

引用:段礼宁,林叶泽,李敏.基于代谢组学探讨电针改善慢性睡眠剥夺小鼠焦虑抑郁行为的机制[J].中医导报,2026,32(5):7-12.

实验

基于代谢组学探讨电针改善慢性睡眠剥夺小鼠焦虑抑郁行为的机制*

段礼宁¹,林叶泽²,李敏²

(1.广州中医药大学第一附属医院,广东 广州 510405;

2.广州中医药大学,广东 广州 510006)

[摘要] 目的:基于代谢组学技术探讨电针改善慢性睡眠剥夺(CSD)小鼠焦虑抑郁样行为的作用机制。方法:将60只雄性Swiss小鼠随机分为对照组、模型组、电针组和氟西汀(FDX)组,每组15只。采用改良多平台水环境法建立CSD模型小鼠,通过悬尾实验(TST)、强迫游泳实验(FST)、旷场实验(OFT)、高架十字迷宫实验(EPM)评估电针对小鼠焦虑抑郁样行为的影响。行为学实验结束后,采集血清样本,通过酶联免疫吸附试验(ELISA)评估电针对血清促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质酮(CORT)水平的影响。采集海马样本,采用非靶向代谢组学分析电针对小鼠海马内源性代谢物的影响。结果:与对照组比较,模型组小鼠TST、FST不动时间增加($P<0.05$ 或 $P<0.01$),OFT中心路程比、中心时间比、进入中心次数降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),EPM开放臂停留次数比、开放臂停留时间比降低($P<0.01$)。与模型组比较,电针组和FDX组小鼠TST、FST不动时间降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),开放臂停留次数比、开放臂停留时间比增加($P<0.05$);电针组小鼠中心路程比、中心时间比增加($P<0.05$),进入中心次数呈增加趋势($P>0.05$);FDX组小鼠中心路程比、进入中心次数、中心时间比降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。ELISA检测结果显示,与对照组比较,模型组小鼠CRH、ACTH、CORT水平显著增加($P<0.01$);与模型组比较,电针组和FDX组小鼠CRH、ACTH、CORT水平降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。代谢组学结果显示,与对照组比较,模型组小鼠87个代谢物上调,72个代谢物含量下调;与模型组比较,电针组小鼠27个代谢物上调,23个代谢物下调。差异代谢物采用KEGG通路富集,发现电针改善焦虑抑郁样行为的作用机制可能与代谢通路、嘌呤代谢、mTOR信号通路、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成、内源性大麻素通路有关。结论:电针能够改善CSD小鼠焦虑抑郁行为,其机制可能与对海马内源性代谢物的调节作用有关。

[关键词] 焦虑抑郁;慢性睡眠剥夺;电针;代谢组学;小鼠

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2026)05-0007-06

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.05.002

Exploring the Mechanism of Electroacupuncture in Improving Anxiety and Depression Like Behavior in Chronic Sleep Deprived Mice Based on Metabolomics Technology

DUAN Lining¹, LIN Yeze², LI Min²

(1.The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510405, China; 2.Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China)

[Abstract] Objective: To explore the mechanism of electroacupuncture (EA) in improving anxiety and depression like behavior in chronic sleep deprivation (CSD) mice based on metabolomics technology. Methods: Sixty Male Swiss mice were randomly divided into a control (CON) group, a model (MOD) group, an EA group and a fluoxetine (FLX) group, 15 mice in each group. A CSD mouse model was established using a improving multi platform water environment method. The effect of EA on anxiety and depression like behavior was evaluated

*基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(82305383);广东省教育厅普通高校青年创新人才项目(2023KQNCX017);广东省中医药局科研课题面上项目(20241088);广州市科技计划项目(2024A04J4161)

通信作者:李敏,女,教授,研究方向为针灸防治脑病的机制

through tail suspension experiment (TST), forced swimming experiment (FST), open field experiment (OFT) and elevated cross maze experiment (EPM). After the behavioral experiment, serum samples were collected. The effects of EA on the serum levels of corticotropin releasing hormone (CRH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and corticosterone (CORT) were evaluated by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Seahorse samples were collected and the effect of EA on endogenous metabolites in the hippocampus of mice was evaluated by non targeted metabolomics analysis. Results: Compared with the CON group, the MOD group showed an increase in TST and FST immobility time ($P<0.05$ or $P<0.01$), a decrease in the distance to center ratio, center time ratio, and the number of entries into center in the OFT ($P<0.05$ or $P<0.01$), and a decrease in the number of open arm entries and time spent in open arms in the EPM ($P<0.01$). Compared with the MOD group, the immobility time of the TST and FST in the EA group and the FLX group decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$), while the open arm entry ratio and open arm time ratio increased ($P<0.05$). In the EA group, the central distance ratio and central time ratio increased ($P<0.05$), and the number of entries into the center showed an increasing trend ($P>0.05$). In the FLX group, the central distance ratio, number of entries into the center, and central time ratio decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). The ELISA showed that compared with the CON group, the MOD group showed increased levels of CRH, ACTH, and CORT ($P<0.01$). Compared with the MOD group, the levels of CRH, ACTH, and CORT decreased in the EA group and FLX group ($P<0.05$ or $P<0.01$). Metabolomics results showed that compared with the CON group, 87 metabolites were upregulated and 72 metabolites were downregulated in the MOD group. Compared with the MOD group, 27 metabolites were upregulated and 23 metabolites were downregulated in the EA group. Differential metabolites were enriched using the KEGG pathway and it was found that the protective mechanism of EA may be related to metabolic pathways, purine metabolism, mTOR signaling pathway, valine, leucine, and isoleucine biosynthesis and endogenous cannabinoid pathway. Conclusion: EA can improve anxiety and depression like behavior in CSD mice via regulating the endogenous metabolites in the hippocampus.

[Keywords] anxiety and depression; chronic sleep deprivation; electroacupuncture; metabolomics; mouse

慢性睡眠剥夺(chronic sleep deprivation, CSD)是指长期因各种原因造成睡眠发生部分或全部丧失,无法满足正常睡眠生理需求的病理现象,严重影响患者的心理状态、学习记忆能力和生活质量^[1]。CSD可造成多种心理障碍,焦虑和抑郁是最常见的症状之一^[2]。研究表明,海马是人体情绪处理和空间记忆形成的重要脑区,CSD会导致海马结构和功能发生异常,进一步造成焦虑、抑郁症状的发生^[3]。目前,临床一线的治疗方式以镇静催眠类药物为主,由于其症状改善有限和副作用,造成患者接受程度不高^[4]。

CSD诱发的焦虑抑郁根据其症状,可归属中医学“郁证”“脏躁”等神志疾病范畴。“脑为元神之府。”脑作为奇恒之腑,藏元神,能够调节人体神志活动,神志疾病的病位在脑^[5]。《针灸甲乙经·奇经八脉》记载督脉“上巅,循额,至鼻柱”。督脉通于脑,将十二经脉气血精微输注于脑,使得脑中元神得养。针刺督脉穴位能够通督调神,治疗神志疾病^[6]。临床研究^[7]表明,督脉电针能够有效改善抑郁症患者的睡眠质量、抑郁和焦虑症状,且具备较好的安全性。本研究拟通过改良多平台水环境法构建CSD模型,运用非靶向代谢组学技术探究电针改善CSD诱发焦虑抑郁行为的潜在机制,为电针疗法防治该疾病提供科学依据。

1 材 料

1.1 实验动物 60只雄性SPF级Swiss小鼠,体质量20~25 g,日龄28~32 d,购自广东省实验动物中心,动物生产许可证号:SCXK(粤)2024-0073,动物质量合格证编号:44007200081838。

动物饲养于温度20~25℃、湿度40%~60%、光照控制在12 h黑暗/12 h照明的广州中医药大学实验动物中心SPF级实验室(动物使用许可证号:SYXK(粤)2024-0202)。动物自由饮食和进水,适用性喂养7 d后造模。本研究通过广州中医药大学伦理委员会批准(批准号:20250115003)。

1.2 药物与试剂 盐酸氟西汀(上海麦克林公司,批号:100513-202202);促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质酮(CORT)酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒(武汉伊莱瑞特科技公司,批号分别为E-EL-M0342、E-EL-M0077、E-OSEL-M0021);甲醇、乙腈、甲酸(美国Thermo Fisher科技公司,批号分别为4LA365-5、4LA986-4、4LA547-4);超纯水(香港屈臣氏公司,批号:BL121B)。

1.3 主要仪器 电针仪(苏州医疗用品厂有限公司,型号:SDZ-IV);环球无菌针灸针(苏州针灸用品有限公司,规格:0.25 mm×13.00 mm);动物行为学实验装置及视频分析系统(上海欣软信息科技有限公司,型号:XR-XB110);酶标仪(杭州瑞诚仪器厂,型号:TS300);超高效液相色谱(美国Thermo Fisher科技公司,型号:IQLAAAGABH-FAPUMZZZ);高分辨质谱(美国Thermo Fisher科技公司,型号:Vanquish);冷冻真空浓缩仪(德国Eppendorf,型号:5305);离心机(湖南湘仪实验室仪器开发有限公司,型号:H1850-R)。

2 方 法

2.1 动物分组、造模与干预 所有小鼠1周适应性喂养后,采用随机数字表法分为对照组、模型组、电针组、氟西汀

(FLX)组,每组15只。除对照组外,其余3组采用改良多平台水环境法进行CSD造模^[8-9]。将小鼠放置于直径6 cm的圆形平台上,平台周围注水,小鼠入睡时肌肉松弛会落入水中,达到睡眠剥夺的实验目的。每日对小鼠睡眠剥夺18 h(每日16时0分至次日10时0分),可自由摄食进水,连续28 d。以动物出现白天自主活动频繁,夜晚自主行为减少,且饮食减少,毛发发黄脱落,易激怒,强迫游泳实验(FST)不动时间增加,旷场实验(OFT)自主活动减少,表明模型制备成功^[9]。

2.2 实验给药 造模完成后,电针组予百会、大椎电针治疗,穴位定位与刺法参照《实验针灸学》^[10]。固定小鼠俯卧位,百会(顶骨正中)平刺3 mm,大椎(背部第7颈椎和第1胸椎之间正中)斜刺3 mm,连接电针仪,予疏波2 Hz,1 mA,每次20 min,1次/d,连续治疗14 d。FLX组予FLX(15 mg/kg)灌胃治疗(给药剂量依据:小鼠剂量(mg/kg)=人类剂量×代谢校正系数,即20 mg/60 kg×45=15 mg/kg)^[11],1次/d,连续治疗14 d。对照组仅予与电针组相同的每日固定20 min,不予其他干预措施。

2.3 观察指标

2.3.1 行为学实验 完成干预后开始,依次进行悬尾实验(TST)、强迫游泳实验(FST)、旷场实验(OFT)和高架十字迷宫实验(EPM)。

(1)TST: 每只小鼠在距离尾端0.5 cm的位置通过胶带固定,悬挂于距离桌面50 cm的架子上,头朝下,周围无可攀爬物,适应1 min,记录后5 min小鼠行为,记录不动时间,通过评估小鼠绝望样行为反映其抑郁程度。

(2)FST: 该实验在注入了25℃、20 cm深纯水的直径11 cm、高30 cm透明水缸中进行。每次将1只小鼠置于水中,适应1 min,记录后5 min小鼠行为,记录不动时间。通过评估动物绝望样行为反映抑郁程度。

(3)OFT: 该实验在50 cm×50 cm×40 cm的方形光洁敞箱中进行,每次将1只小鼠置于敞箱中心区域,适应1 min,记录后5 min小鼠行为,记录中心区域活动路程比、中心区域活动时间比和进入中心区域次数。通过评估小鼠的探索行为反映其焦虑抑郁程度。

(4)EPM: 该实验在1个由2个开放臂、2个封闭臂和1个中央方型平台组成的十字结构设备中进行,每次将1只小鼠置于中央平台,适应1 min,记录后5 min小鼠行为,通过其开放臂停留时间比和开放臂停留次数比反映小鼠焦虑程度。

2.3.2 ELISA检测血清CRH、ACTH、CORT水平 行为学实验完成后,禁食12 h,各组分别取6只小鼠戊巴比妥钠(50 mg/kg)麻醉后,将其颈椎脱臼处死后取血液和脑组织样本,迅速分离海马组织。血液静置30 min后,4℃,12 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm),取上清液于-80℃备用,海马样本于-80℃保存备用。取海马样本加入800 μL提取液(甲醇、乙离心腈、水体积比=2:2:1)和20 μL内标物。组织样本予研磨(频率为50 Hz)5 min,4℃水浴超声处理10 min后,在-20℃环境静置1 h。静置后,12 000 r/min离心10 min(离心半径10 cm),取上清液,待测。取血清样本,按照CRH、ACTH、CORT ELISA试剂盒说明书步骤操作,采用Excel制作标准曲线,计算质量浓度数值。

2.3.3 代谢物注释与差异代谢物分析 分别取对照组、模型组和电针组6只小鼠的海马组织上清液进行非靶向代谢组学

检测。采用Q Exactive高分辨率质谱仪并使用BEH C₁₈色谱柱(2.1 mm×100.0 mm,1.7 μm)采集质谱数据。每10个样本选取1个样本作为QC样本用于质控。从LC-MS/MS(液相色谱-串联质谱联用技术)获取的数据采用Compound Discoverer 3.0处理,数据预处理、代谢组分析采用代谢组学R软件包metaX处理。偏最小二乘法-判别分析(PLS-DA)模型以前两主成分的变量投影重要度(VIP)≥1,差异变化倍数(FC)≥1.2或≤0.83,T检验P<0.05为条件筛选差异代谢物。以P<0.05为筛选阈值,鉴定差异代谢物;基于京都基因与基因组百科全书(KEGG)数据库,对已鉴定的差异代谢物进行通路富集分析。

2.4 统计学方法 采用SPSS 23.0软件进行统计学分析。计量资料服从正态分布采用“均数±标准差”(x̄±s)表示,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较时,方差齐采用LSD法,方差不齐时采用Tamhane's T₂检验。P<0.05表示差异有统计学意义。

3 结 果

3.1 各组小鼠FST、TST不动时间比较 与对照组比较,模型组小鼠FST、TST不动时间增加(P<0.05);与模型组比较,电针组和FLX组小鼠FST、TST不动时间降低(P<0.05);电针组与FLX组比较,差异无统计学意义(P>0.05)。(见表1)

表1 各组小鼠FST、TST不动时间比较 (x̄±s, s)

组别	n	FST不动时间	TST不动时间
对照组	15	136.65±13.09	56.59±12.11
模型组	15	177.64±16.25 ^a	83.71±14.56 ^b
电针组	15	147.14±10.18 ^c	70.17±15.48 ^c
FLX组	15	143.42±15.46 ^c	65.14±14.22 ^d
F		21.861	8.770
P		0.000	0.000

注:与对照组比较,^aP<0.05,^bP<0.01;与模型组比较,^cP<0.05,^dP<0.01。

3.2 各组小鼠OFT、EPM结果比较 与对照组比较,模型组小鼠中心路程比降低(P<0.05),中心时间比、进入中心次数降低(P<0.01),开放臂停留次数比、开放臂停留时间比降低(P<0.01)。与模型组比较,电针组小鼠中心路程比、中心时间比增加(P<0.05),进入中心次数呈增加趋势,但差异无统计学意义(P>0.05);FLX组中心路程比、中心时间比、进入中心次数降低(P<0.05或P<0.01);电针组和FLX组开放臂停留次数比、开放臂停留时间比增加(P<0.05)。电针组与FLX组比较,中心路程比、中心时间比、进入中心次数、开放臂停留次数比、开放臂停留时间比比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。(见表2)

表2 各组小鼠OFT、EPM结果比较 (x̄±s)

组别	n	中心路程比/%	中心时间比/%	进入中心次数/次	开放臂停留次数比/%	开放臂停留时间比/%
对照组	15	14.81±2.71	9.86±2.19	20.31±4.81	38.97±9.88	25.03±6.51
模型组	15	5.56±1.46 ^a	3.16±1.05 ^a	7.67±2.09 ^a	22.14±6.42 ^b	14.61±4.15 ^b
电针组	15	10.78±2.50 ^c	7.20±1.96 ^c	13.80±3.03	30.58±7.01 ^c	20.27±4.87 ^c
FLX组	15	11.02±2.07 ^c	8.03±1.79 ^d	15.81±4.33 ^c	31.27±7.43 ^c	21.33±5.69 ^c
F		62.352	41.720	35.081	12.471	13.890
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,^aP<0.05,^bP<0.01;与模型组比较,^cP<0.05,^dP<0.01。

3.3 各组小鼠血清CRH、ACTH、CORT水平比较 与对照组比较,模型组小鼠血清CRH、ACTH、CORT水平显著增加($P < 0.01$);与模型组比较,电针组CRH、ACTH、CORT水平显著降低($P < 0.05$),FLX组CRH、ACTH、CORT水平显著降低($P < 0.01$);电针组小鼠CRH水平与FLX组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),ACTH、CORT水平低于FLX组($P < 0.01$)。(见表3)

表3 各组小鼠血清 CRH、ACTH、CORT 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRH/(pg/mL)	ACTH/(pg/mL)	CORT/(g/kg)
对照组	6	96.85±19.67	31.24±5.30	32.28±5.54
模型组	6	147.74±18.11 ^a	75.85±5.71 ^a	75.83±5.70 ^a
电针组	6	118.48±21.03 ^b	50.84±7.02 ^{b,d}	50.03±5.45 ^{b,d}
FLX组	6	105.64±19.53 ^c	35.58±4.17 ^c	38.67±6.61 ^c
F		11.738	108.624	86.512
P		0.000	0.000	0.000

注:与对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;与FLX组比较,^d $P < 0.01$ 。

3.4 电针对睡眠剥夺小鼠脑组织代谢谱的多元统计分析

3.4.1 PLS-DA分析 采用PLS-DA分析对对照组、模型组和电针组液质数据进行分析,对照组与模型组、模型组与电针组代谢轮廓明显分离,提示3组之间样本代谢轮廓存在明显差异。(见图1)

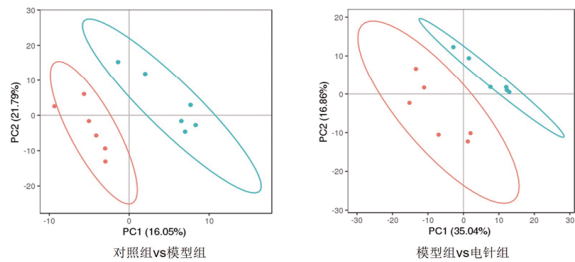


图1 各组间小鼠脑组织代谢物 PLS-DA 分析图

3.4.2 PLS-DA模型响应排序检验 采用适应度优度(R²)、可预测性(Q²)指标检验模型的拟合度与预测能力,分别对对照组与模型组、模型组与电针组PLS-DA模型进行200次响应排序检验,结果两个模型均R²值>0.5, Q²值<0。证明模型拟合度较好,预测能力较好。(见图2)

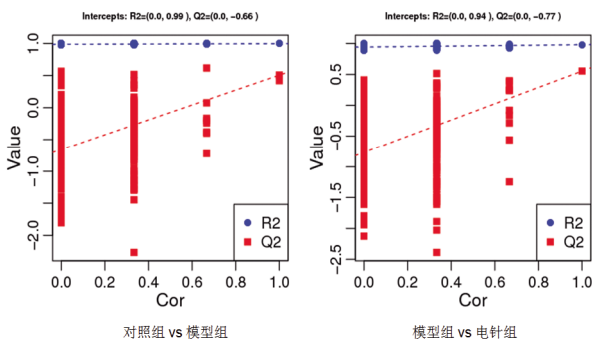


图2 各组间小鼠脑组织代谢物 PLS-DA 分析模型响应排序检验图

3.4.3 差异代谢物分析 以VIP≥1且T检验 $P < 0.05$ 为条件,采用火山图展示组间代谢物差异分布情况。与对照组比较,模型组87个代谢物上调,72个代谢物含量下调。与模型组比较,电针组27个代谢物上调,23个代谢物下调。(见图3)

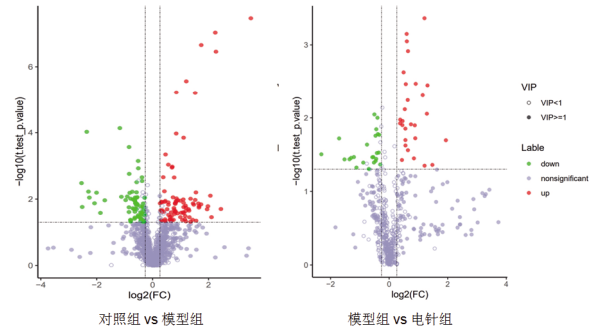


图3 各组间小鼠脑组织差异代谢物分布火山图

3.4.4 模型组与电针组差异代谢物KEGG通路富集分析 以模型组与电针组间50个差异代谢物为研究对象,以 $P < 0.05$ 为条件筛选通路。发现两组之间差异代谢物主要富集于代谢通路、嘌呤代谢、mTOR信号通路、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成、内源性大麻素通路等。(见表4、图4)

表4 模型组与电针组差异代谢物 KEGG 通路富集表

代谢通路	Count	Count.All	P
嘌呤代谢	3	95	0.000
代谢通路	8	1 712	0.003
mTOR信号通路	2	4	0.006
胆汁分泌	2	97	0.009
D-精氨酸和D-鸟氨酸代谢	1	10	0.015
内源性大麻素通路	1	19	0.028
热能产生	1	23	0.034
缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成	2	23	0.034
cAMP信号通路	1	25	0.037
维生素B6合成	1	28	0.042
矿物质吸收	1	29	0.043
硫代谢	1	33	0.049

注:Count表示富集到通路的差异代谢物;Count.All表示通路鉴定到的代谢物。

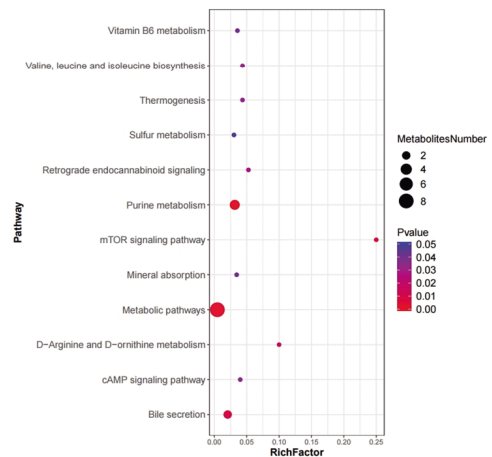


图4 模型组与电针组差异代谢物 KEGG 通路分析气泡图

4 讨论

睡眠是人体情绪处理、空间记忆形成的重要生理过程。CSD是指各种原因造成睡眠时间减少或某个特定时期睡眠时间不足的病理状态^[2]。由于当今社会、工作和生活压力不断增加,CSD的发生率不断提高,其造成焦虑、抑郁症状也成为影

响患者生活质量的重要原因^[13-14]。CSD造成的焦虑抑郁可归属中医学“郁证”等神志疾病范畴,其病位在脑,基本病机为神机失用。《难经·二十八难》记载:“督脉者,起于下极之俞,并于脊里,上至风府,入属于脑。”督脉入络脑,针刺督脉腧穴能够调节脑神,直达病机,治疗神志疾病^[15]。百会是督脉要穴,居巅顶之上,统领百脉,可通督调神、安神定志。大椎是督脉与三阳经交汇之处,可升提阳气,通督养神。二者合用,具有通督调神、安神解郁之功^[16]。FLX作为一种典型的5-羟色胺再摄取抑制剂,具有神经保护及抗炎等多种效果,在临床上被广泛应用^[17]。本研究以FLX为对照,发现电针督脉百会、大椎穴可有效改善CSD模型小鼠在TST、FST中的不动时间,减少其绝望样行为,改善其抑郁症状。此外,电针有效增加了CSD模型小鼠在OFT中中心区域的路程比、时间比和进入中心次数,小鼠的空间探索兴趣有所增加,改善了其焦虑抑郁样行为。在EPM中,电针增加了CSD模型小鼠开放臂停留次数比、开放臂停留时间比,提示电针可有效改善小鼠焦虑样行为,提高其探索能力,且疗效与西药FLX相当。以上行为学实验结果表明,督脉电针能够有效改善CSD模型小鼠的焦虑抑郁样行为。下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴是机体调控应激反应的重要神经-内分泌调节网络。研究发现,CSD造成机体处于应激状态,HPA轴负反馈调节机制被破坏,造成ACTH、CORT等应激激素含量升高^[18-19]。过度激活的HPA轴通过一系列生化反应,导致海马糖皮质激素受体被过度激活,影响海马的正常生理结构和功能,最终造成焦虑、抑郁症状的发生^[20]。本研究发现,与FLX类似,电针干预能够有效降低CSD模型小鼠HPA轴应激激素的水平,一定程度改善CSD诱导的HPA轴过度激活。

代谢组学结果显示,PLS-DA分析提示对照组、模型组、电针组3组之间样本本代谢轮廓存在明显差异,PLS-DA模型响应排序检验提示模型拟合度较好,说明CSD干预后,小鼠海马内源性代谢物发生显著改变,而电针治疗能够对其内源性代谢轮廓发挥调节作用。接下来对差异代谢物进行分析,发现模型组与电针组之间共50个差异代谢物,其中,电针上调了27个代谢物,下调了23个代谢物。通过KEGG进行通路富集,发现差异代谢物主要富集于嘌呤代谢、代谢通路、mTOR信号通路、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸生物合成、内源性大麻素通路等,提示电针可能通过调控海马上述代谢过程改善CRD造成的焦虑抑郁样行为。

嘌呤代谢被证实心理应激反应的形成过程中发挥重要作用^[21]。研究^[22]发现,应激事件能够诱发海马ATP被过度释放,进一步激活嘌呤信号P2X7受体及下游NLRP3炎性小体,发生神经炎症,介导焦虑、抑郁样行为的发生。本研究说明电针可能通过改善CSD造成的海马嘌呤代谢紊乱发挥神经保护作用。

此外,本研究发现,mTOR信号通路可能是电针改善焦虑抑郁样行为的途径之一。mTOR信号通路由雷帕霉素靶蛋白及其上、下游相关分子构成,是一种重要的胞内信号传导途径,参与细胞增殖、代谢、自噬等多种生理反应,在维持胞内环境稳态方面发挥重要作用^[23]。研究^[24]发现,mTOR信号通路激活能够增加海马及前额叶皮质中的神经生长因子表达,

改善神经树突棘密度和突触可塑性,发挥抗抑郁作用。

本研究发现,缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成是电针和模型组差异代谢物的富集通路。研究表明,3种氨基酸均属支链氨基酸,能够通过血脑屏障的氨基酸转运蛋白IAT1进入大脑,参与5-HT等神经递质的合成^[25]。焦虑抑郁患者3种氨基酸血清水平降低,芳香族氨基酸能够通过竞争IAT1转运蛋白入脑,影响神经递质合成,造成焦虑抑郁的发生^[26]。

内源性大麻素通路是主要由内源性大麻素、大麻素受体及其代谢酶构成的神经递质系统^[27]。临床研究发现,内源性大麻素水平与焦虑抑郁情绪明显相关,抑郁症患者血清和大脑中N-花生四烯酰乙醇胺和2-花生四烯酸甘油含量降低,而补充两种内源性大麻素能够降低HPA轴应激激素水平,增加神经生长因子含量和突触蛋白含量^[28-29]。本研究也发现,电针可能通过调节海马内源性大麻素通路发挥神经修复作用。以上研究结果提示,调控海马内源性代谢物的代谢过程可能是电针发挥神经保护作用的重要途径。

然而,本研究存在一定局限性。本研究通过非靶向代谢组学技术验证了电针对CSD模型小鼠海马内源性代谢物的调节作用,但是具体通路分子靶点和关键代谢酶的表达水平变化仍需进一步研究。本课题组后续将针对本研究发现的代谢通路从转录、代谢、蛋白不同层面进一步研究,为电针治疗CSD造成的焦虑抑郁提供更多科学依据。

参考文献

- [1] RAMOS A R, WHEATON A G, JOHNSON D A. Sleep deprivation, sleep disorders, and chronic disease[J]. *Prev Chronic Dis*, 2023, 20: E77.
- [2] HU Y J, LV Y F, LONG X Y, et al. Melatonin attenuates chronic sleep deprivation-induced cognitive deficits and HDAC3-Bmal1/clock interruption[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(3): e14474.
- [3] SUN J Y, FANG D, WANG Z Q, et al. Sleep deprivation and gut microbiota dysbiosis: Current understandings and implications[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9603.
- [4] LYONS L C, VANROBAEYS Y, ABEL T. Sleep and memory: The impact of sleep deprivation on transcription, translational control, and protein synthesis in the brain[J]. *J Neurochem*, 2023, 166(1): 24-46.
- [5] 康晓娜,沈巍,黄禄宇,等.电针干预对慢性睡眠剥夺大鼠伏隔核ANXA1、IL-1 β 表达的影响[J]. *针灸临床杂志*, 2024, 40(5): 75-81.
- [6] 张文旭,孙敬青,王少松,等.周德安运用“通督调神”针刺法治疗情志类疾病经验[J]. *北京中医药*, 2024, 43(10): 1149-1151.
- [7] YIN X, LI W, LIANG T T, et al. Effect of electroacupuncture on insomnia in patients with depression: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5(7): e2220563.
- [8] 朱佳琦,徐兴军,李浩雨,等.罗汉果山柰苷对慢性睡眠剥夺

- 夺小鼠抗炎症及抗氧化应激能力的影响[J].天然产物研究与开发,2025,37(10):1897-1903.
- [9] 代泓怡,狄岩,李翔,等.刺五加多糖调控SIRT1/PGC-1 α 通路对睡眠剥夺大鼠海马神经元损伤的影响[J].中医药导报,2025,31(1):48-52.
- [10] 余曙光,徐斌.实验针灸学[M].3版.北京:人民卫生出版社,2021:299.
- [11] BAI G Q, QIAO Y Q, LO P C, et al. Corrigendum to “Anti-depressive effects of Jiao-Tai-Wan on CORT-induced depression in mice by inhibiting inflammation and microglia activation”[J]. *Ethnopharmacol.* 283 (2022) 114717[J]. *J Ethnopharmacol.*2025,346:119656.
- [12] GOLDSCHMIED J R, KUNA S T, MAISLIN G, et al. The sleep homeostatic response to sleep deprivation in humans is heritable[J]. *Sleep*,2023,46(3):zsac314.
- [13] DALFERTH T F, NUNES M L, FURINI C R G. Sleep deprivation in early life: Cellular and behavioral impacts[J]. *Neurosci Biobehav Rev*,2024,159:105597.
- [14] MUKHERJEE U, SEHAR U, BROWNELL M, et al. Sleep deprivation in dementia comorbidities: Focus on cardiovascular disease, diabetes, anxiety/depression and thyroid disorders[J]. *Aging*,2024,16(21):13409-13429.
- [15] 江静,王晓秋,秦珊,等.“通督调神”针法治疗失眠症的真实世界研究[J].针刺研究,2025,50(10):1186-1193.
- [16] 吴建丽,张良,刘双岭,等.电针对慢性睡眠剥夺大鼠学习记忆及海马区氨基酸类神经递质和其受体的影响[J].上海针灸杂志,2021,40(9):1157-1161.
- [17] 葛恒梅,咸振萍.氟西汀通过调节PI3K/AKT/mTOR信号通路减轻慢性不可预见的温和应激大鼠抑郁样行为[J].实用临床医药杂志,2025,29(12):38-43,49.
- [18] MARTIN C V, JOYCE-MCCOACH J, PEDDLE M, et al. Sleep deprivation and medication administration errors in registered nurses—a scoping review[J]. *J Clin Nurs*, 2024,33(3):859-873.
- [19] 娄安新,杨彦玲,陈涛.睡眠紊乱导致痛敏的中枢调控机制[J].神经解剖学杂志,2025,41(2):225-230.
- [20] FAN Y S, LI J F, QIAO S F. Sleep deprivation-induced memory impairment: Exploring potential interventions[J]. *Front Psychiatry*, 2024,15:1470976.
- [21] JIMÉNEZ-FERNÁNDEZ S, GURPEGUI M, GARROTE-ROJAS D, et al. Oxidative stress parameters and antioxidants in adults with unipolar or bipolar depression versus healthy controls: Systematic review and meta-analysis[J]. *J Affect Disord*,2022,314:211-221.
- [22] OZATHALEY A, KOU Z Z, MA Y Q, et al. NLRP3 upregulation related to sleep deprivation-induced memory and emotional behavior changes in TRPV1^{-/-} mice[J]. *Behav Brain Res*,2023,440:114255.
- [23] 杨震,刘波.PI3K/Akt/mTOR信号通路在慢性睡眠剥夺后认知功能损伤中的相关机制研究[J].包头医学院学报,2025,41(2):24-28.
- [24] YANG L, GUO C, ZHENG Z W, et al. Stress dynamically modulates neuronal autophagy to gate depression onset[J]. *Nature*,2025,641(8062):427-437.
- [25] MAES M, ALMULLA A F, YOU Z L, et al. Neuroimmune, metabolic and oxidative stress pathways in major depressive disorder[J]. *Nat Rev Neurol*,2025,21(9):473-489.
- [26] RADFORD-SMITH D E, ANTHONY D C. Prebiotic and probiotic modulation of the microbiota-gut-brain axis in depression[J]. *Nutrients*,2023,15(8):1880.
- [27] ROBLEDO-MONTAÑA J, DÍAZ-GARCÍA C, MARTÍNEZ M, et al. Microglial morphological/inflammatory phenotypes and endocannabinoid signaling in a preclinical model of periodontitis and depression[J]. *J Neuroinflammation*,2024,21(1):219.
- [28] 杨海永.针刺调控内源性大麻素系统抗抑郁机制研究进展[J].针灸临床杂志,2023,39(9):101-104.
- [29] HASBI A, MADRAS B K, GEORGE S R. Endo-cannabinoid system and exogenous cannabinoids in depression and anxiety: A review[J]. *Brain Sci*,2023,13(2):325.

(收稿日期:2025-07-30 编辑:刘国华)