



睡眠剥夺对记忆功能及突触可塑性的影响*

阿 兰^{1,2,3,4)} 李双燕^{1,2,3,4)**} 徐桂芝^{1,2,3,4)} 王龙龙^{1,3,4)} 郑卫然^{1,2,3,4)}⁽¹⁾ 河北工业大学省部共建电工装备可靠性与智能化国家重点实验室, 天津 300130;⁽²⁾ 河北工业大学生命科学与健康工程学院, 天津 300130; ⁽³⁾ 河北工业大学河北省电磁场与电器可靠性重点实验室, 天津 300130;⁽⁴⁾ 河北工业大学天津市生物电工与智能健康重点实验室, 天津 300130)

摘要 睡眠剥夺 (SD) 不仅会直接影响工作效率, 还会随着疲劳程度的增加, 对个体的记忆、注意力和学习等多种认知功能造成负面影响。在过去的几十年里, 研究人员围绕SD对各种认知功能, 尤其是对记忆功能的影响, 开展了大量的研究。本文首先基于行为学研究综述了SD对记忆功能的影响, 并进一步从结构和功能突触可塑性、兴奋性和抑制性神经递质水平以及相关突触蛋白信号表达等方面阐述了SD生理机制研究的最新进展。发现SD通过影响突触的活动变化 (如树突棘密度、突触之间的连接和突触的兴奋和抑制的平衡), 从而对相关突触蛋白信号表达和下游信号通路进行调节, 最终表现在行为学水平上。本文期望通过对SD影响记忆功能及其机制的研究进展进行综述, 为今后进一步研究睡眠功能和相关机制, 以及发展相关方法来改善SD引起的记忆功能缺陷提供参考。

关键词 睡眠剥夺, 记忆功能, 突触可塑性, 神经递质**中图分类号** Q42, R338**DOI:** 10.16476/j.pibb.2024.0016

睡眠是维系人类正常生理过程中的重要保障, 具有促进生长发育、形成并巩固记忆等重要作用。随着人们生活节奏的加快, 睡眠剥夺 (sleep deprivation, SD) 引起的睡眠缺失逐渐成为人群中普遍存在的现象。SD是指由于环境或自身原因, 在一段时间内完全缺乏睡眠, 或者睡眠时间短于最佳睡眠时间的情况。SD不仅会引起疲劳和困倦, 对情绪产生负面影响^[1], 引发焦虑和抑郁样行为^[2], 还会影响记忆的编码及巩固^[3], 引起记忆功能受损^[4], 造成记忆能力和注意力下降等认知功能障碍, 从而影响人们的日常学习、工作和生活。深入开展对SD的研究不仅有助于揭示睡眠的功能和生理机制, 还可以为发展相关措施来降低SD对记忆功能造成负面影响提供支持, 具有重要的科学和应用价值。因此, 近年来, 相关研究者围绕SD作用的效应及生理机制, 开展了大量研究。

睡眠对于记忆的形成和存储非常关键^[5]。记忆是随着时间的推移不断存储和重建所获取新知识的过程。Kandel等^[6]提出, 记忆的存储是线性序列事件导致的不可磨灭的长期记忆, 是几个交互过

程 (主要包括: 新信息的编码或获取、短期记忆、中期记忆、长期记忆的巩固、长期记忆的维持和检索以及将不稳定的临时状态转变为更稳定、更持久的状态, 与给定的记忆和其他记忆更新、整合在一起等) 动态变化的结果。Morris等^[7]发现, 睡眠不足和睡眠障碍都会对记忆功能造成负面影响。在此后的几十年里, 基于人类和动物模型的研究表明^[8-10], SD会损害记忆功能, 造成认知障碍。然而, SD导致记忆功能缺陷的生理机制仍不清楚。

近年来, 随着神经科学领域研究技术和方法的发展, 对SD影响记忆功能的研究焦点逐渐转向对其生理机制的探讨。主要包括突触可塑性、神经递质水平和突触蛋白密度的变化等方面。其中, 突触可塑性是指突触传递效能和信号传递速率会随着神经元连接强度的变化表现出增强和减弱的响应能

* 国家自然科学基金 (5150704) 和河北省引进留学人员 (C20200315) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 022-60202460, E-mail: lishuangyan@hebut.edu.cn

收稿日期: 2024-01-10, 接受日期: 2024-07-08

力。神经元之间的突触连接是实现彼此之间信息传递和交流的基础,因此,记忆的存储、获取和巩固与神经元的突触可塑性密切相关。研究表明^[11],SD能够通过影响突触可塑性而影响记忆信息传输的过程,最终影响大脑的记忆功能。此外,研究表明^[12],突触可塑性的变化可能与相关的兴奋性/抑制性神经递质水平,以及突触蛋白信号表达的变化密切相关,这可能是SD影响记忆功能的生理机制。为了改善SD对记忆功能的影响,从细胞和分子水平探究SD引起记忆功能缺陷的生理机制,对于发展相关措施来改善SD引起的记忆缺陷至关重要。

因此,本文首先从行为学角度,综述了近年来SD对不同记忆功能影响的研究。然后,从相关脑区突触可塑性、兴奋性和抑制性神经递质水平,以及CREB/BDNF信号的表达等方面,进一步从细胞和分子水平探讨了SD对记忆功能的影响。最后,总结了相关研究进展及其局限性,并展望了今后的发展方向。本文期望通过对近年来SD影响记忆功能及生理机制的研究进行综述,能够为今后进一步研究睡眠的功能和相关机制,以及发展相关措施来改善SD引起的记忆功能缺陷提供参考。

1 基于行为学的睡眠剥夺对记忆功能的影响

研究SD和记忆功能之间的关系有助于理解SD对记忆功能的影响和SD后引起的相关睡眠疾病的生理机制,而且这一直是睡眠研究领域的热点。研究SD和记忆功能之间关系的一个重要方法是:首先采用不同的SD方法对实验对象进行SD,然后应用不同的行为学范式诱发相关记忆任务,最后通过分析动物模型、正常受试者和临床患者在SD后行为学表现,来探究SD对记忆功能的影响。本节搜索了2020年1月到2023年10月的PubMed和Web of Science数据库。使用的搜索策略主要结合了文献的标题和/或摘要中的以下术语:(“sleep deprivation”或“sleep restriction”或“sleep disruption”或“sleep curtailment”或“sleep loss”或“sleep disturb”)和(“memory”或“recognition”或“cognitive”)和(“mice”或“rat”或“drosophila”)。文献类型包括:综述、实验研究、理论研究等原创性研究。

根据所剥夺睡眠阶段的不同,可将SD分为:快速眼球运动睡眠剥夺(rapid eye movement sleep deprivation, REM SD)和非快速眼球运动睡眠剥

夺(non-rapid eye movement sleep deprivation, NREM SD)^[13]。对于大鼠或小鼠SD动物模型,最常用的REM SD方法是多平台水环境法。该方法适用于长时间或者是短时间的REM SD剥夺,利用在水池里足够被试动物在清醒时站立在上面的小平台,在实验动物进入快速眼球运动睡眠剥夺(rapid eye movement, REM)睡眠阶段的时候,肌肉张力丧失,四肢会接触到水,从而使其清醒。为了尽量缓解实验动物因强制不动而产生的压力,该SD方法已从单一平台发展到多个平台^[14]。目前已有大量的研究应用多平台水环境法制备小鼠或大鼠SD模型^[15-19],结果发现,REM SD显著减少了Morris水迷宫中,SD动物模型在目标象限花费的时间百分比和跨越平台区域的次数,损害了SD动物模型在三室社交实验中的社交能力,缩短了SD动物模型在穿梭箱实验中的被动回避任务进入暗室的潜伏期,降低了在新物体识别和物体位置识别实验的识别指数,但增加了放射臂水迷宫的错误次数。Diao等^[4]还强调到,REM睡眠阶段伴随着随机的眼球运动和抑制的肌肉张力,并参与记忆的处理。在REM SD后小鼠在Morris水迷宫上的表现更差,而大鼠在被动回避任务上的表现更差,提示REM SD可以引起大鼠和小鼠在相关行为任务测试阶段的记忆缺陷。

温和处理SD方法可以最大限度地减少动物模型的压力,由该方法进行SD对认知功能影响的研究时,可以排除由方法本身产生的负面影响^[14],因而被广泛用于实现大鼠或小鼠动物模型的总SD(total sleep deprivation, TSD, 包括REM SD和NREM SD)。在此方法中,当观察到实验动物有进入睡眠的迹象时,可以通过轻轻触摸其尾巴、头部和胡须,必要时可轻轻摇晃笼子来保持实验动物的清醒。温和处理的SD方法经常用于进行SD对不同记忆阶段影响的研究。从信息加工的角度,记忆至少可分为三个不同的阶段:编码阶段(在动物模型接受行为学范式训练后就获取或编码相关记忆)、巩固阶段(对相关事件不稳定的短期记忆储存成稳定的长期记忆的阶段)和提取阶段(在相关记忆形成后的一定时间内,动物模型重新暴露在行为学任务或训练环境中)^[20]。Griffin等^[21]通过对小鼠在新物体识别实验、自发交替Y迷宫和穿梭被动回避实验训练阶段获取新的记忆后,应用温和处理的SD方法剥夺小鼠5 h的睡眠,结果发现,SD导致了小鼠在新物体识别实验测试阶段无法区分新的和

熟悉的物体,引起小鼠的识别记忆缺陷;在SD后小鼠也不能记住先前访问过的Y迷宫的路径,导致了小鼠空间工作记忆缺陷;SD还损害了小鼠在穿梭被动回避实验测试阶段长期的情景记忆障碍。Heckman等^[22]应用物体位置识别实验分别评估了SD对于记忆过程(获取、巩固和提取)的影响,结果发现,6 h的SD分别减弱了小鼠物体位置记忆的获得、巩固和提取能力。Sawangjit等^[23]在对大鼠进行物体识别记忆和背景记忆任务训练,使其形成长期物体识别记忆和背景记忆编码后,应用温和处理的方法剥夺大鼠2 h的睡眠,并在1周后基于同样的行为学任务对大鼠的记忆功能进行了测试,结果发现,训练后2 h的SD显著降低了大鼠在测试中的识别指数。SD组大鼠在测试中表现出与编码期间同样高的探索性行为,这表明SD导致了大鼠的空间背景记忆丢失。综上,记忆的编码、巩固和提取三个阶段需要REM和非快速眼球运动睡眠剥夺(non-rapid eye movement, NREM)睡眠阶段共同起作用。

此外,在小鼠或大鼠SD模型制备中,还可以通过使用不同的设备来实现SD。该方法通常通过强制动物进行特定的运动活动来实现SD,可以制备REM SD动物模型,也可以在实验动物表现出即将入睡的行为和/或出现睡眠电生理迹象时立即进行NREM SD和REM SD。Tang等^[24]应用自动SD设备强制大鼠在旋转的轮子上运动进行慢性的SD,轮子旋转60 s/圈,暂停2 min。结果发现,慢性的SD导致了大鼠在旷场实验中行走距离明显缩短,在中心区停留的时间明显减少,在旷场中静止不动的时间延长;SD大鼠模型在新位置识别实验和新物体识别实验的识别指数明显低于对照组;此外,SD大鼠在Morris水迷宫跨越平台的次数明显少于对照组,但逃避潜伏期长于对照组。Zhang等^[25]应用自动SD设备在小鼠闭上眼睛或停止移动时,让敲击杆开始旋转,迫使小鼠模型保持清醒6 h。在跳台回避测试实验测试中发现,急性的SD导致小鼠的短期记忆和长期记忆受损。Puech等^[26]应用SD设备每间隔2 min干扰小鼠的睡眠,对小鼠进行5周(12 h/d)的SD。结果发现,与对照组相比,SD的4周后显著增加了小鼠的睡眠百分率,

并显著降低了小鼠对新物体的偏好得分。

除大鼠和小鼠之外,果蝇也是一种常用于睡眠相关研究的模式动物。在以果蝇为实验对象的SD相关研究中,也是通过不同的设备,对果蝇施加机械、声音、光、电等不同类型的外部刺激来达到SD的效果。例如,Ong等^[27]应用SD设备,该设备每4 s上下移动一次管子的苍蝇,从而使睡着的苍蝇在管子中上下移位,无法入睡。结果发现,在厌恶趋光抑制试验中10 h的SD导致果蝇的短期记忆缺陷。Huang等^[28]通过随机施加脉冲持续时间为1.2 s的涡旋脉冲,对果蝇进行12 h的SD,并通过视频监控果蝇的行为,结果发现,果蝇在SD后表现出更多的睡眠反弹,并导致果蝇的厌恶嗅觉记忆受损。Poe等^[29]应用2个高功率LED蓝光刺激在厌恶嗅觉条件反射实验的训练和测试之间对果蝇进行1.5 h的SD(每隔2 min光刺激30 s),结果发现,在训练后的SD导致果蝇在测试期间表现出厌恶线索的长期记忆受损。因此,对动物模型的大量研究表明,SD之后总是伴随着记忆等认知功能的损害。表1所示为SD对不同的动物模型记忆功能的影响,这些结果提示了使用不同的SD方法进行长时间和短时间SD都会影响记忆功能。

对人类进行SD通常是让受试者参与一项具有重要科学意义的活动或者是有明确的奖励来保持清醒,因此对人类进行SD实验是一个温和的、无威胁的实验过程。Reid等^[30]通过单词对实验(word-pairs task)测试受试者的陈述性记忆,结果发现,实验组在测试阶段正确回忆起的单词对数量减少,24 h的SD损害了陈述性记忆巩固阶段。Hennecke等^[31]的研究表明,连续5 d(5 h/d)的SD会损害人类的空间工作记忆,并且,SD时间越长对工作记忆的损伤越大^[32]。Kim等^[33]研究表明,20 h的SD不仅会影响中年人在工作记忆中的表现,还会影响长期记忆。这些研究都表明,长时间和短时间的SD都可以对记忆功能产生影响。然而,在早期对SD响认知功能的相关研究中,主要通过行为学表现,对其作用效果进行研究,并没有对其影响的相关机制进行深入分析。因此,在行为学角度研究SD对记忆功能的基础上,应进一步从细胞和分子水平探索SD引起记忆功能缺陷的生理机制。

Table 1 Sleep deprivation and memory function: effects

表1 睡眠剥夺对记忆功能的影响

睡眠剥夺方法	实验对象	剥夺时间	行为学结果	参考文献
多平台水环境法	大鼠	24 h	快速眼球运动睡眠剥夺损害了大鼠的被动回避记忆和社交能力	[15]
		18 h	损害了大鼠的空间记忆	[16]
		72 h	Y迷宫中交替行为、新物体识别实验和物体位置识别实验的识别指数降低, Morris水迷宫实验中的逃避时间明显增加	[17]
	小鼠	72 h	Morris水迷宫目标象限停留的时间减少	[18]
	小鼠	48 h	Morris水迷宫实验的跨越平台的次数增加, 目标象限停留的时间减少	[19]
温和处理	大鼠	2 h	长期新物体识别实验的识别指数降低	[23]
	小鼠	5 h	新物体识别实验识别指数和在Y迷宫中的交替行为降低, 逃逸潜伏期增加	[21]
		6 h	物体位置识别实验的识别指数降低	[22]
睡眠剥夺设备	大鼠	连续3 d (3 h/d)	慢性的睡眠剥夺导致大鼠产生认知障碍	[24]
		连续7 d (8 h/d)	跨越平台的次数和对迷宫的探索减少, 显著增加了逃离平台所需的时间	[34]
		48 h	跨越平台的次数和在目标象限停留的时间减少	[35]
	小鼠	6 h	急性的睡眠剥夺导致小鼠的恐惧记忆受损	[25]
		5周 (12 h/d)	新物体实验的识别指数降低	[26]
		连续7 d (20 h/d)	新物体识别实验对新物体的百分和在Y迷宫中交替行为降低	[36]
		48 h	Y迷宫中交替行为和跨越平台的次数降低	[37]
		10 h	果蝇的短期记忆缺陷	[27]
		12 h	果蝇的厌恶嗅觉记忆受损	[28]
		1.5 h	果蝇的长期记忆受损	[29]
		12 h	果蝇的短期记忆受损	[38]
		12 h	果蝇的空间记忆受损	[39]

2 睡眠剥夺对神经元的突触可塑性的影响

突触可塑性是记忆功能的神经生理学基础^[40], 主要包括结构可塑性和功能可塑性, 前者主要强调突触和树突棘的形成和形态在突触水平上的变化, 后者主要与突触传递相关。研究表明^[41], SD可以通过破坏突触传递和结构可塑性影响记忆功能。本节主要从SD对突触的结构可塑性和功能可塑性角度论述SD对记忆功能的影响。

树突棘是突触后结构和中枢神经系统中突触传递的主要部位, 是兴奋性输入的关键靶点, 其形状、密度和数目会受到不同的外界刺激而发生变化。即树突棘的形成或增多可使突触之间的连接增强, 树突棘的缩小或消失则可使突触之间的连接减弱。突触连接强度的改变可以直接影响神经元之间的信息传递, 而神经元之间的信息传递对大脑功能以及关于记忆信息的处理、形成和存储都至关重要^[42]。Havekes等^[43]研究表明, 即使是5 h的短暂

SD, 足以让小鼠海马体 (hippocampus, HPC) 神经元的树突棘数量减少30%, 并显著降低神经元之间的连接性。Giri等^[44]研究表明, 6 h的REM SD显著减少了CA1和CA3神经元的树突长度、分支、树突枝和树突棘密度。其中树突棘密度的减少, 表明单位长度树突棘的突触数量减少。研究还观察到在第6天REM SD后, 细状棘刺的数量显著减少, 但蘑菇状棘刺的数量没有显著减少。其中, 细状棘刺也称为“学习棘刺”, 主要对刺激做出反应, 参与在新的学习过程中对记忆获取和记忆处理; 蘑菇状棘刺, 也称为“记忆棘刺”, 主要参与长期记忆的形成和巩固^[45]。Bolsius等^[46]采用温和处理法的剥夺方法剥夺小鼠的REM和NREM睡眠阶段。然后应用高尔基-考克斯染色, 评估5 h的SD是否可以对不同类型的树突棘和树突棘的分支产生不同的影响, 结果表明, 5 h的SD显著减少顶端树突第5分支上蘑菇状棘刺和分枝棘刺的数量。同样, SD也显著减少了基底树突第5分支上的细状棘刺、蘑

菇状棘刺和丝状足棘刺的密度。Gao等^[47]研究表明, 连续10 d (8 h/d) 的SD, 可以显著减少HPC的CA1区锥体神经元树突棘数量, 并损害大鼠的认知和空间记忆。Zheng等^[48]通过透射电子显微镜观察结果表明, 连续5周 (18 h/d) 的REM SD导致树突棘密度降低、突触结构破坏, 出现更多的细胞凋亡迹象, 同时显著增加了动物的焦虑样行为。Weiss等^[49]采用机械刺激对果蝇进行SD, 来研究SD对果蝇蘑菇体在突触前的活动变化, 结果表明, SD可能会通过改变几种不同类型的树突棘来影响果蝇蘑菇体活动, 从而破坏了记忆编码通路的突触连接, 但在随后增加的6 h睡眠反弹足以恢复果蝇蘑菇体的表达水平。由此可见, SD通过影响特定类型的树突棘密度, 从而对突触结构可塑性进行调控。

记忆的形成与突触结构可塑性变化有关, 也需要突触之间信息的传递。在突触传递过程中, 通过调节长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 或长时程抑制 (long-term depression, LTD) 可以增强或抑制突触之间的连接强度。其中, LTP作为记忆功能在突触水平的神经机制之一, 也是突触可塑性的重要研究对象。兴奋性突触后电位 (excitatory postsynaptic potential, EPSP) 是带正电荷的离子 (如 Ca^{2+}) 从离子通道开放进入突触后膜, 引起突触后电位 (postsynaptic potential, PSP) 的暂时去极化而产生的电位。当PSP引起动作电位时, 突触后膜会表现出兴奋性。HPC的LTP是记忆功能的神经基础, 主要有两种类型: 早期LTP和晚期LTP。Zhao等^[50]强调, SD会抑制HPC的CA1区和DG区颗粒细胞层的早期LTP和晚期LTP, 从而导致短期和长期的认知能力下降。Romcy-Pereira等^[51]通过刺激动物HPC的内侧穿支通路 (medial prefront path, mPP) 和CA1锥体层, 并将记录电极分别放置在DG区和内侧前额叶 (medial prefrontal cortex, mPFC), 在记录基线后, 诱导LTP, 并记录在诱导LTP后1、5、24和48 h的DG区和mPFC中场兴奋性突触后电位 (field excitatory postsynaptic potential, fEPSP) 信号, 对比分析了fEPSP的斜率和峰电位, 以及mPFC中的PSP的幅度等指标来评估LTP变化。结果发现, 72 h的REM SD改变了HPC神经元内在细胞膜的特性, 损害了大鼠HPC的突触可塑性, 但是4 h的REM SD在HPC和mPFC中具有不同的影响效果。结果显示, 其增强了HPC中的早期LTP, 抑制了

48 h的晚期LTP。但是, 短时间的REM SD后, mPFC中的LTP未受到显著影响。这可能与zif-268这一对长期记忆的储存至关重要的活动依赖的早期基因, 在短时间的SD后在上述两个脑区的表达变化趋势相反有关 (在HPC中表达减少, 在前额叶皮质中表达增加)。Jiao等^[52]研究表明, 不同时间的SD的影响效果存在差异性。24 h的REM SD显著增强了HPC的LTP, 包括fEPSP平均斜率增加, 树突棘增多, 并且能够增强物体位置记忆功能; 48 h的REM SD对突触可塑性和物体位置记忆无显著影响; 然而, 72 h的REM SD能够削弱HPC的突触可塑性, 包括树突棘严重丧失, fEPSP平均斜率降低, 并且导致REM SD动物模型的物体位置记忆缺陷。其原因可能与24 h的SD使得HPC的GluA1亚基的表达增加, 但72 h的SD降低了其表达有关。也有研究认为^[53], 24 h的REM SD后, 神经元中一氧化氮合酶的增加, 适度增加了神经元中一氧化氮的水平, 这对学习和记忆能力有积极影响, 但是长时间的SD可能导致神经元中释放了过多的一氧化氮, 从而导致了学习和记忆的负面影响。但是, 不同时间的SD为何会导致不同的作用效果, 仍存在争议, 有待进一步探索。

尽管不同时间的SD对物体位置记忆有不同的影响, 但其生理机制都可能与相关脑区的突触可塑性的改变有关。通过以上研究表明, 不同时间的SD产生的突触效应可能不同。随着SD的时间越长, 其对神经元的突触可塑性的损害可能越大。REM SD主要通过降低相关脑区的fEPSP的斜率和树突棘密度, 来影响记忆的形成过程; 而总SD (TSD) 可能减少了特定神经元的兴奋性和抑制性神经递质的传递和释放, 影响了兴奋性和抑制性的神经递质与突触后膜受体结合, 降低树突棘密度, 进而对记忆功能造成影响。因此, 下节主要从兴奋性神经递质、抑制性神经递质的释放和神经递质下游通路信号3个方面进一步揭示SD影响记忆功能的生理机制。

3 睡眠剥夺对突触可塑性影响的生理机制研究

充足的睡眠在维持突触动态平衡方面起着至关重要的作用, 需要谷氨酸 (glutamate, Glu)、氨基丁酸 (aminobutyric acid)、单胺类、乙酰胆碱等神经递质参与。其中, Glu能和氨基丁酸的突触活动, 可以促进突触、神经回路和突触可塑性的形成。但是, SD可能会阻碍Glu能突触和氨基丁酸

突触的活动。因此,本节主要综述SD与神经递质功能改变之间的关系,包括兴奋性Glu能神经递质受体、抑制性氨基丁酸神经递质受体和神经递质下游通路信号。期望通过阐明SD对不同神经递质受体功能的影响,进一步探讨SD对记忆功能影响的生理机制。

3.1 睡眠剥夺对兴奋性神经递质的影响

Glu是中枢神经系统中十分重要的兴奋性神经递质,在突触传递的可塑性中起着关键作用^[54]。Jones等^[55]研究表明,生后第14~21天的早期睡眠中断会导致小鼠社会行为的严重损害,伴随着前额叶皮质树突棘密度增加、认知灵活性降低,并导致mPFC内的Glu能突触改变。Glu也广泛表达在果蝇的中央脑区中^[56]。Zimmerman等^[57]研究表明,通过激活Glu能神经元的神经递质释放,显著增加了果蝇在夜间和白天的清醒的时间。此外,离子型Glu受体包括 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑受体(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid, AMPA)受体和N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体等。Glu在参与新信息传递或受到高频电刺激时首先从突触前膜中释放,并作用于突触后膜的AMPA受体,随后引起突触后膜去极化激活NMDA受体,将新信息或刺激传递给突触后膜,随着 Ca^{2+} 等第二信使大量涌入,进而触发LTP的产生,从而激活多种蛋白激酶的信号转导途径,如钙调蛋白依赖性激酶II(calmodulin-dependent protein kinases II, CaMKII)等,并诱发其下游信号通路的激活,如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)信号通路等^[58]。Lu等^[59]研究发现,连续21 d(18 h/d)的SD可以引起AMPA受体和NMDA受体表达显著减少,进而增加了SD大鼠在Morris水迷宫测试中的逃逸潜伏期(代表学习能力下降),减少了SD大鼠在目标象限花费的时间百分比和跨台次数(反映记忆功能的维持)。Zhu等^[60]研究表明,连续2周(4 h/d)的SD,导致突触前膜的Glu浓度显著降低,并伴有认知障碍行为。尽管,大量研究从神经递质角度探索了SD对突触可塑性的影响^[61]。但其生理机制十分复杂,需要进一步从相关Glu受体角度论述SD对记忆功能影响的可能机制。

AMPA受体在突触后树突棘上高度表达,可以促进兴奋性突触的突触传递。Xie等^[62]应用温和处理的SD方式,剥夺大鼠4 h或8 h睡眠。通过蛋

白印记法,检测大鼠在SD后HPC中AMPA亚基在细胞表面的表达水平发现,在30 s延迟的T迷宫任务中,4 h的SD后未观察到大鼠的空间工作记忆障碍。但当SD时间延长至8 h时,在T迷宫测试中发现大鼠的空间工作记忆明显受损。而8 h的SD引起行为学改变的同时,还改变了AMPA受体的相对表达水平,从而导致突触连接强度和突触可塑性发生变化,造成空间工作记忆障碍。此外,AMPA受体由具有独特基础结构的GluR1-GluR4亚基组成。既往的研究发现^[63],由于缺乏GluR1亚基AMPA受体,导致HPC中的LTP存在异常,同时表现出记忆功能受损。连续多天的SD不仅会损害HPC的LTP,还会降低AMPA受体功能。具体表现为,在SD后AMPA亚基GluR1受体的表达水平下降。Gao等^[64]研究表明,术后SD会影响新物体实验和物体位置实验的认知指数,并检测到AMPA亚基GluR1受体在HPC的相对表达显著减少。Yang等^[65]研究表明,24 h的REM SD显著增加磷酸化的GluA1,导致细胞膜上的AMPA受体水平显著升高。但是,SD不会引起GluA1的整体表达增加。以上研究提示,在SD后会引起AMPA受体以及亚基在细胞表面和内部的表达水平发生变化。

NMDA受体可以促进记忆、学习以及LTP、LTD突触可塑性。同AMPA受体一样,也可以促进兴奋性突触的突触传递。研究表明^[66],在SD后,产生记忆障碍的生理机制之一可能是HPC中NMDA受体的表达改变。Tomita等^[67]研究表明,阻断果蝇的NMDA受体后,显著减少了果蝇的睡眠。McDermott等^[68]通过应用全细胞电压钳模式记录了远端树突局部的单个微型突触事件(single miniature synaptic events, mEPSCs),结果发现,72 h的SD降低了突触NMDA受体的mEPSCs电流幅度,同时增加了HPC的NMDA受体GluN1和GluN2A亚基在细胞内的表达比例,进而导致NMDA受体表面的表达水平减少以及CA1锥体细胞的NMDA/AMPA比值降低。此外,NMDA受体的GluN2A和GluN2B亚基同样在神经元突触可塑性中起到关键作用。Kopp等^[69]研究表明,4.5 h的SD可使突触激活的NMDA受体分子组成发生改变,小鼠HPC的GluN2A亚基蛋白水平升高,GluN2B亚基蛋白水平没有变化,但GluN2A/GluN2B比值显著增加。Xie等^[62]研究表明,与4 h SD的大鼠相比,8 h SD后大鼠NR2B亚基的表达水平显著增加。Zhang等^[70]研究表明,连续7 d

(8 h/d) 的SD会引起HPC神经元和星形胶质细胞GluN2A亚基表达的改变。Keloglan等^[71]研究表明, 48 h的SD会引起大鼠HPC的GluN2A和GluN2B亚基表达增加, 并且降低大鼠在Morris水迷宫测试中记忆表现, 导致空间记忆障碍, 故而在SD后同样可以导致NMDA受体以及亚基的表达水平发生变化。

睡眠影响记忆功能的一个重要假说是突触稳态假说^[72], 该假说认为睡眠会削弱兴奋性神经递质, 而清醒时会增强兴奋性神经递质。Vyazovskiy等^[73]研究表明, 在睡眠期间, 兴奋性神经递质的减少有助于LTP的诱导。睡眠增强的可能是兴奋性神经元之间的突触传递, 但对兴奋性神经元的突触连接强度没有影响^[74]。基于以上研究, 长时间和短时间的SD都会导致离子型Glu受体以及亚基的表达发生显著变化, 从而损害Glu受体的充分激活, 影响兴奋性神经递质突触功能, 进而影响记忆功能, 这可能是SD导致记忆功能障碍在突触水平上的生理机制。故而本文推测在SD后可以通过调节突触效能和Glu受体以及亚基的表达水平, 进而改善SD引起的记忆障碍。

3.2 睡眠剥夺对抑制性神经递质的影响

抑制性神经递质同样在睡眠和记忆功能中发挥着重要作用。其中, γ 氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)是中枢神经系统中主要的抑制性神经递质之一。随着突触后膜的GABA受体的激活, 大量的Cl⁻流入细胞, 导致细胞膜电位超极化, 引起神经元的抑制性效应。因此, 从GABA受体角度探究SD对抑制性传导的影响至关重要。多项研究表明^[75-77], GABA抑制性神经递质由睡眠动态调节, GABA通过调节神经元释放兴奋性神经递质(Glu、乙酰胆碱等), 在很大程度上抑制兴奋性神经元及其受体的活动, 从而可以增强NREM。Zhou等^[78]采用机械刺激的方法剥夺果蝇一晚的睡眠并记录其睡眠反弹情况, 结果发现, 果蝇在短期的急性SD后, 可以通过增加GABA的表达水平, 恢复其睡眠。Kamal等^[79]研究表明, 连续5 d (12 h/d) SD后, 大鼠前额叶皮质和丘脑中的Glu浓度显著升高, GABA浓度显著降低。SD可能会扰乱特定GABA受体(如配体门控离子通道复合体GABA-A亚型受体和G蛋白偶联的GABA-B亚型受体)的表达^[80]。Owoyele等^[81]研究表明, 72 h的REM SD损害了大鼠在Morris水迷宫和Y迷宫的任务表现, 其生理机制可能是REM

SD后引起GABA-A亚型受体的表达增加, 进而影响大鼠对空间记忆和工作记忆的获取和巩固, 但72 h的REM SD并没有影响GABA-B亚型受体的表达。Gulyácssy等^[82]研究表明, 8 h TSD后引起大鼠的GABA-B亚型受体的表达增加。即使是给与16 h的恢复睡眠, GABA-B亚型受体的表达也不能恢复到对照组的水平。以上结果提示, 在SD导致GABA受体及其亚基在细胞表面和内部的表达水平发生变化。

根据GABA在突触之间传递方式的不同, 可以分为时相抑制(phasic inhibition)电流和紧张性抑制(tonic inhibition)电流, 前者作用于突触内, 通过突触前膜释放GABA激活突触后和突触周围膜内不同GABA亚基受体, 后者作用于突触外, 由突触后膜扩散到整个细胞外空间的GABA介导^[83]。Konduru等^[84]研究表明, 连续5 d (4 h/d) SD, 降低了GABA能紧张性抑制电流的幅值, 但不影响时相抑制电流。Wu等^[61]研究表明, 在觉醒状态下, HPC的 $\alpha 5$ -GABA-A型受体表达增加, 并且CA1锥体神经元中由 $\alpha 5$ -GABA-A型受体介导的紧张性抑制增加; 研究还发现, 小鼠在清醒状态下, CA1中神经元的LTP高于睡眠状态下。Dell'Aquila等^[85]强调, 除了 $\alpha 5$ -GABA-A受体, 6-GABA-A受体的表达水平也会受到SD的影响, 表明通过抑制GABA的相关受体会降低诱导兴奋性LTP的阈值, 并增加锥体神经元中兴奋性LTP的积累, 从而可以促进记忆功能。

突触的兴奋和抑制保持平衡有助于睡眠、记忆功能、神经可塑性和特定神经元回路功能。SD后细胞膜上AMPA受体表达水平增加, 从而破坏兴奋性神经元上GABA和Glu受体之间的平衡, 造成相关神经递质受体表达减少, 影响突触之间的信息传递。记忆功能的实现需要GABA和Glu受体之间保持平衡, 然而无论多长时间的SD都会影响兴奋性和抑制性神经递质的突触传递, 导致LTP发生变化, 最终对记忆功能产生负面影响。因此, 探究兴奋性和抑制性神经递质在睡眠和SD期间的分子机制, 对于理解SD如何影响记忆功能非常重要。

3.3 睡眠剥夺对CREB/BDNF信号的影响

研究表明^[86], 在睡眠期间, CaMKII、环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cyclic AMP-responsive element binding protein, CREB)和BDNF这一信号通路得到增强。CREB主要是Ca²⁺在CaMKII下游发挥基因表达调节信号的作用, 是一种对突触可

塑性和记忆至关重要的转录因子。CaMKII是兴奋性突触中含量最丰富的蛋白质，也是一种 Ca^{2+} 激活酶，对于突触的可塑性、睡眠和记忆至关重要^[87]。Hendricks等^[88]通过果蝇的研究，观察到CREB的表达水平与睡眠时间呈负相关。CREB是一种重要转录因子，参与了对睡眠的调节。一些转录因子受到CREB影响的基因可能会是促进觉醒的基因，但这些基因到目前为止还没有被发现。Luo等^[89]研究表明，睡眠可以增强CREB磷酸化，这与CREB信号转导和睡眠调节之间的密切关系是一致的。Misrani等^[90]研究表明，24 h的SD会引起小鼠的磷酸化CREB显著减少，并且随着睡眠时间的减少，CaMKII的表达也显著减少。Wong等^[91]研究表明，与对照组小鼠相比，5 h的SD也可以导致磷酸化CREB显著降低。此外，Tang等^[24]研究表明，慢性SD显著降低了与记忆相关的CaMKII和CREB的蛋白质表达。Li等^[92]研究表明，连续21 d (18 h/d)的SD导致CREB表达减少，并通过高尔基体染色发现HPC的DG区树突棘密度显著减少。

Ca^{2+} 是一种重要的第二信使，可以通过CaMKII触发CREB的磷酸化，进一步激活与记忆功能相关的下游信号通路（如BDNF）。BDNF是一种重要的神经营养因子，可以促进神经元和突触的生长和分化，调节突触可塑性，参与记忆的形

成。研究表明^[93]，SD与BDNF表达水平降低密切相关，当BDNF表达水平降低时，突触可塑性受到损伤，从而引起记忆障碍。Siddalingappa等^[94]研究表明，连续21 d (18 h/d)的SD导致大鼠的空间记忆受损，并且SD组大鼠BDNF的表达水平与对照组相比显著降低。Arvin等^[95]研究发现，21 d的SD在引起记忆障碍、增加焦虑和抑郁样行为的同时，还导致BDNF的表达水平降低。Ma等^[96]研究表明，6 h的SD会导致小鼠恐惧记忆受损，可能是因为钙蛋白酶激活导致酪氨酸受体激酶（tyrosine receptor kinase, TrkB）降解增加，从而降低了BDNF信号的效率；而通过激活BDNF/TrkB信号通路则能够改善SD引起的记忆缺陷。Tai等^[97]研究表明，连续2个月（8 h/d）的SD可通过下调HPC中BDNF和CaMKII的表达对LTP产生负面影响。BDNF下调可能导致神经发生和突触可塑性受损，从而导致记忆障碍。可见，CREB是促进神经元突触和树突棘再生的蛋白质因子，BDNF可以通过促进神经元生长和发育来增强突触可塑性（图1）。短时间或者长时间的SD都可以通过下调CREB/BDNF信号表达，通过影响这些相关信号通路，SD可能会改变参与突触可塑性的转录因子的活性和基因的表达，减弱突触可塑性，影响记忆的形成和存储，最终导致记忆功能缺陷。

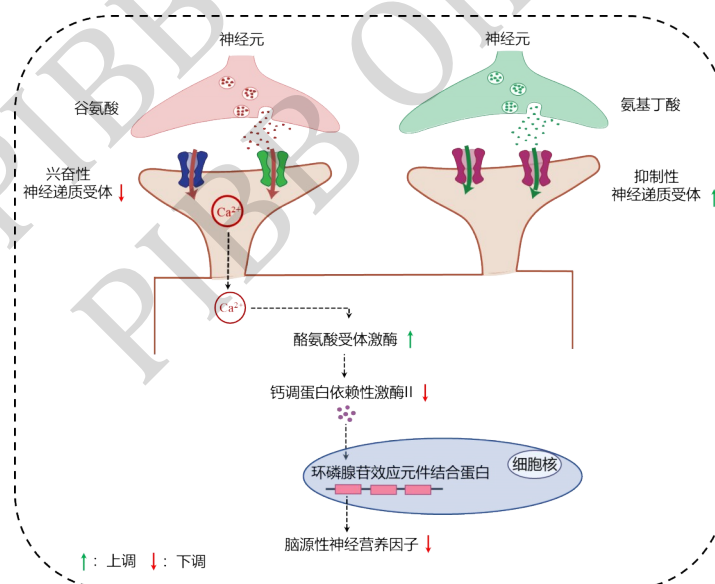


Fig. 1 Influence of sleep deprivation on cyclic AMP-responsive element binding protein / brain-derived neurotrophic factor signalling

图1 睡眠剥夺对环磷腺苷效应元件结合蛋白/脑源性神经营养因子信号的影响

4 总结与展望

生命体 1/3 的时间是在睡眠中度过的, 剩余 2/3 时间中, 生理、心理功能和表现也与睡眠密切相关。因此, 了解 SD 对人类生理和心理健康的影响非常重要。本文首先基于行为学研究综述了 SD 对动物模型记忆功能的影响, 并进一步从突触可塑性、兴奋性神经递质、抑制性神经递质和下游信号通路等方面探讨了 SD 对记忆功能的影响, 期望有助于更深入地探究 SD 影响记忆功能的生理机制, 能够为发展相关措施改善 SD 对人类的记忆功能引起的缺陷提供参考。SD 可以对相关突触蛋白信号表达和突触下游 CREB/BDNF 信号通路进行调节, 影响兴奋性和抑制性神经递质受体的表达水平, 改变相关脑区的突触结构, 影响突触可塑性, 破坏突触兴奋和抑制的平衡, 最终表现在行为学水平上。

在 SD 后进行睡眠恢复有可能可以逆转 SD 对认知功能造成的损害, 但 SD 引起一些分子后果是长期存在的。Vyazovskiy 等^[98] 强调, 在 SD 后的睡眠通常会增加, 睡眠恢复时间取决于 SD 造成的负面影响的程度。Konakanchi 等^[2] 对雄性大鼠进行 21 d (18 h/d) 的 SD 后, 允许 SD 模型大鼠恢复睡眠 5 d 和 21 d, 并分析了大鼠 CA3 神经元的树突状树枝化和空间记忆功能的变化。结果发现, 在 21 d 的 SD 后, 大鼠 HPC 的 CA3 神经元树突状树枝化减少, 空间记忆受损。尽管恢复睡眠 5 d 或 21 d 后所有参数均有改善, 但也未达到正常睡眠组的参数。Guindalini 等^[99] 研究表明, 对大鼠进行 96 h 的 SD 引起的分子变化在睡眠反弹后 24 h 并不能逆转其带来的所有影响。以上研究表明, SD 对身心健康的影响是巨大而深远的, 需要迫切关注。

最后, 在近十年的研究中, 关于 SD 对人类的记忆能力、健康和情绪的影响的研究激增。但仍存在局限性。短时间的 SD 似乎会激活神经元的活性, 而长时间的 SD 则会引起相关生理机制的损伤效应, 因此, SD 的持续时间可能在神经发生的调节中发挥关键作用。SD 引起认知功能障碍可能与相关基因表达变化有关。然而, 需要进一步的研究来证明这一点。在研究 SD 对个体认知能力影响时, 由于 SD 会对人类的正常健康存在负面影响, 无法对大量样本的健康人类进行 SD。更重要的是, SD 可以发生在各个年龄阶段、环境条件的多变性、个体差异的多样化以及大脑之间信息交流的复杂性, 都为研究增加了难度。此外, 对 SD 范式的研

究也不够复杂, SD 引起的持续睡眠碎片、慢性的睡眠障碍和睡眠紊乱, 以及 SD 后睡眠恢复等如何对认知功能和学习记忆产生影响, 都需要进一步系统的研究。同时, 由于导致 SD 的原因是多样化的, 包括个人和社会因素, 还需要进一步探索可以减轻 SD 影响的途径, 加强人类对睡眠不足和睡眠紊乱的不利影响的抵御能力。

参考文献

- [1] Kayser K C, Puig V A, Estepp J R. Predicting and mitigating fatigue effects due to sleep deprivation: a review. *Front Neurosci*, 2022, **16**: 930280
- [2] Konakanchi S, Raavi V, Ml H K, *et al*. Effect of chronic sleep deprivation and sleep recovery on hippocampal CA3 neurons, spatial memory and anxiety-like behavior in rats. *Neurobiol Learn Mem*, 2022, **187**: 107559
- [3] Creery J D, Brang D J, Arndt J D, *et al*. Electrophysiological markers of memory consolidation in the human brain when memories are reactivated during sleep. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(44): e2123430119
- [4] Diao H, Li Y, Sun W, *et al*. REM sleep deprivation induced by the modified multi-platform method has detrimental effects on memory: a systematic review and meta-analysis. *Behav Brain Res*, 2023, **454**: 114652
- [5] Jenkins J G, Dallenbach K M. Obliviscence during sleep and waking. *Am J Psychol*, 1924, **35**(4): 605
- [6] Kandel E R, Dudai Y, Mayford M R. The molecular and systems biology of memory. *Cell*, 2014, **157**(1): 163-186
- [7] Morris G, Singer M T. Sleep deprivation: the context of consciousness. *J Nerv Ment Dis*, 1966, **143**(4): 291-304
- [8] Damsgaard L, Janbek J, Laursen T M, *et al*. Sleep disorders and incident dementia: a nationwide observational cohort study. *Alzheimers Dement*, 2022, **18**(S11): e063813
- [9] Yan F X, Lin J L, Lin J H, *et al*. Altered dynamic brain activity and its association with memory decline after night shift-related sleep deprivation in nurses. *J Clin Nurs*, 2023, **32**(13/14): 3852-3862
- [10] Whitney P, Kurinec C A, Hinson J M. Temporary amnesia from sleep loss: a framework for understanding consequences of sleep deprivation. *Front Neurosci*, 2023, **17**: 1134757
- [11] Newbury C R, Crowley R, Rastle K, *et al*. Sleep deprivation and memory: Meta-analytic reviews of studies on sleep deprivation before and after learning. *Psychol Bull*, 2021, **147**(11): 1215-1240
- [12] Kim J H, Ahn J H, Min C Y, *et al*. Association between sleep quality and subjective cognitive decline: evidence from a community health survey. *Sleep Med*, 2021, **83**: 123-131
- [13] 克里格·迈尔, 罗斯·托马斯, 德门特·威廉, 等. 睡眠医学理论与实践. 张秀华, 韩芳, 张悦, 等, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 13-23, 51-76
- Kryger M H, Roth T, Dement W C, *et al*. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Amsterdam : Elsevier Inc., 2005//Zhang X

- H, HanF, ZhangY, et al. Translate. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 13-23, 51-76
- [14] Colavito V, Fabene P F, Grassi-Zucconi G, et al. Experimental sleep deprivation as a tool to test memory deficits in rodents. *Front Syst Neurosci*, 2013, **7**: 106
- [15] Torabi Z, Rezaie M, Aramvash A, et al. Interaction of lithium and sleep deprivation on memory performance and anxiety-like behavior in male Wistar rats. *Behav Brain Res*, 2022, **428**: 113890
- [16] Ahmed O G, Mahmoud G S, Samy S S, et al. The protective effect of melatonin on chronic paradoxical sleep deprivation induced metabolic and memory deficit in rats. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 2023, **15**(3): 56-74
- [17] Gao S, Tang Y Y, Jiang L, et al. H₂S attenuates sleep deprivation-induced cognitive impairment by reducing excessive autophagy via hippocampal sirt-1 in WISTAR RATS. *Neurochem Res*, 2021, **46**(8): 1941-1952
- [18] Turan I, Sayan Ozacmak H, Ozacmak V H, et al. The effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonist (exenatide) on memory impairment, and anxiety- and depression-like behavior induced by REM sleep deprivation. *Brain Res Bull*, 2021, **174**: 194-202
- [19] Xu X, Zheng P, Zhao H, et al. Effect of electroacupuncture at GV20 on sleep deprivation-induced depression-like behavior in mice. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, **2020**: 7481813
- [20] Girardeau G, Lopes-Dos-Santos V. Brain neural patterns and the memory function of sleep. *Science*, 2021, **374**(6567): 560-564
- [21] Griffin S M, Lehtinen M J, Meunier J, et al. Restorative effects of probiotics on memory impairment in sleep-deprived mice. *Nutr Neurosci*, 2023, **26**(3): 254-264
- [22] Heckman P R A, Kuhn F R, Meerlo P, et al. A brief period of sleep deprivation negatively impacts the acquisition, consolidation, and retrieval of object-location memories. *Neurobiol Learn Mem*, 2020, **175**: 107326
- [23] Sawangjit A, Harkotte M, Oyanedel C N, et al. Two distinct ways to form long-term object recognition memory during sleep and wakefulness. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(34): e2203165119
- [24] Tang H, Li K, Dou X, et al. The neuroprotective effect of osthole against chronic sleep deprivation (CSD) -induced memory impairment in rats. *Life Sci*, 2020, **263**: 118524
- [25] Zhang Z Q, Lu Y, Zhang H, et al. Enriched environment ameliorates fear memory impairments induced by sleep deprivation via inhibiting PIEZO1/calpain/autophagy signaling pathway in the basal forebrain. *CNS Neurosci Ther*, 2024, **30**(2): e14365
- [26] Puech C, Badran M, Barrow M B, et al. Solriamfetol improves chronic sleep fragmentation-induced increases in sleep propensity and ameliorates explicit memory in male mice. *Sleep*, 2023, **46**(5): zsad057
- [27] Bradley Ashley Gue O, Maria Clarice Nuqui V, Paul Mark Baco M. Bacopa monnieri supplementation increases learning and short-term memory retention of sleep-deprived *Drosophila melanogaster*. *J Appl Pharm Sci*, 2020, **10**(12): 104-110
- [28] Huang S, Piao C, Beuschel C B, et al. A brain-wide form of presynaptic active zone plasticity orchestrates resilience to brain aging in *Drosophila*. *PLoS Biol*, 2022, **20**(12): e3001730
- [29] Poe A, Zhu L, McClanahan P, et al. Developmental emergence of sleep rhythms enables long-term memory capabilities in *Drosophila*. *bioRxiv*, 2022. DOI:10.1101/2022.02.03.479025
- [30] Reid M J, Omlin X, Espie C A, et al. The effect of sleep continuity disruption on multimodal emotion processing and regulation: a laboratory-based, randomised, controlled experiment in good sleepers. *J Sleep Res*, 2023, **32**(1): e13634
- [31] Hennecke E, Lange D, Steenbergen F, et al. Adverse interaction effects of chronic and acute sleep deficits on spatial working memory but not on verbal working memory or declarative memory. *J Sleep Res*, 2021, **30**(4): e13225
- [32] Zhang L, Shao Y, Jin X, et al. Decreased effective connectivity between insula and anterior cingulate cortex during a working memory task after prolonged sleep deprivation. *Behav Brain Res*, 2021, **409**: 113263
- [33] Kim T, Kim S, Kang J, et al. The common effects of sleep deprivation on human long-term memory and cognitive control processes. *Front Neurosci*, 2022, **16**: 883848
- [34] Ke P, Zheng C, Liu F, et al. Relationship between circadian genes and memory impairment caused by sleep deprivation. *PeerJ*, 2022, **10**: e13165
- [35] Ozathaley A, Kou Z, Ma Y, et al. NLRP3 upregulation related to sleep deprivation-induced memory and emotional behavior changes in TRPV1^{-/-} mice. *Behav Brain Res*, 2023, **440**: 114255
- [36] Tan S, Gao H, Sun J, et al. CD33/TREM2 signaling mediates sleep deprivation-induced memory impairment by regulating microglial phagocytosis. *NeuroMolecular Med*, 2023, **25**(2): 255-271
- [37] Zhu H, Wang C, Cheng Y, et al. Brassica rapa L. (Tibetan turnip) prevents sleep-deprivation induced cognitive deficits via the inhibition of neuroinflammation and mitochondrial depolarization. *Food Funct*, 2022, **13**(20): 10610-10622
- [38] Roach S T, Ford M C, Simhambhatla V, et al. Sleep deprivation, sleep fragmentation, and social jet lag increase temperature preference in *Drosophila*. *Front Neurosci*, 2023, **17**: 1175478
- [39] Melnattur K, Kirszenblat L, Morgan E, et al. A conserved role for sleep in supporting Spatial Learning in *Drosophila*. *Sleep*, 2021, **44**(3): zsaa197
- [40] Li R R, Yan J, Chen H, et al. Sleep deprivation impairs learning-induced increase in hippocampal sharp wave ripples and associated spike dynamics during recovery sleep. *Cereb Cortex*, 2022, **32**(4): 824-838
- [41] Gisabella B, Scammell T, Bandaru S S, et al. Regulation of hippocampal dendritic spines following sleep deprivation. *J Comp Neurol*, 2020, **528**(3): 380-388
- [42] Murakoshi H, Yasuda R. Postsynaptic signaling during plasticity of dendritic spines. *Trends Neurosci*, 2012, **35**(2): 135-143
- [43] Havekes R, Park A J, Tudor J C, et al. Sleep deprivation causes memory deficits by negatively impacting neuronal connectivity in hippocampal area CA1. *Elife*, 2016, **5**: e13424

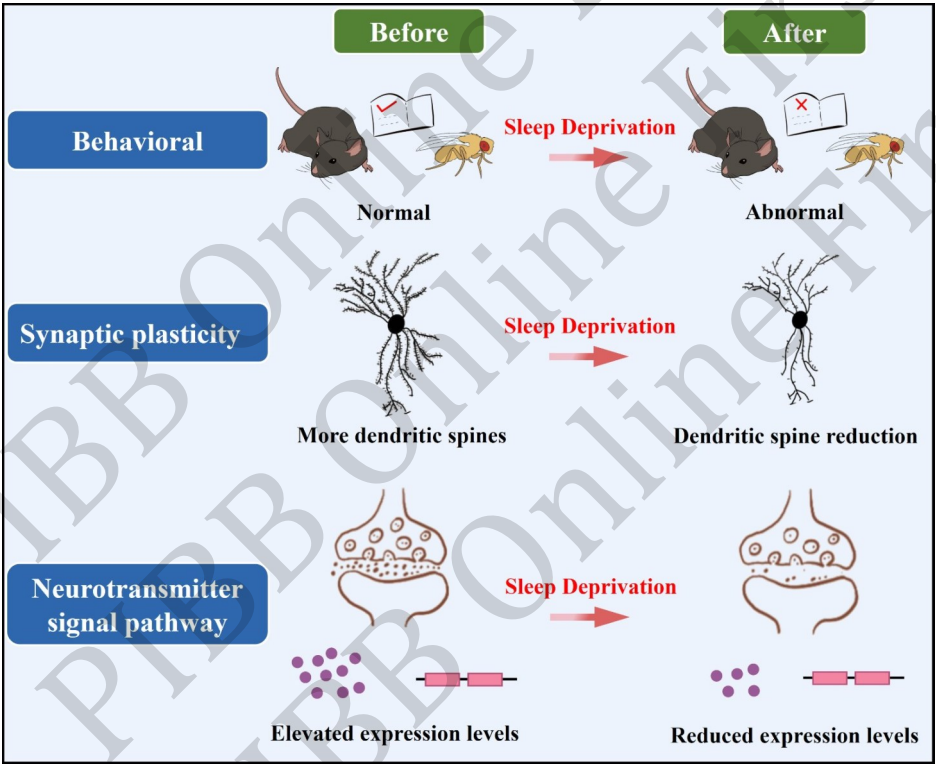
- [44] Giri S, Ranjan A, Kumar A, *et al.* Rapid eye movement sleep deprivation impairs neuronal plasticity and reduces hippocampal neuronal arborization in male albino rats: Noradrenaline is involved in the process. *J Neurosci Res*, 2021, **99**(7): 1815-1834
- [45] Sala C, Cambianica I, Rossi F. Molecular mechanisms of dendritic spine development and maintenance. *Acta Neurobiol Exp*, 2008, **68**(2): 289-304
- [46] Bolsius Y G, Meerlo P, Kas M J, *et al.* Sleep deprivation reduces the density of individual spine subtypes in a branch-specific fashion in CA1 neurons. *J Sleep Res*, 2022, **31**(1): e13438
- [47] Gao C, Cao Y, He M, *et al.* SAG treatment ameliorates memory impairment related to sleep loss by upregulating synaptic plasticity in adolescent mice. *Behav Brain Res*, 2023, **450**: 114468
- [48] Zheng X, Wang R, Ma B, *et al.* rTMS reduces spatial learning and memory deficits induced by sleep deprivation possibly via suppressing the expression of kynurenine 3-monooxygenase in rats. *Behav Brain Res*, 2024, **456**: 114704
- [49] Weiss J T, Donlea J M. Sleep deprivation results in diverse patterns of synaptic scaling across the *Drosophila* mushroom bodies. *Curr Biol*, 2021, **31**(15): 3248-3261.e3
- [50] Zhao Y, Huang B, Yu Y, *et al.* Exercise to prevent the negative effects of sleep deprivation: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, 2023, **155**: 105433
- [51] Romey-Pereira R, Pavlides C. Distinct modulatory effects of sleep on the maintenance of hippocampal and medial prefrontal cortex LTP. *Eur J Neurosci*, 2004, **20**(12): 3453-3462
- [52] Jiao Q, Dong X, Guo C, *et al.* Effects of sleep deprivation of various durations on novelty-related object recognition memory and object location memory in mice. *Behav Brain Res*, 2022, **418**: 113621
- [53] Iaccarino G, Ciccarelli M, Sorriento D, *et al.* Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta2-adrenergic receptor overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system. *Circ Res*, 2005, **97**(11): 1182-1189
- [54] Farsi Z, Walde M, Klementowicz A E, *et al.* Single synapse glutamate imaging reveals multiple levels of release mode regulation in mammalian synapses. *iScience*, 2021, **24**(1): 101909
- [55] Jones C E, Chau A Q, Olson R J, *et al.* Early life sleep disruption alters glutamate and dendritic spines in prefrontal cortex and impairs cognitive flexibility in prairie voles. *Curr Res Neurobiol*, 2021, **2**: 100020
- [56] Sinakevitch-Pean I, Geffard M, Plotnikova S I. Localization of glutamate in the nervous system of *Drosophila melanogaster*: immunocytochemical study. *Zh Evol Biokhim Fiziol*, 2001, **37**(1): 64-68
- [57] Zimmerman J E, Chan M T, Lenz O T, *et al.* Glutamate is a wake-active neurotransmitter in *drosophila melanogaster*. *Sleep*, 2017, **40**(2): zsw046
- [58] Antonelli M, Reinke A, Bakas S, *et al.* The medical segmentation decathlon. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 4128
- [59] Lu H J, Lv J. B-adrenergic receptor activity in the hippocampal dentate gyrus participates in spatial learning and memory impairment in sleep-deprived rats. *Exp Neurobiol*, 2021, **30**(2): 144-154
- [60] Zhu J, Chen C, Li Z, *et al.* Overexpression of *Sirt6* ameliorates sleep deprivation induced-cognitive impairment by modulating glutamatergic neuron function. *Neural Regen Res*, 2023, **18**(11): 2449-2458
- [61] Wu K, Han W, Lu W. Sleep and wake cycles dynamically modulate hippocampal inhibitory synaptic plasticity. *PLoS Biol*, 2022, **20**(11): e3001812
- [62] Xie M, Yan J, He C, *et al.* Short-term sleep deprivation impairs spatial working memory and modulates expression levels of ionotropic glutamate receptor subunits in hippocampus. *Behav Brain Res*, 2015, 286: 64-70
- [63] Sanderson D J, Gray A, Simon A, *et al.* Deletion of glutamate receptor-A (GluR-A) AMPA receptor subunits impairs one-trial spatial memory. *Behav Neurosci*, 2007, **121**(3): 559-569
- [64] Gao J, Zhao L, Li D, *et al.* Enriched environment ameliorates postsurgery sleep deprivation-induced cognitive impairments through the AMPA receptor GluA1 subunit. *Brain Behav*, 2023, **13**(6): e2992
- [65] Yang H, Xie J, Mu W, *et al.* Tea polyphenols protect learning and memory in sleep-deprived mice by promoting AMPA receptor internalization. *Neuroreport*, 2020, **31**(12): 857-864
- [66] Longordo F, Kopp C, Mishina M, *et al.* NR2A at CA1 synapses is obligatory for the susceptibility of hippocampal plasticity to sleep loss. *J Neurosci*, 2009, **29**(28): 9026-9041
- [67] Tomita J, Ueno T, Mitsuyoshi M, *et al.* The NMDA receptor promotes sleep in the fruit fly, *drosophila melanogaster*. *PLoS One*, 2015, **10**(5): e0128101
- [68] McDermott C M, Hardy M N, Bazan N G, *et al.* Sleep deprivation-induced alterations in excitatory synaptic transmission in the CA1 region of the rat hippocampus. *J Physiol*, 2006, **570**(pt 3): 553-565
- [69] Kopp C, Longordo F, Nicholson J R, *et al.* Insufficient sleep reversibly alters bidirectional synaptic plasticity and NMDA receptor function. *J Neurosci*, 2006, **26**(48): 12456-12465
- [70] Zhang W, Chen X, Du Z, *et al.* Knockdown of astrocytic Grin2a exacerbated sleep deprivation-induced cognitive impairments and elevation of amyloid-beta. *Sleep Med*, 2022, **100**: 280-290
- [71] Keloglan S M, Sahin L, Cevik O S. Chronic caffeine consumption improves the acute sleep deprivation-induced spatial memory impairment while altering N-methyl-D-aspartate receptor subunit expression in male rats. *Int J Dev Neurosci*, 2022, **82**(7): 596-605
- [72] Tononi G, Cirelli C. Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 2014, **81**(1): 12-34
- [73] Vyazovskiy V V, Cirelli C, Pfister-Genskow M, *et al.* Molecular and electrophysiological evidence for net synaptic potentiation in wake and depression in sleep. *Nat Neurosci*, 2008, **11**(2): 200-208
- [74] Cary B A, Turrigiano G G. Stability of neocortical synapses across sleep and wake states during the critical period in rats. *Elife*, 2021, **10**: e66304
- [75] Eban-Rothschild A, Appelbaum L, de Lecea L. Neuronal

- mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive. *Neuropsychopharmacology*, 2018, **43**(5): 937-952
- [76] Moldavan M, Cravetchi O, Allen C N. Diurnal properties of tonic and synaptic GABA_A receptor-mediated currents in suprachiasmatic nucleus neurons. *J Neurophysiol*, 2021, **126**(2): 637-652
- [77] Wu K, Han W, Tian Q, *et al.* Activity- and sleep-dependent regulation of tonic inhibition by Shisa7. *Cell Rep*, 2021, **34**(12): 108899
- [78] Zhou J, He L, Liu M, *et al.* Sleep loss impairs intestinal stem cell function and gut homeostasis through the modulation of the GABA signalling pathway in *Drosophila*. *Cell Prolif*, 2023, **56**(9): e13437
- [79] Kamal S M. Pharmacological modulation of brain levels of glutamate and GABA in rats exposed to total sleep deprivation. *J Exp Pharmacol*, 2010, **2**: 65-71
- [80] Bishir M, Bhat A, Essa M M, *et al.* Sleep deprivation and neurological disorders. *Biomed Res Int*, 2020, **2020**: 5764017
- [81] Owoyele B V, Enaworu I I, Bayo-Olugbami A A, *et al.* Rapid eye movement sleep deprivation impairs hippocampus-dependent spatial memory: involvement of GABAergic receptors. *J Afr Assoc Physiol Sci*, 2018, **6**(1): 38-45
- [82] Gulyássi P, Todorov-Völgyi K, Tóth V, *et al.* The effect of sleep deprivation and subsequent recovery period on the synaptic proteome of rat cerebral cortex. *Mol Neurobiol*, 2022, **59**(2): 1301-1319
- [83] Davenport C M, Rajappa R, Katchan L, *et al.* Relocation of an extrasynaptic GABAA receptor to inhibitory synapses freezes excitatory synaptic strength and preserves memory. *Neuron*, 2021, **109**(1): 123-134.e4
- [84] Konduru S S, Pan Y Z, Wallace E, *et al.* Sleep deprivation exacerbates seizures and diminishes GABAergic tonic inhibition. *Ann Neurol*, 2021, **90**(5): 840-844
- [85] Dell'Aquila J T, Soti V. Sleep deprivation: a risk for epileptic seizures. *Sleep Sci*, 2022, **15**(2): 245-249
- [86] Vecsey C G, Baillie G S, Jaganath D, *et al.* Sleep deprivation impairs cAMP signalling in the hippocampus. *Nature*, 2009, **461** (7267): 1122-1125
- [87] Yasuda R, Hayashi Y, Hell J W. CaMKII: a central molecular organizer of synaptic plasticity, learning and memory. *Nat Rev Neurosci*, 2022, **23**: 666-682
- [88] Hendricks J C, Williams J A, Panckeri K, *et al.* A non-circadian role for cAMP signaling and CREB activity in *Drosophila* rest homeostasis. *Nat Neurosci*, 2001, **4**(11): 1108-1115
- [89] Luo J, Phan T X, Yang Y, *et al.* Increases in cAMP, MAPK activity, and CREB phosphorylation during REM sleep: implications for REM sleep and memory consolidation. *J Neurosci*, 2013, **33**(15): 6460-6468
- [90] Misrani A, Tabassum S, Wang M, *et al.* Citalopram prevents sleep-deprivation-induced reduction in CaMKII-CREB-BDNF signaling in mouse prefrontal cortex. *Brain Res Bull*, 2020, **155**: 11-18
- [91] Wong L W, Tann J Y, Ibanez C F, *et al.* The p75 neurotrophin receptor is an essential mediator of impairments in hippocampal-dependent associative plasticity and memory induced by sleep deprivation. *J Neurosci*, 2019, **39**(28): 5452-5465
- [92] Li Z R, Liu D G, Xie S, *et al.* Sleep deprivation leads to further impairment of hippocampal synaptic plasticity by suppressing melatonin secretion in the pineal gland of chronically unpredictable stress rats. *Eur J Pharmacol*, 2022, **930**: 175149
- [93] Pei W, Meng F, Deng Q, *et al.* Electroacupuncture promotes the survival and synaptic plasticity of hippocampal neurons and improvement of sleep deprivation-induced spatial memory impairment. *CNS Neurosci Ther*, 2021, **27**(12): 1472-1482
- [94] Siddalingappa M K, Vittalrao A M, Kamalkishore M K, *et al.* Evaluation of cognition enhancing activities of telmisartan, nimodipine and their combination in REM sleep deprived wistar rats. *Ind J Pharm Edu Res*, 2023, **57**(3s): s610-s619
- [95] Arvin P, Ghafouri S, Bavarsad K, *et al.* Therapeutic effects of growth hormone in a rat model of total sleep deprivation: evaluating behavioral, hormonal, biochemical and electrophysiological parameters. *Behav Brain Res*, 2023, **438**: 114190
- [96] Ma T, Feng L, Wei S N, *et al.* Antisense oligonucleotides targeting basal forebrain ATXN2 enhances spatial memory and ameliorates sleep deprivation-induced fear memory impairment in mice. *Brain Behav*, 2023, **13**(6): e3013
- [97] Tai F, Wang C, Deng X, *et al.* Treadmill exercise ameliorates chronic REM sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and cognitive impairment in C57BL/6J mice. *Brain Res Bull*, 2020, **164**: 198-207
- [98] Vyazovskiy V V. Sleep, recovery, and metaregulation: explaining the benefits of sleep. *Nat Sci Sleep*, 2015, **7**: 171-184
- [99] Guindalini C, Andersen M L, Alvarenga T, *et al.* To what extent is sleep rebound effective in reversing the effects of paradoxical sleep deprivation on gene expression in the brain?. *Behav Brain Res*, 2009, **201**(1): 53-58

Effects of Sleep Deprivation on Memory Function and Synaptic Plasticity*

ALan^{1,2,3,4)}, LI Shuang-Yan^{1,2,3,4)**}, XU Gui-Zhi^{1,2,3,4)}, WANG Long-Long^{1,3,4)}, ZHENG Wei-Ran^{1,2,3,4)}
(¹⁾State key Laboratory of Reliability and Intelligence of Electrical equipment jointly built by the Provincial Department of Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;
²⁾School of Life Science and Health Engineering, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;
³⁾Hebei key Laboratory of electromagnetic Field and Electrical Appliance Reliability, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China;
⁴⁾Tianjin key Laboratory of Bioelectrotechnics and Intelligent Health, Hebei University of Technology, Tianjin 300130, China)

Graphical abstract



Abstract Sleep deprivation (SD) not only directly affects an individual's work efficiency but also negatively impacts various cognitive functions such as memory, attention, and learning as fatigue increases. Over the past few decades, numerous researchers have conducted lots of studies on the effects of SD on cognition, particularly memory. In this paper, we first review the effects of SD on memory function based on behavioral studies. Then, we further elaborate on recent advances in the physiological mechanisms of SD, including synaptic plasticity in structure and function, levels of excitatory and inhibitory neurotransmitters, and the expression of related synaptic protein signals. It has been observed that SD modulates the expression of synaptic protein signals and downstream signaling pathways by influencing changes in synaptic activities (such as dendritic spine density, synaptic connectivity strength, and the balance of excitatory and inhibitory synapses), ultimately affecting behavior. This review aims to provide insights into the research progress on the effects of SD on memory and its underlying mechanisms, providing a reference for future studies on sleep function and related mechanisms, as well as the

development of strategies to mitigate memory deficits caused by SD.

Key words sleep deprivation, memory function, synaptic plasticity, excitatory neurotransmitters, inhibitory neurotransmitters

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0016

* The work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (5150704) and the Introduction of Overseas Students in Hebei Province (C20200315).

** Corresponding author.

Tel: 86-22-60202460, E-mail: lishuangyan@hebut.edu.cn

Received: January 10, 2024 Accepted: July 8, 2024