活系统中重要的组成部位。在人体熟睡时，这些神经元的活性都被含有 γ -氨基丁酸（GABA）的神经元抑制了。在这些GABA神经元中，腹外侧视前核（VLPO）似乎扮演了重要的角色。睡眠唤醒机制和入睡机制之间发生的相互抑制作用最终形成了睡眠-觉醒开关，来调控入睡与觉醒这两个截然相反的状态。我们研究了外侧下丘脑（LHA）中的食欲蛋白（Orexin）神经元对睡眠-觉醒开关的稳定作用，以及缺失这些神经元后为何会导致昏睡病的发病机制。我们还研究了基本动机对睡眠调控系统的影响，包括睡眠的稳态控制机制、形成睡眠-觉醒周期的昼夜节律调控机制和对外界环境变化作出相应适应的变构调控机制。该神经元回路系统内发生的相互作用有望解释各种药物对睡眠和觉醒的影响机制。

图1 von Economo男爵当年的手稿图。图中标明了大脑中病损发生的确切部位（图中斜线所示区域）。这个部位正是脑干与前脑的连接部位，如果该部位受损，则会导致睡眠时间延长。图中水平线条所示区域位于下丘脑前部，该区域受损则会引起觉醒时间延长。图中箭头所指部位为上述两区域中间部位，包括后外侧下丘脑。von Economo男爵认为该部位受损是导致昏睡病的原因。

1. 上行激活系统使我们从睡梦中醒来

von Economo 昏睡性脑炎患者大部分都会表现出睡眠过度。他们平均一天都会昏睡20个小时以上，只在需要吃饭和喝水时才会醒来。不过，这些患者的认知能力还是完好的，只是每次醒来之后很快就又会睡着，在完全康复之前这种情况会持续好几个星期。von Economo 男爵发现，这些病人毫无例外地全都在中脑和间脑连接处出现了病损。因此他断定，在脑中肯定存在一个上行激活系统来唤醒大脑皮质（图1）。在第二次世界大战结束之后的几年里，Moruzzi 和Magoun等科研人员发现，上行激活系统起始于脑桥尾侧并上行穿过中脑网状结构。至此，上行激活系统的概念才被大家广为接受。

科研人员在上世纪七、八十年代进行了大量研究，最终弄清楚了上行激活系统的信号通路（图2）。其中最重大的发现就是了解了上行激活系统实际上是由我们已知的含有某些神经递质的细胞群所组成的（知识框1）。

知识框1：上行激活系统信号通路主要由两条通路组成

第一条通路：上行到丘脑，负责激活丘脑中继神经元。

这些中继神经元是信息传递到大脑皮层的中继站，功能非常重要。这条上行通路主要源自上位脑干（upper brainstem）部位的乙酰胆碱能神经元（ACh），这些乙酰胆碱能神经元主要位于脑桥脚（PPT）和被盖背外侧核（LDT）处。在人体处于觉醒状态和REM睡眠期时，这两个部位的神经元能很快被激活，REM睡眠期也正是大脑皮质活化，人体丧失肌张力并做梦的时候。到了NREM睡眠期，PPT/LDT部位的神经元活性降低，同时大脑皮层的活动也减少。这些乙酰胆碱能神经元上行输入到网状核的信号非常重要，这是因为网状核正好位于丘脑中继核团与大脑皮层之间，它在丘脑中继核团与大脑皮层之间起到了一种“门”的作用，这种门控作用对调节觉醒非常重要。另外一些上行传导的源起细胞在脑干内的分布则要广泛得多，这条通路主要指向丘脑中线核和髓板内核，这些细胞核团的分布部位包括网状结构、PPT/LDT以及单胺能系统和臂旁核。另外有人认为丘脑中线核和髓板内核也参与了皮质唤醒过程。

第二条通路：不通过丘脑，而是激活外侧下丘脑部和基底前脑处的神经元细胞，进而激活大脑皮质细胞。

该通路起自上位脑干和下丘脑尾部里的单胺能神经元细胞，包括包含组胺（His）的结节乳头体核（TMN）细胞、包含多巴胺（DA）的A10细胞、包含5-羟色胺（5-HT）的中缝背核（DR）和正中脊核（median raphe nuclei）细胞，以及包含去甲肾上腺素（NA）的蓝斑（LC）细胞。该信号通路还接受含有食欲蛋白或黑色素聚集激素（MCH）的外侧下丘脑（LHA）肽能神经元的信号，以及含有乙酰胆碱或GABA的基底前脑（BF）处神经元细胞的信息。如果该通路受损，尤其是在外侧下丘脑和中脑背侧受损，则会造成长时间的昏睡甚至昏迷。每一个参与该信号通路的单胺能神经元核团内的神经元细胞在觉醒时都能很快被激活，在NREM睡眠期活性降低，而到了REM睡眠期则完全丧失活性。在外侧下丘脑部位的食欲蛋白神经元也是在觉醒期被激活，但是黑色素聚集激素神经元则是在REM睡眠期被激活。很多基底前脑神经元，包括大部分胆碱能神经元则无论是在觉醒期还是在REM睡眠期都处于活化状态。

对上行激活系统的功能和解剖学基础有了一定了解后，就自然不会对von Economo男爵的发现表示惊奇了，因为他所发现的位于中脑和前脑连接处的病损正好阻断了上行激活通路，从而导致患者出现长期昏睡。

2. 下丘脑视前区腹外侧部细胞能促进睡眠

Von Economo男爵的第二项主要发现则是在昏睡性脑炎患者中发现的一小部分“异类”。这些人表现出来的不是昏睡不醒，而是失眠，或者每天只睡几个小时。这些患者虽然都非常疲惫，但就是难以入睡，或者睡着后很快就会醒来。这些人的基底神经节（basal ganglia）和下丘脑前部（anterior hypothalamus）出现病损。后来有人在动物试验中发现，下丘脑外侧视叶前区（lateral preoptic area）如果受损，动物也会表现出同样的失眠症状。

在上世纪八、九十年代，科研人员开始研究单胺能神经元细胞接受到的信号，这些神经元核团可能与睡眠有关。结果发现在这些神经核团中有一类细胞叫做VLPO细胞，它们能够广泛地向组成上行激活通路的下丘脑和脑干细胞发送信息（图3）。VLPO神经元细胞含有抑制性神经递质促生长激素神经肽（Gal）和GABA，它们在人体入睡时会首先被激活。这些细胞聚集在一起形成细胞核团，同时也会弥散到其它地方。

这些研究成果都表明，VLPO细胞受损可能就是导致当年von Economo男爵所发现的那些奇怪病人难以入睡的真正原因。动物试验研究发现，VLPO细胞受损会明显减少REM睡眠和NREM睡眠，降低比例超过50%。VLPO细胞核团受损后最早波及的是NREM睡眠，不过弥散VLPO细胞受损最先影响到的则是REM睡眠。这些弥散VLPO细胞主要负责VLPO细胞与LC和DR区域之间的联络，有人认为这是调控REM睡眠的一项重要机制。相反，VLPO核团细胞主要支配组胺能神经元细胞，这些组胺能神经元细胞在觉醒和NREM睡眠两种状态互换的过程中也起到了重要作用。

VLPO细胞也接受各个单胺能神经系统的传入信号。去甲肾上腺素（noradrenaline）和5-HT等都能抑制VLPO神经元的活性。VLPO神经元不具备组胺受体，但TMN也含有GABA神经递质，GABA同样也能抑制VLPO神经元；其它肽类神经递质，例如促生长激素神经肽（galanin）和内啡肽（endomorphin）等也同样具有抑制VLPO神经元的活性。因此，VLPO神经元细胞在人体入睡后在抑制其它觉醒神经细胞的同时反过来也会受到这些细胞的抑制（图4）。

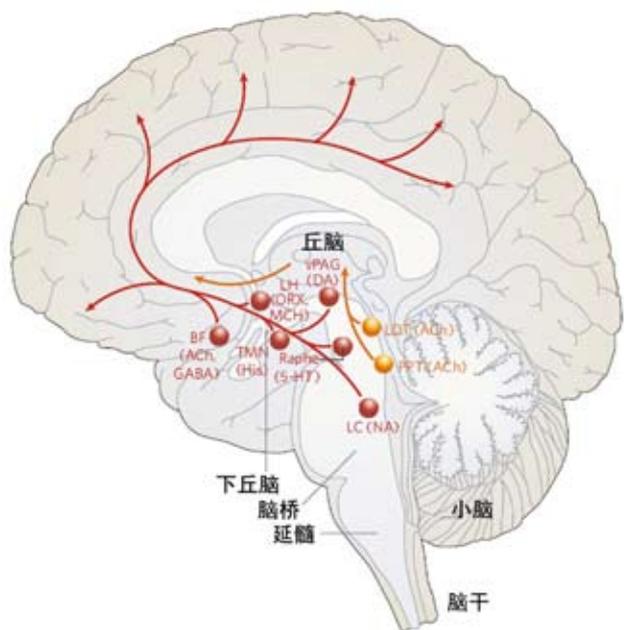


图2 图示标明了上行激活通路中的重要组成部分。图中黄色表示第一条上行激活通路，该通路激活了丘脑-大脑皮层通路。图中红色所示为第二条上行激活通路，该通路激活大脑皮层，促进大脑对丘脑上传来的信息进行处理。上述这两条上行激活信号通路都必须经过von Economo男爵所标明的脑干与前脑之间的连接处，正是该部位受损才导致患者长期昏睡不醒。

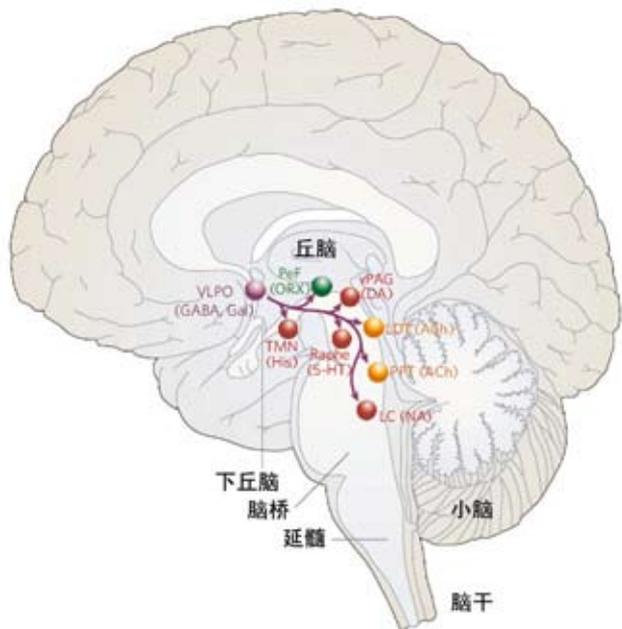


图3 图示标明了VLPO区域神经元细胞与上行激活通路细胞之间的投射关系。图中红色的表示单胺能神经元细胞核团，比如TMN、A10细胞核团、脊细胞核团（raphe cell groups）和LC细胞核团等。绿色的表示LHA核团，包括穹隆周区（PeF）神经元、ORX蛋白神经元、ACh（黄色）中间神经元、PPT神经元和LDT神经元。需要提醒读者注意的是，VLPO神经元正好位于von Economo当年划出的导致患者失眠的下丘脑前部病损区域内。

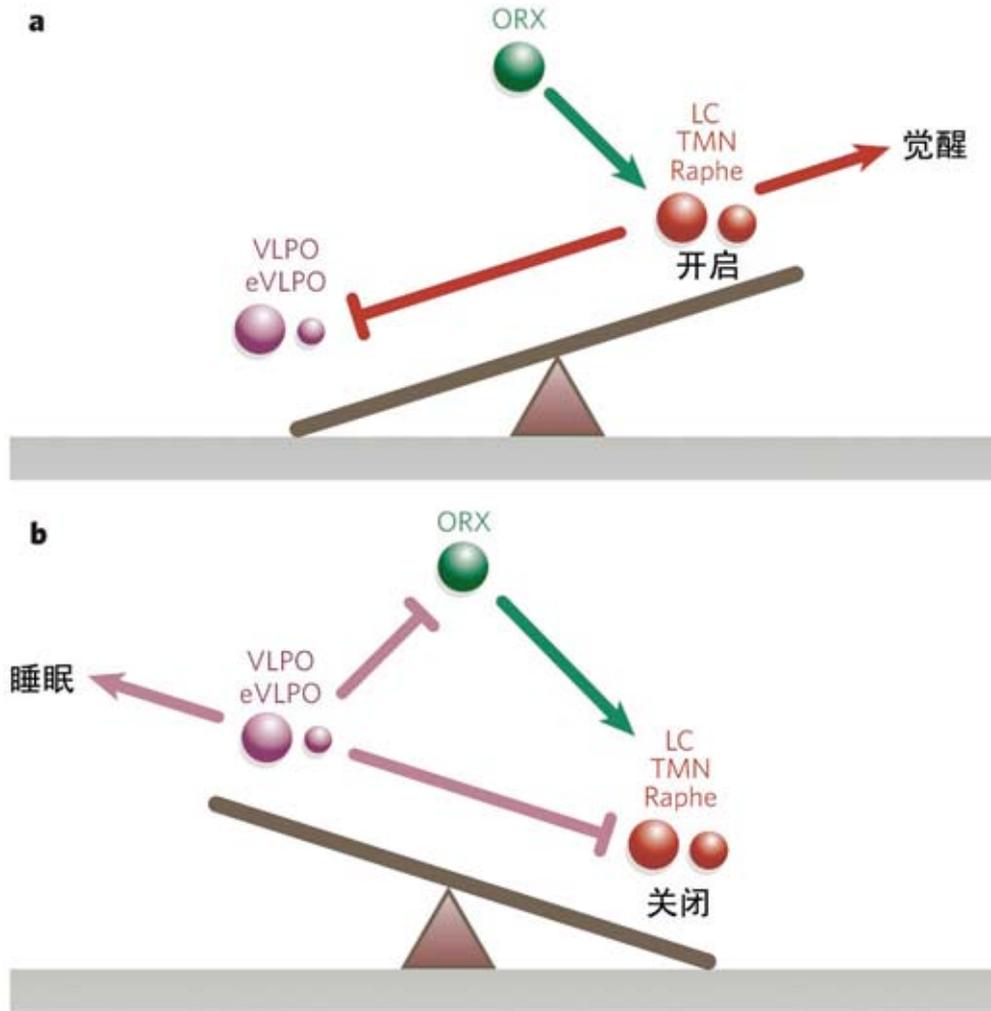


图4 触发开关模式示意图。在a所示觉醒状态下，图中红色的单胺能神经元抑制了VLPO（紫色），因此减轻了单胺能神经元本身以及ORX蛋白神经元（绿色）的被抑制情况。因为VLPO神经元细胞缺乏ORX蛋白受体，因此ORX蛋白神经元没有直接抑制VLPO神经元，而是通过加强单胺能神经元的作用来发挥功效的。在b所示睡眠状态下，VLPO神经元的活化抑制了单胺能神经元，因此也就减轻了VLPO神经元被抑制的程度。同时，ORX蛋白神经元也被抑制，这进一步削弱了单胺能神经元的活性。VLPO神经元与单胺能神经元之间这种直接的相互抑制作用形成了一个典型的触发开关，这种触发开关非常不稳定，能够迅速改变“开、关状态”。ORX蛋白神经元能够起到稳定该开关的作用。

3. 触发开关

上述这种由两种互相抑制系统组成的回路调控机制实际上构成了一个自我增强型环路，即该系统内其中一方的活性增强会抑制另一方的活性，这样就取消了对方的抑制作用，更加加强了自己的活性。在电子工程学里我们把这种回路称作“触发开关（flip-flop switch）”，利用这种开关可以获得分离的、快速变化的电路状态。触发回路（Flip-flop circuits）不太容易形成过度状态，因为一旦某一方压过了另一方，开关就会倒向“获胜”的那一方。所以，这种

“触发开关”模型可以帮助我们解释为什么人类只有睡着与醒来这两种状态，而且这两种状态之间的转换是如此的迅速，不论是人类还是动物，每天花在入睡和醒来这种中间状态上的时间连全天24小时的1%都不到（图4）。这种迅速转换的机制对我们的生存非常重要，任何动物如果该机制受损，既不能保证良好的睡眠，也无法在白天完成各种活动。

不过，这种“触发开关”也会造成一些小麻烦。比如，如果出现某种情况使得其中的一方出现一点小优势，那么也会立即形成绝对性压倒优势，这就会造成麻烦，比如在开车时突然睡着等。有趣的是，数学模型发现，如果触发开关回路中的任何一方活性减弱，自我稳定程序就会发挥作用，维持回路的稳定状态。结果就是不论是哪一方活性减弱，都是中间状态增多，不论在睡眠状态还是在觉醒状态都是如此。这一点在VLPO细胞受损的动物体内尤其明显，这些动物睡着的次数相比正常动物要多出两倍，同样，睡着后醒来的次数也会增多，结果每次睡眠的时间显著减少，只有正常动物的1/4，换句话说就是在睡着后会容易醒来，而醒来后很难再次入睡。这些动物就和 von Economo 男爵当年的病人一样，非常疲惫，睡眠时间很短，只能间断地入睡一小会。有趣的是，老年人也会出现这些现象，可能只是程度没有 von Economo 脑炎病人那么严重而已。不过我们已经发现，随着年龄的增大，我们会逐渐失去一些 VLPO 细胞。

4. 食欲蛋白、下丘脑分泌素神经元和稳定性

在昏睡性脑炎肆虐过后的那几年里，有好几个知名的医生，比如美国费城的 Spiller 和英国伦敦的 Wilson，他们又都发现了好多昏睡病病例。这种所谓的昏睡病是一种原因不明的疾病，患者整日嗜睡，甚至在情绪波动时会丧失肌张力，导致猝倒。Wilson 医生认为这些昏睡

病患者中肯定有一部分是昏睡性脑炎的后遗症患者，von Economo 也认为昏睡病可能是下丘脑后部受损导致的。

1998年，有两个科研小组同时发现了两种非常相关的神经肽，一种命名为 ORX 蛋白，另一种命名为下丘脑分泌素（hypocretin）。这些神经肽分别是由后外侧下丘脑部位的两种神经元细胞分泌的。一年之后，又有两个科研小组几乎同时发现，如果缺乏 ORX 蛋白或 ORX 蛋白 2 型受体，就会导致试验动物表现出昏睡病的症状。2000 年又有人报道，患有昏睡病的患者体内 ORX 蛋白神经元细胞数量较正常人偏少，脑脊液中的 ORX 蛋白含量也偏低。这样，只用了很短的一段时间，研究人员就解开了这个难解之谜。

有趣的是，很少有昏睡病患者会发生 ORX 蛋白配体或受体基因突变的现象。大部分发作性睡眠症（narcoleptics）患者都是在 20 多岁、30 多岁的年龄才发病，而这部分患者体内明显缺乏 ORX 蛋白神经元，不过这些神经元周围的 MCH 神经元则不受影响。我们认为造成这种情况的原因中可能包含自身免疫性因素，虽然目前还缺乏相关的证据来支持该观点，但自身免疫性因素的确是造成神经变性的一个重要因素。另一些下丘脑后外侧区神经元发生病变的患者，他们的致病原因则是多种多样的，这些原因包括 von Economo 和 Wilson 他们报道的原因或者是某些后天获得性原因等等。

ORX 蛋白神经元主要是在觉醒状态下被激活，尤其在活动状态下更是如此，动物在主动搜索周围环境时这些 ORX 蛋白神经元就被大量激活。这些神经元细胞也能上行投射到大脑皮层相应部位，同时也可以与上行激活系统中的单胺能神经元细胞及胆碱能神经元细胞建立下行投射联系。在 ORX 蛋白神经元与 VLPO 神经元之间也存在双向投射关系，但是 VLPO 神经元细胞上并没有 ORX 蛋白受体。因此，ORX 蛋白神经元强化了上行激活信号通路的作用，不过它们似乎并非通过直接抑制 VLPO 神经元细胞来发挥这种作用（图4）。这种非对称的关系有助于稳定触发开关，就好像有一

个手指放在开关上，随时防止在睡眠过程中非正常的醒来。由于持续的觉醒状态导致能够促使睡眠的稳态调控信号增多，于是就能诱发睡眠。发作性睡眠症患者和实验动物都缺乏这种调控机制，看起来它们的触发开关似乎都很不稳定。发作性睡眠症患者和实验动物其实并不比正常人睡眠的时间更多，只不过它们就像触发开关模型中描述的那样，在白天非常容易睡着，而在晚上又非常容易从睡梦中醒来。

5. 睡眠的调节机制

5.1 睡眠的稳态调节机制

虽然我们还不清楚睡眠的目的是什么，但它肯定有助于大脑活力的恢复。人体内其它的稳态调节系统，比如体温调节系统，会在体温受到扰动偏离设定温度时发挥作用，将体温调节到设定温度。同样，睡眠稳态调节系统也会在睡眠受到干扰时发挥作用，如果因为某些原因导致睡眠时间减少，睡眠稳态调节系统一定会让人体把这些“缺觉”给补齐的。Borbely等人提出了一个睡眠调节干扰模型，该模型包括睡眠稳态调节和昼夜节律调节两部分。稳态调节系统会在人体觉醒时间过长时不断积累信号，从而提醒我们该睡觉了；而在睡眠过程中则不断减少这些信号。NREM睡眠和REM睡眠似乎具有不同的稳态调节机制，在睡眠时间不够的情况下，NREM睡眠总是最先被补足的。

我们现在对这种睡眠稳态调节的具体作用机制还不清楚，比如VLPO神经元系统，它们在人体缺觉时的活性并不会升高，即没有积累“催促”人体入睡的信号，直至我们入睡为止。不过，我们入睡之后这些细胞的活性马上升高，速度比正常情况下大2倍，说明这些细胞实际上还是受到了睡眠稳态调节系统的影响。

阿糖腺苷（Adenosine）被认为是“催促”人体入睡的信号分子。在我们长期不睡觉

的时候，大脑里能量供应系统的活性就会下降，人体储备的糖原也会耗尽，ATP含量随之降低。ATP会降解成ADP和AMP，最终变成阿糖腺苷，于是大脑中细胞外阿糖腺苷的水平就会升高。在实验动物——猫大脑BF部位注入阿糖腺苷或阿糖腺苷A1受体激动剂，或者在试验大鼠脑内临近VLPO细胞的部位注入阿糖腺苷A2a受体激动剂都会导致实验动物入睡。实验大鼠体内VLPO细胞中Fos蛋白的表达量也会增加，Fos蛋白的表达量是衡量细胞活性的一个重要标志。此外，阿糖腺苷可以通过突触前A1受体起到减少抑制性GABA神经元输入信号的作用，这样就激活了VLPO细胞。因此，在睡眠稳态调节机制中至少有一种机制是通过积累促睡眠物质，激活促睡眠细胞的活性，抑制促清醒细胞的活性来发挥调节作用的。阿糖腺苷（可能还有其它物质）通过这种方式激活VLPO系统，促使人体入睡。

5.2 睡眠的昼夜调节机制

Borbely小组也提出了不同于稳态调节机制的睡眠昼夜调节机制（circadian influence），他们称之为C调节机制（process C），区别于S调节机制（process S），即稳态调节机制（homeostatic）。Borbely小组用一种严格的不同步实验方法（desynchrony protocol）对人体睡眠进行了细致的研究。受试者经历了一个长达28个小时的“昼夜”，在这段时间里，志愿者不能获得任何外部时间信息。结果，Borbely等人发现，人体睡眠的昼夜节律还是24小时。最近，有人通过动物实验的方法阐明了这种昼夜调节的机制。

人体的视交叉上核神经核团（SCN）是我们大脑中的主控时钟（master clock）。SCN细胞具有24小时周期性的活化特征，它们主要是受转录-翻译机制调控的，哪怕将这些细胞从大脑中分离出来，该调控机制同样有效。如果动物缺乏SCN细胞，又缺乏外界的时间信息，它们就会失去对包括睡眠在内的各种日常行为、活动以及生理过程的昼夜

调控能力。在正常情况下，SCN细胞会在白天根据视网膜的光线信号进行重置，也会在夜间根据松果体（pineal gland）分泌褪黑激素（melatonin）的情况进行重置。光信号是通过含有感光色素黑素蛋白（photopigment melanopsin）的视网膜神经节细胞（retinal ganglion cell）接受的。就这样，大脑内部的时钟与外部的昼夜节律联系起来。

近期，SCN细胞与睡眠系统之间的联系一直是大家研究的热点（图5）。SCN系统与VLPO系统或ORX蛋白系统之间都有投射关系，不过SCN系统主要还是传递信号给附近的室旁核区域（SPZ）和下丘脑背内侧核（DMH）。SPZ的腹侧部恰好在SCN上部，背侧部位于室旁核下方。SPZ腹侧部损伤会破坏睡眠的昼夜节律性以及活动能力，但是对体温调节中枢不会造成太大影响。相反，如果SPZ背侧受损，就会严重影响体温调节中枢，但是对睡眠昼夜调节机制的影响却很小。因此，SCN直接对睡眠或体温调控区域的投射作用还不足以维持上述体温和睡眠调节机制，还需要一些SPZ接替神经元（relay neuron）才行。

SPZ与VLPO神经元、ORX蛋白神经元和其它一些睡眠-觉醒调控神经元之间也有部分投射关系。不过，SPZ主要的联系对象还是DMH区域。DMH区域主要接受SPZ传来的输入信号，甚至比SCN区域输入的信号还要多。因此，SPZ区域实际上是SCN输出信号的放大器。DMH区域如果发生损伤也会极大地影响睡眠-觉醒昼夜调控机制和机体的活动能力、肾上腺皮质类固醇激素分泌和进食情况等。有趣的是，如果实验动物的DMH区域发生损伤，那么它们每天的睡眠时间会比正常动物多出一小时，自发活动也会减少很多，这说明DMH区域的输出信号对维持机体活力非常重要。对于肾上腺皮质类固醇激素分泌也是一样的情况，如果动物DMH区域受损，那么它们就只能维持最低限度的肾上腺皮质类固醇激素分泌水平。不过，体温调节机制还会保持正

常，只不过会比正常动物的体温低0.5度。

DMH区域是VLPO区域和食欲蛋白神经元最主要的信息来源，也是将来自SCN的信号传递给睡眠-觉醒调控系统的重要“中转机构”。DMH投射到VLPO神经元的信号大部分都来自GABA神经元，即促清醒的神经元细胞。而DMH投射到LHA区域的信息则来自能释放谷氨酸（glutamate）的神经元和能释放促甲状腺激素（thyrotropin）的神经元，这些神经元细胞也是促清醒的神经元细胞。DMH区域很少与脑干上行激活系统之间建立直接联系，但是ORX蛋白与上行激活系统之间具有广泛的联系。对DMH区域里Fos蛋白的表达情况进行研究后发现，活性神经元在觉醒状态下要比在睡眠状态下多得多。

为什么大脑会“设计”出如此复杂的三段式调控机制来调节人体的睡眠以及其它各种生理机能呢？我们先来看看夜行动物和昼行动物，不论是哪种动物，SCN细胞总是在光周期中被激活，而VLPO细胞总是在睡眠周期中被激活。因此，昼伏夜出的动物就必须要有的一套“介入调控机制”将整个昼夜节律给颠倒过来。实际上，很多动物的昼夜节律并非固定不变的，比如蝙蝠经常被看做典型的昼伏夜出动物。在芬兰的夏天，情况的确如此，因为此时晚上有很多昆虫出没，这为它们提供了大量的食物；但是在白天，却有很多捕食蝙蝠的猛禽出没。一旦到了凉爽一点的春天和秋天，晚上很少有昆虫出现了，同时猛禽也迁徙到了其它地方，于是蝙蝠也变成了夜伏昼出的动物。

同样，通过在白天喂食实验大鼠，也能改变它们的昼夜周期，将它们从夜行动物变成昼行动物。如果我们只在下午给动物喂食，那么它们会在喂食时间前的几个小时醒来，同时体温也会升高，活动也会增多。那怕连续两天没有在规定时间内喂食，它们仍然会在白天醒来。因此，这种昼夜节律性也并非依赖于外界条件的。动物这种能够改变睡眠、活动、进食、体温、肾上腺皮质类固醇激素分泌等生理机能的昼夜节律性的能力与DMH区域的活性改变有

关——DMH区域细胞的活性可以随新的“昼夜节律”而发生改变。如果DMH区域受损，动物就会丧失这种适应能力。因此，DMH区域似乎能将SCN、SPZ区域的时间信息与进食、体温、外部条件等各种信息整合起来，帮助动物适应各种环境条件的变化，尽最大可能帮助动物生存下来（图5）。

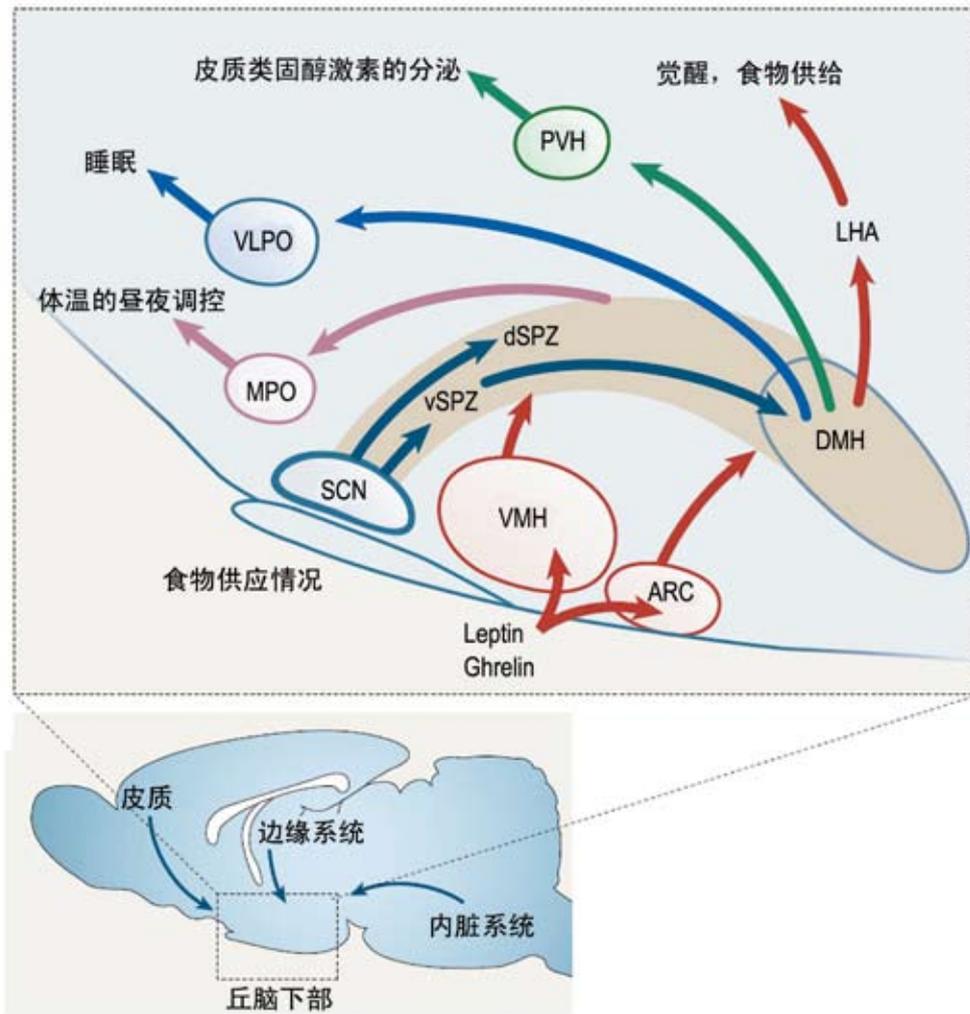


图5 昼夜节律三阶段调控机制示意图。SCN是体内的生物钟，但是它对睡眠调控系统没有起到太多的调控作用。视上核的信号主要传输给图中淡褐色区域，即室旁核腹侧区域（vSPZ）和室旁核背侧区域（dSPZ）以及DMH区域。vSPZ部位的神经元细胞负责中转形成睡眠-觉醒周期的必须信号，而dSPZ部位的神经元细胞则负责与体温调节有关的信号。SPZ的传出信号在DMH内与其它信号相互整合，DMH神经元细胞负责控制睡眠、进食、肾上腺皮质类固醇激素分泌的昼夜调控机制。体温的昼夜调控则由dSPZ和内侧视前区（MPO）负责。DMH区将信号投射给VLPO区，参与睡眠周期调控。同时，DMH区也将信号投射给室旁核（PVH）的促肾上腺皮质激素释放激素神经元（CRH），来调控肾上腺皮质类固醇激素的分泌情况。DMH区也将信号投射给下丘脑外侧区（LHA）的食欲蛋白神经元和黑色素聚集激素（melanin-concentrating hormone）神经元，调控觉醒和进食周期。SPZ和DMH内的信号整合步骤可以让机体的昼夜节律调节机制适应环境的变化，比如食物供给情况（例如通过下丘脑腹内侧核（VMH）和弧形核（ARC）的血清瘦素（Leptin）和生长激素释放肽（Ghrelin）的活性情况）、内脏感觉信息、来自额前皮质的认识信息和来自边缘系统的情感信息等等。

5.3 睡眠的变构调节机制

随着对睡眠-觉醒调节机制以及其它各种生理机能相关的昼夜调控机制的了解越来越多，我们越来越清楚地意识到，对于这套复杂的调控系统如何在纷繁多变的外在环境中发挥调控机制的基本原理，我们实际上知之甚少。虽然，我们开始对睡眠的稳态调节机制有了一点了解，但是我们很清楚，睡眠模式和睡眠的昼夜节律都是会随着外部条件（比如食物和环境温度等）的改变而改变的。同样，如果外部条件要求动物做出紧急反应，那么睡眠的稳态调节和昼夜节律性调节机制都可以被暂时压制。

McEwen和Stellar在1993年提出了睡眠的变构调节机制概念，来说明在某些暂时的特殊情况下，动物机体会做出一些临时调整以应对突然出现的外部环境变化。我们还不清楚这些外部环境变化如何影响稳态调节系统和昼夜调节系统（图5）。不过有很确凿的证据显示，内脏感觉系统和进食调控系统都能对上行激活系统造成影响。内脏感觉系统的输入信号，比如进食后的胃扩张信号等会借助孤束核（NTS）进行中转，这种信号同时也会起到促睡眠的作用，一旦缺乏食物，那么就会相应地产生促清醒的作用。不过，我们对认知和情绪系统对睡眠和昼夜调控机制的影响还了解得不多。最近的研究把重点都集中到SCN、VLPO和下边缘皮质（infralimbic cortex）、海马回腹下脚区（ventral subiculum）、侧间隔（lateral septum）和终纹床核（BNST）等皮质缘区域（corticolimbic site）ORX蛋白神经元系统的输入信号上。这些可能都与认知和情绪系统对睡眠和昼夜调控机制的影响相关。

在患有失眠症的患者睡着时，用正电子发射断层摄影术（PET）对他们的大脑进行研究发现，与正常人群相比，这些患者大脑皮质缘区域的活性增高，这些部位包括内侧前额叶皮质区（medial prefrontal cortex）和内侧颞叶区（medial temporal lobe）。这些输入信号可能会造成一种过度觉醒的状态，在紧急情况下保持这种状态是必须的，不过在应激等情况下，当上行激活系统压制了睡眠稳态调节系统和昼夜调控系统之后，往往会造成失眠现象发生。

6. 总结

了解睡眠变构调节机制和昼夜调节机制之间的相互作用是我们今后研究工作的重点。不过，弄清楚如何控制睡眠-觉醒系统仍然是促进人们健康和认知能力的首要任务。我们大概都有这样的体验：哪怕只是缺少了一点睡眠，也会严重影响我们的认知能力，体内C反应蛋白的水平也会升高，而C反应蛋白的水平升高是心血管疾病的一项重要危险因素。因为老年人平均每天的睡眠时间都会比普通人少半个小时，这可能就是他们认知能力减弱和心血管发病率增高的原因之一。同样，缺乏睡眠也会影响青少年的学习能力，搬运工人、长途卡车司机、值班医生的工作能力。对睡眠缺乏情况进行的公共卫生调查研究表明，弄清楚睡眠调控机制至关重要。

原文检索：

Clifford B. Saper, Thomas E. Scammell & Jun Lu. (2005) Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437:1257-1263.