

• 综 述 •

天麻镇静催眠作用研究进展

贾凡凡¹, 王蓓蓓², 康思锐¹, 陈琛^{1*}

1. 陕西省资源生物重点实验室, 陕南秦巴山区生物资源综合开发协同创新中心, 秦巴生物资源与生态环境省部共建国家重点实验室(培育), 陕西理工大学生物科学与工程学院, 陕西 汉中 723000
2. 汉中市食品药品监督检验检测中心, 陕西 汉中 723000

摘 要: 睡眠障碍是现代社会普遍存在的神经类疾病, 严重影响患者的生活质量, 对人类健康造成巨大威胁。天麻 *Gastrodiae Rhizoma* 是一种药食同源物质, 是我国名贵中药, 具有一定的镇静催眠作用, 被广泛应用于改善患者的睡眠问题。通过对天麻中的天麻素、天麻苷元、腺苷、*N*⁶-(4-羟基苄基)嘌呤核糖及其类似物等活性成分改善睡眠的作用及其作用机制进行阐述, 并对具有镇静催眠的天麻保健食品的剂型、配伍、适应人群、功能效果等进行统计分析, 为天麻镇静催眠产品的研究开发提供参考。

关键词: 天麻; 镇静催眠; 保健食品; 天麻素; 天麻苷元; 腺苷; *N*⁶-(4-羟基苄基)嘌呤核糖

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2024)13-4555-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.13.027

Sedative-hypnotic effect of *Gastrodiae Rhizoma*JIA Fanfan¹, WANG Beibei², KANG Sirui¹, CHEN Chen¹

1. Shaanxi Provincial Key Laboratory of Resource Biology, Collaborative Innovation Center for Comprehensive Development of Biological Resources in Qin-ba Mountains, Southern Shaanxi Province, State Key Laboratory of Qin-ba Biological Resources and Ecological Environment, Shaanxi University of Technology, College of Biological Science and Engineering, Shaanxi University of Technology, Hanzhong 723000, China
2. Hanzhong Food and Drug Supervision, Inspection and Testing Center, Hanzhong 723000, China

Abstract: Sleep disorders are prevalent neurological conditions in contemporary society, significantly impacting life quality and posing a substantial threat to human health. Tianma (*Gastrodiae Rhizoma*) is a traditional Chinese medicine used for both medicinal and food purposes, with sedative and hypnotic effects. Therefore, this review comprehensively elucidates the efficacy and underlying mechanisms of the active ingredients in gastrodin, gastrodigenin, adenosine, *N*⁶-(4-hydroxybenzyl) adenine ribose, and their analogs, in improving sleep. In addition, this paper systematically analyses the dosage form, compatibility, target population, and functional outcomes of *Gastrodiae Rhizoma* supplements with sedative-hypnotic effects, aiming to provide a reference for the research and development of sedative-hypnotic products containing *Gastrodiae Rhizoma*.

Key words: *Gastrodiae Rhizoma*; sedative-hypnotic; health foods; gastrodia; gastrodigenin; adenosine; *N*⁶-(4-hydroxybenzyl) adenine ribose

睡眠是人体必要的生理活动, 人一生 1/3 时间都处于睡眠状态^[1]。睡眠不仅可维持自身的生长发育, 而且在机体的学习记忆、免疫代谢、情感和认

知功能中具有重要作用。睡眠障碍是指睡眠质量和数量出现异常的现象。随着社会不断发展, 快节奏、高压等压力等因素致使睡眠障碍普遍存在^[2], 据统计分

收稿日期: 2024-01-16

基金项目: 陕西省重点研发项目(2024NC-YBXM-182); 陕西省教育厅重点科学研究计划项目(23JY017); 陕西理工大学“市校共建”科研专项(SXC-2301)

作者简介: 贾凡凡, 硕士研究生, 研究方向为天然产物研究与开发。E-mail: 1730935306@qq.com

*通信作者: 陈琛, 教授, 从事天然产物研究与开发。E-mail: cchen@snut.edu.cn

析中国存在睡眠障碍的人高达 45.4%^[3]。睡眠障碍可以增加机体多个系统相关疾病的患病率和死亡率,如诱发神经系统疾病^[4-5](阿尔茨海默病、帕金森病、脑白质疏松、路易体痴呆、神经病理性疼痛),内分泌代谢性疾病^[6](肥胖、2 型糖尿病),免疫系统疾病^[7](免疫力下降)等,甚至还会影响人的心理,诱导抑郁症的发生^[8]。目前,临床上主要采取抗组胺类、巴比妥类等化学药对睡眠障碍进行干预。这些药物能够快速发挥作用,但长期服用会出现不良反应,导致睡眠障碍患者白天嗜睡、头晕,且在一定程度上具有依赖性^[9]。与之相比,中医在治疗睡眠障碍方面历史悠久,临床效果较好,不良反应小,更易被人们接受。中医认为失眠主要是由于饮食不当、情绪不调、阴阳失调、过于劳累所致,因此常以补益、镇静安神、疏肝理气类中药为主进行临床治疗^[10]。

天麻是兰科植物天麻 *Gastrodia elata* Bl.的干燥块茎,是一种名贵中草药,也是一种药食同源物质^[11]。2023 年国家卫生健康委员会和国家市场监督

管理总局联合发布公告,将天麻等 9 种物质纳入按照传统既是食品又是中药材的物质名录。天麻具有平肝息风、祛风通络之功效,广泛用于治疗心脑血管疾病和神经系统疾病。现代药理研究表明天麻具有镇静催眠、抗惊厥、抗氧化、增强免疫、镇痛、延缓衰老、改善学习记忆等作用^[12]。天麻多作为镇静催眠作用的保健食品原料用于现代食品领域。近年来,有关天麻主要活性成分及提取物在镇静催眠方面研究颇多,本文对天麻发挥镇静催眠作用的活性成分及作用机制进行归纳总结,并对天麻镇静催眠相关产品进行分析,为镇静催眠作用的天麻产品开发提供依据。

1 天麻中镇静催眠的活性成分

目前天麻中已经被分离的活性成分主要有多酚类、糖类、甾醇类、有机酸类及含氮有机化合物^[13]。其中具有镇静催眠作用的主要有天麻素、天麻苷元及类似物、腺苷、N⁶-(4-羟基苄基)嘌呤核糖 [N⁶-(4-hydroxybenzyl)adenine ribose, NHBA] 及类似物等。见表 1 和图 1。

表 1 天麻中发挥镇静催眠的化合物及其机制
Table 1 Sedative-hypnotic compounds and their mechanisms in *Gastrodiae Rhizoma*

化合物	药理作用	作用机制	文献
天麻素	降低小鼠自主活动,与戊巴比妥钠具有协同作用	降低脑区去甲肾上腺素	14
天麻苷元	具有镇静催眠作用	作用于巴比妥受体、GABA 受体	14
2FHBA	增加小鼠睡眠时间,降低小鼠睡眠潜伏期、自主活动	提高小鼠体内 5-HT 含量	15
NHBA	降低小鼠自主运动,增加戊巴比妥钠的催眠效果	激活腺苷 A1/A2 受体	16
B2	缩短小鼠睡眠潜伏期,增加非快速眼动睡眠	增加了小鼠下丘脑和皮层中的 GABA 水平和 GAD 酶活性	17
YZG-330	抑制小鼠自主活动、延长睡眠时间、缩短睡眠潜伏期;促进小鼠觉醒后再入睡,作用比 YZG-331 强	降低脑区腺苷 NE、5-HT 浓度,改变多巴胺含量	18
YZG-331	降低小鼠自主活动、缩短睡眠潜伏期、延长睡眠时间;促进小鼠觉醒后再入睡	升高 GABA 含量,激活 A1R/A2a 受体,下调 Ca ²⁺ /CaMKII 信号通路	19
腺苷	具有诱导睡眠的作用	抑制胆碱能和谷氨酸能神经元兴奋	20

2FHBA-4-羟基苄醇 3-呋喃羧酸二酯; 5-HT-5-羟色胺; GABA-γ 氨基丁酸; B2-N⁶-(3-甲氧基-4-羟基苄基)腺嘌呤核糖; YZG-330-N⁶-[(R)-1-(苯基)-丙基]-腺苷; YZG-331-N⁶-[(S)-1-(苯基)-丙基]-腺苷。
2FHBA-4-hydroxybenzyl alcohol 3-furancarboxylic acid diester; 5-HT-5-hydroxytryptamine; GABA-γ aminobutyric acid; B2-N⁶-(3-methoxy-4-hydroxybenzyl)adenine ribose; YZG-330-N⁶-[(R)-1-(phenyl)-propyl]-adenosine; YZG-331-N⁶-[(S)-1-(phenyl)-propyl]-adenosine.

1.1 天麻素

天麻素是天麻的主要活性成分,具有增加心脑血管流量、保护神经系统、增强免疫等作用,同时天麻素可以平衡大脑皮质的兴奋与抑制,产生镇静、安眠作用。邹宁等^[21]通过 ig 天麻素于小鼠观察其自主活动、入睡时间和入睡只数,结果显示天麻素可以

抑制小鼠自主活动,缩短小鼠入睡时间,增加小鼠入睡只数,具有显著的镇静催眠作用。刘威良等^[22]通过 ip 天麻素注射液于小鼠,观察天麻素对戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠作用及对阈下剂量戊巴比妥钠所致小鼠睡眠率的影响,发现天麻素可增强戊巴比妥钠对小鼠的催眠效果,具有一定的中枢镇静作用。

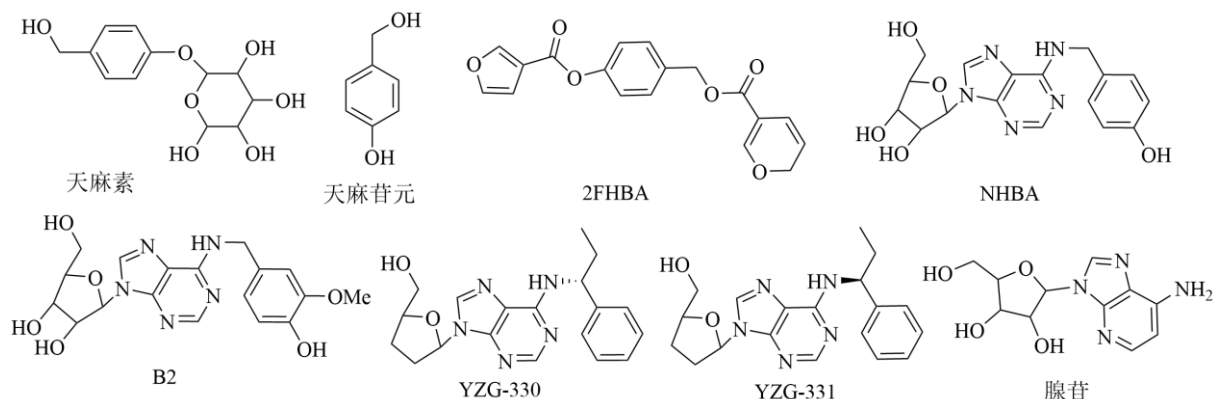


图 1 天麻中发挥镇静催眠的化合物结构

Fig. 1 Chemical structure of sedative and hypnotic compounds in *Gastrodiae Rhizoma*

1.2 天麻苷元

天麻苷元又称对羟基苯甲醇，是从天麻的乙醇提取物和石油醚提取物中分离出来的活性成分，也具有镇静催眠的药理活性。研究发现天麻苷元对小鼠、猴子、鸽子及人都有不同程度的催眠作用^[14]。白飞等^[23]以天麻苷元为先导物，合成的 9 种衍生物和 5 种同系物皆具有镇静催眠活性，且镇静作用是天麻素的 1.3~2.0 倍，有被开发为中枢镇静药的潜力。Zhu 等^[15]通过羧酸进行合成天麻苷元衍生物，通过戊巴比妥诱导睡眠实验，发现 2FHBA 可抑制小鼠的运动活性，促进戊巴比妥钠的催眠效果，表明其具有中枢神经系统抑制活性，其催眠作用可能与 5-HT 能系统和 GABA 能系统有关。近几年，国内外研究者对天麻苷元镇静催眠作用研究逐渐加深，但具体作用机制仍需进一步探究。

1.3 NHBA

NHBA 是首次从天麻水提取物中分离得到的一种单体成分，是 *N*⁶-取代-腺苷衍生物，是天麻发挥镇静催眠的物质之一。近年来，国内外研究者对 NHBA 镇静催眠的作用研究逐渐深入。唐丽娜^[24]发现 NHBA 可显著降低小鼠的自主活动；与戊巴比妥钠协同诱导小鼠睡眠，缩短清醒时间，延长小鼠非快速眼动（non-rapid eye movements, NREM）睡眠时间，具有明显的镇静催眠作用。He 等^[25]发现 NHBA 可通过激活腺苷 A1、A2a 在小鼠大脑内发挥镇静催眠作用。另外 NHBA 衍生合成的 B2、YZG-330 及 YZG-331 均具有镇静催眠的作用，可以作为潜在的改善睡眠障碍药物^[26]。

1.4 腺苷

腺苷是生理性睡眠因子，是一种中枢抑制性神经递质，可以抑制胆碱能神经元和谷氨酸能神经元

的兴奋，促进睡眠^[20]。在天麻和蜜环菌中含有的少量腺苷，可以作为外源性物质穿越血脑屏障，腺苷受体被激活，血脑屏障的通透性增强，腺苷浓度增加，在大脑中发挥睡眠调节作用^[27-28]。何芳雁等^[29]认为天麻在镇静催眠活性中的药理活性主要与腺苷有关，采用药理活性追踪分离药物活性成分的方法，将高效液相色谱法测得的天麻总提取物、醋酸乙酯提取物、水提取物和天麻水提取物中天麻素和腺苷的含量换算为实验用天麻的等效生药量进行比较研究，并采用戊巴比妥钠阈下剂量法、以翻正反射消失 1 min 以上为睡眠指标，评价天麻各提取部位和成分的催眠作用。证明腺苷具有显著的催眠作用。

除了上述 4 种化合物外，天麻提取物也具有较好的镇静催眠的作用。Choi 等^[30]研究发现天麻乙醇提取物可以延长戊巴比妥钠诱导的小鼠睡眠时长，有效缩短睡眠潜伏期。唐大轩等^[31]通过 ig 天麻提取物于小鼠，观察其协同戊巴比妥钠对小鼠睡眠的影响，确定天麻提取物的催眠作用，结果表明天麻提取物明显增加小鼠睡眠时间。马翠霞^[32]通过小鼠自主活动、戊巴比妥钠协同作用实验模型，筛选天麻不同溶剂提取物，结果表明天麻乙醇提取物镇静催眠效果良好，同时对天麻乙醇提取物用不同极性溶剂萃取，发现天麻醋酸乙酯及正丁醇提取物皆具有较好的镇静催眠作用。并对 2 种萃取物进行测定，分离出 18 个单体成分，其中咖啡酸被首次分离出来，为进一步研究天麻镇静催眠物质基础提供参考。

2 天麻镇静催眠的作用机制

哺乳动物的睡眠-觉醒周期主要分为觉醒、快速眼动睡眠（rapid eye movement, REM）和 NREM 3 个阶段，从本质上来说，睡眠障碍是睡眠-觉醒周期出现异常的现象^[33]。睡眠-觉醒相互转化是由一系列

的神经网络来调节的,促觉醒神经系统的神经元在兴奋时动物处于觉醒状态,促睡眠网络兴奋时动物处于睡眠状态,而这些神经元通过释放不同的神经递质,与其特异性受体相互作用从而产生睡眠觉醒状态和特异性的脑电肌电信号^[34]。睡眠障碍通常是由睡眠-觉醒相关神经环路的异常、神经递质失调、受体表达失活、心理压力过大等一系列因素引起的^[35]。天麻镇静催眠可能与炎症、中枢神经元、神经递质及相关受体、肠道微生物等作用机制有关。已经有研究证实,天麻能够改变中枢神经元神经递质的释放,激活相应的受体,改变某些神经元的活性,调节肠道微生物等抑制觉醒或促进睡眠。

2.1 炎症与中枢神经元

睡眠-觉醒通路的主要神经元由谷氨酸神经元和 GABA 神经元组成,它们分布在大脑的网状核心内,通过局部和远处的投射及相互作用来调节觉醒-睡眠状态下的皮层活动和行为^[36]。张莹^[37]提出天麻化合物 NHBA 及其衍生物 B2 均能够增加睡眠中中枢腹外侧视前区 GABA 能神经元的兴奋性,通过激活脑内促睡眠系统而发挥其镇静催眠作用。

炎症反应会引起细胞信号转导、神经递质传递和分泌功能的改变,从而导致失眠。天麻可通过炎症反应发挥改善睡眠的作用。Liu 等^[38]在小鼠 REM 睡眠剥夺前连续 1 周 ig 天麻素 100、150 mg/kg, 72 h 后,对小鼠进行了戊巴比妥诱导的睡眠测试和莫里斯水迷宫实验,以测量 REM 睡眠质量及学习和记忆能力。使用苏木精染色观察组织病理学,并使用蛋白质印迹检查细胞核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路和经典 Wnt 信号途径 Wnt/ β -catenin 的表达,发现 REM 睡眠剥夺导致小鼠睡眠潜伏期增加,睡眠时间缩短,损伤其海马 CA1 区域和皮层的神经元及学习和记忆能力, NF- κ B 通路被激活, Wnt/ β -catenin 通路被抑制。而在天麻素治疗后显著改善了 REM 睡眠剥夺引起的海马 CA1 区 and 大脑皮层的睡眠障碍、认知缺陷和神经元损伤。结果表明,天麻素可以通过调节 NF- κ B 和 Wnt/ β -catenin 通路及保护神经元免受损伤改善 REM 睡眠剥夺引起的睡眠障碍,可以被认为是治疗 REM 睡眠剥夺的潜在候选者。

天麻还可能通过神经细胞保护作用来改善睡眠。龙盼等^[39]发现对氯苯丙氨酸 (*p*-chlorophenylalanine, PCPA) 失眠小鼠海马区部分神经元细胞出现胞核固缩、胞质溶解、细胞体积变小

的现象,给予不同剂量的天麻素后,这种状况得到缓解,表明天麻素能够减轻 PCPA 失眠小鼠神经元细胞损害。大脑内氧化应激反应也会使神经元受到损伤,从而导致睡眠障碍的产生。同时天麻具有良好的抗氧化作用,如天麻甲醇提取物能够抑制谷氨酸活化升高的活性氧水平,从而保护神经元免于死亡。因此,天麻对神经元具有保护作用,但天麻是否通过保护睡眠相关神经元细胞直接发挥镇静催眠作用仍需进一步探究。

2.2 影响神经递质的传递与释放

脑内神经递质与睡眠有关的主要有去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、乙酰胆碱、多巴胺、5-HT、GABA 及谷氨酸等,这些神经递质参与调控睡眠的网络结构^[40]。研究发现,失眠患者中枢的神经递质水平异于正常睡眠参考值^[41]。天麻可以通过影响神经递质的释放与传递改善睡眠。早在 1993 年,黄彬等^[42]提出天麻素发挥镇静催眠作用可能是天麻抑制中枢 NE 能神经末梢对 NE 的摄取与储藏,从而减少下丘脑、脑干、皮层、杏仁核区域的 NE 含量。PCPA 是 5-HT 抑制剂,通过抑制色氨酸羟化酶来抑制 5-HT 合成,进而导致失眠。龙盼等^[39]通过研究天麻素对 PCPA 小鼠失眠模型的影响,发现失眠小鼠睡眠状况得到改善,且小鼠大脑皮层 5-HT 含量上升。结果表明天麻素可改善 PCPA 失眠小鼠脑组织中 5-HT 含量,从而改善小鼠睡眠。马翠霞^[32]在 PCPA 失眠大鼠 ip 天麻醋酸乙酯萃取物,并对失眠大鼠下丘脑和海马体中谷氨酸、GABA、5-HT、多巴胺的含量进行测定,结果表明,天麻醋酸乙酯萃取物可提高失眠大鼠海马体及下丘脑的谷氨酸、5-HT、多巴胺含量,降低 GABA 含量,改善大鼠的睡眠质量。有研究表明, NHBA 通过抑制蛋白激酶 A 磷酸化,从而抑制钙调蛋白依赖激酶 II 的磷酸化水平,减少兴奋性神经递质谷氨酸的释放而发挥镇静催眠的作用^[24]。黄红等^[43]在探究鲜天麻对睡眠干扰诱导小鼠的学习记忆障碍的影响,发现鲜天麻可以提高睡眠障碍小鼠血清和海马组织的乙酰胆碱、谷氨酸和 NE 水平,改善小鼠的睡眠状况。

2.3 激活相关受体

睡眠-觉醒各种调节信号的转导始于一系列受体活动,受体的功能比配体活性物质更直接地决定了下游生理过程的生物学效应^[44]。与睡眠有关的受体主要包括 GABA_A 受体、褪黑素受体、食欲素受体、组胺受体、腺苷受体、多巴胺受体、5-HT 受体

等。目前已有许多研究发现天麻中的活性成分可通过调节相关受体活性来发挥睡眠的作用,如 NHBA 可通过腺苷受体发挥镇静催眠作用^[16],对羟基苯甲醇能作用于 5-HT 受体参与睡眠节律的调节^[15]。胡鹏程等^[45]通过 ip 天麻粉于小鼠,利用药物戊巴比妥钠辅助睡眠,检测小鼠睡眠潜伏期和睡眠时长,采用多巴胺试剂盒检测小鼠脑组织的多巴胺含量,用实时荧光定量 PCR 检测小鼠体内多巴胺受体各亚型的表达,结果表明天麻可以显著增加多巴胺相关受体的含量,并且天麻素可以激活多巴胺 D2 受体所介导的信号通路,从而发挥镇静催眠的作用,其效果与多巴胺盐酸盐相当。

邢其郡^[46]研究发现天麻素、巴利森苷 A、巴利森苷 B 能通过多巴胺 D2 受体、褪黑素 MT2 受体激活细胞外信号调节激酶 1/2,提高其磷酸化水平,但其效果弱于激动剂。巴利森苷 A 可以与褪黑素受体 MT1 结合且效果较强,结果表明巴利森苷 A 结合并激活 MT1 从而促进 NREM 睡眠。研究表明 GABAA 是哺乳动物脑内主要的抑制性受体,与其配体结合可以调节氯离子通道而发挥效应^[47]。郭正平等^[48]标记与苯二氮草类受体结合的配体,加入天麻素、天麻苷元及其衍生物,结果发现天麻苷元可以取代被标记的配体与苯二氮草类受体结合,形成大分子复合物,增加氯离子的开放频率,增强

GABAA 受体亲和力,进而发挥中枢抑制作用。

2.4 基于肠道微生物改善睡眠

肠道微生物是人体中重要的一类微生物群体,对人体的生理功能具有重要作用。有研究表明,肠道微生物的失调会引起 5-HT、色氨酸的合成,而导致失眠的发生。此外肠道微生物也与褪黑素作用相关,同时梭菌、乳杆菌和聚球菌在人类肠道菌群中占据 60%,其丰度与昼夜节律显著相关^[49]。天麻被人体摄入后,需要与肠道微生物进行反应才能够被人体吸收。林灵等^[50]研究发现,天麻经微生物发酵后能够显著增加小鼠脑组织内的 5-HT、GABA 以及白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 的含量,提高超氧化物歧化酶活性,降低丙二醛含量,改善小鼠睡眠。因此,天麻可能对肠道微生物产生影响,进而对睡眠进行调控。此研究为后期基于肠道菌群水平探索天麻改善睡眠的作用机制提供理论依据。

天麻镇静催眠的作用机制见图 2。

3 天麻改善睡眠产品分析

天麻作为一种药食同源物质,安全性高、营养价值高、不易出现耐药性和依赖性,可作为日常食物对睡眠进行调理。此外,天麻经过特殊加工后,能够改变其活性成分的含量并增强镇静催眠的药理活性^[51-52]。因此作为原料在食品、功能性食品中被

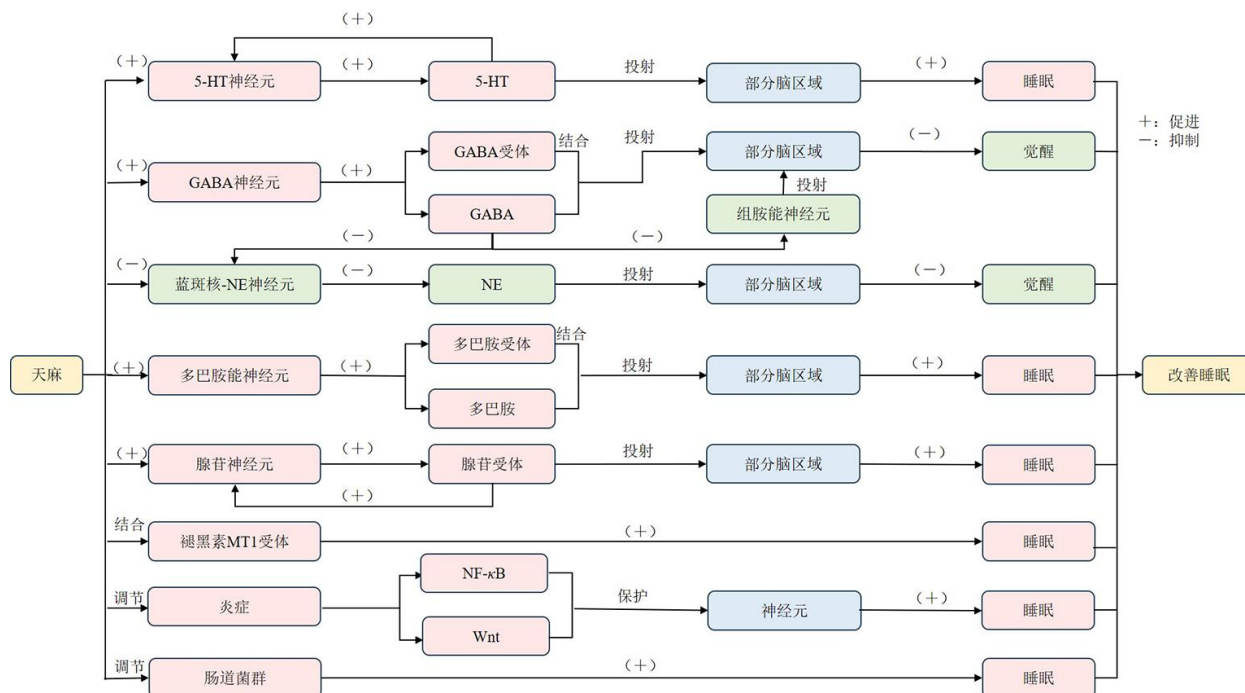


图 2 天麻镇静催眠的作用机制

Fig. 2 Sedative-hypnotic mechanism of *Gastrodiae Rhizoma*

广泛应用。通过统计国家市场监督管理总局特殊食品监管司特殊食品信息平台查询批准注册的以天麻为原料的保健食品的功能,并对部分改善睡眠功能产品的原料及配伍组成、剂型、禁忌人群等进行分析,评价其改善睡眠作用。为天麻更好的开发改善睡眠产品及产业的发展提供思路。

3.1 天麻保健食品分析

根据相关查询结果,我国已经获批的天麻相关保健食品共 146 种,根据 2023 年 8 月 31 日国家市场监督管理总局、国家卫生健康委员会、国家中医药局联合发布《允许保健食品声称的保健功能目录非营养剂补充剂(2023 年版)》及配套文件的公告,对获批的 146 种相关保健食品的功能进行了统计。产品功能包括:有助于改善睡眠、有助于增强免疫力、有助于维持血压健康水平等 11 个作用类别,若产品同时具有 2 种以上功能则按照 2 种功能分别计算,经统计天麻相关产品功能共 172 频次。其中声称具有改善睡眠作用的产品数量最高,共 75 种,占比 44%;各功能占比见图 3-A。在这 75 种产品中单独具有改善睡眠功能的有 55 种,同时兼具改善睡眠和其他功能的有 20 种,见图 3-B。分析图 3 可知,天麻对人体中枢神经、免疫、内分泌、循环系统均有不同程度的调节作用。

3.1.1 天麻改善睡眠保健食品的主要原料及配伍 统计分析后发现 75 种具备改善睡眠功能的天麻保健食品原料中单独使用天麻的仅有 9 种,其余均由 2 种及以上的中药配伍组成。中药配伍在临床应用中具有一定的疗效,药理实验证实,中药合用往往优于单一药物的药理作用,具有协同增效、解毒减毒、双向调节等作用。在这些配伍产品中酸枣仁、灵芝、五味子、刺五加为主要配伍原料。有研究表明酸枣仁有养气、镇静安神之效,灵芝具有补气安神、止咳平喘的功效,五味子具有健脑益智、镇静催眠的作用,刺五加经研究发现也具有镇静催眠的作用^[53]。因此,酸枣仁、灵芝、五味子、刺五加配伍可能通过功效协同增强天麻镇静催眠的效果。

3.1.2 天麻改善睡眠保健食品剂型分析 从剂型来看,现有的剂型主要有胶囊剂、片剂、粉剂、颗粒剂、酒剂、口服液 6 种类型,而胶囊是数量最多的,有 55 种(图 4),天麻本身质地偏硬,因此粉碎后可以直接入药。综合来看,这些剂型虽多,但都是传统剂型,缺乏创新性。

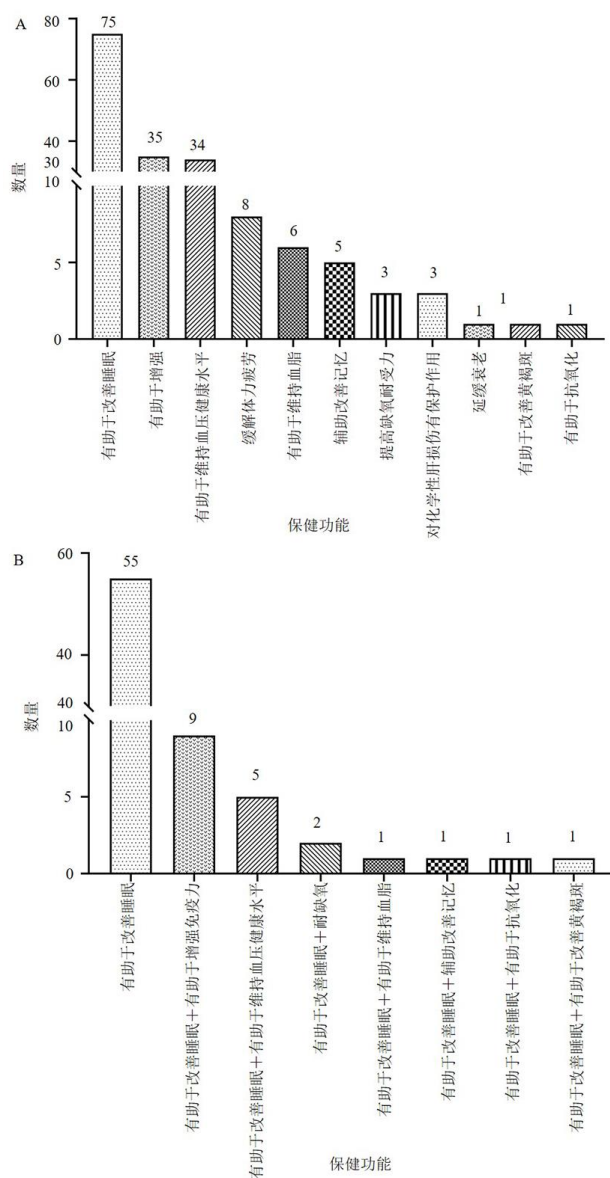


图 3 天麻保健食品功能分布 (A) 和天麻改善睡眠保健食品且兼具其他功能分布 (B)

Fig. 3 Functional distribution of *Gastrodiae Rhizoma* health food (A); *Gastrodiae Rhizoma* improves sleep and health food and has other functional distribution (B)

3.1.3 天麻改善睡眠保健食品禁忌人群 天麻保健食品的不同功能所对应适宜人群及禁忌人群不同,天麻用于改善睡眠产品适宜睡眠不佳的人群。禁忌人群则为少年儿童、孕妇及哺乳期妇女。这可能与天麻能够对人体中枢神经系统发挥作用有关,长期食用会影响少年儿童大脑发育,另外,天麻具有活血化瘀功效,因此也不利于孕妇及哺乳期妇女服用^[54]。

3.2 天麻改善睡眠产品的功能评价

据国家卫生健康委员会、国家中医药管理局印

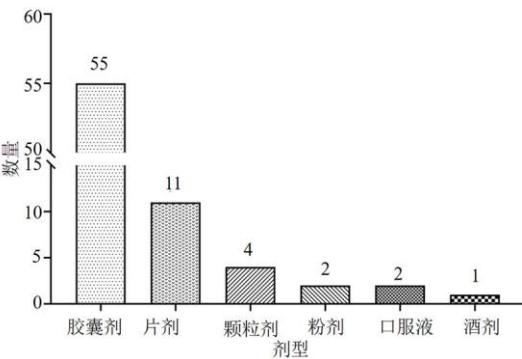


图 4 天麻改善睡眠保健食品的主要剂型
 Fig. 4 Main dosage forms of *Gastrodiae Rhizoma* health food for improving sleep

表 2 天麻产品改善睡眠功能的动物评价效果

Table 2 Animal evaluation results of *Gastrodiae Rhizoma* products improving sleep

产品/复方	主要原料	动物模型	实验结果	文献
超微天麻粉	天麻	SPF 级昆明小鼠	对小鼠体质量、直接睡眠无影响；未延长睡眠时间；增加小鼠入睡率；减少睡眠潜伏期	55
刺五加酸枣仁天麻胶囊	天麻、刺五加、酸枣仁	SPF 级昆明雄性小鼠	对小鼠体质量无影响；无直接睡眠作用；延长小鼠睡眠时间；缩短小鼠睡眠潜伏期	56
复方钩藤口服液	天麻、钩藤、酸枣仁	SPF 级昆明小鼠	对小鼠体质量无影响；无直接睡眠作用；延长小鼠睡眠时间；增加小鼠入睡率；缩短小鼠睡眠潜伏期	57
复方酸枣仁天麻五味子制剂	天麻、酸枣仁、五味子	ICR 小鼠	延长小鼠睡眠时间；缩短睡眠潜伏期；增加入睡率	58
天麻素胶囊	天麻	ICR 小鼠	对小鼠体质量无影响；无直接睡眠作用；延长小鼠戊巴比妥钠诱导的睡眠时间，缩短巴比妥钠诱导睡眠的潜伏期	59
天麻粉片	天麻	SPF 级昆明小鼠	对小鼠体质量、入睡率无影响；无直接睡眠作用；延长小鼠睡眠时长；缩短睡眠潜伏期	60
天麻灵芝颗粒	天麻、灵芝	昆明小鼠	减少小鼠自主活动；增加入睡率；缩短入睡潜伏期；延长睡眠时长	61
天麻酸枣仁复合胶囊	天麻、酸枣仁	SPF 级 ICR 小鼠	对小鼠体质量、睡眠率无影响；无直接睡眠作用；延长睡眠时长；缩短睡眠潜伏期	62
天麻醒脑胶囊	天麻、地龙、石菖蒲、远志、熟地黄、肉苁蓉	ICR 小鼠	对小鼠自主活动无影响；延长小鼠睡眠时间；增强戊巴比妥钠作用	63
枣仁天麻胶囊	天麻、酸枣仁	SPF 级 ICR 小鼠	延长小鼠睡眠时间；缩短睡眠潜伏期	64
王浆天麻复方	天麻蜂王浆	普通级昆明小鼠	缩短小鼠入睡潜伏期；延长小鼠睡眠时长；提高小鼠入睡率；不影响小鼠生长	65
巴戟天和天麻复合物	天麻、巴戟天	NIH 品系小鼠	对小鼠睡眠无直接作用；延长小鼠睡眠时间；对小鼠睡眠率不影响；缩短小鼠睡眠潜伏期	66
天麻止眩颗粒	天麻、茯苓、牡蛎、白芍	SPF 级昆明小鼠	抑制小鼠自主活动；缩短小鼠入睡时间；延长小鼠睡眠时长；提高小鼠睡眠率	67

于临床上改善患者睡眠，通常将匹兹堡睡眠质量指数（Pittsburgh sleep quality index, PSQI）作为患者睡眠状况是否得到改善的评价参数，天麻产品改善睡眠的 PSQI 见表 3。

发的《保健食品功能检验与评价方法（2023 年版）》所知，天麻相关产品镇静催眠功能需要通过动物实验评价。需对受试动物进行体质量测试，延长戊巴比妥钠睡眠时间实验、戊巴比妥钠（或巴比妥钠）阈下剂量催眠实验、巴比妥钠睡眠潜伏期实验。除体质量外，其他任意 2 项为阳性，且无明显直接睡眠作用，可判定该受试样品具有有助于改善睡眠的作用。目前天麻相关产品改善睡眠的功能大都建立在实验动物水平，见表 2。
 根据《保健食品功能技术检验与评价（2023 年版）》，天麻相关保健食品已经通过动物验证具有改善睡眠的作用。因此，部分天麻相关产品已经被用

表 3 天麻产品改善睡眠临床应用效果
Table 3 Clinical application of *Gastrodiae Rhizoma* products improving sleep

产品	临床应用	临床疗效评价	结论	作用机制	文献
半夏白术天麻汤加减	脑梗死后失眠患者	患者 PSQI 指数↓; 无明显不良反应	有效改善脑梗死患者失眠状况	—	68
半夏白术天麻汤加减	痰湿阻络型不寐患者	患者 PSQI 指数↓, 睡眠效率↑、觉醒时间↓、入睡潜伏期↓	有效改善患者睡眠障碍	—	69
天麻钩藤饮	帕金森患者睡眠障碍患者	患者帕金森睡眠评估量表评分↑, 统一帕金森病评定量表评分↓; 无明显不良反应	有效改善 PD 患者睡眠障碍	提高血浆谷氨酸、GABA 水平	70
天麻钩藤饮	阴虚阳亢性原发高血压失眠患者	PSQI 指数↓	改善患者睡眠情况	降低 NE 水平	71
天麻钩藤饮	肝阳上亢型脑卒中后睡眠障碍	PSQI 指数↓	改善患者睡眠情况	—	72
天麻醒脑胶囊	失眠(肝肾不足、肝风上扰证)患者	PSQI 指数、失眠严重指数↓	镇静催眠效果较好	—	73

“—” -未进行机制研究, “↑” -上升, “↓” -下降。
“—” -no mechanistic studies have been conducted, “↑” -up, “↓” -down.

睡眠障碍是发生在神经网络的复杂过程, 其机制复杂, 体外研究难以直接说明镇静催眠效果, 因此, 动物实验在临床应用前仍具有重要作用。从表 2、3 可以看出, 天麻产品在动物实验评价和临床应用中均表现出良好的效果, 且无明显不良反应, 是理想的镇静催眠产品。

4 结语与展望

天麻中有效化学成分天麻素、天麻苷元、腺苷、NHBA 及类似物皆具有明显的镇静催眠作用。研究表明其主要通过影响中枢神经能、神经递质的传递与释放, 激活相关受体、炎症反应和肠道微生物等途径来发挥镇静催眠的作用。现有的研究较多的关注到天麻通过炎症、神经通路、神经递质及相关受体等机制发挥镇静催眠的作用, 对肠道微生物的研究较少, 后续在这方面还需要深入研究, 以明确天麻对肠道微生物和睡眠的具体作用机制。此外, 天麻保护相关神经性疾病患者的神经元细胞的同时能够改善患者睡眠障碍, 但天麻是否通过保护神经元细胞来发挥镇静催眠作用尚未可知。目前的研究主要集中在天麻素的作用效果, 而关于巴利森苷等镇静催眠作用鲜有报道, 但已有实验表明巴利森苷可以通过褪黑素受体发挥镇静催眠作用^[46], 同时天麻水提物去掉天麻素后同样具有镇静催眠作用, 但具体成分尚未明确。因此, 天麻其他活性成分提取工艺及镇静催眠作用还需深入探讨。

此外, 以天麻为主要原料的镇静催眠保健食品

剂型大都为传统剂型, 还需要对其进行创新来满足不同的市场需求。目前, 与天麻配伍的多为酸枣仁、灵芝、五味子、刺五加等, 未来可以着手研究其他镇静催眠的药食同源物质, 与天麻进行配伍, 开发出功能更显著更有针对性的产品。目前的天麻保健食品中, 含有的主要活性成分多为天麻素, 而其他已经证实具有镇静催眠成分应用较少。也可以天麻素、天麻苷元为先导物, 通过结构修饰得到镇静催眠的衍生物。未来还需进一步加强对天麻活性成分镇静催眠机制的研究, 尽可能发挥天麻多靶点、多成分的作用优势, 开发获得药理活性更优的镇静催眠的产品。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Tarokh L, Saletin J M, Carskadon M A. Sleep in adolescence: Physiology, cognition and mental health [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016, 70: 182-188.
[2] Chang K K P, Wong F K Y, Chan K L, et al. The impact of the environment on the quality of life and the mediating effects of sleep and stress [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(22): 8529.
[3] 叶增杰, 梁木子, 胡堇, 等. 失眠障碍的国内外研究进展 [J]. *医学与哲学: B*, 2017, 38(5): 60-63.
[4] Liu Y S, Wang Y M, Zha D J. Brain functional and structural changes in Alzheimer's disease with sleep disorders: A systematic review [J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 772068.

- [5] 侯博宇, 范鹰. 睡眠障碍与常见神经系统疾病的关系 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2020, 22(3): 329-331.
- [6] 王昆, 刘诗翔. 睡眠障碍与常见内科疾病关系的研究进展 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(9): 1772-1775.
- [7] Bryant P A, Trinder J, Curtis N. Sick and tired: Does sleep have a vital role in the immune system? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2004, 4(6): 457-467.
- [8] Sumi Y, Masuda F, Kadotani H, *et al*. The prevalence of depression in isolated/idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 65: 101684.
- [9] 孙宁, 孙佳慧, 仲怀宇, 等. 中药镇静催眠作用机制的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(4): 1299-1310.
- [10] 唐启盛, 孙文军, 曲淼. 中国民族医药治疗成人失眠的专家共识 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(1): 21-28.
- [11] 沈涛, 刘鸿高, 王元忠. 天麻本草考证与现代资源利用问题探讨 [J]. 中草药, 2023, 54(18): 6106-6117.
- [12] 陈琛, 李鑫鑫, 徐尤美, 等. 天麻多糖的分离纯化与抗氧化活性研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(18): 2203-2206.
- [13] 全毅恒, 上官晨虹, 陈琛. 天麻中酚类成分对心脑血管疾病的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(14): 4582-4592.
- [14] 张志龙, 郜玉钢, 臧埔, 等. 天麻素、对羟基苯甲醇对中枢神经系统作用机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(2): 312-320.
- [15] Zhu H Y, Zhang D, Zhang Q, *et al*. 4-Hydroxybenzyl alcohol derivatives and their sedative-hypnotic activities [J]. *RSC Adv*, 2018, 8(35): 19539-19550.
- [16] Zhang Y, Li M, Kang R X, *et al*. NHBA isolated from *Gastrodia elata* exerts sedative and hypnotic effects in sodium pentobarbital-treated mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2012, 102(3): 450-457.
- [17] Shi Y, Dong J W, Tang L N, *et al*. N⁶-(3-methoxyl-4-hydroxybenzyl) adenine riboside induces sedative and hypnotic effects via GAD enzyme activation in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 126: 146-151.
- [18] 贾少博. N⁶-取代腺苷衍生物 YZG-330/YZG-331 的镇静催眠作用与机制 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2012.
- [19] Tang B, Yu Y Z, Yu F T, *et al*. The mechanism study of YZG-331 on sedative and hypnotic effects [J]. *Behav Brain Res*, 2022, 428: 113885.
- [20] Huang Z L, Urade Y, Hayaishi O. The role of adenosine in the regulation of sleep [J]. *Curr Top Med Chem*, 2011, 11(8): 1047-1057.
- [21] 邹宁, 吕剑涛, 薛仁余, 等. 天麻素对小鼠的镇静催眠作用 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(4): 807-809.
- [22] 刘威良, 黄艾祥. 天麻素注射液对小鼠镇静的催眠作用 [J]. 热带农业科学, 2019, 39(9): 51-57.
- [23] 白飞, 宋立明, 杨兆祥, 等. 天麻素及天麻苷元结构修饰研究进展 [J]. 化学试剂, 2014, 36(5): 419-422.
- [24] 唐丽娜. NHBA 镇静催眠作用机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [25] He J J, Luo Z G, Huang L, *et al*. Ambient mass spectrometry imaging metabolomics method provides novel insights into the action mechanism of drug candidates [J]. *Anal Chem*, 2015, 87(10): 5372-5379.
- [26] Li M, Kang R X, Jia S B, *et al*. Sedative and hypnotic activity of N⁶-(3-methoxyl-4-hydroxybenzyl) adenine riboside (B2), an adenosine analog [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2014, 117: 151-156.
- [27] Basheer R, Strecker R E, Thakkar M M, *et al*. Adenosine and sleep-wake regulation [J]. *Prog Neurobiol*, 2004, 73(6): 379-396.
- [28] Wala K, Szlasa W, Saczko J, *et al*. Modulation of blood-brain barrier permeability by activating adenosine A2 receptors in oncological treatment [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(5): 633.
- [29] 何芳雁, 吴盛友, 韩春妮, 等. 天麻催眠作用活性成分的研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2013, 34(9): 66-68.
- [30] Choi J J, Oh E H, Lee M K, *et al*. *Gastrodia* rhizoma ethanol extract enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors and rapid eye movement sleep via the activation of GABA A-ergic transmission in rodents [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 426843.
- [31] 唐大轩, 杨文宝, 梁娅君, 等. 天麻提取物对神经系统作用的药理研究 [J]. 四川中医, 2010, 28(5): 64-66.
- [32] 马翠霞. 天麻改善睡眠有效部位化学成分及其活性研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [33] Hung C, Yamanaka A. The role of orexin neuron activity in sleep/wakefulness regulation [J]. *Peptides*, 2023, 165: 171007.
- [34] Scammell T E, Arrigoni E, Lipton J O. Neural circuitry of wakefulness and sleep [J]. *Neuron*, 2017, 93(4): 747-765.
- [35] Liu L, Liu C H, Wang Y C, *et al*. Herbal medicine for anxiety, depression and insomnia [J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2015, 13(4): 481-493.
- [36] Jones B E. Arousal and sleep circuits [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(1): 6-20.
- [37] 张莹. NHBA 和 B2 镇静催眠作用及其机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2010.
- [38] Liu B, Li F, Xu Y Y, *et al*. *Gastrodin* improves cognitive dysfunction in REM sleep-deprived rats by regulating TLR4/NF- κ B and Wnt/ β -catenin signaling pathways [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(2): 179.
- [39] 龙盼, 胡晓霞, 胡琦兰, 等. 天麻素对氯苯丙氨酸 (PCPA) 致失眠小鼠的镇静催眠作用研究 [J]. 中药药理与临床, 2021, 37(5): 33-38.
- [40] Schwartz M D, Kilduff T S. The neurobiology of sleep and

- wakefulness [J]. *Psychiatr Clin North Am*, 2015, 38(4): 615-644.
- [41] 李志铃, 阮经文, 顾媛, 等. 睡眠相关神经递质与阴阳变化的相关性探讨 [J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(1): 145-149.
- [42] 黄彬, 石京山, 吴芹, 等. 天麻对大鼠脑内去甲肾上腺素含量及释放的影响 [J]. 贵州医药, 1993, 17(6): 331-332.
- [43] 黄红, 陈碧清, 姜宁, 等. 鲜天麻对睡眠干扰诱导小鼠学习记忆障碍的改善作用 [J]. 中草药, 2020, 51(9): 2509-2516.
- [44] 张照环, 刘振宇, 张瀚文, 等. 从受体角度研究睡眠-觉醒调控机制 [J]. 中国现代神经疾病杂志, 2013, 13(5): 368-371.
- [45] 胡鹏程, 王进, 李墨香, 等. 天麻改善小鼠睡眠作用及其机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3140-3146.
- [46] 邢其郡. 天麻中的有效成分靶向 MT₁ 发挥镇静安神作用的研究 [D]. 昆明: 昆明理工大学, 2021.
- [47] Wisden W, Yu X, Franks N P. GABA receptors and the pharmacology of sleep [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2019, 253: 279-304.
- [48] 郭正平, 钟裕国. 天麻素及天麻甙元作用机理的研究 [J]. 四川大学学报: 医学版, 1991, 22(1): 79-82.
- [49] Zhou H B, Lu S Z, Yu Z S, et al. Mechanisms for the biological activity of *Gastrodia elata* Blume and its constituents: A comprehensive review on sedative-hypnotic, and antidepressant properties [J]. *Phytomedicine*, 2024, 123: 155251.
- [50] 林灵, 王瑜, 杨娟, 等. 天麻醇素对失眠小鼠的镇静催眠功效评价 [J]. 现代食品科技, 2021, 37(10): 55-61.
- [51] Cheng L J, Wang H, Ma K J, et al. A novel alcohol steamed preparation from *Gastrodia elata* Blume: Pharmacological assessment of a functional food [J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1092693.
- [52] Ma J, Deng Y, Wang Y Q, et al. A comparative study on ingredient and efficiency difference between fresh and steamed *Gastrodia elata* Blume: An herbal material to a novel functional food [J]. *J Funct Foods*, 2021, 82: 104512.
- [53] 张芳铭, 郑慧, 郑淘, 等. 改善睡眠功能的食药资源及保健食品应用 [J]. 食品科学, 2020, 41(23): 303-310.
- [54] 朱华, 黄飘玲, 杨雯琪, 等. 2015 年版《中国药典》(一部) 含天麻成方制剂的归纳分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(7): 175-178.
- [55] 李武, 傅莉华, 邝颖诗, 等. 超微天麻 (*Gastrodia elata* Bl.) 粉的吸收及改善睡眠功能的研究 [J]. 食品研究与开发, 2014, 35(20): 27-31.
- [56] 陈贵英, 李瑞鹏, 郭秋平. 刺五加酸枣仁天麻胶囊对小鼠睡眠的影响 [J]. 食品安全质量检测学报, 2019, 10(2): 365-368.
- [57] 周卿, 燕飞, 彭盼. 复方钩藤口服液的制备及其对小鼠睡眠的改善 [J]. 食品工业科技, 2020, 41(2): 121-126.
- [58] 李静, 杨小洁. 复方酸枣仁天麻五味子制剂改善睡眠的功效研究 [J]. 国际感染病学: 电子版, 2020, 9(2): 161-162.
- [59] 俞萍, 徐德洲. 某天麻素制品改善睡眠作用的实验研究 [J]. 现代预防医学, 2007, 34(16): 3056-3057.
- [60] 李永利, 于滨. 天麻粉片改善睡眠的实验研究 [J]. 中国医药导报, 2009, 6(16): 39-41.
- [61] 吴静澜, 刘明, 刘莉, 等. 天麻灵芝颗粒药效学实验研究 [J]. 中草药, 2017, 48(16): 3440-3446.
- [62] 袁根良, 蒋丽, 殷光玲, 等. 天麻酸枣仁复合胶囊改善睡眠功能的研究 [J]. 食品科技, 2014, 39(1): 62-65.
- [63] 陈鹏, 雷伟亚, 杨雁, 等. 天麻醒脑胶囊镇静催眠作用研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2007, 28(1): 40-41.
- [64] 朱雪峰, 胡奇, 张成香, 等. 枣仁天麻胶囊食用安全性及其对小鼠睡眠的影响 [J]. 江苏医药, 2020, 46(4): 332-336.
- [65] 李春莉. 王浆天麻复方改善睡眠的功能研究 [D]. 福州: 福建农林大学, 2009.
- [66] 欧慧瑜, 吕道俊, 李瑞鹏, 等. 巴戟天和天麻复合物改善睡眠作用的研究 [J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(10): 3199-3202.
- [67] 崔桂梅, 陈宝田, 胡琼力. 天麻止眩颗粒的镇静催眠作用 [J]. 广东医学, 2007, 28(10): 1599-1600.
- [68] 董倩. 半夏白术天麻汤加减治疗脑梗死后失眠 (痰浊瘀阻证) 的临床研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2022.
- [69] 董东晓. 半夏白术天麻汤加减联合唑吡坦片治疗痰湿阻络型不寐的临床疗效研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021.
- [70] 王峥, 陈晴清, 刘润妮. 天麻钩藤饮对帕金森病患者血浆 Glu、GABA 水平及睡眠障碍的影响分析 [J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(14): 213-215.
- [71] 范思雨, 陈贞, 杨艳. 天麻钩藤饮加减治疗对阴虚阳亢型原发性高血压合并失眠患者血压及睡眠质量的影响 [J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(14): 96-100.
- [72] 程云帆, 蒋小玲, 毛琳. 天麻钩藤饮加味配合艾司唑仑治疗肝阳上亢型脑卒中后睡眠障碍的临床观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2012, 10(2): 178-179.
- [73] 胡璘媛, 陈维, 魏明清, 等. 天麻醒脑胶囊治疗失眠 (肝肾不足、肝风上扰证) 的随机、双盲、平行对照、多中心临床研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(2): 188-194.

[责任编辑 赵慧亮]