经典名方天王补心丹治疗失眠的研究现状Δ

赵　倩[1,2*]，李劲草[2]，黄　婷[1]，何　芊[1]，李银萍[1]，王　萧[1#]（1.广州中医药大学动物实验中心，广州　511400；2.军事科学院军事医学研究院毒物药物研究所/抗毒药物与毒理学国家重点实验室，北京　100089）

中图分类号　R932　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）18-2295-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.18.24

摘　要　天王补心丹作为治疗失眠的经典名方，有片剂、滴丸、贴剂等剂型，临床应用极其广泛。其复方及单味中药可通过调节神经递质、抑制氧化应激反应与炎症因子表达等发挥镇静安神作用。本文以中医理论为基础，结合现代药理学研究对天王补心丹中单味药和其有效成分以及相关药对的镇静安神作用进行综述。结果显示，该方中单味药地黄、酸枣仁、柏子仁、当归、五味子、茯苓和其有效成分以及酸枣仁相关的药对均可不同程度改善失眠症状，除柏子仁的作用机制尚未研究外，其他均主要作用于神经-内分泌-免疫系统，通过调控神经递质、炎症因子和氧化应激发挥镇静催眠作用。

关键词　天王补心丹；失眠；中医理论基础；药对；药理作用

Research progress of the classic prescription Tianwang buxin dan in the treatment of insomnia

ZHAO Qian[1,2], LI Jingcao[2], HUANG Ting[1], HE Qian[1], LI Yinping[1], WANG Xiao[1]（1. Animal Laboratory Center, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 511400, China; 2. Institute of Toxicology and Medical Countermeasures/State Key Laboratory of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100089, China）

ABSTRACT　Tianwang buxin dan (TWBXD), as a classic prescription for treating insomnia, in forms of tablet, drop pill, patch and others, has been widely used in clinical practice. Its compound prescription and single ingredient can play a calming and tranquilizing role by regulating neurotransmitters, inhibiting oxidative stress reaction and the expression of inflammatory factors. Based on the theory of traditional Chinese medicine and combined with modern pharmacological research, this paper reviews single ingredient and active components of TWBXD, calming and tranquilizing role of related couplet medicinals. The results showed that the single ingredients such as *Rehmannia glutinosa*, the seeds of *Zizyphus jujube*, the seeds of *Platycladus orientalis*, *Angelica sinensis*, *Schisandra chinensis*, *Poria cocos* and their effective components as well as related couplet medicinals of *Z. jujube* could improve the insomnia symptoms in different degrees. Except that the mechanism of the seeds of *P. orientalis* has not been studied, other ingredients mainly act on nervous-endocrine-immune system. They can play the sedative and hypnotic effects by regulating neurotransmitters, inflammatory factors and oxidation.

KEYWORDS　Tianwang buxin dan; insomnia; theoretical basis of traditional Chinese medicine; couplet medicinals; pharmacological effect

失眠症是在睡眠时间充足且环境适宜时发生入睡困难或睡眠维持困难，导致日间功能障碍的神经精神疾病，其主要症状为频繁觉醒、早醒、入睡困难和非恢复性睡眠。中医称失眠为“不寐”。相比于苯二氮䓬类和非苯二氮䓬类化学药物治疗失眠症，中药复方及单味中药可针对多靶点进行治疗，更不易产生成瘾性和耐药性[1]。天王补心丹又称为补心丹、补心丸，具有补心安神、滋阴养血的功效，是治疗失眠的千古名方。此方剂型多样化，有片剂、滴丸、贴剂等，临床应用十分广泛[2]。其首见于元代危亦林的《世医得效方》卷七，以炼蜜为丸，选金箔为衣。而明代洪基的《摄生秘剖》首卷记载的以朱砂为衣的天王补心丹在临床中较为常用[3]。现代研究发现，天王补心丹的组方中药具有显著的镇静安神作用。本文以中医理论为基础，结合现代药理学研究对天王补心丹中单味药和其有效成分以及相关药对的镇静安神作用进行综述，旨在为失眠症的临床治疗提供参考。

1　天王补心丹的临床应用及病机分析

中医理论认为阴阳失调为不寐的基本病机。《灵枢·口问》曰：“阴气尽而阳气盛，则寤矣。”夜晚卫气循行于阴经，阴气盛则入睡，阴虚则不纳阳，阳胜不入于阴，阴阳失交而发为不寐。《黄帝内经·灵枢》曰：“心者，五脏六

Δ **基金项目**　国家科技重大专项（No.2018ZX09739-008）；广州市科技计划项目（No.202002030433）

＊ **第一作者**　硕士研究生。研究方向：睡眠药理学。E-mail：20201110932@stu.gzucm.edu.cn

\# **通信作者**　研究员，博士。研究方向：人类疾病动物模型。E-mail：xwang72@gzucm.edu.cn

腑之大主也，精神之所舍也。血脉和利，精神乃居。”可见心气充沛、心血充盈、心神安宁则睡眠安稳。《古今医案按》卷六曰：“寐虽由心，心赖肾之上交……水火既济，自然熟寐。”心火炽盛，肾水亏虚，表现为阴虚阳亢，热扰心神，心神不安而致不寐。天王补心丹重在补血，而血能养心，阴承火降，方可安眠。《灵枢·营卫生会》曰：“老者之气血衰……营气衰少而卫气内伐，故昼不精，夜不瞑。”老年人气血不足，营卫不和，脏腑功能衰退而导致白天精气不足，夜晚心神不宁。王广艳等[4]发现天王补心丹加减方可以改善老年失眠患者心功能，降低血中三酰甘油、总胆固醇含量，抑制单核细胞趋化因子1、C反应蛋白、白细胞介素6（interleukin 6，IL-6）、肿瘤坏死因子α（tumor necrosis factor α，TNF-α）等炎症因子的表达。《校注妇人良方》记载，天王补心丹可治疗“妇人热劳，心经血虚，心神烦躁”。临床研究已证实，天王补心丹加减方可以调节围绝经期妇女的睡眠质量与神经功能，改善心烦心悸、潮热出汗等症状[5]。刘世军等[6]对120例失眠患者进行临床观察，发现与艾司唑仑片相比，服用天王补心片的患者的中医证候评分、匹兹堡睡眠质量指数量表及焦虑自评量表的评分均有显著改善且无任何不良反应发生；而60例口服艾司唑仑片的患者中有5例出现明显的日间功能障碍等不良作用。一项纳入了1 056名患者的Meta分析显示，天王补心丹加减方能显著缩短失眠症患者的入睡时间，提高其日间功能，安全性显著优于化学药[7]。以上研究证实，天王补心丹适用于治疗不同年龄段的失眠症患者，具有明显的临床治疗优势。

2 天王补心丹的作用机制

刘珊等[8]研究发现天王补心丹可以降低氯苯丙氨酸失眠模型大鼠的Toll样受体4和髓样分化因子88含量，减少核因子κB（nuclear factor kappa-B，NF-κB）、IL-1、TNF-α炎症因子含量。谢光璟等[9]研究发现天王补心丹可以调控失眠模型大鼠的超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GSH-Px）及丙二醛（malondialdehyde，MDA）的表达，可通过作用于硫氧还蛋白来发挥镇静、催眠作用；还发现天王补心丹可以改善慢性睡眠剥夺模型大鼠下丘脑视交叉上核损伤，降低精氨酸加压素和血管活性肠多肽神经元活性，治疗睡眠节律障碍，从根本上解决睡眠问题[10]。上述研究证实，天王补心丹通过作用于神经递质，调节炎症因子水平，改善氧化应激来发挥镇静、安神作用，但目前对于天王补心丹节律调控的研究较少，还需深入探讨。

3 基于中医理论探讨天王补心丹中单味药的作用

3.1 君药

天王补心丹的君药为生地黄。地黄是玄参科植物怀地黄的块根。在张元素所著的《珍珠囊》中记载，地黄可“凉血，生血，补肾水真阴”。地黄具有清热凉血、养阴生津之功效，因其润燥却不滋腻，被称为清热凉血之要药。地黄归心、肾、肝经，主要作用于心、肾、肝经络和脏器。心主火，主神，神衰则火为患，补心应先清心火；天王补心丹中生地黄通过滋肾阴以抑心火，入血分以养血，津血同源，血不燥而津自润。《诸病源候论》曰：“肾藏精，精者，血之所成也。”肾藏精，精可生髓，若髓海不足，易神疲乏力、头昏而空痛、健忘、智力减退。五行相生理论认为肝属木，肾属水，水能涵木，即肝阴得到肾阴的滋养后，其藏血、调节血量等功能恢复正常，魂有所舍，才能保证正常睡眠。生地黄治不寐阴虚血少之本，疗虚烦少寐之标，可谓标本同治。

3.2 臣药

天王补心丹的臣药有酸枣仁、柏子仁、当归，三药合用以敛心气、生心血。中医理论认为血生于气，气能生神，气足而血盛，气血充足则心神安定。酸枣仁是鼠李科落叶灌木或乔木酸枣的成熟种子。五行相生理论认为木生火，木为母，火为子，肝属木，心属火，肝生心，即肝藏血而济心，肝疏泄助心行血。而酸枣仁味甘、酸，归肝、胆、心经，具有养心补肝、宁心安神、敛汗、生津之功效。《灵枢·本神》曰：“所以任物者谓之心。”心主导一切精神意志活动，情志所伤首伤心神，而肝调畅气机，二者共同维持情志舒畅，若母病及子或子病及母则情志不畅，暴躁易怒。中医临床常用酸枣仁治疗不寐兼有心烦易怒、盗汗等症，被称为养心安神之要药。柏子仁是柏科常绿乔木植物侧柏的种仁。《本经》曰：“主惊悸，安五脏，益气。”柏子仁具有养心、安神、润肠之功效。传统中医认为以形补形，果核有仁犹如心之有神，所以酸枣仁与柏子仁相须而用，协同增效，使养心安神之效加倍。中医临床常用酸枣仁加柏子仁治疗津血亏虚便秘的中老年失眠患者[11]。当归为伞形科植物当归的根，具有补血活血、止痛润肠之功效，被称为补血要药[12]。当归助生地滋阴养血，相得益彰。

4 基于现代药理学研究探讨天王补心丹中单味药和其有效成分以及药对的作用

4.1 地黄和其有效成分

地黄通过调节脑内5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）、去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）、多巴胺（dopamine，DA）等神经递质发挥中枢抑制作用。已有研究显示，地黄和酸枣仁均可缩短失眠模型小鼠的睡眠潜伏期，延长睡眠持续时间，对失眠有一定的疗效；此外，地黄和酸枣仁可能更适用于治疗睡后易醒的失眠患者[13]。

地黄中发挥安神作用的主要成分有地黄多糖和地黄苷D。地黄多糖可能通过调控氧化应激因子（SOD、过氧化氢酶、MDA等）和炎症因子（IL-1β、IL-6、TNF-α等）的表达以及增强机体免疫功能来发挥安神作

用[14-15]；地黄苷D可调节血虚模型小鼠血浆中环磷酸腺苷含量，增加血小板、网织红细胞的数量以及骨髓DNA的含量，改善血液微环境，促进骨髓造血，提高睡眠质量[16]。

4.2 酸枣仁和其有效成分

酸枣仁通过调节5-HT、DA、NE、一氧化氮（nirtic oxide，NO）、γ氨基丁酸（γ-aminobutyric acid，GABA）、谷氨酸（glutamate，Glu）和3，4-二羟基苯乙酸水平发挥中枢抑制作用[17]。大鼠脑电监测结果显示，生酸枣仁可以延长实验动物的慢波睡眠时间，增加血液及脑组织中NO的生成，但作用效果弱于炒酸枣仁[18]。这与《本草图经》中记载的“睡多，生使；不得睡，炒熟”相符。此外，酸枣仁提取物还可以调节T细胞亚群平衡，降低TNF-α、IL-6、IL-2、IL-1β炎症因子表达水平，改善睡眠剥夺模型大鼠的焦虑症状[19]。

酸枣仁油、皂苷、黄酮是酸枣仁发挥镇静催眠作用的主要有效成分。酸枣仁油中含有棕榈酸甲酯、反-9-十八碳烯酸甲酯等抗氧化成分，可在体内生成内源性睡眠诱导物油酰胺，调节睡眠[20]。酸枣仁皂苷分为酸枣仁皂苷A和酸枣仁皂苷B。酸枣仁皂苷A通过影响神经递质，调节糖代谢来实现镇静催眠效果，而酸枣仁皂苷B通过影响神经递质，调节脂代谢来改善睡眠[21-22]。酸枣仁黄酮类物质斯皮诺素参与调节5-HT等神经递质来改善睡眠[23]。以上研究证实，酸枣仁及其有效成分可以显著作用于神经-内分泌-免疫系统，通过多种途径调控睡眠。

现代医学证明酸枣仁还具有抗心肌缺血的作用，其与中医养心补血功效一致。顾民华[24]证实，酸枣仁的主要成分黄酮碳苷可以改善心肌细胞有氧代谢进而减少心肌损伤。朱建丽等[25]发现，酸枣仁皂苷A作用于Toll样受体4/NF-κB信号通路，具有调节血脂、抗动脉粥样硬化的作用。由此可见，酸枣仁对失眠合并心血管病（如高血压、高血脂等）患者可实现“异病同治”，既减少了患者的用药种类，还提高了患者的用药依从性。

4.3 柏子仁、当归和其有效成分

动物研究证实，柏子仁单方注射液可以延长猫的睡眠时间，具有镇静安神作用[26]。柏子仁的主要成分柏子仁脂肪油、柏子仁挥发油、柏子仁皂苷、柏子仁萜类均可以协同戊巴比妥钠延长小鼠睡眠时间，缩短睡眠潜伏期，提升睡眠质量[27]，但目前尚无机制研究。当归可通过增加T细胞亚群数量，促进抗体产生，作用于神经-内分泌-免疫系统进而促进骨髓造血[28]，而当归的主要成分之一当归多糖可以改善急性血瘀动物模型的血液流变性[29]，这与当归补血活血、以血安神的中医功效相符。

4.4 五味子和其有效成分

五味子通过调节DA、5-HT神经递质发挥中枢神经抑制作用，其药效强弱与剂型及产地密切相关。五味子的醚提物、醇提物、水提物及五味子醋均可协同戊巴比妥钠提升小鼠的睡眠质量，其中醇提物的效果最佳[30]，提示临床应用五味子治疗睡眠障碍时，应将药效与剂型紧密结合。

因产地不同，五味子有南北之分，北五味子的镇静作用优于南五味子[31]。北五味子中的有效成分五味子乙素通过上调脑组织中GABA A型受体的表达及GABA含量发挥镇静催眠作用；总木脂素通过增强环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠单核巨噬细胞吞噬能力和脾淋巴细胞增殖能力，提升免疫脏器指数，增强免疫功能，发挥辅助睡眠的作用[32]。

4.5 茯苓和其有效成分

王天合等[33]发现茯苓水提物可以增加戊巴比妥钠协同催眠模型动物的睡眠持续时间，证实茯苓中的猪苓酸C等10种成分有镇静催眠药效。茯苓的主要成分三萜类和多糖类可调节免疫因子IL-2和TNF-α，增强吞噬细胞功能进而提高机体免疫力；其中茯苓多糖直接参与肠道黏膜免疫系统调控，可调节肠道菌群，改善贫血与脾虚症状，增加模型动物脾和胸腺组织中$CD3^+$T和$CD19^+$B细胞数量，而三萜类成分可通过作用于$5\text{-}HT_3$受体直接参与睡眠调控[33-35]。综上，茯苓可以调控神经递质及其受体的表达，影响炎症因子的分泌，健脾利湿，改善脾胃功能，可以兼治由失眠而引发的不思饮食等症状，增强机体免疫力，促进睡眠。

4.6 药对

基于大数据统计发现，镇静催眠中药使用频次最高的为酸枣仁，频次最高的安神药对是酸枣仁+茯苓，而酸枣仁+五味子、酸枣仁+远志、酸枣仁+丹参、酸枣仁+柏子仁都是使用频次较高的药对[36]，以上药对均存在于天王补心丹中，这也证明了此方具有多种作用靶点。现代药理学研究证实，当生酸枣仁-炒酸枣仁-茯苓配伍质量比为1∶1∶4时的镇静催眠作用最佳[37]。中医临床常用酸枣仁-五味子药对治疗失眠，两药均味酸而敛气血津液，属收散相伍，肝肾同调。研究证实，醇水双提法的酸枣仁与五味子药对的中枢镇静抑制作用最佳，其通过调节单胺类、氨基酸类神经递质及受体的含量、氧化应激及炎症因子等通路发挥镇静作用[38]。酸枣仁-远志药对可以调节大脑中神经递质5-HT、NE、GABA、DA的含量，增加异亮氨酸、亮氨酸、缬氨酸合成进而减轻小鼠的失眠、焦躁、乏力等症状[39]。丹参补血而活血，补而不滞；丹参酮Ⅰ可以促进酸枣仁中斯皮诺素入血，而丹参酮$ⅡA$可以促进斯皮诺素溶入脑、心、肝，因此酸枣仁-丹参药对可显著改善心肝血虚所致的失眠[40]。酸枣仁-柏子仁药对可以肝胆同调，使养心安神之效加倍，临床可用于中老年患者失眠、心慌心悸、盗汗多汗和便秘的治疗[41]。但是二药合用的药理学研究甚少，机制尚不清楚。根据药对的作用可知，天王补心丹可以治疗由失眠导致的多种兼症，体现了该方多组分、多靶标的特点。但传统中

医药大数据主要源于长期的临床记录，如何对数据进行标准化、完整化处理，以提高其准确性尚未完全解决。

5 结语

天王补心丹是以滋补收敛、养心安神为主的经典名方，与化学药相比，少有日间功能障碍与成瘾性问题，在改善症状的同时能增强人体正气，提高机体免疫力。天王补心丹加减方也被广泛应用于临床，常加入少许朱砂以增强镇静安神作用，但长期连续服用易导致代谢障碍，故肝肾功能不全等患者须慎用[42]，针对朱砂在方中是否可替代及其药理机制还需进一步探讨。

天王补心丹通过调控氧化应激和炎症因子发挥镇静催眠作用，可以治疗多种证型的失眠及兼症，如健忘、心悸、怔忡、大便秘结、口舌生疮等。该方中单味药生地黄、酸枣仁、柏子仁、当归、五味子、茯苓和其有效成分以及酸枣仁相关的药对均可不同程度改善失眠症状，除柏子仁的作用机制尚未研究外，其他均主要作用于神经-内分泌-免疫系统，通过调控神经递质、炎症因子和氧化应激发挥镇静催眠作用。但此方组方成分复杂，作用靶点较多，所以各药的确切药效靶点与协同作用尚不明确。关于天王补心丹调控睡眠节律的研究也鲜有报道。今后研究中应更深层次地探讨天王补心丹调控睡眠节律的分子机制及方中各药对之间的相互作用，以便更好地应用于临床。

参考文献

[1] 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.

[2] 王玉露，贾铷，张淑玲，等. 天王补心丸的抗抑郁作用及其对雄性大鼠性功能的影响[J]. 中华中医药杂志，2021，36(10)：6137-6140.

[3] 金岚. 天王补心丹的传统认识与现代研究[J]. 中成药研究，1982，4(5)：32-34.

[4] 王广艳，腾名子，朱君. 天王补心丹加减治疗心房颤动合并冠心病阴虚火旺证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志，2018，24(17)：189-194.

[5] 蔺玉琴. 天王补心丹加减治疗心肾不交型围绝经期失眠25例疗效观察[J]. 中医临床研究，2021，13(10)：91-94.

[6] 刘世军，张敏毕，文超，等. 天王补心片治疗阴虚火旺证不寐临床疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报，2017，19(9)：21-24.

[7] 杨希茜. 天王补心丹加减治疗失眠疗效与安全性的Meta分析[D]. 武汉：湖北中医药大学，2017.

[8] 刘珊，敬秀平，谢安卫，等. 天王补心丹对失眠模型鼠的疗效及部分机制研究[J]. 世界中医药，2021，16(5)：775-778.

[9] 谢光璟，刘源才，胡辉，等. 基于Trx系统介导的抗氧化应激探讨天王补心方对失眠模型大鼠的干预作用[J]. 时珍国医国药，2019，30(4)：805-808.

[10] 谢光璟，薄文集，黄攀攀，等. 天王补心丹对慢性睡眠剥夺模型大鼠心肌、下丘脑视交叉上核VIP、AVP表达的影响[J]. 中华中医药学刊，2018，36(2)：323-326.

[11] 李克建. 柏子养心汤加减治疗中老年围绝经期失眠症[J]. 吉林中医药，2017，37(12)：1219-1222.

[12] 李惠莹，唐云丽，钟文，等. 当归不同极性部位提取物5个成分含量测定及补血药效学研究[J]. 药物分析杂志，2022，42(6)：1019-1028.

[13] 王婷婷，王芮，杨伟丽，等. 六味安神中药对小鼠镇静催眠作用影响的研究[J]. 河北中医药学报，2021，36(2)：1-5.

[14] 王小兰，段鹏飞，杨梦，等. 生地黄多糖对环磷酰胺诱导的免疫抑制小鼠的免疫调节作用研究[J]. 上海中医药大学学报，2021，35(1)：55-60，92.

[15] 孟剑锋. 地黄多糖对H_2O_2诱导乳鼠心肌细胞损伤的保护作用及其机制研究[J]. 中药药理与临床，2016，32(1)：90-95.

[16] 薛莉君，万东，王红利，等. 地黄提取物改善贫血大鼠记忆及其机制[J]. 中国科学：化学，2011，41(6)：1024-1030.

[17] 夏婧，游秋云，黄攀攀，等. 中药酸枣仁对斑马鱼睡眠剥夺模型的行为学及神经递质受体的影响[J]. 时珍国医国药，2019，30(9)：2061-2064.

[18] 翟旭峰，肖小春，娄勇军，等. 生酸枣仁及其炮制品镇静催眠作用及对失眠大鼠脑电图的影响[J]. 中药药理与临床，2015，31(6)：94-97.

[19] 赵翠，张颖，王璐，等. 酸枣仁提取物对睡眠剥夺大鼠免疫功能的影响[J]. 中国免疫学杂志，2020，36(16)：1941-1945.

[20] 贾颖，郭亚菲，孙胜杰，等. 超临界CO_2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.

[21] LU Y J，ZHOU J，ZHANG S M，et al. Inhibitory effects of jujuboside A on EEG and hippocampal glutamate in hyperactive rat[J]. J Zhejiang Univ Sci B，2005，6(4)：265-271.

[22] WANG X J，YANG B，SUN H，et al. Pattern recognition approaches and computational systems tools for ultra performance liquid chromatography-mass spectrometry-based comprehensive metabolomic profiling and pathways analysis of biological data sets[J]. Anal Chem，2012，84(1)：428-439.

[23] WANG L E，CUI X Y，CUI S Y，et al. Potentiating effect of spinosin，a C-glycoside flavonoid of Semen Ziziphi spinosae，on pentobarbital-induced sleep may be related to postsynaptic 5-HT_{1A} receptors[J]. Phytomedicine，2010，17(6)：404-409.

[24] 顾民华. 酸枣仁黄酮碳苷通过抑制GSK3β减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤及机制研究[D]. 广州：南方医科大学，2019.

（下转第2304页）