

中国中西医结合学会神经科专业委员会睡眠障碍学术组组织编写
中国中西医结合学会神经科专业委员会主任委员韩景献教授作序

中西医结合 睡眠障碍诊疗学

刘泰 湛剑飞◎主编

全国百佳图书出版单位
中国中医药出版社

中西医结合

睡眠障碍诊疗学

主编 王世文

中国中医药出版社

中国中西医结合学会神经科专业委员会睡眠障碍学术组组织编写
中国中西医结合学会神经科专业委员会主任委员韩景献教授作序

中西医结合

睡眠障碍诊疗学

刘泰 湛剑飞◎主

中国中医药出版社
北京

图书在版编目 (CIP) 数据

中西医结合睡眠障碍诊疗学/刘泰, 谌剑飞主编. —北京:
中国中医药出版社, 2011. 5
ISBN 978 - 7 - 5132 - 0368 - 5

I. ①中… II. ①刘… ②谌… III. ①睡眠障碍 - 中西医结合 - 诊疗
IV. ①R749. 7

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2011) 第 027994 号

中国中医药出版社出版
北京市朝阳区北三环东路 28 号易亨大厦 16 层
邮政编码 100013
传真 010 64405750
北京地泰德印刷厂印刷
各地新华书店经销

*

开本 787 × 1092 印张 24.5 字数 590 千字
2011 年 5 月第 1 版 2011 年 5 月第 1 次印刷
书号 ISBN 978 - 7 - 5132 - 0368 - 5

*

定价 45.00 元
网址 www.cptcm.com

如有印装质量问题请与本社出版部调换
版权专有 侵权必究

社长热线 010 64405720
读者服务部电话 010 64065415 010 84042153
书店网址 csln.net/qksd/

《中西医结合睡眠障碍诊疗学》编委会

- 主 编** 刘 泰 (广西中医学院第一附属医院)
 谌剑飞 (广州中医药大学第二临床医学院珠海医院)
- 副主编** 胡跃强 (广西中医学院第一附属医院)
 姚 春 (广西中医学院)
 裘昌林 (浙江中医药大学第一附属医院)
 刘福友 (成都中医药大学附属医院)
- 编 委** (按姓氏笔画排序)
- 卢昌均 (广西柳州市中医医院)
 刘尊敬 (卫生部中日友好医院)
 李 刚 (黑龙江省中西医结合研究所)
 何乾超 (广西中医学院第一附属医院)
 陈卫银 (成都中医药大学附属医院)
 图 娅 (北京中医药大学)
 侯安会 (黑龙江省中西医结合研究所)
 俸军林 (广西桂林医学院附属医院)
 曹晓岚 (山东中医药大学附属医院)
 韩 宁 (山东中医药大学附属医院)
 韩江全 (遵义医学院第五附属医院)
 熊友生 (南昌大学第二附属医院)

序

睡眠是人类的基本需求，如同对食物和水的依赖一样。尽管人们至今对睡眠的发生和功能知之尚少，但是因各种睡眠疾病造成的社会、经济危害却是触目惊心的。仅以失眠为例，美国失眠患者高达5000万人左右。我国2002年一份“全球睡眠的中国区域调查报告”显示，睡眠障碍的发生率相当高，就失眠而言，我国42.5%的人存在这种疾病。长期失眠可导致大脑兴奋与抑制功能障碍，甚至衰竭，产生紧张焦虑、心情压抑、精神不振、悲观等症状，严重影响人的免疫力，使机体内环境失衡，是心肌梗死、脑卒中、高血压、冠心病、糖尿病、肝肾疾病、性功能减退、精神失常的重要发病诱因之一。医学统计表明，约有1/3的高血压患者与1/5的心脏病患者可由不良睡眠引发。近期更有研究表明，在全世界范围内，糖尿病患者急剧增多，尤其老年人的发病比率更高，其中部分原因与睡眠障碍密切相关。然而，几乎一半有睡眠障碍的人对这一状况熟视无睹，去医院就诊的人不到发病人数的1/4。

睡眠质量持续不佳者，衰老的速度是正常人的2.5~3倍，寿命也将缩短。来自美国的研究报告表明，30岁左右的人一天睡眠如果低于5小时，他们的死亡率要比睡眠正常的人高10%，每晚睡眠低于4小时者，死亡危险率比睡眠6~7个小时者显著上升。综观世界各类报道，睡眠障碍造成的躯体和精神方面的伤害，大大增加了工作和日常生活时意外事故的发生，对社会经济造成巨大的损失。美国曾对睡眠障碍的治疗费用支出，以及因睡眠障碍而致的病假、工作效率和生产下降、车祸等意外事故等进行了经济耗费测算，结果每年损失的费用高达千亿美元。因此，睡眠障碍不仅是医学问题，也是社会问题，更是神经精神科的重点和热点问题。

中医学在漫长的历史发展过程中，对睡眠障碍的病因、病机及治疗积累了丰富的经验。《黄帝内经》奠定了睡眠医学理论的原始基础，即从阴阳营卫之气和脏腑论及睡眠。此后，经过历代医家在长期医疗实践中的不断探索和总结，又从血瘀、湿热、痰浊等层面进行阐述，进而逐渐完善了对睡眠障碍的认识，形成了中医学独特的理论体系。

中国中西医结合学会神经科专业委员会睡眠障碍学术组在刘泰教授、谌剑飞教授的精心策划下，积极邀请和组织本专业委员会中、西医高等院校的中西医结合神经科专家，经过四年的艰苦努力，终于完成了《中西医结合睡眠障碍

诊疗学》专著。本书全面总结了我国对睡眠障碍疾病的中西医结合防治研究成果和临床经验，旨在提高睡眠障碍的中医药及中西医结合医疗质量和学术水平，促进中西医结合睡眠障碍学的发展，同时也填补了这一领域的国内空白。本书内容新颖，既充分反映了国内外睡眠医学的进展，又密切结合临床实践经验，对睡眠障碍主要疾病提出了辨病与辨证相结合的论治方法。

由于睡眠医学本身就是一门新的医学边缘学科，内容涉及许多临床学科和基础学科，因此书中的中西医结合治疗思路，虽然是探讨之观，尚不成熟，但仍具现代特点，为此愿以该序表示衷心地祝贺。也希望本专业委员会其他学组，为发展中西医结合神经病学，深入开展临床与实验研究，不断总结经验，有更多的专科专病著作问世。

中国中西医结合学会神经科专业委员会
主任委员 韩景献
2011年2月13日

前言

《中西医结合睡眠障碍诊疗学》是中国中西医结合学会神经科专业委员会组织全国多所高等医学院校神经科中西医结合专家及对睡眠障碍颇有研究的临床专家共同编写的一部中西医结合临床睡眠障碍专著。本书按照睡眠障碍国际分类与诊断标准进行编写，并根据临床疾病谱的变化增加了脑卒中后、糖尿病、痛风、更年期综合征、泌尿系感染等疾病的相关性睡眠障碍，内容涉及睡眠障碍学中西医病因病理、临床表现、相关辅助检查、诊断、鉴别诊断、中西医结合治疗等。

全书共分12章，主要有睡眠医学的现代理论概述，睡眠障碍现代医学与中医学的病因病理研究，内源性性与外源性睡眠障碍、昼夜节律失调睡眠障碍、睡眠觉醒及其转换障碍、异态睡眠障碍、神经精神疾病与其他躯体性疾病伴发的睡眠障碍、其他形式的睡眠障碍等。本书将基础理论知识与临床诊疗紧密结合，同时总结了最新的睡眠障碍研究进展，使读者能够获取最新的信息。

本书在编纂过程中得到了广西中医学院及广西中医学院第一附属医院各级领导的关心和支持，同时也得到了许多前辈、同道的热情鼓励和鼎力帮助。本书参考引用了国内外部分医学专著和文献的内容与量表，限于篇幅不能在书中全部罗列出相关文献，同时在编写过程中深得中国中医药出版社的大力指导和热情支持，在此一并深表诚挚谢意。此外，还要特别感谢中国中西医结合学会神经科专业委员会创始人，第一、第二届主任委员，中国中医科学院西苑医院孙怡教授；现任主任委员，天津中医药大学第一附属医院韩景献教授；第四、第五届副主任委员，四川大学华西医院罗祖明教授等的热情指导。

由于睡眠障碍学尚处于不断探索及发展时期，许多有关其与生命的重要环节仍未阐明，睡眠障碍疾病与中西医结合的诊治探讨，目前更属初级阶段。加之参考资料短缺，参编人员大部分来自临床第一线，虽然我们竭尽所能，但限于编写水平和时间，本书的疏漏、欠妥或错误之处在所难免，恳请并期盼广大读者和各位专家、同仁提出宝贵意见，以便今后修订提高。

刘泰 湛剑飞
2011年2月

目 录

| | |
|----------------------------|---------|
| 第一章 概述 | · 1 · |
| 第一节 睡眠的神经解剖结构与调控机制 | · 1 · |
| 第二节 睡眠节律与脑生物钟的关系 | · 6 · |
| 第三节 神经内分泌免疫对睡眠的影响 | · 9 · |
| 第二章 睡眠障碍的病因病理 | · 12 · |
| 第一节 现代医学对睡眠障碍病因病理的认识 | · 12 · |
| 第二节 中医学对睡眠障碍病因病机的认识 | · 17 · |
| 第三章 内源性睡眠障碍 | · 20 · |
| 第一节 心理生理性失眠 | · 20 · |
| 第二节 主观性失眠 | · 25 · |
| 第三节 特发性失眠 | · 29 · |
| 第四节 发作性睡病 | · 32 · |
| 第五节 反复发作性过度睡眠 | · 40 · |
| 第六节 特发性过度睡眠 | · 43 · |
| 第七节 创伤后过度睡眠 | · 47 · |
| 第八节 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征 | · 50 · |
| 第九节 中枢性睡眠呼吸暂停综合征 | · 55 · |
| 第十节 中枢性肺泡低通气综合征 | · 59 · |
| 第十一节 不安腿综合征 | · 63 · |
| 第十二节 周期性肢体运动障碍 | · 67 · |
| 第四章 外源性睡眠障碍 | · 72 · |
| 第一节 习惯不良性失眠 | · 72 · |
| 第二节 环境性睡眠失调 | · 76 · |
| 第三节 高原性失眠 | · 79 · |
| 第四节 情绪调整不良性睡眠失调 | · 82 · |
| 第五节 睡眠不足综合征 | · 86 · |
| 第六节 强制性失眠 | · 89 · |
| 第七节 条件性失眠 | · 91 · |
| 第八节 食物过敏性失眠 | · 94 · |
| 第九节 夜食或夜饮综合征 | · 97 · |
| 第十节 安眠药依赖性睡眠失调 | · 100 · |
| 第十一节 兴奋剂依赖性睡眠失调 | · 104 · |

| | | |
|------------|---------------------|---------|
| 第十二节 | 酒精依赖性睡眠失调 | · 106 · |
| 第十三节 | 毒物性睡眠失调 | · 108 · |
| 第五章 | 昼夜节律失调性睡眠障碍 | · 111 · |
| 第一节 | 时差变化综合征 | · 111 · |
| 第二节 | 倒班工作睡眠失调 | · 114 · |
| 第三节 | 睡眠-觉醒节律紊乱 | · 118 · |
| 第四节 | 睡眠时相延迟综合征 | · 121 · |
| 第五节 | 睡眠时相提前综合征 | · 124 · |
| 第六节 | 非 24 小时睡眠觉醒综合征 | · 127 · |
| 第六章 | 睡眠期觉醒障碍 | · 131 · |
| 第一节 | 朦胧样微觉醒 | · 131 · |
| 第二节 | 睡行症 | · 134 · |
| 第三节 | 睡惊症 | · 138 · |
| 第七章 | 睡眠-觉醒转换障碍 | · 142 · |
| 第一节 | 睡眠惊跳 | · 142 · |
| 第二节 | 梦语症 | · 145 · |
| 第三节 | 夜间下肢痛性痉挛 | · 148 · |
| 第四节 | 节律性运动障碍 | · 151 · |
| 第八章 | 快速眼动睡眠期相关性障碍 | · 155 · |
| 第一节 | 梦魇 | · 155 · |
| 第二节 | 睡瘫症 | · 158 · |
| 第三节 | 睡眠相关性阴茎勃起障碍 | · 160 · |
| 第四节 | 睡眠相关性痛性阴茎勃起 | · 162 · |
| 第五节 | 快速眼动睡眠相关性窦性停搏 | · 164 · |
| 第六节 | 快速眼动睡眠行为障碍 | · 166 · |
| 第九章 | 精神疾病伴发的睡眠障碍 | · 170 · |
| 第一节 | 抑郁障碍相关性睡眠失调 | · 170 · |
| 第二节 | 焦虑障碍相关性睡眠失调 | · 175 · |
| 第三节 | 惊恐障碍相关性睡眠失调 | · 179 · |
| 第四节 | 酒精中毒相关性睡眠失调 | · 183 · |
| 第五节 | 精神分裂症相关性睡眠失调 | · 187 · |
| 第六节 | 人格障碍相关性睡眠失调 | · 192 · |
| 第七节 | 躯体形式障碍相关性睡眠失调 | · 196 · |
| 第十章 | 神经疾病伴发的睡眠障碍 | · 200 · |
| 第一节 | 脑变性疾病相关性睡眠障碍 | · 200 · |
| 第二节 | 痴呆相关性睡眠障碍 | · 203 · |
| 第三节 | 帕金森病相关性睡眠障碍 | · 207 · |
| 第四节 | 家族性致死性失眠 | · 211 · |
| 第五节 | 睡眠相关性头痛 | · 214 · |

| | | |
|---------------|--------------------|----------------|
| 第六节 | 睡眠相关性癫痫 | · 219 · |
| 第七节 | 睡眠期癫痫样脑电持续状态 | · 223 · |
| 第十一章 | 躯体疾病相关性睡眠障碍 | · 227 · |
| 第一节 | 脑卒中相关性睡眠障碍 | · 227 · |
| 第二节 | 心血管疾病相关性睡眠障碍 | · 235 · |
| 第三节 | 甲状腺功能亢进症相关性睡眠障碍 | · 239 · |
| 第四节 | 更年期综合征相关性睡眠障碍 | · 243 · |
| 第五节 | 糖尿病相关性睡眠障碍 | · 248 · |
| 第六节 | 痛风病相关性睡眠障碍 | · 254 · |
| 第七节 | 呼吸系疾病相关性睡眠失调 | · 258 · |
| 第八节 | 消化系疾病相关性睡眠失调 | · 267 · |
| 第九节 | 泌尿系疾病相关性睡眠失调 | · 276 · |
| 第十节 | 纤维肌痛症相关性睡眠失调 | · 283 · |
| 第十一节 | 慢性疲劳综合征相关性睡眠失调 | · 287 · |
| 第十二节 | 痛症相关性睡眠失调 | · 291 · |
| 第十三节 | 昏睡病 | · 295 · |
| 第十二章 | 其他形式的睡眠障碍 | · 300 · |
| 第一节 | 磨牙症 | · 300 · |
| 第二节 | 遗尿症 | · 303 · |
| 第三节 | 睡眠相关性异常吞咽综合征 | · 306 · |
| 第四节 | 夜间发作性肌张力失常 | · 308 · |
| 第五节 | 夜间猝死综合征 | · 310 · |
| 第六节 | 原发性打鼾 | · 313 · |
| 第七节 | 婴儿睡眠呼吸暂停 | · 316 · |
| 第八节 | 先天性中枢性低通气综合征 | · 318 · |
| 第九节 | 良性新生儿睡眠肌阵挛 | · 321 · |
| 第十节 | 睡眠期多汗症 | · 323 · |
| 第十一节 | 月经相关性睡眠失调 | · 326 · |
| 第十二节 | 妊娠相关性睡眠障碍 | · 331 · |
| 第十三节 | 恐怖性入睡幻觉 | · 335 · |
| 第十四节 | 睡眠相关性喉痉挛 | · 338 · |
| 第十五节 | 睡眠窒息综合征 | · 341 · |
| 第十三章 | 不同群体的睡眠障碍 | · 345 · |
| 第一节 | 妇女失眠 | · 345 · |
| 第二节 | 儿童失眠 | · 349 · |
| 第三节 | 老人失眠 | · 352 · |
| 附录一 | 睡眠障碍相关量表 | · 357 · |
| 附录二 | 方剂名录 | · 370 · |
| 主要参考书目 | | · 377 · |

第一章 概述

近年来睡眠医学已为世界生命科学所关注，并成为一门重要的边缘学科。睡眠医学的现代概念较以往更为丰富、更为科学、更为创新。正如著名杂志《科学》(Science)的主编 Bloom 教授所言：“睡眠及其基础研究，将是 21 世纪神经科学的两个至关重要的领域之一。”

每天 24 小时，人的睡眠要用去 8 小时，人的一生将近 1/3 的时间在睡眠中度过。可见，睡眠是不可缺少的、十分重要的生理现象。有人通过实验证实，正常成年人如果持续 60 小时以上不睡，会表现为反应迟钝、记忆困难，甚至出现耳鸣、复视等；如果持续 100 小时不睡，会出现神志不清、幻觉与幻想等严重精神障碍。大量事实证明，在维持人的正常生命与生活过程中，像不断摄取营养一样，睡眠也是不可缺少的。通过摄取食物（营养），人可以从外界获取营养，来补充维持生命的物质与能量的消耗。而睡眠对人体的作用在于：①通过睡眠使大脑得到充分休息，提高人的体力。因为在睡眠状态下，部分大脑细胞停止兴奋，耗氧量减少，有利于大脑细胞的能量储存。②可以消除疲劳，恢复体力。睡眠时人体内若干相应脏器合成并制造大量的能量物质，以补充白天的丢失，同时睡眠时能量的消耗减少，使体力得以恢复。③增强机体免疫力，提高抗病能力。在睡眠时机体内的细胞会制造一种“胞壁酸”的化学物质，可以提高机体免疫力。④近年来的研究表明，睡眠过程中还可以对大脑在白天获取的各种信息进行加工与整理。这个过程是主动的，很像计算机进行磁盘整理以提高运算速度的过程。也就是说，通过睡眠过程，可以使大脑中的信息得以整理、规范、排序、提高，以便更加精力充沛地去完成次日的工作及学习。⑤对儿童和青少年来说，睡眠可以促进生长。实验研究证明，人在慢波睡眠期，垂体前叶分泌的生长激素与觉醒状态相比明显增多。⑥睡眠有利于美容，因为在睡眠过程中，皮肤毛细血管循环增多，代谢增强，可以促进皮肤再生。此外，在快速眼动睡眠期，脑内蛋白质合成加快，这与幼儿的神经系统的成熟密切相关。因此，在快速眼动睡眠期，有利于建立新的突触联系，从而促进记忆活动。

第一节 睡眠的神经解剖结构与调控机制

睡眠是一个复杂的节律性生理过程，正常人每 24 ~ 25 小时有一个自然的睡眠 - 觉醒周期。正常人每天的睡眠时间少则 4 小时，多则 11 小时。睡眠质量对人的生活和健康有重要影响，因此对睡眠的研究越来越受到关注。

睡眠和觉醒是人类的基本行为，社会行为、饮食行为、性行为等与之密切相关。在觉醒期，除了在行为上以变化多端的各种运动活动及活跃的思维活动为特征之外，还具有活

跃的脑电，即高频率低电位皮质脑电。睡眠期包括两个基本阶段：非快速眼动（NREM）睡眠和快速眼动（REM）睡眠。前者发生于睡眠开始阶段，伴随低频率高电位脑电；后者发生于睡眠开始后 90 分钟左右，此期间脑电兴奋性较高。但机体是如何启动、调节睡眠和觉醒的机制至今尚未完全清楚。

睡眠是主动的过程，是中枢神经系统内有关睡眠神经结构积极活动的结果。但是不论是脑电图还是多导睡眠图（PSG）都只能反映脑表面的电生理变化，无法涉及不同区域的大脑功能。对有关睡眠神经结构的深入了解，必将有利于对睡眠觉醒机制的进一步探究。

大量的研究证明，在对睡眠觉醒调节中，位于脑干、下丘脑和基底前脑的神经结构起决定性的作用。随着科学技术的发展和研究手段的不断进步，人们对睡眠的神经解剖结构及睡眠的神经调节机制逐渐有了进一步的了解。目前认为，睡眠与觉醒分别有各自的产生与维持机制，是一个涉及多中枢、多系统协调整合的生理过程，具有复杂的神经调节机制。

一、睡眠的神经解剖结构

业已证实，觉醒系统、睡眠系统和 REM 睡眠系统这三个相互作用的系统参与了睡眠觉醒周期的调节。

觉醒系统包括脑干上行网状激活系统（ARAS）、ARAS 投射纤维支配的特定脑干系统（脑桥胆碱能核、中脑中缝核和蓝斑核）和前脑（中线丘脑和杏仁核）。下丘脑在觉醒系统中起着重要作用，参与调节觉醒节律，是人类“生物钟”所在地。丘脑后部的神经元，不仅投射纤维到皮质和蓝斑、中脑中缝核、脑桥胆碱能核、丘脑中线核群、基底节神经核和杏仁核，而且可分泌一种多肽——食欲素，它的缺乏会引起保持觉醒不能，出现发作性睡病等。

睡眠系统也存在于下丘脑，因为视交叉前腹外侧核团（VLPO）包括 γ 氨基丁酸（GABA）能和甘丙肽能神经元在睡眠期间表现活跃，VLPO 存在着“睡眠-开”神经元，它发出抑制性纤维投射到下丘脑后部的觉醒系统，并接收来自脑干包括调节觉醒、自主神经、边缘系统和节律功能的投射纤维，还参与了 REM 睡眠机制的调节。

REM 睡眠系统包括脑桥网状结构的背侧和脑桥被盖的胆碱能神经元（LDT 和 PPT），受觉醒激活的单胺系统的抑制。睡眠期间这些单胺能神经元的活性下降使得 LDT 和 PPT 的抑制解除，从而发生 REM 睡眠。脑干内的 LDT 和 PPT 发出纤维通过背侧通路到达丘脑，通过腹侧通路到达基底前脑，调节 REM 睡眠期皮质广泛区域的功能。

睡眠系统、觉醒系统和 REM 睡眠系统功能上不是孤立的，而是受前脑结构调节保持功能上的联系。此外，已有证据表明，睡眠的功能调节主要集中定位于一群中枢神经系统神经元，这些神经元的活动可以解释睡眠的功能。

二、睡眠的神经调控机制

（一）NREM 睡眠的神经调控机制

1. NREM 睡眠中枢 Von Economo 对流行脑炎嗜睡病患者进行尸检后，首次提出下丘脑前部与睡眠有关（1930 年），此后的大量动物实验不断证实这一理论。例如，电损毁大鼠视前区-下丘脑前部引起失眠；电刺激猫的下丘脑前部可引起瞳孔缩小，出现睡眠样状

态。至 20 世纪 80~90 年代,采用化学毒剂精确地损毁猫和大鼠的下丘脑前部神经元胞体后呈现觉醒状态,而且观察到大鼠睡眠后腹外侧视前区神经元(睡眠阳性神经元)原癌基因(Fos 蛋白)免疫反应增强,并发现腹外侧视前区中 Fos 蛋白免疫反应神经元数量与慢波睡眠时间长短及 δ 活动强度呈线性关系,与异相睡眠不相关。电生理检查亦记录到腹外侧视前区神经元的电活动,睡眠时腹外侧视前区放电活动是觉醒时的两倍;剥夺睡眠后恢复到深睡期时放电活动更是成倍增加;微量注射鹅膏蕈氨酸(IA)选择性损毁双侧腹外侧视前区中心区,80%~90%神经细胞能量减弱,NREM 睡眠时间缩短 50%~60%。所有这些实验结果均表明,腹外侧视前区中含有睡眠活性神经元,是诱发睡眠的主要中枢,特别与深睡眠有关。腹外侧视前区的睡眠活性神经元中含有抑制性神经递质 γ 氨基丁酸(GABA)和甘丙肽(GAL),是维持正常睡眠的主要物质。

2. NREM 睡眠有关物质 近年来,对诱发 NREM 睡眠的内源性物质的研究备受关注,如经典的神经递质或神经激素、细胞因子以及肽类物质等。现着重论及 γ 氨基丁酸、腺苷、前列腺素 D_2 等。

(1) γ 氨基丁酸(GABA):是中枢神经系统中的重要抑制性递质,脑内约有 30% 的神经突触为 GABA 递质,在睡眠调节中发挥重要作用。研究表明,增加中枢的 GABA 含量或抑制 GABA 转氨酶的活性,均可引起深睡眠增加和快速眼动睡眠减少。进一步研究证明,腹外侧视前区的 GABA 和 GAL 神经元投射到与觉醒有关的脑区,产生抑制作用,促进觉醒向睡眠转化,特别使深慢波睡眠增加。GABA 对下丘脑促肾上腺皮质激素释放因子——垂体促肾上腺皮质激素和垂体促甲状腺激素有抑制作用;对生长激素分泌有兴奋作用。说明 GABA 还可通过影响上述神经激素发挥对睡眠的调节作用。

(2) 腺苷(AD):AD 是广泛存在于中枢神经细胞内外的一种小分子物质,属于中枢抑制性递质,具有强烈抑制胆碱能和谷氨酸能神经元的功能。AD 为生理性睡眠因子,当全身或脑区局部给予 AD 或 AD 受体拟似剂均可诱发睡眠,而 AD 受体拮抗剂咖啡因和茶碱可通过 AD 的 A_{2A} 受体增加觉醒时间,减少动物的慢波睡眠和总睡眠时间。而且 AD 还具有介导其他睡眠因子的催眠作用,如具有强烈嗜睡趋向的细胞因子白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子(TNF)和前列腺素 D_2 等。当感染、发热时出现困倦嗜睡现象,即被认为是因体内免疫物质 IL-1 通过 AD 的 A_1 受体使觉醒中枢抑制诱发睡眠。Basheer 等报告,视前区-下丘脑前部(POAH)和腹外侧视前区注射 AD 后诱发的睡眠,可以被苯二氮草类受体拮抗剂 flumazenil 阻断,首次证明了 AD 的催眠作用是通过 POAH/腹外侧视前区中 GABA 受体的苯二氮草类识别位点介导。内源性大麻素 anandamid 可以增加人的深睡眠,大鼠实验证明这种大麻素主要是通过提高基底前脑细胞外腺苷水平产生催眠作用,可被大麻素受体-1 拮抗剂和磷脂酶 C(PLC)抑制剂所阻断。

(3) 前列腺素 D_2 (PGD_2): PGD_2 为全身组织细胞分泌的一种组织激素,是活性很强的生理性催眠因子。动物实验观察显示, PGD_2 灌注到动物基底前脑吻端腹内侧区的蛛网膜下腔后可引起慢波睡眠增加,该区被称为 PGD_2 敏感性催眠区。如果灌注的部位靠近腹外侧视前区前腹侧区,催眠反应则更为强烈,并伴有腹外侧视前区中 Fos 蛋白免疫反应增强,增强的程度与动物处死前睡眠量呈正相关;电生理记录显示,腹外侧视前区中睡眠活性神经元放电频率增加;免疫组化检测发现,下丘脑后区结节乳头核神经元的 Fos 蛋白表达下降。 PGD_2 不能直接抑制结节乳头核觉醒神经元,必须以腹外侧视前区睡眠活性神经

元为中介。

（二）REM 睡眠的神经调控机制

延髓和脑桥是执行 REM 睡眠的基本结构，下丘脑和（或）垂体后叶、中间叶内存在一种为 REM 睡眠所必需的因子，后者可经血液到达低位脑干维持 REM 睡眠，若损毁脑桥尾端和中缝核尾端神经元，REM 睡眠完全被抑制。在 REM 睡眠期间，脑桥被盖背外侧部和脚桥被盖核区以及延髓大细胞核和脑桥巨细胞核的神经元放电活动将明显增加，这些神经元被称为 REM 睡眠的开放神经元。相反，在 REM 睡眠期间，头端中缝背核和蓝斑固有核神经元的单位放电完全停止，故这些神经元被称为 REM 睡眠的关闭神经元。

脑桥被盖背外侧和脚桥被盖核区的神经纤维投射到脑桥网状结构、丘脑外侧膝状体，与 REM 睡眠期间的脑桥膝枕部放电有关；上行纤维投射到丘脑、基底前脑和大脑皮质与去同步化脑电活动产生有关；下行纤维经延髓腹外侧网状脊髓束抑制脊髓运动神经元，与 REM 睡眠期间肌张力完全消失有关。当黑质网状部 - 氨基丁酸能神经元异常亢进时，则可抑制脑桥被盖背外侧和脚桥被盖核区神经元，使 REM 睡眠期间肌张力不能完全消失，这是发生 REM 睡眠行为障碍的病理基础之一，临床常见于帕金森病前期和帕金森病患者。

（三）觉醒的神经调控机制

意识清醒的解剖生理学基础非常复杂，最后都取决于大脑半球的完整性，如其任何局部的功能丧失或广泛慢性损害，只表现意识清醒的程度缩小，而不至于发生昏迷等意识障碍。这种生理状态，现已证明与中枢内特异性和非特异性上行投射系统关系密切，而发生这些功能机制的脑内结构组织广泛，包括各种传导通路的神经核团（尤其是丘脑内核团）、网状结构（上行网状激活与抑制系统）及大脑皮层等。大脑持续性清醒状态的维持依赖于紧张性激活驱动结构，其中有丘脑下部后区、中脑中央灰质等，并以自己特定的纤维通路上下联系，如反馈环路。我国著名的生理学家张香桐教授创立的“大脑皮质 - 丘脑间环形通路”理论，更对皮质持续清醒的调节产生深远影响。将网状结构对意识状态影响的研究用于睡眠，现已证实其激活或抑制系统的障碍为“睡眠 - 觉醒”障碍的发生基础。

觉醒是保证脑的高级功能，如认知、情绪、学习、记忆、注意力及行为正常进行的基础。大脑皮质本身不具有自身激活的内在机制，必须依靠皮质下和脑干上行网络的聚合和辐散对皮质产生兴奋性冲动。其调控机制可归纳为以下 6 个方面：

1. 脑干网状结构上行激活系统 1955 年，Segund 发现刺激网状结构可产生行为觉醒反应，据此提出“脑干网状结构上行激活系统（ARAS）”的概念。这是目前公认的激活大脑皮质的重要结构，但并非唯一的激活系统，因为当脑干网状结构上行激活系统或其丘脑的换元站被广泛破坏以后，皮质去同步化脑电图仍然存在，故设想必然还存在其他的激活系统。

2. 基底前脑和无名质胆碱能系统 20 世纪 60 年代发现基底前脑和无名质的乙酰胆碱能神经元以及其他一些神经元对觉醒期皮质的激活起重要作用。基底前脑的胆碱能神经元在觉醒期有紧张性放电，直接兴奋皮质细胞，或者压抑丘脑网状核的节律振荡保持觉醒。实验显示，当电刺激基底前脑可引起皮质中乙酰胆碱释放，并伴有皮质去同步化现象；损毁基底前脑胆碱能神经元，则可见皮质的快节律降低，慢波活动增加。这表明，与丘脑接替核群一样，基底前脑胆碱能神经元也可接替从低位脑干网状结构到皮质去的兴奋性

冲动。

3. 脑干单胺类神经递质的皮质激活作用 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、乙酰胆碱(Ach)、L-谷氨酸(L-Glu)等,与睡眠的神经解剖结构,如核群及其向皮质、下丘脑、边缘前脑广泛投射纤维关系密切;也与中枢睡眠的调控,如中缝背核神经元的放电活动在觉醒时增多、NREM睡眠时减少、REM睡眠时减少或停止等有关。

4. 下丘脑后部与大脑皮质的激活 Von Econom 和 Nauta 均提出觉醒中枢在下丘脑后部,睡眠中枢在视前区-下丘脑前部,并认为这两个部位的交互作用在睡眠和觉醒的转换中起着重要作用。研究表明,至少有两种各自独立的机制能够抑制觉醒机制,除下丘脑外,另一中枢是马格尼斯在 Moruzzi 的实验室发现的,位于脑干下部(菱脑中),电刺激该区,实验动物可立即进入睡眠状态,将其损毁则出现连续不眠。无论哪一种机制发出的睡眠开始信号,都必须激活丘脑的睡眠结构,使其产生标志睡眠启动的梭波。20世纪80年代,法国里昂第一大学的 Lin 等发现,下丘脑后部的结节乳头核含有组织胺能神经元,下丘脑后部的致觉醒作用是由组织胺能神经元所介导,组织胺能神经元在觉醒期活动增加,细胞放电频率最高,REM睡眠期最低,其神经纤维直接向皮质进行投射的同时又间接地通过丘脑-皮质系统和基底前脑的胆碱能神经元共同激活皮质、维持觉醒。如此,组织胺能神经元和乙酰胆碱能神经元的相互作用构成了整个觉醒系统上行网络中的重要一环。临床应用抗组织胺药物引起嗜睡,这与阻断了脑内组织胺能的传递作用有关,现已将这种抗组织胺药物列为安眠药之用。Eriksson 等指出,结节乳头核中的组织胺能神经元主要接受来自下丘脑背外侧区摄食因子和强啡肽神经元的兴奋性传入冲动,对觉醒发挥调节作用,亦接受下丘脑腹外侧视前区 GABA 能神经元的抑制性传入冲动,使觉醒转入睡眠。

5. 杏仁核群 杏仁核群功能属于边缘系统,与丘脑、下丘脑和脑干等睡眠-觉醒调节中枢有着复杂的纤维联系,维持觉醒。实验观察发现,大鼠注入L-GLu选择性兴奋两侧基底外侧杏仁核的神经元胞体时,可引起觉醒时间延长,慢波睡眠时间缩短;而电损毁双侧杏仁核,则觉醒时间缩短,慢波睡眠和异相睡眠(PS)时间延长。提示杏仁核在调节觉醒中亦起到重要作用。

6. 摄食因子或下丘脑分泌素神经肽与觉醒 下丘脑分泌素神经肽的神经元位于下丘脑背外侧区,投射到边缘系统,下丘脑、蓝斑、中缝核以及背外侧和脚桥被盖核区等觉醒区,增强觉醒系统上行网络的活动而维持正常觉醒状态,并抑制背外侧和脚桥被盖核区的REM睡眠开放神经元。自1999年以来,许多实验室的研究都已发现,下丘脑分泌素基因敲除或下丘脑分泌素2型受体基因突变的小鼠或下丘脑分泌素神经元损毁的大鼠均有发作性睡病样改变。临床发作性睡病患者的血浆和脑脊液中下丘脑分泌素神经肽浓度降低,提示下丘脑分泌素系统功能障碍可能是发作性睡病的原因,为临床治疗发作性睡病提供了重要的理论依据。

研究还显示,异相睡眠的产生与中枢神经某些结构,如脑桥被盖背外侧区胆碱能神经元、脑桥网状结构、外侧膝状体、枕叶共同发放的峰电位(PGO)有关。目前认为,PGO不仅是异相睡眠的启动因素,而且还是做梦的特征标志之一,并与快速眼球运动同时出现。而终止异相睡眠的脑内结构有脑桥蓝斑的NE能神经元和中脑中缝核的5-HT能神经元。

第二节 睡眠节律与脑生物钟的关系

一、睡眠节律

近年来,时间生物学认为,生物体乃至植物体的生命随昼夜交替,四时更迭,进行周期性运动,显示出生理活动的周期性节律。我国自古视天地为大宇宙,人体为小宇宙,大小宇宙可谓息息相通。健康人体的活动大多呈现24小时昼夜的生理节律,与地球有规律自转所形成的24小时周期是相适应的。这表明生理节律受外环境周期性变化(光照的强弱和气温的高低)的影响而呈现同步变化,如人体的体温、脉搏、血压、氧耗量、脏器活动、激素的分泌水平、免疫和神经内分泌活动及细胞分裂、DNA功能等均存在昼夜节律变化,这是自然选择和长期进化过程中保存下来的适应性特征。

业已证明,人体的各种功能活动中至少有100多种呈现昼夜节律变化,其中最明显的是睡眠行为,它与自然昼夜变化一致,白天觉醒工作,夜晚睡眠休息,周而复始地形成了“觉醒-睡眠”的周期性节律变化。

应用脑电波可以从本质上对睡眠与觉醒进行分析。正常成年人在清醒状态下闭目的时候脑电图出现一种每秒8~13次比较有规律的电活动叫做 α 波,眼睛睁开时则出现一种每秒18~30次的较快的 β 波。另外,根据睡眠的过程与深度,还可出现每秒4~7次的 θ 波,以及每秒1~3.5次的 δ 波等不同波形。脑电波的发现使人们对睡眠的研究进入一个崭新的阶段。美国芝加哥大学N·Kleitman等人采用多导睡眠描记技术,深入研究睡眠的节律变化,发现虽然正常人的睡眠有个体差异性,而且各人的睡眠时间、模式也各不相同,但却存在着共同的节律,即睡眠的周期性节律。

目前根据多导睡眠记录仪描记的生物电、行为及生理功能等多项指标的不同参数将睡眠分为两种不同的状态,即非快速眼动(NREM)睡眠和快速眼动(REM)睡眠。在健康人,这两种睡眠状态有秩序地连接在一起形成睡眠周期,并且这些有秩序的状态变化在24小时的周期中定时出现。健康成人每个夜晚的睡眠要经过几个NREM与REM的交替。

(一) NREM 睡眠

入睡开始,首先进入NREM睡眠。随着睡眠深度逐渐加深,NREM睡眠可依次分为 $S_1 \sim S_4$ 期。睡眠 S_1 期是继清醒转入睡眠的过渡阶段(1~7分钟),意识朦胧、半醒半睡、唤醒阈低,容易被轻微的声音吵醒,故亦称为瞌睡期或“打盹”。此期,脑电图 α 节律逐渐减少,主要以 θ 波为主的低幅混合频率,可记录到“V”字形顶尖波(波幅 $\geq 75\mu V$,频率5~14Hz);眼球运动愈来愈慢,眼动图呈现正弦波形的振荡活动。肌电图反应肌张力较觉醒时降低。失眠者常见的信号是 S_1 期睡眠量和百分比增加。睡眠 S_2 期紧接 S_1 期之后,出现特征性的睡眠纺锤波(12~16Hz)和K-复合波,为先负相后正相的高幅慢波;肌张力减低;无眼球运动;意识逐渐消失但尚有短暂的不连贯的思维活动。一般将睡眠纺锤波和K-复合波的出现作为真正入睡的标志,属于浅度睡眠。在睡眠 S_3 期和 S_4 期,脑电图出现高幅 δ 波($\geq 75\mu V$,频率 $\leq 2Hz$),每一分段时间的 δ 波大于20%、小于50%时为 S_3 期,仅几分钟;当 δ 波时间大于50%即为 S_4 期。在第1个睡眠周期, S_4 期睡眠持续时间