

# 慢性失眠患者过度觉醒与血清炎症细胞因子的相关性研究

方慧<sup>1\*</sup>, 郭宗君<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属医院老年医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年3月6日; 录用日期: 2024年3月29日; 发布日期: 2024年4月7日

## 摘要

目的: 探讨慢性失眠患者血清炎症细胞因子与过度觉醒的关系。方法: 以方便取样法选取慢性失眠患者(失眠组)40例, 选取健康体检人员(对照组)30例。采用过度觉醒量表和睡前觉醒量表对两组被试进行评定。对所有被试在入组后采集清晨空腹肘静脉血, 测定IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 和IFN- $\gamma$ 等血清炎症细胞因子水平。使用SPSS22.0统计方法进行单因素和多因素分析。结果: 失眠组和对照组外周血IL-6 [(125.38  $\pm$  93.88) pg/ml和(4.23  $\pm$  3.44) pg/ml]、IL-8 [(346.6  $\pm$  253.00) pg/ml和(3.57  $\pm$  2.04) pg/ml]水平比较, 失眠组增高, 差异有统计学意义( $P$ 均  $<$  0.001)。Pearson相关分析显示: 失眠组IL-6与睡前觉醒和过度觉醒程度得分存在相关性( $r = 0.335 \sim 0.428$ ,  $0.335$ ,  $P < 0.001$ ), IL-8与睡前觉醒、过度觉醒得分存在相关性( $r = 0.321$ ,  $0.467$ ,  $P < 0.05$ )。多元逐步回归分析结果显示: 失眠组IL-6 ( $t = 2.220$ ,  $P = 0.033$ )和文化程度( $t = 2.216$ ,  $P = 0.033$ )进入以慢性失眠患者过度觉醒总分为因变量的回归方程。IL-8 ( $t = 3.098$ ,  $P = 0.004$ )和文化程度( $t = 2.373$ ,  $P = 0.023$ )进入以慢性失眠患者睡前觉醒总分为因变量的回归方程。结论: IL-6影响慢性失眠患者过度觉醒, IL-8影响慢性失眠患者睡前觉醒, 文化程度与慢性失眠患者过度觉醒与睡前觉醒有关。

## 关键词

失眠症, 慢性失眠, 炎症因子, 过度觉醒

## Study on Correlation between Hyperarousal and Serum Inflammatory Factors Expression in Patients with Chronic Insomnia Disorder

Hui Fang<sup>1\*</sup>, Zongjun Guo<sup>2#</sup>

<sup>1</sup>Medical Department, Qingdao University, Qingdao Shandong

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 方慧, 郭宗君. 慢性失眠患者过度觉醒与血清炎症细胞因子的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 204-210. DOI: 10.12677/acm.2024.1441007

<sup>2</sup>Department of Geriatrics, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Mar. 6<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 29<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 7<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To explore the correlation between the hyperarousal and serum inflammatory factor expression in patients with chronic insomnia disorder. **Methods:** 40 chronic insomnia disorder patients and 30 normal subjects were recruited in the present study. Serum levels of inflammatory factors were determined with enzyme-linked immune sorbent assay (ELISA). The Hyperarousal Scale (HAS) and the Presleep Arousal Scale (PSAS) were used to assess hyperarousal and presleep arousal of chronic insomnia disorder of the subjects, then employing SPSS22.0 for t-test, correlative analysis and regressive analysis. **Results:** The serum level of IL-6 [(125.38 ± 93.88) pg/ml vs (4.23 ± 3.44) pg/ml], IL-8 [(346.6 ± 253.00) pg/ml vs (3.57 ± 2.04) pg/ml] [(42.87 ± 4.42) g/L vs (44.89 ± 3.00) g/L,  $P < 0.05$ ] was significantly higher in patients with chronic insomnia disorder than that of normal control. Pearson correlation showed that education level was correlated with hyperarousal and presleep arousal ( $r = 0.381, 0.335, P < 0.05$ ); IL-6 was correlated with hyperarousal and presleep arousal Insomnia Severity ( $r = 0.335\sim 0.428, 0.335, P < 0.001$ ); IL-8 was correlated with hyperarousal and presleep arousal ( $r = 0.321, 0.467, P < 0.05$ ). Regression analysis showed that IL-6 ( $t = 2.220, P = 0.033$ ) and education level ( $t = 2.216, P = 0.033$ ) were the influencing factors of hyperarousal. IL-8 ( $t = 3.098, P = 0.004$ ) and education level ( $t = 2.373, P = 0.023$ ) were the influencing factors of presleep arousal. **Conclusion:** The inflammatory factors might be involved in the pathophysiology of chronic insomnia disorder, IL-6 may correlate with the severity of hyperarousal, and IL-8 may correlate with the severity of presleep arousal in patients with chronic insomnia disorder. The education level will exert significant effects on the hyperarousal and presleep arousal.

## Keywords

Insomnia, Chronic Insomnia, Inflammatory Factors, Hyperarousal

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

失眠症已成为仅次于抑郁症的全球第二大流行性精神疾病, 在成年人群中失眠症也是最常见的睡眠障碍, 并且是焦虑、抑郁的高危因素[1], 失眠症也与很多躯体疾病有关, 会严重个体身心健康。其中慢性失眠因病程长, 反复发作, 对患者的情绪、认知、心理等造成诸多的负面影响, 导致患者生活、工作、学习以及社交功能的损害。

目前对于失眠的病理机制还未研究明确, 诊断主要依赖患者的自我报告和医师的临床评估, 其发病机制主要包括两种假说: 3P假说和过度觉醒假说[2][3], 其中过度觉醒假说认为失眠是一种过度觉醒, 表现在大脑皮层、认知和生理这三个层面上的过度兴奋, 是由一系列认知-行为和神经-生物层面的因素交互作用的结果, 但具体机制仍不清。

近年来炎症在精神疾病的发病中受到越来越多的关注[4], 正常情况下炎症因子存在于人体的大脑中, 它们与神经生化系统(如 5-羟色胺能、胆碱能和谷氨酸能系统)相互作用, 调节睡眠[5]。炎症因子作为介质, 在睡眠与免疫系统的交互作用中起至关重要的作用, 睡眠与免疫系统间具有双向联系, 睡眠缺失会对免疫系统造成影响, 而免疫系统的激活也会改变睡眠[6]。

目前研究大多关于失眠者的睡眠质量与失眠的严重程度与炎症细胞因子的相关性, 对于失眠发病机制的过度觉醒与炎症细胞因子关系的研究相对较少, 本研究探讨慢性失眠患者过度觉醒与炎症细胞因子之间的相关性, 以期从炎症细胞因子的角度探讨慢性失眠患者过度觉醒可能的原因, 为进一步研究提供基础, 为慢性失眠的治疗提供理论依据及实践参考。

## 1.1. 研究对象

### 1.1.1. 失眠组

采用方便取样法选取于 2022 年 6 月~2023 年 5 月在临沂市兰山区人民医院就诊的慢性失眠患者作为失眠组, 由两名神经科主治医师对入组病人进行慢性失眠的一致性诊断。要求病例资料完整, 符合以下入组和排除标准。入组标准: 符合中华医学会制定的《中国成人失眠诊断与治疗指南》中慢性失眠症的诊断标准[7]。排除标准: 可能引起炎症反应的疾病; 自身免疫疾病; 近期有感染史; 严重的心、肺、肝、肾疾病及肿瘤等。

### 1.1.2. 对照组

采用方便取样法选取同一时期临沂市兰山区人民医院体检中心健康体检人员作为对照组。

本研究共纳入失眠组 40 例(男女各 20 例), 年龄 18~58 岁( $40.07 \pm 14.46$ )和对照组 30 例(男女各 15 例), 年龄 18~67 岁( $37.08 \pm 12.03$ )。两组被试性别、年龄、文化程度比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。本研究获得患者和健康对照者的知情同意, 并由临沂市兰山区人民医院医学伦理委员会批准进行。

## 1.2. 观察指标

### 1.2.1. 量表评估

采用过度觉醒量表(HAS)和睡前觉醒量表(PSAS)对患者过度觉醒和睡前觉醒严重程度进行评定, 所有评定由 2 位主治医师负责。

过度觉醒量表(The Hyperarousal Scale, HAS) [8]: 用于评价患者清醒状态下特质性的觉醒程度, 共 26 项, 每项 0~3 分, 总分 0~78 分, 评分越高代表患者觉醒水平越高。可用于治疗前后的评估。

睡前觉醒量表(Presleep Arousal Scale, PSAS) [9]: 评估个体睡前认知觉醒和生理觉醒程度。量表包括认知觉醒和生理觉醒 2 个分量表。PSAS 共 16 个条目, 从“没有感觉”到“感觉极强”按 1~5 级评分, 评分越高表示认知或生理觉醒程度越高。

### 1.2.2. 炎症因子检测

所有入组对象(失眠组以及对照组)在入组后进行空腹肘静脉血的采集, 测定 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  和 IFN- $\gamma$  等炎症细胞因子水平以及肝肾功能、血糖、血脂等指标。

## 1.3. 统计分析

采用 SPSS22.0 统计软件对所测得的实验数据进行统计分析。失眠组与健康对照组间参数的比较采用独立样本 T 检验; 计数资料采用卡方检验。相关性检验采用 Pearson 相关分析。失眠组基线期炎症细胞因子水平是否可以预测过度觉醒采用多元线性回归分析。统计分析均以双侧  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2. 结果

### 2.1. 失眠组和对照组基本资料比较

失眠组和对照组进行年龄、性别、学历构成等比较, 两组均无显著性差异。见表 1。

**Table 1.** Comparison of basic patient information

**表 1.** 患者基本资料比较

项目	失眠组(n = 40)	对照组(n = 30)	$t/\chi^2$	$P$	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	37.08 ± 12.03	40.07 ± 14.46	-0.944	0.35	
学历(例, n)	小学	8	7	0.247	0.997
	初中	13	9		
	高中	7	6		
	大学	12	8		

### 2.2. 失眠组和对照组外周血炎症因子水平比较

失眠组外周血 IL-6、IL-8 水平高于对照组, 差异有统计学意义( $P$  均 < 0.001)。失眠组外周血 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平与对照组相比差异无统计学意义( $P$  均 > 0.05), 见表 2。

**Table 2.** Comparison of inflammatory factors between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

**表 2.** 失眠组和对照组炎症因子水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	IL-6/(pg/ml)	IL-8/(pg/ml)	TNF- $\alpha$ /(pg/ml)	IFN- $\gamma$ /(pg/ml)
失眠组(n = 40)	125.38 ± 93.88	346.6 ± 253.00	12.41 ± 9.75	4.86 ± 4.53
对照组(n = 30)	4.23 ± 3.44	3.57 ± 2.04	8.25 ± 9.91	3.38 ± 1.97
t 值	8.154	8.574	1.753	1.841
P 值	0.000	0.000	0.084	0.071

### 2.3. 失眠组睡前觉醒、过度觉醒与年龄、性别、学历及炎症细胞因子的相关性分析

失眠组学历与睡前觉醒、过度觉醒存在相关性( $r = 0.381, 0.335, P < 0.05$ ), 失眠组 IL-6 与睡前觉醒和过度觉醒严重程度存在相关性( $r = 0.335 \sim 0.428, 0.335, P < 0.001$ ), IL-8 与睡前觉醒、过度觉醒存在相关性( $r = 0.321, 0.467, P < 0.05$ ), 见表 3。

**Table 3.** Correlation between presleep arousal, hyperarousal and age, gender, education background, ethnicity, inflammatory factors of chronic insomnia disorders patients( $r$ )

**表 3.** 失眠组睡前觉醒、过度觉醒与年龄、性别、学历及炎症细胞因子的相关性分析( $r$ )

项目	年龄	性别	学历	IL-6	IL-8	TNF- $\alpha$	IFN- $\gamma$
睡前觉醒	-0.113	-0.043	0.381*	0.428**	0.467*	0.211	-0.044
过度觉醒	-0.049	-0.057	0.335*	0.335**	0.321*	0.254	-0.088

注: \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.001$ 。

### 2.4. 影响慢性失眠患者过度觉醒和睡前觉醒的多元逐步回归分析

分别以失眠组过度觉醒和睡前觉醒总分为因变量, 以年龄、性别、文化程度、IL-6、IL-8 为自变量

进行多元逐步回归, 结果显示: IL-6 和文化程度进入过度觉醒总分为因变量的回归方程, IL-8 和文化程度进入睡前觉醒总分为因变量的回归方程。见表 4。

**Table 4.** Regression analysis results of factors related to the hyperarousal and presleep arousal of chronic insomnia disorders patients

**表 4.** 失眠组过度觉醒和睡前觉醒因素的多元逐步回归分析

因变量	自变量	B	Beta	t 值	P 值
过度觉醒总分	常量	33.373		9.343	0.000
	IL-6	0.040	0.323	2.220	0.033
	文化程度	3.281	0.323	2.216	0.033
睡前觉醒总分	常量	33.179		11.162	0.000
	IL-8	0.018	0.423	3.098	0.004
	文化程度	3.023	0.324	2.373	0.023

### 3. 讨论

#### 3.1. 慢性失眠患者炎症因子的改变

有研究显示[10], 慢性失眠患者清晨 8:00 通常为促皮质激素释放激素(CRH)分泌的高峰时段, 代表 CRH 分泌的最高水平, 且失眠患者经过夜晚睡眠障碍等因素的刺激, 在 CRH 分泌高峰时段最能体现其 HPA 轴的激活程度, 同时清晨 8:00, 24 小时总体的交感神经兴奋性较正常睡眠者增高, 说明原发性失眠症患者此时处于过度觉醒状态, 表现为交感神经系统及 HPA 轴的过度觉醒。因此本研究选取清晨 8 点的静脉血检测炎症细胞因子, 探索两者的相关性。

本文显示慢性失眠患者外周血 IL-6、IL-8 水平高于正常人。生理条件下 IL-6 的分泌呈双相昼夜节律模式, 在上午 8 点和晚上 9 点有两个最低点, 在下午 5 点到 7 点和凌晨 4 点到 5 点左右有两个顶点, 在凌晨 5 点达到更高的峰值[11]。对 IL-6 与睡眠关系的研究显示[12] [13]: IL-6 参与机体睡眠觉醒的调控过程, 日间 IL-6 水平与前一夜睡眠活动的深度和质量呈负相关性, 夜间睡眠不足时, 第 2 天白天血液中出现较高水平的 IL-6。这些可以解释本研究慢性失眠患者 IL-6 水平的升高。REN 等的研究也发现[14], 慢性失眠患者血浆中 IL-6 水平较正常人群高, 与本研究结论相一致。

IL-8 是一种强而有力的中性粒细胞趋化和活化因子, 同时对嗜碱性粒细胞和 T 细胞也有一定的趋化作用, 增强免疫应答, 当机体出现炎症反应时, 其表达迅速增加。慢性失眠可作为一种慢性应激过程, 导致失眠患者的免疫功能紊乱, 免疫系统调节紊乱将导致神经系统炎症反应[15]。增加炎症反应, 可导致 IL-8 的升高。同时目前也认为 IL-6 等因子诱发的炎症反应在很大程度上是通过诱导产生以 IL-8 为代表的趋化因子所介导的[16], 这些均可以解释本研究中 IL-8 的升高。

#### 3.2. 慢性失眠患者过度觉醒、睡前觉醒与炎症因子的关系

本研究相关和回归分析结果显示: IL-6 和文化程度是慢性失眠患者过度觉醒的影响因素, IL-8 和文化程度是慢性失眠患者睡前觉醒的影响因素。

慢性失眠作为一种慢性应激, 可激活下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA), 下丘脑通过促皮质激素释放因子(CRF)使垂体释放促肾上腺皮质激素(ACTH)通过血液循环到达肾上腺, 诱导糖皮质激素的表达与释放[6]。长期失眠会持续激活 HPA 轴, 导致机体处于过度觉醒状态, HPA 轴的持续激活可引起心理功能失调、认知功能损害, 以及免疫功能缺陷等不良后果, 会进一步加重失眠, 继续作为应激因素激活 HPA 轴

[10]。有研究表明[17] [18] [19], IL-6 参与多种生理病理过程, 包括 HPA 轴的激活、促肾上腺皮质激素释放激素活性等。同时应激还能通过激活下丘脑的促肾上腺皮质激素释放因子类神经核团来刺激  $\beta$  细胞增生, 增加 IL-6 等细胞因子的产生。推测其可以通过激活 HPA 轴和促肾上腺皮质激素释放激素引起躯体的过度觉醒状态。

交感神经系统的过度激活也可导致过度觉醒, 是过度觉醒状态的主要内容[20]。交感神经系统(SNS)和副交感神经系统(PNS)是自主神经系统的一部分; SNS 触发“战斗或逃跑”反应, 使对威胁产生快速反应, 而 PNS 倾向于限制应激反应, 一旦威胁通过后恢复平衡。SNS 和 PNS 之间的不平衡会导致过度觉醒、情绪变化和心率变异性减弱。炎症反应可以拮抗副交感神经系统, 激活交感神经从而引起过度兴奋[21]。由此推断 IL-6、IL-8 可能通过拮抗副交感神经引起大脑的过度觉醒。

赵显超等研究结果显示慢性失眠患者高教育程度对患者的客观睡眠潜伏期造成影响, 导致入睡困难[22]。也有研究显示[23]: 随患者学历增高, 失眠指数增高, 失眠越严重。文化程度较高者, 可以通过多种渠道获得较多的疾病相关知识, 同时也包括一些负面信息, 会给患者心理成很大影响, 从事引起睡眠障碍。推测学历可以通过上述机制引起慢性失眠患者过度觉醒。

#### 4. 结论

综上所述: 本研究发现慢性失眠患者存在炎症细胞因子水平的增高, IL-6 可能会影响慢性失眠患者过度觉醒, IL-8 可能会影响慢性失眠患者睡前觉醒, 文化程度与慢性失眠患者过度觉醒与睡前觉醒有关。

同时本研究存在一些不足, 本研究属于横断面研究, 慢性失眠和炎症因子改变时间上存在动态变化, 未来研究可以动态的多个时间点的采集样本和数据, 探讨失眠者炎症因子分泌的节律改变与睡眠障碍的关系。同时外界应激因素是影响睡眠的重要方面, 今后研究要加入这些因素的分析。

#### 参考文献

- [1] Cao, X.-L., Wang, S.-B., Zhong, B.-L., *et al.* (2017) The Prevalence of Insomnia in the General Population in China: A Meta-Analysis. *PLOS ONE*, **12**, e0170772. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170772>
- [2] Riemann, D., Spiegelhalter, K., Feige, B., *et al.* (2010) The Hyperarousal Model of Insomnia: A Review of the Concept and Its Evidence. *Sleep Medicine Reviews*, **14**, 19-31. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2009.04.002>
- [3] 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.
- [4] Biltz, R.G., Sawicki, C.M., Sheridan, J.F., *et al.* (2022) The Neuroimmunology of Social-Stress-Induced Sensitization. *Nature Immunology*, **23**, 1527-1535. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01321-z>
- [5] Inslicht, S.S., Rao, M.N., Richards, A., *et al.* (2018) Sleep and Hypothalamic Pituitary Adrenal Axis Responses to Metyrapone in Posttraumatic Stress Disorder. *Psychoneuroendocrinology*, **88**, 136-143. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.12.002>
- [6] 聂笠, 苏增锋. 慢性失眠与免疫功能相关性研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(1): 77-80.
- [7] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(7): 534-540.
- [8] Pavlova, M., Berg, O., Gleason, R., *et al.* (2001) Self-Reported Hyperarousal Traits among Insomnia Patients. *Journal of Psychosomatic Research*, **51**, 435-441. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(01\)00189-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(01)00189-1)
- [9] Nicassio, P.M., Mendlowitz, D.R., Fussell, J.J., *et al.* (1985) The Phenomenology of the Pre-Sleep State: The Development of the Pre-Sleep Arousal Scale. *Behaviour Research and Therapy*, **23**, 263-271. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(85\)90004-X](https://doi.org/10.1016/0005-7967(85)90004-X)
- [10] 刘雅贞. 抑制生理过度觉醒治疗失眠症的临床研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 第三军医大学, 2013.
- [11] Irwin, M.R. (2019) Sleep and Inflammation: Partners in Sickness and in Health. *Nature Reviews Immunology*, **19**, 702-715. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0190-z>
- [12] Imeri, L. and Opp, M.R. (2009) How (and Why) the Immune System Makes Us Sleep. *Nature Reviews Neuroscience*, **10**, 199-210. <https://doi.org/10.1038/nrn2576>

- 
- [13] Vgontzas, A.N., Zoumakis, M., Papanicolaou, D.A., *et al.* (2002) Chronic Insomnia Is Associated with a Shift of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor Secretion from Nighttime to Daytime. *Metabolism: Clinical and Experimental*, **51**, 887-892. <https://doi.org/10.1053/meta.2002.33357>
- [14] Ren, C.-Y., Rao, J.-X., Zhang, X.-X., *et al.* (2021) Changed Signals of Blood Adenosine and Cytokines Are Associated with Parameters of Sleep and/or Cognition in the Patients with Chronic Insomnia Disorder. *Sleep Medicine*, **81**, 42-51. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.02.005>
- [15] Vgontzas, A.N. and Chrousos, G.P. (2002) Sleep, the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, and Cytokines: Multiple Interactions and Disturbances in Sleep Disorders. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, **31**, 15-36. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(01\)00005-6](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(01)00005-6)
- [16] Reddy, K.P., Markowitz, J.E., Ruchelli, E.D., *et al.* (2007) Lamina Propria and Circulating Interleukin-8 in Newly and Previously Diagnosed Pediatric Inflammatory Bowel Disease Patients. *Digestive Diseases and Sciences*, **52**, 365-372. <https://doi.org/10.1007/s10620-006-9322-y>
- [17] Miller, A.H. and Raison, C.L. (2016) The Role of Inflammation in Depression: From Evolutionary Imperative to Modern Treatment Target. *Nature Reviews Immunology*, **16**, 22-34. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.5>
- [18] Lamers, F., Vogelzangs, N., Merikangas, K.R., *et al.* (2013) Evidence for a Differential Role of HPA-Axis Function, Inflammation and Metabolic Syndrome in Melancholic versus Atypical Depression. *Molecular Psychiatry*, **18**, 692-699. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.144>
- [19] Irwin, M.R. and Cole, S.W. (2011) Reciprocal Regulation of the Neural and Innate Immune Systems. *Nature Reviews Immunology*, **11**, 625-632. <https://doi.org/10.1038/nri3042>
- [20] Wallhäusser-Franke, E., Schredl, M. and Delb, W. (2013) Tinnitus and Insomnia: Is Hyperarousal the Common Denominator? *Sleep Medicine Reviews*, **17**, 65-74. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2012.04.003>
- [21] Davies, K., Dures, E. and Ng, W.-F. (2021) Fatigue in Inflammatory Rheumatic Diseases: Current Knowledge and Areas for Future Research. *Nature Reviews Rheumatology*, **17**, 651-664. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00692-1>
- [22] 赵显超, 邱健, 任佳封, 等. 慢性失眠障碍患者既往药物使用情况及客观睡眠紊乱的影响因素分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(11): 973-977.
- [23] 郑毓玲, 蔡秋梅, 邓鸿琦. 老年失眠症患者心理因素分析[J]. 中国医学创新, 2020, 17(8): 135-138.