

本文引用:袁群,胡海林,毛欣,王能,曹淼,何清湖.破壁灵芝孢子粉对大鼠睡眠功能改善效果及机制的研究[J].湖南中医药大学学报,2021,41(7):1037-1041.

破壁灵芝孢子粉对大鼠睡眠功能改善效果及机制的研究

袁群¹,胡海林¹,毛欣¹,王能¹,曹淼¹,何清湖^{1,2*}

(1.湖南中医药大学,湖南长沙 410208;2.湖南医药学院,湖南怀化 418000)

[摘要] **目的** 观察破壁灵芝孢子粉对正常大鼠睡眠功能的影响,初步探讨其作用机制。**方法** 将雄性SD大鼠随机分成正常对照组、阳性对照组、破壁灵芝孢子粉低、中、高剂量组(0.42、0.84、1.68 g/kg),每组9只,灌胃剂量为10 mL/(kg·d),连续灌胃14 d。末次灌胃后分别进行直接睡眠实验、戊巴比妥钠阈下剂量催眠实验、阈上剂量睡眠潜伏期及睡眠时间实验,并测定大鼠血浆5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺(dopamine, DA),及下丘脑中5-HT、谷氨酸(glutamic acid, Glu)、 γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)的含量。**结果** 破壁灵芝孢子粉能明显缩短大鼠睡眠潜伏期,提高大鼠睡眠率($P<0.05$),对睡眠总时长的影响虽无统计学差异,但有延长睡眠时间的趋势。中、高剂量的破壁灵芝孢子粉能够提高大鼠下丘脑5-HT、GABA含量($P<0.05$, $P<0.01$),同时也能提高血浆中5-HT水平、降低DA的含量($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 破壁灵芝孢子粉具有睡眠改善作用,其作用机制与调节大鼠脑内5-HT和Glu/GABA平衡,以及血中兴奋-抑制中枢神经系统的神经递质有关。

[关键词] 灵芝孢子粉;睡眠;5-羟色胺;多巴胺; γ -氨基丁酸

[中图分类号] R285.5

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.07.011

Effect and Mechanisms of the Broken Wall Ganoderma Spore Powder on Sleep Function in Rats

YUAN Qun¹, HU Hailin¹, MAO Xin¹, WANG Neng¹, CAO Miao¹, HE Qinghu^{1,2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China;

2. Hunan University of Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the effects of broken wall ganoderma spores powder on sleep function in normal rats, and explore the mechanisms. **Methods** Male SD rats were randomly divided into five groups, normal group, positive group and low, medium and high dose (0.42, 0.84, 1.68 g/kg) broken wall ganoderma spores group, 9 rats in each group, 10 mL/(kg·d) in intragastric administration for 14 days. After the last intragastric administration, direct sleep test, pentobarbital sodium subthreshold dose hypnotism test, supra threshold dose sleep latency test and sleep time test were conducted, and plasma 5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine (DA) and the content of 5-HT, glutamic acid (Glu) and gamma-aminobutyric acid (GABA) in the hypothalamus were measured. **Results** Broken wall ganoderma spore powder could significantly shorten sleep latency and increase sleep rate ($P<0.05$). There was no statistical difference in sleep time, but there was a tendency to prolong sleep time. Medium and high doses of broken wall ganoderma spore powder could increase the content of 5-HT and GABA in hypothalamus and decrease the content of Glu ($P<0.05$, $P<0.001$), at the same time, the concentration of 5-HT in plasma was increased while the DA

[收稿日期] 2020-12-18

[基金项目] 湖南中医药大学护理学一级学科开放基金项目(2020HLX07)。

[作者简介] 袁群,女,副教授,在读博士研究生,研究方向:老年护理、中医亚健康体系与理论研究。

[通信作者] * 何清湖,男,教授,博士研究生导师, E-mail: hqh19651111@163.com。

were decreased ($P<0.05$, $P<0.001$). **Conclusion** Broken wall ganoderma spores powder can improve sleep, the mechanism of which is related to the regulation of 5-HT and Glu/GABA balance in rat brain, and the neurotransmitter of excitation-inhibition of central nervous system in blood.

[**Keywords**] broken wall ganoderma spores powder; sleep; 5-hydroxytryptamine; dopamine; gamma-aminobutyric acid

灵芝,属于担子菌门担子菌纲多孔菌科灵芝属药用真菌^[1],是一味珍贵的中药药材,具有益气安神、扶正固本之功效^[2]。成熟灵芝形成担子孢子,为繁殖细胞,收集后即为灵芝孢子粉,其含有灵芝子实体几乎所有的活性物质和功效作用^[3]。大量的研究表明灵芝孢子粉能有效调节免疫力^[4-5],在抗肿瘤、防辐射过程中发挥着重要作用^[6],同时兼具有降血脂、护肝^[7]及促眠^[8]等功能。破壁灵芝孢子粉是一种灵芝深加工产品,有研究表明灵芝孢子粉在破壁后多糖与总三萜含量均高于未破壁孢子粉^[9],且更容易被人体吸收^[10]。目前对于灵芝孢子粉改善睡眠的研究多集中在临床疗效的观察,而对于其改善睡眠的机制研究还鲜有报道。本研究通过观察不同剂量破壁灵芝孢子粉对戊巴比妥钠所致大鼠催眠作用及血浆、脑内神经递质含量的变化,初步探讨其作用机制,为进一步研究灵芝孢子粉改善睡眠的作用提供实验依据。

1 材料

1.1 实验动物

实验动物为健康 SPF 级雄性 SD 大鼠 90 只,体质量(200±20) g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供[许可证号:SCXK(湘)2019-0004]。在湖南中医药大学实验动物中心开展实验[许可证号:SYZK(湘)2019-0009]。实验过程中动物自由饮水摄食,喂养的饲料相同。所用饲料和垫料均购自湖南中医药大学实验动物中心。

1.2 实验药品与主要试剂

破壁灵芝孢子粉(浙江金华寿仙谷药业有限公司,批号:20200306);艾司唑仑片(华中药业股份有限公司,批号 20181203);戊巴比妥钠(上海化学试剂采购供应站分装厂,批号 20200529);5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、谷氨酸(glutamic acid, Glu)、 γ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)、多巴胺(dopamine, DA)均购自南京建成生物科技有限公司。

1.3 主要仪器设备

低速离心机(型号 Fresco17, Thermo 公司);多功能酶标仪(型号 VarioskanLUX, Thermo 公司)等。

2 方法

2.1 实验动物分组与给药

90 只实验动物适应性喂养 7 d 后称质量,随机分为 2 个批次($n=45$),第 1 批次大鼠进行直接睡眠实验和戊巴比妥钠阈下剂量催眠实验,第 2 批次大鼠进行戊巴比妥钠阈上剂量睡眠时间、睡眠潜伏期实验。每批大鼠分为 5 组($n=9$),分别为正常对照组、阳性对照组、破壁灵芝孢子粉低、中、高剂量组,本实验的受试药物破壁灵芝孢子粉人体推荐量 4 g/d。大鼠给药剂量根据体表面积法换算即 70 kg 体质量人与 1 kg 体质量大鼠之间的药物等效剂量比值为 6.25^[11],以此 1、2、4 倍设置低、中、高 3 个剂量组(简称低、中、高剂量组),各组每日分别给予 0.42、0.84、1.68 g/kg 剂量,灌胃 1 次/d,阳性对照组药物(艾司唑仑,0.089 mg/kg),各组大鼠按照 10 mL/kg 剂量灌胃,对照组每日灌胃经消毒处理后的蒸馏水,体积与实验组相同。连续灌胃 14 d 后检测大鼠各项指标。

2.2 行为学评价方法

2.2.1 直接睡眠实验 大鼠睡眠以翻正反射消失为标准(当大鼠置于背卧位时超过 1 min 不能翻正者,即认为翻正反射消失)^[12],进入睡眠状态。灌胃 1 h 内观察各组大鼠睡眠情况,记录各组大鼠入睡数量计算构成比及睡眠时间,以观察受试药物对大鼠是否存在直接睡眠的作用。

2.2.2 戊巴比妥钠阈下剂量催眠实验 阈下剂量睡眠发生率是评判药物协同睡眠作用的一个常用指标。根据本课题组预实验已测得本组实验大鼠的戊巴比妥钠阈下剂量为 28 mg/kg(使 90%~100%大鼠翻正反射不消失的最大剂量),各组动物末次灌胃后药物作用峰值前 10~15 min,按 28 mg/kg 腹腔注射戊巴比妥钠,注射剂量为 10 mL/kg。记录 30 min 内各组大鼠入睡的数量。

2.2.3 延长戊巴比妥钠睡眠及睡眠潜伏期实验 戊巴比妥钠诱导的大鼠睡眠实验是评价睡眠药物研究中必不可少的行为学实验。本研究预实验测得本实验大鼠阈上剂量为 37 mg/kg(100%的大鼠发生翻正反射消失的最小剂量)^[13]。即观察在阈上剂量的干预

下,各组大鼠睡眠潜伏期及睡眠时间。各组动物末次给予灌胃出现药物作用峰值前 10~15 min,按 37 mg/kg 剂量腹腔注射戊巴比妥钠,注射剂量为 10 mL/kg。从注药至翻正反射消失这段时间为睡眠潜伏期;从翻正反射消失到其恢复这段时间为睡眠时间,记录各组动物睡眠潜伏期和睡眠时间。

2.3 观察各组大鼠血(DA、5-HT)及下丘脑组织中(5-HT、GABA、Glu)的水平

第一批 45 只大鼠完成阈下剂量睡眠实验后禁食不禁水 1 d,于次日晨称质量后采取戊巴比妥钠腹腔注射(剂量 40 mg/kg,注射剂量为 10 mL/kg)麻醉,进行腹主动脉采血,新鲜促凝血 4 mL,离心收集上层血清;分离肝、脾、胸腺等器官并称质量,计算大鼠脏器指数;最后采取颈椎脱臼处死大鼠,冰上断头取脑,分离出下丘脑组织,用预冷生理盐水漂洗、滤纸拭干,称质量。按体质量(g):体积(mL)=1:9比例,加入 9 倍体积的生理盐水,冰水浴条件下玻璃匀浆器匀浆,使组织匀浆化。离心半径 135 cm,2 500 r/min,离心 10 min,取上清液待测。根据各指标操作流程进行,用多功能酶标仪进行检测和分析。

2.4 实验数据统计

数据采用双人双录入的方法,用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料采用方差分析,根据方差齐性检验结果,方差齐则计算 F 值,方差不齐则采用非参数检验的秩和检验;计数资料采用卡方检验,本研究总例数>40,1<最小的理论频数<5,所以选择“校正法”,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 破壁灵芝孢子粉对大鼠行为学的影响

3.1.1 破壁灵芝孢子粉对大鼠直接睡眠的影响 干预 14 d 后,观察各组大鼠灌胃后 60 min 内的活动情况。各组大鼠活动正常,均未出现翻正反射消失,睡眠发生率为零。见表 1。

表 1 不同浓度破壁灵芝孢子粉对大鼠直接睡眠作用

| 组别 | n | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | 睡眠动物数/只 | 睡眠率/% |
|-------|-----|---------------------------|---------|-------|
| 正常对照组 | 9 | 0.000 | 0 | 0 |
| 阳性对照组 | 9 | 0.089 | 0 | 0 |
| 低剂量组 | 9 | 420.000 | 0 | 0 |
| 中剂量组 | 9 | 840.000 | 0 | 0 |
| 高剂量组 | 9 | 1680.000 | 0 | 0 |

3.1.2 破壁灵芝孢子粉对大鼠阈下剂量睡眠率的影响 阳性对照组睡眠率 88.9%,与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$);灵芝孢子粉低、中、高

剂量组与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),但与阳性对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 破壁灵芝孢子粉对大鼠阈下剂量戊巴比妥钠睡眠发生率的影响($n=9$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | 睡眠动物数/只 | 睡眠率/% | χ^2 值 | P 值 |
|-------|---------------------------|---------|-------|------------|-------|
| 正常对照组 | 0.000 | 2 | 22.2 | 13.85 | 0.008 |
| 阳性对照组 | 0.089 | 8 | 88.9 | | |
| 低剂量组 | 420.000 | 6 | 66.7* | | |
| 中剂量组 | 840.000 | 8 | 88.9* | | |
| 高剂量组 | 1 680.000 | 7 | 77.8* | | |

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$

3.1.3 破壁灵芝孢子粉对大鼠睡眠潜伏期及睡眠时间的的影响 在睡眠潜伏期方面,阳性对照组与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$);灵芝孢子粉各剂量组与正常对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),而与阳性对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但高剂量组大鼠入睡潜伏期最短。在睡眠总时长方面,各组大鼠睡眠时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 破壁灵芝孢子粉对大鼠睡眠潜伏期及睡眠时间的的影响($n=9, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | 睡眠潜伏期/min | 睡眠时长/min |
|-------|---------------------------|--------------|-------------|
| 正常对照组 | 0.000 | 17.70±8.46 | 38.01±27.14 |
| 阳性对照组 | 0.089 | 7.11±2.87* | 66.19±10.35 |
| 低剂量组 | 420.000 | 11.55±11.41* | 57.24±9.17 |
| 中剂量组 | 840.000 | 7.97±5.00* | 60.42±19.92 |
| 高剂量组 | 1 680.000 | 7.00±2.22* | 62.14±9.01 |
| F 值 | | 3.400 | 0.746 |
| P 值 | | 0.019 | 0.567 |

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$

3.2 破壁灵芝孢子粉对大鼠神经递质的影响

各组随机抽取 4 只大鼠进行干预后脑组织及血浆神经递质的检测。阳性对照组较正常对照组大鼠脑组织 5-HT、GABA、Glu 含量差异均无统计学意义($P>0.05$),但 5-HT、GABA 含量有增加的趋势,而 Glu 的含量却有下降的趋势。与正常对照组大鼠比较,灵芝孢子粉高剂量组大鼠下丘脑组织中 5-HT、GABA 含量升高,差异有统计学意义($P<0.05$),且与阳性对照组比较,灵芝孢子粉高剂量组大鼠下丘脑组织内 5-HT、GABA 含量均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。灵芝孢子粉各组与正常对照组大鼠下丘脑组织中 Glu 含量虽有下降趋势,但均无显著性差异($P>0.05$)。见表 4。

表 4 破壁灵芝孢子粉对大鼠下丘脑 5-HT、Glu 与 GABA 含量的影响 ($n=4, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | 5-HT/(ng·mg ⁻¹) | Glu/(nmol·mg ⁻¹) | GABA/(nmol·mg ⁻¹) |
|-------|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| 正常对照组 | 0.000 | 5.91±0.89 | 22.57±3.29 | 5.14±0.27 |
| 阳性对照组 | 0.089 | 6.30±0.19 | 19.40±3.00 | 5.79±0.29 |
| 低剂量组 | 420.000 | 6.33±1.06 | 19.96±1.78 | 5.41±0.79 |
| 中剂量组 | 840.000 | 6.30±0.16 | 19.27±5.12 | 5.86±0.17* |
| 高剂量组 | 1 680.000 | 8.00±0.12** | 20.12±3.67 | 6.65±0.06** |
| F 值 | | 6.736 | 0.571 | 8.126 |
| P 值 | | 0.003 | 0.688 | 0.001 |

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与阳性对照组比较,** $P<0.05$

阳性对照组较正常对照组大鼠血浆中 DA 含量显著下降,而 5-HT 含量显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而灵芝孢子粉各剂量组大鼠较正常对照组大鼠血浆中 DA 含量均有下降,5-HT 含量均有升高,差异均有统计学意义($P<0.01$),但与阳性对照组大鼠比较,灵芝孢子粉各组血浆 DA 含量差异却无统计学意义($P>0.05$);在血浆 5-HT 方面,仅灵芝孢子粉中剂量组大鼠较阳性对照组大鼠显著升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 破壁灵芝孢子粉对大鼠血 5-HT、DA 含量的影响 ($n=4, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | DA/(ng·mL ⁻¹) | 5-HT/(ng·mL ⁻¹) |
|-------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| 正常对照组 | 0 | 80.84±1.89 | 4.14±0.46 |
| 阳性对照组 | 0.089 | 75.44±2.45* | 4.66±0.19* |
| 低剂量组 | 420 | 76.71±2.13* | 4.69±0.63* |
| 中剂量组 | 840 | 75.44±2.69* | 5.65±0.16** |
| 高剂量组 | 1680 | 72.26±1.98* | 4.61±0.60* |
| F 值 | | 7.614 | 5.875 |
| P 值 | | 0.001 | 0.005 |

注:与正常对照组比较,* $P<0.05$;与阳性对照组比较,** $P<0.05$

4 讨论

目前对于睡眠改善的动物实验研究主要从行为学、免疫因子学和中枢神经递质等方面着手。其中通过戊巴比妥钠催眠实验^[11]及中枢神经递质水平来探讨其效果及机制已成为中药研究的重要途径^[14],涉及的神经递质主要有 GABA、Glu、5-HT、色氨酸羟化酶(tryptophan hydroxylase, TPH)、DA、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、组胺等。

4.1 破壁灵芝孢子粉对大鼠睡眠改善效果观察

本研究发现干预后各组大鼠均未发生睡眠现象,灵芝孢子粉各组大鼠自主活动有所下降,表明灵芝孢子粉具有一定的镇静作用,能够减少动物自发性的活动,但其本身并没有直接催眠或麻醉的作用,

这一结果与肖科金等人的结果一致^[15-16]。在本睡眠潜伏期研究中发现,灵芝孢子粉各剂量组都能显著提高大鼠的睡眠率,且与阳性对照组在提高入睡率效果上无差异,表明灵芝孢子粉能缩短戊巴比妥钠诱导的大鼠睡眠潜伏期,存在延长睡眠时间的趋势,增加阈下剂量戊巴比妥钠诱导的大鼠睡眠发生率,说明灵芝孢子粉能够增强巴比妥类药物的中枢抑制作用,从而起到改善睡眠的效果,本实验可能因原料来源、剂量不同、干预时间长短不一致等,实验效果也有所不同,但本实验发现改善睡眠的效果与受试物剂量有一定的线性关系。该结果与以往相关结果基本一致^[8]。

4.2 破壁灵芝孢子粉对大鼠神经递质的影响

5-HT 主要来自胃肠道及中枢神经系统,血中也分布有 5-HT。本研究发现受试药物组大鼠下丘脑及血浆中 5-HT 浓度高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),说明破壁灵芝孢子粉能有效提高大鼠下丘脑及血浆 5-HT 含量。5-HT 又名血清素,是目前较为公认的参与睡眠-觉醒机制的经典神经递质,被认为是脑内的“致眠因子”,早在 1968 年就有研究者发现药物拮抗^[17]或者手术切除 5-羟色胺能细胞可导致失眠,并得出 5-羟色胺可促进睡眠的结论^[18]。本研究发现破壁灵芝孢子粉对下丘脑、血清中 5-HT 有一定的调节作用,通过提高 5-HT 的水平起到促进睡眠的作用。

GABA 是脑内重要的抑制性神经递质,对睡眠的开始与维持起着重要的作用^[19-20]。Glu 作为兴奋性氨基酸类神经递质,能够在谷氨酸脱羧酶的作用下转化为 GABA^[14],因此,认为 GABA 与 Glu 作为脑内主要的抑制性与兴奋性神经递质^[21],维持他们之间的稳态平衡对改善睡眠也是至关重要的^[22]。本研究对大鼠下丘脑组织中 GABA、Glu 水平进行了检测,中、高剂量组大鼠 GABA 水平高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),经两两组间比较发现,提高水平与受试物剂量存在一定的量效关系,高剂量组增高最明显。该结果表明破壁灵芝孢子粉能够降低因 Glu 占比过高或 GABA 占比过低所引起的兴奋,使其处于平衡状态。

DA 是中枢神经系统中广泛分布的神经递质,在睡眠-觉醒调控中发挥重要的作用^[23]。目前研究认为 DA 在觉醒状态中起着极其重要的作用^[24],主要通过脑内的 DA 能神经系统来发挥其作用,Li 等^[25]发现一些拟 DA 药物是通过对前脑基底及脑干区域的作用而促进觉醒延长。本研究中受试药物各组

大鼠血浆 DA 水平显著低于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),证明灵芝孢子粉在改善睡眠方面不单是提高抑制性神经递质的水平,同时对兴奋性递质水平也有一定的调节作用。

5 小结

区别于以往以疾病为基础的机制研究,本研究从正常大鼠着手,探讨灵芝孢子粉对正常大鼠睡眠效果的影响机制,并针对中药成分多、途径多的特点,将大鼠下丘脑 GABA、5-HT 和 Glu 以及血浆 5-HT 和 DA 作为检测对象,研究结果表明破壁灵芝孢子粉不仅能够提高下丘脑与血浆中 5-HT 含量,还能有效调节下丘脑 GABA 与 Glu 的含量,维持 Glu/GABA 平衡,并且能降低血浆中 DA 水平,说明灵芝孢子粉不仅通过提高抑制性神经递质的水平、降低兴奋性神经递质含量,还能调节 Glu 与 GABA 含量,维持兴奋性神经递质与抑制性神经递质之间的稳态平衡,从而发挥改善睡眠的作用,这为灵芝孢子粉治疗失眠提供了实验基础,并为本课题组深入探讨灵芝孢子粉改善失眠的作用机制提供了参考。本研究在设计上也存在一些不足,如未对 TPH 进行检测,该酶作为 5-HT 生物合成中的起始酶和限速酶,被认为对调节 5-HT 浓度有关键作用。在后期的研究中将补充研究 5-HT 与 TPH 之间的平衡关系,以探讨灵芝孢子粉对 5-HT 能系统的调节机制。

参考文献

- [1] 邵力平,沈瑞祥,张素轩,等.真菌分类学[M].北京:中国林业出版社,1984:226-228.
- [2] 戴则林,董昌武.灵芝多糖的生物活性研究进展[J].安徽中医学院学报,2005,24(5):60-62.
- [3] 包县峰,徐勇,刘维明,等.灵芝孢子粉生物活性成分及药理作用[J].食品工业科技,2020,41(6):325-331.
- [4] 李立,王亚东,王海玉,等.破壁灵芝孢子粉对小鼠免疫功能调节作用的实验研究[J].中国卫生检验杂志,2019,29(23):2835-2836,2839.
- [5] CHAN W K, LAM D T, LAW H K, et al. Ganoderma lucidum mycelium and spore extracts as natural adjuvants for immunotherapy[J]. Journal of Alternative and Complementary Medicine, 2005, 11(6): 1047-1057.
- [6] 谭洪升,李翔,巩伯梁,等.灵芝子实体和孢子粉三萜含量的测定及体外抗肿瘤活性的评价[J].微生物学免疫学进展,2018,46(1):43-48.
- [7] 沐华,蔡铭,徐靖,等.破壁与去壁灵芝孢子粉的化学成分与抗氧化活性比较[J].食品工业科技,2020,41(10):32-37,51.
- [8] 朴玮,韩枫,徐维盛,等.破壁灵芝孢子粉及灵芝提取物的混合物对改善小鼠睡眠功能的研究[J].食品科技,2015,40(11):172-175.
- [9] 王方,麻红太,胡德,等.灵芝孢子粉破壁前后质量对比研究[J].特产研究,2020,42(1):47-53.
- [10] 马艺沔,丁自勉,陈向东,等.灵芝孢子粉破壁技术、质量分析与深加工相关研究进展[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(5):892-899.
- [11] 姜兴华,李晨曦,余宙,等.具有改善睡眠功能的五味子葡萄酒的研制[J].食品科技,2012,37(11):103-106.
- [12] 徐叔云.药理实验方法学[M].2版.北京:人民卫生出版社,1991:804-805.
- [13] 王亚茹,于世家.自拟安眠方对小鼠自主活动及协同戊巴比妥钠睡眠实验的影响[J].湖南中医药大学学报,2017,37(9):935-938.
- [14] 陈希民,王鑫,魏九龄,等.一种酸枣仁提取物、茶氨酸、 γ -氨基丁酸配方产品改善睡眠作用研究[J].食品工业科技,2020,41(20):303-306.
- [15] 肖科金,周德生.中药提取物促进睡眠作用研究进展[J].中国中医药信息杂志,2013,20(12):103-105.
- [16] 邱赛红,仇萍,黄宇明,等.灵芝的药理研究概况[J].湖南中医药导报,1999,5(10):19-21.
- [17] KOELLA W P. Discussion of insomnia and decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine after destruction of the raphe system in the cat[J]. Advances in Pharmacology, 1968, 6(Pt B): 280-282.
- [18] JOUVET M. Insomnia and decrease of cerebral 5-hydroxytryptamine after destruction of the raphe system in the cat[J]. Advances in Pharmacology, 1968, 6(Pt B): 265-279.
- [19] 朱政羽,赵娜,吴旭杰,等.怡神助眠汤联合西药唑吡坦治疗失眠症临床疗效及对脑内神经递质的影响[J].新中医,2019,51(10):99-102.
- [20] KIM S, JO K, HONG K B, et al. GABA and l-theanine mixture decreases sleep latency and improves NREM sleep[J]. Pharmaceutical Biology, 2019, 57(1): 65-73.
- [21] ASIKAINEN M, TOPPILA J, ALANKO L, et al. Sleep deprivation increases brain serotonin turnover in the rat[J]. Neuroreport, 1997, 8(7): 1577-1582.
- [22] 徐飞飞,田雅娟,李钦青,等.酸枣仁-茯苓-党参水提物对小鼠睡眠的改善作用及机制研究[J/OL].食品工业科技:1-14[2021-04-13].<https://doi.org/10.13386/j.issn1002-0306.2020070005>.
- [23] 宋志远,易红良.多巴胺与睡眠呼吸障碍研究进展[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2017,52(7):549-551.
- [24] 赵忠新.临床睡眠障碍学[M].上海:第二军医大学出版社,2003,12.
- [25] LI N, LIU J L, WANG M Y, et al. Sedative and hypnotic effects of Schisandrin B through increasing GABA/Glu ratio and upregulating the expression of GABAA in mice and rats[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2018, 103: 509-516.