

肾不藏志型不寐模型大鼠相关组织 IL-10、IL-1 β 的表达差异研究

陈旭, 张星平*, 梁瑞宁, 王凯凯, 梁政亭, 闫德祺, 王慧

(新疆医科大学第四临床医学院, 新疆 乌鲁木齐 830099)

摘要: **目的** 探讨肾不藏志型不寐模型大鼠与正常组大鼠相关组织(肾、心、脑、肝、脾、肺、大肠、膀胱)中 IL-10、IL-1 β 的表达水平差异。**方法** 将 16 只 SPF 级雄性 SD 大鼠随机分为模型组与正常组, 模型组大鼠使用 D-半乳糖联合 PCPA 以构建肾不藏志型不寐模型大鼠, 正常组大鼠同期正常饲养, 于第 46 天处死大鼠后取材, 免疫组化法检测两组大鼠相关脏器组织中 IL-10、IL-1 β 的表达水平差异。**结果** (1)与正常组大鼠比较, 模型组大鼠觉醒时间增加($P<0.05$), NREM(1,2)期、REM 期缩短($P<0.05$), NREM(3,4)期无明显差异($P>0.05$), 表明肾不藏志不寐模型大鼠构建成功;(2)与正常组比较, 模型组大鼠睡眠潜伏期延长、睡眠时间缩短($P<0.05$);(3)模型组大鼠肾、脑、肺、大肠组织中 IL-10 的表达水平较正常组降低($P<0.05$), IL-1 β 的表达水平较正常组升高($P<0.05$), 且均以脑组织变化最为显著($P<0.0001$), 而两组大鼠肝、心、脾、膀胱组织中 IL-10、IL-1 β 的表达水平均未见明显差异($P>0.05$)。**结论** 肾不藏志型不寐模型大鼠肾、脑、肺、大肠组织中 IL-10 表达水平较正常组大鼠降低, 而 IL-1 β 的表达水平较正常组大鼠升高;肾不藏志型不寐模型大鼠肾、脑、肺、大肠组织中 IL-10 与 IL-1 β 表达水平的差异特点可能是肾不藏志型不寐炎症因子的特征性变化之一。

关键词: 肾不藏志; 失眠; IL-10; IL-1 β ; 不寐模型大鼠

中图分类号: R256.23

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2023)04-0081-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.04.016

Research on Expression of IL-10 and IL-1 β in Related Organs of Insomnia Rat Model with Kidney not Storing Will

CHEN Xu, ZHANG Xingping, LIANG Ruining, WANG Kaikai, LIANG Zhengting, YAN Deqi, WANG Hui
(The Fourth Clinical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830099, China)

ABSTRACT: Objective To investigate the levels of IL-10 and IL-1 β in related organs (kidney, heart, brain, liver, spleen, lung, large intestine, bladder) of the insomnia rat model with kidney not storing will. **Methods** A total of 16 male SD rats of SPF grade were randomly divided into model group and normal group, the rats of model group underwent subcutaneous injection in the neck back using D-galactose combined with PCPA to construct a insomnia model rat of kidney not storing will, the normal rats were normally raised during the same period, the rats were sacrificed on the 46th day, then were harvested, and the relevant visceral tissues of the rats in the two groups were detected for the differences in the expression level of IL-10 and IL-1 β by immunohistochemistry (IHC). **Results** (1) Compared with the normal rats, the model rats showed increased wakefulness time ($P<0.05$), NREM (1, 2) phase and REM phase shortened ($P<0.05$), but there was no significant difference in NREM (3, 4) phase ($P>0.05$), indicating that the kidney not storing will insomnia model rats were constructed successfully; (2) Compared with the normal group, the rats in the model group showed longer sleep latency and shorter sleep time ($P<0.05$); (3) The expression levels of IL-10 in the kidney, brain, lung, and large intestine tissues of the model rats were decreased compared with those in the normal group ($P<0.05$), and the expression levels of IL-1 β were increased ($P<0.05$), and the most significant changes were in brain tissue ($P<0.0001$), there were no significant differences

基金项目: 国家自然科学基金项目(82160873, 81960837, 81560762, 81260526);新疆维吾尔自治区“十三五”重点学科(新教函[2022] 112 号);全国第六、七批名老中医药专家学术经验传承项目(国中医办人教函 [2017]29 号、[2022]76 号)

作者简介: 陈旭(1995-),男,在读博士研究生,E-mail: szycxu@163.com

* **通信作者:** 张星平(1961-),男,教授、主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医神志病诊断及治疗,E-mail: xjzyzxp@163.com

in the expression levels of IL-10 and IL-1 β in liver, heart, spleen, and bladder tissues between two groups ($P>0.05$).

Conclusion The expression levels of IL-10 in the kidney, brain, lung, and large intestine tissues of the insomnia rat model with kidney not storing will were decreased compared with those of normal rats, whereas the expression levels of IL-1 β were increased compared with those of normal rats; the differential expression level of IL-10 and IL-1 β in kidney, brain, lung, and large intestine tissues of the insomnia rat model with kidney not storing will may be one of the characteristic changes of the inflammatory cytokines in kidney not storing will insomnia..

KEY WORDS: kidney not storing will; insomnia; IL-10; IL-1 β ; insomnia model rat

失眠(insomnia)属中医“不寐病”范畴,指患者对自身睡眠总时长或睡眠质量不满足并影响次日日间社会活动功能的一种主观体验^[1]。一项10万人的大样本流行病学调查显示,中国人群失眠患病率约为15%^[2],中老年占比约35.9%^[3]。长期慢性失眠不仅会影响患者日常生活质量,更会增加患者罹患心脑血管疾病及精神心理疾病的风险,因此开展失眠的研究很有意义^[4]。中医药治疗失眠具有丰富的经验,据文献报道^[5]其总有效率均在80%以上,表明中医药治疗失眠具有良好疗效。然而由于各医家临证角度不同、辨证分型方法各异,导致后人依据前人临床辨证论治经验很难得到良好临床疗效的问题长期存在,故很有必要探寻既符合中医基本理论又方便客观的不寐病辨证分型方法。

张星平教授在《内经》“五神脏”理论及历代名家论著的启发下,结合临床经验及不寐患者临床症状表现特征,提出中医不寐五神分型诊断法^[6]。前期研究发现基于此法确立的五种不寐分型在多导睡眠图分期特征方面存在差异^[7],其中以夜寐早醒为主要临床表现特征的肾不藏志型不寐患者多导睡眠图结构参数呈现出非快速眼动睡眠期(non-rapid eye movement, NREM)中N1、N2期较常人延长、快速眼动睡眠期(rapid eye movement, REM)较常人缩短的特征性变化^[7]。同时还发现中医不寐五神分型与四诊辨证分型在五脏定位上具有一致性^[8],这均表明了中医不寐五神分型诊断法的科学性及其客观性。

失眠与机体氧化应激及炎症反应存在密切联系,研究^[9-10]表明失眠患者机体炎症因子水平较正常对照组升高。IL-10作为一种多细胞源、多功能细胞因子,参与机体炎症及免疫抑制过程,在炎症反应中发挥抗炎作用^[11];IL-1 β 作为关键促炎细胞因子,参与多种炎症反应及细胞活动,研究发现^[12]失眠模型小鼠血清及脑组织IL-1 β 水平较正常组明显升高。以上研究证明IL-10、IL-1 β 与失眠密切相关。本研究采用D-半乳糖(D-gal)联合对氯苯丙氨酸(p-chlorophenylala-

nine, PCPA)构建肾不藏志不寐模型大鼠^[13],以期探寻IL-10、IL-1 β 在肾不藏志型不寐模型大鼠相关组织中的表达差异。

1 材料与方法

1.1 动物与分组 16只SPF级雄性SD大鼠,8周龄,体质量(200 \pm 20)g,购自新疆医科大学实验动物中心,动物合格证号:SYXK(新)2018-0003。将16只大鼠随机分为模型组与对照组,每组8只,适应性饲养3d,自由进食、饮水。SPF级饲养环境:温度20~26 $^{\circ}$ C,相对湿度40%~70%,空气洁净度7级,昼夜明暗交替12h/12h,最小换气次数 \geq 15次/h。本项动物实验经新疆医科大学实验动物伦理委员会审批后进行,审批编号:IACUC20190116-01。

1.2 主要试剂及仪器 试剂:Anti-IL-10 Antibody (DF6894, Affinity Biosciences)、Anti-IL-1 β Antibody (AI08133511, Bioss)、中性树胶(G8590, Solarbio)、免疫组织化学染色兔二步法试剂盒(2241D0401, 中杉金桥)、DAB试剂盒(218191011, 中杉金桥)、EDTA抗原修复液(C1034, Solarbio)、无水乙醇(20210901, 天津致远)、二甲苯(20200920, 天津致远)、多聚甲醛(50116, 天津光复)。

仪器及软件:真空干燥箱(DZF-6090, 上海一恒)、电热恒温水浴锅(DZKW-S-4, 北京永光明)、轮转式石蜡切片机(RM2235, Leica)、正置荧光生物显微镜(Eclipse Ni-U, Nikon)、NIS-Elements D图像采集软件(V5.01, Nikon)、Image J图像分析软件(V1.53, National Institutes of Health)。

1.3 制备肾不藏志型不寐大鼠模型及脑肌电检测、戊巴比妥钠翻正实验 参考课题组前期研究^[13]制备肾不藏志不寐模型大鼠:模型组大鼠先予D-gal 120 mg \cdot kg $^{-1}$ \cdot d $^{-1}$ 行颈背部皮下注射,连续42d,后予PCPA 300 mg \cdot kg $^{-1}$ \cdot d $^{-1}$ 腹腔注射,连续3d,共45d;模型组大鼠脑肌电图特征呈现出与肾不藏志型不寐患者NREM期中N1、N2期较常人延长、REM期缩短的

多导睡眠图结构参数变化特征^[7]一致,且戊巴比妥钠翻正实验显示睡眠潜伏期延长、总睡眠时间缩短时,则表明肾不藏志型不寐大鼠模型制备成功。正常组大鼠同期同等饲养环境下给予等体积 0.9% NaCl 溶液行相应部位注射。

1.4 取材与组织包埋切片 模型组与正常组均使用 7%水合氯醛溶液,以 0.5 mL/100 g 的剂量行腹腔注射麻醉,迅速取肝、心、脾、肺、肾、膀胱、大肠、脑组织,并先后行 4%多聚甲醛冲洗固定、石蜡包埋及切片(厚度 4 μ m)。

1.5 免疫组织化学染色与观察 石蜡切片经真空干燥箱 65 $^{\circ}$ C、120 min 烤片后依次行二甲苯脱蜡、酒精复水、恒温水浴锅抗原修复、滴加内源性过氧化物酶阻断剂、滴加一抗(IL-10、IL-1 β)孵育过夜、滴加酶标山羊抗兔 IgG 聚合物、滴加 DAB 显色、苏木素复染、

盐酸分化、氨水返蓝、酒精脱水、二甲苯透明、中性树脂封片。在显微镜下观察脏器组织切片,2 组各个组织均随机观察 5 张切片,每张切片随机取 3 个视野,应用 Image J 图像分析软件 V1.53 计算平均灰度值(IntDen/Area)。

1.6 统计学方法 使用 SPSS 26.0 软件行统计学分析,计量资料平均灰度值行两独立样本 *t* 检验,结果以平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组大鼠睡眠检测各期差异 脑电图分析结果表明,与正常组大鼠比较,模型组大鼠觉醒时间增加($P < 0.05$),NREM(1,2)期、REM 期缩短($P < 0.05$),NREM(3,4)期无明显差异($P > 0.05$)。以上结果表明肾不藏志不寐大鼠模型构建成功。见图 1 和图 2。

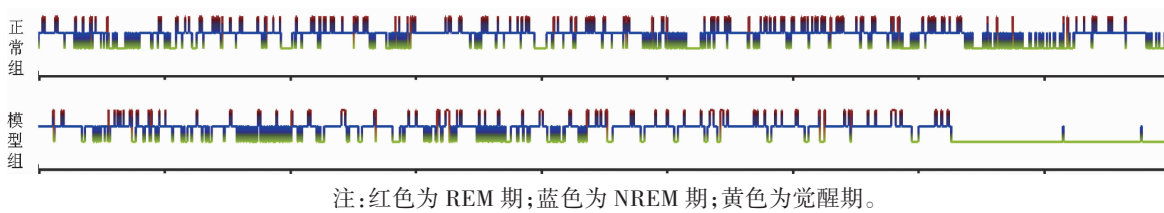
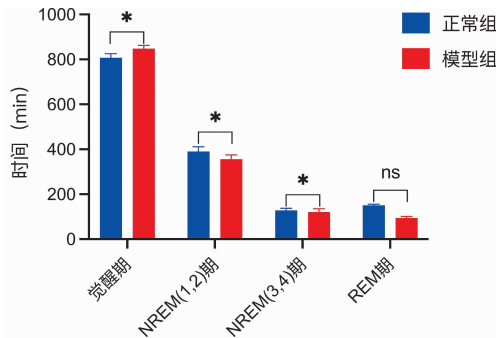


图 1 2 组大鼠各期睡眠时间比较

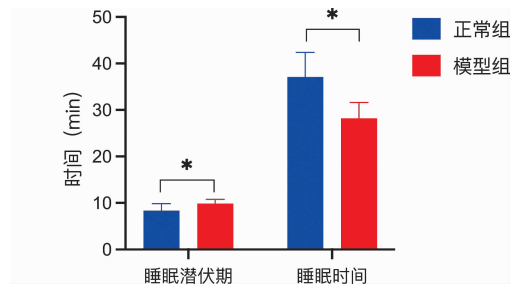


注:正常组与模型组比较,* $P < 0.05$;ns 表示 $P > 0.05$ 。

图 2 2 组大鼠白天睡眠各期比较

2.2 2 组大鼠戊巴比妥钠翻正实验结果 与正常组比较,模型组大鼠睡眠潜伏期延长、睡眠时间缩短($P < 0.05$)。见图 3。

2.3 2 组大鼠脏器组织中 IL-10 的表达差异 成功构建肾不藏志型不寐模型大鼠后使用免疫组织化学法测定(阴性细胞染色为蓝色,阳性细胞染色为棕褐色),与正常组比较,模型组肾、脑、肺、大肠 IL-10 表达水平降低($P < 0.05$),其中脑组织变化最为显著($P <$

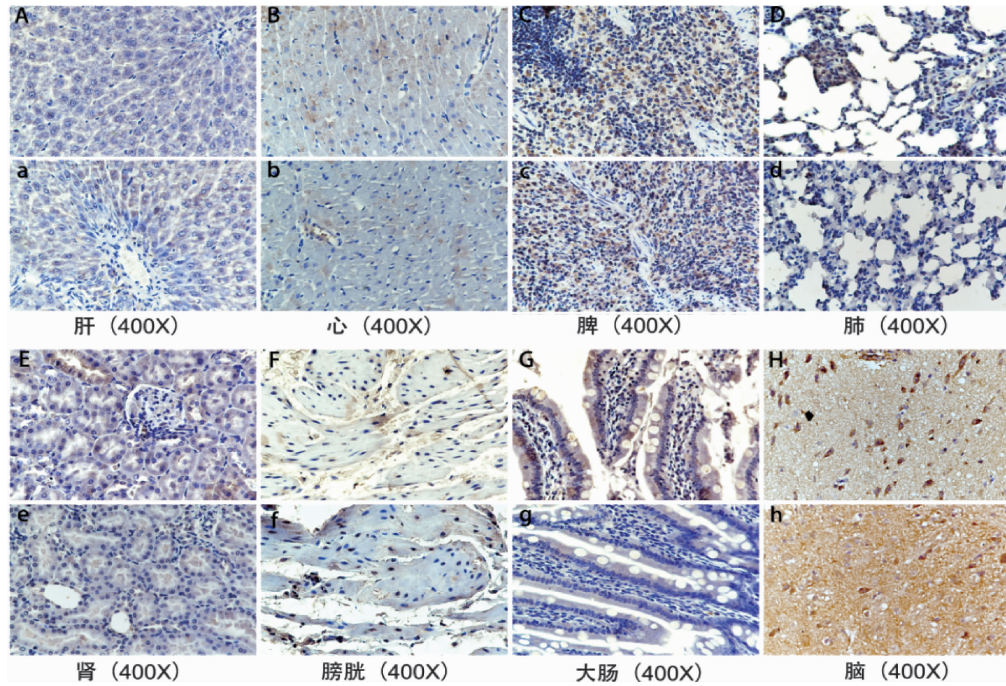


注:正常组与模型组比较,* $P < 0.05$ 。

图 3 2 组大鼠戊巴比妥钠翻正实验结果比较

0.0001),肝、心、脾、膀胱 IL-10 表达水平 2 组未见明显差异($P > 0.05$)。见图 4 和表 1。

2.4 2 组大鼠脏器组织中 IL-1 β 的表达差异 成功构建肾不藏志型不寐模型大鼠后使用免疫组织化学法测定(阴性细胞染色为蓝色,阳性细胞染色为棕褐色),模型组大鼠肾、脑、肺、大肠组织中 IL-1 β 表达水平较正常组显著升高($P < 0.05$),其中以脑组织变化最为显著($P < 0.0001$),2 组大鼠肝、心、脾、膀胱组织中 IL-1 β 表达水平未见明显差异($P > 0.05$)。见图 5 和表 2。

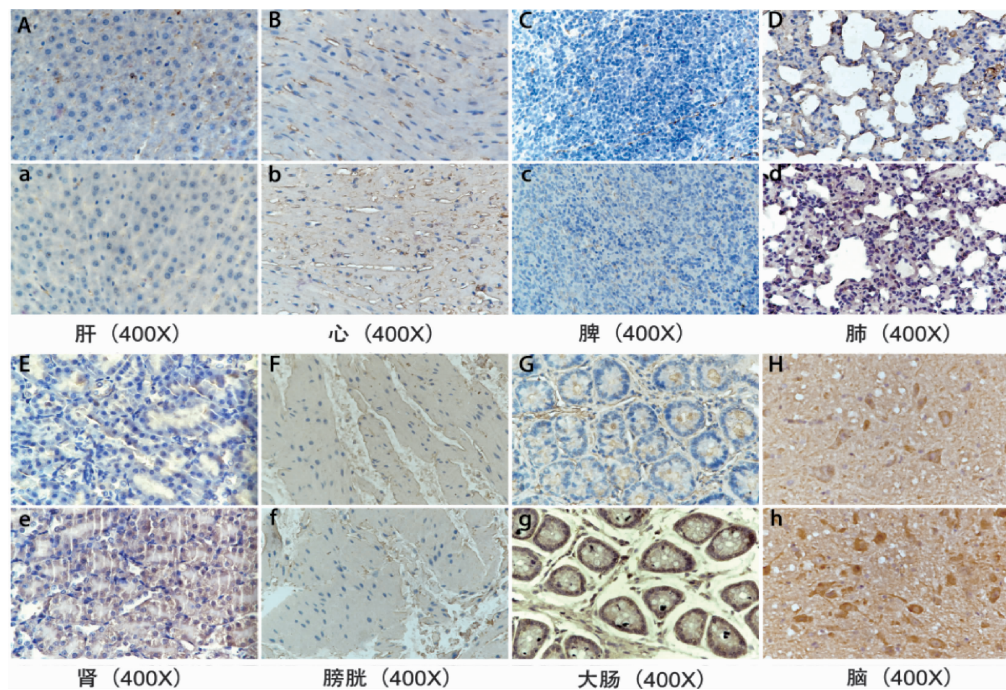


注:阴性细胞染色为蓝色,阳性细胞染色为棕褐色;A、B、C、D、E、F、G、H 为对照组结果;a、b、c、d、e、f、g、h 为模型组结果。

图 4 2 组大鼠相关脏器组织中 IL-10 的表达情况(免疫组织化学染色)

表 1 2 组大鼠相关脏器组织中 IL-10 的表达水平差异($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	肝	心	脾	肺	肾	膀胱	大肠	脑
正常组	0.37±0.04	0.33±0.03	0.48±0.03	0.60±0.05	0.50±0.05	0.44±0.06	0.55±0.03	0.38±0.03
模型组	0.40±0.03	0.35±0.04	0.52±0.06	0.55±0.05	0.45±0.05	0.45±0.03	0.51±0.03	0.28±0.03
t 值	1.703	1.042	1.677	2.165	-2.244	1.913	2.583	7.404
P 值	0.108	0.313	0.113	0.046	0.039	0.074	0.02	<0.0001



注:阴性细胞染色为蓝色,阳性细胞染色为棕褐色;A、B、C、D、E、F、G、H 为对照组结果;a、b、c、d、e、f、g、h 为模型组结果。

图 5 2 组大鼠相关脏器组织中 IL-1β 的表达情况(免疫组织化学染色)

表2 2组大鼠相关脏器组织中 IL-1 β 的表达水平差异($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	肝	心	脾	肺	肾	膀胱	大肠	脑
正常组	0.29 \pm 0.07	0.29 \pm 0.03	0.18 \pm 0.05	0.35 \pm 0.04	0.26 \pm 0.02	0.38 \pm 0.07	0.32 \pm 0.02	0.27 \pm 0.03
模型组	0.31 \pm 0.10	0.29 \pm 0.01	0.21 \pm 0.03	0.42 \pm 0.10	0.31 \pm 0.04	0.38 \pm 0.10	0.34 \pm 0.02	0.45 \pm 0.03
<i>t</i> 值	0.532	0.866	1.39	2.252	3.531	-0.051	2.769	12.859
<i>P</i> 值	0.602	0.399	0.183	0.039	0.003	0.096	0.014	<0.0001

3 讨论

中医不寐五神分型诊断法是张氏在《内经》“五神脏”理论及历代名家论著启发下,结合不寐患者临床症状表现特征及自身临床经验所提出的,依据不寐患者临床单一症状主诉确定不寐病五脏病位诊断的分型方法,该分型方法将不寐病分为5型^[6]:以梦绕纷纭为主诉的肝不藏魂型;以入寐维艰为主诉的心不藏神型;以睡前思虑纷纭为主诉的脾不藏意型;以夜寐轻浅易寤或频寤为主诉的肺不藏魄型;以夜寐早寤为主诉的肾不藏志型。课题组前期研究发现基于此种分型方法确立的5种不寐分型不仅在多导睡眠图分期特征方面存在差异^[7],同时中医不寐五神分型与四诊辨证分型在五脏定位上亦具有一致性^[8],表明中医不寐五神分型诊断法具有科学性及客观性。此外,前期研究^[7]表明肾不藏志型不寐患者的多导睡眠图结构参数呈现出 NREM 期中 N1、N2 期较正常对照组延长、REM 期较正常对照组缩短的特征性变化,在本次研究中作为评判肾不藏志型不寐模型大鼠构建成功的标准,此种模型评价标准已于课题组前期研究中得以验证^[13]。

《素问·阴阳应象大论》云:“人年四十,而阴气自半也,起居衰矣。”《素问·上古天真论》有言,“肾者主水,受五脏六腑之精而藏之”,肾精为人体先天之本,肾精充足,则肾之阴阳调和,五脏得以温煦濡养,脏腑调和,五脏各安其位而睡眠得安,然人年过四十,肾脏精气虚损,肾志不安则不寐^[14-16]。故在本次研究中,课题组使用 D-gal 诱导大鼠快速衰老以造成“肾虚”,进而使用 PCPA 诱导大鼠失眠,用此复合模型以构建肾不藏志型不寐。“脑肾相济”,脑为髓海,精生髓,肾藏精,肾精充盛则髓海充盈,肾精亏虚则髓海不充而变生诸症。且肾为水脏,膀胱为水腑,两者五行中同属水,经络相互络属,构成脏腑表里相合关系,因此本研究选取肾、心、脑、肝、脾、肺、膀胱作为肾不藏志型不寐研究的相关脏器组织。此外,研究^[17]表明“微生物-

肠-脑轴”与失眠存在密切联系,肠道菌群可通过调节 5-羟色胺、褪黑素等神经递质水平影响下丘脑-垂体-肾上腺轴及中枢神经系统功能改变睡眠结构参数,在这一过程中,肠道菌群易受肠道微小炎症反应影响^[18],故同时选择大肠行肾不藏志型不寐基础研究。

失眠是一种慢性应激过程,可激活下丘脑-垂体-肾上腺轴增加皮质醇分泌,使患者免疫功能发生紊乱,加剧体内微小炎症反应,其中以神经炎症反应为著^[17]。炎症反应对睡眠-觉醒周期调节具有重要作用,炎症因子可改变神经递质的产生及重新摄取,影响下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,进而改变睡眠-觉醒周期^[19]。炎症因子可分为促炎细胞因子(如 IL-1 β 、IL-6)与抗炎细胞因子(如 IL-10、IL-1Ra)两类^[9],促炎细胞因子与抗炎细胞因子动态平衡以维持正常免疫功能及内环境稳态,其中一者发生异常变化皆会导致机体发生病理性改变。失眠与机体慢性炎症状态具有直接联系,IL-10 作为抗炎细胞因子,能反映慢性全身性炎症反应状况,在炎症反应发生发展过程中具有重要调控作用,其通过调节 Th1 类细胞因子来抑制炎症反应^[11]。Hirotsu 等^[20]发现睡眠剥夺小鼠较正常组小鼠体内 IL-10 表达降低、IL-1 β 表达升高,亦有研究表明失眠患者血清促炎细胞因子 IL-1 β 表达上调^[21]。基于上述文献研究结果,课题组推测肾不藏志型不寐模型大鼠因相关脏器抗炎细胞因子 IL-10 表达水平降低、促炎细胞因子 IL-1 β 表达水平升高而致机体炎症因子释放增多,进而对睡眠-觉醒周期产生影响。课题组此次研究发现,模型组大鼠肾、脑、肺、大肠组织中 IL-10 表达水平较正常组降低 ($P<0.05$),IL-1 β 表达水平较正常组升高 ($P<0.05$),且均以脑组织变化最为显著 ($P<0.0001$),此研究结果与文献[20][22]发现睡眠剥夺小鼠脑组织中 IL-10 表达降低、IL-1 β 表达升高一致。

总之,本项研究发现了肾不藏志型不寐模型大鼠

肾、脑、肺、大肠组织中 IL-10 表达水平降低,而 IL-1 β 表达水平升高,且均以脑组织变化最为显著,表明肾不藏志型不寐模型大鼠肾、脑、肺、大肠组织中 IL-10 与 IL-1 β 表达水平的变化主要与脑存在关联,其次与肾、肺、大肠相关。肾不藏志型不寐模型大鼠肾、脑、肺、大肠组织中 IL-10 与 IL-1 β 表达水平的差异特点可能是肾不藏志型不寐炎症因子的特征性变化之一。

参考文献:

- [1] 张鹏,李雁鹏,吴惠涓,等. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017 版)[J]. 中华神经科杂志,2018,51(5):324-335.
- [2] CAO X L, WANG S B, ZHONG B L, et al. The prevalence of insomnia in the general population in China: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0170772.
- [3] LU L, WANG S B, RAO W, et al. The prevalence of sleep disturbances and sleep quality in older chinese adults: a comprehensive meta-analysis[J]. Behav Sleep Med, 2019, 17(6): 683-697.
- [4] WARDLE -PINKSTON S, SLAVISH D C, TAYLOR D J. Insomnia and cognitive performance: a systematic review and meta-analysis[J]. Sleep Med Rev, 2019, 48: 101205.
- [5] 陈德瑶,何思陈,周道友. 中药治疗失眠的系统评价[J]. 中华中医药学刊,2016,34(1):105-110.
- [6] 张星平,范秀芳,邓宁,等. 中医不寐五神分型诊断法[J]. 中医杂志,2011,52(24):2092-2093.
- [7] 徐争光,张星平,陈俊逾,等. 失眠症中医不寐五神分型肺不藏魄型与肾不藏志型 PSG 睡眠结构参数差异性研究[J]. 中华中医药杂志,2018,33(7):2795-2797.
- [8] 范秀芳,梁政亭,张星平. 中医不寐五神分型与四诊分型在五脏定位上的一致性比较[J]. 中医药学报,2011,39(6):47-49.
- [9] 陈亚睿. 慢性失眠者血清 BDNF 和炎症因子变化及其与睡眠、认知的相关性分析[D]. 衡阳:南华大学,2021.
- [10] 华明铭. 珍枣胶囊结合生活养护治疗老年阴虚火旺型失眠患者的临床疗效及对血清 IL-2、IL-4 水平影响的研究[D]. 南京:南京中医药大学,2022.
- [11] YOSHIDA Y, MIKAMI N, NAKANISHI Y, et al. Characterization of an expanded IL-10-producing-suppressive T cell population associated with immune tolerance [J]. Biol Pharm Bull, 2021, 44(4): 585-589.
- [12] 李莉,刘茹,何晶,等. 温胆汤方剂对睡眠剥夺小鼠氧化应激及炎症反应的影响[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(3):308-312.
- [13] 任小娟. 肾不藏志不寐的理论及实验研究[D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2020.
- [14] 张星平,徐争光,陈俊逾,等. 肾不藏志不寐刍议[J]. 中医药学报,2014,42(6):1-3.
- [15] 马凤丽,秦竹,熊红艳,等. 失眠症古代研究概述[J]. 云南中医学院学报,2012,35(4):68-70.
- [16] 王彬达,李亚平,李伟,等. 陆拯教授运用至神理论治疗不寐的经验举隅[J]. 云南中医学院学报,2017,40(4):91-94.
- [17] 黄倩,曾霖,王高祥,等. 基于微生物-肠-脑轴理论中医调节肠道菌群治疗失眠研究进展[J]. 天津中医药,2022,39(4):538-544.
- [18] 刘欣容. 酪蛋白灌胃影响 MPTP 帕金森病小鼠神经炎症与损伤、粪便菌群与代谢产物的研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2021.
- [19] SWANN O G, BRESLIN M, KILPATRICK M, et al. Dietary fibre intake and its associations with depressive symptoms in a prospective adolescent cohort[J]. Br J Nutr, 2021, 125(10): 1166-1176.
- [20] HIROTSU C, RYDLEWSKI M, ARAÚJO M S, et al. Sleep loss and cytokines levels in an experimental model of psoriasis[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e51183.
- [21] 李莹雪,陈贵海. 慢性失眠患者血液生物学标志物的研究进展[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志,2018,25(6):399-402.
- [22] 李莉,刘茹,何晶,等. 温胆汤方剂对睡眠剥夺小鼠氧化应激及炎症反应的影响[J]. 中国免疫学杂志,2022,38(3):308-312.

(收稿日期:2022-12-29)