失眠症发病机制及中医药防治研究进展

郁利霞[1]，邹云娇[1]，程盼盼[1]，段昱岑[1]，王亦舟[1]，李雨涵[1]，马　毅[1, 2*]，晋　玲[1, 2, 3]

1. 甘肃中医药大学，甘肃 兰州　730000
2. 西北中藏药省部共建协同创新中心，甘肃 兰州　730000
3. 陇药产业创新研究院，甘肃 兰州　730000

摘　要：失眠症作为一种全球高发且易慢性化的睡眠障碍性疾病，发病率持续攀升，常合并焦虑、抑郁等多种并发症，严重影响患者身心健康与社会功能。目前，失眠症的治疗以认知行为疗法等非药物干预为基础，存在明显睡眠功能障碍及伴随症状时需联合药物干预，但现有药物存在成瘾性、停药反跳等局限性，尚无针对失眠症的特异性根治药物。现代医学认为失眠的发病机制涉及神经递质失衡、炎症反应、氧化应激、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能障碍、激素紊乱、生物钟基因表达异常等多因素交互作用。中医药凭借其多机制、多通路、多靶点的优势，在改善失眠核心症状、延缓病程慢性化、降低复发风险及协同改善共病状态方面显示出独特潜力。然而，当前研究仍缺乏对失眠发病机制及其相互作用关系的直观梳理，更少有将各机制与中药调控作用及信号通路进行系统对应与整合的研究。通过系统检索分析数据库文献，对失眠症的发病机制及中医药防治研究进行梳理总结，旨在为中医药治疗失眠症的临床应用提供科学依据和理论支撑。

关键词：失眠症；发病机制；信号通路；神经递质；炎症反应；HPA 轴；生物钟基因；中医药

中图分类号：R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2026)07 - 2836 - 12

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.07.032

Research progress on pathogenesis of insomnia and prevention-treatment of traditional Chinese medicine

YU Lixia[1], ZOU Yunjiao[1], CHENG Panpan[1], DUAN Yucen[1], WANG Yizhou[1], LI Yuhan[1], MA Yi[1, 2], JIN Ling[1, 2, 3]

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China
2. Cooperative Innovation Center of Northwest Chinese and Tibetan Medicine, Lanzhou 730000, China
3. Gansu Pharmaceutical Industry Innovation Research Institute, Lanzhou 730000, China

Abstract: Insomnia disorder, a highly prevalent and often chronic sleep disorder globally, exhibits a continuously rising incidence rate. It is frequently comorbid with various complications such as anxiety and depression, severely impacting patients' physical and mental health as well as social functioning. Current treatment strategies for insomnia are primarily based on non-pharmacological interventions like cognitive behavioral therapy, while pharmacological interventions are required when significant sleep dysfunction and accompanying symptoms are present. However, existing medications are associated with limitations including addiction potential and rebound insomnia upon discontinuation, and no specific curative drugs targeting the root cause of insomnia is currently available. Modern medical research suggests that the pathogenesis of insomnia involves multifactorial interactions, including neurotransmitter imbalances, inflammatory responses, oxidative stress, hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction, hormonal disturbances, and abnormal expression of circadian clock genes. Traditional Chinese medicine (TCM), leveraging its multi-mechanism, multi-pathway, and multi-target advantages, demonstrates unique potential in improving core symptoms of insomnia, delaying disease progression, reducing relapse risk, and synergistically ameliorating comorbid conditions. Nevertheless, existing studies still lack intuitive elucidation of the pathogenesis of insomnia and its interactive relationships, and there is particularly limited research systematically correlating and integrating these mechanisms with TCM regulatory effects and signaling pathways. Therefore, this paper systematically reviews and analyzes database literature to summarize the pathogenesis of insomnia and TCM prevention and treatment research,

收稿日期：2025-11-04

基金项目：国家现代农业产业技术体系资助（CARS-21）

作者简介：郁利霞，硕士，从事中药资源评价、保护与可持续利用。E-mail: 15239314310@163.com

***通信作者：**马　毅，副教授，从事中药资源开发与质量综合评价研究。E-mail: gslz_my@126.com

aiming to provide scientific evidence and theoretical support for the clinical application of TCM in treating insomnia disorder.

Key words: insomnia; pathogenesis; signaling pathways; neurotransmitters; inflammatory response; HPA axis; clock genes; traditional Chinese medicine

失眠是一种常见的慢性睡眠障碍性疾病，其核心特征通常表现为入睡困难、睡眠维持异常及早醒，常伴随日间功能受损，如疲劳、注意力下降、情绪波动等[1]。据统计，全球约 30%的普通人群存在偶发性失眠症状，而 10%的人群患有慢性持续性失眠[2]，中国大约有 38.2%的成年人存在失眠症状，尤其在年轻人群中存在高发现象[3]。流行病学数据显示，失眠不仅显著降低个体生活质量，还与心血管疾病、代谢综合征、免疫功能紊乱等多种躯体疾病密切相关，并显著增加焦虑、抑郁等精神障碍的共病风险。目前临床治疗以认知行为疗法（cognitive behavioral therapy for insomnia，CBT-I）为一线干预手段，中重度患者需联合苯二氮䓬类、非苯二氮䓬类镇静药或褪黑素受体激动剂等药物[4-5]。然而现有药物存在成瘾风险、停药反跳、日间残留效应等局限性，且缺乏针对失眠核心病理机制的根治性策略[6-7]。失眠的发病机制复杂，与神经递质失衡、炎症反应、生物钟基因表达异常等多因素有关[8]，深入研究和分析失眠症的发病机制，探索更具安全性、有效性和可持续性的治疗策略，已成为当前失眠研究亟待突破的关键瓶颈。

中医将失眠症归属于“不寐”“不得卧”“目不瞑”等范畴，其病因多与情志失调、饮食不节、劳逸失度等密切相关，病机为本虚标实、虚实夹杂，其“虚”多为心脾两虚、阴虚火旺、心肾不交，其“实”多源于肝郁化火、痰热内扰、瘀血阻滞，治疗上强调调和阴阳、疏肝宁心、健脾养血、交通心肾等[9-10]。近年来，随着中医药现代化研究的深入，中医药凭借其“多成分、多途径、多靶点”优势，在失眠治疗中取得了长足进展，在缩短入睡潜伏期、延长睡眠持续时间、改善睡眠质量及伴随焦虑等方面均显示确切疗效。研究发现，中药可通过调控神经递质失衡、改善氧化应激状态、抑制炎症反应及调节生物钟节律等途径改善失眠症状[11]。现有研究中，将失眠症的各发病机制与中药的调控作用及相关信号通路进行系统对应与整合的研究较为匮乏，这使得中医药治疗失眠症的理论基础和科学依据不够完善，一定程度上影响了其在临床的广泛应用和推广。因此本文通过系统检索分析数据库文献，对失眠症的发病机制及中医药防治研究进行全面梳理总结，旨在明确失眠症各发病机制间的关联，建立其与中药调控作用及信号通路的系统对应关系，为中医药治疗失眠症的临床应用提供更坚实的科学依据和理论支撑。

1 失眠症发病机制

1.1 神经递质失衡

神经递质是大脑中负责传递信号的化学物质，它们在睡眠-觉醒周期的精细调控中扮演着核心角色。研究表明，神经递质失衡是导致失眠发生发展的重要生物学基础[12-13]，氨基酸类神经递质 [谷氨酸（glutamic acid，Glu）、γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）]、单胺类神经递质 [去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、多巴胺（dopamine，DA）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）] 和肽类神经递质 [食欲素（orexin）]均发挥了重要作用，多种递质相互作用，共同调节睡眠-觉醒网络。

1.1.1 氨基酸神经递质 Glu 是脑中含量最高的游离氨基酸，作为中枢神经系统重要的兴奋性神经递质，其与失眠的关联核心在于过度激活觉醒通路[14]。慢性应激或昼夜节律紊乱可显著提高细胞外 Glu 浓度，过度激活 Glu 受体 [如 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸（*N*-methyl-*D*-aspartic acid，NMDA）受体]，引起神经元内外离子稳态失衡，触发胞内 Ca^{2+}超载及兴奋性毒性级联反应，从而导致睡眠启动和维持困难[15]。GABA 是 Glu 在谷氨酸脱羧酶的催化下脱羧形成，属于抑制性神经递质，其与突触后膜的 GABA 受体结合，开放离子通道，Cl^-内流、K^+外流，减慢突触后神经元放电速率来抑制中枢神经元兴奋性，促进入睡[16]。Glu/GABA 的代谢平衡对维持正常睡眠-觉醒周期至关重要。研究表明，外源性 GABA 可上调 GABA 受体相对表达量，促进氯离子流入，降低神经元产生新动作电位的能力，减少神经传递，抑制 Glu 的合成，调节 Glu/GABA 通路的动态平衡，从而达到镇静催眠作用[17]。

1.1.2 单胺类神经递质 NE 主要由交感神经节后神经元和脑肾上腺素能神经末梢合成和分泌，是维持大脑皮层警觉性与觉醒状态的关键递质。研究发现，慢性失眠模型中蓝斑核放电频率持续增强，脑

脊液 NE 浓度显著升高，并通过激活 β_2-肾上腺素受体抑制腹外侧视前区（ventrolateral preoptic nucleus，VLPO）的 GABA 能神经元活性，阻断睡眠启动信号[18]。DA 主要通过黑质纹状体及中脑边缘系统调控睡眠周期与昼夜节律。研究表明，电针刺激通过下调伏隔核（nucleus accumbens，NAc）中多巴胺 D1 受体（dopamine receptor D1，D1R）和上调多巴胺 D2 受体（dopamine receptor D2，D2R）降低中脑腹侧被盖区（VTA）和 NAc 中 DA 的水平，同时增加 NAc 的 GABA 受体表达使 VTA-NAc-DA 信号通路的兴奋性降低而改善原发性失眠[19]。5-HT 对睡眠的调节具有复杂双向作用，不同 5-HT 受体亚型在睡眠调控中各具特异性，其中 5-HT1A/B 受体参与快速眼动睡眠的调节，5-HT2A/C 受体则对慢波睡眠的调控至关重要。

1.1.3 肽类神经递质　食欲素是一类由下丘脑外侧区分泌的神经肽，是觉醒状态的强效驱动因子，其通过激活脑干及皮层的食欲素受体，增强觉醒相关神经核团的活动，促进大脑皮层的觉醒驱动。临床研究发现，慢性失眠患者常存在食欲素分泌节律紊乱（如夜间分泌峰值升高），过度激活觉醒通路，削弱睡眠驱动，导致入睡困难及睡眠维持障碍[20]。另有研究证明，食欲素系统亢进与 NE、Glu 等兴奋性递质的协同作用，削弱 GABA 等抑制性系统的功能，会形成觉醒状态的“叠加效应”，打破睡眠-觉醒平衡，加剧失眠慢性化[21-22]。

综上，失眠的核心在于神经递质网络失衡引发睡眠-觉醒系统紊乱，氨基酸类、单胺类及肽类神经递质通过各自通路影响觉醒与睡眠状态，且相互作用形成调控网络。因此，调控神经递质的平衡状态降低神经元兴奋性，可能是治疗失眠的重要途径之一。

1.2 炎症反应

炎症反应是机体应对外来刺激做出的生理反应，而大量研究表明，慢性炎症是失眠发生发展的核心病理机制之一。在失眠发病过程中，参与炎症反应的免疫细胞及所产生的炎症因子发挥着关键作用。失眠可激活交感神经系统（sympathetic nervous system，SNS）及其介导的 β-肾上腺素能信号通路，将神经递质 NE 释放到初级和次级淋巴器官，并刺激肾上腺素信号传导，激活核因子-κB（nuclear factor-κB，NF-κB）系统，驱动炎症基因表达，上调白细胞介素-6（interleukin-6，IL-6）、肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、IL-1β 等促炎因子表达，导致全身炎症反应增加[23]。研究证实，高水平的促炎因子可打破生理性睡眠节律，导致入睡困难、睡眠片段化和睡眠维持障碍[24]。临床研究发现，失眠患者体内 TNF-α 和 IL-6 等含量显著高于正常水平[25]。动物实验证实，通过脂多糖（lipopolysaccharide，LPS）诱导系统性炎症，导致睡眠片段化，而选择性表达 IL-1β 受体的小鼠则能抵抗炎症诱导的睡眠障碍[26]。值得注意的是，小胶质细胞作为中枢免疫监视细胞，在慢性失眠状态下被异常活化，释放大量炎症介质从而导致炎症加剧，失眠持续发展[27]。研究表明，抑制小胶质细胞 M1 型极化，促进其向 M2 型极化，下调 IL-6、TNF-α 促炎因子水平，上调抗炎因子 IL-4、IL-10 水平，可减轻炎症反应，达到改善失眠的目的[28]。

1.3 氧化应激

氧化应激是指机体内活性氧（reactive oxygen species，ROS）与抗氧化防御系统失衡的一种状态，与生理衰老和多种疾病的发生有密切联系[29-30]。睡眠剥夺作为应激源，能够触发并放大机体氧化应激级联反应。研究表明，慢性失眠患者血清中 ROS、过氧化氢（hydrogen peroxide，H_2O_2）、丙二醛（malondialdehyde，MDA）水平显著升高，脂质过氧化增强，而超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、过氧化氢酶（catalase，CAT）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）等抗氧化物质表达水平降低，说明失眠患者体内存在氧化-抗氧化水平失衡[31]。此外，睡眠剥夺导致机体能量代谢紊乱，抗氧化能力降低，ROS 基团等自由基产生过多，激活效应细胞释放炎症介质（如 TNF-α、IL-1β、IL-6），核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor E2-related factor 2，Nrf2）信号传递受到限制，NF-κB 通路被激活，降低了抗氧化酶系统的转录激活，同时导致神经细胞自噬功能失调，加重局部神经炎症及睡眠调节中枢功能紊乱，造成失眠与氧化应激相互促进的恶性循环[32-35]。另外，失眠可诱发神经元铁代谢紊乱，导致脂质过氧化物和 ROS 大量积累，细胞抗氧化能力下降，触发以谷胱甘肽过氧化物酶 4（glutathione peroxidases 4，GPX4）活性抑制为关键环节的铁死亡通路，引发神经元膜系统崩解[36]。

1.4 下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal，HPA）轴功能障碍

HPA 轴是神经内分泌系统的核心通路，主要介导机体的应激反应。研究表明，下丘脑调控下的 HPA 轴是应激致失眠的重要途径[37]。当 HPA 轴功能过度激活时，会促使下丘脑分泌促肾上腺皮质激

素释放激素（corticotropin releasing hormone，CRH）和精氨酸加压素（arginine vasopressin，AVP），进而刺激垂体释放促肾上腺皮质激素（adrenocorticotropic hormone corticotrophin，ACTH），ACTH 诱导肾上腺皮质分泌大量的皮质醇（cortisol，CORT），这些激素通过增强中枢唤醒信号，导致睡眠结构碎片化、慢波睡眠比例减少，最终使总睡眠时间缩短[38-39]。同时，长期失眠也会反向加剧 HPA 轴的功能紊乱，形成“激活-紊乱”的恶性循环[40]。临床研究表明，失眠患者的平均 ACTH 和皮质醇水平高于对照组[41]。此外，HPA 轴激活的神经化学基础与多种神经递质系统（如 5-HT、NE、DA）等相互作用密切相关，5-HT 能神经元可以直接支配下丘脑室旁核分泌 CRH，CRH 的释放又受到 5-HT 受体的调控，影响 HPA 轴功能；同时 CRH、ACTH 和 CORT 又能抑制 5-HT 能神经元细胞的活性，二者之间存在复杂的相互作用[42]。研究证实，在应激状态下，HPA 轴亢进，ACTH 和糖皮质激素（glucocorticoid，GC）分泌过度，GC 进一步诱导 Glu 释放和兴奋性传递异常增强，抑制 GABA 相关信号传递，引起神经毒性，损伤下丘脑，加重抑郁失眠的发生发展[43]。

1.5 生物钟基因调控异常

生物钟基因是维持生物体昼夜节律的分子基础，通过形成精密的转录-翻译反馈环路（transcription-translation feedback loop，TTFL），调控昼夜节律的周期性，并直接参与睡眠的启动、维持及结构调节。目前研究最多的生物钟基因包括核心生物钟基因 [脑和肌肉芳香烃受体核转运蛋白样 1 基因（brain and muscle arnt like 1，*Bmal1*）、时钟基因（circadian locomotor output cycles kaput，*Clock*）、隐花色素基因 Cry1-2（cryptochrome1-2）、节律周期基因 Per1-3（*Period1-3*）] 和时钟控制基因 [核受体亚家族 1 组 D 成员 1-2（nuclear receptor subfamily 1 group D member 1-2，*Nr1d1-2*）、RAR 相关孤儿受体 α（RAR-related orphan receptor α，*Rorα*）、RAR 相关孤儿受体 β（RAR-related orphan receptor β，*Rorβ*）和 *Rorγ*）][44]。生物钟基因主要通过调控核心反馈通路维持睡眠稳态，即 *Clock*、*Bmal1* 形成异源二聚体，通过与 *Per* 和 *Cry* 基因启动子 E-box 元件结合促进其转录，Per 与 Cry 蛋白形成异源复合体在细胞质中积聚，达到阈值后转位至细胞核中，能够抑制 Clock/Bmal1 活性；当 Per/Cry 蛋白复合体逐步降解后，其抑制作用解除，Clock/Bmal1 复合体恢复转录活性[45-46]。研究证实，小鼠前脑腹侧神经元的 *Bmal1* 基因被敲除时，小鼠的进食时间、日间活动以及睡眠-觉醒节律都会发生改变[47]；*Clock* 基因突变会使睡眠时间减少，神经持续兴奋，昼夜节律紊乱[48]。此外，生物钟基因还可调控神经递质系统（组胺、NE 等）、激素（褪黑素、皮质醇）和代谢通路，直接或间接作用于睡眠-觉醒中枢神经网络。

1.6 肠道菌群紊乱

睡眠与肠道菌群之间存在密切且双向的相互作用，主要通过微生物-肠-脑轴实现[49]。长期睡眠剥夺或应激状态会显著改变肠道菌群的构成与多样性，导致肠道中促炎菌（如大肠杆菌、脱硫弧菌）水平增高，而产短链脂肪酸（short-chain fatty acids，SCFAs）的有益菌（如罗斯氏菌、粪杆菌、双歧杆菌）水平降低[50-51]。肠道菌群失调可通过肠脑轴直接或间接诱发睡眠紊乱。菌群结构异常会影响肠道内分泌细胞的功能，干扰 5-HT、GABA 等神经递质的合成与分泌，导致睡眠启动和维持障碍[52]。同时，菌群失调会过度激活 HPA 轴，使应激激素分泌增多，ACTH、CORT 水平升高，而脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）水平下降，进一步加剧睡眠碎片化和深度睡眠缺失。研究证实，肠道益生菌可以通过影响与 HPA 轴相关的应激反应来修复肠道屏障损伤[53]。此外，肠道菌群紊乱还会破坏肠道屏障完整性，导致内毒素渗漏引发全身低度炎症，使 IL-6、TNF-α 等炎症因子水平上升[54]。另外菌群代谢产物 SCFAs 通过与免疫细胞相互作用，减轻大脑中的神经炎症，增强肠道屏障[55]。临床研究表明，与对照组相比慢性失眠患者的 IL-1β 水平显著升高，失眠时与炎性细胞因子相关的特征性细菌丰度增加[56]。

综上所述，睡眠-觉醒调节系统的失衡作为失眠的核心病理基础，在维持正常睡眠中具有重要作用，同时其背后涉及的神经递质、炎症反应、氧化应激、HPA 轴、生物钟及肠道菌群等多系统紊乱也与失眠的发生发展密切相关（图 1）。深入研究该复杂网络的相互作用及其具体机制，对于开发针对失眠的系统性治疗新策略具有重要意义。

2 中医药防治失眠症的研究

2.1 神经递质相关通路

Dai 等[57]将淫羊藿苷作用于对氯苯丙酸（parachloro-

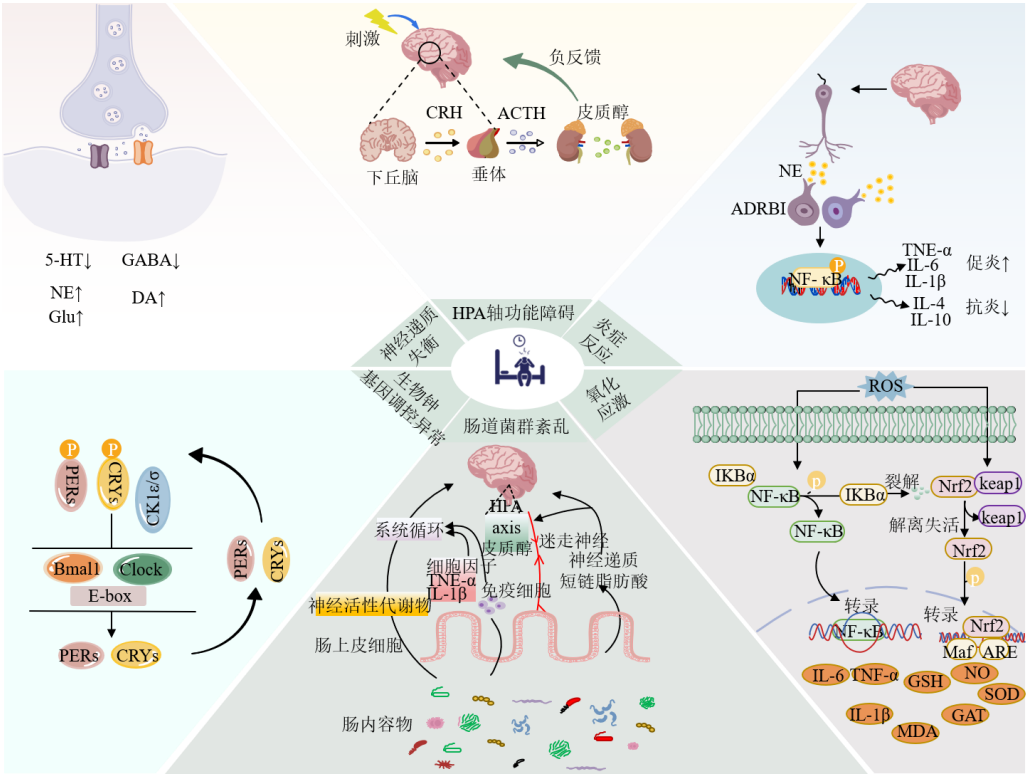

图 1　失眠症相关发病机制

Fig. 1　Pathogenesis related to insomnia

phenylalanine，PCPA）诱导的失眠模型小鼠后，发现小鼠睡眠潜伏期缩短、睡眠时间延长，脑组织中 GABAAα1 和 GABAAγ2 的蛋白和 mRNA 表达升高，表明淫羊藿苷能通过激活 GABA 能系统改善昼夜节律紊乱，缓解失眠。Yeh 等[58]研究发现甲基莲心碱可以作用于 5-HT1A 受体并影响 Gi/o 蛋白偶联的腺苷酸环化酶（adenylate cyclase，AC）/环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate，cAMP）/蛋白激酶 A（protein kinase A，PKA）信号通路，从而降低 Ca^{2+}流入和 Glu 释放，以达到改善睡眠的效果。周衡朴等[59]通过 ig 黑咖啡结合长时间光照构建失眠大鼠模型，发现给予白术提取物后大鼠海马组织中 GABRA1、谷氨酸脱羧酶（glutamate decarboxylase，GAD）表达升高，γ-氨基丁酸转运体 1（GABA transporter 1，GAT1）水平降低，表明白术能通过调节 GABA 信号通路发挥改善睡眠的作用。

李典育[60]在 PCPA 诱导的气阴两虚型失眠小鼠模型中发现，生脉散能上调小鼠脑组织中 5-HT 含量，下调 NE、DA 含量，降低血清中 cAMP 含量及 cAMP/cGMP 比值，升高 cAMP、PKA、cAMP 效应元件结合蛋白（cAMP-response element binding protein，CREB）以及 BDNF 蛋白的表达，表明生脉散可能通过调节脑中神经递质的含量，进而影响 cAMP/PKA/CREB 信号通路发挥改善失眠的作用。陈燕等[61]将半夏秫米汤作用于 PCPA 失眠模型大鼠后，发现大鼠下丘脑中 5-HT、AC、cAMP、5-HT1AR、PKA、p-CREB 和 BDNF 的表达升高，睡眠潜伏期缩短，睡眠时间延长，表明半夏秫米汤的催眠作用与下丘脑 5-H1A 受体介导的 cAMP/CREB/BDNF 信号通路有关。游秋云等[62]通过改良多平台法构建睡眠剥夺大鼠模型，结果表明酸枣仁汤可通过增强 GABAB1R 在大鼠下丘脑部位的表达，激活 cAMP/PKA/CREB 信号通路发挥安神健脑作用。李静等[63]通过构建脾虚型大鼠失眠证候模型，发现补中益气安神汤干预后大鼠睡眠时间延长，大脑 BDNF、GABA、5-HT、CREB 及酪氨酸激酶受体 B（tyrosine kinase receptor B，TrkB）含量增加，表明该方能通过激活 CREB/BDNF/TrkB 信号通路，降低中枢神经兴奋性而起到助眠作用。李亮等[64]发现黄连温胆汤能通过调节 PCPA 诱导的失眠模型大鼠脑干及下丘脑中 5-HT 等神经递质及 $5\text{-HT}_{1A}/G\alpha_{i/o}$/cAMP 信号通路相关的蛋白表达，从而改善大鼠失眠症状，减轻大鼠焦虑及躁狂的状态。夏立博[65]发现参动夜安片可抑制 *D*-半乳糖联合 PCPA 叠加水平台环境老年睡眠

剥夺模型大鼠下丘脑中食欲素 A 和食欲素 B 的分泌，下调 orexin 信号通路表达发挥抗失眠作用。

2.2 炎症相关通路

Li 等[66]发现人参皂苷 Rg_1 能显著增加 PCPA 诱导的失眠模型大鼠睡眠持续时间，抑制 NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3 炎症小体激活和细胞焦亡，激活 Nrf2/HO-1 通路表达，降低炎症因子水平，从而改善睡眠障碍并发挥神经保护作用。Li 等[67]研究发现柚皮苷能抑制 LPS 诱导的神经炎症模型中小胶质细胞异常增殖及星形胶质细胞向 M1 表型分化，降低 IL-1β、IL-6、TNF-α 等炎症因子表达，进而调控 Janus 激酶（Janus kinase，JAK）/信号转导与转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3，STAT3）信号通路活性，改善失眠相关神经炎症。刘妍妍等[68]通过北五味子提取物干预 PCPA 致失眠模型大鼠实验发现，北五味子可下调可溶性人肿瘤坏死因子受体（sTNF-R）II、$CD4^+/CD25^+$ Treg、TNF-α、TLR3、TLR4 和 NF-κB 表达水平，降低炎症反应，提高睡眠质量，其机制可能和 TLR/NF-κB 信号通路具有密切关联性。王娟等[69]发现高剂量秫米提取物对 PCPA 失眠模型小鼠有较好的改善效果，经秫米提取物干预后，小鼠血清中 IL-6 和 IL-2 水平降低，海马组织中 Akt、PI3K 蛋白磷酸化水平均升高，NF-κB p65 蛋白磷酸化水平降低，表明秫米提取物可能通过调控 PI3K/Akt/NF-κB 信号通路，降低炎症因子水平，修复神经元细胞，抑制失眠状况的加剧。

刘珊等[70]发现天王补心丹可明显减少 PCPA 致失眠模型大鼠中央格停留时间、修饰次数，缩短睡眠潜伏期，降低外周血 NF-κB、β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白、TNF-α、IL-1 以及中缝背核 TLR4、髓样分化初级反应蛋白（88 myeloid differentiation primary response 88，MyD88）水平，表明天王补心丹能通过抑制 TLR4 通路关键因子过表达，降低机体炎症反应，改善免疫功能，促进睡眠。Su 等[71]发现交泰丸能够降低失眠大鼠脑组织中的 IL-6 和 TNF-α 表达水平，下调 TLR4/NF-κB 信号通路，增加肠黏膜上皮细胞通透性，改善认知障碍及睡眠质量。李莉等[72]通过改良版水平转盘法构建失眠模型，结果显示温胆汤可通过缓解小鼠脑组织病变，减少促炎介质释放，抑制 IKKβ/NF-κB 通路的激活发挥修复失眠小鼠神经损伤的作用。袁萍萍等[73]通过临床研究证实，加味柴胡舒肝颗粒联合穴位敷贴可通过下调失眠患者体内 *TLR3*、*TLR4*、*MYD88* 及 *NF-κB* 的 mRNA 表达水平，抑制 TLR/NF-κB 信号通路，降低炎症反应，从而治疗失眠。

2.3 氧化应激相关通路

仲启明等[74]将异虎耳草素作用于 PCPA 诱导的松果体损伤模型大鼠后，发现大鼠血清中褪黑素含量显著提高，抗氧化酶 SOD、GSH、GPX 和 CAT 的活性和水平升高，IL-2、TNF-α 和 IL-6 降低，表明异虎耳草素能通过调节 Nrf2/NF-κB 信号通路，抑制氧化应激及炎症反应调节睡眠-觉醒周期，纠正昼夜节律紊乱。Jia 等[75]采用远志皂苷元干预 H_2O_2 诱导的 PC12 细胞后，发现抗氧化指标（SOD、CAT、GSH）上调，氧化损伤标志物（GSSG、MDA、LDH）水平下调，Kelch 样 ECH 关联蛋白 1（Kelch-like ECH-associated protein 1，Keap1）、PTEN 诱导激酶 1（PTEN induced putative kinase 1，PINK1）、E3 泛素连接酶（Parkin）的表达降低，核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2，Nrf2）、NQO1、HO-1 的表达升高，说明远志皂苷元可以通过激活 Keap1/Nrf2 通路并调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬，减轻氧化应激损伤，缓解失眠。朱佳琦等[76]采用改良多平台水环境法建立慢性睡眠剥夺小鼠模型，发现罗汉果山柰苷能上调小鼠大脑及血清中的总抗氧化能力、SOD 酶活性、*SOD-1* 及 *SOD-2* mRNA 表达量，降低 NF-κB、TNF-α、MDA 水平，减轻睡眠剥夺小鼠炎症及氧化应激程度。代泓怡等[77]采用刺五加多糖对睡眠剥夺模型大鼠进行干预，发现大鼠脑组织中 TNF-α、IL-1β、MDA 水平降低，SOD 活性及 SIRT1、PGC-1α、Bax、Caspase-3 表达降低，推测其可能是通过激活 SIRT1/PGC-1α 通路，改善线粒体功能和氧化应激，减轻失眠大鼠神经损伤。刘嘉鹏[78]发现酸枣仁提取物能升高 PCPA 失眠模型大鼠脑组织中 SOD、Nrf2、血红素加氧酶-1（heme oxygenase-1，HO-1）水平，下调 SIRT1 表达，提示酸枣仁提取物能通过激活 SIRT1/Nrf2/HO-1 通路，发挥抗氧化应激作用，改善失眠症状。

吴金鸿等[79]用清心宁神汤对 PCPA 失眠模型大鼠进行 ig 处理，发现该方能有效提升失眠大鼠体内 SOD、GSH-Px 及 Nrf2 的水平，改善体内氧化应激反应，缓解神经炎症的发生，这种作用机制可能与激活 PI3K/AKT 信号通路有关。Liu 等[80]发现双夏汤通过激活 Nrf2 信号通路，促进 Nrf2 的核易位，

增加其下游抗氧化蛋白 HO-1 和醌氧化还原酶-1（quinone oxidoreductase-1，NQO-1）在小肠和大肠中的表达，有效缓解失眠小鼠体内的氧化应激反应。金翔等[81]将柴胡加龙骨牡蛎汤作用于 PCPA 失眠模型大鼠中，发现大鼠脑组织中 5-HT、SOD 含量升高，DA、MDA、丝裂原活化蛋白激酶激酶（mitogen-activated protein kinase kinase，MEK）及细胞外信号调节激酶（extracellular signal-regulated kinase，ERK）水平降低，且随着剂量升高而作用增强，表明该方可能通过抑制 MEK/ERK 通路激活，减轻氧化应激损伤，改善失眠症状。

2.4 HPA 轴相关通路

Zhang 等[82]将巴利森苷 A 作用于 PCPA 诱导的失眠小鼠后，发现小鼠入睡潜伏期缩短、睡眠持续时间延长，血清中 CRH、ACTH、CORT 激素含量下降，表明巴利森苷 A 可通过调节 HPA 轴稳态发挥改善失眠的作用。赵鑫等[83]通过夹尾刺激结合 PCPA 复合法构建心肾不交失眠大鼠模型，发现给予远志提取物后大鼠血清中 CRH、皮质醇、ACTH 水平降低，结果表明远志能抑制 HPA 轴的激活，调节睡眠功能紊乱，改善睡眠状态。相似研究结果也体现在关于百合[84]及肉桂[85]的研究中，这说明 HPA 轴是治疗失眠的有效靶点。

张敏等[86]研究发现归脾汤能改善慢性睡眠剥夺模型大鼠昼夜节律紊乱和精神状况，调节 5-HT、5-HIAA、NE 和 DA 含量，降低 CRH、ACTH 和 CORT 含量，负反馈调节 HPA 轴，改善 HPA 轴功能亢进状态，进而治疗慢性失眠。独家能等[87]通过构建肝郁失眠证候大鼠模型，发现柴欢宁神颗粒能明显下调大鼠下丘脑 CRH、血浆 ACTH 及血清 CORT 的水平，抑制 HPA 轴过度活化，从而降低机体兴奋性改善失眠症状。

2.5 生物钟基因相关通路

乔明亮等[88]通过 ip 给予 PCPA 失眠模型大鼠不同剂量的柴胡皂苷 A，发现大鼠脑组织中节律基因 *Clock*、*Bmal1* 及钟控基因 *Rev-erbα*、*Rorα* 表达水平明显升高，提示柴胡皂苷 A 能介导 cAMP/PKA/CREB 信号通路的激活恢复昼夜节律，延缓失眠的发展。刘影等[89]将大麻二酚配伍褪黑素 ig 作用于 PCPA 诱导的失眠小鼠模型中，发现小鼠入睡潜伏期缩短，睡眠持续时间延长，下丘脑 Clock 和 Bmal1 蛋白表达下调，Per2 和 Cry2 蛋白表达上调，推测其可能通过激活 SIRT1 信号通路进而调节生物钟节律因子的表达，改善失眠及昼夜节律紊乱。王丹妮等[90]用蛇床子催眠活性组分对 PCPA 诱导的松果体损伤模型大鼠 ig 处理，发现蛇床子催眠活性组分能明显上调 Clock/Bmal1/Cry1/Cry2 的表达并增加褪黑素的分泌，发挥保护松果体功能和促进睡眠的作用。刘洋等[91]发现紫檀芪能通过激活 AMPK/SIRT1 信号通路，恢复睡眠限制模型小鼠骨骼肌中 *Clock*、*Bmal1* 昼夜节律基因表达，改善昼夜节律紊乱。

谢光璟等[92]发现安寐丹能改善睡眠剥夺模型大鼠自发活动昼夜节律，减轻神经元损伤，上调生物钟蛋白 Bmal1、Clock、Per1 及 Cry1 的表达，表明安寐丹可能是通过影响 CREB/Per 信号通路，从而调节生物钟基因表达促进睡眠。Zhang 等[93]将双夏汤作用于睡眠剥夺模型大鼠后，发现大鼠 PKA 和 CREB 磷酸化水平升高，生物钟基因 *Clock*、*p-Bmal1*/*Bmal1* 和 *Per3* 的表达水平升高，推测双夏汤能介导 cAMP/PKA/CREB 通路，刺激下游昼夜节律基因的转录进而影响生物钟系统，促进睡眠。

2.6 肠道菌群相关通路

Duan 等[94]将茯苓多糖作用于 PCPA 失眠模型小鼠后，发现小鼠肠道屏障功能显著改善，Wnt、β-catenin 和 Lrp5 蛋白表达增强，证明茯苓多糖能通过激活 Wnt/β-连环蛋白（β-catenin）途径，改变肠道菌群的组成结构和多样性，维持肠道稳态。王慧等[95]研究发现小檗碱不仅能够调节睡眠剥夺模型大鼠肠道菌群紊乱，增加大肠杆菌、双歧杆菌、乳酸杆菌数量，降低产气荚膜梭菌和肠球菌的数量，而且能拮抗辅助性 T 细胞 17 和 Treg 的失衡，拮抗睡眠剥夺的影响。

杨伟丽[96]借助 PCPA 联合冷水浴等多因素刺激构建失眠模型，发现给予百合地黄汤后小鼠结肠中炎性因子 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平降低，紧密连接蛋白 ZO-1 和闭锁蛋白（occludin）含量增加，TLR4、NF-κB、MLCK 表达下调，表明百合地黄汤能够有效改善失眠小鼠肠道菌群紊乱，其作用机制可能与下调 TLR4/NF-κB/MLCK 信号通路进而修复肠黏膜机械屏障有关。Shi 等[97]发现黄连温胆汤能够改善 PCPA 失眠模型大鼠的学习记忆能力、缩短睡眠潜伏期并延长睡眠时间，其作用机制是通过恢复肠道菌群稳态、促进 SCFAs 的产生、减轻神经炎症反应并促使小胶质细胞向抗炎的 M2 表型极化，进而激活海马体内的 BDNF/TrkB 信号通路，从而发挥促眠的作用。都丽娜等[98]通过采用慢性不可预知温和

应激刺激法联合 PCPA 建立失眠大鼠模型，发现苏格木勒-4 汤能不同程度地调节血清脑肠肽 P 物质（substance P，SP）、血管活性肠肽（vasoactive intestinal peptide，VIP）、胃泌素（gastrin，GAS）含量，改善结肠组织与下丘脑组织中一氧化氮合酶（inducible nitric oxide synthase，iNOS）水平，有效减少失眠模型大鼠肠道内有害菌的丰度。

以上研究可见，中药及复方可调控多条信号通路，通过恢复神经兴奋-抑制平衡、减轻神经炎症与氧化损伤及修复肠脑轴功能等多重途径，协同改善睡眠结构，发挥治疗失眠的综合效应（图 2）。这些研究不仅系统阐明了中医药“多成分-多靶点-多通路”的协同作用模式，将传统病机理论与现代分子机制相衔接，也为研发新一代抗失眠药物提供了

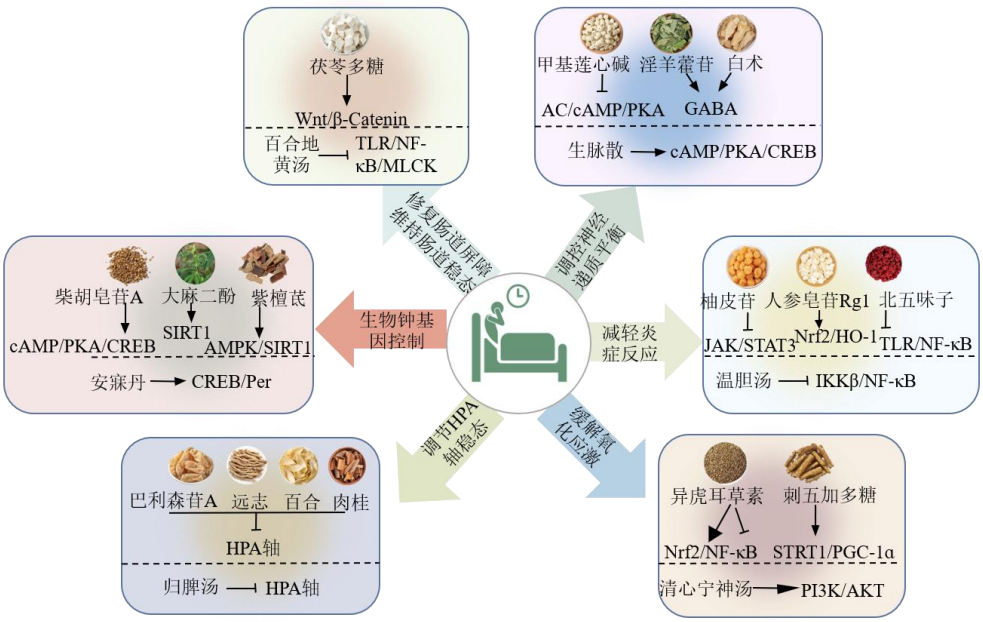

图 2　中药调控相关通路防治失眠症作用机制

Fig. 2　Mechanism of traditional Chinese medicine in regulating related pathways to treat insomnia

坚实的科学依据和富有前景的候选策略。

3　结语与展望

失眠症作为一种慢性且易复发的睡眠障碍性疾病，目前临床治疗手段仍较为有限，缺乏可根治且无副作用依赖的特异性药物。近年来，关于失眠发病机制及其中医药防治的研究不断深入，初步揭示了其多系统、多通路交互影响的复杂病理背景。首先，现代研究明确失眠症的发病机制复杂，涉及神经递质失衡、炎症反应、氧化应激、HPA 轴功能障碍、生物钟基因调控异常及肠道菌群紊乱等多方面，且各机制并非孤立存在，而是存在密切的交互联系——神经递质网络紊乱可激活炎症与氧化应激通路，HPA 轴亢进能反向加剧神经递质失衡与生物钟节律异常，肠道菌群紊乱则通过肠-脑轴影响神经内分泌及免疫调节系统。其次，中医药防治失眠症的优势在于“多成分、多靶点、多通路”的整体调节，其核心是通过调和阴阳、疏肝宁心、健脾养血等治则，精准靶向上述发病机制。梳理发现，中药可通过调节 cAMP/PKA/CREB、NF-κB、Nrf2/HO-1、SIRT1/PGC-1α、TLR4/MyD88、CLOCK/BMAL1 等关键信号网络，发挥协同整合作用，在失眠防治中展现出独特优势。当前研究虽明确了失眠症的核心机制及中医药的调控作用，但仍存在不足：（1）对各机制间的级联关系、上游始动因素缺乏系统解析，例如肠道菌群紊乱如何精准影响生物钟基因表达、炎症与神经递质失衡的因果优先级尚未明确。（2）中医药“成分-靶点-机制”的关联链条不够清晰，多数研究聚焦单一通路，缺乏对复方多成分协同作用的整合分析。（3）现有基础研究多集中在动物实验上，向临床转化的证据链仍较为薄弱，缺乏大样本、大数据临床实验。因此，未来可结合转录组学、宏基因组学及单细胞技术等现代新技术、新手段、新方法，深入解析中医药治疗失眠的系统药理学机制，并在临床层面验证其疗效与安全性，推动中医药从经验医学向精准医学跨越，为失眠症的防治提供更坚实的理论支撑与临床依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Bastien C H. Insomnia: Neurophysiological and neuropsychological approaches [J]. *Neuropsychol Rev*, 2011, 21(1): 22-40.

[2] Association A P. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)* [M]. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2000.

[3] 王俊秀, 张跃, 张衍. 中国睡眠研究报告 2023 [M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2023: 25-27.

[4] 宋研博, 孙永康, 徐方飚, 等. 星状神经节阻滞对比常规西药治疗失眠的 Meta 分析 [J]. 介入放射学杂志, 2025, 34(1): 48-57.

[5] Baglioni C, Bostanova Z, Bacaro V, *et al*. A systematic review and network Meta-analysis of randomized controlled trials evaluating the evidence base of melatonin, light exposure, exercise, and complementary and alternative medicine for patients with insomnia disorder [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6): 1949.

[6] De Crescenzo F, D'Alò G L, Ostinelli E G, *et al*. Comparative effects of pharmacological interventions for the acute and long-term management of insomnia disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis [J]. *Lancet*, 2022, 400(10347): 170-184.

[7] 杨敏, 温立新. 失眠的中西医临床研究进展 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2024, 22(16): 97-100.

[8] Agrawal S, Kumar V, Singh V, *et al*. A review on pathophysiological aspects of sleep deprivation [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2023, 22(8): 1194-1208.

[9] 孙宁, 王妙然, 王旭杰, 等. 基于"阴阳理论"探讨中医药治疗失眠的生物学基础 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2025, 31(10): 1821-1825.

[10] 张则润, 杨继国, 刘源香. 失眠症与中医体质关系的研究进展 [J]. 世界中医药, 2025, 20(3): 525-529.

[11] 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.

[12] 赵佳丽, 汤永红, 夏凤娟. 神经递质对原发性失眠的作用研究进展 [J]. 中国临床神经科学, 2024, 32(2): 194-198.

[13] 曹秋霞, 钟海星, 董海龙. 七氟烷麻醉与睡眠-觉醒调控的神经递质机制研究 [J]. 现代实用医学, 2025, 37(2): 111-115.

[14] 刘晶, 李峰, 宋月晗, 等. GABA 能系统与失眠 [J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(18): 3589-3591.

[15] Mondino A, Hambrecht-Wiedbusch V S, Li D, *et al*. Glutamatergic neurons in the preoptic hypothalamus promote wakefulness, destabilize NREM sleep, suppress REM sleep, and regulate cortical dynamics [J]. *J Neurosci*, 2021, 41(15): 3462-3478.

[16] Fernandez-Mendoza J. The insomnia with short sleep duration phenotype: An update on it's importance for health and prevention [J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2017, 30(1): 56-63.

[17] 霍超, 敬晓冬, 王怡宁, 等. 外源 γ-氨基丁酸对 PCPA 诱导焦虑失眠小鼠脑内 Glu/GABA 平衡的影响分析 [J/OL]. 天津科技大学学报, (2025-05-06) [2026-03-12]. https://link.cnki.net/doi/10.13364/j.issn.1672-6510.20240256.

[18] Hauglund N L, Andersen M, Tokarska K, *et al*. Norepinephrine-mediated slow vasomotion drives glymphatic clearance during sleep [J]. *Cell*, 2025, 188(3): 606-622.

[19] Xi H Q, Wu W Z, Qin S, *et al*. Effects of electroacupuncture on the ventral tegmental area- nucleus accumbens dopamine pathway in rats with chronic sleep deprivation [J]. *Acupunct Med*, 2023, 41(6): 336-344.

[20] Tang S, Huang W W, Lu S S, *et al*. Increased plasma orexin-a levels in patients with insomnia disorder are not associated with prepro-orexin or orexin receptor gene polymorphisms [J]. *Peptides*, 2017, 88: 55-61.

[21] 高建辉, 马艳, 余云飞, 等. 摩腹手法对睡眠剥夺大鼠脑内神经递质及 Orexin-A 的影响 [J]. 天津中医药, 2019, 36(3): 279-282.

[22] 郭明亮, 何慧, 袁艺, 等. 中医药调控食欲素治疗失眠的研究进展 [J]. 长春中医药大学学报, 2025, 41(8): 939-944.

[23] Ballesio A. Where does inflammation in insomnia come from? and does it matter for comorbidity? [J]. *Sleep*, 2023, 46(10): zsad223.

[24] Irwin M R. Sleep and inflammation: Partners in sickness and in health [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(11): 702-715.

[25] 王静, 胡艳丽. 乌灵胶囊治疗心肾不交型失眠临床研究 [J]. 新中医, 2021, 53(12): 71-74.

[26] Ingiosi A M, Opp M R. Sleep and immunomodulatory responses to systemic lipopolysaccharide in mice selectively expressing interleukin-1 receptor 1 on neurons or astrocytes [J]. *Glia*, 2016, 64(5): 780-791.

[27] Liu H Y, Huang X, Li Y H, *et al*. TNF signaling pathway-mediated microglial activation in the PFC underlies acute paradoxical sleep deprivation-induced anxiety-like behaviors in mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2022, 100: 254-266.

[28] 谭甜, 张梦, 李彩琴, 等. 电针对对氯苯丙氨酸致失眠大鼠小胶质细胞及炎性因子的影响 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(6): 12-21.

[29] 邹倩倩, 周盼盼, 李毅乐, 等. 中医药调控氧化应激机制抗脑缺血再灌注损伤的研究进展 [J]. 世界中医药, 2025, 20(19): 3554-3563.

[30] Zhang B Y, Pan C Y, Feng C, *et al*. Role of mitochondrial reactive oxygen species in homeostasis regulation [J]. *Redox Rep*, 2022, 27(1): 45-52.

[31] 王新源, 潘燕, 李玲, 等. 非器质性失眠症患者外周血清氧化应激因子水平研究 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2018, 44(12): 744-747.

[32] Penev P D. Sleep deprivation and energy metabolism: To sleep, perchance to eat? [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2007, 14(5): 374-381.

[33] Li Y J, He X L, Zhang J Y, *et al*. 8-*O*-acetyl shanzhiside methylester protects against sleep deprivation-induced cognitive deficits and anxiety-like behaviors by regulating NLRP3 and Nrf2 pathways in mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(2): 641-655.

[34] Lu C, Lv J W, Jiang N, *et al*. Protective effects of genistein on the cognitive deficits induced by chronic sleep deprivation [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(4): 846-858.

[35] Wang X T, Wang Z X, Cao J, *et al*. Melatonin alleviates acute sleep deprivation-induced memory loss in mice by suppressing hippocampal ferroptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 708645.

[36] Ye X N, Wang W J, Zheng Y F, *et al*. Preliminary research on the role of ferroptosis in insomnia [J]. *Asian J Surg*, 2025, 48(3): 1996-1997.

[37] Liyanarachchi K, Ross R, Debono M. Human studies on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31(5): 459-473.

[38] Ring M. An integrative approach to HPA axis dysfunction: From recognition to recovery [J]. *Am J Med*, 2025, 138(10): 1451-1463.

[39] Vargas I, Vgontzas A N, Abelson J L, *et al*. Altered ultradian cortisol rhythmicity as a potential neurobiologic substrate for chronic insomnia [J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 41: 234-243.

[40] 郑育新, 赵敏, 刘飞祥, 等. 失眠与焦虑共存的神经生物学机制研究进展 [J]. 中国临床保健杂志, 2024, 27(3): 418-422.

[41] Vgontzas A N, Fernandez-Mendoza J, Lenker K P, *et al*. Hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis response to exogenous corticotropin-releasing hormone (CRH) is attenuated in men with chronic insomnia [J]. *J Sleep Res*, 2022, 31(3): e13526.

[42] 杜旭, 刘娟, 张容超, 等. 逆灸对亚健康状态大鼠下丘脑-垂体-肾上腺轴-5-羟色胺通路的影响 [J]. 中医学报, 2020, 35(8): 1742-1746.

[43] Belfiore M, Cariati I, Matteucci A, *et al*. Calcitonin native prefibrillar oligomers but not monomers induce membrane damage that triggers NMDA-mediated Ca^{2+}-influx, LTP impairment and neurotoxicity [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 5144.

[44] 张峰, 朱翠玲, 孙彦琴, 等. 中医药调节基因表达治疗失眠研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2023, 25(10): 209-214.

[45] Wu Q, Ren Q Y, Wang X, *et al*. Cellular iron depletion enhances behavioral rhythm by limiting brain Per1 expression in mice [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(2): e14592.

[46] Oosterman J E, Kalsbeek A, la Fleur S E, *et al*. Impact of nutrients on circadian rhythmicity [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 308(5): R337-R350.

[47] Mieda M, Hasegawa E, Kessaris N, *et al*. Fine-tuning circadian rhythms: The importance of Bmal1 expression in the ventral forebrain [J]. *Front Neurosci*, 2017, 11: 55.

[48] Charrier A, Olliac B, Roubertoux P, *et al*. Clock genes and altered sleep-wake rhythms: Their role in the development of psychiatric disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(5): 938.

[49] 孙明哲, 郝一铭, 穆慧玲, 等. 助眠类食源性中草药的应用现状及研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2025, 16(16): 193-201.

[50] Benedict C, Vogel H, Jonas W, *et al*. Gut microbiota and glucometabolic alterations in response to recurrent partial sleep deprivation in normal-weight young individuals [J]. *Mol Metab*, 2016, 5(12): 1175-1186.

[51] 李青, 王博, 邱弘毅, 等. 昼夜节律紊乱对肠道微生态和粪便代谢组学影响的实验研究 [J]. 国际消化病杂志, 2022, 42(2): 126-133.

[52] Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuroendocrine interactions influencing brain and behavior [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(3): 381-389.

[53] Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, *et al*. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats [J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(11): 1885-1895.

[54] Zhao Z H, Xin F Z, Xue Y Q, *et al*. Indole-3-propionic acid inhibits gut dysbiosis and endotoxin leakage to attenuate steatohepatitis in rats [J]. *Exp Mol Med*, 2019, 51(9): 1-14.

[55] Magzal F, Even C, Haimov I, *et al*. Associations between fecal short-chain fatty acids and sleep continuity in older adults with insomnia symptoms [J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4052.

[56] Li Y Y, Zhang B, Zhou Y, *et al*. Gut microbiota changes and their relationship with inflammation in patients with

acute and chronic insomnia [J]. *Nat Sci Sleep*, 2020, 12: 895-905.

[57] Dai W B, Zhu W W, Huang L S, *et al*. Sedative and hypnotic effects of icariin through the GABAergic system pathway [J]. *Sleep Med*, 2025, 128: 56-64.

[58] 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.

[59] 周衡朴, 颜美秋, 苏洁, 等. 白术水提物对拟人不良生活方式致失眠大鼠的作用及机制 [J]. 中华中医药杂志, 2025, 40(2): 835-840.

[60] 李典育. 基于 cAMP/PKA/CREB 信号通路探讨生脉散对气阴两虚型失眠小鼠的作用及机制研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.

[61] 陈燕, 许晓丽, 陈亚萍, 等. 半夏秫米汤对失眠大鼠下丘脑 5-HT 介导的 cAMP/CREB/BDNF 通路的影响 [J]. 中药药理与临床, 2024, 40(10): 10-14.

[62] 游秋云, 王平, 张舜波, 等. 酸枣仁汤对 GABAB1R 介导快动眼睡眠剥夺老年大鼠下丘脑室旁核 cAMP-PKA-CREB 信号通路的影响 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2014, 1(3): 129-134.

[63] 李静, 郑柳怡, 黄惠琼, 等. 补中益气安神汤对脾虚失眠大鼠 CREB/BDNF/TrkB 信号通路的影响 [J]. 今日药学, 2021, 31(11): 834-838.

[64] 李亮, 王珠强, 胡莹, 等. 基于神经递质和 5-HT_{1A}/$G\alpha_{i/o}$/cAMP 信号通路研究黄连温胆汤对失眠大鼠的治疗作用及机制 [J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(5): 591-598.

[65] 夏立博. 基于 Orexin 信号通路探讨参动夜安片治疗老年慢性失眠障碍的作用及机制 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2024.

[66] Li J Y, Wang X F, Zhang Y, *et al*. Ginsenoside Rg_1 alleviates PCPA-induced insomnia by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through the Nrf2/HO-1 pathway in mice [J]. *Psychopharmacology*, 2025, 242(12): 2739-2755.

[67] Li L, Liu R, He J, *et al*. Naringin regulates microglia BV-2 activation and inflammation via the JAK/STAT3 pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 3492058.

[68] 刘妍妍, 毕秀霞, 董林林, 等. 北五味子提取物基于 TLR/NF-κB 信号通路对老年失眠大鼠的干预效果 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(18): 4524-4528.

[69] 王娟, 吕辰子, 赵彩蓉, 等. 秫米提取物对失眠小鼠睡眠的改善作用及机制研究 [J]. 中国药房, 2024, 35(3): 322-326.

[70] 刘珊, 敬秀平, 谢安卫, 等. 天王补心丹对失眠模型鼠的疗效及部分机制研究 [J]. 世界中医药, 2021, 16(5): 775-778.

[71] Su H, Zhang C, Zou X, *et al*. Jiao-Tai-Wan inhibits inflammation of the gut-brain-axis and attenuates cognitive impairment in insomnic rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 250: 112478.

[72] 李莉, 刘茹, 何晶, 等. 基于 IKKβ/NF-κB 通路探讨温胆汤对睡眠障碍小鼠的神经保护作用 [J]. 中成药, 2024, 46(3): 803-809.

[73] 袁萍萍, 王爱卿, 赵伟东, 等. 加味柴胡舒肝散颗粒联合穴位敷贴治疗失眠的效果及对 TLR/NF-κB 信号通路的影响 [J]. 中国药业, 2024, 33(14): 95-99.

[74] 仲启明, 仝立国, 赵华杰, 等. 异虎耳草素通过调控 Nrf2-NF-κB 通路轴减轻松果体损伤大鼠氧化应激和炎症反应 [J]. 免疫学杂志, 2024, 40(3): 234-241.

[75] Jia H L, Liang Z T, Yan D Q, *et al*. Mechanisms of senegenin in regulating oxidative stress and mitochondria damage for neuroprotection in insomnia: Evidence from *in vivo* and *in vitro* models [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(11): 13917-13932.

[76] 朱佳琦, 徐兴军, 李浩雨, 等. 罗汉果山柰苷对慢性睡眠剥夺小鼠抗炎症及抗氧化应激能力的影响 [J]. 天然产物研究与开发, 2025, 37(10): 1897-1903.

[77] 代泓怡, 狄岩, 李翔, 等. 刺五加多糖调控 SIRT1/PGC-1α 通路对睡眠剥夺大鼠海马神经元损伤的影响 [J]. 中医药导报, 2025, 31(1): 48-52.

[78] 刘嘉鹏. 基于 SIRT1-Nrf2-HO-1 探讨酸枣仁对失眠大鼠氧化应激的干预机制 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.

[79] 吴金鸿, 张星平, 梁政亭, 等. 基于网络药理学、分子对接及实验验证探讨清心宁神汤治疗心不藏神不寐的作用机制 [J]. 海南医科大学学报, 2025, 31(2): 118-130.

[80] Liu R H, Wu H, Zhang J M, *et al*. Elucidating the mechanism of the first Chinese herbal formula Shuangxia Decoction to alleviate insomnia using multi-omics technologies [J]. *Phytomedicine*, 2025, 139: 156454.

[81] 金翔, 张微, 张德新, 等. 基于 MEK/ERK 通路探讨柴胡加龙骨牡蛎汤治疗失眠大鼠的机制 [J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 51-54.

[82] Zhang L J, Zhao Y, Chen H, *et al*. Parishin A alleviates insomnia by regulating hypothalamic-pituitary-adrenal axis homeostasis and directly targeting orexin receptor OX(2) [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 998: 177498.

[83] 赵鑫, 崔月莉, 吴鹏, 等. 远志与炆远志对心肾不交失眠大鼠学习记忆, HPA 轴功能及神经递质的调控作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(11): 147-154.

[84] Si Y P, Wang L L, Lan J X, *et al*. *Lilium davidii* extract alleviates *p*-chlorophenylalanine-induced insomnia in rats

through modification of the hypothalamic-related neurotransmitters, melatonin and homeostasis of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 915-924.

[85] Hidayat R, Wulandari P, Reagan M. The potential of cinnamon extract (*Cinnamomum burmanii*) as anti-insomnia medication through hypothalamus pituitary adrenal axis improvement in rats [J]. *Acta Med Acad*, 2022, 51(2): 79-84.

[86] 张敏, 黄俊山, 张一帆, 等. 归脾汤对慢性睡眠剥夺大鼠 HPA 轴功能及单胺类神经递质的影响 [J]. 福建中医药, 2022, 53(2): 15-17.

[87] 独家能, 聂春霞, 许雯雯, 等. 柴欢宁神颗粒对肝郁失眠证候大鼠模型行为学及下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(5): 13-17.

[88] 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.

[89] 刘影, 李劲草, 薛瑞, 等. 大麻二酚配伍褪黑素改善大、小鼠失眠和昼夜节律紊乱作用及机制 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(2): 81-90.

[90] 王丹妮, 郭晋良, 仝立国, 等. 蛇床子催眠活性组分对 PCPA 损伤大鼠松果体细胞的保护作用及钟基因表达调控机制 [J]. 中药材, 2021, 44(1): 182-185.

[91] 刘洋, 郎和东, 惠锁成, 等. 紫檀芪改善睡眠限制小鼠运动耐力的作用及其机制 [J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(3): 259-266.

[92] 谢光璟, 徐波, 黄攀攀, 等. 安寐丹对睡眠剥夺大鼠自发活动昼夜节律的调节及对生物钟蛋白的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 33-39.

[93] Zhang Z Y, You L Y, Liu Y F, *et al*. Mechanism of action of the Banxia-Xiakucao herb pair in sleep deprivation: New comprehensive evidence from network pharmacology, transcriptomics and molecular biology experiments [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 334: 118534.

[94] Duan Y T, Huang J J, Sun M J, *et al*. *Poria cocos* polysaccharide improves intestinal barrier function and maintains intestinal homeostasis in mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 249: 125953.

[95] 王慧, 张艳鹤, 杨记康, 等. 小檗碱调节睡眠剥夺大鼠的肠道菌群结构以及 Th17/Treg 细胞平衡 [J]. 基础医学与临床, 2017, 37(6): 860-864.

[96] 杨伟丽. 百合地黄汤对失眠小鼠肠道菌群的调节作用 [D]. 石家庄: 河北中医药大学, 2023.

[97] Shi M, Yang J, Liu Y, *et al*. Huanglian Wendan Decoction improves insomnia in rats by regulating BDNF/TrkB signaling pathway through gut microbiota-mediated SCFAs and affecting microglia polarization [J]. *Mol Neurobiol*, 2025, 62(1): 1047-1066.

[98] 都丽娜, 杨德志, 乌兰, 等. 蒙药苏格木勒-4 汤及其拆方与单药对失眠模型大鼠肠道菌群的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(7): 239-245.

[责任编辑 王文倩]