

花生茎叶提取物促睡眠作用研究进展

邓磊, 石爱民, 刘红芝, 刘丽, 胡晖, 杨颖, 王强*

农业部农产品加工与质量控制重点开放实验室 中国农业科学院农产品加工研究所, 北京 100193

摘要:花生茎叶作为一种促睡眠的中草药,在我国民间早有使用。尽管一直以来学者对其成分分析也有研究,但是促睡眠的功能因子以及具体作用机制尚未明确,而且高效、高质量的花生茎叶促睡眠产品也较少。本文综述了花生茎叶提取物提取方法、成分分析、促睡眠功能活性以及相关机制的研究;分析了目前花生茎叶促睡眠活性成分提取方法粗糙、功能活性及机制研究不够、产品数量少等问题,并对今后研究的方向和重点进行了展望。

关键词:花生茎叶提取物;促睡眠;作用机制

中图分类号: R281.5

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2016.S.035

Review on Sleep-promotion Effect of Peanut Leaves and Stems Extract

DENG Lei, SHI Ai-min, LIU Hong-zhi, LIU Li, HU Hui, YANG Ying, WANG Qiang*

Key Laboratory of Agro-Products Processing, Ministry of Agriculture, Institute of Agro-Food Science and Technology, Chinese Academy of Agricultural Sciences, Beijing 100193, China

Abstract: Peanut stems and leaves as a Chinese herbal medicine for promoting sleep, there are already in use in our country folk. So far, many scholars have paid attention on the component analysis. But functional factor and its mechanism to improve sleep quality has not yet been determined at present. More efficient, high quality drugs to promote sleep have also not been developed in large-scale. This paper reviews the extraction method, research of the components of peanut leaves and stems, functional activities and its mechanism of action to promote sleep; As well as the limitations of the research and product development at present; And to make the prospect of the research direction in the future, the key and trends.

Key words: extracts of peanut leaves and stems; promote sleep; mechanism of action

花生茎叶是指花生属植物的茎和叶,是花生植株的“不可食用”部分。我国是花生生产大国,花生品种丰富,种植广泛,除西藏、青海、宁夏外均有大规模种植^[1]。由于传统利用方式的局限性,花生植株的主体部分——茎叶主要作为动物饲料以及燃料使用,不能充分、高效地利用,且产值较低。

根据《2014 中国睡眠指数》显示,我国有超过三成的居民睡眠水平低于及格线,睡眠问题亟待解决^[7]。睡眠科学领域名中医王翹楚认为具有“昼开夜合”现象的豆科植物花叶中存在共同的改善睡眠的物质基础,花生茎叶也不例外^[4-6]。在我国民间,花生茎叶作为一种中药使用最早可追溯到明洪武年间。《滇南本草》、《中药大辞典》、《浙江药用植物

志》和《福建药物志》中均有花生茎叶具有治疗失眠的功效的描述。1971 年中国中医研究院编写,人民卫生出版社出版的《常见病验方研究参考资料》中记载:“神经衰弱、失眠:取鲜花生叶三两,煮水喝”^[2,3]。

现代中医学研究表明,花生茎叶中含有多种具有镇静作用的功能物质成分,但具体使花生茎叶具备促进睡眠作用的功能因子尚不明确。彻底探究出花生茎叶促睡眠作用的功能因子和相关机制对于花生茎叶资源的高效利用具有深远的意义。本文就国内外对花生茎叶提取物的提取方法、成分分析、促睡眠作用以及作用机制研究进行综述,以期对花生茎叶促睡眠活性物质的提取、功能因子揭示以及产品研发奠定基础。

1 花生茎叶活性成分提取方法

固体药材中天然活性成分的提取通常根据“相

似相溶”原理直接使用石油醚,乙酸乙酯,正丁醇等极性不同的有机溶剂从固体药料中提取。也可将药材直接用水、乙醇提取,提取液浓缩成膏,减压干燥成粉后,再用上述不同溶剂进行分步处理^[8]。

1.1 水-有机溶剂提取法

水提法(水煎法)是中医采用的传统药用植物最根本的利用方法,其历史可追溯到五千多年前炎帝神农氏。影响水提法提取效果的因素主要有提取时间、提取料液比和提取温度。但在对药用植物进行利用时,一般采用沸腾温度作为提取温度,时间、料液比成为影响提取效果的关键因素。

在对药用植物进行水提之后用有机溶剂进一步萃取是为了有针对性地提取体系中一类物质以便于靶向分析和高效利用。

何晶晶等^[9]以1:13的料液比加入水,煮沸1 h,以正丁醇为萃取剂,采用硅胶柱色谱、反向硅胶柱色谱法分离得到4种物质,其中落花生苷作为新物质首次从该种属中发现。

钜晓艳等^[10]采用1:7的料液比加入水在循环提取装置中循环提取5~6 h,并同时在装置中用石油醚进行萃取,采用GC-MS法鉴定出其中的33种物质。

二者采用的提取参数不一样,但因为提取装置、鉴定手段也差别较大,故无法比较提取参数对提取效果的影响。后续研究应针对同一种装置和鉴定手段优化提取参数以期达到最佳提取效果。

1.2 醇-有机溶剂提取法

醇-有机溶剂提取法是基于水-有机溶剂提取法拓展的提取方法。主要采用乙醇、水混合物对药材进行提取后依次用极性不同的萃取剂进行进一步萃取。该方法的建立旨在提高药材中不溶或难溶于水却易溶于乙醇且不会和乙醇发生化学反应的物质的提取率。在化学实验、化工提纯、化学制药和中药制剂的制取等广泛应用。

杨杰等^[11]用对花生茎叶按1:10,1:8,1:8的料液比加入75%乙醇对花生茎叶粉末提取3次,每次2 h,并对提取物进行乙酸乙酯萃取后,用硅胶柱色谱、凝胶柱色谱和ODS(C18)柱色谱进行分离纯化,分离得到8种化合物。

刘劲松等^[12-14]用对花生茎叶按1:12,1:10,1:10的料液比加入75%乙醇对花生茎叶粉末提取3次,每次2小时,得到提取物干燥后分别用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇进行萃取,分离并鉴定了11种化合物,分

别为 β -胡萝卜苷、正二十六碳酸乙酯、棕榈酸、5,8-过氧化麦角甾-7,22-二烯-3 β -醇、水杨酸、尿嘧啶核苷、(22*E*,24*R*)-麦角甾-7,22-二烯-3 β -醇、2-O-甲基肌醇、9(*Z*),12(*Z*)-十八二烯酸、麦角甾-5,22-二烯-3-醇-7-酮、正二十九烷,除 β -胡萝卜苷和棕榈酸外,其余化合物均为首次从该属植物中获得。

对比研究结果,可以看出料液比的提高可以增加成分的提取效果。但和水-有机溶剂提取法相似的是,该类方法的具体参数如料液比、提取时间、温度等也缺乏具体单因素实验、正交试验的支撑,有待进一步探究优化,否则大量的有机溶剂以及时间将会被浪费,提取效果也不能达到最优。

1.3 有机溶剂直接提取法

有机溶剂直接提取法是指根据药材中的成分性质,利用“相似相溶”原理,用专用溶剂提取出某一类特定成分的方法。该方法一般是在药材中的大致成分分类已知的情况下采用。专用溶剂的选用一般依据待提取成分的极性,并综合考虑其物理化学性质,以溶剂不与待提取成分反应为基本前提。

王翘楚等^[15]用在索氏提取装置中用乙酸乙酯、石油醚、正丁醇依次对花生茎叶进行回流提取,旋干溶剂后合并组分,并以此为主要成分研发了落花安神合剂II,临床试验表明该制剂对治疗失眠有显著疗效。

对比与水-有机溶剂、醇-有机溶剂两种提取方法,有机溶剂直接提取法的提取效率更高也更有针对性,对于产品的研发有重要意义,但对于药材的初步组分分析而言有一定的局限性,如提取不彻底、组分杂多,分析困难等。

2 花生茎叶提取物成分分析

花生茎叶成分分析主要采用水提、醇提后,再根据物质极性分布依次用石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取后鉴定化学成分组成的方法。鉴定方法主要有波谱分析法、理化性质分析法、核磁共振法以及气质联用法。目前,从落花生茎叶中分离得到的化合物主要有萜类、酚酸类、甾醇类、戊烯醇类等^[10,16]。

3 花生茎叶提取物促睡眠活性

对花生茎叶提取物促睡眠活性的研究包括三个方面,分别为花生茎叶粗提物促睡眠活性研究、花生茎叶粗提物不同萃取组分促睡眠活性研究以及花生茎叶提取物促睡眠功能因子研究。目前研究主要停

表 1 花生茎叶中已分离鉴定化合物汇总表

Table 1 A summary list of identified compounds in peanut leaves and stems

类别	序号	化合物名称	参考文献	类别	序号	化合物名称	参考文献
Category	No.	Name	Ref.	Category	No.	Name	Ref.
降倍半萜苷类	1	落花生苷 A	杨杰等,2013		40	棕榈酸	杨杰等,2013
	2	筋蔓内酯			41	硬脂酸	
	3	长春花苷			42	琥珀酸	
	4	柑橘苷 A			43	亚油酸	
降倍半萜醇类	5	雪松醇		脂肪酸	44	正二十六碳酸乙酸	
双环倍半萜类	6	β -石竹烯			45	二十六烷酸- α -甘油酯	
单萜类	7	牻牛儿醇			46	十八烷酸- α -甘油酯	
	8	松油醇			47	十六烷酸- α -甘油酯	
链状萜烯醇类	9	芳樟醇		烃类	48	正二十九烷	
	10	1-辛烯-3-醇	鉏晓艳,2014		49	三甲基苯	
					50	1-乙基-2-甲基苯	
三萜类化合物	11	大豆甙 I	杨杰等,2013		51	正三十一烷	鉏晓艳,2014
环烯醚萜苷类	12	京尼平苷		含氮化合物	53	乙酰胺	
黄酮类	13	美迪紫檀素			53	尿嘧啶核苷	
	15	6,10,14-三甲基-2-十五烷酮	鉏晓艳,2014				
	16	异槲皮苷	杨杰等,2013		54	N-甲基-4-羟基脯氨酸	
	17	槲皮素-3, O- β -D 半乳糖苷?			55	尿嘧啶	
香豆素类	18	马栗树皮素			56	腺嘌呤	
甾醇类	19	豆甾烷-3 β ,6 α -二醇			57	次黄嘌呤	
	20	β -胡萝卜苷			58	硝酸钾	
	21	β -谷甾醇		戊烯醇类	59	Arachisprenol 10	杨杰等,2013
	22	大豆皂醇 B			60	Arachisprenol 11	
	23	5,8-过氧化麦角甾-7,22-二烯-3,8-醇			61	Arachisprenol 12	
	24	(22E,24R)-麦角甾-7,22-二烯-3 β -醇			62	Glycinoprenol 7	
	25	麦角甾-5,22-二烯-3-醇-7-酮			63	Glycinoprenol 8	
	26	香豆酸			64	Glycinoprenol 9	
酚酸类	27	绿原酸			65	Glycinoprenol 10	
	28	原儿茶酸			66	Ficaprenol 8	
	29	对羟基苯甲酸			67	Ficaprenol 9	
	30	对甲氧基苯甲酸			68	Ficaprenol 10	
	31	异香草酸			69	Ficaprenol 11	
	32	水杨酸			70	Ficaprenol 12	
	33	对羟基桂皮酸		其它	71	蕈立醇(甲基肌醇)	
	34	对甲氧基桂皮酸			72	Inariside c3	
	35	咖啡酸			73	蔗糖	
	36	异阿魏酸			74	苯甲醇葡萄糖苷	
	37	白藜芦醇	鉏晓艳,2014		75	3-肌醇甲醚	
	38	2-甲氧基-4-乙基苯酚					
脂肪酸	39	肉豆蔻酸			-	-	-

留在粗提物促睡眠活性、粗提物不同萃取组分活性研究上,对特定功能因子的研究尚未涉及。

3.1 花生茎叶粗提物促睡眠活性

花生茎叶粗提物主要包括花生茎叶水提物和花生茎叶醇提物两类,其功能活性的研究对于揭示花生茎叶促睡眠活性影响因子及其机制具有基础性的意义。通常采用动物实验以及粗提物制剂的临床实验来证明其促睡眠活性。

3.1.1 花生茎叶水提物促睡眠活性

张晓峰等^[17]采用光电法对摄入花生茎叶水提物制剂的小鼠自主活动能力进行测定,结果表明 64 mg/kg 的灌胃剂量能够使小鼠发生睡眠行为。施明等^[18]对落花生枝叶水提物促睡眠作用开展了临床实验,实验结果表明花生茎叶提取物对治疗失眠症状具有 73.61% 的有效率。以花生茎叶水提物为主要成分的制剂对脑卒中后失眠症、惊厥有较好的疗效,作用效果与苏乐安定相似^[19,20]。严晓丽等^[21]对上海中医院研发的花生茎叶水提物制剂进行 32 人次临床实验,发现花生茎叶提取物制剂对治疗脑卒中后失眠症、惊厥总有效率高达 75%。郭福新等^[22]研究表明,花生茎叶水提物制剂对改善中风后患者情志方面各种症状的总有效率高达 89.5%。

花生茎叶水煎剂外用同样对改善睡眠具有积极的意义。郑其国等^[23]对妊娠失眠患者进行花生茎叶水煎剂治疗,结果表明花生茎叶水煎剂洗脚后,睡眠时间小于 3 小时的患者数量由 23.1% 降低到 7.7%;睡眠时间在 3~6 小时的患者数量由 69.2% 降低到 19.2%;睡眠时间大于 6 小时的人数则从 7.7% 升高到 73.1%;同时患者的醒后感觉明显改善。

水提法作为传统药用植物基本利用方法,对于花生茎叶的功效利用同样也是有效的。但是由于花生茎叶中成分复杂,仅仅对水提物促睡眠活性的研究是不够的,也无法全面权威地揭示其功能因子,所以同样需对其醇提物进行研究以综合为进一步的研究奠定基础。

3.1.2 花生茎叶醇提物促睡眠活性

陆永攀等^[24]对大鼠采用腹腔注射的方法以小鼠四肢向上姿势超过十秒为翻正反射消失的标准,消失 1min 以上记为发生睡眠,记录其从发生睡眠到翻正反射出现(即睡眠消失)的时间,观察并记录入睡动物数。研究发现花生茎叶水提物(生药 60 g/kg)和醇提物(生药 60 g/kg)均能减少小鼠走动次

数和举双前肢次数,增加阈下剂量戊巴比妥钠致小鼠入睡率,其中水提物组入睡率提高 50%,醇提物组尽管能够提高其入睡率,但作用效果不显著。

以上研究表明花生茎叶水提物与花生茎叶醇提物均含有镇定催眠的有效成分,有镇定催眠的作用,但是其水提物的促睡眠作用更为显著。

3.2 花生茎叶粗提物不同萃取组分促睡眠活性

基于对花生茎叶水提物和醇提物促睡眠功能活性的对比研究,刘劲松等^[25]对花生茎叶水提物石油醚、乙酸乙酯、正丁醇萃取组分进行了进一步探究。研究表明花生茎叶水提物石油醚萃取组分和乙酸乙酯组分能显著减少小鼠自主活动次数,分别能够使阈下剂量戊巴比妥钠致小鼠入睡率提高 40% 和 35%;确定了花生茎叶水提物的石油醚萃取成分和乙酸乙酯萃取成分是镇静催眠作用的有效成分。

药用成分的不确定以及传统药用植物药效的局限性,使其利用和推广得到了限制。石油醚萃取成分和乙酸乙酯萃取成分是花生茎叶呈现促睡眠活性主要成分的确定,使得对于花生茎叶促睡眠研究有了关键性的进展。但随着现代仪器分析技术的革新,花生茎叶提取物促睡眠功能因子及相关机制的探究应成为新的着力点。

4 花生茎叶提取物促睡眠机制

4.1 人体睡眠机制

睡眠机制是睡眠研究领域的研究热点。近年来,Saper^[26]提出了具有突破性的“触发开关”假说,很好地解释了人体睡眠-觉醒现象,也为进一步研究具有改善睡眠功效的药物、保健品的作用机制奠定了良好的基础。

构成“触发开关”的是两个相互抑制的系统,一个是促进觉醒系统,一个是促进睡眠系统。研究表明,促进觉醒系统大部分是由含神经递质的细胞群组成的。而促进睡眠的系统是由下丘脑视前区腹外侧、基底神经节、大脑皮层、边缘系统等组成。两者之间的抑制作用最终形成了睡眠-觉醒开关,来调控入睡与觉醒这两个截然相反的状态。在这两种状态的转换过程中,位于外侧下丘脑的食欲素(orexin, hypocretin)能神经元起到了稳定性作用^[27]。

在觉醒状态下,单胺能神经元(LC、TMN、Raphé)抑制了脑侧室前视核(VLPO),因此减轻了单胺能神经元本身以及 ORX 蛋白神经元的被抑制情况。因为 VLPO 神经元细胞缺乏 ORX 蛋白受体,因

此, ORX 蛋白神经元没有直接抑制 VLPO 神经元。而是通过加强单胺能神经元的作用来发挥功效的; 在睡眠状态下, VLPO 神经元的活化抑制了单胺能神经元, 因此也就减轻了 VLPO 神经元被抑制的程度; 同时, ORX 蛋白神经元也被抑制, 这进一步削弱了单胺能神经元的活性。VLPO 神经元与单胺能神经元之间这种直接的相互抑制作用形成了一个典型的触发开关, 这种触发开关非常不稳定, 能够迅速改变“开、关状态”, ORX 蛋白神经元能够起到稳定该开关的作用^[26]。

睡眠和觉醒时各中枢神经结构的活动及相互调节是通过相应的中枢递质系统的变化来实现的。大脑中的抑制性神经递质(5-HT 等)浓度和兴奋性神经递质(NE 等)对相关释放神经元进行逆向调控以实现睡眠的干预。

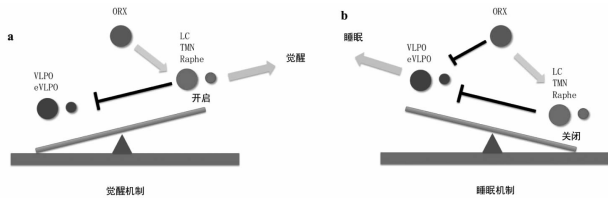


图1 睡眠-觉醒“触发开关”示意图

Fig. 1 Diagram showing the trigger switch of sleep and awake

注: ORX: 食欲肽; eVLPO (extended VLPO): VLPO 的内侧和背侧区域; LC: 蓝斑核; TMN: 结节乳头核; Raphe: 种脊

4.2 花生茎叶提取物促睡眠机制

睡眠机制表征指标主要分为脑内能量指标和睡眠-觉醒控制神经递质指标。能量指标有三磷酸核苷酸(ATP)、二磷酸核苷酸(ADP)、磷酸核苷酸(AMP)等。此类指标与机体进入睡眠程度呈负相关^[28]。睡眠-觉醒控制神经递质指标分为抑制性神经递质和兴奋性神经递质, 抑制性神经递质主要有5-羟色胺, 又名血清素(5-HT)、腺苷(Ad)、谷氨酸(Glu)等^[29]; 兴奋性神经指标主要有 γ -氨基丁酸(GABA)、去甲肾上腺素(NE)等^[30-33]。抑制性神经递质能够促进机体睡眠, 而兴奋性神经递质能够促进机体觉醒^[34, 35]。

Zu XY^[36]等研究了落花生茎叶提取物对大鼠、失眠大鼠、戊巴比妥处理大鼠的镇静作用。研究发现对比花生茎部, 花生叶提取物有显著效果, 并且探究了大鼠脑组织中 ATP、ADP、AMP、Ad、Glu、GABA 等的变化水平。研究发现, 花生茎叶提取物灌胃处理的大鼠脑内 ATP、ADP、AMP、Glu 含量以及 Glu/

GABA 值显著降低, Ad、GABA 含量显著上升, 表明了花生茎叶具有显著的促睡眠活性^[37, 38]。该项研究立足于脑内能量指标和神经递质相关指标, 初步揭示了花生茎叶促睡眠活性机制, 为研究确定其促睡眠功能因子奠定了坚实的基础。

以能量指标为机制表征指标, 神经递质指标为实质性作用指标构成促睡眠作用的模型是具有实际意义和代表性的。这两类指标为评价花生茎叶提取物促睡眠活性提供了重要的依据, 但是这两类指标都仅仅是结果性指标, 无法阐述人体从摄入到产生作用的途径, 对于整个功能活性评价体系而言具有一定的局限性。

随着药理学以及代谢动力学的发展, 天然活性物质活性表征的信号通路研究已经成为新的着力点, 花生茎叶促睡眠活性研究在该领域的研究亟待补充。

5 问题与展望

5.1 问题

作为中国民间传统药用植物, 花生茎叶提取物的成分分析及其促睡眠活性研究有着深远的意义。根据花生茎叶提取物提取制备方法、成分分析、促睡眠活性及其作用机制、产品开发研究进展与现状, 归纳总结相关研究存在的问题, 如下:

5.1.1 诸多学者分别以石油醚、乙酸乙酯、正丁醇为萃取剂从花生茎叶水提物、醇提物中分离、鉴定了七十余种化学物质, 但提取方法单一、参数优化不足。

5.1.2 花生茎叶中的成分分析方法比较传统, 对于物质的分离鉴定含量阈值要求较高, 导致分析不够详尽、全面。

5.1.3 花生茎叶药用价值研究层次较浅, 其促进睡眠等功能性的研究多停留在粗提物阶段, 功能因子的研究也尚处于猜测阶段, 未能明确可信地揭示其促进睡眠作用的功能因子及功能因子作用机制。

5.1.4 花生茎叶产品研发尚处于初级阶段, 产品形式也较单一、原始, 由于其药用成分未能实现高纯化, 治疗效果还远远不及人工合成类促睡眠产品。

5.2 展望

针对目前花生茎叶提取物提取制备方法、成分分析及促睡眠功能活性及其作用机制、产品开发研究中存在的问题, 今后的研究重点应当集中在以下几个方面:

5.2.1 采用单因素试验、正交试验等手段对提取的料液比、时间、温度等关键性参数进行优化,不再单一依靠经验值。

5.2.2 要利用先进的技术对花生茎叶化学物质组成进行更加全面的鉴定,以为彻底揭示其促睡眠功能活性以及其它相关功能作用奠定坚实的基础。

5.2.3 要更加注重对花生茎叶促睡眠作用功能成分量效、构效关系及作用机制的研究,从而为生产花生茎叶促睡眠产品提供依据;

5.2.4 加大花生茎叶促睡眠产品精深化研发力度,使其能够成为改善失眠症高效、高竞争力产品;另外在保证产品成效高的前提下,探究适合特定人群的产品辅料、加工方式、成品形式也应该成为花生茎叶促睡眠产品研发的一个重要的着力点。

参考文献

- 1 Wang Q (王强). 花生加工品质学. Beijing: China Agriculture Press, 2013. 1-2.
- 2 Wang ZY (王政研), et al. 从肝论治针刺治疗原发性失眠的临床疗效观察. *J Sichuan Tradit Chin Med* (四川中医), 2015, 33: 165-167.
- 3 Luo ZH (罗争辉), et al. Study on phenolic constituents of stems and leaves from *Arachis hypogaea*. *Guihaia* (广西植物), 2014, 34: 139-142.
- 4 Wang QC (王翹楚). “天人相应”理论指导临床的新发现. *J Tradit Chin Med Liter* (中医文献杂志), 2014, 32 (5): 34-35.
- 5 Wang QC (王翹楚), et al. 花生枝叶治疗失眠症. *J Tradit Chin Med Liter* (中医文献杂志), 1994, 1: F003-F003.
- 6 Wang QC (王翹楚). 病新学科人相应论创建继承中医天理睡眠疾. 2006 年中国睡眠研究会第四届学术年会知识更新讲座, 2006.
- 7 2014 年中国睡眠指数发布. *Statistic Theory Prac* (统计科学与实践), 2014, 3: 63.
- 8 Wu LJ (吴立军), et al. *Natural Medicinal Chemistry*. Beijing: People's Health Press, 2011. 21-22
- 9 He JJ (何晶晶), et al. Chemical constituents in butanol extraction from stems and leaves of *Arachis hypogaea*. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2009, 40: 681-683.
- 10 Zu XY (鋈晓艳), et al. Analyzing contents of essential oil and linalool in stems and leaves of *Arachis hypogaea* L. with GC-MS. *Hubei Agric Sci* (湖北农业科学), 2014, 53: 4701-4704.
- 11 Yang J (杨杰), et al. Chemical constituents from ethyl acetate fraction in stems and leaves of *Arachis hypogaea*. *Drug Clin* (现代药物与临床), 2013, 28: 147-149.
- 12 Liu JS (刘劲松), et al. 花生茎叶化学成分研究. *Chin Tradit Patent Med* (中成药), 2008, 30: 419-421.
- 13 Liu JS (刘劲松), et al. 花生茎叶化学成分研究 (II). *Chin Tradit Pat Med* (中草药), 2008, 39: 664-666.
- 14 Liu JS (刘劲松), et al. 花生茎叶化学成分研究 (III). *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2009, 31: 1902-1903.
- 15 Wang Q, et al. Formulation containing peanut leaf extract and its preparation; US, 20030118671, 2003-6-26.
- 16 Yang J (杨杰), et al. Research progress of chemical constituents and pharmacological action of groundnut stems and leaves. *Anhui Agric Sci* (安徽农业科学), 2013, 26: 10563-10566.
- 17 Zhang XF (张晓峰), et al. 花生枝叶镇静催眠作用的药理研究. 第五次全国中西医结合中青年学术研讨会论文集汇编, 2004.
- 18 Shi M (施明), et al. 落花生枝叶治疗失眠症临床观察和有关药理研究. *Jiangsu J Tradit Chin Med* (江苏中医药), 2003, 24 (7): 48-50.
- 19 Feng BL (冯蓓蕾), et al. 落花安神合剂治疗脑卒中后失眠症的临床观察. *Jiangsu J Tradit Chin Med* (江苏中医药), 2004, 25 (7): 21-22.
- 20 Guo HX (郭红学), et al. 落花生枝叶安神剂对中枢神经系统作用的初步研究. *Chin Tradit Pat Med* (中成药), 2003, 25: 592-593.
- 21 Yan XL (严晓丽), et al. 落花配方颗粒治疗失眠症 32 例. *Shaanxi Chin Med* (陕西中医), 2010, 6: 720-721.
- 22 Guo FX (郭福新), et al. 落花生枝叶制剂对缺血性中风后失眠烦躁不安疗效观察. 第四次全国中西医结合神经系统疾病学术研讨会论文集, 2002.
- 23 Zheng QG (郑其国), et al. 2005 全国中医妇科第五次学术研讨会.
- 24 Lu YP (陆永攀), et al. 花生茎叶水提物、醇提物对小鼠镇静催眠作用的对比研究. *Shenzhen J Integr Tradit Chin Western Med* (深圳中西医结合杂志), 2015, 25 (2): 17-18.
- 25 Liu JS (刘劲松), et al. 花生茎叶不同提取部位对小鼠镇静催眠作用的初步探讨. *J Chin Med Mater* (中药材), 2012, 35: 1833-1836.
- 26 Saper CB, et al. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*, 2001, 24: 726-731.
- 27 Saper CB, et al. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 2005, 437: 1257-1263.
- 28 Christophe V. Glucose Induces Slow-Wave Sleep by Exciting the Sleep-Promoting Neurons in the Ventrolateral Preoptic Nucleus: A New Link between Sleep and Metabolism. *J Neurosci*, 2015, 35: 9900-9911.