

药食同源中药中生物碱类成分对睡眠的改善作用及机制研究进展

施呈林, 江丽洁, 沈鹤云, 张泉龙, 蒙雄裕, 崔琦, 刘巨钊*, 秦路平*

浙江中医药大学药学院, 浙江 杭州 311402

摘要: 失眠症是一种常见的睡眠障碍, 由于其影响时间较长、病发难以治愈, 对患者的生活质量和身心健康造成了显著影响。如今临床应用的药物虽然能在短期内缓解症状, 但因其依赖性、耐受性和成瘾性等不良反应, 长期使用的安全性较低。因此, 寻找安全高效的替代药物是当前的研究热点之一。我国传统中医药在改善睡眠方面有着悠久的历史。近年来, 相关研究的不断深入也为中医药的现代化发展提供了理论支撑和科学依据, 使其有望成为失眠患者的新选择。药食同源中药是中医药理论与饮食文化相互结合的成果, 因其作用缓和、安全性高、不良反应少等优势备受关注。作为药食同源中药中的一类重要天然成分, 生物碱具有较低的毒副作用和较小的药物依赖性, 展现出广阔的发展前景。然而, 目前针对相关生物碱的研究还不够系统, 部分成分的作用机制和详细通路尚不明确。综述了药食同源中药中生物碱类成分的药理作用及其改善睡眠的作用机制, 旨在为后续研究提供参考, 为开发更安全有效的改善睡眠制剂奠定理论基础。

关键词: 药食同源; 生物碱; 失眠症; 改善睡眠; 中药; 药理作用; 作用机制

中图分类号: R284.1 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)23-8290-11

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.23.033

Effects and mechanisms of alkaloid components in medicinal and edible traditional Chinese Medicine on sleep improvement

SHI Chenglin, JIANG Lijie, SHEN Heyun, ZHANG Quanlong, MENG Xiongyu, CUI Qi, LIU Juzhao, QIN Luping

School of Pharmaceutical Sciences, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 311402, China

Abstract: Insomnia is a common sleep disorder that significantly impacts patients' quality of life and physical and mental health due to its long duration and difficulty in curing. Although drugs currently used in clinical practice can alleviate symptoms in the short term, their long-term safety is relatively low due to side effects such as dependence, tolerance, and addiction. Therefore, finding safe and efficient alternative medications is one of the current research hotspots. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history of improving sleep in our country. In recent years, the continuous deepening of related research has provided theoretical support and scientific basis for its modernization development, which is expected to become a new choice for insomnia patients. Medicinal and edible TCMs are a result of the integration of TCM theory and dietary culture, and they are highly regarded for their mild effects, high safety, and low side effects. As an important natural component in medicinal and edible TCM, alkaloids have low toxicity and side effects and minimal drug dependency, showing broad development prospects. However, current research on related alkaloids is not systematic enough, and the mechanisms and detailed pathways of some components are not yet clear. This paper introduces the pharmacological effects of alkaloids in TCM of the same origin as medicine and food and their mechanisms to improve sleep, aiming to provide reference for subsequent research and lay a theoretical foundation for the development of safer and more effective sleep-improving preparations.

Key words: homology of medicine and food; alkaloid; insomnia; sleep improvement; traditional Chinese medicine; pharmacological effect; mechanism of action

收稿日期: 2024-08-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (U2202213); 国家自然科学基金资助项目 (82374098); 方回春堂大学生科研创新项目 (CX2024014)

作者简介: 施呈林, 硕士研究生, 研究方向为中药学。E-mail: 1440690766@qq.com

*通信作者: 秦路平, 博士生导师, 教授, 从事中药品质评价和资源开发利用研究。E-mail: qinluping@126.com

刘巨钊, 博士, 副研究员, 从事中药学研究。E-mail: 841113678@qq.com

失眠是一种广泛存在的病症,指由于难以入睡或睡眠质量不佳,导致人体无法获得充足的休息,继而严重影响翌日的工作效率与生活状态。这种疾病不仅显著降低了人们的生活质量,还对身心健康造成了不可忽视的危害^[1]。在这个纷乱喧嚣的世界,人们的压力随着生活节奏的加快不可避免的增大,这也导致了睡眠障碍发生的频率增加。据世界卫生组织调查统计,全球睡眠障碍发生率已达 27%,且该数据仍在不断增加^[2]。此外,大量研究表明,在一些手术后,患者因手术创伤、麻醉方式、术后疼痛等原因,导致失眠的比重远大于术前^[3]。长期的睡眠不足或低质量的睡眠会引起诸多健康问题,包括焦虑、抑郁、认知功能下降以及免疫系统功能受损,严重的还会导致肥胖、糖尿病、心脏病等疾病^[4]。目前,临床上治疗失眠的主要方法是药物治疗,然而如今优先推荐使用的西药为非苯二氮卓类药物,这些药物短期效果良好,但依旧存在不少缺点,例如长期使用会产生耐药性、成瘾性以及价格昂贵等,使得它们并不适合所有人群^[5-6]。因此,寻找更安全有效的新颖改善睡眠药物已经成了当前药理学领域研究的重点之一。

据文献报道,中药用于治疗失眠已有两千多年的历史,且中药中辨证施治的理念使其在临床上取得了良好的效果^[7]。在中医看来,失眠症属于“不寐”,早在《难经·十六》便提出夜不得寐的原因是气血衰弱,而在之后的《伤寒论》《金匱要略》等著作中也提出了“虚劳虚烦不得眠”的论述^[7]。总体而言,中医认为失眠多是因为情绪过度、饮食不调、久病体虚等导致心、脾、胆、肾等脏腑功能紊乱以及气、血、阴、阳失调^[8]。基于此,近年来诸多学者将目光放在能影响这些脏腑的中药上,并成功从中分离出了有改善睡眠作用的化学成分,其中生物碱便是一类重要成分。

生物碱作为在自然界广泛存在的天然化合物,是一类显碱性的含氮有机化合物,在药学方面具有广阔的前景^[9]。生物碱种类繁多,常见的有异喹啉类、莨菪烷类、吲哚类、喹诺里西啶类等十大大类,而其中具有改善睡眠功效的便是喹诺里西啶类、异喹啉类、吲哚类等生物碱,如苦参碱、小檗碱、钩藤碱等^[10]。尽管生物碱在睡眠障碍中显示出潜在的治疗效果,但现如今仍有大量问题需要克服,如机制不明、具体有效成分不确定等。此外,一些化合物可能存在副作用或潜在的滥用风险,因此需要更

深入的研究来评估其安全性和有效性。

中药蕴含治未病理念,即未病先防、既病防变、瘥后防复,且现代中药学研究结果发现,食疗药较药物治疗安全性高、耐受性大、依从性好^[11]。因此本文旨在归纳总结药食同源中药中生物碱类成分在改善睡眠方面的最新研究进展,包括其来源、理化性质、药理作用、作用机制等,希望为开发更安全有效的改善睡眠药物提供新的思路和方法。

1 哌啶类生物碱

哌啶类生物碱是一类含有哌啶结构的化合物,例如胡椒碱、N-甲基巴婆碱等,其特有的结构赋予了这类成分有效的生物活性。哌啶类生物碱在自然界分布广泛,为药物的开发研究提供了丰富的资源,有着广阔的研究前景。近年来,随着对哌啶类生物碱的认识和研究的不断深入,其在改善睡眠方面的功效也得以被发掘出来。部分具有改善睡眠作用的哌啶类生物碱成分及结构见表 1 和图 1。

1.1 胡椒碱

胡椒碱(Piperine)是一种从胡椒科(Piperaceae)胡椒属胡椒 *Piper* L.胡椒 *Piper nigrum* L.的干燥近成熟或成熟果实中提取的哌啶类生物碱,是胡椒发挥药理作用的主要成分^[12]。胡椒碱具有保护心血管系统、调节糖脂代谢、抗肿瘤、改善神经系统疾病、抗抑郁等药理作用。此外,有实验表明胡椒碱可以抑制血清内单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)功能,并通过介导 5-羟色胺 2A 受体(5-hydroxytryptamine receptor 2A, 5-HT2A)来提高脑内 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)水平^[13]。5-HT 是一类重要的脑内神经递质,在神经中枢中分布广泛,功能复杂,在调节睡眠方面扮演着多方面的角色。它不仅直接参与睡眠的启动和维持,还通过影响其他神经递质和激素(如褪黑激素)间接影响睡眠结构和质量。此外,胡椒碱作为 γ -氨基丁酸 a 型(γ -aminobutyric acid type a, GABAA)苯二氮卓类受体的正变构调节剂,可以通过调节 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)分泌来促进睡眠^[14-15]。Yoon 等^[16]通过研究发现胡椒碱还可以抵消咖啡因通过拮抗腺苷受体而产生的兴奋作用,更好的延长睡眠时间。然而胡椒碱直接促进睡眠的详细通路尚未明确。根据胡椒碱的结构,推测其 C-12 与 C-13 位间的双键能与 5-HT2A 受体中的 π 电子残基相互作用,使其能与该受体更好的结合,并通过该受体激活 CREB-BDNF 信号通过发挥抗抑郁作用,间接

表 1 具有改善睡眠作用的生物碱类成分

Table 1 Alkaloid components with sleep-improving properties

编号	名称	英文名	类型	来源属	来源种	化学式	CAS	文献
1	胡椒碱	piperine	哌啶类	胡椒属Piper L.	胡椒Piper nigrum L.	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	94-62-2	12-16
2	N-甲基巴婆碱	N-methyl-asimilobine	哌啶类	枣属Ziziphus Mill.	酸枣Ziziphus jujuba Mill. var. spinosa (Bunge) Hu ex H. F. Chou	C ₁₈ H ₁₉ NO ₂	3153-55-7	17
3	氧化槐定碱	oxysphoridine	喹诺里西啶类	苦参属Sophora L.	苦豆子Sophora alopecuroides L.	C ₁₅ H ₂₄ N ₂ O ₂	54809-74-4	18-20
4	小檗碱	berberine	异喹啉类	黄连属Coptis Salisb.	黄连Coptis chinensis Franch.	C ₂₀ H ₁₈ NO ₄	2086-83-1	21-26
5	黄连碱	coptisine	异喹啉类	黄连属	黄连	C ₁₉ H ₁₄ NO ₄	3486-66-6	27
6	木兰花碱	magnoflorine	异喹啉类	玉兰属Yulania Spach	玉兰Yulania denudate (Desr.) D. L. Fu	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄	2141-09-5	28-30
7	酸李碱	zizyphusine	异喹啉类	枣属	酸枣	C ₂₀ H ₂₄ NO ₄	107446-79-7	31-37
8	乌药碱	coclaurine	异喹啉类	山胡椒属Lindera Thunb.	乌药Lindera aggregate (Sims) Kos-term.	C ₁₇ H ₁₉ NO ₃	486-39-5	28、38-39
9	荷叶碱	nuciferine	异喹啉类	莲属Nelumbo Adans.	莲Nelumbo nucifera Gaertn.	C ₁₉ H ₂₁ NO ₂	475-83-2	40-43
10	莲心碱	liensinine	异喹啉类	莲属	莲	C ₃₇ H ₄₂ N ₂ O ₆	2586-96-1	44-46
11	异莲心碱	isoliensinine	异喹啉类	莲属	莲	C ₃₈ H ₄₄ N ₂ O ₆	2292-16-2	46-48
12	甲基莲心碱	neferine	异喹啉类	莲属	莲	C ₃₇ H ₄₂ N ₂ O ₆	6817-41-0	49-52
13	钩藤碱	rhynchophylline	吲哚类	钩藤属Uncaria Schreb.	钩藤Uncaria rhynchophylla (Miq.) Miq. ex Havil.	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄	76-66-4	53-55
14	龙胆碱	gentianine	单萜类	龙胆属Gentiana (Tourn.) L.	秦艽Gentiana macrophylla Pall.	C ₁₀ H ₉ NO ₂	439-89-4	56-57
15	苦茶碱	theacrine	嘌呤类	山茶属 Camellia L.	茶Camellia sinensis (L.) Kuntze	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₃	2309-49-1	58-61

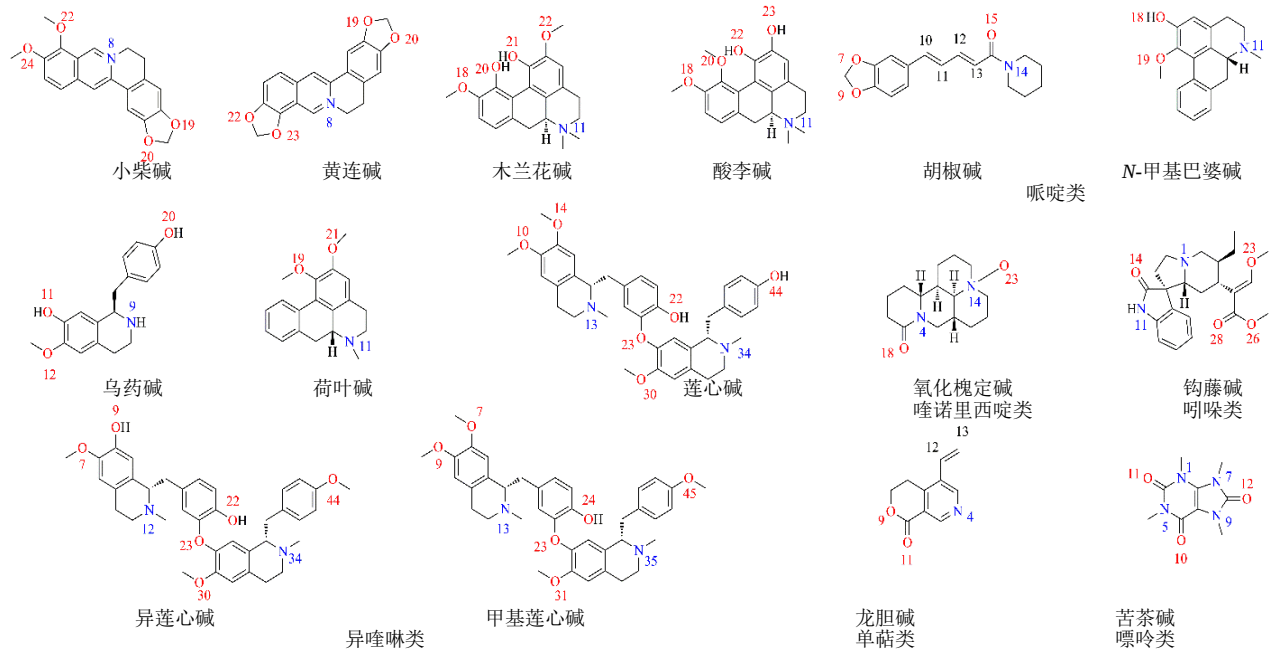


图 1 具有改善睡眠作用的生物碱类成分结构

Fig. 1 Structural formula of alkaloids with sleep-improving effects

改善睡眠质量^[13]。

1.2 N-甲基巴婆碱

N-甲基巴婆碱 (*N-methylasimilobine*) 又称 *O*-去甲基荷叶碱 (*O-nornuciferine*)，是一种从鼠李科 (*Rhamnaceae*) 枣属酸枣的干燥成熟种子中提取的哌啶类生物碱。Zhou 等^[17]通过检测发现 *N*-甲基巴婆碱对多巴胺 D1 受体 (*dopamine D1 receptor, D1R*) 和 D2 受体具有较好的亲和力，可以用作多巴胺受体拮抗剂并降低体内多巴胺的水平。多巴胺是一种由酪氨酸转化而来的关键性神经递质，广泛存在于中枢神经，参与多种生理和心理功能。在神经系统中，多巴胺能作用于大脑，在调节睡眠-觉醒周期中扮演着重要角色，其水平的高低与睡眠质量成反比，高水平的多巴胺可以提高个体的警觉性和注意力，使人保持清醒。根据 *N*-甲基巴婆碱的结构，推测是 18 位的羟基可以作为氢键的供体或受体从而形成氢键，19 位的甲氧基也可以形成氢键或是调节空间结构，优化结合方式。此外，2 个苯环也可以通过范德华力、疏水作用等促进 *N*-甲基巴婆碱与受体结合。

2 喹诺里西啶类生物碱

喹诺里西啶类生物碱是一种以喹诺里西啶核 (2 个哌啶共用 1 个氮原子) 为基本骨架的化合物，主要存在于一些豆科 (*Fabaceae*) 植物，如苦参 *ophora flavescens* Ait.、苦豆子 *Sophora alopecuroides* L. 等^[62]-63]。根据母核结构的不同，还可以分为苦参碱型、苦豆碱型、金雀花碱型、鹰爪豆碱型、羽扇豆碱型和苏苦西碱型 6 类^[64]。喹诺里西啶类生物碱具有多种生物活性，如镇静、抗菌、消炎、抗癌等，具有广阔的研究和应用前景，对于一些疾病的防控和治疗具有重要意义，氧化槐定碱便是其中一种。

氧化槐定碱 (*oxysophoridine*) 是一种从豆科苦参属植物苦豆子的干燥成熟种子中提取的喹诺里西啶类生物碱。氧化槐定碱常用于镇静安神、抗肿瘤、抗炎、抗菌等^[18]。张明发等^[19]发现，氧化槐定碱能激活大麻素 2 型受体和上调电压门控钙离子 N 型通道表达，促进 GABA 和甘氨酸 (*glycine, GLY*) 的合成和释放，下调 GABA 转运体-1 表达，抑制突触前膜摄取 GABA，使突触间隙内 GABA 水平升高并上调 GABAA 的表达，从而增强 GABA 对中枢神经的抑制作用。同时，GABA 神经功能的加强可以下调脑内兴奋性氨基酸 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸 (*N-methyl-D-aspartic acid, NMDA*) 受体的表达，并通

过介导钙/钙调素依赖性蛋白激酶 II/cAMP 反应元件结合蛋白 (*Calcium/Calmodulin-dependent protein kinase II/cAMP response element-binding protein, CaMKII/CREB*) 通路，从而产生中枢抑制的作用，以达到改善睡眠的功能。此外，余建强等^[20]通过免疫组织化学技术 SABC 法发现氧化槐定碱还可以作用于谷氨酸 (*glutamic acid, Glu*) 受体。Glu 是哺乳动物脑内最重要的兴奋性神经递质，遍及中枢神经系统，几乎所有神经元都含有此受体，它能介导神经元之间的兴奋性突触传递，而氧化槐定碱可以减少 Glu 的释放。根据氧化槐定碱的结构，推测是 18 位的羰基能形成分子间氢键，此外 14 位上的氮原子与氧原子配对后分子的空间构象发生改变，从而影响氧化槐定碱与受体结合的亲和力。

3 异喹啉类生物碱

异喹啉类生物碱是一类含有异喹啉骨架结构的生物碱，又称苄基异喹啉生物碱。是自然界中广泛存在且种类最为丰富的一类生物碱，常分布于小檗科 (*Berberidaceae*)、毛茛科 (*Ranunculaceae*)、防己科 (*Menispermaceae*) 等植物中^[65]。根据结构又可分为简单异喹啉、苯菲啶类、普罗托品类、阿朴菲类、小檗碱类等^[66]。异喹啉类生物碱具有多方面的生物活性，包括镇静安神、抗肿瘤、抗菌、镇痛、调节免疫功能、抗血小板凝聚、抗心律失常、降压等。

3.1 小檗碱

小檗碱 (*Berberine*)，又称黄连素，是一种从毛茛科黄连属黄连的干燥根茎中提取的异喹啉类生物碱。小檗碱具有多种药理活性，包括镇静、抗炎、抗氧化、抗肿瘤等^[21]。经实验研究发现，小檗碱能影响 5-HT 和去甲肾上腺素 (*noradrenaline, NE*) 水平，并通过激活环磷酸腺苷/蛋白激酶 A/cAMP 反应元件结合蛋白 (*cyclic adenosine monophosphate/protein kinase a/camp response element-binding protein, cAMP/PKA/CREB*) 通路来间接促进睡眠^[22]-24]。NE 作为一种神经递质，能通过抑制海马神经元来促使觉醒，其水平与睡眠质量呈反比^[25]。此外小檗碱还能抑制下丘脑-垂体-肾上腺素轴 (*The hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA*) 兴奋，降低皮质醇水平，从而引起中枢性疲劳，改善睡眠^[26]。从小檗碱的结构分析，可能是其在 22、24 位上的甲氧基作为氢键受体形成分子间氢键或是 2 个苯环结构导致其与其他分子间形成疏水作用力或是范德华力等，从而影响分子与受体的结合能力。

3.2 黄连碱

黄连碱(coptisine)是从毛茛科黄连的干燥根茎中提取出来的生物碱。随着对黄连碱研究的深入,科研人员发现其可以用来镇静安神,有望开发成为改善睡眠的药物。此外作为黄连中的主要成分之一,黄连碱有很强的抗微生物活性,还有抗癌、抗炎、松弛平滑肌等作用。黄连碱能抑制 HPA 兴奋,从而影响 5-HT 和 NE 水平达到改善睡眠的功效^[27]。相似研究表明黄连碱和小檗碱的作用途径重合度较高,但小檗碱的作用强于黄连碱。通过分析推测,两者作用相似性的原因可能是它们的结构较为相似,都含有苯并哌啶结构和多个芳香环。两者作用强弱具有差异性的原因可能是黄连碱的闭环结构,使其分子键不能旋转,结构缺乏灵活性,且空间位阻较大,降低了其与受体结合的可能性。

3.3 木兰花碱

木兰花碱(magnoflorine)是一种从木兰科(Magnoliaceae)玉兰属玉兰的干燥花蕾中提取的异喹啉类生物碱。木兰花碱具有抗菌、抗氧化、抗糖尿病、镇静安神等作用。刘佳星^[28]通过化合物-靶靶-通路和蛋白-蛋白相互作用网络分析得到木兰花碱可作用于溶质载体家族 6 成员 4(solute carrier family 6 member 4, SLC6A4)靶点。SLC6A4 是 5-HT 转运蛋白的编码基因,可以通过影响该转运体在神经元突触前膜的作用,将突触间隙中的 5-HT 重新摄取回突触前神经元,从而调节大脑内 5-HT 水平以达到促进睡眠的作用^[29]。此外,木兰花碱还可以作用于 D1R 以及 SLC6A3 这一多巴胺转运体,从而终止突触前端和末端多巴胺作用并激活腺苷酸环化酶/环磷酸腺苷/蛋白激酶 A(adenylate cyclase/cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, AC/cAMP/PKA)和丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-Activated Protein Kinase, MAPK)等多条信号通路来改善睡眠水平^{[28],[30]}。根据木兰花碱的结构,可能是其 20、21 位上的羟基形成分子间氢键,18、22 位上的甲氧基导致空间结构发生改变,同时苯环与其他分子间形成的范德华力等作用加强了木兰花碱与受体的结合。

3.4 酸李碱

酸李碱(zizyphusine)提取自鼠李科植物酸枣的干燥成熟种子。酸枣仁中的酸李碱作为其发挥药效的活性成分之一,不仅具有防治抑郁症的作用,还可以用来预防和治疗失眠^[31]。Wang 等^[32]通过研

究发现酸李碱与已知的 5-羟色胺 1A 受体(5-hydroxytryptamine receptor 1A, 5-HT1A)配体相比具有相似的亲和性,推测其可以通过调节 5-HT1A 水平来改善睡眠。5-HT1A 受体是 5-HT 受体的一种亚型,位于 5-HT 神经元胞体、树突和突触后,参与海马区、前额叶皮质等多个区域的睡眠调节作用。研究表明,激活 5-HT1A 受体可以减少人的睡眠潜伏期、减少觉醒次数、增加睡眠总时间^[33]。此外,李佳璇^[34]通过网络药理学分析推测酸李碱能够影响肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6) 2 个靶点,来调控神经活性配体-受体相互作用通路、血清素能突触通路、昼夜节律夹带通路等实现改善睡眠作用。其中, TNF 是由大多数的有核细胞产生,它能够改变人的时钟基因来调节昼夜节律^[35]。而 IL-6 是一种多功能的细胞因子,参与免疫调节、炎症反应和多种生理过程。研究表明睡眠和炎症细胞因子可以相互影响,昼夜节律的改变会影响某些细胞因子水平的升高,同时 IL-6、TNF 等细胞因子也能影响睡眠^[36]-37]。从结构上来看,酸李碱和木兰花碱较为相似,推测其与受体结合的影响因素也基本相同。

3.5 乌药碱

乌药碱(coclaurine)来自樟科(Lauraceae)山胡椒属植物乌药的干燥块根。近藤平三郎于 1925 年最早提取得到乌药碱,它是衡州乌药和天台乌药的主要活性成分,常用于改善睡眠和抗衰老。此外,科研人员发现其如木兰花碱一样可以作用于多巴胺 D1 受体以及 SLC6A3 这一钠依赖性多巴胺转运体,终止突触前端和末端多巴胺作用^[28]。此外,乌药碱还能调节前列腺素 G/H 合酶 2(prostaglandin G/H synthase 2, PGHS-2)活性,从而促进前列腺素的合成^[38],前列腺素 D2 作为大脑中广泛存在的一种内源性睡眠促进物质,能调节生理性睡眠觉醒,提高睡眠质量。此外,乌药碱能与褪黑素受体(melatonin receptor, MTR)相互作用从而促进睡眠^[39]。从乌药碱的结构上分析,可能是 9 位上的氮原子和 11、20 位上的羟基都能形成分子间氢键,增加了乌药碱与受体结合的稳定性。此外乌药碱有 3 个可旋转键数,这使乌药碱的空间结构有了多种可能,允许其在与受体结合时避开不利的立体冲突,提高了结合时的适应性。

3.6 荷叶碱

荷叶碱(nuciferine)是从睡莲科(Nymphaeaceae)

莲属植物莲的干燥叶中提取的一种阿朴啡型生物碱。近年来,随着失眠症成为人们日益关注的疾病,荷叶再次活跃于大众的视野。荷叶碱是荷叶发挥功效的主要成分,具有镇静催眠、调节脂质代谢、抗肿瘤、降糖等生物活性^[40-41]。肖凤琴^[42]通过 ELISA 法、免疫组化法得出荷叶碱能提高下丘脑和海马体内的 GABA 含量,降低 Glu 含量,同时可以显著提高失眠大鼠下丘脑内 GABAAR α 1 和 γ 2 阳性细胞的表达。有实验发现,荷叶碱与氯丙嗪相似,可拮抗多巴胺受体和 5HT2A 受体等以达到促进睡眠的效果^[43]。此外,荷叶碱还能阻断神经递质与受体接触,如 L-谷氨酸、乙酰胆碱等神经递质的作用,从而起到改善睡眠的作用^[41]。从结构上看,荷叶碱中 19、21 位的 2 个甲氧基可能形成分子间氢键,2 个苯环的存在也增加了荷叶碱与其他分子间的范德华力和 π - π 相互作用力,这些情况使荷叶碱与受体结合时变得更加容易。

3.7 莲心碱

莲心碱(liensinine)是从睡莲科植物莲的干燥成熟种子中提取的一种双苄基四氢异喹啉生物碱。莲心碱常见的药理作用有镇静、降血压、抗心律失常、松弛血管平滑肌等。据报道,莲心碱可以抑制乙酰胆碱酯酶的活性并穿过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)来发挥神经保护作用,这显示出了它在治疗失眠症方面的潜力^[44]。裴浩田^[45]通过实验发现莲心碱可以作用于 CHRNA4 靶点,神经活动配体-受体相互作用(neuroactive ligand-receptor interaction)、钙离子信号通道(Calcium signaling pathway)、间隙联合通道(gap junction)等信号通路,影响血清中 GABA 和 Glu/GABA 的水平,从而改善睡眠。另有实验表明,莲心碱可以改变突触前部位的神经递质、促进 5-HT 从神经末梢的释放,通过抑制 5-HT 转运体位点的再摄取或抑制单胺氧化酶对 5-HT 的分解等方法影响 5-HT 水平并作用于 5-HT1A 受体来发挥抗抑郁功效并间接改善睡眠^[46]。从莲心碱的结构上看,其在 10、14、23、30 位上含有 4 个甲氧基,这些甲氧基可能作为氢键受体形成分子间氢键或是与其他分子中的疏水部分产生相互疏水作用,莲心碱 22、44 位的羟基也能形成分子间氢键,增加其与受体的结合能力。此外,莲心碱可旋转键数众多,这使得其在和受体结合时有较好的空间结构。

3.8 异莲心碱

异莲心碱(isoliensinine)是一种提取自睡莲科

植物莲的干燥成熟种子的双苄基单甲氧基型生物碱,是莲心碱的同分异构体。异莲心碱对心血管疾病有着较好的治疗效果,并进而可以改善睡眠质量^[47]。刘志沛^[48]通过实验发现异莲心碱可以通过抑制晚钠电流来消除脊髓小脑共济失调 2 型蛋白抗体诱导的早期后除极、抑制 L 型钙电流消除高钙诱导的晚期后除极,同时还能抑制锋钠电流来达到抗心律失常的作用,从而缓解心悸失眠。此外,异莲心碱还可以如同莲心碱一般通过改变 5-HT 水平来改善睡眠^[46]。这可能是因为两者结构相似所致。

3.9 甲基莲心碱

甲基莲心碱(neferine)是提取自睡莲科植物莲的干燥成熟种子的 1 种双苄基异喹啉类生物碱。甲基莲心碱首次于 1965 年被 Furukawa 从日本莲子中分离并确认,是莲子心的主要成分之一^[49]。大量研究表明,甲基莲心碱具有镇静安神的功效,此外其还有抗惊厥、抗抑郁、降血压、抗菌等多种药理作用^[50]。Yeh 等^[51]发现甲基莲心碱可以作用于 5-HT1A 受体并影响 Gai/o 蛋白偶联的 AC/cAMP/PKA 通路,从而降低 Ca^{2+} 流入和谷氨酸释放,以达到改善睡眠的效果。随着研究的深入,科研人员发现,甲基莲心碱还能通过作用于 GABA 受体来影响睡眠,而且对于 GABA 受体的调节程度大于 5-HT 受体^[52]。值得注意的是,研究发现,莲心碱、异莲心碱的镇静催眠作用大于甲基莲心碱。通过结构分析,可能是因为在莲心碱、异莲心碱 44 位和 9 号位上分别有 1 个羟基代替了甲氧基,可能有助于增强双苄基异喹啉的镇静作用。

4 吲哚类生物碱

吲哚类生物碱是一类含有吲哚结构的天然化合物,即含有苯与吡咯并联的母核结构,因此又称苯并吡咯。根据其结构的不同,又可以分为简单吲哚类和萜类吲哚类生物碱。吲哚类生物碱成分在自然界中广泛存在,如茉莉花、水仙花等植物的天然花油中。随着对吲哚生物碱类成分研究的深入,越来越多的药理作用被挖掘出来,主要包括镇静、抗癌、抗微生物活性、抗炎、抗抑郁等。大量研究表明,钩藤中的生物碱成分便具有改善睡眠功能。

钩藤碱(rhynchophylline)是一种提取自茜草科(Rubiaceae)钩藤属植物钩藤的干燥带钩茎枝的吲哚生物碱类成分。钩藤具有息风定惊、清热平肝的作用,对心血管和中枢神经系统有良好的作用。作为其发挥功效的主要成分,钩藤碱对中枢神经也有

作用,可用于镇静安神。周卿等^[53]通过实验得出钩藤碱可以明显抑制小鼠自主活动,缩短入睡时间,增加睡眠时间。钩藤碱作为脑内兴奋性氨基酸 NMDA 的非竞争性拮抗剂和钙离子通道阻滞剂,能抑制 L-钙离子通道和中枢神经系统的突触传递,还能降低脑内多巴胺、谷氨酸和去甲肾上腺素的含量^[54]。此外,Liu 等^[55]通过实验发现钩藤碱还能增加海马体和皮层中的 5-HT 含量,以此来改善睡眠。从钩藤碱结构来看,可能是 11 位上的氮原子以及 14、28 位上的羰基形成分子间氢键,增加了钩藤碱与受体的结合能力。此外,钩藤碱含有 5 个可旋转键数,这些可旋转键能调整其空间结构,优化了氢键作用,提高分子与受体结合时的适应性。

5 萜类生物碱

萜类生物碱是一类含有萜类结构的生物碱成分,骨架基本符合异戊二烯规律,根据结构中萜部分结构又可分为单萜生物碱、倍半萜生物碱、二萜生物碱及三萜生物碱。萜类生物碱多分布于龙胆科、兰科、睡莲科植物中,常见的有龙胆碱、石斛碱等。萜类生物碱成分在自然界广泛存在,药理作用丰富,如镇静、抗癌、抗炎等,具有较好的研究前景。

龙胆碱(gentianine)提取自龙胆科(Gentianaceae)龙胆属秦艽的干燥根,是一种单萜类生物碱。龙胆碱具有一定的镇静、抗高热惊厥、利胆保肝、抗炎等作用。姚素媛等^[56]通过实验发现龙胆碱高、低剂量组都能作用于 NMDA 受体并明显下调大鼠脑内兴奋性神经递质 Glu 的含量,并能提高抑制性递质 GABA 的水平,这可能是龙胆碱能够改善睡眠的原因之一。虽然也有研究发现龙胆碱会降低小鼠脑内 5-HT 含量,但与空白对照组对比,并无显著差异,因此总体呈现睡眠抑制作用^[57]。从结构上看,龙胆碱 12、13 位间的双键能与受体蛋白中的 π 电子残基形成 π - π 相互作用,11 位的羰基能形成分子间氢键,以及苯环与其他分子的范德华力等作用都加强了龙胆碱与受体蛋白的结合性。

6 嘌呤类生物碱

嘌呤类生物碱是一类含有嘌呤结构的生物碱化合物,即含有双环的碳氮杂环结构,是众多生物分子的结构基础,也是维持生命活动的重要组成部分。嘌呤类生物碱包括腺嘌呤、鸟嘌呤、腺苷、核糖核苷酸等,这些生物碱成分在生物体内具有多种生物学功能,包括参与神经传导改善睡眠、能量代

谢、遗传物质组成等。

苦茶碱(Theacrine),又称 1,3,7,9-四甲基尿酸,提取自山茶科(Theaceae)山茶属植物茶的干燥叶,是一种嘌呤类生物碱成分。苦茶碱可由 1,3,7-三甲基尿酸经甲基化转化而来,虽然其结构与咖啡碱相似,但研究表明其与咖啡碱兴奋神经的作用相反,具有镇静、抗抑郁等作用^[58-59]。研究显示,苦茶碱可以增加戊巴比妥钠的催眠效果,延长戊巴比妥钠诱导的睡眠时间。通过进一步研究,实验人员发现苦茶碱可以作用于腺苷 A2A 受体(adenosine A2A receptor, A2AR)并抑制腺苷酸环化酶(adenylate cyclase, AC),从而降低环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)水平来促进睡眠^[60-61]。苦茶碱虽与熟知的咖啡碱结构相似,但作用却大不相同,可能是因为前者在 8 号碳位上多了 1 个羰基基团以及在 9 号氮位上多了 1 个甲基基团,这使得苦茶碱的药理作用发生了较大的改变。

药食同源中药中生物碱成分改善睡眠的方式复杂多样,可通过多条通路以达到改善睡眠的作用。部分成分的信号通路见图 2。

7 结语与展望

失眠是临床上常见的一种病症,由于其发病机制复杂,如今尚未形成系统且明确的病理机制研究,因此也给失眠的治疗带来了诸多难题^[67]。而现阶段常用的药物因其成瘾性、耐受性等不良反应导致大众接受性不高,因此开发新型药物任重道远。药食同源中药因为其安全性好、易获得、适应性强、中长期使用效果稳定等优势,展现出广阔的研究前景。近年来,这类中药中的生物碱类成分改善睡眠方向的研究得到不断深入,越来越多的生物碱成分,如木兰花碱、莲心碱、酸李碱等,被发现能通过多条通路来调节脑内神经递质、免疫因子、HPA 轴的分泌功能等以达到缩短入睡时间、延长睡眠的功效,彰显出药食同源中药中生物碱类成分在改善睡眠方面多靶点、多途径的优势。同时,有实验表明睡眠不足会伴随着系统性炎症的发生^[68],而诸多药食同源中药中的生物碱成分还具有抗炎活性,可以缓解炎症反应,有利于更深层次的睡眠。

近年来,采用药食同源中药改善睡眠的方法得到了广泛认可,该领域的研究也吸引了越来越多的关注,但对于其中生物碱类成分的研究还有一定的局限性和问题。虽然一些生物碱本身由于人体内肠道或肝脏的代谢以及 BBB 的高度选择性而导致了

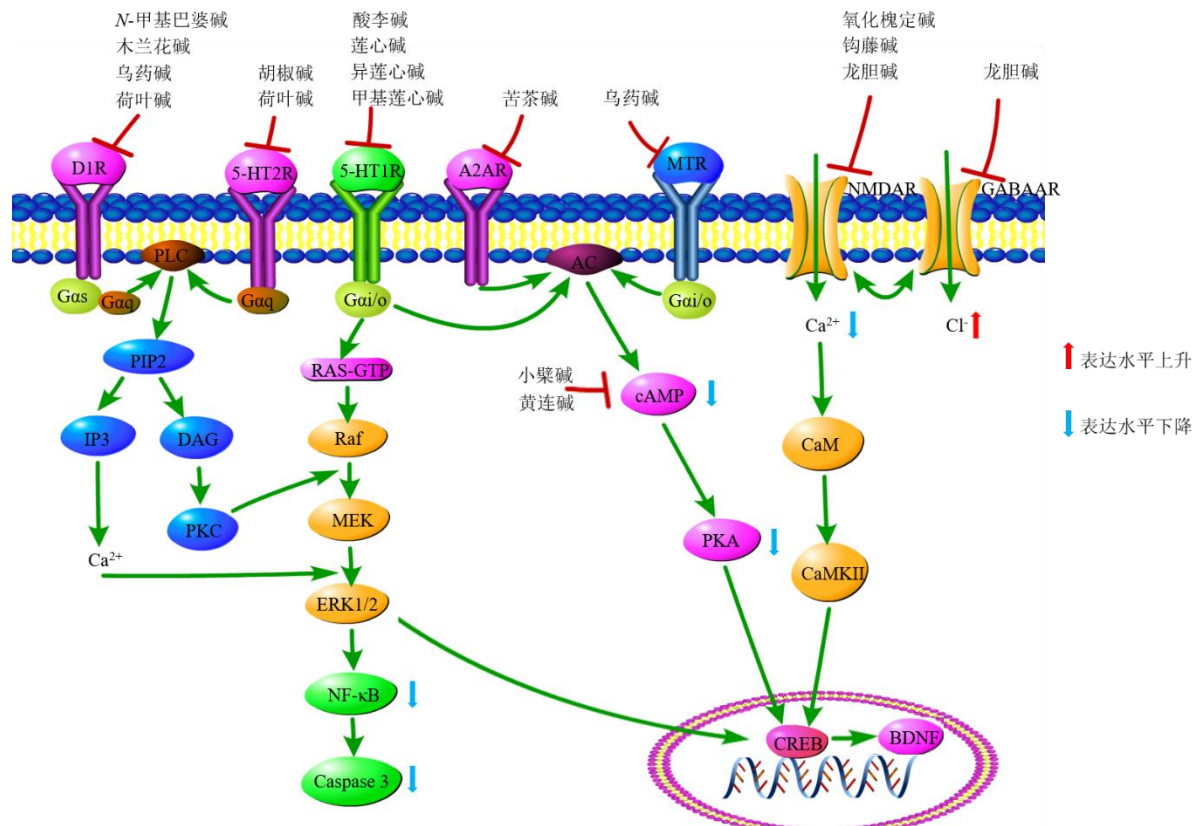


图 2 生物碱成分调控信号通路的作用机制

Fig. 2 Mechanism of action of signaling pathways regulated by alkaloid components

较低的生物利用度和生物活性，但它们的 I 相和 II 相代谢产物可能具有相似的药理作用，有助于其生物活性，如小檗碱和它的代谢产物去亚甲基小檗碱。不过时至今日，国内外对于这方面的研究还少之又少，在后续的研究中应加强对生物碱类成分通过其代谢产物发挥改善睡眠作用的研究，同时也可以探索更好的剂型选择和给药途径以解决这一问题^[69]。部分成分虽然有实验证实其具有改善睡眠的作用，现阶段其具体作用机制却还尚未明确或仍不够全面，有待进一步的探究。还有，如灵芝、远志等部分中药，对其研究只停留在总生物碱层面，还未深入发掘出其起作用的具体有效成分。此外，越来越多的证据表明失眠与肠道菌群的失衡密切相关，维持肠道菌群的平衡对改善睡眠有重大作用^[70]。未来，对于生物碱的研究不应只停留在中枢系统层面，也要重视它们对肠道微生物的影响。以

肠道微生物组为新的靶点, 为生物碱改善睡眠的研究提供一条新的思路和途径。例如通过调节肠道菌群结构和维持稳态、促进有益菌的生长和抑制有害菌的过度繁殖、维持肠粘膜的免疫屏障功能以提高机体免疫力等从而最终达到改善睡眠的效果。

同时,现如今药食同源中药中的生物碱类成分还不够多样,尚未形成系统的体系,有待继续挖掘和完善。通过对药食同源中药中生物碱成分的归纳总结,发现它们都具有一些共同特点。在四气方面,这些中药以平、寒为主,如莲、苦参、黄连等。从五味来看,含改善睡眠作用的生物碱成分的中药中以甘、辛、苦为多,常见的有酸枣、胡椒、苦参等,这说明了中药改善睡眠注重调和阴阳,补虚泻实的原则^[71]。而归经则是心、肝经最多,说明这些中药主要通过安神定志、疏肝解郁的方法来改善睡眠。此外可以发现异喹啉类生物碱在其中占比很高,可

能是因为异喹啉类生物碱是自然界中种类最为丰富且最重要的一类生物碱,其来源广泛、活性多样,具有广阔的研究前景^[72],又或是 BBB 是药物发挥脑部治疗作用的最大障碍,在药物改善睡眠过程中发挥着关键作用,而以荷叶碱为代表的异喹啉类生物碱则能较为容易地穿过血脑屏障从而发挥功效^[73],这些原因使得异喹啉类生物碱得到了更多的关注。药食同源中药中生物碱类成分改善睡眠的机制复杂多样,在未来的研究中可以继续围绕这些特点并结合相关中药的临床经验,进一步探索新的植物来源,拓宽失眠患者的治疗选择,帮助其更好的改善睡眠,从而提升生活质量,促进民生福祉。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Roach M, Juday T, Tuly R, *et al.* Challenges and opportunities in insomnia disorder [J]. *Int J Neurosci*, 2021, 131(11): 1058-1065.
- [2] 王梦琪. 隐马尔可夫模型在失眠障碍诊断中的应用 [D]. 烟台: 鲁东大学, 2023.
- [3] 王南南, 荆娜. 引导认知护理干预对全身麻醉老年患者术后睡眠质量的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2023, 52(4): 375-378.
- [4] 王雀良, 林静宜, 谢志兵. 慢性失眠障碍患者多导睡眠图与事件相关电位 P300 的相关性研究 [J]. *临床医学工程*, 2020, 27(5): 533-535.
- [5] 徐黎青, 王超. 王超应用助眠汤治疗失眠症经验 [J]. *四川中医*, 2024, 42(1): 21-23.
- [6] 尚正君, 张哲, 李宏伟. 慢性失眠症药物治疗临床分析 [J]. *中国健康心理学杂志*, 2021, 29(2): 197-200.
- [7] 韩罗芳, 杨建新, 王子萱. 杨建新从肝脾论治失眠症的临床经验 [J]. *内蒙古中医药*, 2024, 43(2): 61-63.
- [8] 葛文娜, 赵文毅. 半夏治疗失眠症的疗效观察 [J]. *山东医学高等专科学校学报*, 2024, 46(01): 31-32.
- [9] 佟晓波, 刘广福, 周政秀. 吡咯里西啶类生物碱的提取与定量分析研究 [J]. *粮食与油脂*, 2024, 37(4): 158-162.
- [10] 张春华, 赵靖敏. 生物碱类镇静催眠的化学成分及作用机制研究 [J]. *神经药理学报*, 2016, 6(5): 34-38.
- [11] 田琦, 汤旗, 陈钧, 等. 食药同源健脾开胃物质及其配方制剂研究与应用进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(6): 2101-2112.
- [12] 张可鑫, 景永帅, 张丹参. 胡椒碱对神经退行性疾病的药理作用及其机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(7): 501.
- [13] 孙智辉. 胡椒碱对卵巢摘除小鼠的抗抑郁作用及其机制研究 [D]. 长春: 吉林农业大学, 2021.
- [14] Khom S, Strommer B, Schöffmann A, *et al.* GABAA receptor modulation by piperine and a non-TRPV1 activating derivative [J]. *Biochem Pharmacol*, 2013, 85(12): 1827-1836.
- [15] 果佳霖. 苏格木勒: 4 味汤药效物质基础及抗失眠作用研究 [D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2019.
- [16] Yoon M, Jung J, Kim M, *et al.* Effect of black pepper (*Piper nigrum*) extract on caffeine-induced sleep disruption and excitation in mice [J]. *Nutrients*, 2022, 14(11): 2249.
- [17] Zhou H, Hou T, Gao Z H, *et al.* Discovery of eight alkaloids with D1 and D2 antagonist activity in leaves of *Nelumbo nucifera* Gaertn. Using FLIPR assays [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 278: 114335.
- [18] 马建军, 程绚丽. 槐定碱、氧化槐定碱的药理作用研究进展 [J]. *养生保健指南*, 2019(5): 225.
- [19] 张明发, 沈雅琴. 氧化槐定碱和氧化槐果碱的中枢抑制和神经保护作用 [J]. *抗感染药学*, 2018, 15(9): 1473-1476.
- [20] 余建强, 蒋袁絮, 王丽韞, 等. 氧化槐定碱和氧化苦参碱对小鼠中枢的抑制作用 [J]. *宁夏医学杂志*, 2002, 24(1): 13-15.
- [21] 孙强, 何曼, 张梦, 等. 小檗碱抗肿瘤作用机制的研究进展 [J]. *中草药*, 2021, 52(2): 603-612.
- [22] Tang Y H, Gao Y, Nie K X, *et al.* Jiao-Tai-wan and its effective component-berberine improve diabetes and depressive disorder through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117829.
- [23] 陈韦伽, 付裕, 王中莉. 小檗碱联合艾司西酞普兰治疗老年抑郁症睡眠障碍的效果及对血清 5-羟色胺水平的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2020, 40(13): 2827-2829.
- [24] Tian H, Kang Y M, Gao H L, *et al.* Chronic infusion of berberine into the hypothalamic paraventricular nucleus attenuates hypertension and sympathoexcitation via the ROS/Erk1/2/iNOS pathway [J]. *Phytomedicine*, 2019, 52: 216-224.
- [25] 刘二军, 任首臣, 郭庆丰, 等. 调和阴阳法针灸对老年不寐患者睡眠质量及 MT、NE、5-HT 水平的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(22): 48-53.
- [26] 黄丽娜. 小檗碱缓解 LPS 诱导 ARDS 中内皮细胞多糖包被的损伤并促进其修复 [D]. 滨州: 滨州医学院, 2019.
- [27] Feng J H, Chen K, Shen S Y, *et al.* The composition, pharmacological effects, related mechanisms and drug delivery of alkaloids from *Corydalis yanhusuo* [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 167: 115511.
- [28] 刘佳星. 整合体内代谢与失眠代谢网络的中药酸枣仁

- 有效成分群研究 [D]. 太原: 山西大学, 2022.
- [29] Liu L L, Hu Y, Lu Y M, *et al.* Sex-dependent DNA hypermethylation of SLC6A4 in patients with schizophrenia [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 769: 136394.
- [30] 刘团结, 陈斯, 方麒麟, 等. 慢性睡眠剥夺对大鼠海马超微结构和海马内多巴胺 D1 受体下游信号通路的影响 [J]. 第二军医大学学报, 2017, 38(6): 757-762.
- [31] 天津医科大学. 酸枣仁生物碱单体成分酸李碱及其制备方法与应用: CN201410093588. X[P]. 2014-08-13.
- [32] Wang L X, Zhao Q, Zhang Y, *et al.* Network pharmacology and pharmacological evaluation for deciphering novel indication of Sishen Wan in insomnia treatment [J]. *Phytomedicine*, 2023, 108: 154500.
- [33] 赵娜, 谢晨, 李金金, 等. 基于 5-羟色胺及其受体研究安眠巴布贴对对氯苯丙氨酸致失眠大鼠的影响 [J]. 中国医药导报, 2023, 20(12): 4-8.
- [34] 李佳璇. 基于网络药理学探讨四味安睡饮治疗昼夜节律失调性睡眠觉醒障碍的作用机制 [D]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- [35] Zielinski M R, Gibbons A J. Neuroinflammation, sleep, and circadian rhythms [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 853096.
- [36] Veler H. Sleep and inflammation: Bidirectional relationship [J]. *Sleep Med Clin*, 2023, 18(2): 213-218.
- [37] 黄娟, 邵笑笑, 张慧. 酸枣仁治疗卒中后失眠药理机制及研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(2): 176-180.
- [38] Morita I. Distinct functions of COX-1 and COX-2 [J]. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2002, 68/69: 165-175.
- [39] 李强, 杜晨晖, 张敏, 等. 血清化学与网络药理学关联研究酸枣仁的体内效应成分 [J]. 中草药, 2017, 48(10): 1936-1943.
- [40] 徐豪, 王雪竹, 俞卓利, 等. 荷叶碱对小鼠肝 AML-12 细胞内脂质代谢的影响 [J]. 现代食品科技, 2023, 39(11): 18-24.
- [41] 陈畅, 谢永艳, 黄丽萍. 荷叶碱药理作用的研究进展 [J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(4): 619-624.
- [42] 肖凤琴. 酸枣仁改善睡眠活性部位研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2020.
- [43] Heng H L, Chee C F, Chin S P, *et al.* Synthesis and evaluation of nuciferine and roemerine enantiomers as 5-HT₂ and α_1 receptor antagonists [J]. *Med Chem Commun*, 2018, 9(3): 576-582.
- [44] Wu M C, Gao Y H, Zhang C, *et al.* Liensinine and neferine exert neuroprotective effects via the autophagy pathway in transgenic *Caenorhabditis elegans* [J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 386.
- [45] 裴浩田. 莲不同部位的化学成分及去心莲子安神作用的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [46] Sugimoto Y, Nishimura K, Itoh A, *et al.* Serotonergic mechanisms are involved in antidepressant-like effects of bisbenzylisoquinolines liensinine and its analogs isolated from the embryo of *Nelumbo nucifera* Gaertner seeds in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(12): 1716-1722.
- [47] Liu Z P, Hu L K, Zhang Z F, *et al.* Isoliensinine eliminates afterdepolarizations through inhibiting late sodium current and L-type calcium current [J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2021, 21(1): 67-78.
- [48] 刘志沛. 异莲心碱和人参皂苷 Rb1 的抗心律失常机制 [D]. 武汉: 武汉科技大学, 2020.
- [49] 李连雨, 游秋云, 陈林霖. 甲基莲心碱的药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(23): 7862-7873.
- [50] 黄秀琼, 卿志星, 曾建国. 莲不同部位化学成分及药理作用研究进展 [J]. 中草药, 2019, 50(24): 6162-6180.
- [51] 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.
- [52] Jo K, Kim S, Hong K B, *et al.* *Nelumbo nucifera* promotes non-rapid eye movement sleep by regulating GABAergic receptors in rat model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113511.
- [53] 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.
- [54] 李汉成. 血清外泌体 miRNAs 与甲基苯丙胺依赖的关联性研究及钩藤碱的调节效应 [D]. 广州: 南方医科大学, 2019.
- [55] Liu E Y, Yang C L, Tsai J C, *et al.* Antidepressive mechanisms of rhynchophylline in mice with chronic unpredictable stress-induced depression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 309: 116302.
- [56] 姚素媛, 刘学伟, 刘树民. 龙胆碱对高热惊厥模型大鼠脑内氨基酸类神经递质含量及海马区 GABAB、Glu 受体的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(7): 1633-1635.
- [57] 刘学伟, 刘树民, 柳长凤. 龙胆碱镇静催眠作用及对小鼠脑内 5-HT、GABA 含量的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(2): 394-396.
- [58] 刘玉飞, 庞丹丹, 李友勇, 等. 苦茶碱代谢关键转录因子基因的筛选鉴定 [J]. 茶叶科学, 2022, 42(1): 41-50.
- [59] Zhong H, Wang Y, Qu F R, *et al.* A novel *TcS* allele conferring the high-theacrine and low-caffeine traits and having potential use in tea plant breeding [J]. *Hortic Res*, 2022, 9: uhac191.
- [60] 钟红. 茶树苦茶碱特异基因发掘及功能标记开发 [D]. 北京: 中国农业科学院, 2022.

- [61] Huang L S, Zhu W W, Li N X, *et al.* Functions and mechanisms of adenosine and its receptors in sleep regulation [J]. *Sleep Med*, 2024, 115: 210-217.
- [62] Valente IM, Monteiro A, Sousa C, *et al.* Agronomic, nutritional traits, and alkaloids of *lupinus albus*, *lupinus angustifolius* and *lupinus luteus* genotypes: Effect of sowing dates and locations [J]. *ACS Agric Sci Technol*, 2024, 4(4): 450-462.
- [63] 金婧. 产喹诺里西啶生物碱苦豆子内生真菌的筛选与产碱条件的优化 [D]. 银川: 宁夏大学, 2022.
- [64] 罗有红. 喹诺里西啶类生物碱对白血病细胞的联合作用效应 [D]. 汕头: 汕头大学, 2014.
- [65] 林芝, 胡致伟, 瞿旭东, 等. 苜蓿基异喹啉类生物碱的微生物合成研究进展及挑战 [J]. *合成生物学*, 2021, 2(05): 716-733.
- [66] 常兰, 戴岳. 异喹啉类生物碱的免疫调节作用 [J]. *药学与临床研究*, 2020, 28(3): 198-201.
- [67] 邵欣欣, 崔雪, 陈聪, 等. 基于失眠症状群分类的失眠处方分析与应用 [J]. *中草药*, 2024, 55(13): 4490-4499.
- [68] 黄文雅. 从生物钟蛋白 CRY 相关炎症信号通路探讨交泰丸改善睡眠和胰岛素抵抗的共同分子机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.
- [69] Feng X C, Wang K, Cao S J, *et al.* Pharmacokinetics and excretion of berberine and its nine metabolites in rats [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 594852.
- [70] Feng W Y, Yang Z H, Liu Y X, *et al.* Gut microbiota: A new target of traditional Chinese medicine for insomnia [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2023, 160: 114344.
- [71] 贺雅琪, 邓银河, 莫嘉浩, 等. 2009—2019 年中药专利复方治疗失眠的用药规律 [J]. *中国现代应用药学*, 2020, 37(16): 1926-1932.
- [72] 孙杏倩, 蔡俊飞, 高家菊, 等. 基于网络药理学和文献探讨异喹啉类生物碱抗肝癌研究进展 [J]. *粮油食品科技*, 2021, 29(1): 122-130.
- [73] 吴兰兰. 荷叶碱对大鼠缺血性脑损伤的保护作用及机制研究 [D]. 成都: 西南交通大学, 2021.

[责任编辑 王文倩]