

· 基础研究 ·

沉香香粉薰香吸入促睡眠作用及机制研究[△]吴玉兰¹, 弓宝¹, 刘洋洋¹, 王灿红^{1*}, 魏建和^{2*}

1. 中国医学科学院 北京协和医院 药用植物研究所海南分所, 海南省南药资源保护与开发重点实验室/
国家中医药管理局沉香可持续利用重点研究室, 海南 海口 570311;
2. 中国医学科学院 北京协和医院 药用植物研究所 中草药物质基础与资源利用教育部重点实验室/
濒危药材繁育国家工程实验室, 北京 100193

[摘要] **目的:** 探究沉香香粉加热薰香吸入给药促睡眠的作用及可能的作用机制。**方法:** 健康昆明种小鼠分为正常组、模型组、阳性对照组及沉香粉低、中、高剂量组, 每组8只。连续2 d灌胃对氯苯丙氨酸(PCPA, 300 mg·kg⁻¹), 诱导失眠模型。期间同时给药, 正常组和模型组给予相应体积的0.9%氯化钠溶液, 阳性对照组腹腔注射地西洋(2.5 mg·kg⁻¹)。沉香低、中、高剂量(0.2、0.4、0.8 g)组采用电子薰香炉120 °C加热香薰吸入给药, 5 h/次。通过协同戊巴比妥钠促睡眠试验, 考察沉香香粉吸入给药镇静促睡眠的情况, 并检测海马组织神经递质水平及其受体表达情况, 探究沉香香粉吸入促睡眠的作用机制。**结果:** 相比正常组, 模型组小鼠的睡眠潜伏期延长, 睡眠时间显著缩短, 动物已出现明显失眠症状, 表明模型制备成功。相比模型组, 沉香香粉吸入给药显著缩短睡眠潜伏期, 延长协同戊巴比妥钠(50 mg·kg⁻¹)促睡眠的时间, 有较好的镇静促睡眠作用; 机制研究结果显示, 相比正常组, 模型组小鼠脑组织中神经递质、受体及蛋白表达不同程度降低, 而沉香香粉吸入给药后可显著升高γ-氨基丁酸A受体(GABA_A)、谷氨酸(Glu)、5-羟色胺(5-HT)和腺苷(AD)水平, 同时可显著上调Glu受体1和Glu转运蛋白1(VGluT1)的表达水平。**结论:** 沉香香粉吸入有促睡眠作用, 其机制与调节多神经途径及神经递质分泌平衡有关。

[关键词] 沉香香粉; 香薰; 促睡眠; 神经递质; 谷氨酸-γ-氨基丁酸系统

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1673-4890(2023)01-0083-07

doi:10.13313/j.issn.1673-4890.20220328002

Sleep-promoting Effect and Mechanism of Agarwood Powder Incense InhalationWU Yu-lan¹, GONG Bao¹, LIU Yang-yang¹, WANG Can-hong^{1*}, WEI Jian-he^{2*}

1. Hainan Provincial Key Laboratory of Resources Conservation and Development of Southern Medicine, Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine for Agarwood Sustainable Utilization, Hainan Branch Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Haikou 570311, China;
2. Key Laboratory of Bioactive Substances and Resources Utilization of Chinese Herbal Medicine, National Engineering Laboratory for Breeding of Endangered Medicinal Materials, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Science, Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

[Abstract] **Objective:** To explore the sleep-promoting effect and underlying mechanism of agarwood powder incense inhalation. **Methods:** Healthy Kunming mice were randomly divided into a normal group, a model group, a positive group, and low-, medium-, and high-dose agarwood powder groups, with 8 mice in each group. The insomnia model was induced in mice by intragastric administration of chlorophenylalanine (PCPA, 300 mg·kg⁻¹) for 2 consecutive days. The mice in the normal group and the model group were given the same volume of normal saline, and those in the positive group received

[△] **[基金项目]** 国家自然科学基金青年基金项目(82204657); 海南省重点研发计划项目(ZDYF2022SHFZ030); 国家重点研发计划项目(2018YFC1706400); 海南省高层次人才项目(2019RC345)

* **[通信作者]** 王灿红, 助理研究员, 研究方向: 中药药效活性成分评价及作用机制研究; E-mail: xinzhuangjianpo@163.com
魏建和, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 药用植物基因资源、分子育种及次生代谢产物调控研究; Tel: 010-57833016, E-mail: wjianh@263.net

diazepam ($2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) by intraperitoneal injection. The mice in the low-, medium-, and high-dose (0.2, 0.4, and 0.8 g) agarwood powder groups underwent agarwood powder incense inhalation with the electronic incense burner at $120 \text{ }^\circ\text{C}$, 5 h/time. Through the sleep-promoting test with pentobarbital sodium, the effect of inhalation of agarwood powder on sedation and sleep promotion was investigated, and neurotransmitter levels and receptor expression in hippocampal tissues were detected to explore the mechanism of inhalation of agarwood powder in promoting sleep. **Results:** Compared with the normal group, the model group showed prolonged sleep latency, shortened sleep time, and obvious insomnia symptoms in animals, indicating that the model was successfully established. Compared with the conditions in the model group, inhalation of agarwood powder significantly shortened the sleep latency, extended the time of sleep induced by pentobarbital sodium ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), and showed a good sedative and sleep-promoting effect. As revealed by the analysis of mechanism, compared with the normal group, the model group showed decreased expression of neurotransmitters, receptors and proteins in the brain tissues to varying degrees, while inhalation of agarwood powder could significantly increase the levels of γ -aminobutyric acid A receptor (GABA_A), glutamic acid (Glu), 5-hydroxytryptamine (5-HT), and adenosine (AD), and significantly up-regulate the expression of Glu receptor 1 (GluR1) and vesicular glutamate transporter 1 (VGluT1). **Conclusion:** Agarwood powder inhalation can promote sleep, and its mechanism is related to the regulation of multiple nerve pathways and neurotransmitter secretion balance.

[Keywords] agarwood powder; incense inhalation; promote sleep; neurotransmitter; Glu-GABA system

以失眠为主的睡眠障碍是临床常见、多发性精神疾病之一，为严重危害人类健康的重大疾病问题^[1]。长期失眠严重影响人类工作、生活和身心健康，可使机体免疫力低下，同时可诱发多种躯体和精神疾病，如肥胖、高血压、抑郁和焦虑等^[2]。目前临床一线治疗药物主要为苯二氮卓、非苯二氮卓类化学合成药物，虽可改善失眠但不能治愈疾病，且长期用药会产生依赖性、停药反跳等不良反应^[3]。有关失眠致病机制至今尚未完全阐释清楚，其中中枢神经递质 γ -氨基丁酸 (GABA)、谷氨酸 (Glu)、5-羟色胺 (5-HT) 和腺苷 (AD) 等的分泌水平及其受体功能异常为目前公认的主要因素^[4-7]。因此，迫切需要寻找疗效好、机制明确、不良反应小的失眠防治药物。

沉香为瑞香科 (Thymelaeaceae) 植物白木香 *Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg 含有树脂的木材。作为传统名贵芳香南药，自古多用作香薰，历代本草记载其可“清人神、益气和神、治心神不足”，有“益气和神”的功效，通过吸入挥发性香气物质起到镇静安神、调节睡眠作用^[8-11]。现代药理研究表明，沉香提取物^[12]、挥发油^[13-14]、沉香倍半萜成分及其衍生物^[15-16]具有镇静催眠、抗抑郁、抗神经炎作用。本课题组前期研究发现，沉香挥发油腹腔注射具有显著镇静促睡眠作用^[17]，已有沉香药效研究多采取灌胃、注射给药等方式，与传统香薰使用相近的吸入给药研究甚少，有吸入给药相关报道称沉香挥发油薰蒸、香气吸入及线香燃烧香薰能改善失眠、调节

睡眠节律，初步研究发现作用机制与调节氨基酸类神经递质分泌水平有关^[18-20]。沉香作为芳香理气南药，其发挥作用具有多成分、多靶点、多途径的特点，其薰香吸入镇静促睡眠的药效物质基础及作用机制均尚未得到完全阐释，且所用沉香原材料来源不同，化学成分及药效作用可能存在较大差异。目前已有研究多采用天然沉香、火烙沉香及其他结香方式所产沉香等。本研究采用本课题组前期首发明明的“通体结香技术”所产沉香（简称通体沉香）为原料，安全无毒且被作为中国食品药品检定研究院沉香对照药材，通体沉香香粉薰香吸入的促睡眠作用及机制研究均未见报道。课题组前期研究已证实通体沉香挥发油注射给药可显著镇静催眠，作用机制与增强 γ -氨基丁酸 A 受体 (GABA_A) 功能有关，同时通过气相色谱-质谱法 (GC-MS) 分析沉香挥发油得到 68 个化合物，其中 51.13% 为倍半萜成分^[17]。倍半萜为小分子脂溶性挥发性物质，具有“引药上行”作用，较易透过血脑屏障，可用于脑部疾病治疗，由此可见，挥发性成分为沉香发挥镇静安神作用的主要药效成分，这为通体沉香薰香吸入给药镇静安神药效机制研究提供依据。

本研究拟模仿沉香传统薰香使用方式，自制沉香暴露吸入给药装置，采用电子薰香炉加热通体沉香香粉薰香吸入给药，通过行为学检测指标考察沉香薰香挥发性物质吸入的促睡眠作用，通过检测对多神经途径神经递质水平及其受体表达的影响，探究通体沉香香粉薰香吸入促睡眠作用的可能作用机

制,为通体沉香镇静安神作用机制深入研究及香料等薰香医药产品研发等提供参考依据和数据支撑。

1 材料

1.1 动物

无特定病原体(SPF)级雄性昆明种(KM)小鼠,体质量为 (20 ± 2) g,购自海南省药物研究所,生产许可证号:SCXK(琼)2019-0006。饲养于海南省药物研究所SPF级动物房,温度 $20\sim 25$ ℃,相对湿度 $50\%\sim 60\%$,白昼光照周期12h/12h,自由饮水和摄食,适应性喂养3d后进行实验。海南省药物研究所动物伦理委员会审批文件项目编号:2021HL014。

1.2 试药

以7年生白木香为沉香原料,采用中国医学科学院药用植物研究所海南分所发明的通体结香技术结香18个月,所产沉香由中国医学科学院药用植物研究所魏建和研究员鉴定为白木香*Aquilaria sinensis*(Lour.) Gilg,产沉香,经粉碎过200目筛制成沉香。

粉戊巴比妥钠(批号:20200113,美国默克公司);地西洋(批号:201805,商城北纳创联生物科技有限公司);对氯苯丙氨酸(PCPA,批号:A841909,麦克林公司);神经递质Glu(货号:SRA-EMS-20177)、5-HT(货号:SRA-ESM-00901)、AD(货号:SRA-ESM-60013)和GABA_A(货号:SRA-ESM-31001)酶联免疫试剂盒,批号均为:202104,均购自北京博胜经纬生物科技有限公司;一抗Glu受体1(GluR1,批号:1219192012291)、内参 β -肌动蛋白(β -actin,批号:AF5003)、二抗山羊抗兔(批号:A0208)均购于碧云天生物技术公司;一抗Glu转运蛋白1(VGluT1,批号:AP01134578,北京博奥森生物技术有限公司);化学发光试剂盒(ECL,批号:70120200,北京拉博吉科技有限公司);聚山梨酯-80(批号:E25N10Y104084)、0.9%氯化钠溶液(批号:L15A11G121126)均购自上海源叶生物有限公司。

1.3 仪器

RD-1118-CO-M4型小鼠自主活动实验计算机在线检测系统(上海欣软信息科技有限公司);自制薰香仪(有机玻璃制成的 $40\text{ cm}\times 40\text{ cm}\times 30\text{ cm}$ 大箱结构,其内部放置1个 $20\text{ cm}\times 20\text{ cm}\times 15\text{ cm}$ 镂空的圆柱体结构,中间可放置电子薰香炉)见图1;Multiskan FC

1510-04123型微孔板分光光度计(赛默飞世尔科技上海有限公司);YP20002型电子天平[上海越平科学仪器(苏州)制造有限公司];RD1118-CD-VI-4型自主活动仪(北京莱万生物科技有限公司);Gel DocTM XR型凝胶成像仪(美国Bio-Rad公司);2015091858型离心机(上海卢湘仪离心机仪器有限公司)。

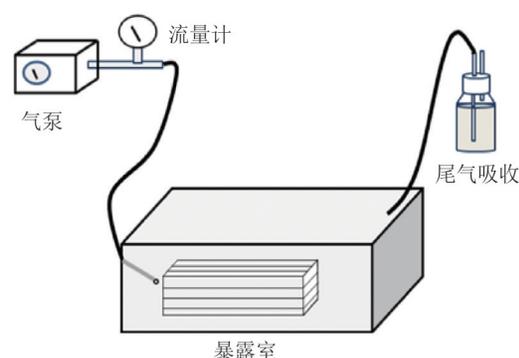


图1 薰香暴露装置模式图

2 方法

2.1 分组、造模、给药及行为学评价

将健康的雄性KM小鼠,随机分为正常组、模型组、阳性对照组及沉香低、中、高剂量组(0.2、0.4、0.8g,给药剂量参考文献[13],课题组前期沉香挥发油给药剂量分别为10、20、40 $\mu\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}$;按小鼠体质量20g/只,换算为沉香香粉给药剂量分别为0.02、0.04、0.08g/只。考虑到损耗,本研究按照0.025、0.050、0.100g/只)。除正常组外,其余小鼠连续2d灌胃PCPA($300\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,给药剂量参考文献[15])诱导失眠模型,模型小鼠的自主活动明显增强,活动量增加,出现睡眠减少、躁动等症状,表明失眠小鼠模型制备成功^[15]。造模期间同时给药,阳性对照组腹腔注射地西洋($2.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,给药剂量参考文献[13,15,19])。正常组和模型组腹腔注射相应体积的0.9%氯化钠溶液,沉香香粉低、中、高剂量组采用电子薰香炉 120 ℃温度下加热薰香吸入给药,每日1次,5h/次,连续给药7d。

2.2 协同戊巴比妥钠促睡眠实验

实验第5天的给药1h后,腹腔注射戊巴比妥钠($50\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$,给药剂量参考文献[10,13,15]),给药体积 $10\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$ 。观察小鼠睡眠情况,翻正反射消失1min以上即认为进入睡眠状态,睡眠潜伏期是注射至翻正反射消失的时间,翻正反射消失到清醒的

时间为睡眠时间,小鼠从睡眠中清醒并翻过身,连续3次将小鼠翻身,其均可自主翻过身并可缓慢爬行,表明小鼠已清醒,记录睡眠潜伏期和睡眠时间。

2.3 小鼠海马组织匀浆上清液中神经递质水平的检测

末次给药1 h后,摘眼球取血后脱臼处死小鼠。将小鼠置于液氮中迅速冷冻,使各代谢酶灭活,避免神经递质代谢。于冰上取脑,剥离脑海马组织并称质量(mg),分别加入9倍量体积的4℃0.9%氯化钠溶液,冰浴下充分匀浆,4℃条件下3000 r·min⁻¹离心15 min(离心半径为40 mm),取上清液分装,置于-20℃保存备用。

采用酶联免疫试剂盒进行神经递质检测,首先考察其准确性和灵敏度。先通过检测标准品,绘制标准曲线,得到各神经递质试剂盒的回归方程和相关系数,其中相关系数(*r*)应≥0.99。5-HT的回归方程为 $Y=0.008X+0.0199$ ($r=0.9997$); Glu的回归方程为 $Y=9.5879X$ ($r=0.9950$); AD的回归方程为 $Y=0.0083X-0.00481$ ($r=0.9976$); GABA_A的回归方程为 $Y=0.0009X+0.0457$, $r=0.9994$,所有试剂盒的选择性和灵敏度均符合要求。然后,参照试剂盒相关操作步骤,检测脑组织匀浆上清中5-HT、Glu、AD、GABA_A的水平。

2.4 小鼠海马组织蛋白表达的检测

将小鼠海马体脑组织从全脑中分离,称定质量(mg),加入0.9%氯化钠溶液匀浆,4℃、3000 r·min⁻¹离心15 min(离心半径为40 mm),弃去上清液,加入RIPA裂解液,蛋白定量,使用BCA蛋白浓度测定试剂盒,酶标仪测定海马体脑组织中的蛋白浓度。根据待测的蛋白的分子量,选择适合的分离胶浓度

配胶,上样量为20 μL进行电泳,再转膜至聚偏二氟乙烯(PVDF)膜上,用5%脱脂奶粉封闭1 h后,加入一抗β-actin(1:2000)、GluR1(1:1000)、VGluT1(1:1000)。4℃孵育过夜,二抗室温孵育2 h,ECL孵育,凝胶成像仪成像。采用Gel-Pro Analyzer 4.0进行灰度扫描和定量分析,制作直观柱状图。

2.5 统计学数据处理

使用分析软件SPSS 17.0进行数据的处理,实验数据运用方差($\bar{x} \pm s$)进行分析,实验数据各组间 $P<0.05$ 时,差异有统计学意义。

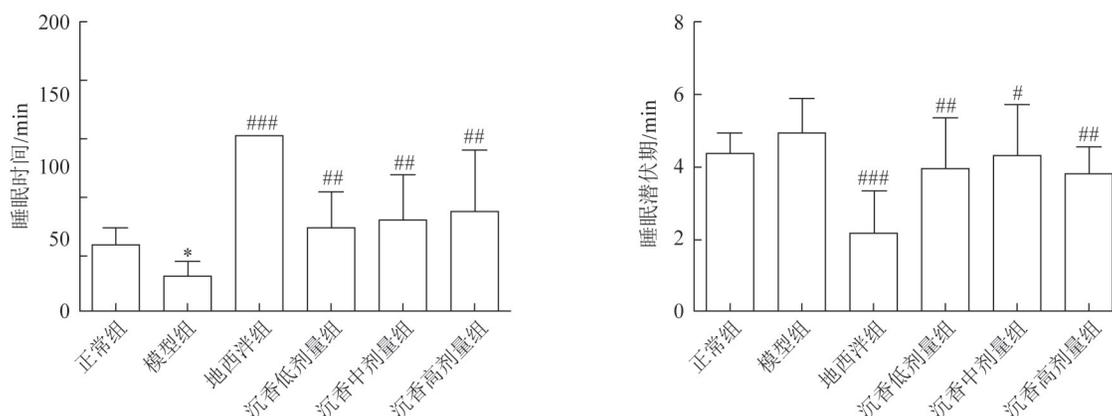
3 结果

3.1 沉香香粉香薰吸入对睡眠的影响

与正常组相比,模型小鼠睡眠时间显著缩短($P<0.05$),睡眠潜伏期延长但差异无统计学意义,表明小鼠出现失眠症状;与模型组相比,沉香粉中、高剂量组小鼠睡眠潜伏期显著缩短,低剂量可在一定程度上缩短睡眠潜伏期,但差异无统计学意义,同时还可剂量依赖性显著延长睡眠时间($P<0.05$, $P<0.01$);阳性药地西洋显著缩短小鼠睡眠潜伏期、延长小鼠睡眠时间($P<0.001$),与参考文献[21]报道相一致,见图2。

3.2 沉香香粉香薰对脑组织匀浆上清中神经递质及神经递质受体水平的影响

与正常组比,模型小鼠组织中GABA_A和AD水平显著降低($P<0.01$, $P<0.05$),Glu和5-HT也出现不同程度降低。与模型组比,沉香粉低、中、高剂量均显著升高Glu、GABA_A、5-HT和AD水平($P<0.05$, $P<0.01$);阳性药可显著升高Glu、GABA_A和



注:与正常组比较,* $P<0.05$;与模型组比较,## $P<0.05$,### $P<0.01$,#### $P<0.001$;图4同。

图2 沉香香粉香薰吸入对睡眠的影响($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

5-HT的水平 ($P<0.05$, $P<0.01$), 可一定程度升高AD水平, 但差异无统计学意义, 与参考文献[22]报道相一致, 见图3。

3.3 沉香香粉熏对小鼠海马组织中相关蛋白表达的影响

与正常组比较, 模型小鼠海马组织中VGLuT1和GluR1蛋白表达显著降低 ($P<0.05$)。与模型组比较, 沉香粉熏香可剂量依赖性升高VGLuT1和GluR1蛋白表达 ($P<0.05$, $P<0.01$, $P<0.001$), 其中沉香低剂量升高VGLuT1水平不明显, 差异无统计学意义; 阳性药可显著升高VGLuT1和GluR1蛋白表达 ($P<0.05$, $P<0.01$), 表明沉香香粉熏香可显著上调Glu转运蛋白和受体的表达 (图4)。

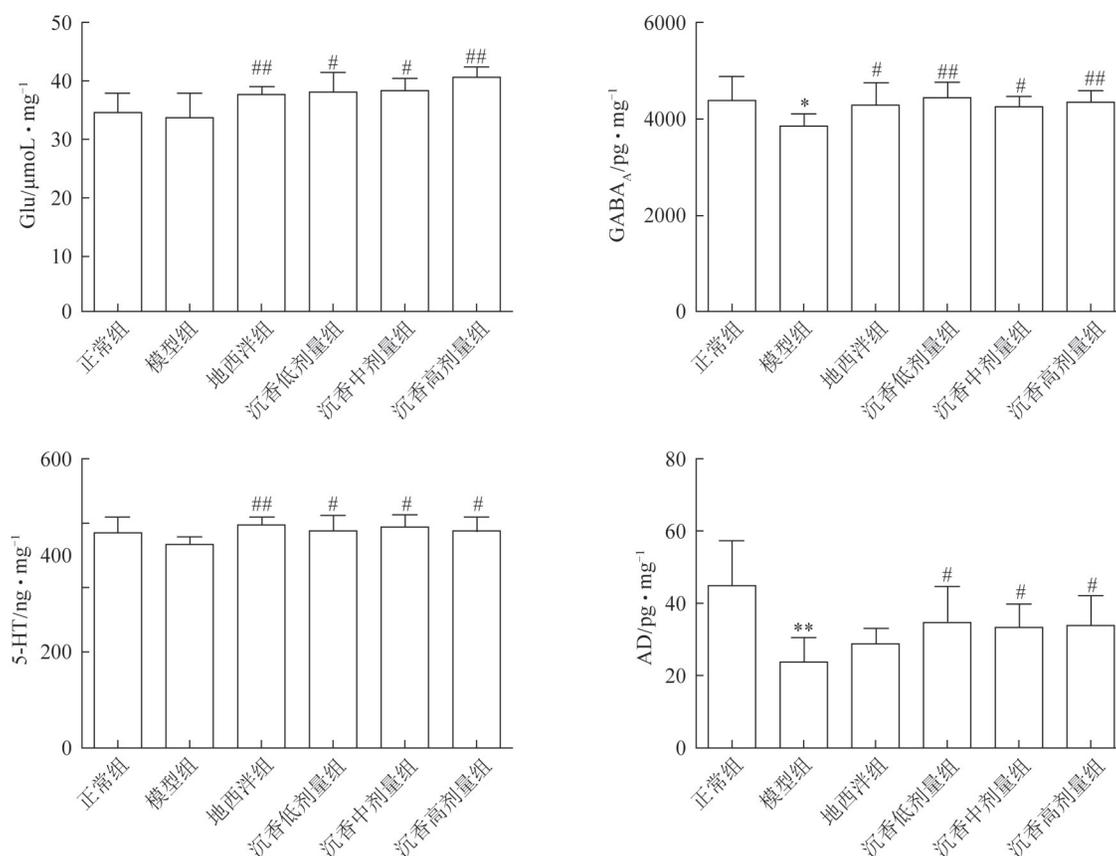
4 结论

沉香为名贵芳香南药, 自古作熏香使用, 有益气和神、镇静安神功效。本研究模拟沉香熏香, 采用自制熏香仪研究沉香香粉熏吸入对失眠小鼠睡眠的影响及可能的机制。结果显示, 沉香香粉熏

吸入给药均可显著改善睡眠, 作用机制与调控神经递质分泌及其受体功能有关。研究证明了沉香熏香吸入给药可通过调节多神经递质途径发挥镇静促睡眠作用。

PCPA诱导的小鼠失眠模型为目前公认的经典失眠动物模型。睡眠潜伏期、睡眠时间是评价小鼠睡眠情况的关键指标, 有报道称, 失眠小鼠的睡眠潜伏期显著延长, 睡眠时间缩短^[19,23-24]。阳性药地西洋为GABA_A受体激动剂, 可特异性增强GABA_A受体功能, 升高GABA_A水平, 进而调节GABA的分泌及调控GABA-Glu抑制/兴奋神经递质稳态, 发挥促睡眠作用^[25-28]。本研究结果也表明, 连续灌胃PCPA 2 d, 小鼠活动增加、睡眠减少, 失眠模型制备成功。同时阳性药物地西洋和沉香香粉熏香吸入给药可显著缩短失眠小鼠的睡眠潜伏期, 延长睡眠时间, 具有显著的镇静促睡眠作用, 研究结果与参考文献[23]报道相一致。

5-HT是脑内重要的单胺类神经递质, 已有研究表明5-HT在睡眠调节中发挥重要作用。有研究表



注: 与正常组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与模型组比, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ 。

图3 沉香香粉熏吸入对神经递质水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

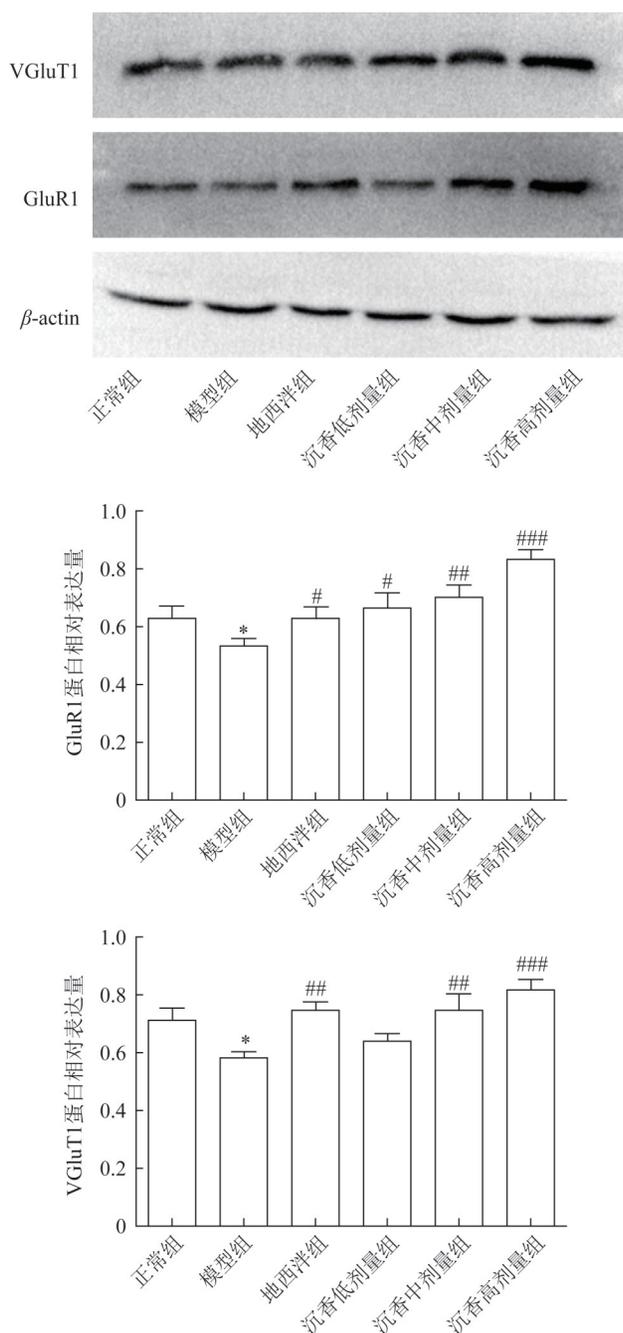


图4 沉香香粉熏香吸入对蛋白表达水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

明,损伤5-HT能神经元或抑制其合成分泌均可导致失眠发生^[29]。PCPA可阻碍中枢神经系统5-HT的合成,进而诱发失眠^[23-24]。Glu为兴奋性神经递质,适度释放可调节失眠状态,而其过量释放则会产生神经毒性,诱发失眠等神经系统疾病,同时其GluR功能异常也间接造成神经系统障碍^[30]。VGluT1是Glu神经递质转运的主要蛋白之一,其表达水平的高低决定了神经组织内外Glu的水平^[31],间接影响失眠等疾病的发生发展。GABA为最主要的抑制性神经递

质,有促睡眠作用^[32]。GABA及GABA_A受体功能及其合成(Glu脱羧合成GABA)、转运等在睡眠调节中发挥重要作用^[33-34]。有研究表明,高危神经精神障碍患者的GABA/Glu比值显著降低^[30]。AD是细胞代谢的重要组成部分,是睡眠稳态的重要生理介质,且有研究发现Glu神经元的激活可促进腺苷分泌,调控胞外AD积累进而调节睡眠^[35]。本研究结果也表明,PCPA制备的失眠模型小鼠各神经递质出现不同程度降低;阳性药地西洋作为GABA_A受体激动剂可显著拮抗各神经递质的降低,调节各神经递质的分泌稳态;沉香香粉熏香吸入给药可显著升高失眠模型小鼠的5-HT、Glu、GABA_A和AD的含量,同时上调GluR1和VGluT1的表达^[30-31],调节Glu的分泌及转运,间接调节神经递质分泌平衡,通过调节中枢神经系统多神经递质途径发挥促睡眠作用,研究结果与相关报道相一致^[17,19,23-24]。

近年来越来越多的研究发现,熏香疗法、认知行为改善、情绪调理等可较好改善失眠患者睡眠状况。本研究也表明,沉香香粉熏香吸入给药可通过调控多神经途径、平衡神经递质分泌稳态及其受体生物学功能发挥镇静促睡眠作用,但其药效物质基础及具体作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] GLIDEWELL R N, MCPHERSON B E, ORR W C. Insomnia and anxiety: Diagnostic and management implications of complex interactions[J]. *Sleep Med Clin*, 2015, 10(1):93-99.
- [2] ROTH T, DRAKE C. Evolution of insomnia: Current status and future direction[J]. *Sleep Med*, 2004, 5: S23-S30.
- [3] DE ZAMBOTTI M, GOLDSTONE A, COLRAIN I M, et al. Insomnia disorder in adolescence: Diagnosis, impact, and treatment[J]. *Sleep Med Rev*, 2018, 39: 12-24.
- [4] 于佳慧, 郑晓洋, 谭丽博, 等. 复方宁神精油对失眠大鼠行为学及下丘脑GABA、GLU含量的影响[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2021, 23(4):1308-1316.
- [5] LIU K, KIM J, KIM D W, et al. Lhx6-positive GABA-releasing neurons of the zona incerta promote sleep[J]. *Nature*, 2017, 548(7669): 582-587.
- [6] LANDOLT H P, WEHRLE R. Antagonism of serotonergic 5-HT_{2A/2C} receptors: Mutual improvement of sleep, cognition and mood[J]. *Eur J Neurosci*, 2010, 29(9):

- 1795-1809.
- [7] BRAMANTI P, MAILLANT F, CANDELA L, et al. Role of dopamine (DA) in sleep disorders of depressed patients[J]. *Electro Clin Neurophy*, 1985, 61(3):S206.
- [8] LÓPEZ-SAMPSON A, PAGE T. History of use and trade of agarwood[J]. *Econ Bot*, 2018, 72(1):107-129.
- [9] 李殉. 海药本草:第5卷[M]. 上海:上海科学技术出版社, 1999: 396.
- [10] 李时珍. 本草纲目:第2册[M]. 北京:人民卫生出版社, 1979:1939.
- [11] 李中立. 本草原始[M]. 广州:广东科技出版社, 1970: 352.
- [12] BAHRANI H, MOHAMAD J, PAYDAR M J, et al. Isolation and characterisation of acetylcholinesterase inhibitors from *Aquilaria subintegra* for the treatment of Alzheimer's disease (AD) [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2014, 11(2):206-214.
- [13] TAKEMOTO H, ITO M, SHIRAKI T, et al. Sedative effects of vapor inhalation of agarwood oil and spikenard extract and identification of their active components[J]. *J Nat Med*, 2008, 62(1):41-46.
- [14] 王帅,周岳,马富超,等. 通体沉香对小鼠催眠和自主活动抑制作用[J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(6): 1082-1087.
- [15] HUO H X, ZHU Z X, PANG D R, et al. Anti-neuroinflammatory sesquiterpenes from Chinese eaglewood[J]. *Fitoterapia*, 2015, 106: 115-121.
- [16] YANG L, QIAO L R, ZHANG J J, et al. Two new sesquiterpene derivatives from Chinese eaglewood[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2012, 14(11):1054-1058.
- [17] WANG S, WANG C H, PENG D Q, et al. Agarwood essential oil displays sedative-hypnotic effects through the GABAergic system [J]. *Molecules*, 2017, 22(12): 2190.
- [18] MD J T, NAOHISA U, YUJI H, et al. Effects of aroma on sleep and biological rhythms [J]. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2002, 56(3):299-300.
- [19] 梁宇,孔德文,周启蒙,等. 沉香气体吸入给药通过影响神经递质调节小鼠睡眠的作用研究[J]. *中药药理与临床*, 2019, 35(6):71-77.
- [20] 雷莉,张婷,高东,等. 沉香熏香疗法对失眠障碍患者的临床疗效研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 36(7):609-612.
- [21] 叶晓楠,向甜甜,王艳艳,等. 炒酸枣仁对地西洋诱导的睡眠及宿醉效应的影响[J]. *中南药学*, 2021, 19(11):2280-2284.
- [22] 刘灿,黄会珍,赵洪庆,等. 复方柴金解郁片对抑郁症失眠大鼠脑内GABA受体表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2021, 37(5):724-730.
- [23] 孙延娜,梁可,李阳,等. 滋阴养血安神方对PCPA诱导失眠小鼠睡眠的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(4):944-947.
- [24] 赵仁云,郑竹宏,丁玉婷,等. 栀子厚朴汤对失眠模型小鼠行为学及脑内单胺类神经递质的影响[J]. *国际药学研究杂志*, 2018, 45(6):436-442.
- [25] MASIULIS S, DESAI R, UCHAŃSKI T, et al. GABA_A receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology[J]. *Nature*, 2019, 565(7740):454-459.
- [26] WONGSAMITKUL N, MALDIFASSI M C, SIMEONE X, et al. α subunits in GABA_A receptors are dispensable for GABA and diazepam action[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 15498.
- [27] 周旭钊. 厚朴酚作用于小鼠 γ -氨基丁酸A型受体苯二氮卓结合位点产生促睡眠作用[D]. 上海:复旦大学, 2013.
- [28] 靳照宇,库宝善,姚海燕,等. 5-HT_{1A}和5-HT₂受体功能与觉醒、睡眠成分关系的研究[J]. *中国药理学通报*, 2000, 16(2):208-211.
- [29] 王秋菊,许丽,范明哲. 谷氨酸和谷氨酰胺转运系统的研究进展[J]. *动物营养学报*, 2011, 23(6):901-907.
- [30] DU X C, LI J S, LI M H, et al. Research progress on the role of type I vesicular glutamate transporter (VGLUT1) in nervous system diseases[J]. *Cell Biosci*, 2020, 10:26.
- [31] LIU K, KIM J, KIM D W, et al. Lhx6-positive GABA-releasing neurons of the zona incerta promote sleep [J]. *Nature*, 2017, 548(7669):582-587.
- [32] 刘晶,李峰,宋月晗,等. GABA能系统与失眠[J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(18):3589-3591.
- [33] YAN M Z, CHANG Q, ZHONG Y, et al. Lotus leaf alkaloid extract displays sedative-hypnotic and anxiolytic effects through GABA_A receptor [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(42):9277-9285.
- [34] QUIÑONES G M, MAYELI A, YUSHMANOV V E, et al. Reduced GABA/glutamate in the thalamus of individuals at clinical high risk for psychosis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2021, 46(6):1133-1139.
- [35] PENG W L, WU Z F, SONG K, et al. Regulation of sleep homeostasis mediator adenosine by basal forebrain glutamatergic neurons [J]. *Science*, 2020, 369(6508): eabb0556.