

端粒长度与睡眠障碍和细胞衰老相关性研究进展

刘培培 张梅

【摘要】 端粒系指真核细胞染色体末端的特殊弯曲帽状结构,是一种由包含TTAGGG的DNA重复序列和端粒结合蛋白构成的核蛋白复合物。正常人体细胞进行有丝分裂,端粒长度相应缩短,当达到一定临界值时即阻止细胞进一步分裂,导致细胞衰老、死亡。端粒长度决定细胞分裂次数和存活期,是细胞衰老的生物学标志物,端粒长度由基因调控并受各种外界因素的影响。睡眠是维持生命所必需的生理过程,易受衰老影响。目前端粒长度与睡眠和衰老关系的研究颇受关注,对国内外相关研究进行综述,有助于了解端粒长度与睡眠和衰老的潜在联系。

【关键词】 端粒; 白细胞; 睡眠障碍; 细胞衰老; 综述

Advances on telomere length in relation to sleep disorders and cell senescence

LIU Pei-pei¹, ZHANG Mei²

¹Grade 2017, Graduate School, Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui, China

²Department of Neurology, Huainan First People's Hospital Affiliated to Anhui University of Science & Technology, Huainan 232000, Anhui, China

Corresponding author: ZHANG Mei (Email: hnzhangmei2008@163.com)

【Abstract】 Telomere is a special curved cap-like structure at the end of the linear chromosome of eukaryotic cells. It is a nuclear protein complex composed of DNA repeat sequences containing TTAGGG and telomere-binding proteins. Telomere length decreases correspondingly as normal human cells continue to mitosis. When telomeres reach a certain critical length, further cell division is prevented and cells will senile and die. Telomere length determines the number and life span of cell division and is a biomarker of cell senescence. It is controlled by genes and influenced by various external factors. Sleep is a necessary physiological process to maintain life and susceptible to senescence. In recent years, more and more studies have suggested that telomere length is associated with sleep and cell senescence. This article will review the related research in recent years at home and abroad, aiming at exploring the potential relationship between telomere length and sleep and cell senescence, and providing objective basis for promoting healthy sleep and delaying aging.

【Key words】 Telomere; Leukocytes; Sleep disorders; Cell aging; Review

This study was supported by Projects of Bengbu Medical College's Graduate Research Innovation Program in 2018 (No. Byycx1848).

Conflicts of interest: none declared

细胞衰老标志物端粒长度是近年颇受关注的研究热点之一,认为系生物体衰老相关过程调控,而睡眠则是受衰老影响最大的生理过程之一^[1]。随着年龄的增长,睡眠模式、睡眠时间和睡眠质量发生很大改变,因此在老年人群中睡眠障碍十分常

见,如失眠^[2]、阻塞性睡眠呼吸暂停(OSA)^[3]、不宁腿综合征(RLS)^[4]或快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)^[5-6]等。纵向研究显示,睡眠障碍与死亡及其他年龄相关性疾病有关^[7-8]。随着年龄的增长,睡眠生理改变,睡眠障碍及其他年龄相关性疾病发生率逐渐增加,细胞衰老标志物端粒长度亦随之缩短,因此有学者建议,将端粒长度作为年龄相关性睡眠障碍的潜在标志物^[9]。晚近横断面研究和病例对照研究表明,端粒长度特别是平均白细胞端粒长度(LTL)与睡眠时间减少和睡眠功能紊乱有关^[9]。目前关于白细胞端粒长度与睡眠障碍的研究较少,相

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2019.10.016

基金项目:蚌埠医学院2018年度研究生科研创新计划项目(项目编号:Byycx1848)

作者单位:233004 蚌埠医学院研究生院2017级(刘培培); 232000 淮南,安徽理工大学第一附属医院神经内科(张梅)

通讯作者:张梅,Email:hnzhangmei2008@163.com

关基础与临床研究尚处于起步阶段,因此对其中的关联性或发生机制的了解甚为表浅,本文拟对白细胞端粒长度相关细胞衰老机制,尤其是睡眠障碍患者白细胞端粒长度的变化进行文献综述,以为深入研究端粒长度、睡眠障碍与细胞衰老三者之间的关系和相互作用奠定基础。

一、端粒分子生物学特征

端粒是真核细胞染色体末端的包含TTAGGG的DNA重复序列,是由端粒结合蛋白构成的核蛋白复合物^[10],其基因组功能成分可以保护染色体末端区域免受退化或侵蚀,作为激活细胞衰老或凋亡的传感器具有重要的抑癌作用^[11]。在细胞分裂周期中,由于染色体末端呈不完全复制,故每一细胞周期后端粒长度均不同程度缩短^[12],即在DNA复制过程中,滞后链合成可以产生短的引物片段,在每个引物去除过程中DNA片段丢失,使端粒缩短,而短端粒会影响染色体的稳定性,这种不稳定状态即是细胞衰老或凋亡的重要原因。晚近研究证实,白细胞端粒长度缩短与肿瘤^[13]、阿尔茨海默病(AD)^[14]、心血管病^[15]、代谢性疾病^[16]、慢性阻塞性肺病(COPD)^[17]等多种年龄相关性疾病,以及精神压力、不健康行为^[18]等不良生活状态有关。近年来,许多临床研究开始关注衰老与睡眠障碍之间的关系,睡眠质量和睡眠节律深受衰老的影响,初步观察结果发现,睡眠缺失如睡眠剥夺(SD)、睡眠限制或睡眠片段化与氧化应激损伤增加^[19-20]、细胞免疫异常、应激反应、炎症反应、内环境稳态失衡^[21]、未折叠蛋白反应^[22]等多种病理生理学过程有关^[23-24]。上述机制均可能参与细胞衰老过程,且已有研究证实白细胞端粒长度与细胞衰老存在显著关联性^[25],因此推测,白细胞端粒长度可能是一种潜在的生物学标志物,若将睡眠缺失与细胞衰老相联系,睡眠障碍可能是加速衰老进程的重要环节。

二、端粒长度与衰老

衰老是一渐进性过程,随着损伤或疾病风险的增加,健康个体可逐渐变为不健康个体,并最终死亡^[26]。识别衰老的生物学标志物不仅可以反映生物学进程中的老化程度,而且可以评价年龄相关性疾病的发生风险^[27]。在体细胞分裂过程中,由于细胞不能完全复制每个染色体末端,使端粒长度逐渐缩短^[28],因此,端粒的长短可以反映细胞分裂的次数,提示实际年龄与生理衰老之间的关系,由此可见,端粒长度可能是衰老的潜在生物学标志物^[26],

但具体机制尚未阐明。

三、睡眠与衰老

睡眠是维持生命所必需的生理过程,以一系列行为事件为特征,如特定的姿势(卧睡)和对外界刺激(声音或温度)反应的减弱,而这些行为是一种快速的可逆状态^[29]。睡眠过程包括大脑振荡模式,以及同步和去同步电活动^[30],为一完整的循环模式,即睡眠-觉醒周期,对维持睡眠平衡极为重要,在睡眠剥夺的情况下需补充睡眠以维持这种平衡。张照环等^[31]从受体角度揭示了睡眠-觉醒调控机制。老年人普遍存在睡眠-觉醒周期异常,尤其是睡眠时间、睡眠质量和不同睡眠期所占比例可随年龄的增长而发生变化,如睡眠片段化、早醒、慢波睡眠减少等,约50%以上老年人存在睡眠障碍,包括入睡困难和睡眠时间减少、睡眠时相前移、睡眠呼吸紊乱、失眠、不宁腿综合征或周期性腿动(PLM)等^[32]。虽然,目前有关老年人睡眠障碍的作用机制尚未完全阐明^[33],但有研究提示可能与睡眠剥夺诱导的严重行为、神经化学、细胞、分子和代谢变化有关^[21]。因此推测,年龄相关睡眠时间和睡眠质量改变可能对白细胞端粒长度有一定影响。

四、端粒长度与睡眠

1. 睡眠感知和睡眠质量与端粒长度 在一项针对社区常住健康女性的流行病学调查研究中,采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评价睡眠质量、实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR)检测外周血白细胞端粒长度,以探讨245名年龄49~66岁健康女性自述睡眠时间、睡眠潜伏期和主观睡眠质量与外周血白细胞端粒长度之间的关系,结果显示:睡眠质量与白细胞端粒长度呈正相关($r = 0.140, P = 0.030$),而睡眠时间与白细胞端粒长度无关联性($P > 0.05$)^[34]。另一项在45~77岁健康中老年人中开展的年龄相关性睡眠障碍与外周血单个核细胞(PBMC)白细胞端粒长度的研究显示,年龄与白细胞端粒长度呈负相关($r = -0.011, P = 0.0002$),而且年龄与睡眠质量的交互作用表明睡眠质量较差的受试者,其年龄与白细胞端粒长度呈强负相关($r = -0.021, P = 0.0001$),而睡眠质量良好者,其年龄与白细胞端粒长度呈弱负相关($r = -0.005, P = 0.240$),提示睡眠质量在衰老与白细胞端粒长度之间起桥梁作用;同时还发现,老年人充足的睡眠时间(> 6.9 h/晚)与较长的白细胞端粒长度呈正相关($r = 0.250, P < 0.100$),但在中年人群中却未发现此种关联性($P > 0.100$),

表明老年人充足的睡眠时间有可能缓冲年龄增长导致的白细胞端粒长度缩短^[35]。由于该项研究所纳入对象均为社区健康老年人,故其结论不适用于其他年龄阶段人群和罹患慢性疾病的患者,此外,该项研究仅为横断面研究,难以确定睡眠与白细胞端粒长度之间关系。Tempaku 等^[36]采用 qRT-PCR 法对 925 名健康成人外周血白细胞端粒长度进行检测,经调整性别、年龄和体重指数(BMI)等混杂因素后,失眠、睡眠时间缩短(< 6 小时)和睡眠时间延长(> 8 小时)与短的白细胞端粒长度相关,而且,失眠的不同特征如失眠持续时间、严重程度和表型(入睡困难、睡眠维持困难或早醒)均对白细胞端粒长度产生一定影响,尤其是睡眠时间可能参与衰老过程。护士健康研究(NHS)以 4000 余名 30~55 岁的健康女性护士为观察对象,结果显示,睡眠时间缩短(≤ 6 小时)与 50 岁以下女性护士白细胞端粒长度较短有关,但在 50 岁以上的女性护士中则未发现此种现象^[37]。褪黑素表达上调是目前公认的抗氧化应激保护因素,其水平升高有延长睡眠时间之作用^[38],但随着年龄的增长,体内褪黑素水平逐渐降低,Liang 等^[37]发现,青年女性特别是绝经前女性尿液中褪黑素水平明显高于老年女性,故该作者认为,睡眠时间与白细胞端粒长度之间的关联性在青年女性中更为明显。福建省厦门莲花医院开展的一项睡眠质量与外周血白细胞端粒长度关系的临床研究共纳入 176 名 45 岁以上健康体检中老年人,采用 PSQI 量表评价睡眠质量、qRT-PCR 法检测外周血白细胞端粒相对长度,经校正性别、年龄、婚姻、学历等混杂因素后,提示睡眠时间、入睡时间、睡眠质量是白细胞端粒长度的主要影响因素,即睡眠时间越长、入睡时间越短、睡眠质量越佳,白细胞端粒长度越长;其中,男性白细胞端粒长度短于女性、吸烟者短于不吸烟者,而婚姻、学历、经济收入、居住形式、饮酒、体育锻炼、基础疾病等因素对白细胞端粒长度均无明显影响^[39]。另有研究显示,年龄 ≥ 40 岁的中老年人类免疫缺陷病毒(HIV)感染者失眠与较短的白细胞端粒长度相关,而未受 HIV 感染者则不存在此种关联性^[40],表明良好的睡眠与较长的白细胞端粒长度和延缓衰老有关。然而,上述研究所采用的评价方法存在一定缺陷,首先,以 PSQI 量表等主观评价方法作为评价指标时,其结果可能受被试主观情绪的影响,可导致回忆偏倚;其次,部分研究样本量较小且为特定人群,可能使研究结果产

生偏倚,影响其结论的推广;最后,由于横断面研究的局限性,尚无法确定睡眠与外周血白细胞端粒长度之间的关系,因此,有待进一步深入研究。

2. 失眠与端粒长度 在 Carroll 等^[41]进行的失眠与端粒长度相关性研究中,根据年龄将 126 例健康志愿者分为 60~69 岁和 ≥ 70 岁两组,每组 63 例受试者,然后再以有无失眠分为失眠与对照两个亚组,采用 qRT-PCR 法检测各组受试者外周血单个核细胞端粒长度,经校正性别、体重指数、受教育程度等混杂因素后, ≥ 70 岁组中的失眠亚组显示出与较短的外周血单个核细胞端粒长度有关,但 60~69 岁组的失眠亚组未发现此种关联性,提示睡眠障碍可以加速细胞衰老,尤其是老年人群。Garland 等^[42]首次以绝经后乳腺癌患者作为观察对象,探讨失眠严重程度与外周血单个核细胞端粒长度的相关性,其结果显示,绝经后乳腺癌伴严重失眠组外周血单个核细胞端粒长度与非失眠组之间差异并无统计学意义,但该作者认为,若据此得出肿瘤患者失眠与外周血单个核细胞端粒长度无关的结论为时尚早。此外,睡眠障碍与血浆皮质醇水平升高^[43]、自主神经活性增强^[44]和炎症因子生成增多等亦存在关联性^[45],而这些因素均可引起外周血白细胞端粒长度的改变。端粒酶是维持端粒结构和长度的主要蛋白质^[46],长期睡眠障碍可使端粒酶活性减弱,Choi 等^[47]的一项实验室观察结果表明,暴露于含皮质醇的 GIBCO AIM-V 无血清培养基中的人类 T 淋巴细胞端粒酶活性显著降低,推测睡眠中断可能与血浆皮质醇表达水平升高有关;也有学者认为与下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)活性增强有关^[48]。上述研究以皮质醇代谢异常为影响因素,解释了睡眠障碍导致外周血白细胞端粒长度缩短的机制。

3. 阻塞性睡眠呼吸暂停与端粒长度 外周血白细胞端粒长度可随着细胞分裂及其他外界因素如高水平的氧化应激反应、炎症反应、老化等过程而缩短^[35]。一项针对阻塞性睡眠呼吸暂停患者的观察结果显示,与非阻塞性睡眠呼吸暂停组相比,阻塞性睡眠呼吸暂停组患者外周血白细胞端粒长度缩短,且其疾病严重程度与白细胞端粒长度较短亦有关,经调整性别、年龄、体重指数、受教育程度等混杂因素后,此种关联性仍存在^[49]。然而,对阻塞性睡眠呼吸暂停患儿的观察则得出完全不同的结论:阻塞性睡眠呼吸暂停患儿外周血白细胞端粒长度长于正常对照儿童^[50],或许 Vasan 等^[51]提出的外

周血白细胞端粒长度与左心室质量和室壁厚度呈正相关的假说能够解释这一现象:(1)阻塞性睡眠呼吸暂停可引起交感神经活性和反应性增加,而血压升高恰与阻塞性睡眠呼吸暂停患者特别是儿童患者的病情严重程度有关,据此认为 OSA 患儿白细胞端粒长度较长。(2)在阻塞性睡眠呼吸暂停患儿发病早期即可诱导间充质干细胞(MSCs)动员,而这些由炎性介质或缺氧刺激的间充质干细胞具有抗炎反应、抗氧化应激反应作用,特别是儿童阻塞性睡眠呼吸暂停患者。(3)增殖的淋巴细胞表达端粒酶,而阻塞性睡眠呼吸暂停患儿体内淋巴细胞处于高度活化状态,端粒酶可能对维持此类患儿白细胞端粒长度发挥重要作用。上述研究为后续探讨白细胞端粒长度在成年与儿童阻塞性睡眠呼吸暂停患者之间的反差机制提供了基础。

五、小结

多年来研究者一直致力于衰老及其生物学标志物的探索,后者不仅可以反映生物老化,而且可以识别年龄相关性疾病的风险。睡眠时间、睡眠质量和各睡眠期所占比例等随年龄的增长而变化,随着年龄的增长,睡眠障碍发生率逐渐增加,如入睡困难和睡眠时间减少、睡眠时相前移、睡眠呼吸紊乱等,睡眠作为与衰老相关的病理生理过程,为研究衰老及其机制提供了良好途径。大量研究提示,睡眠与白细胞端粒长度相关,严重睡眠障碍可加速细胞老化,尤其是老年人群,而良好的睡眠则可保护端粒免受损伤或使已受损伤的端粒得以修复。虽然影响白细胞端粒长度的因素比较复杂,但通过校正性别、年龄、体重指数、受教育程度、婚姻状况、吸烟、饮酒、膳食结构等混杂因素后,仍有部分研究结果显示睡眠时间和睡眠质量等与外周血白细胞端粒长度呈正相关^[39,41];甚至有个别研究还发现睡眠质量与年龄存在明显的交互作用,校正性别、年龄、体重指数等因素后,睡眠质量较差人群年龄与外周血白细胞端粒长度呈显著负相关^[33],而在睡眠质量良好的人群中这种负相关关系则被削弱,表明存在睡眠障碍的人群,年龄和睡眠障碍对外周血白细胞端粒长度的影响较大,但三者之间的关系及其更深入的相互作用机制尚未见诸报道,推测可能与氧化应激反应、炎症反应、血浆皮质醇表达变化、褪黑素等因素有关。衰老与 DNA 损伤的增加、衰老细胞的积累和炎性分泌物的增加有关,这些途径有可能成为睡眠时间缩短和年龄相关性慢性疾病负担

增加之间的分子联系,但是亦有少数研究结果并不支持上述结论^[42]。

目前,关于白细胞端粒长度、睡眠障碍与衰老关联性的研究已显示出颇具希望的前景,睡眠可能在白细胞端粒长度与衰老之间起桥梁作用。然而,睡眠障碍与白细胞端粒长度关系的研究尚处于初级阶段,仍存在许多不确定性,三者之间的因果关系及其具体分子机制尚未完全阐明,未来有待扩大样本量、设计更为科学的研究方法以深入探寻更加可靠的实验数据和研究结果,进一步证实白细胞端粒长度、睡眠与衰老之间的关系,并有望揭示其分子机制。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Mander BA, Winer JR, Walker MP. Sleep and human aging[J]. *Neuron*, 2017, 94:19-36.
- [2] Korkmaz Aslan G, Inci FH, Kartal A. The prevalence of insomnia and its risk factors among older adults in a city in Turkey's Aegean Region [J]. *Psychogeriatrics*, 2019. [Epub ahead of print]
- [3] Hongyo K, Ito N, Yamamoto K, Yasunobe Y, Takeda M, Oguro R, Takami Y, Takeya Y, Sugimoto K, Rakugi H. Factors associated with the severity of obstructive sleep apnea in older adults[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17:614-621.
- [4] Çurğunlu A, Döventas A, Karadeniz D, Erdinçler DS, Öztürk AK, Karter Y, Yaldiran A, Sipahioglu F, Beger T. Prevalence and characteristics of restless legs syndrome (RLS) in the elderly and the relation of serum ferritin levels with disease severity: hospital-based study from Istanbul, Turkey [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2012, 55:73-76.
- [5] Tufan A, İlhan B, Bahat G, Karan MA. An under-diagnosed geriatric syndrome: sleep disorders among older adults[J]. *Afr Health Sci*, 2017, 17:436-444.
- [6] Jung Y, St Louis EK. Treatment of REM sleep behavior disorder [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2016, 18:50.
- [7] Garbarino S, Lanteri P, Durando P, Magnavita N, Sannita WG. Co-morbidity, mortality, quality of life and the healthcare/welfare/social costs of disordered sleep: a rapid review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2016, 13:831.
- [8] Li JX, Vitiello MV, Gooneratne NS. Sleep in normal aging[J]. *Sleep Med Clin*, 2018, 13:1-11.
- [9] Tempaku PF, Mazzotti DR, Tufik S. Telomere length as a marker of sleep loss and sleep disturbances: a potential link between sleep and cellular senescence[J]. *Sleep Med*, 2015, 16: 559-563.
- [10] Ying LQ, Yu H, Wang YT, Pan YN, Wang JT, Wang LH. Advances in telomere DNA damage and cell senescence [J]. *Zhongguo Xi Bao Sheng Wu Xue Xue Bao*, 2018, 40:403-411. [应乐倩, 余晖, 王雨婷, 潘逸男, 王金涛, 王丽辉. 端粒 DNA 损伤与细胞衰老的研究进展[J]. *中国细胞生物学学报*, 2018, 40:403-411.]
- [11] Deng Y, Chan SS, Chang S. Telomere dysfunction and tumour suppression: the senescence connection [J]. *Nat Rev Cancer*, 2008, 8:450-458.
- [12] Fasching CL. Telomere length measurement as a clinical

- biomarker of aging and disease [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2018, 55:443-465.
- [13] Okamoto K, Seimiya H. Revisiting telomere shortening in cancer [J]. *Cells*, 2019, 8:107.
- [14] Guo Y, Yu H. Leukocyte telomere length shortening and Alzheimer's disease etiology. *J Alzheimers Dis*, 2019, 69:881-885.
- [15] De Meyer T, Nawrot T, Bekaert S, De Buyzere ML, Rietzschel ER, Andrés V. Telomere length as cardiovascular aging biomarker: JACC review topic of the week [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72:805-813.
- [16] Kirchner H, Shaheen F, Kalscheuer H, Schmid SM, Oster H, Lehnert H. The telomeric complex and metabolic disease [J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8:176.
- [17] Cordoba-Lanus E, Cazorla-Rivero S, Espinoza-Jimenez A, de-Torres JP, Pajares MJ, Aguirre-Jaime A, Celli B, Casanova C. Telomere shortening and accelerated aging in COPD: findings from the BODE cohort [J]. *Respir Res*, 2017, 18:59.
- [18] Bláfoss R, Sundstrup E, Jakobsen MD, Bay H, Garde AH, Andersen LL. Are insomnia type sleep problems associated with a less physically active lifestyle: a cross-sectional study among 7700 adults from the general working population [J]? *Front Public Health*, 2019, 7:117.
- [19] Wang XY, Chen Q, Pan Y, Li L, She Q. Oxidativestress level in patients with nonorganic insomnia [J]. *Zhongguo Quan Ke Yi Xue*, 2019, 22:67-70. [王新源, 陈强, 潘燕, 李玲, 余琴. 非器质性失眠症患者氧化应激水平研究 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22:67-70.]
- [20] Wang XY, Pan Y, Li L, Chen Q, She Q. Study on the level of oxidative stress factors in peripheral serum of patients with nonorganic insomnia [J]. *Zhongguo Shen Jing Jing Shen Ji Bing Za Zhi*, 2018, 44:744-747. [王新源, 潘燕, 李玲, 陈强, 余琴. 非器质性失眠症患者外周血清氧化应激因子水平研究 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44:744-747.]
- [21] Neu D, Mairesse O, Le Bon O. What about sleep homeostasis in insomnia: comment on the European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia [J]? *J Sleep Res*, 2017, 26: 701.
- [22] Anafi RC, Pellegrino R, Shockley KR, Romer M, Tufik S, Pack AI. Sleep is not just for the brain: transcriptional responses to sleep in peripheral tissues [J]. *Bmc Genomics*, 2013, 14:362.
- [23] Tufik S, Andersen ML, Bittencourt LR, Mello MT. Paradoxical sleep deprivation: neurochemical, hormonal and behavioral alterations. Evidence from 30 years of research [J]. *An Acad Bras Cienc*, 2009, 81:521-538.
- [24] Han F, Xiao FL. Focus on interoperation between sleep medicine and neurology [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2017, 17:705-707. [韩芳, 肖伏龙. 重视睡眠医学与神经病学的交叉合作 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2017, 17:705-707.]
- [25] Saretzki G. Telomeres, telomerase and ageing [J]. *Subcell Biochem*, 2018, 90:221-308.
- [26] Fathi E, Charoudeh HN, Sanaat Z, Farahzadi R. Telomere shortening as a hallmark of stem cell senescence [J]. *Stem Cell Investig*, 2019, 6:7.
- [27] Bai XJ. Biomarkers of aging [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1086: 217-234.
- [28] Turner KJ, Vasu V, Griffin DK. Telomere biology and human phenotype [J]. *Cells*, 2019, 8:E73.
- [29] Siegel JM. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10:747-753.
- [30] Vassalli A, Dijk DJ. Sleep function: current questions and new approaches [J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 29:1830-1841.
- [31] Zhang ZH, Liu ZY, Zhang HW, Zhao ZX. Regulatory mechanism in sleep - wake cycle: from a receptor view [J]. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2013, 13:368-371. [张照环, 刘振宇, 张瀚文, 赵忠新. 从受体角度研究睡眠-觉醒调控机制 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13:368-371.]
- [32] Yaremchuk K. Sleep disorders in the elderly [J]. *Clin Geriatr Med*, 2018, 34:205-216.
- [33] Mazzotti DR, Guindalini C, Moraes WA, Andersen ML, Cendoroglo MS, Ramos LR, Tufik S. Human longevity is associated with regular sleep patterns, maintenance of slow wave sleep, and favorable lipid profile [J]. *Front Aging Neurosci*, 2014, 6:134.
- [34] Prather AA, Puterman E, Lin J, O'Donovan A, Krauss J, Tomiyama AJ, Epel ES, Blackburn EH. Shorter leukocyte telomere length in midlife women with poor sleep quality [J]. *J Aging Res*, 2011:ID721390.
- [35] Cribbet MR, Carlisle M, Cawthon RM, Uchino BN, Williams PG, Smith TW, Gunn HE, Light KC. Cellular aging and restorative processes: subjective sleep quality and duration moderate the association between age and telomere length in a sample of middle-aged and older adults [J]. *Sleep*, 2014, 37:65-70.
- [36] Tempaku P, Hirotsu C, Mazzotti D, Xavier G, Maurya P, Brietzke E, Belangero S, Poyares D, Bittencourt L, Tufik S. Long sleep duration, insomnia, and insomnia with short objective sleep duration are independently associated with short telomere length [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14:2037-2045.
- [37] Liang G, Schernhammer E, Qi L, Gao X, De Vivo I, Han J. Associations between rotating night shifts, sleep duration, and telomere length in women [J]. *PLoS One*, 2011, 6:E23462.
- [38] Zhang RY, Wang P, Zhang SB, You QY. Mechanism of melatonin treatment of sleep disorders [J]. *Zhonghua Zhong Yi Yao Xue Kan*, 2018, 2:308-310. [张如意, 王平, 张舜波, 游球云. 褪黑素治疗睡眠障碍的作用机制探讨 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 2:308-310.]
- [39] Liu HF, Li F, Wang YH, Chen JH, Peng DX, Chen J, Tan LH, Mi X, Zhao BH. Association between sleep and leukocyte telomere length in middle-aged and older adults [J]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*, 2017, 38:889-892. [刘惠芬, 李峰, 王业红, 陈江慧, 彭东旭, 陈静, 谭林华, 米雪, 赵本华. 中老年人睡眠与外周血白细胞端粒长度的关联性分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2017, 38:889-892.]
- [40] Ding Y, Lin H, Zhou S, Wang K, Li L, Zhang Y, Yao Y, Gao M, Liu X, He N. Stronger association between insomnia symptoms and shorter telomere length in old HIV - infected patients compared with uninfected individuals [J]. *Aging Dis*, 2018, 9:1010-1019.
- [41] Carroll JE, Esquivel S, Goldberg A, Seeman TE, Effros RB, Dock J, Olmstead R, Breen EC, Irwin MR. Insomnia and telomere length in older adults [J]. *Sleep*, 2016, 39:559-564.
- [42] Garland SN, Palmer C, Donelson M, Gehrman P, Johnson FB, Mao JJ. A nested case-controlled comparison of telomere length and psychological functioning in breast cancer survivors with and without insomnia symptoms [J]. *Rejuvenation Res*, 2014, 17: 453-457.
- [43] Athanasoulia-Kaspar AP, Auer MK, Stalla GK, Jakovcevski M. Shorter telomeres associated with high doses of glucocorticoids: the link to increased mortality [J]? *Endocr Connect*, 2018. [Epub ahead of print]
- [44] Crawford-Achour E, Roche F, Pichot V, Celle S, Barthélémy JC, Chouchou F. Sleep - related autonomic overactivity in a general elderly population and its relationship to cardiovascular regulation [J]. *Heart Vessels*, 2016, 31:46-51.
- [45] Milrad SF, Hall DL, Jutagir DR, Lattie EG, Ironson GH,

- Wohlgemuth W, Nunez MV, Garcia L, Czaja SJ, Perdomo DM, Fletcher MA, Klimas N, Antoni MH. Poor sleep quality is associated with greater circulating pro-inflammatory cytokines and severity and frequency of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) symptoms in women [J]. J Neuroimmunol, 2017, 303:43-50.
- [46] Lu CX, Yang SJ, Tao HZ, Huang SM, Yang SB. Advances in research on aging mechanisms[J]. Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi, 2018, 1:248-250.[卢春雪, 杨绍杰, 陶荟竹, 黄树明, 杨书彬. 衰老机制研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2018, 1:248-250.]
- [47] Choi J, Fauce SR, Effros RB. Reduced telomerase activity in human T lymphocytes exposed to cortisol [J]. Brain Behav Immun, 2008, 22:600-605.
- [48] Chen GH. Research progress in insomnia [J]. Zhongguo Lin Chuang Yi Sheng Za Zhi, 2017, 45:1-6.[陈贵海. 失眠的研究进展[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45:1-6.]
- [49] Tempaku PF, Mazzotti DR, Hirotsu C, Andersen ML, Xavier G, Maurya PK, Rizzo LB, Brietzke E, Belangero SI, Bittencourt L, Tufik S. The effect of the severity of obstructive sleep apnea syndrome on telomere length [J]. Oncotarget, 2016, 7:69216-69224.
- [50] Kim J, Lee S, Bhattacharjee R, Khalyfa A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Leukocyte telomere length and plasma catestatin and myeloid-related protein 8/14 concentrations in children with obstructive sleep apnea[J]. Chest, 2010, 138:91-99.
- [51] Vasan RS, Demissie S, Kimura M, Cupples LA, White C, Gardner JP, Cao X, Levy D, Benjamin EJ, Aviv A. Association of leukocyte telomere length with echocardiographic left ventricular mass: the Framingham heart study [J]. Circulation, 2009, 120:1195-1202.

(收稿日期:2019-09-20)

· 小词典 ·

中英文对照名词词汇(四)

- 首尔神经心理筛查痴呆版
Seoul Neuropsychological Screening Battery-Dementia Version(SNSB-D)
- 数字减影灌注成像
digitally-subtracted perfusion-weighted imaging(DS-PWI)
- 睡眠剥夺 sleep deprivation(SD)
- 四甲基联苯胺 tetramethyl benzidine(TMB)
- 调节性T细胞 regulatory T cell(Treg)
- Rey听觉-词汇学习测验
Rey Auditory-Verbal Learning Test(RAVLT)
- 外周血单个核细胞
peripheral blood mononuclear cell(PBMC)
- 微栓子信号 microembolic signals(MES)
- 维A酸相关孤儿受体 γ
retinoid-related orphan receptor γ (ROR γ)
- 无症状性颈动脉外科手术试验
Asymptomatic Carotid Surgery Trial(ACST)
- 无症状性颈动脉粥样硬化研究
Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study(ACAS)
- 系统性红斑狼疮 systemic lupus erythematosus(SLE)
- 下丘脑-垂体-肾上腺 hypothalamic-pituitary-adrenal(HPA)
- 兴趣区 region of interest(ROI)
- 血管内机械取栓作为急性缺血性卒中血管内主要治疗试验
Solitaire™ with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME)
- 血管内治疗急性缺血性卒中的多中心随机临床试验
Multicenter Randomized CLinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands (MR CLEAN)
- 血管性认知损害 vascular cognitive impairment(VCI)
- 血栓弹性描记图 thrombelastography(TEG)
- 血氧水平依赖性功能磁共振成像
blood oxygenation level-dependent functional magnetic resonance imaging(BOLD-fMRI)
- 延长急性神经功能缺损至动脉溶栓时间的临床试验
EXtending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits with Intra-Arterial therapy (EXTEND-IA)
- 眼肌型重症肌无力 ocular myasthenia gravis(OMG)
- 藻红蛋白 phycoerythrin(PE)
- 支架成形术和强化药物治疗预防颅内动脉狭窄患者脑中卒中复发研究
Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis (SAMMPRIS)study
- Wingspan 支架上市后监测试验
Wingspan Stent System Post Market Surveillance (WEAVE)trial
- Vitesse 支架治疗缺血性卒中研究
Vitesse Intracranial Stent Study for Ischemic Therapy (VISSIT)study
- Barthel 指数 Barthel Index(BI)
- 中国颅内动脉粥样硬化研究
Chinese Intracranial Atherosclerosis Study(CICAS)
- 中国抗癫痫协会
China Association Against Epilepsy(CAAE)
- 重症肌无力 myasthenia gravis(MG)
- 周期性腿动 periodic limb movements(PLM)
- 自动解剖分区 anatomical automatic labeling(AAL)
- 自旋回波序列 spin echo sequence(SE)
- 阻塞性睡眠呼吸暂停 obstructive sleep apnea(OA)
- 最大密度投影 maximum intensity projection(MIP)