

# 睡眠剥夺应激对心肌缺血再灌注损伤的影响

袁蓉<sup>1,2</sup>, 王阶<sup>1\*</sup>, 郭丽丽<sup>1</sup>, 林飞<sup>1</sup>, 魏本君<sup>1</sup>, 李俊平<sup>1</sup>, 陈中<sup>1</sup>

(1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053; 2. 北京中医药大学, 北京 100029)

**[摘要]** **目的:**观察睡眠剥夺(sleep deprivation, SD)应激对心肌缺血再灌注(ischemia and reperfusion, I/R)损伤的影响,初步探讨睡眠剥夺加重心肌缺血再灌注损伤的机制,同时为焦虑失眠在冠心病发生发展中的作用研究提供新的思路。**方法:**将实验大鼠随机均分为假手术组,SD假手术组,I/R组,SD+I/R组,采用改良多平台水环境法进行7 d的睡眠剥夺后眼眶取血备用,继之结扎大鼠冠脉左前降支50 min,分别再灌2,24 h建立心肌I/R模型。测定SD 7 d血清褪黑素(MT)、血管紧张素(Ang II)、内皮素(ET)、一氧化氮(NO)、白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ );超声分别观察I/R后2,24 h心脏射血分数(EF%),HE染色观察I/R后2 h心脏病理结构并测2 h血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH),TTC伊文思蓝染色测定I/R后24 h心肌梗死占缺血面积的百分比。**结果:**SD 7 d后大鼠狂躁易激惹,体重明显减轻,MT水平下降,Ang II,ET,IL-6,TNF- $\alpha$ 均明显升高,叠加I/R后2 h血清CK-MB,LDH明显升高,I/R后2,24 h射血分数(EF)均明显降低,I/R后24 h梗死占缺血百分比明显升高,HE染色病理结果显示心肌损伤明显加重,与假手术,SD假手术,单纯I/R组相比差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:**单纯睡眠剥夺应激虽然会引起MT,Ang II,ET,IL-6,TNF- $\alpha$ 的变化,但对大鼠心肌结构和功能尚未见明显影响;但睡眠剥夺可明显加重心肌缺血后的再灌注损伤,其机制可能与神经内分泌失调,褪黑素减少,内皮损伤和炎症反应有关,但确切机制有待进一步研究。

**[关键词]** 冠心病;失眠;睡眠障碍;双心;神经内分泌

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)22-0016-05

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2015220016

**Effect of Sleep Deprivation Stress on Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury** YUAN Rong<sup>1,2</sup>, WANG Jie<sup>1\*</sup>, GUO Li-li<sup>1</sup>, LIN Fei<sup>1</sup>, WEI Ben-jun<sup>1</sup>, LI Jun-ping<sup>1</sup>, CHEN Zhong<sup>1</sup> (1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of sleep deprivation (SD) stress on myocardial ischemia/reperfusion (I/R) injury, so as to discuss the sleep deprivation mechanism in aggravate myocardial I/R injury, while providing new ideas for studies on the effect of anxiety and insomnia on the development of coronary heart disease (CHD). **Method:** Experimental rats were randomly divided into sham operation, SD sham operation, I/R group and SD + I/R group, the modified multiple platform water environment method was used for seven-day sleep deprivation. Efforts were made to take the blood from rats eyes and then ligate left anterior descending coronary artery for 50 min, reperfused for 2, 24 h respectively to establish myocardial I/R model. The SD 7-day serum melatonin (MT), angiotensin (Ang II), endothelin (ET), nitric oxide (NO), interleukin 6 (IL-6), tumor necrosis factor (TNF alpha) were measured; Ultrasound was used to observed cardiac ejection fraction (EF) at 2, 24 h after I/R, HE staining at 2 h after I/R was adopted to observe cardiac pathological structure and measure serum creatine kinase MB (CK-MB), lactate dehydrogenase (LDH) at 2 h after I/R. TTC Evans blue staining was used to determine the percent of myocardial infarction in ischemic area at 24 h after I/R. **Result:** After SD 7 days, the rats showed manic irritability, significant weight reduction, decline in serum MT levels, and obvious increases in Ang II, ET, IL-6, TNF-alpha. Serum CK-MB and LDH increased obviously at 2 h after I/R,

**[收稿日期]** 20150919(004)

**[基金项目]** 国家“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09102-201-006)

**[第一作者]** 袁蓉,在读硕士,从事中西医结合心血管研究,Tel:15210854880,E-mail:yuanrong427@163.com

**[通讯作者]** \*王阶,博士生导师,主任医师,从事中西医结合心血管研究,Tel:010-88001817,E-mail:wangjie0103@126.com

ejection fraction (EF) were significantly decreased at 2, 24 h after I/R, and the percent of myocardial infarction in ischemic area significantly increased at 24 h after I/R. The pathological results showed the aggravated myocardial injury, with statistically significant differences from sham operation, SD sham operation and simple I/R group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The simple sleep deprivation stress can cause decrease in MT and increase in Ang II, ET, IL-6 and TNF- $\alpha$ , but without obvious effect on myocardial structure and function of rat. However, sleep deprivation could obviously aggravate myocardial ischemia/reperfusion injury. Its mechanism may be related to neuroendocrine disorders, decrease in melatonin, endothelial injury and inflammation, and shall be confirmed in further studies.

**[Key words]** Coronary heart disease; insomnia; sleep disorder; psycho-cardiology; neuroendocrine

冠心病是临床常见病,发病率和死亡率高,随着生活节奏的加快,社会压力的增加,焦虑,抑郁,烦躁,失眠等社会心理因素在冠心病的发生发展和预后中起着重要的作用,“双心”疾病逐渐受到重视<sup>[1]</sup>。睡眠剥夺(SD)可引起焦虑,失眠,烦躁等精神心理障碍,而实践调查发现睡眠剥夺和睡眠障碍已成为心血管病风险的独立预测因子,也是冠心病的危险因素<sup>[2-4]</sup>。目前大量国外研究均证实睡眠剥夺可使交感神经兴奋性增高,血压升高,心律失常,激素分泌紊乱,内皮功能损伤,炎症反应,糖脂代谢紊乱等多种病理变化<sup>[5]</sup>。但这个危险因素在冠心病心肌损伤中的作用机制尚未明确,也尚未出现睡眠剥夺叠加心肌缺血再灌的实验研究。因此,研究睡眠剥夺对心肌缺血再灌注损伤的影响,可初步探究其加重冠心病心肌损伤的作用机制,并为焦虑失眠引起冠心病心肌损伤加重的机制研究提供思路。同时,大量临床试验发现安神方药在冠心病合并焦虑失眠等精神心理障碍方面有良好的作用,在改善患者症状,延缓病情发展,提高远期生存率上有明显的优势<sup>[5]</sup>,因此探究睡眠剥夺对冠心病的影响也将为安神方药治疗冠心病合并焦虑失眠的研究提供基础支持。

## 1 材料与方

**1.1 动物分组** SPF级 Wistar 雄性大鼠 48 只,体重 270 ~ 290 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物许可证号 SCXX(京)2012-0001。适应饲养 3 天后随机分假手术组,SD 假手术组,I/R 组,SD + I/R 组。

**1.2 仪器及材料** HX-300 小动物呼吸机(成都泰盟科技有限公司);Power Lab 4/30 多导生理记录仪(澳大利亚 AD 公司);Lab Chart 6 软件(澳大利亚 AD 公司);AU640 全自动生化分析仪(Olympus 公司);IX-70 OlymPus 倒置显微镜(日本 Olympus 公司);Aloka 5000 全数字彩超仪(日本 Aloka 公司);

Image Pro Plus 6.0 图像分析系统(美国 Media Cybernetics 公司);大鼠 MT 试剂盒(批号 CSB-E11315r),大鼠 Ang II 试剂盒(批号 CSB-E04494r),均购自武汉华美生物工程有限公司;大鼠 IL-6 试剂盒(批号 EK3062),大鼠 TNF- $\alpha$  试剂盒(批号 EK3822),购自杭州联科生物技术有限公司;大鼠 ET 测试盒(北京北方生物技术研究,批号 S20083014);大鼠 NO 测试盒(南京建成生物工程研究所,批号 A012);LDH 试剂盒[贝克曼库尔特实验系统(苏州)有限公司,批号 AUZ1443];CK-MB 试剂盒(Beckman Coulter. Inc,批号 OSR61155),羧甲基纤维素钠(批号 20081023),水合氯醛(批号 20130201),购自国药集团化学试剂有限公司。

**1.3 模型建立** 利用改良多平台水环境法进行睡眠剥夺<sup>[6-10]</sup>。经前期研究发现 SD 7 天时机体各种病理变化最重<sup>[11]</sup>,因此本实验采用 SD 7 天进行造模。在直径 80 cm 的水箱内放高 6 cm,直径 3 cm 的圆形小平台 12 个,每个平台间隔 15 cm,箱内注水后水面低于平台 1 cm,水箱顶部用铁丝网盖住,大鼠可自由进食,饮水,活动,进入睡眠时由于骨骼肌的松弛会掉入水中惊醒造成睡眠剥夺。每日换水添食,室温保持在 23 ~ 25  $^{\circ}\text{C}$ ,并给予每天 24 h 拟光照环境。假手术组和 I/R 组正常饲养在每天 12 h 拟光照,12 h 黑暗的环境中,不给予任何干预。每日定时记录环境的温湿度并观察大鼠的行为和反应能力,进食及皮毛光泽等方面的差异。第 7 天各组称重后用 10% 水合氯醛按 3.3 mL $\cdot$ kg<sup>-1</sup> ip 麻醉,眼球取血离心后去上清液冻存,假手术只穿线不结扎,缺血再灌手术的两组在左心耳下缘距肺动脉弓根部 2 mm 处结扎,结扎深度 < 1 mm,宽度 1.5 mm,在结扎线与心肌间放一根约 1 cm 长细胶管,裸眼观察结扎线下方心肌颜色变灰白,搏动减弱,心电图示 ST 段抬高,T 波低平或倒置为结扎成功,50 min 后松开结扎,使缺血冠脉再灌注,心电图示 ST 段回落 1/2 以

上为复灌成功,关闭胸腔,I/R 组和 SD + I/R 组每组 12 只大鼠各分为 2 批,分别再灌注 2,24 h。结扎前心电图不正常,或未到观察终点而死亡以及造模不成功者剔除。

**1.4 标本采集及检测** SD 7 天时所有大鼠 48 只(每组 12 只)均眼球取血于 EP 管内,静置 40 min,3 500 r·min<sup>-1</sup>离心 10 min,检测血清褪黑素(MT),血管紧张素 II(Ang II),一氧化氮(NO),内皮素(ET),白介素 6(IL-6),肿瘤坏死因子(TNF-α)。随即做 I/R 手术,I/R 后 2 h 和 24 h 均检测超声,记录射血分数(EF%)。一批大鼠 24 只(每组 6 只)在 I/R 后 2 h 腹主动脉取血,同样方式离心留取血清标本,测血清肌酸激酶同工酶(CK-MB),乳酸脱氢酶(LDH),同时取出心脏,生理盐水冲洗,放入 4% 甲醛中固定做 HE 染色;另一批大鼠 24 只(每组 6 只)在 I/R 后 24 h 腹主动脉取血,在腹主静脉内注射 1% 伊文思蓝溶液 2.5 mL,取心脏 -20 °C 冰冻,将冰冻心脏结扎线下组织均匀切成 5 片,缺血部分未被伊文思蓝蓝染,将组织放入 1% TTC PBS 溶液中,37 °C 水浴孵育 20 min,继之用 4% 甲醛固定,心肌坏死组织不被 TTC 着染,缺血未坏死组织呈砖红色,照相并计算梗死占缺血面积的百分比。

表 2 睡眠剥夺 7 d 对大鼠神经内分泌的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 2 Effect of 7-day sleep deprivation on rats' neuroendocrine ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

组别	MT/ng·mL <sup>-1</sup>	Ang II/pg·mL <sup>-1</sup>	ET/pg·mL <sup>-1</sup>	NO/μmol·L <sup>-1</sup>	IL-6/pg·mL <sup>-1</sup>	TNF-α/pg·mL <sup>-1</sup>
假手术	0.65 ± 0.09	9.00 ± 1.26	37.47 ± 4.61	10.86 ± 3.53	52.97 ± 21.01	79.46 ± 15.10
SD 假手术	0.52 ± 0.10 <sup>1)</sup>	13.23 ± 1.77 <sup>2)</sup>	51.70 ± 5.90 <sup>2)</sup>	15.31 ± 3.77	94.22 ± 22.61 <sup>2)</sup>	137.19 ± 21.41 <sup>2)</sup>
I/R	0.64 ± 0.11	9.66 ± 1.40	36.37 ± 3.50	9.40 ± 4.58	52.70 ± 21.23	80.41 ± 15.39
SD + I/R	0.51 ± 0.08 <sup>1)</sup>	12.05 ± 1.66 <sup>2)</sup>	53.55 ± 5.00 <sup>2)</sup>	16.01 ± 7.02	99.90 ± 22.06 <sup>2)</sup>	143.41 ± 27.55 <sup>2)</sup>

注:与假手术组比较<sup>1)</sup>P < 0.05,<sup>2)</sup>P < 0.01。

**2.3 心功能** 与假手术组比较,SD 假手术组 EF 和心肌酶无明显变化,I/R 组和 SD + I/R 组 EF 均显著降低,心肌酶显著升高,差异有统计学意义(P < 0.01);与 SD 假手术组比较,I/R 组和 SD + I/R 组 2,24 h EF 均降低,2 h 心肌酶升高,差异有统计学意义(P < 0.01);与 I/R 组比较,SD + I/R 组在 I/R 后 2,24 h 的 EF 均明显降低,2 h 心肌酶显著升高,差异均有统计学意义(P < 0.01),见表 3,4。

**2.4 梗死面积** 与假手术组比较,SD 假手术组未出现梗死面积,而 I/R 组和 SD + I/R 组均出现梗死面积,差异有统计学意义(P < 0.01);与 SD 假手术组比较,I/R 组和 SD + I/R 组梗死面积和梗死占缺血面积均增大,差异有统计学意义(P < 0.01);与 I/R 组比较,SD + I/R 组梗死面积和梗死占缺血面积

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS 19.0 软件进行分析,所有数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析检验进行统计,P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般状态** 假手术和 I/R 组大鼠精神状态良好,活动自如,体重正常增长;SD 假手术和 SD + I/R 组大鼠狂躁,易激惹,尖叫,撕咬,出现攻击行为,消瘦,皮毛无光泽,精神状态差。SD 7 d 后大鼠体重明显减轻,与假手术组比较差异均有统计学意义(P < 0.01),见表 1。

表 1 睡眠剥夺 7 天对大鼠体重的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

Table 1 Effect of 7-day sleep deprivation on rats' body weight ( $\bar{x} \pm s, n = 12$ ) /g

组别	体重
假手术	346.17 ± 30.56
SD 假手术	259.67 ± 15.41 <sup>1)</sup>
I/R	331.50 ± 24.52
SD + I/R	260.00 ± 9.67 <sup>1)</sup>

注:与假手术组比较<sup>1)</sup>P < 0.01。

**2.2 神经内分泌** 与假手术组比较,SD 组和 SD + I/R 组大鼠 MT 显著降低,Ang II,ET,IL-6,TNF-α 均明显升高,差异有统计学意义(P < 0.05),见表 2。

表 3 睡眠剥夺对心肌缺血再灌注大鼠 EF 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 3 Effect of sleep deprivation on rats' ejection fraction in myocardial ischemia/reperfusion ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ ) %

组别	I/R 后 2 h	I/R 后 24 h
假手术	95.95 ± 3.06	95.12 ± 2.19
SD 假手术	94.80 ± 2.21	94.19 ± 2.14
I/R	83.47 ± 4.60 <sup>1,2)</sup>	79.10 ± 3.15 <sup>1,2)</sup>
SD + I/R	73.40 ± 9.40 <sup>1,2,3)</sup>	69.95 ± 7.72 <sup>1,2,3)</sup>

注:与假手术组比较<sup>1)</sup>P < 0.01;与 SD 假手术组比较<sup>2)</sup>P < 0.01;与 I/R 组比较<sup>3)</sup>P < 0.01(表 5 ~ 6 同)。

的百分比明显增大,差异有统计学意义(P < 0.05),见表 5,图 1。

**2.5 心肌病理学改变** 假手术组和 SD 假手术组心肌组织排列规则,I/R 组和 SD + I/R 组心肌细胞排列均不规则,细胞肿胀,肌纤维呈波浪状,有炎性

表 4 睡眠剥夺对心肌缺血再灌注大鼠 2 h 心肌酶的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 4 Effect of sleep deprivation on rats' 2 h myocardial enzyme in myocardial ischemia/reperfusion ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

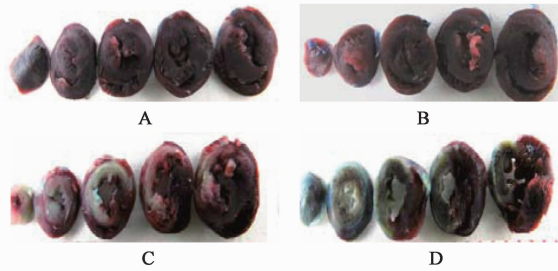
组别	CK-MB/mmol·L <sup>-1</sup>	LDH/U·L <sup>-1</sup>
假手术	833.00 ± 140.08	1 301.67 ± 455.95
SD 假手术	914.50 ± 143.32	1 382.83 ± 407.99
I/R	1 166.50 ± 210.39 <sup>2,3)</sup>	2 769.50 ± 1059.37 <sup>1,3)</sup>
SD + I/R	1 521.33 ± 142.61 <sup>2,4,6)</sup>	4 508.17 ± 1 864.25 <sup>2,4,5)</sup>

注:与假手术组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与 SD 假手术组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$ ;与 I/R 组比较<sup>5)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>6)</sup>  $P < 0.01$ 。

表 5 睡眠剥夺对心肌缺血再灌注大鼠 24 h 心梗面积的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 5 Effect of sleep deprivation on rats' 24 h myocardial infarction area in myocardial ischemia/reperfusion ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ ) %

组别	梗死面积	梗死占缺血
假手术	0	0
SD 假手术	0	0
I/R	29.17 ± 8.01 <sup>1,2)</sup>	62.30 ± 8.88 <sup>1,2)</sup>
SD + I/R	43.33 ± 12.91 <sup>1,2,3)</sup>	83.08 ± 6.94 <sup>1,2,3)</sup>



A. 假手术组; B. SD 假手术组; C. I/R 组; D. SD + I/R 组 (图 3 同)

图 1 各组心梗面积观察

Fig. 1 Observation of myocardial infarction area

细胞浸润,其中 SD + I/R 组比单纯 I/R 组损伤更重,纤维肌横纹消失,肌束断裂,心肌细胞混浊变性,有大量炎细胞浸润,见表 6,图 2。

表 6 睡眠剥夺对心肌缺血再灌注大鼠 2 h 心肌组织炎症细胞的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Table 6 Effect of sleep deprivation on rats' 2 h myocardial tissue inflammation in myocardial ischemia/reperfusion ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ ) %

组别	炎症细胞
假手术	6.87 ± 1.72
SD 假手术	7.61 ± 2.35
I/R	22.97 ± 5.22 <sup>1,2)</sup>
SD + I/R	45.81 ± 4.14 <sup>1,2,3)</sup>

### 3 讨论

本实验通过研究 SD 对心肌缺血再灌注损伤的影响,初步研究了 SD 加重心肌损伤的机制,发现 SD 可引起机体的神经内分泌紊乱,褪黑素水平降低,血

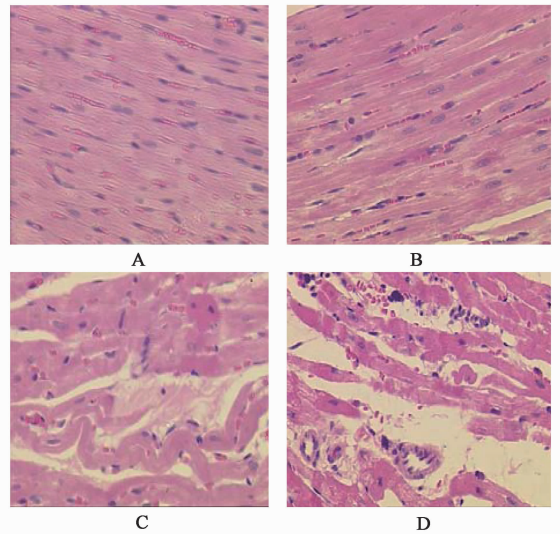


图 2 各组心肌组织病理学观察 (HE, × 200)

Fig. 2 Observation of the myocardial pathology (HE, × 200)

管内皮损伤并出现炎症反应,多种病理因素均可能增加心血管风险,但尚未表现出对心肌结构和功能的直接损伤,而当叠加缺血再灌注后心肌损伤明显加重,说明“双心”异常时多种病理因素同时作用可能是使心肌损伤明显加重的重要原因,这对于探究焦虑失眠等精神心理障碍加重冠心病的基础病理变化及发生机制有重要意义,也可为安神方药治疗冠心病合并焦虑失眠的研究提供一定的支持。

《素问·灵兰秘典论》曰:“心者,君主之官,神明出焉”,《太平圣惠方·治心痹诸方》说:“思虑烦多则损心,心虚故邪乘之……心中怫怫如满,蕴蕴而痛,是谓心痹。”说明焦虑烦躁失眠等精神心理因素与胸痹心痛有密切关系。本实验研究 SD 对大鼠的影响,从行为改变,神经内分泌改变,心功能,心梗面积及心肌组织形态学方面观察发现 SD 后大鼠烦躁易激惹,精神状态差,机体神经内分泌改变,叠加心肌缺血再灌注后心肌损伤明显加重,说明“双心”异常时,多种危险因素叠加可加重心肌缺血再灌注损伤,其中神经内分泌改变可能起着重要的作用。

本研究发现睡眠剥夺后机体神经内分泌有明显的变化,血清 MT 显著降低,Ang II, ET, IL-6, TNF-α 均明显升高,这种变化反应了 SD 后机体出现的各种病理变化,心血管风险增加。MT 的降低使血管的保护作用减弱,抗氧化,抗炎的作用减弱<sup>[12]</sup>,而 Ang II 的升高可损伤血管内皮细胞,内皮功能损伤可释放大量 ET,炎症反应增强,IL-6, TNF-α 释放显著增多<sup>[13-14]</sup>,Ang II 和 ET 均具有强烈缩血管的作用,可导致冠脉收缩甚至痉挛,使细胞内钙超载,加

重心肌细胞损伤<sup>[14]</sup>, IL-6, TNF- $\alpha$  作为前炎症细胞因子直接参与炎症过程, 可造成内皮细胞损伤, 并促进氧化型低密度脂蛋白的聚集和泡沫细胞的形成, 导致动脉粥样硬化斑块不稳定, 破裂和血栓形成<sup>[15]</sup>, 各种心血管病致病因子的增多增加了心血管病风险; 术后与假手术和 SD 假手术组比较, I/R 组和 SD + I/R 组均出现明显的心肌损伤, EF 降低, 心肌酶升高, 心梗面积增大, 心肌病理损伤严重, 其中 SD + I/R 组心肌损伤更重, 与单纯 I/R 组比较差异有统计学意义, 说明睡眠剥夺叠加心肌缺血再灌注比单纯的心肌缺血再灌注损伤严重, 损伤机制可能与神经内分泌失调有关, 其中褪黑素减少, 内皮损伤和炎症反应可能是睡眠剥夺引起的心肌缺血再灌注损伤加重的重要原因, 也可能是“双心”疾病的基础病理变化, 而其更进一步的细胞分子学机制, 有待更深入的研究。

中医药对冠心病合并焦虑失眠等疾病的治疗有一定的优势。多种单味药, 方剂, 中成药等可通过联合运用安神方药而调节自主神经功能, 抗氧化损伤, 改善内皮功能, 抑制炎症反应, 降血脂抗动脉粥样硬化等多途径达到防治冠心病的目的<sup>[5]</sup>, 明确焦虑失眠等精神心理障碍引起冠心病加重的基础病理变化及发生机制对于药物研究有重要意义, 因此本实验也为进一步中医安神方药干预研究提供了一定的基础数据和参考资料, 而其具体机制仍需进一步研究。

#### [参考文献]

[1] 胡大一, 于欣. 双心医学[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2008: 50-52.

[2] Janszky I, Ahnve S, Ljung R, et al. Daylight saving time shifts and incidence of acute myocardial infarction-Swedish Register of Information and Knowledge About Swedish Heart Intensive Care Admissions (RIKS-HIA) [J]. *Sleep Med*, 2012, 13(3): 237-242.

[3] Irwin M R, Ziegler M. Sleep deprivation potentiates activation of cardiovascular and catecholamine responses in abstinent alcoholics[J]. *Hypertension*, 2005, 45(2): 252-257.

[4] Laugsand L E, Vatten L J, Platou C, et al. Insomnia and the risk of acute myocardial infarction: a population study[J]. *Circulation*, 2011, 124(19): 2073-2081.

[5] 袁蓉, 王阶, 郭丽丽. 睡眠剥夺对冠心病的影响及中医药防治进展[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(9): 1666-1669.

[6] Joukar S, Ghorbani-Shahrbabaki S, Hajali V, et al. Susceptibility to life-threatening ventricular arrhythmias in an animal model of paradoxical sleep deprivation[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(12): 1277-1282.

[7] Palma B D, Gabriel A, Bignotto M, et al. Paradoxical sleep deprivation increases plasma endothelin levels[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2002, 35(1): 75-79.

[8] Andersen M L, Martins P G F, D'Almeida V, et al. Effects of paradoxical sleep deprivation on blood parameters associated with cardiovascular risk in aged rats[J]. *Exp Gerontol*, 2004, 39(6): 817-824.

[9] Andersen M L, Martins P J, D'Almeida V, et al. Endocrinological and catecholaminergic alterations during sleep deprivation and recovery in male rats[J]. *J Sleep Res*, 2005, 14(1): 83-90.

[10] Matos G, Scorza F A, Mazzotti D R, et al. The effects of sleep deprivation on microRNA expression in rats submitted to pilocarpine-induced status epilepticus[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2014, 51(1): 159-165.

[11] 袁蓉, 王阶, 郭丽丽, 等. 失眠增加心血管病致病因子的实验研究[J]. *中国比较医学杂志*, 2015, 25(7): 7-10.

[12] 王鹏, 李海涛, 白华. 褪黑素与心血管疾病相关性研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2009, 1(2): 115-116.

[13] 连瑞珍. 内皮功能障碍、氧化应激与心肌缺血再灌注损伤[J]. *疾病监测与控制杂志*, 2013, 7(7): 416-418.

[14] 钟伟, 王永刚, 于远望, 等. 双参通冠方对心肌缺血再灌注模型大鼠炎症因子及血管内皮功能的影响[J]. *陕西中医学院学报*, 2013, 36(1): 67-69.

[15] 刘虹, 徐庆科, 夏伟, 等. 冠心病与炎症因子 IL-6、IL-8、IL-10、hs-CRP 及 TNF- $\alpha$  的相关性研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2011, 19(9): 1446-1448.

[责任编辑 张丰丰]