

引用:吴成挺,张青萍,周娇娇,李果,陈鑫源. 中药有效成分及方剂调控神经递质治疗失眠的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2021,37(10):207-209.

# 中药有效成分及方剂调控神经递质 治疗失眠的研究进展

吴成挺<sup>1</sup>,张青萍<sup>2</sup>,周娇娇<sup>1</sup>,李果<sup>1</sup>,陈鑫源<sup>1</sup>

(1. 广西中医药大学,广西 南宁,530200;

2. 广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁,530023)

[关键词] 失眠;中药;神经递质;综述;学术性

[中图分类号] R256. 23 [文献标识码] A DOI:10. 16808/j. cnki. issn1003-7705. 2021. 10. 063

失眠是由于各种因素导致的入睡困难,无法进入深度睡眠以及睡眠时间短等睡眠质量低下的状态<sup>[1]</sup>。中国睡眠研究会 2016 年发布睡眠调查结果显示,中国成人失眠率高达 38. 2%<sup>[2]</sup>。《2017 年中国失眠症诊断和治疗指南解读》<sup>[3]</sup>中提出失眠用药首选短、中效的苯二氮䓬受体激动剂(Bz RA)或褪黑素受体激动剂或具有镇静作用的抗抑郁药物。虽然西药治疗失眠在短期疗效上尚可,但药物的毒副作用和强烈的依赖性导致患者长期的疗效欠佳<sup>[4]</sup>。有研究表明在西药治疗失眠的基础上加用中药往往能够提高治疗的有效性和药物的安全性<sup>[5]</sup>。神经递质的变化是人体失眠不可忽略的因素<sup>[6]</sup>,而中药有效成分及方剂在实验研究中已经被证实能够调节神经递质,从而改善失眠症状。笔者现从不同神经递质分类总结概括中药有效成分及方剂调控神经递质治疗失眠的机制研究,现综述如下。

## 1 通过调控单胺类神经递质治疗失眠

5-羟色胺(5-HT)是一种调节中枢神经稳态、思维活动的神经递质,其与睡眠具有相关性<sup>[7-9]</sup>。并有研究证明 5-HT 参与睡眠发生的过程<sup>[9]</sup>。多巴胺(DA)属于兴奋性神经递质,对睡眠和觉醒均有影响。一般认为动物觉醒与脑内 DA 神经元兴奋呈正相关性,当 DA 含量升高时,人就会处于较兴奋的状态,从而无法正常入睡<sup>[10-11]</sup>。去甲肾上腺素(NE)是维持觉醒的重要神经递质之一,在脑组织中的海马体、丘脑等部位含量较高,可促进神经元兴奋达到维持觉醒的目的<sup>[12]</sup>。且 NE 神经元可通过增加非快眼动睡眠(NRME),减少快眼动睡眠(REM)来提高睡眠的质量<sup>[13]</sup>。

1.1 通过调控单个神经递质治疗失眠 蒙华琳等<sup>[14]</sup>在研究金匮肾气丸对失眠雄性大鼠的研究中发现,使用金匮肾气丸的雄性大鼠其血清 DA 的含量显著降低,且与西药唑吡

坦相比,其停药后能够较长时间的维持神经递质的含量,平衡神经递质的水平,使神经递质的水平不容易恢复,表明金匮肾气丸可通过降低血清中 DA 的含量来调控睡眠。王玉悦等<sup>[15]</sup>等在研究天麻茎秆水提取物抗惊厥作用的研究中发现,天麻茎秆水提取物可使 5-HT 的水平提高,有效缓解小鼠惊厥发作的行为学变化,从而达到抗惊厥作用,笔者认为其作用机制可能与调控 5-HT 的水平发挥其镇静作用有关。谢艳等<sup>[16]</sup>的研究发现酸枣仁提取物可通过促进 5-HT 与其 5-羟色胺 1A(5-HT<sub>1A</sub>)受体的结合,从而促进慢波睡眠的延长以提高睡眠质量。

## 1.2 通过调控多个神经递质治疗失眠

1.2.1 调控 5-HT 和 NE 5-HT 和 NE 通路具有交互关系,可以相互调节。5-HT 主要参与 NRME,而 NE 主要参与 REM,这 2 种神经递质共同维持着 REM 和 NREM 周期的变化<sup>[17-18]</sup>。李梦华<sup>[18]</sup>对失眠大鼠模型的研究中发现,百合地黄汤联合酸枣仁汤治疗后的大鼠下丘脑 5-HT 的含量升高、NE 的含量降低,可有效地改善实验动物睡眠。

1.2.2 调控 NE 和 DA DA 为合成 NE 的前体物,NE 是维持觉醒的重要神经递质,两者均为兴奋性神经递质,具有协同作用。王影等<sup>[19]</sup>研究发现酸枣仁提取物可降低戊巴比妥钠小鼠脑组织 DA、NE 的含量,增加小鼠入睡率并延长睡眠时间。

1.2.3 调控 5-HT 和 DA 张利平<sup>[20]</sup>在研究老年失眠的患者中发现,使用自拟方安宁汤(合欢皮 30 g,酸枣仁 30 g,夜交藤 30 g,珍珠母 25 g,淫羊藿 20 g,白术、柏子仁、茯苓、五味子各 15 g,知母、川芎、当归、麦冬、生地各 10 g,黄连 6 g,甘草 5 g)治疗的患者其不良反应和反跳性失眠发生率均明显较西药艾司唑仑低,甚至其反跳性失眠发生率为 0,且

基金项目:广西壮族自治区科技计划项目(桂科 AB16380324-02)

第一作者:吴成挺,男,2019 级硕士研究生,研究方向:中医药防治脑病的临床研究

通讯作者:张青萍,男,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治脑病的临床研究,Email:wss1969@126.com

中药治疗后的患者血浆 5-HT 水平上升程度与 DA 水平下降幅度均较西药显著。刘海云等<sup>[21]</sup>的研究发现菟丝子提取物可显著增强失眠大鼠体内 5-HT 水平,并有效降低失眠大鼠体内 DA 的含量,从而进一步起到治疗失眠的作用。曹腊梅等<sup>[22]</sup>发现养心定悸法(地黄、麦冬、红参、大枣、阿胶、黑芝麻、桂枝、生姜、炙甘草、三七、琥珀、甘松)能够有效治疗失眠伴心律失常,可提高患者血清中 5-HT 水平,降低 DA 的含量。该方法还能显著提高心律失常伴失眠患者的睡眠质量,并且在治疗失眠的同时又能平缓心律。李雪等<sup>[23]</sup>通过柴胡加龙骨牡蛎汤治疗卒中后失眠的患者发现,柴胡加龙骨牡蛎汤可调节患者神经递质水平,提高患者 5-HT 的水平 and 降低其 DA 的水平,从而起到治疗失眠的效果。

## 2 通过调控氨基酸类神经递质治疗失眠

### 2.1 调控 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)和谷氨酸(Glu)

GABA 是抑制性神经递质,其受体主要分为 GABAA 受体和 GABAB 受体,其中 GABAA 受体常作为临床中镇静催眠药的靶受体,而 GABA 的抑制机制正是作用于 GABAA 受体上的 GABA 位点,导致离子通道打开,使带负电的氯离子流入细胞,带正电的钾离子流出细胞,从而使细胞膜出现超极化,减少突触后神经元放电速率,最终使神经元兴奋性降低而起到抑制作用<sup>[24-25]</sup>。Glu 是兴奋性神经递质,其兴奋机制主要是通过其受体在中枢神经元之间发挥兴奋性突触传递<sup>[26]</sup>。其在脑内 GABA 与 Glu 存在着循环通路,GABA 的主要来源是 Glu 经谷氨酸脱羧酶(GAD)脱羧而生成,而 Glu 又可由 GABA 经  $\gamma$ -氨基丁酸转氨酶(GABA-T)转化而成,两者共同参与睡眠-觉醒机制的调节<sup>[27-28]</sup>。亦有研究发现脑内谷氨酸能神经元可能作为内外环境信号的“感受器”,从而驱动促睡眠的 GABA 能神经元,使人体由觉醒向睡眠转换<sup>[29]</sup>。高家荣等<sup>[25]</sup>的研究发现酸枣仁-五味子药对醇水双提物可显著提高 PCPA 所致的失眠大鼠 GABA 水平和其 GABAA 受体的表达,降低 Glu 含量及 Glu/GABA 的比例,并对 PCPA 所致的失眠大鼠有一定的治疗效果。YAN YAN 等<sup>[30]</sup>研究显示酸枣仁水提取物可调节氨基酸类神经递质的水平来缓解失眠症状。欧喜燕等<sup>[31]</sup>发现酸枣仁水提取物配伍合欢花提取物疗效更佳,可更好地调控氨基酸类神经递质的水平,使脑内海马组织中氨基酸类神经递质 Glu 含量及 Glu/GABA 比例降低,增加 GABA 含量,从而改善抑郁性失眠的症状。于泽鹏等<sup>[32]</sup>在五味子醋镇静催眠抗焦虑作用的研究中发现,五味子醋可提高小鼠脑组织中 GABA 的含量 and 增加其受体亚型的表达,并降低小鼠脑组织中 Glu 的含量,最终产生镇静催眠抗焦虑的作用。NING LI 等<sup>[33]</sup>在五味子的活性木脂素成分五味子素 B 的研究中发现,五味子素 B 可调节外周血浆和脑组织中的 Glu、GABA 水平及 Glu/GABA 的比例而产生镇静催眠作用,另外五味子素 B 也可增强 GABAA 受体亚型的表达。李鹏英等<sup>[34]</sup>在半夏对神经系统疾病作用的研究中发现,半夏有效成分之一半夏总生物碱

能增加脑内 GABA 的含量,从而激活其相应受体,调节相关离子通道的开关,并抑制兴奋性神经递质 Glu 的释放,减少脑内 Glu 的含量,最终使神经元兴奋降低而起到抗癫痫作用。虽然该研究是从抗癫痫的方面来表达半夏总生物碱的作用机制,但笔者认为其作用机制对改善失眠症状依旧有效。孙延娜等<sup>[35-36]</sup>对临床经验方滋阴养血安神方(酸枣仁、五味子、茯苓、刺五加、远志、龙眼肉)治疗失眠的机制进行研究,发现滋阴养血安神方能够调节 Glu、GABA 能系统通路,其调节方式是通过降低 Glu 含量和升高 GABA 含量。

### 2.2 调控乙酰胆碱(Ach)

Ach 是中枢胆碱能系统中重要的神经递质之一,是由在神经元胞体内合成的乙酰胆碱转移酶将乙酰辅酶 A 转移到胆碱上形成的,其主要的功能是维持意识的清醒并在学习和记忆中起到重要的作用,并且血浆中 Ach 的水平可在一定程度上反映患者失眠的程度<sup>[24,37]</sup>。李涛等<sup>[38]</sup>在寻找补中益气汤的活性成分中发现了 12 类黄酮和香豆素等乙酰胆碱酯酶抑制剂,虽然该研究的最初目标是确定补中益气汤的活性成分是否能够治疗重症肌无力,但笔者认为从其作用机制来看,也可用于研究调控 Ach 来治疗失眠。

## 3 小结

由于近年全球的失眠人数在不断地上升,失眠也成为了当下非常严峻的一个问题。现代药物的毒副作用和其停药后出现的反跳性失眠使如今失眠的治疗效果并不理想,也常有许多失眠的患者合并焦虑抑郁,并且两者常常又可相互影响和加重,影响人们的生活和工作。失眠在中医学中称为“不得眠”和“不寐”,临床常用调和阴阳之药物治疗,疗效显著,然而其现代的作用机制并不明确。本文整理了近几年有关中药有效成分及方剂调控神经递质治疗失眠的文献,发现了如下几个问题:1)目前与失眠相关的神经递质中以 5-HT、GABA、Glu 研究为主,而对于 NE、DA、Ach 等神经递质的研究较少,在今后的实验中可多进行研究了解 NE、DA、Ach 等神经递质对于睡眠的影响。2)目前关于中药调控神经递质治疗失眠的研究较少,并且许多研究对于中药治疗失眠的作用机制并不明确。3)在较多的实验研究中并未提到中医的证型。笔者认为在未来随着科研水平的提升能够发现更多与睡眠相关的神经递质,也希望广大学者在以后的失眠研究中能够着重于中药的治疗,不断完善其作用机制,为临床治疗失眠提供诊疗依据。

## 参考文献

- [1] 王任淳. 失眠症的治疗现状分析及思考[J]. 智能城市, 2016, 2(8): 58.
- [2] 陈春芳. 中医药治疗失眠临床研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2019, 31(9): 1776-1780.
- [3] 苏亮, 陆峥. 2017 年中国失眠症诊断和治疗指南解读[J]. 世界临床药物, 2018, 39(4): 217-222.
- [4] XU FAN, ZHUANG SU, SHICHAO NIE, et al. Efficacy and safety of

- Chinese herbal medicine Long Dan Xie Gan Tang in insomnia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine*, 2020, 99(11): 19410-19410.
- [5] 王海燕,李思毅,张怡,等. 中西医结合治疗失眠的系统评价[J]. *山东中医杂志*, 2020, 39(2): 134-139.
- [6] 郭海波,王慧. 酸枣仁汤治疗失眠现代机制研究进展与探讨[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(12): 2963-2966.
- [7] MOTA CLARISSA MD, BRANCO LUIZ GS, MORRISON SHAUN F, et al. Systemic serotonin inhibits brown adipose tissue sympathetic nerve activity via a GABA input to the dorsomedial hypothalamus, not via 5HT<sub>1A</sub> receptor activation in raphe pallidus [J]. *Acta physiologica (Oxford, England)*, 2020, 228(3): 13401.
- [8] 冯福海,宋芳,谭诗云. 氟哌噻吨美利曲辛结合法莫替丁治疗伴睡眠障碍胃食管反流病患者的临床观察及对血清 5-HT、NE 的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(23): 2530-2534.
- [9] HUI PEILIN, YANG JUN, WANG JING, et al. Association between 5-HT gene polymorphism rs140700 and primary insomnia in Chinese population [J]. *Internal Medicine Journal*, 2020, 51(5): 14813.
- [10] 郭鑫,岳增辉,谢菊英,等. 针刺对失眠大鼠血清去甲肾上腺素、多巴胺及 5-羟色胺含量的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2018, 25(4): 46-50.
- [11] 蒙华琳,叶琳,曹俊涛. 金匮肾气丸对雄性失眠大鼠多巴胺和褪黑素的影响[J]. *海峡药学*, 2019, 31(9): 37-39.
- [12] 康璐,刘倩,刘玉晔,等. 栀子豉汤镇静催眠作用机制研究[J]. *中国民间疗法*, 2020, 28(6): 82-84, 107.
- [13] 李红闪,杨凡,赵婧,等. 脑卒中后睡眠障碍患者早期血清 5-HT、NE 水平的变化及其临床意义[J]. *世界睡眠医学杂志*, 2019, 6(5): 667-669.
- [14] 蒙华琳,叶琳,曹俊涛. 金匮肾气丸对雄性失眠大鼠多巴胺和褪黑素的影响[J]. *海峡药学*, 2019, 31(9): 37-39.
- [15] 王玉悦,刘颖,王洪发,等. 天麻茎秆水提物的抗惊厥作用[J]. *西北农林科技大学学报: 自然科学版*, 2020, 48(11): 87-96, 103.
- [16] 谢艳,张云芳,孙墨渊,等. 酸枣仁提取物促进慢波睡眠引起身体增高的实验研究[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(6): 798-801, 853.
- [17] 冯福海,宋芳,谭诗云. 氟哌噻吨美利曲辛结合法莫替丁治疗伴睡眠障碍胃食管反流病患者的临床观察及对血清 5-HT、NE 的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(23): 2530-2534.
- [18] 李梦华. 百合地黄汤合酸枣仁汤对失眠模型大鼠下丘脑中 5-HT 和 NE 影响研究[J]. *中医临床研究*, 2016, 8(28): 10-12.
- [19] 王影,蔡栋梁,黄佳滨. 酸枣仁提取物对失眠小鼠脑内 DA、NE 的影响[J]. *黑龙江医药科学*, 2016, 39(2): 23-24.
- [20] 张利平. 安宁汤对老年失眠患者疗效及对血浆 5-羟色胺和多巴胺水平的影响[J]. *中医药信息*, 2018, 35(6): 45-49.
- [21] 刘海云,宋渺渺,肖爱娇. 菟丝子提取物对失眠大鼠学习记忆能力及神经递质的影响[J]. *江西中医药*, 2018, 49(9): 60-62.
- [22] 曹腊梅,张建春,张宝田,等. 养心定悸法对心律失常伴失眠病人睡眠质量及 5-HT、DA 的影响[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(13): 2011-2014.
- [23] 李雪,孙旭亮. 柴胡加龙骨牡蛎汤对脑卒中后失眠患者睡眠质量及血清 5-HT、DA 的影响[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2020, 4(1): 131-132, 134.
- [24] 刘娟娟. 失眠合并脑梗死患者血浆 GABA、Glu、Ach 水平的临床研究[J]. *中国医学创新*, 2019, 16(3): 37-40.
- [25] 高家荣,季文博,姜辉,等. 酸枣仁-五味子药对醇水双提物对 PCPA 致失眠大鼠氨基酸类神经递质的影响[J]. *中药材*, 2013, 36(10): 1635-1639.
- [26] 左文彪,臧印竹,王慧. 酸枣仁汤对 PCPA 致失眠大鼠大脑皮层代谢型谷氨酸受体 mGluR1、mGluR2 的影响[J]. *亚太传统医药*, 2018, 14(3): 4-7.
- [27] 刘红才,陈凯红. 帕金森病患者血浆 Glu 和 GABA 水平与睡眠障碍的相关性研究[J]. *临床医药实践*, 2018, 27(1): 27-29.
- [28] 唐娜娜,吴长汶,陈铭奇,等. 黄俊山关于中医阴阳寤寐与 GABA/Glu 关系理论探讨与临床实践[J]. *江西中医药大学学报*, 2017, 29(4): 20-22.
- [29] 胡志安,罗芬兰. 2019 年觉醒睡眠研究: 突破与展望[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(4): 319-325.
- [30] YAN YAN, LI QIANG, DU HUI ZHI, 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]. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 2019, 17(7): 551-560.
- [31] 欧喜燕,李驰坤,李晓兵,等. 基于单味药-配伍的合欢花与酸枣仁水提取物对抑郁性失眠动物模型的影响[J]. *吉林中医药*, 2019, 39(5): 649-653.
- [32] 于泽鹏,高佳琪,刘聪,等. 五味子醋镇静催眠抗焦虑作用及其作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(11): 139-143.
- [33] NING LI, JIALE LIU, MENG YANG WANG, 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]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2018(103): 509-516.
- [34] 李鹏英,俞年军,李勇,等. 半夏在神经系统疾病中应用的研究进展[J]. *中国现代中药*, 2016, 18(3): 390-395.
- [35] 孙延娜,乔铁,张立德,等. 滋阴养血安神方对 PCPA 诱导的失眠小鼠 GABA 能系统通路递质含量及受体表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(8): 1925-1928.
- [36] 孙延娜,乔铁,张立德. 滋阴养血安神方对 PCPA 诱导的失眠小鼠 Glu 及 GABA 含量的影响[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17(9): 104-106.
- [37] 孙易娜,章程鹏,周燕萍,等. 人参-石菖蒲药对安神益智作用的动物行为学研究及其机制的初步探索[J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(3): 576-578.
- [38] 李涛,周丽梅,崔露,等. 补中益气汤活性成分筛选和寻找靶标的实例[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(13): 195-201.