

睡眠剥夺引起机体损伤的分子机制及中药防治研究进展

杨丹^{1,3}, 石岩^{1,3}, 王艺璇⁴, 康倩^{1,3}, 修明慧^{1,2,4*}, 和建政^{1,2,3*}

- (1. 甘肃中医药大学 甘肃省高校重大疾病分子医学与中医药防治研究重点实验室, 甘肃 兰州 730000;
2. 甘肃中医药大学 敦煌医学与转化教育部重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 3. 甘肃中医药大学
基础医学院, 甘肃 兰州 730000; 4. 甘肃中医药大学 公共卫生学院, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] 睡眠占据了人一生中三分之一的时间,是维持人生理功能和健康的必要条件。随着社会经济压力增大、电子产品的使用增加和人口老龄化进程的加快,睡眠不足及其危害受到国内外研究者的广泛关注。睡眠剥夺是指各种原因所导致的睡眠减少或者是睡眠时间严重不足。已有研究发现睡眠剥夺能引起广泛的机体损伤,例如增加大脑神经性疾病、心血管疾病、肠道稳态失衡和其他多器官疾病的发病率和病死率。睡眠剥夺造成多系统多器官疾病发生的机制主要涉及机体氧化应激和炎症反应的发生以及免疫功能受损等。中医认为睡眠剥夺属不寐的范畴,长期不寐导致阴阳失调,从而耗气伤阴,损伤五脏;治疗上宜补虚扶正、调和阴阳。中药具有种类繁多和资源丰富的特点,同时副作用小且治疗广泛。大量研究表明,中药及复方不仅能够改善睡眠,还具有养肝、益智、补肾等作用,从而有效防治睡眠剥夺引起的机体损伤。鉴于睡眠剥夺问题日益增加,对机体的损伤作用也日益显著,该文就睡眠剥夺导致机体损伤及其机制进行综述,并总结归纳防治机体损伤的复方及单味药,以期研究者们开发防治睡眠剥夺引起机体损伤的有效药物奠定基础,并为深入探究睡眠剥夺对机体损伤的分子机制提供参考。

[关键词] 睡眠剥夺; 大脑; 肠道; 氧化应激; 炎症反应; 中药

Molecular mechanism of sleep deprivation-induced body injury and traditional Chinese medicine prevention and treatment: a review

YANG Dan^{1,3}, SHI Yan^{1,3}, WANG Yi-xuan⁴, KANG Qian^{1,3}, XIU Ming-hui^{1,2,4*}, HE Jian-zheng^{1,2,3*}

- (1. Provincial-Level Key Laboratory for Molecular Medicine of Major Diseases and Study on Prevention and Treatment of Traditional Chinese Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China; 2. Key Laboratory of Dunhuang Medicine, Ministry of Education, Gansu University of Chinese medicine, Lanzhou 730000, China;
3. School of Basic Medicine, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;
4. School of Public Health, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Sleep occupies one-third of a person's lifetime and is a necessary condition for maintaining physiological function and health. With the increase in social and economic pressures, the growing use of electronic devices and the accelerated aging process of the population, insufficient sleep and its hazards have drawn widespread attention from researchers in China and abroad. Sleep deprivation refers to a decrease in sleep or a severe lack of sleep due to various reasons. Previous studies have found that sleep deprivation can cause extensive damage to the body, including an increased incidence and mortality rate of neuropathic diseases in the

[收稿日期] 2023-05-10

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82104562,82004228); 甘肃中医药大学引进人才项目(GXH2020626-20)

[通信作者] * 和建政, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事中西医结合炎症性疾病研究, E-mail: hejianzheng1006@163.com; * 修明慧, 博士, 副教授, 硕士生导师, 主要从事医学系统生物学研究, E-mail: xiuminghui87@163.com

[作者简介] 杨丹, E-mail: 1446323844@qq.com

brain, cardiovascular diseases, imbalances in the gut microbiota, and other multi-organ diseases. The mechanisms underlying the occurrence of multi-system and multi-organ diseases due to sleep deprivation mainly involve oxidative stress, inflammatory responses, and impaired immune function in the body. According to traditional Chinese medicine (TCM), sleep deprivation falls into the category of sleepiness, and long-term sleepiness leads to Yin-Yang imbalance, resulting in the consumption of Qi and damage to the five Zang-organs. The appropriate treatment should focus on tonifying deficiency, reinforcing healthy Qi, and harmonizing Yin and Yang. TCM is characterized by a wide variety and abundant resources, and it has minimal side effects and a broad range of applications. Numerous studies have shown that TCM drugs and prescriptions not only improve sleep but also have beneficial effects on liver nourishment, intelligence enhancement, and kidney tonification, effectively preventing and treating the body injury caused by sleep deprivation. Given the increasing prevalence of sleep deprivation and its significant impact on body health, this article reviewed sleep deprivation-mediated body injury and its mechanism, summarized and categorized TCM compound prescriptions and single drugs for preventing and treating body injury, with the aim of laying the foundation for researchers to develop effective drugs for preventing and treating body injury caused by sleep deprivation and providing references for further exploration of the molecular mechanisms underlying the body injury caused by sleep deprivation.

[Key words] sleep deprivation; brain; gut; oxidative stress; inflammation; traditional Chinese medicine

DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20230710.703

睡眠是一个复杂的行为状态,占据了人一生中三分之一的时间,是机体维持正常的免疫功能、生长发育和心理健康的關鍵^[1]。随着社会的不断发展,人们生活节奏加快,晚睡和睡眠不足发生的频率较过去明显增多,尤其对于上夜班的工作人员。睡眠剥夺是指各种原因所导致的睡眠减少或者睡眠时间严重不足。调查结果显示,在年轻人群中睡眠不足者超过三分之一,睡眠剥夺已经严重影响着人们的身心健康^[2]。

睡眠剥夺会造成诸多生理功能的损伤,诱导炎症、氧化应激、神经自主控制变化等生物学效应的发生^[3],从而增加大脑神经性疾病、心血管疾病、自身免疫性疾病和肠道稳态失衡发生的风险^[4]。然而目前对睡眠剥夺引起机体损伤的系统总结性文章有限,因此本文就睡眠剥夺引起机体损伤的发生机制及中医药干预进行综述。

1 睡眠剥夺对多种器官的损伤

1.1 睡眠剥夺对大脑的影响 睡眠由唤醒调节系统控制,能够迅速诱导机体处于睡眠或觉醒状态,这种控制系统主要位于大脑。睡眠是维持大脑神经元健康的关键,在睡眠状态下大脑通过间质液和脑脊液将代谢废物从脑组织中进行清除,从而防止代谢废物在脑中的沉积^[5]。睡眠剥夺能导致多种大脑神经疾病如阿尔茨海默病、认知功能障碍、记忆障碍和脑卒中等的发生^[6]。

研究表明,睡眠剥夺会损害大脑对神经毒素蛋白如突触核蛋白、淀粉样蛋白和 Tau 蛋白的清除能力。这些蛋白在压后皮质(RSC)、右侧海马区(HPC)和丘脑中积累,引起阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病的发生^[7]。睡眠剥夺能促进星状胶质细胞的活化,影响胶状淋巴系统(glymphatic system)的代谢废物清除途径,导致错误蛋白在突触隔室中积累,引起认知功能障碍的发生^[8-9]。睡眠剥夺不仅造成皮质层和海马区等部位的功能改变,同时还破坏这些部位

的免疫和氧化还原系统,增加促炎细胞因子白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和氧化应激标志物一氧化氮合酶(iNOS)和环氧合酶 2(COX2)的活化,导致大脑局部的神经炎症和氧化应激^[7,10],促进多种脑神经疾病的发生。

睡眠剥夺通过破坏大脑中的氧化-抗氧化平衡,使大脑中的活性氧(ROS)和活性氮(RNS)过度累积,造成脂质、蛋白质和 DNA 的氧化损伤,从而引起大脑功能的改变并加剧脑神经疾病的发生^[11-12]。研究表明,睡眠剥夺会造成大鼠海马区氧化应激,诱导海马神经元发生自噬,过度的自噬会加速海马中神经肽相关细胞的凋亡,损伤的神经元会影响大脑的记忆功能,造成学习记忆能力下降^[13-14];ALZOUBI K H 等^[15]的研究发现,睡眠剥夺大鼠海马区的谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、过氧化氢酶(CAT)、还原型谷胱甘肽(GSH)水平显著降低,给予脑活素(CBL)治疗后,抗氧化酶水平升高并显著改善记忆障碍。此外,睡眠剥夺损伤大脑免疫细胞中的小胶质细胞,从而诱发中枢神经系统的炎症反应^[16]。在睡眠剥夺的大鼠 HPC 和前额叶皮层(PFC)中 IL-1 β 和 TNF- α 表达明显升高,这些炎症因子的水平与 A β_{42} 沉积呈正相关,能加快阿尔茨海默病(AD)的病理进程^[17]。

总之,睡眠剥夺能破坏皮质层和海马区等部位的免疫和氧化还原系统,从而增加大脑皮质和海马区等脑功能区域的炎症反应和氧化应激,造成并促进脑神经系统疾病的发生。

1.2 睡眠剥夺对心血管的影响 人体中的许多生理功能都存在昼夜节律,如睡眠状态时的血压较清醒时降低、心率减慢和冠脉血流量下降等^[18]。睡眠剥夺能引起血压升高,心率加快、心肌损伤以及缺血,从而增加心血管疾病(CVD)发生的风险^[19-20]。研究发现,长期睡眠不足能增高 CVD 的发病率,提升人们患高血压病、心律失常、冠心病以及心力衰竭的风险^[21]。睡眠剥夺引起心血管疾病发生的机制与体

内氧化应激、炎症反应、内皮功能障碍和自主神经功能有关^[22]。

睡眠剥夺引起 CVD 的机制比较复杂,其中内皮功能障碍是 CVD 的早期致病原因^[23]。睡眠剥夺能通过增加脉管中 NADPH 氧化酶的活性来促进小鼠血管中 ROS 的产生,造成血管内皮损伤并升高血压,引发高血压病和冠心病^[24]。研究发现,睡眠剥夺能降低小鼠体内 Nrf-2 和 HO-1 抗氧化酶的表达,增加 IL-1 β 、IL-6 和 IL-17 等促炎细胞因子的产生^[25],损害微血管和大血管的内皮功能从而增加 CVD 的发病率^[26]。

睡眠剥夺通过升高体内 ROS 和炎症细胞因子水平,刺激自主神经系统过度激活交感神经,激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),引起动脉收缩、动脉壁压力升高、心肌耗氧量增加等高血压病的病理特征^[27-28]。氧化应激能改变心肌细胞离子稳态使间隙连接重塑,促进心律失常的发生,而心肌细胞离子稳态的改变激活多种产生 ROS 的酶从而增强氧化应激,加重细胞损伤和心律失常^[29]。PERIASAMY S 等^[30]的研究表明,睡眠剥夺小鼠心脏中丙二醛(MDA)和 NO 水平的显著升高能提升血清肌酸磷酸激酶(CPK)和血清肌酸激酶心肌带(CKMB)的水平,造成心肌损伤。另外,睡眠剥夺能造成免疫功能障碍,增加促炎免疫反应,导致自然杀伤细胞(NK)活性显著降低和促炎细胞因子如 IL-1 β 、IL-6、IL-17 的过度激活,诱导内皮功能障碍,促进 CVD 的病理改变^[31-33]。例如,肥胖小鼠在受到睡眠剥夺后,心脏中的趋化因子配体 2(Ccl2)、IL-1 β 和 IL-6 水平显著增加,导致心脏病理性炎症并损害其修复能力,造成急性心力衰竭的发生^[34]。在炎症免疫反应中,与高血压病关系密切的免疫细胞是 T 细胞,睡眠剥夺增加脾脏中 T 细胞的百分比,促进 T 细胞浸润组织并产生多种细胞因子,这些细胞因子则是促进血管功能障碍并损伤高血压病终末器官的主要因素^[35-36]。

综上,睡眠剥夺通过引起心脏结构和功能的改变导致 CVD 的发生,其主要原因是增加机体氧化应激和炎症反应,诱导心血管内皮损伤和功能障碍以及自主神经功能紊乱等。

1.3 睡眠剥夺对肠道的影响 睡眠昼夜节律的改变影响消化系统。当正常睡眠遭到破坏时,会打破肠道内稳态的平衡^[37],具体表现为肠道菌群失调、炎症性肠病发生和肠道屏障受损等^[38]。

最新研究发现,睡眠剥夺会导致肠道内 ROS 的过度积累,触发肠道的氧化应激反应^[39]。睡眠剥夺作为一种应激源,通过激活下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴促进皮质酮的合成和产生^[40]。皮质酮的过度分泌造成肠道线粒体功能障碍和抗氧化分子的消耗,同时线粒体功能失调又能诱导 ROS 的过度产生,促进肠道氧化应激的发生^[41]。肠道氧化应激的发生通过破坏肠道内环境来影响肠道微生物群,造成肠道菌群失调;此外,氧化应激还会进一步损伤肠道黏膜屏障,使

细菌和微生物产物穿透上皮刺激肠道固有层,诱发肠道炎症反应,促进肠道炎症性疾病的发生^[42-43]。肠道作为人体最大的免疫器官,在肠道中存在着大量的淋巴细胞以及大量的先天免疫和适应性免疫细胞^[44]。研究发现,睡眠剥夺通过升高血液中 IL-1、IL-6 和 TNF 水平,诱导促炎反应发生,导致大鼠等哺乳动物免疫功能受损^[45]。睡眠剥夺引起的免疫失衡和异常炎症反应则会造成肠道中致病菌不能及时被清除,致病菌的大量繁殖破坏了肠道的正常菌群,最终导致肠道菌群失调^[46]。肠道微生物种群失调影响肠道屏障的通透性,增加肠内毒素的渗漏并激活 Toll 样受体 4(TLR4),最终导致肠道内环境的失调^[47]。

睡眠剥夺通过影响神经激素系统和肠道的免疫系统,引发肠道中氧化应激和炎症反应,导致多种肠道疾病的发生。

1.4 睡眠剥夺对其他器官的影响 睡眠对身体的每个器官都有重要的影响,外周器官功能的正常和结构的完整性取决于昼夜节律的协调^[48]。除了大脑、心脏和肠道会受到影响外,肝、肺和肾脏等器官在昼夜节律紊乱的影响下也会受到无法弥补的损害,出现肝、肺损伤和肾功能不全等^[30]。

研究发现,睡眠剥夺通过造成氧化应激和炎症反应引起诱导小鼠和大鼠多器官损伤。利用小平台水环境法对大鼠进行睡眠剥夺 3 d 后,发现大鼠肝组织中的 MDA 和血中的 PGE2 水平含量明显升高,谷胱甘肽(GSH)含量显著降低,而褪黑激素的干预能够使各指标恢复正常,从而改善应激诱导肝脏功能紊乱^[49]。此外,24 h 睡眠剥夺小鼠的血清中 IL-1 β 水平显著升高,同时观察到肝脏形态的变化,当睡眠剥夺 72 h 后小鼠的中央和门静脉周围检测到坏死的肝细胞,血清中谷草转氨酶、谷丙转氨酶和 TBIL 的含量增加,提示肝损伤的发生^[30]。

EVERSON C A 等^[50]的研究显示,睡眠剥夺 10 d 大鼠的肝脏和肺组织中的髓过氧化物酶(MPO)活性显著增高,中性粒细胞浸润到肺组织和肝脏中发生炎症反应,诱导感染性休克和肝缺血再灌注损伤的发生。研究表明,受到 48、72 h 睡眠剥夺小鼠的肺组织中的 TNF- α 和 IL-6 水平升高明显,导致肺损伤主要表现为间质增厚和细胞浸润^[30]。同时,睡眠剥夺与败血症后加重的全身性炎症反应相关,败血症小鼠睡眠剥夺后血清中 TNF- α 和 IL-6 水平升高,而 IL-10 水平降低,从而造成肺、肝和肾脏的炎症损伤^[51]。

肾脏功能具有昼夜节律,睡眠不足与肾脏疾病风险增加密切相关^[52]。利用小平台水环境对大鼠进行睡眠剥夺后出现肾小球内皮细胞损伤、近曲小管扩张和血管增生等急性肾损伤表现,同时出现 MDA 水平显著升高,超氧化物歧化酶(SOD)活性明显降低,造成睡眠剥夺大鼠肾脏氧化损伤^[53]。

综上,睡眠剥夺主要通过引起机体氧化应激和炎症反应造成多器官损伤,尤其对大脑、心脏和肠道损伤显著,这些消极影响构成危险因素互作网络,威胁机体健康,见图 1。

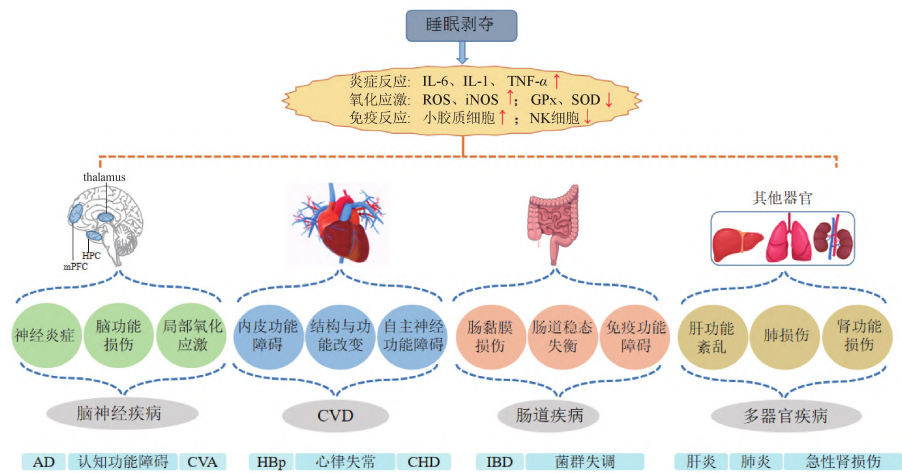


图 1 睡眠剥夺对机体多器官的损伤影响

Fig. 1 Effects of sleep deprivation on damage to multiple organs of the body

2 睡眠剥夺引起机体损伤的分子机制

2.1 氧化应激 睡眠剥夺通过氧化应激对机体造成损伤。研究表明,机体在受到睡眠剥夺刺激后抑制线粒体呼吸的能力,造成线粒体损伤并使 ROS 生成增加^[54],而抗氧化物无法及时清除过多的 ROS,氧化还原系统的动态平衡会被打破,各组织中的脂质过氧化水平明显增加,从而诱导氧化应激的发生^[55],见表 1。

表 1 睡眠剥夺引起氧化应激

Table 1 Oxidative stress caused by sleep deprivation

器官	模型动物	睡眠剥夺方法	指标	参考文献
脑	小鼠	旋转器	MDA ↑; CAT ↓	[56]
	小鼠	旋转器	COX2、MDA ↑	[57]
	小鼠	多平台水环境	GPx、SOD ↑; MDA ↑	[58]
	大鼠	多平台水环境	GPx、GSH、CAT、SOD ↓	[59]
	大鼠	多平台水环境	ROS、NO、MDA ↑; SOD ↓	[60]
	大鼠	多平台水环境	GSH/GSSG、GSSG、SOD、GPx ↓	[61]
	小鼠	水平台	MDA ↑; GSHPx ↓	[11]
心脏	小鼠	强迫运动	CPK、NO、MDA ↑	[30]
	小鼠	多平台水环境	MDA ↑; SOD ↓	[62]
	大鼠	多平台水环境	MDA ↑; SOD ↓	[63]
	小鼠	多平台水环境	ROS、MAD ↑; T-AOC、CAT ↓	[64]
肠道	小鼠	多平台水环境	ROS ↑	[65]
	果蝇	热遗传	ROS ↑	[66]
	小鼠	多平台水环境	MDA ↑; GSH ↓	[67]
肝脏	大鼠	多平台水环境	MPO ↑	[68]
肺	小鼠	干扰棒	MDA ↑; GSH、CAT、SOD、GSH ↓	[69]
肾	大鼠	小平台水环境	MDA ↑; SOD ↓	[53]
	小鼠	干扰棒	MDA ↑; GSH、CAT、SOD、GSH ↓	[69]

Nrf2/Keap1 通路是抗氧化的经典途径^[70],是一种保护身体免受各种内源性和外源性氧化应激损伤的机制^[71]。当细胞受到氧化应激或亲电应激的刺激后,Nrf2 从 Nrf2/Keap1 复合物解离,活化的 Nrf2 易位到细胞核中并积累,从而诱导

细胞核中多种抗氧化基因的表达。米诺环素给药能恢复睡眠剥夺小鼠海马中 Nrf2 和 Keap1 的水平,同时减轻睡眠剥夺所造成的抑郁样和焦虑样行为^[72]。慢性睡眠剥夺使小鼠皮质中 Nrf2 和其下游蛋白包括谷氨酸-半胱氨酸连接酶

(GCLC)和谷氨酸-半胱氨酸连接酶(GCLM)重组蛋白的表达降低^[73],通过上调小鼠海马和皮质中 Nrf2 和其下游蛋白的表达缓解慢性睡眠剥夺造成的损伤。氧化应激是诱导细胞凋亡的典型途径, $\alpha 7$ 烟碱乙酰胆碱受体($\alpha 7$ -nAChR)是机体中促进机体抗氧化的重要受体之一。 $\alpha 7$ -nAChR 能减少慢性睡眠剥夺后的氧化应激反应,睡眠剥夺在海马体中通过 PI3K/Akt/GSK-3 β 途径减少 $\alpha 7$ -nAChR 的释放,增加海马体

氧化应激的发生^[25]。因此,通过激活抗氧化信号通路改善氧化应激,发挥对睡眠剥夺引起多器官损伤的保护作用。

2.2 炎症反应 睡眠剥夺能引起全身炎症反应,显著促进各种炎症性疾病的发生,最终造成机体多种器官功能障碍并加重睡眠障碍^[74]。睡眠剥夺能通过影响机体代谢、自噬和细胞凋亡与坏死,激活机体中的炎症信号通路^[75],从而增加体内促炎细胞因子水平,见表 2。

表 2 睡眠剥夺引起炎症反应

Table 2 Inflammatory response caused by sleep deprivation

器官	模型动物	睡眠剥夺方法	指标	参考文献
脑	小鼠	旋转器	IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 $\uparrow$	[76]
	大鼠	水平台	IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 $\uparrow$	[77-78]
	小鼠	干扰棒	TNF- α 、IL-6、IL-1 $\uparrow$	[79]
	小鼠	多平台水环境	IL-17A、IL-1、IL-6、TNF- α $\uparrow$	[80]
	大鼠	倒置花盆	IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-10 $\uparrow$	[81]
	小鼠	多平台	IL-1 β 、IL-18、IL-10 $\uparrow$	[82]
	小鼠	杆式	IL-1 β $\uparrow$; TGF- β 1 $\uparrow$	[83]
	斑马雀	强迫运动	IL-6 $\uparrow$	[84]
肠道	大鼠	改变光/暗循环	TNF- α 、IL-1A、IL-17RA $\uparrow$	[85]
	小鼠	多平台	TNF- α 、IL-1 β 、IL-9、IL-17、IL-23 $\uparrow$	[86]
	小鼠	多平台水环境	p-I κ B、p-P65、IL-22、IL-17 $\uparrow$	[65]
	小鼠	多平台水环境	IL-1 β 、IL-6、IL-17、TNF- α $\uparrow$	[87]
肝	小鼠	小平台水环境	PGE2 $\uparrow$	[49]
	大鼠	多平台水环境	IL-1 β $\uparrow$	[30]
肺	小鼠	多平台水环境	TNF- α 、IL-6、IL-1 β $\uparrow$	[30]
	小鼠	多平台水环境	TNF- α 、IL-6 $\uparrow$; IL-10 $\downarrow$	[51]
肾	小鼠	干扰棒	IL-18、IL-1 β $\uparrow$	[69]

TLR4 为脂多糖受体之一,在先天免疫系统中发挥重要作用,通过识别各种病原体相关分子模式(PAMP)和损伤相关分子模式(DAMP)以及在触发机体防御过程中产生炎症细胞因子,消除危险因素^[88]。TLR4 的适度活化在早期防御感染过程中起着核心作用,但是过度表达则激活下游 NF- κ B 信号通路,从而释放 IL-1 β 和 IL-6 等炎症细胞因子,引起相关炎症性疾病^[89]。研究发现,TLR4 过度激活与神经炎症反应密切相关,该通路能在多组织细胞中广泛表达并识别损伤和病原体等配体,通过 MyD88 依赖性机制产生并释放促炎和神经兴奋介质^[90]。XU Y P 等^[91]研究发现睡眠剥夺通过促进神经元细胞凋亡和小胶质细胞以及 caspase-3 的活化从而激活 TLR4/MyD88 通路,引起神经炎症反应并加剧脑损伤。NF- κ B 作为炎症反应的关键介质,可被各种刺激如促炎细胞因子所激活^[92]。当细胞受到多种刺激后,通过招募参与泛素链形成的各种激酶来激活 IKK 复合物,促进 NF- κ B 进入细胞核中并介导细胞因子转录激活。研究表明,睡眠剥夺大鼠海马中 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的水平显著增加,激活 Rac1/Akt/NF- κ B 信号通路,促进海马炎症和认知功能障

碍^[77]。睡眠剥夺能够引起肠道菌群紊乱和肠屏障功能障碍,主要是通过抑制褪黑激素的生成和激活 NF- κ B 信号通路^[65]。因此,通过抑制相应炎症信号通路的活化和炎症因子的释放,能有效改善睡眠剥夺所造成的机体损伤。

2.3 免疫反应 免疫系统是机体的防御机制,能对内源性有害细胞和外源性病原微生物进行监测和消除。睡眠和免疫能够双向调节;当微生物刺激免疫系统引发炎症反应后,能导致睡眠持续时间延长或者中断睡眠^[93]。睡眠通过调节多种炎症介质的表达来维持免疫系统的稳态,长时间的睡眠不足会损伤机体的防御系统^[94]。

睡眠剥夺能对特定的免疫细胞功能和细胞因子释放造成影响。睡眠剥夺通过促进小胶质细胞的活化从而激活 TLR4 炎症信号级联反应,使中枢神经系统发生炎症反应^[16,95]。王川等^[96]的研究表明,睡眠剥夺大鼠海马和内侧前额叶皮质(mPFC)中激活的小胶质细胞数量显著增多,咖啡因能通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路抑制炎症因子的释放和小胶质细胞的激活。NK 细胞在早期感染和肿瘤细胞毒性中起着关键的作用,睡眠剥夺导致 NK 细胞功能下降^[97];同时

睡眠剥夺能造成机体中性粒细胞的增加,引起急性感染^[98]。长期睡眠剥夺与持续的炎症反应发生密切相关,炎症反应促进大脑神经性疾病和心血管疾病的发生^[99]。睡眠剥夺还能促进促炎细胞因子的释放,如睡眠剥夺大鼠体内促炎蛋白细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、IL-6 和 TNF- α 的水平显著升高,并诱导炎症浸润和咬肌萎缩的发生^[100-101]。

睡眠剥夺通过改变机体免疫系统的功能,对多种免疫细胞的生成造成影响,并增加促炎细胞因子的释放,从而引起机体炎症反应。因此,通过恢复正常的免疫功能并抑制炎症相关途径的发生,减少睡眠剥夺造成的机体损伤。

3 中医药改善睡眠剥夺所致的机体损伤

3.1 中医对睡眠剥夺的认识 中医认为睡眠剥夺属不寐的范畴,《景岳全书》中指出“寐本乎阴,神其主也,神安则寐,神不安则不寐”。《续名医类案》曰“人之安睡,神归心,魄归肺,魂归肝,意归脾,志藏肾,五脏各安其位而寝”,人之将寐,神必内敛,五脏神安则睡眠可安。“邪之所凑,其气必虚”,不

寐常见病因有很多,虚是其主要内因,人体正气亏虚,外邪侵袭,扰乱心神,脏腑阴阳失调,不寐乃生。不寐日久可导致气血暗耗、气阴耗伤日久而致阴阳俱虚、五脏俱损。因此在治疗不寐上宜补虚扶正,调和阴阳使夜寐安。中药作为我国的传统药物,具有广泛的治疗作用;并有资源丰富,成本低廉,无毒副作用和疗效稳定的优点,同时在稳定疾病、改善睡眠和改善生活质量方面具有显著优势^[102]。利用具有补心健脾、交通心肾、养血安神、滋阴降火、清热化痰等功效的中草药治疗不寐符合中医理论改善睡眠不足诱导机体损伤的原则。睡眠不足常见的中医症状有心烦懊恼、急躁易怒、健忘和心悸等,其相对应的中医失眠证型有肝火扰心、痰热扰心、心脾两虚、心肾不交和心胆气虚^[103]。研究表明^[104],中药复方天王补心丹、酸枣仁汤、交泰丸等,单味药酸枣仁、五味子、刺五加等通过影响心肝经络发挥养心安神,交通心肾等作用从而改善睡眠及睡眠不足所致的失眠证型,见表 3。

表 3 改善睡眠不足致机体损伤的复方

Table 3 Traditional Chinese medicine compound prescriptions in improving body injury caused by sleep deprivation

复方	剂量	功效	作用	睡眠剥夺模型动物	参考文献
酸枣仁汤	38.3 g·kg ⁻¹ 、48.96 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	养血安神	镇静催眠、保护心肌细胞、抗动脉粥样硬化、降血压、降血脂、改善血液流变学、加强学习记忆能力	大鼠、小鼠	[105-106]
天王补心丹	20 g·kg ⁻¹	滋阴清热、养血安神	调控能量代谢、促进睡眠、改善睡眠质量、提高学习记忆能力、抗炎抗氧化作用、改善糖脂代谢异常	大鼠、小鼠	[107]
归脾汤	0.93 g·mL ⁻¹	益气补血、健脾养心	镇静催眠、提高睡眠质量、减少焦虑抑郁等不良情绪、调控炎症因子	大鼠	[108-109]
交泰丸	3.3 g·kg ⁻¹	交通心肾	镇定催眠、改善糖脂代谢	小鼠	[110]
松郁安神方	34、17 g·kg ⁻¹	疏肝解郁、重镇安神	改善学习记忆能力、镇静安神、调节多种神经递质、调节睡眠	大鼠	[111-112]
加味四逆散	16.25 g·kg ⁻¹	补肾安神	改善学习与记忆功能、增强突触传递效能	大鼠	[113]
柴胡加龙骨牡蛎汤	11.6、23.2 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	疏肝泄热、镇静安神	改善失眠和不良情绪,增加改善失眠、抑郁的菌群	大鼠	[114]
舒郁安神方	35 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	舒肝解郁、化痰安神	减少脑内氨基酸毒性、提高学习记忆能力	大鼠	[115]
舒泻汤	15.6、31.2 g·kg ⁻¹	疏肝解郁、养血安神	改善结肠损伤和功能障碍、减少结肠炎症和氧化应激、调节肠道 Nrf2 信号通路	小鼠	[116]

3.2 中药复方对睡眠剥夺引起机体损伤的改善作用 游秋云等^[115]的研究发现肝郁型睡眠剥夺大鼠学习记忆能力明显受损,脑部谷氨酸(Glu)和 γ -氨基丁酸(GABA)含量增高、SOD 活性降低和 MDA 含量升高;舒郁安神方给药后各指标恢复正常并改善脑内兴奋性神经毒性,维持大脑神经系统的正常功能,显著提高学习记忆能力。长期慢性夹尾刺激能使大鼠表现出情绪抑郁,主要表现为睡眠时间减少、攻击性行为增加,出现易激惹、精神萎靡等肝郁症状,当给予酸枣仁汤

灌胃后,明显改善模型大鼠的睡眠节律紊乱和肝郁症状^[117];吴东南等^[118]的研究表明,酸枣仁汤能够通过抑制 TLR4/NF- κ B 通路,减轻神经炎症从而改善睡眠剥夺大鼠的学习记忆衰退。

失眠与阴阳失调关系密切,阴阳调和,心神得安,阴气自半,起居衰矣。赵倩等^[119]利用咖啡因腹腔注射和多平台水环境睡眠剥夺法构建阴虚失眠模型,该模型大鼠表现为昼夜节律紊乱,伴有兴奋性增高,双目及口唇苍白、爪甲粗糙。天

王补心丹干预后阴虚症状明显改善;能抑制睡眠剥夺大鼠外周血和脑组织中 TLR4 信号通路关键因子的表达,抑制机体炎症介质如 TNF- α 、IL-1 的生成,调节机体的免疫功能并改善炎症反应^[120]。给予大鼠过量的甲状腺素时,大鼠自发活动、饮水量、进食量明显增加,静止时间明显减少并伴有交感神经兴奋性增强等阴虚症状;而给予枣仁茯苓玉竹膏后均能改善大鼠症状和行为^[121]。

心肾不交型失眠多由阴阳失交,肾阴损耗,不能上济于心,导致心悸和神志不安。采取六味地黄丸和抗衰老浸膏粉治疗后显著提高睡眠剥夺 72 h 大鼠 SOD 的活性并降低 MDA 水平,增强氧自由基的消除能力,提高大鼠抗氧化应激能力^[122]。急性睡眠剥夺(ASD)小鼠的结肠黏膜细胞中 Nrf2 出现核易位,p62、NQO1、HO1 转录和蛋白质表达水平显著升高,出现结肠长度显著缩短、结肠黏膜炎症细胞浸润和活性氧的水平增加,并引起 SOD 和 GSH 活性降低;舒泻汤能通过抑制 p62/KEAP1/Nrf2/HO1/NQO1 信号通路改善氧化应激和结肠损伤^[116]。利用腹腔注射 PCPA 构建下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴紊乱的心肾不交型睡眠剥夺大鼠模型。模型大鼠出现入睡率降低,伴目光呆滞,精神萎靡等症状,同时血液中促肾上腺皮质激素(ACTH)和 TNF- α 水平显著升高,采用交泰丸干预后,相关症状和指标显著改善^[123-124]。苏浩^[125]的研究发现交泰丸能抑制睡眠剥夺大鼠肠道中的 TLR4/NF- κ B 信号通路,逆转大鼠肠道屏障通透性增加,并降低血液中的 LPS、IL-6 和 TNF- α 水平,改善睡眠剥夺所致的肠道局部炎症和恢复肠道通透性。

3.3 单味药对睡眠剥夺引起机体损伤的改善作用 目前中药治疗睡眠剥夺主要以增强记忆力、改善认知功能障碍和抗炎类为主,如酸枣仁、枸杞、五味子、红景天等。肝郁证多由

不良情绪和消极应激导致,利用空瓶刺激诱发慢性情绪应激建立大鼠睡眠剥夺模型,该大鼠表现出睡眠减少和攻击性增加,喂食具有养心益肝作用的酸枣仁后,大鼠的攻击行为显著减少^[126];小平台睡眠剥夺后的大鼠表现出明显的抑郁样状态,五味子治疗后模型大鼠日间功能下降和易疲劳现象明显改善^[127]。赵翠等^[128]研究发现睡眠剥夺小鼠海马组织中 TLR4/NF- κ B 信号通路激活,海马组织中 TLR4、NF- κ B、IL-1 β 和 IL-6 水平升高,从而导致小鼠学习、记忆和行为等认知功能障碍,姜黄通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,降低睡眠剥夺小鼠海马组织中 IL-1 β 和 IL-6 等炎性细胞因子水平,从而减轻 IL-1 β 和 IL-6 对海马神经元兴奋性和突触功能的抑制作用,从而改善小鼠认知功能障碍。

腹腔注射对氯苯丙氨酸(PCPA)后大鼠昼夜节律消失,反应迟钝,毛发枯槁,能引起 HPA 轴亢奋,符合中医心肾不交所致失眠的临床证候,而经过远志干预后大鼠昼夜节律恢复并显著下调失眠大鼠血清 HPA 轴的各激素水平^[129]。研究发现 PCPA 联合小平台水环境睡眠剥夺模型大鼠表现出疲劳、记忆力减退、情绪波动或易激惹等表现,蛇床子治疗能显著改善睡眠剥夺大鼠的睡眠并促进学习记忆^[130]。武学锋等^[131]发现枸杞提高睡眠剥夺大鼠海马组织中去甲肾上腺素和肾上腺素能受体含量,从而改善学习效果和记忆能力。张淑萍等^[132]研究表明睡眠剥夺小鼠抗氧化能力显著降低,刺五加治疗能提高睡眠剥夺小鼠血清中 SOD 水平,并降低 MDA 含量,从而改善睡眠剥夺所致小鼠毛色暗淡无光、精神不振、反应缓慢等表型。梔子通过抑制 TLR4/NF- κ B p65 通路并减少其下游炎症因子分泌,降低睡眠剥夺大鼠海马区 TLR4、NF- κ B p65 的表达,从而改善炎症反应引起大鼠的认知功能障碍^[133]。临床常用能改善睡眠不足导致机体损伤的中药见表 4。

表 4 改善睡眠不足致机体损伤的中药

Table 4 Traditional Chinese medicine in improving body injury caused by sleep deprivation

药物	剂量	功效	作用	睡眠剥夺模型动物	参考文献
酸枣仁	11.67、35 mg·mL ⁻¹	养心安神、敛汗	改善睡眠、镇静、调节体内神经递质及受体	斑马鱼	[134]
红景天	75、25 mg·kg ⁻¹	益气活血、通脉平喘	改善行为、镇定安眠、改善学习记忆功能、改善情绪障碍	大鼠	[135-136]
三七	25.12、5.25、9 mg·kg ⁻¹	化瘀止血、活血定痛	改善学习记忆障碍、心脏保护	小鼠、果蝇	[137-138]
人参	20、40 μ mol·kg ⁻¹	大补元气、补脾益肺、生津止渴、安神增智	改善学习记忆障碍、改善认知缺陷、改善狂躁样行为	小鼠、大鼠	[139-141]
天麻	9、3 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	息风止痉、平肝潜阳	改善记忆障碍、改善氧化应激损伤	小鼠	[142]
刺五加	10、50 mg·kg ⁻¹	益气健脾、补肾安神	缓解疲劳、保护肌肉组织、改善记忆缺陷	小鼠	[143-144]
蛇床子	160、80、40 mg·kg ⁻¹	温肾壮阳、散寒祛风、燥湿杀虫	改善睡眠、促进学习记忆、改善认知功能	大鼠	[145]
益智仁	9、27 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	温脾开胃摄唾、暖肾固精缩尿	益智健脑、调节神经递质含量	大鼠	[146]
五味子	25、50、100 mg·kg ⁻¹	敛肺滋肾、生津敛汗、涩精止泻、宁心安神	改善氧化应激损伤、神经细胞保护作用、改善睡眠	果蝇、小鼠	[147-149]
梔子	10、20、40 g·kg ⁻¹	泻火除烦、清热利尿、凉血解毒	改善炎症反应、改善认知功能障碍	大鼠	[150]

4 结论与展望

随着时代的发展,电子产品的广泛使用、生活压力的增加以及人口老龄化进程的加快,越来越多的人出现睡眠不足的情况,在中国有近三分之一的人口具有睡眠质量差或睡眠时间缩短(≤ 6 h)的情况^[151]。睡眠剥夺已被证实能导致免疫受损、癌症发病率和病死率的增加以及认知功能的降低,并通过增加机体中的炎症反应、氧化应激和免疫反应;最终对多种组织和器官造成损伤,如大脑、心血管和肠道等。随着人们对医疗服务的需求迅速增长,中医药获得了广阔的治疗前景和发展前景,但目前对中药改善睡眠不足所致的机体损伤作用机制及物质基础仍不明确。利用不同模式动物如果蝇、小鼠和大鼠建立睡眠剥夺模型,研究不同中药复方和单味药的防治作用,结合大数据筛选分析与体内实验研究明确中药中的有效成分,为后续的研究提供新思路 and 依据,服务于睡眠不足的工作者,为中医药服务公众打下基础。

[参考文献]

- [1] LAZARUS M, OISHI Y, BJORNESS T E, et al. Gating and the need for sleep: dissociable effects of adenosine A1 and A2A receptors[J]. *Front Neurosci*, 2019,13: 740.
- [2] GRIGGS S, HARPER A, HICKMAN R J. A systematic review of sleep deprivation and neurobehavioral function in young adults[J]. *Appl Nurs Res*, 2022,63: 151552.
- [3] WANG X, WANG Z, CAO J, et al. Melatonin ameliorates anxiety-like behaviors induced by sleep deprivation in mice: role of oxidative stress, neuroinflammation, autophagy and apoptosis[J]. *Brain Res Bull*, 2021,174: 161.
- [4] GARBARINO S, LANTERI P, BRAGAZZI N L, et al. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes[J]. *Commun Biol*, 2021,4(1): 1304.
- [5] LEWIS L D. The interconnected causes and consequences of sleep in the brain[J]. *Science*, 2021,374(6567): 564.
- [6] CAPPUCCIO F P, MILLER M A. Sleep and cardio-metabolic disease[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017,19(11): 110.
- [7] BISHIR M, BHAT A, ESSA M M, et al. Sleep deprivation and neurological disorders[J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020: 5764017.
- [8] HOU J, SHEN Q, WAN X, et al. REM sleep deprivation-induced circadian clock gene abnormalities participate in hippocampal-dependent memory impairment by enhancing inflammation in rats undergoing sevoflurane inhalation[J]. *Behav Brain Res*, 2019,364: 167.
- [9] SUN J, WU J, HUA F, et al. Sleep deprivation induces cognitive impairment by increasing blood-brain barrier permeability via CD44[J]. *Front Neurol*, 2020,11: 563916.
- [10] LU C, LV J, JIANG N, et al. Protective effects of genistein on the cognitive deficits induced by chronic sleep deprivation[J]. *Phytother Res*, 2020,34(4): 846.
- [11] EVERSON C A, HENCHEN C J, SZABO A, et al. Cell injury and repair resulting from sleep loss and sleep recovery in laboratory rats[J]. *Sleep*, 2014,37(12): 1929.
- [12] CECERSKA-HERYC E, POLIKOWSKA A, SERWIN N, et al. Importance of oxidative stress in the pathogenesis, diagnosis, and monitoring of patients with neuropsychiatric disorders, a review[J]. *Neurochem Int*, 2022,153: 105269.
- [13] XIE G, HUANG X, LI H, et al. Caffeine-related effects on cognitive performance: roles of apoptosis in rat hippocampus following sleep deprivation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021,534: 632.
- [14] GAO S, TANG Y Y, JIANG L, et al. H2S attenuates sleep deprivation-induced cognitive impairment by reducing excessive autophagy via hippocampal sirt-1 in wistar rats[J]. *Neurochem Res*, 2021,46(8): 1941.
- [15] ALZOUBI K H, AL-JAMAL F F, MAHASNEH A F. Cerebrolysin prevents sleep deprivation induced memory impairment and oxidative stress[J]. *Physiol Behav*, 2020,217: 112823.
- [16] GENTRY N W, MCMAHON T, YAMAZAKI M, et al. Microglia are involved in the protection of memories formed during sleep deprivation[J]. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, 2022,12: 100073.
- [17] LIU P, ZHAO B, WEI M, et al. Activation of inflammation is associated with amyloid-beta accumulation induced by chronic sleep restriction in rats[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020,74(3): 759.
- [18] 刘艳骄. 睡眠时的机体变化[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2017,4(1): 6.
- [19] EDALATYZADEH Z, AGHAJANI M, IMANI A, et al. Cardioprotective effects of acute sleep deprivation on ischemia/reperfusion injury[J]. *Auton Neurosci*, 2021,230: 102761.
- [20] SA G E F A, DE LIMA C M, DE PASSOS J M, et al. The association between sleep deprivation and arterial pressure variations: a systematic literature review[J]. *Sleep Med X*, 2022,4: 100042.
- [21] JAVAHERI S, REDLINE S. Insomnia and risk of cardiovascular disease[J]. *Chest*, 2017,152(2): 435.
- [22] TOBALDINI E, COSTANTINO G, SOLBIATI M, et al. Sleep, sleep deprivation, autonomic nervous system and cardiovascular diseases[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017,74(Pt B): 321.
- [23] SAENZ-MEDINA J, MUNOZ M, RODRIGUEZ C, et al. Endothelial dysfunction: an intermediate clinical feature between urolithiasis and cardiovascular diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(2): 912.
- [24] KROLLER-SCHON S, DAIBER A, STEVEN S, et al. Crucial role for Nox2 and sleep deprivation in aircraft noise-induced vascular and cerebral oxidative stress, inflammation, and gene regulation[J]. *Eur Heart J*, 2018,39(38): 3528.
- [25] XUE R, WAN Y, SUN X, et al. Nicotinic mitigation of neuroinflammation and oxidative stress after chronic sleep deprivation[J]. *Front Immunol*, 2019,10: 2546.
- [26] HOLMER B J, LAPIERRE S S, JAKE-SCHOFFMAN D E, et

- al. Effects of sleep deprivation on endothelial function in adult humans: a systematic review[J]. *Geroscience*, 2021,43(1): 137.
- [27] GANGWISCH J E. A review of evidence for the link between sleep duration and hypertension[J]. *Am J Hypertens*, 2014,27(10): 1235.
- [28] BARROWS I R, RAMEZANI A, RAJ D S. Inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension-partners in crime? [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2019,26(2): 122.
- [29] ADAMEOVA A, SHAH A K, DHALLA N S. Role of oxidative stress in the genesis of ventricular arrhythmias[J]. *Int J Mol Sci*, 2020,21(12): 4200.
- [30] PERIASAMY S, HSU D Z, FU Y H, et al. Sleep deprivation-induced multi-organ injury: role of oxidative stress and inflammation[J]. *EXCLI J*, 2015,14: 672.
- [31] IRWIN M R. Why sleep is important for health: a psychoneuroimmunology perspective [J]. *Annu Rev Psychol*, 2015,66: 143.
- [32] AVAN A, TAVAKOLY S S, GHAYOUR-MOBARHAN M, et al. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: overview of the latest clinical studies and public health practice[J]. *J Cell Physiol*, 2018,233(11): 8508.
- [33] SAUVET F, DROGOU C, BOUGARD C, et al. Vascular response to 1 week of sleep restriction in healthy subjects. A metabolic response? [J]. *Int J Cardiol*, 2015,190: 246.
- [34] HALADE G V, MAT Y, GOWDA S, et al. Sleep deprivation in obesogenic setting alters lipidome and microbiome toward suboptimal inflammation in acute heart failure[J]. *FASEB J*, 2023,37(5): e22899.
- [35] IBARRA-CORONADO E G, VELAZQUEZ-MOCTEZUMA J, DIAZ D, et al. Sleep deprivation induces changes in immunity in *Trichinella spiralis*-infected rats [J]. *Int J Biol Sci*, 2015,11(8): 901.
- [36] MADHUR M S, ELIJOVICH F, ALEXANDER M R, et al. Hypertension: do inflammation and immunity hold the key to solving this epidemic? [J]. *Circ Res*, 2021,128(7): 908.
- [37] GOMBERT M, CARRASCO-LUNA J, PIN-ARBOLEDAS G, et al. The connection of circadian rhythm to inflammatory bowel disease[J]. *Transl Res*, 2019,206: 107.
- [38] GAO T, WANG Z, CAO J, et al. Melatonin ameliorates corticosterone-mediated oxidative stress-induced colitis in sleep-deprived mice involving gut microbiota [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021,2021: 9981480.
- [39] VACCARO A, KAPLAN D Y, NAMBARA K, et al. Sleep loss can cause death through accumulation of reactive oxygen species in the gut[J]. *Cell*, 2020,181(6): 1307.
- [40] MCEWEN B S. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: allostasis and allostatic load [J]. *Metabolism*, 2006,55(10 Suppl 2): S20.
- [41] WANG H, HE S, XIN J, et al. Psychoactive effects of *Lactobacillus johnsonii* against restraint stress-induced memory dysfunction in mice through modulating intestinal inflammation and permeability: a study based on the gut-brain axis hypothesis [J]. *Front Pharmacol*, 2021,12: 662148.
- [42] CLARKE G, GRENHAM S, SCULLY P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner [J]. *Mol Psychiatry*, 2013,18(6): 666.
- [43] AVIELLO G, KNAUS U G. ROS in gastrointestinal inflammation: rescue or sabotage? [J]. *Br J Pharmacol*, 2017,174(12): 1704.
- [44] CAI Y, CHEN L, ZHANG S, et al. The role of gut microbiota in infectious diseases [J]. *WIREs Mech Dis*, 2022,14(4): e1551.
- [45] ALKADHI K, ZAGAAR M, ALHAIDER I, et al. Neurobiological consequences of sleep deprivation [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2013,11(3): 231.
- [46] GALLAND L. The gut microbiome and the brain [J]. *J Med Food*, 2014,17(12): 1261.
- [47] RAPARELLI V, BASILI S, CARNEVALE R, et al. Low-grade endotoxemia and platelet activation in cirrhosis[J]. *Hepatology*, 2017,65(2): 571.
- [48] MARTINO T A, OUDIT G Y, HERZENBERG A M, et al. Circadian rhythm disorganization produces profound cardiovascular and renal disease in hamsters [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008,294(5): R1675.
- [49] 董开源, 闫昱博, 马珂, 等. 褪黑素对睡眠剥夺大鼠肝损伤的保护作用[J]. *山西医科大学学报*, 2012,43(12): 903.
- [50] EVERSON C A, LAATSCH C D, HOGG N. Antioxidant defense responses to sleep loss and sleep recovery [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2005,288(2): R374.
- [51] ZHANG Y, XIE B, CHEN X, et al. A key role of gut microbiota-vagus nerve/spleen axis in sleep deprivation-mediated aggravation of systemic inflammation after LPS administration[J]. *Life Sci*, 2021,265: 118736.
- [52] ZHANG R, LAHENS N F, BALLANCE H I, et al. A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014,111(45): 16219.
- [53] 谷冬梅, 刘孟琦, 张秋萍, 等. 长期慢波睡眠剥夺对大鼠肾功能和肾形态及氧化应激水平的影响[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2019,27(9): 705.
- [54] LU Z, HU Y, WANG Y, et al. Topological reorganizations of mitochondria isolated from rat brain after 72 hours of paradoxical sleep deprivation, revealed by electron cryotomography[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2021,321(1): C17.
- [55] SU L J, ZHANG J H, GOMEZ H, et al. Reactive oxygen species-induced lipid peroxidation in apoptosis, autophagy, and ferroptosis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019,2019: 5080843.
- [56] JIANG N, LI Y J, WANG M D, et al. The cognitive-enhancing effects of *Dendrobium nobile* Lindl extract in sleep deprivation-induced amnesic mice[J]. *Front Psychiatry*, 2021,12: 596017.

- [57] JIANG Y, LI J J, MU Y W, et al. Overexpression of Cpg15 alleviates the oxidative stress in neuronal cells via regulating redox enzymes and Nrf2 antioxidative pathway [J]. *Neurotox Res*, 2022,40(2): 365.
- [58] FARAJDOKHT F, VATANDOUST S M, HOSSEINI L, et al. Sericin protects against acute sleep deprivation-induced memory impairment via enhancement of hippocampal synaptic protein levels and inhibition of oxidative stress and neuroinflammation in mice[J]. *Brain Res Bull*, 2021,174: 203.
- [59] MASSADEH A M, ALZOUBI K H, MILHEM A M, et al. Evaluating the effect of selenium on spatial memory impairment induced by sleep deprivation [J]. *Physiol Behav*, 2022,244: 113669.
- [60] ZHANG L, ZHANG H Q, LIANG X Y, et al. Melatonin ameliorates cognitive impairment induced by sleep deprivation in rats; role of oxidative stress, BDNF and CaMK II [J]. *Behav Brain Res*, 2013,256: 72.
- [61] ALZOUBI K H, MAYYAS F, ABU Z H. Omega-3 fatty acids protects against chronic sleep-deprivation induced memory impairment[J]. *Life Sci*, 2019,227: 1.
- [62] 柴慧娟, 徐淑梅. 睡眠剥夺对大鼠心肌损伤效应和抗氧化指标的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 2008,24(1): 71.
- [63] 刘鑫, 王平, 丁莉, 等. 酸枣仁汤对老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠心肌线粒体能量代谢的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021,27(16): 40.
- [64] GAO T, WANG Z, CAO J, et al. Melatonin alleviates oxidative stress in sleep deprived mice: involvement of small intestinal mucosa injury[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020,78: 106041.
- [65] GAO T, WANG Z, DONG Y, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in mice [J]. *J Pineal Res*, 2019,67(1): e12574.
- [66] ZHOU J, HE L, LIU M, et al. Sleep loss impairs intestinal stem cell function and gut homeostasis through the modulation of the GABA signalling pathway in drosophila [J]. *Cell Proliferat*, 2023,56(9): e13437.
- [67] WANG T, WANG Z, CAO J, et al. Melatonin prevents the dysbiosis of intestinal microbiota in sleep-restricted mice by improving oxidative stress and inhibiting inflammation[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2022,28(3): 209.
- [68] EVERSON C A, THALACKER C D, HOGG N. Phagocyte migration and cellular stress induced in liver, lung, and intestine during sleep loss and sleep recovery [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008,295(6): R2067.
- [69] LIU W, ZHAO D, WU X, et al. Rapamycin ameliorates chronic intermittent hypoxia and sleep deprivation-induced renal damage via the mammalian target of rapamycin (mTOR)/NOD-like receptor protein 3 (NLRP3) signaling pathway [J]. *Bioengineered*, 2022,13(3): 5537.
- [70] OHL K, TENBROCK K. Oxidative stress in SLE T cells, is NRF2 really the target to treat? [J]. *Front Immunol*, 2021,12: 633845.
- [71] SANCHEZ-ORTEGA M, CARRERA A C, GARRIDO A. Role of NRF2 in lung cancer[J]. *Cells*, 2021,10(8): 1879.
- [72] AHMED A, MISRANI A, TABASSUM S, et al. Minocycline inhibits sleep deprivation-induced aberrant microglial activation and Keap1-Nrf2 expression in mouse hippocampus[J]. *Brain Res Bull*, 2021,174: 41.
- [73] LEE D Y, SONG M Y, KIM E H. Role of oxidative stress and Nrf2/KEAP1 signaling in colorectal cancer: mechanisms and therapeutic perspectives with phytochemicals [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021,10(5): 743.
- [74] CHEN P, WU H, YAO H, et al. Multi-omics analysis reveals the systematic relationship between oral homeostasis and chronic sleep deprivation in rats [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 847132.
- [75] ATROOZ F, SALIM S. Sleep deprivation, oxidative stress and inflammation[J]. *Adv Protein Chem Struct Biol*, 2020,119: 309.
- [76] LIN Y C, RONG X, XUAN Z, et al. Sleep deprivation inhibits proliferation of adult hippocampal neural progenitor cells by a mechanism involving IL-17 and p38 MAPK [J]. *Brain Res*, 2019,1714: 81.
- [77] GUO B, CHEN C, YANG L, et al. Effects of dexmedetomidine on postoperative cognitive function of sleep deprivation rats based on changes in inflammatory response[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 7920.
- [78] ZHAO Q, PENG C, WU X, et al. Maternal sleep deprivation inhibits hippocampal neurogenesis associated with inflammatory response in young offspring rats [J]. *Neurobiol Dis*, 2014,68: 57.
- [79] XIE J, ZHAO Z Z, LI P, et al. Senkyunolide I protects against sepsis-associated encephalopathy by attenuating sleep deprivation in a murine model of cecal ligation and puncture [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021,2021: 6647258.
- [80] YEHUDA S, SREDNI B, CARASSO R L, et al. REM sleep deprivation in rats results in inflammation and interleukin-17 elevation [J]. *J Interferon Cytokine Res*, 2009,29(7): 393.
- [81] KARIMI-HAGHIGHI S, DARGAHI L, HAGHPARAST A. Cannabidiol modulates the expression of neuroinflammatory factors in stress- and drug-induced reinstatement of methamphetamine in extinguished rats [J]. *Addict Biol*, 2020,25(2): e12740.
- [82] ZHU Y, CHEN X, GUO L, et al. Acute sleep deprivation increases inflammation and aggravates heart failure after myocardial infarction [J]. *J Sleep Res*, 2022,31(6): e13679.
- [83] DUMAINE J E, ASHLEY N T. Acute sleep fragmentation induces tissue-specific changes in cytokine gene expression and increases serum corticosterone concentration [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015,308(12): R1062.
- [84] COOPER L N, MISHRA I, ASHLEY N T. Short-term sleep loss alters cytokine gene expression in brain and peripheral tissues and increases plasma corticosterone of zebra finch (*Taeniopygia guttata*) [J]. *Physiol Biochem Zool*, 2019,92(1): 80.

- [85] POLIDAROVA L, HOUDEK P, SUMOVA A. Chronic disruptions of circadian sleep regulation induce specific proinflammatory responses in the rat colon [J]. *Chronobiol Int*, 2017, 34 (9) : 1273.
- [86] FAHMAWI A, KHALIFEH M S, ALZOUBI K H, et al. The effects of acute and chronic sleep deprivation on the immune profile in the rat [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2023, 16 (1) : 101.
- [87] PARK Y S, CHUNG S H, LEE S K, et al. Melatonin improves experimental colitis with sleep deprivation [J]. *Int J Mol Med*, 2015, 35 (4) : 979.
- [88] VIJAY K. Toll-like receptors in immunity and inflammatory diseases: past, present, and future [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 59 : 391.
- [89] 夏力, 董翔, 康燕, 等. 姜黄素预处理对沙漠干热环境热射病大鼠肠黏膜的损伤保护作用及对 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17 (34) : 6648.
- [90] LI Y, JIANG Q, WANG L. Appetite regulation of TLR4-induced inflammatory signaling [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12 : 777997.
- [91] XU Y P, TAO Y N, WU Y P, et al. Sleep deprivation aggravates brain injury after experimental subarachnoid hemorrhage via TLR4-MyD88 pathway [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13 (2) : 3101.
- [92] BARNABEI L, LAPLANTINE E, MBONGO W, et al. NF- κ B: at the borders of autoimmunity and inflammation [J]. *Front Immunol*, 2021, 12 : 716469.
- [93] RICO-ROSILLO M G, VEGA-ROBLEDO G B. Sleep and immune system [J]. *Rev Alerg Mex*, 2018, 65 (2) : 160.
- [94] BESEDOVSKY L, LANGE T, HAACK M. The sleep-immune crosstalk in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99 (3) : 1325.
- [95] WISOR J P, CLEGERN W C, SCHMIDT M A. Toll-like receptor 4 is a regulator of monocyte and electroencephalographic responses to sleep loss [J]. *Sleep*, 2011, 34 (10) : 1335.
- [96] 王川, 高荣, 房鑫鑫, 等. 咖啡因对大鼠睡眠剥夺后脑电变化和免疫反应的影响 [J/OL]. *中国药理学与毒理学杂志* [2023-06-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1155.R.20220613.1347.002.html>.
- [97] OZTURK L, PELIN Z, KARADENIZ D, et al. Effects of 48 hours sleep deprivation on human immune profile [J]. *Sleep Res Online*, 1999, 2 (4) : 107.
- [98] NUNES J, APOSTOLICO J S, ANDRADE D, et al. Sleep deprivation predisposes allergic mice to neutrophilic lung inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141 (3) : 1018.
- [99] CHANG V A, OWENS R L, LABUZETTA J N. Impact of sleep deprivation in the neurological intensive care unit: a narrative review [J]. *Neurocrit Care*, 2020, 32 (2) : 596.
- [100] IRWIN M R, WANG M, CAMPOMAYOR C O, et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation [J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166 (16) : 1756.
- [101] GOMES G M, MOREIRA A H, MONICO-NETO M, et al. Sleep deprivation interferes with JAK/STAT signaling pathway and myogenesis in the masseter muscle of rats [J]. *Med Princ Pract*, 2021, 30 (3) : 253.
- [102] 热依拉·吐尔逊, 廖艳, 乐娜, 等. 辅助改善睡眠中药类保健食品组方规律及思考 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46 (13) : 3228.
- [103] 王莹. 不同睡眠剥夺对大鼠 NO、NOS 影响及失眠伴焦虑状态与中医证型关系 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2018.
- [104] 袁蓉, 王阶, 郭丽丽. 睡眠剥夺对冠心病的影响及中医药防治进展 [J]. *中国中药杂志*, 2015, 40 (9) : 1666.
- [105] 张哲, 黄运芳, 赵雯雯, 等. 酸枣仁汤对失眠小鼠血清、肝脏和回肠中胆汁酸分子水平的调控作用 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47 (1) : 159.
- [106] 刘佳星, 李佳涵, 杜晨晖, 等. 经典名方酸枣仁汤对 PCPA 致失眠大鼠的血清代谢组学研究 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47 (6) : 1632.
- [107] 黄晓宇, 谢光璟, 李浩, 等. 天王补心丹加味对睡眠剥夺大鼠学习记忆及炎症因子表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26 (23) : 56.
- [108] 张敏, 黄俊山, 张一帆, 等. 归脾汤对慢性睡眠剥夺大鼠 HPA 轴功能及单胺类神经递质的影响 [J]. *福建中医药*, 2022, 53 (2) : 15.
- [109] 康丽杰, 许二平, 丁娜娜, 等. 归脾汤治疗失眠的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40 (12) : 64.
- [110] 郑伟, 王雪, 韩红翠, 等. 基于 LC-MS 研究交泰丸调控睡眠剥夺小鼠胆汁酸代谢变化 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46 (20) : 5382.
- [111] 曾雪爱, 周春权, 王秀峰, 等. 松郁安神方对异相睡眠剥夺大鼠海马 CREB 表达的影响 [J]. *福建中医药*, 2018, 49 (2) : 14.
- [112] 曾雪爱, 黄俊山, 王雅丽. 松郁安神方对 REM 睡眠剥夺大鼠认知功能及神经递质的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2012, 18 (4) : 392.
- [113] 范新六, 李峰, 宋月晗, 等. 加味四逆散对异相睡眠剥夺大鼠前额叶皮质突触可塑性改变的研究 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17 (19) : 150.
- [114] 陈弘婧. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减对 REM 睡眠剥夺大鼠肠道菌群的影响 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [115] 游秋云, 王平, 吴丽丽, 等. 舒郁安神方对老年肝郁失眠证候模型大鼠学习记忆及脑组织谷氨酸、 γ -氨基丁酸含量的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31 (6) : 1006.
- [116] WANG M, LI B, LIU Y, et al. Shu-Xie decoction alleviates oxidative stress and colon injury in acute sleep-deprived mice by suppressing p62/KEAP1/NRF2/HO1/NQO1 signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14 : 1107507.
- [117] 朱洁, 申国明, 汪远金, 等. 肝郁证失眠大鼠模型的建立与评价 [J]. *中医杂志*, 2011, 52 (8) : 689.
- [118] 吴东南, 丁瑞丛, 纪可, 等. 酸枣仁汤对慢性睡眠剥夺大鼠学习记忆及 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26 (6) : 18.

- [119] 赵倩, 李劲草, 王萧, 等. 实验动物在评价天王补心丹防治失眠中的作用[J]. 中国比较医学杂志, 2022,32(1): 120.
- [120] 刘珊, 敬秀平, 谢安卫, 等. 天王补心丹对失眠模型鼠的疗效及部分机制研究[J]. 世界中医药, 2021,16(5): 775.
- [121] 黄晓巍, 王宇, 王亚杰, 等. 枣仁茯苓玉竹膏改善阴虚型失眠作用研究[J]. 人参研究, 2022,34(2): 21.
- [122] 徐孝平, 潘永明, 冷晓霞, 等. 睡眠剥夺对大鼠抗氧化应激的影响及中药的干预作用[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(2): 234.
- [123] 郇红利, 涂星, 卢映, 等. 心肾不交所致失眠大鼠模型[J]. 中成药, 2014,36(6): 1138.
- [124] 熊玮, 高智, 王建华, 等. 交泰丸方剂联合常规治疗对维持性血液透析失眠(心肾不交证)患者疗效及血清 TNF- α , BDNF 的影响[J]. 药物流行病学杂志, 2022,31(12): 799.
- [125] 苏浩. 从 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路探讨交泰丸改善失眠大鼠肠道炎症和通透性的机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2019.
- [126] 于鑫. 慢性情绪应激所致大鼠睡眠剥夺模型复制及酸枣仁的干预作用研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2012.
- [127] 黄莉莉, 耿一玄, 闫金铭, 等. 五味子木脂素对睡眠剥夺大鼠负性情绪及行为的影响[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(7): 55.
- [128] 赵翠, 王森, 张颖, 等. 姜黄素对睡眠剥夺小鼠认识功能的改善作用及其机制[J]. 吉林大学学报(医学版), 2019, 45(6): 1373.
- [129] 赵鑫, 崔月莉, 吴鹏, 等. 远志与纹远志对心肾不交失眠大鼠学习记忆, HPA 轴功能及神经递质的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 147.
- [130] 侯小斌, 宋美卿, 贾力莉, 等. 蛇床子催眠活性组分对睡眠剥夺大鼠学习记忆的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 837.
- [131] 武学锋, 单亚娟, 李伟, 等. 枸杞多糖对慢性睡眠剥夺大鼠海马区去甲肾上腺素及其受体含量的影响[J]. 职业与健康, 2021, 37(3): 338.
- [132] 张淑萍, 王亚军, 胡春荣, 等. 刺五加提取物对睡眠剥夺小鼠抗氧化抗疲劳的研究[J]. 黑龙江医药科学, 2015, 38(6): 1.
- [133] 赖根祥, 朱桂东, 何慧明. 栀子苷通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路减轻睡眠剥夺大鼠认知功能障碍[J]. 中国病理生理杂志, 2020, 36(10): 1810.
- [134] 夏婧, 游秋云, 黄攀攀, 等. 中药酸枣仁对斑马鱼睡眠剥夺模型的行为学及神经递质受体的影响[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(9): 2061.
- [135] 王钰. 红景天苷对睡眠剥夺大鼠学习记忆功能的影响[D]. 芜湖: 皖南医学院, 2020.
- [136] QURESHI N A, AL-BEDAH A M. Mood disorders and complementary and alternative medicine: a literature review[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013, 9: 639.
- [137] CAO Y, LI Q, ZHOU A, et al. Notoginsenoside R₁ reverses abnormal autophagy in hippocampal neurons of mice with sleep deprivation through melatonin receptor 1A[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 719313.
- [138] WANG Y Y, MA W W, PENG I F. Screening of sleep assisting drug candidates with a drosophila model[J]. PLoS ONE, 2020, 15(7): e236318.
- [139] LU C, SHI Z, DONG L, et al. Exploring the effect of ginsenoside Rh₁ in a sleep deprivation-induced mouse memory impairment model[J]. Phytother Res, 2017, 31(5): 763.
- [140] LU C, WANG Y, LV J, et al. Ginsenoside Rh₂ reverses sleep deprivation-induced cognitive deficit in mice[J]. Behav Brain Res, 2018, 349: 109.
- [141] LEEM K H, KIM S A, PARK H J. Antimania-like effect of panax ginseng regulating the glutamatergic neurotransmission in REM-sleep deprivation rats[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 3636874.
- [142] HUANG H, JIANG N, ZHANG Y W, et al. *Gastrodia elata* Blume ameliorates circadian rhythm disorder-induced mice memory impairment[J]. Life Sci Space Res (Amst), 2021, 31: 51.
- [143] HUANG L Z, HUANG B K, YE Q, et al. Bioactivity-guided fractionation for anti-fatigue property of *Acanthopanax senticosus* [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 133(1): 213.
- [144] HUANG L Z, WEI L, ZHAO H F, et al. The effect of eleutheroside E on behavioral alterations in murine sleep deprivation stress model[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 658(2/3): 150.
- [145] 侯小斌. 蛇床子催眠活性组分对睡眠剥夺大鼠学习记忆与神经递质的影响[D]. 晋中: 山西中医学院, 2014.
- [146] 崔开宇, 王平, 游秋云. 益智仁挥发油对大鼠快动眼睡眠剥夺恢复后脑组织氨基酸类神经递质含量及其受体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(4): 223.
- [147] 熊雅婷, 黄芳, 徐丽华, 等. 五味子提取物对小鼠睡眠剥夺后脑组织自由基和一氧化氮的影响[J]. 中国药科大学学报, 2006, 37(3): 255.
- [148] 王晓蕾, 李飞, 李廷利. 五味子冻干粉改善睡眠剥夺果蝇睡眠作用的实验研究[J]. 世界科学技术(中医药现代化), 2010, 12(3): 409.
- [149] YAN T, SUN Y, XIAO F, et al. Schisandrae Chinensis Fructus inhibits behavioral deficits induced by sleep deprivation and chronic unpredictable mild stress via increased signaling of brain-derived neurotrophic factor[J]. Phytother Res, 2019, 33(12): 3177.
- [150] 曹静, 汪萌芽. 栀子苷对睡眠剥夺大鼠学习记忆的影响[J]. 安徽医学, 2020, 41(5): 497.
- [151] ZOU X, HUANG W, LU F, et al. The effects of Jiao-Tai-Wan on sleep, inflammation and insulin resistance in obesity-resistant rats with chronic partial sleep deprivation[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17(1): 165.

[责任编辑 陈玲]