

DOI:10.13364/j.issn.1672-6510.20240256

网络首发日期: 2025-05-06; 网络首发地址: <http://link.cnki.net/urlid/12.1355.N.20250430.1748.009>

外源 γ -氨基丁酸对 PCPA 诱导焦虑失眠小鼠脑内 Glu/GABA 平衡的影响分析

霍 超¹, 敬晓冬¹, 王怡宁¹, 孙志静², 罗学刚¹

(1. 天津科技大学生物工程学院, 工业发酵微生物教育部重点实验室, 天津市工业微生物重点实验室, 天津 300457;

2. 天津华德益宝生命科学研究有限公司, 天津 300308)

摘 要: 探究外源 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)对对氯苯丙氨酸(p-chlorophenylalanine, PCPA)诱导焦虑失眠小鼠谷氨酸(Glu)/GABA 脑内代谢平衡的影响机制。选择 60 只雌性昆明小鼠, 通过连续 2 d 腹腔注射 PCPA, 制造小鼠失眠焦虑模型。对小鼠进行行为学检测, 检测小鼠脑组织中理化指标的变化、海马体病理变化以及 γ -氨基丁酸受体亚基 GABRA-3、GABRA-5 的 mRNA 相对丰度变化。结果表明: 与模型组相比, 给予高剂量 GABA 后, 小鼠催眠诱导时间显著降低($P<0.0001$), 明暗箱穿梭次数及暗室停留时间明显减少($P<0.001$), 脑组织中 5-羟色胺(5-HT) ($P<0.0001$)、GABA ($P<0.01$) 含量上升及 Glu ($P<0.01$) 含量下调, 同时小鼠脑神经细胞得到恢复, 脑源性神经因子含量升高($P<0.0001$), 脑组织中 GABRA-3、GABRA-5 的 mRNA 水平有所升高($P<0.05$, $P<0.001$)。因此, 一定剂量的外源 GABA 具有镇静催眠作用, 其作用机制可能与提高小鼠脑组织中 GABA 和 5-HT 水平、调节神经系统、改善小鼠海马体神经细胞损伤、上调受体 GABRA-3 和 GABRA-5 的 mRNA 水平以及调节 Glu/GABA 代谢平衡有关。

关键词: 外源 γ -氨基丁酸; 5-HT; Glu/GABA; GABRA; 海马体

中图分类号: TS202.3

文献标志码: A

文章编号: 1672-6510(2026)04-0010-07

Analysis on the Effects of Exogenous γ -Aminobutyric Acid on Glu/GABA Homeostasis in the Brain of PCPA-Induced Anxiety-Insomnia Mice

HUO Chao¹, JING Xiaodong¹, WANG Yining¹, SUN Zhijing², LUO Xuegang¹

(1. College of Biotechnology, Key Laboratory of Industrial Fermentation Microbiology, Ministry of Education, Tianjin Key Laboratory of Industrial Microbiology, Tianjin University of Science and Technology, Tianjin 300457, China;

2. Tianjin Huade Yibao Life Science R&D Co., Ltd., Tianjin 300308, China)

Abstract: This study aimed to investigate the mechanism of exogenous γ -aminobutyric acid (GABA) on the metabolic balance of Glu/GABA in the brain of p-chlorophenylalanine (PCPA)-induced anxiety-insomnia mice. Sixty female Kunming mice were selected to create a mouse model of insomnia and anxiety by intraperitoneal injection of PCPA for 2 consecutive days. Behavioural tests were carried out to detect changes in physicochemical indexes, pathological changes in hippocampus and changes in the relative abundance of mRNA of GABRA-3 and GABRA-5 in the brain tissue of mice. The results showed that compared with the model group, after the administration of high-dose GABA, the anaesthesia induction time of mice was significantly reduced ($P<0.0001$), the number of shuttles in the bright and dark boxes and the stay time in the dark room were significantly reduced ($P<0.0001$), the contents of 5-HT ($P<0.0001$) and GABA ($P<0.01$) in the brain were increased and the content of Glu ($P<0.01$) was down-regulated. Additionally, the brain neuronal cells of the mice were restored, the contents of brain-derived neurofactors were elevated ($P<0.0001$), and the mRNA levels of GABRA-3 and GABRA-5 in the brain were elevated ($P<0.05$, $P<0.001$). Therefore, a certain dose of exogenous GABA has a sedative-

收稿日期: 2024-12-21; 修回日期: 2025-02-21

基金项目: 天津市科技成果转化项目(24ZYCGSY00390)

作者简介: 霍 超(2000—), 女, 河北保定人, 硕士研究生; 通信作者: 罗学刚, 教授, luoxuegang@tust.edu.cn

hypnotic effect, and its mechanism of action may be related to increasing the levels of GABA and 5-HT in the mouse brain, regulating the nervous system, ameliorating the damage of mouse hippocampal neuronal cells, up-regulating the mRNA levels of the receptors GABRA-3 and GABRA-5, and regulating the balance of the Glu/GABA metabolism.

Key words: exogenous γ -aminobutyric acid; 5-HT; Glu/GABA; GABRA; hippocampus

引文格式:

霍超,敬晓冬,王怡宁,等. 外源 γ -氨基丁酸对 PCPA 诱导焦虑失眠小鼠脑内 Glu/GABA 平衡的影响分析[J]. 天津科技大学学报, 2026, 41 (4): 10–16.

Huo Chao, Jing Xiaodong, Wang Yining, et al. Analysis on the effects of exogenous γ -aminobutyric acid on Glu/GABA homeostasis in the brain of PCPA-induced anxiety-insomnia mice[J]. Journal of Tianjin University of Science and Technology, 2026, 41 (4): 10–16.

失眠是一种睡眠障碍,通常是指因难以入睡而导致睡眠不足、睡眠质量差以至于影响人类的正常生理活动的睡眠障碍综合征^[1]。多项研究^[2–4]表明,人类的睡眠受多种因素的影响,过长的通勤时间、异常的光照以及不良的生活环境都会不同程度地影响人类的睡眠。长期睡眠不足会对人类身心健康产生许多不利影响,例如引发抑郁、焦虑等不良情绪^[5],引起人体激素水平紊乱^[6],造成内分泌失调^[7],影响心血管健康^[8],影响神经炎症水平^[9],产生认知功能障碍^[10]等,因此失眠人群常常伴随多种慢性病。良好的睡眠可以增强人类的免疫系统^[11],维持神经细胞线粒体稳态^[12],降低对疼痛的敏感性,因此拥有良好睡眠的人往往更易获得成功^[13]。

随着对失眠问题的深入研究,研究人员发现脑内神经递质谷氨酸(Glu)和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的含量以及它们之间的代谢平衡与睡眠息息相关^[14–16],Glu与GABA分别是大脑中最主要的兴奋性与抑制性神经递质^[17–18]。Glu/GABA的代谢平衡也与焦虑、失眠密切相关,在正常睡眠情况下,当大脑中Glu含量增加时谷氨酸脱羧酶(GAD)的表达也随之增加,促进Glu脱羧形成GABA^[19]。形成的GABA与其受体GABAA和GABAB结合,使离子型通道增加,同时协同转运蛋白钠钾氯共转运蛋白($\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-2Cl}^-$ cotransporter, NKCC1)增加,促进胞外 Cl^- 转运到胞内,形成神经元超极化、抑制兴奋,从而促进睡眠。在达到睡眠平衡后,GABA可被转运至神经胶质细胞进一步形成Glu进入代谢循环^[19–20]。当失眠、焦虑时,GAD表达受限,Glu累积,GABA减少,GABA能使神经元内 Cl^- 外流,胞膜去极化,使神经兴奋^[21]。

2009年,我国卫生部正式将GABA列为新资源食品。然而,相较于内源性神经递质,外源给予GABA是否可以有效影响中枢神经并改善睡眠,一

直存在一定的争议^[22]。一些研究认为外源GABA可能会通过调节肠道菌群改善神经系统疾病^[23],但这种作用显然是间接的,外源性GABA是否可以直接调节大脑功能及其分子机制目前依然不完全清楚。在文献报道中,外源性GABA的应用剂量高低不一,其中有报道^[24]以人为研究对象,当摄入量为16.8~800 mg/d,对睡眠焦虑等精神类疾病具有改善作用,换算成小鼠剂量为3.4~162 mg/(kg·d)。同时,在本文正式实验前通过设置简单的预实验,分别采用50、100、150 mg/kg外源性GABA(纯度98%)检测其镇静催眠效果,预实验结果表明,在50 mg/kg时无明显镇静催眠作用,在100 mg/kg时效果不稳定,在150 mg/kg时镇静催眠作用显著。因此,为探究外源GABA对失眠小鼠的作用及其对脑内的影响机制,本研究通过腹腔注射对氯苯丙氨酸(PCPA),构建失眠焦虑小鼠模型,采用50 mg/kg、150 mg/kg外源GABA,探究其镇静催眠效果,并在保持高剂量GABA且含量几乎相同的前提下,加入不同程度的玉米糊精,观察其是否会显著影响外源GABA的镇静催眠效果。通过研究小鼠行为学,检测小鼠脑组织中5-羟色胺(5-HT)、GABA等镇静催眠相关因子含量变化,以及观察小鼠海马体神经元细胞病理变化,并结合GABAA受体mRNA表达变化,探讨可能的作用原理,以期研究外源 γ -氨基丁酸对PCPA小鼠脑内Glu/GABA平衡的影响提供一定的研究基础。

1 材料与方法

1.1 材料

健康雌性SPF级昆明小鼠(4周龄,体重18~22 g),北京斯贝福生物技术有限公司。本实验经过实验动物伦理委员会审核,符合动物保护、动物福利和伦理原则,符合国家实验动物福利伦理的相关规定。

纯度 98% 及纯度 20% (用玉米糊精稀释后的制品)的 GABA 样品, 辽宁华德益宝生命科学研究有限公司; 复方酸枣仁胶囊, 重庆希尔安药业有限公司; 对氯苯丙氨酸(PCPA), 上海麦克林生化科技股份有限公司; 地西洋, 山东信谊制药有限公司; γ -氨基丁酸(GABA)检测试剂盒、脑源性神经因子(BDNF)检测试剂盒、小鼠 5-羟色胺(5-HT)酶联免疫吸附测定试剂盒, 上海茁彩生物技术有限公司; 谷氨酸测定试剂盒, 南京建成生物工程研究所有限公司; Trizol 试剂, 日本京都 TaKaRa 公司; HiScript III RT-qPCR 试剂盒, 南京诺唯赞生物科技股份有限公司。

立式压力蒸汽灭菌器, 上海博迅医疗生物仪器股份有限公司; Q1 PLUS ONE 型实时荧光定量 PCR 仪, 美国 Thermo Fisher 公司; 振荡型恒温金属浴, 上海一恒科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组及 PCPA 诱导焦虑失眠模型的建立

在本研究进行前, 实验动物有一定的适应时间, 并在受控环境中饲养 1 周, 光/暗周期为 12 h/12 h, 室温保持在 $(20 \pm 2)^\circ\text{C}$, 相对湿度保持在 $(52 \pm 5)\%$ 。动物模型建立及给药方法参照文献[25-27]。选择 60 只雌性昆明小鼠适应性喂养 1 周后, 按体重随机分为 6 组, 分别为正常组(NC)、模型组(M)、酸枣仁组(Yang)和 98% GABA 50 mg/kg (98% GL)、98% GABA 150 mg/kg (98% GH)、20% GABA 750 mg/kg (20% GH)。所有药物均用生理盐水充分溶解。正常组与模型组给予生理盐水, 其余各组灌胃对应样品(以小鼠体重计 0.1 mL/10 g)连续 2 周。在灌胃生理盐水/样品 1 周后, 除 NC 组腹腔注射等体积生理盐水外, 其余各组给予 330 mg/kg PCPA 生理盐水溶液, 每天腹腔注射 1 次, 连续注射 2 d。与正常组相比, 第 12 天小鼠出现躁动不安、持续活动、昼夜节律消失的现象, 在行为学中明暗箱穿梭次数明显增多, 暗室停留时间明显延长, 因此在第 13 天灌胃 30 min 后, 各组小鼠给予地西洋 28 mg/kg, 观察小鼠翻正反射消失

时间, 并于次日处死小鼠进行解剖分析。

1.2.2 明暗箱实验

明暗箱实验^[28-29]用于评估小鼠的焦虑行为。将已适应环境的各组小鼠灌胃对应药物及生理盐水 30 min 后, 在环境不变的情况下, 将小鼠置于明暗箱(明室占 2/3, 暗室占 1/3, 不透光有顶盖)的明室(以 10 W 台灯照明)中央, 头朝暗室(无光)。记录小鼠 5 min 内在明暗箱中的穿梭次数及在暗室中的停留时间, 实验结束后用 75% 乙醇溶液擦拭, 消除气味。

1.2.3 催眠诱导实验

催眠诱导实验^[25,30-31]用于评估小鼠的失眠状况。在环境不变的情况下, 将各组小鼠灌胃对应药物及生理盐水 30 min 后, 腹腔注射地西洋 28 mg/kg, 观察并记录小鼠翻正反射消失时间, 在 30 min 内以翻正反射消失持续 30 s 以上判定为进入睡眠状态, 以小鼠从腹腔注射地西洋至翻正反射消失进入睡眠状态的时间为催眠诱导时间。

1.2.4 酶联免疫吸附法(ELISA)检测

使用酶联免疫吸附法(ELISA)对小鼠脑组织中 γ -氨基丁酸(GABA)、脑源性神经因子(BDNF)、5-羟色胺(5-HT)、谷氨酸(Glu)含量进行检测。

1.2.5 脑组织病理切片分析

小鼠脱颈处死后, 取小鼠左下 1/4 脑组织放入 10% 多聚甲醛中固定, 按照病理检验标准操作规范程序(SOP)进行脱水、修剪、包埋、切片、染色、封片等, 镜检并采集图片。

1.2.6 实时荧光定量 PCR 检测

使用 Trizol 试剂对小鼠脑组织的总 RNA 进行提取。按照试剂说明书将 RNA 转化为 cDNA 后进行实时荧光定量 PCR, 检测小鼠脑组织中 γ -氨基丁酸受体亚基 GABRA-3、GABRA-5 的 mRNA 水平。所有基因表达水平均以 GAPDH 水平为标准。表 1 列出了所使用的引物^[32]。本研究中使用的所有引物均由苏州金唯智生物科技有限公司合成。以 GAPDH 为内标, 用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 PCR 产物的相对 mRNA 水平。

表 1 基因序列
Tab. 1 Gene sequence

名称	上游引物	下游引物
GAPDH	TTTGTCMGCTCATTCCTGGT	TGGGATAGGGCCTCTCTGTC
GABRA-3	ACTCTTCAGGGATGGGGTGA	TGACATCTCCCTGTTGACGC
GABRA-5	GGCAGACAGTAGGCACTGAG	GTCAGCACTGTGGTCACTCC

1.3 数据处理

实验结果均使用统计学分析评价样品的镇静催眠功效。统计学处理结果采用“平均值 $\pm$ 标准差”表

示。使用 GraphPad Prism 8 软件进行统计学分析, 经过单因素方差分析(ANOVA)及邓尼特多重比较(Dunnett-t 检验)对数据进行分析, $P < 0.05$ 表明差异

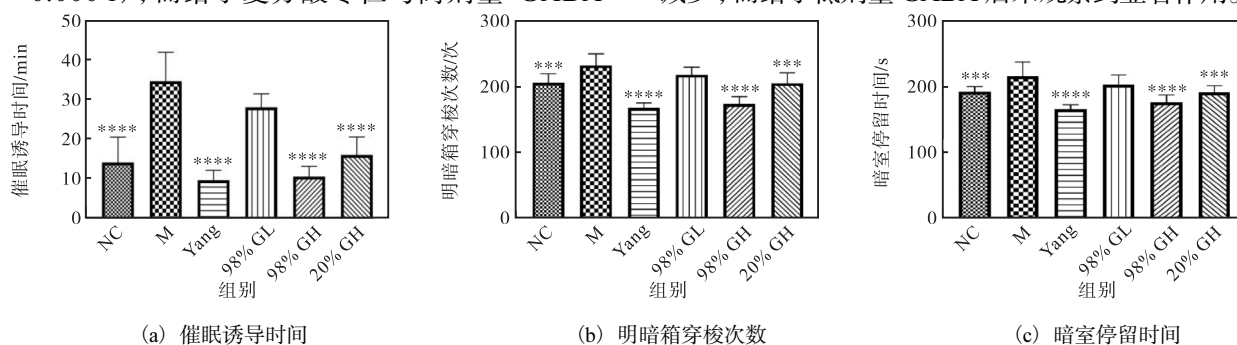
具有统计学意义。

2 结果与分析

2.1 外源性 GABA 对 PCPA 失眠焦虑小鼠行为学变化的影响

通过明暗箱穿梭与地西洋催眠诱导,观察外源性 GABA 对失眠小鼠行为学的影响,结果如图 1 所示。与 M 组小鼠相比,NC 组小鼠催眠诱导时间显著缩短 ($P<0.0001$),而给予复方酸枣仁与高剂量 GABA

后,小鼠的催眠诱导时间与模型组相比显著缩短 ($P<0.0001$),恢复至与正常组相似的水平。给予 GABA 低剂量后,小鼠催眠诱导时间与模型组相比有统计学差异。与 M 组相比,NC 组小鼠在明暗箱中的穿梭次数与在暗室的停留时间显著减少 ($P<0.001$),给予复方酸枣仁 ($P<0.0001$) 及高剂量 98% GABA ($P<0.0001$)、高剂量 20% GABA ($P<0.001$) 后,失眠小鼠明暗箱穿梭次数与暗室停留时间均显著减少,而给予低剂量 GABA 后未观察到显著作用。



注:与模型组相比,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$,***表示 $P<0.001$,****表示 $P<0.0001$ 。

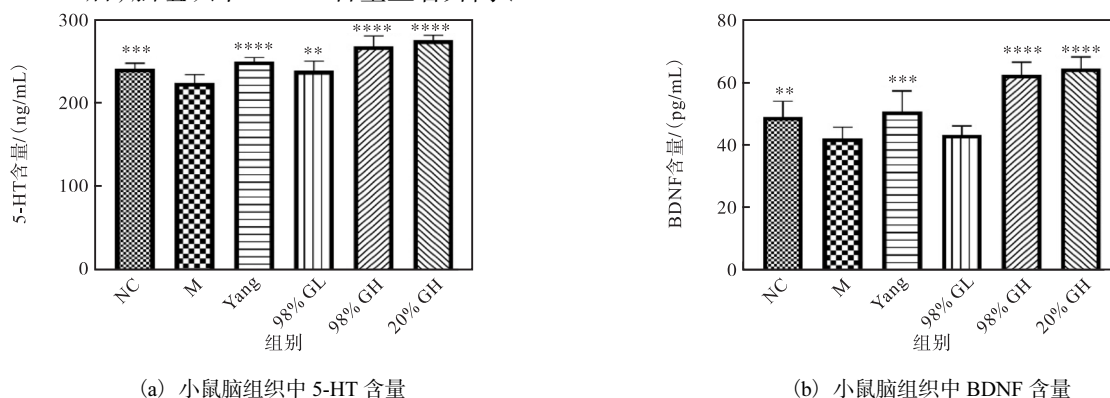
图 1 外源性 GABA 对小鼠催眠诱导时间、明暗箱穿梭次数、暗室停留时间等行为学变化的影响

Fig. 1 Effects of exogenous GABA on behavioural changes in mice with respect to hypnosis induction time, number of shuttles between light and dark chambers, and dark chamber dwell time

2.2 外源性 GABA 对 PCPA 失眠焦虑小鼠脑组织中 5-HT、BDNF 含量的影响

外源性 GABA 对小鼠脑组织中 5-HT 和 BDNF 含量的影响如图 2 所示。与 M 组相比,NC 组小鼠脑组织中 5-HT ($P<0.001$) 与 BDNF 含量显著升高 ($P<0.01$)。与 M 组相比,失眠小鼠给予复方酸枣仁与高剂量 GABA 后,脑组织中 5-HT 含量显著升高 ($P<$

0.0001),而给予低剂量 GABA 后的失眠小鼠虽未恢复至正常小鼠水平,但脑组织中 5-HT 水平也有所升高 ($P<0.01$)。相较于模型组小鼠,复方酸枣仁组 ($P<0.001$) 与高剂量 GABA 组 ($P<0.0001$) 小鼠脑组织中 BDNF 含量显著增加,低剂量 GABA 组小鼠与模型组相比无显著差异。



注:与模型组相比,*表示 $P<0.05$,**表示 $P<0.01$,***表示 $P<0.001$,****表示 $P<0.0001$ 。

图 2 外源性 GABA 对小鼠脑组织中 5-HT 和 BDNF 含量的影响

Fig. 2 Effects of exogenous GABA on changes of 5-HT and BDNF content in mouse brain tissue

2.3 外源性 GABA 对 PCPA 失眠焦虑小鼠脑组织中 Glu/GABA 代谢平衡的影响

外源性 GABA 对小鼠脑组织中 Glu、GABA 及

Glu/GABA 的影响如图 3 所示。与 M 组相比,NC 组小鼠脑组织中 Glu 含量显著降低,GABA 含量显著升高 ($P<0.01$)。与模型组相比,失眠小鼠给予复方

酸枣仁 ($P < 0.001$) 与高剂量 GABA ($P < 0.01$) 后, 脑组织中 Glu 含量显著降低。与 M 组相比, 复方酸枣仁组 ($P < 0.0001$) 与 98% 及 20% 高剂量 GABA 组小鼠脑组织中 GABA 含量显著升高 ($P < 0.01$, $P <$

0.0001)。与模型组相比, 低剂量 GABA 组小鼠脑组织中 Glu、GABA 含量无显著变化, 复方酸枣仁组 ($P < 0.0001$) 与高剂量 GABA 组 ($P < 0.0001$) 的数值都显著降低, 恢复至正常小鼠水平。

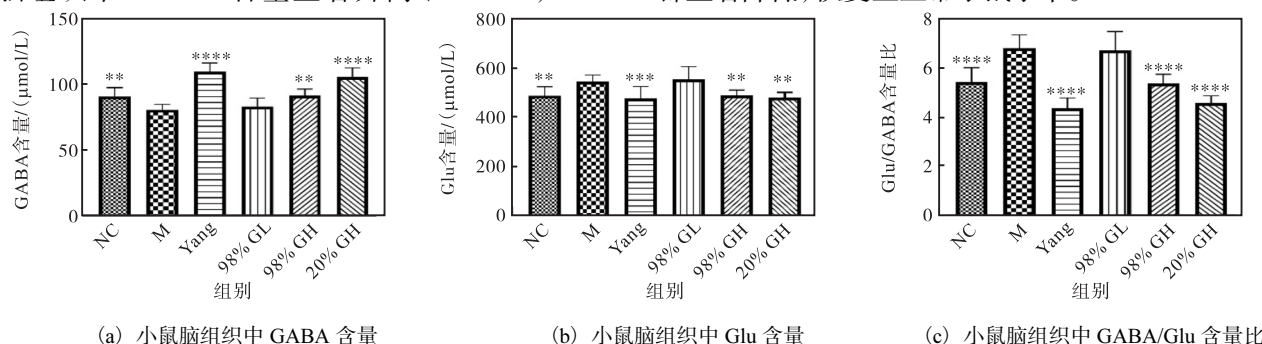


图3 外源性 GABA 对小鼠脑组织中 Glu、GABA 含量及 Glu/GABA 的影响

Fig. 3 Effects of exogenous GABA on Glu and GABA contents, and Glu/GABA in mouse brain tissue

2.4 外源性 GABA 对 PCPA 失眠焦虑小鼠脑组织病理改变的影响

组织切片的 HE 染色分析显示(图 4), NC 组小鼠脑组织海马体神经元细胞排列整齐紧密, 细胞边缘完整。模型组小鼠海马区细胞间距明显增宽, 胞质溶解, 锥体细胞排列分散。给予复方酸枣仁与高剂量

GABA 后, 小鼠脑细胞间距恢复正常, 神经元细胞排列整齐, 细胞边缘完整, 而低剂量 GABA 对失眠小鼠神经元细胞的损伤无明显改善作用。因此, 高剂量 GABA 能够减轻 PCPA 诱导的失眠小鼠海马体神经元细胞的损伤, 对脑细胞损伤具有保护作用。

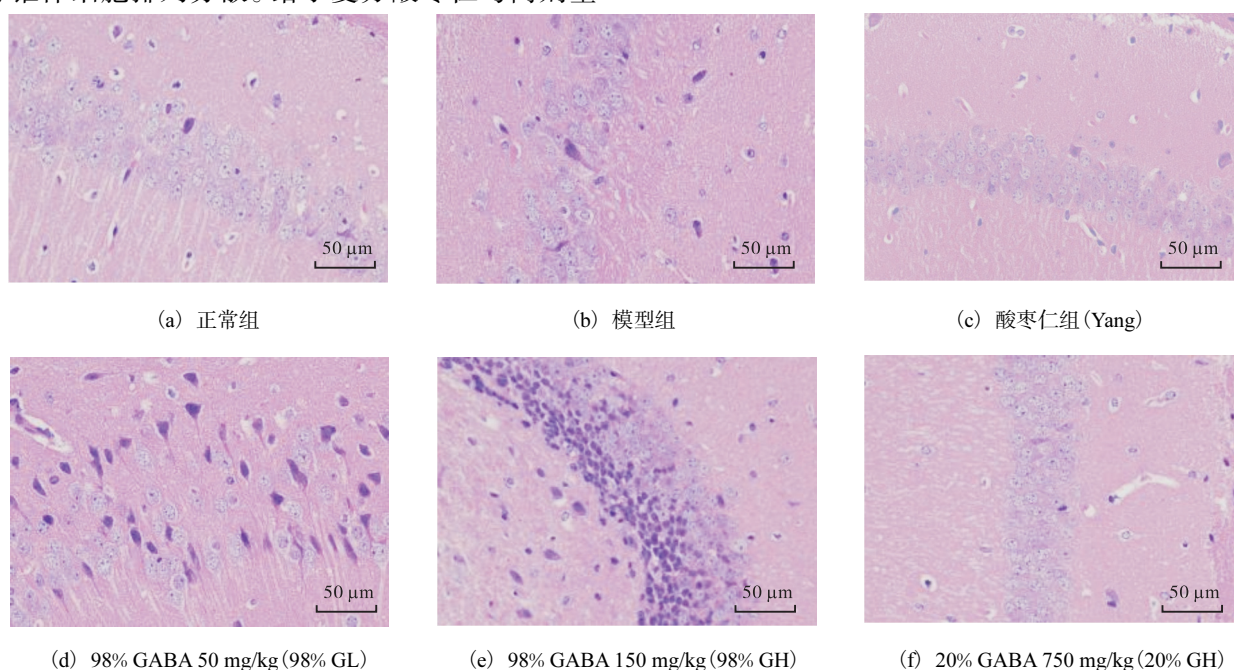


图4 外源性 GABA 对小鼠脑组织海马体组织形态的影响

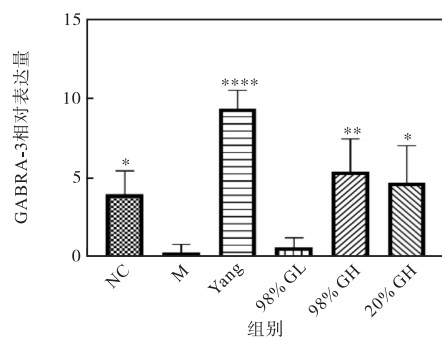
Fig. 4 Effects of exogenous GABA on histomorphology of the hippocampus in mouse brain tissue

2.5 外源性 GABA 对 PCPA 失眠焦虑小鼠脑组织中 GABRA-3、GABRA-5 转录水平的影响

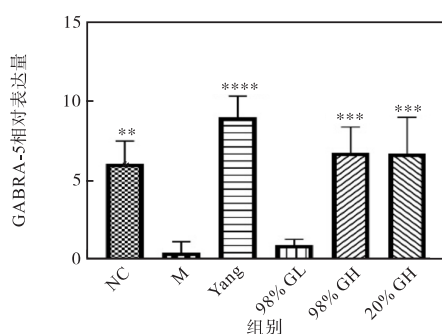
外源性 GABA 对小鼠脑组织中 GABRA-3、GABRA-5 的 mRNA 水平的影响如图 5 所示。相较于 M 组, NC 组小鼠脑组织中 GABRA-3 ($P < 0.05$)、

GABRA-5 ($P < 0.01$) 的 mRNA 的相对表达量有所升高, 给予复方酸枣仁治疗后, 小鼠脑组织中 GABRA-3、GABRA-5 的 mRNA 水平均显著升高 ($P < 0.0001$), 给予 98% 与 20% 高剂量 GABA 后小鼠脑组织中 GABRA-3 的 mRNA 水平均有所升高 ($P <$

0.01, $P < 0.05$), 且 GABRA-5 的 mRNA 水平升高更为明显 ($P < 0.001$)。



(a) 小鼠脑组织中 GABRA-3 相对表达量



(b) 小鼠脑组织中 GABRA-5 相对表达量

图 5 外源性 GABA 对小鼠脑组织中 GABRA-3 与 GABRA-5 的 mRNA 水平的影响

Fig. 5 Effects of exogenous GABA on mRNA levels of GABRA-3 and GABRA-5 in mouse brain

3 讨 论

Glu/GABA 的代谢平衡一直是调节睡眠与觉醒节律的主要神经传导途径^[14]。虽然脑内 Glu/GABA 代谢平衡具体因子的作用机制还未十分明确,但其镇静催眠作用是毋庸置疑的^[33-34]。目前的研究显示,外源性 GABA 可以通过调节肠道菌群等,间接影响脑内 GABA 等神经递质的含量,而外源性 GABA 是否可以直接影响大脑中 GABA 含量及调控 Glu/GABA 代谢平衡一直存在争议。本研究对外源性 GABA 直接影响脑内 GABA 含量进行了佐证,建立传统的失眠焦虑模型,腹腔注射 PCPA 抑制 5-HT 的合成,通过观察小鼠行为及检测小鼠脑组织中 5-HT 含量变化,判断模型是否建立成功,进而探究外源性 GABA 对小鼠镇静催眠作用的影响及其作用机制。

本研究结果表明:一定剂量的外源性 GABA 可以对失眠焦虑小鼠起到镇静催眠的作用,能够显著缩短催眠诱导时间、明暗箱穿梭次数及暗室停留时间。

其作用机制可能是外源性 GABA 可以提高小鼠脑组织中 GABA 和 5-HT 水平,减轻小鼠脑组织海马体细胞损伤,上调 GABRA-3、GABRA-5 相对表达量,促进氯离子流入,减弱神经元产生新动作电位的能力,减少神经传递,抑制 Glu 的合成,调节 Glu/GABA 通路的动态平衡,从而达到镇静催眠作用,但具体的研究机制仍需继续探索。

虽然许多研究显示,外源性 GABA 不能或者仅极少量能够通过血脑屏障进入大脑,但由于其抑制作用强烈,人们认为补充外源性 GABA 也可产生类似的作用。2009 年,我国卫生部正式将 GABA 列为新资源食品,在应用过程中发现,补充外源性 GABA 可改善睡眠、缓解神经紧张及促进精神放松等,但其证据并不充分。本文的研究确认了外源 GABA 的镇静催眠作用,且进一步明确了剂量范围,并对其作用机制开展了研究,对后续的研究具有重要意义。

此外,在工业化产品中,出于降低成本等方面的考虑,存在 98% 纯度的 GABA 以及用玉米糊精稀释制得 20% 纯度的不同规格产品。从本研究可以看出:在 GABA 给予总量相当时,20% GH 组可以和 98% GH 组表现出相近的效果,表明玉米糊精的加入对 γ -氨基丁酸的功效并不会产生显著干扰,这为终端产品的研发提供了理论依据。

参考文献:

- [1] Kim Y S, Lee H K, Jeon E J, et al. Reduced prefrontal activation during cognitive control under emotional interference in chronic insomnia disorder[J]. Journal of Sleep Research, 2024; 14383.
- [2] Melizabeth H, Mabigail Y, Lalexandra P, et al. Reported light in the sleep environment: enhancement of the sleep diary[J]. Nature and Science of Sleep, 2019, 11: 11-26.
- [3] Zhang Ze, Corinne B, Tenley W, et al. The retinal ipRGC-preoptic circuit mediates the acute effect of light on sleep[J]. Nature Communications, 2021, 12(1): 5115.
- [4] Mnatzaganin L C, Atayee S R, Namba M J, et al. The effect of sleep quality, sleep components, and environmental sleep factors on core curriculum exam scores among pharmacy students[J]. Currents in Pharmacy Teaching and Learning, 2020, 12(2): 119-126.
- [5] Yang Shuai, Kong Xiaoyi, Zhang Xiangxia, et al. The impact of insomnia on prefrontal activation during a

- verbal fluency task in patients with major depressive disorder: a preliminary fNIRS study[J]. *Sleep Medicine*, 2025, 125: 114–119.
- [6] 谢兴文, 高亚雄, 高亚伟, 等. 睡眠剥夺探讨激素水平改变与骨质疏松症相关性研究进展[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2024, 30(3): 436–440.
- [7] 潘靖华. 帕罗西汀对产后抑郁症患者神经内分泌功能及睡眠的影响[J]. *国际精神病学杂志*, 2023, 50(4): 783–785.
- [8] Ahmed M A S, Abedalmajeed S, Omar S G, et al. Demographic differences in insomnia and anxiety and the association with cardiovascular risk factors among Jordanian healthy adult[J]. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 2024, 29(5): 555–562.
- [9] Liu Yuanyuan, Rao Kaihua, Li Zhengfeng, et al. Improvement of neurological recovery in the insomnia rats by Warming Yang Strategy through targeting SIRT4 by inhibiting inflammation and apoptosis[J]. *Immunity, Inflammation and Disease*, 2023, 11(8): 964–964.
- [10] 王晓, 王蕾. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者认知障碍的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2024, 41(5): 436–439.
- [11] Bland J S. Clinical understanding of the sleep-immune connection[J]. *Integrative Medicine*, 2022, 21(1): 12–14.
- [12] Haynes R P, Pyfrom S E, Li Yongjun, et al. A neuron-glia lipid metabolic cycle couples daily sleep to mitochondrial homeostasis[J]. *Nature Neuroscience*, 2024, 27(4): 666–678.
- [13] Christensen J, Noel M, Mychasiuk R. Neurobiological mechanisms underlying the sleep-pain relationship in adolescence: a review[J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2019, 96: 401–413.
- [14] 戚懿予, 葛平源, 姚增莹, 等. 脑心舒调控 γ -氨基丁酸和谷氨酸平衡的镇静催眠机制研究[J]. *中国医院药学杂志*, 2024, 44(20): 2370–2375.
- [15] 张正一, 李廷利, 王艳艳, 等. 刺五加对大鼠睡眠-觉醒节律的影响及脑内 GABA、L-Glu 含量变化的研究[J]. *中医药学报*, 2022, 50(8): 17–21.
- [16] 朱洲, 闭海棠, 杨孝芳, 等. 三焦针法对原发性失眠大鼠 Glu、GABA 表达平衡的影响[J]. *中国民族民间医药*, 2024, 33(11): 14–17.
- [17] Kenji H. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder[J]. *Brain Research Reviews*, 2009, 61(2): 105–123.
- [18] Machado-Vieira R, Ibrahim L, Henter D I, et al. Novel glutamatergic agents for major depressive disorder and bipolar disorder[J]. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 2011, 100(4): 678–687.
- [19] Charych I E, Liu Feng, Moss J S, et al. GABA(A) receptors and their associated proteins: implications in the etiology and treatment of schizophrenia and related disorders[J]. *Neuropharmacology*, 2009, 57(5): 481–495.
- [20] 廖继武. 从 Glu/GABA-Gln 代谢环路角度探讨重性抑郁障碍、双相抑郁障碍与失眠障碍共同病理机制[D]. 广州: 暨南大学, 2019: 32–58.
- [21] 胡莹, 李亮, 戴卫波, 等. 黄连温胆汤对氯苯丙氨酸致失眠小鼠的睡眠改善及 γ -氨基丁酸能系统通路递质含量及受体表达的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2022, 33(8): 1009–1016.
- [22] Hepsomali P, Groeger J A, Nishihira J, et al. Effects of oral gamma-aminobutyric acid (GABA) administration on stress and sleep in humans: a systematic review[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2020, 14: 923.
- [23] 何维, 宋贺, 扬子彪, 等. 外源 γ -氨基丁酸通过调节肠道菌群改善神经系统疾病研究进展[J]. *食品工业科技*, 2023, 44(6): 432–440.
- [24] 丁一, 王佳宁, 丁海涛, 等. 食源性 γ -氨基丁酸与促进慢性病人健康研究进展[J]. *科技导报*, 2024, 42(22): 30–42.
- [25] 龙盼, 胡晓霞, 胡琦兰, 等. 天麻素对氯苯丙氨酸(PCPA)致失眠小鼠的镇静催眠作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2021, 37(5): 33–38.
- [26] 王震, 张杰, 刘飞祥, 等. 疏肝健脾养心方对失眠模型小鼠食欲素 A 及其受体的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(10): 54–61.
- [27] 胡俊航, 许菲, 王桐生, 等. 茯神水煎液对 PCPA 致失眠小鼠 5-HT 系统和 GABA 表达的影响[J]. *中国中药杂志*, 2025(6): 1581–1591.
- [28] Francisco J N, Guadalupe D, Carmen P, et al. Anxiogenic-like effects of gamma-hydroxybutyric acid (GHB) in mice tested in the light-dark box[J]. *Psicothema*, 2008, 20(3): 460–464.
- [29] 王少男, 张韵琦, 景松松, 等. 萱草花抗焦虑作用及其机制研究[J]. *中国医药导报*, 2023, 20(10): 28–31.
- [30] 芮施, 赵岩, 王晶瑶, 等. 刺五加根皮乙醇提取物和短梗五加根皮乙醇提取物对小鼠的镇静催眠作用及其机制[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2020, 46(5): 917–924.

(下转第 80 页)

- 新型工业化, 2020, 10(7): 21–22.
- [5] 姜磊, 刘建华, 张冬阳, 等. 二进制粒子群算法中 V 型转换函数的应用分析[J]. 计算机应用与软件, 2021, 38(4): 263–270.
- [6] Nguyen B H, Xue Bing, Andreae P, et al. A new binary particle swarm optimization approach: momentum and dynamic balance between exploration and exploitation[J]. IEEE Transactions on Cybernetics, 2019, 51(2): 589–603.
- [7] Pashaei E, Pashaei E, Aydin N. Gene selection using hybrid binary black hole algorithm and modified binary particle swarm optimization[J]. Genomics, 2019, 111(4): 669–686.
- [8] Bharti K K, Singh P K. Opposition chaotic fitness mutation based adaptive inertia weight BPSO for feature selection in text clustering[J]. Applied Soft Computing, 2016, 43: 20–34.
- [9] Aljehani S, Alotaibi Y. Preserving privacy in association rule mining using multi-threshold particle swarm optimization[J]. Information Sciences, 2025, 692: 121673.
- [10] Lu Dan, Li Wenfeng, Zhang Linjuan, et al. Multi-objective optimization and reconstruction of distribution networks with distributed power sources based on an improved BPSO algorithm[J]. Energies, 2024, 17: 4877.
- [11] Zhao Qing, Zhang Chengkui, Li Hao, et al. An error discovery and correction for the family of V-shaped BPSO algorithms[PP/OL]. V1. arXiv (2024–07–25) [2024–09–01]. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2407.17889>.

责任编辑: 郎婧

(上接第 16 页)

- [31] 章彬佳, 邱子梁, 张杰. 睡眠药物发展简史[J]. 世界睡眠医学杂志, 2020, 7(7): 1169–1173.
- [32] Li Yimeng, Shen Chunyun, Jiang Jianguo. Sedative and hypnotic effects of the saponins from a traditional edible plant *Liriope spicata* Lour. in PCPA-induced insomnia mice[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2024, 327: 118049.
- [33] 魏嵘, 王振, 李怀平, 等. 酸枣仁茯苓粉、大豆肽粉对失眠模型小鼠的改善睡眠作用[J]. 食品工业科技, 2023, 44(7): 359–366.
- [34] 徐飞飞, 田雅娟, 李钦青, 等. 酸枣仁-茯苓-党参水提取物对小鼠睡眠的改善作用及机制研究[J]. 食品工业科技, 2021, 42(11): 300–308.

责任编辑: 郎婧

(上接第 34 页)

- 生及消化特性的影响[J]. 中国食品学报, 2021, 21(8): 78–90.
- [37] Wang Rong, Wan Jian, Liu Cheng, et al. Pasting, thermal, and rheological properties of rice starch partially replaced by inulin with different degrees of polymerization[J]. Food Hydrocolloids, 2019, 92: 228–232.
- [38] 吕欣, 张雅媛, 李春梅, 等. 麦芽糖淀粉酶抑制淀粉质食品回生的研究进展[J]. 中国食品添加剂, 2024, 35(11): 66–74.

责任编辑: 郎婧