

· 文献综述 ·

红景天苷对神经退行性疾病作用的研究进展

张 伟,赵俊杰,李 涛,陈建宗*

(第四军医大学西京医院中医药研究中心,陕西 西安 710032)

〔摘要〕 红景天苷 (Salidroside, Sal) 是景天科植物红景天的主要活性成分之一。研究显示, Sal 在帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和亨廷顿舞蹈症 (Huntington's disease, HD) 中的氧化和抗氧化系统起到双向调节作用。此外, Sal 在 PD 和 AD 中可通过维持线粒体功能、减少 ROS 生成和增加抗凋亡蛋白和凋亡蛋白的比例以抑制细胞凋亡, 进而促进神经元存活。但其在神经退行性疾病中的具体机制, 如 Sal 通过哪种机制调控线粒体形态和功能的稳定以及 Sal 在疾病模型中的体内代谢分布改变等, 仍有待进一步深入研究和临床验证。本文仅就 Sal 对神经退行性疾病的作用研究进展进行综述, 为进一步研究提供参考。

〔关键词〕 红景天苷; 神经退行性疾病; 帕金森氏病; 阿尔茨海默病; 亨廷顿舞蹈症; 作用机制

〔中图分类号〕R248; R245.32 **〔文献标识码〕**A **〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.07.023

Progress on the Role of Salidroside in Neurodegenerative Diseases

ZHANG Wei, ZHAO Junjie, LI Tao, CHEN Jianzong*

(Research Center of Traditional Chinese Medicine of Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi 710032, China)

〔Abstract〕 Salidroside (Sal) is one of the main active ingredients in *Rhodiola* belonging to Crassulaceae. Studies show that Sal plays a role in the regulation of both excitatory and inhibitory in the oxidation and antioxidant system in the Parkinson's disease (PD), Alzheimer's disease (AD) and Huntington's disease (HD). In addition, Sal can inhibit the apoptosis by maintaining the mitochondrial function, accelerating the reduction of ROS generation and increasing the proportion of anti apoptosis and apoptosis proteins, and then promote the survival of neurons in PD and AD. Therefore, it has broad potential application in the clinical treatment and prevention of neurodegenerative diseases. However, the specific mechanisms of Sal, such as what is the mechanism of stabilizing the mitochondrial morphology and function, and the changes of the metabolic distribution in the neurodegenerative disease model, which are still need to be further studied both in vitro and in vivo study. This paper reviews the role of salidroside in neurodegenerative diseases and provides reference for further study.

〔Keywords〕 salidroside; neurodegenerative diseases; Parkinson's disease; Alzheimer's disease; Huntington's disease; mechanism of action

红景天苷 (Salidroside, Sal), 又名 2-(4-羟基苯基)乙基- β -D-葡萄糖苷, 是景天科植物红景天 (藏语名称: 苏罗玛宝) 的主要活性成分之一。藏《四部医典》中记载红景天“性平、味涩, 善润肺、能补肾、理气养血, 主治周身乏力、胸闷、恶心、体虚等症。”《中华人民共和国药典》谓红景天“甘、苦、平, 归肺、

心经, 益气活血, 通脉平喘。用于气虚血瘀, 胸痹心痛, 中风偏瘫, 倦怠气喘。”现代药理学研究表明, Sal 具有强大的抗氧化特性^[1-3], 不仅可以保护神经元、调节中枢神经递质, 而且在抗凋亡方面发挥重要作用^[4-5]。RNA 微阵列数据方法研究显示, 在神经胶质细胞中经 Sal 调控的基因高达 1 052 种, 其中

〔收稿日期〕2015-09-11

〔基金项目〕国家自然科学基金项目 (81173590)。

〔作者简介〕张 伟, 男, 在读博士研究生, 研究方向: 中西医结合临床老年脑病。

〔通讯作者〕* 陈建宗, 男, 教授、主任医师, 博士研究生导师, E-mail: jzchen57@fmmu.edu.cn。

与神经系统疾病相关的基因约为 95 种,其表现为可以多靶点调控细胞应答以作用于不同的细胞信号通路和分子网络^[6]。本文仅就 Sal 对神经退行性疾病的作用研究进展进行综述,为进一步研究提供参考。

1 帕金森病(Parkinson's disease, PD)

1.1 Sal 对多巴胺(Dopamine, DA)能神经元的作用

PD 是一种常见于中老年人的中枢神经退行性疾病,其临床表现主要包括静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍,同时患者可伴有抑郁、便秘和睡眠障碍等非运动症状^[7-8]。研究发现,Sal 可以显著改善 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的 PD 模型小鼠的行为协调能力,在爬杆试验中,Sal 治疗小鼠的完全向下和爬到底部的时间较 PD 小鼠均显著延长^[9]。相关研究显示,当黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNpc)的 DA 能神经元丢失至少 50%,DA 衰减 80%时,即会出现运动和行为习惯障碍^[10]。多巴胺转运体(dopamine transporter, DAT)位于 DA 神经元突触前膜上,具有保证突触的正常生理功能,而酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)可以催化 L-二羟基苯丙氨酸(L-DOPA)的形成是 DA 生物合成中的限速步骤,在 PD 患者中 TH 和 DAT 均呈进行性减少^[11-13]。研究发现,Sal 可以提高 TH 阳性神经元数量和 TH 蛋白的表达量,而且 DA 含量和 DAT 阳性神经元存活的数量也增多^[9,14]。胶质细胞源性神经营养因子 (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)缺失的转基因小鼠中呈时间依赖性黑质纹状体 DA 减少,运动功能障碍、神经炎症和氧化应激增加^[15-16]。Sal 处理的 PD 小鼠纹状体内源性 GDNF 分泌水平和表达量明显增加^[17]。

1.2 Sal 对氧化应激(Oxidative stress, OS)的作用

PD 的病理特点表现为残存的神经元胞质内出现以聚集化 α -突触核蛋白(α -Synuclein, α -Syn)为主要成分的路易小体(Lewy body, LB)^[18]。大量的研究证实,PD 患者中 α -Syn 的异常聚集体或突变可以促进线粒体凋亡,进而引发黑质神经元的凋亡,而活性氧(reactive oxygen species, ROS)和 NO 则进一步刺激 α -Syn 的聚集^[19-21]。研究发现,Sal 在减少 ROS 和 NO 的生成的同时,呈剂量依赖性地降低 α -Syn 水平^[14,22]。此外,Sal 通过激活 NF-E2 相关因子 2

(NF-E2-related factor 2, Nrf2)以提高体内抗氧化水平^[23]。Sal 还可以通过 3'-5'-环磷酸腺苷(3'-5'-cyclic adenosine monophosphate, cAMP)依赖的通路发挥抗氧化作用,抑制 H₂O₂引起的 ROS 增加和细胞内自由 Ca²⁺的聚集,而对鸟苷-3',5'-环化-磷酸(guanosine 3',5'-cyclic phosphate, cGMP)没有影响^[24]。

1.3 Sal 对线粒体功能障碍的作用

线粒体功能障碍已被广泛认为是 PD 患者神经元凋亡诱发和加剧的主要原因^[24-26]。研究发现,内源性或外源性刺激均可导致线粒体发生功能障碍,包括线粒体膜电位(mitochondrial membrane potential, MMP)缺失、膜渗透率降低、细胞色素 C(cytochrome-C, Cyt-c)和半胱天冬酶第二线粒体源性激活子(second mitochondria-derived activator of caspases, Smac)释放至细胞浆,进而诱发线粒体凋亡,引发超氧阴离子(superoxide, O²⁻)、H₂O₂、羟基自由基(hydroxyl radical, OH⁻)和过氧亚硝基阴离子(peroxynitrite, ONOO⁻)大量释放,其又可以作为内源性刺激因素加速线粒体凋亡,从而产生恶性循环,导致细胞大量凋亡^[27-29]。体内外实验证实,Sal 可以减少 Cyt-c 和 Smac 的释放,以维持线粒体功能正常^[9]。

1.4 Sal 对细胞凋亡的作用

细胞凋亡与 PD 关系密切,是最常见的最终途径。磷脂酰肌醇激酶(PI3K)蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB 或 Akt)通路参与细胞的发育、分化、增殖和凋亡。糖原合成酶激酶 3 β (Glycogen synthase kinase, GSK-3 β)是丝氨酸/苏氨酸类激酶,是凋亡的主要调节因子。Sal 可以增加磷酸化 Akt(Ser473)以保护细胞存活和减轻损伤,并抑制磷酸化 GSK-3 β (Ser9),而使用 PI3K 特异性抑制剂后 Sal 的保护作用消失^[30-31]。Bcl-2 家族蛋白是细胞凋亡的调控基因,Bcl-2 蛋白是 Bcl-2 原癌基因的编码产物是一种抗凋亡蛋白,Bax 蛋白是一种 Bcl-2 家族的促凋亡蛋白,一旦 Bcl-2/Bax 的比率失衡,则可加速细胞凋亡。Sal 在体内外均可以促进 Bcl-2/Bax 比率恢复平衡,进而促进 TH 阳性神经元的存活^[9],还可以减少 caspase-3、caspase-6 和 caspase-9 的激活以阻止细胞的凋亡进程^[31-33]。

2 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)

AD 是以在大脑皮层和海马出现以 β -淀粉样肽

(A β)为主要成分的神经元纤维缠结(Neurofibrillary tangles, NFT)和神经元丢失为主要病理改变的神经系统退行性疾病,主要临床特点是进行性认知障碍和记忆力减退^[34-35]。

2.1 Sal 对氧化应激的作用

抗氧化系统功能紊乱和 ROS 水平升高能促进 A β 聚积。体内研究表明,Sal 可以显著改善 A β 1-40 诱导的 AD 大鼠模型的学习和记忆水平,同时降低海马烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶诱导的 OS 水平;体外研究则发现 Sal 不仅可以提高抗氧化酶[包括硫氧化还原蛋白(thioredoxin, Trx),血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)和过氧化物酶-I(peroxiredoxin-I, PrxI)]的活性,而且可以降低 SOD 活性和 MDA 含量,从而抑制海马神经元的变性及凋亡^[36-38]。在链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导的 AD 大鼠模型中,经 Sal 预处理可以显著改善大鼠海马的 OS 水平,而且 Sal 也可以缓解 STZ 诱导的海马神经干细胞原代培养内源性 ROS 生成^[39]。研究还发现 Sal 可以减轻海马的炎症水平,以减少诱导 ROS 生成水平,影响凋亡相关蛋白,从而改善 AD 症状^[36]。

2.2 Sal 对细胞凋亡的作用

细胞凋亡与 AD 关系密切,一方面 A β 可通过激活线粒体凋亡途径诱导海马神经元凋亡,另一方面导致 Bcl-2/Bax 的比率失调,促进细胞凋亡。研究表明,Sal 可呈剂量依赖性地恢复 MMP 下降,抑制 Cyt-c 的释放,而且可以促进 Bcl-2/Bax 的比率恢复,抑制 Caspase 级联反应激活,从而抑制细胞凋亡^[37,40]。谷氨酸在哺乳动物大脑中是主要的兴奋性氨基酸,谷氨酸兴奋性毒性损伤在参与神经退行性疾病神经细胞死亡中起着关键作用^[41]。研究显示 Sal 可以显著抑制由氯化钾和谷氨酸诱导的 [Ca²⁺]_i 内流的过度增加,并抑制 Ca²⁺的释放,以减轻兴奋性毒素对细胞的凋亡作用^[42]。进一步研究发现,Sal 可以抑制 A β 25-35 诱导的 c-Jun 氨基末端激酶[c-Jun NH(2)-terminal kinase, JNK]和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)磷酸化以抵抗神经毒素诱发的细胞凋亡^[37]。而在 H₂O₂ 诱导的细胞凋亡模型中发现,Sal 可调控 ERK1/2 以发挥抗凋亡作用,而经 MAPK 的抑制剂预处理后可以阻断 Sal 激活 ERK 通路^[43]。

3 亨丁顿舞蹈症(Huntington's disease, HD)

HD 是一种常染色体显性遗传的三核苷酸重复序列的遗传性疾病,可导致纹状体 and 大脑皮层神经元退行性变性,临床表现为运动、认知和精神方面发生功能性障碍^[44]。异常 htt 基因染色体 4p16.3 位点的 CAG 过度扩张导致了遗传变异的机制已非常明确,但是对于神经细胞的死亡机制及靶向性针对纹状体神经元的机制仍然未知^[45]。多聚谷氨酰胺(Polyglutamine, polyQ)的聚集在 HD 的病理过程中起着重要作用,因此针对减少 polyQ 诱导产生功能障碍和应激的治疗方法获得广泛关注。利用转基因线虫模型发现,Sal 能减少 polyQ 诱导产生的行为功能障碍和神经元死亡,而对 polyQ 本身的聚集则无影响,并可以增加抗氧化酶活性,减少 ROS 水平和脂质过氧化物,说明 Sal 可以通过减轻 OS 诱发的损伤以保护神经元^[46]。

4 结语

Sal 可通过维持线粒体功能、加速 ROS 清除以抑制细胞凋亡,进而促进细胞存活。并在神经退行性疾病中的氧化和抗氧化系统起到兴奋和抑制的双向调节作用。因此,在神经退行性疾病临床治疗和预防中具有广阔的应用前景。然而,虽然对 Sal 的保护作用进行了广泛的探索,但其在神经退行性疾病中的具体机制,如 Sal 通过哪种机制调控线粒体形态和功能的稳定,是否可以调控线粒体自噬以促进损伤线粒体的清除,如何调控 ROS 的生成和清除,以及 Sal 在疾病模型中的体内代谢分布改变等,仍有待进一步深入研究和临床验证。

参考文献:

- [1] Leung SB, Zhang H, Lau CW, et al. Salidroside improves homocysteine-induced endothelial dysfunction by reducing oxidative stress [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2013, 2013: 679635.
- [2] Li X, Sipple J, Pang Q, et al. Salidroside stimulates DNA repair enzyme Parp-1 activity in mouse HSC maintenance [J]. Blood, 2012, 119(18): 4 162-4 173.
- [3] Song JX, Sze SC, Ng TB, et al. Anti-Parkinsonian drug discovery from herbal medicines: What have we got from neurotoxic models [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(3): 698-711.
- [4] Zhang J, Zhen YF, Pu-Bu-Ci-Ren, et al. Salidroside attenuates beta amyloid-induced cognitive deficits via modulating oxidative stress and inflammatory mediators in rat hippocampus [J]. Behav Brain Res, 2013, 244: 70-81.

- [5] Chen SF, Tsai HJ, Hung TH, et al. Salidroside improves behavioral and histological outcomes and reduces apoptosis via PI3K/Akt signaling after experimental traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45763.
- [6] Panossian A, Hamm R, Wikman G, et al. Mechanism of action of Rhodiola, salidroside, tyrosol and triandrin in isolated neuroglial cells: an interactive pathway analysis of the downstream effects using RNA microarray data [J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(11): 1 325–1 348.
- [7] Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, et al. 100 years of Lewy pathology [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(1): 13–24.
- [8] Andrew JL, John H, Tamas R. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2009, 373(9680): 2 055–2 266.
- [9] Wang S, He H, Chen L, et al. Protective Effects of Salidroside in the MPTP/MPP (+)-Induced Model of Parkinson's Disease through ROS-NO-Related Mitochondrion Pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51(2): 718–728.
- [10] Ole VM, Susan GA. Dynamic regulation of the dopamine transporter [J]. *Eur J Pharmacol*, 2003, 479: 159–170.
- [11] Gholamreza F, Rajaraman G, Nicols S, et al. The role of the dopamine transporter in dopamine -induced DNA damage [J]. *Brain Pathol*, 2011, 21: 237–248.
- [12] Tabrez SI, Jabir NR, Shakil S, et al. A synopsis on the role of tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2012, 11(4):395–409.
- [13] Ishibashi K, Oda K, Ishiwata K, et al. Comparison of dopamine transporter decline in a patient with Parkinson's disease and normal aging effect [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 339(1/2): 207–209.
- [14] 李雪芬,何虹,王松海,等.红景天苷对MPTP诱导的帕金森病小鼠黑质多巴胺转运蛋白的影响[J].*神经解剖学杂志*,2013,29(2): 149–153.
- [15] Lu-Nguyen NB, Broadstock M, Schliesser MG, et al. Transgenic expression of human glial cell line-derived neurotrophic factor from integration-deficient lentiviral vectors is neuroprotective in a rodent model of Parkinson's disease [J]. *Hum Gene Ther*, 2014, 25(7): 631–641.
- [16] Littrell OM, Granholm AC, Gerhardt GA, et al. Glial cell-line derived neurotrophic factor (GDNF) replacement attenuates motor impairments and nigrostriatal dopamine deficits in 12-month-old mice with a partial deletion of GDNF [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2013, 104: 10–19.
- [17] 张宇红,陈生弟,李江林,等.红景天苷促进帕金森病模型小鼠表达内源性胶质细胞源性神经营养因子蛋白保护多巴胺能神经元[J].*中华神经科杂志*,2006,39(8):540–543.
- [18] Lee HJ, Bae EJ, Lee SJ. Extracellular α -synuclein—a novel and crucial factor in Lewy body diseases [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(2): 92–98.
- [19] Przedborski S, Chen Q, Vila M, et al. Oxidative post-translational modifications of alpha-synuclein in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) mouse model of Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2001, 76(2): 637–640.
- [20] Chu Y, Mickiewicz AL, Kordower JH. α -synuclein aggregation reduces nigral myocyte enhancer factor-2D in idiopathic and experimental Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 41(1): 71–82.
- [21] Adamczyk A, Kazmierczak A, Strosznajder JB. α -Synuclein and its neurotoxic fragment inhibit dopamine uptake into rat striatal synaptosomes. Relationship to nitric oxide[J]. *Neurochem Int*, 2006, 49(4): 407–412.
- [22] Guan S, Wang W, Lu J, et al. Salidroside attenuates hydrogen peroxide -induced cell damage through a cAMP -dependent pathway [J]. *Molecules*, 2011, 16(4): 3 371–3 379.
- [23] 王松海,何虹,李雪芬,等.红景天苷通过激活Nrf2减轻MPP+诱导的PC12细胞凋亡[J].*神经解剖学杂志*,2013,29(6):651–655.
- [24] Foltynie T, Kahan J. Parkinson's disease: an update on pathogenesis and treatment [J]. *J Neurol*, 2013, 260(5): 1 433–1 440.
- [25] Abeliovich A. Parkinson's disease: Mitochondrial damage control [J]. *Nature*, 2010, 463(7282): 744–745.
- [26] Keeney PM, Xie J, Capaldi RA, et al. Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled [J]. *J Neurosci*, 2006, 26(19): 5 256–5 264.
- [27] Schapira AH. Mitochondrial disease [J]. *Lancet*, 2006, 368(9529): 70–82.
- [28] Orrenius S, Gogvadze V, Zhivotovsky B. Mitochondrial oxidative stress: implications for cell death [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2007, 47: 143–183.
- [29] Brieger K, Schiavone S, Miller FJ, et al. Reactive oxygen species: from health to disease [J]. *Swiss Med Wkly*, 2012, 142: w13659.
- [30] 张宇红,叶民,汪锡金,等.红景天苷对帕金森病模型小鼠PI3K/蛋白激酶B信号转导途径的影响 [J]. *临床神经病学杂志*, 2008,21(2):133–135.
- [31] Zhang L, Ding W, Sun H, et al. Salidroside protects PC12 cells from MPP+-induced apoptosis via activation of the PI3K/Akt pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(8): 2 591–2 597.
- [32] Li X, Ye X, Li X, et al. Salidroside protects against MPP (+)-induced apoptosis in PC12 cells by inhibiting the NO pathway [J]. *Brain Res*, 2011, 1382: 9–18.
- [33] Chen X, Zhang Q, Cheng Q, et al. Protective effect of salidroside against H2O2-induced cell apoptosis in primary culture of rat hippocampal neurons [J]. *Mol Cell Biochem*, 2009, 332(1/2): 85–93.
- [34] Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Arch Neurol*, 1985,(11): 1 097–1 105.
- [35] Selkoe DJ. Images in neuroscience. Alzheimer's disease: from genes to pathogenesis [J]. *Am J Psychiatry*, 1997, 154(9): 1 198.
- [36] Gao J, He H, Jiang W, et al. Salidroside ameliorates cognitive impairment in a d-galactose-induced rat model of Alzheimer's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2015, 293: 27–33.

- [37] Zhang L, Yu H, Zhao X, et al. Neuroprotective effects of salidroside against beta-amyloid-induced oxidative stress in SH-SY5Y human neuroblastoma cells[J]. *Neurochem Int*, 2010, 57(5): 547-555.
- [38] 刘平安,莫阳,张国民,等.红景天对细颗粒物PM2.5所致急性肺损伤大鼠干预作用的研究[J].*湖南中医药大学学报*,2015,35(7):5-7.
- [39] Qu ZQ, Zhou Y, Zeng YS, et al. Protective effects of a *Rhodiola crenulata* extract and salidroside on hippocampal neurogenesis against streptozotocin-induced neural injury in the rat [J]. *PLoS One*, 2012, 7(1): e29 641.
- [40] 董联玲,冀俊虎,杨发明,等.红景天对老年性痴呆大鼠行为学及海马区凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. *中国中医急症*, 2008,17(11):1 567-1 569.
- [41] Kim KO, Lee KH, Kim YH, et al. Anti-apoptotic role of phospholipase D isozymes in the glutamate-induced cell death [J]. *Exp Mol Med*, 2003, 35(1): 38-45.
- [42] Cao LL, Du GH, Wang MW. The effect of salidroside on cell damage induced by glutamate and intracellular free calcium in PC12 cells[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2006, 8(1/2): 159-165.
- [43] Yu S, Shen Y, Liu J, et al. Involvement of ERK1/2 pathway in neuroprotection by salidroside against hydrogen peroxide-induced apoptotic cell death [J]. *J Mol Neurosci*, 2010, 40(3): 321-331.
- [44] Seahill RI, Wild EJ, Tabrizi SJ. Biomarkers for Huntington's disease: an update [J]. *Expert Opin Med Diagn*, 2012, 6(5): 371-375.
- [45] Kumar A, Kumar Singh S, Kumar V, et al. Huntington's disease: An update of therapeutic strategies[J]. *Gene*, 2015, 556(2): 91-97.
- [46] Xiao L, Li H, Zhang J, et al. Salidroside protects *Caenorhabditis elegans* neurons from polyglutamine-mediated toxicity by reducing oxidative stress [J]. *Molecules*, 2014, 19(6): 7 757-7 769.

(本文编辑 匡静之)

(上接第78页)

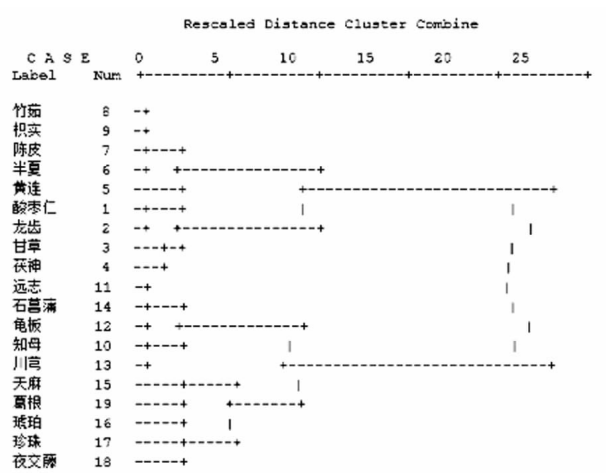


图1 失眠常用药物系统聚类分析结果

热、育阴潜阳之功。

对于常见兼症，熊教授常在治疗失眠的主方基础上合用专方对症治疗。如口干、舌红、苔黄者，属虚热证辅以百合汤养阴清热；夜尿频多、苔薄、脉细属肾阴亏耗者予以缩泉丸固肾缩尿；舌苔薄黄、脉细、便溏属脾虚湿热者予以连朴饮理气和中；颈胀痛、舌苔黄腻属痰热瘀阻者加葛根姜黄散以通络止痛。

熊教授常用治疗失眠的药物为酸枣仁、龙齿、甘草、茯神、黄连、半夏、陈皮、竹茹、枳实、知母等。用药多用竹茹、枳实、陈皮、半夏、黄连清热化痰，酸枣仁、龙齿、甘草、茯神宁心安神，石菖蒲、远志、龟板、

知母交通心肾，并用葛根、天麻、珍珠、琥珀、夜交藤通经活络治疗长期失眠患者。

由于症状、四诊信息的多样性与复杂性，亦有一些能体现其辨证论治特色而频数相对较少的规则未能体现。如伴有明显焦虑、抑郁的失眠患者常用安神定志丸，肝阳上亢、阴虚火旺证常用的丹栀逍遥散等。因此，下一步应对熊教授失眠病例进行长期收集、整理，构建详细、规范、大样本的失眠电子病历，并灵活运用证素辨证^[7]等研究手法，结合可穿戴设备等睡眠监测手段，应用高级统计方法对其进行挖掘研究，探索证候、证素、遣方用药的规律，进一步指导临床治疗，提高临床疗效。

参考文献：

- [1] 从经典到临床,熊继柏《内经》与临证治验 13 讲[M].北京:人民卫生出版社,2012,7,159
- [2] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.
- [3] 中华医学会精神科学会.中国精神疾病分类方案与诊断标准[M].第2版.南京:南京大学出版社,1995.69-72.
- [4] 中医药学名词审定委员会.中医药学名词 2004[EB/OL]. <http://www.ctcm.com.cn/zyjybmc04.htm>.
- [5] 田德禄,等.中医内科学 [M].北京:人民卫生出版社,2010:125-130.
- [6] 贺毅林.熊继柏教授临证治用方特点浅析 [J]. *中医药导报*, 2006,12(8):24-25,36
- [7] 李建超,彭俊,彭清华,等.证素及证素辨证研究的思考[J]. *湖南中医药大学学报*,2016,02:3-8.

(本文编辑 贺慧斌)