

睡眠障碍与阿尔茨海默病相关性的研究进展

王修¹⁾ 唐伟¹⁾ 谭丽阳¹⁾ 王威²⁾

1)大连大学附属新华医院,辽宁 大连 116021 2)大连大学附属中山医院,辽宁 大连 116001

通信作者:谭丽阳,王威

【摘要】 睡眠障碍是阿尔茨海默病(AD)的常见症状,通常被认为是神经退行性过程的晚期后果。最近研究表明,睡眠障碍通常发生在疾病的早期,甚至可能先于认知症状出现。此外,睡眠-觉醒周期似乎可以调节大脑中致病的 β 淀粉样蛋白(A β)水平,并通过多种机制影响小鼠模型中与AD相关的病理。最后,睡眠剥夺似乎加剧了小鼠的A β 病理,并且除了A β 的改变外,睡眠剥夺可通过多种机制介导A β 非依赖性神经元损伤。本综述研究了睡眠障碍可能影响AD发病机制的有关文献,并深入探讨其可能的机制。

【关键词】 阿尔茨海默病;睡眠障碍;睡眠-觉醒周期;睡眠剥夺; β 淀粉样蛋白

【中图分类号】 R749.1+6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 06-0781-04

基金项目: 大连市卫计委科研课题项目(编号:2011049)

Research progress on the relationship between sleep disorders and Alzheimer's disease

WANG Xiu¹⁾, TANG Wei¹⁾, TAN Liyang¹⁾, WANG Wei²⁾

1) Xinhua Hospital, Dalian University, Dalian 116621, China; 2) Zhongshan Hospital, Dalian University, Dalian 116001, China

Corresponding author: TAN Liyang, Email: tanliyang780610@163.com; Email: WANG Wei, Email: ww19791010@aliyun.com

【Abstract】 Sleep disturbances are a common symptom of Alzheimer's disease (AD) and are often considered a late consequence of neurodegenerative processes. Recent studies have shown that sleep disturbances usually occur early in the course of the disease and may even precede the appearance of cognitive symptoms. In addition, sleep-wake cycles appear to regulate levels of pathogenic β amyloid (A β) in the brain and influence AD-associated pathologies in mouse models through multiple mechanisms. Finally, sleep deprivation appears to exacerbate A β pathology in mice, and in addition to alterations in A β , sleep deprivation can mediate A β non-dependent neuronal damage through a variety of mechanisms. This review examines the literature that sleep disorders may affect the pathogenesis of AD and explores its possible mechanisms in depth.

【Key words】 Alzheimer's Disease; Sleep Disorders; Sleep-wake cycle; Sleep deprivation; Amyloid β -protein

尽管睡眠占据了我們生活中相当一部分的时间,但人们对其生物学功能和生化意义仍然知之甚少。高效的睡眠对许多器官系统的正常功能至关重要,尤其是大脑。睡眠-觉醒周期呈现恒定的24 h节律,并可根据环境因素而改变,因此是昼夜节律活动

中最明显的例子。睡眠障碍及潜在的昼夜节律紊乱一直与包括阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)在内的众多神经精神疾病有关。AD是一种具有破坏性的年龄相关性神经退行性疾病,也是致使全世界老年人痴呆的最常见原因,其特征在于 β 淀粉样蛋

DOI: 10.12083/SYSJ.220421

本文引用信息:王修,唐伟,谭丽阳,王威.睡眠障碍与阿尔茨海默病相关性的研究进展[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(6):781-784. DOI:10.12083/SYSJ.220421

Reference information: WANG Xiu, TANG Wei, TAN Liyang, WANG Wei. Research progress on the relationship between sleep disorders and Alzheimer's disease[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(6): 781-784. DOI: 10.12083/SYSJ.220421

白 (amyloid β -protein, A β)、tau 蛋白的聚集与积累。AD 患者常表现出昼夜活动紊乱、失眠、睡眠时间不规律等症状,这些症状会导致高发病率,虽然睡眠障碍一度被认为是疾病过程的后果,但越来越多的证据表明,睡眠障碍可能发生在疾病过程的早期,可能与 AD 的发病机制有关。因此,在 AD 病理发展之前及早治疗睡眠障碍,可能会阻止或减缓随后的病理和后来的阿尔茨海默病的发展。本文回顾了目前有关睡眠障碍可能影响 AD 发病的有关文献,并深入探讨其可能的机制。

1 睡眠障碍与 A β 病理变化

越来越多的证据表明,睡眠障碍可能是 AD 和 A β 病理的早期症状,并且可能早于 AD 认知症状的出现。AD 患者的睡眠障碍在发生时间及持续时间上表现出紊乱,主要表现为夜间觉醒的增加(睡眠潜伏期与夜间觉醒的增加所致)以及日间睡眠的增加^[1-2]。就睡眠结构而言,AD 患者的快速眼动(rapid eyes movement, REM)睡眠的持续时间短于同年龄的健康人,导致 REM 睡眠不足^[3],AD 患者的慢波睡眠也有所减少^[4],这些症状可能在疾病的早期发生。几项转基因小鼠的研究表明,大脑中 A β 的沉积会破坏正常睡眠结构,这种影响通常先于淀粉样蛋白斑块的出现。小鼠的异常包括脑乳酸昼夜振荡丧失、相位延迟、夜间活动水平改变以及非快速眼动睡眠减少^[5-6]。在某些情况下,睡眠异常可以被 A β 免疫疗法逆转,证明了 A β 的致病性^[7]。因此,A β 在小鼠中引起睡眠障碍概括了人类 AD 的某些方面。

通过对睡眠相关症状的综合调查评估,自我报告的睡眠问题与未来 1~9 a 内患 AD 的风险增加有关。活动记录仪可用于获取客观的睡眠-觉醒周期数据,该方法将给研究对象佩戴监控其活动的小型传感器^[8]。活动记录仪可以测量行为活动,与基于脑电图(electroencephalography, EEG)的睡眠研究相比,已被证实为睡眠的良好替代指标^[9]。活动记录数据可以量化睡眠时间的碎片化,以分析夜晚出现不间断休息的频率及持续时间,并可能成为量化认知障碍的指标^[10]。LIM 等^[11]认为夜间休息碎片化随着年龄的增长而增加,并且在随后的 6 a 随访期内,患痴呆症的风险会增加 1.5 倍。上述研究中,研究对象的总休息时间随年龄的增长而减少,但与认知能力的下降无关,这表明休息活动的碎片化对认知能力的影响更为显著。一项前瞻性研究表明,夜间休息碎片化的增多似乎会加剧载脂蛋白 E4 对痴呆的风险、

淀粉样蛋白斑块负荷及 tau 病理学的影响^[12]。这些研究表明,休息活动模式的改变,尤其是夜间休息的碎片化可能是痴呆症的先兆,甚至预示着 A β 的沉积。一些研究已在认知能力正常的老年人中证实了睡眠质量与 A β 病理之间的关系。有关研究应用活动记录仪来评估睡眠参数,在匹兹堡化合物 B (Pittsburgh compound-B, PIB)淀粉样蛋白正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)成像上发现,与无 PIB 阳性斑块的患者相比,具有脑 A β 沉积的认知能力正常的老年人更容易打盹并且睡眠质量更差^[13]。随后的研究发现,自我报告睡眠不良的认知正常的老年人更可能在楔前叶出现 A β 斑块,这也通过 PIB-PET 成像进行了评估^[14]。以上研究表明,症状前的淀粉样蛋白沉积会影响睡眠,并表明睡眠或活动参数的特定改变可能是 AD 发病的早期生物标志。但以上研究中观察到的效应量很小,说明临床前 AD 的睡眠改变并不显著。现有文献通常还依赖于活动记录仪,其与基于 EEG 的睡眠研究具有高度相关性,但无法提供有关睡眠阶段或量化的睡眠 EEG 数据的详细信息。未来的研究将引入基于 EEG 的睡眠分析,可能会为睡眠与 A β 病理学、AD 发病机制其他方面间的关系提供更深入的见解。

2 睡眠-觉醒周期与 A β 水平

睡眠-觉醒周期紊乱是阿尔茨海默病常见的症状。睡眠-觉醒周期紊乱往往发生在疾病的中期,并可能是多方面的。大量证据表明睡眠-觉醒周期与小鼠和人类大脑中的 A β 调节有关。使用体内脑微透析,可以从意识清醒、自由移动的小鼠中全天候采集来自海马等大脑区域的脑间质液(interstitial fluid, ISF)并检测其 A β 水平,研究结果表明 ISF 的 A β 水平表现出显著的昼夜节律。当将小鼠置于标准的 12 h:12 h 的光照:黑暗条件下时, A β 水平在黑暗期(小鼠倾向于清醒状态)最高,在光照期(小鼠倾向于入睡状态)最低^[15]。ISF 的 A β 水平与清醒的总分钟数密切相关,如果阻止小鼠入睡,则通常发生在光照期的 A β 水平下降可能会延迟。使用腰椎导管全天候收集脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)的人体实验显示,CSF 中 A β 水平的昼夜振荡与在小鼠 ISF 中观察到的相似,尽管该阶段延迟了约 6 h,这可能是由 A β 从 ISF 传递到几英尺外的腰椎 CSF 间隙的转运时间所致^[16]。因此,大脑中的 A β 水平似乎与小鼠和人类的睡眠-觉醒周期密切相关。

调节 A β 昼夜振荡的机制至关重要,目前仍在研

究中。一种假设是 $A\beta$ 的振荡是神经元活动类似振荡的结果。已知 ISF 的 $A\beta$ 水平受神经元活动的调节,这表明在觉醒期增加神经元的活动可能会影响 $A\beta$ 水平的昼夜振荡。慢波睡眠与神经元超极化及神经元放电减弱有关,因此可能与较低的 $A\beta$ 产生相关^[17-18]。如在 AD 或睡眠剥夺实验中所见,慢波睡眠的缺失将导致神经元活动增加,并产生更多的 $A\beta$ ^[4]。研究证明,作为神经元活动标志物的乳酸^[19]在 ISF 中也表现出与 $A\beta$ 同相的昼夜振荡^[20]。随着斑块病理学的进展,乳酸和 $A\beta$ 的昼夜振荡减弱,但当 $A\beta$ 免疫治疗后斑块消失时,其恢复正常。在常染色体显性遗传性 AD 患者中,随着淀粉样蛋白斑块病理学变得明显,CSF 的 $A\beta$ 振荡也有所下降。这项研究证明了 $A\beta$ 和睡眠之间的双向关系,并支持神经元活动假说,还表明积累 $A\beta$ 病理学可以减轻 $A\beta$ 的昼夜振荡并破坏睡眠-觉醒周期。

睡眠可以通过调节神经元的活动来限制 $A\beta$ 的产生,同时也可以通过某些方式促进 $A\beta$ 从大脑中的清除。研究表明,睡眠导致大脑中细胞外液体积显著增加,并通过淋巴系统促进了蛋白质和代谢产物流出大脑^[21]。睡眠小鼠外周注射 $A\beta$ 的清除速度明显快于清醒小鼠,提示睡眠可能通过增加 $A\beta$ 的清除速度来调节细胞外 $A\beta$ 的水平。尽管这一点在内源性 $A\beta$ 中还没有得到证实,但这些都与睡眠相关的体液流动也可以解释包括乳酸在内的其他蛋白质和代谢产物浓度的昼夜振荡。对于这些和其他机制以解释 $A\beta$ 昼夜振荡机制的研究正在进行中。

3 睡眠剥夺与 $A\beta$ 的病理

睡眠剥夺会影响中枢神经系统发育、线粒体代谢和神经元兴奋性等^[22]。研究发现,睡眠剥夺导致转基因小鼠的 $A\beta$ 斑块负荷显著增加,这些小鼠表达与 AD 相关的人类淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)和早老素-1(presenilin 1, PS1)突变形式,并随着年龄的增长而形成 $A\beta$ 斑块^[15]。相反,用食欲素拮抗剂治疗,可以增加睡眠,减少斑块负担。随后的一项使用表达人类 APP、PS1 和人类 tau 转基因小鼠的研究也表明,慢性睡眠剥夺后,皮质 $A\beta$ 斑块负荷增加^[23]。尽管以上两项研究均显示睡眠剥夺导致 $A\beta$ 病理学升高,但其与应激相关的糖皮质激素在此过程中的作用方面存在差异。由于已知应激会以糖皮质激素依赖的方式增加转基因小鼠的 $A\beta$ 斑块负荷,表明与斑块负荷相关的睡眠剥夺小鼠的糖皮质激素水平增加了两倍,并表明糖皮质激素在该模

型中起关键作用^[23]。研究表明,在促肾上腺皮质激素释放激素拮抗剂存在的情况下,ISF 的 $A\beta$ 可以发生昼夜振荡,表明糖皮质激素对 $A\beta$ 振荡并不重要,尽管其没有直接涉及糖皮质激素在睡眠剥夺实验中的作用^[15]。由于研究所使用的小鼠模型对心理应激非常敏感,因此,睡眠剥夺范式和所使用的小鼠模型可能对糖皮质激素的作用效果有影响^[24]。不管糖皮质激素的作用如何,一项在健康志愿者中通过腰椎导管收集脑脊液的人体研究表明,睡眠一晚后脑脊液 $A\beta$ 水平下降,但睡眠剥夺可阻止这种睡眠诱发的下降,从而导致早晨脑脊液 $A\beta$ 水平升高^[25]。大量的 $A\beta$ 也被检测到存在慢性睡眠剥夺的 APP 转基因小鼠的脑组织中,这表明睡眠剥夺也可能通过 APP 代谢途径而参与 AD 的发展^[26]。因此,睡眠剥夺似乎会加剧小鼠的 $A\beta$ 病理,同时数据表明其可能在人类身上也有同样的作用。

4 睡眠剥夺与 $A\beta$ 非依赖性神经元损伤

除了 $A\beta$ 的改变外,一些研究表明睡眠剥夺可通过多种机制加剧神经元损伤。如睡眠剥夺可导致表达突变的人类 tau、APP 和 PS1 转基因小鼠的 tau 磷酸化、突触损伤和学习记忆受损^[27]。在健康的人类志愿者中,睡眠剥夺一晚可导致 CSF 中神经元特异性烯醇化酶和 SB-100(两种神经元损伤标志物)水平增加 20%,这表明即使是急性睡眠剥夺也可能导致神经元损伤。睡眠剥夺也被证明会在觉醒神经元蓝斑核中引起线粒体氧化应激,如果时间延长,会压倒保护性的 Sirt3 信号并导致这些神经元死亡。由于 AD 通常被认为是一种蛋白质聚集疾病,值得注意的是,睡眠剥夺会引起内质网应激,并激活保护性的未折叠蛋白反应,这种反应会随着年龄的增长而减弱。因此,睡眠剥夺可能会损害衰老大脑中的蛋白质平衡,这可能会促进 $A\beta$ 、tau 或其他与神经变性相关的蛋白质的聚集。

5 展望

以上在小鼠和人类中的研究表明,睡眠障碍不仅是 AD 疾病过程的结果,而且可能先于症状出现,并可能驱动疾病病理。ISF 和 CSF 中的 $A\beta$ 水平表现出昼夜振荡,这似乎与睡眠-觉醒周期有关,并且可能由神经元活动的改变或大量蛋白质经淋巴系统的清除所介导。睡眠剥夺加剧了 $A\beta$ 斑块病理,同时通过抑制食欲素信号减弱斑块的积累来增强睡眠。最后,睡眠不足会在大脑中产生一系列不依赖于 $A\beta$ 的

影响,从而加剧神经退行性变。由于 A β 水平相对较小的变化可在很长一段时间内转化为斑块病理学的显著变化,慢性轻度睡眠障碍可能会促进 A β 的沉积,从而启动一个前向循环,而 A β 病理学反过来又会损害睡眠-觉醒周期。睡眠不足也会促进 tau 磷酸化和神经元损伤,从而加剧 A β 诱导的损伤,导致 AD 的发生。目前的研究尚不完善,需要进一步的研究来阐明睡眠对 A β 和其他神经退行性通路影响的分子机制,以确定睡眠在 AD 发生中的作用,并评估睡眠参数作为 AD 的治疗和诊断目标。

6 参考文献

- [1] JU Y E, LUCEY B P, HOLTZMAN D M. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(2): 115–119. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.269.
- [2] HATFIELD C F, HERBERT J, VAN SOMEREN E J, et al. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer’s dementia [J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 5): 1061–1074. DOI: 10.1093/brain/awh129.
- [3] PRINZ P N, PESKIND E R, VITALIANO P P, et al. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects [J]. *J Am Geriatr Soc*, 1982, 30(2): 86–93. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1982.tb01279.x.
- [4] BORGES C R, POYARES D, PIOVEZAN R, et al. Alzheimer’s disease and sleep disturbances: a review [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2019, 77(11): 815–824. DOI: 10.1590/0004-282x20190149.
- [5] DUNCAN M J, SMITH J T, FRANKLIN K M, et al. Effects of aging and genotype on circadian rhythms, sleep, and clock gene expression in APPxPS1 knock-in mice, a model for Alzheimer’s disease [J]. *Exp Neurol*, 2012, 236(2): 249–258. DOI: 10.1016/j.expneurol.2012.05.011.
- [6] JYOTI A, PLANO A, RIEDEL G, et al. EEG, activity, and sleep architecture in a transgenic A β PP^{sw}/PSEN1A246E Alzheimer’s disease mouse [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22(3): 873–887. DOI: 10.3233/jad-2010-100879.
- [7] WISOR J P, EDGAR D M, YESAVAGE J, et al. Sleep and circadian abnormalities in a transgenic mouse model of Alzheimer’s disease: a role for cholinergic transmission [J]. *Neuroscience*, 2005, 131 (2) 375–385. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.11.018.
- [8] HAHN E A, WANG H X, ANDEL R, et al. A change in sleep pattern may predict Alzheimer disease [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2014, 22 (11) : 1262–1271. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.04.015.
- [9] ANCOLI-ISRAEL S, COLE R, ALESSI C, et al. The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms [J]. *Sleep*, 2003, 26(3): 342–392. DOI: 10.1093/sleep/26.3.342.
- [10] LIM A S, YU L, COSTA M D, et al. Increased fragmentation of rest-activity patterns is associated with a characteristic pattern of cognitive impairment in older individuals [J]. *Sleep*, 2012, 35 (5): 633–640. DOI: 10.5665/sleep.1820.
- [11] LIM A S, KOWGIER M, YU L, et al. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer’s Disease and Cognitive Decline in Older Persons [J]. *Sleep*, 2013, 36(7): 1027–1032. DOI: 10.5665/sleep.2802.
- [12] JU Y E, MCLELAND J S, TOEDEBUSCH C D, et al. Sleep quality and preclinical Alzheimer disease [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(5): 587–593. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.2334.
- [13] SPIRA A P, GAMALDO A A, AN Y, et al. Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults [J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70 (12) : 1537–1543. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.4258.
- [14] KANG J E, LIM M M, BATEMAN R J, et al. Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle [J]. *Science*, 2009, 326 (5955) : 1005–1007. DOI: 10.1126/science.1180962.
- [15] HUANG Y, POTTER R, SIGURDSON W, et al. Effects of age and amyloid deposition on A β dynamics in the human central nervous system [J]. *Arch Neurol*, 2012, 69 (1) : 51–58. DOI: 10.1001/archneurol.2011.235.
- [16] KAMENETZ F, TOMITA T, HSIEH H, et al. APP processing and synaptic function [J]. *Neuron*, 2003, 37(6): 925–937. DOI: 10.1016/s0896-6273(03)00124-7.
- [17] NIR Y, STABA R J, ANDRILLON T, et al. Regional slow waves and spindles in human sleep [J]. *Neuron*, 2011, 70 (1) : 153–169. DOI: 10.1016/j.neuron.2011.02.043.
- [18] BERO A W, YAN P, ROH J H, et al. Neuronal activity regulates the regional vulnerability to amyloid- β deposition [J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(6): 750–756. DOI: 10.1038/nn.2801.
- [19] 王静予, 孔令军, 费智敏, 等. 术后脑脊液乳酸水平和乳酸清除率对动脉瘤性蛛网膜下腔出血预后的预测价值 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(14): 1203–1209. DOI: 10.12083/SYSJ.2021.13.027.
- [20] ROH J H, HUANG Y, BERO A W, et al. Disruption of the sleep-wake cycle and diurnal fluctuation of β -amyloid in mice with Alzheimer’s disease pathology [J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4 (150): 150ra122. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004291
- [21] XIE L, KANG H, XU Q, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain [J]. *Science*, 2013, 342(6156): 373–377. DOI: 10.1126/science.1241224.
- [22] 王修, 赵典, 唐伟, 等. 睡眠剥夺对小鼠脑组织超微结构和晚期糖基化终末产物受体表达的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2020, 23(9): 737–742. DOI: 10.12083/SYSJ.2020.09.115.
- [23] ROTHMAN S M, HERDENER N, FRANKOLA K A, et al. Chronic mild sleep restriction accentuates contextual memory impairments, and accumulations of cortical A β and pTau in a mouse model of Alzheimer’s disease [J]. *Brain Res*, 2013, 1529: 200–208. DOI: 10.1016/j.brainres.2013.07.010.
- [24] ROTHMAN S M, HERDENER N, CAMANDOLA S, et al. 3xTgAD mice exhibit altered behavior and elevated A β after chronic mild social stress [J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(4): 830.e1-830.12. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.005.
- [25] OOMS S, OVEREEM S, BESSE K, et al. Effect of 1 night of total sleep deprivation on cerebrospinal fluid β -amyloid 42 in healthy middle-aged men; a randomized clinical trial [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71 (8) : 971–977. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1173.
- [26] QIU H, ZHONG R, LIU H, et al. Chronic Sleep Deprivation Exacerbates Learning-Memory Disability and Alzheimer’s Disease-Like Pathologies in A β PP(swe)/PS1 (Δ E9) Mice [J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50 (3) : 669–685. DOI: 10.3233/jad-150774.
- [27] DI MECO A, JOSHI Y B, PRATICÒ D. Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer’s disease with plaques and tangles [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35 (8) : 1813–1820. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.02.011.