

安神类中药及其有效成分对神经递质 镇静催眠机制的研究进展

张飞燕, 李晶晶, 周莹, 徐晓玉*

(西南大学 药学院 中医药学院, 重庆 400716)

[摘要] 安神类中药应用于临床治疗失眠历史悠久。现代药理作用主要为镇静、催眠以及抗焦虑和抗抑郁作用。现代分子生物学研究表明,失眠症与神经递质、细胞因子等有关。该文对中药单体成分、单味中药提取物、复方安神中药提取物以及复方安神中成药通过调节神经递质而发挥镇静催眠作用进行综述。该文所涉及到的神经递质包括 γ -氨基丁酸(GABA)、谷氨酸(Glu)、5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)及其代谢物 5-吲哚乙酸(5-HIAA)、高香草酸(HVA)、二羟苯乙酸(DOPAC)。研究结果表明,目前安神药研究最多的是 5-HT 和 GABA 能神经系统。研究最多的安神药是酸枣仁,包括其单体成分、单味中药提取物、复方中药提取物及复方中成药,涉及到的安神药还有五味子、合欢花、远志、龙眼肉、灵芝等。这为安神类中药的临床研究提供参考,进而为其开发利用提供依据。

[关键词] 失眠; 神经递质; 安神中药; 镇静催眠; 单体; 提取物

Review for sedative and hypnotic mechanism of sedative traditional Chinese medicine and relative active components on neurotransmitters

ZHANG Fei-yan, LI Jing-jing, ZHOU Ying, XU Xiao-yu*

(College of Pharmaceutical Sciences & Chinese Medicine, Southwest University,
Chongqing 400716, China)

[Abstract] The sedative traditional Chinese medicine has a long history of clinical experience in treating insomnia. The main pharmacological effects of sedative agents are sedation, hypnosis, antianxiety and antidepressant which might be related to certain neurotransmitters and cytokines and so on. This review summarized the mechanism of sedative traditional Chinese medicine and its active monomers based on neurotransmitters, including GABA, Glu, 5-HT, DA, NE and their metabolites 5-HIAA, HVA, DOPAC. The results showed that the most research about the sedative medicine at present was through serotonergic and GABAergic system. Study on *Ziziphi Spinosae Semen* was the most extensive, including its monomers, extracts and traditional Chinese patent medicines. It involved many sedative traditional Chinese medicine, such as *Schisandrae Chinensis Fructus*, *Albiziae Flos*, *Polygalae Radix*, *Longan Arillus*, *Ganoderma*, etc. It also systematically summarized the information which was useful for the further applications and research on sedative drugs and their active components.

[Key words] insomnia; neurotransmitter; sedative traditional Chinese medicine; sedative hypnotic; monomers; extracts

doi: 10.4268/cjcm20162305

[收稿日期] 2016-09-07

[基金项目] 教育部基本科研业务费专项(XDJK2016E133); 国家“重大新药创制”科技重大专项(2014ZX09304-306-04); 国家自然科学基金面上项目(81473549)

[通信作者] * 徐晓玉, 教授, 博士生导师, E-mail: xxy0618@sina.com

[作者简介] 张飞燕, E-mail: 15087279653@sina.cn

随着社会压力的增大,失眠问题越发严重^[1-3]。安神类中药具有临床疗效确切、副作用小的特点,被广泛应用于治疗失眠。现代分子生物学研究表明,失眠与相关神经递质有关^[4],包括 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)、谷氨酸(glutamate, Glu)、5-羟色胺(serotonin, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA)和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)及其代谢物5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA)、高香草酸(homovanillic acid, HVA)、二羟苯乙酸(dihydroxy phenyl acetic acid, DOPAC)等。本文从所调节的神经递质出发,对发挥镇静催眠作用的中药单体成分、单味中药提取物、复方安神中药提取物以及复方安神中成药进行综述,以期安神类中药的应用和研究提供参考。

1 中药单体成分镇静催眠作用与神经递质的关系

1.1 中药单体成分对 GABA (Glu) 的调节作用

天麻的单体成分 NHBA [N6-(4-hydroxybenzyl) adenine riboside] 是天麻镇静催眠的有效成分之一。研究表明,采用免疫组化(immunohistochemistry, IHC)观察小鼠腹外侧视前区 GABA 能神经元中, NHBA 能增加 c-Fos 的表达。这提示 NHBA 能提高睡眠区域——下丘脑前区的活性^[5]。从天麻中提取出来的 B2 [N6-(3-methoxy-4-hydroxybenzyl) adenine riboside] 是 NHBA 的类似物,也是天麻发挥镇静催眠作用的有效成分之一。在小鼠皮层和下丘脑中, B2 均能显著减少 Glu 含量,增加 GABA 含量以及 GAD 活性。GAD 酶抑制剂氨基脲能显著阻断 B2 发挥镇静催眠作用^[6]。这在一定程度上说明了天麻的有效成分 NHBA 和 B2 发挥的镇静催眠作用与 GABA 能神经系统有关。

3,4,5-三甲氧基肉桂酸是远志根发挥镇静催眠作用的主要有效成分之一。研究发现,3,4,5-三甲氧基肉桂酸能显著增加小鼠小脑颗粒神经元细胞中 Cl^- 浓度、GAD_{65/67} 和 GABA_AR _{γ} 表达,但不增加 GABA_AR _{α} 和 GABA_AR _{β} 表达^[7]。酸枣仁皂苷 A 是酸枣仁发挥镇静催眠作用的主要有效成分之一。在小脑颗粒神经元细胞中,酸枣仁皂苷 A 能显著减少 GABA_AR _{α} 表达,增加 GABA_AR _{γ} 和 GAD 表达,不改变 GABA_AR _{β} 表达。单独或联合戊巴比妥钠,酸枣仁皂苷 A 均能显著地增加小脑颗粒神经元细胞中 Cl^- 浓度。而 GABA 受体激动剂蝇蕈醇在单独使用和联合戊巴比妥钠使用时,都能显著地增加小脑颗粒神经元细胞中 Cl^- 浓度。而且在戊巴比妥钠诱导睡眠实验中,酸枣仁皂苷 A 能够协同蝇蕈醇显著减少睡眠潜伏期和增加小鼠睡眠持续时间^[8]。龙胆的单体成分龙胆碱对小鼠具有镇静作用,能显著增加小鼠脑内 GABA 含量^[9]。厚朴酚是厚朴发挥镇静催眠作用的主要有效成分之一。研究发现,厚朴酚能显著增加小脑颗粒神经元细胞中 Cl^- 浓度和 GABA_AR _{α} 表达,但不影响 GAD, GABA_AR _{β} 和 GABA_AR _{γ} 表达^[10]。另有研究者利用双电极电压钳技术测定青蛙体外实验发现,其发挥镇静作用最主要的成分是白术内酯 II 和白术内酯 III,且二者均能显著地使动物 I_{GABA} 含量增加^[11]。

1.2 中药单体成分对 5-HT (5-HIAA) 的调节作用

斯皮诺素是酸枣仁中黄酮苷类物质。研究发现,其能通过 5-HT 能系统的调节来发挥镇静催眠作用^[12]。斯皮诺素能显著抑制 5-HT_{1A} 激动剂 8-OH-DPAT 的效果而起到增加大鼠非快速动眼期睡眠(non-rapid eye movement sleep, NREMS)、快速动眼期睡眠(rapid eye movement sleep, REMS)和睡眠总时间等的作用。有趣的是,斯皮诺素能显著促进 5-HT_{1A} 受体拮抗剂聚亚甲基聚芳基异氰酸酯作用来增加大鼠 REMS。可见,斯皮诺素可能是一种突触后 5-HT_{1A} 受体的拮抗剂^[13]。槲皮素、汉防己碱和阿魏酸均能剂量依赖性地延长睡眠时间和缩短睡眠潜伏期,且这种作用能显著地被 5-HT 前导物 5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP) 所协同,被色氨酸羟化酶抑制剂对氯苯丙氨酸(para-chlorophenylalanine, PCPA) 所拮抗^[14-16]。

中药单体成分 NHBA, B2, 3,4,5-三甲氧基肉桂酸, 酸枣仁皂苷 A, 厚朴酚, 龙胆碱, 白术内酯 II 和白术内酯 III 发挥镇静催眠作用的机制都可能与 GABA 的介导有关;中药单体成分斯皮诺素、槲皮素、汉方己碱和阿魏酸发挥镇静催眠作用的机制都可能与 5-HT 能系统介导有关,见表 1。

2 单味中药提取物镇静催眠作用与神经递质的关系

2.1 单味中药提取物对 GABA (Glu) 的调节作用

酸枣仁提取物——酸枣仁总皂苷、酸枣仁生物碱、酸枣仁甲醇提取物等均能发挥镇静催眠作用。经酸枣仁总皂苷干预后老年阴血亏虚证失眠大鼠,其大脑皮质及海马 Glu 和 GABA 含量显著下降,且 Glu/GABA 降低;大脑皮质及海马部位的 GABA_AR 免疫化学累积吸光度较低;皮质部 GABA_AR _{$\alpha 1$} mRNA 和 GABA_AR _{$\gamma 2$} mRNA 的表达均显著下调^[19]。酸枣仁环肽类生物碱能够协同 GABA_A 受体激动剂毒蝇蕈醇发挥催眠作用。酸枣仁生物碱能够显著降低 GABA_AR _{α} 的表达,但不改变 β -和 γ -亚基的表达。同时,酸枣仁生物碱能增加 Cl^- 浓度^[20]。酸枣仁甲醇提取物以剂量依赖性的方式,激活小脑颗粒细胞的氯离子通道。经酸枣仁甲醇提取物干预后,大鼠小脑颗粒细胞和下丘脑中谷氨酸脱羧酶(glutamic acid decarboxylase, GAD) 和 GABA_AR _{γ} 亚基的水平都显著增加^[21]。另有研究发现,在给予酸枣仁甲醇提取物的小鼠下丘脑及丘脑中, GABA_AR _{β} 、GABA_AR _{γ} 亚基的表达和 GAD_{65/67} 水平均增加,但 GABA_AR _{α} 表达未改变^[22]。这提示酸枣仁提取物——酸枣仁总皂苷、酸枣仁生物碱、酸枣仁甲醇提取物发挥镇静催眠作用与激活 GABA 系统有关。

其他单味中药提取物发挥镇静催眠作用也与激活神经递质 GABA 有关。与模型组相比,五味子乙醇提取物组大鼠脑内 GABA 含量显著减少, Glu 含量显著增加^[23]。天麻乙醇提取物能够增加小脑颗粒细胞中的 Cl^- 浓度、GAD_{65/67} 水平,还能增加 GABA_AR 亚基 α_2 , α_3 , α_4 , α_5 , β_1 , β_2 和 γ 的表达^[24]。分别给予合欢花乙酸乙酯和正丁醇提取物后的失眠大鼠,其大脑皮质中 GABA 表达均显著增强^[25]。龙眼肉甲醇提取物能增加原代小脑颗粒细胞 GABA_AR _{γ} 表达,不改变 α , β 亚基

表 1 中药单体成分对神经递质的调节作用

Table 1 Themonomers of traditional Chinese medicine modulate neurotransmitters

单味药	单体成分	神经递质	取材部位	动物种类	检测方法
酸枣仁	斯皮诺素	拮抗 5-HT _{1A} 激动剂; 协同 5-HT _{1A} 拮抗剂	整体 ^[13]	正常大鼠	EEG
	酸枣仁皂苷 A	GABA _A R _α ↑; GABA _A R _γ ↓; GAD ↑	小脑颗粒神经元细胞 ^[8]	正常大鼠	WB
		Cl ⁻ ↑	小脑颗粒神经元细胞 ^[8]	正常大鼠	MQAE 荧光探针
远志	3,4,5-三甲氧基肉桂酸	GABA _A R _γ ↑; GAD _{65/67} ↑	小脑颗粒神经元细胞 ^[7]	正常小鼠	WB
		Cl ⁻ ↑	小脑颗粒神经元细胞 ^[7]	正常小鼠	MQAE 荧光探针
		GABA _A R _α ↑	小脑颗粒神经元细胞 ^[10]	正常大鼠	WB
厚朴	厚朴酚	Cl ⁻ ↑	小脑颗粒神经元细胞 ^[10]	正常大鼠	MQAE 荧光探针
		GABA ↑	腹外侧视前区 ^[5]	正常大鼠	IHC
		GABA ↑; GAD ↑; Glu ↓	皮层和下丘脑 ^[6]	正常小鼠	HPLC-ECD
天麻	NHBA	GABA ↑	脑内 ^[9]	正常小鼠	ELISA
龙胆	龙胆碱	GABA ↑	整体 ^[14]	正常小鼠	戊巴比妥钠诱导睡眠
合欢花	槲皮素	协同 5-HTP 增加睡眠; 拮抗 PCPA 抑制睡眠	整体 ^[16]	正常小鼠	戊巴比妥钠诱导睡眠
	阿魏酸	协同 5-HTP 增加睡眠; 拮抗 PCPA 抑制睡眠	整体 ^[15]	正常小鼠	戊巴比妥钠诱导睡眠
汉防己	汉防己碱	协同 5-HTP 增加睡眠; 拮抗 PCPA 抑制睡眠	整体 ^[11]	正常青蛙	双电极电压钳技术
白术	白术内酯 II	I _{GABA} ↑			
	白术内酯 III				

注: ↑ 表示含量增加, ↓ 表示含量减少(表 2~4 同)。

以及 GAD 表达^[26]。80 mg · kg⁻¹ 灵芝水提取物能显著抑制苯二氮类受体拮抗剂氟马西尼的活性,起到缩短睡眠潜伏期,增加睡眠持续时间的作用^[18]。法半夏乙醇提取物能显著拮抗苹果酸(GABA 合成酶阻断剂)和氟马西尼(GABA_AR 拮抗剂)的作用,从而延长睡眠持续时间和缩短睡眠潜伏期^[27]。双电极电压钳检测结果表明白术石油醚提取物能显著增加 I_{GABA} 含量^[11]。在 [3H] 氟马西尼 GABA_A-BZD 受体结合实验中,甘草乙醇提取物呈现出浓度依赖性的高亲和力^[28]。甘草乙醇提取物能完全抑制 GABA-BZD 受体抑制剂^[17]。

荷叶总生物碱具有镇静催眠的作用。在戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠实验中,其表现出的催眠作用可以被 GABA_AR 拮抗剂印防己毒素和荷包牡丹碱所阻断,但不会受氟马西尼影响。此外,荷叶总生物碱(0.1, 0.2 g · mL⁻¹)还能显著增加小脑颗粒神经元细胞中的 Cl⁻ 浓度^[29]。

2.2 单味中药提取物对 5-HT(5-HIAA) 的调节作用 合欢花提取物发挥镇静催眠作用的机制可能是通过介导 5-HT 能系统。分别给予合欢花乙酸乙酯和正丁醇提取物后的失眠大鼠,其皮质中 5-HT 表达均显著增强^[25]。进一步研究发现在阈剂量戊巴比妥钠(50 mg · kg⁻¹)诱导小鼠睡眠的实验中,合欢花提取物能显著增加小鼠的睡眠时间,且 5-HTP 能增强这种作用效果,但 PCPA 能削弱这种作用效果。阈下剂量的戊巴比妥钠(28 mg · kg⁻¹)能协同 5-HTP 达到增加小鼠入睡率的作用^[14]。在 [3H] 美舒麦角 5-HT_{2C} 受体结合试验中,合欢乙醇提取物呈现高亲和力。这提示合欢花乙醇提取物具有镇静催眠作用可能与调节 5-HT_{2C} 受体有关^[28]。

酸枣仁总皂苷是酸枣仁发挥镇静催眠作用的主要成分之一。在戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠的实验中,酸枣仁总皂苷

能显著增加小鼠的睡眠时间,且 5-HTP 能增强这种作用效果,但 PCPA 能削弱这种作用效果^[30]。这提示酸枣仁总皂苷发挥催眠作用可能涉及到 5-HT 能系统。五味子乙醇提取物是酸枣仁发挥镇静催眠作用的主要成分之一。研究发现与模型组相比,五味子乙醇提取物组大鼠脑内 5-HT 和 5-HIAA 含量均显著增加^[23]。九里香叶黄酮提取物(total flavonoids of *Murraya paniculata* leaves, TFMP)是从芸香科植物九里香叶中提取分离得到的黄酮类物质。TFMP 可明显缩短戊巴比妥钠阈剂量睡眠潜伏期,提高睡眠发生率,也能显著提高 PC-PA 大鼠下丘脑 5-HT 和 5-HIAA 含量^[31]。

2.3 单味中药提取物对 DA、NE 及其代谢物 HVA 和 DOPAC 的调节作用 有学者观察灌胃给予五味子乙醇提取物对失眠大鼠大脑内相关神经递质含量变化。与模型组相比,五味子乙醇提取物组大鼠脑内 DA 和 NE 及其代谢物 HVA 和 DOPAC 含量均显著减少^[23]。曹红子等^[32]观察灌胃天麻水提取物对大鼠下丘脑和肾上腺组织中多巴胺-β-羟化酶(dopamine-β-hydroxylase, DBH)及酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)遗传因子的表达影响,探索天麻的镇静作用机制。结果发现,与正常组相比,3 个剂量(20, 40, 80 mg · kg⁻¹)天麻水提取物组大鼠下丘脑及肾上腺组织中,DBH 及 TH 遗传因子的表达均显著降低。提示天麻水提取物可抑制大脑及肾上腺组织的 DBH 和 TH 活性,故推测天麻镇静作用与其抑制 DBH 活性而降低脑内 DA 的含量和抑制 TH 活性而降低脑内 NE 的含量有关。不同单味中药提取物对神经递质的调节作用不同,见表 2。

3 复方安神中药提取物镇静催眠作用与神经递质的关系

3.1 复方安神中药提取物对 GABA(Glu) 的调节作用 酸枣仁汤是中医的安神名方,由酸枣仁、知母、茯苓、川芎、甘草

表 2 不同单味中药提取物对神经递质的调节作用

Table 2 The extracts of traditional Chinese medicine modulate neurotransmitters

单味药	单体成分	神经递质	取材部位	动物种类	检测方法
酸枣仁	总皂苷	Glu ↓; GABA ↓	皮质、海马 ^[19]	失眠大鼠	HPLC-UV
		GABA _A R _{α1} ↓	额叶 ^[19]	失眠大鼠	IHC
		GABA _A R _{γ2} ↓	海马 CA ₄ ^[19]	失眠大鼠	IHC
		GABA _A R _{α1} mRNA ↓; GABA _A R _{γ2} mRNA ↓	大脑皮质 ^[19]	失眠大鼠	RT-PCR
		协同 5-HTP 增加睡眠时间; 抑制 PCPA 缩短睡眠时间	整体 ^[30]	正常小鼠	戊巴比妥钠诱导睡眠
	甲醇提取物	Cl ⁻ ↑	小脑颗粒神经元细胞 ^[21-22]	正常大鼠	MQAE 荧光探针
		GAD _{65/67} ↑; GABA _A R _γ ↑	小脑颗粒神经元细胞 ^[21]	正常大鼠	WB
		GAD _{65/67} ↑; GABA _A R _γ ↑	下丘脑 ^[21]	正常大鼠	WB
		GABA _A R _β ↓; GABA _A R _γ ↑; GAD _{65/67} ↑	下丘脑及丘脑 ^[22]	正常小鼠	WB
	环肽类生物碱	GABA _A R _α ↓	小脑颗粒神经元细胞 ^[20]	正常大鼠	WB
		Cl ⁻ ↑	小脑颗粒神经元细胞 ^[20]	正常大鼠	MQAE 荧光探针
五味子	乙醇提取物	Glu ↑; 5-HT ↑; GABA ↓; 5-HIAA ↑; DA ↓; NE ↓; DOPAC ↓; HVA ↓	大脑 ^[23]	失眠大鼠	UFLC-MS/MS
天麻	乙醇提取物	GABA _A R _{α2} ↑; GABA _A R _{α3} ↑; GABA _A R _{α4} ↑;	下丘脑神经元细胞 ^[24]	正常大鼠	WB
		GABA _A R _{α5} ↑; GABA _A R _{β1} ↑; GABA _A R _{β2} ↑;			
		GABA _A R _γ ↑; GAD _{65/67} ↑			
	水提取物	TH ↓; DBH ↓	下丘脑及肾上腺组织 ^[32]	正常大鼠	RT-PCR
合欢花	乙醇提取物	结合 5-HT _{2C} ↑	细胞膜 ^[28]	正常人	受体配体结合
	水提取物	协同 5-HTP 增加睡眠时间; 抑制 PC-PA 缩短睡眠时间	整体 ^[14]	正常小鼠	戊巴比妥钠诱导睡眠
	乙酸乙酯提取物	5-HT ↑; GABA ↑	大脑皮层 ^[25]	失眠大鼠	IHC
	正丁醇提取物	5-HT ↑; GABA ↑	大脑皮层 ^[25]	失眠大鼠	IHC
其他	龙眼肉甲醇提取物	GABA _A R _γ ↑	小脑神经颗粒细胞 ^[26]	正常大鼠	WB
	九里香叶黄酮提取物	5-HT ↑; 5-HIAA ↑	下丘脑 ^[31]	失眠大鼠	ELISA
	灵芝水提取物	拮抗 GABA _A R 拮抗剂氟马西尼	整体 ^[18]	正常小鼠	EEG
	法半夏乙醇提取物	拮抗 GABA _A R 拮抗剂氟马西尼和 GABA 合成酶苹果酸	整体 ^[27]	正常小鼠	戊巴比妥钠诱导睡眠
	白术石油醚提取物	I _{GABA} ↑	整体 ^[11]	正常青蛙	双电极电压钳技术
	甘草乙醇提取物	结合 GABA _A ↑	大脑皮层 ^[28]	正常大鼠	受体配体结合
	荷叶生物碱	拮抗 GABA _A R 拮抗剂印防己毒素和荷包牡丹碱	整体 ^[29]	正常小鼠	戊巴比妥钠诱导睡眠
		丹碱			
		Cl ⁻ ↑			
			小脑颗粒神经元细胞 ^[29]	正常大鼠	MQAE 荧光探针

等组成。现代药理研究表明,该方具有镇静催眠作用^[33-34],临床上广泛应用于失眠^[35]。赵小明等^[36]通过检测下丘脑中 GABA 的含量发现,与失眠模型组大鼠比较,酸枣仁汤组大鼠下丘脑 GABA 水平显著提高。进一步研究发现^[34],经脑室给予 GABA_AR 拮抗剂荷包牡丹碱,能显著地阻断酸枣仁汤的诱导作用,起到减少夜间 NREMS 的效果。说明酸枣仁汤发挥镇静催眠作用可能通过 GABA_AR 的介导作用。在此基础上,游秋云等^[37]考察了酸枣仁汤对老年血亏阴虚失眠证候模型大鼠脑组织 Glu 和 GABA 含量及 GABA_AR_{α1} 和 GABA_AR_{γ2} 亚单位表达的影响。结果发现,与模型组相比,酸枣仁汤干预后大脑皮质及海马部位的 GABA_AR_{α1} 和 GABA_AR_{γ2} 亚单位免疫化学累积光密度显著降低,皮质部位 GABA_AR_{α1} 和 GABA_AR_{γ2} mRNA 的表达均显著下调,并趋于正常范围。

高家荣等^[38]研究发现,酸枣仁-五味子药对的醇水双提物中、高剂量组(5.50,11.00 g·kg⁻¹)不仅能显著提高失眠大鼠 GABA 含量,GABA_AR_{α1} 和 GABA_AR_{γ2} mRNA 表达,还降低了失眠大鼠 Glu 含量和 Glu/GABA 比例。此外,3 个质量浓度(1.3,2.6,5.2 g·kg⁻¹)的肝胆两益汤水提醇沉溶液均能显著升高小鼠脑组织中 GABA 的含量,5.2 g·kg⁻¹肝胆两益汤水提醇沉溶液组能显著升高小鼠脑组织中 Glu 的含量^[39]。

3.2 复方安神中药提取物对 5-HT(5-HIAA)的调节作用
赵小明等^[36]通过检测下丘脑中 5-HT 的含量发现,与失眠模型组大鼠比较,酸枣仁汤组大鼠下丘脑 5-HT 水平显著提高。在加味酸枣仁汤联合右佐匹克隆治疗焦虑性失眠中,失眠患者血清中的 5-HT 水平显著增加^[40]。进一步研究发现^[41],与空白组相比,高剂量酸枣仁汤(2 g·kg⁻¹·mL⁻¹)显著增

加大鼠 NREMS。分别给予 5-HT_{1A} 受体拮抗剂(NAN-190)、5-HT₂ 受体拮抗剂(酮色林) 和 5-HT₃ 受体拮抗剂 [3-(4-allylpiperazin-1-yl)-2-quinoxalinecarbonitrile] 能抑制酸枣仁促进 NREMS 增加。这提示了(加味) 酸枣仁汤发挥镇静催眠作用可能是通过介导 5-HT 系统来调节的。

陈金锋^[42] 研究表明, 酸枣仁-五味子药对醇水双提取物中、高剂量组(5.5, 11.0 g · kg⁻¹) 均能显著增加失眠大鼠下丘脑 5-HT 含量, 显著降低大鼠下丘脑 5-HT_{1A} R mRNA 表达。另有研究表明, 肝胆两益汤治疗后, 与模型组相比, 失眠大鼠海马、皮层、纹状体和下丘脑内 5-HT 含量显著提高^[43]。符琼方等^[44] 观察到安宁汤水煎剂治疗肝血亏虚型失眠患者疗效较确切。与给药前相比, 治疗结束给予安宁汤水煎剂患者血浆 5-HT 显著增加; 且治疗结束停药 3 个月后患者血浆 5-HT 含量与治疗结束时没有显著变化。

3.3 复方安神中药提取物对 DA 及 NE 及其代谢物 HVA 和

DOPAC 的调节作用 李梅等^[40] 发现, 给予加味酸枣仁汤水煎剂后, 失眠患者血清中的 DA 水平显著增加。符琼方等^[44] 在考察安宁汤水煎剂对失眠患者血浆 DA 的影响时发现, 与给药前相比, 给予安宁汤水煎剂治疗结束患者血浆 DA 显著降低。陈金锋^[42] 研究表明, 酸枣仁-五味子药对醇水双提取物中、高剂量组(5.5, 11.0 g · kg⁻¹) 均能显著降低失眠大鼠下丘脑 DA 和 NE 含量。肝胆两益汤水提醇沉溶液治疗后, 失眠大鼠下丘脑内 NE 含量较模型组大鼠显著降低^[43]。

从上述汇总中可以看出, 对同一物质有的研究结论是互相矛盾的^[36-37, 45], 见表 3。这种相反研究结论的原因可能有: 一是模型选择略有不同。前者选用 PCPA 所致失眠模型, 后者采用睡眠剥夺箱剥夺睡眠造成失眠模型, 且还选用了衰老及阴虚模型; 二是所检测方法不同, 前者用 HPLC 检测其含量, 后者则用 ELISA 进行检测。这提示模型及检测方法不一样, 都有可能影响实验结果。

表 3 不同复方安神中药提取物对神经递质的调节作用

Table 3 The extracts of traditional Chinese medicine compound formulamodulate neurotransmitters

复方药提取物	神经递质	取材部位	动物种类	检测方法
酸枣仁汤水煎剂	GABA ↑; 5-HT ↑ GABA _A 受体拮抗剂抑制 NREMS 升高 Glu ↓; GABA ↓; Glu/GABA ↓ GABA _A R _{α1} ↓; GABA _A R _{γ2} ↓ GABA _A R _{α1} mRNA ↓; GABA _A R _{γ2} mRNA ↓ 5-HT _{1A} 5-HT ₂ 及 5-HT ₃ 的受体拮抗剂抑制 NREMS 升高	下丘脑 ^[36] 整体 ^[34] 大脑皮质、下丘脑 ^[37] 大脑皮质、海马 ^[37] 大脑皮质 ^[37]	失眠大鼠 正常大鼠 失眠大鼠 失眠大鼠 失眠大鼠	ELISA EEG HPLC-UV IHC RT-PCR
加味酸枣仁汤水煎剂	5-HT ↑; DA ↑	整体 ^[41]	正常大鼠	EEG
酸枣仁-五味子药对醇水双提取物	5-HT ↑; DA ↑ GABA ↑; Glu ↓; Glu/GABA ↓ GABA _A R _{α1} mRNA ↑; GABA _A R _{γ2} mRNA ↑ 5-HT ↑; NE ↓; DA ↓ 5-HT _{1A} R mRNA ↑	血清 ^[40] 下丘脑 ^[38] 下丘脑 ^[38] 下丘脑 ^[42] 下丘脑 ^[42]	失眠患者 失眠大鼠 失眠大鼠 失眠大鼠 失眠大鼠	ELISA ELISA RT-PCR ELISA; RT-PCR
肝胆两益汤水提醇沉溶液	Glu ↑; GABA ↑ 5-HT ↑	全脑 ^[39] 海马、皮层、纹状体和 下丘脑 ^[43]	正常小鼠 失眠大鼠	HPLC-FLD HPLC-FLD
安宁汤水煎剂	NE ↓ 5-HT ↑; DA ↓	下丘脑 ^[43] 血浆 ^[44]	失眠大鼠 失眠患者	HPLC-FLD HPLC-ECD

4 复方安神中成药镇静催眠作用与神经递质的关系

4.1 复方安神中成药对 GABA(Glu) 的调节作用 贺敏等^[46] 研究三七方颗粒镇静催眠作用的分子机制时发现, 与空白对照组比较, 三七方颗粒组和阳性药复方枣仁胶囊组海马 GABA_A R_{α1} mRNA 的表达均显著增加, 复方枣仁胶囊组海马 GABA_A R_{α2} mRNA 表达有增加的趋势。卞勇^[47] 给予失眠小鼠百乐眠胶囊中、高剂量(0.36, 0.72 g · kg⁻¹) 后发现, 小鼠失眠症状得到显著改善, 其脑组织中 GABA 含量均显著高于模型组。另有研究表明, 与正常组小鼠相比, 给予百乐眠胶囊组小鼠脑组织中 GABA 含量也显著增加^[39]。最近研究发现, 与失眠模型组比较, 宁心安神方中药组大鼠脑干、下丘脑 GABA 和 GAD 含量均显著增加^[48]。

4.2 复方安神中成药对 5-HT(5-HIAA) 的调节作用 李经伦等^[49] 发现与正常组相比, 高剂量参芪五味子颗粒及阳性药安神补脑液的小鼠全脑组织中 5-HT 含量显著降低, 安神补脑液组小鼠全脑组织中 5-HIAA 显著增加。但有研究取下丘脑检测时得出相反的结论^[50-51]: 参芪五味子片可以升高失眠大鼠下丘脑内 5-HT 及 5-HTAA 的含量, 也能显著升高失眠大鼠脑干内 5-HT 的含量。这提示参芪五味子片(颗粒) 发挥镇静催眠作用可能是通过介导 5-HT 系统来调节的, 但其具体变化在脑的不同部位可能有差异。

卞勇等^[47] 研究表明, 百乐眠胶囊可以通过提高脑内 5-HT 含量来治疗失眠症。百乐眠胶囊中、高剂量组(0.36, 0.72 g · kg⁻¹) 小鼠脑组织中的 5-HT 含量均显著高于模型

组。王燕^[43]进一步研究发现,在PCPA失眠大鼠脑内不同区域,5-HT呈现不同的作用。与模型组相比,在百乐眠组中位于皮层和纹状体区域的5-HT含量均显著增加。另有研究发现,舒心安神膏具有镇静催眠作用^[52]。且与模型组相比,舒心安神膏低、中、高剂量组中大鼠脑干和大脑皮层区域的5-HT和5-HIAA含量显著降低^[53]。

4.3 复方安神中成药对DA(HVA)的调节作用 李经伦等^[49]研究显示,参芪五味子颗粒高剂量组及安神补脑液对照组对小鼠脑组织中单胺类神经递质DA呈增加趋势。对离体脑片观察发现,天麻注射液(2.5×10^{-3} g)可使皮层、脑干和纹状体的DA含量显著增多^[54]。由上可知,这些复方安神中成药能提高脑内DA的水平。

而另外一些复方安神中成药对DA又呈现下调作用。贺敏等^[55]研究表明,与空白对照组比较,三七方能显著降低小鼠海马DA的含量,阳性药复方枣仁胶囊也能显著降低小鼠海马DA的含量。黄彬等^[54]采用荧光分光光度法(fluorescence spectrophotometer,FS)测定天麻注射液对大鼠丘脑、皮

层、脑干和纹状体四脑区DA含量时发现,天麻注射液($5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)可使大鼠皮层的DA含量减少。

4.4 复方安神中成药对NE(DOPAC)的调节作用 王燕^[43]研究发现,与模型组相比,百乐眠组失眠大鼠下丘脑区域的NE含量显著降低。贺敏^[55]研究也发现,与空白对照组比较,三七方组和阳性药复方枣仁胶囊组小鼠海马NE的含量均显著降低。李经伦等^[49]研究发现,采用化学荧光法(chemistry fluorescence test,CFT)测定参芪五味子颗粒高剂量组,对小鼠脑组织中单胺类神经递质NE呈下调趋势。徐斌等^[50]观察到与模型对照组相比,参芪五味子片可以降低大鼠下丘脑内NE含量。徐福平^[53]研究发现与模型组相比,舒心安神膏低、中、高剂量组中大鼠脑干和大脑皮层区域的NE含量显著降低。

这提示以上复方中成药发挥镇静催眠作用可能是通过介导NE系统来调节的,且对NE含量均呈下调作用。

综上所述,不同复方安神中成药对神经递质的调节作用不同,见表4。

表4 不同复方安神中成药对神经递质的调节作用

Table 4 The traditional Chinese patent medicines modulate neurotransmitters

复方中成药	神经递质	取材部位	动物种类	检测方法
三七方颗粒	GABA _A R _{α1} mRNA ↑	海马 ^[46]	正常小鼠	RT-PCR
	DA ↓; NE ↓	海马 ^[55]	正常小鼠	HPLC-ECD
复方枣仁胶囊	GABA _A R _{α1} mRNA ↑	海马 ^[46]	正常小鼠	RT-PCR
	DA ↓; NE ↓	海马 ^[55]	正常小鼠	HPLC-ECD
百乐眠胶囊	GABA ↑; 5-HT ↑	大脑 ^[47]	失眠小鼠	ELISA
	GABA ↑	全脑 ^[39]	正常小鼠	HPLC-FLD
	5-HT ↑	皮层、纹状体 ^[43]	失眠大鼠	HPLC-FLD
	NE ↓	下丘脑 ^[43]	失眠大鼠	HPLC-FLD
宁心安神方	GABA ↑; GAD ↑	脑干、下丘脑 ^[48]	失眠大鼠	UPLC
舒心安神膏	5-HT ↓; 5-HIAA ↓; NE ↓	脑干、大脑皮层 ^[53]	失眠大鼠	HPLC-ECD
天麻注射液	DA ↓	在体皮层 ^[54]	正常大鼠	FS
	DA ↑	离体皮层、脑干和纹状体 ^[54]	正常大鼠	FS
参芪五味子颗粒	DA ↑; NE ↓; 5-HT ↓	全脑 ^[49]	正常小鼠	CFT
安神补脑液	5-HT ↓; DA ↑; 5-HIAA ↑	全脑 ^[49]	正常小鼠	CFT
参芪五味子片	5-HT ↑; 5-HIAA ↑; NE ↓	下丘脑 ^[50]	失眠大鼠	CFT
	5-HT ↑	脑干 ^[51]	失眠大鼠	HPLC

5 讨论

安神类中药及其制剂已被广泛应用于治疗失眠并取得了较好的临床疗效。但如何根据不同发病机制的失眠症选用合适的安神类中药,或者如何根据已知的疾病机制研发出更为有效的失眠治疗药物,是值得研究者思考的问题。

目前的研究有以下几个特点:①虽然安神类中药有很多,但酸枣仁仍是基础药,其发挥镇静催眠作用的机制研究相对较全面;②就目前研究的安神类中药所调节的神经递质中,研究较深较多的为5-HT和GABA能系统,还没有涉及研究胆碱能系统。目前对DA、NE神经递质的在体研究相对较

少,特别是中药单体成分没有涉及研究DA和NE神经递质。

目前的研究有以下几点值得注意:①安神类中药的作用机制研究目前以临床前动物实验为主,而常见的大小鼠实验动物的生物作息时间却与人不完全一致,这是否会影响实验结果的代表性,还需要进一步的研究;②同一神经递质在不同部位所检测到的结果可能会相反,这提示在研究中应该考虑神经递质的区域特异性问题;③就目前所检索的安神类中药文献中,采用正常与失眠模型的比值是2:1,且未检索到比较正常与失眠模型差异性的文献,因此是否造模会对神经递质实验结果有影响还需进一步研究。

【参考文献】

- [1] Wang Y M, Chen H G, Song M, et al. Prevalence of insomnia and its risk factors in older individuals: a community-based study in four cities of Hebei Province, China [J]. *Sleep Med* 2016, 19: 116.
- [2] Nowicki Z, Grabowski K, Cubala W J, et al. Prevalence of self-reported insomnia in general population of Poland [J]. *Psychiatr Pol* 2016 50(1): 165.
- [3] Wong W S, Fielding R. Prevalence of insomnia among Chinese adults in Hong Kong: a population-based study [J]. *J Sleep Res*, 2011 20(1pt1): 117.
- [4] Murillo-Rodriguez E, Arias-Carrión O, Zavala-García A, et al. Basic sleep mechanisms: an integrative review [J]. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 2012, 12(1): 38.
- [5] Zhang Y, Li M, Kang R, et al. NHBA isolated from *Gastrodia elata* exerts sedative and hypnotic effects in sodium pentobarbital-treated mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav* 2012, 102(3): 450.
- [6] Shi Y, Dong J W, Tang L N, et al. N6-(3-methoxyl-4-hydroxybenzyl) adenine riboside induces sedative and hypnotic effects via GAD enzyme activation in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 126: 146.
- [7] Lee C, Han J, Hong J T, et al. 3,4,5-Trimethoxycinnamic acid (TMCA), one of the constituents of *Polygalae Radix* enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors via GABAergic systems in mice [J]. *Arch Pharm Res* 2013 36(10): 1244.
- [8] Ma Y, Han H. Sanjoinine A isolated from *Zizyphi Spinosi Semen* augments pentobarbital-induced sleeping behaviors through the modification of GABA-ergic systems [J]. *Biol Pharm Bull* 2007, 30(9): 1748.
- [9] 刘学伟, 刘树民, 柳长凤. 龙胆碱镇静催眠作用及对小鼠脑内 5-HT、GABA 含量的影响 [J]. *时珍国医国药* 2012(2): 394.
- [10] Ma H, Kim C S, Ma Y, et al. Magnolol enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors: possible involvement of GABAergic systems [J]. *Phytother Res* 2009 23(12): 1340.
- [11] Singhuber J, Baburin I, Kählig H, et al. GABAA receptor modulators from Chinese herbal medicines traditionally applied against insomnia and anxiety [J]. *Phytomedicine* 2012, 19(3/4): 334.
- [12] Wang L, Bai Y, Shi X, et al. Spinosin, a C-glycoside flavonoid from semen *Zizyphi Spinosae*, potentiated pentobarbital-induced sleep via the serotonergic system [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2008 90(3): 399.
- [13] Wang L E, Cui X Y, Cui S Y, et al. Potentiating effect of spinosin, a C-glycoside flavonoid of *Semen Zizyphi spinosae*, on pentobarbital-induced sleep may be related to postsynaptic 5-HT_{1A} receptors [J]. *Phytomedicine* 2010, 17(6): 404.
- [14] Ye M F, Liu Z, Lou S F, et al. Flos *Albiziae* aqueous extract and its active constituent quercetin potentiate the hypnotic effect of pentobarbital via the serotonergic system [J]. *Biomed Rep*, 2015 3(6): 835.
- [15] Zhao X, Cui X, Chen B, et al. Tetrandrine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid from Chinese herb radix, augmented the hypnotic effect of pentobarbital through serotonergic system [J]. *Eur J Pharmacol* 2004 506(2): 101.
- [16] Tu Y, Cheng S, Sun H, et al. Ferulic acid potentiates pentobarbital-induced sleep via the serotonergic system [J]. *Neurosci Lett* 2012 525(2): 95.
- [17] Cho S P, Ji H P, Ae N H, et al. Hypnotic effects and GABAergic mechanism of licorice (*Glycyrrhiza glabra*) ethanol extract and its major flavonoid constituent glabrol [J]. *Bioorg Med Chem*, 2012 20(11): 3493.
- [18] Chu Q, Wang L, Cui X, et al. Extract of *Ganoderma lucidum* potentiates pentobarbital-induced sleep via a GABAergic mechanism [J]. *Pharmacol Biochem Behav* 2007 86(4): 693.
- [19] 张舜波, 王平, 田代志, 等. 酸枣仁总皂苷对失眠老年大鼠脑氨基酸类神经递质及受体表达的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志* 2014 20(4): 124.
- [20] Ma Y, Han H. Cyclopeptide alkaloid fraction from *Zizyphi Spinosi Semen* enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors [J]. *J Ethnopharmacol* 2008, 117: 318.
- [21] 胡贞贞, 蔡震宇, 朱俊, 等. 酸枣仁甲醇提取物促进日间快动眼睡眠的机制研究 [J]. *南京中医药大学学报* 2013 29(3): 238.
- [22] Z Hu, C S Kin, E H Oh, et al. Methanol extract of *Zizyphi Spinosi Semen* augments pentobarbital-induced sleep through the modification of GABAergic systems [J]. *Natural Prod Sci* 2012, 18(2): 67.
- [23] Wei B, Li Q, Fan R, et al. Determination of monoamine and amino acid neurotransmitters and their metabolites in rat brain samples by UFLC-MS/MS for the study of the sedative-hypnotic effects observed during treatment with *S. chinensis* [J]. *J Pharm Biomed Anal* 2014 88: 416.
- [24] Choi J J, Oh E, Lee M K, et al. *Gastrodiae Rhizoma* ethanol extract enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors and rapid eye movement sleep via the activation of GABAergic transmission in rodents [J]. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014, 2014: 1.
- [25] 王萌. 合欢花活性成分的分析及其与藤合欢镇静催眠作用药效的比较 [D]. 锦州: 辽宁医学院 2014.
- [26] Ma Y, Ma H, Eun J S, et al. Methanol extract of *Longanae Arillus* augments pentobarbital-induced sleep behaviors through the modification of GABAergic systems [J]. *J Ethnopharmacol* 2009, 122(2): 245.
- [27] Wu X, Zhao J, Zhang M, et al. Sedative, hypnotic and anticonvulsant activities of the ethanol fraction from *Rhizoma Pinelliae Praeparatum* [J]. *J Ethnopharmacol* 2011, 135(2): 325.
- [28] Cho S, Shimizu M, Lee C J, et al. Hypnotic effects and binding studies for GABAA and 5-HT_{2C} receptors of traditional medicinal plants used in Asia for insomnia [J]. *J Ethnopharmacol* 2010, 132(1): 225.
- [29] Yan M, Chang Q, Zhong Y, et al. Lotus leaf alkaloid extract dis-

- plays sedative-hypnotic and anxiolytic effects through GABAA receptor[J]. J Agric Food Chem 2015 ,63(42):9277.
- [30] Cao J ,Zhang Q ,Cui S ,et al. Hypnotic effect of jujubosides from Semen Ziziphi Spinosae [J]. J Ethnopharmacol 2010 ,130(1): 163.
- [31] 张月. 九里香叶总黄酮镇静催眠作用机制及依赖性的初步研究[D]. 长春: 吉林大学 2016.
- [32] 曹红子, 池明花, 千永日. 天麻对大鼠下丘脑及肾上腺酪氨酸羟化酶和多巴胺- β -羟化酶的影响[J]. 中国民康医学 2012 , 24(21): 2563.
- [33] 李玉娟, 刘雯, 杨静玉, 等. 酸枣仁汤的镇静催眠作用[J]. 沈阳药科大学学报 2002 ,19(2):115.
- [34] Yi P L ,Tsai C H ,Chen Y C ,et al. Gamma-aminobutyric acid (GABA) receptor mediates suanzaorentang , a traditional Chinese herb remedy , -induced sleep alteration [J]. J Biomed Sci 2007 , 14(2): 285.
- [35] Chen F P ,Jong M S ,Chen Y C ,et al. Prescriptions of Chinese herbal medicines for insomnia in Taiwan during 2002 [J]. Evid Based Complement Alternat Med 2011 2011(1): 1.
- [36] 赵小明, 张健, 张琪, 等. 针药联合对虚劳失眠大鼠血象及下丘脑递质的影响[J]. 中成药 2013 ,35(10): 2262.
- [37] 游秋云, 王平, 孔明望. 酸枣仁汤对老年血亏阴虚失眠证候模型大鼠脑组织 Glu、GABA 及 GABAA 受体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志 2010 ,16(14): 119.
- [38] 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.
- [39] 张岗强, 何昕, 董宪喆, 等. 肝胆两益汤镇静催眠作用及其机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志 2013 ,19(14): 226.
- [40] 李梅, 胡霖霖, 张永华. 加味酸枣仁汤联合佐匹克隆治疗焦虑性失眠及对 5-HT 与 DA 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志 2015 21(17): 161.
- [41] Yi P L ,Lin C P ,Tsai C H ,et al. The involvement of serotonin receptors in suanzaorentang-induced sleep alteration [J]. J Biomed Sci 2007 ,14: 829.
- [42] 陈金锋, 高家荣, 季文博, 等. 酸枣仁-五味子药对镇静催眠作用及机制研究[J]. 中国药理与临床 2013 29(4): 128.
- [43] 王燕, 张岗强, 张楠, 等. 肝胆两益汤对失眠模型大鼠不同脑区中单胺类神经递质的影响[J]. 中国药物应用与监测 , 2015 12(4): 215.
- [44] 符琼方, 欧奇伟, 李茂清. 安宁汤对失眠患者血浆 5-羟色胺和多巴胺水平的影响[J]. 四川中医 2014 ,32(4): 76.
- [45] 游秋云, 王平, 张舜波, 等. 酸枣仁汤对 GABAB1R 介导快动眼睡眠剥夺老年大鼠下丘脑室旁核 cAMP-PKA-CREB 信号通路的影响[J]. 世界睡眠医学杂志 2014 1(3): 129.
- [46] 贺敏, 金若敏, 符胜光, 等. 三七方对小鼠海马 γ -氨基丁酸 A 受体 mRNA 表达的影响[J]. 辽宁中医杂志 2011 ,38(9): 1766.
- [47] 卞勇, 唐向东. 百乐眠胶囊对失眠症小鼠的治疗机制[J]. 中华医学杂志 2014 94(46): 3671.
- [48] 郭晓. 宁心安神方调控失眠大鼠 Glu/GABA-Gln 代谢环路失衡的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学 2016.
- [49] 李经伦. 参芪五味子颗粒对小鼠镇静催眠作用的实验研究[J]. 中医杂志 2009 50(S1): 231.
- [50] 徐斌. 参芪五味子片对失眠大鼠下丘脑单胺类神经递质的影响[J]. 中医杂志 2009 50(S1): 235.
- [51] 乌冬梅. 参芪五味子片对失眠大鼠脑干 5-羟色胺的影响[J]. 中医杂志 2010(5): 411.
- [52] Xu F ,Yang Z ,Huang L. Influence of shuxin anshen paste on zebrafish behavior [J]. Sleep Med 2015 ,16: S67.
- [53] 徐福平. 舒心安神膏治疗阳虚失眠的疗效观察及机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学 2014.
- [54] 黄彬, 石京山. 天麻对大鼠脑内多巴胺含量及释放的影响[J]. 贵州医药 1993 ,17(1): 14.
- [55] 贺敏, 王猛猛, 过林, 等. 三七方对小鼠海马单胺类递质的影响[J]. 辽宁中医杂志 2015 42(9): 1796.

[责任编辑 马超一]