

基底前脑谷氨酸和腺苷调控睡眠觉醒周期

孙冰心¹ 苏文杰¹ 王玲¹ 刘佳棋¹ 康良^{2*}

1 郑州科技学院体育学院 2 成都体育学院运动医学与健康研究所

DOI:10.12238/bmtr.v7i1.11801

[摘要] 睡眠是动物界普遍存在的一种行为。无论是高等的哺乳动物、鸟类,还是相对低等的鱼类、昆虫,甚至没有中枢神经系统的水母,都有睡眠或者类似睡眠的行为。从哺乳动物的睡眠行为、细胞、分子机制等方面,学者们对睡眠觉醒周期已进行了系列研究,证实其生理因素涉及中枢神经系统,神经递质可调控睡眠觉醒周期维持睡眠稳态。如今发现,基底前脑谷氨酸能神经元可联合腺苷在调节睡眠觉醒中起作用。本文从谷氨酸和腺苷在调控睡眠觉醒周期的效应和机制研究的角度进行综述,以期为睡眠障碍治疗方法的探索与创新提供重要参考。

[关键词] 基底前脑; 星形胶质细胞; 腺苷; 谷氨酸

中图分类号: R244.1 **文献标识码:** A

Glutamate and adenosine of basal forebrain regulate sleep-wake cycle

Bingxin Sun¹ Wenjie Su¹ Ling Wang¹ Jiaqi Liu¹ Liang Kang^{2*}

1 School of Zhengzhou University of Science and Technology

2 Research Institute of Sports Medicine and Health, Chengdu Institute of Physical Education

[Abstract] Sleep is a common behavior in the animal world. Whether it is higher mammals, birds, or relatively low fish, insects, or even jellyfish without the central nervous system, all have sleep or sleep-like behavior. From the aspects of mammalian sleep behavior, cells, and molecular mechanisms, scholars have conducted a series of studies on the sleep-wake cycle, confirming that its physiological factors involve the central nervous system, and neurotransmitters can regulate the sleep-wake cycle to maintain sleep homeostasis. It has been found that glutamatergic neurons in the basal forebrain can combine adenosine to play a role in regulating sleep and wakefulness. This article reviews the effects and mechanisms of glutamate and adenosine in regulating sleep-wake cycle, in order to provide an important reference for the exploration and innovation of treatment methods for sleep disorders.

[Key words] basal forebrain; astrocytes; adenosine; glutamate

前言

一个睡眠-觉醒周期可分为觉醒期(低振幅、高频率脑电图,肌张力高)、非快动眼睡眠期(NREM)(高振幅、低频率脑电图,肌张力降低)与快动眼睡眠期(REM)(低振幅、高频率脑电图,肌张力完全丧失)。解剖学层面,调节睡眠觉醒的神经元胞体通常位于一个区域,而神经元轴突的末端投射到其他地方。目前关于睡眠和觉醒的机制尚未达成统一共识,但诸多研究发现,睡眠、觉醒是中枢神经系统的主动调节过程,通过多个神经区域、神经通路及神经递质的交互交错发挥调节作用。与睡眠相关的人体神经系统结构包括丘脑、下丘脑和基底前脑,谷氨酸和乙酰胆碱等兴奋性神经递质主要调节脑干网状结构上行激活系统维持大脑觉醒状态,稳定唤醒开关;而下丘脑侧部与后部的黑色素聚集激素投射系统、下丘脑腹外侧视前区的GABA投射系统和下丘脑视交叉上核的褪黑素投射系统调节睡眠状态。睡眠-觉醒周期是

中枢的特定结构主动调节的结果。觉醒和睡眠,是通过神经网状结构的觉醒及睡眠诱导区域分别作用于上行激活系统和抑制系统,从而易化和抑制大脑神经递质而调控睡眠觉醒周期。近年来已证实,基底前脑腺苷也参与调节睡眠稳态,可能和神经递质的释放相关联,基于此,本论文对基底前脑谷氨酸和腺苷在睡眠觉醒周期中的调节作用进行综述,以期为睡眠疾病的临床疗效提供重要科学依据。

1 睡眠觉醒调控

1.1 基底前脑谷氨酸与觉醒调节。基底前脑是位于大脑基底部的延伸结构,上行网状激活系统^[1],在促进觉醒、觉醒状态维持和睡眠内稳态调节方面发挥重要作用。根据胆碱能神经元集群可将基底前脑范围定义为内侧隔核、斜角带的垂直和水平支、无名质和基底核,由臂旁核(parabrachial nucleus, PBN)和脚桥被盖核(pedunculo-pontine tegmental nuclei, PPT)的谷氨酸

能神经元支配基底前脑, 基底前脑的 γ -氨基丁酸(GABA)和胆碱能神经元支配大脑皮层。基底前脑中GABA神经元损伤时, 胆碱能神经元才会发挥作用^[2]。即谷氨酸能神经元广泛投射在基底前脑激活神经元, 从而促进觉醒。以往的研究通过损伤、电刺激和药理学等方法证实基底前脑在调控睡眠-觉醒期起关键作用, 但不同神经元在调控睡眠-觉醒周期中的作用以及不同神经元之间的相互作用尚待进一步证实。研究表明, 在觉醒与REM睡眠期, 基底前脑胆碱能神经元放电强, 大脑皮层乙酰胆碱水平高; 在NREM睡眠期基底前脑胆碱能神经元放电弱, 大脑皮层乙酰胆碱水平低^[3,4]。特异性激活基底前脑胆碱能神经元引起大鼠觉醒和REM睡眠时间增加, NREM睡眠时间减少; 皮层 γ 波与 θ 波谱能增强, δ 波谱能减弱^[5]。激活小鼠基底前脑胆碱能神经元使小鼠由NREM睡眠期快速进入觉醒期/REM睡眠期; 在觉醒期或REM睡眠期给予刺激可延长本时相的持续时间^[6]。

通常认为基底前脑是含有胆碱能神经元的集群^[4], 实际上还有GABA和谷氨酸神经递质的投射神经元, 二者可根据投射范围、钙调蛋白、神经肽及其受体、离子通道和固有放电特性而再分亚类。大多数谷氨酸能神经元含有2型囊泡谷氨酸转运体(vGluT2), 少数含有vGluT1或vGluT3。病毒示踪发现vGluT2神经元向皮质投射较少, 大多投射到皮质下区域, 投射至皮质的vGluT2神经元主要位于基底前脑的腹正中侧^[7]。基底前脑中vGluT2神经元放电在睡眠状态变化较弱, 主要在觉醒和REM睡眠时活跃。新近研究表明, 特异性刺激小鼠基底前脑的vGluT2神经元可使小鼠由NREM睡眠期快速进入觉醒, 并可引起动物觉醒时间增多和NREM睡眠时间减少^[8]。早期研究发现基底前脑谷氨酸能神经元的轴突末梢与附近的胆碱能神经元之间有突触连接^[9], 向大鼠基底前脑给与谷氨酸受体激动剂可引起大鼠皮质乙酰胆碱水平升高, EEG高频活动增强^[10]。研究显示基底前脑谷氨酸能神经元可激活周围胆碱能神经元^[11], 即基底前脑谷氨酸能神经元可通过激活胆碱能神经元发挥作用。另外, 神经元和胶质细胞的兴奋性氨基酸转运蛋白EAAT负责将胞外的谷氨酸回收, 由于胞外没有谷氨酸降解酶, 因此EAAT是清除谷氨酸的主要物质。vGluT2和EAAT负责胞外谷氨酸浓度, 影响神经元的兴奋性, 并调节睡眠稳态^[12]。

1. 2星形胶质细胞与睡眠调节。星形胶质细胞通过缝隙连接组成的胶质网络为神经元提供代谢底物, 调节神经元的活性及神经递质的释放, 最终调节睡眠觉醒。研究发现, 自然睡眠-觉醒期的小鼠皮质、海马、下丘脑、小脑和脑桥的星形胶质细胞 Ca^{2+} 浓度会发生动态变化^[13]。同时, 小鼠觉醒时星形胶质细胞钙信号最高, 睡眠时下降; 选择性地减少星形胶质细胞中的胞内钙会损害睡眠剥夺小鼠的稳态调节, 增加睡眠剥夺的恢复周期^[14]。小鼠的基因操作技术表明, 神经胶质细胞是大脑中细胞外腺苷的重要来源^[15]。在星形胶质细胞中表达(dn)SNARE结构域的小鼠星形胶质细胞增殖减少^[16]。对这些小鼠的一项研究表明, 来自星形胶质细胞的腺苷在睡眠压力的稳态调节中起重要作用。当dnSNARE仅在星形胶质细胞中表达时, 降低了NREM睡眠中的SWA(0.5-1.5hz), 睡眠压力显著降低, 并且减弱了睡眠剥夺引起的NREM睡眠中SWA

的增加^[17]。星形胶质细胞中的神经元-胶质机制在维持睡眠稳态方面是不可或缺的, 星形胶质细胞介导的谷氨酸信号可以调节睡眠觉醒, 通过在睡眠中清除腺苷来促进清醒^[18]。

1. 3腺苷与觉醒调节。腺苷作用于四种类型的受体, 称为A1、A2A、A2B和A3受体^[19]。在神经系统中, ATP经过Panx1通道释放到细胞外, 随后被分解为腺苷^[20]。早些年发现腺苷是一种促进睡眠的物质, 在持续清醒期间积累并在睡眠期间减少^[21]。众所周知, 咖啡因和茶碱作为腺苷受体拮抗剂, 可以抑制昏昏欲睡导致的警惕性缺陷^[22]。利用微透析技术发现, 基底前脑胆碱能神经元胞外的腺苷浓度在睡眠期显著性降低21%; 随着清醒时间的延长腺苷浓度上升, 而经过恢复性睡眠后腺苷缓慢下降, 说明腺苷是长时间清醒后睡眠补偿的关键中介, 也就是稳态睡眠驱动^[23]。

人体实验证实, 高亲和力的A1和A2A受体主要参与调节腺苷对睡眠的调节作用^[24]。具体机制为激活A1受体使得 K^{+} 通道打开, 随后激活Gi蛋白抑制腺苷酸环化酶, 并使瞬时电压依赖性 Ca^{2+} 通道失活。A1受体在中枢神经系统中普遍存在但不均匀表达^[25]。正电子发射断层扫描(PET)的选择性A1受体拮抗剂18F-CPFPX在体内成像显示纹状体和丘脑以及颞顶叶和枕叶皮质中的受体占有率最高^[26]。分别诱导大鼠睡眠剥夺3和6小时后, 基底前脑中A1受体mRNA水平增加, 而A2A受体mRNA无变化^[27]。刺激A2A受体可激活Gs蛋白增加腺苷酸环化酶活性, 诱导肌醇磷酸盐的形成, 并激活蛋白激酶A。与A1受体相比, 这种腺苷受体在大脑中的分布较不广泛^[28](和PET重复)。在基底神经节(特别是壳核和尾状核)和丘脑中, 人类中枢神经系统中A2A受体高表达。最近对基因敲除小鼠的研究, 表明A2A受体也参与腺苷对睡眠的调节。A2A受体功能丧失的小鼠会减少睡眠并减弱对睡眠剥夺的反应^[29]。提示A2A受体在调节睡眠觉醒中起到更为重要的作用。

腺苷可能通过抑制促进觉醒神经元的活动和神经递质释放促进睡眠, 其涉及中枢神经中的多个神经元群体。腺苷在长时间的不眠状态下在基底前脑中积累, 并通过激活P1Rs, 抑制对基底前脑胆碱能和GABA神经元的谷氨酸能传入, 从而促进睡眠稳态^[30]。体外研究表明, 腺苷对基底前脑的神经元具有突触后抑制作用, 使胆碱能和非胆碱能神经元超极化。新近研究表明, 基底前脑谷氨酸能和胆碱能神经元的活性与腺苷浓度相关, 可参与睡眠稳态调节, 且谷氨酸能神经元可反向调节腺苷的浓度^[31]。

2 小结与展望

基底前脑谷氨酸神经递质可在突触间隙发挥神经激活作用负责调节睡眠, 其失衡将扰乱睡眠稳态, 谷氨酸能神经元的活性与腺苷浓度相关, 影响神经元的兴奋性; 星形胶质细胞是调节睡眠行为的关键介质, 可能介导突触前谷氨酸神经兴奋状态调节睡眠觉醒; 神经胶质细胞是大脑中细胞外腺苷的重要来源, 腺苷有望减缓谷氨酸能神经元活性调节睡眠觉醒周期。

[参考文献]

[1]Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*.1949;1(4):455-473.

- [2]Anaclet C, Pedersen NP, Ferrari LL, et al. Basal forebrain control of wakefulness and cortical rhythms. *Nat Commun.* 2015;6:8744. Published 2015 Nov 3.
- [3]Lee MG, Hassani OK, Alonso A, et al. Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *J Neurosci.* 2005;25(17):4365–4369.
- [4]Jones BE. Activity, modulation and role of basal forebrain cholinergic neurons innervating the cerebral cortex. *Prog Brain Res.* 2004;145:157–169.
- [5]Cape EG, Manns ID, Alonso A, et al. Neurotensin-induced bursting of cholinergic basal forebrain neurons promotes gamma and theta cortical activity together with waking and paradoxical sleep. *J Neurosci.* 2000;20(22):8452–8461.
- [6]Han Y, Shi YF, Xi W, et al. Selective activation of cholinergic basal forebrain neurons induces immediate sleep-wake transitions. *Curr Biol.* 2014;24(6):693–698.
- [7]Do JP, Xu M, Lee SH, et al. Cell type-specific long-range connections of basal forebrain circuit [published correction appears in *Elife*. 2016 Oct 24;5:null]. *Elife.* 2016;5:e13214. Published 2016 Sep 19.
- [8]Hur EE, Edwards RH, Rommer E, et al. Vesicular glutamate transporter 1 and vesicular glutamate transporter 2 synapses on cholinergic neurons in the sublentiform gray of the rat basal forebrain: a double-label electron microscopic study. *Neuroscience.* 2009;164(4):1721–1731.
- [9]Fournier GN, Materi LM, Semba K, et al. Cortical acetylcholine release and electroencephalogram activation evoked by ionotropic glutamate receptor agonists in the rat basal forebrain. *Neuroscience.* 2004;123(3):785–92.
- [10]Xu M, Chung S, Zhang S, et al. Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nat Neurosci.* 2015 Nov;18(11):1641–7.
- [11]Pál B. Involvement of extrasynaptic glutamate in physiological and pathophysiological changes of neuronal excitability. *Cell Mol Life Sci.* 2018 Aug;75(16):2917–2949.
- [12]Tsunematsu T, Sakata S, Sanagi T, et al. Region-Specific and State-Dependent Astrocyte Ca²⁺ Dynamics during the Sleep-Wake Cycle in Mice. *J Neurosci.* 2021 Jun 23;41(25):5440–5452.
- [13]Ingiosi AM, Hayworth CR, Harvey DO, et al. A Role for Astroglial Calcium in Mammalian Sleep and Sleep Regulation. *Curr Biol.* 2020 Nov 16;30(22):4373–4383.e7.
- [14]Pelluru D, Konadhode RR, Bhat NR, et al. Optogenetic stimulation of astrocytes in the posterior hypothalamus increases sleep at night in C57BL/6J mice. *Eur J Neurosci.* 2016;43(10):1298–1306.
- [15]Pascual O, Casper KB, Kubera C, et al. Astrocytic purinergic signaling coordinates synaptic networks. *Science.* 2005;310(5745):1113–1116.
- [16]Halassa MM, Florian C, Fellin T, et al. Astrocytic modulation of sleep homeostasis and cognitive consequences of sleep loss. *Neuron.* 2009;61(2):213–219.
- [17]Ruby CL, O'Connor KM, Ayers-Ringler J, et al. Adenosine and glutamate in neuroglial interaction: implications for circadian disorders and alcoholism. *Adv Neurobiol.* 2014;11:103–119.
- [18]Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, et al. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors—an update. *Pharmacol Rev.* 2011;63(1):1–34.
- [19]Yeung AK, Patel CS, Jackson MF. Pannexin-1 in the CNS: Emerging concepts in health and disease. *J Neurochem.* 2020;154(5):468–485.
- [20]Benington JH, Kodali SK, Heller HC. Stimulation of A1 adenosine receptors mimics the electroencephalographic effects of sleep deprivation. *Brain Res.* 1995;692(1–2):79–85.
- [21]Van Dongen HP, Price NJ, Mullington JM, et al. Caffeine eliminates psychomotor vigilance deficits from sleep inertia. *Sleep.* 2001;24(7):813–819.
- [22]Koos BJ, Maeda T, Jan C. Adenosine A(1) and A(2A) receptors modulate sleep state and breathing in fetal sheep. *J Appl Physiol*(1985). 2001;91(1):343–350.
- [23]Barraco RA, Aggarwal AK, Phillis JW, et al. Dissociation of the locomotor and hypotensive effects of adenosine analogues in the rat. *Neurosci Lett.* 1984;48(2):139–144.
- [24]Sebastião AM, Ribeiro JA. Adenosine receptors and the central nervous system. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(193):471–534.
- [25]Bauer A, Ishiwata K. Adenosine receptor ligands and PET imaging of the CNS. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(193):617–642.
- [26]Basheer R, Halldner L, Alanko L, et al. Opposite changes in adenosine A1 and A2A receptor mRNA in the rat following sleep deprivation. *Neuroreport.* 2001;12(8):1577–1580.
- [27]Bauer A, Ishiwata K. Adenosine receptor ligands and PET imaging of the CNS. *Handb Exp Pharmacol.* 2009;(193):617–642.
- [28]Hayaishi O, Urade Y, Eguchi N, et al. Genes for prostaglandin synthase and receptor as well as adenosine A2A receptor are involved in the homeostatic regulation of nrem sleep. *Arch Ital Biol.* 2004;142(4):533–539.

作者简介:

孙冰心(1995—),女,河南郑州人,硕士,助教;郑州科技学院体育学院。

*通讯作者:

康良(1982—),男,河北唐山人,博士,副教授;成都体育学院运动医学与健康研究所。