

中药皂苷类成分干预失眠作用机制研究进展

赖小玉^{1,2}, 胡鹏翼^{1,2}, 胡国婷^{1,2}, 李沁虔^{1,2}, 胡慧璇^{1,2}, 叶晨禄¹, 郑 琴^{1,2*}
(1. 江西中医药大学现代中药制剂教育部重点实验室, 江西 南昌 330004; 2. 江西中医药大学中药改良创新江西省重点实验室, 江西 南昌 330004)

摘要:失眠是一种以入睡困难或睡眠维持障碍为主诉的高发疾病, 常伴有日间情绪不稳、疲乏、认知效率下降等症状, 现已成为危害人类身心健康的突出问题。采用化学药物干预睡眠虽可在短期内取得较好效果, 但长期使用疗效不可控, 且可能引发认知障碍、躯体损伤等健康风险。中药凭借其疗效确切、安全性高、不良反应少等优势而备受关注。皂苷作为中药中重要的活性成分, 具有广泛的药理活性, 在失眠的治疗中展现出巨大潜力。近年来, 大量研究表明, 中药皂苷类成分可通过调节下丘脑-垂体-肾上腺轴、神经递质、昼夜节律、肠道菌群、能量代谢等多种途径, 直接或间接地参与睡眠的调控。本文就中药皂苷类成分治疗失眠的作用机制进行综述, 以期为该类成分在失眠及相关领域的研究及新药开发提供参考。

关键词: 中药; 皂苷类; 失眠; 睡眠调节

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)08-2652-08
doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2026.08.021

失眠是一种常见的睡眠障碍性疾病, 临床表现主要为入睡困难、睡眠质量下降、睡眠维持困难等。多项研究显示, 失眠与神经退行性疾病^[1]、心血管疾病^[2]、代谢性疾病^[3]等密切相关。《中国睡眠研究报告(2025)》指出, 65.91%的受访者曾出现睡眠障碍, 其中 35~44 岁年龄组的睡眠困扰率居于各年龄段首位^[4]。目前临床多使用苯二氮草类和非苯二氮草类镇静催眠药干预失眠, 且以苯二氮草类使用居多。然而, 化学药物在失眠的治疗中存在药物依赖、后遗反应、戒断反应等问题; 而被公认为失眠一线疗法的认知行为疗法, 则因治疗周期长、成本高等问题而开展受限。因此, 寻找更为有效、安全、不良反应少或无不良反应的助眠药物, 已成为当前研究的热点之一。

皂苷是一类天然活性成分, 其化学结构由皂苷元与糖、糖醛酸或其他有机酸组成, 广泛存在于五加科、豆科、百合科等药用植物中^[5]。根据皂苷元的化学结构, 皂苷可分为三萜皂苷和甾体皂苷两大类。现代药理学研究表明, 中药皂苷类成分具有抗炎^[6]、抗肿瘤^[7]、镇静催眠^[8]等功效。本文通过对中药皂苷类成分防治失眠的作用机制进行系统归纳与总结, 以期改善睡眠的中药新药开发及临

床应用提供方向与思路。中药皂苷类成分干预失眠的机制示意图^[9]见图 1。

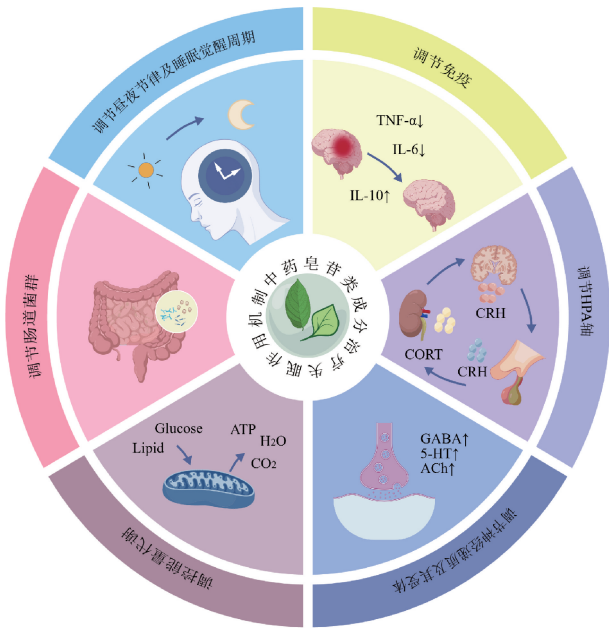


图 1 中药皂苷类成分干预失眠作用机制

1 调节下丘脑-垂体-肾上腺轴

下丘脑-垂体-肾上腺轴(hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA)是大脑主要的神经环路, 参与

收稿日期: 2026-04-09
基金项目: 江西省中医药管理局科技计划项目(2022Z024)
作者简介: 赖小玉(1999—), 女, 硕士在读, 从事中药新制剂与新技术研究。E-mail: 1281742056@qq.com
*通信作者: 郑 琴(1973—), 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药新制剂与新技术研究。E-mail: zhengqin912006@163.com

应激反应、免疫、情绪、睡眠等生理功能的调控。已有证据表明，HPA 轴功能亢进可导致睡眠时长缩短和睡眠碎片化，而睡眠剥夺亦会促进 HPA 轴基础活动的增加^[10]。在应激状态下，HPA 轴活动增强，下丘脑室旁核分泌促肾上腺皮质激素释放激素（corticotropin-releasing hormone，CRH），作用于垂体以促进促肾上腺皮质激素（adrenocorticotrophic hormone，ACTH）的分泌，进而引起皮质醇水平升高^[11]。

人参皂苷 Rg1 可逆转去势小鼠的睡眠障碍，延长其睡眠时间，并降低失眠小鼠血清中皮质酮（corticosterone，CORT）水平^[12]。绞股蓝皂苷能逆转低压低氧诱导的大鼠垂体 ACTH 蛋白表达和血清 ACTH、CORT 水平的升高，从而改善大鼠垂体-肾上腺素轴功能^[13]。柴胡皂苷 A 可恢复暴露于慢性不可预知轻度应激（chronic unpredictable mild stress，CUMS）环境下大鼠的 HPA 轴功能，并减轻其神经炎症反应^[14]。

2 调节神经递质及其受体

2.1 单胺类神经递质 5-羟色胺（5-hydroxy-tryptamine，5-HT），又名血清素，具有促睡眠作用，参与睡眠-觉醒周期及睡眠维持的调控^[15]。去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）既是激素又是神经递质，还是一种重要的促觉醒物质^[16]。其分泌与合成集中在蓝斑，主要参与中枢交感神经系统及觉醒的调控^[17]。NE 能神经元是快速眼动睡眠（rapid eye movement sleep，REM）的抑制性神经元，在 REM 期间保持静止，于觉醒期放电，通过激活大脑皮层各区及边缘系统，与其他觉醒通路协同增强觉醒行为。多巴胺（dopamine，DA）是 NE 的前体物质，与 NE 共同参与睡眠-觉醒调控^[18]。在睡眠期间，DA 可作用于杏仁核基底外侧区的多巴胺 D2 受体，诱导非快速眼动睡眠（non-rapid eye movement sleep，NREM）向 REM 的转变^[19]。中脑腹侧被盖区的 DA 能神经元激活后可缩短 NREM 向觉醒转换的潜伏期，并延长觉醒时间^[20]。

远志皂苷可通过促进失眠小鼠下丘脑及海马区 5-HT 受体的表达，发挥镇静催眠作用^[21]。细叶远志皂苷可抑制促醒核团蓝斑核及穹窿周围区的功能，降低蓝斑核和腹外侧前区中的 NE 水平^[22]。从山麦冬中提取的皂苷能有效逆转对氯苯丙氨酸（p-chlorophenylalanine，PCPA）诱导的失眠小鼠脑内 5-HT、DA、NE 水平的异常变化，使其恢复至正常水平^[23]。人参皂苷 Rg5 和 Rk1 可促进脑组织

中 5-HT1A 受体表达^[24]。酸枣仁总皂苷可通过升高脑内 5-HT、DA 水平，降低 NE 水平，从而恢复中枢神经递质的平衡^[25]。

2.2 氨基酸类神经递质 γ -氨基丁酸（gamma-aminobutyric acid，GABA）是中枢神经系统中关键的抑制性神经递质，其主要产生部位集中在海马、小脑、下丘脑、基底神经节、视前区等脑区^[8]。研究表明，位于中脑腹侧被盖区的 GABA 能神经元可通过抑制该区域的促觉醒神经元及其向外侧下丘脑的投射，从而限制觉醒^[26]。谷氨酸（glutamic acid，Glu）是中枢神经系统中重要的兴奋性神经递质，主要由谷氨酰胺信号通路产生，并通过调控睡眠-觉醒周期影响睡眠质量^[27]。谷氨酸脱羧酶（glutamate decarboxylase，GAD）可催化 Glu 经一步脱羧转化为 GABA^[28]，在维持 GABA 与 Glu 的动态平衡中发挥关键作用，从而间接参与睡眠的调控。

Wang 等^[29]研究表明，酸枣仁皂苷 A 能升高 GABA 及其受体 GABA_A、GABA_B 表达，并抑制 Glu 水平及神经元凋亡，恢复 GABA/Glu 稳态，且其睡眠调节作用具有 GABA 依赖性。人参皂苷 Rg5 和 Rk1 可升高小鼠及大鼠血清与脑组织中 GABA 水平，降低海马和下丘脑中 Glu 水平，提高 GABA/Glu 比值，从而发挥镇静催眠作用^[24]。细叶远志皂苷通过激活腹外侧前区 GABA 能神经元的活性，升高背外侧被盖区和脑桥中脑被盖区 GABA 水平^[22]。

2.3 胆碱能神经递质 乙酰胆碱（acetylcholine，ACh）是最早发现的神经递质之一，其胆碱能神经元主要分布在背外侧被盖区和脑桥中脑被盖区^[18]。ACh 可通过神经元活动投射到大脑皮层的广泛区域，并与其他神经调节系统共同调控睡眠-觉醒周期及各睡眠阶段的转换^[30]。人参皂苷 Rg1 可提高脑内 ACh 水平，抑制乙酰胆碱酯酶（acetylcholinesterase，AChE）活性，并促进其相关受体的表达^[31]。细叶远志皂苷能升高小鼠背外侧被盖区和脑桥中脑被盖区 ACh 水平，从而改善小鼠的睡眠质量^[22]。麦冬皂苷 D 通过降低 AChE 水平，升高 ACh、乙酰胆碱转移酶（choline acetyltransferase，ChAT）活性，调节神经递质平衡^[32]。

2.4 神经肽类神经递质 食欲素是大脑中的一种兴奋性神经递质，本质上为促觉醒物质。食欲素系统由食欲素 A、食欲素 B 及其 G 蛋白偶联受

体——食欲素 1 型受体、食欲素 2 型受体组成^[33]。食欲素能神经元可通过间接抑制腹外侧前区 GABA 能神经元功能，从而维持觉醒^[34]。Wang 等^[35]发现，人参皂苷 Rg1 可剂量依赖性地延长 NREM 时间，其机制可能与抑制下丘脑外侧区的食欲素能神经元、CRH 活性有关。酸枣仁皂苷提取物可改善睡眠剥夺斑马鱼的睡眠质量，升高其组织中食欲素水平，并降低食欲素相关 mRNA 表达^[36]。

3 调节免疫

3.1 调节炎症细胞因子 当睡眠受到干扰时，免疫系统动态调节被启动，驱动炎症反应异常增强^[37]。失眠患者常伴有炎症反应，如体内 C-反应蛋白（C-reactive protein, CRP）及炎症因子白细胞介素（interleukin, IL）-6、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α （tumor necrosis factor- α , TNF- α ）等水平升高^[38]。

Bai 等^[39]发现，柴胡皂苷 C 可通过降低 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 水平，抑制信号转导及转录激活因子 3（signal transducer and activator of transcription 3, STAT3）、DNA 甲基转移酶 1 [DNA（cytosine-5）-methyltransferase 1, DNMT1] 活性，从而改善神经炎症反应。Wang 等^[40]给予失眠小鼠酸枣仁皂苷 A 后，其血清中抗炎因子 IL-10 水平升高，而促炎因子 IL-1 β 、TNF- α 水平降低。Luo 等^[41]证实，人参皂苷 Rg1 可降低脂多糖诱导的小鼠炎症细胞因子水平，并逆转 Toll 样受体 4（Toll-like receptor 4, TLR4）、核因子 κ B（nuclear factor kappa-B, NF- κ B）、NOD 样受体蛋白 3（NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3）表达的升高。

3.2 调节脑源性神经营养因子 脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）是人类中枢神经系统中最丰富的神经营养素之一，对神经元的健康及神经系统生理功能的维持至关重要^[42]。BDNF 是诊断失眠和睡眠不足的重要生物标志物^[43]。

袁建华等^[44]研究发现，注射 PCPA 后大鼠下丘脑中 BDNF 蛋白表达降低，而给予不同剂量酸枣仁皂苷干预后该表达回升，提示酸枣仁皂苷可能通过促进 BDNF 表达来改善失眠。Tan 等^[45]研究表明，柴胡皂苷 A 可降低活性氧（reactive oxygen species, ROS）水平，并升高 BDNF 表达，从而发挥缓解神经炎症反应及减轻氧化应激损伤的作用。此外研究还发现，川续断皂苷 VI 亦可调节 BDNF 水平，间接参与神经系统稳态的维持^[46]。

4 调节昼夜节律及睡眠觉醒周期

生物钟是生物在进化过程中为适应环境昼夜节律变化而形成的内源性时序调控机制，与人体众多生理活动的调控密切相关，其中与睡眠的关系最为紧密^[47]。视交叉上核是哺乳动物的昼夜节律中枢，可通过室下区和背内侧下丘脑核连接睡眠中枢腹外侧视前核的神经通路，参与 GABA、Glu、5-HT、NE、DA、食欲素等多种神经递质的调节^[48]。此外，视交叉上核还与褪黑素（melatonin, MT）的合成与分泌有关^[49]。

人参皂苷 Rc 可靶向激活线粒体自噬启动基因 PTEN 诱导假定激酶 1（PTEN-induced putative kinase 1, PINK1），升高其下游去乙酰化酶 SIRT2 的活性，降低脑蛋白质组整体乙酰化水平，缓解氧化损伤，从而维持睡眠节律稳态^[50]。刺五加皂苷 E 是刺五加镇静催眠作用的关键物质基础，能与褪黑素 MT2 受体靶向结合，并通过提高该受体介导的 ERK 磷酸化水平来调控睡眠-觉醒周期^[51]。柴胡皂苷 A 可通过激活环磷酸腺苷（cyclic adenosine monophosphate, cAMP）/蛋白激酶 A（protein kinase A, PKA）/cAMP 反应元件结合蛋白（cAMP response element-binding protein, CREB）信号通路，促进时钟基因 *Clock*、*Bmal1*、*Rev-erba*、*Rora* mRNA 表达，从而调控昼夜节律，改善失眠大鼠的睡眠质量^[52]。王红坤等^[53]研究发现，东北刺人参总皂苷能抑制果蝇的自主活动，并延长其睡眠时间。刘美玉等^[54]研究了酸枣仁皂苷 A 对机械刺激所致睡眠剥夺果蝇睡眠节律的干预作用，结果表明，酸枣仁皂苷 A 可延长果蝇夜间睡眠时长，缩短其白天睡眠时间，有效逆转睡眠剥夺引起的节律紊乱。

5 调节肠道菌群

肠道菌群可通过肠-脑轴多途径干预睡眠。其代谢产物短链脂肪酸（short-chain fatty acids, SCFAs）可直接作用于中枢神经系统^[55]；另一方面，菌群亦可通过调节免疫反应、神经内分泌及代谢间接参与睡眠-觉醒的调控^[56]。肠道微生物的结构失衡与失眠密切相关，研究表明，失眠会降低肠道菌群的多样性和丰富度^[57]。

崔小芳^[58]采集正常人、失眠患者及经酸枣仁总皂苷干预后的失眠患者的肠道菌群样本进行高通量测序，发现正常人肠道菌群的 α 多样性高于失眠患者，而经酸枣仁总皂苷干预后，其 α 多样性回升并趋于正常水平。三七叶皂苷提取物可介导肠

道菌群的生物转化，生成生物活性更高、生物利用度更好的小分子代谢产物，并通过神经保护、抗炎等机制改善失眠^[59]。

6 调控能量代谢

流行病学研究表明，睡眠不足会引起能量代谢失衡^[60]。一项系统调查研究显示，失眠患者患高血压、糖尿病及高血脂的风险高于无失眠者^[61]。大脑是机体能量需求最高的器官，而脑能量代谢障碍是神经退行性病变的早期诱因，因此能量代谢的研究对于阐明失眠、阿尔茨海默病等神经退行性疾病的机制具有重要意义^[62]。

张文明等^[63] 基于血清代谢组学的研究表明， 中药皂苷类成分干预失眠作用机制见表 1。

表 1 中药皂苷类成分干预失眠作用机制

活性成分	实验对象	造模方法	给药剂量/ (mg·kg ⁻¹)	药理作用	作用机制	文献
人参皂苷 Rg1	ICR 小鼠	睡眠剥夺	20、40	缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间;调节昼夜节律;减轻神经元损伤和星形胶质细胞活化	激活 Nrf2/HO-1 信号通路;调节 HPA 轴;激活 5-HT 系统,升高 GABA 水平,降低 NE 水平;抑制 NLRP3 炎性小体活化、焦亡,升高 IL-10 水平,降低 IL-1β、IL-6 水平	[64-66]
	SD 大鼠	PCPA 诱导失眠	5、10、20、25			
人参皂苷 Rg3	昆明小鼠	咖啡因诱导失眠; PCPA 诱导失眠	64、96	减少自主活动,缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间	促进 5-HT 的合成及 GABA _A 受体表达	[67]
人参皂苷 Rg5	昆明小鼠	咖啡因诱导失眠; PCPA 诱导失眠	30、60、64、96	减少自主活动,缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间;纠正糖脂代谢;减轻线粒体结构损伤,改善线粒体生物学功能	升高 GABA/Glu 比值和 GABA _A 、GABA _B 、5-HT1A 表达,激活 AMPK/PGC-1/Nrf1 信号通路	[24,62,67]
	SD 大鼠	睡眠剥夺	25、50			
	Wistar 大鼠	—	45			
人参皂苷 Rk1	昆明小鼠	咖啡因诱导失眠; PCPA 诱导失眠	64、96	减少自主活动,延长睡眠时间,调节能量代谢	升高 GABA/Glu 比值和 GABA _A 、GABA _B 、5-HT1A 表达	[24,67]
	Wistar 大鼠	—	30、60			
山麦冬皂苷	ICR 小鼠	PCPA 诱导失眠	20、40、80	缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间	升高 5-HT、GABA 表达和 NO、PGD2、TNF-α 水平,降低 NE、DA、IL-6、5-HT 水平	[23]
柴胡皂苷 A	SD 大鼠	PCPA 诱导失眠	0.625、2.500	减少自主活动,缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间;恢复昼夜节律	激活 cAMP/PKA/CREB 信号通路,升高 Clock、Bmal1、Rev-erba、Rora mRNA 表达	[52]
西洋参皂苷	昆明小鼠	—	4、8	缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间	升高 5-HT、GABA 水平	[68]
三七果梗总皂苷	昆明小鼠	—	100、150、200	减少自主活动,延长睡眠时间	促进 5-HT 的合成和转运,升高 5-HT 水平	[69]
刺五加皂苷 E	ICR 小鼠	PCPA 诱导失眠	16、32	减少自主活动,缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间	升高 5-HT、GABA 水平	[51,70]
远志皂苷	C57BL/6J 小鼠	PCPA 诱导失眠	50	缩短睡眠潜伏期,延长 NREM 睡眠时间和总睡眠时间	升高 GABA _A 、5-HT 受体表达和 5-HT、NE、PGD2、IL-1β、TNF-α 水平	[21,71-72]
	ICR 小鼠	PCPA 诱导失眠	20、40、80			
	APP/PS1 小鼠	MPTP 诱导的帕金森病模型	8			
细叶远志皂苷	ICR 小鼠	PCPA 诱导失眠	20、40、80	延长 NREM 和 REM 时间;调节睡眠觉醒行为	激活 GABA 系统,抑制 NE 系统;升高 GABA _A 和 NE、GABA、ACh 水平	[22]
酸枣仁皂苷 A	C57BL/6 小鼠	PCPA 诱导失眠	9、18	缩短睡眠潜伏期,延长睡眠时间;恢复睡眠-觉醒节律;促进能量代谢	恢复 GABA/Glu 稳态;促进 GABA _A 、GABA _B 受体及心肌细胞线粒体 COX I、IV 蛋白表达	[29,73]
	C57 小鼠	PCPA 诱导失眠	2、4、6			

续表 1

活性成分	实验对象	造模方法	给药剂量/ (mg·kg ⁻¹)	药理作用	作用机制	文献
酸枣仁皂苷 B	SD 大鼠	—	25	缩短睡眠潜伏期, 延长睡眠时间	升高 GABA _A 、GABAAR-α1、GABABR-1、GAD-67 表达和 GABA、5-HT、IL-10 水平, 降低 GAT-1 表达和 DA、Glu、IL-1β、TNF-α 水平	[40,74]
	ICR 小鼠	PCPA 诱导失眠	20			
酸枣仁总皂苷	SD 大鼠	PCPA 诱导失眠	10、20	延长 NREM 和 REM 时间	激活 cAMP/CREB/BDNF 和 PI3K/Akt 信号通路, 升高 5-HT 水平, 降低 DA 水平	[44]
绞股蓝皂苷	昆明小鼠	—	5、10	缩短睡眠潜伏期, 延长睡眠时间	升高 5-HT、GABA、DA 水平	[75]

7 结语与展望

失眠已成为全球性的重大公共卫生问题，其发病率长期居高不下，且呈现年轻化趋势。目前用于失眠防治的化学药物虽有一定疗效，但其潜在的健康风险不容忽视。中药皂苷类成分，如酸枣仁皂苷、柴胡皂苷、远志皂苷等，均表现出良好的抗失眠效果，并可通过多途径、多靶点干预睡眠。其临床应用以中药复方为主，在历代医家典籍中多有记载。收载于《金匱要略》的酸枣仁汤由酸枣仁、甘草、知母等组成，是治疗失眠的首选方^[76]。由白术、远志、酸枣仁等组成的经典名方归脾汤具有健脾益气、养血安神的功效，常用于心脾两虚、气血不足所致心悸及失眠。目前，市面上在售的中成药多为丸、散、膏、丹、片、颗粒、胶囊等传统剂型。临床研究显示，柴胡枣仁汤^[77]、加味归脾汤^[78]、复方刺五加颗粒^[79]等均能有效改善失眠，提高患者睡眠质量。除复方外，在售品种还包含部分单味药或皂苷提取物制剂，如人参口服液、七叶神安片/分散片/滴丸、振源胶囊等，其中七叶神安片已纳入国家基本医疗保障目录。多项研究表明^[80-82]，以三七总皂苷为主要成分的七叶神安系列药品安全性高，对多种失眠证型均有较好疗效。随着现代制药技术的发展，纳米制剂等新剂型发展迅速，国内外已有不少关于皂苷类成分纳米制剂的报道，如酸枣仁皂苷 B 纳米粒^[83]、绞股蓝皂苷纳米乳^[84]、三七总皂苷脂质体^[85]等，为中药皂苷类成分的临床应用提供了新的思路。

然而，中药皂苷类成分在失眠治疗领域的研究和开发仍存在一些亟待解决的问题。第一，直接发挥镇静催眠作用的成分或组分尚不明确。有研究者认为，皂苷类成分并非通过直接吸收而发挥药效，而是被肠道菌群酶解为苷元后起效^[86]，但目前尚缺乏更多关于皂苷代谢物与催眠活性直接相关及如何关联的证据。第二，口服生物利用度低。中药皂苷类成分因相对分子质量普遍较大，难以直接突破

胃肠道屏障，因此吸收入血并发挥药效的原型成分非常有限^[87]。第三，现有研究的深度和广度不足。中药皂苷类成分抗失眠作用的研究仍主要集中在药效层面，机制研究多停留在动物模型和细胞水平，关于毒理学、药动学、量效关系等方面的研究相对较少。

为加快中药皂苷类成分在失眠治疗领域的开发与应用，需深入开展其药效物质基础研究，探讨其作用机制，完善其安全性评价及体内代谢研究，并依托新技术与新方法加快推进药效机制的阐明及相关应用研究。同时，应致力于构建从基础到临床的完整证据链，为新药研发奠定基础。综上所述，随着现代科学的发展与研究的深入，该类成分有望为失眠治疗提供新的思路与策略。

参考文献：

[1] Oh J Y, Walsh C M, Ranasinghe K, *et al.* Subcortical neuronal correlates of sleep in neurodegenerative diseases[J]. *JAMA Neurol*, 2022, 79(5): 498-508.

[2] Tall A R, Jelic S. How broken sleep promotes cardiovascular disease[J]. *Nature*, 2019, 566(7744): 329-330.

[3] Huang T Y. Sleep irregularity, circadian disruption, and cardiometabolic disease risk[J]. *Circ Res*, 2025, 137(5): 709-726.

[4] 王俊秀, 张 衍, 李延泽. 中国睡眠研究报告 (2025) [M]. 北京: 社会科学文献出版社, 2025: 26-27.

[5] 郑成垒, 王成志, 李东东, 等. 中药皂苷类成分治疗肺癌作用机制研究进展[J]. *药物评价研究*, 2025, 48(9): 2660-2671.

[6] Wijesekara T, Luo J H, Xu B J. Critical review on anti-inflammation effects of saponins and their molecular mechanisms[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(4): 2007-2022.

[7] Wang F G, Liang L, Yu M, *et al.* Advances in antitumor activity and mechanism of natural steroidal saponins: A review of advances, challenges, and future prospects[J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155432.

[8] 王子涵, 张 杰, 刘飞祥, 等. 中药调节脑神经递质治疗失眠研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(16): 293-303.

[9] Jiang S, Li H Q, Zhang L W Y, *et al.* Generic diagramming platform (GDP): A comprehensive database of high-quality biomedical graphics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1670-D1676.

[10] van Dalſen J H, Markus C R. The influence of sleep on human hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis reactivity: A systematic review[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 39: 187-194.

[11] Liyanarachchi K, Ross R, Debono M. Human studies on hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2017, 31(5): 459-473.

[12] Mou Z, Huang Q, Chu S F, *et al.* Antidepressive effects of ginsenoside Rg1 *via* regulation of HPA and HPG axis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 92: 962-971.

[13] 朱 强, 张瑞霞. 绞股蓝皂苷对低氧诱导大鼠垂体-肾上腺轴的影响[J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58 (9): 1493-1497.

[14] Chen X Q, Chen S J, Liang W N, *et al.* Saikosaponin a attenuates perimenopausal depression-like symptoms by chronic unpredictable mild stress[J]. *Neurosci Lett*, 2018, 662: 283-289.

[15] Iwasaki K, Komiya H, Kakizaki M, *et al.* Ablation of central serotonergic neurons decreased REM sleep and attenuated arousal response[J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 535.

[16] 姜海洲, 韦姗姗, 胡 金, 等. 睡眠-觉醒相关神经递质的研究进展[J]. *中国病理生理杂志*, 2023, 39(7): 1310-1317.

[17] Jones B E. Arousal and sleep circuits[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2020, 45(1): 6-20.

[18] 李仲文, 诸毅晖, 宋孝军, 等. 针刺通过调节睡眠结构改善失眠的神经递质机制研究进展[J]. *针刺研究*, 2023, 48(6): 618-624.

[19] Hasegawa E, Miyasaka A, Sakurai K, *et al.* Rapid eye movement sleep is initiated by basolateral amygdala dopamine signaling in mice[J]. *Science*, 2022, 375(6584): 994-1000.

[20] Sulaman B A, Wang S, Tyan J, *et al.* Neuro-orchestration of sleep and wakefulness[J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(2): 196-212.

[21] Hao K X, Shen C Y, Jiang J G. Sedative and hypnotic effects of *Polygala tenuifolia* willd. saponins on insomnia mice and their targets[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 323: 117618.

[22] Cao Q, Jiang Y, Cui S Y, *et al.* Tenuifolin, a saponin derived from *radix polygalae*, exhibits sleep-enhancing effects in mice[J]. *Phytomedicine*, 2016, 23(14): 1797-1805.

[23] Li Y M, Shen C Y, Jiang J G. Sedative and hypnotic effects of the saponins from a traditional edible plant *liriope spicata* lour. in PCPA-induced insomnia mice[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 327: 118049.

[24] Shao J J, Zheng X Y, Qu L L, *et al.* Ginsenoside Rg5/Rk1 ameliorated sleep *via* regulating the GABAergic/serotonergic signaling pathway in a rodent model[J]. *Food Funct*, 2020, 11(2): 1245-1257.

[25] 唐雪燕, 秦令祥, 曹 源, 等. 酸枣仁总皂苷提取工艺优化及其改善睡眠作用机制研究[J]. *食品安全质量检测学报*, 2023, 14(17): 147-155.

[26] Yu X, Li W, Ma Y, *et al.* GABA and glutamate neurons in the VTA regulate sleep and wakefulness[J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(1): 106-119.

[27] Yoon S, Lee S, Joo Y, *et al.* Variations in brain glutamate and glutamine levels throughout the sleep-wake cycle[J]. *Biol Psychiatry*, 2025, 98(6): 494-502.

[28] Oishi Y, Saito Y C, Sakurai T. GABAergic modulation of sleep-wake states[J]. *Pharmacol Ther*, 2023, 249: 108505.

[29] Wang M Y, Wang G, Zhao M Y, *et al.* Jujuboside A in ameliorating insomnia in mice *via* GABAergic modulation of the PVT[J]. *J Ethnopharmacol*, 2025, 349: 119939.

[30] Gott J A, Stücker S, Kanske P, *et al.* Acetylcholine and metacognition during sleep[J]. *Conscious Cogn*, 2024, 117: 103608.

[31] Jin Y, Peng J, Wang X N, *et al.* Ameliorative effect of ginsenoside Rg1 on lipopolysaccharide-induced cognitive impairment: Role of cholinergic system[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(5): 1299-1307.

[32] 李 倩, 张焯君, 李 燃, 等. 麦冬皂苷 D 改善阿尔茨海默病模型大鼠认知功能的机制研究[J]. *局解手术学杂志*, 2022, 31(12): 1046-1051.

[33] Kukkonen J P, Jacobson L H, Hoyer D, *et al.* International union of basic and clinical pharmacology CXIV: Orexin receptor function, nomenclature and pharmacology[J]. *Pharmacol Rev*, 2024, 76(5): 625-688.

[34] De Luca R, Nardone S, Grace K P, *et al.* Orexin neurons inhibit sleep to promote arousal[J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 4163.

[35] Wang Y Y, Wu Y, Yu K W, *et al.* Ginsenoside Rg1 promotes non-rapid eye movement sleep *via* inhibition of orexin neurons of the lateral hypothalamus and corticotropin-releasing hormone neurons of the paraventricular hypothalamic nucleus[J]. *J Integr Med*, 2024, 22(6): 719-728.

[36] 王霞霞. 富含皂苷和皂苷昔元酸枣仁提取物的制备及其助眠作用与机制研究[D]. 济南: 齐鲁工业大学, 2024.

[37] Irwin M R. Sleep and inflammation: Partners in sickness and in health[J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19(11): 702-715.

[38] Zhang Y, Zhao W C, Liu K, *et al.* The causal associations of altered inflammatory proteins with sleep duration, insomnia and daytime sleepiness[J]. *Sleep*, 2023, 46(10): zsad207.

[39] Bai Z J, Gao T T, Zhang R, *et al.* Inhibition of IL-6 methylation by saikosaponin C regulates neuroinflammation to alleviate depression[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110043.

[40] Wang J T, Shi C Y, Jiao W Y, *et al.* Study on the neuroprotective and sedative effects of the combination of jujuboside B and spinosin from *Ziziphi Spinosae Semen*[J]. *J Funct Foods*, 2024, 119: 106274.

[41] Luo M, Yan D S, Sun Q S, *et al.* Ginsenoside Rg1 attenuates cardiomyocyte apoptosis and inflammation *via* the TLR4/NF-kB/NLRP3 pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121 (4): 2994-3004.

[42] Saeed T N, Al-Hussainy A F, Sanghvi G, *et al.* BDNF biosensors for neurodegenerative disease[J]. *Clin Chim Acta*,

2025, 576: 120412.

[43] Ballesio A, Zagaria A, Curti D G, *et al.* Peripheral brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in insomnia: A systematic review and meta-analysis [J]. *Sleep Med Rev*, 2023, 67: 101738.

[44] 袁健华, 顾鸣鸣, 袁育红. 酸枣仁皂苷对失眠模型大鼠的干预作用及对 cAMP/CREB/BDNF 和 PI3K/akt 通路的影响[J]. 解剖科学进展, 2024, 30(3): 229-232.

[45] Tan L, Li J Y, Sun D C, *et al.* TLR4 as a therapeutic target: Antidepressant mechanism of saikosaponin a in regulating the NF- κ B/BDNF axis and mitigating oxidative stress and inflammation *in vivo* and *in vitro*[J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1585290.

[46] 王 梅, 刘裕娥, 苏大鹏, 等. 川续断皂苷 VI 对睡眠剥夺小鼠神经发生及认知功能的改善作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2023, 35(5): 733-740.

[47] 张 艳, 王书君, 卢广英, 等. 半夏秫米汤改善慢性失眠小鼠昼夜节律的作用机制[J]. 世界中医药, 2025, 20(19): 3392-3400.

[48] Kiehn J T, Faltraco F, Palm D, *et al.* Circadian clocks in the regulation of neurotransmitter systems[J]. *Pharmacopsychiatry*, 2023, 56(3): 108-117.

[49] Nikolaev G, Robeva R, Konakchieva R. Membrane melatonin receptors activated cell signaling in physiology and disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1): 471.

[50] 陈雪楠. 人参维持睡眠节律稳态功效成分筛选及作用机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.

[51] 潘 俊. 刺五加中镇静安神活性成分筛选与作用机制研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2020.

[52] 乔明亮, 梁 硕, 孟 毅, 等. 柴胡皂苷 A 调节 cAMP/PKA/CREB 信号通路对失眠大鼠的改善作用及机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(5): 633-638.

[53] 王红坤, 颜岳衡, 何金铭, 等. 东北刺人参总皂苷提取工艺的优化及睡眠-觉醒节律调节作用研究[J]. 食品安全质量检测学报, 2023, 14(5): 283-291.

[54] 刘美玉, 刘晓岩, 卞宏生, 等. 酸枣仁皂苷 A 对机械刺激剥夺果蝇睡眠节律变化的干预[J]. 长春中医药大学学报, 2016, 32(4): 679-680; 700.

[55] Feng W Y, Yang Z H, Liu Y X, *et al.* Gut microbiota: A new target of traditional Chinese medicine for insomnia[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114344.

[56] Wang Z, Wang Z, Lu T S, *et al.* The microbiota-gut-brain axis in sleep disorders[J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 65: 101691.

[57] Liu L, Zhu J W, Wu J L, *et al.* Insomnia and intestinal microbiota: A narrative review[J]. *Sleep Breath*, 2025, 29(1): 10.

[58] 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.

[59] Shao L, Wang L, Shi Y Y, *et al.* Biotransformation of the saponins in *Panax notoginseng* leaves mediated by gut microbiota from insomniac patients[J]. *J Sep Sci*, 2023, 46(6): e2200803.

[60] Duan D, Kim L J, Jun J C, *et al.* Connecting insufficient sleep and insomnia with metabolic dysfunction[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2023, 1519(1): 94-117.

[61] Zhang Y F, Jiang X J, Liu J, *et al.* The association between insomnia and the risk of metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Neurosci*, 2021, 89: 430-436.

[62] Chen J B, Li M J, Huo X H, *et al.* Ginsenoside Rg5 improves sleep by regulating energy metabolism in sleep-deprived rats[J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(7): 1845-1864.

[63] 张文明, 唐静月, 费倩倩, 等. 基于 UHPLC-Q-Exactive-MS/MS 的酸枣仁总皂苷对失眠大鼠血清代谢物的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(7): 86-92.

[64] Xu Y P, Cui X Y, Liu Y T, *et al.* Ginsenoside Rg1 promotes sleep in rats by modulating the noradrenergic system in the locus coeruleus and serotonergic system in the dorsal raphe nucleus[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 116: 109009.

[65] Li J Y, Wang X F, Zhang Y, *et al.* Ginsenoside Rg1 alleviates PCPA-induced insomnia by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and pyroptosis through the Nrf2/HO-1 pathway in mice[J]. *Psychopharmacology*, 2025, 242(12): 2739-2755.

[66] Jiang N, Yao C H, Zhang Y W, *et al.* Ginsenoside Rg1 attenuates chronic sleep deprivation-induced hippocampal mitochondrial dysfunction and improves memory by the AMPK-SIRT3 pathway[J]. *J Agric Food Chem*, 2024, 72(4): 2362-2373.

[67] Mou N, Duan Z G, Ma P, *et al.* Study on the hypnotic effect of rare protopanaxadiol-type and protopanaxatriol-type ginsenosides[J]. *RSC Adv*, 2019, 9(35): 20483-20491.

[68] 闫晓军, 李 阳. 西洋参改善睡眠有效成分的研究[J]. 世界睡眠医学杂志, 2023, 10(7): 1673-1676.

[69] 李 影. 三七果梗化学成分及其镇静安神活性研究[D]. 昆明: 昆明理工大学, 2017.

[70] Liu Y H, Wang Z Y, Wang C X, *et al.* Comprehensive phytochemical analysis and sedative-hypnotic activity of two *Acanthopanax* species leaves[J]. *Food Funct*, 2021, 12(5): 2292-2311.

[71] 王 哲. 远志皂苷促眠作用对阿尔兹海默症病理的改善作用及其机制研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2020.

[72] Zhang D, Zhang W J, Deng S M, *et al.* Tenuigenin promotes non-rapid eye movement sleep *via* the GABA_A receptor and exerts somnogenic effect in a MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115259.

[73] 冯庭宇, 许晓伍. 酸枣仁皂苷 A 促进心肌线粒体 COX 表达介导膜电位恢复 ATP 酶活性改善失眠[J]. 解剖学研究, 2022, 44(4): 307-312.

[74] Song P P, Zhang Y, Ma G J, *et al.* Gastrointestinal absorption and metabolic dynamics of jujuboside A, a saponin derived from the seed of *Ziziphus jujuba*[J]. *J Agric Food Chem*, 2017, 65(38): 8331-8339.

[75] 史腊腊, 申世红. 绞股蓝改善睡眠有效成分的研究[J]. 世界睡眠医学杂志, 2023, 10(9): 2116-2119.

[76] 任佳丽, 卞田润, 陈佳宁, 等. 酸枣仁防治失眠症及其开发应用的研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(18): 6823-6832.

[77] 王 雅. 柴胡枣仁汤对失眠 (肝郁血虚型) 的应用疗效分析[J]. 中国全科医学, 2020, 23(S2): 225-226.

[78] 曾凡茵, 魏丽媛, 韩淑萍. 加味归脾汤治疗气血两虚型失眠症的临床疗效及对睡眠质量的影响[J]. 临床合理用药, 2023, 16(36): 52-55.

[79] 张文静, 金鑫瑶, 沈 莉, 等. 复方刺五加颗粒治疗失眠 (心脾两虚证) 有效性和安全性的多中心、随机、双盲双模拟、阳性药平行对照临床试验[J]. 中国中药杂志, 2026, 51(7): 2070-2080.

[80] 林菁红, 林 冠, 卓振权. 七叶神安分散片联合地西洋治疗焦虑性失眠的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(9): 2241-2244.

[81] 陈文洁, 何春颖, 陈芷妍, 等. 七叶神安滴丸治疗失眠症气虚证的随机、双盲、平行对照、多中心临床研究[J]. 中医杂志, 2022, 63(24): 2339-2345.

[82] 倪京丽, 罗晓风. 七叶神安分散片治疗原发性失眠症 60 例[J]. 中国药业, 2012, 21(10): 75.

[83] 韩 静, 包纯洁, 段嘉伦. 中药活性成分作为药物递送纳米载体的研究进展[J]. 中 草 药, 2024, 55 (16): 5678-5691.

[84] 杜 楠. 绞股蓝皂苷纳米乳的制备及抗氧化效应探究[D]. 西安: 陕西师范大学, 2019.

[85] 谢佳秀, 巫小媚, 陈红丽, 等. 三七总皂苷脂质体的制备及表征研究[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(3): 610-613.

[86] 王新红, 张 迟, 刘 琳, 等. 皂苷类成分与肠道菌群相互作用研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(7): 1834-1839.

[87] 宋 玮, 郑 伟, 张 洁, 等. 中药皂苷类成分的体内代谢研究进展[J]. 药学报, 2018, 53(10): 1609-1619.

中药调控 AMPK 信号通路干预哮喘作用机制研究进展

袁 琛, 刘贵颖*
(天津中医药大学第一附属医院呼吸科, 国家中医临床医学研究中心, 天津 300193)

摘要:哮喘是一种涉及多种细胞及组分的气道炎症性疾病, 伴随气道高反应和气道重塑。随着全球患病率持续攀升, 疾病负担日趋显著, 糖皮质激素和 β_2 受体激动剂虽能在一定程度上控制病情, 但仍有相当多患者因控制不佳出现严重和 (或) 持续的症状, 在临床疗效上存在一定局限性。腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 信号通路广泛调控多种代谢途径, 在维持细胞能量稳态中起关键作用。研究表明, AMPK 信号通路参与哮喘气道炎症和气道重塑的发生发展, 成为干预哮喘中极具潜力的作用靶点。目前中药以多维度、多层次、多靶点的方式调控 AMPK 信号通路影响哮喘疾病进程, 其独特优势受到广泛关注。本文系统论述近年来中药调控 AMPK 信号通路影响哮喘作用机制, 发现中药活性成分、提取物及复方通过缓解炎症反应、减轻氧化应激、改善气道重塑、调节免疫功能等多途径干预哮喘病理过程, 以期哮喘的药物研发提供可靠的理论依据。

关键词: 中药; 活性成分; 提取物; 复方; 哮喘; AMPK 信号通路

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1001-1528(2026)08-2659-09

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2026. 08. 022

哮喘是一种涉及多种细胞及其组分的气道炎症性疾病, 具有高患病率、高致残率的特点^[1]。2019 年, 一项大规模人群研究显示, 我国 20 岁及以上人群哮喘患病率为 4. 2%, 患者总数高达 4 570 万例, 其中 26. 2% 的患者存在不可逆性气流受限^[2]。近年来, 哮喘的干预虽取得一定进展, 但仍有相当多的患者病情控制不佳。长期使用中、高剂量激素会抑制下丘脑-垂体-肾上腺轴功能, 而单

克隆抗体生物制剂及支气管热成形术等治疗手段亦存在较大的局限性与不确定性, 因此, 寻找更有效的干预措施已迫在眉睫^[3]。

腺苷酸活化蛋白激酶 (adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK) 是维持细胞能量平衡的关键感受器, 可通过抑制炎症反应、减轻氧化应激、改善气道重塑、调节免疫功能等多种方式干预哮喘的病理过程, 已成为极具潜

收稿日期: 2025-11-27

基金项目: 天津市教委科研计划项目 (2022KJ176)

作者简介: 袁 琛 (1988—), 女, 硕士, 副主任医师, 从事中西医结合呼吸系统疾病的研究。E-mail: qingfeng958810@ sina. com

* 通信作者: 刘贵颖 (1957—), 男, 主任医师, 从事中西医结合呼吸系统疾病的研究。E-mail: qingfeng958810@ 126. com