

- [11] 龙华婧, 邱芳华, 刘道利, 等. 中国 2017—2019 年耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药基因及流行克隆特征 [J]. 中国感染控制杂志, 2021, 20 (11): 1008-1015.
- [12] 刘勇, 靳文秀, 鄢忠强, 等. 2016—2021 年清镇市第一人民医院神经外科患者下呼吸道标本病原菌分布特征及耐药性分析 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37 (7): 1637-1641.
- [13] 赖汉瑜, 伍腊妍, 李南洋, 等. 2017-2021 年肇庆市第一人民医院恶性肿瘤化疗后患者血流感染病原菌分布及耐药性分析 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37 (3): 632-637.
- [14] 马红叶, 刘哲, 张蕾, 等. 医院 2014—2020 年肺炎克雷伯菌临床分布及耐药性研究 [J]. 中国医药, 2022, 17 (1): 88-92.
- [15] 杨雪琛, 曹彤, 李喆倩, 等. 2017—2021 年南京医科大学附属儿童医院 SICU 患儿感染常见病原菌分布及耐药性分析 [J]. 现代药物与临床, 2022, 37 (8): 1850-1853.

[文章编号] 1007-0893(2023)20-0015-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.20.005

补益为主植物饮品早早睡神经药理学作用机制研究

熊益群¹ 周大桥¹ 赖瑜琪¹ 彭逸铃²

(1. 深圳市中医院, 广东 深圳 518033; 2. 深圳市计量质量检测研究院, 广东 深圳 518131)

[摘要] 目的: 研究补益为主植物饮品早早睡的药理学活性成分, 了解其作用机制。方法: 将植物饮品早早睡委托给有多个国内外权威机构资质认证的深圳市计量质量检测研究院, 按相关国家标准法及《保健食品检验与评价技术规范》(2003 年版) 进行实验检测。结果: 植物饮品早早睡含有多种氨基酸、钙、维生素 B6、黄酮、总皂甙等。结论: 基于失眠多虚理论, 以补益气血、健脾滋肝肾、养心安神组方的植物饮品早早睡安神作用可能的神经药理学机制之一, 是通过其所含的生物活性物质维护神经元的正常代谢、调节中枢神经及相关神经递质、镇静催眠、神经保护等神经系统作用而达到的。

[关键词] 失眠; 植物饮品早早睡; 药理学

[中图分类号] R 285 **[文献标识码]** A

Study on the Neuropharmacological Mechanism of ZaoZaoShui with MainTonifying Plant Drinks

XIONG Yiqun¹, ZHOU Daqiao¹, LAI Yuqi¹, PENG Yiling²

(1. Shenzhen Traditional Chinese Medicine Hospital, Guangdong Shenzhen 518033; 2. Shenzhen Academy of Metrology and Quality Inspection, Guangdong Shenzhen 518131)

[Abstract] **Objective** To study the pharmacological bioactive substances and mechanism of ZaoZaoShui(ZZS) with main tonifying plant drinks. **Methods** The plant drinks ZZS was entrusted to Shenzhen Academy of Metrology and Quality Inspection, which had been certified by multiple domestic and foreign authoritative institutions. Experimental testing was conducted in accordance with relevant national standards and *Technical Specifications for Inspection and Evaluation of Health Food* (2003 edition). **Results** The plant drinks ZZS contained a variety of amino acids, calcium, vitamin B6, flavonoids, saponins and so on. **Conclusion** Based on the theory of insomnia with multiple deficiencies, one of the possible neuropharmacological mechanisms of the plant drinks ZZS with tonifying Qi-blood, strengthening spleen and nourishing liver and kidney, and nourishing heart and calming mind were achieved by maintaining the normal metabolism of neurons, regulating the central nervous system and related neurotransmitters, sedating hypnosis, neuroprotection and other nervous system functions.

[Keywords] Insomnia; Plant drinks ZaoZaoShui; Pharmacology

[收稿日期] 2023 - 08 - 17

[作者简介] 熊益群, 男, 主任中医师, 主要研究方向是肝病临床与科研。

中国医师协会睡眠医学专业委员会发布的《2018 中国睡眠指数》，我国成年人失眠发生率达到了 38.2%，超过 3 亿国人出现了睡眠障碍，且有年轻化的趋势，有 84% 的 90 后受到各种各样的睡眠问题困扰，甚至比老年人更严重^[1]，随着新冠疫情的大流行，失眠人群更在不断增加。失眠已是一种广泛的社会问题而成为研究热点，植物饮品早早睡是基于“失眠多虚”为理论基础组方的药、食两用中药，本研究进一步对其现代药理学和机制进行研究，对其传统功效与现代药理作用之间的关系进行初步探索，为临床提供有益的实验数据。

1 材料与方法

1.1 材料

植物饮品早早睡（深圳市逸生堂生物科技有限公司，批号 20220501），规格：360 mL（30 mL*12 瓶）。

1.2 方法

1.2.1 实验检测单位 深圳市计量质量检测研究院龙华实验基地。

1.2.2 检验环境条件 温度范围：20.7 ~ 29.3 °C；湿度范围：50.2 % ~ 77.7 % RH。

1.2.3 检验项目和检测依据 钙、钠检测依据：GB 5009.268-2016《食品安全国家标准食品中多元素的测定》第二法；维生素 B6 检测依据：GB 5009.154-2016《食品安全国家标准食品中维生素 B6 的测定》第二法；维生素 B1 检测依据：GB 5009.84-2016《食品安全国家标准食品中维生素 B1 的测定》第一法；总黄酮检测依据：GB/T 12143-2008《饮料通用分析方法》附录 G；总皂甙检测依据：《保健食品检验与评价技术规范》（2003 年版）二十三《保健食品中总皂甙的测定》；谷氨酸、组氨酸、赖氨酸、亮氨酸、酪氨酸、氨基酸、脯氨酸、丙氨酸、苯丙氨酸、丝氨酸、甘氨酸、异亮氨酸、天门冬氨酸、精氨酸、苏氨酸、缬氨酸、蛋氨酸检测标准：GB 5009.124-2016《食品安全国家标准食品中氨基酸的测定》；色氨酸检测标准：ZDS JS1758-2022《食品中色氨酸的测定高效液相色谱法》第二法。

水分实测值：943 mg · mL⁻¹（检测依据：GB 5009.3-2016《食品安全国家标准食品中水分的测定》第一法）；灰分实测值：4 mg · mL⁻¹（检测依据：GB 5009.4-2016《食品安全国家标准食品中灰分的测定》第一法）；100 mL 样品质量（g）为 102.6。

氨基酸系指天门冬氨酸、苏氨酸、丝氨酸、谷氨酸、甘氨酸、丙氨酸、缬氨酸、蛋氨酸、异亮氨酸、亮氨酸、酪氨酸、苯丙氨酸、赖氨酸、组氨酸、精氨酸、脯氨酸之和。

2 结果

根据植物饮品早早睡组方中每一味药食两用中药的药理学研究成果、失眠现代医学神经性病理机制，结合实验条件，选择检测了 17 种氨基酸、维生素 B1、B6、总黄酮、总皂甙、钙等作为观察指标，结果除色氨酸、蛋氨酸、维生素 B1 未检出外，其它成分均含有，见表 1。

表 1 植物饮品早早睡部分化学成分及含量检测情况

检测项目	检出值	定量限
钙 /10 μg · mL ⁻¹	13.0	0.5
维生素 B1/10 μg · mL ⁻¹	未检出	0.10
维生素 B6/10 μg · mL ⁻¹	0.02	-
总黄酮 /10 μg · mL ⁻¹	50.8	0.08
总皂甙 /10 mg · mL ⁻¹	0.078	0.015
色氨酸 /10 μg · mL ⁻¹	未检出	-
氨基酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.55	-
谷氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.16	0.00028
组氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.0042	0.00079
赖氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.019	0.00018
蛋氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	未检出	0.0030
亮氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.033	0.0014
酪氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.010	0.0038
脯氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.034	0.0035
丙氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.045	0.0039
苯丙氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.012	0.0033
丝氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.022	0.00024
甘氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.039	0.00034
异亮氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.014	0.00050
天门冬氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.072	0.00014
精氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.0437	0.0026
苏氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.014	0.00019
缬氨酸 /10 mg · mL ⁻¹	0.025	0.00013

注：定量限栏中“-”，表示目前依据中无规定。

3 讨论

失眠属于中医学中“不寐”范畴，因饮食不节，情志失常，劳倦、思虑过度及病后、年迈体虚等因素而导致。一般辨证分为五型，分别为肝郁化火型、痰热内扰型、阴虚火旺型、心脾两虚型和心虚胆怯型。有人将前三型定义为阳证，后两型定义为阴证，进一步的调查分析发现阳证居多，且阳证以肝郁化火型为主，阴证多为心脾两虚型^[2]。因饮食、火热、痰饮所致者为实，但实中有虚；因气血阴阳亏虚，心神失养，或阴虚火扰所致者为虚^[3]。

本病总因气血不足，阴阳失交，脏腑功能失调，神失所藏而成，病位涉及五脏，马蒔说“有卧而不安者，以藏气伤而精气耗也。盖五脏为阴，各藏其精……藏伤而精耗者，卧不安也”。失眠多属虚证^[3]。植物饮品早早睡以“失眠多虚”为理论基础，以补益气血、健脾滋肝肾、养心安神组方：蛹虫草、酸枣仁、龙眼肉、桑椹子、山楂、黑芝麻、莲子、枸杞子、大枣等。蛹虫草，

味甘性平，入肺肾经，益肺肾、止血化痰，镇静；《景岳全书·不寐》说：“血虚则无以养心，心虚则神不守舍，以致终夜不寐，及忽寐忽醒，而为神魂不安等证”。《难经·四十六难》曰：“老人血气衰，肌肉不滑，营卫之道涩，故昼日不能精，夜不得寐也”，同样指出年老患者气血不足，营卫失调，易发不寐。故植物饮品早早睡用味甘，性温，入心、脾经之龙眼肉，补心脾，益气血，安神定志，增强记忆；酸枣仁味甘、酸，性平，归心、肝、胆经，养心益肝，安神，敛汗，生心血，养肝血，同时酸以收心肝偏亢之火。有关统计数据表明，《中国药典》记载相关安眠成药中使用频数第一的单味药物即为酸枣仁^[4]。

清代《冯氏锦囊·卷十二》曰：“壮年人肾阴强盛，则睡沉熟而长，老年人阴气衰弱，则睡轻微易知”。说明不寐与肾阴盛衰及阳虚有关。故早早睡选用性寒味甘，入心、肝、肾经之桑椹子，滋阴补血，生津；枸杞子性平，味甘，滋补肝肾、益精明目、健脑护心；黑芝麻味甘，性平，补肝肾，益精血，润肠燥。三药共用，加强滋补肝肾之效。《中医内科学》^[3]指出：调整气血阴阳平衡，应佐以少量醒脾运脾药，以防碍脾，而长期顽固性不寐，依据古训“顽疾多瘀血”，宜活血化瘀，山楂味酸、甘，微温，归脾、胃、肝经，消积化滞、补脾健胃、活血化瘀，正好兼顾运脾和化瘀作用；大枣味甘、性温，补中益气、养血安神。莲子味甘、涩，性平，归脾、肾、心经，补中、安神、益胃、强筋等。三药益脾健胃，还有活血之能，从而达到生血养心安神之效。

近年来，数据挖掘技术在中医药信息化研究、中药研究、方剂研究、中医证候研究等方面应用广泛，有报道，治疗失眠中药性味方面，使用频率最高的是平性药，其次是温热药，累计频率为 79.75%；按药味分类使用频率最高的前 4 种为甘味药、苦味药、酸味药、辛味药，累计频率为 98.16%。甘味药有补益的作用，能补气血、益肝阴、滋肾阴。均强调了安神药物性平和缓，“平而有性，有性无功，以味为用”，寒凉偏性不明显。药物味甘能补，能和，能缓。从归经分析，各家报道略有出入，如有报道归肝、心、脾、肾经的中药累计使用频率为 99.51%，也有多归于心经、肝经，也有认为主要为归脾、肝经^[5-8]。植物饮品早早睡性味归经与文献报道一致，从其治则与用药发现，其安神作用是通过补益达到的。

有学者指出，中药（尤其补益中药）对解决慢性病、抑郁、失眠等问题有显著疗效，开展补益药理研究是关键^[9]。目前失眠的病理机制尚不明确，但比较公认的有：细胞机制障碍、生物调节异常、神经递质系统紊乱 [5-羟色胺、褪黑激素、 γ -氨基丁酸 (γ -amino butyric acid, GABA)]、信号传导障碍（下丘脑-垂体-肾上

腺轴）、代谢异常（葡萄糖、荷尔蒙、食欲素、瘦素等代谢异常）、遗传基因等^[8]。有研究中药有效活性化合物及作用靶点，分析其治疗失眠的可能信号通路及作用机制，认为调节机体基础代谢和神经活动配体-受体相互作用、钙信号通路、磷酸肌醇-3-激酶-蛋白激酶 β (phosphatidylinositol-3-kinase-protein kinase β , PI3K-Akt) 信号通路等多条信号通路发挥治疗失眠作用^[10]。

单味中药的药理学研究，文献报道较多，如酸枣仁可降低脑内单胺氧化酶活性，增加脑内单胺类神经递质 5-羟色胺含量实现抗抑郁作用，改善记忆障碍小鼠和正常小鼠的学习记忆功能，其机制可能与对抗中枢 GABA 系统有关等^[5]。本研究对植物饮品早早睡进行了药理活性成分的检测，初步实验结果颇丰，从与神经系统相关的药理作用及其化学成分方面，获得了较翔实的实验数据。早早睡复方化学成分包括 15 种氨基酸、维生素 B6、钙、植物黄酮和皂甙等。

氨基酸是构成生物体蛋白质并同生命活动有关的最基本的物质，对于促进生长，进行正常代谢、维持生命提供了物质基础。它在抗体内具有特殊的生理功能，是生物体内不可缺少的营养成分之一。有一些氨基酸是中枢神经系统的神经递质^[11-12]，如兴奋性氨基酸 (excitatory amino acids, EAAs)、抑制性氨基酸 (inhibitory amino acids, IAAs)。这些氨基酸不仅参与神经元通信、神经可塑性、神经营养、发育，而且还与认知活动过程有紧密的联系。EAAs 广泛存在于哺乳动物体内，以谷氨酸 (glutamate, Glu) 和天门冬氨酸 (aspartic acid, Asp) 为主。Glu 是脑内主要的兴奋性神经递质，在海马以及大脑皮质中的含量最为丰富，其介导的兴奋性信号传导可以影响哺乳动物的脑功能，包括学习记忆等认知功能；它同时也是抑制性神经递质 GABA 合成的前身，对神经元的活动具有抑制性调控作用。Asp 与各种神经元活动密切相关，包括视觉生理学、神经形成、学习记忆等过程。IAAs 甘氨酸，作为功能最多的氨基酸之一，对大脑有镇静作用，帮助放松和准备睡觉，可以缩短入睡时间，稳定睡眠状态。维生素 B6 参与蛋白质合成与分解代谢，及所有的氨基酸代谢与血红素代谢。人类深睡眠时，GABA 含量会升得很高，维生素 B6 能提高 GABA，故人较易入眠深睡。最新研究指出，维生素 B1、B2、B6、B12 联合使用可以改善睡眠呼吸暂停综合征患者睡眠质量^[13]。钙，不仅是骨骼生长必不可少的元素，也是重要的神经递质。钙有助于神经刺激的传达，它能加强大脑皮层抑制过程，可以调节兴奋与抑制之间的平衡，使人保持镇静。人体缺钙会影响大脑神经元的正常代谢，易导致大脑皮层持续处于兴奋状态，使人烦躁、情绪不稳和睡眠障碍或失眠。缺钙的人经常神经紧张，无法松弛下来，疲惫无法获得

缓解, 轻易精疲力竭, 脾气暴躁。失眠, 正是神经无法松弛的一种表现形式。缺钙还会使内分泌失调, 使人失眠和多梦^[14]。皂甙类具有一定的镇静催眠作用^[15], 改善睡眠、抗抑郁、改善学习记忆的作用。黄酮类具有多种生物活性, 有动物实验表明它可显著增加非快速眼动睡眠, 同时显着减少快速眼动睡眠^[8], 也有抗抑郁、抗焦虑、改善学习记忆的作用^[5]。

失眠, 以虚证为主, 是人体阴阳紊乱、气血不足、脏腑功能失调, 以及由此产生的代谢产物所导致^[16], 现代医学也认为衰弱与睡眠障碍密切相关, 存在共同发病机制^[17]。而五脏藏精是人体一切生理活动的基础, 五脏藏五志, 五志皆可影响睡眠, 故安五脏, 补气血, 调阴阳应用于失眠不失为一条有效途径, 这也正是植物饮品早早睡遵循的实践核心。现代药理学研究结果显示, 早早睡安神作用可能的神经药理学机制, 是因全方含有与神经系统相关的大量生物活性物质, 为 GABA 合成提供原料, 增加 GABA 含量, 维护神经元的正常代谢, 调节中枢神经及相关神经递质, 镇静催眠、调节植物神经系统、改善认知功能、神经保护等神经系统作用。下一步的研究, 将增加其有效活性化合物的检测, 同时探索其作用靶点, 分析其治疗失眠的可能信号通路及作用。

[参考文献]

- [1] 黄鑫, 李苏宁, 尹军祥, 等. 我国睡眠障碍防控研究现状及建议 [J]. 四川大学学报 (医学版), 2023, 54 (2): 226-230.
- [2] 朱洁祺. 中药治疗原发性失眠的临床用药规律探讨 [J]. 现代商贸工业, 2020, 6: 105-106.
- [3] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 2 版. 北京: 中国中医药出版社, 2007.
- [4] 李敏, 王阶, 何庆勇, 等. 《中华人民共和国药典》收载治疗失眠中成药的配伍规律 [J]. 中医杂志, 2016, 57 (7): 558-562.
- [5] 黄春桃, 侯小涛, 杜正彩, 等. 平性植物类安神中药药理作用与化学成分研究进展 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22 (12): 4254-4266.
- [6] 齐彪, 张明哲, 蒙玉梅, 等. 基于数据挖掘分析改善睡眠中药保健食品用药规律 [J]. 山东中医杂志, 2019, 38 (7): 645-651.
- [7] 帅文昊, 杨颖, 张珊珊, 等. 基于数据分析挖掘中医治疗失眠的用药规律 [J]. 湖南中医杂志, 2021, 37 (1): 117-119.
- [8] 王瑞敏, 刘毅, 李菲, 等. 基于生物信息学探究名老中医贾跃进治疗失眠症的用药规律和作用机制 [J]. 中医药临床杂志, 2021, 33 (11): 2127-2136.
- [9] 吕圭源. 中药补益 (保健) 药理研究思考与思路 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33 (9): 663-664.
- [10] 兰济乐, 阮叶萍, 蒋东晓. 基于数据挖掘和网络药理学的失眠中药配方规律及作用机制研究 [J]. 浙江中医药大学学报, 2020, 44 (12): 1230-1238, 1241.
- [11] 王蕾, 赵明镜, 杨涛, 等. 氨基酸类神经递质与认知活动关系及中医药应用的研究进展 [J]. 中国医药导报, 2016, 13 (35): 40-43.
- [12] 张莹, 王刚, 闵清, 等. 镇静催眠-觉醒相关内源性物质研究进展 [J]. 比较化学, 2018, 2 (3): 85-99.
- [13] 杨栋梁. 睡眠呼吸暂停综合征患者血中 B 族维生素的水平 [J]. 牡丹江医学院学报, 2019, 40 (4): 33-35.
- [14] 罗丹云, 陈宓. 学生睡眠与缺钙等影响因素研究 [J]. 四川生理科学杂志, 2012, 34 (3): 117-119.
- [15] 倪骥杰, 常秋伊. 基于网络药理学及分子对接探讨百合知母汤治疗睡眠障碍的活性成分及作用机制 [J]. 中国医药导刊, 2021, 23 (8): 574-580.
- [16] 宋晓晓, 程立山, 白宇, 等. 睡眠障碍的病因病机研究进展 [J]. 中医药信息, 2019, 36 (2): 109-112.
- [17] 樊少仪, 徐福平, 裴中, 等. 衰弱和睡眠障碍相关性的研究进展 [J]. 重庆医学, 2019, 48 (24): 4256-4260.