

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230605

· 综述 ·

昼夜节律紊乱导致自主神经功能失衡的研究进展

沈琦, 谭兴, 王伟忠*

海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心海洋生物医药与极地医学研究室, 上海 200433

[摘要] 自主神经功能保持平衡对维持机体功能至关重要, 昼夜节律系统参与了自主神经系统功能调节。昼夜节律紊乱会引起交感神经活性增加、迷走神经活性降低, 进而促进心血管疾病发生和发展。然而, 昼夜节律紊乱导致自主神经功能失衡的机制尚未明确。本文以昼夜节律对自主神经功能的影响为出发点, 旨在明确昼夜节律紊乱导致自主神经功能失衡的可能机制, 并归纳了褪黑素治疗、光线调节、运动疗法、迷走神经刺激等防治措施。

[关键词] 昼夜节律; 自主神经功能失衡; 交感神经; 防治措施

[引用本文] 沈琦, 谭兴, 王伟忠. 昼夜节律紊乱导致自主神经功能失衡的研究进展[J]. 海军军医大学学报, 2024, 45(3): 328-332. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230605.

Autonomic nervous dysfunction caused by circadian disruption: research progress

SHEN Qi, TAN Xing, WANG Weizhong*

Department of Marine Biomedicine and Polar Medicine, Naval Medical Center, Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

[Abstract] Keeping the balance of autonomic nervous system function is essential to maintain the physiologic function of human body, and the circadian rhythm system is involved in the regulation of autonomic nervous system function. Circadian disruption can increase sympathetic nervous activity and decrease vagus nerve activity, thus promoting the development and progression of cardiovascular disease. However, the mechanism of autonomic nervous function imbalance caused by circadian disruption is not clear. Based on the influence of circadian rhythm on autonomic nervous function, this paper aims to clarify the possible mechanism of autonomic nervous function imbalance caused by circadian disruption, and summarizes the prevention and treatment measures such as melatonin treatment, light regulation, exercise therapy, vagus nerve stimulation, etc.

[Key words] circadian rhythm; autonomic nervous dysfunction; sympathetic nerve; prevention and treatment measures

[Citation] SHEN Q, TAN X, WANG W. Autonomic nervous dysfunction caused by circadian disruption: research progress[J]. Acad J Naval Med Univ, 2024, 45(3): 328-332. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20230605.

生物节律是所有生命活动均按一定时间顺序、周期发生变化的规律, 受机体生物钟调控。生物节律是机体为了应对环境的变化, 逐步形成的一种内源性的、与自然环境周期性变化相协调的具有节律性的生命活动, 表现出以 24 h 为周期的昼夜节律性。机体睡眠-觉醒活动、体温、血压、心率、内分泌和免疫等生理功能均呈现昼夜节律, 这对维持内环境稳态、机体对内外环境变化的适应应答等

有重要作用和意义。自主神经系统的两大分支交感神经与副交感神经保持动态平衡对机体维持正常功能发挥着至关重要的作用, 其失衡与多种病理改变相关。自主神经系统也表现出明显的昼夜节律, 其活动受到节律系统的调节, 主要为白天交感神经活动增加、夜间副交感神经活动增加。在现代社会中, 主动或被动生活行为所引起的机体昼夜节律紊乱越来越常见, 也伴随着自主神经功能异常^[1]。因

[收稿日期] 2023-11-05 **[接受日期]** 2024-01-18

[基金项目] 国家自然科学基金(81970354), 上海市自然科学基金(22ZR1478400), 海军军医大学(第二军医大学)深蓝人才工程(23TPSL0101), 海军军医大学(第二军医大学)海军特色医学中心卓越人才项目(21TPQN0801)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81970354), Natural Science Foundation of Shanghai (22ZR1478400), Shenlan Project of Naval Medical University (Second Military Medical University) (23TPSL0101), and Outstanding Talent Project of Naval Medical Center of Naval Medical University (Second Military Medical University) (21TPQN0801).

[作者简介] 沈琦, 硕士生. E-mail: shenqiqi1999@163.com

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81870982, E-mail: weizhongwang@smmu.edu.cn

此,阐明昼夜节律紊乱导致自主神经功能失衡的机制,并提出有效应对昼夜节律紊乱引起病理生理改变的措施具有重要的现实意义。本文以昼夜节律对自主神经功能的影响为出发点,综述昼夜节律紊乱导致自主神经功能失衡的可能机制及改善策略。

1 昼夜节律对自主神经功能的影响

1.1 昼夜节律对自主神经功能的调节 自主神经系统控制和调节机体的生理活动,其生理和功能均与昼夜节律关系密切,在昼夜节律紊乱的病理生理中起重要作用。自主神经系统由交感神经和副交感神经组成,参与维持机体内稳态平衡,还具有调节血压、心率、呼吸和控制体温等功能。昼夜节律在自主神经系统功能中发挥着重要作用,研究证实外界光线通过刺激视网膜产生视觉的同时,可通过视网膜下丘脑束将光线信号经视交叉上核和下丘脑室旁核传递到脊髓中间外侧柱交感神经节前神经元,从而调节外周交感神经活动^[2]。此外,自主神经系统也随外界明暗周期变化而表现出典型的昼夜节律改变,如交感神经活动、血压、心率及体温、皮质醇含量和血糖水平等,以适应机体日常生理活动。

研究表明昼夜节律紊乱会引起自主神经功能失衡,即交感神经活性增加、迷走神经活性降低,同时交感神经中枢输出显著增强,影响自主神经系统相关的免疫反应和代谢途径,对机体产生影响^[3]。睡眠时间缩短或睡眠质量下降亦可引起交感神经活动增强、副交感神经活动减弱^[1]。Morris等^[4]调查结果表明,当长时间白天和夜间轮班导致血压上升时,心脏迷走神经张力降低8%~15%、尿液中24 h尿肾上腺素排泄率降低7%。

1.2 自主神经功能失衡参与昼夜节律紊乱对心血管系统的影响 心血管系统的功能也受昼夜节律调节。流行病学证据表明,白天和夜间轮班是心血管疾病的重要危险因素之一,与高血压、心律失常、缺血性心脏病和心源性猝死等的风险增加有关^[5]。

短期昼夜节律紊乱和睡眠不足会引起代谢、免疫功能和心血管系统功能异常,当这些效应持续存在时,心脏代谢性疾病的风险增加。meta分析结果显示,在白天和夜间轮班工作5年后,每增加5年的暴露时间,心血管疾病事件的风险增加7.1%^[6]。此外,夜间工作的警察与白班工作的警察相比,心血管疾病生物标志物如CRP水平升高^[7]。炎症标

志物水平异常和高血压风险增加也可以解释在轮班人群中观察到的心血管疾病风险增加。白天和夜间轮班工作还可使抵抗素水平升高,抵抗素是动脉粥样硬化的生物标志物^[8]。此外,昼夜节律紊乱会延迟心肌梗死患者的康复,可促进心肌梗死后心脏重塑,使收缩功能降低、左心室容积增大、心脏纤维化加重,而且心脏交感重塑因子和血清去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)水平也因昼夜节律中断而显著升高^[9]。

2 昼夜节律紊乱导致自主神经功能失衡的可能机制

2.1 松果体分泌褪黑素减少 褪黑素是一种调节外周器官昼夜节律的吲哚类神经内分泌激素,由松果体分泌,受视交叉上核内的内源性昼夜节律波动控制。褪黑素能够调节机体昼夜节律,维持自主神经系统平衡,同时可以预防肥胖、调节血糖水平、改善脂质代谢、维持昼夜节律稳态,还能改善肠道菌群失调和肠道脂质流出^[10]。在夜间黑暗状态下,松果体中的交感神经末梢突触释放NA,松果体内增加的NA可促进褪黑素的合成与分泌,使夜间人体血浆褪黑素含量升高约10倍,而夜间光照则会导致褪黑素含量下降,并使血压对NA的敏感性增加;在日间光照状态时,交感神经末梢分泌 γ -氨基丁酸,抑制褪黑素的合成^[11]。

2.2 炎症反应 当各种外源性和内源性损伤因子作用于机体造成细胞、组织和器官损伤时,机体局部和全身会发生炎症反应,以局限和消灭损伤因子,清除和吸收坏死组织和细胞,并修复损伤。但炎症反应过度或长期存在会对身体的多个系统产生有害影响,是诸如心血管疾病等许多疾病共同的危险因素。研究表明,昼夜节律紊乱会影响健康的非白天和夜间轮班工作者及健康的长期白天和夜间轮班工作者的炎症标志物水平^[12]。炎症反应也是自主神经功能失衡的重要病理基础,昼夜节律紊乱导致循环巨噬细胞增加,血管壁炎症、氧化应激和趋化因子增加,使交感神经激活,说明免疫系统异常激活参与了昼夜节律紊乱所致的自主神经功能失衡。此外,本团队前期研究表明,交感中枢-延髓头端腹外侧区中的氧化应激介导了昼夜节律紊乱引起的交感神经过度活跃;而中枢神经炎症反应伴随着大量超氧阴离子产生,诱导氧化应激,提示炎症反应诱导的氧化应激也是昼夜节律紊乱引起交感神

经活动增强的主要原因^[13]。

2.3 代谢改变

2.3.1 血脂异常和肥胖 睡眠缺乏与血脂异常相关,脂质代谢异常会导致心脏病变,引发心肌缺血、心力衰竭等疾病^[14]。模拟夜班、睡眠缺乏及昼夜节律紊乱均会导致进食偏好、进食时间和摄食量发生改变,与正常睡眠时间相比,睡眠缺乏者的肥胖发生率增加38%^[14]。睡眠缺乏会增加人们对高碳水化合物食物、脂肪、含糖饮料和乙醇的摄入及傍晚食物摄入,这些因素均与体重增加和肥胖相关。昼夜节律紊乱还会增加正常及肥胖成人能量的摄入,研究显示,当正常成人及肥胖者睡眠缺乏时,其每日能量摄入量分别增加253 kcal (1 kcal=4.184 kJ)和385 kcal^[15]。脂肪释放出的促炎脂肪因子如瘦素和醛固酮,可促进全身和血管胰岛素抵抗和炎症,从而引起交感神经活动异常增强,最终导致自主神经功能紊乱。

2.3.2 糖代谢异常 昼夜节律紊乱会导致夜间交感神经活动增强,糖耐量降低^[16]。人体胰岛素分泌表现出强大的24 h昼夜节律,且不受循环葡萄糖浓度影响^[17]。 β 细胞对葡萄糖的反应性也与昼夜周期和生物钟基因表达有关,而昼夜节律的破坏和/或 β 细胞特异性脑和肌肉组织芳香烃受体核转运蛋白类似蛋白1 (brain and muscle ARNT-like protein 1, *Bmall*) 基因的缺失会损害葡萄糖刺激的胰岛素分泌,损害 β 细胞的存活和增殖潜力。此外,昼夜节律紊乱还会导致循环中24 h肾上腺素和夜间NA水平升高。临床研究表明,昼夜节律紊乱会导致医护人员白天和夜间轮班工作期间餐后血糖水平升高^[17]。流行病学研究表明,与昼夜节律紊乱相关的生活方式与2型糖尿病风险增加相关,白天和夜间轮班工作是2型糖尿病的危险因素^[18]。以上结果表明,昼夜节律紊乱可能会使人体胰岛素抵抗加剧、糖尿病患病风险升高,从而导致交感神经系统异常激活,加重自主神经功能紊乱。

3 改善昼夜节律紊乱的策略

3.1 褪黑素治疗 褪黑素作为一种具有良好抗高血压活性的天然抗高血压药,已被广泛应用于动物及临床研究。有研究发现,褪黑素能够维持自主神经系统平衡,调节昼夜节律,可显著降低长期光照诱导的高血压大鼠的血压^[19]。还有研究表明,补

充褪黑素可降低高血压患者的血压及心血管疾病风险,其机制为补充的褪黑素与血管上的受体结合可提高一氧化氮水平,从而降低外周阻力、舒张血管、降低血压^[20]。此外,褪黑素可以抑制大脑中5-羟色胺的释放,抑制交感神经或激活副交感神经,降低血液中的儿茶酚胺含量和血管反应性。Akbari等^[21]研究表明,在代谢性高血压患者中,褪黑素同样可以显著降低血压。除此之外,研究发现光干扰使正常大鼠血清褪黑素水平降低,促进了心脏交感神经重塑,导致脑-心交感神经系统过度激活,从而加重心功能障碍并增加心肌梗死后心脏纤维化,而褪黑素治疗改善了光干扰导致的上述改变^[22]。

3.2 光线调节 光/暗暴露是一种直接通过将昼夜节律紊乱对心脏代谢的影响降至最低来促进个体适应夜间工作的战略性方法。光是昼夜节律系统的最强信号,可以改变个人的生物钟;事实上,在人体核心温度达到最低之前光线会使生物钟延迟,而在体温最低之后光线会使生物钟提前。因此,了解个体的生物钟相对于白天和夜间轮班时间表及环境的光暗周期,对于最佳地实施光/暗暴露策略至关重要。需要注意的是,根据时间和强度的不同,光照会导致夜间褪黑素释放受到抑制,造成一系列代谢异常,因此,从改善昼夜节律紊乱的角度出发,光线对昼夜节律紊乱的个体可能是有益的,但它的使用也可能对代谢过程产生不必要的不良作用。此外,强光治疗已被证明可通过改善昼夜清醒/睡眠节律、表现和情绪治疗痴呆症。明亮的光线治疗还可以改善季节性情绪障碍和重度抑郁症患者的情绪,其在神经性贪食症患者中也可以改善饮食障碍和情绪^[23]。

3.3 运动疗法 体育活动对健康的好处是众所周知的,有规律的运动是白天和夜间轮班者预防和减轻昼夜节律紊乱和睡眠不足导致自主神经功能失衡的一种途径。有研究表明,运动可以延长睡眠时间、提高睡眠质量,还可以降低代谢综合征的发病风险^[24]。定期进行规律的体育锻炼和运动训练可以改善心脏自主神经系统的功能失衡,增强心率变异性 and 心肺功能,抵消与睡眠不足相关的内皮血管舒缩功能障碍^[25]。

3.4 迷走神经刺激 迷走神经作为自主神经的分支,其激活有助于使自主神经重新达到平衡,从而降低心率、减少心输出量,发挥降压效果,这可能为昼

昼夜节律紊乱导致的高血压的防治提供了新思路。在高盐致高血压和心力衰竭大鼠模型的随机、假对照实验中观察到,慢性迷走神经刺激可有效控制收缩压,保持自主神经平衡,延长无事件生存期^[26]。在一项动物实验中,低水平迷走神经刺激导致血压水平呈剂量依赖性降低^[27]。因此,迷走神经刺激可能潜在地抵消交感神经的过度活跃,并有助于血压控制。此外,在大鼠缺血性心力衰竭模型中,迷走神经刺激能够发挥抗炎和抗心律失常作用,改善血流动力学、左心室重构,最终提高大鼠生存率^[28]。

3.5 调整用餐时间和内容 虽然大多数研究表明,白天和夜间轮班者与非白天和夜间轮班者之间每天的总热量摄入没有显著差异,但白天和夜间轮班者倾向摄入更多含盐、糖和脂肪含量较高的食物^[29]。这些结果表明遵守营养饮食和避免在夜间进食是白天和夜间轮班者保持新陈代谢和心血管健康的一种方式。限时饮食是指在一天中将食物摄入量限制在一个有限的时间窗口(通常为12 h内)。据报道,这种限时饮食方式对动物和人类都有显著益处,包括改善睡眠和心脏功能、减轻炎症和空腹血糖水平、促进自主神经功能平衡等^[30]。然而,考虑到要求夜班人员完全不摄入食物可能是不合理的,一种可能的方法是简单地减少食物摄入量。Centofanti等^[31]研究发现,用零食代替晚餐足以降低早餐的升糖效应。因此,限时饮食或许是一种能够最大限度减少代谢系统破坏且有效改善昼夜节律紊乱的策略。

3.6 适度短睡 白天和夜间轮班者很难获得长时间的稳定睡眠,有证据表明与完整的睡眠相比,多次较短的睡眠对睡眠质量和大脑结构没有不利影响^[32],如午睡可减少整体日常睡眠损失和相关心血管及代谢功能下降,这些短时间睡眠可以在白天和夜间轮班之间的适当时间进行。在允许白天和夜间轮班午睡的行业中,可合理利用这些方法满足睡眠需求并减轻疲劳。研究表明,白天和夜间轮班者可以通过午睡减轻昼夜节律紊乱的影响,从而预防高血压和体重增加^[33]。同时,适度短睡可以促进体内生物钟的调整,有益于自主神经功能失衡的恢复。

4 小结

随着现代生活方式的改变,机体昼夜节律紊乱愈发普遍,其对自主神经功能也产生了显著影响。

昼夜节律紊乱通过激活肾交感神经和肾素-血管紧张素-醛固酮系统、减少松果体褪黑素分泌、减轻炎症和代谢改变等机制引起自主神经功能失衡,从而对机体产生不良影响。基于人们对昼夜节律与自主神经功能失衡的了解,未来应着重探索有效的干预措施如光线调节、睡眠、进食、运动等来防治昼夜节律紊乱,从而降低自主神经功能失衡的发生风险。

[参考文献]

- [1] GRIMALDI D, CARTER J R, VAN CAUTER E, et al. Adverse impact of sleep restriction and circadian misalignment on autonomic function in healthy young adults[J]. *Hypertension*, 2016, 68(1): 243-250. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06847.
- [2] 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. DOI: 10.1038/s41467-021-25959-9.
- [3] LEACH S, SUZUKI K. Adrenergic signaling in circadian control of immunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1235. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01235.
- [4] MORRIS C J, PURVIS T E, HU K, et al. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(10): E1402-E1411. DOI: 10.1073/pnas.1516953113.
- [5] HAYTER E A, WEHRENS S M T, VAN DONGEN H P A, et al. Distinct circadian mechanisms govern cardiac rhythms and susceptibility to arrhythmia[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2472. DOI: 10.1038/s41467-021-22788-8.
- [6] TORQUATI L, MIELKE G I, BROWN W J, et al. Shift work and the risk of cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship[J]. *Scand J Work Environ Health*, 2018, 44(3): 229-238. DOI: 10.5271/sjweh.3700.
- [7] HOLST M M, WIRTH M D, MNATSAKANOVA A, et al. Shiftwork and biomarkers of subclinical cardiovascular disease: the BCOPS study[J]. *J Occup Environ Med*, 2019, 61(5): 391-396. DOI: 10.1097/JOM.0000000000001541.
- [8] ZHOU L, LI J Y, HE P P, et al. Resistin: potential biomarker and therapeutic target in atherosclerosis[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 512: 84-91. DOI: 10.1016/j.cca.2020.11.010.
- [9] ZHAO Y, LU X, WAN F, et al. Disruption of circadian rhythms by shift work exacerbates reperfusion injury in myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(21): 2097-2115. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.03.370.
- [10] RONG B, FENG R, LIU C, et al. Reduced delivery of epididymal adipocyte-derived exosomal resistin is essential for melatonin ameliorating hepatic steatosis

- in mice[J]. *J Pineal Res*, 2019, 66(4): e12561. DOI: 10.1111/jpi.12561.
- [11] KANDALEPAS P C, MITCHELL J W, GILLETTE M U. Melatonin signal transduction pathways require E-box-mediated transcription of *Per1* and *Per2* to reset the SCN clock at dusk[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157824. DOI: 10.1371/journal.pone.0157824.
- [12] MORRIS C J, PURVIS T E, MISTRETTA J, et al. Circadian misalignment increases C-reactive protein and blood pressure in chronic shift workers[J]. *J Biol Rhythms*, 2017, 32(2): 154-164. DOI: 10.1177/0748730417697537.
- [13] DUAN W, YE P, LENG Y Q, et al. Oxidative stress in the RVLM mediates sympathetic hyperactivity induced by circadian disruption[J]. *Neurosci Lett*, 2022, 791: 136917. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136917.
- [14] CHAPUT J P, DUTIL C, FEATHERSTONE R, et al. Sleep duration and health in adults: an overview of systematic reviews[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, 45(10 (Suppl. 2)): S218-S231. DOI: 10.1139/apnm-2020-0034.
- [15] AL KHATIB H K, HARDING S V, DARZI J, et al. The effects of partial sleep deprivation on energy balance: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2017, 71(5): 614-624. DOI: 10.1038/ejcn.2016.201.
- [16] LEPROULT R, HOLMBÄCK U, VAN CAUTER E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss[J]. *Diabetes*, 2014, 63(6): 1860-1869. DOI: 10.2337/db13-1546.
- [17] SHARMA A, LAURENTI M C, DALLA MAN C, et al. Glucose metabolism during rotational shift-work in healthcare workers[J]. *Diabetologia*, 2017, 60(8): 1483-1490. DOI: 10.1007/s00125-017-4317-0.
- [18] VETTER C, DASHTI H S, LANE J M, et al. Night shift work, genetic risk, and type 2 diabetes in the UK biobank[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(4): 762-769. DOI: 10.2337/dc17-1933.
- [19] REITER R J, MAYO J C, TAN D X, et al. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers[J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(3): 253-278. DOI: 10.1111/jpi.12360.
- [20] AN P, WAN S, LUO Y, et al. Micronutrient supplementation to reduce cardiovascular risk[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 80(24): 2269-2285. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.09.048.
- [21] AKBARI M, OSTADMOHAMMADI V, MIRHOSSEINI N, et al. The effects of melatonin supplementation on blood pressure in patients with metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Hum Hypertens*, 2019, 33(3): 202-209. DOI: 10.1038/s41371-019-0166-2.
- [22] JIAO L, WANG Y, ZHANG S, et al. Melatonin improves cardiac remodeling and brain-heart sympathetic hyperactivation aggravated by light disruption after myocardial infarction[J]. *J Pineal Res*, 2022, 73(4): e12829. DOI: 10.1111/jpi.12829.
- [23] COLEMAN M Y, MCGLASHAN E M, VIDAFAR P, et al. Advanced melatonin onset relative to sleep in women with unmedicated major depressive disorder[J]. *Chronobiol Int*, 2019, 36(10): 1373-1383. DOI: 10.1080/07420528.2019.1644652.
- [24] HE D, XI B, XUE J, et al. Association between leisure time physical activity and metabolic syndrome: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Endocrine*, 2014, 46(2): 231-240. DOI: 10.1007/s12020-013-0110-0.
- [25] STOCKELMAN K A, BAIN A R, DOW C A, et al. Regular aerobic exercise counteracts endothelial vasomotor dysfunction associated with insufficient sleep[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2021, 320(3): H1080-H1088. DOI: 10.1152/ajpheart.00615.2020.
- [26] ZHOU L, FILIBERTI A, HUMPHREY M B, et al. Low-level transcutaneous vagus nerve stimulation attenuates cardiac remodelling in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction[J]. *Exp Physiol*, 2019, 104(1): 28-38. DOI: 10.1113/EP087351.
- [27] JI N, LIN W H, CHEN F, et al. Blood pressure modulation with low-intensity focused ultrasound stimulation to the vagus nerve: a pilot animal study[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 586424. DOI: 10.3389/fnins.2020.586424.
- [28] LI M, ZHENG C, SATO T, et al. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats[J]. *Circulation*, 2004, 109(1): 120-124. DOI: 10.1161/01.cir.0000105721.71640.da.
- [29] CLARK A B, COATES A M, DAVIDSON Z E, et al. Dietary patterns under the influence of rotational shift work schedules: a systematic review and meta-analysis[J]. *Adv Nutr*, 2023, 14(2): 295-316. DOI: 10.1016/j.advnut.2023.01.006.
- [30] LONGO V D, PANDA S. Fasting, circadian rhythms, and time-restricted feeding in healthy lifespan[J]. *Cell Metab*, 2016, 23(6): 1048-1059. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.06.001.
- [31] CENTOFANTI S, DORRIAN J, HILDITCH C, et al. Eating on nightshift: a big vs small snack impairs glucose response to breakfast[J]. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, 2017, 4: 44-48. DOI: 10.1016/j.nbscr.2017.12.001.
- [32] ROACH G D, ZHOU X, DARWENT D, et al. Are two halves better than one whole? A comparison of the amount and quality of sleep obtained by healthy adult males living on split and consolidated sleep-wake schedules[J]. *Accid Anal Prev*, 2017, 99(Pt B): 428-433. DOI: 10.1016/j.aap.2015.10.012.
- [33] HULSEEGE G, COENEN P, GASCON G M, et al. Adapting shift work schedules for sleep quality, sleep duration, and sleepiness in shift workers[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, 9(9): CD010639. DOI: 10.1002/14651858.CD010639.pub2.