

· 安寐丹改善睡眠与认知损伤机制研究专题 ·

[编者按] 睡眠障碍与多种老年病密切相关,长期失眠可加重认知损害并加速神经退行性病变。中医学将失眠归为“不寐”,病机常责之“元气亏虚、心血失养、神不守舍”。清代陈士铎《石室秘录》所载安寐丹,由人参、丹参、麦冬、茯神、酸枣仁、菖蒲、当归、五味子等组成,具有培元固本、养心安神之功,临床治疗失眠、健忘、心悸等疗效确切,但现代机制研究相对薄弱。本专题从理论与实验层面揭示安寐丹“培元安神”的科学内涵。理论方面探溯安寐丹源流组方,解析“生熟枣仁同用”之妙;另从《黄帝内经》“重阳”理论与“异病同治”视角,阐明失眠与认知障碍的共同病机,为相关治则治法应用提供理论支持。实验方面分别从安寐丹调控C-X3-C基序趋化因子配体1/C-X3-C趋化因子受体1(CX3CL1/CX3CR1)信号通路,调节促红细胞生成素产生肝细胞受体A4/Eph受体反应蛋白A3(EphA4/EphrinA3)信号通路及降低细胞色素C通路等途径改善认知功能开展相关研究。上述研究从抗炎、调节突触可塑性、抗凋亡等维度,初步揭示了安寐丹改善睡眠与认知损伤的分子机制,彰显其多靶点防治优势,为安寐丹临床优化提供科学依据,并为中医“培元安神”治法的现代阐释开辟新思路。

基于“重阳”理论探讨老年失眠线粒体功能障碍的 机制及治疗思路

马金旭^{1,2}, 夏婧^{1,2,3}, 徐波^{1,2,3}, 谢光璟^{2,3*}

(1. 湖北中医药大学基础医学院, 武汉 430065; 2. 湖北中医药大学教育部工程研究中心,
武汉 430065; 3. 湖北时珍实验室, 武汉 430065)

[摘要] 老年失眠是临床常见病症,中医学将其归为“不寐”,主要病机归纳为“阳不入阴,阴阳失交”,但对老年患者因阳气虚衰所致失眠的论述尚不充分。该文基于《黄帝内经》“重阳”理论,系统阐述阳气在维持神志安宁与睡眠-觉醒节律中的核心作用,指出阳气随年龄增加自然虚衰,导致“阳不入阴”或“虚阳浮越”,是老年失眠的关键病机。同时,从现代医学视角指出,线粒体能量代谢障碍是其重要生物学基础,线粒体功能衰退导致三磷酸腺苷(ATP)生成不足、活性氧(ROS)堆积,干扰神经递质合成与生物钟基因表达,引发睡眠紊乱。研究进一步探讨了“阳气虚衰”与“线粒体功能障碍”的内在关联,认为二者在功能与病理表现上高度契合。基于此,提出以“温补阳气,养心安神”为治则,通过温阳方药及针刺等多靶点调控线粒体功能,具体包括增强呼吸链复合物活性、调控线粒体自噬、减轻氧化应激等,从而恢复能量代谢稳态,改善老年睡眠。为中西医结合防治老年失眠提供了新的理论依据与治疗思路。

[关键词] 《黄帝内经》; 重阳; 线粒体功能障碍; 老年失眠

[中图分类号] R221;R259;R285 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2026)17-0070-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20260606

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20260427.0955.004>

[网络出版日期] 2026-04-27 14:32:38



Exploring Mechanism and Treatment of Senile Insomnia Based on Theory of Extreme Yang

MA Jinxu^{1,2}, XIA Jing^{1,2,3}, XU Bo^{1,2,3}, XIE Guangjing^{2,3*}

(1. School of Basic Medical Sciences, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China;
2. Engineering Research Centre of Ministry of Education, Hubei University of Chinese Medicine,
Wuhan 430065, China; 3. Hubei Shizhen Laboratory, Wuhan 430065, China)

[收稿日期] 2026-01-20

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82305354)

[第一作者] 马金旭,在读硕士,从事中医药防治老年失眠研究,E-mail:2362919296@qq.com

[通信作者] * 谢光璟,博士,副教授,硕士生导师,从事中医药防治老年病研究,E-mail:397525306@qq.com

[Abstract] Senile insomnia is a common clinical disorder. Traditional Chinese medicine (TCM) primarily attributes the pathogenesis of insomnia to Yang failing to enter Yin aspect and disharmony between Yin and Yang. However, the discussion on insomnia caused by Yang Qi deficiency in elderly patients remains insufficient. According to the theory of extreme Yang in the *Huang Di Nei Jing*, this paper systematically elucidates the central role of Yang Qi in maintaining mental tranquility and regulating the sleep-wake cycle. It posits that the natural decline of Yang Qi with aging leads to Yang failing to enter Yin aspect or deficient Yang floating upward, which constitutes a key pathogenesis of senile insomnia. From a modern medical perspective, mitochondrial energy metabolism dysfunction is identified as a crucial biological basis. Mitochondrial functional declines result in insufficient adenosine triphosphate (ATP) production and reactive oxygen species (ROS) accumulation, which disrupts the synthesis of sleep-related neurotransmitters and the expression of circadian clock genes, ultimately leading to sleep disturbances. Furthermore, this study explores the intrinsic connection between Yang Qi deficiency and mitochondrial dysfunction, arguing for a high degree of correspondence in their functional and pathological manifestations. Accordingly, the therapeutic principle of warming and tonifying Yang Qi, nourishing the heart and tranquilizing the mind is proposed. This approach employs Yang-warming formulas and acupuncture to regulate the mitochondrial function through multiple targets. Specific mechanisms include enhancing the activity of respiratory chain complexes, activating the mitochondrial autophagy, and mitigating oxidative stress, thereby restoring energy metabolic homeostasis and improving sleep in the elderly. This study provides a new theoretical foundation and a therapeutic strategy for integrating TCM and Western medicine in preventing and treating senile insomnia.

[Keywords] *Huang Di Nei Jing*; extreme Yang; mitochondrial dysfunction; senile insomnia

随着全球人口老龄化的不断加剧,老年失眠已经成为全社会关注的公共健康问题。老年失眠不仅严重影响老年人的生活质量,还与多种慢性疾病的发生发展密切相关,如心脑血管疾病、阿尔茨海默病等^[1-2]。因此,深入研究老年失眠的发病机制并寻找有效的干预策略具有重要的临床与现实意义。

中医学对失眠的认识源远流长,《黄帝内经》中提出了“重阳”理论,强调阳气在维持人体生命活动与神志安宁中的主导作用,为全面理解人体生理病理机制提供了理论支持。中医学认为阳气具有温煦、推动、兴奋等作用,是维持机体脏腑功能与神志安定的重要物质基础。现代医学提出线粒体作为真核细胞能量代谢的主要场所,其功能障碍与失眠的发生发展关系密切^[3]。而中医“阳气”的功能特点与线粒体能量代谢在维持机体活动上高度关联,为从中西医结合视角阐释老年失眠作用机制提供了思路。

本文以《黄帝内经》“重阳”理论为基础,以“阳气虚衰”为核心病机,并结合现代线粒体功能代谢相关研究,探讨阳气虚衰、线粒体功能障碍与老年失眠三者之间的关系,进一步阐释以“温补阳气,养心安神”法调控线粒体功能防治老年失眠的科学内涵,有助于更好地把握老年失眠的病因病机,并为其临床诊疗提供新的治疗思路。

1 《黄帝内经》“重阳”理论对老年失眠的认识

1.1 阳气学说在睡眠生理中的核心作用 睡眠是人体重要的生理现象,其正常有赖于阴阳动态平衡。《素问·生气通天论》中提到:“阳气者,精则养神,柔则养筋”^[4],表明阳气对于人体生命活动具有重要的作用。从生理层面来看,阳气充盛则神志安宁、精神饱满。阳气的温煦推动等功能能够为心神的正常活动提供充足的能量支持。心主神明,而阳气的正常运行和充足状态是心神得以安藏的重要保障。当阳气充盈时,心神得养,人则精神矍铄,睡眠安稳;反之,若阳气不足,心神失养,则易出现精神萎靡、失眠多梦等症状。《灵枢·口问》进一步阐明睡眠觉醒的机制:“阳气尽,阴气盛,则目瞑;

阴气尽,阳气盛,则寤矣”^[5]。这说明睡眠-觉醒的本质在于人体阴阳二气的周期性盛衰转换。白天阳气升发、活跃于外,维持人体觉醒状态下的正常生理功能活动;入夜阳气逐渐收敛,潜藏于阴,此时以阴气为主导,人体进入睡眠状态。因此,阳气的正常潜藏和出入是睡眠发生与维持的关键。若阳气虚弱不能入阴,或阳虚浮越潜藏不足,均会导致“阳不入阴”的病理状态,从而引发失眠。

1.2 阳气虚衰是导致老年失眠的关键病机之一 《黄帝内经》认为“人年四十,而阴气自半也,起居衰矣”,揭示了生命机能随增龄而自然衰退的规律。此“阴气自半”常与阳气渐衰并存,且在诸多功能衰退中,阳气的先导作用尤为关键。《千金翼方》指出:“人年五十以上,阳气日衰,损与日至。”进一步说明人年老后阳气亏虚。阳虚可致气血匮乏,营卫运行失常,经络滞涩,诱发失眠。明代戴元礼在《证治要诀》中明确提出“不寐”有两种,一为病后虚弱,一为年高入阳衰不寐,强调阳气虚衰是老年失眠的关键病机^[6]。《素问·逆调论》曰:“胃不和则卧不安”,脾胃的正常运化也依赖于阳气的温养,若阳气虚衰,则脾阳不振,运化失常,易产生痰湿、食积等病理产物,郁而化热,上扰心神,导致心神不宁而失眠。

目前阳虚所致失眠已日益受到学术界关注,针对其病机的阐述大致概括为以下3个方面:一是阳气亏虚,虚阳无力入阴,致使阴阳不相交济;二是虚阳不能潜敛,浮越于上,扰乱心神;三是阳气不足,阴邪乘虚而入,格拒阳气于外,三者互为影响,共同导致睡眠异常^[7]。从现代医学角度来看,线粒体的功能与中医阳气的生成、代谢具有内在的相似性,进一步探析线粒体功能与阳气之间的相关性,从线粒体能量代谢障碍的角度解析“阳气虚衰”的微观机制,既有助于更好地把握老年失眠的病因病机,也能为临床诊疗提供新思路。

2 线粒体功能障碍在老年失眠中的生物学机制

2.1 线粒体能量代谢稳态对睡眠觉醒的调控作用 线粒体是真核细胞能量代谢的核心场所,主要通过氧化磷酸化途径

合成三磷酸腺苷(ATP),为细胞的生理活动提供必需能量。在神经系统中,线粒体功能的完整性对于维持神经元代谢、信号传导等至关重要^[8]。研究表明,睡眠过程尤其是快速眼动睡眠期伴随着较高的能量消耗,这一过程需要线粒体持续供能以维持睡眠期间脑功能活动。此外,线粒体代谢状态直接影响睡眠相关神经递质[如5-羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)等]的合成和释放^[9],这些神经递质在睡眠-觉醒过程中发挥关键作用。神经递质分泌传递的紊乱会破坏睡眠结构,而持续的睡眠障碍可通过神经-内分泌途径进一步加重线粒体功能损伤,形成恶性循环。在老年群体中,由于线粒体功能储备下降及氧化损伤累积,这一恶性循环更易被触发,成为老年失眠易感性的重要因素。

2.2 线粒体功能障碍与老年失眠的病理关联 随着年龄增长,线粒体功能出现进行性衰退,成为老年失眠的重要病理生理基础。一方面,线粒体膜电位下降及电子传递链功能受损,使得活性氧生成增加,加速体内氧化应激水平^[10]。另一方面,线粒体DNA受到氧化损伤,导致突变积累,影响线粒体蛋白的合成与功能,进而导致呼吸链复合物I、IV活性下降及ATP生成受阻^[11]。此外,这种能量失衡可直接削弱神

经元的能量供应,干扰睡眠相关神经递质合成与释放,而随着年龄的增长,线粒体对外周生物钟的调控在其代谢产物ATP、活性氧(ROS)等作用反馈下,降低了生物钟核心基因[如周期蛋白(PER)、脑和肌肉芳香烃受体核转运蛋白样蛋白1(BMAL1)]的表达,从而造成睡眠节律失衡^[12]。线粒体产生的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD⁺)是沉默信息调节因子2同源蛋白1(SIRT1)的必需辅酶,而SIRT1可通过去乙酰化作用调节BMAL1和PER2的稳定性;线粒体ATP/腺苷一磷酸(AMP)值变化则可调控腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)活性,进而磷酸化隐花色素1(CRY1)蛋白影响其降解速率。老年人群线粒体功能障碍直接干扰“线粒体-生物钟”偶联机制,导致视交叉上核(SCN)输出信号减弱,表现为睡眠相位前移、睡眠碎片化等典型老年失眠特征。

3 “阳气虚衰-线粒体功能障碍”的病机关联阐释

近年来,多项研究在阳虚动物模型中观察到明确的线粒体结构和功能改变,为“阳气虚衰-线粒体功能障碍”假说提供了实证基础。见表1。这些证据表明,阳虚证与线粒体损伤之间存在可量化的内在关联,将单纯的中医理论阐释与现代研究机制结合进行。

表1 阳虚动物模型中线粒体功能障碍的实证研究

Table 1 Empirical studies on mitochondrial dysfunction in animal models of Yang deficiency

动物模型	造模方法	干预方式	观察组织	线粒体功能障碍核心表现	干预后主要改善指标	与阳气虚衰的对应关系	参考文献
运动性阳虚耗损模型	大强度耐力训练(大鼠)	巴戟天	心肌	丙二醛(MDA)含量显著升高	MDA含量降低;力竭游泳时间延长	过劳致阳气损耗出现心肌线粒体氧化损伤	[13]
肾阳虚模型	氢化可的松注射(大鼠)	右归丸	肾脏	结构肿胀、空泡化、嵴排列紊乱;ATP含量、膜电位显著降低;ROS水平升高	结构改善;ATP含量、膜电位升高;ROS水平降低	阳虚证导致能量代谢核心指标全面下降	[14]
脾阳虚模型	复合因素造模(大鼠)	附子理中汤	回肠	呼吸链复合物I、IV活性降低;ATP酶活性下降	酶活性升高;谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性升高,MDA含量降低	脾阳虚(中焦阳气不足)同样影响线粒体功能	[15]
肾阳虚/衰老模型	自然增龄(15月龄SD大鼠)	金匮肾气丸	肾脏	呼吸链复合物I~IV活性及ATP含量均明显降低	呼吸链复合物活性及ATP含量升高	增龄性阳气衰减伴随线粒体功能进行性衰退	[16]
老年阳虚证模型	D-半乳糖联合氢化可的松(大鼠)	“双固一通”电针	肝脏	结构模糊、肿胀、嵴断裂;ATP酶活性下降;呼吸控制率降低	结构改善;ATP酶活性升高;力竭时间延长	复合因素诱导的阳虚证可复现线粒体损伤	[17-18]

综上,不同阳虚动物模型中线粒体功能障碍的共性模式可概括为:①结构损伤(肿胀、嵴紊乱、空泡化);②能量产出下降(ATP、线粒体膜电位、呼吸链复合物I、IV活性降低);③氧化应激增强[ROS、丙二醛(MDA)增加,谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)降低]。这些改变均可以被温补阳气方药逆转,提示线粒体能量代谢障碍是阳虚证的核心病理基础之一。

3.1 阳气温煦功能与线粒体能量代谢的联系 中医学认为,阳气是人体生命活动的基本动力,对脏腑组织具有温煦、兴奋等作用。多项实验研究证实,阳气所体现的温煦、兴奋等功能与线粒体能量代谢活动高度一致,线粒体代谢可视为

阳气的微观表现形式^[19]。从病理角度分析,阳气亏虚者常见神疲乏力、畏寒肢冷等症,表现为机体产热能力下降、代谢减慢,与线粒体能量生成减少、ATP供应减少具有高度的一致性。进一步有研究对肾阳虚证大鼠线粒体功能进行观察,实验通过氢化可的松肌肉注射建立肾阳虚证大鼠模型,发现模型大鼠肾脏线粒体肿胀明显,部分出现空泡,线粒体嵴排列不规则,基质不均匀,核膜不明显,ATP含量明显减少,线粒体膜电位下降,细胞内ROS水平升高,证明了阳虚证与线粒体功能异常的密切相关性^[14],为“阳气虚衰-能量亏损”的关联提供了直接证据。

阳气虚损状态下,机体能量代谢整体下调,线粒体功能

出现系统性障碍。如AMPK/SIRT1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子-1 α (PGC-1 α)信号通路受损,线粒体生物合成受阻,表现为呼吸链复合物I、IV活性降低及ATP生成不足^[11]。同时,线粒体自噬信号通路PTEN诱导激酶1/帕金森病蛋白Parkin(PINK1/Parkin)调控失衡导致受损线粒体无法及时清除,堆积的线粒体释放促炎性因子,进一步损伤呼吸链功能^[20]。而阳虚时线粒体解偶联蛋白(UCPs)表达失调导致能量以热能形式散失过多,造成ATP利用率下降,并干扰核心体温的昼夜节律^[21]。这3条作用途径并非孤立,而是相互影响,共同构成阳气虚衰导致神经元能量代谢障碍的分子网络。

3.2 “阳虚则寒”与线粒体障碍致病理产物蓄积 “阳虚则寒”是中医核心病机之一,指阳气生成不足导致温煦与推动功能减退,进而引发“阴成形太过”,表现为水湿、痰饮、瘀血等病理产物积聚。现代研究提示,这一过程与线粒体功能障碍密切相关。如线粒体自噬受阻时,受损细胞器及错误折叠蛋白质无法被有效清除,致使脂肪酸、葡萄糖、乳酸等代谢中间产物异常蓄积^[22]。在神经元中,线粒体自噬缺陷可导致炎症小体活化与细胞凋亡,损害睡眠调控相关神经环路的完整性,此过程与中医“阳气不足,推动无力”的病机表现相吻合。研究进一步表明,阳虚状态常伴随自噬流障碍,尤其是PINK1/Parkin信号通路调控异常,致使受损线粒体堆积、活性氧过度生成^[23]。这些异常堆积的代谢物与中医“痰浊”“瘀血”等阴邪形成高度对应,二者既是阳虚的病理结果,又可反过来阻碍阳气生成与输布,形成恶性循环,推动老年失眠等慢性疾病的发展。

3.3 “心神失养”与中枢神经元线粒体功能障碍 阳气的温煦与濡养是维持心神安定、保障正常睡眠的重要条件。而老年人长期失眠与阳气虚衰互为因果。从现代医学视角看,这一过程与睡眠调节核心脑区的神经元线粒体功能障碍密切相关。随着年龄增长,中枢神经系统发生退行性改变,线粒体功能逐渐下降,表现为能量代谢异常和氧化应激增强,这些变化会损伤中枢神经元结构,干扰神经递质的正常合成与释放。

近年来研究发现,下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能紊乱是“阳气虚衰”的重要现代生物学内涵之一。临床观察发现,肾阳虚证患者不仅表现为畏寒、乏力、脉沉迟等典型证候,其HPA轴功能常呈现特征性改变。长期研究证实,HPA轴功能低下与紊乱是肾阳虚证最具相对特异性的生物学标志。肾阳虚患者表现为促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、皮质醇及尿17-羟皮质类固醇降低,呈现HPA轴整体性抑制,核心病变在下丘脑。需要指出的是,HPA轴功能紊乱并非肾阳虚证所独有,亦可见于抑郁症、慢性疲劳综合征等疾病。但其以CRH、ACTH、皮质醇HPA轴整体性抑制为特征,与应激状态下HPA轴亢进截然不同,构成了肾阳虚证相对特异的表型^[24];进一步,在氢化可的松诱导的肾阳虚模型中,已观察到HPA轴抑制,并伴随出现海马线粒体ATP含量下降、膜电位降低^[25]。从机制上看,阳气虚衰所致的能量代谢整体低下,首先影响下丘脑CRH

神经元的能量供应与功能;而HPA轴输出异常,则直接损害神经元线粒体功能的完整性。异常升高或节律失常的糖皮质激素也会通过其受体(GR)直接抑制PGC-1 α 等线粒体生物合成关键调控因子的转录活性^[26]。

同时,阳气虚衰伴随的褪黑素分泌减少亦是关键环节,褪黑素作为线粒体功能的直接调节因子,可清除ROS并上调抗氧化酶活性^[27];其分泌失常使线粒体失去重要的抗氧化保护。由此可见,“心神失养”的微观机制是阳气虚衰导致HPA轴紊乱/褪黑素节律失常,出现PGC-1 α 下调,氧化应激增强,导致睡眠调控神经元线粒体功能障碍造成节律紊乱。见图1。

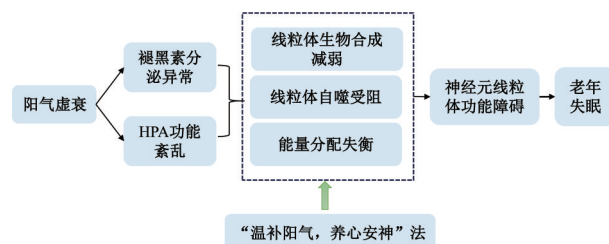


图1 “阳气虚衰-线粒体功能障碍-老年失眠”机制框架

Fig. 1 Mechanism framework of "Yang deficiency-Mitochondrial dysfunction-Senile insomnia"

4 “温补阳气,养心安神”法干预老年失眠的作用机制

“温补阳气,养心安神”法是基于《内经》“重阳”理论和老年失眠的病机特点提出的治疗方法^[28]。如前所述,老年失眠的发生与阳气虚衰、神失温养密切相关,初步探讨了阳虚与线粒体功能障碍之间的内在关联,为“温补阳气,养心安神”法治疗老年阳虚失眠提供了作用机制支持。

4.1 经典方药对线粒体能量代谢的调节作用 线粒体障碍导致的能量代谢紊乱与氧化应激是老年失眠的重要环节。温补阳气类方剂可通过多靶点、多途径的方式增强线粒体功能。研究发现,温阳方剂附子理中汤干预后,脾阳虚模型大鼠回肠组织线粒体呼吸链复合物I、IV活性均呈现不同程度的上调。表明附子理中汤可通过增强线粒体呼吸链关键酶复合物的功能,直接促进氧化磷酸化进程,从而加速ATP生成,恢复受损的细胞能量代谢^[15]。此外,温阳益气代表方真武汤可改善慢性心力衰竭大鼠的一般状况及心功能,其机制与激活PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬有关^[29]。

此外,单味温阳中药亦显示出明确的线粒体调节作用。如温补肾阳的常用中药巴戟天,研究发现其可显著地提高谷胱甘肽过氧化物酶活性,清除细胞活性氧,从而减轻线粒体膜结构损伤^[13];具有温肾助阳作用的肉苁蓉,其主要活性成分肉苁蓉苷A可减轻神经元细胞中线粒体膜蛋白的丢失,抑制异常自噬激活,其作用机制可能与促进PINK1和Parkin在线粒体外膜的募集有关^[30]。上述研究共同表明,温补阳气类方药通过增强呼吸链复合物活性、激活PINK1/Parkin介导的线粒体自噬、清除ROS保护线粒体膜结构等多重途径,为“温补阳气”法改善老年失眠提供了明确的药理学依据。

4.2 非药物疗法对线粒体功能的调控机制 针刺作为中医

传统非药物治疗,具有调和气血阴阳、安神定志的作用。研究证实,针刺能保护海马神经元线粒体的完整性,减少活性氧的产生、增强抗氧化酶的活性,进而改善神经元抗氧化应激能力。例如电针能增加脑损伤模型大鼠海马线粒体SIRT1和PGC-1 α 的蛋白表达,抑制氧化应激^[31]。以及针刺阳明经穴(如曲池、足三里等)能够改善脑卒中模型大鼠的运动功能,增加脑组织ATP含量,修复线粒体呼吸链功能,为神经功能恢复提供能量支持^[32]。在临床应用中,针药联合或中医药物与非药物联合等方法亦显示出协同增效的优势。例如,俞募配穴运用温针灸治疗心脾两虚型顽固性失眠患者,在改善睡眠质量、睡眠效率等方面疗效显著^[33],其机制可能与温针灸的温热效应激活局部线粒体解偶联蛋白、促进能量代谢有关。“引阳入阴”法针刺结合温和灸治疗心肾不交型不寐,在改善日间功能状态方面优于西药对照组^[34],提示该治法主要是通过调节褪黑素节律、改善SCN神经元线粒体功能发挥作用。

因此,“温补阳气”法通过调控AMPK/PGC-1 α 信号通路介导的线粒体生物合成、PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬受阻及UCPs表达异常导致能量分配失衡等协同调节线粒体功能,进而从整体上改善HPA轴紊乱及褪黑素分泌失常等生物过程,修复SCN、海马等睡眠核心脑区,以达到“养心安神”的目的。

4.3 治疗优势与特色 在老年失眠的中医辨治中,“温补阳气,养心安神”法从作用机制层面与临床常用其他治法存在不同。临床安神法主要分为重镇安神与养心安神两类。其中,重镇安神法多以金石贝壳类药物为主,其作用机制侧重于直接镇静中枢、降低神经兴奋性,或调节特定神经递质受体^[35],但此类物质重碍脾胃,且对线粒体功能的直接调控研究报道相对有限。养心安神法则针对虚证,如酸枣仁汤治疗心肝血虚型失眠,现代研究表明其机制涉及调控肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-17(IL-17)等炎症信号通路及细胞内钙信号,发挥抗神经炎症、稳定神经元电活动的作用^[36]。进一步而言,针对阴虚火旺、心肾不交证型的滋阴清热法,其改善睡眠的核心在于滋阴以制阳亢,其现代机制涉及调节GABA/谷氨酸系统的平衡、减轻神经炎症反应^[37]。此法侧重于纠正“阴液不足、虚火上炎”的状态,对于因“能量生成匮乏”为核心病理环节的失眠,其干预作用相对不足。

与重镇安神、养心安神、滋阴清热等治法相比,“温补阳气”法的独特在于其直接靶向线粒体能量代谢的核心环节:通过增强呼吸链复合物活性、激活PINK1/Parkin自噬信号通路、清除线粒体ROS等多重途径,系统修复“阳气虚衰”所致的ATP生成障碍与氧化应激损伤。如前所言,该治法从HPA轴与褪黑素节律等上游环节调控神经内分泌稳态;而其他治法多作用于神经递质、炎症或离子通道等下游靶点。这一“治病求本”的特色,尤其适用于以能量代谢障碍为病理核心的老年阳虚失眠。

5 结论与展望

本文以《黄帝内经》“重阳”理论为指导,探讨了阳气、线粒体功能与老年失眠三者之间的关系。阳气虚衰作为一种

系统性功能减退状态,通过HPA轴紊乱、褪黑素节律失常等途径,特异损害SCN、海马等睡眠调控核心脑区的神经元线粒体功能,具体表现在AMPK/PGC-1 α 信号通路介导的线粒体生物合成减少;PINK1/Parkin信号通路介导的线粒体自噬受阻及UCPs表达异常导致能量分配失衡3个方面。三者共同构成“阳气虚衰,神失温养”的微观病理基础。基于此,提出“温补阳气、养心安神”治法,通过纠正神经内分泌紊乱、恢复线粒体功能稳态,最终改善睡眠节律。

但目前相关证据主要来源于动物实验,未来需开展高质量的临床研究以验证“温补阳气”法在老年失眠患者中的疗效及线粒体功能调节作用,为中医药防治老年失眠的持续研究提供新的理论方向。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] 顾楠楠,李春波,钱洁.《中国失眠症诊断和治疗指南(2025版)》解读[J]. 同济大学学报:医学版,2025,46(6):795-803.
GU N N, LI C B, QIAN J. Interpretation of Chinese guidelines for diagnosis and treatment of insomnia (2025 edition) [J]. J Tongji Univ: Med Sci, 2025, 46(6):795-803.
- [2] JANSON C, LINDBERG E, GISLASON T, et al. Insomnia in men—A 10-year prospective population based study [J]. Sleep, 2001, 24(4):425-430.
- [3] 鲁丽华,李小黎,张乃文,等. 从营卫探讨线粒体功能与失眠的相关性[J]. 中医学报,2022,37(10):2040-2044.
LU L H, LI X L, ZHANG N W, et al. Exploring the correlation between mitochondrial function and insomnia from the perspective of nutrient-defense [J]. Acta Chin Med, 2022, 37(10):2040-2044.
- [4] 佚名. 黄帝内经素问[M]. 北京:人民卫生出版社,2012.
Anonymous. Yellow Emperor's Inner Canon: Basic Questions [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012.
- [5] 郭霁春,张伯礼,郭洪耀,等. 黄帝内经灵枢白话解[M]. 北京:中国中医药出版社,2021.
GUO A C, ZHANG B L, GUO H Y, et al. Vernacular explanation of Yellow Emperor's Inner Canon: Spiritual Pivot [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [6] 戴原礼. 秘传治要诀及类方[M]. 北京:中国医药科技出版社,2020.
DAI Y L. Secretly Transmitted Essential Prescriptions for Syndromes and Classified Formulas [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2020.
- [7] 黄春华,陈建斌,黄鹏,等. 从阳虚论治失眠中医文献评析[J]. 中医杂志,2012,53(16):1412-1415.
HUANG C H, CHEN J B, HUANG L, et al. Analysis of TCM literature on treating insomnia from Yang deficiency [J]. J Tradit Chin Med, 2012, 53(16):1412-1415.
- [8] TAN Y L, ENG S P, HAFEZ P, et al. Mesenchymal stromal

- cell mitochondrial transfer as a cell rescue strategy in regenerative medicine: A review of evidence in preclinical models[J]. *Stem Cells Transl Med*, 2022, 11(8):814-827.
- [9] NATSUBORI A, TSUNEMATSU T, KARASHIMA A, et al. Intracellular ATP levels in mouse cortical excitatory neurons varies with sleep-wake states [J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1):491.
- [10] BHAT A H, DAR K B, ANEES S, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases: A mechanistic insight [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 74: 101-110.
- [11] CAMANDOLA S, MATTSON M P. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration [J]. *EMBO J*, 2017, 36(11):1474-1492.
- [12] MATTIS J, SEHGAL A. Circadian rhythms, sleep, and disorders of aging [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(4):192-203.
- [13] 朱超, 曹建民, 周海涛, 等. 巴戟天对大鼠运动能力和心肌线粒体抗氧化能力的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(3):219-222.
- ZHU C, CAO J M, ZHOU H T, et al. Effect of *Morinda officinalis* on exercise capacity and myocardial mitochondrial antioxidant capacity in rats [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2013, 19(3):219-222.
- [14] 张巍岚, 谭从娥. 右归丸对肾虚证大鼠肾脏线粒体功能的影响[J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(8):73-76.
- ZHANG W L, TAN C E. Effect of Yougui pill on renal mitochondrial function in rats with kidney-Yang deficiency syndrome [J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2021, 28(8): 73-76.
- [15] 翟美丽, 于漫, 刘俊兰, 等. 附子理中汤对脾阳虚大鼠脂质过氧化损伤和能量代谢障碍的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(11):2889-2891.
- ZHAI M L, YU M, LIU J L, et al. Effects of Fuzi Lizhong decoction on lipid peroxidation damage and energy metabolism disorder in rats with spleen-Yang deficiency [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2017, 35(11):2889-2891.
- [16] 周星辰, 谭从娥. 金匱肾气丸对增龄性SD大鼠线粒体呼吸链复合物的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2025, 34(22): 3067-3072.
- ZHOU X C, TAN C E. Effect of Jinkui Shenqi pill on mitochondrial respiratory chain complexes in aging SD rats [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2025, 34(22):3067-3072.
- [17] 刘建民, 吕景芳, 王华, 等. “双固一通”电针法对老年阳虚证模型大鼠肝线粒体结构及ATP酶活性的影响[J]. *上海针灸杂志*, 2015, 34(1):63-66.
- LIU J M, LYU J F, WANG H, et al. Effect of "Shuanggu Yitong" electroacupuncture on hepatic mitochondrial structure and ATPase activity in aged rats with Yang deficiency syndrome [J]. *Shanghai J Acupunct Moxibustion*, 2015, 34(1):63-66.
- [18] 王华, 刘静, 刘建民, 等. “双固一通”电针对老年阳虚大鼠抗疲劳能力及肝脏线粒体呼吸功能的影响[J]. *针刺研究*, 2013, 38(4):259-264.
- WANG H, LIU J, LIU J M, et al. Effect of "Shuanggu Yitong" electroacupuncture on anti-fatigue ability and hepatic mitochondrial respiratory function in aged rats with Yang deficiency [J]. *Acupunct Res*, 2013, 38(4):259-264.
- [19] LUO J, SHEN S, XIA J, et al. Mitochondria as the essence of Yang Qi in the human body [J]. *Phenomics*, 2022, 2(5): 336-348.
- [20] 张擎, 王旭, 姚文强. 基于“气化”理论探讨自噬对糖尿病认知功能障碍的作用机制[J]. *辽宁中医杂志*, 2024, 51(3): 71-73.
- ZHANG Q, WANG X, YAO W Q. Exploring the mechanism of autophagy in diabetic cognitive dysfunction based on the theory of "Qi transformation" [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2024, 51(3):71-73.
- [21] BUSIELLO R A, SAVARESE S, LOMBARDI A. Mitochondrial uncoupling proteins and energy metabolism [J]. *Front Physiol*, 2015, 6:36.
- [22] SUN T, HAN Y, LI J L, et al. FOXO3a-dependent PARKIN negatively regulates cardiac hypertrophy by restoring mitophagy [J]. *Cell Biosci*, 2022, 12(1):204.
- [23] 柳岳, 陈杏, 张书萌, 等. 基于“阴阳学说”理论探讨线粒体自噬介导的PINK1/Parkin信号通路在动脉粥样硬化中的调控机制[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(9):70-77.
- LIU Y, CHEN X, ZHANG S M, et al. Exploring the regulatory mechanism of PINK1/Parkin signaling pathway mediated by mitophagy in atherosclerosis based on the theory of "Yin-Yang doctrine" [J]. *Chin J Mod Med*, 2025, 35(9): 70-77.
- [24] 蔡定芳, 沈自尹, 陈晓红, 等. 乌头碱对大鼠下丘脑促肾上腺皮质激素释放激素含量的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 1996, 16(9):544-546.
- CAI D F, SHEN Z Y, CHEN X H, et al. Effect of aconitine on corticotropin releasing hormone content in rat hypothalamus [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 1996, 16(9):544-546.
- [25] 张哲. 肉桂在肾阳虚大鼠体内移行成分分析及温肾助阳作用机制探讨[D]. 北京:北京中医药大学, 2022.
- ZHANG Z. Analysis of migrating components of cinnamon in rats with kidney-Yang deficiency and exploration of its mechanism in warming kidney and assisting Yang [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2022.
- [26] BORGHIUS, L J. Glucocorticoid signaling is perturbed by the atypical orphan receptor and corepressor SHP [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(51):49761-49766.
- [27] 孙长俭, 李正求, 马卫平, 等. 褪黑素对D-半乳糖衰老模型小鼠抗氧化系统作用的实验研究[J]. *中国老年学杂志*, 2000, 20(3):172-173, 194.
- SUN C J, LI Z Q, MA W P, et al. Experimental study on the effect of melatonin on antioxidant system in D-galactose induced aging model mice [J]. *Chin J Gerontol*, 2000, 20(3):

- 172-173,194.
- [28] 杨帆,刘国华,祖娜,等. 浅析阳虚失眠的病因病机与治疗思路[J]. 中医杂志,2018,59(4):295-298.
- YANG F, LIU G H, ZU N, et al. Brief analysis on etiology, pathogenesis and treatment of insomnia due to Yang deficiency[J]. J Tradit Chin Med, 2018, 59(4):295-298.
- [29] 廖金花. 真武汤经 PINK1/parkin 调控线粒体自噬治疗慢性心力衰竭大鼠的研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2022.
- LIAO J H. Study on Zhenwu decoction treating chronic heart failure in rats by regulating mitophagy via PINK1/parkin pathway [D]. Nanchang: Jiangxi University of Chinese Medicine, 2022.
- [30] XU C, WU Y, TANG L, et al. Protective effect of cistanoside A on dopaminergic neurons in Parkinson's disease via mitophagy [J]. Biotechnol Appl Biochem, 2023, 70 (1) : 268-280.
- [31] JIN B, GAO Y, FU Y, et al. Electroacupuncture improves cognitive function in a rat model of mild traumatic brain injury by regulating the SIRT-1/PGC-1 α /mitochondrial pathway[J]. Chin Med J (Engl), 2024, 137(6):711-719.
- [32] 杨璐萍. 基于 AMPK/PGC-1 α /TFAM 通路探讨针刺阳明经穴改善卒中后运动功能障碍的机制研究[D]. 成都:成都中医药大学,2024.
- YANG L P. Mechanism study of acupuncture at Yangming meridian points improving post-stroke motor dysfunction based on AMPK/PGC-1 α /TFAM pathway [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2024.
- [33] 王静. 俞募配穴温针灸治疗心脾两虚型顽固性失眠的临床观察[D]. 广州:广州中医药大学,2015.
- WANG J. Clinical observation on warming needle moxibustion at back-shu and front-mu points for treating intractable insomnia of heart-spleen deficiency type [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2015.
- [34] 郭树娟. "引阳入阴"法针刺结合温和灸治疗心肾不交型不寐的临床观察[D]. 南宁:广西中医药大学,2024.
- GUO S X. Clinical observation on acupuncture with "leading Yang into Yin" method combined with mild moxibustion for treating insomnia of heart-kidney disharmony type [D]. Nanning:Guangxi University of Chinese Medicine, 2024.
- [35] 王莹. 朱砂安神丸拮抗 PTSD 及其所致睡眠障碍的作用及作用机制研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.
- WANG Y. Study on the effect and mechanism of Zhusha Anshen pill in antagonizing PTSD and its induced sleep disorders [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2017.
- [36] 金肖. 基于网络药理学的酸枣仁汤干预快速眼动睡眠行为障碍患者睡眠障碍的潜在靶点及机制研究[D]. 杭州:浙江中医药大学,2025.
- JIN X. Study on potential targets and mechanisms of Suanzaoren decoction in intervening sleep disorders in patients with rapid eye movement sleep behavior disorder based on network pharmacology [D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2025.
- [37] 夏立博,邓博文,张森,等. 经方黄连阿胶汤临床应用及作用机制研究进展[J]. 吉林中医药,2025,45(12):1493-1496.
- XIA L B, DENG B W, ZHANG M, et al. Research progress on clinical application and mechanism of action of classical formula Huanglian Ejiao decoction [J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2025, 45(12):1493-1496.

[责任编辑 周冰冰]