

DOI:10.3724/SP.J.1008.2008.00703

睡眠剥夺对内分泌功能及能量代谢的影响

李雁鹏,赵忠新*

第二军医大学长征医院神经内科,上海 200003

[摘要] 睡眠对内分泌功能及能量代谢起着重要的调节作用。睡眠剥夺后,激素水平会发生显著变化。睡眠剥夺能够影响3种下丘脑-垂体轴激素(生长激素、促甲状腺激素和皮质醇)在夜间的分泌。同时,睡眠缺失还会破坏瘦素同 ghrelin 的相对平衡,对能量代谢产生不利影响。

[关键词] 睡眠剥夺;内分泌;代谢;失眠

[中图分类号] R 749 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2008)06-0703-03

Influence of sleep deprivation on endocrine function and energy metabolism

LI Yan-peng, ZHAO Zhong-xin*

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

[ABSTRACT] Sleep plays an important role in the modulation of endocrine function and energy metabolism; hormone levels are markedly different during a sleepless night compared with a night of normal sleep. Sleep deprivation may change the levels of cortisol, growth hormone (GH) and thyrotropin (TSH) at night. In addition, sleep curtailment disturbs the balance of anorexigenic (leptin) and orexigenic (ghrelin) factors, and does harmful to glucose tolerance.

[KEY WORDS] sleep deprivation; endocrine; metabolism; insomnia

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2008, 29(6):703-705]

睡眠剥夺主要表现为总睡眠时间的减少,既可以是个体的行为习惯,也可以是一种疾病状态。越来越多的证据表明,各种形式的睡眠剥夺都会对内分泌功能产生影响。本文就其对内分泌功能以及能量代谢的影响进行综述,分析急性完全性睡眠剥夺和慢性部分性睡眠剥夺对下丘脑-垂体轴、食欲和能量代谢等方面的影响。

1 睡眠剥夺是现代社会的现象

睡眠剥夺是与现代社会进步相伴随的一种现象,2002年进行的调查结果表明,在我国人群中存在睡眠问题,其中为28%失眠,17.4%为可疑失眠。以往睡眠减少被认为是无害的并且有助于提高工作与学习的效率。通过人为的延长光照时间,人们可以最大限度地减少睡眠时间,来换取更多的时间工作和休闲。同时,人工照明技术问世后,进行24h轮班工作也迫使一部分人不得不在夜间工作而白天睡觉^[1]。早期的一些研究认为,只要有足够的因素刺激,人们可以很大程度地缩短睡眠时间,而不会出现日间嗜睡、情感改变及其他任何可测量的认知功能的改变^[2]。但是,最近进行的严谨的研究结果显示,即使是每晚较短时间(2~3

h)的睡眠剥夺,持续1周或更长长时间后,就能够使人发生明显的情感改变和认知能力下降^[3-4]。从前有观点认为,随着年龄增长需要的总睡眠时间会逐渐减少,但目前尚无明确的证据能够证实这一论点^[5]。鉴于睡眠减少影响的人群越来越广泛,明确其对健康的影响就显得十分必要。

2 睡眠剥夺对内分泌功能的影响

2.1 睡眠影响内分泌功能的机制 激素水平在24h中的高低变化及其变化规律受到中枢神经系统的时间调控机制的影响。中枢神经系统对时间的调控机制包括内源性昼夜节律(生物钟)和睡眠-觉醒内稳态(sleep-wake homeostasis)两种方式。在哺乳动物中,内源性昼夜节律是通过位于下丘脑的视交叉上核(SCN)进行调控的^[6]。这种调控同时受周围环境的明暗变化和社会活动的影响,能够适时调整内外环境的时差^[7]。睡眠-觉醒内稳态机制是对于睡眠的数量和质量与先前的睡眠剥夺持续时间进行综合平衡的内在机制。在人类和啮齿动物中,睡眠觉醒内稳态平衡的主要标志是慢波睡眠活动度,即低频脑电波(频率<4 Hz)的密度。内源性昼夜节律和睡眠-觉醒内稳态平衡的调控信号能够传送到外

[收稿日期] 2007-12-24 **[接受日期]** 2008-01-04

[基金项目] 上海市科技发展基金(024119029);第二军医大学长征医院“三重三优”学科人才建设计划基金(2005312)。Supported by Shanghai Science and Technology Development Foundation(024119029) and the Key Superior Program of Changzheng Hospital(2005312)。

[作者简介] 李雁鹏,硕士生, E-mail: yanpeng.107@163.com

* 通讯作者(Corresponding author). Tel:021-63610109-73421, E-mail: zhaozx@medmail.com.cn

周,主要是通过下丘脑-垂体轴和自主神经系统两条途径。下丘脑通过其释放/抑制激素的变化来控制垂体的功能,进而对垂体依赖性激素的释放进行调节^[7-8]。

2.2 完全性睡眠剥夺对下丘脑-垂体轴功能的影响 完全性睡眠剥夺是指对个体进行整夜的睡眠剥夺,其如何影响垂体及垂体依赖性激素的研究从1970年代就已开始^[9]。研究主要针对3种下丘脑-垂体轴激素,即生长激素、促甲状腺激素和皮质醇进行。

生长激素是公认的睡眠依赖性激素,其分泌量在24 h中有明显波动。成人最主要的分泌高峰发生在睡眠早期阶段,尤其是慢波睡眠的第一期。在这一时期生长激素的分泌量受到慢波睡眠的持续时间和强度的共同影响。应用药物刺激增加慢波睡眠可使生长激素的分泌增加,而且与其增加幅度存在剂量-效应关系,故认为慢波睡眠与生长激素分泌之间存在内在关联。睡眠期间生长激素分泌的增加并不受昼夜节律调控的影响,任何时间的短期完全性睡眠剥夺都将极度减少夜间生长激素的分泌。同样,在完全性睡眠剥夺的恢复过程中,任何时间内都可以观察到生长激素的大量分泌^[9]。

促甲状腺轴的活动受到两种时间调控中枢机制的影响。正常情况下,促甲状腺激素在日间持续处于较低水平,傍晚的分泌量开始快速增加,睡眠开始时即达到高峰。其分泌水平的波动是由生物钟进行调控的。睡眠开始后,促甲状腺激素的浓度逐渐下降,显示睡眠对促甲状腺激素的分泌具有抑制作用。完全性睡眠剥夺后发现,夜间促甲状腺激素的水平较平时增加了1倍。临床还可观察到,失眠患者的夜间促甲状腺激素水平也较高,约是正常睡眠者的2倍。而日间的恢复性睡眠并不能将促甲状腺激素水平抑制到基线以下,表明睡眠对促甲状腺激素分泌的抑制作用是受昼夜节律控制的^[10]。

24 h皮质醇浓度的变化趋势为黎明时升高,日间逐渐降低,夜间基本保持低水平。这一趋势能够持续存在,并不受睡眠的影响。从睡眠剥夺到睡眠恢复过程中可出现短期的促肾上腺皮质激素活性的抑制,而睡眠剥夺时期内则会出现短期的皮质醇浓度的增加^[11]。由此可见,在夜间睡眠剥夺过程中,24 h皮质醇水平会出现微小波动,这与觉醒-睡眠或睡眠-觉醒的相互转换过程有关^[12]。

2.3 部分性睡眠剥夺对下丘脑-垂体轴功能的影响 大多数研究表明,短期完全性睡眠剥夺造成的内分泌改变是可逆性的,可以在之后的恢复性睡眠期间自行恢复。所以,短期完全性睡眠剥夺可能并不会对机体产生长期的不良影响。部分性睡眠剥夺是在特定时间出现的睡眠缺失或特定睡眠成分(NREM睡眠或REM睡眠)的缺失。试验条件下的长期部分性睡眠剥夺更接近于现实生活中的睡眠缺失,因此研究慢性部分性睡眠剥夺对机体生理功能的影响也就更为重要^[3]。

睡眠剥夺研究显示,长期反复睡眠剥夺对激素分泌的影响并不能简单地由短期完全性睡眠剥夺的结果推导出来。例如,按照完全性睡眠剥夺情况下生长激素的变化进行推导,可能会认为在慢性睡眠缺失的情况下,生长激素的分泌量将随睡眠缺失时间的延长而减少,伴随慢波睡眠时相增多其分泌量将会增加。但实际上,在长期部分睡眠剥夺时,生长激素的高峰并没如预期的那样,由睡眠开始的时候增加并

达到高峰,而是在睡眠开始后出现了另外一个附加峰^[13]。相关分析结果显示,生长激素在睡眠之前的分泌量累积效果可以限制睡眠以后的分泌,这种现象也同正常情况下的生长激素分泌的负反馈机制的表现相一致。随着睡眠的恢复,正常情况下的生长激素分泌趋势就能够逐渐复原^[14]。

Spiegel等^[15]观察发现,经过6 d的部分睡眠剥夺,促甲状腺激素的分泌峰值会明显降低,总量也减少了30%,这同经过整夜的完全性睡眠剥夺后其分泌量增加的情况形成很大的差异。在机体完全恢复以后,又可以表现出恢复正常的分泌形式。先前的研究都显示,如果将短期睡眠剥夺的时间延长到2夜,第2夜分泌量的增高幅度将会较第一夜显著下降。长期慢性睡眠剥夺时,由于第1夜甲状腺素的水平升高,导致促甲状腺素的高水平分泌,而因甲状腺素的半衰期较长,就会负反馈抑制促甲状腺素的后续分泌。由于在睡眠剥夺情况下,游离甲状腺素指数高于睡眠恢复条件下,故可以出现两种条件下促甲状腺激素分泌形式的差异。

皮质醇的分泌形式在睡眠剥夺和睡眠恢复状态下没有显著的差异。但与正常状态相比,睡眠剥夺时,下午和傍晚的皮质醇水平还是较高。在长期和短期睡眠剥夺都表现出这种现象,可能是由于下丘脑-垂体-肾上腺轴的负反馈作用的减弱所致。而对唾液中游离皮质醇浓度的分析显示,在睡眠剥夺情况下,皮质醇的分泌量增加了约1/6。在动物和人体试验中都观察到,下丘脑-垂体-肾上腺轴的过度激活对中枢和代谢会产生有害影响,在生理分泌的低谷时期更为显著。因此,在慢性睡眠剥夺情况时,夜间皮质醇浓度的轻度升高,可能导致海马功能受损而出现记忆障碍和外周胰岛素抵抗^[16]。

3 睡眠剥夺对能量代谢的影响

3.1 睡眠剥夺对食欲的影响 睡眠在能量平衡中起着很重要的作用。在啮齿类动物中,食物短缺或饥饿都会导致睡眠减少,反过来,完全睡眠剥夺将会导致食欲过度增加。瘦素(leptin)和ghrelin都是由外周组织产生的激素,能作用于下丘脑的相应核群,调控能量平衡和食欲^[17]。

瘦素是由脂肪细胞分泌的一种激素,可以抑制食欲。相反,ghrelin是一种主要由胃组织分泌的多肽类激素,由28个氨基酸残基组成,可作用于下丘脑弓状核,促进其分泌能够增进食欲的神经肽(NPY和AgRP),进而增加食欲,导致体质量增加。总睡眠时间是瘦素的浓度和昼夜变异的主要调控因素^[18]。经过控制相同的摄入热量、体力活动、体质量指数进行观察发现,不同的总睡眠时间还会导致平均瘦素浓度、夜间瘦素高峰浓度、昼夜变异幅度等方面的显著差异。相比正常状态,经过睡眠剥夺个体的夜间瘦素高峰浓度下降了约30%,基本相当于经过3 d的饮食限制(3 780 J/d)时的下降幅度^[19]。

还有研究发现,睡眠剥夺可以减少瘦素分泌,增加促食欲因子ghrelin分泌,加重饥饿感,提高食欲,尤其会偏好高热量的食物。睡眠剥夺期间,饥饿程度的增加和ghrelin/瘦素的比值有明显的相关性^[20]。睡眠持续时间还可以调控人体瘦素和ghrelin的分泌、饥饿程度和食欲。有意思的是,睡

眠剥夺导致不同个体的瘦素浓度的降低幅度并不相同,在基础瘦素浓度最高的受试者中最为明显。由于瘦素的浓度和肥胖程度高度相关,睡眠持续时间对瘦素浓度的调节对于那些超重或肥胖的个体更为重要。

3.2 睡眠剥夺对能量代谢过程的影响 在睡眠剥夺后,发现摄入同等热量的受试者早餐后 HOMA 值和睡眠持续时间呈负相关。睡眠剥夺情况下,餐后的葡萄糖浓度峰值会较平时升高,幅度在 200 mg/L 左右^[21]。与睡眠恢复状态相比,睡眠剥夺情况下葡萄糖的代谢率降低了近 40%,对于葡萄糖的急性胰岛素反应也降低了 30%^[22]。研究还发现,睡眠剥夺情况下,机体对胰岛素的敏感度也有下降的趋势。更重要的是,受试者睡眠恢复期的糖耐量试验指标均在正常范围以内,但在睡眠剥夺后,则观察到临床上明显的糖耐量异常表现^[23]。

有很多机制间接地介导睡眠剥夺对糖耐量产生的不良影响。静脉糖耐量试验显示,睡眠剥夺可以使非胰岛素依赖性糖利用减少,大脑糖利用减少,可能由此即可导致糖耐量减低。中枢感受到的睡眠剥夺的信号向周围传递,可能是通过自主神经系统活性改变进行的^[21,24]。研究显示,经过 6 d 的睡眠剥夺,受试者的 24 h 心率变异率会减慢,其机制可能是心脏的交感-迷走平衡朝向交感兴奋或迷走抑制相倾斜。还有研究表明,在完全或部分睡眠剥夺后,血浆和尿液中儿茶酚胺含量也会增加。在睡眠剥夺者中出现的交感神经张力的相对增高,还可能是导致静脉糖耐量试验急性胰岛素反应降低以及瘦素水平减低的原因。目前睡眠剥夺对能量代谢的影响还仅集中在较易实现的短期睡眠剥夺实验,长期睡眠剥夺的影响还需要进一步观察。

总之,睡眠剥夺这种现代社会的常见现象,将会导致潜在的、有害的内分泌激素分泌异常,而且长期睡眠剥夺也是体质量增加和糖代谢异常的危险因子^[25]。因此,如何减少睡眠剥夺对内分泌功能以及能量代谢的不利影响将是下一步研究的方向。而在临床实践中,能否通过改变内分泌结构来影响睡眠质量和结构,还有待于进一步的研究来证实。

[参考文献]

[1] 王 晔,赵忠新.内源性睡眠障碍[M]//赵忠新.临床睡眠障碍学.上海:第二军医大学出版社,2003.98-141.

[2] Kahn-Greene E T, Killgore D B, Kamimori G H, Balkin T J, Killgore W D. The effects of sleep deprivation on symptoms of psychopathology in healthy adults[J]. *Sleep Med*, 2007, 8: 215-221.

[3] Kahn-Greene E T, Lipizzi E L, Conrad A K, Kamimori G H, Killgore W D S. Sleep deprivation adversely affects interpersonal responses to frustration[J]. *Person Indiv Diff*, 2006, 41: 1433-1443.

[4] Borbly A A. Processes underlying sleep regulation[J]. *Horm Res*, 1998, 49: 114-117.

[5] Prinz P N. Age impairments in sleep, metabolic and immune functions[J]. *Exp Gerontol*, 2004, 39: 1739-1743.

[6] Steiger A. Neurochemical regulation of sleep[J]. *J Psych Res*, 2007, 41: 537-552.

[7] Borbly A A, Achermann P. Sleep homeostasis and models of sleep regulation[J]. *J Biol Rhythms*, 1999, 14: 557-568.

[8] Qin L Q, Li J, Wang Y, Wang J, Xu J Y, Kaneko T. The effects of nocturnal life on endocrine circadian patterns in healthy adults[J]. *Life Sciences*, 2003, 73: 2467-2475.

[9] Van Cauter E, Plat L, Copinschi G. Interrelations between sleep and the somatotrophic axis[J]. *Sleep*, 1998; 21: 553-566.

[10] Plasqui G, Kester A D, Westerterp K R. Seasonal variation in sleeping metabolic rate, thyroid activity, and leptin[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 2: E338-E343.

[11] Schussler P, Uhr M, Ising M, Weikel J C, Schmid D A, Held K, et al. Nocturnal ghrelin, ACTH, GH and cortisol secretion after sleep deprivation in humans[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2006, 31: 915-923.

[12] Allen R P. Impact of sleep depth on metabolic and endocrine function[J]. *Sleep Med*, 2000, 1: 149-150.

[13] Spiegel K, Leproult R, Colicchia E F, L'Hermite-Balriaux M, Nie Z, Copinschi G, et al. Adaptation of the 24-h growth hormone profile to a state of sleep debt[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, 279: R874-R883.

[14] Schüssler P, Yassouridis A, Uhr M, Kluge M, Weikel J, Holsboer F et al. Growth hormone-releasing hormone and corticotropin-releasing hormone enhance non-rapid-eye-movement sleep after sleep deprivation[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2006, 3: E549-E556.

[15] Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function[J]. *Lancet*, 1999, 354: 1435-1439.

[16] Plat L, Leproult R, L'Hermite-Balriaux M, Fery F, Mockel J, Polonsky K S, et al. Metabolic effects of short-term elevations of plasma cortisol are more pronounced in the evening than in the morning[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, 84: 3082-3092.

[17] Copinschi G. Metabolic and endocrine effects of sleep deprivation[J]. *Essent Psychopharmacol*, 2005, 6: 341-347.

[18] van der Lely A, Tschop M, Heiman M, Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin[J]. *Endocr Rev* 2004, 25: 426-457.

[19] Chin-Chance C, Polonsky K S, Schoeller D A. Twenty-four hour leptin levels respond to cumulative short-term energy imbalance and predict subsequent intake[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, 85: 2685-2691.

[20] Spiegel K, Tasali E, Penev P, Van Cauter E. Sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels and increased hunger and appetite[J]. *Ann Int Med*, 2004, 141: 846-850.

[21] Thomas M, Sing H, Belenky G, Holcomb H, Mayberg H, Dannels R, et al. Neural basis of alertness and cognitive performance impairments during sleepiness. I. Effects of 24 h of sleep deprivation on waking human regional brain activity[J]. *J Sleep Res*, 2000, 9: 335-352.

[22] Wolk R, Somers V K. Sleep and the metabolic syndrome[J]. *Exp Physiol*, 2007, 92: 67-78.

[23] Trenell M I, Marshall N S, Rogers N L. Sleep and metabolic control: waking to a problem[J]? *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2007, 34: 1-9.

[24] Schneider T, Stanley N. Impact of nocturia on sleep and energy[J]. *Eur Uro Suppl*, 2007, 6: 585-593.

[25] Knutson KL, Spiegel K, Penev P, Van Cauter E. The metabolic consequences of sleep deprivation[J]. *Sleep Med Rev*, 2007, 11: 163-178.