

柴胡疏肝散治疗失眠的研究进展

胡文静¹, 王建涛², 马惠¹, 王亚男¹, 陈爱霞¹, 胡敏棣^{3*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730030

2. 成都中医药大学, 四川 成都 610000

3. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 730050

摘要: 失眠是精神心理疾病及多种躯体疾病发生发展的重要危险因素。柴胡疏肝散具有疏肝解郁、行气止痛之功效, 在调理情志相关疾病方面疗效显著。在中医理论的深厚根基之上, 结合现代药理学研究成果, 深入探讨柴胡疏肝散中的单味药、有效成分及其相关药对, 综述其通过调节神经递质、抑制细胞凋亡以及降低炎症因子表达等机制, 发挥显著的镇静安神功效。期望通过更深入地探究其药用价值, 为临床实践应用筑牢理论根基。柴胡疏肝散方中的单味药, 如柴胡、白芍、枳壳、川芎、香附、甘草及其有效成分, 以及柴胡-白芍等相关药对, 都能在一定程度上缓解失眠症状。其作用机制主要聚焦于神经-内分泌-免疫系统, 凭借对神经递质的调节、炎症因子的调控以及细胞凋亡的干预, 进而发挥出镇静催眠的功效。

关键词: 柴胡疏肝散; 失眠; 药对; 神经递质; 细胞凋亡; 炎症因子; 柴胡; 白芍; 枳壳; 川芎; 香附; 甘草

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)15-5690-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.15.033

Research progress of Chaihu Shugan Powder in treating insomnia

HU Wenjing¹, WANG Jiantao², MA Hui¹, WANG Yanan¹, CHEN Aixia¹, HU Mindi³

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730030, China

2. Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610000, China

3. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China

Abstract: Insomnia is an important risk factor for the development of psychiatric and psychological disorders as well as many somatic diseases. Chaihu Shugan Powder (柴胡疏肝散) has the effects of soothing the liver and resolving depression, promoting blood circulation and relieving pain, and has significant therapeutic effects in regulating diseases related to emotions. Based on the profound foundation of traditional Chinese medicine theory and combined with modern pharmacological research results, this article deeply explores the single herbs, effective components and related drug pairs in Chaihu Shugan Powder, which can exert significant sedative and tranquilizing effects through mechanisms such as regulating neurotransmitters, inhibiting cell apoptosis and reducing the expression of inflammatory factors. This article will conduct a comprehensive review of these aspects, hoping to lay a solid theoretical foundation for clinical practice through more in-depth exploration of its medicinal value. The single herbs in this formula, such as Chaihu (*Bupleuri Radix*), Baishao (*Paeoniae Radix Alba*), Zhiqiao (*Aurantii Fructus*), Chuanxiong (*Chuanxiong Rhizoma*), Xiangfu (*Cyperii Rhizoma*) and Gancao (*Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*), as well as their effective components and related drug pairs like *Bupleuri Radix-Paeoniae Radix Alba*, can all alleviate insomnia symptoms to a certain extent. The mechanism of action mainly focuses on the neuro-endocrine-immune system, exerting sedative and hypnotic effects by regulating neurotransmitters, controlling inflammatory factors and intervening in cell apoptosis.

Key words: Chaihu Shugan powder; insomnia; medicine pair; neurotransmitter; cell apoptosis; inflammatory factor; *Bupleuri Radix*; *Paeoniae Radix Alba*; *Aurantii Fructus*; *Chuanxiong Rhizoma*; *Cyperii Rhizoma*; *Glycyrrhizae Radix et Rhizoma*

收稿日期: 2025-04-02

基金项目: 甘肃省名中医传承工作室(甘中医药发[2024]7号)

作者简介: 胡文静, 女, 硕士研究生, 从事中西医结合防治神经内科疾病。Tel: 15294228825 E-mail: 511172624@qq.com

*通信作者: 胡敏棣, 女, 主任医师, 从事中西医结合防治神经内科疾病。Tel: 13893325861 E-mail: hmd5202@163.com

失眠是对睡眠持续时间或质量的不满意，包括入睡困难、多次觉醒和早醒。据 WHO 2025 年报告，全球 38.6% 成年人存在慢性失眠^[1]。研究指出，长期睡眠不足者会使阿尔茨海默病、心血管病等风险提升^[2]。《2024 中国居民睡眠健康白皮书》报告显示，中国超一半人存在失眠问题，且呈现年轻化趋势，中国成年人失眠发生率高达 38.2%，存在睡眠障碍的人数高达 5.1 亿^[3]。与化学药物相比，单味中药及复方对失眠症具有多靶点、整体调节优势，且成瘾性与耐药性风险更低。柴胡疏肝散出自明代《景岳全书》卷五十四，由柴胡、白芍、川芎、枳壳、陈皮、香附、甘草组方。原治肝气郁滞证，清代医家将其应用拓展至肝郁气滞相关多系统疾病，为临床治疗提供了丰富思路。本文立足中医理论根基，紧密结合现代药理学研究成果，对柴胡疏肝散中的单味药、有效成分以及相关药对所具备的疏肝解郁、调和气血功效展开全面综述。通过深入剖析，旨在为失眠症的临床治疗方案提供具有参考价值的理论依据，助

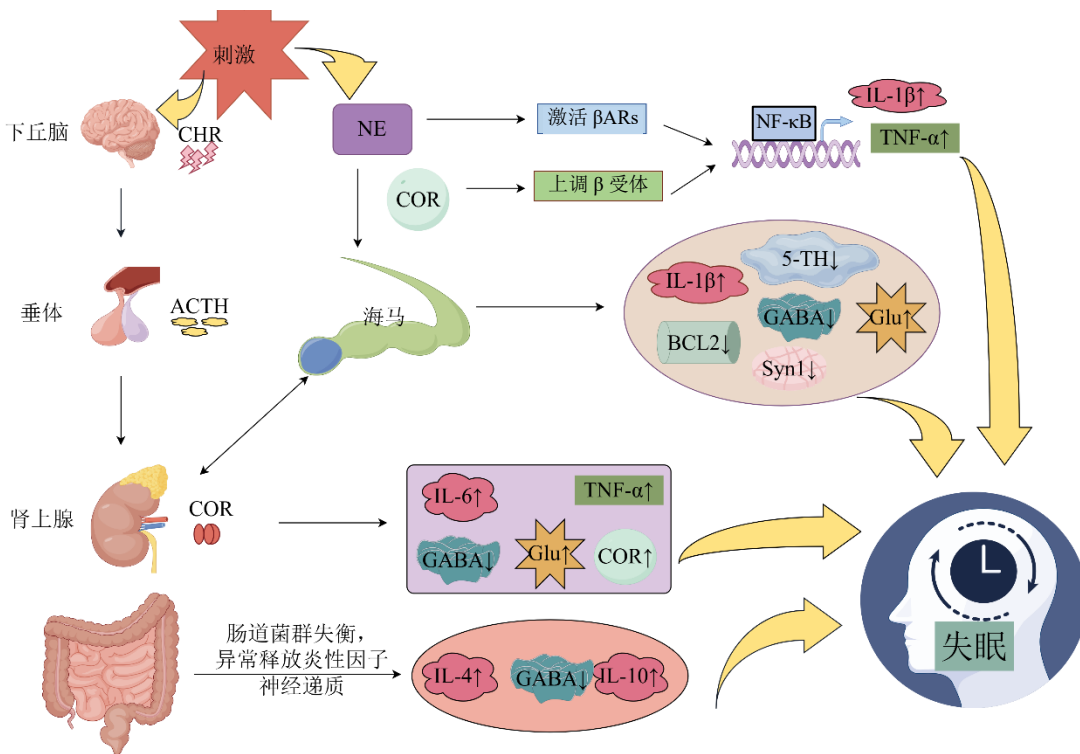
力提升失眠症的治疗效果与临床实践水平。

1 失眠的病机分析及柴胡疏肝散的临床应用

1.1 病机分析

失眠发病机制复杂，目前学界普遍认为，这一复杂性体现在多个层面。神经层面： γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能神经元异常；内分泌层面：下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamus-pituitary-adrenal, HPA) 轴功能紊乱；此外，中枢神经递质失衡、肠道菌群调节异常、炎症因子表达异常，也共同影响着失眠的发生。其主要作用机制见图 1。柴胡疏肝散可通过调节神经递质、抑制细胞凋亡以及降低炎症因子表达等机制，发挥显著的镇静安神功效，提升睡眠质量。

失眠在中医学里被归类于“不寐”范畴，对失眠患者进行辨证分析后，结果显示肝郁型失眠的发病率居于首位^[4]。肝主疏泄，调畅气机，若肝气郁结，疏泄失常，进而影响气血运行，心神失养，就会出现失眠、多梦、心烦等症状。



CHR-促肾上腺皮质激素释放激素；ACTH-促肾上腺皮质激素；COR-皮质醇；NE-去甲肾上腺素；IL-6-白细胞介素 6；GABA- γ -氨基丁酸；TNF- α -肿瘤坏死因子- α ；Glu-谷氨酸；IL-4-白细胞介素 4；IL-10-白细胞介素 10；IL-1 β -白细胞介素-1 β ；5-HT-5-羟色胺；Bcl-2-B 细胞淋巴瘤-2；Syn1-突触素 1； β -Ars- β -肾上腺素能受体；NF- κ B-核因子 κ B。

CHR-corticotropin-releasing hormone；ACTH-Adreno-cortico-tropic-hormone；COR-cortisol；NE-norepinephrine；IL-6-interleukin-6；GABA- γ -aminobutyric acid；TNF- α -tumor necrosis factor- α ；Glu-glutamic acid；IL-4-interleukin-4；IL-10-interleukin-10；IL-1 β -interleukin-1 β ；5-HT-5-hydroxytryptamine；Bcl-2-B-cell lymphoma-2；Syn1-synaptophysin 1； β -Ars- β -adrenergic receptors；NF- κ B-nuclear factor kappa-B。

图 1 失眠的诸多发病因素

Fig. 1 Pathogenic factors of insomnia

1.2 临床应用

柴胡疏肝散以疏肝解郁为核心，针对肝失疏泄、气机郁滞、心神失养之病机，通过调畅气机、和血安神实现标本兼治。根据具体证型发挥作用。

1.2.1 肝郁气滞证 刘经丽^[5]开展相关实验，研究选取 98 例肝气郁结型失眠患者，随机分为 2 组，对照组采用艾司唑仑治疗，观察组在此基础上加用柴胡疏肝散加减。结果显示，观察组患者症状得到改善，抑郁情绪减轻，睡眠质量提高。刘瑞粉^[6]运用柴胡疏肝散加减治疗肝气郁结型失眠，该方可使患者多梦易醒、脘闷暖气、烦躁易怒等症状明显改善。张万辉等^[7]的临床研究成果表明，运用柴胡舒肝散加味疗法对肝郁气滞型失眠患者进行干预，不仅有效优化了患者的主观睡眠质量、客观睡眠结构及整体睡眠进程，还显著缓解了患者的焦虑、抑郁情绪。

1.2.2 肝胃不和证 钟凌燕等^[8]开展研究，针对肝胃不和型失眠患者，采用柴胡疏肝散合黄连温胆汤联合铜砭刮痧疗法进行治疗。结果显示，患者睡眠

质量显著提高，中医主次要症状积分明显降低，该疗法疗效显著，具备较高临床应用价值。

1.2.3 肝郁脾虚证 林玉婷^[9]通过探讨董氏奇穴联合柴胡疏肝散加减治疗肝郁脾虚型不寐，观察治疗前后睡眠质量、中医证候积分、焦虑程度等指标的变化，综合评估肝郁脾虚型不寐患者的疗效，表明其对睡眠质量、睡眠效率等方面效果优势明显，证实了董氏奇穴联合柴胡疏肝散加减治疗方式的有效性和可行性。

综上，单用柴胡疏肝散可使匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI) 评分下降，汉密尔顿焦虑表 (Hamilton anxiety scale, HAMA) 评分下降，显著缓解失眠、焦虑抑郁症状，恢复“肝主疏泄”生理功能。合方应用体现“脏腑同治”，使中医症状积分降低率达显著水平。联合中医外治法，秉持“整体观念”，治疗简便安全，疗效确切，易获患者认可，依从性高。柴胡疏肝散中各味药材性味归经、功效、主要治失眠活性成分见表 1。

表 1 柴胡疏肝散中各味药材性味归经、功效、主要治失眠活性成分类别

Table 1 Properties, tastes, meridians, functions, and main active ingredient categories for treating insomnia of each medicinal material in Chaihu Shugan powder

中药	性味归经	功效	主要治失眠成分
柴胡	辛、苦，微寒，肝、胆经	和解表里、疏肝解郁	柴胡皂苷、山柰酚
川芎	辛，温，肝、胆、心包经	行气开郁、活血祛瘀	川芎嗪、谷甾醇
香附	辛、微苦、微甘，平，肝、脾、三焦经	行气解郁、调经止痛	挥发油类
枳壳	辛、苦、酸，温，脾、胃经	理气止痛、舒肝理脾	枳壳苷
陈皮	辛、苦，温，肺、脾经	理气健脾、燥湿化痰	橙皮苷、柚皮素
白芍	苦、酸，微寒，肝、脾经	养血柔肝、缓急止痛	芍药苷
甘草	甘，平，心、肺、脾、胃经	补脾益气、调和诸药	甘草酸、甘草黄酮

2 基于现代药理学研究胡疏肝散中单味药及其有效成分

2.1 柴胡和其有效成分

柴胡中的柴胡皂苷具有抗炎及神经递质调节作用，可减轻炎症对神经系统的损害，通过对大脑内 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺 (dopamine, DA) 等神经递质水平的精细化调节，实现对神经功能的优化改善，进而发挥抗失眠效应^[10]。山柰酚可通过上调脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、神经生长因子 (nerve growth factor, NGF) 等神经蛋白表达，发挥神经保护效应，改善慢性应激抑郁大鼠抑郁样行为及海马区病变，从而提升睡眠质量^[11]。

柴胡皂苷 A 经过多项试验研究证实了其对于失眠治疗的有效性^[12]。Zhong 等^[13]研究发现柴胡皂苷 A 可能通过促进外侧下丘脑中的转录因子 (cellular FBJ murine osteosarcoma viral oncogene homolog, c-Fos) 表达和钙信号等神经元活动的调节来促进睡眠。

2.2 白芍和其有效成分

研究发现芍药中的芍药苷具有显著的镇静、镇痛、抗焦虑作用，能抑制中枢神经系统的过度兴奋，舒缓失眠者的焦躁情绪，改善睡眠^[14]。沈子芯等^[15]发现白芍的活性成分白芍苷通过镇静镇痛、增强记忆力等对中枢神经系统产生作用，芍药苷主要通过抑制大脑皮层延长小鼠的睡眠时间。白芍具备调控炎症反应的能力，可有效抑制促炎细胞因子的释

放,从而降低 Th2 细胞比例,通过恢复线粒体膜电位和以剂量相关方式调节代谢活性来抑制氧化应激反应^[16]。

2.3 川芎和其有效成分

川芎中富含的川芎嗪,能够改善脑部血液循环,为神经细胞提供充足的养分,保障神经系统正常功能,对失眠相关的脑部供血不足问题起到改善作用。研究表明,成分如亚麻油酸乙酯、川芎萜呋内酯和谷甾醇能通过影响能量代谢、调整激素平衡以及参与信号传递,进而改善脑血流^[17]。川芎嗪可通过调控磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR) 信号通路激活自噬,下调白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 表达,上调 LC3 表达,减轻神经元炎症,进而改善睡眠^[18]。

2.4 枳壳和其有效成分

枳壳中的枳壳苷可调节胃肠动力,间接影响神经系统的调节功能,减少因胃肠不适导致的失眠。Chen 等^[19]探究了枳实黄酮类提取物对葡聚糖硫酸钠 (sodium dextran sulfate, DSS) 诱导的肠道炎症及肠道菌群的作用。结果表明,枳实能显著缓解 DSS 引发的肠道炎症,降低血清与结肠组织中 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平。基于肠菌-脑轴机制,枳实还可维持睡眠。Saketi 等^[20]研究表明,枳壳中部分化合物可强化 5-HT 通路,促进突触间隙 5-HT 发挥作用,减轻雄性小鼠焦虑,维持其平静状态,进而调节睡眠。

2.5 陈皮和其有效成分

陈皮中的橙皮苷具有抗氧化、镇静作用,能够清除体内自由基,缓解氧化应激给神经细胞带来的损伤,并通过镇静效应促进睡眠^[21]。研究表明,柚皮素可直接抑制 NF- κ B 的活化,下调 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎因子的表达,阻断 NF- κ B 的正反馈激活^[22]。川陈皮素则通过阻断脂多诱导的丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinases, MAPK) 通路,抑制 I κ B 蛋白磷酸化和 NF- κ B 核转位,进而减少小胶质细胞活化及 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、前列腺素 E₂ (prostaglandin E₂, PGE₂)、环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 等炎性介质分泌^[23],发挥抗炎与神经保护双重作用。

2.6 香附和其有效成分

香附中的挥发油成分,可调节机体的应激反应,缓解焦虑、紧张情绪,减少因精神因素导致的失眠。大鼠实验结果表明,经 14 d 干预,800 mg/kg 香附提取物缩短抑郁大鼠不动时间的效果优于氟西汀。其作用机制可能是通过抑制脑内单胺氧化酶活性,提升脑组织中 5-HT 的含量,进一步维持睡眠^[24]。闫雪丽等^[25]通过针刺结合香附汤的临床观察发现,香附可以改善睡眠质量并缓解焦虑。

2.7 甘草和其有效成分

甘草中的甘草酸、甘草黄酮等成分,能够减轻机体的炎症反应,调节免疫系统,改善身体内环境,对失眠引发的免疫失衡和炎症状态进行调节,促进睡眠恢复。李泽宇等^[26]研究发现甘草通过作用 Akt、IL-6、TNF、表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 等,来达到保护神经、提高记忆力、抑制神经细胞凋亡的作用。由此可见在失眠的治疗中甘草不可或缺,其与不同中药配伍,功效各异,因此在临床治疗中灵活使用甘草,可显著提高疗效。

3 基于现代药理学研究柴胡疏肝散中药对其有效成分

3.1 柴胡-白芍

大量研究证实,抑郁症与氧化应激、炎症有关^[27]。氧化-抗氧化失衡引发炎症级联反应,可导致神经变性、神经元死亡,进而导致抑郁、失眠^[28]。柴胡-白芍能通过多种途径,抑制抑郁症中的炎症和氧化应激,此为其抗抑郁、抗失眠的核心机制。动物与细胞实验证实^[29-30],柴胡-白芍通过协同调节嘌呤代谢,抑制黄嘌呤脱氢酶向黄嘌呤氧化酶的转化,并调控 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (nod-like receptor, pyrin domain containing 3, NLRP3) 炎性小体及 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子,以此改善氧化应激和炎症状态。Chen 等^[31]指出芍药苷单独给药时肠道吸收率无差异,当与柴胡皂苷 a、d 联用时,其在空结肠的吸收率显著提升,这在一定程度上阐释了中药配伍增效机制。研究显示,柴胡-白芍配伍可降低柴胡皂苷类成分含量,提升白芍单萜苷类水平^[32],增强柴胡活性^[33],同时,原挥发性组分 (烯类、酯类) 及新挥发性成分 (前列腺素 E1) 产出增加,有毒物质 (十二烷、苯甲醇、十六烷) 产出减少^[34]。白芍通过调节肠道菌群可拮抗柴胡的肝毒性^[33,35],且二者配伍可延长活性成分在体内的滞

留时间^[36], 优化药物疗效。

3.2 柴胡-川芎

王凯等^[37]分子对接结果表明, 柴胡-川芎药对排名靠前的有效成分与 IL-6 和 TNF- α 两炎症因子的对接匹配程度良好; 且体内试验验证结果显示, 柴胡-川芎药对能够显著下调抑郁症大鼠脑内 IL-6 和 TNF- α , 进而抑制炎症反应。抑制炎症因子的表达, 减轻炎症反应, 可能是柴胡-川芎治疗失眠、抑郁的机制之一。陈倩倩等^[38]研究发现 TNF 信号通路, 主要通过 *Akt1*、*TNF* 等基因靶点发挥治疗作用, 有研究^[39]通过分析蛋白互作关系得到的核心靶点同样包括 *Akt1*、*TNF* 等基因靶点, 同时 TNF 信号通路, 在 KEGG 通路富集分析中富集显著, 因此推断柴胡-川芎可能通过该信号通路发挥降低炎症反应、抑制细胞凋亡等作用进而治疗失眠。动物实验表明, 柴胡-川芎药对能明显提升失眠模型小鼠的睡眠质量, 有效调节失眠引发的焦虑情

绪, 恢复其探索欲望, 还能明显改善海马组织的病理损伤。

3.3 白芍-甘草

研究显示, 芍药甘草汤能抑制细胞因子、炎症递质及 NO 的生成, 发挥良好抗炎功效^[40], 此外, 不同的配伍比例的芍药甘草汤, 其镇痛、镇静效果也有所不同。研究表明芍药甘草汤对大脑多种物质有影响^[41], 可以调节中枢神经系统内 GABA、甘氨酸 (glycine, Gly) 与 5-HT 的含量来缓解解挛状态^[42], 进而改善大脑血供, 提高睡眠质量。

综上所述, 柴胡疏肝散这一经典方剂内的单味药、药对及相关主要活性物质, 凭借各自独特的药理特性, 在调节人体气血、情志等方面发挥作用, 它们全方位、多层次地阐释了柴胡疏肝散治疗失眠的科学依据, 为临床运用该方剂改善失眠症状提供了坚实的理论支撑。柴胡疏肝散中单味药有效成分治疗失眠的作用机制见表 2。

表 2 柴胡疏肝散中单味药有效成分治疗失眠的作用机制

Table 2 Mechanism of action of single ingredient in Chaihu Shugan powder in treating insomnia

药物	有效成分	靶点	作用	文献
柴胡	柴胡皂苷	5-HT \uparrow , DA \uparrow	抗炎, 调节神经递质	10
	山柰酚	BDNF \uparrow , NGF \uparrow	抗氧化应激, 保护神经元	11
	柴胡皂苷 A	血清中游离钙离子浓度 \uparrow	影响钙离子通道及其浓度	13
白芍	芍药苷	Th2 \downarrow	抗氧化应激, 抗炎	16
川芎	川芎嗪	PI3K/Akt/mTOR, IL-1 β \downarrow	减少神经元凋亡	18
枳壳	枳壳苷	IL-6 \downarrow , IL-1 β \downarrow , TNF- α \downarrow	抗炎, 保护神经元	19
陈皮	橙皮苷	SOD \uparrow	抗氧化应激	21
	柚皮素	NF- κ B, TNF- α \downarrow , IL-1 β \downarrow	抗炎	22
	川陈皮素	PGE ₂ \downarrow , COX-2 \downarrow , IL-6 \downarrow	抗炎, 保护神经元	23
香附	α -香附酮	5-HT \uparrow	调节神经递质	24
甘草	甘草酸	IL-6 \downarrow , TNF- α \downarrow , EGFR \uparrow	抗炎, 保护神经元	26

4 柴胡疏肝散治疗失眠的作用机制

柴胡疏肝散治疗失眠的作用机制复杂多样, 接下来将从抑制细胞凋亡, 调节神经递质, 调控海马神经可塑性, 抑制炎症反应, 调节 HPA 轴等多方面来阐述柴胡疏肝散治疗失眠的作用。

4.1 抑制细胞凋亡

研究表明, 焦虑和抑郁等神经性疾病常伴有海马神经可塑性损伤, 而神经可塑性损伤同睡眠障碍密切相关, 是肝郁证发病的作用机制之一^[43]。而中药的介入可参与调节海马神经元细胞凋亡和神经递质的表达, 进而改善失眠患者的睡眠质量^[44]。Bcl-2 是

定位于线粒体膜的抗细胞凋亡因子^[45]。于兰等^[46]将 40 只 SD 雄性大鼠随机分为对照 (空白) 组、模型 (肝郁失眠) 组、化学药 (地西洋) 组和中药 (柴胡疏肝散) 组, 每组各 10 只, 采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测显示: 对照组在海马内 Bcl-2 高表达, 阳性程度高; 模型组中 Bcl-2 显著低于比照组 ($P < 0.01$); 中药组和化学药组均可增加 Bcl-2 阳性物质沉积 ($P < 0.05$ 、 0.01), 但两者之间的差距并不显著。证实柴胡疏肝散的介入能够改善海马 CA1 区神经元结构, 上调海马 Bcl-2 的表达, 抑制神经元凋亡, 进而改

善睡眠质量。

4.2 调节神经递质

海马内神经递质水平的波动同失眠障碍有着紧密联系,而中药的介入会影响神经递质的表达^[47]。对氯苯丙氨酸(para-chlorophenylalanine, PCPA)作为5-HT合成的抑制剂,PCPA注射后有效阻断了大鼠脑内5-HT的合成,而5-HT含量的降低被认为是焦虑和失眠症的病理基础^[48]。当5-HT水平处于正常时,可以有效调节睡眠-觉醒和情志的状态,而含量的下降会使机体表现出明显的失眠和焦虑症状。5-HT可以被认为肝郁失眠诊断及预后的潜在标志物。DA普遍被认为是一种同觉醒状态相关的神经递质^[49]。谷氨酸(glutamic acid, Glu)和GABA是中枢神经系统中重要的氨基酸类神经递质。在睡眠和觉醒过程中,Glu起兴奋作用,GABA发挥镇静作用。两者含量的相对平衡对患者的治疗起着重要作用^[50]。研究报道显示,GABA水平上升、Glu水平下降,会引发失眠,还会加重抑郁、烦躁等负面情绪^[51]。于兰等^[46]研究结果证实了5-HT、DA、Glu和GABA神经递质含量的变化,说明柴胡疏肝散可以调控神经递质和兴奋性神经递质的表达,进而改变肝郁失眠大鼠海马内神经递质分泌紊乱现象。

4.3 调控海马神经可塑性

海马神经可塑性假说指出,突触可塑性是神经疾病的关键发病机制之一^[52]。作为应激反应的高级中枢,海马兼具学习、记忆和情绪调控功能。突触可塑性参与睡眠调节并维持睡眠稳态,其功能受损被视为失眠及焦虑发生的重要病理过程^[52]。突触素1(synaptophysin, Syn1)是一种整合膜蛋白,紧密连接于突触前囊泡膜上,是检测海马突触可塑性的重要标志之一^[53-55]。Syn1表达增加,对焦虑行为的改善具有一定作用^[56]。研究结果说明,应激刺激和睡眠剥夺增加了氧化应激反应,从而造成突触受伤,大鼠表现出失眠和焦虑症状,柴胡疏肝散可调控海马神经可塑性,进而影响大鼠睡眠^[46]。

4.4 抑制炎症反应

失眠会激活交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)和 β -肾上腺素能信号。SNS神经纤维向初级、次级淋巴器官释放神经递质去甲肾上腺素(noradrenaline, NE),刺激肾上腺将肾上腺素(adrenaline, A)释放入体循环。NE和A激活核因子NF- κ B介导的炎症程序。NF- κ B激活炎症基因表达,增加IL-6、TNF等炎症细胞因子^[56-58]。急性睡

眠不足可调控炎症基因表达及转录通路,诱发机体炎症反应^[59]。研究证实,多种炎症因子参与睡眠-觉醒调节,其中促炎细胞因子可破坏睡眠稳态,导致睡眠片段化、睡眠效率下降、深度睡眠减少^[60]。TNF- α 和IL-6可通过激活NF- κ B信号通路及Toll样受体4(toll-like receptor 4, TLR4)途径,诱导单核细胞活化并缩短睡眠时间^[61-62]。张金媛等^[63]发现,脂多糖可诱导失眠大鼠TLR4/MyD88/NF- κ B通路的表达,是肠道局部炎症激活的始动因子,可刺激IL-6、TNF- α 水平的升高,加重失眠的症状。现代实验研究证实,失眠患者的血清中有大量的C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、TNF- α 、IL-6等炎症因子^[64]。睡眠不足会通过多种途径,引发炎症生物学动力学的激活^[65]。王燕^[66]研究发现,柴胡疏肝散加减方能够降低炎症因子水平,恢复免疫与炎症的平衡状态,从而起到治疗失眠的作用。

4.5 调节HPA轴

HPA轴是人体基本的生理应激系统,在保持警觉与调节睡眠方面发挥关键作用。HPA系统功能过度兴奋时,会刺激促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)、促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)的合成与释放,促进觉醒而使睡眠碎片化、减少慢波睡眠而使总睡眠时间缩短,同样睡眠障碍也会加重HPA轴功能异常^[67]。HPA轴的激活与多种神经递质的调节相关,如失眠伴抑郁障碍患者多存在5-HT和神经肽Y(neuropeptide Y, NPY)低表达情况,提示患者神经递质系统失衡^[68]。故HPA轴障碍、神经递质失衡是失眠伴抑郁障碍的重要病机。樊蔚虹等^[69]研究表明,对于慢性不可预见性温和应激(chronic unpredictable mild stress, CUMS)抑郁模型大鼠,柴胡疏肝散可上调其海马GR蛋白表达,降低CRH、ACTH和皮质酮(corticosterone, CORT)水平,改善HPA轴亢进状态,发挥抗抑郁失眠功效。实验表明,柴胡疏肝散能有效下调抑郁模型大鼠下丘脑CRH蛋白表达,同时显著降低血液中ACTH和CORT含量,增加海马、额叶、杏仁核区BDNF及其受体TrkB^[70],以及海马神经元的突触数量及磷酸化(cAMP-response element binding protein, CREB)的表达^[71],进而改善睡眠。由此可见,柴胡疏肝散可通过调节神经内分泌,抑制HPA轴功能过度活跃,影响海马神经元的可塑性和神经营养因子表达,发挥抗抑郁伴失眠的作用。

一系列研究证实,柴胡疏肝散主要通过作用于神经递质系统,精细调节炎症因子水平,以及有效调控HPA轴的功能,来发挥其显著的镇静、安神功效。然而,目前在柴胡疏肝散对机体节律调控这一领域的研究仍相对匮乏,许多机制尚不明晰,亟待科研人员开展更为深入、全面的探讨与研究,以进一步挖掘柴胡疏肝散在改善睡眠、调节机体生物钟等方面的潜在价值。

5 结语与展望

明确柴胡疏肝散的有效成分与治疗失眠的作用机制,对推动其在失眠治疗领域的应用意义重大。临床观察和实验证实,柴胡疏肝散能有效改善失眠症状,且无明显不良反应。其主要有效成分有小檗碱、槲皮素、芍药苷等,通过调控中枢神经递质含量、调节HPA轴以及IL-1、TNF- α 等炎症因子和免疫细胞水平等方式来改善睡眠。目前,柴胡疏肝散在失眠治疗上已取得一定成果,但仍存在不足:①相关研究较少,多集中于临床疗效观察对比,动物实验和网络药理学研究稀缺,对作用靶点和信号通路缺乏深入探究;②虽知其治疗失眠涉及多途径,但各途径间是否存在协同作用有待证实;③有效成分研究不全面,单个成分的研究无法体现成分间、药物间相互作用,缺乏整体性;④中药汤剂因时、因地、因人而异的治疗原则,导致剂量和煎煮方法难以统一,药物量效关系标准化有待规范。针对这些问题,未来研究可从以下方面着手:①加强对柴胡疏肝散治疗失眠作用机制的研究,全面深入了解潜在作用靶点和通路;②扩大临床试验样本量,开展多中心、规范化临床试验,推动药物量效关系标准化;③从细胞生物学、分子生物学等角度深入研究,为柴胡疏肝散治疗失眠提供更充足实验数据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Gohari A, Baumann B, Jen R, *et al.* Sleep deficiency: Epidemiology and effects [J]. *Clin Chest Med*, 2022, 43(2): 189-198.
- [2] Shan W, Peng X D, Tan W Y, *et al.* Prevalence of insomnia and associations with depression, anxiety among adults in Guangdong, China: A large-scale cross-sectional study [J]. *Sleep Med*, 2024, 115: 39-47.
- [3] 刘娜, 张衍, 王俊秀. 中国睡眠研究报告 (2024) [R]. 北京: 社会科学文献出版社, 2024.
- [4] Cohen-Naftaly M, Friedman S L. Current status of novel antifibrotic therapies in patients with chronic liver disease [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2011, 4(6): 391-417.
- [5] 刘经丽. 柴胡疏肝散辨证加减治疗肝气郁结型失眠的效果评价 [J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2024, 41(4): 497.
- [6] 刘瑞粉. 柴胡疏肝散加减治疗肝气郁结型失眠的临床疗效 [J]. *实用中西医结合临床*, 2022, 22(1): 35-37.
- [7] 张万辉, 袁萍萍, 马艳丽, 等. 加味柴胡疏肝散联合穴位敷贴对肝郁气滞型睡眠障碍患者睡眠进程及睡眠结构的影响 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2022, 22(12): 1468-1471.
- [8] 钟凌燕, 蔡小云, 陈懋祺. 柴胡疏肝散合黄连温胆汤配合铜砭刮痧治疗肝胃不和型失眠患者的临床效果观察 [J]. *北方药学*, 2023, 20(6): 40-42.
- [9] 林玉婷. 董氏奇穴联合柴胡疏肝散加减治疗肝郁脾虚型不寐的临床研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [10] 刘毅, 李菲, 贾跃进, 等. 柴胡疏肝散“异病同治”治疗抑郁症、失眠障碍及偏头痛作用机制的网络药理学研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(13): 2333-2346.
- [11] 梁玉雕, 谭友果, 张莎, 等. 山奈酚对慢性应激抑郁模型老年大鼠抑郁样行为的影响及机制研究 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2020, 36(24): 4028-4030.
- [12] 乔明亮, 梁硕, 孟毅, 等. 柴胡皂苷 A 调节 cAMP/PKA/CREB 信号通路对失眠大鼠的改善作用及机制研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(5): 633-638.
- [13] Zhong Y H, Jiang S, Qu W M, *et al.* Saikosaponin a promotes sleep by decreasing neuronal activities in the lateral hypothalamus [J]. *J Sleep Res*, 2022, 31(2): e13484.
- [14] 王秋艳, 王世新, 隋方宇, 等. 白芍活性成分、药理作用及成分变化的影响因素研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(5): 1817-1829.
- [15] 沈子芯, 牟春燕, 周雪儿, 等. 白芍及其化学成分的药理作用研究进展 [J]. *江苏中医药*, 2024, 56(8): 76-79.
- [16] Han X, Hu S Q, Yang Q, *et al.* Paeoniflorin ameliorates airway inflammation and immune response in ovalbumin induced asthmatic mice: From oxidative stress to autophagy [J]. *Phytomedicine*, 2022, 96: 153835.
- [17] Yu Y, Zhang G, Han T, *et al.* Analysis of herbal mechanisms and prescriptions for chronic cerebral circulatory insufficiency based on data mining and network pharmacology [J]. *Comb Chem High Throughput Screen*, 2022, 25(8): 1239-1253.
- [18] Li G M, Liu S S, Wang H L, *et al.* Ligustrazine ameliorates lipopolysaccharide-induced neurocognitive impairment by activating autophagy via the PI3K/AKT/mTOR pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(6): 1711-1720.
- [19] Chen S Y, Zhou Q Y, Chen L, *et al.* The *Aurantii Fructus*

- Immaturus* flavonoid extract alleviates inflammation and modulate gut microbiota in DSS-induced colitis mice [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1013899.
- [20] Saketi S, Bananej M, Jahromy M H. Effect of *Citrus aurantium* L. essential oil and its interaction with fluoxetine on anxiety in male mice [J]. *J Behav Brain Sci*, 2014, 4(7): 285-290.
- [21] 张海丽. 陈皮提取物的抗氧化活性研究 [J]. 黑龙江医药, 2014, 27(2): 306-309.
- [22] Bussmann A J C, Borghi S M, Zaninelli T H, et al. The *Citrus* flavanone naringenin attenuates zymosan-induced mouse joint inflammation: Induction of Nrf2 expression in recruited CD45⁺ hematopoietic cells [J]. *Inflammopharmacology*, 2019, 27(6): 1229-1242.
- [23] Qi G Y, Mi Y S, Fan R, et al. Nobiletin protects against systemic inflammation-stimulated memory impairment via MAPK and NF- κ B signaling pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(18): 5122-5134.
- [24] Lu J R, Li W B, Gao T H, et al. The association study of chemical compositions and their pharmacological effects of *Cyperus Rhizoma* (Xiangfu), a potential traditional Chinese medicine for treating depression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 287: 114962.
- [25] 闫雪丽, 于远东, 杨丹丹. 针刺结合香附汤加减治疗围绝经期失眠肝郁气滞证的临床研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(6): 1460-1464.
- [26] 李泽宇, 郝二伟, 李卉, 等. 甘草配伍应用的药理作用及机制分析 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 270-282.
- [27] 崔利军, 杨永涛, 崔伟, 等. 伴自杀自伤行为的青少年情感障碍患者炎症细胞因子水平对照研究 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38(12): 1522-1526.
- [28] Correia A S, Cardoso A, Vale N. Oxidative stress in depression: The link with the stress response, neuroinflammation, serotonin, neurogenesis and synaptic plasticity [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(2): 470.
- [29] Chen J J, Li T, Qin X M, et al. Integration of non-targeted metabolomics and targeted quantitative analysis to elucidate the synergistic antidepressant effect of *Bupleurum chinense* DC - *Paeonia lactiflora* Pall herb pair by regulating purine metabolism [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 900459.
- [30] Li X, Hou R H, Qin X M, et al. Synergistic neuroprotective effect of saikosaponin A and albiflorin on corticosterone-induced apoptosis in PC12 cells via regulation of metabolic disorders and neuroinflammation [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(9): 8801-8813.
- [31] Chen Y, Wang J Y, Yuan L, et al. Interaction of the main components from the traditional Chinese drug pair Chaihu-Shaoyao based on rat intestinal absorption [J]. *Molecules*, 2011, 16(11): 9600-9610.
- [32] 贺晶, 高晓霞, 田俊生, 等. UPLC-MS 背景扣除法联合代谢组学技术分析柴胡-白芍药对配伍前后化学成分变化 [J]. 中草药, 2018, 49(8): 1779-1788.
- [33] 孙小燕, 王爽, 席啸虎. 星点设计-效应面法优化柴胡和白芍配伍比例和提取工艺 [J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(4): 521-528.
- [34] 张心一, 江汉美, 成立, 等. HS-SPME-GC-MS 分析柴胡、白芍配伍前后挥发性组分变化规律 [J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(11): 1907-1914.
- [35] Chen C C, Gong W X, Tian J S, et al. *Radix Paeoniae Alba* attenuates *Radix Bupleuri*-induced hepatotoxicity by modulating gut microbiota to alleviate the inhibition of saikosaponins on glutathione synthetase [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(6): 640-659.
- [36] Zhu H, Zhang Y T, Duan Y, et al. Pharmacokinetic evaluation of Sinisan containing vinegar-processed products in depressive rats, a comprehensive perspective of 'individual herb, herb-pair, and herbal formula' [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 317: 116817.
- [37] 王凯, 王冬雪, 张骄骄, 等. 基于网络药理学与试验验证探究柴胡-川芎“异病同治”抑郁症和肝损伤的相关机制 [J]. 特产研究, 2025, 47(3): 134-142.
- [38] 陈倩倩, 徐佳祺, 王长江. 基于网络药理学和分子对接探讨“酸枣仁-石菖蒲”药对改善小鼠失眠的机制 [J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(14): 1917-1925.
- [39] 姜帅. 赵建军教授从肝论治失眠伴焦虑障碍的临床经验总结 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.
- [40] 朱广伟, 张贵君, 汪萌. 配伍组分、配伍比例对芍药甘草汤抗炎镇痛作用的影响 [J]. 药学与临床研究, 2014, 22(4): 323-325.
- [41] 王莹, 吴红杰, 管庆霞, 等. 基于灰色关联分析法探索芍药甘草汤对癫痫小鼠脑保护作用的谱效关系 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(16): 56-62.
- [42] 黄勇, 杨晓姣, 申震, 等. 芍药甘草汤对脊髓抑制性神经递质及大鼠脊髓损伤后肌痉挛的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(9): 4200-4203.
- [43] Peng Y, Wang W, Tan T, et al. Maternal sleep deprivation at different stages of pregnancy impairs the emotional and cognitive functions, and suppresses hippocampal long-term potentiation in the offspring rats [J]. *Mol Brain*, 2016, 9: 17.
- [44] 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.
- [45] 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.
- [46] 于兰, 宋丽华, 刘畅, 等. 柴胡疏肝散对肝郁失眠大鼠海马的作用机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(7): 1640-1645.
- [47] 卢增辉, 郑清烟, 张雪, 等. 人参调控神经递质代谢的研究进展 [J]. *中草药*, 2023, 54(21): 7260-7272.
- [48] Oh D R, Kim Y, Jo A, *et al*. Sedative and hypnotic effects of *Vaccinium bracteatum* Thunb. through the regulation of serotonergic and GABA_A-ergic systems: Involvement of 5-HT_{1A} receptor agonistic activity [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 2218-2227.
- [49] 郭晓, 郭蓉娟, 邢佳, 等. 宁心安神方调控失眠大鼠 Glu/GABA-Gln 代谢环路失衡的机制研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(5): 413-419.
- [50] 游秋云, 王平, 吴丽丽, 等. 舒郁安神方对老年肝郁失眠证候模型大鼠学习记忆及脑组织谷氨酸、 γ -氨基丁酸含量的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(6): 1006-1009.
- [51] 李秀泉. 右佐匹克隆与艾司唑仑对脑卒中后失眠患者神经递质、神经细胞因子及应激状态的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(11): 1131-1134.
- [52] Boldrini M, Santiago A N, Hen R, *et al*. Hippocampal granule neuron number and dentate gyrus volume in antidepressant-treated and untreated major depression [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2013, 38(6): 1068-1077.
- [53] Chung D, Shum A, Caraveo G. GAP-43 and BASP1 in axon regeneration: Implications for the treatment of neurodegenerative diseases [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 567537.
- [54] Vallejo D, Codocedo J F, Inestrosa N C. Posttranslational modifications regulate the postsynaptic localization of PSD-95 [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(3): 1759-1776.
- [55] Fornasiero E F, Bonanomi D, Benfenati F, *et al*. The role of synapsins in neuronal development [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2010, 67(9): 1383-1396.
- [56] Wang A F, Zou X J, Wu J J, *et al*. Early-life stress alters synaptic plasticity and mTOR signaling: Correlation with anxiety-like and cognition-related behavior [J]. *Front Genet*, 2020, 11: 590068.
- [57] Fang H, Tu S, Sheng J F, *et al*. Depression in sleep disturbance: A review on a bidirectional relationship, mechanisms and treatment [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(4): 2324-2332.
- [58] Irwin M R, Opp M R. Sleep health: Reciprocal regulation of sleep and innate immunity [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2017, 42(1): 129-155.
- [59] Dolsen E A, Crosswell A D, Prather A A. Links between stress, sleep, and inflammation: Are there sex differences? [J]. *Curr Psychiatry Rep*, 2019, 21(2): 8.
- [60] Campeau A, Mills R H, Stevens T, *et al*. Multi-omics of human plasma reveals molecular features of dysregulated inflammation and accelerated aging in schizophrenia [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(2): 1217-1225.
- [61] Carroll J E, Carrillo C, Olmstead R, *et al*. Sleep deprivation and divergent Toll-like receptor-4 activation of cellular inflammation in aging [J]. *Sleep*, 2015, 38(2): 205-211.
- [62] Fernandez-Mendoza J, Baker J H, Vgontzas A N, *et al*. Insomnia symptoms with objective short sleep duration are associated with systemic inflammation in adolescents [J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 61: 110-116.
- [63] 张金媛, 顾银银, 葛玲玲, 等. 基于 TLR/NF- κ B 信号通路探讨电针治疗失眠症模型大鼠的作用及机制 [J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38(8): 862-866.
- [64] Lu Y H, Wang X, Yang G P, *et al*. Effects of chronic intractable insomnia on inflammatory cytokines, blood pressure characteristics, and antihypertensive efficacy in hypertensive patients [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 9259-9264.
- [65] Irwin M R, Piber D. Insomnia and inflammation: A two hit model of depression risk and prevention [J]. *World Psychiatry*, 2018, 17(3): 359-361.
- [66] 王艳. 柴胡疏肝散联合常规疗法治疗老年精神分裂症合并失眠临床研究 [J]. *新中医*, 2023, 55(22): 35-40.
- [67] Jones C, Gwenin C. Cortisol level dysregulation and its prevalence-Is it nature's alarm clock? [J]. *Physiol Rep*, 2021, 8(24): e14644.
- [68] 赵扬, 王彩娟. 养心定悸胶囊治疗失眠伴焦虑、抑郁状态患者的疗效及对神经递质的影响 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(2): 341-345.
- [69] 樊蔚虹, 禹方, 姚建平. 柴胡疏肝散对慢性应激抑郁模型大鼠海马调节 HPA 轴功能的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2015, 21(1): 50-52.
- [70] 邓颖, 张春虎, 张海男, 等. 柴胡疏肝散及其拆方对抑郁模型大鼠行为及海马、杏仁核、额叶 BDNF 及其受体 TrkB 的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(10): 1373-1378.
- [71] 范大华, 孙宁宁, 吴正治, 等. 柴胡疏肝散调控抑郁证肝郁证模型海马神经可塑性分子机制的研究 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(9): 1190-1193.

[责任编辑 王文倩]