

基于肝主疏泄理论探讨短期失眠障碍机制

于悦, 樊旭

(辽宁中医药大学, 辽宁 沈阳 110847)

摘要: 相对于慢性失眠障碍, 临床缺乏对短期失眠障碍的关注, 对其发病机制并无统一的定论。前期大量研究发现肝与失眠关系密切。从肝角度入手, 发现短期失眠障碍与肝关系密切, 其发病机制可能是肝主疏泄紊乱进而影响短期失眠障碍的出现。基于此发现探讨肝主疏泄通过影响昼夜节律系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴调控短期失眠障碍、区分短期失眠障碍与慢性失眠障碍的生物学机制, 有利于拓宽短期失眠障碍研究思路, 为临床应用提供理论依据。

关键词: 短期失眠障碍; 肝主疏泄; 肝主卫气; 昼夜节律; 下丘脑-垂体-肾上腺轴

中图分类号: R256.23; R740 **文献标志码:** A **文章编号:** 2097-5031(2025)02-0056-05

Based on the Theory of Hepatic Excretion, the Mechanism of Short-term Insomnia Disorder was Discussed

YUE Yu, FAN Xu

(Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China)

Abstract: Compared with chronic insomnia disorder, there is a lack of clinical attention to short-term insomnia disorder, and there is no unified conclusion on its pathogenesis. A large number of previous studies have found that the liver is closely related to insomnia. From the perspective of the liver, this paper found that short-term insomnia disorder is closely related to the liver, and its pathogenesis may be the liver main excretion disorder, which affects the appearance of short-term insomnia disorder. Based on this finding, exploring the biological mechanism of circadian rhythm system and hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulating short-term insomnia disorders is conducive to broadening the research ideas of short-term insomnia disorders and providing a theoretical basis for clinical application.

Keywords: short-term insomnia disorder; hepatic main excretion; the liver is the main guard qi; circadian rhythms; hypothalamic-pituitary-adrenal axis

全球成人失眠症的患病率大约为35%~50%^[1]。根据睡眠障碍国际分类, 成年人短期失眠障碍一年的患病率在15%~20%。短期失眠障碍又称急性失眠, 是指病程时间少于3个月的失眠障碍。其基本特征是睡眠紊乱, 但同慢性失眠障碍一样, 它也伴随着清醒状态时的症状, 如疲乏, 注意力、专注力、记忆力下降, 易激惹和对睡眠不佳感到苦恼和担忧。相对于慢性睡眠障碍, 临床缺乏对短期失眠障碍的关注。然而, 近期研究显示60%的短期失眠障碍门诊患者可发展为慢性失眠障碍, 提示早期干预急性失眠症对预防慢性失眠症至关重要^[2]。大量前期研究发现肝与睡眠障碍联系紧密, 本文通过探讨短期

睡眠障碍的中医病机与其现代医学发病机制, 为短期睡眠障碍提供理论基础, 以期为临床治疗提供新思路。

1 昼夜节律与短期失眠障碍相关性

1.1 肝主疏泄与昼夜节律相关性

《灵枢》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。”中医认为睡眠规律则是营卫运行有序的外在体现。卫气行于白日(阳)则觉醒, 卫气行于夜晚(阴)则睡眠, 正如昼夜节律系统中的生物钟调控基因CLOCK/BMAL1复合物逐渐累积到一定程度并正向调节, 使转录因子PER基因(period, PER)和光感受蛋白CRY

基金项目: 辽宁省教育厅基本科研项目(LJKM220221307)

作者简介: 于悦(1999-), 女, 辽宁大连人, 硕士在读, 研究方向: 针刺治疗昼夜节律紊乱等健康养生问题。

通讯作者: 樊旭(1972-), 男, 辽宁朝阳人, 教授, 博士研究生导师, 博士, 研究方向: 针刺治疗昼夜节律紊乱等健康养生问题。

E-mail: fanxuw@163.com.

引用格式: 于悦, 樊旭. 基于肝主疏泄理论探讨短期失眠障碍机制[J]. 中西医结合慢性病杂志, 2025, 2(2): 56-60.

基因(cryptochrome, CRY)进行转录时人开始白日的的生活;PER和CRY的mRNA水平逐渐下降至一定程度,现有的PER/CRY多聚合物降解时人卧而睡眠^[3]。肝开窍于目而属厥阴,卫气在白日的运行同样由目开始,借助肝主疏泄、发散气机的作用,从阴出阳进行体表经络的正常循行。而人生物钟系统也正是由双目接受光照授时信号同步开启自身与外界昼夜节律的变化^[4]。肝失疏泄而气机不畅时,卫气则被迫行于阳而无法入阴,进而人体无法进行正常的睡眠行为。因此肝主疏泄是人体昼夜节律的功能体现,肝通过调控昼夜节律进而影响睡眠。实验研究发现肝脏系统与人体的昼夜节律存在密切的关系,肝脏系统作为外周生物钟,其对中枢生物钟中的信号传递通路变化有影响,且肝脏系统内稳态的平衡与昼夜节律相关生物钟基因的循环表达密切^[5]。主时钟基因CLOCK、BMAL1等均在肝脏内表达^[6]。肝脏通过对昼夜节律系统的影响进而影响睡眠。慢性肝病患者常表现出睡眠障碍,失眠、睡眠呼吸暂停、日间过度嗜睡及不宁腿综合征等都是其常见类型^[7]。研究发现具有睡眠障碍的慢性肝病患者与同样患有睡眠障碍但无慢性肝病患者相比,睡眠时其外周皮肤温度升高且丧失了正常昼夜节律^[8]。

1.2 昼夜节律调控失眠障碍

自然界的几乎所有生物都通过生物钟调控生理行为的昼夜节律,以适应环境变化并与自然周期保持同步。昼夜节律在相关生物钟信号的调控下具有近24h的周期性震荡,其节律紊乱可能导致失眠症状和失眠障碍。医学研究失眠障碍在夜间有以下3大主要症状:睡眠潜伏期延长、难以维持睡眠和难以在正确时间醒来^[9]。尝试入睡时间相较于人体自身昼夜节律晚则入睡困难,相较于自身昼夜节律早则会出现过早清醒。延迟睡眠-觉醒阶段障碍的典型特征是昼夜节律延迟,而这种习惯性的睡眠-觉醒时间被推迟会导致难以入睡和在预期时间醒来^[10]。尝试入睡时间与昼夜节律相同步时,则可能受到核心体温,一种有价值的昼夜节律指标的影响。在昼夜节律的调控下,入睡前核心温度降低而外周体温升高,当远端-近端温度梯度接近于0时,入睡开始^[11]。研究表明睡眠质量与内源性核心体温节律幅度的降低具有相关性,如KIMURA S等^[12]发现昼夜节律睡眠障碍的患者治疗后第1天睡眠期间的平均核心体温和平均最低核心体温均显著低于入院第1天,提示睡眠障碍症状改善与睡眠期间核心体温的减少相关。昼夜节律自身的时间延迟或提

前分别与入睡困难与清醒时间紊乱有关,核心温度节律振幅降低则会导致睡眠维持困难,因此昼夜节律与这3种症状都存在关联。BORBELY A^[13]提出决定睡眠倾向的双过程模型,即睡眠-觉醒依赖的稳态过程(过程s)与一个昼夜节律起点器控制的过程(过程c)相互作用,昼夜节律对睡眠表现的影响强度可能比清醒时间更大。总而言之在失眠的病因学中,昼夜节律的参与对其具有广泛的影响。此外,失眠的发生会干扰昼夜节律的调控,研究表明急性失眠患者的昼夜节律参数(如睡眠中值、周期长度和振幅)的相位会出现轻微但具有统计学意义的延迟。

1.3 时钟基因调控昼夜节律

在分子生物学及细胞生物学的深入研究中,越来越多的生物钟相关基因被发现直接或间接的相互作用参与到昼夜节律的调控中。下丘脑视交叉上核(supra chiasmatic nucleus, SCN)作为中央时钟的起搏器,连接外部环境与自身机体同步,光信号激活视网膜的感光细胞,并由视网膜下丘脑束传递,经过一系列神经元的、激素的以及代谢的相关通路同步中央时钟和外周组织中的附属振荡器。主要机制转录层面上的周期性调控,由SCN控制核心生物钟基因组成转录-翻译负反馈环路,使机体维持昼夜节律系统相对稳定,最核心的环路由转录激活因子CLOCK与BMAL1结合形成一种异源二聚体,结合在转录抑制因子PER和CRY等基因启动子的E-box元件上,激活PER和CRY等基因的表达,随着它们蛋白质的积累,又可以通过反向结合CLOCK/BMAL1二聚体达到抑制转录激活因子的作用,该反馈回路约每24h完成一次循环^[15]。SAKURADA K等^[16]通过多变量Logistic回归分析发现,CRY1基因和BMAL1基因的单核苷酸多态性是诱发睡眠障碍的遗传危险因素。在一项涉及9438例欧洲成年人的广泛关联研究中发现,CRY基因变异体CRY1 Δ 11与重度抑郁症、失眠和焦虑有关^[17]。无论是中枢时钟还是外周时钟,突变或者缺失也必然会影响到昼夜节律的调控进而影响睡眠。

2 下丘脑-垂体-肾上腺(phytothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴与短期失眠障碍相关性

2.1 肝主疏泄与HPA轴相关性

短期失眠障碍与慢性失眠不同,其病程较短,诱因多为急性应激引起的情志失常。现代社会节奏迅速,社会变化较快,不能及时适应则易出现情绪失调。《针灸甲乙经》云:“脏有所伤,及情有所倚,则卧

不安。”情志失常是不寐的关键病因,肝主疏泄,对全身气机及情志起到调节作用。反之情志失常则会出现脏腑气机紊乱,进而气血逆乱、阴阳失调,而肝常是首当其冲的脏腑。情志失常的冲击会导致肝失疏泄;抑郁、悲伤等负面情绪会导致气机郁结进而肝郁气滞;暴怒、烦躁等急躁情绪会导致气逆进而肝阳暴亢。肝疏泄不及具体表现为肝郁气滞,临床中抑郁症等疾病也多以肝郁气滞证型较为常见^[18]。肝失疏泄的疏泄不及和疏泄太过两种状态均与HPA轴相关。钱梦等^[19]研究证明肝郁证模型大鼠存在HPA轴的亢进。肝疏泄太过常表现为肝阳暴亢,肝阳上亢入脑扰乱气机进而出现头晕紧张,类似于HPA轴参与的急性或慢性应激反应机制^[20]。

2.2 压力与短期失眠障碍相关性

压力与睡眠密切相关,急性失眠可以被认为是与压力相关的疾病,初始压力事件产生的应激会导致生理上的过度觉醒,而随着时间的流逝,失眠事件本身就会产生压力。SPIEIMAN A J等^[21]提出3P睡眠模型,模型说明存在失眠先天特质的人,其比一般人群更容易失眠,当该特质结合应激性事件则易于启动急性失眠的发作,因此应激性事件的压力可能会导致短期失眠障碍的发生。王赞等^[22]研究发现新型冠状病毒感染作为应激事件对社会各阶层人员可引发负面情绪,出现短期失眠障碍。在感受到压力、抑郁等情绪应激反应后是否出现急性失眠障碍则与睡眠反应性有关,睡眠反应性是失眠的易感因素。WALKER J L等^[23]的研究显示急性失眠症组在基线时高睡眠反应性报告率为64%,而在睡眠良好组这一比例为48%。

2.3 HPA轴调控失眠障碍

应激反应作为机体在各种内外环境因素刺激时所产生的防御反应,以HPA轴激活为主要特征。HPA轴是作为神经内分泌系统的重要组成成分,连接中枢神经系统和激素系统,该轴描述了下丘脑、垂体和肾上腺之间的一组复杂的正负反馈调节形式。这些反馈机制调节多种生理过程,维持内环境稳态和应激反应应答是其主要功能。机体感受到压力刺激后,交感神经系统和HPA轴都被激活。由HPA轴的起点下丘脑室旁核分泌促肾上腺皮质激素释放激素,刺激垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素诱导糖皮质激素的分泌,如皮质醇。这些激素与海马中的糖皮质激素受体结合,启动HPA轴的负反馈回路,调节下丘脑和垂体相关激素以达到维持内环境稳态^[24]。在急性失眠的情况下,下丘脑轴的激活作为

急性失眠的特征出现,这种应激反应最初是对初始压力源的表现结果,同时下丘脑轴活性的改变也是从急性失眠向失眠障碍过渡的一个表现。而在初始应激反应后,下丘脑轴的过度激活会直接影响睡眠,出现睡眠破碎或睡眠剥夺,会对下丘脑轴产生负面影响并维持睡眠障碍。可能是HPA轴被过度唤醒影响睡眠和昼夜节律,同时应激反应和睡眠可能潜在地调节急性和慢性应激反应以及下丘脑轴活动^[25]。这些相关应激反应通过激活交感神经和机体内分泌功能,让机体过度觉醒进而出现失眠障碍。此外,失眠障碍患者在反复接触同样的生理压力后,HPA轴的反应性会升高;而健康人群HPA轴对压力重复的适应性是不变的,只是对初始压力源的反应要强烈得多^[26]。综上,在应激反应中HPA轴活性的改变与急性失眠有关,这种双向影响的恶性循环导致了急性失眠的维持和随后的失眠障碍进展。

2.4 海马区是短期失眠障碍区分的关键

海马区是调节HPA轴功能的高级中枢,同时也是参与学习和记忆活动的关键脑部区域,记忆恶化是短期失眠障碍患者的临床重要表现之一。应激反应后,高水平的糖皮质激素与海马区中的海马糖皮质激素受体结合,通过 γ -氨基丁酸神经元介导途径,抑制下丘脑室旁核的促肾上腺皮质激素神经元,从而激活HPA轴的负反馈回路。睡眠障碍患者出现海马亚区(右脑角1、丘下复合体和尾侧海马)、前额皮质[双侧内侧前额皮质(medial prefrontal cortex, MPFC)和右侧额叶中回]和边缘/旁海区域(双侧中扣带皮层和左侧海马旁回)发生了收敛性和差异性的变化^[27]。右侧海马脑角和尾侧海马亚区这两个亚区之间交叉点的静息状态功能连接(resting-state functional connectivity, RSFC)与MPFC连接强度表现出从正常睡眠到短期失眠障碍到慢性失眠障碍的逐渐增强,而左侧海马旁回的RSFC在慢性失眠障碍组低于正常睡眠组,这些区域的RSFC变化与Epworth嗜睡量表得分呈正相关^[28]。总而言之,海马区是建立睡眠障碍诊断和分类生物标志物以及制定更有效治疗策略的关键节点。

3 肝调控短期失眠障碍的基础

3.1 肝脑相维理论

脑作为奇恒之腑,其主宰精神活动的功能,与肝多有相通之处。《备急千金要方》言:“脑为身之元首,神之所注。”而肝藏魂,《血证论·脏腑病机论》云:“云肝之清阳,即魂气也。肝藏魂,随神往来,乃神明

之辅弼。”脑主司人体的意识、思维、情志等精神活动。魂乃神之变,属于人体精神活动的范畴,肝对脑功能的正常发挥起到辅助作用。同时,肝脑间存在大量经络经筋直接或间接相连,形成经络网,为二者相维提供结构基础。《奇经八脉考》言:“督乃阳脉之海……同入脑中。”督脉直接将经气输注于脑,肝经的“支别”是督脉的主要通道,借助督脉而入脑。《灵枢·营气》曰:“足厥阴……其支别者,上额,循巅顶,下项中,循脊,入骶,是督脉也。”肝的疏泄与藏血异常也会影响脑,肝在志为怒,“怒则气上”“血有余则怒”,肝疏泄太过,藏血失常,可使气血上逆,肝气升泄,血随气逆直犯脑窍,如《素问·生气通天论篇》所述:“大怒则形气绝,而血菀于上,使人薄厥。”

3.2 肝脏影响昼夜节律与短期失眠障碍的神经内分泌基础

LIU K等^[29]通过观察小鼠、非人灵长类动物和人类肝脏中的神经分布发现,肝脏内的神经支配主要是交感神经。肝脏交感神经递质去甲肾上腺素可以活化肝细胞核转录因子进而诱导细胞因子,刺激下丘脑交感抑制区等,调节HPA轴的相关激素水平^[30]。糖皮质激素作为HPA轴的最终产物,皮质醇作为一种糖皮质激素,与急性失眠的发展有关,下丘脑视交叉上核和室旁核之间的连接同步皮质醇的输出与正常昼夜节律。正常情况下皮质醇的分泌呈现昼夜节律性波动:在清晨醒来后的短时间内皮质醇水平迅速上升,一段时间后开始逐渐下降,深夜在睡眠的前半段达到最低点,然后再次上升直到苏醒,且皮质醇在睡眠时的循环水平通常高于清醒状态。失眠障碍患者则夜间皮质醇水平与睡眠时间呈反比,白日的分泌水平相对减少,从而较正常分泌曲线相对低平^[31]。因此正常生理状态下,皮质醇的水平在早晨的升高在一定程度上控制了睡眠的觉醒周期。然而当机体处于压力状态,肾上腺皮质醇的输出量可能从正常的25 mg/d天增加到300 mg/d,并且肾上腺皮质激素以并非恒定的方式而是以偶发性爆发的方式分泌,同时受负反馈调节^[32]。失眠障碍可引起大脑皮层功能失调,激活HPA轴,进而促进皮质醇释放增加,使机体呈过度兴奋进而反向影响睡眠^[33]。下丘脑的视交叉上核作为主要的昼夜节律钟可以影响皮质酮的分泌^[34]。研究表明神经元中时钟基因BMAL1的缺失会显著降低了皮质酮每日释放的幅度和精确度^[35]。此外皮质类固醇激素显著促进了某些边缘脑区Period基因的昼夜表达,皮质酮的过度释放会导致大脑边缘特定区域中Per1、Per2基

因的节律变平^[36]。可见糖皮质激素与昼夜节律系统及相关时钟基因关系密切。同时肝脏谱系决定因子肝细胞核因子4 α 具有调节糖皮质激素受体位点的功能^[37]。褪黑素是松果体分泌,受下丘脑视交叉上核调节具有非常明显的昼夜节律的一种激素。褪黑素的分泌在白天受到抑制,而在夜间熟睡时达到分泌高峰,其产生随着年龄的增长而减少,与睡眠质量差的频率成反比,被认为是控制睡眠-觉醒周期的主要激素^[38]。同时褪黑素被证实对HPA轴具有正向调节作用,如创伤后应激障碍的HPA轴反应性改变,负反馈抑制增强,而经褪黑素治疗后HPA轴神经内分泌激素水平得到恢复^[39]。褪黑素在人体内主要由肝酶细胞色素P450代谢,与肝脏血流量减少导致褪黑素在体内清除受损相关^[40]。

4 小结

短期失眠障碍的病机主要由肝主疏泄导致。肝主疏泄对昼夜节律的调控及对情绪的调控与短期失眠障碍现代医学发病机制昼夜节律系统及HPA轴系统相呼应。肝脑相维理论和肝脏对昼夜节律及下丘脑的神经内分泌机制构成了两者相呼应的物质基础。相对于慢性失眠障碍的完善理论,短期失眠障碍的发病机制及临床治疗相对缺乏,本文综合现代医学探讨从肝主疏泄角度探讨短期失眠障碍的机制,为临床治疗提供新思路。

参考文献

- [1] EDINGER J D, ARNETT J T, BERTISCH S M, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: an american academy of sleep medicine systematic review, meta-analysis, and grade assessment [J]. J Clinical Sleep Medicine, 2021, 17 (2): 263-298.
- [2] YANG L, ZHANG J, LUO X, et al. Effectiveness of one-week internet-delivered cognitive behavioral therapy for insomnia to prevent progression from acute to chronic insomnia: a two-arm, multi-center, randomized controlled trial [J]. Psychiatry Res, 2023, 321: 115066.
- [3] 张乃文,李梦媛,李小黎,等.基于阴阳、营卫学说探讨生物钟基因对睡眠昼夜节律的影响[J].北京中医药大学学报,2022,45 (4): 376-381.
- [4] ALVORD V M, KANTRA E J, PENDERGAST J S. Estrogens and the circadian system [J]. Semin Cell Dev Biol, 2022, 26 (1): 56-65.
- [5] ZHOU D, WANG Y, CHEN L, et al. Evolving roles of circadian rhythms in liver homeostasis and pathology [J]. Oncotarget. 2016, 7 (8): 8625-8639.
- [6] 王畅,孙晓萌,修莹,等.电针对昼夜节律紊乱C57BL/6J小鼠肝脏基因clock、bmal1表达的影响[J].中华中医药学刊,2023,41 (8): 243-248.
- [7] PLOTOGEA O M, ILIE M, BUNGAU S, et al. Comprehensive

- overview of sleep disorders in patients with chronic liver disease[J]. *Brain Sciences*, 2021, 11(2): 142.
- [8] GARRIDO M, SACCARDO D, DE R M, et al. Abnormalities in the 24-hour rhythm of skin temperature in cirrhosis: sleep-wake and general clinical implications [J]. *Liver International*, 2017, 37(12): 1833-1842.
- [9] RIEMANN D, BENZ F, DRESSLE R J, et al. Insomnia disorder: State of the science and challenges for the future [J]. *J Sleep Res*, 2022, 31(4): e13604.
- [10] FULENMA K, TAKAESU Y, KOMADA Y, et al. Delayed sleep-wake phase disorder and its related sleep behaviors in the young generation [J]. *Front Psychiatry*, 2023, 14: 1174719.
- [11] WEISS N, ATTALI V, BOUZBIB C, et al. Altered distal-proximal temperature gradient as a possible explanation for sleep-wake disturbances in cirrhotic patients [J]. *Liver Int*, 2017, 37(12): 1776-1779.
- [12] KIMURA S, TAKAOKA Y, TOYOURA M, et al. Core body temperature changes in school-age children with circadian rhythm sleep-wake disorder [J]. *Sleep Med*, 2021, 8(7): 97-104.
- [13] BORBÉLY A. The two-process model of sleep regulation: beginnings and outlook [J]. *Sleep Res*, 2022, 31(4): e13598.
- [14] FOSSION R, RIVERA A L, TOLEDO-ROY J C, et al. Multiscale adaptive analysis of circadian rhythms and intradaily variability: application to actigraphy time series in acute insomnia subjects [J]. *Published Correction Appears in Plos One*, 2017, 12(7): e0181762.
- [15] 虞子青, 张二荃. 极端环境下的生物节律[J]. *中国生物化学与分子生物学报*, 2023, 39(1): 1-15.
- [16] SAKURADA K, KONTA T, TAKAHASHI S, et al. Circadian clock gene polymorphisms and sleep-onset problems in a population-based cohort study: the yamagata study [J]. *Tohoku Exp Med*, 2021, 255(4): 325-331.
- [17] ONAT O E, KARS M E, GÜL Ş, et al. Human cry1 variants associate with attention deficit hyperactivity disorder [J]. *Clin Invest*, 2020, 130(7): 3885-3900.
- [18] 王雯倩, 李润东. 从肝论治失眠[J]. *中医临床研究*, 2023, 15(35): 25-28.
- [19] 钱梦, 谢鸣, 张媛凤, 等. 肝郁证雌雄大鼠神经-内分泌变化的比较[J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42(7): 549-554.
- [20] 苗嘉芮, 于悦, 王畅, 等. 从肝论治取穴调控昼夜节律紊乱机制的研究进展[J]. *中西医结合肝病杂志*, 2023, 33(5): 476-480.
- [21] SPIELMAN A J, CARUSO L S, GLOVINSKY P B. A behavioral perspective on insomnia treatment [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 1987, 10(4): 541-553.
- [22] 王赞, 詹淑琴, 宿长军, 等. COVID-19疫情期间失眠障碍的管理[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2020, 37(3): 201-204.
- [23] WALKER J L, VARGAS I, DRAKE C L, et al. The natural history of insomnia: high sleep reactivity interacts with greater life stress to predict the onset of acute insomnia [J]. *Sleep*, 2022, 45(9): 149.
- [24] 刘晓钰, 钱欣, 韩玉苹, 等. 下丘脑-垂体-肾上腺轴和性腺轴在围绝经期抑郁症中的作用[J]. *中国健康心理学杂志*, 2024, 32(2): 161-167.
- [25] LO M V, CARUSO D, PALAGINI L, et al. Stress and sleep: a relationship lasting a lifetime [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 117: 65-77.
- [26] DEVINE J K, BERTISCH S M, YANG H, et al. Glucocorticoid and inflammatory reactivity to a repeated physiological stressor in insomnia disorder [J]. *Neurobiology of Sleep and Circadian Rhythms*, 2018, 6: 77-84.
- [27] MA X, FU S, XU G, et al. Reduced left lateralized functional connectivity of the thalamic subregions between short-term and chronic insomnia disorder [J]. *Sleep Biol Rhythms*, 2022, 20(2): 229-237.
- [28] MA X, JIANG G, TIAN J, et al. Convergent and divergent functional connectivity alterations of hippocampal subregions between short-term and chronic insomnia disorder [J]. *Brain Imaging Behav*, 2021, 15(2): 986-995.
- [29] LIU K, YANG L, WANG G, et al. Metabolic stress drives sympathetic neuropathy within the liver [J]. *Cell Metab*, 2021, 33(3): 666-675.
- [30] 熊航, 马淑惠, 李媛媛, 等. 抑郁症伴失眠德国患者120例中医证候分布特征[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(5): 2974-2977.
- [31] HUNTER A L, POOLMAN T M, KIM D, et al. HNF4A modulates glucocorticoid action in the liver [J]. *Cell Rep*, 2022, 39(3): 110697.
- [32] Noble R E. Diagnosis of stress [J]. *Metabolism*, 2002, 51(6): 37-39.
- [33] 邓素萍, 吴嘉萍, 叶丽珍, 等. 醒脑开窍针法联合针刺心包经穴治疗脑卒中后睡眠倒错的临床研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2024, 41(4): 923-929.
- [34] MOGAVERO F, VAN Z K, BUITELAAR J K, et al. Deviant circadian rhythmicity, corticosterone variability and trait testosterone levels in aggressive mice [J]. *Eur Neurosci*, 2022, 55(6): 1492-1503.
- [35] JONES J R, CHATURVEDI S, GRANADOS-FUENTES D, et al. Circadian neurons in the paraventricular nucleus entrain and sustain daily rhythms in glucocorticoids [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 5763.
- [36] IONADI A, JOHNSON J D. Interaction between corticosterone and PER2 in regulating emotional behaviors in the rat [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2022, 137: 105628.
- [37] HUNTER A L, POOLMAN T M, KIM D, et al. HNF4A modulates glucocorticoid action in the liver [J]. *Cell Rep*, 2022, 39(3): 110697.
- [38] FATEMEH G, SAJJAD M, NILOUFAR R, et al. Effect of melatonin supplementation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Neurol*, 2022, 269(1): 205-216.
- [39] 孙霄, 李志达, 郝广志, 等. 褪黑素对创伤后应激障碍大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2023, 39(6): 677-681.
- [40] SHAH N M, MALHOTRA A M, KALTSAKAS G. Sleep disorder in patients with chronic liver disease: a narrative review [J]. *J Thorac Dis*, 2020, 12(2): S248-S260.