

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.19.026

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190624.1722.032.html>(2019-06-25)

## 肠道菌群对睡眠调节的研究进展\*

彭 维,申治富,王亚楠,皇甫亚茹 综述,胡幼平<sup>△</sup>审校

(成都中医药大学,成都 610075)

**[摘要]** 本文以脑肠轴为切入点,对近 5 年关于肠道菌群在睡眠调节中的实验研究进行汇总,发现肠道菌群可通过脑肠轴的多种神经递质、细胞因子、下丘脑-垂体-肾上腺轴等途径,调控大脑功能,进而对睡眠机制进行调节。本综述将探讨肠道菌群、脑肠轴和睡眠障碍之间相互作用和内在联系。

**[关键词]** 胃肠道微生物组;脑肠轴;脑肠菌轴;睡眠觉醒障碍

**[中图法分类号]** Q939.93 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)19-3346-05

### Advances in intestinal flora in sleep regulation\*

PENG Wei, SHEN Zhifu, WANG Yanan, HUANGFU Yaru, HU Youping<sup>△</sup>

(Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, Sichuan 610075, China)

**[Abstract]** Based on brain-gut axis, this article summarizes experimental studies on the regulation of intestinal microbiota in sleep over the past five years, and finds that the gut microbiota can regulate brain functions through various neurotransmitters, cytokines, hypothalamic-pituitary-adrenal axis and other pathways in the brain intestinal axis, and then regulate the sleep mechanism. This review will explore the interactions and intrinsic links among the gut microbiota, brain-gut axis and sleep disorders.

**[Key words]** gastrointestinal microbiome; brain-gut axis; brain-gut-microbiota axis; sleep wake disorders

人体胃肠道定居着数量庞大的微生物群,细胞数量约  $3.8 \times 10^{13}$  个<sup>[1-2]</sup>,这些微生物寄居在肠道黏膜表面,与宿主形成了互利共生的关系,影响人体的生理功能。随着微生物组学与肠道宏基因组学的发展,科学家们发现微生物参与了多种人类疾病的发生、发展过程<sup>[3-5]</sup>,近年来也发现肠道菌群能影响大脑的活动,甚至可以通过脑肠轴的神经、免疫和内分泌等途径与大脑相互作用,形成脑-肠-菌轴<sup>[6]</sup>。睡眠是大脑调节的一个重要生理过程,有研究者发现肠道菌群可能是睡眠机制的关键调节者<sup>[7]</sup>。深入研究肠道菌群参与睡眠调节的相关途径和作用机制,将对睡眠障碍的治疗提供新思路。本文以脑肠轴为切入点,将近年来肠道菌群与睡眠调节的实验研究进展作一综述。

### 1 脑肠轴与肠道菌群

**1.1 脑肠轴** 大脑与肠道是人体两个不同的系统,随着现代医学的发展,许多胃肠道的活性肽相继在脑组织被发现,而脑组织中的某些神经递质也在肠道中被发现,脑和肠之间的联系被逐渐揭示,且随着“脑肠”生理、病理等研究的开展,脑肠轴的概念也越来越完善。目前认为脑肠轴是一个双向应答系统,涉及免

疫、神经、内分泌等多个系统的相互作用<sup>[8]</sup>,包括中枢神经系统、肠神经系统、自主神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA)轴等<sup>[9]</sup>。其中胃肠道的肠神经系统的神经元成分、神经递质及神经反射等与中枢神经系统的功能类似,可以通过迷走神经向中枢神经系统传递信号<sup>[10-11]</sup>,因此胃肠道也被称为生物体的“第二大脑”。脑肠轴中分布在大脑和胃肠道中的肽类物质叫脑肠肽,包括胃肠激素、胃肠神经肽、神经肽 3 类,其具有神经递质和内分泌激素双重身份,不仅参与大脑对睡眠的调控,还参与胃肠道的运动、分泌、吸收功能调节<sup>[12]</sup>。

**1.2 肠道菌群** 肠道菌群组成结构复杂,主要包括硬壁菌门和拟杆菌门,占整个菌群的 95% 以上,此外还包括变形菌门、放线菌门、疣微菌门和梭杆菌门<sup>[13]</sup>。肠道菌群在肠道中参与食物的消化分解,并产生短链脂肪酸(SCFA)为宿主提供能量和稳定内环境,也产生各种氨、胺、硫醇、苯酚和吡啶等代谢产物<sup>[3]</sup>。正常情况下,肠道菌群之间保持着平衡,对肠黏膜免疫功能起着重要作用。当菌群平衡受到破坏,有害菌增多,肠道屏障功能和通透性增加,导致机体免疫功能

\* 基金项目:四川省科技厅面上项目(2018JY0249)。 作者简介:彭维(1994-),在读硕士,主要从事针灸治疗经筋病研究。 <sup>△</sup> 通信作者, E-mail: hypedutcm@yeah.net。

受损,更易发生疾病。研究发现,肠道菌群可以通过脑肠轴的神经、内分泌、免疫系统的双向调节网络来调节大脑的行为和认知,肠道菌群失调可能是导致抑郁症、阿尔兹海默症等精神疾病的原因<sup>[14-16]</sup>。

## 2 睡眠障碍对肠道菌群的影响

睡眠障碍是由于人体的睡眠-觉醒周期与昼夜节律失调所致的一类睡眠疾病,主要包括失眠和嗜睡。睡眠有明显的昼夜节律特点,有研究发现肠道菌群也具有昼夜节律<sup>[17]</sup>,睡眠障碍对肠道菌群的影响主要是影响其昼夜节律,破坏肠道微生物稳态,使菌群失调,从而改变肠道菌群的丰富程度<sup>[18]</sup>。在一项对轮班工人的研究中,也发现了睡眠和昼夜节律紊乱会改变肠道菌群的多样性<sup>[19]</sup>。在动物研究中,研究人员发现长期的睡眠中断会导致小鼠肠道微生物群的选择性改变<sup>[20]</sup>。另一项研究则发现,短期的睡眠限制使大鼠体内肠道菌群的丰富程度减少,而大多数微生物种群未改变,但在人类的微生物群落中,睡眠限制导致的丰富性和成分无明显变化<sup>[21]</sup>。此外,不同中医证型的失眠症患者中,肠道菌群的优势菌属也存在差异,这种差异可能影响着不同中医证候的发生、发展及结局<sup>[22]</sup>。这些研究均表明,睡眠-觉醒周期和昼夜节律失调可影响肠道菌群的构成及其多样性。

## 3 睡眠障碍与脑、肠的相关研究

脑肠轴是联系脑与肠的重要中介,睡眠障碍与胃肠道疾病可相互影响,其机制可能与脑肠轴有关。失眠是最常见的睡眠障碍,研究发现失眠患者中伴随胃肠道功能异常的比例最大,且胃肠道疾病的患者比健康人更容易发生失眠,如功能性消化不良、胃食管反流病和肠易激综合征等<sup>[23-24]</sup>,相反,失眠也会增加胃肠道疾病发生的风险<sup>[25]</sup>。失眠对人体消化系统的影响主要是刺激体内自主神经系统,影响相关激素分泌,从而影响胃肠道功能的正常运转,且胃肠道功能与失眠症之间也可以相互影响,消化道疾病症状往往加重睡眠质量损害。影像学研究中,失眠患者的觉醒系统、情绪调控系统及认知系统等出现了异常信号,包括下丘脑、海马、前扣带皮层等区域<sup>[26]</sup>。在睡眠中枢学说中,下丘脑视交叉上核(SCN)作为主生物钟通过调控生物钟基因(包括 Clock、Per 和 Cry 基因)引起 SCN 细胞内相应蛋白的周期性改变,SCN 内神经元读取这种改变后将周期性节律信号分别传入相关睡眠、觉醒核团从而调控睡眠<sup>[27-29]</sup>。

睡眠是中枢神经系统内发生的一个主动过程,与脑组织神经肽类物质的动态变化有关,诸多神经递质如  $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、谷氨酸、乙酰胆碱(Ach)、褪黑素等,某些细胞因子如白细胞介素-1(IL-1)和肿瘤

坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等,以及 HPA 轴、边缘-皮质系统、遗传等多种因素均发现与睡眠有关<sup>[30-31]</sup>。此外,抑郁症、情绪低落、肥胖和吸烟也能影响睡眠结构<sup>[32]</sup>。其中,GABA、5-HT、NE 等神经递质在胃肠道也有表达,属于脑肠肽范畴,不仅参与了脑肠轴的各个环节,还参与了睡眠-觉醒机制的调节。这些研究均表明了脑肠轴在睡眠调节机制中发挥了重要作用。

## 4 肠道菌群通过脑肠轴参与调节睡眠的相关性研究

肠道菌群是胃肠道的重要组成部分,也是脑肠轴中的重要参与者,肠道菌群与失眠症可通过脑肠轴的多种途径互相影响<sup>[33-37]</sup>,涉及神经内分泌、免疫、代谢等多方面的相互作用<sup>[27]</sup>。

### 4.1 有关神经内分泌通路的研究

**4.1.1 调节脑肠肽** 脑肠肽作为脑肠轴各环节中重要的因子,近年来研究已经证实失眠症与部分脑肠肽有关<sup>[30]</sup>。有研究发现,肠道菌群可产生某些激素和神经递质,如乳酸菌和双歧杆菌可生成 GABA,大肠埃希菌、芽孢杆菌、酵母菌属产生 NE,假丝酵母菌、链球菌、大肠杆菌和肠球菌产生 5-HT,芽孢杆菌产生 DA,乳酸菌产生 Ach<sup>[38]</sup>,且通过迷走神经途径传入中枢神经系统,对相应的神经元产生抑制或兴奋作用,促进睡眠-觉醒的转换<sup>[39]</sup>,也可经过肠上皮屏障,部分脑肠肽甚至可以透过血脑屏障作用于大脑,从而影响睡眠结构<sup>[40]</sup>。

**4.1.2 调节内分泌细胞** 肠道菌群可调节肠道内分泌细胞的分泌功能,通过分泌相关激素直接或间接作用于中枢<sup>[29,41]</sup>,实现大脑和胃肠道之间的信息交流。如 5-HT 是与睡眠密切相关的神经递质,人体 95% 的 5-HT 都分布于肠道,由肠嗜铬细胞分泌,有研究发现肠道菌群可通过调节嗜铬细胞释放 5-HT,进而调节大脑的活动<sup>[42]</sup>,影响睡眠。

**4.1.3 调节 HPA 轴** 睡眠的改变会导致 HPA 轴相关激素水平的失调,HPA 轴的激活是引起睡眠障碍的一个重要因素。HPA 轴是产生皮质醇的主要生理应激系统,也是内分泌系统的中枢结构,应激反应通过影响胃肠道动力、肠黏膜通透性和相关神经递质和激素的释放,从而改变肠道菌群的分布及结构,出现菌群失调<sup>[43]</sup>。近年来发现 HPA 轴的促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)和糖皮质激素(GC)等都与睡眠调节有关。ACTH 是一类单胺类神经递质,可以提高大脑皮质应激性,皮质酮(CORT)是应激反应中的经典指标。研究发现,失眠状态下,ACTH、CORT 水平较正常增多,HPA 轴激活可促进 ACTH、CORT 的合成和分泌,提高大脑皮层应激性,增加觉醒,是引起失眠的一个重要环节<sup>[44]</sup>。肠道菌群可通过调节内分泌细胞,激活 HPA

轴,促进 CRH 和 GC 的分泌,增加机体对外源性应激因子的易感性,同时激活脑部杏仁核区的 GC 受体,促进下丘脑室旁核,增加 CRH 的分泌与释放,从而增加觉醒,减少慢波睡眠<sup>[31,45]</sup>。

**4.2 有关免疫通路的研究** 肠道微生物菌群可以直接对免疫系统造成影响,该途径的实现依靠于迷走神经、短链脂肪酸(SCFA)和一些可溶性介质在肠道与大脑之间提供的双向通信通路<sup>[46]</sup>。肠道菌群可通过增强促炎因子的能力促进睡眠<sup>[47]</sup>,如 IL-1、TNF- $\alpha$  等。IL-1 是最早就被发现的可促进睡眠的细胞因子<sup>[48]</sup>,在一项动物实验中,IL-1 受体拮抗剂可调节小鼠肠道微生物群的组成并保持其多样性,IL-1 受体拮抗剂缺乏则会降低肠道微生物的多样性和丰富性,并引起螺杆菌增多,以及瘤胃球菌和普雷沃菌的减少。TNF- $\alpha$  主要为淋巴细胞和巨噬细胞分泌,具有调节神经内分泌的功能,促进脑组织 5-HT 的分泌,增加慢波睡眠<sup>[49-50]</sup>。

**4.3 有关代谢通路的研究** 在生理条件下的正常睡眠可能受到肠道微生物的影响,而微生物群也会因为昼夜节律、压力、饮食和锻炼等因素而发生变化。有研究发现,昼夜节律失调可增加肠上皮屏障的渗透性<sup>[51]</sup>,这种渗透性主要是由于循环的脂多糖(LPS)和细菌易位的增加造成的,可能是导致低水平慢性炎症的一个因素,而慢性炎症正是代谢功能障碍的一个特征。除此之外,睡眠不足可能导致生理应激,其会扰乱肠道微生物群,引发一系列慢性炎症过程,导致代谢功能紊乱<sup>[19,52]</sup>。动物实验中发现,小鼠肠道菌群会受到宿主生物钟的影响,昼夜节律变化的基因可参与小鼠的核酸、氨基酸代谢及胃黏液降解等过程<sup>[53]</sup>。慢性失眠不仅会导致小鼠肠道微生物群的选择性改变,还会增加肠道通透性,同时伴随着胰岛素抵抗和脂肪组织的炎症变化<sup>[20]</sup>。

## 5 总结与展望

肠道菌群作为人体的“微生物器官”,参与了机体的各种生理病理过程,通过神经、内分泌、免疫和代谢等途径参与了睡眠觉醒机制的调节,既往研究发现睡眠障碍患者的肠道菌群发生改变,而肠道菌群改变也会影响睡眠,从脑肠轴探索肠道菌群与睡眠调节之间的关系是目前研究的主要方向,多数研究认为肠道菌群对睡眠的调节是通过脑肠轴内多种途径的综合作用结果。尽管这些研究揭示了失眠与肠道菌群可互相影响,但目前为止,由于肠道菌群与睡眠障碍的相关研究处于起步阶段,还缺乏大规模针对失眠与肠道菌群的临床实验研究,失眠是如何影响肠道菌群的具体机制还停留在动物实验阶段,未来的研究方向可能会针对脑肠轴中的某一条途径进行深入研究。

对于目前研究存在的问题,可从以下几方面完善:(1)脑肠轴是联系大脑与肠道菌群的重要通路,综合利用功能核磁成像、磁共振波谱技术和微生物组高通量测序等新型技术,认识微生物与宿主之间的复杂机制,有助于了解脑肠轴在睡眠障碍发病中的具体机制。(2)目前对睡眠障碍的治疗方法包括药物治疗、心理治疗和中医法等,对于菌群失调的治疗尚未重视。针对菌群失调,目前有一种新兴疗法叫“微生态疗法”,即通过增加益生菌来达到抑制肠道中有害菌的目的,从而增加肠道黏膜免疫功能、通透性,调整肠道菌群的结构,使失调的肠道菌群恢复稳态,因此,开展微生态疗法可能为睡眠障碍的治疗提供新思路。(3)某些肠道菌群可以产生调节睡眠的神经递质,但相关研究尚未完善,若多开展此类研究,掌握肠道菌群分泌的神经递质图谱,可针对患者进行个性化治疗,不仅对睡眠障碍的缓解有指导作用,还对神经内分泌、免疫系统疾病治疗具有指导意义。

## 参考文献

- [1] SO D, WHELAN K, ROSSI M, et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Am J Clin Nutr*, 2018, 107(6): 965-983.
- [2] SENDER R, FUCHS S, MILO R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. *PLoS Biol*, 2016, 14(8): e1002533.
- [3] TANG W H, KITAI T, HAZEN S L. Gut microbiota in cardiovascular health and disease[J]. *Circ Res*, 2017, 120(7): 1183-1196.
- [4] KUGELBERG E. Diet can protect against type 1 diabetes[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 279.
- [5] WENHAN Z A. Precision editing of the gut microbiota ameliorates colitis[J]. *Nature*, 2018, 553(7687): 208-211.
- [6] FUNG T C, OLSON C A, HSIAO E Y. Interactions between the microbiota, immune and nervous systems in health and disease[J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(2): 145-155.
- [7] BATHGATE C J, EDINGER J D, KRYSTAL A D. Insomnia patients with objective short sleep duration have a blunted response to cognitive behavioral therapy for insomnia[J]. *Sleep*, 2017, 40(1): 1-12.
- [8] YOO B B, MAZMANIAN S K. The enteric network: interactions between the immune and nervous systems of the gut[J]. *Immunity*, 2017, 46(6): 910-926.
- [9] DINAN T G, CRYAN J F. Brain-gut-microbiota axis-mood, metabolism and behavior[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(2): 69-70.
- [10] VEIGA-FERNANDES H, PACHNIS V. Neuroimmune regulation during intestinal development and homeostasis

- [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(2): 116-122.
- [11] GREEN S A, UY B R, BRONNER M E. Ancient evolutionary origin of vertebrate enteric neurons from trunk-derived neural crest[J]. *Nature*, 2017, 544(7648): 88-91.
- [12] KIM D S, CHOI H I, WANG Y, et al. A new treatment strategy for parkinson's disease through the gut-brain axis: the glucagon-like peptide-1 receptor pathway[J]. *Cell Transplant*, 2017, 26(9): 1560-1571.
- [13] GLENWRIGHT A J, POTHULA K R, BHAMIDIMARRI S P, et al. Structural basis for nutrient acquisition by dominant members of the human gut microbiota[J]. *Nature*, 2017, 541(7637): 407-411.
- [14] JIANG C M, LI G N, HUANG P R, et al. The gut microbiota and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(1): 1-5.
- [15] SUN J, WANG F Y, HU X Z, et al. Clostridium butyricum attenuates chronic unpredictable mild stress-induced depressive-like behavior in mice via the gut-brain axis[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(31): 8415-8421.
- [16] GROCHOWSKA M, WOJNAR M, RADKOWSKI M. The gut microbiota in neuropsychiatric disorders[J]. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*, 2018, 78(2): 69-81.
- [17] WANG Y H, KUANG Z, YU X F, et al. The intestinal microbiota regulates body composition through NFIL3 and the circadian clock[J]. *Science*, 2017, 357(6354): 912-916.
- [18] BENEDICT C, VOGEL H, JONAS W, et al. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals[J]. *Mol Metab*, 2016, 5(12): 1175-1186.
- [19] REYNOLDS A C, PATERSON J L, FERGUSON S A, et al. The shift work and health research agenda: considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease[J]. *Sleep Med Rev*, 2017, 34: 3-9.
- [20] POROYKO V A, CARRERAS A, KHALYFA A, et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35405.
- [21] ZHANG S L, BAI L, GOEL N, et al. Human and rat gut microbiome composition is maintained following sleep restriction[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(8): E1564-1571.
- [22] 骆杰伟, 吴永希, 黄昉萌, 等. 不同中医证型原发性失眠患者肠道菌群差异研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(4): 33-39.
- [23] VAKIL N, WERNERSSON B, WISSMAR J, et al. Sleep disturbance due to heartburn and regurgitation is common in patients with functional dyspepsia[J]. *United European Gastroenterol J*, 2016, 4(2): 191-198.
- [24] KIM S Y, CHOUNG R S, LEE S K, et al. Self-reported sleep impairment in functional dyspepsia and irritable bowel syndrome[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2018, 24(2): 280-288.
- [25] PAREKH P J, OLDFIELD E C, JOHNSON D A. Wake-up call to clinicians the impact of sleep dysfunction on gastrointestinal health and disease[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2017, 52(3): 194-203.
- [26] YAN C Q, LIU C Z, WANG X, et al. Abnormal functional connectivity of anterior cingulate cortex in patients with primary insomnia: a resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. *Front Aging Neurosci*, 2018, 10: 167.
- [27] REYNOLDS A C, BROUSSARD J, PATERSON J L, et al. Sleepy, circadian disrupted and sick: could intestinal microbiota play an important role in shift worker health? [J]. *Mol Metab*, 2017, 6(1): 12-13.
- [28] OLSON C A, HAMILTON N A, SOMERS V K. Percentage of REM sleep is associated with overnight change in leptin[J]. *J Sleep Res*, 2016, 25(4): 419-425.
- [29] HAKIM F, WANG Y, CARRERAS A, et al. Chronic sleep fragmentation during the sleep period induces hypothalamic endoplasmic reticulum stress and PTP1b-mediated leptin resistance in male mice[J]. *Sleep*, 2015, 38(1): 31-40.
- [30] 程国良, 钱彦方, 李静, 等. 失眠机制研究进展[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2016, 3(3): 174-179.
- [31] 独家能, 刘聪, 郝旭亮, 等. 生理性失眠发病机制的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(29): 43-46.
- [32] MULLANE N, BRADLEY C. An investigation into the association between demographic and morbidity factors, and sleep disturbance[J]. *Ir J Med Sci*, 2018, 187(1): 163-175.
- [33] HINDSON J. A possible link between multiple sclerosis and gut microbiota[J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(12): 705-705.
- [34] TREMLETT H, WAUBANT E. The gut microbiota and pediatric multiple sclerosis: recent findings [J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(1): 102-108.
- [35] MORENO-INDIAS I, TORRES M, MONTSERRAT J M, et al. Intermittent hypoxia alters gut microbiota diversity in a mouse model of sleep apnoea[J]. *Eur Respir J*, 2015, 45(4): 1055-1065.
- [36] JACKSON M L, BUTT H, BALL M, et al. Sleep quality and the treatment of intestinal microbiota imbalance in chronic fatigue syndrome: a pilot study [J]. *Sleep Sci*, 2015, 8(3): 124-133.
- [37] MANDARANO A H, GILOTEAUX L, KELLER B A, et al. Eukaryotes in the gut microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome[J]. *PEER J*, 2018, 6: e4282.
- [38] LYTE M. Microbial endocrinology: host-microbiota neu-

- roendocrine interactions influencing brain and behavior [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(3): 381-389.
- [39] 李沁芮, 韩颖, 杜军保, 等. 肠道菌群与神经精神系统疾病研究进展[J]. *生理科学进展*, 2016, 47(5): 365-368.
- [40] DINAN T G, STILLING R M, STANTON C, et al. Collective unconscious: how gut microbes shape human behavior[J]. *J Psychiatr Res*, 2015, 63: 1-9.
- [41] LIAO F, ZHANG T J, MAHAN T E, et al. Effects of growth hormone-releasing hormone on sleep and brain interstitial fluid amyloid- $\beta$  in an APP transgenic mouse model[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 47: 163-171.
- [42] 黄凯裕, 梁爽, 傅淑平, 等. 基于脑肠轴理论探讨胃肠调理在针灸治疗脑病中的应用[J]. *中医杂志*, 2016, 57(13): 1099-1104.
- [43] WELLS J M, BRUMMER R J, DERRIEN M, et al. Homeostasis of the gut barrier and potential biomarkers[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2017, 312(3): G171-193.
- [44] 吴建丽, 韩璐, 刘旭东, 等. 不同频率电项针对 PCPA 致失眠大鼠睡眠时相及血清 ACTH、CORT 含量的影响[J]. *吉林中医药*, 2018, 38(2): 191-195.
- [45] KITAMURA S, KATAYOSE Y, NAKAZAKI K, et al. Estimating individual optimal sleep duration and potential sleep debt[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35812.
- [46] ERNY D, DE ANGELIS A L H, PRINZ M. Communicating systems in the body: how microbiota and microglia cooperate[J]. *Immunology*, 2016, 150(1): 7-15.
- [47] KRUEGER J M, OPP M R. Sleep and microbes[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2016, 131: 207-225.
- [48] BALLESTEROS-ZEBADUA P, CUSTODIO V, FRANCO-PEREZ J, et al. Whole-brain irradiation increases NREM sleep and hypothalamic expression of IL-1 $\beta$  in rats[J]. *Int J Radiat Biol*, 2014, 90(2): 142-148.
- [49] ZHANG K, LI Y J, FENG D, et al. Imbalance between TNF- $\alpha$  and progranulin contributes to memory impairment and anxiety in sleep-deprived mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 43594.
- [50] KARATAS G, BAL A, YUCEEGE M, et al. Evaluation of sleep quality in patients with ankylosing spondylitis and efficacy of anti-TNF- $\alpha$  therapy on sleep problems: a polysomnographic study[J]. *Int J Rheum Dis*, 2018, 21(6): 1263-1269.
- [51] FORSYTH C B, VOIGT R M, BURGESS H J, et al. Circadian rhythms, alcohol and gut interactions[J]. *Alcohol*, 2015, 49(4): 389-398.
- [52] PAREKH P J, OLDFIELD E C, JOHNSON D A. The effects of sleep on the commensal microbiota eyes wide open? [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 110(4): 484-488.
- [53] THAISS C A, ZEEVI D, LEVY M, et al. Transkingdom control of microbiota diurnal oscillations promotes metabolic homeostasis[J]. *Cell*, 2014, 159(3): 514-529.

(收稿日期: 2019-02-02 修回日期: 2019-05-10)

(上接第 3345)

- [16] 王国民. 前列腺癌机器人辅助手术的现状与展望[J]. *肿瘤防治研究*, 2017, 44(10): 643-646.
- [17] TEWARI A, SOORIAKUMARAN P, BLOCH D A, et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: a systematic review and Meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2012, 62(1): 1-15.
- [18] GANDAGLIA G, SAMMON J D, CHANG S L, et al. Comparative effectiveness of robot-assisted and open radical prostatectomy in the postdissemination era[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(14): 1419-1426.
- [19] DIAZ M, PEABODY J O, KAPOOR V, et al. Oncologic outcomes at 10 years following robotic radical prostatectomy[J]. *Eur Urol*, 2015, 67(6): 1168-1176.
- [20] ABDOLLAH F, SOOD A, SAMMON J D, et al. Long-term cancer control outcomes in patients with clinically high-risk prostate cancer treated with robot-assisted radical prostatectomy: results from a multi-institutional study of 1 100 patients[J]. *Eur Urol*, 2015, 68(3): 497-505.
- [21] GANDAGLIA G, DE LORENZIS E, NOVARA G A, et al. Robot-assisted radical prostatectomy and extended pelvic lymph node dissection in patients with locally-advanced prostate cancer[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(2): 249-256.
- [22] 瞿旻, 林恒之, 王海峰, 等. 机器人辅助腹腔镜下根治性前列腺切除术治疗高危前列腺癌 400 例报告[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38(6): 424-427.
- [23] 高新, 江东根, 黄群雄, 等. 根治性前列腺切除联合扩大盆腔淋巴结清扫术治疗局部高危前列腺癌 12 年经验总结[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2017, 38(6): 433-437.
- [24] BRIGANTI A, SPAHN M, JONIAU S, et al. Impact of age and comorbidities on long-term survival of patients with high-risk prostate cancer treated with radical prostatectomy: a multi-institutional competing-risks analysis [J]. *Eur Urol*, 2013, 63(4): 693-701.
- [25] WALZ J, JONIAU S, CHUN F K, et al. Pathological results and rates of treatment failure in high-risk prostate cancer patients after radical prostatectomy[J]. *BJU Int*, 2011, 107(5): 765-770.

(收稿日期: 2018-02-18 修回日期: 2019-05-02)