

基于“胃不和则卧不安”理论探讨酸枣仁调控肠道菌群干预失眠作用机制研究进展

卞田润^{1,2}, 梁含云¹, 陈佳宁¹, 任佳丽^{1,2}, 徐梦思¹, 魏鑫宇¹, 付 鲲^{3*}, 李先宽^{1,2,4*}
(1. 天津中医药大学, 天津 301617; 2. 天津中医药大学药用植物国家林木种质资源库, 天津 301617; 3. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300250; 4. 天津市中药功效物质重点实验室, 天津 301617)

摘要: 当前失眠现象日益普遍, 成为现代人面临的主要健康问题。“胃不和则卧不安”出自《黄帝内经·素问·逆调论》, 阐述了胃肠道功能失调对睡眠的影响。现代医学的“脑-肠轴”理论同样将胃肠道功能与睡眠相联系, 其中肠道菌群作为“脑-肠轴”的关键环节, 可通过神经、内分泌和免疫等途径发挥睡眠调控作用。酸枣仁作为大宗常用中药材, 具有养心安神的功效, 在临床上广泛用于治疗各类失眠。研究发现, 酸枣仁不仅能直接影响中枢神经系统, 还可通过“微生物群-肠-脑轴”间接调控睡眠。本文基于相关中医学说, 借助“微生物群-肠-脑轴”理论阐释“胃不和则卧不安”的科学内涵, 并综述酸枣仁通过调节肠道菌群干预失眠的研究, 以期对酸枣仁的药效机制研究及失眠的综合治疗提供新的思路与参考。

关键词: 酸枣仁; 失眠; 胃不和则卧不安; 微生物群-肠-脑轴; 肠道菌群

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)07-2305-07

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.07.024

失眠已成为全球性的公共健康问题, 其患病率呈逐年上升趋势, 且发病年龄日趋年轻化^[1-3]。其症状主要包括入睡困难、睡眠浅、易醒等睡眠维持障碍, 以及疲倦乏力、注意力不集中等日间表现^[4-5]。《黄帝内经·素问·逆调论》中提出“胃不和则卧不安”的观点, 多项临床数据也表明, 睡眠状态与胃肠道功能密切相关且相互影响^[6-7]。现代医学主要借助“脑-肠轴”理论予以解释, 其中, 肠道菌群作为人体最大的微生态系统, 其动态平衡在大脑与胃肠道之间的双向交流中发挥关键作用, 近年来已受到国内外研究者的广泛关注。

酸枣仁为鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou 的干燥成熟种子, 具有养心补肝、宁心安神、敛汗、生津的功效^[8]。酸枣仁是中医治疗失眠的常用中药, 具有多成分、多靶点、多环节协同作用的特点, 疗效确切且不良反应少。目前, 酸枣仁的现代研究多聚焦于其中枢神经系统的药理活性, 而针对其通过调控肠道菌群干预失眠的研究相对较少, 且缺乏系统总

结。本文探讨了“胃不和则卧不安”的中医理论及其现代医学解释, 并总结酸枣仁通过“微生物群-肠-脑轴”干预失眠的作用机制, 以期对酸枣仁的药效机制研究及临床应用提供新的思路与依据。

1 中医“胃不和则卧不安”理论

中医将失眠定义为“不寐”, 历代文献中亦有“不得卧”“目不瞑”“不得眠”等记载。失眠的病因病机复杂, 常由多种因素综合作用所致, 但其根本病机均为“阴阳失衡, 阳不入阴”, 这一核心机制贯穿于失眠发病的始终^[9-10]。

“胃不和则卧不安”是导致失眠的病机之一, 亦为从脾胃论治失眠的理论依据。该论述最早见于《素问·逆调论》^[11], 曰: “是阳明之逆也, 足三阳者下行, 今逆而上行……阳明者, 胃脉也, 胃者, 六腑之海, 其气亦下行, 阳明逆不得从其道, 故不得卧也。《下经》曰: 胃不和则卧不安。此之谓也。”其核心要义可阐释为足阳明胃经之气逆而上行, 导致不能平卧, 从而引发失眠症状。

1.1 五行学说 在五行学说中, 脾属土, 心属火。

收稿日期: 2025-11-04
基金项目: 天津市中医药重点领域科研项目 (2026001)
作者简介: 卞田润 (2000—), 男, 硕士在读, 从事药用植物种质资源与质量评价研究。E-mail: trbiantcm@163.com
* 通信作者: 付 鲲 (1982—), 男, 博士, 副研究员, 从事中医药管理相关研究。E-mail: kjb4345@163.com
李先宽 (1984—), 男, 博士, 副教授, 硕士生导师, 从事药用植物种质资源与质量评价研究。E-mail: lixiankuan@tjutcm.edu.cn

根据火生土的理论，心为脾之母，脾为心之子。胃为六腑之一，与脾相表里，故亦归属于土。根据“子病及母”的传变规律，子脏的病变可影响母脏。脾胃的运化功能失常，无法为心提供充足的气血精微，则心失所养，扰动心神，从而出现失眠症状。

1.2 脏腑功能失调 在“胃不和则卧不安”发病过程中，心、脑、脾胃、大肠、小肠等脏腑功能失调，导致气血营卫运行紊乱，此为心病机，历代医家对此多有论述。

若脾失健运、胃失和降，气血生化失常，心神得不到充养，营卫不能正常运行，故易发为失眠；若脾胃升降失常，则气机紊乱、阴阳失交，亦致不寐。《张聿青医案》有云：“胃为中枢，升降阴阳，于此交通……水火不济，不能成寐，人尽知之。不知水火之不济，非水火之不欲济也，有阻我水火相交之道者，中枢是也。”脾胃运化失常，水液代谢紊乱，则易产生食滞、痰湿、瘀血等病理产物，实邪郁而化火，上扰心神，使人无法安眠，正如《张氏医通·不得卧》^[12]云：“脉滑数有力不得卧者，中有宿滞痰火，此为‘胃不和则卧不安’也。”此外，“肝胃不和”也是胃病中常见的证型。若人体长期处于抑郁焦虑状态，情志不畅，易伤肝，肝气郁结，郁而化火，上扰心神；同时肝木最易克犯脾土，导致肝胃不和，交叉影响心神^[13]。再者，小肠、大肠受盛化物与传导糟粕失职，致使浊气不降而上逆，上冲于脑，损伤脑髓，导致失眠^[14]。

1.3 心胃相通及经络传变 近年来，有研究借鉴中医的经络理论，提出了“脑胃相通”“心胃相通”等学说^[15-17]。从生理解剖位置来看，心与胃相邻。心位于上焦胸腔，膈膜之上；胃居于中焦，膈膜之下，心胃仅一膜之隔。由于位置相邻、经络相通，发病时常相互影响，症状难以区分，甚至混为一谈。在治疗上亦存在“心胃同治”之说，即治疗心痛、胃脘痛、腹痛等病证时往往采用相似的方法^[15,17]。

从经络循行来看，心、脑与脾胃、大肠、小肠均有联系。《灵枢·经脉》和《灵枢·经别》对此详细论述，“足阳明之正，上至髀，入于腹里，属胃，散之脾，上通于心”“脾足太阴之脉……其支者，复从胃别，上膈，注心中”“小肠手太阳之脉……络心循咽，下膈，抵胃，属小肠”，而手阳明大肠经与足阳明胃经交接于鼻翼旁（迎香

穴）^[18]。同时，“胃足阳明之脉……出大迎，循颊车，上耳前，过客主人，循发际，至额颅。”这里的“额颅”即与脑相关^[12]。在正常生理状态下，人体气血在足三阳经从头面部下行至足；若经气循行阻滞，逆而犯上，上冲于脑，上扰心神，则容易产生失眠症状。

2 “微生物群-肠-脑轴”理论

“脑-肠轴”是指通过中枢或外周神经系统将胃肠道与大脑联系起来的神经-内分泌-免疫网络，具有双向调节作用。该网络主要包含肠道、中枢神经系统、自主神经系统（包括肠神经系统和迷走神经）、下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA）轴和肠道微生物群^[19]。多项研究证据显示，脑-肠轴与消化系统、中枢神经系统的多种疾病发生发展有关^[20-21]，见图 1。

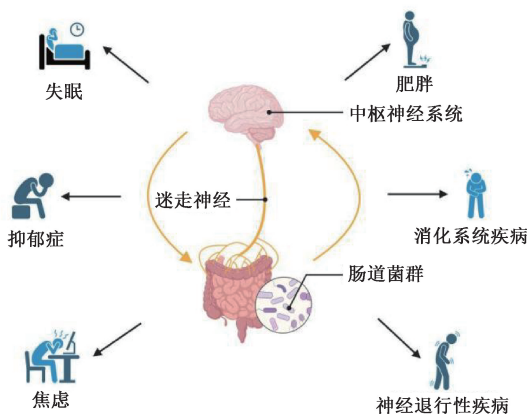


图 1 微生物群-肠-脑轴及其关联疾病

肠道菌群是一个长期寄居在人体肠道内的微生物群落，种类超过一千种，被誉为“人类第二基因组”^[22-23]。研究表明，肠道微生物与脑-肠轴之间存在密切联系，可以发生相互作用^[24-26]。有研究提出了一种系统生物学模型，试图在大脑、肠道和肠道微生物组中建立循环通讯回路，该回路中任何水平的扰动均可能导致整体通讯的失调^[20]。因此，从广义上讲，“脑-肠轴”可以相应地扩展为“微生物群-肠-脑轴”^[27]。

2.1 肠道菌群对神经系统的作用 在失眠症发病过程中，体内多种神经递质的水平会发生变化，包括谷氨酸（glutamate, Glu）、 γ -氨基丁酸（ γ -aminobutyric acid, GABA）、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）、多巴胺（dopamine, DA）、去甲肾上腺素（norepinephrine, NE）、褪黑素（melatonin, MT）^[14,22]。肠道菌群及其代谢产物可影响上述神经递质的合成，进而影响大脑功

能, 调节人体正常的睡眠-觉醒昼夜节律。

Glu 和 GABA 同属氨基酸类神经递质, Glu 是兴奋性递质^[28], 可在谷氨酸脱羧酶 (glutamic acid decarboxylase, GAD) 作用下脱羧后产生 GABA, 后者是体内最常见的抑制性递质之一^[29-31]。特定的肠道微生物能合成 Glu 和 GABA, 其中乳酸菌属甚至能改变 GABA 受体表达, 缓解焦虑和抑郁症状^[32]。许多中药干预失眠的作用机制正是通过降低 Glu 水平, 促进 Glu 向 GABA 转化来实现的^[33]。

5-HT 是重要的神经递质和调节因子, 广泛参与人体的精神、情绪活动^[34]。人体肠道中的本土孢子形成菌能够产生特定代谢物, 向肠嗜铬细胞发出信号, 促进 5-HT 的合成^[35]。同时, 5-HT 是 MT 合成的前体, 两者共同调控人体正常的昼夜节律^[36]。罗伊氏乳杆菌和大肠杆菌通过激活 Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) /髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) /核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路, 升高 MT 合成限速酶——芳香烷基胺 *N*-乙酰基转移酶表达, 从而促进 MT 的合成^[37]。

DA 和 NE 在结构上同属儿茶酚胺, 主要发挥促进人体觉醒的作用^[38-40]。研究表明, 口服小檗碱可促进四氢生物蝶呤的生成, 升高酪氨酸羟化酶活性, 进而加速肠球菌产生左旋多巴, 后者在大脑中转化为 DA, 从而改善大脑功能^[41]。目前研究认为, NE 可能作为细菌的群体感应信号分子存在^[33,42]。研究发现, 无特定病原体小鼠肠腔中的游离儿茶酚胺水平高于无菌小鼠, 而将无菌小鼠定植梭状芽孢杆菌或无特定病原体的粪便菌群后, 游离儿茶酚胺水平迅速升高^[43]。

2.2 肠道菌群对内分泌系统的作用

机体受到外界环境刺激时, HPA 轴被激活, 分泌大量糖皮质激素以增强机体应激反应。若 HPA 轴被过度激活, 功能亢进, 机体长期处于应激状态, 则可导致失眠。研究表明, 肠道微生物群与 HPA 轴存在密切的双向交流^[44]。慢性应激可改变肠道微生物群的组成, 促发病原菌生长; 较高水平的病原菌会破坏肠上皮屏障, 引发细胞死亡与炎症反应, 增加肠道渗透性, 最终激活 HPA 轴^[45]。此外, 肠道微生物群来源的肽聚糖和脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 可分别激活天然免疫系统的特定模式识别受体——核苷酸结合寡聚化结构域蛋白 1 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein-1, NOD1) 和 TLR4, 从而进一步激活 HPA 轴^[44]。

2.3 肠道菌群对免疫系统的作用

肠道微生物对免疫系统的刺激会引发一系列炎症反应, 表现为相关细胞因子水平的改变, 而炎症反应的发生时间与强度会直接干扰睡眠^[46]。作为人体最大的免疫器官之一, 肠道依靠黏膜免疫与肠道微生物群共同构成防御屏障。肠道上皮细胞产生的黏膜屏障可将肠道菌群与宿主免疫细胞隔离, 并降低肠道通透性^[47]。与此同时, 肠道微生物通过代谢蛋白质和碳水化合物生成的短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs), 能够与 G 蛋白偶联受体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) 结合, 降低组蛋白去乙酰化酶 (histone deacetylases, HDACs) 活性, 进而调控基因表达, 发挥屏障保护与抗炎作用^[47]。研究表明, 分节丝状菌可促进调节性 T 细胞 (T-regulatory cells, Treg) 的成熟。Treg 分泌抗炎细胞因子, 如白细胞介素 (interleukin, IL) -10 和转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β), 与肠道菌群相互作用^[48]。在 IL-10 基因敲除小鼠中, 大肠杆菌 NC101 数量增加, 导致肠道炎症反应加重。此外, 某些益生菌 (如乳酸杆菌、双歧杆菌和丁酸梭菌) 也可直接促进 IL-10、TGF- β 表达, 从而改善肠道炎症反应^[48]。

综上所述, 微生物群-肠-脑轴在睡眠过程中发挥着重要作用。肠道菌群作为关键组成部分, 通过神经系统、内分泌系统和免疫系统共同调节睡眠, 从而印证“胃不和则卧不安”理论, 见图 2。

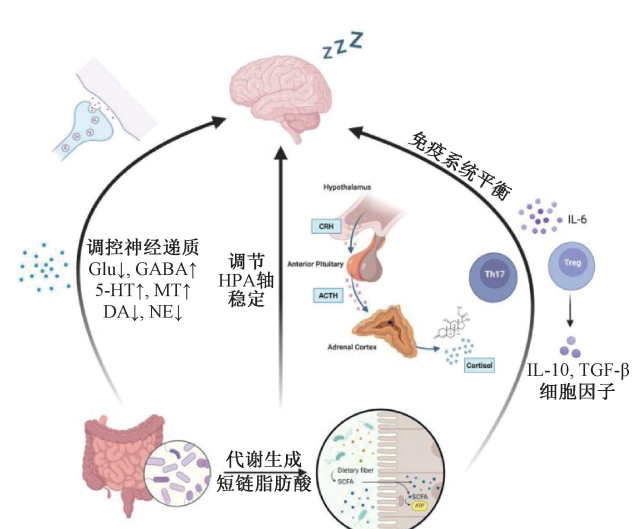


Figure 2 illustrates the regulation of sleep by the microbiome-gut-brain axis. The diagram shows a cycle involving the gut, brain, and immune system. The gut produces short-chain fatty acids (SCFAs) from dietary fiber, which regulate the HPA axis and neurotransmitters. The brain regulates neurotransmitters (Glu, GABA, 5-HT, MT, DA, NE) and the HPA axis. The immune system maintains balance through cytokines (IL-6, IL-10, TGF- β) and Treg cells. The diagram also shows the role of the hypothalamus, anterior pituitary, and adrenal cortex in the HPA axis.

3 酸枣仁调控肠道菌群干预失眠作用机制

酸枣仁是一味大宗常用的药食同源药材, 应用历史悠久。其药用价值最早记载于《神农本草

图 2 微生物群-肠-脑轴对睡眠的调控

3 酸枣仁调控肠道菌群干预失眠作用机制

酸枣仁是一味大宗常用的药食同源药材, 应用历史悠久。其药用价值最早记载于《神农本草

2307

经》，曰：“酸枣，味酸平，主心腹寒热，邪结气聚，四肢酸疼，湿痹。久服安五藏，轻身延年”，被列为上品。酸枣仁治疗失眠的应用，最早见于《金匱要略》中，云：“虚劳虚烦不得眠，酸枣汤主之。”在历代中医临床实践中，酸枣仁被广泛用于治疗失眠，其养心安神的药效尤为突出^[49]。现代研究发现，酸枣仁中含有三萜类、黄酮类、生物碱类、脂肪酸、挥发油等成分^[50-51]。其中，发挥改善睡眠作用的药效物质主要是皂苷（酸枣仁皂苷 A、B）、生物碱、黄酮类（斯皮诺素和 6''-阿魏酰斯皮诺素）化合物以及酸枣仁油^[52-53]。

3.1 调节肠道菌群结构与多样性 失眠患者的肠道菌群结构与多样性较健康人群具有显著差异^[54-55]。有研究整合代谢组学技术与肠道菌群分析，深入探究生、炒酸枣仁改善睡眠的作用机制。结果显示，在戊巴比妥钠诱导的睡眠实验中，20 g/kg 生、炒酸枣仁水提物能缩短对氯苯丙氨酸（*p*-chlorophenylalanine, PCPA）诱导的失眠模型小鼠的睡眠潜伏期，延长睡眠时间。同时，失眠小鼠的异常菌群分布逐渐恢复正常，普沃菌属相对丰度减少，乳酸菌属相对丰度增加^[56]。另一项研究探讨了酸枣仁醇提物对 PCPA 致失眠大鼠肠道菌群的影响，结果发现，2 g/kg 酸枣仁醇提物能减少大鼠日间活动，延长夜间睡眠持续时间。此外，大鼠肠道中拟杆菌门与厚壁菌门比值（Firmicutes/Bacteroidetes, F/B 值）降低，有益菌乳杆菌属相对丰度增加，拟杆菌属相对丰度减少，失眠大鼠的肠道微生态呈现向正常健康状态发展的趋势^[57]。综上所述，酸枣仁可增加有益菌比例，改善肠道微环境。正常的肠道菌群结构能够通过多种途径影响中枢神经系统，从而恢复睡眠。

3.2 促进 SCFAs 生成和利用 肠道菌群的代谢产物 SCFAs 可通过增强神经递质的产生，发挥抗炎作用以及恢复昼夜节律，从而发挥睡眠调节作用^[58]，并与菌群结构及多样性共同构成肠道微生态系统。研究表明，PCPA 诱导的失眠模型大鼠粪便中多种 SCFAs 含量低于正常大鼠；给予 20 g/kg 酸枣仁醇提物后，乙酸、丙酸、异丁酸、丁酸、异戊酸和戊酸含量升高，其中乙酸和丙酸尤为明显^[59]。上述研究还尝试采用洗肠液联合混合抗生素构建“伪无菌鼠”模型。该模型大鼠肠道菌群的绝对丰度与种属组成均低于正常大鼠。同样给予 20 g/kg 酸枣仁醇提物后，基于正常大鼠制备的失眠模型大鼠的组织病理学、生化指标、肠道菌群结

构等各项数据均趋于正常，而基于“伪无菌鼠”制备的失眠模型大鼠的回调效果较差，提示肠道菌群是酸枣仁发挥抗失眠作用的重要环节^[59]。另有研究探讨了酸枣仁总黄酮通过“脑-肠轴”发挥抗焦虑作用的机制，结果显示，慢性束缚应激诱导的焦虑样小鼠经 100 mg/kg 酸枣仁总黄酮干预后，乙酸、丙酸、戊酸和异丁酸含量均升高^[60]。

3.3 调节代谢信号通路 当前，代谢组学技术已广泛应用于中药现代化研究。王丛辉等^[56]研究表明，生、炒酸枣仁均可升高 *L*-苯丙氨酸、5-HT、*L*-犬尿氨酸、犬尿喹啉酸等 20 种差异代谢物，涉及苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸生物合成等 5 条代谢通路，且 γ -变形菌纲、乳酸菌属与部分差异代谢物呈显著正相关。Hua 等^[61]研究发现，5、20 g/kg 酸枣仁醇提物可使 PCPA 诱导的失眠模型大鼠血浆与尿液中的组胺、*L*-谷氨酰胺、DA 等 18 种差异代谢物恢复至正常水平，涉及苯丙氨酸、组氨酸等 5 条代谢途径，尤其是苯丙氨酸代谢；同时，经酸枣仁干预后回调的 5 个肠道菌属（包括棒状杆菌属、*Allobaculum* 等）与多种差异代谢物具有显著相关性。另有研究采用多组学技术初步构建了酸枣仁总黄酮通过“厚壁菌门-SCFAs-甘油磷脂/苯丙氨酸、色氨酸和酪氨酸代谢途径”改善焦虑症状相关信号通路^[62]。综上所述，酸枣仁通过影响苯丙氨酸、色氨酸、酪氨酸等代谢途径，调节多种代谢物水平及肠道菌群结构，进而调控体内 DA、NE、5-HT 等神经递质水平，从而改善睡眠。

3.4 抑制炎症和调控神经递质 在睡眠调节过程中，炎症介质与细胞因子的释放以及神经递质代谢的平衡发挥着重要作用。过度激活的炎症反应可导致神经递质代谢紊乱，从而促使失眠的发生或加重。蔡世佳^[57]研究表明，2 g/kg 酸枣仁醇提物能够调节 PCPA 致失眠大鼠脑组织中的相关神经递质水平，升高 5-HT、GABA 水平，降低 DA 水平，并改善肠道菌群的结构与多样性。赵妮^[62]研究发现，100 mg/kg 酸枣仁总黄酮能降低慢性束缚应激模型小鼠焦虑指数，延长阈上剂量戊巴比妥钠诱导的睡眠时间，缩短睡眠潜伏期。同时，酸枣仁总黄酮可降低结肠炎性因子 LPS、肿瘤坏死因子- α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）、IL-6、IL-1 β 水平，升高屏障蛋白 Claudin-1、Occludin、ZO-1 表达，和 SCFAs 水平，从而改善肠道屏障功能，抑制肠道炎症反应。此外，该研究还对肠道菌群与药效学指标之间的相关性进行了分析，结果表明厚壁菌门是调

节焦虑及失眠表型、结肠炎性因子的关键菌群。综上所述，酸枣仁主要通过促进抑制性神经递质的合成，降低兴奋性神经递质的含量，同时抑制肠道炎症反应，增强肠道屏障功能，从神经与免疫途径改善睡眠，且这一作用与肠道菌群密切相关。

3.5 肠道菌群对酸枣仁主要成分的代谢转化 酸枣仁皂苷类和黄酮类原型成分口服生物利用度极低。这主要是因为酸枣仁经口服后，肠道菌群对其有效成分进行代谢转化，生成的代谢产物才是酸枣仁发挥药效的真正活性形式。具体而言，酸枣仁皂苷 A、B 及斯皮诺素在肠道菌群作用下发生脱糖基反应，生成苷元及一系列低极性代谢产物，从而更易透过肠道屏障，吸收入血而发挥作用。

不同的肠道环境会影响菌群对酸枣仁成分的代谢速率及代谢反应。一项研究系统探讨了酸枣仁总

皂苷与肠道菌群之间的相互作用。结果发现，糖基水解反应是酸枣仁总皂苷最主要的代谢途径之一，且健康人与失眠患者的代谢反应及产物存在差异。同时，由于患者肠道环境较弱，酸枣仁总皂苷的代谢速率普遍低于健康人，表明肠道菌群的结构对酸枣仁活性成分的代谢效率具有重要影响^[63]。酸枣仁能够调控肠道菌群的结构与多样性，使失眠患者的肠道逐渐恢复至正常健康状态。良好的肠道环境有助于提高酸枣仁活性成分的代谢效率，从而促进酸枣仁更好地发挥其药理作用。

综上所述，酸枣仁通过“菌群结构恢复-SCFAs 生成与利用-调节氨基酸代谢通路-抑制炎症-调控神经递质”等多维通路形成协同作用网络，最终经由微生物群-肠-脑轴改善失眠，见图 3。

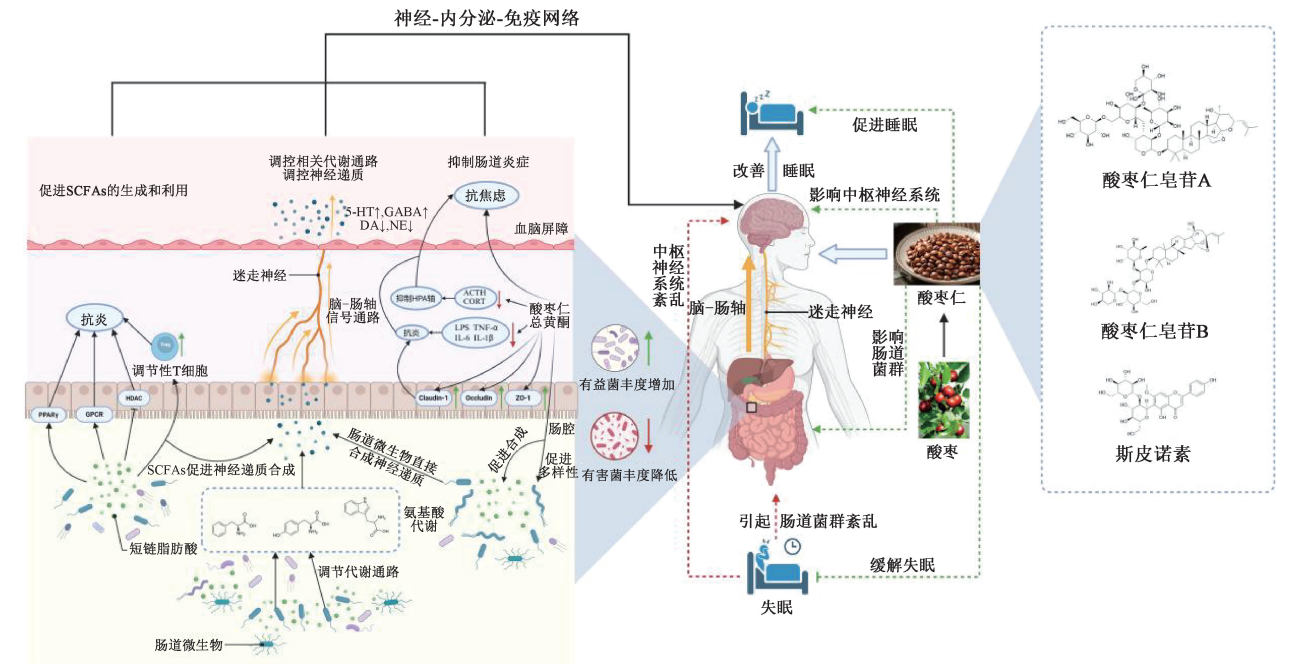


图 3 酸枣仁通过微生物群-肠-脑轴干预失眠作用机制

4 结语与展望

近年来，随着人们社会压力的增大，失眠发病率持续增加。失眠可以单独发病，也会夹杂在其他疾病的发生发展过程中，互为因果。通常失眠的病程缠绵反复，难以痊愈，造成了较大的社会和经济危害。目前对于失眠的研究和治疗方案，侧重于中枢神经系统，然而失眠发病的复杂性可能远不止于此。中医以整体观念和辨证论治为基本特征，中药多成分、多靶点、多环节的整合协同作用在治疗疑难病证上具有独特优势。“胃不和则卧不安”体现了中医从脾胃论治失眠的观点，而“微生物群-肠-

脑轴”是近年来兴起的理论，旨在阐释消化系统与中枢神经系统功能之间的相关性及相互作用，并且多项研究指出其在精神性疾病中的重要作用，受到越来越多研究人员的重视。中药通过“微生物群-肠-脑轴”发挥作用，已经得到部分研究支持，成为新兴的研究领域。

以“胃不和则卧不安”和“微生物群-肠-脑轴”为理论依据，本文基于查阅相关实验研究文献，综述了酸枣仁调控肠道菌群治疗失眠的研究，探讨了酸枣仁通过调节菌群结构及多样性，形成神经-内分泌-免疫协同作用网络改善睡眠的机理。目

前在这一领域，已有一定数量的文献报道，但相关研究尚少，并且侧重于动物实验，针对肠道菌群及其代谢产物的作用机理尚不明晰，高质量、大规模的临床研究也仍需进一步完善。首先，增加对于微生物群-肠-脑轴的系统临床研究，使其在人体上得到更好的证实；其次，进一步阐明肠道菌群通过免疫途径调控睡眠的机制；再次，通过高通量测序、代谢组学等分析技术，进一步完善酸枣仁通过微生物群-肠-脑轴治疗失眠的药效物质和作用机制，阐明肠道菌群与改善睡眠之间的相关性；最后酸枣仁与肠道菌群之间的作用是相互的，酸枣仁调控肠道菌群结构和肠道菌群对酸枣仁有效成分的代谢转化之间的相关性，值得进一步深究。

参考文献：

[1] AlRasheed M M, Fekih-Romdhane F, Jahrami H, *et al.* The prevalence and severity of insomnia symptoms during COVID-19: a global systematic review and individual participant data meta-analysis[J]. *Sleep Med*, 2022, 100: 7-23.

[2] 赵运浩, 罗 嫻. 失眠的流行病学及发病机制研究进展[J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(12): 1397-1401.

[3] 郝雅楠, 吴晓青. 中青年失眠的流行病学及发病机制研究进展[J]. 中国疗养医学, 2023, 32(5): 481-485.

[4] 中医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.

[5] 科技部“十一五”国家科技支撑计划重点课题心理疾患防治研究与示范项目研究课题组, 汪卫东, 李 涛, 等. 基于个体化的失眠症中医临床实践指南[J]. 世界睡眠医学杂志, 2016, 3(2): 65-79.

[6] 汪 晗, 杨明会, 李绍旦, 等. 失眠相关因素与临床特征观察[J]. 激光杂志, 2012, 33(5): 96-97.

[7] Wang B, Duan R Q, Duan L P. Prevalence of sleep disorder in irritable bowel syndrome: A systematic review with meta-analysis[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2018, 24(3): 141-150.

[8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2025 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2025: 394-395.

[9] 刘建城, Peng Ying Sin, 章文春. “胃不和则卧不安”的理论探讨及应用进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6635-6638.

[10] 杜佳蓉, 邵天赐, 李 楠, 等. 中医药对失眠病机的研究进展[J]. 实用中医内科杂志, 2023, 37(10): 13-17.

[11] 郭霁春. 黄帝内经素问白话解[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 209.

[12] 张珊珊, 贺 君, 林彦廷, 等. “胃不和则卧不安”治疗失眠机制探讨[J]. 陕西中医, 2021, 42(5): 625-628.

[13] 姚梦茜, 张 涛, 张格知, 等. 基于“胃不和则卧不安”治疗胃肠疾病伴失眠经验[J]. 北京中医药, 2023, 42(3): 294-297.

[14] 肖鹤松, 刘 玲. 基于脑肠轴理论探讨和胃安神法治疗失眠的机制[J]. 成都中医药大学学报, 2021, 44(2): 108-113.

[15] 孔令旗, 孔军辉, 王 静, 等. 基于中医整体观探讨“心胃同治”理论[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(8): 1376-1379.

[16] 李绍旦, 杨明会. 不寐之中医“脑”、“胃”学说体系构建的理论初探[J]. 中医杂志, 2010, 51(S2): 25-26.

[17] 赵 波, 梁 超, 张 磊. 从心胃相通角度探析胃不和则卧不安内在机理[J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(12): 6-7.

[18] 郑洪新, 杨 柱. 中医基础理论[M]. 5 版. 北京: 中国中医药出版社, 2021.

[19] 王逸云. 肠道微生物与脑—肠轴的相互作用机制研究进展[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.

[20] Martin C R, Osadchiy V, Kalani A, *et al.* The brain-gut-microbiome axis[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2018, 6(2): 133-148.

[21] Quigley E M M. Microbiota-brain-gut axis and neurodegenerative diseases[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2017, 17(12): 94.

[22] 唐 菊, 杨娟娟, 陈亮亮, 等. 肠道菌群在失眠症发病机制及中医药治疗中的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(9): 194-198.

[23] 刘杨圣洁, 张红石, 矫俊东, 等. 基于“胃不和则卧不安”理论探讨肠道菌群对失眠的作用机制[J]. 吉林中医药, 2024, 44(2): 134-139.

[24] 廖师师, 罗 杰, 图拉妮萨·喀迪尔, 等. 肠道微生物群—肠—脑轴间的双向交流途径研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(9): 98-101.

[25] 余淑漩, 赵 鋈, 叶青艳. 中医药基于脑-肠轴理论治疗孤独症谱系障碍的研究进展[J]. 世界中医药, 2025, 20(13): 2378-2382; 2388.

[26] Dinan T G, Cryan J F. Brain-gut-microbiota axis and mental health[J]. *Psychosom Med*, 2017, 79(8): 920-926.

[27] 李雅方, 梁瑞琼, 邱鸿钟. 中西医关于菌-肠-脑轴与失眠关联机制的探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2020, 22(7): 2494-2498.

[28] 石玉锋, 虞燕琴. 谷氨酸在睡眠和觉醒中的作用研究进展[J]. 浙江大学学报（医学版）, 2013, 42(5): 583-590.

[29] 李妞妞, 秦秋云, 夏 猛. γ -氨基丁酸在脑-肠轴的作用研究进展[J]. 神经解剖学杂志, 2023, 39(5): 590-594.

[30] 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.

[31] Kim M, Kim Y J, Lee H W, *et al.* *Chrysanthemum morifolium* and its bioactive substance enhanced the sleep quality in rodent models *via* Cl-channel activation[J]. *Nutrients*, 2023, 15(6): 1309.

[32] Dicks L M T. Gut bacteria and neurotransmitters[J]. *Microorganisms*, 2022, 10(9): 1838.

[33] 刘浩宇. β -细辛醚通过降低下丘脑 PVN 区 Glu 水平延长小鼠睡眠时间[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.

[34] Wang H R, Gu Y Q, Khalid R, *et al.* Herbal medicines for insomnia through regulating 5-hydroxytryptamine receptors: a

systematic review[J]. *Chin J Nat Med*, 2023, 21 (7): 483-498.

[35] Yano J M, Yu K, Donaldson G P, *et al.* Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis[J]. *Cell*, 2015, 161(2) : 264-276.

[36] Lack L C, Lovato N, Micic G. Circadian rhythms and insomnia[J]. *Sleep Biol Rhythms*, 2017, 15(1) : 3-10.

[37] Liu B N, Fan L J, Wang Y X, *et al.* Gut microbiota regulates host melatonin production through epithelial cell MyD88[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1) : 2313769.

[38] 侯莉娟, 耿雅萱, 李 科, 等. 多巴胺在运动调控睡眠-觉醒中的作用机制[J]. *生物化学与生物物理进展*, 2025, 52(1) : 88-98.

[39] 王艳艳, 黄莉莉, 王凤玲, 等. 多巴胺能神经系统在抑郁症睡眠障碍中的作用[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2019, 19(46) : 67-68; 71.

[40] 梁 悦. 脑干蓝斑核至腹外侧视前区的去甲肾上腺素能神经环路调控睡眠—觉醒的功能及其机制的研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2021.

[41] Wang Y, Tong Q, Ma S R, *et al.* Oral berberine improves brain dopa/dopamine levels to ameliorate Parkinson’s disease by regulating gut microbiota[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1) : 77.

[42] Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota[J]. *Brain Res*, 2018, 1693(Pt B) : 128-133.

[43] Asano Y, Hiramoto T, Nishino R, *et al.* Critical role of gut microbiota in the production of biologically active, free catecholamines in the gut lumen of mice[J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2012, 303(11) : G1288-G1295.

[44] Farzi A, Fröhlich E E, Holzer P. Gut microbiota and the neuroendocrine system[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(1) : 5-22.

[45] de Punder K, Pruimboom L. Stress induces endotoxemia and low-grade inflammation by increasing barrier permeability[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 223.

[46] Besedovsky L, Lange T, Haack M. The sleep-immune crosstalk in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99 (3): 1325-1380.

[47] Yoo J Y, Groer M, Dutra S V O, *et al.* Gut microbiota and immune system interactions[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(10) : 1587.

[48] Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, *et al.* Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review[J]. *Intern Emerg Med*, 2024, 19(2) : 275-293.

[49] 牛爱婷, 李 胜, 李 超, 等. 酸枣仁本草考证[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023, 25(8) : 102-107.

[50] Liu M H, Jin H X, Song Z, *et al.* Phytochemical, pharmacological, pharmacokinetic and toxicological characteristics of *Ziziphi Spinosae Semen*; a review[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1504009.

[51] Wang D D, Ho C T, Bai N S. *Ziziphi Spinosae Semen*: an updated review on pharmacological activity, quality control, and application[J]. *J Food Biochem*, 2022, 46(7) : e14153.

[52] 刘 莹, 管 彤, 梁昊都, 等. 酸枣仁改善睡眠药理作用及其机制研究[J]. *中医药信息*, 2021, 38(3) : 82-86.

[53] 贾 颖, 郭亚菲, 孙胜杰, 等. 超临界 CO₂ 萃取生酸枣仁挥发油的镇静催眠作用研究[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(9) : 4181-4183.

[54] 白尚武. 不同严重程度失眠患者的肠道菌群变化及其与炎症因子的关系[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2024.

[55] Liu B D, Lin W F, Chen S J, *et al.* Gut microbiota as an objective measurement for auxiliary diagnosis of insomnia disorder[J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 1770.

[56] 王丛辉, 韩 瑞, 李 泽, 等. 整合代谢组学和肠道菌群探讨生、炒酸枣仁改善睡眠的作用机制特点[J]. *药学报*, 2023, 58(7) : 1940-1951.

[57] 蔡世佳. 酸枣仁醇提物对失眠大鼠的镇静催眠及肠道菌群的作用[D]. 保定: 河北农业大学, 2022.

[58] Li C Y, Chen S Z, Wang Y, *et al.* Microbiome-based therapeutics for insomnia[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(23) : 13208.

[59] 花 玥. 基于脑肠整体调节的酸枣仁多组分养心安神作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.

[60] Yan Y, Zhao N, Liu J Y, *et al.* *Ziziphi Spinosae Semen* flavonoid ameliorates hypothalamic metabolism and modulates gut microbiota in chronic restraint stress-induced anxiety-like behavior in mice[J]. *Foods*, 2025, 14(5) : 828.

[61] Hua Y, Guo S, Xie H, *et al.* *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex HF Chou seed ameliorates insomnia in rats by regulating metabolomics and intestinal flora composition[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 653767.

[62] 赵 妮. 整合多组学技术探讨酸枣仁总黄酮的抗焦虑作用机制[D]. 太原: 山西大学, 2024.

[63] 崔小芳. 酸枣仁总皂苷的肠道菌群体外代谢转化研究[D]. 太原: 山西中医药大学, 2020.