

基于脑-肠轴理论探讨中藏药防治高原睡眠障碍的研究进展

夏温洁¹, 郝佳睿¹, 牛晴宇¹, 田鹏兴¹, 苟恺军^{1,2}, 王 潇^{1,2*}

1. 西南民族大学药学与食品学院, 四川 成都 610041

2. 西南民族大学 青藏高原民族药炮制制剂研究与应用实验室, 四川 成都 610041

摘 要: 高原睡眠障碍是一种由高原环境引起的常见生理紊乱, 主要表现为失眠、睡眠呼吸暂停和睡眠片段化, 其发生病因涉及低氧诱导因子、氧化应激、神经内分泌失调等方面, 严重时诱导发生不可逆性神经损伤。脑-肠轴作为连接中枢神经系统与肠道功能的双向调节通路, 在高原睡眠障碍的发生和发展中展现出重要作用, 肠道菌群作为连接肠和脑的关键枢纽, 可能通过调节神经递质、生成短链脂肪酸、影响激素生成等途径影响睡眠障碍。中藏医药在高原睡眠障碍的调控方面具有独特优势, 中医理论认为“胃不和则卧不安”, 藏医理论认为“三因失调”则失眠, 均可以通过调节脾胃功能来改善睡眠质量, 与现代脑-肠轴理论保持一致。通过阐述中藏药对高原睡眠障碍的防治理论, 梳理防治高原睡眠障碍的中藏药相关经典方剂、单味药及活性成分和新制剂, 探讨中藏药通过调节脑-肠轴改善高原睡眠障碍的药效作用及机制, 为进入高原人群提供安全有效的高原睡眠障碍防治策略。

关键词: 高原睡眠障碍; 脑-肠轴; 肠道菌群; 中医药; 藏医药

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2026)01-0322-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.01.029

Research progress on traditional Chinese and Tibetan medicines in prevention and treatment of high-altitude sleep disturbance based on brain-gut axis theory

XIA Wenjie¹, HAO Jiarui¹, NIU Qingyu¹, TIAN Pengxing¹, GOU Kaijun^{1,2}, WANG Xiao^{1,2}

1. College of Pharmacy and Food, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

2. Laboratory of Qinghai-Tibet Plateau Ethnic Medicine Processing and Pharmaceutical Preparations Research, Southwest Minzu University, Chengdu 610041, China

Abstract: High-altitude sleep disturbance (HASD), a common physiological disorder caused by hypobaric hypoxia, clinically manifests as insomnia, sleep apnea, and sleep fragmentation. Its pathogenesis involves hypoxia-inducible factor activation, oxidative stress, and neuroendocrine dysregulation, with severe cases potentially leading to irreversible neurological damage. The gut-brain axis, a bidirectional communication network between the central nervous system and the gastrointestinal tract, plays a key role in HASD progression. Gut microbiota, as a critical interface between intestinal and cerebral functions, may modulate sleep disorders through neurotransmitter regulation, short-chain fatty acid production, and hormonal pathway modulation. Traditional Chinese medicine (TCM) and traditional Tibetan medicine (TTM) offer unique therapeutic advantages for HASD management. TCM theory suggests that “gastric imbalance disrupts sleep”, while TTM attributes insomnia to “tri-humoral dysregulation”. Both systems align with the modern gut-brain axis theory, emphasizing sleep quality improvement through spleen-stomach system regulation. This study examines the theoretical foundations of TCM and TTM for preventing and treating HASD, summarizing relevant classical prescriptions, monomeric drugs, active ingredients, and novel formulations. Additionally, it explores the pharmacological mechanisms by which TCM and TTM improve HASD by regulating the gut-brain axis, providing safe and effective strategies for individuals entering high-altitude regions.

Keywords: high-altitude sleep disturbance; brain-gut axis; gut microbiota; traditional Chinese medicine; Tibetan medicine

收稿日期: 2025-08-01

基金项目: 西南民族大学青藏高原研究科技创新团队(2024CXTD23); 国家自然科学基金资助项目(82404877); 四川省自然科学基金项目(2024NSFSC1685); 西南民族大学科研启动金资助项目(RQD2024020)

作者简介: 夏温洁, 本科生, 研究方向为中药及民族药的配伍及新制剂。E-mail: xiawenjie2003@163.com

*通信作者: 王 潇, 硕士生导师, 讲师, 从事中药及民族药配伍及新制剂研究。E-mail: wangxiao12643@126.com

高原睡眠障碍是高原低氧、高寒及低气压复合环境引发的典型地域性健康问题,其核心表现为睡眠结构紊乱、呼吸节律异常及深度睡眠减少。全球约有 5 亿人生活在高原地区,其中长期生活在青藏高原的超过 1 000 万人,每年在海拔 2 500 m 以上的高海拔地区旅行的人数超过 1 亿人^[1]。流行病学数据显示,超过 60% 的高原常住居民及短期暴露人群存在入睡困难、夜间觉醒频率增加等睡眠问题,长期发展可导致认知功能减退、免疫力下降及心理障碍,严重威胁人民健康^[2-3]。该病症的病理机制涉及低氧诱导的神经内分泌失衡、炎症介质激活及交感神经兴奋性增强等因素^[4],其中最典型的是缺氧刺激颈动脉体的外周化学感受器,影响呼吸频率和深度,从而导致睡眠障碍。

目前,专门治疗高原睡眠障碍的临床药物很少,其中乙酰唑胺、硝苯地平、地塞米松和苯二氮草类等主要用于防治高原病而兼具缓解睡眠障碍的作用,但易引起不良反应。如乙酰唑胺抑制肾碳酸酐酶促进肾中碳酸氢盐释放,缓解碱中毒,提高动脉氧分压而改善睡眠质量,但具有多尿、四肢麻木、造血系统障碍等不良反应^[5]。青藏高原独特的地理气候催生了藏医药理论体系,并孕育出具有显著临床价值的高原特色药材,遵循民族医药理论挖掘特有的中藏药资源用以防治高原睡眠障碍治疗药物极具潜力。藏医理论认为睡眠障碍是由“隆、赤巴、培根”三因失衡所致^[6],与胃肠道功能密切相关;中医经典《黄帝内经》提出“胃不和则卧不安”理论,揭示胃肠功能紊乱与睡眠障碍存在病理关联^[7]。从胃肠-睡眠角度探析改善高原睡眠障碍符合中藏药传统用药理论。

脑-肠轴作为中枢神经系统与胃肠道之间的双向传导通路,将微生物-脑-肠关联起来,为传统中藏药理论中“调胃肠以促睡眠”的经验提供了科学支撑。脑-肠轴功能紊乱是影响高原睡眠的重要因素,高原低氧环境可导致肠道菌群多样性降低,双歧杆菌等有益菌丰度显著下降,并伴随短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)合成减少及肠屏障完整性破坏^[8]。这种“肠源性损伤”通过 3 条核心通路影响睡眠:(1) 菌群代谢物经迷走神经传入中枢干扰褪黑素节律;(2) 细菌内毒素易位诱发炎症反应激活脑内小胶质细胞;(3) 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)前体色氨酸代谢转向犬尿氨酸通路,导致神经递质失衡,因此,调控脑-肠

轴可能成为突破性改善高原睡眠障碍的靶点^[9-11]。

1 中/藏医药对高原睡眠障碍的防治理论

1.1 中医药

根据《素问·逆调论》:“阳明者,胃脉也,其气下行,逆则不得卧”的经典论述,及《下经》“胃不和则卧不安”的核心病机阐释,中医明确指出脾胃功能失调是导致失眠的重要病理基础。脾胃作为“气血生化之源”,其运化功能直接关系到水谷精微的输布与营卫之气的调和。脾胃虚则气血亏虚,营卫失和,上不能濡养心神,下难以温煦脏腑,最终导致“神不守舍”的睡眠障碍^[12]。

高原低氧、昼夜温差及低气压等复合应激环境,对脾胃系统形成持续性损伤。研究表明,高原暴露人群脾胃虚弱^[13],其病理特征表现为低氧抑制消化酶活性,低温降低胃肠蠕动频率,导致“脾失健运”;同时交感神经亢进使胃肠血管收缩,加剧“胃气壅滞”,形成“升降失司”的恶性循环^[14]。这种“高原性脾胃虚损”通过气血生化不足致心失所养,神不安藏;湿浊内生酿痰扰神;土虚木亢引发肝郁化火,终致阴阳失交而寤寐失常 3 种方式诱发失眠^[15]。

从中医辨证角度,高原睡眠障碍的发生与外感关系密切,高原恶劣气候侵袭人体,正气不足,邪气入内,导致营卫阴阳不调,不得卧。针对此特点,中医治疗遵循“急则治标、缓则治本”原则,形成特色干预方案:对短期性高原睡眠障碍,采用“温养心脉、益气安神”法;对中期性高原睡眠障碍,则运用“健脾和胃、养血安神”法;对长期性高原睡眠障碍,采用“水火相济、润燥缓急”。通过“调脾胃-安心神”的序贯性治疗方案,有效缓解睡眠障碍^[16]。

1.2 藏医药

根据藏医学理论,人体健康与睡眠质量依赖于“隆”(风)、“赤巴”(火)和“培根”(水)三因的动态平衡。高原睡眠障碍的核心病机被归因于“隆病”(风型失调),即外界低氧、寒冷及低气压环境打破三因平衡,导致“隆”气过盛,进而扰动神经系统功能,引发入睡困难、睡眠浅表及多梦等症状^[17]。具体而言,“隆”主司呼吸、循环及神经传导功能,其异常亢盛会激发大脑皮层过度兴奋,表现为思维活跃、情绪焦躁及昼夜节律紊乱。高原寒冷气候进一步加剧“隆”气失衡,通过抑制脾胃运化功能,导致气血生化不足,形成“隆盛-脾虚”的恶性循环,

最终引发睡眠障碍^[18]。

此外,高原环境对脾胃功能有双重影响:一方面低氧直接抑制消化酶活性,导致“培根”失衡,湿浊内生;另一方面低压引起交感神经亢进引发胃肠血管收缩,加重“胃气壅滞”,形成“升降失司”的病理状态^[19]。针对上述病机,藏医提出“调隆健脾、平衡三因”的治疗法则。如复方三味豆蔻汤、五味孜然芹、十三味达吉丸、二十味沉香丸均可治疗隆型失眠症^[18]。

除藏药外,藏医中的特色疗法为防治高原睡眠障碍提供了丰富的选择。如外治法的藏药熏蒸、药浴等,通过药物蒸汽直接作用于人体表面,可改善血液循环,缓解交感神经兴奋性,促进深度睡眠。按摩法则通过刺激特定穴位,调节肠胃蠕动和神经功能,间接改善睡眠质量^[19];坛轮疗法通过在患

者体表特定部位绘制象征性的坛城图案,强调人体与宇宙的和谐,结合药物敷贴、按摩等手法,治疗疾病;优杰疗法,通过特制的优杰工具,结合推、敲、揉、点等手法,将摩擦的热力刺激局部穴位,促进血液循环、活血化瘀、通经活络,以缓解疼痛,改善睡眠;脉泻杂炯疗法,通过在特定穴位进行放血,以调节体内的三因平衡,从而改善睡眠^[20-21]。

中医药与藏医药在高原睡眠障碍的诊治上呈现理论相似性:中医以“胃不和则卧不安”为核心,强调脾胃为气机枢纽,通过健运中焦而改善睡眠;藏医则从“三因协同”视角,系统性调控神经-内分泌-免疫网络,提出“调隆健脾、平衡三因”的治疗法则。表明两者均重视胃肠道与睡眠交互作用(图1),为从脑-肠轴角度探讨防治高原睡眠障碍提供了理论依据。



图1 中/藏医药理论对防治高原睡眠障碍的认知相似性

Fig. 1 Cognitive similarity of traditional Chinese/Tibetan medical theories in prevention and treatment of high-altitude sleep disturbance

2 脑-肠轴在高原睡眠障碍中的作用

2.1 高原环境影响睡眠的生理学机制

高原低氧环境是导致高原睡眠障碍最重要的因素之一。缺氧可直接导致脑血流量过性增高,刺激外周血管舒张,血压下降,脑氧饱和度也显著降低,造成脑组织氧供需失衡,影响神经功能与睡眠的正常节律^[5];缺氧诱导的氧分压降低,导致肺泡内氧分压和血管内氧分压下降,体内产生过量二氧

化碳,过度激活呼吸中枢,引起代偿性抑制呼吸频率和呼吸深度而发生睡眠障碍^[22]。

高原环境还能调节神经递质而影响睡眠稳态。如低氧低压条件下,会改变昼夜节律调节剂5-HT的水平。从平原移居高海拔地区,血清中5-HT显著降低;大鼠在模拟高原低压缺氧环境中,其脑部各组织的5-HT浓度也低于平原常氧大鼠。呼吸暂停引起的间歇性缺氧和高碳酸血症时可以影响食欲

素的分泌,从而导致觉醒和片段式睡眠,但长时间缺氧可能会损伤食欲素神经元,影响食欲而导致难以从饮食改善睡眠;此外,低氧低压还会诱导去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、多巴胺等兴奋性神经递质水平明显升高,致使入睡困难;酪氨酸羟化酶、胆碱乙酰转移酶和谷氨酸脱羧酶(glutamate decarboxylase, GAD)水平显著降低,从而打乱睡眠稳态^[23]。

2.2 脑-肠轴对睡眠障碍的调节机制

脑-肠轴是连通中枢神经系统与肠神经系统的一种双向的复杂网络,通过肠道菌群经由神经通路、内分泌通路、免疫通路、代谢通路等途径与中枢神经系统相互作用,影响机体行为、情绪和睡眠。当其受到损伤时,可能导致睡眠节律不稳定或睡眠质量下降,且在高海拔地区缺氧、压力环境会导致肠道菌群失调,进一步加重失眠^[24]。肠道菌群作为连接脑-肠轴的核心,能调节神经递质合成干扰大脑对睡眠的调控。肠道菌群调节神经递质的分泌,如 γ -氨基丁酸(γ -amino butyric acid, GABA)及 5-HT 等。肠道菌群中乳酸菌和双歧杆菌因含有编码 GAD 的 *gadB* 和 *gadC* 基因,将摄入的 *L*-谷氨酸脱羧产生大量的 GABA,从而抑制神经系统的过度兴奋,保障睡眠。5-HT 是睡眠相关神经递质,具有控制昼夜节律的作用^[23],肠道菌群通过色氨酸羟化酶将色氨酸转化为 5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP),再经 *L*-氨基酸脱羧酶催化生成 5-HT。5-HT 乙酰化成 *N*-乙酰基-5-羟色胺,最终生成 *N*-乙酰基 5-甲氧基色胺(褪黑素),从而发挥调节生物钟和维持正常的昼夜节律的作用^[25]。

肠道菌群代谢产生的 SCFAs,如乙酸、丙酸和丁酸等,既是肠道上皮细胞的能量来源,又通过血液循环进入中枢神经系统,进一步影响神经递质和炎症水平。如 SCFAs 通过组蛋白乙酰化作用集中调节神经营养因子的水平,并且促进 5-HT 的生物合成,从而改善睡眠^[26]; SCFAs 也有助于抑制大脑中的炎症反应,抑制炎症因子过量引起的神经系统兴奋,恢复睡眠稳态; SCFAs 还能直接作用于神经系统,促进睡眠,如丁酸盐可通过调节小鼠下丘脑外侧区食欲素神经元的活性来促进睡眠。SCFAs 在睡眠中作为关键的脑-肠轴信号调节器发挥作用^[27]。

肠道菌群通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA),控制激素水平而影响睡眠。HPA 轴激活可促进促肾上腺皮质

激素、皮质酮的合成和分泌,增强大脑兴奋性而失眠。肠道菌群对 HPA 轴为双重调节机制:失调的菌群会促进 HPA 轴激活,促进促肾上腺皮质激素释放激素和糖皮质激素的分泌,增加应激敏感性,同时激活脑部杏仁核区的糖皮质激素受体,增加觉醒而减少睡眠;而健康的菌群则有助于抑制 HPA 轴过度激活,促进褪黑素分泌及 GABA 释放,维持睡眠稳态^[28-30]。

可见,缺氧、低压、低温的高原环境,通过影响神经递质的分泌是诱导睡眠障碍的重要因素,而脑-肠轴能通过肠道菌群的作用调节神经递质合成、SCFAs 的生成、HPA 轴的激活而调节睡眠节律,从而改善高原睡眠障碍表现出的入睡困难、频繁醒来、多梦及醒后疲劳感(图 2)。

3 防治高原睡眠障碍中藏药的应用及作用机制

中医药在高原睡眠障碍的治疗中具有重要地位,通过健脾益气、消痰解郁、养心安神等治则,发挥综合调控作用。藏医药因地制宜,利于丰富的高原特色药用资源,为防治高原疾病做出杰出贡献。中华民族的丰富医药文化遗产中,中、藏医药均是重要的组成部分,在临床应用存在趋同性和相似性,是中华民族多元一体共性意识的展现^[31]。将中藏药的方剂、药味及新制剂用于改善高原睡眠障碍的药效作用进行总结,着重从脑-肠轴角度分析改善高原睡眠障碍的作用机制,为高原睡眠障碍的诊治提供参考。

3.1 中藏药方剂

3.1.1 养胃安神方 养胃安神方由温胆汤化裁而来,处方包括炒酸枣仁、炒白术、姜半夏、鸡血藤等,具有补中益气、升清降浊,使中气充足、营血化源、宁脑安神的功效。养胃安神方能调节单胺类神经递质(5-HT、NE 和多巴胺)的含量、5-HT 受体 1A 蛋白表达、睡眠稳态因子(HPA 轴激素、氧化应激、炎症因子等)水平,从而恢复睡眠节律,该方可作为防治高原睡眠障碍的候选方药^[32]。其中的炒白术具有益气健脾的功效,为补脾气第一要药,为从脑-肠轴治失眠提供支撑。

3.1.2 酸枣仁汤 酸枣仁汤由酸枣仁、茯苓、知母、川芎和甘草组成,具有养血安神、清热除烦的功效。酸枣仁汤可调节神经递质(5-HT、NE、多巴胺、GABA、谷氨酸)、调控肠道菌群(拟杆菌门、厚壁菌门、荚膜梭菌等)与免疫细胞发生交互作用,抑制 HPA 轴过度激活而降低内分泌激素水平(促肾上

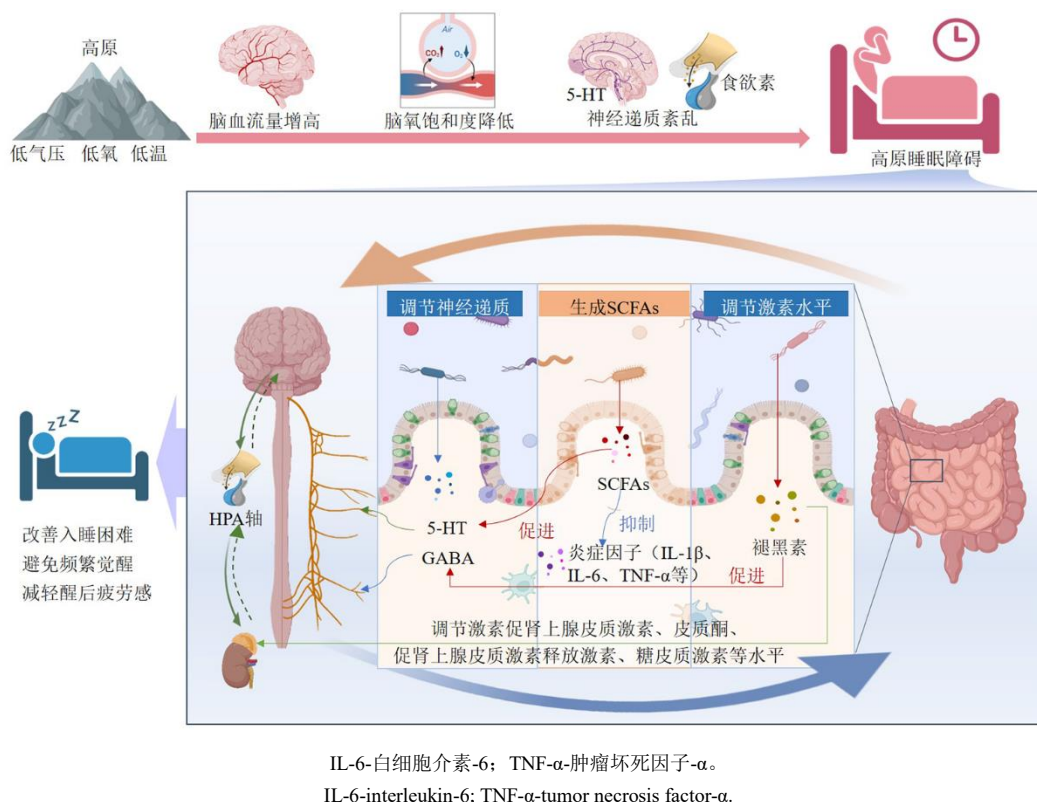


图2 调节脑-肠轴改善高原睡眠障碍的生理机制

Fig. 2 Physiological mechanism of regulating brain-gut axis to improve high-altitude sleep disturbance

腺皮质激素释放激素、促肾上腺皮质激素和皮质酮), 通过调节“肠-脑-菌轴”的综合靶点发挥改善原发性失眠的作用机制^[33]。尽管目前尚无酸枣仁汤专用于改善高原睡眠障碍的研究, 但其改善机制与高原睡眠障碍的病机契合, 可作为高原睡眠障碍防治的候选药物。

3.1.3 天王补心丹 天王补心丹由生地黄、人参、丹参、玄参、茯苓、五味子、远志、桔梗、当归、天冬、麦冬、柏子仁、酸枣仁、朱砂组成, 诸药合用, 共奏滋阴养血补心神之功^[32]。临床发现天王补心丹改善睡眠的有效率高达 92.5%, 显著降低匹兹堡睡眠质量指数 (Pittsburgh sleep quality index, PSQI)、提高神经递质 5-HT、NE 的水平、降低丙二醛水平、提高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 的含量而改善高原睡眠障碍^[34]。加味天王补心丹在原方的基础上将人参改为党参, 朱砂改为珍珠粉, 起到增强调和脾胃、降低毒性的作用。在模拟高原环境的大鼠失眠模型上, 发现其可通过调控中枢核心时钟蛋白进而改善褪黑素和 HPA 轴激素水平, 减少觉醒时间, 增加睡眠总时间, 发挥治疗高原睡眠障碍的作用^[35-36]。

3.1.4 越鞠丸 越鞠丸由香附、川芎、苍术、神曲、栀子组成。针对肝郁脾滞病机, 采用行气解郁、神安自寐的治则^[37]。越鞠丸中挥发油可用于缓解高原睡眠障碍的寒凝血郁之症, 药理研究发现, 越鞠丸挥发油能提高抑郁小鼠颈动脉血流速度, 扩张颈动脉血管径, 进而提高脑部血流量, 还能调节谷氨酸、5-HT 等神经递质、抑制细胞凋亡、缓解氧化应激, 其抗抑郁作用强于越鞠丸, 表明越鞠丸挥发油能有效地缓解高原睡眠障碍^[38]。

3.1.5 丹栀方 丹栀方由柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、甘草、生姜、薄荷、丹皮和栀子组成, 为清心安神良方, 于高原睡眠障碍患者亦有较好疗效。丹栀方结合颅脑脉冲刺激改善高原睡眠障碍的总有效率达 96.30%, 能显著改善中医症状积分 (失眠、头晕头痛、心悸、健忘、疲劳等)、PSQI、过度觉醒量表及睡前觉醒量表、焦虑自评量表及抑郁自评量表的评分^[39]。

3.1.6 消痰解郁方 消痰解郁方由制半夏、制南星、柴胡、陈皮等药物组成, 具有消痰解郁、健脾和胃、镇静安神等功效, 临床发现中药消痰解郁方对改善急进西部高原军人睡眠质量的总有效率为

91.49%，发现该方可以降低睡眠障碍军人 PSQI 总分，在为军人急性进入高原地区顺利执行任务提供健康保障^[40]。

3.1.7 复方红景天 复方红景天由藏药中特色药味红景天、枸杞子、沙棘等组成，具有养肺清热、滋补元气的功效。长期居住高海拔的睡眠呼吸障碍人群，服药后缩短其非快动眼睡眠 I、II 期，延长 III、IV 期及快动眼睡眠时间，表明复方红景天能明显改善高原移居者的睡眠结构，抑制中枢性睡眠呼吸暂停以提高睡眠质量^[41]。

3.1.8 七十味珍珠丸 七十味珍珠丸为藏药经典制剂，由珍珠、檀香、降香等 70 味药材组成，具有安神镇静、通经活络、调和气血、醒脑开窍等功效。临床研究证明具有严重睡眠障碍的人群，服药后症状均有效改善，有效率达 87.5%^[42]。七十味珍珠丸通过甘、酸、苦 3 种化味分别调节“隆”（风）、“赤巴”（火）和“培根”（水）治疗心脑血管和神经系统疾病，方中重用甘草，以治疗隆病引起的心神不宁，表明该方以调“隆”为核心缓解睡眠障碍，同时比值较高的甘化味和苦化味可促进消化系统平衡辅以缓解睡眠障碍^[43]。

此外，西藏地方志记载的藏医经典复方如仁青芒觉、珊瑚七十味丸、仁青七十味等，由藏红花、朱砂、珍珠等大量药味制备而成，具有安神、镇痛、调和气血的作用，临床也用来改善高原睡眠障碍，但其临床疗效和作用机制有待进一步研究^[44]。

3.2 中藏药单味药及其活性成分

3.2.1 枸杞及其活性成分 枸杞始载于《神农本草经》，有补养肝肾而明目的功效；枸杞在藏药中也应用广泛，其在青藏高原的甘南区资源丰富。枸杞富含多糖、氨基酸等抗氧化成分，对改善睡眠具有显著的效果。枸杞多糖作为良好的益生元，不仅丰富肠道菌群多样性，改善肠道生态失调，还能促使肠道菌群合成 SCFAs。枸杞多糖还能通过激活大鼠磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 通路、抑制海马区 NOD 样受体热蛋白结构域 3 炎症通路、调节海马区 5-HT 及其受体含量、调节血液中 T 细胞亚型的数量、降低炎症因子、抑制海马区过度自噬而改善睡眠剥夺的大鼠相关症状，还能改善高原睡眠障碍的疲劳、记忆力下降症状^[45-47]。

3.2.2 红景天及其活性成分 红景天生长在高海拔逆境，被认为是高原适应性中药，具有益气活血、通脉平喘的功效；藏药名“索罗玛布”，《晶珠本草》

记载其具有“清肺热，治脉病”的功效^[48]。红景天具有抗疲劳、防辐射、抗衰老等防治高原病的药理作用，对高原睡眠障碍也具有显著疗效。红景天与曲美他嗪、高压氧、莲子提取物联用均能显著改善进入高原人员的睡眠障碍^[49-52]。红景天苷为改善睡眠的主要活性成分，能显著升高 GABA、5-HT、NE、前列腺素和 IL-1 β 的浓度，降低 IL-6 表达，并调节相关受体的表达^[53]，表明红景天苷催眠作用与调节神经递质、HPA 轴活性、免疫系统有关。此外，红景天苷还能通过抑制神经元凋亡改善睡眠剥夺模型大鼠的学习记忆，避免进一步的抑郁、焦虑等情绪^[54]。

3.2.3 黄芪及其活性成分 黄芪为“补气要药”，具有补气升阳、利水消肿、生津养血的功效。而黄芪来源之一的膜荚黄芪，为青藏高原东缘的优势种^[55]，在藏医药中应用广泛。黄芪有效成分主要包括黄芪多糖、皂苷、黄酮等。黄芪单用用于治疗睡眠障碍应用较少，常与其他药物组成复方，如参芪五味子、天颞汤、健脾宁心安神方、通脉安神法方等用于各种因素诱发的睡眠障碍。黄芪能够改善高原反应带来的失眠、食欲减退、疲倦等，如黄芪水提液能缓解缺氧导致的运动能力下降，黄芪注射液能显著缩短高原反应病程^[56]。值得注意的是，黄芪能调控脑-肠轴实现肠-脑互动，从而干预脑卒中、脑缺血、胃肠动力障碍等疾病，为从脑-肠轴角度研究黄芪改善高海拔地区睡眠障碍提供实验基础。

3.2.4 冬虫夏草及其活性成分 冬虫夏草是我国传统的滋补性中药，具有补肾益肺、止血化痰功效。冬虫夏草的藏药名为“牙扎更布”，记载最早的藏文典籍为《千万舍利》，称其“去寒治胆而不增痰，生精补肾”^[57]。因其抗缺氧、抗氧化的独特作用，在失眠的治疗中被广泛应用，如冬虫夏草菌饮品治疗原发性失眠有效率达 97.8%^[58]。在高原鼠兔处于低氧环境，其内皮型前列腺素合酶 1 基因蛋白稳定性增加，在适应缺氧条件的同时也出现昼夜紊乱，而虫草素处理会破坏抑制性复合物的稳定性，从而恢复生物钟的正常运行^[59]。

3.2.5 西红花及其活性成分 西红花又称藏红花，原产于地中海，最早是以香料经陆海丝绸之路传入中国，1985 年起以“西红花”名收载于《中国药典》，具有活血化瘀、凉血解毒、解郁安神的功效^[60]。西红花经西藏传入中原，西藏为其集散地，故称其为“藏红花”，《晶珠本草》中记载其具有降逆顺气、开

结化瘀的功效。藏红花配伍人参,通过抗高原低氧,可用于预防急性高原反应,包括因缺氧导致的失眠、神经保护、心肌缺氧等症状^[61]。西红花苷对急性高海拔低氧条件大鼠所导致的海马体神经元有保护作用,为高原病的防治提供理论依据^[62]。

3.2.6 人参及其活性成分 人参为大补元气之品,《神农本草经》中就有记载并将其列为上品,谓人参“补五脏、安精神、定魂魄、止惊悸、除邪气、明目开心益智,久服轻身延年”^[63]。人参也是通过抗高原低氧作用预防急性高原反应,包括失眠、头痛、记忆力减退等^[61]。其活性成分人参皂苷 Rd 会干预高原环境下快速眼动睡眠剥夺带来的神经损伤,研究发现人参皂苷 Rd 干预组的大鼠海马中葡萄糖调控蛋 78 和半胱氨酸门冬氨酸特异性蛋白酶 12 水平与正常睡眠组无差别^[64]。人参皂苷通过抑制缺氧诱导因子-1 而发挥抗缺氧保护作用,在高原缺氧环境下,可使神经元兴奋性降低,从而减轻缺氧导致的神经元损伤^[65]。人参对高原睡眠障碍的改善为其抗缺氧作用的众多症状之一。

此外,中药活性成分葛根素和丹参酮II_A 等可通过调节相关信号通路,进而预防高原缺氧睡眠障碍^[5]。

3.3 中藏药防治高原睡眠障碍的新制剂研发

3.3.1 水凝胶 鼠李糖乳杆菌与枸杞多糖制备的合生口服凝胶,以肠道菌群为靶点,通过调节菌群丰度、生成 SCFAs 以恢复肠道屏障完整性、调节免

疫以降低炎症因子 TNF- α 、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS) 等水平,从而预防高原环境导致的睡眠障碍。该制剂借助脑-肠轴的双向调节机制,调控肠道微生物以充分发挥中药的治疗优势,以“调肠道而促睡眠”,为改善高原睡眠障碍提供新角度^[66]。

3.3.2 微球 槲皮素微球,以反溶剂法用玉米醇溶蛋白制备槲皮素纳米粒,并使用静电喷雾技术,将槲皮素纳米粒载入海藻酸钙与壳聚糖混合而成的水凝胶微球中,该微球能防止槲皮素在胃肠道提取被破坏或吸收,将其精准递送至肠道并实现结肠黏附作用,以肠道菌群为释药响应机制,充分利用菌群分解载体释放槲皮素,调控以菌群为核心的脑-肠轴高效预防高原睡眠障碍^[67]。槲皮素微球能延长因缺氧导致的睡眠时间缩短、降低缺氧引起的炎症损伤(iNOS、TNF- α)、恢复肠道菌群丰富度(拟杆菌属等有益菌增加、乳杆菌属等有害菌减少)、合成 SCFAs,从而影响 GABA、5-HT 等神经递质的分泌,发挥缓解高原睡眠障碍的作用。因该制剂为结肠靶向制剂,避免了槲皮素小肠吸收收入血对中枢神经系统的直接作用,探明了槲皮素经由肠道菌群调节睡眠的作用,证实了通过脑-肠轴作为改善高原睡眠障碍药物靶点的可行性。

调节脑-肠轴改善高原睡眠障碍的代表中藏药方剂、单味药及新制剂见图 3。

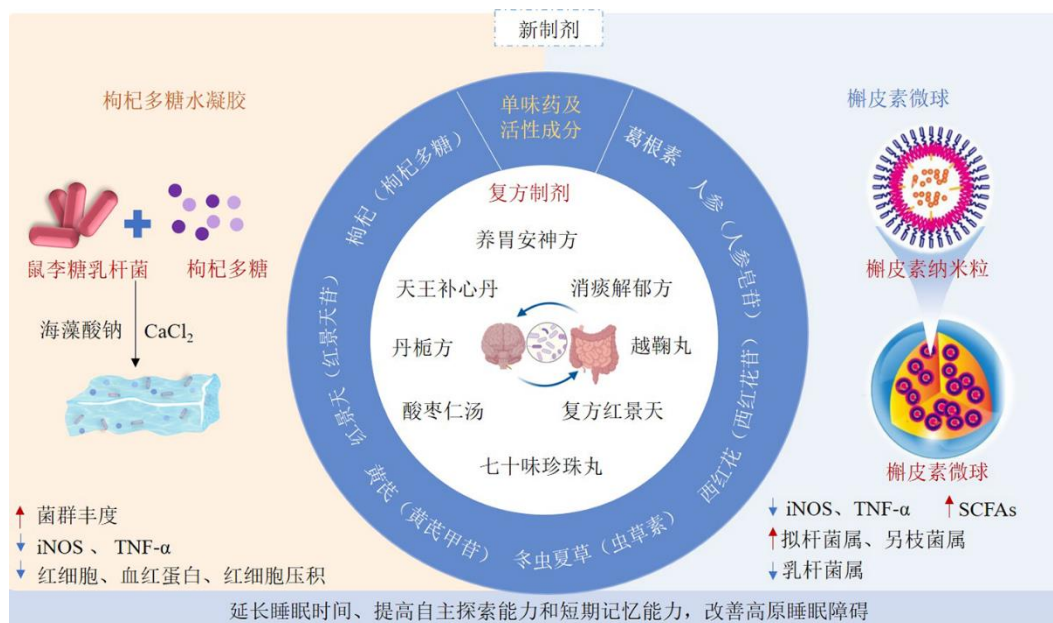


图 3 调节脑-肠轴改善高原睡眠障碍的代表中藏药方剂、单味药及新制剂

Fig. 3 Representative traditional Chinese and Tibetan medicine formulas, single herbs, and new formulations for regulating brain-gut axis to improve high-altitude sleep

4 结语与展望

随着我国旅游业的日渐发展,高原睡眠障碍作为急性高山病的症状之一,不仅困扰原本生活在高原地区的人群,也成为大量初到高原人员必将面临的困境,由于其发病体质的不可预知性,寻找安全有效地克服高原睡眠障碍的防治策略,成为初入高原人群首要选择。在高原睡眠障碍的研究中,从脑-肠轴论治提供了一个全新的视角。在高原低氧的特殊环境下,肠道菌群的变化与脑部的相互作用可能是通过神经递质、免疫调节、激素内分泌等途径影响睡眠。而目前改善睡眠障碍的一线药物包括苯二氮革类药、褪黑素受体激动剂、具有镇静作用的抗抑郁药、食欲素受体拮抗剂等药物,其作用机制与高原环境诱导的睡眠障碍有别,故药效作用有限且具有不可忽视的不良反应。如苯二氮革类药是非选择性激动 GABA 受体 A 上不同的 γ 亚基,增强 GABA 的抑制作用,具有镇静、催眠作用,但会导致次日困倦、头晕等。

中藏药经过多年的临床应用,具有“健脾安神”的理论和良好的临床疗效,但作用机制不明。本综述从现代脑-肠轴理论角度阐释传统医药理论认知中的“胃不和则卧不安”的科学内涵,从复方、单味药、活性成分、新制剂 4 个层面,以肠道菌群为药效靶点,梳理药物通过口服给药后,平衡菌群丰富度,调节神经递质、生成 SCFAs、调节 HPA 轴而调节激素分泌的作用,为高原睡眠障碍的治疗理清作用机制。

尽管中藏药在传统医学中已经有数千年的应用历史,但目前中藏药用以防治高原睡眠障碍仍存在不足:(1)当前大多数中藏药的应用仍停留在传统经验和病例报告层面,缺乏现代药理机制的深入研究。采用多组学整合分析(如宏基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学)、分子对接及动力学模拟、蛋白组芯片技术、分子靶点“钩钩”技术、定点突变技术及靶蛋白共结晶技术等,寻找药物活性成分靶点,揭示中藏药的作用机制。同时还需完善评价体系,建立更符合高原睡眠障碍病理特征的动物模型与临床评价体系,为药效评价提供标准化平台。(2)防治高原睡眠障碍的创新药物研发不足,可在众多中/藏医院宝库中,遴选经典方,通过原方原型、原方改型、原方化裁等方式,结合现代制药新技术,如数字制药技术、智能制造技术、中药工业 4.0 技术等,推动其向中药创新药、中药改良型

新药、古代经典名方中药复方制剂、同名同方药的 4 种新药转化,是推动中藏药发展的关键环节。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Zhang J X, Tang S Y, Chen C, *et al.* A bibliometric analysis of the studies in high-altitude induced sleep disturbances and cognitive impairment research [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1133059.
- [2] 卢俊伟, 陈建, 刘志茂, 等. 高原低氧对认知功能的影响与相关防治进展 [J]. *中国医药科学*, 2023, 13(11): 59-62.
- [3] Tang M S, Song X R, Zhong W W, *et al.* Dietary fiber ameliorates sleep disturbance connected to the gut-brain axis [J]. *Food Funct*, 2022, 13(23): 12011-12020.
- [4] 赵晓龙, 曾燕, 魏林节. 高原环境对中枢神经系统的影响研究进展 [J]. *立体定向和功能神经外科杂志*, 2024, 37(3): 186-192.
- [5] 王椿清, 焦文成, 杜丽娜. 高原睡眠障碍发生机制及其防治药物 [J]. *医药导报*, 2022, 41(12): 1816-1821.
- [6] 桑吉康卓, 拉姆, 邹璟琳, 等. 藏医失眠症(尼耶哇)诊治源流考 [J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2024, 26(12): 3097-3107.
- [7] 刘杨圣洁, 张红石, 矫俊东, 等. 基于“胃不和则卧不安”理论探讨肠道菌群对失眠的作用机制 [J]. *吉林中医药*, 2024, 44(2): 134-139.
- [8] 梁青山, 刘沙, 庄卓男. 高原缺氧环境下肠道菌群紊乱与肠道疾病的研究进展 [J]. *中国现代普通外科进展*, 2024, 27(3): 242-244.
- [9] Li L Y, Liang T T, Jiang T, *et al.* Gut microbiota: Candidates for a novel strategy for ameliorating sleep disorders [J]. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2024, 64(29): 10772-10788.
- [10] 夏露轩, 苏晓兰. 基于脑肠互动论治失眠的研究进展 [J]. *北京中医药*, 2024, 43(1): 103-106.
- [11] Neroni B, Evangelisti M, Radocchia G, *et al.* Relationship between sleep disorders and gut dysbiosis: What affects what? [J]. *Sleep Med*, 2021, 87: 1-7.
- [12] 马艳芳, 周永学, 宁小康, 等. “胃不和则卧不安”的中医药研究进展 [J]. *陕西中医药大学学报*, 2025, 48(4): 146-151.
- [13] 马玉红. 高原低氧环境与胃肠动力紊乱性疾病探讨 [J]. *中外医疗*, 2008, 27(31): 147-148.
- [14] 窦京彬, 许彦来, 吴小旭, 等. 高压氧联合针刺治疗睡眠障碍心脾两虚证临床疗效观察 [J]. *河北中医*, 2024, 46(2): 255-258.
- [15] 刘春, 屈尚可. 中医辨治高原睡眠障碍 [J]. *河南中医*, 2021, 41(7): 994-996.

- [16] 黄从书, 叶岸平, 王一豪, 等. 中医药防治高原睡眠障碍研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 862-865.
- [17] 吉先才让, 万玛太, 完玛仁青, 等. 藏医药治疗失眠症的研究现状 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(4): 140-142.
- [18] 桑吉康卓, 邹璟琳, 拉姆, 等. 藏药治疗隆型失眠症的药材特点及用药规律研究 [J]. 中成药, 2025, 47(5): 1618-1623.
- [19] 刘春, 张浩. 高原失眠的中藏医研究进展 [J]. 中国民族医药杂志, 2022, 28(1): 56-58.
- [20] 红花, 罗杰, 巴桑卓玛, 等. 藏医陶罐头浴疗法治疗“隆”性失眠的临床疗效评价 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2024, 11(6): 1230-1233.
- [21] 多拉线. 基于藏医学理论探讨睡眠医学 [J]. 中国民族医药杂志, 2021, 27(4): 61-62.
- [22] Wang C Q, Huang X, Tang Z Y, *et al.* Dissolving microneedles loaded with nimodipine for prevention of sleep disorders at a high altitude [J]. *Pharm Dev Technol*, 2024, 29(5): 415-428.
- [23] 王果, 吕诚, 徐蕊. 高原睡眠障碍研究进展 [J]. 中国健康心理学杂志, 2024, 32(10): 1462-1466.
- [24] Wang Z, Wang Z, Lu T S, *et al.* The microbiota-gut-brain axis in sleep disorders [J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 65: 101691.
- [25] Beyeler A, Ju A, Chagraoui A, *et al.* Multiple facets of serotonergic modulation [J]. *Prog Brain Res*, 2021, 261: 3-39.
- [26] Dalile B, Van Oudenhove L, Vervliet B, *et al.* The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(8): 461-478.
- [27] Wang Z, Wang Z, Lu T S, *et al.* Gut microbiota regulate insomnia-like behaviors via gut-brain metabolic axis [J]. *Mol Psychiatry*, 2025, 30(6): 2597-2611.
- [28] 归萌, 宿文昱, 裴浩田, 等. 肠道菌群调节睡眠作用机制研究进展 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(63): 45-48.
- [29] 彭维, 申治富, 王亚楠, 等. 肠道菌群对睡眠调节的研究进展 [J]. 重庆医学, 2019, 48(19): 3346-3350.
- [30] Li C Y, Chen S Z, Wang Y, *et al.* Microbiome-based therapeutics for insomnia [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23): 13208.
- [31] 艾彦伶, 才让吉, 唐健元, 等. 藏医药研发转化的思路探讨:《古代经典名方目录(第二批)》分析 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(7): 2-9.
- [32] 叶岸平. 养胃安神方改善高原睡眠障碍的药效和作用机制研究 [D]. 南昌: 江西中医药大学, 2024.
- [33] 景秀玲, 马国庆. 从脑-肠-菌轴讨论酸枣仁汤治疗原发性失眠的研究进展 [J]. 中国疗养医学, 2023, 32(7): 699-701.
- [34] 赵倩, 李劲草, 黄婷, 等. 经典名方天王补心丹治疗失眠的研究现状 [J]. 中国药房, 2022, 33(18): 2295-2298.
- [35] 董金丽, 石思. 天王补心丹加减辅助高原环境下失眠临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2025, 41(1): 40-42.
- [36] 黄佳颖, 李劲草, 顾永芳, 等. 加味天王补心丹对模拟高原暴露模型大鼠睡眠的改善作用及其机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2024, 38(6): 401-409.
- [37] 王贝贝, 屈艳艳. 越鞠丸治疗失眠 54 例 [J]. 山东中医杂志, 2012, 31(2): 112.
- [38] 李爱, 杨建豪, 李佳巧, 等. 越鞠丸挥发油通过调节神经递质和缓解神经炎症治疗高原睡眠障碍 [J]. 药学报, 2025, 60(4): 976-988.
- [39] 李萍, 王骏, 李振, 等. 丹枢方结合颅脑脉冲刺激治疗高原睡眠障碍临床研究 [J]. 四川中医, 2021, 39(12): 77-79.
- [40] 杨玉兴, 李晓云, 魏品康, 等. 消痰解郁方对急进西部高原军人睡眠质量的影响 [J]. 解放军医学杂志, 2016, 41(10): 869-873.
- [41] 哈振德, 何通哈, 张西洲, 等. 复方红景天对居住海拔 5 380 m 1 年青年睡眠呼吸障碍的调节 [J]. 临床军医杂志, 2004, 32(2): 14-16.
- [42] 孙美玲, 邱进. 七十味珍珠丸镇静安神作用临床观察 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(22): 110-111.
- [43] 万代草, 坎毛措, 文成当智, 等. 基于味性化味-现代研究结果结合分析藏药七十味珍珠丸的增效原理 [J]. 中国医院药学杂志, 2025, 45(8): 877-885.
- [44] 吉保民, 刘艳骄, 张蕊, 等. 西藏地方志中有关高原病及高原睡眠障碍的文献研究 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2021, 8(9): 1526-1529.
- [45] 栾和芝, 单铁强, 姜柳, 等. 枸杞多糖对睡眠剥夺大鼠血液中 T 细胞亚群及相关炎症因子的影响 [J]. 职业与健康, 2023, 39(3): 317-321.
- [46] 王艳伟, 单铁强, 王琮民, 等. 枸杞多糖对睡眠剥夺大鼠行为能力及激活 PI3K/Akt 通路的影响 [J]. 职业与健康, 2024, 40(8): 1041-1045.
- [47] 刘鑫, 单铁强, 李伟, 等. 枸杞多糖对慢性睡眠剥夺大鼠大脑海马区 5-羟色胺及其受体含量的影响 [J]. 职业与健康, 2021, 37(18): 2476-2479.
- [48] 马四清, 时宇静, 李园白, 等. 基于网络药理学和大鼠体内验证的藏药红景天改善脑微循环障碍作用机制研究 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(9): 1781-1791.
- [49] 高贝贝, 鲁同所, 张弘堯. 红景天属植物研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(8): 3740-3743.
- [50] 张娟, 刘莉, 陆晓刚. 红景天与曲美他嗪联用对进入高原人员睡眠障碍及平均动脉压的影响 [J]. 中华灾害救援医学, 2016, 4(8): 425-428.

- [51] 刘彦山, 贾敏, 药永红, 等. 高压氧联合红景天预防高原睡眠障碍效果观察 [J]. 解放军预防医学杂志, 2013, 31(4): 364.
- [52] Kim Y, Lee W K, Jeong H, *et al.* Mixture of *Rhodiola rosea* and *Nelumbo nucifera* extracts ameliorates sleep quality of adults with sleep disturbance [J]. *Nutrients*, 2024, 16(12): 1867.
- [53] Hao Y F, Luo T, Lu Z Y, *et al.* Targets and underlying mechanisms related to the sedative and hypnotic activities of saponins from *Rhodiola rosea* L. (Crassulaceae) [J]. *Food Funct*, 2021, 12(21): 10589-10601.
- [54] 张晓溪, 郑晗, 马战胜, 等. 红景天对睡眠剥夺大鼠学习记忆的影响及其机制探索 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(6): 634-639.
- [55] 巩红冬. 青藏高原东缘黄芩属藏药植物资源调查 [J]. 广东农业科学, 2009, 36(7): 43-44.
- [56] 冯坤苗, 赵统志, 韩婷, 等. 中药在高原病防治中的研究进展 [J]. 解放军药理学学报, 2022, 38(1): 63-65.
- [57] 贺辉, 李秀璋, 唐楚煜, 等. 冬虫夏草的本草考证 [J]. 青海畜牧兽医杂志, 2024, 54(1): 64-67.
- [58] 樊霞霞. 基于数字化方法开展冬虫夏草菌饮品改善失眠的临床研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2023.
- [59] 虞子青. 非核心生物钟蛋白对哺乳动物生物钟调控机制的研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2023.
- [60] 张雪, 杨怡. 西红花的本草考证与名实辨析 [J]. 上海医药, 2024, 45(1): 14-18.
- [61] 董伟, 聂素然, 刘红宁, 等. 人参、藏红花配伍预防急性高原反应的分析探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(17): 239-243.
- [62] 张晓岩, 张先钧, 蒲小燕, 等. 西红花苷对急性高海拔低氧条件大鼠脑海马 PGC-1 α 表达及凋亡的影响 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(4): 1722-1731.
- [63] 秦嘉欣, 王威宇, 王玉昆, 等. 中药治疗睡眠障碍的药理作用机制和临床应用研究进展 [J]. 中草药, 2025, 56(14): 5237-5247.
- [64] 马亚杰, 杨金升, 郑佳丽, 等. 高原环境下 REM 睡眠剥夺大鼠的 GRP78 及 Caspase-12 表达及药物干预 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2011, 19(4): 276-280.
- [65] 崔丽萍, 侯艳红, 陈晓星, 等. 人参活性成分在军事领域的研究价值及研究进展 [J]. 北京中医, 2007, 25(7): 433-436.
- [66] 牛红, 吴艳萍, 杜丽娜, 等. 预防高原睡眠障碍的鼠李糖乳杆菌-枸杞多糖合生制剂研究 [J]. 药理学学报, 2025, 60(5): 1252-1261.
- [67] Wu Y P, Tang Z Y, Du S M, *et al.* Oral quercetin nanoparticles in hydrogel microspheres alleviate high-altitude sleep disturbance based on the gut-brain axis [J]. *Int J Pharm*, 2024, 658: 124225.

[责任编辑 赵慧亮]