

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.07.012

围绝经期非器质性失眠妇女肝郁证素与白细胞介素 1β 、肿瘤坏死因子- α 的相关性

李红^{*}, 陈莹¹, 郭丽华², 吕绍光¹, 郑姜钦¹, 孟晓嵘¹, 马坤¹

(1. 福建医科大学省立临床医学院, 福建省福州市东街 134 号, 350001; 2. 福建中医药大学)

摘要 目的 探讨肝郁影响围绝经期非器质性失眠的可能机制。方法 收集围绝经期非器质性失眠妇女 102 例, 参照《证素辨证学》对围绝经期妇女进行肝郁证素积分和肝郁分级, 采用匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 量表评价失眠的严重程度, 测定血清中白细胞介素 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E_2) 水平。分析肝郁证素积分、肝郁分级、PSQI 量表评分、FSH、LH、 E_2 与 IL- 1β 、TNF- α 的相关性。结果 IL- 1β 、TNF- α 均与 FSH、LH、 E_2 无明显相关性 ($P > 0.05$); IL- 1β 、TNF- α 均与肝郁证素积分呈正相关 ($P < 0.05$); IL- 1β 与 TNF- α 呈正相关 ($P < 0.001$); PSQI 量表评分与肝郁证素积分呈正相关 ($P < 0.001$)。肝郁分级越高, IL- 1β 、TNF- α 水平越高, 且两者在不同肝郁分级间的差异有统计学意义 ($P = 0.003$, $P = 0.019$)。与肝郁 0 级比较, 2、3 级 IL- 1β , 3 级 TNF- α 显著升高 ($P < 0.01$); 与肝郁 1 级比较, 3 级 IL- 1β 、TNF- α 均显著升高 ($P < 0.05$)。结论 细胞因子 IL- 1β 、TNF- α 可能参与肝郁所致围绝经期非器质性失眠女性的发病发展。

关键词 非器质性失眠; 围绝经期; 肝郁; 白细胞介素 1β ; 肿瘤坏死因子- α

目前我国妇女约有 1/5 步入围绝经期, 其中失眠的发生率占 70.6%^[1]。围绝经期失眠中尤以非器质性失眠最为常见^[2], 常表现为入睡困难, 或难以维持睡眠, 或睡眠质量差, 也是促使围绝经期妇女就诊的主要原因之一。白细胞介素 1β (IL- 1β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 是重要的免疫调节因子, 能通过不同途径影响机体睡眠过程^[3-4]。中医学认为, 肝郁在围绝经期失眠的发病机制中起着至关重要的作用^[5]。本研究通过观察围绝经期非器质性失眠患者肝郁与细胞因子 IL- 1β 、TNF- α 的相关性, 探讨肝郁影响围绝经期非器质性失眠的可能作用机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准

围绝经期诊断标准参照《妇产科学》^[6]拟定。非器质性失眠的诊断标准参照《中国精神障碍分

类与诊断标准》^[7]、《睡眠障碍国际分类》^[8]标准制定: 1) 主诉入睡困难, 或难以维持睡眠, 或睡眠质量差; 2) 睡眠紊乱每周至少发生 3 次并持续 1 个月以上; 3) 日夜专注于失眠, 过分担心失眠的后果; 4) 睡眠的量和/或质的不满意引起了明显的苦恼或影响了社会及职业功能。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准; 2) 年龄 40~55 岁; 3) 匹兹堡睡眠质量指数 (PSQI) 量表^[9]评分 > 7 分。

1.3 排除标准

1) 原因不明的阴道不规则出血未治愈者; 2) 双侧卵巢切除、卵巢器质性病变、卵巢功能早衰者; 3) 有雌激素、孕激素替代治疗史者; 4) 患有乳腺肿瘤者; 5) 合并心血管、脑血管、肝、肾、造血系统等严重疾病者; 6) 精神病患者或严重痴呆者; 7) 近两周内有急性感染或炎症, 或服用过免疫抑制剂、抗生素类药物、激素等, 或近期有经输血治疗者; 8) 伴有严重糖尿病 (空腹血糖 > 11.1 mmol/L) 者; 9) 伴有自身免疫性疾病者; 10) 过敏体质, 对多种药物过敏或近期有过敏性疾病者; 11) 有烟、酒精依赖及药物滥用史。

基金项目: 国家自然科学基金 (81473599); 全国名老中医传承工作室建设项目 (2100409); 福建省科技计划 (2014Y0008); 福建省中医药科研课题 (wzfg201307)

* 通讯作者: 330121983@qq.com

1.4 一般资料

纳入 2014 年 1 月至 2015 年 2 月就诊于福建医科大学省立临床医学院中医科、妇科门诊及住院的围绝经期非器质性失眠女性 102 例, 年龄 40 ~ 55 岁, 平均 (47.53 ± 3.46) 岁; 病程 3 个月 ~ 15 年, 平均 (5.20 ± 3.28) 年。

2 方法

2.1 观察指标及方法

2.1.1 四诊资料采集及肝郁证素辨证 参照《证素辨证学》^[10] 制定围绝经期非器质性失眠四诊信息调查表。症状按无、轻、中、重, 分别计 0、1、2、3 分。将四诊信息调查表录入福建中医药大学中医证研究基地健康状态辨识系统, 进行肝郁证素积分判定。一般以 100 分作为通用阈值, 将观察对象临床表现中属于肝郁要素的贡献度进行累积相加, 求出贡献度之和, 作为肝郁证素积分。肝郁证素积分 < 70, 归为 0 级, 说明基本无病理变化; 70 ≤ 肝郁证素积分 < 100, 归为 1 级, 说明存在轻度病理变化; 100 ≤ 肝郁证素积分 < 150, 归为 2 级, 说明存在中度病理变化; 肝郁证素积分 ≥ 150, 归为 3 级, 说明存在严重病理变化。每一例证素辨证及肝郁分级由统一经过培训的专业人员完成。

2.1.2 PSQI 量表 采用 PSQI 量表^[8] 对患者近 1 个月的睡眠状况进行评分。

2.1.3 实验室指标检测 检测外周血中卵泡刺激素 (FSH)、黄体生成素 (LH)、雌二醇 (E₂)、IL-1β、TNF-α 水平。绝经者于任意时间, 未绝经者于月经周期第 3 ~ 5 天, 上午 8:00 ~ 10:00 空腹抽取静脉血 5 ml, 离心, 分离血清, -80℃ 冷冻保存待测。FSH、LH、E₂ 采用电化学发光免疫分析法测定, 检测仪器选用罗氏 modularE170 全自动生化分析仪, 试剂盒由上海罗氏制药有限公司提供, 批号分别为: 17525604、17608101、17576104。IL-1β、TNF-α 采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测, 仪器选用伯乐 R-680 酶标仪, 试剂盒由北京北方生物技术研究所提供 (批号: 20140915)。

2.2 统计学方法

采用 SPSS 16.0 统计软件进行统计学分析。计量资料符合正态分布者以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不符合正态分布者用中位数 (M) 和 25% ~ 75% 四分位数 (Quartiles), 即 M ($P_{25} \sim P_{75}$) 表示。符合正态性及方差齐性的多组间及两组间比较采用方差分析, 不符合正态分布的多组间及两组间

比较用多个独立样本非参数检验的 Kruskal-Wallis H 检验。相关性分析符合正态分布用直线相关, 不符合正态分布用等级相关中 Spearman 法进行分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。PSQI 在不同肝郁分级间的两两比较经校正 $\alpha = 0.05 / C(4, 2) = 0.0083$, 即为 $P < 0.0083$ 时两两比较的差异有统计学意义。

3 结果

3.1 患者 IL-1β、TNF-α、性激素、肝郁证素积分及 PSQI 量表评分的偏相关性分析

患者 IL-1β 为 (138.7 ± 73.3) pg/L, FSH 为 15.5 (12.6 ~ 34.9) IU/L, LH 为 7.4 (4.3 ~ 31.4) IU/L, E₂ 为 33.0 (11.6 ~ 58.1) pg/mL, TNF-α 为 (29.8 ± 8.2) ng/L, 肝郁证素积分为 (163.0 ± 78.3) 分, PSQI 量表评分为 10 (8.7 ~ 13.0) 分。因年龄与性激素存在相关性, 在控制年龄因素后对各指标进行偏相关分析。表 1 示, IL-1β、TNF-α 均与 FSH、LH、E₂ 无明显相关性 ($P > 0.05$); IL-1β、TNF-α 均与肝郁证素积分呈正相关 ($P < 0.05$); IL-1β 与 TNF-α 呈正相关 ($P < 0.001$); PSQI 量表评分与肝郁证素积分呈正相关 ($P < 0.001$)。

表 1 围绝经期非器质性失眠妇女 IL-1β、TNF-α、性激素、肝郁证素积分、PSQI 量表评分的偏相关性分析

项目	相关系数	P 值
IL-1β 与 FSH	-0.112	0.267
IL-1β 与 LH	-0.050	0.617
IL-1β 与 E ₂	0.023	0.822
IL-1β 与肝郁证素积分	0.278	0.005
IL-1β 与 PSQI 量表评分	0.158	0.045
TNF-α 与 PSQI 量表评分	0.411	<0.001
FSH 与肝郁证素积分	0.060	0.451
LH 与肝郁证素积分	0.040	0.613
E ₂ 与肝郁证素积分	0.154	0.050
FSH 与 PSQI 量表评分	0.145	0.065
LH 与 PSQI 量表评分	0.187	0.017
E ₂ 与 PSQI 量表评分	0.037	0.642
IL-1β 与 TNF-α	0.805	<0.001
TNF-α 与 FSH	0.018	0.859
TNF-α 与 LH	-0.026	0.796
TNF-α 与 E ₂	-0.072	0.477
TNF-α 与肝郁证素积分	0.215	0.031
PSQI 量表评分与肝郁证素积分	0.347	<0.001

注: IL-1β, 白细胞介素 1β; TNF-α, 肿瘤坏死因子-α; FSH, 卵泡刺激素; LH, 黄体生成素; E₂, 雌二醇; PSQI, 匹兹堡睡眠质量指数

3.2 不同肝郁分级患者 IL-1β、TNF-α 水平比较

IL-1β 水平比较: 肝郁 0 级与 2 级比较, $P =$

0.009, 与 3 级比较, $P=0.001$; 肝郁 1 级与 3 级比较, $P=0.022$ 。TNF- α 水平比较: 肝郁 0 级与 1 级比较, $P=0.005$, 与 3 级比较, $P=0.049$ 。表 2 示, 肝郁分级越高, IL-1 β 、TNF- α 水平越高, 且两者在不同肝郁分级间的差异有统计学意义 ($P<0.05$)。对不同肝郁分级间 IL-1 β 、TNF- α 进行两两比较, 结果显示, 与肝郁 0 级比较, 2、3 级 IL-1 β , 3 级 TNF- α 显著升高 ($P<0.01$); 与肝郁 1 级比较, 3 级 IL-1 β 、TNF- α 均显著升高 ($P<0.05$)。

表 2 不同肝郁分级围绝经期非器质性失眠妇女 IL-1 β 、TNF- α 水平比较

肝郁分级	IL-1 β (pg/L)	TNF- α (ng/L)
0 级	82.5 $\pm$ 31.8	24.74 $\pm$ 4.96
1 级	100.9 $\pm$ 42.9	26.27 $\pm$ 4.07
2 级	144.7 $\pm$ 70.2*	29.90 $\pm$ 8.07
3 级	156.6 $\pm$ 78.1* Δ	31.73 $\pm$ 8.87* Δ
F 值	5.096	3.468
P 值	0.003	0.019

注: IL-1 β , 白细胞介素 1 β ; TNF- α , 肿瘤坏死因子- α ; 与 0 级比较, * $P<0.01$; 与 1 级比较, $\Delta P<0.05$

4 讨论

PSQI 量表是受试者对近 1 个月睡眠状态的主观评价, 其信度及效度较好, 可对失眠患者的睡眠质量进行综合评估, PSQI 得分越高, 睡眠质量越差^[11-12]。本研究结果表明, PSQI 量表评分与肝郁证素积分呈正相关 ($P<0.001$), 考虑肝郁程度越重, 失眠越严重。国内学者研究证实, 肝郁是抑郁的核心病机, 肝郁与临床抑郁具有广泛共识性^[13]。结合本研究结果, 考虑肝郁程度越重, 抑郁水平越高, 失眠越严重, 这与其他学者的研究结果一致^[14]。

细胞因子是睡眠的重要调节因子之一, 有学者已将 IL-1 β 和 TNF- α 列为正式睡眠调节性物质^[15]。有研究表明, 在睡眠调节中, IL-1 β 、TNF- α 可能有着共同的功能基因组, 可诱导着彼此的释放, 并都能使核因子 κ B 的生成增多^[16]。本研究对 IL-1 β 与 TNF- α 进行相关性分析, 证实了 IL-1 β 与 TNF- α 呈正相关 ($P<0.001$), 考虑围绝经期妇女 IL-1 β 、TNF- α 在睡眠上起着相互诱导协同作用, 两者对睡眠的调节有密切关系, 故非器质性失眠患者增高的 IL-1 β 可能进一步介导细胞因子 TNF- α 的增高, 从而起到调节睡眠的作用。

本研究结果显示, IL-1 β 、TNF- α 均与 FSH、

LH、E₂ 无相关性 ($P>0.05$), 考虑绝大多数围绝经期妇女的雌激素水平在性激素轴的负反馈调节作用下尚能使大部分免疫活性细胞获得生理剂量的雌激素刺激^[17], 从而使免疫活性细胞产生相对足量的免疫介质 IL-1 β , 而 IL-1 β 与 TNF- α 具有相互诱导协同作用, 故 IL-1 β 、TNF- α 与性激素无相关性。

本研究结果亦显示, 肝郁分级越高, 细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 水平越高, 且两者在肝郁不同分级间的差异有统计学意义 ($P<0.05$), 结合 IL-1 β 、TNF- α 与肝郁证素积分呈正相关 ($P<0.05$), 表明肝郁证素积分越大, 肝郁分级越高, IL-1 β 、TNF- α 水平越高。失眠的病因中肝郁占有重要的地位^[18], 短期的肝郁等不良负性情绪可引起心理应激, 使免疫系统激活, 单核细胞分泌 IL-1 β 、TNF- α 增加, 产生的低剂量 IL-1 β 、TNF- α 可促进睡眠, 从而改善肝郁所致的睡眠节律的紊乱; 长期的肝郁心理应激可使免疫调节因子 IL-1 β 、TNF- α 持续升高, 过高的 IL-1 β 、TNF- α 不仅会抑制睡眠, 而且会诱导中枢神经系统产生某些神经毒性分子, 导致记忆减退及认知功能障碍^[19-20], 故考虑细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 可能参与肝郁所致非器质性失眠的发病。IL-1 β 、TNF- α 是神经-内分泌-免疫网络中的重要枢纽因子, 考虑肝郁等不良的负性情绪可能通过神经-内分泌-免疫机制导致 IL-1 β 、TNF- α 水平异常升高, 故细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 水平可能作为围绝经期女性中医辨证的临床参考指标之一, 丰富了围绝经期肝郁患者的中医辨证, 为中医病证的规范和量化研究提供了新思路。

参考文献

- [1] 张绍芬. 绝经: 内分泌与临床 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 87.
- [2] 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.
- [3] 陈金锋, 高家荣, 季文博, 等. 酸枣仁-五味子药对镇静催眠作用及机制研究 [J]. 中药药理与临床, 2013, 29(4): 128-131.
- [4] 郭爱松, 刘春, 李百胜, 等. 穴位埋线对失眠大鼠下丘脑单胺类递质及 IL-1 β 、TNF- α 含量的影响 [J]. 上海针灸杂志, 2014, 33(7): 672-675.
- [5] 陈铭奇, 黄俊山. 围绝经期失眠患者证素的研究分析 [J]. 中医药学, 2012, 40(1): 51-53.
- [6] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学 [M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 364-365.
- [7] 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准 [M]. 3 版. 济南: 山东省科学技术出版社, 2001: 118-119.

- [[5]] AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. The international classification of sleep disorders, revised: Diagnostic & Coding Manual [M]. 2nd. Westchester, 2005: 102.
- [[6]] 路桃影, 李艳, 夏萍, 等. 匹兹堡睡眠质量指数的信度及效度分析 [J]. 重庆医学, 2014, 43 (3): 260-263.
- [[7]] 朱文锋. 证素辨证学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 11-90.
- [[8]] 杨甫德, 陈彦方. 中国失眠防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 24.
- [[9]] BACKHAUS J, JUNGHANS K, BROOCKS A, et al. Test-retest reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index in primary insomnia [J]. J Psychosom Res, 2002, 53(3): 737-740.
- [[10]] 金卫东. 肝郁与抑郁症关系探讨 [J]. 中医研究, 2009, 22(11): 1-3.
- [[11]] 王雅丽, 黄俊山, 曾雪爱, 等. 门诊失眠患者焦虑、抑郁情况及影响因素分析 [J]. 检验医学与临床, 2011, 8 (20): 2435-2437.
- [[12]] GAMALDO CE, SHAIKH AK, MCARTHUR JC. The sleep-immunity relationship [J]. Neurol Clin, 2012, 30 (4): 1313-1343.
- [[13]] 赵仓焕, 任莉, 宋媛. 不同穴位处方电针对失眠大鼠下丘脑 IL-1 β 、TNF- α 及 IL-6 的影响 [J]. 暨南大学学报 (医学版), 2008, 29(2): 177-180.
- [[14]] 张庆红, 曹军, 吕顺艳, 等. 小鼠杏仁内侧核中白细胞介素 1 β 的表达调控依赖于雌激素受体 α (英文) [J]. 神经解剖学杂志, 2004, 20(3): 257-261.
- [[15]] 张庆祥, 申艳红, 沈涛. 肝郁失眠致病因素流行病学调查研究 [J]. 山东中医药大学学报, 2010, 34(1): 30-31.
- [[16]] WRIGHT KP JR, DRAKE AL, FREY DJ, et al. Influence of sleep deprivation and circadian misalignment on cortisol, inflammatory markers, and cytokine balance [J]. Brain Behav Immun, 2015, 47: 24-34. doi: 10.1016/j.bbi.2015.01.004. Epub 2015 Jan 29.
- [[17]] KUBOTA T, FANG J, GUAN Z, et al. Vagotomy attenuates tumor necrosis factor- α -induced sleep and EEG delta-activity in rats [J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2001, 280(4): R1213-R1220.

Correlation Between Syndrome Element Liver Depression and Interleukin-1 β & Tumor Necrosis Factor- α in Perimenopausal Women with Nonorganic Insomnia

LI Hong¹, CHEN Ying¹, GUO Lihua², LYU Shaoguang¹, ZHENG Jiangqin¹, MENG Xiaorong¹, MA Kun¹
(1. Provincial Clinical Medical College, Fujian Medical University, Fujian Province, 350001; 2. Fujian University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To investigate the possible mechanism of effect of liver depression on perimenopausal women with nonorganic insomnia. **Methods** One hundred and two cases of perimenopausal women with nonorganic insomnia were collected, according to the “syndrome element differentiation”, the liver depression syndrome score and liver depression, graded the chosen perimenopausal women, Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scale was used to evaluate the severity of insomnia, the serum interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) follicle stimulating hormone (FSH), progesterone (LH), estradiol (E₂) level were tested. Correlation analysis of liver depression syndrome element score, liver depression grade, PSQI score, FSH, LH, E₂ and IL-1 β TNF- α were taken. **Results** There is no significant correlation between IL-1 β , TNF- α and FSH, LH, E₂ ($P > 0.05$); IL-1 β , TNF- α are positively correlated with liver depression syndrome score ($P < 0.05$); IL-1 β is positively correlated with TNF- α ($P < 0.001$); The score of PSQI is positively correlated with liver depression syndrome element score ($P < 0.001$). The higher the grade of liver depression, IL-1 β and TNF- α level are higher, and the difference of them in different grades of liver depression have statistical significance ($P = 0.003$, $P = 0.019$). Compared with grade 0 of liver depression, IL-1 β of grade 2 and grade 3, TNF- α of grade 3 increased significantly ($P < 0.01$); Compared with grade 1 of liver depression, both IL-1 β and TNF- α of grade 3 increased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion** Cytokine IL-1 β and TNF- α may be involved in the occurrence and the development of nonorganic insomnia of perimenopausal women caused by liver depression.

Keywords nonorganic insomnia; perimenopause; liver depression; interleukin-1 β ; tumor necrosis factor- α

(收稿日期: 2015-07-05; 修回日期: 2015-10-20)

编辑: 王利芬