

红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料的研制及功效评估

冯艳钰¹, 范群艳^{1,2}, 王德华¹, 王培鑫¹, 胡嘉淼^{1*}, 张怡^{1*}

(1. 福建农林大学食品科学学院, 福建福州 350000)

(2. 厦门市燕之屋丝浓食品有限公司, 福建厦门 361000)

摘要: 该研究以红参、燕窝、熟酸枣仁为主要原料研制出的红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料最佳配方, 并用其对 Balb-c 雄性小鼠连续灌胃 30 d, 通过直接睡眠、延长戊巴比妥钠睡眠时间、戊巴比妥钠阈下剂量睡眠、巴比妥钠睡眠潜伏期实验, 及测定小鼠脑组织中相关指标, 来讨论该复合饮品对睡眠的改善作用。结果显示, 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料(低、中、高剂量)能延长戊巴比妥钠作用下小鼠的睡眠时间, 分别延长了 24.72%、66.11%、85.12%, 中、高剂量增加戊巴比妥钠阈下剂量作用下小鼠的入睡率达到 80%, 同时可有效缩短巴比妥钠催眠下小鼠的睡眠潜伏期。此外, 相比空白组、剂量组小鼠脑组织中 5-HT 含量显著升高, 分别提高了 398.28、742.34、830.08 ng/mL。同时中剂量组和高剂量小鼠脑组织中 TPH 含量显著升高, 分别提高 433.82、663.74 pg/mL。中、高剂量组小鼠脑组织中 GABA 含量显著升高, 分别提高了 0.04、0.06 $\mu\text{mol/L}$, 同时 Glu 含量也显著增加, 分别提高了 0.20、0.50 $\mu\text{mol/L}$ 。综上, 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料具有改善睡眠的作用, 这一作用途径与通过调节脑组织中血清素系统与神经递质有关。

关键词: 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料; 睡眠障碍; 改善睡眠

文章编号: 1673-9078(2022)09-275-284

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2022.9.1040

Development and Efficacy Evaluation of a Red Ginseng-Bird's Nest-Jujube Seed Compound Sleep Aid Drink

FENG Yanyu¹, FAN Qunyan^{1,2}, WANG Dehua¹, WANG Peixin¹, HU Jiamiao^{1*}, ZHANG Yi^{1*}

(1. Fujian Agriculture and Forestry University College of Food Science, Fuzhou 350000, China)

(2. Xiamen Yanzhiwu Silk Thick Food Co. Ltd., Xiamen 361000, China)

Abstract: In the currently study, the optimal formula of a "red ginseng-bird's nest-jujube seed compound sleep aid drink" was developed using red ginseng, bird's nest and cooked sour jujube seeds as the main raw materials. The effect of the compound drink on sleep improvement was determined in the Balb-c male mice subjected to 30-day continuous oral gavage of the compound drink by the direct sleep test, prolonged pentobarbital sodium sleep time test, pentobarbital sodium subthreshold dose hypnotic test, and barbital sodium sleep latency test. The related indicators of mouse's brain tissues were measured. With the results showed that red ginseng-bird's nest-jujube seed compound sleep aid drink at low, medium and high doses could prolong sleep time of the mice under the action of pentobarbital sodium by 24.72%, 66.11%, and 85.12%, respectively. The compound drink at the medium and high doses could also increase the sleep-onset rate to 80% in the mice treated with pentobarbital sodium at the subthreshold dose, while shortening effectively the sleep latency for the mice barbital sodium hypnosis. In addition, compared with the blank group, the 5-HT contents of the treatment groups increased significantly (increased by 398.28, 742.34, and 830.08 ng/mL for the low, medium and high dosage groups, respectively). The TPH contents of the medium and high dosage groups increased significantly (increased by 433.82 and 663.74 pg/, respectively). The GABA contents in the brain tissues of the mice in the medium and high dosage

引文格式:

冯艳钰, 范群艳, 王德华, 等. 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料的研制及功效评估[J]. 现代食品科技, 2022, 38(9): 275-284

FENG Yanyu, FAN Qunyan, WANG Dehua, et al. Development and efficacy evaluation of a red ginseng-bird's nest-jujube seed compound sleep aid drink [J]. Modern Food Science and Technology, 2022, 38(9): 275-284

收稿日期: 2021-09-16

基金项目: 福建省科技创新领军人才项目 (KRC16002A); 红参燕窝静心饮改善睡眠研究 (KH210071A)

作者简介: 冯艳钰(1995-), 女, 博士生, 研究方向: 食品科学与工程, E-mail: 919548569@qq.com

通讯作者: 胡嘉淼(1984-), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 食品科学与工程, E-mail: jiamiao.hu@fafu.edu.com; 共同通讯作者: 张怡(1975-), 女, 博士, 教授, 研究方向: 食品科学与工程, E-mail: zyifst@163.com

groups increased significantly (increased by 0.04 and 0.06 $\mu\text{mol/L}$, respectively), while the Glu contents of these two groups of mice also increased significantly (increased by 0.20 and 0.50 $\mu\text{mol/L}$, respectively). In summary, the red ginseng-bird's nest-jujube seed compound sleep aid drink can improve sleep, and such an effect is related to the regulation of the serotonin system and neurotransmitters in the brain tissue.

Key words: red ginseng-bird's nest-jujube seed compound sleeping beverage; sleep disorders; sleep-improving effects

随着国民生活节奏的不断加快,以及工作压力的增加,失眠人群比例正在逐年升高。失眠是指患者对睡眠时间不足和质量下降间接影响日间社会功能的一种慢性疾病。研究发现,失眠能够造成记忆力减退,注意力不集中等现象,并对大脑造成不可逆的损伤^[1]。同时失眠也是各类心脑血管疾病、神经退行性疾病的重要诱因之一。失眠不仅与个体自身的生理原因相关,与整个社会形态、生活形态的变迁也有密切联系^[2]。在睡眠时长越缩越短的情况下,睡眠质量就显得至关重要。《2020年中国睡眠指数报告》调查研究表明,目前我国65%成年人受失眠困扰,79.3%的人高度关注睡眠,助眠产品消费率达到67.4%,人们对于改善睡眠质量的欲望显著增强。目前,治疗失眠的药物主要包括地西洋、抗抑郁药或抗精神病类的药物等。但由于失眠成因复杂,治疗难度大,用药周期长,会出现药物依赖和反跳等副作用^[3]。

作为一种神经氨酸的燕窝酸是燕窝中具有生物活性的主要成分,其广泛存在于动物组织和微生物当中。大脑中神经细胞的信息传递及神经冲动的传导必须通过突触来实现,而燕窝酸可以利用与脑细胞膜及突触的相互调节,来加快脑神经细胞突触的响应。因此,燕窝酸是神经细胞信息传递的重要递质^[4]。研究^[5]发现,神经细胞膜中的燕窝酸含量是其它细胞的20倍,同时人体脑细胞中的燕窝酸含量是其它动物脑细胞的2~4倍。

红参和熟酸枣仁是我国医学典籍中具有安神利眠功效的传统天然原料^[6]。中医表明,红参可以滋补人体五脏、除湿,长期摄入红参可达到安神补脑的功效^[7]。红参有着改善失眠的作用是由于红参里面有大量的皂苷能直接作用于人类中枢神经,可营养神经元也能双向调节神经功能,在人们神经保持兴奋时,它能让神经安静下来,而在神经过于安静时,它则能让神经兴奋,当出现神经系统出现失眠、疲劳等症状时,适量食用红参就能使症状得到缓解^[8]。酸枣仁为鼠李科植物酸枣的干燥成熟种子,味甘性平,入心肝二经,是常用中药,临床具有养肝、宁心、安神的功效^[9]。现代药理研究表明,酸枣仁含有酸枣仁皂苷等活性成分,因此,能够有效镇静安神,对失眠者疗效显著。酸枣仁主要是通过影响慢波睡眠的深睡阶段,使深睡的平均时间延长,发作频率增加,达到改善睡眠的目的^[10]。

本研究以红参、燕窝、熟酸枣仁为主要原料,充

分利用其的活性物质的功能性,经打浆、调配等优化饮品配方来有效提高复合饮品的质量,研制出一种质地均匀、品质优良的新型红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料。再以健康雄性小鼠为实验对象,用红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料(高、中、低剂量)对连续灌胃30 d,通过直接睡眠实验、延长戊巴比妥钠睡眠时间实验、戊巴比妥钠阈下剂量催眠实验、巴比妥钠睡眠潜伏期,及对小鼠脑组织血清素系统指标和神经递质指标检测实验,全面系统的研究红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料改善睡眠的功效。

1 材料与方法

1.1 试验材料

燕窝、红参、黄精粉、熟酸枣仁粉均购于厦门市燕之屋丝浓食品有限公司;SPF级Balb-c健康雄性小鼠购于闽侯县吴氏实验动物贸易有限公司[许可证号SCXK(沪)2017-0012]。乙腈,Dikma pure Dima technology INC,美国;氯霉素,北京索莱宝科技有限公司;酸枣仁皂苷、燕窝酸和红参皂苷均购于中国药品生物制品检定所;水为超纯水,其他试剂均为分析纯;5-HT、TPH、Glu、GABA试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司。

PI4000型液相色谱/质谱联用仪,配有电喷雾离子源(ESI),美国AB公司;1200液相色谱系统,美国Agilent公司。JL-UPK-I-5T超纯水机,四川金澜科技有限公司;DL-360A超声波清洗器,上海之信仪器有限公司;HZA-100电子天平,美国康州HZ电子有限公司。

1.2 红参-燕窝参复合饮品制备

1.2.1 单因素实验

(1)红参粉添加量(质量分数)的确定:燕窝原汁0.5%、熟酸枣仁粉4.0%、黄精粉1.5%,考察不同的红参粉添加量(0.2%、0.5%、0.8%、1%、1.5%)对复合饮品品质的影响。

(2)燕窝原汁添加量(质量分数)的确定:红参粉0.5%、熟酸枣仁粉4.0%、黄精粉1.5%,考察不同的燕窝原液添加量(0.2%、0.5%、0.8%、1%、1.5%)对复合饮品品质的影响。

(3) 熟酸枣仁粉添加量(质量分数)的确定:红参粉原汁 0.5%、燕窝原汁 0.5%、黄精粉 1.5%,考察不同的熟酸枣仁粉添加量(3.0%、3.5%、4.0%、4.5%、5.0%)对复合饮品品质的影响。

(4) 黄精粉添加量(质量分数)的确定:燕窝原汁 0.5%、熟酸枣仁粉 4.0%、燕窝原汁 0.5%,考察不同的黄精粉添加量(0.5%、1.0%、1.5%、2.0%、2.5%)对复合饮品品质的影响^[11]。

1.2.2 正交试验

结合单因素实验结果,以红参粉添加量、燕窝原汁添加量、熟酸枣仁粉添加量和黄精粉添加量作为四个因素,设计 L₉(3⁴) 正交实验,确定各因素对红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料感官品质影响的大小,得出最佳配方^[12]。正交试验因素水平见表 1。

1.2.3 产品感官评定

依据红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料的品质风味制定出符合本复合饮品的感官评定标准(表 2),组织 15 名经过特定感官评定培训的大学生作为符合饮品评定小组,分别对饮品的色泽、风味、组织状态及口感进行感官评定。

1.2.4 复合饮料中燕窝酸含量的测定

取饮品 3 mL 于烧杯中,加入甲醇补满,用 0.45 μm 有机滤膜后,采用高效液相色谱法测定复合饮料中燕窝酸含量。色谱柱为 Waters Atlanti T3 5 μm (4.6 mm×250 mm);流动相为乙腈-0.1%甲酸水溶液(1:9, V/V);流速为 0.5 mL/min;柱温 30 °C。每份样品溶液进样 3 次,记录峰面积,另取燕窝酸对照品溶液同法记录峰面积,以峰面积的 3 次平均值计算含量,外标法定量。按上述色谱条件和质谱条件测定峰面积,并以浓度为横坐标,以峰面积积分为纵坐标进行回归,得标准曲线: $y=22\ 307x+7\ 511$, $R=0.999\ 6$ 。

1.2.5 复合饮料中红参皂苷含量的测定

取饮品 3 mL 于烧杯中,加入甲醇补满,用 0.45 μm 有机滤膜后,采用高效液相色谱法测定复合饮料中红参皂苷含量。采用 Phenomenex Gemini C₁₈ (50 mm×2.0 mm, 5 μm) 色谱柱进行分析,乙腈-0.2%磷酸(35:65)为流动相,流速为 1 mL/min,柱温 35 °C。每份样品溶液进样 3 次,记录峰面积,另取红参皂苷对照品溶液同法记录峰面积,以峰面积的 3 次平均值计算含量,外标法定量。按上述色谱条件和质谱条件测定峰面积,并以浓度为横坐标,以峰面积积分为纵坐标进行回归,得标准曲线: $y=22\ 435x+8\ 633$, $R=0.999\ 7$ 。

表 1 正交试验因素水平表

Table 1 Orthogonal test factor level table

| 水平 | 因素 | | | |
|----|------------|-------------|--------------|------------|
| | A 红参粉添加量/% | B 燕窝原汁添加量/% | C 熟酸枣仁粉添加量/% | D 黄精粉添加量/% |
| 1 | 0.2 | 0.5 | 3.5 | 1.0 |
| 2 | 0.5 | 0.8 | 4.5 | 2.0 |
| 3 | 1 | 1 | 5.0 | 2.5 |

表 2 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料感官品质评分标准

Table 2 Sensory quality scoring standard of red ginseng- bird's nest-jujube seed compound sleeping beverage

| 项目 | 评分标准 | 感官评分/分 |
|-----------------|-----------------------------|--------|
| 色泽 (满分 20) | 色泽均匀,呈紫黑色 | 15~20 |
| | 色泽偏深或偏浅 | 5~14 |
| | 色泽不均或局部颜色较深 | 0~4 |
| 风味 (满分 20) | 具有红参和燕窝特有味道,气味均衡,无异味 | 15~20 |
| | 具有红参和燕窝特有味道,气味过浓或者过淡,无异味 | 5~14 |
| | 不具有红参和燕窝特有味道,风味不协调,有异味 | 0~4 |
| 组织状态 (满分 30) | 组织细腻、液体均一,不存在杂质、沉淀,无分层、稳定性好 | 25~30 |
| | 有少量沉淀,较稳定 | 15~24 |
| | 状态较均匀,稍有分层,存在少量沉淀 | 5~14 |
| 口感 (满分 30) | 状态不均匀,分层严重,存在大量沉淀 | 0~4 |
| | 酸甜适口,口感协调,不存在酸涩味 | 20~30 |
| | 酸甜度较好,口感较柔和 | 11~19 |
| | 偏甜,苦涩味重,口感粗糙 | 0~10 |

1.2.6 复合饮料中酸枣仁皂苷含量的测定

取饮品 3 mL 于烧杯中,加入甲醇补满,用 0.45 μm 有机滤膜后,采用高效液相色谱法测定复合饮料中酸枣仁皂苷含量。采用 Phenomenex Gemini C₁₈ (50 mm \times 2.0 mm, 5 μm) 色谱柱进行分析,流动相为甲醇(5 mmol/L-甲酸铵-0.1%甲酸缓冲液),采用梯度洗脱,流速为 0.25 mL/min,柱温 40 $^{\circ}\text{C}$ 。每份样品溶液进样 3 次,记录峰面积,另取酸枣仁皂苷对照品溶液同法记录峰面积,以峰面积的 3 次平均值计算含量,外标法定量。按上述色谱条件和质谱条件测定峰面积,并以浓度为横坐标,以峰面积积分为纵坐标进行回归,得标准曲线: $y=30\ 111x+79\ 555$, $R=0.999\ 6$ 。

1.3 小鼠适应性饲养

取 240 只 SPF 级 Balb-c 健康雄性小鼠(8 周龄,18~20 g)饲养于动物实验室,室温 25 \pm 2 $^{\circ}\text{C}$,相对湿度 55% \pm 2%,12 h/12 h 光照/黑暗循环,自主进食和饮水。

1.4 小鼠分组灌胃及体质量称量

适应性饲养 7 d 后,剔除了体质量过轻和过重的小鼠,按照实验设筛选出 200 只健康小鼠进行试验。将小鼠分为 5 大组,分别是空白组、阳性对照(地西洋)组、燕窝静心饮低剂量组、燕窝静心饮中剂量组、燕窝静心饮高剂量组,每大组 40 只,每大组里平均分为 4 小组,每小组 10 只,各组体质量无统计学差异。灌胃剂量和药品如下表 3 所示。连续灌胃 30 d,分别对其进行睡眠实验。其中,每大组的第 1 小组进行直接睡眠实验;第 2 小组进行延长戊巴比妥钠睡眠时间实验;第 3 小组进行戊巴比妥钠阈下剂量催眠实验;第 4 小组进行巴比妥钠睡眠潜伏期实验。所有小组小鼠每周测量一次体质量。

表 3 实验小鼠灌胃剂量表

Table 3 Intra-gastric dosimetry of experimental mice

| 组别 | 小鼠数量/只 | 灌胃药品 | 剂量/(mL/kg) |
|-------------|--------|------|------------|
| 空白组 | 40 | 生理盐水 | 25 |
| 阳性对照组 | 40 | 地西洋 | 12.5 |
| 燕窝静心饮组(低剂量) | 40 | 燕窝饮料 | 6.25 |
| 燕窝静心饮组(中剂量) | 40 | 燕窝饮料 | 12.5 |
| 燕窝静心饮组(高剂量) | 40 | 燕窝饮料 | 25 |

注:剂量以体质量为基准计。低剂量组 6.25 mL/kg 相当于人体 0.508 mL/kg;中剂量组 12.5 mL/kg 相当于人体 1.02 mL/kg;高剂量组 25 mL/kg 相当于人体 2.03 mL/kg^[13]。

1.5 小鼠睡眠实验

1.5.1 直接睡眠实验

各组动物每天分别给予相应的受试物,观察灌胃后 60 min 内,小鼠是否出现睡眠现象,以动物的翻正反射消失超过 60 s 判为进入睡眠,翻正反射恢复即为动物觉醒。记录各组入睡动物数及睡眠时间,观察受试物对小鼠是否有直接睡眠作用^[14]。

1.5.2 延长戊巴比妥钠睡眠时间实验

动物持续灌胃干预 30 d,末次给药 30 min,以 50 mg/kg 剂量(以小鼠体质量计,小鼠 100%入睡但睡眠时间不长)腹腔注射戊巴比妥钠,以翻正反射消失 60 s 为睡眠指标,小鼠翻正反射消失至恢复之间的时间为睡眠时间,观察受试物对戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠时间的影响^[15]。

1.5.3 戊巴比妥钠阈下剂量催眠实验

动物持续灌胃干预 30 d,末次给药 30 min,以 30 mg/kg 剂量(以小鼠体质量计,小鼠 80%~90%未入睡剂量)腹腔注射戊巴比妥钠,以翻正反射消失 60 s 为指标,记录腹腔注射开始 30 min 内模型对照组和实验组小鼠入睡数量^[16]。

1.5.4 巴比妥钠睡眠潜伏期实验

动物持续灌胃干预 30 d,末次给药 20 min,以 280 mg/kg 剂量(以小鼠体质量计,小鼠 100%入睡)腹腔注射戊巴比妥钠,以翻正反射消失 60 s 为指标,记录腹腔注射至小鼠翻正反射消失之间的时间作为睡眠潜伏期,比较模型对照组和实验组睡眠潜伏期的差别^[17]。

1.6 小鼠脏器指数检测实验

处死小鼠(处死前 1 d 禁食不禁水),取小鼠肝、肺、心、肾、脑用生理盐水冲掉血液,滤纸擦干后称重。切割脑组织后,用生理盐水冲掉血液,滤纸擦干后称重,放入含有一定量的生理盐水 tube 管,用液氮迅速冷冻保存备用,后可将标本放于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 保存,避免反复冻融。

1.7 脑组织中 5-HT、TPH、GABA、Glu 含

量检测实验

1.7.1 收集脑组织上清

将脑组织加入适量加 9 倍量 (m/V) 的 4 $^{\circ}\text{C}$ 生理盐水匀浆器捣碎。离心 20 min 左右 (2 000~3 000 r/min),仔细收集上清。分装后一份待检测,其余 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冷冻备用。

1.7.2 5-HT、TPH、GABA、Glu 含量的测定

将待测样品(脑组织匀浆液上清)及小鼠 5-HT 标准品(0、15、30、60、120、240 ng/mL)、TPH 标准品(0、30、60、120、240、480 pg/mL)、GABA 标准品(0、0.5、1、2、4、8 μmol/L)、Glu 标准品(0、3、6、12、24、48 mg/L)分别按照 ELISA 操作步骤测定其 5-HT、TPH、GABA、Glu 含量。具体操作步骤如下:从室温平衡 60 min 后的铝箔袋中取出所需板条,剩余板条用自封袋密封放回 4 °C。设置标准品孔和样本孔,标准品孔各加不同浓度的标准品 50 μL;待测样本孔先加待测样本 10 μL,再加样本稀释液 40 μL;随后标准品孔和样本孔中每孔加入辣根过氧化物酶(HRP)标记的检测抗体 100 μL,用封板膜封住反应孔,37 °C 水浴锅或恒温箱温育 60 min。弃去液体,吸水纸上拍干,每孔加满洗涤液,静置 1 min,甩去洗涤液,吸水纸上拍干,如此重复洗板 5 次(也可用洗板机洗板)。每孔加入底物 A、B 各 50 μL,37 °C 避光孵育 15 min。每孔加入终止液 50 μL,15 min 内,在 450 nm 波长处测定各孔的 OD 值。以各标准品的浓度设为横坐标,OD 值为纵坐标,绘得标准曲线的回归方程式。5-HT 标准曲线和 TPH 标准曲线: $y=334.42x-8.83$ ($R^2=0.8963$) 和 $y=392.7x-2.062$ ($R^2=0.8996$)。GABA 标准曲线和 Glu 标准曲线: $y=0.4011x-0.222$ ($R^2=0.9253$) 和 $y=0.3256x-0.1554$ ($R^2=0.9236$)

1.8 数据处理

实验结果均为计量资料,实验数据以均数±标准差(mean±SD)表示,采用 GraphPad Prism 6.02 统计软件进行分析。

2 结果与分析

2.1 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料配方及感官评定

根据预试验结果确定各因素添加水平为:红参粉添加量(0.2%、0.5%、1%)、燕窝原汁添加量(0.5%、0.8%、1%)、熟酸枣仁粉添加量(3.5%、4.5%、5.0%)和黄精粉(1.0%、2.0%、2.5%)。为了优化产品的配方,在单因素实验的基础上选择对产品品质影响较大的 4 个因素,红参粉、燕窝原汁、熟酸枣仁粉和黄精粉进行 L9(34)正交试验。采用感官评定的方法进行评价,结果显示,有 53.00% 的评价者认为其感官品质为 85 分以上(良好),37.00% 的评价者认为该产品品质

为 60 分以上(一般),另外,10.00% 的人评价其感官品质为 60 分以下(较差)。评定产品感官品质为“良好”的人最多,评定产品品质为“较差”的人数相对较少,因此评定小组综合判定该组产品感官品质为良好。红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料风味口感最优的配方组合为:黄精粉 2.5%、燕窝 0.5%、熟酸枣仁粉 4.5%、红参粉 0.5%。该配方研制的红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料色泽均匀,呈紫黑色,具有红参、燕窝及酸枣仁特有味道,气味均衡,无异味,组织细腻、均一清透,无杂质、沉淀,无分层、稳定性好,酸甜适口,口感协调,无苦涩。

2.2 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料中活性物质的含量测定

将红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料在最佳色谱条件下测定,样品的测定结果见表 4。燕窝酸在 50~1 000 ng/mL、红参皂苷在 25~500 ng/mL 和酸枣仁皂苷 B 在 12.5~500 ng/mL 范围内均呈良好的线性关系, $R>0.9995$ 。红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料中燕窝酸的平均含量分别为 0.121 mg/g,RSD 为 1.61%;红参皂苷的平均含量分别为 0.008 mg/g,RSD 为 2.38%;酸枣仁皂苷的平均含量分别为 0.04 mg/g,RSD 为 2.07%,平均加样回收率均在 99.35%~101.10%之间,加样回收率良好。红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料中燕窝酸、红参皂苷、酸枣仁皂苷的含量分别为 0.12、0.01 和 0.04 mg/g,揭示该红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料可能具有燕窝酸和红参皂苷的改善睡眠活性,分析原因如下:其一,燕窝所含的燕窝酸进入人体后转化为 5-HT,是大脑神经节苷脂的重要组成部分,能有效调理神经衰弱、精神劳损造成的神经性失眠^[18]。其二,生酸枣仁粉味道酸涩,收敛的作用比较强,主要用于止汗、生津等;熟制后的酸枣仁粉药性温和,中医治疗过程中常常被用于治疗心悸心烦、失眠多梦等症^[19]。其三,红参中含有的皂苷,可以调节荷尔蒙平衡,镇静精神和神经,但红参药性偏热,具有火大、劲足、功效强。因此,将进一步通过动物实验对该复合饮品进行改善睡眠功能评价^[20]。

表 4 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料中活性成分测定结果

Table 4 Determination results of active ingredients in red ginseng- bird's nest-jujube seed compound sleeping beverage

| 成分 | 平均含量/(mg/g) |
|-------|-------------|
| 燕窝酸 | 0.12 |
| 红参总皂苷 | 0.01 |
| 酸枣仁皂苷 | 0.04 |

表5 不同剂量红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠体质量的影响

Table 5 Effects of different doses of red ginseng- bird's nest-jujube seed compound sleeping beverage on body weight of mice (g, $X \pm S$, $n=10$)

| 组别 | 0 d | 7 d | 14 d | 21 d | 30 d |
|-------|------------|------------|------------|------------|------------|
| 空白组 | 23.11±0.90 | 24.42±0.68 | 26.41±1.66 | 27.81±0.45 | 28.07±1.23 |
| 阳性对照组 | 23.42±0.75 | 24.65±0.25 | 24.92±0.71 | 27.52±0.75 | 28.03±0.65 |
| 低剂量组 | 23.35±0.75 | 25.01±0.72 | 26.23±0.75 | 27.90±0.25 | 28.61±0.99 |
| 中剂量组 | 23.42±0.92 | 25.12±0.25 | 26.90±0.75 | 28.45±0.44 | 29.10±0.45 |
| 高剂量组 | 23.33±0.82 | 25.27±0.95 | 26.21±0.57 | 27.82±0.27 | 29.02±0.74 |

2.3 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠体质量的影响

对实验动物体质量进行分析。由表5可知,实验前各组小鼠初始体质量无显著性差异($p>0.05$);灌胃给予不同剂量的配方7、14、21、30 d后,各组小鼠体质量均无显著性差异($p>0.05$),表明不同剂量红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠体质量无影响。

2.4 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠直接睡眠的影响

研究表明,用于改善睡眠的成分对小鼠均直接睡眠作用。五味子酒、人参枣仁颗粒、酸枣仁复配制剂均对小鼠直接睡眠无影响^[21-23]。本实验通过观察各组小鼠灌胃60 min内的活动情况。由表6可知,各组小鼠活动正常,均无出现翻正消失,未出现睡眠现象,入睡率和睡眠时间均为0,即红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料是在正常睡眠过程中进行睡眠质量的改善,而非通过使小鼠直接进入催眠状态来达到改善睡眠质量的目的。

表6 不同剂量红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠直接睡眠的影响

Table 6 Influence of different doses of red ginseng- bird's nest-jujube seed compound sleeping beverage on direct sleep of mice ($n=10$)

| 组别 | 动物数/只 | 睡眠动物数/只 | 睡眠率/% |
|-------|-------|---------|-------|
| 空白组 | 10 | 0 | 0 |
| 阳性对照组 | 10 | 0 | 0 |
| 低剂量组 | 10 | 0 | 0 |
| 中剂量组 | 10 | 0 | 0 |
| 高剂量组 | 10 | 0 | 0 |

2.5 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠延长戊巴比妥钠睡眠时间的影

研究表明,高剂量组和中剂量组人参枣仁颗粒能延

长戊巴比妥钠诱导小鼠睡眠时间40%和48%^[19]。本实验睡眠时间经统计分析满足正态性检验和方差齐性检验要求,采用单因素方差分析对数据进行统计处理。阳性对照组较空白组能显著延长小鼠睡眠时间。与空白组比较,低、中、高剂量的红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料均能不同程度的延长小鼠睡眠时间,分别延长了24.72%、66.11%、85.12%,且睡眠延长时间与剂量呈正相关。低、中、高剂量组之间小鼠睡眠时间比较:中剂量组和高剂量组较低剂量组睡眠时间显著提高(表7)。

表7 不同剂量红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠延长戊巴比妥钠睡眠时间的影

Table 7 Effects of different doses of red ginseng- bird's nest-jujube seed compound sleeping beverage on prolonging the sleep time of pentobarbital sodium in mice ($X \pm S$, $n=10$)

| 组别 | 动物数/只 | 睡眠动物数/只 | 睡眠率/% | 睡眠时间/min |
|-------|-------|---------|--------|-------------------------|
| 空白组 | 10 | 8 | 80.00 | 33.82±1.70 ^a |
| 阳性对照组 | 10 | 10 | 100.00 | 74.97±3.13 ^b |
| 低剂量组 | 10 | 9 | 90.00 | 42.18±3.42 ^c |
| 中剂量组 | 10 | 9 | 90.00 | 56.18±1.51 ^d |
| 高剂量组 | 10 | 9 | 90.00 | 62.61±5.82 ^e |

注:不同字母表示组间比较差异有显著性, $p<0.05$ 。表9同。

2.6 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠戊巴比妥钠阈下剂量催眠的影响

张璐等^[21]经口给予小鼠不同剂量的酸枣仁复配制剂后,较对照组的入睡率分别增加20%、34%和47%,入睡率随剂量增加而提高。本实验采用预实验摸索确定戊巴比妥钠阈下催眠剂量,即80%~90%小鼠翻正反射不消失的戊巴比妥钠最大阈下剂量30 mg/kg(以小鼠体质量计)。由表8可知,阳性对照组睡眠率为90.00%,较空白组提高($p<0.05$);与空白组比较,低剂量组睡眠率为70.00%,中、高剂量组睡眠率为80.00%,分别增加了20.00%、30.00%、30.00%。红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料能提高小鼠睡眠率,且入睡率也呈剂量依赖性。

表 8 不同剂量红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠戊巴比妥钠阈下剂量催眠的影响

Table 8 Effects of different doses of red ginseng- bird's nest-jujube seed compound sleeping beverage on subthreshold hypnosis of pentobarbital sodium in mice (n=10)

| 组别 | 动物数/只 | 睡眠动物数/只 | 睡眠率/% |
|-------|-------|---------|---------|
| 空白组 | 10 | 5 | 50.00 |
| 阳性对照组 | 10 | 9 | 90.00** |
| 低剂量组 | 10 | 7 | 70.00** |
| 中剂量组 | 10 | 8 | 80.00** |
| 高剂量组 | 10 | 8 | 80.00** |

注：与空白组比较，*表示差异显著 $p<0.05$ ；**表示差异显著 $p<0.01$ 。表 11、12 同。

2.7 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠巴

比妥钠睡眠潜伏期的影响

睡眠指由清醒进入睡眠状态所需要的时间，缩短睡眠潜伏期可以达到改善睡眠的目的^[24]。陈素华等^[25]采用外部干预进行实时控制的策略抑制有害认知活动达到缩短入睡潜伏期的方法将入睡潜伏期减小到 10~15 min。刘莹等^[26]用高剂量和中剂量的人参枣仁颗粒能使小鼠巴比妥钠睡眠潜伏期明显缩短巴比妥钠小鼠睡眠潜伏期 5~7 min。低剂量虽能减少小鼠睡眠潜伏期，但差异无统计学意义。相似的，经过睡眠时间经统计分析满足正态性检验和方差齐性检验要求，采用单因素方差分析对数据进行统计处理。结果表明与空白组比较，阳性对照组和红参-燕窝-酸枣仁复合助眠

表 10 不同剂量红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠脏器指数的影响

Table 10 Effects of different doses of red ginseng- bird's nest-jujube seed compound sleeping beverage on viscera index of mice (mg/g, X±S, n=8)

| 组别 | 动物数/只 | 肝 | 肺 | 肾 | 心 | 脑 |
|------|-------|------------|-----------|------------|-----------|------------|
| 空白组 | 8 | 39.99±0.83 | 5.20±0.72 | 14.04±0.65 | 5.16±0.63 | 14.90±0.66 |
| 阳性对照 | 8 | 38.90±0.72 | 5.37±0.26 | 14.72±0.98 | 4.91±0.45 | 14.96±0.65 |
| 低剂量组 | 8 | 39.84±0.46 | 5.16±0.85 | 14.14±0.56 | 5.25±0.62 | 15.53±0.55 |
| 中剂量组 | 8 | 40.61±0.16 | 6.27±0.78 | 15.12±0.27 | 5.28±0.35 | 14.64±0.77 |
| 高剂量组 | 8 | 41.19±0.82 | 5.64±0.65 | 14.74±0.38 | 4.95±0.68 | 14.56±0.89 |

2.9 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠脑

组织的影响

2.9.1 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠脑组织 5-HT 与 TPH 含量的影响

5-HT 又名血清素，研究表明，其作为脑内主要的单胺类神经递 5-HT 及其代谢产物可调节睡眠-觉醒电

饮料的低、中、高剂量组睡眠潜伏期时间均显著缩短，小鼠巴比妥钠睡眠潜伏期的趋势为：空白组>低剂量组>中剂量组>高剂量组>阳性对照（表 9），高剂量组可将睡眠潜伏期时间缩短 14.37 min。

表 9 不同剂量红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠巴比妥钠睡眠潜伏期的影响

Table 9 Effects of different doses of red ginseng- bird's nest-jujube seed compound sleeping beverage on the sleep latency of barbiturate sodium in mice (X±S, n=10)

| 组别 | 动物数/只 | 睡眠动物数/只 | 睡眠率/% | 潜伏期时间/min |
|-------|-------|---------|-------|-------------------------|
| 空白组 | 10 | 8 | 80.00 | 36.32±1.89 ^a |
| 阳性对照组 | 10 | 9 | 90.00 | 14.87±1.90 ^b |
| 低剂量组 | 10 | 9 | 90.00 | 30.25±2.33 ^c |
| 中剂量组 | 10 | 9 | 90.00 | 26.15±2.17 ^d |
| 高剂量组 | 10 | 9 | 90.00 | 21.95±1.40 ^e |

2.8 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠脏

器毒理作用

前期睡眠实验过程中有小鼠在戊巴比妥钠诱导的时候死亡或者注入时没有进入睡眠状态，因此通过数据处理后剔除了此状态小鼠，解剖小鼠数量为每组 8 只。由表 10 可知，红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料低、中、高剂量组小鼠与正常空白组小鼠心、肝、肺、肾和脑组织的脏器指数均无统计学意义 ($p>0.05$)，表明红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠脏器无毒害作用。

路^[27]。早在 1984 年，Sakumoto 等^[28]研究发现药物拮抗或手术切除 5-HT 能细胞会导致失眠的发生，并简单得出 5-HT 可促进睡眠的结论。通过近年来得不断深入研究，发现 5-HT 在调睡眠-觉醒周期中起到关键作用，其含量增加可抑制中枢神经系统兴奋，起到促进睡眠的作用^[29]。而色氨酸羟化酶 (TPH) 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^[30-32]。本实验绘得 5-HT 标准品和

TPH 标准曲线的回归方程式分别是 $y=334.42x-8.83$ ($R^2=0.8963$) 和 $y=392.7x-2.062$ ($R^2=0.8996$), 小鼠脑组织 5-HT 与 TPH 含量如表 11 所示, 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料剂量(低剂量组 2 633.94 ng/mL、中剂量组 2 978.64 ng/mL、高剂量组 3 065.74 ng/mL)组较空白组小鼠脑组织中 5-HT 含量(2 235.66 ng/mL)显著升高, 分别提高了 398.28、742.34、830.08 ng/mL, 同时红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料中剂量组(2 963.60 pg/mL)、高剂量组(3 193.44 pg/mL)较空白组小鼠脑组织中 TPH 含量(2 529.78 pg/mL)显著升高, 分别提高 433.82、663.74 pg/mL。

表 11 不同剂量红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠脑组织 5-HT 与 TPH 含量的影响

Table 11 Effects of different doses of red ginseng- bird's nest-jujube seed compound sleeping beverage on the contents of 5-HT and TPH in the brain of mice ($X\pm S, n=8$)

| 组别 | 动物数 /只 | 5-HT 含量 / (ng/mL) | TPH 含量 / (pg/mL) |
|-------|--------|-------------------|-------------------|
| 空白组 | 8 | 2 235.66±111.83 | 2 529.78±426.75 |
| 阳性对照组 | 8 | 3 314.86±306.46** | 3 605.94±315.14** |
| 低剂量组 | 8 | 2 633.94±181.26** | 2 617.72±250.04 |
| 中剂量组 | 8 | 2 978.64±495.90** | 2 963.60±210.51** |
| 高剂量组 | 8 | 3 065.74±302.52** | 3 193.44±324.56** |

2.9.2 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠脑组织 Glu 与 GABA 含量的影响

表 12 不同剂量红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料对小鼠脑组织 Glu 与 GABA 含量的影响

Table 12 Effects of different doses of red ginseng- bird's nest-jujube seed compound sleeping beverage on the contents of Glu and GABA in the brain tissues of mice ($X\pm S, n=8$)

| 组别 | 动物数 /只 | Glu 含量 / (mg/L) | GABA 含量 / (μmol/L) |
|-------|--------|-----------------|--------------------|
| 空白组 | 8 | 0.19±0.02 | 0.06±0.02 |
| 阳性对照组 | 8 | 0.28±0.09* | 0.13±0.02** |
| 低剂量组 | 8 | 0.20±0.03 | 0.07±0.01 |
| 中剂量组 | 8 | 0.21±0.03* | 0.10±0.04* |
| 高剂量组 | 8 | 0.24±0.05** | 0.12±0.03** |

研究表明, 氨基酸类神经递质 GABA 是中枢神经系统的主要抑制性神经递质, 通过与受体 GABAA、GABAB 受体结合起到镇静、抗焦虑的作用, 是临床上用于治疗失眠症的部分药物的目标靶点^[33-35]。而 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^[36,37]。此外, GABA 与 Glu 作为脑内主要的抑制性与兴奋性神经递质, 维持它们之间的稳态平衡对改善睡眠也是至关重要的^[38]。

本实验绘得 GABA 和 Glu 标准曲线的回归方程式 $y=0.4011x-0.222$ ($R^2=0.9253$) 和 $y=0.3256x-0.1554$ ($R^2=0.9236$), 小鼠脑组织 Glu 与 GABA 含量如表 12 所示, 与空白组比较, 红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料中、高剂量组与阳性对照组 GABA 含量显著升高, 分别提高了 0.04、0.06 μmol/L, 同时 Glu 含量也显著增加, 分别提高了 0.20、0.50 μmol/L。

3 结论

综上所述, 以红参、燕窝和酸枣仁为原料, 在单因素试验的基础上, 通过正交试验对红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料的配方进行优化。本研究结果表明红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料的配方为燕窝 0.5%、红参粉 0.5%、酸枣仁粉 4.5%、黄精粉 2.5%, 改善睡眠效果最好。使用红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料 30 d 后, 能显著延长戊巴比妥钠作用下小鼠的睡眠时间, 增加戊巴比妥钠阈下剂量作用下小鼠的入睡率, 并能有效缩短巴比妥钠催眠下小鼠的睡眠潜伏期。同时, 研究结果还提示红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料其作用途径可能是通过调节脑组织中血清素系统, 提高 5-HT 和 TPH 含量; 以及调节脑组织中神经递质 Glu 与 GABA 含量, 并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。本次实验结果表明红参-燕窝-酸枣仁复合助眠饮料具有较好的改善睡眠功能, 这一作用可能与复合饮品中含有调节神经活性的燕窝酸、红参皂苷和酸枣仁皂苷成分有关。

参考文献

- [1] Izolde, Bouloukaki, Nikolaos, et al. Tiotropium respimat soft mist inhaler versus handihaler to improve sleeping oxygen saturation and sleep quality in COPD [J]. *Sleep & Breathing*, 2016, 20(2): 605-612
- [2] 宋立敏, 鲁珊珊, 唐吉友, 等. 失眠障碍对认知功能的影响[J]. *济宁医学院学报*, 2017, 40(5): 73-76, 82
- [3] SONG Limin, LU Shanshan, TANG Jiyong, et al. The influence of insomnia on cognitive function [J]. *Journal of Jining Medical College*, 2017, 40(5): 73-76, 82
- [4] Chen D J, Yao L. Efficacy evaluation on the compound essential oil to improve the sleeping quality [J]. *Journal of Shanghai Jiaotong University (Agricultural Science)*, 2016
- [4] 张娟, 辛效毅, 全福英. 失眠的中西医研究进展[J]. *新疆中医药*, 2020, 38(5): 68-70
- ZHANG Juan, XIN Xiaoyi, QUAN Fuying. Research progress in traditional Chinese and western medicine for

- insomnia [J]. Xinjiang Traditional Chinese Medicine, 2020, 38(5): 68-70
- [5] 张芳铭,郑慧,郑淘,等.改善睡眠功能的食药资源及保健食品应用[J].食品科学,2020,41(23):303-310
ZHANG Fangming, ZHENG Hui, ZHENG Tao, et al. Food and medicine resources and health food applications for improving sleep function [J]. Food Science, 2020, 41(23): 303-310
- [6] 卢玉俊,于小刚,代晶晶.失眠机理的中西医研究进展[J].中国社区医师,2021,37(14):8-9
LU Yujun, YU Xiaogang, DAI Jingjing. Research progress in traditional Chinese and western medicine on the mechanism of insomnia [J]. Chinese Community Physician, 2021, 37(14): 8-9
- [7] 高雪峰,慕占文,王松,等.红参石榴胶原蛋白肽复合饮品的研制[J].现代食品,2020,10:106-108
GAO Xuefeng, QI Zhanwen, WANG Song, et al. Development of red ginseng pomegranate collagen peptide compound drink [J]. Modern Food, 2020, 10: 106-108
- [8] SONG Miao, ZHANG Bei, WEI Yihong, et al. Development of seabuckthorn and black wolfberry compound drink and its antioxidant properties [J]. Grain and Food Industry, 2021, 28(1): 46-50, 54
- [9] 李外,张雪伟,陈敏,等.酸枣仁粉碎前后对酸枣仁皂苷A含量和安神功效的影响[J].中国中医药信息杂志,2008,11:45-47
LI Wai, ZHANG Xuewei, CHEN Min, et al. The influence of jujube seed before and after crushing on the content of jujube saponins A and the soothing effect [J]. Chinese Journal of Information on Traditional Chinese Medicine, 2008, 11: 45-47
- [10] 金阳,李飞,李廷利.酸枣仁汤对失眠大鼠睡眠时相的影响[J].时珍国医国药,2008,19(6):1355-1356
JIN Yang, LI Fei, LI Tingli. Effect of Suanzaoren decoction on sleep phase of insomnia rats [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2008, 19(6): 1355-1356
- [11] SUN Daohan, LI Shuping, LIAO Lei, et al. Study on the time-effect relationship and mechanism of sleep-improving effect of Tiaoheganpifang [J]. Modern Journal of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, 2019, 28(27): 2993-2996, 3001
- [12] YU Shuang, YAN Jinming, HUANG Lili, et al. Study on the effect and mechanism of total saponins of northeast *Acanthopanax ginseng* on improving sleep [J]. Food and Drugs, 2021, 23(1): 1-5
- [13] FDA. Estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers [J]. Pharmacology & Toxicology, 2005: 1-27
- [14] 黄杰聪,谢炜,邓宁,等.佛手宁神方改善睡眠作用的机制[J].南方医科大学学报,2017,37(8):1116-1120
HUANG Jiecong, XIE Wei, DENG Ning, et al. The mechanism of bergamot Ningshen prescription in improving sleep [J]. Journal of Southern Medical University, 2017, 37(8): 1116-1120
- [15] 郭晋良,冯玛莉.基于网络药理学探寻蛇床子改善睡眠的分子机制[J].海南医学院学报,2022,28(6):437-442,452
GUO Jinliang, FENG Mali. Research on the possible molecular mechanism of *Fructus cnidii* to improve sleep based on network pharmacology [J]. Journal of Hainan Medical University, 2022, 28(6): 437-442, 452
- [16] Qiang Y, Yu X, Xiao W, et al. Sleeping-time analysis for cognitive OFDM-PON [C]// 2016 8th International Conference on Wireless Communications & Signal Processing (WCSP). IEEE, 2016
- [17] YAN Renyi, CHEN Linxin, LI Heyu, et al. Study on the mechanism of Ganmai Dazao decoction in improving sleep disorders based on network pharmacology [J]. Chinese Patent Medicine, 2020, 42(2): 343-350
- [18] 何静仁,唐双焱,王林元,等.安神养心增强记忆作用燕窝酸复合多肽营养素及制备方法:中国,CN109730308A[P]. 2019
HE Jingren, TANG Shuangyan, WANG Linyuan, et al. Bird's nest acid complex polypeptide nutrient and its preparation method for calming the nerves and nourishing the heart and enhancing memory function: China, CN109730308A [P]. 2019
- [19] 杨铭,于德伟,赫慧.人参枣仁颗粒改善睡眠功能的实验研究[J].中国中医药科技,2021,28(5):705-708
YANG Ming, YU Dewei, HE Hui. Experimental study of ginseng Zaoren granules on improving sleep function [J]. China Traditional Chinese Medicine Science and Technology, 2021, 28(5): 705-708
- [20] 李帅坪,黄鑫,张勇,等.红参皂苷组分对大鼠血浆中神经化学物质的影响[J].中草药,2017,48(14):2918-2924
LI Shuiping, HUANG Xin, ZHANG Yong, et al. Effects of red ginseng saponins on neurochemicals in rat plasma [J]. Chinese Herbal Medicine, 2017, 48(14): 2918-2924
- [21] 张璐,李荣乔,李锦,等.酸枣仁复配制剂改善小鼠睡眠功能的研究[J].食品安全导刊,2021,21:116-118
ZHANG Lu, LI Rongqiao, LI Jin, et al. Study on Suanzaoren compound preparation to improve sleep function in mice [J].

- Food Safety Guide, 2021, 21: 116-118
- [22] 王梓,梁俊彬,侯强,等.五味子酒对小鼠睡眠及记忆功能的影响[J].吉林医药学院学报,2021,42(4):264-267
WANG Zi, LIANG Junbin, HOU Qiang, et al. Effects of *Schisandra* wine on sleep and memory function in mice [J]. Journal of Jilin Medical College, 2021, 42(4): 264-267
- [23] 高晓华.酸枣仁汤(变方)治疗睡眠障碍的效果[J].国外医学(中医中药分册),2009,5:50-51
GAO Xiaohua. The effect of *Suanzaoren* decoction (variant prescription) in the treatment of sleep disorders [J]. Foreign Medicine (Traditional Chinese Medicine Volume), 2009, 5: 50-51
- [24] Sakumoto T, Sakai K, Jouvett M, et al. 5-HT immunoreactive hypothalamic neurons in rat and cat after 5-HTP administration [J]. Brain Research Bulletin, 1984, 12(6): 721-733
- [25] 陈素华,谢水清,杨仲乐.一种实时监控睡眠过程缩短入睡潜伏期的方法[J].中国临床康复,2005,48:46-48
CHEN Suhua, XIE Shuiqing, YANG Zhongle. A method for real-time monitoring of sleep process to shorten the latency to fall asleep [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2005, 48: 46-48
- [26] 刘莹,管彤,梁昊都.酸枣仁改善睡眠药理作用及其机制研究[J].中医药信息,2021,38(3):82-86
LIU Ying, GUAN Tong, LIANG Haodu. Study on the pharmacological effects and mechanism of *Suanzaoren* in improving sleep [J]. Information on Traditional Chinese Medicine, 2021, 38(3): 82-86
- [27] 李科,俞兰秀,刘小雨,等. γ -氨基丁酸改善睡眠作用机制的研究进展[J].食品工业科技,2019,40(14):353-358
LI Ke, YU Lanxiu, LIU Xiaoyu, et al. Zhang Weiguang. Research progress on the mechanism of γ -aminobutyric acid in improving sleep [J]. Science and Technology of Food Industry, 2019, 40(14): 353-358
- [28] 孙守弼,周博宇,隋自洁,等.五味子、刺五加、酸枣仁改善睡眠功能的研究综述[J].医学食疗与健康,2021,19(5):196-198
SUN Shoubi, ZHOU Boyu, SUI Zijie, et al. Review of studies on the improvement of sleep function by *Schisandra*, *Acanthopanax Senticosus* and *Suanzaoren* [J]. Medical Dietetics and Health, 2021, 19(5): 196-198
- [29] Kim Ek. (Dorsal, median raphe nuclei) 5-HT TPH [J]. Korean Journal of Sports Science, 2008, 17(4): 1157-1168
- [30] 刘楚瑶,杨楠,李金鑫,等.酸枣仁改善睡眠质量的研究现状[J].食品安全导刊,2019,252(27):151-151
LIU Chuyao, YANG Nan, LI Jinxin, et al. Research status of *Suanzaoren* improving sleep quality [J]. Food Safety Guide, 2019, 252(27): 151-151
- [31] 珠娜,郝云涛,刘欣然.核桃低聚肽改善睡眠作用及机制[J].中国生育健康杂志,2020,31(2):147-150,173
ZHU Na, HAO Yuntao, LIU Xinran. The effect and mechanism of walnut oligopeptides on improving sleep [J]. Chinese Journal of Reproductive Health, 2020, 31(2): 147-150, 173
- [32] CHAN Hc. The effect of the habenular nucleus lesion on the sleep-wake cycle [C]// Proceedings of the 7th Biennial Meeting and the 5th Congress of the Chinese Society for Neuroscience, 2007
- [33] Shinomiya K, Inoue T, Utsu Y, et al. Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats [J]. Psychopharmacology, 2005, 59(3): 564-569
- [34] Rojas-Ramirez J A, E Aguilar-Jiménez, Posadas-Andrews A, et al. The effects of various protein synthesis inhibitors on the sleep-wake cycle of rats [J]. Psychopharmacology, 1977, 53(2): 147-150
- [35] Tokunaga S, Takeda Y, Shinomiya K, et al. Effects of some H1-antagonists on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats [J]. Journal of Pharmacological Sciences, 2017, 103(2): 201-206
- [36] 武春阳,张丹参.氨基酸类神经递质与神经系统疾病及其治疗药物的研究进展[J].神经药理学报,2018,48(6):62-62
WU Chunyang, ZHANG Danshen. Research progress of amino acid neurotransmitters and neurological diseases and their therapeutic drugs [J]. Chinese Journal of Neuropharmacology, 2018, 48(6): 62-62
- [37] 俞军龄. Tremor 大鼠脑海马组织中 GLU、GABA 含量测定及 GAD65、67 的表达[D].沈阳:中国医科大学,2010
YU Junling. Determination of GLU and GABA content and the expression of GAD65 and 67 in the hippocampus of Tremor rats [D]. Shenyang: China Medical University, 2010
- [38] 唐丽娜. NHBA 镇静催眠作用机制研究[D].北京:北京协和医学院中国医学科学院北京协和医学院中国医学科学院清华大学医学部,2015
TANG Lina. Study on the sedative and hypnotic mechanism of NHBA [D]. Beijing: Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Tsinghua University School of Medicine, 2015