

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.03.010

· 文献综述 ·

失眠对机体影响相关机制及交泰丸治疗失眠研究进展*

苏浩¹ 董慧^{2△}华中科技大学同济医学院附属同济医院¹中医科,²中西医结合研究所,武汉 430030**关键词** 失眠;机体损伤;交泰丸**中图分类号** R259 **文献标志码** A

睡眠是动物的共有特征,且为生存所必需,严重的睡眠缺失是可以致命的^[1]。随着社会的发展,睡眠缺乏已经成为普遍现象。流行病学研究表明,近1/3的成年人每日睡眠时长 $<6\text{ h}$ ^[2],6%~10%的成年人长期受失眠的困扰^[3]。长期失眠与代谢性疾病、心血管疾病、神经退行性疾病等多个系统的病变高度相关^[4-5]。国外学者^[6]通过分析英国生物样本库中约50万群体样本发现,晚睡型的人比早睡型的人全因死亡风险高出10%。目前失眠仍缺乏有效的治疗方法,主要采用镇静催眠类药物,但没有考虑到睡眠缺乏对于机体的损伤。了解睡眠缺乏对机体的损伤机制有助于进一步缓解睡眠缺乏对机体的整体影响。中医古方交泰丸对于心肾不交证失眠有较好的疗效,近年来引起了研究者的关注。本文针对失眠发生的可能因素、睡眠缺乏对神经系统及神经系统外损伤机制和交泰丸治疗失眠的研究进展进行了总结,现报告如下。

1 失眠发生的可能因素

尽管失眠的发病率很高,且在全球引起巨大的负担,但其潜在机制尚未被确定。神经生物学和心理学的观点表明,大脑结构和功能改变、遗传、行为认知和情感因素都与失眠的发生有关^[7]。

大脑结构和功能的异常在失眠相关研究中被重点关注。据报道,原发性失眠患者的海马体积减小^[8]。相对于健康对照组,慢性原发性失眠患者显示出较高的低频振荡振幅(amplitude of low frequency fluctuation, ALFF),在左后扣带回延伸到胼胝体和舌胼骨,在右后扣带回延伸到前楔和楔形;而右小脑后叶和直肠回的ALFF较低^[9]。慢性原发性失眠患者

在左梭形回中表现出较高的局部一致性(regional homogeneity, ReHo),在双侧扣带回和右小脑前叶中ReHo较低^[10]。

遗传因素在失眠的发生中有重要作用。Hammerschlag等^[11]通过全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)确定了与失眠相关的`debld1`、`meis1`、`med27`、`hhex`、`rhcg`、`ipo7`和`tsnare1`等7个基因。Jansen等^[12]使用1个大的基因关联样本($n=1,331,010$)来检测新的位点,通过定位、表达数量性状位点和染色质定位,确定了涉及956个基因的202个位点。这些基因与精神特质和睡眠时间与相当大的相关性,并且发现失眠与抑郁、糖尿病和心血管疾病有因果影响。Jones等^[13]利用来自英国生物银行85670名参与者数据对睡眠质量、数量和时间等8个睡眠特征进行了全基因组关联研究,发现了其中26个新的与睡眠质量相关基因,10个与夜间睡眠时间有关基因;其中`pde11a`的某个错义突变可能与睡眠时长有因果关系。

社会心理学因素同样是导致失眠的重要原因。目前认为与失眠相关的各种社会人口学因素包括高龄、女性、社会经济地位低、失业、教育程度低、心理困扰和自认为健康状况不佳等^[14-15]。其中真正符合危险因素标准的并不多,只有女性性别^[16]、阳性的家庭失眠症病史^[17]以及严重和慢性生活压力^[18]等。

2 失眠对机体的影响及相关机制

2.1 失眠对中枢系统的损伤机制

睡眠对于维持健康的大脑功能至关重要。神经活动过程中会不断产生代谢废物,而这些代谢废物的清除都要依靠脑脊液的流动。Fultz等^[19]使用加速神经成像来测量人脑中的生理和神经动力学,发现了在非快速眼动睡眠(non-rapid eye movements sleep, NREMS)期间出现的振荡电生理、血流动力学和脑脊

*国家自然科学基金资助项目(No. 81874382);国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(No. 国中医药人数函[2022]1号)

△通信作者, Corresponding author, E-mail: tjhdonghui@163.com

液动力学呈连贯模式,且脑脊液在 NREMS 期间冲洗带走神经活动中的代谢废物。因此长期的睡眠减少可能会增加代谢废物在脑内的累积。另有研究发现,50~60 岁开始出现睡眠质量下降的人,在他们大脑中会累积更多的 tau 蛋白和淀粉样蛋白,因此他们在未来会有更高的风险患上阿尔茨海默病^[20]。

对特发性快速眼动睡眠行为障碍(idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder, IRBD)患者的纵向随访研究结果表明,大多数患者最终会发展为帕金森病、路易体痴呆或多系统萎缩。通过黑质中的 PET 检测发现,患者的小胶质细胞活化增加、壳核中多巴胺功能降低^[21]。

学习和记忆受益于睡眠,而睡眠缺失会导致认知障碍,并且只能通过睡眠逆转。睡眠的恢复作用与其影响神经元活动和突触可塑性的能力有关,睡眠增加了神经元改变其结构和功能的能力^[22-23]。

研究发现睡眠剥夺增强了大脑皮质主要感知区域对疼痛反应性,同时减弱了调节疼痛处理的纹状体和脑岛的活动,降低了疼痛的阈值^[24]。因此睡眠异常者常伴有各种类型的疼痛。

2.2 失眠对中枢系统以外的损伤机制

2.2.1 睡眠缺乏对免疫系统的影响

通过对志愿者熬夜后外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)进行单细胞 RNA 测序分析发现,熬夜增加了 T 细胞和 B 细胞比例和自身免疫标志物,同时减少了细胞毒性 T 细胞的激活而增加感染和肿瘤的发生^[25]。在果蝇中发现 1 个诱导睡眠的单一基因 *nemuri*。*NEMURI* 蛋白是 1 种抗菌肽,可以异位分泌,以延长睡眠时间并促进感染后的生存^[26]。因此,睡眠在抗感染的免疫调节中有重要作用,感染后会出现明显的睡眠增加。研究发现睡眠剥夺可以增加糖尿病小鼠伤口的肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)水平,并且延长伤口的愈合时间^[27]。急性睡眠碎片化可引起组织特异性炎症因子表达增加,并增加血清皮质酮浓度^[28]。睡眠剥夺 9 天使得大鼠听觉诱发脑干反应(auditory-evoked brainstem responses, ABR)显著升高。此时大鼠出现白介素- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β)升高,外毛细胞功能缺陷,Reissner 膜破裂和立体纤毛形态损伤^[29]。

2.2.2 睡眠缺乏对 DNA 的损伤

Zada 等^[30]使用活斑马鱼单细胞中染色体标记物的延时成像技术发现,睡眠会增加单个神经元的染色体动力学。在清醒期间染色体动力学较低,并且 DNA 双链断裂的数量会累积。反过来,睡眠增加染色体动

力学,这对于减少 DNA 双链断裂的数量是必要的。进一步研究发现 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR)蛋白 Rad52 和 Ku80 的活性在睡眠期间增加,染色体动力学增强了 Rad52 活性。DDR 诱导聚 ADP 核糖聚合酶 1(poly ADP-ribose polymerase, Parp1)的活性在睡眠剥夺后增加,Parp1 通路可以感知细胞损伤压力并促进睡眠和修复活动^[31]。

2.2.3 睡眠缺乏对心血管系统的影响

睡眠不足会对心血管系统造成伤害。研究发现睡眠碎片化小鼠的下丘脑外侧产生更多的 Ly6C 高表达的单核细胞,呈现出更大的动脉粥样硬化病变,并产生较少的下丘脑分泌素。下丘脑分泌素通过与骨髓中表达的下丘脑分泌素受体结合,减少集落刺激因子-1(colony stimulating factor 1, CSF-1)控制单核细胞生成^[32]。下丘脑分泌素减少导致单核细胞增加,从而加速了动脉粥样硬化病变的形成^[33]。长期的睡眠碎片化可以引起内皮功能紊乱,泡沫细胞增加激活血液循环中的巨噬细胞,IL-6 的水平升高,加速动脉粥样硬化的形成^[34]。Suzuki 等^[35]发现,觉醒增加导致动脉粥样硬化,其原因可能是生长激素和胰岛素样生长因子-1(insulin like growth factor-1, IGF-1)水平的波动。

2.2.4 睡眠缺乏对肠道的影响

近年来,随着肠-脑轴概念的提出和肠道菌群研究的推进,肠道在失眠所引起损伤中的作用越来越受到重视。早在十九世纪末,William James 和 Carl Lange 就做出过有关肠-脑相互作用的假设,随着科学研究的深入和技术手段的进步,肠道和中枢神经系统之间的联系越来越被接受。肠-脑轴被定义为胃肠道和中枢神经系统之间的双向信号传递系统,这种信号可能会对情感、认知、睡眠和营养状态等很多方面造成影响^[36]。这种双向交流可能涉及细胞因子、免疫、激素和神经信号等多种途径^[37]。

睡眠剥夺可以引起活性氧(reactive oxygen species, ROS)在果蝇和小鼠的肠道内累积。这种 ROS 累积仅发生在肠道中,在其他器官中并未被发现。ROS 累积后会引起组织的 DNA 损伤、应激颗粒和凋亡增加。这种损伤会减少果蝇在睡眠剥夺后的寿命,但是可以被抗氧化物缓解^[38]。睡眠剥夺可以增加肠道相关的炎症水平,造成肠上皮紧密连接破坏、通透性增加,进而引起代谢和认知异常^[39-40]。

随着高通量测序、代谢组学和无菌动物模型等技术的发展,有关肠道菌群的研究不断深入,微生物-肠-脑轴的概念被提出^[41]。肠道微生物与神经系统的作

用方式主要有:影响去甲肾上腺素、5-羟色胺、 γ -氨基丁酸等神经递质分泌,改变短链脂肪酸合成,影响肠道黏膜屏障与肠道免疫系统^[42]。急性和慢性睡眠碎片化都可以诱导肠道共生微生物失调。慢性睡眠碎片化导致回肠远端隐窝深度增加,盲肠和结肠近端绒毛数量增加。慢性睡眠碎片化还可以引起回肠和盲肠远端微生物黏附和渗透减少,血清细胞因子水平升高,促肾上腺皮质激素水平降低。随着长时间睡眠碎片化的增加,微生物生态和肠道形态的扰动会加剧^[43]。人群研究表明,失眠患者肠道中拟杆菌比例增加,而厚壁菌比例下降^[44],菌群结构的改变可以引起肠道屏障功能的异常。睡眠剥夺引起的肠道菌群紊乱和系统性炎症可以影响认知功能,并对注意力和记忆力构成明显损害^[45-46]。肠道菌群可以影响肠道生物钟基因的转录,维持生物钟的表观遗传修饰和代谢水平的振荡;肠道菌群结构改变可以引起昼夜节律的紊乱^[47],生物钟改变会进一步加重肠道功能紊乱^[48]。研究表明,急性睡眠剥夺会导致体温以及大脑皮层和下丘脑的温度升高^[49];而生物钟可以调控 Drp1 的表达,从而影响线粒体动力学、调控细胞的氧化磷酸化而产热^[50]。

3 交泰丸治疗失眠的研究进展

中医古方交泰丸为治疗“心肾不交证”的常用方剂,最早见于明代韩懋所著《韩氏医通·药性裁成》:“火分之病,黄连为主……生用为君,佐官桂少许,煎百沸,入蜜,空心服,能使心肾交于顷刻。”方名和比例则最早见于清代王世雄的《四科简要方·安神》。书中记载:“生川连五钱,肉桂心五分,研细,白蜜丸,空心淡盐汤下,治心肾不交,怔忡无寐,名交泰丸。”目前已有临床研究报道交泰丸对于心肾不交证失眠具有良好的疗效^[51-52]。

目前有关交泰丸的药理学研究主要集中在其对于神经递质、激素、炎症、生物钟蛋白和表观遗传学等方面的作用。黄运芳等^[53]以腹腔注射氯苯丙氨酸的大鼠为研究对象,发现交泰丸可以回调大鼠的血清和血小板 5-羟色胺水平,同时可以回调脑、肝和肾上腺等组织的肾上腺素、去甲肾上腺素、 γ -氨基丁酸和多巴胺等多种递质。龚梦鹃等^[54]发现交泰丸能明显降低大鼠下丘脑、海马、前额叶皮质和血清中谷氨酸水平,升高胆囊收缩素 8 水平。赵俊云等^[55]报道了交泰丸能够抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴的活性,降低失眠大鼠的促肾上腺皮质激素释放因子、促肾上腺皮质激素和皮质酮水平。他们还发现:交泰丸可以影响 DNA

甲基转移酶-1 的活性,从而降低机体甲基化水平;调节组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶的平衡,降低乙酰化组蛋白 H3 的水平。慢性炎症是失眠引起认知障碍和代谢性疾病的重要原因,研究报道交泰丸可以改善部分睡眠剥夺大鼠的肠道局部和血浆的 IL-6 和 TNF- α 水平,促进肠道紧密连接蛋白的修复^[40]。另有学者在部分睡眠剥夺的动物实验中还发现,交泰丸可以增加下丘脑和外周的生物钟相关蛋白隐花色素-1 和隐花色素-2 的水平,从而恢复正常的昼夜节律^[56]。

4 总结与展望

目前关于失眠的治疗往往只针对睡眠减少进行对症治疗,但睡眠缺乏同时会引起神经系统和神经系统以外的多个系统损伤;在增加睡眠的同时,也应该重视睡眠缺乏引起的免疫功能降低、机体炎症状态、ROS 累积、生物钟改变、肠道菌群结构紊乱和肠道屏障功能损伤等改变,从而在更大程度上减少睡眠缺乏所引起的机体损伤。因此,针对失眠的治疗应该进行整体调节。中医古方交泰丸在失眠的治疗上有着较好疗效,其药理作用的阐明也会给失眠的治疗提供更多可能的思路。

参 考 文 献

- [1] Shaw PJ, Tononi G, Greenspan RJ, et al. Stress response genes protect against lethal effects of sleep deprivation in *Drosophila*[J]. *Nature*, 2002, 417(6886): 287-291.
- [2] Ford ES, Cunningham TJ, Croft JB. Trends in self-reported sleep duration among US adults from 1985 to 2012 [J]. *Sleep*, 2015, 38(5): 829-832.
- [3] Medalie L, Cifu AS. Management of chronic insomnia disorder in adults[J]. *JAMA*, 2017, 317(7): 762-763.
- [4] Wu IH, Heredia N, Dong Q, et al. Sleep duration and type 2 diabetes risk: a prospective study in a population-based Mexican American cohort[J]. *Sleep Health*, 2021, 7(2): 168-176.
- [5] Mullington JM, Haack M, Toth M, et al. Cardiovascular, inflammatory, and metabolic consequences of sleep deprivation[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2009, 51(4): 294-302.
- [6] Knutson KL, von Schantz M. Associations between chronotype, morbidity and mortality in the UK Biobank cohort [J]. *Chronobiol Int*, 2018, 35(8): 1045-1053.
- [7] Morin CM, Drake CL, Harvey AG, et al. Insomnia disorder[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2015, 1: 15026.
- [8] Riemann D, Kloepfer C, Berger M. Functional and structural brain alterations in insomnia: implications for patho-

- physiology[J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 29(9):1754-1760.
- [9] Dai XJ, Nie X, Liu X, et al. Gender differences in regional brain activity in patients with chronic primary insomnia: evidence from a resting-state fMRI study[J]. *J Clin Sleep Med*, 2016, 12(3):363-374.
- [10] Dai XJ, Peng DC, Gong HH, et al. Altered intrinsic regional brain spontaneous activity and subjective sleep quality in patients with chronic primary insomnia: a resting-state fMRI study[J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 10:2163-2175.
- [11] Hammerschlag AR, Stringer S, de Leeuw CA, et al. Genome-wide association analysis of insomnia complaints identifies risk genes and genetic overlap with psychiatric and metabolic traits [J]. *Nat Genet*, 2017, 49 (11): 1584-1592.
- [12] Jansen PR, Watanabe K, Stringer S, et al. Genome-wide analysis of insomnia in 1, 331, 010 individuals identifies new risk loci and functional pathways [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3):394-403.
- [13] Jones SE, van Hees VT, Mazzotti DR, et al. Genetic studies of accelerometer-based sleep measures yield new insights into human sleep behaviour [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):1585.
- [14] Kazdin AE. Mediators and mechanisms of change in psychotherapy research[J]. *Annu Rev Clin Psychol*, 2007, 3: 1-27.
- [15] Kraemer HC, Stice E, Kazdin A, et al. How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping, and proxy risk factors [J]. *Am J Psychiatry*, 2001, 158(6):848-856.
- [16] Zhang B, Wing YK. Sex differences in insomnia: a meta-analysis[J]. *Sleep*, 2006, 29(1):85-93.
- [17] Dauvilliers Y, Morin C, Cervena K, et al. Family studies in insomnia[J]. *J Psychosom Res*, 2005, 58(3):271-278.
- [18] Harvey CJ, Gehrman P, Espie CA. Who is predisposed to insomnia: a review of familial aggregation, stress-reactivity, personality and coping style[J]. *Sleep Med Rev*, 2014, 18(3):237-247.
- [19] Fultz NE, Bonmassar G, Setsompop K, et al. Coupled electrophysiological, hemodynamic, and cerebrospinal fluid oscillations in human sleep [J]. *Science*, 2019, 366 (6465):628-631.
- [20] Winer JR, Mander BA, Helfrich RF, et al. Sleep as a potential biomarker of tau and beta-amyloid burden in the human brain[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(32):6315-6324.
- [21] Stokholm MG, Iranzo A, Østergaard K, et al. Assessment of neuroinflammation in patients with idiopathic rapid-eye-movement sleep behaviour disorder: a case-control study[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(10):789-796.
- [22] Cirelli C, Tononi G. Linking the need to sleep with synaptic function[J]. *Science*, 2019, 366(6462):189-190.
- [23] Noya SB, Colameo D, Brüning F, et al. The forebrain synaptic transcriptome is organized by clocks but its proteome is driven by sleep [J]. *Science*, 2019, 366 (6462): eaav2642.
- [24] Krause AJ, Prather AA, Wager TD, et al. The pain of sleep loss: a brain characterization in humans [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(12):2291-2300.
- [25] Liu X, Chen B, Huang Z, et al. Effects of poor sleep on the immune cell landscape as assessed by single-cell analysis [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1):1325.
- [26] Toda H, Williams JA, Gulledge M, et al. A sleep-inducing gene, *nemuri*, links sleep and immune function in *Drosophila* [J]. *Science*, 2019, 363(6426):509-515.
- [27] McLain JM, Alami WH, Glovak ZT, et al. Sleep fragmentation delays wound healing in a mouse model of type 2 diabetes [J]. *Sleep*, 2018, 41(11):zsy156.
- [28] Dumaine JE, Ashley NT. Acute sleep fragmentation induces tissue-specific changes in cytokine gene expression and increases serum corticosterone concentration [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2015, 308 (12): R1062-R1069.
- [29] Jung JH, Kim M, Lee SJ, et al. Effect of sleep deprivation on hearing levels in rats [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018, 112:169-175.
- [30] Zada D, Bronshtein I, Lerer-Goldshstein T, et al. Sleep increases chromosome dynamics to enable reduction of accumulating DNA damage in single neurons [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1):895.
- [31] Zada D, Sela Y, Matosevich N, et al. *Parp1* promotes sleep, which enhances DNA repair in neurons [J]. *Mol Cell*, 2021, 81(24):4979-4993.
- [32] McAlpine CS, Kiss MG, Rattik S, et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis [J]. *Nature*, 2019, 566(7744):383-387.
- [33] Bhagavan SM, Sahota PK. Sleep fragmentation and atherosclerosis: is there a relationship? [J]. *Mo Med*, 2021, 118(3):272-276.
- [34] Carreras A, Zhang SX, Peris E, et al. Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice [J]. *Sleep*, 2014, 37 (11): 1817-1824.
- [35] Suzuki M, Shimamoto K, Sekiguchi H, et al. Arousal index as a marker of carotid artery atherosclerosis in patients with obstructive sleep apnea syndrome [J]. *Sleep Breath*, 2019, 23(1):87-94.

- [36] Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(11):735-742.
- [37] Sochocka M, Donskow-Łysoniewska K, Diniz BS, et al. The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of alzheimer's disease: a critical review[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(3):1841-1851.
- [38] Vaccaro A, Kaplan Dor Y, Nambara K, et al. Sleep loss can cause death through accumulation of reactive oxygen species in the gut[J]. *Cell*, 2020, 181(6):1307-1328. e15.
- [39] Huang WY, Zou X, Lu FE, et al. Effect of Jiaotai Pill(交泰丸) on intestinal damage in partially sleep deprived rats [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(12):901-907.
- [40] 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.
- [41] Jameson KG, Olson CA, Kazmi SA, et al. Toward understanding microbiome-neuronal signaling [J]. *Mol Cell*, 2020, 78(4):577-583.
- [42] Teichman EM, O'Riordan KJ, Gahan CGM, et al. When rhythms meet the blues: circadian interactions with the microbiota-gut-brain axis [J]. *Cell Metab*, 2020, 31(3):448-471.
- [43] Triplett J, Ellis D, Braddock A, et al. Temporal and region-specific effects of sleep fragmentation on gut microbiota and intestinal morphology in sprague dawley rats [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4):706-720.
- [44] Kootte RS, Levin E, Salojärvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(4):611-619.
- [45] Poroyko VA, Carreras A, Khalyfa A, et al. Chronic sleep disruption alters gut microbiota, induces systemic and adipose tissue inflammation and insulin resistance in mice [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:35405.
- [46] Wang Z, Chen WH, Li SX, et al. Gut microbiota modulates the inflammatory response and cognitive impairment induced by sleep deprivation [J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(11):6277-6292.
- [47] Brooks JF 2nd, Behrendt CL, Ruhn KA, et al. The microbiota coordinates diurnal rhythms in innate immunity with the circadian clock [J]. *Cell*, 2021, 184(16):4154-4167.
- [48] Leone V, Gibbons SM, Martinez K, et al. Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism [J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5):681-689.
- [49] Vishwakarma LC, Sharma B, Singh V, et al. Acute sleep deprivation elevates brain and body temperature in rats [J]. *J Sleep Res*, 2021, 30(2):e13030.
- [50] Schmitt K, Grimm A, Dallmann R, et al. Circadian control of drp1 activity regulates mitochondrial dynamics and bioenergetics [J]. *Cell Metab*, 2018, 27(3):657-666.
- [51] 姜垚. 交泰丸加减治疗心肾不交型失眠症的疗效观察 [J]. *航空航天医学杂志*, 2021, 32(2):211-212.
- [52] 曾聪聪, 谢泳泳, 戴春秀, 等. 交泰丸治疗围绝经期心肾不交型失眠随机双盲对照临床研究 [J]. *新中医*, 2022, 54(8):41-44.
- [53] 黄运芳, 毕欣宁, 郑伟, 等. 交泰丸对心肾不交型失眠大鼠中枢及外周神经递质的调控作用 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(9):2172-2179.
- [54] 龚梦鹃, 岳贺, 周祥羽, 等. 基于尿液代谢组学的交泰丸治疗失眠的作用研究 [J]. *中药新药与临床药理*, 2017, 28(5):654-658.
- [55] 赵俊云, 杨晓敏, 胡秀华, 等. 失眠动物模型 hpa 轴和表观遗传修饰的变化及交泰丸的干预作用 [J]. *中医医学报*, 2018, 46(4):19-21.
- [56] Huang WY, Zou X, Lu FE, et al. Jiao-tai-wan up-regulates hypothalamic and peripheral circadian clock gene cryptochrome and activates pi3 k/akt signaling in partially sleep-deprived rats [J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(4):704-713.

(收稿日期:2022-09-12)