

· 综述 ·

睡眠剥夺抗抑郁作用临床研究进展[☆]

石书香* 张梦珂* 杨惟杰* 吕洞宾*

洪武^{*△◎}

【关键词】抑郁发作 睡眠剥夺 抗抑郁

在抗抑郁治疗中,起效时间长仍是目前常规抗抑郁疗法的共同弊端,导致患者治疗依从性差、治疗方法需要频繁更换、预后差等临床问题。因此,寻求快速有效的抗抑郁治疗方法是抑郁发作治疗的重中之重。氯胺酮、热量限制、睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)以及θ短阵快速脉冲刺激等被证实具有快速抗抑郁作用^[1-2]。其中SD疗法在24 h内即可迅速改善抑郁症状,有效率达40%~70%^[3-4]。本文综述SD快速抗抑郁作用及其机制的研究进展,并讨论SD快速抗抑郁作用的临床应用,以此为线索,为进一步探索快速抗抑郁治疗方法提供一些见解和参考。

1 睡眠剥夺的快速抗抑郁作用

SD治疗是一种时间治疗方法,即让患者在整夜或部分睡眠时段保持清醒,调节昼夜节律,从而起到缓解抑郁的作用。根据脑电图特征,睡眠分为快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠和非快速眼动(non-rapid eye movement, NREM)睡眠^[5]。NREM睡眠中的慢波活动在睡眠最深的阶段最为显著,也被称为慢波睡眠(slow wave sleep, SWS)。根据睡眠剥夺时段的不同,其治疗方式包括完全睡眠剥夺(total sleep deprivation, TSD)、部分睡眠剥夺(partial sleep deprivation, PSD)和REM睡眠剥夺(REM SD)。

早期研究发现,抑郁症住院患者采用PSD治疗后,大约60%的患者抑郁症状在第二天早上就有显著改善^[6]。然而

SD的主要局限是作用时效过于短暂,高达83%的患者在第二晚恢复睡眠后会再次出现抑郁症状^[7]。尽管SD有显著和快速的抗抑郁效果,但由于作用短暂,并未在临床中得到广泛应用。针对这一局限,可将SD与抗抑郁药物或心境稳定剂联合应用,以延长其对情绪的改善作用,间隔短时间重复SD治疗、与光疗(light therapy, LT)联合以及与睡眠时相提前(sleep phase advance, SPA)联合也可以维持SD疗效^[8]。

尽管不是一线抗抑郁疗法,但SD的快速抗抑郁作用已在众多研究中得到证实,具有可重复性和高效性,在应对病情急性快速进展的抑郁发作患者时,可考虑使用该法联合其他疗法共同治疗。

2 睡眠剥夺快速抗抑郁作用的机制

2.1 抑郁症病理机制的调节 SD作用机制可以用抑郁症的致病因素来解释,包括单胺能神经传递、免疫内分泌系统、神经可塑性改变,以及昼夜节律和睡眠稳态过程的变化。

2.1.1 神经传递、免疫内分泌及神经可塑性 SD能增强抑郁患者减弱的去甲肾上腺素能、多巴胺能和5-羟色胺能神经传递^[9]。此外,在SD期间甲状腺激素水平升高,这是下丘脑-垂体-甲状腺轴受到刺激的结果。同时,SD通过抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的活性,降低促肾上腺皮质激素和皮质酮水平而发挥其作用^[10]。SD治疗后,患者背外侧前额叶皮质中谷氨酸和谷氨酰胺的浓度以及多个脑区代谢性谷氨酸受体5(mGluR5)的表达量增高^[11]。另有研究证实腺苷A1受体可以通过调节突触可塑性发挥抗抑郁作用,SD则通过激活星形胶质细胞中的A1受体产生快速抗抑郁作用^[12]。

2.1.2 昼夜节律及睡眠稳态 生物节律紊乱是抑郁症的重要临床特征及病理生理机制,抑郁症与生物钟基因有着密切关系^[13]。有研究提出SD的抗抑郁作用与失调生物钟基因的重置有关,恢复睡眠可能会重新破坏节律^[14]。一项纵向全转录组基因表达分析研究显示,SD后昼夜节律基因表达在抑郁患者和正常对照中的改变不一致,而患者中对SD有反应者和无反应者的该改变也不一致,表明SD的作用机制与改变昼夜节律基因表达相关^[15]。有研究提出抑郁患者SWS产生不足可能是抑郁症病理机制的一部分,SD可以通过延长清醒时间使随后的SWS暂时增加至正常水平,从而改善抑郁症状^[16]。

2.2 基于睡眠功能的假说 SD治疗改变睡眠-觉醒周期,对昼夜节律起到调节作用,而抑郁发作患者常伴有睡眠障碍,这为从睡眠功能解释SD的抗抑郁作用提供了依据。

doi:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.11.015

[☆] 上海市“科技创新行动计划”医学创新研究专项(编号:21Y11905600);上海市“科技创新行动计划”自然科学基金项目(编号:21ZR1455100);上海交通大学医学院科技创新项目(人文社科类)(编号:WK2017)

^{*} 上海交通大学医学院附属精神卫生中心(上海 200030)

[△] 上海市重性精神病重点实验室

[◎] 通信作者(E-mail: drhongwu@126.com)

2.2.1 快速抗抑郁的编码、巩固和重正化假说(ENCORE-D) 该假说将快速抗抑郁作用的启动和维持分为三个连续阶段^[17]。第一阶段——编码。SD通过保持清醒增加皮质兴奋性、激活神经元集群以及增强突触传递而产生快速抗抑郁作用。这些变化迅速且短暂地改变皮质环路的信息编码过程,从而调节功能连接模式和行为状态。第二个阶段——巩固。突触巩固将SD诱导的活动转化成更稳定(可储存)的形式,即蛋白质的合成和新突触的形成。第三阶段——重正化。这个过程发生在恢复睡眠时的SWS期间,突触会丧失增强作用回到基线水平。尽管SD会导致神经活动和连接模式的改变(即快速抗抑郁作用),但其引起的变化可能不会得到充分巩固,也不能免于随后的重正化,而是随着时间的推移而消失,这个连续过程解释了SD快速抗抑郁作用以及其短暂性。

2.2.2 SD的突触可塑性模型 该模型构建了一个基于睡眠-觉醒调节突触可塑性的SD抗抑郁作用假说^[18]。该假说提出,抑郁症患者突触可塑性存在缺陷,无法达到诱导长时程增强的最佳区域。睡眠会使觉醒时增加的皮质反应斜率和幅度下调,也会使长时间清醒时增加的突触外谷氨酸水平和皮质兴奋性下降。而SD通过保持患者清醒延长了皮质神经元增加突触强度或兴奋性的时间,增强了抑郁症患者损伤的相关突触可塑性,诱导皮质突触可塑性达到最佳区域,从而改善抑郁症状。这个模型表明,通过暂时剥夺睡眠可以增强皮质突触强度,从而调节突触可塑性,阐释了SD快速抗抑郁作用的可能机制。

3 睡眠剥夺快速抗抑郁作用的临床应用

3.1 SD治疗方案的应用 目前常见的SD治疗方案包括TSD、PSD和REM SD。TSD是最早应用的方案,在实施过程中,患者从白天到第二天晚上要保持36 h的清醒。其抗抑郁作用在夜间清醒时通常不会出现,而当患者暴露在光照下进行治疗时效果会变得明显。为了避免恢复睡眠后抑郁症状复燃,建议患者在长时间的清醒过程中不要打盹^[19]。后来的研究探索了PSD的使用,PSD要求受试者在夜间仅睡4~5 h,早期PSD在前半夜进行,晚期PSD在后半夜进行。PSD显著改善了SD的耐受性,因为保持清醒的时间更短,患者更容易耐受。和早期PSD相比,更多证据表明晚期PSD更有效^[19]。

基于REM睡眠在抑郁患者的睡眠脑电图模式中提前并且增加,以及大多数抗抑郁药抑制REM睡眠的观察结果,有学者认为减少REM睡眠是实现抗抑郁效果的先决条

件,并提出了REM SD。VOGEL等^[20]通过对抑郁症患者进行为期3周的REM SD验证了这一方案的有效性,研究发现REM SD能够达到与三环类药物丙咪嗪相当的抗抑郁作用,而丙咪嗪也可以抑制REM睡眠。然而,由于需要在睡眠实验室中进行治疗,REM SD很难在临床条件下应用。因此,目前REM SD更多地用于进一步研究SD潜在机制。

3.2 SD快速抗抑郁的联合应用 由于SD的单一治疗抗抑郁作用短暂,越来越多临床研究转向SD的联合应用。目前发现能维持SD抗抑郁作用且能提高疗效的方法包括联合使用药物或重复经颅磁刺激(repeated transcranial magnetic stimulation, rTMS)、重复SD以及和SPA和LT结合。

最近一项研究显示,抑郁症患者使用文拉法辛联合PSD治疗与单独使用文拉法辛治疗相比,在治疗第1周和第6周评估中,前者抑郁症状改善都更显著,表明文拉法辛联合PSD是一种快速且有效的抗抑郁疗法^[21]。在双相抑郁患者中,与单一药物或TSD治疗相比,药物和TSD联合应用可以提高疗效,并且在耐受性和躁狂率方面没有差异^[22]。

SD与rTMS联合疗法为抑郁症的治疗提供了新途径,通过联合rTMS可以增强SD的抗抑郁作用,并可能防止SD造成的认知记忆损害^[23]。早期研究发现重复SD治疗虽能维持疗效,但增加了患者对治疗的耐受性,而且在停药后,如果不进行加强治疗,患者通常还会复发。因此重复SD治疗只是作为预防性疗法,还需联合药物或者其他方法才能提高疗效^[8]。

一项系统综述显示,同时将SD与SPA和LT联合的三疗法在单相和双相抑郁治疗中都能迅速改善患者抑郁症状,联合SPA治疗或者在SD结束后的早晨使用强光照射,能延长SD的抗抑郁作用并且减少白天嗜睡,三种干预措施可以互相加强和维持每个单一组成部分的效果,是被证实的有效抗抑郁治疗方法^[24]。

3.3 SD疗效的预测因素及副作用 多项对照研究表明,存在典型情绪昼夜变化(早晨情绪低)特征的抑郁患者对SD治疗有反应的可能性更大,此外,抑郁症患者存在入睡困难、频繁觉醒和早醒等典型睡眠障碍,也是其对SD有反应的预测因素,而前一天的疲劳可能导致患者对SD无反应^[19]。有研究发现SD治疗有效与患者年龄较小和首发年龄较晚有关^[4]。SD夜间自主活动过多也可能是治疗无反应的预测指标^[25]。以上特征可用来判断和筛选适合进行SD治疗的抑郁发作患者。

SD具有较好的耐受性,总体不良反应较轻。睡眠减少是癫痫发作的触发因素,因此有癫痫病史是SD的禁忌证,SD

常见的副作用包括白天嗜睡和头痛,嗜睡程度具有较大的个体差异,在住院环境中进行治疗可以防止嗜睡导致的后果,此外,长时间清醒产生的非特异性压力可能会使存在躯体疾病的患者出现意外情况,如诱发心脏病发作等,因此治疗前需要进行躯体疾病排查^[8,19]。在双相抑郁患者中,睡眠-觉醒节律的突然变化还可能会诱发躁狂发作^[26]。

4 总结与展望

综上所述,SD在抗抑郁治疗中作用快速且显著,具有较好的耐受性和较轻的副作用,与抗抑郁药、rTMS、SPA和LT联合应用以及重复SD,能够更好地维持抗抑郁作用并减少复燃。然而抑郁发作的病理过程以及SD快速抗抑郁作用的具体机制还未完全揭示,需要多学科联合进一步探索。

目前关于SD抗抑郁的临床研究仍较少,且很难在患者中进行随机双盲安慰剂对照试验。未来需进行更多更严格设计的临床试验,来比较不同联合治疗,探索不同类型抑郁患者最适合的方案,同时要考个体生物节律,使治疗方案个体化,为SD临床应用提供更可靠的科学依据。

参 考 文 献

- [1] PENG F Z, FAN J, GE T T, et al. Rapid anti-depressant-like effects of ketamine and other candidates: Molecular and cellular mechanisms[J]. *Cell Prolif*, 2020, 53(5): e12804.
- [2] COLE E J, STIMPSON K H, BENTZLEY B S, et al. Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for Treatment-Resistant Depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2020, 177(8): 716-726.
- [3] BOLAND E M, RAO H, DINGES D F, et al. Meta-Analysis of the Antidepressant Effects of Acute Sleep Deprivation[J]. *J Clin Psychiatry*, 2017, 78(8): e1020-e1034.
- [4] TRAUTMANN N, FOO J C, FRANK J, et al. Response to therapeutic sleep deprivation: a naturalistic study of clinical and genetic factors and post-treatment depressive symptom trajectory [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(13): 2572-2577.
- [5] 张美娅, 王平, 丁莉, 等. 睡眠及睡眠剥夺与抑郁症的相关性探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(8): 3529-3531.
- [6] STEINBERG H, HEGERL U. Johann Christian August Heinroth on sleep deprivation as a therapeutic option for depressive disorders[J]. *Sleep Med*, 2014, 15(9): 1159-1164.
- [7] WU J C, BUNNEY W E. The biological basis of an antidepressant response to sleep deprivation and relapse: review and hypothesis[J]. *Am J Psychiatry*, 1990, 147(1): 14-21.
- [8] BENEDETTI F, COLOMBO C. Sleep deprivation in mood disorders[J]. *Neuropsychobiology*, 2011, 64(3): 141-151.
- [9] 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.
- [10] 菊轩, 时雯雯, 陈松, 等. 睡眠剥夺联合氟西汀对抑郁模型大鼠行为及血清促肾上腺皮质激素、皮质酮的影响[J]. *中国现代医生*, 2021, 59(16): 43-47, 51.
- [11] 赵锁, 蔡国洪, 朱媛媛, 等. mGluR5参与睡眠剥夺抗抑郁作用的研究进展[J]. *生理科学进展*, 2019, 50(1): 41-44.
- [12] HINES D J, SCHMITT L I, HINES R M, et al. Antidepressant effects of sleep deprivation require astrocyte-dependent adenosine mediated signaling[J]. *Transl Psychiatry*, 2013, 3(1): e212.
- [13] 黄秦特, 胡莺燕, 曹彤丹, 等. 抑郁症与生物钟基因的研究进展[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(11): 685-688.
- [14] BUNNEY B G, LI J Z, WALSH D M, et al. Circadian dysregulation of clock genes: clues to rapid treatments in major depressive disorder[J]. *Mol Psychiatry*, 2015, 20(1): 48-55.
- [15] FOO J C, TRAUTMANN N, STICHT C, et al. Longitudinal transcriptome-wide gene expression analysis of sleep deprivation treatment shows involvement of circadian genes and immune pathways[J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 343.
- [16] WIRZ-JUSTICE A, VAN DEN HOFDAKKER R H. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go[J]. *Biol Psychiatry*, 1999, 46(4): 445-453.
- [17] RANTAMÄKI T, KOHTALA S. Encoding, Consolidation, and Re-normalization in Depression: Synaptic Homeostasis, Plasticity, and Sleep Integrate Rapid Antidepressant Effects[J]. *Pharmacol Rev*, 2020, 72(2): 439-465.
- [18] WOLF E, KUHN M, NORMANN C, et al. Synaptic plasticity model of therapeutic sleep deprivation in major depression[J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 30: 53-62.
- [19] HEMMETER U M, HEMMETER-SPERNAL J, KRIEG J C. Sleep deprivation in depression[J]. *Expert Rev Neurother*, 2010, 10(7): 1101-1115.
- [20] VOGEL G W. A review of REM sleep deprivation[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 1975, 32(6): 749-761.
- [21] GÜNDÜZ Ş, KANDEĞER A, SELVI Y. Comparison of venlafaxine alone versus venlafaxine plus late partial sleep deprivation therapy combination for major depressive disorder[J]. *Chronobiol Int*, 2021, 38(3): 378-386.
- [22] RAMIREZ-MAHALUF J P, ROZAS-SERRI E, IVANOVIC-ZUVIC F, et al. Effectiveness of Sleep Deprivation in Treating Acute Bipolar Depression as Augmentation Strategy: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 70.

- [23] GUPTA A. Sleep Deprivation Therapy Enhanced Via Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression[J]. *Cureus*, 2018, 10(2): e2174.
- [24] D'AGOSTINO A, FERRARA P, TERZONI S, et al. Efficacy of Triple Chronotherapy in unipolar and bipolar depression: A systematic review of the available evidence[J]. *J Affect Disord*, 2020, 276: 297-304.
- [25] FOO J C, SIRIGNANO L, TRAUTMANN N, et al. Association of Locomotor Activity During Sleep Deprivation Treatment With Response[J]. *Front Psychiatry*, 2020, 11: 688.
- [26] CHEN Y, HONG W, FANG Y. Role of biological rhythm dysfunction in the development and management of bipolar disorders: a review[J]. *Gen Psychiatr*, 2020, 33(1): e100127.
- 【中图分类号】R749.4 (收稿日期:2021-10-04)
【文献标识码】A (责任编辑:肖雅妮)

《中国神经精神疾病杂志》参考文献著录规则

本刊参考文献著录采用 GB/T 7714-2015《信息与文献 参考文献著录规则》。该标准规定了参考文献的著录项目、著录顺序、著录用符号、著录用文字、各个著录项目的著录方法以及参考文献在正文中的标注法。现将该标准中常用信息摘录于下。

1 专著的著录格式

主要责任者. 题名: 其他题名信息 [文献类型标识/文献载体标识]. 其他责任者. 版本项. 出版地: 出版者, 出版年: 引文页码[引用日期]. 获取和访问路径. 数字对象为宜标识符.

示例:

- [1] 陈登原. 国史旧闻: 第1卷[M]. 北京: 中华书局, 2000: 29.
- [2] 哈里森, 沃尔德伦. 经济数学与金融数学[M]. 谢远涛, 译. 北京: 中国人民大学出版社, 2012: 235-236.
- [3] 赵学功. 当代美国外交[M/OL]. 北京: 社会科学文献出版社, 2001 [2014-06-11]. <http://www.cadal.zju.edu.cn/book/trySinglePage/33023884/1>.

2 连续出版物中析出文献的著录格式

析出文献主要责任者. 析出文献题名 [文献类型标识/文献载体标识]. 连续出版物题名: 其他题名信息, 年, 卷(期): 页码[引用日期]. 获取和访问路径. 数字对象唯一标识符.

示例:

- [1] 袁训来, 陈哲, 肖书海, 等. 蓝田生物群: 一个认识多细胞生物起源和早期演化的新窗口 [J]. *科学通报*, 2012, 55(24): 3219.
- [2] 李幼平, 王丽. 循证医学研究方法: 附视频[J/OL]. *中华移植杂志(电子版)*, 2010, 4(3): 225-228 [2014-06-09]. <http://www.cqvip.com/Read/Read.aspx?id=36658332>.
- [3] KANAMORI H. Shaking without quaking [J]. *Science*, 1998, 279(5359): 2063.
- [4] FRESE K S, KATUS H A, MEDER B. Next-generation sequencing: from understanding biology to personalized medicine [J/OL]. *Biology*, 2013, 2(1): 378-398 [2013-03-19]. <http://www.mdpi.com/2079-7737/2/1/378>. DOI: 10.3390/biology2010378.

3 其他应注意的问题

个人著者,其姓全部著录,字母全大写,名可缩写为首字母;如用首字母无法识别该人名时,则用全名。西文期刊刊名的缩写可参照 ISO 4 的规定。本刊参考文献标注方法采用顺序编码制,即按正文中引用文献出现的先后顺序连续编码,将序号置于方括号中,参考文献表中各篇文献按正文部分标注的序号依次列出。

该标准中其他规则及示例请见原文。