

---

# 睡眠你知多少事? (二)

## — 睡眠物質之睡眠調節 —

吳京一 童麗珠

國立臺灣師範大學 生命科學系

### 前言 —睡眠物質之由來—

人到夜晚爲什麼會睡?睡眠是如何發生的?自古代到現今,對這問題,大家都很有興趣想要知道其原因。在古希臘時代就有人深信,睡眠是一種身體之中毒現象,他們認爲人在白天作各種活動時,體內各組織裏貯蓄了經新陳代謝所產生的廢物;到夜間,身體因這些廢物積蓄多,引起中毒而引發睡眠。這種中毒現象,經過睡眠的解毒作用而消失。這種想法是基於日常生活之經驗來的。這情況大家都有經驗;我們如長時間辛苦的工作又沒有適當休息的話,一段時間後,往往會引起疲勞,而有難以抗拒的睡意。經過一段睡眠,睡意全消失,身體回復元氣,產生新活力。

能以較科學的方法來解釋睡眠現象是始於十九世紀末的德國及在二十世紀初法國。德國病理學者 Weichardt (Weichardt JW. 1875~1943) 把運動或工作之後,體內所產生的疲勞物質稱爲 kenotoxin (keno: 運動; toxin 毒素), 而法人 Legendre 與 Pieron 稱它爲 hypnotoxin (hypno: 睡眠; toxin: 毒素) (Legendre 及 Pieron 1910)。

Legendre 與 Pieron 總共實驗了 13 隻

狗。他們不給狗睡覺 (斷眠) 5~15 天後,分別抽取其腦脊髓液、血清或腦組織抽取液,直接注射入其他健康且覺醒狗之第四腦室內,發現這些健康狗即時引起睡覺。但若注射自健康狗所抽取之腦脊髓液給其他健康狗卻不會引起睡眠。因此他們認爲斷眠使狗身體各組織內產生 hypnotoxin。它先被蓄貯在血液中,而後跟着腦脊髓液送到大腦內,使大腦神經組織活力降低,引起睡眠 (Legendre 及 Pieron 1913)。

差不多同一時間,在日本,石森(1909)用狗做同樣的實驗,也得到相同的結果。他把其研究結果,在日本的醫學雜誌(東京醫學會雜誌)上發表。因爲是用日文發表,所以其研究報告未能引起世界各國學者們的注目(井上 1988)。

很可惜,這 Legendre 及 Pieron 或石森等人,發現睡眠物質如此劃時代的實驗成果,因隨後爆發第一次世界大戰(第一次世界大戰; 1914~1918)以及戰後在歐洲大流行的嗜眠性腦炎(lethargic encephalitis),其病因是腦內"組織"之病變引起,而不是腦內"物質"所引起;因此,很少人注意到腦內睡眠物質之存在。這種忽視睡眠物質之情況一直維持至 1930 年代前半,由 Schnedorf 及 Ivy 發表

研究報告，確認腦內物質之睡眠作用後，才開始再受重視 (Ivy 及 Schnedorf 1937; Schnedorf 及 Ivy 1939)。

1930 年代是內分泌學蓬勃發展的偉大時期，此時，生物化學研究學者由身體內各內分泌腺抽出了不同內分泌物質，而各種所謂"睡眠有效物質"亦如雨後春筍般陸續出現。不過，以現代這麼發達的提煉技術，想要提煉出只能在"睡眠時才出現"的極少量體內物質，已是非常困難，何況是在提煉技術並不發達的 50 年代，提煉結果不夠精確是可以推想到的。加之，當時還沒有客觀且可定量的測定睡眠物質有效範圍之方法，因此很難辨別出實驗中所給予之所謂睡眠物質是否引發動物之真正睡眠，或是因該物質引起之動物震驚(shock)而昏迷。因學者們持有如此的懷疑，這些被稱為睡眠物質又一個個被否定而消失不見。此外，在 1930 到 1950 年的 20 年間，腦結構學、腦組織學及神經生理學等部門的研究特別發展，而綜合這些新知識就幾乎可以完美地說明睡眠現象，而根本不必提起睡眠物質與睡眠的關係。因此有些研究學者，不重視睡眠物質，對它採取不理不睬的態度。

學術界不重視睡眠物質的態度持續至 1960 年代才終止。1960 年代是睡眠研究史上向前推展一大步的時代。在這時候，電子工程及電腦工學有顯著的發展，腦波學在睡眠研究上普遍應用、且提煉並分析體內活性物質之技術都有長足的進步。在 60 年代初，德人 Kornmuller 等人以兩隻貓為實驗動物，把牠們的頸動脈互相交叉連接，使二者血液互

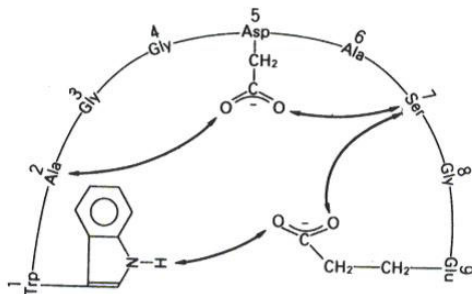
相交流，然後利用在腦內插入之電極，給以微弱電流刺激一隻貓腦之視丘，使牠入睡；在這時候可以看到另一隻貓亦開始睡覺。實驗中都用腦波儀紀錄兩隻貓的腦波，以客觀且正確的判讀，決定覺醒與睡覺。這與過去主要以實驗者的主觀來判斷睡覺與否完全不同。本實驗之結果，他們主張被微電流刺激的貓腦會分泌睡眠荷爾蒙，除使其入睡外，也藉著血液交叉循環被送至另一隻貓腦部引起入睡(Kornmüller 等 1961)。

### 1. 深睡眠誘發肽(DSIP)之出現

睡眠精神生理學會 (Association for the Psycho-physiological Study of Sleep, APSS) 對人類的睡眠以有無眼球之急速運動來分；睡眠中如果有急速眼球運動者，稱它為 REM 睡眠 (Rapid Eye Movement sleep)；一般睡眠，沒有 REM，稱為 NREM 睡眠 (Non-REM, NREM sleep) 而它又可以分：睡眠腦波裏出現  $\alpha$  波的淺 NREM 睡眠與出現  $\delta$  波的深 NREM 睡眠兩種(吳及童 2003)。

瑞士生理學者 Monnier (1963) 追蹤並確認上述 Kornmüller 等人的研究，他相信腦內一定有產生誘導睡眠的誘發物質。於是他組成研究小組，着手作很有系統的研究，希望能抽出睡眠物質。他們很巧妙地利用血液透析法，把循環通過正在睡覺的家兔腦部的靜脈血液加以透析，把透析液中得到的有效成分，注入另隻家兔腦室內。發現牠的深 NREM 睡眠時間增加，且此增加的時間，在統計上是「顯著(significant)」的。他們總共花了 15 年之歲月才把這有效物質分離成功。它是由 Trp-Ala-Gly-Gly-Asp-Ala-Ser-Gly-Glu 等九個

胺基酸所構成，分子量 849 的 peptide。其後，他們人工合成同樣胺基酸組成之 nonapeptide，也有活性，稱它為深睡眠誘發肽 (delta-sleep-inducing peptide, DSIP)。DSIP 有  $\alpha$  與  $\beta$  兩型，具有催眠活性者為  $\alpha$  型，其第 7 個胺基酸 serine 被磷酸化的 P-DSIP 已被合成，且被認為比 DSIP 的催眠活性強 6~300 倍，但也有報導，認為它只有強 5 倍左右。圖一是 DSIP 在水溶液中最有可能的低能形狀。因 Trp-Ala-Gly-Gly- 是親油性；而 -Asp-Ala-Ser-Gly-Glu 是親水性的胺基酸，DSIP 呈兩性(amphiphilic)構造。圖中以 Trp<sup>1</sup>-和 Glu<sup>9</sup>-的支鏈-NH<sup>3+</sup>和-COO<sup>-</sup> 相互作用為主，加上第 2、5、7 和 9 個胺基酸之支鏈相互作用的結果，形成如此最穩定的低能形狀，有利於 DSIP 與細胞膜連結及其通過腦血管屏障(blood-brain barrier)，來誘發睡眠 (Schoenenberger 等 1977)。



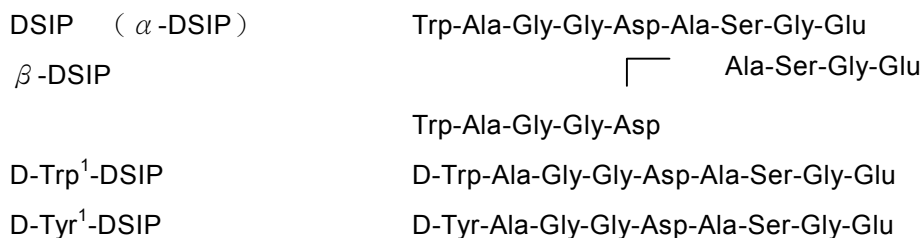
圖一：DSIP 在體液中之形態。

DSIP 自 1977 年 Schoenenberger 決定它的構造後至今已經有 25 年左右，目前已有人工合成這種睡眠促進物質，這類 peptide 化合物，性質相當安定。因此現在還有些睡眠學

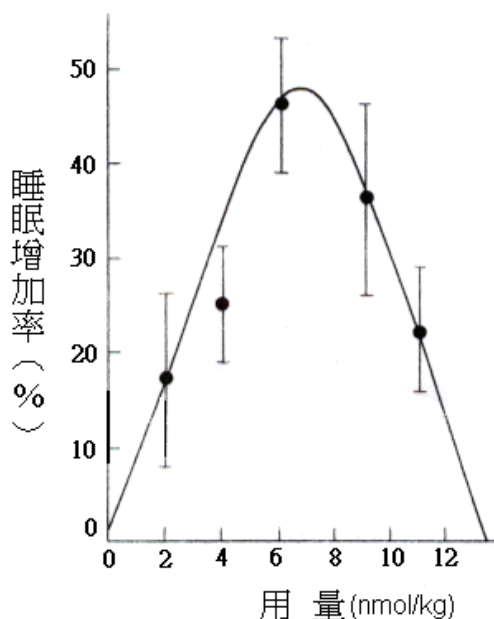
者繼續廣泛的使用在基礎醫學或臨床實驗的研究上 (Graf 及 Kastin 1986; Ernst 等 1987; Inoue 等 1992)。但 DSIP 是否真正睡眠物質？至今還有些學者抱著懷疑的態度。如匈牙利 Obal 等認為 DSIP 在體內會很快地崩解，因此它是促進覺醒而不是促進睡眠作用。他合成了在體內不易分解的 D-Trp<sup>1</sup>-DSIP 或 D-Tyr<sup>1</sup>-DSIP 兩種 DSIP 衍生物 (圖二)。這些化學物質果然有明顯的增加睡眠作用 (Obal 1986)。由此 DSIP 似有促進睡眠作用與促進覺醒的兩種作用。

Schoenenberger 曾研究 DSIP 的有效量-反應曲線 (effective dose-response curve)，結果發現其有效量之範圍相當狹窄，且成"倒 V 字形 (reverse V Shape)" (圖三)，這即表示 DSIP 只能用在最適量時才會有睡眠反應；用量超過與不足即沒有反應 (Schoenenberger 1984)。報告發表後，有些學者對前人發表之 DSIP 有正反兩面的實驗結果，在 DSIP 用量問題，重新提出懷疑(井上 1988)。

以放射免疫測定法測定 DSIP 在老鼠體內之分布，發現身體每一部位都有 DSIP 的免疫反應，特別在下視丘、松果體、腦下垂體等部位 DSIP 之分布特高。此外，在海馬核內亦可以看到它的分布。對人類而言，DSIP 在血液、腦脊髓液中及人尿中亦可見到。它在血液中的濃度，在上、下午間可以看到較有規則的消長 (Schoenenberger 1988) (圖四)。DSIP 除了誘發睡眠外，還可以調節體溫；高血壓的人或老鼠接受 DSIP 後，血壓會下降；在 Skinner 的逃避學習(avoidance learning) 等實驗中，受電刺激引起心理壓迫感 (stress)



圖二：DSIP 的化學構造及持有睡眠活性的 DSIP 衍生物

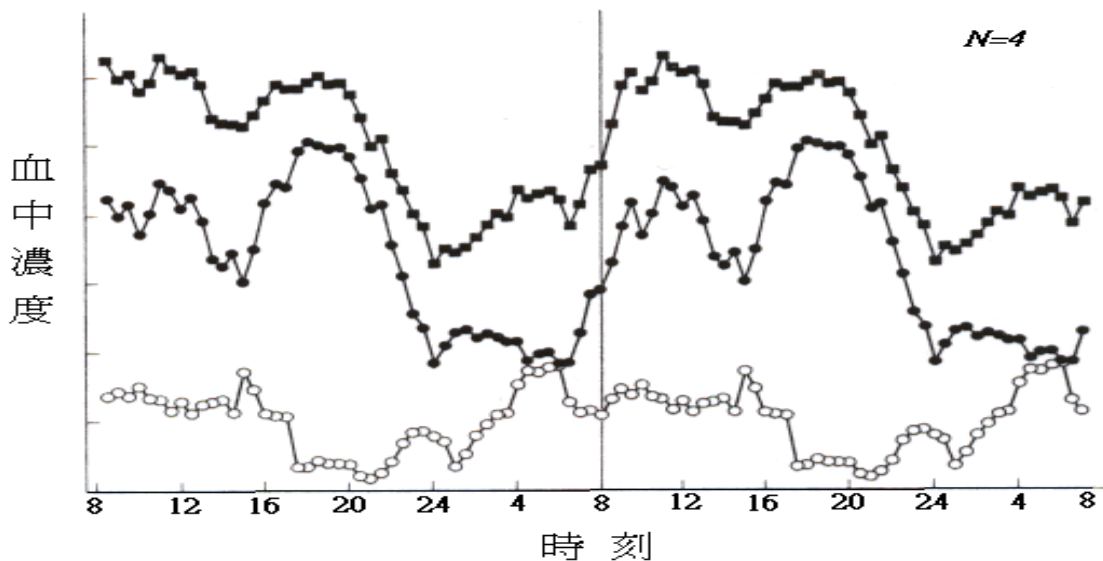


圖三：DSIP 的用量-反應曲線。  
 縱軸：睡眠增加率(%)  
 橫軸：DSIP 用量(Dose)  
 (圖資料來源: Schoenenberger 1984)

的老鼠，經注射 DSIP 後，增加對心理緊張的抵抗力；此外，DSIP 之睡眠誘發作用會被 naloxone (一種鴉片拮抗劑)所拮抗( Shandra 等 1996)。因此可以推知，DSIP 之發生作用似與鴉片接受器 (opiate receptor) 有關，事實上 DSIP 有強烈的止痛作用 (Nakamura 等 1986)。

## 2. 人尿中之睡眠誘發物質

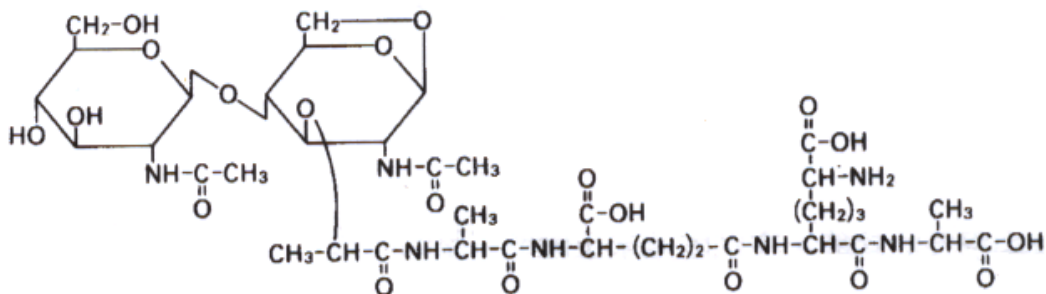
Pappenheimer 是哈佛大學醫學院生理學教授，是研究腦脊髓液離子組成的專家。1960 年前後，他讀了 Legendre 及 Pieron 發表之有關 hypnotoxin 的論文後，深受啓發，着手研究睡眠物質的問題(Pappenheimer 等 1967)。他把山羊斷眠 48 小時後，連續抽出山羊腦脊髓液，希望提煉出所謂睡眠物質“S”。但因能抽出的腦脊髓液量太少，不夠研究之需求，只得將實驗材料改用牛屠宰場的新鮮牛腦或長距離卡車所運來的家兔的腦部(家兔因受長距離運搬，身體疲累，很需要休息、睡覺)，結果還是不理想。最後他異想天開，開始收集人在早晨最初排出的尿液。其理由是人睡眠要靠“S”物質的分泌，絕大多數人每夜連續睡 7-8 小時，這一夜所分泌的“S”物質，最後應該被儲存在尿液裡，因此我們在早晨，首次排出的人尿裏，該有豐富的“S”物質。這似荒唐的如意算盤，打得非常準，他由人尿裡分離抽出的“S”物質，即後來被確定為 muramyl tetrapeptide (MP) (圖五) (Garcia-Arraras 及 Pappenheimer 1983; Martin 等 1984)。若 1pmol MP 注入家兔側腦室後，會增加 NREM 睡眠時間 30%；直腸溫上升 1~ 2°C。其他如 muramyl dipeptide



第四圖：DSIP 在人體血液中之晝夜消長。

■：DSIP                      ●：P-DSIP                      ○：DSIP/P-P-DSIP

(圖資料來源：Schoenenberger 1988)



第五圖：muramyl tetrapeptide 之化學構造

(MDP)、muramyl tripeptide(MDP-Lys)等，皆是有強力催眠活性的衍生物。這些衍生物注射入家兔腦室、靜脈或腹腔內，也只需極少量(pmol 單位)就很有效。

MP 不是哺乳類腦中生產的物質。它是構成細菌細胞壁之 peptide glycan 之一種。MP 打進哺乳類體內時，會引起體溫升高及增強

免疫作用。

家兔先接受具有解熱作用的 acetaminophen，然後注射 MP；結果，這隻家兔體溫不會升高但會入睡。這實驗是證明：MP 雖然引發體溫升高，而這體溫之升高並不使家兔睡覺，家兔入睡是打 MP 所引起的。Krueger 等(1985)認為哺乳類的腦可以貯存體

內的或外來的細菌被分解後的 MP，而這 MP 可以幫助睡眠。如我們被細菌感染患病發燒時，都有睡眠量有增加的經驗，這即身體內的已貯存的 MP 引發較長時間之睡眠所致。

但是，一般人通常入睡時及睡眠時體溫都會下降，不可能體溫升高後才有睡眠。Krueger(1985)自圓其說：人在正常睡眠時，產生某種體溫調節物質及睡眠促進物質。它們會自然協調而抑制 MP 之發熱作用。對 Krueger 的這般說法，有相當多的學者抱著懷疑的態度。

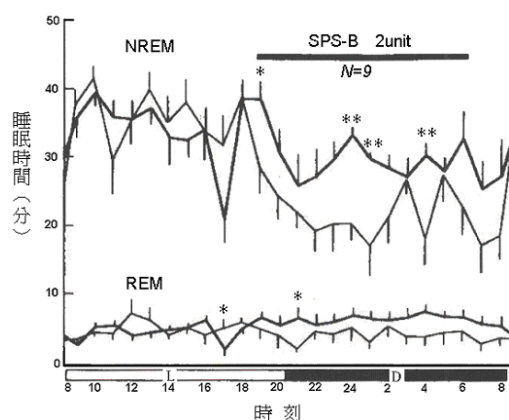
有實驗報告說，將培養巨噬細胞吞食細菌後培養液之澄清液注射給家兔，發現家兔會體溫上升、NREM 睡眠增加、REM 睡眠減少。因而認為細菌被巨噬細胞吞食分解後會產生 MP，而這 MP 亦容易與巨噬細胞密切結合(Krueger 1985)。

MP 能增強免疫作用。外來細菌被巨噬細胞分解後產生 MP，它能作用於淋巴球生產 interferon 或 interleukin-1(IL-1)等物質。這些物質不但增加免疫功能，且作用於腦來誘發 NREM 睡眠。另外，IL-1 的作用部位僅限於前腦基底部，這部位現在被認為是睡眠中樞之所在地。

### 3. 腦內的睡眠促進物質：uridine 及 oxidized glutathion(GSSG)

強迫動物不使牠睡眠(斷眠)，這樣會使動物腦及腦幹內強烈要求睡眠而產生物質，這物質稱之為睡眠促進物質 (Sleep Promoting Substance, SPS)。它含有複雜成分。其中有些成分現在已被分析並確定，一種為 uridine (SPS-A)，另一種是 oxidized glutathion

(GSSG; SPS-B)(Komoda 等 1983, 1990)。這兩種成分似乎可以調節正常睡眠。uridine 在 GABA-A-uridine 突觸部(synaptic level)產生抑制性突觸後電位(inhibitory postsynaptic potential, IPSP),使突觸後神經細胞不能興奮,結果引起睡眠作用。這 uridine 是由 astrocyte (星狀神經膠細胞)所供給。與 uridine 相對的 oxidized glutathion, 它也在神經突觸部抑制了興奮性突觸後電位(exciting postsynaptic potential, EPSP)之傳遞。如此,突觸後神經細胞也不能興奮,結果也是促進睡眠。這 oxidized glutathion 也是由 astrocyte 所供給。取極少量( $2 \mu\text{g}$ ) oxidized glutathion, 注射入正常且自由行動之老鼠第三腦室內時,很明顯地增加了 NREM 睡眠( $P < 0.01$ ) (圖六) (Inoue 等 1984)。



圖六：SPS-B 之睡眠促進效果。注射 SPS-B 2 單位 (1 單位是指相當於斷眠老鼠一個腦幹之量)至未處理正常老鼠第三腦室內時之睡眠量(小時)的時間經過。

圖中：粗線--注射 SPS-B 2 單位當天之睡眠量  
細線--注射 SPS-B 前一日之睡眠量(對照組)  
L: light period D: dark period  
\*:  $P < 0.05$  \*\*:  $P < 0.01$

(圖資料來源: Inoue 1984)

uridine 是構成 RNA 的 nucleoside 之一，在我們體內分佈很廣。uridine 除去核糖成分的 uracil (尿嘧啶)，其化學構造與持有強力鎮定作用之 barbital 的化學構造很相似。但 uracil 沒有促進睡眠作用。因此 uridine 要發揮睡眠作用，似是需要糖成分的存在(圖七)。

#### 4. Prostaglandin (PG) :

prostaglandin(PG)是以 arachidonic acid 做原料，在 fatty acid cyclooxygenase 之作用下被合成的。它是 1930 年初，在男性精液中發現的持有活性物質。它們當初被誤認是攝護腺 (prostate gland) 所分泌，故稱為 prostaglandin(PG)。

PG 因其構造不同，到目前為止已發現有 30 種以上(圖八)。這些 PG 間之構造，雖然很相似，但其對吾人身上發生的功能範圍廣且有異；如調節體溫、擴展血管、分泌胃液等。

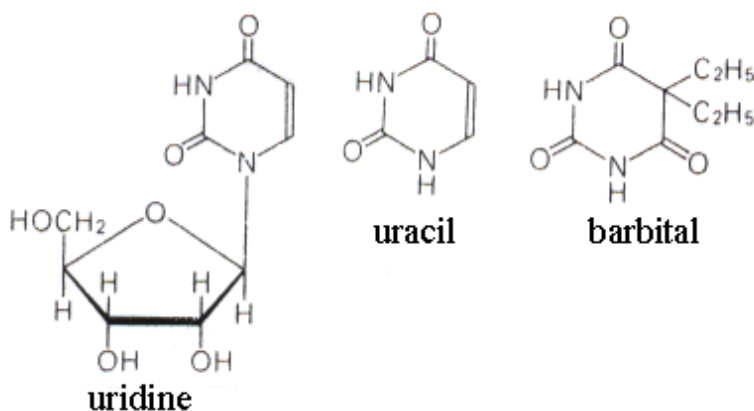
Ueno 欲研究 prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) 的發燒機制，將極微量之 PGD<sub>2</sub> 注入老鼠腦室內後觀察體溫變化，發現它有強力的誘發睡眠作用 (Ueno 等 1982)。在老鼠腦室內連續

注入極少量(總量 0.036~3.6 nmol)之 PGD<sub>2</sub> 時，老鼠 NREM 睡眠時間就顯著的增加(圖九)；如果注入量稍多，連 REM 睡眠時間亦有增加之趨勢。

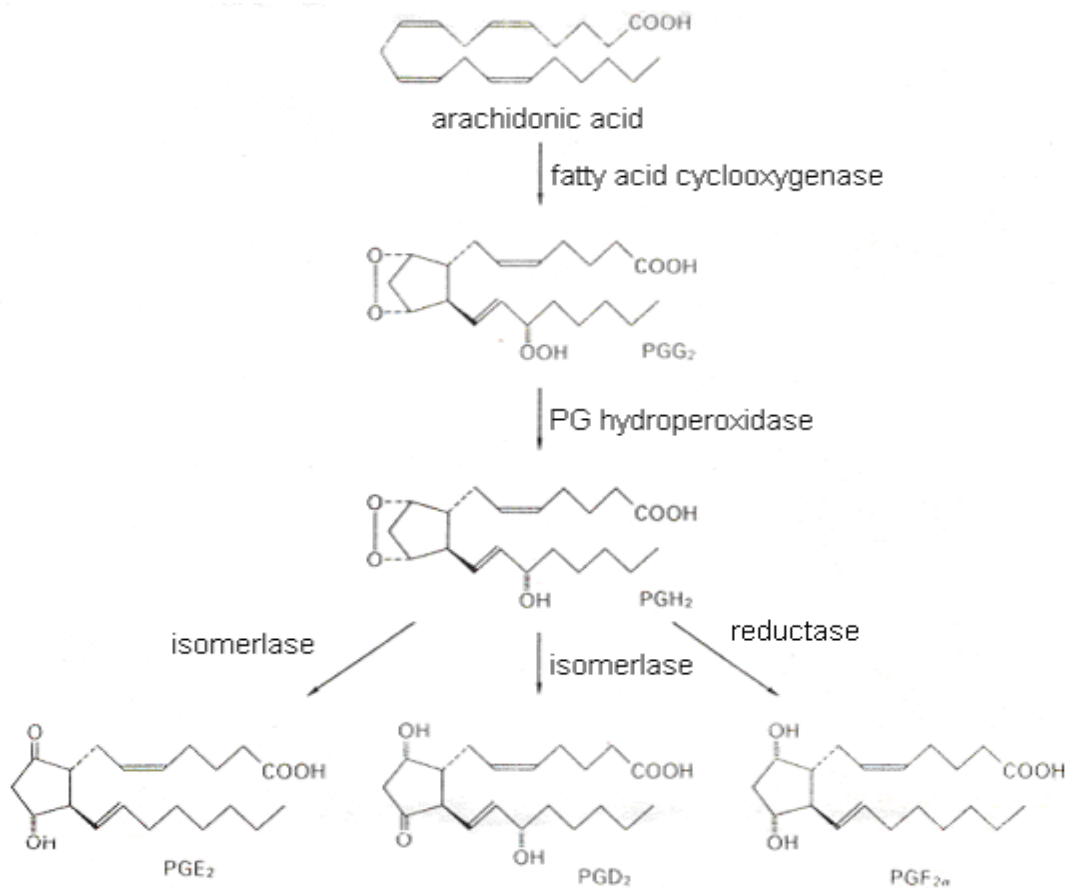
PGD<sub>2</sub> 雖然會延長猿猴 (rhesus monkey) 之午睡時間，但對夜間之睡眠時間沒有影響。換言之，PGD<sub>2</sub> 不會擾亂猿猴每日睡眠~覺醒之生活日周律(circadian rhythm) (Ueno 等 1987)。PGD<sub>2</sub> 除對猿猴外，對老鼠的日周律上亦沒有影響。這是 PGD<sub>2</sub> 之特性之一。

PGD<sub>2</sub> 在腦內大量合成後又容易被分解；以老鼠為對象測定 PGD<sub>2</sub> 產生部位，結果發現大腦皮質、視丘、下視丘、松果體及 preoptic area 等部位含有 PGD<sub>2</sub> 特別多 (Ueno 等 1982)。若使用 indomethocin、aspirin 等藥品來抑制 prostaglandin 之腦內合成，都會引起老鼠睡眠時間減少 (Naito 等 1988)。與 PGD<sub>2</sub> 構造相似的 prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) 及 prostaglandin F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>)，它們對睡眠時間不但沒有促進作用反而有促進覺醒的作用。

如此說來，在吾人腦內有“促進睡眠作



第七圖：uridine, uracil, barbital 之化學構造。



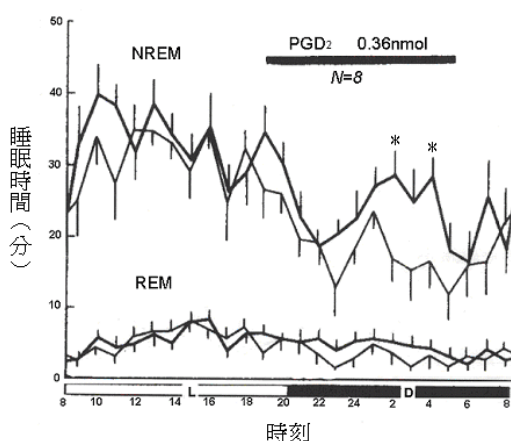
圖八：prostaglandin 之 biosynthesis 及其化學構造。

用”的 prostaglandin 及“促進覺醒作用”的 prostaglandin 兩種，對睡眠互相持有相反作用的兩種 prostaglandin，共同調節睡眠的品質。

(在此請放圖九)

### 5. Orexin:

嗜眠發作(narcolepsy)是人在白天活動當中(不管在談笑中或開車中)突然發作，有無法抗拒的睡意而入睡的行為，是一種睡眠障礙。據最近的研究，這種障礙是，位置在下視丘部位之 hypothalamic orexin-producing neuron 的功能缺損，使 orexin 分泌不足而引



圖九：PGD<sub>2</sub> 之睡眠促進效果。

圖中說明：如第六圖。

起的。orexin (或稱為 hypocretin) 是一種 neuropeptide, 它有 orexin-A 與 orexin-B 兩種。我們的大腦全球都有能分泌 orexin 的神經分布, 以調整睡眠-覺醒的規律 (Peyron 等 1998; Nambu 等 1999)。最近, 研究者把 orexin 注射給不能自己製造 orexin 的小老鼠 (orexin 神經細胞缺損小老鼠; orexin neuron-ablated mice; 由腦波記錄, 已知牠們在 3 小時內有 15 次左右之突發性且時間很短的睡眠, 可視為相當於人的嗜眠發作) 身上後, 發現可以大幅減少嗜眠發作症狀之出現 (Mieda 等 2004)。

老鼠腦內若注入總量  $10 \sim 30 \mu\text{g}$  之 orexin-A 時, 其 REM 睡眠期消失殆盡 (消失 87%) 而深睡期也少了一半 (消失 46%), 但對淺睡期卻沒有影響 (Piper 等 1999)。注入 orexin-B  $30 \mu\text{g}$ , 對老鼠卻沒有發生作用 (Smith 等 1999)。如果注射 orexin-B 總量增加至  $120 \mu\text{g}$  ( $40 \text{ nmol}$ ), 與對照組比較時, 其 NREM 及 REM 睡眠期各減少 63% 及 33%, 差異極顯著 (本多等 2000)。

#### 6. 其他已知物質之睡眠作用：

1953 年, du Vigneaud 除確定腦下垂體後葉荷爾蒙的化學構造外, 也成功合成了荷爾蒙 arginine vasotocin (AVT)。後來發現此荷爾蒙與兩生類體內能保持水分的物質是同一物質。羅馬尼亞生理學者 Pavel 取超微量 ( $10^{-18}\text{g}$ ) 之 AVT 注射入貓第三腦室內, 五分鐘後, 貓就有了 NREM 睡眠 (Pavel 等 1977)。Pavel 則認為 AVT 在松果體 (pineal gland) 內產生後被釋放至腦脊髓液中。它會增加腦內 serotonin 量, 誘發動物的 NREM 睡眠, 但對人類則會增加 REM 睡眠 (Pavel 1979)。

松果體除分泌 AVT 外, 還會分泌 melatonin, 這兩者皆有催眠活性外, 與時差遲滯 (jet lag) 之發生也很有關係 (Wurtman 1986)。

piperidine 是 amine 之一種, 它對貓有催眠作用 (Miyata 1974), 但對老鼠、人卻沒有作用。

adenosine 是 nucleoside 之一。它也有誘發睡眠之作用。老鼠第三腦室內注入  $1 \sim 100 \text{ nmol}$  adenosine, 會引起 NREM 睡眠。它雖然增加睡眠總量, 但對 REM 睡眠卻沒有作用。Radulovacki (1985) 認為 adenosine 間接抑制中樞神經系統裏面的 serotonin 及 noradrenalin 之放出量而促使睡眠量增多。

在 1930 年代, 有些學者認為含有溴化物類的腦下垂體荷爾蒙是睡眠荷爾蒙, 但不久就被遺忘。經過 40 多年, 又有人注意到它的作用。人的腦脊髓液中含有 2-octyl- $\gamma$ -bromoacetoacetate (Yanagisawa 及 Yoshikawa 1973) 或 1-methylheptyl- $\gamma$ -bromoacetoacetate (Yanagisawa 及 Torii 2000) 等溴化物, 而這一類  $\gamma$ -Br 只對 REM 睡眠延長時間。此外已有證明  $\gamma$ -Br 在腦幹橋腦網狀體內產生抗 cholinesterase 之作用, 而這作用就使 REM 睡眠發生 (Sakai 1985)。

其他有調節睡眠作用的荷爾蒙, 如: insulin (增加 NREM 睡眠)、somatostatin (增加 NREM 睡眠)、prolactin (增加 NREM 睡眠)、腦下垂體後葉及中葉抽出液 (增加 NREM 睡眠)、arginine vasopressin (減少 REM 睡眠) 等 (井上 1988)。

表一 各種睡眠物質的化學成分，存在部位及實驗動物

物質名 (簡稱)	化學成分	存在部位	試驗動物
adenosine	nucleoside	—	老鼠
insulin	protein	血液、胰臟	老鼠
interleukin-1(IL-1)	protein	白血球、腦	家兔、老鼠
uridine	nucleoside	腦	小白鼠、老鼠、其他
oxidized glutathion	peptide	腦	老鼠
somatostatin	polypeptide	腦	老鼠
delta-sleep-inducing peptide (DSIP)	nonapeptide	血液、腦, 松果體	家兔、貓、人, 老鼠, 其他
tryptophane	amino acid	—	老鼠、人、其他
progesterone	steroid	卵巢	老鼠、人
tetrahydrodeoxycortico-sterone	steroid	腎上腺	老鼠
prostaglandin D <sub>2</sub> (PGD <sub>2</sub> )	fatty acid	腦、松果體等	家兔、老鼠、猿
somnogenic promoting unit (SPU) “S” substance	muramyl peptide	腦, 腦脊髓液, 尿	家兔、老鼠, 其他
$\gamma$ -Br	有機溴化物	腦脊髓液, 血液	貓
orexin	neuropeptide	腦	老鼠
piperidine	amine	腦	貓、人、其他
arginine vasotocin (AVT)	nanopeptide	松果體	貓、人、老鼠、
prolactin	protein	腦下垂體	貓
melatonin	Indole amine	松果體	貓、人、老鼠、其他
lipid A	protein	—	家兔
lipopolysaccharide	protein	—	家兔
Remprotein	protein	腦脊髓液, 血液	貓、老鼠

自 1980 年代直到現在，除了上述各種睡眠物質外，還有一些被稱為“誘發睡眠物質”，有如：amine 類 (melatonin, piperidine, serotonin)，steroid hormone 類 (progesterone, tetrahydrocorticosteron)，protein 類 (lipid-A, lipopolysaccharide, Remprotein) 等多種。其中的幾種物質的化學成分，存在部位及實驗動物如表一。

部分資料來源：井上 1988

由表一可以看出來，多數睡眠促進物質在多部位出現的。因此睡眠現象可能是由多數睡眠物質相互作用 (interaction) 調節後出現。由睡眠的系統進化之情況 (井上 1988) 見之，我們人類有較新且較高級的睡眠現象，除已知之睡眠物質調控外，似需要更多數未知的體內機制來完成。井上(1988)曾提到下列各點，證明他的想法：

1) 比較表一內各物質之睡眠誘發效果，發現

每一種物質之特性都不一。

- 2) 斷眠老鼠腦幹抽出物(SPS)中,除了 uridine 外,還有幾種未確定物質。(1990 年,已確定有 oxidized glutathion 之存在,但還有幾種物質未能確定。)
- 3) 三種睡眠物質—如: DSIP、Uridine、Muramyl dipeptide (MDP)—之各種睡眠物質組合後,會產生另一種睡眠效果。但它並不是每一種睡眠物質單獨給與時之綜合效果。
- 4) 投與 indomethocin 等藥物,阻礙 prostaglandin 在腦或松果體內合成後,其睡眠量只有比對照組減少 30%左右,而無法誘發“不眠”現象。換言之,極有強力睡眠作用之 prostaglandin 亦只能誘發 30%左右之睡眠,其他 70%的睡眠應是藉由其他未知的機制所產生的。

#### 7. 睡眠物質應有的條件:

知道真正“睡眠誘發物質”的存在,可以說是在 Legendre 及 Pieron(1913)注射斷眠狗腦脊髓液引起正常狗睡眠之實驗成功以後的事。經過有很多學者不斷努力研究,在 1930 ~ 1950 年代有很多新睡眠物質被報告,但不久之後大部分的睡眠物質又不見其蹤跡。因為有的物質只有注射時引起睡眠;有的睡眠物質只有在體外纔能找到;有的未能確定其化學構造等。新發現的或新合成的物質能夠成為“睡眠誘發物質”,須要符合各睡眠學者所提出的各種條件。瑞士 Borbely 及 Toblar(1980)兩位睡眠專家把各種條件歸納,而提出內因性(endogenous)的睡眠物質必須具備的六項條件。這些條件被多位學者所接

納,即:

- i.能夠誘發或維持睡眠。
- ii.用量與反應之間有一定的關係。
- iii.在體內睡眠物質之量的增減,須與動物的睡眠與覺醒律動(cycle)有一致性。
- iv.應為內因性物質。
- v.沒有所謂種別特異性 (species difference)。
- vi.其化學結構已被確認者。

上面六項條件中,最難符合的可能是第三項。當動物在斷眠時,這些腦內睡眠物質之量與質會不會引起變化?或會不會跟著睡眠-覺醒的日週律(circadian rhythm)而有變動?對這問題至今似未有明確的答案,但已經知道有 DSIP、 $\gamma$ -Br、PGD<sub>2</sub>等在晝夜之間有所變動,這些物質會不會成為真正睡眠物質?這仍俟將來之研究。

#### 8. 結語:

某種物質在腦脊髓液內或血液中之濃度升高時,能引起動物之正常、自然且生理上所需要的睡眠,這種物質叫做睡眠促進物質。它應該是體內生產的內因性物質。因此現今市販的睡眠藥(安眠藥)或鎮靜藥等人工合成的化合物,不能算是睡眠促進物質。這些藥品誘發的睡眠是相當不自然的睡眠,如果我們可以利用內因性睡眠物質,在睡眠障礙之治療將會有甚大之貢獻。

大部分的睡眠物質同時也可以增加睡眠量,而 REM 睡眠量跟著 NREM 睡眠量之增減而引起變化。有些睡眠物質只選擇 NREM 或 REM 睡眠增加其時間。

我們的身體所在的外在及內在環境條件

或身體本身之生理狀況，時時刻刻都在變化，當然身體所要求的睡眠條件亦隨時有變化。雖然使用同一化學物質、同一劑量、用同一實驗動物，但因給藥時間前後的环境情況不同，會產生不同反應，甚至於發生預期相反之反應。但不管身體所引起的反應如何，其引起反應的目的是在把身體狀況回復至正常生理的範圍內。這種反應，Schoenenberger 稱它為 programming effect (Schoenenberger 1984)。身體持有 programming effect，因此體內睡眠物質之作用是非常複雜又微妙，再加以試驗動物的種類，給與劑量、注射路線(口服? 注射? 注射包括皮下、肌肉、靜脈、腦室等)、給藥位置及投藥時刻等各種不同條件而有不同反應，如此欲明確指出睡眠物質之作用，是相當困難。更何況，睡眠-這個高層次之生理機能，它是由神經訊息與體液訊息兩者密切配合、互補纔能保持正常機能。我們身體在中樞神經系統之神經活動以及腦脊髓液、血液中的睡眠物質之正常安排作用下，方能維持睡眠與覺醒正常交互出現的日周律。是如何合理的安排與配合這兩者而能使互補，這還是有賴於將來之研究。

### 參考書籍及文獻

- 吳京一、童麗珠 (2003) 睡眠你知多少事(一) 科教月刊 臺北 11:15-28。
- 井上昌次郎 (1988) 睡眠 化學同人 東京。
- 石森国臣 (1909) True cause of sleep - A hypnogenic substance as evidenced in the brain of sleep-deprived animals. 東京醫學會雜誌 23:429-457 (In Japanese)
- 本多和樹、Moses Akanmu、望月貴年、井上昌次郎 (2000) orexin 注入老鼠第三腦室之覺醒效果 第25屆日本睡眠學會定期學術集會抄錄 B-1 神奈川。
- Borbely AA. and Tobler I. (1980) The search for an endogenous "sleep substance". *Trends in Pharm. Sci.* 1(2): 356-358.
- Ernst A., Cramer H., Strubel D., Kuntzmann F. and Schoenenberger GA. (1987) Comparison of DSIP- (delta sleep-inducing peptide) and P-DSIP-like (phosphorylated) immunoreactivity in cerebrospinal fluid of patients with senile dementia of Alzheimer type, multi-infarct syndrome, communicating hydrocephalus and Parkinson's disease. *J. Neurol.* 235(1): 16-21.
- Garcia-Ararras JE. and Pappenheimer JR. (1983) Site of action of sleep-inducing muramyl peptide isolated from human urine: microinjection studies in rabbit brains. *J. Neurophysiol.* 49(2): 528-533.
- Graf MV. and Kastin AJ. (1986) Delta-sleep-inducing peptide (DSIP): *Peptides* 7(6): 1165-1187.
- Inoue S., Honda K., Komoda Y., Uchizono K., Ueno R. and Hayaishi O. (1984) Differential sleep-promoting effects of five sleep substances nocturnally infused in unrestrained rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 81(19): 6240-6244.

- Inoue S., Kimura-Takeuchi M., Koval'zon VM., Mikhaleva II., Prudchenko IA., Sviriaev VI., Kalikhevich VN. and Churkina SI. (1992) The somnogenic effects of structural analogs of the delta-sleep peptide. *Zhurnal Vysshei Nervnoi Deiatelnosti Imeni I. P. Pavlova*. 42(3): 600-603 (in Russian: From: Inoue 1988).
- Ivy AC. and Schnedorf JG. (1937) On the hypnotoxin theory of sleep. *Amer. J. Physiol.* 119: 342.
- Komoda Y., Ishikawa M., Nagasaki H., Iriki M., Honda K., Inoué S., Higashi A. and Uchizono K. (1983) Uridine, a sleep-promoting substance from brainstems of sleep-deprived rats. *Biomed. Res. Suppl.* 4: 223-228.
- Komoda Y., Honda K. and Inoue S (1990) SPS-B, a physiological sleep regulator from the brainstem of sleep-deprived rats identified as oxidized glutathion. *Chem. Pharm. Bull.* 38: 2057-2059.
- Kornmüller AE., Lux HD., Winkel K. and Klee ma H., Ueno R., Hayaishi O., Honda K. and Inoue S. (1988) Suppression of sleep by prostaglandin synthesis inhibitors in unrestrained rats. *Brain Res.* 453: 329-336.
- Nakamura A., Nakashima M., Kanemoto H., Sugao T., Fukumura Y. and Shiomi H. (1986) Delta sleep-inducing peptide (DSIP) has potent analgesic activity in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 121(1): 157-158.
- Nambu, T., Sakurai, T., Mizukami, K., Hosoya, Y., Yanagisawa, M. and Goto, K. (1999). Distribution of orexin neurons in the adult rat brain. *Brain Res.* 827: 243-260.
- Obal F Jr., Kovalzon VM., Kalikhevich VN., Torok A., Alfoldi P., Sary G., Hajos M. and Penke B. (1986) Structure-activity relationship in the effects of delta-sleep-inducing peptide (DSIP) on rat sleep. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 24(4): 889-894.
- Pappenheimer JR., Miller TB. and Goodrich CA. (1967) Sleep-promoting effects of cerebrospinal fluid from sleep-deprived goats. *Proc.Natl.Acad Sci USA* 58(2): 513-517.
- Pavel S., Psatta D. and Goldstein R. (1977) Slow-wave sleep induced in cats by extremely small amounts of synthetic and pineal vasotocin injected into the third ventricle of the brain. *Brain Res. Bull.* 2(4): 251-254.
- Pavel S. (1979) The mechanism of action of vasotocin in the mammalian brain. *Prog.Brain Res.* 52:445-58.
- Peyron, C., Tighe, D.K., van den Pol, A.N., de Lecea, L., Heller, H.C., Sutcliffe, J.G., and Kilduff, T.S. (1998). Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J. Neurosci.* 18: 9996-10015.
- Piper DC., Smith MI., Upton N. and Hunter AJ.

- (1999) The effect of the novel neuropeptide, orexin-A, on the sleep-wake cycle of the rat. *Sleep Res. Online* 2 (Suppl. 1): 73.
- Radulovacki M.(1985) Role of adenosine in sleep in rats. *Rev.Clin. Basic Pharmacol.* 5(3-4): 327-339.
- Sakai K. (1985) Anatomical and physiological basis of paradoxical sleep. In D.J. McGinty, R. Drucker-Colin, A. Morrison and L. Parmeggiani (Eds.), *Brain Mechanisms of Sleep*, Raven Press. New York p.111-137.
- Schnedorf JG. and Ivy AC. (1939) An examination of the hypnotoxin theory of sleep. *Amer. J. Physiol.* 125: 491-505.
- Schoenenberger GA., Maier PF., Tobler JH. and Monnier M. (1977) A naturally occurring delta-EEG enhancing nonapeptide in rabbits. *Pflug. Arch. Europ. J.Physiol.* 369(2): 99-109.
- Schoenenberger GA. (1984) Characterization, properties and multivariate functions of delta-sleep-inducing peptide (DSIP) *Eur. Neurol.* 23(5): 321-345.
- Schoenenberger GA. (1988) sleep peptides: Basic and Clinical approaches. Inoue S. (ed) Academic Societies Press. Tokyo.
- Shandra AA., Godlevskii LS., Vast'ianov RS.,Zaporozhchenko MB., Ibragim M., Brusentsov AI. and Oleinik AA.(1996) :A rotational syndrome induced by administration of the delta sleep-inducing peptide into the reticular portion of the rat substantia nigra. [Russian] *Fiziologicheskii Zhurnal Imeni I. M. Sechenova.* 82(10-11):69-72 (Ovid: English abstract)
- Smith MI., Piper DC., Upton N. and Hunter AJ. (1999) The effect of orexin-B sleep stage distribution on the rat during the lights on (sleep) period. *Sleep Res. Online* 2(Suppl. 1): 82.
- Ueno R., Ishikawa Y., Nakayama T. and Hayaishi O. (1982) Prostaglandin D2 induces sleep when microinjected into the preoptic area of conscious rats. *Biochem. Biophys. Res.Comm.* 109(2): 576-582.
- Ueno R., Onoe H., Matsumura H., Hayaishi O., Fujita I., Nishino H. and Oomura Y. (1987) Regulation of sleep by prostaglandins in conscious Rhesus monkey. *Abstracts of the 5th International Congress of Sleep Research* P25 (p.86) Copenhagen/Denmark.
- Wurtman RJ. (1986) Melatonin in humans. *J. Neural Transmi. Supple.* 21: 1-8.
- Yanagisawa I. and Yoshikawa H. (1973) A bromine compound isolated from human cerebrospinal fluid and synthesis-related compounds. *Biochemical Biophysical Acta* 329: 283-294.
- Yanagisawa I. and Torii S. (2000) A bromine compound existing in blood. *Tohoku J. Exp. Med.* 196(2) 111-121.