

失眠与腺苷信号及免疫功能的研究进展

任重阳¹, 葛义俊², 张梅³

(1. 安徽理工大学, 安徽 淮南 232000; 2. 安徽医科大学附属巢湖医院, 安徽 巢湖 238000;

3. 淮南市第一人民医院/安徽理工大学第一附属医院, 安徽 淮南 232000)

摘要:失眠是尽管有合适睡眠环境和机会仍对睡眠时间和(或)睡眠质量不满足, 并影响日间功能的一种主观体验。随着社会进步和生活节奏的加快, 失眠的发病率逐渐升高并影响了人们的生活、工作。腺苷信号及免疫炎症机制参与失眠的发生, 成为近年来研究的热点。本文将对失眠与腺苷信号及免疫功能的研究进展进行综述, 以期探索失眠机制研究的方向和临床治疗中新的作用靶点。

关键词:失眠; 睡眠障碍; 腺苷; 免疫稳态

中图分类号: R741

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2018.10.002

文章编号: 1006-1959(2018)10-0004-04

Research Progress of Insomnia and Adenosine Signaling and Immune Function

REN Chong-yang¹, GE Yi-jun², ZHANG Mei³

(1. Anhui University of Science and Technology, Huainan 232000, Anhui, China; 2. Chaohu Hospital of Anhui Medical University, Chaohu 238000, Anhui, China; 3. The First People's Hospital of Huainan City/The First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology, Huainan 232000, Anhui, China)

Abstract: Insomnia is a subjective experience that influences sleep time and/or sleep quality, despite having a suitable sleep environment and opportunity, and affects daytime function. With the progress of society and the acceleration of the pace of life, the incidence of insomnia is gradually increasing and affecting people's lives and work. Adenosine signal and immune inflammation mechanism participate in the occurrence of insomnia, which has become a hot topic in recent years. This article will review the research progress of insomnia and adenosine signal and immune function, in order to explore the direction of insomnia research and new targets in clinical treatment.

Key words: Insomnia; Sleep disorders; Adenosine; Immune homeostasis

失眠(insomnia)是临床上最常见的睡眠障碍, 表现为入睡困难, 夜间维持困难、早醒及无恢复感睡眠等方面, 影响人的情绪状态与认知功能。其发病机制目前尚不明确, 以往集中于睡眠-觉醒调节脑区释放神经递质的研究, 新的研究发现腺苷信号及免疫炎症因子在失眠发病起重要作用, 其中星形胶质细胞是联系的桥梁^[1]。同时对失眠患者腺苷信号及免疫标志物的探索也在不断进行, 其外周血也发现了一系列腺苷信号指标的变化。通过了解其中的联系并探索其通路机制, 可能为发现失眠机制奠定基础。

1 失眠与腺苷信号的关系

1.1 腺苷信号 腺苷是在人体内参与能量代谢, 是中

枢神经系统内的重要神经调质^[1]。腺苷的产生与代谢是一个动态过程, 其主要来源于星形胶质细胞(astrocytes, AC), 由两种方式产生。①三磷酸腺苷(ATP)在胞外被水解成二磷酸腺苷(ADP), 继而转变为一磷酸腺苷(AMP), 这个过程需要三磷酸二磷酸水解酶(CD39)参与, 最终外核苷酸酶(CD73)将AMP转化为腺苷。②AC通过囊泡运输等方式直接分泌腺苷。在腺苷代谢方面, 腺苷脱氨酶(ADA)能水解腺苷, 产物是肌苷。腺苷激酶(AK)则能磷酸化腺苷生成AMP。同时腺苷发挥作用需要受体的介导。腺苷产生和代谢过程中的关键酶及腺苷受体共同调控腺苷水平稳定, 组成腺苷信号系统, 维持生理情况下的内环境稳态。

1.2 腺苷信号发挥促眠作用 腺苷发挥着促眠的作用, 主要机制是抑制兴奋性神经元的活性, 并介导其它神经递质调节睡眠觉醒过程。研究发现^[2], 腺苷抑制下丘脑结节乳头体核组胺能神经元的神经传递, 延长了大鼠NREM睡眠; 在腹外侧视前区, 腺苷刺激γ-氨基丁酸神经元, 促进大鼠睡眠。用微量透析技术检测猫基底前脑胆碱能神经元胞外腺苷浓度,

基金项目: 1. 2017 年淮南市科技计划项目: 帕罗西汀对应激性慢性失眠小鼠的治疗作用及其机制研究(编号: 2017A0593); 2. 2016 年安徽高校自然科学基金项目: 慢性失眠患者的下丘脑-垂体-肾上腺轴的表现遗传修饰(编号: KJ2016A322)

作者简介: 任重阳(1989.10-), 男, 安徽淮南人, 硕士研究生, 研究方向: 睡眠障碍与免疫

通讯作者: 张梅(1960.10-), 女, 安徽淮南人, 本科, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 脑血管病与遗传、睡眠障碍与免疫

发现其随觉醒时间的延长升高,在睡眠恢复期间下降,提示腺苷水平随睡眠压力增高^[3]。报道称^[3],使用腺苷转运抑制剂升高胞外腺苷水平,增加睡眠及慢波活动。Zielinski 等^[4]通过基因技术敲除小鼠 CD73 基因,减少胞外腺苷,发现小鼠睡眠剥夺后失去了 NREM 睡眠增加的效应。腺苷对神经元的活性由 P1 类受体及嘌呤能离子通道型受体(P2X7R)介导,P1 类受体包括 A1、A2a、A2b 和 A3 受体。Rai 等^[5]的研究发现在穹隆外侧经微量渗析灌注腺苷 A1 受体激动剂,抑制下丘脑神经元放电,促进睡眠。腺苷信号对睡眠的调节作用是腺苷参与失眠发病的基础。

1.3 失眠与腺苷信号的关系 各种手段阻断腺苷的促眠效应将会使睡眠减少,导致失眠的发生。Palchykova 等^[6]发现使小鼠 AK 基因过度表达,胞外腺苷水平降低导致小鼠失眠的发生。同样有报道^[7]称,药理学或基因手段抑制小鼠腺苷受体的表达,小鼠也会出现失眠状况。Sharma 等^[7]发现乙醇能增加小鼠的失眠,这种情况通过腺苷信号的介导,其脑内的腺苷与调节睡眠觉醒的神经递质发生了明显变化,提示 AC 释放的腺苷参与了失眠的发生。国内学者证实^[8],失眠可能存在胶质细胞的功能损害,而 AC 的功能损害与腺苷信号的改变密切相关。以上研究证实,腺苷信号参与了失眠的发生,提示我们对此进行更深入地探索。

2 失眠与免疫功能的关系

睡眠对人体的免疫功能有明显影响,如睡眠不足会诱导机体的固有免疫应答,提高淋巴细胞的功能,抑制 NK 细胞的增殖,失眠也会诱导外周血和脑内炎症因子的表达^[9]。研究发现^[10],失眠的年轻男性外周血白细胞计数升高,也有报道失眠后外周血淋巴细胞、单核细胞计数升高。研究发现^[11],失眠患者血浆 IL-1 和核转录因子(NF-kB)水平升高。同样我们关注到失眠患者的 TNF- α 水平升高,而研究人员在兔脑室内注入 TNF- α 后,发现 NREM 睡眠延长,且这种效应会被 IL-1 增强^[9]。TNF、IL-1 受体基因敲处的小鼠比正常小鼠的 NREM 睡眠减少^[12]。国外的一项 Meta 分析显示^[12],睡眠不足与 IL-6 和 C 反应蛋白密切相关,失眠患者体内有明确的慢性低度炎症状态,且基础实验显示 IL-1、IL-6 及 TNF- α 等细胞因子互相作用,调节睡眠觉醒过程。Van Leeuwen 的研究发现^[13],数晚失眠增加了淋巴细胞的活性且增加了 IL-1 β 、IL-6 和 IL-17 的产生,失眠对于心脏疾病的影响也是通过这些炎性细胞因子介导的,这

些物质是急性冠脉综合症的危险因素。睡眠与免疫炎症因子互相作用成为学者研究的热点,但目前为止其作用机制尚不明确,需要更多基础研究去了解其中的机制及信号转导通路。

3 腺苷与免疫功能联系

腺苷具有抑制免疫的功能,能抑制 T 淋巴细胞的免疫反应^[14]。一项研究发现^[14],腺苷、腺苷 A2 受体、CD39 和 CD73 的共表达能增强 Treg 细胞抑制免疫反应的功能,腺苷信号也可以增加 T 淋巴细胞的耐受和 Treg 细胞的增殖。Ohta 等^[15]发现刺激腺苷受体会产生对 T 淋巴细胞、NK 细胞、巨噬细胞/树突状细胞及中性粒细胞活性和功能的抑制。腺苷 A2a 受体的激活可以诱导两种程序死亡因子 CTLA-4 和 PD-1 作用于 T 淋巴细胞,使其发生凋亡。Sokolic^[16]的研究证明,ADA 的缺乏会造成淋巴细胞减少,并且导致一些免疫相关的疾病。Lappas 等^[17]发现,A2a 受体在外周主要分布于淋巴细胞,并且抑制炎症细胞因子的产生及其效应,A2a 及 A2b 受体存在于抗原提呈细胞(APCs),影响 T 淋巴细胞的激活。已知 CD4⁺T 细胞分化为辅助性 T 细胞 1 (Th1),分泌 IFN- γ 和 TNF α ,Hynes^[18]报道称,腺苷 A2a 受体和 G 蛋白共同促进 cyclic AMP 的产生,cyclic AMP 可以激活 PKA 信号通路,从而减少 IFN- γ 和 TNF α 的分泌。那么腺苷信号与免疫的存在联系,这种联系在中枢神经系统及外周均有发现,这种联系与失眠的发生是否会有关联,对脑内 AC 调节睡眠觉醒是否有影响,是否影响失眠患者外周腺苷信号及免疫炎症指标的表达?

4 失眠与腺苷信号、免疫功能的调节关系

以往认为,失眠的病理生理学机制是机体“过度觉醒”状态,失眠患者体内下丘脑-垂体-肾上腺皮质(HPA)系统过度激活,HPA 轴的亢进引起神经递质失衡,最终发生失眠^[19]。但从 HPA 轴亢进这个角度无法将失眠的发病机制与免疫功能的改变联系起来,且没有对脑区内 HPA 轴水平与睡眠调节的关系做合理解释。

腺苷可能成为联系失眠与免疫功能的桥梁。一项研究提示我们关注腺苷与免疫的节律性问题,Wistar 大鼠血液中的腺苷水平在白天睡眠优势时段较低,此时恢复机体免疫功能,夜晚开始到午夜活动优势时段逐渐达到顶峰,此时睡眠压力增大,免疫功能下降^[20]。研究证实 AC 是腺苷产生的场所,且能分泌各种免疫因子,在睡眠过程中起到代谢脑组织有

害产物的作用^[21]。有报道^[22]全身感染能导致 NREM 睡眠和慢波活动的增加,注入脂多糖(LPS)模拟出的感染有同样的效应,且这种效应可能来源于脑内腺苷水平的升高;研究者通过基因敲出得到的 dmsnare 小鼠进行研究,这种小鼠脑内的 AC 不能表达正常的 SNARE 蛋白(soluble N-ethylmaleimide-sensitive fusion protein attachment protein),此蛋白缺失使囊泡释放受阻,所以造成腺苷释放的减少,小鼠感染后不出现 NREM 睡眠和慢波活动增加的情况,证明 AC 释放的腺苷与 LPS 感染导致的 NREM 睡眠增多、慢波活动增加关系密切,此研究的结果推测 LPS 造成的炎症反应通过调节 AC 功能及腺苷的积累而影响睡眠的稳态。

另一项研究显示,睡眠不足导致血脑屏障功能异常,腺苷及炎症介质通透性增加,证明失眠可能来源于大脑关键区域腺苷及免疫的紊乱,且 A2R 介导了血脑屏障通透性的改变^[23]。Chennaou 的研究发现 A2R 在睡眠不足人群外周血表达增高^[24],发现了外周血的腺苷信号变化的指标,A2R 在外周血淋巴细胞中也介导了免疫状态的变化,其中的机制有待更多的研究去探索其中的信号通路。研究发现^[25],腺苷可以透过血脑屏障并且成为中枢神经系统与外周联系的纽带,它具有明确的调节免疫系统并参与一些神经系统疾病的作用,如阿尔茨海默病。至今没有研究发现外周血腺苷水平变化与失眠等问题的联系,其与免疫之间的联系也无从知晓,这一点的主要因素可能在于腺苷提取出体外后不稳定,容易被相关代谢酶水解,导致检测出现误差。

近年来,有学者持续关注另一种腺苷信号相关受体 P2X7R 与腺苷信号的作用,人在清醒时脑内的 ATP 不断水解为腺苷,通过 P2X7R 直接或间接的影响睡眠状态并调节免疫炎症因子的释放^[26]。已经证实^[27],P2X7R 也能表达于外周血的淋巴细胞,且在睡眠缺乏的患者身上检测到其表达的增加。腺苷 A1、A2 受体与 P2X7R 共同调节机体的睡眠及免疫状态,但目前总体来说脑内神经细胞特别是 AC 内的腺苷信号、免疫炎症因子的改变及对于睡眠的作用,及外周与中枢系统的联系通路还没有系统地研究和阐述,将来这些方向研究可能为失眠机制的发现作出贡献。

5 总结

失眠与腺苷信号及免疫功能调节关系密切。首先腺苷信号在机体内促进睡眠,无论是失眠患者还

是失眠动物模型其腺苷信号都发生了紊乱;失眠影响免疫炎症物质的表达且对这些物质的阻断或激活也能够对机体睡眠状态产生影响;腺苷信号与免疫功能也联系密切。从中发现腺苷可能成为联系失眠与免疫功能的桥梁,在星形胶质细胞中腺苷信号及免疫炎症因子的变化可能是失眠发病的机制之一。这些研究进展为提示我们进行更深入的基础实验并尝试从这些方面对失眠进行干预。

参考文献:

- [1]Lazarus M,Chen JF,Huang ZL,et al.Adenosine and Sleep[J].Handb Exp Pharmacol,2017,24:1-6.
- [2]Zielinski MR,McKenna JT,McCarley RW.Functions and Mechanisms of Sleep[J].AIMS Neurosci,2016,3(1):67-104.
- [3]Porkka -Heiskanen T,Strecker RE,Thakkar M,et al.Adenosine:a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness[J].Science,1997,276(5316):1265-1268.
- [4]Zielinski MR,Taishi P,Clinton JM,et al.5'-Ectonucleotidase-knockout mice lack non-REM sleep responses to sleep deprivation[J].Eur J Neurosci,2012,35(11):1789-1798.
- [5]Rai S,Kumar S,Alam MA,et al.A1 receptor mediated adenosinergic regulation of perifornic lateral hypothalamic area neurons in freely behaving rats[J].Neuroscience,2010,167(1):40-48.
- [6]Palchykova S,Winsky-Sommerer R,Shen HY,et al.Manipulation of adenosine kinase affects sleep regulation in mice[J].Neurosci,2010,30(39):13157-13165.
- [7]Sharma R,Engemann S,Sahota P,et al.Role of adenosine and wake-promoting basal forebrain in insomnia and associated sleep disruptions caused by ethanol dependence [J].J Neurochem,2010,115(3):782-794.
- [8]Zhang P,Tan CW,Chen GH,et al.Patients with Chronic Insomnia Disorder Have Increased Serum Levels of Neurofilaments,Neuron-Specific Enolase and S100B:Does Organic Brain Damage Exist[J].Sleep Medicine,2018(12).
- [9]Ingiosi AM,Opp MR,Krueger JM.Sleep and immune function:glial contributions and consequences of aging [J].Curr Opin Neurobiol,2013,23(5):806-811.
- [10]Aho V,Ollila HM,Rantanen V,et al.Partial sleep restriction activates immune response-related gene expression pathways:experimental and epidemiological studies in humans [J].PLoS One,2013,8(10):e77184.
- [11]Krueger JM,Opp MR.Sleep and Microbes [J].Int Rev Neurobiol,2016,131:207-225.
- [12]Irwin M R,Olmstead R,Carroll JE.Sleep Disturbance,Sleep Duration,and Inflammation:A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation [J].Biological Psychiatry,2015,80(1):40-52.

(下转第 10 页)

(上接第 6 页)

- [13] Van Leeuwen WM, Lehto M, Karisola P, et al. Sleep restriction increases the risk of developing cardiovascular diseases by augmenting proinflammatory responses through IL-17 and CRP[J]. *PLoS One*, 2009, 4(2): e4589.
- [14] Ouyang Z, Wang X, Meng Q, et al. Suppression of adenosine monophosphate-activated protein kinase selectively triggers apoptosis in activated T cells and ameliorates immune diseases[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 487(2): 223-229.
- [15] Ohta A, Kini R, Ohta A, et al. The development and immunosuppressive functions of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ regulatory T cells are under influence of the adenosine A2 adenosine receptor pathway[J]. *Front Immunol*, 2012, 3(3): 190.
- [16] Sokolic R, Maric I, Kesserwan C, et al. Myeloid dysplasia and bone marrow hypocellularity in adenosine deaminase-deficient severe combined immune deficiency [J]. *Blood*, 2011, 118 (10): 2688-2694.
- [17] Lappas CM. The plant hormone zeatin riboside inhibits T lymphocyte activity via adenosine A2A receptor activation [J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(1): 107-112.
- [18] Hynes TR, Yost EA, Yost SM, et al. Inhibition of Gas cAMP Signaling Decreases TCR-Stimulated IL-2 transcription in CD4⁺T Helper Cells[J]. *J Mol Signal*, 2015, 10(2): 1-18.
- [19] Li Y, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, et al. Insomnia with physiological hyperarousal is associated with hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65(3): 644-650.
- [20] Chagoya de Sánchez V, Hernández-Muoz R, Díaz-Muoz M, et al. Circadian variations of adenosine level in blood and liver and its possible physiological significance[J]. *Life Sci*, 1983, 33(11): 1057-1064.
- [21] Yue N, Huang H, Zhu X, et al. Activation of P2X7 receptor and NLRP3 inflammasome assembly in hippocampal glial cells mediates chronic stress-induced depressive-like behaviors [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 102.
- [22] Nadjar A, Blutstein T, Aubert A, et al. Astrocyte-derived adenosine modulates increased sleep pressure during inflammatory response [J]. *Glia*, 2013, 61(5): 724-731.
- [23] Hurtadoalvarado G, Domínguezsalazar E, Velázquezmoctezuma J, et al. A2A Adenosine Receptor Antagonism Reverts the Blood-Brain Barrier Dysfunction Induced by Sleep Restriction [J]. *Plos One*, 2016, 11(11): e0167236.
- [24] Chennaoui M, Arnal PJ, Drogou C, et al. Leukocyte Expression of Type 1 and Type 2 Purinergic Receptors and Pro-Inflammatory Cytokines during Total Sleep Deprivation and or Sleep Extension in Healthy Subjects [J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2017, 11: 240.
- [25] Chiu GS, Freund GG. Modulation of neuroimmunity by adenosine and its receptors: metabolism to mental illness [J]. *Metabolism Clinical&Experimental*, 2014, 63(12): 1491-1498.
- [26] Krueger JM, Taishi P, De A, et al. ATP and the purine type 2 X7 receptor affect sleep [J]. *Journal of Applied Physiology*, 2010, 109(5): 1318-1327.
- [27] Backlund L, Lavebratt C, Frisén L, et al. P2RX7: expression responds to sleep deprivation and associates with rapid cycling in bipolar disorder type 1 [J]. *European Psychiatry*, 2012, 7(8): e43057.

收稿日期: 2018-3-9; 修回日期: 2018-3-26

编辑/成森