

· 综 述 ·

# 抑郁障碍患者认知功能与睡眠剥夺关系的研究进展

邱凌鹤<sup>1</sup>, 王艺明<sup>1,2\*</sup>, 李佩璠<sup>2</sup>

(1. 贵州医科大学, 贵州 贵阳 550004;

2. 贵州医科大学附属医院, 贵州 贵阳 550004

\*通信作者: 王艺明, E-mail: 754603457@qq.com)

**【摘要】** 抑郁障碍患者中大部分存在睡眠剥夺问题, 同时认知功能障碍是抑郁障碍的主要症状。本文目的是对抑郁障碍患者认知功能与睡眠剥夺关系的研究进展进行综述, 通过总结睡眠剥夺对抑郁障碍患者认知功能的影响及潜在机制, 以期为后续研究提供参考。

**【关键词】** 睡眠剥夺; 抑郁障碍; 认知功能; 机制

开放科学(资源服务)标识码(OSID):  微信扫码二维码  
听独家语音释文  
与作者在线交流

中图分类号: R749.4

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20200130001

## Research progress on the relationship between cognitive function and sleep deprivation in patients with depression disorder

Qiu Linghe<sup>1</sup>, Wang Yiming<sup>1,2\*</sup>, Li Peifan<sup>2</sup>

(1. Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China;

2. Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550004, China

\*Corresponding author: Wang Yiming, E-mail: 754603457@qq.com)

**【Abstract】** Most depressive patients had sleep deprivation, and cognitive dysfunction was their major symptom. The purpose of this paper was to review the research progress on the relationship between cognitive function and sleep deprivation in patients with depression disorder, through summarizing the influence of sleep deprivation on cognitive function in patients with depressive disorder and its underlying mechanisms, so as to provide references for further research.

**【Keywords】** Sleep deprivation; Depression disorder; Cognitive function; Mechanism

抑郁障碍是一类以显著而持久的心境低落为主要临床特征的精神疾病, 是心境障碍的主要类型。现代流行病学调查结果表明, 预计到2020年抑郁障碍将成为导致我国居民死亡及残疾的第二大类疾病。抑郁障碍的高自残、自杀率、高死亡率大

大增加了患者家属及社会的负担<sup>[1]</sup>。大部分抑郁障碍患者伴随不同程度的认知功能障碍, 如学习能力、记忆力、注意力等方面的损害<sup>[2]</sup>, 严重影响患者的正常生活。值得注意的是, 抑郁障碍患者更易出现睡眠问题, 主要表现为入睡困难、早醒、睡眠总时间减少、睡眠不稳定, 其中约90%的抑郁障碍患者存在睡眠剥夺<sup>[3-4]</sup>。睡眠剥夺可通过改变神经递质分泌、氧化应激、海马区的损伤、脑源性神经营养因子的分泌等途径影响人的认知功能, 尤其是学习和记忆能力。目前研究认为睡眠剥夺是影响抑郁障碍患者认知功能的主要原因之一, 抑郁障碍与睡眠剥夺之间相互影响的机制复杂。本文通过对抑郁障碍患者认知功能与睡眠剥夺关系的研究进展进行阐述, 以期为阐明睡眠剥夺对抑郁障碍患者的潜在危害提供理论基础。

基金项目: 国家自然科学基金国际合作与交流项目(项目名称: 中国-中美洲青少年精神疾病预防和干预措施推广研究, 项目编号: 81761128036); 国家自然科学基金地区科学基金项目(项目名称: Sirt1 调控线粒体能量代谢促进抑郁障碍患者向阿尔兹海默病转化的神经生物学机制研究, 项目编号: 81960262; 项目名称: 内质网应激在抑郁障碍脑供血不足中的发病机制研究, 项目编号: 81560235; 项目名称: 基于TAAR1/CaMK II 途径研究外源性T1AM在心肌缺血再灌注损伤中抑制细胞凋亡及程序性坏死的作用机制, 项目编号: 31760294); 贵州省科技计划项目(项目名称: 贵州省重性抑郁障碍精准诊疗国际科技合作基地, 项目编号: 黔科合人才平台[2018]5802; 项目名称: 贵州省高层次创新型人才培养计划-百层次人才, 项目编号: 黔科合人才平台[2016]5679)

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源与检索策略

于2019年11月-2020年1月在中国知网、万方学术期刊数据库以及PubMed英文数据库进行检索,检索时间设置为建库至2020年1月。检索的关键词为抑郁障碍(Depressive disorder)、认知功能(Cognitive function)、睡眠剥夺(Sleep deprivation)。中文检索式:抑郁障碍 or/and 认知功能 or/and 睡眠剥夺;英文检索式:Depression or/and Cognitive function or/and Sleep deprivation。

### 1.2 文献纳入标准与排除标准

文献纳入标准:①研究对象为18~60岁的抑郁障碍患者,排除器质性疾病;②具有相关研究机制和诊断治疗的科学性、前瞻性、创新性研究结果。排除标准:①重复的文献;②非中英文文献。

### 1.3 文献筛选与质量评估

按照文献纳入标准和排除标准,筛选符合要求的文献全文。文献的整体内容较好,实验目的明确、方法清晰、结论表达清楚。但这些文献中的研究在研究对象、实验方法等方面同质性较差,不适合进行Meta分析,故作定性描述。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的基本情况

初步检索共获取文献1 069篇。其中最早的文献发表于1983年,最新的发表于2020年。通过对标题、摘要以及全文进行阅读,最终选出符合纳入排除标准的文献共36篇。文献检索流程图见图1。

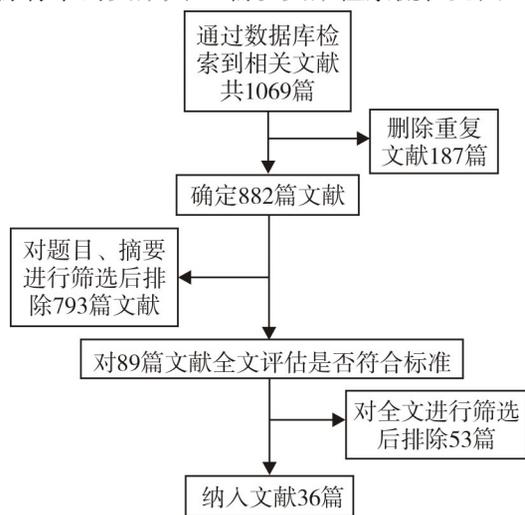


图1 文献检索流程图

### 2.2 睡眠剥夺的概述

目前研究通常认为,睡眠对于调节神经元可塑性和突触强度起到重要作用,而神经元可塑性和突触强度又对信息处理、学习和记忆等功能至关重要<sup>[5]</sup>。在很多研究中,睡眠剥夺作为一种实验手段,应用于动物实验<sup>[6]</sup>,在符合动物实验伦理的情况下,人为破坏动物的睡眠周期及规律,以获取所需的实验数据。而在临床中,睡眠剥夺是指因各种情况(包括周围环境、自身原因、工作原因及其他无法满足正常睡眠的条件)所导致的睡眠减少或中断<sup>[7]</sup>。相较于一些困扰人们的睡眠问题如难以启动或维持睡眠,其影响睡眠的因素涵盖的更加全面,包含了自身及外界因素对睡眠的影响<sup>[8]</sup>。正常人存在睡眠剥夺时,对日常生活和工作会产生不利的影响,例如驾驶、危险作业等;而当抑郁障碍患者存在睡眠剥夺时,不仅会对日常生活造成影响,更会加重其抑郁情绪及认知功能障碍。

### 2.3 睡眠剥夺对抑郁障碍患者认知功能的影响

#### 2.3.1 抑郁障碍患者认知功能受损的潜在机制

认知功能障碍是抑郁障碍患者最常见的症状之一,不同程度的抑郁障碍患者均有可能伴发认知功能障碍<sup>[9-10]</sup>。目前,关于抑郁障碍患者伴发认知功能障碍的机制研究较多,主要集中于神经递质的分泌、下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴功能障碍、炎性介质等方面。人脑中大约40%的突触以谷氨酸(Glutamic acid, Glu)为递质<sup>[11]</sup>。Han等<sup>[12]</sup>研究表明,Glu对神经元具有双向影响的作用,Glu适当激动N-甲基-D-天冬氨酸受体是保持神经元正常传递信息所必需的,抑郁障碍患者脑内Glu释放过多可激活磷酸肌醇环路,从而破坏细胞的超微结构,导致海马神经元损伤,造成认知功能障碍。Kalkman<sup>[13]</sup>的研究进一步表明,抑郁障碍会增加Glu的中枢水平并激活HPA轴,进而抑制免疫细胞功能,耗尽的皮质醇可能会使得IL-6水平升高而导致超免疫状态,影响氯化物转运蛋白Na-K-Cl-cotransporter-1(NKCC1)和K-Cl-cotransporter-2(KCC2)的功能,并引发IL-6反式信号传导。这导致循环中的皮质类固醇、儿茶酚胺浓度升高,患者的抑郁、焦虑、躯体症状增加,认知功能下降。而Foo等<sup>[14]</sup>研究表明,抑郁障碍患者发生睡眠剥夺时,体内免疫系统会发生变化,TNF- $\alpha$ 、IL-6和IL-1 $\beta$ 表达上调<sup>[15]</sup>。当体内TNF- $\alpha$ 升高时,会加重抑郁情绪,当炎性因子增多引起炎症反应

时,有可能会影响海马神经元,进一步加重认知功能障碍<sup>[16]</sup>。

### 2.3.2 睡眠剥夺对抑郁障碍的影响

Jamieson 等<sup>[17]</sup>研究表明,睡眠剥夺会影响抑郁障碍患者认知功能,包括注意力、学习及记忆、定向力及言语理解等。睡眠剥夺的核心问题在于觉醒能力的下降以及认知功能的受损<sup>[18]</sup>。有研究表明<sup>[19]</sup>,长期的睡眠剥夺对大鼠的认知功能影响明显,大鼠避暗穿梭潜伏期明显增加,且错误积分更高。随着对睡眠剥夺的深入研究,其利弊存在部分争议。部分学者认为睡眠剥夺可能具有抗抑郁的作用,Boland 等<sup>[20]</sup>提出治疗性急性睡眠剥夺,在部分抑郁障碍患者中能迅速诱导出强大的抗抑郁作用。但该方法的弊端在于效果十分短暂且复发率极高,约 80% 的患者在第二天抑郁情绪会恢复到之前的状态甚至更严重,且使用该方法有增加高血压发生的风险,对心脏疾病患者有着较大的隐患。Foo 等<sup>[14]</sup>在实验中也进一步验证了 Boland 等的实验观点。抑郁障碍患者在睡眠中易受自身及外界的影响,在抑郁障碍患者中存在不受人为控制的睡眠剥夺,对机体产生广泛的影响,可加重抑郁情绪,对认知功能、免疫功能等产生影响<sup>[21]</sup>。

## 2.4 睡眠剥夺对抑郁障碍患者认知功能影响的潜在机制

### 2.4.1 氧化应激

越来越多的研究表明<sup>[22-23]</sup>,睡眠剥夺会增加大脑氧化损伤并降低抗氧化防御能力,当氧自由基的产生超过抗氧化剂的中和能力时,就会发生氧化应激。Du 等<sup>[23]</sup>提出,当抑郁障碍患者处于压力状态及睡眠不足等慢性应激状态时,可能导致体内谷胱甘肽水平下降、线粒体功能降低,呈氧化应激状态。氨基胍(一氧化氮合酶抑制剂)抑制谷胱甘肽耗竭可防止慢性应激引起的线粒体功能障碍。另外,脑中的脂质特别容易受到氧化应激的影响,氧化应激可诱导脂质过氧化,并导致多不饱和脂肪酸降解。结合以上实验结论表明,慢性应激引起的氧化损伤可能导致线粒体功能障碍并减少脂质产生,而线粒体功能降低或可引起海马树突及突触的萎缩,从而导致认知功能受损。

### 2.4.2 神经递质的改变

中枢去甲肾上腺素能系统可以通过调节突触传递活动,增强外部环境中有价值的信息传入,同时抑

制对其他信息的干扰,起到一定的信息筛选作用,从而提高学习记忆能力<sup>[24]</sup>。郭思媛等<sup>[19]</sup>通过动物实验进一步验证以上论点,在实验中将大鼠分为对照组及睡眠剥夺组,对大鼠进行不同时间的睡眠剥夺后,测得下丘脑中去甲肾上腺素(Noradrenaline, NA)含量低于对照组。睡眠剥夺组大鼠脑内 NA 含量下降,与其能量大量消耗后 NA 合成速率受影响有关,从而降低大鼠的学习记忆能力。睡眠剥夺作为一种应激源,可激活经典神经内分泌系统,特别是 HPA 轴,可能引发下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotrophin-releasing hormone, CRH),刺激垂体促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic hormone, ACTH)释放<sup>[25]</sup>。为了进一步验证此观点,Ma 等<sup>[26]</sup>将 20 只大鼠分为对照组和实验组(七天矛盾睡眠剥夺组),采用水箱、昼夜颠倒等方法对实验组大鼠进行睡眠剥夺,检测实验组大鼠血清后发现,其血清中 CRH、ACTH、CORT 水平明显升高,提示 HPA 轴活化,实验过程中大鼠的学习及记忆能力下降。因此,当发生睡眠剥夺时大脑内神经递质会发生一定的改变,可能导致认知功能受损<sup>[27]</sup>。

### 2.4.3 海马区的损害

海马区是中枢神经系统中与学习记忆功能关系最密切的脑区,海马区细胞凋亡、线粒体损伤等可能与认知功能障碍密切相关<sup>[28]</sup>。屈杜洁等<sup>[29]</sup>研究结果显示,连续 5 天给小鼠腹腔注射 BrdU 50 mg/Kg 后,睡眠剥夺组的小鼠海马神经元新生被抑制。越来越多的证据支持睡眠在突触可塑性和记忆巩固中的作用,突触连接的结构变化被认为是记忆存储的基础。Havekes 等<sup>[30]</sup>研究表明,对小鼠进行睡眠剥夺会选择性地减少海马区 CA1 的树突棘数量,并增加丝状肌动蛋白切断蛋白 Cofilin 的活性, Cofilin 功能的活化会使海马突触可塑性出现缺陷以及出现睡眠剥夺导致的长期记忆障碍。 Cofilin 活性升高是由 Camp 降解的磷酸二酯酶 4a5(PDE4A5)引起的,它阻碍了 cAMP-PKA-LIMK 信号的传递。 PDE4A5 功能的增加可以使 cAMP-PKA-LIMK-cofilin 信号通路发生改变以及引起睡眠剥夺所致的相关认知功能障碍。 Gisabella 等<sup>[31]</sup>通过实验进一步验证了这一观点。近期, Toda 等<sup>[32]</sup>研究显示,一种抗菌肽 Nemuri 蛋白在高睡眠需求条件下尤为重要,出现睡眠剥夺使其表达下降,睡眠时间的减少会降低抗感染能力,体内出现大量促炎因子,引发炎症反应。有研究表明,爆发性的炎症反应会损伤海马神经元(即海马体积缩小),从而对认知功能造成损害<sup>[33]</sup>。

#### 2.4.4 脑源性神经营养因子的分泌

长期睡眠剥夺会刺激大脑皮层和脑干,导致这些区域的脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)分泌下调。这种调节与海马 BDNF 表达受损、记忆力和认知功能受损有关<sup>[34]</sup>。Zagaar 等<sup>[35]</sup>的一项对大鼠进行长期睡眠剥夺研究表明,大鼠海马 CA1 和齿状回中 BDNF 表达显著降低,睡眠不足会干扰大鼠海马长时程增强(Long-term potentiation, LTP),同时在 LTP 诱导过程中使 CAMKII 和 CREB 表达降低,CREB 磷酸化降低。因此,长期睡眠剥夺下调了大鼠海马 BDNF 表达并使海马 LTP 明显受损。BDNF 的神经营养功能尤其与神经元生存、记忆、学习、食欲和睡眠有关,神经营养蛋白假说认为,与压力相关的情绪障碍是由压力诱导的 BDNF 表达下降引起的。Giese 等<sup>[36]</sup>将 28 例严重抑郁障碍患者进行睡眠剥夺处理,结果表明长期睡眠剥夺会使 BDNF 水平下调,加重抑郁障碍患者的抑郁状态。以上研究结果均提示 BDNF 分泌减少可能对患者的抑郁症状及认知功能起到负性调节作用。

### 3 结 论

综上所述,睡眠对维持人体正常的生物节律有着重要作用。尤其对于抑郁障碍患者而言,正常的睡眠时间 & 睡眠质量有助于维持其良好的认知功能。睡眠剥夺对抑郁障碍患者认知功能可能起到负性作用,两者之间存在一定的联系,且作用机制较复杂,但目前不清楚哪一种机制起到主导作用,需要进一步研究。改善抑郁障碍患者的睡眠,或许有助于改善抑郁障碍患者的抑郁症状和认知功能。进一步研究睡眠剥夺与抑郁障碍患者认知功能的关系,可能会为改善抑郁障碍患者认知功能提供更多的思路。

### 参考文献

- [1] Lopez-Castroman J, Jausent I, Gorwood P, et al. Suicidal depressed patients respond less well to antidepressants in the short term[J]. *Depression Anxiety*, 2016, 33(6): 483-494.
- [2] Zuidersma M, Sjöberg L, Pantzar A, et al. A bi-factor model of the Montgomery Åsberg depression rating scale and future cognitive impairments in older adults: a 6-year follow-up study [J]. *J Psychiatr Res*, 2019, 109: 1-9.
- [3] Hein M, Lanquart JP, Loas G, et al. Similar polysomnographic pattern in primary insomnia and major depression with objective insomnia: a sign of common pathophysiology? [J]. *BMC Psychiatry*, 2017, 17(1): 273.
- [4] Vargas I, Perlis ML. Insomnia and depression: clinical associations and possible mechanistic links [J]. *Curr Opin Psychol*, 2019, 34(1): 95-99.
- [5] Kreutzmann JC, Havekes R, Abel T, et al. Sleep deprivation and hippocampal vulnerability: changes in neuronal plasticity, neurogenesis and cognitive function [J]. *Neuroscience*, 2015, 309(1): 173-190.
- [6] 刘艳骄, 胡志安, 陈芳, 等. 睡眠剥夺及相关研究[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2018, 5(3): 291-297.
- [7] Dolan R, Huh J, Tiwari N, et al. A prospective analysis of sleep deprivation and disturbance in surgical patients [J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2016, 6(1): 1-5.
- [8] Bastien CH. Insomnia: neurophysiological and neuropsychological approaches [J]. *Neuropsychol Rev*, 2011, 21(1): 22-40.
- [9] 于子茹, 杜冠华. 影响认知功能的药物研发进展[J/OL]. *药学报*, <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/11.2163.R.20191218.1040.001.html>, 2019-12-18.
- [10] 陈昕, 赵鹤亮. 中国社区中老年人抑郁情绪与认知功能的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(4): 971-973.
- [11] 刘万富, 陈国忠, 刘鸿章, 等. 电休克影响抑郁障碍模型大鼠认知功能的机制研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2016, 26(1): 5-10.
- [12] Han Y, Babai N, Kaeser P, et al. RIM1 and RIM2 redundantly determine Ca<sup>2+</sup> channel density and readily releasable pool size at a large hindbrain synapse [J]. *J Neurophysiol*, 2015, 113(1): 255-263.
- [13] Kalkman HO. Novel treatment targets based on insights in the etiology of depression: role of IL-6 trans-signaling and stress-induced elevation of glutamate and ATP [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(3): 113-136.
- [14] Foo JC, Trautmann N, Sticht C, et al. Longitudinal transcriptome-wide gene expression analysis of sleep deprivation treatment shows involvement of circadian genes and immune pathways [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 343.
- [15] Yoshimura R, Hori H, Ikenouchi-Sugita A, et al. Plasma levels of interleukin-6 and selective serotonin reuptake inhibitor response in patients with major depressive disorder [J]. *Hum Psychopharmacol*, 2013, 28(5): 466-470.
- [16] Chennaoui M, Sauvet F, Drogou C, et al. Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) levels in healthy men [J]. *Cytokine*, 2011, 56(2): 318-324.
- [17] Jamieson D, Broadhouse KM, Lagopoulos J, et al. Investigating the links between adolescent sleep deprivation, fronto-limbic connectivity and the onset of mental disorders: a review of the literature [J]. *Sleep Med*, 2019, 66(19): 61-67.
- [18] Duclos C, Beauregard M, Bottari C, et al. The impact of poor sleep on cognition and activities of daily living after traumatic brain injury: a review [J]. *Aust Occup Ther J*, 2015, 62(1): 2-12.
- [19] 郭思媛, 王旭, 马捷, 等. 不同睡眠剥夺时间对大鼠下丘脑内单胺类神经递质的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(6): 1032-1035.
- [20] Boland EM, Rao H, Dinges DF, et al. Meta-analysis of the antidepressant effects of acute sleep deprivation [J]. *J Clin Psychiatry*, 2017, 78(8): e1020-e1034.
- [21] 冯忠胜, 汤永红. 睡眠剥夺致相关功能障碍的研究进展 [J].

- 世界睡眠医学杂志, 2018, 5(7): 866-870.
- [22] Smith PJ, Blumenthal JA. Diet and neurocognition: review of evidence and methodological considerations[J]. *Curr Aging Sci*, 2010, 3(1): 57-66.
- [23] Du J, Zhu M, Bao H, et al. The role of nutrients in protecting mitochondrial function and neurotransmitter signaling: implications for the treatment of depression, PTSD, and suicidal behaviors[J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016, 56(15): 2560-2578.
- [24] 李国彰. 神经生理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 145-148.
- [25] Raven F, Heckman PRA, Havekes R, et al. Sleep deprivation-induced impairment of memory consolidation is not mediated by glucocorticoid stress hormones[J]. *J Sleep Res*, 2019: e12972.
- [26] Ma W, Song J, Wang H, et al. Chronic paradoxical sleep deprivation-induced depression-like behavior, energy metabolism and microbial changes in rats[J]. *Life Sci*, 2019, 225: 88-97.
- [27] Kang S, Lee H, Kim L, et al. Sleep and sleep disorders in depression [J]. *Understanding Depression*, 2018, 2(1): 113-121.
- [28] Vertes RP. Major diencephalic inputs to the hippocampus: supramammillary nucleus and nucleus reuniens. Circuitry and function[J]. *Prog Brain Res*, 2015, 219: 121-144.
- [29] 屈杜洁, 郇宇, 赵又谊, 等. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号介导的小鼠海马神经元发生参与睡眠剥夺引起的学习记忆下降[J]. *神经解剖学杂志*, 2019, 35(2): 134-140.
- [30] Havekes R, Park A, Tudor J, et al. Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1[J]. *Elife*, 2016, 5: 1-22.
- [31] Gisabella B, Scammell T, Bandaru SS, et al. Regulation of hippocampal dendritic spines following sleep deprivation [J]. *J Comp Neurol*, 2020, 528(3): 380-388.
- [32] Toda H, Williams JA, Gullledge M, et al. A sleep-inducing gene, *nemuri*, links sleep and immune function in *Drosophila* [J]. *Science*, 2019, 363(6426): 509-515.
- [33] Prather A, Vogelzangs N, Penninx B. Sleep duration, insomnia, and markers of systemic inflammation: results from the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA) [J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 60: 95-102.
- [34] Rahmani M, Rahmani F, Rezaei N. The brain-derived neurotrophic factor: missing link between sleep deprivation, insomnia, and depression [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(2): 221-231.
- [35] Zagaar M, Dao A, Alhaidar I, et al. Regular treadmill exercise prevents sleep deprivation-induced disruption of synaptic plasticity and associated signaling cascade in the dentate gyrus [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2013, 56: 375-383.
- [36] Giese M, Beck J, Brand S, et al. Fast BDNF serum level increase and diurnal BDNF oscillations are associated with therapeutic response after partial sleep deprivation [J]. *J Psychiatr Res*, 2014, 59: 1-7.

(收稿日期:2020-01-30)

(本文编辑:陈霞)