



睡眠剥夺促进阿尔茨海默病病理进程的分子机制*

严思茹^{1,2)} 蔡明扬^{1,2)} 孙雅焯^{1,2)} 霍清¹⁾ 戴雪伶^{1,2)**}⁽¹⁾ 北京联合大学生物化学工程学院食品与医药系, 北京 100023;⁽²⁾ 北京联合大学生物活性物质与功能食品北京市重点实验室, 北京 100023)

摘要 睡眠剥夺 (sleep deprivation, SD) 指由于环境或自身原因导致的睡眠时间不足, 是睡眠障碍的一种常见表现形式。近年来研究表明, SD 不仅影响个体认知功能, 还与阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的病理进程密切相关。AD 患者中睡眠障碍的发生率较高, 而 SD 也被认为是 AD 发生和进展的危险因素之一。SD 通过多种分子与细胞机制促进 AD 的病理进展, 其不仅破坏睡眠-觉醒周期与昼夜节律, 还导致脑内 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 的沉积; 同时, SD 还可促进 tau 蛋白的异常磷酸化, 加剧神经纤维缠结的形成。此外, SD 能够激活神经胶质细胞, 如影响小胶质细胞和星形胶质细胞的吞噬活性, 引发神经炎症反应, 释放多种炎症细胞因子, 进一步损害神经元功能。此外, SD 还损害突触可塑性, 影响突触相关蛋白的表达, 并降低脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 水平, 进一步加重认知功能障碍与 AD 的神经退行性病变。最后, 本文探讨了针对 SD 的多种干预策略, 如褪黑素调节昼夜节律、食欲素受体拮抗剂改善睡眠质量、生酮饮食促进神经修复等在 AD 防治中的潜在应用价值, 为开发基于睡眠调节的 AD 治疗新靶点提供了理论依据。

关键词 睡眠剥夺, 阿尔茨海默病, β 淀粉样蛋白, tau 蛋白, 神经炎症, 突触可塑性

中图分类号 Q42

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0251

CSTR: 32369.14.pibb.20250251

睡眠剥夺 (sleep deprivation, SD) 是指有意或无意地减少睡眠时间, 导致睡眠不足的状态, 它通常是由睡眠障碍、工作需求 (例如夜班) 和学习压力导致的。这种现象在现代社会中日益普遍, SD 不仅会引起疲劳和困倦, 还可能导致焦虑、抑郁及其他神经精神疾病^[1]。值得注意的是, SD 常与更广泛的“睡眠障碍”概念紧密关联。睡眠障碍是指包括失眠、睡眠不足、睡眠-觉醒周期的碎片化、夜间长时间觉醒和白天过度嗜睡、睡眠呼吸暂停、快速眼动睡眠行为异常等病理状态^[2]。这些状态常伴随昼夜节律振幅降低、相位延迟以及褪黑激素分泌提前等改变, 这些变化可能是神经退行性变的早期表现, 甚至早于 AD 的临床发作^[3]。SD 特指因人为 (如工作压力、生活方式) 或病理因素 (如失眠患者难以入睡、睡眠呼吸暂停患者因呼吸中断反复觉醒) 导致的睡眠时间不足或质量下降, 是睡眠障碍的一种常见表现形式。因此, SD 本身不是疾病诊断, 而是睡眠障碍或其他外界因素引发的一种生理状态。

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是

一种以认知功能逐渐衰退为特征的神经退行性疾病, 临床表现包括记忆障碍、行为障碍、认知障碍, 具体表现如记忆力下降、视觉空间技能及定向能力受损、性格和社交互动的变化^[4]。其核心病理特征包括 β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein, A β) 的沉积和 tau 蛋白的过度磷酸化, 这些病理变化导致神经毒性、认知和记忆功能受损^[5]。

近年来, SD 与 AD 之间的关系引起了广泛关注^[6-8]。流行病学证据表明, 睡眠障碍在老龄化人口中普遍发生, 并且可能是 AD 的风险因素和早期征兆^[9]。本文综述了近年来 SD 与 AD 的病理关联, 阐释了 SD 与昼夜节律及睡眠-觉醒周期的关系, 重点探讨了 SD 对脑内 A β 水平、tau 蛋白磷酸化、神经胶质细胞、突触可塑性、神经炎症以及神经营养因子等方面的影响。

* 北京市自然科学基金 (6164030), 国家自然科学基金 (11975048) 和北京联合大学教改项目 (JY2023Y008) 资助。

** 通讯联系人。

Tel: 010-52072057, E-mail: xueling@bnu.edu.cn

收稿日期: 2025-05-21, 接受日期: 2025-07-29

1 睡眠-觉醒周期与食欲素系统

调节睡眠的两个关键驱动因素是生物昼夜节律(生物钟)和睡眠-觉醒稳态。昼夜节律作为内在计时系统,决定了一天中睡眠倾向的时间;而睡眠-觉醒稳态则反映了随着觉醒时间延长而累积的“睡眠压力”。这两者紧密协调,共同维持规律的睡眠-觉醒周期。一旦昼夜节律被打乱或睡眠-觉醒稳态被严重干扰,就可能导致错误折叠和聚集蛋白质的异常积累,引起睡眠-觉醒周期的紊乱,进而增加AD等神经退行性疾病的风险^[10]。大量纵向研究表明,睡眠不足或存在睡眠障碍会显著增加个体患AD的风险,而失眠、睡眠呼吸暂停和碎片化睡眠等睡眠模式紊乱,不仅是AD病理的危险因素,也是其早期临床迹象^[11]。

睡眠-觉醒周期对大脑内环境稳态具有深刻影响。研究表明,在正常的睡眠-觉醒周期中,小鼠间质液(interstitial fluid, ISF)和人类脑脊液(cerebro-spinal fluid, CSF)的可溶性A β 和tau在觉醒时增加,在睡眠时减少^[12-13]。这表明了睡眠状态在清除这些潜在病理蛋白质中的关键作用。而SD会严重破坏这一自然的清除节律:一方面,SD直接导致ISF和CSF中可溶性A β 和tau水平升高。研究表明,急性SD可使人类CSF中可溶性A β 增加25%~30%,小鼠ISF中可溶性tau增加约100%^[14-15]。另一方面,SD会降低昼夜节律蛋白芳香烃受体核转运蛋白样蛋白1(brain and muscle arnt-like protein 1, BMAL1)表达,使昼夜节律失衡。研究表明,在SD模型大鼠中,SD诱导BMAL1的异常表达,激活小胶质细胞,并引起神经炎症和神经损伤^[16]。因此,睡眠-觉醒周期在调节大脑内环境稳态中发挥重要作用,SD通过破坏这一周期,影响A β 和tau的产生和清除,最终可能增加其浓度。深入理解睡眠-觉醒周期的生理功能及其被SD破坏的后果,对于认识其对神经系统健康的影响具有重要意义。

食欲素能神经元是大脑中关键的促觉醒神经元,其分泌的神经肽食欲素A/B或称下丘脑分泌素1/2(orexin-A/B, OXA/OXB),通过结合广泛分布在大脑中的下丘脑分泌素受体1(orexin receptor 1, OX1R)和下丘脑分泌素受体2(orexin receptor 2, OX2R),在维持觉醒、尤其在具有挑战性的环境或条件下挑战保持觉醒中尤为重要^[17-18]。食欲素系统通过提升觉醒水平、维持觉醒状态,直接影响睡

眠-觉醒周期。值得注意的是,食欲素系统的异常并非AD特有的初始病理基础,但它构成了连接睡眠-觉醒周期紊乱与AD病理进展的重要桥梁。研究表明,无论是对动物模型进行特定干预,还是对细胞进行处理,都可能观察到食欲素系统相关分子(如tau、p-tau、食欲素A、腺苷A1受体(adenosine A1 receptor, A1R))表达水平的变化^[18-19]。动物实验表明,缺乏食欲素的淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)/早老素1(presenilin 1, PS1)小鼠大脑中A β 数量减少,睡眠时间增加^[20]。这些结果表明,某些生理或病理状态可能反过来干扰食欲素系统的稳态。升高的食欲素可能会加剧觉醒状态,导致睡眠-觉醒周期紊乱,诱发睡眠障碍,增加A β 、tau水平^[21]。基于此机制,目前已开发出阻断其受体的食欲素受体拮抗剂,用于干预睡眠障碍、改善睡眠质量^[12]。这从治疗角度印证了维持食欲素系统稳态,进而稳定睡眠-觉醒周期,是一个重要的生理和潜在的干预途径。

2 SD与AD的相关性研究

AD是全球最常见的神经退行性疾病之一,其患病率随老龄化加剧持续攀升,中国65岁以上人群患病率为3.21%^[1, 22]。AD整个病程可长达30年,从无症状的脑内病理积累到认知功能全面衰退,造成巨大社会经济负担^[23]。目前临床治疗以延缓症状为主,尚无根治手段。值得注意的是,AD患者普遍存在睡眠障碍。流行病学数据显示,25%~66%的AD患者伴发睡眠障碍(如失眠、昼夜节律紊乱),且其快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠时长显著短于健康人群^[24-25]。研究显示,老年群体因深度睡眠(slow-wave sleep, SWS)期间频繁醒来导致的睡眠结构和深度改变^[26],显著增加中风、高血压及AD等退行性疾病的发病风险。

睡眠作为哺乳动物的核心生理过程,约占生命周期的1/3,通过降低外界刺激反应性及意识调控,对机体生长发育、记忆巩固等关键生理过程起重要调控作用^[27]。然而现代社会正面临严峻的睡眠健康危机,其核心矛盾主要集中于普遍性SD与老年特异性睡眠障碍,SD会诱发并加重睡眠障碍,睡眠障碍会伴随SD。

近年来的研究表明,AD患者睡眠障碍的核心机制与SD引发的神经炎症及A β 清除受阻密切相

关^[28]。SD作为核心表征，主要呈现两种病理形态——急性SD（连续16~18 h无睡眠或大幅缩减睡眠时间，持续1~2 d^[29]）和慢性SD（持续数周至数月的睡眠质/量双重缺陷），二者通过损害认知功能、降低工作效率、诱发心理疾病等机制形成多维度健康威胁。进一步研究发现，SD与AD的关联呈现双向性：一方面，SD通过促进A β 沉积、tau蛋白异常磷酸化加速AD病理进程；另一方面，AD患者因下丘脑功能受损、神经炎症加剧等因素进一步破坏睡眠稳态，形成恶性循环^[30-31]。AD特

征性的认知衰退进程与睡眠障碍形成恶性循环，使老年睡眠干预不仅关乎睡眠健康本身，更是预防神经退行性疾病的关键。因此，解析SD与AD的相互作用机制，可为靶向干预提供关键理论依据。

3 SD通过多机制协同促进AD发生发展进程

近年来研究表明，SD通过干扰A β /tau代谢、激活神经胶质细胞、改变突触可塑性、诱导神经炎症、干扰神经营养因子水平等机制，加速了AD的发生发展（图1）。

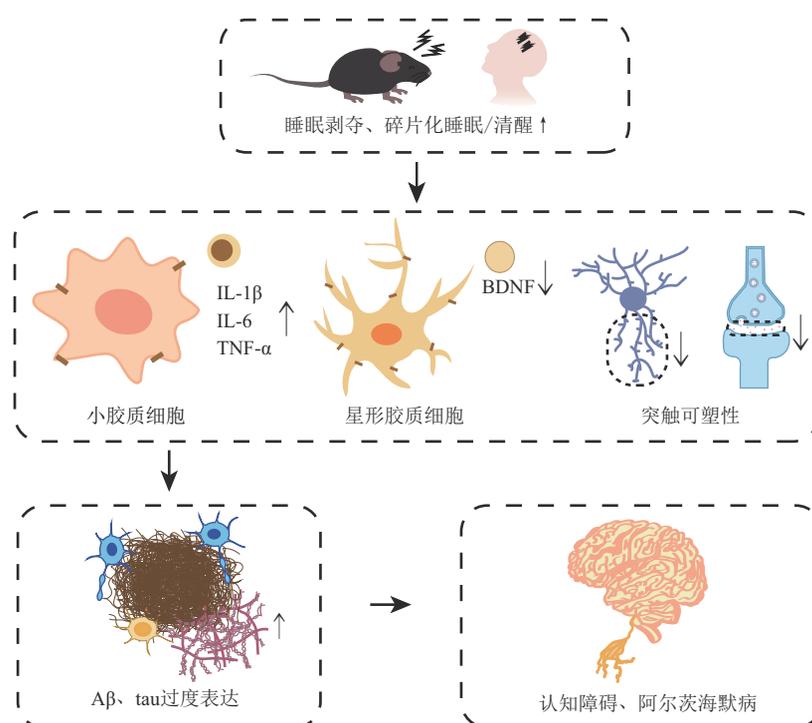


Fig. 1 The pathological mechanism by which sleep deprivation influences Alzheimer's disease

图1 睡眠剥夺影响阿尔茨海默病的病理机制

3.1 SD促进A β 沉积、tau积累

AD的核心病理特征包括A β 沉积和tau蛋白异常磷酸化。A β 由APP经 β 分泌酶（beta-site APP cleaving enzyme 1, BACE1）和 γ 分泌酶切割产生，其异常聚集形成细胞外老年斑^[32]；而tau蛋白作为微管稳定蛋白，过度磷酸化后形成神经原纤维缠结（neurofibrillary tangles, NFTs），导致神经元功能丧失^[33]。

尽管流行病学研究对长期职业性SD与AD的直接因果关系仍存争议^[34]，但实验证据表明，SD通过多机制协同作用显著加剧AD病理进程。动物

实验发现，慢性SD会显著增加小鼠脑内A β 的含量，并加速tau蛋白在神经网络中的扩散速度^[35]。同时，AD患者由于脑内A β 和tau的积累，容易出现睡眠片段化、REM睡眠减少等问题，进一步加重睡眠障碍，形成恶性循环^[6]。研究表明，小鼠ISF中的A β 水平在觉醒时升高，在睡眠时下降，慢性SD显著增加A β 的形成^[36]。同时，A β 的积累也会导致睡眠不足和SD，并可能导致学习和记忆等认知功能下降。动物实验表明，慢性SD模型小鼠出现A β 蛋白变化、磷酸化tau蛋白水平升高和认知功能受损，皮层和海马中老年斑增多^[36]。值得

注意的是, 此类物理干预构造慢性SD动物模型(如多平台水环境法)的方法常伴随显著的应激反应, 可能混杂了SD本身对AD病理的影响, 未来研究需更好地控制应激变量或开发更自然的睡眠干扰模型。临床研究表明, 20名健康成人经过一整夜的SD后, 右侧海马/下丘脑A β 负荷增加5%^[37]。然而, 该研究样本量小, 且正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)检测到的A β 负荷增加幅度(5%)的临床意义及其与长期AD风险的确切关联仍需更大规模、长期随访研究验证。根据蛋白质水解加工的研究, A β 是APP代谢的正常产物, 在神经元以及其他细胞类型中高水平产生^[38]。AD动物模型APP/PS1小鼠在REM SD后, A β 沉积明显增加, 空间学习记忆能力下降^[39]。临床研究表明, 8名健康成人经过36 h SD后, 非磷酸化tau升高30%~50%, 表明神经元活动增加促进tau释放^[40]。但该研究样本量小($n=8$), 且仅检测了非磷酸化tau在CSF中的升高, 未评估磷酸化tau变化或更关键的病理性tau(如寡聚体)水平, 难以直接关联到AD相关的tau病理进程。过度磷酸化的tau蛋白会在神经元细胞内积累, 形成NFTs^[41]。睡眠对认知至关重要, 而SD促进A β 沉积和tau积累, 导致学习和记忆等认知功能下降, 并增加AD的风险^[42]。

此外, SD显著增强BACE1的活性, BACE1活性的增加通过调节与A β 和tau蛋白相关的代谢过程促进了这些蛋白质的聚集, 从而加速了AD的进展^[43]。因此, 其潜在机制可能与通过上调BACE1通路增加A β 产生, 并破坏大脑及外周A β 转运, 影响A β 清除过程有关。急性SD会增加小鼠ISF和人类CSF中的tau水平, 而慢性SD会加速神经网络中tau聚集物的扩散^[44]。因此, 无论急性或慢性SD是否与认知能力下降有关, SD都会影响A β 和tau的代谢过程, 增加A β 和tau蛋白的聚集, 从而增加AD的风险。

3.2 SD激活神经胶质细胞

神经胶质细胞包括星形胶质细胞、小胶质细胞和少突胶质细胞等, 对神经元起支持、保护、营养和绝缘等作用。神经胶质细胞长期以来一直与AD的进展有关, 最近的研究结果也表明它们在调节睡眠稳态方面起关键作用^[45]。

小胶质细胞是中枢神经系统(central nervous system, CNS)中的常驻免疫细胞^[46], 当受到AD病理因素的影响时, 小胶质细胞迅速被激活并吞噬

死亡细胞的碎屑。在AD的初期, 小胶质细胞可以吞噬A β , 但在长期AD的影响下, 其吞噬能力减弱, A β 过度沉积, 进一步刺激神经胶质细胞活化, 导致炎症反应。据报道, 小胶质细胞可能表现出形态和mRNA/蛋白质水平的变化, 表明其响应急性或慢性SD被激活。动物实验表明, 使用6个月大的APP/PS1小鼠作为AD模型, 并对其进行SD处理, 研究发现REM睡眠障碍可能会激活APP/PS1小鼠的小胶质细胞, 这些活化的小胶质细胞可能会释放炎性细胞因子并吞噬神经元突触, 但清除A β 斑块的能力下降^[47]。这表明小胶质细胞在AD中可能具有双向关系, 小胶质细胞通过吞噬A β 斑块或其他神经毒性物质来发挥保护作用, 从而阻止AD的进展, 但过度激活的小胶质细胞在AD中是有害的。研究表明, 睡眠不足会影响小胶质细胞形态、吞噬作用和A β 清除, 慢性而非急性SD会增加小鼠额叶皮层突触结构的小胶质细胞吞噬作用, 而无神经炎症^[48]。此外, 睡眠-觉醒周期的紊乱会降低小胶质细胞A β 的清除率^[49]。在AD中, 与慢性睡眠障碍相关的突触结构的增强, 小胶质细胞吞噬作用可能会加剧。

星形胶质细胞是脑内数量最多、功能最复杂的胶质细胞, 它在脑损伤时可以增生, 形成胶质瘢痕填补缺损。星形胶质细胞在清除A β 和tau中起关键作用, 其参与A β 的跨细胞转运, 并通过低密度脂蛋白受体相关蛋白调节细胞降解和A β 酶降解^[50]。急性和慢性SD后, 星形胶质细胞的吞噬活性比正常睡眠和觉醒时增加。星形胶质细胞的激活还可引起多种炎症因子的产生, 并启动下游有害级联反应, 加重神经细胞的损伤。

像所有其他胶质细胞一样, 少突胶质细胞为神经元提供支持作用, 此外其主要功能是形成髓磷脂, 髓磷脂为负责快速神经传导的轴突提供电绝缘^[51]。少突胶质细胞损伤修复障碍导致的髓磷脂破坏可能是A β 和tau病理出现之前AD早期阶段变化的起始步骤^[52]。对AD大脑的尸检分析显示, 脑白质中存在化学变化, 发现总蛋白和髓磷脂相关蛋白及胆固醇的数量显著减少, 表明髓磷脂丢失, 而在非痴呆症患者中没有观察到这种变化^[45]。研究发现, SD可以抑制与髓鞘形成有关基因的表达, 并可能对少突胶质细胞前体产生不利影响, 另一方面, 睡眠可能通过促进参与髓鞘形成和维持的基因的表达来促进髓鞘形成^[53]。动物实验表明, 大鼠经过21 d的慢性SD后, 海马中少突胶质细胞的数

量减少,增加了焦虑,并损害了空间记忆^[54]。因此,将神经胶质细胞与SD建立联系,对于深入了解AD与SD之间的复杂关系具有重要意义。

3.3 SD诱发神经炎症

神经炎症是AD和其他慢性神经退行性疾病的突出特征,可导致细胞和分子变化、外周免疫细胞的募集、一些细胞内信号通路的诱导以及大脑中炎症介质的释放,所有这些因素都可能导致AD患者的神经元功能障碍或死亡^[55]。SD可持续激活炎症反应,在SD相关的代谢性及神经退行性疾病的发病机制中起关键作用。影响人类和实验动物睡眠的细胞因子包括白介素(interleukin, IL)-1 α 、IL-6等促炎因子,肿瘤坏死因子 β (tumor necrosis factor β , TNF- β)、IL-4等抗炎因子和巨噬细胞炎症蛋白(MIP-1 β)^[56-57]。

既往研究表明,SD可显著增加脑内IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、诱导型一氧化氮合酶和一氧化氮(NO)的表达^[58]。进一步研究发现,SD增加脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)水平,炎症上游标志物的激活,包括激活炎症TLR4/NF- κ B信号通路,导致NF- κ B等下游介质的激活,这种激活增加了促炎细胞因子如TNF- α 、IL-1 β 和IL-6的产生和mRNA表达^[58]。在临床试验中,即使是实验性睡眠持续时间操纵也会导致炎症成分的增加。研究发现,经历24 h急性SD的个体会诱导炎症和内分泌功能的全身性改变^[59]。值得注意的是,不同研究中SD诱导的炎症因子变化存在不一致性,这可能与SD持续时间、强度、受试者基线状态及检测方法的差异有关,表明神经炎症反应在SD-AD关联中可能存在个体化阈值或动态变化特征。因此,SD诱导的A β 积累可能涉及脑和血浆炎症反应,参与AD的发病和进展,而神经炎症的激活将SD和AD联系起来,通过抑制SD可减轻神经炎症从而缓解AD。

3.4 SD降低突触可塑性

突触可塑性是指神经元连接响应各种神经元扰动的适应性强度,与学习和记忆的细胞机制有关。在细胞水平上,部分由于长时程增强(long-term potentiation, LTP)降低和长时程抑制(long-term depression, LTD)增强导致突触可塑性失调是AD记忆缺陷的基础。据报道,在AD中,高摩尔浓度的A β 通过抑制LTP和增强LTD来损害突触可塑性,在健康条件下,低摩尔浓度的可溶性A β 寡聚

体促进LTP^[60]。研究表明,突触星形胶质细胞促进树突棘的发育和成熟,并调节突触可塑性,长期SD后突触前标记蛋白和突触后密度蛋白的表达水平显著降低,所以SD可能通过干扰LTP影响记忆巩固,抑制海马星形胶质细胞调节来降低树突状脊柱密度,从而影响正常的海马功能^[61]。动物实验表明,慢性SD通过加速AD病理的发展、降低海马突触后密度蛋白95(postsynaptic density protein 95, PSD95)的表达和加剧海马LTP抑制,加剧了APP/PS1小鼠的认知缺陷^[62]。同时,慢性SD还通过下调PSD95水平、增加A β 沉积和激活小胶质细胞来损害野生型小鼠的认知功能和突触可塑性^[62]。动物实验表明,短暂的睡眠不足会改变海马体和新皮层中主要神经元的认知和突触结构^[63]。

实验证据表明,SD可能进一步加剧AD患者的突触丢失并损害神经元信号转导。但在健康大脑中,SD对突触可塑性的影响(如LTP/LTD)是否可逆,以及这种可逆性在AD早期是否保留,现有研究对此探讨不足。当神经元放电增加(觉醒时),大脑会释放更多的A β ,由于睡眠可以降低在觉醒时发生的突触增强后的突触强度,所以SD可能会导致神经元过度兴奋。由此发现长时间觉醒可能导致A β 增加和淀粉样斑块的形成。因此,改善SD引起的突触可塑性损伤可能缓解AD的神经病理过程,连续的睡眠可以减轻与年龄相关的认知能力下降和A β 肽聚集,从而减少AD的发生率。

3.5 SD影响神经营养因子水平

神经营养因子(neurotrophins, NTs)是神经元生长与存活所必需的蛋白质分子,可与特定细胞膜受体结合以启动信号通路并控制过程,在发育中的和成年哺乳动物大脑中的CNS和周围神经系统(peripheral nervous system, PNS)中都有广泛表达,并具有促进神经元分化和存活、调节神经免疫功能和增强突触可塑性等功能。在哺乳动物中,四种主要的神经营养因子包括神经生长因子(nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、神经营养因子(neurotrophin, NT)3、NT4和NT5^[64]。神经胶质细胞系衍生的神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)具有与前4种不同的结构,但具有与NTs相似的功能。研究表明,在AD动物模型和患者中都观察到神经营养因子抑制细胞死亡,促进神经元增殖和成熟,发挥保护作用,然而神经营养因子及其受体的异常调节

会导致神经退行性病变, 而靶向调控这些受体信号通路可改善AD中受损神经元的突触生长和功能恢复^[65]。

BDNF是CNS中最丰富的NTs, 其通过诱导神经元形态变化参与记忆巩固和学习, 而其他神经营养因子的报道相对较少。BDNF由神经所支配的组织和星形胶质细胞产生, 参与大脑区域多个神经元的调节, 其神经营养功能与大脑中的各种生理功能有关, 特别是突触可塑性、记忆和睡眠方面^[66-67]。多项研究表明, SD会减少NTs的产生, 从而导致认知障碍, 加剧患AD风险。临床研究发现, 81名受试者经过24 h SD后, 受试者的*BDNF*、*GDNF*、*NT3* mRNA表达降低, *NT4* mRNA无明显变化, 而血清BDNF蛋白浓度无明显变化, *GDNF*蛋白仅在无反应者中降低, *NT3*、*NT4*蛋白浓度增加^[68], 表明急性睡眠不足从转录水平影响NTs的产生。这些看似矛盾的结果(mRNA下降但部分蛋白质不变或增加)突显了NTs调控的复杂性, 该研究SD持

续时间较短也可能不足以使蛋白质产生明显变化, 且排除了不成熟的NT形式, 从而限制了全面的分析。通过对C57BL/6小鼠进行SD模型构建, 发现SD上调miR-155-5p, 抑制BDNF表达, 激活NF- κ B信号通路, 释放炎症因子, 促进海马神经元凋亡, 导致认知功能障碍^[69], 但并未讨论miR-155-5p通过BDNF影响SD小鼠认知功能的具体机制。此外, 通过对APP/PS1小鼠进行3周运动干预, BDNF/sAPP α 协同上调, A β 下降, 认知功能得到显著改善, 但并未涉及APP酶解途径的直接证据^[70]。这些研究均指出了SD与NTs的关联性, 但对具体分子路径缺乏深入的机制探讨, 这也是未来需要重点突破的方向。因此, 将SD、NTs与AD联系起来, 对探讨AD发病机制具有重要意义。表1整合了SD影响AD的核心分子通路和实验证据, 涵盖从动物模型到临床研究的跨尺度验证, 为靶向睡眠调控的AD防治研究提供了机制框架与参考依据。

Table 1 Sleep deprivation-driven pathophysiological mechanisms and experimental evidence in Alzheimer's disease

表1 睡眠剥夺影响阿尔茨海默病病理的潜在机制与实验证据

机制分类	关键通路/分子	实验对象	剥夺时间	操作方式	主要发现	局限性	参考文献
睡眠-觉醒周期紊乱	BMAL1	SD大鼠	48 h	间歇性触觉刺激装置	SD降低BMAL1表达, 使昼夜节律失衡, 加速A β 斑块形成	未验证BMAL1在机制中的直接因果作用	[16]
	A β , tau	健康成人	整夜	腰椎导管监测	SD使CSF A β 、tau增加	样本量小; 未区分tau亚型	[14]
食欲素系统失调	OXA/A1R	5xFAD小鼠	21 d	脑注射A β 25-35	A β 25-35显著降低NREM睡眠, 增加觉醒时间, 上调脑组织tau/p-tau/食欲素A/A1R表达	未使用A1R拮抗剂在体内验证	[19]
A β 代谢失衡	A β , p-tau	APP/PS1小鼠, WT小鼠	60 d	多平台水环境法	SD增加老年斑沉积, 提升不溶性A β 水平	未检测其他磷酸化位点	[36]
	A β	APP/PS1小鼠	6 h	注射GHRH拮抗剂	SD增加ISF A β 水平	局部脑区干预, 未评估全脑效应	[39]
	A β	健康成人	整夜	医院监控觉醒状态	单次SD导致右侧海马/下丘脑A β 负荷增加5%	PET扫描无法区分可溶/不可溶A β	[37]
Tau病理加剧	tau, APOE4	APP/PS1: E3/E4小鼠	56 d	特殊笼子(白天6 h/30 s唤醒)	SD和APOE4协同加剧A β 沉积和tau扩散; 减少小胶质聚集	动物模型局限性	[71]
	tau	健康成人	36 h	腰椎导管监测	SD对tau磷酸化的影响具有位点特异性, 促进tau释放	样本量小 (n=8); 未检测全长tau	[40]

续表1

机制分类	关键通路/分子	实验对象	剥夺时间	操作方式	主要发现	局限性	参考文献
神经胶质激活	CD68/CD40/IRF7	APP/PS1小鼠	48 h	多平台水环境法	REM SD显著激活小胶质细胞, 清除A β 能力下降	未检测星形胶质细胞	[47]
	BDNF/AQP4/ GFAP	C57BL/6J小鼠	14 d	改良多平台法	SD导致长期记忆障碍, 星形胶质细胞功能障碍, BDNF/AQP4/ GFAP表达抑制	未排除皮质酮等应激因素干扰	[72]
神经炎症级联反应	NLRP3	C57BL/6小鼠	35 d	轻柔刺激法	SD激活小胶质细胞, NLRP3炎症小体增加, 介导神经元凋亡	缺乏动物认知行为学验证	[73]
	IL-6, CRP	健康成人	24 h	实验室活动记录仪监测	SD导致IL-6、CRP表达增加, 但IL-1 β 无显著变化	IL-1 β 可能需更长期剥夺; 未直接检测NF- κ B等分子通路	[59]
突触可塑性损伤	PSD95	APP/PS1小鼠	21 d	改良多平台法	SD降低PSD95表达水平, LTP抑制, 加剧认知障碍	未检测其他突触蛋白	[62]
神经营养因子抑制	BDNF/NF- κ B	C57BL/6小鼠	21 d	花盆法	SD降低BDNF水平, 诱导海马损伤并出现认知缺陷	未涉及昼夜节律调控机制	[69]
	PKA/CREB/BDNF, BMAL1	KM小鼠	28 d	自动化振动系统	SD降低BMAL1、PKA/CREB/BDNF通路蛋白表达, 引起海马依赖性识别记忆损伤	未检测长期记忆巩固	[74]
	BDNF、GDNF、NT3、NT4	健康成人	24 h	活动记录仪监测	BDNF、GDNF、NT3 mRNA表达降低, NT3、NT4蛋白浓度增加	受试者年龄受限仅18~35岁; 排除了不成熟的NT形式	[68]

AD: 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease); BMAL1: 芳香烃受体核转运蛋白样蛋白1 (brain and muscle arnt-like protein 1); A β : β 淀粉样蛋白 (amyloid β -protein); SD: 睡眠剥夺 (sleep deprivation); CSF: 脑脊液 (cerebro-spinal fluid); OXA: 食欲素A (orexin-A); OX1R: 下丘脑分泌素受体1 (orexin receptor 1); NREM: 非快速眼动睡眠 (non-rapid eye movement); APP: 淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP); PS1: 早老素1 (presenilin 1); ISF: 间质液 (interstitial fluid); GHRH: 生长激素释放激素 (growth hormone releasing hormone); PET: 正电子发射断层扫描 (positron emission tomography); APOE4: 载脂蛋白E4 (apolipoprotein E4); REM: 快速眼动睡眠 (rapid eye movement); CD68/40: 分化簇68/40 (cluster of differentiation 68/40); IRF7: 干扰素调节因子7 (interferon regulatory factor 7); BDNF: 脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor); AQP4: 水通道蛋白4 (aquaporin-4); GFAP: 胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein); NLRP3: NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3 (NLR family pyrin domain containing 3); IL-6/1 β : 白介素-6/1 β (interleukin-6/1 β); CRP: C反应蛋白 (C-reactive protein); NF- κ B: 核因子 κ B (nuclear factor κ B); PSD95: 突触后密度蛋白95 (postsynaptic density protein 95); LTP: 长期增强效应 (long-term potentiation); PKA: 蛋白激酶A (protein kinase A); CREB: 环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP response element-binding protein); GDNF: 胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor); NT3/4: 神经营养因子3/4 (neurotrophin-3/4)。

4 总结与展望

作为老年痴呆的主要类型, AD与SD的病理关联已逐步从现象描述转向机制解析。SD通过多种潜在机制增加了AD的风险, 这表明需要更多更

深入的研究来探究有效的睡眠障碍治疗方法, 以预防或延缓AD。本文综述了SD与AD发病机制的相关性, 重点介绍了SD通过多种机制加速AD进程, 为诊断及治疗AD提供了新思路。SD与AD之间的病理互作是神经退行性疾病领域的关键问题, 改善

睡眠质量可能是预防或延缓AD进展的重要途径之一^[75]。在近5年的研究中,关于SD和睡眠不足对神经退行性疾病的研究激增,如褪黑素(调节昼夜节律)有助于改善SD大鼠的认知障碍^[76],双重食欲素受体拮抗剂(阻断OXA)信号通路改善了AD小鼠、AD患者的睡眠质量^[77-78]。生酮饮食(增强BDNF和双皮质素来促进神经元修复)增强了SD小鼠的认知功能^[79],而运动(促进BDNF释放)则通过改善睡眠质量、延长睡眠时间缓解了睡眠障碍的症状^[80]。此外,运动干预和特定饮食模式(如地中海饮食)也被证明可通过改善神经炎症间接干预AD进程^[81],非侵入性光生物调节技术(如特定波长光照)则显示出通过调节睡眠-觉醒周期来干预AD的潜力^[82]。但现有研究仍存在局限性。当前SD动物模型难以精准模拟真实场景中睡眠碎片化与恢复的周期性特征,SD的持续时间也可能对神经调节发挥不同作用。此外,临床研究主要集中于短期SD对健康人群的影响,而长期、慢性睡眠障碍(如失眠、睡眠呼吸暂停)人群,特别是具有特定AD风险因素(如APOE ε4携带者、家族史等)的个体,其AD风险增加的机制研究相对匮乏且难以在动物模型中完全模拟。研究样本的个体差异,以及受限于伦理约束无法对健康人群进行长期SD,都为研究增加了挑战。未来还需进一步系统研究在动物模型中观察到的变化是否可以作为临床生物标志物并提供潜在的治疗靶点^[83],并开展针对高危人群的长期随访研究,以更深入地理解睡眠障碍在AD发生发展中的作用。通过深化研究,未来有望将睡眠稳态调节从流行病学关联转化为精准神经保护的方案,完成从机制研究到临床转化的证据闭环,阐明SD影响AD的关键分子机制,最终改善患者生活质量与减轻社会公共卫生负担。

参 考 文 献

- [1] Grandner M A, Alfonso-Miller P, Fernandez-Mendoza J, *et al.* Sleep: important considerations for the prevention of cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol*, 2016, **31**(5): 551-565
- [2] Picard K, Dolhan K, Watters J J, *et al.* Microglia and sleep disorders. *Adv Neurobiol*, 2024, **37**: 357-377
- [3] Rigat L, Ouk K, Kramer A, *et al.* Dysfunction of circadian and sleep rhythms in the early stages of Alzheimer's disease. *Acta Physiol(Oxf)*, 2023, **238**(2): e13970
- [4] Han Z, Yang X, Huang S. Sleep deprivation: a risk factor for the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Heliyon*, 2024, **10**(7): e28819
- [5] Delic V, Ratliff W A, Citron B A. Sleep deprivation, a link between post-traumatic stress disorder and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2021, **79**(4): 1443-1449
- [6] Fenton L, Isenberg A L, Aslanyan V, *et al.* Variability in objective sleep is associated with Alzheimer's pathology and cognition. *Brain Commun*, 2023, **5**(2): fcd031
- [7] Xiong X, Hu T, Yin Z, *et al.* Research advances in the study of sleep disorders, circadian rhythm disturbances and Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 944283
- [8] Yusuff A S. Exploring potential mechanisms of sleep disorders in Alzheimer's dementia: a scoping review. *Cureus*, 2025, **17**(1): e76859
- [9] Fauria K, Minguillon C, Knezevic I, *et al.* Exploring cognitive and biological correlates of sleep quality and their potential links with Alzheimer's disease (ALFASleep project): protocol for an observational study. *BMJ Open*, 2022, **12**(12): e067159
- [10] Logan R W, McClung C A. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan. *Nat Rev Neurosci*, 2019, **20**(1): 49-65
- [11] Khandayataray P, Murthy M K. Exploring the nexus: sleep disorders, circadian dysregulation, and Alzheimer's disease. *Neuroscience*, 2025, **574**: 21-41
- [12] McConnell B V, Deng Y, Lucey B P. Sleep and neurodegeneration: examining potential physiological mechanisms. *Curr Sleep Med Rep*, 2025, **11**(1): 1
- [13] Benedict C, Blennow K, Zetterberg H, *et al.* Effects of acute sleep loss on diurnal plasma dynamics of CNS health biomarkers in young men. *Neurology*, 2020, **94**(11): e1181-e1189
- [14] Holth J K, Fritsch S K, Wang C, *et al.* The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans. *Science*, 2019, **363**(6429): 880-884
- [15] Lucey B P, Hicks T J, McLeland J S, *et al.* Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics. *Ann Neurol*, 2018, **83**(1): 197-204
- [16] Liu H, Yang C, Wang X, *et al.* Propofol improves sleep deprivation-induced sleep structural and cognitive deficits *via* upregulating the BMAL1 expression and suppressing microglial M1 polarization. *CNS Neurosci Ther*, 2024, **30**(7): e14798
- [17] Sargin D. The role of the orexin system in stress response. *Neuropharmacology*, 2019, **154**: 68-78
- [18] Pizza F, Barateau L, Dauvilliers Y, *et al.* The orexin story, sleep and sleep disturbances. *J Sleep Res*, 2022, **31**(4): e13665
- [19] Liu Z, Wang F, Tang M, *et al.* Amyloid β and tau are involved in sleep disorder in Alzheimer's disease by orexin A and adenosine A₁ receptor. *Int J Mol Med*, 2019, **43**(1): 435-442
- [20] Dauvilliers Y. Hypocretin/orexin, sleep and Alzheimer's disease. *Front Neurol Neurosci*, 2021, **45**: 139-149
- [21] Liguori C. Orexin and Alzheimer's disease. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, **33**: 305-322
- [22] GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence

- in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*, 2022, **7**(2): e105-e125
- [23] Alzheimer's Association. 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2012, **8**(2): 131-168
- [24] Medic G, Wille M, Hemels M E. Short- and long-term health consequences of sleep disruption. *Nat Sci Sleep*, 2017, **9**: 151-161
- [25] Guarnieri B, Adorni F, Musicco M, *et al.* Prevalence of sleep disturbances in mild cognitive impairment and dementing disorders: a multicenter Italian clinical cross-sectional study on 431 patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012, **33**(1): 50-58
- [26] Gulia K K, Kumar V M. Sleep disorders in the elderly: a growing challenge. *Psychogeriatrics*, 2018, **18**(3): 155-165
- [27] Baranwal N, Yu P K, Siegel N S. Sleep physiology, pathophysiology, and sleep hygiene. *Prog Cardiovasc Dis*, 2023, **77**: 59-69
- [28] Ozben T, Ozben S. Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clin Biochem*, 2019, **72**: 87-89
- [29] Coleman J J, Robinson C K, Zarzaur B L, *et al.* To sleep, perchance to dream: acute and chronic sleep deprivation in acute care surgeons. *J Am Coll Surg*, 2019, **229**(2): 166-174
- [30] Wheelock M D, Strain J F, Mansfield P, *et al.* Brain network decoupling with increased serum neurofilament and reduced cognitive function in Alzheimer's disease. *Brain*, 2023, **146**(7): 2928-2943
- [31] Musiek E S, Holtzman D M. Mechanisms linking circadian clocks, sleep, and neurodegeneration. *Science*, 2016, **354**(6315): 1004-1008
- [32] Wang Z, Xu Q, Cai F, *et al.* BACE2, a conditional β -secretase, contributes to Alzheimer's disease pathogenesis. *JCI Insight*, 2019, **4**(1): e123431
- [33] Lv Y N, Cui Y, Zhang B, *et al.* Sleep deficiency promotes Alzheimer's disease development and progression. *Front Neurol*, 2022, **13**: 1053942
- [34] Thomas J, Overeem S, Claassen J A H R. Long-term occupational sleep loss and post-retirement cognitive decline or dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2019, **48**(1/2): 105-112
- [35] Zhao B, Liu P, Wei M, *et al.* Chronic sleep restriction induces A β accumulation by disrupting the balance of A β production and clearance in rats. *Neurochem Res*, 2019, **44**(4): 859-873
- [36] Liao F, Zhang T J, Mahan T E, *et al.* Effects of growth hormone-releasing hormone on sleep and brain interstitial fluid amyloid- β in an APP transgenic mouse model. *Brain Behav Immun*, 2015, **47**: 163-171
- [37] Shokri-Kojori E, Wang G J, Wiers C E, *et al.* β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2018, **115**(17): 4483-4488
- [38] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet*, 2021, **397**(10284): 1577-1590
- [39] Kang J E, Lim M M, Bateman R J, *et al.* Amyloid-beta dynamics are regulated by orexin and the sleep-wake cycle. *Science*, 2009, **326**(5955): 1005-1007
- [40] Barthélemy N R, Liu H, Lu W, *et al.* Sleep deprivation affects tau phosphorylation in human cerebrospinal fluid. *Ann Neurol*, 2020, **87**(5): 700-709
- [41] Brier M R, Gordon B, Friedrichsen K, *et al.* Tau and A β imaging, CSF measures, and cognition in Alzheimer's disease. *Sci Transl Med*, 2016, **8**(338): 338ra66
- [42] Pérez-Carbonell L, Iranzo A. Sleep-related changes prior to cognitive dysfunction. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, **23**(4): 177-183
- [43] Chen L, Huang J, Yang L, *et al.* Sleep deprivation accelerates the progression of Alzheimer's disease by influencing A β -related metabolism. *Neurosci Lett*, 2017, **650**: 146-152
- [44] Wang C, Holtzman D M. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: role of amyloid, tau, and other factors. *Neuropsychopharmacology*, 2020, **45**(1): 104-120
- [45] Sunkaria A, Bhardwaj S. Sleep disturbance and Alzheimer's disease: the glial connection. *Neurochem Res*, 2022, **47**(7): 1799-1815
- [46] Katsumoto A, Takeuchi H, Takahashi K, *et al.* Microglia in Alzheimer's disease: risk factors and inflammation. *Front Neurol*, 2018, **9**: 978
- [47] Liu S, Meng Y, Wang N, *et al.* Disturbance of REM sleep exacerbates microglial activation in APP/PS1 mice. *Neurobiol Learn Mem*, 2023, **200**: 107737
- [48] Bellesi M, de Vivo L, Chini M, *et al.* Sleep loss promotes astrocytic phagocytosis and microglial activation in mouse cerebral cortex. *J Neurosci*, 2017, **37**(21): 5263-5273
- [49] An H, Cho M H, Kim D H, *et al.* Orexin impairs the phagocytosis and degradation of amyloid- β fibrils by microglial cells. *J Alzheimers Dis*, 2017, **58**(1): 253-261
- [50] Xiao S Y, Liu Y J, Lu W, *et al.* Possible neuropathology of sleep disturbance linking to Alzheimer's disease: astrocytic and microglial roles. *Front Cell Neurosci*, 2022, **16**: 875138
- [51] Arancibia-Cárcamo I L, Ford M C, Cossell L, *et al.* Node of Ranvier length as a potential regulator of myelinated axon conduction speed. *eLife*, 2017, **6**: e23329
- [52] Cai Z, Xiao M. Oligodendrocytes and Alzheimer's disease. *Int J Neurosci*, 2016, **126**(2): 97-104
- [53] Bellesi M, Haswell J D, de Vivo L, *et al.* Myelin modifications after chronic sleep loss in adolescent mice. *Sleep*, 2018, **41**(5): zsy034
- [54] Konakanchi S, Raavi V, MI H K, *et al.* Impact of chronic sleep deprivation and sleep recovery on hippocampal oligodendrocytes, anxiety-like behavior, spatial learning and memory of rats. *Brain Res Bull*, 2023, **193**: 59-71
- [55] McGeer E G, McGeer P L. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy. *J Alzheimers Dis*, 2010, **19**(1): 355-361
- [56] Visallini T S, Parameswari R P. Retrospective case study on the evaluation of inflammatory markers, macrophage inhibitory protein-1 α and interferon- γ in sleep deprivation condition. *J Pharm Bioallied Sci*, 2024, **16**(Suppl 2): S1326-S1329

- [57] Jin R R, Cheung C N, Wong C H Y, *et al.* Sleep quality mediates the relationship between systemic inflammation and neurocognitive performance. *Brain Behav Immun Health*, 2023, **30**: 100634
- [58] Hurtado-Alvarado G, Pavón L, Castillo-García S A, *et al.* Sleep loss as a factor to induce cellular and molecular inflammatory variations. *Clin Dev Immunol*, 2013, **2013**: 801341
- [59] Thompson K I, Chau M, Lorenzetti M S, *et al.* Acute sleep deprivation disrupts emotion, cognition, inflammation, and Cortisol in young healthy adults. *Front Behav Neurosci*, 2022, **16**: 945661
- [60] Zhang T, Dolga A M, Eisel U L M, *et al.* Novel crosstalk mechanisms between GluA3 and Epac2 in synaptic plasticity and memory in Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2024, **191**: 106389
- [61] Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev*, 2006, **10**(1): 49-62
- [62] Wang C, Gao W R, Yin J, *et al.* Chronic sleep deprivation exacerbates cognitive and synaptic plasticity impairments in APP/PS1 transgenic mice. *Behav Brain Res*, 2021, **412**: 113400
- [63] Raven F, Vega Medina A, Schmidt K, *et al.* Brief sleep disruption alters synaptic structures among hippocampal and neocortical somatostatin-expressing interneurons. *Sleep*, 2025, **48**(6): zsaf064
- [64] Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4. *Handb Exp Pharmacol*, 2014, **220**: 3-15
- [65] Vilar M, Mira H. Regulation of neurogenesis by neurotrophins during adulthood: expected and unexpected roles. *Front Neurosci*, 2016, **10**: 26
- [66] Brigadski T, Leßmann V. The physiology of regulated BDNF release. *Cell Tissue Res*, 2020, **382**(1): 15-45
- [67] Schmitt K, Holsboer-Trachslers E, Eckert A. BDNF in sleep, insomnia, and sleep deprivation. *Ann Med*, 2016, **48**(1/2): 42-51
- [68] Sochal M, Ditmer M, Binienda A, *et al.* Interactions between neurotrophins, mood, and physical activity under the conditions of sleep deprivation. *Transl Psychiatry*, 2024, **14**(1): 158
- [69] Hou D, Zhong J, Hu Y, *et al.* The effect of miR-155-5p on long-term memory of sleep-deprived mice through the BDNF/NF- κ B pathway. *Acta Neurobiol Exp*, 2024, **84**(2): 203-217
- [70] Eggert S, Kins S, Endres K, *et al.* Brothers in arms: proBDNF/BDNF and sAPP α /A β -signaling and their common interplay with ADAM10, TrkB, p75NTR, sortilin, and sorLA in the progression of Alzheimer's disease. *Biol Chem*, 2022, **403**(1): 43-71
- [71] Wang C, Nambiar A, Strickland M R, *et al.* APOE- ϵ 4 synergizes with sleep disruption to accelerate A β deposition and A β -associated tau seeding and spreading. *J Clin Invest*, 2023, **133**(14): e169131
- [72] Kang J Y, Lee J S, Wang J H, *et al.* Sleep deprivation in adolescent mice impairs long-term memory till early adulthood via suppression of hippocampal astrocytes. *Sleep*, 2024, **47**(10): zsacl43
- [73] Fan K, Yang J, Gong W Y, *et al.* NLRP3 inflammasome activation mediates sleep deprivation-induced pyroptosis in mice. *PeerJ*, 2021, **9**: e11609
- [74] Li X, Zheng Q, Yu H, *et al.* BMAL1 rescued the hippocampus-dependent recognition memory induced by sleep deprivation. *Neuroscience*, 2025, **569**: 1-11
- [75] Kegyes-Brassai A C, Pierson-Bartel R, Bolla G, *et al.* Disruption of sleep macro- and microstructure in Alzheimer's disease: overlaps between neuropsychology, neurophysiology, and neuroimaging. *Geroscience*, 2025, **47**(3): 3647-3664
- [76] Yin C, Zhang M, Cheng L, *et al.* Melatonin modulates TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway to ameliorate cognitive impairment in sleep-deprived rats. *Front Pharmacol*, 2024, **15**: 1430599
- [77] Zhou M, Li Y. Effect of different doses of almorexant on learning and memory in 8-month-old APP/PS1 (AD) mice. *Peptides*, 2023, **167**: 171044
- [78] Carpi M, Mercuri N B, Liguori C. Orexin receptor antagonists for the prevention and treatment of Alzheimer's disease and associated sleep disorders. *Drugs*, 2024, **84**(11): 1365-1378
- [79] Yang Y, Wang X, Xiao A, *et al.* Ketogenic diet prevents chronic sleep deprivation-induced Alzheimer's disease by inhibiting iron dyshomeostasis and promoting repair via Sirt1/Nrf2 pathway. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 998292
- [80] Zhao Y, Dai Q, Li Y, *et al.* Exercise therapy in the application of sleep disorders. *Front Neurol*, 2024, **15**: 1324112
- [81] 单江晖, 储超扬, 陈是燊, 等. 不同干预手段改善神经炎症在治疗阿尔茨海默病中的效果分析. *生物化学与生物物理进展*, 2025, **52**(2): 310-333
- Shan J H, Chu C Y, Chen S Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(2): 310-333
- [82] 郭延光, 魏双红, 王韵乐, 等. 非侵入性光生物调节治疗技术在阿尔茨海默病中的应用. *生物化学与生物物理进展*, 2025, **52**(3): 654-668
- Guo Y G, Wei S H, Wang Y L, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2025, **52**(3): 654-668
- [83] Cankar N, Beschorner N, Tsopanidou A, *et al.* Sleep deprivation leads to non-adaptive alterations in sleep microarchitecture and amyloid- β accumulation in a murine Alzheimer model. *Cell Rep*, 2024, **43**(11): 114977

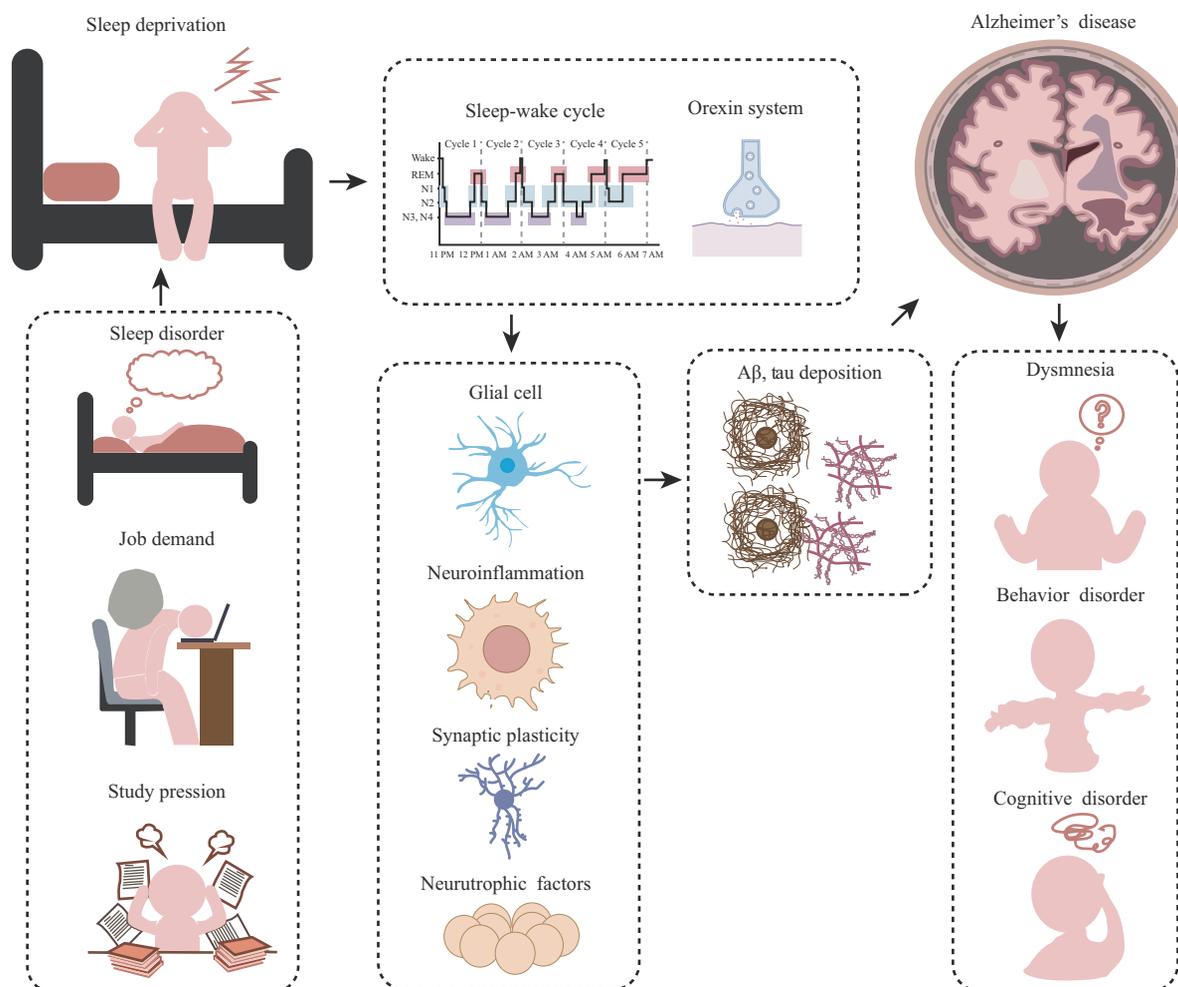
Molecular Mechanisms Underlying Sleep Deprivation–induced Acceleration of Alzheimer’s Disease Pathology*

YAN Si-Ru^{1,2)}, CAI Ming-Yang^{1,2)}, SUN Ya-Xuan^{1,2)}, HUO Qing¹⁾, DAI Xue-Ling^{1,2)}**

¹⁾Department of Food Science and Biomedicine, College of Biochemical Engineering, Beijing Union University, Beijing 100023, China;

²⁾Beijing Key Laboratory of Bioactive Substances and Functional Food, Beijing Union University, Beijing 100023, China)

Graphical abstract



* This work was supported by grants from Beijing Natural Science Foundation (6164030), The National Natural Science Foundation of China (11975048), and Education Reform Project of Beijing Union University (JY2023Y008).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-52072057, E-mail: xueling@buu.edu.cn

Received: May 21, 2025 Accepted: July 29, 2025

Abstract Sleep deprivation (SD) has emerged as a significant modifiable risk factor for Alzheimer's disease (AD), with mounting evidence demonstrating its multifaceted role in accelerating AD pathogenesis through diverse molecular, cellular, and systemic mechanisms. SD is refined within the broader spectrum of sleep-wake and circadian disruption, emphasizing that both acute total sleep loss and chronic sleep restriction destabilize the homeostatic and circadian processes governing glymphatic clearance of neurotoxic proteins. During normal sleep, concentrations of interstitial A β and tau fall as cerebrospinal fluid oscillations flush extracellular waste; SD abolishes this rhythm, causing overnight rises in soluble A β and tau species in rodent hippocampus and human CSF. Orexinergic neurons sustain arousal, and become hyperactive under SD, further delaying sleep onset and amplifying A β production. At the molecular level, SD disrupts A β homeostasis through multiple converging pathways, including enhanced production *via* beta-site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) upregulation, coupled with impaired clearance mechanisms involving the glymphatic system dysfunction and reduced A β -degrading enzymes (neprilysin and insulin-degrading enzyme). Cellular and histological analyses revealed that these proteinopathies are significantly exacerbated by SD-induced neuroinflammatory cascades characterized by microglial overactivation, astrocyte reactivity, and sustained elevation of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , TNF- α , IL-6) through NF- κ B signaling and NLRP3 inflammasome activation, creating a self-perpetuating cycle of neurotoxicity. The synaptic and neuronal consequences of chronic SD are particularly profound and potentially irreversible, featuring reduced expression of critical synaptic markers (PSD95, synaptophysin), impaired long-term potentiation (LTP), dendritic spine loss, and diminished neurotrophic support, especially brain-derived neurotrophic factor (BDNF) depletion, which collectively contribute to progressive cognitive decline and memory deficits. Mechanistic investigations identify three core pathways through which SD exerts its neurodegenerative effects: circadian rhythm disruption *via* BMAL1 suppression, orexin system hyperactivity leading to sustained wakefulness and metabolic stress, and oxidative stress accumulation through mitochondrial dysfunction and reactive oxygen species overproduction. The review critically evaluates promising therapeutic interventions including pharmacological approaches (melatonin, dual orexin receptor antagonists), metabolic strategies (ketogenic diets, and Mediterranean diets rich in omega-3 fatty acids), lifestyle modifications (targeted exercise regimens, cognitive behavioral therapy for insomnia), and emerging technologies (non-invasive photobiomodulation, transcranial magnetic stimulation). Current research limitations include insufficient understanding of dose-response relationships between SD duration/intensity and AD pathology progression, lack of long-term longitudinal clinical data in genetically vulnerable populations (particularly APOE ϵ 4 carriers and those with familial AD mutations), the absence of standardized SD protocols across experimental models that accurately mimic human chronic sleep restriction patterns, and limited investigation of sex differences in SD-induced AD risk. The accumulated evidence underscores the importance of addressing sleep disturbances as part of multimodal AD prevention strategies and highlights the urgent need for clinical trials evaluating sleep-focused interventions in at-risk populations. The review proposes future directions focused on translating mechanistic insights into precision medicine approaches, emphasizing the need for biomarkers to identify SD-vulnerable individuals, chronotherapeutic strategies aligned with circadian biology, and multi-omics integration across sleep, proteostasis and immune profiles may delineate precision-medicine strategies for at-risk populations. By systematically examining these critical connections, this analysis positions sleep quality optimization as a viable strategy for AD prevention and early intervention while providing a comprehensive roadmap for future mechanistic and interventional research in this rapidly evolving field.

Key words sleep deprivation, Alzheimer's disease, amyloid β -protein, tau protein, neuroinflammation, synaptic plasticity

DOI: 10.3724/j.pibb.2025.0251

CSTR: 32369.14.pibb.20250251