

干细胞治疗慢性失眠障碍的现状和展望

钟 翌, 张丽萍, 赵显超, 任佳封, 张 俊综述, 宿长军审校

关键词: 慢性失眠障碍; 干细胞; 治疗; 现状

Key words: Chronic insomnia disorder; Stem cell; Therapy; Current status

慢性失眠障碍(Chronic Insomnia Disorder, CID)是最常见的睡眠障碍,也是第二常见的精神障碍症状^[1],失眠严重影响患者生活质量、身心健康和社会功能。CID 定义为在睡眠环境理想的情况下,存在入睡困难、睡眠维持困难、早醒等症状,每周至少 3 个晚上持续 3 m 或更长时间,伴有主观上有日间功能或健康造成损害的症状^[2]。目前国内外对于 CID 治疗的指南推荐主要为认知行为治疗、药物治疗及物理治疗等^[3-4]。认知行为治疗受到起效较慢、依从性差和成本较高的限制;药物治疗可能伴有多种副作用,包括耐受性、依赖性及其它全身不良反应等;物理治疗虽然方法多,但疗效不确定,目前尚无统一的标准和临床上的常规应用。因此,迫切需要研究能够改善症状和长期预后的其他替代治疗策略,以改善 CID 患者的睡眠质量、降低不良预后风险。

近年来,干细胞治疗已成为用于疾病基础研究及临床治疗的一种新型工具。间充质干细胞(Mesenchymal Stem Cells, MSCs)是一类多能干细胞,具有较强的自我复制、更新能力和多向分化潜能,在免疫调节方面也展现出优势。其可在体外培养扩增,在特定条件下分化为神经细胞。据 Clinical Trials.gov 统计,2019 年全球有 210 多项 MSCs 处于临床研究阶段,主要集中于伤口愈合、骨骼肌再生、心血管、肝肾疾病、肿瘤、神经退行性疾病和自身免疫性疾病以及器官移植等方面。当前,干细胞相关临床试验已被应用于大部分神经系统疾病,包括遗传、损伤和退行性疾病等。本文综述 CID 的流行病学、病理机制,浅析干细胞治疗慢性失眠障碍的现状 & 研究进展,并对干细胞治疗 CID 的可能作用机制进行探讨。

1 失眠的流行病学

新近多种流行病学调查资料显示,我国失眠障碍的患病率约为 13%~33%^[5],约有 45.4% 的人群至少在过去的 1 m 中经历过不同程度的失眠^[4]。近期一项在 10 个国家进行的大规模、全球横断面调查显示,31.6% 的受试者阿森斯失眠量表(Athens Insomnia Scale, AIS)符合失眠诊断,而 17.5% 的受试者可被视为亚临床失眠^[6]。在 COVID-19 大流行期间,失眠的患病率更是高达 23.87%~38.9%^[7-8],特殊人群的患病率更高,最近一项 meta 分析显示,医务人员失眠的全球患病率约为 43.76%^[9],远高于一般人群。CID 的患病率逐年攀升,容易造成日间困倦、精力、体力下降,严重危害患者生活质量,还增加精神和躯体疾病的患病风险,增加全因死亡率,导致更多的经济和社会负担。因此,研究 CID 的发病机制和针对性治疗方法具有重要的现实意义。

2 失眠导致脑损害的病理机制

良好的睡眠有助于体力恢复、记忆巩固及维持机体的各项功能。睡眠质量差或睡眠不足会引发一系列病理过程,增

加罹患多种疾病的风险。

2.1 神经元损伤 CID 患者伴随神经元细胞营养不良、萎缩、退化乃至凋亡。Zhao 等的研究证实,动物模型中,睡眠剥夺(Sleep deprivation, SD)产生大量自由基,损伤 DNA,甚至造成 DNA 发生突变、交联等结构功能改变,从而使神经元细胞退化、变性、凋亡^[10]。SD 也降低抗氧化防御并诱导神经元改变。动物实验和临床研究显示,SD 或失眠会导致应激系统激活、氧化应激增加、神经毒性蛋白积累^[11],加重神经元损伤。同时,慢性 SD 可能作为神经生物应激源,通过过度激活应激系统对神经可塑性产生负面影响。脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)反映与睡眠期间记忆处理相关的神经可塑性的变化,Rahmani 等提出了一个模型用于解释与慢性 SD、抑郁和失眠相关的中枢神经系统和血清 BDNF 表达的改变^[12]。轻度 SD 激活大脑皮质和脑干,分别产生 NREM 和 REM 睡眠的生理驱动,这些区域 BDNF 上调。随着 SD 时间的延长或在慢性完全或选择性 REM 睡眠剥夺后,这种生理性调节失效,慢性 SD 和失眠导致海马 BDNF 下调,同时额叶皮质区 BDNF 表达被破坏,血清 BDNF 表达水平降低和昼夜改变失调。使用依赖性可塑性(Use-dependent plasticity, UDP)是在运动训练背景下评估神经可塑性的敏感指标。Salas 等评价了 CID 患者和年龄匹配的睡眠良好的对照者接受 UDP 的能力,发现 CID 患者的 UDP 变化相对于对照组增加^[13]。表明 CID 患者对体育锻炼的可塑性反应增加。因此,SD 或失眠导致神经元损伤、神经可塑性发生改变。

2.2 免疫系统失调 众多临床和动物研究均提示睡眠可增强机体的免疫防御机制。动物研究发现,睡眠可使小鼠单核细胞数量增加、功能增强,促进细菌感染后的恢复^[14-15]。小鼠在睡眠充足的情况下,全身细菌感染后血液和脾脏中的菌群数量显著降低,感染后的存活率增加^[15];相反,SD 导致 NK 细胞、淋巴细胞等免疫细胞数量和功能下降,同时促进炎症细胞因子释放,进而导致免疫功能受损。SD 可能通过小胶质细胞和星形胶质细胞的激活直接或间接增强神经炎症,导致慢性炎症状态,增加感染/炎症及其它慢性疾病的风险^[16]。Baratta 等的研究表明大鼠妊娠期急性 SD,胎盘和胎儿炎症细胞因子快速升高^[17]。临床研究也证实,SD 导致机

收稿日期: 2022-01-30; 修订日期: 2022-02-20

基金项目: 国家重点研发计划(No. 2021YFC2501400)

作者单位: (空军军医大学第二附属医院神经内科,陕西 西安 710038)

通讯作者: 宿长军, E-mail: changjunsu@163.com

体免疫系统功能紊乱。Foo 等对抑郁症发作患者进行了 SD 和恢复睡眠后的纵向全转录组基因表达分析,发现 SD 后,参与免疫和炎症反应的通路上调,尤其是白细胞介素信号转导的通路,该研究发现了在转录组水平上 SD 导致的免疫系统功能改变^[18]。总之,失眠扰乱机体免疫系统内环境稳态,CID 患者存在免疫系统功能失调。

2.3 神经递质失衡 通过对大脑促觉醒和睡眠区域以及学习与记忆有关脑区的研究发现,SD 导致不同神经递质及受体功能发生显著改变。失眠及 SD 影响体内多种神经递质的水平,如褪黑素、食欲素、黑色素浓缩激素、乙酰胆碱、甘丙肽和 Ghrelin 等。Gulyássi 等的研究发现 SD 对大鼠皮质突触前和突触后膜的神经递质相关蛋白都有广泛的影响^[19],该研究用 Western Blot 和电子显微镜验证突触体组分的纯度,质谱分析蛋白丰度改变,鉴定出了 78 个在 SD 后丰度改变的蛋白,大部分蛋白水平在 SD 过程中上调,这些蛋白与信号转导、突触传递、蛋白质和离子转运和脂肪酸代谢有关。Siddique 等发现 REM 期 SD 导致小鼠表现出躁狂样行为和神经递质水平的破坏^[20],该研究验证了 REM 期 SD 诱导小鼠躁狂样行为 48 h、72 h 和 96 h 后神经递质的变化水平,通过荧光分光光度法定量测定 4 个不同脑区(大脑皮质、海马、中脑和脑桥)的多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)和 γ -氨基丁酸(GABA)浓度,结果显示 REM 期 SD 期间大多数神经递质浓度改变,与对照组相比,REM 期 SD 小鼠在 SD 48 h、72 h 和 96 h 后 4 个不同脑区 DA、5-HT、NE 和 GABA 水平均显著升高。SD 诱导相关神经递质水平变化的机制仍有待进一步明确。

2.4 其他 长期睡眠不足或睡眠质量欠佳导致一系列不良健康结局,如日间思睡、疲乏、情绪低落等,降低生活质量、增加意外事故发生风险,增加代谢相关疾病、心血管事件和肿瘤等的发生。SD 与认知功能减退密切相关,SD 损害海马神经发生,尽管其潜在机制尚不完全清楚。Cui 等的研究发现,急性 REM 期 SD 通过 IL-17 和 p38 mapk 信号抑制成人海马神经前体细胞的增殖^[21]。Sun 等在体内评价了 SD 对认知能力、组织炎症、血脑屏障(Blood-brain barrier, BBB)通透性和星形胶质细胞活性的影响。通过 RNA 测序鉴定差异表达基因(DEGs),发现 SD 使学习记忆能力受损,SD 上调了海马组织中 CD44 的表达,增加了 BBB 的通透性,导致认知障碍^[22]。SD 本身也可能影响干细胞的功能状态,近日,美国斯坦福大学医学院的研究人员发现,睡眠不足的小鼠提供的干细胞也更差。SD 与其他疾病的关联可能涉及更为复杂的病理改变,值得进一步探索。

3 干细胞治疗失眠的现状

国内一项临床研究观察了人脐带 MSCs 移植治疗 CID 的有效性和安全性^[23]。该研究选择 CID 患者 39 例,随机分为移植组和对照组,移植组给予人 MSCs 移植治疗 1 次,对照组口服阿普唑仑 1 m,采用 SF-36 健康调查简表和匹兹堡睡眠质量指数评价临床疗效,均随访观察 1 y,发现经一次静脉输注脐带 MSCs 悬液治疗后,睡眠质量和日间功能障碍均得到明显改善,且这种作用持续 1 y 以上,治疗后 1 m,脐带 MSCs 的睡眠改善作用同口服药物相当,治疗 2 m 后,睡眠质量评分明显好于对照组,治疗 3 m 后,生活质量也明显优于对照组,且观察期内无发热、呕吐、头晕、头痛等不良反应,该研究

表明,脐带 MSCs 移植治疗可有效治疗 CID,改善失眠症状、提升患者生活质量。随后,邹邦银等公开了一种治疗失眠的人脐带 MSCs 的分离培养方法^[24],为治疗 CID 的人脐带 MSCs 再生原理的深入研究提供了基础条件。最近王宁等展示了一种含有 MSCs 外泌体的冻干粉胶囊及其制备方法,并证实该胶囊能显著改善失眠症状^[25]。国外也有少部分研究在其他疾病或疾病模型中表明 MSCs 对失眠具有治疗作用。Boika 等的研究评估了骨髓 MSCs 治疗对帕金森病(Parkinson's Disease, PD)患者运动和非运动症状的有效性,该研究借助汉密尔顿抑郁量表、匹兹堡睡眠质量指数、Epworth 嗜睡量表、非运动症状量表和 39 项 PD 问卷等量表评估非运动症状的强度,发现移植组非运动症状(包括睡眠障碍)的严重程度显著降低^[26]。此外,既往一些研究报道了干细胞移植前、移植过程中及移植后患者睡眠情况,但仅小部分研究对移植后失眠症状是否改善进行了持续追踪。Enderlin 等在造血干细胞移植(Hematopoietic Stem Cell Transplantation, HSCT)前后进行 2 次多导睡眠监测,发现移植前患者入睡后清醒时间长,睡眠效率低,许多患者还表现出阻塞性睡眠呼吸暂停和频繁的腿部不适,接受治疗后,患者睡眠质量较前变好^[27]。Bevans 等的研究描述了同种异体 HSCT 前和移植后 0 d、30 d 和 100 d 76 例成人患者的症状体验,根据症状困扰量表的 11 个症状评估症状发生、困扰和频率,发现在移植 0 d 受试者中 32% 发生失眠,30 d 11% 的患者存在失眠症状,较前明显下降^[28]。这些研究发现 HSCT 治疗过程中及治疗后患者睡眠质量改善,间接提示干细胞治疗可能可以应用于 CID 的治疗。总之,以上研究表明,干细胞技术在治疗 CID 中显示出良好前景,这为开发 CID 患者干细胞治疗途径打开了新的视角。

4 干细胞治疗失眠的作用机理

中枢神经系统可通过自身内源性神经干细胞(Neural stem cells, NSCs)来修复,但原始 NSCs 数量稀少,且处于静止状态,由于缺乏标志而不能高度纯化分离,很难克隆化。因此,MSCs 移植或可为失眠治疗提供一个新的手段。

4.1 神经保护及修复 针对 CID 患者存在大脑皮层神经元细胞的退化、变性、凋亡等损伤,作为目前临床研究广泛的医疗技术,MSCs 具备组织修复和免疫调节等方面的作用。Mao 等的研究表明牙龈来源的 MSCs-细胞外囊泡可激活 Schwann 细胞修复,促进神经细胞再生^[29],通过静脉输注,其分泌的大量神经营养因子在改善神经递质环境、维护神经细胞组织完整性的同时,可以上调患者的 Treg 细胞,完成对损伤细胞的修复与补充,最终改善长期失眠导致的各种症状。

4.2 免疫调节 MSCs 具有固有的免疫调节特性,通过直接接触免疫细胞和局部微环境因素,影响大多数免疫效应细胞的功能^[30]。Wang 等总结了 MSCs 调节免疫的机制^[31],包括抑制巨噬细胞活化,使其由促进促炎因子分泌的 M1 表型向抗炎的 M2 表型转化,并通过相关蛋白(如 IL-10)、外泌体和炎症因子进行调节,同时,MSCs 能够抑制树突状细胞(DC)的增殖、成熟和分化,增强 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞的功能,发挥免疫调节作用。Sheng 等在缺血/再灌注(IR)诱导的无菌性炎症肝损伤小鼠模型中,发现移植 MSCs 可增加 CD47 表达,CD47 介导的 Hedgehog/SMO/GLI1 信号转导促进小鼠肝脏炎症中的 MSCs 免疫调节,改善肝脏 IR 损伤^[32]。

Jamali 等发现在 PD 中联合使用 NSCs 和 MSCs 可能有助于利用干细胞的最佳免疫调节和神经修复特征^[33], 更有效的改善患者运动症状和睡眠质量。干细胞的免疫调节作用可以帮助降低患者体内因失眠引起的免疫细胞及炎症因子的增多, 改善 CID 患者的免疫功能紊乱, 起到明显的抗炎和调节免疫作用。

4.3 影响睡眠-觉醒相关神经递质 干细胞移植治疗影响神经递质水平。Zygianni 等利用干细胞移植方法补充 PD 小鼠纹状体的多巴胺缺乏, 诱导多能干细胞 (iPSCs) 向多巴胺能谱系分化, 并通过磁激活细胞分选富集表达神经细胞粘附分子 PSA-NCAM 的多唾液酸化形式的神经元前体细胞。将所得细胞移植, 并显示在支持异种移植的小鼠单侧 6-羟基多巴胺给药产生的纹状体病变模型中存活、分化和整合^[34]。Lien 等探索了人 NSCs 移植到免疫缺陷大鼠 C5 半切位点后星形胶质细胞的迁移、分化、整合和安全性, 该研究持续 1.5 y, 除评估了迁移路径外, 还发现迁移的人星形胶质细胞在突触周围过程中表达谷氨酸转运体蛋白, 提示结构和功能整合。该研究表明 NSCs 移植可能对谷氨酸等神经递质水平产生影响^[35]。另一方面, 许多参与睡眠-觉醒状态维持的神经递质影响干细胞的状态。如近年来发现褪黑素在神经发生的调控中起重要作用。Gengatharan 团队通过体内成像的实验方法长时间监控小鼠大脑的 NSCs, 发现黑暗状态时所诱发的褪黑素信号通过调节胞内 Ca^{2+} 动力学, 可有效抑制 NSCs 的活化^[36]。Leung 等总结和讨论了褪黑素对不同状态下神经发生损伤的保护作用, 褪黑素促进小鼠胚胎皮质 NSCs 的活力、增殖和神经元分化, 通过褪黑素受体 (MT1/MT2) 和 CBP/p300 介导的组蛋白 H3 赖氨酸 14 乙酰化促进胚胎 NSCs 向神经元的分化。除促进神经发生外, 褪黑素还增强海马未成熟神经元的存活和树突成熟^[37]。SD 改变维持睡眠-觉醒状态相关神经递质的水平, 而干细胞治疗影响神经递质水平, 但相关研究并不多, 因此深入了解干细胞治疗对于相关神经递质水平的影响, 将有助于我们理解干细胞治疗 CID 的机制。

4.4 遗传相关 Ding 等利用大规模全基因组关联研究 (GWAS) 对 113006 个个体汇总数据进行比对, 发现失眠相关基因在 NSCs 中显著富集^[38], 提示干细胞对失眠研究及临床治疗具有潜在价值。最近一项研究从幼龄雄性 Wistar 大鼠股骨和胫骨抽取骨髓 MSCs 探索母鼠 SD 对新生大鼠脑脊液 MSCs 分化的影响。发现与正常 CSF (N-CSF) 培养相比, 睡眠剥夺组 Neun 和 neuroD1 基因表达下降, 表明 SD-CSF 可以抑制 MSCs 的神经发生过程, 抑制神经分化和降低神经发生相关基因的表达。Li 等从表观遗传学机制角度入手, 证明褪黑素通过受体 MT1 激活 ERK1/2 信号通路, 提高了 CBP/p300 的 HAT 活性, 增加了 Ngn1 和 NeuroD1 启动子区组蛋白 H3 第 14 位赖氨酸乙酰化水平, 增强了两者的转录, 从而促进神经元分化^[39]。此外, 调节昼夜节律的时钟基因可调节干细胞行为^[40]。这些发现支持表观遗传介质的表达改变, 调节长期 SD 条件下神经前体细胞增殖的观点。

总之, 目前对干细胞治疗如何影响 CID 症状仍知之甚少。新生神经元的生成和存活受到多种生理刺激和行为状态的调控, 包括体育锻炼、压力、新奇环境、饮食、以及社会互动等^[41-43]。尚不清楚干细胞生理是如何受到不同行为状态

(如清醒、睡眠和慢性失眠) 的影响的。因此, 对干细胞与睡眠状态的相互关系的深入探索将为干细胞技术治疗 CID 提供更可靠的理论依据。

5 干细胞移植治疗 CID 的困境与展望

综上所述, CID 患者存在大脑皮质神经元细胞的退化、变性、凋亡等损伤, 也存在免疫紊乱。MSCs 具有跨胚层分化潜能, 在适宜条件下可以转化为神经细胞, 具备修复细胞损伤、免疫调节、抗炎等多方面的作用, 其分泌的大量神经营养因子在改善神经递质环境、维护神经细胞组织的完整性的同时, 完成对损伤细胞的修复与补充。干细胞的免疫调节作用可帮助降低患者体内因失眠引起的免疫细胞及炎症因子的增多, 起到明显的抗炎和调节免疫作用。干细胞治疗也可能通过调节睡眠-觉醒相关神经递质的表达水平影响睡眠, 最终起到改善失眠症状、减少不良预后风险, 达到治疗 CID 的目的。神经发生受到睡眠和基因表达表观遗传修饰的调控, 同时睡眠也调节干细胞的稳态和功能。MSCs 是改善因睡眠剥夺造成的细胞损伤和免疫紊乱的理想方法。因此, 我们有理由推测, 干细胞治疗可能成为慢性失眠患者一种有前景的治疗手段。

目前干细胞治疗仍存在一些难题。一方面, 由于其伦理、可控性、经济等方面的原因, 目前大多数在体研究只在啮齿类动物进行, 缺乏大型 III 期临床试验的研究结果; 人体病变可能与定制的实验室模型有很大的不同, 为了确保干细胞治疗的有效性与安全性, 必须在基础研究、临床前和临床研究之间建立更好的联系。另一方面, 人体内的间充质较少, 无法分离后直接输入体内用于治疗。再者, 如何保证移植细胞存活, 如何定向分化并发挥治疗作用, 如何选择最佳治疗方案 (干细胞类型、数量、移植时机和途径等), 目前尚无标准。与预期相比, 临床结局方面的结果可能不甚理想。此外, 植入的神经细胞是否形成其他功能性突触/环路, 突触可塑性和重建神经元细胞连接的方向也需要进一步明确。

【参考文献】

- [1] Van Someren EJW. Brain mechanisms of insomnia: new perspectives on causes and consequences [J]. *Physiol Rev* 2021; 101 (3): 995-1046.
- [2] Medicine American Academy of Sleep. ICSD3: international classification of sleep disorders -third edition (ICSD-3) [M]. Darien IL: American Academy of Sleep Medicine 2014.
- [3] Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia [J]. *J Sleep Res* 2017; 26 (6): 675-700.
- [4] 张 鹏, 李雁鹏, 吴惠涓, 等. 中国成人失眠诊断与治疗指南 (2017 版) [J]. *中华神经科杂志* 2018; 51 (5): 324-335.
- [5] Cunningham D, Junge MF, Fernando AT. Insomnia: prevalence, consequences and effective treatment [J]. *Med J Aust* 2013; 199 (8): S36-S40.
- [6] Kaur H, Spurling BC, Bollu PC. Chronic Insomnia [M]. *Treasure Island (FL): Stat Pearls* 2022.
- [7] Pappa S, Ntella V, Giannakas T, et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis [J]. *Brain Behavior and Immunity* 2020; 88: 901-907.
- [8] Cénat JM, Blais-Rochette C, Kokou-Kpolou CK, et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder and psychological distress among populations affected by the CO-

- VID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis [J]. *Psychiat Res* 2021 295(1):113599.
- [9] Mahmud S ,Hossain S ,Muyeed A ,et al. The global prevalence of depression ,anxiety ,stress ,and ,insomnia and its changes among health professionals during COVID-19 pandemic: A rapid systematic review and meta-analysis [J]. *Heliyon* 2021 7(7):e7393.
- [10] Zhao X ,Moore DL. Neural stem cells: developmental mechanisms and disease modeling [J]. *Cell Tissue Res* 2018 371(1):1-6.
- [11] Palagini L ,Geoffroy PA ,Miniati N ,et al. Insomnia ,sleep loss ,and circadian sleep disturbances in mood disorders: a pathway toward neurodegeneration and neuroprogression. A theoretical review [J]. *Cns Spectrums* 2021(1):1-11.
- [12] Rahmani M ,Rahmani F ,Rezaei N. The Brain-Derived Neurotrophic Factor: Missing Link Between Sleep Deprivation ,Insomnia ,and Depression [J]. *Neurochem Res* 2020 45(2):221-231.
- [13] Salas RE ,Galea JM ,Gamallo AA ,et al. Increased use-dependent plasticity in chronic insomnia [J]. *Sleep* 2014 37(3):535-544.
- [14] Díaz-Del Cerro E ,Vida C ,Martínez De Toda I ,et al. The use of a bed with an insulating system of electromagnetic fields improves immune function ,redox and inflammatory states ,and decrease the rate of aging [J]. *Environ Health* 2020 19(1):118.
- [15] Hahn J ,Günter M ,Schuhmacher J ,et al. Sleep enhances numbers and function of monocytes and improves bacterial infection outcome in mice [J]. *Brain Behav Immun* 2020 87(7):329-338.
- [16] Garbarino S ,Lanteri P ,Bragazzi NL ,et al. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes [J]. *Commun Biol* , 2021 4(1):1304.
- [17] Baratta AM ,Kanyuch NR ,Cole CA ,et al. Acute sleep deprivation during pregnancy in rats: Rapid elevation of placental and fetal inflammation and kynurenic acid [J]. *Neurobiol Stress* ,2020 12(12):100204.
- [18] Foo JC ,Trautmann N ,Sticht C ,et al. Longitudinal transcriptome-wide gene expression analysis of sleep deprivation treatment shows involvement of circadian genes and immune pathways [J]. *Transl Psychiat* 2019 9(1):343.
- [19] Gulyácssy P ,Todorov-Völgyi K ,Tóth V ,et al. The Effect of Sleep Deprivation and Subsequent Recovery Period on the Synaptic Proteome of Rat Cerebral Cortex [J]. *Mol Neurobiol* ,2022 59(2):1301-1319.
- [20] Siddique SA ,Tamilselvan T ,Vishnupriya M ,et al. Evaluation of Neurotransmitter Alterations in Four Distinct Brain Regions After Rapid Eye Movement Sleep Deprivation (REMSD) Induced Mania-Like Behaviour in Swiss Albino Mice [J]. *Neurochem Res* 2018 43(6):1171-1181.
- [21] Cui L ,Xue R ,Zhang X ,et al. Sleep deprivation inhibits proliferation of adult hippocampal neural progenitor cells by a mechanism involving IL-17 and p38 MAPK [J]. *Brain Res* 2019 1714(7):81-87.
- [22] Sun J ,Wu J ,Hua F ,et al. Sleep Deprivation Induces Cognitive Impairment by Increasing Blood-Brain Barrier Permeability via CD44 [J]. *Front Neurol* 2020 11(11):563916.
- [23] 王亚莉 ,齐江彤 ,崔玉华 ,等. 静脉输入人脐带间充质干细胞治疗慢性失眠的临床观察 [J]. *中国临床心理学杂志* ,2017 25(2):378-381.
- [24] 邹邦银 ,张明红. 一种治疗慢性失眠的人脐带间充质干细胞的分离培养方法 ,CN110791476A [P]. 2020.
- [25] 王 宁 ,王小虎 ,刘 静 ,等. 一种含有间充质干细胞外泌体的冻干粉胶囊及其制备方法 ,CN111759863A [P]. 2020.
- [26] Boika A ,Aleinikava N ,Chyzyk V ,et al. Mesenchymal stem cells in Parkinson's disease: Motor and nonmotor symptoms in the early posttransplant period [J]. *Surg Neurol Int* 2020 11(11):380.
- [27] Enderlin CA ,Coleman EA ,Davila D ,et al. Sleep measured by polysomnography in patients receiving high-dose chemotherapy for multiple myeloma prior to stem cell transplantation [J]. *Oncol Nurs Forum* 2013 40(1):73-81.
- [28] Bevans MF ,Mitchell SA ,Marden S. The symptom experience in the first 100 days following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) [J]. *Support Care Cancer* 2008 16(11):1243-1254.
- [29] Mao Q ,Nguyen PD ,Shanti RM ,et al. Gingiva-Derived Mesenchymal Stem Cell-Extracellular Vesicles Activate Schwann Cell Repair Phenotype and Promote Nerve Regeneration [J]. *Tissue Eng Part A* , 2019 25(11/12):887-900.
- [30] Song N ,Scholtemeijer M ,Shah K. Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation: Mechanisms and Therapeutic Potential [J]. *Trends Pharmacol Sci* 2020 41(9):653-664.
- [31] Wang Y ,Qi Z ,Yan Z ,et al. Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation: A Novel Intervention Mechanism in Cardiovascular Disease [J]. *Front Cell Dev Biol* 2022 9(1):742088.
- [32] Sheng M ,Lin Y ,Xu D ,et al. CD47-Mediated Hedgehog/SMO/GLI1 Signaling Promotes Mesenchymal Stem Cell Immunomodulation in Mouse Liver Inflammation [J]. *Hepatology* 2021 74(3):1560-1577.
- [33] Jamali F ,Aldughmi M ,Khasawneh MW ,et al. A New Tool for Safety Evaluation and a Combination of Measures for Efficacy Assessment of Co-transplanting Human Allogenic Neuronal Stem Cells and Mesenchymal Stem Cells for the Treatment of Parkinson Disease: Protocol for an Interventional Study [J]. *JMIR Res Protoc* 2021 10(10):e29695.
- [34] Zygogianni O ,Kouroupi G ,Taoufik E ,et al. Engraftable Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neural Precursors for Brain Repair [J]. *Methods Mol Biol* 2020 2155:23-39.
- [35] Lien BV ,Tuszynski MH ,Lu P. Astrocytes migrate from human neural stem cell grafts and functionally integrate into the injured rat spinal cord [J]. *Exp Neurol* 2019 314(4):46-57.
- [36] Gengatharan A ,Malvaut S ,Marymonchyk A ,et al. Adult neural stem cell activation in mice is regulated by the day/night cycle and intracellular calcium dynamics [J]. *Cell* 2021 184(3):709-722.
- [37] Leung JW ,Cheung K ,Ngai SP ,et al. Protective Effects of Melatonin on Neurogenesis Impairment in Neurological Disorders and Its Relevant Molecular Mechanisms [J]. *Int J Mol Sci* 2020 21(16):5645.
- [38] Ding M ,Li P ,Wen Y ,et al. Integrative analysis of genome-wide association study and brain region related enhancer maps identifies biological pathways for insomnia [J]. *Prog Neuro-Psychoph* ,2018 86(8):180-185.
- [39] Li X ,Zhou W ,Li X ,et al. SOX19b regulates the premature neuronal differentiation of neural stem cells through EZH2-mediated histone methylation in neural tube development of zebrafish [J]. *Stem Cell Res Ther* 2019 10(1):389.
- [40] Benitah SA ,Welz P. Circadian Regulation of Adult Stem Cell Homeostasis and Aging [J]. *Cell Stem Cell* 2020 26(6):817-831.
- [41] Obernier K ,Alvarez-Buylla A. Neural stem cells: origin ,heterogeneity and regulation in the adult mammalian brain [J]. *Development* , 2019 146(4):156059.
- [42] Urbán N ,Blomfield IM ,Guillemot F. Quiescence of Adult Mammalian Neural Stem Cells: A Highly Regulated Rest [J]. *Neuron* 2019 , 104(5):834-848.
- [43] Paul A ,Chaker Z ,Doetsch F. Hypothalamic regulation of regionally distinct adult neural stem cells and neurogenesis [J]. *Science* , 2017 356(6345):1383-1386.