

酸枣仁药理作用及其药对应用研究进展

陈子怡^{1,2,3}, 李艺航², 赵紫琳², 王非凡², 张冰凝², 万和伽², 王泽坤^{1,2,3}, 郑玉玲^{1,2,3*}

1. 河南中医药大学第一附属医院 血液肿瘤科, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046

3. 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘要: 酸枣仁 *Ziziphi Spinosae Semen* 为传统药食同源中药, 具有养心补肝、宁心安神、敛汗生津之功效。现代药理研究表明, 其具有镇静催眠、抗焦虑、抗抑郁、改善认知与记忆、抗肿瘤、保肝、保护心血管等多种药理作用。药对配伍是提升酸枣仁临床疗效的关键手段, 例如酸枣仁配茯苓可调和心脾, 配伍远志则能交通心肾。除其生品与炒品的炮制配伍外, 酸枣仁还常与茯苓、远志、五味子、合欢花、柏子仁等药物配伍使用, 以实现协同增效、拓展临床应用范畴的目的。综述酸枣仁的药理作用, 及其常用药对的中医配伍理论与现代研究进展, 以期为酸枣仁及其药对的后续研究与临床应用提供理论支撑与实践参考。

关键词: 酸枣仁; 药对; 药理作用; 酸枣仁皂苷; 斯皮诺素

中图分类号: R285.5; R289.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 6376(2026)03 - 1058 - 13

DOI:10.7501/j.issn.1674-6376.2026.03.029

Research progress on pharmacology and herbal pair applications of *Ziziphi Spinosae Semen*

CHEN Ziyi^{1,2,3}, LI Yihang², ZHAO Zilin², WANG Feifan², ZHANG Bingning², WAN Hejia², WANG Zekun^{1,2,3}, ZHENG Yuling^{1,2,3}

1. Department of Haemato-Oncology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

3. Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Zhengzhou 450046, China

Abstract: *Ziziphus jujuba* is a traditional medicinal and food-originating Chinese herb with the functions of nourishing the heart, strengthening the liver, calming the mind, and soothing the nerves, as well as promoting sweating and generating body fluids. Modern pharmacological studies have shown that it has various pharmacological effects such as sedation and hypnotic, anti-anxiety and anti-depression, improvement of cognition and memory, anti-tumor, liver protection, and cardiovascular protection. The combination of medicinal pairs is a key means to enhance the clinical efficacy of *Z. jujuba*. For example, *Z. jujuba* combined with *Poria cocos* can harmonize the heart and spleen, and combined with *Polygala tenuifolia*. can connect the heart and kidney. Besides the processing combinations of raw and roasted products, *Z. jujuba* is often used in combination with *Poria cocos*, *P. tenuifolia*, *Schisandra chinensis*, *Albizia julibrissin*, and *Platyclusus orientalis*, etc., to achieve synergistic effects and expand the clinical application scope. This article reviews the pharmacological effects of *Z. jujuba* and the traditional Chinese medicine pairing theory and modern research progress of its commonly used medicinal pairs, with the aim of providing theoretical support and practical references for the subsequent research and clinical application of *Z. jujuba* and its medicinal pairs.

Keywords: *Ziziphi Spinosae Semen*; herb pair; pharmacological effects; *Ziziphi Spinosae Semen* saponins; spinosyn

收稿日期: 2025-12-26

基金项目: 国家中医药百千万人才支持计划-岐黄学者(国中医药人教发(2018)284号); 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函(2022)75号); 全国名中医传承工作室建设项目(国中医药人教函(2022)245号); 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心(教科技(2023)413号)

作者简介: 陈子怡(2002—), 男, 硕士研究生, 从事中医药防治恶性肿瘤的临床与基础研究。E-mail:3361196921@qq.com

*通信作者: 郑玉玲(1955—), 女, 主任医师, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治恶性肿瘤的临床与基础研究。E-mail: zhengyl@hactcm.edu.cn

酸枣仁为鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟种子^[1]。其性平,味甘、酸,归肝、胆、心经,属养心安神药范畴,具有养心补肝、宁心安神、敛汗生津之功效,临床常用于治疗虚烦不眠、惊悸多梦、体虚多汗及津伤口渴等病症。酸枣仁作为我国常用大宗中药材,亦是首批药食同源品种,目前已广泛应用于临床诊疗与保健食品研发领域。现代药理研究表明^[2-3],酸枣仁主要含有三萜皂苷类、黄酮类、生物碱类等多种活性成分,其中酸枣仁皂苷与斯皮诺素既是其关键药效物质,也是评价该药材质量的重要指标。

药对又称对药,是遵循中医药理论、经长期临床实践验证的常用中药配伍形式。其组成虽精简,却充分体现了辨证论治思想,亦是研究复方配伍规律的基础与核心切入点^[4]。酸枣仁单用即具明确疗效,而通过合理配伍应用,不仅能显著增强其药效,还可进一步拓宽其临床应用范围。因此,本研究系统梳理酸枣仁的药理作用,重点总结其常用药对的中医配伍理论及现代药理研究进展,以期整合酸枣仁应用的传统认知与现代科学依据,为深入揭示酸枣仁药对的科学内涵、规范指导临床配伍应用,以及推动相关新药与保健食品的研发提供理论参考。

1 药理作用

1.1 镇静催眠

酸枣仁的镇静催眠作用主要通过调节 γ -氨基丁酸(GABA)能神经系统实现。研究证实^[5],酸枣仁皂苷 A 可通过提高脑内 GABA 含量、恢复 GABA 与谷氨酸(Glu)的平衡状态及增强 GABA 受体表达,显著缩短睡眠潜伏期、延长睡眠时间。此外,酸枣仁提取物及酸枣仁皂苷 A 还能通过调控 GABA_A 受体亚基的表达、促进细胞内氯离子内流,进一步调控 GABA 能神经系统功能,不仅可延长戊巴比妥诱导的睡眠时间,还能有效改善咖啡因所致的失眠症状^[6]。Zhang 等^[7]研究显示,酸枣仁皂苷 A 可通过上调失眠小鼠前额叶皮层的线粒体膜电位,增强细胞色素 C 氧化酶表达及腺苷三磷酸(ATP)酶活性,维持线粒体稳态,进而改善睡眠质量。

酸枣仁的镇静催眠作用还与神经环路调控密切相关。Zhao 等^[8]报道指出,斯皮诺素可提升小鼠伏隔核内 GABA 能神经元活性,同时抑制下丘脑外侧区食欲素能神经元的活动,从而延长非快速眼动睡眠时长、缩短觉醒时间。此外,经 β -葡

萄糖苷酶处理的酸枣仁提取物可调控 GABA 能、下丘脑泌素能(HCRT)及神经介素 U(NMU)等多系统基因表达,在改善睡眠剥夺斑马鱼睡眠效率的同时未引发嗜睡现象,提示其具有潜在的临床安全性优势^[9]。

1.2 抗焦虑和抗抑郁

酸枣仁的抗焦虑与抗抑郁作用,与其对脑源性神经营养因子(BDNF)的调控密切相关。Li 等^[10]研究表明,酸枣仁皂苷 A 可通过上调皮质酮诱导抑郁模型小鼠海马组织中 BDNF、酪氨酸激酶受体 B(TrkB)及环磷酸腺苷(cAMP)应答元件结合蛋白(CREB)的表达,增强海马细胞活力,进而改善其抑郁样行为。斯皮诺素则可通过激活细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)/CREB/BDNF 信号通路,上调磷酸化 cAMP 应答元件结合蛋白(p-CREB)及 BDNF 的表达,缓解慢性束缚应激模型小鼠的焦虑样行为^[11]。

此外,酸枣仁皂苷 A 还可通过音猬因子(Shh)信号通路,调节未成熟神经元的钙稳态并增强突触可塑性,最终改善慢性不可预见轻度应激(CUMS)大鼠的抑郁样行为^[12]。酸枣仁的不同活性成分之间还可产生协同增效作用,Bi 等^[13]研究发现,酸枣仁中的木兰碱与斯皮诺素联用,可通过改变油水分配系数增强血脑屏障穿透性,进而提高二者的脑内暴露量;在 CUMS 抑郁模型中,该组合还能显著提升细胞存活率、缩短行为绝望时间,展现出良好的协同增效潜力。

1.3 改善认知及记忆

酸枣仁可通过调控神经兴奋性、发挥抗炎作用及清除 β -淀粉样蛋白(A β)沉积等多种途径,改善机体认知与记忆功能。研究证实^[14],酸枣仁皂苷 A 可借助 GABA 能机制,抑制睡眠剥夺诱导的淀粉样前体蛋白(APP)/早老素 1(PS1)小鼠海马神经元兴奋性突触传递异常增强,进而阻止其空间记忆力受损。

抗炎活性是酸枣仁改善认知功能的关键机制之一。在谵妄小鼠模型中,酸枣仁皂苷 A 可显著上调海马组织中 E4 启动子结合蛋白 4(E4BP4)的表达,进而抑制 ERK1/2-核因子- κ B(NF- κ B)信号通路激活及小胶质细胞活化,降低肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)等炎症因子的表达水平,最终缓解小鼠认知功能障碍^[15]。

A β 沉积是阿尔茨海默病的核心病理特征,而酸

枣仁皂苷 A 可通过调控该环节发挥认知保护作用。具体而言, 其能激活 AXL 受体酪氨酸激酶 (Axl) /ERK 信号通路, 上调热休克蛋白 90 β (HSP90 β) 的表达并促进其与过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的相互作用, 进而增强小胶质细胞对 A β 42 的清除能力, 改善 APP/PS1 小鼠的认知功能^[16]。

酸枣仁皂苷 B 则呈现出多靶点协同调控效应, 其可通过增强机体抗氧化能力、抑制脂质过度合成与积累、抵抗内源性脂褐素沉积, 同时调控 B 细胞淋巴瘤-2 关联 X 蛋白 (Bax) /B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) /半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 凋亡信号通路, 有效减轻 A β 诱导的神经毒性^[17]。

值得关注的是, 酸枣仁简单粉碎粉末改善认知障碍的效果优于其热水提取物及提取残渣; 此外, 已知活性成分 (如酸枣仁皂苷 A、B 及斯皮诺素) 的含量与其认知改善活性未呈现正相关关系, 这提示, 酸枣仁改善认知功能的核心活性成分, 可能在简单粉碎的形态下得到更充分的保留^[18]。

1.4 抗肿瘤

酸枣仁皂苷 B 是酸枣仁发挥抗肿瘤效应的关键活性成分。Chen 等^[19]研究证实, 酸枣仁皂苷 B 可通过调控磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K) /蛋白激酶 B (Akt) 及 Wnt 蛋白 (Wnt) / β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路, 进而显著抑制非小细胞肺癌细胞的增殖与迁移能力。在非小细胞肺癌中, 酸枣仁皂苷 B 还可通过 PPAR γ -激活转录因子 3 (ATF3)-谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4) 信号通路, 诱导内质网应激介导的铁死亡; 其与肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 联用时, 可通过促进 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白 (CHOP) 结合至死亡受体 4/5 (DR4/5) 启动子区, 协同增强肿瘤细胞凋亡效应。此外, 该成分可通过抑制上皮-间质转化 (EMT) 过程, 有效克服肿瘤细胞的放射抵抗, 为解决肿瘤治疗耐受难题提供了新的研究思路与策略^[20]。此外, Jia 等^[21]研究显示, 酸枣仁皂苷 B 可通过激活受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 1 (RIPK1) /受体相互作用丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 3 (RIPK3) /混合系列蛋白激酶样结构域 (MLKL) 信号通路, 诱导白血病细胞发生坏死性凋亡。

抑制肿瘤血管生成是酸枣仁皂苷 B 发挥抗肿瘤作用的另一重要机制。酸枣仁皂苷 B 可抑制血管内皮生长因子受体 2 (VEGFR2) 信号通路及其下游关键蛋白的磷酸化水平, 以剂量相关方式显著抑制人

脐静脉内皮细胞的增殖、迁移及管腔形成能力; 在鸡胚绒毛尿囊膜及小鼠体内模型中, 该成分亦能有效抑制血管生成, 并可显著抑制结直肠癌移植瘤的生长^[22]。

除酸枣仁皂苷 B 外, 酸枣仁皂苷 A 也展现出一定的抗肿瘤潜力。Wang 等^[23]研究表明, 酸枣仁皂苷 A 可通过直接结合并激活 FAT 非典型钙黏蛋白 4 (FAT4), 进而激活 Hippo 信号通路并抑制 Yes 关联蛋白 (YAP) 的核转位过程, 最终抑制非小细胞肺癌的发生发展。

1.5 保护肝脏

核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 介导的抗氧化通路是酸枣仁发挥保肝效应的重要机制。针对肝缺血再灌注损伤, 酸枣仁皂苷 A 可通过激活 Akt/Nrf2/血红素加氧酶-1 (HO-1) 信号通路减轻氧化应激, 进而抑制炎症反应、细胞凋亡及线粒体损伤, 最终发挥肝保护作用^[24]。酸枣仁皂苷 B 则可通过促进 Nrf2 核转位, 上调 HO-1 及醌氧化还原酶-1 (NQO-1) 的表达水平, 同时抑制干扰素基因刺激蛋白 (STING) 通路的异常激活, 进而缓解对乙酰氨基酚诱导的急性肝损伤^[25]。

此外, 酸枣仁皂苷 B 可通过下调 11 β -羟基类固醇脱氢酶 2 (11 β -HSD2)、上调糖皮质激素受体的表达, 抑制促炎因子释放并增强机体抗氧化能力, 从而减轻盲肠结扎穿刺诱导的脓毒症小鼠肝损伤^[26]。除急性肝损伤外, 酸枣仁在慢性肝病的防治中同样展现出良好潜力。酸枣仁皂苷 A 可通过抑制转录因子阴阳 1 (YY1) /细胞色素 P450 2E1 (CYP2E1) 信号通路、促进脂肪酸 β -氧化, 同时激活过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α), 进而抑制炎症反应与氧化应激, 对糖尿病相关非酒精性脂肪肝病发挥保护作用^[27]。

肝纤维化是慢性肝病进展至肝硬化的关键阶段。Wang 等^[28]研究证实, 斯皮诺素可靶向神经源性孤儿核受体 77 (Nur77), 并通过抑制凋亡信号调节激酶 1 (ASK1) /p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、抑制肝星状细胞活化, 从而改善四氯化碳 (CCl₄) 诱导的小鼠肝纤维化进程。

1.6 保护心血管

酸枣仁对脓毒症心肌病、心肌缺血再灌注损伤、血管再狭窄等心血管疾病具有显著保护作用。已有研究证实^[29], 酸枣仁皂苷 A 可通过抑制炎症小体介导的细胞凋亡与焦亡, 同时增强心肌细胞自噬

活性,显著改善脓毒症心肌病小鼠的心功能。此外,酸枣仁中的斯皮诺素与 6"-阿魏酰斯皮诺素,可通过抑制糖原合酶激酶 3 β (GSK3 β) 酪氨酸 (Tyr) 216 位点的磷酸化水平,进而激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PGC-1 α)/Nrf2/HO-1 信号通路并促进自噬发生,最终减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤^[30]。在血管损伤防治领域,酸枣仁皂苷 B

可通过激活腺苷活化蛋白激酶 (AMPK)/PPAR- γ 信号通路,抑制血小板衍生生长因子诱导的血管平滑肌细胞去分化、增殖与迁移,同时减少自噬发生及活性氧 (ROS) 生成,进而减轻大鼠血管损伤后的新生内膜增生,为血管再狭窄的防治提供了潜在靶点与策略^[31]。

酸枣仁药理作用研究总结见图 1。

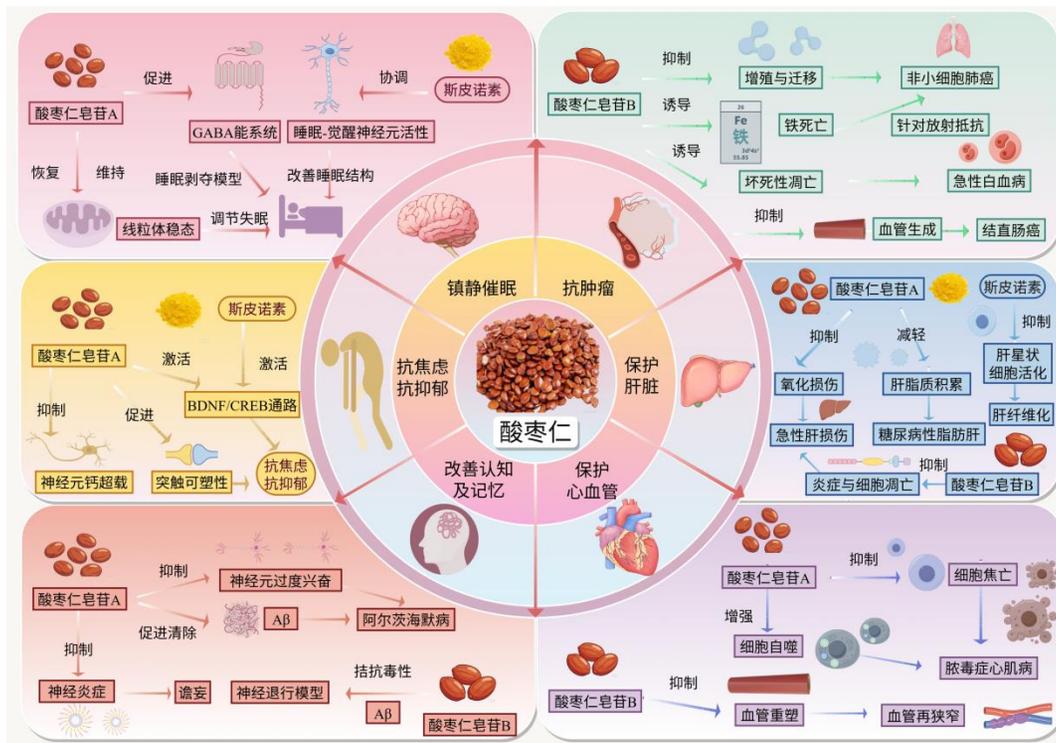


图 1 酸枣仁药理作用机制

Fig. 1 Pharmacological mechanism of *Ziziphi Spinosae Semen*

2 药对配伍

2.1 生-炒酸枣仁

酸枣仁在临床应用中分生用与炒用,其“生熟异治”的用药理论自古即有记载。《本草图经》载:“睡多生使,不得睡炒熟,生熟便尔顿异”,明确指出生、炒酸枣仁功效存在显著差异。《本草纲目》亦进一步阐释:“熟用疗胆虚不得眠,烦渴虚汗之证;生用疗胆热好眠,皆足厥阴、少阳药也”。此后《本草约言》《本草易读》《本经逢原》《本草从新》等多部本草典籍均承袭此说。然而,酸枣仁“生熟异治”的传统认识并非毫无争议,历代本草文献中亦不乏质疑之声^[32]。

现代药理研究证实^[33],生、炒酸枣仁均具有镇静催眠作用,且经炮制后其镇静催眠效果可进一步

增强,呈现“生效熟增”的特点,为传统“生熟异效”理论提供了部分现代科学依据。施今墨先生临床治疗失眠时常将生、炒酸枣仁配伍联用,认为:“熟枣仁补肝宁心安神,生枣仁清肝宁心安神,二者配伍使用,一补一清,清补合法,可使宁心安神之力量增强”^[34-35]。

生-炒酸枣仁配伍具有显著的抗焦虑及改善睡眠潜力,既可通过代谢互补实现协同增效,又能提升方中关键活性成分含量。张丽娟等^[36]研究表明,生-炒酸枣仁可调节状态性焦虑模型大鼠海马及外侧杏仁核中单胺类、氨基酸类神经递质水平,通过平衡神经递质稳态发挥抗焦虑作用;且生、炒酸枣仁配伍组大鼠在高架十字迷宫中的开放臂停留时间百分比与开放臂进入次数百分比均高于炒酸枣

仁单用组,提示其抗焦虑效果优于单用炒酸枣仁。此外,生-炒酸枣仁还可调控前额叶皮层、腹侧海马及外侧杏仁核的神经元信息编码与突触可塑性,进而改善大鼠焦虑样行为^[37]。

生-炒酸枣仁配伍可通过作用机制互补达到协同增效目的。代谢组学与肠道菌群分析显示^[38],生、炒酸枣仁均可调控氨基酸、能量及脂质代谢通路,并调节肠道菌群以改善睡眠;二者作用通路各具特点:生酸枣仁可特异性调控花生四烯酸代谢途径,炒酸枣仁则特异性调控谷氨酸(Glu)、谷氨酰胺(Gln)等代谢通路。同时,生、炒酸枣仁配伍后,斯皮诺素、酸枣仁皂苷 A、酸枣仁皂苷 B 等主要活性成分含量均有所提升,从物质基础层面阐释了其配伍增效的内在原因^[39]。

2.2 酸枣仁-茯苓

茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolf 味甘、淡,甘能补益,淡可渗泄,具有淡渗利湿、健脾宁心之功效。《本草衍义》载其:“行水之功多,益心脾不可阙也”。酸枣仁可滋养阴血、宁心安神;茯苓功善益心脾、安心神。二者配伍,心脾同调,共奏健脾养心、安神定志之效,临床常用于治疗心脾两虚所致心悸、失眠、健忘等病症。经典代表方归脾汤,以益气补血、健脾养心为核心功效,为治疗心脾气血两虚证的常用方剂。

酸枣仁-茯苓药对在抗焦虑及改善睡眠方面展现出良好的研究潜力。网络药理学研究表明^[40],酸枣仁-茯苓可协同作用于多巴胺 D2 受体(DRD2)、雌激素受体 α (ESR1)及 5-羟色胺 2A 受体(HTR2A)等靶点,调控神经活性配体-受体相互作用、5-羟色胺(5-HT)能突触等信号通路,进而发挥治疗广泛性焦虑障碍的作用。在抗焦虑配伍比例筛选中,酸枣仁-茯苓以 3:1 配伍时,抗焦虑效果优于 1:1、2:1 配伍,可有效改善焦虑模型大鼠的行为学指标,并降低血清、海马及杏仁核中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症因子水平^[41]。

目前研究涉及的酸枣仁-茯苓配伍组合共计 19 种^[42-43],具体为:生枣仁-茯苓 1:0、1:1、1:2、1:3、3:1、2:1、0:1;炒枣仁-茯苓 1:0、1:1、1:2、1:3、3:1、2:1;生、炒枣仁各半-茯苓 1:0、1:1、1:2、1:3、3:1、2:1。药效学实验对上述 19 种配伍组合筛选发现^[42],生、炒酸枣仁各半与茯苓以 1:2 配伍时,镇静催眠作用最为显著,可减少大鼠自主活动次数与站立次数,缩

短戊巴比妥钠诱导的睡眠潜伏期,催眠效果优于其他配伍组合。

配伍比例与酸枣仁炮制状态,亦是影响酸枣仁-茯苓有效成分溶出的关键。许玲等^[43]对上述 19 种配伍组合研究发现,生枣仁与茯苓 3:1 配伍、炒枣仁与茯苓 1:1 配伍、生炒酸枣仁各半与茯苓 3:1 配伍时,最利于酸枣仁皂苷 A 与斯皮诺素的溶出。另有系统研究^[42]表明,上述 19 种配伍组合中,生酸枣仁与茯苓 2:1 配伍时总黄酮和多糖含量最高;炒酸枣仁与茯苓 3:1 配伍时多糖含量最高;生炒酸枣仁各半与茯苓 2:1 配伍时总皂苷含量最高,1:2 配伍时总黄酮含量最高。

此外,微生物发酵对酸枣仁-茯苓的抗氧化活性具有增效作用。酸枣仁-茯苓共发酵处理可提高总酚、总皂苷、总多糖等活性成分含量,并通过促进亮氨酸、甜菜碱、酸枣仁皂苷 A 及斯皮诺素等代谢产物的合成,增强其整体抗氧化活性^[44]。

2.3 酸枣仁-远志

远志为远志科植物远志 *Polygala tenuifolia* Willd.或卵叶远志 *Polygala sibirica* L.的干燥根,味苦、辛,性温,主归心、肾经,性善宣泄通达,既可开泄心气、宁心安神,又能通益肾气、强志不忘,为交通心肾、安神益智之要药。《本草便读》载其:“能通肾气上达于心,使肾中之水,上交于离,成既济之象,故能益智疗忘”。酸枣仁功擅滋养阴血,使心神得养;远志长于宣通心肾、安神定志。二药配伍,一养一通,心肾同调,共奏滋阴养血、交通心肾之功,适用于心肾不交所致心神不宁、失眠多梦、惊悸胆怯、健忘等症。天王补心丹为其代表方剂,是临床治疗心肾阴血亏虚、虚火上扰、神志不宁的常用方药。

酸枣仁-远志药对改善睡眠的作用确切。网络药理学研究显示^[45],酸枣仁-远志可通过斯皮诺素、酸枣仁皂苷 A、远志皂苷 B 等 15 个活性成分,协同调控 PI3K-Akt、环磷酸鸟苷(cGMP)-蛋白激酶 G(PKG)等信号通路,并参与内质网蛋白加工、泛素介导的蛋白水解等多个生物学过程,进而发挥改善睡眠的作用。细胞实验表明^[46],酸枣仁-远志可通过调控 PI3K-Akt 信号通路,抑制 IL-6、IL-1 β 、TNF 等炎症因子释放,提高 5-HT、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)及 GABA 含量,改善焦虑伴发失眠。动物研究证实^[47],酸枣仁-远志可提高小鼠睡眠率、

延长睡眠时间, 调节脑内 5-HT、NE 等神经递质水平, 其镇静安神作用与调控缬氨酸、亮氨酸生物合成及苯丙氨酸代谢通路相关。

此外, 酸枣仁-远志改善睡眠的机制还与其调控肠-脑轴有关。研究报道^[48], 酸枣仁-远志可通过调节肠道菌群结构、恢复短链脂肪酸水平影响内源性代谢途径, 进而纠正失眠小鼠脑内神经递质与炎症因子的异常表达, 缓解睡眠障碍。但目前酸枣仁-远志配伍后的化学成分转化规律, 及其配伍增效、减毒的内在机制尚未明确, 仍有待后续深入研究。

2.4 酸枣仁-五味子

五味子为木兰科植物五味子 *Schisandra chinensis* (Turcz.) Baill. 的干燥成熟果实。习称“北五味子”。味酸、甘, 性温, 主归心、肾、肺经; 酸能收敛固涩, 甘可益气补虚, 功善收敛固涩、益气生津、补肾宁心。酸枣仁长于滋养阴血、安定心神; 五味子善收敛心气、滋肾宁神。二药配伍, 补敛同施、心肾同调, 共奏滋阴养血、收敛安神之效, 适用于阴血亏虚、心肾不交所致虚烦不眠、惊悸怔忡、夜寐盗汗等症。天王补心丹为体现该配伍的经典方剂, 名医祝湛予亦重视其临床价值, 常以此药对治疗辨证属阴血不足之神经衰弱^[49]。

酸枣仁-五味子药对具有改善睡眠、抗焦虑作用, 其配伍可显著影响活性成分的药动学过程与化学成分转化。网络药理学结合分子对接研究表明^[50], 酸枣仁-五味子可通过酸枣仁皂苷 A、长管贝壳杉素 A 等成分, 作用于白蛋白 (ALB)、半胱天冬酶-3 (CASP3) 等 8 个核心靶点发挥失眠治疗作用。配伍比例是决定该药对药效强度的关键, 且不同药理作用对应的最佳配比存在差异。再建新等^[51]依据《中国药典》2015 年版规定的人体临床日用量及北京市第六医院常用配比, 设置 15 g : 6 g、12 g : 6 g、6 g : 6 g 三组开展对比研究, 结果显示酸枣仁-五味子以 15 g : 6 g 配伍时镇静催眠作用最为显著, 其机制与调节脑内 GABA、Glu、Gln 及 5-HT 等神经递质含量相关。在抗焦虑方面, 刘洁^[52]统计 245 首方剂, 并通过动物实验正交试验对临床高频使用的 3 种配伍比例 (3 : 1、2 : 1、1 : 1) 进行探究, 发现酸枣仁-五味子以 2 : 1 比例配伍且经醇水双提后效果最优, 其作用机制涉及调控 DA、5-HT 含量、抑制下丘脑-垂体-肾上腺 (HPA) 轴过度激活, 以及调控 BDNF-ERK-内源性大麻素

系统信号通路。

酸枣仁-五味子配伍可引发复杂的药剂学与药理学变化。研究表明^[53], 该药对配伍后可提高五味子醇甲在空肠和回肠的稳定性及吸收率, 促进斯皮诺素溶出并减少其外排, 同时也在一定程度上降低斯皮诺素的吸收, 提示其体内过程存在复杂的调控机制。吴溪等^[54]选取炒酸枣仁-醋五味子 1 : 9 至 9 : 1 的 9 个配伍比例, 采用超高效液相色谱-蒸发光散射检测技术分析发现, 二者以 7 : 3 比例配伍时酸枣仁皂苷 A 含量最高。此外, 酸枣仁-五味子配伍还可促使化学成分发生转化。报道显示^[55], 酸枣仁-五味子合煎液与单煎液化学成分存在明显差异, 合煎液中未检出酸枣仁皂苷 B, 却检测到单煎液中未出现的五味子木脂素同分异构体; 配伍后还可新检出戈米辛 L2 及多种未知特征成分^[52]。

2.5 酸枣仁-合欢花

合欢花为豆科植物合欢 *Albizia julibrissin* Durazz. 的干燥花序或花蕾。味甘、性平, 归心、肝经, 功能解郁安神, 临床常用于忧郁烦闷所致的心神不安、失眠健忘等症。《神农本草经》载其: “主安五脏, 利心志, 令人欢乐无忧”。酸枣仁重在滋养阴血、涵养心神, 合欢花长于疏理肝气、解郁安神; 二药配伍, 一养血、一疏肝, 共奏解郁安神、调和心肝之效, 尤适用于肝郁血虚、心神失养所致的虚烦不眠、心悸忧郁等病症。该配伍亦见于中成药百乐眠胶囊中, 用于肝郁阴虚型失眠的治疗。

酸枣仁-合欢花药对的抗抑郁功效确切。网络药理学研究^[56]表明, 酸枣仁-合欢花可通过槲皮素、乌药碱、酸李碱等 12 种活性成分, 协同作用于 Jun 原癌基因 (*JUN*)、蛋白激酶 B 亚型 1 (*AKT1*)、IL-6 等 109 个靶点, 调控 PI3K-Akt 等信号通路发挥抗抑郁作用。

在内质网应激调控层面, 酸枣仁-合欢花亦展现出明确的抗抑郁机制。施学丽等^[57]研究证实, 其可通过抑制内质网应激肌醇需求酶 1 α (*IRE1 α*)/ASK1/c-Jun N-末端激酶 (*JNK*) 通路, 下调促凋亡蛋白 Bax、上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达, 减轻抑郁模型大鼠神经元凋亡, 进而改善其抑郁样行为; 该药对还可通过调控内质网应激 PKR 样内质网激酶 (*PERK*)/激活转录因子 4 (*ATF4*)/CHOP 通路发挥抗抑郁作用^[58]。

此外, 酸枣仁-合欢花可通过抑制 ROS/NOD 样

受体热蛋白结构域相关蛋白 1 (NLRP1) /C-X-C 基序趋化因子配体 1 (CXCL1) /C-X-C 趋化因子受体 2 (CXCR2) 信号通路, 降低海马组织炎症因子水平, 改善氧化应激状态, 从而缓解抑郁模型大鼠的抑郁样行为及空间记忆损伤^[59]。施学丽等^[60]研究显示, 酸枣仁-合欢花可下调海马微小 RNA-34a (*miR-34a*) 表达, 进而增强 BDNF-TrkB 信号通路, 促进海马神经细胞增殖、拮抗神经细胞凋亡, 发挥抗抑郁作用。

目前, 酸枣仁-合欢花药对的相关研究多集中于药理作用机制阐释, 其配伍后引发的化学成分动态变化及增效减毒机制, 仍为未来研究的重点方向。

2.6 酸枣仁-柏子仁

柏子仁为柏科植物侧柏 *Platycladus orientalis* (L.) Franco 的干燥成熟种仁。其味甘, 性平, 专入心经, 核心功效为养心安神, 尤擅滋养阴血以安神定志。《本草求真》载: “柏子仁专入心, 辛甘平润, 专书俱言四脏皆补, 究之止属心药耳”, 明确其归经与功效侧重。酸枣仁入心、肝经, 功擅补肝养血、宁心安神; 柏子仁则专入心经, 以滋养心阴、安定神志为核心专长。两药配伍合用, 实现心肝同治, 既能补益心血, 亦能滋养肝血, 共奏补肝养心、安神定悸之功, 适用于心肝血虚所致的失眠少寐、心悸怔忡、头晕健忘等症。代表方剂如《普济本事方》中的珍珠母丸, 主治心肝阴血不足证; 此外, 《校注妇人良方》所载天王补心丹、《证治准绳》所载琥珀养心丹、《仁斋直指方论》所载养心汤等经典安神方剂中, 均常见该药对配伍应用。

酸枣仁-柏子仁药对在改善睡眠方面具有显著潜力, 二者可通过机制互补实现协同增效。网络药理学研究显示^[61], 该药对可通过 S-衡州乌药碱、花生四烯酸及酸李碱等活性成分, 作用于 5-HT 转运体 (SLC6A4)、CASP3 等靶点, 并调控神经递质相关通路, 从而发挥治疗失眠的作用。动物实验研究发现, 在小鼠模型中, 该药对可通过升高下丘脑、海马及前额叶皮质区的色氨酸羟化酶 (TPH) 水平, 下调 *Slc6a4* 基因表达、上调 5-HT_{1A} 受体基因 (*Htr1a*) 表达, 进而增强 5-HT 能神经系统功能, 有效改善睡眠质量^[62]。系统药理学研究进一步阐明了二者配伍协同改善失眠的作用机制: 酸枣仁与柏子仁虽可共同作用于毒蕈碱乙酰胆碱受体 M1 (CHRM1)、GABA 受体亚基 $\alpha 1$ (GABRA1) 等镇

静催眠靶点, 且均能调控 GABA 能系统, 但二者作用侧重不同——酸枣仁更偏向于调节儿茶酚胺与 5-HT 能系统, 柏子仁则侧重于内分泌-免疫调节^[63]。采用 HS-SPME-GC-MS 技术, 从酸枣仁-柏子仁药对中分离出 80 种成分, 其中 71 种挥发性成分被成功鉴定, 其主要组成为萜烯类、醇类及烷烃类, 这为明确该药对挥发性成分的药效物质基础提供了科学依据^[64]。

酸枣仁常见药对研究总结详见图 2。

2.7 其他

除上述常见药对外, 酸枣仁与人参、首乌藤、羌活、延胡索、鹿角胶等配伍, 在失眠改善及抗抑郁领域亦展现出良好的应用潜力。

在失眠改善方面, 酸枣仁-人参可通过调控 GLU/GABA-GLN 代谢环路、恢复肠道菌群稳态, 改善心脾两虚型失眠大鼠的睡眠行为^[65]。熵权法结合灰色关联度分析结果表明^[66], 酸枣仁-人参以 1:1 配伍时, 其总酚酸、酸枣仁皂苷 A 及斯皮诺素含量与综合抗氧化活性均达到最优, 提示该比例为发挥最佳抗氧化活性的理想配比。酸枣仁-首乌藤可通过上调失眠大鼠脑内 Akt 及哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的表达, 发挥失眠治疗作用^[67]。另有研究显示^[68], 酸枣仁-延胡索可通过调控脑组织钾-氯协同转运蛋白 2 (KCC2)、钠-钾-氯协同转运蛋白 1 (NKCC1) 表达, 抑制 HPA 轴过度激活, 进而调节神经递质水平, 对肝郁型失眠小鼠产生促眠效应。在抗抑郁方面, 酸枣仁-羌活可通过上调海马 5-HT 水平、抑制 NLRP3 通路激活, 并降低血清 IL-18、IL-1 β 等炎症因子水平, 改善 CUMS 大鼠的抑郁样行为^[69]。酸枣仁-鹿角胶则可通过抑制海马 Toll 样受体 4 (TLR4) /髓样分化初级反应蛋白 88 (MyD88) /NF- κ B 信号通路减轻神经炎症反应, 进而发挥抗抑郁作用^[70]。

3 结语与展望

酸枣仁是我国传统药食同源中药, 兼具养心补肝、宁心安神、敛汗生津之功效。现代药理研究证实, 酸枣仁具有镇静催眠、抗焦虑、抗抑郁、改善认知与记忆功能、抗肿瘤、保肝及保护心血管等多种药理活性。本文系统梳理酸枣仁药对的相关研究发现, 其配伍应用可显著增强改善睡眠、抗焦虑及抗抑郁的作用, 这与酸枣仁“养心补肝、宁心安神”的传统功效高度契合。其中, 改善睡眠作为酸枣仁药对配伍的核心作用, 常通过与炒酸枣仁、茯苓、

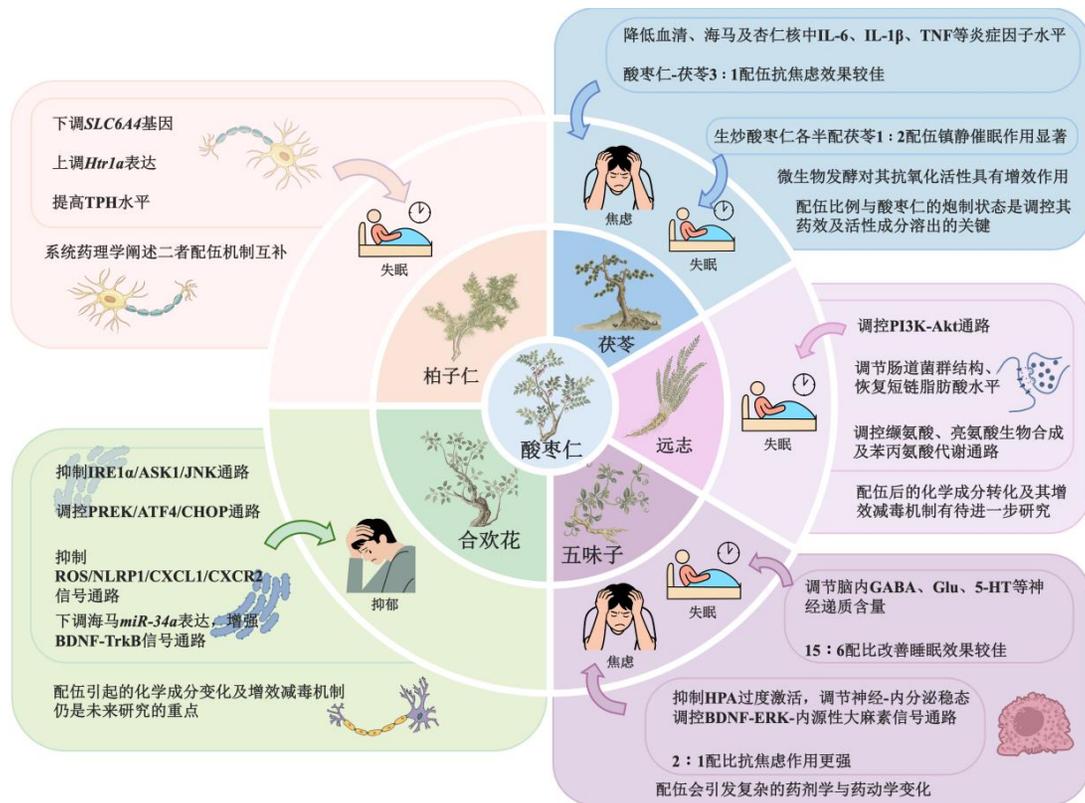


Fig. 2 Summary of commonly used drug pairs of *Ziziphi Spinosae Semen*

远志、五味子、柏子仁等药材配伍实现；与炒酸枣仁、茯苓、五味子配伍时，其抗焦虑效果尤为显著；与合欢花配伍时则展现出良好的抗抑郁潜力，充分体现了药对配伍在协同增效、拓展临床应用范围中的独特优势。

梳理可见，药对配伍并非药物功能的简单叠加，而是通过调控活性成分的溶出与转化、调节药代动力学过程及实现作用机制互补，最终达成协同增效的复杂过程。这一发现不仅揭示了中药配伍的现代科学内涵，更为中药复方的现代化研究与临床合理用药提供了重要支撑。中药药对配伍具有高度复杂性：一方面，配伍比例直接影响药效发挥，例如酸枣仁-五味子药对在改善失眠与抗焦虑方面，就呈现出不同的最佳配伍比例；另一方面，药材炮制方法也会调控药效，如生酸枣仁、炒酸枣仁分别与茯苓配伍时，其活性成分的溶出行为存在明显差异。这种对配伍比例与炮制方法的精准把控，既是药对配伍的精髓所在，也是中医“辨证论治”思想在遣方用药中的具体体现。

当前，酸枣仁药对的研究已逐步从“是否有效”

向“为何有效”“如何更有效”深入，但研究过程中仍存在诸多局限：（1）现有研究多聚焦于配伍的协同增效作用，针对其减毒机制的研究则相对薄弱，相关报道较少；（2）针对酸枣仁-远志、酸枣仁-合欢花等常见药对，研究多侧重于药效评价层面，配伍后化学成分的动态变化规律及其增效减毒机制仍需进一步揭示；（3）尽管有部分研究关注到配伍比例对药效的影响，但比例变化引发的化学成分转化及其对药动学过程的调控机制仍不明确；（4）对酸枣仁不同炮制品的研究，多集中于活性成分溶出差异或药效对比，炮制工艺引发的成分转化规律及增效减毒机制仍需深入解析；（5）现有研究多停留在动物实验或细胞实验层面，临床转化证据较为匮乏，未来需进一步开展临床研究，明确其适宜剂量与目标人群。综上，未来可综合运用化学分析、药理学、分子生物学及计算模拟等多学科技术，系统阐明药对配伍引发的化学成分转化规律及增效减毒机制，深入揭示炮制方法与配伍比例对上述过程的调控作用，进一步阐释中药配伍的科学内涵，为临床精准用药与中药新药研发提供坚实的科学依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 钟赣生, 杨柏灿. 中药学 [M]. 第 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.
Zhong G S, Yang B C. *Chinese Materia Medica* [M]. 5th Ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2021.
- [2] 崔小芳, 杜晨晖, 裴香萍, 等. 基于肠道菌群转化的酸枣仁质量标志物预测分析 [J]. 中草药, 2019, 50(19): 4634-4642.
Cui X F, Du C H, Pei X P, et al. Investigation and predictive analysis on Q-marker of *Ziziphi Spinosae Semen* based on human intestinal microbiota transformation [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2019, 50(19): 4634-4642.
- [3] Gong L, Xie J B, Luo Y, et al. Research progress of quality control for the seed of *Ziziphus jujuba* var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H.F. Chow (Suan-Zao-Ren) and its proprietary Chinese medicines [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116204.
- [4] 宋佳, 高晓霞, 田俊生, 等. 中药药对配伍机制的现代研究 [J]. 中草药, 2017, 48(21): 4367-4374.
Song J, Gao X X, Tian J S, et al. Modern research on compatibility mechanism of Chinese materia Medica pair [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2017, 48(21): 4367-4374.
- [5] Wang M Y, Wang G, Zhao M Y, et al. Jujuboside A in ameliorating insomnia in mice via GABAergic modulation of the PVT [J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 349: 119939.
- [6] Kim M, Kim Y, Lee H W, et al. The improvement in sleep quality by *zizyphi semen* in rodent models through GABAergic transmission regulation [J]. *Nutrients*, 2024, 16(24): 4266.
- [7] Zhang Z, Che X Y, Feng T Y, et al. Jujuboside A improves insomnia by maintaining mitochondrial homeostasis in prefrontal neurons [J]. *Brain Res Bull*, 2025, 226: 111372.
- [8] Zhao W R, Zhang H M, Li L, et al. Spinosin enhances non-rapid eye movement sleep and alters c-Fos expression in sleep-wake regulatory brain regions in mice [J]. *Sleep Breath*, 2025, 29(1): 101.
- [9] Wang W X, Li C, Shen L, et al. Sleep aid effect and mechanism of *semen zizyphi spinosae* extract enriched with jujuboside and jujubogenin in sleep-deprived zebrafish [J]. *Food Sci Nutr*, 2025, 13(6): e70413.
- [10] Li H T, Li J N, Zhang T, et al. Antidepressant effect of Jujuboside A on corticosterone-induced depression in mice [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 620: 56-62.
- [11] Guo Y, Wei F Y, Lv Y, et al. Spinosin improves anxiety disorders in mice with chronic restraint stress via the ERK1/2-CREB-BDNF pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 143(Pt 2): 113517.
- [12] Zhong Z Y, Liu J, Luo Y, et al. Jujuboside a regulates calcium homeostasis and structural plasticity to alleviate depression-like behavior via shh signaling in immature neurons [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2024, 18: 4565-4584.
- [13] Bi F H, Wang Z H, Guo Y J, et al. A combination of magnoflorine and spinosin improves the antidepressant effects on CUMS mouse model [J]. *Curr Drug Metab*, 2024, 25(1): 71-80.
- [14] Tabassum S, Misrani A, Tang B L, et al. Jujuboside A prevents sleep loss-induced disturbance of hippocampal neuronal excitability and memory impairment in young APP/PS1 mice [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4512.
- [15] Du J H, Zhang F G, Chen M, et al. Jujuboside A ameliorates cognitive deficiency in delirium through promoting hippocampal E4BP4 in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2023, 75(7): 886-897.
- [16] Zhang M, Qian C, Zheng Z G, et al. Jujuboside A promotes A β clearance and ameliorates cognitive deficiency in Alzheimer's disease through activating Axl/HSP90/PPAR γ pathway [J]. *Theranostics*, 2018, 8(15): 4262-4278.
- [17] Liu J R, Zhang Y Q, Lai C J S, et al. Multitarget protective effects of JUB on a β -induced neurotoxicity and the mechanism predication using network pharmacology analysis [J]. *J Agric Food Chem*, 2023, 71(51): 20724-20734.
- [18] Umeda T, Sakai A, Uekado R, et al. Simply crushed *zizyphi spinosi semen* prevents neurodegenerative diseases and reverses age-related cognitive decline in mice [J]. *eLife*, 2025, 13: RP100737.
- [19] Chen M Z, Li J, Hu S D, et al. Jujuboside B inhibits the proliferation and migration of non-small cell lung cancer H1299 cells through inhibiting PI3K/Akt and Wnt/ β -catenin pathways [J]. *Cancer Manag Res*, 2025, 17: 1143-1153.
- [20] Kim T W, Ko S G. Jujuboside B induces ferroptosis and overcomes radioresistance through the PPAR γ -ATF3-Gpx4 signaling pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(11): 5345-5364.
- [21] Jia M M, Li Y Q, Xu K Q, et al. Jujuboside B promotes the death of acute leukemia cell in a RIPK1/RIPK3/MLKL pathway-dependent manner [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 876: 173041.
- [22] Zhang P, Lai X, Zhu M H, et al. Jujuboside B suppresses angiogenesis and tumor growth via blocking VEGFR2 signaling pathway [J]. *Heliyon*, 2023, 9(6): e17072.

- [23] Wang W S, Huang Q J, Chen Y, et al. The novel FAT4 activator jujuboside A suppresses NSCLC tumorigenesis by activating HIPPO signaling and inhibiting YAP nuclear translocation [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 170: 105723.
- [24] Fang H R, Xu M, Zhang J K, et al. JuA alleviates liver ischemia-reperfusion injury by activating AKT/NRF2/HO-1 pathways [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2024, 1870(8): 167496.
- [25] Wang H F, Xu J S, Zong K, et al. Jujuboside B alleviates acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice by regulating Nrf2-STING signaling pathway [J]. *Ecotoxicol Environ Saf*, 2024, 269: 115810.
- [26] Kim C, Jeong Y H, Kim N, et al. Hepatoprotective functions of jujuboside B [J]. *J Nat Med*, 2023, 77(1): 87-95.
- [27] Zhang W J, Cheng Q, Yin L X, et al. Jujuboside A through YY1/CYP2E1 signaling alleviated type 2 diabetes-associated fatty liver disease by ameliorating hepatic lipid accumulation, inflammation, and oxidative stress [J]. *Chem Biol Interact*, 2024, 400: 111157.
- [28] Lin G, Li W B, Hong W B, et al. Spinosin inhibits activated hepatic stellate cell to attenuate liver fibrosis by targeting Nur77/ASK1/p38 MAPK signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 966: 176270.
- [29] Wang Z, Xiao D R, Ji Q Q, et al. Jujuboside A attenuates sepsis-induced cardiomyopathy by inhibiting inflammation and regulating autophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 947: 175451.
- [30] Gu M H, He P K, Lyu C F, et al. Spinosin and 6"-Feruloylspinosin protect the heart against acute myocardial ischemia and reperfusion in rats [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(5): 4253-4261.
- [31] Ji Z X, Li J Q, Wang J B. Jujuboside B inhibits neointimal hyperplasia and prevents vascular smooth muscle cell dedifferentiation, proliferation, and migration via activation of AMPK/PPAR- γ signaling [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 672150.
- [32] 杜晨晖, 衡依然, 李泽, 等. 酸枣仁炮制的历史沿革及现代研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(10): 2572-2583.
- Du C H, Heng Y R, Li Z, et al. Processing of *Ziziphi Spinosae Semen*: Evolution and research progress [J]. *China J Chin Mater Med*, 2022, 47(10): 2572-2583.
- [33] 牛泽佳, 韩瑞, 衡依然, 等. 生、炒酸枣仁改善对氯苯丙氨酸诱导失眠大鼠模型学习记忆损伤的机制 [J]. *中草药*, 2025, 56(22): 8201-8221.
- Niu Z J, Han R, Heng Y R, et al. Mechanism of raw and fried *Ziziphi Spinosae Semen* in improving learning and memory impairment in *p*-chlorophenylalanine-induced insomnia rats model [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(22): 8201-8221.
- [34] 吕景山. 施今墨对药 [M]. 第 2 版. 北京: 人民军医出版社, 2002: 265-266.
- Lü J S. *Couplet Medicines of Shi Jinmo* [M]. 2nd Ed. Beijing: Military Medical Press of the People, 2002: 265-266.
- [35] 吕玉娥. “施今墨对药”“吕景山对穴”组方治疗失眠 59 例临床观察 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(7): 714-716.
- Lü Yu'e. Clinical observation of 59 cases of insomnia treated with “Shi Jin-mo’s pair herbs” and “Lü Jing-Shang’s pair points” [J]. *World J Integr Tradit West Med*, 2013, 8(7): 714-716.
- [36] 张丽娟, 郭文成, 王艳艳, 等. 生与炒酸枣仁配伍对状态性焦虑模型大鼠行为学及单胺类和氨基酸类神经递质表达的影响 [J]. *中医学报*, 2022, 50(2): 14-22.
- Zhang L J, Guo W C, Wang Y Y, et al. Effects of compatibility of raw and fried jujube on ethology and expressions of monoamine and amino acid neurotransmitters in state anxiety model rats [J]. *Acta Chin Med Pharmacol*, 2022, 50(2): 14-22.
- [37] 华伊. 基于神经元信息编码和突触可塑性的生-炒酸枣仁配伍拮抗大鼠状态性焦虑的神经生物学机制研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2021.
- Hua Y. Neurobiological mechanism of raw-fried *Ziziphi Spinosae Semen* compatibility against state anxiety in rats based on neuronal information coding and synaptic plasticity [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2021.
- [38] 王丛辉, 韩瑞, 李泽, 等. 整合代谢组学和肠道菌群探讨生、炒酸枣仁改善睡眠的作用机制特点 [J]. *药学学报*, 2023, 58(7): 1940-1951.
- Wang C H, Han R, Li Z, et al. The mechanism of *Ziziphi Spinosae Semen* and fried *Ziziphi Spinosae Semen* to improve insomnia based on integrating metabolomics and intestinal flora [J]. *Acta Pharm Sin*, 2023, 58(7): 1940-1951.
- [39] 耿欣. 炒酸枣仁配伍生酸枣仁改善睡眠与抗焦虑作用及作用机理研究 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2017.
- Geng X. The study on the improve sleep and anti-anxiety effects and mechanism of compatibility of fried SZS with crude SZS [D]. Harbin: Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2017.
- [40] 赵俊霞, 赵睿婷, 朱应怀, 等. 基于网络药理学和分子对接技术探讨茯苓-酸枣仁药对治疗广泛性焦虑障碍

- 的作用机制 [J]. 湖南中医杂志, 2024, 40(11): 165-173.
- Zhao J X, Zhao R T, Zhu Y H, et al. Mechanism of action of *Poria cocos-Semen Ziziphi Spinosae* drug combination in treatment of generalized anxiety disorder: A study based on network pharmacology and molecular docking [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2024, 40(11): 165-173.
- [41] 陈絮蒙, 田星, 郭亦杰, 等. 不同比例酸枣仁-茯苓水提物对大鼠焦虑样行为的影响 [J]. 食品工业科技, 2023, 44(2): 408-416.
- Chen X M, Tian X, Guo Y J, et al. Influence of the aqueous extracts of *ziziphi spinosae semen* and *poria cocos* with different ratios on anxiety-related behavior of rats [J]. Sci Technol Food Ind, 2023, 44(2): 408-416.
- [42] 许玲. 酸枣仁、茯苓药对不同组合的化学成分和安神功效比较研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2017.
- Xu L. Comparative study on the chemical components and the sedative effect of different combinations of *Suanzaoren* and *Fuling* [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2017.
- [43] 许玲, 党凯茹, 韩笑, 等. 酸枣仁炮制前后与茯苓对比对酸枣仁皂苷 A、斯皮诺素含量变化的影响 [J]. 时珍国医国药, 2017, 28(2): 299-300.
- Xu L, Dang K R, Han X, et al. The effect on jujuboside A and spinosin content changes of different ratio between *fuling* and *Suanzaoren* before and after processing [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2017, 28(2): 299-300.
- [44] 李泽, 解玉军, 段慧竹, 等. 酸枣仁-茯苓共发酵的抗氧化活性增强机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(3): 620-629.
- Li Z, Xie Y J, Duan H Z, et al. Study on mechanism of enhancing antioxidant activity in fermented *Ziziphi Spinosae Semen* with *Poria cocos* [J]. China J Chin Mater Med, 2021, 46(3): 620-629.
- [45] 罗虹, 王泽鹏, 郭亚菲, 等. 基于网络药理学探讨“远志-酸枣仁”药对安神作用机制 [J]. 山西中医学院学报, 2019, 20(4): 254-258.
- Luo H, Wang Z P, Guo Y F, et al. Study on the sedative and hypnotic effect and related mechanism of herbal pair *Polygala tenuifolia* and *semen zizyphi spinosae* based on network pharmacology [J]. J Shanxi Coll Tradit Chin Med, 2019, 20(4): 254-258.
- [46] 张瑜, 张红, 孟雪, 等. 基于网络药理学和细胞验证探讨远志-酸枣仁药对治疗焦虑伴失眠的作用机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2025, 37(10): 1942-1952.
- Zhang Y, Zhang H, Meng X, et al. Mechanism of *Polygalae Radix-Ziziphi Spinosae Semen* drug pair in the treatment of anxiety and insomnia based on network pharmacology and cell validation experiment [J]. Nat Prod Res Dev, 2025, 37(10): 1942-1952.
- [47] 孙胜杰. 酸枣仁-远志活性部位镇静安神作用与机理研究 [D]. 太原: 山西中医药大学, 2019.
- Sun S J. Study on sedative and tranquilizing effect and its mechanisms of the effective components of herbal pair *Semen Ziziphi Spinosae* and *Radix Polygala* [D]. Taiyuan: Shanxi University of Traditional Chinese Medicine, 2019.
- [48] Ren H Q, Kong X P, Zhang Y, et al. The therapeutic potential of *Ziziphi Spinosae Semen* and *Polygalae Radix* in insomnia management: Insights from gut microbiota and serum metabolomics techniques [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 330: 118255.
- [49] 余瀛鳌, 高益民. 施今墨的临床经验 [J]. 首都医药, 2005, 12(7): 17-36.
- Yu Y A, Gao Y M. Shi Jinmo's clinical experience [J]. Cap Mdeicine, 2005, 12(7): 17-36.
- [50] Zhou C L, Chen H Z, Li W, et al. Mechanism of sour jujube kernel-five-flavour berry in the treatment of insomnia based on network pharmacology and molecular docking [J]. Curr Pharm Des, 2025, 31(36): 2934-2945.
- [51] 冉建新, 胡等慧, 王晓杰. 酸枣仁-五味子药对配比筛选及半仿生提取工艺研究 [J]. 中国医药导报, 2021, 18(4): 18-23.
- Ran J X, Hu D H, Wang X J. Study on screening medicine pair ratio and semi-bionic extraction technology of Jujube Kernel-Schisandra [J]. China Med Her, 2021, 18(4): 18-23.
- [52] 刘洁. 基于 HPA 轴及 BDNF-ERK-ECS 信号通路探讨酸枣仁-五味子药对的抗焦虑作用及其机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- Liu J. Based on HPA axis and BDNF-ERK-ECS signaling pathway to investigate the anti-anxiety effect and mechanism of *Suanzaoren-Wuweizi* herb pair [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2018.
- [53] 刘金凤, 王晓玫, 李佳园, 等. 酸枣仁-五味子配伍对抗焦虑作用的影响及指标成分的肠吸收特性研究 [J]. 中草药, 2022, 53(16): 5093-5106.
- Liu J F, Wang X M, Li J Y, et al. Effect of *Ziziphi Spinosae Semen* and *Schisandrae Chinensis Fructus* compatibility on anti-anxiety activity and intestinal absorption properties of effective components [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(16): 5093-5106.
- [54] 吴溪, 孟楣, 高家荣. 基于超高效液相色谱-蒸发光散射检测技术优选炒酸枣仁-醋五味子药对最佳配伍比例 [J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(6): 65-68.
- Wu X, Meng M, Gao J R. Optimization compatibility ratio of fried *ziziphi spinosae semen*-vinegated *Schisandra chinensis fructus* based on UPLC-ELSD technique [J].

- Chin J Inf Tradit Chin Med, 2020, 27(6): 65-68.
- [55] 王晓玫, 刘洁, 丁永胜, 等. 基于 HPLC-LTQ-Orbitraps-MSn 分析比较酸枣仁-五味子药对单煎液和合煎液化学成分 [J]. 中国现代中药, 2021, 23(11): 1949-1966.
- Wang X M, Liu J, Ding Y S, et al. Comparison of chemical components between *ziziphi spinosae semen* or *schisandrae chinensis fructus* monodecoction and their co-decoction by HPLC-LTQ-orbitraps-MSn [J]. Mod Chin Med, 2021, 23(11): 1949-1966.
- [56] 黄辰杰, 樊明理, 施学丽. 基于网络药理学和实验验证探讨酸枣仁-合欢花抗抑郁的作用机制 [J]. 神经解剖学杂志, 2025, 41(3): 342-350.
- Huang C J, Fan M L, Shi X L. Exploring the antidepressant mechanisms of *Ziziphi Spinosae Semen* and *Albiziae Flos* based on network pharmacology and experimental validation [J]. Chin J Neuroanat, 2025, 41(3): 342-350.
- [57] 施学丽, 黄辰杰, 张玉梅, 等. 对药酸枣仁-合欢花对抑郁模型大鼠行为学及内质网应激 IRE1 α /ASK1/JNK 通路蛋白表达的影响 [J]. 时珍国医国药, 2024, 35(6): 1324-1327.
- Shi X L, Huang C J, Zhang Y M, et al. Effects of *semen ziziphi spinosae-Flos albiziae* on behaviors and expression of IRE1 α /ASK1/JNK pathway protein in endoplasmic reticulum stress model rats [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2024, 35(6): 1324-1327.
- [58] 曹智怡, 李玲, 范丽丽, 等. 酸枣仁-合欢花对抑郁模型大鼠行为学及内质网应激 PERK/ATF4/CHOP 通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(7): 66-72.
- Cao Z Y, Li L, Fan L L, et al. Effects of *ziziphi spinosae semen* and *albiziae Flos* on behavior and endoplasmic reticulum stress PERK/ATF4/CHOP pathway in depression model rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(7): 66-72.
- [59] 武尚志, 施学丽, 张亚光, 等. 酸枣仁-合欢花药对在抑郁症模型大鼠的治疗作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(24): 87-94.
- Wu S Z, Shi X L, Zhang Y G, et al. Therapeutic effect of *ziziphi spinosae semen-albiziae Flos* on depression in rats [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(24): 87-94.
- [60] 施学丽, 武尚志, 张齐, 等. 基于 miR-34a 介导 BDNF-TrkB 信号通路探讨酸枣仁-合欢花抗抑郁作用机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(12): 1632-1638.
- Shi X L, Wu S Z, Zhang Q, et al. Investigating the antidepressant mechanism of *ziziphi spinosae semen-albiziae Flos* based on miR-34a mediated BDNF-TrkB signaling pathway [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2022, 33(12): 1632-1638.
- [61] 熊朝华, 王淑娟, 刘丽莎, 等. 基于网络药理学探究“酸枣仁-柏子仁”药对治疗失眠的作用机制 [J]. 河南中医, 2023, 43(3): 385-390.
- Xiong C H, Wang S J, Liu L S, et al. Study on the action mechanism of “Suanzaoren-Baiziren” in treating insomnia based on network pharmacology [J]. Henan Tradit Chin Med, 2023, 43(3): 385-390.
- [62] 倪雨婷, 张欢欢, 赵丹丹, 等. 酸枣仁-柏子仁组分调控睡眠障碍中神经递质的研究 [J]. 黑龙江医药, 2023, 36(5): 1000-1004.
- Ni Y T, Zhang H H, Zhao D D, et al. Study on the regulation of neurotransmitters in sleep disorders by sour jujube kernels-cypress kernels component [J]. Heilongjiang Med J, 2023, 36(5): 1000-1004.
- [63] 邱宇, 张泽宇, 张芯, 等. 基于系统药理学分析酸枣仁与柏子仁镇静催眠机制的异同 [J]. 中国新药与临床杂志, 2021, 40(12): 850-857.
- Qiu Y, Zhang Z Y, Zhang X, et al. Analysis on similarities and differences of sedative and hypnotic mechanisms between *Ziziphi Spinosae Semen* and *Platycladi Semen* based on systems pharmacology [J]. Chin J New Drugs Clin Remedies, 2021, 40(12): 850-857.
- [64] 郭胜男, 文婷, 卢金清. 基于 HS-SPME-GC-MS 技术分析安神药对柏子仁-酸枣仁中的挥发性成分 [J]. 中国药师, 2022, 25(6): 1091-1095.
- Guo S N, Wen T, Lu J Q. Analysis of volatile components in drug pairs of *semen platycladi-semen ziziphi spinosae* by HS-SPME-GC-MS [J]. China Pharm, 2022, 25(6): 1091-1095.
- [65] 王媛. 基于“脑肠轴”探讨药对人参-酸枣仁对心脾两虚失眠大鼠的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- Wang Y. Explore the mechanism of action of the herb pair *Ginseng Radix et Rhizoma-Ziziphi Spinosae Semen* in regulating insomnia due to deficiency of both heart and spleen based on the “Brain-Gut Axis” [D]. Shenyang: Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [66] 肖凤琴, 王欣, 刘晖, 等. 基于熵权法和灰色关联度法优选人参-酸枣仁抗氧化活性最佳配比 [J]. 食品与机械, 2023, 39(6): 173-179.
- Xiao F Q, Wang X, Liu H, et al. Optimization of ginseng ratio and *semen ziziphi spinosae* antioxidant activity based on the combination of entropy-weight method and grey-correlation degree method [J]. Food Mach, 2023, 39(6): 173-179.
- [67] 刘浩. 基于网络药理学探讨首乌藤-酸枣仁对药治疗失眠的作用机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.

- Liu H. A study on the mechanism of Shouwuteng Suanzaoren in treating insomnia based on network pharmacology [D]. Changchun: Changchun University of Chinese Medicine, 2024.
- [68] 王婷婷, 郝蕾, 王芮, 等. 酸枣仁-延胡索配伍对肝郁型失眠小鼠的作用及机制研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(5): 619-626.
- Wang T T, Hao L, Wang R, et al. Effect and mechanism of combining *Ziziphi Spinosae Semen* and *Corydalis Rhizoma* on insomnia mice model with liver depression syndrome [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2021, 32(5): 619-626.
- [69] 张涌, 唐歆悦, 程文曦, 等. “通督安神”药对羌活-酸枣仁改善 CUMS 大鼠抑郁样行为的机制研究 [J]. 神经解剖学杂志, 2025, 41(3): 321-326.
- Zhang Y, Tang X Y, Cheng W X, et al. Study on the mechanisms of “TongduAnshen”couplet medicines *Notopterygii Rhizoma et Radix-Ziziphi Spinosae Semen* on the improvement of depression-like behaviors in CUMS rats [J]. Chin J Neuroanat, 2025, 41(3): 321-326.
- [70] 张涌, 易佳, 章程鹏, 等. “通督安神”药对鹿角胶-酸枣仁对慢性不可预知应激抑郁大鼠的治疗作用 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(12): 2399-2400.
- Zhang Y, Yi J, Zhang C P, et al. Therapeutic effect of “TongduAnshen” couplet medicines *Colla Cornus Cervi-Ziziphi Spinosae Semen* on rats with chronic unpredictable mild stress [J]. Chin Pharmacol Bull, 2024, 40(12): 2399-2400.

[责任编辑 孙英杰]