

## • 临床论著 •

原发性失眠患者肿瘤坏死因子- $\alpha$  改变的研究

黄艳 夏兰 陈贵海

**【摘要】** 目的 探索原发性失眠(PI)患者肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )血清水平的变化及其与失眠程度的关系。方法 患者分为PI组和抑郁伴失眠(DCI)组。设健康对照组,每组30例。采用匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)和汉密尔顿抑郁量表17(HDRS-17)分别评价失眠和抑郁严重程度,运用酶联免疫法检测血清中TNF- $\alpha$ 的含量。结果 三组间血清中TNF- $\alpha$ 含量存在统计学差异( $F = 926.74, P < 0.001$ )。两两比较分析显示两失眠组患者血清中TNF- $\alpha$ 含量均显著高于对照组( $P$ 均 $< 0.001$ ),但PI组低于DCI组( $P < 0.001$ )。Spearman相关分析显示血清TNF- $\alpha$ 含量与PSQI总分和睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能因子分及HAMD-17分呈正相关( $P$ 均 $< 0.001$ )。结论 PI患者日间血清TNF- $\alpha$ 水平升高,且与失眠程度、日间功能损害相关。

**【关键词】** 入睡和睡眠障碍; 肿瘤坏死因子 $\alpha$

**The changes of TNF- $\alpha$  in the patients with primary insomnia** HUANG Yan, XIA Lan, CHEN Gui-hai.  
Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China  
Corresponding author: CHEN Gui-hai, Email: chenguihai1964@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the changes of serum level of tumor necrosis factor - $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in the patients with primary insomnia (PI), and the relationship between PI and the serum TNF- $\alpha$  level. **Methods** 90 subjects were clarified to the PI group, the depression-comorbid insomnia (DCI) group and matched healthy controls ( $n = 30$ , respectively). The insomnia severity and depression degree were assessed in all subjects with Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and 17-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-17), respectively. The vein blood was collected, and the serum level of TNF- $\alpha$  was detected with Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. **Results** There were significant differences in the TNF- $\alpha$  levels among 3 groups ( $F = 926.74, P < 0.001$ ). Compared with each other, the levels of TNF- $\alpha$  were higher in both insomnia groups ( $P < 0.001$ ), but the level was lower in the PI patients than in the DCI patients ( $P < 0.001$ ). The Spearman correlation analysis showed that the TNF- $\alpha$  level was positively correlated with the scores of PSQI, sleep quantity, the onset of sleep, sleep time, sleep efficient, sleep disorders, daytime function and HDRS-17 ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** There is an elevated level of TNF- $\alpha$  in the PI patients on the daytime, which might be associated with the severity of insomnia and the damage of daytime function.

**【Key words】** Sleep initiation and maintenance disorders; Tumor necrosis factor-alpha

由于高发生率及对个人生理、心理及社会危害性<sup>[1]</sup>,失眠已受到越来越多学者的关注。但是,其发病机制至今尚不完全清楚。研究显示,睡眠与免疫系统之间存在双向联系,它们互相影响、互相调节<sup>[2]</sup>。免疫系统对睡眠的影响通过释放炎症因子而实现<sup>[2]</sup>;同时,在许多睡眠相关疾病中也存在炎症因子的异常表达<sup>[3]</sup>。目前,与失眠有关的炎症因子研究主要集中在白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)和肿瘤坏死因子- $\alpha$

(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )<sup>[4]</sup>。以往的研究多采用睡眠剥夺或者注射外源性的炎症因子等手段来探索炎症因子与失眠的关系<sup>[4-5]</sup>,但是失眠的自然病程完全不同,且这些研究的受试者往往是健康青年人,试验效果短暂。因此,睡眠剥夺不能模拟真实的失眠状况,所得结论不能直接运用于失眠患者。原发性失眠(primary insomnia, PI)排除了抑郁、焦虑等所导致的睡眠障碍,作为一种单纯的睡眠障碍,对其研究将更有利于探索失眠的发病机制。由于抑郁症相关机制的研究较多,且结论较为一致,故我们以抑郁伴失眠(depression-comorbid insomnia, DCI)为阳性对照组,进行PI患者TNF- $\alpha$ 的变化及其与失眠程度相关性的探索。

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.07.031

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院神经内科(黄艳、夏兰、陈贵海);安庆医药高等专科学校护理系(黄艳);安徽医科大学第二附属医院神经内科(夏兰)

通讯作者:陈贵海,Email:chenguihai1964@163.com

## 资料与方法

### 一、一般资料

收集2009年3月至2010年6月于安徽医科大学第一附属医院睡眠障碍门诊就诊者共90例,分为PI组、DCI组和对照组,每组各30例。PI组患者男9例,女21例,年龄23~60岁[平均(42.4±10.5)岁];DCI组患者男10例,女20例,年龄22~60岁[平均(42.9±10.6)岁];对照组男10例,女20例,年龄22~60岁[平均(37.8±11.2)岁]。

入组标准:符合美国精神障碍诊断和统计手册第四版PI或抑郁发作的诊断标准<sup>[6]</sup>。年龄18~60周岁,性别不限,初中以上文化程度,无理解障碍,无其他精神疾病。排除标准:患有急慢性炎症、严重的躯体疾病、脑器质性疾病者;2周内服用过抗抑郁药物、抗精神病药物、镇静安眠药物等影响睡眠、影响认知功能的药物,或药物滥用者;有视力、听力明显障碍,无法完成试验者;受孕期及哺乳期妇女。对照组为来我院体检的健康人群。本试验符合人体试验伦理学标准,并得到安徽医科大学第一附属医院伦理委员会的批准,告知入组者试验相关事宜,并签署知情同意书。

### 二、研究方法

1. 一般资料收集:收集受试者年龄、病程、教育年限等资料后,用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评估失眠程度(含7个因子:睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠影响因素、催眠药物和日间功能障碍),用17项汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression rating scale-17, HDRS-17)评估抑郁程度。

2. 取血:取静脉血约2 ml(时间为上午7:30~8:30时,采血前受试者避免剧烈活动以及精神刺激),静置30 min后以3000 r/min的速度离心5 min,离心完毕取血清置于-80℃冷冻保存,用酶联免疫吸附试验方法检测TNF-α含量。

### 三、统计学分析

正态分布资料采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采

用方差分析法分析;非正态分布资料用中位数(四分位数间距)[ $P50(P25, P75)$ ]描述,采用Kruskal-Wallis H检验分析数据。运用Spearman相关分析探索血清TNF-α水平与失眠严重度及抑郁程度的相关性。所得数据用SPSS 16.0统计软件包处理。 $P < 0.05$ 示差异有统计学意义。

## 结 果

1. 背景资料比较:PI组、DCI组和对照组3组之间性别( $\chi^2 = 0.10, P = 0.95$ )、年龄( $F = 2.29, P = 0.11$ )、教育程度( $Z = 0.61, P = 0.74$ )及两病例组间病程( $U = 1.08, P = 0.28$ )均无统计学差异(表1)。

表1 PI组、DCI组和对照组之间背景资料比较

组别	男/女 (例)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	教育程度 [年, $P50(P25, P75)$ ]	病程[年, $P50(P25, P75)$ ]
对照组	10/20	37.8 ± 11.2	12.0(9.0, 15.3)	-
PI组	9/21	42.4 ± 10.5	12.0(9.0, 15.0)	5.0(3.5, 9.2)
DCI组	10/20	42.9 ± 10.6	12.0(9.0, 15.0)	6.0(4.0, 9.4)

2. 失眠严重性和抑郁程度评估:3组间PSQI总分及各因子得分具有统计学差异( $Z$ 值分别为:总分42.27、睡眠质量48.74、入睡时间52.04、睡眠时间48.69、睡眠效率51.96、睡眠障碍23.71、催眠药物23.15、日间功能37.23,  $P$ 均 $< 0.001$ ),且PI组和DCI组的PSQI总分及各因子分均高于正常对照组( $P$ 均 $< 0.001$ ),但两病例组间无统计学差异( $P$ 均 $> 0.05$ )。3组间HDRS-17得分具有统计学差异( $F = 162.42, P < 0.001$ )。两两比较结果显示PI组和DCI组得分均高于正常对照组( $P$ 均 $< 0.001$ ),但PI组低于DCI组( $P < 0.001$ ),见表2。

3. 血清TNF-α含量:血清TNF-α在PI组为(40.9 ± 2.9) pg/ml, DCI组为(63.7 ± 3.1) pg/ml, 对照组为(33.0 ± 2.5) pg/ml。三组间差异显著( $F = 926.74, P < 0.001$ )。两两比较显示2个失眠组均显著高于对照

表2 PI组、DCI组和对照组PSQI和HDRS-17总分比较( $n = 30$ )

组别	PSQI [ $P50(P25, P75)$ ]	睡眠质量 [ $P50(P25, P75)$ ]	入睡时间 [ $P50(P25, P75)$ ]	睡眠时间 [ $P50(P25, P75)$ ]	睡眠效率 [ $P50(P25, P75)$ ]	睡眠障碍 [ $P50(P25, P75)$ ]	催眠药物 [ $P50(P25, P75)$ ]	日间功能 [ $P50(P25, P75)$ ]	HDRS-17 ( $\bar{x} \pm s$ )
对照组	2.0(1.0, 4.0)	1.0(0.3, 1.0)	0.0(0.0, 0.0)	0.0(0.0, 0.0)	0.0(0.0, 0.0)	1.0(0.0, 1.0)	0.0(0.0, 0.0)	0.0(0.0, 0.0)	3.8 ± 2.8
PI组	17.5(15.0, 19.0) <sup>a</sup>	3.0(2.8, 3.0) <sup>a</sup>	3.0(3.0, 3.0) <sup>a</sup>	3.0(2.8, 3.0) <sup>a</sup>	3.0(3.0, 3.0) <sup>a</sup>	1.0(1.0, 2.0) <sup>a</sup>	2.0(1.0, 3.0) <sup>a</sup>	2.0(1.8, 3.0) <sup>a</sup>	12.7 ± 3.6 <sup>ab</sup>
DCI组	16.0(15.0, 18.0) <sup>a</sup>	3.0(2.0, 3.0) <sup>a</sup>	3.0(3.0, 3.0) <sup>a</sup>	3.0(3.0, 3.0) <sup>a</sup>	3.0(3.0, 3.0) <sup>a</sup>	2.0(1.0, 2.0) <sup>a</sup>	0.0(0.0, 3.0) <sup>a</sup>	3.0(2.0, 3.0) <sup>a</sup>	20.7 ± 4.4 <sup>a</sup>

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与DCI组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$

组( $P < 0.001$ ),但PI组低于DCI组( $P < 0.001$ )。

4. 血清TNF- $\alpha$ 含量与失眠严重度和抑郁程度的相关性:在全部对象中,Spearman相关分析显示血清TNF- $\alpha$ 含量与PSQI总分和睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍、日间功能因子分及HDRS-17分呈正相关( $r$ 值分别为:0.57, 0.61, 0.66, 0.64, 0.68, 0.54, 0.64, 0.83,  $P$ 均 $< 0.001$ )。而将研究对象分组分析血清TNF- $\alpha$ 含量与PSQI总分和各因子分以及血清TNF- $\alpha$ 含量与HDRS-17得分均无显著相关性( $P$ 均 $> 0.05$ )。

## 讨 论

TNF- $\alpha$ 是巨噬细胞产生的促炎性细胞因子,具有促进大脑发育和胶质细胞生长,参与睡眠生理调节等作用<sup>[7-8]</sup>。研究发现,TNF- $\alpha$  mRNA在正常脑组织中呈节律性表达,且睡眠最深时表达最高<sup>[9]</sup>。在不同种系(如小鼠、大鼠、家兔等)的动物实验中,无论是脑区、脑室、静脉注射,还是腹腔注射小剂量的TNF- $\alpha$ ,均可以使非快速眼动睡眠增加<sup>[10]</sup>。由此可见,TNF- $\alpha$ 的正常昼夜节律性是其调节正常睡眠的基础。白天低水平TNF- $\alpha$ 有利于觉醒,夜间尤其是深夜TNF- $\alpha$ 的升高有利于深睡眠。本研究发现PI患者早晨8:00左右的TNF- $\alpha$ 血清水平较正常受试者显著升高,推测PI患者体内血清TNF- $\alpha$ 存在昼夜节律紊乱。既往研究显示,升高的TNF- $\alpha$ 与嗜睡、记忆、认知、行为受损、情感障碍有关<sup>[10-11]</sup>。本研究中的相关分析也进一步证实了这一点。Spearman相关性分析结果显示在所有对象中,血清TNF- $\alpha$ 含量与PSQI总分和睡眠质量、入睡时间、睡眠时间、睡眠效率、睡眠障碍及日间功能因子分呈正相关。可能由于各分组样本量较少,单独各组的相关分析结果无显著性统计学意义。

PI患者血清TNF- $\alpha$ 增高的原因,考虑有以下几种可能:首先PI通过激活交感系统(如下丘脑-垂体-肾上腺轴),进而导致促炎症细胞因子和抗炎细胞因子之间的平衡紊乱,炎症因子如TNF- $\alpha$ 升高<sup>[7,12]</sup>。其次,本组前期研究表明慢性失眠患者血清IL-1 $\beta$ 水平升高,IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 相互影响,相互促进彼此的生成并产生更多的核因子- $\kappa$ B,后者可以进一步增加前两者的含量,在三者之间形成一个正反馈系统<sup>[7,13-14]</sup>,故增高的IL-1 $\beta$ 可能进一步介导PI患者TNF- $\alpha$ 升高。目前学者们一致认为:升高的TNF- $\alpha$ 等炎症因子是抑郁症的特点<sup>[15-16]</sup>。本研究结果显示DCI组血清TNF- $\alpha$ 升高,提示除了失眠因素的影响,抑郁因素也可能导致了TNF- $\alpha$ 血清水平的改变,进一步的Spearman相关分析结果也支持这一观点。再者,失眠患者血清促肾上腺皮质激素

释放激素水平高于DCI患者(我们待发表的资料),而外周的促肾上腺皮质激素释放激素具有抑制炎症-免疫系统作用<sup>[17]</sup>,这可能是PI患者TNF- $\alpha$ 升高水平较DCI患者为低的原因之一。

综上所述,失眠患者体内存在炎症因子的改变,PI患者血清TNF- $\alpha$ 节律紊乱,日间血清含量升高,且与失眠程度、日间功能损害相关。因本研究未对多时间点的TNF- $\alpha$ 血清水平进行检测,故不能提供失眠患者血清TNF- $\alpha$ 水平的节律性改变的信息,有待进一步试验予以完善。

志谢 衷心感谢葛义俊、李志华及虞金霞在本研究的资料收集过程中给予的帮助

## 参 考 文 献

- [1] Bastien CH. Insomnia: Neurophysiological and neuropsychological approaches. *Neuropsychol Rev*, 2011, 21: 22-40.
- [2] Gamaldo CE, Shaikh AK, McArthur JC. The sleep-immunity relationship. *Neurol Clin*, 2012, 30: 1313-1343.
- [3] 王立曼,周光耀. 细胞因子与睡眠调节. *华西医学*, 2004, 19: 675.
- [4] Opp MR. Cytokines and sleep. *Sleep Med Rev*, 2005, 9: 355-364.
- [5] Neto JCR, Lira FS, Venancio DP, et al. Sleep deprivation affects inflammatory marker expression in adipose tissue. *Lipids Health Dis*, 2010, 9: 125.
- [6] Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Press, Washington, DC, 2000.
- [7] Chennaoui M, Sauvet F, Drogou C, et al. Effect of one night of sleep loss on changes in tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) levels in healthy men. *Cytokine*, 2011, 56: 318-324.
- [8] Riemann D, Spiegelhalder K, Feige B, et al. The hyperarousal model of insomnia: a review of the concept and its evidence. *Sleep Med Rev*, 2010, 14: 19-31.
- [9] Mekinian A, Tamouza R, Pavy S, et al. Functional study of TNF- $\alpha$  promoter polymorphisms: literature review and meta-analysis. *Eur Cytokine*, 2011, 22: 88-102.
- [10] Kaushal N, Ramesh V, Gozal D. TNF- $\alpha$  and temporal changes in sleep architecture in mice exposed to sleep fragmentation. *PLoS ONE*, 2012, 7: e45610.
- [11] Krueger JM. The role of cytokines in sleep regulation. *Curr Pharm Des*, 2008, 14: 3408-3416.
- [12] Basta M, Chrousos GP, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia and stress system. *Sleep Med Clin*, 2007, 2: 279-291.
- [13] Weschenfelder J, Sander C, Kluge M, et al. The influence of cytokines on wakefulness regulation: clinical relevance, mechanisms and methodological problems. *Psychiatr Danub*, 2012, 24: 112-126.
- [14] Irwin MR, Wang M, Ribeiro D, et al. Sleep loss activates cellular inflammatory signaling. *Biol Psychiatry*, 2008, 64: 538-540.
- [15] Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, 2010, 67: 446-457.
- [16] Himmerich H, Fulda S, Linseisen J, et al. Depression, comorbidities and the TNF-alpha system. *Eur Psychiatry*, 2008, 23: 421-429.
- [17] McLoon LK, Sandnas AM, Nockleby KJ, et al. Reduction in vesicant-induced cellular inflammation and hyperalgesia by local injection of corticotropin releasing factor in rabbit eyelid. *Inflamm Res*, 2002, 51: 16-23.

(收稿日期:2012-03-13)

(本文编辑:戚红丹)