

## 失眠与神经肽 Y 和 P 物质关系的研究进展

吕琦 胡建

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院精神卫生中心

通信作者: 胡建, Email: hujian0451@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.06.012

**【摘要】** 失眠是一种发病率很高的精神疾病,严重影响人们的日常生活和情绪。近年来随着人们对神经肽 Y 与 P 物质研究的深入,部分学者发现它们与失眠存在一定关系。现对失眠与神经肽 Y、P 物质水平的关系,就国内外研究的进展作一综述。

**【关键词】** 失眠; 神经肽 Y; P 物质; 综述

**Research progress of the relationship between insomnia and neuropeptide Y and substance P** Lyu Qi, Hu Jian

Mental Health Center, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Hu Jian, Email: hujian0451@163.com

**【Abstract】** Insomnia is a kind of mental disease with high incidence, which seriously affects people's daily life and mood. In recent years, with the development of research on neuropeptide Y and substance P, some scholars have found that they have a certain relationship to insomnia. In this paper, domestic and global research progress of the relationship between insomnia and the level of neuropeptide Y and substance P is reviewed.

**【Key words】** Insomnia; Neuropeptide Y; Substance P; Review

失眠是一种以频繁而持续的入睡困难或睡眠维持困难并导致睡眠满意度不足为特征的睡眠障碍,根据国际睡眠障碍分类(ICSD-3),失眠分为急性、慢性和未分类<sup>[1]</sup>。2017年Cao等<sup>[2]</sup>学者的Meta分析报道,失眠在我国的总患病率为15.0%,法国和意大利为37.2%,美国为27.1%。失眠在一般人群中的发生风险很高且缓解率低<sup>[3]</sup>,严重影响患者的生活质量,增加焦虑、抑郁的风险,导致医疗保健资源的消耗增多,增加离职及旷工的风险,给个人和社会带来严重后果<sup>[4]</sup>。

失眠患者存在昼夜生物节律紊乱,尤其是睡眠/觉醒周期节律的紊乱<sup>[5]</sup>。神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY)及 P 物质(substance P, SP)在情感调节脑区大量表达,与单胺类神经递质相互协调,参与昼夜生物节律的调节<sup>[6-7]</sup>。现有的部分研究显示失眠患者的外周 NPY 和 SP 水平发生变化<sup>[8-9]</sup>。因此, NPY 能及 SP 能神经功能紊乱可能是失眠的病理机制之一。到目前为止,对 NPY 和 SP 在失眠中作用机制的研究非常有限,现就其相关研究进行归纳性介绍。

### 一、神经肽 Y 与失眠

NPY 是一种由 36 个氨基酸组成的多肽,与另外

两个成员肽 YY(PYY) 和胰多肽(PP) 同属于 NPY 生物活性肽家族<sup>[10]</sup>,其在外周和大脑多个区域均有表达,包括下丘脑、杏仁核、海马、孤束核、蓝斑、伏隔核和大脑皮质<sup>[11]</sup>。NPY 对不同生理过程具有复杂的靶组织特异性作用,包括调节皮层兴奋性、昼夜节律、疼痛处理、进食、心血管功能、神经保护和神经发生<sup>[12]</sup>。其不同生物学作用主要通过多个脑区不同的 NPY 受体结合并激活来实现。目前已经从哺乳动物中克隆出 5 种 NPY 受体: Y1、Y2、Y4、Y5 和 Y6 受体<sup>[13]</sup>。这种分子的多样性使得 NPY 能够整合不同身体系统的复杂反应。

1. NPY 通过电生理影响睡眠: 睡眠是一种基本的并且在进化上保守的行为状态,其调节机制目前仍然知之甚少。睡眠的电生理以非快速眼动睡眠(non rapid eye movement sleep, NREMS)和快速眼动睡眠(rapid eye movement sleep, REMS)周期为特征,正常成年人在睡眠开始时先进入 NREMS,大概经过 60~90 min 后进入 REMS,持续 10~15 min 左右又转成 NREM,就这样周期性交替,一夜出现 4~6 次,直到清醒为止。为了研究 NPY 对中枢的电生理作用, Ehlers 等<sup>[14]</sup>在大鼠脑室内给予 NPY,发现 NPY 对电

生理指标产生剂量相关的影响。脑电图的频谱分析表明, NPY导致额叶皮层的 $\delta$ 活动(1~2 Hz)减慢, 而高频 $\theta$ 活动(6~8 Hz)伴随着低频 $\theta$ (4~6 Hz)的加速而增加。在较高剂量(3.0 nmols)下, 皮质的所有频率(0.5~50 Hz)和杏仁核的较高频率(8~32 Hz)的脑电图功率也显著降低。在注射后的第1小时内大鼠的NREMS和REMS受到了抑制, 摄食行为受到了刺激<sup>[15]</sup>。在大鼠基底前脑注射NPY的研究中发现, 低剂量的NPY可增加清醒度并减少深度睡眠, 活跃觉醒的总体水平增加了, 但单次觉醒时期的长度和NREMS、REMS的数量没有变化<sup>[16]</sup>。通过上述实验可以看出, NPY通过对大鼠中枢的电生理作用影响睡眠周期节律, 导致觉醒水平增高, 从而导致失眠。

2. NPY通过内分泌影响睡眠: 各种激素(肽和类固醇)参与睡眠调节, 目前已有大量文献证明失眠与下丘脑-垂体-肾上腺皮质(the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)轴的功能有密切的关系, 一般来说, HPA激活升高会导致睡眠变浅和夜间觉醒增多<sup>[17]</sup>, 在HPA轴中促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)具有抑制NREMS, 促进REMS并刺激促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质醇的分泌作用<sup>[18]</sup>。Steiger<sup>[19]</sup>提出NPY能够充当CRH拮抗剂并诱导睡眠发作。Jolicoeur等<sup>[20]</sup>在大鼠脑室内给予NPY的实验中发现低剂量注射会降低ACTH和皮质醇分泌。Antonijevic等<sup>[21]</sup>在年轻健康的受试者静脉中反复给予NPY, 发现NPY会增加睡眠时间和第二阶段睡眠, 并减少睡眠潜伏期和清醒时间, 调节REMS, 并证实了NPY抑制人类的HPA轴从而达到促进睡眠的结果。内分泌系统中除了HPA轴, 去甲肾上腺素(NE)在促进觉醒方面也起着重要作用<sup>[22]</sup>。Singh等<sup>[23]</sup>的动物研究发现NPY通过抑制去甲肾上腺素的信号传导促进睡眠, 在该实验中NPY基因的过度表达能增加睡眠, 而NPY基因突变或表达NPY的神经元消融则会使睡眠减少。这些实验结论为NPY参与失眠的发生提供了机制基础, NPY可能通过抑制HPA轴和NE的促觉醒作用, 来促进睡眠, 增加睡眠时间, 减少夜间觉醒次数和时间, 从而防止失眠的发生。

3. NPY通过神经保护作用影响睡眠: 海马体作为中枢神经系统中NPY浓度最高的区域, 在神经发育和失眠风险中发挥中心作用<sup>[24]</sup>。部分研究显示海马体活性和睡眠质量之间相互影响, 长期慢性或周期性的睡眠剥夺会导致海马体活性降低, 使海马神经元细胞受到抑制而降低再生能力, 从而对其记忆

和学习功能再次造成负性的影响<sup>[25-26]</sup>。而海马和壳核的萎缩性改变也会导致睡眠质量下降和睡眠碎片化<sup>[27]</sup>。有研究表明, NPY具有神经保护作用, 可以减少谷氨酸的兴奋毒性作用, 抑制谷氨酸受体的过度活动, 并通过激活Y2和Y5受体, 使海马、皮质和视网膜细胞免于坏死或凋亡<sup>[28]</sup>。这些结论提示NPY可能通过对海马等重要神经的保护作用来保护睡眠, 防止失眠的发生。

综合上述的研究结果可以发现, NPY在人类具有促进睡眠和调节睡眠节律的作用, 而在啮齿动物中却出现了促进睡眠和觉醒两种互相矛盾的结果, 这种促进觉醒的作用往往还伴随着食物摄入量的增加, 造成矛盾结果的原因可能是注射部位的不同或使用NPY的来源差异。

## 二、P物质与失眠

SP是在周围和中枢神经系统中分离得到的神经肽, 是哺乳动物中枢神经系统内含量最高的速激肽<sup>[29]</sup>, 起神经递质和神经调节作用, 调节各种行为, 如全身的运动活动、疼痛、食物和水的摄入、焦虑、奖赏/强化和记忆巩固<sup>[30]</sup>。SP通过与神经激肽受体结合发挥作用, 神经激肽受体为G蛋白偶联受体, 可以分为3种: 神经激肽1受体(NK1R)、神经激肽2受体(NK2R)和神经激肽3受体(NK3R)。其中NK1R分布最广, 对SP最敏感<sup>[31]</sup>, 广泛分布于脑区各部分, 其中包括纹状体、杏仁核、海马、脑干单胺类神经核<sup>[32]</sup>。

1. SP参与调节睡眠的结构基础: SP与已知调节睡眠的细胞和大脑区域的神经递质共同定位, 比如中缝核内的血清素、中脑和纹状体内的多巴胺以及下丘脑内的CRH<sup>[33-34]</sup>。这些结构和定位分布上的特点一定程度上支持SP参与睡眠调节的观点。蓝斑去甲肾上腺素(locus coeruleus-noradrenaline, LC-NE)系统参与调解觉醒, LC神经元放电的改变会导致随后目标脑区域NE的释放, 从而促进觉醒<sup>[35]</sup>。SP定位于LC神经元轴突末端<sup>[36]</sup>, 可能通过结合LC神经元上的NK1R<sup>[37]</sup>, 导致LC放电增加, 从而引起睡眠觉醒增加和失眠的发生。因此, 干预LC中NK1R激活可能是治疗失眠的一种治疗方法。

2. SP的促进觉醒和睡眠作用: Andersen等<sup>[38]</sup>为了探究SP是否参与睡眠觉醒机制, 通过动物实验发现SP能降低睡眠效率, 增加睡眠潜伏期和唤醒次数来干扰睡眠, 而且还发现事先给予NK1R拮抗剂可预防睡眠障碍。在健康青年人群的实验中也发现类似的结果, SP使睡眠潜伏期和清醒时间增加<sup>[39]</sup>, 这些结果与上述的SP参与调解睡眠的结构基础的结论相一致, 然而在部分动物实验中, 却发现SP促

进睡眠的作用。腹外侧视前区局部双侧微量注射 SP 能增加大鼠的 NREM 睡眠量<sup>[40]</sup>。小鼠脑室内给结合霍乱毒素 A 亚基(SP-CTA)的 SP 也能增强高度零散的 NREM 睡眠量<sup>[41]</sup>。这表明脑中表达 SP 受体的细胞的活化不仅可以产生唤醒作用,而且可以产生诱导睡眠的作用。虽然这些实验结果并不完全一致甚至相反,但他们均支持 SP 在睡眠觉醒调节中的重要作用,使作用于 SP 受体的药物有可能被用作与失眠有关的疾病的新疗法。

3. SP 与疼痛所致失眠: SP 在伤害性感受的神经生物学过程中发挥重要作用。大量的动物研究结果支持 SP 是伤害性感受过程中不可或缺的一部分,它能增强伤害性神经元的兴奋性输入<sup>[42]</sup>,导致中枢神经系统的过度兴奋和疼痛敏感性增加<sup>[43]</sup>。2015年3月,美国国家睡眠基金会在全美范围内发起了一项关于睡眠质量与疼痛的民意调查。结果显示,疼痛已经成为失眠的主要原因之一。SP 作为传递伤害性信息和传递疼痛的重要神经递质<sup>[44]</sup>,对开发治疗伴有慢性疼痛的失眠具有重要意义。

### 三、小结

近些年,失眠给患者身体、心理和社会功能等诸多方面带来的不良影响已经引起人们的重视。失眠作为最常见的睡眠障碍<sup>[45]</sup>,在临床上的诊断主要是采用主观量表测评,如匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)等。而作为失眠的客观诊断标准的多导睡眠监测<sup>[46]</sup>又存在操作复杂等弊端,随着相关研究的进行和更多有效证据的提出, NPY 和 SP 水平检测或许能成为更便捷且具有辅助指导性的临床诊断标准。在治疗方面,积极调整 NPY 和 SP 的水平也许将有利于失眠的转归,现在相关研究数量较少,部分研究结果存在争议,因此继续探究它们在失眠中的机制,进一步明确 NPY 和 SP 的治疗概念,为失眠的治疗提供新途径任重而道远。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 资料收集整理及论文撰写为吕琦,选题设计及论文修改为胡建

### 参 考 文 献

- [1] Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition: Highlights and Modifications [J]. *Chest*, 2014, 146(5): 1387-1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970.
- [2] Cao XL, Wang SB, Zhong BL, et al. The Prevalence of Insomnia in the General Population in China: A Meta-Analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0170772. DOI: 10.1371/journal.pone.0170772.
- [3] Chung KF, Yeung WF, Yu YM, et al. A Population-Based 2-year Longitudinal Study of Insomnia Disorder in a Chinese Population in Hong Kong [J]. *Psychol Health Med*, 2018, 23(5): 505-510. DOI: 10.1080/13548506.2017.1363397.
- [4] Dragioti E, Levin LÅ, Bernfort L, et al. Insomnia Severity and Its Relationship With Demographics, Pain Features, Anxiety, and Depression in Older Adults With and Without Pain: Cross-Sectional Population-Based Results From the PainS65+ Cohort [J]. *Ann Gen Psychiatry*, 2017, 16: 15. DOI: 10.1186/s12991-017-0137-3.
- [5] Sollars PJ, Pickard GE. The Neurobiology of Circadian Rhythms [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2015, 38(4): 645-665. DOI: 10.1016/j.psc.2015.07.003.
- [6] Adrian TE, Allen JM, Bloom SR, et al. Neuropeptide Y Distribution in Human Brain [J]. *Nature*, 1983, 306(5943): 584-586. DOI: 10.1038/306584a0.
- [7] Challet E, Naylor E, Metzger JM, et al. An NK1 Receptor Antagonist Affects the Circadian Regulation of Locomotor Activity in Golden Hamsters [J]. *Brain Res*, 1998, 800(1): 32-39. DOI: 10.1016/s0006-8993(98)00491-0.
- [8] 路英智,任清涛,吴英丽,等.正常和失眠症患者血清神经肽 Y 和 P 物质对照研究 [J]. *现代电生理学杂志*, 2013, 20(4): 215-217. DOI: 10.3969/j.issn1672-0458.2013.04.006.  
Lu YZ, Ren QT, Wu YL, et al. A Controlled Study of Serum Levels of Neuropeptide Y and Substance P in Patients with Insomnia and Normal Controls [J]. *Journal of Modern Electrophysiology*, 2013, 20(4): 215-217.
- [9] 廖继武,黄俏庭,潘集阳,等.原发性失眠患者与有失眠症状抑郁患者的血清神经肽 Y 和 P 物质水平 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2012, 26(7): 490-494. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2012.07.003.  
Liao JW, Huang QT, Pan JY, et al. Serum levels of neuropeptide Y and substance P between patients with primary insomnia and depressive patients with insomnia symptoms [J]. *Chinese Mental Health Journal*, 2012, 26(7): 490-494.
- [10] Holzer P, Reichmann F, Farzi A. Neuropeptide Y, Peptide YY and Pancreatic Polypeptide in the Gut-Brain Axis [J]. *Neuropeptides*, 2012, 46(6): 261-274. DOI: 10.1016/j.npep.2012.08.005.
- [11] Gehlert DR. Introduction to the Reviews on Neuropeptide Y [J]. *Neuropeptides*, 2004, 38(4): 135-140. DOI: 10.1016/j.npep.2004.07.002.
- [12] Benarroch EE. Neuropeptide Y: Its Multiple Effects in the CNS and Potential Clinical Significance [J]. *Neurology*, 2009, 72(11): 1016-1020. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345258.18071.54.
- [13] Diaz-delCastillo M, Woldbye DPD, Heegaard AM. Neuropeptide Y and Its Involvement in Chronic Pain [J]. *Neuroscience*, 2018, 387: 162-169. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.08.050.
- [14] Ehlers CL, Somes C, Lopez A, et al. Electrophysiological Actions of Neuropeptide Y and Its Analogs: New Measures for Anxiolytic Therapy [J]. *Neuropsychopharmacology*, 1997, 17(1): 34-43. DOI: 10.1016/S0893-133X(97)00001-8.
- [15] Szentirmai E, Krueger JM. Central Administration of Neuropeptide Y Induces Wakefulness in Rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2006, 291(2): R473-R480. DOI: 10.1152/ajpregu.00919.2005.
- [16] Tóth A, Hajnik T, Záborszky L, et al. Effect of Basal Forebrain Neuropeptide Y Administration on Sleep and Spontaneous Behavior in Freely Moving Rats [J]. *Brain Res Bull*, 2007, 72(4/6): 293-301. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2007.01.006.

- [ 17 ] Buckley TM, Schatzberg AF. On the Interactions of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) Axis and Sleep: Normal HPA Axis Activity and Circadian Rhythm, Exemplary Sleep Disorders[ J ]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 3106-3114. DOI: 10.1210/jc.2004-1056.
- [ 18 ] Steiger A. Roles of Peptides and Steroids in Sleep Disorders[ J ]. *Expert Rev Endocrinol Metab*, 2006, 1(5): 609-622. DOI: 10.1586/17446651.1.5.609.
- [ 19 ] Steiger A. Sleep and Endocrinology[ J ]. *J Intern Med*, 2003, 254(1): 13-22. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01175.x.
- [ 20 ] Jolicœur FB, Michaud JN, Rivest R, et al. Neurobehavioral Profile of Neuropeptide Y[ J ]. *Brain Res Bull*, 1991, 26(2): 265-268. DOI: 10.1016/0361-9230(91)90237-e.
- [ 21 ] Antonijevic IA, Murck H, Bohlhalter S, et al. Neuropeptide Y Promotes Sleep and Inhibits ACTH and Cortisol Release in Young Men[ J ]. *Neuropharmacology*, 2000, 39(8): 1474-1481. DOI: 10.1016/S0028-3908(00)00057-5.
- [ 22 ] Singh C, Oikonomou G, Prober DA. Norepinephrine Is Required to Promote Wakefulness and for Hypocretin-Induced Arousal in Zebrafish[ J ]. *Elife*, 2015, 4: e07000. DOI: 10.7554/eLife.07000.
- [ 23 ] Singh C, Rihel J, Prober DA. Neuropeptide Y Regulates Sleep by Modulating Noradrenergic Signaling[ J ]. *Curr Biol*, 2017, 27(24): 3796-3811. DOI: 10.1016/j.cub.2017.11.018.
- [ 24 ] Xiang B, Liu KZ, Yu ML, et al. Systematic Genetic Analyses of GWAS Data Reveal an Association Between the Immune System and Insomnia[ J ]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(7): e00742. DOI: 10.1002/mgg3.742.
- [ 25 ] Meerlo P, Mistlberger RE, Jacobs BL, et al. New Neurons in the Adult Brain: The Role of Sleep and Consequences of Sleep Loss[ J ]. *Sleep Med Rev*, 2009, 13(3): 187-194. DOI: 10.1016/j.smrv.2008.07.004.
- [ 26 ] Krueger JM, Rector DM, Roy S, et al. Sleep as a Fundamental Property of Neuronal Assemblies[ J ]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(12): 910-919. DOI: 10.1038/nrn2521.
- [ 27 ] Koo DL, Shin JH, Lim JS, et al. Changes in Subcortical Shape and Cognitive Function in Patients With Chronic Insomnia[ J ]. *Sleep Med*, 2017, 35: 23-26. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.04.002.
- [ 28 ] Li CR, Wu XJ, Liu S, et al. Roles of Neuropeptide Y in Neurodegenerative and Neuroimmune Diseases[ J ]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 869. DOI: 10.3389/fnins.2019.00869.
- [ 29 ] Li FXZ, Xu F, Lin X, et al. The Role of Substance P in the Regulation of Bone and Cartilage Metabolic Activity[ J ]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, 11: 77. DOI: 10.3389/fendo.2020.00077.
- [ 30 ] Lénárd L, László K, Kertes E, et al. Substance P and Neurotensin in the Limbic System: Their Roles in Reinforcement and Memory Consolidation[ J ]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 85: 1-20. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.003.
- [ 31 ] 李翔, 白洁. P物质与成瘾相关研究进展[ J ]. *中国药物依赖性杂志*, 2016, 25(5): 484-486. DOI: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2016.05.015.
- [ 32 ] Schank JR. The neurokinin-1 Receptor in Addictive Processes[ J ]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2014, 351(1): 2-8. DOI: 10.1124/jpet.113.210799.
- [ 33 ] Otsuka M, Yoshioka K. Neurotransmitter Functions of Mammalian Tachykinins[ J ]. *Physiol Rev*, 1993, 73(2): 229-308. DOI: 10.1152/physrev.1993.73.2.229.
- [ 34 ] Sergeev V, Hökfelt T, Hurd Y. Serotonin and Substance P Co-Exist in Dorsal Raphe Neurons of the Human Brain[ J ]. *Neuroreport*, 1999, 10(18): 3967-3970. DOI: 10.1097/00001756-199912160-00044.
- [ 35 ] Zitnik GA. Control of Arousal Through Neuropeptide Afferents of the Locus Coeruleus[ J ]. *Brain Res*, 2016, 1641: 338-350. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.12.010.
- [ 36 ] Guyenet PG, Aghajanian GK. Excitation of Neurons in the Nucleus Locus Coeruleus by Substance P and Related Peptides[ J ]. *Brain Res*, 1977, 136(1): 178-184. DOI: 10.1016/0006-8993(77)90144-5.
- [ 37 ] Caberlotto L, Hurd YL, Murdock P, et al. Neurokinin 1 Receptor and Relative Abundance of the Short and Long Isoforms in the Human Brain[ J ]. *Eur J Neurosci*, 2003, 17(9): 1736-1746. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02600.x.
- [ 38 ] Andersen ML, Nascimento DC, Machado RB, et al. Sleep Disturbance Induced by Substance P in Mice[ J ]. *Behav Brain Res*, 2006, 167(2): 212-218. DOI: 10.1016/j.bbr.2005.09.008.
- [ 39 ] Lieb K, Ahlvers K, Dancker K, et al. Effects of the Neuropeptide Substance P on Sleep, Mood, and Neuroendocrine Measures in Healthy Young Men[ J ]. *Neuropsychopharmacology*, 2002, 27(6): 1041-1049. DOI: 10.1016/S0893-133X(02)00369-X.
- [ 40 ] Zhang GL, Wang LC, Liu H, et al. Substance P Promotes Sleep in the Ventrolateral Preoptic Area of Rats[ J ]. *Brain Res*, 2004, 1028(2): 225-232. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.09.017.
- [ 41 ] Zielinski MR, Gerashchenko D. Sleep-inducing Effect of Substance P-cholera Toxin A Subunit in Mice[ J ]. *Neurosci Lett*, 2017, 659: 44-47. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.08.066.
- [ 42 ] Henry JL. Substance P and Inflammatory Pain: Potential of Substance P Antagonists as Analgesics[ J ]. *Agents Actions Suppl*, 1993, 41: 75-87.
- [ 43 ] Ma QP, Woolf CJ. Involvement of Neurokinin Receptors in the Induction but Not the Maintenance of Mechanical Allodynia in Rat Flexor Motoneurons[ J ]. *J Physiol*, 1995, 486: 769-777. DOI: 10.1113/jphysiol.1995.sp020852.
- [ 44 ] Cao YQ, Mantyh PW, Carlson EJ, et al. Primary Afferent Tachykinins Are Required to Experience Moderate to Intense Pain[ J ]. *Nature*, 1998, 392(6674): 390-394. DOI: 10.1038/32897.
- [ 45 ] Yang B, Wang YW, Cui FF, et al. Association Between Insomnia and Job Stress: A Meta-Analysis[ J ]. *Sleep Breath*, 2018, 22(4): 1221-1231. DOI: 10.1007/s11325-018-1682-y.
- [ 46 ] 罗现科, 田文杨, 周璐, 等. 可用作失眠症诊断的多导睡眠图指标探讨[ J ]. *山东医药*, 2020, 60(9): 14-17. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.09.004.
- Luo XK, Tian WY, Zhou L, et al. Indexes of polysomnography for diagnosis of insomnia[ J ]. *Shandong Medical Journal*, 2020, 60(9): 14-17.

(收稿日期: 2020-05-16)

(本文编辑: 戚红丹)