

长期睡眠剥夺下调 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路引起小鼠脂代谢紊乱

刘璇¹, 胡爽¹, 李鹏翔¹, 张榕¹, 郎静², 魏守刚^{1,3}

1. 首都医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学系, 北京 100069; 2. 潍坊工程职业学院, 山东 青州 262500;
3. 首都医科大学环境毒理学北京市重点实验室, 北京 100069

摘要: **目的** 探讨长期睡眠剥夺对小鼠肝组织腺苷酸激活蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK)/沉默信息调节因子 1(silent information regulation1, SIRT1)/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)系统的影响。 **方法** 2月龄 C57BL/6J 小鼠 16 只随机分为睡眠剥夺组和正常对照组,睡眠剥夺组利用睡眠剥夺仪每天剥夺睡眠 20 h,每周剥夺 6 d,连续 10 周。正常对照组在相同实验条件下自由睡眠 10 周。每周测量一次体重,10 周后进行小鼠体成分测定,并采集血液、肝脏和脂肪组织样本,检测血清褪黑素水平、肝组织 AMPK α 、SIRT1、PGC-1 α 及胆固醇调节元件结合蛋白 1C(sterol regulatory element-binding protein 1C, SREBP-1C)蛋白表达水平,以及脂肪组织中脂肪合成关键酶脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶 1(acetyl CoA carboxylase 1, ACC1)表达水平。 **结果** 建模结束后,睡眠剥夺组小鼠体重显著高于对照组($F=10.955, P=0.006$),且从第 6 周末开始,睡眠剥夺组小鼠体重明显高于对照组($F=8.535, P=0.012$),并且睡眠剥夺组小鼠体脂量 $[(14.58\pm 1.70)\%]$ 高于对照组 $[(11.24\pm 1.64)\%]$ ($t=4.007, P=0.001$),血清褪黑素浓度 $[(2.33\pm 0.53)\text{ng/ml}]$ 低于对照组 $[(2.87\pm 0.23)\text{ng/ml}]$ ($t=2.643, P=0.019$),AMPK 通路中的 AMPK α ($t=7.134, P<0.001$)、SIRT1($t=7.531, P<0.001$)、PGC-1 α ($t=11.537, P<0.001$)表达水平降低,AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路下调。而 SREBP-1C 表达水平升高,差异有统计学意义($t=-4.496, P=0.001$)。同时睡眠剥夺小鼠脂肪组织中 FAS($t=-4.375, P=0.001$)、ACC1 表达水平均升高($t=-4.072, P=0.001$)。 **结论** 长期睡眠剥夺可致褪黑素受体介导的 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路抑制,并且脂肪合成相关基因表达增强,引起能量代谢特别是脂代谢稳态失调和体脂增加。

关键词: 睡眠剥夺;脂代谢;褪黑素;腺苷酸激活蛋白激酶;沉默信息调节因子 1;过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α

中图分类号:R74 文献标识码:A 文章编号:1006-3110(2022)06-0678-05 DOI:10.3969/j.issn.1006-3110.2022.06.008

Long-term sleep deprivation down-regulates AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway and causes lipid metabolism disorder in mice

LIU Xuan¹, HU Shuang¹, LI Peng-xiang¹, ZHANG Rong¹, LANG Jing², WEI Shou-gang^{1,3}

1. Department of Maternal, Child and Adolescent Health, School of Public Health, Capital Medical University, Beijing 100069, China;
2. Weifang Engineering Vocational College, Qingzhou, Shandong 262500, China;
3. Beijing Key Laboratory of Environmental Toxicology, Capital Medical University, Beijing 100069, China

Corresponding author: WEI Shou-gang, E-mail: shangwei@ccmu.edu.cn

Abstract: **Objective** To explore the effects of long-term sleep deprivation on adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase (AMPK)/silent information regulation 1 (SIRT1)/peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) system in mice. **Methods** Sixteen 2-month-old C57BL/6J mice were randomly divided into the sleep deprivation group and the normal control group. Sleep deprivation intervention was performed in the sleep deprivation group with a sleep deprivation instrument for 20 hours a day and 6 days a week for 10 consecutive weeks. The control group slept freely for 10 weeks under the same experimental conditions. The body weight was measured once a week. After 10 weeks, the body composition of the mice was measured, and blood, liver and adipose tissue samples were collected to detect the level of serum melatonin, the protein expression levels of main signal molecules in AMPK α , SIRT1, PGC-1 α and sterol regulatory element-binding protein 1C (SREBP-1C) in liver tissue, and the expression levels of key enzymes of fat synthesis in adipose tissue, including fatty acid

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81773451)

作者简介:刘璇(1996-),女,硕士,研究生在读,研究方向:儿童体质健康与慢性病早期预防研究。

通信作者:魏守刚, E-mail: shangwei@ccmu.edu.cn。

synthase (FAS) and acetyl CoA carboxylase 1 (ACC1). **Results** After modeling, the body weight of mice in the sleep deprivation group was significantly higher than that in the control group ($F=10.955$, $P=0.006$), and this difference appeared from the 6th weekend ($F=8.535$, $P=0.012$). At the same time, the body fat of mice in the sleep deprivation group was higher than that in the control group ($(14.58\pm 1.70)\%$ vs. $(11.24\pm 1.64)\%$, $t=4.007$, $P=0.001$). The serum melatonin concentration was lower in the sleep deprivation group than in the control group ((2.33 ± 0.53) ng/ml vs. (2.87 ± 0.23) ng/ml, $t=2.643$, $P=0.019$). The expression levels of AMPK α ($t=7.134$, $P<0.001$), SIRT1 ($t=7.531$, $P<0.001$) and PGC-1 α ($t=11.537$, $P<0.001$) in AMPK pathway in the sleep deprivation group decreased, AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway was down-regulated, but the expression level of SREBP-1C increased, and the difference was statistically significant ($t=-4.496$, $P=0.001$). At the same time, the expression levels of FAS ($t=-4.375$, $P=0.001$) and ACC1 in adipose tissue of sleep-deprived mice increased ($t=-4.072$, $P=0.001$). **Conclusion** Long-term sleep deprivation can inhibit the melatonin-mediated AMPK/SIRT1/PGC-1 α pathway, and enhance the expression of genes related to fat synthesis, resulting in energy metabolism, especially dysregulation of lipid metabolism homeostasis and increase of body fat.

Keywords: sleep deprivation; lipid metabolism; melatonin; adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase; silent information regulation 1; peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α

睡眠剥夺是指由于学习、工作或娱乐等非病理性原因所导致睡眠时间减少,不能满足正常睡眠需求的状态,可引起机体生理及心理功能下降和潜在健康损害。随着现代化社会进程的加快以及不断增加的生活压力因素,使得睡眠不足变得越来越普遍。例如,青少年每日适宜睡眠时间应不少于 8~10 h,但有调查发现,2010 年我国 9~18 岁汉族中小学生每晚睡眠时间 <8 h 的报告率达 74.9%,2014 年的睡眠不足报告率进一步升至 77.2%,更有 6.6% 的中小学生每日睡眠时间 <6 h^[1]。美国睡眠医学学会提出的成年人每日正常睡眠时间为 7~9 h,而 2012 年报告显示美国成年人中睡眠时间少于 6 h 的比率为 29.2%^[2]。

许多流行病学和实验研究的结果提示睡眠不足是肥胖的独立危险因素^[3],并提出了一些可能的作用机制:①睡眠剥夺导致胃饥饿素等促食欲激素水平升高而瘦素等促饱腹激素下降,从而使膳食能量摄入增加;②睡眠不足性疲倦导致体力活动减少,24 h 总能量消耗降低;③睡眠剥夺通过影响中枢神经系统中的基因活性,改变代谢稳态调节,并可引起慢性炎症和氧化应激相关反应,导致蛋白质及糖脂代谢普遍受损、失衡。但关于睡眠剥夺引起机体脂代谢紊乱的分子机制尚不明。褪黑素是由大脑松果体分泌的一种肽类激素,可激活靶组织中的腺苷酸激活蛋白激酶(adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase, AMPK)信号通路,参与多种重要代谢调节^[4-5]。AMPK 可以激活沉默信息调节因子 1(silent information regulation 1, SIRT1),后者是一种依赖烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的脱乙酰化酶,通过脱乙酰基作用调节多种能量代谢相关转录因子和辅助调节因子活性,包括激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)

等,而 PGC-1 α 是脂肪酸 β 氧化和糖异生的主要调节因子^[6]。因此,AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路被认为是一种能量稳态传感系统,在能量代谢中起着重要的调控作用^[7]。褪黑素的分泌与睡眠及脂代谢稳态密切相关,有报道 3~10 d 的短期睡眠剥夺可使褪黑素水平下降^[8-9],但 AMPK 调节通路发生怎样的变化,特别是相对于现实世界中的长期睡眠不足情况下的变化,尚缺乏实验研究。本研究通过建立为期 10 周的长期睡眠剥夺小鼠模型,检测分析长期睡眠剥夺小鼠体成分的变化,以及血循环褪黑素水平、肝脏 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 系统关键信号分子、脂肪组织中脂肪合成关键酶基因表达的变化,探讨长期睡眠不足对小鼠褪黑素相关脂代谢平衡的影响及机制,为靶向睡眠卫生开展肥胖等代谢性疾病的防治提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 动物分组与处理 本研究方案经首都医科大学动物实验伦理委员会审核批准(许可编号 AEEI-2018-080)。2 月龄雄性 C57BL/6J 小鼠购自首都医科大学实验动物中心,普通饲料常规饲养于 SPF 级动物房内,12 h 光照/12 h 黑暗交替,温度 $(24\pm 1)^{\circ}\text{C}$,相对湿度 50%~60%。根据体重将小鼠随机分为睡眠剥夺组和正常对照组,每组 8 只,每笼 1 只。其中,睡眠剥夺组利用 SA107 型剥夺睡眠仪(江苏赛昂斯生物科技有限公司)进行睡眠剥夺干预,其原理是基于笼底平台自动随机方向的缓慢间歇平移运动干扰小鼠入眠,设定平台移动的间歇暂停时间 5~10 min,使小鼠能够自由进食和饮水,但不足以进入睡眠状态,每天剥夺睡眠 20 h,每周剥夺 6 d,第 7 d 休息,连续 10 周,建立睡眠剥夺模型。正常对照组小鼠不进行睡眠剥夺干

预,其他实验条件同睡眠剥夺组。10 周实验结束后,对小鼠进行活体成分测定,然后用 10% 水合氯醛 4 ml/kg 腹腔注射麻醉小鼠,打开胸腹腔,心脏直视下取血分离血清,并取肝脏和肾周脂肪组织,液氮速冻后转至-80 ℃ 冰箱保存待测。

1.2 小鼠体成分成像检测 建模后采用 MiniQMR 23-060H-I 小鼠体成分分析仪(上海纽迈电子科技有限公司)对小鼠进行低场磁共振活体检测,利用核磁图像分析系统对小鼠脂肪含量与分布进行分析。

1.3 血清褪黑素水平的测定 使用褪黑素 ELISA 试剂盒(美国 Abcam 公司)测定小鼠血清中褪黑素水平,灵敏度为 162 pg/ml。

1.4 Western blot 检测 AMPK/SIRT1/PGC-1α 信号通路活性及相关蛋白表达水平 采用 RIPA 裂解液分离组织中的总蛋白,使用 BCA 试剂盒(美国 Thermo Fisher Scientific 公司)测定总蛋白浓度后进行 Western blot 检测。样本加入适量 5×上样缓冲液混合后高温变性,配制 10% 的 SDS-PAGE 凝胶上样并进行电泳分离,随后转移到聚乙烯二氟乙烯膜(微孔),采用 5% 脱脂牛奶室温下对膜进行封闭处理 1 h。TBST 清洗后与 β-肌动蛋白(β-actin)、AMPKα、SIRT1、PGC-1α、胆固醇调节元件结合蛋白 1C(sterol regulatory element-binding protein 1C, SREBP-1C)、脂肪酸合成酶(fatty acid synthase, FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶 1(acetyl CoA carboxylase 1, ACC1)一抗(美国 Abcam 公司)4 ℃ 孵育过夜, TBST 洗膜三遍后加山羊抗兔二抗(美国 Abcam 公司)室温孵育 1 h。TBST 清洗 3 遍,曝光得到蛋白条带,采用 Image J 软件进行灰度值分析,并以 β-actin 作为内参,计算蛋白的相对表达量。

1.5 统计学分析 运用 SPSS 20.0 统计软件对数据进行统计分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用协方差分析对小鼠体重的变化进行比较,其他组间差异比较采用两独立样本 *t* 检验,所有检验均为双侧检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 小鼠体重及体成分分析

2.1.1 建模过程中小鼠体重变化 建模前睡眠剥夺组小鼠体重[(24.41±0.92)g]与正常对照组小鼠体重[(24.56±0.79)g]差异无统计学意义(*F* = 0.118, *P* = 0.994),建模过程中睡眠剥夺组小鼠体重增长趋势较正常对照组更为明显,建模结束后睡眠剥夺组小鼠体重高于对照组(*F* = 10.955, *P* = 0.006),且从第 6 周末开始,睡眠剥夺组小鼠体重已明显高于正常对照组

(*F* = 8.535, *P* = 0.012),表明长期睡眠剥夺可导致小鼠体重增长,见表 1。

表 1 睡眠剥夺组与正常对照组小鼠体重变化($\bar{x} \pm s$, *n* = 8)

测量时间(周)	睡眠剥夺组(g)	正常对照组(g)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
0	24.56±0.79	24.41±0.92	0.118	0.994
1	25.78±1.29	25.77±0.99	0.139	0.715
2	26.55±1.63	26.07±1.11	0.834	0.378
3	26.98±1.65	26.80±1.49	0.240	0.633
4	27.77±1.56	26.84±1.49	2.847	0.115
5	28.29±1.79	27.34±1.60	2.227	0.159
6	29.43±1.96	27.38±1.59	8.535	0.012
7	30.28±2.03	27.72±1.61	10.335	0.007
8	31.32±2.17	28.53±1.65	11.372	0.005
9	32.10±2.28	28.98±1.90	11.659	0.005
10	32.71±2.70	29.43±1.89	10.955	0.006

2.1.2 小鼠体成分变化分析 建模结束后对两组小鼠的体成分进行分析,结果显示睡眠剥夺组小鼠体内脂肪含量[(14.58±1.70)%]高于对照组[(11.24±1.64)%],差异有统计学意义(*t* = 4.007, *P* = 0.001),而睡眠剥夺组的瘦体重含量[(43.56±3.47)%]较对照组[(48.51±1.58)%]偏低(*t* = -3.679, *P* = 0.002),睡眠剥夺组的自由水含量[(3.26±0.72)%]与对照组[(4.04±0.91)%]相比差异无统计学意义(*t* = -1.913, *P* = 0.076),可知睡眠剥夺会使小鼠体内脂肪含量增高,瘦体重含量减少。脂肪分布图显示睡眠剥夺组小鼠体型明显大于对照组小鼠,且睡眠剥夺组小鼠体内腹部脂肪以及肝肾周围脂肪分布高于对照组,见图 1、图 2。

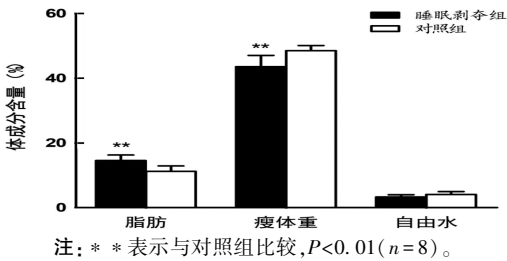


图 1 睡眠剥夺对小鼠体成分含量的影响

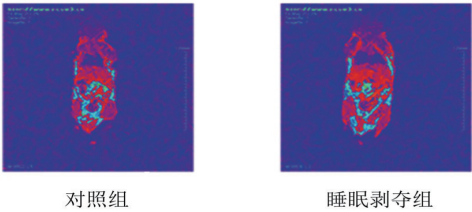


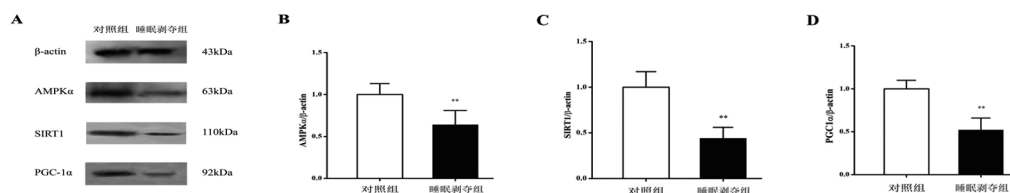
图 2 睡眠剥夺对小鼠脂肪含量分布的影响

2.2 血清褪黑素水平 血清褪黑素水平结果显示睡眠剥夺组小鼠血清褪黑素水平[(2.33±0.53)ng/ml]

低于对照组 $[(2.87 \pm 0.23) \text{ ng/ml}]$, 差异有统计学意义($t = 2.643, P = 0.019$), 表明睡眠剥夺会引起小鼠褪黑素分泌的减少。

2.3 睡眠剥夺对小鼠肝组织中 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路的影响 Western blot 结果显示: AMPK α 在睡眠剥夺小鼠中的相对表达水平 (0.64 ± 0.17) 低于对照组 (1.00 ± 0.13) , 差异有统计学意义($t = 7.134$,

$P < 0.001$); 与对照组 (1.00 ± 0.17) 相比, 睡眠剥夺组小鼠的 SIRT1 的表达水平 (0.44 ± 0.12) 降低($t = 7.531, P < 0.001$), PGC-1 α 在睡眠剥夺小鼠中的表达水平 (0.53 ± 0.14) 也低于对照组 (1.00 ± 0.10) , 差异有统计学意义($t = 11.537, P < 0.001$), 说明睡眠剥夺能够下调 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路, 见图 3。

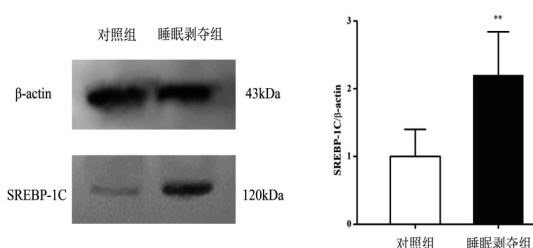


注: ** 表示与对照组比较, $P < 0.01$ ($n = 8$)。

A. Western blot 检测 AMPK α 、SIRT1 和 PGC-1 α 的表达; B. AMPK α 的相对表达量; C. SIRT1 的相对表达量; D. PGC-1 α 的相对表达量。

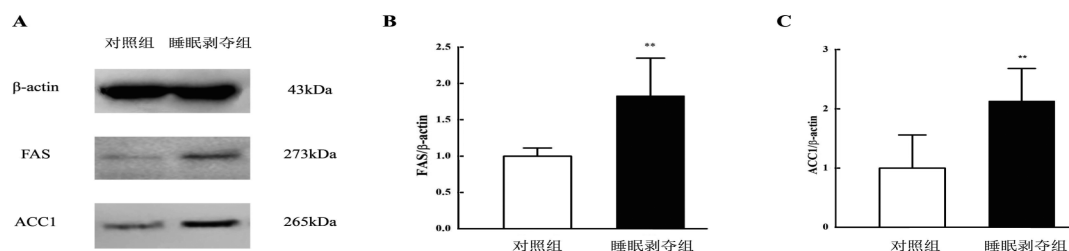
图 3 睡眠剥夺对小鼠肝脏中 AMPK α 、SIRT1 和 PGC-1 α 表达水平的影响

2.4 睡眠剥夺对脂肪合成代谢相关调控基因表达的影响 与对照组相比 (1.00 ± 0.40) , 睡眠剥夺组小鼠 SREBP-1C 的表达水平增高 (2.20 ± 0.64) , 差异有统计学意义($t = -4.496, P = 0.001$)。睡眠剥夺组小鼠 FAS 表达水平 (1.83 ± 0.52) 高于对照组 (1.00 ± 0.11) , 差异有统计学意义($t = -4.375, P = 0.001$), ACC1 在睡眠剥夺组小鼠中的表达水平 (2.13 ± 0.55) 也高于对照组 (1.00 ± 0.56) , 差异有统计学意义($t = -4.072, P = 0.001$), 见图 4、图 5。



注: ** 表示与对照组比较, $P < 0.01$ ($n = 8$)。

图 4 睡眠剥夺对小鼠肝脏中 SREBP-1C 表达水平的影响



注: ** 表示与对照组比较, $P < 0.01$ ($n = 8$)。A. Western blot 检测 FAS、ACC1 的表达; B. FAS 的相对表达量; C. ACC1 的相对表达量。

图 5 睡眠剥夺对小鼠脂肪组织中 FAS、ACC1 表达水平的影响

3 讨论

越来越多的证据表明睡眠不足是肥胖的一种独立危险因素^[10-11], 本研究结果显示, 经过连续 10 周的不完全睡眠剥夺干预后, 小鼠体重呈现小幅增加趋势, 体成分分析则显示脂肪百分比增高, 尤其是腹腔及肝肾区脂肪含量增多, 说明长期睡眠剥夺能引起小鼠体重的增长性变化, 并且主要是由于体脂增加特别是内脏脂肪的蓄积, 这为睡眠不足可诱发或促发肥胖提供了新的实验证据。

许多 3~10 d 不等的短期睡眠剥夺研究发现, 急性

睡眠剥夺可导致血浆褪黑素水平下降^[8-9]。本研究通过为期 10 周的慢性长期睡眠剥夺干预后, 同样发现睡眠剥夺组小鼠的褪黑素水平低于对照组, 因此推测, 长期睡眠剥夺导致的这种低水平褪黑素分泌状态可能会进一步影响到机体褪黑素调节的脂代谢稳态。鉴于 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 能量稳态调节通路在细胞能量代谢、线粒体氧化磷酸化、产热调控以及糖脂代谢等重要生理活动过程中的关键调节作用^[7], 并且褪黑素可通过其受体介导参与 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 轴的调节^[4-5]。本研究针对性检测了睡眠剥夺小鼠肝脏中

AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路关键调节蛋白的表达变化,初步结果表明,睡眠剥夺小鼠肝组织中 AMPK α 、SIRT1、PGC-1 α 表达水平一致性降低,表明长期睡眠剥夺使得 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路受到抑制。有研究表明脂肪组织特异性敲除 SIRT1 会导致过多的脂肪积聚和脂质代谢紊乱,从而促进肥胖的发展^[12],并且 SIRT1 下游作用靶点 PGC-1 α 已被证明是线粒体氧化磷酸化和抗氧化防御的主要调节分子,对于维持代谢稳态具有重要作用^[13]。综上,长期睡眠剥夺使褪黑素受体介导的 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路活性受损,将影响线粒体氧化磷酸化,使脂肪分解产热等能量代谢障碍。

除氧化产热代谢通路外,本研究还对脂肪合成关键酶及其调节因子进行了检测分析,以进一步阐明睡眠剥夺对脂肪合成与分解代谢平衡的影响,结果显示,睡眠剥夺小鼠 SREBP-1C 以及 FAS 和 ACC1 表达增高。SREBP-1C 是调节脂质生成的重要核转录因子,可通过调节脂肪酸及甘油三酯合成相关酶基因的表达来调控脂肪的合成,FAS 和 ACC1 均是其作用靶基因^[14]。因此,本研究观测到的长期睡眠剥夺小鼠脂肪合成相关 FAS 及 ACC1 表达水平增高,或许是由于 SREBP-1C 上调的结果。而 SREBP-1C 表达增高本身又可能与 AMPK 活性降低有关,有研究表明,细胞内 AMPK 的磷酸化激活可抑制 SREBP-1C 的表达^[5]。如此一来,依据本研究结果似可勾勒出下述一种作用链条:睡眠剥夺 \rightarrow 褪黑素水平下降 \rightarrow AMPK 表达活性减低 \rightarrow SREBP-1C 上调 \rightarrow FAS 及 ACC1 表达增高 \rightarrow 脂肪合成增加。结合前述睡眠剥夺导致 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 信号通路活性受抑制的结果,表明这些变化的总效应,将会导致机体脂代谢向着易于脂肪合成而不易于氧化分解的途径发展,促进睡眠剥夺小鼠脂肪积聚和肥胖的发生。

由于受到技术限制,无法确切检测褪黑素与其受体结合的程度和方式,可能会限制当前结果的有效性。此外本次实验由于主要在探讨睡眠剥夺引起脂代谢紊乱的分子机制,因此忽略了常规指标的测定如血脂、胆固醇、高密度脂蛋白等常规指标来辅以验证,尽管存在不足,但也较全面地阐述了睡眠剥夺对褪黑素膜受体介导的 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 通路及脂肪合成与分解相关基因的影响,进而为肥胖的病因研究以及肥胖防治手段提供了新的思路及依据。

综上,本研究结果表明长期睡眠剥夺可能造成机体脂代谢紊乱,主要表现在褪黑素介导的 AMPK/SIRT1/PGC-1 α 能量代谢通路活性下降,与此同时

SREBP-1C、FAS 及 ACC1 等脂肪合成相关酶基因表达上调,使机体脂代谢向着易于脂肪合成而不易于分解耗能的途径发展,这将会导致脂肪蓄积,可能是睡眠不足促发肥胖的代谢机制之一。

参考文献

- [1] 罗冬梅,徐荣彬,胡佩瑾,等.中国 2014 年 9~18 岁汉族学生睡眠不足状况及与体育锻炼的关系研究[J].中华流行病学杂志,2018,39(10):1298-1302.
- [2] Ford ES, Cunningham TJ, Croft JB. Trends in self-reported sleep duration among US adults from 1985 to 2012[J]. Sleep, 2015, 38(5):829-832.
- [3] Fatima Y, Doi SA, Mamun AA. Longitudinal impact of sleep on overweight and obesity in children and adolescents: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis[J]. Obes Rev, 2015, 16(2):137-149.
- [4] Von GC, Stehle JH, Weaver DR. Mammalian melatonin receptors: molecular biology and signal transduction[J]. Cell Tissue Res, 2002, 309(1):151-162.
- [5] Serviddio G, Bellanti F, Vendemiale G. Free radical biology for medicine: learning from nonalcoholic fatty liver disease[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 65:952-968.
- [6] Canto C, Gerhart HZ, Feige JN, et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity[J]. Nature, 2009, 458(7241):1056-1060.
- [7] Canto C, Auwerx J. PGC-1 α , SIRT1 and AMPK, an energy sensing network that controls energy expenditure[J]. Curr Opin Lipidol, 2009, 20(2):98-105.
- [8] 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.
- [9] 杨悦,郭泽明,韩昊书,等.急性睡眠剥夺对小鼠血浆褪黑激素水平和下丘脑钟基因表达的影响[J].畜牧兽医学报,2020, 51(10):2609-2612.
- [10] Borbely S, Vilagi I, Haraszti Z, et al. Sleep deprivation decreases neuronal excitability and responsiveness in rats both *in vivo* and *ex vivo*[J]. Brain Res Bull, 2018, 137:166-177.
- [11] 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):321-329.
- [12] Li F, Li H, Jin X, et al. Adipose-specific knockdown of Sirt1 results in obesity and insulin resistance by promoting exosomes release[J]. Cell Cycle, 2019, 18(17):2067-2082.
- [13] Rius PS, Torres CI, Millan I, et al. PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: an integrative view in metabolism[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020:1452696.
- [14] Conte G, Mele M, Chessa S, et al. Diacylglycerol acyltransferase 1, stearoyl-CoA desaturase 1, and sterol regulatory element binding protein 1 gene polymorphisms and milk fatty acid composition in Italian Brown cattle[J]. J Dairy Sci, 2010, 93(2):753-763.

收稿日期:2021-06-30