

## 从营卫探讨线粒体功能与失眠的相关性<sup>\*</sup>

鲁丽华, 李小黎, 张乃文, 李梦媛, 刁华琼

北京中医药大学第三附属医院, 北京 100029

**摘要:** 营卫与人体生理功能、病理变化关系密切, 既包含阴阳属性, 又体现人体气血的功能特点。日间卫气行于脉外, 以促进觉醒之兴奋、温煦、防御的作用; 夜间营气行于脉内, 以促进睡眠之镇静、滋养、恢复的作用。线粒体是人体最主要的功能场所, 是细胞能量代谢的中心结构, 为机体各项活动宜时宜量地提供着动能。众多研究表明, 线粒体功能障碍和失眠的发生发展关系密切。在治疗失眠时, 顺应营卫运行周期的节律, 因势利导, 调节营卫气血和线粒体功能, 可能为以失眠为基础症状的神经退行性疾病的治疗提供新靶点。

**关键词:** 失眠; 线粒体; 营气; 卫气

**DOI:** 10. 16368/j. issn. 1674 - 8999. 2022. 10. 363

**中图分类号:** R256. 23    **文献标志码:** A    **文章编号:** 1674 - 8999(2022) 10 - 2040 - 05

### Correlation Between Mitochondrial Function and Insomnia from Perspective of Ying Qi and Wei Qi

LU Lihua, LI Xiaoli, ZHANG Naiwen, LI Mengyuan, DIAO Huaqiong

The Third Affiliated Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing China 100029

**Abstract:** Ying Qi and Wei Qi is closely related to the physiological functions and pathological changes of the human body. It not only contains the attributes of Yin and Yang but also reflects the functional characteristics of human Qi and Blood. During the day, the Wei Qi travels outside of the meridian channels to promote excitement, warmth, and defense of a waking man. At night, Ying Qi travels in the channels to promote the calming, nourishing, and restorative effects of sleepness. Mitochondria are the most important functional sites of the human body and the central structure of cellular energy metabolism, providing kinetic energy for various activities of the body at the right time and in the right amount. Numerous studies have suggested that mitochondrial dysfunction is closely related to the occurrence and development of insomnia. Therefore, in treatment of insomnia, based on the rhythm of the Ying Qi and Wei Qi operation cycle, by making the best use of the situation, Ying Qi and Wei Qi, Blood, and mitochondrial function can be well regulated, which may provide new target for treatment of neurodegenerative diseases based on insomnia.

**Key words:** insomnia; mitochondria; Ying Qi; Wei Qi

失眠是昼夜节律紊乱导致的一种神经系统性疾病, 以入睡困难、维持障碍、易醒、睡眠时长减短为主要表现, 同时还伴有不同程度的日间功能障碍<sup>[1]</sup>, 具有病程长、复发率高、损伤社会功能等特点<sup>[2]</sup>。该病发病率逐年提高<sup>[1]</sup>, 其显著危险因素是年龄, 随着年龄增长, 患病率亦逐渐增长<sup>[3]</sup>。在光照影响下, 下丘脑视交叉上核(SCN)调控着机体活动的

“昼夜节律”, 如睡眠、体温、激素代谢等。SCN相当于人体的一个主时钟, 其功能失常会导致睡眠-觉醒节律破坏, 从而引发失眠<sup>[4-5]</sup>。睡眠-觉醒节律的打乱会影响人体机能, 随着年龄发展, 还会导致一些特定的精神类疾病, 以及帕金森病、阿尔兹海默病等神经退行性疾病的发生<sup>[6]</sup>。

线粒体是人体最主要的功能场所, 是细胞能量代谢的中心结构, 为机体各项活动宜时宜量的提供着动能。线粒体功能障碍会导致细胞的损伤甚至凋亡, 从而诱发一些病症的产生。相关实验证明, 线粒

<sup>\*</sup> 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673930); 北京中医药大学重点攻关项目(2020-JYB-ZDGG-144-1)

体与失眠的发生存在密切的联系。而线粒体结构、功能的表达都有着严格的昼夜变化规律,这恰与《黄帝内经》营卫理论所包含的昼夜节律相契合,与睡眠-觉醒节律相统一。故本文通过分析三者内在的节律关联,提出调节营卫可改善线粒体功能障碍,从而达到治疗失眠的目的,以期为失眠的治疗提供新的思路。

## 1 营卫与失眠

### 1.1 营卫调节生命活动的昼夜节律

营卫是一一对与人体生理功能、病理变化等联系密切的医学概念,既包含着阴阳属性,又体现着气血的功能特点<sup>[7]</sup>。营卫来源于中土脾胃,遍布五脏六腑,以性而分,正如《灵枢·营卫生会》云“人受气于谷,谷入于胃,以传于肺,五脏六腑,皆以受气,其清者为营,浊者为卫。”

营卫在整个生命过程中有着重要作用。营卫参与生命的形成,《灵枢·天年》曰“血气已和,营卫已通,五脏已成,神气舍心,魂魄毕具,乃成为人。”营卫参与人体五脏六腑、经脉等综合作用下的生理机能:卫气“循皮肤之中,分肉之间,熏于肓膜,散于胸腹”(《素问·痹论》),以“温分肉,充皮肤,肥腠理,司关合”(《灵枢·本脏》);营气“循脉上下贯五脏,络六腑”(《素问·痹论》)而“泌其津液,注之于脉,化以为血,以荣四末,内注五脏六腑”(《灵枢·邪客》)。一日之内,昼夜晨昏,人与外界相互作用的生理反应,均可由营卫(阴阳)的消长变化来概述,如《素问·生气通天论》中所言“阳气者,一日而主外,平旦人气生,日中而阳气隆,日西而阳气已虚,气门乃闭。是故暮而收拒,无扰筋骨,无见雾露,反此三时,形乃困薄”。在此前提下,营卫运行、分布一旦失常,气血脏腑经脉易受其干扰而发病。故营卫正常循行分布,在人体各项机能的正常运作中起着关键作用。

营卫的运行分布有着特定的规律。在“天人合一”的背景下,对应昼夜变换,“营卫”之于人体的循行、出入(盛衰)表现出显著的昼夜节律。《灵枢·营卫生会》言“卫气行于阴二十五度,行于阳二十五度,分为昼夜”,此为互文,营卫两者按相反规律交替运行。白昼营在内卫在外,自平旦(3—5时)阳气逐渐旺盛,至日中(11:00—13:00)达最高点,后逐渐衰弱;夜晚反之,营在外,至夜半子时(23:00—1:00),阴气已极,阳气将生<sup>[8]</sup>。这种节律所带来的生理表现,与视交叉上核的开关作用相

似,影响着人体多项活动的昼夜差异。张莽<sup>[9]</sup>认为,卫气(阳)的昼强夜弱,及营气(阴)的昼弱夜强,与人体多种系统所体现出的昼夜节律相吻合,如体温调节、血压调节以及防御免疫系统等表现出典型的夜强昼弱,而交感神经-胰高血糖素系统、交感神经-血管紧张素-醛固酮系统等则为典型的昼强夜弱。临床上亦得到验证:通过调节营卫运行节律,在治疗长期低热、改善高血压以及控制免疫类疾病等方面取效显著。

### 1.2 营卫调节睡眠-觉醒节律

正常的睡眠-觉醒状态是人体顺应自然规律化后所产生的生理现象。其最直接的内在机制正是营卫正常运行的结果。《灵枢·营卫生会》曰“荣(营)卫之行,不失其常,故昼精而夜瞑”。《灵枢·口问》曰“卫气昼日行于阳,夜半则行于阴……阳气尽阴气盛,则目瞑,阴气尽而阳气盛,则寤矣”;《灵枢·寒热病》曰“阴跷、阳跷,阴阳相交……交于目锐眦,阳气盛则瞑目,阴气盛则瞑目。”均强调了营卫(阴阳)之气昼夜盛衰交替变化对睡眠-觉醒的直接作用。日间卫气行脉外以促进觉醒之兴奋、温煦、防御的作用;夜间营气行于脉内以促进睡眠之镇静、滋养、恢复的作用<sup>[10]</sup>。营卫分布五脏六腑协调整体功用,以出入变化影响寤寐的发生,又随经络循行,调节阴阳跷脉的开合,从而实现规律的睡眠-觉醒周期。若营卫二气失其时而行,阴阳消长紊乱,扰乱睡眠-觉醒的昼夜节律,从而引起失眠。

临床上多有依据昼夜节律,调和营卫、交通阴阳达到治疗失眠的疗效。郭伟等<sup>[11]</sup>研究发现,选穴于跷脉可使卫气顺利入阴,有效治疗入睡困难型失眠症;滕晶<sup>[12]</sup>通过日服醒寤晨方以改善失眠患者日间生活功能、夜服安寐晚方恢复睡眠质量,分时调整阴阳、营阴功能,恢复患者昼夜循行节律。国医大师朱良春自拟半夏枯草煎治疗失眠,方中半夏得至阴之气而生于五月,夏枯草得至阳之气而长,枯于五月,两药相配正如阴阳(营卫)交会,与人体阴阳(营卫)的交替节律同气相求,也正是天人相应的体现<sup>[13]</sup>。

## 2 线粒体功能障碍与失眠

### 2.1 线粒体是基础生命活动的重要参与者

线粒体是存在于所有真核细胞质中的动态细胞器,被称为“细胞的动力室”。线粒体的核心功能是通过氧化磷酸化(OXPHOS)合成三磷酸腺苷(ATP)。线粒体功能障碍主要是指线粒体结构破坏、活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量积累、线粒体ATP

(mitochondrial ATP, mtATP) 合成酶活性降低以及线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 缺失或突变所引起的能量代谢障碍<sup>[14]</sup>。能量代谢障碍, 产生 ATP 不足, ROS 恶性积累, 细胞寿命缩短, 从而产生级联反应, 身体机能下降, 并加速衰老。

不仅如此, 整个线粒体系统还参与了生命活动节律的形成。一般认为, 机体内部大部分的昼夜节律受生物钟系统调控。而生物钟系统由视网膜、SCN 及松果体组成, 三者互相影响发挥作用。受外界昼夜交替的影响, 视网膜感受到的光(外源)信号以及松果体产生的化学(内源)信号均传递到 SCN, SCN 开关式调控着生物现象的节律, 外化表现为身体机能的正常运作<sup>[15]</sup>。而在这个过程中, 线粒体可能起到了一种媒介作用, 对外接收了昼夜节律的调节, 内而衔接了对机体功能的影响。生物钟的昼夜节律可能是通过一种与其同步的裂变蛋白 - DRP1 来影响线粒体的分裂 - 融合周期, 即由这一节律调控着线粒体的产能时间及产量。并且, 昼夜节律对线粒体功能的影响不仅仅体现在日间与夜晚的差异, 其随着时间变化, 在不同时间段线粒体具备不同的工作模式, 以合理控制产能和能量分配, 从而介导着诸多生命活动的变化, 如血压、体温、神经内分泌的变化等。

**2.2 线粒体参与睡眠 - 觉醒周期** 睡眠 - 觉醒周期的完成是机体生理状态的一部分。近年来, 众多研究证明, 线粒体功能障碍和失眠的发生发展有着密切关联。在一项比较同卵双胞胎的研究中, 其中一人睡眠量正常 (7 ~ 9 h), 另一人睡眠时间少于 7 h, 最终结论是睡眠时间和质量的下降与血浆白细胞中线粒体 DNA (mtDNA) 拷贝数的减少有关, 而 mtDNA 拷贝数减少表明线粒体功能障碍, 并导致能量产生异常<sup>[16]</sup>。Zhao 等<sup>[17]</sup>发现, 持续每天睡眠剥夺 4 h 的小鼠大脑皮质的线粒体嵴密度降低, 即睡眠 - 觉醒节律失衡, 伴有线粒体形态的改变, 使得线粒体功能失调, ATP 水平降低。在原发性失眠症患者中, OXPHOS 酶活性降低, ATP 产生减少; 致死性家族性失眠患者的大脑中, ATP5DmRNA 下调, 多种线粒体蛋白减少, ATP 合成酶亦减少<sup>[18]</sup>。由此可见, 在睡眠 - 觉醒紊乱的异常状态中, 表现出多种形式的线粒体功能障碍。此外, 长期失眠与线粒体功能障碍均会表现出机体功能下降, 如精神萎靡、消瘦、周身乏力等症状。而在轻度或短期的实验中还发现, 睡眠被剥夺期间的能量代谢表现为代偿性的升高; 在一定限度内, 线粒体的产能水平随着剥夺时

间的增加而降低, 给予恢复睡眠 - 觉醒周期后, 线粒体功能亦有所提高<sup>[18]</sup>。

同时, 治疗失眠的药物亦可改善线粒体功能障碍。现代治疗失眠的药物包括苯二氮卓类药物、褪黑素类药物、食欲素类药物、抗抑郁药物等。其中, 褪黑素类、食欲素受体拮抗类均具有调节昼夜节律的作用, 并且还具有调节能量代谢, 维持线粒体稳态的功用<sup>[19]</sup>。杨恣旻等<sup>[20]</sup>发现, 治疗失眠的常用方酸枣仁汤, 可能通过调节 ATP 酶活性, 避免线粒体功能损伤, 维持脑部神经元细胞的能量供给, 以改善失眠及其伴随症状。谢光璟等<sup>[5]</sup>发现, 天王补心丹可调节昼夜节律紊乱, 规律失眠大鼠的活动时间, 并还修复了线粒体、内质网等细胞器的损伤。即改善失眠的同时, 线粒体功能亦被修复。

此外, 目前公认的失眠症发病机制与炎症因子、神经递质、褪黑素、肠道菌群等密切相关, 而线粒体在抗炎、促进神经递质传递、合成褪黑素、影响肠道微生物生成等方面亦发挥着重要作用。这为线粒体参与失眠的病理基础提供了又一证据。

### 3 线粒体功能障碍与失眠的相关性

综上所述, 营卫循行状态影响着睡眠 - 觉醒的发生, 而在睡眠模型相关实验中证明, 线粒体参与了睡眠 - 觉醒的全过程, 线粒体功能障碍发生在失眠过程中, 随着睡眠状态的恢复, 线粒体亦表现出相应的波动。在这诸多过程中, 线粒体的变化表现出一定的时间规律, 而这种时间规律恰好与营卫循行的昼夜节律相吻合。

事实上, 受生物钟昼夜节律调控的线粒体分裂与融合, 同样存在着动态平衡, 从而保持一定的形状、大小和数量, 这也为其功能节律的产生提供了物质基础<sup>[21]</sup>。线粒体数量、形态的变化, 生物能学、动力学的表达水平以及线粒体酶的合成等, 均有着显著的昼夜动荡, 即线粒体功能在生物钟节律的调控下, 有着严格的昼夜变化, 线粒体中合成的褪黑素水平亦表现出显著的昼夜差异。除此以外, 包括葡萄糖稳态、胰岛素分泌、以及 OXPHOS 的控制在内的线粒体能量代谢相关的多个过程, 也显示出昼夜变化的规律<sup>[18]</sup>。线粒体在分裂 - 融合的动态平衡中调节能量多少和分布的特性, 正与营卫同出一源, 二者因性而分, 顺势而行, 周期性交合的特点相似。

诸多研究也验证了线粒体能量代谢在失眠不同时间段的差异, 同营卫出入(阴阳盛衰)的时间规律相似, 甚至有高度吻合的变化轨迹。Nikonova 等<sup>[22]</sup>

研究发现,在正常睡眠-觉醒周期中,大鼠睡眠时与清醒后3 h(模拟日中)相比线粒体 mRNA 水平更低,与8 h水平接近,而剥夺睡眠的大鼠中则没有这种波状变化。Jung 等<sup>[23]</sup>通过量化能量消耗,比较标准睡眠-觉醒周期与睡眠剥夺对每日能量消耗的影响,发现能量消耗在睡眠期间处于最低水平,而睡眠剥夺会增加这种消耗。正如营卫循行,夜间卫阳入营阴,而日间随着日出阳气渐生,至中午旺盛,后逐渐减少。而睡眠剥夺时线粒体代偿性的功能表达,即机体的短期兴奋,也与失眠营卫失调、阳不入阴、卫浮于外的病机相一致。营卫理论强调的是营卫协作,物质与功能的统一,线粒体供能的区域差异可能体现了该特点。Natsubori 等<sup>[24]</sup>使用基因编码传感器,对小鼠大脑中的 ATP 进行光学追踪,实验发现在小鼠皮质兴奋性神经元的细胞内,ATP 水平随睡眠-觉醒状态而波动,与动物的觉醒水平同步增加;于睡眠期尤其在快速眼动睡眠时,ATP 总体水平显著下降,但表现出分布差异,即神经元内的能量供应下降,而大脑血液动力学所需的能量供应依然增加。这与营卫夜间出入之势相吻合,同时亦是“阴在内,阳之守也”(营之守而卫固也)的体现。“阳者,卫外而为固也”,这种抵御性的阳气(卫气)是对线粒体能量最概括性的理解,然营卫作为一对同源之气,除了线粒体及其功能自身的昼夜节律与其运行相似之外,能量在不同时期的分布差异也体现了这种同源性,并通过不同的区域分布发挥着不同的作用。

马赞<sup>[25]</sup>基于桂枝汤调节营卫的方解,提出以昼夜为分,灵活调整桂枝、芍药的比例,可分调营卫之行。日间(尤以早上)以益卫补气为主,桂枝汤中桂枝倍于芍药,以推动卫气的运行,加强能量代谢;晚间芍药倍于桂枝,以延长卫气在阴分运行而改善睡眠。许晓伍等<sup>[26]</sup>发现,失眠模型大鼠皮层线粒体的形态、功能的减退与改善,和皮层的兴奋抑制平衡失调,以及失眠的阳盛阴衰、阴阳失交之间可能存在密切的联系。

此外,在睡眠剥夺研究<sup>[18]</sup>中,因线粒体功能障碍引起的脑 $\beta$ 淀粉样蛋白和 $\beta$ 淀粉样蛋白前体的浓度增加,与神经退行性疾病相关,这也与营卫失和、神机失用的病机相吻合。

#### 4 启示与展望

从中医营卫理论认识线粒体功能障碍与失眠的关系,挖掘中医药调控线粒体的机制,对丰富中医治疗失眠症的科学内涵具有重要意义。在天人合一整

体观的指导下,线粒体功能与睡眠之间的联系,为探索失眠发生的病理变化提供了新的方向。在因时制宜思想影响下,顺应营卫运行周期的节律,因势利导,分时给予干扰,通过调节营卫气血,改善线粒体功能,为以失眠为基础症状的神经退行性疾病的治疗提供了新的治疗靶点,不仅充分发挥了中医药异病同治的优势思想,也为中医营卫理论的现代内涵开拓了理论基础。

#### 参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 534-540. Chinese Medical Association Neurology Branch Sleep Disorders Group. Guidelines for diagnosis and treatment of adult insomnia in China [J]. Chin J Neurol, 2012, 45(7): 534-540.
- [2] AMATOURY J, AZARBARZIN A, YOUNES M, et al. Arousal intensity is a distinct pathophysiological trait in obstructive sleep apnea [J]. Sleep, 2016, 39(12): 2091-2100.
- [3] 苏亮, 陆峥. 2017年中国失眠症诊断和治疗指南解读[J]. 世界临床药物, 2018, 39(4): 217-222. SU L, LU Z. Interpretation of Chinese guideline for insomnia disorder diagnosis and its treatment in 2017 [J]. World Clin Drugs, 2018, 39(4): 217-222.
- [4] VIGNATELLI L, MASETTI S, AMORE M, et al. Insomnia cycling with a 42-day infradian period: evidence for two uncoupled circadian oscillators? [J]. Sleep Med, 2010, 11(4): 343-350.
- [5] 谢光璟, 黄攀攀, 王平. 天王补心丹加减改善PCPA失眠大鼠Trx系统氧化损伤的机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 32-38. XIE G J, HUANG P P, WANG P. Mechanism of modified Tianwang buxin dan on trx system oxidative damage in PCPA insomnia model rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2019, 25(6): 32-38.
- [6] LOGAN R W, MCCLUNG C A. Rhythms of life: circadian disruption and brain disorders across the lifespan [J]. Nat Rev Neurosci, 2019, 20(1): 49-65.
- [7] 周明爱, 周东浩. 复杂性科学视角下的营卫新释[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6): 1363-1365. ZHOU M G, ZHOU D H. Interpretation of Ying-Wei theory with complex science visual angle [J]. Chin Arch Tradit Chin Med, 2011, 29(6): 1363-1365.
- [8] 刘志臻, 陶静, 陈立典. 基于营卫理论探讨寤寐昼夜节律与老年人轻度认知功能障碍的关系[J]. 中医杂志, 2021, 62(5): 394-398. LIU Z Z, TAO J, CHEN L D. Exploration of relationship between circadian rhythm of sleep and awakesness and mild cognitive impairment in elderly based on theory of Ying Qi and Wei Qi [J]. J Tradit Chin Med, 2021, 62(5): 394-398.
- [9] 张莽. 解密《内经》“气”理论(Ⅷ) [J]. 现代中西医结合杂志, 2004, 13(22): 2941-2942. ZHANG M. Deciphering "Qi" Theory in Huang Di Nei Jing (VIII)

- [J]. *Mod Jorunal Integr Tradit Chin West Med*, 2004, 13 ( 22 ) : 2941 - 2942.
- [10] 刘焯鉴, 赵博. 《黄帝内经》睡眠理论相关物质基础探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35 ( 4 ) : 1774 - 1776.  
LIU C J, ZHAO B. Discussion on the related material basis of sleep theory in *Huangdi Neijing* [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2020, 35 ( 4 ) : 1774 - 1776.
- [11] 郭伟, 陈志强, 张汉肖, 等. 调和营卫针刺法分期治疗失眠症的临床研究 [J]. *上海针灸杂志*, 2017, 36 ( 1 ) : 21 - 25.  
GUO W, CHEN Z Q, ZHANG H X, et al. Clinical study on stage treatment with Tiao He Ying Wei needling for insomnia [J]. *Shanghai J Acupunct Moxibustion*, 2017, 36 ( 1 ) : 21 - 25.
- [12] 滕晶. 调和营卫恢复“昼精 - 夜瞑”与干预细胞因子的实验研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2007, 25 ( 8 ) : 1667 - 1669.  
TENG J. An experimental study about restoring ZhouJing and YeMing by harmonizing nutritive qi and defensive qi and intervention cytokine [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2007, 25 ( 8 ) : 1667 - 1669.
- [13] 陈志兴, 杨俊邯, 马瑞山, 等. 从调畅气机角度谈治疗失眠常用药对 [J]. *环球中医药*, 2021, 14 ( 11 ) : 2060 - 2063.  
CHEN Z X, YANG J H, MA R S, et al. Discussion on commonly used drugs for treating insomnia from perspective of regulating Qi [J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2021, 14 ( 11 ) : 2060 - 2063.
- [14] PICKETT E K, ROSE J, MCCRORY C, et al. Region - specific depletion of synaptic mitochondria in the brains of patients with Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2018, 136 ( 5 ) : 747 - 757.
- [15] SCHMITT K, GRIMM A, DALLMANN R, et al. Circadian control of DRP1 activity regulates mitochondrial dynamics and bioenergetics [J]. *Cell Metab*, 2018, 27 ( 3 ) : 657 - 666.
- [16] WREDE J E, MENGEL - FROM J, BUCHWALD D, et al. Mitochondrial DNA copy number in sleep duration discordant monozygotic twins [J]. *Sleep*, 2015, 38 ( 10 ) : 1655 - 1658.
- [17] ZHAO H, WU H, HE J, et al. Frontal cortical mitochondrial dysfunction and mitochondria - related  $\beta$  - amyloid accumulation by chronic sleep restriction in mice [J]. *Neuroreport*, 2016, 27 ( 12 ) : 916 - 922.
- [18] MELHUISS BEAUPRE L M, BROWN G M, BRAGANZA N A, et al. Mitochondria's role in sleep: novel insights from sleep deprivation and restriction studies [J]. *World J Biol Psychiatry*, 2022, 23 ( 1 ) : 1 - 13.
- [19] 李雁鹏, 赵正卿, 王雯雯, 等. 慢性失眠临床诊断与药物治疗研究现状 [J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2021, 26 ( 5 ) : 487 - 490.  
LI Y P, ZHAO Z Q, WANG W W, et al. Progress in clinical diagnosis and drug treatment of chronic insomnia [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*, 2021, 26 ( 5 ) : 487 - 490.
- [20] 杨志旻, 刘鑫, 游秋云, 等. 酸枣仁汤对老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠中枢下丘脑线粒体损伤及细胞凋亡的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27 ( 16 ) : 47 - 52.  
YANG M M, LIU X, YOU Q Y, et al. Effect of Suanzaoren Tang on mitochondrial damage and apoptosis in hypothalamus of elderly rats with chronic rapid eye movement sleep deprivation [J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2021, 27 ( 16 ) : 47 - 52.
- [21] MANELLA G, ASHER G. The circadian nature of mitochondrial biology [J]. *Front Endocrinol ( Lausanne )*, 2016, 7: 162.
- [22] NIKONOVA E V, VIJAYASARATHY C, ZHANG L, et al. Differences in activity of cytochrome C oxidase in brain between sleep and wakefulness [J]. *Sleep*, 2005, 28 ( 1 ) : 21 - 27.
- [23] JUNG C M, MELANSON E L, FRYDENDALL E J, et al. Energy expenditure during sleep, sleep deprivation and sleep following sleep deprivation in adult humans [J]. *J Physiol*, 2011, 589 ( Pt 1 ) : 235 - 244.
- [24] NATSUBORI A, TSUNEMATSU T, KARASHIMA A, et al. Intracellular ATP levels in mouse cortical excitatory neurons varies with sleep - wake states [J]. *Commun Biol*, 2020, 3 ( 1 ) : 491.
- [25] 马赞. 从《黄帝内经》理论探讨分时调营卫治疗非器质性失眠 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19 ( 6 ) : 1497 - 1498.  
MA Y. Treat insomnia by harmonizing " Ying - Wei " in different time [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2008, 19 ( 6 ) : 1497 - 1498.
- [26] 许晓伍, 陈群, 马春媚, 等. PCPA 致大鼠失眠后不同时间点神经元线粒体形态和功能的变化 [J]. *解剖学研究*, 2014, 36 ( 1 ) : 34 - 38.  
XU X W, CHEN Q, MA C M, et al. Effects of PCPA on mitochondrial morphology and function of neurons of mice at different time points [J]. *Anat Res*, 2014, 36 ( 1 ) : 34 - 38.

收稿日期: 2022 - 04 - 28

作者简介: 鲁丽华 ( 1994 - ), 女, 山东日照人, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治脑病研究。

通信作者: 李小黎 ( 1974 - ), 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医脑病、神经药理。E - mail: tigerlx2002@163.com

编辑: 孙铮