

· 综述 ·

中医药治疗失眠症作用机理研究进展

黎发根 李绍旦 杨明会

【摘要】 中医药对于失眠症的治疗,具有疗效好、副作用少等优势。本文从调节神经递质、影响睡眠相关因子、改善中枢神经结构等方面对中医药治疗失眠症的作用机理进行综述。中医药主要通过三个方面的机制发挥对失眠的治疗作用:一是调节 5-羟色胺、 γ -氨基丁酸、前列腺素等抑制性神经递质及谷氨酸、多巴胺、去甲肾上腺素等兴奋性神经递质的含量;二是影响白细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 等细胞因子和胆囊收缩素、食欲素及其他睡眠相关因子;三是改善大脑皮层、中缝背核等中枢神经超微结构。中医药治疗失眠症的作用机理研究已取得明显进展,但对于中医药如何发挥多层次、多靶点优势,协调诸多睡眠因子的相互作用从而治疗失眠症,还有待进一步深入研究。

【关键词】 失眠症; 中医药; 作用机理; 综述

【中图分类号】 R256.23 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2012.07.021

Research progress on the mechanism of traditional Chinese medicine treatment to insomnia LI Fa-gen, LI Shao-dan, YANG Ming-hui. Institute of Traditional Chinese Medicine, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: LI Shao-dan, E-mail: lsd301@126.com

【Abstract】 With high incidence, insomnia plays a serious impact on people's quality of life and health. The traditional Chinese medicine (TCM) has fairly good effect and less side effects for the treatment of insomnia. This article was going to summarize the action mechanism of TCM treatment to insomnia from the perspectives of adjusting neurotransmitters, influencing factors related to sleep and improving the central nervous structure. TCM has the functions in treating insomnia mainly through three aspects of mechanism; one is to adjust inhibitory neurotransmitters such as 5-HT, GABA, PG, and excitability neurotransmitters such as Glu, DA, NA; Second is to influence cell factors like IL-1, IL-6, TNF- α and CCK-8, OrexinA and other factors related to sleep; Third is to improve central nervous ultrastructure of nuclear such as Brain cortex, Dorsal Raphe Nucleus, etc. Mechanism research of TCM treatment to insomnia has achieved significant progress, however, it still needs further study to know how TCM could take the advantages of multi-level and multi-target and coordinate the interaction of so many sleep factors in treating insomnia.

【Key words】 Insomnia; Traditional Chinese medicine; Mechanism study; Review

失眠通常指患者对睡眠时间和(或)质量不足并影响白天社会功能的一种主观体验^[1],主要表

现在睡眠时间、深度的不足以及不能消除疲劳、恢复体力与精力,轻者入睡困难,或睡而不酣,时睡时醒,或醒后不能再睡,重则彻夜不眠。失眠发生率高,且长时间的失眠会影响人正常的生活、工作、学习与社会交往等,因而受到广泛关注^[2]。中医学将失眠称之为“不寐”、“不得眠”、“目不瞑”、“不得卧”。中医药对失眠症的治疗效果良好^[3],对其作用机理亦有较为深入的研究,主要体现在以下几个方面。

基金项目:国家自然科学基金(81173429);首都医学发展基金(SF-2009-II-16)

作者单位:100853 北京,中国人民解放军总医院中医研究所[黎发根(硕士研究生)、李绍旦、杨明会]

作者简介:黎发根(1985-),2010 级在读硕士研究生。研究方向:中西医结合老年病。E-mail: lifagen5@163.com

通讯作者:李绍旦(1976-),博士,副主任医师。研究方向:中西医结合基础与临床。E-mail: lsd301@126.com

1 调节中枢神经递质

近年来对与睡眠—觉醒节律有关的神经递质的研究成为了一个热点,而且不断有新的睡眠相关神经递质被发现,并且研究表明这些递质在保持睡眠—觉醒节律正常调节以及在睡眠—觉醒节律紊乱过程中均起到了相当重要的作用^[4]。而很多研究发现,中医药治疗失眠症也通过调节这些神经递质而发挥作用。

刁远明等^[5-6]采用库仑阵列电化学高效液相色谱法测定对氯苯丙氨酸(PCPA)化失眠大鼠脑组织 5-HT、5-HIAA、DA 的含量,发现安寐汤可以显著升高失眠大鼠脑内 5-羟色胺(5-HT)、5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)含量,显著降低脑内多巴胺(DA)含量,认为安寐汤改善大鼠睡眠的作用可能与其影响脑内单胺类神经递质 5-HT、5-HIAA 和 DA 的含量有关。刘彬等^[7]通过腹腔注射对氯苯丙氨酸建立失眠大鼠模型,并给予保神开郁冲剂灌胃治疗,利用荧光分光光度法检测大鼠中脑、桥脑、延脑等 5-HT、5-HIAA、去甲肾上腺素(NA)、DA 含量的变化,结果显示,保神开郁冲剂能够使 5-HT 含量增加,NA、DA 的含量降低,并与其它对照组呈显著性差异($P < 0.05$),提示保神开郁冲剂增加深睡眠的内在机理可能是影响脑内 5-HT、NA、DA 的含量而作用于睡眠—觉醒机制。吴海波等^[8]采用限制运动方法制备大鼠焦虑抑郁失眠模型,用高效液相色谱法测定大鼠脑组织谷氨酸(Glu)、 γ -氨基丁酸(GABA)含量。结果表明中药组大鼠海马及下丘脑 Glu 含量下降($P < 0.05$, $P < 0.01$),GABA 含量升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),提示中药安神方颗粒可以通过调节氨基酸类神经递质谷氨酸(Glu)和 γ -氨基丁酸(GABA),从而治疗失眠症。李裕和等^[9]通过对大鼠进行 Y 型迷宫、跑台练习,1 周后腹腔注射对氯苯丙氨酸(PCPA)制作运动性失眠大鼠模型,并进行针刺治疗,结果发现,针刺能够提升大鼠大脑内 5-HT 和神经生长因子(NGF)的含量($P < 0.05$),提示针刺可能通过提升大鼠大脑内的 5-HT 和 NGF 的含量而减轻失眠的发作。李哲^[10]用放射免疫分析法检测灌服酸枣仁汤后小鼠脑组织内啡肽的含量,结果提示酸枣仁汤的镇静催眠作用可能与 β 内啡肽(β -EP)及强啡肽 A1-13(DynA1-13)的升高有关, β -EP 和 DynA1-13 的缓慢下降可能是克服一般镇静药用药反跳的关键。张华等^[11]用前列腺素 D 合成酶

(PGDS)的拮抗剂无水硒酸钠(Na_2SeO_3)制作大鼠失眠模型,并以保神开郁冲剂进行干预后,用酶免(IRA)法检测大鼠脑脊液前列腺素 D2(PGD2)、前列腺素 E2(PGE2)及前列腺素 F2 α (PGF2 α)的含量。结果表明保神开郁冲剂能提高 PGD2、PGE2 及 PGF2 α 的含量,并能逆转 Na_2SeO_3 所致的因 PGD2 合成降低所造成的失眠,从而推测保神开郁冲剂是通过提高 PGD2 的含量而作用于睡眠—觉醒机制。

现代医学认为,睡眠与觉醒所涉及的神经营节机制非常复杂,并有多种神经递质参与了睡眠与觉醒生理周期的调控^[12],而各种递质之间如何相互协调,以及中医药干预后对其相互作用过程的影响变化,还有待进一步研究。

2 影响睡眠相关因子

有研究表明,许多细胞因子在睡眠—觉醒节律的调节过程中也发挥着非常重要的作用,并扮演了十分重要的角色^[13]。某些神经肽、胆囊收缩素、食欲素及其他内源性促眠物质等也都被研究证明与睡眠—觉醒的调节有关,这对于睡眠—觉醒调节生理机制的深入探索带来了多角度、多方位的研究方法与途径。而中医药治疗失眠过程中对这些睡眠相关因子的影响作用也正逐渐被揭示。

王红丹等^[14]采用对氯苯丙氨酸腹腔注射复制失眠大鼠模型,并用交泰丸等中药进行干预,采用酶联免疫吸附法检测大鼠血清中白细胞介素-1(IL-1)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的含量,结果发现模型组大鼠血清中 IL-1、TNF- α 的含量均减少,与正常对照组比较有显著性差异($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),交通心肾组大鼠 IL-1、TNF- α 的含量升高,与模型组比较有显著性差异($P < 0.05$),表明交泰丸“交通心肾”治疗失眠的作用可能与改变睡眠相关细胞因子的含量,从而调节 HPA 轴的分泌活动有关。宋媛等^[15]采用麦粒灸治疗对氯苯丙氨酸(PCPA)化失眠大鼠模型,观测下丘脑细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)、TNF- α 和白细胞介素-6(IL-6)含量的变化。结果麦粒灸各组下丘脑 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 含量升高明显,与对照组比较,有统计学差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),与模型组相比,均显著升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),与安定组比较,含量亦明显增高($P < 0.05$, $P < 0.01$),提示增加下丘脑 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 的含量可能是麦粒灸治疗失眠的作用机制。滕晶^[16]采用小平台水环境法剥夺大鼠睡眠复制失眠动物模

型,并用中药醒寤晨方与安寐晚方进行干预,采用放射免疫法测定大鼠脑组织中白细胞介素-1 β (IL-1 β)和肿瘤坏死因子(TNF)的含量。实验结果显示中药组额叶、下丘区的 IL-1 β 含量及海马、下丘脑区的 TNF 的含量与模型组相比明显降低,但与大平台组相比,未有明显差异,提示醒寤晨方和安寐晚方能调节失眠大鼠各脑区的细胞因子含量的变化从而发挥治疗失眠的作用。张璞磷等^[17]以反复定时腹腔注射小剂量咖啡因致小鼠睡眠节律紊乱,针刺四神聪 7 天后,检测小鼠脑组织内的一氧化氮合酶(NOS)活性、一氧化氮(NO)含量。结果四神聪组与空白对照组及模型对照组相比,脑组织 NOS 活性及 NO 含量均明显升高,差别有统计学意义($P < 0.01$)。认为针刺四神聪可能通过增加 NOS 活性及 NO 含量而发挥治疗失眠的作用。马伯艳等^[18]发现中药复方温胆汤可以明显增强对氯苯丙氨酸化失眠大鼠大脑皮质及下丘脑胆囊收缩素 8 的阳性表达,进而增加大鼠睡眠,推测胆囊收缩素 8 可能是“胃不和”与“卧不安”之间的物质基础,而和胃安神法的作用机制可能是增加脑皮质及下丘脑胆囊收缩素 8 的含量。余敏等^[19]用对氯苯丙氨酸(PCPA)建立大鼠失眠模型,并采用电针治疗,用逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测下丘脑 orexinA mRNA 表达,采用免疫组织化学技术观察下丘脑 orexinA 阳性神经元表达。结果发现失眠模型组大鼠下丘脑 orexinA mRNA 表达显著升高($P < 0.01$),orexinA 阳性神经元染色较深,且表达量较多;与失眠模型组相比,电针组大鼠下丘脑 orexinA mRNA 表达明显下降($P < 0.01$),orexinA 阳性神经元染色较浅,表达量较少。认为电针可能通过改善失眠大鼠下丘脑异常增多的 orexinA,调节睡眠-觉醒周期。

现在已知具有睡眠调节作用的相关因子很多,有的具有促进睡眠作用,有的具有抑制睡眠作用,而对于其在睡眠调节中的相互作用形式,还有待进一步深入研究。还有很多没有被研究过的睡眠相关因子,还需要进一步探索和发现。

3 改善中枢神经结构

有相当研究证据表明,大脑皮层、下丘脑背侧核、中缝背核、蓝斑、杏仁核、海马等很多中枢神经结构在睡眠-觉醒节律的调控中有重要作用,而中医药也可通过改善这些中枢神经结构,从而对失眠起到治疗作用。

游秋云等^[20]应用自制老年血亏阴虚失眠证候大鼠模型,并用中药酸枣仁汤进行干预,观察实验大鼠大脑皮质超微结构的变化,并用免疫组化方法检测星形胶质细胞标志物-胶原纤维酸性蛋白(GFAP)在大脑皮质部位的表达。结果显示,模型组大鼠大脑皮质神经元细胞间胞质水肿,连接增宽,可见单个神经元细胞异染质凝聚,趋边,呈现凋亡形态,细胞器消失,而酸枣仁汤组能明显改善大鼠神经元的这些病理改变;模型组脑皮质部位的 GFAP 表达明显增多,神经元胞体变大,突起增粗增长,而酸枣仁汤组 GFAP 则表达较弱。提示酸枣仁汤对老年血亏阴虚型失眠证候模型大鼠大脑皮质超微病理结构有明显改善作用,通过调节星形胶质细胞表达是其可能作用机理之一。庞刚等^[21]采用限制性制动方法复制大鼠心理应激性失眠模型,并给予加味道遥散进行药物干预,应用透射电镜观察大鼠中缝背核神经元超微结构。结果显示,心理应激性失眠大鼠中缝背核神经元细胞核染色质浓缩并边集,粗面内质网扩张、排列紊乱和脱颗粒,线粒体肿胀,部分空泡样变性,高尔基复合体肿胀和极性消失,髓鞘板层排列疏松、间隙加大,内部轴突神经丝松解、弯曲,突触结构分界不清,突触小泡稀疏。而加味道遥散组中缝背核神经元结构与对照组比较无明显差异。表明应激性失眠时,中缝背核神经元出现一系列超微病理改变,经加味道遥散治疗后超微结构得到好转,这可能是其治疗失眠的作用机理之一。

关于中医药改善中枢神经结构从而治疗失眠的研究还很有限,还需要进一步扩展,尤其是对于现代医学研究已经发现了的和睡眠密切相关的神经结构,应及时跟进并深入研究。

4 讨论

现代医学认为失眠是一种最常见的睡眠-觉醒节律紊乱,而神经生理学研究已明确睡眠和觉醒是人体中枢神经系统主动活动的结果,失眠的发生机理虽然复杂不明,但有研究表明其存在中枢神经系统活动异常,包括中枢神经结构的功能异常或是中枢神经递质,以及其他物质的活动异常^[4]。近年来,中医药治疗失眠症的作用机理研究已经取得一些进展,不仅吸收借鉴了现代睡眠医学的最新研究成果,也在结合中医理论的基础上有所创新,一方面是中医证候动物模型的应用,另一方面,是选取

了一些新的实验指标如胆囊收缩素 8、食欲素等,不仅为睡眠医学的进步做出了贡献,也对中医理论的完善起到了促进作用。但是,目前研究主要还是着重于对某一两种睡眠因子的调节作用,而对于人体来说,睡眠和觉醒的调节是由包括中枢神经递质和细胞因子在内的许多睡眠因子协同参与的过程。所以,对于中医药如何发挥多层次、多靶点优势,协调诸多睡眠因子的相互作用从而治疗失眠症,还有待进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 共识专家组. 失眠定义、诊断及药物治疗专家共识(草案)[J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(2): 141-143.
- [2] 杨菊贤, 杜勤. 慢性疲劳与失眠是亚健康的重要表现[J]. 上海预防医学杂志, 2003, 15(1): 48-49.
- [3] 焦富英, 朱婷婷, 金迎. 中医治疗失眠症研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(9): 3-5.
- [4] 范利锋, 王平仁, 兰培敏. 睡眠机制的研究概况[J]. 临床内科杂志, 2005, 22(10): 662-664.
- [5] 刁远明, 陈群, 陈新林, 等. 安寐汤对失眠大鼠脑组织单胺类神经递质的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2011, 28(4): 409-411.
- [6] 刁远明, 陈群. 安寐汤对失眠大鼠脑组织多巴胺含量的影响[J]. 中国医药导报, 2011, 8(17): 105-107.
- [7] 刘彬, 臧佩林. 保神开郁冲剂影响失眠鼠中枢递质的实验研究[J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(2): 92-94.
- [8] 吴海波, 熊嘉玮, 陈宝田. 安神方对失眠大鼠中枢氨基酸类神经递质的影响[J]. 热带医学杂志, 2009, 9(6): 628-630.
- [9] 李裕和, 张林挺. 针刺对运动性失眠大鼠大脑 5-HT 和 NGF 水平的影响[J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(6): 402-403.
- [10] 李哲. 酸枣仁汤对小鼠脑组织内啡肽的影响[J]. 河南中医, 2001, 21(5): 21-22.
- [11] 张华, 臧佩林. 保神开郁冲剂对大鼠脑脊液中前列腺素含量的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(6): 376-377.
- [12] 臧照辉, 雷志勇, 陈虹, 等. 睡眠-觉醒的神经调节机制[J]. 国际药学研究杂志, 2008, 35(1): 30-33.
- [13] 肖雁, 赵忠新. 睡眠剥夺对免疫功能和内分泌系统的影响[J]. 人民军医, 2006, 49(11): 657-658.
- [14] 王红丹, 全世建, 盛亚男. 交泰丸对对氯苯丙氨酸致失眠大鼠血清细胞因子的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2008, 25(6): 525-527.
- [15] 宋媛, 赵仓焕, 任莉. 不同穴位处方麦粒灸对失眠大鼠下丘脑细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 含量的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2009, 15(4): 304-305.
- [16] 滕晶. 调和营卫恢复“昼精-夜瞑”与干预细胞因子的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(8): 1667-1669.
- [17] 张璞磷, 高希言, 马巧琳, 等. 针刺四神聪对咖啡因致睡眠节律紊乱小鼠脑 NOS 活性、NO 含量的影响[J]. 中医研究, 2008, 21(11): 17-19.
- [18] 马伯艳, 张福利, 周景华, 等. 温胆汤的睡眠改善作用与失眠大鼠脑中胆囊收缩素 8 表达的关系[J]. 中国临床康复, 2006, 10(35): 45-47.
- [19] 余敏, 唐成林, 刘祖丽, 等. 不同强度电针刺刺激对失眠大鼠下丘脑 orexin A 的影响研究[J]. 医学分子生物学杂志, 2011, 8(1): 70-74.
- [20] 游秋云, 王平, 黄攀攀, 等. 酸枣仁汤对老年失眠证候模型大鼠脑皮质超微结构及星形胶质细胞表达的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2010, 19(9): 827-829.
- [21] 庞刚, 韩卉, 章功良, 等. 心理应激性失眠大鼠中缝背核神经元超微结构及加味逍遥散的影响[J]. 中国行为医学科学, 2007, 16(11): 961-963.

(收稿日期: 2012-04-29)

(本文编辑: 刘群)

· 信息之窗 ·

《环球中医药》2012 年征稿启事

《环球中医药》杂志是由中华人民共和国卫生部主管, 中华国际医学交流基金会主办, 国内外公开发行的中医药学术期刊, 本刊为中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 美国《化学文摘》收录期刊。

欢迎广大中医药学界同仁积极投稿。

1 本刊在重点反映科研成果与临床进展的同时, 重视学术思考与海内外信息交流。主要栏目有: 述评、论著、理论探讨、综述、临床经验、学术论坛等; 特色栏目有: 中医病案析评、海外中医、争鸣、中医文化、名医心鉴等。

2 “论著”、“综述”等以 4000~5000 字为宜, “临床经验”等栏目须 2000 字以上。重大科研创新与理论突破稿件不受字数限制。“论著”、“理论探讨”与“综述”栏目文章须有英文题名、中英文摘要和中英文关键词。

3 请作者以电子邮件方式投稿, 发送至 hqzyy@163.com。本刊 1 周左右手工发回含稿号的收稿回执, 4~12 周左右回复稿件处理情况。如未及时收到稿号回执和稿件处理情况请电话或邮件查询。

4 本刊 2012 年来稿免收审稿费。

编辑部地址: 北京市东城区东四西大街 46 号综合楼 203 室

邮编: 100711 电话: 010-65133322 转 5203

建议参考文献标引格式:

黎发根, 李绍旦, 杨明会. 中医药治疗失眠症作用机理研究进展[J]. 环球中医药, 2012, 5(7): 543-546