

·学科进展与展望·

## 首次中德睡眠研究学术讨论会综述

唐向东<sup>1</sup> 李廷利<sup>2</sup>

(1 四川大学华西医院, 成都 610040; 2 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040)

**[摘要]** 从发作性睡病和睡眠觉醒调节的分子机制;睡眠量的减少和节律紊乱;睡眠呼吸暂停;睡眠生理与病理机制探索的重要途径——人体实验;情绪与睡眠——正在增长的研究领域;睡眠的实质——皮层同步和异相活动的细胞学机制;睡眠的驱动——脑内回路和递质;睡眠的化学控制——药理学研究;动物睡眠研究方法学——新技术和新探索和失眠的治疗——中医药的重要组成部分等 10 个方面综述了首次中德睡眠学术讨论会的成果。

**[关键词]** 睡眠, 研究, 综述

由中德科学中心资助的“首次中德睡眠研究学术讨论会”于 2008 年 4 月 17—19 日在哈尔滨黑龙江中医药大学举行。参加会议的正式代表由来自中国的 20 位, 德国 12 位和第三国(美国和荷兰)3 位, 共 35 余人组成。来自俄罗斯、日本和澳大利亚等国的列席代表及近百位当地医学院校的教师和学生也参加了为期 3 天的会议。

人生命的 1/3 是在睡眠中渡过的, 睡眠与饮水、进食一样, 是人类赖以生存必不可少的过程。在过去 50 余年中, 至少 3 个方面的科学发现和提出的问题极大地推动了睡眠科学研究的发展和睡眠医学的形成。第一, 在 1950 年代, 睡眠过程中快速眼球运动睡眠时相的发现, 改变了人们对睡眠只是单一被动的体力恢复过程的想法。围绕着不同睡眠时间可能具有不同功能的基本假说, 世界各国的科学家开展了大量的动物和人体实验, 试图揭示睡眠的调节机制和功能。第二, 自 1970 年代后, 对睡眠呼吸暂停现象的深入调查表明, 其在人群中的发病率高达 10% 以上。不仅直接影响人白天的状态, 而且同心血管疾病的发生发展高度相关。逐渐广泛使用的物理和外科治疗对睡眠呼吸暂停的能有效控制, 是睡眠障碍诊疗中心在各国医疗系统中迅速发展的主要推动力。第三, 据推测, 近代的工业文明导致了现代人每日睡眠总量较百年前减少了近 2 小时。调查显示, 短睡可能是肥胖、糖尿病和心血管等重大疾病的重要流行病学因素。同时, 与社会应激和神经精

神疾病直接相关的睡眠障碍, 危害的人群可能高达 30%—50% 以上。因此, 世界各国对睡眠研究和睡眠医学发展的投入正在显著增加。

### 1 发作性睡病和睡眠觉醒调节的分子机制

发作性睡病是一种少见的睡眠紊乱疾病。表现为白天过多的睡眠以致患者突发性猝倒等类似症状, 提示该疾病的突出特征是睡眠-觉醒调控紊乱。该病被认为与代谢异常疾病有关, 如肥胖和糖尿病。上世纪 90 年代后期发现该病患者 Orexin 物质几乎完全缺失。Orexin A 和 B 是存在于下丘脑的神经肽, 参与调节饮食、代谢和睡眠-觉醒周期的调控。就发作性睡病的代谢特征及睡眠觉醒调节机制, 德国 Pollmöcher 和中国复旦大学黄志力作了主题发言。

他们的报告指出, Orexin 系统的基因缺陷导致动物产生类似发作性睡病症状, 自体免疫异常继发 Orexin 产物缺损导致人发作性睡病。发作性睡病的代谢调控近年来备受重视(for review see Pollmöcher et al., 2007)。多项研究证明发作性睡病患者中肥胖者多见, 但食欲和摄食的研究数据大相径庭, 有研究报道一些患者食物摄取减少, 而另一些则摄食增加。当肥胖患者饮食控制后机体葡萄糖含量减少与常人相差无几, 对于肥胖的原因即使改变饮食习惯仍不清楚, 似乎并不是食欲刺激 Orexin 的缺失。虽然各自的实验结果相互有争议, 但瘦素(leptin)可控

本文于 2008 年 6 月 26 日收到。

食欲减低,细胞因子(cytokine)产物(包括肿瘤坏死因子系统)的改变也可削弱食欲,这些不确定的代谢紊乱因素在发作性睡病的临床表现特别突出。再则从理论观点出发,发作性睡病的代谢研究对了解睡眠与饮食之间相互作用和总体新陈代谢过程非常重要。

Orexin 的缺失是发作性睡病的重要原因。Orexin 是强效觉醒物质,但不能诱发组胺 H1 受体基因剔除动物觉醒反应,提示 Orexin 和组胺的功能联系。中枢组胺能神经元分布在下丘脑后部的结节乳头核(TMN),神经纤维广泛地投射到全脑,同时也接受包括睡眠中枢一下丘脑腹外侧视前区(VLPO)发出的抑制性 GABA 能及 galanin 能纤维支配。TMN 觉醒时放电频率最高,非快动眼(non-rapid eye movement, non-REM)睡眠期减缓,REM 睡眠期中止。脑内组胺的释放呈明显的睡眠觉醒状态依赖性,清醒期是睡眠期的 4 倍。脑内的组胺受体分为 H1、H2 和 H3 三种亚型。本报告从基因到行为,阐明组胺能神经睡眠觉醒调节的分子机制。前列腺素(PG)D2 是最有效的内源性睡眠诱导物质。PGD2 由前列腺素 D 合成酶催化 PGH2 转化而成。该酶主要分布在大脑蛛网膜和脉络丛。生成的 PGD2 在脑室系统、蛛网膜下腔中循环,与基底前脑腹内侧面的 PGD2 受体(DPR)结合,增加 DPR 密集区局部细胞外腺苷水平,通过活化腺苷 A2A 受体,将催眠信号传入并激活 VLPO,抑制 TMN,诱发睡眠,腺苷 A2A 受体激动剂 CGS21680 能模拟 PGD2 的睡眠促进作用。另一方面,内源性 Orexin、PGE2、药物 Ciproxifan 增加脑内组胺释放,促进觉醒。Orexin 和 Ciproxin 能促进野生型小鼠的觉醒反应,但不能改变 H1 受体基因剔除(KO)小鼠的觉醒水平。在基础状态下,H1 受体 KO 动物,睡眠向觉醒的时相转化明显减少,唤醒后进入睡眠的潜伏期缩短,提示 H1 受体是控制睡眠向觉醒时相转化和觉醒维持的关键受体。PGD2 及腺苷活化 VLPO,抑制 TMN,诱发睡眠,Orexin 及 PGE2 兴奋 TMN,促进觉醒。提示 VLPO 和 TMN 类似于跷跷板原理,转换睡眠觉醒的时相。

## 2 睡眠量的减少和节律紊乱

由于工业文明对人类生活模式的影响,现代人较古代农业生产模式的人每日睡眠总量的减少可能超过 2 小时。流行病学调查揭示,习惯性的短睡眠时间与较高的肥胖、心脏病、死亡和精神疾患的发生率

有关。尤其是,在西方国家,从儿童、青年、中年到老年人,所有被调查过的年龄组中一致发现,睡眠时间和身体质量指数呈负相关。即,短的睡眠时间增加肥胖的机会。四川大学的唐向东和西安交通大学的杨侃等,研究了 1000 余名大学生的资料。他们通过相关分析,在这组大学生中,没有发现夜间睡眠时间和身体质量指数有任何关系。肥胖和超重在这组人群中非常低。提示,中国大学生有可能作为研究短睡眠不导致肥胖的特殊群体。调查尚显示,短睡眠组可进一步被分为睡眠“差”和“好”两组人群。前者,可能是遗传性的;后者,表现出慢性失眠的特点,可能和环境因素或应激状态有关。唐向东等通过遥测脑电技术对 29 只 Wistar 大鼠睡眠的连续测量发现,大鼠也存在稳定的短睡和长睡眠个体,而且睡眠量的差异主要取决于非快眼动睡眠量。对隔天脑电频谱特征相关分析显示,相关系数  $>0.98$ 。这些对睡眠量个体差异的研究,为进一步开展生物学机制探讨提供了重要线索。

德国 Juergen Zulley 小组研究证实生物节律对我们的睡眠以及警觉度的维持具有强大的影响力,它使我们人体内在的睡眠-觉醒节律与外部世界的白昼-夜晚周期相同步,从而决定着在哪些时间最适合睡眠或者觉醒。而现代社会因频繁出现的轮班制对“睡眠-觉醒”节律已经带来了诸多不良后果,包括睡眠紊乱、疲劳感加重以及由此带来的事故高发生率。他们提出要根据生理需求来优化轮班体系,例如,重新安排工作计划,尽量避免不良的工作方式或者采取个体化的策略。另外,除了对日间和夜间上班时进行大体规划外,选择那些更容易适应在非常规时间工作的个体也不失为一种不错的途径。

## 3 睡眠呼吸暂停

临床睡眠医学是一门新兴的边缘交叉学科。在美国,从 2007 年开始已成为与心血管、呼吸等传统学科并列的独立专业。在国际睡眠疾病分类中睡眠疾病达 94 种,最主要者包括睡眠呼吸暂停低通气综合征(SAHS)及发作性睡病。上海交通大学瑞金医院李庆云报告了中国 SAHS 患者的发病状况,令与会专家感兴趣的是,尽管中国人群的体重及肥胖者均不及德国人,但 SAHS 的患病率并不低,国内多家流行病学调查结果均表明达 4%,可能与中国人独特的颌面结构特点有关。另外,OSA 也是国人高血压的独立危险因素。尽管 SAHS 病人数量庞大,但目前在国内得到诊断及治疗者不足 5%,除了认识

上的原因外,以多导生理记录仪为核心的诊断技术太过复杂,医院难以接收大量患者是瓶颈之一。来自德国柏林的 Penzel 教授介绍了 SAHS 诊断技术方面的新进展,重点强调了便携式初筛装置如血氧饱和度监测仪,动态心电、血压血管张力测定技术,心电与呼吸交互技术等的应用价值。这些新技术与临床紧密结合使 SAHS 的家庭化诊断成为现实,使睡眠医学实践的普及与推广成为可能。

对大规模人群的筛查也可以借助问卷来完成,来自德国慕尼黑的 Netzer 博士发明了“柏林问卷”,用来评价 SAHS 的危险因素,得到世界公认。但在应用过程中也发现,其评价价值与不同的文化背景关系密切,提示在国人中的应用需要进一步调整。在 SAHS 的治疗方面,目前国内最大的疑问在于究竟是以手术为主,还是以内科治疗为首选。北京大学人民医院呼吸科睡眠中心的韩芳教授则结合人体及动物实验研究的经过,提出 SAHS 的发病关键在于呼吸中枢调节功能的异常,这一点在睡眠状态下表现尤为突出。这就提示以无创通气为主的内科治疗应该成为 SAHS 治疗的主要手段。SAHS 患者的呼吸中枢调节功能异常可能与长期呼吸暂停所导致的缺氧和睡眠紊乱有关,早治疗可以部分逆转此种改变;也可能与遗传背景有关,这一点已经动物实验证实,并建立了相关的实验动物模型,可以作为寻找相关基因的工具之一。

#### 4 睡眠生理与病理机制探索的重要途径——人体实验

使用非创伤性的研究工具,对人体的直接实验研究是探讨睡眠调节过程的重要途径。脑电图和功能磁共振成像的同时记录是研究睡眠过程中大脑区域性活动的绝佳手段。来自德国的 Wetter 报告了他们使用功能成像技术对睡眠调节机制的研究。他们发现大脑皮层的不同区域,丘脑,以及下丘脑等中脑结构在非快动眼睡眠期间表现出活动强度下降;与清醒状态相比,只要这些区域之间的相互作用达到良好的平衡,就可以产生一种整合性的睡眠状态。由于功能核磁共振成像能够比较全脑不同区域之间的活动强度,他们发现对于调节睡眠-觉醒循环有重要作用的下丘脑在睡眠状态下产生与皮层具有特定的时间关联性的网络活动,而在清醒状态下,下丘脑并没有类似活动。

失眠是威胁人类健康的一种普遍现象,它通常伴随着各种生理与精神疾病而出现。原发性失眠表

现为入睡和睡眠维持困难或者表现为睡眠质量差以及带来的醒后工作能力下降。德国的 Nissen 提出了认识失眠的现代生物学模式,即失眠是一种生理和认知警觉的紊乱。他们发现在傍晚和睡眠早期时间内基础代谢率提高、激素分泌增加;NREM 睡眠期间  $\beta$  脑电活动增加以及 NREM 睡眠期间葡萄糖代谢增加。另外,嗜睡和睡眠压力增加是传染性疾病的典型症状,也出现在急性炎症的过程中。Schuld 报告了睡眠与人类免疫系统之间相互作用的实验研究。他们发现注射内毒素可以引起发热和显著的神经内分泌活动,严重影响睡眠的连续性。小剂量内毒素诱导产生炎症反应的细胞因子,虽发热与神经内分泌改变不明显,但增加非快眼睡眠量。这些变化最有可能与肿瘤坏死因子系统的生物活性变化有关。细胞因子除在急性免疫反应中调节睡眠,也有可能参与生理性睡眠调节。

#### 5 情绪与睡眠——正在增长的研究领域

抑郁焦虑情绪同睡眠障碍常常是互相影响的。睡眠问题的诉求几乎可见于精神疾患的所有阶段。以最常见的抑郁症为例,睡眠障碍影响超过 80% 的抑郁症病人。动物模型是认识行为学的解剖和生理基础的重要途径。为了探讨情绪和心理应激对睡眠影响的机制,以及持续的睡眠问题在精神疾患病理发生中的作用,新的动物模型正在显著增加。此次会议上,德国和美国的学者报告了几个重要的新模型。(1) 树鼯,具有灵长类的特点,系昼行夜息性动物。由于树鼯有很强的领域性,如将 2 只成年雄性动物置于一个笼子中,其中被动回避的动物,在数天或数周内会出现活动和进食减少等类似抑郁症的行为改变。此模型借助心理刺激实现心理应激,是研究与抑郁症有关的行为、神经内分泌和生理过程的重要途径。该模型的创始人、德国国家灵长类中心主任 Eberhard Fuchs,结合录像较详细的介绍了树鼯抑郁症模型的行为学特点,对我国正在从事此方向睡眠研究的同行有重要启发。(2) 美国的 Larry Sanford 报告了在施加没有适应机制的不可逃避的恐惧性足底电击或条件化后的恐惧提示和场景暴露,减少快速眼球运动睡眠,且不伴有后期的补偿中发现,杏仁核在中介恐惧暴露抑制快眼动睡眠中有重要调节作用。提示,恐惧经历后 REM 睡眠的减少并不伴有后期的补偿,可能在心理应激有关的精神疾患中具有病理发生学意义。(3) 德国马普研究所的 John Lesku 报告了食肉天敌(蛇)的暴露可非常

显著的减少野外捕获鼠的快眼动睡眠的量,从而提出了快眼动睡眠时相可能是动物在野生环境生存中应付天敌的危险状态。

抑郁症病人睡眠异常包括延长的睡眠潜伏期,睡眠效率减低,觉醒次数增加和早醒性失眠。多导睡眠图检查可见快眼动睡眠潜伏期缩短和密度增加。另外,一些内分泌节律异常也较常见。德国的 Wiegend 认为,睡眠和内分泌节律异常不仅仅是抑郁症的症状,而且可能与抑郁症的病理发生学有关。Wiedend 报告了有关的证据。四川大学的李涛认为,抑郁症和神经症中快眼动睡眠异常的特点可能反映了这些疾病的遗传内表型,有可能是遗传内表型研究的一个非常有潜在价值的模型。

## 6 睡眠的实质——皮层同步和异相活动的细胞学机制

以往针对睡眠的研究主要是进行整体动物实验,要深入研究睡眠的细胞和网络水平机制还需要离体实验的重要补充。本次会议中,国内两个研究组采用离体脑薄片记录技术,对睡眠的深层机制进行了探讨。他们的研究发现,在离体条件下,300  $\mu\text{m}$  厚的皮层脑薄片也可以产生类似于慢波睡眠时的强烈网络电活动,即慢波振荡(slow oscillation)。如果降低一种称为 H 通道(一种在锥体神经元的树突上选择性分布的通道)的活性,可以明显提高神经元的网络活性,以及产生持续的周期电活动的能力。H 电流的降低主要导致第 5 层锥体细胞的超极化和胞体树突的输入阻抗升高,影响树突和胞体之间突触信号的传递。他们认为调控 H 电流可以很好的控制皮层网络产生持续性周期活动的的能力。

令人振奋的是,由胡志安教授领导的重庆第三军医大学睡眠实验室的研究证实,觉醒神经肽 orexin 系统通过抑制 H 通道增强其对小鼠前额叶缘前皮质区的兴奋性作用。他们通过运用全细胞膜片钳记录技术发现,阻断 H 通道可以提高锥体细胞的兴奋性,反之,增强 H 通道电流则使锥体细胞的兴奋性下降。觉醒神经肽 orexins 可明显抑制锥体细胞 H 电流,并使 H 电流激活曲线发生负向偏移。这些结果将为前额叶皮层觉醒维持机制的研究开辟了新视角。

## 7 睡眠的驱动——脑内回路和递质

GABA 能神经元在觉醒向睡眠转换和睡眠维持中起重要作用。下丘脑的 GABA 能神经元不仅存

在于腹外侧视前区(ventrolateral preoptic area, VLPO),而且尚存在后部的结节乳头体核(tubero-mammillary nucleus, TMn)。研究证明 VLPO 的 GABA 能神经元与组织胺(histamine, HA)能神经元相互作用参与睡眠-觉醒周期的调控,但 TMn 的 GABA 能神经元在觉醒-睡眠周期中的作用尚不清楚。兰州大学侯一平研究小组研究 TMn 内 GABA 与 HA 能神经元在觉醒-睡眠周期中的调控作用,结果表明:TMn 内 GABA 能神经元与睡眠驱动(浅慢波睡眠, SWS1; EEG 特征为 spindle wave)或嗜睡状态有关,提示该作用可能是通过局部环路直接抑制了 HA 能神经元的功能,而 VLPO 的 GABA 能神经元通过投射向 TMn 的 HA 神经元维持睡眠状态(深慢波睡眠, SWS2; EEG 特征为  $\delta$  range)。觉醒时 HA 能神经元分别投向 VLPO 和局部的 GABA。

荷兰 Meerlo 研究小组研究认为慢性睡眠限制(Chronically restricted sleep)会逐渐改变 5-羟色胺能的神经传导以及对压力的敏感性,从而导致罹患精神疾病的可能性增加。研究证实慢性睡眠限制可以造成对 5-羟色胺能信号传导和神经内分泌调节的可累积并且持续的影响。而这样的影响与情感障碍病人的情况是类似的。该部分研究支持了慢性睡眠限制会引起大脑和疾病敏感性逐渐的改变这一假说。吉林大学赵华研究中缝核(DRN)五羟色胺(5-HT)能神经系统在神经精神疾病,如焦虑、抑郁的发病中具有重要的作用。缰核(Hb)与中缝核在形态及功能方面都具有密切的联系。结果显示,损毁 LHb 后,抑郁大鼠的不动时间明显缩短,上窜时间明显延长。微量渗析结果显示,抑郁症大鼠 DRN 内 5-HT 水平明显低于正常对照组大鼠,损毁 LHb 后,DRN 内 5-HT 水平可明显增加。提示:LHb 损毁可通过增加 DRN 内 5-HT 水平而改善抑郁大鼠的抑郁行为。

## 8 睡眠的化学控制——药理学研究

睡眠障碍是常见疾病和多种疾病的伴随症状,WHO 估计全球已超过 3 亿患者。因此,利用多学科交叉,结合分子与细胞生物学的研究方法,对实验动物从行为、电生理学观察、神经递质调节、相关基因表达等,进行多层次的研究,阐明脑的“硬件”(相关核团)和“软件”(神经化学递质、内源性促眠与促醒物质)等系统对睡眠与觉醒的调控机制,有着非常重要的现实意义和深远的战略意义。北京大学药理系张永鹤教授对 L 型和 T 型钙拮抗剂与五羟色胺系

统或多巴胺系统的关系进行了研究。结果显示,L型和T型钙拮抗剂均能显著增强戊巴比妥的催眠作用,但两者的作用机制可能不同,L型钙通道阻断剂的增强作用可能与五羟色胺系统有关,而T型钙通道阻断剂的增强作用可能与多巴胺系统有关。

失眠症的药物治疗经历了早期的巴比妥类和水合氯醛类、90年代的苯二氮卓类以及新型的非苯二氮卓类三个阶段。这类药物的不良反应比较明显,因此研发疗效好、副作用少的药物迫在眉睫。西安交通大学医学院的赵晏报告了褪黑素(melatonin, MEL)的合成以及镇静催眠作用的研究。他们的工作改进了MEL的合成工艺,提高了总收率,降低了总成本,减少环境污染。同时证明合成的MEL同样具有明显的镇静催眠作用,有可能成为一种新型催眠药。

## 9 动物睡眠研究方法学——新技术和新探索

方法学的革新经常带来实验研究的重要突破。记录电缆对小动物,尤其是小鼠体动的影响是困扰睡眠研究领域的重要方法学问题之一。德国的Lapray报告了他们研制的一种新的可用于小动物睡眠遥测记录的技术。通过置入发射器,该系统脑电记录的有效距离达3米以上,对动物体动影响较小,不会给动物带来不适的睡眠姿势。另外,德国的Kimura认为,虽然啮齿类动物的睡眠同人相比,有很多不同,如夜间活动,白天休息,而人类系白天工作夜晚休息;人通常是连续性睡眠和觉醒,啮齿类动物睡眠片段化,表现为睡眠时段中有觉醒,觉醒过程中有睡眠。但啮齿类仍然具有同人类似的快眼动和非快眼动睡眠的基本时相,应该是研究睡眠调节的基本工具。

中科院昆明动物所的胡新天,介绍了以猕猴的眼动系统为模型,用一种全新的分析方法对眼动进行定量研究。他们以脑桥网状结构中运动前神经元为研究对象,测量了这些神经元在快速眼动期间高频脉冲的动作电位间隔可变性。发现,对应于相似幅度和速度的眼动,高频脉冲的动作电位间隔具有高度的相似性。动作电位间隔的低可变性不能归因于具固定的脉冲间隔时间特征的发放模式。因为在具有相同幅度但不同速度模式的眼动中,神经元表

现为不同但可重复的发放模式。这些发现表明,相似的运动命令所对应的单个神经电活动是高度相似的。这一方法有可能用于未来对睡眠中快眼动睡眠时相中眼动调节的探索。

## 10 失眠的治疗——中医药的重要组成部分

祖国医学在几千年的临床实践中,对睡眠的认识具有独特之处。《内经》奠定了中医学睡眠理论的基蕴,主要从阴阳营卫之气和脏腑论及睡眠的产生。中医学理论中,失眠被称为“不寐”、“不得眠”或“目不瞑”,其多为情志所伤,劳逸失度,久病体虚,五志过极,饮食不节,心胆气虚等都能引起阴阳失交、阳不入阴而形成不寐。依据心藏神、主神明的理论,传统中医学对不寐的治疗着重以安神为主,故取名安神药或安神剂。主要治疗失眠、心悸、惊恐、躁狂、谵语、抑郁等神智不安之症状。加之,低毒、副作用小,在临床用于防治睡眠障碍性疾病具有广阔的发展前景。

现代药理研究发现,安神药无论是养心安神药或重镇安神药,均具有镇静催眠作用,如酸枣仁,远志,磁石,琥珀,龙骨,朱砂等均可减少小鼠自发活动,拮抗苯丙胺等中枢兴奋作用;协同巴比妥类药物,延长小鼠的睡眠时间。安神剂,如酸枣仁汤,甘麦大枣汤,朱砂安神丸等均有镇静催眠作用。李廷利等在建立“戊巴比妥钠协同作用”、“自由活动大鼠脑电图描记技术”等实验方法与技术规范的基础上,开展了诸多安神药(酸枣仁、夜交藤、龙骨、磁石、红景天苷、槲皮苷、熊果酸、五味子、刺五加、远志、柏子仁、朱砂)及安神剂(酸枣仁汤、朱砂安神丸、天王补心丸、磁朱丸、四逆散)的催眠作用研究。近些年来,在安神药与安神剂的现代药理实验研究中,多趋向于镇静催眠作用研究,而忽略其他主症如心悸怔忡、烦躁不眠、健忘多梦等方面研究。在上述主治病证中,我们发现“烦躁不眠”是一个并列的两个症状,是一个症状的组合,二者密不可分。故此我们认为在研究安神药或安神剂有关“镇静催眠”作用时,要将“烦躁与不眠”同时研究,方能符合中医药理论的本意,才能真正阐明安神药与安神剂的药理作用。

(下转 289 页)

负责人的科研失信行为信息能够广为人知。通过实行“信用记录制”和“信息共享制”,把那些失信者的不良记录适当放大,减少信息不对称情况,从而减少失信;(3)通过合适的制度安排,提高基金管理机构、项目依托单位等的监管工作的积极性,使得相关利益主体有积极性严厉惩罚基金项目负责人科研失信行为;(4)以提高失信成本为出发点,修订和完善法律法规来约束基金项目负责人的科研失信行为,此外在科研活动中逐步引进全面充分竞争的市场化机制,以此来约束基金项目负责人的科研失信行为。

### 参 考 文 献

- [1] 国家自然科学基金委员会. 国家自然科学基金条例[EB/OL]. <http://www.nsf.gov.cn/>, 2007. 3.
- [2] 陈志俊, 张昕竹. 科研资助的激励机制研究——分析框架与文献综述. *经济学(季刊)*, 2004, 4(1): 1—26.
- [3] 储小平, 李怀祖. 信任与家族企业的成长. *管理世界*, 2003, 6: 98—104.
- [4] 曹休宁. 企业信誉问题研究. 华中科技大学学博士学位论文, 2004. 5, 15—20.
- [5] 彭泗清. 信任的建立机制: 关系运作与法制手段. *社会学研究*, 1999. 2, 53—66.
- [6] 国家科学技术部. 关于在国家科技计划管理中建立信用管理制度的决定[EB/OL]. <http://www.most.gov.cn/>, 2004. 9.
- [7] 张维迎. 博弈论与信息经济学. 上海: 上海三联书店、上海人民出版社, 1996, 30—50.
- [8] 陈钊著. 信息与激励经济学. 上海: 上海三联书店、上海人民出版社, 2005, 9, 52—60.
- [9] Fudenberg D, Levine D. Reputation and Equilibrium Selection in Games with a Patient Player. *Econometrica*, 1989(57): 87—128.
- [10] Kreps D et al. Rational Cooperation in the Finitely Repeated Prisoners' Dilemma. *Journal of Economic Theory*, 1982(27): 120—145.
- [11] Horner J. Reputation and Competition. *American Economic Review*, 2002(92): 45—67.
- [12] 张维迎. 法律制度的信誉基础. *经济研究*, 2002, 1(1): 3—13.
- [13] 张维迎. 产权、政府与信誉. 上海三联书店、上海人民出版社, 2001, 7, 2—12.

## THE GAME ANALYSIS OF SUPERVISION OF SCIENTIFIC RESEARCH REPUTATION OF THE FUND PROJECT LEADER

Wang Jun

(Department of Science and Research, HeFei University of Technology, Hefei 230009)

**Abstract** It is an important tool for the fund administration to restrain the behavior of violations of scientific research reputation by reinforcing to and management. We give the basic concept of the reputation and scientific research reputation. We construct a game model between fund administration and fund project leader. Then we analyse the equilibrium solutions from the aspect of the scope of supervision, supervision costs, the utilities and punishment of violations scientific research reputation.

**Key words** scientific research reputation, supervision, game theory

(上接 281 页)

### REVIEW OF FIRST JOINT CHINESE-GERMAN CONFERENCE ON SLEEP RESEARCH

Tang Xiangdong<sup>1</sup> Li Tingli<sup>2</sup>

(1 West China Medical School, West China Hospital Sichuan, Sichuan University, Chengdu 610040;

2 Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040)

**Abstract** The article sums up the results from the 1st Joint Chinese-German Conference on Sleep Research in ten aspects: metabolic aspects of narcolepsy and molecular mechanisms of sleep-wake regulation, reduced sleep and disturbed rhythm, sleep apnea, important approach in the research of physiological and pathological mechanism-experiment in human beings, emotion and sleep-rapidly growing research topic in the field; the essence of sleep; cellular mechanism in synchronized and paradoxical activity of cortex; sleep initiation and maintenance; mechanism of brain circuit and neurotransmitter; chemical control; pharmacological research on sleep; new technique for research of sleep on animal; therapy in insomnia; an opportunity for Chinese medicine, etc.

**Key words** sleep, research, review