

# 睡眠剥夺对抑郁的影响及其作用机制

贾燕

西南大学, 心理学部, 重庆

收稿日期: 2023年2月8日; 录用日期: 2023年3月7日; 发布日期: 2023年3月14日

## 摘要

作为治疗抑郁症的疗法之一, 睡眠剥夺尚未在临床实践中得到广泛应用, 目前较多地存在于实验室研究中。但相较于其他疗法, 睡眠剥夺疗法的优点在于其快速抗抑郁的作用, 而且没有明显的副作用和禁忌症, 这对开发新的抑郁症疗法具有启发作用。研究表明, 睡眠剥夺的抗抑郁作用与个体的睡眠节律、神经网络的改变和神经递质的改变等相关。未来的研究需要更多地关注睡眠剥夺疗法的作用机制, 尤其是其神经机制, 为该疗法在临床实践中的应用提供支持。

## 关键词

抑郁, 睡眠剥夺, 神经网络, 神经递质

# Effects of Sleep Deprivation on Depression and Mechanisms of Action

Yan Jia

Faculty of Psychology, Southwest University, Chongqing

Received: Feb. 8<sup>th</sup>, 2023; accepted: Mar. 7<sup>th</sup>, 2023; published: Mar. 14<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

As one of the therapies for depression, sleep deprivation has not been widely applied in clinical practice and is currently more present in laboratory studies. However, the advantages of sleep deprivation therapy over other therapies are its rapid antidepressant effect and the absence of significant side effects and contraindications, which can be an inspiration for the development of new therapies for depression. Studies have shown that the antidepressant effects of sleep deprivation are associated with individual sleep rhythms, alterations in neural networks, and changes in neurotransmitters. Future research needs to pay more attention to the mechanisms of action of sleep deprivation therapy, especially its neural mechanisms, to support the application of this

therapy in clinical practice.

## Keywords

Depression, Sleep Deprivation, Neural Network, Neurotransmitters

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

抑郁症是人类社会最常见的致残疾病之一，在全球影响超过三亿人，世界卫生组织已将抑郁症列为世界第四大公共卫生问题。抑郁症患者为解决抑郁症状带来的痛苦选择的最惨痛的解决方式是自杀，研究表明约 15% 的重度抑郁症患者曾经尝试过自杀，并且自杀被 50% 以上的重度抑郁症患者列入自己未来的计划[1]。除了给抑郁症患者带来痛苦之外，抑郁症也给国家有序运行带来一定阻碍，如为改善抑郁患者的抑郁情况所投入的研究经费，抑郁造成的劳动能力降低和自杀相关费用。目前，疗效显著的抑郁症药物治疗需要持续进行 2~4 周才有显著疗效，期间患者的自残、自杀风险依然严重。在此基础上，通过一种快速有效的方法缓解患者的抑郁症状将降低严重后果发生的风险。而起效快、安全性高的睡眠剥夺则能够发挥巨大作用，阐明睡眠剥夺的抗抑郁作用及其背后的作用机制可以从新的角度为缓解抑郁症和抑郁症治疗提供帮助，并且也许可以作为缓解抑郁症状的快速疗法在临床中得到广泛应用。

## 2. 睡眠剥夺治疗抑郁症的方式与疗效

### 2.1. 睡眠剥夺的方式

睡眠剥夺，即控制受试者的夜间总睡眠时间，使其总睡眠时间降低至正常需要量以下，主要分为完全睡眠剥夺(TSD)、部分睡眠剥夺(PSD)和选择性睡眠剥夺(SSD)三种类型。完全睡眠剥夺是指对受试者夜晚的睡眠活动进行完整的剥夺，使受试者在夜晚一定时间内完全保持清醒，并且不能打盹或小睡。部分睡眠剥夺则是指对受试者整个夜晚睡眠的部分睡眠时段进行剥夺，从而减少夜间的总睡眠时间，这是实验过程中最常用的睡眠剥夺形式，一般分为上半夜睡眠剥夺和下半夜睡眠剥夺。选择性睡眠剥夺是指在不影响夜间总睡眠时间的情况下剥夺受试者的一个或多个睡眠时相，可分为选择性快波睡眠剥夺和选择性慢波睡眠剥夺[2]。睡眠剥夺必须是在保证受试者的身体和心理安全的前提下实施的，在剥夺前必须对受试者的身心健康情况进行检查，并且在剥夺睡眠的过程中也必须密切关注受试者的情况，以免睡眠剥夺对受试者产生不可逆的伤害。只有在保障受试者安全的基础上，才能根据实验设计对被试进行相应的睡眠剥夺。

### 2.2. 睡眠剥夺治疗抑郁症的疗效

研究表明，睡眠剥夺在对于缓解多种抑郁症的抑郁症状具有较好的疗效，比如单相抑郁障碍、双相抑郁障碍、心因性抑郁障碍、老年抑郁障碍、妊娠或产后相关抑郁障碍、经期前焦虑抑郁障碍、帕金森或精神分裂症后抑郁障碍等[3]。疗效受到采用的睡眠剥夺的方式、患者的抑郁类型、抑郁严重程度以及之前是否接受过其他抗抑郁治疗等情况的影响[4]。

具体来讲，施加睡眠剥夺疗法后，患者的抑郁情绪能够在 24 小时内得到有效的改善，如果以汉密尔

顿抑郁量表中 6 项因子分数下降 30%作为有效标准的话,一次睡眠剥夺后抑郁缓解有效率约为 40%~60% [5]。但值得注意的是睡眠剥夺的抗抑郁效果在后期恢复睡眠或短暂打盹后就会显著降低,因此在实践中一般将睡眠剥夺与抗抑郁药物、睡眠时相提前、光照治疗或锂盐结合使用以巩固抗抑郁效果。

### 3. 睡眠剥夺治疗抑郁症的作用机制

#### 3.1. 睡眠剥夺与睡眠节律

紊乱的睡眠模式是包括抑郁症在内的多种精神疾病的主要特征,也会造成不良的身心影响[6]。抑郁症患者一般伴随着睡眠障碍,主要表现为入睡障碍、早醒、睡眠时间减少和睡眠不稳定。有研究认为抑郁症患者的睡眠障碍主要是由于快速眼动期(REM 期)时间分布异常,导致昼夜节律受损,因此可以通过剥夺患者的 REM 期睡眠调整紊乱的昼夜节律来改善抑郁症状[7]。除剥夺快速眼动睡眠之外,剥夺慢波睡眠时相也有助于缓解抑郁症状,这可能与睡眠剥夺前作为基线的夜晚睡眠中观察到前额叶慢波活动减少、睡眠剥夺过程中快速眼动期次数减少以及睡眠剥夺后恢复睡眠时右侧额叶慢波活动恢复有关[8]。

此外,有人报告抑郁症患者相较于正常人出现昼夜节律变化和 REM 期提前,据此推测睡眠觉醒模式与昼夜节律所代表的生理节律之间的关系改变是抑郁症的致病因素,从而提出睡眠剥夺对抑郁症的潜在治疗机理。该机理认为后半夜睡眠部分剥夺能够使抑郁患者的睡眠时间提前几个小时,促使个体实际的睡眠觉醒周期和自身的昼夜节律吻合,满足自身睡眠需要,从而起到抗抑郁治疗作用[9]。这也意味着可以通过外在刺激调整人体昼夜节律,使抑郁患者自身的昼夜节律回到正常水平,从而起到抗抑郁的作用[10]。

#### 3.2. 睡眠剥夺与脑区神经机制

随着脑成像技术的不断发展,近年来对于抑郁症潜在的神经回路有了更多的认识。边缘-皮质-纹状体-苍白球-丘脑神经回路的活动异常被认为与抑郁症中的情绪加工和调节困难有关[11]。研究发现抑郁症患者的眶额皮层、腹内侧纹状体和杏仁核等脑区活动增加,其中副膝前扣带皮层、腹内侧前额叶皮层和杏仁核的神经活动与患者的抑郁量表得分正相关[12] [13]。作为情绪调节的重要脑区,杏仁核的神经活动与个体的负面情绪之间的关联已经被大量研究证实,重度抑郁症患者受到负性情绪刺激时强烈的情绪反应与杏仁核的活动增加有关。抑郁症的另一神经活动特点则是背外侧前额叶皮层和背侧前扣带皮层的激活减弱[14]。此外,研究表明额上回和丘脑也是抑郁症相关的重要脑区,并且可能是部分抗抑郁药物发挥作用的中介脑区[15]。

总之,抑郁症的产生可能涉及多个脑区神经活动的改变,即神经机制异常。目前已经有大量研究证明睡眠剥夺后,会影响包括默认模式网络、认知控制网络和情感网络在内的大尺度脑网络的网络内功能连接和网络外功能连接[16]。考察睡眠剥夺疗法抗抑郁疗效的实验大多根据受试者接受睡眠剥夺后抑郁状况的改善情况将受试者分为两组:有临床反应组(抑郁情况改善的患者)和无临床反应组(抑郁情况没有改善的患者)。Gillin 等人针对 20 世纪 90 年代进行的睡眠剥夺疗法抗抑郁效果的脑成像实验研究进行了综述,得出结论:在没有进行睡眠剥夺的基线中,与无临床反应者组比,有临床反应组的眶内前额叶皮层和腹侧前扣带回皮层的神经代谢活动增加,并且抑郁得分改变与这些脑区在睡眠剥夺后的活动改变相关[17]。Clark 等发现相较于控制组,睡眠剥夺可以改善由于抑郁症导致的杏仁核过度激活[18]。但是关于这些脑区和脑网络的研究还没有形成定论,研究结果仍存在相悖的地方,还需要未来继续研究,进一步确定睡眠剥夺疗法抗抑郁效果的潜在神经机制。

#### 3.3. 睡眠剥夺与神经递质

目前抗抑郁药的作用机制主要就是通过调节神经递质的受体来缓解抑郁症发作,但对睡眠剥夺疗法

抗抑郁作用在这方面的研究较少。鉴于睡眠剥夺和抗抑郁药物之间存在协同作用，这表明睡眠剥夺也会通过类似于抗抑郁药物的调节方式来缓解抑郁症状。有研究者认为睡眠剥夺可以通过调节 5-羟色胺能(5-HT)、多巴胺能、腺苷和去甲肾上腺素能等神经递质来影响抑郁症状[19]。

5-HT 作为上行激活系统的重要组成部分，在维持个体觉醒程度和警觉状态中具有重要作用，主要功能是促进觉醒和抑制快速眼动睡眠进而对睡眠 - 觉醒模式进行调节[20]。在抑郁患者中能够观察到 5-HT 在脑区神经细胞之间的传递速率降低，同时伴随着睡眠模式的改变。有研究表明，睡眠剥夺能够使 5-HT 神经传递明显增加，其中包括背缝神经核团 5-HT 神经传递增加和大脑中 5-HT 转运体的增加[21]。

多巴胺功能缺陷也许是抑郁症的另一种解释。Ebert 和 Berger 在 1998 年提出了“精神兴奋剂假说”，该假说对睡眠剥夺疗法抗抑郁作用的神经递质机制做出了猜测：在抑郁症患者中观察到大脑中多巴胺释放减少，导致患者情绪低落等抑郁症状；睡眠剥夺疗法起到的作用则是通过睡眠剥夺促进大脑多巴胺的释放，以与可卡因和苯丙胺等兴奋剂一样的方式，睡眠剥夺也能起到“精神兴奋剂”的作用，从而发挥抗抑郁的作用[22]。此外，有研究也发现在睡眠剥夺过程中给受试者服用能够刺激多巴胺受体的阿米庚酸能够显著提高睡眠剥夺的抗抑郁效应。这都表明睡眠剥夺疗法或许能够增强大脑多巴胺能神经传递，促进抗抑郁疗效。

在能够影响抑郁症治疗手段疗效的各种神经递质中，腺苷的作用也不可忽视。大量研究表明，能有效缓解抑郁症状的药物，最终都会使腺苷 A1 受体的表达增强，即上调腺苷 A1 受体的活动程度能使抑郁症患者的抑郁症状得到有效缓解，而腺苷 A1 受体的表达减少则会加重抑郁症患者的抑郁症状并同时减弱睡眠剥夺疗法的治疗效果[23]。睡眠剥夺疗法也许也能增强腺苷 A1 受体的表达，促进大脑腺苷的含量，起到治疗抑郁的作用。

#### 4. 总结与展望

综上所述，睡眠剥夺具有强大而快速的抗抑郁作用，对多种抑郁症的缓解都有效果。目前接受度较高的关于睡眠剥夺疗法缓解抑郁症的三种机制分别是睡眠剥夺对睡眠节律的改变、对神经网络功能的改变和对神经递质的传递改变。在实际应用中，睡眠剥夺能够缓解抑郁症状也许是上述三种机制共同发挥作用，促进抑郁症状的改善，但对于睡眠剥夺应用于抑郁治疗领域目前还存在着一些问题。今后的研究可以集中在以下两个方面：第一，随着实验技术的进步和对抑郁及睡眠的神经生物学见解增加，未来的研究可以结合诸如磁共振成像、脑电和近红外等实验工具进一步揭示睡眠剥夺的抗抑郁作用的神经机制，同时结合丰富多样的数据分析方法从多个角度了解其神经机制。第二，睡眠剥夺疗法存在的最大问题是如何避免睡眠恢复后的抑郁症状复发，以及如何维持与睡眠剥夺有关的抗抑郁反应。基于睡眠剥夺疗法见效快的优点，未来的研究可以尝试更多睡眠剥夺疗法与抗抑郁药物、情绪稳定剂和光疗法的共同应用，用于将睡眠剥夺对情绪的影响延长至数周甚至数月。

#### 致 谢

感谢所有在写作过程中帮助我的好友们。

#### 参考文献

- [1] Sokero, T.P., Leskela, U.S., Rytsala, H.J., Lestela-Mielonen, P.S., Melartin, T.K. and Isometsa, E.T. (2002) Risk Factors for Suicidal Ideation and Attempts among Psychiatric Patients with Major Depressive Disorder. *European Psychiatry*, 17, 204s. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(02\)80873-2](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(02)80873-2)
- [2] 李慧, 许崇涛. 睡眠剥夺在抑郁症治疗中的研究进展[J]. 中国行为医学科学, 2004, 13(1): 113-114.
- [3] Benedetti, F., Barbini, B., Colombo, C. and Smeraldi, E. (2007) Chronotherapeutics in a Psychiatric Ward. *Sleep Med-*

- icine Reviews*, **11**, 509-522. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.06.004>
- [4] Hines, D.J., Schmitt, L.I., Hines, R.M., Moss, S.J. and Haydon, P.G. (2013) Antidepressant Effects of Sleep Deprivation Require Astrocyte-Dependent Adenosine Mediated Signaling. *Translational Psychiatry*, **3**, e212. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.136>
- [5] Bunney, J.N. and Potkin, S.G. (2008) Circadian Abnormalities, Molecular Clock Genes and Chronobiological Treatments in Depression. *British Medical Bulletin*, **86**, 23-32. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldn019>
- [6] Lyall, L.M., Wyse, C.A., Graham, N., Ferguson, A., Lyall, D.M., Cullen, B., Morales, C.A.C., Biello, S.M., Mackay, D., Ward, J., Strawbridge, R.J., Gill, J.M.R., Bailey, M.E.S., Pell, J.P. and Smith, D.J. (2018) Association of Disrupted Circadian Rhythmicity with Mood Disorders, Subjective Wellbeing, and Cognitive Function: A Cross-Sectional Study of 91105 Participants from the UK Biobank. *The Lancet Psychiatry*, **5**, 507-514. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30139-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30139-1)
- [7] Vogel, G.W., Vogel, F., Mcabee, R.S. and Thurmond, A.J. (1980) Improvement of Depression by Rem-Sleep Deprivation—New Findings and a Theory. *Archives of General Psychiatry*, **37**, 247-253. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1980.01780160017001>
- [8] Landsness, E.C., Goldstein, M.R., Peterson, M.J., Tononi, G. and Benca, R.M. (2011) Antidepressant Effects of Selective Slow Wave Sleep Deprivation in Major Depression: A High-Density EEG Investigation. *Journal of Psychiatric Research*, **45**, 1019-1026. <https://doi.org/10.1016/j.jpsy.2011.02.003>
- [9] 杨理荣. 睡眠时相提前加强抗抑郁剂疗效[J]. 国外医学, 1986(2): 115-116.
- [10] Dopierala, E. and Rybakowski, J. (2015) Sleep Deprivation as a Method of Chronotherapy in the Treatment of Depression. *Psychiatria Polska*, **49**, 423-433. <https://doi.org/10.12740/PP/30455>
- [11] Sheline, Y.I. (2003) Neuroimaging Studies of Mood Disorder Effects on the Brain. *Biological Psychiatry*, **54**, 338-352. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00347-0](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00347-0)
- [12] Price, J.L. and Drevets, W.C. (2010) Neurocircuitry of Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*, **35**, 192-216. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.104>
- [13] Zhang, X., Zhu, X., Xiang, W., Zhu, X., Zhong, M., Yi, J., Rao, H., Yao, S. and Fei, W. (2014) First-Episode Medication-Naive Major Depressive Disorder Is Associated with Altered Resting Brain Function in the Affective Network. *PLOS ONE*, **9**, e85241. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0085241>
- [14] Sacher, J., Neumann, J., Funfstuck, T., Soliman, A., Villringer, A. and Schroeter, M.L. (2012) Mapping the Depressed Brain: A Meta-Analysis of Structural and Functional Alterations in Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, **140**, 142-148. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.001>
- [15] Greicius, M.D., Flores, B.H., Menon, V., Glover, G.H., Solvason, H.B., Kenna, H., Reiss, A.L. and Schlaggar, B.L. (2007) Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biological Psychiatry*, **62**, 429-437. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.020>
- [16] 曾龙快, 胡珍玉, 梅曦. 睡眠剥夺治疗抑郁症的最新研究[J]. 现代实用医学, 2019, 31(3): 423-425.
- [17] Gillin, J.C., Buchsbaum, M., Wu, J., Clark, C. and Bunney, W. (2001) Sleep Deprivation as a Model Experimental Antidepressant Treatment: Findings from Functional Brain Imaging. *Depression and Anxiety*, **14**, 37-49. <https://doi.org/10.1002/da.1045>
- [18] Clark, C.P., Brown, G.G. and Archibald, S.L. (2006) Does Amygdala Perfusion Correlate with Antidepressant Response to Partial Sleep Deprivation in Major Depression? *Psychiatry Research*, **146**, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.pscychres.2005.09.007>
- [19] Benedetti, F. and Smeraldi, E. (2009) Neuroimaging and Genetics of Antidepressant Response to Sleep Deprivation: Implications for Drug Development. *Current Pharmaceutical Design*, **15**, 2637-2649. <https://doi.org/10.2174/138161209788957447>
- [20] Monti, J.M. (2011) Serotonin Control of Sleep-Wake Behavior. *Sleep Medicine Reviews*, **15**, 269-281. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2010.11.003>
- [21] Boutrel, B., Monaca, C., Hen, R., Hamon, M. and Adrien, J. (2002) Involvement of 5-HT<sub>1A</sub> Receptors in Homeostatic and Stress-Induced Adaptive Regulations of Paradoxical Sleep: Studies in 5-HT<sub>1A</sub> Knock-Out Mice. *Journal of Neuroscience*, **22**, 4686-4692. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-11-04686.2002>
- [22] 郑茂春. 睡眠剥夺快速抗抑郁的机制探讨[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(3): 13-15.
- [23] Serchov, T., Clement, H.W., Schwarz, M.K., Iasevoli, F., Tosh, D.K., Idzko, M., Jacobson, K.A., de Bartolomeis, A., Normann, C., Biber, K. and van Calker, D. (2015) Increased Signaling via Adenosine A<sub>1</sub> Receptors, Sleep Deprivation, Imipramine, and Ketamine Inhibit Depressive-Like Behavior via Induction of Homer1a. *Neuron*, **87**, 549-562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.07.010>