

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.00959

## 慢性睡眠剥夺对大鼠学习记忆功能及海马、下丘脑多巴胺含量和 D<sub>1</sub> 受体表达的影响

荣 霏, 温晓飒, 马文领\*

第二军医大学海军医学系军队卫生学教研室, 上海 200433

**[摘要]** **目的** 研究慢性睡眠剥夺(CSD)对大鼠学习记忆功能的损害以及对海马、下丘脑中多巴胺(DA)含量和 D<sub>1</sub> 受体表达量的影响。**方法** 健康成年雄性 SD 大鼠经过筛选后随机分为 CSD 组、大平台铁丝网实验对照(TC)组和空白对照(BC)组, 每组 10 只。采用改良多平台睡眠剥夺法建立大鼠 CSD 模型, 每天剥夺 18 h, 连续 21 d。TC 组除剥夺箱底为罩有铁丝网的大平台外, 其他环境与 CSD 组一致。利用 Morris 水迷宫和自主活动箱在 CSD 的第 7、14、21 天检测大鼠学习记忆功能的变化; CSD 21 d 后分别应用高效液相-电化学(HPLC-ECD)法和蛋白质印迹法检测大鼠海马、下丘脑中 DA 含量和 D<sub>1</sub> 受体蛋白表达量的变化。**结果** 与 BC 组和 TC 组相比, CSD 组大鼠毛色无光泽、精神疲惫且易激惹, 自 CSD 3 d 起, 体质量在各时间点降低, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。CSD 组大鼠与其他两组相比, 逃逸潜伏期在各时间点延长, 穿环数减少, 差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 与其他两组相比, CSD 组大鼠自主活动总路程缩短( $P < 0.05$ )、自主活动次数减少( $P < 0.01$ ); HPLC-ECD 及蛋白质印迹结果显示, CSD 组大鼠与其他两组相比, 海马及下丘脑中 DA 含量、D<sub>1</sub> 受体蛋白表达均减少, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。TC 组与 BC 组大鼠相比, 学习记忆能力、各脑区 DA 含量和 D<sub>1</sub> 受体蛋白表达差异均无统计学意义。**结论** CSD 可损害大鼠学习记忆功能, 海马、下丘脑中 DA 含量和 D<sub>1</sub> 受体表达水平降低可能是其潜在机制之一。

**[关键词]** 睡眠剥夺; 学习; 记忆; 多巴胺; 多巴胺 D<sub>1</sub> 受体; 海马; 下丘脑

**[中图分类号]** R 338.63 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2012)09-0959-06

## Effects of chronic sleep deprivation on learning and memory abilities, brain dopamine content and D<sub>1</sub> receptor expression in rats

RONG Fei, WEN Xiao-sa, MA Wen-ling\*

Department of Military Hygiene, Faculty of Navy Medicine, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effects of chronic sleep deprivation (CSD) on the learning and memory abilities, brain dopamine(DA) content and D<sub>1</sub> receptor expression in rat hippocampus and hypothalamus. **Methods** Healthy adult male Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into CSD group, treatment control(TC) group and blank control(BC) group after screening experiment. Each group included 10 rats. Rat CSD model was established by modified multiple platform method (MPPM), in which the rats were subjected to 18 h/d sleep deprivation(PM16:00-AM10:00)for 21 days. Rats in TC group were given similar deprivation as CSD group, but lived in a deprivation box with bottom covered with wire grid. The learning and memory abilities of rats were measured by Morris water maze and open-field test at CSD 7, 14, and 21 d. DA content and D<sub>1</sub> receptor protein expression in hippocampus and hypothalamus were determined by high performance liquid chromatography-electrochemical detector (HPLC-ECD) and Western blotting analysis, respectively. **Results** Compared with BC and TC groups, CSD rats were exhausted and irritated, without sleek hair. The weight of CSD rats were decreased significantly from the third day of sleep deprivation ( $P < 0.01$ ). The escape latency in Morris water maze of CSD group was increased significantly and the platform crossings decreased significantly compared with those of the other two groups ( $P < 0.01$ ). The spontaneous motor activity distance and activity times were also significantly decreased in CSD group ( $P < 0.05$ ). The hippocampus and hypothalamus DA content and D<sub>1</sub> receptor protein expression were significantly decreased in CSD group as determined by HPLC-ECD and Western blotting analysis ( $P < 0.05$ ). As expected, there were no significant differences in the above parameters between BC and TC group. **Conclusion** CSD can impair the learning and memory abilities in rats. Decreased dopamine and D<sub>1</sub> receptor in hippocampus and hypothalamus may be involved in modulating the learning and memory dysfunction.

**[收稿日期]** 2012-03-29

**[接受日期]** 2012-07-10

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81172638). Supported by National Natural Science Foundation of China (81172638).

**[作者简介]** 荣 霏, 硕士生. E-mail: rongfeir@qq.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81871121, E-mail: wenlingma@163.com

[Key words] sleep deprivation; learning; memory; dopamine; dopamine D<sub>1</sub> receptor; hippocampus; hypothalamus  
[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(9): 959-964]

睡眠是维持人体正常功能的基本要素之一,它可以使脑内蛋白质合成加速,同时也有利于建立新的突触联系而促进学习记忆活动。现代社会工作和生活压力增大、生活节奏加快,使得睡眠剥夺现象越来越突出<sup>[1-2]</sup>。睡眠剥夺可打乱人体的生物钟,干扰脑内神经递质的含量及分布,诱导某些异常基因的特异性表达,使脑内的神经网络结构偏离平衡,从而导致学习和记忆功能障碍<sup>[3]</sup>。

多巴胺(dopamine, DA)是中枢神经系统内含量最多的单胺类递质,中脑-边缘系统多巴胺通路参与调节睡眠与觉醒过程以及与觉醒相关的多种行为<sup>[4]</sup>,并参与了睡眠剥夺导致的神经内分泌的改变过程<sup>[5-6]</sup>。DA从突触前膜释放后,通过DA受体发挥生理效应。DA受体主要有D<sub>1</sub>~D<sub>5</sub>等亚型,其中D<sub>1</sub>类(D<sub>1/5</sub>)受体起兴奋性调节作用,D<sub>2</sub>类(D<sub>2-4</sub>)受体起抑制性调节作用。已有研究证明睡眠剥夺通过影响D<sub>1</sub>受体及其下游的AC/cAMP/PKA信号通路而抑制海马长时程增强(long-term potentiation, LTP)效应<sup>[7]</sup>。本研究以慢性睡眠剥夺(chronic sleep deprivation, CSD)大鼠模型为研究对象,通过观察CSD大鼠学习记忆功能、海马和下丘脑DA含量及D<sub>1</sub>受体表达的改变,探讨DA及其受体在CSD导致的学习记忆障碍和神经内分泌功能改变中可能发挥的作用。

## 1 材料和方法

1.1 动物筛选及分组 选用清洁级健康成年雄性SD大鼠40只,体质量(250±10)g,由第二军医大学实验动物中心提供。经负重力竭游泳(负荷为体质量的5%,以沉入水中10s无法浮出水面判定为力竭)及Morris水迷宫训练后,筛选体力及学习记忆成绩最差的10只大鼠,将剩余的30只随机分为3组:空白对照(BC)组( $n=10$ )、大平台铁丝网对照(TC)组( $n=10$ )、CSD组( $n=10$ )。实验前分笼适应性饲养1周,自由摄取食物和饮水。明暗周期12h:12h,室温(20±2)℃。

1.2 CSD模型的制备 采用改良多平台睡眠剥夺法(modified multiple platform method, MPPM)建立CSD模型<sup>[8]</sup>。实验前将大鼠放在平台上适应3d,每天2h。实验开始后,予持续日光灯照射,每天剥夺18h(下午16:00~次日上午10:00),恢复睡眠6h(上午10:00~下午16:00),共计21d,形成CSD模型。为排除隔离和水环境造成的影响,设立TC

组,大平台上罩有铁丝网,大鼠在平台上可以自由活动、睡眠,其他水环境与CSD组相同。BC组大鼠不进行任何处理,标准化饲养。

1.3 大鼠一般状态的观察 观察各组大鼠毛发色泽与整齐度、有无弓背蜷缩、是否易激惹或好争斗等现象及脚趾与鼠尾破损出血情况,记录大鼠进食量、饮水量以及体质量。

1.4 大鼠学习记忆功能的测定 (1)采用Morris水迷宫测试系统(上海吉量公司)测量大鼠定位航行能力(place navigation performance, PNP)和空间探索能力(spatial probe performance, SPP)。PNP测试时,首先将大鼠置于隐匿性逃逸平台上30s作为强化提示,随后将每只大鼠依次从4个不同象限放进水池,记录动物爬上隐匿性逃逸平台的时间(s),即逃逸潜伏期。允许其在90s内找到平台,并在平台上保持10s,若90s内找不到平台,则将大鼠引导到平台上并保持10s,记录潜伏期为90s。SPP测试不需要事先训练,在睡眠剥夺后第7、14、21天撤除隐匿性逃逸平台,将大鼠均从同一象限入水,记录大鼠90s内穿越隐匿性平台原位置处的次数,即穿环数。(2)采用自主活动箱检测系统(Animal Locomotion, 上海吉量公司JLBehv-LR4型)测定大鼠自主活动能力,记录大鼠180s内运动总路程及活动次数。

1.5 大鼠脑内DA含量测定 CSD 21d测定行为学指标后,将大鼠麻醉后以4℃生理盐水200ml经心灌流,冲净血液后,在冰上分离出各组大鼠的海马及下丘脑,迅速以液氮处理后存于-80℃冰箱备用。采用高效液相-电化学法(HPLC-ECD, 美国ESA公司1200型高效液相色谱仪,化学检测器为Model 5300A Coularray Detector-2, ESA Model 5011A高灵敏分析电极和5020保护电极)对大鼠脑内DA含量进行检测。取各组大鼠脑组织,解冻并超声研磨后按组织质量加入相应体积的0.1mol/L高氯酸(国药集团化学试剂有限公司)混匀,10000×g,4℃离心15min,取上清液并用0.22μm滤器(美国Millipore公司)过滤后置-20℃保存。检测前先用盐酸多巴胺标准品(美国Sigma公司)构建DA浓度标准曲线,然后再对样本进行检测。精密吸取50μl样本并加入1μl质量浓度为10μg/ml的3,4-二羟基苄胺(3,4-dihydroxybenzylamine, DHBA, 美国Sigma公司)作为内标,混匀后进样30μl。采用Agilent公司EZ-Chrom软件分析实验数据。

1.6 大鼠脑内 D<sub>1</sub>受体表达的检测 取材过程同1.3项。采用蛋白质印迹法检测大鼠脑内 D<sub>1</sub>受体表达量。各组大鼠脑组织室温解冻后用试剂盒(南京凯基生物技术公司)抽提蛋白。加入蛋白裂解液并手动匀浆,并于4℃以10 000×g离心15 min,保存上清液。用BCA试剂盒(江苏碧云天生物技术研究所)定量蛋白浓度。样品经电泳、转膜、封闭后加入D<sub>1</sub>受体抗体(美国Sigma公司,D2944,工作浓度为1:500)或β-actin抗体(美国Millipore公司,工作浓度为1:1 000)4℃过夜,TBST清洗后加入HRP标记抗大鼠二抗或抗兔二抗(工作浓度均为1:2 000)室温孵育2 h,TBST清洗后经G:BOX Chemi显影仪(英国Syngene公司)曝光后即观察。以D<sub>1</sub>受体目的条带与内参β-actin条带光密度比值代表各产物的相对表达量。

1.7 统计学处理 实验数据用GraphPad Prism 5.0统计软件进行处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示。其中体质量、潜伏期及穿环数的数据采用two-way ANOVA进行多组间差异比较,组间两两比较采用Bonferroni post-tests 检验。自主活动总路程、自主活动次数、各脑区DA含量及D<sub>1</sub>受体表达量的数据采用one-way ANOVA进行多组间差异比较,组间两两比较采用Dunnett 检验。检验水平( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 CSD对大鼠一般状态的影响 随着剥夺时间的延长,CSD组大鼠出现毛发枯疏、精神萎靡、弓背蜷缩、警觉性及反应能力下降,但易激惹、好争斗、攻击能力增强等现象;脚趾及鼠尾破损出血,进食及饮水量减少,体质量降低(图1)。而TC组与BC组大鼠行为表现正常,精神较兴奋,两组体质量均较实验前增加。

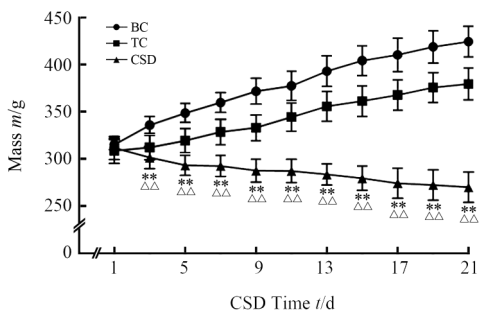


图1 CSD后不同时间各组大鼠体质量变化趋势

Fig 1 Change of rat weight during 21 d CSD

CSD: Chronic sleep deprivation; TC: Treatment control; BC: Blank control. \*\*  $P < 0.01$  vs BC group;  $\triangle\triangle P < 0.01$  vs TC group.  $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$

2.2 CSD对大鼠PNP和SPP的影响 PNP检测结果(图2A)显示,CSD前各组大鼠水迷宫逃逸潜伏期均呈下降趋势,各组之间差异无统计学意义;自CSD过程开始,BC组与TC组大鼠逃逸潜伏期随CSD时间的延长呈继续下降趋势,而CSD组逃逸潜伏期呈上升趋势,并且在7、14、21 d 3个时间点CSD组与BC组、TC组相比逃逸潜伏期延长( $P < 0.01$ ),但TC组与BC组相比各时间点逃逸潜伏期差异无统计学意义。SPP检测结果(图2B)显示,CSD组与BC、TC组相比,在各时间点的穿环数均减少,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );但TC组与BC组相比,各时间点穿环数差异无统计学意义。上述结果说明CSD损害了大鼠PNP和SPP。

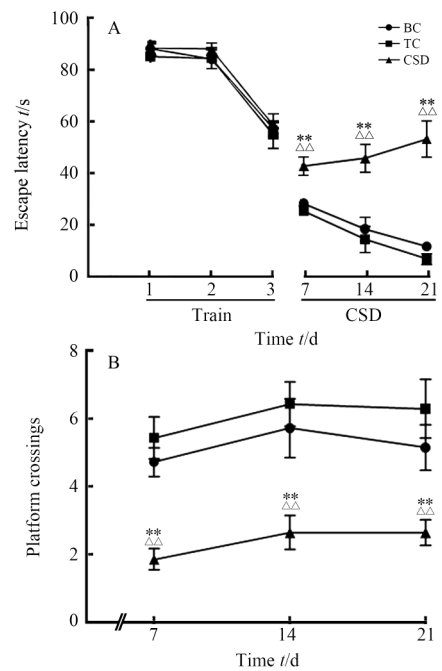


图2 CSD对大鼠PNP和SPP的影响

Fig 2 Effect of CSD on rat PNP and SPP via Morris water maze

PNP: Place navigation performance; SPP: Spatial probe performance; CSD: Chronic sleep deprivation; TC: Treatment control; BC: Blank control. A: Escape latency of each group during training and CSD process; B: Platform crossings of each group during CSD process. \*\*  $P < 0.01$  vs BC group;  $\triangle\triangle P < 0.01$  vs TC group.  $n = 10$ ,  $\bar{x} \pm s$

2.3 CSD对大鼠自主活动能力的影响 CSD 21 d后,CSD组与BC组、TC组相比,自主活动总路程缩短( $P < 0.05$ ,图3A),自主活动次数减少( $P < 0.01$ ,图3B)。而TC组与BC组相比,自主活动总路程及活动次数差异均无统计学意义。提示CSD导致大鼠探奇、学习活动减少,自主活动能力下降,精神受到抑制。

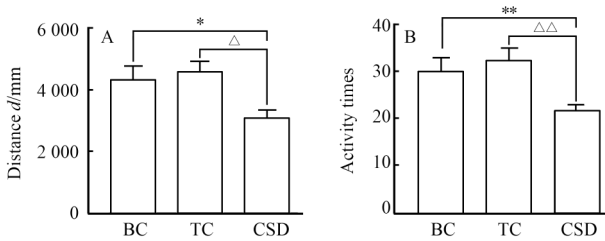


图3 CSD对大鼠自主活动能力的影响  
Fig 3 Effect of CSD on rat ability of spontaneous motor activity

CSD: Chronic sleep deprivation; TC: Treatment control; BC: Blank control. A: Distance of auto-activity in each group after 21 d CSD. B: Activity times of each group after 21 d CSD. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ;  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$ .  $n = 10, \bar{x} \pm s$

2.4 CSD对大鼠海马及下丘脑内DA含量的影响 CSD 21 d后,与BC、TC组相比,CSD组大鼠海马(图4A)及下丘脑(图4B)中DA含量均减少( $P < 0.01$ );而TC组和BC组相比,上述脑区DA含量差异无统计学意义。说明慢性睡眠剥夺降低了大鼠海马及下丘脑内DA含量。

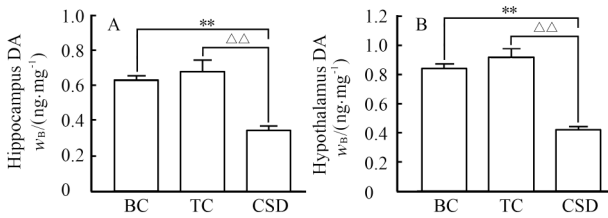


图4 CSD对大鼠海马及下丘脑内DA含量的影响  
Fig 4 DA content in rat different brain areas by HPLC-ECD after 21 d CSD

CSD: Chronic sleep deprivation; TC: Treatment control; BC: Blank control. A: DA content of hippocampus in each group. B: DA content of hypothalamus in each group. \*\*  $P < 0.01$ ;  $\Delta\Delta P < 0.01$ .  $n = 10, \bar{x} \pm s$

2.5 CSD对大鼠海马及下丘脑内D<sub>1</sub>受体蛋白表达的影响 CSD 21 d后,CSD组大鼠与BC、TC组大鼠相比,海马(图5A、5B)和下丘脑(图5C、5D)中D<sub>1</sub>受体蛋白表达均减少( $P < 0.05$ )。而TC组与BC组相比,上述两脑区中D<sub>1</sub>受体蛋白表达差异无统计学意义。

### 3 讨论

哺乳动物脑内的睡眠中枢和觉醒中枢分别由众多的神经核团和递质组成。其中,海马及下丘脑参与睡眠-觉醒周期的调节,而中脑DA能神经元是重要的促觉醒核团<sup>[9-10]</sup>。已有研究认为,DA是调节睡眠-觉醒的关键神经递质<sup>[11-12]</sup>。给大鼠微注射1-甲

基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP),可高度选择地毁损DA神经元,并可剂量依赖性地减少快速眼动和非快速眼动睡眠<sup>[13]</sup>。D<sub>1</sub>受体的激动剂SKF38393(0.1~10 mg/kg)能增加觉醒,并抑制快速眼动睡眠和慢波睡眠;相反,D<sub>1</sub>受体的拮抗剂SCH23390(0.003~22 mg/kg)可剂量依赖性地减少觉醒,增加快速眼动睡眠和慢波睡眠。预先给予SCH23390,能逆转多巴胺D<sub>1</sub>受体激动剂对睡眠-觉醒的影响<sup>[14]</sup>。这些结果均提示,DA及其D<sub>1</sub>受体都是觉醒的重要调节者。

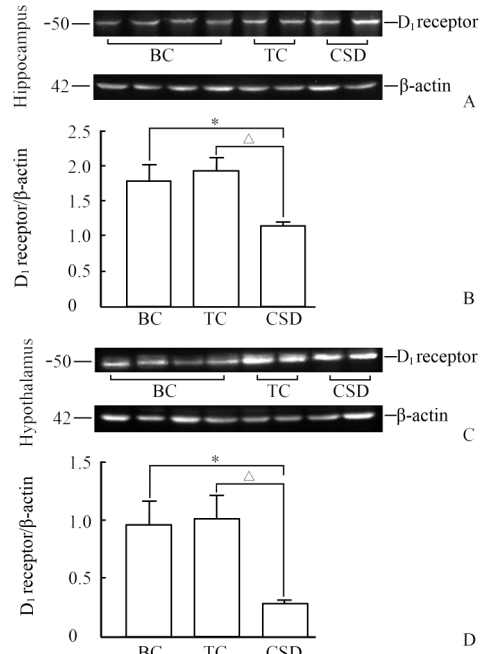


图5 CSD对大鼠海马及下丘脑内D<sub>1</sub>受体表达的影响  
Fig 5 Effect of CSD on D<sub>1</sub> receptor protein expression in rat different brain areas

CSD: Chronic sleep deprivation; TC: Treatment control; BC: Blank control. A,B: D<sub>1</sub> receptor protein expression of hippocampus in each group; C,D: D<sub>1</sub> receptor protein expression of hypothalamus in each group. \*  $P < 0.05$ ;  $\Delta P < 0.05$ .  $n = 10, \bar{x} \pm s$

DA还是脑内多种认知功能和精神活动的有力调节者<sup>[15]</sup>,作为中枢神经系统内含量最多的单胺类递质,在人们如何面对和评价周围世界的事物、行为导向、抉择、学习记忆方面起着决定性作用<sup>[11]</sup>。中脑腹侧被盖区(ventral tegmental area, VTA, A10)是DA神经元集中的重要神经核团之一。起源于VTA的DA神经元投射到边缘系统有关脑区和前额皮质的通路,被称为中脑-边缘-皮质通路,它参与认知和认识活动,是情绪和感情表达的中枢基础,能参与调节人类精神活动的生理过程。海马作为脑内边缘系统中调控学习记忆的中枢,接受大量的DA纤维投射<sup>[12]</sup>。有研究证实,DA的D<sub>1</sub>和D<sub>5</sub>受体共表达于前

额皮质、运动前区、扣带和内嗅皮层、海马和齿状回的锥体细胞,并以突触后分布更为常见<sup>[16]</sup>。DA 及其受体对海马功能的调控主要集中在 LTP 作用方面,而 LTP 是突触可塑性的重要标志,反映了突触水平上信息的存储过程,被看作是学习记忆的生理学基础。有关 D<sub>1</sub> 或 D<sub>3</sub> 受体基因缺陷小鼠的研究发现, D<sub>1</sub> 基因缺陷小鼠强直电刺激引起的海马 CA1 区的 LTP 完全消失<sup>[13]</sup>,小鼠的空间学习能力明显受到损害<sup>[14,17]</sup>,而 D<sub>3</sub> 受体基因缺陷小鼠表现正常。但在特定的情况下, D<sub>1</sub> 受体的激活可以增强海马 CA1 区的 LTP,可以明显改善大鼠的空间学习记忆能力<sup>[13]</sup>。鉴于 DA 及其 D<sub>1</sub> 受体对海马的重要调控作用, DA 及其 D<sub>1</sub> 受体被认为在短时记忆转变为长时记忆的过程中起着关键的门控作用<sup>[18]</sup>。另外,谷氨酸(Glu)可通过改变其 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体活性,调节突触效能,参与学习记忆过程<sup>[19]</sup>。长时间的睡眠剥夺会引起海马 Glu 水平升高, Glu 及其 NMDA 受体的结合引起细胞膜去极化,导致钙内流增加,引起细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载,神经元凋亡增多,从而损害海马依赖的连续性记忆和 LTP<sup>[20-21]</sup>。最近有研究证实,离体海马组织用 D<sub>1</sub> 受体激动剂处理后,可增强 NMDA 受体的磷酸化作用<sup>[22]</sup>,并使 NMDA 受体介导的兴奋性突触后电位(EPSP)明显增强<sup>[23]</sup>。一方面, D<sub>1</sub> 受体通过 cAMP-PKA-DARPP32-PP1 通路调控基因的转录和蛋白的合成以增强 NMDA 受体的活性;另一方面, NMDA 受体反过来调节了 D<sub>1</sub> 受体的活性并抑制 D<sub>1</sub> 受体内化,促进已经内化的 D<sub>1</sub> 受体重新插入突触后膜,改变突触可塑性,从而形成了 D<sub>1</sub>-NMDA 间协同作用的正反馈环路<sup>[24]</sup>。因此, D<sub>1</sub> 受体通过突触后受体“对话”(cross-talk)的方式,与 NMDA 受体相互作用启动下游信号通路,调控突触后神经元兴奋性,进一步调节学习记忆功能。本研究结果显示, CSD 大鼠海马 DA 含量及 D<sub>1</sub> 受体蛋白表达水平降低的同时,大鼠的学习记忆能力也下降,说明海马 DA 能系统在 CSD 导致大鼠学习记忆能力损害中可能发挥了重要作用,该过程可能是 D<sub>1</sub> 受体活性降低,抑制了 NMDA 受体活性,改变了突触可塑性,减弱了 CSD 大鼠海马 LTP 水平,从而损害了大鼠的学习记忆能力;其“对话”的过程及具体信号通路的改变还有待今后进一步证实。

下丘脑-垂体局部 DA 系统包括下丘脑结节-漏斗 DA 系统和下丘脑结节-垂体 DA 系统两条神经通路,它们均与神经内分泌功能密切相关<sup>[25]</sup>。而下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)是神经内分泌系统的核心,参与控制应激反应,调节机体活动。一方面,对

于强烈的应激源, DA 通过 D<sub>1</sub> 及 D<sub>2</sub> 受体调节 HPA 轴活性,扮演了 HPA 轴控制过程中的激活者角色<sup>[26]</sup>;另一方面应激也能通过改变 HPA 轴的活性影响肾上腺对糖皮质激素的释放,从而改变中脑边缘系统 DA 的活性及 DA 能神经元的功能<sup>[27-28]</sup>。睡眠剥夺对 HPA 轴的影响,近年来也有报道。Novati 等<sup>[29]</sup>通过只给予大鼠 4 h/d 的睡眠时间建立睡眠剥夺模型,研究发现,睡眠剥夺 1 周后,大鼠神经递质受体的敏感性和神经内分泌反应性明显降低,促肾上腺皮质激素水平也明显降低。有关睡眠剥夺影响人体 HPA 轴的研究也表明,间歇性睡眠剥夺 4 d 后皮质醇水平明显下调<sup>[30]</sup>。本实验结果显示, CSD 组大鼠下丘脑中 DA 含量及 D<sub>1</sub> 受体蛋白表达量减少,推测下丘脑的 DA 释放减少导致下丘脑 HPA 轴的活性改变,进而可能在 CSD 导致的神经内分泌紊乱和高级神经功能受损的过程中发挥了重要作用。

综上所述,慢性睡眠剥夺会导致大鼠学习记忆功能下降,海马及下丘脑中 DA 含量、D<sub>1</sub> 受体蛋白表达水平下降。该结果提示慢性睡眠剥夺所致的学习记忆功能下降可能与海马、下丘脑内 DA 及其 D<sub>1</sub> 受体水平降低有着密切的关系,但其具体机制还有待进一步的研究探讨。

#### 4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

#### [参考文献]

- [1] Kryger M H, Roth T, Dement W C. 睡眠医学理论与实践[M]. 4 版. 张秀华, 韩芳, 张悦, 王良兴, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 67-68.
- [2] 张斌, 荣润国. 失眠性别差异的荟萃分析[J]. 中国心理卫生杂志, 2007, 21: 731-761.
- [3] Maquet P. The role of sleep in learning and memory[J]. Science, 2001, 294: 1048-1052.
- [4] Andersen M L, Martins P J, D'almeida V, Bignotto M, Tufik S. Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats[J]. J Sleep Res, 2005, 14: 83-90.
- [5] Tufik S, Andersen M L, Bittencourt L R, Mello M T. Paradoxical sleep deprivation: neurochemical, hormonal and behavioral alterations. Evidence from 30 years of research[J]. An Acad Bras Cienc, 2009, 81: 521-538.
- [6] Léna I, Parrot S, Deschaux O, Muffat-Joly S, Sauvinet V, Renaud B, et al. Variations in extracellular levels of dopamine, noradrenaline, glutamate, and aspartate across the sleep-wake cycle in the medial prefrontal cortex and nucleus accumbens of freely moving rats[J]. J Neurosci Res, 2005, 81: 891-899.
- [7] Xu T X, Yao W D. D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptors in separate circuits cooperate to drive associative long-term potentiation in

- the prefrontal cortex[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107: 16366-16371.
- [8] Yang C R, Seamans J K, Gorelova N. Developing a neuronal model for the pathophysiology of schizophrenia based on the nature of electrophysiological actions of dopamine in the prefrontal cortex[J]. *Neuropsychopharmacology*, 1999, 21: 161-194.
- [9] Huang Z L, Urade Y, Hayaishi O. Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2007, 7: 33-38.
- [10] 黄志力. 睡眠与睡眠障碍[M] // 孙凤艳. 医学神经生物学. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 317-331.
- [11] Montague P R, Hyman S E, Cohen J D. Computational roles for dopamine in behavioural control[J]. *Nature*, 2004, 431: 760-767.
- [12] Gasbarri A, Sulli A, Packard M G. The dopaminergic mesencephalic projections to the hippocampal formation in the rat[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 1997, 21: 1-22.
- [13] Li S, Cullen W K, Anwyl R, Rowan M J. Dopamine-dependent facilitation of LTP induction in hippocampal CA1 by exposure to spatial novelty[J]. *Nat Neurosci*, 2003, 6: 526-531.
- [14] Xing B, Kong H, Meng X, Wei S G, Xu M, Li S B. Dopamine D<sub>1</sub> but not D<sub>3</sub> receptor is critical for spatial learning and related signaling in the hippocampus[J]. *Neuroscience*, 2010, 169: 1511-1519.
- [15] Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention[J]. *Prog Neurobiol*, 2002, 67: 53-83.
- [16] Smiley J F, Levey A I, Ciliax B J, Goldman-Rakic P S. D<sub>1</sub> dopamine receptor immunoreactivity in human and monkey cerebral cortex: predominant and extrasynaptic localization in dendritic spines[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, 91: 5720-5724.
- [17] Granado N, Ortiz O, Suárez L M, Martín E D, Ceña V, Solís J M, et al. D<sub>1</sub> but not D<sub>3</sub> dopamine receptors are critical for LTP, spatial learning, and LTP-induced arc and zif268 expression in the hippocampus[J]. *Cereb Cortex*, 2008, 18: 1-12.
- [18] Lisman J E, Grace A A. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory[J]. *Neuron*, 2005, 46: 703-713.
- [19] Salinska E, Stafiej A. Metabotropic glutamate receptors (mGluRs) are involved in early phase of memory formation: possible role of modulation of glutamate release[J]. *Neurochem Int*, 2003, 43: 469-474.
- [20] Ravassard P, Pachoud B, Comte J C, Mejia-Perez C, Scot-Blauchon C, Gay N, et al. Paradoxical (REM) sleep deprivation causes a large and rapidly reversible decrease in long-term potentiation, synaptic transmission, glutamate receptor protein levels, and ERK/MAPK activation in the dorsal hippocampus[J]. *Sleep*, 2009, 32: 227-240.
- [21] Chang H M, Liao W C, Sheu J N, Chang C C, Lan C T, Mai F D. Sleep deprivation impairs Ca<sup>2+</sup> expression in the hippocampus: ionic imaging analysis for cognitive deficiency with TOF-SIMS[J]. *Microsc Microanal*, 2012, 18: 425-435.
- [22] Sarantis K, Matsokis N, Angelatou F. Synergistic interactions of dopamine D<sub>1</sub> and glutamate NMDA receptors in rat hippocampus and prefrontal cortex: involvement of ERK1/2 signaling[J]. *Neuroscience*, 2009, 163: 1135-1145.
- [23] Yang S N. Sustained enhancement of AMPA receptor-and NMDA receptor-mediated currents induced by dopamine D<sub>1</sub>/D<sub>5</sub> receptor in the hippocampus: an essential role of postsynaptic Ca<sup>2+</sup>[J]. *Hippocampus*, 2000, 10: 57-63.
- [24] Zhang J, Xu T X, Hallett P J, Watanabe M, Grant S G, Isacson O, et al. PSD-95 uncouples dopamine-glutamate interaction in the D<sub>1</sub>/PSD-95/NMDA receptor complex[J]. *J Neurosci*, 2009, 29: 2948-2960.
- [25] 金国章. 脑内多巴胺[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2010: 49, 682.
- [26] Belda X, Armario A. Dopamine D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptors regulate immobilization stress-induced activation of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2009, 206: 355-365.
- [27] van Schijndel J E, van Zweeken M, van Loo K M, Lubbers L J, Pesman G J, Sweep F C, et al. Dopamine susceptibility of APO-SUS rats is not per se coupled to HPA-axis activity[J]. *Physiol Behav*, 2011, 102: 121-125.
- [28] Walker E, Mittal V, Tessner K. Stress and the hypothalamic-pituitary adrenal axis in the developmental course of schizophrenia[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2008, 4: 189-216.
- [29] Novati A, Roman V, Cetin T, Hagewoud R, den Boer J A, Luiten P G, et al. Chronically restricted sleep leads to depression-like changes in neurotransmitter receptor sensitivity and neuroendocrine stress reactivity in rats[J]. *Sleep*, 2008, 31: 1579-1585.
- [30] Wu H, Zhao Z, Stone W S, Huang L, Zhuang J, He B, et al. Effects of sleep restriction periods on serum cortisol levels in healthy men[J]. *Brain Res Bull*, 2008, 77: 241-245.

[本文编辑] 孙岩