

线粒体异常与睡眠障碍疾病的病理关系

蔡嘉琪, 兰新颖综述, 王冰洁审校

摘要: 通过系统回顾近年来关于线粒体功能与睡眠障碍关联的研究文献,探讨线粒体功能障碍在多种睡眠障碍疾病发生发展中的核心作用及其病理机制。线粒体功能障碍通过多种机制参与睡眠障碍的病理过程:OSA 的间歇性低氧导致活性氧(ROS)过量产生、氧化应激及线粒体损伤,影响能量代谢和神经功能;RLS/PLMD 中多巴胺合成异常及铁代谢紊乱与线粒体 ATP 供能不足密切相关;神经系统变性疾病(如阿尔茨海默病)相关的睡眠障碍常伴有显著的线粒体功能缺陷,并与昼夜节律失调形成恶性循环;CFS 的持续性疲劳及睡眠失调核心机制涉及线粒体 ATP 生成不足、氧化应激增加及神经递质平衡紊乱;线粒体通过能量供应、ROS 调节及代谢途径参与维持昼夜节律稳定,其功能障碍可导致生物钟紊乱;睡眠剥夺本身会损害线粒体功能,引发能量代谢异常、氧化应激、DNA 损伤及神经炎症;神经炎症与线粒体功能障碍在神经退行性睡眠障碍中形成双向恶性循环。线粒体功能障碍在多种睡眠障碍的发生发展中涉及能量代谢障碍、氧化应激、神经炎症及昼夜节律失调等关键病理环节。靶向保护线粒体功能、减轻氧化应激及神经炎症,有望成为改善多种睡眠障碍及其相关疾病进程的新策略。

关键词: 线粒体功能; 睡眠障碍; 氧化应激; 能量代谢障碍; 神经炎症; 抗氧化干预

中图分类号: R338.63

文献标识码: A

The pathological association between mitochondrial dysfunction and sleep disorders CAI Jiaqi, LAN Xinying, WANG Bingjie. (Department of Urology, The 983 Hospital of PLA Joint Logistic Support Force, Tianjin 300143, China)

Abstract: Through a systematic review of the articles on the association between mitochondrial function and sleep disorders in recent years, this article discusses the central role and pathological mechanisms of mitochondrial dysfunction in the pathogenesis and development of various sleep disorders. Mitochondrial dysfunction participates in the pathological processes of sleep disorders through various mechanisms: intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea leads to excessive production of reactive oxygen species (ROS), oxidative stress, and mitochondrial damage, thereby affecting energy metabolism and neurological function; abnormalities in dopamine synthesis and iron metabolism in restless legs syndrome/periodic limb movement disorder are closely associated with insufficient mitochondrial ATP production; sleep disturbances associated with neurodegenerative diseases (e.g., Alzheimer disease) often involve significant mitochondrial functional defects and form a vicious cycle with circadian rhythm disruption; the core mechanisms of persistent fatigue and sleep disturbances in chronic fatigue syndrome involve inadequate mitochondrial ATP generation, the increase in oxidative stress, and imbalance in neurotransmitters; mitochondria help maintain the stability of circadian rhythm through energy supply, ROS regulation, and metabolic pathways, and mitochondrial dysfunction can disrupt the biological clock; sleep deprivation itself can impair mitochondrial function, leading to abnormal energy metabolism, oxidative stress, DNA damage, and neuroinflammation; neuroinflammation and mitochondrial dysfunction form a bidirectional vicious cycle in neurodegenerative sleep disorders. Mitochondrial dysfunction involves the key pathological links such as impaired energy metabolism, oxidative stress, neuroinflammation, and circadian rhythm dysregulation in the development and progression of various sleep disorders. Targeted protection of mitochondrial function and alleviation of oxidative stress and neuroinflammation are expected to become new strategies for improving various sleep disorders and delaying disease progression.

Key words: Mitochondrial function; Sleep disorders; Oxidative stress; Energy metabolism disorder; Neuroinflammation; Antioxidant intervention

线粒体是细胞内至关重要的能量工厂,广泛参与能量代谢、细胞死亡和氧化应激等关键生理过程。1994 年, Luft^[1]首次提出“线粒体医学”这一概念,标志着该领域成为转化医学的一个重要研究方向,并在临床实践中具有深远意义。作为一门发展迅速的医学分支,线粒体功能障碍在多种罕见病和常见病中发挥核心作用,涵盖原发性线粒体肌病、神经系统变性疾病、心血管疾病、衰老以及癌症等^[2]。尤其在

原发性遗传性线粒体肌病的研究中,医学各亚专业的深入探索逐步揭示其临床表现的多样性,涉及内分泌学、心脏病学、胃肠病学及眼科学等多个学科。目前已知超过 350 个位于线粒体基因组和核基因组的基因突变与人类遗传性疾病相关,其中氧化磷酸

收稿日期:2025-07-14;修订日期:2025-10-16

作者单位:(中国人民解放军联勤保障部队第九八三医院,天津 300143)

通信作者:蔡嘉琪, E-mail:26014914@qq.com

化功能缺陷是线粒体肌病的典型特征,而这一过程是细胞合成三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的主要途径。原发性线粒体功能障碍的发病年龄范围从婴儿期至成年不等,患者可能表现为单一器官受累或更常见的多系统综合征,尤其易累及脑和骨骼肌等高耗能组织。这些疾病的广泛临床表现,特别是与骨骼肌相关的原发性线粒体肌病(primary mitochondrial myopathy, PMM),进一步证明了线粒体在睡眠障碍中的新兴作用及其复杂的表型。

近年来,线粒体功能障碍与多种病理性状态之间的关联日益受到关注,尤其是在睡眠障碍的研究中。睡眠对生理和代谢过程有着至关重要的调节作用,睡眠障碍不仅影响人类的日常生活,还可能诱发或加重多种疾病。在此背景下,线粒体功能异常在睡眠相关疾病中的作用机制已成为当前研究的热点领域。

1 线粒体功能障碍与各类睡眠障碍的病理关联

1.1 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征

阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea, OSA)是最常见的睡眠相关呼吸障碍,主要表现为上气道反复阻塞,导致呼吸暂停、低氧血症和觉醒。OSA患者经常经历反复的低氧-再氧合过程,这一过程会导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)的大量生成,引发氧化应激反应,进而损害线粒体功能^[3]。线粒体损伤影响细胞能量代谢、抗氧化能力及健康状态,增加了代谢综合征、心血管疾病及神经系统变性疾病的风险。

在OSA的病理机制中,间歇性低氧是关键因素。频繁的低氧-再氧合周期会导致线粒体产生过多自由基,激活细胞内的氧化应激反应,破坏线粒体膜,干扰能量供应。例如,OSA患者大脑额叶区域的线粒体功能受损,ROS的增加以及抗氧化防御功能的下降,直接影响神经元突触活性,被认为是认知功能衰退的主要原因之一^[4]。研究还发现,线粒体源性细胞保护肽,如Humanin和MOTS-c,能够通过改善线粒体功能减轻氧化损伤,进而对慢性炎症和认知功能下降提供保护^[5,6]。

1.2 不宁腿综合征和周期性肢体运动障碍

不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)和周期性肢体运动障碍(periodic limb movement disorder, PLMD)是常见的睡眠相关运动障碍,患者通常表现

为不由自主的四肢运动、夜间觉醒以及睡眠质量差。多巴胺在这两种疾病的发病机制中起着核心作用,而线粒体功能障碍与多巴胺的合成密切相关。多巴胺的合成依赖于线粒体内的ATP供应,因此线粒体功能障碍可能导致多巴胺合成不足,从而加重RLS和PLMD的症状。

此外,铁代谢失衡也与RLS的发生密切相关。线粒体功能障碍会导致铁代谢紊乱,而铁的缺乏又会抑制多巴胺的合成,形成恶性循环,加重RLS和PLMD的症状。RLS患者常常感到腿部的不适感,这与线粒体能量供应不足、肌肉活动受限以及神经传导障碍紧密相关。

1.3 神经系统变性疾病相关的睡眠障碍

神经系统变性疾病包括阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、亨廷顿病(Huntington disease, HD)、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)和肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)。尽管神经系统变性疾病的临床表现和对健康的影响各不相同,但它们与线粒体形态结构和功能的改变有着复杂的关系。此外,昼夜节律和睡眠障碍增加了神经系统变性疾病的风险。因此,这些疾病的发生或进展加速可能归因于睡眠障碍背景下的线粒体功能障碍。目前,与AD相关的研究为睡眠模式和线粒体功能障碍的影响提供了最有力的证据。

为深入理解AD的发病机制,已有研究表明了线粒体功能障碍在AD中的核心作用。在病理学上,AD的特征是进行性神经元丧失和包括线粒体功能障碍在内的生化异常。线粒体功能障碍与AD的核心病理特征神经元功能障碍密切相关。靶向线粒体和相关蛋白可能为疾病修饰疗法的发展提供新的策略。根据线粒体级联假说,线粒体功能障碍驱动AD的发病机制,因为基线线粒体功能和线粒体变化率影响认知能力下降的进展^[7]。

1.4 慢性疲劳综合征和睡眠失调

慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)是一种特征为持续性极度疲劳的疾病,常伴有睡眠障碍、认知功能下降及多系统症状。近年来的研究揭示,CFS与线粒体功能障碍密切相关,线粒体在能量代谢、氧化应激、免疫反应等方面发挥着重要作用^[8]。线粒体功能障碍可能是CFS及其相关睡眠失调的核心机制之一,影响细胞能量代谢、免疫系统功能以及神经系统的健康。

CFS 患者通常表现为极度疲劳,这种疲劳难以通过休息或睡眠恢复。线粒体功能障碍会导致 ATP 生成不足,进而使细胞和组织处于能量匮乏状态,导致全身性虚弱和疲劳。CFS 患者普遍存在氧化磷酸化效率降低、ATP 生成不足和氧化应激增加等病理生理改变,这些因素共同作用,造成细胞无法有效地产生足够的能量,进一步加重疲劳感。

CFS 患者的睡眠质量通常较差,表现为睡眠浅、易醒、早醒以及睡眠节律紊乱等症状。线粒体功能障碍直接影响神经递质的合成及释放,进而破坏睡眠-觉醒周期。特别是与慢性失眠和早醒相关的症状,可能与多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质的不平衡密切相关。线粒体功能障碍还可能影响褪黑激素的合成,导致昼夜节律失调,进而加剧睡眠障碍。

1.5 昼夜节律障碍 昼夜节律(Circadian Rhythm)是指生物体内的生理过程按照约 24 h 周期自我调节的机制,主要由大脑中的视交叉上核(Suprachiasmatic nucleus, SCN)控制。昼夜节律不仅调节睡眠-觉醒周期,还影响体温、激素分泌、代谢等一系列生理活动。生物钟的稳定性对于维持生理功能的正常运作至关重要,而线粒体作为细胞的能量工厂,其功能的变化在调节和维持昼夜节律的过程中起着关键作用^[9]。越来越多的研究表明,线粒体不仅是细胞的能量供应中心,还在细胞内多个生理过程中发挥重要作用,包括氧化磷酸化、活性氧(ROS)生成、代谢调节以及细胞凋亡等。线粒体的这些功能与生物钟之间存在紧密的相互作用,线粒体的能量代谢、ROS 生成水平以及基因表达调控等都可能影响昼夜节律的稳定性。

在分子水平上,生物钟基因(如 *CLOCK*、*BMAL1*、*PER*、*CRY* 等)通过调节昼夜节律的基因表达和蛋白质合成来维持生物节律的正常运作。研究表明,线粒体的功能变化可以通过调节这些生物钟基因的表达,直接或间接地影响昼夜节律的稳定性和健康。线粒体的正常功能不仅为细胞提供必要的能量支持,还在生物钟的调节中扮演着不可或缺的角色。

线粒体功能障碍可能通过多种机制影响昼夜节律的稳定性。首先,能量供应不足是线粒体功能障碍的主要后果之一。线粒体通过生成 ATP 为细胞提供能量,尤其是视交叉上核(SCN)的神经元对能量的需求极为高效。如果线粒体功能受损,SCN 的功

能可能受到严重影响,进而导致昼夜节律失调。其次,线粒体的代谢产物—活性氧(ROS)—在细胞信号传导中扮演着重要角色。适量的 ROS 能够调节生物钟基因的表达,但当线粒体功能受损时,ROS 的过量积累会导致氧化应激,进而干扰生物钟基因的转录和蛋白质合成,最终引发昼夜节律的紊乱。此外,线粒体还参与糖酵解、脂肪酸氧化等多种代谢过程,这些代谢途径对于维持生物钟的稳定性至关重要。线粒体功能障碍可能导致这些代谢过程的紊乱,从而影响褪黑激素、皮质醇等关键激素的分泌,进而扰乱睡眠-觉醒周期和其他生理节律的稳定性^[9]。

因此,线粒体功能障碍不仅仅影响细胞的能量供应,还可能通过影响 ROS 水平和代谢途径,进一步干扰生物钟的正常功能,导致昼夜节律失调。

1.6 睡眠剥夺对线粒体的影响 睡眠剥夺对线粒体功能产生多重不利影响,包括能量代谢异常、氧化应激增加、线粒体 DNA 损伤以及神经炎症等。大量研究已表明,长期睡眠剥夺不仅影响细胞能量的供应,还会引发氧化应激,导致 ROS 的产生增加,从而加剧线粒体功能的下降^[10]。线粒体在细胞内扮演着重要的角色,睡眠缺失所引起的功能障碍会通过一系列机制影响细胞的健康与生理功能。

研究发现,睡眠剥夺会导致线粒体能量代谢能力的下降,特别是氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)和电子传递系统(electron transport system, ETS)的功能受到显著抑制。睡眠不足期间,线粒体的 ATP 合成效率降低,进而导致细胞能量短缺,影响细胞的代谢和修复能力。更为严重的是,睡眠剥夺还可能导致线粒体 DNA 损伤和自噬功能障碍,导致受损的线粒体积累,并增加细胞死亡的风险。此外,睡眠剥夺引起的内质网应激反应还会激活未折叠蛋白反应(unfolded protein response, UPR),这一反应会进一步加重线粒体功能的损伤,形成恶性循环^[10]。

尽管如此,研究表明,恢复性睡眠能够在一定程度上修复部分受损的线粒体功能,并促进 ATP 合成恢复。因此,针对睡眠剥夺引发的线粒体损伤,抗氧化干预被认为是一种有前景的策略。通过抗氧化剂的应用,可以减轻 ROS 的积累,从而减缓睡眠剥夺对线粒体功能的长期损伤,改善细胞的生理功能和生物节律。

1.7 神经炎症与线粒体功能障碍 神经炎症与线粒体功能障碍之间的相互作用在多种神经系统变性疾病中起着至关重要的作用。氧化应激被认为是触发神经炎症的关键因素之一,氧化应激通过激活小胶质细胞引发神经炎症,而神经炎症则会加剧线粒体的功能障碍。这一恶性循环在AD、PD等神经系统变性疾病的进展中起到了重要作用^[11,12]。

研究表明,氧化应激在神经系统变性疾病中的作用是双向的。过量的ROS不仅会激活小胶质细胞,诱发神经炎症反应,还会直接损伤神经元,导致神经元死亡和认知功能障碍。与此同时,神经炎症本身也会加剧线粒体的功能损伤,破坏线粒体膜的稳定性,进而影响细胞的能量供应和代谢功能。这种损伤不仅加速了细胞衰老,还增加了神经系统变性疾病的发生风险。

针对神经炎症与线粒体功能障碍之间的双向作用,抗氧化和抗炎治疗被认为是一种潜在的治疗策略^[4,11]。通过减轻氧化损伤、改善线粒体功能并抑制神经炎症,这些治疗方法可能有助于减缓神经系统变性疾病的进展,保护神经元功能,延缓认知功能衰退。例如,抗氧化剂如维生素E、类胡萝卜素、N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)等,已被广泛研究并应用于帕金森病和阿尔茨海默病等疾病的治疗中。此外,抑制小胶质细胞活化的药物也被探索用于减轻神经炎症,并改善线粒体功能,从而提高神经系统的健康水平。

2 展望与总结

线粒体功能障碍在多种睡眠病理障碍的发生和发展中扮演着关键角色。从阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea, OSA)、不宁腿综合征(restless legs syndrome, RLS)、周期性肢体运动障碍(periodic limb movement disorder, PLMD)到神经系统变性疾病相关睡眠障碍、慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)相关睡眠失调及昼夜节律障碍,线粒体功能受损都可能导致能量代谢异常、氧化应激水平升高和神经炎症反应,进而加剧病情进展。此外,睡眠剥夺本身也会对线粒体造成显著损伤。因此,针对线粒体功能的保护性策略,可能为这些睡眠障碍的治疗提供新的思路,减缓病情的进展并改善患者的生活质量。随着对线粒体与睡眠节律、神经系统变性疾病之间关系的深

入了解,未来的治疗策略可能将更加注重线粒体的保护和修复,开辟新的治疗途径,为患者带来更好的临床结果。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 兰新颖负责数据收集、文献收集;王冰洁负责论文修改;蔡嘉琪负责论文设计、撰写论文、拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Luft R. The development of mitochondrial medicine[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91(19): 8731-8738.
- [2] Bates MGD, Bourke JP, Giordano C, et al. Cardiac involvement in mitochondrial DNA disease: clinical spectrum, diagnosis, and management[J]. Eur Heart J, 2012, 33(24): 3023-3033.
- [3] Ralls F, Cutchen L. A contemporary review of obstructive sleep apnea[J]. Curr Opin Pulm Med, 2019, 25(6): 578-593.
- [4] Cenini G, Lloret A, Cascella R. Oxidative stress and mitochondrial damage in neurodegenerative diseases: From molecular mechanisms to targeted therapies [J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 1270256.
- [5] Hazafa A, Batool A, Ahmad S, et al. Humanin: A mitochondrial-derived peptide in the treatment of apoptosis-related diseases [J]. Life Sci, 2021, 264: 118679.
- [6] Liu W, Lin H, He X, et al. Neurogranin as a cognitive biomarker in cerebrospinal fluid and blood exosomes for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 125.
- [7] Ashleigh T, Swerdlow RH, Beal MF. The role of mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease pathogenesis [J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(1): 333-342.
- [8] Casanova A, Wevers A, Navarro-Ledesma S, et al. Mitochondria: It is all about energy[J]. Front Physiol, 2023, 14: 1114231.
- [9] Latha Laxmi IP, Job AT, Manickam V, et al. Intertwined relationship of dynamin-related protein 1, mitochondrial metabolism and circadian rhythm[J]. Mol Biol Rep, 2024, 51(1): 488.
- [10] Rodrigues NR, Macedo GE, Martins IK, et al. Short-term sleep deprivation with exposure to nocturnal light alters mitochondrial bioenergetics in Drosophila[J]. Free Radic Biol Med, 2018, 120: 395-406.
- [11] Zhu Y, Zhang J, Deng Q, et al. Mitophagy-associated programmed neuronal death and neuroinflammation[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1460286.
- [12] 仇晓蕊, 张译丹, 仇海滨, 等. 线粒体生物发生异常与帕金森病的相关性[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(2): 126-132.

引证本文:蔡嘉琪,兰新颖,王冰洁. 线粒体异常与睡眠障碍疾病的病理关系[J]. 中风与神经疾病杂志, 2025, 42(11): 1053-1056.