



睡眠及睡眠呼吸障碍学

张劲农 彭伟 James M. Walker 主编



科学出版社

www.sciencep.com

睡眠及睡眠呼吸障碍医学

主编 王 健 副主编 王 健 王 健

人民卫生出版社
人民卫生出版社

睡眠及睡眠呼吸障碍学

张劲农 彭 伟 James M. Walker 主编

科学出版社

北京

内 容 简 介

本书由三位中美临床睡眠医学专家基于相关领域的最新进展和共识联手执笔,内容涵盖了对理解、诊断和治疗睡眠疾病所必须的基本知识,包括睡眠生理学、多导睡眠图的基础知识、最新睡眠分期判断标准和国际睡眠疾病分类,并深入探讨了睡眠呼吸障碍及其与心血管、肺、内分泌疾病的关系,最后还阐述了导致白天过度困倦的常见疾病。

本书适合呼吸科、心内科、神经科、耳鼻喉科和老年科医生与研究生阅读,也可供从事多导睡眠图监测和分析的技术人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

睡眠及睡眠呼吸障碍学 / 张劲农等主编. —北京:科学出版社,2009
ISBN 978-7-03-024696-7

I. 睡… II. 张… III. ①睡眠-研究 ②睡眠-呼吸困难综合征-研究
IV. R338.63 R563.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 090779 号

策划编辑:向小峰 / 责任编辑:向小峰 / 责任校对:刘亚琦
责任印制:刘士平 / 封面设计:黄超

版权所有,违者必究。未经本社许可,数字图书馆不得使用

科学出版社出版

北京东黄城根北街16号
邮政编码:100717

<http://www.sciencep.com>

双青印刷厂印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2009年6月第一版 开本:787×1092 1/16

2009年6月第一次印刷 印张:11 3/4

印数:1—2 500 字数:270 000

定价:49.00元

如有印装质量问题,我社负责调换

序

觉醒的人们,共享一个世界;入睡之后,则退隐到个人私密的世界。

——埃菲斯的赫拉克利特(公元前 535~公元前 475 年)

人类对睡眠的好奇可以追溯至古代。多少世纪以来,睡眠和梦境都是艺术家、作家和哲学家的创作领域。就在这不到一百年里,几乎是一夜之间,睡眠医学科学来临了。睡眠的秘密被神经生理学家和医生所诠释。随着记录人类全晚睡眠的脑电图、肌电图、眼动图和其他多种生理指标的技术进步,睡眠和觉醒相关的诸多疾病业已被定义。揭示睡眠疾病与普通疾病的内在联系,为临床医生提供了空前的机会以改善众多生命的生活质量。睡眠医学蓬勃发展的主要动力源于对睡眠呼吸障碍的认识,这是一种易于被纠正的疾病。

业已认识到,与阻塞性睡眠呼吸暂停相关的心血管疾病所导致的死亡多于由乳腺癌所导致的死亡。阻塞性睡眠呼吸暂停不仅是高血压、充血性心力衰竭和脑卒中的诱因,最近还发现其与糖尿病的起病也有关联。睡眠医学培训项目在中国和美国尚未普及。因此,推广这个新学科还有赖于像该书这样的科学出版物。该书是第一次由中美专家联手,用中文完整地介绍睡眠医学的现况。该书涵盖了对理解、诊断和治疗那些最重要的睡眠疾病所必须的基本内容。该书首先讨论睡眠生理学和多导睡眠图的基础知识,然后转向介绍睡眠疾病分类和睡眠呼吸障碍的类型,进而探讨睡眠呼吸障碍与心、肺、内分泌疾病的关系,最后还阐述了导致白天过度困倦的疾病。

该书作者完全能胜任介绍这些知识。张劲农医生在生物医学领域学有所长。他曾在中国武汉同济医科大学获得医学学士和硕士学位,后来又在瑞士苏黎世大学医学院/医院专攻呼吸睡眠医学,并获得医学博士学位,现在是华中科技大学同济医学院附属协和医院呼吸病研究室副主任。他在国际上发表了多篇论文。他是呼吸疾病和睡眠疾病领域享有声誉的教师,是中国睡眠医学界的知名专家。

彭伟医生在中国武汉同济医科大学获得医学博士学位。他曾在美国 Kansas 大学医学中心和美国犹他大学呼吸重症和睡眠中心接受过进一步的培训,他现在是美国犹他州盐湖城地方医学中心睡眠医学科和肺科主任,他也是犹他州 Layton 城 Davis 医院 ICU 和睡眠医学科的主任。他在呼吸医学领域里发表过大量论文。

James M. Walker 医生曾在美国加州大学 Santa Cruz 分校获得心理学博士,专攻睡眠心理学。研究生期间,他就在《Science》杂志上发表过 3 篇论文。后来他又在美国加州斯坦福大学 Palo Alto 分校生理系进一步研修了睡眠和休眠科学。在过去的 25 年里,他一直担任美国犹他州盐湖城 LDS 医院 Intermountain 睡眠中心的主任。期间他是睡眠专业培训项目的发起人和领导者之一。他是享有盛誉的睡眠专业培训项目的主任。在他的职业生涯中,他创立了 20 多个睡眠中心/实验室,参与培训了 30 多名睡眠医师、450 多位睡眠技术员,并诊治了 3 万多患者。他在睡眠和睡眠医学领域里发表了大量的论文。

能为这本对中国睡眠医学有重要贡献的专著写序是我的荣幸。让我尤感欣慰的是该书作者的医学专长将对那些遭受可治性睡眠疾病的患者有所帮助。

呼吸和睡眠医学教授
Intermountain 睡眠中心主任 Robert J. Farney
于犹他大学附属 LDS 医院,美国犹他州盐湖城
2009 年 5 月

目 录

序	
第一章	睡眠生理..... (1)
第二章	多导睡眠图..... (20)
第三章	睡眠疾病分类..... (61)
第四章	阻塞性睡眠呼吸障碍和睡眠呼吸暂停综合征..... (84)
第五章	中枢性睡眠呼吸障碍..... (107)
第六章	睡眠呼吸障碍与心血管疾病..... (120)
第七章	睡眠呼吸障碍与其他呼吸系统疾病..... (134)
第八章	睡眠呼吸障碍与内分泌疾病..... (141)
第九章	其他导致白天过度困倦的疾病..... (152)
后记 (177)

第一章 睡眠生理

春眠不觉晓，
处处闻啼鸟。
夜来风雨声，
花落知多少？

——《春晓》，孟浩然

第一节 前言

孟浩然《春晓》诗文的意思是：春天来了，不知不觉天已大亮，我还在酣睡，一觉醒来，已经到处都是鸟儿在欢叫。昨晚的潇潇春雨，春花被风吹雨打，怕是凋谢了不少了吧？

从这首诗歌里，我们可以推测，由于晚上风吹雨打的噪声和对春花凋谢的担忧，诗人夜间失眠了，直到清晨才渐渐入睡，为补偿夜间睡眠不足，诗人早上睡过了头，以至于在天大亮，太阳照到了床头时，唧唧喳喳的鸟鸣声才把诗人唤醒。人的一天中得有约三分之一的时用于睡眠。夜间睡眠不足，往往需要在白天补偿，如迟起床、白天打盹，这是普遍的规律，否则白天会感觉到过度困倦和精神萎靡不振。

由于有太阳的光芒和我们居住的这个星球的自转和公转，造就了白天黑夜、春夏秋冬这样永恒的周期更替。动物和植物为了生存，需要迎合和适应居住环境的节律更替。睡眠和觉醒在于适应白天和黑夜变化，动物的冬眠和植物的春华秋实在于适应季节周期变化。动物机体内昼夜节律变化受脑神经元或称为“生物钟”的控制，通过视觉感受阳光，是校正“生物钟”的主要方式。欧洲与我们的(北京时间)时差约7小时，美洲与我们的时差约12小时，去过欧洲或美洲留学和工作的人都有这样的体会，根据日出而起，日落而眠的规律，不出几天，绝大多数人就能克服时差，适应当地的昼夜节律变化了。

睡眠是机体适应白天和黑夜变化节律的重要生理活动，足够时间的睡眠必不可少。那么，睡眠究竟是怎么一回事？睡眠对机体的生理意义是什么？

第二节 睡眠是什么

回答“什么是睡眠？睡眠的意义是什么？”并不是一件简单的事情。让我们先根据在机体表面记录的一些生物电和生理活动，从现象上观察睡眠是怎样一回事。这些活动不仅在睡眠期和觉醒期有明显不同，就是在睡眠过程中，也会有不同的周期性变化，后者也是睡眠分期的基础。

一、睡眠的电生理表现及分期

多导睡眠图(polysomnography, PSG)检查是通过同步监测躯体的多种生物电活动和生

理活动来观察和研究睡眠的重要手段。同步记录脑电图(electroencephalogram, EEG)、眼动图(electrooculograph, EOG)和肌电图(electromyogram, EMG)是 PSG 判断觉醒、睡眠和睡眠分期所必须的。PSG 还包括监测睡眠时的鼾声强度、体位、体温、呼吸、心电图、血压和阴茎勃起度等其他生理活动指标。

作为父亲或母亲,您可以通过仔细观察熟睡的孩子,发现睡眠中眼球有时会一阵一阵地抽动,清晨时这种现象可能更容易捕捉到。此时叫醒孩子,他(或她)或许会告诉您正在做梦。成人也有睡眠眼动现象。我们把具有阵发性眼球运动的睡眠称为快动眼睡眠(rapid eye movement, REM),没有眼球抽动的睡眠,称为非快动眼睡眠(non-rapid eye movement, NREM),尽管 NREM 期有时也可以观察到眼球的缓慢运动。

图 1-1 显示睡眠各期 PSG 记录的 EEG、EOG 和颏下 EMG 活动轨迹。初学者可能对这些波形,尤其是脑电波多少有些茫然。奥地利精神病学家 Hans Berger 是最早记录人 EEG

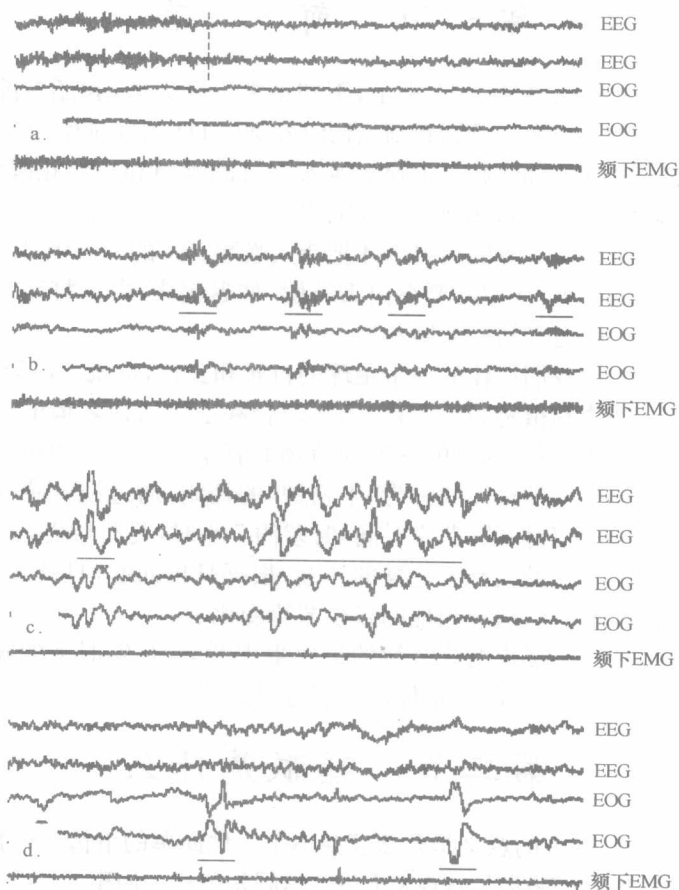


图 1-1 思睡期和睡眠各期多导睡眠图

思睡期 EEG 为 α 节律(a. EEG 导联垂直虚线的左侧部分),入睡进入睡眠 I 期(S1)后, α 节律逐步被低波幅、频率为 2~7 Hz 的不规则波形所取代(a. EEG 导联垂直虚线的右侧部分)。随着睡眠加深,EEG 记录可出现 K 复合波、纺锤波(b. EEG 导联下划线处),表明进入睡眠 II 期。随着睡眠进一步加深,可出现慢频率、高振幅脑电波(c. EEG 导联下划线处),表明进入慢波睡眠期。快动眼睡眠期(REM)眼动是快速的抽动样波形(d. EOG 导联下划线处),此时 EEG 与思睡期或 S1 期相仿,而且颏下 EMG 波幅极低

的医生,他最早以脑电频率命名脑电节律,并把频率为 8~13 Hz 的脑电波称为 α 节律。在 1929 年 Berger 发表对人清醒和睡眠脑电活动研究的论文时^[1],还没有多少人懂得脑电波是怎样一回事,甚至有人嘲笑和讥讽 Berger 的发现^[2]。

时间最能说明一切。今天 EEG 检查已成为中枢神经系统疾病的诊断和睡眠检测的重要手段。Berger 对 α 节律的定义沿用至今天。此外,如图 1-2 所示,EEG 学还把快于 13 Hz 的节律定义为 β 节律,4~7 Hz 为 θ 节律,慢于 4 Hz 为 δ 节律。如果仔细比较图 1-1 所示的 PSG 记录,不难发现,没睡着的思睡状态,EEG 为低波幅的 α 节律。入睡后, α 节律被低波幅、频率稍慢且不规则的 θ 节律所取代。随着睡眠程度加深,额下 EMG 波幅逐步下降,至 REM 期达到低谷,肌肉处于弛缓状态(atonia)。NREM 期 EOG 无明显变化或仅在睡眠起始期有缓慢眼动,但随着睡眠加深,EEG 记录可出现 K 复合波、纺锤波和振幅较大、持续时间较长的慢频率脑电波。REM 睡眠与思睡期的脑电活动区别细微,但 EOG 和额下 EMG 导联上的生物电活动却显著不同,思睡期 EOG 上只有缓慢眼动,而 REM 睡眠期眼动是快速的抽动,而且额下 EMG 波幅极低。

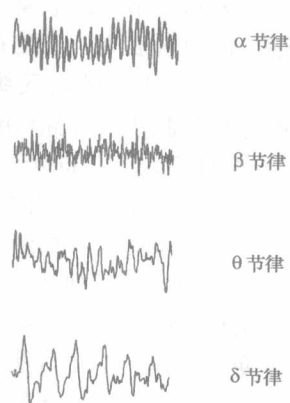


图 1-2 脑电波节律定义
频率为 8~13 Hz 为 α 节律;快于 14 Hz 为 β 节律;4~7 Hz 为 θ 节律;慢于 4 Hz 为 δ 节律

依据睡眠 PSG 记录的上述特点,1968 年以 Allan Rechtschaffen 和 Anthony Kales 为主席的一组睡眠专家,制定了国际上第一个睡眠分期的专家共识性指南^[3],即 R&A 睡眠分期系统。这个系统将睡眠定义为:清醒期(wk)、REM 期和 NREM 期,后者又亚分为睡眠 I 期(S1)、睡眠 II 期(S2)、睡眠 III 期(S3)和睡眠 IV 期(S4)。思睡期即为 wk,入睡起始后脑电波的频率稍有减慢的时间段定义为 S1,出现 K 综合波和纺锤波的时间段定义为 S2,出现慢频率脑电波(简称慢波)的时间段,按慢波出现所占有的时间比例,20%~50% 定义为 S3,>50% 定义为 S4。尽管 R&A 睡眠分期系统存在一些不足^[4],但仍然是以后数十年国际睡眠分期的基础,直到 2007 年美国睡眠医学会(American Academy of Sleep Medicine, AASM)对之做出细微的修改和更明确的定义^[5]。

二、脑电波产生的基础

脑电波记录的实际上是相应电极对之间的电压变化,是许多波形曲线的综合。多数情况下,EEG 所测量的是大脑皮质神经元树突突触兴奋时的电压变化。单个神经元兴奋导致的电压变化微乎其微,且需要穿过脑膜、脑脊液、颅骨和头皮等组织层才能被头皮电极接收到,因此几乎可以忽略不计。EEG 上记录到的脑电波信号,实际上是成千上万个神经元同时兴奋的综合表现。换言之,EEG 记录是“只见森林而不见树木”。神经元兴奋活动同步,产生同步振荡,EEG 信号振幅就较大;神经元兴奋活动不同步,EEG 信号振幅就较小。清醒期大脑皮质参与的活动丰富多彩,信息处理复杂,神经元兴奋性虽高但不同步,EEG 表现为低振幅的 β 节律。相反,深睡眠期大脑皮质神经元活动降低,大量的神经元受相同的慢节

律信号激活,有节律性地同步发放冲动,产生同步振荡,EEG 振幅也就相对较高。

同步脑电节律产生的机制可能有两种:一是由中央节律发生器产生的指令性节律信号;二是大脑皮质神经元的聚合性活动所导致。前者像是乐队指挥发布节拍信号,后者则像大伙在一起自发地有节奏地鼓掌。哺乳动物脑电波同步性节律是指令性节律信号和神经元聚合活动信号的综合表现。丘脑神经元有一组特殊的电压门控离子通道,即使没有外部输入信号,也可产生节律性的自我维持(self-sustaining)放电,并向大脑皮质传入节律性信号。这个通路也称丘脑皮质环路(thalamocortical circuits)。众多具有自我维持节律的丘脑神经元,通过聚合性活动产生同步,兴奋性和抑制性丘脑神经元通过突触连接相互影响,促使众多单个神经元形成步调一致的谐拍节律。丘脑的节律通过丘脑-皮质环路传入大脑皮质,兴奋皮质神经元。由此,一群相对较小且集中的丘脑细胞可驱使数量大得多的皮质细胞与之节律同步。推测当大脑神经元完全休息时,如 NREM 睡眠期,EEG 记录到的纺锤波和 δ 节律可能就是丘脑的同步性自我维持节律^[6,7],而 REM 睡眠期则是不同步的低振幅节律。

清醒期快节律的产生机制推测可能与一群相关神经元的同步性活动有关。这种同步性振荡可能是神经系统不同区域神经元完成同一功能活动的协调信号。例如当篮球运动员想抓住一个传给他的篮球时,他需要同时对球的飞行速度、距离和走向等同时产生反应,感觉神经元和运动神经元需要协调一致,不同区域的神经细胞群同步振荡,使针对“飞来的篮球”的感知和运动统一协调,从而接住篮球。目前尚缺乏充分的证据证明这一理论是否可靠。也有人认为大脑的节律其实并没有多大意义,只不过是神经元间相互作用的副产物罢了,但这种观念被认可的程度越来越低。

三、睡眠的行为学表现

睡眠是机体对环境的感知性和反应性可逆性丧失的行为状态^[8]。如果环境允许,睡眠往往采取蜷曲卧位,躺下或斜靠,闭眼,静止或少动,骨骼肌张力下降。也有一些异常的睡眠伴随行为,如梦呓、梦游、磨牙。《三国演义》中记载张飞是睁着眼睛睡觉的,尽管无法考证,但的确有人睡眠时眼睛并未完全闭住。出现鼾声是进入睡眠的可靠征象,电影和电视里我们可以看到装睡的人常常通过制造假鼾以使人相信他已经睡着,但有些张口呼吸的老年人和脑卒中患者,由于上气道严重塌陷,即使未睡着,也可出现鼾声样呼吸。

通过 PSG 监测睡眠,研究睡眠期机体对环境的感知性和反应性,发现入睡后,受试者对光、声和气味的刺激反应减弱。尤其是对气味的感知性下降最显著,无论是愉快气味(如薄荷油)或是讨厌气味(如吡啶)通常在 S4 期都无法嗅到,虽然吡啶的气味偶然在 S2 和 REM 期可被嗅到。声音刺激可在任何睡眠期唤醒受试者^[9]。这种差异也表明气味不能像闹钟和警报那样作为人类的报警信号。潜意识活动对睡眠也有影响,可阻止无意义的声音信号对睡眠的干扰,但却不排斥有意义的声音信号。如浅睡眠时,轻声呼唤受试者的名字较用其他无意义的词汇更容易唤醒受试者;深睡眠中的妈妈更容易被自己的而不是别人家婴儿的哭声唤醒^[10]。

四、睡眠的普遍性和特殊性

所有的脊椎动物如哺乳类、鸟类和爬行类,以及无脊椎动物如蜜蜂、蟑螂和苍蝇,都有睡

眠样表现。但就人类现有的知识水平,只证明了哺乳类和某些鸟类有 REM 睡眠相。不同动物间的睡眠时间各有不同,蝙蝠和负鼠每天可睡 18~20 小时,而大象、长颈鹿每天只睡 3~4 小时。大体而言,肉食动物的睡眠时间最长,杂食动物其次,草食动物最短;对于陆地动物,躯体的重量越大,睡眠时间越短;年龄越大,睡眠时间越短;而海洋哺乳动物,年龄越大,睡眠时间越长^[11]。

鲸类(cetacean)的睡眠非常特别,不对称!一侧闭眼,而另一侧睁眼;一侧大脑呈现高振幅慢波,而另一侧为低振幅快波。20 世纪 60 年代,实验生理学家 John Lilly 在研究瓶鼻海豚(bottlenose dolphins,学名 *Tursiops truncatus*)时最早发现海豚睡眠时一侧闭眼,而另一侧睁眼,并由此推测可能存在不对称睡眠这一概念。这一推测后来得到前苏联科学家 Mukhametov 的研究证实:瓶鼻海豚一侧眼睛睁开时,对侧 EEG 可记录到同步性睡眠脑电波(包括睡眠纺锤波、 θ 和 δ 波)^[12]。进一步的研究表明所有被研究过的海洋哺乳动物,包括瓶鼻海豚、北方海熊、海牛和白鲸^[13]等都可以出现左右不对称的脑电波。表明这些鲸类和鳍足类海洋哺乳动物具有特殊形式的睡眠,它们可以一侧大脑清醒,而另一侧大脑睡眠,呈“半脑睡眠”状。瓶鼻海豚与其他哺乳动物一样,没有鳃,是用肺呼吸。它的气管开口(称通气孔)在头顶上,如图 1-3 所示。它在水下最多待上 15 分钟左右,须不时地浮到水面换气。

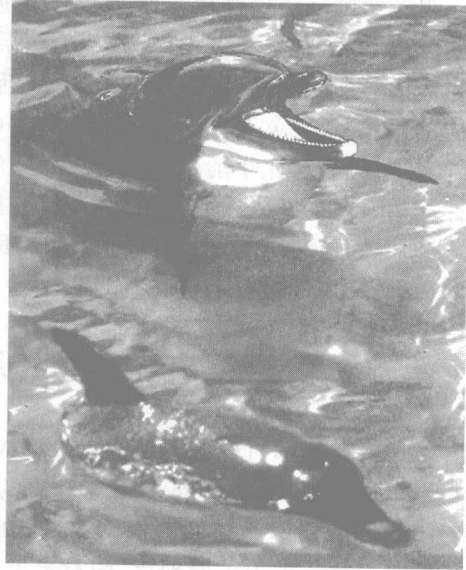


图 1-3 海豚是哺乳动物,用肺呼吸,换气孔开口在头顶

每隔一段时间,就得游到水面呼吸。海豚的两侧大脑半球的睡眠和清醒可以交替,避免了因两侧大脑半球同时睡觉而不能游到水面换气的危险。这种奇怪的不对称半脑睡眠现象提示睡眠是不可或缺的

半脑睡眠可以保证它们持续游动,以便在一定的时间间隔内能浮到水面呼吸^[14,15],避免长时间睡眠导致窒息死亡的危险。

巴基斯坦的无视力印河豚(*Indus dolphin*)的睡眠也很奇特,有点像人类的短暂打盹,仅仅睡 4~6 秒,而且睡眠时仍然能保持缓慢游动。这种片段睡眠在一天里竟然可以累积达到 7 小时。印河豚的眼眶内没有晶体,因此没有视力,它们依靠发达的声纳系统指引,在印河里不停地游动,一侧鳍在水里,一侧鳍在泥泞的河床上摸索,以便随时知晓它所处的环境并找到食物。这种永无休止的游动也可使它们在汹涌澎湃的激流中免遭与岩石和漂浮物碰撞的不幸。

海豚或印河豚都未表现出困倦的样子,显然半脑睡眠或片段睡眠是它们适应生存环境而产生的特殊睡眠形式。如果睡眠并非是生命活动所必须的,那么在长期的进化过程中,这些动物的睡眠活动可能逐步退化或消失,但事实却是进化成特殊的半脑不对称睡眠或片段睡眠这些奇特的睡眠形式。

所有在陆地生活的动物,包括人类,刚出生时活动量最小,睡眠时间最长,REM 睡眠比

例最大。随着长大成熟,睡眠时间越来越短。但鲸类则刚好相反,逆戟鲸和海豚刚出生时,睡眠时间最短,数月后睡眠时间才逐渐延长,达到成年水平。鲸类似乎没有 REM 睡眠,因为从来就未记录到鲸类的 REM 睡眠^[11]。

有些脊椎动物,如生活在洞穴里的先天无视力盲鱼、从不间断游动的有视力鱼类和某些活动缓慢的动物,如双壳类、海葵和海星等,甚至可能完全没有睡眠^[16,17]。

证明无脊椎动物果蝇也有睡眠仅仅是近几年的事^[18,19]。确定脊椎动物的睡眠相对容易,可通过行为学观察和电生理测定,但像果蝇这样的昆虫,通常只能通过行为学观察,如周期性的静止不动、唤醒阈值提高、过长时间活动后休息时间代偿性延长等现象来间接推测其可能存在睡眠。Shaw 及同事通过多种方法(包括观察咖啡因和组胺 H₁ 受体拮抗剂对其睡眠样行为的影响,对比年龄增长对睡眠时间的影 响,研究那些已在哺乳动物中证实与睡眠或觉醒有关基因在果蝇体内的表达)综合研究黑腹果蝇的睡眠样行为,证明果蝇存在睡眠^[18]。有趣的是,果蝇与哺乳动物一样,也存在睡眠时间随着年龄增加而减少的现象,咖啡因和催眠药物对果蝇也有兴奋或催眠的作用。

五、睡眠是大脑的主动活动

由于睡眠时机体对环境的感知性和反应性可逆性丧失,我们会自然而然地推断,睡眠时脑功能与醒来时刚好相反,处于感觉迟钝的被动状态,大脑活动较清醒期显著低下。直到 20 世纪 50 年代以前,大多数人都认为是如此。高频电刺激脑干网状结构可导致清醒 EEG 波和行为觉醒这一现象被发现后,曾有提出脑干网状上行唤醒或激活系统的理论,认为脑干网状结构功能活化是维持清醒所必须。这个理论的基础仍然是:睡眠是被动状态,清醒是主动状态。发现 REM 睡眠后,人们开始对睡眠被动论这种观点提出了质疑,因为 REM 睡眠期 EEG 的活动与清醒期有惊人的相似,睡眠期脑的活动并没有明显低下的表现。相反,睡眠期间大脑代谢和神经元活动变化幅度比大部分的清醒期都要高^[20~22]。

主动睡眠理论有其解剖学基础。早在 1917~1919 年大流感流行期间,就观察到睡眠样昏迷的脑炎患者下丘脑后部和中脑嘴侧区神经元缺失,而失眠的脑炎患者,下丘脑前部存在病变^[23]。大鼠下丘脑嘴侧病变导致入睡困难,而下丘脑侧部(lateral hypothalamus, LHA)病变导致觉醒功能受损^[24]。进一步的研究发现,哺乳动物既有主导觉醒神经元,又有主导睡眠神经元。大鼠主导觉醒的神经元分布较为分散,可存在于下丘脑后部及侧部、被盖和脑桥等部位,而主导睡眠的神经元则相对集中分布于下丘脑视前区^[25]。

第三节 我们为什么要睡眠

一、长期不睡觉对人和动物的影响

生活的经验告诉我们,睡眠对我们来说就像吃饭和喝水一样必不可少。1 天不睡觉我们会很不舒服,2 天不睡觉会令人极度困乏和不安,3 天或更长的时间不睡觉大概很多人会崩溃。大鼠的睡眠被完全剥夺 14 天左右就会死亡。剥夺睡眠较剥夺食物更容易导致鼠类动物和昆虫死亡^[26]。

国外教科书曾记载过一位名叫 Randy Gardner 的 17 岁少年创造了 11 天(264 小时)不睡觉的记录^[27]。在睡眠剥夺的第 2 天, Randy 就开始感到烦躁、恶心和记忆力下降, 连看电视都困难。第 4 天出现轻度幻觉, 并感到极度疲劳, 第 7 天发生震颤, 说话也语无伦次, EEG α 节律消失。还好他没有像某些“专家”所预言的那样会发疯, 在睡眠剥夺最后一天的新闻发布会上, 还算能有条理地介绍自己。结束睡眠剥夺的第一天, 他一口气躺在床上睡了近 15 个小时, 接着清醒了 23 小时, 待夜幕降临后, 他又再睡了 10.5 小时。经过第一次睡眠后他的症状就大部分消失, 不到一周, 他就恢复了正常的睡眠和日常活动。

Randy 的例子是短期急性睡眠剥夺, 长时间严重慢性睡眠剥夺则有可能会危及生命。神经、精神科大夫可能会见过致死性的严重失眠症, 呼吸科大夫则经常可以见到严重睡眠呼吸障碍患者病情急性加重而危及生命。严重阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)患者存在慢性睡眠剥夺, 一旦入睡, 由于上呼吸道扩张肌松弛, 业已狭窄的气道就会闭塞, 导致患者无法呼吸, 从而反射性导致觉醒, 觉醒后上呼吸道扩张肌张力重新增强, 气道打开, 呼吸恢复。OSAS 的这种“睡眠—气道闭塞—呼吸停顿—觉醒—气道开放—呼吸恢复—睡眠”的周期性循环, 导致睡眠频繁中断, 干扰了睡眠由浅入深的连续性过程, 患者深睡眠的比例大大减少甚至缺失, 需要白天补偿睡眠, 表现为白天过度困倦。有些极度严重的患者, 即使是白天补偿睡眠, 一天内的有效睡眠时间仍然大大减少, 患者处于严重睡眠剥夺状态, 表现为疲乏和困倦, 上呼吸道塌陷逐步加重, 进一步加重睡眠剥夺, 形成恶性循环, 最终演变成为呼吸衰竭甚至昏迷而危及生命。以呼吸道持续正压通气(CPAP)抢救这类严重 OSAS 患者, 纠正上气道塌陷导致的气道闭塞后, 患者正常的睡眠过程可以迅速恢复, 而且睡得特别香, 1~2 个晚上后病情迅速缓解, 出院后即使不能坚持以 CPAP 纠正上气道塌陷, 相当长的一段时间里也能维持生命。OSAS 病例和 Randy 睡眠剥夺实验可以说明以下两点: ①严重睡眠剥夺可以导致严重的后果, 甚至危及生命; ②长时间睡眠剥夺导致的症状可以通过补偿睡眠而消失, 睡眠剥夺本身没有后遗症。

大鼠睡眠剥夺实验表明, 起始期动物可出现体温上升, 而后恢复至正常。动物的食欲大增, 但体重却减轻, 并发展成营养不良。甲状腺素水平降低, 而儿茶酚胺水平增高, 后者与进食和体重有关联。动物可出现特殊的皮肤损伤, 晚期动物体温下降, 进一步消瘦。但动物的死亡不像是由营养不良所导致, 因为睡眠剥夺致死的动物体重减轻的程度较饥饿致死的动物要小得多。睡眠剥夺致死的准确原因仍然不清, 濒临死亡的睡眠剥夺动物补偿性睡眠后可完全恢复至正常, 并无明显的后遗症, 除了皮损外, 其他器官并无衰竭的征象。

二、睡眠的生理意义

无可否认, 睡眠可使我们从疲劳和困倦中恢复, 所以我们自然而然地认为睡眠具有“恢复功能”; 睡眠另一个不太显眼的是“适应功能”, 听起来有点匪夷所思, 但大量事实可以证明这一点。如我们为了适应白天和黑夜的交替而睡觉; 动物为了适应四季更迭导致的食物缺乏而冬眠, 以减少机体代谢活动, 节省能量; 松鼠避免在夜间外出时被猫头鹰和狐狸吃掉的最好办法是躲在洞穴里睡大觉。刚出生时, 陆地生活动物睡眠多, 而海洋动物鲸类睡眠少这一特殊现象, 可能也是对环境适应的结果。前者由于自我保护能力差, 需要躲在洞穴内睡觉避难, 而后者生活在大海中, 刚出生时皮下脂肪很少, 无法隔离冰冷海水对体温的影响, 也没

有陆地生活动物那样多的避难场所,因而需要不停地游动,一来保持体温,二来可时刻伴随妈妈左右,以求得庇护。令人称奇的是,鲸妈妈在产后也与鲸宝宝一样,极少睡眠,似乎是在尽力保护它的子女不受侵害。而且,鲸妈妈不存在因长时间睡眠剥夺而出现补偿性睡眠现象^[28]。

有些小型哺乳动物,如啮齿类,清醒时会不停地活动,很少休息,在隔温的巢穴里睡眠才是它们真正休息的时机,睡眠可以帮它们节约很多的能耗,如果睡眠能进入木僵状态,基础代谢率就会显著降低,节能的效应更显著。冬眠最合理的解释是节能,但并不是我们想象的那样是一种浅睡眠状态。有些小型的哺乳动物确实是通过木僵样睡眠进入冬眠的,尽管冬眠和睡眠是两种不同的生理活动状态。冬眠期动物仍然存在周期性觉醒和睡眠交替。通过实验性缩短光照周期,模仿冬天的昼夜节律,可诱导西伯利亚仓鼠出现冬天的行为特征,如进食减少且出现木僵和体温下降^[29],显然这种适应性的变化在于节省能量,以便度过严冬的饥荒。由此可见,可从达尔文进化论的角度来理解睡眠的生理作用,即睡眠是机体对环境的适应和选择的结果^[30]。

人类清醒时就能有效地休息和放松,降低能耗,而且睡眠期没有麻木状态。NREM期睡眠可以有改变体位的活动,REM期可以有肌肉颤动和心肺活动的较大变化,不大可能显著地降低能耗。有研究表明,成人睡眠期的代谢率仅较清醒休息期有轻度下降(5%~10%)^[31,32],节约的能耗非常有限。睡眠一定还有节能以外的功能!

睡眠能使我们从劳累中恢复过来。我们自然而然地会想到,睡眠有修复机体“磨损”的功能。但除了大脑外,很少有证据能表明其他器官非得在睡眠中才能得到修复。清醒期放松休息,这些器官的功能就可以得到恢复。食物吸收导致血液氨基酸水平增加,是刺激组织修复的因素。细胞通过摄取氨基酸而合成蛋白质,以取代变质和降解的蛋白质。但白天清醒休息时即可以有效地进行这种合成代谢。夜间睡眠期,由于处于禁食状态,血液氨基酸水平处于较低水平,组织的修复活动实际上是降低的。合成代谢需要大量的能量,清醒休息时我们所消耗的一半以上的能量就是用于合成代谢。如果合成代谢主要发生在睡眠中,那么机体对基础代谢率和氧的需求就会大大增加。但这不是事实。

不是说“我们是在睡眠中长高的”吗,的确,人类生长激素在夜间睡眠时的分泌是增加的,尤其是在慢波睡眠期。如果夜间不睡觉,生长激素的分泌则无增加。但这不是动物界的普遍现象,大多数哺乳动物没有类似现象。由于人类的合成代谢在睡眠中并无明显增加,睡眠期组织生长和修复的活动可能很有限,至少成年人是如此。我们长个子所进行的合成代谢大多是在白天。生长激素更像是机体内环境稳定的维持因子。人们通常在6pm~7pm期间吃晚餐,大多数人会在9pm~11pm时上床睡觉,直到第2天早上起床吃早餐,禁食大约12小时。与其他动物比较,人类睡眠禁食时间是够长的了。草食动物食物中的热量低,只能维持短时间的消耗,因而睡眠时间较短,尽管睡眠中仍然可能在消化吃进的食物。肉食动物所吃进肉食热量高,一次进餐就够它们一天的需要,也为长时间睡眠提供足够的能量保证。啮齿类动物在睡眠中会不时地醒来嚼点什么东西作为宵夜,与人类相比,它们的禁食时间微不足道。生长激素可能主要是防止人在睡眠期由于过长时间禁食而导致蛋白质降解,机体靠消耗储备的脂肪供能。大量的人类睡眠剥夺实验表明,睡眠并没有我们所期待的生长和修复清醒所导致的“磨损”的功能。

近年睡眠研究取得了新的可喜的进步,发现睡眠具有“记忆加工”的作用,包括记忆编

码、记忆巩固、脑功能重塑(brain plasticity)和记忆再巩固^[33,34]。脑功能重塑指大脑重新安排神经元间的连接,是记忆和学习的基础,大脑损伤后也可通过重塑重新建立神经网络。睡眠对记忆加工和脑功能重塑有重要影响。慢波睡眠期,与海马回有关的陈述性记忆增强,正电子发射体层摄影(positron-emission tomography, PET)影像分析也显示海马回活动增强^[35];而 REM 睡眠期,与杏仁核有关的情感性记忆增强。良好的慢波睡眠对第二天的记忆形成是至关重要的^[36],这个结论对指导学生科学地安排作息时有特别的意义。

为什么记忆加工和脑功能重塑的过程需要在睡眠期间进行呢?睡眠行为似乎只发生在拥有复杂眼晶体的动物。无可否认,视觉给我们带来最为丰富的信息。闭眼后入睡,阻断了包括视觉在内的多种信息的进一步传入,以让大脑能更有效处理通过感官已经接受到的大量信息。生活在洞穴里无视力的盲鱼没有睡眠。他们缺乏完善的感受器官,没有眼睛,无法接收外界环境千变万化的刺激,没有大量的信息需要处理。如果睡眠是大脑处理信息的生理过程,那么没有大量的信息需要处理,无视力盲鱼的睡眠也显得没有必要。立方水母是具有简单的神经系统和复杂的视觉系统的多细胞生物体。有 24 只眼睛,其中有与脊椎动物类似的带晶体的眼睛。立方水母属兼性睡眠(facultative sleep)动物,睡眠时间可长可短,可有可无。野生立方水母在白天快速游动摄食时,其视觉系统会接收到丰富的刺激冲动,而使其相对简单的多功能神经环路处理信息的能力达到饱和,因此需要睡眠以阻止接收更多的信息,并在长达 15 小时的睡眠中处理那些来不及处理的经验性信息。而人工喂养在水池中的立方水母,没有必要像生活在野外那样劳神费力地去捕捉食物,其视觉系统仅接收有限的传入信息,长时间睡眠显得没有必要。这个假说被用以解释为什么人工喂养立方水母即使在夜间,仍然在不停游动而不睡觉这一现象。远洋鲨鱼生活的环境较近海鲨鱼简单得多,后者的生活环境复杂且充满危机。前者无须处理复杂的经验性记忆,因而没有睡眠;而后者记住环境中危及其生存的信息是十分必要的,因而需要睡眠^[37]。睡眠似乎是在帮助处理那些清醒期没法即刻处理的经验性信息,从而提高神经系统的工作效率^[38]。

总之,睡眠的生理意义是多方面的^[11],包括节省能量、避免不必要的活动、避开危机和停止接收过多的信息传入,允许在睡眠中处理那些在醒觉状态下被感觉器官收集到的但无法即刻处理的经验性信息。后一功能的表现形式为巩固记忆。

第四节 睡眠的神经调节机制

一、睡眠的调节模式

睡眠和觉醒主要受到机体维持自身稳定的机制和昼夜节律两种因素的调节,维持自身稳定的机制也可称作平衡态调节(homeostatic regulation),如长时间觉醒后会伴随长时间睡眠,即补偿性睡眠。打盹可能是受到平衡态机制的短暂影响,小睡一会儿以缓解困倦。简单的动物体,例如果蝇和斑马鱼幼体,也可观察到平衡态调节现象。它们在长时间的活动中伴有长时间的恢复性休息^[23]。近年也有学者提出,非平衡态调节(allostatic regulation)也是影响睡眠和觉醒周期的重要因素。非平衡态调节的目的不是维持机体的恒定状态,而是机体系统通过不断变化以适应外界环境的变化。

二、睡眠和觉醒的中枢神经系统机制

在深入了解睡眠和觉醒的中枢神经系统机制之前,让我们仔细观察图 1-4 大脑内侧面解剖和图 1-5 丘脑中部前脑横剖切面解剖,简单复习一下以下将要涉及的脑干与前脑交接部位有关脑结构。

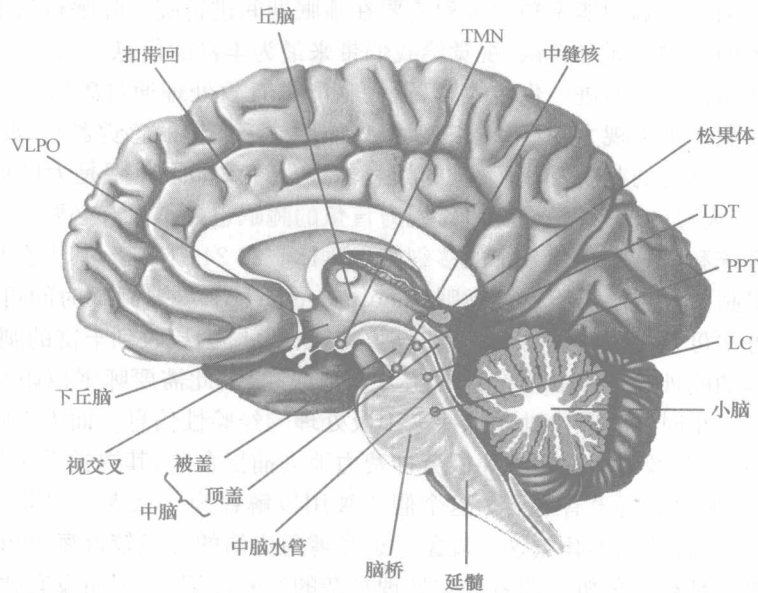


图 1-4 大脑内侧面

脑干由间脑(丘脑和下丘脑)、中脑(顶盖和被盖)、脑桥和延髓构成。VLPO,下丘脑腹外侧视前区;TMN,结节乳突核;LDT,背外侧被盖核;PPT,脑桥脚核;LC,蓝斑核

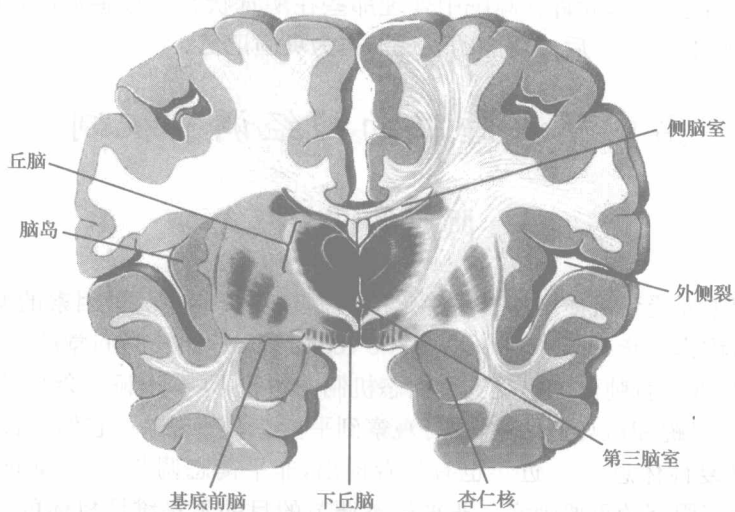


图 1-5 丘脑中部横剖切面解剖