

HPA轴对失眠发生机制以及临床施治研究

张 彤¹, 关睿骞^{1,2}, 潘立民^{1,3*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第二医院推拿科, 黑龙江 哈尔滨

³黑龙江中医药大学附属第一医院内科综合门诊, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年2月5日; 录用日期: 2026年2月27日; 发布日期: 2026年3月9日

摘要

睡眠是人类赖以生存的必要条件。失眠作为全球高发疾病, 因为当下社会环境以及工作学习压力日益增加导致失眠疾病在全球高发, 在各类人群、各个年龄段均可发病, 从而导致身体和心理双重影响。使精神疾病以及心脑血管系统疾病发生几率大幅提高。因此其治疗手段也层出不穷, 本文主要通过研究失眠发生机制HPA轴通路以及释放激素作用机理, 研究发现失眠产生原因。以及, 本文对苯二氮卓类药物或中药汤剂药物作用机理以及优缺点, 并采用中医特色疗法辅助治疗展开论述。

关键词

失眠, HPA轴, 苯二氮卓类, 针灸, 酸枣仁

Study on the Mechanism of Insomnia and Clinical Treatment of HPA Axis

Tong Zhang¹, Ruiqian Guan^{1,2}, Limin Pan^{1,3*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Tuina Department of The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

³General Internal Medicine Outpatient Clinic of The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: February 5, 2026; accepted: February 27, 2026; published: March 9, 2026

Abstract

Sleep is an essential condition for human survival. Insomnia, as a globally prevalent disorder, has

*通讯作者。

seen a significant increase in incidence due to the escalating pressures of modern social environments, work, and study. It can affect individuals across all demographics and age groups, leading to both physical and psychological impacts. This condition substantially elevates the risk of mental disorders and cardiovascular diseases. Consequently, therapeutic approaches for insomnia have proliferated. This study primarily investigates the pathogenesis of insomnia by examining the HPA axis pathway and the mechanisms of hormone release, thereby elucidating its etiological factors. Additionally, the paper discusses the pharmacological mechanisms, advantages, and limitations of benzodiazepines and traditional Chinese herbal decoctions, while also incorporating complementary therapies with distinctive TCM characteristics.

Keywords

Insomnia, HPA Axis, Benzodiazepines, Acupuncture, *Ziziphus jujuba* Seed

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

失眠, 中医又称不寐, 是一种入睡困难、睡眠浅短或夜晚易醒, 醒后难以再次入眠又或睡时梦多为临床表现的一种疾病。总体以睡眠总时间不足、睡眠质量低下等临床表现。在普通人群中, 失眠患者约占人群的 9%~15% [1]。根据《精神障碍诊断与统计手册》第四版, 美国约有 20%到 49%的成年人有间歇性失眠。失眠虽然不会引起急性死亡, 但会慢性引起多种疾病, 比如慢性疼痛、焦虑、抑郁。据估计, 约有 20%~49%的成年人有间歇性失眠, 10%到 20%的成年人患有慢性失眠。大约 25%的慢性失眠患者属于原发性失眠[2]。

2. 失眠在中西医中发展条件

2.1. 失眠发生机制

2.1.1. 不寐中医发生机制

中国古代对失眠颇有认识, 黄帝内经曾记载其为不得卧、目不瞑等。中医认为心主神明, 阴不潜阳, 阴阳失调则会阳气扰动心神, 临床上出现心烦失眠、多梦易惊的表现。不寐疾病的发生与五脏关系密切, 与心、肝、脾、肾等脏腑功能密切相关, 若饮食不洁、过于劳倦、情绪不佳都可导致脏腑失调、阴阳失和从而发生失眠病。

2.1.2. 失眠西医发生机制

西医认为良好的睡眠的特点是一个有节奏的循环过程, 在非快速眼动睡眠的三个阶段和快速眼动睡眠的第四阶段之间交替。睡眠主要在于内分泌的调节。平时生活的紧张以及焦虑则会急性影响 HPA 轴, 引起短暂的失眠。若长时间的焦虑紧张状态, 失眠恶性循环, 引起慢性 HPA 轴受损从而导致长时间失眠状态, 长时间的失眠可以引起机体产生认知方面障碍。HPA 轴会影响肾上腺皮质释放皮质醇, 皮质醇升高则会抑制松果体分泌褪黑素。而褪黑素是调控睡眠周期的关键性激素。慢性 HPA 轴激活导致糖皮质激素持续高水平对海马神经元同时具有神经毒性作用。海马则是 HPA 轴重要的负反馈调节中枢, 神经元萎缩会削弱对其的负反馈抑制作用, HPA 轴过度激活持续存在。与此同时海马体还具有学习记忆功能, 失眠患者临床上大多伴有学习能力、认知能力障碍表现。

3. 失眠与 HPA 轴

3.1. HPA 轴与失眠的生物学机制

3.1.1. 促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)对睡眠调节机制

HPA 轴的主要生理功能如下：下丘脑释放促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)，CRH 作用于垂体后使其释放促肾上腺皮质激素(ACTH)，ACTH 作用于肾上腺皮质后使其释放皮质醇(CORT) [3]。CRH 是下丘脑旁室核神经元合成，其释放与昼夜同步呈脉冲式节律释放。CRH 的释放对于睡眠障碍以及各种类型的压力都十分敏感。在哺乳动物睡眠障碍模型以及患者中均可以发现 CRH 的水平升高。CSD 通过刺激下丘脑旁氏核神经 CRH 的释放，使其作用于垂体。在动物中，中枢(脑室内)给药 CRH 会引起清醒增加、NREM 和快速眼动睡眠减少以及改变运动活动。此外，特异性 CRH 反义寡脱氧核苷酸在大鼠的黑暗期导致自发觉醒减少，但在光照期则不然。一些报告表明，CRH 在蓝斑(LC)、杏仁核、海马体、大脑皮层和下丘脑的某些部分具有兴奋性。LC 中的自发放电率在觉醒期间最高，在睡眠期间最低[4]。并且有相当部分的研究表明，CRH 在青年人的反应中有着一定的抵抗作用。中年人对于相等量 CRH 反应有显著提高清醒度和睡眠抑制。所以中年人对压力敏感性较高，相比较青年人更容易导致睡眠质量的受损。

3.1.2. 促肾上腺皮质激素(ACTH)对睡眠调节机制

CRH 激活 HPA 轴后，促肾上腺皮质激素迅速释放，浓度增加。反常失眠组和心理生理失眠组相比，在反常失眠患者中观察到 ACTH 和皮质醇水平升高的趋势。较高的 NREM 唤醒状态和 PTT 显著预测了较高水平的 ACTH。因此，皮质和皮质下觉醒状态都可能导致更多的 HPA 活性和更高的 ACTH 水平[5]。

3.1.3. 糖皮质激素对睡眠调节机制

HPA 轴最后会产生大量糖皮质激素，可以维持静息与压力之间的动态平衡，糖皮质激素缺少会导致多梦及失眠，而睡眠对应激系统有抑制作用，因此支持失眠与激活 HPA 轴有关的观点。内源性大麻素系统(ECS)是一种神经内分泌免疫系统的调控网络，可以与下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴(HPA 轴)一起发生作用，调节应激反应和情绪调控，调节警觉状态的稳定性[6]。皮质醇可以结合下丘脑以及垂体的糖皮质激素受体，对 HPA 有抑制作用。糖皮质激素激活可能通过杏仁核对 HPA 轴呈正反馈调节。阻断杏仁核-LC 回路并减少促进觉醒神经递质去甲肾上腺素的激活，因此使用 GR 拮抗剂进行急性治疗可能仍具有临床有益的益处[7]。

4. 失眠西医治疗

4.1. 西医治疗及其局限性

4.1.1. 苯二氮卓类药物

多年来，苯二氮卓类一直是治疗失眠的首选药物，它对于巴比妥类药物来说，更具有安全性，因此被广泛应用。苯二氮卓类药物作用机制是结合于突触后 γ -氨基丁酸受体的特定部位，增强 γ -氨基丁酸的作用，从而产生镇静以及抗焦虑、肌肉松弛的多种效果。目前包括三唑仑(Halcion)、替马西泮(Restoril)、劳拉西泮(Ativan)和氟拉西泮(Dalmane)，已被用于治疗失眠。苯二氮卓类药物临床上分为短、中、长效三类。临床上最常应用的药物为艾司唑仑。艾司唑仑的半衰期为 5~6 小时比非苯二氮卓类催眠药更长。在接受 12 个月治疗的患者中，睡眠和日间功能显著且持续改善，副作用少，且未出现耐受性发展[8]。但作为首选药物，苯二氮卓类有依赖性和明显的不良反应，例如日常生活中感到头晕等一些低血压症状或跌倒以及呼吸困难。因此在有 COPD 或睡眠呼吸障碍基础病的患者中应该谨慎应用，并且有严重呼吸系统

疾病的患者应该严禁使用。虽然一些研究表明长期作用的苯二氮卓类药物会增加骨折风险，但其他研究显示短效苯二氮卓类药物也与类似的并发症相关[9]。

4.1.2. 非苯二氮卓类药物

由于苯二氮卓类副作用较多因此非苯二氮卓类催眠药是其绝佳代替药物。它们具有相同的疗效，但是遗忘、嗜睡、呼吸抑制、体位性低血压等不良反应的发生率较低。扎来普隆是一种治疗短期失眠及入睡困难的药物。扎来普隆可以选择性的作用于中枢神经系统的 GABA- α 1 亚基受体，并且其半衰期较短，增强其受体抑制作用，从而达到镇静和催眠效果，但日嗜睡的反应较轻[10]。扎来普隆对于原发性失眠患者能缩短入睡时间，停药后也未观察到耐受性增加或者反弹性的失眠。在一项关于学习记忆表现的研究中，结果发现扎来普隆要优于三唑仑等苯二氮卓类药物。

4.1.3. 褪黑素的临床应用

褪黑素是一种生理激素，在人体松果体中进行分泌，黄昏时分开始分泌在凌晨两点至四点分泌量达到高峰，随后逐渐减少。褪黑素被认为通过减弱下丘脑视交叉上核中促进清醒的信号来促进人类的睡眠——因此有一种理论认为，在正常清醒时间服用褪黑素具有催眠特性[11]。褪黑素应用越来越青年化、常态化，褪黑素使用越来越宽泛，许多年轻人在睡前三十分钟借助其提高睡眠。但也有研究表明大剂量或者长期服用褪黑素会抑制女性的卵巢功能，影响激素水平。孕妇以及哺乳期应该尽量避免褪黑素的使用。

无论哪种西医药物都不可避免地有一些不良反应以及依赖性，长此以往会恶性循环，导致慢性失眠的发生。因此此类人群可以借助中成药以及中医理疗或心理疗法方式进行治疗，以减少副作用的影响。

5. 失眠中医治疗

5.1. 中医药治疗的理论基础与现状

5.1.1. 酸枣仁汤治疗失眠

酸枣仁汤作为经典方剂治疗肝血虚而导致虚烦不眠。以心肝同治，侧重于养肝血兼疏行肝气。酸枣仁味酸，酸味有收敛之用。5-羟色胺 2 受体与酸枣仁汤中酸枣仁药理成分有较强的亲和力。因此酸枣仁汤也可用于治疗焦虑症患者所导致的失眠症状。周娟[12]认为酸枣仁汤联合艾司唑仑可发挥协同作用，进一步提高治疗效果，改善患者生活质量。临床上若患者失眠严重者少加 10 g 远志，便秘者加火麻仁 10 g、熟地 15 g，心脾两虚者加半夏 10 g、白术(炒) 12 g，阴虚盗汗者加丹皮 10 g、知母 15 g、栀子 10 g、煅牡蛎 15 g、煅龙骨 15 g，胃胀、呃逆者加木香 10 g、砂仁 6 g、香附 12 g、醋柴胡 12 g，畏寒、手足冰凉者加肉桂 10 g、党参 10 g、生黄芪 30 g [13]。酸枣仁与知母相配伍，以酸枣仁为君药，兼知母滋补肾为佐药，已解心火之烦躁失眠。但因酸枣仁价格略高，而酸枣仁汤以酸枣仁为君药，从人文关怀方面出发酸枣仁汤应用较少。

5.1.2. 甘麦大枣汤治疗妇人脏躁失眠应用

金匱要略妇人杂病篇中记载：妇人脏躁，喜悲伤欲哭，象如神灵所作，数欠伸，甘麦大枣汤主之。临床上主要用于心阴受损，肝气失和而导致的脏躁。临床上对性格偏于内向的妇女应用较多。因女性思虑较多，肝郁气滞较多，肝苦急，急食甘以缓之。郭锐[14]对甘麦大枣汤的抗抑郁发生机制以及功效进行研究，发现其以海马为关键靶区对大鼠的抑郁特征有明显改善，能有效改善抑郁模型大鼠的快感缺失、运动不能等抑郁特征，升高海马单胺递质含量，其作用可能与调控突触结构蛋白微管关联蛋白 2、神经生长相关蛋白 43 (Growth Associated Protein 43, GAP-43)的表达与保护神经元突触有关。胡文悦[15]等采用网络药理学方法探讨甘麦大枣汤抗抑郁的作用靶点及信号通路，筛选出甘麦大枣汤成分对应的 49 个作用靶

点,其中48个与抑郁症疾病靶点重合,提示甘麦大枣汤可能通过多靶点协同作用发挥抗抑郁作用。因此甘麦大枣汤在临床偏向于妇人脏躁即西医焦虑症的治疗。

5.1.3. 中医对瘀血阻滞证不寐施治

血府逐瘀汤是王清任《医林改错》中记载的活血化瘀代表方剂之一,具有活血化瘀、理气止痛之功,原书记载所治症目颇多,如头痛、胸痛、胸不任物、胸任重物、天亮出汗、食自胸右下、心里热、瞀闷、急躁、夜睡梦多、呃逆、饮水即呛、不眠、小儿夜啼、心跳心慌、夜不安、肝气病、干呕、晚发一阵热等[16]。“夜不能睡,用安神养血药治之不效者,此方若神。”以桃仁四物汤为基础活血化瘀而养血,以防损耗正气。方用引药上行要药桔梗使其药效上行至血府,与此同时方中活血化瘀药蒲黄、丹参不仅有活血化瘀之效还可以在此基础上有养心安神凉血之功。各药相合,血瘀得化,气滞得通。《医林改错》血府逐瘀汤适用病症中记载:“夜睡梦多是血瘀,此方一两付痊愈,外无良方。”栗文婕[17]认为血府逐瘀汤组方与三阴三阳开阖枢理论吻合,在临床上对于阴阳失调失眠患者以患者体质为基础,对其以血府逐瘀汤为基础加减并取得明显疗效。若患者夜里虽能够睡眠,但是做梦影响睡眠质量,得不到很好的休息,服用血府逐瘀汤一两付就可以痊愈[18]。

5.1.4. 中医对痰热互结证不寐的论治

外感寒邪、热邪或体质偏虚偏实都可以影响胃气,从而影响心神而导致睡眠问题,正如《素问》所说:“胃不和则卧不安。”黄连温胆汤以二陈汤为基础加上枳实、竹茹组成。治以清热化痰、定惊除烦,临床可见触事易惊,不眠多梦为主证。重用竹茹加龙骨、牡蛎治疗心火上越失眠,方以引痰热下行,安定心神,心静则火自降。名医于明[19]将110例患者平均分为两组,一组患者常规服用舒乐安定为对照组,另一组给予黄连温胆汤为实验组,30天后服用黄连温胆汤患者平均睡眠大于6小时,优于对照组。付琳等[20]研究表明,黄连中的黄连素能够有效控制血压水平,通过对血压的调节对患者睡眠进行改善;小檗碱能够降低TC、TG及LDL-C水平,调节血脂代谢的同时可降低血糖。以黄连温胆汤基础上演变出十味温胆汤,治以化痰宁心、益气养血。

5.1.5. 中医对心阴亏虚证不寐的论治

临床上患者证见多梦易醒、急躁、五心烦热、舌红少苔脉细数。心阴、心血亏虚导致心神失养,火热扰动而至失眠。若心火旺盛,可以适量添加黄连、竹叶等清心火药物。赵倩等[21]研究表明天王补心丹通过作用于神经递质,调节炎症因子水平,改善氧化应激来发挥镇静、安神作用。杨文育等[22]通过研究得到该药可以改善失眠大鼠的肠道菌群从而逆转肠道菌群的紊乱,改善额叶皮层5-HT代谢达到缓解失眠的效果。马小涵等[23]研究表明天王补心丹对失眠大鼠模型的静止与活动模型平衡有所改善,对生物钟相关生物蛋白表达维持稳定因此对失眠大鼠模型的失眠症状有所缓解。

5.2. 中成药治疗失眠

5.2.1. 逍遥丸治疗不寐

逍遥丸是一种浓缩丸,其药物组成根据《太平惠民合剂局方》逍遥散为基础。中医认为肝与情绪密切相关,思虑过重、忧思恼怒均可使肝气受损导致肝气郁结,出现月经不调、头痛、食欲减退、入睡困难或多梦等症状。唐宗海《血证·卧寐》云:“肝病不寐者,肝藏魂,人寤则魂游于目,寐则魂返于肝,若阳浮于外,魂不入肝,则不寐”[24]。逍遥丸又分为浓缩丸、大蜜丸、水丸等规格。临床使用也根据剂型不同而各异,浓缩丸一日三次,一次约八九丸。逍遥丸具有疏肝解郁,养血健脾之效,针对肝的生理特点,有效解决了肝郁血虚脾虚三者之间形成的病理[25]。另外逍遥丸加减可以用于围绝经期综合征妇女,在逍遥丸基础上加牡丹皮、焦栀子,用于肝郁化火导致的失眠伴急躁易怒症状。

5.2.2. 安神补脑液治疗青少年不寐

安神补脑液是一种含有何首乌、淫羊藿等药材的中药口服液。现如今生活和学习压力日益增大,许多青少年更容易忽略健康问题,亚健康状态易导致失眠症状。日常用脑过度导致肾精亏损、气血两虚,肾藏精,精生髓,脑为髓之海,因此白日出现脑失所养头晕乏力健忘,夜晚夜不能寐,心肾不交如此恶性循环不仅对学业造成困扰更对身体状况亮起红灯。李赐林等[26]研究表明,安神补脑液与舒乐安定片合用,临床用药三十天后,在治疗老年性失眠患者中匹兹堡睡眠质量分数比单独使用舒乐安定片患者明显下降,睡眠质量明显改善。因此可以证明在中青年以及老年人失眠患者群体中,安神补脑液合并失眠药物比单独使用化学治疗药物不良反应均有下降。

5.2.3. 归脾丸治疗脾虚证失眠

临床有部分崩漏患者月经淋漓不尽,出血量较多出现贫血症状,归根到底为心脾的损伤。脾胃为气血生化之源,归脾汤可作用于脾胃,促进其脾胃运化功能增强气血生成运输,调节脏腑机能,从而改善失眠症状。《正体类要》中考证配伍了当归、远志,终成现代所用的归脾汤,具有心脾同治、补而不滞的特点,但重点在于补益脾脏。中焦脾气旺盛则气血化生有源,故心血自盈,心脾共荣[27]。

5.3. 中医特色疗法治疗失眠

5.3.1. 推拿疗法

推拿疗法是在五脏六腑调和与十二督脉、十五络脉相结合,是气机通畅,气血循环。脾气主升,胃气主降,因此矫俊东等从“胃不和则卧不安”理论出发,利用振腹环揉推拿手法治疗胃失和降型失眠患者,该手法可温中和胃、健脾消食,改善胃肠血液循环,促进脾胃气机升降,并通过逐层深透引导阳气入腹,助清阳上濡于脑,从而安神助眠[28]。推拿可以帮助患者疏调气机的同时减轻疲劳,采用掌推法或者肘推法沿着经络走向、气血运行和肌肉纤维的走行进行操作。推拿效果较好的原因可能是促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)/CRH受体1型(CRH/CRHR1)通路的激活和单胺神经递质的调节。rt Ms可有效增加TST和降低AT。研究表明,rt Ms可以降低皮质兴奋性并增加松果体中的褪黑激素分泌,从而使大脑活动恢复到正常状态。研究表明,推拿可以通过温暖刺激促进血液循环,增加褪黑激素的合成,改善情绪,并通过调节单胺神经递质、抑制性神经递质和细胞因子来促进睡眠[29]。从现代医学的角度来看,按摩主要是通过按压局部组织肌肉达到刺激神经,改善血液和淋巴组织循环以及代谢的过程,从而协调各个组织器官的功能,提高新陈代谢水平。有研究报道,对失眠大鼠腹部进行按摩,可调节血清和下丘脑中P物质、甘蓝素、 β 内啡肽和胶原纤维酸性蛋白的含量,改善睡眠质量[30]。

5.3.2. 针灸疗法

针灸是通过插入针灸针来刺激位于人体特定部位的穴位,然后进行操作。针灸已被证明是缓解失眠的有效治疗方法。用平补平泻法针刺百会、四神聪、印堂、双侧内关穴,治疗抑郁症并发失眠患者,效果优于单独使用西药[31]。除了传统的针刺外,还发展出多种形式的针灸,包括电针、激光针、穴位按摩、耳疗法、磁穴位按摩和经皮穴位电刺激。研究发现,刺激某些穴位会增加大脑和血液中的一氧化氮,这在临床上与睡眠改善有关[32]。相关研究表明,针刺具有双向、良性调整自主神经功能的作用。研究表明针刺神门穴时心率变异性明显增加,证实针刺能够调节心脏自主神经功能,补益心气,镇静安神,从而改善失眠患者睡眠状态[33]。

6. 失眠中西医结合治疗

中西医结合治疗优势

临床上大多患者服用苯二氮卓类药物后出现依赖性以及一系列不良反应,所以部分患者为求减轻副

作用或消除副作用采取中医疗法与西药同用。杨艳丽[34]将 64 例失眠患者进行研究, 32 例为一组分为两组, 单纯应用西药艾司唑仑片为对照组, 艾司唑仑片合并黄连温胆汤作为观察组。结果显示联合用药患者失眠改善程度远优于单独使用西药艾司唑仑片患者, 对患者的病情起到了标本兼治的作用。1972 年首次提出针灸作为缓解阿片类药物戒断症状的一种手段。许多患者在出现副作用时主观意愿想暂停苯二氮卓类药物的服用, 但部分患者最后会因为种种副作用而失败。有实验表明 32 名失眠和催眠依赖受试者在电针 2 个月疗程后, 催眠药的使用次数从每周 7 次减少到每周 3 次。另一项研究显示, 针灸 10 次后, 催眠药的停止率超过 90% [35]。

7. 治疗失眠代表中药

7.1. 失眠中药药理学

7.1.1. 酸枣仁

研究发现酸枣仁中含有多种活性成分, 这些成分可能通过调节神经递质、免疫细胞因子、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴功能等途径来改善失眠症状[36]。酸枣仁中含有大量黄酮类物质以及不饱和脂肪酸, 实验表明可以对巴比妥钠引起的小鼠睡眠有明显的睡眠潜伏期, 延长睡眠时间, 并且随着用药次数的增加, 睡眠时间也会逐渐延长, 而未出现耐受现象或其他不良反应。与此同时酸枣仁具有抗焦虑作用。其作用机制可能涉及对中枢神经递质、神经调质、免疫细胞因子、下丘脑 - 垂体 - 肾上腺轴的整体调控, 调节相关脑区单胺类递质的含量, 增强 GABA 受体的 mRNA 表达及脑组织中 IL-1 β 、谷胱苷肽还原酶(GR)的表达, 以此来治疗焦虑症所导致的失眠症状。酸枣仁中有较多镇静安神成分物质, 抑制大脑中枢神经, 从而增加睡眠深度和时间。酸枣仁中所含有的活性成分酸枣仁皂苷 A 和酸枣仁皂苷 B 主要通过改变人体中 5-HT 和 GABA 的含量从而改变睡眠质量, 5-HT 和 GABA 是人体内的抑制性神经递质, 其含量较低时会引起抑郁和失眠的出现, 参与调节情绪和睡眠过程, 且二者均具有脂溶性, 能够通过血脑屏障进入脑组织并对神经细胞产生调节作用[37]。

7.1.2. 朱砂

少量服用朱砂可以改善失眠状态, 其作用机理在于其化学成分对中枢神经有抑制作用, 脑电图显示其大脑频率减慢、幅度增大, 与朱砂中硫化汞对大脑内氨基酸、谷氨酸、和天门氨酸代谢影响相关。朱砂通过同时抑制谷氨酸受体(NMDA/AMPA)的过度活性和调节 γ -氨基丁酸(GABA)信号传导, 使红藻酸(KA)诱导的海马神经传递失衡正常化。通过恢复海马兴奋性/抑制性(E/I)平衡的机制, 朱砂发挥神经保护作用, 缓解失眠。失眠的严重程度与关键抗氧化代谢物的血浆浓度较低相关, 而关键抗氧化代谢物对于减轻氧化应激和神经变性至关重要。在朱砂治疗的小鼠中, 肝脏和肾脏中促炎酶(COX-2、iNOS)和介质(IL-1 β 、TNF- α 、PGE2、NO)的表达持续下调, 表明朱砂还可以通过减少全身炎症来缓解失眠[38]。连通性图谱(CMap)分析预测, 富含亮氨酸的重复激酶 2 (LRRK2)可能是朱砂缓解失眠的治疗靶点, 而法尼基转移酶(FTase)可能是朱砂的潜在毒理学靶点[39]。刘斌[40]通过检测大鼠下丘脑腹外侧视前区中 5-HT、DA、NE 发现朱砂安神丸可以通过降低 5-HT 和 NE 单胺类神经递质发挥安神助眠作用。此外, 朱砂具有轻微毒性, 并且半衰期较长, 大约在 70 天, 因此在长期服用朱砂类药物时会产生蓄积。临床上, 中毒程度轻者表现为听觉损伤, 重者表现为神经毒害、循环衰竭乃至昏迷直至死亡[41]。所以在临床用药上要严格遵守其用药剂量以及周期。

7.1.3. 茯苓

茯苓具有利尿、镇静和安神作用。茯苓的主要成分为帕克酸、茯苓酸和 3 β -羟基 - 羊毛-7.9, 茯苓酸及其衍生物也从茯苓及其表皮中分离出来[42]。茯苓改善失眠是通过 GABA 受体出现的, 茯苓提取物可

以增加神经节细胞中通过 GABA 受体的 Cl^- 流入, 改善了睡眠质量和睡眠结构。另外茯苓提取物也可以激活 HPA 轴改善咖啡因和失眠的唤醒作用, 显著改善了睡眠质量也诱导了正常睡眠结构的改善, 对戊巴比妥的麻醉作用有明显协同。研究发现 JuA 可以通过调节 GABA 受体亚基 mRNAs 的表达, 下调肠黏膜系统 $\text{IL-1}\beta$ 、 $\text{TNF-}\alpha$ 等相关炎症细胞因子的分泌, 影响大脑神经细胞之间的细胞间细胞因子网络, 发挥特异性的镇静和催眠作用[43]。

8. 结论

不寐作为临床常见疾病, 发病年龄趋于年轻化。临床上有一部分患者群体具有家族趋向性, 失眠遗传率高达 38%~59% [44]。失眠在临床上可有虚实之分, 一般患病时间较短的为实证, 久病多虚故患病时间较长的患者常有虚证的表现, 容易反复发作。治疗应以调节阴阳, 安神定惊为治则。无论西医药物治疗还是中医方法或药物治疗, 都有一定弊端。西药药物大多数会出现依赖性嗜睡等副作用, 中药治疗起效较慢、时间较长。但无论西医治疗还是中医治疗, 都要配合患者进行心理疏导、建立良好的起居时间, 每日进行适量体育运动或体力劳动, 避免情绪较大波动尽量使情绪顺其自然。

参考文献

- [1] Ohayon, M.M. (2002) Epidemiology of Insomnia: What We Know and What We Still Need to Learn. *Sleep Medicine Reviews*, **6**, 97-111. <https://doi.org/10.1053/smr.2002.0186>
- [2] Budur, K., Rodriguez, C. and Foldvary-Schaefer, N. (2007) Advances in Treating Insomnia. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **74**, 251-252. <https://doi.org/10.3949/ccjm.74.4.251>
- [3] 吕鑫, 合浩, 李晓霞, 等. HPA 轴与失眠障碍的相关性研究进展[J]. 世界睡眠医学杂志, 2019, 6(7): 1009-1012.
- [4] Vanini, G. and Torterolo, P. (2021) Sleep-Wake Neurobiology. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer International Publishing, 65-82. https://doi.org/10.1007/978-3-030-61663-2_5
- [5] Mohammadi, H., Rezaei, M., Amiri, S.M., Rahimi, Z., Mansouri, K. and Khazaie, H. (2018) Sleep Architecture and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Activity in Paradoxical and Psychophysiological Insomnia. *Basic and Clinical Neuroscience Journal*, **9**, 397-407. <https://doi.org/10.32598/bcn.9.6.397>
- [6] 龚源, 荣征星, 王昊, 等. 内源性大麻素系统对中枢神经的调控及临床应用[J]. 中国临床药理学杂志, 2013, 22(6): 385-391.
- [7] Buckley, T., Duggal, V. and Schatzberg, A.F. (2008) The Acute and Post-Discontinuation Effects of a Glucocorticoid Receptor (GR) Antagonist Probe on Sleep and the HPA Axis in Chronic Insomnia: A Pilot Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, **4**, 235-241. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27186>
- [8] Roth, T., Walsh, J., Krystal, A., Wessel, T. and Roehrs, T. (2005) An Evaluation of the Efficacy and Safety of Eszopiclone over 12 Months in Patients with Chronic Primary Insomnia. *Sleep Medicine*, **6**, 487-495. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.06.004>
- [9] Wagner, A.K., Zhang, F., Soumerai, S.B., Walker, A.M., Gurwitz, J.H., Glynn, R.J., et al. (2004) Benzodiazepine Use and Hip Fractures in the Elderly: Who Is at Greatest Risk? *Archives of Internal Medicine*, **164**, 1567-1572. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.14.1567>
- [10] Barbera, J. and Shapiro, C. (2005) Benefit-Risk Assessment of Zaleplon in the Treatment of Insomnia. *Drug Safety*, **28**, 301-318. <https://doi.org/10.2165/00002018-200528040-00003>
- [11] Reiter, R.J. (2003) Melatonin: Clinical Relevance. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, **17**, 273-285. [https://doi.org/10.1016/s1521-690x\(03\)00016-2](https://doi.org/10.1016/s1521-690x(03)00016-2)
- [12] 周娟. 酸枣仁汤联合艾司唑仑治疗老年睡眠障碍的效果分析[J]. 中国社区医师, 2025, 41(13): 37-39.
- [13] 罗焕彬, 庞伟, 张长春, 等. 甘麦大枣汤合酸枣仁汤加减治疗肝郁脾虚型抑郁症的临床研究[J]. 哈尔滨医药, 2022, 42(2): 121-123.
- [14] 郭锐, 秦卫帅, 张双勇, 等. 甘麦大枣汤对抑郁模型大鼠海马神经元突触结构及结构蛋白表达的影响[J]. 中国应用生理学杂志, 2020, 36(5): 444-448.
- [15] 胡文悦, 韩振蕴, 常泽, 等. 基于网络药理学探讨甘麦大枣汤抗抑郁的作用机制[J]. 世界中医药, 2021, 16(21): 3148-3154.
- [16] 刘要武. 血府逐瘀汤临床治验举隅[J]. 光明中医, 2016, 31(10): 1468-1469.

- [17] 栗文婕, 邱林杰, 任燕, 等. 张晋基于开阖枢理论探讨血府逐瘀汤治疗失眠[J]. 中医学报, 2025, 40(4): 836-841.
- [18] 张金卫, 林汉杰, 廖康生. 血府逐瘀汤治疗失眠文献再评价[J]. 现代中医药, 2015, 35(4): 73-75.
- [19] 于明. 观察黄连温胆汤加味治疗痰热扰心型失眠的临床疗效[J]. 名医, 2019(6): 225.
- [20] 付琳, 付强, 李冀, 等. 黄连化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医学报, 2021, 49(2): 87-92.
- [21] 赵倩, 李劲草, 黄婷, 等. 经典名方天王补心丹治疗失眠的研究现状[J]. 中国药房, 2022, 33(18): 2295-2298+2304.
- [22] 杨文育, 李云海, 唐飞越, 等. 基于肠道菌群研究天王补心丹通过调控单胺代谢治疗失眠的作用及机制[J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(3): 1392-1396.
- [23] 马小涵, 高毅东, 杨嘉誉, 等. 天王补心丹通过调节生物钟反馈环路治疗失眠的作用机制[J]. 中医学报, 2025, 53(2): 30-36.
- [24] 庞军, 雷龙鸣, 伦轼芳, 等. 疏肝健脾推拿法调治亚健康状态疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2007, 34(11): 1574-1576.
- [25] 全世建. 逍遥丸治疗失眠 40 例[J]. 陕西中医, 2004(10): 875-876.
- [26] 李赐林, 宋效成. 安神补脑液联合舒乐安定治疗老年失眠症的疗效[J]. 实用临床医学, 2015, 16(8): 9-10.
- [27] 陈文玲, 王雅莉, 李晓. 李晓教授从脾虚痰扰论治失眠经验[J]. 云南中医中药杂志, 2025, 46(6): 12-15.
- [28] 矫俊东, 张红石, 刘杨圣洁, 等. 振腹环揉推拿法对失眠患者血清胃泌素、胃动素含量影响的临床研究[J]. 吉林中医药, 2024, 44(7): 860-863.
- [29] Lin, R.Y., Wu, L. and Zhao, J. (2020) Efficacy of Inducing Qi and Returning to Yuan Acupuncture Combined with Moxibustion at Yong-Quan Point in the Treatment of Perimenopausal Insomnia and the Effects on Patients' Serum Interleukin-1 β , 5-HT and FSH. *Shaanxi TCM*, **41**, 811-814.
- [30] 张野, 丛德毓, 董娜, 等. 振腹环揉法对 PCPA 失眠大鼠下丘脑、血清、小肠中 SP 含量的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2022, 43(10): 84-88.
- [31] 林艺如, 王进义. 从心肝论治针刺治疗抑郁症相关性失眠疗效观察[J]. 福建中医药, 2020, 51(3): 81-82.
- [32] Li, S., Chen, K., Wu, Y., Jiao, J. and Tao, L. (2003) Effects of Warm Needling at Zusanli (ST 36) on NO and IL-2 Levels in the Middle-Aged and Old People. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, **23**, 127-128.
- [33] 别怀玺, 李秀亮. 针刺神门穴对心率变异性的影响[J]. 陕西中医, 2011, 32(6): 727-728.
- [34] 杨艳丽. 黄连温胆汤加减与西药联合治疗痰热内扰型失眠的临床疗效研究[J]. 中文科技期刊数据库(全文版)医药卫生, 2022(8): 53-55.
- [35] Zhang, Y., Liu, S.W. and Hou, Y.C. (2001) Acupuncture Treatment of Drug-Dependence Insomnia. *Chinese Acupuncture & Moxibustion*, **22**, 85.
- [36] 丁灵, 王欣, 上官惠子, 等. 酸枣仁的化学成分及治疗失眠的作用机制研究进展[J]. 现代中医药, 2025, 45(3): 14-23.
- [37] 姜海, 陈健, 王玮, 等. 酸枣仁皂苷 A 和 B 对小鼠睡眠情况干预的机制研究[J]. 现代中药研究与实践, 2023, 37(2): 34-39.
- [38] Ren, Y., Song, F., Li, Y., Li, H., Liu, Y., Du, M., et al. (2025) Engineered Vesicles Facilitate the Programmed Transdermal-Intestinal Delivery of Cinnabar for Insomnia Mitigation by Modulating Serotonin-HTR1D-Camp. *Materials Today Bio*, **34**, Article ID: 102277. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102277>
- [39] Yang, M., Wang, L., Zhang, T., Zhu, A., Sun, Y., Zhao, J., et al. (2020) Different Proteomic Profiles of Cinnabar upon Therapeutic and Toxic Exposure Reveal Distinctive Biological Manifestations. *Journal of Ethnopharmacology*, **253**, Article ID: 112668. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112668>
- [40] 刘斌, 李廷利. 朱砂安神丸对大鼠 VLPO 脑区内单胺类递质的影响[J]. 中国药物依赖性杂志, 2018, 27(6): 425-430.
- [41] 王晓烨, 林瑞超, 董世芬, 等. 含汞矿物药的毒性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2017, 42(7): 1258-1264.
- [42] Tai, T., Akita, Y., Kinoshita, K., Koyama, K., Takahashi, K. and Watanabe, K. (1995) Anti-Emetic Principles of *Poria cocos*. *Planta Medica*, **61**, 527-530. <https://doi.org/10.1055/s-2006-959363>
- [43] Wang, X., Ma, G., Xie, J. and Pang, G. (2015) Influence of Jua in Evoking Communication Changes between the Small Intestines and Brain Tissues of Rats and the GABAA and GABAB Receptor Transcription Levels of Hippocampal Neurons. *Journal of Ethnopharmacology*, **159**, 215-223. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.11.012>
- [44] Lind, M.J., Aggen, S.H., Kirkpatrick, R.M., Kendler, K.S. and Amstadter, A.B. (2015) A Longitudinal Twin Study of Insomnia Symptoms in Adults. *Sleep*, **38**, 1423-1430. <https://doi.org/10.5665/sleep.4982>