

针灸疗效、机制与转化研究专栏

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2025.z20250306007

针刺对失眠大鼠星形胶质细胞相关标志物的影响

李雯静, 朱 洲, 吴雪芬

贵州中医药大学针灸推拿学院(贵州 贵阳 550025)

【摘要】 目的 观察针刺对失眠大鼠基底前脑星形胶质细胞相关标志物的影响,探索改善失眠的针刺治疗作用机制。**方法** 将60只SD大鼠随机分为空白组、模型组、假针刺组、针刺组、西药组。腹腔注射对氯苯丙氨酸(PCPA)复制失眠模型,每组给予对应干预措施。采用戊巴比妥钠翻正实验检测睡眠时间和睡眠潜伏期;酶联免疫吸附分析(ELISA)检测血浆中胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)、S100钙结合蛋白B(S100B)、脑源性神经营养因子(BDNF)、海马胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)含量;免疫组织化学染色法检测大鼠基底前脑GFAP、S100B蛋白阳性表达。**结果** ①PCPA造模后,大鼠呈现睡眠潜伏期延长,睡眠时间缩短($P<0.01$)的表现。针刺治疗后显著缩短了睡眠潜伏期,显著延长了睡眠时间($P<0.01$)。②与空白组比较,模型组与假针刺组血浆GFAP、S100B含量及基底前脑GFAP、S100B阳性表达均有上升($P<0.01$),血浆BDNF、海马GDNF含量下降明显($P<0.05$, $P<0.01$)。与模型组比较,针刺组及西药组的血浆GFAP、S100B含量和基底前脑GFAP、S100B阳性表达减少($P<0.05$, $P<0.01$),血浆BDNF和海马GDNF含量增加($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 针刺可改善睡眠状态,使睡眠潜伏期缩短,睡眠时间延长,可能是通过调节PCPA失眠大鼠基底前脑星形胶质细胞相关标志物蛋白表达实现的。

【关键词】 失眠;睡眠障碍;针刺;星形胶质细胞;作用机制;大鼠模型

Effect of acupuncture on astrocyte-associated markers in insomnia-induced rats

LI Wenjing, ZHU Zhou, WU Xuefen

College of Acupuncture and Massage, Guizhou University of Chinese Medicine, Guiyang, Guizhou 550025, China

Abstract: Objective To observe the effect of acupuncture on astrocyte-associated markers in the basal forebrain of insomnia-model rats and explore its therapeutic mechanism in improving insomnia. **Methods** Sixty Sprague-Dawley rats were randomly divided into five experimental groups: blank control (BC), model (M), sham acupuncture (SA), acupuncture (A), and Western medication (WM). Insomnia was induced via intraperitoneal injection of p-chlorophenylalanine (PCPA). Interventions were administered accordingly. Sleep duration and latency were assessed using a pentobarbital sodium-induced righting reflex test. Plasma levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP), S100 calcium-binding protein B (S100B), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and hippocampal glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). GFAP and S100B protein expression in the basal forebrain was examined using immunohistochemical analysis. **Results** ① Post-modeling, M group rats exhibited significantly prolonged sleep latency and shortened sleep duration compared with the BC group ($P<0.01$). Acupuncture treatment significantly reduced sleep latency and increased sleep duration ($P<0.01$). ② Plasma GFAP and S100B levels, as well as basal forebrain GFAP⁺, S100B⁺ expression, were significantly elevated in M and SA groups compared with BC ($P<0.01$), while plasma BDNF and hippocampal GDNF levels were decreased ($P<0.05$ or $P<0.01$). Conversely, A and WM groups showed reduced plasma GFAP, S100B and basal forebrain GFAP⁺, S100B⁺ expression ($P<0.05$ or $P<0.01$), and increased plasma BDNF, hippocampal GDNF levels compared with the M group ($P<0.05$ or $P<0.01$). **Conclusions** Acupuncture improves sleep by shortening latency and extending duration. This effect may be mediated through modulating the expression of astrocyte-associated markers (GFAP, S100B, BDNF, GDNF) in the basal forebrain of PCPA-induced insomnia rats.

Keywords: insomnia; sleep disorder; acupuncture; astrocytes; mechanism of action; rat model

[基金项目] 贵州省大学生创新创业训练计划项目(S20241066 21571);贵州省基础研究计划(自然科学)资助项目(黔科合基础-ZK[2023]一般423);贵州省中医药管理局中医药、民族医药科学技术课题研究资助项目(QZYY-2024-033)

[作者简介] 李雯静,女,本科生,主要从事针灸治疗效应及作用机制研究

[通信作者] 吴雪芬,讲师,硕士研究生导师;

E-mail: 1481983868@qq.com

失眠是指难以入睡或不能维持睡眠,会使患者社会功能受损,如出现工作表现不佳、社交孤立和疲劳等。在中国有45.4%的被调查者在过去1个月中曾经历过不同程度的失眠。^[1]然而,目前药物治疗只能用于失眠的短期治疗,且长期服用有一定的风险^[2-3]。失眠

的病理学是复杂的,至今仍未被完全阐明。其核心内容涉及多层次神经调控网络的失稳态,目前普遍被认可的理论指出,睡眠的调节机制实质上是大脑中的促觉醒区域与促眠区域之间的平衡作用,当这一平衡被打破,就可能引发失眠等睡眠障碍问题。近年来,失眠被视为一种以星形胶质细胞(astrocytes, AC)功能障碍为特征的神经损伤性疾病^[4]。AC是在中枢神经系统中分布最广、数量最多的神经胶质细胞,其与神经血管关系密切,通常被认为是神经退行性疾病及急性中枢神经系统损伤过程中所表现出的反应性表型。调节睡眠及认知功能可通过视交叉上核(suprachiasmatic nucleus, SCN)实现^[5],该核对睡眠昼夜节律以及睡眠内稳态过程进行调控^[6-7]。目前,针对AC相关标志物与针刺治疗失眠之间的相关性研究尚处于探索阶段。

针灸是一门传统的中医技术,通过刺激身体上的特定穴位可改善失眠症状,且已被证明有效^[8],是目前被广泛推荐的一种绿色疗法。循经取穴是基于经脉理论,依据病变部位所在的经络循行路径及经脉所属脏腑的病变变化进行选穴,并选取相应经脉上的特定腧穴进行针刺治疗,该疗法的安全有效性已得到证实^[9]。本课题组前期研究^[10-11]已证实,循经选穴针刺疗法治疗失眠症疗效显著。本研究旨在进一步探讨针刺治疗失眠的具体机制,重点研究失眠大鼠模型中AC相关标志物水平的变化情况,并基于前期工作中所取得的成果,深入探讨其与针刺治疗失眠的相关性。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 60只SPF级雌性SD大鼠,购自北京华阜生物科技有限公司,动物生产许可证号:SCXK(京)2019-0008,周龄为8~9周,体质量为220~300 g/只。动物使用许可证号:SYXK(黔)2021-0005。实验动物饲养于贵州中医药大学实验动物中心,温度为23~26℃,湿度为45%~65%。照明周期为12 h/12 h明暗交替,提供自由进食和饮水。本实验方案已通过贵州中医药大学实验动物伦理委员会审批(批准编号:20240320005)。

1.1.2 药物与试剂 阿拉伯胶(批号:9000-01-5),上海麦克林生化科技股份有限公司;对氯苯丙氨酸(PCPA)(批号:#HY-B1368/CS-4900)、戊巴比妥钠(批号:57-33-0),美国Sigma公司;抗胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)一抗(批号:GB11096)、抗S100钙结合蛋白B(S100B)一抗(批号:GB11359)、辣根过氧化物酶(HRP)标记山羊抗大鼠免疫球蛋白G(IgG)(批号:GB23302),武汉赛维尔生物科技有限公司;GFAP、S100B、脑源性神经营养因子(BDNF)、海马胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)试剂盒(批号:202306),江苏苏酶科生物科

技有限公司。

1.1.3 主要仪器 荧光定量PCR仪(型号:CFX Connect),美国Bio-Rad公司;华佗牌一次性无菌针灸针(型号:0.25 mm×25 mm),苏州医药用品厂;台式高速冷冻离心机(型号:D3024R),大龙兴创实验仪器(北京)股份公司。

1.2 分组与造模 适应性饲养7 d后,将60只大鼠随机分为5组,即空白组、模型组、假针刺组、针刺组、西药组,每组12只。

称量大鼠体质量,除空白组外,其余大鼠参考前期研究^[12]进行建模,腹腔注射PCPA混悬液(500 mg/kg, 1次/d,共2 d)。首次注射PCPA后36 h,通过戊巴比妥钠翻正实验评定模型^[13],即腹腔注射戊巴比妥钠溶液,记录睡眠潜伏期、睡眠时间。成模标准为大鼠的睡眠潜伏期显著延长,睡眠时间显著缩短,出现烦躁不安、活动不断、对外界刺激敏感等焦虑症状。

1.3 干预方法 造模完成后,于第2次注射PCPA的1 d后,进行干预操作,方法如下(期间常规饲养条件不变):根据《实验针灸学》^[14]确定腧穴定位(“百会”:顶骨正中;“神门”:前肢内侧腕部横纹尺骨边缘;“三阴交”:后肢内踝尖直上10 mm)。空白组:不进行实验处理。模型组:连续捆绑7 d不治疗,捆绑1次/d,30 min/次。针刺组:连续治疗7 d,捆绑后确定腧穴定位,剔除被毛,用络合碘消毒,针刺“百会”(30°斜刺进针2~3 mm,针尖朝向前额方向)、“神门”(双侧垂直进针1~2 mm)、“三阴交”(双侧沿胫骨内侧缘平行进针3~4 mm),得气后不做补泻手法留针30 min,针刺1次/d。假针刺组:连续治疗7 d,在“百会”、“神门”(双侧)、“三阴交”(双侧)进行非侵入性点刺(钝化针体),点刺1次/d,各穴位均点刺6次,间隔5 min/次。西药组:连续治疗7 d,同针刺组捆绑,每日1次经口给予艾司唑仑溶液(0.92 mg/kg)灌胃。

全部大鼠在治疗结束次日禁食12 h(自由饮水),注射20%乌拉坦(1 g/kg)麻醉后,采集腹主动脉血5 mL至抗凝管,离心10 min(2 000~3 000 r/min),分离出上层血浆,等分移入标本管(-80℃超低温冰箱待检)。摘取基底前脑组织放置在冰面上,经4%多聚甲醛溶液固定后转入冰箱冷藏待检。

1.4 检测指标与方法

1.4.1 一般情况 每周记录大鼠精神状态、活动情况、被毛光泽度、体质量、对外界刺激的敏感度等变化。

1.4.2 戊巴比妥钠翻正实验 在首次PCPA注射36 h(模型成功建立时)及全部治疗结束时,对全部动物进行戊巴比妥钠翻正实验。戊巴比妥钠使用0.9%氯化钠溶液为溶剂,配制成50 g/L工作液。按大鼠体质量35 mg/kg剂量腹腔注射。腹腔注射戊巴比妥钠后,当大

鼠丧失自主翻正能力时,说明其已进入睡眠状态,而当其恢复自主翻正能力时,则视为觉醒。睡眠潜伏期:丧失翻正能力时刻与戊巴比妥钠给药时刻的时间差值;睡眠时间:觉醒时刻与丧失翻正能力时刻的时间差值。通过对比模型大鼠与空白组大鼠的睡眠潜伏期、睡眠时间的差异,进行模型评价。差异显著视为模型复制成功。

1.4.3 GFAP、S100B、BDNF 及海马 GDNF 含量 采用酶联免疫吸附分析(ELISA)法检测大鼠血浆 GFAP、S100B、BDNF 及海马 GDNF 含量。根据试剂盒说明书进行 ELISA 技术操作,将待测样本导入预包被抗体(GFAP、S100B、BDNF 及 GDNF 抗体)的微孔板中,随后加入标准品及 HRP 标记检测抗体,温育后洗涤去除未结合物质。TMB(底物)在 HRP 催化下生成蓝色氧化物,在加入强酸终止液后转化呈黄色。目标分析物浓度与 450 nm 波长处吸光度值呈正相关。将酶标板放入酶标仪,选择 450 nm 波长,读取各孔吸光度值。

1.4.4 GFAP、S100B 阳性表达 采用免疫组织化学染色法检测大鼠基底前脑 GFAP、S100B 阳性表达情况。组织用磷酸盐缓冲液(PBS)漂洗后,进行脱水、石蜡包埋后制备切片,切片经脱蜡水化后,淬灭内源性过氧化物酶活性,血清封闭样本。样本分别滴加 GFAP 一抗(1:3 000)、S100B 一抗后放入冰箱(4℃),次日用 PBS 梯度清洗 3 次,滴加 HRP 标记二抗,在 22℃~25℃恒温环境下进行 50 min 免疫结合反应。经过漂洗后,滴加新鲜配制的二氨基联苯胺(DAB)显色液,在光学显微镜下观察显色进程。当目标区域出现棕黄色沉淀时,即刻用预冷蒸馏水冲洗终止酶促反应。苏木精衬染,冲洗,脱水封片。在光学显微镜下观察切片,GFAP、S100B 阳性表达部位呈现棕黄色,根据染色强度和阳性细胞数量对结果进行分析。采用 Aipathwell 软件进行图像分析,光密度均值代表阳性表达量,两者呈正相关。

1.5 统计学方法 使用 SPSS26.0 软件分析实验数据,符合正态分布的连续变量以 $\bar{x}\pm s$ 表示。若满足正态性和方差齐性检验的数据,则采用单因素方差分析(One-way ANOVA)检验各组间差异,并采用 LSD 法多重比较;若违反方差齐性假设,改用 Tamhane T2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠一般情况 取材当日,西药组发生 1 例非干预相关死亡。模型组、假针刺组相比于空白组大鼠,均呈现出显著焦虑样行为(过度运动、惊跳反射增强)及被毛状态恶化(被毛枯黄、蓬松无光泽)。相比于模型组,针刺组与西药组大鼠精神状态等各项症状均有改善。各组大鼠体质量在适应性喂养期间平稳增长,造

模后空白组较其他各组体质量显著增加。治疗结束后,与空白组比较,模型组体质量显著降低($P<0.01$);与模型组比较,针刺组与西药组体质量增加($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠体质量变化比较($n=12, \bar{x}\pm s, g$)

组别	入室前	适应性喂养 1 周后	造模后	治疗结束后
空白组	214.68±3.00	243.13±7.11	270.24±7.48	291.54±12.76
模型组	213.40±4.02	239.12±6.31	242.77±5.76**	246.45±6.39**
假针刺组	213.91±4.71	242.43±7.75	245.28±6.45**	253.81±7.56
针刺组	211.99±2.19	240.53±7.62	243.17±8.01**	268.78±18.25#
西药组	215.69±5.02	243.63±7.07	248.29±9.26**	260.02±11.22#

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 戊巴比妥钠翻正实验结果 经 PCPA 干预后的大鼠表现出显著睡眠障碍特征,包括睡眠潜伏期延长和睡眠时间缩短($P<0.01$),提示成功建立失眠模型。干预结束后,相较于模型组,假针刺组、针刺组及西药组大鼠均呈现睡眠潜伏期缩短,睡眠时间增加($P<0.01$)。针刺组和西药组的大鼠睡眠潜伏期和睡眠时间均优于假针刺组($P<0.01$)。针刺组与西药组在睡眠潜伏期及睡眠时间上差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠睡眠潜伏期和睡眠时间比较($n=12, \bar{x}\pm s$)

组别	造模后		治疗结束后	
	睡眠 潜伏期/s	睡眠 时间/min	睡眠 潜伏期/s	睡眠 时间/min
空白组	176.42±10.87	230.75±6.28	177.83±7.98	244.33±6.17
模型组	356.58±9.73**	78.17±5.83**	310.67±6.87**	91.50±5.11**
假针刺组	353.83±9.38**	78.17±8.18**	300.17±9.60**##	97.83±5.80**##
针刺组	354.58±8.60**	75.17±5.46**	225.75±7.17##△△	180.25±4.25##△△
西药组	354.50±6.67**	75.17±6.82**	227.92±8.37##△△	184.17±4.95##△△

注:与空白组比较,** $P<0.01$;与模型组比较,## $P<0.01$;与假针刺组比较,△ $P<0.01$ 。

2.3 对大鼠血浆 GFAP、S100B、BDNF 及海马 GDNF 含量的影响 与空白组比较,模型组血浆 GFAP、S100B 含量增加($P<0.01$),血浆 BDNF 和海马 GDNF 含量下降($P<0.01$),假针刺组血浆 GFAP、S100B 含量增加($P<0.01$),血浆 BDNF 含量下降($P<0.01$),海马 GDNF 含量下降($P<0.05$)。针刺组、西药组相较于模型组,血浆 GFAP、S100B 含量降低($P<0.01$),血浆 BDNF 含量升高($P<0.01$),海马 GDNF 含量升高($P<0.05$)。针刺组相较于假针刺组,血浆 GFAP、S100B 含量下降($P<0.01$),血浆 BDNF 及海马 GDNF 含量无明显变化($P>0.05$);西药组血浆 GFAP、S100B 含量下降($P<0.01$),血浆 BDNF 含量上升($P<0.05$),海马 GDNF 含量无明显变化($P>0.05$)。针刺组与西药组各指标差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表3 各组大鼠血浆 GFAP、S100B、BDNF 及海马 GDNF 含量比较 (n=12, $\bar{x}\pm s$, ng/L)

组别	GFAP	S100B	BDNF	GDNF
空白组	926.230±101.700	128.597±22.959	847.572±49.270	921.302±229.924
模型组	1 211.134±149.069**	244.729±24.336**	655.137±81.688**	733.428±109.734**
假针刺组	1 296.040±80.851**	225.406±34.829**	684.701±62.376**	767.431±152.567*
针刺组	1 037.703±173.823 ^{#△△}	169.379±29.816 ^{##△△}	726.898±51.911 ^{##}	874.633±125.944 [#]
西药组	1 055.840±117.401 ^{##△△}	166.781±21.586 ^{##△△}	751.629±72.128 ^{##△}	872.842±136.222 [#]

注:GFAP 为胶质原纤维酸性蛋白,S100B 为 S100 钙结合蛋白 B,BDNF 为脑源性神经营养因子,GDNF 为海马胶质细胞源性神经营养因子。与空白组比较,*P<0.05,**P<0.01;与模型组比较,[#]P<0.05,^{##}P<0.01;与假针刺组比较,△P<0.05,△△P<0.01。

2.4 对大鼠基底前脑 GFAP、S100B 蛋白表达的影响

模型组、假针刺组相较于空白组,基底前脑 GFAP、S100B 蛋白表达平均光密度值增加(P<0.01)。相较于模型组,假针刺组基底前脑 GFAP、S100B 蛋白表达平均光密度值无显著变化(P>0.05)。与模型组相比,针刺组及西药组基底前脑中 GFAP 蛋白表达显著降低(P<0.01),S100B 蛋白表达显著降低(P<0.05),两组间 GFAP、S100B 蛋白表达平均光密度值比较均无明显统计学差异(P>0.05)。针刺组与西药组的蛋白表达平均光密度值的差异无统计学意义(P>0.05)。见表 4。各组大鼠基底前脑 GFAP、S100B 免疫组织化学染色见图 5。

3 讨论

失眠,中医称之为“不寐”,本病病位在心、脑。中医认为,治疗失眠重在调神,而调神的关键在于通督寤寐,既关乎于心,又紧系五脏,唯神魂归于脏腑使其精气充盈,则神化有源,人才能安然入眠;若五脏精气亏虚,神失所养,或又因邪气困脏,致心神不宁,则不寐之症便会滋生。因此本研究选取本经(心经)之原穴“神门”以及督脉之“百会”以通督调神。且本病与肝、脾、

表4 各组大鼠基底前脑 GFAP、S100B 阳性表达 (平均光密度值)比较 (n=12, $\bar{x}\pm s$)

组别	GFAP	S100B
空白组	0.430±0.015	0.498±0.022
模型组	0.461±0.011**	0.536±0.038**
假针刺组	0.449±0.022*	0.525±0.018*
针刺组	0.441±0.016 ^{##}	0.514±0.019 [#]
西药组	0.440±0.021 ^{##}	0.513±0.031 [#]

注:GFAP 为胶质原纤维酸性蛋白,S100B 为 S100 钙结合蛋白 B。与空白组比较,*P<0.05,**P<0.01;与模型组比较,[#]P<0.05,^{##}P<0.01。

肾三脏密切相关,因此选取肝、脾、肾三条经脉之交会穴“三阴交”,因肝为将军之官,调节情志;肾为先天之本,生命之源;脾为后天之本,气血之源,所以调节肝脾肾三脏,以“三阴交”调节气血阴阳,起到益气养血安神之功。

睡眠是一个涉及大脑多个区域的复杂过程。基底前脑位于大脑半球前段内侧和腹侧,作为脑内关键结构起信息传递作用,参与睡眠、学习、记忆等活动的调节^[15-16]。海马是调控神经精神活动的关键脑区,睡眠剥夺会导致海马活性降低,抑制海马神经元细胞,使其再生能力下降,对其学习、记忆功能产生负面影响^[17]。

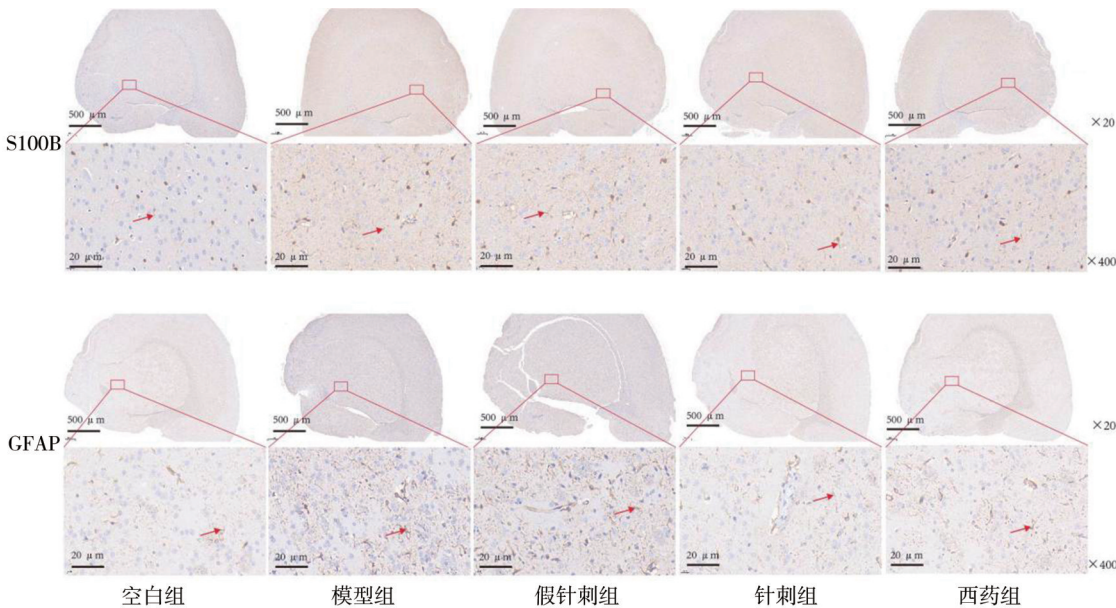


图5 基底前脑 GFAP、S100B 阳性表达(免疫组织化学染色)

AC 是一种大型中枢神经胶质细胞,是中枢神经系统中活跃的参与者。研究^[18-19]表明,AC 在昼夜节律的调控机制中起重要作用,主要通过 SCN 参与调节。失眠症是指在失眠状态下,因神经细胞持续兴奋而产生兴奋毒性作用,致使中枢神经细胞受损而引发的一种神经损伤疾病。急性中枢神经系统损伤、缺血及神经退行性疾病是 AC 的反应表型,其相关标志的蛋白表达水平可反映神经元的损伤状态。因此,本研究旨在探讨针刺治疗失眠与基底前脑及海马 AC 相关标志物表达之间的相关性。

S100B 表达水平是反映 AC 损伤严重程度的神经生化指标,GFAP、BDNF、GDNF 被认为是重要的 AC 生物标志物。S100B 由旁分泌或自分泌产生经 AC 生成^[20],主要存在于 AC 中,是中枢神经中最丰富的 S100 蛋白家族成员,是脑损伤和血脑屏障破坏的标志物,其过度表达会使中枢神经系统损伤情况加重^[21]。GFAP 是 AC 活化的标志物,在 AC 与神经元之间起着重要的调节作用,其含量的增加代表着 AC 活化程度的提高,是神经元处于应激损伤状态下的一种表现。BDNF 是参与中枢神经系统成熟的关键生长因子,其表达水平下降与失眠患者主观和客观睡眠质量差直接相关^[4]。GDNF 具有保护成人大脑神经的潜在功能,在认知能力上发挥重要作用^[22]。

研究^[23]显示,血清 GFAP 水平升高与被广泛用于测量认知功能障碍的简易性精神状态检查评分(MMSE)有关。血液 GFAP 浓度升高不仅在阿尔茨海默病中被观察到,在各种其他各类神经退行性和非神经退行性神经疾病中,也出现血液 GFAP 浓度升高^[24]。重要的是,已有研究^[25]发现 Ramelteon(一种褪黑激素受体激动剂,已被批准用于治疗失眠)降低了 GFAP 的表达。本研究结果表明,经针刺治疗后,失眠大鼠血清 GFAP 含量减少,基底前脑 GFAP 蛋白阳性表达减少,对神经损伤性疾病来说,具备较好的良性调节作用。

研究^[20]发现,AC 通过释放 S100B 参与调节睡眠。在阿尔茨海默病、失眠、脑卒中等中枢神经系统疾病中,神经元受损导致 AC 释放 tS100B 至血液中,使血清中 S100B 水平升高^[26]。Park 等^[27]证实在对认知障碍的判断中 S100B 水平具有独立预测作用。而认知障碍是失眠症的伴随症状之一。在一项临床研究^[28]中,调查了 22 例体外循环心脏手术后 12 h 血清 S100B>0.3 $\mu\text{g/L}$ 的患者(研究组)和 23 例血清 S100B<0.3 $\mu\text{g/L}$ 的患者(对照组)(心脏手术影响患者的睡眠特征),通过客观睡眠测试对他们进行评估,发现 S100B 值升高的患者在心脏手术后比 S100B 值正常的患者更容易出现睡眠障碍。因此,靶向 S100B 可能有利于失眠症等神经系统相关疾病的治疗。本研究结果表明,经针刺治疗后,

失眠大鼠血清 S100B 含量减少,基底前脑 S100B 蛋白阳性表达减少,对调节睡眠具有积极作用。

BDNF 水平被认为是潜在的用于失眠诊断的工具^[29]。失眠症状越严重,血清中 BDNF 含量越低,且在睡眠时间较短的失眠症患者中,外周 BDNF 的减少可能会介导神经心理表现的受损(包括短暂的视觉空间记忆、空间广度、情绪管理、流畅性和持续表现)^[30-31]。GDNF 在成人大脑中具有潜在的神经保护作用,研究^[32]表明血清 GDNF 浓度降低与失眠患者目标识别记忆(ORcM)不良有关,海马 AC 中 GDNF 的表达可改善认知受损大鼠的空间认知能力。本研究结果表明,针刺治疗可提升失眠大鼠血浆 BDNF 及海马 GDNF 含量,并上调海马组织 GDNF mRNA 表达,保护神经元功能。

综上所述,本研究结果表明,针刺可降低失眠大鼠血浆 S100B、GFAP 含量及基底前脑 S100B、GFAP 蛋白阳性表达,提高血浆 BDNF 和海马 GDNF 含量,同时延长大鼠睡眠时间,缩短睡眠潜伏期。这些标志物的表达变化,为研究 AC 在失眠等睡眠障碍中的功能作用,及深入研究失眠的发病机制与治疗方向提供了重要参考指标。本研究结果显示,针刺干预通过改善 AC 调节通道,优化脑网络的信息传递功能,进而减少神经损伤,最终改善睡眠质量,对失眠大鼠模型的 AC 相关标志物有显著的良性调节作用。

参考文献:

- [1] 陈贵海,邓丽影,杜懿杰,等.特定人群失眠诊断与治疗专家共识[J].中国临床药理学与治疗学,2024,29(8):841-852.
- [2] 叶玉剑,钟娜,赵敏.镇静催眠药物滥用及干预方式的研究进展[J].上海交通大学学报(医学版),2021,41(1):99-102.
- [3] BREWSTER G S, RIEGEL B, GEHRMAN P R. Insomnia in the older adult[J]. Sleep Med Clin, 2022, 17(2): 233-239.
- [4] ZHANG P, LI Y X, ZHANG Z Z, et al. Astroglial mechanisms underlying chronic insomnia disorder: A clinical study[J]. Nat Sci Sleep, 2020, 12: 693-704.
- [5] XIE L, XIONG Y, MA D, et al. Cholecystokinin neurons in mouse suprachiasmatic nucleus regulate the robustness of circadian clock[J]. Neuron, 2023, 111(14): 2201-2217.
- [6] LINDBERG D, ANDRES-BECK L, JIA Y F, et al. Purinergic signaling in neuron-astrocyte interactions, circadian rhythms, and alcohol use disorder[J]. Front Physiol, 2018, 9: 9.
- [7] 卢维杰,吴国泰,刘凯,等.生理性睡眠觉醒的潜在调节机制[J].中国药理学通报,2024,40(3):421-426.
- [8] 秋添,韩佳炜,张润琛,等.针灸星状神经节治疗失眠的机制研究[J].天津中医药,2024,41(1):111-116.
- [9] TU J F, SHI G X, YAN S Y, et al. Acupuncture vs sham acupuncture for chronic sciatica from herniated disk: A randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2024, 184(12): 1417-1424.
- [10] 吴雪芬,郑雪娜,王艳,等.循经选穴针刺治疗原发性失眠:多中心随机对照研究[J].中国针灸,2020,40(5):465-471.
- [11] 吴雪芬,岳增辉,郑雪娜,等.按经选穴针刺对失眠大鼠下丘脑-

- 垂体-肾上腺皮质轴相关激素的影响[J].中国中医药信息杂志, 2017, 24(11): 53-57.
- [12] 郑雪娜, 吴雪芬, 郭鑫, 等. 不同经穴组合针刺对失眠大鼠松果体褪黑素含量的影响[J]. 针刺研究, 2018, 43(6): 360-364.
- [13] 叶小娜, 郑雅峰, 孙超, 等. 隔药灸脐法对失眠大鼠的治疗作用及机制[J]. 世界中医药, 2025, 20(2): 252-258.
- [14] 郭义. 实验针灸学[M]. 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 409-418.
- [15] PENG W, WU Z, SONG K, et al. Regulation of sleep homeostasis mediator adenosine by basal forebrain glutamatergic neurons [J]. Science, 2020, 369(6508): eabb0556.
- [16] KOSTIN A, ALAM M A, SAEVSKIY A, et al. Chronic astrocytic TNF α production in the preoptic-basal forebrain causes aging-like sleep-wake disturbances in young mice [J]. Cells, 2024, 13(11): 894.
- [17] 李悦, 王慧, 姚欣雨, 等. 酸枣仁汤对 PCPA 失眠大鼠学习记忆功能及海马突触可塑性相关蛋白表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 12-20.
- [18] BRANCACCIO M, EDWARDS M D, PATTON A P, et al. Cell-autonomous clock of astrocytes drives circadian behavior in mammals [J]. Science, 2019, 363(6423): 187-192.
- [19] CARVALHAS-ALMEIDA C, SERRA J, MOITA J, et al. Understanding neuron-glia crosstalk and biological clocks in insomnia [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 147: 105100.
- [20] PEREZ-CATALAN N A, DOE C Q, ACKERMAN S D. The role of astrocyte-mediated plasticity in neural circuit development and function[J]. Neural Dev, 2021, 16(1): 1.
- [21] 岳宇娇, 徐平. 睡眠剥夺相关血液生物学指标研究进展[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2020, 46(6): 376-379.
- [22] DE SOUSA FERNANDES M S, ORDÔNIO T F, SANTOS G C J, et al. Effects of physical exercise on neuroplasticity and brain function: a systematic review in human and animal studies[J]. Neural Plast, 2020, 2020: 8856621.
- [23] PRINS S, DE KAM M L, TEUNISSEN C E, et al. Inflammatory plasma biomarkers in subjects with preclinical Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Res Ther, 2022, 14(1): 106.
- [24] HELLER C, FOIANI M S, MOORE K, et al. Plasma glial fibrillary acidic protein is raised in progranulin-associated frontotemporal dementia[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(3): 263-270.
- [25] SHAHA D P. Insomnia management: A review and update[J]. J Fam Pract, 2023, 72(6 Suppl): S31-S36.
- [26] KROKSMARK H, VINBERG M. Does S100B have a potential role in affective disorders? A literature review [J]. Nord J Psychiatry, 2018, 72(7): 462-470.
- [27] PARK B S, LEE H W, LEE Y J, et al. Serum S100B represents a biomarker for cognitive impairment in patients with end-stage renal disease[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2020, 195: 105902.
- [28] ISKESEN I, KURDAL A T, YILMAZ H, et al. Sleep disturbances after cardiac surgery with or without elevated S100B levels [J]. Acta Cardiol, 2009, 64(6): 741-746.
- [29] DIKEOS D, WICHNIAK A, KTONAS P Y, et al. The potential of biomarkers for diagnosing insomnia: Consensus statement of the WFSBP Task Force on Sleep Disorders [J]. World J Biol Psychiatry, 2023, 24(8): 614-642.
- [30] FAN T T, CHEN W H, SHI L, et al. Objective sleep duration is associated with cognitive deficits in primary insomnia: BDNF may play a role [J]. Sleep, 2019, 42(1): zsy192.
- [31] DITMER M, GABRYELSKA A, TURKIEWICZ S, et al. Investigating the role of BDNF in insomnia: current insights [J]. Nat Sci Sleep, 2023, 15: 1045-1060.
- [32] PERTUSA M, GARCÍA-MATAS S, MAMMERI H, et al. Expression of GDNF transgene in astrocytes improves cognitive deficits in aged rats [J]. Neurobiol Aging, 2008, 29(9): 1366-1379.

编辑:季春来

收稿日期:2025-03-06

