

中医药调控神经元稳态治疗老年失眠研究进展

唐文佳, 黄刚, 王越, 梁政亭, 梁瑞宁*

新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐 830017

DOI:10.61369/MRP.2026090023

摘 要 : 老年失眠发病率高且机制复杂, 与 HIF-1 信号通路活性异常及神经稳态失衡有关, 以往的治疗效果有限。有研究显示, 补肾安志方为老年性失眠提供了多靶点干预新策略, 可为中医药现代化治疗老年失眠的理论创新与药物研发提供科学依据。本文整合了神经自噬、端粒耗损等多维度机制, 阐释补肾安志方补肾填精、安神定志的药理依据, 并提出补肾安志方可通过靶向结合 AKT1 负反馈调节 HIF-1 通路, 纠正脑内异常代谢与神经炎症, 恢复中枢神经系统 (Central Nervous System, CNS) 的状态, 为改善“肾虚为本”病机的老年性失眠提供诊疗思路。

关 键 词 : 补肾安志方; HIF-1 信号通路; 衰老性失眠; 神经元稳态

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Regulating Neuronal Homeostasis in the Treatment of Elderly Insomnia

Tang Wenjia, Huang Gang, Wang Yue, Liang Zhengting, Liang Ruining*

Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830017

Abstract : The incidence rate of insomnia in the elderly is high and its mechanisms are complex, involving abnormal activity of the HIF-1 signaling pathway and imbalances in neural homeostasis, with limited therapeutic efficacy in the past. Research has shown that the Bushen Anzhi Formula provides a novel multi-target intervention strategy for age-related insomnia, offering a scientific basis for theoretical innovation and drug development in modernizing traditional Chinese medicine for treating elderly insomnia. This study integrates multidimensional mechanisms such as neural autophagy and telomere attrition, elucidating the pharmacological rationale of Bushen Anzhi Formula in replenishing kidney essence and stabilizing the spirit. It further proposes that the formula may correct abnormal brain metabolism and neuroinflammation by targeting AKT1-mediated negative feedback regulation of the HIF-1 pathway, restoring the state of the central nervous system (CNS). This provides a diagnostic and therapeutic approach for improving age-related insomnia rooted in the pathogenesis of "kidney deficiency as the primary cause".

Keywords : Buhen Anzhi Fang; HIF-1 signaling pathway; senile insomnia; neuronal homeostas

“失眠”指在有合适睡眠环境的情况下, 依然对睡眠时间或质量不满足, 存在入睡和维持睡眠障碍, 且影响日间社会功能的主观体验^[1]。“老年性失眠”指老年人存在入睡困难、夜间频繁醒来、早醒、睡眠质量下降, 同时伴有日间疲劳等症状的睡眠障碍^[2]。全球约 10% 的成年人受失眠困扰, 发病率随年龄增长显著上升, 老年人群发病率高达 50%^[3]。

目前现代医学从过度觉醒假说、下丘脑-垂体-肾上腺轴 (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis, HPA 轴) 功能紊乱、炎症因子介导损伤及中枢神经递质失衡等多个角度来阐释失眠机制, 但大多聚焦于单一环节, 未能系统回答“衰老为什么让失眠变得易感且难治”这一根本问题^[2,4]。

中医将老年失眠归为“不寐”范畴, 认为其核心病机为肾气虚损、肾精不能上充脑髓, 致脑络失养、神不守舍^[5]。肾精亏虚既是机体机能衰退的根源, 也是失眠在老年期高发的内在基础^[6,6]。临床研究表明, 以“补肾填精、安神定志”为组方原则的补肾安志方对老年失眠有一定疗效, 可改善入睡时间、减少夜间觉醒次数^[6,7]。但该方的作用机制尚未阐明, 限制了该方的应用与推广。

近年来, 缺氧诱导因子-1 (Hypoxia-Inducible Factor-1, HIF-1) 信号通路在衰老相关神经退行性疾病中的核心调控作用受到广泛关注。研究显示, 衰老脑组织长期处于慢性低氧状态, HIF-1 通路持续激活, 引起神经炎症、异常能量代谢和神经元兴奋性紊乱, 这些变化恰与老年失眠的神经生物学特征高度吻合^[8,9]。此外, HIF-1 与 AKT1 (AKT Serine/Threonine Kinase 1) 之间存在的正反馈放大环路, 为衰老性失眠提供了潜在干预靶点^[10,11]。

基于上述理论缺口, 未来研究可从以下研究思路进行梳理整合验证: 补肾安志方靶向结合 AKT1 负反馈调节 HIF-1 通路, 减轻脑组织缺氧应激和神经炎症, 修复下丘脑昼夜节律调控功能, 重塑中枢神经元稳态, 从而改善老年性失眠。本文将从 HIF-1/AKT1 信号轴的异常调控、神经元稳态的多维度失衡机制以及补肾安志方的药理依据等方面, 系统阐述这一假说的理论基础。

基金支持: 本研究得到新疆维吾尔自治区大学生创新创业项目 (项目编号: X202510760268), 新疆神经系统疾病研究重点实验室 (项目编号: XJDX1711-2423) 及新疆自治区科技计划项目 (项目编号: 2025D01C65) 资助。

作者简介: 唐文佳 (2004.12.06-), 女, 汉族, 浙江省温州市人, 本科, 中医药专业, 邮箱: 15381421828@163.com

通讯作者: 梁瑞宁 (1991.01.23-), 女, 汉族, 河南省永城市人, 博士研究生, 新疆医科大学讲师, 中医神志病, 邮箱: xy1rn0681@xjmu.edu.cn。

所有作者声明无利益冲突。

一、HIF-1/AKT1信号通路的异常正/负反馈调控机制

（一）HIF-1通路的生理功能与衰老失眠中的病理性激活

缺氧诱导因子-1（HIF-1）是由氧敏感型 HIF-1 α 亚基和组成型 HIF-1 β 亚基构成的异二聚体转录因子，是细胞感知缺氧、启动适应性反应的核心调控枢纽^[8]。

然而，衰老进程中脑组织微循环灌注不足，神经元长期处于慢性低氧微环境，导致 HIF-1 通路处于持续激活^[2,9]。这种病理性亢进带来了双重损伤：一方面持续驱动血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF）、葡萄糖转运蛋白1（Glucose Transporter type1, GLUT1）等靶基因过度表达，造成异常血管新生和代谢紊乱；另一方面通过促红细胞生成素（Erythropoietin, EPO）、脑源性神经营养因子（Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF）的异常调控干扰神经元存活与突触可塑性^[12]。更关键的是，HIF-1 的持续激活与 AKT1 形成恶性正反馈环路：HIF-1 α 诱导 VEGF、胰岛素样生长因子 2（Insulin-like Growth Factor 2, IGF2）等因子自分泌/旁分泌激活 PI3K-AKT1 通路^[10]，而活化的 AKT1 又通过磷酸化糖原合成酶激酶 3 β （Glycogen Synthase Kinase-3 β , GSK-3 β ）等下游分子减少 HIF-1 α 的羟基化降解^[11,13]，进一步稳定 HIF-1 α 蛋白并促进其核转位。这一正反馈不断放大中枢缺氧应激、异常能量代谢和神经炎症，持续抬高促觉醒信号，破坏下丘脑昼夜节律调控能力，造成神经元稳态失衡，加重老年性失眠^[9]。

（二）AKT1介导的负反馈调控：重塑稳态的关键节点

既然 HIF-1 与 AKT1 之间的正反馈是病理持续放大的核心驱动力，那么阻断 HIF-1 与 AKT1 之间的病理性正反馈环路，就是下调 HIF-1 通路过度激活、重建神经元稳态的切入点。

当 AKT1 活性下调时，其解除了对 GSK3 β 的磷酸化抑制作用，恢复活性的 GSK3 β 可催化 HIF-1 α 脯氨酸残基的羟基化，重启肿瘤抑制基因（Von Hippel-Lindau Tumor Suppressor, VHL）依赖的降解途径，加快脑组织内过量 HIF-1 α 的清除^[14]；同时，AKT1 活性降低还阻碍了 HIF-1 α 核定位信号（Nuclear Localization Signal, NLS）的修饰，抑制 HIF-1 α 入核与 HIF-1 β 组装为转录复合体，从而下调 VEGF、GLUT1、乳酸脱氢酶 A（Lactate Dehydrogenase A, LDHA）等下游靶基因的表达^[11]。

整套负反馈调控机制弱化中枢病理性促觉醒信号，修复下丘脑昼夜节律调控功能，改善睡眠深度浅与睡眠连续性差的老年性失眠症状。由此可见，AKT1 是 HIF-1 通路负反馈、修复衰老脑组织神经元稳态的关键分子靶点，也为补肾类中药复方的机制研究指明了方向。

二、HIF-1通路异常引起的多维度神经元稳态失衡

神经元稳态是指神经系统维持兴奋-抑制平衡、突触可塑性、代谢稳态及昼夜节律调控能力的动态平衡状态^[15]。HIF-1 通路的病理性持续激活并非独立事件，其通过下游效应分子广泛波及神经稳态的多个维度，构成从分子异常到行为表型的放大过程。

（一）胶质细胞介导的神经炎症：HIF-1通路的下游效应器

HIF-1 α 的持续积累可上调多种促炎因子（IL-1 β 、TNF- α ）的转录，这些炎症介质作用于星形胶质细胞和小胶质细胞，诱导其表型向促炎方向极化^[8,15]。衰老状态下，星形胶质细胞清除腺苷、调控类淋巴系统的能力下降，睡眠压力信号传导受阻；小胶质细胞吞噬与抗炎功能减弱，释放的 IL-1 β 和 TNF- α 可抑制慢波睡眠、延长入睡潜伏期^[15]。现研究多强调衰老后星形胶质细胞、小胶质细胞“功能衰退”，但衰老过程中部分胶质细胞并非单纯衰退，而是出现异常活化、表型极化失衡，兼具损伤与代偿双重作用。现有论述未区分保护性活化与病理性活化。

近年研究表明，cGAS-STING 信号轴作为胞内 DNA 感应通路，在 HIF-1 驱动的慢性炎症环境中被过度激活，线粒体 DNA 释放、A β 沉积等损伤信号持续刺激 cGAS-STING，驱动慢性神经炎症，破坏下丘脑-垂体-肾上腺轴与视交叉上核生物钟，导致昼夜节律紊乱、夜间皮质醇升高、褪黑素分泌不足，共同诱发入睡困难与早醒^[16]。

综上，神经稳态原本指神经系统维持动态平衡的生理状态，但现有文献未区分生理性衰老的稳态偏移与病理性的稳态崩溃。现有论述将衰老伴随的神经变化等同于稳态失衡致病，混淆了正常衰老表型与病理损伤。此外，神经稳态是动态可逆的平衡系统，但多数研究只描述了从失衡到失眠的单向静态过程，忽视了神经稳态的代偿、修复、重塑能力。

（二）神经自噬节律紊乱：HIF-1通路清除系统失衡

神经自噬是神经系统免疫胶质细胞介导的自我吞噬过程，本身是清除炎症、衰老物质的保护性负反馈调节机制，神经元可向星形胶质细胞和小胶质细胞分化，一旦胶质细胞分化比例过高，神经元占比随之下降，会进一步加剧神经衰老，诱发异常自噬，直接加速神经衰老进程。神经自噬在深睡眠（慢波 NREM 期）达到高峰，对维持神经元结构完整性和突触可塑性至关重要^[17,18]。

HIF-1 通路的异常激活可以通过 mTOR/AMPK 信号轴干扰自噬通量的正常节律：一方面，HIF-1 诱导的代谢应激使 mTOR 信号（Mechanistic Target of Rapamycin Signaling Pathway）失调，抑制自噬启动；另一方面，过度积累的氧化应激又可能

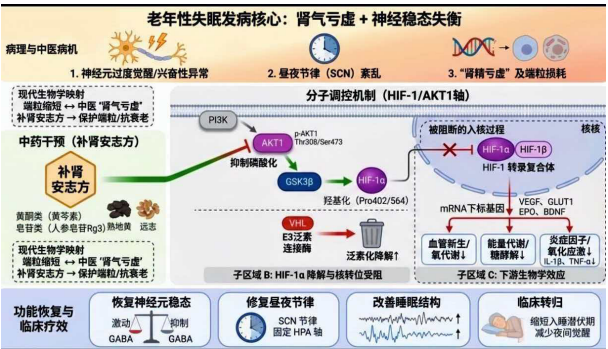


图1 老年性失眠机制图

引起代偿性激活自噬，形成恶性循环^[19,20]。其直接后果就是，生物钟中枢（Suprachiasmatic Nucleus, SCN）无法在夜间启动充分的清除功能，炎症碎片堆积进一步干扰昼夜节律基因（CLOCK、BMAL1）的表达，造成深睡眠减少、夜间觉醒增加，进而加速神经衰老进程^[18]。

（三）端粒损耗：作为衰老底层背景与肾虚理论对应

端粒是染色体末端的重复 DNA 序列，长度会随细胞分裂不断缩短，是衰老的核心分子标志，端粒酶与慢性炎症是连接端粒功能异常和衰老进程的关键枢纽。端粒缩短到临界长度后会触发 DNA 损伤应答，引发细胞复制性衰老、凋亡或基因组不稳定^[21,22]。

研究证实，长期失眠患者端粒长度显著缩短，且失眠与端粒损耗之间存在独立因果关联^[23-25]。在老年人群中，失眠者的外周血单核细胞端粒长度显著短于非失眠者^[26]。

中医认为肾藏精，主导人体生长、发育与衰老，肾精是人体生命本源，肾气盛衰决定机体衰老进程，肾精亏耗、肾气不足是人体衰老的核心内因^[27]。从先天之精与衰老本质来看，端粒的完整度与长度可视为“肾精”物质层面的微观体现：端粒稳定、长度充足对应肾精充盛、肾气健旺，细胞活力正常，机体衰老延缓；端粒磨损缩短至临界值对应肾精耗散、肾气亏虚，细胞走向复制性衰老、凋亡，整体机能衰退，二者同为衰老进程的根本驱动力^[27,28]。老年失眠患者同时面临生理性肾精渐衰和失眠加剧端粒损耗的双重打击。

因此，端粒损耗构成了衰老的底层驱动力，HIF-1/AKT1 通路异常是肾虚的现代生物学表达，胶质细胞炎症与自噬紊乱是稳态失衡的直接表现，机制层层递进，共同推动老年性失眠的发生与持续。

三、补肾安志方靶向 AKT1/HIF-1 通路修复神经稳态的药理依据

（一）补肾安志方组方原理与老年失眠病机的契合

临床治疗老年失眠的常用方剂如半夏秫米汤、酸枣仁汤、柴胡加龙骨牡蛎汤、黄连阿胶汤、归脾汤、天王补心丹等，针对不同病机，整体调理、标本兼顾（分别针对痰湿内阻、肝血不足、肝郁气滞、阴虚火旺、心脾两虚等证型），但目前未见补肾安志方基于 HIF-1 信号通路直接治疗老年性失眠的相关研究^[29]。

已知老年不寐的病机多为肾虚不藏、志不安肾，因“肾主虚、无实也”，故肾虚之治无非阴虚、阳虚，而“补肾安志方”恰为肾虚通治之方^[9]。该方立足于老年失眠“肾虚为本、志不安肾”的根

本病机，以“补肾填精、安神定志”为治法^[5,7]。方中熟地黄、山茱萸、山药平补肝脾肾之阴，枸杞子、菟丝子、胡桃肉温补肾阳，阴阳同补以充肾精；远志一味专于安志，合全方便肾精得充、神志得安^[30,32]。该方注重衰老失眠“本虚标实”的特点：以补肾填精治其本，以安神定志治其标，体现了中医整体调节的优势。

（二）现代药理依据：靶向 AKT1 的活性成分基础

根据网药研究，证实补肾安志方具有神经保护和能量代谢调节活性的化学成分。其中，黄酮类化合物（如黄芩素、山柰酚等）可通过 PI3K/AKT 信号通路调节神经元存活与凋亡^[5]；人参皂苷 Rg3 则被报道可直接与 AKT1 的 PH 结构域结合，影响其膜转位和磷酸化激活，从而调控下游信号通路的强度与时程^[5,31]。这些活性成分的存在，为补肾安志方靶向结合 AKT1 活性负反馈调节 HIF-1 信号通路提供了物质基础。

为验证上述假说，后续研究拟采用 D- 半乳糖联合对氯苯丙氨酸（PCPA）构建衰老合并失眠大鼠模型^[7]，设置模型组、补肾安志方低中高剂量组及阳性药物组，从行为学（戊巴比妥钠协同睡眠实验）、脑电图（慢波活动时程与功率谱分析）、组织病理学、分子生物学（HIF-1 α 、AKT1、GSK3 β 的 mRNA 及磷酸化水平）四个维度系统评价干预效应，证实补肾安志方靶向 AKT1/HIF-1 通路修复神经元稳态改善衰老性失眠的作用机制。

四、小结及展望

本文系统梳理了老年性失眠以“肾虚髓亏”为根本内因，脑组织慢性缺氧驱动的 HIF-1 信号通路持续激活；HIF-1 与 AKT1 之间形成的正反馈环路不断放大缺氧应激、神经炎症和代谢紊乱，最终破坏胶质细胞功能、干扰神经自噬节律，造成中枢神经元稳态崩溃，表现为入睡困难、睡眠碎片化和昼夜节律失调。对此，本文提出补肾安志方可凭借其黄酮类及人参皂苷 Rg3 等活性组分靶向结合 AKT1 负反馈调节 HIF-1 信号通路，从而多层次修复神经元稳态，改善老年失眠的这一科学假设。

未来研究需在以下方面持续推进：第一，通过 D- 半乳糖联合 PCPA 诱导的衰老失眠动物模型，系统验证补肾安志方对 HIF-1 α /AKT1 通路蛋白表达和磷酸化水平的调控作用；第二，借助 AKT1 特异性抑制剂或基因敲减实验，反向验证 AKT1 是否为该方发挥效应的必需靶点；第三，评估补肾安志方治疗老年失眠的有效性、安全性。上述研究将为中医药“补肾安志”治法改善老年失眠提供从实验到临床的完整证据链，推动中医药在衰老相关睡眠障碍领域的现代化发展。

参考文献

[1] 失眠症诊断和治疗指南 (2025 版) [J]. 中国睡眠研究会. 中华医学杂志, 2025(34).
[2] Xia L, Liu H, Ren J. A review of symptom, pathogenesis and treatment characteristics of the elderly with chronic insomnia [J]. Medicine, 2025, 104(5): e41346.

- [3]Madan Jha V. The prevalence of sleep loss and sleep disorders in young and old adults. *Aging Brain*. 2022;3:100057.
- [4] 马瑞红, 王雪可, 崔应麟. 老年失眠症的中医研究进展 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2023, 21(22): 200–202.
- [5] 孙洁, 郝振华, 张星平, 等. “补肾安志方”治疗以“夜寐早寤”为主症的老年不寐临床研究 [J]. *中医药学报*, 2022, 50(07): 65–68.
- [6] 郝振华, 孙洁, 魏璞, 等. 补肾安志方治疗老年性失眠临床观察 [J]. *实用中医药杂志*, 2018, 34(01): 39–40.
- [7] 任小娟, 陈小兵, 王冠英, 等. D-半乳糖联合对氯苯丙氨酸致肾不藏志不寐大鼠肾脏氧化应激和炎症因子的实验研究 [J]. *新疆中医药*, 2021, 39(04): 9–12.
- [8] 何厅, 翁月, 黄瑾. 缺氧诱导因子的调控机制及其在疾病治疗中的药物开发进展 [J/OL]. *中南药学*, 2026, 5(1): 1–8.
- [9] 刘婷婷, 白忠宏, 段宏伟, 等. 褪黑素通过 AKT1/HIF-1 α 信号通路促进奶牛子宫内膜上皮细胞损伤修复 [J/OL]. *畜牧兽医学报*, 2026, 5(1): 1–18.
- [10]Xie Y, Shi X, Sheng K, et al. PI3K/Akt signaling transduction pathway, erythropoiesis and glycolysis in hypoxia (Review). *Mol Med Rep*. 2019;19(2):783–791.
- [11]IoannaMaria G, Eleni K, Kalliopi P. Calcitriol Suppresses HIF-1 and HIF-2 Transcriptional Activity by Reducing HIF-1/2 α Protein Levels via a VDR-Independent Mechanism[J]. *Cells*, 2020, 9(11): 2440–2440.
- [12]Ke XJ, Zhang JJ. Changes in HIF-1 α , VEGF, NGF and BDNF levels in cerebrospinal fluid and their relationship with cognitive impairment in patients with cerebral infarction. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2013;33(3):433–437.
- [13]Huang H, Ni K, Li C. TRIM25 promotes glioblastoma progression by stabilizing HIF-1 α expression in normoxia through K11/K29 polyubiquitination. *Cell Death Dis*. 2026;17(1):530.
- [14]Tang L, Yang YQ, Cheng FH. Rhodiola Crenulatae Radix et Rhizoma protects brain microvascular endothelial cells from ischemia and hypoxia injury by regulating PI3K/AKT/GSK3 β pathway[J]. *Zhongguo Zhong yao za zhi*, 2025, 50(11): 3127–3136.
- [15]Yang C, Wang X, Ye X. Spatiotemporal Immune Dynamics in Experimental Retinal Ganglion Cell Injury Models. *Immun Inflamm Dis*. 2025;13(10):e70284.
- [16]Zhang J, Li J, Li Y. cGAS-STING axis: A central regulator of neural homeostasis and neuroinflammatory pathogenesis. *Neural Regen Res*. 2026;21(8):3285–3300.
- [17]Wu Y, Li Z, Ding T. Bidirectional regulation of neuronal autophagy in ischemic stroke: Mechanisms and therapeutic potential. *Ageing Res Rev*. 2025;111:102842.
- [18]Feng X, Ma W, Zhu J. Dexmedetomidine alleviates early brain injury following traumatic brain injury by inhibiting autophagy and neuroinflammation through the ROS/Nrf2 signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2021;24(3):661.
- [19] 罗明, 王孟阳, 张修民, 等. 苦参碱调节 AMPK/mTOR/ULK1 信号通路对创伤性脑损伤大鼠神经元自噬的影响 [J]. *广州中医药大学学报*, 2026, 43(2): 449–455.
- [20] 陈仁智, 谭霞, 周琼, 等. LncRNA 调控的神经元自噬在阿尔茨海默病发生发展机制中作用的研究进展 [J]. *医药前沿*, 2025, 15(18): 30–33.
- [21]Baylie T, Gugsä E, Jemal M. Telomerase and chronic inflammation as central molecular links in aging. *Biomed Pharmacother*. 2026;196:119104.
- [22]Xu F. The Aging Mechanism and the Telomere Depletion Theory[J]. *Academic Journal of Science and Technology*, 2025, 18(1): 676–680.
- [23]Eşel G, Mermer BD, Eker ÖÖ. Telomere length in sleep disorders[J]. *Experimental gerontology*, 2025, 209: 112851.
- [24]Tempaku FP, D’ Almeida V, Andersen LM. Sleep is associated with telomere shortening: A population-based longitudinal study[J]. *Journal of sleep research*, 2024, 34(1): e14274.
- [25]Dan H, Peilin M, Chun’ e L. Association between telomere length and insomnia: A mendelian randomization and colocalization study[J]. *Sleep Medicine*, 2022, 100: 304–310.
- [26]EJC, Stephanie E, Alyssa G. Insomnia and Telomere Length in Older Adults.[J]. *Sleep*, 2016, 39(3): 559–64.
- [27]López-Otin C, Blasco MA, Partridge L. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243–278.
- [28] 张钰纯. 中老年人睡眠行为与端粒长度的关联性研究 [D]. 南方医科大学, 2024.
- [29] 冀绪政, 张彪. 老年失眠的中医治疗现状研究 [J]. *中国医学创新*, 2026, 23(08): 164–168.
- [30] 靳亚荣, 张星平, 王凯凯, 等. 补肾安志方联合认知行为疗法治疗肾不藏志型失眠症临床观察 [J]. *中医药学报*, 2022, 50(01): 61–64.
- [31]Qing L, Zhenting W, Xiaohua Z. miR-485-5p/HSP90 axis blocks Akt1 phosphorylation to suppress osteosarcoma cell proliferation and migration via PI3K/AKT pathway[J]. *Journal of physiology and biochemistry*, 2020, 76(2): 279–290.
- [32] 任小娟, 王晶, 陈小兵, 等. 远志对肾不藏志不寐大鼠睡眠影响的实验研究 [J]. *新疆医科大学学报*, 2022, 45(07): 770–775.