

内源性睡眠肽的探论

李 德 明

中国科学院心理研究所

本世纪五十年代发现睡眠包括两种类型的事实业已得到公认。这两类睡眠是慢波睡眠(SWS)和快波睡眠(FWS),通常前者还可称作非快眼动睡眠(NREMS)或同步睡眠,后者还可称作快眼动睡眠(REMS)或异相睡眠(PS)。成年人的慢波睡眠又包括4个分期。慢波1期的EEG特点是 α 波降低并呈现若干 θ 波;慢波2期在 θ 活动的背景上呈现 σ 梭形波“K-复合体”波;慢波3和4期的特征是高振幅的 δ 波,差异是4期的 δ 波指数较3期更高。快波睡眠的EEG特征与觉醒时相似。两类睡眠是哺乳类普遍具有的特征。

睡眠脑机制的探讨已有很长研究历史,但真正涉及到睡眠的脑控制部位的确定和脑化学机制的显著进展的历史很短,仅是近二十年的事。提到睡眠的脑化学机制,比较得到确认的是慢波睡眠与5-羟色胺(5-HT)有关,而快波睡眠则是与去甲肾上腺素(NA)有关。5-羟色胺和去甲肾上腺素调节睡眠的作用是它们作为中枢神经递质的多种功能之一,而非它们所具有的特定功能。至于诸如乙酰胆碱、 γ -氨基丁酸、肽和蛋白质、以及激素等其它化学物质是否也与两类睡眠的触发和维持有关系,这些问题尚处于探索之中。这里拟对内源性睡眠肽的研究进展作简略介绍。对该领域的研究作出主要贡献的是瑞士Monnier和美国Pappenheimer所领导的两个小组。

追溯这个问题的研究历史是十分有趣的。人们早在一百多年前合成了巴比妥酸(barturic acid),发现巴比妥酸及其衍生物有催眠作用。到了本世纪初,催眠剂的使用及其作用机制的探讨导致提出一种假说,认为睡眠是由于身体活动使其血管内产生的一种“催眠素”(“hypnotoxin”)所引起的,当身体处于某种疲劳水平时,“催眠素”起作用而引起睡眠。在这种观点的指导下,法国心理学家Pieron H.和Legendre R.于1910—1913年首次将实验性剥夺睡眠的狗的脑脊液(CSF)抽提出来注入非剥夺睡眠的狗的第四脑室,结果引起受体狗打瞌睡和入睡。在此工作的基础上,他们认为在剥夺睡眠期间脑脊液中有诱导睡眠性质的催眠素积累。该实验现象,几乎在三十年后才得到肯定(Schnedorf J.G.和Ivy A.C. 1939)。此后,这方面的研究逐步得到深入。Monnier M.等人(1963)报告在电刺激丘脑引起家兔睡眠时,把此家兔作为输出静脉血的供体动物,切断供体家兔的静脉,与另一只接受静脉血的受体家兔的静脉相连接,进行交叉循环的同时,记录供体和受体家兔的EEG,观察到两只动物皮层感觉运动区的 δ 活动显著增加,表明供体动物大脑静脉血中的诱导睡眠物质可以经过受体动物的心脏和动脉而到达脑内发挥作用。继后,Monnier M.和Hosli L. (1964)又报告电刺激丘脑引起睡眠的家兔的脑匀浆透析物注入觉醒家兔的脑室系统,也可以见到受体家兔EEG的 δ 活动明显增加,同时电压增大,此时动物呈现睡眠行为。Drucker-Colin R.R.等(1965)随即证明睡眠家兔脑匀浆透析物注入猫的中脑网状结构同样能引起猫睡眠。上述实验进一步证明Pieron的发现,表明睡眠是可以神经体液传递的,并暗示诱导睡眠的内源性“睡眠因子”存在的可能性。睡眠神经体液传递的概念的提出

是重要的，此后的工作是在此概念的前提下进行的。

pappenheimer J. R.等(1965—1980)报告将剥夺睡眠的山羊和绵羊的脑脊液及其从中提取的睡眠因子(Factor S)注入大鼠和兔的脑室,可使受体动物运动活动降低,并进入睡眠状态,超速过滤程序提示睡眠因子的分子量小于500,但不知其具体化学结构。Monnier等人经过几年的研究,于1972年确定了从电刺激丘脑引起睡眠的家兔脑血液的体外透析物中所提取出的一种“ δ -诱导睡眠因子”(“Sleep-Inducing Factor delta”)的化学性质。初级睡眠透析物经过Sephadex G-10凝胶过滤得到两个级份:高分子量的无盐级份和低分子量的盐级份。EEG测定 δ 活动的自动分析和动物自由活动量的记录作为鉴定睡眠的二个参量,研究结果表明初级睡眠透析物的无盐高分子量级份显示催眠作用,诱导正常的 δ 睡眠,而低分子量的盐成份无效。对无盐高分子量级份的进一步分离,发现经薄层层析得到茛三酮阳性反应(鉴定蛋白质、多肽和氨基酸的典型反应之一)的6种级份,在这6种级份中,仅第二条层析带物质能诱导 δ 睡眠。此物质再经Sephadex G-15凝胶柱层析证明有三个洗脱峰,其中仅第一个峰的物质具有引起 δ 活动的作用。用丙氨酸、一种三肽和兰色葡聚糖作参照物,鉴定出该峰物质的分子量应在355—1500之间,很可能是700左右。在酸水解后经氨基酸成份分析鉴定出该物质由7种氨基酸成份组成,这7种氨基酸是丙氨酸(Ala)、天门冬氨酸(Asp)、谷氨酸(Glu)、甘氨酸(Gly)、亮氨酸(Leu)、苏氨酸(Thr)和丝氨酸(Ser),但结构不清楚。从睡眠兔脑血液透析物分离出的该“ δ -睡眠因子”的特征与前面提到的pappenheimer从睡眠羊脑脊液获得的睡眠因子的特征稍有不同。1974年日本Nagasaki等人从大白鼠的脑干中提取出一种叫“SPS”的促睡眠物质,但具体化学组成和结构不清楚。

Monnier和Schönenberger等人于1978年准确报告了从兔的脑脊液中提取出的一种“ δ 诱导睡眠肽”(δ -Sleep Inducing peptide,简称DSIP),是一种分子量为848.98的9肽,其氨基酸排列顺序如下:

Trp — Ala — Gly — Gly — Asp — Ala — Ser — Gly — Glu

(色氨酸)(丙氨酸)(甘氨酸)(天门冬氨酸)(丙氨酸)(丝氨酸)(谷氨酸)

这是至目前为止唯一被搞清楚了具体化学结构的内源性睡眠化学物质。Monnier和Schönenberger等同年完成人工合成DSIP及其诱导睡眠的实验,证明人工合成的DSIP只有在第5位天门冬氨酸的氨基在 α 位置(称作 α -肽)时才具有与天然DSIP相同的生理活性,如果该天门冬氨酸的氨基在 β 位置(称作 β -肽)时则无效。我国刘世熠等人自1980年以来,就人工合成DSIP及其对诱导睡眠的生理作用进行了大量研究工作,获得显著成效。他们用液相法合成了DSIP的纯 α -肽,并证明通过第三脑室注入兔脑的途径效果最好,仅需约5Mg的量便可引起 δ 和 σ 活动的显著增强;又用固相法合成了[Phe⁵]DSIP(Phe为苯丙氨酸,在第5位取代了天门冬氨酸),发现此同系物也具有 δ 和 σ 活动的增强作用,并认为该同系物很可能是另一个已搞清楚化学结构的诱导睡眠的多肽化学物质,其氨基酸排列顺序如下:

Trp—Ala—Gly—Gly—phe—Ala—Ser—Gly—Glu

(苯丙氨酸)

内源性睡眠化学物质在脑内含量甚微,据估计每100克脑组织中仅含约一百万分之一克,因此,与催眠药物不同,微量的内源性化学物质便可诱导睡眠,而浓度过高未必会效果更显著。目前尚不知道上述诱导睡眠肽在脑内什么部位合成和如何发挥作用。

内源性睡眠物质绝不会是仅局限于肽类物质,更绝不会是仅局限于已搞清楚化学成份和结构的一、两种肽,其它结构的肽类、蛋白质和活性胺类等均是目前正在探讨的广泛对象。内源性睡眠物质的探讨不仅有助于对睡眠机制的了解,而且随着研究的深入,诱导睡眠物质的人工合成和使用很可能是取代目前用量甚大且有副作用的安眠药物的一条广阔途径。

参 考 文 献

- (1) 刘世熠,《心理学报》1982年14卷,第19—27页
- (2) 刘世熠,《生理学报》1982年34卷,第90—97页
- (3) Drucker—Colin, R.R., Spants, C.W., & Rojas—Ramirez, J.A., in Drucker—Colin, R.R., & McGaugh, J.L., (Eds.); *Neurobiology of Sleep and Memory*, 1977, pp.303—320
- (4) Fencl, V., Koski, G., & Pappenheimer, J.R., *J. Physiol.*, 1971, vol. 216, pp.565—589
- (5) Monnier, M., Hatt, A.M., Dudler, L., Cueni, L.B. & Schoenenberger, G.A., in *Sleep: physiology, Biochemistry, psychology, pharmacology, Clinical Implications*, 1st Europ. Congr Sleep Res., 1972, pp.258—262
- (6) Monnier, M., & Schoenenberger, G.A., in Myers, R.D., & Drucker—Colin, R.R., (Eds.); *Neurohumoral Coding of Brain Function*, 1974, pp.207—232
- (7) Schoenenberger, G.A., Cueni, L.B., Hatt, A.M., & Monnier M., in *Sleep: Physiology, Biochemistry, Psychology, Pharmacology Clinical Implications*, 1st Europ Congr Sleep Res, 1972年, pp.263—267
- (8) Tissot, R., & Monnier, M., in Myers, R.D., & Drucker—Colin, R.R. (Eds); *Neurohumoral Coding of Brain Function*, 1974, pp.232
- (9) Warburton, D.M., (Ed.); *Brain, Behaviour and Drugs, Introduction to the Neurochemistry of Behaviour*, 1975, pp. 105—118