

改善睡眠功能的食药资源及保健食品应用

张芳铭¹, 郑慧¹, 郑淘¹, 曾艺琼¹, 范郁冰¹, 李卫真², 周南¹, 何晋旭¹, 杨勇^{1,*}

(1.湖南中医药大学药学院食品药品工程系, 湖南长沙 410208; 2.湖南中医药大学药学院中药学系, 湖南长沙 410208)

摘要:睡眠是健康之本, 良好且充足的睡眠有利于机体能量蓄积、大脑功能维护和人体免疫力改善等, 改善睡眠对于维护人体健康和提高生活质量至关重要。与治疗失眠的精神类化学药物相比, 采用天然食药资源改善睡眠障碍安全性较高, 不易出现耐药性和药物依赖性, 是一种可持续的慢调理模式。本文立足大量文献, 对具有改善睡眠作用的普通食物、食药同源中药材、中医药膳等食药资源主要种类、功能机制及其保健食品应用进行了系统地总结与分析, 拟为改善睡眠功能食药资源的高值化利用及改善睡眠功能保健食品的研究与开发提供一定的参考。

关键词:改善睡眠; 食药资源; 功能机制; 保健食品

Sleep-Improving Food and Medicinal Resources and Their Application in Health Foods: A Review

ZHANG Fangming¹, ZHENG Hui¹, ZHENG Tao¹, ZENG Yiqiong¹, FAN Yubing¹, LI Weizhen², ZHOU Nan¹, HE Jinxu¹, YANG Yong^{1,*}

(1. Department of Food and Drug Engineering, School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China;

2. Department of Traditional Chinese Medicine, School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

Abstract: Sleep is the foundation of health. Good and adequate sleep is conducive to accumulate body energy reserves, maintain brain function, improve human immunity, etc.. Improving sleep is very important to maintain human health and improve the quality of life. Compared with psychotropic chemical drugs used to treat insomnia, the application of natural food and medicinal resources to improve sleep disorders is safer with less drug resistance and drug dependence, and is a sustainable slow conditioning mode. Based on a large number of literature reports, this paper systematically summarizes and analyzes the main types of sleep-improving food and medicinal resources, such as common foods, Chinese medicinal materials for both culinary and medicinal purposes, and Chinese medicinal diets, as well as their functional mechanisms and applications in health foods. The purpose of this review is to provide a reference for the high value utilization of sleep-improving food and medicinal resources and the research and development of sleep-improving health foods.

Keywords: improvement of sleep; food and medicinal resources; functional mechanism; health foods

DOI:10.7506/spkx1002-6630-20200614-192

中图分类号: TS218

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630 (2020) 23-0303-08

引文格式:

张芳铭, 郑慧, 郑淘, 等. 改善睡眠功能的食药资源及保健食品应用[J]. 食品科学, 2020, 41(23): 303-310. DOI:10.7506/spkx1002-6630-20200614-192. <http://www.spkx.net.cn>

ZHANG Fangming, ZHENG Hui, ZHENG Tao, et al. Sleep-improving food and medicinal resources and their application in health foods: a review[J]. Food Science, 2020, 41(23): 303-310. (in Chinese with English abstract) DOI:10.7506/spkx1002-6630-20200614-192. <http://www.spkx.net.cn>

经济发展和社会竞争的加剧导致睡眠障碍相关流行性疾病的发生率日益提高, 2018年《中国睡眠质量报告》中指出我国83.81%受访者存在睡眠困扰, 其中入睡困难

占25.83%, 浅睡眠占26.49%^[1]。据世界卫生组织的调查显示, 全球约27%的人口存在睡眠障碍, 我国成年人的失眠发生率则高达38.2%, 睡眠障碍已经成为全球关注

收稿日期: 2020-06-14

基金项目: 现代农业产业技术体系建设专项 (2019-47-2130106);

湖南省药食同源功能性食品工程技术研究中心开放基金项目 (2018YSTY03)

第一作者简介: 张芳铭 (1998—) (ORCID: 0000-0002-0709-0390), 女, 硕士研究生, 主要从事中药类保健食品研究与开发。

E-mail: 973429302@qq.com

*通信作者简介: 杨勇 (1972—) (ORCID: 0000-0002-8712-7009), 男, 教授, 博士, 主要从事食品化学与营养学、中药类保健食品研究与开发。E-mail: yangyong@hnucm.edu.cn

的重要健康问题^[2]。2 000 年前《黄帝内经》即有“目不瞑”、“不得眠”、“不得卧”等睡眠障碍相关记载，传统中医认为睡眠障碍的病因多以情志、饮食或气血亏虚等内伤病因所致，睡眠障碍易引起心、肝、胆、脾、胃、肾等的气血失和，阴阳失调^[3]。现代医学则认为睡眠障碍的发生常与神经递质、免疫调节、肠道菌群、环境及心理因素等有关，临床上常采取以药物治疗为主，心理行为干预为辅的治疗模式。持续的睡眠障碍将引发人体慢性疲劳、记忆力减退、免疫力低下、心血管损害及代谢性紊乱等多种相关疾病，严重者甚至导致自杀^[4-6]，因此，改善睡眠对于调理人体亚健康，降低相关流行性疾病发生，提高人们生活质量起关键作用。目前临床上治疗睡眠障碍的化学药物主要有巴比妥类、苯二氮卓类、非苯二氮卓类等，这些药物起效快且作用机制明确，但长期服用易产生残留效应、遗忘效应、停药效应等副作用^[7]。与之相比，中医药改善睡眠障碍遵循中医辨证理论，通过调整脏腑气血阴阳，使机体恢复正常状态。中医实践中常运用天然药材或与日常食物进行复方制备以改善睡眠，采用天然食药资源改善睡眠障碍安全性高，不易出现耐药性和依赖性，是一种可持续的慢调理模式。食药组方选用天然食药资源进行妥善配方，既不必改变传统饮食习惯，又能满足安全健康需求，故深受广大民众推崇。中国饮食文化与中医药实践积累了丰富的睡眠障碍调理方法，典籍记载了许多食药资源的应用经验，相关食药资源的功能也在现代医学研究中得到确认。本文主要对具有改善睡眠作用的普通食物、食药同源中药材、中医药膳等主要食药资源的种类、功能及其保健食品应用进行系统总结与分析，拟为改善睡眠功能食药资源的高值化利用及改善睡眠功能保健食品的研究与开发提供一定的参考。

1 改善睡眠作用的食药资源

《黄帝内经·素问》记载：“空腹食之为食物，患者食之为药物”，此即中医药科学的食药同源思想。食药资源是营养与功能性成分的载体，改善睡眠功能常与食药资源所含的功能成分即物质基础相联系。传统饮食文化和中医药文献典籍记载了大量具有改善睡眠作用的食药资源、中医药膳及其应用，现代医学及营养学研究也发现了许多食药资源改善睡眠的功能与机制，这些食药资源主要涉及普通食物、食药同源中药材及传统中医药膳等。

1.1 普通食物

孙思邈认为“食能排邪而安五脏，悦神爽志以资血气”，说明食物既能充饥，又可疗病健身。近年来，食物及其成分对人体亚健康的修复作用日益受到重视

和关注，普通食物改善睡眠的功能和机制被逐步研究清楚，表1总结了改善睡眠作用的普通食物及其功能成分与机制。改善睡眠作用食物多含色氨酸、褪黑素（melatonin，MT）、钙等主要功能或营养成分，如小米富含色氨酸^[17]，而色氨酸通过促进催眠血清素合成，从而抑制大脑兴奋，起到改善睡眠的作用^[12]。钙有助于大脑充分利用色氨酸，起到稳定情绪及抑制交感神经等作用。而葡萄酒所含的MT可以调节睡眠和觉醒的周期，亦可以清除自由基，是改善身体机能、提高睡眠和生活质量的重要活性物质^[23-24]。不同食物改善睡眠作用的物质基础并不相同，推测不同食物调理睡眠障碍的机制可能并不相同。由于日常食物调理亚健康不必改变消费者生活习惯，从而使持续性营养与健康干预成为可能，故立足普通食物开发具有改善睡眠作用的功能性食品具有良好的市场前景。

表 1 改善睡眠作用的普通食物主要功能成分及其作用机制
Table 1 Major functional components and mechanisms of action of sleep-improving common foods

名称	主要功能成分	作用机制	参考文献
牛奶	色氨酸、钙、肽类	色氨酸促进催眠血清素合成，抑制大脑兴奋；钙有助于大脑充分利用色氨酸；肽类如“类鸦片肽”可作用于中枢神经发挥麻醉镇痛作用	[8-13]
核桃	色氨酸、磷脂、MT	色氨酸促进催眠血清素合成，抑制大脑兴奋；磷脂对神经有保健作用；MT能够改善睡眠功效	[14-16]
小米	色氨酸	色氨酸促进催眠血清素合成，抑制大脑兴奋	[12,17]
柑橘	柠檬烯	柠檬烯可与腺苷A受体直接结合，发挥镇静催眠作用	[18]
香蕉	5-HT、色氨酸、膳食纤维	5-HT可促进慢波睡眠；色氨酸促进催眠血清素合成，抑制大脑兴奋；膳食纤维对肠道菌群有调整作用	[19-20]
猕猴桃	VC、钙、镁	VC促进神经传导物质合成与传递；钙可稳定情绪及抑制交感神经作用；镁改善睡眠开始和持续时间以及睡眠效率	[21-22]
葡萄酒	MT	MT能够改善睡眠功效	[16,23-24]

注：5-HT: 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine）。

1.2 食药同源类中药材

既是食品又是药品的中药材物质常被称为食药同源类资源，从古至今受关注较多的能够改善睡眠功能的食药同源类中药材主要有酸枣仁、龙眼肉（桂圆）、百合、枣、栀子、茯苓、莲子等，其中医功效大多以安神补虚为主，功效成分则涉及皂苷类、黄酮类和多糖类等化学成分，现代药理学机制以调节神经递质为主。表2总结了改善睡眠功能的主要食药同源类中药材的中医临床功效、功能成分及药理作用。

既是食品又是药品的中药材名单是对食药同源资源利用经验与知识的官方确认，也是中医药资源的重要组成部分。由于食药同源类中药材食用安全性好，改善睡眠功效较普通食物更高，因此，在日常保健、保健食品及养生药膳食品中被广泛应用。食药同源类中药材的物质基础同样涉及皂苷、多糖、萜类、生物碱等多种化学成分，预示了改善睡眠的作用机制存在多样性。目前对食药同源类中药材改善睡眠功能的研究大多建立在实验

表2 改善睡眠的食药同源类中药材的中医临床功效、主要功能成分及药理作用

Table 2 Chinese medicine clinical efficacy, major functional components and pharmacological actions of sleep-improving Chinese medicinal materials for both culinary and medical purposes

名称	中医临床功效	主要功能成分	药理作用	参考文献
酸枣仁 <i>Ziziphus jujuba</i> Mill. var. <i>spinosa</i>	补肝、宁心、敛汗、生津	酸枣仁皂苷	减少小鼠自主活动次数, 缩短小鼠觉醒时间, 延长小鼠NREMS时间	[25-26]
龙眼肉 (桂圆) <i>Dimocarpus longan</i> Lour.	补益心脾、养血安神	桂圆酒/桂圆水煎液	减少小鼠自主活动次数, 缩短小鼠睡眠潜伏期, 延长小鼠睡眠时间	[27]
百合 <i>Lilium brownie</i> . <i>Viridulum</i> Baker	养阴润肺、清心安神	百合总皂苷	缩短小鼠入睡时间	[28-29]
大枣 <i>Ziziphus jujuba</i> Mill.	补中益气、养血安神	大枣黄酮、大枣多糖	抗惊厥, 改善大鼠认知障碍	[30-32]
栀子 <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis	泻火除烦、清热利尿、凉血解毒	栀子黄色素	减少觉醒次数	[33-34]
茯苓 <i>Poria cocos</i> (Schw.) Wolf.	利水渗湿、健脾宁心	茯苓多糖、茯苓酸	抗惊厥, 延长小鼠睡眠时间	[35-36]
莲子 <i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn.	补脾止泻、益肾涩精、养心安神	莲子碱	减少果蝇夜间活动而增强睡眠	[37-38]
蜂蜜 <i>Apis cerana</i> Fabricius	补中、润燥、止痛、解毒	葡萄糖、钙、镁、磷元素	减少小鼠自主活动、延长小鼠睡眠时间; 延长大鼠NREMS和REMS时间, 减少大鼠活动次数	[39-40]
甘草 <i>Glycyrrhiza uralensis</i> Fisch.	补脾益气、清热解毒、祛痰止咳、 缓急止痛、调和诸药	甘草次酸、异甘草素	缩短睡眠潜伏期, 延长NREMS时间	[41-42]
肉豆蔻 <i>Myristica fragrans</i> Houtt.	温中行气、涩肠止泻	肉豆蔻木酚素	改变雏鸡的浅睡眠和深睡眠模式	[43-44]
佛手 <i>Citrus medica</i> L.var. <i>sarcodactylis</i> Swingle	舒肝理气、和胃止痛	佛手柑内酯	缩短小鼠睡眠潜伏期, 延长小鼠睡眠时间	[45-46]
乌梅 <i>Prunus mume</i> (Sieb.) Sieb. et Zucc.	敛肺、涩肠、生津、安蛔	乌梅水煎液	减少小鼠自主活动、缩短小鼠入睡时间、延长睡眠持续时间	[47]

注: NREMS.非快速眼动睡眠 (non-rapid eye movement sleep); REMS.快速眼动睡眠 (rapid eye movement sleep)。

动物水平, 且以实验动物行为指标评价为主, 故对其相关功能机制仍待深入研究。

1.3 传统中医药膳

药膳食疗是将传统中医药知识与日常烹饪相结合的产物, 常以高安全性中药材和普通食物为原料, 经烹饪加工制成的一种具有食疗保健作用的膳食。中医药膳是传统中医防病健身的主要策略之一, 通过“药借食味, 食助药力”达到综合调理人体各种病症的效果。改善睡眠功能中药材原料主要有养心安神和重镇安神两类, 故安神类中医药膳常分为养心安神和重镇安神两类。养心安神药膳常以酸枣仁、柏子仁、百合、莲子、大枣、玫瑰花等为组方原料, 其作用缓和, 无毒副作用, 易于久服; 重镇安神药膳常用龙骨、磁石、朱砂等中药材为组方原料, 具有一定毒副作用, 不宜久服, 一般不考虑作为功能性食品的开发资源。常见养心安神药膳方剂的文献来源、原料组方、中医临床功效与临床应用等见表3^[48-49]。

从中医角度分析, 食疗经方大多以养心安神类食药资源为功能原料, 以养心健脾等食材为载体, 其性平和, 适宜运用于气虚、血虚、阴虚、阳虚等; 现代功能分析则以改善胃肠道功能、增强免疫力等方面为主要调治机制, 多适用于心悸、失眠、健忘等症状。中医药膳将改善睡眠的中药材和食物在营养、功效及感官上进行合理组合后应用, 既不必改变传统饮食习惯, 又可强身健体、防病治病, 能很好地融入日常生活, 消费者可接受性好。立足于中医药膳开发符合现代要求的保健食品或特色养生食品具有较好的可行性和较高的可靠性, 部分安神类药膳的保健功能也被验证。邵圆^[50]通过对随机抽取的产后女性患者给予甘麦大枣汤治疗两周后, 发现甘麦大枣汤可有效改善产后女性睡眠障碍, 且纠正了抑郁状态, 疗效值得肯定。刘媛^[51]和李先晓^[52]等通过临床观察发现, 应用二仙汤合甘麦大枣汤、甘麦大枣汤合酸

表3 12首养心安神类中医药膳方文献来源、原料组方、中医临床功效与临床应用^[48-49]Table 3 Literature sources, ingredients, traditional Chinese medicinal clinical efficacy and clinical applications of 12 traditional Chinese medicinal diet prescriptions for nourishing heart and tranquilizing mind^[48-49]

名称	文献来源	原料组方	中医临床功效	临床应用
酸枣仁粥	《太平圣惠方》	酸枣仁、熟地、粳米	养心安神	心肝血虚引起的心悸、心烦、失眠、多梦等症
柏子仁粥	《粥谱》	柏子仁、粳米、蜂蜜	养心安神、润肠通便	心血不足引起的虚烦不眠、惊悸怔忡、健忘, 以及习惯性便秘、老年性便秘等
莲子粥	《太平圣惠方》	嫩莲、粳米	健脾补肾	脾虚食少、便溏、乏力、肾虚带下、尿频、遗精、心虚失眠、健忘、心悸等症
百合粥	《本草纲目》	百合、粳米、冰糖	宁心安神、润肺止咳	热病后期余热未清引起的精神恍惚、心神不安, 以及妇女更年期综合征等
百合鸡子黄汤	《金匮要略》	百合、鸡蛋黄、白砂糖或冰糖	清滋心肺、益阴养血	大病后气阴两伤、心神不宁、百合病等
甘麦大枣汤	《金匮要略》	甘草、小麦、大枣	养心安神、和中缓急	心虚、肝郁引起的心神不宁、精神恍惚、失眠等
五味子膏	《本草衍义》	五味子、蜂蜜	滋阴敛汗、益肾涩精	心肾不交、虚烦不寐、盗汗, 各种类型神经衰弱失眠症
猪心参归汤	《证治要诀》	猪心、人参、当归	补心益气、养血宁神	心之气血不足引起的心悸气短、失眠健忘、乏力多汗等症
大枣人参汤	《十药神书》	人参、大枣	大补元气、固脱生津、养血安神	虚弱、心悸失眠、气短乏力, 因大出血引起的虚脱
天王补心酒	《摄生秘剖》	人参、玄参、丹参、茯苓、远志、桔梗、五味子、当归、麦冬、天冬、柏子仁、酸枣仁、生地黄、白酒	滋阴清热、养心安神	阴血不足、心烦失眠、精神衰疲、健忘盗汗、大便干结
归参山药猪腰	《百一选方》	当归、党参、山药、猪腰	养血、益气、补肾	血损肾亏所致心悸、气短、腰痛、失眠、自汗等
玫瑰花烤羊心	《饮膳正要》	鲜玫瑰花、羊心	补心安神	心血亏虚引起的惊悸失眠、郁闷不乐

枣仁汤可有效改善更年期失眠患者的睡眠质量,且临床效果显著。

2 食药资源改善睡眠的功能机制

传统中医药调理睡眠障碍的经验源于人类长期实践和观察的结果,相关食药资源的功能及作用机制逐步在现代实验研究中得到验证。综合分析认为,天然食药资源改善睡眠主要涉及神经递质调节、免疫调节及肠道菌群调节等作用机制。

2.1 神经递质调节作用

2.1.1 γ -氨基丁酸

γ -氨基丁酸是一种广泛分布于脊椎动物、植物和微生物中的非蛋白氨基酸,属于强神经抑制性氨基酸,具有镇静、催眠、抗惊厥、降血压的生理作用^[53-55]。王丽玲等^[56]研究发现红枣改善睡眠作用与其富含 γ -氨基丁酸活性成分有关。 γ -氨基丁酸受体是一个 Cl^- 通道,其被激活后将导致 Cl^- 通道开放,增加细胞膜对 Cl^- 的通透性,使 Cl^- 流入神经细胞内引起细胞膜超极化,抑制神经元细胞的激动,从而达到镇静催眠效果。 γ -氨基丁酸A受体又称 γ -氨基丁酸A型受体,其内源性配体为 γ -氨基丁酸。Shah等^[36]研究发现茯苓酸可上调大鼠下丘脑原代培养神经元细胞内的 Cl^- 水平,上调 γ -氨基丁酸A受体 α -和 β -亚基蛋白水平,从而增强戊巴比妥诱导大鼠的催眠作用。Nam等^[57]研究发现龙眼甲醇提取物增强了戊巴比妥治疗小鼠的催眠作用,其作用机制为通过直接激活 γ -氨基丁酸A受体或增加 γ -氨基丁酸A受体亚单位表达,增强 γ -氨基丁酸受体对戊巴比妥的敏感性,从而发挥改善睡眠功效。还有文献认为 γ -氨基丁酸可通过肠-脑轴、脑组织透性及其体内代谢物多途径作用进行睡眠改善^[58]。目前 γ -氨基丁酸作为一种功能性成分于2009年被中华人民共和国卫生部认定为新食品原料,目前被广泛应用于食品医药工业领域^[59-60]。

2.1.2 5-羟色胺

5-HT是广泛存在于哺乳动物组织的一种抑制性神经递质,主要分布于松果体和下丘脑,参与痛觉、睡眠和体温等生理功能调节。5-HT主要由中缝核区域的细胞产生,其在慢波睡眠中具有重要作用^[61]。研究表明电损毁动物中缝核前部后,动物将出现不眠状态,慢波睡眠明显减少;而在注射5-羟色氨酸(5-hydroxytryptophan, 5-HTP)后,睡眠恢复正常^[62]。色氨酸与5-HTP均为5-HT的前体,色氨酸在色氨酸羟化酶催化下首先生成5-HTP,再经5-HTP脱羧酶和吡哆醇辅酶催化生成5-HT^[63],因此通过饮食摄入富含色氨酸的牛奶、小米等食物的睡眠改善机制与5-HT有关。文献[64]表明5-HT既可以促进觉醒,又可以促进慢波睡眠,这与被激活的5-HT-受体亚

型有关。肖韦华^[65]研究发现柏子仁油可通过5-HT、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)及多巴胺(dopamine, DA)3种途径共同作用起到改善睡眠的功效。其中5-HT途径可能是通过促进缝核上部5-HT的释放以促进慢波睡眠或通过促进缝核下部5-HT加速释放作用于蓝斑下部NE系统触发REMS来改善睡眠。黄杰聪等^[46]研究发现佛手宁神方(佛手、百合、酸枣仁、茯苓、莲子)可通过提高5-HT的含量、上调5-HT_{1A}R蛋白和mRNA的表达水平,从而起到改善睡眠的作用。文献[66-67]发现酸枣仁汤可缩短大鼠自主活动时间,其改善睡眠的作用机制与5-HT_{1A}R和5-HT_{2A}R的表达有关。

2.1.3 去甲肾上腺素和多巴胺

NE是一种神经递质,对睡眠-觉醒过程起调节作用,其释放量在觉醒状态达到峰值,在NREMS状态下开始下降,在REMS状态下下降为最低值。许多治疗失眠的药物都是通过抑制NE来影响信号传导而发挥作用^[68]。NE主要存在于蓝斑区域细胞中,在快波睡眠中起重要作用^[69]。若破坏蓝斑头部神经细胞,脑电波显示类似睡眠的同步化慢波;破坏蓝斑的中、后部神经细胞,则快波睡眠消失^[70]。DA为体内合成NE的前体物,一般认为DA神经元兴奋,觉醒增加,动物睡眠时间缩短;反之睡眠时间延长^[71]。DA途径是通过调节脑中DA含量,抑制脑内DA神经元活动,从而改善小鼠睡眠质量。肖韦华^[65]研究发现柏子仁油的NE途径是通过促进蓝斑中、下部NE的释放,从而促进REMS;康璐等^[72]研究发现栀子豉汤和天王补心丹可通过调节NE及5-HT含量从而达到改善小鼠睡眠的作用。

2.1.4 谷氨酸

谷氨酸(glutamic acid, Glu)是一种脑内含量最多的兴奋性神经递质,在中枢神经系统中发挥着重要调节作用^[73]。当神经冲动传至神经末梢时,突触前膜释放Glu,并迅速扩散到突触与受体结合,促使 Na^+ 和 K^+ 通道门开放,从而产生兴奋效应。文献[74]认为Glu与N-甲基-D-天冬氨酸受体亲和力较高,可引起N-甲基-D-天冬氨酸受体通道反复开放,造成 Ca^{2+} 内流以及Glu受体激活引起细胞内 Ca^{2+} 释放,使细胞内 Ca^{2+} 浓度持续升高,从而引发睡眠障碍。杜晨晖等^[75]研究发现酸枣仁可显著降低大鼠Glu含量,可推测其功能机制与调节Glu含量有关。此外,张舜波等^[76]研究发现酸枣仁总皂苷可通过下调大鼠Glu和 γ -氨基丁酸两种神经递质的含量及比值来减轻脑内兴奋性神经毒性,从而达到改善睡眠的功效,说明酸枣仁可通过Glu与 γ -氨基丁酸机制起到镇静催眠的作用。 γ -氨基丁酸属强神经抑制性氨基酸,而Glu属于兴奋性神经递质,因此许多改善睡眠资源都是通过

改善Glu/γ-氨基丁酸的兴奋/抑制代谢失衡、调节Glu/γ-氨基丁酸的比值来发挥作用。

2.1.5 褪黑素

MT是由哺乳动物和人类的松果体产生的一种胺类激素,可缩短觉醒时间和入睡时间。MT通过激活MT₁和MT₂受体进行睡眠调节。MT₁主要抑制神经元活动,调节睡眠;MT₂主要涉及昼夜节律^[77]。Rodriguez-Naranjo等^[24]发现葡萄酒在发酵过程中会形成MT,故食用葡萄酒有助于改善睡眠。核桃富含色氨酸与MT^[14-15],而食源性色氨酸在体内可最终转化为MT^[78],核桃改善睡眠与MT机制相关。目前国内外对MT的生理功能,尤其是作为膳食补充剂的保健功能进行了广泛研究,表明其具有改善睡眠、调节时差、抗衰老、免疫调节、抗肿瘤等多方面的生理功能。

2.1.6 其他神经递质

一氧化氮、乙酰胆碱和组胺等神经递质也能参与睡眠-觉醒周期的调节,通过调节其含量可达到改善睡眠的作用^[71,79]。黄莉莉等^[80]研究发现四逆散可显著增加小鼠全脑的一氧化氮含量和增强一氧化氮合酶的活力;适量增加内源性一氧化氮含量可延长小鼠睡眠时间、缩短睡眠潜伏期,说明四逆散可通过适量增加一氧化氮含量、增强一氧化氮合酶活力来发挥改善睡眠功能。孙易娜等^[81]研究发现人参、石菖蒲以及人参-石菖蒲配合应用可延长小鼠睡眠时间、缩短小鼠睡眠潜伏期,且中药干预组与睡眠剥夺组大鼠脑组织中的乙酰胆碱含量、乙酰胆碱转移酶活力存在显著性差异,说明人参-石菖蒲安神的功效与调节乙酰胆碱含量有关。

2.2 免疫调节作用

当细菌和病毒感染后可激活机体免疫功能,同时也能促进睡眠,其免疫调节物质可能作用于中枢神经系统从而影响睡眠过程^[82],许多免疫增强剂也可以增强睡眠。Imeri等^[83]的研究表明,白细胞介素1(interleukin-1, IL-1)可能与中枢神经系统相互作用,从而促进正常睡眠的调节。肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)也是免疫系统重要的细胞因子之一,可参与NREMS的调节,通过增强5-HT系统的功能从而达到促进睡眠的作用^[84]。王万里^[85]研究发现人参皂苷Rb1可通过调节大鼠海马、下丘脑IL-1β和TNF-α的表达从而改变睡眠结构,说明人参皂苷Rb1改变睡眠可能与调节免疫细胞因子有关。

2.3 肠道菌群调节作用

肠道菌群是人体胃肠道的重要组成部分,也是肠脑轴的主要参与者^[86]。Reynolds等^[87]认为睡眠与肠道菌群有着密切的关系,短时间睡眠会引发生理应激反应,

而生理和心理应激都会破坏肠道菌群的正常功能。肠道菌群则通过神经、免疫和内分泌途径与中枢神经系统进行沟通交流,从而影响大脑的功能与行为^[88]。

Jackson等^[89]研究发现改善肠道微生物分布可有效改善睡眠和情绪。陈挺强^[20]研究发现香蕉低聚糖可调整肠道微生物菌落组成结构,香蕉改善睡眠功能可能与其改善肠道菌群有关。

3 改善睡眠的保健食品及资源应用

依据国家市场监督管理总局网站特殊食品信息查询平台检索显示,我国现已获得批准注册的具有改善睡眠功能保健食品共594个,通过对所有产品的功能及配方进行分析和总结,发现较多的改善睡眠功能保健食品同时还获批增强免疫力、改善胃肠道功能(润肠通便)、辅助降血压等功能,其产品功能分布情况见图1。改善睡眠功能保健食品兼具功能分布频率以增强免疫力/免疫调节、改善胃肠道功能(润肠通便)和辅助降血压等功能居前,可以推测改善睡眠可能与上述其他功能或机制有更多联系。睡眠障碍会影响免疫功能、胃肠道功能和炎症过程,且肠道菌群的变化也会影响睡眠^[86,90-91]。Ali等^[91]调查发现,睡眠质量与肠道黏膜炎症高度相关,炎症性肠病活动期患者睡眠障碍发生率高达100%;缓解期伴发睡眠障碍的患者有61%存在内镜下黏膜组织学炎症表现。王楠等^[92]认为营养素经摄取被肠道微生物吸收利用后,可代谢为小分子γ-氨基丁酸、5-HT等,通过迷走神经反馈到中枢神经系统,进而实现肠脑交流从而影响睡眠。彭维等^[86]也总结分析了肠道菌群与睡眠障碍可通过肠脑轴的神经、内分泌、免疫和代谢等多种途径相互影响,如肠道菌群可通过增强IL-1与TNF-α的能力促进睡眠。通过改善睡眠保健食品的功能分布频率情况可从另一个角度探寻睡眠与多种亚健康问题之间的联系,以及改善睡眠与其他保健功能之间的协同关系。

通过对改善睡眠保健食品的原料配方分析发现,改善睡眠类保健食品中使用最多的食药资源依次为酸枣仁、MT、五味子、天麻、珍珠、远志、百合等,大多数多以中药材复方应用为主。MT类改善睡眠保健食品则以MT单方及MT+维生素为主。图2为改善睡眠保健食品配方中7种主要原料应用频次分析结果,除MT外,配方中应用频次较多的均为中药材类物质,应用频次从高到低依次为酸枣仁、五味子、天麻、珍珠、远志和百合,食药资源的使用频次在一定程度上体现出相关资源在改善睡眠功能保健食品中的应用价值与地位,从使用频次上看,可用于保健食品的中药材中,五味子和天麻的应用较多;酸枣仁和百合作为食药同源类中药材具有更好的应用前景。

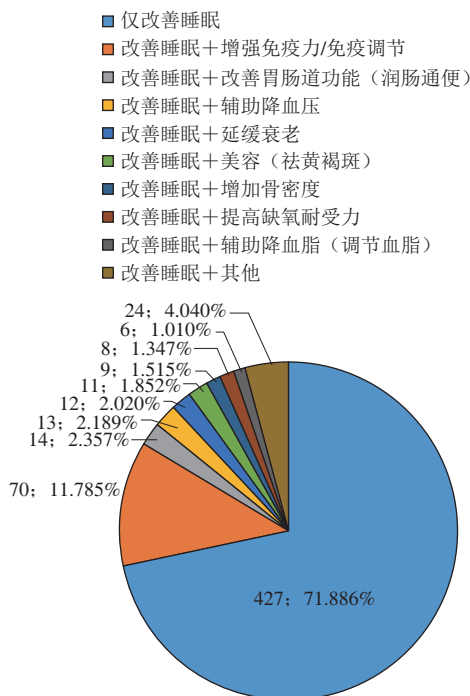


图1 改善睡眠保健食品数量及功能分布

Fig. 1 Quantity and function distribution of sleep-improving health foods

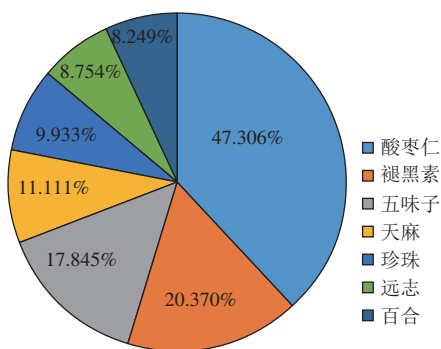


图2 改善睡眠保健食品主要原料的使用频次分布

Fig. 2 Application frequency distribution of major raw materials in sleep-improving health foods

4 结语

睡眠障碍是一种现代慢性流行性疾病,其发病隐蔽,持续时间长,严重威胁人体健康。天然食药资源在改善睡眠方面具有较好的疗效和更高的安全性,符合天然、绿色、健康的现代健康理念。中医药是一个伟大的宝库,其成果均来源于真实的实践研究,具有很高的实际应用价值。以天然食药资源为原料,现代食品工程技术为依托,结合运用中医药膳和现代营养学理论开发安全有效的保健食品具有良好的市场前景。现代医学研究发现,改善睡眠的食药资源功能成分主要涉及色氨酸、MT、钙、皂苷类、黄酮类、多糖类等;其作用机制主要

涉及神经递质调节、免疫调节、肠道菌群调节等,且各功能与机制之间还存在着复杂的相互作用关系。随着现代医学对相关食药资源的功能成分、作用机制等的深入研究,改善睡眠食药资源活性成分及功能机制的多样性将被进一步解析,尤其是改善睡眠与增强免疫力、改善胃肠道功能、降血压等功能之间的关联研究深受期待。

参考文献:

- [1] 中国青年网. 世界睡眠日《中国睡眠质量调查报告》发布[EB/OL]. (2019-03-18)[2020-06-14]. http://news.youth.cn/gn/201903/t20190318_11900063.htm, 2019-03-18.
- [2] 人民日报社. 中国超3亿人有睡眠障碍, 成年人失眠发生率近4成[EB/OL]. (2019-03-21)[2020-06-14]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1628575616532996814&wfr=spider&for=pc>, 2019-03-21.
- [3] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 146.
- [4] 吴炜炜, 兰秀燕, 邝惠容, 等. 传统健身运动对老年人睡眠质量影响的Meta分析[J]. 中华护理杂志, 2016, 51(2): 216-224. DOI:10.3761/j.issn.0254-1769.2016.02.016.
- [5] 姚斐, 房敏, 姜淑云, 等. 经穴推拿对慢性疲劳综合征患者睡眠质量影响的临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(2): 559-561.
- [6] 孟会红. 卒中后睡眠障碍与认知障碍[D]. 河北: 河北医科大学, 2014. DOI:10.7666/d.Y2581987.
- [7] 刘艳骄, 王芳, 汪卫东. 中药替代治疗对安眠药物依赖性失眠的理论与实践[J]. 世界睡眠医学杂志, 2015, 2(1): 27-30.
- [8] GUAN R F, LIU D H, YE X Q. Use of fluorometry for determination of skim milk powder adulteration in fresh milk[J]. Journal of Zhejiang University Science, 2005, 6(11): 1101-1106. DOI:10.1631/jzus.2005.B1101.
- [9] 区红, 贾薇, 舒永红, 等. 微量进样火焰原子吸收光谱法对牛奶中钙的直接测定[J]. 分析测试学报, 2008, 27(12): 1355-1358. DOI:10.3969/j.issn.1004-4957.2008.12.021.
- [10] 曹惠君, 李敏. 直接火焰原子吸收法测定牛奶中钙含量[J]. 中国卫生检验杂志, 2009, 19(9): 2004-2005.
- [11] 刘金玉. 婴幼儿奶制品中的生物活性肽及其生理功效[J]. 农产品加工(综合刊), 2015(2): 56-58. DOI:10.3969/j.issn.1671-9646(X). 2015.02.017.
- [12] CUBERO J, CHANCLÓN B, SÁNCHEZ S, et al. Improving the quality of infant sleep through the inclusion at supper of cereals enriched with tryptophan, adenosine-5'-phosphate, and uridine-5'-phosphate[J]. Nutritional Neuroscience, 2009, 12(6): 272-280. DOI:10.1179/147683009X423490.
- [13] 刘艳骄, 刘征宇. 睡眠食物与保健食品中调整睡眠产品研发概述[J]. 世界睡眠医学杂志, 2018, 5(9): 997-1002. DOI:10.3969/j.issn.2095-7130.2018.09.001.
- [14] 远辉, 袁辉, 张莹. 几种新疆特色坚果中色氨酸的含量的测定及分析[J]. 食品科技, 2014, 39(2): 267-269. DOI:10.13684/j.cnki.spkj.2014.02.059.
- [15] REITER R J, MANCHESTER L C, TAN D X. Melatonin in walnuts: influence on levels of melatonin and total antioxidant capacity of blood[J]. Nutrition, 2005, 21(9): 920-924. DOI:10.1016/j.nut.2005.02.005.
- [16] 王芳, 李经才, 徐峰, 等. 褪黑素对睡眠的调节作用及与脑内氨基酸递质的关系[J]. 中国现代应用药学, 2000, 17(6): 467-469. DOI:10.3969/j.issn.1007-7693.2000.06.016.
- [17] 吴宝华, 付金宁, 孙翔飞. 小米的药用营养研究及应用[J]. 现代农业, 2007(7): 110-112. DOI:10.3969/j.issn.1008-0708.2007.07.084.

- [18] CLAUDIA B F, JOSÉ R L, PÉRICLES B A, et al. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2010, 34(4): 605-609. DOI:10.1016/j.pnpbp.2010.02.020.
- [19] 罗云, 赵方方, 马晨, 等. 高效液相色谱法测定香蕉中3种胺类物质[J]. 热带作物学报, 2018, 39(4): 780-784. DOI:10.3969/j.issn.1000-2561.2018.04.027.
- [20] 陈挺强. 香蕉低聚糖的通便功能评价及其对肠道微生物的影响研究[D]. 广州: 华南理工大学, 2016.
- [21] 漆媛, 张桂霞, 王定国, 等. 天津蓟县软枣猕猴桃营养成分分析[J]. 天津农业科学, 2016, 22(12): 50-52. DOI:10.3969/j.issn.1006-6500.2016.12.014.
- [22] LIN H H, TSAI P S, FANG S C, et al. Effect of kiwifruit consumption on sleep quality in adults with sleep problems[J]. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2011, 20(2): 169-174. DOI:10.6133/apjcn.2011.20.2.05.
- [23] GOMEZ F G V, HERNANDEZ I G, MARTINEZ L D, et al. Analytical tools for elucidating the biological role of melatonin in plants by LC-MS/MS[J]. Electrophoresis, 2013, 34(12): 1749-1756. DOI:10.1002/elps.201200569.
- [24] RODRIGUEZ-NARANJO M I, GIL-IZQUIERDO A, TRONCOSO A M, et al. Melatonin is synthesised by yeast during alcoholic fermentation in wines[J]. Food Chemistry, 2011, 126(4): 1608-1613. DOI:10.1016/j.foodchem.2010.12.038.
- [25] 杜晨晖, 崔小芳, 裴香萍, 等. 酸枣仁皂苷类成分及其对神经系统作用研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(5): 1258-1268. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2019.05.033.
- [26] 祝凌丽, 王娟, 陈慧芳. 酸枣仁中不同单体组合对小鼠睡眠的影响及其机制[J]. 中国新药杂志, 2019, 28(22): 2761-2768.
- [27] 朱建平, 谢梦洲, 邓文祥, 等. 桂圆酒对小鼠镇静催眠作用的实验研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(20): 6-8. DOI:10.16458/j.cnki.1007-0893.2016.20.003.
- [28] ZHANG X Y, HAN X L, QIAN Z B. Study on optimization of extraction process of saponins from *Bulbus lili* and their antidepressant effects[J]. Asian Journal of Chemistry, 2014, 26(18): 5970-5972. DOI:10.14233/ajchem.2014.16352.
- [29] 胡焕萍, 张剑, 甘银凰, 等. 单味新鲜百合止咳镇静催眠等作用药理实验[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(9): 1704-1705. DOI:10.3969/j.issn.1008-0805.2006.09.034.
- [30] 王雨朦. 大枣中黄酮类成分研究进展[J]. 医药前沿, 2013(9): 332-333. DOI:10.3969/j.issn.2095-1752.2013.09.402.
- [31] 陈剑平, 李中桂, 张尚斌, 等. 大枣神经保护作用的活性组分筛选及其作用机制研究[J]. 中国药房, 2016, 27(25): 3495-3498. DOI:10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.12.
- [32] PAHUJA M, MEHLA J, REETA K H, et al. Hydroalcoholic extract of *Zizyphus jujuba* ameliorates seizures, oxidative stress, and cognitive impairment in experimental models of epilepsy in rats[J]. Epilepsy & Behavior, 2011, 21(4): 356-363. DOI:10.1016/j.yebeh.2011.05.013.
- [33] 郝昭琳, 江璐, 车会莲, 等. 栀子苷和栀子黄色素改善睡眠作用的研究[J]. 食品科学, 2009, 30(15): 208-210. DOI:10.3321/j.issn.1002-6630.2009.15.048.
- [34] KURATSUNE H, UMIGAI N, TAKENO R, et al. Effect of crocetin from *Gardenia jasminoides* Ellis on sleep: a pilot study[J]. Phytomedicine International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2010, 17(11): 840-843. DOI:10.1016/j.phymed.2010.03.025.
- [35] 赵天国. 茯苓多糖对小鼠镇静、催眠作用的研究[J]. 畜牧与饲料科学, 2017, 38(4): 73-74. DOI:10.3969/j.issn.1672-5190.2017.04.025.
- [36] SHAH V K, CHOI J J, HAN J Y, et al. Pachymic acid enhances pentobarbital-induced sleeping behaviors via GABA_A-ergic systems in mice[J]. Biomolecules & Therapeutics, 2014, 22(4): 314-320. DOI:10.4062/biomolther.2014.045.
- [37] 李海燕, 王春贺, 马楠, 等. 正交试验优选改善睡眠软胶囊中五味子、莲子的提取工艺[J]. 特产研究, 2017, 39(2): 9-13; 23. DOI:10.16720/j.cnki.tcyj.2017.02.003.
- [38] JO K, JEON S D, AHN C W, et al. Changes in *Drosophila melanogaster* sleep-wake behavior due to Lotus (*Nelumbo nucifera*) seed and Hwang Jeong (*Polygonatum sibiricum*) extracts[J]. Preventive Nutrition and Food Science, 2017, 22(4): 293-299. DOI:10.3746/pnf.2017.22.4.293.
- [39] 张爽, 陈文彬, 苏松坤, 等. 蜂蜜对小鼠睡眠的影响[J]. 中国蜂业中旬刊(学术版), 2013, 64(4): 46-49. DOI:10.3969/j.issn.0412-4367.2013.04.012.
- [40] MOSES A, OTAS U, HONDA K. Effects of honey administration on locomotor activity and sleep-wake cycle in rats[C]// 第十五届国际药理学大会论文集. 北京: 中国药理学会, 2006: 330.
- [41] 严兴科, 张泽国, 徐富菊, 等. 甘草改善睡眠作用的药效物质基础研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2014, 30(11): 1023-1025. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2014.11.014.
- [42] CHO S, YOON M, KIM D, et al. Effect of the licorice flavonoid isoliquiritigenin on the sleep architecture and profile in mice[J]. Food Science and Biotechnology, 2012, 21(4): 1221-1225. DOI:10.1007/s10068-012-0160-8.
- [43] 宗堪堪, 刘鑫, 玄延花, 等. 肉豆蔻木酚素对脂多糖激活的小胶质细胞条件培养基对海马神经元损伤的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(6): 528-531. DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.06.007.
- [44] HERRON R E, SHERRY C J, RAY L E. The effect of the ligroin extract of nutmeg and its residue on ethanol-induced sleep in the young chick[J]. International Journal of Crude Drug Research, 2008, 20(1): 37-41. DOI:10.3109/13880208209083284.
- [45] 赵永艳, 胡瀚文, 彭腾, 等. 佛手的化学成分药理作用及开发应用研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(11): 2734-2736. DOI:10.3969/j.issn.1008-0805.2018.11.064.
- [46] 黄杰聪, 谢炜, 邓宁, 等. 佛手宁神方改善睡眠作用的机制[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(8): 1116-1120. DOI:10.3969/j.issn.1673-4254.2017.08.19.
- [47] 黎同明, 高洁, 王桂香. 乌梅水煎液镇静催眠及抗惊厥作用实验研究[J]. 中医学报, 2011, 26(7): 818-820. DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2011.07.047.
- [48] 王者悦. 中国药膳大辞典[M]. 辽宁: 大连出版社, 2002: 433-461.
- [49] 谢梦洲. 中医药膳学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 327-331.
- [50] 邵圆. 甘麦大枣汤加减对产后女性睡眠障碍和抑郁状态的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(2): 38-39. DOI:10.15887/j.cnki.13-1389/r.2016.02.023.
- [51] 刘媛. 二仙汤合甘麦大枣汤对更年期失眠女性睡眠质量的影响[J]. 临床医学研究与实践, 2020, 5(17): 137-139. DOI:10.19347/j.cnki.2096-1413.202017052.
- [52] 李先晓, 张玉飞, 陈璐璐. 甘麦大枣汤合酸枣仁汤加减治疗更年期脏躁型失眠[J]. 影像研究与医学应用, 2017, 1(2): 190-191. DOI:10.3969/j.issn.2096-3807.2017.02.122.
- [53] 沙娜·吾肯, 李俊俊, 王佳铭, 等. 蒙古族药山沉香镇痛与镇静作用研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44(17): 3830-3836. DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20190709.401.
- [54] 蹇守法, 李锦春, 姜丹, 等. γ -氨基丁酸对夏季热应激鸡下丘脑-垂体-肾上腺轴的调控作用[J]. 动物营养学报, 2019, 31(6): 2625-2633. DOI:10.3969/j.issn.1006-2767.2019.06.022.

- [55] 赵伟睿. 微生物细胞催化合成 γ -氨基丁酸效能强化的研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2015.
- [56] 王丽玲, 蒲云峰, 李雁琴, 等. 红枣中 γ -氨基丁酸的研究进展[J]. 食品科学技术学报, 2019, 37(6): 23-28. DOI:10.3969/j.issn.2095-6002.2019.06.004.
- [57] NAM S Y, LEE M K, EUN J S, et al. Methanol extract of *Longanae arillus* augments pentobarbital-induced sleep behaviors through the modification of GABAergic systems[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2009, 122(2): 245-250.
- [58] 李科, 俞兰秀, 刘小雨, 等. γ -氨基丁酸改善睡眠作用机制的研究进展[J]. 食品工业科技, 2019, 40(14): 353-358. DOI:10.13386/j.issn1002-0306.2019.14.058.
- [59] BOONSTRA E, KLEIJN R, COLZATO L S, et al. Neurotransmitters as food supplements: the effects of GABA on brain and behavior[J]. Frontiers in Psychology, 2015, 6: 1520. DOI:10.3389/fpsyg.2015.01520.
- [60] 马燕, 段双梅, 赵明. 富含 γ -氨基丁酸食品的研究进展[J]. 氨基酸和生物资源, 2016, 38(3): 1-6. DOI:10.14188/j.ajsh.2016.03.001.
- [61] 程国良, 钱彦方, 李静, 等. 失眠机制研究进展[J]. 世界睡眠医学杂志, 2016, 3(3): 174-179.
- [62] 柯庆宗. 郁三针配合定神针治疗更年期睡眠障碍的临床研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [63] 吕燕华, 曹亦宾, 王海英, 等. 联合服用色氨酸对氟西汀治疗抑郁模型大鼠抑郁、焦虑样行为的影响[J]. 中华神经医学杂志, 2015, 14(11): 1113-1117. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2015.11.006.
- [64] 杨岑, 冉明梓, 欧阳鹏荣, 等. 五羟色胺在睡眠-觉醒中作用[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(11): 2191-2194. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2015.11.053.
- [65] 肖韦华. 柏子仁改善睡眠有效成份及其与酸枣仁油联合作用的研究[D]. 北京: 中国农业大学, 2007. DOI:10.7666/d.y1107603.
- [66] 肖迪, 刘俊, 赵宾宾. 酸枣仁汤对慢性睡眠剥夺大鼠海马5-HT_{1A}R和5-HT_{2A}R表达的影响[J]. 西部中医药, 2019, 32(5): 12-15. DOI:10.3969/j.issn.1004-6852.2019.05.004.
- [67] 李家豪, 郭晓玲, 张如意, 等. 酸枣仁汤对慢性睡眠剥夺老年失眠大鼠下丘脑5-HT及其受体表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(3): 530-532. DOI:10.3969/j.issn.1008-0805.2017.03.007.
- [68] MITCHELL H A, WEINSHENKER D. Good night and good luck: norepinephrine in sleep pharmacology[J]. Biochemical Pharmacology, 2010, 79(6): 801-809. DOI:10.1016/j.bcp.2009.10.004.
- [69] 胥海斌, 刘宇明. 电针健脑安神奇穴为主治疗失眠症临床观察[J]. 新中医, 2014, 46(12): 173-174. DOI:10.13457/j.cnki.jncm.2014.12.083.
- [70] 霍晓晓. 安神定志汤加加减联合盐酸曲唑酮片治疗失眠症的临床研究[D]. 石家庄: 河北中医学院, 2019.
- [71] 孙道涵, 李蜀平, 廖磊, 等. 调和肝脾方改善睡眠的时效关系及作用机制的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(27): 2993-2996; 3001. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2019.27.007.
- [72] 康璐, 刘倩, 刘玉晔. 栀子豉汤镇静催眠作用机制研究[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(6): 82-84; 107. DOI:10.19621/j.cnki.11-3555/r.2020.0639.
- [73] 马捷, 李峰, 郭思媛, 等. 谷氨酸递质调节机制与神经系统疾病[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(27): 5390-5392; 5384. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2012.27.045.
- [74] 张妍, 解军波, 张彦青, 等. 镇静催眠药物的主要作用机制研究进展[J]. 中国药房, 2011, 22(41): 3906-3908. DOI:10.1007/s11606-010-1517-4.
- [75] 杜晨晖, 裴香萍, 张敏, 等. 基于¹H-NMR代谢组学的酸枣仁改善失眠大鼠睡眠作用机制研究[J]. 中草药, 2019, 50(10): 2405-2412. DOI:10.7501/j.issn.0253-2670.2019.10.022.
- [76] 张舜波, 王平, 田代志, 等. 酸枣仁总皂苷对失眠老年大鼠脑氨基酸类神经递质及受体表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 124-127. DOI:10.11653/syjj2014040124.
- [77] 梁竹, 魏玮, 陶利. 褪黑素在治疗睡眠障碍中的研究进展[J]. 解放军药学报, 2014, 30(1): 82-85. DOI:10.3969/j.issn.1008-9926.2014.01.022.
- [78] 王蕊, 杨小龙, 须晖, 等. 高等植物褪黑素的合成和代谢研究进展[J]. 植物生理学报, 2016, 52(5): 615-627. DOI:10.13592/j.cnki.ppj.2016.0052.
- [79] 陈泳均, 徐书雯. 与阿尔茨海默病相关的睡眠障碍研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志, 2018, 35(11): 1053-1056. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjzbz.2018.11.023.
- [80] 黄莉莉, 徐瑞鑫, 李廷利, 等. 基于NO信号通路介导的四逆散改善睡眠作用的机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(11): 2292-2295. DOI:10.13193/j.archcm.2010.11.54.huangll.070.
- [81] 孙易娜, 章程鹏, 周燕萍, 等. 人参-石菖蒲药对安神益智作用的动物行为学研究及其机制的初步探索[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(3): 576-578. DOI:10.3969/j.issn.1008-0805.2019.03.021.
- [82] 李洋, 谢杨丽, 胡志安. 感染和免疫反应对睡眠的影响[J]. 生理科学进展, 2007, 38(2): 187-190. DOI:10.3321/j.issn:0559-7765.2007.02.026.
- [83] IMERI L, OPP M R. How (and why) the immune system makes us sleep[J]. Nature Reviews Neuroence, 2009, 10(3): 199-210. DOI:10.1038/nrn2576.
- [84] 独家能, 刘聪, 郝旭亮, 等. 生理性失眠发病机制的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(29): 37-40.
- [85] 王万里. 人参皂苷Rb1对大鼠IL-1 β 和TNF- α 表达及睡眠脑电影响的研究[D]. 四川: 电子科技大学, 2008. DOI:10.7666/d.D310225.
- [86] 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. DOI:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.19.026.
- [87] REYNOLDS A C, PATERSON J L, FERGUSON S A, et al. The shift work and health research agenda: considering changes in gut microbiota as a pathway linking shift work, sleep loss and circadian misalignment, and metabolic disease[J]. Sleep Medicine Reviews, 2017, 34: 3-9. DOI:10.1016/j.smrv.2016.06.009.
- [88] 刘涛, 刘维红. 基于脑肠轴理论探讨调理胃肠在针灸治疗失眠中的应用[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(5): 324-329. DOI:10.11569/wcjd.v27.i5.324.
- [89] JACKSON M L, BUTT H, BALL M, et al. Sleep quality and the treatment of intestinal microbiota imbalance in chronic fatigue syndrome: a pilot study[J]. Sleep Science, 2015, 8(3): 124-133. DOI:10.1016/j.slsci.2015.10.001.
- [90] 施琪, 孔婕, 戴新娟, 等. 炎症性肠病患者睡眠质量调查及其影响因素分析[J]. 中国护理管理, 2016, 16(9): 1206-1210. DOI:10.3969/j.issn.1672-1756.2016.09.013.
- [91] ALI T, MADHOUN M F, ORR W C, et al. Assessment of the relationship between quality of sleep and disease activity in inflammatory bowel disease patients[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2013, 19(11): 2440-2443. DOI:10.1097/MIB.0b013e3182a0ea54.
- [92] 王楠, 李丽娟, 马莹莹, 等. 导致睡眠障碍内源性因素的研究进展[J]. 中国临床实用医学, 2020, 11(3): 78-80. DOI:10.3760/cma.j.cn115570-20200311.00298.