

## • 专题综述 •

(文章编号) 1007-0893(2022)15-0125-05

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.15.038

# 从“心神”论莲子心治疗不寐的药理学研究进展

郑自健<sup>1</sup> 朱礼志<sup>2</sup> 宋婉慈<sup>1</sup> 胡春玲<sup>1</sup> 陈树和<sup>3</sup> 尤朋涛<sup>1</sup> 周雅君<sup>2,3\*</sup>

(1. 湖北中医药大学, 湖北 武汉 430065; 2. 深圳大学附属第一医院 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035; 3. 湖北中医药大学附属湖北省中医院, 湖北 武汉 430061)

〔摘要〕 几千年来, 中医从防治不寐的长期实践中归纳出“心神”思想, 并不断深化和丰富其内涵, 发展出了独具特色的理法方药。随着现代医学对不寐的研究不断深入, 中医对“心神”的认识也愈发精细化。莲子心是传统的安神中药, 屡为历代医家辨证施用, 其效颇验。本研究论述了从“心神”论莲子心治不寐的中医学理论基础, 并结合中医临床用药研究总结其适应病症规律, 依据中医“心神”理论从“毒邪扰心”和“神主睡眠”两个独特角度综述其清心安神作用的药理机制, 旨在发掘莲子心治疗不寐的现代科学内涵, 并进一步为安眠药的新药研发提供有用的观点。

〔关键词〕 不寐; 莲子心; 心神论

〔中图分类号〕 R 242 〔文献标识码〕 A

## Pharmacological Research Progress of Nelumbinis Plumula in the Treatment of Insomnia from the Traditional Chinese Medicine Perspective “Heart Mind”

ZHENG Zi-jian<sup>1</sup>, ZHU Li-zhi<sup>2</sup>, SONG Wan-ci<sup>1</sup>, HU Chun-ling<sup>1</sup>, CHEN Shu-he<sup>3</sup>, YOU Peng-tao<sup>1</sup>, ZHOU Ya-jun<sup>2,3\*</sup>

(1. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Hubei Wuhan 430065; 2. Shenzhen Second People's Hospital, The First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Guangdong Shenzhen 518035; 3. Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hubei Wuhan 430061)

〔Abstract〕 For thousands of years, Chinese medicine has summarized the thought of "Heart mind" from the clinical practice of preventing and treating insomnia, and has continued to deepen and enrich its connotation, and developed its unique theory, method and medicine. As modern medical research on insomnia continues to deepen, traditional Chinese medicine understanding of "Heart mind" has become more refined. Nelumbinis Plumula is a traditional Chinese medicine to calm the mind. It has been used by doctors in the past dynasties. This study discusses the theoretical basis of traditional Chinese medicine on the treatment of insomnia with lotus seed heart from "Heart mind", and summarizes the law of adaptation to the disease in combination with the study of clinical medication of traditional Chinese medicine. The pharmacological mechanism of the clearing the heart and calming the mind effects of Nelumbinis Plumula is reviewed from the unique perspectives of "poisonous evil disturbs the heart" and "mind is the master of sleep" based on the theory of "Heart mind" in Chinese medicine. The aim is to explore the modern scientific connotation of Nelumbinis Plumula in the treatment of insomnia and to further provide a useful insight for the development of new drugs for insomnia.

〔Keywords〕 Insomnia; Nelumbinis Plumula; Heart mind

不寐, 中医病名, 指难以获得正常睡眠为主要特征的一类病症, 其对现代医学“失眠症”“非器质性睡眠障碍”等。随着社会节奏的日益加快, 人们的工作生活压力亦在不断增加, 失眠已经在一定程度上影响了人们的正常生活, 亟需更为有效的安眠药物的出现。目前, 国际上已开发上市的安眠药普遍具有一定的毒副作用, 患者用药后易产生耐药性和成瘾性。举例而言, 苯二氮草

类安眠药是极具代表性的一类安眠药, 其主要通过激动苯二氮受体达到治疗的效果, 但在临床实践中现代学者逐渐发现了苯二氮草类药物存在的各种问题, 如服药后出现思睡、头晕、头痛、记忆损害, 长期大剂量使用易产生依赖和停药后易出现反跳现象<sup>[1-3]</sup>。除苯二氮草类外, 非苯二氮草类安眠药的临床应用也十分普遍, 右佐匹克隆是近年来广泛应用于临床的非苯二氮草类安眠药, 与

〔收稿日期〕 2022 - 06 - 09

〔基金项目〕 广东省基础与应用基础研究基金项目 (2021A1515010996)

〔作者简介〕 郑自健, 男, 在读医学硕士, 主要研究方向是药学。

〔\*通信作者〕 周雅君 (E-mail: aquazyj@163.com; Tel: 13651475280)

传统的苯二氮䓬类安眠药相比药效更强,不良反应及毒副作用较小,但仍有研究发现服用右佐匹克隆可能会导致患者出现味觉障碍、口干、嗜睡、头晕等不良反应<sup>[4-5]</sup>。而天然药物具有毒副作用小,成瘾性低的优点,现代药理学研究者逐渐将焦点转移至具有治疗潜力的天然药物成分。

莲子心(Nelumbinis Plumula)又名莲子芯、薏、苦薏、莲薏、莲心,是睡莲科植物莲(Nelumbo nucifera Gaertn)的成熟种子中的干燥幼叶及胚根,其广泛分布于我国湖北、湖南、福建等地,为我国的传统中药。据古籍记载,莲子心味苦,性寒,归心、肾经,最早收录于唐代陈仕良所著《食性本草》,有着悠久的药用历史。在中医复方中,莲子心作为一味寒凉药加入配伍,发挥安神、解热、止血功效,具有极高的药用价值。随着对莲子心的现代医学研究不断深入,莲子心中化学成分及相应的药理作用亦被不断发掘。据研究报道,莲子心的主要成分为生物碱类及黄酮类化合物<sup>[6]</sup>,其生物功能包括对神经系统的保护作用,对心血管系统作用,抗血小板聚集作用,抗炎作用,抗肿瘤作用,对肝、肺、肾保护作用,抑菌、抗氧化、降血糖、调节血脂作用等<sup>[7]</sup>。近年来,国内外学者对莲子心的药理学研究主要集中于莲子心生物碱对中枢神经系统的影响,包括镇静、催眠、抗抑郁和抗阿兹海默病等<sup>[8-11]</sup>,其药用开发具有广阔的前景。

中医药是中华民族的瑰宝,几千年来,中医以其独特的观点,将理论思想应用于临床实践,在不断的思考与探索中发展出独具特色的理法方药,使中医药治疗不寐的中医学内涵愈发丰富。本研究以中医“心神”理论为切入点,就莲子心治疗不寐的中医临床应用及其现代药理学研究进行综述,旨在发掘莲子心治疗不寐的现代科学内涵,并进一步为安眠药的新药研发提供有用的观点。

### 1 从“心神”论莲子心治疗不寐的中医学理论基础

中医“心神”学说是神志病理论的核心部分,也是藏象学说的重要组成部分。人体之神分为“五脏神”和“五藏神”,两者相辅相成、相互依靠,共同完成人体的神志活动。《素问·宣明五气篇》有言:“心藏神,肺藏魄,肝藏魂,脾藏意,肾藏志。”中医认为不寐的发病究其根本在于脏腑损伤,神不入五脏及气血阴阳失衡三者交织致使心神失扰<sup>[12]</sup>。清代医家唐宗海曰:“神乃生于肾中之精气,上归于心。”心肾不交,进一步导致气血不和,营卫循行失衡,阳不能入阴而有不寐。莲子心有交通心肾之功效,中医临床常纳其入伍治疗不寐,距今已有400多年的医用历史,其清心安神功效在古籍中有诸多记载。《温病条辨》中所载:“莲心,由心走肾,能使心火下通于肾,又回环上升,能使肾水上潮于心。”《本草新

编》有云:“莲子之心,清心火,又清肾火。二火炎,则心肾不交。二火清,则心肾自合。”《本草问答》曰:“莲心得坎水之气,上生于莲子心中,有似人之心,故入心中清热。”莲子心交通心肾,使肾阴上奉于心,心火下移以温肾水,肾水上移以制心火,从而使气血阴阳均衡,神得以收敛于心,则睡眠安稳。

## 2 莲子心治疗不寐的中医临床应用

不寐与人体五脏密切相关,中医内科学将不寐划分为肝火扰心、痰热扰心、心脾两虚、心肾不交和心胆气虚五种证型<sup>[13-14]</sup>,这些证型的产生与心神受扰皆有着密切的联系,心肾不交在其中占有主导地位<sup>[15]</sup>。莲子心能交通心肾,在心肾不交型不寐的治疗中颇具良效,屡为历代医家辨证施用。笔者通过搜集查阅近年来国内学者采用莲子心治疗不寐的中医临床研究,将莲子心治疗不寐的临床应用归纳如下,进一步为莲子心治疗不寐的药理学研究提供临床依据。

### 2.1 绝经前后诸证

绝经前后诸证临床表现为出现月经紊乱、血管舒缩症状、情绪改变、睡眠障碍等<sup>[16]</sup>。中医认为阴虚为该证之本,心肝火旺为标,治宜当滋阴益肾、养血清肝、宁心安神。杨小青等<sup>[17]</sup>采用自拟更年期舒冲剂(由熟地、山药、山茱萸、莲子心、白芍、郁金、炒枣仁、知母、浮小麦等组成)治疗绝经期前后诸证75例,总有效率达到93%。

### 2.2 心神失养型亚健康不寐

心神失养型亚健康失眠是指处于亚健康下的失眠状态,以睡眠障碍为主,表现为不同程度的入睡及再入睡困难、睡眠深度不够及早醒等症状,伴有白天困倦乏力、注意力不集中等,症状持续至少1个月<sup>[18]</sup>。亚健康失眠属中医“不寐”范畴,刘云芳等<sup>[18]</sup>采用自制药食两用复方颗粒剂(由酸枣仁、党参、茯神、炙远志、玫瑰花、莲子心、红枣、龙眼肉等组成)治疗心神失养型亚健康失眠患者30例,治疗半个月后总有效率为60.0%,该治疗方法能够有效提高患者的睡眠质量,缩短入睡时间,改善睡眠障碍,提高患者日间功能效率,整体改善患者的精神状态,并有短期疗效维持效果。

### 2.3 入睡困难型不寐

入睡困难型不寐患者主诉为入睡困难,彻夜不寐,或睡眠质量差,多导睡眠监测(polysomnography, PSG)显示睡眠潜伏期>1h,入睡困难 $\geq 3$ 次·周<sup>-1</sup>,并持续1个月以上;太过关注失眠,太过担忧失眠带来的影响,睡眠问题引起了明显的烦恼或影响了日常社会职业功能,伴有日间功能失调;中医辨证为不寐病、心阴亏损、心火炽盛;匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)评分 $\geq 8$ 分<sup>[19]</sup>。张晓乐等<sup>[20]</sup>采用五心宁

心汤（由炒枣仁、葛根、夏枯草、莲子心、连翘、远志、五味子等组成）治疗入睡困难型不寐患者 46 例，总有效率为 95.65%，具有较好的治疗效果。

#### 2.4 阴虚火旺型不寐

阴虚火旺型不寐的主要症状为入睡困难，心悸，五心烦热等<sup>[21]</sup>。林奕雯<sup>[22]</sup>采用清心安神方（由莲子心、生地、酸枣仁、栀子、远志、五味子等组成）治疗阴虚火旺型不寐患者 65 例，治疗总有效率为 84.62%。

#### 2.5 围绝经期不寐

围绝经期患者主要表现为月经不规律、潮热、出汗、精神神经症状、心血管症状及骨质疏松等，心肾不交乃围绝经期不寐的主要病机<sup>[23]</sup>，中医辨证为阴虚火旺型。古衍等<sup>[24]</sup>运用中药复方补肾安神方（由栀子、莲子心、酸枣仁、白芍、麦冬、合欢皮、夜交藤、山药、熟地黄等组成）治疗围绝经期阴虚火旺型不寐 32 例，治疗总有效率为 87.5%。

#### 2.6 广泛性焦虑障碍性失眠

中医认为广泛性焦虑障碍（generalized anxiety disorder, GAD）失眠不完全等同于原发性失眠，而是作为焦虑障碍的主要症状而存在，情志失调是 GAD 的主要致病因素，该病的发生主要责之于心、肝两脏，心神不安、肝魂不守是其基本病机，治宜当疏肝解郁、清心泻热、镇静安神<sup>[25]</sup>。唐启盛<sup>[25]</sup>采用自拟方剂（由柴胡、栀子、玄参、夏枯草、酸枣仁、莲子心、刺五、合欢皮等组成）治疗 GAD 性失眠心火亢盛症，患者睡眠改善，疗效显著。

从上述中医临床研究可以看出，莲子心主要用于治疗心火炽盛型不寐，心肾不交是心火炽盛型不寐的主要病机，这与莲子心泻心坚肾，调济水火从而使气血阴阳均衡，发挥清心安神功效的中医学理论相契合。

### 3 莲子心清心安神作用的药理学研究进展

心火炽盛型不寐的产生与心神失扰二者关系密切，因此从“心神”角度探讨莲子心对不寐的治疗作用具有深厚的中医基础和理论渊源。莲子心清心安神作用的药理机制复杂，在诸多莲子心对中枢神经系统作用的研究中，莲心碱、甲基莲心碱和异莲心碱等生物碱类是其重要的物质基础，其能够调控多种睡眠相关神经递质水平并抑制神经炎症的发生进而治疗不寐，但目前仍缺乏关于国内外学者对莲子心治疗不寐的药理学研究的有效梳理。在此，笔者将依据中医“心神”理论，从“毒邪扰心”和“神主睡眠”两个角度综述近年来国内外学者对莲子心清心安神作用药理机制研究进展，旨在进一步发掘莲子心治疗不寐的现代科学内涵。

#### 3.1 从“毒邪扰心”论莲子心清心安神药理作用机制

人类的情志活动是以脏腑气化为基础的，《素问·天

元纪大论》有言：“人有五藏，化为气，以主喜怒思忧恐”。中医认为：反复情志不畅，肝郁化火，产生毒邪，毒邪侵袭致使心神失扰，从而导致不寐的发生。现代临床西方医学针对“毒邪”进行具体致病性的机制研究，“毒邪”不再只是中医领域的范畴，如氧自由基、炎症介质、细菌、病毒、细胞因子的异常全部都属于中医的“毒邪”理论。“心火上亢”是引起不寐的主要原因之一，中医认为，阳不入阴，水火不济，致使阴阳失调，心神失扰。莲子心有清心安神功效，现代医学研究发现其具有调控神经炎症，抑制氧化应激等生物学功能<sup>[7,26-27]</sup>。

Chen S 等<sup>[28]</sup>研究发现莲子心总生物碱和去甲乌药碱能不同程度的抑制一氧化氮和促炎介质的产生，抑制小胶质细胞活性和内质网应激相关蛋白的表达，通过增加 beclin-1 和 LC3B-II 的表达诱导小胶质细胞自噬从而减少神经炎症的发生。

陈曼玲<sup>[29]</sup>研究发现莲子心总生物碱能够抑制 PC12 神经元细胞内的  $Ca^{2+}$  超载和活性氧生成，提高 PC12 细胞存活率，同时通过抑制脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）激活的小胶质细胞内 CaM 的表达以及胞内  $Ca^{2+}$  的水平升高进而抑制钙 / 钙调蛋白依赖性蛋白酶 II（CaM kinase II, CaMKII）的活化，从而抑制细胞内 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化和降解以及核因子激活的 B 细胞的  $\kappa$ -轻链增强（nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B）的活化，减少诱导型一氧化氮合酶（iNOS）的蛋白表达，降低小胶质细胞一氧化氮释放水平，表现出抗神经炎症的作用。

Wu XL 等<sup>[30]</sup>研究发现甲基莲心碱能够通过下调海马内硫氧还蛋白互作蛋白（thioredoxin-interacting protein, TXNIP）、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3（NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3）、含有含胱天蛋白募集域的凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC）和白细胞介素 1 $\beta$ （interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ）的水平，从而抑制 NLRP3 炎症小体途径，同时通过下调海马内免疫球蛋白重链结合蛋白（glucose-regulated protein 78kDa, GRP78）、C/EBP 同源蛋白（C/EBP-homologous protein, CHOP）、蛋白激酶 r-样内质网激酶（PRKR-like endoplasmic reticulum kinase, PERK）、肌醇需要酶 1（inositol-requiring enzyme 1, IRE1）和激活转录因子 6（activating transcription factor 6 alpha, ATF6）的水平减轻内质网应激。

上述研究指出，莲子心生物碱通过下调海马内相关炎症蛋白和转录因子的水平，减轻内质网应激，减少促炎介质生成，进而抑制神经炎症的产生；通过抑制神经元细胞内的  $Ca^{2+}$  超载和活性氧（reactive oxygen species, ROS）生成，降低神经元细胞氧化应激损伤，提高神经

元细胞存活率。表明莲子心对中枢神经系统具有保护作用，能够抵御并清除“毒邪”，进而发挥清心安神功效，对不寐产生治疗作用。

### 3.2 从“神主睡眠”论莲子心清心安神药理作用机制

“心神”理论重视“神”在睡眠中的作用。中医认为，神主睡眠。《景岳全书》有言：“盖寐本乎阴，神其主也，神安则寐，神不安则不寐。”指出神与睡眠活动具有高度相关性。神经营养因子对神经元的生长发育起着重要作用，神经递质作为“信使”分子起到传递信号的作用，二者能够作为“神主睡眠”理论的物质基础。

星型胶质细胞分泌的脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）含量会随不寐程度加重而产生变化，BDNF含量的降低会导致快波睡眠减少从而导致不寐。Chen等<sup>[28]</sup>利用分子生物学实验对莲子心天然生物碱进行了研究，结果显示莲子心总生物碱和去甲乌药碱能不同程度的增加小鼠脑内BDNF水平。

5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）又称为血清素，是人体神经递质中最重要的一种，在中枢神经系统中分布广泛，在睡眠-觉醒过程中起着至关重要的作用<sup>[31]</sup>。Sugimoto Y等<sup>[8]</sup>研究发现分离自莲子心的甲基莲心碱能对强迫游泳实验（forced swimming test, FST）小鼠产生抗抑郁作用，并通过使用5-HT受体拮抗剂研究甲基莲心碱抗抑郁作用中5-HT受体亚型的参与，结果显示5-HT<sub>1A</sub>受体拮抗剂能够拮抗甲基莲心碱介导的抗抑郁作用，而5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>受体拮抗剂则无法对该作用产生影响。在另一项由Sugimoto Y主导的研究中<sup>[9]</sup>，对莲心碱、甲基莲心碱和异莲心碱对FST诱导的小鼠抗抑郁作用中5-HT参与进行了更为详尽的研究，5-HT<sub>1A</sub>受体拮抗剂可以拮抗三者的抗抑郁作用而肾上腺素受体拮抗剂对此作用无效，而在使用对氯苯丙氨酸（p-chlorophenylalanine, PCPA）预处理清除5-HT后，三种化合物的作用皆消失。表明莲子心中莲心碱、甲基莲心碱和异莲心碱皆能调控脑内5-HT<sub>1A</sub>水平。

谷氨酸是维持人体正常生理活动的兴奋性神经递质，当谷氨酸的含量过高会导致细胞内Ca<sup>2+</sup>水平升高，产生细胞兴奋毒性并导致神经损伤，正常的谷氨酸水平是维持学习和记忆等神经元功能的必要条件，在觉醒控制中起着重要作用<sup>[32]</sup>。Yeh KC等<sup>[33]</sup>研究发现甲基莲心碱能够激活皮质突触体中5-HT<sub>1A</sub>受体，通过激活Gi/o蛋白并下调腺苷环化酶/cAMP/蛋白激酶A级联，从而抑制Ca<sup>2+</sup>内流和谷氨酸释放。

此外，Jo K等<sup>[34]</sup>研究发现莲子心水提物能通过调节γ-氨基丁酸（γ-aminobutyric acid, GABA）受体表现出镇静安眠作用，且呈一定的剂量依赖性。

现代医学研究已充分证明不寐与神经营养因子及多

种神经递质具有相关性<sup>[35-36]</sup>。上述研究显示，莲子心能够调控脑内神经营养因子及相关神经递质的水平，进而对不寐产生治疗效果。

## 4 总结与展望

随着对莲子心的现代研究逐渐深入和科学技术不断发展，现代学者以多种方式评估了莲子心对中枢神经系统的保护作用，大量的临床研究论证了其治疗不寐的有效性，其药用开发具有广阔的前景。本研究论述了从“心神”论莲子心治不寐的中医学理论基础，并结合中医临床研究总结其适应病症规律，依据中医“心神”理论从“毒邪扰心”和“神主睡眠”两个独特角度梳理其清心安神作用的药理学研究进展，明晰了莲子心的研究脉络。

莲子心药理作用机制复杂，当前莲子心主要化学成分已较为明确，在诸多莲子心对中枢神经系统作用的药理研究中，莲心碱、甲基莲心碱和异莲心碱等生物碱类是其重要的物质基础，当前对于莲子心中生物碱成分的分离鉴定已逐渐成熟，但对于莲子心清心安神药理作用研究除甲基莲心碱外仍多使用莲子心水提物/醇提物总生物碱，其单体成分更进一步的药理活性和具体机制仍有待研究的热点。莲子心能泻心坚肾，促使心肾交融。随着现代医学对不寐的研究逐渐深入，不寐不仅会引起脑组织中神经递质发生变化，外周组织中的递质也会产生一系列的改变。“心神”理论指出“五脏皆有不寐”，提示莲子心对神经递质的调节应当不仅仅局限于脑部，而当前国际上对于莲子心与五脏中神经递质间关系的研究仍不充分，明确莲子心对五脏中神经递质的调节作用或许能为莲子心“交通心肾”进而治疗不寐提供有力的现代科学依据。另外，在中医临床用药中多是以莲子心加入复方配伍，中药复方中各味药材对中枢神经系统的协同作用有待进一步阐明，从而为莲子心中药新药开发及临床应用提供更为科学的理论指导。

### 〔参考文献〕

- (1) 芮茗, 韩娜. 近代安眠药的研究与开发简史 (J). 中国药物化学杂志, 2021, 31(6): 460-469.
- (2) 王忠, 陈文浩, 范腾腾, 等. 右佐匹克隆治疗失眠障碍研究进展 (J). 中国药物依赖性杂志, 2017, 26(4): 286-292.
- (3) 刘珈英, 梁萍. 桂利嗪联合安神方治疗非器质性失眠症的临床观察 (J). 深圳中西医结合杂志, 2021, 31(9): 61-63.
- (4) Naohisa U, Atsushi K, Takao T. Effects of eszopiclone on safety, subjective measures of efficacy, and quality of life in elderly and nonelderly Japanese patients with chronic insomnia, both with and without comorbid psychiatric disorders: a 24-week, randomized, double-blind study (J). Annals of general psychiatry, 2012, 11(1): 15.
- (5) Rosner S, Englbrecht C, Wehrle R, et al. Eszopiclone for

- insomnia (J). *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10(10): CD010703.
- (6) 施继尧, 王蒙, 吴毅. 莲子心的化学成分及生物活性研究进展 (J). *中医药导报*, 2018, 24(21): 105-108.
- (7) Chen S, Li X, Wu J, et al. Plumula Nelumbinis: A review of traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and safety (J). *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 266: 113429.
- (8) Sugimoto Y, Furutani S, Nishimura K, et al. Antidepressant-like effects of neferine in the forced swimming test involve the serotonin1A(5-HT1A)receptor in mice (J). *European Journal of Pharmacology*, 2010, 634(1-3): 62-67.
- (9) 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). *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2015, 67(12): 1716-1722.
- (10) Lin TY, Hung CY, Chiu KM, et al. Neferine, an Alkaloid from Lotus Seed Embryos, Exerts Antiseizure and Neuroprotective Effects in a Kainic Acid-Induced Seizure Model in Rats (J). *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(8): 121-131.
- (11) Wong VKW, Wu AG, Wang JR, et al. Neferine attenuates the protein level and toxicity of mutant huntingtin in PC-12 cells via induction of autophagy (J). *Molecules(Basel, Switzerland)*, 2015, 20(3): 3496-3514.
- (12) 薛冰, 宋永贵, 杨明, 等. 从“心神”论治失眠的理论启示和现代生物学依据 (J/OJ). *世界中医药*. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20220406.1822.012.html>.
- (13) 熊航, 马淑惠, 李媛媛, 等. 慢性失眠德国患者 125 例中医证候分布特征分析及其与 PSQI 评分相关性研究 (J). *中华中医药杂志*, 2021, 36(9): 5541-5545.
- (14) 中医科学院失眠症中医临床实践指南课题组. 失眠症中医临床实践指南 (WHO/WPO) (J). *世界睡眠医学杂志*, 2016, 3(1): 8-25.
- (15) 王超, 张永全, 李建娴, 等. 不寐症的中医药临床研究进展 (J). *大众科技*, 2021, 23(12): 84-87.
- (16) 胥波, 王毛妮. 胥京生从肝论治围绝经期综合征五法 (J). *中国临床研究*, 2021, 34(3): 377-379.
- (17) 杨小青, 张晓军, 刘红梅. 更年期舒冲剂治疗绝经前后诸症 150 例观察 (J). *浙江中医杂志*, 2011, 46(11): 812.
- (18) 刘云芳, 钱凌, 过伟峰. 药食两用复方颗粒剂治疗心神失养型亚健康失眠的临床研究 (J). *广州中医药大学学报*, 2016, 33(5): 621-625.
- (19) 雷思敏, 李小波, 张晓乐, 等. 基于五神理论研究宁心安神汤治疗入睡困难型不寐病的临床效果 (J). *临床医学研究与实践*, 2020, 5(24): 136-137, 140.
- (20) 张晓乐, 王翠, 李小波, 等. 基于“五神脏”理论指导五心宁心汤从“心神”论治入睡困难型不寐临床研究 (J). *陕西中医*, 2020, 41(5): 615-617.
- (21) 申爱玲. 黄连阿胶汤治疗失眠症研究进展 (J). *光明中医*, 2022, 37(14): 2658-2661.
- (22) 林奕雯. 清心安神方治疗阴虚火旺型不寐的临床研究 (D). 西安: 陕西中医药大学, 2017.
- (23) 肖贝, 周仲瑜, 董莉, 等. 阴阳调理灸联合耳穴揶针治疗围绝经期失眠 47 例 (J). *中国针灸*, 2021, 41(12): 1347-1348.
- (24) 古衍, 姚吉龙, 姜向坤. 补肾安神方治疗围绝经期失眠(阴虚火旺型)32 例疗效观察 (J). *新中医*, 2007, 39(9): 28-29.
- (25) 元培森, 孙文军, 王戈, 等. 唐启盛安神守魂法治疗广泛性焦虑障碍性失眠经验 (J). *北京中医药*, 2020, 39(1): 27-30.
- (26) 杨超, 田文月, 陈国威, 等. 莲子心生物碱提取分离、活性评价及制剂的研究进展 (J). *中华中医药学刊*, 2021, 39(9): 142-144.
- (27) 孟雪莲, 陈曼玲, 陈长兰. 莲子心生物碱活性成分的药理作用研究进展 (J). *辽宁大学学报(自然科学版)*, 2019, 46(3): 229-236.
- (28) Chen S, Guo W, Qi X, et al. Natural alkaloids from lotus plumule ameliorate lipopolysaccharide-induced depression-like behavior: integrating network pharmacology and molecular mechanism evaluation (J). *Food&Function*, 2019, 10(9): 6062-6073.
- (29) 陈曼玲. 莲心总碱抗神经炎症及神经保护作用及机制研究 (D). 沈阳: 辽宁大学, 2020.
- (30) Wu XL, Deng MZ, Gao ZJ, et al. Neferine alleviates memory and cognitive dysfunction in diabetic mice through modulation of the NLRP3 inflammasome pathway and alleviation of endoplasmic-reticulum stress (J). *International Immunopharmacology*, 2020, 84(5): 106559.
- (31) 王桂叶, 杨坤丽, 李东亮. 探讨 5-HT 在睡眠/觉醒周期中的作用 (J). *中国继续医学教育*, 2017, 9(5): 198-200.
- (32) An S, Sun H, Wu M, et al. Medial septum glutamatergic neurons control wakefulness through a septo-hypothalamic circuit (J). *Current Biology: CB*, 2021, 31(7): 1379-1392, e4.
- (33) Yeh KC, Hung CF, Lin YF, et al. Neferine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid of *Nelumbo nucifera*, inhibits glutamate release in rat cerebrocortical nerve terminals through 5-HT receptors (J). *European Journal of Pharmacology*, 2020, 889(15): 173589.
- (34) Jo K, Kim S, Hong KB, et al. *Nelumbo nucifera* promotes non-rapid eye movement sleep by regulating GABAergic receptors in rat model (J). *J Ethnopharmacol*, 2021, 26(7): 113511.
- (35) Lv YB, Zhou Q, Yan JX, et al. Enzymolysis peptides from *Mauremys mutica* plastron improve the disorder of neurotransmitter system and facilitate sleep-promoting in the PCPA-induced insomnia mice (J). *Journal of Ethnopharmacology*, 2021, 274(16): 114047.
- (36) Machado NLS, Todd WD, Kaur S, et al. Median preoptic GABA and glutamate neurons exert differential control over sleep behavior (J). *Current Biology: CB*, 2022, 32(9): 2011-2021, e3.