

睡眠习惯与心血管疾病关系的研究进展

李晨阳¹ 徐西振^{1,2}

(1. 华中科技大学同济医学院, 湖北 武汉 430030; 2. 华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科, 湖北 武汉 430030)

【摘要】 睡眠习惯对健康有重要影响, 而不良的睡眠模式如睡眠不足、熬夜和倒班在中国日趋多见。心血管疾病是中国目前重大的公共卫生问题, 常见的危险因素有高血压、血脂异常、糖尿病和睡眠障碍等, 非疾病状态的睡眠习惯对心血管疾病也存在重要影响。现就睡眠习惯与心血管疾病的高度相关性、潜在机制和临床应用进行综述。

【关键词】 心血管疾病; 睡眠习惯; 睡眠时长; 不规律睡眠

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2023.01.014

The Relationship Between Sleep Habits and Cardiovascular Disease

LI Chenyang¹, XU Xizhen^{1,2}

(1. Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China; 2. Department of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China)

【Abstract】 Sleep habits have an important impact on health, and bad sleep patterns such as insufficient sleep, staying up late and working shifts are increasingly common in China. Cardiovascular disease is a major public health problem in China. The common risk factors are hypertension, dyslipidemia, diabetes, sleep disorders, etc. Sleep habits in non disease state also have an important impact on cardiovascular disease. This article reviews the high correlation, potential mechanism and clinical application of sleep habits and cardiovascular disease.

【Key words】 Cardiovascular disease; Sleep habits; Sleep duration; Irregular sleep

心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 包括冠心病 (coronary heart disease, CHD)、缺血性脑卒中、脑出血和高血压等, 是目前全球范围内发病率和死亡率持续居高的疾病。《中国心血管健康与疾病报告 2020》^[1] 显示中国 CVD 现患人数 3.3 亿, 因 CVD 死亡占总死亡原因的首位, CVD 已成为中国目前重大的公共卫生问题。根据《2020 喜临门中国睡眠指数报告》, 2020 年中国人群平均睡眠时长为 6.92 h, 普遍都在凌晨入睡, 以 00 后、95 后和 90 后为代表的年轻人睡眠问题突出, 其中 52.5% 的年轻人是主动熬夜, 这些数据反映出中国有较多人存在不良睡眠习惯。既往众多研究表明睡眠障碍性疾病会增加 CVD 的发生风险, 而对于异常睡眠习惯如睡眠不足或过多以及睡眠不规律等缺少详尽的总结与分析。现系统阐述异常睡眠时长、不规律睡眠与 CVD 的相关性、发生机制和睡眠干预临床应用的研究进展, 以利于医师在临床上给予患者正确指导。

1 睡眠时长与 CVD

不同研究对最佳睡眠时长的定义不同, 目前广泛采用美国睡眠协会的推荐意见: 成人适宜的睡眠时长为 7~9 h/d, <7 h/d 的睡眠时长称短时睡眠, >9 h/d 的睡眠时长称长时睡眠^[2]。

1.1 相关性

1.1.1 CHD

Wang 等^[3] 通过荟萃分析指出, 睡眠时长与 CHD 总体风险呈“U”型关系, 风险最低的睡眠时长为 7~8 h/d, 相较于 7 h/d 的睡眠, 每减少 1 h, CHD 风险增加 11%; 每增加 1 h, 风险增加 7%。Kim 等^[4] 纳入 2 846 例冠状动脉疾病患者的研究发现, 长时睡眠和短时睡眠分别使患者死亡风险升高 44% 和 41%。因此对于 CHD 患者, 强调每日合理的睡眠时长有利于改善患者预后, 降低死亡风险。Daghlas 等^[5] 聚焦于心肌梗死 (myocardial infarction, MI), 其前瞻性队列研究结果显示, 与 6~9 h/d 睡眠相比, 短时睡眠者的 MI 发生风

险高 20%, 长时睡眠者的 MI 发生风险高 34%, 该研究还通过孟德尔随机化分析证实, 短时睡眠与 MI 之间的确存在因果关联。

1.1.2 高血压

一直以来关于长时睡眠与高血压的关系存在较大争议, 近期的研究多支持仅短时睡眠与高血压患病风险升高有关^[6-7]。Li 等^[6]的研究显示, 相较于 7 h/d 的睡眠, <5 h/d 的睡眠时长使高血压风险增加 33%, 6 h/d 的睡眠使风险增加 9%, 而 >9 h/d 的睡眠与高血压无显著相关性。许多研究特别关注了睡眠时长对儿童与青少年血压的影响。Jiang 等^[8]研究发现, 短时睡眠使青少年高血压风险增加 51%, 尤其是在男性青少年中, 而长时睡眠与之无显著关联。Sun 等^[9]的系统综述也指出短时睡眠与儿童血压升高有关。因此应重视合理睡眠时长在儿童和青少年高血压防治中的意义。

1.1.3 心律失常

Li 等^[10]以睡眠时型、睡眠时长、失眠、打鼾和白天嗜睡为标准制定了健康睡眠模式评分, 并证实健康的睡眠模式会使心房颤动(房颤)/心房扑动和缓慢性心律失常风险分别降低 29% 和 35%, 而不影响室性心律失常。目前研究多肯定睡眠时长与房颤的关系, Genuardi 等^[11]的纵向研究发现客观测量的短时睡眠与房颤发生有关, 睡眠每减少 1 h, 房颤发生风险增加 9%。Arafa 等^[12]的荟萃分析指出, 短时睡眠和长时睡眠(≥ 8 h/d)分别使房颤发生风险增加 21% 和 18%。Zhao 等^[13]的孟德尔随机化分析证实了基因预测的短时睡眠与房颤之间存在因果关系, 但未发现长时睡眠与房颤有因果关联。

1.1.4 心力衰竭

一项纳入 3 723 例老年男性的前瞻性研究^[14]发现, 夜间短时睡眠(<6 h/d)使本身患有 CVD 的老年男性患者发生心力衰竭(心衰)的风险增加 191%, 但

对于无 CVD 史的老年男性未发现睡眠过长或过短与心衰风险有关。Bughin 等^[15]发现总睡眠时间不足会增加心衰患者发生主要不良心血管事件的风险, 进而影响患者预后。Zhao 等^[13]的孟德尔随机化分析证实了基因预测的短时睡眠与心衰之间存在因果关系。

1.1.5 脑卒中

Wang 等^[16]通过荟萃分析指出, 长时睡眠(≥ 8 h/d)使脑卒中发生风险和死亡风险分别增加 71% 和 141%, 而短时睡眠分别增加 33% 和 37%。区分缺血性和出血性脑卒中, 有研究^[17-18]证实长时睡眠与缺血性脑卒中风险增加有关, 短时睡眠与之无显著关联, 而 Wang 等^[16]证明出血性脑卒中风险与睡眠时长无关。

1.2 发生机制

1.2.1 睡眠不足

Holmer 等^[19]指出, 睡眠不足可能主要通过影响血管内皮功能, 加速血管老化而增加 CVD 风险, 睡眠不足造成血管内皮功能障碍的内在机制包括: (1)以 C 反应蛋白、肿瘤坏死因子- α 和白介素-6 水平升高为主要表现的血管炎症反应激活和由炎症导致的活性氧自由基增加; (2)以高交感神经活性为特征的自主神经系统功能失调; (3)一氧化氮、内皮素-1 释放节律和血压昼夜节律受损。除此之外, 睡眠不足还通过加速糖尿病、肥胖和代谢综合征等代谢性疾病进展来促进 CVD 的发生和发展^[20]。最新的一项实验性研究^[21]揭示了睡眠影响动脉粥样硬化的一项重要神经免疫机制, 该研究证实睡眠片段化可通过减少食欲素的产生, 解除食欲素对骨髓中表达其相应受体的前中性粒细胞产生巨噬细胞集落刺激因子 1 的抑制, 进而引起与动脉粥样硬化斑块形成密切相关的 Ly-6C^{hi} 单核细胞生成增加, 并加速动脉粥样硬化的进展(见图 1)。

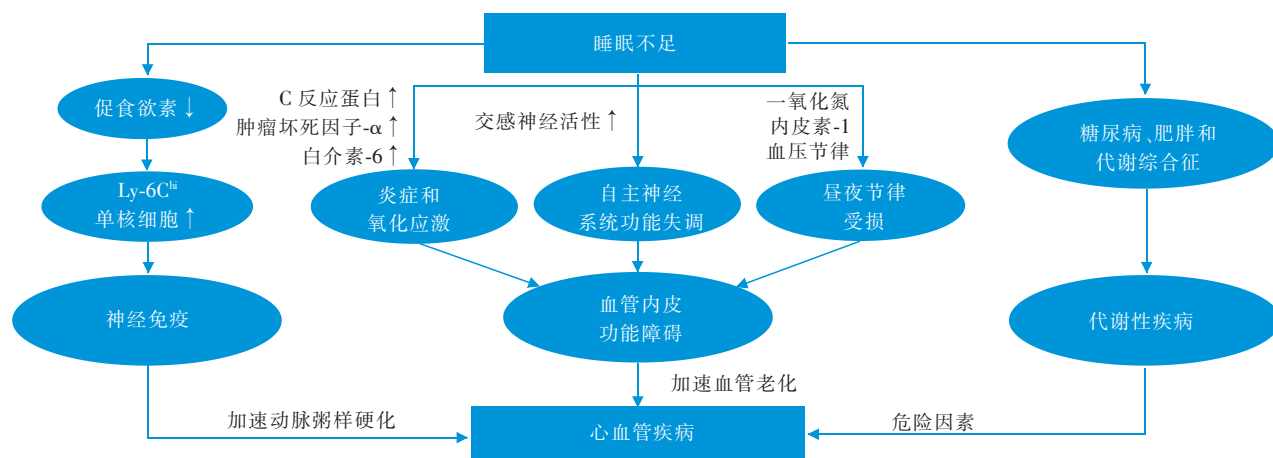


图 1 睡眠不足引起 CVD 的机制

1.2.2 睡眠过多

目前关于睡眠时间过长引起 CVD 风险增加的机制存在较大争议, Ai 等^[22]通过孟德尔随机化分析证明短时睡眠是动脉高血压、慢性缺血性心脏病、冠状动脉疾病和 MI 的因果风险因素, 然而基因预测的长时睡眠与 CVD 无因果关联。较早的研究^[23]认为长时睡眠与 CVD 的相关性更多是因为混杂因素的影响, 如抑郁症状、低社会经济地位、失业、低体力活动水平和未发现的共病等。而新近研究^[24-25]发现, 长时睡眠与高敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 高水平有关。hs-CRP 是一种理想的 CVD 标志物, 与 CVD 发生密切相关, 对 CVD 风险有良好的预测作用^[26]。也有研究^[27]从病理生理学角度指出, 动脉硬化和血压变异性增加可能在长时睡眠增加 CVD 风险的机制中处于关键地位。

2 不规律睡眠行为与 CVD

2.1 概述

昼夜节律是指一种周期约为 24 h 的受生物钟调控的生物节律, 它使人体能适应昼夜周期带来的波动变化, 使内部生物功能与外界环境变化保持一致^[28]。心血管系统中也有昼夜节律时钟的存在, 其调控机制体现在两方面: 一方面通过自主神经系统和激素分泌节律进行调节, 另一方面心脏组织本身存在局部时钟基因表达, 外周其他器官组织如肾脏等的昼夜节律也可能参与其中^[29]。个体的睡眠觉醒节律会受到自身不良习惯如熬夜、社会时差以及诸多外在不可抗因素如出国时差或倒班的影响, 这些主动或被动的不规律睡眠行为会直接引起节律失同步即内部生物钟功能与外界环境时间的分离, 最终造成昼夜节律失调^[30]。

2.2 熬夜

熬夜是中国人特别青壮年群体中较为常见的不良睡眠习惯, 其主要特征是入睡时间主动延后, 而又因为受日常工作要求、社会时钟以及气温和光照等自然刺激因素的影响, 往往会导致睡眠时长不足和睡眠节律受损。一项关于睡眠起始时间与心脏代谢生物标志物关系的横断面研究^[31]发现, 睡眠起始时间延后与高密度脂蛋白水平降低以及甘油三酯和低密度脂蛋白水平升高有关, 此结果提示熬夜可能会引起 CVD 风险增加。Fan 等^[32]调查了中老年人群中就寝时间、苏醒时间和睡眠中点与 MI 发生率的关系, 睡眠中点即从就寝到苏醒这一段时间中位于中间位置的时间点, 可反映睡眠时相的偏移情况, 结果显示相较于晚上 10—11 点, 工作日就寝时间晚于午夜 12 点会使 MI 的发生风险增加 63%, 而晚苏醒时间、睡眠中点延后和休息日晚就寝时间与 MI 发生无关。Yan 等^[33]

也发现工作日就寝时间晚于午夜 12 点和位于晚上 11—12 点会使充血性心衰风险分别增加 56% 和 25%。

2.3 倒班

倒班行为引起的昼夜节律紊乱与健康的关系是当前的研究热点。倒班是世界范围内一种常见的工作形式, 通常是指在非常规时间工作的工作制度, 包括夜班和轮班等。许多流行病学证据证明, 倒班与 CVD 风险增加有关, 包括 CHD^[34-35]和房颤^[35]。而关于高血压, 一篇荟萃分析^[36]发现, 倒班工作与高血压无显著关联, 但与收缩压和舒张压的升高有关。该研究还区分了三种倒班类型: 仅夜班、包含或不包含夜班的轮班, 结果显示相比于非倒班人群, 仅夜班人群的收缩压和舒张压分别升高 2.52 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 3 kPa) 和 1.76 mm Hg, 包含与不包含夜班的轮班人群收缩压分别升高 0.65 mm Hg 和 1.28 mm Hg, 舒张压无显著差异。Gamboa Madeira 等^[37]研究发现, 相较于正常白天工作, 夜班工作使 CVD 死亡风险增加 15%。Morris 等^[38-39]的随机对照试验通过模拟倒班条件发现, 昼夜节律失调 (持续 3 d 的 12 h 反向行为周期与环境周期) 会引起血压升高, 血清白介素-6、肿瘤坏死因子- α 、C 反应蛋白和 hs-CRP 等炎性介质水平升高, 降低清醒时迷走神经调节强度和肾上腺素排泄率, 从血压、炎症反应和自主神经功能失调的角度解释了倒班引起心血管风险增高的原因。

3 临床应用

3.1 改善睡眠时长

不良睡眠习惯与 CVD 的发生有显著的相关性, 而睡眠习惯作为一种可改变的个人行为因素, 对其采取适当的干预措施对于预防 CVD 的发生以及改善患者病情有重要意义。Baron 等^[40]通过采取 6 周技术辅助的睡眠行为干预措施, 有效地改善了成人每晚睡眠 < 7 h 的睡眠时长以及 24 h 的收缩压和舒张压, 干预措施包括可穿戴睡眠追踪器、智能手机应用程序、每周的教学课程和简短的电话指导。针对 CVD 患者, 有证据表明改善其睡眠时长和质量对于患者的病情有积极意义。在国内的一项临床试验^[41]中, 采取心理辅导、睡眠行为指导和适宜运动以及创造舒适睡眠环境等改善睡眠的干预措施后, 慢性心衰患者心率变异性 and 心功能指标均有所改善, 反映出改善睡眠在慢性心衰患者治疗中的积极作用。

3.2 改善昼夜节律

3.2.1 光照治疗

对于倒班人群, Hannemann 等^[42]研究证实, 通过在每次夜班前与非夜班的早晨给予光照治疗, 12 周后

光照治疗组轮班工人杓型血压的比例由 29% 增加至 58%, 说明其昼夜血压节律得到显著改善。另外还观察到光照治疗组口服葡萄糖耐量试验中血糖水平较前降低 22%, 而血清胰岛素水平无明显变化, 提示其胰岛素敏感性增强。褪黑素和皮质醇水平昼夜节律在光照治疗后无明显改变, 但光照组中血浆甲氧基肾上腺素和非甲氧基肾上腺素水平较前显著降低, 提示光照治疗可能通过降低血儿茶酚胺水平来改善昼夜血压节律和糖耐量。

3.2.2 褪黑素

褪黑素在昼夜节律的调节中起重要作用, 是机体产生的一种重要的睡眠调节因子, Hadi 等^[43]的荟萃分析指出, 与对照组相比, 补充褪黑素可使收缩压和舒张压分别降低 3.43 mm Hg 和 3.33 mm Hg。另外, Hoseini 等^[44]发现在射血分数降低性心衰患者中给予 24 周褪黑素片 (10 mg/d, 口服) 能有效地改善其肱动脉血流介导的内皮依赖性舒张功能, 内皮依赖性舒张功能是评价血管内皮功能的常用方法, 是预测心衰患者临床结局的可靠指标, 因此该研究结果提示褪黑素可能有利于改善心衰患者的预后。

4 总结

综上所述, 异常睡眠时长和不规律睡眠行为与多种 CVD 的相关性已得到众多流行病学证据的有力证明。在机制方面虽然目前已发现炎症反应、自主神经、昼夜节律以及促食欲素介导的神经免疫等在异常睡眠模式促进 CVD 发生和发展中起重要作用, 但背后的诸多机制仍未完全阐明, 特别是长时睡眠引起 CVD 风险增加的原因有待进一步探索与确证。睡眠相关的干预措施在 CVD 临床中的应用已初见成效, 未来仍需更多的临床研究以指导和保障有不良睡眠习惯者、倒班工作者和 CVD 患者的睡眠行为和心血管健康。

参考文献

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2020》编写组.《中国心血管健康与疾病报告 2020》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2021, 26(3): 209-218.
- [2] Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary [J]. Sleep Health, 2015, 1(1): 40-43.
- [3] Wang D, Li W, Cui X, et al. Sleep duration and risk of coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Int J Cardiol, 2016, 219: 231-239.
- [4] Kim JH, Hayek SS, Ko YA, et al. Sleep duration and mortality in patients with coronary artery disease [J]. Am J Cardiol, 2019, 123(6): 874-881.
- [5] Daghlas I, Dashti HS, Lane J, et al. Sleep duration and myocardial infarction [J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(10): 1304-1314.
- [6] Li H, Ren Y, Wu Y, et al. Correlation between sleep duration and hypertension: a dose-response meta-analysis [J]. J Hum Hypertens, 2019, 33(3): 218-228.
- [7] Wang L, Hu Y, Wang X, et al. The association between sleep duration and hypertension: a meta and study sequential analysis [J]. J Hum Hypertens, 2021, 35(7): 621-626.
- [8] Jiang W, Hu C, Li F, et al. Association between sleep duration and high blood pressure in adolescents: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Hum Biol, 2018, 45(6-8): 457-462.
- [9] Sun J, Wang M, Yang L, et al. Sleep duration and cardiovascular risk factors in children and adolescents: a systematic review [J]. Sleep Med Rev, 2020, 53: 101338.
- [10] Li X, Zhou T, Ma H, et al. Healthy sleep patterns and risk of incident arrhythmias [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 78(12): 1197-1207.
- [11] Genuardi MV, Ogilvie RP, Saand AR, et al. Association of short sleep duration and atrial fibrillation [J]. Chest, 2019, 156(3): 544-552.
- [12] Arafa A, Kokubo Y, Shimamoto K, et al. Sleep duration and atrial fibrillation risk in the context of predictive, preventive, and personalized medicine: the Suita Study and meta-analysis of prospective cohort studies [J]. EPMA J, 2022, 13(1): 77-86.
- [13] Zhao J, Yang F, Zhuo C, et al. Association of sleep duration with atrial fibrillation and heart failure: a Mendelian randomization analysis [J]. Front Genet, 2021, 12: 583658.
- [14] Wannamethee SG, Papacosta O, Lennon L, et al. Self-reported sleep duration, napping, and incident heart failure: prospective associations in the British Regional Heart Study [J]. J Am Geriatr Soc, 2016, 64(9): 1845-1850.
- [15] Bughin F, Jaussent I, Ayoub B, et al. Prognostic impact of sleep patterns and related-drugs in patients with heart failure [J]. J Clin Med, 2021, 10(22): 5387.
- [16] Wang H, Sun J, Sun M, et al. Relationship of sleep duration with the risk of stroke incidence and stroke mortality: an updated systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies [J]. Sleep Med, 2022, 90: 267-278.
- [17] Gottlieb E, Landau E, Baxter H, et al. The bidirectional impact of sleep and circadian rhythm dysfunction in human ischaemic stroke: a systematic review [J]. Sleep Med Rev, 2019, 45: 54-69.
- [18] Titova OE, Michaëlsson K, Larsson SC. Sleep duration and stroke: prospective cohort study and Mendelian randomization analysis [J]. Stroke, 2020, 51(11): 3279-3285.
- [19] Holmer BJ, Lapierre SS, Jake-Schoffman DE, et al. Effects of sleep deprivation on endothelial function in adult humans: a systematic review [J]. Geroscience, 2021, 43(1): 137-158.
- [20] Liu H, Chen A. Roles of sleep deprivation in cardiovascular dysfunctions [J]. Life Sci, 2019, 219: 231-237.
- [21] McAlpine CS, Kiss MG, Rattik S, et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis [J]. Nature, 2019, 566(7744): 383-387.
- [22] Ai S, Zhang J, Zhao G, et al. Causal associations of short and long sleep durations with 12 cardiovascular diseases: linear and nonlinear Mendelian randomization analyses in UK Biobank [J]. Eur Heart J, 2021, 42(34): 3349-3357.
- [23] Kwok CS, Kontopantelis E, Kuligowski G, et al. Self-reported sleep duration and quality and cardiovascular disease and mortality: a dose-response meta-analysis [J]. J Am Heart Assoc, 2018, 7(15): e008552.
- [24] Lee HW, Yoon HS, Yang JJ, et al. Association of sleep duration and quality with elevated hs-CRP among healthy Korean adults [J]. PLoS One, 2020, 15(8): e0238053.
- [25] He L, Yang N, Ping F, et al. Long sleep duration is associated with increased high-sensitivity C-reactive protein: a nationwide study on Chinese population [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2020, 13: 4423-4434.
- [26] Koosha P, Roohafza H, Sarrafzadegan N, et al. High sensitivity C-reactive protein predictive value for cardiovascular disease: a nested case control from Isfahan Cohort Study (ICS) [J]. Glob Heart, 2020, 15(1): 3.
- [27] Matsubayashi H, Nagai M, Dote K, et al. Long sleep duration and cardiovascular

- disease; associations with arterial stiffness and blood pressure variability [J]. *J Clin Hypertens* (Greenwich), 2021, 23(3):496-503.
- [28] Crnko S, Du Pré BC, Sluijter JPG et al. Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2019, 16(7):437-447.
- [29] Chellappa SL, Vujovic N, Williams JS, et al. Impact of circadian disruption on cardiovascular function and disease [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(10):767-779.
- [30] Gentry NW, Ashbrook LH, Fu YH, et al. Human circadian variations [J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(16):e148282.
- [31] Wang L, Li J, Du Y, et al. The relationship between sleep onset time and cardiometabolic biomarkers in Chinese communities; a cross-sectional study [J]. *BMC Public Health*, 2020, 20(1):374.
- [32] Fan Y, Wu Y, Peng Y, et al. Sleeping late increases the risk of myocardial infarction in the middle-aged and older populations [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2021, 8:709468.
- [33] Yan B, Li R, Li J, et al. Sleep timing may predict congestive heart failure; a community-based cohort study [J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(6):e018385.
- [34] Cheng M, He H, Wang D, et al. Shift work and ischaemic heart disease: meta-analysis and dose-response relationship [J]. *Occup Med (Lond)*, 2019, 69(3):182-188.
- [35] Wang N, Sun Y, Zhang H, et al. Long-term night shift work is associated with the risk of atrial fibrillation and coronary heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(40):4180-4188.
- [36] Su F, Huang D, Wang H, et al. Associations of shift work and night work with risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality; a meta-analysis of cohort studies [J]. *Sleep Med*, 2021, 86:90-98.
- [37] Gamboa Madeira S, Fernandes C, Paiva T, et al. The impact of different types of shift work on blood pressure and hypertension; a systematic review and meta-analysis [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(13):6738.
- [38] Morris CJ, Purvis TE, Hu K, et al. Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2016, 113(10):E1402-E1411.
- [39] Morris CJ, Purvis TE, 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.
- [40] Baron KG, Duffecy J, Richardson D, et al. Technology assisted behavior intervention to extend sleep among adults with short sleep duration and prehypertension/stage 1 hypertension; a randomized pilot feasibility study [J]. *J Clin Sleep Med*, 2019, 15(11):1587-1597.
- [41] 杨浩其. 改善睡眠对成人慢性心力衰竭患者心率变异性 and 心功能的影响分析 [J]. *世界睡眠医学杂志*, 2020, 7(5):781-782.
- [42] Hannemann J, Laing A, Middleton B, et al. Light therapy improves diurnal blood pressure control in night shift workers via reduction of catecholamines; the EuRhythDia study [J]. *J Hypertens*, 2021, 39(8):1678-1688.
- [43] Hadi A, Ghaedi E, Moradi S, et al. Effects of melatonin supplementation on blood pressure; a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Horm Metab Res*, 2019, 51(3):157-164.
- [44] Hoseini SG, Heshmat-Gahdarghani K, Khosrawi S, et al. Effect of melatonin supplementation on endothelial function in heart failure with reduced ejection fraction; a randomized, double-blinded clinical trial [J]. *Clin Cardiol*, 2021, 44(9):1263-1271.

收稿日期:2022-05-31

欢迎投稿 · 欢迎订阅