

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.23.022

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240911.1748.002\(2024-09-11\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240911.1748.002(2024-09-11))

睡眠障碍影响口腔溃疡后黏膜愈合机制的研究进展*

黄旗¹, 刘珂灏¹, 黄子煜¹, 杨生^{1,2,3}, 李雨舟^{1,2,3△}

(1. 重庆医科大学口腔医学院, 重庆 401147; 2. 口腔疾病与生物医学重庆市重点实验室, 重庆 401147;
3. 重庆市高校市级口腔生物医学工程重点实验室, 重庆 401147)

[摘要] 口腔溃疡是指黏膜上皮完整性发生破坏, 其发生、发展受系统性疾病、遗传、免疫及全身亚健康状态等多种因素影响。睡眠与人体健康密切相关, 长期的睡眠障碍可导致内分泌紊乱、免疫失调及代谢疾病。流行病学研究发现, 睡眠质量与黏膜愈合密切相关, 睡眠障碍是黏膜愈合受损的潜在风险因素。动物研究证实, 睡眠剥夺加重大鼠口腔溃疡症状, 延迟口腔溃疡愈合, 但其确切细胞及分子机制尚不明确。该文对睡眠障碍影响口腔溃疡后黏膜愈合的机制进行综述, 以期对口腔溃疡后黏膜愈合和软组织再生的基础研究和治疗提供理论依据。

[关键词] 睡眠障碍; 失眠; 口腔溃疡; 黏膜再生; 黏膜愈合; 综述

[中图分类号] R781 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)23-3645-06

Research progress on sleep disorders affecting mucosa healing mechanism after oral ulcer*

HUANG Qi¹, LIU Kehao¹, HUANG Ziyu¹, YANG Sheng^{1,2,3}, LI Yuzhou^{1,2,3△}

(1. Stomatological Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401147, China;
2. Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Disease and Biomedical Sciences,
Chongqing 401147, China; 3. Chongqing Municipal Key Laboratory of Oral Biomedical
Engineering of Higher Education, Chongqing 401147, China)

[Abstract] Oral ulcers refers to the disruption occurrence of mucosal epithelial integrity, its occurrence and development are affected by a variety of factors such as systemic diseases, genetics, immunity and systemic subhealth state; sleep is closely related to human health, and long-term sleep disturbance can lead to endocrine disorders, immune disorders, and metabolic diseases. Epidemiologic studies find that sleep quality is closely related to mucosal healing, and sleep disorders may be a potential risk factor for impaired mucosal healing. The animal experiments verify that sleep deprivation exacerbates oral ulcer symptoms and delays the oral ulcer healing in rats, but the exact cellular and molecular mechanisms are unclear. This paper reviews the mechanisms of sleep disorders in affecting mucous membrane healing after oral ulcer in order to provide a theoretical basis for basic research and treatment of mucosal healing and soft tissue regeneration.

[Key words] sleep disorders; insomnia; oral ulcer; mucosal regeneration; mucosal healing; review

口腔溃疡是口腔最为常见的黏膜病损, 也是造成口腔黏膜疼痛的主要因素。睡眠障碍是全球范围内公认的难题, 成年人失眠发生率高达 38.2%^[1]。口腔溃疡和睡眠障碍都具有高患病率, 同时罹患的人不在少数, 两者极大地影响了人们的生活质量。研究表明, 睡眠障碍明显影响口腔黏膜健康, 与牙龈炎、牙周炎和口腔溃疡等有关^[2]。大鼠实验证实, 睡眠剥夺明显加重口腔溃疡炎症和延迟其愈合过程^[3], 但其具体机制尚不明确。了解和研究睡眠障碍加重口腔溃疡

的具体机制有助于临床开发用于预防伴睡眠障碍的口腔溃疡和促进口腔黏膜组织再生的疗法, 具有重要的临床价值。

1 睡眠障碍与口腔溃疡

睡眠是人生理活动中不可缺少的部分, 睡眠时间为 2~6 h 会被认为睡眠不足; >6~8 h 则被认为睡眠充足, 而长期的睡眠不足容易引发身体多方面健康问题, 诸如肥胖、糖尿病、免疫功能紊乱、神经系统疾病等^[4]。失眠是一种常见的睡眠障碍, 是指在适当的

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82370973); 国家自然科学基金青年项目(82001103); 国家自然科学基金面上项目(82171010)。

△ 通信作者, E-mail: 501182@cqmu.edu.cn.

睡眠机会和睡眠环境下,启动和维持睡眠发生障碍,进而影响日间社会生活、工作。睡眠剥夺是利用某些人工方法,让人或动物处在持续的觉醒状态,时间长达数小时至数天^[5]。

口腔溃疡的发生是多种因素综合作用的结果,包括局部创伤、精神紧张、药物、营养不良及免疫因素。近年来,较多研究报道可通过抗炎症、抗氧化等治疗能加速口腔溃疡黏膜愈合速度^[6],提示炎症与氧化应激等在口腔溃疡的愈合中占有重要地位。

睡眠质量差与包括口腔溃疡在内的消化道溃疡的发生、严重程度和预后具有明显相关性。较长入睡潜伏期($HR = 2.136, 95\%CI: 1.336 \sim 2.558$)、更多的夜间觉醒($HR = 1.698, 95\%CI: 1.169 \sim 2.666$)和睡眠质量差($HR = 2.295, 95\%CI: 1.352 \sim 3.925$)会导致老年人消化道溃疡再出血的风险增加^[7]。与之相反,睡眠时间的增长可以降低患消化道溃疡的风险,睡眠时间 >9 h 比睡眠时间 <7 h 的女性受访者更不容易患消化道溃疡($OR = 0.59, 95\%CI: 0.362 \sim 0.964$)^[8]。MANOJ 等^[9]发现,在参与研究的印度大学生中,睡眠时间为 5~6 h 者发生口腔溃疡的概率明显高于睡眠时间为 7~8 h 者(61.8% vs. 29.1%, $P < 0.001$)。FOLAYAN 等^[10]的调研发现,伴有睡眠变化(睡眠时长过度增多、睡眠时长缩短或其他不正常的睡眠变化)的参与者患口腔溃疡的概率更高(校正优势比 $= 1.262, 95\%CI: 1.122 \sim 1.419$)。

睡眠对溃疡后的屏障组织愈合有重要影响,CHEN 等^[11]发现,睡眠时长 >6.2 h($HR = 1.69, 95\%CI: 1.10 \sim 2.57$)和睡眠效率 $>68\%$ ($HR = 1.52, 95\%CI: 1.00 \sim 2.30$)的糖尿病足溃疡患者愈合情况更好。患有炎症性肠病的患者中,睡眠质量差与黏膜不愈合明显相关^[12]。同时,睡眠限制处理使大鼠口腔溃疡愈合延缓,这些证据表明睡眠障碍与口腔溃疡的发生和严重程度相关,其可能会对组织屏障的愈合产生负面影响,但确切细胞及分子机制尚不明确。

2 睡眠障碍影响口腔溃疡的机制

正常的黏膜愈合是一系列事件的重叠,大致可分为止血期、炎症期、增殖期和重塑期。损伤初期,中性粒细胞和巨噬细胞分别发挥了清创和分泌炎症细胞因子作用。增殖期在各种细胞因子和生长因子的作用下,伤口边缘出现再上皮化,血管生成增加,成纤维细胞迁移受到促进。成纤维细胞迁移至损伤处后,进行细胞外基质重塑,随之创面发生收缩,伤口愈合完成。当机体稳态被打破时,黏膜愈合受到阻碍,导致组织再生受损,例如炎症持续超过 7 d 时,再上皮化延迟和组织坏死发生,伤口慢性不愈。由于睡眠广泛地调节体内各个系统的稳态,睡眠障碍可能通过以下多个方面延缓口腔溃疡后黏膜的愈合再生:(1)引起更

多的压力、抑郁、焦虑和疲劳;(2)引起神经-免疫-内分泌系统和氧化应激的改变;(3)引起血管、上皮等组织的昼夜节律失调;(4)可能引起口腔菌群紊乱,导致宿主炎症加重或上皮屏障破坏。

2.1 免疫机制

2.1.1 先天性免疫

中性粒细胞是首先到达损伤部位的免疫细胞,在损伤早期阶段,中性粒细胞发挥了至关重要的作用,病理条件下缺乏或延迟的中性粒细胞是伤口愈合缓慢的关键因素^[13]。而过度活跃的中性粒细胞同样会释放高浓度弹性蛋白酶,导致口腔黏膜损伤而妨碍愈合过程^[14];在糖尿病背景下,过量的中性粒细胞胞外陷阱的释放亦会导致伤口不愈合^[15]。睡眠障碍会引起血液中髓系细胞增多,尤其是中性粒细胞^[16],这表明骨髓中性粒细胞生成过程受到干扰并预示着炎症的发生可能。因此,睡眠障碍导致过度产生并浸润在局部的中性粒细胞可能是口腔溃疡愈合延迟的病因。

巨噬细胞在口腔损伤修复中同样发挥重要作用。在正常伤口愈合中,巨噬细胞从促炎(M1)表型转变为抗炎(M2)表型。当 M1/M2 失衡时,伤口炎症加重,出现上皮再生和血管化延迟,肉芽组织形成和胶原沉积减少,最后导致伤口愈合延缓^[17]。研究发现,睡眠碎片化使小鼠循环及组织中单核细胞增多,巨噬细胞活化增加导致炎症产生^[18]。在关于阻塞性睡眠呼吸暂停综合征的研究中,发生了依赖于 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)/核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)途径的巨噬细胞 M1 表型^[19]。这提示睡眠障碍有可能因为单核/巨噬细胞增加活化和促炎表型 M1 极化而延缓口腔溃疡愈合。

2.1.2 适应性免疫

以往的研究仅关注了 T 细胞亚群失衡与口腔溃疡的发生、发展关系,而忽略了睡眠不足人群 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞数量变化, $CD4^+$ / $CD8^+$ T 细胞比例失调可能与口腔溃疡的发生、发展有关。虽然少有研究证实了睡眠不足会引起 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞数量变化^[4],但未有定论,这可能与睡眠障碍模型(急性/慢性睡眠剥夺、睡眠碎片化)、研究对象(人/动物)的不同有关。睡眠时长 <6 h 会导致人 $CD4^+$ T 细胞水平下降^[20],睡眠不足小鼠外周和脾脏组织中 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T 细胞群均有下降^[21]。T 细胞在口腔损伤修复过程中可以识别角质上皮细胞损伤的信号,产生生长因子以支持角质细胞的增殖,从而加快溃疡的愈合^[22]。CC 趋化因子配体 5(CC chemokine ligand 5, CCL5)可以趋化和活化正常 T 细胞。研究表明,匹兹堡睡眠质量指数与 CCL5 水平成反比,慢性睡眠障碍受试者 CCL5 水平明显下降^[23],表明睡眠障碍患者溃疡局部可能存在 T 细胞募集缺陷。最近的研究表明,

非典型 T 细胞如黏膜相关不变 T(mucosal associated invariant T, MAIT) 细胞^[24] 和 $\gamma\delta$ T 细胞^[25] 等对组织稳态和伤口愈合过程调节有重要作用, 但睡眠不足对非典型 T 细胞水平影响的研究少见报道, 睡眠障碍能否通过非典型 T 细胞调节伤口愈合或将成为新的关注点。

细胞因子水平与口腔溃疡愈合情况有密切关系。多项研究结果发现, 口腔溃疡患者经治疗后, 外周血中白细胞介素(interleukin, IL)-10、IL-1、IL-8、IL-17、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平明显下降, 炎症反应减轻^[26-27], 溃疡愈合加快, 说明细胞因子在口腔溃疡的进展中发挥炎症反应等作用, 参与口腔溃疡愈合过程。健康受试者经过睡眠剥夺后 IL-2 表达减少^[28], IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-17 表达升高^[29]。有研究认为 IL-2 下降会导致 T 细胞和 B 细胞增殖、分化和活化的功能降低, 因此 IL-2 水平下降不利于溃疡愈合^[30], 这表明睡眠不足可能通过促炎因子分泌增加、抗炎因子减少导致的低度炎症状态, 加重口腔溃疡炎症并影响其愈合。

2.2 昼夜节律紊乱

睡眠-觉醒交替是人体正常生理活动, 当人体生物钟与环境模式不协调时, 就会出现昼夜节律紊乱^[31]。睡眠剥夺可以改变人体关键代谢组织中核心生物钟基因的表现遗传和转录谱, 例如急性睡眠剥夺后, 血浆标本和骨骼肌中脑和肌肉芳香烃受体核转运样蛋白 1 基因(brain and muscle arnt-like 1, BMAL1) 的表达下调, 脂肪组织中增加了隐花色素昼夜节律调节器 1(cryptochrome circadian clock 1, CRY1) 启动子的甲基化和 Period1(PER1) 的 2 个启动子相互作用增强子区域^[32-33]。长期睡眠不足会导致小鼠皮肤屏障受损, 削弱皮肤生物钟的振荡, 降低 CRY1、PER1、PER2、PER3 等的平均水平和表达振幅^[34]。

人口腔黏膜细胞已被证明会表达时钟基因(如 PER2、CRY1、BMAL1 等), 这表明口腔黏膜中存在外周生物钟。研究发现, 包括成纤维细胞、角质形成上皮细胞及血管内皮细胞等, 对修复伤口发挥至关重要的细胞都受昼夜节律基因调节, 例如成纤维细胞迁移具有 BMAL1/PER/CRY 依赖性^[35]; 高血糖引起的伤口愈合缺陷可能与角质形成上皮细胞 PER1/PER2 振幅相关^[36]; 内皮细胞 BMAL1 损伤会导致小鼠新生儿血管组织及成人肿瘤血管生成缺陷^[37]。这些证据暗示睡眠障碍导致的昼夜节律紊乱可能通过损伤成纤维细胞迁移、上皮化延迟和血管再生缺陷而妨碍口腔溃疡愈合, 如何通过调节昼夜节律恢复伤口愈合值得进一步研究和探索。

2.3 心理应激

睡眠与心理压力密切相关, 良好的睡眠可以让人

心情愉悦, 提高认知; 反之, 严重的睡眠问题则会伴随着焦虑抑郁等心理疾病的出现。

应激反应调控炎症的 3 种主要神经免疫途径包括通过激活下丘脑-垂体-肾上腺轴的糖皮质激素途径(即皮质醇)、通过肾上腺素能刺激的儿茶酚胺途径(即肾上腺素和去甲肾上腺素)和通过乙酰胆碱(aceetylcholine, ACh)的胆碱能刺激途径^[38]。睡眠不足引起皮质醇、去甲肾上腺素和肾上腺素水平升高, ACh 水平明显下降^[29, 39]。应激反应与伤口愈合有密切联系, 失眠伴随的心理应激可以传导到下丘脑-垂体-肾上腺轴, 促进糖皮质激素的释放, 糖皮质激素会减少成纤维细胞增殖和伤口收缩。同时, 糖皮质激素介导的窖蛋白-1 表达升高, 可能会导致肌动蛋白-细胞骨架信号转导受损, 表现为角质形成细胞迁移异常和再上皮化延迟^[40]。角质形成细胞表达 α 和 β 肾上腺素能受体, 注射去甲肾上腺素可降低其体外运动和迁移, 而给予 α 、 β 肾上腺素能受体拮抗剂可减轻应激诱导的小鼠伤口愈合损伤, 改善创面再上皮化^[41]。ACh 在上皮再生中发挥重要作用, 因为 ACh 通过活化丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK) 信号通路介导角质上皮细胞增殖, 从而促进受损角膜的愈合^[42]。因此, 睡眠障碍导致的糖皮质激素、儿茶酚胺生成增加、ACh 减少可损伤上皮再生而妨碍黏膜愈合。

2.4 氧化应激

生理水平的活性氮(reactive nitrogen species, RNS)和活性氧(reactive oxygen species, ROS)充当许多免疫细胞和非淋巴细胞的次要信使, 参与修复过程。然而, 当 RNS 或 ROS 超过细胞的抗氧化能力时, 会发生氧化应激, 通过氧化脂质、蛋白质和 DNA 导致细胞损伤。氧化应激的发生, 与慢性不愈合伤口的伤口修复受损有关。一方面, 过量的 ROS 诱导激活促凋亡蛋白, 诱导细胞死亡; 另一方面, 过量的 ROS 和 RNS 可直接和间接修饰或降解细胞外基质蛋白, 并导致真皮成纤维细胞和角质形成细胞功能受损^[43]。

睡眠的一个重要功能是为全身提供抗氧化剂, 而睡眠不足则会引起众多氧化应激相关疾病。人血液转录组分析显示, 睡眠限制后基因编码最明显的生物过程是氧化应激反应^[44]。睡眠时长 < 7 h 的学龄儿童和青少年龈沟液中 H_2O_2 和丙二醛(malonic dialdehyde, MDA)含量明显高于睡眠充足组^[45]。实验性睡眠剥夺加重口腔溃疡大鼠实验结果显示, 睡眠剥夺组口腔黏膜组织中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性下降、MDA 水平明显上升, 而血清中 8-羟基脱氧鸟苷水平明显上升^[3], 表明睡眠不足会导致机体 ROS 累积和氧化应激发生。上述证据表

明,睡眠不足可能通过氧化应激导致口腔溃疡愈合缓慢。

2.5 菌群失调

口腔中具有复杂的微生物生态,健康状态下这些微生物通常处于平衡状态,一旦出现微生态失衡,感染的风险则会大大增加。感染的出现会引起伤口的愈合不良,若进一步导致菌血症更会引起全身炎症,损伤机体免疫力和愈合能力。

研究表明,失眠与菌群具有重要的关系,失眠可能通过以下 2 种方式对口腔菌群造成影响。(1)失眠可能引起口腔菌群失调。动物研究发现,小鼠长期睡眠剥夺会引发肠道菌群改变及代谢变化^[46]。而 LIU 等^[47]在对比研究慢性失眠患者与健康人群口腔菌群差异时发现,慢性失眠患者的口腔细菌多样性高于健康人群,且两组间主要细菌的相对丰度比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此,睡眠剥夺可能导致口腔黏膜菌群失调。(2)失眠可能加重其他部位的菌群失调,并通过某些机制影响口腔溃疡。研究发现,睡眠剥夺小鼠出现结肠黏膜损伤和肠道通透性变化,肠道细菌及其代谢物可进入循环,引起内毒素血症而加剧全身炎症,进而影响到其他部位炎症,例如诱发或加重脑炎症和认知障碍^[48],引起肺部中性粒细胞浸润等^[49]。因此,失眠可能通过直接调控口腔菌群失调诱发或加重炎症,或间接调控肠道菌群失调导致内毒素血症、诱发炎症等而延缓口腔溃疡愈合。

3 小结与展望

口腔溃疡后的黏膜愈合速率与人们的生活质量息息相关。流行病学调查发现,睡眠问题是口腔溃疡的潜在危险因素,可以将口腔溃疡患病风险相对提高约 40%,使人们开始关注到睡眠障碍在口腔溃疡愈合中扮演的角色。而口腔溃疡严重影响着国民的生活质量和幸福感,当溃疡经久不愈时往往会令患者感到恐慌和严重不适,睡眠问题如何导致口腔溃疡愈合缓慢成为仍需解决的重要课题,探索机制并研究治疗靶点能切实为临床治疗提供依据。目前,多数研究还仅限于临床观察性研究和少部分动物实验,而且睡眠障碍后机体的变化是动态且复杂的,口腔溃疡的发生、发展也是复杂的过程,因此缺乏寻找睡眠障碍影响口腔溃疡愈合延缓的可能机制研究,导致目前可能的治疗靶点还不完全清楚。

睡眠障碍患者体内 IL-6、TNF- α 、IL-1 等促炎因子表达水平较高,抗炎因子的表达水平相对较低,以及免疫细胞数量和功能上的失衡,导致失眠患者体内处于低度炎症状态,从而影响口腔溃疡的发生、发展和愈合状况。同时,昼夜节律、心理应激、氧化应激和菌群变化也是失眠影响口腔溃疡组织愈合的潜在机制,需要更多的临床和基础研究去进一步探讨具体作

用机制,从免疫紊乱、昼夜节律、心理应激、氧化应激和菌群失调等方面着手具有研究价值和临床意义。本文通过对睡眠障碍与口腔溃疡联系的阐述,希望初步总结归纳出睡眠障碍延缓口腔溃疡黏膜愈合的机制,以为后续研究提供必要的科学假说和理论依据。

参考文献

- [1] IRWIN M R, VITIELLO M V. Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(3):296-306.
- [2] CARRA M C, SCHMITT A, THOMAS F, et al. Sleep disorders and oral health; a cross-sectional study [J]. *Clin Oral Investig*, 2017, 21(4):975-983.
- [3] CHEN P, YAO H, SU W, et al. Sleep deprivation worsened oral ulcers and delayed healing process in an experimental rat model [J]. *Life Sci*, 2019, 232:116594.
- [4] BESEDOVSKY L, LANGE T, HAACK M. The sleep-immune crosstalk in health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(3):1325-1380.
- [5] 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.
- [6] ZHENG Y, LI Z, LIU C, et al. Multi-functional nanogel with cascade catalytic performance for treatment of diabetic oral mucosa ulcer [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11:1194398.
- [7] FANG B, LI D, LIU H, et al. Impact of subjective and objective sleep quality on peptic ulcer rebleeding in older adults [J]. *Psychosom Med*, 2021, 83(9):995-1003.
- [8] KO S H, BAEG M K, KO S Y, et al. Women who sleep more have reduced risk of peptic ulcer disease; Korean national health and nutrition examination survey (2008 - 2009) [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:36925.
- [9] MANOJ M A, JAIN A, MADTHA S A, et al. Prevalence and risk factors of recurrent aphthous stomatitis among college students at Mangalore, India [J]. *Peer J*, 2023, 11:e14998.
- [10] FOLAYAN M O, ZUNIGA R A A, EZECHI O C, et al. Associations between emotional dis-

- stress, sleep changes, decreased tooth brushing frequency, self-reported oral ulcers and SARS-Cov-2 infection during the first wave of the COVID-19 pandemic; a global survey[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19 (18): 11550.
- [11] CHEN L, MA W, COVASSIN N, et al. Association of sleep-disordered breathing and wound healing in patients with diabetic foot ulcers[J]. *J Clin Sleep Med*, 2021, 17(5): 909-916.
- [12] MICHALOPOULOS G, VRAKAS S, MAKRIS K, et al. Association of sleep quality and mucosal healing in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission[J]. *Ann Gastroenterol*, 2018, 31(2): 211-216.
- [13] SAWAYA A P, STONE R C, BROOKS S R, et al. Deregulated immune cell recruitment orchestrated by FOXM1 impairs human diabetic wound healing[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4678.
- [14] SOOMRO A H, KHAN E, NOORI S, et al. Assessment of cytokine release against oral mucosal cell line culture (TR146) stimulated by neutrophil elastase associated with Behcet's disease[J]. *Int J Dent*, 2019, 2019: 6095628.
- [15] WONG S L, DEMERS M, MARTINOD K, et al. Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 815-819.
- [16] SANG D, LIN K, YANG Y, et al. Prolonged sleep deprivation induces a cytokine-storm-like syndrome in mammals[J]. *Cell*, 2023, 186(25): 5500-5516.
- [17] LOUISELLE A E, NIEMIEC S M, ZGHEIB C, et al. Macrophage polarization and diabetic wound healing[J]. *Transl Res*, 2021, 236: 109-116.
- [18] MCALPINE C S, KISS M G, RATTIK S, et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis [J]. *Nature*, 2019, 566(7744): 383-387.
- [19] ZHOU J, BAI W, LIU Q, et al. Intermittent hypoxia enhances THP-1 monocyte adhesion and chemotaxis and promotes M1 macrophage polarization via RAGE[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018(1): 1650456.
- [20] SAID E A, AL-ABRI M A, AL-SAIDI I, et al. Sleep deprivation alters neutrophil functions and levels of Th1-related chemokines and CD4⁺ T cells in the blood[J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(4): 1331-1339.
- [21] RUIZ F S, ANDERSEN M L, GUINDALINI C, et al. Sleep influences the immune response and the rejection process alters sleep pattern: evidence from a skin allograft model in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 61: 274-288.
- [22] GLIM J E, VAN EGMOND M, NIESSEN F B, et al. Detrimental dermal wound healing: what can we learn from the oral mucosa? [J]. *Wound Repair Regen*, 2013, 21(5): 648-660.
- [23] XIA L, ZHANG P, NIU J W, et al. Relationships between a range of inflammatory biomarkers and subjective sleep quality in chronic insomnia patients: a clinical study [J]. *Nat Sci Sleep*, 2021, 13: 1419-1428.
- [24] HALGOUET A, DARBOIS A, ALKOBTAWI M, et al. Role of MR1-driven signals and amphiregulin on the recruitment and repair function of MAIT cells during skin wound healing [J]. *Immunity*, 2023, 56(1): 78-92.
- [25] KONIECZNY P, XING Y, SIDHU I, et al. Interleukin-17 governs hypoxic adaptation of injured epithelium[J]. *Science*, 2022, 377(6602): eabg9302.
- [26] PEKINER F N, AYTUGAR E, DEMIREL G Y, et al. Interleukin-2, interleukin-6 and T regulatory cells in peripheral blood of patients with Behcet's disease and recurrent aphthous ulcerations[J]. *J Oral Pathol Med*, 2012, 41(1): 73-79.
- [27] GHOLIJANI N, ATAOLLAHI M R, SAMIEI A, et al. An elevated pro-inflammatory cytokines profile in Behcet's disease: a multiplex analysis[J]. *Immunol Lett*, 2017, 186: 46-51.
- [28] AXELSSON J, REHMAN J U, AKERSTEDT T, et al. Effects of sustained sleep restriction on mitogen-stimulated cytokines, chemokines and T helper 1/T helper 2 balance in humans[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e82291.
- [29] WRIGHT K P, DRAKE A L, FREY D J, et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance[J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 47: 24-34.

- [30] SADEGHI A, DAVATCHI F, SHAHRAM F, et al. Serum profiles of cytokines in Behcet's disease[J]. *J Clin Med*, 2017, 6(5):49.
- [31] GENTRY N W, ASHBROOK L H, FU Y H, et al. Human circadian variations[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(16):e148282.
- [32] 张博汝, 魏柏, 石晓雅, 等. 节律基因 *Bmal1* 对结肠癌细胞放疗敏感性的影响及其机制[J]. *重庆医学*, 2022, 51(15):2544-2548.
- [33] CEDERNAES J, OSLER M E, VOISIN S, et al. Acute sleep loss induces tissue-specific epigenetic and transcriptional alterations to circadian clock genes in men[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015, 100(9):1255-1261.
- [34] LI W, WANG Z, CAO J, et al. Melatonin improves skin barrier damage caused by sleep restriction through gut microbiota[J]. *J Pineal Res*, 2023, 75(1):e12874.
- [35] HOYLE N P, SEINKMANE E, PUTKER M, et al. Circadian actin dynamics drive rhythmic fibroblast mobilization during wound healing[J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(415):eaal2774.
- [36] OKANO J, KATAGI M, NAKAGAWA T, et al. Impaired circadian rhythm may disturb epithelialization in the wound healing of the skin in diabetic mice[J]. *J Dermatol Sci*, 2023, 110(1):31-34.
- [37] ASTONE M, OBERKERSCH R E, TOSI G, et al. The circadian protein *BMAL1* supports endothelial cell cycle during angiogenesis[J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(10):1952-1968.
- [38] IRWIN M R. Sleep and inflammation: partners in sickness and in health[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(11):702-715.
- [39] SAUVET F, ARNAL P J, TARDO-DINO P E, et al. Protective effects of exercise training on endothelial dysfunction induced by total sleep deprivation in healthy subjects[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 232:76-85.
- [40] JOZIC I, ABUJAMRA B A, ELLIOTT M H, et al. Glucocorticoid-mediated induction of caveolin-1 disrupts cytoskeletal organization, inhibits cell migration and re-epithelialization of non-healing wounds[J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1):757.
- [41] GOUIN J P, KIECOLT-GLASER J K. The impact of psychological stress on wound healing: methods and mechanisms[J]. *Immunol Allergy Clin North Am*, 2011, 31(1):81-93.
- [42] SLONIECKA M, BACKMAN L J, DANIELSON P. Acetylcholine enhances keratocyte proliferation through muscarinic receptor activation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29(1):57-62.
- [43] FORMAN H J, ZHANG H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20(9):689-709.
- [44] MOLLER-LEVET C S, ARCHER S N, BUCKA G, et al. Effects of insufficient sleep on circadian rhythmicity and expression amplitude of the human blood transcriptome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110(12):1132-1141.
- [45] YIN Q, LIU C, BAO H, et al. Estimation of gingival crevicular fluid oxidative stress markers in school-aged children and teenagers with insufficient sleep[J]. *BMC Oral Health*, 2022, 22(1):616.
- [46] BOWERS S J, VARGAS F, GONZALEZ A, et al. Repeated sleep disruption in mice leads to persistent shifts in the fecal microbiome and metabolome [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2):e0229001.
- [47] LIU M, WANG X, WU F, et al. Variations of oral microbiome in chronic insomnia patients with different tongue features[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(4):923-944.
- [48] WANG Z, CHEN W H, LI S X, et al. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(11):6277-6292.
- [49] NUNES J O F, APOSTOLICO J S, ANDRADE D A G, et al. Sleep deprivation predisposes allergic mice to neutrophilic lung inflammation [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(3):1018-1027.