

大鼠海马 CA1 区 GABA 能神经元 在睡眠调节中的作用

张瑾^{①③} 李春华^② 尹豆^① 王烈成^① 钟明奎^① 赵乐章^① 张景行^① 汪凯^{③*}

(① 安徽医科大学睡眠障碍研究室 合肥 230032; ② 江苏省南京军区空军机关医院保健科 南京 210018;

③ 安徽医科大学第一附属医院神经内科 合肥 230022)

摘要: 采用脑立体定位技术确定 Sprague-Dawley 大鼠 (*Rattus norvegicus*) 双侧海马 CA1 区插管位置并进行核团埋管,同时安装脑电和肌电电极,用于记录大鼠皮层脑电活动和肌电活动。运用睡眠描记技术观察海马 CA1 区微量注射药物后对大鼠睡眠-觉醒周期的影响。发现海马内微量注射 0.75 μg 、1.0 μg 的 γ -氨基丁酸 (GABA) 后觉醒时间增加,分别为 (120.7 \pm 13.3) min 和 (124.6 \pm 19.2) min ($P < 0.05$),睡眠时间减少,分别为 (119.4 \pm 13.3) min 与 (115.4 \pm 19.2) min ($P < 0.05$),其中,深慢波睡眠时间 (SWS₂) 分别减少 53.3% ($t = 2.451$, $P < 0.05$) 和 63.5% ($t = 3.367$, $P < 0.01$);而微量注射 1.0 μg GABA_A 受体阻断剂荷包牡丹碱 (Bic) 后,睡眠时间增加 (165.5 \pm 20.8) min ($P < 0.01$),觉醒时间减少 (74.5 \pm 20.8) min ($P < 0.01$),其中 SWS₂ 时间增加 79.6% ($t = 2.600$, $P < 0.05$),并可对抗 GABA 的促醒效应;微量注射 GABA_B 受体激动剂氯苯氨基丁酸 (Bac) 对睡眠-觉醒周期无直接影响,亦不能阻断 GABA 的促醒效应。结果提示,GABA 在海马参与大鼠睡眠-觉醒周期的调节且具有促觉醒作用,GABA 对睡眠的影响主要是通过改变深慢波睡眠成分实现的,GABA_A 受体参与介导了这一过程。

关键词: 海马; γ -氨基丁酸;睡眠;觉醒

中图分类号:R338.63 文献标识码:A 文章编号:0250-3263(2010)03-148-06

The Role of GABAergic Neurons of Hippocampus CA1 Region in Sleep-Wake Cycle of Rats (*Rattus norvegicus*)

ZHANG Jin^{①③} LI Chun-Hua^② YIN Dou^① WANG Lie-Cheng^①
ZHONG Ming-Kui^① ZHAO Yue-Zhang^① ZHANG Jing-Xing^① WANG Kai^{③*}

(① Laboratory of Sleep Research, Anhui Medical University, Hefei 230032; ② Affiliated Hospital of Nanjing Command, Nanjing 210018; ③ Department of Neurology, Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

Abstract: Two stainless steel cannulae were implanted into Sprague-Dawley rat's bilateral CA1 region of hippocampus by using brain stereotaxic technique. At the same time, four copper electrodes were screwed into the skull for electroencephalogram (EEG) recording and two silver wires in the neck muscle for electromyogram (EMG) recording. After drugs were microinjected into hippocampus, sleep-wake cycle was observed by polysomnography. After γ -amino-butyric acid (GABA, 0.75 μg , 1.0 μg) was microinjected into CA1 region of hippocampus, wake duration was enhanced (120.7 \pm 13.3 min, 124.6 \pm 19.2 min, $P < 0.05$), whereas

基金项目 安徽省高校优秀青年人才基金项目 (No. 2009SQRZ047), 安徽省优秀青年科技基金项目 (No. 06043090);

* 通讯作者, E-mail: wangkai1964@126.com;

第一作者介绍 张瑾,女,博士研究生;研究方向:睡眠发生的脑机制及睡眠障碍的诊治;E-mail: dosci@sina.com。

收稿日期:2009-09-16, 修回日期:2010-03-11

total sleep time was reduced (119.4 ± 13.3 min, 115.4 ± 19.2 min, $P < 0.05$), and deep slow wave sleep duration was also reduced by 53.3% ($t = 2.451$, $P < 0.05$) or 63.5% ($t = 3.367$, $P < 0.01$). In contrast, microinjection of bicuculline (Bic), a GABA_A receptor antagonist into hippocampus led to the opposite effects: total sleep time was increased (165.5 ± 20.8 min, $P < 0.01$), wake duration was decreased (74.5 ± 20.8 min, $P < 0.01$), and deep slow wave sleep duration was increased by 79.6% ($t = 2.600$, $P < 0.05$). Microinjection of baclofen (Bac), a GABA_B receptor agonist, had no effect on sleep and could not block the effect of GABA either. These results indicate that GABA is involved in the regulation of sleep-wake cycle and promotes wake in the CA1 region of hippocampus. The effect of GABA on sleep is due to the change of deep slow wave sleep and GABA_A receptor mediates the process.

Key words: Hippocampus; γ -amino-butyrac acid; Sleep; Wakefulness

阿尔茨海默病患者,睡眠-觉醒周期失调是其中一个主要症状。白天睡眠过多,夜间睡眠结构支离破碎,觉醒增多而持续时间延长,深慢波睡眠减少或完全消失,异相睡眠时间和次数减少,患者病理改变最明显的皮质组织之一是海马;海马内微量注射 5-羟色氨酸引起慢波睡眠和总睡眠时间增多,觉醒减少,非特异性 5-羟色胺受体阻断剂麦角新碱可完全阻断 5-羟色氨酸的促睡眠效应^[1];海马颗粒细胞的增殖与异相睡眠的比例呈正相关^[2]。以上研究均提示,海马是与睡眠-觉醒周期调节密切相关的脑区之一。海马结构中的中间神经元多属 γ -氨基丁酸(γ -amino-butyrac acid, GABA)能神经元^[3],海马结构中至少含有十几种神经递质,其中氨基酸类递质(主要是谷氨酸和 γ -氨基丁酸)分布最为广泛, GABA 是否参与了海马对大鼠(*Rattus norvegicus*)睡眠-觉醒周期的调节?目前国内外鲜见相关报道。本研究通过核团内注射不同的工具药,通过自由活动的在体模式下提取动物的脑电波并作出分析,为揭示大鼠海马 CA1 区 GABA 能神经元在睡眠调节中的作用及相关机制提供了一定的实验证据。

1 材料与方 法

1.1 实验动物 实验采用 SPF 级雄性成年 SD 大鼠,体重 200 ~ 250 g,由安徽医科大学实验动物中心提供。单独饲养,活动不受限制,自由摄食与饮水。所有大鼠均置于明/暗各 12 h(光照 06:00 ~ 18:00 时)的通风环境中,室温维持在 20 ~ 24℃,安静环境下饲养适应环境 7 d。

1.2 主要仪器及试剂 SN-2 型脑立体定位仪(日本 Tokyo Narishige 科学仪器实验室生产); ND-82B 型八导脑电图仪(上海医疗器械厂生产); XSD-02 型光学显微镜(上海光学仪器厂生产)。戊巴比妥钠(上海化学试剂采购供应站分装厂进口分装),临用前用蒸馏水配制成 8 g/L 溶液。 γ -氨基丁酸、荷包牡丹碱、氯苯氨基丁酸(Sigma 公司产品)用生理盐水配制,调节 pH 至 7.4,以排除溶液的酸碱度变化对实验的干扰。

1.3 实验方法

1.3.1 大鼠海马 CA1 区插管及记录电极安装

大鼠经戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉后,将头部固定于脑立体定位仪上,暴露颅骨,双氧水清洁颅骨表面,将外径为 0.6 mm 的不锈钢引导管按 Paxinos 和 Watson 大鼠脑立体定位图谱^[4]插入双侧海马 CA1 区(AP: -5.8 mm、L/R: ± 5.0 mm、H: 7.0 mm),引导管顶端距海马 CA1 区 1 mm,供海马内微量注射药物用。在冠状缝前 1 mm 及人字缝前 1 mm 与颅骨中线两侧旁开 1 mm 交叉点处分别安装铜质螺丝钉,穿透颅骨接触到硬脑膜,用于记录皮层脑电活动。在双侧颈肌内插入银丝电极用于记录肌电活动。插管与记录电极均以牙科水泥固定于颅骨上,并将脑电和肌电电极通过电线连接到微型插座上,大鼠术后置隔音、自动控制光照记录室中休息 1 周。

1.3.2 适应训练 手术休息 1 周后,参照 Carlos 等研究者的实验方法^[5]对大鼠进行适应训练,以减少因药物微量注射操作对大鼠可能

造成的应激刺激。用毛巾包裹大鼠将其放置于操作者膝盖上 5 min, 期间模拟将药物微量注入引导管的操作(只是在引导管中插入空的微量注射器), 适应训练每天 08:00 时进行, 连续 7 d。

1.3.3 药物微量注射与分组 在清醒待记录状态下进行微量注射, 用尖端外径为 0.3 mm 的微量注射器分别吸取药液, 直接经海马 CA1 区插管注入。大鼠随机分组, 每组 10 只。各组注射药物的浓度及剂量分别为 ① 生理盐水 (normal saline, NS) 组: NS 1.0 μl ; ② GABA 组: GABA (0.5 g/L) 1.0 μl 、GABA (0.75 g/L) 1.0 μl 、GABA (1.0 g/L) 1.0 μl ; ③ 荷包牡丹碱 (bicuculline, Bic) 组: Bic (0.5 g/L) 1.0 μl 、Bic (0.75 g/L) 1.0 μl 、Bic (1.0 g/L) 1.0 μl ; ④ 氯苯氨基丁酸 (baclofen, Bac) 组: Bac (0.5 g/L) 1.0 μl 、Bac (0.75 g/L) 1.0 μl 、Bac (1.0 g/L) 1.0 μl ; ⑤ NS + GABA 组: NS 0.5 μl + GABA (2.0 g/L) 0.5 μl ; ⑥ Bic + GABA 组: Bic (1.0 g/L) 0.5 μl + GABA (2.0 g/L) 0.5 μl 、Bic (1.5 g/L) 0.5 μl + GABA (2.0 g/L) 0.5 μl 、Bic (2.0 g/L) 0.5 μl + GABA (2.0 g/L) 0.5 μl ; ⑦ Bac + GABA 组: Bac (2.0 g/L) 0.5 μl + GABA (2.0 g/L) 0.5 μl 。

1.3.4 睡眠描记及分析 记录电极通过微型插座连接到 ND-82B 型八导脑电仪上, 用于同步记录脑电和肌电活动。记录前一天进行连接以适应记录状态。采用 30 s 为一时间段, 将睡眠-觉醒周期分为 (1) 觉醒期 (wake, W): 以额-顶叶引导出低幅快波脑电和明显的肌电活动为特征; (2) 慢波睡眠 (slow wave sleep, SWS): 以睡眠梭形波和高幅慢波为特征, 肌电活动明显减少, 其中 δ 波小于 50% 属浅慢波睡眠 (SWS₁), 大于 50% 属深慢波睡眠 (SWS₂); (3) 异相睡眠 (paradoxical sleep, PS): 以低幅快波为特征, 除偶尔有肌肉抽动外, 无明显肌电活动。总睡眠时间 (total sleep time, TST) 为 SWS 与 PS 之和。为了尽可能避免大鼠 24 h 睡眠-觉醒周期的影响, 每次描记均从 09:00 时开始, 连续记录 4 ~ 6 h。

1.3.5 组织学鉴定 经海马 CA1 区引导管注射 100 nl 的 0.25% 伊文思蓝溶液, 过量麻醉处死大鼠, 取脑, 将其放入 10% 的福尔马林溶液中浸泡一周后, 脑组织切片鉴定注射位点 (图 1)。21 只大鼠因定位不在海马 CA1 区内已剔除。

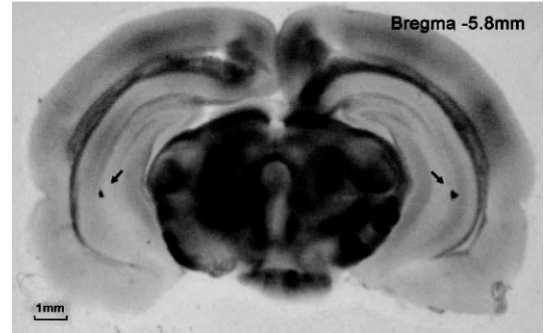


图 1 大鼠脑组织冠状切片

Fig. 1 A representative coronal photograph of brain section showing bilateral microinjection sites in the CA1 region of hippocampus

图中箭头指示海马 CA1 区注射位点。

The arrows show the microinjection sites.

1.4 统计学方法 采用 SPSS 12.0 进行统计分析, 数据以 Mean \pm SD 表示, 用两样本 *t*-检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠海马 CA1 区注射 GABA、Bic、Bac 对睡眠-觉醒周期的影响 与 NS 组比较, 大鼠海马 CA1 区微量注射 GABA (0.75 μg) 和 GABA (1.0 μg) 后觉醒时间增加 ($t = 2.275$, $P < 0.05$ 和 $t = 2.418$, $P < 0.05$), 慢波睡眠时间减少 ($t = 2.310$, $P < 0.05$ 和 $t = 2.920$, $P < 0.01$), 总睡眠时间减少 ($t = 2.434$, $P < 0.05$ 和 $t = 2.557$, $P < 0.05$); 而微量注射 Bic (1.0 μg) 后大鼠觉醒时间减少 ($t = 3.251$, $P < 0.01$), 慢波睡眠和总睡眠时间增加 ($t = 2.914$, $P < 0.01$ 和 $t = 3.166$, $P < 0.01$)。其他各组与 NS 组比较无显著性差异 (表 1)。

2.2 大鼠海马 CA1 区注射 Bic 和 GABA、Bac 和 GABA 对睡眠-觉醒周期的影响 两组大鼠

表 1 海马内微量注射 GABA、Bic、Bac 对大鼠睡眠-觉醒周期的影响 (Mean ± SD, $n = 10$)

Table 1 Effects of microinjection of GABA, Bic, Bac into hippocampus on sleep-wake cycle of rats

剂量组别 Dose group		觉醒 Wake (min)	慢波睡眠 Slow wave sleep (min)	异相睡眠 Paradoxical sleep (min)	总睡眠时间 Total sleep time (min)
生理盐水 (μl) Normal saline	1.00	103.8 ± 19.4	132.2 ± 18.3	5.1 ± 3.8	137.3 ± 19.1
γ -氨基丁酸 (μg) γ -amino-butyrac acid	0.50	98.2 ± 23.6	139.2 ± 21.9	2.8 ± 2.9	141.8 ± 23.6
	0.75	120.7 ± 13.3 ^a	115.4 ± 13.9 ^a	4.0 ± 3.7	119.4 ± 13.3 ^a
	1.00	124.6 ± 19.2 ^a	111.0 ± 13.9 ^b	4.5 ± 6.9	115.4 ± 19.2 ^a
荷包牡丹碱 (μg) Bicuculline	0.50	97.9 ± 10.4	134.5 ± 18.4	11.6 ± 11.0	146.1 ± 18.5
	0.75	97.2 ± 15.5	135.7 ± 13.7	7.4 ± 5.5	143.1 ± 15.7
	1.00	74.5 ± 20.8 ^b	156.0 ± 18.3 ^b	9.5 ± 7.7	165.5 ± 20.8 ^b
氯苯氨基丁酸 (μg) Baclofen	0.50	98.3 ± 23.5	134.5 ± 19.9	7.3 ± 8.2	141.8 ± 23.5
	0.75	105.7 ± 18.2	125.2 ± 16.6	9.2 ± 8.5	134.3 ± 18.2
	1.00	99.5 ± 20.8	132.8 ± 24.1	7.8 ± 6.9	140.6 ± 20.8

与生理盐水组比较 ^a: $P < 0.05$ ^b: $P < 0.01$ 。Compared with NS group ^a: $P < 0.05$ ^b: $P < 0.01$ 。

海马 CA1 区分别微量注射 NS 和 Bic 30 min 后两组大鼠都注射 GABA。与 NS + GABA 组比较, Bic (0.75 μg) + GABA (1.0 μg) 组大鼠觉醒时间减少 ($t = 2.318$, $P < 0.05$), 慢波睡眠和总睡眠时间增加 ($t = 2.574$, $P < 0.05$ 和 $t = 2.319$, $P < 0.05$) (表 2)。Bic (1.0 μg) + GABA (1.0 μg) 组大鼠觉醒时间减少 ($t =$

3.066, $P < 0.01$), 慢波睡眠和总睡眠时间增加 ($t = 2.916$, $P < 0.01$ 和 $t = 3.079$, $P < 0.01$) (表 2)。两组大鼠海马 CA1 区分别微量注射 NS 和 Bac 30 min 后两组大鼠都注射 GABA, Bac (1.0 μg) + GABA (1.0 μg) 组大鼠睡眠-觉醒周期与 NS + GABA 组比较无显著性差异 (表 3)。

表 2 海马内微量注射 Bic 和 GABA 对大鼠睡眠-觉醒周期的影响 (Mean ± SD, $n = 10$)

Table 2 Effects of co-microinjection of Bic and GABA into hippocampus on sleep-wake cycle of rats

剂量组别 Dose group		觉醒 Wake (min)	慢波睡眠 Slow wave sleep (min)	异相睡眠 Paradoxical sleep (min)	总睡眠时间 Total sleep time (min)
生理盐水 (μl) + γ -氨基丁酸 (μg) Normal saline + γ -amino-butyrac acid	0.50 + 1.00	124.3 ± 22.3	110.9 ± 19.1	4.8 ± 5.7	115.7 ± 22.3
荷包牡丹碱 (μg) + γ -氨基丁酸 (μg) Bicuculline + γ -amino-butyrac acid	0.50 + 1.00	109.1 ± 14.8	127.0 ± 16.1	3.7 ± 4.0	130.7 ± 14.9
	0.75 + 1.00	101.3 ± 22.0 ^a	130.9 ± 15.5 ^a	7.8 ± 10.7	138.6 ± 22.0 ^a
	1.00 + 1.00	96.9 ± 17.3 ^b	135.7 ± 19.0 ^b	7.4 ± 6.5	143.1 ± 17.3 ^b

W: wake; SWS: slow wave sleep; PS: paradoxical sleep; TST: total sleep time.

与生理盐水 + γ -氨基丁酸组比较 ^a: $P < 0.05$ ^b: $P < 0.01$ 。Compared with NS + GABA group, ^a: $P < 0.05$ ^b: $P < 0.01$ 。

2.3 大鼠海马 CA1 区单独注射 GABA、Bic, 联合注射 Bic 和 GABA 对不同慢波睡眠成分的影响 与 NS 组比较, 大鼠海马 CA1 区单独微量注射 GABA (0.75 μg) 后, SWS₂ 时间减少 53.3% ($t = 2.451$, $P < 0.05$), 微量注射 GABA

(1.0 μg) 后, 大鼠 SWS₂ 时间减少 63.5% ($t = 3.367$, $P < 0.01$); 单独注射 Bic (1.0 μg) 后, 大鼠 SWS₂ 时间增加 79.6% ($t = 2.600$, $P < 0.05$)。单独注射 GABA、Bic 对大鼠 SWS₁ 时间的影响, 与 NS 组比较, 无显著性差异 (图 2)。

表 3 海马内微量注射 Bac 和 GABA 对大鼠睡眠-觉醒周期的影响 (Mean ± SD, n = 10)

Table 3 Effects of co-microinjection of Bac and GABA into hippocampus on sleep-wake cycle of rats

剂量组别 Dose group		觉醒 Wake (min)	慢波睡眠 Slow wave sleep (min)	异相睡眠 Paradoxical sleep (min)	总睡眠时间 Total sleep time (min)
生理盐水 (μl) + γ-氨基丁酸 (μg) Normal saline + γ-amino-butyric acid	0.5 + 1.0	116.0 ± 19.9	119.6 ± 17.3	4.5 ± 5.9	124.0 ± 19.9
氯苯氨基丁酸 (μg) + γ-氨基丁酸 (μg) Baclofen + γ-amino-butyric acid	1.0 + 1.0	107.8 ± 11.7	129.6 ± 11.9	2.5 ± 2.4	132.1 ± 11.8

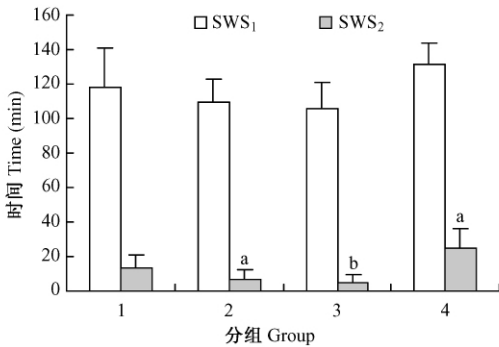


图 2 海马内单独微量注射 GABA、Bic 对大鼠不同慢波睡眠成分的影响 (Mean ± SD, n = 10)

Fig. 2 Effects of microinjection of GABA, Bic into hippocampus on SWS₁ and SWS₂ of rats

1:生理盐水 1.0 μl; 2:γ-氨基丁酸 0.75 μg; 3:γ-氨基丁酸 1.0 μg; 4:荷包牡丹碱 1.0 μg。与生理盐水组比较, a: P < 0.05, b: P < 0.01。

1: NS 1.0 μl; 2: GABA 0.75 μg; 3: GABA 1.0 μg; 4: Bic 1.0 μg. Compared with NS group, a: P < 0.05, b: P < 0.01。

与 NS + GABA 组比较大鼠海马 CA1 区联合微量注射 Bic (0.75 μg) 和 GABA (1.0 μg) 后, 大鼠 SWS₂ 时间增加 113.4% (t = 2.354, P < 0.05); 联合微量注射 Bic (1.0 μg) 和 GABA (1.0 μg) 后大鼠 SWS₂ 时间增加 83.5% (t = 2.363, P < 0.05)。联合注射 Bic 和 GABA 后对大鼠 SWS₁ 时间的影响, 与 NS + GABA 组比较, 无显著性差异 (图 3)。

3 讨论

觉醒与睡眠是人类和动物所处的两种不同状态, 两者昼夜交替。觉醒与睡眠的昼夜交替是人类和动物生存的必要条件。觉醒状态可使机体迅速适应环境变化, 因而能进行各种体力和脑力劳动, 而睡眠则使机体的体力和精力得

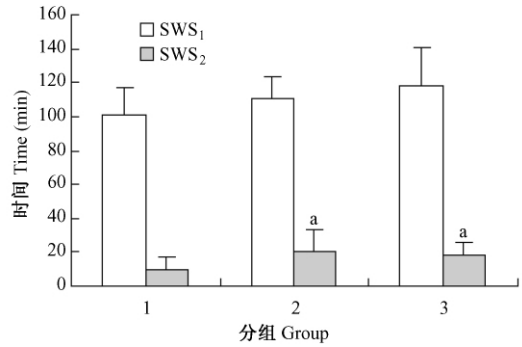


图 3 海马内联合微量注射 Bic 和 GABA 对大鼠不同慢波睡眠成分的影响 (Mean ± SD, n = 10)

Fig. 3 Effects of co-microinjection of Bic and GABA into hippocampus on SWS₁

and SWS₂ of rats

1:生理盐水 (0.5 μl) + γ-氨基丁酸 (1.0 μg); 2:荷包牡丹碱 (0.75 μg) + γ-氨基丁酸 (1.0 μg); 3:荷包牡丹碱 (1.0 μg) + γ-氨基丁酸 (1.0 μg)。与生理盐水 + γ-氨基丁酸组比较, a: P < 0.05。

1: NS (0.5 μl) + GABA (1.0 μg); 2: Bic (0.75 μg) + GABA (1.0 μg); 3: Bic (1.0 μg) + GABA (1.0 μg). Compared with NS + GABA group, a: P < 0.05。

到恢复。有关睡眠发生的脑机制以及和催眠有关的物质, 虽然探讨从 19 世纪开始, 但截至目前尚有许多问题需要进一步深入研究。

海马与学习记忆功能密切相关, 而充足的睡眠和高度觉醒的状态是完成学习记忆过程的必备要素, 提示海马与睡眠调节的相关性。GABA 在被盖桥脚核参与 PS 的产生, 而在蓝斑与 PS 的维持有关^[6], 提示 GABA 是与睡眠调节密切相关的神经递质之一。海马中富含 GABA 神经递质^[7], 大鼠海马 CA1 区 GABA 能神经元在睡眠调节中的作用如何? Jensen 等^[8]在离体海马脑片标本上用细胞内记录的方法发

现,用谷氨酸受体拮抗剂阻断兴奋性突触传递后,激活海马 GABA 能神经元,可使 CA1 区锥体细胞超极化,产生抑制性突触后电位,提示 GABA 能神经元对海马 CA1 区的神经元活动起着抑制作用。本研究结果显示,在大鼠海马 CA1 区微量注射 0.75 μg 、1.0 μg GABA 使大鼠觉醒增加,SWS 和 TST 减少;微量注射 GABA_A 受体阻断剂 Bic 1.0 μg 可减少觉醒,增加 SWS 和 TST,微量注射 Bic 0.75 μg 对大鼠睡眠-觉醒周期虽无直接影响,但能阻断 GABA 的促觉醒效应;微量注射 GABA_B 受体激动剂 Bac 对睡眠-觉醒周期无影响,亦不能阻断 GABA 的促眠效应。提示 GABA 抑制海马 CA1 区神经元的活动具有促进觉醒,抑制睡眠的作用,其促醒作用与 GABA 的浓度有关,并且这一作用是通过 GABA_A 受体而实现的。海马接受来自于脑干单胺能觉醒系统-蓝斑去甲肾上腺素能神经纤维投射^[9],我们推测海马平时对这一系统主要发挥抑制作用,当海马内 GABA 能神经元活动增强,进而抑制海马 CA1 区锥体细胞活动时,单胺能觉醒系统发生去抑制,从而产生觉醒增多,睡眠减少效应。

本研究对 GABA 在海马 CA1 区对各期慢波睡眠的影响亦进行了探讨,发现海马 CA1 区单独注射 GABA、Bic,联合注射 Bic 和 GABA 后,对 SWS₁ 成分的影响与对照组比较均无统计学差异,而微量注射 GABA 可减少大鼠 SWS₂ 时间,微量注射 Bic 则使大鼠睡眠加深,并能阻断 GABA 对 SWS₂ 的作用,提示 GABA 在海马对大鼠慢波睡眠的调节作用是通过影响 SWS₂ 成分实现的。睡眠可分为慢波睡眠和异相睡眠,其中慢波睡眠由浅入深可分为浅睡期和深睡期,深睡期又称为深慢波睡眠。SWS₂ 虽然只占总睡眠时间的 15% ~ 20%,但它是决定睡眠

质量的主要成分,原发性失眠症、老年人睡眠质量降低及很多精神疾患(如焦虑、抑郁症、健忘症等)的睡眠障碍均表现为 SWS₂ 减少,因此从增加 SWS₂ 的角度,本研究为寻找治疗睡眠障碍的新药提供了一定的理论和实验依据。

参 考 文 献

- [1] 李春华,张瑾,赵乐章,等. 海马中 5-羟色胺对慢波睡眠的影响. 中国中医基础医学杂志,2006,12: 844 - 845.
- [2] Guzman-Marin R, Suntsova N, Bashir T, et al. Rapid eye movement sleep deprivation contributes to reduction of neurogenesis in the hippocampal dentate gyrus of the adult rat. *Sleep*, 2008, 31(2): 167 - 175.
- [3] 韩中胜. 海马结构//万选才,杨天祝,徐承焘. 现代神经生物学. 北京:北京医科大学、协和医科大学联合出版社,1998,459 - 476.
- [4] Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates* (4th ed). San Diego: academic press, 1998.
- [5] Blanco-Centurion C A, Shiromani A, Winston E, et al. Effects of hypocretin-1 in 192-IgG-saporin-lesioned rats. *Eur J Neurosci*, 2006, 24(7): 2084 - 2088.
- [6] Pal D, Mallick B N. Neural mechanism of rapid eye movement sleep generation with reference to REM-OFF neurons in locus coeruleus. *Indian J Med Res*, 2007, 125(6): 721 - 739.
- [7] Pereira E C, Lucetti D L, Barbosa-Filho J M, et al. Coumarin effects on amino acid levels in mice prefrontal cortex and hippocampus. *Neurosci Lett*, 2009, 454(2): 139 - 142.
- [8] Jensen M S, Cherubini E, Yaari Y. Opponent effects of potassium on GABA-mediated postsynaptic inhibition in the rat hippocampus. *J Neurophysiol*, 1993, 69(3): 764 - 771.
- [9] Guiard B P, El Mansari M, Blier P. Cross-talk between dopaminergic and noradrenergic systems in the rat ventral tegmental area, locus ceruleus, and dorsal hippocampus. *Mol Pharmacol*, 2008, 74(5): 1463 - 1475.