

ERS介导认知障碍型失眠及中药干预研究进展

韦东其 温宇诗 徐婧 佐日古丽·赛买尔江 梁瑞宁*

新疆医科大学, 中国·新疆 乌鲁木齐 830017

摘要: 认知障碍型失眠是一种伴随认知功能损害的复杂性睡眠疾病, 与认知功能障碍是现代社会的共患病症, 两者病理机制存在密切关联。近年来, 内质网应激介导的神经元凋亡被认为是连接“认知障碍”与“失眠”的关键病理环节。桂枝龙骨牡蛎汤作为临床经典治疗方, 但其治疗内质网应激介导认知障碍型失眠神经元凋亡机制尚待阐明。本文围绕内质网应激, 综述其在认知障碍型失眠神经元凋亡中的作用及桂枝龙骨牡蛎汤干预研究进展, 为该病的中医药治疗提供科学依据。

关键词: 内质网应激; 认知障碍型失眠; 神经元凋亡; 桂枝龙骨牡蛎汤

Research progress on ERS mediated cognitive impairment insomnia and traditional Chinese medicine intervention

Wei Dongqi, Wen Yushi, Xu Jing, Zuoriguli Saimaierjiang, Liang Ruining*

Xinjiang Medical University, China Xinjiang Urumqi 830017

Abstract: Cognitive impairment-related insomnia is a complex sleep disorder accompanied by cognitive function impairment, and is a common comorbidity with cognitive dysfunction in modern society. The pathological mechanisms of the two are closely related. In recent years, endoplasmic reticulum stress-induced neuronal apoptosis has been considered a key pathological link connecting cognitive impairment and insomnia. Guizhi Longgu Oyster soup is a classic clinical treatment, but the mechanism of its treatment of endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis of insomnia neurons with cognitive impairment remains to be clarified. This article focuses on endoplasmic reticulum stress, reviews its role in the apoptosis of insomnia neurons with cognitive impairment and the research progress in the intervention of Guizhi Longgu Oyster soup, so as to provide scientific basis for the treatment of this disease with traditional Chinese medicine.

Keywords: Endoplasmic reticulum stress; Insomnia with cognitive impairment; Neuronal apoptosis; Guizhi Longgu Muli Decoction

0 引言

失眠是认知障碍发作的重要病理因素, 认知障碍也是失眠缓解后常见的残留症状。在我国约 47% 成人存在失眠症状, 超过半数的睡眠障碍患者伴有认知功能下降, 而近 90% 的认知障碍患者伴随睡眠障碍^[1]。就此来看失眠与认知障碍共病较为常见且有关联性。然而传统治疗常有两个难点: 长期使用苯二氮䓬类药物增加抑郁风险; 部分抗抑郁药在治疗初期会加重失眠。而中医药复方治疗具有多靶点作用, 副作用小等显著优势, 根据异病同治理论及相关临床治疗案例分析, 桂枝龙骨牡蛎汤可以成为治疗内质网应激介导认知障碍型失眠神经元凋亡的方药选择。

内质网应激是由于机体发生异常病理状态时, 内质网腔内蛋白质异常积聚, 导致内质网功能紊乱。内质网应激介导神经元凋亡, 进而加剧认知障碍型失眠。本文将从内质网应激介导神经元凋亡在认知障碍型失眠的作用机制入手, 梳理桂枝龙骨牡蛎汤调控该靶点的临床与基础研究, 并探讨当前不足与未来方向。

1 内质网应激可激发细胞程序性死亡

内质网 (Endoplasmic Reticulum, ER) 是真核细胞中蛋白质合成、折叠及钙离子储存的重要细胞器。在生理状态下, 内质网腔内的分子伴侣 (如 GRP78) 协助新生肽链正确折叠。当机体遭遇缺氧、氧化应激、钙离子稳态失衡或代谢紊乱时, 内质网腔内未折叠或错误折叠的蛋白质异常积聚, 导致内质网功能紊乱, 即发生内质网应激 (Endoplasmic Reticulum Stress, ERS)^[2]。

对细胞来说, ERS 是有阈值的动态开关。为应对机体产生的异常压力, 细胞会启动适应性反应——未折叠蛋白反应 (Unfolded Protein Response, UPR)^[3]。这一过程分为两个阶段: 适应性保护阶段与衰竭性凋亡阶段。

适应性阶段, 细胞通过 UPR 的三条主要信号通路 (PERK、IRE1 和 ATF6) 启动一系列代偿机制。PERK 通路通过磷酸化 eIF2 α 暂时抑制蛋白质的全局翻译, 从而减轻内质网腔内的蛋白折叠负荷; IRE1 通路通过剪切 XBP1 mRNA, 生成具有转录活性的 XBP1s, 进而上调分子伴

侣 GRP78、GRP94 等的表达，增强内质网的折叠能力；ATF6 通路则转位至高尔基体被切割激活，同样促进折叠酶和伴侣蛋白的转录。这一系列反应旨在恢复内质网稳态，维持细胞存活^[4]。

应激源持续存在时，凋亡性 UPR 将会自动启动，细胞将进入不可逆的衰竭凋亡阶段。这种转换机制主要体现在：虽然初期 PERK 激活能抑制蛋白合成，但持续激活的 PERK 会通过 ATF4 上调促凋亡转录因子 CHOP，启动凋亡程序；IRE1 的激酶活性持续激活，信号转导偏好发生改变，倾向于招募 TRAF2 并激活 ASK1-JNK 通路；与此同时，ERS 导致内质网钙库耗竭，胞质内钙离子（ Ca^{2+} ）浓度过高，不仅加剧线粒体功能障碍，还直接激活钙依赖性蛋白酶（如 Calpain），切割并激活 Caspase-12 等凋亡执行分子^[5]。

因此，在轻度应激下，UPR 通过三条主要跨膜信号通路（IRE1、PERK 和 ATF6）协同作用，旨在恢复内质网稳态。当应激源持续存在，适应性 UPR 无法缓解损伤时，细胞将启动凋亡程序，导致病理改变。

2 ERS 激发神经元凋亡促进认知障碍型失眠进展

2.1 ERS 参与调控凋亡的作用机制

当 ERS 反应过于强烈或持续时间过长，无法得到有效缓解时，原本的促生存信号转导为促凋亡信号。其中核心的途径是 PERK-CHOP 通路，PERK 通路持续激活会磷酸化 eIF2 α ，导致转录因子 ATF4 及 C/EBP 同源蛋白（CHOP）高表达。凋亡核心分子 CHOP 可抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的转录，上调促凋亡蛋白 Bim、PUMA 和死亡受体 DR5，破坏线粒体膜电位，释放细胞色素 c，最终激活 Caspase-9 和 Caspase-3 级联反应。同时促进活性氧（ROS）生成，导致线粒体功能障碍^[6]。在过度应激下，活化的 IRE1 会招募 TRAF2 蛋白，激活下游的 JNK 信号通路，进而激活 ASK1 及 JNK 激酶。磷酸化的 JNK 可下调 Bcl-2 家族蛋白活性，并激活 Caspase 级联反应^[7]。此外，ERS 还会导致钙稳态失衡，钙离子大量释放至胞质，CHOP 的过度表达可上调 ERO1 α ，加剧氧化损伤并激活钙蛋白酶，进而特异性切割并激活定位于内质网膜上的 Caspase-4。活化的 Caspase-4 可直接启动下游 Caspase 级联反应，与线粒体途径共同执行细胞凋亡程序^[8]。这三条通路——CHOP 介导的转录调控、IRE1-JNK 信号激活及 Ca^{2+} 、ROS 诱导的 Caspase 活化——共同构成了 ERS 诱导细胞凋亡的分子机制。

2.2 ERS 参与调控神经元凋亡的作用机制

近年来研究表明，ERS 及其介导的神经元凋亡被证

实是连接认知障碍与失眠的核心病理机制。在认知障碍的病理背景下，脑内异常沉积的 β -淀粉样蛋白（A β ）寡聚体和过度磷酸化的 Tau 蛋白会直接干扰内质网的正常功能。此外，失眠导致的神经元过度兴奋和代谢废物清除障碍，加重了内质网腔内未折叠或错误折叠蛋白的负荷。为了应对这种压力，细胞最初会启动 UPR，试图通过 IRE1、PERK 和 ATF6 三条通路恢复稳态^[9]。当应激源持续存在时，自动启动凋亡性 UPR，驱动神经元走向不可逆的凋亡。

ERS 发生时， Ca^{2+} 与 ROS 在胞质内的过载也是导致神经元凋亡的关键因素。失眠导致脑内活性氧（ROS）堆积直接损伤内质网膜蛋白和钙泵，诱发 ERS^[10]。反之，ERS 又会增加线粒体 ROS 产生。这种双向恶性循环是导致神经元退行性变的基础。

2.3 ERS 介导认知障碍型失眠神经元凋亡的病理基础

海马神经元的突触可塑性受损是导致认知障碍型失眠神经元凋亡发生的核心。FOXO 转录因子家族（特别是 FOXO3a）参与调控细胞周期停滞和凋亡。研究发现，ERS 可通过 PERK 或 IRE1 通路磷酸化修饰 FOXO 蛋白，改变其亚细胞定位和转录活性^[11]。在认知障碍型失眠模型中，ERS 激活的 FOXO 通路可能上调了促凋亡基因（如 Bim、FasL）的表达，导致突触丢失和神经元凋亡。认知障碍伴随神经炎症因子水平升高^[12]。研究表明，IL-6 可通过激活 JAK2/STAT3 通路，加剧内质网的蛋白折叠负担；同时，ERS 的标志性蛋白 GRP78 和 CHOP 可作为损伤相关分子模式（DAMPs），激活小胶质细胞，进一步释放 IL-6 等促炎因子，形成“炎症-ERS”正反馈环路，加速神经元凋亡^[13]。

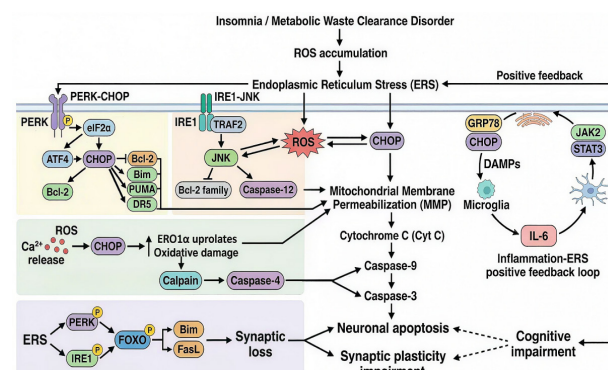


图1 ERS介导认知障碍型失眠神经元凋亡机制图

如图1可知，认知障碍与失眠通过共同激活 ERS 三条主要信号通路（PERK、IRE1、ATF6），协同促进了神经元的凋亡。持续的 ERS 通过激活 PERK-CHOP、IRE1-JNK 及 ATF6 通路，并与 IL-6/STAT3 炎症轴及

FOXO 凋亡通路交互对话, 最终导致神经元凋亡和认知功能下降。这一分子机制的阐明, 不仅解释了为何改善睡眠有助于延缓认知衰退, 也为开发靶向 ERS 通路的神经保护药物提供了坚实的理论依据。

3 桂枝龙骨牡蛎汤干预 ERS 的作用机制

桂枝龙骨牡蛎汤源自《金匱要略》, 由桂枝、芍药、生姜、大枣、甘草、龙骨、牡蛎组成, 具有调节神经递质、抗焦虑及神经保护作用, 是治疗“阴阳失调”所致失眠、惊悸的经典方剂。基于“异病同治”理论及现代网络药理学分析, 我们推测其治疗认知障碍型失眠的核心机制是调控内质网应激, 抑制神经元凋亡。

3.1 单体成分的干预作用

桂枝龙骨牡蛎汤中各中药含有的活性成分已被证实对 ERS 具有调节作用。现代药理学研究表明, 中药活性成分能精准靶向 ERS 的三条核心信号通路 (PERK、IRE1、ATF6), 通过抑制过度的 UPR, 减轻氧化应激与神经炎症, 从而阻断神经元凋亡, 改善认知与睡眠双重障碍^[14]。

对于调控 PERK/eIF2 α /ATF4/CHOP 通路, 有研究表明桂枝中的桂皮醛能降低海马组织中 GRP78、p-PERK、p-eIF2 α 的表达水平, 阻断 ATF4 向核内转移, 从而下调促凋亡因子 CHOP 的转录活性。动物实验表明, 该方可显著降低模型动物海马神经元中 Bax/Bcl-2 比值, 抑制 caspase-12 的活化, 减少神经元凋亡。同时, 通过恢复 eIF2 α 的正常磷酸化水平, 改善蛋白质翻译起始功能, 促进神经元功能恢复^[15-16]。

芍药苷和甘草酸具有显著的抗炎作用。研究表明, 这些活性成分能抑制 IRE1 通路的过度激活, 减少 XBP1 的剪接形式 (XBP1s) 的生成, 从而降低下游促炎因子 TNF- α 、IL-6 的表达水平^[17]。通过抑制 NF- κ B 的核转位, 该方能有效阻断内质网应激与神经炎症的恶性循环。

牡蛎与龙骨富含钙、锌等微量元素。通过调节钙调素及钙泵的活性, 既防止因钙耗竭引发的 UPR 异常, 还可防止钙超载引发的线粒体-内质网轴功能障碍^[18]。而锌离子是多种抗氧化酶的辅基, 可减轻氧化应激对内质网的损伤。

3.2 方剂整体调节优势

认知障碍型失眠的病理涉及“脑-髓-神”系统的整体失衡。桂枝龙骨牡蛎汤通过“调和营卫、潜阳安神”的整体功效, 发挥多靶点、多通路的调节作用。

方剂中的多酚类及黄酮类成分能清除过量 ROS, 抑制 NLRP3 炎症小体的激活, 从而减轻对内质网的持续损伤, 恢复内质网的蛋白质折叠能力^[19-20]。矿物质药物通过调节钙调素 (CaM) 及钙泵 (SERCA) 的活性, 维持神经

元内钙离子稳态, 防止钙超载引发的线粒体-内质网轴功能障碍。

海马是学习记忆的关键脑区, 也是内质网应激敏感区域。桂枝龙骨牡蛎汤可通过下调海马组织中磷酸化蛋白激酶 R 样内质网激酶 (p-PERK)、磷酸化的需醇激酶 (phosphorylated inositol re-quiling kinase, p-IRE1) 及凋亡核心分子 CHOP 的蛋白表达, 阻断 ERS 向凋亡信号的转化, 保护海马 CA1、CA3 区神经元的完整性。

认知障碍型失眠常伴随下丘脑-垂体-肾上腺轴 (HPA 轴) 功能亢进。桂枝龙骨牡蛎汤能通过抑制下丘脑室旁核的内质网应激, 减少促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH) 的释放, 从而降低促肾上腺皮质激素 (ACTH) 和皮质醇水平, 缓解 HPA 轴亢进状态, 临床观察证实, 该方能显著降低患者血清皮质醇浓度, 改善焦虑情绪, 提高睡眠效率。其作用机制可能涉及下丘脑 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能神经元系统的调节和 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT) 系统的平衡^[21]。

桂枝龙骨牡蛎汤通过保护神经元功能, 恢复单胺类递质的平衡。研究表明, 该方可提高海马和前额叶皮层中 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (norepinephrine, NE)、多巴胺 (dopamine, DA) 的含量, 同时调节 GABA 和谷氨酸的平衡, 从而改善情绪状态和睡眠质量^[22]。

因此, 桂枝龙骨牡蛎汤通过多靶点干预神经炎症-代谢-递质失衡的综合作用, 从多方面稳定脑内微环境, 抑制 ERS 介导的神经元凋亡, 体现了中医药“异病同治”理论的科学内涵, 其在临床上改善失眠与认知功能的协同效应, 或将成为治疗该病的趋势性选择。桂枝龙骨牡蛎汤为 ERS 介导的认知障碍型失眠神经元凋亡患者提供了新的治疗选择, 展现出广阔前景。

4 结语

总体而言, ERS 介导的神经元凋亡是认知障碍型失眠发生发展的重要病理机制。桂枝龙骨牡蛎汤作为经典名方, 通过多成分、多靶点、多通路的整合调节优势, 不仅能够改善临床症状, 更能在细胞器水平 (内质网) 方面发挥保护作用。未来的研究应进一步利用现代生物学技术 (如单细胞测序、蛋白质组学), 深入解析该方剂调控 ERS 具体分子靶点 (如针对 IRE1 α 的 RNase 活性或 PERK 的激酶活性), 并开展高质量的临床转化研究, 为认知障碍型失眠的治疗提供更具说服力的循证医学证据。因此, 将桂枝龙骨牡蛎汤改善 ERS 介导的神经元凋亡以治疗认知障碍型失眠的机制研究多样化、精细化可能成为未来的新方向。

参考文献:

- [1] 郭宇偲, 张丽芳. 失眠相关认知损害的研究进展[J].

山东第一医科大学 (山东省医学科学院) 学报, 2024, 45(3): 186-192.

[2] Celik C, Lee SYT, Yap WS. Endoplasmic reticulum stress and lipids in health and diseases[J]. *Prog Lipid Res.* 2023 Jan; 89: 101198.

[3] Rızvanoğlu ÖF, Yıldırım S, Kiliçlioğlu M. Effects of gallic acid on acrylamide-induced endoplasmic reticulum stress, neuroinflammation and neuronal apoptosis in rats[J]. *Neurotoxicology.* 2026 Mar 17;114:103431.

[4] Wu M, Xu S, Mi K. GluN2B-containing NMDA receptor attenuated neuronal apoptosis in the mouse model of HIBD through inhibiting endoplasmic reticulum stress-activated PERK/eIF2 α signaling pathway[J]. *Front Mol Neurosci.* 2024 Apr 4;17:1375843.

[5] Zhang J, Li YH, Zhang JJ. Retigabine ameliorates CRS-induced depressive-like behaviors and cognitive impairment by inhibiting endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis[J]. *Brain Res Bull.* 2026 Apr; 237: 111798.

[6] Zhang K, Kaufman RJ. From endoplasmic-reticulum stress to the inflammatory response[J]. *Nature.* 2008 Jul 24; 454(7203): 455-62.

[7] Xu C, Bailly-Maitre B, Reed JC. Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions[J]. *J Clin Invest.* 2005 Oct; 115(10): 2656-64.

[8] Ekundayo BE, Obafemi TO, Adewale OB. Oxidative Stress, Endoplasmic Reticulum Stress and Apoptosis in the Pathology of Alzheimer's Disease[J]. *Cell Biochem Biophys.* 2024 Jun; 82(2): 457-477.

[9] Zhong P, Zhuge S, Tu Y. Neuroprotective role of NRF2 activation against ER Stress-Mediated apoptosis in obstructive sleep apnea[J]. *J Biol Chem.* 2026 Mar 23; 302(5): 111388.

[10] Ferreira E, Baldeiras I, Ferreira IL. Mitochondrial- and endoplasmic reticulum-associated oxidative stress in Alzheimer's disease: from pathogenesis to biomarkers[J]. *Int J Cell Biol.* 2012; 2012: 735206.

[11] Webb AE, Brunet A. FOXO transcription factors: key regulators of cellular quality control. *Trends Biochem Sci.* 2014 Apr; 39(4): 159-69.

[12] Wu J, Yang Y, Gao Y. Melatonin Attenuates Anoxia/Reoxygenation Injury by Inhibiting Excessive Mitophagy Through the MT2/SIRT3/FoxO3a Signaling Pathway in H9c2

Cells[J]. *Drug Des Devel Ther.* 2020 May 25; 14: 2047-2060.

[13] Aceves M, Granados J, Leandro AC. Role of Neurocellular Endoplasmic Reticulum Stress Response in Alzheimer's Disease and Related Dementias Risk[J]. *Genes (Basel).* 2024 Apr 28; 15(5): 569.

[14] 易顺, 魏桃荣, 张文耀等. 基于网络药理学及实验验证探究桂枝加龙骨牡蛎汤治疗失眠的作用机制[J/OL]. *天然产物研究与开发*, 2026, 7(1): 1-21.

[15] 窦煊琪, 陆方莹, 常宏等. 基于网络药理学和动物实验研究桂皮醛对 CUMS 大鼠海马区 COX2/PGE2 信号通路的影响[J/OL]. *中国新药杂志*, 2026, 7(1): 1-11.

[16] 王慧, 张星平, 刘俊昌等. 桂枝加龙骨牡蛎汤对魄不安于肺不寐大鼠脑组织 Caspase-3、Bcl-2、Bax 水平的影响[J]. *中医药学报*, 2024, 52(2): 18-23.

[17] 陈作海. 基于 IRE1 α -JNK 信号通路探讨温中疏肝健脾方治疗非酒精性脂肪性肝炎的临床疗效及其机制研究[D]. 广西中医药大学, 2022.

[18] 张晗, 张磊, 刘洋. 龙骨、牡蛎化学成分、药理作用比较研究[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(13): 1839-1840.

[19] 闫德祺, 张星平, 梁政亭等. 桂枝加龙骨牡蛎汤改善魄不安于肺型不寐大鼠记忆的作用机制[J]. *河北中医*, 2024, 46(10): 1648-1653+1660.

[20] 原浩森, 王森友, 张茂云. 基于 MMP9/NLRP3 炎症小体信号通路介导的炎症反应探究桂枝加龙骨牡蛎汤对心肌梗死后抑郁大鼠的影响[J]. *吉林医学*, 2025, 46(12): 2904-2908.

[21] 龙斌浩, 窦婷婷, 马翠等. 下丘脑介导睡眠-觉醒相关神经环路的研究进展[J]. *生理学报*, 2026, 78(2): 283-294.

[22] 王志鹏. 桂枝甘草龙骨牡蛎汤对阳虚证失眠大鼠脑内 5-HT、NE 含量的影响[D]. 东南大学, 2015.

基金项目: 本研究得到新疆医科大学校级大学生创新创业项目 (项目编号: X202510760273), 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。所有作者声明无利益冲突。

作者简介: 韦东其 (2004.11.21), 女, 壮族, 广西壮族自治区河池市, 本科, 中医药专业。

* 通讯作者: 梁瑞宁 (1991.01.23), 女, 汉族, 河南省永城市, 中西医结合医学博士研究生, 新疆医科大学讲师, 研究方向: 中医神志病。