

· 综述 ·

物理疗法调节失眠障碍细胞因子水平的研究进展

贾志梅,高晓玲*

(山西医科大学第二临床医学院呼吸与危重症医学科,太原 030001)

【摘要】 正常人的睡眠-觉醒有周期性的昼夜节律,昼夜节律改变则会引起睡眠缺失或紊乱。机体免疫功能紊乱也会导致细胞因子水平发生异常改变,引起失眠障碍。物理疗法因其良好的适应性逐渐被人群所接受。本文通过总结各种物理疗法对失眠障碍细胞因子的调节作用,为失眠障碍的相关治疗提供新的思路和方法。

【关键词】 失眠症;细胞因子;物理疗法

【中图分类号】 R56 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2022. 04. 066

Research progress of physiotherapy in regulation of cytokine levels in insomnia patients

JIA Zhi-Mei, GAO Xiao-Ling*

(Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

【Abstract】 Normal people have periodic circadian rhythms of sleep-wake, and changes in circadian rhythms will cause sleep loss or disturbance. Immune dysfunction can also lead to abnormal changes in cytokine levels, leading to insomnia. Physical therapy is gradually accepted by the population because of its good adaptability. In this article, we summarize the regulating effects of various physiotherapies on the cytokines so as to provide new ideas and methods for the related treatment of insomnia disorder.

【Key words】 insomnia; cytokines; physiotherapy

This work was supported by the Scientific Research Project of Shanxi Provincial Health Committee (RK13).

Corresponding author: GAO Xiao-Ling, E-mail: yihexiyuan@qq.com

失眠障碍是最常见的睡眠问题之一,是以无法入睡或睡眠维持困难,伴日间功能损害为主的一种主观体验^[1]。正常人的睡眠觉醒状态随着昼夜节律周期性转化。

1 失眠障碍的发生机制

关于失眠障碍的发生机制众说纷纭,目前比较公认的有过度觉醒假说^[2]和认知假说^[3],而从人体中成功提取睡眠物质的研究,使睡眠的“体液学说”引起关注。在失眠障碍的发生过程中,有中枢神经物质的参与,也有内分泌激素水平的异常。睡眠和免疫系统之间双向联系,使机体在免疫系统激活和炎症细胞因子产生过程中发生睡眠节律的改变,睡眠亦反过来调节免疫系统的功能^[4]。近年来,在促进多学科、多系统交叉联合培养的科研背景下,细胞因子作为免疫、神经和内分泌三大系统之间信息交

流的重要分子,同神经递质和体内激素一样,在睡眠调节中发挥着重要作用^[5]。

2 失眠障碍与细胞因子

研究发现睡眠的缺失或异常改变会刺激机体免疫细胞因子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睡眠节律发生改变^[6,7]。其中,关于白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6和肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)的研究最为广泛^[8]。

2.1 失眠障碍 IL-1 水平的变化

IL-1主要由单核巨噬细胞产生,包括 IL-1 α 、IL-1 β 和 IL-1受体拮抗剂(interleukin-1 receptor antagonist, IL-1ra)。研究表明,健康成人在完全剥夺睡眠40 h后,血浆内 IL-1 β 的含量随着睡眠剥夺时间的延长而增加^[9]。动物睡眠被剥夺72 h后,IL-1 β 表

收稿日期: 2021-01-15; 接受日期: 2021-02-19

基金项目: 山西省卫生健康委科研课题(RK13)

通信作者: 高晓玲, E-mail: yihexiyuan@qq.com

达水平较对照组升高 2.55 倍,且内源性 IL-1 β 蛋白表达也显著升高^[10],而经外源性补充 IL-1 β 后,非快动眼睡眠时程可以得到显著延长^[11]。其可能是通过抑制 5-羟色胺能神经元功能来调节睡眠。Krueger^[12]进一步证明 IL-1 可能通过活化核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 增加睡眠调节相关的酶和受体的活性而诱导睡眠。

2.2 失眠障碍 IL-6 水平的变化

IL-6 由单核细胞和神经胶质细胞分泌,单核细胞占绝大多数^[13]。有文献报道,失眠患者睡眠时间越短,深度越浅,血清中 IL-6 水平越高,表明睡眠缺失与 IL-6 水平密切相关^[14]。实验研究表明,IL-6 基因敲除小鼠 24 h 记录期内快动眼睡眠 (rapid eye-movement sleep, REMS) 较正常组多出约 30% 的时间,而给健康人用重组人 IL-6 后 REMS 明显减少,同时出现白天疲倦、注意力不集中等表现^[15,16]。因此,探索睡眠相关疾病时,主要将单核细胞分泌的 IL-6 水平的改变作为监测指标。

2.3 失眠障碍 TNF 水平的变化

TNF 具有广泛的生物学活性,分 TNF- α 和 TNF- β 两类,前者主要由巨噬细胞产生,后者由 T、B 淋巴细胞产生。两者氨基酸序列具有高度同源性,具有共同受体,生物学功能相似。TNF 主要参与炎症反应,其对睡眠的影响主要表现在其可刺激迷走神经,调节神经内分泌系统,通过促进脑内神经和各种细胞的生长,参与睡眠、人体生物钟的调节^[17]。

大脑中 IL、TNF 的变化引起睡眠时相的改变,最终导致失眠。因此,稳定机体细胞因子水平是保证健康睡眠的重要条件。

3 物理疗法对失眠障碍细胞因子水平的调节作用

药物治疗曾因起效快、效果显著等特点成为治疗失眠的主流方法,但因其具有耐药性和依赖性,且药物的宿醉反应会造成日间睡眠增加而影响夜间睡眠,反而增加治疗难度,逐渐被部分人群抗拒。寻求开发治疗失眠症的新技术已成为研究失眠治疗途径的一个趋势。

物理治疗因无痛苦,无明显不良反应,舒适度高的优势,使其在临床运用中具有较高的依从性。现有的调节失眠障碍的物理疗法主要包括针刺、电、磁、声等^[18]。目前大多数治疗失眠的机器都以通过外界物理因素改变机体脑电活动、改变脑细胞和神经细胞活动来达到治疗失眠的目的。而针刺、电、

磁、声等物理因素对视、听觉和皮肤感官等的刺激亦可影响机体内激素的分泌。

3.1 针刺疗法对细胞因子水平的调节

作为一种机械刺激,针刺可激活外周神经系统,传递神经冲动引起中枢神经系统兴奋影响睡眠相关物质的改变,进而调节睡眠-觉醒周期。Bo 等^[19]研究发现蒙医温针可治疗失眠大鼠,使其下丘脑、海马和前额叶皮层中白介素 IL-1、IL-2、IL-6 及 TNF- α 的水平明显降低,同时其团队进一步通过实验证实蒙医温针疗法可直接上调失眠大鼠体内 miR-101a 水平,并且验证了蒙医温针改善失眠与 miR-101a 调节 PAX8 基因有直接关联。基于此案例研究,可知针灸是一种安全、有效的治疗睡眠障碍的疗法;但对于针刺部位的选择及其疗效差别,未来还需要进行大样本研究以获得更多的数据支持。

3.2 电疗法对细胞因子水平的调节

以电项针为代表的电疗法是高维滨教授创立的一种治疗脑源性疾病的新疗法。吴建丽等^[20]通过观察不同频率电项针对睡眠剥夺大鼠下丘脑内免疫因子 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量的影响,发现失眠模型组大鼠下丘脑 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 浓度明显低于空白组(健康大鼠);而经不同频率电针刺刺激治疗后发现,与模型组比较,各频率刺激组 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 浓度均升高;各频率刺激组之间比较,2 Hz 刺激组下丘脑 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 含量高于 50 Hz 和 100 Hz 组,50 Hz 组和 100 Hz 组间比较,差异无统计学意义。证实电项针疗法治疗失眠有效,且不同频率电项针治疗比较,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 β 、IL-6 和 TNF- α 的含量相关。陈桂荣等^[21]进一步通过实验表明,失眠激活了大鼠 Toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) /核因子 κ B (TLR/NF- κ B) 信号传导通路,其 TLR3、TLR4、髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、转化生长因子 β 活化激酶 1 结合蛋白 2 (transforming growth factor- β activated kinase 1 binding protein 2, TAB2) 及 NF- κ B mRNA 表达增强,其 TLR3、TLR4、MyD88、TAB2 及 NF- κ B 分子的合成增多,引起炎症因子 IL-1、IL-6、IL-12 和 TNF- α 等分泌的增加,促使机体的免疫功能开启。经电项针干预后,上述基因 mRNA 下降,各细胞因子的过度分泌得到抑制,在改善大鼠睡眠质量的同时,其机体的免疫功能也恢复正常。因此,电针作为一种物理疗法,无论是疗效还是安全性均值得临床推广应用。同时电针是否通过

激活其他炎症通路降低炎症反应而治疗失眠,是众多学者需要进一步研究的问题。另外,对部分失眠患者来说,可能会因为对此疗法认识的欠缺而产生心理上的不安及局部感官上的不适,这是我们临床治疗中须注意的问题,针对此种情况,加强宣教是一种可行的举措。

3.3 磁疗法对细胞因子水平的调节

重复性经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)为代表的磁疗法,主要通过改变刺激频率,双向调节大脑兴奋与抑制功能之间的平衡,引起人体内一系列生理生化反应来治疗疾病^[22]。众所周知,应激、生活事件及精神疾病因素与失眠关联密切。孙元锋等^[23]对35例原发性失眠患者采用超低频TMS方法进行治疗,结果发现睡眠改善有效率高达94.3%。朱蓓英等^[24]通过对重复经颅磁刺激联合运动疗法对抑郁症患者认知功能和血清炎症细胞因子水平的影响研究发现,磁疗联合运动疗法组相比单纯磁疗组,血清IL-1 β 、IL-6及TNF- α 水平降低更显著。李旻等^[25]研究同样证实,低频和高频治疗组可降低血清IL-2、IL-6和TNF- α 水平,rTMS可能通过抑制血清促炎因子分泌,实现了对创伤应激障碍患者认知功能的恢复。

磁疗可通过改变细胞因子的含量来改善应激及抑郁等患者的认知功能,同时也有大量研究证实磁疗可以通过改变神经内分泌等来改善睡眠,那么磁疗是否可以通过影响免疫功能调节细胞因子的分泌来调节改善睡眠,需要通过进一步的临床试验数据来验证。总的来说,rTMS为失眠障碍的治疗开创了新领域,也为研究睡眠的病理生理过程提供了新的研究方向。

3.4 声疗法对细胞因子水平的调节

声治疗包括超声波疗法和电音乐疗法等。李崖雪等^[26]发现“傍刺阿是穴”结合音乐疗法治疗亚健康失眠具有较好的临床疗效,可显著改善失眠患者日间功能及睡眠质量,对其体内相关神经递质、IL-1和TNF- α 等物质具有良性的调节作用。音乐疗法通过何种机制来改变细胞因子的变化进而调节睡眠节律,是研究者进一步研究的方向。另外,合适音乐的选择及超声波治疗的时效性均可能是患者弃疗的原因,需要格外关注。

4 小结与展望

失眠在全球范围内广泛流行,在许多生理和心理疾病中都有很大影响,涉及多个医学领域,其

负面影响较为广泛。有研究者运用电、磁、声等物理因素联合药物治疗及其他技术已取得一定疗效,但既往研究均为小样本试验,仍需大量临床数据的进一步支持。

【参考文献】

- [1] 中国睡眠研究会. 中国失眠症诊断和治疗指南[J]. 中华医学杂志, 2017, 97(24): 1844-1856. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2017. 24. 00.
- Chinese Sleep Research Society. Guidelines for diagnosis and treatment of insomnia in China [J]. Natl Med J China, 2017, 97(24): 1844-1856. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376V2491. 2017. 24. 002.
- [2] Perlis ML, Giles DE, Mendelson WB, *et al.* Psychophysiological insomnia: the behavioural model and a neurocognitive perspective[J]. J Sleep Res, 1997, 6(3): 179-188. DOI: 10. 1046/j. 1365-2869. 1997. 00045. x.
- [3] Harvey AG. A cognitive model of insomnia[J]. Behav Res Ther, 2002, 40(8): 869-893. DOI: 10. 1016/S0005-7967(01)00061-4.
- [4] Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease[J]. Physiol Rev, 2019, 99(3): 1325-1380. DOI: 10. 1152/physrev. 00010. 2018.
- [5] 胡天俊, 虞洁, 王秀莲, 等. 电针对睡眠剥夺大鼠行为学和脾脏IL-1 β 、IL-6和TNF- α 的影响[J]. 天津中医药, 2016, 33(1): 35-38. DOI: 10. 11656/j. issn. 1672-1519. 2016. 01. 09.
- Hu TJ, Yu J, Wang XL, *et al.* Effects of electro-acupuncture on behavior change and cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α in the spleen of sleep deprivation rats[J]. Tianjin J Tradit Chin Med, 2016, 33(1): 35-38. DOI: 10. 11656/j. issn. 1672-1519. 2016. 01. 09.
- [6] Zhang L, Zhang R, Shen Y, *et al.* Shidian granules improve sleep, mood and performance of shift nurses in association changes in melatonin and cytokine biomarkers: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study[J]. Chronobiol Int, 2020, 37(4): 592-605. DOI: 10. 1080/07420528. 2020. 1730880.
- [7] Gast H, Müller 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. DOI: 10. 1016/j. bbi. 2012. 10. 004.
- [8] 岳小芳, 邱梅红, 曲卫敏, 等. 内源性睡眠促进物质研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2011, 16(6): 672-678.
- Yue XF, Qiu MH, Qu WM, *et al.* Endogenous sleep-promoting substances[J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2011, 16(6): 672-678.
- [9] 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. DOI: 10. 1016/j. bbi. 2007. 04. 003.
- [10] 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(2013): 73-78. DOI: 10. 1016/j. neutlet. 2013. 09. 050.
- [11] Manfredi A, Brambilla D, Bianchi S, *et al.* Interleukin-1 beta

- 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. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02836.x.
- [12] Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation[J]. Curr Pharm Des, 2008, 14(32): 3408-3416. DOI: 10.2174/138161208786549281.
- [13] Späth-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, *et al.* Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central nervous sleep functions in healthy men [J]. J Clin Endocrinol Metab, 1998, 83(5): 1573-1579. DOI: 10.1210/jcem.83.5.4795.
- [14] 王志伟, 汪青松. 原发性失眠患者血清炎症因子水平、PBMC中 NF- κ B 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. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.23.003.
Wang ZW, Wang QS. Changes in levels of serum inflammatory factors, expression of NF- κ B in PBMC and immune cells in peripheral blood of patients with primary insomnia[J]. Shandong Med J, 2015, 55(23): 8-11. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.2.003.
- [15] Morrow JD, Opp MR. Sleep-wake behavior and responses of interleukin-6-deficient mice to sleep deprivation[J]. Brain Behav Immun, 2005, 19(1): 28-39. DOI: 10.1016/j.bbi.2004.02.003.
- [16] 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. DOI: 10.1016/j.ejphar.2009.04.023.
- [17] 隆雪原. 睡眠与心血管疾病相互关系的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2015, 36(6): 735-738. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.020.
Long XY. Research progress of the relationship between sleep and cardiovascular disease[J]. Adv Cardiovasc Dis, 2015, 36(6): 735-738. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3934.2015.06.020.
- [18] 李文明. 失眠症的中西医治疗现状[J]. 中国实用医药, 2013, 8(9): 223. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2013.09.185.
Li WM. Current situation of Chinese and western medicine treatment for insomnia[J]. China Pract Med, 2013, 8(9): 223. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7555.2013.09.185.
- [19] Bo A, Si L, Wang Y, *et al.* Mechanism of Mongolian medical warm acupuncture in treating insomnia by regulating miR-101a in rats with insomnia[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(1): 289-297. DOI: 10.3892/etm.2017.4452.
- [20] 吴建丽, 杜冬梅, 史文强, 等. 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. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2017.06.027.
Wu JL, Du DM, Shi WQ, *et al.* Experimental study of the influence of electro-nape-acupuncture on the hypothalamic immunological cytokines in insomnia rats[J]. J Tradit Chin Med Univ Hunan, 2017, 37(6): 679-683. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2017.06.027.
- [21] 陈桂容, 胡天俊, 虞洁, 等. 电针对氯苯丙氨酸致失眠大鼠 Toll 样受体核因子- κ B 信号通路的影响[J]. 中华老年学杂志, 2018, 38(6): 1476-1479. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.06.081.
Chen GR, Hu TJ, Yu J, *et al.* Insomnia induced by chlorophenylalanine in rats: effects of electrotherapy on the receptor nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. Chin J Gerontol, 2018, 38(6): 1476-1479. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2018.06.081.
- [22] 张蓉, 张方圆, 朱松盛. 经颅磁刺激治疗失眠的研究进展[J]. 中国医学工程, 2015, 23(2): 194-195.
Zhang R, Zhang FY, Zhu SS. Research progress of transcranial magnetic stimulation in the treatment of insomnia[J]. China Med Eng, 2015, 23(2): 194-195.
- [23] 孙元锋, 李哲, 李韵, 等. 超低频经颅磁刺激治疗失眠症患者的疗效[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(13): 2168-2169. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.13.036.
Sun YF, Li Z, Li Y, *et al.* Ultralow frequency transcranial magnetic stimulation in the treatment of insomnia[J]. J Pract Med, 2013, 29(13): 2168-2169. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2013.13.036.
- [24] 朱蓓英, 尹肖雯. 重复经颅磁刺激联合运动疗法对抑郁症患者认知功能和血清炎症细胞因子水平的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(22): 113-117. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.22.023.
Zhu BY, Yin XW. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with exercise therapy on cognitive function and serum inflammatory cytokine levels in patients with depression[J]. China J Mod Med, 2019, 29(22): 113-117. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.22.023.
- [25] 李旸, 王雪, 刘倩汝, 等. 重复经颅磁刺激对创伤后应激障碍患者认知功能及血清促炎细胞因子的影响[J]. 河北医学, 2020, 26(6): 971-975. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2020.06.020.
Li Y, Wang X, Liu QR, *et al.* An analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and serum pro-inflammatory cytokines in patients with post-traumatic stress disorder[J]. Hebei Med, 2020, 26(6): 971-975. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2020.06.020.
- [26] 李崖雪, 刘梦佳, 张洋, 等. “傍刺阿是穴”结合音乐疗法治疗亚健康失眠[J]. 中医药信息, 2019, 36(1): 29-33. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.190007.
Li YX, Liu MJ, Zhang Y, *et al.* Curative effect of proximal needling Ashi points combined with musicotherapy on sub-health insomnia[J]. Inf Tradit Chin Med, 2019, 36(1): 29-33. DOI: 10.19656/j.cnki.1002-2406.190007.

(编辑: 郑真真)