

· 综述 ·

中药单味药、药对及复方治疗睡眠障碍的研究进展[△]苏知君¹, 马省委², 姬爱熙¹, 杨荣春³, 刘浩¹, 马涛¹, 刘永刚^{1*}

1. 北京中医药大学, 北京 102488;

2. 安徽万花草生物科技有限公司, 安徽 亳州 236000;

3. 大姚县春苗中药材种植有限公司, 云南 楚雄 675400

[摘要] 睡眠是人类不可或缺的生理活动, 约占人生中 1/3 的时间。人体需要借助适当的睡眠来完成身体机能及大脑认知学习的恢复等关键生理功能。近年来, 睡眠障碍的发病率呈上升趋势, 西医治疗睡眠障碍虽取得一定疗效, 但仍存在诸多问题, 而中药以其不良反应小、疗效显著的优势受到广泛关注。对中药单味药、药对、复方治疗睡眠障碍的研究进展和作用机制进行归纳总结, 以期对中药防治睡眠障碍的临床应用研究提供参考。

[关键词] 睡眠障碍; 中药; 药对; 复方; 作用机制

[中图分类号] R28 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2024)01-0206-11

doi: 10. 13313/j. issn. 1673-4890. 20230718001

Research Progress of Single Herbal Medicine, Chinese Medicine Pairs, and Compounds in Treatment of Sleep Disorders

SU Zhi-jun¹, MA Sheng-wei², JI Ai-xi¹, YANG Rong-Chun³, LIU Hao¹, MA Tao¹, LIU Yong-gang^{1*}1. *Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102488, China;*2. *Anhui Wanhua Cao Biotechnology Co., Ltd., Bozhou 236000, China;*3. *Dayao Chunmiao Traditional Chinese Medicine Planting Co., Ltd., Chuxiong 675400, China*

[Abstract] Sleep is indispensable in human physiological activities, occupying about one-third of one's time, and the human body needs proper sleep to complete the recovery of body functions, brain cognitive learning, and other key physiological functions. In recent years, the incidence of sleep disorders is getting higher. Although Western medicine has achieved a certain effect in the treatment of sleep disorders, there are still many problems. Chinese medicine has been widely concerned for its advantages of few adverse reactions and remarkable curative effects. In order to provide a reference for the clinical application of Chinese medicine in the treatment of sleep disorders, this paper reviews the research progress and mechanism of Chinese medicine in the treatment of sleep disorders from three aspects of single herbal medicine, Chinese medicine pairs, and compounds.

[Keywords] sleep disorders; Chinese medicine; Chinese medicine pairs; compounds; mechanism

睡眠障碍指在睡眠时间充足、睡眠环境良好的情况下, 患者在睡眠开始、持续时间、巩固或质量方面持续存在困难, 最终导致白天的机能受到损害的现象^[1]。睡眠障碍常分为睡眠失调 (dyssomnias)、睡眠异态 (parasomnias)、躯体/精神疾病性睡眠障碍及其他睡眠问题^[2]。睡眠失调指人类由于各种因素导致的睡眠状态在量、质和持续时间等方面的改变, 如失眠、嗜眠和睡眠-觉醒节律性紊乱等; 睡眠异态

指人类在睡眠中出现异常的现象, 如睡行症、睡惊、梦魇等。睡眠障碍的发生通常表现为在睡眠-觉醒的节律性变化中发生的功能异常, 其发生原因一般与下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴功能失调、中枢神经递质紊乱、免疫炎症细胞调节机制功能紊乱、肠道内微生物菌群失调等因素有关。据世界卫生组织统计, 失眠患者约占全世界总人口的 1/4, 仅在中国就有约 3 亿人存在睡眠障碍问题。目前, 最常采用的

[△] **[基金项目]** 国家重点研发计划项目 (2018YFC1706505)

^{*} **[通信作者]** 刘永刚, 教授, 研究方向: 中药药效物质基础; E-mail: liuyg0228@163.com

睡眠障碍临床药物是镇静类化学药（如苯二氮卓受体激动剂），但这类药物不良反应很多，如具有成瘾性、戒断反应明显等，无法从根本上解决问题^[3]。中医药针对睡眠功能障碍的治疗具有强调整体、治疗求本、不良反应小、效果好的优点，在临床中受到广泛关注。本文系统总结了中药单味药、药对及复方治疗睡眠障碍的研究进展，为深入研究中医药治疗睡眠障碍提供参考。

1 中药单味药

1.1 酸枣仁

酸枣仁是鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chow 的干燥成熟种子，有养心补肝、宁心安神、敛汗生津的功效，主要用于治疗虚烦不眠、惊悸多梦等^[4]。酸枣仁水提物能改变 γ -氨基丁酸（GABA）和5-羟色胺（5-HT）含量^[5]、影响脑中GABA水平^[6]。Li等^[7]发现，谷氨酸（Glu）在谷氨酸脱羧酶（GAD）的作用下也能合成GABA，而酸枣仁中的某种活性成分能够激活GAD，从而促进合成，提高GABA的水平，最终影响GABA能系统，起到改善睡眠的作用。廖丹琼等^[8]研究了酸枣仁中的斯皮诺素对睡眠剥夺大鼠下丘脑黑色素浓集激素（MCH）和食欲素-A（OX-A）表达的影响，结果显示，与模型组比较，斯皮诺素组MCH阳性表达光密度、面密度、阳性细胞数和mRNA表达水平均显著升高，而OX-A的上述指标则显著降低，表明斯皮诺素可通过上调下丘脑MCH表达、下调肽类神经递质表达改善睡眠剥夺大鼠的睡眠。酸枣仁皂苷是酸枣仁中的主要成分，有镇静安神作用。杨波等^[9]研究酸枣仁皂苷A和酸枣仁皂苷B改善光照刺激睡眠剥夺果蝇的睡眠状况，结果显示，与对照组比较，酸枣仁皂苷A可显著延长果蝇的夜间睡眠时间，而酸枣仁皂苷B则主要缩短白天的睡眠时间。

姜海等^[10]采用蛋白组学和生物信息学等方法，对酸枣仁皂苷A和酸枣仁皂苷B影响小鼠睡眠的机制差异进行研究，结果发现，2种酸枣仁皂苷都对机体睡眠状态产生了影响，摄入酸枣仁皂苷A会引起下丘脑中的39种蛋白表达上调、54种下调，而摄入酸枣仁皂苷B则会上调20种、下调131种，关键差异蛋白会影响细胞在脑组织中的紧密连接，从而对血脑屏障产生干预，两者均能影响下丘脑血脑屏

障，进而改善睡眠状况，但对血脑屏障的作用有一定差异。冯庭宇等^[11]研究显示，高剂量酸枣仁皂苷明显提高治疗组小鼠的心肌细胞线粒体色素C氧化酶（COX）I、COXIV表达，但不存在量效关系；中、高剂量酸枣仁皂苷A则提高了失眠小鼠心肌细胞线粒体膜电位水平、增加失眠小鼠心肌线粒体中 Na^+ - K^+ -三磷酸腺苷（ATP）和 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP酶活性，且具有量效关系，表明酸枣仁皂苷A可通过提高COX表达改善失眠。邹琳等^[12]观察酸枣仁中的活性成分阿魏酸对失眠大鼠海马神经细胞的作用，结果显示，阿魏酸能促进B淋巴细胞瘤-2（*Bcl-2*）基因表达、抑制凋亡基因*Bcl-2*相关X蛋白（Bax）表达、降低应激活化蛋白激酶（JNK）表达，通过调节*Bcl-2*/*Bax*通路及丝裂素活化蛋白激酶（MAPKs）通路活性，发挥抑制海马神经细胞凋亡的作用并改善失眠。

另外，经过发酵后的酸枣仁对治疗血虚型失眠有更好的功效。孙璐^[13]采用神曲和茯苓菌对酸枣仁进行发酵处理，比较酸枣仁发酵前后治疗血虚型失眠功效的变化，在睡眠实验中，与未发酵组相比，经过神曲发酵后的酸枣仁能明显延长小鼠睡眠时间；在小鼠行为学旷场实验中，经过茯苓菌发酵后的酸枣仁可增加小鼠垂直活动，而在水平活动中神曲发酵酸枣仁的治疗效果更好，在中央区域停留时间上，各治疗组均有较好功效；而在神经递质的含量测定中，与未发酵组相比，茯苓菌发酵酸枣仁提高海马中5-HT含量的效果更好，表明酸枣仁发酵后能通过提高睡眠时间、改变认知行为、增加红细胞数量、调节单胺类神经递质含量来治疗失眠，且治疗效果较未发酵酸枣仁更好。

1.2 远志

远志是远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd. 或卵叶远志 *P. sibirica* L. 的干燥根，有安神益智、交通心肾、祛痰、消肿等功效，应用于心肾不交导致的失眠多梦、健忘惊悸、神志恍惚^[4]。研究发现，远志及与甘草以一定比例炮制所得的远志的70%醇提取物均能恢复大鼠昼夜节律，并显著降低失眠大鼠血清中HPA轴促肾上腺皮质激素释放激素（CRH）、促肾上腺皮质激素（ACTH）和皮质醇（CORT）水平，不同程度地恢复下丘脑弓形核内5-HT、多巴胺（DA）、GABA及Glu水平，且远志的调节作用更显著^[14]。

陈旭等^[15]利用网络药理学及分子对接的方法研

究远志治疗原发性失眠(PI)的生物学功能与机制,结果显示,远志主要成分能与白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF)、环腺苷酸(cAMP)反应元件结合蛋白1(CREB1)、血管内皮生长因子A(VEGFA)、促分裂原活化的蛋白激酶3(MAPK3)、细胞色素P450酶3A4(CYP3A4)等36个核心靶点结合,通过神经活性配体-受体作用、GABA、5-HT、TNF等信号通路参与机体氧化还原酶活性调节、炎症因子调节及神经代谢调节,从而起到治疗PI的作用。远志皂苷是从远志中提取出的一种有效单体成分,具有催眠、益智和镇静的作用。远志皂苷对APP/PS1小鼠的非快速眼动(NREM)睡眠有明显的促进作用,给药7周后,小鼠的认知能力有所改善,脑内 β -淀粉样蛋白(A β)含量明显下降,A β 前体蛋白APP水平也明显降低,表明远志能通过降低A β 合成来改善学习记忆能力^[16]。3,4,5-三甲氧基肉桂酸(TMCA)是远志根发挥镇静催眠作用的主要有效成分之一。Lee等^[17]研究证实,TMCA能减少小鼠运动、延长戊巴比妥诱导的总睡眠时间,并缩短睡眠潜伏期和睡眠-觉醒时间,增加NREM睡眠。此外,TMCA还能增加小鼠原代培养小脑颗粒细胞中的Cl⁻流入、GAD的活化,以及GABAA受体 γ 亚基的表达,而GABAA受体的 α 、 β 亚基蛋白并没有增加,表明远志通过显著增加小鼠小脑颗粒神经元细胞内的Cl⁻浓度和GAD65/67、GABAAR γ 的表达来改变小鼠的睡眠结构,从而起到治疗睡眠障碍的作用。

1.3 柴胡

柴胡是伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinense* DC. 或狭叶柴胡 *B. falcatum* var. *scorzonerifolium* (Willd.) Ledebour 的干燥根,有疏散退热、疏肝解郁、升举阳气之功效^[4]。李艳凤等^[18]发现,柴胡能通过提升脑内5-HT含量、降低GABA含量来治疗虚劳失眠,但单用柴胡的效果不优于化学药艾司唑仑及中药成方固本延龄丸。谢艳等^[19]测定柴胡提取物对模型小鼠脑组织5-HT含量、发育体长,以及对大鼠慢波睡眠、血清生长激素含量的调节作用,研究结果显示,柴胡提取物能提高脑组织内5-HT含量、延长慢波睡眠时间、提高生长激素释放水平、促进生长发育。

此外,张聚源等^[20]采用网络药理学探讨了柴胡对功能性便秘合并睡眠障碍的作用靶点及潜在的作用机制,发现柴胡同时治疗2种疾病可能涉及丝氨

酸/苏氨酸蛋白激酶(Akt)1、VEGFA、IL-6、TNF、趋化因子(CCL2)等核心靶点,其异病同治的机制可能与调控高级糖基化终末产物-受体(AGE-RAGE)信号通路、癌症相关通路、缺氧诱导因子-1(HIF-1)信号通路、DA能突触、p53信号通路及昼夜节律调控等信号通路有关。柴胡皂苷a(SSa)为柴胡总皂苷的主要成分之一,已经证实的药理作用有调血脂、抗渗出、抗肉芽肿、保护肝细胞、免疫调节和抗菌等。陈伟军^[21]研究发现,SSa能够抑制Glu诱导的星形胶质细胞钙离子升高和IL-6的释放、抑制戊四氮诱导星形胶质细胞TNF- α 释放及TNFR1的高表达、减少小鼠运动次数和双前肢上抬次数、缩短小鼠入睡潜伏时间、增加睡眠持续时间,并呈现一定的剂量依赖性,以中、高剂量组作用最明显。

1.4 刺人参

东北刺人参 *Oplopanax elatus* Nakai 又名刺参,为五加科刺人参属多年生药用植物,以根及根茎入药,具有补气助阳、兴奋中枢神经等功能,实验证明,刺人参水煎液的60%乙醇洗脱部位能显著缩短小鼠的睡眠潜伏期、延长其睡眠持续时间,呈现出相对稳定的量效关系,能增强GABA对苯二氮卓类受体的作用,降低去甲肾上腺素(NE)、DA、Glu的含量,增加一氧化氮的含量,影响一氧化氮合酶活力,并且减少5-HT的释放^[22]。游泳实验结果显示,东北刺人参延长小鼠负重游泳时间,亦可提高自由泳小鼠谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、乳酸脱氢酶(LDH)和三磷酸腺苷酶(ATPase)的活性,并降低血清中尿素氮(BUN)水平;对果蝇睡眠节律干扰的实验结果表明,东北刺人参可以增加雄果蝇平均睡眠时间、减少自主活动次数,且表现出一定的剂量依赖性,还能减少雌果蝇的自主活动次数、缩短白天活动时间、减少片段化睡眠、增加夜晚睡眠时间、使睡眠相位角明显后移^[23]。这些结果显示,刺人参能调节兴奋性神经递质、抑制5-HT能神经元、抑制体内蛋白质分解代谢及支链氨基酸代谢过程、加速乳酸消除作用、减少自由基的堆积、加快体内脂质过氧化物的清除、保护线粒体氧化磷酸化功能,从而缓解疲劳,起到改善睡眠节律的作用。

1.5 蛇床子

蛇床子是伞形科植物蛇床 *Cnidium monnieri*

(Linn.) Cuss. 的干燥成熟果实,可燥湿祛风、杀虫止痒、温肾壮阳^[4]。郭晋良^[24]从蛇床子中提取出一种催眠活性组分,实验研究显示,该组分能明显减少对氯苯丙氨酸(PCPA)失眠大鼠的自主活动,增加进入高架十字迷宫的开臂时间百分比,缓解失眠大鼠烦躁焦虑的状况,缩短入眠潜伏期,延长睡眠持续时间,显著减轻PCPA失眠大鼠松果体组织的病理损伤,抑制松果体细胞凋亡,提高PCPA大鼠血清中褪黑素(MT)的水平,增加抑凋亡因子Bcl-2的表达、降低促凋亡因子Bax的表达并增加MT合成限速酶AANAT的mRNA及蛋白表达。魏文静^[25]以同样的方法从蛇床子中提取出一种催眠活性成分,观察其对PCPA失眠大鼠海马、脑干、下丘脑等不同部位氨基酸类神经递质的影响,结果表明,该活性成分能减少PCPA失眠大鼠的海马、脑干、下丘脑中兴奋性氨基酸类神经递质Glu、天冬氨酸(ASP)的水平,增加抑制性氨基酸类神经递质甘氨酸(GLY)、GABA的含量,降低大鼠兴奋性,提高大鼠海马齿状回中GABA受体的表达量,降低Glu受体的表达量,下调海马生物钟基因正向调控因子Clock和Bmal1基因的表达,并上调海马生物钟基因负向调控因子Cry1、Cry2、Per1、Per2、Per3基因的表达。蛇床子中的香豆素类成分也具有较好的镇静催眠作用,如佛手柑内酯、蛇床子素等。胡文卓等^[26]研究发现,佛手柑内酯能升高脑干5-HT、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)和GABA的含量,降低脑内NE和DA含量。杜展鑫等^[27]的研究结果证实,与对照组比较,蛇床子素给药后大鼠海马组织与血清中的丙二醛(MDA)水平明显降低、海马组织超氧化物歧化酶(SOD)活力明显回升,同时由于睡眠剥夺导致的学习能力和空间记忆功能损伤亦得到有效修复,结果显示,蛇床子中的催眠活性成分可能通过改善PCPA失眠大鼠行为学及松果体结构和功能、调节脑内神经递质水平起到改善睡眠-觉醒周期、保护睡眠剥夺大鼠的学习记忆能力的作用,从而改善睡眠。

1.6 天麻

天麻是兰科植物天麻 *Gastrodia elata* Bl. 的干燥块茎,可息风止痉、平抑肝阳、祛风通络^[4]。天麻素是天麻的有效成分,龙盼等^[28]研究结果证明,各剂量天麻素均能恢复小鼠体质量、提高睡眠率、缩短睡眠潜伏期、延长睡眠时间,并在一定程度上修复

大脑组织的病变程度,显著升高脑组织中5-HT含量,降低IL-6蛋白表达及细胞外信号调节激酶(ERK)与其蛋白的比值,升高Bcl-2、IL-1 β 蛋白表达水平,使PCPA致失眠小鼠的睡眠明显改善。邢其郡^[29]筛选天麻素及天麻中另外2种活性成分,巴利森苷A可能发挥镇静催眠作用的潜在靶点,研究结果表明,天麻素和巴利森苷A能够通过特异性结合MT₁受体上调p-ERK水平,并激活下游的信号通路。通过小鼠的睡眠实验发现天麻素、巴利森苷A能够有效延长戊巴比妥钠诱导的睡眠时间、缩短小鼠入睡潜伏期、降低其自发活动能力,同时发现天麻素、巴利森苷A可以明显增加小鼠大脑DA和5-HT的含量、降低肝脏和肾脏中的炎症因子的表达、上调c-fos原癌基因蛋白(FOS)的表达。这些结果表明,天麻中的活性成分可以通过活化小鼠神经元、提高中枢神经递质水平和调节炎症因子水平间接改善小鼠的睡眠质量并具备神经保护的作用。

1.7 其他

人参总皂苷及单体人参皂苷-Rc^[30]、人参皂苷Rg₁^[31]、人参皂苷Rg₃^[32]、人参皂苷Rb₁^[33]等都具有改善机体氧化应激的功效。而有报道发现,氧化应激可通过控制神经元细胞离子通道电流直接打破睡眠节律稳态^[34-35]。陈雪楠^[36]在人参醇提组分SPJ中分离出含量较高的人参皂苷-Rc、(20S)-人参皂苷-Rg₃等单体,且通过单体活性比较发现人参皂苷-Rc维持睡眠节律稳态作用最强,且具有抗氧化的潜质;人参皂苷-Rc可缓解氧化损伤导致的睡眠节律稳态失衡、抑制其造成的脑组织蛋白乙酰化,并且可以推动氧化损伤果蝇脑组织中DA的生物合成,不改变果蝇的偏好性及厌恶性,无戒断效应。刘海云等^[37]发现,菟丝子提取物可明显提升失眠大鼠的血清中IL-1 β 、TNF- α 含量,提高失眠大鼠体内SOD活性,降低MDA含量,其机制可能与增强抗氧化应激能力及调节细胞因子有关。合欢皮可以显著降低荷瘤小鼠脑组织中的Glu水平、显著改善肿瘤后期引起的睡眠破碎、恢复睡眠时相、缓解疲乏及抑郁,通过降低Glu引起的神经损伤发挥神经保护作用,改善肿瘤引发的精神症状^[38]。王慧等^[39]发现,用黄连中的活性成分小檗碱灌胃可以调节睡眠剥夺大鼠肠道菌群结构,增加大肠埃希菌、双歧杆菌、乳酸杆菌数量,降低产气荚膜梭菌和肠球菌的数量,并减少辅助性T细胞17/调节性T细胞(Th17/Treg),同时也能

逆转睡眠剥夺对 IL-17、维甲酸相关孤儿核受体 C (RORC)、Foxp3 表达产生的影响。李磊^[40]发现,花生茎秆中提取的异甘草素可以缩短 C57 小鼠入睡的潜伏期,增加 NREM 睡眠时间,同时增大 NREM 期间脑电波的能谱,而异甘草素的促睡眠作用直接激活了 VPO、VIPO 和 SFO 3 个脑区,且不会造成中枢神经毒性,对小鼠的感知能力和记忆力不会产生负面影响,也能在一定程度上改善先天性睡眠障碍。

2 中药药对

2.1 远志-酸枣仁

酸枣仁和远志是经典的镇静安神类中药,经常配伍使用治疗失眠,针对焦虑失眠患者具有很好的镇静催眠效果。孙胜杰^[41]采用阈下和阈上剂量的戊巴比妥钠睡眠实验评价酸枣仁-远志药对的活性部位 EI30 的镇静安神效果,与对照组比较,高剂量 EI30 可明显增加小鼠 30 min 内的入睡率,各剂量组均能缩短小鼠睡眠潜伏期、延长睡眠持续时间。与模型组相比,各剂量 EI30 均能明显增加 5-HT 在总蛋白中的比例,而高剂量 EI30 显著降低 NE/GABA,中剂量 EI30 显著降低 DA 的比例。血清代谢组学的研究结果显示, EI30 干预 PCPA 失眠小鼠后,将从缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸生物合成,甘油酯代谢,丙氨酸、ASP 和 Glu 代谢,苯丙氨酸代谢,以及半胱氨酸和甲硫氨酸代谢通路发挥作用。罗虹等^[42]通过网络药理学分析结果发现,远志-酸枣仁药对中的化学成分参与的主要生物途径包括对蛋白质泛素的调控和负反馈调节、蛋白质的转录和翻译,以及细胞对神经生长因子刺激的反应等。京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 代谢通路分析结果显示,该药对主要通过调控 PI3K-Akt 信号通路、cGMP-PKG 信号通路,以及参与内质网的蛋白质处理、调节泛素介导的蛋白水解和细胞周期等途径发挥安神作用。

2.2 五味子-远志

远志和五味子都是常用的养心安神药,在治疗失眠方面一直被广泛应用。远志常用于心肾不交引起的失眠多梦,而五味子能够收敛固涩、益气生津、补肾宁心,多用于治疗久咳虚喘、梦遗滑精、遗尿尿频、久泻不止、自汗盗汗、津伤口渴、内热消渴、心悸失眠等^[4]。王涵等^[43]运用网络药理学技术结合小鼠睡眠实验探索五味子-远志药对对失眠的作用机

制。与空白对照组比较,五味子、远志单味药组及其各比例组均明显延长小鼠在戊巴比妥钠诱导下的睡眠时间和睡眠率,且各比例组与单味药组相比睡眠时间和睡眠率均有增加,其中五味子-远志 3:1 和 2:1 组的作用更为显著。基因本体 (GO) 和 KEGG 分析表明,五味子-远志治疗失眠的作用机制可能与 GABA 能突触、5-HT 能突触、GABA 信号通路、DA 能突触等信号通路有关。

2.3 酸枣仁-龙眼肉

酸枣仁-龙眼肉药对为中医安神之要药。李少为等^[44]利用中药整合药理学平台对酸枣仁-龙眼肉药对中的活性成分进行分析并预测药物及疾病靶标,构建蛋白质相互作用 (PPI) 网络,研究该药对治疗失眠的分子机制,结果显示,酸枣仁-龙眼肉治疗失眠主要与 29 个活性成分相关,涉及 IL-6、IL-1 β 等炎性因子靶标和多巴胺 D2 受体 (DRD2)、糖皮质激素受体基因 (NR3C1) 等神经递质靶标,以及利用 cAMP 等信号通路调节睡眠。动物实验表明,与模型组比较,高剂量组的活动频率降低,活动时间及路程缩短,下丘脑组织中的 IL-1 β 、IL-6 水平降低,5-HT 水平升高,这些结果都表明酸枣仁-龙眼肉药对能通过调控 cAMP 信号通路间接影响 5-HT 能反应,从而对失眠起到治疗作用。

2.4 酸枣仁-合欢花

酸枣仁具有补肝宁心、敛汗生津的功效,而合欢花有解郁安神、理气和胃之效,两者皆有抗抑郁的功效,配伍后能疏肝解郁、宁心安神,治疗抑郁性失眠效果良好^[45]。邓巍等^[46]探讨了酸枣仁-合欢花对抑郁症睡眠障碍 (SDD) 模型大鼠的行为学及其海马体中 5-HT 及 5-HIAA 含量的影响,与模型组比较,化学药对照组和中药组大鼠的糖水偏爱值增加,逃避潜伏期时间缩短,穿越平台次数增多,海马 5-HIAA、5-HT 含量及其比值也显著增加,表明该药对可以通过提高海马 5-HIAA、5-HT 含量及其比值改善 SDD 模型大鼠的学习记忆能力及睡眠状况,并且起到抗抑郁的作用。

2.5 半夏-薏苡仁

半夏秫米汤是治疗失眠症的常用方,其中半夏燥湿化痰、通阴运阳,秫米可用薏苡仁替代,通过健脾祛湿、调和阴阳来调节睡眠^[47]。王亮等^[48]对半夏-薏苡仁药对调控 PCPA 失眠模型大鼠的 OX 及其

受体、相关细胞因子的作用进行了研究, 结果显示, 与模型组比较, 半夏-薏苡仁组的海马CA1区神经元形态和结构的损伤相对减轻, 高剂量组大鼠海马Bcl-2阳性信号面积占比上升, 各剂量组大鼠血清中TNF- α 、IL-1 β 、IL-2和IL-6显著下降, 海马OX1R及其mRNA表达降低, 中、高剂量组大鼠血清和海马OX水平显著降低, 高剂量组大鼠海马OX2R明显升高, 说明半夏-薏苡仁可以调节海马OX及其受体, 以及Bcl-2的表达, 从而抑制海马神经元细胞凋亡, 改善失眠大鼠的睡眠状况。

3 中药复方

3.1 百合类方

百合是常见的养心安神药, 具有养阴润肺、清心安神的功效, 临床常用于治疗失眠多梦、精神恍惚^[4], 其类方如百合知母汤、百合地黄汤、百合安神汤等治疗睡眠障碍均有较好疗效。郑竹宏^[49]基于PCPA大鼠失眠模型研究了百合地黄汤对失眠大鼠行为学及睡眠品质的调节作用, 结果显示, 与模型组比较, 各治疗组大鼠的修饰次数和粪便颗粒数明显下降、睡眠潜伏期缩短, 而百合地黄汤3个剂量组的睡眠持续时间均明显延长, 说明了百合地黄汤能促进大鼠的自主活动能力, 并缩短失眠大鼠的入睡潜伏期, 延长大鼠的睡眠持续时间, 且效果优于地西洋。郑竹宏等^[50]进一步研究了该方对PCPA大鼠神经递质水平的作用, 研究结果表明, 与模型组比较, 百合地黄汤各剂量组大鼠的大脑皮层中DA水平均显著下降, 脑干和海马体的5-HT含量均显著升高; 中、高剂量组大鼠血清中Glu/GABA均明显下降, 说明百合地黄汤能通过调节体内氨基酸类及单胺类神经递质含量来促进睡眠。倪骥杰等^[51]采用网络药理学与分子对接的方法, 对百合知母汤治疗睡眠障碍的活性成分及作用机制进行研究。经过系统筛选, 确定了百合知母汤有效活性化合物19个, 作用于睡眠障碍的可能有效靶点有66个。GO富集分析结果表明, 百合知母汤作用机制与调节神经递质水平、细胞对有机环状化合物的应答及神经递质受体活性等密切相关, 而KEGG通路分析证明了HIF-1、cGMP-PKG、Relaxin等信号通路可能为潜在作用通路; 分子对接结果表明, 核心靶标蛋白与百合知母汤的核心活性成分的亲合性较好, 表明百合知母汤可以通过多种活性分子、多靶点、多通路治疗睡眠

障碍。赵安达等^[52]采用网络药理学手段探究百合大枣粥改善失眠的作用机制。已检测到的有效活性成分百合含7个、大枣含29个; 作用靶点百合46个、大枣204个, 其中与失眠相关的作用靶点有38个, 并发现其主要可通过胆碱能系统, 5-HT、GABA、cAMP等信号通路改善失眠。

3.2 四逆散

四逆散出自《伤寒论·辨少阳病脉证病治》, 由柴胡、枳实、芍药和炙甘草4味药组成, 具有透邪解郁、疏肝理脾的功效^[53], 现代临床多用于抑郁症^[54]和焦虑症^[55]的治疗。叶晓楠等^[56]根据空瓶刺激诱发慢性情绪应激的大鼠睡眠障碍模型对四逆散有效组分改善睡眠的功能机制进行研究, 结果显示, 与空白对照组比较, 模型组大鼠的攻击行为明显增加、全天睡眠时间明显减少、全脑TNF- α 水平降低, 而四逆散有效组分可显著减少攻击行为、增加全天睡眠时间、提高TNF- α 水平, 表明四逆散有效组分可通过改善负性情绪来调节睡眠。此外, 李越峰等^[57]对四逆散冻干粉改善大鼠睡眠作用机制进行了研究, 结果发现, 给予四逆散冻干粉后, 脑脊液中成分峰面积约是空白脑脊液的12.5倍, 血清中四逆散的移行成分(包括辛弗林、芍药苷、柴胡皂苷C、甘草次酸等)均可以使脑脊液中5-HT峰面积增加, 但效果不如四逆散整方, 混合物组增高脑脊液中5-HT峰面积是四逆散组的3.2倍, 表明四逆散可以通过促进脑脊液内源性物质5-HT的分泌改善睡眠。曹瑞等^[58]基于动物脑电技术研究四逆散干预对创伤后应激障碍(PTSD)所致大鼠睡眠障碍的影响, 结果显示, 对照组大鼠脑电图波形整齐、均匀规律, 而模型组大鼠脑电波波形模糊、频率高低夹杂, 阴性对照组与模型组变化特征相似; 与阴性对照组比较, 阳性对照组(即盐酸帕罗西汀)和实验组大鼠脑电波的波形较清晰、混杂的高频波明显减少, 说明四逆散对PTSD大鼠的睡眠时相产生了良好的正向调节作用。

3.3 酸枣仁汤

酸枣仁汤出自《金匱要略》, 由酸枣仁、茯苓、知母、川芎和甘草组成, 具有养血安神、清热除烦的功效^[59]。杨悦等^[60]观察酸枣仁汤拮抗小鼠状态性焦虑及其对睡眠障碍的作用发现, 酸枣仁汤低、中、高剂量组均能影响状态性焦虑小鼠觉醒-睡眠时间和

睡眠时相,表现为缩短小鼠的觉醒时间和时相比比例、增大NREMS时间和所占睡眠时相比比例,且酸枣仁汤高剂量组可减少NREM睡眠时间和时相比比例。刘毅等^[61]采用网络药理学方法对酸枣仁汤治疗睡眠障碍的关键靶点及通路展开了研究并探讨其作用机制,筛选出88种酸枣仁汤的活性成分、36个与睡眠障碍交集的靶点,GO富集分析结果集中在神经递质水平调节、肾上腺素受体活性和突触后膜的组成部分等方面,KEGG结果获得的相关通路主要包括神经活性配体-受体相互作用、脂肪细胞中的脂肪分解调节和雌激素信号通路等,表明酸枣仁汤可能通过调节神经受体-配体相互作用、循环系统相关反应、机体营养代谢及雌激素等相关途径发挥治疗睡眠障碍的作用。吴东南^[62]探究了酸枣仁汤通过干预突触可塑性与神经炎症改善大鼠学习记忆的影响机制,研究结果显示,酸枣仁汤可以通过调节突触可塑性的关键蛋白PSD95、SYP及突触信号传递关键蛋白NMDAR1(NR1)、NMDAR2A(NR2A)、NMDAR2B(NR2B)的表达水平以改善神经元突触损伤,还可以通过抑制NLRP3炎性小体通路缓解神经炎症,减少睡眠剥夺引起的认知记忆障碍和焦虑样行为。

3.4 柴胡加龙骨牡蛎汤

柴胡加龙骨牡蛎汤出自《伤寒论》,由柴胡、龙骨、黄芩、生姜、铅丹、人参、桂枝、茯苓、半夏、大黄、牡蛎和大枣组成,有和解少阳、镇惊安神的功效^[63]。陈弘婧^[64]从脑-肠-菌群变化探讨柴胡加龙骨牡蛎汤治疗失眠的作用机制。不同剂量的柴胡加龙骨牡蛎汤能通过增加睡眠剥夺大鼠肠道菌群的多样性来改善大鼠睡眠障碍的状况,且对菌群结构的调整结果随剂量的改变而不同。低剂量的柴胡加龙骨牡蛎汤主要增加有改善炎症、调整情绪作用的肠道菌群;中剂量的柴胡加龙骨牡蛎汤主要增加有改善失眠、调整情绪作用的肠道菌群。这些结果提示,柴胡加龙骨牡蛎汤可通过增加有改善失眠、抑郁作用的菌群产生疗效,但剂量加倍后效果并未提升,可能与随之增加的破坏睡眠的菌群有关。王琪^[65]研究柴胡加龙骨牡蛎汤70%乙醇提取部位(CJLM70E)对围绝经期小鼠睡眠时长和觉醒-睡眠节律的改善,以及其相关机制。结果显示,与模型组比较,CJLM70E组小鼠24h活动次数明显减少,24h睡眠时间明显增长,闭锁卵泡数量明显减少,卵巢系数明显升高,血清GABA和雌二醇(E2)水平明显升

高,下丘脑ER α 、PI3K、Akt、GABA面密度明显增加,表明柴胡加龙骨牡蛎汤能增加围绝经期小鼠的睡眠时间、改善围绝经期小鼠的碎片化睡眠,其机制可能为调节ER α /PI3K/Akt/GABA信号通路。陈敏捷^[66]按照“少阳为枢”的理论,系统探讨了柴胡加龙骨牡蛎汤防治失眠的机制,与空白组比较,模型组大鼠血清中IL-1 β 、 γ 干扰素(IFN- γ)含量下降,IL-4、IL-10含量增加,IFN- γ /IL-4降低,Th1/Th2的平衡向Th2占主导地位的方向移动;而与模型组比较,中药组大鼠血清中IFN- γ 、IL-1 β 水平上升,IL-4、IL-10水平下降,IFN- γ /IL-4升高,Th1/Th2的平衡向Th1活性增加的方向发展,表明柴胡加龙骨牡蛎汤可通过增强免疫活动促进大鼠睡眠。

3.5 其他复方

半夏秫米汤具有提高睡眠质量、延长总睡眠时间、减少觉醒时间、增加NREM睡眠时间的作用,可通过升高血清、脑干GABA含量,降低血清、脑干中NE、DA、Glu含量,以及血清、中缝核中5-HT含量干预慢性失眠^[67]。血府逐瘀汤能降低患者的IL-1 β 、TNF- α 及IL-6水平,治疗顽固性失眠,显著改善患者失眠临床症状,提高患者的睡眠质量,有效降低患者的血清细胞因子^[68]。肖鹤松^[69]研究发现,基于养心安神法的天王补心方对失眠模型大鼠的睡眠质量有明显的改善作用,还可改善大鼠的学习记忆能力,这可能与其调控失眠大鼠海马IL-21介导的炎症反应及Fas/FasL介导的神经元凋亡有关。王莹^[70]发现,朱砂安神丸拮抗PTSD大鼠睡眠障碍的作用与下调LC-NA神经功能有关,而LC-NA的上游调节机制可能与朱砂安神丸降低PVN内的CRH表达有关。何军琴等^[71-72]发现,补肾调肝清心方能通过提高血清中E2、IL-2、IL-6水平,降低血清卵泡刺激素(FSH)和黄体生成素(LH)水平治疗围绝经期SDD。

4 结语

本文对近10年治疗睡眠障碍的相关研究进行综述,包括酸枣仁、远志、柴胡、刺人参、蛇床子等10余种中药,远志-酸枣仁、五味子-远志等5个药对,以及百合类方、四逆散、酸枣仁汤、柴胡加龙骨牡蛎汤等11个中药复方,总结见表1~表3。通过整理发现,中药对睡眠障碍的作用机制多与改善HPA轴功能、调节单胺类及氨基酸类神经递质、调

节免疫炎性有关。

睡眠障碍与很多因素有关，全身各系统疾病均可能导致失眠，80%~90%的焦虑症和抑郁症患者伴

有失眠症状。由于脑部生理结构的特殊性及其神经系统的复杂性，睡眠障碍发生的机制尚未被研究透彻，但随着科学技术的发展，越来越多的现代手段（如

表 1 中药单味药类别、单体成分及作用机制

中药	类别	单体成分	作用机制	参考文献
酸枣仁	安神药	斯皮诺素、酸枣仁皂苷 A、酸枣仁皂苷 B、阿魏酸	调节大脑中单胺类、氨基酸类及肽类神经递质，与突触上的多种与睡眠相关的受体靶向结合，提高失眠小鼠心肌细胞线粒体膜电位水平，调节 Bcl-2/Bax 通路及 MAPKs 通路活性	[5-13]
远志	安神药	TMCA	通过神经活性配体-受体作用，GABA、5-HT、TNF 等信号通路参与机体氧化还原酶活性调节、炎症因子调节及神经代谢的调节；降低 Aβ 合成，调节小脑颗粒神经元细胞内的 Cl ⁻ 浓度、GAD65/67 和 GABAAR γ 的表达	[14-17]
柴胡	解表药	SSa	参与调控 Akt/Akt1、HIF-1、DA 能突触、p53 及昼夜节律调控等信号通路，调节炎症因子水平	[18-21]
刺人参	补虚药		调节兴奋性神经递质、抑制 5-HT 能神经元、抑制体内蛋白质分解代谢及支链氨基酸代谢过程、加速乳酸消除、减少自由基堆积、加快体内脂质过氧化物的清除、保护线粒体氧化磷酸化功能	[22-23]
蛇床子	补虚药	佛手柑内酯、蛇床子素	增加抑凋亡因子 Bcl-2 的表达、降低促凋亡因子 Bax 的表达、增加 MT 合成限速酶 AANAT 的 mRNA 及蛋白表达、下调海马生物钟基因正向调控因子表达、上调负向调控因子表达、改善 PCPA 失眠大鼠行为学及松果体结构功能、调节脑内神经递质水平、抗氧化应激	[24-27]
天麻	息风止痉药	天麻素、巴利森苷 A	活化小鼠神经元、提高中枢神经递质水平、调节炎症因子水平、保护神经	[28-29]
人参	补虚药	人参皂苷	抗氧化应激、缓解氧化损伤导致的睡眠节律稳态失衡、抑制脑组织蛋白乙酰化、推动氧化损伤果蝇脑组织中 DA 的生物合成	[30-36]
菟丝子	补虚药		增强抗氧化应激、调节细胞因子	[37]
合欢皮	安神药		降低 Glu 引起的神经损伤，发挥神经保护作用	[38]
黄连	泻火药	小檗碱	调节肠道菌群结构，降低 Th17/Treg，逆转睡眠剥夺对 IL-17、RORC、Foxp3 表达产生的影响	[39]
花生		异甘草素	激活 VPO、VIPO 和 SFO 3 个脑区	[40]

表 2 中药药对的作用机制

中药药对	作用机制	参考文献
远志-酸枣仁	调节中枢神经递质水平，调控 5 条氨基酸代谢通路，调控 PI3K-Akt、cGMP-PKG 信号通路，参与内质网的蛋白质处理、调节泛素介导的蛋白水解和细胞周期	[41-42]
五味子-远志	可能与 GABA 能突触、5-羟色胺能突触、GABA、DA 能突触等信号通路有关	[43]
酸枣仁-龙眼肉	调节炎症因子靶标和 DRD2、NR3C1 等神经递质靶标，通过调控 cAMP 等信号通路影响 5-HT 能反应	[44]
酸枣仁-合欢花	提高海马 5-HIAA、5-HT 含量及其比值，抗抑郁	[45-46]
半夏-薏苡仁	调节海马 OX 及其受体和 Bcl-2 的表达、调节炎症因子水平、抑制海马神经元细胞凋亡	[47-48]

表 3 中药复方的作用机制

中药复方	作用机制	参考文献
百合地黄汤	调节体内氨基酸类及单胺类神经递质含量	[49-50]
百合知母汤	HIF-1、cGMP-PKG、Relaxin 等信号通路可能为潜在作用通路	[51]
百合大枣粥	可能通过胆碱能系统、5-HT、GABA、cAMP 等信号通路	[52]
四逆散	提高 TNF- α 及 5-HT 水平	[53-58]
酸枣仁汤	可能通过调节神经受体-配体相互作用、循环系统相关反应、机体营养代谢及雌激素等相关途径，以及干预突触可塑性及神经炎症	[59-62]
柴胡加龙骨牡蛎汤	增加肠道菌群多样性	[63-66]
半夏秫米汤	调节体内氨基酸类及单胺类神经递质含量	[67]
血府逐瘀汤	调节血清细胞因子水平	[68]
天王补心方	调控海马 IL-21 介导的炎症反应及 Fas/FasL 介导的神经元凋亡	[69]
朱砂安神丸	下调 LC-NA 神经功能	[70]
补肾调肝清心方	调节血清细胞因子及雌性激素水平	[71-72]

网络药理学、分子生物学等技术)被使用在睡眠障碍相关的研究中,可为探索其作用机制提供有力支撑。中药治疗睡眠障碍的临床经验非常丰富,未来应继续加强对相关中药的现代药理研究,开发疗效确切、不良反应小的中药新药。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] SATEIA M J. International classification of sleep disorders-third edition: Highlights and modifications[J]. Chest, 2014, 146(5): 1387-1394.
- [2] 苏杰,张邴,张敏敏,等. 睡眠障碍研究进展[J]. 现代电生理学杂志,2023,30(1):61-65.
- [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] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
- [5] ZHOU Q H, ZHOU X L, XU M B, et al. Suanzaoren formulae for insomnia: Updated clinical evidence and possible mechanisms[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 76.
- [6] 石皓月,鲁艺,李钰昕,等. 中药治疗对氯苯丙氨酸失眠模型大鼠影响的基础研究进展[J]. 中国医药导报, 2018,15(11):33-36.
- [7] LI N, LIU J, WANG M, et al. Sedative and hypnotic effects of schisandrin B through increasing GABA/Glu ratio and upregulating the expression of GABA(A) in mice and rats[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 103: 509-516.
- [8] 廖丹琼,储利胜,张建平,等. 酸枣仁中斯皮诺素对睡眠剥夺大鼠下丘脑MCH、Orexin-A表达的影响[J]. 中成药,2019,41(4):907-910.
- [9] 杨波,张爱华,王萍,等. 基于果蝇模型的酸枣仁皂苷A、B治疗失眠症的实验研究[J]. 中医药信息,2013,30(5): 55-57.
- [10] 姜海,陈健,王祎,等. 酸枣仁皂苷A和B对小鼠睡眠情况干预的机制研究[J]. 现代中药研究与实践,2023,37(2):34-39.
- [11] 冯庭宇,许晓伍. 酸枣仁皂苷A促进心肌线粒体COX表达介导膜电位恢复ATP酶活性改善失眠[J]. 解剖学研究,2022,44(4):307-312.
- [12] 邹琳,陈清刚. 阿魏酸对失眠大鼠海马神经细胞的作用机制研究[J]. 中国城乡企业卫生,2020,35(1):79-81.
- [13] 孙璐. 酸枣仁发酵前后治疗血虚型失眠作用的比较研究[D]. 北京:北京中医药大学,2021.
- [14] 赵鑫,崔月莉,吴鹏,等. 远志与炆远志对心肾不交失眠大鼠学习记忆,HPA轴功能及神经递质的调控作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2021,27(11):147-154.
- [15] 陈旭,张星平,梁瑞宁,等. 基于网络药理学及分子对接技术分析远志治疗原发性失眠作用机制[J]. 新中医, 2022,54(24):7-14.
- [16] 王哲. 远志皂苷促眠作用对阿尔兹海默症病理的改善作用及其机制研究[D]. 重庆:重庆医科大学,2020.
- [17] LEE C I, HAN J Y, HONG J T, et al. 3, 4, 5-Trimethoxycinnamic acid (TMCA), one of the constituents of Polygalae Radix enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors via GABAergic systems in mice[J]. Arch Pharm Res, 2013, 36(10): 1244-1251.
- [18] 李艳凤,刘雅舒,李艳生,等. 柴胡治疗虚劳失眠潜在作用研究[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(3):31-34.
- [19] 谢艳,张云芳,郭云鹏,等. 柴胡提取物改善慢波睡眠促进动物增高机制的实验研究[J]. 山东中医杂志, 2018,37(5):412-415.
- [20] 张聚源,骆天炯. 基于网络药理学探讨柴胡异病同治功能性便秘合并睡眠障碍的作用机制[J]. 中医临床研究,2022,14(5):1-6.
- [21] 陈伟军. 柴胡皂苷a的抗惊厥及镇静催眠作用的实验研究[D]. 广州:南方医科大学,2013.
- [22] 辛静. 刺人参改善睡眠作用的有效部位的筛选及其作用机制研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2012.
- [23] 王艳艳,翟春梅,申柯欣,等. 东北刺人参抗疲劳及改善睡眠节律作用研究[J]. 食品工业科技,2020,41(2): 307-311,323.
- [24] 郭晋良. 蛇床子催眠活性组分对PCPA失眠大鼠松果体细胞凋亡及褪黑素合成的影响[D]. 太原:山西省中医药研究院,2021.
- [25] 魏文静. 蛇床子催眠活性组分对失眠大鼠钟基因与氨基酸类神经递质的影响[D]. 太原:山西省中医药研究院,2018.
- [26] 胡文卓,贾力莉,马澜,等. 佛手柑内酯对PCPA失眠大鼠神经递质及学习记忆的影响[J]. 时珍国医国药, 2020,31(4):821-823.
- [27] 杜展鑫,唐珮瑜,谢炜基,等. 蛇床子素对睡眠剥夺大鼠记忆功能的影响[J]. 实用医学杂志,2018,34(10): 1633-1635,1639.
- [28] 龙盼,胡晓霞,胡琦兰,等. 天麻素对氯苯丙氨酸(PCPA)致失眠小鼠的镇静催眠作用研究[J]. 中药药理与临床,2021,37(5):33-38.
- [29] 邢其郡. 天麻中的有效成分靶向MT₁发挥镇静安神作用的研究[D]. 昆明:昆明理工大学,2021.
- [30] WANG Y, FU W, XUE Y, et al. Ginsenoside R_c ameliorates endothelial insulin resistance via upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 620524.
- [31] CHEN L, YAO H, CHEN X, et al. Ginsenoside R_g

- decreases oxidative stress and down-regulates Akt/mTOR signalling to attenuate cognitive impairment in mice and senescence of neural stem cells induced by *D*-galactose[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(2): 430-440.
- [32] LI W, WANG J Q, ZHOU Y D, et al. Rare ginsenoside 20 (R) -Rg₃ inhibits *D*-galactose-induced liver and kidney injury by regulating oxidative stress-induced apoptosis[J]. *Am J Chin Med*, 2020, 48(5): 1141-1157.
- [33] FERNÁNDEZ-MORIANO C, GONZÁLEZ-BURGOS E, IGLESIAS I, et al. Evaluation of the adaptogenic potential exerted by ginsenosides Rb₁ and Rg₁ against oxidative stress-mediated neurotoxicity in an *in vitro* neuronal model [J]. *PLoS ONE*, 2017, 12 (8) : e0182933.
- [34] KEMPF A, SONG S M, TALBOTET C B, et al. A potassium channel β -subunit couples mitochondrial electron transport to sleep[J]. *Nature*, 2019, 568(7751): 230-234.
- [35] OZCAN-KUCUK A, EGE B, KOPARAL M, et al. Evaluation of the oxidative stress level and serum prolidase activity in patients with sleep bruxism [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2021, 24 (2) : 286-293.
- [36] 陈雪楠. 人参维持睡眠节律稳态功效成分筛选及作用机制研究[D]. 长春:长春中医药大学,2022.
- [37] 刘海云,方永青,何志坚,等. 菟丝子提取物对失眠大鼠血清细胞因子及SOD、MDA的影响[J]. *江西中医药*, 2021, 52(12): 57-60.
- [38] 艾敏,李双双,侯豹,等. 合欢皮改善荷瘤小鼠异常行为及谷氨酸所诱导神经损伤的研究[J]. *华西药理学杂志*, 2022, 37(2): 163-168.
- [39] 王慧,张艳鹤,杨记康,等. 小檗碱调节睡眠剥夺大鼠的肠道菌群结构以及Th17/Treg细胞平衡[J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(6): 860-864.
- [40] 李磊. 异甘草素促进C57和Fmr1敲除小鼠慢波睡眠的研究[D]. 合肥:安徽医科大学,2020.
- [41] 孙胜杰. 酸枣仁-远志活性部位镇静安神作用与机理研究[D]. 晋中:山西中医药大学,2019.
- [42] 罗虹,王泽鹏,郭亚菲,等. 基于网络药理学探讨“远志-酸枣仁”药对安神作用机制[J]. *山西中医学院学报*, 2019, 20(4): 254-258.
- [43] 王涵,孙海峰,刘维莉,等. 基于动物实验和网络药理学技术探究五味子-远志治疗失眠的作用机制[J]. *中医药学报*, 2023, 51(1): 50-55.
- [44] 李少为,杨宁,杨耀峰. 基于中药整合药理学平台探讨酸枣仁-龙眼肉治疗失眠的分子机制[J]. *临床医学研究与实践*, 2022, 7(20): 5-10.
- [45] 施学丽,陈攀,郭超峰. 从心肝失调论治抑郁性失眠症理论探讨[J]. *亚太传统医药*, 2017, 13(13): 59-61.
- [46] 邓巍,杜晓娜,施学丽,等. 对药酸枣仁-合欢花对抑郁症睡眠障碍模型大鼠行为学及海马5-HT、5-HIAA含量的影响[J]. *广西中医药*, 2019, 42(5): 63-66.
- [47] 许趁意,吕雪莲,岳仁宋. 半夏秫米汤治疗失眠探微[J]. *湖南中医杂志*, 2017, 33(5): 130-131.
- [48] 王亮,王学林,王鹏,等. 探讨半夏-薏苡仁对PCPA失眠模型大鼠海马食欲素及其受体和血清细胞因子的调控作用[J]. *解放军医学院学报*, 2022, 43 (4) : 472-478, 496.
- [49] 郑竹宏. 百合地黄汤治疗失眠的作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [50] 郑竹宏,赵仁云,丁玉婷,等. 百合地黄汤对失眠模型大鼠行为学及不同脑区单胺类神经递质的影响[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2019, 21(3): 529-534.
- [51] 倪骥杰,常秋伊. 基于网络药理学及分子对接探讨百合知母汤治疗睡眠障碍的活性成分及作用机制[J]. *中国医药导刊*, 2021, 23(8): 574-580.
- [52] 赵安达,张海峰,唐雯,等. 百合大枣粥改善失眠的网络药理学研究[J]. *医学食疗与健康*, 2021, 19(4): 11-13.
- [53] 孙志明,李小娜. 四逆散复方的研究进展[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(25): 3244-3246.
- [54] 张婧娴,芮俊乾,陈逸凡,等. 四逆散有效成分对内脏高敏感大鼠5-HT信号通路的多靶点协同调控[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(16): 115-123.
- [55] 侯磊,李晓宇,黄娜娜,等. 四逆散干预焦虑症作用机制的网络药理学分析[J]. *中草药*, 2019, 50(21): 5154-5161.
- [56] 叶晓楠,陈光,卞宏生,等. 四逆散有效组分对慢性情绪应激所致大鼠睡眠障碍的改善作用研究[J]. *中医药学报*, 2017, 45(2): 6-10.
- [57] 李越峰,司昕蕾,牛江涛,等. 四逆散冻干粉改善大鼠睡眠作用机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34 (24): 2851-2853, 2888.
- [58] 曹瑞,牛江涛,司昕蕾,等. 四逆散对创伤后应激障碍睡眠障碍大鼠睡眠时相的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(15): 1886-1889.
- [59] 于小刚,杨文媛,黄进学,等. 酸枣仁汤的化学成分分析及治疗失眠的机理研究进展[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(14): 139-141.
- [60] 杨悦,李廷利. 酸枣仁汤拮抗小鼠状态性焦虑及其睡眠障碍作用的研究[C]//中国睡眠研究会,黑龙江省中西医结合学会. 东北睡眠工作委员会首届学术年会暨黑龙江省中西医结合学会睡眠分会第二届学术年会. 哈尔滨:中国睡眠研究会,2019: 10.
- [61] 刘毅,李菲,贾跃进,等. 基于网络药理学探讨酸枣仁汤治疗睡眠障碍的作用机制[J]. *山西中医药大学学报*,

- 2021,22(5):351-357.
- [62] 吴东南. 基于突触可塑性与神经炎症研究酸枣仁汤改善睡眠剥夺大鼠学习记忆的机制[D]. 武汉:湖北中医药大学,2020.
- [63] 陈琪,杨德爽,李诗梦,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤研究进展[J]. 医学综述,2016,22(17):3441-3444.
- [64] 陈弘婧. 柴胡加龙骨牡蛎汤加减对REM睡眠剥夺大鼠肠道菌群的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2020.
- [65] 王琪. 柴胡加龙骨牡蛎汤改善围绝经期睡眠剥夺小鼠睡眠机制的研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2021.
- [66] 陈敏捷. 基于“少阳为枢”探讨柴胡加龙骨牡蛎汤治疗失眠的理论与实验研究[D]. 福州:福建中医药大学,2015.
- [67] 尚春光. 半夏秫米汤对慢性失眠大鼠睡眠时相及神经递质的影响[D]. 济南:山东中医药大学,2022.
- [68] 张凤. 血府逐瘀汤加减联合心理干预治疗顽固性失眠疗效及对血清细胞因子IL-1 β 、TNF- α 及IL-6的影响[J]. 心理月刊,2021,16(12):86-87.
- [69] 肖鹤松. 天王补心方对PCPA失眠大鼠海马IL-21介导的炎症反应及Fas/FasL介导的神经元凋亡的干预作用[D]. 武汉:湖北中医药大学,2020.
- [70] 王莹. 朱砂安神丸拮抗PTSD及其所致睡眠障碍的作用及作用机制研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.
- [71] 何军琴,尹晓丹,辛明蔚. 补肾调肝清心方对围绝经期抑郁症睡眠障碍模型大鼠血清性激素以及IL-1 β 、IL-2、IL-6水平的影响[J]. 标记免疫分析与临床,2014,21(3):251-254.
- [72] 何军琴,尹晓丹,辛明蔚. 补肾调肝清心方对围绝经期抑郁症睡眠障碍大鼠模型海马5-羟色胺1A受体、5-羟色胺2A受体的影响[J]. 环球中医药,2014,7(6):411-414.

(收稿日期:2023-07-18 编辑:戴玮)