

• 综述 •

睡眠剥夺对心血管系统的影响及其研究进展

张亚晶 综述 卢才义 审校

睡眠占据了人类生命 1/3 左右的时间,是生命进程的重要组成部分,对维持个体生存和正常生理心理功能起着至关重要的作用。在生活节奏日益加快,工作压力不断激增的当今社会,人们面临着越来越多的各种各样的应激事件,引发睡眠障碍性疾病并导致睡眠剥夺(sleep deprivation)发生率明显升高,从而广泛影响机体各系统生理功能,造成机体生理节律的紊乱,严重影响人们的生存质量,日益成为一个突出的医疗及公共卫生问题。本文对睡眠剥夺在心血管系统的影响综述如下。

1 睡眠剥夺的基本概念及分类

睡眠剥夺一词起源于对持续/连续工作状态导致的睡眠缺失的描述,后逐渐发展成为一个独立的概念,具体指人因环境的或自身的原因丧失了所需要的睡眠量的过程和状态。一般 24h 内的睡眠短于 6~8h 则认为发生了睡眠剥夺。按睡眠量剥夺的大小可分为全睡眠剥夺和部分睡眠剥夺;按睡眠剥夺的内容可分为快动眼睡眠剥夺和非快动眼睡眠剥夺;根据睡眠剥夺发生的缓急可分为急性睡眠剥夺和慢性睡眠剥夺。急性睡眠剥夺指快速的全部或部分剥夺其睡眠,持续 24h 或几十小时;慢性睡眠剥夺指每日睡眠<5h,持续 3 个月以上。另外,根据脑电图监测将睡眠剥夺分为慢波睡眠剥夺和快波睡眠剥夺^[1]。

2 睡眠剥夺的流行病学研究

2.1 睡眠剥夺对机体功能的影响 1894 年,Manacine 首次报道了狗完全睡眠剥夺的实验。1896 年,Patrick 和 Gilbert 进行了人睡眠剥夺的研究。在睡眠剥夺对心理生理活动产生的各种效应中,大脑功能受影响最早、最明显,因此,目前国内外对睡

眠剥夺的研究多集中在神经系统方面。但随着睡眠剥夺研究的深入,越来越多的临床与基础研究证实睡眠剥夺也会影响心血管系统的正常生理功能。由于其对维持机体的健康状态具有重要作用,因此深入研究不同程度睡眠剥夺对心血管系统尤其是心脏的结构和功能的影响以及内在机制等具有重要意义。

此外,睡眠剥夺是部队在紧急情况下特别是自然灾害营救和战争发生时的常见现象,是导致人员疲劳衰竭,出现非战斗减员的重要因素之一^[2]。在未来的高技术战争条件下,睡眠剥夺问题可能会更加突出,外军对此已给予了高度的重视,并将其提高到与战时粮秣、弹药补给同等重要的高度。因此,从增强我军高技术战争条件下的作战能力的需求出发,研究战争及自然灾害环境下睡眠剥夺的意义深远。

2.2 睡眠剥夺对心血管疾病影响的流行病学研究 流行病学调查结果显示长期睡眠不足与冠心病发病相关,每日睡眠分别为 5、6、7h 的人群,冠心病发病相对危险度分别为 1.82、1.30、1.06^[3]。日本学者对超时工作、睡眠不足与非致命性心肌梗死形成的关系进行了调查,结果显示每周工作超过 61h 比低于 40h 的人患急性心肌梗死的危险性增加了 2 倍,每天睡眠低于 5h 和经常性的睡眠缺乏(每周 2d 或更多天睡眠低于 5h)的人患急性心肌梗死危险性增加 2~3 倍。Holmes 等^[4]选择连续一周夜班工作的人群,研究他们白天心脏的自律活动,结果提示轮班工作是增加心血管疾病危险性的机制之一。Ayas 等^[5]证实睡眠时间过短和过长是引起冠心病事件发生率增高的独立危险因素。

2.3 睡眠剥夺对其他系统及器官功能影响的流行病学研究 睡眠剥夺作为一种复合性应激源^[6],可

收稿日期:2008-06-10

作者单位:100853 北京市,解放军总医院老年心血管病研究所

作者简介:张亚晶,女,1980 年 10 月生,甘肃省兰州市人,在读博士研究生。E-mail:littlestar301@yahoo.cn

通讯作者:卢才义,Tel:010-66937934,E-mail:cylu2000@sina.com.cn

引起一系列神经内分泌功能变化,已有实验证明,睡眠缺失和剥夺可导致机体的防御能力减弱,NK细胞活性降低,脾分泌抗体细胞功能减低,抗体分泌量减少,迟发性变态反应降低,T细胞功能减低,代谢产物在体内淤积,血乳酸水平升高,造成机体各系统损伤等。

随着睡眠剥夺时间的延长,焦虑状态^[7]和抑郁状态^[8]的评分均呈进行性增加;而积极情绪状态分值则呈进行性下降^[9]。许多疾病如感染、纤维肌瘤、恶性肿瘤、抑郁症等均与睡眠剥夺有关^[10]。Ayas等^[11]还证实睡眠剥夺可能是发生症状性糖尿病的一个独立的危险因素。神经生化方面的研究表明,在其影响下,脑血流供给障碍^[12],葡萄糖代谢降低^[13],导致神经递质紊乱,引起一系列的血管-神经系统的恶性循环相关性疾病。

3 睡眠剥夺对心血管系统的作用

3.1 睡眠剥夺对应激反应及炎症因子的影响 睡眠剥夺影响了机体固有的生物节律,使机体处于应激状态,而应激状态下心律失常的发生率增加,且随睡眠剥夺时间的延长进一步加重^[14]。在睡眠剥夺应激条件下,持久的交感神经兴奋,大量儿茶酚胺及糖皮质激素释放,引起心率加快,心肌耗氧量增大,冠状动脉强烈收缩所引起的心肌缺血也是睡眠剥夺引起心脏损伤的原因。另外,儿茶酚胺使血液循环中的血小板数目增多,且黏附聚集性增强,同时也使白细胞及纤维蛋白原浓度增高,这些都增加了血液粘滞度和形成血栓的风险,因此引起心脏微循环障碍导致心肌缺血。儿茶酚胺还可通过其氧化产物及氧化过程中产生的氧自由基直接引起心脏损伤。过量儿茶酚胺自身氧化产生自由基,后者可导致缺血再灌注和心肌梗死时的心肌损伤^[15,16]。

睡眠剥夺可通过多种途径诱发机体的氧化应激,具体包括睡眠剥夺后导致能量消耗代谢及自由基的增多,机体抗氧化能力降低以及通过内质网应激间接引起氧化应激三条途径^[17]。氧化应激条件下,儿茶酚胺和糖皮质激素升高,以动员机体各方面的机制来对付应激作用下机体出现自由基产生和清除失衡,自由基在体内大量“堆积”,引发广泛的损伤效应。唐庆娟等^[18]观察到大鼠72h睡眠剥夺后血浆丙二醛的含量增高,还原型谷胱甘肽含量降低,谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶活性降低,超

氧化物歧化酶活性有降低趋势。因此睡眠剥夺可使大鼠处于氧化应激状态,有人推测,氧化应激可能也是导致心血管疾病发病率增高的重要原因之一。

Irwin等^[19]通过研究睡眠剥夺对炎症因子释放的影响发现,睡眠缺失可引发单核细胞致炎(炎症前)细胞因子反应的功能性改变,也可改变细胞免疫激活作用的分子进程,并促进炎症因子的释放,导致心血管事件危险性增加。吴兴曲等^[20]研究发现睡眠剥夺状态下大鼠皮质醇水平增高。Frey等^[21]通过研究健康青年40h完全睡眠剥夺对炎症标志物的影响,发现完全睡眠剥夺可导致机体E-选择蛋白、细胞间粘附分子-1、白介素-1 β ,及白介素-1受体拮抗物水平显著升高,而白介素-6水平明显降低,表明睡眠剥夺可促发应激反应并导致各类炎性蛋白释放,而这些炎性蛋白又可危及心血管系统。Meier-Ewert等^[22]研究了睡眠剥夺对炎症标志物C反应蛋白(C reactive protein, CRP)的影响发现,完全睡眠剥夺和部分睡眠剥夺后CRP浓度均升高,同时收缩压及心率也上升,高灵敏度的CRP浓度可作为评价心血管发病率的稳定的炎性标记物,因此他们认为一定程度的睡眠剥夺可导致CRP浓度的升高并由此引发心血管事件。

3.2 睡眠剥夺对自主神经调节功能以及激素水平和血流动力学的影响 钟旭等^[23]研究证实整夜完全睡眠剥夺可导致健康青年男性心血管交感神经调制增加以及心脏副交感神经调制降低,进而影响心脏功能,表明睡眠剥夺对心脏自主神经平衡会产生一定影响。另有研究证实,慢性睡眠剥夺或片段睡眠可使心血管事件及代谢性疾病的发病率增加。此外睡眠剥夺能明显增加血浆中内皮素含量,这也是造成人和动物动脉性高血压的原因之一^[24]。在对高原与平原条件下48h完全睡眠剥夺对血压和心率的研究中发现,睡眠剥夺可导致个别时间点收缩压出现显著变化^[25]。Ogawa等^[26]利用微神经成像技术研究24h完全睡眠剥夺后交感神经节后纤维对骨骼肌血管床张力的调节作用,结果提示,完全睡眠剥夺后自主神经会对动脉压力反射进行调节,从而导致血压升高。此外,研究证实,长期(如1个月)慢性睡眠剥夺(睡眠量少于正常的60%)可引起机体最大摄氧量和最大心输出量下降^[27]。对于酒精依赖患者睡眠剥夺能升高其血液循环中的去甲肾上腺素及肾上腺素水平,从而导致心律失常及其他心血

管事件的发病率增高^[28]。Perry等^[29]研究了间歇性缺氧大鼠实施睡眠剥夺后心血管事件危险度,发现异相睡眠剥夺后大鼠甘油三酯和极低密度脂蛋白浓度降低,总胆固醇和高密度脂蛋白升高。Andersen等^[30]在研究异相睡眠剥夺对不同年龄段大鼠血液动力学参数及心血管事件危险度的研究中发现,异相睡眠剥夺后大鼠甘油三酯水平和极低密度脂蛋白明显降低,低密度脂蛋白、高密度脂蛋白明显升高,说明异相睡眠剥夺对心血管系统生理机能有影响。Antunes等^[31]通过异相睡眠剥夺对不同性别大鼠循环脂质体(总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白、低密度脂蛋白)影响调查发现,异相睡眠剥夺后,除动情间期雌性大鼠外,甘油三酯水平均降低;雌性大鼠胆固醇、低密度脂蛋白水平明显低于雄性大鼠和卵巢切除大鼠;雄性大鼠高密度脂蛋白水平高于其余各组,该实验说明异相睡眠剥夺后不同激素水平对心血管系统产生的影响也有所差异。

3.3 睡眠剥夺对心血管系统结构及功能的影响

柴慧娟等^[32,33]通过对大鼠完全睡眠剥夺研究发现,睡眠剥夺后心率加快,心电图出现特征性缺血性改变及心脏传导异常,且睡眠剥夺时间越长,上述改变越严重。心肌组织形态学观察显示,心肌间质血管扩张、淤血、出血、单核细胞浸润,间质水肿伴肌纤维溶解,小灶性心肌坏死,肌膜细胞反应性增生,核出现染色质的轻度溶解及凝聚;肌浆网的极度扩张,伴有膜降解,髓磷体以及钙超载现象的出现;心肌细胞的供能系统线粒体结构模糊,局部闰盘结构崩解。由于引发心肌的氧化应激反应,自由基水平会升高,从而导致心肌细胞损伤,心肌间质中的微血管出现明显的“血小板扣押”现象^[34]。

4 睡眠剥夺在心血管领域研究的问题及展望

睡眠疾患与躯体功能紊乱、脑功能异常及各系统机能障碍等均存在密切联系。研究证明,睡眠剥夺及之后的睡眠恢复过程都伴随着机体各系统功能的改变,心血管系统功能的改变也可影响睡眠过程。此外,睡眠剥夺时体内可能存在瀑布样的级联反应,导致机体整体功能水平尤其是对心脑血管系统的正常生理功能有不利影响,但至今尚无睡眠剥夺与心脏结构、功能改变间确切关系及内在机制的系统研究。因此,探讨并深入研究不同程度睡眠剥夺情况下,对心脏结构和功能,特别是心脏电生理方面的影

响,试图推测战争环境下睡眠剥夺与心脏结构和功能改变之间的具体关系,在此基础上对其可能存在的内在机制进行研究,并进一步寻找相关干预睡眠剥夺的防护措施可能具有非常重要的意义^[34]。

参考文献

- [1] Benington JH, Heller HC. Does the function of REM sleep concern non-REM sleep or waking? *Prog Neurobiol*, 1994, 44:433-449.
- [2] 张文明,林水成. 作战睡眠剥夺的影响与对策. *解放军医学情报*, 1995, 4:208-209.
- [3] Ayas NT, White DP, Manson JE, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med*, 2003, 163:205-209.
- [4] Holmes AL, Burgess HJ, McCulloch K, et al. Day-time cardiac autonomic activity during one week of continuous night shift. *J Hum Ergol (Tokyo)*, 2001, 30:223-228.
- [5] Ayas NT, White DP, Manson JE, et al. A prospective study of sleep duration and coronary heart disease in women. *Arch Intern Med*, 2003, 163:205-209.
- [6] Youngblood BD, Zhou J, Smagin GN, et al. Sleep deprivation by the "flower pot" technique and spatial reference memory. *Physiol Behav*, 1997, 61:249-256.
- [7] Sagaspe P, Sanchez-Ortuno M, Charles A, et al. Effects of sleep deprivation on color-word, emotional, and specific stroop interference and on self-reported anxiety. *Brain Cogn*, 2006, 60:76-87.
- [8] Scott JP, McNaughton LR, Polman RC. Effects of sleep deprivation and exercise on cognitive, motor performance and mood. *Physiol Behav*, 2006, 87:396-408.
- [9] 刘宁,皇甫恩,王小英,等. 54小时睡眠剥夺对4名健康志愿者情绪的影响. *中国心理卫生杂志*, 1998, 12:196-197.
- [10] Rogers NL, Szuba MP, Staab JP, et al. Neuroimmunologic aspects of sleep and sleep loss. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 2001, 6:295-307.
- [11] Ayas NT, White DP, Al-Delaimy WK, et al. A prospective study of self-reported sleep duration and incident diabetes in women. *Diabetes Care*, 2003, 26:380-384.
- [12] Symons JD, VanHelder T, Myles WS. Physical performance and physiological responses following 60 hours of sleep deprivation. *Med Sci Sports Exerc*, 1988, 20:374-380.

- [13] 洪军, 彭武和, 刘铃, 等. 睡眠剥夺对正常男性青年脑血流的影响. 中华核医学杂志, 1999, 19: 112-113.
- [14] Stamler JS, Goldman ME, Gomes J, et al. The effect of stress and fatigue on cardiac rhythm in medical interns. *J Electrocardiol*, 1992, 25: 333-338.
- [15] Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1991, 5 (Suppl 2): 249-268.
- [16] Kerr ME, Bender CM, Monti EJ. An introduction to oxygen free radicals. *Heart Lung*, 1996, 25: 200-209.
- [17] 江波, 赵忠新. 睡眠剥夺诱发氧化应激反应研究进展. 第二军医大学学报, 2007, 28: 201-203.
- [18] 唐庆娟, 陶凯忠, 胡森森, 等. 72小时睡眠剥夺大鼠的氧化应激. 中国行为医学科学, 2003, 12: 500.
- [19] Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 1756-1762.
- [20] 吴兴曲, 杨来启, 李栓德, 等. 睡眠剥夺对大鼠血清MBP及皮质醇含量的影响. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2004, 11: 102-104.
- [21] Frey DJ, Fleshner M, Wright KP Jr. The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun*, 2007, 21: 1050-1057.
- [22] Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 2004, 43: 678-683.
- [23] 钟旭, 肖毅, 黄蓉, 等. 整夜完全睡眠剥夺对心血管自主神经活动的影响. 中华内科杂志, 2005, 44: 577-580.
- [24] Palma BD, Gabriel A Jr, Bignotto M, et al. Paradoxical sleep deprivation increases plasma endothelin levels. *Braz J Med Biol Res*, 2002, 35: 75-79.
- [25] 曹雪亮, 苗丹民, 皇甫恩, 等. 高原与平原条件下48h完全睡眠剥夺对血压和心率的影响. 解放军预防医学杂志, 2003, 21: 334-336.
- [26] Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y, et al. Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique. *Sleep*, 2003, 26: 986-989.
- [27] Tanabe K, Yamamoto A, Suzuki N, et al. Exercise-induced changes in plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide concentrations in healthy subjects with chronic sleep deprivation. *Jpn Circ J*, 1999, 63: 447-452.
- [28] Irwin MR, Ziegler M. Sleep deprivation potentiates activation of cardiovascular and catecholamine responses in abstinent alcoholics. *Hypertension*, 2005, 45: 252-257.
- [29] Perry JC, D'Almeida V, Souza FG, et al. Consequences of subchronic and chronic exposure to intermittent hypoxia and sleep deprivation on cardiovascular risk factors in rats. *Respir Physiol Neurobiol*, 2007, 156: 250-258.
- [30] Andersen ML, Martins PJ, D'Almeida V, et al. Effects of paradoxical sleep deprivation on blood parameters associated with cardiovascular risk in aged rats. *Exp Gerontol*, 2004, 39: 817-824.
- [31] Antunes IB, Andersen ML, Alvarenga TA, et al. Effects of paradoxical sleep deprivation on blood parameters associated with cardiovascular risk in intact and ovariectomized rats compared with male rats. *Behav Brain Res*, 2007, 176: 187-192.
- [32] 柴慧娟, 徐淑梅, 杨海贤. 睡眠剥夺对大鼠心肌超微结构损伤效应的研究. 武警医学, 2008, 19: 24-27.
- [33] 柴慧娟, 徐淑梅. 睡眠剥夺对大鼠心肌损伤效应和抗氧化指标的影响. 中国应用生理学杂志, 2008, 24: 71-75.
- [34] 刘长云, 周建光, 季红光, 等. 睡眠剥夺对机体免疫功能的影响. 中国行为医学科学, 2002, 11: 599-600.