

竞争性内源 RNA 介导不寐及中医药干预研究进展

范振飞 刘俊昌 梁政亭 陈嘉赢 梁瑞宁*
新疆医科大学

DOI:10.32629/fcmr.v8i3.21812

[摘要] 不寐即失眠,是国内外常见的睡眠障碍疾病,包含但不限于下丘脑-垂体-肾上腺轴过度激活中枢神经系统过度觉醒、神经递质失衡及昼夜节律紊乱等发病机制。研究表明,竞争性内源RNA(ceRNA)与不寐的发生发展密切相关。本文着眼于竞争性内源RNA在不寐中发病的机制及中医药治疗,发现中医药可调节ceRNA网络的表达,进而调控下游分子以干预不寐。中医药通过多途径、多靶点干预该网络展现出独特优势,但全面系统地研究ceRNA调控不寐的机制及临床研究仍需深入探索。

[关键词] 不寐; 竞争性内源RNA; 微小RNA; 中医药

中图分类号: R2 **文献标识码:** A

Advances in ceRNA Regulation of Insomnia and Traditional Chinese Medicine Interventions

Zhenfei Fan Junchang Liu Zhengting Liang Jiaying Chen Ruining Liang*
Xinjiang Medical University

[Abstract] Insomnia is a common sleep disorder both domestically and internationally, including but not limited to hyperactivation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis, hyperactivation-induced central nervous system hyperarousal, Neurotransmitter imbalance, and Circadian Rhythm Disorders. Studies have shown that competitive endogenous RNA (ceRNA) is closely related to the occurrence and development of insomnia. This article focuses on the mechanism of competitive endogenous RNA in insomnia and the treatment of traditional Chinese medicine. It is found that traditional Chinese medicine can regulate the expression of ceRNA networks, thereby regulating downstream molecules to intervene in insomnia. Traditional Chinese medicine has shown unique advantages in intervening in this network through multiple pathways and multiple targets, but the comprehensive and systematic study of the mechanism of ceRNA regulation of insomnia and clinical research still need to be further explored.

[key words] Insomnia; ceRNA; mi-RNA; Traditional Chinese Medicine

不寐(Insomnia)是常见的睡眠障碍性疾病,患病范围广,多发于紧张、老年及慢性病人群。其症状主要有入睡困难、睡眠状态难以维持、醒后无恢复感,伴有疲劳、注意力减退、情绪障碍等日间损害行为,严重者可诱发焦虑抑郁、心脑血管疾病及免疫功能紊乱等并发症,严重降低患者生活质量。不寐的发生和发展与下丘脑-垂体-肾上腺轴(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA axis)过度激活中枢神经系统过度觉醒(Hyperarousal, HA)、神经递质失衡(Neurotransmitter Imbalance, NI)及昼夜节律紊乱(Circadian Rhythm Disruption, CRD)等机制密切相关^[1-2]。

Pandolfi团队^[3]于2011年在《cell》提出竞争性内源RNA假说,认为信使RNA(mRNA)、假基因(pseudogene)、长链非编码RNA(lncRNA)等转录本通过共享微小RNA应答元件MRE竞争结合有限的微小RNA(miRNA)池,相互调控表达水平,形成全转录组规模的转录后调控网络。某一ceRNA表达上调可隔离miRNA,解除其对其他靶RNA的抑制。该机制重新定义了RNA的功能范围,提示非

编码RNA及mRNA的非编码功能在包括肿瘤在内的多种疾病发生发展中具有重要作用。ceRNA作为上游调控网络,可以调控HPA axis、HA、NI及CRD机制中的相关表达因子,进而改善不寐。

1 ceRNA在不寐中的调控机制

miRNA是ceRNA调控网络中的核心分子。这类长度约21~25个核苷酸的单链非编码RNA,主要通过碱基互补配对与靶mRNA的3'-UTR结合,诱导mRNA降解或阻碍其翻译过程,从而在转录后水平实现对基因表达的负向调控^[4]。研究表明,miRNA参与睡眠-觉醒周期调节,其表达失调将影响昼夜节律核心环路、褪黑素合成限速酶活性等关键环节,成为不寐发病的重要因素^[5-6]。lncRNA(长度>200个核苷酸),分布于细胞核或胞质,可通过介导染色质重构、嵌入ceRNA调控网络等机制,调控生物钟基因的节律性转录、下丘脑促觉醒肽的表达水平等,同样发挥重要作用。兼具高稳定性与组织表达特异性的circRNA作为功能性非编码RNA,通过其序列中富集的miRNA应答元件竞争性吸附miRNA,发

挥分子海绵效应。部分circRNA与lncRNA可协同调节下游与睡眠调控相关的靶基因表达,精细调控不寐的病理进程^[3]。如图1所示,某一节点的表达紊乱,即可使整体失调,并导致不寐患者出现相应的生物学改变。

1.1 miRNA调控HPA轴过度激活在不寐中的作用。异常的HPA轴激活可导致促肾上腺皮质激素释放激素和皮质醇持续升高,进而诱发中枢神经系统过度觉醒,这是不寐的关键病机之一。Deng等^[7]发现,小鼠海马特异性敲除ARHGAP39可导致谷氨酸能信号及糖皮质激素受体相关基因表达显著上调,同时增强齿状回中应激激活神经元数量,小鼠应激反应增强,这一研究表明HPA轴过度活跃与中枢觉醒增强之间存在直接的联系。Yang等^[8]进一步证实,通过调控Wnt/ β -catenin通路可有效纠正HPA轴过度活跃,改善行为异常。Roueinfar等^[9]研究发现,多种应激源可快速诱导小鼠下丘脑室旁核中Zbtb16的表达,该因子在CRH神经元中高度富集,说明Zbtb16是HPA轴应激响应的重要分子开关。Blatkiewicz等^[10]则提出,肾上腺组织线粒体衍生肽MOTS-c可通过代谢重编程增强肾上腺皮质对应激的“应答准备性”,为HPA轴的精细调控提供了新机制。Zhou等^[11]发现,慢性轻度应激诱导的皮质酮升高可通过JNK/c-Jun/HSP27通路引起心肌氧化应激损伤,而这一通路同样存在于中枢神经系统,表明HPA轴过度激活可通过氧化应激途径加重全身性觉醒状态。

miRNA在HPA轴功能失调中起关键作用。Li等^[12]综述总结了miRNA通过调控小胶质细胞极化、HPA轴功能参与抑郁症发病机制,其中miR-124、miR-135等可影响BDNF及糖皮质激素信号通路,进而调节应激响应及睡眠结构。Leggieri等^[13]利用rbfox1基因敲除斑马鱼模型证实,rbfox1功能缺失可导致bdnf/trkb2表达紊乱,表现为活动增加、觉醒水平升高,模拟了不寐患者常见的过度觉醒状态。基于生物信息学预测^[14-15],RBFOX1、BDNF及TRKB的3'非翻译区均含有多个miRNA结合位点,其中hsa-miR-6867-5p同时靶向RBFOX1、BDNF及TRKB的mRNA,形成复杂的调控网络。Mansour等^[16]进一步整合分析指出,miRNA失调通过三条路径,即神经可塑性受损、HPA轴功能障碍、神经炎症,共同推动抑郁及应激相关疾病的发生。

1.2 神经递质失衡与ceRNA调控在不寐中的作用。正常情况下,中枢神经系统通过抑制性神经递质(如GABA)与兴奋性神经递质(如谷氨酸)的动态平衡,维持睡眠-觉醒周期的稳定。尤其是GABA能抑制功能不足或促觉醒系统过度活跃时,便会出现入睡困难、睡眠维持障碍及过度觉醒等不寐典型表现。Al-Sheikh等^[17]在线虫模型中构建了胶质GABA相关神经元衰老的转录组资源,发现恢复GABA合成酶UNC-25(谷氨酸脱羧酶GAD同源物)可减轻年龄相关神经退行性变,其中Hedgehog信号通路及其转录效应子TRA-1/GLI特异性上调,而神经保护性转录因子HSF-1则下调。根据生物信息技术^[14-15],GAD与GLI的mRNA 3'UTR均含有hsa-miR-600和hsa-miR-587的保守结合位点。lncRNA或circRNA可作为分子海绵竞争性吸附上述共有miRNA,从而解除对GAD及GLI的转录后抑制,协同调控GABA合成效率与Hedgehog信号转

导。该ceRNA网络的失衡可能与不寐患者GABA能抑制不足及中枢过度觉醒密切相关。Rafiyian等^[18]综述系统总结了褪黑素对miRNA表达的调控作用,尤其是褪黑素可抑制致癌miR-21、miR-20a、miR-27a的表达,同时上调miR-34a/c等肿瘤抑制性miRNA。鉴于miR-21等miRNA已被证实参与神经炎症及氧化应激等调控^[19-20],褪黑素通过ceRNA网络调节这些miRNA的表达,可能间接影响GABA能系统的功能状态。褪黑素不仅直接作用于生物钟本身的受体,还可通过miRNA介导的转录后调控网络恢复神经递质平衡。综上,miRNA表达紊乱时,可导致GABA能突触传递障碍及褪黑素合成紊乱。

1.3 昼夜节律紊乱与ceRNA调控在不寐中的作用。哺乳动物的昼夜节律由下丘脑视交叉上核主导,通过核心生物钟基因如Bmal1、Clock等,形成的转录-翻译反馈环路,驱动约24小时的生理与行为节律^[21],Bmal1表达下调是CRD驱动氧化应激及睡眠结构破坏的关键环节^[22]。Lei等^[23]通过持续光照构建小鼠认知障碍模型,发现人工光污染可显著降低海马区Bmal1表达,同时升高活性氧(ROS)和丙二醛水平,并扰乱Nrf2等抗氧化因子节律性表达,引发海马氧化应激和神经元凋亡;Zhang等^[24]在尼古丁诱导的睾丸损伤实验中发现,Bmal1可直接结合Nrf2基因启动子区的E-box元件,正向调控Nrf2的转录表达;尼古丁暴露通过抑制Bmal1降低Nrf2及其下游抗氧化基因的表达诱发脂质过氧化和铁死亡。基于此,通过生物信息学预测及数据库分析,OIP5-AS1的特定序列区域含有hsa-miR-448的保守应答元,验证了长链非编码RNA OIP5-AS1与hsa-miR-448的直接相互作用。据此提出,OIP5-AS1可作为分子海绵,通过竞争性结合hsa-miR-448,隔离其与Bmal1 mRNA 3'UTR的相互作用,从而解除hsa-miR-448对Bmal1的转录后抑制,使Bmal1表达上调,减轻氧化应激损伤。

此外,miRNA加工成熟过程同样受CRD调控。Zhang等^[25]发现,连续光照暴露可导致大鼠卵巢中m6A甲基转移酶METTL14表达上调,增强m6A依赖性的pri-miR-421-5p加工成熟,使成熟miR-421-5p水平显著升高。升高的miR-421-5p通过靶向抑制生物钟核心基因Clock的mRNA,破坏卵巢局部的昼夜节律,导致雌二醇下降、睾酮升高及卵泡发育异常。该研究表明,m6A相关的miRNA加工异常是CRD引发生物钟紊乱的上游机制,提示除ceRNA海绵吸附外,miRNA自身的生物合成受反向调控,共同影响不寐。

miRNA Expression Dysregulation as a Central Driver of Insomnia through Multi-Pathway Disruption

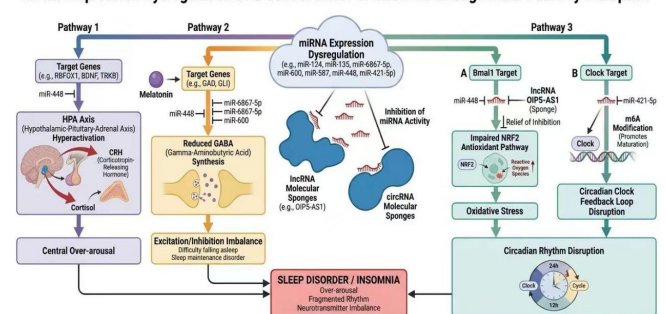


图1 ceRNA介导不寐机制图

2 中医药干预ceRNA治疗不寐的研究进展

2.1 中医复方及单体。越来越多的研究表明, 中药复方及单体可通过干预ceRNA网络, 发挥神经保护、抗氧化及神经递质调节作用, 从而改善不寐。Gu等^[26]研究发现, 在放射旁观者效应诱导的心肌成纤维细胞损伤模型中, 辐射可上调miRNA-134-5p表达, 降低BDNF水平, 升高ROS及MDA含量。黄芪甲苷IV预处理可显著逆转上述变化, 减轻氧化应激及纤维化损伤, 为黄芪类复方治疗不寐相关的神经炎症及氧化应激提供了分子依据。天麻素是天麻的主要活性成分, 具有神经保护及抗氧化作用。Hu等^[27]通过H₂O₂诱导小鼠海马HT22氧化应激模型、RNA测序及多组实验研究表明, 天麻素通过抑制miRNA-125b-5p表达, 解除其对靶基因Mamdc2的抑制, 从而上调Mamdc2表达。过表达miR-125b-5p模拟物可显著削弱天麻素的保护作用, 而共转染Mamdc2可有效逆转该效应。Benameur等^[28]的综述提示槲皮素可通过调节miRNA如miR-146a、miR-155等的表达, 抑制小胶质细胞活化及促炎细胞因子释放, 改善不寐患者的中枢过度觉醒及神经炎症状态。王喜红^[29]发现逍遥丸可有效改善轻中度抑郁肝郁脾虚证症状, 并筛选出GJA9-MYCB等核心lncRNA及circRNA08559等核心circRNA, 这些非编码RNA可能通过竞争性结合miRNA参与逍遥丸的抗抑郁作用, 为逍遥丸治疗不寐相关的情绪障碍提供了重要依据。高文静^[30]的研究从黄芪水煎液中成功提取了具有双层膜结构的VLNs, 粒径约150–200 nm, 内含多种脂质(TG、Cer、PC等)及miRNA(如peu-MIR2916-p32ss18TC19GA等)。提示黄芪VLNs的益气作用可能与miRNA有关。布立影等^[31]的临床研究发现, 内养功联合滋阴清热安神汤治疗4–8周后显著升高血清miR-155及miR-276a表达水平, 同时调节血清性激素水平(E2及FSH升高)。miR-155是已知的炎症调节因子, 可靶向多个炎症信号通路; miR-276a则参与神经可塑性调控。该研究报道了内养功联合中药复方可上调特定miRNA表达, 提示气功锻炼可能通过调控miRNA网络改善更年期失眠患者的睡眠质量及内分泌状态。总之, 中药复方及单体通过多种途径调控ceRNA网络为治疗不寐提供新的潜力和方向, 但其稳定性和可靠性仍待检验。

2.2 针刺疗法。针刺作为中医外治法的重要组成部分, 在治疗不寐方面具有疗效确切、安全性高的优势。郭尚函^[32]的研究发现, 睡眠剥夺后下丘脑miR-132表达显著升高, 其靶基因MeCP2及节律基因Per1表达均下降; 经电针治疗后, 上述变化明显逆转。研究证实, 电针可通过下调睡眠剥夺大鼠下丘脑中miR-132的过表达, 上调其靶基因及节律基因Per1的表达, 从而改善睡眠状况。赵钰琦等^[33]的临床研究将98例绝经后女性高血压失眠患者随机分为对照组(艾司唑仑)和观察组(针刺联合耳穴压豆+艾司唑仑), 连续治疗4周。结果显示, 观察组PSQI评分改善显著优于对照组, 同时血清miR-223、miR-146a水平显著提高。该研究表明针刺联合耳穴压豆可通过上调miR-223、miR-146a水平, 改善绝经后女性高血压患者的失眠症状及免疫功能, 为针灸通过调控miRNA治疗更年期失眠提供了临床证据。斯楞格^[34]等的研究采用PCPA腹腔注射建立失眠大鼠模型, 取顶会、赫依、心穴进

行蒙医温针干预。结果显示, 模型组脑组织miR-101a表达显著降低, 温针干预后可恢复至正常水平。体外实验证实, miR-101a mimics可显著抑制PAX8蛋白表达, 提示PAX8是miR-101a的直接靶基因。蒙医温针作为民族医学的特色疗法, 为针灸治疗不寐的分子基础提供了新的补充。

3 总结与展望

ceRNA网络通过miRNA调控下游因子的表达, 深度参与HPA轴过激活、HA、NI及CRD, 是不寐发生发展的核心机制。中医药治疗手段如中药复方及单体、针刺等可通过调控ceRNA网络干预不寐。然而, 目前多数研究仅在细胞或动物水平, 缺乏大规模随机对照临床试验。总之, ceRNA网络在不寐中发挥重要作用, 但目前二者研究仍属于起步阶段, 仍需进一步发展研究, 充分发掘其潜在价值。

[基金支持]

本研究得到新疆医科大学校级大学生创新创业项目(项目编号: X202510760294)及新疆维吾尔自治区科技计划项目(项目编号: 2025D01C65)资助。所有作者声明无利益冲突。

[参考文献]

- [1]Matenchuk BA,Mandhane PJ,Kozyrskyj AL.Sleep,circadian rhythm,and gut microbiota[J].Sleep Med Rev.2020;53:101340.
- [2]Akinci E,Orhan OF.Circadian Rhythm Sleep Disorders[J].Psikiyatride Guncel Yaklasimlar,2016,8(2):178–189.
- [3]Salmena L,Poliseno L,Tay Y.A ceRNA Hypothesis:The Rosetta Stone of a Hidden RNA Language?[J].Cell,2011,146(3):353–358.
- [4]Young JK,Wani K,KyungHa L.The role of microRNAs in the molecular link between circadian rhythm and autism spectrum disorder[J].Animal cells and systems,2023,27(1):38–52.
- [5]Zhang M,Du Y,Chen L.Genome-wide,integrative analysis implicates exosome-derived microRNA dysregulation in chronic insomnia[J].Sleep.2025;48(6):zsaf051.
- [6]Perdigoto S,Meira E Cruz M,Remesal M.Scoping review on the relationship between microRNAs(miRNAs)and short sleep disorder or insomnia with short sleep duration[J].Sleep Med X.2026;11:100184.
- [7]Deng SM,Chen YJ,Hung WC.ARHGAP39 plays an essential role in anxiety-like behavior and stress response[J].Transl Psychiatry.Published online May 9,2026.
- [8]Yang FY,Wu RY,Lau CI.Abdominal ultrasound attenuates early-stage aberrant proliferation and depressive behavior in AOM/DSS-induced colorectal cancer[J].Brain Behav Immun.2026.
- [9]Roueinfar M,Mohammadzadeh P,Schwerdtfeger LA.Regional and Cell-Selective Induction of Zbtb16/Plzf by Multiple Stressors in the Adult Murine Hypothalamus[J].Eur J Neurosci.2026;63(6):e70454.

- [10]Blatkiewicz M,Kaminski K,Kwapis SM.Mitochondrial open reading frame of the 12S rRNA type-c (MOTS-c) primes adrenal cortex metabolism without directly driving steroidogenesis[J].Folia histochemica et cytobiologica,2026,64(1):26-38.
- [11]Zhou H,Yuan J,Chen X.Modulation of the JNK/c-Jun/HSP27 pathway in cardiomyocytes under chronic stress-induced cardiac dysfunction:Therapeutic implications of Tauroursodeoxycholic acid[J].Free radical biology & medicine,2025,242-258-274.
- [12]Li Q,Ling Y,Gu L.MicroRNAs as Regulators of Neuroinflammation in Major Depressive Disorder[J].Depression and Anxiety,2025,2025(1):9984291.
- [13]Leggieri A,González GJ,Hosseinian S.rbfox1 LoF mutants show disrupted bdnf/trkb2 and crhb/nr3c2 expression and increased cortisol levels during development coupled with signs of allostatic overload in adulthood[J].Translational psychiatry,2025,15(1):519.
- [14]Li JH.starBase v2.0:decoding miRNA-ceRNA, miRNA-ncRNA and protein-RNA interaction networks from large-scale CLIP-Seq data[J].Nucleic Acids Res.2014 Jan;42:D92-7.
- [15]Yuhao C,Xiaowei W.miRDB: an online database for prediction of functional microRNA targets[J].Nucleic Acids Research.2020,48(D1):D127-D131.
- [16]Mansour MR,Rizk IN,Mageed ASS.miRNA dysregulation in depression: unraveling the interplay between neuroplasticity,HPA axis dysfunction,and neuroinflammation[J].Metabolic brain disease,2025,40(8):308.
- [17]Sheikh AU,Cheng H,Bakrbaldawi AAA.A transcriptomic resource for glial GABA-associated ASH neuronal aging and candidate pathways[J].Frontiers in Aging Neuroscience, 2026,18.1677754.
- [18]Rafiyian M,Gouyandeh F,Saati M.Melatonin affects the expression of microRNA-21:A mini-review of current evidence[J].Pathology-Research and Practice,2024,254 155160.
- [19]朱叶山,余德,马晨诚,等.miR-21在蛛网膜下腔出血后通过调节TLR4/NF- κ B通路影响神经炎症的作用[J].立体定向和功能性神经外科杂志,2026,39(1):44-50.
- [20]谢飞,梁善福.达格列净对持续心房颤动合并射血分数降低老年患者的治疗及其对血清miR-29、miR-21、miR-133和氧化应激水平的影响[J].临床心血管病杂志,2025,41(6):465-469.
- [21]Xiangyang X,Tianpeng H,Zhenyu Y.Research advances in the study of sleep disorders,circadian rhythm disturbances and Alzheimer's disease[J].Frontiers in Aging Neuroscience,2022,14 944283.
- [22]Ueli S.BMAL1 dephosphorylation determines the pace of the circadian clock[J].Genes & development,2021,35(15-16):1076-1078.
- [23]Lei T,Xia J,Du H.Bmal1 regulates hippocampal oxidative damage in cognitive memory impairment induced by artificial light at night in mice[J].Journal of photochemistry and photobiology.B,Biology,2026,279 113456.
- [24]Zelin Z,Jianyong C,Li Y.The role of ferroptosis mediated by Bmal1/Nrf2 in nicotine-induced injury of BTB integrity[J].Free radical biology & medicine,2023,200 26-35.
- [25]Zhang Y,Tan Y,Chen J.Light pollution impairs ovarian function via m6A-dependent miR-421-5p processing-mediated clock disruption[J].Chronobiology international,2026,1-15.
- [26]GU J,FANG D,FU LW.Astragaloside IV ameliorates cardiac fibroblast injury induced by the radiation bystander effect and modulates the miRNA-134-5p/BDNF/TGF- β 1 signaling pathway[J].Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi,2026,54(5):570-580.
- [27]Hu L,Lin C,Li R.Gastrodin Protects Neuronal Cells Against Oxidative Stress Through miRNA-125b-5p/Mamdc2 Axis[J].NeuroMolecular Medicine,2025,27(1):29.
- [28]Tarek B,Raffaella S,Chiara P.The Potential Neuroprotective Role of Free and Encapsulated Quercetin Mediated by miRNA against Neurological Diseases[J].Nutrients,2021,13(4):1318.
- [29]王喜红.逍遥丸治疗轻中度抑郁症肝郁脾虚证的临床研究和生物学基础研究[D].北京中医药大学,2022.
- [30]高文静.黄芪囊泡样纳米颗粒的药效学初步研究[D].中国中医科学院,2021.
- [31]布立影,周婷婷,耿志月,等.内养功联合滋阴清热安神汤对女性更年期失眠患者性激素及睡眠质量影响[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(10):169-173.
- [32]郭尚函.电针对睡眠剥夺大鼠下丘脑内MicroRNA-132表达的影响[D].暨南大学,2015.
- [33]赵钰琦,应晓明,许嘉隆,等.针刺联合耳穴压豆治疗绝经后女性高血压失眠的临床观察[J].广州中医药大学学报,2023,40(12):3096-3102.
- [34]斯楞格,阿古拉,包立道,等.蒙医温针对失眠模型大鼠脑组织微小RNA101a的影响[J].世界睡眠医学杂志,2025,12(3):493-495.

作者简介:

范振飞(2005--),男,汉族,山东省新泰市人,本科,中医药专业,邮箱: floser328@163.com。

*通讯作者:

梁瑞宁(1991--),女,汉族,河南省永城市人,博士研究生,新疆医科大学讲师,中医神志病,邮箱: xylrn0681@xjmu.edu.cn。