

睡眠障碍与阿尔茨海默病交互作用机制

刘振宇 张照环 赵忠新

【摘要】 阿尔茨海默病是好发于老年人群的中枢神经系统退行性病变,为痴呆常见病因。流行病学调查结果显示,44%的阿尔茨海默病患者伴睡眠紊乱和(或)昼夜节律紊乱。越来越多的证据表明,脑组织 β -淀粉样蛋白(A β)波动具有昼夜节律性,睡眠障碍可加速A β 沉积,提示二者之间可能存在交互作用,其机制尚未完全明确。睡眠障碍可能与阿尔茨海默病发病过程中睡眠-觉醒调节系统和昼夜节律系统受累有关;睡眠障碍亦可影响神经元活性、神经递质分泌,并作为一种应激原影响A β 的生成和代谢,加速阿尔茨海默病之病理生理过程。本文拟就其交互作用及可能机制的研究进展进行阐述。

【关键词】 睡眠障碍; 阿尔茨海默病; 淀粉样蛋白; 综述

Progress in studies of the reciprocal interaction between sleep disorders and Alzheimer's disease

LIU Zhen-yu, ZHANG Zhao-huan, 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】 Alzheimer's disease (AD) is a common neurodegenerative disease in the elderly, and is the most common cause of dementia. Epidemiological studies have discovered that, 44% of patients with AD are associated with sleep disorders and (or) circadian rhythm disorders. Now there are growing evidences indicating that interstitial fluid amyloid - β protein (A β) levels exhibit circadian rhythm fluctuation, and sleep disorders will accelerate the process of A β deposition, which may act as a risk factor of AD, suggesting the possible reciprocal interaction between sleep disorders and AD. The mechanism is not yet completely clear. Sleep disorders may be related with the impairments of both sleep - wake regulating system, circadian rhythm regulating system and the change of zeitgeber in AD. Sleep disorders would affect neuronal activity, neurotransmitter secretion, and as a stressor affecting A β processing and metabolism, thus accelerate the pathological process of AD. This paper reviewed the progress in the studies of reciprocal interaction between sleep disorders and Alzheimer's disease and the possible mechanisms.

【Key words】 Sleep disorders; Alzheimer disease; Amyloid; 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).

阿尔茨海默病(AD)是发生在老年期或老年前期的一种慢性进行性中枢神经系统变性疾病,以进行性智力减退、情感和人格改变为主要特征。约有

44%的阿尔茨海默病患者伴发睡眠障碍^[1]。散发型和晚发型阿尔茨海默病被认为是基因与环境因素相互作用的结果,性别、年龄、颅脑创伤和生活习惯改变均是阿尔茨海默病的潜在危险因素^[2]。越来越多的证据表明,睡眠障碍也是其危险因素之一。随着年龄的增长,老年人昼夜节律和睡眠-觉醒调节系统逐渐退化,调节功能减弱,出现睡眠片段化、白天过度嗜睡(EDS)、快速眼动睡眠期(REM)和慢波睡眠[SWS,即非快速眼动睡眠期(NREM)Ⅲ期]减少等^[3],可能极大地增加了阿尔茨海默病的患病风

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.06.004

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);上海市科委科研计划重点项目(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)

险。与此同时,褪黑素^[4]、光学疗法^[5]等被证实可以改善阿尔茨海默病患者认知功能,由此可见,治疗睡眠障碍可以改善阿尔茨海默病。因此,研究睡眠障碍与阿尔茨海默病的交互作用对预防和治疗阿尔茨海默病具有积极意义。

一、阿尔茨海默病相关睡眠障碍

2003年, Yesavage等^[6]依据睡眠障碍国际分类(ICSD)指南中“痴呆相关睡眠障碍”的定义,为阿尔茨海默病相关睡眠障碍制定了较为详细的临床诊断标准:(1)患者主诉(或看护者描述)失眠和(或)白天过度嗜睡,可伴有行为异常。(2)多导睡眠图(PSG)监测、体动记录仪(actigraphy)、由患者或看护者完成的睡眠日志显示睡眠-觉醒周期紊乱,至少存在以下4种特征中两种。①睡眠过程中觉醒时相延长,表现为觉醒持续时间延长和(或)次数增加,影响到患者或看护者的行为和认知。②总睡眠时间(TST)减少,夜间睡眠时间较发病前减少1/4,或夜晚21:00至次日清晨6:00的睡眠时间少于6小时。③白天觉醒连续性差,与发病前相比,打盹次数增加和(或)持续时间延长。④睡眠-觉醒节律去同步化,表现为白天睡眠、夜间觉醒,白天/夜间睡眠时间比例改变。(3)睡眠障碍必须与阿尔茨海默病相关,睡眠障碍出现在痴呆症状之后,且随病情进展而变化。根据病因将阿尔茨海默病相关睡眠障碍分为睡眠紊乱和昼夜节律紊乱。

1. 睡眠紊乱 阿尔茨海默病相关睡眠紊乱主要表现为夜间失眠和白天过度嗜睡,且随病情进展而加重。早期轻度阿尔茨海默病患者即有明显的睡眠紊乱,主要表现为夜间觉醒时间延长和次数增加,出现睡眠片段化、非快速眼动睡眠期和快速眼动睡眠期睡眠时间减少、总睡眠时间减少和白天过度嗜睡;轻至中度患者快速眼动睡眠期的改变更为明显,主要表现为睡眠百分比下降和睡眠持续时间缩短^[7];重度患者白天过度嗜睡更为严重,白天绝大部分时间处于睡眠状态,但仅出现在非快速眼动睡眠期I和II期^[8]。

2. 昼夜节律紊乱 阿尔茨海默病相关昼夜节律紊乱主要表现为夜间睡眠时相延迟、“落日征”,甚至昼夜睡眠模式颠倒。有文献报道,10%~25%阿尔茨海默病患者有“落日征”表现^[9]。“落日征”系指阿尔茨海默病患者在傍晚出现的更为明显的行为紊乱,表现为激越、对外界刺激注意力降低、思维和语言紊乱、异常运动(踱步、游走)、知觉紊乱(幻听、

幻视)及情感紊乱(焦虑、惊恐、易怒)等。

二、阿尔茨海默病相关睡眠障碍的可能机制

1. 视交叉上核的改变 视交叉上核(SCN)被认为是哺乳动物内源性生物节律起搏点,其功能受光照调节,并与24小时昼夜变化保持同步。阿尔茨海默病患者可出现视交叉上核损害,且随病情进展而加重。Dai等^[10]对阿尔茨海默病患者与正常老年人的尸检结果进行比较,发现前者视交叉上核明显萎缩,体积减小,并伴神经元数目减少,其中,血管活性肽神经元和精氨酸加压素神经元数目和密度均大幅下降。而且,阿尔茨海默病患者血管活性肽水平低于正常老年人的1/3,并伴昼夜节律消失^[11]。即使在阿尔茨海默病早期,血管活性肽神经元数目尚未减少时,中枢神经系统血管活性肽 mRNA水平即已下降。Sterniczuk等^[12]在阿尔茨海默病转基因动物模型中也发现类似现象。另外,视交叉上核也会出现阿尔茨海默病的特征性病理改变:神经原纤维缠结和弥漫性 β -淀粉样蛋白(A β)沉积。

2. 松果体褪黑素及其受体的改变 褪黑素由松果体在视交叉上核的调控下分泌,主要通过褪黑素受体MT1和MT2调控昼夜节律^[13-14]。在阿尔茨海默病的病理过程中,松果体结构未受损害,而褪黑素水平却发生异常改变,在阿尔茨海默病临床前期(Braak分期I~II期),脑脊液褪黑素水平即已下降^[15];至疾病晚期(Braak分期V~VI期),褪黑素分泌的昼夜节律消失^[16]。尸检结果亦证实,阿尔茨海默病患者褪黑素水平仅为正常对照组的1/5^[17]。Wu和Swaab^[18]认为,可能与视交叉上核对褪黑素的调控作用减弱有关。动物实验证实,如果切断视交叉上核与松果体之间的联系,可导致时钟基因的昼夜节律完全消失。Wu等^[15]的研究显示,早期阿尔茨海默病患者松果体单胺氧化酶表达水平和活性均增加,使褪黑素前体5-羟色胺(5-HT)表达降低。此外,晚期阿尔茨海默病患者视交叉上核褪黑素受体MT1表达降低,甚至缺失^[19]。

3. 授时因子的变化 授时因子(zeitgeber)是指使生物体内源性节律系统与24小时的昼夜周期和12个月的月周期保持同步的外源性刺激。最强的授时因子是光照,其他授时因子还有温度、社会活动、药物、运动、饮食等^[20],阿尔茨海默病患者的授时因子可出现一系列变化。(1)光照:超过2000 Lux的白光是昼夜节律最重要的调节因素之一,参与褪黑素的调节、昼夜节律的转化,以及其他与昼夜节

律相关的生理变化。一般而言,年轻人和健康老年人每日约有 60 分钟处于白光(大于 2000 Lux)照射的环境中,在家疗养的阿尔茨海默病患者为 30 分钟,而住院患者在超过 1000 Lux 光照环境中的时间仅 11~19 分钟^[21]。Shochat 等^[22]的研究发现,低光照条件可以导致夜间睡眠片段化。此外,随着年龄的增长,老年人对光照的接受能力也有所下降。白内障、黄斑变性等是老年人常见的眼科疾病,阿尔茨海默病患者也常伴有视网膜和视神经病变,导致视野缺损,据统计,阿尔茨海默病患者青光眼发病率是正常对照组的 5 倍^[23]。上述因素均间接导致光照作用的减弱。(2) 药物。一些常用的治疗阿尔茨海默病的药物可能与失眠或过度嗜睡有关。例如,应用胆碱酯酶抑制剂后,有 6%~14% 的患者可以出现失眠^[24]。

三、睡眠障碍是阿尔茨海默病的诱发因素

Kang 等^[25]的研究证实,在生理状态下,脑组织 A β 水平可出现昼夜波动,睡眠时下降、觉醒时达峰值;通过睡眠剥夺(SD)或给予 Hypocretin (Hcr) / Orexin 延长觉醒时间,脑组织 A β 水平升高;阿尔茨海默病模型小鼠经 21 天慢性睡眠剥夺后脑组织中 A β 沉积明显多于对照组,而给予 Hcr 受体阻断药后, A β 表达水平下降。但其发生机制尚未完全阐明,目前主要理论包括神经元活性学说、应激反应学说和激素学说(主要是褪黑素学说)等。

1. 神经元活性学说 (1) 神经元活性与睡眠-觉醒时相的关系:人类在睡眠时与外界的联系减弱或中断,而神经元活动并不消失,但与觉醒时不同。乳酸盐被认为是神经元活性标志物, Tononi 和 Cirelli^[26] 研究发现,脑组织乳酸盐水平随昼夜节律而波动,并在睡眠剥夺情况下显著升高。Liu 等^[27] 对睡眠-觉醒时相中大鼠和小鼠额叶微兴奋性突触后电流(mEPSCs)进行检测,发现在觉醒和睡眠剥夺时,微兴奋性突触后电流频率和幅度均增加,而睡眠时降低。Gilestro 等^[28] 采用微透析和 Western blotting 法分别检测果蝇突触结构蛋白 Bruchpilot (BRP)、突触后膜蛋白 Discs-large (DLG) 及与突触分泌相关性蛋白如突触蛋白(Syn)和突触融合蛋白(Syx)表达水平,发现均于觉醒后增加,睡眠后减少,并且与觉醒时间呈正相关关系。此外, α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体(AMPA)、钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 和糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β) 的磷酸化水平亦呈相同的变化趋势^[29]。

由此可见,神经元活性与睡眠-觉醒时相相关。(2) 神经元活性与阿尔茨海默病的关系:Kamenetz 等^[30] 率先报告了神经元活性对 A β 沉积的影响,持续电刺激小鼠海马前穿支通路,可产生癫痫样放电, A β 水平升高 30%;注射河豚毒素后可阻滞钠离子通道、减弱神经元活性,使 A β 水平下降 40%。Cirrito 等^[31] 的进一步研究则发现,突触活性可在 A β 的产生过程中发挥更为直接的作用,应用破伤风毒素阻滞突触活性后,脑组织中 A β 水平可下降 90%;应用发动蛋白(DN)特异性阻滞胞吞作用后,也可产生几乎一致的效果。他们认为,胞吞作用并不影响 β -淀粉样前体蛋白(APP)代谢过程中酶的活性或减少 A β 降解,而是使细胞外更多的 APP 进入内颗粒(endosome),剪切形成 A β ,再释放至细胞外,使脑组织中的 A β 水平升高。

2. 应激反应学说 应激系指机体内环境稳态受到威胁时,机体对应激原产生的特异性和非特异性反应,以使机体维持新的稳态。按照反应时程可依次出现自主神经系统激活、神经内分泌系统激活和内分泌系统激活共 3 个时相。(1) 睡眠障碍是一种应激:传统观点认为,睡眠障碍是一种应激原。在临床和基础研究中,常采用睡眠剥夺制备睡眠障碍模型,睡眠剥夺可以引起应激反应,包括相关的神经体液反应、氧化应激反应和内质网应激反应。Andersen 等^[32] 对 Sprague-Dawley (SD) 大鼠进行 24~96 小时睡眠剥夺后,发现其下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴激素水平发生变化,血浆儿茶酚胺、去甲肾上腺素和皮质酮水平升高,直至睡眠恢复期方恢复正常。Silva 等^[33] 和 de Oliveira 等^[34] 对大鼠进行为期 3~4 天的睡眠剥夺实验,结果显示睡眠剥夺组氧化应激标志物脂质过氧化物丙二醛和硫代巴比妥酸反应物(TBARs)/谷胱甘肽(GSH)比值明显高于对照组。氧化应激反应的出现被认为与三方面有关,首先是与睡眠剥夺后能量代谢异常导致活性氧(ROS)等自由基产生过多有关;其次是抗氧化防御系统功能降低,如铜锌超氧化物歧化酶(Cu-ZnSOD)活性下降;再次与睡眠剥夺后内质网应激反应间接激活氧化应激反应有关。内质网应激反应的特异性标志物葡萄糖调节蛋白 78(GRP78)睡眠剥夺 6 小时后即出现^[35],提示睡眠剥夺可使机体发生应激反应。(2) 应激与阿尔茨海默病的关系:越来越多的证据表明,应激反应与阿尔茨海默病的发生发展密切相关。动物实验证实,慢性应激反应可以导致认知

和记忆力损害。阿尔茨海默病模型小鼠经孤养实验、强迫游泳实验、睡眠剥夺、陌生气味干扰、潮湿垫料等慢性应激刺激后,在 Morris 水迷宫实验、嗅觉实验和被动回避实验等认知功能和记忆力测验中,评分显著低于对照组^[36-37]。亦有研究显示,慢性应激反应可以引起 A β 沉积和 tau 蛋白磷酸化。Dong 等^[38]对阿尔茨海默病模型鼠进行为期 6 个月的孤养实验,发现 A β 斑块数目是对照组的 3.70 倍。Jeong 等^[39]采用微透析技术检测长时程行为绝望模型小鼠脑组织 A β 和磷酸化 tau 蛋白水平,二者均升高。Lee 等^[40]的研究证实,行为绝望模型小鼠于模型制备第 16 天时 A β 和磷酸化 tau 蛋白水平即已明显升高。Green 等^[41]于阿尔茨海默病模型鼠大脑中注射地塞米松或皮质酮,模拟应激状态下下丘脑-垂体-肾上腺轴激素水平的变化,也观察到类似现象。然而应激反应引起阿尔茨海默病病理改变的机制并不十分明确,Dong 和 Csernansky^[42]总结前人的成果,认为下丘脑-垂体-肾上腺轴激活后,促肾上腺皮质激素释放激素(CRF)及其受体(CRFR)在 A β 的形成过程中发挥关键作用,在海马与皮质中促肾上腺皮质激素释放激素受体分布位置与 A β 沉积部位大致吻合,且促肾上腺皮质激素释放激素通过调节兴奋性神经递质分泌,影响神经元兴奋性,进而影响 APP 的剪切。

3. 褪黑素学说 褪黑素可以通过多种途径调节阿尔茨海默病的病理过程。(1)褪黑素可以影响 A β 生成:Lahiri^[43]早在 20 世纪末即已证实,在不同来源的细胞系中加入褪黑素,可以使分泌型 APP 生成减少。阿尔茨海默病转基因小鼠经连续喂食 5 个月褪黑素后,A β 聚集减少^[44]。Rosales-Corral 等^[45]进行的研究结果显示,褪黑素与 APP 合成减少和 α -分泌酶(α -secretase)活性增加有关。(2)褪黑素可以影响 A β 聚集、减少 A β 沉积;磁共振波谱(MRS)、电子显微镜、硫磺素 T(Th-T)荧光分析等方法证实,褪黑素可与 A β _{40,42} 结合,抑制 A β 低聚物形成。APP + PS-1 双转基因鼠侧脑室注射褪黑素后,其认知功能障碍减轻,A β 沉积明显减少^[46]。(3)褪黑素还具有神经保护和抗氧化作用,可以减轻 A β 引起的损伤:Reiter 等^[47]研究发现,在 PC12 细胞中加入 A β ,可对线粒体 DNA 产生明显的氧化损伤,给予褪黑素后上述现象可明显改善。Feng 等^[48]给阿尔茨海默病转基因模型鼠注射褪黑素后,发现凋亡相关因子 Bax、Caspase-3 和 Par-4 表达均不同程度下降,表明褪黑素可以抑制细胞凋亡。而大量实验证据显示,睡眠

剥夺后褪黑素水平下降^[49-50]。

四、小结与展望

迄今已有越来越多的临床和实验室证据表明,睡眠障碍与阿尔茨海默病之间存在交互作用,睡眠障碍可能是阿尔茨海默病的危险因素。但也有学者提出质疑,认为睡眠障碍仅是阿尔茨海默病的临床表现之一^[51]。其中一项来自美国的小样本研究显示,尽管发作性睡病患者 Hcrt 水平极低,甚至缺失,但该人群中阿尔茨海默病的发病率为 30%,与正常人群相近^[52]。因此,尚待更多、更有力的临床和基础研究进一步明确二者之间的关系和作用机制。改善睡眠质量可能会成为预防和治理阿尔茨海默病的重要手段,对其机制的研究将有可能为阿尔茨海默病提供新的治疗靶点。

参 考 文 献

- [1] Moran M, Lynch CA, Walsh C, Coen R, Coakley D, Lawlor BA. Sleep disturbance in mild to moderate Alzheimer's disease. *Sleep Med*, 2005, 6:347-352.
- [2] Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet*, 2011, 377:1019-1031.
- [3] Singletary KG, Naidoo N. Disease and degeneration of aging neural systems that integrate sleep drive and circadian oscillations. *Front Neurol*, 2011, 2:66.
- [4] Srinivasan V, Kaur C, Pandi-Perumal S, Brown GM, Cardinali DP. Melatonin and its agonist ramelteon in Alzheimer's disease: possible therapeutic value. *Int J Alzheimers Dis*, 2011: ID741974.
- [5] Hanford N, Figueiro M. Light therapy and Alzheimer's disease and related dementia: past, present, and future. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33:913-922.
- [6] Yesavage JA, Friedman L, Ancoli-Israel S, Bliwise D, Singer C, Vitiello MV, Monjan AA, Lebowitz B. Development of diagnostic criteria for defining sleep disturbance in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2003, 16:131-139.
- [7] Xing JL, Wu ZP, Zhang X, Wang LN. Three cases of probable Alzheimer disease associated with rapid eye movement sleep behavior disorder. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:266-269. [邢建丽, 吴智平, 张熙, 王鲁宁. 阿尔茨海默病伴快速眼动睡眠期行为异常三例. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:266-269.]
- [8] Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2011, 70:960-969.
- [9] Khachiyants N, Trinkle D, Son SJ, Kim KY. Sundown syndrome in persons with dementia: an update. *Psychiatry Investig*, 2011, 8:275-287.
- [10] Dai J, Swaab DF, Van der Vliet J, Buijs RM. Postmortem tracing reveals the organization of hypothalamic projections of the suprachiasmatic nucleus in the human brain. *J Comp Neurol*, 1998, 400:87-102.
- [11] Liu RY, Zhou JN, Hoogendijk WJ, van Heerikhuizen J, Kamphorst W, Unmehopa UA, Hofman MA, Swaab DF. Decreased vasopressin gene expression in the biological clock

- of Alzheimer disease patients with and without depression. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2000, 59:314-322.
- [12] Sterniczuk R, Dyck RH, Laferla FM, Antle MC. Characterization of the 3xTg-AD mouse model of Alzheimer's disease. Part 1: circadian changes. *Brain Res*, 2010, 1348:139-148.
- [13] Zhao ZX. History of sleep medicine. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:6-10. [赵忠新. 睡眠医学发展史. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6:6-10.]
- [14] Zhang JX, Zhang GL. Advances in study on mechanism of sleep-wake cycle. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2006, 6:11-16. [张景行, 章功良. 睡眠-觉醒机制研究概况. 中国现代神经疾病杂志, 2006, 6:11-16.]
- [15] Wu YH, Feenstra MG, Zhou JN, Liu RY, Torano JS, Van Kan HJ, Fischer DF, Ravid R, Swaab DF. Molecular changes underlying reduced pineal melatonin levels in Alzheimer disease: alterations in preclinical and clinical stages. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88:5898-5906.
- [16] Zhou JN, Liu RY, Kamphorst W, Hofman MA, Swaab DF. Early neuropathological Alzheimer's changes in aged individuals are accompanied by decreased cerebrospinal fluid melatonin levels. *J Pineal Res*, 2003, 35:125-130.
- [17] Wu YH, Fischer DF, Kalsbeek A, Garidou-Boof ML, van der Vliet J, van Heijningen C, Liu RY, Zhou JN, Swaab DF. Pineal clock gene oscillation is disturbed in Alzheimer's disease, due to functional disconnection from the "master clock". *FASEB J*, 2006, 20:1874-1876.
- [18] Wu YH, Swaab DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian rhythm system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med*, 2007, 8:623-636.
- [19] Wu YH, Zhou JN, Van Heerikhuizen J, Jockers R, Swaab DF. Decreased MT1 melatonin receptor expression in the suprachiasmatic nucleus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2007, 28:1239-1247.
- [20] Toh KL. Basic science review on circadian rhythm biology and circadian sleep disorders. *Ann Acad Med Singapore*, 2008, 37: 662-668.
- [21] Espiritu RC, Kripke DF, Ancoli-Israel S, Mowen MA, Mason WJ, Fell RL, Klauber MR, Kaplan OJ. Low illumination experienced by San Diego adults: association with atypical depressive symptoms. *Biol Psychiatry*, 1994, 35:403-407.
- [22] Shochat T, Martin J, Marler M, Ancoli-Israel S. Illumination levels in nursing home patients: effects on sleep and activity rhythms. *J Sleep Res*, 2000, 9:373-379.
- [23] Valenti DA. Alzheimer's disease and glaucoma: imaging the biomarkers of neurodegenerative disease. *Int J Alzheimers Dis*, 2010:ID793931.
- [24] Dartigues JF, Poncet M. Treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors. *Rev Neurol (Paris)*, 2008, 164: F107.
- [25] Kang JE, Lim MM, Bateman RJ, Lee JJ, Smyth LP, Cirrito JR, Fujiki N, Nishino S, Holtzman DM. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*, 2009, 326:1005-1007.
- [26] Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*, 2006, 10:49-62.
- [27] Liu ZW, Faraguna U, Cirelli C, Tononi G, Gao XB. Direct evidence for wake-related increases and sleep-related decreases in synaptic strength in rodent cortex. *J Neurosci*, 2010, 30: 8671-8675.
- [28] Gilestro GF, Tononi G, Cirelli C. Widespread changes in synaptic markers as a function of sleep and wakefulness in *Drosophila*. *Science*, 2009, 324:109-112.
- [29] Vyazovskiy VV, Cirelli C, Pfister-Genskow M, Faraguna U, Tononi G. Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat Neurosci*, 2008, 11:200-208.
- [30] Kamenetz F, Tomita T, Hsieh H, Seabrook G, Borchelt D, Iwatsubo T, Sisodia S, Malinow R. APP processing and synaptic function. *Neuron*, 2003, 37:925-937.
- [31] Cirrito JR, Yamada KA, Finn MB, Sloviter RS, Bales KR, May PC, Schoepp DD, Paul SM, Mennerick S, Holtzman DM. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo. *Neuron*, 2005, 48:913-922.
- [32] Andersen ML, Martins PJ, D'Almeida V, Bignotto M, Tufik S. Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats. *J Sleep Res*, 2005, 14:83-90.
- [33] Silva RH, Abílio VC, Takatsu AL, Kameda SR, Grassl C, Chehin AB, Medrano WA, Calzavara MB, Registro S, Andersen ML, Machado RB, Carvalho RC, Ribeiro Rde A, Tufik S, Frussa-Filho R. Role of hippocampal oxidative stress in memory deficits induced by sleep deprivation in mice. *Neuropharmacology*, 2004, 46:895-903.
- [34] de Oliveira AC, D'Almeida V, Hipólido DC, Nobrega JN, Tufik S. Sleep deprivation reduces total plasma homocysteine levels in rats. *Can J Physiol Pharmacol*, 2002, 80:193-197.
- [35] Naidoo N, Giang W, Galante RJ, Pack AI. Sleep deprivation induces the unfolded protein response in mouse cerebral cortex. *J Neurochem*, 2005, 92:1150-1157.
- [36] Hajszan T, Dow A, Warner-Schmidt JL, Szigeti-Buck K, Sallam NL, Parducz A, Leranath C, Duman RS. Remodeling of hippocampal spine synapses in the rat learned helplessness model of depression. *Biol Psychiatry*, 2009, 65:392-400.
- [37] Rothman SM, Mattson MP. Adverse stress, hippocampal networks, and Alzheimer's disease. *Neuromolecular Med*, 2010, 12:56-70.
- [38] Dong H, Yuede CM, Yoo HS, Martin MV, Deal C, Mace AG, Csernansky JG. Corticosterone and related receptor expression are associated with increased beta-amyloid plaques in isolated Tg2576 mice. *Neuroscience*, 2008, 155:154-163.
- [39] Jeong YH, Park CH, Yoo J, Shin KY, Ahn SM, Kim HS, Lee SH, Emson PC, Suh YH. Chronic stress accelerates learning and memory impairments and increases amyloid deposition in APPV7171-CT100 transgenic mice, an Alzheimer's disease model. *FASEB J*, 2006, 20:729-731.
- [40] Lee KW, Kim JB, Seo JS, Kim TK, Im JY, Baek IS, Kim KS, Lee JK, Han PL. Behavioral stress accelerates plaque pathogenesis in the brain of Tg2576 mice via generation of metabolic oxidative stress. *J Neurochem*, 2009, 108:165-175.
- [41] Green KN, Billings LM, Roozendaal B, McGaugh JL, LaFerla FM. Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2006, 26: 9047-9056.
- [42] Dong H, Csernansky JG. Effects of stress and stress hormones on amyloid-beta protein and plaque deposition. *J Alzheimers Dis*, 2009, 18:459-469.
- [43] Lahiri DK. Melatonin affects the metabolism of the beta-amyloid precursor protein in different cell types. *J Pineal Res*, 1999, 26:137-146.
- [44] Lahiri DK, Chen D, Ge YW, Bondy SC, Sharman EH. Dietary supplementation with melatonin reduces levels of amyloid beta-peptides in the murine cerebral cortex. *J Pineal Res*, 2004, 36: 224-231.
- [45] Rosales-Corral SA, Acuña-Castroviejo D, Coto-Montes A, Boga JA, Manchester LC, Fuentes-Broto L, Korkmaz A, Ma S, Tan

- DX, Reiter RJ. Alzheimer's disease: pathological mechanisms and the beneficial role of melatonin. *J Pineal Res*, 2012, 52:167-202.
- [46] Masilamoni JG, Jesudason EP, Dhandayuthapani S, Ashok BS, Vignesh S, Jebaraj WC, Paul SF, Jayakumar R. The neuroprotective role of melatonin against amyloid beta peptide injected mice. *Free Radic Res*, 2008, 42:661-673.
- [47] Reiter RJ, Paredes SD, Manchester LC, Tan DX. Reducing oxidative/nitrosative stress: a newly - discovered gene for melatonin. *Crit Rev Biochem Mol Biol*, 2009, 44:175-200.
- [48] Feng Z, Chang Y, Cheng Y, Zhang BL, Qu ZW, Qin C, Zhang JT. Melatonin alleviates behavioral deficits associated with apoptosis and cholinergic system dysfunction in the APP 695 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Pineal Res*, 2004, 37:129-136.
- [49] Zeitzer JM, Duffy JF, Lockley SW, Dijk DJ, Czeisler CA. Plasma melatonin rhythms in young and older humans during sleep, sleep deprivation, and wake. *Sleep*, 2007, 30:1437-1443.
- [50] Morris M, Lack L, Barrett J. The effect of sleep/wake state on nocturnal melatonin excretion. *J Pineal Res*, 1990, 9:133-138.
- [51] Moghekar A, O'Brien RJ. Con: Alzheimer's disease and circadian dysfunction: chicken or egg. *Alzheimers Res Ther*, 2012, 4:26.
- [52] Scammell TE, Matheson JK, Honda M, Thannickal TC, Siegel JM. Coexistence of narcolepsy and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2012, 33:1318-1319.

(收稿日期:2013-03-21)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

- 前额叶背外侧皮质 dorsolateral prefrontal cortex(DLPFC)
前额叶腹外侧皮质 ventrolateral prefrontal cortex(VLPFC)
桥本脑病 Hashimoto's encephalopathy(HE)
清醒维持试验 Maintenance of Wakefulness Test(MWT)
朊蛋白 prion protein(PrP)
朊蛋白病 prion disease(PrD)
散发性致死性失眠症 sporadic fatal insomnia(SFI)
少动-强直综合征 akinetic-rigid syndrome(ARS)
神经微丝蛋白 neurofilament protein(NF)
视交叉上核 suprachiasmatic nucleus(SCN)
视野 field of view(FOV)
Epworth嗜睡量表 Epworth Sleepiness Scale(ESS)
睡眠-觉醒障碍 sleep-wake disturbances(SWD)
睡眠剥夺 sleep deprivation(SD)
睡眠呼吸暂停低通气指数 apnea hypopnea index(AHI)
睡眠呼吸暂停期心率变异幅度
deviation between minimal heart rate and maximal heart rate
during apnea(DHR)
睡眠呼吸暂停综合征 sleep apnea syndrome(SAS)
睡眠片段化 sleep fragmentations(SF)
睡眠潜伏期 sleep latency(SL)
睡眠效率 sleep efficiency(SE)
睡眠障碍国际分类
International Classification of Sleep Disorders(ICSD)
髓鞘碱性蛋白 myelin basic protein(MBP)
糖原合成酶激酶3 β glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β)
梯度回波序列 gradient echo sequence(GRE)
体质量指数 body mass index(BMI)
铜锌超氧化物歧化酶
copper-zinc superoxide dismutase(Cu-ZnSOD)
突触素 synaptophysin(Syn)
微兴奋性突触后电流
miniature excitatory postsynaptic currents(mEPSCs)
无特定病原体 specific pathogen free(SPF)
下丘脑外侧区 lateral hypothalamic area(LHA)
显性遗传性阿尔茨海默病网络
Dominantly Inherited Alzheimer's Network(PIAN)
线粒体脑肌病 mitochondrial encephalomyopathy(ME)
线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作
mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and
stroke-like episodes(MELAS)
兴奋性突触后电位 excitatory postsynaptic potential(EPSP)
A型肉毒毒素 botulinum toxin A(BTX-A)
血管性认知损害 vascular cognitive impairment(VCI)
运动诱发电位 motor evoked potential(MEP)
早老素1 presenilin-1(PS-1)
正常细胞朊蛋白 cellular isoform of prion protein(PrP^c)
致死性家族性失眠症 fatal familial insomnia(FFI)
中国精神障碍分类与诊断标准第3版
Classification and Diagnostic Criteria of Mental Disorders in
China Third Edition(CCMD-3)
周期性尖慢复合波
periodic sharp-slow wave complexes(PSWC)
周期性肢体运动障碍
periodic limb movement disorder(PLMD)
总反应时间 total reaction time(TRT)
总睡眠时间 total sleep time(TST)
阻塞性睡眠呼吸暂停综合征
obstructive sleep apnea syndrome(OSAS)
Gerstmann-Sträussler-Scheinker综合征
Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome(GSS)