

安神类中药调控能量代谢治疗睡眠障碍性疾病的研究进展

夏婧, 徐波, 谢光璟, 黄攀攀, 王平*

(湖北中医药大学老年医学研究所, 武汉 430065)

[摘要] 睡眠在能量平衡中起着很重要的作用,研究表明睡眠障碍是代谢性疾病发生的重要危险因素,控制能量代谢和睡眠之间的关系可以影响睡眠稳态及机体代谢率。中药在失眠防治中疗效显著,具有绿色、安全、副作用小的特征,受到国内外学者的广泛关注。近年来对于中药如何干预睡眠的机制研究取得了显著进展,该文综述了安神类中药化合物紫檀芪,单味中药酸枣仁,以及中药复方交泰丸、酸枣仁汤、天王补心丹、安寐丹、半夏厚朴汤、杞藿饮、松郁安神方、疏泄一号方等,调控能量代谢治疗睡眠障碍性疾病的研究进展,结果发现中药可以通过影响物质代谢、线粒体功能、氧化应激与炎症反应、食欲系统和生物钟系统等代谢相关途径干预睡眠剥夺模型,其中使用排名靠前的药物依次为酸枣仁、茯苓、五味子、丹参等,归心、肝经以调节血液运行,保障能量供应,发挥养心安神作用。笔者通过从能量代谢角度归纳中药治疗失眠等睡眠障碍性疾病的作用效果和机制,以期为今后疾病的进一步研究和探索提供参考。

[关键词] 睡眠; 能量代谢; 分子机制; 中药; 安神

[中图分类号] R2-0、R22、R285.5、R284、R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)07-0040-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220707

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220124.2010.013.html>

[网络出版日期] 2022-01-25 19:35

Therapeutic Effects of Mind-tranquilizing Chinese Medicines on Sleep-disorders by Regulating Energy Metabolism: A Review

XIA Jing, XU Bo, XIE Guang-jing, HUANG Pan-pan, WANG Ping*

(*Institute of Geriatrics, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China*)

[Abstract] Sleep plays an important role in energy balance. As reported, sleep disorder is an important risk factor for metabolic diseases. Controlling the relationship between energy metabolism and sleep can affect sleep homeostasis and body metabolic rate. Chinese medicine, with remarkable curative effects in the prevention and treatment of insomnia, has the characteristics of green, safety, and few side effects, and attracts extensive attention of scholars in the world. In recent years, remarkable progress has been made in the research on the mechanism of Chinese medicine in interfering with sleep. This paper reviewed the research progress of mind-tranquilizing Chinese medicines, such as compounds (pterostilbene), Chinese medicinal drugs (Ziziphi Spinosae Semen), and Chinese medicinal prescriptions (Jiaotaiwan, Suanzaoren tang, Tianwang Buxindan, Anmeidan, Banxia Houputang, Qihuo decoction, Songyu Anshen prescriptions, and Shuxie Yihao prescriptions) in the treatment of sleep disorders by regulating energy metabolism. The findings revealed that Chinese medicine can intervene in the sleep deprivation model by affecting metabolism-related pathways such as material metabolism, mitochondrial function, oxidative stress and inflammatory response, appetite system, and biological clock system. In terms of frequency of use, the top drugs are Ziziphi Spinosae Semen, Poria,

[收稿日期] 2021-12-07

[基金项目] 国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项(2018YFC1705600)

[第一作者] 夏婧,博士,助理研究员,从事中医药防治老年脑病研究,Tel:027-68890008,E-mail:xiajing90514@126.com

[通信作者] *王平,博士,二级教授,主任医师,从事中医衰老理论及老年脑病的证治规律研究,Tel:027-68890008,E-mail:pwang54@163.com

Schisandrae Chinensis Fructus, and Salviae Miltiorrhizae Radix et Rhizoma which affect heart and liver meridians to regulate blood circulation, ensure energy supply, and play the role of nourishing the heart and tranquilizing the mind. The present paper summarized the effects and mechanisms of Chinese medicine in the treatment of insomnia and other sleep disorders from the perspective of energy metabolism to provide references for further research and exploration of diseases in the future.

[Keywords] sleep; energy metabolism; molecular mechanism; Chinese medicine; mind tranquilizing

睡眠是人体极其重要的一个生理过程,人的一生大约有1/3的时间是在睡眠中度过的。但随着人工照明时间延长、生活节奏加快,失眠等睡眠障碍性疾病发病率也在不断升高,成为普遍存在的社会性问题^[1]。睡眠在维持机体内稳态中也扮演着重要角色,长期失眠不仅会降低睡眠质量,还会增加糖尿病、肥胖等代谢性疾病的罹患风险^[2]。大量研究表明中药中含有多种结构类型的化合物,可通过调控能量代谢相关信号通路,治疗睡眠障碍性疾病并取得较好疗效^[3]。本文就睡眠与能量代谢的关系进行总结,结合近年研究进展归纳安神类中药通过调控能量代谢相关通路治疗睡眠剥夺模型的作用机制。

1 睡眠与能量代谢

1.1 睡眠与能量代谢的关系 通常把伴随物质代谢过程中发生的能量的胆存、释放、转移和利用称为能量代谢^[4]。大脑是机体能量代谢最活跃的部位,研究表明大脑的能量需求占全身氧气消耗的20%,葡萄糖代谢的25%^[5]。能量代谢在失眠、痴呆等神经系统疾病病理基础中起到关键作用,脑能量代谢障碍是神经退行性变的启动因素^[6]。睡眠的功能之一就是维持大脑中的能量平衡^[7]。近年来,健康睡眠与糖、脂代谢紊乱的关系备受关注,诸多研究提示,睡眠健康对糖、脂代谢紊乱的治疗和预防具有重要作用。如流行病学调查显示睡眠节律的破坏与肥胖、糖尿病、心血管疾病以及某些类型肿瘤的发生密切相关^[8]。Meta分析发现睡眠时间与健康存在“U”形关联,不论睡眠时间短还是长,患代谢综合征风险都是正常睡眠者的1倍以上^[9]。还有实验发现,长期光照条件下,大鼠睡眠模式和能量代谢的特征均发生了“翻转”,出现白天睡眠减少、摄食量升高,夜晚睡眠增多、摄食量降低,并伴随全天产热量升高、体温降低、昼夜节律特征退化等表现^[10]。提示睡眠阶段和稳态睡眠驱动的变化(包括睡眠时间、质量、结构等的破坏)可通过控制能量代谢和睡眠之间的关系来影响睡眠代谢率^[11],研究揭示其机制可能与下丘脑-垂体-靶器官轴的激活、交感神经兴奋、昼夜节律紊乱、脂肪因子

改变、全身炎症反应和氧化应激增加有关^[12-14]。

1.2 中医对睡眠理论与能量代谢的认识

1.2.1 “元气-线粒体”说 中医学所说的元气,是人体最根本、最重要的气。元气源于肾中先天之精气,受脾胃水谷精气及肺吸入之清气补充,遍布五脏六腑、四肢百骸,发挥推动、温煦、防御、固摄等作用,是构成人体和维持人体生命活动的原始物质和原动力^[15]。而线粒体被称为细胞内的“能量供应站”,通过将吸收、消化的食物和呼吸摄入的氧气结合进行氧化磷酸化反应,为机体提供90%以上的能量,来维持体温、抗氧化、调控细胞生长和周期^[16]。线粒体与元气的来源、功能极为相似,因此有学者认为^[17],中医元气包含着线粒体的内容,或者说线粒体的是元气的重要组成部分。

人体元气与自然界同步,表现为白昼升浮,入夜降沉的变化规律,保证了人体正常的寤寐机制和近日节律的特点^[18]。《黄帝内经·灵枢·顺气一日分为四时》曰:“朝则人气始生……日中人气长……夕则人气始衰……夜半人气入藏”,这种气机升、降、出、入的运行过程就对应着物质和能量在机体内的代谢过程。“夫生化之道,以气为本”(《类经·摄生类》),机体所需能量小于摄入量时,摄入的大分子物质如蛋白质、碳水化合物经物质代谢以“有形”之物的形式储存在肌肉、血液、脂肪等组织细胞的线粒体中。当人体进行需要消耗能量的活动时,这些“有形”之物再次分解用于供能,从而建立并维持物质输布与能量代谢的动态平衡^[19]。

1.2.2 “脏腑五行-能量代谢”说 中医脏腑学说将五脏按照五行属性进行划分,脏腑的运动方式与能量代谢关系密切:脾主运化,是水谷精微进入机体的关键,负责物质与能量的进入、肝主疏泄,负责物质与能量的储备、转化和转运、肺主气司呼吸,负责物质与能量的代谢、心主血脉和神志,负责物质与能量的调控、肾司二便,负责代谢终产物的排泄^[20]。五行的相克关系对应物质能量在机体内的代谢过程,这个过程以五脏中的脾为起点,以肾为终点,五脏之间有共同的递质、激素、细胞因子等信息物质的传递,

对人体各系统、器官、细胞进行代谢调节^[21-22]。

神志活动也是通过五脏的协调配合完成的。清代魏之琇《续名医类案》言：“人之安睡，神归心，魄归肺，魂归肝，意归脾，志藏肾，五脏各安其位而寝”，指出睡眠的核心病机在于五脏神安^[23]。人之将寐，神必内敛，魂魄随神俱隐于内，感知、应对能力减退，意识活动休而不作，物质与能量的代谢亦减弱。当白昼觉醒之时，神先动，魂魄随之振奋，意、志发挥主观能动作用，使能量运转维持形体活动。反之，脏腑功能失常，会引起代谢功能的紊乱，影响睡眠，如《黄帝内经·灵枢·营卫生会》中老者五脏气血衰败，营气衰少导致昼不精、夜不瞑。临床研究证实中老年人群睡眠问题更加突出，且不论是睡眠时间不足还是睡眠时间过多，糖尿病等代谢性疾病的患病概率均会增加^[24]。

1.2.3 “元神之府-能量中心”说 明代李时珍《本草纲目·辛夷》开创性提出“脑为元神之府”的理论。脑一方面藏元神参与了精神活动过程，同时又通过五脏神加强了与睡眠的联系。与从脏腑功能立论的“心主神明”说不同，脑主神明从物质基础进行论述，强调神的先天属性。现代医学则报道，神经系统的出现是生物进化的结果，在神经系统的参与下生物个体能够更好地适应环境，能量代谢进行得更协调。而中枢神经系统对能量的调节主要集中在下丘脑，通过参与整合营养、内分泌、神经等多种信号，形成能量利用、机体进食和代谢之间的负反馈，从而调节机体的能量代谢和进食以维持其内环境稳定^[25]，因此下丘脑又被称为“能量调节中心”^[26]。另外哺乳动物产生昼夜节律性生物钟的“中枢起搏点”视交叉上核同样位于下丘脑内，其腹外侧视前核、下丘脑外侧区分别参与调控睡眠和觉醒，以维持睡眠周期^[27]。上述观点均提示了脑在维持生命活动，主导精神思维中的重要地位与作用。

2 安神类中药干预能量代谢的机理研究

2.1 对糖、脂、蛋白质代谢的影响 越来越多的证据表明，安神类中药能有效调节机体代谢，改善糖、脂、蛋白质代谢异常^[28]。随着代谢组学技术的发展，生物体如细胞、组织、生物个体等在病理生理或基因修饰等刺激导致的内源性代谢物的变化能够进一步确定，有利于从整体上研究安神中药从代谢水平治疗失眠症的作用机制^[29]。如杜晨晖等^[30]利用氢核磁共振(¹H-NMR)代谢组学技术研究酸枣仁对睡眠剥夺模型血清内源性代谢物的影响，发现其回调包括氨基酸(谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、丙氨

酸、牛磺酸和色氨酸)、有机酸(3-羟基丁酸、琥珀酸和丙酮酸)和糖(蔗糖和 α -葡萄糖)在内的11种潜在生物标志物，有效地逆转模型大鼠机体的能量代谢和氨基酸代谢，并能显著影响神经系统。岳贺^[31]发现交泰丸可显著性回调失眠大鼠血清、尿液及海马组织中多种潜在生物标志物，包括：增加葡萄糖有氧代谢升高丙酮酸、 α -酮戊二酸和琥珀酸水平，参与脂质代谢降低血清低密度脂蛋白/极低密度脂蛋白，调节牛磺酸、谷氨酸、异亮氨酸、丙氨酸、 γ -氨基丁酸等氨基酸代谢紊乱，减少胆碱、磷酸胆碱、甘油磷酸胆碱水平调节胆碱代谢，回调二甲胺、二甲基甘氨酸、苯乙酰甘氨酸参与肠道菌群代谢产物等。液相色谱-串联质谱法(LC-MS/MS)同样发现交泰丸对对氯苯丙氨酸(PCPA)模型大鼠的治疗作用主要与苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸的生物合成、缬氨酸、亮氨酸和异亮氨酸的生物合成和谷氨酰胺和谷氨酸代谢有关^[32]。沈淑洁等^[33]运用代谢物差异性对比发现，半夏厚朴汤能够逆转戊巴比妥钠诱导催眠模型大鼠被抑制的葡萄糖有氧氧化水平，增加三磷酸腺苷(ATP)生成，提高能量代谢，保护脑神经元，从而起到催眠的作用。

2.2 调控线粒体的结构和功能 线粒体是细胞内氧化磷酸化和合成ATP的主要场所，广泛分布于各个组织尤其是脑、心脏、肝脏、骨骼肌等代谢活跃的部位，通过响应细胞能量需求并直接参与体内细胞能量代谢平衡^[34]。线粒体功能与睡眠觉醒之间也存在联系，神经细胞中葡萄糖氧化产生的能量90%被用来维持神经传递和预防神经元兴奋性毒性，而睡眠剥夺会降低线粒体呼吸能力，增加线粒体内、外膜之间通透性，影响线粒体能量的生成，最终引起细胞凋亡导致机体功能障碍^[35]。因此恢复线粒体的结构和能量传导对突触和神经元功能意义重大，中医经典安神方酸枣仁汤可以通过提高 Na^+ - K^+ -ATP、 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP酶活性，维护细胞代谢稳态、降低促凋亡因子细胞色素C(Cyt C)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)等释放，减少细胞线粒体凋亡、增强线粒体呼吸链复合物I-IV活性，增加ATP含量、升高柠檬酸合酶(CS)、异柠檬酸脱氢酶(IDH)蛋白表达，提升线粒体内三羧酸循环速率等途径，减轻老年慢性睡眠剥夺大鼠下丘脑、心脏、肝脏内线粒体肿胀、变形、空泡、嵴断裂等超微结构损伤，改善睡眠剥夺引起的能量代谢异常^[36-38]。清代名方安寐丹可通过上调参与线粒体生物合成、分裂及融合功能的关键蛋白核呼吸因子1(Nrf1)、线粒体转录因子A

(TFAM)、动力相关蛋白1(Drp1)、线粒体融合蛋白2(Mfn2),缓解睡眠剥夺导致的线粒体结构损伤,从而纠正能量代谢紊乱,发挥改善失眠作用^[39-41]。

2.3 参与氧化应激与炎症反应 有报道称睡眠与动物防御氧化应激损伤有密切联系^[42],剥夺睡眠会增加能量代谢,降低机体抗氧化能力,导致活性氧(ROS)基因等自由基产生过多,激活效应细胞分泌白细胞介素(IL)、肿瘤坏死因子(TNF)多种细胞因子,引起神经炎症而损伤大脑^[43-44]。所以慢性炎症反应也是许多代谢性疾病的共同特征。实验研究发现对于不同的睡眠剥夺模型:给予酸枣仁汤干预后,老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠心肌超氧化物歧化酶(SOD)活性升高,增加SOD2、去乙酰化酶沉默信息调节因子3(SIRT3)mRNA和蛋白表达,降低脂质过氧化产物丙二醛(MDA)含量,提示酸枣仁汤可以提升抗氧化能力,保护应激状态下的心肌细胞线粒体功能^[45]、交泰丸治疗后可以部分逆转肥胖抵抗叠加噪音睡眠剥夺大鼠肠道IL-6和TNF- α 表达水平的升高,降低肠道屏障通透性,改善糖代谢异常、外周炎症和胰岛素抵抗^[46]、临床经验方松郁安神方可增加睡眠剥夺大鼠体质量,升高血清TNF- α 水平^[47]、酸枣仁汤合加味逍遥散加减形成的临床经验方疏泄一号方干预失眠模型后肝脏糖异生关键限速酶磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(Pepck)和葡萄糖-6-磷酸酶(G6Pase)表达显著增加,急性炎症因子TNF- α 、单核细胞趋化蛋白1(Mcp1)、IL-6及促纤维因子丝氨酸蛋白酶抑制蛋白E1(Serpine1)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)mRNA表达量在肝脏和下丘脑中均有所下降,提示疏泄一号方能降低慢性睡眠剥夺所致的中枢炎症基因的过度表达,提高机体的抗氧化能力,在一定程度上对组织结构和代谢功能起保护作用^[48]、杞藿饮可增加湿热环境睡眠剥夺模型大鼠肝糖原的储备改善能量代谢,调节氧化应激平衡使氧化产物含量降低,减轻组织炎性坏死及细胞损伤衰老程度,恢复机体功能^[49]。

2.4 通过食欲系统干预能量代谢 食物摄入与能量代谢有着直接的联系。神经肽Y(NPY)、食欲素(OX)等促进摄食信号以及瘦素(LEP)、阿黑皮素原(POMC)等抑制摄食信号都能够作用于下丘脑的相应核群,调控能量平衡和食欲^[50]。这些肽类激素主要受到睡眠时间的影响,有报道称睡眠剥夺会引起的食欲增加、摄食量升高,长期睡眠剥夺过程中,或许由于能量大量消耗,损害身体机能,后又导致体温降低、体质量减轻^[51]。安神类代表中药酸枣仁可

以纠正睡眠不足动物模型下丘脑内leptin、POMC和神经肽Y的含量的异常变化,恢复机体内能量代谢平衡^[52]。天王补心丹明显改善慢性睡眠剥夺小鼠模型引发的糖脂代谢异常,并降低血清和下丘脑中OXA表达水平,下调下丘脑中食欲素受体1 mRNA和蛋白表达^[53]。安寐丹能下调3、6、9月龄睡眠剥夺大鼠下丘脑中OXA含量,恢复睡眠节律^[54]。疏泄一号方实验研究发现可下调Npy、上调Pomc mRNA的表达,改善慢性睡眠剥夺导致的中枢摄食相关基因水平,发挥减小食欲作用^[48]。

2.5 整合生物钟与能量代谢的关系 昼夜节律及生物钟系统参与调控糖脂等营养物质代谢的节律性表达,对维持机体正常生理功能发挥作用,代谢物分子也直接或间接地对生物钟产生影响^[55]。其中能量代谢关键调控因子过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ)辅激活因子-1 α (PGC-1 α)在整合生物时钟和能量代谢过程中扮演着极其重要的角色^[56]。研究表明,能量感受器腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)和沉默信息调节因子2相关酶1(SIRT1)是能量代谢和昼夜节律间的互动调节的分子基础,他们可以与核心时钟基因昼夜节律运动输出周期(Clock)、脑和肌肉组织芳香烃受体核转运蛋白的类似蛋白1(Bmal1)相互作用。同时,PGC-1 α 作为线粒体的生物合成的“主要调节器”,可以通过AMPK的磷酸化和SIRT1的去乙酰作用被激活,整合与能量代谢相关的2种关键代谢物包括来自NAD⁺(SIRT1介导)和AMP(AMPK介导)的信号,使昼夜节律系统与能力代谢产生紧密联系^[57-58]。

研究表明,中药化合物紫檀芪,复方天王补心丹、酸枣仁汤、安寐丹等都可以通过该途径影响生物时钟与能量代谢稳态。紫檀芪通过调控昼夜节律系统与线粒体生物合成整合关键调控途径AMPK/SIRT1/PGC-1 α ,显著恢复睡眠限制小鼠骨骼肌中AMPK磷酸化酶活性、SIRT1去乙酰化酶活性、PGC-1 α 去乙酰化水平及外周时钟基因Clock和Bmal1表达的昼夜节律振荡,改善模型线粒体功能障碍^[59]。分子对接发现天王补心丹有效成分与AMPK/PPAR/PGC-1 α 信号通路上相关靶标蛋白结合具有显著性。结合体内实验证实该方通过激活AMPK,增加SIRT1活性,启动线粒体的生物发育调节PGC-1 α 与过氧化物增殖物激活受体(PPARs)结合,调控线粒体的功能和代谢^[60]。酸枣仁汤可改善老年慢性睡眠剥夺模型大鼠核受体PPAR γ 及其共激活因子PGC-1 α 表达同时调控昼夜节律与能量代

谢,并促使二者“并联型”整合来调节睡眠^[61]。安寐丹可以改善 AMPK/PGC-1/Nrf-1 通路蛋白及生物钟基因的节律性表达,从调节腺苷稳态角度发挥在 SD 大鼠睡眠觉醒和能量代谢中的平衡作用^[41]。

3 小结与展望

睡眠与能量代谢紊乱常相互作用、互为因果,及时调节机体代谢稳态将是治疗睡眠性疾病的重要着眼点。安神类中药及复方应用于临床治疗失眠历史悠久,可以通过影响物质代谢、线粒体功能、氧化应激与炎症反应、食欲系统和生物钟系统等能量代谢相关途径来改善失眠症状(表1),为疾病的治疗提供了全新的视角。对方药组成进行统计,发现使用最多的药物分别是酸枣仁(6次)、茯

苓(4次)、五味子(3次)、丹参(3次)等,归心、肝经以调节血液运行,保障能量供应,发挥养心安神作用。但目前从代谢角度分析睡眠障碍可能发病机制的中医学理论探讨尚不够严谨,分子机制探索仍处在浅显阶段,现有的研究多基于动物模型进行缺少临床试验数据支撑,中药多成分以及成分间的相互协调作用也有待进一步确认,这些都是现阶段值得研究者思考的问题。因此,对安神中药的药理作用及其效应成分进行深入研究很有必要,而随着化学生物学、结构生物学等新技术手段在睡眠领域的运用,相信在未来这些都会逐步得到解决,为神经系统疾病的中药治疗提供更全面的依据。

表1 安神类中药及复方对睡眠剥夺模型能量代谢的影响

Table 1 Effect of Anshen traditional Chinese medicine and compound prescription on energy metabolism in sleep deprivation model

类别	药物	与能量代谢的关系	作用机制	取材部位	动物模型	检测方法
中药化合物	紫檀芪	有效调节机体代谢,改善糖脂代谢异常	↑:高密度脂蛋白胆固醇;↓:乳酸脱氢酶、肌酸激酶、甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、空腹血糖、胰岛素抵抗指数,减轻体重下降程度	血清 ^[59]	雄性 C57BL/6J 小鼠睡眠限制模型	生化分析、酶联免疫吸附测定法(ELISA)
		通过调控昼夜节律系统与 AMPK/SIRT1/PGC-1α 信号通路,提高骨龄肌线粒体生物合成能力,改善核心时紊乱及糖脂代谢异常	↑:琥珀酸脱氢酶复合亚基 b mRNA、Cyt C 氧化酶亚型 2 mRNA、ATP 合成酶 H ⁺ 转运线粒体 F0 复合体亚基 C1 mRNA、PGC-1α mRNA、NRF-1 mRNA、雌激素相关受体 α (ERRα) mRNA、TFAM mRNA、线粒体 DNA、PGC-1α、NRF-1、ERRα、TFAM、SIRT1、p-AMPK/AMPK,恢复线粒体形态结构损伤,增加线粒体数量、恢复 clock mRNA、bmal1 mRNA、BMAL1、AMPK 磷酸化酶、SIRT1 去乙酰化酶、PGC-1α 去乙酰化的昼夜节律振荡	骨骼肌 ^[59]	雄性 C57BL/6J 小鼠睡眠限制模型	实时荧光定量聚合酶链式反应(Real-time PCR)、蛋白免疫印迹法(WB)、免疫沉淀法(IP)、透射电镜(TEM)
单味中药	酸枣仁	逆转机体的能量代谢和氨基酸代谢,回调潜在生物标志物,影响神经系统	↑:丙氨酸、牛磺酸、色氨酸、蔗糖、α-葡萄糖;血清 ^[30] ↓:谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、3-羟基丁酸、琥珀酸、丙酮酸	血清 ^[30]	雄性 SD 大鼠 PC-PA 诱导失眠模型	氢核磁共振(¹ H-NMR)
		经黑皮素系统和神经肽 Y 系统调节下丘脑,改善觉醒-睡眠周期,恢复机体能量代谢平衡	↑:POMC、leptin; ↓:NPY	下丘脑 ^[52]	雄性 SD 大鼠 24h 持续黑暗环境睡眠不足模型	ELISA
中药复方	交泰丸	调节神经递质和细胞因子水平,抑制星形胶质细胞增生活化,参与神经保护	↑:脑源性神经营养因子(BDNF)、神经生长因子(NGF)、缩胆囊素 8(CCK8)、IL-2、IL-6; ↓:谷氨酸(Glu)、胶质原纤维酸性蛋白(GFAP)	血清 ^[31]	雄性 SD 大鼠 PC-PA 诱导失眠模型	ELISA
		回调机体紊乱的氨基酸代谢、脂质代谢及胆碱代谢水平,达到干预失眠的效果	↑:BDNF、NGF、CCK8、IL-2、IL-6、B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax); ↓:Glu、GFAP	前额叶皮层、海马、下丘脑 ^[31]	雄性 SD 大鼠 PC-PA 诱导失眠模型	ELISA
			↓:低/极低密度脂蛋白、谷氨酸、异亮氨酸、N-乙酰糖蛋白、胆碱、磷酸胆碱	血清 ^[31]	雄性 SD 大鼠 PC-PA 诱导失眠模型	¹ H-NMR
			↑:丙氨酸、γ-氨基丁酸、肌醇; ↓:甘油磷酸胆碱、牛磺酸	海马 ^[31]	雄性 SD 大鼠 PC-PA 诱导失眠模型	¹ H-NMR
			↑:N-乙酰糖蛋白、丙酮酸、琥珀酸、α-酮戊二酸、尿液二甲胺; ↓:二甲基甘氨酸、牛磺酸、苯乙酰甘氨酸	尿液 ^[31]	雄性 SD 大鼠 PC-PA 诱导失眠模型	¹ H-NMR

续表 1

类别	药物	与能量代谢的关系	作用机制	取材部位	动物模型	检测方法
		通过改善睡眠剥夺所引起的肠道局部炎症,恢复肠道紧密连接,降低肠通透性,缓解糖代谢紊乱、外周炎症和胰岛素抵抗	↓:脂多糖、脂多糖结合蛋白、IL-6、TNF- α 提高糖耐量	血清 ^[46]	雄性SD大鼠肥胖抵抗叠加噪音睡眠剥夺模型	口服葡萄糖耐量试验、显色基质酶试剂、ELISA
			↑:闭合小环蛋白-1、咬合蛋白; ↓:IL-6 mRNA、回肠 TNF- α mRNA、Toll 样受体 4、髓样分化因子 88、磷酸化核转录因子- κ B 抑制物 β 、磷酸化核转录因子- κ B p65,降低肠道通透性,恢复上皮屏障		雄性SD大鼠肥胖抵抗叠加噪音睡眠剥夺模型	荧光素标记葡聚糖、PCR、WB、TEM
			↑:磷酸化蛋白激酶B,减轻附睾脂肪重量	附睾白色脂肪 ^[46]	雄性SD大鼠肥胖抵抗叠加噪音睡眠剥夺模型	WB
		通过影响苯丙氨酸通路、多巴胺通路和谷氨酸通路的生物合成与代谢,逆转失眠模型的代谢异常	↑:L-亮氨酸、L-脯氨酸、L-苏氨酸、L-谷氨酰胺、L-天冬酰胺、L-谷氨酸、组胺、L-天冬氨酸、L-精氨酸、赖氨酸、L-异氨酸; ↓:多巴胺、苯丙氨酸、L-异亮氨酸、酪氨酸、甘氨酸、L-丝氨酸	血清 ^[32]	雄性SD大鼠PC-PA诱导失眠模型	亲水色谱串联质谱(HILIC-MS/MS)
			↑:L-异氨酸; ↓:肾上腺素、苯丙氨酸、色氨酸、L-亮氨酸、L-异亮氨酸、L-缬氨酸、酪氨酸、丙氨酸、L-谷氨酰胺、L-天冬酰胺、L-谷氨酸、组氨酸、L-天冬氨酸、 γ -氨基丁酸		雄性SD大鼠PC-PA诱导失眠模型	HILIC-MS/MS
酸枣仁汤		维持细胞稳态,改善线粒体功能,抑制神经细胞的凋亡	↑:ATP、Bcl-2、Na ⁺ -K ⁺ -ATP酶活性、Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -ATP酶活性; ↓:Cyt C、Bax、Caspase-3 改善神经细胞线粒体结构损伤	下丘脑 ^[36-37]	雄性Wistar大鼠D-半乳糖叠加多平台水环境睡眠剥夺模型	比色法、分光光度法、WB、TEM
		基于核受体PPAR γ 及其共激活因子PGC-1 α 整合昼夜节律与能量代谢来调节睡眠	↑:PPAR γ mRNA、PGC-1 α mRNA、PPAR γ 、PGC-1 α 、ATP		雄性Wistar大鼠D-半乳糖叠加多平台水环境睡眠剥夺模型	比色法、Real-time PCR、WB、免疫组化法(IHC)
		保护氧化应激诱导的心肌线粒体损伤,调节心肌能量代谢	↑:SIRT3 mRNA、SOD2 mRNA、ATP、SOD、SIRT3、SOD2; ↓:MDA,改善心肌细胞线粒体结构损伤	心脏 ^[45]	雄性Wistar大鼠D-半乳糖叠加多平台水环境睡眠剥夺模型	比色法、分光光度法、Real-time PCR、WB、免疫荧光法(IF)、TEM
		上调线粒体电子链酶活性,提高线粒体内三羧酸循环速率,改善肝脏ATP能量释放	↑:ATP、CS、IDH、ATP合成酶H ⁺ 转运线粒体复合体亚基B1、线粒体呼吸链复合物I、II、III、IV活性,改善肝细胞线粒体结构损伤	肝脏 ^[38]	雄性Wistar大鼠D-半乳糖叠加多平台水环境睡眠剥夺模型	比色法、WB、TEM
天王补心丹		下调orexin A/OX1R信号表达,改善糖脂代谢异常	↓:orexin A	血清 ^[53]	雄性C57BL/6小鼠多平台水环境睡眠剥夺模型	ELISA
			↓:OX受体1(OX1R)mRNA、OX1R、orexin A	下丘脑 ^[53]	雄性C57BL/6小鼠多平台水环境睡眠剥夺模型	Real-time PCR、WB、ELISA
		激活AMPK/PPAR/PGC-1 α 信号通路,调控线粒体功能和代谢	↑:AMPK mRNA、PPAR mRNA、PGC-1 α mRNA	下丘脑 ^[60]	雄性SD大鼠多平台水环境睡眠剥夺模型	Real-time PCR
		激活参与MAPK信号通路,影响脂质代谢	↑: α L-汗酸酶 mRNA; ↓:NPY mRNA、双特异性磷酸酶 1 mRNA	心脏、肝脏、下丘脑 ^[62]	雄性SD大鼠多平台水环境睡眠剥夺模型	Real-time PCR

续表 1

类别	药物	与能量代谢的关系	作用机制	取材部位	动物模型	检测方法
安寐丹		缓解氧化应激水平, 减少细胞凋亡, 参与修复线粒体生物合成/分裂/融合失衡状态,	↑: Drp1 mRNA、Mfn2 mRNA、Bcl-2 mRNA、海马 ^[39-40] ↓: Bax mRNA、Cyt-C mRNA、Caspase-3 mRNA、Bax、Cyt-C、Caspase-3		雄性SD大鼠多平台水环境睡眠剥夺模型	Real-time PCR、ELISA、IF、IHC
		影响 AMPK/PGC-1α/Nrf-1 信号通路蛋白的表达, 维持线粒体生物合成稳态	↑: Nrf1、TFAM、Drp1、Mfn2、恢复钙/钙调蛋白依赖蛋白激酶激酶 2β、AMPK、PGC-1α、Nrf-1 蛋白及 mRNA 昼夜节律表达	下丘脑 ^[41]	雄性SD大鼠多平台水环境睡眠剥夺模型	Real-time PCR、WB、IF
		改善糖脂代谢紊乱, 恢复能量代谢	↑: PPARγ mRNA、葡萄糖转运蛋白 4 mRNA; ↓: 脂肪酸合成酶 mRNA、乙酰辅酶 A 羧化酶 1 mRNA	肝脏 ^[41]	雄性SD大鼠多平台水环境睡眠剥夺模型	Real-time PCR
干预食欲素系统		↓: Orexin A、Orexin B	下丘脑 ^[54]	雄性SD大鼠多平台水环境叠加PCPA睡眠剥夺模型	ELISA、IF	
半夏厚朴汤	影响机体能量的转移, 增加能量代谢以轻脑内神经兴奋性	↑: 谷氨酰胺、葡萄糖、6-磷酸葡萄糖; ↓: 谷氨酸盐、乳酸		血清 ^[33]	雄性SD大鼠戊巴比妥钠诱导催眠模型	¹ H-NMR
		↑: 2-酮戊二酸、肌酸磷酸盐、延胡索酸、甜菜碱、6-磷酸葡萄糖; ↓: 牛磺酸、乳酸		尿液 ^[33]	雄性SD大鼠戊巴比妥钠诱导催眠模型	¹ H-NMR
杞藿饮	增加肝糖原的储备, 维持血糖稳定以供能, 并能调节氧化应激平衡, 减轻肝脏的损害, 维护肝细胞的正常功能	↓: 天门冬氨酸氨基转氨酶、丙氨酸氨基转氨酶		血清 ^[49]	雄性SD大鼠湿热环境叠加多平台水环境睡眠剥夺模型	生化分析
		↑: 肝糖元、还原性谷胱甘肽; ↓: MDA、β-半乳糖苷酶, 减轻肝细胞损伤、炎性细胞浸润		肝脏 ^[49]	雄性SD大鼠湿热环境叠加多平台水环境睡眠剥夺模型	ELISA、苏木素-伊红(HE)染色、TEM
		抑制胃酸分泌, 降低胃黏膜损伤程度	减轻胃黏膜损伤, 减少胃分泌期壁细胞计数	胃 ^[49]	雄性SD大鼠湿热环境叠加多平台水环境睡眠剥夺模型	IF、HE染色
	改善肌细胞的能量代谢, 调节自由基水平平衡, 增强机体抗氧化效能	↑: 一氧化氮、诱导型一氧化氮合酶, 减轻细胞超微结构损伤		腓肠肌 ^[49]	雄性SD大鼠湿热环境叠加多平台水环境睡眠剥夺模型	ELISA、TEM
松郁安神方	调节细胞因子, 改善机体过度能量代谢	↑: TNF-α		血清 ^[47]	雄性SD大鼠多平台水环境睡眠剥夺模型	ELISA
疏泄一号方	改善机体氧化与抗氧化系统功能紊乱、过度炎症反应以及生物节律紊乱, 抑制肝脏糖异生的过度激活, 保护组织结构和代谢功能	↓: TNF-α mRNA、Mcp1 mRNA		下丘脑 ^[48]	雄性C57BL/6小鼠多平台水环境睡眠剥夺模型	Real-time PCR
		↓: Mcp1 mRNA, 减少肝组织结构损伤		肝 ^[48]	雄性C57BL/6小鼠多平台水环境睡眠剥夺模型	Real-time PCR、ELISA、HE染色

注: ↑. 促进; ↓. 抑制

[参考文献]

- [1] AMIRI S. Sleep quality and sleep-related issues in industrial workers: A global meta-analysis [J]. Int J Occup Saf Ergon, 2022; 1-14.
- [2] CHEN P L, LEE W J, SUN W Z, et al. Risk of dementia in patients with insomnia and long-term use of hypnotics: A population-based retrospective cohort study [J]. PLoS One, 2012, 7(11): e49113.
- [3] 郭园园, 郑琴, 胡鹏翼, 等. 中药调控能量代谢治疗神经退行性疾病的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2020, 31(11): 1384-1388.
- [4] RIGOLET M, BOUCHEZ C L, PAUMARD P, et al.

- Cell energy metabolism: An update [J]. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*, 2020, 1861(11): 148276.
- [5] BÉLANGER M, ALLAMAN I, MAGISTRETTI P J. Brain energy metabolism: Focus on astrocyte-neuron metabolic cooperation [J]. *Cell Metab*, 2011, 14(6): 724-738.
- [6] CAMANDOLA S, MATTSON M P. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration [J]. *EMBO J*, 2017, 36(11): 1474-1492.
- [7] NIXON J P, MAVANJI V, BUTTERICK T A, et al. Sleep disorders, obesity, and aging: The role of orexin [J]. *Ageing Res Rev*, 2015, 20: 63-73.
- [8] 赵坤庆, 汤刚彬, 张二荃. 昼夜节律与能量代谢[J]. *生命的化学*, 2014, 34(2): 241-248.
- [9] 赵晶晶, 张汀汀, 刘晓华, 等. 睡眠时间与成年人代谢综合征相关性的 Meta 分析 [J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(8): 1272-1279.
- [10] 卞宏生. 昼夜节律对大鼠的睡眠模式和能量代谢的影响及褪黑素的干预作用研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.
- [11] 曾华蓉, 叶向荣, 刘超. 睡眠与糖脂代谢关系的研究进展 [J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2019, 39(2): 91-96.
- [12] 蔡晓畅, 常丹丹, 全海英, 张宽. 不同睡眠期能量代谢率的分析研究 [C]// 第八届中国睡眠医学论坛暨中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会学术年会论文汇编. [出版者不详], 2019: 155-156.
- [13] MCHILL A W, WRIGHT K P. Role of sleep and circadian disruption on energy expenditure and in metabolic predisposition to human obesity and metabolic disease [J]. *Obes Rev*, 2017, 18 Suppl 1: 15-24.
- [14] KRUEGER J M, FRANK M G, WISOR J P, et al. Sleep function: Toward elucidating an enigma [J]. *Sleep Med Rev*, 2016, 28: 46-54.
- [15] 王平. 中医元气论 [M]. 北京: 中医古籍出版社, 2010: 3-10.
- [16] CAI Q, DAVIS M L, SHENG Z H. Regulation of axonal mitochondrial transport and its impact on synaptic transmission [J]. *Neurosci Res*, 2011, 70(1): 9-15.
- [17] 张茂林, 张六通, 邱幸凡, 等. 论线粒体与中医“气”的关系 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2001, 7(4): 60-61.
- [18] 丁莉. 昼夜节律的中医理论探讨及生慧汤对 APP/PS1 痴呆小鼠昼夜节律的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2016.
- [19] 徐爽, 刘立萍, 李然. 从“气化”论疏肝理脾法干预能量代谢重编程延缓肿瘤进程 [J]. *辽宁中医杂志*, 2021, 48(3): 56-58.
- [20] 肖党生, 王晓萍, 俞玲娣, 等. 能量代谢与中医五行学说 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2008, 14(3): 封3-封4.
- [21] 张冰冰, 朱爱松, 石岩. 对于“五脏相关”理论的科学内涵探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(7): 3259-3263.
- [22] 胡星遥, 刘红宁, 严小军, 等. 代谢组学在中医证型中的应用探析 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2021, 23(4): 1242-1250.
- [23] 夏婧. 光介导的昼夜节律理论探讨及安寐丹对斑马鱼 MAPK/MNK/eIF4E 通路的影响 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2020.
- [24] 陈华琴, 侯佳宁, 徐瑜, 等. 上海郊区 40 岁以上自然人群睡眠时间与不同糖代谢状态的相关性研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2011, 31(10): 817-818.
- [25] 未友能, 李启富. 下丘脑能量感受与调节 [J]. *内分泌外科杂志*, 2007, 1(4): 265-267.
- [26] WEN S, WANG C, GONG M, et al. An overview of energy and metabolic regulation [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(6): 771-790.
- [27] SAPER C B, SCAMMELL T E, LU J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms [J]. *Nature*, 2005, 437(7063): 1257-1263.
- [28] LUO T T, LU Y, YAN S K, et al. Network pharmacology in research of Chinese medicine formula: Methodology, application and prospective [J]. *Chin J Integr Med*, 2020, 26(1): 72-80.
- [29] 李春雨, 王张, 王平, 等. 基于代谢组学技术的中药效应物质基础及作用机制研究 [J]. *中草药*, 2013, 44(7): 918-922.
- [30] 杜晨晖, 裴香萍, 张敏, 等. 基于 ¹H-NMR 代谢组学的酸枣仁改善失眠大鼠睡眠作用机制研究 [J]. *中草药*, 2019, 50(10): 2405-2412.
- [31] 岳贺. 基于代谢组学技术研究交泰丸干预对氯苯丙氨酸致失眠的作用机制 [D]. 广州: 广东药科大学, 2017.
- [32] 刘光辉. 交泰丸镇静催眠作用的靶标代谢组学研究 [D]. 武汉: 广州中医药大学, 2015.
- [33] 沈淑洁, 郭春华, 刘少磊, 等. 基于 ¹H-NMR 技术的半夏厚朴汤镇静催眠代谢组学研究 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(8): 1511-1515.
- [34] KOCH R E, JOSEFSON C C, HILL G E. Mitochondrial function, ornamentation, and immunocompetence [J]. *Biol Rev Camb Philos Soc*, 2017, 92(3): 1459-1474.
- [35] 李雁鹏, 赵忠新. 睡眠剥夺对内分泌功能及能量代谢的影响 [J]. *第二军医大学学报*, 2008, 29(6): 703-705.

- [36] 杨恣旻,刘鑫,游秋云,等. 酸枣仁汤对老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠中枢下丘脑线粒体损伤及细胞凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16):47-52.
- [37] 刘鑫. 基于核受体 PPAR γ 及其共激活因子 PGC-1 α 研究酸枣仁汤对老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠中枢 SCN 昼夜节律及能量代谢的并联调控机制[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2021.
- [38] 刘鑫,游秋云,王平,等. 酸枣仁汤对老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠肝脏线粒体能量代谢及其机制的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16):53-58.
- [39] 谢光璟,徐波,黄攀攀,等. 安寐丹通过修复线粒体分裂/融合失衡状态改善睡眠剥夺模型大鼠学习记忆水平[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(9): 2986-2993.
- [40] 谢光璟,徐波,黄攀攀,等. 安寐丹通过线粒体介导的海马神经细胞凋亡改善睡眠剥夺模型大鼠的学习记忆水平[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(24): 38-44.
- [41] 谢光璟. 从“脑为元神之府”探讨安寐丹对睡眠剥夺大鼠能量代谢的影响及机制[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2021.
- [42] VILLAFUERTE G, MIGUEL-PUGA A, RODRÍGUEZ E M, et al. Sleep deprivation and oxidative stress in animal models: A systematic review [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015:234952.
- [43] PENEV P D. Sleep deprivation and energy metabolism: To sleep, perchance to eat? [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007, 14(5): 374-381.
- [44] BISHIR M, BHAT A, ESSA M M, et al. Sleep deprivation and neurological disorders[J]. *Biomed Res Int*, 2020:5764017.
- [45] 刘鑫,王平,丁莉,等. 酸枣仁汤对老年慢性快动眼睡眠剥夺模型大鼠心肌线粒体能量代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(16):40-46.
- [46] 苏浩. 从 TLR4/MyD88/NF- κ B 通路探讨交泰丸改善失眠大鼠肠道炎症和通透性的机制研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2019.
- [47] 李星,黄俊山,张一帆,等. 松郁安神方对睡眠剥夺大鼠血清细胞因子的影响[J]. 海峡药学, 2014, 26(9): 24-26.
- [48] 李康丽. 疏泄一号方对睡眠剥夺所致小鼠情绪及代谢改变的作用和机制研究[D]. 厦门:厦门大学, 2019.
- [49] 王剑. 杞藿饮对湿热环境睡眠剥夺疲劳模型大鼠肝、胃、骨骼肌的保护作用研究[D]. 青岛:青岛大学, 2019.
- [50] MEISTER B. Neurotransmitters in key neurons of the hypothalamus that regulate feeding behavior and body weight[J]. *Physiol Behav*, 2007, 92(1/2):263-271.
- [51] GREER S M, GOLDSTEIN A N, WALKER M P. The impact of sleep deprivation on food desire in the human brain[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:2259.
- [52] 阮养春. 酸枣仁对持续黑暗条件下大鼠觉醒—睡眠周期中能量代谢率的干预作用研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2017.
- [53] 黄晓宇,谢光璟,李浩,等. 天王补心丹加减通过 orexin A/OX1R 对慢性睡眠剥夺小鼠糖脂代谢的干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(1): 121-127.
- [54] 徐波,夏婧,蔡铭,等. 安寐丹对不同周期睡眠剥夺模型大鼠昼夜节律、学习记忆及食欲素的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(3):1677-1682.
- [55] PANDA S. Circadian physiology of metabolism [J]. *Science*, 2016, 354(6315):1008-1015.
- [56] 陈思禹. 基于 PGC-1 α 的外周生物时钟和能量代谢整合调控网络的分子机制研究[D]. 南京:南京师范大学, 2015.
- [57] LIU C, LI S, LIU T, et al. Transcriptional coactivator PGC-1 α integrates the mammalian clock and energy metabolism [J]. *Nature*, 2007, 447(7143): 477-481.
- [58] 时雨杰,刘畅. 生物时钟与能量代谢的整合研究[J]. 中国细胞生物学学报, 2017, 39(3):261-270.
- [59] 刘洋. 紫檀芪改善睡眠限制小鼠运动耐力和昼夜节律紊乱的作用及机制研究[D]. 重庆:中国人民解放军陆军军医大学, 2020.
- [60] 朱博宽,黄晓宇,谢光璟,等. 天王补心丹加减有效成分通过 AMPK/PPAR/PGC-1 α 信号通路调控睡眠剥夺模型能量代谢的作用机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(8):2681-2687.
- [61] 刘鑫,王平,丁莉,等. 酸枣仁汤对老年慢性睡眠剥夺模型大鼠核受体 PPAR γ 及其共激活因子 PGC-1 α 表达的影响[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(5):1339-1346.
- [62] 黄晓宇,谢光璟,黄攀攀. 天王补心丹加减干预睡眠剥夺大鼠能量代谢机制的生物信息学分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22):172-180.

[责任编辑 周冰冰]