

# 基于“胃不和则卧不安”探讨食欲素系统与失眠的相关性

刘家博<sup>1</sup>, 杨玲玲<sup>2</sup>, 谢晓燕<sup>2</sup>, 李昀熹<sup>2</sup>, 陈诚<sup>1</sup>, 李艳<sup>2</sup>

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510006; 2. 广东省中医院, 广东 广州 510120)

**摘要:**失眠作为全球性健康问题,对患者身心健康有较大影响,然而其发病机制较为复杂。现代临证发现失眠患者常伴有胃肠道症状,提示胃肠道稳态与睡眠情况具有潜在的密切联系。中医经典理论“胃不和则卧不安”源自《黄帝内经·素问》,揭示了脾胃功能与睡眠密切相关,奠定了中医从脾胃论治失眠的独特诊疗体系。作为连接消化系统和中枢神经系统的关键分子,食欲素系统能够调控能量代谢、情绪奖赏机制及脑-肠轴等并可参与睡眠-觉醒周期的调节,与中医理论中胃气“调和营卫、运化水谷”的生理功能高度相似。文章基于中医“胃不和则卧不安”理论,结合现代食欲素系统的生理作用机制,系统探讨了食欲素系统与失眠的相关性,通过中医治法调节食欲素受体靶点改善睡眠的相关研究,创新性提出两者功能调控层面的同构性,旨在为失眠的中西医结合治疗提供新视角和理论支持。

**关键词:**胃不和则卧不安;食欲素;失眠;中医药治疗

**中图分类号:** R256.23 **文献标志码:** A **DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2026.01.025

## Exploration of the Correlation Between Orexin System and Insomnia Based on “Disharmony of the Stomach Leads to Restless Sleep”

LIU Jiabo<sup>1</sup>, YANG Lingling<sup>2</sup>, XIE Xiaoyan<sup>2</sup>, LI Yunxi<sup>2</sup>, CHEN Cheng<sup>1</sup>, LI Yan<sup>2</sup>

(1. The Second Clinical Medical College of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong, China; 2. Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

**Abstract:** As a global health concern, insomnia significantly impacts patients' physical and mental well-being, yet its pathogenesis remains complex. Modern clinical observations reveal that insomnia patients frequently present with gastrointestinal symptoms, suggesting a potential bidirectional relationship

**基金项目:**国家自然科学基金项目(82305167);广东省基础与应用基础研究基金项目(2023A1515220036);广州市科技计划项目(SL2022A03J0097);广州市科技计划项目(2023A03J0740)

**作者简介:**刘家博(1999-),男,辽宁大连人,硕士,研究方向:中医药治疗精神心理疾病。

**通讯作者:**李艳(1973-),女,吉林吉林人,主任中医师、教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医结合防治精神心理疾病。

E-mail: janeliyan2005@gzucm.edu.cn.

- [32] 王军亚,姚淮芳. 姚淮芳从肾虚血瘀论治冠心病稳定型心绞痛经验[J]. 中国民间疗法, 2022, 30(7): 37-39.
- [33] 黄佳敏,曾敏,谢煌烈,等. 基于“心脾相关”论治缺血性非阻塞性冠状动脉疾病[J]. 世界中西医结合杂志, 2024, 19(1): 171-175, 181.
- [34] 段佳芬,咸楠星,裴宇鹏,等. 基于“痰浊-痰结-痰瘀”论动脉粥样硬化性相关心血管疾病的病机演变[J]. 中医临床研究, 2022, 14(10): 81-84.
- [35] 范淑婷,王东海,秦琦. 从气、血、痰论治冠状动脉粥样硬化性心脏病的理论探索及临床应用[J]. 中医临床研究, 2024, 16(9): 121-124.
- [36] 伍早霞,张启明,王义国. 基于高血脂症探讨脾主运化的生理机制[J]. 中国医药导报, 2021, 18(25): 128-131.
- [37] 肖进,张新莉. 醒脾祛湿汤治疗湿浊痹阻型胸痹心痛临床研究[J]. 陕西中医, 2021, 42(4): 463-466.
- [38] 袁一顺,刘中勇. 刘中勇运用东垣清暑益气汤论治脾虚湿停型冠心病经验[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(24): 25-27.
- [39] 王荣,黄金玲. 苓桂术甘汤治疗心血管疾病的作用机制研究进展[J]. 中草药, 2024, 55(9): 3146-3156.
- [40] 明浩,王钊,石拓,等. 基于网络药理学探讨小陷胸汤治疗血脂异常的作用机制[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(6): 665-671.
- [41] 黄宝涛,陈茂. 《2020年欧洲非阻塞性冠状动脉缺血疾病专家共识》解读——提高分级诊疗能力,加强全-专联合管理[J]. 中国全科医学, 2021, 24(2): 125-131.
- [42] 秘红英,宋红霞,李雅文,等. 从“五脏之气”探讨代谢综合征的发病机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(18): 175-178.
- [43] 王晓雪,韩宇博,彭鹏,等. 基于数据挖掘的中医药治疗代谢综合征用药规律分析[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(5): 25-28.
- [44] 黄子明,侯丽,郎海燕,等. 健脾益气摄血方对原发性血小板减少症模型小鼠肠道免疫的影响[J]. 中医杂志, 2022, 63(4): 377-382.
- [45] 徐香梅,徐文华,杨文娜,等. 基于分子对接和系统药理学探讨人参汤治疗冠心病的作用机制[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(11): 2318-2327.
- [46] 吴江立,王晓影,代成,等. 归脾汤对大鼠心肌缺血的干预作用[J]. 中国应用生理学杂志, 2021, 37(6): 694-698.
- [47] 王瑾茜,喻嵘,李薇,等. 基于“心脾同治”理论探讨益气活血方调控冠心病气虚血瘀证大鼠炎症反应的机制[J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(7): 935-941.
- [48] 吴浩南,李盈盈,刘思鸿,等. 血府逐瘀汤治疗冠心病可视化分析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(2): 250-255.
- [49] 王嵩,刘嘉芬,何小莲,等. 邓铁涛教授益气除痰活血法治疗冠心病经验[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(3): 699-702.

between gastrointestinal homeostasis and sleep disorders. The classical Chinese medical theory “disharmony of the stomach leads to restless sleep” derived from *Huangdi Neijing · Suwen*, elucidates the intrinsic connection between spleen–stomach function and sleep regulation, establishing a unique diagnostic framework for treating insomnia through spleen–stomach modulation. The orexin system, a pivotal molecular interface linking the digestive and central nervous systems, regulates energy metabolism, emotional reward mechanisms, and brain–gut axis interactions, while also modulating sleep–wake cycles. These functions exhibit remarkable congruence with the physiological roles of stomach Qi described in Chinese medicine, particularly its capacities to “harmonize nutrient–defensive systems” and “transform–transport water–grain essence”. This study systematically investigates the correlation between the orexin system and insomnia through the lens of the “stomach disharmony” theory. By analyzing current research on regulating orexin receptor targets via Chinese medical interventions to improve sleep quality, we propose an innovative homology between the functional regulatory mechanisms of Chinese medicine and orexin pathways. This interdisciplinary exploration aims to provide novel perspectives and theoretical foundations for integrated traditional Chinese and Western medicine approaches to insomnia management.

**Keywords:** disharmony of the stomach leads to restless sleep; orexin; insomnia; traditional Chinese medicine treatment

失眠是指在具有睡眠机会和环境下,仍出现入睡困难、睡眠维持异常或异常觉醒,导致持续性夜间休息效率不足,并可伴随日间工作执行功能减退或情绪调节异常的一类疾病<sup>[1]</sup>。全球约10%~30%的人口存在不同程度的失眠症状,其中中国普通人群的失眠总体患病率高达15%并呈逐年上升趋势<sup>[2]</sup>。与日俱增的工作压力以及电子设备的使用使得失眠在年轻人和城市人口中的疾病负担愈发严重,更易诱发其他精神类疾病、心血管疾病、代谢性疾病等多种健康问题,也给社会带来了巨大的经济负担,因此失眠的防治具有较为重要的社会意义。

随着现代医学研究的深入,发现许多失眠患者伴有明显的消化不良、腹泻、便秘、肠应激等胃肠道症状及焦虑抑郁等情志疾病<sup>[3]</sup>,这说明胃肠道稳态及情志因素与失眠关系密切,其在发病及治疗间的关联值得深入研究<sup>[4]</sup>。“胃气”在中医理论中属中焦之气,乃“平人之常气也”,与营卫调和、水谷运化息息相关,自古便有“胃不和则卧不安”之理论。食欲素系统能够通过调节下丘脑和胃肠道的相互作用参与调控睡眠–觉醒周期、能量代谢、摄食行为和情绪调节等多种生理功能<sup>[5]</sup>,这与中医理论中胃气与睡眠的紧密联系较为相似。本文旨在探讨食欲素系统与失眠的相关性,丰富脑–肠轴的理论内涵,以期为中西医结合治疗失眠提供思路与参考。

### 1 “胃不和则卧不安”理论回溯

“胃不和则卧不安”理论始见于《素问·逆调论篇》:“不得卧而息有音者,是阳明之逆也……阳明逆不得从其道,故不得卧也。”直至《下经》提出:“胃不和则卧不安,此之谓也。”“胃不和”是指胃气机升降失调,气逆而上行,“卧不安”则意为睡眠不安,或为入睡困难,或为多梦易醒。这强调了中焦的生理状态对睡眠的影响,认为胃气失和则脾胃升降失司,会导致营卫不调、阴阳失交,最终影响睡眠质量<sup>[6]</sup>。元代李东垣《脾胃论》有云:“欲人知百病皆由脾胃衰而生也。”明代《景岳全书》云:“治不寐者,须分虚实,实者泻之,虚者补之,而以调胃为先。”到了清代,《医学心悟·不得卧》中也有“胃不和卧不安者,胃中胀闷疼痛,此食积也,保和汤主之”的说法。中医理论中,脾胃居中焦属土,为气血生化之源,水谷入

而受脾胃受纳腐熟运化为精微,然若脾胃不和,则精微失运,营气衰少而卫气内伐,五脏之气相搏,故昼不精,夜不寐<sup>[7]</sup>。可见历代医家均有以脾胃论治失眠的观点,因此立足于“胃不和则卧不安”的理论,调脾胃以畅全身气机乃治疗失眠的核心。

## 2 食欲素系统

### 2.1 食欲素简述

食欲素(orexin, OX),也称为促食欲素(hypocretin),是一类由下丘脑外侧区少部分神经元生成的神经肽类物质,首发现于大鼠下丘脑后部<sup>[8]</sup>。这些神经肽由食欲素前体蛋白(prepro-orexin)经过内肽酶剪切生成,主要包括食欲素A(OXA)和食欲素B(OXB),分别是由33个和28个氨基酸组成的线性肽,由共同的前体肽(130 aa)通过蛋白剪切而产生。而OXA和OXB生理功能的发挥,则依赖于两种G蛋白耦联受体(G–protein coupled receptor, GPCR)的介导,即食欲素受体,主要分为食欲素受体1型(OX1–R)和食欲素受体2型(OX2–R),亦称为Hert R1和Hert R2<sup>[9]</sup>。这两种受体广泛分布于大脑各个脑区,且在某些区域中重叠分布<sup>[10]</sup>。OXB主要与OX2–R结合,而OXA可同时与OX1–R、OX2–R结合<sup>[11]</sup>,进而诱导多种磷脂酶(phospholipase, PL)及腺苷酸环化酶(adenylyl cyclases, AC)的激活,增加细胞内Ca<sup>2+</sup>及环磷酸腺苷的水平,从而调节多种生理活动<sup>[12]</sup>。当食欲素受体被激活时,可加强信号在突触间的转导,使人处于清醒活跃的状态,难以入睡<sup>[13]</sup>。

### 2.2 食欲素系统的生理功能

食欲素通过这些G蛋白偶联受体的介导,可以激活Gq/11、Gs和Gi/o蛋白,从而触发多个信号转导通路,如PI3K/Akt通路<sup>[14]</sup>、CREB/PER1通路<sup>[15]</sup>、NF-κB及MAPK通路<sup>[16]</sup>,进而发挥多种生物学效应。

#### 2.2.1 调节食欲和能量代谢

食欲素可有效调节食欲,当食欲素表达升高时,对食欲有正向作用,反之若食欲素水平降低,则食欲可能受抑,食欲素还可通过激活下丘脑机制刺激摄食行为,有研究表明,肥胖合并高脂血症的患者血清食欲素水平显著升高<sup>[17]</sup>。食欲素系统还可调节身体的能量稳态,其机制与食欲素受到瘦素、葡萄糖、乙酰胆碱等因素的调节相关,这表明食欲素系统与脑干下丘脑的体温调节中枢有密切关联<sup>[18–19]</sup>。同

时食欲素A和OX2R还存在于肾上腺中,在调节产热过程中发挥作用。

### 2.2.2 调节睡眠-觉醒周期

睡眠-觉醒周期,也称为生物钟或昼夜节律,是人体内部的一种自然调节机制。食欲素是维持清醒状态的重要神经递质。它通过激活OX1R和OX2R受体,使机体从睡眠状态转变为清醒状态。在失眠和嗜睡等睡眠障碍的治疗中,食欲素受体激动剂和抑制剂已成为新的药物靶点。研究表明,食欲素神经元表达褪黑素受体(MT1),褪黑素可能通过MT1受体抑制食欲素神经元并促进睡眠<sup>[20]</sup>。此外,食欲素缺乏与发作性睡病密切相关,该病表现为日间过度思睡、猝倒发作等症状,研究发现该病患者的脑脊液中食欲素A水平显著降低<sup>[21]</sup>,亦是该病诊断的典型生物学标志物<sup>[22]</sup>。

食欲素受体在中枢神经系统呈广泛分布,食欲素通过作用于受体激活相应的脑区,从而发挥不同的生理功能。蓝斑核(locus ceruleus, LC)是主要的去甲肾上腺素能神经元中心,能够广泛投射至大脑皮层、丘脑和边缘系统等多个区域。背缝核(dorsal raphe nucleus, DRN)是中脑重要的神经核团,富含5-HT神经元。OX1-R与Gq/11蛋白偶联后主要表达于蓝斑、基础前脑、背缝核等脑区<sup>[23]</sup>,食欲素神经元能够通过调节靶区的神经活动使NREM期和REM期睡眠动态转换调节,从而起到防止夜间过度觉醒、增强睡眠连续性的作用<sup>[24]</sup>。

### 2.2.3 调节奖赏机制和情绪

食欲素还参与调节奖赏机制和情绪等高级神经活动。它与大脑中的多巴胺系统等相互作用,共同影响个体的行为和情绪反应。研究表明,食欲素能神经元投射至与奖赏和成瘾相关的脑区,如腹侧被盖区和伏隔核等<sup>[25]</sup>,并导致一系列情绪和精神状态的变化,比如焦虑、抑郁等疾病,但食欲素在相关方面的研究目前还相对薄弱。

### 2.3 脑-肠轴调控机制

食欲素虽由下丘脑分泌,但与消化系统关系密切,构成脑-肠轴机制调控相关疾病的发生发展。食欲素具有抗炎、抗氧化等作用,能够通过减少结肠黏膜T细胞中促炎细胞因子的表达,并抑制免疫细胞和肠上皮细胞中的NF- $\kappa$ B活化,降低炎症反应进而保护肠上皮细胞<sup>[26]</sup>。此外,食欲素还能够通过抑制血液中HO-1、髓过氧化物酶和脂质过氧化产物的浓度,减轻因缺血再灌注导致的胃黏膜氧化损伤<sup>[27]</sup>。

作为脑-肠轴的机制之一,食欲素及其受体通过神经、免疫等途径参与胃肠道炎症及肿瘤的治疗,是胃肠道相关疾病的重要潜在治疗靶点之一<sup>[28]</sup>。迷走神经是人体内最长的脑神经,也是主要的副交感神经,散布于肠壁上皮细胞中的肠内分泌细胞能够通过神经干细胞与脑干相连,将内脏迷走神经信息传递至下丘脑、杏仁核和皮层等前脑结构<sup>[29]</sup>。食欲素A能够激活中央杏仁核中的OX1-R,并通过迷走神经和迷走神经背侧运动核的介导,促进胃肠运动,发挥中枢与胃肠双向调节的作用<sup>[30]</sup>。溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种慢性炎性肠病,主要影响结肠和直肠黏膜层,是结肠癌的风险因素之一。研究发现,溃疡性结肠炎患者的肠黏膜中的

上皮细胞和免疫细胞中的食欲素受体呈现异常高表达<sup>[31]</sup>。进一步研究表明,食欲素水平的升高能够降低结肠炎模型动物中的促炎因子水平,并改善其症状及组织学表现。对于胃肠道恶性肿瘤(如结肠癌、胃癌等),食欲素A在肿瘤组织中的表达显著上调,通过激活食欲素前体蛋白或直接与OX1-R结合,激活下游信号通路,抑制癌细胞增殖并诱导细胞凋亡<sup>[32-33]</sup>。

### 3 食欲素系统与失眠的关系

患有失眠的人群数量与日俱增,给身体健康带来较大影响。食欲素系统在失眠的发生发展中起着重要作用,近年来以食欲素为靶点的研究备受关注,旨在为失眠的治疗提供研究思路。

#### 3.1 中医理论中的失眠

在中医理论中,失眠被称为“不寐”,是脏腑功能紊乱导致阴阳失调,进而出现睡眠质量不佳的一类病症<sup>[34]</sup>。关于“不寐”的病名记载首见于《灵枢》中“目不瞑”“少卧”“不能卧”“不得卧”等<sup>[35]</sup>。关于中医“不寐”的病因,情志不畅、气血不足、脾胃功能失调均会导致不寐。脾胃是运化的重要脏腑,脾胃功能失调会导致气血虚弱,进而影响睡眠质量,这也是“胃不和则卧不安”的内涵所在。《时病论·春伤于风夏生飧泻大意》有云:“夫痰乃湿气而生。”中焦痰饮内生,阻滞中焦,胃失和降,枢机不利,故而发为不寐,这与“胃不和则卧不安”所阐释的病机相应。

#### 3.2 食欲素与胃气的相关性

中医理论中的胃气不仅包括脾胃的生理功能调节,更与人的精气相关。营气和卫气,合称营卫之气,以饮食五谷为来源,由先天元气(胃气)作为原动力化生,并与元气合并而形成。也就是说胃气充足调和与否决定着营卫之气的盛衰。若脾胃虚,则营卫之气生化不足,易导致疾病。仲景的桂枝汤就是通过调动胃气来再生营卫之气,从而治疗脾胃虚引起的营卫不和之证。《灵枢·大惑论》认为,失眠的病因在于卫气不得入于阴分或留于阳分太久,卫气无法容纳涵养而成。故而在失眠的治疗中,调畅营卫气机,使二者正常消长,则是治疗之本,如半夏秫米汤、桂枝加龙骨牡蛎汤均以调和营卫为治则达到治疗失眠的目的<sup>[36]</sup>。

食欲素与胃气虽为不同理论体系中的概念,但对于失眠的调控作用具有潜在联系。食欲素作为调节睡眠周期的神经肽类物质,其水平也有着清晰的节律性波动,即在睡眠时水平降低,而清醒时表达水平上调<sup>[37-38]</sup>,这与营卫之气的消长在性质上较为相似;从功能而言,营卫之气可司寤寐节律,食欲素的昼夜水平也与睡眠质量息息相关;营卫之气源自胃气,胃气与营卫之气有相近的特点,可见食欲素与胃气在性质与功能上均有相似之处,因此二者对失眠均有调节作用且有关联,这亦是对中医理论“胃不和则卧不安”的深入解释。

#### 3.3 食欲素系统异常可导致失眠

食欲素系统能够通过调控神经内分泌活动及脑区兴奋性,起到维持睡眠-觉醒节律及睡眠结构的稳定性的重要作用。食欲素及受体的过度表达,可以引起睡眠时间减少、睡眠质量下降等失眠问题<sup>[39]</sup>。

食欲素能够促进下丘脑分泌促肾上腺皮质激素释放激素,进而增加垂体促肾上腺皮质激素及皮质激素水平;也可直接作用于OX1-R,通过腺苷酸环化酶信号通路,刺激肾上腺皮质细胞分泌皮质激素,从而调节皮质醇的昼夜节律,改善睡眠情况<sup>[40]</sup>。研究显示,缺乏OX2-R的小鼠表现出嗜睡的迹象,嗜睡的犬模型的OX2-R基因也发生了突变,食欲素基因敲除的小鼠则会表现为睡眠障碍,采用外源性食欲素补充或激活其受体等方法可改善食欲素缺乏小鼠的睡眠障碍,这证明了食欲素在睡眠-觉醒中的作用<sup>[41]</sup>。

在病理状态下,失眠患者的食欲素神经元活跃度异常升高,导致OX1-R和OX2-R受体过度激活,使大脑处于活跃状态。食欲素受体拮抗剂是一种基于靶向食欲素系统的新型镇静催眠药物,通过选择性阻断食欲素受体,抑制觉醒信号的传递,减少下游促觉醒神经元的激活,从而显著延长总睡眠时间。由于作用机制不涉及直接增强抑制性神经递质及多巴胺奖励通路,食欲素受体拮抗剂对日间认知功能的影响较小,其药物依赖性和耐受性风险较传统镇静催眠药物也更低,尤其适用于老年患者、有物质滥用史或肝肾功能异常的患者,为失眠症的治疗提供了新的途径。

#### 4 中医药调控食欲素治疗失眠

##### 4.1 中药单体及提取物

半夏及薏苡仁是半夏秫米汤的主要药对,通过健脾祛湿、调和阴阳以改善失眠,该药对主要有效成分包括黄芩素、 $\beta$ -谷甾醇、豆甾醇等,可有效改善患者的睡眠质量,其机制可能与海马Orexin介导的神经元细胞凋亡相关<sup>[42]</sup>。酸枣仁性平,味甘、酸,有宁心安神之功效,临床上广泛应用于失眠患者的治疗<sup>[43]</sup>。斯皮诺素又名棘苷,分离自酸枣仁的乙醇提取物,研究发现15 mg/kg的斯皮诺素可明显提高睡眠剥夺模型大鼠下丘脑黑色素聚集激素的阳性表达,明显降低OXA的表达以发挥改善睡眠的作用<sup>[44]</sup>。

##### 4.2 中药复方

目前已有多种中药复方证实能够通过食欲素改善睡眠。王震等<sup>[45]</sup>研究的疏肝健脾养心方由小柴胡汤、归脾汤、逍遥散化裁而来,有疏肝健脾、养心安神的作用,实验发现失眠小鼠在经疏肝健脾养心方治疗后,下丘脑及血清中OXA蛋白及其受体mRNA表达均显著下降,下丘脑平均吸光度亦显著下降,这提示了疏肝健脾养心方调控食欲素治疗失眠的有效性。加味半夏秫米汤可健脾祛湿、益气安神,赖康安等使用加味半夏秫米汤治疗对氯苯丙氨诱导的失眠模型大鼠,发现经过14 d药物治疗的模型组大鼠较于对照组大鼠在旷场实验中的行为表现更为活跃,血清中OXA和OXB的含量及下丘脑中OX1-R的表达显著下调,睡眠时间延长,说明该方可通过调控食欲素系统有效改善失眠大鼠症状<sup>[46]</sup>。温胆汤是治疗胆胃不和、痰邪内扰之证的经典方剂,有理气化痰、宁心安神之功,《备急千金要方》述其“治大病后虚烦不得眠,此胆寒故也,宜服之方”,其现代临床上常用于治疗睡眠障碍、焦虑抑郁等精神类疾病及慢性胃炎、功能性消化不良、反流性食管炎等消化系统

疾病。黎发根以温胆汤为底加减石菖蒲、合欢皮、酸枣仁、夜交藤等安神药,拟为和胃安神方治疗失眠造模大鼠,发现中药治疗组较模型组的水迷宫潜伏期缩短且血浆及下丘脑的食欲素水平明显下降,说明了该处方通过调节食欲素水平机制治疗失眠的有效性<sup>[47]</sup>。张珣等<sup>[48]</sup>研究的健脾养心安神方有健运脾气、养心安神之功效,对老年失眠症患者疗效甚佳,临床研究显示,应用该方治疗8周的老年失眠患者血清OXA水平显著降低,睡眠潜伏期时间缩短,睡眠维持时间延长。这进一步说明了食欲素与失眠的相关性及中医药治疗的有效性。

##### 4.3 外治法

穴位贴敷是中医的主要外治法之一,具有简便验廉的临床特点,相关研究进一步证实了其对于食欲素的作用,其在失眠治疗的应用具有独特优势。穴位贴敷联合额三针可应用于临床失眠的治疗。临床研究发现,穴位贴敷神阙、气海、足三里联合额三针能够上调治疗组患者的褪黑素水平且OXA水平较治疗前降低,患者睡眠障碍症状明显改善<sup>[49]</sup>。近年来电针调控大脑神经递质、血清激素、神经电生理等机制以改善失眠的研究较为热门,除调控褪黑素、 $\gamma$ -氨基丁酸、多巴胺、去甲肾上腺素外<sup>[50]</sup>,电针能够减少失眠模型大鼠下丘脑OXA的表达,这提示电针可能通过食欲素系统调节睡眠-觉醒周期,且电针刺激强度与OXA表达下调程度呈正相关<sup>[51]</sup>。耳穴刮痧可通过刺激耳部穴位平衡脏腑阴阳以改善睡眠,临床研究表明,以点刮法对心、脾、神门等进行刮痧,治疗4周后失眠患者血清OXA显著下降,患者入睡困难、多梦易醒症状得到显著改善<sup>[52]</sup>。

#### 5 总结与展望

失眠涉及多种机制调节,食欲素系统作为脑-肠轴系统的重要组成部分,机制涉及脑区活跃度、内分泌系统和免疫调控等多个方面,在胃肠功能与中枢神经系统之间发挥了关键作用,通过神经-内分泌途径影响着睡眠结构和稳定性。食欲素的生理功能特点与胃气间存在较强的相关性,基于“胃不和则卧不安”理论调控食欲素系统治疗失眠是中西医理论的有效结合,为临床治疗失眠提供了新思路和研究靶点。

然而,目前对于中医药与食欲素系统关系的研究仍有不足,如中医药调节食欲素系统的机制探究仍局限于在血清及部分脑区的研究,且较为缺乏中医药通过食欲素系统作用于消化-神经双系统疾病的临床及机制研究,这值得作为中西医结合治疗失眠及相关情志病的靶点进一步深入研究。

##### 参考文献

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 [M]. American psychiatric association, 2013.
- [2] CAO X L, WANG S B, ZHONG B L, et al. The prevalence of insomnia in the general population in China: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(2): e0170772.
- [3] CREMONINI F, CAMILLERI M, ZINSMEISTER AR, et al. Sleep disturbances are linked to both upper and lower gastrointestinal symptoms in the general population [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2009, 21(2): 128-135.
- [4] 李博,袁琪,王永发,等.基于“三师共管”平台探讨910例2型糖尿病患者失眠、胃肠道症状与糖化血红蛋白的相关性[J].

- 北京中医药大学学报,2024,47(7):989-997.
- [5] WANG C M, WANG Q Q, JI B Y, et al. The orexin/receptor system: molecular mechanism and therapeutic potential for neurological diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 220.
- [6] 任璐露,梅妍.基于胃不和则卧不安探讨和胃法论治失眠[J].*光明中医*,2024,39(12):2481-2484.
- [7] 魏立晓,杨晓轶.从脾胃论治失眠的思路分析[J].*中医临床研究*,2021,13(32):115-117.
- [8] 骆思宏,张成宇,郑宇彤,等.食欲素治疗抑郁失眠共病的研究进展[J].*神经损伤与功能重建*,2024,19(9):541-545,554.
- [9] 田睿,吴杰,陈秋萍,等.食欲素系统在情绪障碍中的研究进展[J].*生命科学*,2024,36(7):906-916.
- [10] XIA L B, LIU H Y, WANG B Y, et al. A review of physiological functions of orexin: From instinctive responses to subjective cognition[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(26): e34206.
- [11] 全普生,边淑芳,李德生,等.食欲素与神经系统疾病研究进展[J].*解放军医学院学报*,2017,38(3):247-249.
- [12] BIGALKE JA, SHAN ZY, CARTER JR. Orexin, sleep, sympathetic neural activity, and cardiovascular function[J]. *Hypertension*, 2022, 79(12): 2643-2655.
- [13] 易红红,易锐,陈卓.食欲素受体拮抗剂治疗失眠[J].*沈阳药科大学学报*,2017,34(10):935-942,950.
- [14] 郭丹. orexin A通过PI3K/AKT信号通路调节肠道上皮紧密连接减轻脂肪细胞焦亡和炎症因子分泌的研究[D].沈阳:中国医科大学,2023.
- [15] 徐波,谢光璟,夏婧,等.安寐丹调控OXA/CREB/PER1信号通路改善SD模型大鼠昼夜节律紊乱[J].*世界科学技术-中医药现代化*,2022,24(1):298-308.
- [16] XU D D, KONG T T, SHAO Z Q, et al. Orexin-a alleviates astrocytic apoptosis and inflammation via inhibiting OX1R-mediated NF- $\kappa$ B and MAPK signaling pathways in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(11): 166230.
- [17] 温晶,常晓岑,白博文,等.肥胖合并高脂血症患者血清食欲素A、25-羟维生素D3、瘦素水平与胰岛素抵抗、脂代谢紊乱和肥胖评价指标的相关性分析[J].*现代生物医学进展*, 2022, 22(13): 2478-2482.
- [18] SAKURAI T. Orexin: a link between energy homeostasis and adaptive behaviour[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2003, 6(4): 353-360.
- [19] 张益萌,詹淑琴.食欲素及多功能生理作用研究进展[J].*中风与神经疾病杂志*,2020,37(11):1043-1047.
- [20] 崔素颖,秦宇,张永鹤.睡眠调控与睡眠调节药物研究进展[J].*中国药理学与毒理学杂志*,2022,36(11):801-811.
- [21] 王钊,朱雨岚.发作性睡病发病机制及致病因素的研究进展[J].*脑与神经疾病杂志*,2020,28(7):444-447.
- [22] 高明康,史亚茹,刘震,等.1型发作性睡病相关生物学标志物的研究进展[J].*中风与神经疾病杂志*,2023,40(3):241-243.
- [23] MARCUS JN, ASCHKENASI CJ, LEE CE, et al. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain[J]. *J Comp Neurol*, 2001, 435(1): 6-25.
- [24] XIA L B, LIU H Y, WANG B Y, et al. A review of physiological functions of orexin: From instinctive responses to subjective cognition[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2023, 102(26): e34206.
- [25] 叶红明,舒奇钢,杨红卫,等.食欲素系统与物质成瘾[J].*中国细胞生物学学报*,2022,44(2):355-361.
- [26] MEDIAVILLA C. Bidirectional gut-brain communication: a role for orexin-A[J]. *Neurochem Int*, 2020, 141: 104882.
- [27] GEMICI B, TAN RK, BIRSEN I, et al. Gastroprotective effect of orexin-A and heme oxygenase system[J]. *J Surg Res*, 2015, 193(2): 626-633.
- [28] COUVINEAU A, VOISIN T, NICOLE P, et al. Orexins: a promising target to digestive cancers, inflammation, obesity and metabolism dysfunctions[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(44): 7582-7596.
- [29] KAELBERER MM, BUCHANAN KL, KLEIN ME, et al. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction[J]. *Science*, 2018, 361(6408): eaat5236.
- [30] HE X M, JI P F, GUO R X, et al. Regulation of the central amygdala on intestinal motility and behavior via the lateral hypothalamus in irritable bowel syndrome model mice[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2023, 35(2): e14498.
- [31] MESSAL N, FERNANDEZ N, DAYOT S, et al. Ectopic expression of OX1R in ulcerative colitis mediates anti-inflammatory effect of orexin-A[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(11): 3618-3628.
- [32] HU S J, NIU J G, ZHANG R, et al. Orexin A associates with inflammation by interacting with OX1R/OX2R receptor and activating prepro-Orexin in cancer tissues of gastric cancer patients[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2020, 43(5): 240-247.
- [33] BLAIS A, LAN A, BLACHIER F, et al. Efficiency of orexin-A for inflammatory flare and mucosal healing in experimental colitis: comparison with the anti-TNF alpha infliximab[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(11): 9554.
- [34] 闫妙娥,康佳,吴健云,等.加味甘麦大枣汤联合揸针治疗心肾不交证妇人脏躁伴不寐的临床研究[J].*中国中医基础医学杂志*,2024,30(10):1735-1738.
- [35] 邴守兰,高驰,段逸山.“不寐”病名源流考[J].*中华中医药杂志*,2020,35(2):574-577.
- [36] 申治富,余天薇,郭保君,等.基于“阳盛瞋,阴盛瞑”跷脉理论探讨失眠与卫气的相关性[J].*中华中医药杂志*,2018,33(3):860-862.
- [37] TSUNEKI H, WADA T, SASAOKA T. Chronopathophysiological implications of orexin in sleep disturbances and lifestyle-related disorders[J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 186: 25-44.
- [38] 刘焯登,赵博.《黄帝内经》睡眠理论相关物质基础研究探讨[J].*中华中医药杂志*,2020,35(4):1774-1776.
- [39] 郑育新,赵敏,刘飞翔,等.失眠与焦虑共存的神经生物学机制研究进展[J].*中国临床保健杂志*,2024,27(3):418-422.
- [40] STEINER MA, SCIARRETTA C, BRISBARE-ROCH C, et al. Examining the role of endogenous orexins in hypothalamus-pituitary-adrenal axis endocrine function using transient dual orexin receptor antagonism in the rat[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2013, 38(4): 560-571.
- [41] FRAGALE JE, JAMES MH, AVILA JA, et al. The insomnia-addiction positive feedback loop: role of the orexin system[J]. *Front Neurol Neurosci*, 2021, 45: 117-127.
- [42] 王亮,王学林,王鹏,等.探讨半夏-薏苡仁对PCPA失眠模型大鼠海马食欲素及其受体和血清细胞因子的调控作用[J].*解放军医学院学报*,2022,43(4):472-478,496.
- [43] 方书德,陈巧巧.酸枣仁及其提取物治疗失眠的药理机制研究进展[J].*环球中医药*,2024,17(7):1440-1445.
- [44] 廖丹琼,储利胜,张建平,等.酸枣仁中斯皮诺素对睡眠剥夺大鼠下丘脑MCH、Orexin-A表达的影响[J].*中成药*,2019,41(4):907-910.
- [45] 王震,张杰,刘飞翔,等.疏肝健脾养心方对失眠模型小鼠食欲素A及其受体的干预作用[J].*中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(10): 54-61.
- [46] 赖康安,李青,胡莹,等.加味半夏秫米汤对失眠模型大鼠下丘脑食欲素及其受体的调控作用[J].*广州中医药大学学报*,2024,41(4):995-1002.
- [47] 黎发根.和胃安神法治原发性失眠的作用机制研究[D].北京:中国人民解放军医学院,2013.
- [48] 张珣,刘颖慧,李玲,等.健脾养心安神方联合认知行为疗法治疗老年失眠症的临床疗效及对血清5-羟色胺、食欲素A水平的影响[J].*广州中医药大学学报*,2023,40(8):1902-1910.
- [49] 丁成竟,蔡剑飞,刘鸿.穴位贴敷联合额三针治疗失眠临床研究[J].*新中医*,2024,56(19):168-172.
- [50] 李京儒,赵晋莹,孙巧悦,等.近10年电针疗法治疗慢性失眠的机制概况[J].*时珍国医国药*,2024,35(9):2235-2238.
- [51] 赵小明,张健.不同强度电针刺刺激对失眠大鼠下丘脑食欲素A表达的影响[J].*医疗卫生装备*,2016,37(2):11-14.
- [52] 范阳阳,刘倩,王英哲,等.耳穴刮痧配合药物治疗心脾两虚型失眠症的疗效观察[J].*上海针灸杂志*,2024,43(7):744-749.