

健脑补肾丸与健脑补肾口服液安神作用药效比较研究

孙清元^{1,2,3}, 高 燕^{1,2,3}, 孔令梅^{1,2,3}, 刘 静^{1,2,3}, 吕雪丽^{1,2,3}, 吕 婧^{1,2,3*}, 赵瀚年^{1,2,3*}

1. 山东中医药大学 药物研究院 (中医药健康产业技术研究院), 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学 山东省胶类药物研究与开发重点实验室, 山东 济南 250355

3. 山东省数字中药重点实验室, 山东 济南 250355

摘要: 目的 探讨健脑补肾丸(W)与健脑补肾口服液(KFY)安神作用药效差异并预测其安神作用机制。方法 通过 ip 对氯苯丙氨酸(PCPA)构建小鼠失眠模型, 给予不同剂量的 W (0.225、0.450、0.900 g·kg⁻¹) 与 KFY (1.85、3.90、7.80 mL·kg⁻¹) 干预 7 d, 记录小鼠体质量变化, 通过旷场实验评估小鼠自发活动, 戊巴比妥钠睡眠实验观察小鼠睡眠潜伏期、睡眠持续时间, 苏木精-伊红染色观察海马组织病理变化, 酶联免疫吸附试验检测脑内 5-羟色胺(5-HT)、去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、 γ -氨基丁酸(GABA)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的水平, Western blotting 检测下丘脑中 5-羟色胺 1A 受体(5-HT1A)与 γ -氨基丁酸 1A 受体(GABRA1)蛋白的表达, 探讨其改善失眠样行为、神经炎症及调节睡眠相关神经递质的药效活性并预测其作用机制, 运用综合权重法与主成分分析法对上述药效指标进行综合评价, 比较 W 与 KFY 安神作用的疗效差异。结果 动物实验结果显示, W 与 KFY 可显著促进小鼠体质量增长 ($P<0.05$ 、 0.01), 显著减少旷场实验中小鼠的移动距离、平均速度和跨格次数 ($P<0.05$ 、 0.001), 降低戊巴比妥钠睡眠实验中小鼠睡眠潜伏期, 并增加睡眠持续时间 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001), 改善小鼠海马神经元病理形态, 显著上调全脑中 5-HT、GABA 水平 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001) 以及下丘脑中 5-HT1A、GABRA1 的表达 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001), 并显著下调全脑中 NE、DA、IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 水平 ($P<0.05$ 、 0.01 、 0.001)。综合权重法与主成分分析法药效比较结果显示, W 及 KFY 药效均表现出剂量相关性增强的特点, 且在相同临床等效剂量下, KFY 整体药效更优。结论 W 与 KFY 可通过改善失眠样行为、调节神经递质及抑制神经炎症起到治疗失眠的作用, 且 KFY 综合评分更优。

关键词: 健脑补肾丸; 健脑补肾口服液; 失眠; 神经递质; 神经炎症; 药效比较

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2026)07-2319-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.006

A comparative pharmacodynamic study on sedative effects of Jiannao Bushen Wan and Jiannao Bushen Oral Liquid

SUN Qingyuan^{1,2,3}, GAO Yan^{1,2,3}, KONG Lingmei^{1,2,3}, LIU Jing^{1,2,3}, LÜ Xueli^{1,2,3}, LÜ Jing^{1,2,3}, ZHAO Bonian^{1,2,3}

1. Institute of Pharmacy (Institute of TCM Health Industrial Technology), Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

2. Shandong Key Laboratory of Gelatin-Based Drug Research and Development, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

3. Shandong Key Laboratory of Digital Chinese Medicine, Jinan 250355, China

Abstract: Objective Explore the differences in the tranquilizing effects between Jiannao Bushen Wan (W) and Jiannao Bushen Oral Liquid (KFY), and predict their mechanisms of action for tranquilization. **Methods** A mouse model of insomnia was established by intraperitoneal injection of parachlorophenylalanine (PCPA). Different doses (0.225, 0.450, and 0.900 g·kg⁻¹) of W and KFY were administered for intervention. The spontaneous activity of mice was assessed using the open field test, while sleep latency and sleep

收稿日期: 2026-02-05

基金项目: 山东省重点研发计划 (2025CXPT123)

作者简介: 孙清元, 男, 硕士, 研究方向为中药质量综合评价。E-mail: sunsingyuan@163.com

*通信作者: 赵瀚年, 男, 教授, 从事中药质量综合评价及新药研发。E-mail: bon-ianzh@163.com

吕 婧, 女, 讲师, 从事中药质量综合评价和新药研发。E-mail: 13589056006@126.com

duration were observed through the pentobarbital sodium-induced sleep test. Histopathological changes in the hippocampus were examined using hematoxylin-eosin staining. Enzyme-linked immunosorbent assay was employed to detect the levels of 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE), dopamine (DA), γ -aminobutyric acid (GABA), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in the brain. Western blotting was used to measure the protein expression of 5-hydroxytryptamine receptor 1A (5-HT1A) and γ -aminobutyric acid A receptor alpha 1 (GABRA1) in the hypothalamus, aiming to investigate their pharmacodynamic activities in improving insomnia-like behaviors, neuroinflammation, and regulating sleep-related neurotransmitters, as well as to predict their mechanisms of action. The comprehensive weight coefficient method and principal component analysis were applied to comprehensively evaluate the aforementioned pharmacodynamic indicators, comparing the differences in the tranquilizing effects between W and KFY. **Results** The results of the animal experiment showed that both W and KFY significantly reduced the movement distance, average speed, and grid-crossing count of mice in the open field test ($P < 0.05$ and 0.01), decreased the sleep latency and increased the sleep duration in the pentobarbital sodium-induced sleep test ($P < 0.05$ and 0.01). Furthermore, they ameliorated the pathological morphology of hippocampal neurons, significantly upregulated the levels of 5-HT and GABA in the whole brain ($P < 0.05$, 0.01 and 0.001) and the expression of 5-HT1A and GABRA1 in the hypothalamus ($P < 0.05$, 0.01 and 0.001), and significantly downregulated the levels of NE, DA, IL-6, IL-1 β , and TNF- α in the whole brain ($P < 0.05$, 0.01 and 0.001). The pharmacodynamic comparison results using the Comprehensive Weight Coefficient Method and Principal Component Analysis indicated that the efficacy of both W and KFY exhibited a dose-dependent enhancement. Moreover, at the same clinically equivalent dose, KFY demonstrated superior overall pharmacodynamic efficacy. **Conclusion** W and KFY can exert therapeutic effects on insomnia by ameliorating insomnia-like behaviors, regulating neurotransmitters, and inhibiting neuroinflammation, with KFY demonstrating superior efficacy.

Key words: Jiannao Bushen Wan; Jiannao Bushen Oral Liquid; insomnia; neurotransmitter; neuroinflammation; pharmacodynamic comparison

失眠是以入睡困难或睡眠维持困难为特征，干扰机体正常功能的一种疾病^[1]。研究表明，失眠多由心理压力、药物、睡眠环境嘈杂或疼痛引起^[2]，且世界范围内约有 1/3 的人有睡眠问题^[3]。失眠的主要治疗方法包括认知行为治疗 (CBT-I)^[4]、化学药治疗^[5]和中医药治疗^[6]。CBT-I 因具有不良反应小、疗效持久等优点，被认为是治疗持续性失眠的首选治疗方法，但其起效相对较慢^[7]。化学药治疗多采用镇静、催眠药物，但这些药物在临床应用上却表现出药物耐受性、依赖性、反跳性失眠等不良反应^[8]。中医药通过整体观和个体化治疗，在改善睡眠质量、调节体质和减少药物依赖方面具有独特优势^[9]，为失眠治疗提供了重要的补充选择。

健脑补肾丸 (W) 是收载于 2025 年版《中国药典》中的复方制剂^[10]，源自著名老中医孙锡伍先生五代祖传秘方“健身汤”^[11]，收录于孙振歧著作《孙氏秘方集锦》，距今已有 200 多年历史^[12]。该方由红参、鹿茸、狗鞭等 25 味药材组成，具有健脑补肾、益气健脾、安神定志之功效，临床常用于治疗脾肾两虚所致的健忘、失眠及神经衰弱等证候。临床研究表明，W 具有显著的镇静、抗疲劳、抗衰老、提高动物机体免疫功能的作用，治疗失眠、疲倦、乏力、腰膝酸软、耳鸣、头痛、头晕、气短总有效

率均在 90% 以上^[13]。健脑补肾口服液 (KFY) 是 W 剂型改进的新药，是东阿阿胶股份有限公司的独家产品，收载于《国家非处方药目录》中^[14]，主要用于改善健忘、失眠、头晕、耳鸣等症状，具有健脑补肾、益气健脾、安神定志的功效。

近年来，W 及其口服液剂型因配伍合理、疗效确切、处方安全性高在临床应用中显示出显著疗效；然而其安神作用药效与机制尚不明确、不同剂型间缺乏客观指标的等效性评价。故本研究建立小鼠失眠模型验证其对对氯苯丙氨酸 (PCPA) 诱导的小鼠失眠样行为、相关神经递质与蛋白及神经炎症的调节作用，引入综合权重法与主成分分析法比较 2 者的安神药效差异，为其后续实验探索提供依据。

1 材料

1.1 实验动物

SPF 级 120 只 5 周龄 ICR 雄性小鼠，体质量 24~27 g，购自北京维通利华实验动物技术有限公司，实验动物生产许可证号 SCXK (京) 2021-0006，质量合格证号 No.110011241111098227。动物实验在山东中医药大学实验动物中心屏障环境设施内进行，12 h/12 h 昼夜交替，室温 (22 $\pm$ 1) $^{\circ}\text{C}$ ，湿度 55%~65%，伦理批准文号 SDUTCM20241206001；饲养期间动物可自由摄食和饮水，且适应环境 1 周

后开始实验,以减少可能的应激干扰。

1.2 药品与主要试剂

W (批号 22061902)、KFY (批号 2311001) 购自东阿阿胶股份有限公司;阿拉伯树胶粉、PCPA 均购自上海源叶生物科技有限公司 (货号 S11034-100g、S27337-5g,批号 JS254515、S21IS226456);地西洋片购自山东信谊制药有限公司 (批号 240713);安神补脑液购自吉林敖东药业股份有限公司 (批号 2401644);戊巴比妥钠购自国药集团化学试剂有限公司 (批号 150408);Mouse 5-羟色胺 (5-HT) ELISA Kit、Mouse 多巴胺 (DA) ELISA Kit 均购自武汉华美生物工程有限公司 (货号 CSB-E08365m、CSB-E08661m,批号 X17020888、X12020882);小鼠去甲肾上腺素 (NE) ELISA 试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司 (货号 ml063805,批号 JAN 2025); γ -氨基丁酸 (GABA) 测试盒购自南京建成生物工程研究所 (货号 H168-1-2,批号 241225);Mouse 白细胞介素 (IL)-6 ELISA Kit、Mouse IL-1 β ELISA Kit、Mouse 肿瘤坏死因子 (TNF)- α ELISA Kit 均购自杭州联科生物技术股份有限公司 (货号 EK206、EK201B、EK282,批号 A20641026、A201B41033、A28240735);5-羟色胺 1A 受体 (5-HT1A) Polyclonal antibody、 γ -氨基丁酸 A 受体 α 1 亚单位 (GABRA1) Polyclonal antibody、山羊抗兔重组二抗均购自武汉三鹰生物技术有限公司 (货号 55302-1-AP、12410-1-AP、RGAR001,批号 09000703、001021118、20001308);甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 抗体购自杭州华安生物科技有限公司 (货号 ET1601-4,批号 H650617029)。

1.3 实验仪器与设备

SECURA225D-1CN 型 Secura®半微量天平 (赛多利斯科学有限公司);KQ-200VDV 三频数控超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司);TD6001 型十分位电子天平 (天津天马衡基仪器有限公司);EthoVision XT Version 12 动物运动轨迹跟踪系统 (上海欣软信息科技有限公司);DW-86L626 型 -80 °C 超低温保存箱 (海尔生物医疗股份有限公司);Excelsior ES 组织脱水机、HistoStar 包埋机、Multiskan SkyHigh 全波长酶标仪 (赛默飞世尔科技公司);R2245 石蜡切片机 (德国 Leica 公司);BX43 显微镜 (深圳奥林巴斯工业有限公司);SCIENTZ-48L 冷冻型高通量组织研磨器 (宁波新芝生物科技股份有限公司);LX-165T2R 医用离心机 (青岛海

特生物医疗有限公司);ChemiDoc XRS 化学发光成像分析仪 (美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 W 与 KFY 的安神作用药效活性研究

2.1.1 实验药物的准备 将阿拉伯树胶溶于 0.9% 氯化钠溶液,配成 5%阿拉伯树胶的溶液,加入 PCPA 超声 (140 W、45 kHz) 处理 30 min,即得 PCPA 混悬液;将地西洋片、W 粉碎后溶于纯水,超声 (140 W、45 kHz) 处理 30 min;安神补脑液、KFY 加入纯水稀释到相应的浓度。

2.1.2 分组、造模及给药 小鼠适应性喂养 7 d 后随机分为对照组、模型组、地西洋 (阳性药, 3 mg·kg⁻¹) 组、安神补脑液 (AS, 2.6 mL·kg⁻¹) 组和 W 低、中、高剂量 (0.225、0.450、0.900 g·kg⁻¹, 中剂量为临床等效剂量) 组, KFY 低、中、高剂量 (1.85、3.90、7.80 mL·kg⁻¹, 中剂量为临床等效剂量) 组, 每组 12 只。

除对照组外,其余各组小鼠于每天 9:00~10:00 以 450 mg·kg⁻¹ 剂量 ip PCPA 混悬液,对照组 ip 5%阿拉伯树胶的 0.9%氯化钠溶液 (10 mL·kg⁻¹), 每天 1 次,连续 3 d。若小鼠昼夜节律消失,日间活动持续,兴奋性增强,攻击性增加,毛发变得暗淡凌乱,则说明模型制备成功。于第 4 天开始,每天 9:00~10:00 开始 ig 给药 (10 mL·kg⁻¹);对照组、模型组小鼠 ig 给予纯净水;每天 1 次,连续给药 7 d。

2.1.3 小鼠一般状态观察 在造模前 (d1)、造模后 (d4) 与末次给药后 (d10) 称定小鼠体质量,计算实验期间小鼠体质量增加率。每日观察并记录各组小鼠的活动程度、毛发状况和睡眠情况。

2.1.4 旷场实验 于给药第 6 天 (d9), 每组随机选取 10 只小鼠 ($n=10$) 进行旷场实验,检测小鼠的活动程度和焦虑水平。将小鼠放置在实验室中 30 min 以适应环境,保持环境安静、温度适宜。给药 30 min 后,握住小鼠尾巴根部,将小鼠迅速轻柔地放置于中央格,然后在 5 min 内采集并统计行为参数。每只小鼠测试结束后清理粪便,喷洒 75% 酒精清除异味。测试指标:移动距离 (mm)、平均速度 (mm·s⁻¹)、穿越方格数。

2.1.5 戊巴比妥钠睡眠实验 旷场实验后,ip 戊巴比妥钠 (45 mg·kg⁻¹),记录注射结束时间,将小鼠腹部朝上放在垫板上记录翻正反射消失时间,记录小鼠苏醒时间,从而计算睡眠潜伏期和睡眠时间,

以动物翻正反射消失达 1 min 为入睡指标,以 30 s 内翻转达 3 次为睡眠结束指标。

2.1.6 样本采集与处理 于第 7 天(d10)给药后 1 h,每组随机选取 3 只小鼠($n=3$)进行灌注,取出全脑用 4% 多聚甲醛(PFA)固定液固定;收集剩余小鼠脑组织,滤纸拭干,放入高质量冻存管中液氮迅速冷冻,然后转移至 -80°C 冰箱中备用。

2.1.7 苏木素-伊红(HE)染色观察小鼠海马区病理变化 固定后的小鼠全脑经全自动脱水机脱水,包埋,切片后如下操作:①切片脱蜡至水;②苏木精染色 5~10 min,自来水流水洗无色;③盐酸酒精溶液分化约 3 s,自来水洗;④弱碱性水溶液返蓝,自来水洗;⑤入醇溶性伊红 3 min;⑥梯度酒精脱水,透明剂透明,中性树胶封固;⑦使用显微摄像系统采集 100 倍及 400 倍显微图像,观察具体病变。

2.1.8 脑组织神经递质与炎症因子水平测定 根据 ELISA 试剂盒说明书操作精密取小鼠全脑组织,洗去血污后,加入 $1\times$ 磷酸盐缓冲液(PBS)制备组织匀浆;将组织匀浆于 $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ 以 $5\,000\times g$ 离心 15 min,取上清液进行 5-HT、DA、NE、GABA、IL-6、IL-1 β 、TNF- α 含量测定。

2.1.9 Western blotting 检测小鼠下丘脑 5-HT1A、GABRA1 的表达 精密称取对照组、模型组、W 中剂量组、KFY 高剂量组小鼠下丘脑组织,以 1:1:10 的比例配制含蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液,以每毫克组织加入 10 μL 裂解液的比例制备样品;低温匀浆后在冰上静置 10 min,并 4°C 、 $10\,000\times g$ 离心 10 min;取上清液,BCA 定量后加入蛋白上样缓冲液, 100°C 煮沸 10 min,使蛋白变性。将变性后蛋白样品上样进行电泳,然后转移至 PVDF 膜上;加入 5%脱脂奶粉,室温于摇床上封闭 2 h;用 TBST 洗涤 3 次,每次 5 min;分别与内参(GAPDH, 1:50 000)、一抗(5-HT1A, 1:750; GABRA1, 1:2 000) 4°C 下孵育过夜。用 TBST 洗涤 3 次,每次 5 min;加入 HRP 标记的二抗(1:5 000)室温于摇床上孵育 2 h;用 TBST 洗涤 3 次,每次 5 min,滴加 ECL 显影液,于化学发光成像分析仪上进行曝光,并保存图片,利用 Image J 软件获取各条带的灰度值。

2.1.10 统计分析 使用 Graphpad Prism 10.1.2 对结果进行统计分析与绘制,所有结果均以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计量资料符合正态分布,采用单因素方差分析(One-Way ANOVA)进行比较;不符合则用 Kruskal-

Wallis H 检验。

2.2 W 与 KFY 安神作用药效比较研究

2.2.1 基于综合权重法的 W 及 KFY 安神作用的药效比较

(1) 确定指标的权重系数:将移动距离、平均速度、跨格次数、睡眠潜伏期、睡眠持续时间作为 I 级指标,将 5-HT、NE、DA、GABA、5-HT1A、GABRA1 作为 II 级指标,IL-6、IL-1 β 、TNF- α 作为 III 级指标,I 级指标的权重系数为 0.5,II 级指标的权重系数为 0.3,III 级指标的权重系数为 0.2。

(2) 计算疗效率(V)并设定评价等级:计算各指标 V ,给药组与模型组相比,若为正向指标,设定 $V=(Y-M)/M$;若为负向指标,设定 $V=(M-Y)/M$,其中 Y 为各给药组指标值, M 为模型组相应的指标值。根据实验结果划分实验评价等级及等级权重系数(表 1)。

表 1 评价等级
Table 1 Estimation scale

V	等级	权重系数
$V>a\%$	作用显著	0.4
$b\%<V\leq a\%$	有效	0.3
$c\%\leq V\leq b\%$	相对有效	0.2
$V<c\%$	无效	0.1

(3) 计算指标积分:各给药组的综合权重评分值为 $P_{\text{综合}}=\text{I 级指标分值}\times\text{I 级指标权重系数}+\text{II 级指标分值}\times\text{II 级指标权重系数}$; $P_{\text{分级}}=(m\times 0.4+n\times 0.3+p\times 0.2+q\times 0.1)\times 0.7+(m\times 0.4+n\times 0.3+p\times 0.2+q\times 0.1)\times 0.3$;其中 m 为作用显著的个数; n 为有效的个数; p 为相对有效的个数; q 为无效的个数。

2.2.2 基于主成分分析法的 W 及 KFY 安神作用的药效比较

(1) 计算各指标 V :计算方法同“2.2.1 (1)”项。

(2) 确定主成分:将各指标 V 数据导入 SPSS 软件进行主成分分析,以特征值大于 1 和累积方差贡献率大于 80%为原则,选取主成分。

(3) 主成分求解:采用 SPSS 分析后可得到各变量(指标)与选取的主成分之间的相关性(载荷值)。根据以下公式可计算各主成分系数:

$$\phi = \frac{L}{\sqrt{\lambda}}$$

ϕ 为主成分系数, L 为载荷值, λ 为特征值

采用 PCA 获取的主成分为各变量(指标)的线性组合, 因此可根据下式计算主成分得分:

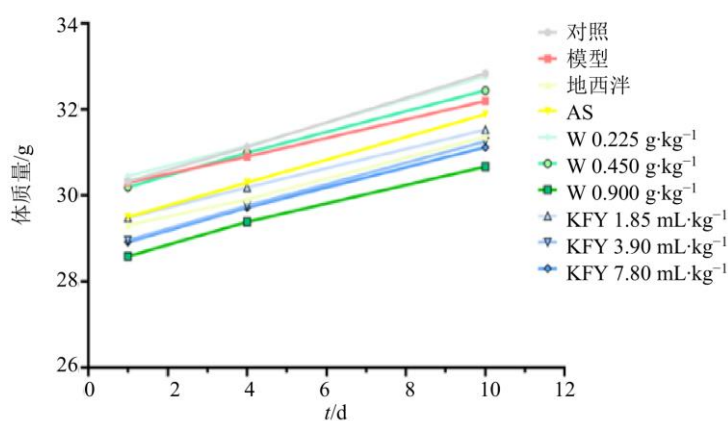
$$F_i = \sum_{j=1}^n \phi_{ij} Z_{Xj}$$

F_i 为主成分得分, ϕ_{ij} 为主成分系数, Z_{Xj} 为各指标 V 的标准化数据 ($i=1, 2, \dots, m; j=1, 2, 3, \dots, n$; 本研究中共有 1 个主成分, 因此 $m=1$, 共有 12 个指标, 因此 $n=12$)

(4) 计算综合得分: 综合得分计算公式如下:

$$F = \frac{\lambda_1}{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_i} F_1 + \frac{\lambda_2}{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_i} F_2 + \dots + \frac{\lambda_i}{\lambda_1 + \lambda_2 + \dots + \lambda_i} F_i$$

λ_i 为主成分的特征值 ($i=1, 2, \dots, m$; 本研究中共有 1 个主成分, 因此 $m=1$)



与对照组比较: ### $P<0.001$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$.

$P<0.001$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group.

图 1 W 与 KFY 对小鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=12$)

Fig. 1 Effects of W and KFY on body weight in mice ($\bar{x} \pm s, n=12$)

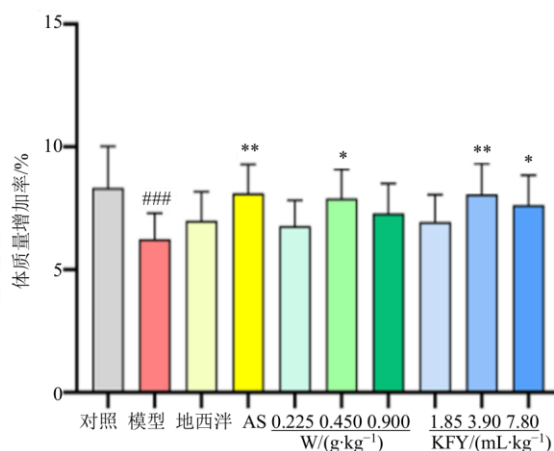
3.1.2 旷场实验结果与分析 结果如图 2、3 所示, 与对照组小鼠相比, 模型组小鼠移动距离与平均速度显著性上升 ($P<0.001$); 与模型组相比, 其余组小鼠移动距离与平均速度均下降, AS 组、W 中剂量组具有显著性差异 ($P<0.05$), 地西洋组, W 高剂量组, KFY 中、高剂量组差异极其显著 ($P<0.001$)。与对照组小鼠相比, 模型组小鼠跨格次数显著性增加 ($P<0.001$); 与模型组相比, 地西洋组、W 高剂量组、KFY 高剂量组跨格次数极其显著降低 ($P<0.001$)。

本研究显示, PCPA 失眠模型小鼠的移动距离、平均速度、跨格次数显著增加, 中、高剂量 W 及 KFY 均可有效逆转这一现象, 减少其自主活动, 提示 W 及 KFY 具有镇静安神作用。

3 结果

3.1 W 与 KFY 的安神作用药效研究

3.1.1 小鼠一般状态观察结果与分析 造模结束后, 与对照组比较, 其余各组小鼠昼夜节律失调, 毛发枯槁易脱落无光泽, 白天活动增加, 攻击性增强。至给药第 2 天开始, 与模型组比较, 给药组小鼠以上表现均有改善。体质量结果如图 1 所示, 实验期间, 各组小鼠体质量呈增加趋势, 模型组小鼠体质量增加率明显小于对照组 ($P<0.001$); 其余各组小鼠体质量增加率均大于模型组, 其中 W 中剂量组、KFY 高剂量组具有显著性差异 ($P<0.05$), AS 组、KFY 中剂量组差异极其显著 ($P<0.01$); 提示 W 与 KFY 可改善失眠引起的小鼠体质量增加缓慢的现象。



3.1.3 戊巴比妥钠睡眠实验结果 与对照组小鼠相比, 模型组小鼠睡眠潜伏期显著性延长 ($P<0.001$), 睡眠持续时间显著性缩短 ($P<0.001$); 与模型组相比, 地西洋组小鼠睡眠潜伏期极显著性缩短, 睡眠持续时间极显著性延长 ($P<0.001$); AS 组小鼠睡眠潜伏期亦显著性缩短, 睡眠持续时间显著性延长 ($P<0.05$); W 中剂量组小鼠睡眠潜伏期显著性缩短 ($P<0.05$), 睡眠持续时间显著性延长 ($P<0.01$), W 高剂量组小鼠睡眠潜伏期极显著性缩短, 睡眠持续时间极显著性延长 ($P<0.001$); KFY 中剂量组小鼠睡眠潜伏期显著性缩短, 睡眠持续时间显著性延长 ($P<0.01$), KFY 高剂量组小鼠睡眠潜伏期极显著性缩短, 睡眠持续时间极显著性延长 ($P<0.001$), 提示 W 与 KFY 具有镇静催

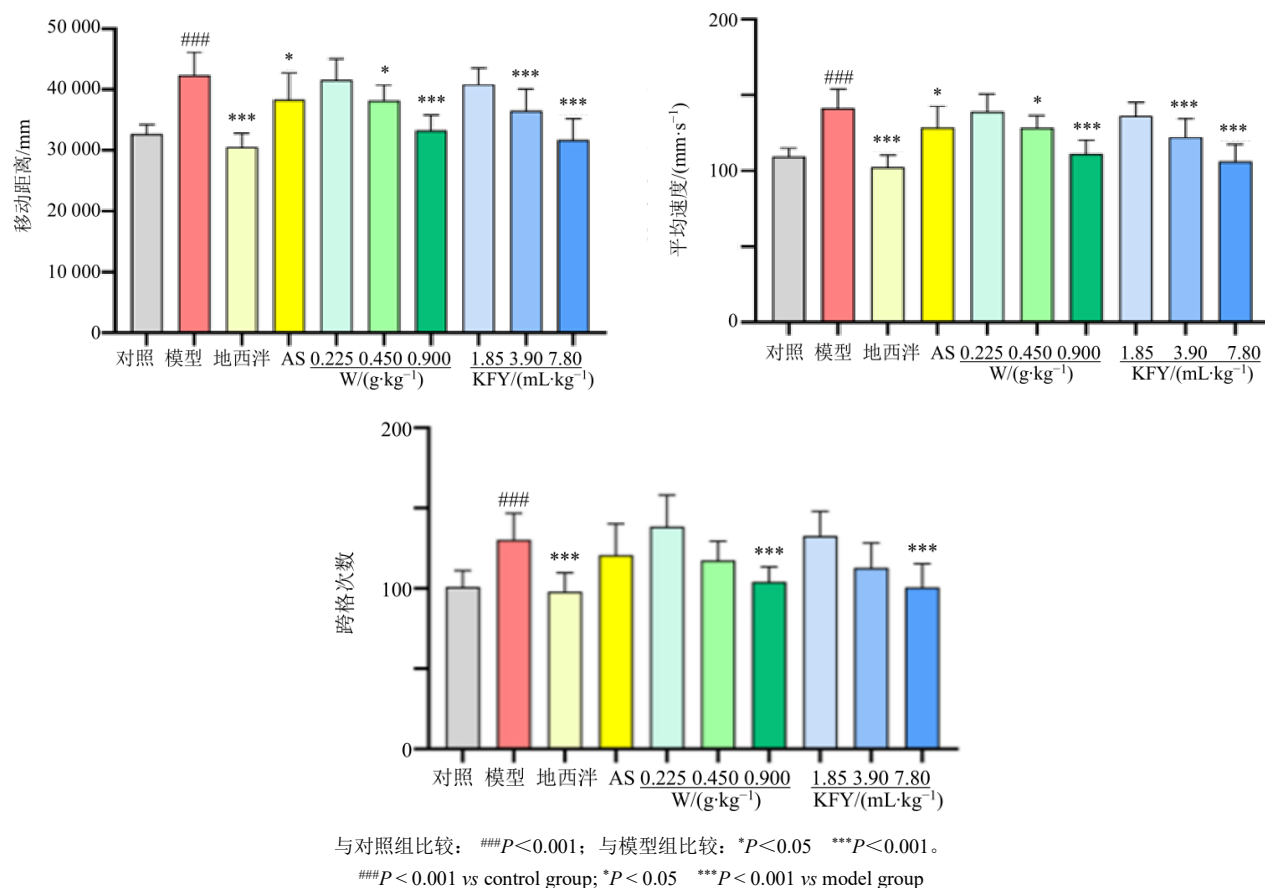


图 2 W 与 KFY 对小鼠行为学的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Fig. 2 Effects of W and KFY on behavior of mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

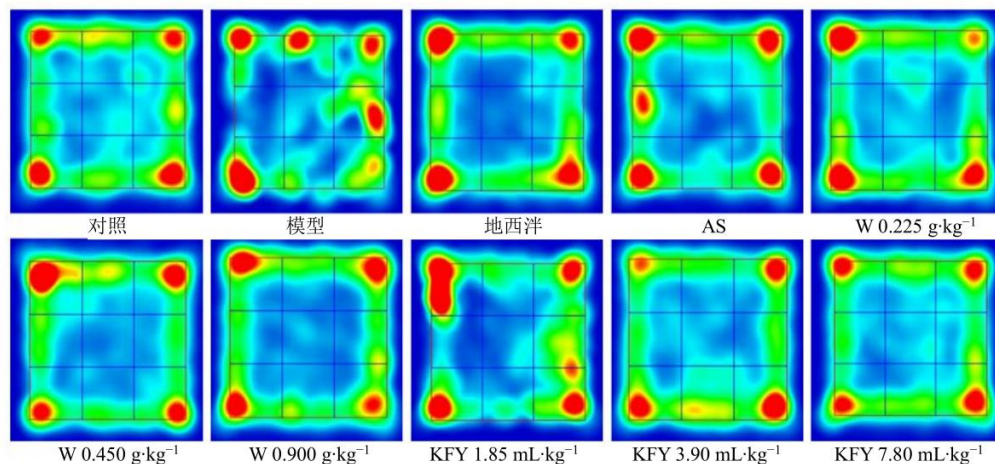


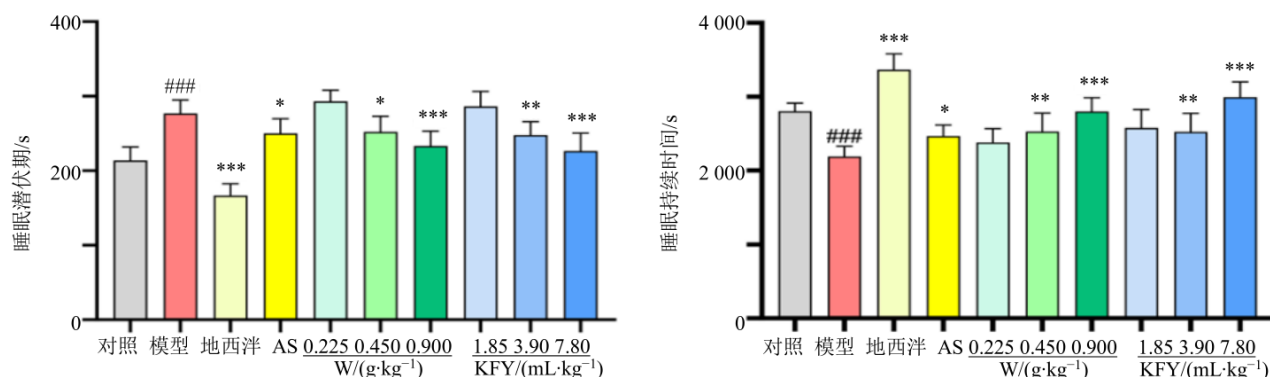
图 3 旷场实验小鼠代表性热图

Fig. 3 Representative heat map of mice in the open field test

眠作用, 呈现一定的剂量相关性趋势 (图 4)。

3.1.4 小鼠脑组织海马区病理学变化 结果如图 5 所示, 对照组脑组织海马形态结构清晰, 分布均匀, 排列整齐, 神经元未见明显增多或减少, 无明显病

理损伤, 神经胶质细胞未见增多, 脑组织未见明显炎症细胞浸润。模型组小鼠脑组织海马区, 明显可见神经元变性, 神经元胞体皱缩, 胞质与胞核均呈嗜碱性深染, 细胞结构模糊。各给药组均可改善上



与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ 。

^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group

图 4 W 与 KFY 对小鼠的镇静催眠作用 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Fig. 4 Sedative and hypnotic activities of W and KFY on mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

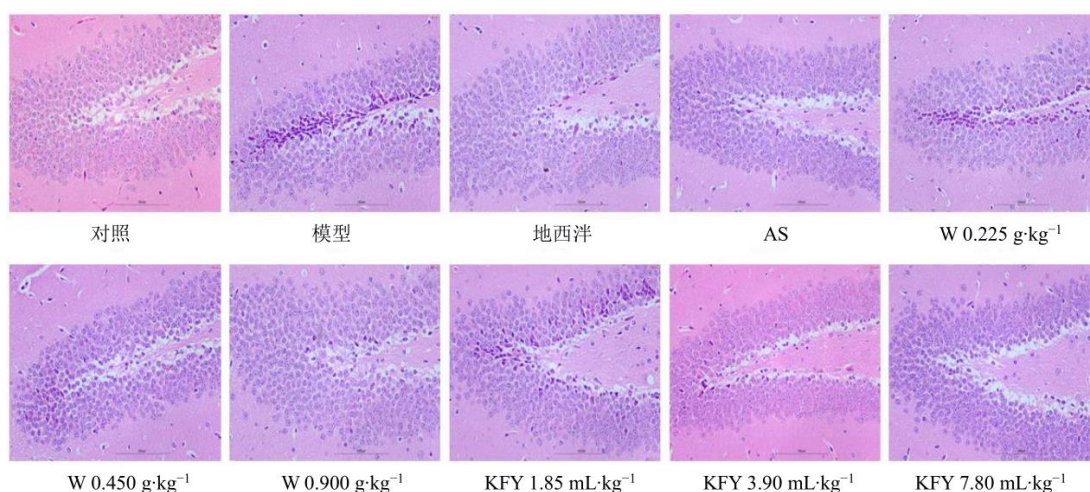


图 5 小鼠脑组织海马区 HE 染色结果 ($\times 400$)

Fig. 5 HE staining of mouse hippocampus ($\times 400$)

述病理情况, 海马神经元数量增加, 排列较整齐。

研究结果显示, 失眠小鼠海马区出现神经元变性、胞体皱缩及嗜碱性深染等病理变化; 而 W 及 KFY 干预后能有效改善上述海马神经元损伤。

3.1.5 神经递质测定结果 结果如图 6 所示, 与对照组小鼠比较, 模型组小鼠脑组织中 5-HT 含量显著性降低 ($P < 0.001$); 与模型组相比, 其余各组小鼠脑组织中 5-HT 含量均升高, 地西洋组, AS 组, W 中、高剂量组, KFY 中、高剂量组差异显著 ($P < 0.01$ 、 0.001)。与对照组小鼠相比, 模型组小鼠脑组织中 NE 含量显著性升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 其余各组小鼠脑组织中 NE 含量均降低, 地西洋组, AS 组, W 中、高剂量组, KFY 中、高剂量

组差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。与对照组小鼠相比, 模型组小鼠脑组织中 DA 含量显著性升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 其余各组小鼠脑组织中 DA 含量均降低, 其中地西洋组、W 高剂量组、KFY 中和高剂量组差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01)。与对照组相比, 模型组小鼠脑组织中 GABA 含量显著性降低 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 其余各组小鼠脑组织中 GABA 含量均升高, 其中地西洋组, AS 组, W 中、高剂量组, KFY 中、高剂量组差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。

研究结果表明, W 及 KFY 能够上调小鼠脑组织中 5-HT 和 GABA 水平, 同时下调 NE 和 DA 水平; 提示 W 及 KFY 可能通过协同调节多种神经递质系统发挥抗失眠作用。

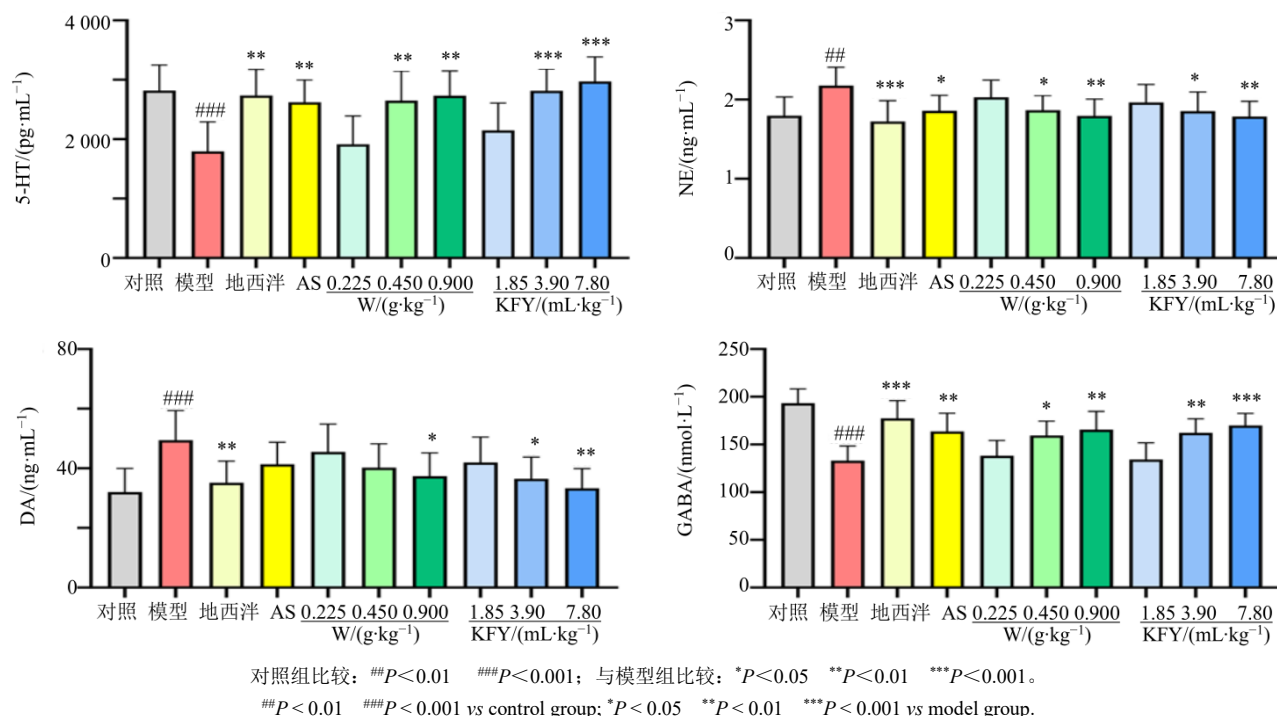


图 6 W 与 KFY 对失眠小鼠脑组织中神经递质的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Fig. 6 Effects of W and KFY on neurotransmitters in brain tissue of insomnia mice ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

3.1.6 炎症因子测定结果 结果如图 7 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠脑组织中 IL-6 含量显著性升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 其余各组小鼠脑组织中 IL-6 含量均降低, 其中地西洋组, AS 组, W 中、高剂量组, KFY 中、高剂量组差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。与对照组比较, 模型组小鼠脑组织中 IL-1 β 含量显著性升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 其余各组小鼠脑组织中 IL-1 β 含量均降低, 其中地西洋组, AS 组, W 中、高剂量组, KFY 中、高剂量组差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。与对照组比较, 模型组小鼠脑组织中 TNF- α 含量显著性升高 ($P < 0.001$); 与模型组相比, 其余各组小鼠脑组织中 TNF- α 含量均降低, 其中地西洋组, AS 组, W 中、高剂量组, KFY 中、高剂量组差异显著 ($P < 0.05$ 、 0.01 、 0.001)。

研究表明, W 及 KFY 能够降低小鼠脑组织中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 的水平, 提示其可能通过抑制上述炎症因子的表达, 减轻中枢神经系统的炎症状态, 实现治疗失眠的效果。

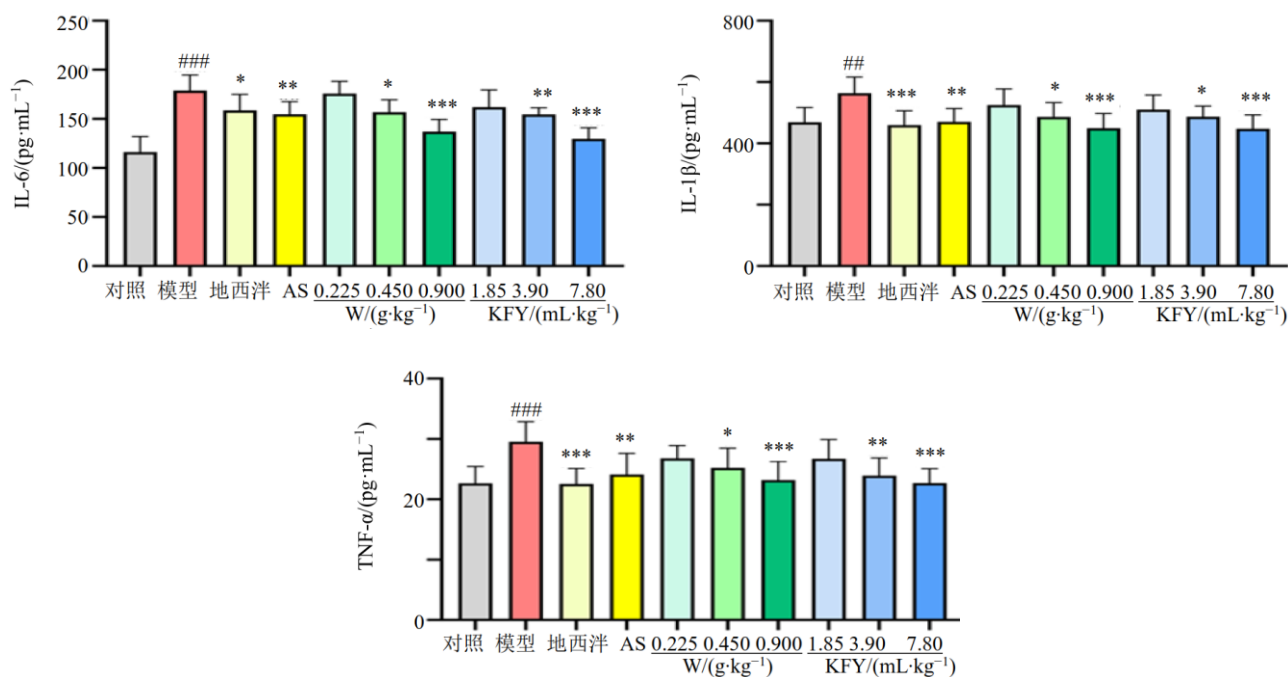
3.1.7 对小鼠下丘脑中 5-HT1A、GABRA1 表达的影响 结果如图 8 所示, 与对照组比较, 模型组小鼠下丘脑中 5-HT1A、GABRA1 蛋白表达水平明显

下降 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 各给药组小鼠下丘脑中 5-HT1A、GABRA1 蛋白表达水平显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01)。

3.2 W 与 KFY 安神作用药效比较研究结果

3.2.1 综合权重计算结果 各指标 V 结果如表 2 所示, 根据 V 结果合理划分评价等级, 结果如表 3 所示, 根据以上有效率结果及评价等级标准, 将实验结果再次整理, 并根据综合权重评价分值公式计算出各组分值, 结果如表 4, W 和 KFY 对 PCPA 诱导的失眠小鼠的药效排序为: KFY 高剂量组 > W 高剂量 > KFY 中剂量组 > W 中剂量组 > KFY 低剂量组 > W 低剂量组。

3.2.2 主成分分析结果 各指标 V 结果如表 2 所示, 主成分分析结果如表 5、6 所示, 药效指标主成分的特征值为 10.545, 方差贡献率为 87.874%, 累积方差贡献率达 87.874%。主成分特征值大于 1, 其解释了 12 个药效指标 87.874% 的信息。第一个主成分的特征值很高, 对 12 个药效指标的贡献率最大。根据《多元统计分析—基于 R》中相关要求, 以特征值大于 1 和累计方差贡献率大于 80% 为判断指标, 选取第一个主成分计算综合得分, 结果见表 7。PCA 结果显示 W 与 KFY 对 PCPA 诱导的失眠小鼠的药效排序为: KFY 高剂量组 > W 高剂量 >

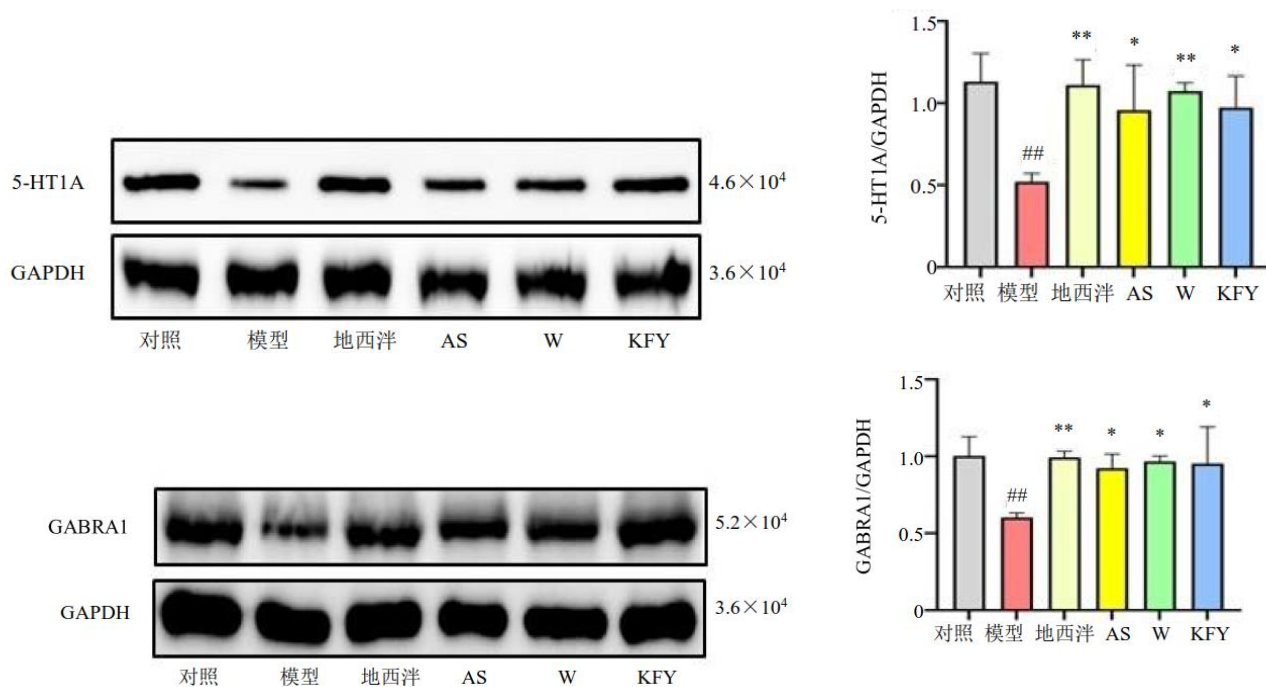


对照组比较: ^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ 。

^{##} $P < 0.01$ ^{###} $P < 0.001$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group.

图 7 W 及 KFY 对失眠小鼠脑组织中炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Fig. 7 Effects of W and KFY on inflammatory cytokines in the brain tissue of insomnia mice ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)



对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ 。

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group.

图 8 W 与 KFY 对小鼠下丘脑中 5-HT1A 与 GABRA1 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 8 Effects of W and KFY on expression of 5-HT1A and GABRA1 in mouse hypothalamus ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

表 2 各指标 V 计算结果
Table 2 Calculation results of effective rate for each indicator

组别	剂量	V/%											
		移动距离	平均速度	跨格次数	睡眠潜伏期	睡眠持续时间	5-HT	NE	DA	GABA	IL-6	IL-1β	TNF-α
地西洋	3 mg·kg ⁻¹	27.82	27.4	24.81	39.63	53.77	52.49	20.87	29.01	34.99	13.53	18.16	23.45
AS	2.6 mL·kg ⁻¹	9.42	9.08	7.30	9.46	12.65	46.05	15.3	19.13	25.59	12.76	17.13	17.69
W	0.225 g·kg ⁻¹	1.73	1.56	6.30	6.07	8.68	6.74	5.65	6.27	5.98	2.52	3.99	9.26
	0.450 g·kg ⁻¹	9.81	9.15	9.83	8.85	15.41	47.56	12.72	22.16	21.19	13.72	11.18	15.37
	0.900 g·kg ⁻¹	21.43	21.17	20.12	15.64	27.87	52.3	16.34	26.38	24.66	24.8	19.34	18.72
KFY	1.85 mL·kg ⁻¹	3.47	3.39	1.77	3.41	8.75	19.75	7.05	17.38	1.47	9.68	7.26	6.29
	3.90 mL·kg ⁻¹	13.7	13.39	13.36	10.41	15.29	56.94	14.01	27.37	21.39	14.19	12.61	17.32
	7.80 mL·kg ⁻¹	25.13	24.94	22.73	18.05	36.62	65.69	16.4	31.82	31.81	26.57	21.64	23.61

表 3 指标、疗效等级和权重标准确定
Table 3 Determination of indicators, efficacy grades, and weighting standards

V	等级	权重系数	指标	权重系数
V>40%	作用显著	0.4	I 级指标	0.5
25%<V≤40%	有效	0.3	II 级指标	0.3
10%≤V≤25%	相对有效	0.2	III 级指标	0.2
V<10%	无效	0.1		

表 4 各指标权重系数及综合分值
Table 4 Weight coefficients and comprehensive scores of each indicator

组别	剂量	移动距离	平均速度	跨格次数	睡眠潜伏期	睡眠持续时间	5-HT	NE	DA	GABA	IL-6	IL-1β	TNF-α	总分
地西洋	3 mg·kg ⁻¹	0.3	0.3	0.2	0.3	0.4	0.4	0.2	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	1.58
AS	2.6 mL·kg ⁻¹	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.4	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	1.16
W	0.225 g·kg ⁻¹	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.58
	0.450 g·kg ⁻¹	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.4	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	1.09
	0.900 g·kg ⁻¹	0.2	0.2	0.2	0.2	0.3	0.4	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	1.37
KFY	1.85 mL·kg ⁻¹	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1	0.72
	3.90 mL·kg ⁻¹	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.4	0.2	0.3	0.2	0.2	0.2	0.2	1.37
	7.80 mL·kg ⁻¹	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.4	0.2	0.3	0.3	0.3	0.2	0.2	1.54

KFY 中剂量组>W 中剂量组>KFY 低剂量组>W 低剂量组。

4 讨论

本研究成功构建了 PCPA 诱导的失眠小鼠模型，模型小鼠表现出昼夜节律失调、自主活动增多以及被毛粗糙、易脱落等异常体征。给予 W 干预后，上述异常状态得到显著改善。研究发现，建立失眠模型后小鼠出现体质量增长缓慢的现象，而给

予临床等效剂量的 W（中剂量组）干预可显著逆转这一趋势。这一结果提示，W 可能兼具改善食欲、调节能量代谢与促进睡眠的综合作用，与其“补肾健脾”的中医功效理论相吻合。

旷场实验常通过移动距离、平均速度与跨格次数等指标，评估失眠小鼠的兴奋性与焦虑样行为^[15]。本研究显示，PCPA 失眠模型小鼠的移动距离、平均速度、跨格次数显著增加，而 W 与 KFY 能有效逆

表 5 药效评价指标主成分分析的特征值与贡献率

Table 5 Eigenvalues and contribution rates of principal component analysis for pharmacodynamic evaluation indicators						
成分	初始特征值			提取载荷平方和		
	特征值	贡献率/%	累积贡献率%	总计	贡献率	累积贡献率%
1	10.545	87.874	87.874	10.545	87.874	87.874
2	0.725	6.041	93.915			
3	0.285	2.379	96.294			
4	0.180	1.498	97.792			
5	0.109	0.908	98.700			
6	0.078	0.653	99.352			
7	0.057	0.474	99.827			
8	0.017	0.140	99.966			
9	0.004	0.034	100.000			
10	1.193×10^{-15}	9.939×10^{-15}	100.000			
11	1.846×10^{-16}	1.539×10^{-15}	100.000			
12	-5.941×10^{-16}	-4.951×10^{-15}	100.000			

表 6 成分矩阵 (载荷矩阵)
Table 6 Component matrix (loading matrix)

指标	成分 1
移动距离	0.979
平均速度	0.977
TNF-α	0.973
NE	0.961
跨格次数	0.961
IL-1β	0.947
GABA	0.944
DA	0.942
5-HT	0.926
睡眠潜伏期	0.891
睡眠持续时间	0.891
IL-6	0.847

转这一现象,减少其自主活动,提示 W 具有镇静作用。戊巴比妥钠睡眠实验是睡眠药理学研究中一种经典且常用的体内实验方法,主要用于评价药物是否具有镇静、催眠作用^[16];其核心原理是利用戊巴比妥钠的中枢抑制作用,通过观察受试物对其催眠效果的协同或拮抗作用,来判断受试物自身的药理活性。本研究显示,W 与 KFY 1、2 倍临床等效剂量组能显著缩短小鼠睡眠潜伏时间,增加睡眠持续时间提示其具有镇静安神、促进睡眠的作用。

研究还表明,睡眠剥夺可导致海马神经元损伤,并损害认知功能与突触可塑性^[17],长期或严重的睡眠剥夺还可能通过氧化应激、神经炎症和糖皮质激素毒性等机制诱发海马神经元凋亡,进

表 7 基于主成分分析法综合评价 W 与 KFY 对失眠小鼠的治疗效果

Table 7 Comprehensive evaluation of therapeutic effects of W and KFY on insomnia mice based on pharmacodynamic evaluation method				
组别	剂量	PC1 得分	总得分	排名
对照	—	1.000	1.000	2
模型	—	0.000	0.000	10
地西洋	$3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$	1.052	1.052	1
AS	$2.6\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.581	0.581	6
W	$0.225\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.153	0.153	9
	$0.450\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.566	0.566	7
	$0.900\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.830	0.830	4
KFY	$1.85\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.238	0.238	8
	$3.90\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.663	0.663	5
	$7.80\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$	0.992	0.992	3

而减少神经元数量^[18]。本研究结果显示,失眠小鼠海马区出现神经元变性、胞体皱缩及嗜碱性深染等病理变化;而 W 干预后能有效改善上述海马神经元损伤。

5-HT 在促进睡眠和调节昼夜节律中发挥关键作用,其水平不足可能导致睡眠潜伏期延长和睡眠碎片化,从而引发失眠^[19];目前研究较多的 5-HT 受体亚型包括 5-HT_{1A} 和 5-HT_{2AR},它们与睡眠-觉醒调节密切相关^[20];有研究指出,5-HT 释放后可与大脑皮层及海马等脑区突触后膜的 5-HT_{1A} 结合,进而促进睡眠^[21]。NE 主要由蓝斑核神经元分泌,参与维持警觉和应激状态,其水平升高或蓝斑核活动增强可能导致过度觉醒,干扰非快速眼动睡眠(NREM)的进入与维持^[22]。DA 则主要由黑质致密部和腹侧被盖区释放,通过多巴胺 D₁ 受体(D₁R)和 D₂ 受体(D₂R)发挥促觉醒作用^[23]。GABA 作为中枢神经系统中的抑制性神经递质,具有催眠镇静效果,其系统功能紊乱可引起神经兴奋并直接导致失眠^[24]。已有研究表明,镇静催眠类药物通常通过增强 GABA 与 GABRA1 受体的结合,提高 Cl⁻通道开放频率,促进 Cl⁻内流,引起神经细胞超极化,从而抑制中枢神经活动并延长睡眠时间^[25]。本研究结果显示,W 与 KFY 能够上调小鼠脑组织中 5-HT 和 GABA 水平,同时下调 NE 和 DA 水平;Western blotting 进一步证实 W 与 KFY 可提高小鼠下丘脑中 5-HT_{1A} 与 GABRA1 的表达,提示 W 与 KFY 可能通过协同调节多种神经递质系统发挥抗失眠作用。

近年研究认为,神经炎症是失眠发生及慢性化的重要机制之一,炎症因子在睡眠调节中扮演关键角色^[26];睡眠剥夺可激活脑内小胶质细胞,促使 IL-6、IL-1 β 、TNF 等炎症因子释放^[27],这些因子通过激活 JAK-STAT、PI3K-AKT 及 NF- κ B 等信号通路,进一步影响 STAT3、AKT1、HIF1A 等关键信号分子的释放,最终导致生物节律紊乱、HPA 轴过度激活、睡眠结构片段化及觉醒系统亢进等一系列生理异常^[28-30],临床表现为入睡困难、睡眠浅、早醒等失眠症状。而慢性失眠本身又可作为一种应激源加剧炎症反应,形成恶性循环。本研究结果显示,W 与 KFY 能够降低小鼠脑组织中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的水平;W 与 KFY 作为中药复方,具有多成分、多靶点的特性,其中所含的川牛膝、金银花、连翘、当归、茯苓、甘草、酒白芍等多种中药均具有明确

的抗炎药理作用:研究证实川牛膝提取物可显著降低 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的水平^[31];金银花提取物能减少脂多糖诱导的 RAW264.7 细胞中 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的含量^[32];连翘中的连翘酯苷 A、连翘苷等成分表现出显著抗炎活性^[33];当归多糖通过激活 BDNF/TrkB/CREB 信号通路抑制促炎因子释放^[34];甘草提取物可降低脑小胶质细胞中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平^[35]。因此,可以预测 W 与 KFY 可能通过抑制中枢炎症反应,改善睡眠调节的微环境,实现治疗失眠的效果。

中药药效评价常面临多指标、多强度的综合评估难题,这主要源于中药“多成分、多靶点、多途径”的作用特点。综合权重法是一种针对中药多靶点、多指标特点而设计的系统性量化评价方法,该方法通过双重权重体系(指标重要性权重与药效强弱等级权重)对多维度实验数据进行系统量化与整合,最终计算出一个单一的综合评分,以客观衡量整体药效的强弱^[36];该方法具有原理直观、操作简便、适用性广、结果精确等优点。然而,其权重设定在一定程度上依赖经验判断,可能存在主观性,并可能放大初始设定的权重偏差。主成分分析法是一种通过线性变换将高维数据转化为少数几个不相关主成分的经典降维方法^[37]。在中药药效评价中,该方法为解决多指标复杂数据的信息整合与客观评价问题提供了有效工具,其核心在于将原始指标重新组合成一组按方差大小排序的新综合变量(即主成分),从而在保留大部分原始信息的同时简化数据结构。在本研究中,为应对失眠模型药效评价的多维性挑战,采用综合权重法与主成分分析系统比较了 W 与 KFY 的安神作用,两种方法得出的药效排序高度一致,W 与 KFY 均表现出明确的剂量相关性安神作用,且在相同临床等效剂量下,KFY 剂型的整体药效表现优于丸剂;在相同临床等效剂量下,KFY 所用生药量远超丸剂,且有效成分已被提取浓缩为分子或离子态,无需崩解即可直接、快速吸收;而丸剂需先崩解溶散,起效较慢,且易受消化液等因素影响导致部分成分利用不充分;提示剂型改良可能带来了疗效提升。

综上所述,本研究证实 W 与 KFY 发挥安神作用具有多途径、多靶点的特点,其作用途径可能是通过减轻海马神经元损伤,调节 5-HT、GABA、NE、DA 等神经递质水平及其相关受体表达,以及抑制

脑内炎症因子释放发挥治疗作用;相较于 W,在相同临床等效剂量下,KFY 在行为学指标改善、神经递质系统调控及抗炎药效学方面均呈现略优表现,综合评分略优,此外还兼具起效迅速、服用方便、胃肠道刺激轻微等优点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Mighani S, Taghizadeh Shivyari F, Razzaghi A, et al. Association between sleep quality and premenstrual syndrome in young women in a cross-sectional study [J]. Sci Rep, 2025, 15(1): 6260.
- [2] Locihová H, Jarošová D, Šrámková K, et al. Sleep quality of patients on a general department during the first days of hospitalization [J]. Nat Sci Sleep, 2025, 17: 505-515.
- [3] Morin C M, Jarrin D C. Epidemiology of insomnia prevalence, course, risk factors, and public health burden [J]. Sleep Med Clin, 2022, 17(2): 173-191.
- [4] Liu Y, Zhu Z R, Yan J R, et al. The relationship between anxiety and depression symptoms in insomnia patients: A network analysis [J]. Sci Rep, 2025, 15: 25030.
- [5] Yue J L, Chang X W, Zheng J W, et al. Efficacy and tolerability of pharmacological treatments for insomnia in adults: A systematic review and network meta-analysis [J]. Sleep Med Rev, 2023, 68: 101746.
- [6] 张则润, 杨继国, 刘源香. 失眠症与中医体质关系的研究进展 [J]. 世界中医药, 2025, 20(3): 525-529.
- [7] Zhang Z R, Yang J G, Liu Y X. Relationship between insomnia and traditional Chinese medicine constitution: A review [J]. World Chin Med, 2025, 20(3): 525-529.
- [8] Edinger J D, Arnedt J T, Bertisch S M, et al. Behavioral and psychological treatments for chronic insomnia disorder in adults: An American academy of sleep medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment [J]. J Clin Sleep Med, 2021, 17(2): 263-298.
- [9] De Crescenzo F, D'Alò G L, Ostinelli E G, et al. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: A systematic review and network Meta-analysis [J]. Lancet, 2022, 400(10347): 170-184.
- [10] 孙晓萌, 樊旭, 周歆, 等. 中医药治疗失眠合并情绪障碍的临床及机制研究进展 [J]. 世界中医药, 2025, 20(9): 1600-1609, 1617.
- [11] Sun X M, Fan X, Zhou X, et al. Clinical research progress on TCM treatment of insomnia accompanied by emotional disorders [J]. World Chin Med, 2025, 20(9): 1600-1609, 1617.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 1479.
- [13] Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2025: 1479.
- [14] 姬树义, 李以凤. 健脑补肾丸灭菌工艺研究 [J]. 山东医药工业, 1995, 14(1): 1-2.
- [15] Ji S Y, Li Y F. Study on sterilization technology of Jiannao Bushen pills [J]. Shangdong Pharm Ind, 1995, 14(1): 1-2.
- [16] 卢盛华, 肖义海, 张世玲, 等. 健脑补肾丸强壮及抗衰老作用研究 [J]. 中草药, 1990, 21(5): 21-24.
- [17] Lu S H, Xiao H Y, Zhang S I, et al. On the tonic and anti-senile effects of "Jiannao Bushen" pills [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 1990, 21(5): 21-24.
- [18] 冉书琴, 张培生, 邓庆林. 健脑补肾丸治疗更年期综合症临床实验研究 [J]. 中成药, 1995, 17(5): 21-22.
- [19] Ran S Q, Zhang P S, Deng Q L. Clinically experimental study on Jiannaobushen Pills (*Radix ginseng*, *Cornu cervi Pantotrichum*, etc.)for climacteric syndrome [J]. Chin Tradit Pat Med, 1995, 17(5): 21-22.
- [20] 张石革. 《国家非处方药目录》中成药(第 3 批~5 批)名单内科用药(五) [J]. 中国药房, 2003, 14(11): 702.
- [21] Zhang S G. List of Chinese patent medicines (3rd to 5th batches) in the National OTC List (V) [J]. China Pharm, 2003, 14(11): 702.
- [22] Xia T J, Jin S W, Liu Y G, et al. Shen Yuan extract exerts a hypnotic effect via the tryptophan/5-hydroxytryptamine/melatonin pathway in mice [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 326: 117992.
- [23] 胡金, 韦姗姗, 邱祥玉, 等. 筛选镇静催眠药物的动物实验评价 [J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(4): 133-140.
- [24] Hu J, Wei S S, Qiu X Y, et al. A review of animal experiments used for sedative-hypnotic drug screening [J]. Chin J Comp Med, 2023, 33(4): 133-140.
- [25] Zhang J H, Ou J, Lu X Y, et al. Sleep disorders and the risk of cognitive decline or dementia: An updated systematic review and Meta-analysis of longitudinal studies [J]. J Neurol, 2025, 272(10): 689.

- [18] Zuo J X, Li M, Jiang L, et al. Hydrogen sulfide prevents sleep deprivation-induced hippocampal damage by upregulation of Sirt1 in the hippocampus [J]. Front Neurosci, 2020, 14: 169.
- [19] Zhao H S, Liu C J, Ye H, et al. Advancements in the physiopathological study of acupuncture treatment for insomnia: A review [J]. Medicine, 2024, 103(26): e38476.
- [20] Wang D G, Wu T J, Jin J H, et al. Periostracum cicadae extract and N-acetyldopamine regulate the sleep-related neurotransmitters in PCPA-induced insomnia rats [J]. Molecules, 2024, 29(15): 3638.
- [21] Yeh K C, Hung C F, Lin Y F, et al. Neferine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid of *Nelumbo nucifera*, inhibits glutamate release in rat cerebrocortical nerve terminals through 5-HT_{1A} receptors [J]. Eur J Pharmacol, 2020, 889: 173589.
- [22] Chen Z, Liu K. Mechanism and applications of vagus nerve stimulation [J]. Curr Issues Mol Biol, 2025, 47(2): 122.
- [23] Wu Q, Gao G Q, Kwok L Y, et al. Insomnia: The gut microbiome connection, prospects for probiotic and postbiotic therapies, and future directions [J]. J Adv Res, 2026, 82: 267-293.
- [24] 刘长鑫, 焦顺刚, 周晓春, 等. 羽叶丁香的化学成分和药理活性研究新进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(17): 4196-4204.
- Liu C X, Jiao S G, Zhou X C, et al. An updated phytochemical and pharmacological progress on *Syringa pinnatifolia* [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(17): 4196-4204.
- [25] Zhou J S, Wang L F, Zhong Z Y, et al. Pharmacological mechanism and clinical application of ciprofol [J]. Front Pharmacol, 2025, 16: 1572112.
- [26] 张卓, 姜杰程, 黎柱江, 等. 天王补心丹含药血清通过调控 Trpv1/AMPK 通路缓解腺苷诱导的神经炎症与细胞凋亡的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2026, 51(5): 1444-1453.
- Zhang Z, Jiang J C, Li Z J, et al. Mechanism of Tianwang Buxin Dan medicated serum in alleviating adenosine-induced neuroinflammation and neuronal apoptosis via modulation of Trpv1/AMPK pathway [J]. China J Chin Mater Med, 2026, 51(5): 1444-1453.
- [27] Zhang M, Ma Z Y, Cui H R, et al. Involvement of circadian clock protein PER2 in controlling sleep deprivation induced HMGB1 up-regulation by targeting p300 in the cortex [J]. Sci Rep, 2025, 15: 12253.
- [28] Chennaoui M, Léger D, Gomez-Merino D. Sleep and the GH/IGF-1 axis: Consequences and countermeasures of sleep loss/disorders [J]. Sleep Med Rev, 2020, 49: 101223.
- [29] 刘佳敏, 王雅乐, 黄海, 等. 基于转录组学探讨黑逍遥散调控 PI3K/Akt 通路改善肝郁型失眠大鼠学习记忆能力的作用机制 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(16): 114-125.
- Liu J M, Wang Y L, Huang H, et al. Exploring mechanism of Hei Xiaoyaosan regulating PI3K/Akt pathway to improve learning and memory ability of insomnia rats with liver depression syndrome based on transcriptomics [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2025, 31(16): 114-125.
- [30] 王雅静, 杨伟丽, 刘艳蕊, 等. 基于 TLR4/NF- κ B/MLCK 通路探讨百合地黄汤治疗失眠伴肠道菌群失调小鼠的机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(5): 681-693.
- Wang Y J, Yang W L, Liu Y R, et al. Exploration of the mechanism of Baihe Dihuang decoction in treating insomnia with intestinal flora disturbance in mice based on TLR4/NF- κ B/MLCK pathway [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2024, 35(5): 681-693.
- [31] 曾安琪, 华桦, 陈朝荣, 等. 金银花、山银花抗炎药理作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(16): 3938-3944.
- Zeng A Q, Hua H, Chen C R, et al. Comparative study on anti-inflammatory effect of *Lonicerae Japonicae Flos* and *Lonicerae Flos* [J]. China J Chin Mater Med, 2020, 45(16): 3938-3944.
- [32] 牟越, 刘博, 张璇, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 的连翘不同部位成分分析及其抗炎活性评价 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(4): 968-980.
- Mou Y, Liu B, Zhang X, et al. Analysis of constituents in different parts of *Forsythia suspensa* by UPLC-Q-TOF-MS and evaluation of their anti-inflammatory activity [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(4): 968-980.
- [33] Du Q, Zhu X Y, Si J R. Angelica polysaccharide ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease rat through activating BDNF/TrkB/CREB pathway [J].

Exp Biol Med (Maywood), 2020, 245(1): 1-10.

- [34] Yu J Y, Ha J Y, Kim K M, et al. Anti-Inflammatory activities of licorice extract and its active compounds, glycyrrhizic acid, liquiritin and liquiritigenin, in BV2 cells and mice liver [J]. *Molecules*, 2015, 20(7): 13041-13054.
- [35] 马瑞娟, 苗明三. 一种中药药效的多指标评价新方法: 综合权重法 [J]. *中药新药与临床药理*, 2011, 22(5): 569-572.

Ma R J, Miao M S. A new method for evaluating the efficacy of Chinese medicine: The comprehensive weight coefficient method [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol*, 2011, 22(5): 569-572.

- [36] Wang Y N, Cheungpasitporn W, Ali H, et al. A practical guide for nephrologist peer reviewers: Evaluating artificial intelligence and machine learning research in nephrology [J]. *Ren Fail*, 2025, 47(1): 2513002.

[责任编辑 兰新新]