

# 117例棘阿米巴角膜炎患者的发病特点及药物治疗分析<sup>△</sup>

吴宁莉<sup>1\*</sup>, 黎彦宏<sup>2</sup>, 郭未艳<sup>1</sup>, 吕娟<sup>1</sup>, 李亚美<sup>1</sup>, 王园姬<sup>1#</sup> (1. 西安市第一医院药剂科, 西安 710002; 2. 西安市第一医院眼科, 西安 710002)

中图分类号 R988.1

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2025)11-1328-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.11.010



**摘要** 目的:探讨棘阿米巴角膜炎的发病特点和药物治疗情况。方法:回顾性分析2021—2024年该院收治的117例棘阿米巴角膜炎患者的发病原因和治疗方案,系统总结该病的发病特点和药物治疗情况。结果:117例棘阿米巴角膜炎患者中,男性45例,女性72例,男女性别比为1:1.6;发病年龄为>10~20岁的患者22例(占18.80%),>40~70岁的患者51例(占43.59%);有角膜接触镜佩戴史者27例(占23.08%),角膜外伤史13例(占11.11%),手术史18例(占15.38%);存在超说明书用药者40例,以甲硝唑/伏立康唑联合聚六亚甲基双胍滴眼最多见。116例(占99.15%)患者经药物治疗或联合手术治疗达到临床痊愈。结论:确诊棘阿米巴角膜炎后应早期、足量局部给予有效抗棘阿米巴药物,及时给予联合用药或手术干预措施。本研究通过对117例棘阿米巴角膜炎患者进行总结分析,为棘阿米巴角膜炎的临床治疗提供了参考依据。

**关键词** 棘阿米巴;角膜炎;聚六亚甲基双胍;甲硝唑;伏立康唑

## Clinical Characteristics and Drug Treatment of 117 Cases with Acanthamoeba Keratitis<sup>△</sup>

WU Ningli<sup>1</sup>, LI Yanhong<sup>2</sup>, GUO Weiyan<sup>1</sup>, LYU Juan<sup>1</sup>, LI Yamei<sup>1</sup>, WANG Yuanji<sup>1</sup> (1. Dept. of Pharmacy, Xi'an No. 1 Hospital, Xi'an 710002, China; 2. Dept. of Ophthalmology, Xi'an No. 1 Hospital, Xi'an 710002, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To probe into the clinical characteristics and drug treatment of Acanthamoeba keratitis. **METHODS:** Retrospective analysis was performed on the causes of onset and treatment regimens of 117 patients with Acanthamoeba keratitis admitted into the hospital from 2021 to 2024. The clinical characteristics and drug treatment were systematically summarized. **RESULTS:** Among 117 patients with Acanthamoeba keratitis, 45 were males and 72 were females, with a male to female ratio of 1:1.6. There were 22 patients aged from >10 to 20 years (18.80%) and 51 patients aged from >40 to 70 years (43.59%). Totally 27 patients (23.08%) with contact lens wearing history, 13 patients (11.11%) with corneal trauma history and 18 patients (15.38%) with surgical history. There were 40 cases of off-label drug use, metronidazole/voriconazole combined with polyhexamethylene-biguanide was the most common eye drops. A total of 116 patients (99.15%) achieved clinical recovery through drug treatment or combined with surgical treatment. **CONCLUSIONS:** After the diagnosis of Acanthamoeba keratitis, effective local anti-acanthamoeba drugs should be given early and sufficiently, and timely combined medication or surgical intervention measures should be given. In this paper, 117 cases of Acanthamoeba keratitis were analyzed to provide reference for clinical treatment of Acanthamoeba keratitis.

**KEYWORDS** Acanthamoeba; Keratitis; Polyhexamethylene-biguanide; Metronidazole; Voriconazole

棘阿米巴角膜炎(acanthamoeba keratitis, AK)是由棘阿米巴原虫感染引起的严重致盲性角膜疾病,其临床表现主要为角膜浸润、放射状角膜神经炎、角膜溃疡、眼部剧烈疼痛及极少累及巩膜外层等<sup>[1-2]</sup>。国外75%~90%的AK患者因佩戴角膜接触镜致病<sup>[3]</sup>。我国AK的主要致病因素为角膜外伤、角膜

接触镜佩戴、接触污染源及植物损伤等<sup>[1]</sup>。临床诊断主要通过共聚焦显微镜检查、角膜刮片镜检、棘阿米巴培养、分子生物学检查、病理学检查等找到棘阿米巴病原体而确诊<sup>[4]</sup>。临床中AK误诊率较高,10%~23%的患者可合并多种微生物感染,多数病例在初诊时常被误诊为病毒性、真菌性或细菌性角膜炎。本研究通过对我院眼科AK病例进行系统分析,以期为该病提供一定的临床诊疗思路。

## 1 资料与方法

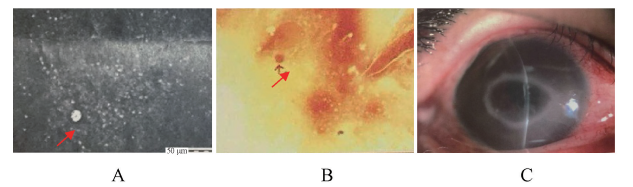
收集2021—2024年于我院眼科住院并确诊为AK的117例患者的临床诊疗资料。诊断标准:依据《棘阿米巴角膜炎诊断与治疗专家共识(2023)》<sup>[5]</sup>确诊,检查方法包括(1)

△ 基金项目:陕西省重点研发计划一般项目社会发展领域(No. 2023-YBSF-070);2024年陕西省药学会医院药学高质量发展研究项目(No. 2024-1-2-4)

\* 主管药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: wuningli1@163.com

# 通信作者:副主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail: wangyuanji123@126.com

实验室检查包括角膜刮片检查、病原体培养和分子诊断；(2)活体激光扫描共聚焦显微镜检查。117例患者均通过共聚焦显微镜[图1(A)]或者角膜刮片[图1(B)]检测到棘阿米巴包囊,确诊棘阿米巴感染;部分患者角膜有明显的基质环状浸润,见图1(C)。患者的主诉一般为眼红、痛伴视力下降、畏光、流泪、视物模糊。对患者的一般资料、发病时间、发病原因、药物治疗方案和手术方式等信息进行回顾性统计、分析。



A. 共聚焦显微镜(红色箭头所示);B. 角膜刮片中的棘阿米巴包囊(红色箭头所示);C. 裂隙灯下的角膜免疫环。

图1 AK在不同检查方法下的表现

2 结果

2.1 一般资料

2021—2024年我院收治的AK病例数整体呈升高趋势,2023年达到峰值,见图2。117例经角膜刮片或共聚焦显微镜确诊为AK的患者中,男性45例,女性72例,男女性别比为1:1.6。左眼单发56例,右眼单发52例,双眼发病9例。年龄为8个月至92岁,其中>10~20岁患者22例(占18.80%),>40~70岁51例(占43.59%),见表1。患眼视力为0.6~0.8的患者10例(占8.55%),0.1~0.5的32例(占27.35%),<0.1的11例(占9.40%),指数24例(占20.51%),手动19例(占16.24%),光感9例(占7.69%),无光感2例(占1.71%),不能配合视力检测的10例(占8.55%)。入院时发病时间为0.5d至2年,中位发病时间为12d;平均住院时间为12.44d。

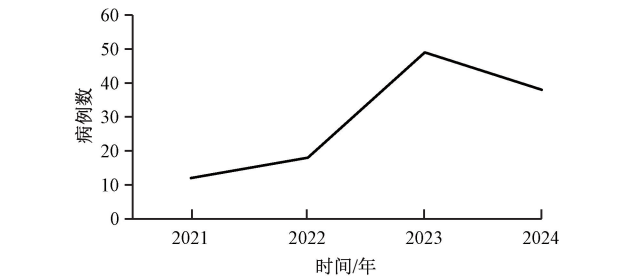


图2 2021—2024年我院AK患者数量变化趋势图

表1 117例AK患者的年龄分布

年龄区间/岁	病例数	构成比/%
0~10	9	7.69
>10~20	22	18.80
>20~30	16	13.68
>30~40	9	7.69
>40~50	13	11.11
>50~60	24	20.51
>60~70	14	11.97
>70	10	8.55
共计	117	100.00

2.2 发病原因

117例AK的患者中,53例(占45.30%)患者无明显发病原因,其余64例(占54.70%)由各种病因引起,见表2。

表2 117例AK患者发病原因分布

发病原因	病例数	构成比/%	具体原因
角膜接触镜佩戴史	27	23.08	角膜塑形镜12例,隐形眼镜11例,美瞳2例,绷带镜2例
手术史	18	15.38	白内障术后4例,角膜移植术后5例,羊膜覆盖术后3例,屈光手术后2例,双眼重睑术后2例,下睑内翻倒睫矫正术后1例,斜视术后1例
角膜外伤史	13	11.11	异物入眼5例,玉米(草)叶划伤3例,树枝划伤1例,壁纸筒划伤1例,核桃壳击伤1例,接触河水1例,右眼下睑外伤1例
其他	6	5.13	角膜炎3例,呼吸道感染3例
无明显诱因	53	45.30	—
共计	117	100.00	—

注:“—”表示无具体内容。

2.3 局部药物治疗

117例AK患者中,100例(占85.47%)患者使用0.02%聚六亚甲基双胍(PHMB,1h给药1次,1周后根据病情逐渐减量)局部抗棘阿米巴治疗。40例患者存在超说明书用药(共42次),类型为超给药途径,即将静脉制剂配制成滴眼液供患眼局部使用,以0.5%甲硝唑滴眼液(1h给药1次)、1%伏立康唑眼膏(1日4次)局部滴眼最常用,见表3。

表3 40例AK患者超说明书用药情况

药品名称	给药途径	次数	构成比/%
0.5%甲硝唑滴眼液	滴眼	31	73.81
1%伏立康唑眼膏	滴眼	11	26.19
合计		42	100.00

2.4 全身药物治疗

117例AK患者中,除局部药物治疗外,有93例共146次同时给予全身用药联合治疗,以甲硝唑(占50.00%)、地塞米松(占32.88%)、伏立康唑(占15.07%)静脉滴注为主,见表4。

表4 93例AK患者全身用药情况

药品名称	给药途径	次数	构成比/%
甲硝唑	静脉滴注	73	50.00
地塞米松	静脉滴注	48	32.88
伏立康唑	静脉滴注	22	15.07
氟康唑	静脉滴注	2	1.37
万古霉素	静脉滴注	1	0.68
合计		146	100.00

2.5 手术治疗

经过系统的抗棘阿米巴、抗细菌/真菌/病毒感染、抗炎治疗后,76例(占64.96%)患者炎症反应较前减轻,角膜病灶浸润较前吸收,但药物治疗效果仍欠佳,给予手术治疗,具体手术类型见表5;40例(占34.19%)患者在药物治疗后病情明显好转,未行手术治疗;1例(占0.85%)患者治疗效果不佳,感染持续加重无法保留眼球,行眼内容物剜除术。116例(占99.15%)患者经药物治疗或联合手术治疗后痊愈出院。

3 讨论

3.1 AK的发病特点

当角膜上皮屏障破坏时,一旦有棘阿米巴病原体暴露史将会显著增加感染风险。Page等<sup>[3]</sup>报道了1999—2011年共372例通过共聚焦显微镜诊断为AK的患者,指出软性角膜

表 5 76 例 AK 患者的手术类型分布

手术方式	病例数	构成比/%
穿透角膜移植	29	38.16
板层角膜移植	20	26.32
羊膜移植	14	18.42
结膜瓣遮盖	7	9.21
其他手术	6	7.89
共计	76	100.00

接触镜仍然是单个最主要危险因素(64%)。

AK 虽是罕见的感染性角膜疾病,但 2021—2024 年我院收治的 AK 患者数量呈升高趋势,2023 年最高,可能与角膜接触镜的普及和临床医师对该病的认识、重视度及诊疗水平的不断提高有关。男女患者性别比例为 1:1.6,女性发病率明显高于男性,可能与女性偏爱佩戴隐形眼镜、美瞳有关。由表 1 可见,AK 可发生于各年龄段,>10~20、>40~70 岁 2 个年龄段患者占比偏高,可能因为青少年是佩戴角膜接触镜的主要人群,而>40~70 岁是劳动力的主要人群。117 例 AK 患者中,有角膜接触镜佩戴史 27 例(占 23.08%),手术史 18 例(15.38%),角膜外伤史 13 例(占 11.11%),其他原因 6 例(5.13%)。可见,随着人们对眼外伤防护意识的提高及角膜接触镜的普及,由佩戴角膜接触镜诱发棘阿米巴感染的概率逐渐增加,因此应加强隐形眼镜、角膜塑形镜等的规范佩戴及清洁护理。

3.2 AK 的药物治疗

棘阿米巴滋养体一般容易清除,而形成包囊后则高度耐药,目前尚无药物同时对棘阿米巴滋养体和包囊有效,通常需要联合用药才能有效将其杀死。局部及全身联合使用抗棘阿米巴药物是 AK 的最佳药物治疗方案。对于确诊 AK 的患者,在药物治疗上强调早期、足量、联合及长期用药<sup>[6-8]</sup>。

3.2.1 抗棘阿米巴药物:目前,双胍类药物(氯己定、聚六亚甲基双胍盐酸盐)和二胺类药物(丙烷脒异硫氰酸、六甲胺)组合已被临床作为治疗棘阿米巴的一线药物<sup>[9]</sup>。双胍类药物主要作用于阿米巴的胞质膜,导致膜损伤溶解和死亡,二胺类药物通过阻断蛋白质和核酸的生物合成发挥抗虫作用。《热病:桑福德抗微生物治疗指南》<sup>[10]</sup>推荐使用 0.02%~0.2% 氯己定或 0.02%~0.06% PHMB 联合 0.1% 丙烷脒或 0.1% 己脒定抗棘阿米巴治疗。通常使用该浓度 PHMB 或氯己定联合初始高频次双胍类(0.1% 普罗帕脒或 0.1% 己脒定)滴眼,能够使药物发挥最佳作用。由于 PHMB 对人角膜细胞具有一定的不良反应,建议从小剂量开始,在 48 h 后将滴眼次数减少,以减轻药物对角膜上皮的毒性作用。局部滴眼治疗需持续 6 个月以上,使得药物最大程度透过棘阿米巴包囊囊壁而发挥治疗作用。

本研究纳入的 117 例患者中,有 100 例给予 0.02% 聚六亚甲基双胍溶液,1 h 给药 1 次滴眼,均未发现药品不良反应。早期有效的抗棘阿米巴药物治疗,能为后期患者的眼部炎症消除及手术时机提供更多的治疗机会。

3.2.2 局部用药:由于抗棘阿米巴的滴眼液品种十分有限,单独用药效果欠佳,不能满足眼科临床中棘阿米巴感染患者的需求,故超说明书用药比较普遍。临床常将静脉制剂配制为滴眼液供局部使用,与抗棘阿米巴药物联合进行治疗。文献报道,氨基糖苷类抗菌药物可以破坏棘阿米巴的外膜,促进抗棘阿米巴药物进入虫体发挥作用,如 0.5% 新霉素滴眼

液<sup>[5,11]</sup>;咪唑类药物可通过抑制棘阿米巴原虫的甾醇类物质阻碍麦角固醇合成,进而抑制滋养体增殖,表现出强大的抗虫作用,被认为是治疗 AK 的有效药物,如 1% 伏立康唑滴眼液<sup>[12-14]</sup>;三唑类药物能够抑制棘阿米巴原虫的氧化还原反应,使得原虫氮链断裂,并抑制原虫向滋养体转变,可作为双胍类药物和双胍类药物治疗的辅助用药,如 0.4% 甲硝唑滴眼液、0.4% 替硝唑滴眼液等联合双胍类药物抗棘阿米巴药物治疗,能获得良好的疗效<sup>[15]</sup>。

本研究中,有 38 例患者采用配制的 0.5% 甲硝唑滴眼液/1% 伏立康唑眼膏联合 0.02% PHMB 治疗,其中 14 例预后良好,未行手术;23 例经过治疗感染得到一定控制,及时行手术治疗;1 例药物治疗效果不佳,行眼内容物剜除术。表明 0.5% 甲硝唑滴眼液/1% 伏立康唑眼膏联合 0.02% PHMB 对 AK 有显著的疗效,但超说明书用药存在一定风险性,如静脉制剂配制滴眼液的稳定性、对眼部的刺激及不良反应等,目前根据我院临床使用经验,新鲜配制的滴眼液,能够保证药物的稳定性,且刺激性轻微,患者耐受性良好。

3.2.3 全身药物治疗:患者发生棘阿米巴感染的同时,常伴有细菌或真菌感染,采用多种抗菌药物与抗棘阿米巴药物联合治疗可提升临床治疗效果,如具有抗棘阿米巴作用的氨基糖苷类、三唑类、咪唑类抗菌药物等<sup>[9]</sup>。《棘阿米巴角膜炎诊断与治疗专家共识(2023)》<sup>[5]</sup>建议,在局部药物治疗的基础上,早期和进展期 AK 患者可口服特比萘芬 250 mg,1 日 1 次,连续 1~2 周;或口服伊曲康唑 100 mg,1 日 1 次,连续 1~2 周。吴楠<sup>[16]</sup>的研究表明,两性霉素 B、阿奇霉素、卡泊芬净两两联合均对棘阿米巴原虫具有明显的杀伤作用,且联合用药优于单独用药。

本研究中,有 80 例患者给予甲硝唑或伏立康唑全身联合局部滴眼治疗,其中 23 例药物治疗预后良好,未行手术治疗;56 例经过治疗感染得到一定控制,行手术治疗;1 例药物治疗效果不佳,行眼内容物剜除术。由此可见,早期采用药物治疗 AK 安全、有效,但整体的治愈率仍较低,在临床中抗棘阿米巴药物治疗联合角膜移植术是一种有效的治疗方案。

3.2.4 糖皮质激素:关于 AK 患者是否需要常规应用糖皮质激素,一直存在争议。反对使用的观点认为糖皮质激素可以通过诱导静止期的包囊脱囊,刺激滋养体的繁殖和活化,产生耐药、诱导复发和加重感染<sup>[17-18]</sup>。史伟云等<sup>[19]</sup>研究发现,术后早期持续全身和局部应用糖皮质激素,增加了残留棘阿米巴病原体的增殖,容易引起 AK 复发。但随着对棘阿米巴致病过程的深入研究,也有主张不应完全排除糖皮质激素在某些情况或阶段中用于减轻角膜炎性水肿、减少免疫反应的作用<sup>[20]</sup>。

本研究中,48 例患者静脉应用地塞米松抗炎治疗,其中 47 例(占 97.92%)经过药物治疗感染得到一定的控制,行手术治疗;只有 1 例(2.08%)预后良好,未行手术治疗。由此可见,发病期有糖皮质激素应用史者行手术治疗的概率明显高于未行手术者。因此,激素类药物的使用需在权衡利弊后慎重选择。

综上所述,角膜接触镜佩戴史已逐渐成为我国 AK 的最主要危险因素。PHMB 联合甲硝唑/伏立康唑是治疗 AK 的有效方案。对于 AK,早发现、早诊断、积极联合给予药物治疗十分



重要。在药物治疗效果不佳时,应尽早行手术治疗,以彻底去除被棘阿米巴感染的角膜组织,是治疗 AK 的整体思路。

参考文献

[1] 孙旭光,王智群. 阿米巴角膜炎诊断与治疗[M]. 北京:人民军医出版社,2015:24-26,64.

[2] VARACALI G, DI ZAZZO A, MORI T, et al. Challenges in acanthamoeba keratitis: a review[J]. J Clin Med, 2021, 10(5): 942.

[3] PAGE M A, MATHERS W D. Acanthamoeba keratitis: a 12-year experience covering a wide spectrum of presentations, diagnoses, and outcomes[J]. J Ophthalmol, 2013, 2013: 670242.

[4] 梁庆丰,郭笑延. 棘阿米巴角膜炎的早期诊断[J]. 中华眼科杂志, 2023, 59(10): 858-864.

[5] 棘阿米巴角膜炎诊断与治疗专家共识(2023)制定小组,中国医师协会眼科医师分会眼感染学组. 棘阿米巴角膜炎诊断与治疗专家共识(2023)[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(10): 953-960.

[6] The College of Optometrists. Clinical Management Guidelines: Microbial keratitis (Acanthamoeba sp.) [M]. London: The College of Optometrists, 2016: 1-3.

[7] 朱智勇,王敬亭,董燕玲,等. 棘阿米巴性角膜炎 120 例临床特征及治疗转归[J]. 临床眼科杂志, 2020, 28(3): 228-232.

[8] BAGGA B, SHARMA S, GOUR R P S, et al. A randomized masked pilot clinical trial to compare the efficacy of topical 1% voriconazole ophthalmic solution as monotherapy with combination therapy of topical 0.02% polyhexamethylene biguanide and 0.02% chlorhexidine in the treatment of Acanthamoeba keratitis[J]. Eye (Lond), 2021, 35(5): 1326-1333.

[9] 王月华,鞠晓红. 棘阿米巴感染治疗药物的研究进展[J]. 医药导报, 2023, 42(9): 1363-1367.

[10] GILBERT D N. 热病: 桑福德抗微生物治疗指南[M]. 范洪伟,

译. 北京:中国协和医科大学出版社,2019:15.

[11] LORENZO-MORALES J, KHAN N A, WALOCHNIK J. An update on Acanthamoeba keratitis: diagnosis, pathogenesis and treatment[J]. Parasite, 2015, 22: 10.

[12] MUSAYEVA A, RIEDL J C, SCHUSTER A K, et al. Topical voriconazole as supplemental treatment for acanthamoeba keratitis [J]. Cornea, 2020, 39(8): 986-990.

[13] THOMSON S, RICE C A, ZHANG T, et al. Characterisation of sterol biosynthesis and validation of 14 $\alpha$ -demethylase as a drug target in Acanthamoeba[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 8247.

[14] 王月华,鞠晓红,钟秀宏,等. 伏立康唑对体外培养棘阿米巴增殖和形态表现的影响[J]. 吉林大学学报(医学版), 2017, 43(3): 518-521.

[15] CLARKE B, SINHA A, PARMAR D N, et al. Advances in the diagnosis and treatment of acanthamoeba keratitis [J]. J Ophthalmol, 2012, 2012: 484892.

[16] 吴楠. 抗真菌药与抗生素联用对棘阿米巴的杀伤作用[D]. 延吉: 延边大学, 2014.

[17] 中华医学会. 糖皮质激素类药物临床应用指导原则[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(2): 89-90.

[18] 冯莉娟,贾艳妮,李凤洁,等. 棘阿米巴角膜炎角膜移植术后复发危险因素及治疗效果[J]. 中华实验眼科杂志, 2021, 39(7): 619-625.

[19] 史伟云,高华,李绍伟,等. 穿透性角膜移植治疗棘阿米巴角膜炎的临床研究[J]. 中华眼科杂志, 2004, 40(11): 750-754.

[20] 刘畅,周奇志,王智群,等. 角膜塑形镜相关性棘阿米巴角膜炎早期诊治的关键环节[J]. 中华实验眼科杂志, 2020, 38(3): 217-219.

(收稿日期:2025-07-09 修回日期:2025-08-23)

(上接第 1327 页)

[7] 李子颖,李晟尧,郝雨昂,等. 不同剂量酸枣仁治疗老年失眠的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(17): 40-43.

[8] 王晨,曹菁,宋娟娟,等. 酸枣仁复合制剂的制备及其改善睡眠效果研究[J]. 现代食品, 2023, 29(23): 70-75.

[9] 曲彤,耿飞飞,李宁,等. 酸枣仁的化学成分、药理作用和临床应用研究进展[J]. 药学前沿, 2024, 28(9): 98-108.

[10] 李点. 酸枣仁汤心肝同治虚烦失眠临证心得[J]. 湖南中医药大学学报, 2020, 40(7): 877-879.

[11] 袁兴国. 观察加减酸枣仁汤治疗虚劳虚烦不眠证病人的临床疗效[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(44): 8688, 8690.

[12] 付伯平,吴应兰. 酸枣仁汤加减治疗虚烦不眠 52 例[J]. 实用中医药杂志, 2015, 31(10): 907-908.

[13] YANG M X, WANG H, ZHANG Y L, et al. The herbal medicine *Suanzaoren* (*Ziziphi Spinosae Semen*) for sleep quality improvements: a systematic review and meta-analysis[J]. Integr Cancer Ther, 2023, 22: 15347354231162080.

[14] 王新,冯诗瑶,吴昊,等. 张仲景治虚烦不眠方之证治概要与方药分析[J]. 中国民族民间医药, 2019, 28(3): 59-62.

[15] WANG D D, HO C T, BAI N S. *Ziziphi Spinosae Semen*: an updated review on pharmacological activity, quality control, and

application[J]. J Food Biochem, 2022, 46(7): e14153.

[16] QIAO T, WANG Y, LIANG K, et al. Effects of the radix ginseng and semen ziziphi spinosae drug pair on the GLU/GABA-GLN metabolic cycle and the intestinal microflora of insomniac rats based on the brain-gut axis[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1094507.

[17] REN A R, WU T B, WANG Y R, et al. Integrating animal experiments, mass spectrometry and network-based approach to reveal the sleep-improving effects of *Ziziphi Spinosae Semen* and  $\gamma$ -aminobutyric acid mixture[J]. Chin Med, 2023, 18(1): 99.

[18] CHU Y X, ZHANG Y J, LIU J X, et al. An integrated liver, hippocampus and serum metabolomics based on UPLC-Q-TOF-MS revealed the therapeutical mechanism of *Ziziphi Spinosae Semen* in *p*-chlorophenylalanine-induced insomnia rats [J]. Biomed Chromatogr, 2024, 38(3): e5796.

[19] LI Y X, ZHOU A M, CUI X S, et al. 6"-p-Coumaroylspinosin protects PC12 neuronal cells from acrylamide-induced oxidative stress and apoptosis[J]. J Food Biochem, 2020, 44(9): e13321.

[20] REN H Q, KONG X P, ZHANG Y, et al. The therapeutic potential of *Ziziphi Spinosae Semen* and *Polygalae Radix* in insomnia management: insights from gut microbiota and serum metabolomics techniques[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 330: 118255.

(收稿日期:2025-05-14 修回日期:2025-07-07)