

胡斌, 马巧琳, 王凤云, 等. 睡眠剥夺动物模型及其在中国四大慢病中的应用研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(11): 1692–1700.

HU B, MA Q L, WANG F Y, et al. Research progress on sleep deprivation animal models and their applications in China's four major chronic diseases [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(11): 1692–1700.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.11.013

## 睡眠剥夺动物模型及其在中国四大慢病中的应用研究进展

胡斌<sup>1,2</sup>, 马巧琳<sup>1,2</sup>, 王凤云<sup>2\*</sup>, 陈家楠<sup>1</sup>, 宋甲奇<sup>3</sup>

(1. 河南中医药大学第三附属医院, 郑州 450008; 2. 河南中医药大学, 郑州 450046;  
3. 郑州市中医院, 郑州 450007)

**【摘要】** 研究近年国内外主要睡眠剥夺模型, 并探讨其在我国四大慢性病中的应用。大小鼠睡眠剥夺模型主要有改良多平台水环境法、轻度电击法、活动轮法、CPW 范式法、睡眠剥夺仪法、轻柔刺激法、睡眠片段化等; 斑马鱼睡眠剥夺模型主要有光照法、温和刺激法、生态水流法等; 果蝇睡眠剥夺模型主要有机械刺激法、重复光刺激法、基因编辑法等。心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病四大慢病对人类健康的影响日益显著, 了解睡眠剥夺模型在四大慢病的应用, 为今后四大慢病的研究提供动物模型理论参考。

**【关键词】** 睡眠剥夺; 动物模型; 四大慢病

**【中图分类号】** Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 11-1692-09

## Research progress on sleep deprivation animal models and their applications in China's four major chronic diseases

HU Bin<sup>1,2</sup>, MA Qiaolin<sup>1,2</sup>, WANG Fengyun<sup>2\*</sup>, CHEN Jianan<sup>1</sup>, SONG Jiaqi<sup>3</sup>

(1. Third Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China;  
2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 3. Zhengzhou Hospital of  
Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450007, China)

Corresponding author: WANG Fengyun. E-mail: wfyun15@163.com

**【Abstract】** Research on major sleep deprivation models has developed in recent years, both domestically and internationally, together with exploration of their applications in China's four major chronic diseases. The main sleep-deprivation models in rats and mice include the modified multiple platform water environment, mild electric shock, running wheel, coplanar waveguide paradigm, sleep deprivation instrument, gentle stimulation, and sleep

**【基金项目】** 河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医拔尖人才项目(豫卫中医函[2021]15号), 河南省中医药科学院院属研究所 2025 年首批“揭榜挂帅”项目(豫卫中医药科教[2025]2号)。

Funded by Henan Traditional Chinese Medicine Inheritance and Innovation Talent Project (Zhongjing Project) Traditional Chinese Medicine Top Talent Project (Yuwei Traditional Chinese Medicine Letter [2021] No. 15), the First Batch of “Revealing the List and Taking Command” Projects in 2025 by the Institute of Henan Academy of Traditional Chinese Medicine (Yuwei Traditional Chinese Medicine Science and Education [2025] No. 2).

**【作者简介】** 胡斌, 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 研究方向: 针灸治疗脊柱关节、脏腑疾病的基础与临床; 针灸改善睡眠的临床、基础与转化。Email: hnzyhb@163.com

**【通信作者】** 王凤云, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 针灸经典理论研究与技法应用; 针灸改善睡眠的临床、基础与转化。Email: wfyun15@163.com

fragmentation method. The sleep deprivation models for zebrafish mainly include the light exposure, mild stimulation, and ecological water flow method, while the main models for *Drosophila* include the mechanical stimulation, repetitive light stimulation, and gene editing method. The four major chronic diseases, cardiovascular and cerebrovascular diseases, cancer, chronic respiratory diseases, and diabetes, have an increasingly significant impact on human health. Understanding the application of sleep deprivation models in research related to these four major chronic diseases provides a theoretical reference for animal models in future studies of these conditions.

**[Keywords]** sleep deprivation; animal model; four major chronic diseases

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)是指因某些原因使睡眠时间被迫减少,睡眠质量下降。即表现为睡眠质量差和睡眠时长短,或二者兼有<sup>[1-2]</sup>。睡眠剥夺在世界范围内已达到流行病的程度,并对所有年龄段的人产生负面影响<sup>[3]</sup>。睡眠剥夺可以说是一种压力,对大脑和机体很多系统都有影响。长期睡眠剥夺会损害大脑的功能,并使人整个身体系统出现累积磨损<sup>[4]</sup>。

睡眠剥夺分类多样,研究者常根据不同研究目的,进行不同形式的睡眠剥夺模型选择。不同物种之间有不-一样的睡眠循环组织,每个快速眼动-非快速眼动睡眠时期的周期长度随着大脑大小的增加而增加<sup>[5]</sup>,并不是所有实验动物都适合做临床失眠的模拟模型。

本文将对大小鼠、斑马鱼、果蝇的主要睡眠剥夺模型方法和在四大慢性中的应用进行综述并思考。

## 1 睡眠剥夺动物模型

大小鼠和人类在昼夜节律和睡眠调节方面有着显著的相似性<sup>[6]</sup>,方便应用遗传学等方法对其进行多角度研究<sup>[7]</sup>,且容易饲养及管理,因而被广泛地应用于睡眠障碍模型的建立。斑马鱼和人类一样大多在晚上睡觉<sup>[7]</sup>,其睡眠状态由保守的睡眠回路调节,在遗传学上拥有易于控制的模式<sup>[8]</sup>,且自由游动的幼虫繁殖力高、体外发育快,因此被作为睡眠剥夺模型之一。果蝇因遗传适应性和睡眠与昼夜节律明确耦合<sup>[7]</sup>,且更易于遗传处理,拥有极小的中枢神经系统<sup>[9]</sup>,已成为研究睡眠的主要模型系统。

### 1.1 大小鼠睡眠剥夺模型

睡眠剥夺根据不同标准,分类不同:从速度上,分为急性睡眠剥夺(acute sleep deprivation,

ASD)和慢性睡眠剥夺(chronic sleep deprivation, CSD);从程度上,分为完全睡眠剥夺(total sleep deprivation, TSD)和选择睡眠剥夺(selective sleep deprivation, SSD);根据睡眠中脑电波的波形特点、眼球活动以及肌肉的张力等来划分,分为非快速眼动睡眠(non-rapid eye movement sleep, NREM)和快速眼动睡眠(rapid eye movement sleep, REM)<sup>[10]</sup>;从非快速眼动睡眠和快速眼动睡眠中,又可分出慢波睡眠剥夺和快波睡眠剥夺<sup>[10-11]</sup>。大小鼠睡眠剥夺模型将从完全睡眠剥夺和选择睡眠剥夺两方面展开论述。

#### 1.1.1 完全睡眠剥夺

(1)改良多平台水环境法(modified multiple platform method, MMPM):是近几年来国内外应用广泛的大小鼠睡眠剥夺方法,它是平台水环境法经过 50 多年研究的发展成果<sup>[12]</sup>。该方法是利用大小鼠对水畏惧的天性,将其置于至少高于水面 1 cm 的平台中,大小鼠可在平台上站立或进入非快速眼动睡眠,但当其进入快速眼动睡眠时全身肌张力降低,引起节律性的低头,甚则会掉落水中,从而造成异相睡眠剥夺<sup>[12-13]</sup>,也就是 REM 睡眠剥夺。

(2)轻度电击法:ARVIN 等<sup>[14]</sup>用成年雄性 Wistar 大鼠,将其安置在自制的特殊笼子里(尺寸为 40 cm × 30 cm × 15 cm),设置不锈钢导线,对动物的爪子进行轻度重复电击(电流 2 mA,频率 3 s/10 min,每天 18 h;从 6:00 ~ 24:00 连续 21 d)来诱导 TSD。

(3)活动轮法:CHENNAOUI 等<sup>[15]</sup>和 SAUVET 等<sup>[16]</sup>都应用成年大鼠,将其饲养在特制的活动轮中(直径 35.56 cm,内部轮宽 10.9 cm),让大鼠先习惯活动轮环境,每天进行 30 min 活动轮运动,持续 6 d。24 h TSD(9:00 ~ 次日 9:00)

是通过活动轮的旋转运动来实现,程序以每分钟 3 m 的速度“开”3 s,“关”12 s 的时间表进行编程。观察到动物的睡眠有 $(97.1 \pm 2.5)\%$ 的清醒, $(2.8 \pm 2.1)\%$ 的非快速眼动睡眠和 $(0.1 \pm 0.1)\%$ 的快速眼动睡眠,实现 TSD。

(4)水预防卷曲(curling prevention by water, CPW)范式法:CPW 范式对小鼠睡眠剥夺,是通过脑电图/肌电图分析其睡眠/清醒状态,记录小鼠不同时间的睡眠阶段变化。SANG 等<sup>[17]</sup>发表在 Cell 上的研究提供了一种“CPW”的范例,小鼠被安置在一个含有浅水层的笼子里(8 mm 深),水深刚好到其脚踝处。当老鼠表现出睡着的迹象时,身体会卷曲,当鼻子接触到水时,会被迅速唤醒。平均而言,暴露于 CPW 的小鼠每天保持清醒 1400 min,占总时间的 96%。CPW 范式可显著减少小鼠的 REM 和 NREM。

(5)睡眠剥夺仪法:NAYLOR 等<sup>[18]</sup>应用睡眠剥夺仪,并基于脑电图的反馈机制对小鼠施加主动睡眠剥夺刺激。发现在 24 h 睡眠剥夺期间,SD 小鼠的平均睡眠时间为 $(66.5 \pm 11.7)$  min,诱导睡眠剥夺。

吕晶等<sup>[19]</sup>应用剥夺杆式睡眠剥夺仪进行睡眠剥夺,设备中的剥夺杆可以周期性地围绕设备底部左右滑动,通过设置滑动时间、速度及间隔,重复循环滑动等关键参数实现睡眠剥夺。武亚楠等<sup>[20]</sup>应用跑步机睡眠剥夺仪,通过设定设备程序实现睡眠剥夺。

#### 1.1.2 选择睡眠剥夺

(1)轻柔刺激法:通过感官刺激实现睡眠剥夺。广泛应用于动物的选择睡眠剥夺实验中,实验者把新奇的东西放进有机玻璃笼子里,轻轻地摇动笼子。如果大小鼠想睡觉,就用软毛刷轻轻地抚摸它们,实现其不睡觉的目的<sup>[21-22]</sup>。

(2)睡眠片段化法:是一种特殊形式的睡眠剥夺,表现为整体睡眠过程被频繁中断。常因外在(如噪音)或内在(如呼吸暂停)等因素导致睡眠质量变差,频繁的短暂皮质觉醒或微觉醒,随后又回到睡眠状态,从而破坏了睡眠的正常结构。

VASCIABEO 等<sup>[23]</sup>将小鼠放置在时间控制的倾斜平台上,平台连接时间继电器,以 3 min 关闭/10 s 开启的模式激活从而达到睡眠片段化目的。结合脑电图和肌电图的观察记录,发现睡眠

片段化会抑制 REM 睡眠。

XUE 等<sup>[24]</sup>使小鼠模型笼固定在轨道转子上,在光照期 12 h 内,小鼠接受以 110 r/min 的速度振动的刺激持续 1 个月,并以 10 s 开、110 s 关的重复周期进行睡眠片段化造模。

### 1.2 斑马鱼睡眠剥夺模型

#### 1.2.1 光照法

通过持续光照的方法建立斑马鱼睡眠剥夺模型。选取一定年龄的斑马鱼,将它们置于一定光照强度的培养箱内,进行相应时长的睡眠剥夺,以阻止斑马鱼的正常睡眠。LEE 等<sup>[25]</sup>选用 6 个月大的成年斑马鱼,将斑马鱼饲养在 50 cm 的黑色亚克力方形盒子中,在 $(28.0 \pm 1.0)^\circ\text{C}$ 下保持 14 h 光照/10 h 黑暗循环。实验进行了 24 h 的睡眠剥夺,即箱内 LED 灯设置为 SD 鱼 24:0 明暗循环。

#### 1.2.2 温和刺激法

SUPPERMPOOL 等<sup>[26]</sup>发表在 Nature 上的研究开发了一种温和处理睡眠剥夺方案,即在夜间开始时,研究者用画笔手动保持斑马鱼幼虫清醒以达到睡眠剥夺的目的。

#### 1.2.3 生态水流法

AHO 等<sup>[27]</sup>把斑马鱼幼虫置于常规的 14 h:10 h 明暗循环和 28.5  $^\circ\text{C}$  温度环境下,同时应用定制的装置引入持续可控的水流(30 mL/min 的流量在流动),通过腔室进行休息限制。水流使幼虫逆水游动(朝向水流),从而减少了休息/睡眠量。

电击法、物理震动法相对严厉,甚至会伤害动物<sup>[6]</sup>,故不再详细介绍。

### 1.3 果蝇睡眠剥夺模型

#### 1.3.1 机械刺激法

LE 等<sup>[28]</sup>使用一种自动睡眠剥夺装置对果蝇进行睡眠剥夺,该装置可设置时间,如每 5 min “打开”30 s。通过从 $-60^\circ \sim +60^\circ$ 的不对称倾斜,使得睡眠中的苍蝇在向下移动的过程中每 30 s 被移动 3 次。且能实现在睡眠剥夺中不引起果蝇的非特异性激活应激反应。

#### 1.3.2 重复光刺激法

通过重复光刺激建立果蝇睡眠剥夺<sup>[29]</sup>,实验在 7:00 ~ 19:00 之间进行照明。7:00 熄灯后,从 8:00 开始每个时间点亮灯 10 min,其余时间熄

灯。照明时间点分别为:20:00 ~ 20:10、21:00 ~ 21:10、22:00 ~ 22:10……这项工作将持续到第 2 天 7:00。观察到果蝇白天的睡眠时间明显增多,则睡眠剥夺模型造模成功。

1.3.3 基因编辑法

利用遗传学方法,通过大规模的遗传筛选,识别影响睡眠行为的突变体,通过减少特定基因

的表达,从而剥夺睡眠。如尼古丁乙酰胆碱受体亚基基因(*redeye*)、钾通道调节因子(*hyperkinetic*)或细胞周期蛋白 a 或其调节因子的 RNAi 突变会使睡眠减少约一半<sup>[7]</sup>。

综合以上论述,现将上文常用睡眠剥夺动物模型进行整理,并按照实验动物分类,便于直观呈现造模方法(见表 1)。

表 1 睡眠剥夺动物模型  
Table 1 Sleep deprivation animal models

| 睡眠剥夺模型<br>Sleep deprivation model | 剥夺类型<br>Deprivation type              | 剥夺方法<br>Deprivation method                     | 核心思想<br>Central argument                           |
|-----------------------------------|---------------------------------------|--|--|
| 大小鼠<br>Mice and rats              | 完全睡眠剥夺<br>Total sleep deprivation     | 改良多平台水环境法<br>Modified multiple platform method | 畏水天性<br>Innate fear of water                       |
|                                   |                                       | 轻度电击法<br>Mild electric shock method            | 电击剥夺<br>Shock-induced deprivation                  |
|                                   |                                       | 活动轮法<br>Running wheel method                   | 运动剥夺<br>Exercise deprivation                       |
|                                   |                                       | CPW 范式法<br>CPW paradigm method                 | 水预防卷曲法<br>Curling prevention by water              |
|                                   |                                       | 睡眠剥夺仪法<br>Sleep deprivation instrument method  | 脑电图反馈机制<br>Electroencephalogram feedback mechanism |
|                                   | 选择睡眠剥夺<br>Selective sleep deprivation | 轻柔刺激法<br>Gentle stimulation method             | 感官刺激<br>Sensory stimulation                        |
|                                   |                                       | 睡眠片段化法<br>Sleep fragmentation                  | 频繁睡眠中断<br>Recurrent sleep fragmentation            |
|                                   |                                       | 光照法<br>Light exposure method                   | 光照剥夺<br>Light deprivation                          |
|                                   |                                       | 温和刺激法<br>Mild stimulation method               | 手动剥夺<br>Manual deprivation                         |
|                                   |                                       | 生态水流法<br>Ecological water flow method          | 自然剥夺<br>Natural deprivation                        |
| 斑马鱼<br>Zebrafish                  | -                                     | 机械刺激法<br>Mechanical stimulation method         | 体位刺激<br>Postural stimulation                       |
| 果蝇<br>Drosophila                  | -                                     | 重复光刺激法<br>Repetitive light stimulation method  | 光照剥夺<br>Light deprivation                          |
|                                   |                                       | 基因编辑法<br>Gene editing method                   | 选择性基因表达<br>Selective gene expression               |

2 睡眠剥夺模型在四大慢病中的应用

随着经济、医学等快速发展,人类疾病谱也在改变。慢性非传染性疾病(noncommunicable chronic disease, NCD)如心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病四大慢病逐渐成为全球范围内危害人类健康的主要疾病<sup>[30]</sup>。慢性睡眠

剥夺与心血管疾病、免疫功能差、代谢性疾病高风险、体内激素状态异常有很强相关性<sup>[31]</sup>。睡眠剥夺已被证实能导致免疫受损、增加癌症发病率和病死率<sup>[32]</sup>,增加心脑血管疾病与糖尿病病发的几率<sup>[33]</sup>。关注睡眠剥夺模型在四大慢病中的应用可为四大慢病的研究提供充实的理论基础。

2.1 睡眠剥夺模型在心脑血管疾病中的应用

2.1.1 睡眠剥夺加重动脉粥样硬化

LI 等<sup>[34]</sup>应用剥夺杆式睡眠剥夺仪对小鼠进



行 12 周的睡眠剥夺后,发现其动脉粥样硬化病变面积显著增大。从睡眠剥夺小鼠来源的外泌体 (sleep deprivation-derived exosomes, SD-exo) 和对照小鼠来源的外泌体 (control mouse-derived exosomes, SC-exo) 血浆中分离外泌体,将 SD-exo 外泌体注射到正常小鼠体内 8 周(每周 1 次),结果显示 SD-exo 增加了主动脉粥样硬化斑块的数量和大小。同时,SD-exo 处理后小鼠血浆总胆固醇和非高密度脂蛋白胆固醇水平也有所增加。

### 2.1.2 睡眠剥夺引发心律失常

心律失常与心肌组织中  $KV_{4.3}$  钾通道基因表达的下调有关。张亚晶等<sup>[35]</sup>应用改良多平台睡眠剥夺法对大鼠进行睡眠剥夺,发现睡眠剥夺后大鼠的心肌细胞  $KV_{4.3}$  钾通道基因发生变化,其 mRNA 和蛋白表达量均降低,且和睡眠剥夺的时长成正比。心律失常程度伴随睡眠剥夺时长增加呈加重状态。

### 2.1.3 睡眠剥夺损害中风后的功能恢复和神经可塑性

中风后功能恢复异常与轴突发芽受阻、细胞增殖受抑相关。ZUNZUNEGUI 等<sup>[36]</sup>应用轻柔刺激法对缺血后的大鼠进行睡眠剥夺,通过单粒丸抓取测试(single pellet reaching test, SPR)评估大鼠前肢运动技能恢复情况,缺血后的睡眠剥夺大鼠(sleep disturbance, Sdis)与未受睡眠剥夺的缺血大鼠相比,明显功能恢复差,其在 4 周内(至第 28 天)SPR 成功率基本无变化;采用生物素化葡聚糖胺顺行追踪评估轴突发芽及检测突触素 mRNA 表达,Sdis 对缺血刺激的轴突发芽和突触发生有不利影响;通过溴脱氧尿苷标记评估细胞增殖,Sdis 抑制了中风诱导的细胞增殖,进而影响神经发生和血管生成。睡眠剥夺损害中风后的功能恢复和神经可塑性的可能机制是睡眠剥夺导致轴突发芽受阻、细胞增殖受抑。

### 2.1.4 睡眠剥夺导致认知功能下降

脆性 X 智力低下蛋白 (fragile X mental retardation protein, FMRP) 通过调控 mRNA 翻译、突触蛋白稳态、表观遗传修饰及神经干细胞稳态,维持成年大脑的学习记忆功能。KWON 等<sup>[37]</sup>通过“花盆技术”对雄性大鼠进行 96 h 的睡眠剥夺。睡眠剥夺组大鼠在 Morris 水迷宫任务中表现出明显的空间记忆障碍,睡眠剥夺组大鼠大脑中

氧化应激标志物 4-羟基壬烯醛和 8-氧代-20-脱氧鸟苷显著增加,提示大脑氧化应激水平升高;同时,胶质纤维酸性蛋白和离子钙结合衔接分子 1 免疫染色显示,海马和皮质区域的星形胶质细胞和小胶质细胞被广泛激活。大鼠海马齿状回和皮质中的 FMRP 蛋白表达降低。可能机制是睡眠剥夺诱导氧化应激,引起胶质细胞激活,FMRP 表达含量降低,从而干预神经元的正常功能和突触可塑性,最终引发认知功能受损。

### 2.1.5 睡眠剥夺引发焦虑抑郁

核因子  $\kappa B$  (nuclear factor- $\kappa B$ , NF- $\kappa B$ )/NOD 样受体家族 pyrin 结构域包含蛋白 3 (NOD-like receptor family, pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 信号通路在焦虑抑郁发病机制中扮演关键角色,其通过引发神经炎症参与调控抑郁和焦虑行为。潘芸等<sup>[38]</sup>通过多平台水环境改良法进行小鼠睡眠剥夺,观察其焦虑抑郁样行为。发现 SD 组小鼠在旷场实验中进入中心区域的次数和时间显著减少,表明其焦虑样行为增加;在高架十字迷宫实验中进入开放臂的时间显著减少,进一步证实了小鼠焦虑样行为的存在。海马组织的苏木素-伊红 (HE) 染色结果显示,SD 组小鼠海马组织出现细胞排列散乱、细胞间距增宽等病理学改变。RT-PCR 检测显示,SD 组小鼠海马组织中 NF- $\kappa B$ /NLRP3 的 mRNA 表达水平显著升高。急性睡眠剥夺可以导致小鼠出现焦虑抑郁样行为,其机制可能与 NF- $\kappa B$ /NLRP3 信号通路的激活有关。

## 2.2 睡眠剥夺模型在癌症中的应用

### 2.2.1 睡眠剥夺促进结肠肿瘤增殖和迁移

BAO 等<sup>[39]</sup>对小鼠进行 7 d 的睡眠剥夺。研究发现睡眠剥夺组小鼠皮下结肠肿瘤体积和重量增加,肺转移结节数量增多且浸润增加。血清中神经递质水平  $\gamma$ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA) 显著升高,同时大脑中谷氨酸脱羧酶 1 和 GABA 囊泡转运体表达升高,GABA 转运体 1 表达降低,表明睡眠剥夺促进 GABA 合成和运输,使其进入外周血,进而促进结肠肿瘤增殖和迁移。

### 2.2.2 睡眠剥夺扰乱免疫监视,促进肝细胞癌 (hepatocellular carcinoma, HC) 发展

HC 发展依赖“突变细胞逃避免疫监视”——

若免疫监视功能减弱,突变肝细胞可不受控制地增殖,最终形成肿瘤。HUANG 等<sup>[40]</sup>将小鼠置于睡眠剥夺仪器中建立了急慢性两种睡眠剥夺模型。把肿瘤细胞植入慢性睡眠剥夺小鼠体内。通过多色流式细胞术分析表明,ASD 和 CSD 均诱导小鼠 CD3<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞、NK 细胞增加,CD8<sup>+</sup> 细胞毒性 T 细胞减少,ASD 和 CSD 通过改变免疫细胞的比例,扰乱小鼠的免疫监视。抗肿瘤的免疫功能下降,免疫抑制增强,促进 HC 生长、增殖和侵袭。

### 2.3 睡眠剥夺模型在慢性呼吸系统疾病中的应用

#### 2.3.1 睡眠剥夺改变交感神经功能导致哮喘反应

IRIE 等<sup>[41]</sup>对有哮喘样呼吸发作的大鼠进行 REM 睡眠剥夺。评估即刻哮喘反应(immediate asthmatic reaction, IAR),睡眠剥夺组大鼠在 IAR 期间血浆肾上腺素水平显著高于对照组,去甲肾上腺素水平无明显差异,这表明睡眠剥夺导致交感-肾上腺素系统活性选择性升高,可能为代偿性反应。睡眠剥夺后,交感神经活性抑制被解除,导致肾上腺素分泌增加;持续高肾上腺素水平使气道平滑肌  $\beta_2$  受体脱敏,削弱其舒张气道的作用。

人类哮喘发作时,与睡眠剥夺大鼠的相反表现(代偿性升高)形成对比,提示长期睡眠剥夺可能最终耗竭交感代偿,加剧气道痉挛。形成睡眠剥夺-神经内分泌失调-哮喘加重的恶性循环。

#### 2.3.2 睡眠剥夺加重气道炎症

NUNES 等<sup>[42]</sup>通过改良多平台法对小鼠进行 72 h 睡眠剥夺。睡眠剥夺加重了过敏性小鼠的气道炎症,增加了白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)等炎症因子水平,增强了 Th17 反应。IL-17 是一种强效促炎因子,对气道的破坏体现在 3 个层面:(1)通过大量招募中性粒细胞、嗜酸性粒细胞浸润气道,形成“炎症瀑布”;(2)直接损伤气道结构;(3)协同其他炎症因子,放大气道高反应性。这也是睡眠剥夺加重气道炎症的核心分子机制。

### 2.4 睡眠剥夺模型在糖尿病中的应用

#### 2.4.1 睡眠片段化延迟糖尿病伤口愈合

肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ,

TNF- $\alpha$ )抑制成纤维细胞、角质形成细胞和内皮细胞的增殖与迁移,减少肉芽组织形成和血管新生,阻碍组织修复。MCLAIN 等<sup>[43]</sup>采用睡眠片段化对小鼠进行睡眠剥夺。通过观察,睡眠片段化显著延迟了 2 型糖尿病小鼠的伤口愈合,使睡眠片段化小鼠伤口中 TNF- $\alpha$  mRNA 表达显著增加,睡眠片段化小鼠的体质量明显高于对照组小鼠的体质量。可能机制为睡眠片段化改变炎症相关基因表达(如增加 TNF- $\alpha$  表达)影响伤口愈合。

#### 2.4.2 睡眠剥夺引起糖脂代谢紊乱

刘利萍等<sup>[44]</sup>采用多平台水环境法对小鼠进行睡眠剥夺,发现睡眠剥夺导致糖代谢异常。前 2 周造模组小鼠空腹血糖逐步升高,且在葡萄糖耐受试验中的不同时间点血糖均显著增高,且随时间推移下降缓慢。

睡眠剥夺引起的糖脂代谢紊乱主要表现为血清总胆汁酸、血糖、丙氨酸转氨酶等的升高。胆汁酸与代谢平衡关系密切,激活胆汁酸受体 FXR 或 TGR5 可以改善包括糖代谢在内的各种代谢失衡<sup>[45]</sup>。国内研究通过睡眠剥夺仪对小鼠进行睡眠剥夺,发现中药通过调节胆汁酸代谢和肠道菌群,可稳定紊乱的糖脂代谢<sup>[46]</sup>。

## 3 小结与展望

本文综述了睡眠剥夺常用模型及睡眠剥夺模型在心脑血管疾病、癌症、慢性呼吸系统疾病、糖尿病等慢性疾病研究中的应用,揭示了睡眠剥夺对健康的多维度危害。

研究人员发现改良多平台水环境法在能否实现完全睡眠剥夺上存在争议,连续睡眠剥夺不等同于完全睡眠剥夺,改良的多平台方法只剥夺了大小鼠的 REM,那实验动物达到完全睡眠剥夺的标准是什么呢?经过查找文献,有学者提出选择睡眠剥夺分为非快速眼球运动睡眠剥夺和快速眼球运动睡眠剥夺<sup>[47]</sup>,多个周期构成一个完整的睡眠过程,每个周期又包括 REM 和 NREM,因此研究人员认为可能需要剥夺睡眠的一个完整周期。

在造模方面,有研究通过基因工程技术<sup>[48]</sup>,使动物大脑中与睡眠相关的特定神经元表达荧光蛋白或其他标记物,从不同的睡眠时相观测神经元的活动水平。今后的研究可继续探讨其它

识别 NREM 和 REM 睡眠时相的先进技术方法,更好地进行不同时相的睡眠剥夺造模,为基础研究提供优秀范式。

在慢性疾病研究方面,未来的研究应进一步深化对睡眠剥夺机制的探索,尤其是在其与慢性疾病相互作用的分子机制方面。同时,开发有效的干预措施以改善睡眠质量和缓解睡眠剥夺的负面影响,将是未来研究的重要方向。

#### 参 考 文 献(References)

- [1] 于腾腾,王帑. 组织成员睡眠剥夺的工作行为损耗研究[J]. 领导科学, 2019, 16: 90-93.  
YU T T, WANG T. Study on work behavior loss of sleep deprivation in organization members [J]. Leadersh Sci, 2019, 16: 90-93.
- [2] 金芸,张玉侠,顾莺,等. 医疗护理操作行为致危重患者睡眠剥夺的研究进展[J]. 护理学杂志, 2013, 28(14): 93-95.  
JIN Y, ZHANG Y X, GU Y, et al. Patient care activities-induced sleep deprivation in critically ill patients [J]. J Nurs Sci, 2013, 28(14): 93-95.
- [3] MISRANI A, TABASSUM S, ZHANG Z Y, et al. Urolithin a prevents sleep-deprivation-induced neuroinflammation and mitochondrial dysfunction in young and aged mice [J]. Mol Neurobiol, 2024, 61(3): 1448-1466.
- [4] MCEWEN B S. Sleep deprivation as a neurobiologic and physiologic stressor: allostasis and allostatic load [J]. Metabolism, 2006, 55(10): S20-S23.
- [5] DATTA S, MACLEAN R R. Neurobiological mechanisms for the regulation of mammalian sleep-wake behavior: reinterpretation of historical evidence and inclusion of contemporary cellular and molecular evidence [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2007, 31(5): 775-824.
- [6] DENG Q, LI Y, SUN Z, et al. Sleep disturbance in rodent models and its sex-specific implications [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2024, 164: 105810.
- [7] BRINGMANN H. Genetic sleep deprivation: using sleep mutants to study sleep functions [J]. EMBO Rep, 2019, 20(3): e46807.
- [8] BARLOW I L, RIHEL J. Zebrafish sleep: from geneZZZ to neuronZZZ [J]. Curr Opin Neurobiol, 2017, 44: 65-71.
- [9] LIU C, MENG Z, WIGGIN T D, et al. A serotonin-modulated circuit controls sleep architecture to regulate cognitive function independent of total sleep in *Drosophila* [J]. Curr Biol, 2019, 29(21): 3635-3646.
- [10] MIGNOT E. Why we sleep: the temporal organization of recovery [J]. PLoS Biol, 2008, 6(4): e106.
- [11] BENINGTON J H, HELLER H C. Does the function of REM sleep concern non-REM sleep or waking? [J]. Prog Neurobiol, 1994, 44(5): 433-449.
- [12] 王若冲,戴宁,李儒婷,等. 平台水环境法构建人类疾病动物模型的应用与思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 205-213.  
WANG R C, DAI N, LI R T, et al. Application and thinking of platform method in construction of animal model of human disease [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2022, 28(22): 205-213.
- [13] MACHADO R B, HIPÓLIDE D C, BENEDITO-SILVA A A, et al. Sleep deprivation induced by the modified multiple platform technique: quantification of sleep loss and recovery [J]. Brain Res, 2004, 1004(1/2): 45-51.
- [14] ARVIN P, GHAFOURI S, BAVARSAD K, et al. Therapeutic effects of growth hormone in a rat model of total sleep deprivation: evaluating behavioral, hormonal, biochemical and electrophysiological parameters [J]. Behav Brain Res, 2023, 438: 114190.
- [15] CHENNAOUI M, GOMEZ-MERINO D, DROGOU C, et al. Effects of exercise on brain and peripheral inflammatory biomarkers induced by total sleep deprivation in rats [J]. J Inflamm, 2015, 12: 56.
- [16] SAUVET F, FLORENCE G, VAN BEERS P, et al. Total sleep deprivation alters endothelial function in rats: a nonsympathetic mechanism [J]. Sleep, 2014, 37(3): 465-473.
- [17] SANG D, LIN K, YANG Y, et al. Prolonged sleep deprivation induces a cytokine-storm-like syndrome in mammals [J]. Cell, 2023, 186(25): 5500-5516.
- [18] NAYLOR E, GABBERT S, HARMON H, et al. Automated sleep deprivation: simulated gentle handling using a yoked control [J]. Sleep, 2010, 33: 108.
- [19] 吕晶,王琮民,刘鑫,等. 海马齿状回内 beta 肾上腺素能受体对睡眠剥夺大鼠空间学习记忆的作用及其机制[J]. 中国应用生理学杂志, 2022, 38(3): 237-240, 246.  
LYU J, WANG C M, LIU X, et al. Effects of beta adrenergic receptor in hippocampal dentate gyrus on spatial learning and memory in sleep-deprived rats and its mechanisms [J]. Chin J Appl Physiol, 2022, 38(3): 237-240, 246.
- [20] 武亚楠,马青,王艳艳,等. 五味子木脂素对跑步机睡眠剥夺大鼠警觉性的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2024, 46(4): 471-481.  
WU Y N, MA Q, WANG Y Y, et al. Effects of schisandrae chinensis fructus lignans on alertness of rats with sleep deprived by treadmill exercise [J]. Acta Acad Med Sin, 2024, 46(4): 471-481.
- [21] KORIN B, AVRAHAM S, AZULAY-DEBBY H, et al.



- Short-term sleep deprivation in mice induces B cell migration to the brain compartment [J]. *Sleep*, 2020, 43(2): zsz222.
- [22] XIE M, LI C, HE C, et al. Short-term sleep deprivation disrupts the molecular composition of ionotropic glutamate receptors in entorhinal cortex and impairs the rat spatial reference memory [J]. *Behav Brain Res*, 2016, 300: 70–76.
- [23] VASCIABEO V, IADAROLA A, CASILE A, et al. Sleep fragmentation affects glymphatic system through the different expression of AQP4 in wild type and 5 × FAD mouse models [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1): 16.
- [24] XUE Y, TANG J, ZHANG M, et al. Durative sleep fragmentation with or without hypertension suppress rapid eye movement sleep and generate cerebrovascular dysfunction [J]. *Neurobiol Dis*, 2023, 184: 106222.
- [25] LEE Y, PARK J, KIM S M, et al. Sleep deprivation impairs learning and memory by decreasing protein O-GlcNAcylation in the brain of adult zebrafish [J]. *FASEB J*, 2020, 34(1): 853–864.
- [26] SUPPERMPOOL A, LYONS D G, BROOM E, et al. Sleep pressure modulates single-neuron synapse number in zebrafish [J]. *Nature*, 2024, 629(8012): 639–645.
- [27] AHO V, VAINIKKA M, PUTTONEN H A J, et al. Homeostatic response to sleep/rest deprivation by constant water flow in larval zebrafish in both dark and light conditions [J]. *J Sleep Res*, 2017, 26(3): 394–400.
- [28] LE GLOU E, SEUGNET L, SHAW P J, et al. Circadian modulation of consolidated memory retrieval following sleep deprivation in *Drosophila* [J]. *Sleep*, 2012, 35(10): 1377–1384B.
- [29] ZHANG Z Q, DEGE J, GENG D, et al. Pharmacodynamic study on insomnia-curing effects of Shuangxia Decoction in *Drosophila melanogaster* [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(9): 653–660.
- [30] 苏鑫, 范雯怡, 徐昕晔, 等. 中国居民癌症等四大慢病危险因素及归因疾病负担分析 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2024, 16(4): 442–447.
- SU X, FAN W Y, XU X Y, et al. Analysis of risk factors and attributable disease burden of four major chronic diseases including cancer in the Chinese population [J]. *Chin J Oncol Prev Treat*, 2024, 16(4): 442–447.
- [31] LI B, HSIEH Y R, LAI W D, et al. Melatonin ameliorates neuropsychiatric behaviors, gut microbiome, and microbiota-derived metabolites in rats with chronic sleep deprivation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16820.
- [32] 杨丹, 石岩, 王艺璇, 等. 睡眠剥夺引起机体损伤的分子机制及中药防治研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(21): 5707–5718.
- YANG D, SHI Y, WANG Y X, et al. Molecular mechanism of sleep deprivation-induced body injury and traditional Chinese medicine prevention and treatment: a review [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2023, 48(21): 5707–5718.
- [33] 张如意, 游秋云, 张舜波, 等. 睡眠及睡眠剥夺与人体免疫系统的相关性探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(10): 4169–4171.
- ZHANG R Y, YOU Q Y, ZHANG S B, et al. Relevance between sleep, sleep deprivation and human immune system [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*, 2016, 31(10): 4169–4171.
- [34] LI X, CAO Y, XU X, et al. Sleep deprivation promotes endothelial inflammation and atherogenesis by reducing exosomal miR-182-5p [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2023, 43(6): 995–1014.
- [35] 张亚晶, 卢才义, 张玉宵, 等. 睡眠剥夺致大鼠心律失常的 KV<sub>4.3</sub> 钾离子通道机制研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2011, 36(3): 289–292.
- ZHANG Y J, LU C Y, ZHANG Y X, et al. The mechanism of KV<sub>4.3</sub> voltage-gated potassium channel in arrhythmia induced by sleep deprivation in rat [J]. *Med J Chin People's Liberation Army*, 2011, 36(3): 289–292.
- [36] ZUNZUNEGUI C, GAO B, CAM E, et al. Sleep disturbance impairs stroke recovery in the rat [J]. *Sleep*, 2011, 34(9): 1261–1269.
- [37] KWON K J, LEE E J, KIM M K, et al. The potential role of melatonin on sleep deprivation-induced cognitive impairments: implication of FMRP on cognitive function [J]. *Neuroscience*, 2015, 301: 403–414.
- [38] 潘芸, 王洁, 张文平, 等. NF-κB/NLRP3 信号通路在急性睡眠剥夺致小鼠焦虑抑郁样行为中的调控作用 [J]. *现代预防医学*, 2024, 51(10): 1852–1859, 1871.
- PAN Y, WANG J, ZHANG W P, et al. Effects of NF-κB/NLRP3 signaling pathway in acute sleep deprivation-induced anxiety-and depression-like behaviors of mice [J]. *Mod Prev Med*, 2024, 51(10): 1852–1859, 1871.
- [39] BAO H, PENG Z, CHENG X, et al. GABA induced by sleep deprivation promotes the proliferation and migration of colon tumors through miR-223-3p endogenous pathway and exosome pathway [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1): 344.
- [40] HUANG J, SONG P, HANG K, et al. Sleep deprivation disturbs immune surveillance and promotes the progression of hepatocellular carcinoma [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 727959.
- [41] IRIE M, NAGATA S, ENDO Y, et al. Effect of rapid eye movement sleep deprivation on allergen-induced airway responses in a rat model of asthma [J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2003, 130(4): 300–306.



- [42] NUNES J O F, DE SOUZA APOSTOLICO J, ANDRADE D A G, et al. Sleep deprivation predisposes allergic mice to neutrophilic lung inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(3): 1018–1027.
- [43] MCLAIN J M, ALAMI W H, GLOVAK Z T, et al. Sleep fragmentation delays wound healing in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Sleep*, 2018, 41(11): zsy156.
- [44] 刘利萍, 沈洪昇, 陈冠, 等. 逍遥散干预交感神经系统 TH/ADRA2A 轴改善慢性睡眠剥夺小鼠的异常糖代谢 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(19): 2628–2634.
- LIU L P, SHEN H S, CHEN G, et al. Xiaoyaosan intervenes in TH/ADRA2A axis of sympathetic nervous system to improve abnormal glucose metabolism in chronic sleep deprived mice [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40(19): 2628–2634.
- [45] JADHAV K, XU Y, XU Y, et al. Reversal of metabolic disorders by pharmacological activation of bile acid receptors TGR5 and FXR [J]. *Mol Metab*, 2018, 9: 131–140.
- [46] 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): 5382–5392.
- ZHENG W, WANG X, HAN H C, et al. Study on bile acid metabolism of sleep-deprived mice regulated by Jiaotai Pills based on LC-MS [J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2021, 46(20): 5382–5392.
- [47] 苗素云, 倪丽艳, 王利, 等. 睡眠剥夺和海马依赖性记忆 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2017, 43(4): 253–256.
- MIAO S Y, NI L Y, WANG L, et al. Sleep deprivation and hippocampus-dependent memory [J]. *Chin J Nerv Ment Dis*, 2017, 43(4): 253–256.
- [48] GUO F, YU J, JUNG H J, et al. Circadian neuron feedback controls the *Drosophila* sleep-activity-activity profile [J]. *Nature*, 2016, 536(7616): 292–297.

[收稿日期] 2025-03-31

## 《中国实验动物学报》稿约

国内刊号 CN 11-2986/Q 国际刊号 ISSN 1005-4847 邮局代号 2-748

### 一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊),以理论与实践、普及与提高相结合为宗旨,征稿的范围是与实验动物与动物实验相关的生命科学各分支学科,栏目设置包括研究报告、研究快报和进展与综述。要求来稿材料翔实、数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国科学引文数据库来源期刊、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》(北大核心)等数据库收录。

### 二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章字数在 6000 字之内。

投稿网址: <http://zgxydw.cnjournals.com/>

期待您的来稿!