

中医药调控食欲素改善失眠合并抑郁研究进展

韩婉莹 马晓彬 李亚金 韩文文 梁瑞宁*

新疆医科大学

DOI:10.32629/fcmr.v8i3.21813

[摘要] 失眠是入睡及维持障碍,严重影响日间工作生活的常见疾病。而抑郁以持久性心境低落为核心,伴有认知与躯体症状的情感障碍疾病。随着生活压力增大,失眠与抑郁共病愈发普遍。二者共病率高、机制复杂,属中医学“不寐”“郁证”范畴。中医药以整体调节、多靶点调控异病同治为特点,但机制尚待阐明。食欲素系统作为调节觉醒与情绪的关键节点,在共病中发挥重要作用。本文围绕食欲素系统,综述其在失眠合并抑郁中的作用及中医药干预研究进展,以期为该病的中医药治疗提供科学依据。

[关键词] 食欲素; 失眠合并抑郁; 中医药; 作用机制

中图分类号: R749.41 文献标识码: A

Research Progress on Regulation of Orexin by Traditional Chinese Medicine in Improving Insomnia Complicated with Depression

Wanying Han Xiaobin Ma Yajin Li Wenwen Han Ruining Liang*

Xinjiang Medical University, Urumqi

[Abstract] Insomnia is a common disorder characterized by difficulties in falling asleep and maintaining sleep, significantly impairing daytime work and daily life. Depression, on the other hand, is a condition centered on persistent low mood, accompanied by cognitive, somatic, and emotional disturbances. As life stressors increase, the co-occurrence of insomnia and depression has become increasingly prevalent. With high comorbidity rates and complex mechanisms, these conditions fall under the categories of "insomnia" and "depression" in traditional Chinese medicine (TCM). TCM employs holistic regulation and multi-target modulation to treat diverse diseases with shared pathologies, though its mechanisms remain to be elucidated. The orexin system, as a key node in regulating wakefulness and mood, plays a critical role in this comorbidity. This article reviews the role of the orexin system in insomnia with depression and advances in TCM interventions, aiming to provide a scientific basis for TCM treatment of this condition.

[Key words] Orexin; Insomnia Complicated with Depression; TCM; Mechanism of action

失眠是抑郁发作的重要预测因子,也是抑郁缓解后常见的残留症状。在我国失眠的患病率已达15%,且失眠与抑郁症存在明显的双向关系,约41%的失眠患者伴抑郁症状,多数抑郁症患者有睡眠障碍^[1]。但传统治疗常陷入两难:长期使用苯二氮革类药物增加抑郁风险,部分抗抑郁药在治疗初期会加重失眠,位于下丘脑外侧区的食欲素系统可同时调控觉醒与情绪,为异病同治提供潜在靶点。

食欲素是由下丘脑外侧分泌的两种兴奋性神经肽,包括食欲素-A和食欲素-B。研究表明,通过激活食欲素1型受体(orexin 1 receptor, OX1R)和食欲素2型受体(orexin 2 receptor, OX2R)^[2]分别调控情绪与睡眠-觉醒。

本文将从食欲素系统在失眠与抑郁共病中的作用机制入手,

梳理中医药调控该靶点的临床与基础研究,并探讨当前不足与未来方向。

1 食欲素——链接失眠抑郁的关键因子

失眠与抑郁的恶性循环具有深刻的神经生物学基础。近年来,研究多围绕神经内分泌、神经炎症、单胺递质等维度,从分子与环路层面揭示了两者为因果的内在机制。而位于下丘脑外侧区的食欲素系统恰好同时触及这三条通路——它通过投射至室旁核影响节律,通过小胶质细胞表面的OX1R参与神经炎症调控,还支配蓝斑和中缝背核以调节单胺递质释放。就此来看,食欲素可能是连接失眠与抑郁多个病理环节的共同枢纽。下面分别从这三个方面展开。

1.1 下丘脑、垂体和肾上腺之间功能障碍

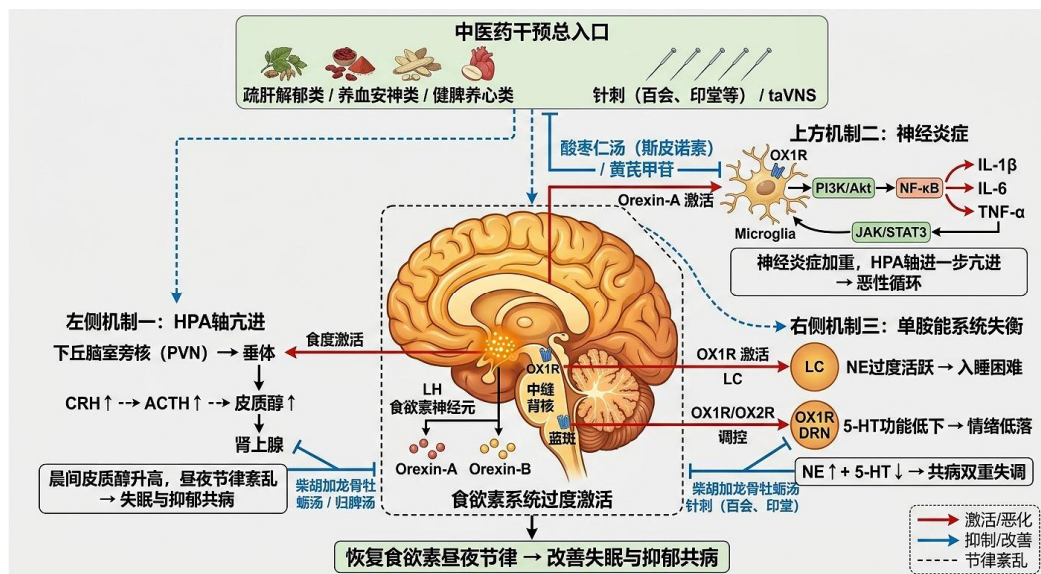


图1 中医药调控食欲素改善失眠合并抑郁的相关机制

下丘脑-垂体-肾上腺(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal, HPA轴)是抑郁与睡眠障碍的共享生物学基础。面对应激时,下丘脑释放激素,刺激垂体,进而促进肾上腺分泌皮质醇。长期慢性应激可致HPA轴持续亢进,打乱皮质醇昼夜节律,引发失眠或抑郁。失眠者与抑郁症患者均表现出皮质醇应激性反应过度及恢复迟缓,长期致海马等脑区结构性改变^[3]。HPA轴过度激活则表现为晨间皮质醇异常升高、夜间下降减弱,与正常情况相反。Santiago等进一步证实,抑郁症患者晨间皮质醇升高与匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)下降及抑郁风险增加密切相关^[4]。上述表明HPA轴晨间高活性是失眠与抑郁共病的共享致病因素,恢复节律可调节共病,但目前尚缺乏以HPA轴为直接靶点的大规模随机对照试验。

而HPA轴亢进的启动环节即下丘脑室旁核的促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin-Releasing Hormone, CRH)神经元同时也是食欲素神经元的密集投射靶区。在侧脑室注射高剂量Orexin-A可升高血浆促肾上腺皮质激素(Adrenocorticotrophic Hormone, ACTH)和皮质醇^[5], OX1R拮抗剂能阻断CRH转录的上调^[6]。提示食欲素过度激活可能影响HPA轴节律紊乱,构成连接失眠与抑郁的关键神经内分泌节点。

1.2 神经炎症

失眠与抑郁的共病伴随免疫激活与抑郁患者外周C反应蛋白(C-Reactive Protein, CRP)水平呈显著正相关,外周的CRP、IL-6和TNF- α 升高与抑郁发病风险增加相关。且炎症可激活HPA轴,与前述功能障碍形成恶性循环^[7]。

外周炎症信号进入大脑后首先被小胶质细胞感知。小胶质细胞表面表达OX1R, Orexin-A与之结合后激活PI3K/Akt通路,促进NF- κ B磷酸化,驱动IL-1 β 、IL-6和TNF- α 释放^[8];释放至胞外的IL-6等促炎因子又可通过JAK/STAT3通路形成正反馈^[9],睡眠剥夺可上调下丘脑食欲素mRNA,启动OX/OXR级联,而双重食欲

素受体拮抗剂(Dual Orexin Receptor Antagonist, DORA)阻断该通路则可减轻小胶质细胞活化^[10]。从反面说明食欲素过度活跃可能协同驱动神经炎症。但缺乏四组平行对照研究以明确这些炎症标志物是否为共病特异性改变,有待进一步研究。

1.3 单胺能系统失衡

单胺能系统,尤其是去甲肾上腺素(NE)和5-羟色胺(5-HT),是失眠与抑郁共病的神经递质基础。二者共病时常表现为NE过度活跃而5-HT不足的双重失调。

蓝斑和中缝背核均接受下丘脑外侧食欲素神经元的密集投射。研究表明食欲素通过OX1R激活蓝斑NE能神经元以维持觉醒,同时OX1R和OX2R调控中缝背核5-HT能神经元放电以影响情绪^[11]。食欲素神经元在觉醒期持续放电,感觉刺激时更为活跃^[12],发作性睡病1型患者因食欲素神经元丧失、脑脊液Orexin-A极低,表现为日间嗜睡与睡眠碎片化,反面印证对睡眠-觉醒节律的调控作用。然而失眠时节律会被打破,睡眠剥夺导致下丘脑食欲素过度表达^[10]。食欲素节律紊乱可能同步波及下游单胺系统,日间NE与5-HT释放不足导致情绪低落,从而解释了失眠与抑郁的共病机制。

2 中医药调控食欲素系统改善不寐合并抑郁的研究进展

2.1 中医对不寐合并抑郁共病的认识

失眠在中医中对应不寐证,《金匱要略》载有“虚烦不得眠,不能卧”等描述,抑郁则可归属于郁证范畴。失眠合并抑郁涉及心、肝、脾、肾等多脏腑功能失调,多见于阴虚、火热、气虚、血虚。近年来,中医药在治疗失眠合并抑郁上呈现蓬勃的潜力,如下图1所示。中医通过多种治法恢复机体平衡,其作用环节之一可能为下调过度活跃的食欲素系统,为下文探讨中药复方与针刺调控食欲素的机制提供了理论基础。

2.2 中医药相关研究

2.2.1疏肝解郁类方药。疏肝解郁以肝郁为核心,气机郁滞化火上扰,心神不宁则不寐,情志不遂则抑郁。以柴胡加龙骨牡蛎汤研究最为深入。网络药理学研究显示,方中槲皮素、山柰酚等核心活性成分涉及AKT1、IL-6等关键靶点,PI3K/Akt、TNF等信号通路为其主要作用途径^[13]。Meta分析部分证实该方可显著提高临床有效率、降低PSQI评分和升高5-HT水平^[14]。

实验研究从功能层面验证。失眠伴焦虑模型小鼠给予该方后,能同步下调食欲素-A(Orexin-A, OXA)并提升5-HT水平,行为学指标明显改善^[15]。直接证实其可抑制食欲素过度表达并同步调节下游单胺能系统,表明其机制可能涉及对食欲素与神经递质系统交互作用的调节。从现有证据来看,该方改善失眠与抑郁的作用,可能与抑制食欲素过度活跃进而调节下游单胺递质有关,网络药理学、动物实验和临床观察等多个研究都指向并且支持这一方向。

2.2.2养血安神类方药。养血安神主要针对虚烦。肝郁日久耗伤肝血,思虑过度暗耗心阴,阴血不足则虚热内生,发为不寐与情志抑郁。从现代医学看,阴虚火旺证与自主神经功能紊乱、内分泌失调密切相关^[16],切合共病“阴血不足、心神失养”的核心病机。众多养血安神类方剂中,酸枣仁汤研究最为深入。

根据网络药理学,该方相关通路主要涉及血清素突触、神经活性配体-受体相互作用及多巴胺能神经突触等等^[17]。酸枣仁汤可调节失眠和抑郁模型小鼠脑内5-HT、NE、多巴胺(Dopamine, DA)水平,其作用可能与cGMP-PKG及IL-17信号通路有关^[18]。上述研究表明酸枣仁汤可能通过抗炎和调节突触传递等途径发挥“异病同治”作用,且其对单胺递质的双向调节有关。

动物实验进一步证实,方中酸枣仁所含斯皮诺素可直接降低脑内Orexin-A水平、上调黑色素浓缩激素表达以改善失眠。酸枣仁汤可降低下丘脑OX2R表达及DA、NE含量,升高5-HT水平,抑制HPA轴过度激活,改善 γ -氨基丁酸(Gamma-Aminobutyric Acid, GABA)/谷氨酸失衡^[19]。提示该方对食欲素系统的调控可能涉及恢复其昼夜节律。

临床上,李军瑞等应用加味酸枣仁汤治疗焦虑症合并失眠,结果显示观察组血清5-HT、DA、GABA升高,皮质醇降低^[20]。从这些研究来看,得出的线索是比较一致的,都指向同一个可能——该方改善失眠和抑郁,或许正是通过调控食欲素系统、从而影响下游单胺递质来实现的,上述研究与动物实验中食欲素系统的下调作用相互印证。但对食欲素系统的直接调控作用尚待探索。

2.2.3健脾养心类方药。心脾两虚型失眠合并抑郁在临床中最为多见,健脾养心为其核心治法。中医认为,现代生活节奏快、压力大伤及心脾。脾失健运,气血无源,心血不足则心神失养;脾居中焦为气机升降枢纽,脾病则升降失常、气机不畅,情志不遂则郁病由生;“胃不和则卧不安”。现代医家多用归脾汤治疗。

网络药理学研究显示,方中黄芪甲苷、人参皂苷Rg1、斯皮诺素等为核心活性成分。黄芪甲苷通过与丝裂原活化蛋白激酶1(Mitogen-Activated Protein Kinase 1, MAPK1)结合,作用于PI3K/Akt通路抑制NF- κ B介导的促炎因子释放;人参皂苷Rg1可下调下丘脑外侧食欲素神经元和下丘脑旁核的CRH神经元表

达以增加睡眠时间,直接印证“食欲素→HPA轴亢进”通路。斯皮诺素直接降低脑内Orexin-A水平^[19]。诸成分协同,通过恢复阴阳平衡重建食欲素系统昼夜节律。

临床研究方面,吴旭芳在归脾汤联合耳穴压丸治疗后总有效率达88.7%^[21]。吕佳欣用加味归脾汤联合盐酸曲唑酮片治疗后,PSQI和密尔顿抑郁量表(Hamilton Depression Rating Scale, HAMD)有效率均为93.33%,优于单用西药^[22]。此外,健脾养心类方剂中健脾养心安神方治疗慢性失眠患者后血清OXA下降、5-HT升高^[23]。上述方药直接以OXA为观察指标,为健脾养心类方药调控食欲素系统提供了初步临床证据,但相关研究尚少,有待进一步积累。

2.2.4外治法——针刺与耳穴。失眠与抑郁均基于“卫气节律紊乱”这一病机基础。食欲素昼夜节律与卫气“昼行于阳,夜行于阴”高度吻合,卫气留阳对应食欲素过度激活,形成恶性循环^[24]。针刺与耳穴等外治法可能通过恢复昼夜节律、抑制食欲素过度放电,达到治疗效果。

临床研究显示,针刺可增加N3期深睡眠占比、减少N1期浅睡眠,降低心率变异性的低频值、升高高频值,恰对应食欲素放电减少、交感亢进缓解^[25]。耳穴疗法方面,经皮耳迷走神经刺激治疗后患者PSQI、HAMD评分均显著下降,血浆皮质醇和ACTH水平降低,提示HPA轴亢进得到缓解,可能通过迷走-下丘脑通路调控食欲素系统^[26]。

电生理研究发现,针刺百会、印堂等穴可降低脑电高频活动,提高迷走神经兴奋性;耳甲区刺激可经孤束核投射至下丘脑抑制食欲素神经元过度放电。针刺还可降低血清CRH、ACTH及皮质醇浓度^[27]。由此,外治法通过“抑制皮层兴奋→调节自主神经→抑制食欲素放电→恢复HPA轴节律”的多靶点路径发挥作用。上述证据提示,食欲素系统及其相关外周标志物或可作为中医药干预失眠合并抑郁的间接作用靶点,为机制探讨提供实验依据。但该领域直接证据多来自实验研究,临床尚未将食欲素作为常规观察指标,有待进一步探索。

3 结语

本文从传统医学与现代科学的交叉视角入手,从食欲素双向调控觉醒与情绪切入,探究了传统疏肝、养血、健脾三类治法及针刺、耳穴等传统外治法与其中的共同机制。从基础和临床两个层面初步表明,中医药调控食欲素系统具有多靶点、多环节的温和调控特点,既能直接抑制OX1R/OX2R活性也能通过改善HPA轴和神经炎症间接调节食欲素系统。从而得出结论,食欲素系统在HPA轴、神经炎症和单胺这三条通路上都扮演着枢纽角色,这决定了它可能是干预失眠与抑郁共病的关键靶点。相较于西药单靶点的局限性,中医药复方和外治法恰好擅长从多条通路同时入手,温和地恢复食欲素节律。今后的研究如果能把食欲素及其受体纳入常规检测,或许能更清楚地看到中医药在共病治疗中的独特优势。

【基金支持】

本研究得到新疆医科大学校级大学生创新创业项目(项目编号:X202510760296)及新疆自治区科技计划项目(项目编号:2025D01C65)资助。所有作者声明无利益冲突。

[参考文献]

- [1]刘国媛,朱英.针对抑郁-失眠共病下丘脑-垂体-肾上腺轴的调节机制研究进展与未来展望[J/OL].中医临床研究,2026,6(1):1-9.
- [2]Haddad M.The orexinergic system in the retina:Expression and physiological impact-A review of the literature[J].Frontiers in neuroendocrinology,2026,82.101256.
- [3]Burke MH,Davis CM,Otte C.Depression and cortisol responses to psychological stress:A meta-analysis[J].Psychoneuroendocrinology,2005,30(9):846-856.
- [4]Pires TGS,Cecília AGMD,Nóbrega RAD.Changes in Cortisol but Not in Brain-Derived Neurotrophic Factor Modulate the Association Between Sleep Disturbances and Major Depression[J].Frontiers in behavioral neuroscience,2020,1444.
- [5]Ozaki K,Nishiide S,Shikanai H.Changes in the orexin system,hypothalamic-pituitary-adrenal axis and circadian rhythm in juvenile-stressed rats[J].Journal of Pharmacological Sciences,2026,161(3):49-63.
- [6]Yaeger WDJ,John MM,Ledesma JL.Social defeat stress responses in the stress alternative model are dependent on sex and anterior basolateral amygdala orexin 2 receptors[J].Biology of sex differences,2026,17(1):87-87.
- [7]GOS,Monique B,Michelle K.Dietary fibre intake and its associations with depressive symptoms in a prospective adolescent cohort[J].The British journal of nutrition,2020,31-34.
- [8]Wang L,Xiong X,Wang B.Orexin dual receptor antagonist attenuates neurological deficits possibly via PI3K/Akt/mTOR pathway activation in sleep-deprived stroke rats[J].Brain research bulletin,2026,236.111762.
- [9]Ahrensenko E,Andreev A,Apushkin D.Glial Cells in the Early Stages of Neurodegeneration: Pathogenesis and Therapeutic Targets[J].International Journal of Molecular Sciences,2025,26(24):11995.
- [10]Panda PS,Sinha S,Kesharwani A.Role of OX/OXR cascade in insomnia and sleep deprivation link Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Therapeutic avenue of Dual OX/OXR Antagonist(DORA)[J].Biochemical pharmacology,2025,233.116794.
- [11]EBJ.The role of noradrenergic locus coeruleus neurons and neighboring cholinergic neurons of the pontomesencephalic tegmentum in sleep-wake states[J].Progress in brain research,1991,88533-43.
- [12]Cristina C,Denis B.Orexin/Hypocretin and MCH Neurons: Cognitive and Motor Roles Beyond Arousal[J].Frontiers in Neuroscience,2021,15.639313.
- [13]王馨慧,王苏童,王永成,等.基于网络药理学探讨柴胡加龙骨牡蛎汤治疗冠心病合并焦虑抑郁的机制[J].中国中医药现代远程教育,2025,23(2):147-150.
- [14]李嘉琪.基于Meta分析及网络药理学探讨柴胡加龙骨牡蛎汤治疗失眠的疗效和机制[D].湖北中医药大学,2024.
- [15]王瑜,陈曷仔,王彦华.柴胡加龙骨牡蛎汤通过神经递质及食欲素改善失眠伴焦虑的作用机制研究[J].辽宁中医药大学学报,2025,27(12):21-25.
- [16]吴震,边卓琼,陈爱林,等.新型助眠汤通过抑炎作用改善气虚/阴虚质老年失眠的机制研究[J].细胞与分子免疫学杂志,2025,41(11):1007-1012.
- [17]Guangyuan X,Yongxue H,Fangxian C.Abnormalities of the Default Mode Network Functional Connectivity in Patients with Insomnia Disorder[J].Contrast Media & Molecular Imaging,2022,2022 9197858.
- [18]张洪雄,高太祥,赵峰,等.药效学结合网络药理学研究酸枣仁汤对不同疾病模型的干预作用及其作用机制[J].世界科学技术-中医药现代化,2023,25(7):2465-2478.
- [19]王嘉明,丁哲研,张栩瑞,等.中医药调节食欲素系统治疗失眠的机制进展[J/OL].中国实验方剂学杂志,2026,6(1):1-14.
- [20]李军瑞,闫珍昆,王清娴.加味酸枣仁汤干预对焦虑症合并失眠患者焦虑水平及睡眠质量的改善效应研究[J].深圳中西医结合杂志,2026,36(6):50-53.
- [21]吴旭芳.归脾汤联合耳穴压丸疗法治疗抑郁障碍相关性失眠心脾两虚证疗效观察[J].黑龙江中医药,2022,51(5):42-44.
- [22]吕佳欣.加味归脾汤治疗伴抑郁状态的心脾两虚型失眠的临床观察[D].辽宁中医药大学,2024.
- [23]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.
- [24]杜泓瑾,姜泰伟.基于“营卫-脑玄府”理论与食欲素系统在失眠发病中的相关性探讨[J].四川中医,2026,44(5):28-33.
- [25]文立杨,刘鹏,薛剑,等.调神固本整合针灸治疗对慢性失眠患者睡眠质量及血清神经递质含量的影响[J].针灸临床杂志,2026,42(6):24-29.
- [26]万书润.耳穴压丸联合逍遥散治疗肝郁脾虚型失眠伴焦虑抑郁的临床疗效观察[D].北京中医药大学,2025.
- [27]郑茹文,王东岩,董旭,等.基于电生理特征探讨针刺改善失眠过度觉醒的神经生物学机制研究进展[J].中华老年多器官疾病杂志,2026,25(5):392-395.

作者简介:

韩婉莹(2004--),女,汉族,四川省成都市人,本科,中医药专业,邮箱: 15760345297@163.com。

*通讯作者:

梁瑞宁(1991--),女,汉族,河南省永城市人,博士研究生,新疆医科大学讲师,中医神志病,邮箱: xylrn0681@xjmu.edu.cn。