

酸枣仁-茯苓药对及其活性成分治疗失眠作用机制研究进展

郜浩帆^{1,2}, 王宝亮¹, 关运祥¹, 钱百成¹ (1.河南中医药大学第一附属医院脑病科, 河南 郑州 450000; 2.河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000)

摘要: 睡眠障碍是机体功能受损、发展为其他躯体和精神疾病以及增加医疗保健费用的重要危险因素, 其病因和病理生理学机制涉及遗传、环境、行为、心理和生理等多方面因素。失眠是一种常见的睡眠障碍类临床疾病, 其特征是频繁而持续的难以开始或维持睡眠, 并伴有清醒时烦躁或疲劳等症状, 而长期的睡眠问题将会伴发多系统疾病。在治疗上, 非苯二氮类、苯二氮类等药物存在日间残留效应、认知和运动障碍、药物成瘾等不良反应; 非药物治疗则有着起效滞后、费用昂贵、治疗依从性差等局限性, 使得患者在现代医学治疗中获益率较低, 临床上解决睡眠障碍问题难度较大。中医药治疗失眠具有毒副作用小, 疗效确切等独特优势。药对体现了中药七情配伍中的“相须”为用, 更加体现了中医辨治的针对性与灵活性。该文通过对酸枣仁-茯苓药对物质基础及药理活性现代研究现状与进展方面进行综述, 分析二者联合使用通过调控下丘脑-垂体-肾上腺轴功能、调节中枢神经递质水平、调控睡眠-觉醒周期及昼夜节律、调节细胞因子及肠道菌群多种方式改善睡眠, 为揭示酸枣仁-茯苓药对配伍的科学性以及临床应用中药防治睡眠障碍相关方面提供参考。

关键词: 失眠; 酸枣仁; 茯苓; 药对; 药理机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2025)01-0152-09

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2025.01.018

Research Progress on the Mechanism of Action of Ziziphi Spinosae Semen-Poria Herb Pair and Its Active Ingredients in the Treatment of Insomnia

GAO Haofan^{1,2}, WANG Baoliang¹, GUANG Yunxiang¹, QIAN Baicheng¹ (1. Department of Encephalopathy, the First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000 Henan, China; 2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000 Henan, China)

Abstract: Sleep disorder is an important risk factor for impaired body function, development of other physical and mental diseases, and increased healthcare costs. Its etiology and pathophysiological mechanisms involve multiple factors including genetics, environment, behavior, psychology and physiology. Insomnia is a common clinical diseases of sleep disorder, which is characterized by frequent and persistent difficulty in initiating or maintaining sleep with symptoms such as daytime irritability or fatigue, long-term sleep problems will be associated with multisystem diseases. Non-benzodiazepines and benzodiazepines have adverse reactions in the treatment of insomnia, such as daytime residual effect, cognitive and movement disorders, and drug addiction, while non-drug therapy showed limitation in the delayed onset of action, expensive costs and poor treatment compliance, which make patients in modern medical treatment have less benefit rate. It is difficult to solve the problem of sleep disorders in clinic. The treatment of insomnia with traditional Chinese medicine has unique advantages such as small toxic and side effects and definite curative effect. The herb pair reflects the use of "mutual promotion" in the compatibility of the seven emotions of traditional Chinese medicine. Furthermore, it reflects the pertinence and flexibility of traditional Chinese medicine differentiation and

收稿日期: 2024-07-12

作者简介: 郜浩帆, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治脑病。Email: g13290905897@163.com。通信作者: 王宝亮, 男, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治脑病。Email: wang_baoliang@163.com。

基金项目: 国家中医药管理局第六批全国老中医药专家学术经验继承项目(国中医药人教发[2017]29号); 王宝亮全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号); 河南省卫生健康委中医药科学研究专项课题(2023ZY2040)。

treatment. This paper reviews the current status and research progress of the material basis and pharmacological activity of *Ziziphi spinosae Semen*-*Poria*, and analyzes a combination of the two to improve sleep through regulating the hypothalamus-pituitary-adrenal axis function, the level of central neurotransmitters, sleep-wake cycle and circadian rhythm, cytokines and intestinal flora in multiple ways. Our aim in this study is to reveal the rational of *Ziziphi spinosae Semen*-*Poria*, and to provide reference for clinical application of traditional Chinese medicine in prevention and control of sleep disorders.

Keywords: Insomnia; *Ziziphi spinosae Semen*; *Poria*; herb pair; pharmacological mechanism

失眠是人群及临床实践中最普遍存在的健康问题之一^[1]。失眠在中医学中称为“不寐”“不得卧”“目不瞑”，其病理重点总属阴阳失交、水火不济，该病因病机分虚实两端。实有火旺、痰湿、痰热之别。郁怒伤肝、肝失疏泄、气机逆乱、气郁化火，导致心肝火旺，脾虚湿困，津聚成痰。邪气(痰、火、湿)扰乱，以致阳盛不得入于阴，阴阳失交导致失眠。虚有血虚、阴虚之分。心脾两虚，气血生化乏源，气血亏虚不养心，心神失养而不寐；肾阴亏虚，虚火上炎，扰及心神，水火不能互济而导致失眠。不寐在证型上分为肝火扰心、痰热扰心、心脾两虚、心肾不交及心胆气虚五型，其治疗方剂归脾汤、酸枣仁汤、加味温胆汤、天王补心丹等都含有酸枣仁、茯苓配伍。药对作为中医临床用药的主要形式，虽组成形式简单，但体现了中医辨治的针对性与灵活性^[2]。

酸枣仁、茯苓始载于《神农本草经》，均列为上品，其中酸枣仁有“久服安五脏，轻身延年”“疗不得眠”的功效，茯苓有“久服安魂养神，不饥、延年”“保神守中”的作用，二者皆有宁心安神之效。2020年版《中华人民共和国药典》收录的茯苓为多孔菌科真菌茯苓的干燥菌核，性平，味甘、淡，归心、肺、脾、肾经；酸枣仁为鼠李科植物酸枣的干燥成熟种子，性平，味甘、酸，归肝、胆、心经。酸枣仁敛肝，茯苓补心，历代医家均将两药视为安神要药，常用于治疗“不寐”。《伤寒论》中酸枣仁汤(酸枣仁、茯苓、知母、川芎、甘草)治疗虚劳虚烦不得眠；王肯堂《证治准绳·伤寒》中加味温胆汤(人参、橘红、茯苓、酸枣仁、黄连、柴胡、当归、川芎、白芍、生地、半夏、甘草、竹茹、生姜)治疗虚烦身振不得眠；源于《校注妇人良方》的经典名方天王补心丹(酸枣仁、茯苓、生地、五味子、当归、天冬、麦冬等)，也是《摄生秘剖》列为卷首的补心神效方，用于治疗心阴不足，心悸健忘，

失眠多梦；经典方归脾汤(酸枣仁、茯苓、黄芪、远志、当归等)能益气健脾，养血安神，治疗心脾两虚，失眠多梦。魏云强^[3]等系统分析统计《中医方剂大辞典》中失眠使用中药的情况，纳入治疗失眠的方剂 58 首，共涉及中药 98 味，酸枣仁、茯苓等中药累计使用频次 301 次，占总用药物总频次(509 次)的 59.14%；张琼琼^[4]等以“失眠、不寐、不得眠、不得寐”等为检索词检索《中医方剂大辞典》，纳入方剂 207 首，中药 277 味，其中 23 组药对分析中酸枣仁、茯苓同现频次排为前 5 位；阚文博^[5]筛选《中医方剂大辞典》中“主治”或“功用”项中明确记载“失眠”“不寐”“不得眠”“少寐”的方剂共计 438 首，酸枣仁、茯苓两药合用的方剂共计 148 首(33.79%)。综上，酸枣仁-茯苓配伍相须为用在中医治疗失眠中使用频率高，中医理论证据充分，临床疗效确切，两药均为药食同源之品，安全性好。本文对酸枣仁-茯苓药对中改善睡眠的有关活性成分及其作用机制研究进行综述，以期为临床治疗睡眠类疾病提供参考。

1 物质基础

酸枣仁中主要化学成分有皂苷类、黄酮类、生物碱类、多糖类、脂肪酸、蛋白质等，其中皂苷类、黄酮类、生物碱、脂肪酸为其治疗失眠的主要有效成分^[6-7]。茯苓的主要化学成分有茯苓多糖、三萜类物质、甾体类、脂肪酸、胆碱、腺嘌呤及钾盐等微量元素，其核心活性成分多为三萜类化合物及其衍生物，如茯苓酸、土莫酸、齿孔酸、去氢齿孔酸等^[8]。研究^[9]发现三萜类化合物具有镇静催眠作用，高剂量茯苓水提液能明显增加小鼠睡眠时间及入睡天数，具有明显镇静催眠作用。

研究^[10]发现酸枣仁-茯苓粉能显著缩短戊巴比妥钠诱导的睡眠潜伏期，延长睡眠时间，降低氯苯丙氨酸模型小鼠自主活动能力，对失眠模型小鼠睡眠具有一定的改善作用，并且茯苓与酸枣仁配比能够

增加酸枣仁活性成分的溶出^[11]。沈鸿等^[12]对酸枣仁汤进行拆方研究后发现方中对自发活动次数影响贡献前两位为酸枣仁和茯苓。

1.1 酸枣仁中的相关活性成分

1.1.1 皂苷类 皂苷类是酸枣仁改善睡眠、安神定志的主要活性成分，主要包括酸枣仁皂苷、酸枣仁皂苷A(JuA)、酸枣仁皂苷B(JuB)，具有镇静催眠、抗焦虑、抗抑郁、神经保护等显著药理作用，可降低哺乳动物的自发活动，加快入睡速度，延长睡眠时间，提高睡眠效率^[13]。有实验研究^[14]表明，酸枣仁皂苷能够显著延长戊巴比妥钠阈剂量的小鼠睡眠时间，加强戊巴比妥钠对中枢神经系统的抑制作用，抑制正常小鼠及苯丙胺中枢兴奋小鼠的自发活动，具有较明显的镇静催眠作用。JuA和JuB均可以通过调控下丘脑中紧密连接过程及蛋白表达从而影响下丘脑血脑屏障进而改善睡眠^[15]。JuB可以促进神经元的增殖^[16]，增加氯通道开放的频率^[17]，增加氯离子内流，从而产生镇静催眠的作用。神经元-胶质抗原2(NG2)胶质细胞能够分泌白细胞介素1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、脑源性神经营养因子(BDNF)等物质从而影响中枢神经系统中神经元和胶质细胞的活性，JuA可作用于环磷酸腺苷(cAMP)/环磷酸腺苷结合蛋白(Epac)/Ras相关蛋白1(Rap1)信号通路影响NG2细胞分泌BDNF，增加NG2细胞和蛋白的表达，进而影响皮层兴奋性来发挥镇静和催眠作用^[18]。许晓伍等^[19]研究发现失眠小鼠模型心肌线粒体的数量明显减少，JuA治疗后则可增加线粒体的数量，维持正常线粒体膜内外的渗透压平衡及形态结构，表明JuA可改善失眠过程中心肌的能量代谢，通过促进线粒体呼吸链酶复合物又称细胞色素C氧化酶(COX)I、IV蛋白表达，介导膜电位恢复，增加心肌细胞酶活性而改善失眠。

1.1.2 黄酮类 黄酮类成分是酸枣仁的主要活性成分之一，主要包含的活性成分有当药黄素、斯皮诺素及6''-阿魏酰斯皮诺素等，具有镇静催眠、抗抑郁、抗焦虑、抗氧化以及提高记忆力等广泛的药理作用^[20-21]。酸枣仁中黄酮类成分主要通过调节神经递质发挥镇静安眠、抗抑郁的药理作用^[22]。酸枣仁总黄酮能够使小鼠的自发活动减少、协调运动能力下降，拮抗苯丙胺所产生的中枢兴奋作用，增加戊巴比妥所产生的中枢抑制作用^[21]。斯皮诺素^[23]能够显著增加由戊巴比妥所诱导的入睡率，缩短睡眠潜伏期，延长睡眠时间，并成剂量依赖性。当药黄素能够增强

海马神经元 γ -氨基丁酸(GABA)受体亚基的表达，发挥镇静作用^[24]。

1.1.3 生物碱 酸枣仁中含有多种生物碱，根据结构差异可分为吲哚类生物碱、异喹啉生物碱和环肽生物碱^[24-25]。从酸枣仁中提取环肽生物碱和阿朴芬类生物碱，包含有酸枣仁碱A、酸枣仁碱B、酸枣仁碱D、酸枣仁碱F、酸枣仁碱E、酸枣仁碱Ia(又称N-去甲荷叶碱)、酸枣仁碱Ib、酸枣仁碱K等，除此之外还有木兰花碱、酸李碱、枣仁碱等其他类生物碱^[26]。酸枣仁生物碱具有镇静催眠作用，能减少小鼠自发活动，显著延长阈下及阈上剂量戊巴比妥钠致小鼠睡眠时间，增加睡眠动物数^[27]，此外酸枣仁生物碱还可对抗土的宁引起的小鼠惊厥作用。N-去甲荷叶碱能够通过血脑屏障发挥神经活性，与GABA受体结合并激活单胺能系统，具有镇静催眠作用^[28]。

1.1.4 脂肪酸 脂肪酸类是酸枣仁油的主要成分，酸枣仁油能够缩短睡眠潜伏期，延长睡眠时间^[29]，且镇静作用随用药时间延长逐渐增强，而不会产生耐受现象。酸枣仁油中含有的物质如反-9-十八碳烯酸甲酯、棕榈酸甲酯等，可在体内酰化生成内源性睡眠诱导物——油酰胺，具有调节慢波睡眠(SWS)，诱导生理性睡眠的作用^[30]。实验发现酸枣仁挥发油^[30]能够增加阈下剂量戊巴比妥钠小鼠的入睡率，延长阈上剂量戊巴比妥钠小鼠的睡眠时间。

1.2 茯苓中的相关活性成分

1.2.1 三萜类化合物 茯苓三萜是茯苓的主要化学成分，目前报道出来的有80余种，根据骨架结构可分为：羊毛甾烷型、齿孔甾烷型、开环齿孔甾烷型、羊毛甾-7，(11)-二烯型、7，8-脱氢羊毛甾烷型和开环羊毛甾烷型，其中羊毛甾烷型三萜酸类化合物是茯苓的主要药用成分。属于茯苓三萜类化合物的茯苓酸，可改善阈上剂量戊巴比妥钠协同作用下的小鼠入睡潜伏期和睡眠持续时间，提高阈下剂量小鼠入睡率，能够使小鼠入睡潜伏期均显著降低，对睡眠持续时间具有较好的改善作用^[31]。

1.2.2 茯苓多糖 茯苓多糖类化学成分含量占茯苓干燥菌核的70%以上，根据其溶解性可分为水溶性多糖和碱溶性多糖，水溶性多糖药理活性较高，但其含量较低，而碱溶性茯苓多糖含量较高，药理活性较低^[32-33]。茯苓多糖主要成分茯苓聚糖经过衍生化可以提高水溶性和生物活性，如羧甲基化衍生物，还有部分杂多糖，近年来研究已从茯苓菌核或菌丝体中分离纯化了11个多糖类化合物^[34-35]。茯苓多糖及其

衍生物具有抗肿瘤^[36]、抗氧化、抗炎、免疫调节、镇静安神^[9]、保肝、调节肠道微生物群^[37]等多种生物学活性。研究发现茯苓多糖具有协同戊巴比妥钠的中枢神经系统抑制作用^[38]，具有安神、镇静疗效。

2 作用机制

2.1 调控下丘脑-垂体-肾上腺轴功能

下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴是大脑的主要回路，被认为是介导应激反应的主要途径。当感知到应激事件、压力源(生理或心理)时，下丘脑室旁核释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)，进而刺激垂体前叶分泌促肾上腺皮质激素(ACTH)，肾上腺分泌皮质酮(CORT)，最终上调糖皮质激素(GCs)的产生。尽管 HPA 轴的这种动态反应性对于压力适应至关重要，但长时间的过度激活可能对身心健康有害^[39]。有研究^[40]表明大多数与压力相关的激素会促进清醒，GCs 的释放与睡眠障碍的发生和发展有关，HPA 激活升高会导致睡眠变浅、夜间觉醒次数增加，而长期的睡眠障碍也会影响 HPA 轴的应激反应性，增强皮质醇的反应，睡眠与 HPA 活动之间的关系是双向影响的。

酸枣仁提取物可缓解失眠大鼠 HPA 轴组织病理改变，抑制其血清及 HPA 轴组织中 CRH、ACTH、CORT 水平升高，缓解 HPA 轴过激状态来改善失眠症状^[41]。胡金颖等^[20]研究发现酸枣仁总黄酮能够通过激活下丘脑室旁核的 cAMP-PKA-CREB 信号通路来抑制脑组织相关基因表达、保护神经细胞，从而起到改善失眠的作用。PAN 等^[42]研究发现茯苓可调节睡眠剥夺大鼠海马体中神经递质水平，进而降低血清中的 CRH 水平，抑制 HPA 轴的过度激活，发挥安神镇静作用。

胡霖霖等^[43]研究发现酸枣仁汤能够下调失眠患者体内 CRH、ACTH 水平，有效提高 IL-1 对 CRH 的促进作用，从而对 HPA 轴起负反馈作用，进而下调失眠患者的过度觉醒状态。DONG 等^[44]发现酸枣仁汤能够降低小鼠血清 CRH、ACTH 和皮质醇浓度，延长睡眠时间，缩短睡眠潜伏期，通过调节 HPA 轴发挥治疗失眠的作用。归脾汤能够调节 HPA 轴，降低血清和下丘脑中 CRH、ACTH 和 CORT 含量，从而改善 HPA 轴功能亢进状态^[45]。

2.2 调节中枢神经递质水平

GABA 系统是大脑中主要的抑制性神经递质系统，是临床上许多治疗失眠和焦虑的药物的靶点，还有其他与睡眠有关的神经递质，促醒/抑制睡眠类例如儿茶酚胺、去甲肾上腺

素(NE)、谷氨酸(Glu)、食欲素和组胺等；促眠/抑制唤醒类例如 GABA、腺苷、5-羟色胺(5-HT)、褪黑素(MT)等。

药理学研究显示，酸枣仁水提取物通过调节大脑中单胺和氨基酸神经递质的水平来改善失眠症状^[46]，增加了失眠模型大鼠大脑中血清素 5-HT、GABA 和多巴胺(DA)的含量，降低了 NE 和 Glu，调控血清素受体 5-羟色胺 1A 受体(HTR1A)和 5-羟色胺 2A 受体(HTR2A)^[47]，减少快速眼动睡眠(REM)，增加了 REM 潜伏期、SWS 和非快速眼动睡眠(NREM)，减少了觉醒次数，从而发挥镇静催眠作用^[47]。研究^[48]发现，JuA 对海马中 Glu 介导的兴奋性信号通路有抑制作用。一项化学信息学和药物信息学研究^[49]显示，JuA、JuB 水解而成的酸枣仁皂苷元具有高血脑屏障穿透性和对 GABA 的 A 型受体(GABA-A)的高结合亲和力，是有效的 GABA-A 激动剂。同样，茯苓酸也能够调节 GABA-A 表达水平，促进 GABRA1 和 GABRG2 蛋白的表达，发挥镇静催眠作用^[8]。有研究^[50]显示茯苓多糖能够干预改善慢性睡眠剥夺诱导大鼠焦虑样行为，并能增加下丘脑 5-HT、DA 含量，调控 NE 和 GABA 水平，调节胃肠道肽水平，降低炎症因子，抑制 TNF- α /NF- κ B 信号通路，缓解代谢紊乱和改善肠道菌群失衡来预防焦虑，发挥镇静安神作用。

实验^[10]研究发现，酸枣仁-茯苓粉可以通过提高失眠小鼠下丘脑组织中的单胺类神经递质 5-HT 含量，降低 NE、Glu 含量，提高海马中 GABA 含量，调节海马中 Glu 和 GABA 含量及比值，保持 Glu 和 GABA 的稳态平衡促使失眠小鼠的睡眠-觉醒状态向正常恢复。归脾汤可以调控神经递质提高 5-HT 的释放，降低 NE、DA 含量，从而改善睡眠障碍^[51]。

2.3 调控睡眠-觉醒周期及昼夜节律

昼夜节律是控制生物大部分生理过程的日常生物周期，由昼夜节律钟控制，与环境的光暗周期协调，睡眠-觉醒是人类在进化过程中形成的与昼夜节律相一致的生命活动，睡眠的时间、持续时间受到昼夜节律和睡眠稳态过程以及影响它们的环境和行为变量之间的非线性相互作用的调节^[52]，这也与中医的“昼精夜瞑”营卫循行思想相契合。在众多可能影响昼夜节律的授时因子中，光是最强大的，自然光和人造光都通过由神经、激素和遗传元件组成的“内源性振荡器”来影响昼夜节律^[52]。为了促进睡眠，MT 浓度会随着光线在黑暗前的消退而升高，在黑暗中达到峰值，而在暴露于光线时会下降以促进清醒，MT 通路的解

剖学破坏会扰乱昼夜节律^[53]。食欲素(也称为下丘脑分泌素)位于控制睡眠、昼夜节律输出和代谢的神经系统的交叉点,是一种有效的觉醒诱导肽^[54],能促进SWS和REM向清醒状态的转变^[55]。食欲素可以调节食物摄入、觉醒和睡眠-觉醒周期,刺激胃酸分泌^[56],因此调控食欲素信号可以干预睡眠障碍。同时研究^[19, 57]发现,睡眠剥夺改变了能量消耗水平状态,显著增加能量消耗,表明线粒体也参与了人体睡眠-觉醒周期。

李强等^[58]运用血清化学与网络药理学结合分析,酸枣仁生物碱类特异性靶点为MT受体。酸枣仁冻干粉能够调节下丘脑内神经肽的含量,从而纠正因24 h持续黑暗条件导致的大鼠睡眠觉醒状态紊乱及能量代谢率的异常^[59]。廖丹琼等^[60]研究发现酸枣仁斯皮诺素可通过上调下丘脑黑色素浓集激素神经元及其递质表达,抑制食欲素表达,从而改善睡眠剥夺大鼠睡眠的效果。茯苓极性提取物可通过回调参与昼夜节律关键基因,增强5-HT代谢途径,调节乙酰胆碱-去甲肾上腺素信号的相互作用及氨基酸神经递质比例的平衡发挥昼夜节律的调节作用^[61]。

四逆酸枣仁合方在睡眠节律重构方面不仅可调节大鼠全脑中ATP含量,对线粒体动力学具有调控作用,还可调节核心时钟基因周期蛋白以及脑和肌肉芳香烃受体核转样蛋白在大鼠下丘脑中的含量^[62]。视交叉上核是哺乳动物最重要的昼夜节律起搏器,酸枣仁汤能够通过调控视交叉上核内的基因表达从而有效调节老年慢性睡眠剥夺大鼠的昼夜节律^[63]。赵魁等^[64]发现酸枣仁汤通过上调下丘脑视交叉上核中4种核心生物钟基因的表达而调控昼夜节律,进而改善失眠。王金宝等^[65]研究发现经酸枣仁汤治疗后患者血浆MT水平较前上升,失眠状况也同步改善,酸枣仁汤可能有促进松果腺分泌MT作用。酸枣仁汤能够减少光照条件下小鼠觉醒次数,延长睡眠时间,发挥抗失眠作用^[64]。一项动物实验^[44]表明酸枣仁汤能够通过降低小鼠血清食欲素-A浓度,下调下丘脑食欲素受体的表达,发挥促眠作用。

2.4 调节细胞因子及肠道菌群 研究^[66]发现,炎症细胞因子可通过作用于神经内分泌节律、诱导炎症反应、影响HPA轴等机制对睡眠产生影响,而长期睡眠障碍则会破坏睡眠-觉醒周期中免疫系统的神经内分泌调节,改变机体免疫系统功能,两者相互影响,互为因果。促炎细胞因子可能促进睡眠,而抗炎细胞因子则可能会抑制睡眠^[67],如IL-1 β 水平升高与情

绪、认知和疲劳等感知相关,失眠患者血清IL-1 β 水平与失眠严重程度呈正相关^[66]。据报道^[57]睡眠不足可直接诱发肠道内质网压力,睡眠剥夺会影响肠道微生物群。睡眠问题与胃肠道疾病之间可能存在双向关联^[68],其中胃酸和胃蛋白酶分泌过多可能导致入睡困难和睡眠质量差,而失眠可能激活交感神经系统,使肾上腺髓质分泌儿茶酚胺,儿茶酚胺具有调节胃泌素(GAS)和胃酸分泌的作用,从而加剧胃肠道失调^[69]。胆囊收缩素8(CCK-8)和食欲素A是具有多种生物学效应的脑-肠肽,不仅存在于胃肠道中,还存在于外周血和海马体中。CCK-8已被证明可以促进大脑皮层突触释放 γ -GABA、抑制胃酸分泌^[69]。

研究^[13]发现JuA可以通过调节GABA受体亚基mRNAs的表达,下调肠黏膜系统IL-1 β 、TNF- α 等相关炎症细胞因子的分泌,影响大脑神经细胞之间的细胞间细胞因子网络,发挥特异性的镇静和催眠作用。茯苓三萜类和多糖类不仅能够调节免疫因子IL-2和TNF- α ,影响炎症因子的分泌,还可以参与肠道黏膜免疫系统调控,调节肠道菌群,从而改善脾胃功能,提高机体免疫力,促进睡眠^[70]。

酸枣仁-茯苓水提物能通过降低外周与中枢炎症水平来发挥镇静安神作用,具体表现为能有效降低血清、海马及杏仁核组织中炎症因子TNF- α 、IL-1 β 及IL-6水平^[71]。秦美影等^[72]通过临床试验观察发现酸枣仁汤联合子午流注针刺法治疗能够降低IL-1 β 、TNF- α 等相关炎症细胞因子水平,提高胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)水平,显著抑制炎症因子,调节免疫炎症状态,调控神经营养因子水平,恢复神经系统功能,从而改善患者睡眠质量。酸枣仁汤^[73]不仅能够降低戊巴比妥诱导的失眠小鼠胃酸pH值,减少了GAS、胃蛋白酶和食欲素A的产生,并增加了胃动素(MTL)和CCK-8的表达,增加了血清GABA浓度,不仅能缓解胃肠不适,而且能够改善睡眠。杜鹤等^[74]发现酸枣仁汤不仅能够调节失眠大鼠血清中炎症因子,还能通过影响氨基酸等代谢通路,调控特定肠道菌群结构紊乱,从而间接发挥改善失眠作用。同样,经典名方天王补心丹也可通过调节肠道菌群来治疗失眠^[75]。

综上,酸枣仁-茯苓药对及其活性成分等能够通过调控下丘脑-垂体-肾上腺轴功能、调节中枢神经递质水平、调控睡眠-觉醒周期及昼夜节律、调节细胞因子及肠道菌群等发挥镇静安神、改善睡眠作用,见表1。

表 1 酸枣仁-茯苓药对及其有效成分镇静安神、改善睡眠作用机制

Table 1 Mechanisms of Ziziphi spinosae Semen-Poria and its effective ingredients on sedating-tranquilizing mind and improving sleep

成分	模型	剂量	作用及机制	
酸枣仁	酸枣仁皂苷	昆明种小鼠; Wistar 大鼠	0.1、0.05、0.02 g·kg ⁻¹	抑制正常及苯丙胺中枢兴奋小鼠的自主活动次数和强度; 明显延长戊巴比妥钠阈剂量小鼠睡眠时间, 增加其阈下催眠剂量的入睡动物数 ^[14]
	总皂苷	SPF 昆明种小鼠	240、480 mg·kg ⁻¹	抑制小鼠自发活动、协同戊巴比妥钠镇静催眠作用 ^[38]
	JuA	雄性小鼠下丘脑组织	10、20、30 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	辅助睡眠作用稳定且存在一定的剂量依赖性; 改变血脑屏障通透性, 引起细胞紧密连接相关蛋白的差异化表达, 干预神经细胞活性 ^[15]
		NG2 细胞	5、10、20、40 μmol·L ⁻¹	作用于 cAMP/Epac/Rap1 信号通路调控 NG2 细胞分泌 BDNF 影响皮层兴奋性 ^[18]
		PCPA 失眠小鼠	2、4、6 mg·kg ⁻¹	促进线粒体呼吸链 COX I、IV 蛋白表达介导膜电位恢复增加心肌细胞 Na ⁺ -K ⁺ -ATP、Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -ATP 酶活性 ^[19]
	JuB	雄性小鼠下丘脑组织	10、20、30 mg·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	辅助睡眠作用稳定且存在一定的剂量依赖性; 改变血脑屏障通透性, 引起细胞紧密连接相关蛋白的差异化表达, 干预神经细胞活性 ^[15]
		SD 失眠大鼠	尾静脉注射 4 mg·kg ⁻¹ ; 灌胃 25 mg·kg ⁻¹	增加 GABA-A 受体数量; 调节 GABA-A 表达水平; 增加氯通道开放的频率, 增加氯离子内流; 促进海马神经元的生长 ^[16-17]
	酸枣仁提取物	SD 失眠大鼠	5、20 g·kg ⁻¹	调节氨基酸代谢和肠道菌群组成
		PCPA 诱导失眠大鼠	403.38 mg·kg ⁻¹ (2.7 g·kg ⁻¹ 的药剂剂量)	增加血清素 5-HT、GABA 和 DA 的含量, 降低 NE 和 Glu, 抑制下丘脑 HTR1A 和 HTR2A ^[17]
		SPF 级 SD PCPA 造模雄性大鼠	5、20 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	抑制其血清及 HPA 轴组织中 CRH、ACTH、CORT 水平升高, 缓解 HPA 轴过激状态 ^[41]
酸枣仁水提取物	SD 失眠雄性大鼠	6.8 g·kg ⁻¹ (30 g·kg ⁻¹ 的药剂剂量)	提高血清中 5-HT 的浓度 ^[47]	
	SD PCPA 造模雄性大鼠	2、4、8 g·kg ⁻¹	调节大脑中单胺和氨基酸神经递质的水平 ^[46]	
酸枣仁冻干粉	SPF 级 SD 雄性大鼠	56 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹ (生药量)	升高下丘脑内 LEP、POMC 含量并降低 NPY 的含量, 纠正大鼠睡眠觉醒状态紊乱及能量代谢率的异常 ^[59]	
总黄酮	SPF 级昆明种小鼠	150、300 mg·kg ⁻¹	抑制小鼠自发活动、协同戊巴比妥钠镇静催眠作用 ^[21、38、76]	
斯皮诺素	ICR 雄性戊巴比妥小鼠	5、10、15 mg·kg ⁻¹	调控 5-HT 机制增强戊巴比妥诱导的睡眠; 缩短睡眠潜伏期, 延长睡眠时间 ^[21、23-24]	
	SD 雄性大鼠	15 mg·kg ⁻¹	对改良多平台睡眠剥夺法所致大鼠下丘脑 MCH 低表达、Orexin-A 高表达有逆转作用 ^[60]	
当药黄素	SD 雄性失眠大鼠	25、50、100 μg·mL ⁻¹ , 尾静脉注射 4 mg·kg ⁻¹	增强海马神经元 GABA 受体亚基的表达 ^[24、77]	
总生物碱	SPF 级昆明种小鼠	25、50、100 mg·kg ⁻¹	发挥中枢抑制作用, 减少小鼠自发活动、协同戊巴比妥钠镇静催眠作用 ^[27]	
N-去甲荷叶碱	SD 雄性失眠大鼠	口服 50 mg·kg ⁻¹ 、静脉注射 10 mg·kg ⁻¹	通过血脑屏障, 与 GABA 受体结合并激活单胺能系统 ^[28]	
酸枣仁挥发油	SPF 级昆明种小鼠	1.8、3.6 g·kg ⁻¹ 灌胃	在体内酰化生成内源性睡眠诱导物 OLA 调节慢波睡眠, 诱导生理性睡眠 ^[30]	
茯苓	茯苓酸	ICR 雄性小鼠	1、3、5 mg·kg ⁻¹	减少睡眠潜伏期和增加睡眠时间; 调节 GABA-A 表达水平; 增加氯通道开放的频率 ^[31、38]
	茯苓三萜	CUMS 大鼠	60、120、240 mg·kg ⁻¹	增加海马体中的 5-HT 水平并降低 GLU 水平; 调节 HPA 轴的过度激活; 降低血清 IL-1β、IL-18、IL-6 和 TNF-α 水平 ^[42]
	朱茯苓水煎液	SPF 级 ICR 雄性小鼠	1.14、2.28、4.55 g·kg ⁻¹	促进 GABRA1 和 GABRG2 蛋白的表达; 调节 GABA、5-HT 和 DA 等神经递质 ^[8]
	茯苓多糖			抑制 TNF-α / NF-κB 信号通路, 缓解代谢紊乱和改善肠道菌群失衡 ^[50]
	茯苓极性提取物	SD 雄性 CUMS 大鼠	15 g·kg ⁻¹	增强 5-HT 代谢途径, 调节 Ach-NE 信号的相互作用以及氨基酸神经递质比例的平衡, 回调参与昼夜节律的生物钟基因的表达水平 ^[61]
配伍	酸枣仁汤	PCPA 失眠小鼠	3.6、7.2、14.4 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	下调血清食欲素-A、DA 和 NE 含量; 降低 HPA 轴中 CORT、ACTH 和 CRH 相关激素的水平; 提高下丘脑 5-HT 和 5-HTR1A 蛋白的含量 ^[44]
		焦虑性失眠患者	150 mL (0.25 g·mL ⁻¹), 每日 2 次	下调 CRH、ACTH 水平, 有效提高 IL-1 对 CRH 的促进作用, 对 HPA 轴起负反馈作用, 下调失眠患者的过度觉醒状态 ^[43]
		SD 大鼠, SPF 级, 24 月龄, 自然衰老大鼠	12.96 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	通过调控视交叉上核内的 c-fos 及 nNos 表达来调节老年慢性睡眠剥夺大鼠的昼夜节律 ^[63]
		SPF 级 6 月龄 APP/PS1 (B6) 双转基因痴呆雄性小鼠	12.96、25.92 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	调节下丘脑节律基因表达, 改善痴呆模型小鼠的睡眠昼夜节律紊乱 ^[79]
		失眠患者	400 mL, 每日 2 次	促进松果腺分泌 MT ^[65]
		SD 失眠大鼠	1.86、3.72、7.44 g·kg ⁻¹	降低了胃酸 pH 值, 减少了胃泌素、胃蛋白酶和食欲素-A 的产生, 并增加了 MTL、CCK-8、GABARA1、CCKBR 的表达及血清 GABA 浓度 ^[73]

(续表 1)

成分	模型	剂量	作用及机制
归脾汤	SPF 级 SD 雄性大鼠 PCPA 模型复制	8.0 g·kg ⁻¹ (酸枣仁汤生药量 38.3 g·kg ⁻¹)	影响氨基酸等代谢通路, 调控菌群结构, 促进短链脂肪酸产生 ^[74]
	Wistar 大鼠	3.78、7.56、15.12 g·kg ⁻¹	提高 T4 水平, 调节 5-HT 的释放, 调节 HPT 轴分泌 ^[80]
	SPF 级昆明种小鼠	500、1 000、2 000 mg·(kg·d) ⁻¹	减少小鼠的活动、站立次数; 提高小鼠脑内单胺类递质(NA, DA, 5-HT, 5-HIAA) 含量 ^[81]
酸枣仁茯苓粉	SD 雄性大鼠	0.47、0.93、1.86 g·mL ⁻¹ 灌胃	降低血清和下丘脑 CRH、ACTH 和 CORT 含量, 升高 5-HT、5-HIAA 含量, 降低 NE 和 DA 含量 ^[51]
	SPF 级 PCPA 雄性小鼠	0.67、1.33、4.00 g·kg ⁻¹	提高下丘脑组织中的单胺类神经递质 5-HT 含量, 降低 NE 含量, 促使失眠小鼠的睡眠-觉醒状态向正常恢复, 维持 Glu 和 GABA 的稳态平衡 ^[10]
天王补心丹	SD 雄性大鼠	23.4 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	下调硫氧还系统相关蛋白表达, 改善失眠模型大鼠的氧化应激水平 ^[82]
	SPF 级 SD 大鼠 PCP 模型复制	7、28 g·kg ⁻¹	通过抑制 TLR4 通路关键因子过表达, 抑制机体的炎症反应, 调整机体的免疫功能 ^[83]
	SD 雄性大鼠	64.8 g·kg ⁻¹ ·d ⁻¹	改善慢性睡眠剥夺模型大鼠下丘脑视交叉上核损伤, 降低精氨酸加压素和血管活性肠多肽神经元活性 ^[84]
天王补心汤	围绝经期失眠患者 (随机对照)	83 g·袋 ⁻¹ , 每日 2 次	恢复无序菌群的正常状态, 动员益生菌以达到协同作用, 调节肠道菌群组成和丰度 ^[75, 85]

3 讨论及展望

随着生活节奏的加快和工作压力的加大, 睡眠障碍问题呈现出逐年上升的趋势。全球有将近三分之一的成年人患有失眠并伴有白天功能障碍^[86]。失眠存在诸多潜在的易感、诱发及维持因素^[87]。治疗上一线治疗方法——认知行为疗法, 起效滞后、需要专业及熟练的医师指导、费用昂贵等导致临床开展局限、治疗依从性难以维持, 以及镇静催眠或抗抑郁焦虑药物治疗长期使用或可出现患者耐受性和依赖性增加、停药反跳、日间残留效应、认知和运动障碍、药物成瘾等不良反应^[88], 使得患者在现代医学治疗中获益率较低, 临床上解决睡眠障碍问题难度较大。

中医药治疗失眠具有毒副作用小, 多途径、多成分、多靶点、整体调节、辨证施治等独特的优势, 能够病证兼顾, 标本并重, 在临床应用中疗效确切。酸枣仁、茯苓药对是治疗失眠的经典用药, 现代药理学研究发现其有效成分众多, 药理作用广泛, 两者配伍使用协同增效, 发挥镇静安神、改善睡眠的机制有调控下丘脑-垂体-肾上腺轴功能、调节中枢神经递质水平、调控睡眠-觉醒周期及昼夜节律、调节细胞因子及肠道菌群等。

此外, 本研究也存在一些不足之处: 关于酸枣仁、茯苓中治疗失眠信号通路的论述不够全面, 联合使用后协同增效的最佳配伍比等未完全明确, 缺少配伍前后体内外化学成分变化、药动学行为及作用机制探讨, 期望在今后的研究中进一步阐明, 并采用生物信息学与转录组学、蛋白组学、代谢组学等多组学整合系统研究方法全面阐释酸枣仁-茯苓药

对其有效成分改善睡眠的多成分、多靶点、多通路的作用机制。

参考文献:

- [1] BUYASSE D J. Insomnia[J]. JAMA, 2013, 309(7): 706.
- [2] 唐于平, 束晓云, 李伟霞, 等. 药对研究(I)——药对的形成与发展[J]. 中国中药杂志, 2013, 38(24): 4185-4190.
- [3] 魏云强, 何荣平, 吕静, 等. 《中医方剂大辞典》中治疗失眠方剂的用药规律分析[J]. 中国民族民间医药, 2021, 30(23): 19-25.
- [4] 张琼琼, 刘平, 赵金蕾, 等. 基于数据挖掘《中医方剂大辞典》中治疗失眠的用药规律[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(5): 923-930.
- [5] 阚文博, 滕晶. 基于中医传承辅助系统的治疗失眠方剂组方规律分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(12): 1-5.
- [6] 张亚男, 唐铭阳, 李惠敏, 等. 酸枣仁汤在治疗失眠障碍中的研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(1): 81-83.
- [7] 王颖, 孙晴晴, 张亚男, 等. 酸枣仁汤治疗失眠障碍的机制研究进展[J]. 世界睡眠医学杂志, 2023, 10(5): 1199-1201.
- [8] 周扬, 郭冷秋, 刘逊, 等. 基于网络药理学、分子对接和实验验证探讨朱茯苓用于失眠的作用机制[J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(1): 114-126.
- [9] 叶青, 刘东升, 王兰霞, 等. 茯苓化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 75-79.
- [10] 魏嵘, 王振, 李怀平, 等. 酸枣仁茯苓粉、大豆肽粉对失眠模型小鼠的改善睡眠作用[J]. 食品工业科技, 2023, 44(7): 359-366.
- [11] 许玲, 党凯茹, 韩笑, 等. 酸枣仁炮制前后与茯苓配比对酸枣仁皂苷 A、斯皮诺素含量变化的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(2): 299-300.
- [12] 沈鸿, 黄芳, 窦昌贵. 酸枣仁汤处方的配比研究[J]. 中国药科大学学报, 2002, 33(1): 23-25.
- [13] WANG X, MA G, XIE J, et al. Influence of JuA in evoking communication changes between the small intestines and brain tissues of rats and the GABA_A and GABA_B receptor transcription levels of

- hippocampal neurons[J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015, 159: 215-223.
- [14] 陈百泉, 杜钢军, 许启泰. 酸枣仁皂苷的镇静催眠作用[J]. *中药材*, 2002, 25(6): 429-430.
- [15] 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.
- [16] 董晓娜, 李梦婷, 谷慧阳, 等. 酸枣仁皂苷B的药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2023, 48(16): 4295-4301.
- [17] BIAN Z, ZHANG W, TANG J, et al. Mechanisms underlying the action of ziziphi spinosae semen in the treatment of insomnia: a study involving network pharmacology and experimental validation[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 752211.
- [18] 杨婷婷, 王慧, 石鹏, 等. cAMP/Epac/Rap1信号通路调控NG2细胞分泌IL-1 β 、TNF- α 、BDNF及酸枣仁皂苷A的作用研究[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58(2): 265-270.
- [19] 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.
- [20] 胡金颖, 代立霞, 张丹参, 等. 酸枣仁中黄酮类物质药理作用研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(10): 785-786.
- [21] 张婷, 张岩, 王文彤, 等. 酸枣仁中黄酮成分及其药理作用研究进展[J]. *天津药学*, 2018, 30(1): 69-74.
- [22] 李宝剑, 杨远贵, 宋忠兴, 等. 酸枣仁中黄酮类成分的研究进展[J]. *中南药学*, 2023, 21(10): 2690-2697.
- [23] WANG L E, BAI Y J, SHI X R, et al. Spinosin, a C-glycoside flavonoid from semen Ziziphi Spinozae, potentiated pentobarbital-induced sleep via the serotonergic system[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008, 90(3): 399-403.
- [24] 李旭, 和建政, 陈彻, 等. 酸枣仁镇静催眠活性成分及药理作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2): 23-31.
- [25] 张晨阳, 李柏林, 郭长江. 酸枣仁改善睡眠障碍的作用及其有效成分[J]. *营养学报*, 2024, 46(2): 196-202.
- [26] 闫艳, 申晨曦, 张福生, 等. 酸枣仁与理枣仁的研究进展及质量标志物预测分析[J]. *中草药*, 2019, 50(19): 4769-4784.
- [27] 符敬伟, 乔卫, 陈朝晖. 酸枣仁总生物碱镇静催眠作用的实验研究[J]. *天津医科大学学报*, 2005, 11(1): 52-54.
- [28] YE L H, HE X X, YOU C, et al. Pharmacokinetics of nuciferine and n-nornuciferine, two major alkaloids from nelumbo nucifera leaves, in rat plasma and the brain[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 902.
- [29] 赵凯, 王一飞, 李新, 等. 酸枣仁油研究应用进展[J]. *中国粮油学报*, 2022, 37(12): 311-320.
- [30] 贾颖, 郭亚菲, 孙胜杰, 等. 超临界CO₂萃取生酸枣仁挥发油的镇静催眠作用研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(9): 4181-4183.
- [31] 王天合, 李慧君, 张丹丹, 等. 茯苓水提物UPLC指纹图谱的建立及其镇静催眠作用的谱效关系研究[J]. *中国药房*, 2021, 32(5): 564-570.
- [32] 谢燕螺, 黄群, 万德光, 等. 基于药材四性茯苓培养方式沿革的探讨与展望[J]. *中草药*, 2024, 55(15): 5354-5362.
- [33] 邓桃妹, 彭代银, 俞年军, 等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. *中草药*, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [34] 王悦, 田双双, 刘晓谦, 等. 茯苓多糖的提取、结构及药理作用研究进展[J]. *世界中医药*, 2021, 16(17): 2548-2555.
- [35] 程玥, 丁泽贤, 张越, 等. 茯苓多糖及其衍生物的化学结构与药理作用研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(18): 4332-4340.
- [36] 杨莹, 宋囡, 郭隽馥, 等. 茯苓多糖调控NLRP3/细胞焦亡途径对HepG2肝癌细胞的抑制作用及机制[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(9): 171-175.
- [37] DUAN Y, HUANG J, SUN M, et al. Poria cocos polysaccharide improves intestinal barrier function and maintains intestinal homeostasis in mice[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 249: 125953.
- [38] SHAH V K, CHOI J J, HAN J Y, et al. Pachymic acid enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors via gabaa-ergic systems in mice[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2014, 22(4): 314-320.
- [39] ZHAO M, WANG Y, ZENG Y, et al. Gene-environment interaction effect of hypothalamic-pituitary-adrenal axis gene polymorphisms and job stress on the risk of sleep disturbances[J]. *PeerJ*, 2024, 12: e17119.
- [40] van DALFSEN J H, MARKUS C R. The influence of sleep on human hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity: a systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 39: 187-194.
- [41] 花玥, 郭盛, 朱悦, 等. 酸枣仁对失眠大鼠HPA轴功能的干预作用研究[J]. *中国现代中药*, 2022, 24(12): 2400-2407.
- [42] PAN X, CHEN K, HAN S, et al. Total triterpenes of wolfiporia cocos (schwein.) ryarden & gilb exerts antidepressant-like effects in a chronic unpredictable mild stress rat model and regulates the levels of neurotransmitters, hpa axis and nlrp3 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 793525.
- [43] 胡霖霖, 刘文娟, 张蕾, 等. 加味酸枣仁汤对焦虑性失眠患者躯体过度觉醒水平的影响[J]. *浙江临床医学*, 2020, 22(8): 1123-1125.
- [44] DONG Y J, JIANG N H, ZHAN L H, et al. Soporific effect of modified Suanzaoren Decoction on mice models of insomnia by regulating Orexin-A and HPA axis homeostasis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112141.
- [45] 康丽杰, 许二平, 丁娜娜, 等. 归脾汤治疗失眠的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(12): 64-69.
- [46] YAN Y, LI Q, DU H Z, et al. Determination of five neurotransmitters in the rat brain for the study of the hypnotic effects of Ziziphi Spinosae Semen aqueous extract on insomnia rat model by UPLC-MS/MS[J]. *Chin J Nat Med*, 2019, 17(7): 551-560.
- [47] DU C, YAN Y, SHEN C, et al. Comparative pharmacokinetics of six major compounds in normal and insomnia rats after oral administration of Ziziphi Spinosae Semen aqueous extract[J]. *J Pharm Anal*, 2020, 10(4): 385-395.
- [48] YOU Z L, XIA Q, LIANG F R, et al. Effects on the expression of GABAA receptor subunits by jujuboside A treatment in rat hippocampal neurons[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 128(2): 419-423.
- [49] CHEN C. Chemoinformatics and pharmacoinformatics approach for exploring the GABA-A agonist from Chinese herb suanzaoren[J]. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 2009, 40(1): 36-47.
- [50] ZHANG D D, LI H J, ZHANG H R, et al. Poria cocos water-soluble polysaccharide modulates anxiety-like behavior induced by

- sleep deprivation by regulating the gut dysbiosis, metabolic disorders and TNF- α /NF- κ B signaling pathway[J]. *Food Funct*, 2022, 13(12): 6648-6664.
- [51] 张敏, 黄俊山, 张一帆, 等. 归脾汤对慢性睡眠剥夺大鼠HPA轴功能及单胺类神经递质的影响[J]. *福建中医药*, 2022, 53(2): 15-17.
- [52] SCHWARTZ W J, KLERMAN E B. Circadian neurobiology and the physiologic regulation of sleep and wakefulness[J]. *Neurol Clin*, 2019, 37(3): 475-486.
- [53] VASEY C, MCBRIDE J, PENTA K. Circadian rhythm dysregulation and restoration: the role of melatonin[J]. *Nutrients*, 2021, 13(10): 3480.
- [54] BASS J, TAKAHASHI J S. Circadian integration of metabolism and energetics[J]. *Science*, 2010, 330(6009): 1349-1354.
- [55] ADAMANTIDIS A R, ZHANG F, ARAVANIS A M, et al. Neural substrates of awakening probed with optogenetic control of hypocretin neurons[J]. *Nature*, 2007, 450(7168): 420-424.
- [56] FERRARI L L, PARK D, ZHU L, et al. Regulation of lateral hypothalamic orexin activity by local gabaergic neurons[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(6): 1588-1599.
- [57] VACCARO A, DOR Y K, NAMBARA K, et al. Sleep loss can cause death through accumulation of reactive oxygen species in the gut[J]. *CELL*, 2020, 181(6): 1307.
- [58] 李强, 杜晨晖, 张敏, 等. 血清化学与网络药理学关联研究酸枣仁的体内效应成分[J]. *中草药*, 2017, 48(10): 1936-1943.
- [59] 徐文祥, 阮养春, 卞宏生, 等. 酸枣仁冻干粉对大鼠睡眠觉醒状态及能量代谢率的干预作用研究[J]. *中国药理学通报*, 2022, 38(2): 305-310.
- [60] 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.
- [61] 孟美黛, 冯彦, 王鹏, 等. 茯苓极性提取物对CUMS大鼠神经递质及昼夜节律调节的实验研究[J]. *中草药*, 2020, 51(1): 118-126.
- [62] 何青崧, 马捷, 温乔, 等. 基于卫卫探讨睡眠节律重构方案治疗失眠的思路与方法[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(10): 4799-4802.
- [63] 张如意, 游秋云, 王平, 等. 酸枣仁汤对慢性睡眠剥夺老年失眠大鼠视交叉上核c-fos及nNos表达的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2017, 44(10): 2211-2213.
- [64] 赵魁, 徐喆, 夏雪萍, 等. 酸枣仁汤通过调控昼夜节律治疗失眠的现代研究进展[J]. *天津中医药*, 2022, 39(11): 1483-1489.
- [65] 王金宝, 赵晓锋, 代娟, 等. 酸枣仁汤对失眠症疗效及血浆褪黑素水平的影响[J]. *神经疾病与精神卫生*, 2009, 9(4): 303-304, 308.
- [66] 黄楷棋, 汤永红. 白细胞介素因子与慢性失眠的相互作用研究进展[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2024, 31(1): 57-61.
- [67] LIU P Y, IRWIN M R, KRUEGER J M, et al. Night shift schedule alters endogenous regulation of circulating cytokines[J]. *Neurobiol Sleep Circadian Rhythms*, 2021, 10: 100063.
- [68] 颜秀娟. 消化系统疾病伴生物节律紊乱的临床管理专家共识[J]. *胃肠病学*, 2021, 26(10): 611-621.
- [69] TIRASSA P, COSTA N, ALOE L. CCK-8 prevents the development of kindling and regulates the GABA and NPY expression in the hippocampus of pentylenetetrazole (PTZ)-treated adult rats[J]. *Neuropharmacology*, 2005, 48(5): 732-742.
- [70] 赵倩, 李劲草, 黄婷, 等. 经典名方天王补心丹治疗失眠的研究现状[J]. *中国药房*, 2022, 33(18): 2295-2298.
- [71] 陈絮蒙, 田星, 郭亦杰, 等. 不同比例酸枣仁-茯苓水提物对大鼠焦虑样行为的影响[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(2): 408-416.
- [72] 秦美影, 冯亮, 苏晶, 等. 酸枣仁汤联合子午流注针刺法对颈源性失眠患者椎动脉血流动力学、炎症因子、神经营养因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(19): 115-120.
- [73] ZHAN L H, DONG Y J, YANG K, et al. Soporific effect of modified suanzaoren decoction and its effects on the expression of cck-8 and orexin-a[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 6984087.
- [74] 杜鹤, 刘佳星, 闫艳, 等. 整合代谢组学与肠道菌群分析酸枣仁汤改善失眠大鼠的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(24): 6741-6752.
- [75] 石晓雨, 陈丽萍, 李文斌, 等. 经典名方防治失眠的研究进展[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2023, 48(10): 1494-1505.
- [76] 吴玉兰, 许惠琴, 陈洗. 酸枣仁不同炮制品及炒酸枣仁中总黄酮与总皂苷的镇静催眠作用比较[J]. *时珍国医国药*, 2005, 16(9): 868-869.
- [77] LI Y, ZHAO X, ZHANG Y, et al. Pharmacokinetic study of swertisin by hplc-ms/ms after intravenous administration in rats[J]. *J Chromatogr Sci*, 2017, 55(1): 40-46.
- [78] 薄文集, 龙清华, 王平. 酸枣仁汤对6月龄APP/PS1双转基因痴呆小鼠昼夜节律及视交叉上核节律基因mRNA表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(9): 3960-3963.
- [79] 陈宝忠, 王庆双, 李冀, 等. 归脾汤对抑郁模型大鼠血清中T₃、T₄及TSH含量的影响[J]. *南京中医药大学学报*, 2013, 29(5): 445-447.
- [80] 邓敏贞, 黎同明. 归脾汤对失眠小鼠镇静催眠及记忆巩固性障碍的影响[J]. *中医学报*, 2012, 27(4): 438-440.
- [81] 谢光璟, 刘源才, 胡辉, 等. 基于Trx系统介导的抗氧化应激探讨天王补心方对失眠模型大鼠的干预作用[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(4): 805-808.
- [82] 刘珊, 敬秀平, 谢安卫, 等. 天王补心丹对失眠模型鼠的疗效及部分机制研究[J]. *世界中医药*, 2021, 16(5): 775-778.
- [83] 谢光璟, 薄文集, 黄攀攀, 等. 天王补心丹对慢性睡眠剥夺模型大鼠心肌、下丘脑视交叉上核VIP、AVP表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(2): 323-326.
- [84] YANG X, XIAO H, ZENG Y, et al. Tianwang buxin granules influence the intestinal flora in perimenopausal insomnia[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 9979511.
- [85] PERLIS M L, POSNER D, RIEMANN D, et al. *Insomnia*[J]. *Lancet*, 2022, 400(10357): 1047-1060.
- [86] 魏婉婷, 吕东升, 隋晓杰, 等. 失眠障碍认知行为疗法在特殊人群中的应用[J]. *中国心理卫生杂志*, 2023, 37(10): 854-859.
- [87] 中华预防医学会更年期保健分会, 中国人体健康科技促进会妇科内分泌和生育力促进专委会, 北京中西医结合学会更年期专业委员会. 绝经相关失眠临床管理中国专家共识[J]. *中国全科医学*, 2023, 26(24): 2951-2958.