

本文引用:吴建丽,杜冬梅,史文强,王天琪,于杰,王永亮,梅荣军.基于电项针对失眠大鼠下丘脑免疫细胞因子影响的实验研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(6):679-683.

## 基于电项针对失眠大鼠下丘脑免疫细胞因子影响的实验研究

吴建丽<sup>1</sup>,杜冬梅<sup>2</sup>,史文强<sup>3</sup>,王天琪<sup>2</sup>,于杰<sup>2</sup>,王永亮<sup>3</sup>,梅荣军<sup>3\*</sup>

(1.黑龙江中医药大学针灸研究所,黑龙江 哈尔滨 150040;2.黑龙江中医药大学研究生学院,黑龙江 哈尔滨 150040;  
3.黑龙江中医药大学附属第二医院,黑龙江 哈尔滨 150001)

**〔摘要〕**目的 观察不同频率电项针对睡眠剥夺大鼠下丘脑内免疫因子白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )含量的影响,明确电项针对失眠的治疗作用,并探讨其发挥促眠效应的可能作用机制。**方法** 将50只健康雄性Wistar大鼠随机分成空白组、模型组、2 Hz刺激组、50 Hz刺激组、100 Hz刺激组,每组10只。采用对氯苯丙氨酸(PCPA)化法制作失眠大鼠模型。造模成功后,各频率刺激组连续1周进行电项针干预治疗,1次/日,30 min/次,空白组和模型组每日在相应时间仿照刺激组固定躯体,不进行任何处置。各组于治疗结束后处死大鼠后迅速分离下丘脑组织,运用酶联免疫吸附法(ELISA)测定IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 含量。**结果** 模型组大鼠下丘脑中IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 浓度明显低于空白组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。与模型组比较,各频率刺激组IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 浓度均升高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );各频率刺激组之间比较,2 Hz刺激组下丘脑IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 含量高于50 Hz和100 Hz组( $P<0.05$ ),50 Hz组和100 Hz组间比较无统计学差异( $P>0.05$ )。**结论** 不同频率电项针治疗失眠均有效,各频率组电项针治疗比较,2 Hz刺激组的促眠作用最好,其促眠作用的机制可能与调节下丘脑内免疫因子IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 的含量相关。

**〔关键词〕** 睡眠剥夺;电项针;免疫细胞因子;PCPA

**〔中图分类号〕** R245.9\*7

**〔文献标识码〕** A

**〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.06.027

### Experimental Study of the Influence of Electro-Nape-Acupuncture on the Hypothalamic Immunological Cytokines in Insomnia Rats

WU Jianli<sup>1</sup>, DU Dongmei<sup>2</sup>, SHI Wenqiang<sup>3</sup>, WANG Tianqi<sup>2</sup>, YU Jie<sup>2</sup>, WANG Yongliang<sup>3</sup>, MEI Rongjun<sup>3\*</sup>

(1. Institute of Acupuncture, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Haerbin, Heilongjiang 150040, China; 2. Graduate College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Haerbin, Heilongjiang 150040, China; 3. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Haerbin, Heilongjiang 150001, China)

**〔Abstract〕 Objective** To observe the influence of different frequency electro-nape-acupuncture on the hypothalamic immunological cytokines interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) contents in rats with sleep deprivation, clear the function of electro-nape-acupuncture treatment for insomnia and discuss the possible mechanism of promoting sleep. **Methods** Fifty healthy male Wistar rats were randomly divided into normal group, model group, 2 Hz stimulation group, 50 Hz stimulation group, 100 Hz stimulation group, 10 rats in each group. The models of insomnia were established by using para-chlorophenylalanine (PCPA). After duplicating the models successfully, the rats of each different frequency treatment group were given electro-nape-acupuncture stimulation for one week, one time/day, 30 min/time. The normal and model groups were fixed in the corresponding time every day without any disposal. The rats in each group were sacrificed and the hypothalami were taken after treatment. The contents of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  in hypothalamus were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in each group. **Results** Hypothalamic IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$

**〔收稿日期〕** 2016-11-08

**〔基金项目〕** 哈尔滨市科技局科技创新人才研究专项资金项目(2015RAQXJ093)。

**〔作者简介〕** 吴建丽,女,硕士研究生,助理研究员,研究方向:针灸治疗睡眠障碍性疾病研究。

**〔通讯作者〕** \*梅荣军,男,硕士研究生导师,教授,E-mail:593925878@qq.com。

contents in the model group were significantly lower than those in the normal group ( $P<0.05$ ). Compared with the model group, the IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  contents increased significantly in each different frequency treatment group ( $P<0.05$ ). The hypothalamic IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  contents in 2 Hz stimulation group were higher than those in the 50 Hz and 100 Hz groups ( $P<0.05$ ) and there were no statistically significant differences between the 50 Hz and 100 Hz groups ( $P>0.05$ ).

**Conclusion** Different frequency electro-nape-acupuncture all could effectively cure insomnia and the effect of 2 Hz group in promoting sleep is the best. The mechanism of promoting sleep may be related to regulating hypothalamic IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  contents.

[**Keywords**] sleep deprivation; electro-nape-acupuncture; immunological cytokines; PCPA

失眠,在《内经》被认为是“目不瞑”“不得眠”,《难经》开始被称为“不寐”,其主要的病因病机为阴阳失调、营卫失和及脏腑不调。其主要表现为难以入睡、熟睡维持困难和醒后不能恢复精力和体力,从而干扰白天的生活和工作,长期慢性失眠还可引发焦虑、抑郁等情感问题或诱发心脑血管疾病。流行病学表明<sup>[1]</sup>,我国普通人中45.4%存在失眠问题,美国为32~35%,日本为21%。针灸治疗失眠有见效快、效果好、成本低及副作用少的特点,近年来对其疗效的临床研究和机制的实验研究方面均取得了一定成果<sup>[2]</sup>。有学者发现<sup>[3]</sup>,免疫调节因子可以作用于特定的中枢结构影响睡眠和觉醒状态,其在脑内的含量也随着睡眠进程呈节律性变化。白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )是被实验证明的与睡眠-觉醒周期有确切关系的细胞因子<sup>[4]</sup>,在睡眠的调节中有重要作用,故本实验选取项部“风池”和“供血”穴,通过不同频率电项针对睡眠剥夺大鼠的干预,观察电项针对大鼠下丘脑组织内IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 含量的影响,探讨电项针促眠效应的机制及不同频率电项针的效果差异。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物及分组

健康成年Wistar大鼠50只,雄性,体质量210~230 g,清洁级,由哈尔滨医科大学实验动物学部供应,生产许可证号:SCXK(黑)2013-001。采用随机数字表法分为空白组、模型组、2 Hz刺激组、50 Hz刺激组和100 Hz刺激组,每组各10只,采用苦味酸染色标记编号。实验过程中对动物处置均符合动物伦理标准。

### 1.2 试剂及仪器

氯苯丙氨酸(PCPA)购自Sigma公司,Maya公司分装,批号:MAYA-CR-5025;大鼠IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$  ELISA试剂盒均购自南京建成生物研究

所,生产批号均为201604;水合氯醛购自天津市凯通化学试剂有限公司,批号:20141122;6805-A II型电针治疗仪汕头市医用设备厂有限公司;VER-SA max酶标仪购自美国Molecular Devices公司;Allegra 64R台式高速冷冻离心机购自美国贝克曼库尔特有限公司;XS105型精密分析天平购自梅特勒-托利多国际贸易(上海)有限公司;HHS21-6电热恒温水浴锅购自上海跃进医疗器械厂;一次性针灸针购自北京中研太和医疗器械有限公司,批号:331526。

### 1.3 模型制备

适应性喂养1周后,根据文献报道<sup>[5-6]</sup>,本实验采用PCPA法制备大鼠失眠模型。将PCPA粉末按30 mg/mL溶于弱碱性生理盐水,并用超声波振荡器促进药物溶解。除空白组外,余下各组每日上午9:00腹腔注射PCPA,剂量为10 mL/kg,1次/d,连续2 d。大鼠于第1次注射28~30 h后,有以下行为表示造模成功:昼伏夜行节律消失,白天活动不停,对周围声音、光刺激敏感,易激惹,兴奋性增高,容易嘶叫打斗,饮食和二便明显增多,整体观察与空白组明显不同。

### 1.4 实验方法

模型复制成功以后,于第2日上午将大鼠四肢和躯体固定,空白组和模型组不做任何处置,各频率刺激组常规消毒,选取0.25 mm $\times$ 25 mm无菌性毫针刺入双侧的“风池”和“供血”穴,将导线连接于针柄,同侧腧穴上下相连,刺激频率分别为2 Hz、50 Hz和100 Hz的连续波,刺激强度为1 V,1次/d,30 min/次,连续治疗7 d。

### 1.5 指标检测

1.5.1 标本制备 末次治疗后,5组大鼠采用颈椎脱臼法处死,分离出完整的脑组织放入冷生理盐水中洗去血液,在冰盒上迅速剥离出下丘脑,称质量后放入标记好的EP管内,快速冰冻于液氮中

1 min,放入-80℃冰箱保存备用。测定时,在冰浴环境下,将下丘脑与生理盐水按1:9的比例充分匀浆、离心(4℃,6 000 r/min,15 min),取上清液待用。应用ELISA法测定下丘脑内IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 的含量,操作步骤按照试剂盒说明书进行。

1.5.2 标准曲线 以说明书确定标准物的5个浓度为横坐标,两个标准孔吸光度(OD)平均值为纵坐标,作直线回归标准曲线,求得三个免疫因子的直线回归方程和相关系数R分别为:IL-1 $\beta$   $y=0.0336x+0.1476$ ,  $R^2=0.9817$ ;IL-6  $y=0.0181x+0.0711$ ,  $R^2=0.9614$ ;TNF  $y=0.0077x+0.0355$ ,  $R^2=0.9349$ 。

## 1.6 统计学分析

采用SPSS 16.0软件进行统计分析,数据结果以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,对服从正态分布并且方差齐性的实验数据应用单因素方差分析,不满足此条件的数据应用非参数检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠行为学改变

空白组大鼠在实验前后睡眠、饮食和二便无明

显差异。余下各组大鼠注射PCPA后睡眠周期紊乱,总睡眠时间显著减少,白天活动不停,攻击性增强,对外界的光学、声学敏感性增加,易受惊。模型组大鼠在造模第9天,即电项针组治疗最后1天仍出现白天活动频繁、烦躁、毛色蓬乱无泽、饮食及二便增多等兴奋性行为。各电项针治疗组在治疗后期较模型组安静,活动量少,蜷卧、毛色光洁,饮水进食二便逐渐恢复正常。

### 2.2 各组大鼠不同时间点体质量改变情况

分组和造模时各组大鼠体质量无显著差异,均正常生长( $P>0.05$ )。针刺第1天(即造模第3天)各组大鼠体质量有显著性差异,模型组及各刺激组体质量在造模后较正常组均明显减轻( $P<0.05$ )。治疗结束后,模型组大鼠与空白组比较,差异具有显著统计学意义( $P<0.01$ ),2 Hz和50 Hz刺激组体质量显著增加,与空白组和模型组比较差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),100 Hz刺激组体质量虽有增加,与空白组比较,差异具有显著统计学意义( $P<0.01$ ),但与模型组比较无明显差异( $P>0.05$ )。见表1。

表1 各组大鼠不同时间点体质量的变化

组别	n	体质量(g)			
		分组时	造模时	针刺第1天	针刺第7天
空白组	10	217.45 $\pm$ 5.63	227.72 $\pm$ 7.45	231.18 $\pm$ 9.24	242.49 $\pm$ 6.53
模型组	10	220.14 $\pm$ 5.28	231.16 $\pm$ 4.35	221.36 $\pm$ 9.15 <sup>▲</sup>	221.09 $\pm$ 8.13 <sup>▲▲</sup>
2 Hz 刺激组	10	218.66 $\pm$ 7.94	229.97 $\pm$ 9.63	220.53 $\pm$ 6.19 <sup>▲</sup>	229.85 $\pm$ 4.61 <sup>▲△</sup>
50 Hz 刺激组	10	221.17 $\pm$ 7.91	231.99 $\pm$ 6.27	221.86 $\pm$ 8.53 <sup>▲</sup>	226.33 $\pm$ 6.35 <sup>▲△</sup>
100 Hz 治疗组	10	218.50 $\pm$ 8.16	228.38 $\pm$ 8.58	219.61 $\pm$ 5.81 <sup>▲</sup>	222.42 $\pm$ 7.84 <sup>▲▲</sup>

注:与空白组比较<sup>▲</sup> $P<0.05$ ,<sup>▲▲</sup> $P<0.01$ ;与模型组比较<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

### 2.3 各组大鼠下丘脑内IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 含量比较

治疗结束后,与空白组比较,模型组大鼠下丘脑中IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 浓度明显降低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。与模型组比较,各频率刺激组IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 含量均上升,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );各频率刺激组之间比较,2 Hz刺激组下丘脑IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 含量高于50 Hz和100 Hz组( $P<0.05$ ),50 Hz组和100 Hz组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

表2 各组大鼠下丘脑内IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$

含量比较 (n=10, $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)

组别	IL-1 $\beta$	IL-6	TNF- $\alpha$
空白组	112.31 $\pm$ 8.97	224.52 $\pm$ 17.45	137.28 $\pm$ 11.24
模型组	73.28 $\pm$ 6.63 <sup>#</sup>	162.15 $\pm$ 12.35 <sup>#</sup>	65.44 $\pm$ 13.15 <sup>#</sup>
2 Hz 刺激组	108.36 $\pm$ 7.28 <sup>▲</sup>	208.37 $\pm$ 10.63 <sup>▲</sup>	132.17 $\pm$ 10.53 <sup>▲</sup>
50 Hz 刺激组	91.67 $\pm$ 5.91 <sup>▲△</sup>	188.92 $\pm$ 13.27 <sup>▲△</sup>	113.46 $\pm$ 14.81 <sup>▲△</sup>
100 Hz 刺激组	86.48 $\pm$ 5.76 <sup>▲△</sup>	186.34 $\pm$ 11.58 <sup>▲△</sup>	100.53 $\pm$ 12.53 <sup>▲△</sup>

注:与空白组比较<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与模型组比较<sup>▲</sup> $P<0.05$ ,与2 Hz刺激组比较<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

## 3 讨论

中医学认为人体内环境是一个有机的整体,睡

眠与人体的气血经脉运行紧密相连。《灵枢·大惑论》曰:“卫气不得入于阴,常留于阳……故目不瞑矣。”在《内经》理论的指导下,近代医家认为阳不入阴、营

卫失和是导致失眠的主要发病机制<sup>[7-9]</sup>。现代医学认为睡眠是人体自发的一种规律性的自我保护机制,睡眠-觉醒周期是与大自然昼夜节律相适应的表现。失眠的原因多种多样,有躯体生理心理变化或病理异常等内源性因素<sup>[10]</sup>,也有睡眠不良习惯、环境及食物等外源性因素,其发生与脑供血不足、脑干上行网状结构激活和抑制系统失衡、脑内免疫调节功能异常密切相关<sup>[11]</sup>。

电项针疗法是高维滨教授总结出来治疗脑血管疾病、神经功能性疾病的一种方法,在临床中可以治疗许多与椎基底动脉、脑干网状结构相关的疾病<sup>[12]</sup>,尤其在治疗失眠病中效果显著<sup>[13-14]</sup>。本法选取的穴位为项部两侧的“风池”和“供血”穴,风池穴属足少阳胆经,位于椎基底动脉附近,针刺此穴可以增加脑血流量,调节脑血管运动平衡;供血穴是高教授发明的改善脑供血不足的特异性腧穴,位于人体风池穴下1.5寸,二穴联合应用,共同改善脑部供血功。同时此二穴的基础上,通以脉冲电流,经脑干网状结构恢复大脑皮层兴奋与抑制的过程,从而取得治疗失眠的效果。

研究表明,健康成年人在完全剥夺睡眠40 h后,血浆内IL-1 $\beta$ 的含量随着睡眠剥夺时间的延长而增加<sup>[15]</sup>。动物睡眠被剥夺72 h后,下丘脑炎症基因芯片分析发现IL-1 $\beta$ 表达水平较对照组升高2.55倍,且内源性IL-1 $\beta$ 蛋白表达也显著升高<sup>[16]</sup>,而在中缝背核外源补充IL-1 $\beta$ 后,可以延长非快速眼动睡眠(NREMS)时程<sup>[17]</sup>,其机制可能是通过抑制5-羟色胺能神经元功能调节睡眠。IL-6是一种多功能细胞因子,可作为睡眠因子来调节睡眠。临床报道<sup>[18]</sup>,原发性失眠患者,睡眠时间越短、深度越浅,血清中IL-6水平越高。实验研究表明,IL-6基因敲除小鼠24 h记录期内快速眼动睡眠(REMS)期较正常组多出约30%的时间,而给健康人用重组人IL-6后则可发生REMS明显减少,同时出现白天疲倦,注意力不集中等表现<sup>[19-20]</sup>。TNF除参与炎症反应外,与机体的睡眠、大脑发育、内分泌功能密切相关。研究表明,外源性注射TNF可增多大鼠的NREMS时间,呈剂量依赖性增多<sup>[21]</sup>。文献显示,IL-1与TNF能相互诱导对方的产生,两者可能来于同一基因组,抑制其中一方功能则影响另一方诱导NREMS,但基因敲除实验发现二者可独自影响睡眠过程<sup>[22]</sup>。这些文献资料提

示从细胞因子水平改变机体免疫功能角度,以下丘脑内IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF作为检测指标探讨电项针对睡眠的调节机制是有依据可循的,有重要的研究价值。

针灸补泻原则是“盛则泻之,虚则补之”,研究发现电针参数如频率、波形、电流强度不同,其产生生理效应及补泻作用也不同。一般认为频率慢,电流小,刺激弱的为补法,反之为泻法。失眠的病机为阴盛阳虚,大脑皮层兴奋性与抑制性失衡,表现为白天兴奋性降低抑制性提高,夜间则相反。笔者临床实践发现,白天采用低频补法可以提高大脑皮层的兴奋性,有效的恢复大脑皮层兴奋和抑制的平衡,改善失眠状态。研究发现,电针可对睡眠期间脑电波的4种波形产生影响,阎克乐等<sup>[23]</sup>给正常健康人1~2 Hz的电针刺刺激1 h,结果16个测量部位中有6个部位的 $\delta$ 波增加,14个部位的 $\theta$ 增加, $\alpha$ 波则相对减少,而困倦是与脑电的 $\theta$ 波联系在一起的, $\delta$ 波更是深度睡眠出现的波形,所以采用2 Hz低频波治疗失眠也是有依据可循的。

本实验结果显示,模型组下丘脑内IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 水平明显低于空白组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),提示造模后细胞因子含量失调是导致大鼠失眠的原因之一;经过电项针治疗后,与模型组比,各频率刺激组下丘脑IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 含量均升高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),说明电项针疗法能促进下丘脑内免疫细胞因子的合成和分泌,增加睡眠时间,恢复睡眠结构,调节睡眠-觉醒周期。本实验还发现2 Hz低频刺激对细胞因子的改善情况要优于50 Hz和100 Hz组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ ),这说明在治疗失眠病时,低频疏波刺激可以获得更好的治疗效果,促进睡眠时相的恢复。总之,2 Hz低频电项针的促眠作用最好,其促眠作用的机制可能与调节下丘脑内免疫细胞因子IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 含量有关。

#### 参考文献:

- [1] Mallory LJ, Taylor DJ, Lichstein KL, et al. Epidemiology of insomnia and medical disorders[J]. Sleep, 2006, 29(3): 245.
- [2] 陈小丽,岳增辉,刘丽,等.针灸治疗失眠的研究进展[J].针灸临床杂志,2015,31(7):96-99.
- [3] Gast H, Muller A, Lopez M, et al. CD40 activation induces NREM sleep and modulate genes associated with sleep homeostasis

- [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 27(1): 133-144.
- [4] Weschenfelder J, Sander C, Kluge M, et al. The influence of cytokines on wakefulness regulation: clinical, mechanisms and methodological problems [J]. *Psychiatr Danub*, 2012, 24(2): 112-126.
- [5] 高家荣,季文博,姜辉,等.酸枣仁五味子药对醇水双提物对PCPA致失眠大鼠氨基酸类神经递质的影响[J].*中药材*,2013,36(10): 1635-1639.
- [6] 肖成荣,马增春,李海静,等.PCPA失眠大鼠模型的制作及其机制[J].*毒理学杂志*,2007,21(4):326.
- [7] 何宝文,马铁明.营卫理论谈失眠病机[J].*辽宁中医药大学学报*, 2014,16(5):128-129.
- [8] 王玉贤,马克信,王飞雪,等.《黄帝内经》论失眠[J].*上海中医药大学学报*,2015,29(1):11-14.
- [9] 谭涛,严洁.严洁教授针刺治疗失眠经验[J].*湖南中医药大学学报*,2015,35(7):25-26.
- [10] 杜辉,李桂侠,吕学玉,等.失眠的心理生理发病机制探讨[J].*世界中医药*,2013,8(5):507-509.
- [11] 刘芳,卢瑞廷,马丽.慢性脑供血不足伴焦虑、抑郁患者细胞免疫功能测定[J].*中国心理卫生杂志*,2003,17(2):106.
- [12] 吴建丽,王薇,梅荣军.浅谈电项针疗法的临床应用[J].*中医药信息*,2014,31(4):195-196.
- [13] 栾依含,高维滨,胡霖霖,等.电项针治疗女性失眠症的临床观察[J].*针灸临床杂志*,2012,27(7):35-36.
- [14] 李晓宁,王敏,陶波.电项针治疗失眠症20例[J].*中国中医药科技*,2004,11(2):74.
- [15] Frey DJ, Fleshner M, Wright KP Jr. The effects of 40 hours of total sleep deprivation on inflammatory markers in healthy young adults [J]. *Brain Behav Immun*, 2007, 21 (8): 1050-1057.
- [16] Kang WS, Park HJ, Chung JH, et al. REM sleep deprivation increases the expression of interleukin genes in mice hypothalamus [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 556: 73-78.
- [17] Baker FC, Shah S, Stewart D, et al. Interleukin 1beta enhances non-rapid eye movement sleep when microinjected into the dorsal raphe nucleus and inhibits serotonergic neurons in vitro[J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 18(5): 1041-1049.
- [18] 王志伟,汪青松.原发性失眠患者血清炎性因子水平、PBMC中NF-KB表达、外周血免疫细胞计数变化及意义[J].*山东医药*, 2015,55(23):8-11.
- [19] Morrow JD, Opp MR. Sleep-wake behavior and responses of interleukin-6-deficient mice to sleep deprivation [J]. *Brain Behavior Immune*, 2005, 19(1): 28-39.
- [20] May U, Schiffelholz T, Baier PC, et al. IL-6-trans-signalling increases rapid-eye-movement sleep in rats [J]. *Eur J Pharmacol*,2009, 613(1-3): 141-145.
- [21] Kubota T, Li N, Guan Z, et al. Intrapreoptic microinjection of TNF-alpha enhances non-REM sleep in rats[J]. *Brain Res*, 2002, 932(1-2): 37-44.
- [22] Zielinski MR, Krueger JM. Sleep and innate immunity [J]. *Front Biosci(School Ed)*, 2011, 3: 632-642.
- [23] 阎克乐,袁立壮.电针影响脑电和睡眠及心境的研究[J].*心理科学*,2004,27(5):1206-1208.

(本文编辑 匡静之)