

金弈舟,杨科峰,赵艳荣,等. 营养与睡眠研究中的动物模型研究应用与进展 [J]. 中国实验动物学报, 2026, 34(4): 574-582.

JIN Y Z, YANG K F, ZHAO Y R, et al. Animal models in nutrition and sleep research: applications and advances [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(4): 574-582.

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2026.04.010

营养与睡眠研究中的动物模型研究应用与进展

金弈舟^{1,2}, 杨科峰², 赵艳荣^{3,4}, 沈秀华^{1,2,5,6*}

(1. 上海交通大学公共卫生学院, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院医学技术学院临床营养系, 上海 200135; 3. 内蒙古蒙牛乳业(集团)股份有限公司全球研发创新中心, 呼和浩特 011500; 4. 上海迈向胜利健康技术有限公司, 上海 200120; 5. 上海交通大学医学院附属新华医院临床营养科, 上海 200092; 6. 上海市小儿消化与营养重点实验室, 上海 200092)

【摘要】 营养与睡眠是维持机体健康的两大核心要素,二者通过复杂的双向调控网络相互影响。然而,由于伦理限制和技术挑战,人体研究难以直接验证其因果机制。因此,本研究系统评述动物模型在该领域的应用,以揭示营养-睡眠相互作用的潜在机制,并为未来研究提供参考。本研究以动物模型类别为框架,整合当前用于研究营养与睡眠相互作用的临床前模型。首先,综述啮齿类模型(如小鼠、大鼠),分析通过饮食干预(如高脂饮食、限时喂食)、物理或化学手段诱导的睡眠障碍模型,并结合具体研究案例,探讨特定营养素(氨基酸、脂肪酸、维生素等)对睡眠的调控作用。其次,评述非啮齿类模型(如果蝇、斑马鱼、线虫)在遗传学和神经环路研究中的优势,重点分析其揭示的跨物种保守信号通路。研究发现,营养状态可通过能量代谢、神经递质系统(如5-HT、GABA)调控网络影响睡眠。啮齿类模型表明,高脂饮食可导致睡眠片段化,而特定营养素(如色氨酸、镁)可改善睡眠质量,并揭示肠-脑轴在营养睡眠调控中的关键作用。非啮齿类模型中发现了高度保守的营养感应通路。动物模型为营养-睡眠研究提供了重要的因果机制验证工具,但其结果需谨慎外推至人类。未来研究应结合多组学技术、跨物种比较及临床数据,以优化实验模型并提高转化价值。

【关键词】 动物模型; 营养; 睡眠; 昼夜节律

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2026)04-0574-09

Animal models in nutrition and sleep research: applications and advances

JIN Yizhou^{1,2}, YANG Kefeng², ZHAO Yanrong^{3,4}, SHEN Xiuhua^{1,2,5,6*}

(1. School of Public Health, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200025, China; 2. Department of Clinical Nutrition, School of Medical Technology, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200135, China; 3. Global R&D and Innovation Center, Inner Mongolia Mengniu Dairy (Group) Co., Ltd., Hohhot 011500, China; 4. Shanghai Maixiang Shengli Health Technology Co., Ltd., Shanghai 200120, China; 5. Department of Clinical Nutrition, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China; 6. Shanghai Key Laboratory of Children's Digestion and Nutrition, Shanghai 200092, China)

Corresponding author: SHEN Xiuhua. E-mail: srochel@126.com

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82173496), 蒙牛迈胜-卓越营养创新研究项目(M-NICE)。

Funded by National Natural Science Foundation of China General Program(82173496), Mengniu Maisheng-NICE (Nutrition Innovation & Excellence) Research Project(M-NICE).

[作者简介] 金弈舟,女,在读硕士研究生,研究方向:营养与食品卫生。Email: Jyz7192000@163.com

[通信作者] 沈秀华,女,博士,教授,博士生导师,研究方向:营养与食品卫生。Email: srochel@126.com

【Abstract】 Nutrition and sleep are two core elements for maintaining bodily health, which interact through a complex bidirectional regulatory network. However, directly verifying their causal mechanisms using human studies is difficult because of ethical restrictions and technical challenges. This systematic review examines the application of animal models in this field to reveal the potential mechanisms underlying the nutrition-sleep interaction and provide references for future research. Animal model categories were used as the framework to integrate current preclinical models used to study the interaction between nutrition and sleep. Rodent models (such as mice and rats) were reviewed, sleep disorder models induced by dietary interventions (such as high-fat diets and time-restricted feeding) as well as physical or chemical means were examined, and the regulatory effects of specific nutrients (such as amino acids, fatty acids and vitamins) on sleep were explored with specific research cases. Advantages of non-rodent models (such as *Drosophila*, zebrafish and *C. elegans*) in genetic and neural circuit research are also addressed, with a focus on analyzing the cross-species conserved signaling pathways. Nutritional status can affect sleep through energy metabolism and neurotransmitter (such as 5-HT and GABA) regulatory networks. Rodent models demonstrate that high-fat diets can lead to sleep fragmentation, while specific nutrients (such as tryptophan and magnesium) can improve sleep quality, the key role of the gut-brain axis in the regulation of nutrition and sleep is also revealed. Additionally, highly conserved nutrient-sensing pathways have been identified in non-rodent models. Overall, animal models provide an important tool for verifying the causal mechanisms in nutrition-sleep research, although their result need to be extrapolated to humans with caution. Future research should integrate multi-omics technologies, cross-species comparisons, and clinical data to optimize experimental models and enhance their translational value.

【Keywords】 animal models; nutrition; sleep; circadian rhythm
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

睡眠与营养,作为维持生命健康的两大基本支柱,其相互作用复杂又重要。大量流行病学研究揭示了特定饮食模式与睡眠质量之间的关联,但这类观察性研究在建立因果关系和阐明生物学机制方面存在固有局限。例如,研究人员无法通过伦理上可行的方式在人群中长期实施某种特定营养素的完全剥夺,也难以通过无创手段实时、精准地监测特定膳食干预下大脑深部核团的神经递质动态变化或基因表达谱的改变。正是这些方法学上的挑战,凸显了动物模型在营养与睡眠交叉研究领域不可替代的必要性与核心地位^[1]。动物模型为研究者提供了一个高度受控的实验环境,使其能够系统性地操控遗传背景、饮食组成、进食节律乃至肠道微生物群落,从而克服人群研究的障碍。其重要性体现在:(1)建立因果联系:通过精确控制变量,直接检验特定营养干预是否导致睡眠的改变;(2)剖析深层机制:允许使用脑电图、侵入性神经药理学、光/化学遗传学、基因编辑等技术,在分子、细胞、环路及系统等多个层面解构营养信号调控睡眠的复杂网络^[1];(3)模拟病理状态与筛选干预方案:能够构建稳定、可重复的睡眠障碍模型,为评估新型营养干预策略(如功能性食品、益生菌)的有

效性提供临床前证据平台。

本综述旨在以动物模型的类别(啮齿类与非啮齿类)为核心框架,系统性地整合并评述了它们在揭示营养-睡眠互作机制中的应用与最新进展。

1 啮齿类动物模型:经典范式与机制探索

啮齿类动物(主要是大鼠和小鼠)因其生理、遗传与人类的高度同源性,以及成熟的实验技术体系,长期作为睡眠研究的“金标准”模型^[1]。在营养学领域,它们同样是评估膳食干预对睡眠、代谢和认知功能影响的核心工具^[2]。本节将系统梳理各类啮齿类模型,并重点阐述其在具体营养干预研究中的应用实例。

1.1 构建睡眠障碍模型以测试营养干预的有效性

此类模型通过施加外部干预(物理、化学等)主动诱发睡眠紊乱,为检验特定营养素或膳食模式的保护性或修复性功能提供了理想的方法。但不同的诱导模型并非完全等同,它们模拟了睡眠障碍的不同方面,适合不同的研究问题。例

如,物理应激模型更适合研究压力与全身生理的相互作用,而药理学模型则为探究特定神经递质通路提供了更精确的工具。

物理模型通过创造使动物难以入睡的环境来剥夺睡眠,其共同特点是伴随不同程度的应激反应。

多平台水环境法是建立慢性睡眠剥夺模型的经典方法,通过迫使动物在进入快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠时因肌肉松弛而落水惊醒,从而高效剥夺睡眠^[3]。CHUNG 等^[4]利用此模型对小鼠进行长达 8 周的慢性睡眠剥夺,成功模拟了由睡眠缺失引发的全身性炎症,肠道该模型导致小鼠肠道肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)基因表达上调,引发肠道屏障受损,并促发了小鼠的焦虑样行为。在该模型基础上,补充益生元(短链低聚半乳糖与长链低聚果糖的混合物)能够显著缓解上述病理变化^[5]。

强迫运动法通过旋转滚筒等装置强制动物持续运动以阻止其入睡。一项由 LI 等^[6]进行的研究利用此模型发现,用抗生素破坏肠道菌群会加剧睡眠剥夺诱导的认知障碍,并且将睡眠障碍小鼠的粪便微生物群移植给健康小鼠也能复现认知缺陷,这为肠道菌群在介导睡眠丧失对认知功能的损害提供了证据^[5-6]。

轻柔抚摸法是一种应激水平较低的睡眠剥夺方式,实验人员通过观察动物入睡迹象后以轻柔方式将其唤醒,更能模拟人类的自然失眠状态^[7]。MURACK 等^[8]利用该方法在青春期小鼠中建立了慢性睡眠中断模型,并成功评估了益生菌补充剂对睡眠、抑郁样行为及中枢代谢的改善效果。

化学模型通过靶向特定的神经递质系统来诱发失眠,其机制更为明确,适合研究针对特定神经化学通路的营养干预。

对氯苯丙氨酸(p-chlorophenylalanine, PCPA)是血清素(5-hydroxytryptamine, 5-HT)合成的不可逆抑制剂,能有效耗竭脑内 5-HT,建立稳定的慢性失眠模型^[9]。CHENG 等^[9]在其 2024 年的研究中,通过连续 2 d 腹腔注射 PCPA 成功建立了 5-HT 耗竭性失眠小鼠模型。他们发现,与模型组

相比,灌胃给予发芽谷物益生菌发酵产物的小鼠,其戊巴比妥钠诱导的睡眠持续时长显著增加。机制上,该干预显著提升了下丘脑中抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和睡眠相关递质 5-HT 的水平,同时降低了血清中促炎因子白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)的含量。同样利用 PCPA 诱导的失眠大鼠模型, HUA 等^[10]研究了中药酸枣仁,通过代谢组学分析,他们发现酸枣仁提取物能够有效逆转失眠大鼠血浆和尿液中主要与氨基酸代谢(特别是苯丙氨酸代谢)相关的代谢物谱紊乱。此外,该研究通过 16S rRNA 测序证实,酸枣仁干预能够纠正失眠导致的肠道菌群失衡,并显著增加粪便中短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的含量,为肠-脑轴作为营养干预靶点提供了有力证据。

咖啡因作为腺苷受体拮抗剂能有效抑制睡眠,建立急性失眠模型。该模型可适用于快速筛选通过非腺苷能通路(如 GABA 能系统)发挥作用的物质。KO 等^[11]的研究通过给小鼠腹腔注射咖啡因(10 mg/kg)会显著下调小鼠下丘脑中 GABA-A 受体亚基的蛋白表达水平,而吴茱萸提取物可以缓解咖啡因带来的 GABA-A 受体的表达下降。另一项由 OTA 等^[12]主导的针对缬草的研究中,研究人员通过腹腔注射咖啡因制造失眠模型,然后对小鼠口服缬草提取物给予 5 g/kg 缬草提取物能够显著缩短咖啡因诱导的睡眠潜伏期,并延长由戊巴比妥诱导的睡眠时间。缬草的作用途径部分通过 GABA 能系统介导。

1.2 模拟人类饮食模式构建慢性睡眠障碍模型

与急性诱导模型不同,饮食驱动模型通过长期改变膳食结构,模拟与现代生活方式相关的慢性睡眠问题,具有更高的临床转化价值。

高脂饮食(high-fat diet, HFD)通过为啮齿类动物提供脂肪供能比远高于正常水平(通常为 45% ~ 60%)的饲料,该模型能够成功模拟由慢性营养过剩引发的肥胖、胰岛素抵抗等一系列代谢综合征病理特征。这些模型动物普遍表现出睡眠结构改变。LUPPI 等^[13]的研究表明,用高脂高热量饮食喂养 4 或 8 周的 SD 大鼠,其总清醒时间减少,且清醒状态表现出明显的碎片化特征,同时 REM 的总量有所增加。在机制上,

CHROBOK 等^[14]研究发现,短期 HFD 影响昼夜节律最初的机制是通过减弱视交叉上核 (suprachiasmatic nucleus, SCN) 到孤束核神经元的活性,减少了该结构对代谢性神经肽的反应性。

生酮饮食 (ketogenic diet, KD) 是一种极低碳水、高脂肪的饮食模式旨在诱导酮症状态。在小鼠模型中, WESTMARK 等^[15]通过脑电图 (electroencephalogram, EEG) 监测发现,成年后开始的 KD 能够显著增加动物在活动期 (暗期) 的非快速眼动 (non-rapid eye movement, NREM) 睡眠,并可能使睡眠的昼夜节律扁平化。这表明大脑的能量底物 (酮体 vs. 葡萄糖) 直接关联到睡眠状态的调控。

高盐饮食 (high-salt diet, HSD) 对睡眠的影响主要通过干扰生物节律和神经递质系统实现。FANG 等^[16]的研究发现, HSD 会特异性地削弱自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rat, SHR) 血浆钠浓度的昼夜节律,而这一节律与血压节律密切相关,提示高盐摄入能够扰乱机体核心的生理节律系统。来自非啮齿类模型的证据更为直接: XIE 等^[17]在果蝇中发现, 1% 的 HSD 会引起年轻果蝇严重的睡眠碎片化,其 24 h 睡眠片段数相比对照组增加了 70%。重要的是,这种效应依赖于一个功能正常的生物钟系统和多巴胺能神经系统。这些研究共同揭示了高盐饮食作为一种环境因素,可通过破坏昼夜节律稳态来损害睡眠质量。

限时喂食 (time-restricted feeding, TRF) 将每日进食时间限制在固定窗口内,其研究揭示了进食节律是校准机体生物钟的强大时间信号。生物钟系统由位于下丘脑 SCN 的中央主时钟和分布于肝等外周器官的“外周时钟”构成,前者主要受光线同步,而后者主要受进食时间同步,这种同步作用对维持节律稳态至关重要。在模拟慢性时差的小鼠模型中, DESMET 等^[18]发现 TRF 能够恢复外周器官 (如肝和结肠) 生物钟基因的节律性表达,并阻止由时差引起一系列代谢紊乱,如体质量增加和粪便 SCFAs 的节律紊乱。TRF 对节律的校准作用甚至可以独立于核心生物钟基因。CHAIX 等^[19]的研究显示,在核心生物钟基因被敲除的小鼠中, TRF 依然能有效预防肥胖和代谢综合征。TRF 对中枢节律和睡眠的直接

改善作用得到了证实,不规律的饮食节律本身可能是导致代谢疾病的重要原因,而限时喂食作为一种行为干预手段具有巨大的应用潜力。在亨廷顿病的小鼠模型中, TRF 也被证明能改善其运动节律和睡眠觉醒时间^[20]。这些发现表明,以 TRF 为代表的进食节律干预,是协调中枢-外周生物钟、改善睡眠节律紊乱的有效策略。

1.3 啮齿类模型中的营养干预

基于上述模型,研究人员得以深入探究特定营养素对睡眠的调控机制。

氨基酸中,甘氨酸具有促睡眠作用。KAWAI 等^[21]的研究表明,在面临新笼环境应激而睡眠紊乱的大鼠中,口服甘氨酸 (2 g/kg) 能够显著增加给药后首个 90 min 内的 NREM 睡眠总量,并缩短 NREM 睡眠潜伏期。其核心机制在于,甘氨酸通过作用于 SCN 上的 N-甲基-D-天冬氨酸 (N-methyl-D-aspartic acid, NMDA) 受体引发皮肤血管舒张并降低核心体温,从而促进睡眠。该团队同时发现损毁 SCN 后甘氨酸的促眠和降温作用完全消失,证实了这一通路的作用机制。色氨酸作为 5-HT 和褪黑素的前体,其通过血脑屏障的转运效率 (由血液中色氨酸与大分子中性氨基酸的竞争比值决定) 直接影响脑内 5-HT 的合成,进而调控睡眠。研究表明,富含 α -乳清蛋白 (高色氨酸比例) 的饮食能更快恢复大鼠的慢波睡眠^[22]。

Omega-3 多不饱和脂肪酸是神经炎症的有效调节剂。动物模型显示, Omega-3 及其代谢产物 (如消解素) 能够抑制小胶质细胞的过度活化,减少促炎细胞因子的产生,从而发挥神经保护作用^[23]。此外, PATAN 等^[24]在一项对成年人的随机对照试验中发现,补充富含 DHA 的鱼油 (26 周) 可显著改善睡眠效率 ($P = 0.030$) 并缩短睡眠潜伏期 ($P = 0.026$), 动物模型中发现的抗炎机制可能是 Omega-3 多不饱和脂肪酸在人体上实现促眠效果的潜在转化途径。

矿物质中,镁作为 NMDA 受体拮抗剂和 GABA 受体激动剂,对睡眠调节起重要作用。通过遗传筛选培育的高镁或低镁小鼠品系,以及饮食诱导的镁缺乏小鼠,均表现出睡眠紊乱,表明维持生理性镁浓度至关重要^[25]。锌作为一种重要的神经调节剂, CHERASSE 和 URADE^[26]在其综述中总结并报告了口服补充锌能够剂量依赖

性地增加小鼠增加 NREM 睡眠总量和提升 δ 波功率,其作用可能涉及其特异性受体 GPR39。

多酚类化合物,如来自啤酒花和木兰的成分,其核心促眠机制是作为 GABA-A 受体的正向变构调节剂,通过增强 GABA 能系统的抑制信号产生镇静和促眠效果,这一作用已在大量啮齿类动物模型中得到验证^[27-28]。

2 非啮齿类模型:揭示保守的调控机制

近年来,以果蝇、斑马鱼和线虫为代表的非啮齿类模型,凭借其生命周期短、遗传操作便捷、适用于高通量筛选等独特优势,成为了挖掘营养-睡眠互作基础生物学原理的强大模型。

2.1 果蝇:睡眠遗传学

果蝇的睡眠调控基因与行为特点与哺乳动物高度一致性,是解析分子与神经环路机制的理想模型。

在果蝇模型上发现宏量营养素会影响睡眠。BROWN 等^[29]发现当果蝇被剥夺食物或仅喂食缺乏蛋白质的蔗糖饮食时,它们会通过进入一种“更深”的睡眠状态(表现为唤醒阈值升高)来补偿睡眠时长的减少,其分子开关是果蝇胰岛素样肽 2(drosophila insulin-like peptide 2, Dilp2)。在 *dilp2* 基因突变或被 RNAi 技术敲低的果蝇中,营养剥夺后的睡眠加深现象完全消失,取而代之的是强烈的睡眠债积累和随后的睡眠反弹。近期研究进一步发现,富含蛋白质的饮食也能使果蝇睡得“更沉”,其机制涉及肠道分泌的一种名为 CCH 酰胺-1(CCHamide-1, CCHa1)的神经肽,该肽信号传递给大脑中的特定多巴胺能神经元,从而调节对外界干扰的反应^[30]。此外,如前文所述,XIE 等^[17]的研究表明高盐饮食会诱导年轻果蝇产生严重的睡眠碎片化,其效应依赖于正常的昼夜节律系统和多巴胺能神经系统。这些研究表明胰岛素信号通路是连接膳食蛋白质状况与睡眠质量调控的枢纽。

2.2 斑马鱼:高通量分析

斑马鱼因其胚胎透明、发育迅速的特点使其成为研究早期发育和进行高通量化合物筛选的理想模型。

斑马鱼是研究饮食诱导肥胖的优秀模型。在斑马鱼幼鱼中,高脂饮食不仅诱导肥胖,还导致睡眠质量下降,表现为睡眠碎片化。重要的是,这种睡眠紊乱与中枢的炎症反应密切相关,高脂饮食处理的斑马鱼幼鱼体内,促炎细胞因子如 *il-6* 基因表达显著上调。SINGH 等^[31]利用转基因技术在斑马鱼中持续过表达人源 *IL-6*,发现这种由 *IL-6* 驱动的慢性全身性炎症足以导致代谢性疾病的发生,并且导致了睡眠行为减少和焦虑样行为增加。这说明了炎症可能是驱动饮食-睡眠障碍的因素。

在筛选可改善睡眠的天然物质上,斑马鱼也具有优势。首先,斑马鱼的昼夜节律基因与人类具有高度同源性^[32],其次,斑马鱼褪黑素的合成与表达均呈现出受光周期调控的节律性,再加上斑马鱼在高通量筛选上具有优势,因而为在天然产物中寻找能够改善睡眠活性分子提供了可靠研究模型^[33]。

2.3 线虫:基础生物学

线虫拥有完全解析的神经连接组和极短的生命周期,是研究基础生物学问题的常用模型。

线虫在摄食后会进入一种被称为“饱食后静止”的睡眠样状态,其发生严格依赖于动物的营养状态^[34]。研究人员利用线虫模型及其饱食后静止现象成功解析出数条连接营养与睡眠的核心信号通路。饱食后静止的启动受到转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、环磷酸鸟苷(cyclic guanosine monophosphate, cGMP)和胰岛素信号通路的共同调控。头部感觉神经元两性离子交换载体(amphiphilic solute ion exchanger, ASI)在感知到丰富营养时,会释放 TGF- β 配体 DAF-7 蛋白(DAF-7 protein, DAF-7),作用于下游中间神经元,抑制“饥饿信号”,从而促使动物进入静止状态^[35]。

在线虫模型上,GRUBBS 等^[36]的研究发现,多种睡眠样行为的发生与机体整体三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水平的下降相关。他们识别出盐诱导激酶的线虫同源物丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 KIN-29 (serine/threonine-protein kinase KIN-29, KIN-29)是这一过程的关键物质。KIN-29 突变体虽然体内脂肪储存量很高,但其 ATP 水平却异常低下,睡眠也严重减少。进一步

研究揭示, KIN-29 在特定的感觉神经元细胞核内发挥功能, 感知细胞能量亏损的信号, 并调控下游的组蛋白去乙酰化酶 4 (histone deacetylase 4, HDA-4), 进而促进脂肪分解和能量释放。只有当能量被成功动员后, 睡眠状态才能被启动。这一发现提出睡眠是一个在机体需要进行能量重新分配和管理时主动促进的生理状态。

3 结论与展望

3.1 核心研究结论综合

综合不同动物模型的研究结果(见表 1), 目前研究发现的营养调控睡眠的机制可以概括为以下 4 个方面: (1) 饮食内容和模式影响睡眠结构与节律。不同的饮食模式对睡眠结构有直接的塑造作用。HFD 模型证实, 不健康膳食是导致睡眠紊乱的原因。如 LUPPI 等^[13]的研究表明, HFD 喂养的大鼠表现出清醒状态的碎片化和 REM 睡眠增加。其早期机制可能涉及对核心生物钟的直接干扰。如 CHROBOK 等^[14]发现, HFD 可通过减弱 SCN 对神经降压素 (neurotensin, NTS) 神经元的反应性来破坏昼夜节律。同样, HSD 在 XIE 等^[17]的果蝇模型中被证实可导致睡眠碎片化(24 h 睡眠片段数增加约 70%), 而 KD 则被 WESTMARK 等^[15]发现能显著增加小鼠在活动期的 NREM 睡眠; (2) 肠-脑轴是营养干预改善睡眠的重要通路。化学诱导的失眠模型(如 PCPA 模型)揭示, 多种营养干预的促眠效果均指向对肠-脑轴的调节。无论是 CHENG 等^[9]研究的益生菌发酵产物, 还是 HUA 等^[10]研究的酸枣仁提取物, 其共同机制都涉及改善肠道菌群失衡、增加短链脂肪酸产量, 并最终调节中枢神经递质(如 5-HT 和 GABA)水平。这表明, 将肠道作为干预靶点是改善睡眠的有效策略; (3) 特定的营养素可直接作用于生物钟系统或神经递质系统。动物模型使研究人员能够精准定位特定营养素的作用靶点。例如, KAWAI 等^[21]的研究证实, 甘氨酸通过激活 SCN 的 NMDA 受体, 引发末梢血管舒张并降低核心体温, 从而促进睡眠。同样, 锌和镁等矿物质也被证实能直接调节 GABA 和谷氨酸等关键神经递质系统^[25-26]; (4) 进化上保守的能量感应通路连接营养与睡眠。以 SIK 家族激酶为核心, 能够感知从细胞 ATP 水平到膳食

营养成分等不同维度的能量信号, 并通过控制下游转录因子 HDAC4 的活性, 最终决定睡眠的时长深度。GRUBBS 等^[36]的研究利用线虫的研究发现, KIN-29/SIK 通路在感知到细胞能量水平下降时被激活, 主动启动能量动员和睡眠程序, 而果蝇的胰岛素/Dilp2 通路提示了外部营养供给可以调节睡眠的质量^[29]。在小鼠中由 KIM 等^[37]发现的肝激酶 B1-盐诱导激酶 3-组蛋白去乙酰化酶 4 (liver kinase B1-salt-inducible kinase 3-histone deacetylase 4, LKB1-SIK3-HDAC4) 体现了这两种能量代谢影响睡眠的机制。一方面, 其上游的 LKB1 激酶直接作为细胞能量传感器, 响应 ATP/AMP 比率的变化; 另一方面, 该通路也受到全身性激素信号(如胰岛素和胰高血糖素)的调节, 这些激素反映了机体整体的营养状态和血糖水平。最终 LKB1-SIK3-HDAC4 通路通过整合能量信号输出对睡眠量、睡眠需求的指令。营养能多方面地影响能量代谢, 进而影响到睡眠。

3.2 展望

基于上述发现, 未来的研究应着眼于以下 3 个方向: (1) 从高通量筛选到机制解析, 应充分利用斑马鱼和果蝇的遗传筛选优势, 不仅是筛选具有促眠效果的化合物, 更应筛选能特异性靶向上述核心通路(如 SIK 通路、肠道 CChA1 肽)的营养素或肠道菌群代谢物; (2) 将肠-脑轴作为核心干预靶点。大量动物模型证据指向了肠-脑轴的作用, 未来的研究应集中于开发靶向肠道微生态的新型营养干预策略, 如设计具有特定功能的益生菌, 并利用动物模型评估其改善睡眠的有效性和机制; (3) 加强“动物-人类”的转化验证。应设计更精巧的动物模型(如模拟轮班、慢性时差)与人类临床试验(如胆固醇逆向转运(reverse cholesterol transport, RCT))进行双向验证。例如, 将在动物模型中被验证有效的营养干预(如甘氨酸), 推向针对特定人群(如核心体温调节障碍的失眠患者)的精准营养干预试验, 真正实现从动物机制到临床获益的转化。

动物模型为揭示营养-睡眠互作的深层生物学原理提供了不可或缺的工具, 未来可以通过更精巧的模型设计、更深入的机制探索以及与临床数据的紧密结合, 为开发基于营养的、旨在改善睡眠的干预策略提供科学依据。

表 1 营养与睡眠研究中关键动物模型的方法学与机制

Table 1 Methodology and mechanisms of key animal models in nutrition and sleep research

研究目的 Research objective	动物模型与方法 Animal model and methods	睡眠表现 Sleep characteristics	机制 Mechanism
饮食结构对睡眠的影响 Impact of dietary structure on sleep	大鼠 + HFD Rat + HFD	清醒状态碎片化, REM 睡眠增加 ^[13] Fragmentation of wakefulness; increased REM sleep ^[13]	干扰 SCN 对孤束核神经元活性 ^[14] Interferes with SCN regulation of neuronal activity in the nucleus of the solitary tract ^[14]
	小鼠 + KD Mouse + KD	活动期(暗期)的 NREM 睡眠增加 ^[15] Increased NREM sleep during the active phase (dark phase) ^[15]	大脑能量底物改变(酮体)影响睡眠稳态 ^[15] Altered brain energy substrates (ketone bodies) affect sleep homeostasis ^[15]
	大鼠/果蝇 + HSD Rat/drosophila + HSD	破坏血浆钠昼夜节律 ^[16] ; 睡眠碎片化 ^[17] Disrupted plasma sodium circadian rhythm ^[16] , sleep fragmentation ^[17]	扰乱核心生理节律 ^[17] Disturbs core physiological rhythms ^[17]
	小鼠 + TRF Mouse + TRF	恢复紊乱的外周生物钟节律 ^[19] Restores disordered peripheral clock rhythms ^[19]	进食节律可作为强同步信号校准外周节律 ^[20] Feeding rhythm acts as a strong synchronizing signal to align peripheral rhythms ^[20]
营养干预对睡眠影响 Effects of nutritional interventions on sleep	小鼠/大鼠 + PCPA 诱导 Mouse/rat + PCPA induction	食物干预后睡眠时间延长 ^[9-10] Prolonged sleep duration after food intervention ^[9-10]	验证肠-脑轴是有效通路 ^[10] , 5-HT/GABA 为干预靶点 ^[9] Validates the gut-brain axis as an effective pathway ^[10] , 5-HT/GABA as intervention targets ^[9]
	小鼠 + 咖啡因化学诱导 Mouse + caffeine chemical induction	食物干预后睡眠潜伏期缩短 ^[12] Shortened sleep latency after food intervention ^[12]	验证 GABA 能系统是干预靶点 ^[11] Validates the GABAergic system as an intervention target ^[11]
	大鼠 + 甘氨酸 Rat + glycine	NREM 睡眠总量增加; 核心体温下降 ^[21] Increased total NREM sleep, decreased core body temperature ^[21]	甘氨酸激活 SCN 的 NMDA 受体 ^[21] Glycine activates NMDA receptors in the SCN ^[21]
探索基础保守机制 Exploring fundamental conserved mechanisms	果蝇 + 蛋白质剥夺 Drosophila + protein deprivation	睡眠深度增加 ^[29] Increased sleep depth ^[29]	胰岛素信号(Dilp2)调控睡眠质量 ^[29] Insulin signaling (Dilp2) regulates sleep quality ^[29]
	线虫 + 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 KIN-29 / 盐诱导激酶 (serine/threonine-protein kinase KIN-29/salt-inducible kinase, KIN-29/SIK) 突变 <i>C. elegans</i> + serine/threonine-protein kinase KIN-29/salt-inducible kinase, (KIN-29/SIK) mutation	睡眠严重减少 ^[36] Severely reduced sleep ^[36]	睡眠启动依赖 SIK 通路感知细胞能量 ^[36] Sleep initiation relies on the SIK pathway sensing cellular energy ^[36]
	斑马鱼 + IL-6 过表达 Zebrafish + IL-6 overexpression	睡眠行为减少 ^[31] Reduced sleep behavior ^[31]	证实炎症(IL-6)是睡眠障碍的独立驱动因素 ^[31] Confirms inflammation (IL-6) is an independent driver of sleep disturbances ^[31]

参 考 文 献(References)

- [1] FERNANDEZ F X, PERLIS M L. Animal models of human insomnia [J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(6): e13845.
- [2] CHALVON-DEMERSAY T, BLACHIER F, TOMÉ D, et al. Animal models for the study of the relationships between diet and obesity: a focus on dietary protein and estrogen deficiency [J]. *Front Nutr*, 2017, 4: 5.
- [3] BADRAN M, KHALYFA A, ERICSSON A, et al. Fecal microbiota transplantation from mice exposed to chronic intermittent hypoxia elicits sleep disturbances in naïve mice [J]. *Exp Neurol*, 2020, 334: 113439.
- [4] CHUNG Y, WU J L, HUANG W C. Effects of prebiotics on intestinal physiology, neuropsychological function, and exercise capacity of mice with sleep deprivation [J]. *Food Res Int*, 2023, 165: 112568.
- [5] MATENCHUK B A, MANDHANE P J, KOZYRSKYJ A L. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota [J]. *Sleep Med Rev*, 2020, 53: 101340.
- [6] LI N, TAN S, WANG Y, et al. *Akkermansia muciniphila* supplementation prevents cognitive impairment in sleep-deprived mice by modulating microglial engulfment of synapses [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2252764.
- [7] VISHWAKARMA L C, SHARMA B, SINGH V, et al. Acute sleep deprivation elevates brain and body temperature in rats [J]. *J Sleep Res*, 2021, 30(2): e13030.
- [8] MURACK M, KADAMANI A K, GUINDON-RIOPEL A, et al. The effect of probiotic supplementation on sleep, depression-like behaviour, and central glucose and lactate metabolism in male and female pubertal mice exposed to chronic sleep disruption [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2024, 168: 107146.
- [9] CHENG J, WU Q, SUN R, et al. Protective effects of a probiotic-fermented germinated grain complex on neurotransmitters and sleep quality in sleep-deprived mice [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1438928.
- [10] HUA Y, GUO S, XIE H, et al. *Ziziphus jujuba* mill. var. *spinosa* (bunge) Hu ex H. F. Chou seed ameliorates insomnia in rats by regulating metabolomics and intestinal flora composition [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 653767.
- [11] KO Y H, SHIM K Y, LEE S Y, et al. Evodiamine reduces caffeine-induced sleep disturbances and excitation in mice [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2018, 26(5): 432-438.
- [12] OTA M, MAKI Y, XU L Y, et al. Prolonging effects of *Valeriana fauriei* root extract on pentobarbital-induced sleep in caffeine-induced insomnia model mice and the pharmacokinetics of its active ingredients under conditions of glycerol fatty acid ester as emulsifiers [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115625.
- [13] LUPPI M, CERRI M, MARTELLI D, et al. Waking and sleeping in the rat made obese through a high-fat hypercaloric diet [J]. *Behav Brain Res*, 2014, 258: 145-152.
- [14] CHROBOK L, KLICH J D, SANETRA A M, et al. Rhythmic neuronal activities of the rat nucleus of the solitary tract are impaired by high-fat diet-implications for daily control of satiety [J]. *J Physiol*, 2022, 600(4): 751-767.
- [15] WESTMARK P R, SWIETLIK T J, RUNDE E, et al. Adult inception of ketogenic diet therapy increases sleep during the dark cycle in C57BL/6J wild type and fragile X mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(12): 6679.
- [16] FANG Z, CARLSON S H, PENG N, et al. Circadian rhythm of plasma sodium is disrupted in spontaneously hypertensive rats fed a high-NaCl diet [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2000, 278(6): R1490-R1495.
- [17] XIE J, WANG D, LING S, et al. High-salt diet causes sleep fragmentation in young *Drosophila* through circadian rhythm and dopaminergic systems [J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 1271.
- [18] DESMET L, THIJS T, MAS R, et al. Time-restricted feeding in mice prevents the disruption of the peripheral circadian clocks and its metabolic impact during chronic jetlag [J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3846.
- [19] CHAIX A, LIN T, LE H D, et al. Time-restricted feeding prevents obesity and metabolic syndrome in mice lacking a circadian clock [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(2): 303-319.
- [20] WANG H B, LOH D H, WHITTAKER D S, et al. Time-restricted feeding improves circadian dysfunction as well as motor symptoms in the Q175 mouse model of Huntington's disease [J]. *eNeuro*, 2018, 5(1): ENEURO. 0431-17.
- [21] KAWAI N, SAKAI N, OKURO M, et al. The sleep-promoting and hypothermic effects of *Glycine* are mediated by NMDA receptors in the suprachiasmatic nucleus [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2015, 40(6): 1405-1416.
- [22] ZURAIKAT F M, WOOD R A, BARRACÁN R, et al. Sleep and diet: mounting evidence of a cyclical relationship [J]. *Annu Rev Nutr*, 2021, 41: 309-332.
- [23] MALAU I A, CHANG J P, LIN Y W, et al. Omega-3 fatty acids and neuroinflammation in depression: targeting damage-associated molecular patterns and neural biomarkers [J]. *Cells*, 2024, 13(21): 1791.
- [24] PATAN M J, KENNEDY D O, HUSBERG C, et al. Differential effects of DHA- and EPA-rich oils on sleep in healthy young adults: a randomized controlled trial [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 248.
- [25] ARAB A, RAFIE N, AMANI R, et al. The role of magnesium in sleep health: a systematic review of available literature [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(1): 121

- 128.
- [26] CHERASSE Y, URADE Y. Dietary zinc acts as a sleep modulator [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(11): 2334.
- [27] PÉREZ-JIMÉNEZ J, AGNANT K, LAMUELA-RAVENTÓS R M, et al. Dietary polyphenols and sleep modulation: Current evidence and perspectives [J]. *Sleep Med Rev*, 2023, 72: 101844.
- [28] WANG W, LIU T, DING Y, et al. Effects of polyphenol-rich interventions on sleep disorders: a systematic review and meta-analysis [J]. *Curr Res Food Sci*, 2023, 6: 100462.
- [29] BROWN E B, SHAH K D, FAVILLE R, et al. *Drosophila* insulin-like peptide 2 mediates dietary regulation of sleep intensity [J]. *PLoS Genet*, 2020, 16(3): e1008270.
- [30] TITOS I, JUGINOVIĆ A, VACCARO A, et al. A gut-secreted peptide suppresses arousability from sleep [J]. *Cell*, 2023, 186(7): 1382–1397.
- [31] SINGH M K, JAYARAJAN R, VARSHNEY S, et al. Chronic systemic exposure to IL6 leads to deregulation of glycolysis and fat accumulation in the zebrafish liver [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Cell Biol Lipids*, 2021, 1866(5): 158905.
- [32] FRÖLAND STEINDAL I A, WHITMORE D. Circadian clocks in fish—what have we learned so far? [J]. *Biology*, 2019, 8(1): 17.
- [33] RUSSO C, MAUGERI A, MUSUMECI L, et al. Inflammation and obesity: the pharmacological role of flavonoids in the zebrafish model [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2899.
- [34] OLMEDO M, MERROW M, GEIBEL M. Sleeping beauty? Developmental timing, sleep, and the circadian clock in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Adv Genet*, 2017, 97: 43–80.
- [35] MAKINO M, ULZII E, SHIRASAKI R, et al. Regulation of satiety quiescence by neuropeptide signaling in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 678590.
- [36] GRUBBS J J, LOPES L E, VAN DER LINDEN A M, et al. A salt-induced kinase is required for the metabolic regulation of sleep [J]. *PLoS Biol*, 2020, 18(4): e3000220.
- [37] KIM S J, HOTTA-HIRASHIMA N, ASANO F, et al. Kinase signalling in excitatory neurons regulates sleep quantity and depth [J]. *Nature*, 2022, 612(7940): 512–518.

[收稿日期] 2025-09-01

《中国比较医学杂志》再次入编《中文核心期刊要目总览》

依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、统计和分析,以及学科专家评审,《中国比较医学杂志》再次入编《中文核心期刊要目总览》2023年版(即第10版)综合性医药卫生类的核心期刊!

《中文核心期刊要目总览》采用定量评价和定性评的学术水平和学术影响进行综合评价,受到学术界的广泛认同。

目前,本刊为中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库(CAJCED)统计源期刊、《中国学术期刊文摘》来源期刊;被中国生物学文献数据库、《中国核心期刊(遴选)数据库》、《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》等数据库收录。

感谢编委、专家们的帮助与支持,感谢广大作者和读者朋友们的厚爱与信任。本刊编辑部将始终坚守办刊宗旨,不忘初心,严谨办刊,开拓进取,不断创新,向世界一流期刊看齐。

