

腺苷激活A₁与A_{2A}受体诱导睡眠的研究进展

蒋单栋¹, 俞盈², 任思齐³, 邹莹⁴, 么春艳^{2*}

¹杭州医学院临床医学院, 浙江 杭州

²杭州医学院食品科学与工程学院, 浙江 杭州

³杭州医学院药学院, 浙江 杭州

⁴浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州

收稿日期: 2023年1月14日; 录用日期: 2023年2月8日; 发布日期: 2023年2月16日

摘要

睡眠-觉醒是一个涉及多系统、多中枢的生理过程, 这一变化过程可通过脑内多种神经递质和内源性睡眠物质共同作用而实现。作为一种核苷, 腺苷是目前发现的最强的内源性促眠物质之一, 激活A₁和A_{2A}受体诱导睡眠, 其中又以A_{2A}受体占主导作用, A₁受体在不同脑区表现出区域特异性。作为中枢腺苷受体拮抗剂, 咖啡因通过纹状体伏隔核壳区的A_{2A}受体发挥觉醒效能。为更好地理解腺苷对睡眠的调节机制以及为新型失眠药的研发提供思路, 本文对腺苷的代谢和睡眠稳态、A₁、A_{2A}受体对睡眠调节作用的差异、咖啡因与A_{2A}受体的关系等内容进行了系统描述。

关键词

腺苷, 睡眠, 咖啡因, 腺苷A₁受体, 腺苷A_{2A}受体

Advances in Sleep Induction by Adenosine Activation of A₁ and A_{2A} Receptors

Shandong Jiang¹, Ying Yu², Siqi Ren³, Ying Zou⁴, Chunyan Yao^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Hangzhou Medical College, Hangzhou Zhejiang

²Institute of Food Science and Engineering, Hangzhou Medical University, Hangzhou Zhejiang

³School of Pharmacy, Hangzhou Medical College, Hangzhou Zhejiang

⁴The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang

Received: Jan. 14th, 2023; accepted: Feb. 8th, 2023; published: Feb. 16th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 蒋单栋, 俞盈, 任思齐, 邹莹, 么春艳. 腺苷激活 A₁ 与 A_{2A} 受体诱导睡眠的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(2): 2083-2092. DOI: 10.12677/acm.2023.132291

Abstract

Sleep-wakefulness is a multi-system and multi-center physiological process, which can be realized through the interaction of various neurotransmitters and endogenous sleep substances in the brain. Adenosine, a nucleoside with the strongest sleep-inducing effect, has been found involving in the accumulation of sleep stress and inducing sleep through activation of A_{2A} and A_1 receptors, with A_{2A} receptor playing a dominant role and A_1 receptor showing regional specificities in different brain regions. As a central receptor antagonist of adenosine, caffeine exerts its awakening effect through A_{2A} receptor in the nucleus accumbens region of the striatum. In order to better understand the regulatory mechanism of adenosine on sleep and provide ideas for the product development of new insomnia drugs, this paper systematically described the metabolism and sleep homeostasis of adenosine, the difference of A_1 and A_{2A} receptors on sleep regulation, and the relationship between caffeine and A_{2A} receptors.

Keywords

Adenosine, Sleep, Caffeine, Adenosine A_1 Receptor, Adenosine A_{2A} Receptor

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. 前言

睡眠(Sleep)作为生命必不可少的过程, 占据人生命的三分之一, 是机体生长、恢复、整合和巩固记忆的重要环节。正常成年人一般以 90 min 为一个睡眠周期, 周期性交替出现 4~6 次非快速眼动睡眠(non-rapid eye movement sleep, NREMS)和快速眼动睡眠(rapid eye movement sleep, REMS)后觉醒。睡眠和觉醒的发生及转换是脑内神经递质和内源性睡眠促进物质共同作用的结果, 同时受昼夜节律和睡眠稳态调控[1]。昼夜节律(Chronobiology)影响一天中发生睡眠表达的时间; 睡眠稳态(Sleep homeostasis)提供累积的“持续清醒”输入, 从而随着清醒量的增加而增加睡眠驱动力[2]。哺乳动物脑内存在着睡眠和觉醒二大神经调节系统。主要的睡眠促进神经元包括下丘脑腹外侧视前区(Ventrolateral preopticaea, VLPO)神经丛、基底前脑(Basal Forebrain, BF)、视前区、基底神经节、大脑皮层、边缘系统 GABA 能神经元, 以及脑干和丘脑的 GABA 能神经元。主要的觉醒神经元包括脑干网状结构、中缝核(Raphenucleus, RN) 5-羟色胺能神经元、蓝斑(Locuscoeruleus, LC)去甲肾上腺素能神经元及结节乳头核(Tuberomammillary nucleus, TMN)的组胺能神经元等[3]。睡眠由许多内源性促睡眠物质共同调节以改善睡眠障碍, 包括多种神经递质(如 GABA、5-HT、组胺、腺苷等)、前列腺素 D_2 、神经肽/肽类激素、胺类衍生物、核苷类物质、细胞因子/生长因子(IFN、TNF)、甾体激素、NO 等[4]。

自 1929 年 Drury 和 Szent-Gyorgyi [5]首次报道以来, 腺苷即受到了广泛关注。腺苷由腺嘌呤(Adenine)通过 β -N9 糖苷键连接到核糖核酸构成, 属于核苷类睡眠调节物质, 广泛存在于大脑网络中, 药理学和行为学研究表明, 脑内细胞外腺苷水平的变化, 直接影响睡眠-觉醒过程[6]。腺苷的睡眠诱导作用最初由 Feldberg 和 Sherwood [7]于 1954 年在猫脑内证实, 1973 年 Haulilca 等[6]在狗脑中亦发现相同作用, 随后更是被广泛证实具有镇静催眠作用。Basheer [8]等发现升高细胞外腺苷水平, 或外源性注射腺苷衍生物[9]可增加大鼠的 NREMS; 相反, 阻断腺苷合成降低细胞外腺苷浓度, 或阻断其受体效应可显著降低 NREMS,

增加觉醒[8]。在睡眠觉醒动态调控的各环节中,受体既为细胞内信号效应的启动点,亦是重要的干预靶点[10]。腺苷通过激活 A_1 和 A_{2A} 受体发挥睡眠诱导作用,其中 A_{2A} 受体在睡眠诱导中占主导地位, A_1 受体以区域特异性的方式促进睡眠[11]。众所周知的兴奋剂咖啡因和茶碱,皆通过拮抗腺苷 A_{2A} 受体而发挥觉醒诱导作用[12];天然药物如芍药苷[13]、蛹虫草菌[14][15]及日本清酒[16]均作用于腺苷 A_1 受体发挥睡眠诱导作用。本文就腺苷的生成、清除、代谢与睡眠诱导作用做一阐述,围绕腺苷受体如何参与睡眠机制、 A_1 、 A_{2A} 受体对睡眠调节作用的差异、咖啡因的作用机制等研究进展进行深入探讨,为寻找安全、不良反应小的“安眠药”提供研究思路 and 可能的新靶点。

2. 腺苷的生成与清除

腺苷可在细胞内或细胞膜表面形成,共有胞内合成与胞外合成两条途径。胞内腺苷以 5-核苷酸酶(5-Nucleotidase)催化 AMP 产生腺苷途径为主。环磷酸腺苷(Cyclic Adenosine monophosphate, cAMP)也可作为底物,由 G 蛋白偶联受体(G-protein-coupled receptor, GPCR)在细胞内产生后通过磷酸二酯酶(Phosphodiesterase)转化为 AMP,进而生成腺苷[17]。此外,S-腺苷-同型半胱氨酸(S-adenosyl-homocysteine, SAH)可受 S-腺苷-同型半胱氨酸水解酶(S-adenosyl-homocysteine hydrolase, SAHH)水解形成腺苷[17][18]。细胞外腺苷的合成主要通过外切-5-核苷酸酶(Exo-5-nucleotidase)水解 ATP 或 cAMP 来源的胞外 AMP 产生腺苷[18],(如图 1)。

细胞内外的腺苷浓度主要通过胞膜上丰富表达的核苷转运蛋白保持平衡,转运方向取决于膜两侧的浓度梯度[19]。此外,胞内可逆反应也可调节腺苷浓度的动态平衡,如腺苷通过腺苷激酶可逆性产生 AMP;ATP、AMP 和 cAMP 在磷酸二酯酶、腺苷酸环化酶作用下相互转化等,这种双向反应确保在生理条件下,细胞内外腺苷浓度在十到几百 nM 范围内保持恒定。

腺苷的清除依赖于核苷转运蛋白、腺苷激酶(Adenosine kinase, AK)、腺苷脱氨酶(Adenosinedeaminase, ADA)和 S-腺苷-同型半胱氨酸水解酶(S-adenosyl-homocysteine hydrolase, SAHH)。细胞内的腺苷通过 AK 逆向形成 AMP,或在 ADA 作用下不可逆分解为肌苷,进而被清除。细胞外腺苷的清除主要通过不集中分布的核苷转运蛋白,或通过胞外腺苷脱氨酶(Ecto-adenosinedeaminase)不可逆分解为肌苷[20](如图 1)。

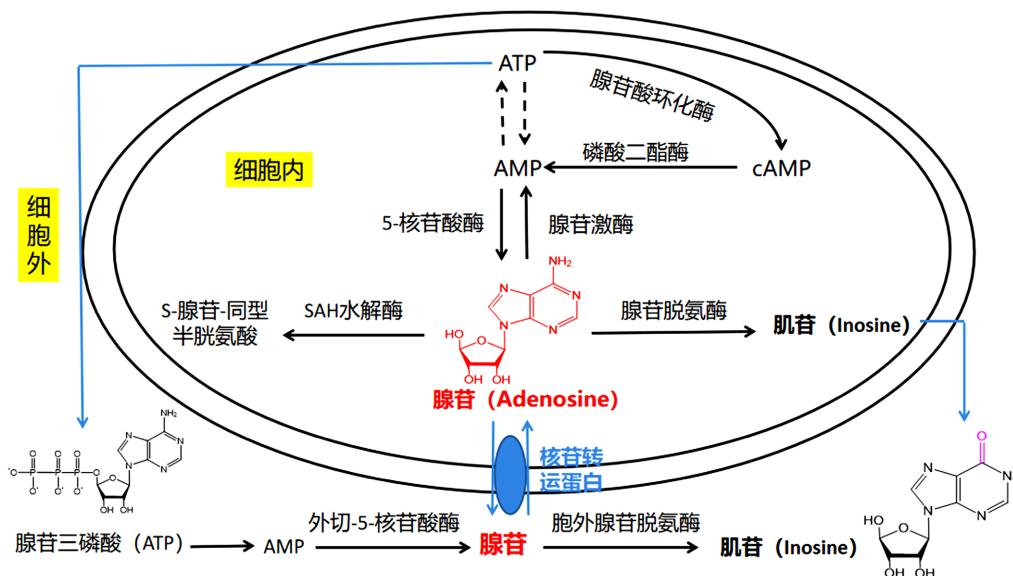


Figure 1. Intracellular and extracellular generation of adenosine (cited from Jana [21])

图 1. 腺苷在细胞内和细胞外生成与代谢途径(引自 Jana [21])

3. 腺苷与睡眠

3.1. 腺苷与睡眠稳态

腺苷参与睡眠压力积累, 增加睡眠稳态倾向。随着清醒时间的延长, 胞外腺苷浓度尤其是 BF 胞外腺苷浓度增加显著, 当到达一定阈值时更易诱导机体进入 NREM 和 REM 睡眠循环。Porkka-Heiskanen [22] 利用成年公猫自体对比发现, 睡眠剥夺 6 小时后, 实验动物 NREM 时期脑内的腺苷含量较前增长了 140%, 并且在 3 小时的恢复性睡眠期间仍保持高水平状态。Baptiste [23] 发现大鼠在觉醒时 BF 等脑区内腺苷生成更加活跃, 随着觉醒时间延长, 腺苷浓度逐渐积累, 觉醒时腺苷代谢水平比 NREM 睡眠时相高出约 30%。那么, 是否睡眠剥夺对 BF 以外脑区的腺苷浓度同样存在影响? Porkka-Heiskanen [22] 研究证实, 成年公猫经过 6h 睡眠剥夺后, 大脑皮层腺苷浓度略有增加, 而丘脑、下丘脑视前区、中缝背侧核、桥足被盖核等脑区内腺苷的含量无显著变化或无变化。因此, 我们推测, BF 可能是睡眠剥夺后发挥睡眠诱导效应的重要脑区, 而腺苷则是 BF 调节睡眠稳态重要的效应分子[23]。彭婉玲[24]等通过光遗传学发现, BF 区域的谷氨酸能神经元活动可促进腺苷快速释放, 若选择性敲除 BF 区域谷氨酸能神经元, 该区域腺苷水平降低, 睡眠稳态调控即受损。这也进一步揭示了腺苷通过 BF 区域谷氨酸能神经元活动参与睡眠稳态的神经调控机制, 并为探索改善睡眠障碍的治疗方案提供重要理论参考。

除神经元外, 星形胶质细胞也参与睡眠压力的积累。星形胶质细胞可通过包括胞吐作用在内的多种途径释放 ATP, 进而改变细胞外腺苷浓度[25]。Ljiljana [26] 运用基因编辑技术选择性构造 SNARE 阴性的结构域, 非特异性阻断星形胶质细胞 ATP 释放, 降低细胞外腺苷浓度。实验结果显示, 基因编辑小鼠在睡眠剥夺后较野生鼠更难诱导进入 NREM 和 REM 睡眠循环, 表现出更短的慢波活动和更长的睡眠恢复时长, 提示星形胶质细胞通过调节细胞外腺苷浓度参与睡眠压力的积累与消除。

3.2. 腺苷睡眠诱导作用

腺苷可诱导睡眠, 细胞外腺苷浓度与睡眠呈正相关。最初, Porkka-Heiskanen [22] 于 2000 年通过体内微透析技术从猫的 BF、VLPO、RN、大脑皮层等 6 个脑区收集脑脊液样本, 发现在 NREM 初期, 各脑区中腺苷的浓度远高于觉醒时相应脑区腺苷的含量。相较于清醒状态, 自发睡眠后细胞外腺苷浓度下降了 15%~20%。为进一步明确细胞外腺苷浓度与睡眠的关系, Halassa [27] 通过侧脑室微注射 ADA 抑制剂—脱氧霉素, 提高大鼠中枢神经系统细胞外腺苷浓度, 发现大鼠 REM 和 NREM 睡眠时相明显增加。此外, 直接在大鼠 BF 部微注射腺苷, 同样使 NREM 睡眠时相增加[28]。

如果阻断腺苷消除的其他通路, 如注射腺苷转运抑制剂 S-4-硝基苄基-6-硫代肌苷[29] (S-4-nitrobenzyl-6-thioinosine, NBTI) 或腺苷激酶 AK 阻断剂-ABT-702, 皆可升高细胞外腺苷水平, 从而延长 REM 和 NREM 睡眠时相, 并增加慢波脑电波活动。

此外, 腺苷还可以作为关键信号分子参与前列腺素 D2 (Prostaglandin, PGD2) 诱导睡眠。PGD2 是生理睡眠中最有效的促睡眠因子之一[1] [30], 是大鼠和大多哺乳动物体内最丰富的前列腺素类物质。Huang [30] 发现 L-PGDS/PGD2/DP1R 系统在生理睡眠的调节中起着关键作用。Mizoguchi [31] 等将 PGD2 注入小鼠 BF 的蛛网膜下腔, 发现 PGD2 受体(DP1R)表达明显丰富, 细胞外腺苷浓度随 PGD2 剂量呈线性增加; 而在 DP1R 基因编辑敲除小鼠中则没有观察到 PGD2 诱导的细胞外腺苷增加。此外, 腹腔注射腺苷 A_{2A} 受体特异性拮抗剂 KF17837 可阻断 PGD2 的睡眠诱导效应[32], 这提示腺苷的增加取决于 DP1R 的激活, 作用于 A_{2A} 受体的内源性腺苷可能是 PGD2 诱导睡眠的中介。腺苷和 PGD2 是目前公认的最强内源性促睡眠因子, 两者之间的相互作用的机制仍有待进一步研究, 若清晰两者之间的协同作用机制将为治疗失眠提供重要突破。

4. 腺苷受体与睡眠

作为神经递质,腺苷需要与腺苷受体结合以发挥其生物学效应。腺苷有 A₁、A_{2A}、A_{2B}、A₃ 四种亚型受体,都属于 G 蛋白偶联家族。A₁ 和 A₃ 受体主要与 G 蛋白的 G_q 家族偶联,而 A_{2A} 和 A_{2B} 受体主要与 G_s 家族偶联[33]。A₁、A_{2A} 受体与睡眠密切相关,其中以 A_{2A} 受体在睡眠诱导中占主要地位。根据已有研究,腺苷诱导睡眠可以分为激活抑制性 A₁ 受体或激活兴奋性 A_{2A} 受体两条途径。

4.1. 腺苷 A₁ 受体睡眠诱导机制

A₁ 受体主要分布于 BF、VLPO、TMN 和下丘脑外侧部(Lateralhypothalamus, LHA),激活 A₁ 受体可以增加 NREM 和 REM 睡眠时长。研究表明大鼠脑室注射 A₁ 受体激动剂—N6-环戊基腺苷(N6-cyclopentyl adenosine, CPA),可剂量依赖地延长 NREM 睡眠时相[34];但如果仅对侧脑室输注 CPA 并不改变小鼠 NREM 和 REM 睡眠时相[35],推测腺苷对大鼠不同脑区睡眠和觉醒可能具有不同甚至相反的作用。

Mendelson 等[36]发现,大鼠 BF 双侧微注射氟马西尼(Flumazenil, Flu),阻断 BF 区域的 GABA 能神经元,腺苷睡眠诱导作用被阻断。Yang 等[37]发现,大鼠 BF 双侧微注射腺苷,腺苷与 A₁ 受体结合抑制胆碱能神经元释放 Ach,诱导 NREM 发生(如图 2(c))。因此,BF 的腺苷可通过抑制兴奋性神经递质释放或结合抑制性神经元发挥睡眠诱导效应。

大量 A₁ 受体分布于 TMN 中,尤其在组胺能神经元中富集[38]。Oishi 等[38]发现对 TMN 双侧注射 CPA 可显著增加 NREM 时相,或对大鼠 TMN 区域微注射腺苷或 ADA 抑制剂也可以增加 NREM;如若注射选择性 A₁ 受体拮抗剂——1, 3-二甲基-8-环丁基黄嘌呤则可减少 NREM 时相,促进觉醒。因此, TMN 中的内源性腺苷通过激活 TMN 中 A₁ 受体抑制组胺能觉醒系统,促进 NREM (如图 2(a))。此外,腺苷还可以通过 A₁ 受体抑制下丘脑外侧的食欲素/垂体神经元(OX/Hcrt)诱导睡眠[39],在此区微注射 CPA 可延长 NREM 和 REM,注射 A₁ 受体拮抗剂则出现觉醒。

A₁ 受体在 VLPO 的作用机制较复杂,激活 VLPO 中 A₁ 受体不诱导睡眠而是促进觉醒。腺苷激动 A₁ 受体后不直接在 VLPO 发挥促睡眠效应,而是通过触发器切换机制(flip-flop switching mechanism)向脑干和下丘脑投射抑制觉醒神经元。A₁ 受体是抑制性受体,抑制 VLPO 对脑干和后丘脑的投射,进而减弱了对脑干和后丘脑区觉醒神经元的抑制作用,提高 TMN 组胺能神经元、LC 去甲肾上腺素能神经元、DR 的 5-羟色胺能神经元和侧脑背侧被盖核(cholinergic laterodorsal tegmental nucleus, LDT)胆碱能神经元兴奋性,觉醒神经元兴奋性增加,从而反向发挥觉醒作用。触发器切换机制用于避免过渡状态,快速进入替代状态,可以解释唤醒-睡眠转换通常是相对突然的(如人的入睡和突然唤醒) [40]。下丘脑和脑干之间的触发器开关的稳定性依赖于下丘脑外侧(LHA)的食欲素/垂体(orexin/hypocretin, OX/HCRT) (如图 2(b))。

在众多研究的基础上, A₁ 受体的睡眠诱导作用可总结为具有区域特异性。如激活 TMN 的 A₁ 受体,可抑制组胺能神经系统,促进 NREM 睡眠;相反,激活 VLPO 的 A₁ 受体却促进觉醒[41]。

4.2. A_{2A} 受体睡眠诱导机制与咖啡因

尽管 A₁ 和 A_{2A} 受体都参与了睡眠诱导,近年来积累的证据表明, A_{2A} 受体对睡眠诱导起着更为关键的作用。在大鼠 BF 微注射高选择性 A_{2A} 受体激动剂——CGS21680 可以稳定可靠地诱导 REM 睡眠[42]; Rtoelli [43]对大鼠脑桥内侧网状区微注射 CGS21680 也得到同样的研究结果。中枢神经系统中高浓度的 A_{2A} 受体主要存在于纹状体(Striatum)、嗅觉结节(olfactory tubercle, OT) [44]。A_{2A} 受体在整个纹状体大量表达,包括伏隔核(Nucleus accumbens, NAc)壳区和核心区[45]。若向 NAc 壳区直接灌流 CGS21680,可诱导 NREM 和 REM 睡眠,睡眠量相当于向蛛网膜下腔灌流 A_{2A} 受体激动剂时的 3/4 [46],同时引起 NAc 壳区中 c-Fos 表达显著增加,这提示 NAc 壳区的 A_{2A} 受体在纹状体睡眠诱导中占主导地位,且 A_{2A} 受体

对伏隔核存在投射作用[47] [48]。亦有学者证明 NAc 壳区的腺苷 A_{2A} 受体睡眠诱导机制不直接作用于 NAc, 而是通过 GABA 能神经元间接投射抑制 LHA、TMN 和 LC 等睡眠唤醒区域的觉醒神经元, 从而介导睡眠诱导作用[49]。这种投射抑制作用同样受触发器开关(flip-flop switch)控制, 用于避免过渡状态, 快速进入替代状态[40] (如图 2)。

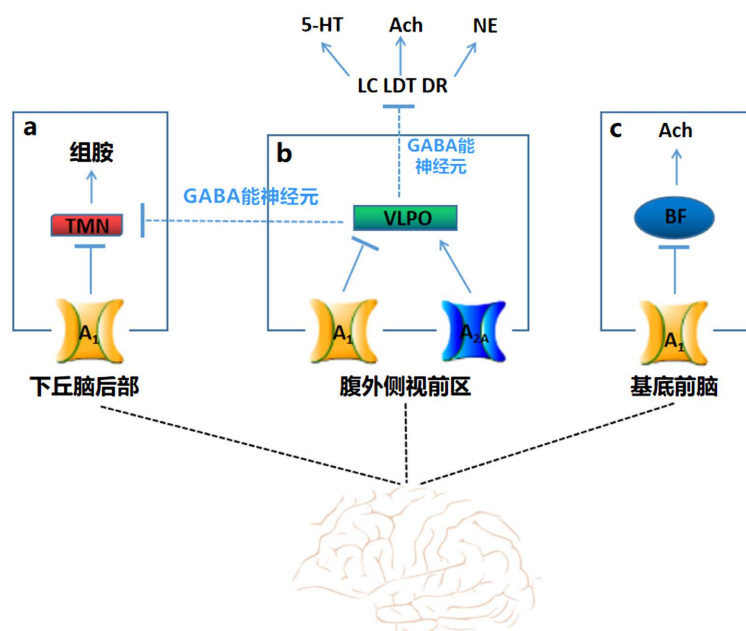


Figure 2. Sleep wake modulation of adenosine A_1 and A_{2A} receptors in various brain regions (cited from Lazarus [38])

图 2. 腺苷 A_1 和 A_{2A} 受体在各脑区睡眠 - 觉醒调节机制(引自 Lazarus [38])

此外, 嗅结节(OT)同样表达丰富的腺苷 A_{2A} 受体而发挥重要的睡眠调节作用。Li 等[50]通过化学遗传学激活 OT 的腺苷 A_{2A} 受体神经元可增加 5 小时 NREMS, 而使用药物阻断 A_{2A} 受体则可减少 NREMS, 电生理技术进一步追踪发现 OTA_{2A} 受体神经元通过投射到苍白腹侧和下丘脑外侧, 形成抑制性神经元介导睡眠。

咖啡因是世界上最常用的神经兴奋药, 同时又是许多食品的主要添加剂, 广泛存在于软饮料、咖啡、茶等饮品中, 其唤醒兴奋效能最重要的机制便是拮抗中枢腺苷 A_{2A} 受体[12]。研究发现, 咖啡因的主要药理作用, 如精神兴奋、运动刺激、行为增强以及对某些神经疾病的保护等, 均与其非特异拮抗中枢腺苷受体密切相关。咖啡因的基本化学结构是含有甲基黄嘌呤类活性成分, 与 A_1 和 A_{2A} 受体亲和力极为相近, 且对这两种受体亚型皆有拮抗作用[41]; 而 Huang 等[51]发现敲除 A_{2A} 受体可破坏咖啡因唤醒作用, 敲除 A_1 受体则无影响。因此, 不是 A_1 受体, 而是 A_{2A} 受体介导咖啡因的唤醒诱导作用。咖啡因须在 A_{2A} 受体存在的前提下才能发挥唤醒作用, 这提示咖啡因的唤醒可能发生在 A_{2A} 受体广泛分布的纹状体 NAc 中[52]。Lazarus 等[53]进一步选择性向 NAc 壳区、核区、基底核等脑区双侧注入携带短夹 RNA 的腺病毒, 依靠腺病毒耗竭 A_{2A} 受体, 结果显示选择性敲除 NAc 壳区内的 A_{2A} 受体导致咖啡因促觉醒作用消失, 而选择性敲除 NAc 核区或基底核其他区域的 A_{2A} 受体则对咖啡因的促觉醒作用没有显著影响, 证实咖啡因的促觉醒作用部位位于 NAc 壳区内的 A_{2A} 受体。因此, 咖啡因的兴奋唤醒机制可归纳为: 咖啡因阻断 NAc 壳层的 A_{2A} 受体, 消除了 GABA 能神经元对 LHA、TMN 和 LC 等睡眠唤醒区域觉醒神经元的投射抑制[53] (如图 3)。

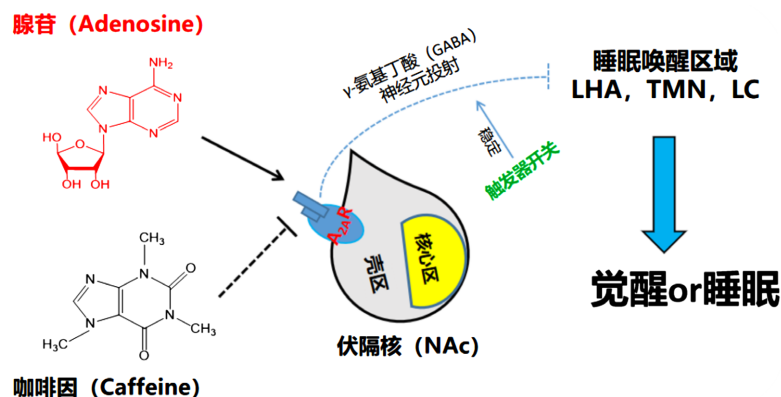


Figure 3. A_{2A} receptor-related neurons in the NAc shell region regulate wake mechanisms and caffeine induction (cited from M. Lazarus [53])

图 3. NAc 壳区 A_{2A} 受体相关神经元调控觉醒机制和咖啡因促觉醒作用(引自 M. Lazarus [53])

5. 总结与展望

腺苷是一种高效的内源性促睡眠物质，由 AMP 或 ATP 为底物合成，直接影响睡眠 - 觉醒周期及睡眠稳态。BF 是睡眠剥夺后发挥睡眠诱导效应的重要脑区，而腺苷则是重要的效应分子，兴奋 BF 的谷氨酸能神经元可以快速大量释放腺苷。腺苷睡眠诱导作用可以概括为激活抑制性 A_1 受体和兴奋性 A_{2A} 受体两条通路。 A_1 受体的睡眠诱导作用可总结为具有区域特异性。如激活 TMN 和 BF 的 A_1 受体，可抑制组胺能神经系统和胆碱能神经系统，促进 NREM 睡眠；相反，激活 VLPO 的 A_1 受体却促进觉醒。 A_{2A} 受体在睡眠诱导中占主要地位，纹状体壳区和核心区皆有 A_{2A} 受体高度表达，其中 NAc 壳区的 A_{2A} 受体在纹状体睡眠诱导中占主导地位。NAc 壳区的 A_{2A} 受体通过 GABA 能神经元间接投射抑制 LHA、TMN 和 LC 等睡眠唤醒区域的觉醒神经元发挥睡眠诱导作用，且与咖啡因的兴奋作用密切相关。咖啡因的兴奋机制与 A_{2A} 受体密切相关，尤其是 NAc 壳层的 A_{2A} 受体，因为若是选择性敲除 NAc 壳区内的 A_{2A} 受体将导致咖啡因促觉醒作用消失。 A_1 和 A_{2A} 受体的信号转导通路尚存在较大争议，目前比较公认的是两者都属于 G 蛋白偶联受体，但 A_{2A} 受体是 cAMP-PKA 途径， A_1 受体是 $IP_3/DAG-Ca^{2+}$ -PKC 途径[54]。

目前，全球有近 1/4 的人受到失眠困扰，我国亦有 3 亿成年人存在睡眠障碍，且仍有逐年增长的趋势，失眠严重影响了人们的身体健康和生活质量，尤其是老年人的认知功能[55] [56]。腺苷及其受体作为筛选镇静催眠药物的靶点具有重要研究意义。然而，腺苷 A_1 和 A_{2A} 受体信号传导通路仍存在较大争议，不同脑区腺苷如何影响睡眠及脑区之间的相互作用机制并不清晰，除神经元、星形胶质细胞外，其他类型细胞是否也参与腺苷的分泌和调节作用都需要进行深入探讨。此外，考虑到腺苷受体的广泛分布及可能的不良反应，研究腺苷受体构象及其作用机制可为开放脑区特异的高选择性激动剂或变构增强剂提供理论基础。天然产物由于安全性好，可作为改善睡眠药物的“原料库”，但基于腺苷为筛选靶点的研究较少。咖啡因通过腺苷改善睡眠的作用机制不明确，已有的研究结果也不一致；缬草酸[57]、芍药苷[13]、蛹虫草菌[14] [15]及日本清酒[16]均作用于腺苷受体发挥睡眠诱导作用，但研究并不深入。随着人们对腺苷改善睡眠作用机制的深入研究，相信会有越来越多安全、高效的天然产物或者选择性受体激动剂成为治疗失眠的候选药物。

基金项目

国家级创新创业训练项目(202113023003)；浙江省大学生科技创新活动计划(新苗人才计划)项目

(2021R424006)。浙江省自然科学基金(LQY18H280001); 浙江中医药大学中青年科研创新基金(KC201942); 浙江中医药大学校级科研基金(2019ZZ03); 浙江省医药卫生科技计划(2021447171)。

参考文献

- [1] Huang, Z., Urade, Y. and Hayaishi, O. (2007) Prostaglandins and Adenosine in the Regulation of Sleep and Wakefulness. *Current Opinion in Pharmacology*, **7**, 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2006.09.004>
- [2] Saper, C.B., Romanovsky, A.A. and Scammell, T.E. (2012) Neural Circuitry Engaged by Prostaglandins during the Sickness Syndrome. *Nature Neuroscience*, **15**, 1088-1095. <https://doi.org/10.1038/nn.3159>
- [3] 郭配, 李秀华, 张晓韬, 等. 伴有睡眠障碍帕金森病患者的睡眠特征及其影响因素[J]. 山东大学学报(医学版), 2018, 56(4): 76-80. <https://doi.org/10.6040/j.issn.1671-7554.0.2017.1020>
- [4] 王楠, 李丽娟, 马莹莹, 等. 导致睡眠障碍内源性因素的研究进展[J]. 中国临床实用医学, 2020, 11(3): 78-80. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn115570-20200311.00298>
- [5] Drury, A.N. and Szent-Györgyi, A. (1929) The Physiological Activity of Adenine Compounds with Especial Reference to Their Action upon the Mammalian Heart. *The Journal of Physiology*, **68**, 213-237. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1929.sp002608>
- [6] Haulică, I., Ababei, L., Brănișteanu, D., et al. (1973) Preliminary Data on the Possible Hypnogenic Role of Adenosine. *Revue Roumaine de Physiologie*, **10**, 275-279. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1973.tb07549.x>
- [7] Eldberg, W. and Sherwood, S.L. (1954) Injections of Drugs into the Lateral Ventricle of the Cat. *The Journal of Physiology*, **123**, 148-167. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1954.sp005040>
- [8] Basheer, R., Strecker, R.E., Thakkar, M.M., et al. (2004) Adenosine and Sleep-Wake Regulation. *Progress in Neurobiology*, **73**, 379-396. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.06.004>
- [9] 杨婉琪, 贾少博, 李栩琳, 等. 腺苷衍生物差向异构体 YZG-330 和 YZG-331 的中枢抑制作用比较研究[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6): 785-789. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-1978.2018.06.010>
- [10] 张照环, 刘振宇, 张瀚文, 等. 从受体角度研究睡眠-觉醒调控机制[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(5): 368-371. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-6731.2013.05.003>
- [11] Homola, M., Pfeffer, M., Robson, S.C., et al. (2016) Melatonin Receptor Deficiency Decreases and Temporally Shifts Ecto-5'-nucleotidase mRNA Levels in Mouse Prosencephalon. *Cell and Tissue Research*, **365**, 147-156. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2378-x>
- [12] Borroto-Escuela, D.O. and Fuxe, K. (2019) Adenosine Heteroreceptor Complexes in the Basal Ganglia Are Implicated in Parkinson's Disease and Its Treatment. *Journal of Neural Transmission*, **126**, 455-471. <https://doi.org/10.1007/s00702-019-01969-2>
- [13] Zhang, B., Shao, S., Aritake, K., et al. (2017) Interleukin-1 β Induces Sleep Independent of Prostaglandin D₂ in Rats and Mice. *Neuroscience*, **340**, 258-267. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.09.053>
- [14] 刘宽博, 王芬, 柴一秋, 等. 广义虫草类真菌来源的 N6-(2-羟乙基)腺苷的研究开发现状与思考[J]. 菌物学报, 2017, 36(1): 6-13. <https://doi.org/10.13346/j.mycosystema.160206>
- [15] 聂开美, 杜思邈, 陈梅, 等. 蛹虫草 N6-(2-羟乙基)腺苷与多糖组合给药对小鼠睡眠的影响[J]. 食药菌, 2021, 29(3): 216-221.
- [16] Prescott, S.L., Wegienka, G., Logan, A.C., et al. (2018) Dysbiotic Drift and Biopsychosocial Medicine: How the Microbiome Links Personal, Public and Planetary Health. *BioPsychoSocial Medicine*, **12**, 1-7. <https://doi.org/10.1186/s13030-018-0126-z>
- [17] Latini, S. and Pedata, F. (2001) Adenosine in the Central Nervous System: Release Mechanisms and Extracellular Concentrations. *Journal of Neurochemistry*, **79**, 463-484. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2001.00607.x>
- [18] Huang, Z. (2017) Genetically Engineered Systems Revealed the Roles of Basal Ganglia in Sleep-Wake Regulation. *Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology*, **31**, 470-471.
- [19] Oliveira, S., Oliveira, M. and Hipolide, D.C. (2019) A₁ Adenosine Receptors in the Striatum Play a Role in the Memory Impairment Caused by Sleep Deprivation through Downregulation of the PKA Pathway. *Neurobiology of Learning and Memory*, **160**, 91-97. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2018.03.025>
- [20] Huang, S., Yan, J., Luo, H., et al. (2018) IL-33/ST2 Signaling Contributes to Radicular Pain by Modulating MAPK and NF- κ B Activation and Inflammatory Mediator Expression in the Spinal Cord in Rat Models of Noncompressive Lumbar Disk Herniation. *Journal of Neuroinflammation*, **15**, 12. <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1021-4>
- [21] Sawynok, J. and Xue, J. (2003) Adenosine in the Spinal Cord and Periphery: Release and Regulation of Pain. *Progress*

- in Neurobiology*, **69**, 313-340. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(03\)00050-9](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(03)00050-9)
- [22] Porkka-Heiskanen, T., Strecker, R.E. and McCarley, R.W. (2000) Brain Site-Specificity of Extracellular Adenosine Concentration Changes during Sleep Deprivation and Spontaneous Sleep: An *in Vivo* Microdialysis Study. *Neurosciences*, **99**, 507-517. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(00\)00220-7](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(00)00220-7)
- [23] Balana, B., Meiller, A., Bezin, L., *et al.* (2016) Altered Hypermetabolic Response to Cortical Spreading Depolarizations after Traumatic Brain Injury in Rats. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, **37**, 1670-1686. <https://doi.org/10.1177/0271678X16657571>
- [24] Peng, W., Wu, Z., Song, K., *et al.* (2020) Regulation of Sleep Homeostasis Mediator Adenosine by Basal Forebrain Glutamatergic Neurons. *Science*, **369**, 1208-1212. <https://doi.org/10.1126/science.abb0556>
- [25] Fredholm, B.B., IJzerman, A.P., Jacobson, K.A., *et al.* (2011) International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXI. Nomenclature and Classification of Adenosine Receptors—An Update. *Pharmacological Reviews*, **63**, 1-34. <https://doi.org/10.1124/pr.110.003285>
- [26] Nikolic, L., Shen, W., Nobili, P., *et al.* (2018) Blocking TNF α -Driven Astrocyte Purinergic Signaling Restores Normal Synaptic Activity during Epileptogenesis. *Glia*, **66**, 2673-2683. <https://doi.org/10.1002/glia.23519>
- [27] Halassa, M.M. (2011) Thalamocortical Dynamics of Sleep: Roles of Purinergic Neuromodulation. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **22**, 245-251. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.02.008>
- [28] Chopra, A., Patel, R.S. and Das, P. (2020) Neurobiology of Sleep and Wakefulness. In: Chopra, A., Das, P. and Doghramji, K., Eds., *Management of Sleep Disorders in Psychiatry*, Oxford Academic, New York. <https://doi.org/10.1093/med/9780190929671.003.0003>
- [29] Radek, R.J., Decker, M.W. and Jarvis, M.F. (2004) The Adenosine Kinase Inhibitor ABT-702 Augments EEG Slow Waves in Rats. *Brain Research*, **1026**, 74-83. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.08.011>
- [30] Hayaishi, O., Urade, Y. and Huang, Z. (2011) The Role of Adenosine in the Regulation of Sleep. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, **11**, 1047-1057. <https://doi.org/10.2174/156802611795347654>
- [31] Mizoguchi, A., Eguchi, N., Kimura, K., *et al.* (2001) Dominant Localization of Prostaglandin D Receptors on Arachnoid Trabecular Cells in Mouse Basal Forebrain and Their Involvement in the Regulation of Non-Rapid Eye Movement Sleep. *The Proceedings of the National Academy of Sciences*, **98**, 11674-11679. <https://doi.org/10.1073/pnas.201398898>
- [32] Chen, Y. and Zhang, J. (2021) How Energy Supports Our Brain to Yield Consciousness: Insights from Neuroimaging Based on the Neuroenergetics Hypothesis. *Frontiers in Systems Neuroscience*, **15**, 648-860. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.648860>
- [33] Zhu, X. and Chen, W. (2018) *In Vivo* X-Nuclear MRS Imaging Methods for Quantitative Assessment of Neuroenergetic Biomarkers in Studying Brain Function and Aging. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **10**, 394. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00394>
- [34] Borbély, A.A., Daan, S., Wirz-Justice, A., *et al.* (2016) The Two-Process Model of Sleep Regulation: A Reappraisal. *Journal of Sleep Research*, **25**, 131-143. <https://doi.org/10.1111/jsr.12371>
- [35] Oishi, Y. and Lazarus, M. (2017) The Control of Sleep and Wakefulness by Mesolimbic Dopamine Systems. *Neuroscience Research*, **118**, 66-73. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2017.04.008>
- [36] Mendelson, W.B. (2000) Sleep-Inducing Effects of Adenosine Microinjections into the Medial Preoptic Area Are Blocked by Flumazenil. *Brain Research*, **852**, 479-481. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(99\)02204-0](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(99)02204-0)
- [37] Yang, C., Franciosi, S. and Brown, R.E. (2013) Adenosine Inhibits the Excitatory Synaptic Inputs to Basal Forebrain Cholinergic, GABAergic, and Parvalbumin Neurons in Mice. *Frontiers in Neurology*, **4**, 77. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00077>
- [38] Lazarus, M., Jiang, F., Huang, Z., *et al.* (2017) Adenosine and Sleep. *Handbook of Experimental Pharmacology*, Vol. 253, Springer, Berlin, 1-6.
- [39] Kuntze, L.B., Ferreira-Junior, N.C., Lagatta, D.C., *et al.* (2016) Ventral Hippocampus Modulates Bradycardic Response to Peripheral Chemoreflex Activation in Awake Rats. *Experimental Physiology*, **101**, 482-493. <https://doi.org/10.1113/EP085393>
- [40] Saper, C.B., Scammell, T.E. and Lu, J. (2005) Hypothalamic Regulation of Sleep and Circadian Rhythms. *Nature*, **437**, 1257-1263. <https://doi.org/10.1038/nature04284>
- [41] Methippara, M.M., Kumar, S., Alam, M.N., *et al.* (2005) Effects on Sleep of Microdialysis of Adenosine A₁ and A_{2a} Receptor Analogs into the Lateral Preoptic Area of Rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, **289**, R1715-R1723. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00247.2005>
- [42] Keshavarz, M., Farrokhi, M.R. and Amiri, A. (2017) Caffeine Neuroprotective Mechanism against β -Amyloid Neurotoxicity in SHSY5Y Cell Line: Involvement of Adenosine, Ryanodine, and N-methyl-D-aspartate Receptors. *Advanced*

- Pharmaceutical Bulletin*, **7**, 579-584. <https://doi.org/10.15171/apb.2017.069>
- [43] BeRtorelli, R., Ferri, N., Adami, M., *et al.* (2015) Effects of Selective Agonists and Antagonists for A₁ or A_{2A} Adenosine Receptors on Sleep-Waking Patterns in Rats. *Drug Development Research*, **37**, 65-72. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2299\(199602\)37:2<65::AID-DDR1>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2299(199602)37:2<65::AID-DDR1>3.0.CO;2-J)
- [44] Domingo, C., Palomares, O., Sandham, D.A., *et al.* (2018) The Prostaglandin D₂ Receptor 2 Pathway in Asthma: A Key Player in Airway Inflammation. *Respiratory Research*, **19**, 189. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0893-x>
- [45] Sykes, D.A., Bradley, M.E., Riddy, D.M., *et al.* (2016) Fevipiprant (QAW039), a Slowly Dissociating CRTh2 Antagonist with the Potential for Improved Clinical Efficacy. *Molecular Pharmacology*, **89**, 593-605. <https://doi.org/10.1124/mol.115.101832>
- [46] Chazelas, B., Pepe, F., Wildi, F., *et al.* (2010) New Scramblers for Precision Radial Velocity: Square and Octagonal Fibers. *Proceedings of SPIE*, **7739**, 134. <https://doi.org/10.1117/12.856874>
- [47] Satoh, S., Matsumura, H., Koike, N., *et al.* (2010) Region-Dependent Difference in the Sleep-Promoting Potency of an Adenosine A_{2A} Receptor Agonist. *European Journal of Neuroscience*, **11**, 1587-1597. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.1999.00569.x>
- [48] Scammell, T.E., Gerashchenko, D.Y., Mochizuki, T., *et al.* (2001) An Adenosine A_{2A} Agonist Increases Sleep and Induces Fos in Ventrolateral Preoptic Neurons. *Neuroscience*, **107**, 653-663. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00383-9](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00383-9)
- [49] Wang, Y., Li, R., Wang, D., *et al.* (2017) Adenosine A_{2A} Receptors in the Olfactory Bulb Suppress Rapid Eye Movement Sleep in Rodents. *Brain Structure and Function*, **222**, 1351-1366. <https://doi.org/10.1007/s00429-016-1281-2>
- [50] Li, R., Wang, Y., Liu, W., *et al.* (2020) Activation of Adenosine A_{2A} Receptors in the Olfactory Tubercle Promotes Sleep in Rodents. *Neuropharmacology*, **168**, Article ID: 107923. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107923>
- [51] Huang, Z., Qu, W., Eguchi, N., *et al.* (2005) Adenosine A_{2A}, but Not A₁, Receptors Mediate the Arousal Effect of Caffeine. *Nature Neuroscience*, **8**, 858-859. <https://doi.org/10.1038/nn1491>
- [52] Ferré, S., Bonaventura, J., Zhu, W., *et al.* (2018) Essential Control of the Function of the Striatopallidal Neuron by Pre-Coupled Complexes of Adenosine A_{2A}-Dopamine D₂ Receptor Heterotetramers and Adenylyl Cyclase. *Frontiers in Pharmacology*, **9**, 243. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00243>
- [53] Lazarus, M., Shen, H., Cherasse, Y., *et al.* (2011) Arousal Effect of Caffeine Depends on Adenosine A_{2A} Receptors in the Shell of the Nucleus Accumbens. *Journal of Neuroscience*, **31**, 10067-10075. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6730-10.2011>
- [54] Bedford, J.M. (2010) Effects of Duct Ligation on the Fertilizing Ability of Spermatozoa from Different Regions of the Rabbit Epididymis. *Journal of Experimental Zoology*, **166**, 271-282. <https://doi.org/10.1002/jez.1401660210>
- [55] 吉赛赛, 吕跃斌, 曲英莉, 等. 中国 65 岁及以上老年人睡眠时长与认知功能受损的关联研究[J]. 中华预防医学杂志, 2021, 55(1): 31-38. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112150-20200916-01208>
- [56] 蒋单栋, 么春艳, 肖鹏, 邹莹. 葛根提取物对小鼠免疫功能的影响[J]. 食品与营养科学, 2022, 11(4): 314-321.
- [57] Adamatzky, A. (2012) On Attraction of Slime Mould *Physarum polycephalum* to Plants with Sedative Properties. *Nature Precedings*, **5**, 297-299.