

# The Role of Neurotransmitters in Sleep-Awakening

Minyan Wang<sup>1</sup> Yaying Xie<sup>2</sup>

1. Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

2. Department of Anesthesiology, The Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia, 010000, China

## Abstract

The occurrence and maintenance of sleep-awakening needs the support of multiple brain regions and neurotransmitter systems. At present, it is believed that sleep depends on  $\gamma$ -aminobutyric acid ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) neurons in the ventral and intermediate preoptic area, and awakening depends on the glutamate (glutamic acid, Glu) system in the reticular structure of the brainstem, the cholinergic system in the basal forebrain and brainstem, the noradrenergic system in the brainstem, the serotonergic system and dopaminergic system in the brainstem, and the histaminergic system and orexin system in the hypothalamus. These systems form extensive and complex networks in the brain, but they play different roles in sleep-awakening. Through their own special signal pathways, neurotransmitters in each system participate in the brain circuits of arousal and sleep, so that they inhibit each other, thus causing the transition between sleep and arousal.

## Keywords

sleep-awakening; neurotransmitter; glutamic acid;  $\gamma$ -aminobutyric acid; monoamine neurotransmitter; acetylcholine

## 睡眠 - 觉醒中神经递质的作用

王敏燕<sup>1</sup> 解雅英<sup>2</sup>

1. 内蒙古医科大学, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

2. 内蒙古医科大学附属医院麻醉科, 中国·内蒙古 呼和浩特 010000

## 摘要

睡眠 - 觉醒的发生和维持在结构上需要多个脑区和多种神经递质系统的支持。目前认为睡眠依赖于腹侧和中间视前区的  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA) 能神经元, 觉醒依赖于脑干网状结构的谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 能系统、基底前脑和脑干的胆碱能系统、脑干的去甲肾上腺素能系统、5-羟色胺能系统和多巴胺能系统以及下丘脑的组胺能系统和食欲素系统。这些系统在脑内形成了广泛复杂的网络, 但它们在睡眠 - 觉醒中的作用是不同的。各系统中的神经递质通过各自特殊的信号通路, 参与产生觉醒与睡眠的大脑回路, 使其相互抑制, 从而引起睡眠与觉醒两种状态的转换。

## 关键词

睡眠 - 觉醒; 神经递质; 谷氨酸;  $\gamma$ -氨基丁酸; 单胺类神经递质; 乙酰胆碱

## 1 引言

睡眠是一种主动发生的觉醒下降状态, 其特征为对感觉输入的反应阈值增加, 运动功能下降和意识不足, 是调节新陈代谢和体内能量平衡的重要机制, 被认为是大脑最基本的重要功能<sup>[1]</sup>。

睡眠可进一步分为两种类型: 异相睡眠 (paradoxical sleep, PS) 和慢波睡眠 (Slow wave sleep, SWS), 前者又称快速眼动睡眠 (Rapid eye movement sleep, REM), 后者又称非快速眼动睡眠 (Nonrapid eye movement sleep, NREM)。存在于脑干的网状结构上行激活系统对动物觉醒起着重要的作用<sup>[2]</sup>。上行激活系统由脑干和下丘脑后部的几

个核团组成, 核团中含有起必需的神经递质, 包括乙酰胆碱 (Acetylcholine, ACh) 和蓝斑 (locus coeruleus, LC) 的几种单胺 - 去甲肾上腺素 (或去甲肾上腺素)、中缝背核 (dorsal raphe nucleus, DRN) 的 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 和来自结节乳头体核 (tuberomammillary nucleus, TMN) 的组胺。这些神经递质参与产生觉醒与睡眠的大脑回路, 使其相互抑制, 从而引起睡眠与觉醒两种状态的转换。现就睡眠 - 觉醒中神经递质的作用进行综述。

神经递质广泛存在与哺乳动物中枢神经系统 (Central Nervous System, CNS), 参与突触间的兴奋传递、学习记忆的形成以及与多种脑内神经变性疾病相关, 主要分为氨基酸

类、单胺类和胆碱类等。

## 2 氨基酸类神经递质 ( Amino acid neurotransmitters )

氨基酸类神经递质是中枢神经系统化学传递的重要方式, 根据其调节作用可分为兴奋性神经递质和抑制性神经递质。兴奋性的谷氨酸系统和抑制性的  $\gamma$ -氨基丁酸系统之间的相互作用对调节睡眠至关重要。

### 2.1 谷氨酸 ( glutamic acid, Glu )

现在普遍认为谷氨酸 ( glutamic acid, Glu ) 是中枢神经系统中含量最多的一种兴奋性神经递质, 并在中枢神经系统中起着至关重要的作用。生理情况下, 谷氨酸参与神经元的发育, 突触的形成、维持和可塑性变化, 进而影响学习与记忆等高级认知功能。在 CNS 中, Glu 由突触前神经元释放, 作用于突触后神经元和胶质细胞, 通过与其受体结合发挥其调节作用。脑干、外侧下丘脑、基底前脑、大脑皮层均存在谷氨酸能神经元<sup>[1]</sup>。位于脑桥喙部旁臂核和毗邻蓝斑前区的谷氨酸能神经元是投射到基底前脑的基本唤醒途径<sup>[4]</sup>, 也是上行觉醒激活系统的一个来源。这些神经元还可以投射到丘脑经丘脑继而影响大脑皮层的活动, 有研究表明, 皮层中的 Glu 水平在清醒时逐渐升高, 在慢波睡眠时下降, 在快速眼动睡眠开始时迅速升高<sup>[5]</sup>。相关电生理和 c-Fos 的研究也都显示这些神经元是觉醒活动的神经元, 参与觉醒活动的调节<sup>[6]</sup>。

### 2.2 $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA )

$\gamma$ -氨基丁酸 (  $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA ) 是哺乳动物 CNS 中主要的抑制性神经递质<sup>[7]</sup>, 在神经元内合成。GABA 神经元分布广泛, 所有的皮质层均有 GABA 能神经元的分布, GABA 突触的活动大小和持续时间由质膜蛋白即 GABA 转运蛋白决定<sup>[8]</sup>。在中枢神经系统, 下丘脑腹外侧视前核 ( ventrolateralpreopticarea, VLPO ) 是诱导和维持睡眠的主要功能核团, VLPO 核团绝大部分由  $\gamma$ -氨基丁酸 ( gammaaminobutyricacid, GABA ) 能神经元构成。GABA 能神经元还分布在基底前脑和前下丘脑<sup>[9]</sup>, 并在睡眠时这些神经元的放电增加。中脑和后脑也有该神经元的分布。在一项对猫的研究中发现, 侧脑室注射  $\gamma$ -氨基丁酸可使猫睡眠时间延长<sup>[10]</sup>, 给视叶前区损伤或其它失眠模型的猫注射 GABA 模拟

剂时, 可使猫恢复睡眠<sup>[11]</sup>。另外, 应用微透析技术发现, 在睡眠时下丘脑 GABA 浓度升高<sup>[11]</sup>。这些实验均可说明 GABA 参与睡眠 - 觉醒过程的调节。

## 3 单胺类神经递质

单胺类神经递质属于中枢神经递质, 对神经、内分泌等系统有非常广泛的调节作用, 并对情感、情绪、应激行为等生理活动产生重要影响。其主要包括 5-HT 和儿茶酚胺 ( Catecholamine, CA )。儿茶酚胺主要指多巴胺 ( Dopamine, DA )、肾上腺素 ( Adrenaline, E ) 和去甲肾上腺素 ( Norepinephrine, NE )<sup>[12]</sup>。其中多巴胺是合成 NE 和 E 的前体。4 种神经递质均与觉醒相关, 在睡眠 - 觉醒中起到重要作用。

### 3.1 去甲肾上腺素 ( Norepinephrine, NE )

中枢 NE 能神经纤维的分布非常广泛, 几乎在各个部位都有发现, 但 NE 在脑中主要由脑桥前背部接近第四脑室下壁喙部末端蓝斑核合成, 约占整个中枢的 50%, 其对中枢神经系统内大多脑部区域都具有兴奋性作用<sup>[13]</sup>。脑中 NE 在睡眠 - 觉醒过程中发挥重要作用, 其释放在觉醒时达到峰值, 在慢波睡眠状态下呈下降趋势, 在快眼动相睡眠状态下下降到最低。临床上大部分安眠药物直接或者间接通过抑制 NE 发挥治疗作用<sup>[14]</sup>。在猫、鼠等动物实验中, 毁损其蓝斑核头侧可使脑内 NE 含量下降, 且猫觉醒皮层电活动立即减少, 大鼠觉醒状态减少。此外, 蓝斑还有纤维投向中缝背核可调控 5-HT 从而间接的影响睡眠和觉醒。NE 对于睡眠的影响主要表现在刺激支配脑桥网状结构的蓝斑中部, 可引起 POG ( 快速眼动睡眠指标 ) 的活动以及眼球快速活动, 刺激蓝斑尾部可通过网状脊髓束和运动神经抑制肌紧张, 引起 REM, 并与 5-HT 有协同作用<sup>[15]</sup>。

### 3.2 多巴胺 ( dopamine, DA )

多巴胺作为神经系统的一种神经递质, 以它在运动控制、奖赏、情绪调节和成瘾行为中的重要作用而为人们所熟知。中枢神经系统的 DA 神经元主要在黑质致密区 ( substantia nigra compacta, SNC ) 和中脑腹侧被盖区 ( ventral tegmental area, VTA ) 产生, 其末梢分别投射到纹状体、边缘系统有关神经核、大脑皮层前额叶和扣带回<sup>[16]</sup>。多巴胺通过受体发挥效用, 多巴胺转运体在调节突触多巴胺再摄取和补充多巴胺在突触前末梢的储存上起着重要作用<sup>[16]</sup>, 因此, 通过干预多

巴胺受体和多巴胺转运体也能干预睡眠与觉醒。研究表明,给予大鼠多巴胺受体激动剂或者拮抗剂,均能引起睡眠的缩短或者延长,其作用也随激动剂或拮抗剂的剂量而变化<sup>[17]</sup>。此外,用神经毒素6-羟基多巴胺毁损中脑腹侧导水管周围灰质的多巴胺神经元系统,可使觉醒量明显减少<sup>[18]</sup>。

### 3.3 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)

5-HT 又名血清素 (serotonin), 中枢神经系统中其神经元胞体主要存在于中缝背核, 中缝大核、中缝苍白核以及中缝疑核<sup>[19]</sup>, 作为上行激活系统的重要组成部分在维持觉醒和警觉状态中发挥重要作用。大量证据证明 5-HT 神经元在觉醒期放电活跃, 而在 NREM 期活动减弱, REM 期停止放电, 并在觉醒状态下通过 GABA 抑制 VLPO 睡眠中枢的活动。然而, 肠外或脑室内注射 5-HT 的前体 DL-5-羟色氨酸 (DL-5-HTP) 可在特异性对氯苯丙氨酸 (para-chlorophenylalanine, PCPA) 抑制色氨酸羟化酶引起的失眠时恢复慢波睡眠和异相睡眠<sup>[20]</sup>。这些实验都证明了 5-HT 和睡眠之间存在更紧密的联系。

### 4 乙酰胆碱 (Acetylcholine, ACh)

胆碱能神经元存在于中脑大脑脚盖背外侧部和桥脑大脑脚盖部, 经网状结构背侧通路到丘脑和下丘脑, 再投射至皮质。有两组散在的神经元, 一组激活皮质, 引起静止性觉醒和 REM, 另一组只引起 REM。基底前脑中的 ACh 也有助于调节睡眠和觉醒。基底前脑的胆碱能神经元投射到大脑皮层, 是皮层 ACh 的主要来源。研究表明, ACh 兴奋皮层神经元, 并且在清醒状态下皮质 ACh 水平高于 NREM 状态<sup>[21]</sup>。基底前脑胆碱能神经元在觉醒状态和 REM 状态下放电最快。在基底前脑内, ACh 的释放在 NREM 状态下最低, 在 REM 状态下最高<sup>[22-26]</sup>。

### 5 结论

睡眠对于人类的一生来说, 是必不可少的组成部位, 人生有三分之一的时间处于睡眠状态, 许多疾病也跟睡眠有关。但是睡眠-觉醒到底是如何控制的, 至今尚不明确。但可以肯定的是睡眠-觉醒系统是由多种神经递质参与的, 其中可分为促睡眠类和促觉醒类, 二者共同合作, 以维持睡眠-觉醒系统。目前, 睡眠的调节机制相当复杂, 目前还没有一套清楚的、完整的理论进行解释, 至今仍有一些相互矛

盾的假说有待进一步研究。

综上所述, 对于人体来说, 睡眠和觉醒的调节是由多个脑区和多种神经递质协同参与的过程, 不同脑区的神经元在睡眠-觉醒中发挥的作用也不尽相同, 其共同参与调节睡眠和觉醒的机制还有待于我们进一步研究。

### 参考文献

- [1] Smith P C, Mong J A. Neuroendocrine Control of Sleep[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2019(43):353-378.
- [2] Holstege J C, Kuypers H G. Brainstem projections to spinal motoneurons: an update[J]. *Neuroscience*, 1987(03):809-821.
- [3] 石玉锋, 虞燕琴. 谷氨酸在睡眠和觉醒中的作用研究进展 [J]. *浙江大学学报 (医学版)*, 2013(05):583-590.
- [4] Fuller P M, Sherman D, Pedersen N P, et al. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system[J]. *J Comp Neurol*, 2011(05):933-956.
- [5] Naylor E, Aillon D V, Barrett B S, et al. Lactate as a biomarker for sleep[J]. *Sleep*, 2012(09):1209-1222.
- [6] Lu J, Sherman D, Devor M, et al. A putative flip-flop switch for control of REM sleep[J]. *Nature*, 2006(7093):589-594.
- [7] Liu Y W, Zuo W, Ye J H. Propofol stimulates noradrenalin-inhibited neurons in the ventrolateral preoptic nucleus by reducing GABAergic inhibition[J]. *Anesth Analg*, 2013(02):358-363.
- [8] Narita M, Niikura K, Nanjo-Niikura K, et al. Sleep disturbances in a neuropathic pain-like condition in the mouse are associated with altered GABAergic transmission in the cingulate cortex[J]. *Pain*, 2011(06):1358-1372.
- [9] Siegel J M. The neurotransmitters of sleep[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2004(16):4-7.
- [10] 孙兵, 郝洪谦, 郑开俊, 等. 侧脑室注射  $\gamma$ -氨基丁酸对猫睡眠-觉醒的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 1997(01):57.
- [11] Sherin J E, Shiromani P J, McCarley R W, et al. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep[J]. *Science*, 1996,271(5246):216-219.
- [12] 张露. 11 种生物胺的测定及药物干预对抑郁大鼠生物胺的影响 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [13] 佟琳. 应激对神经内分泌免疫调节网络的影响 [J]. *医学综述*, 2003(11):686-688.

- [14] Mitchell H A, Weinshenker D. Good night and good luck: norepinephrine in sleep pharmacology[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010,79(6):801-809.
- [15] 江帆, 颜崇准, 沈晓明. 与睡眠相关的中枢单胺类递质 [J]. 国外医学. 精神病学分册, 2001(01):55-58.
- [16] Chiu N T, Lee B F, Yeh T L, et al. Relationship between striatal dopamine transporter availability and sleep quality in healthy adults[J]. *Mol Imaging Biol*, 2011,13(6):1267-1271.
- [17] Monti J M, Jantos H. The roles of dopamine and serotonin, and of their receptors, in regulating sleep and waking[J]. *Prog Brain Res*, 2008,172:625-646.
- [18] Rye D B, Jankovic J. Emerging views of dopamine in modulating sleep/wake state from an unlikely source: PD[J]. *Neurology*, 2002,58(3):341-346.
- [19] 杨岑, 冉明梓, 欧阳鹏荣, 等. 五羟色胺在睡眠-觉醒中作用 [J]. 现代生物医学进展, 2015(11):2191-2194.
- [20] Jouvet M. Biogenic amines and the states of sleep[J]. *Science*, 1969(3862):32-41.
- [21] Jasper H H, Tessler J. Acetylcholine liberation from cerebral cortex during paradoxical (REM) sleep[J]. *Science*, 1971(3983):601-602.
- [22] Vazquez J, Lydic R, Baghdoyan H A. The nitric oxide synthase inhibitor NG-Nitro-L-arginine increases basal forebrain acetylcholine release during sleep and wakefulness[J]. *J Neurosci*, 2002(13):5597-5605.
- [23] 于利人, 陈立军, 等. 神经递质在睡眠发生机制中的作用 [J]. 中华医学写作杂志, 2000(03):351-352.
- [24] 卢静成, 杨立新, 赵花, 等. 神经递质在 OSA 相关觉醒中可能发挥的作用 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2020(06):32-35.
- [25] 李丽, 余琼, 梁伟民. 多巴胺能神经系统对睡眠-觉醒和认知的调控作用 [J]. 现代生物医学进展, 2014(36):7172-7174.
- [26] 臧照辉, 雷志勇, 陈虹, 等. 睡眠-觉醒的神经调节机制 [J]. 国际药学研究杂志, 2008(01):30.