

“微生物群 - 肠 - 脑轴”理论下探讨 中医药治疗失眠的研究进展

刘国媛¹, 朱 英²

¹广西中医药大学研究生院, 广西 南宁

²广西中医药大学附属瑞康医院针灸科, 广西 南宁

收稿日期: 2025年5月5日; 录用日期: 2025年6月17日; 发布日期: 2025年6月30日

摘要

失眠在临床上是一种常见的疾病, 随着社会压力的增加, 失眠患者的数量也是急速上升, 这严重影响患者的生存质量, 越来越庞大的失眠群体更有可能影响社会的发展, 这便使得临床医者不断深入寻求治疗失眠症的方法。传统治疗失眠的药物存在副作用大、依赖性高等问题, 而中医药作为一种安全有效的替代疗法, 逐渐受到关注。近年来, 有研究表明, 肠道微生物菌群通过“微生物群 - 肠 - 脑轴”参与了失眠的发生机制, 而中医药可以通过调节肠道菌群的从而改善睡眠, 本文章将基于微生物 - 肠 - 脑轴理论探讨中医药治疗失眠的研究进展, 以为临床治疗失眠提供新思路。

关键词

失眠, 微生物群 - 肠 - 脑轴, 中药, 针刺

Exploring the Research Progress of Traditional Chinese Medicine in Treating Insomnia under the “Microbiota-Gut-Brain Axis” Theory

Guoyuan Liu¹, Ying Zhu²

¹School of Graduate, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

²Department of Acupuncture and Moxibustion, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning Guangxi

Received: May 5th, 2025; accepted: Jun. 17th, 2025; published: Jun. 30th, 2025

文章引用: 刘国媛, 朱英. “微生物群-肠-脑轴”理论下探讨中医药治疗失眠的研究进展[J]. 中医学, 2025, 14(6): 2637-2644. DOI: 10.12677/tcm.2025.146389

Abstract

Insomnia is a common clinical disorder. With increasing social stress, the number of insomnia patients has risen rapidly, severely affecting their quality of life. The growing population of insomnia sufferers may further impact social development, prompting clinicians to continuously explore more effective treatments. Conventional insomnia medications often come with significant side effects and high dependency risks, whereas Traditional Chinese Medicine (TCM), as a safe and effective alternative therapy, has gradually gained attention. Recent studies suggest that gut microbiota participates in the pathogenesis of insomnia through the “microbiota-gut-brain axis,” and TCM can improve sleep by modulating gut microbiota. This article reviews the research progress of TCM in treating insomnia based on the microbiota-gut-brain axis theory, aiming to provide new insights for clinical insomnia treatment.

Keywords

Insomnia, Microbiota-Gut-Brain Axis, Traditional Chinese Medicine, Acupuncture

Copyright © 2025 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

失眠是以经常不能获得正常睡眠为主症的疾病,主要表现为睡眠时间、深度的不足,中医称为“不寐”,轻者入睡困难或时寐时醒,重者彻夜不眠。近年来,随着社会经济的迅速发展,人们各方面的压力都越来越大,睡眠障碍问题日益凸显。有研究报告提示,睡眠障碍(sleep disorder, SD)可能增加心脏病、糖尿病、高血压、阿尔茨海默病等疾病的患病率,也可能会导致抑郁、焦虑等精神心理疾病的发生[1]。目前,失眠的治疗的主要药物苯二氮卓类、褪黑素类、食欲素类、抗抑郁类等种类的药物[2],但长期服用这几类药物,副作用大、依赖性高,而中医药治疗失眠具有副作用少、依赖性小、疗效好以及安全性高等优势,正逐渐被大众接受。近年来,有研究表明,肠道微生物菌群通过“微生物-肠-脑轴”(Microbiota-Gut-Brain Axis, MGBA)参与了失眠的发生机制,而中医药可以通过调节 MGBA 从而改善睡眠,本文将基于微生物-肠-脑轴理论探讨中医药治疗失眠的研究进展,以期为临床治疗失眠提供新思路。

2. MGBA 的提出与意义

2012年正式提出微生物-肠-脑轴假说(Microbiota-gut-brain axis, MGBA) [3],从此为临床治疗精神类疾病拓展了新靶点。传统医学认为大脑是单向调控器官。MGBA 的提出,使得现代医学已不再像过去单纯探讨脑调控肠道微生物,而是转变为肠道微生物调节脑。2014年,“脑-肠轴”双向调节的概念在美国神经生物学协会年会上提出[4]。2016年有研究发现,将抑郁症(MDD)患者的“肠道微生物群”移植给无菌(GF)小鼠后,与移植健康对照组的“肠道微生物群”的小鼠相比,前者表现出抑郁样行为,提示肠道微生物群的失调可能通过宿主代谢的途径中对抑郁样行为的发展具有因果关系[5]。MGBA 的提出,标志着医学从“单一器官治疗”向“生态系统医学”的转型。

3. MGBA 调控失眠的思路

肠道微生物群与中枢神经系统(CNS)之间的双向调控通路即“微生物群-肠-脑轴”(MGBA)。人们

发现 MGBA 通过代谢、神经内分泌、免疫等途径影响 CNS, 从而调控失眠。肠道菌群通过各种代谢途径影响宿主的代谢, 从而调控睡眠的发生与发展, 例如短链脂肪酸(SCFAs)、色氨酸、胆汁酸等。肠道菌群发酵膳食纤维产生的 SCFAs, 如丁酸, 可以增强血脑屏障功能促进 5-羟色胺(5-HT)和 γ -氨基丁酸(GABA) 的合成, 并抑制促炎因子(如 IL-6、TNF- α), 从而改善睡眠质量[6]-[10]。MGBA 使肠神经系统(ENS)和 CNS 相互作用, 这种相互作用会激活下丘脑 - 垂体 - 肾上腺(HPA)轴[11]。而 HPA 轴过度活跃有可能导致失眠症的发生[12]。吴建丽[13]等人通过观察不同频率电项针对失眠大鼠睡眠的影响, 发现电针刺刺激可以降低大鼠体内促肾上腺皮质激素(ACTH)、促皮质激素(CORT)的含量, 从而抑制 HPA 轴的兴奋, 使促炎细胞因子减少, 促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)减少, 达到改善睡眠的目的。此外, 已有研究提出服用益生菌、乳酸菌和双歧杆菌, 可以延缓相关神经疾病, 从而改善失眠[14]。

4. 中医药调控 MGBA 的理论基础

4.1. “胃不和则卧不安”理论

“胃不和则卧不安”最初指的是胃阳明气逆有喘而不能安卧。《金匱要略》提出: “虚劳虚烦不得眠, 酸枣仁汤主之。”虽未明确指出胃病导致的失眠, 但其以“肝血虚 - 胃不和”同治失眠, 隐含胃失失调影响睡眠的思维。《丹溪心法》曰: “失眠之病, 多由痰热内扰, 胃气不和, 卫阳不得入于阴。”指出痰热致病的病因, 胃失和降, 痰浊内生, 阻滞营卫交接的病机, 广义“胃不和”的概念就此逐渐形成。经过历代医家对其延伸和发展, 终于将“胃不和则卧不安”理论应用于失眠的治疗。内经中有多处提到“胃不和则卧不安”理论, 例如《素问·逆调论》曰: “不得卧而息有音者……故不得卧也。指出当胃的气机不下反上, 从而扰乱心神则会出现睡眠不安[15]。《灵枢·大惑》进一步以卫气运行规律阐明睡眠机制: “夫卫气者, 昼日常行于阳, 夜行于阴, 故阳气尽则卧, 阴气尽则寤”, 明确指出人类睡眠应根据卫气的运行而进行, 阳入于阴则寐, 阳出于阴则寤。而阴阳相交依赖于脾胃气机升降的维持, 所以胃和是寐安的前提[16]。《灵枢·本输》中提到: “大肠小肠, 皆属于胃, 是足阳明也”。《素问·灵兰秘典论》曰: “脾胃者, 仓廩之官, 五味出焉。大肠者, 传道之官, 变化出焉。小肠者, 受盛之官, 化物出焉。”综上所述两条文献可知, 食物的消化吸收与大小肠的传道、受盛、化物之功密不可分[17]。基于《内经》理论, 后世医家提出广义“胃不和”概念: 凡因脾胃升降失司或肠道传化失常所致病症, 均可归属此范畴。例如现代医学中的肠道菌群紊乱, 因其导致肠腑气机壅滞、浊邪上犯心神, 与传统“胃气不和”病机高度契合。《临证指南医案·不寐》记载: “陈某, 夜不成寐……此肠腑不通, 阳明浊气上攻”, 首创“通腑降浊法”治疗失眠, 将“胃不和”的外延扩展至肠道传化失常, 与现代“肠 - 脑轴”理论形成跨时空呼应。这一理论延伸体现了中医“整体观”与“脏腑相关”思想的临床应用价值。

4.2. “心病、脾病而卧不安”理论

《灵枢·胀论》曰: “夫心胀者, 烦心短气, 卧不安……脾胀者, 善哕, 四肢烦闷, 体重不能胜衣, 卧不安。”指出心胀表现为, 心烦, 气短, 睡卧不安。因心主神明, 故心胀者, 气机阻滞, 内扰神明, 则心中烦乱, 睡眠不安。脾胀病, 表现为常呃逆, 四肢闷胀不舒, 肢体重滞, 不能胜衣, 而且睡卧不安。因脾主运化, 主四肢, 与胃为表里。故脾胀者, 气滞于脾, 脾失健运, 不能将水谷精微运输至四肢, 则四肢躁扰闷胀不舒, 睡眠不安。《素问·太阴阳明论》中曰: “四肢皆禀气于胃, 而不得至经, 必因于脾乃得禀也。今脾病不能为胃行其津液, 四肢不得禀水谷气……筋骨肌肉皆无气以生, 故不用焉。”指出脾失健运, 四肢不用的原理, 与《胀论》中“脾胀者四肢烦闷, 体重不能胜衣”直接对应, 说明脾病致躯体不适是影响睡眠的重要诱因。

综上所述, 古代开始医者便从不同的脏腑病机研究气机对失眠的影响, 既呼应《内经》中“胃不和

则卧不安”的核心理论, 又拓展了“五脏皆可致不寐”的整体观, 彰显中医“脏腑相关”的辩证思维。

5. 中医药通过 MGBA 治疗失眠的研究进展

5.1. 单味药或药对

目前, 研究单味中药通过调节肠道菌群治疗失眠是医学研究的重要方向之一。临床上有很多已有研究证实对改善失眠有效的中药, 例如: 酸枣仁、远志、黄连、茯苓。其中酸枣仁在治疗失眠上应用最多, 酸枣仁的功效是宁心安神, 在医学研究中被分离鉴定的化学成分超过 130 种, 包括皂苷类、黄酮类、生物碱类和脂肪酸类等[18]。有研究指出酸枣仁可以显著提高失眠患者肠道菌群多样性, 并且可以将异常水平肠道菌群回调至正常水平, 恢复肠道微环境稳态从而调节睡眠[19]。

何灵等人通过为期 4 周的持续光照干预成功构建了睡眠-觉醒昼夜节律障碍(CRSWD)小鼠模型, 并采用炒酸枣仁进行干预治疗。研究结果表明, 炒酸枣仁能够调节肠道菌群中梭状芽孢杆菌属和乳酸杆菌属的丰度, 同时提高其代谢产物丁酸的含量, 进一步影响了宿主体内氨基酸代谢通路, 从而恢复了 CRSWD 模型小鼠的睡眠-觉醒昼夜节律[20]。茯苓的主要化学成分有茯苓多糖、三萜类物质、甾体类及金属元素[21]。有研究指出茯苓多糖可上调拟杆菌、乳酸杆菌、丁酸生产菌和乙酸生产菌的比例, 恢复小鼠肠道菌群多样性[22]。三萜类化合物具有镇静催眠作用, 高剂量茯苓水提液能显著延长小鼠睡眠时间, 具有明显镇静催眠作用[23]。

有研究指出酸枣仁与茯苓配合一起, 可产生协同增效作用, 其活性成分等能通过多途径发挥镇静安神、改善睡眠作用, 例如调控 HPA 轴功能、调节中枢神经递质水平、调控睡眠-觉醒周期及昼夜节律、调节细胞因子及肠道菌群等[24]。其中 HPA 轴主要负责应激反应的调节, 当身体感觉到压力时, HPA 轴会被激活, 导致 CORT、ACTH、CRH 等应激激素的释放, 长期以往会导致皮质醇水平持续升高, 进而破坏昼夜节律, 并且会抑制褪黑素分泌, 影响睡眠-觉醒周期。此外, 皮质醇的增加会使宿主发生肠道菌群失调和“肠漏”。由于 HPA 轴的过度激活导致多种应激激素的异常分泌, 从而破坏了肠道屏障并增加肠道通透性而形成“肠漏”。“肠漏”的形成会导致细菌及其产物穿过粘膜并引起免疫细胞浸润, 进而引起全身性免疫反应, 并使干扰睡眠的促炎细胞因子水平增加[25][26]。而酸枣仁及茯苓提取物均可通过降低血清中的 CRH 水平, 抑制 HPA 轴的过度激活, 发挥安神镇静作用[27][28]。总的来说, 单味中药及药对通过 MGBA 改善失眠体现了中医药整体调控的优势。

综上, 目前已有大量研究表明单味中药或药对通过调节 MGBA 治疗失眠具有良好的作用, 但目前关于酸枣仁-茯苓药对对特定菌株的作用研究尚少, 未来可从酸枣仁-茯苓药对出发, 探究该药对对特定菌株的靶向作用, 例如产生丁酸的普氏栖粪杆菌(*Faecalibacterium prausnitzii*)。

5.2. 经典复方

基于 MGBA 调节肠道菌群治疗失眠的经方, 主要基于中医的“胃不和则卧不安”理论治疗。例如最常见的酸枣仁汤、温胆汤、半夏泻心汤、归脾汤。酸枣仁汤早在《金匱要略》中就提到“虚劳虚烦不得眠, 酸枣仁汤主之。”酸枣仁汤由酸枣仁、知母、茯苓、川芎、甘草组成, 主要功效是养血安神, 清热除烦。其中酸枣仁、茯苓如上所述对肠道菌群的多样性起着重要作用。另外, 现代研究中, 章新友团队采用网络药理学相结合的研究范式, 系统揭示了酸枣仁汤治疗失眠的多维作用机制。通过构建酸枣仁汤-失眠关联数据库(CRDSDTI), 该研究系统检索了建库至 2021 年 3 月的中英文文献, 获取酸枣仁汤化学成分、靶点及疾病靶点等信息, 通过生物信息学分析“靶点-通路”关系, 阐释关键通路及作用机制, 指出酸枣仁汤主要通过三重协同路径发挥疗效: 干预神经递质调节、炎性反应及 HPA 轴功能[29]。已有研究表明, 5-HT、多巴胺(DA)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)、去甲肾上腺素(NE)等作为睡眠与觉醒生理周期的重

要神经递质参与着睡眠调控[30] [31]。其中 5-HT 是具有致眠作用的神经递质, DA 和 NE 是参与觉醒的重要神经递质。而酸枣仁汤可显著提高失眠患者体内 5-HT 和 DA 的含量、并降低患者体内 5-HIAA 水平, 达到治疗失眠的作用[32]。另外, 通过对比可以发现, 单味酸枣仁或酸枣仁药对与酸枣仁汤在治疗失眠的作用机制上有着相似之处, 例如炎症反应途径及 HPA 轴途径, 但酸枣仁汤中包含多味中药, 其中知母已有研究指出可以抑制多种炎症因子, 但在酸枣仁汤中发挥作用的机制研究还较少, 可能与其抑制的炎症因子有关。此外, 未来可从酸枣仁汤中知母皂苷 BII 与酸枣仁皂苷 A 的协同增效机制出发, 进一步探究酸枣仁汤治疗失眠的机制。

温胆汤核心病机是痰热内扰, 胆胃不和。最终痰热上扰心神, 胃不和则卧不安。现代医学研究指出温胆汤调控睡眠可能与以下几个方面相关, 首先温胆汤也可以调节肠道菌群的丰富度和多样性, 促进短链脂肪酸的产生, 使肠道菌群恢复平衡。研究指出还可能通过抑制神经炎症反应和小胶质细胞活化来减轻对氯苯丙氨酸(PCPA)诱导的大鼠失眠[33]。此外还有研究发现, 黄连温胆汤在温胆汤的基础上加中药黄连, 对失眠的治疗效果显著, 其可能通过以下几种机制改善睡眠。首先 BDNF (脑源性神经营养因子) 是一种广泛分布于中枢神经系统的蛋白质, 在神经元的存活、分化、突触可塑性及认知功能中发挥核心作用。GFAP (胶质纤维酸性蛋白) 是星形胶质细胞的标志性结构蛋白, 其功能不仅限于维持细胞结构, 还参与神经炎症调控、血脑屏障保护、神经元代谢支持等复杂生理病理过程。黄连温胆汤通过上调血清脑源性神经营养因子(BDNF)水平, 促进神经元存活与突触可塑性, 改善中枢神经功能; 降低胶质纤维酸性蛋白(GFAP)水平, 抑制星形胶质细胞过度活化, 减轻神经炎症损伤, 进而改善睡眠。其次黄连温胆汤通过上调脑干及下丘脑区域的 5-HT、GABA 等神经递质, 恢复睡眠-觉醒节律。目前已报道的 5-HT 受体中 5-HT_{1A}R 与睡眠的关系最为密切, 5-HT_{1A} 受体属于 G 蛋白偶联受体, 通过与 Gai/o 亚基偶联, 双向调控腺苷酸环化酶(AC)的活性, 从而调节环一磷酸腺苷(cAMP)水平, 最终影响大脑对情绪调控、觉醒状态等功能的调节[34]。这些协同作用不仅显著改善了大鼠的失眠症状, 还能有效缓解焦虑和躁狂样行为, 同时增强其自主活动能力和空间探索行为。这一发现为阐释黄连温胆汤治疗失眠的中枢机制提供了实验依据。温胆汤通过“肠道菌群-神经炎症-神经递质-信号通路”多方面发挥协同作用, 既针对痰热内扰的中医病机, 又契合现代医学对失眠中枢机制的认识, 为中西医结合治疗睡眠障碍提供了科学依据。

5.3. 中医外治法——针灸

目前基于 MGBA 轴调节肠道菌群治疗失眠的研究仍较为有限, 但已有初步证据揭示了其潜在关联。崔振华等人通过实验得出结论, 针灸联合康复疗法能够显著降低脑缺血模型大鼠粪便中大肠杆菌和肠球菌的丰度, 同时增加双歧杆菌、乳酸菌等有益菌水平, 证实该疗法具有重塑肠道菌群生态结构的作用[35]。值得注意的是, 针对传统穴位干预研究进一步支持了 MGBA 的调控机制, 实验显示通过针刺百会、三阴交、神门等穴位, 不仅能延长大鼠睡眠时长, 并且还能调节肠道菌群多样性, 研究者据此提出针灸改善大鼠睡眠是基于肠-脑轴调节肠道菌群失稳状态来实现的[36]。吴文忠等人通过研究得出“通督调神”针刺能有效改善失眠症状, 患者治疗后血清 CORT 水平降低, 血清 GABA 水平升高, 并且针刺在改善日间功能障碍方面优于药物治疗[37]。此外, 由于 HPA 轴被激活, 会促进皮质醇的释放、皮质醇的增加会导致宿主发生肠道菌群失调, 进而使干扰睡眠的促炎细胞因子水平增加, 对睡眠造成影响, 所以可以通过抑制 HPA 轴的激活改善睡眠。目前已有学者指出针灸可以调节神经递质释放、免疫炎症反应和 HPA 轴活动, 从而改善焦虑、抑郁和失眠[38]。有研究发现电针(EA)通过促肾上腺皮质激素释放因子(CRF)的中枢调节, 增加中枢神经肽 Y(NPY) mRNA 表达, 进而降低 HPA 轴活性, 使得胃运动功能减弱得到显著恢复[39]。针刺通过调整肠道菌群的结构和代谢状态, 恢复肠黏膜屏障及血脑屏障的功能及稳定性, 维持肠道稳态, 激活迷走神经、调节神经递质、降低炎症反应等多种方式, 治疗多种系统的病症[40]。未来研究

需聚焦 MGBA-HPA 双轴互动机制, 解析菌群代谢物(如色氨酸、SCFAs)的中枢递送路径, 为睡眠障碍提供新的治疗思路。

6. 总结

目前, 失眠症的发病率仍在逐年上升, 临床上仍以西药治疗为主, 很多患者长期服用西药, 引起的副作用对其生活造成了一定的影响。目前中医药治疗失眠以及改善肠道微生物群的研究正在逐渐发展, 但是对于中医外治改善肠道微生物群稳态, 从而使失眠得到改善的相关研究还较少, 作用机制仍有待明确。虽然基于 MGBA 理论探讨失眠症的发病机制尚不能明确, 但是中医药在治疗失眠症上发挥了重要作用, 尤其是改善肠道菌群、调控神经递质、减轻炎症方面具有很大优势。当下多数研究样本量较少, 缺乏大样本 RCT, 未来需加大样本量, 使中医药在这方面的研究更加标准化, 以期为中医药治疗失眠的机制研究提供新的思路。

基金项目

广西中医药适宜技术开发与推广项目(GZSY2024042)。

参考文献

- [1] 邓佳慧, 黄筱琳, 刘晓星, 等. 中国睡眠医学的过去、现在和未来[J]. 北京大学学报, 2023, 55(3): 567-573.
- [2] 李雁鹏, 赵正卿, 王雯雯, 等. 慢性失眠临床诊断与药物治疗研究现状[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2021, 26(5): 487-490.
- [3] Cryan, J.F. and Dinan, T.G. (2012) Mind-Altering Microorganisms: The Impact of the Gut Microbiota on Brain and Behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, **13**, 701-712. <https://doi.org/10.1038/nrn3346>
- [4] 胡少华. 常见精神障碍的脑肠轴机制研究进展和临床干预[J]. 四川精神卫生, 2023, 36(3): 193-196.
- [5] Zheng, P., Zeng, B., Zhou, C., Liu, M., Fang, Z., Xu, X., et al. (2016) Gut Microbiome Remodeling Induces Depressive-Like Behaviors through a Pathway Mediated by the Host's Metabolism. *Molecular Psychiatry*, **21**, 786-796. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.44>
- [6] Braniste, V., Al-Asmakh, M., et al. (2014) The Gut Microbiota Influences Blood-Brain Barrier Permeability in Mice. *Science Translational Medicine*, **6**, 263ra158. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3009759>
- [7] Smith, P.M., Howitt, M.R., Panikov, N., Michaud, M., Gallini, C.A., Bohlooly-Y, M., et al. (2013) The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic T_{reg} Cell Homeostasis. *Science*, **341**, 569-573. <https://doi.org/10.1126/science.1241165>
- [8] Smith, R.P., Easson, C., Lyle, S.M., Kapoor, R., Donnelly, C.P., Davidson, E.J., et al. (2019) Gut Microbiome Diversity Is Associated with Sleep Physiology in Humans. *PLOS ONE*, **14**, e0222394. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0222394>
- [9] Strandwitz, P., Kim, K.H., Terekhova, D., Liu, J.K., Sharma, A., Levering, J., et al. (2018) Gaba-Modulating Bacteria of the Human Gut Microbiota. *Nature Microbiology*, **4**, 396-403. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0307-3>
- [10] 李凤至, 程晓馨. 肠道菌群与脊髓损伤并发症[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(6): 741-745.
- [11] Guo, J., Rao, X., et al. (2024) Exploring the Pathogenesis of Insomnia and Acupuncture Intervention Strategies Based on the Micro-Biota-Gut-Brain Axis. *Frontiers in Microbiology*, **15**, Article 1456848. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2024.1456848>
- [12] Nicolaides, N.C., Vgontzas, A.N., Kritikou, I. and Chrousos, G. (2020) HPA Axis and Sleep. In: Feingold, K.R., Ahmed, S.F., Anawalt, B., et al., Eds., *Endotext*, MDText.com, Inc.
- [13] 吴建丽, 韩璐, 刘旭东, 等. 不同频率电项针对 PCPA 致失眠大鼠睡眠时相及血清 ACTH、CORT 含量的影响[J]. 吉林中医药, 2018, 38(2): 191-195.
- [14] Serra, D., Almeida, L.M. and Dinis, T.C.P. (2019) The Impact of Chronic Intestinal Inflammation on Brain Disorders: The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Molecular Neurobiology*, **56**, 6941-6951. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1572-8>
- [15] 刘春援, 蒋维晏, 陈荣荣. 《内经》睡眠理论与临床应用[J]. 江西中医学院学报, 2012, 24(3): 1-5.
- [16] 刘建城, Peng Ying Sin, 章文春. “胃不和则卧不安”的理论探讨及应用进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11):

- 6635-6638.
- [17] 黄倩, 曾霖, 王高祥, 等. 基于微生物-肠-脑轴理论中医调节肠道菌群治疗失眠研究进展[J]. 天津中医药, 2022, 39(4): 538-544.
- [18] 杜晨晖, 崔小芳, 裴香萍, 等. 酸枣仁皂苷类成分及其对神经系统作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(5): 1258-1268.
- [19] Qiao, T., Wang, Y., Liang, K., Zheng, B., Ma, J., Li, F., *et al.* (2022) Effects of the Radix Ginseng and Semen Ziziphi Spinosae Drug Pair on the GLU/GABA-GLN Metabolic Cycle and the Intestinal Microflora of Insomniac Rats Based on the Brain-Gut Axis. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 1094507. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1094507>
- [20] 何灵, 张圣美, 陶宇, 等. 基于代谢组学与肠道菌群探讨炒酸枣仁治疗睡眠-觉醒昼夜节律障碍小鼠模型的作用机制[J]. 中草药, 2024, 55(18): 6208-6225.
- [21] 王嘉蕊, 张甜, 蓝鑫, 等. 茯苓化学成分、药理活性、药食同源应用研究进展[J/OL]. 中成药, 1-6. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20250417.1731.004.html>, 2025-06-22.
- [22] Wang, C., Yang, S., Gao, L., Wang, L. and Cao, L. (2018) Carboxymethyl Pachyman (CMP) Reduces Intestinal Mucositis and Regulates the Intestinal Microflora in 5-Fluorouracil-Treated CT26 Tumour-Bearing Mice. *Food & Function*, **9**, 2695-2704. <https://doi.org/10.1039/c7fo01886j>
- [23] 叶青, 刘东升, 王兰霞, 等. 茯苓化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 中医药信息, 2023, 40(2): 75-79.
- [24] 郜浩帆, 王宝亮, 关运祥, 等. 酸枣仁-茯苓药对及其活性成分治疗失眠作用机制研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2025, 36(1): 152-160.
- [25] Feng, W., Yang, Z., Liu, Y., Chen, R., Song, Z., Pan, G., *et al.* (2023) Gut Microbiota: A New Target of Traditional Chinese Medicine for Insomnia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **160**, Article ID: 114344. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114344>
- [26] Dinan, T.G., Stilling, R.M., Stanton, C. and Cryan, J.F. (2015) Collective Unconscious: How Gut Microbes Shape Human Behavior. *Journal of Psychiatric Research*, **63**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.02.021>
- [27] Pan, X., Chen, K., Han, S., Luo, X., Zhang, D., Zhang, H., *et al.* (2022) Total Triterpenes of *Wolfiporia cocos* (Schwein.) Ryvarden & Gilb Exerts Antidepressant-Like Effects in a Chronic Unpredictable Mild Stress Rat Model and Regulates the Levels of Neurotransmitters, HPA Axis and NLRP3 Pathway. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 793525. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.793525>
- [28] 花玥, 郭盛, 朱悦, 等. 酸枣仁对失眠大鼠 HPA 轴功能的干预作用研究[J]. 中国现代中药, 2022, 24(12): 2400-2407.
- [29] 章新友, 王姝, 唐琍萍, 等. 酸枣仁汤治疗失眠及作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(10): 1-7.
- [30] Uguen, M., Perrin, D., Belliard, S., Ligneau, X., Beardsley, P., Lecomte, J., *et al.* (2013) Preclinical Evaluation of the Abuse Potential of Pitolisant, a Histamine H₃ Receptor Inverse Agonist/Antagonist Compared with Modafinil. *British Journal of Pharmacology*, **169**, 632-644. <https://doi.org/10.1111/bph.12149>
- [31] 程国良, 钱彦方, 李静, 等. 失眠机制研究进展[J]. 世界睡眠医学杂志, 2016, 3(3): 174-179.
- [32] 郭杰, 尹晓刚. 酸枣仁汤对老年失眠模型大鼠学习记忆能力及脑内神经递质含量的影响[J]. 中国药房, 2016, 27(22): 3085-3087.
- [33] 史敏, 赵欢, 李钊颖, 等. 基于肠道菌群介导的短链脂肪酸调节小胶质细胞极化探讨黄连温胆汤加减方对失眠大鼠的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2024, 33(17): 2342-2352.
- [34] 李亮, 王珠强, 胡莹, 等. 基于神经递质和 5-HT_{1A}/Gα_o/cAMP 信号通路研究黄连温胆汤对失眠大鼠的治疗作用及机制[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(5): 591-598.
- [35] 崔振华, 林夏妃, 陈永敏, 等. 针灸与康复疗法干预脑缺血模型大鼠神经功能及肠道菌群的变化[J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(17): 2692-2698.
- [36] Hong, J., Chen, J., Kan, J., Liu, M. and Yang, D. (2020) Effects of Acupuncture Treatment in Reducing Sleep Disorder and Gut Microbiota Alterations in PCPA-Induced Insomnia Mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2020**, Article ID: 3626120. <https://doi.org/10.1155/2020/3626120>
- [37] 吴文忠, 郑诗雨, 刘成勇, 等. “通督调神”针刺治疗慢性失眠症及对血清 GABA 及 CORT 水平的影响[J]. 中国针灸, 2021, 41(7): 721-724.
- [38] Wang, L., Hu, X., Geng, L., Li, N., Chen, Y., Zhang, J., *et al.* (2023) Multi-Effective Characteristics and Advantages of Acupuncture in COVID-19 Treatment. *Acupuncture and Herbal Medicine*, **3**, 83-95. <https://doi.org/10.1097/hm9.000000000000062>

- [39] Yang, Y., Yu, H., Babygirija, R., Shi, B., Sun, W., Zheng, X., *et al.* (2021) Electro-Acupuncture Attenuates Chronic Stress Responses via Up-Regulated Central NPY and GABA_A Receptors in Rats. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article 629003. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.629003>
- [40] 邢敏, 乔丽娜, 万红叶, 等. 基于菌群-肠-脑轴的针刺作用机制研究进展[J]. 针刺研究, 2025, 50(6): 728-734.