



多巴胺在运动调控睡眠-觉醒中的作用机制*

侯莉娟¹⁾ 耿雅萱¹⁾ 李 科¹⁾ 黄朝阳²⁾ 毛兰群^{3)**}

(¹⁾ 北京师范大学体育与运动学院, 北京 100875; (²⁾ 首都医科大学宣武医院神经内科, 北京 100053;

(³⁾ 北京师范大学化学学院, 北京 100875)

摘要 睡眠是与觉醒状态交替转换的一种本能行为, 它有助于机体恢复细胞能量、增强免疫能力、促进生长发育、巩固学习记忆等, 确保生命活动的正常进行。随着工作生活等社会压力的增大, 睡眠障碍 (sleep disorder, SD) 的发生率逐年升高, 解析其发生机理并寻找有效的调控靶点愈发重要。多巴胺 (dopamine, DA) 是神经系统中重要的神经递质, 除参与动作发起、运动调节、情绪调控外, 在睡眠-觉醒状态转换的稳态重塑中也发挥关键作用。本文将对不同形式运动引起的DA变化及其在睡眠结构障碍调节中的作用进行综述, 为临床睡眠障碍运动处方的制定, 及药物运动联合干预提供理论参考。

关键词 睡眠-觉醒, 多巴胺, 活体脑神经电化学, 运动, 睡眠障碍

中图分类号 Q42, Q428

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0157

CSTR: 32369.14.pibb.20240157

睡眠是人最基本的生命活动之一, 人的一生中约有 1/3 的时间在睡眠中度过, 健康的睡眠能够协助机体储备能量、增强免疫、促进发育、巩固学习等^[1]。2024 中国睡眠研究报告指出, 平均睡眠时长小于 6 h 的人数达 28%, 零点后入睡的人群达 50%, 睡眠障碍 (sleep disorder, SD) 的发生则高达 81%。SD 的发生会导致各年龄段人群心血管疾病、代谢性疾病及神经退行性疾病的高发, 如高血压、糖尿病、肥胖、阿尔茨海默病等, 严重危害身体健康^[2]。

研究发现, 有良好运动习惯的人群入睡及觉醒时间早且睡眠质量 (sleep quality, SQ) 高, 运动可以减少入睡潜伏期、降低睡眠后觉醒时间 (wake after sleep onset, WASO) 并延长睡眠总时长 (total sleep time, TST) 等^[3], 运动能够有效促进睡眠觉醒转换的发生^[4]。多巴胺 (dopamine, DA) 作为中枢神经系统中重要的神经递质, 在睡眠-觉醒状态转换的调节中发挥重要作用, 有实验证实运动可以有效调节脑内 DA 的分泌^[5], 那么运动引起的脑内 DA 稳态重塑与睡眠觉醒发生有怎样的关系, 就成为本文关注的焦点问题。本文将基于睡眠觉醒神经调节通路, 对不同运动引起的脑内 DA 变化及其在睡眠觉醒转换中的作用及机制进行

综述, 为临床 SD 的运动处方制定提供理论参考。

1 睡眠及其神经调节通路

1.1 睡眠结构及生理功能

根据皮层脑电和肌电信号的频率和幅度将睡眠划分为快速眼动睡眠 (rapid eye movement, REM) 和非快速眼动睡眠 (non rapid eye movement, NREM), 其中 NREM 睡眠又分为 N1、N2 和 N3 期^[6]。N1 睡眠期脑电信号 α 波幅较低, 此期间注意力丧失; N2 期波形典型特征为纺锤波和 γ 复合波, 此期间全身肌张力降低; N3 期出现中或高幅 δ 波, 肌张力进一步受抑制, 睡眠程度加深, 不易被唤醒, REM 睡眠期的典型脑电为低电压混合频率波。完整睡眠周期中, NREM 与 REM 交替进行, 受昼夜节律与睡眠稳态调节, 平均交替时间为 90 min, 约循环 3~5 次/晚^[7]。

睡眠是神经细胞功能恢复的重要保障, 良好的睡眠首先保证神经细胞外环境的稳态维持, 睡眠期清除觉醒期产生的神经细胞代谢产物, 复原细胞内

* 国家自然科学基金 (22134002) 资助项目。

** 通讯联系人。

Tel: 010-58802962, E-mail: lqmao@bnu.edu.cn

收稿日期: 2024-04-16, 接受日期: 2024-07-17

外环境小分子稳态, 减少能耗并修复氧化应激的损伤; 睡眠期加速神经信息的整合, 觉醒期大量信息输入大脑神经元, 各类记忆信息在睡眠状态下进行巩固、删除、转移及整合^[8]。

1.2 睡眠-觉醒调节的神经通路

睡眠-觉醒周期调节的通路主要包括觉醒系统、NREM系统和REM系统, 这3个系统调控觉醒与睡眠的转换, 影响大脑的兴奋性、功能连接和信息传递^[9]。觉醒系统的维持与大脑网状结构上行激活系统及其他脑区觉醒系统活动有关, 涉及蓝斑核、中脑 (ventral tegmental area, VTA) 等。NREM睡眠发生系统包括核团为下丘脑腹外侧视前区、视前区 (preoptic area, POA) 等。REM睡眠启动的关键部位在脑干^[10]。

觉醒发生系统首先激活皮层和丘脑-皮层通路, 抑制低频振荡, 在清醒期胆碱能神经元抑制皮层同步振荡和δ波, γ氨基丁酸 (γ-aminobutyric acid, GABA) 小清蛋白神经元促进皮层觉醒^[11-12]。其次, 神经递质的快速释放调节神经元兴奋性促进觉醒的发生, 光遗传学激活 VTA 中的 GABA 能神经元去抑制 VTA 中的 DA 能神经元促进觉醒, 同时 VTA 中的谷氨酸 (glutamate, Glu) 能神经元激活伏隔核 (nucleus accumben, NAc) 神经元促进觉醒^[5, 13-14]。基底前脑的胆碱能神经元、Glu 和 GABA 小清蛋白神经元, 在清醒状态下十分活跃, 每种细胞类型的激活都会迅速诱导觉醒^[12] (图 1a)。最近有研究发现纹状体 D1 受体 (dopamine

D1 receptor, D1DR) 神经元通过整合皮质纹状体、丘脑纹状体和黑质 (substantia nigra, SN) 纹状体投射以及纹状体-内脚或纹状体 SN 通路也发挥促觉醒作用^[15]。

NREM睡眠发生系统主要是觉醒的抑制和促进睡眠的发生。20 世纪 90 年代末, Economo 在腹外侧视交叉前区发现了第一个 NREM 睡眠活跃神经元群, 下丘脑背内侧核向 POA 投射 GABA/甘氨酸可促进 NREM 睡眠的发生^[16]。基底前脑的 GABA 能神经元可抑制促觉醒神经元使得机体进入 NREM 睡眠。基底神经节被认为在睡眠-觉醒过程中发挥整合作用, 激活纹状体腺苷 A2A 受体 (adenosine A2A receptor, A2AR) 神经元可促进 NREM 睡眠发生^[17]。光遗传学激活 NAc 表达腺苷的 A2AR 的神经元可诱导慢波睡眠^[17-18]。激活 SN 的 GABA 能神经元和丘脑下核的 Glu 能神经元也可促进 NREM 睡眠发生^[19]。Herrera 等^[20] 发现, 丘脑网状核整合皮层下神经元信息输入, 参与睡眠调控, 光遗传学抑制下丘脑 GABA 神经元-丘脑网状核 GABA 通路可以增加大脑中 NREM 睡眠的持续时间和δ振荡的幅度 (图 1b)。

REM发生系统主要包括REM-on和REM-off两组神经元。REM期选择性激活REM-on或抑制REM-off。这两类神经元投射到不同的区域, 如投射到POA神经元处于REM-off并抑制REM睡眠, 腹侧中缝投射神经元处于REM-on状态, 促进REM睡眠^[16]。SN的DA能神经元不仅作用于SN

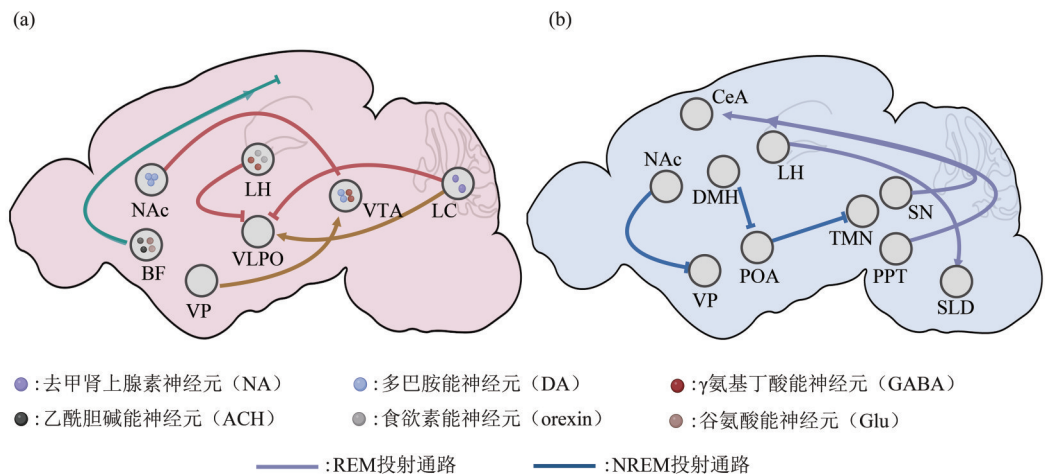


Fig. 1 Neural projection pathways that regulate sleep-wake

图1 睡眠-觉醒周期调节的神经通路

(a) 促觉醒神经投射通路; (b) 促睡眠神经投射通路。NAc: 伏隔核; BF: 基底前脑; LH: 外侧下丘脑; POA: 视前区; VLPO: 腹外侧视前区; SN: 黑质; VTA: 腹侧被盖区; LC: 蓝斑核; VP: 腹侧苍白球; DMH: 下丘脑背内侧核; PPT: 脚桥被盖核; SLD: 背外侧被盖核; CeA: 杏仁核; TMN: 结节乳头核; 本图由Biorender软件绘制。

的GABA能神经元调节REM睡眠,还与脚桥被盖核胆碱能神经元输入整合投射至杏仁核调节REM睡眠^[21]。光遗传激活腹外侧被盖核的胆碱能神经元可促进NREM到REM睡眠的转换^[22](图1b)。近期研究表明,内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, mPFC)的神经元在REM期间被最大程度地激活,促进REM的发生,其中mPFC锥体神经元的激活促进了NREM到REM的转换并维持REM睡眠^[23]。

2 睡眠障碍(SD)的发生及运动调节

2.1 睡眠障碍的发生及表现

SD是由于生理或心理等多种因素引起的睡眠-觉醒功能异常,主要表现为睡眠量减少或增多、睡眠节律紊乱等。SD包括失眠、昼夜节律失调性睡眠-觉醒障碍、睡眠相关呼吸障碍、异态睡眠、睡眠相关运动障碍等^[24-26]。

失眠是一种复杂SD,表现为入睡困难、睡眠中断或早醒。睡眠受多种神经递质和激素调控,如肾上腺素、DA、GABA和褪黑素(melatonin, MT)等^[27]。神经系统异常活动可能导致失眠,特别是前额叶皮质、杏仁核和丘脑-脑室系统等脑区的紊乱^[28]。此外,生物钟调节失常、内分泌激素不平衡、免疫系统炎症反应以及心理因素如焦虑、抑郁和应激也与失眠密切相关^[29-30]。短期失眠可能引起白天注意力不集中、记忆力减退、情绪不稳定和身体疲劳等问题,影响日常生活。长期失眠可能增加心血管疾病、抑郁、焦虑和认知功能下降的风险,严重降低居民生活质量^[31]。

昼夜节律失调性睡眠-觉醒障碍表现为睡眠时相提前或延迟^[32]。研究发现,视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)作为昼夜节律调节起搏器,调节MT时相分泌,是引发SD的关键脑区。新近研究发现, *Clock* 基因突变是引发昼夜节律振幅及周期改变的重要原因,同时细胞内蛋白质转录反馈机制异常也是昼夜节律障碍的原因^[33]。此外少突胶质前体细胞中 *Bmall* 基因缺乏也导致SD和日间嗜睡的发生,将直接影响认知功能退化^[34]。

睡眠相关呼吸障碍则是出现异常呼吸的睡眠,如阻塞性睡眠呼吸暂停(obstructive sleep apnea, OSA)等^[35]。OSA导致的睡眠不足及间歇性缺氧可引起可溶性 β 淀粉样蛋白(A β)水平增高,淀粉样斑块沉积的增加,诱发神经退行性疾病的发

生^[36]。异态睡眠时发生非自主性躯体行为^[37],这些异常行为的发生是由于大脑皮质从深睡眠中不完全觉醒,刺激皮层神经元发生重复觉醒,从而不能继续保持睡眠的状态^[38]。

SD既可能是独立病症,也可能是其他精神疾病或躯体疾病的原发、伴发或继发症状,还可以是其他疾病的病因或危险因素,它导致或加剧躯体疾病或精神症状^[39]。目前,临床SD及其他睡眠-觉醒相关疾病的发病率逐年上升,带来了日益加重的医疗和社会负担,因此,急需结合现有神经物理调控手段开发更加有效可行的药物运动联合干预途径。

2.2 不同运动对睡眠障碍的调节

运动被认为是增强大脑健康和可塑性的行为干预手段,近年来开展了大量关于运动与睡眠-觉醒节律调节的研究,实验发现不同强度、不同时间段、不同类型的运动对睡眠的健康效益不尽相同^[40](表1)。

运动强度是运动负荷对机体有效刺激的程度,适宜的运动强度可以对睡眠产生良好的调节作用^[41]。Bateman等^[42]发现了持续6个月每周大于150 min的中高强度运动可以改善慢性失眠患者白天和夜间的症状,提高睡眠质量。Jiménez-García等^[43]研究发现,12周中高强度间歇运动可降低匹兹堡指数总体评分,其中悬吊式训练或高强度间歇训练均可改善WASO和SQ。Passo等^[44]对48名失眠患者进行随机对照实验,研究发现,50 min中等强度慢性有氧运动对慢性原发性失眠人群的WASO、睡眠效率(sleep efficiency, SE), TST及情绪焦虑有改善作用。Panagiotou等^[4]研究了不同年龄小鼠的自主活动和睡眠状态,观察了长期进行自主跑轮运动18周龄和24周龄的小鼠,其REM睡眠减少, NREM的时间则延长。相反,6周龄小鼠的觉醒时间增加, NREM睡眠则减少。这些结果表明,在睡眠的运动调节中要关注运动强度与年龄以及人群的特异性,制定合理的运动方案。

运动时段通常指的是一段特定用来进行身体活动或者锻炼的时间。研究发现,晚间运动可能会产生昼夜节律相位延迟效应,通过影响免疫功能,机体稳态等进而影响睡眠质量。但是也有研究表明,夜间运动不会对睡眠产生影响,如Stutz等^[45]发现,在睡前进行耐力跑或自行车骑行等适度运动不会对睡眠产生负面影响,反而会增加深度睡眠的时间。同时Miller等^[46]发现,入睡前90 min内,进

行 30 min 的中等强度有氧运动或中等强度阻抗运动, 均不会影响测试者的睡眠。有研究对早上 (6:00~7:00 am)、下午 (14:00~16:00 pm) 和晚上 (19:00~21:00 pm) 运动后睡眠和食欲状态进行观察, 并检测了所有参与者睡眠情况, 发现 19:00~21:00 运动, 对睡眠没有不利影响, 且此时测试者胃饥饿素浓度降低, 促进睡眠状态发生。Saidi 等^[47]选择 18:30 和 20:30 进行 1 h 运动, 且分别在测试者习惯睡觉时间的前 2 h 和 4 h 内结束, 表明运动不但没有破坏睡眠, 睡眠效率还得到改善。因此, 运动时段的选择与睡眠干预效应的关系还有待进一步研究。

有氧运动是改善 SD 常见的运动之一, 其主要特征是运动强度不大, 持续时间较长。Al-Jiffri 等^[48]发现, 6 个月有氧运动可改善青年慢性原发性失眠患者的 TST、SE、WASO、REM 潜伏期和

SQ, 证实了有氧运动具有改善 SD 的效果。同时, 规律有氧运动还可以改善阿尔茨海默病认知功能受损患者的 SQ。6 个月的中等有氧强度运动增加阻塞性睡眠呼吸暂停患者上呼吸道扩张肌的肌张力, 延长慢波睡眠时间, 减少白天嗜睡时间, 增加 SE, 改善呼吸暂停低通气指数^[24]。抗阻运动是通过整体或局部的力量练习, 实现肌纤维数量和肌肉体积增加的一种运动形式。每周 3 次为期 16 周的规律性抗阻训练可以改善帕金森病患者 N3 期的 SE、TST, 并减少其 WASO^[49]。身心运动是一种动作节奏缓和, 注重呼吸、意念与动作相结合的运动形式。研究表明, 瑜伽等较低强度的有氧运动、抗阻运动或两者结合的运动干预可改善不宁腿综合征症状评分^[37]。传统运动如太极拳可以改善老年失眠患者的 SE, 降低入睡后觉醒时间和次数, 且运动效应可持续 24 个月^[50]。

Table 1 Study on the intervention effects of different exercises on sleep disorders
表1 不同运动对睡眠障碍的干预效应研究

运动参数		模型	效果评价
运动强度	每周大于 150 min 的中高强度运动 (6 个月)	慢性原发性失眠患者	SQ ↑
	中高强度间歇运动 (12 周)	普通人群	PSQI ↓, WASO ↓, SQ ↑
	50 min 中等强度运动 (6 个月)	慢性原发性失眠患者	WASO ↓, SE ↑, TST ↑
运动时段	18:30~20:30 (睡前 2~4 h 结束)	普通人群	SE ↑
	睡前 90 min	普通人群	SQ ↑
运动类型	有氧运动 (6 个月)	慢性原发性失眠患者	TST ↑, SE ↑, WASO ↓, REM 潜伏期 ↓
	有氧运动 (6 个月)	中枢性睡眠呼吸暂停患者 ^[51]	呼吸暂停-低通气指数 ↓
	身心运动 (瑜伽)	不宁腿综合征患者	RLS ↓, SE ↑
	身心运动 (太极拳, 12 周)	老年失眠患者	SE ↑, WASO ↓
	规律性抗阻运动 (16 周, 3 次/周)	帕金森病患者	N3 期 SE ↑, TST ↑, WASO ↓
	规律性有氧运动 (12 周)	阿尔茨海默病患者	SQ ↑
	中等强度有氧运动 (6 个月)	阻塞性睡眠呼吸暂停患者	TST ↑, WASO ↓, SE ↑, AHI ↓
	自主跑轮运动	发作性睡病患者 ^[52]	TST ↑, SE ↑
	每周 5 d, 每天 60 min 中等强度有氧运动 (8 周)	昼夜节律紊乱患者 ^[53]	SQ ↑, TST ↑, SE ↑

TST: 睡眠总时长; SOL: 入睡潜伏期; SE: 睡眠效率; WASO: 睡眠后觉醒时间; SQ: 睡眠质量; PSQI: 匹兹堡睡眠质量指数; RLS: 不宁腿综合征; AHI: 呼吸暂停低通气指数。

3 DA参与运动调节睡眠-觉醒的可能机制

3.1 睡眠-觉醒调节是多巴胺的基本功能之一

DA 作为脑内重要的神经递质参与运动控制、学习记忆、情绪调控、成瘾奖赏等行为调节, 同时 DA 稳态异常所致的疾病还常常伴随 SD 的发生, 临床 98% 的帕金森病患者在发病前期均出现 SD^[15, 36, 54]。

研究发现, VTA 的 DA 能神经元可对睡眠-觉

醒产生调节, 它可以迅速诱发觉醒, 缩短 NREM 睡眠到觉醒的潜伏期, 增加觉醒总时间^[9]。光遗传激活 Glu 能神经元可通过兴奋 DA 能神经元延长觉醒时长^[13]。此外, VTA 的 GABA 能神经元还通过抑制 DA 与 Glu 神经元参与睡眠-觉醒调控。NAc 中表达 DA 的 D1DR 的神经元 Ca²⁺ 信号在觉醒期间显著增加, 激活 D1DR 神经元可诱导 REM 向清醒的转变, 并延长觉醒总时长, 选择性损毁 NAc 可阻断由 DA 系统介导的莫达非尼的唤醒效应^[55-56]。

光遗传兴奋 mPFC 中的 DA 末梢, 能够缩短 REM 到觉醒的过渡期, 但对 NREM 的持续时长无影响。通过脑内微透析结合电生理技术, 观察到大鼠在睡

眠-觉醒周期中清醒和 NREM 时 mPFC 的 DA 水平升高, 而慢波睡眠中则降低^[23] (图2)。

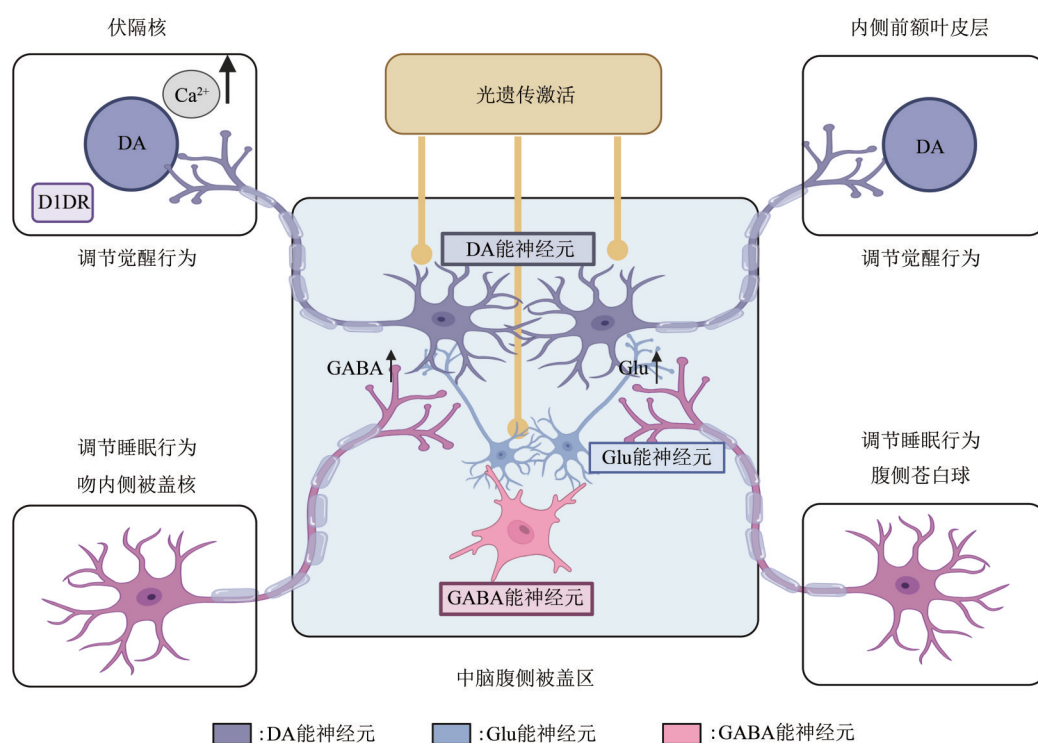


Fig. 2 Schematic diagram of neural pathways related to DA regulating sleep

图2 VTA的DA能神经元参与睡眠调节的神经投射

DA: 多巴胺; D1DR: D1受体; GABA: γ 氨基丁酸能神经元; Glu: 谷氨酸能神经元。本图由Biorender软件绘制。

Yang 等^[57] 研究发现, 吻内侧被盖核向 VTA 的 DA 能神经元投射抑制性 GABA, 吻内侧被盖核活性增高时释放 GABA 能够促进睡眠, 活性降低时诱发觉醒。腹侧苍白球的 GABA 能神经元通过 VTA 的 DA 能神经元去抑制, 降低觉醒行为且抑制动机行为^[14]。杏仁核中 DA 与 D2 受体 (dopamine D2 receptor, D2DR) 结合会促进 NREM 向 REM 的转换, 清醒时杏仁核中 DA 浓度增加会引起发作性睡病^[58]。躁郁症受到次日节律的影响, 且依赖于 NAc 的 DA 能神经元投射, 改善 VTA 至 NAc 投射的 DA 能神经元可改善动物睡眠不足带来的不良情绪。

DA 信号传导及递质释放模式与行为调节存在复杂作用。抑制 VTA-NAc 通路 DA 能神经元将减弱睡眠剥夺引起的自主运动能力和社交行为; 抑制 VTA-mPFC 通路 DA 能神经元则减弱睡眠剥夺引起的社交行为和攻击行为; 抑制下丘脑 DA 能神经元

会减弱睡眠剥夺引起的社交行为和性行为; 睡眠剥夺产生的抑郁行为可通过 DA 依赖的 mPFC 树突棘调节。实验证明不同神经通路的 DA 在睡眠行为中发挥不同调节作用^[59]。

3.2 DA 参与运动改善睡眠-觉醒调节的机制

实验证明, 运动引起脑内 DA 稳态的变化, 可能通过不同的机制调节睡眠, 包括 cAMP 反应元件结合蛋白 (cyclic-AMP response binding protein, CREB) 信号转导、生物钟基因的昼夜节律变化、与腺苷相互作用等。CREB 参与了运动后 DA 代谢调节睡眠的过程, 其磷酸化通过影响钙离子、生长因子和环磷酸腺苷浓度变化参与睡眠-觉醒调节。Zhou 等^[60] 研究发现, LKB1-SIK3-HDAC4/5-CREB 是调控睡眠的关键通路, HDAC4CN/CREB 能改善小鼠嗜睡症状。研究表明, 有氧运动可能通过调控海马 CREB-神经性营养因子信号通路, 改善突触可塑性, 从而缓解睡眠剥夺时大鼠海马 CREB 表达

的下调, 增强学习记忆能力^[61]。此外, 运动促进 NAc 及背侧纹状体神经性营养因子和 DA 能神经元 pCREB 表达, D1DR-MSN 内 CREB 的升高则增加 REM 睡眠^[58] (图3)。

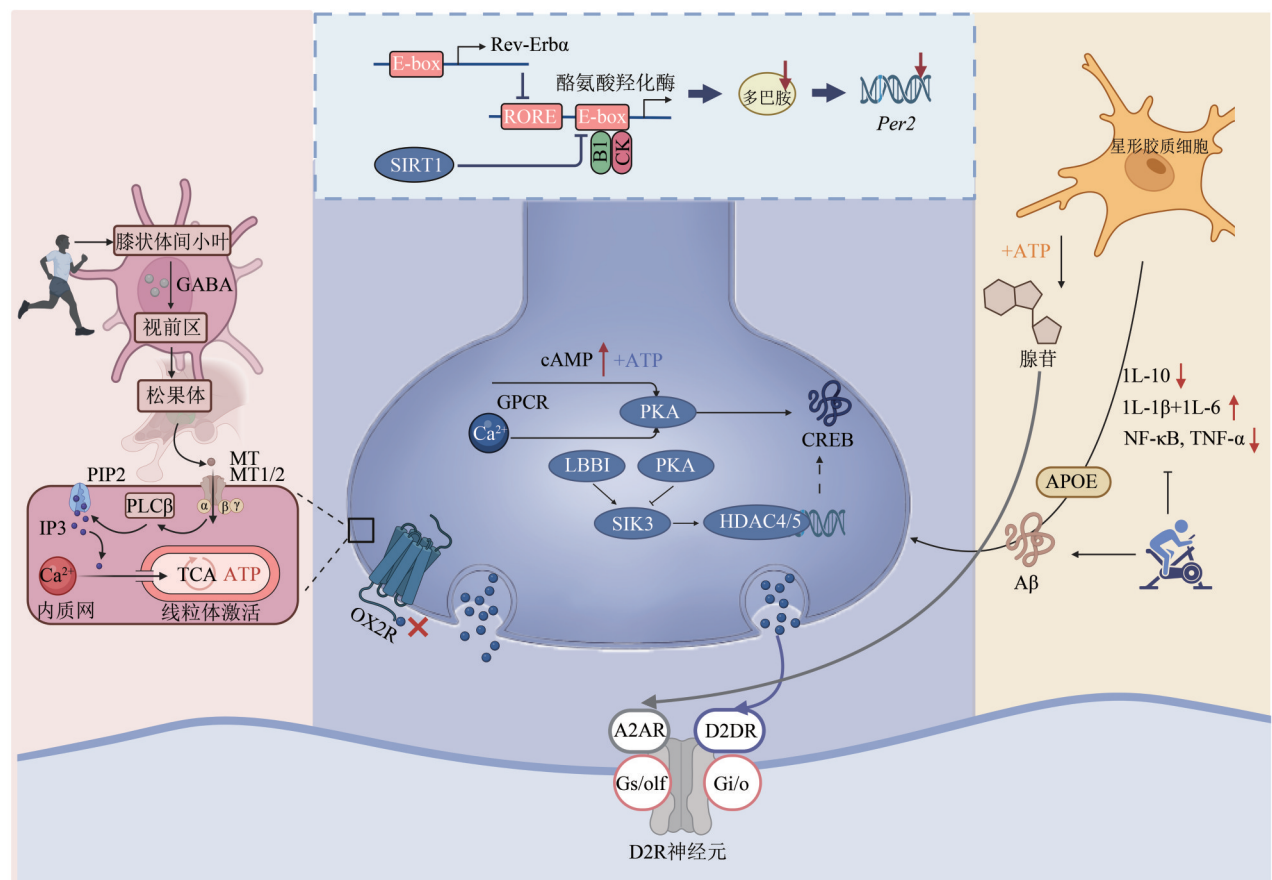


Fig. 3 DA regulation role involved in SD promoting by exercise

图3 DA参与运动改善睡眠的机制

PIP2: 磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸 (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate); PLCβ: 磷脂酶C (phospholipase C β subfamily); B1: 脑和肌肉芳香烃受体核转样蛋白1基因 (brain and muscle arnt-like 1); IP3: 肌醇三磷酸 (inositol 1,4,5-trisphosphate); CK: 时钟节律调节因子 (circadian locomotor output cycles kaput); *Per2*: 周期基因 (period 2); TCA: 三羧酸循环; cAMP: 环腺苷酸 (cyclic adenosine monophosphate); GPCR: G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptor); PKA: 蛋白激酶A (protein kinase A); APOE: 载脂蛋白E (apolipoprotein E)。本图由Biorender软件绘制。

DA 能神经元通过调控生物钟参与睡眠调节。生物钟通过在基因表达中产生昼夜节律来控制各种生理过程, *Per2* (period circadian regulator 2) 基因作为转录抑制因子在生物钟中起着重要作用。研究表明, 6-羟多巴胺损毁大鼠 SN 的 DA 能神经元导致纹状体 *Per2* 基因节律性丧失, 运动可能通过激活 D1DR 恢复纹状体 *Per2* 的节律^[62]。研究表明, *Per2* 基因的突变与多种 SD 相关, 如睡眠瘫痪、家族性睡眠提前相位综合征、延迟睡眠-清醒相位障碍和快速眼动行为障碍。

运动后 DA 与腺苷协同作用可以调节睡眠。腺

苷是重要的促睡眠物质, 是睡眠稳态的关键介质。急性腺苷积累与 DA 释放相互作用, 以协调纹状体投射神经元中的蛋白激酶 A 活性和运动过程中的纹状体功能^[63]。基底神经节中 A2AR 和 D2DR 协同调节睡眠-觉醒周期。NAc 中 A2AR 神经元参与睡眠行为以及动机相关行为的调控。背侧纹状体的 A2AR 神经元, 通过外侧苍白球小清蛋白阳性神经元调控活动期睡眠^[64]。腺苷作用于兴奋性 A2AR, 增加 NAc 中抑制性 GABA 能神经元活性, 抑制觉醒系统促进睡眠; 而抑制 DA 的 D2DR 系统则发挥相反调节作用。

DA参与运动调节MT代谢影响睡眠。MT是重要的生理性睡眠调节因子,运动可以通过作用于下丘脑的GABA合成酶、调节MT分泌作用于SCN、整合中央缝核团的光输入和非光输入等方式影响睡眠-觉醒^[65]。运动会刺激中缝核团,激活对膝间小叶的血清素能输入,膝间小叶通过神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)分泌MT并将信号传递给SCN调节睡眠^[66]。此外,MT还可通过与DA能神经元MT1/2受体结合,通过PLC β -PIP2途径促进信号因子IP3的生成,作用于DA能神经元内质网,促进Ca²⁺向线粒体的传递,通过三羧酸循环维持DA能神经元线粒体正常功能,提升睡眠状态下的能量转化及物质代谢效率^[67]。

DA参与星形胶质细胞介导的炎症通路调节睡眠功能。运动可以促进星形胶质细胞载脂蛋白E(APOE)和A β ,抑制肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、核因子 κ B等炎症因子的产生,保护DA能神经元,减轻炎症反应。研究表明,剧烈运动会增加多种具有睡眠调节特性的细胞因子和激素的浓度,包括白介素-1 β (interleukin 1 β , IL-1 β)、白介素-6(interleukin 6, IL-6)、TNF- α 以及生长激素,同时外源性施用IL-1 β 、TNF- α 、生长激素以及较小程度的IL-6增加了慢波睡眠的持续时间和活性^[68-69]。运动还可增加DA与其受体的结合力,维持血钙水平的稳定来预防睡眠不足引起的DA代偿性增加^[70]。同时运动通过DA能神经元参与调节食欲素神经元影响睡眠^[71]。

此外,利用不同分析方法和技术精准测定DA等神经化学物质的水平,对于探究和理解神经生理、病理分子机制具有极其重要的意义,近年来活体分析化学(*in vivo analytical chemistry*)研究不断创新,开发了各类脑内信号分子电化学监测方法、囊泡电化学分析方法、单个神经元代谢物质谱分析、脑片化学物质质谱成像以及神经环路示踪病毒等化学分析方法。其中电化学分析法是基于植入微电极(直径小于10 μ mol/L)的活体原位电化学分析,它能够提供更加接近真实情况、高时空分辨的脑内化学信息。本实验室在快速扫描循环伏安法(fast scan cyclic voltammetry, FSCV)的基础上,结合有机电化学晶体管(organic electrochemical transistor, CECT)实现了DA基础值的测定,提高了DA高时间分辨率、短时递质变化的实时快速分析,另一方面,结合人工智能技术,还实现了神经小分子多组分信号的同步分析^[72-73]。本实验室搭

建发展的活体脑神经电化学分析平台,能够为未来运动调控睡眠-觉醒的研究提供创新的方法支持。

4 小 结

临床实验证明不同运动形式对睡眠结构产生不同的影响,成为与药物联合使用的调控SD的重要手段。DA作为脑内重要的神经递质,在睡眠-觉醒的调控中发挥重要作用。运动可能通过调节不同区域DA参与的CREB信号转导、昼夜节律生物钟的表达、机体MT的代谢,以及星形胶质细胞炎症因子通路来调节睡眠-觉醒周期。深入解析运动改善睡眠中脑内DA调节机制还需要结合新技术新手段,如活体神经电化学平台,它能够在运动改善睡眠的行为过程中记录DA的实时变化及其产生的调节作用,可为未来运动调控睡眠-觉醒的研究提供支持。此外,目前有关运动干预方案中具体理论参数研究较少,且缺乏评估不同运动类型的运动强度的统一指标。因此,强化机制研究并加强临床验证、创新运动干预方案的内容和形式、深入探究运动干预对睡眠生理的影响、建立不同运动类型的运动强度的统一指标是未来该领域深入研究的方向。未来应更加细化不同运动形式中运动强度、运动周期等参数为睡眠干预运动处方的制定提供精准的理论参考。

参 考 文 献

- [1] Xie L, Kang H, Xu Q, *et al.* Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science*, 2013, **342**(6156): 373-377
- [2] Lane J M, Qian J, Mignot E, *et al.* Genetics of circadian rhythms and sleep in human health and disease. *Nat Rev Genet*, 2023, **24**(1): 4-20
- [3] Chennaoui M, Arnal P J, Sauvet F, *et al.* Sleep and exercise: a reciprocal issue?. *Sleep Med Rev*, 2015, **20**: 59-72
- [4] Panagiotou M, Papagiannopoulos K, Rohling J H T, *et al.* How old is your brain? Slow-wave activity in non-rapid-eye-movement sleep as a marker of brain rejuvenation after long-term exercise in mice. *Front Aging Neurosci*, 2018, **10**: 233
- [5] Oishi Y, Lazarus M. The control of sleep and wakefulness by mesolimbic dopamine systems. *Neurosci Res*, 2017, **118**: 66-73
- [6] Scammell T E, Arrigoni E, Lipton J O. Neural circuitry of wakefulness and sleep. *Neuron*, 2017, **93**(4): 747-765
- [7] Franken P, Dijk D J. Sleep and circadian rhythmicity as entangled processes serving homeostasis. *Nat Rev Neurosci*, 2024, **25**(1): 43-59
- [8] 胡志安,何超. 2018年觉醒睡眠研究进展与展望. 第三军医大学学报, 2019, **5**(2): 91-94
- [9] Hu Z A, He C. *J Third Mil Med Univ*, 2019, **5**(2): 91-94
- [9] Sulaman B A, Wang S, Tyan J, *et al.* Neuro-orchestration of sleep

- and wakefulness. *Nat Neurosci*, 2023, **26**(2): 196-212
- [10] Eban-Rothschild A, Appelbaum L, de Lecea L. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive. *Neuropsychopharmacology*, 2018, **43**(5): 937-952
- [11] Chen L, Yin D, Wang T X, *et al.* Basal forebrain cholinergic neurons primarily contribute to inhibition of electroencephalogram delta activity, rather than inducing behavioral wakefulness in mice. *Neuropsychopharmacology*, 2016, **41**(8): 2133-2146
- [12] Xu M, Chung S, Zhang S, *et al.* Basal forebrain circuit for sleep-wake control. *Nat Neurosci*, 2015, **18**(11): 1641-1647
- [13] Yu X, Li W, Ma Y, *et al.* GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness. *Nat Neurosci*, 2019, **22**(1): 106-119
- [14] Li Y D, Luo Y J, Xu W, *et al.* Ventral pallidal GABAergic neurons control wakefulness associated with motivation through the ventral tegmental pathway. *Mol Psychiatry*, 2021, **26**(7): 2912-2928
- [15] Dong H, Chen Z K, Guo H, *et al.* Striatal neurons expressing dopamine D₁ receptor promote wakefulness in mice. *Curr Biol*, 2022, **32**(3): 600-613.e4
- [16] Chen K S, Xu M, Zhang Z, *et al.* A hypothalamic switch for REM and non-REM sleep. *Neuron*, 2018, **97**(5): 1168-1176.e4
- [17] Peng W, Wu Z, Song K, *et al.* Regulation of sleep homeostasis mediator adenosine by basal forebrain glutamatergic neurons. *Science*, 2020, **369**(6508): eabb0556
- [18] Oishi Y, Xu Q, Wang L, *et al.* Slow-wave sleep is controlled by a subset of nucleus accumbens core neurons in mice. *Nat Commun*, 2017, **8**(1): 734
- [19] Yadav R K, Khanday M A, Mallick B N. Interplay of dopamine and GABA in substantia nigra for the regulation of rapid eye movement sleep in rats. *Behav Brain Res*, 2019, **376**: 112169
- [20] Herrera C G, Cadavieco M C, Jegó S, *et al.* Hypothalamic feedforward inhibition of thalamocortical network controls arousal and consciousness. *Nat Neurosci*, 2016, **19**(2): 290-298
- [21] Kumar Yadav R, Mallick B N. Dopaminergic- and cholinergic-inputs from substantia nigra and pedunculo-pontine tegmentum, respectively, converge in amygdala to modulate rapid eye movement sleep in rats. *Neuropharmacology*, 2021, **193**: 108607
- [22] Wang Y Q, Liu W Y, Li L, *et al.* Neural circuitry underlying REM sleep: a review of the literature and current concepts. *Prog Neurobiol*, 2021, **204**: 102106
- [23] Hong J, Lozano D E, Beier K T, *et al.* Prefrontal cortical regulation of REM sleep. *Nat Neurosci*, 2023, **26**(10): 1820-1832
- [24] Shah N M, Bennett C, Hassan H, *et al.* Sleep disorders and exercise: a mini-review. *J Thorac Dis*, 2023, **15**(10): 5863-5872
- [25] Mahowald M W, Schenck C H. Insights from studying human sleep disorders. *Nature*, 2005, **437**(7063): 1279-1285
- [26] 张岱, 左真涛, 饶衡毅, 等. 睡眠剥夺中感觉运动皮层和视觉皮层神经活动及警觉水平的改变. *生物化学与生物物理进展*, 2020, **6**(2): 139-156
- Zhang D, Zuo Z T, Rao H Y, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2020, **6**(2): 139-156
- [27] Samizadeh M A, Fallah H, Toomarisahzabi M, *et al.* Parkinson's disease: a narrative review on potential molecular mechanisms of sleep disturbances, REM behavior disorder, and melatonin. *Brain Sci*, 2023, **13**(6): 914
- [28] Van Someren E J W. Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences. *Physiol Rev*, 2021, **101**(3): 995-1046
- [29] Vanek J, Prasko J, Genzor S, *et al.* Insomnia and emotion regulation. *Neuro Endocrinol Lett*, 2020, **41**(5): 255-269
- [30] Riemann D, Espie C A, Altena E, *et al.* The European Insomnia Guideline: an update on the diagnosis and treatment of insomnia 2023. *J Sleep Res*, 2023, **32**(6): e14035
- [31] 祝喜梅, 赛力克·塔巴拉克, 陈文浩, 等. 失眠患者睡眠结构及睡眠纺锤波的异常改变. *中国药物依赖性杂志*, 2023, **32**(1): 45-50
- Zhu X M, Serik Tabarak, Chen W H, *et al.* *Chin J Drug Depend*, 2023, **32**(1): 45-50
- [32] Muto V, Jaspard M, Meyer C, *et al.* Local modulation of human brain responses by circadian rhythmicity and sleep debt. *Science*, 2016, **353**(6300): 687-690
- [33] 尹楚慧, 高雅凡, 刘晏君, 等. 调控睡眠-觉醒的分子细胞和网络机制探讨. *生命科学*, 2024, **36**(3): 399-410
- Yin C H, Gao Z F, Liu Y J, *et al.* *Chin Bull Life Sci*, 2024, **36**(3): 399-410
- [34] Rojo D, Cengio L D, Badner A, *et al.* BMAL1 loss in oligodendroglia contributes to abnormal myelination and sleep. *Neuron*, 2023, **111**(22): 3604-3618.e11
- [35] Redline S, Azarbarzin A, Peker Y. Obstructive sleep apnoea heterogeneity and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*, 2023, **20**(8): 560-573
- [36] 王金玉, 潘玉君. 多巴胺受体激动剂对帕金森病睡眠障碍影响的研究进展. *中国临床神经科学*, 2019, **27**(3): 335-338
- Wang J Y, Pan Y J. *Chin J Clin Neurosci*, 2019, **27**(3): 335-338
- [37] Joiner W J. The neurobiological basis of sleep and sleep disorders. *Physiology (Bethesda)*, 2018, **33**(5): 317-327
- [38] Tang M, Sun Q, Zhang Y, *et al.* Circadian rhythm in restless legs syndrome. *Front Neurol*, 2023, **14**: 1105463
- [39] Mahoney C E, Cogswell A, Korallnik I J, *et al.* The neurobiological basis of narcolepsy. *Nat Rev Neurosci*, 2019, **20**(2): 83-93
- [40] Hasan F, Tu Y K, Lin C M, *et al.* Comparative efficacy of exercise regimens on sleep quality in older adults: a systematic review and network meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 2022, **65**: 101673
- [41] Mahindru A, Patil P, Agrawal V. Role of physical activity on mental health and well-being: a review. *Cureus*, 2023, **15**(1): e33475
- [42] Bateman R M, Sharpe M D, Jagger J E, *et al.* 36th international symposium on intensive care and emergency medicine: Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Crit Care*, 2016, **20**(Suppl 2): 94
- [43] Jiménez-García J D, Hita-Contreras F, de la Torre-Cruz M J, *et al.* Effects of HIIT and MIIT suspension training programs on sleep quality and fatigue in older adults: randomized controlled clinical trial. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, **18**(3): 1211
- [44] Passos G S, Poyares D, Santana M G, *et al.* Effects of moderate aerobic exercise training on chronic primary insomnia. *Sleep Med*, 2011, **12**(10): 1018-1027
- [45] Stutz J, Eiholzer R, Spengler C M. Effects of evening exercise on

- sleep in healthy participants: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med*, 2019, **49**(2): 269-287
- [46] Miller D J, Sargent C, Roach G D, *et al.* Moderate-intensity exercise performed in the evening does not impair sleep in healthy males. *Eur J Sport Sci*, 2020, **20**(1): 80-89
- [47] Saidi O, Davenne D, Lehorgne C, *et al.* Effects of timing of moderate exercise in the evening on sleep and subsequent dietary intake in lean, young, healthy adults: randomized crossover study. *Eur J Appl Physiol*, 2020, **120**(7): 1551-1562
- [48] Al-Jiffri O H, Abd El-Kader S M. Aerobic versus resistance exercises on systemic inflammation and sleep parameters in obese subjects with chronic insomnia syndrome. *Afr Health Sci*, 2021, **21**(3): 1214-1222
- [49] Feng Y S, Yang S D, Tan Z X, *et al.* The benefits and mechanisms of exercise training for Parkinson's disease. *Life Sci*, 2020, **245**: 117345
- [50] Wang S, Tian L, Ma T, *et al.* Effectiveness of Tai Chi on blood pressure, stress, fatigue, and sleep quality among Chinese women with episodic migraine: a randomised controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, **2022**: 2089139
- [51] Yamamoto U, Mohri M, Shimada K, *et al.* Six-month aerobic exercise training ameliorates central sleep apnea in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*, 2007, **13**(10): 825-829
- [52] España R A, McCormack S L, Mochizuki T, *et al.* Running promotes wakefulness and increases cataplexy in orexin knockout mice. *Sleep*, 2007, **30**(11): 1417-1425
- [53] Niu S F, Lin C J, Chen P Y, *et al.* Immediate and lasting effects of aerobic exercise on the actigraphic sleep parameters of female nurses: a randomized controlled trial. *Res Nurs Health*, 2021, **44**(3): 449-457
- [54] Tuan L H, Yeh J W, Lee L J H, *et al.* Sleep deprivation induces dopamine system maladaptation and escalated corticotrophin-releasing factor signaling in adolescent mice. *Mol Neurobiol*, 2023, **60**(6): 3190-3209
- [55] McCullough K M, Missig G, Robble M A, *et al.* Nucleus accumbens medium spiny neuron subtypes differentially regulate stress-associated alterations in sleep architecture. *Biol Psychiatry*, 2021, **89**(12): 1138-1149
- [56] 邓佳慧, 黄筱琳, 刘晓星等. 中国睡眠医学的过去、现在和未来. *北京大学学报(医学版)*, 2023, **55**(03): 567-573
Deng J H, Huang X L, Liu X X, *et al.* *J Peking Uni Health Sci*, 2023, **55**(03): 567-573
- [57] Yang S R, Hu Z Z, Luo Y J, *et al.* The rostromedial tegmental nucleus is essential for non-rapid eye movement sleep. *PLoS Biol*, 2018, **16**(4): e2002909
- [58] Hasegawa E, Li Y, Sakurai T. Regulation of REM sleep in mice: the role of dopamine and serotonin function in the basolateral amygdala. *Neurosci Res*, 2024, **200**: 28-33
- [59] Wu M, Zhang X, Feng S, *et al.* Dopamine pathways mediating affective state transitions after sleep loss. *Neuron*, 2024, **112**(1): 141-154.e8
- [60] Zhou R, Wang G, Li Q, *et al.* A signalling pathway for transcriptional regulation of sleep amount in mice. *Nature*, 2022, **612**(7940): 519-527
- [61] 李童, 方志鹏, 邵玉萍, 等. 有氧运动对睡眠剥夺大鼠学习记忆及海马神经元突触可塑性的效果. *中国康复理论与实践*, 2022, **28**(11): 1270-1277
Li T, Fang Z P, Shao Y P, *et al.* *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2022, **28**(11): 1270-1277
- [62] Schoettner K, Alonso M, Button M, *et al.* Characterization of affective behaviors and motor functions in mice with a striatal-specific deletion of *Bmal1* and *Per2*. *Front Physiol*, 2022, **13**: 922080
- [63] Ma L, Day-Cooney J, Benavides O J, *et al.* Locomotion activates PKA through dopamine and adenosine in striatal neurons. *Nature*, 2022, **611**(7937): 762-768
- [64] 汪慧菁, 曲卫敏, 黄志力. 基底核中腺苷 A2A 受体和多巴胺 D2 受体调节睡眠-觉醒作用机制. *世界睡眠医学杂志*, 2014, **1**(1): 23-29
Wang H J, Qu W M, Huang Z L. *World J Sleep Med*, 2014, **1**(1): 23-29
- [65] Escames G, Ozturk G, Baño-Otálora B, *et al.* Exercise and melatonin in humans: reciprocal benefits. *J Pineal Res*, 2012, **52**(1): 1-11
- [66] 李金金, 王聪, 汪景, 等. 膝状体间小叶调节睡眠-觉醒节律. *生理科学进展*, 2020, **51**(5): 357-361
Li J J, Wang C, Wang J, *et al.* *Prog Physiol Sci*, 2020, **51**(5): 357-361
- [67] Dong S, Kifune T, Kato H, *et al.* Effects of melatonin on dopaminergic neuron development via IP3-mediated mitochondrial Ca^{2+} regulation in autism spectrum disorder. *Biochem Biophys Res Commun*, 2023, **681**: 7-12
- [68] 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
- [69] Li F, Geng X, Yun H J, *et al.* Neuroplastic effect of exercise through astrocytes activation and cellular crosstalk. *Aging Dis*, 2021, **12**(7): 1644-1657
- [70] Hao H, Song L, Zhang L. Wolfram syndrome 1 regulates sleep in dopamine receptor neurons by modulating calcium homeostasis. *PLoS Genet*, 2023, **19**(7): e1010827
- [71] Feng H, Wen S Y, Qiao Q C, *et al.* Orexin signaling modulates synchronized excitation in the sublaterodorsal tegmental nucleus to stabilize REM sleep. *Nat Commun*, 2020, **11**(1): 3661
- [72] Xue Y, Ji W, Jiang Y, *et al.* Deep learning for voltammetric sensing in a living animal brain. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2021, **60**(44): 23777-23783
- [73] Wu F, Yu P, Mao L. Multi-spatiotemporal probing of neurochemical events by advanced electrochemical sensing methods. *Angew Chem Int Ed*, 2023, **62**(1): e202208872

Research on The Role of Dopamine in Regulating Sleep and Wakefulness Through Exercise *

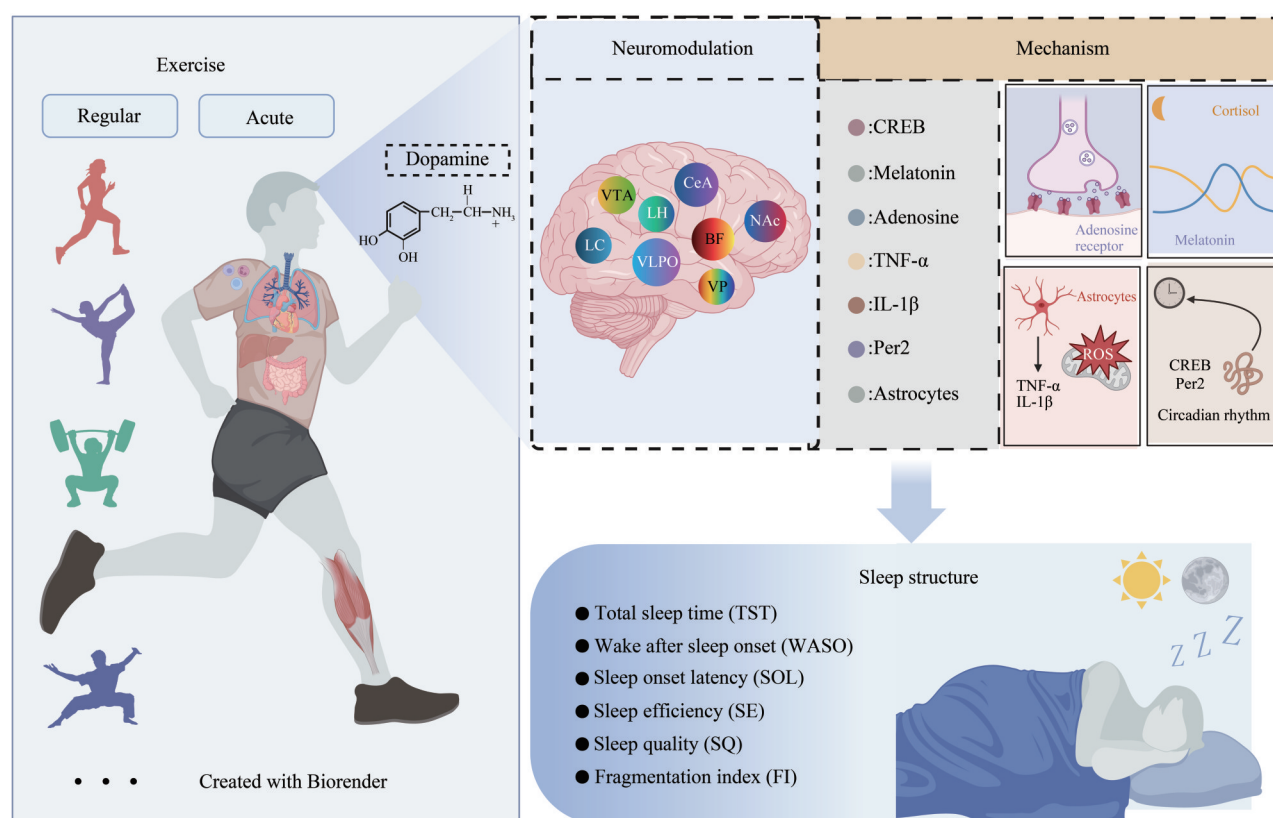
HOU Li-Juan¹⁾, GENG Ya-Xuan¹⁾, LI Ke¹⁾, HUANG Zhao-Yang²⁾, MAO Lan-Qun³⁾**

¹⁾College of P.E and Sports, Beijing Normal University, Beijing 100875, China;

²⁾Neurology Department, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;

³⁾College of Chemistry, Beijing Normal University, Beijing 100875, China)

Graphical abstract



Abstract Sleep is an instinctive behavior alternating awakening state, sleep entails many active processes occurring at the cellular, circuit and organismal levels. The function of sleep is to restore cellular energy, enhance immunity, promote growth and development, consolidate learning and memory to ensure normal life activities. However, with the increasing of social pressure involved in work and life, the incidence of sleep disorders (SD) is

* This work was supported by a grant from The National Natural Science Foundation of China (22134002).

** Corresponding author.

Tel: 86-10-58802962, E-mail: lqmao@bnu.edu.cn

Received: April 16, 2024 Accepted: July 17, 2024

increasing year by year. In the short term, sleep disorders lead to impaired memory and attention; in the longer term, it produces neurological dysfunction or even death. There are many ways to directly or indirectly contribute to sleep disorder and keep the hormones, including pharmacological alternative treatments, light therapy and stimulus control therapy. Exercise is also an effective and healthy therapeutic strategy for improving sleep. The intensities, time periods, and different types of exercise have different health benefits for sleep, which can be found through indicators such as sleep quality, sleep efficiency and total sleep time. So it is more and more important to analyze the mechanism and find effective regulation targets during sleep disorder through exercise. Dopamine (DA) is an important neurotransmitter in the nervous system, which not only participates in action initiation, movement regulation and emotion regulation, but also plays a key role in the steady-state remodeling of sleep-awakening state transition. Appreciable evidence shows that sleep disorder on humans and rodents evokes anomalies in the dopaminergic signaling, which are also implicated in the development of psychiatric illnesses such as schizophrenia or substance abuse. Experiments have shown that DA in different neural pathways plays different regulatory roles in sleep behavior, we found that increasing evidence from rodent studies revealed a role for ventral tegmental area DA neurons in regulating sleep-wake patterns. DA signal transduction and neurotransmitter release patterns have complex interactions with behavioral regulation. In addition, experiments have shown that exercise causes changes in DA homeostasis in the brain, which may regulate sleep through different mechanisms, including cAMP response element binding protein signal transduction, changes in the circadian rhythm of biological clock genes, and interactions with endogenous substances such as adenosine, which affect neuronal structure and play a neuroprotective role. This review aims to introduce the regulatory effects of exercise on sleep disorder, especially the regulatory mechanism of DA in this process. The analysis of intracerebral DA signals also requires support from neurophysiological and chemical techniques. Our laboratory has established and developed an *in vivo* brain neurochemical analysis platform, which provides support for future research on the regulation of sleep-wake cycles by movement. We hope it can provide theoretical reference for the formulation of exercise prescription for clinical sleep disorder and give some advice to the combined intervention of drugs and exercise.

Key words sleep-wake cycle, dopamine, *in vivo* electrochemistry exercise, sleep disorder

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0157

CSTR: 32369.14.pibb.20240157