

从受体角度研究睡眠-觉醒调控机制

张照环 刘振宇 张瀚文 赵忠新

【摘要】 生物日节律是地球生物受昼夜更替影响的普遍现象,是生命活动的基本组成,几乎涉及机体所有组织与器官的生理活动。这种全身协调的动态变化是多种机制的共同参与和信息整合。在所有参与睡眠-觉醒动态循环调控的环节中,受体至关重要,为细胞内信号效应的启动点,同时亦是重要的干预靶点。对目前已知参与睡眠-觉醒循环调节受体的种类进行归纳,并对其功能研究进展进行阐述,有助于进一步了解睡眠-觉醒的生理过程,亦为干预其病理生理变化的研究提供有效信息。

【关键词】 睡眠; 觉醒; 昼夜节律; 受体,褪黑激素; 受体,神经肽; 激素类; 受体,神经递质; 综述

Regulatory mechanism in sleep-wake cycle: from a receptor view

ZHANG Zhao-huan, LIU Zhen-yu, ZHANG Han-wen, ZHAO Zhong-xin

Department of Neurology, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200003, China

Corresponding author: ZHAO Zhong-xin (Email: zhaozx@medmail.com.cn)

【Abstract】 Circadian rhythm is a universal phenomenon driven by the day-night cycle among the living beings on the earth. It is considered a basic element of life, which involves oscillations of most physiological activity through the body. The coordination of the different physiologic activities should be attributed to the convergence of a diversity of regulatory mechanisms. Among the multiple links in sleep-wake cycle, the receptors are of primary importance. Since they initiate the downstream signaling leading to cell responses, the receptors are considered a commonly intervention target. Here we summarize the major receptors in sleep-wake regulation, along with a brief introduction of their functional findings, aiming to provide clues to further function understanding and intervention developing.

【Key words】 Sleep; Arousal; Circadian rhythm; Receptors, melatonin; Receptors, neuropeptide; Hormones; Receptors, neurotransmitter; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81070070, 81171252), "Twelfth Five-Year" Major Foundation by the Ministry of Science and Technology of China (No. 2011ZXJ09202-015) and Key Fund Project by Science and Technology Commission of Shanghai Municipality (No. 11411950203).

睡眠-觉醒是根据昼夜节律周期变化,以中枢神经系统为主要驱动力的全身系列生理活动的节律性表现,也是自然界生物常见的基本生命要素。因此,必然受到多重因素的调控,从而使生物体能够更好地适应外周环境的变化。一般而言,睡眠-觉醒

各种调控信号的转导均自受体活动开始,相对于配体活性物质,受体功能更直接地决定下游生理过程中的生物效应。因此,对参与和调节睡眠发生的受体功能的认识将有助于从分子水平理解和干预睡眠障碍。

一、参与生物节律发生的调节性受体

1. 光信号传入与调节受体 光是视觉感受的前提,视锥和视杆细胞中的光敏感性视蛋白(opsin)与G蛋白耦联形成受体,转导光刺激信号,是动物视觉成像的物质基础,这两种蛋白质还通过对光强度的测定而参与视交叉上核(SCN)昼夜节律光协同化和瞳孔收缩反射^[1-2],但其作用十分有限。后续研究发

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81070070);国家自然科学基金资助项目(项目编号:81171252);国家科技部“十二五”重大专项课题(项目编号:2011ZXJ09202-015);上海市科委科技计划重点项目(项目编号:11411950203)

作者单位:200003 上海,第二军医大学附属长征医院神经内科

通讯作者:赵忠新(Email:zhaozx@medmail.com.cn)

现,尽管盲人视锥、视杆细胞功能缺失,但并不影响其昼夜节律的形成。这是因为视网膜内层存在的另一种内在光敏视网膜神经节细胞(ipRGCs)可表达一种特异性视蛋白——视黑素(melanopsin),后者参与光对周期节律的调控和瞳孔对光反射等非视觉成像功能^[3]。内在光敏视网膜神经节细胞内视黑素的发现和认识,最终引起对光的直接非视觉成像功能的关注。对多种转基因动物模型的研究显示,由视黑素介导的光信号的效应不仅产生昼夜节律,而且也参与决定睡眠-觉醒时间和质量,但这种现象尚有待在人体试验中加以验证。对视黑素信号转导在光的非节律性调节睡眠-觉醒机制中的作用进行研究,有助于理解神经心理相关睡眠障碍的发生机制,同时也有助于在当前光学疗法应用范围之外开创新的应用技术和应用范畴。

光信号最终由神经递质的跨突触转导传入视交叉上核,为其他神经调节机制提供了机会。例如:核受体过氧化物酶增殖体激活受体(PPAR) β 或 δ 亚型可在多种生物活动中作为转录因子参与基因表达的调控。有研究表明,仓鼠视交叉上核PPAR β 和(或) δ 亚型表达水平受光信号调节,呈现节律性波动,激活后可影响谷氨酸释放,并参与生物钟的光协同化调节^[4];芳烃受体(AhR)可通过抑制钟基因*Per1*启动子反应元件而抑制其转录,从而影响光对视交叉上核“生物钟”的调控^[5]。

2. 温度敏感受体 从果蝇到人类,绝大多数生物都依赖生物钟来协调自身的生理功能与行为活动,以适应外周环境。生物钟的建立和调控是根据多种体内和环境具有时间周期变化的“授时因子(zeitgeber)”的影响。其中光照为最主要的授时因子,与此同时,通过升降环境温度模仿昼夜交替中的温度变化,也能使大多数动物建立生物节律。然而,参与温度昼夜节律调节的受体分子及其分布目前尚不明确。瞬时感受器电位阳离子通道A1(TRPA1)属于一种瞬态电压感受器通道,可以感受机械压力和化学致痛刺激^[6-7],该通道可因冷冻而被激活,提示其可能也转导温度感觉。近期研究发现,*TrpA1*基因在果蝇脑组织中的部分节律起搏神经元(pacemaker neurons)内有转录,并可对温度变化产生反应,可通过对钟蛋白*Per1*的作用参与果蝇在温度循环中建立正常节律活动的机制。对TRPA1功能的研究也为伤害性刺激干扰睡眠的机制提供了研究方向。

二、在视交叉上核以外的睡眠中枢中参与调节睡眠-觉醒的特异性受体

1. 褪黑素受体 哺乳动物视交叉上核神经元的昼夜节律受光调节后进一步投射到视交叉上核以外的节律中枢,并转导至松果体,调节松果体的分泌节律。松果体是褪黑素的主要分泌体,分泌高峰出现在夜间,引起困倦,促进入睡。而其他组织中的褪黑素节律性则不十分显著,但其功能更多样化^[8]。褪黑素主要用于治疗睡眠节律紊乱及失眠,目前也尝试治疗一些中枢神经系统退行性疾病、心理障碍、肿瘤及免疫系统疾病^[9],褪黑素受体属膜结合的G蛋白耦联受体(GPCRs),在神经系统分布广泛,包括视交叉上核及下丘脑等多个节律震荡调控中枢,尤以视交叉上核最为密集,支持其节律相移(phase shifting)和入睡(sleep initiation)的重要生理功能^[10]。既往研究认为,视交叉上核的节律仅受光照调控,而不受视交叉上核之外的节律震荡中枢调节。尽管褪黑素的分泌受光照和视交叉上核调控,但其作用靶点位于视交叉上核与松果体之间形成的反馈环路,提示除光照外,影响这一环路的因素亦可影响视交叉上核的功能。换言之,体内其他脑区的信息或许也是影响视交叉上核节律发生的途径,褪黑素用于治疗睡眠节律紊乱则正在验证这种可能的机制。目前认为,褪黑素为一种内源性蛋白质,生物安全性较高,但是由于其分布广泛,全身应用时可同时对其他系统产生不良反应,费用昂贵,体内半衰期短等药物动力学数据亦不尽如人意。因此,尝试从天然小分子化合物中筛选褪黑素受体的选择性受体激动药,目前已进入临床应用的药物为雷美替胺(ramelteon)和阿戈美拉汀(agomelatine),还有一些其他药物正在进行临床前期验证。这些药物都是根据褪黑素结构寻找的类似化合物,再进一步通过结构改造合成新的化合物以改善药物的某些特性。

2. Hypocretin(Hcrt)/Orexin能受体 Hcrt是由下丘脑外侧区部分神经元分泌的一种重要神经肽。最初发现它能够促进食欲和能量代谢,自从发现脑组织Hcrt缺乏是发作性睡病(narcolepsy)的重要病因后,即引起睡眠研究领域的广泛关注。Hcrt可将进食活动相关合成-分解代谢过程、内在视交叉上核节律与“睡眠债(sleep debt)”的生理功能整合后决定动物是睡眠还是觉醒或活跃,并可维持觉醒和警觉性。Hcrt能受体也属于膜结合的G蛋白耦联

受体,尽管产生Hcrt的神经元数目不多,但其受体在各脑区广泛分布,可使一些对维持觉醒具有重要作用的多巴胺、去甲肾上腺素、组胺和乙酰胆碱能神经元系统激活。反之,Hcrt能神经元还存在表达多种其他活性物质的受体,能够接收来自多种神经递质和调质的调节,例如谷氨酸、胆碱、腺苷、5-羟色胺(5-HT)、缩胆囊素(CCK)、神经肽Y(NPY)、儿茶酚胺等。Hcrt分泌受生物节律的调控,呈现昼夜波动^[11],其功能效应涉及进食、能量代谢、自主神经及皮质觉醒和行为警觉性。因此,Hcrt的这种生理整合作用或将昼夜节律与睡眠-觉醒相关生理反应耦联;反之,可将这些生理反应变化的影响传递到睡眠控制体系,故被称为“生理整合器(physiological integrators)”^[12]。针对Hcrt能受体的两种亚型所研制的药物,进一步在睡眠和进食之外的多个领域进行临床试验,如药物成瘾、抑郁、焦虑及外周生理功能障碍^[13]。对各种特异性受体阻断药和基因敲除动物模型的研究,进一步揭示了Hcrt能受体1和2在调控快速眼动睡眠和非快速眼动睡眠等方面的功能差异性^[14]。通过进一步在动物实验和临床研究中探讨选择性受体阻断药联合和序贯应用,可为睡眠障碍的综合和靶向治疗带来新的契机。

三、中枢神经系统非特异性神经递质和调质性受体

1. 激素受体 参与睡眠-觉醒调节的激素包括甾体激素和肽能激素。甾体激素包括性激素和皮质醇等激素,以及神经甾体激素;肽能激素如神经肽Y等。甾体激素受体大多数为核受体,激活后形成二聚体进入细胞核发挥转录因子的作用。与睡眠-觉醒循环调控具有明确关联性的激素受体是雌激素和孕激素;其次为参与应激反应的皮质醇,因其分泌峰值出现在清晨,故认为具有维持觉醒的作用,同时受包括失眠等应激因素的调节并进一步影响睡眠,可能是失眠与应激之间形成恶性循环的重要联系^[15]。

2. 神经递质受体 乙酰胆碱受体、单胺类受体、谷氨酸受体、 γ -氨基丁酸(GABA)受体等作为常用神经递质受体,可以介导各种投射神经信息的传递。通过各自受体在多种投射突触前膜或后膜发挥抑制性或兴奋性作用,从而对不同空间内的神经活动发挥精密的调节作用,是形成和调节睡眠-觉醒周期的“基础设施”。近年来,腺苷已被作为一种神经递质用于治疗在长时间清醒后诱发的困倦。基

底前脑腺苷受体A1介导对乙酰胆碱能神经元的抑制,该神经元的激活可进一步导致腺苷A1受体转录水平升高,这可能亦是睡眠剥夺(SD)的长期生理效应——“睡眠债”的机制之一^[16]。

四、其他参与调节睡眠的受体

中枢神经系统还存在一些活性小分子,可在睡眠调控的多个方面发挥重要作用,如前动力蛋白2(PK2)和松弛素3(relaxin 3)。这两种蛋白质都是新发现的肽类,其受体也属于膜结合的G蛋白耦联受体,前动力蛋白2激活后可介导胃肠平滑肌收缩,同时在造血、炎症、免疫调节和神经系统发育过程中发挥重要功能。此外与睡眠调节过程亦相关,前动力蛋白2及其受体(PKR2)在视交叉上核有明确的表达,而前动力蛋白2的表达受钟基因*Clock*和*Bmal1*的严格调控,同时也直接接收光信号的指令,根据昼夜节律调节各项生理功能状态如睡眠-觉醒、自主神经活动及腺体分泌等^[17]。睡眠-觉醒调控的重要结构不确定核(nucleus incertan)和松弛素3阳性纤维投射到富含其同源受体GPCR135的前脑广泛区域。因此,松弛素3神经网络可能代表新的上行激活体系,可整合一系列彼此相关的生理效应,包括应激、空间和情感记忆、进食和代谢、动机和奖励,以及昼夜节律和睡眠-觉醒状态等。但松弛素3神经元的各种调节性传入支配及受体松弛素/胰岛素样家族肽受体3(RXFP3)阳性神经元是否存在不同亚群、各自特点,以及在特定神经环路、生理和复杂行为学中的作用和意义,有待进一步阐述^[18]。

受体是连接环境信号和细胞反应的重要纽带,受体在脑组织中的分布及其信号转导机制是确立配体生物学功能的关键因素,也是针对性研制新药的重要靶点。睡眠是涉及全身的协调一致的生理状态,决定睡眠-觉醒循环的调节具有复合性和复杂性。因此,不同受体在特定解剖部位或特定时间和空间环境条件下必然存在多种相互作用,例如联合、拮抗或存在因果关系,为生物在各种环境下的代偿、适应和稳态调节提供了一定空间。受体的上述这些特性,提示我们在研究中可以尝试采取从其功能学角度分析的策略。

参 考 文 献

- [1] Hattar S, Lucas RJ, Mrosovsky N, Thompson S, Douglas RH, Hankins MW, Lem J, Biel M, Hofmann F, Foster RG, Yau KW. Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*, 2003, 424:76-

- 81.
- [2] Lucas RJ, Lall GS, Allen AE, Brown TM. How rod, cone, and melanopsin photoreceptors come together to enlighten the mammalian circadian clock. *Prog Brain Res*, 2012, 199:1-18.
- [3] Tu DC, Zhang D, Demas J, Slutsky EB, Provencio I, Holy TE, Van Gelder RN. Physiologic diversity and development of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. *Neuron*, 2005, 48:987-999.
- [4] Challet E, Denis I, Rochet V, Aïoun J, Gourmelen S, Lacroix H, Goustard-Langelier B, Papillon C, Alessandri JM, Lavalie M. The role of PPAR β/δ in the regulation of glutamatergic signaling in the hamster suprachiasmatic nucleus. *Cell Mol Life Sci*, 2012. [Epub ahead of print]
- [5] Xu CX, Wang C, Krager SL, Bottum KM, Tischkau SA. Aryl hydrocarbon receptor activation attenuates Per1 gene induction and influences circadian clock resetting. *Toxicol Sci*, 2013, 132: 368-378.
- [6] García-Añoveros J, Nagata K. TRPA1. *Handb Exp Pharmacol*, 2007, (179):347-362.
- [7] McMahon SB, Wood JN. Increasingly irritable and close to tears: TRPA1 in inflammatory pain. *Cell*, 2006, 124:1123-1125.
- [8] Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin: a pleiotropic, orchestrating regulator molecule. *Prog Neurobiol*, 2011, 93:350-384.
- [9] Carpentieri A, Díaz de Barboza G, Areco V, Peralta López M, Tolosa de Talamoni N. New perspectives in melatonin uses. *Pharmacol Res*, 2012, 65:437-444.
- [10] Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. *J Pineal Res*, 2012, 52:139-166.
- [11] Yoshida Y, Fujiki N, Nakajima T, Ripley B, Matsumura H, Yoneda H, Mignot E, Nishino S. Fluctuation of extracellular hypocretin-1 (orexin A) levels in the rat in relation to the light-dark cycle and sleep-wake activities. *Eur J Neurosci*, 2001, 14: 1075-1081.
- [12] Mintz EM, van den Pol AN, Casano AA, Albers HE. Distribution of hypocretin - (orexin) immunoreactivity in the central nervous system of Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*). *J Chem Neuroanat*, 2001, 21:225-238.
- [13] Gotter AL, Webber AL, Coleman PJ, Renger JJ, Winrow CJ. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology. *Pharmacol Rev*, 2012, 64:389-420.
- [14] Mieda M, Hasegawa E, Kisanuki YY, Sinton CM, Yanagisawa M, Sakurai T. Differential roles of orexin receptor-1 and -2 in the regulation of non-REM and REM sleep. *J Neurosci*, 2011, 31:6518-6526.
- [15] Terún-Pérez G, Arana-Lechuga Y, Esqueda-León E, Santana-Miranda R, Rojas - Zamorano JÁ, Velázquez Moctezuma J. Steroid hormones and sleep regulation. *Mini Rev Med Chem*, 2012, 12:1040-1048.
- [16] Basheer R, Strecker RE, Thakkar MM, McCarley RW. Adenosine and sleep-wake regulation. *Prog Neurobiol*, 2004, 73: 379-396.
- [17] Zhou QY, Cheng MY. Prokineticin 2 and circadian clock output. *FEBS J*, 2005, 272:5703-5709.
- [18] Smith CM, Ryan PJ, Hosken IT, Ma S, Gundlach AL. Relaxin-3 systems in the brain: the first 10 years. *J Chem Neuroanat*, 2011, 42:262-275.

(收稿日期:2013-05-12)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(一)

- 癌胚抗原 carcinoembryonic antigen(CEA)
- γ -氨基丁酸 γ -aminobutyric acid(GABA)
- 白天过度嗜睡 excessive daytime sleepiness(EDS)
- 苯二氮草类 benzodiazepine(BZ)
- 表观扩散系数 apparent diffusion coefficient(ADC)
- 表皮生长因子 epidermal growth factor(EGF)
- 波形蛋白 vimentin(Vim)
- 不宁腿综合征 restless legs syndrome(RLS)
- 超抗原 superantigen(SAg)
- 持续性操作测验 Continuous Performance Test(CPT)
- 重组人红细胞生成素 recombinant human erythropoietin(rhEPO)
- 创伤后应激障碍 posttraumatic stress disorder(PTSD)
- 磁共振波谱 magnetic resonance spectroscopy(MRS)
- 磁化准备快速梯度回波 magnetization-prepared rapid gradient echo(MPRAGE)
- 催乳素释放因子 prolactin releasing factor(PRF)
- 单核苷酸多态性 single nucleotide polymorphism(SNP)
- S-100蛋白 S-100 protein(S-100)
- G蛋白耦联受体 G-protein-coupled receptors(GPCRs)
- 电压门控性钙离子通道 voltage-gated calcium channels(VGCC)
- 动脉血氧饱和度 arterial oxygen saturation(SaO₂)
- 多次睡眠潜伏期试验 Multiple Sleep Latency Test(MSLT)
- 多导睡眠图 polysomnography(PSG)
- 多发性硬化 multiple sclerosis(MS)
- 4,5-二磷酸磷脂酰肌醇 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate(PIP₂)
- 4',6-二脒基-2-苯基吲哚 4',6-diamidino-2-phenylindole(DAPI)
- 发作性动作诱发性运动障碍 paroxysmal kinesigenic dyskinesia(PKD)
- 发作性非运动源性运动障碍 paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia(PNKD)
- 发作性共济失调 episodic ataxia(EA)
- 发作性过度运动诱发性运动障碍 paroxysmal exercise-induced dyskinesia(PED)
- 非快速眼动睡眠期 non-rapid eye movement(NREM)
- 复发性视神经炎 recurrent optic neuritis(ROn)