

·综述·

DOI: 10.11656/j.issn.1673-9043.2023.04.18

# 中医药调节失眠伴焦虑神经递质分泌的研究进展\*

李莹<sup>1,2</sup>, 刘子嘉<sup>1,3</sup>, 汤梦珍<sup>1,2</sup>, 王亚旋<sup>1,2</sup>, 郭翔<sup>1,2</sup>, 张静<sup>1,2</sup>, 许智博<sup>1,2</sup>, 郭现辉<sup>1,2</sup>

(1.河南中医药大学, 郑州 450046; 2.河南中医药大学第三附属医院推拿科, 郑州 450008;

3.河南中医药大学骨伤学院, 郑州 450000)

**摘要:**失眠作为备受关注的公共卫生问题,严重影响个人工作与生活。随着对该疾病的不断认识,发现神经递质在失眠伴焦虑的发病和治疗中有重要调节作用。因此,调控相关机制影响神经递质分泌,使早期截断失眠伴焦虑病情发展具有可能性。运用中医药方法治疗失眠伴焦虑在临床被广泛应用,本文从分子生物学及细胞生物学角度出发,阐述中医药治疗失眠伴焦虑的作用机制。当前研究认为中医药可以通过调控机体免疫应答、肠道菌群、miRNA、细胞间信号通路等多条途径调节神经递质分泌,现就中医药调节失眠伴焦虑中神经递质分泌的作用机制做一综述,以为中医药治疗失眠伴焦虑提供新的研究思路。

**关键词:**中医药;失眠伴焦虑;神经递质;作用机制

**中图分类号:**R256.23

**文献标志码:**A

**文章编号:**1673-9043(2023)04-0515-06

失眠作为备受关注的公共卫生问题,临床被定义为睡眠障碍,主要特点是夜间入睡困难、睡后易醒、睡眠质量差等,同时伴乏力、注意力不集中、反应迟钝等日间功能损害。长期失眠会伴发多种并发症,其中以焦虑最为多见<sup>[1]</sup>,1项调查显示在中国大约有50%的人患有失眠,其中30%的人在经历失眠后会产生焦虑情绪<sup>[2]</sup>。神经递质在失眠伴焦虑的发病和治疗中有重要调节作用,涉及到免疫应答、肠道菌群、微小RNA(miRNA)、细胞间信号通路等多个因素。近年来,随着国家对中医药发展的大力支持,中医药的疗效及治疗疾病的种类广泛,逐渐被大众认可,中医药治疗失眠伴焦虑效果显著,且不良反应发生率低。当前研究认为中医药可以通过调控以上作用机制调节神经递质分泌,缓解失眠伴焦虑的临床症状,现就中医药调节失眠伴焦虑神经递

质分泌的研究进展综述如下。

## 1 神经递质与失眠伴焦虑的关系

脑组织是由神经元及神经胶质细胞构成,可进行以神经递质为介质的信号传递,作用在相应神经元细胞发挥作用。有研究证实在中枢神经对睡眠和情绪调节过程中,脑组织中多种神经递质起着调节作用。5-羟色胺(5-HT)由色氨酸衍生,参与调节睡眠和情绪反应,具有一定抑制效应,当睡眠短时间内被剥夺后,位于神经元细胞突触前膜的5-HT受体敏感性下降,5-HT摄取量减少,此时机体内5-HT合成增加,抑制大脑皮质活动出现睡意<sup>[3]</sup>。γ-氨基丁酸(GABA)是由兴奋性神经递质谷氨酸(Glu)经谷氨酸脱羧酶脱羧而成的抑制性神经递质,在睡眠剥夺(SD)过程中Glu大量释放,产生神经毒性影响大脑记忆功能;而当Glu大量堆积时,谷氨酸脱羧酶活性增强,不断将Glu转化为GABA,以减轻神经毒性,并合成GABA受体<sup>[3]</sup>,GABA与其受体结合后,不仅能改变神经元膜电位,发挥中枢抑制性效应,还能抑制NE的兴奋性<sup>[4]</sup>。多巴胺(DA)是脑内丰富的儿茶酚胺类兴奋性神经递质,主要调节机体睡眠-觉醒过程<sup>[5]</sup>。去甲肾上腺素(NE)是脑内NE能神经元合成分泌的兴奋性神经递质,可兴奋大脑皮质

\*基金项目:河南省中医药专项课题项目(2019ZYBJ19)。

作者简介:李莹(1993-),女,硕士研究生在读,主要研究方向为推拿治疗脊柱及其相关疾病的研究。

通讯作者:郭现辉,E-mail:gxhactem@126.com。

引用格式:李莹,刘子嘉,汤梦珍,等.中医药调节失眠伴焦虑神经递质分泌的研究进展[J].天津中医药大学学报,2023,42(4):515-520.

活动<sup>[5]</sup>。有研究认为 DA、NE 增多可诱导失眠和焦虑发生,5-HT、GABA 增多有助于改善睡眠、缓解焦虑,并认为失眠和焦虑的严重程度可能与神经递质的含量相关<sup>[5]</sup>。因此,探究影响神经递质分泌的作用机制,深入了解失眠伴焦虑的发病机制,可为临床治疗本病提供新思路。

## 2 中医药调节神经递质分泌

### 2.1 通过免疫应答调节神经递质分泌

在睡眠过程中,机体免疫功能处于自我调节状态,神经系统与免疫系统同属神经-内分泌-免疫网络,两者分泌的生物活性物质共同调节睡眠过程<sup>[6]</sup>。神经纤维与神经元内存在白细胞介素(IL)-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等免疫因子,免疫细胞内也存在乙酰胆碱、儿茶酚胺等合成神经递质的物质<sup>[6]</sup>,以上生物活性物质及免疫因子可以在神经-内分泌-免疫网络中共存,也可以相互作用。免疫应答主要体现在炎症反应,高水平炎症因子可增强血脑屏障渗透性,激活机体免疫系统,引发中枢炎症反应,诱发失眠和焦虑,在此过程中会影响神经递质分泌<sup>[7]</sup>。研究发现与失眠和焦虑有关的免疫因子,仍以 IL 和 TNF 为重点。IL 是巨噬细胞、单核细胞等分泌,可衍生出 IL-1、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等。IL-1 是最早发现对睡眠起调节作用的免疫因子,可调节多种神经递质,比如调节海马区 5-HT 分泌,改善睡眠障碍及情绪激动,还可刺激下丘脑合成 DA、NE,阻碍睡眠正常进行<sup>[8]</sup>。IL-1 $\beta$  是 IL-1 的一种表达形式,可与 IL-1 共同作用在相同的受体<sup>[8]</sup>。TNF- $\alpha$  是巨噬细胞、T 细胞等分泌,可促进脑组织内 5-HT 合成,增强慢波睡眠活动<sup>[8]</sup>。IL-1 也可促进 TNF- $\alpha$  释放,共同作用于神经元细胞,改善失眠伴焦虑。良好的睡眠习惯及情绪反应可激活机体免疫系统,促使巨噬细胞分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ ,但 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  分泌过多,反而会诱导失眠、焦虑发生<sup>[9]</sup>。近期有学者指出免疫因子在影响神经递质分泌过程中,有相关信号通路参与其中,IL-33 隶属于 IL-1 家族,在先天免疫和炎症反应过程中有重要作用,IL-33 能够通过激活 NF- $\kappa$ B 信号通路促进小鼠神经胶质细胞内 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 的 mRNA 表达,以及促进下丘脑、前额叶中的 GABA 合成增加,抑制脑源性神经营养因子(BDNF)生成,加重焦虑、失眠症状<sup>[10]</sup>。

鲍晓虹等<sup>[11]</sup>发现酸枣仁汤能抑制 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  持续分泌,使其处于平衡状态。刘佳星等<sup>[8]</sup>建立氯苯丙氨酸(PCPA)失眠大鼠模型,观察到酸枣仁汤能通

过抑制 T 细胞增殖,降低大鼠血清中 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平,缩短大鼠睡眠潜伏期。龙盼等<sup>[12]</sup>分别以 10、20、40 mg/kg 剂量的天麻素治疗 PCPA 失眠小鼠,发现在一定条件下随着药物剂量增加,小鼠睡眠质量及焦虑情绪改善越明显,而且经药物治疗后,小鼠大脑皮层的 5-HT、IL-1 $\beta$  表达显著升高,IL-6 表达显著下降,认为天麻素治疗失眠的机制是通过介导免疫系统调节 IL-6、IL-1 $\beta$  水平,影响 5-HT 合成分泌。Su 等<sup>[7]</sup>发现交泰丸可通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路,降低 SD 大鼠脑组织中的 IL-6 和 TNF- $\alpha$  表达水平,以及降低肠黏膜上皮细胞通透性,改善认知障碍及睡眠质量。

### 2.2 通过肠道菌群调节神经递质分泌

肠道菌群作为机体“第二基因组”参与调节多种疾病的病理、生理过程,有学者在动物实验中证实调整肠道菌群丰富度,可以改善失眠伴焦虑症状<sup>[13]</sup>。肠道菌群作为神经递质的主要生产力,在肠道内能调节肠神经元细胞合成 GABA、5-HT、DA 等神经递质,并影响中枢神经系统(CNS)功能<sup>[14]</sup>。肠道菌群通过多种途径影响 CNS 功能和行为反应<sup>[15]</sup>,多数学者认为关联性最密切的是脑-肠轴、下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)。脑-肠轴通过神经内分泌系统、神经免疫系统、自主交感神经系统,以双向信息交流形式将肠神经系统和 CNS 联系起来,并维持着机体生理平衡<sup>[16]</sup>。有学者发现结构及丰富度紊乱的肠道菌群会通过脑-肠轴诱使 5-HT 异常分泌,机体发生睡眠障碍、焦虑,当调整其结构及丰富度,睡眠障碍及焦虑可逐渐缓解<sup>[15]</sup>。HPA 轴是神经内分泌系统的重要组成部分,HPA 轴兴奋-抑制状态是检测睡眠质量的重要标志,其异常活化是失眠发生的重要机制,表现为促肾上腺素释放激素(CRH)及皮质醇(CORT)分泌增加<sup>[17]</sup>。当机体处于应激状态时,附着在海马末端的杏仁核被激活,从而兴奋 HPA 轴,促进 CORT 分泌,降低睡眠效率,产生焦虑、恐惧等情绪<sup>[18]</sup>,在此过程中会诱导神经递质异常分泌<sup>[17]</sup>。肠道菌群失调会引起 HPA 轴异常活化,致使 CNS 亢进,HPA 轴异常活化也会改变肠道菌群构成<sup>[19]</sup>,两者形成恶性循环。也有学者指出肠道菌群匮乏的小鼠会出现先天性免疫缺陷,认为肠道菌群与免疫系统之间关系紧密<sup>[20]</sup>。近期研究发现,SD 诱导的氧化应激会进一步激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,促使肠黏膜分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 IL-10 等免疫因子,致使肠黏膜通透性增加,并加重损伤肠黏膜,影响肠道菌群分布<sup>[21]</sup>。

Song 等<sup>[22]</sup>建立慢性不可预测应激(CUS)焦虑大鼠模型,使用酒五味子提取物进行治疗,发现大鼠肠道内乳酸杆菌、拟杆菌等菌属结构发生变化,乳酸水平显著降低,海马体内 TNF- $\alpha$  表达降低,应激恢复相关受体 S1PR2 表达增加,并且显著改善了焦虑行为。Si 等<sup>[17]</sup>前期发现百合提取物能使 PCPA 失眠大鼠紊乱的肠道菌群得到恢复,并抑制 HPA 轴异常活化,降低大鼠血清中 CRH、CORT、ACTH 等水平,增加 5-HT、GABAAR 和 5-HT<sub>1A</sub> 表达;后期实验<sup>[15]</sup>发现百合花球茎乙醇提取物喂食 PCPA 失眠大鼠后,逆转了肠道内卟啉单胞菌、乳酸杆菌等菌属的丰富度降低及下丘脑神经细胞组织变形的严重损伤,认为百合花有效成分是通过脑-肠轴调节血清中 5-HT、GABA 等水平,改善大鼠睡眠障碍。杜鹤等发现酸枣仁汤能通过调整 PCPA 失眠大鼠肠道内瘤胃球菌和真杆菌的结构,降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 等炎症因子表达,改善失眠症状<sup>[23]</sup>。

**2.3 通过 miRNA 表达调节神经递质分泌** miRNA 是由 20~22 个核苷酸组成的非编码小分子 RNA,广泛存在真核生物细胞中,miRNA 与靶信使 RNA 3' 非翻译区(3' UTR)结合,会影响蛋白质编码表达<sup>[24]</sup>。miRNA 在失眠伴焦虑发生中有重要调节作用,可作为检测睡眠质量的标志物<sup>[25-26]</sup>。miR-276a 存在于大脑间部和背侧神经元,并与其中的 TIM 蛋白共同定位于同一神经元,miR-276a 过表达会阻碍睡眠,在 TIM 蛋白中下调 miR-276a 表达时,可以延长睡眠时间<sup>[27]</sup>。miR-276b 与 miR-276a 同属于 miR-276 家族,miR-276b 与 TIM 蛋白、神经肽 F 受体 1 等基因的 3' UTR 结合后,会作用于背侧神经元,调节大脑昼夜节律,当上调 miR-276b 表达时,也会阻碍睡眠进行<sup>[28]</sup>。miR-18a-5p 在海马体中高表达,转录后具有负调节 5-HT mRNA 的能力,当 miR-18a-5p 表达下调,会促进 5-HT 分泌<sup>[29]</sup>。经过编辑的 miR-376b-3p 在大脑发育过程中逐渐增加,并能调节大脑中 GABA 能信号,促使 GABA 及 GABA<sub>A</sub> 型受体水平增加<sup>[30]</sup>。最近研究表明 CNS 在胚胎期和出生后早期发育过程中,5-HT<sub>7R</sub> 的激活在调节神经元结构和突触可塑性方面起着关键作用,miR-29a 在大脑组织中高表达,且作为 5-HT<sub>7R</sub> 的转录后调节因子,能下调海马神经元中的 5-HT<sub>7R</sub> 表达,损害神经元结构和突触可塑性<sup>[26]</sup>。还发现 miR-147 可调控 JAK/STAT 信号通路,影响核转录因子 NF- $\kappa$ B 表达,刺激机体 IL-6、TGF- $\beta$ 1、IL-17 等免疫因子分泌,激发炎

症反应,影响睡眠<sup>[31]</sup>。

**2.4 通过细胞间信号通路调节神经递质分泌** 细胞凋亡是细胞为了适应机体内环境,表现出的一种自我应答生理过程。研究发现细胞凋亡与失眠伴焦虑关系密切,尤其是海马神经元细胞凋亡<sup>[32]</sup>。SD 会诱导脑组织炎症反应及氧化应激,继而诱导海马神经元细胞凋亡<sup>[32]</sup>。近期研究发现在细胞凋亡过程中存在多种信号通路,其中以磷脂酰肌醇 3-激酶/苏氨酸激酶(PI3k/Akt)信号通路为主要调节因素,它在细胞分化、增殖过程中有重要作用,可介导脑组织炎症反应和氧化应激等过程<sup>[33]</sup>。调控 PI3k/Akt 信号通路会影响神经递质分泌,当使用 PI3k/Akt 信号通路抑制剂 Ly294002 阻断 PI3k/Akt 信号时,发现能促进海马神经元细胞凋亡,降低 5-HT 和 NE 的水平<sup>[34]</sup>。5-HT<sub>1A</sub> 受体作为一个 Gi/o 偶联受体,在 5-HT 支配的神经区域中作为突触后异质受体高表达,并通过激活 PI3k/Akt 信号通路抑制海马神经元细胞凋亡<sup>[35]</sup>。另外,在细胞凋亡过程中存在多种凋亡蛋白,B 淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)作为调控凋亡的重要蛋白,有抑制作用,但在 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)影响下会失去抑制作用<sup>[36]</sup>。Bcl-2、Bax 作为 PI3k/Akt 信号通路下游靶蛋白,在该信号通路调控下也会影响细胞凋亡<sup>[37]</sup>。也有动物实验得出结论,肠道菌群失调后,肠道黏膜组织及血清中的 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的表达显著升高,同时也会激活 PI3K/Akt 信号通路<sup>[38]</sup>。近期有学者证实肠道内有 11 个菌属与 PI3K/Akt 信号通路存在相关性,其中嗜胆菌和产气荚膜梭菌作为有害菌,当两者增多后,会使肠道内菌群失衡,促进肠道合成炎症反应因子<sup>[39]</sup>。

综上,神经递质作为机体内存在的一种生物活性物质,在失眠伴焦虑病情发展中有着重要影响。通过文献可以了解到机体受到 SD 后,不仅会单一的发生免疫炎症应答,或激活相关信号通路;也会在发生免疫炎症应答的同时,激活相关信号通路,反之亦然。免疫因子在大量释放后,会进一步地损害肠黏膜,破坏肠黏膜表面结构,导致肠道菌群发生紊乱。而肠道菌群结构及丰富度紊乱后,也会促使免疫因子大量释放,同时会激活相关信号通路,从而影响病情。miRNA 作为非编码小分子 RNA,在失眠伴焦虑发生中有重要调节作用,miRNA 可调控信号通路影响免疫因子释放,也可直接调节特定的基因影响肠道菌群生长。从以上作用机制之间的关系,也可以认为中医药的相关成分能通过调节机体

免疫应答、肠道菌群、miRNA 表达、细胞间信号通路等单一途径或同时影响多条途径,影响神经递质分泌,调整病情发展。

### 3 总结

失眠伴焦虑的发生及治疗已成为国际性问题,脑组织内神经递质变化与失眠伴焦虑发生关系密切,脑组织或外周血中神经递质的含量或许可作为评价失眠伴焦虑的严重程度及最终治疗效果的监测指标<sup>[40]</sup>。失眠伴焦虑的作用机制是通过多组分、多靶点、多途径相互作用的结果<sup>[41]</sup>,无论是单味药提取物,还是相关复方均能通过以上作用机制改善失眠伴焦虑状态。目前研究中,虽然关于中医药治疗失眠伴焦虑的研究文献较多,但多是在前人研究的基础上反复验证其真实性,而新的理论观点较少,且相关研究中的发病机制及疾病的证型也较模糊,没有针对性。故今后可以通过建立与中医病症相符合的动物实验模型,从外泌体、相关信号通路、细胞自噬、基因靶点等角度研究失眠伴焦虑的发病机制,并结合现代科学理论进行分析,对中医药的有效成分进行靶向分析和验证。这样可以更好的了解其发病机制,为中医药治疗该疾病提供客观的依据。

#### 参考文献:

[1] 杜莉,宋孝军,李仲文,等.神门、三阴交穴位配伍改善失眠症患者焦虑、抑郁状态:随机对照研究[J]. 中国针灸, 2022,42(1):13-17.  
DU L, SONG X J, LI Z W, et al. Combined use of Shenmen (HT 7) and Sanyinjiao (SP 6) to improve the anxiety and depression in patients with insomnia: a randomized controlled trial[J]. Chinese Acupuncture & Moxibustion, 2022, 42(1): 13-17.

[2] WANG L F, WANG R S, YAO Y L, et al. The effects of acupuncture on psychological symptoms in patients with insomnia: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials, 2022, 23(1): 152.

[3] 马双双, 齐阳, 王莹, 等.连续睡眠剥夺对大鼠认知能力、神经递质及海马结构的影响[J]. 海军医学杂志, 2013, 34(2): 15-18.  
MA S S, QI Y, WANG Y, et al. Effects of continuous sleep deprivation on cognition, monoamine neurotransmitters and the structure of hippocampus in rats[J]. Journal of Navy Medicine, 2013, 34(2): 15-18.

[4] 刘丽莎,董宝强,刘旭来,等.针刺三阴交、神门、内关对失眠大鼠下丘脑 5-HT 含量及 Glu/GABA 比值影响机制的探究[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(3): 65-68.  
LIU L S, DONG B Q, LIU X L, et al. Mechanism of acupunc-

ture at Sanyinjiao (SP6), Shenmen (HT7) and Neiguan (PC6) on hypothalamic 5-HT content and imbalance of glu/GABA gln metabolic pathway in insomnia rats[J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2022, 40(3): 65-68.

[5] 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]. Biomedecine & Pharmacotherapie, 2021, 143: 112141.

[6] 闫冰, 蒋海琳, 马天姝, 等.针刺治疗失眠的神经-内分泌-免疫网络机制[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(7): 1696-1698.  
YAN B, JIANG H L, MA T S, et al. Neural-endocrine-immune network mechanism of acupuncture in treating insomnia[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2021, 32(7): 1696-1698.

[7] SU H, ZHANG C, ZOU X, et al. Jiao-Tai-wan inhibits inflammation of the gut-brain-axis and attenuates cognitive impairment in insomnic rats[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2020, 250: 112478.

[8] 刘佳星, 李佳涵, 杜晨晖, 等.经典名方酸枣仁汤对 PCPA 致失眠大鼠的血清代谢组学研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(6): 1632-1641.  
LIU J X, LI J H, DU C H, et al. Metabonomic study of biochemical changes in serum of PCPA-induced insomnia rats after treatment with Suanzaoren Decoction[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2022, 47(6): 1632-1641.

[9] ZHAI S, TAO S M, WU X Y, et al. Associations of sleep insufficiency and chronotype with inflammatory cytokines in college students[J]. Nature and Science of Sleep, 2021, 13: 1675-1685.

[10] 庄晓. 杏仁核中 IL-33 对焦虑情绪的影响及其分子机制研究[D]. 济南: 山东大学, 2021.  
ZHUANG X. The effect of IL-33 in the amygdala on anxiety and its molecular mechanism[D]. Jinan: Shandong University, 2021.

[11] 鲍晓虹, 叶田园, 齐冬梅, 等.酸枣仁汤及其加减方防治焦虑症的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(6): 237-245.  
BAO X H, YE T Y, QI D M, et al. Suanzaoren Decoction and its modified formulas on prevention and treatment of anxiety disorders: a review [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2022, 28(6): 237-245.

[12] 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.  
LONG P, HU X X, HU Q L, et al. Sedative and hypnotic effects of gastrodin on PCPA-induced insomnia mice [J].

- Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2021, 37(5): 33–38.
- [13] TIAN Y F, YANG W, CHEN G, et al. An important link between the gut microbiota and the circadian rhythm: imply for treatments of circadian rhythm sleep disorder[J]. Food Science and Biotechnology, 2022, 31(2): 155–164.
- [14] HUANG T T, LAI J B, DU Y L, et al. Current understanding of gut microbiota in mood disorders: an update of human studies[J]. Frontiers in Genetics, 2019, 10: 98.
- [15] SI Y P, WEI W J, CHEN X H, et al. A comprehensive study on the relieving effect of *Lilium brownii* on the intestinal flora and metabolic disorder in p-chlorophenylalanine induced insomnia rats[J]. Pharmaceutical Biology, 2022, 60(1): 131–143.
- [16] DOROSZKIEWICZ J, GROBLEWSKA M, MROCZKO B. The role of gut microbiota and gut-brain interplay in selected diseases of the central nervous system [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(18): 10028.
- [17] SI Y P, WANG L L, LAN J X, et al. *Lilium davidii* extract alleviates pchlorophenylalanine induced insomnia in rats through modification of the hypothalamic-related neurotransmitters, melatonin and homeostasis of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis[J]. Pharmaceutical Biology, 2020, 58(1): 915–924.
- [18] WEI D N, ZHAO Y F, ZHANG M M, et al. The volatile oil of *Zanthoxylum bungeanum* pericarp improved the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and gut microbiota to attenuate chronic unpredictable stress-induced anxiety behavior in rats[J]. Drug Design, Development and Therapy, 2021, 15: 769–786.
- [19] FARZI A, FRÖHLICH E E, HOLZER P. Gut microbiota and the neuroendocrine system[J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(1): 5–22.
- [20] GAO K, MU C L, FARZI A, et al. Tryptophan metabolism: a link between the gut microbiota and brain[J]. Advances in Nutrition, 2020, 11(3): 709–723.
- [21] WANG T, WANG Z X, CAO J, et al. Melatonin prevents the dysbiosis of intestinal microbiota in sleep-restricted mice by improving oxidative stress and inhibiting inflammation[J]. Saudi Journal of Gastroenterology: Official Journal of the Saudi Gastroenterology Association, 2022, 28(3): 209–217.
- [22] SONG Y G, SHAN B X, ZENG S F, et al. Raw and wine processed *Schisandra chinensis* attenuate anxiety like behavior via modulating gut microbiota and lipid metabolism pathway[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2021, 266(7): 113426.
- [23] 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.
- DU H, LIU J X, YAN Y, et al. Mechanism of Suanzaoren Decoction in improving insomnia rats by integrating metabolomics and intestinal flora analysis[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2022, 47(24): 6741–6752.
- [24] 刘子嘉, 李莹, 崔朋涛, 等. miRNA 在股骨头坏死发病机制中的作用研究进展[J]. 医学综述, 2022, 28(2): 240–245.
- LIU Z J, LI Y, CUI P T, et al. Research progress in role of miRNA in pathogenesis of osteonecrosis of the femoral head[J]. Medical Recapitulate, 2022, 28(2): 240–245.
- [25] BAEK S J, BAN H J, PARK S M, et al. Circulating microRNAs as potential diagnostic biomarkers for poor sleep quality[J]. Nature and Science of Sleep, 2021, 13(1): 1001–1012.
- [26] VOLPICELLI F, SPERANZA L, PULCRANO S, et al. The microRNA-29a modulates serotonin 5-HT7 receptor expression and its effects on hippocampal neuronal morphology[J]. Molecular Neurobiology, 2019, 56(12): 8617–8627.
- [27] ZHANG R F, ZHAO X G, DU J A, et al. Regulatory mechanism of daily sleep by miR-276a[J]. The FASEB Journal, 2021, 35(1): e21222.
- [28] ZHANG R, DU J, ZHAO X, et al. Regulation of circadian behavioural output via clock-responsive miR-276b[J]. Insect Molecular Biology, 2021, 30(1): 81–89.
- [29] ZURAWEK D, GRUCA P, ANTKIEWICZ-MICHALUK L, et al. Resilient phenotype in chronic mild stress paradigm is associated with altered expression levels of miR-18a-5p and serotonin 5-HT1a receptor in dorsal part of the hippocampus[J]. Molecular Neurobiology, 2019, 56(11): 7680–7693.
- [30] WIDMARK A, SAGREDO E A, KARLSTRÖM V, et al. ADAR1- and ADAR2-mediated regulation of maturation and targeting of miR-376b to modulate GABA neurotransmitter catabolism[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2022, 298(3): 101682.
- [31] 秦冰, 李莉, 刘芳翡, 等. 老年失眠患者血清 miR-147 表达与 Treg/Th17 水平的关系[J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19): 4290–4293.
- QIN B, LI L, LIU F F, et al. Relationship between serum miR-147 expression and Treg/Th17 level in elderly patients with insomnia[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2021, 41(19): 4290–4293.
- [32] BOLSIUS Y G, MEERLO P, KAS M J, et al. Sleep deprivation reduces the density of individual spine subtypes in a branch-specific fashion in CA1 neurons[J]. Journal of Sleep Research, 2022, 31(1): e13438.
- [33] SUN Z Q, SUN L, TU L X. GABAB receptor-mediated PI3K/akt signaling pathway alleviates oxidative stress and

- neuronal cell injury in a rat model of Alzheimer's disease[J]. Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 2020, 76(4): 1513-1526.
- [34] 刘淑梅, 李丽华, 鲁俊华, 等. PI3k/Akt 信号通路在维生素 D 促进神经递质分泌中的作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2020, 40(11): 1597-1602.
- LIU S M, LI L H, LU J H, et al. Mechanism of vitamin D promoting the secretion of neurotransmitters via PI3k/Akt signaling pathway[J]. Journal of Nanjing Medical University (Natural Sciences), 2020, 40(11): 1597-1602.
- [35] ALBERT P R, VAHID-ANSARI F. The 5-HT1A receptor: Signaling to behavior[J]. Biochimie, 2019, 161: 34-45.
- [36] 吴晓光, 仇志富, 孟杰, 等. 补阳还五汤对脑出血模型大鼠脑组织 PI3K、Akt、Bcl-2、BAX 蛋白表达的影响[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(40): 5933-5938.
- WU X G, QIU Z F, MENG J, et al. Effects of Buyanghuanwu Decoction on the protein expression of PI3K, Akt, Bcl-2 and BAX in brain tissue of a rat model of cerebral hemorrhage[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2016, 20(40): 5933-5938.
- [37] 颜仁梁, 夏黎, 周国洪, 等. 白藜芦醇上调 GDF-15 调控 PI3K/Akt/Bcl-2 信号通路对急性心肌梗死大鼠的保护作用[J]. 华南师范大学学报(自然科学版), 2022, 54(2): 76-82.
- YAN R L, XIA L, ZHOU G H, et al. The myocardial preservation effect of resveratrol by up-regulating GDF-15 to activate PI3K/akt/bcl-2 pathway in acute myocardial infarction rats[J]. Journal of South China Normal University (Natural Science Edition), 2022, 54(2): 76-82.
- [38] 刘旭良, 周元敏, 曾祥英, 等. 益生菌制剂通过 PI3K/Akt 信号通路改善骨质疏松大鼠的骨代谢和骨量[J]. 中国骨质疏松杂志, 2022, 28(8): 1139-1144, 1153.
- LIU X L, ZHOU Y M, ZENG X Y, et al. Probiotic preparations improve bone metabolism and bone mass in osteoporotic rats through PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chinese Journal of Osteoporosis, 2022, 28(8): 1139-1144, 1153.
- [39] 王佳林, 马秀兰, 王艺臻, 等. 胃癌前病变大鼠肠道菌群与 PI3K/AKT/mTOR 交互作用机制研究[J]. 实用中医内科杂志, 2022, 36(4): 7-10, 143.
- WANG J L, MA X L, WANG Y Z, et al. Study on Interaction mechanism of gut microbiota and PI3K/AKT/mTOR in rats with gastric precancerous lesions[J]. Journal of Practical Traditional Chinese Internal Medicine, 2022, 36(4): 7-10, 143.
- [40] 刘筱蓓, 侯晓军. 中青年焦虑症患者尿酸水平与焦虑程度、神经递质及细胞因子分泌的相关性分析[J]. 海南医学院学报, 2019, 25(2): 137-140.
- LIU X B, HOU X J. The correlation of blood uric acid level with the degree of anxiety as well as the neurotransmitter and cytokine secretion in young and middle-aged patients with anxiety disorder[J]. Journal of Hainan Medical University, 2019, 25(2): 137-140.
- [41] SUN Y, ZHAO R Y, LIU R H, et al. Integrated screening of effective anti-insomnia fractions of Zhi-zi-Hou-Po Decoction via Drosophila melanogaster and network pharmacology analysis of the underlying pharmacodynamic material and mechanism[J]. ACS Omega, 2021, 6(13): 9176-9187.

(收稿日期: 2023-03-04)

### Research progress on regulation of insomnia with anxiety neurotransmitter secretion by traditional Chinese medicine

LI Ying<sup>1,2</sup>, LIU Zijia<sup>1,3</sup>, TANG Mengzhen<sup>1,2</sup>, WANG Yani<sup>1,2</sup>, GUO Xiang<sup>1,2</sup>, ZHANG Jing<sup>1,2</sup>, XU Zhibo<sup>1,2</sup>, GUO Xianhui<sup>1,2</sup>

(1. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China; 2. Henan University of Traditional Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Zhengzhou 450008, China; 3. Henan University of Traditional Chinese Medicine College of Orthopedics and Traumatology, Zhengzhou 450000, China)

**Abstract:** Insomnia, as a public health problem, has attracted much attention and has seriously affected individuals' work and life. With the continuous understanding of the disease, neurotransmitters have been found to have an important regulatory role in the pathogenesis and treatment of insomnia with anxiety. Therefore, the regulation of related mechanisms affects the secretion of neurotransmitters, making it possible to truncate the progression of insomnia with anxiety in the early stage. The treatment of insomnia with anxiety by traditional Chinese medicine (TCM) has been widely used in clinical practice. From the perspective of molecular biology and cell biology, this paper expounds the mechanism of TCM in the treatment of insomnia with anxiety. Current research suggests that TCM can regulate the secretion of neurotransmitters by regulating the body's immune response, intestinal flora, miRNA, intercellular signaling pathways and other pathways. This paper reviews the mechanism of TCM in the regulation of neurotransmitter secretion in insomnia with anxiety, to provide new research ideas for the treatment of insomnia with anxiety by TCM.

**Keywords:** traditional Chinese medicine; insomnia with anxiety; neurotransmitter; mechanism of action