

“失眠第一方”半夏秫米汤治疗失眠的作用机制研究进展

宋宛珊¹, 张怡博², 李非凡², 王静², 黄熙², 朱金墙^{2*}

¹天津中医药大学第二附属医院脑病针灸中心 天津

²天津中医药大学中医药研究院组分中药国家重点实验室 天津

【摘要】随着生活节奏加快,失眠人数与日俱增。长期失眠会导致疲倦、情绪烦躁、记忆力减退等,甚至诱发各种疾病。目前,临床上常采用苯二氮草类、非苯二氮草类、褪黑素受体激动剂等治疗失眠,虽然其疗效显著、起效快,但长期使用易产生依赖性、成瘾性,在一定程度上限制了失眠的治疗。被誉为“失眠第一方”的半夏秫米汤治疗失眠具有历史悠久、疗效显著、副作用小等特点。鉴于此,本文将概述半夏秫米汤治疗失眠的作用机制研究进展,旨在为其治疗失眠提供参考。

【关键词】半夏秫米汤;失眠;神经递质;HPA轴;炎症因子

【基金项目】天津市卫生健康委员会中医中西医结合科研课题(No.2023079)

【收稿日期】2024年8月22日

【出刊日期】2024年9月21日

【DOI】10.12208/j.ircm.20240043

Research progress on the mechanism of Banxia shumi decoction, the first prescription for insomnia, in treating insomnia

Wanshan Song¹, Yibo Zhang², Feifan Li², Jing Wang², Xi Huang², Jinqiang Zhu^{2*}

¹Center of Acupuncture and Cerebroopathy, Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

²State Key Laboratory of Component-based Chinese Medicine, Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin

【Abstract】As the pace of life accelerates, the number of people suffering from insomnia is increasing day by day. Long term insomnia can lead to fatigue, emotional distress, memory loss, and even trigger various diseases. At present, benzodiazepines, non benzodiazepines, and melatonin receptor agonists are commonly used in clinical practice to treat insomnia. Although they have significant therapeutic effects and fast onset, long-term use can easily lead to dependence and addiction, which to some extent limits the treatment of insomnia. Banxia shumi decoction, known as the “first treatment for insomnia”, has a long history, significant therapeutic effects, and minimal side effects in treating insomnia. In view of this, this article will summarize the research progress on the mechanism of Banxia shumi decoction in treating insomnia, aiming to provide reference for its treatment of insomnia.

【Keywords】Banxia shumi decoction; Insomnia; Neurotransmitters; HPA axis; Inflammatory factors

失眠是一种常见的睡眠障碍,指尽管有合适的睡眠机会和睡眠环境,依然对睡眠时间和(或)质量感到不满足,主要症状包括入睡困难、早醒、睡眠质量差和总睡眠时间短等,并伴有身体疲倦、情绪低落、全身不适、注意力不集中、视力下降、认知功能减退等日间功能障碍^[1]。长期失眠会导致患者认知功能损伤,且可能会诱发心脑血管、免疫系统疾病、

糖尿病等疾病^[2]。《2024世界睡眠报告》显示全球超过20亿人受到失眠的困扰。随着社会节奏不断加快,失眠人数仍在持续增长,严重危害人类健康。临床常用苯二氮草类、非苯二氮草类、褪黑素受体激动剂等药物治疗失眠,这些药物可以有效改善睡眠质量,但长期使用会产生耐药、宿醉等不良反应,故亟需探寻安全有效的抗失眠药物^[3]。中医药具有多

作者简介:宋宛珊,女,主治医师,博士, E-mail:sws19870604@163.com;

*通讯作者:朱金墙,男,副研究员,博士, E-mail:zhujinqiang1860@163.com

成分、多靶点、多途径等特点,用于治疗失眠历史悠久、疗效显著、副作用小。源于《黄帝内经》的半夏秫米汤被誉为治疗失眠第一方,临床常将其作为基础方随证化裁治疗各种证型失眠,现代药理研究也证明了其具有镇静催眠的作用^[2,4-6]。本文将概述半夏秫米汤治疗失眠的作用机制研究进展,旨在为其治疗失眠提供参考。

1 半夏秫米汤对失眠的治疗机制

1.1 调节神经递质

褪黑素(MT)、5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)等神经递质与失眠密切相关^[7]; MT是内源睡眠诱导因子,可调节昼夜节律,其分泌紊乱可导致睡眠-觉醒规律异常,导致失眠^[8]; 5-HT属于抑制性神经递质,通过与相关受体结合,促进上行网状抑制系统发挥作用,从而抑制大脑皮层活动,调节睡眠-觉醒周期,并且促进慢波睡眠的产生^[9,10],以改善睡眠结构; GABA也属于抑制性神经递质,能抑制神经元活动和神经传导,从而促进睡眠^[11]; 而NE与觉醒有关,其释放量增多可增强交感系统的活性,诱发睡眠-觉醒紊乱^[11]; DA是体内合成NE的前体,属于兴奋性神经递质,在维持觉醒状态中发挥着重要作用,其释放量增多可引起觉醒,从而减少睡眠^[12]。

半夏秫米汤可通过上调谷氨酸脱羧酶67(GAD67)表达,促进谷氨酸(Glu)转化为GABA,使中枢神经系统由兴奋转向抑制;同时调节5-HT及其1A受体,激活环磷酸腺苷(cAMP)/激活蛋白激酶A(PKA)信号通路,促进脑源性神经营养因子(BDNF)表达,进而促进GABA释放,抑制中枢神经系统,从而改善睡眠质量^[2,13]。半夏秫米汤还可以增加大鼠下丘脑组织中5-HT、MT含量,降低DA含量,从而改善失眠症状^[14]。另一项研究也表明,该方可以增加慢性失眠大鼠血清和脑中GABA含量,降低血清和脑中DA、NE以及Glu含量,并降低血清和中缝核中5-HT含量,从而有效治疗慢性失眠^[15]。

1.2 调节炎症因子

失眠可活化单核细胞,释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)等。低剂量的IL-1和TNF- α 可促进睡眠,而过量的IL-1和TNF- α 会抑制睡眠^[16,17]。此外,慢性失眠的发生、急性及慢性

睡眠剥夺等均会导致IL-2和IL-6水平升高^[18]。

半夏秫米汤能降低痰湿内阻慢性失眠大鼠下丘脑中TNF- α 、IL-1 β 含量,升高IL-4和IL-10含量,通过调节炎症因子来改善睡眠质量^[6]。

1.3 调节下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能

神经递质和炎症因子均与HPA轴有关:5-HT和NE是HPA轴上重要的促睡眠和促觉醒神经递质,TNF- α 和IL-1则可以激活HPA轴^[19]。失眠患者常出现HPA轴功能障碍,导致促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)和皮质醇分泌增加。在正常睡眠周期中,高水平的CRH会睡眠质量产生影响,而当CRH浓度降低时,将增加慢波睡眠。失眠患者长期处于慢性应激状态,会激活杏仁核和下丘脑室旁核,促进CRH和精氨酸加压素(AVP)的释放,从而激活HPA轴,同时AVP可以增强促肾上腺皮质激素(ACTH)和皮质醇的分泌,而皮质醇水平升高会刺激下丘脑外的糖皮质激素受体,并通过正反馈影响垂体,导致CRH水平上升,这种持续高水平状态的CRH最终会导致慢性失眠^[20,21]。

半夏秫米汤可降低痰湿内阻慢性失眠大鼠血清中ACTH、皮质酮(CORT)、CRH含量,并降低下丘脑TNF- α 、IL-1 β 含量,抑制HPA兴奋,协同改善睡眠质量^[6];还可以调节HPA轴通路上神经递质(升高5-HT,降低NE水平),从而明显缩短大鼠睡眠潜伏期,延长睡眠持续时间^[22]。

1.4 调节生物钟

下丘脑视交叉上核(SCN)是生物钟起搏中心,它能接收外界环境的光信号并与其保持同步,可调控睡眠-觉醒节律,并受生物钟基因调控^[23]。生物钟基因包括核心生物钟基因(Bmal1、Clock、Cry1、Cry2、Cry3、Per1、Per2和Per3)和时钟控制基因(Nr1d1、Nr1d2、Rora、Rorb和Rory)。Clock、Bmal1属于兴奋性调节基因,可兴奋神经,从而减少睡眠时间,敲除Bmal1则可延长总睡眠时间^[24,25]。Cry和Per蛋白复合物可抑制Clock/Bmal1活性,从而抑制其自身的转录,而当Cry和Per蛋白被降解时,Bmal1时钟活性即可恢复。Rora蛋白是Bmal1转录的激活剂,Clock/Bmal1被激活后可激活转录因子REV-Erba β 和Rora β / γ 蛋白,因此Rora可调节睡眠潜伏期及持续时间^[26,27]。研究表明,生物钟基因除了控制昼夜节律,还能调节睡眠稳态,包括睡眠

长度和睡眠深度^[28]。

半夏秫米汤可以抑制失眠大鼠下丘脑 Clock、Bmal1 表达, 还可以上调慢性失眠大鼠 SCN、大脑皮层 Rora、Bmal1 mRNA 与蛋白表达, 通过上调 Rora/Bmal1 信号轴降低脑干和血清中 NE、DA、Glu、GABA 含量, 从而增加睡眠深度, 改善睡眠稳态^[14,29]。

1.5 其他途径

半夏秫米汤可抑制海马神经元促凋亡 Fas 蛋白的表达, 激活 PI3K/AKT 信号通路, 增加线粒体抗凋亡 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达和降低 Bax 的表达, 抑制 caspase-9 和 caspase-3 的剪切激活, 降低 NF- κ B (p-P65/P65) 磷酸化, 从而缓解 Fas 依赖性和线粒体依赖性海马神经元细胞凋亡, 起到调节睡眠觉醒节律的作用^[30]; 半夏秫米汤降低血清 TNF- α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6 含量以及海马食欲素及其受体 OX1R 表达, 并上调 OX2R 及 Bcl-2 表达, 从而抑制海马神经元细胞凋亡, 改善失眠大鼠的睡眠^[31]; 加味半夏秫米汤则可降低血清中食欲素 A 和食欲素 B 的含量, 并下调下丘脑中食欲素受体的表达, 从而改善大鼠的失眠症状^[32]。

2 小结与展望

现有研究表明, 半夏秫米汤治疗失眠的作用机制主要包括调控 HPA 轴、调节神经递质、炎症因子、生物钟、抗神经元凋亡, 调节海马食欲素等。但失眠的病理机制极其复杂, 还有待从失眠的其他病理环节进一步探讨半夏秫米汤治疗失眠的作用机制。

此外, 由于生半夏具有一定毒性, 临床常用半夏的不同炮制品与秫米配伍使用, 缺乏统一的标准和实验支撑。目前已有学者比较了不同半夏炮制品对半夏秫米汤治疗失眠的效果, 发现由姜半夏组成的半夏秫米汤效果最佳^[21]。今后有必要通过现代化学分析和药理学研究手段, 进一步明确不同炮制品半夏与秫米配伍后化学成分发生什么变化、功效差异与成分变化有何关联, 以及不同炮制品半夏组成的半夏秫米汤适用于哪种证型的失眠, 以阐明其“方-证-效”关系, 为其合理应用提供科学依据和参考。

参考文献

[1] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2017

版)[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(5): 324-335.

- [2] 许晓丽. 半夏秫米汤通过调节 GLU/GABA 递质失衡及 5-HT/cAMP/PKA 信号通路改善失眠的机制研究[D]. 福建中医药大学, 2022.
- [3] 何倩柠, 王雪丁, 黄民, 等. 慢性失眠的药物治疗研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(15): 1932-1936.
- [4] 朱复南, 周英杰, 朱淑贞, 等. 《内经》半夏汤对催眠作用的实验研究[J]. 南通大学学报(医学版), 1990, (3): 202-204.
- [5] 杨嫚, 刘西建, 张艳. 半夏秫米汤镇静催眠作用的实验研究[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(10): 974-977.
- [6] 张艳, 杨嫚, 刘西建, 等. 痰湿内阻慢性失眠大鼠模型建立及半夏秫米汤基于 HPA 轴、炎症因子的治疗机制[J]. 山东医药, 2022, 62(10): 44-47.
- [7] Palagini L, Bianchini C. Pharmacotherapeutic management of insomnia and effects on sleep processes, neural plasticity, and brain systems modulating stress: A narrative review[J]. Front Neurosci, 2022, 16: 893015.
- [8] Amini P, Ashrafizadeh M, Motevaseli E, et al. Mitigation of radiation-induced hematopoietic system injury by melatonin[J]. Environmental Toxicology, 2020, 35(8): 815-821.
- [9] 李仲文, 杨玲, 宋孝军, 等. 神门、三阴交配伍对失眠症睡眠质量和血清 GABA、5-HT 的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(2): 860-866.
- [10] 李玲, 成立, 游晓艳, 等. 平肝活血化痰法治疗老年失眠症的临床疗效及对血清 5-羟色胺、多巴胺、褪黑素水平的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(7): 1498-1505.
- [11] 甘雨, 马进, 乔敏, 等. 安神脐贴对实验性失眠模型大鼠自主活动及血清 GABA、NE 含量的影响[J]. 实验动物科学, 2018, 35(4): 45-48+55.
- [12] 侯莉娟, 耿雅萱, 李科, 等. 多巴胺在运动调控睡眠-觉醒中的作用机制[J/OL]. 生物化学与生物物理进展, 1-12[2024-08-22].
- [13] 许晓丽, 南丽红, 刘玉凤, 等. 半夏秫米汤对 PCPA 致失眠大鼠下丘脑中 Glu/GABA 比值及 GAD67 蛋白表达量的影响[J]. 福建中医药, 2021, 52(12): 39-41+44.
- [14] 刘玉凤, 黄枚, 南丽红, 等. 古方半夏秫米汤对正常小鼠最大给药量及其对失眠模型大鼠作用的实验研究[J]. 中药

- 药理与临床,2023,39(08):12-18.
- [15] 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].山东中医药大学,2022.
- [16] 李红,陈莹,郭丽华,等. 围绝经期非器质性失眠妇女肝郁证素与白细胞介素 1β 、肿瘤坏死因子- α 的相关性[J]. 中医杂志, 2016, 57(7): 584-587.
- [17] 黄晓宇,谢光璟,李浩,等. 天王补心丹加减对睡眠剥夺大鼠学习记忆及炎症因子表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(23): 56-62.
- [18] 王志伟,汪青松. 原发性失眠患者血清炎症因子水平、PBMC 中 NF- κ B 表达、外周血免疫细胞计数变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(23): 8-11.
- [19] DUNN A J.Cytokine activation of the HPA axis[J]. Ann N Y Acad Sci,2000,9 17:608-617.
- [20] Thomson F, Craighead M. Innovative approaches for the treatment of depression: targeting the HPA axis[J]. Neurochemical Research, 2008, 33(4): 691-707.
- [21] Reul JMHM, Holsboer F. Corticotropin-releasing factor receptors 1 and 2 in anxiety and depression[J]. Current Opinion in Pharmacology, 2002, 2(1): 23-33.
- [22] 刘小可,王丽,贾慧琳,等. 探究半夏不同炮制方法对半夏秫米汤治疗失眠的影响[J].湖南中医杂志,2020,36(3): 143-147.
- [23] Kalsbeek A, et al. Circadian disruption and SCN control of energy metabolism. FEBS Lett. 2011, 585(10):1412-26.
- [24] Trott A J, Menet J S. Regulation of circadian clock transcriptional output by CLOCK:BMAL1[J]. PLoS Genetics, 2018, 14(1):e1007156.
- [25] LAPOSKY A, EASTON A, DUGOVIC C, et al. Deletion of the mammalian circadian clock gene BMAL1/Mop3 alters baseline sleep architecture and the response to sleep deprivation[J]. Sleep,2005, 28(4):395-409.
- [26] SHAO Y, DAI X J, WANG J, et al. Association between sleep duration and Parkinson's disease varied across related orphan receptor a rs2028122 genotypes[J]. Front Neurosci, 2022, 16:902895.
- [27] HOU S J, TSAI S J, KUO P H, et al. An association study in the Taiwan biobank reveals RORA as a novel locus for sleep duration in the Taiwan residents population[J]. Sleep Med, 2020,73:70-75.
- [28] PANDI-PERUMAL S R, CARDINALI D P, ZA KI N F W, et al. Timing is everything: circadian rhythms and their role in the control of sleep[J]. Front Neuroendocrinol, 2022, 66:100978.
- [29] 张艳,王书君,尚春光,等.基于 Ror α /Bmal1 信号轴探讨半夏秫米汤对慢性失眠大鼠睡眠稳态的影响[J]. 中国现代医学杂志,2024,34(15):31-40.
- [30] 王亮. 基于生物信息学数据挖掘技术和 PI3K/AKT 通路探讨半夏秫米汤治疗失眠症的作用机制[D].中国人民解放军医学院,2022.
- [31] 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.
- [32] 赖康安,李青,胡莹,等. 加味半夏秫米汤对失眠模型大鼠下丘脑食欲素及其受体的调控作用[J]. 广州中医药大学学报,2024,41(04):995-1002.
- 版权声明:** ©2024 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

**OPEN ACCESS**