



最新动态

当前位置: 首页 > 最新动态

黄志力课题组发现觉醒新核团下丘脑室旁核调控觉醒和嗜睡

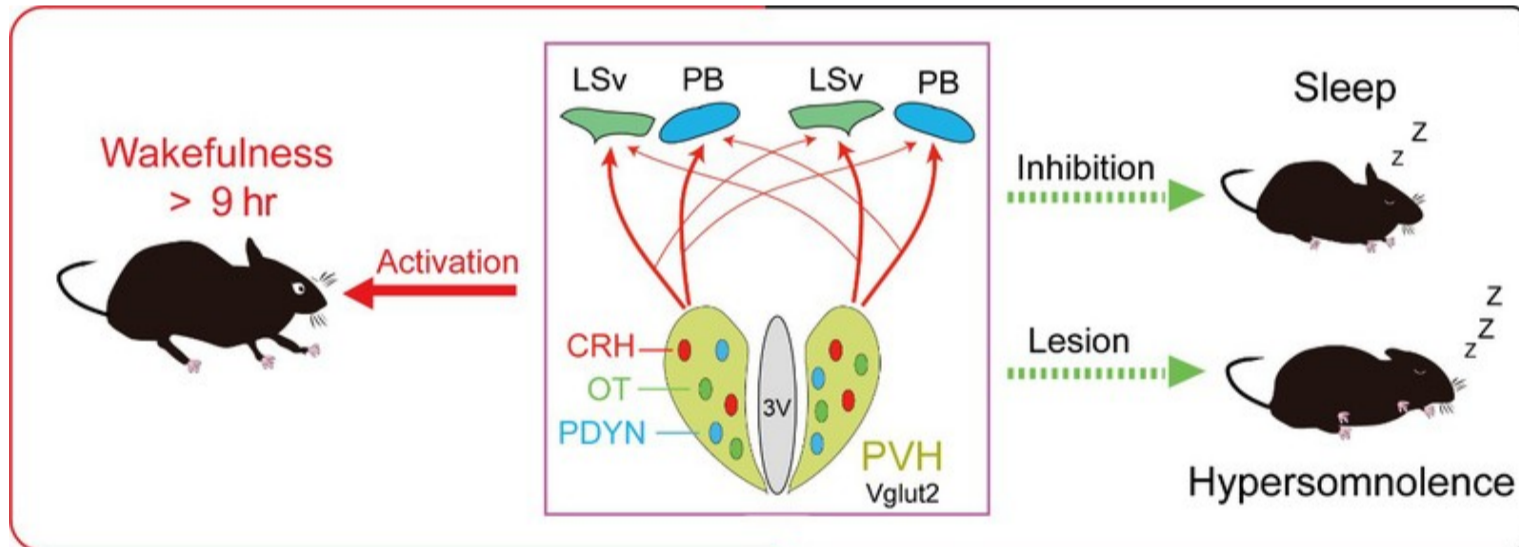
发作性睡病和睡眠呼吸暂停综合征都表现出白天过度困倦或嗜睡，严重影响患者的认知功能、思维能力和记忆力，降低工作效率和生活质量，甚至产生重大事故。临床上很多嗜睡患者病因不明，治疗缺乏有效手段。吉林大学王赞教授团队发现三例重度嗜睡患者（每日睡眠量超过20小时）的下丘脑室旁核（paraventricular hypothalamic nucleus, PVH）功能受损。据此临床观察，黄志力课题组提出PVH可能是调控觉醒的关键核团。

近日，黄志力课题组陈长瑞等研究发现，PVH对启动和维持生理性觉醒具有重要作用，功能异常导致觉醒障碍。相关研究成果以《下丘脑室旁核功能障碍导致小鼠过多睡眠》(Dysfunctions of the paraventricular hypothalamic nucleus induce hypersomnia in mice)为题，在线发表于国际期刊《eLife》。

位于下丘脑第三脑室两侧PVH是重要的神经内分泌核团，主要由谷氨酸能神经元构成，分泌催产素（oxytocin, OT）、促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin-releasing hormone, CRH）、强啡肽原（prodynorphin, PDYN）等神经激素或调质。

研究团队采用转基因小鼠，结合在体光纤钙信号记录和高度自动化睡眠觉醒解析系统等方法，发现小鼠从睡眠向觉醒转换时，PVH谷氨酸能神经元的兴奋性突然增高，且觉醒期间持续维持高水平活动。在小鼠非活动期，化学遗传学方法特异性激活PVH谷氨酸能神经元，可引起长达9小时的持续觉醒；光遗传学方法瞬间激活该类神经元，可引发睡眠向觉醒的快速转换。相反，在小鼠活动期，特异性抑制或损毁PVH谷氨酸能神经元，可显著增加睡眠时间超过2小时。迄今为止，虽有众多促觉醒核团被发现，但鲜有促觉醒核团损毁后能够导致重度嗜睡。

研究团队利用光遗传学等技术，进一步发现PVH的谷氨酸能神经元与臂旁核（parabrachial nucleus, PB）和外侧隔核（ventral lateral septum, LSv）存在功能性连接，激活PVH→PB/LSv通路能诱导睡眠向觉醒的转换。由于谷氨酸神经元与多种肽类等神经元存在共标，研究人员探究了PVH中CRH+、PDYN+和OT+神经元在睡眠觉醒调控中的作用，化学遗传学激活促肾上腺皮质激素释放激素（CRH+）神经元可增加3小时觉醒，激活强啡肽原（PDYN+）或催产素（OT+）神经元增加1小时觉醒。这些结果揭示，PVH是调控觉醒起始和维持的关键核团，PVH功能紊乱会导致严重嗜睡。该研究为探究临床嗜睡症患者的病理生理机制提供了新方向。



下丘脑室旁核调节睡眠觉醒和嗜睡的神经生物学机制

下丘脑室旁核（PVH）谷氨酸能神经元通过激活下游臂旁核和外侧隔核，维持觉醒；PVH谷氨酸能神经元功能障碍，引起嗜睡。

OT: oxytocin, 催产素；CRH: corticotropin-releasing hormone, 促肾上腺皮质激素释放激素；PDYN: prodynorphin, 强啡肽原；

Vglut2, vesicular glutamate transporter 2, 囊泡谷氨酸转运体2；PB: parabrachial nucleus, 臂旁核；LSv: ventral lateral septum, 外侧隔核。

eLife主编评价：该工作展示了下丘脑室旁核-臂旁核投射在调节觉醒中的新作用，相信eLife的读者将会很感兴趣。该研究拓展了睡眠和下丘脑领域的研究理论。

黄志力教授、曲卫敏教授和陈长瑞副教授为本文共同通讯作者，陈长瑞副教授和研究生仲昱衡、姜姝、徐薇为论文共同第一作者。此外，吉林大学王赞教授、复旦大学脑科学研究院肖雷研究员也做出了重要贡献。该研究受国家自然科学基金面上，重点和重点国际合作项目、科技部重点研发计划等基金支持。

(供稿人：徐昕红)

论文信息：Chen CR*, Zhong YH, Jiang S, Xu W, Wang Z, Xiao L, Qu WM, Huang ZL*. Dysfunctions of the paraventricular hypothalamic nucleus induce hypersomnia in mice. *eLife*, 2021 Nov 17;10:e69909. doi: 10.7554/eLife.69909.

论文链接: <https://elifesciences.org/articles/69909>

