

温胆汤对失眠大鼠睡眠情况及海马区神经递质水平的影响

徐慧琳¹, 张微^{1,2*}, 郑发进²

¹湖北中医药大学 湖北武汉

²湖北中医药大学附属宜昌市中医医院 湖北宜昌

【摘要】目的 探讨温胆汤对对氯苯丙氨酸 (PCPA) 所导致的失眠大鼠睡眠情况以及海马区域神经递质水平的影响。**方法** 将 40 只 SD 大鼠随机抽取 10 只设为正常组, 另 30 只予腹腔注射 PCPA 混悬液制备失眠模型, 造模成功后随机分为模型对照组、艾司唑仑组、温胆汤组, 每组 10 只。各给药组连续 7D 予相应浓度药物灌胃, 每天 1 次, 正常组和模型对照组连续 7D 予等量生理盐水灌胃。在给药第 7D, 灌胃 30min 后行戊巴比妥钠催眠大鼠, 观察各组睡眠潜伏期和睡眠时间。诱导睡眠结束后将各组大鼠禁食不禁水 12 小时, 然后通过腹腔注射戊巴比妥钠进行麻醉, 分离其海马组织进行 5-HT、GLU、GABA 指标的检测。**结果** 温胆汤组大鼠的一般状态优于模型对照组, 且体质量变化较模型对照组上升 ($P<0.05$); 与模型对照组相比, 温胆汤组大鼠的睡眠潜伏期明显缩短 ($P<0.05$), 睡眠时间明显延长 ($P<0.05$), 温胆汤组海马区 5-羟色胺 (5-HT)、 γ -氨基丁酸 (GABA) 的含量明显下降 ($P<0.05$), 谷氨酸 (Glu) 的水平显著升高 ($P<0.05$)。与模型对照组比较, 各药物组大鼠的失眠症状有所改善, 上述指标虽不及正常组, 但皆有趋向正常组的趋势 ($P<0.05$)。**结论** 温胆汤具有改善 PCPA 所致的失眠大鼠睡眠障碍的作用。

【关键词】 失眠; 温胆汤; 神经递质; 对氯苯丙氨酸

【基金项目】 宜昌市医疗卫生科研项目, 项目编号: A22-2-061

【收稿日期】 2024 年 10 月 22 日

【出刊日期】 2024 年 12 月 23 日

【DOI】 10.12208/j.ijcr.20240505

Effects of Wendan Decoction on sleep conditions and neurotransmitter levels in the hippocampus of insomniac rats

Huilin Xu¹, Wei Zhang^{1,2*}, Fajin Zheng²

¹Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei

²Yichang Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Hubei University of Chinese Medicine, Yichang, Hubei

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Wendan Decoction on sleep and neurotransmitter levels in the hippocampal region of p-chlorophenylalanine (PCPA)-induced insomnia rats. **Methods** Ten of 40 SD rats were randomly selected as the normal group, and the other 30 rats were injected intraperitoneally with PCPA suspension to prepare the insomnia model, and then randomly divided into the model control group, the eszopiclone group, and the Wendan Decoction group, with 10 rats in each group. Each group was given the corresponding concentration of the drug by gavage for 7 consecutive days, and the normal group and the model control group were given the same amount of saline by gavage for 7 consecutive days. On the 7th day of drug administration, the rats were hypnotised with sodium pentobarbital after 30 min of gavage, and the sleep latency and sleep time of each group were observed. After sleep induction, the rats in each group were fasted for 12 hours, anaesthetized by intraperitoneal injection of sodium pentobarbital, and their hippocampal tissues were separated for the detection of 5-HT, GLU, and GABA indexes. **Results** The general state of the rats in the Wendan Decoction group was better than that of the model control group, and the change of body mass increased compared with that of the model control group ($P<0.05$); compared with the model control group, the sleep latency of the rats in the

作者简介: 徐慧琳 (1996) 女, 在读硕士 (2022);

*通讯作者: 张微 (1966) 男, 主任医师, 脑病科主任, 主要研究方向: 中医药防治神经及精神系统疾病。

Wendan Decoction group was significantly shortened ($P<0.05$), and the sleeping time was significantly prolonged ($P<0.05$), and the levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT) and γ -aminobutyric acid (GABA) in the hippocampus of the Wendan Decoction group decreased ($P<0.05$), and the level of glutamic acid (Glu) was significantly increased ($P<0.05$). Compared with the model control group, the insomnia symptoms of rats in each drug group were improved, and the above indexes were not as good as those of the normal group, but all of them had a tendency to converge to the normal group ($P<0.05$). **Conclusion** Wendan Decoction has the effect of improving sleep disorder in PCPA-induced insomnia rats.

【Keywords】 Insomnia; WendanDecoction; Neurotransmitter; PCPA

引言

失眠是以频繁而持续的入睡困难或维持困难并导致睡眠质量降低以及满意度不够为特征的睡眠障碍, 大多数失眠患者常伴有焦虑、疲劳、情绪低落、认知损害等日间功能损害^[1]。失眠作为一个全球性的公共卫生问题, 随着现代生活节奏的加快、生活方式的不规律以及各种压力的增加, 失眠患者的人口基数以及患病率正呈现逐年上升的趋势, 并且在成年和未成年等各个年龄段中均可常见, 已然成为各学科临床就诊患者最常见的主诉之一, 不仅影响个人身体健康和生活质量, 也造成了一定的经济负担^[2]。研究表明, 在失眠的多系列发病机制中, 中枢神经递质与原发失眠密切相关, 尤其是 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric, GABA)、谷氨酸 (glutamic acid, Glu) 等单胺类神经递质, 其中 5-HT 可以维持睡眠-觉醒节律, Glu 为兴奋性氨基酸类神经递质, 在睡眠-清醒期间维持清醒状态, GABA 为抑制性氨基酸类神经递质, 其水平增加可以缓解原发性失眠^[3]。西医治疗失眠多数以镇静催眠、抗抑郁、抗焦虑等药物治疗为主, 但长期服用安眠药可产生药物依赖、撤药时反跳反应甚至是其他副作用^[4]。中医药在诊治失眠当中具有较少的副作用及成瘾性, 且在治疗过程中可巩固疗效, 具有明显的特色和优势, 值得临床推广使用。

失眠归属于中医“不寐病”的范畴, 自古以来, 中医治疗疾病始终秉持着治病求本的原则。研究表明, 中药复方在缓解失眠症状、提高患者睡眠质量等方面有显著疗效^[5]。温胆汤作为中医经典名方, 为孙思邈的《备急千金要方》所出^[6], 其中明确提到: “大病后, 虚烦不得眠, 此胆寒故也”, 并推荐服用温胆汤。其主治胆胃不和引起的痰热内扰之证, 可祛各脏腑痰热, 临床上广泛用于心脑血管、神经系统、消化系统等疾病当中^[7]。本文中探讨了温胆汤对 PCPA 所致失眠大鼠的精神及行为活动及其对海马区神经递质的影响, 以期对温胆汤治疗失眠的临床应用提供新的参考和证据。

1 材料

1.1 实验动物

购买 SPF 级 SD 雄性大鼠 40 只, 体质量 180 ± 20 g, 由三峡大学动物实验中心提供。动物生产许可证号: SYXK (鄂) 2022-0061, 实验动物质量合格证号: 42010200009414。本研究所有动物实验均经过三峡大学动物伦理委员会批准。

1.2 实验物品

温胆汤, 组成: 陈皮 9g、半夏 6g、茯苓 4.5g、枳实 6g、竹茹 6g、甘草 3g、生姜 5g、大枣 3g 共 8 味药, 制备成颗粒剂 (由宜昌市中医医院颗粒制剂药房提供, 出厂公司为湖北恒安美林药业股份有限公司); 艾司唑仑片 (国药准字 H33020353, 浙江医药股份有限公司新昌制药厂, 规格 1mg/粒)。

1.3 实验试剂与仪器

对氯苯丙氨酸 (PCPA, 批号: C136727), 戊巴比妥钠 (批号: 20221016)、5-羟色胺 (5-HT)、谷氨酸 (Glu)、 γ -氨基丁酸 (GABA) 酶联免疫吸附测定 (Elisa) 试剂盒均购自三峡领创恒胜科技有限公司, 编号分别为 MM-0442R2、MM-0601R2、MM-0441R2。旷场试验箱、多功能酶标仪、恒温箱、高速匀浆机、离心机。

2 方法

2.1 动物分组、造模及给药

将 40 只 SPF 级 SD 雄性大鼠饲养于三峡大学屏障级动物房, 大鼠适应性喂养 3D 后随机分为正常组 (10 只) 和模型组 (30 只), 模型组大鼠每日上午经腹腔注射 PCPA 混悬液 (浓度为 350mg/kg, 剂量为 10ml/kg) 复制失眠大鼠模型, 正常组注射等量生理盐水, 连续注射 3D。第三次注射 PCPA 后观察大鼠一般情况和睡眠潜伏期以及睡眠时间, 以大鼠出现精神状态变差、毛发不光泽、攻击性增强、体重下降, 睡眠潜伏期延长以及睡眠时间缩短, 提示失眠大鼠模型复制成功, 将造模成功的大鼠随机分为模型对照组、艾司唑仑组和温胆汤组, 每组 10 只。温胆汤组每日上午灌胃温胆汤 (浓度

为 8.8g/kg, 剂量 10ml/kg), 每日 1 次, 连续 7D; 艾司唑仑组灌胃注射艾司唑仑混悬液(浓度为 2.3mg/kg, 剂量为 10ml/kg), 每日 1 次, 连续 7D; 正常组和模型对照组灌胃等量生理盐水。

2.2 一般情况观察

每日观察大鼠的体质量变化、精神状态、是否具有攻击性、毛色光泽度。

2.3 旷场试验

于实验开始前进行首次旷场试验, 准备一个 100cm×100cm×40cm 的敞箱, 保持实验环境相对黑暗、安静, 随后依次将大鼠放入旷场实验箱内部的正中心, 观察并记录下每一只大鼠在 5 分钟内的所有活动过程及进入中心区域的活动距离, 每只大鼠实验结束后将旷场箱用酒精擦拭干净以防止留下气味及排泄物而影响后面的数据等。于第六天灌胃结束 30min 后进行第二次旷场实验, 该试验可检测大鼠自主活动能力, 综合两次结果分析比较活动距离和静止时间。

2.4 大鼠睡眠潜伏期及睡眠时间的检测

末次灌胃给药 30min 后, 每组大鼠经腹腔注射戊巴比妥钠溶液(35mg/kg), 随后观察并记录大鼠的睡眠潜伏期及睡眠总时长。睡眠潜伏期即注射戊巴比妥钠溶液的时间至大鼠翻正反射消失的时间长度(60s 内无法自主翻正即为翻正反射消失), 睡眠时长为大鼠翻正反射消失到恢复自主翻正且 30s 内无法保持仰卧姿态的时间。

2.5 样本取材

诱导睡眠试验结束后, 所有大鼠禁食不禁水 12 小时, 经腹腔注射戊巴比妥钠(50mg/kg)过量麻醉处死大鼠, 迅速断头取脑, 取出颅骨, 暴露脑组织, 用生理盐水冲洗表面血液, 然后于冰上分离其海马组织, 置于装有磁珠的研磨管中, 加入 9 倍量的 4℃生理盐水, 放置于高速匀浆机中匀浆制得 10%匀浆液, 然后移至离心管中离心(3000r/min, 15min, 4℃), 取上清液分装, 置于-20℃冰箱中保存备用。

2.6 Elisa 法检测大鼠海马区神经递质水平

取“2.5”项下各组大鼠的匀浆上清液于冰中解冻, 严格按照 Elisa 试剂盒说明书操作步骤检测海马匀浆液中 5-HT、Glu、GABA 的水平, 在酶标仪上读取 450nm 波长吸光度, 并记录 Glu 和 GABA 的比值(Glu/GABA)。

2.7 统计学分析

将收集的临床信息及理化检查结果录入 Excel 表格中, 采用 SPSS25.0 软件进行数据统计分析, 以 $\alpha=0.05$ 作为组间比较的检验水准。计量资料用均数±标准差

$\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用方差 F 检验分析, 用 LSD-t 法行组内两两比较。

3 结果

3.1 各组大鼠的一般状态统计

在整个实验过程中, 正常组的大鼠整体精神状态较好, 毛发顺滑有光泽, 反应灵敏, 行动如常, 体重增加较明显, 对比之下, 模型对照组的大鼠精神状态较差, 毛发不光泽且不顺滑, 攻击性增强, 甚至有互相撕咬的情况, 饮食饮水量下降, 形体偏消瘦, 体重明显下降; 各给药组大鼠的精神状态及面貌较正常组较差, 但均好于模型对照组大鼠。此外, 在进行诱导睡眠试验后, 有两组的大鼠出现翻正反射持续未消失或者死亡, 其中模型对照组 1 只大鼠死亡, 温胆汤组 1 只大鼠死亡, 以上动物均不计入结果统计。

3.2 各组大鼠的体重变化统计

在造模第三天, 模型组体重较正常组下降明显($P<0.05$)。后各给药组分别予艾司唑仑和温胆汤后, 4 组动物试验结束时体质量增加量比较, 经方差分析, 差异有统计学意义($P<0.05$)。且经 LSD-t 法两两比较显示, 空白组最高, 高于其余组别; 艾司唑仑组次之, 低于空白组, 高于温胆汤组和模型对照组; 再是温胆汤组, 高于模型对照组, 低于空白组和艾司唑仑组。而模型对照组最低, 如下表 1。

3.3 旷场试验中的自主活动评价

首次旷场试验中, 各组之间的活动距离和中央区域的停留时间无明显差异。第二次旷场试验中, 与空白组相比, 模型对照组大鼠的总距离明显降低($P<0.05$), 停留时间增多, 见表 2, 模型对照组大鼠自主活动显著减弱。温胆汤组和艾司唑仑组经药物治疗后, 自主活动均有增强的趋势, 活动距离和中央区域停留时间明显增加, 均有统计学意义($P<0.05$)。

3.4 温胆汤对失眠大鼠睡眠潜伏期和睡眠时间的的影响

造模第三天, 与正常组对比, 造模组的睡眠潜伏期明显延长, 睡眠时间明显缩短($P<0.05$)。各组经药物干预后, 在末次给药后进行的戊巴比妥钠诱导睡眠试验中, 与模型对照组对比, 温胆汤组和艾司唑仑组的睡眠潜伏期缩短, 睡眠时间延长($P<0.05$), 如表 3。

3.5 温胆汤对大鼠海马区域神经递质水平的影响

在此研究中, 与正常组对比, 模型对照组大鼠海马区中 5-HT、GABA 的水平明显下降, Glu 的含量明显升高, Glu/GABA 的比值升高($P<0.05$); 与模型对照组比较, 温胆汤组的 5-HT 和 GABA 水平升高, Glu 水

平下降, Glu/GABA 的比值下降 ($P<0.05$), 经温胆汤治疗后, 海马区各组神经递质的水平都有回调的趋势。见表 4。

4 讨论

在中医体系中, 失眠属于“不寐”的范畴, 是以经

常不能获得正常睡眠为特征的一类病证, 轻者入睡困难, 或睡眠较浅易醒, 或醒后不能再寐, 重则整夜不能入睡, 进而常可影响人们的正常工作、生活、学习以及自身健康。在《内经》中, 不寐被称为“不得卧”、“目不瞑”, 揭示了其基本的病理特征。

表 1 4 组动物试验结束时体质量增加情况统计单位: g

组别	n	体质量增加量/g
空白组	10	66.460±7.967
模型对照组	9	31.244±8.338 ^a
艾司唑仑组	10	57.250±6.102 ^{ab}
温胆汤组	9	47.300±11.755 ^{abc}
F		28.314
P		0.000

注: 与空白组相比, ^a $P<0.05$; 与模型对照组相比, ^b $P<0.05$; 与艾司唑仑组相比, ^c $P<0.05$ 。下表同。

表 2 各组大鼠的旷场实验结果比较

组别	n	总距离/cm	中央区进入次数/次	中央区时间/s
空白组	10	1968.200±308.467	3.700±1.160	575.200±100.668
模型对照组	9	1316.556±110.929 ^a	1.000±0.707 ^a	348.667±32.350 ^a
艾司唑仑组	10	1748.700±183.265 ^{ab}	2.800±0.789 ^{ab}	503.900±75.450 ^{ab}
温胆汤组	9	1540.778±201.922 ^{abc}	1.889±0.601 ^{abc}	429.778±38.938 ^{abc}
F		15.870	17.741	18.718
P		0.000	0.000	0.000

表 3 各组大鼠给药结束后戊巴比妥钠翻正试验结果比较

组别	n	睡眠潜伏期	缩短率/%	睡眠时间	延长率/%
空白组	10	145.600±18.350	-	6169.100±619.631	-
模型对照组	9	227.444±41.467 ^a	-	4069.222±493.159 ^a	-
艾司唑仑组	10	171.000±12.019 ^{ab}	24.817	5713.200±248.759 ^{ab}	40.400
温胆汤组	9	196.444±23.033 ^{abc}	13.630	4669.444±538.093 ^{abc}	14.750
F		17.668		35.702	
P		0.000		0.000	

表 4 各组大鼠海马区 ELISA 结果比较

组别	n	5-HT/ (ng/L)	Glu/ (ng/mL)	GABA (μmol/L)	Glu/GABA
空白组	10	6.772±0.743	794.346±35.850	6.255±0.549	127.986±13.837
模型对照组	9	3.454±0.383 ^a	1006.066±56.949 ^a	3.937±0.633 ^a	262.628±53.162 ^a
艾司唑仑组	10	5.814±0.899 ^{ab}	848.815±24.807 ^{ab}	5.457±1.015 ^{ab}	161.049±33.610 ^{ab}
温胆汤组	9	4.462±1.109 ^{abc}	901.311±38.710 ^{abc}	4.696±0.585 ^{abc}	194.798±27.812 ^{abc}
F		29.641	47.269	17.859	25.996
P		0.000	0.000	0.000	0.000

其病机总概括为气血、阴阳的失和, 脏腑功能的失调, 以致神明被扰, 神不安舍, 故出现失眠, 病因主要包括感受外邪、七情内伤、过度思虑、惊恐、禀赋不足、房老久病以及年迈体虚等^[8]。在全国中医药行业高等教育“十三五”规划教材《中医内科学》^[9]中将不寐分为以下 5 个证型: 肝火扰心证、痰热扰心证、心脾两虚证、心肾不交证、心胆气虚证。其中痰热扰心是痰与火交结上扰心神而导致失眠的一类症候, 《古今医统大全·不得卧》曾记载“痰火扰心, 心神不宁, 思虑过伤, 火炽痰郁, 而致不寐者多矣。”其深入探讨了失眠的病因病机, 并详尽阐述了各类原因致失眠的临床表现及治疗原则, 明确指出痰热扰心是导致不寐的常见原因, 其中也包含了清痰抑火的观点。温胆汤作为一个经典名方, 主治因痰热扰心所致失眠。南宋时期, 陈无择在《三因极一病证方论》中收录了温胆汤, 但方剂有所调整, 该方剂在《备急千金要方》原方基础上增加了茯苓、大枣两味药, 同时生姜的用量由四两减少为五片。温胆汤主治: “……气郁生涎, 涎与气搏, 变生诸证, 或短气悸乏, 或复自汗, 四肢浮肿, 饮食无味, 心虚烦闷, 坐卧不安。”其命名体现了中医对于胆腑功能的认识, 胆为清净之府, 喜静谧而恶烦扰, 喜柔润而恶壅郁。温胆汤通过调和胆胃、清热化痰、安神定志等作用, 使胆腑恢复其正常功能, 从而治疗因胆胃不和、痰热内扰引起的失眠等症。温胆汤由陈皮、半夏、茯苓、枳实、竹茹、甘草、生姜、大枣共 8 味药组成, 方中以半夏为君, 燥湿化痰, 和胃止呕, 竹茹为臣, 清热化痰, 除烦止呕, 君臣相伍, 化痰清热, 止呕除烦, 枳实降气化痰而消痞, 陈皮理气和胃化痰, 二味相合增强理气化痰之力, 茯苓健脾利湿, 以杜生痰之源, 此三味共为佐药, 甘草益气和中, 调和诸药, 另加生姜大枣调和脾胃, 兼为佐使, 诸药合用, 共奏利胆和胃、涤痰清热之功效^[10]。温胆汤渊源深远, 其历史演变和发展反映了中医对于胆胃不和、痰热内扰等病症的深入理解和治疗智慧。通过不断的研究和实践, 温胆汤在现代中医临床中仍然具有重要的应用价值^[11-12]。

从药物的药理性质出发, 半夏中的部分成分如大黄酚、麻黄碱等具有潜在的抗炎活性, 可起到抗炎作用, 半夏总生物碱可以抑制中枢神经系统细胞凋亡^[13], 竹茹具有保护神经功能的作用^[22], 枳实当中水合橙皮内酯和马尔敏这两个成分具有抗抑郁、保护神经等药理活性^{[14][15]}, 陈皮中的陈皮素具有神经保护作用^[16], 陈皮提取物可以通过提高海马 BDNF 含量而抗抑郁^[17], 茯苓的成分主要是多糖类、三萜类以及甾醇类等, 其中

抗抑郁作用可能是由于茯苓多糖类的抗炎作用, 并提出茯苓也具有抗炎、免疫调节等作用^[22], 甘草药理作用复杂, 化学成分多种多样, 其活性成分与关键蛋白有良好的结合能力, 其结合位点包括了 Glu, 可降低炎症反应, 增强中枢 5-HT 功能, 还能对应激状态下海马神经元损伤起到保护作用^[18]。据文献表明, 在现代医学中, 温胆汤可通过多靶点调控包括 5-HT、Glu、GABA 在内的多种神经递质治疗失眠症^[19,20], 另外, 温胆汤的活性成分可以通过多种途径来改善其它神志类疾病, 如精神分裂、血管性痴呆、抑郁症、焦虑症等, 主要包括抗氧化应激、调节神经递质、调节神经可塑性这些通路^[21-24]此类研究均表明, 温胆汤作为经典名方无论从中医角度还是现代医学角度, 的确有着不可忽视的临床疗效。

本实验采用旷场试验和诱导睡眠试验对温胆汤治疗失眠的效果进行了评价。在旷场试验中, 失眠动物常表现为自主活动减少。戊巴比妥钠诱导睡眠是在翻正反射的基础上检测大鼠睡眠变化的一种催眠方式^[25]。在现代医学中, 作为具有调节睡眠作用、促进慢波睡眠的海马组织是研究睡眠障碍类疾病的重要观察指标^[26]。本研究为对氯苯丙氨酸诱导失眠实验, PCPA 是色氨酸羟化酶抑制剂, 而色氨酸羟化酶是合成 5-HT 的起始酶和限速酶^[27], 5-HT 已被证实在睡眠-觉醒的调节中发挥着重要作用, 而 PCPA 可有效阻断 95% 以上 5-HT 的合成^[28], Glu、GABA 均为动物脑内极为重要的兴奋/抑制性神经递质, Glu 与 GABA 的异常活动也是导致失眠的机制之一^[29], 本实验选取与调控睡眠密切相关的 5-HT、Glu、GABA 单胺类神经递质来评价大鼠脑组织海马区神经递质水平变化。Glu/GABA 比值常用来评价神经细胞兴奋-抑制平衡的客观指标, 能够直接的反应药物治疗失眠的效果^[30]。

综上所述, 本实验通过行为学测试对温胆汤治疗失眠效果进行了评价, 并通过 ELISA 试剂盒检测了大鼠脑组织海马区神经递质水平的变化, 结果显示温胆汤可以改善失眠大鼠的一般状态, 能够升高其脑内 5-HT、GABA 神经递质的水平, 降低 Glu 的水平, 进而显著改善失眠大鼠的失眠症状, 为温胆汤治疗失眠提供了理论参考。然而温胆汤通过调节神经递质水平治疗失眠的机制也待进一步研究。

参考文献

- [1] 李双艳, 张斌. 失眠障碍的研究现状与展望[J]. 实用医学杂志, 2024, 40(06): 731-737.

- [2] 赵运浩,罗娴.失眠的流行病学及发病机制研究进展[J].中国临床医生杂志,2023,51(12):1397-1401
- [3] 赵佳丽,汤永红,夏凤娟.神经递质对原发性失眠的作用研究进展[J].中国临床神经科学,2024,32(02):194-198.
- [4] 刘琼,关双,陈亚飞,王博,杜培艳,刘骏,范吉平,王忠.中西医结合治疗顽固性失眠的研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(10):1670-1674.
- [5] 李冬华,陈宗舜,左吉恒.基于古今医案云平台探究中医治疗失眠的辨证思路及用药规律研究[J].环球中医药,
- [6] 张思佳,周颖靓,王茹,陈杰.温胆汤及其类方治疗失眠研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2023,25(10):192-198.
- [7] 马蕾,王伟杰,蔡梅超.经典名方温胆汤化学成分和临床应用研究进展[J].西安文理学院学报(自然科学版),2022,25(04):71-82.
- [8] 中医科学院失眠症中医临床实践指南课题组.失眠症中医临床实践指南(WHO/WPO)[J].世界睡眠医学杂志,2016,3(01):8-25.
- [9] 张伯礼,吴勉华.《中医内科学》.全国高等中医药院校规划教材(第十版).
- [10] 刘汶.温胆汤的妙用[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(10):794-797.
- [11] 赵童,孟毅,乔明亮,张林娜,郭佳莹.黄连温胆汤治疗痰热内扰型失眠的研究进展[J].中医研究,2018,31(10):69-72.
- [12] 叶发,胡霖霖,张蕾,等.芩连温胆汤对痰热扰心型失眠的临床疗效观察[J].中国现代医生,2022,60(31):95-98,103.
- [13] 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.
- [14] 王喆,孙波,任平,等.基于肠道菌群探讨水合橙皮内酯对AS抑郁症共病模型大鼠的调节作用[J].南京中医药大学学报,2022,38(6):511-519.
- [15] 张普照,黎艳刚,涂明珠,等.葡萄内酯和马尔敏的合成及活性研究[J].时珍国医国药,2010,21(8):1851-1853.
- [16] 李晓芳,高慧,朱绍光,等.基于指纹图谱结合多元统计分析的不同贮藏年限对广陈皮成分影响研究[J].世界科学技术·中医药现代化,2022,24(11):4233-4244.
- [17] 李成付,陈雪梅,陈少玫,等.陈皮提取物改善慢性温和不可预知应激小鼠行为和海马BDNF的研究[J].中国实验方剂学杂志,2014,20(19):151154.
- [18] 刘长乐,刘妍如,唐志书,等.基于“优势成分导向”策略的甘草抗心悸作用质量标志物的快速筛选[J].中南药学,2023,21(3):670-677.
- [19] 李莉,刘茹,何晶,陈云,郭娟,纪可,刘玲.基于网络药理学及动物实验探究温胆汤治疗失眠潜在靶点[J].世界科学技术-中医药现代化,2023,25(07):2450-2464.
- [20] 金燕萍,朱正飞,蒯振或,吴琪,王青.基于网络药理学方法探讨枳椇温胆汤治疗失眠的作用机制[J].齐齐哈尔医学院学报,2023,44(15):1457-1463.
- [21] 高云丽,许二平,闫向丽,等.温胆汤类方治疗精神类疾病研究进展[J].中华中医药杂志,2023,38(3):1169-1172.
- [22] 文誉坤,田苗,陈春妹,等.温胆汤治疗抑郁症临床及实验研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(9):114-118.
- [23] 朱金华,李琳琳,周军,等.温胆汤对精神分裂症模型大鼠行为学及其海马组织 PSD-95、GAP-43、JIP-3、Cx-43 表达的影响[J].中药药理与临床,2022,38(5):11-16.
- [24] 李英.基于网络药理学探讨温胆汤治疗血管性痴呆作用靶点和作用机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2022,24(2):197-203.
- [25] Crabbe JC, Metten P, Ponomarev I, et al. Effects of genetic and procedural variation on measurement of alcohol sensitivity in mouse inbred strains [J]. Behav Genet, 2006, 36(4): 536-552.
- [26] 张一帆,李星,张瑜,等.松郁安神方对肝郁证失眠大鼠机体褪黑素水平的影响[J].世界睡眠医学杂志,2020,7(3):548-551.
- [27] 夏天吉,闫明珠,王智,等.大小鼠失眠模型和评价方法研究进展[J].中国实验动物学报,2022,30(03):428-435.
- [28] Khanna JM, Kalant H, Le AD, et al. Effect of modification of brain serotonin (5-HT) on ethanol tolerance [J]. Alcohol Clin Exp Res, 1979, 3(4): 353-358.
- [29] LIU J, WANG LN, MAX, et al. Gammaaminobutyric acid (GABA) receptor agonists for acute stroke [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 10(10): Cd009622.
- [30] 欧喜燕,李驰坤,李晓兵,丁云录,王中男.基于单味药-配伍的合欢花与酸枣仁水提取物对焦虑性抑郁障碍动物模型的影响[J].吉林农业大学学报,2019,41(02):199-206.

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