



Universiteit
Leiden

The Netherlands

Sleep and circadian rhythms: the effects of ketamine, caffeine and anthracyclines

Wang, Y.

Citation

Wang, Y. (2023, October 18). *Sleep and circadian rhythms: the effects of ketamine, caffeine and anthracyclines*. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3644001>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3644001>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

总结

地球自转产生规律性昼夜交替及温度变化，为适应环境的周期性变化，生物体多数生理过程表现出为期约二十四小时的周期性波动，称为昼夜节律。在最佳的生理条件下，昼夜节律稳定，生命活动同步运作，各项生理功能达到最佳。内源性的昼夜节律是控制睡眠的主要过程之一，而昼夜节律紊乱可引起多种生理功能异常，最常见的可导致睡眠-觉醒周期异常，还有睡眠障碍、认知功能异常、高血压、糖尿病及肿瘤等一系列疾病。本论文研究了不同的药物如何影响大鼠和小鼠模型的睡眠觉醒和昼夜节律变化规律。首先，我们使用了褐色挪威大鼠模型，这种大鼠品系具有正常分泌黑色素的功能，相较于实验室其他白化啮齿类动物，其睡眠觉醒和昼夜节律更具可信度。我们将脑电和肌电电极植入自由活动的褐色挪威鼠颅骨，以探究咖啡因、睡眠剥夺和氯胺酮在完全黑暗的条件下对睡眠和昼夜节律的影响。其次，我们在C57BL/6J模型中植入了脑电和肌电或多单元电极，并在不同光照条件下测量由于化疗引起的疲劳作用，即研究蒽环类化疗药物对小鼠的睡眠、跑轮运动和大脑神经元活动的影响。

在本论文的第一章中，我们回顾了近半个世纪以来昼夜节律系统和睡眠生理学的研究进展。主要侧重于神经解剖学、生理学和昼夜节律的遗传基础、睡眠的神经生理学与稳态调节的关系，以及药物对睡眠-觉醒功能的调节，并讨论了癌因性疲劳的可能机制以及疲劳、睡眠-觉醒和昼夜节律之间的联系。在第二章中，我们研究了急性咖啡因给药对睡眠-觉醒调节和外侧下丘脑后叶神经部中神经元活动的影响。与大多数关于咖啡因对睡眠影响的研究仅在急性给药后的二十四小时内进行脑电分析不同的是，在我们的实验中，急性给咖啡因会导致褐色挪威鼠几小时内睡眠-觉醒紊乱和持续两天的快速眼动睡眠减少。此外，体内电生理记录显示下丘脑外侧后叶的神经元活动增加且持续近两天，尤其是在非快动眼睡眠中活动度更高。这表明咖啡因对睡眠-觉醒调节的影响比我们想象的更为深远。在第三章中，我们比较了睡眠剥夺和急性氯胺酮给药对睡眠、脑电图功率谱和活动度的影响。睡眠剥夺和氯胺酮给药是少数可以对抑郁症患者产生快速抗抑郁作用的疗法。现有的大多数研究都忽略了这两种疗法对睡眠和昼夜节律的交叉影响。研究表明，睡眠剥夺和氯胺酮对睡眠的共同作用为非快动眼睡眠中慢波活动的急剧增加和快动眼睡眠的减少。虽然动物在睡眠剥夺和氯胺酮作用的初期都能保证清醒，但清醒时的脑电图功率谱显示两者之间存在很大差异。

我们在本论文中使用的第二个动物模型是癌症相关疲劳的C57BL/6J小鼠模型。癌症相关疲劳又称癌因性疲乏，是一种由于癌症或者癌症相关治疗引起的身体、情绪、认知等方面的疲劳。在第四章中，我们研究了三种不同的蒽环类化疗药物在小鼠化疗前后对跑轮运动、睡眠结构和脑电图功率密度谱的影响。结果显示，多柔比星处理的小鼠疲劳症状增加。相反，仅阿柔比星或依托泊苷治疗却未能引起长期疲劳，

这表明这种破坏性副作用的产生可能是特定药物治疗导致的结果。脑电结果也显示，这些症状与睡眠变化无关，而是与生物钟紊乱有关。在第五章中，为了进一步了解化疗对生物钟的影响，我们记录了阿霉素诱导的癌症疲劳小鼠模型中位于下丘脑的视交叉上核以及周围区域的神经元活动度。与我们在第四章内癌症相关疲劳小鼠模型中观察到的症状类似，阿霉素处理的小鼠表现出跑轮活动减少、生物钟强度降低、日常活动稳定性降低以及休息/活动周期的碎片化增加的现象。阿霉素处理的小鼠表现出疲劳症状和昼夜节律明显失调，但它们的视交叉上核神经元活动仍然具有强劲的二十四小时节律性。但多柔比星治疗却对视交叉上核周围区域神经活动度的节律性调节产生影响。这表明癌症相关疲劳导致的昼夜节律紊乱可能是由主生物钟和外围生物钟的相位错乱导致的内部节律失调而引起的。

第六章我们着重讨论了睡眠和生物钟的紊乱对健康产生不利影响，且可能导致许多现代社会的疾病原因，并对抗抑郁中睡眠的作用和重新调整生物钟相位来缓解癌症相关疲劳的新治疗方法进行展望。本研究有助于深入了解咖啡因、氯胺酮、睡眠剥夺和葱环类药物对睡眠-觉醒调节和昼夜节律系统的影响，并对其可能用于抗抑郁治疗和癌症相关疲劳的新疗法提供了理论基础。