



基于网络药理学和分子对接探讨甘草和酸枣仁对入睡困难型失眠的作用机制

任翰迟^{1,*}

¹Department of Computer Science, Swansea University, U.K.

学术编辑: 徐春明; 收稿日期: 2024-04-16; 录用日期: 2024-06-12; 发布日期: 2024-06-20

*通讯作者: 任翰迟, hanchi.ren@swansea.ac.uk

文章引用

任翰迟. 基于网络药理学和分子对接探讨甘草和酸枣仁对入睡困难型失眠的作用机制. 自然科学学报, 2024, 1(1): 52–61.

Citation

Ren, H. (2024). Exploring the Mechanism of Licorice and *Ziziphi Spinosae Semen* in the Treatment of Difficulty in Initiating Sleep Insomnia Based on Network Pharmacology and Molecular Docking. Chinese Journal of Natural Science, 1(1), 52–61.

© 2024 The Author(s). This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 License.

摘要

本文基于网络药理学和分子对接探讨甘草和酸枣仁对入睡困难型失眠的作用机制。利用 TCMSP 数据库对甘草和酸枣仁的潜在活性成分及其相关靶点进行筛选; 利用 GeneCards、TTD、OMIM 数据库筛选睡眠障碍、入睡困难和失眠相关靶点, 并对其取交集, 获得疾病相交靶点; 利用 R 语言绘制活性成分作用靶点和疾病相交靶点 Venn 图, 获得中药活性成分-疾病共有靶点; 采用 Cytoscape 绘制“中药-活性成分-疾病-共有靶点”网络, 向 STRING 数据库中导入共有靶点获得 PPI 网络关系, 利用 Cytoscape 分析关键作用靶点; 利用 DAVID 数据库和 R 进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析; 对核心成分与关键靶点进行分子对接验证。最终获得甘草和酸枣仁活性成分共 100 个, 相关靶点 184 个, 治疗入睡困难型失眠潜在作用靶点 50 个, 涉及 336 个生物过程、39 个细胞组分、54 个分子功能及 128 条信号通路。筛选得到山奈酚、维斯体素、柚皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮等核心活性成分; TNF、TP53、IL6、AKT1、IL1B 等核心靶点以及脂质与动脉粥样硬化、癌症的发病途径、流体剪切应力与动脉粥样硬化等多种信号通路。本文通过网络药理学和分子对接探讨甘草和酸枣仁对入睡困难型失眠的作用机制, 为进一步研究提供参考。


关键词: 入睡困难; 甘草; 酸枣仁; 网络药理学; 分子对接; 机制

Exploring the Mechanism of Licorice and *Ziziphi Spinosae Semen* in the Treatment of Difficulty in Initiating Sleep In-

somnia Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

Hanchi Ren^{1,*}

¹Department of Computer Science, Swansea University, U.K.

Academic Editor:  Chunming Xu; Submitted: 2024-04-16; Accepted: 2024-06-12; Published: 2024-06-20

*Correspondence Author: ✉ Hanchi Ren, hanchi.ren@swansea.ac.uk

Abstract

To investigate the potential mechanism of licorice and sour jujube seed in treating insomnia characterized by difficulty in initiating sleep, based on network pharmacology and molecular docking. Methods: Potential active components of licorice and sour jujube seed and related targets were selected from TCMSP database. Sleep disturbance, difficulty in initiating sleep, and insomnia-related targets were screened from the GeneCards, TTD, and OMIM databases, with intersections derived as disease related targets. The Venn diagram of the active component targets and disease related targets was drawn using the R language software to obtain shared targets among traditional Chinese medicine active components and diseases. The “Medicine-Active Component-Disease-Shared Target” network was built using Cytoscape and shared targets were uploaded to the STRING database to obtain a PPI network interaction data. Key functional targets were analyzed by Cytoscape. GO functional and KEGG pathway enrichment analysis were conducted using the DAVID database and R language. Molecular docking verification was performed for the core components and key targets. Finally, A total of 100 active components of licorice and sour jujube seed were found with 184 related targets. There were 50 potential targets for the treatment of insomnia characterized by difficulty initiating sleep, involving 336 biological processes, 39 cellular components, 54 molecular functions, and 128 signaling pathways. Core active components such as eugenol, vestitol, naringenin, and 7-methoxy-2-methylisoflavone, and key targets such as TNF, TP53, IL6, AKT1, IL1B and multiple signaling pathways including lipid and atherosclerosis, pathogenesis of cancer, and fluid shear stress and atherosclerosis were identified. By exploring the potential mechanism of licorice and sour jujube seed in treating insomnia characterized by difficulty in initiating sleep based on network pharmacology and molecular docking, this study provides a reference for further studies.

Keywords: initiating sleep insomnia; *Licorice*; *Ziziphi Spinosae Semen*; network pharmacology; molecular docking; mechanisms

1 引言

失眠是一种由多种因素共同导致的常见的睡眠障碍疾病，按其表现形式可分为难以入睡型、睡眠难以维持型和早醒型^[1]。中医学认为，入睡困难型失眠对患者的影响最大^[2]。据《2023年中国健康睡眠白皮书》统计，我国有60.4%的公众受到睡眠障碍的困扰。长期失眠不仅会影响健康，更会扰乱正常的心理、社交，导致注意力下降、内分泌紊乱，引发高血压、糖尿病和肿瘤等疾病的发生。但常规药物只能在一定程度上缓解失眠症状，长期使用会产生许多不良影响，如记忆力和认知水平下降、困倦嗜睡等^[3]。

甘草，是一种草本植物，属豆科甘草属，具有益气调和药性的功效。研究表明，甘草中主要含有包括黄酮类、三萜类、香豆素类等多种成分，具有神经保护、抗氧化、保肝和免疫调节等作用^[4-6]。酸枣仁是鼠李科植物酸枣的种子，有助于凝神、养肝。研究表明酸枣仁主要依靠黄酮类、生物碱类、三萜及皂苷类等活性成分发挥作用，具有抗抑郁、抗焦虑、安神催眠及增强免疫功能的作用^[7-9]。

中医药治疗失眠副作用相对较小且疗效显著。依照不同类失眠情况，中医治疗讲究辨证施治，综合考虑治疗^[10-12]。尽管甘草和酸枣仁已分别应用于失眠的治疗，但甘草和酸枣仁对治疗入睡困难型失眠的活性成分及作用机制尚不清楚。因此，本研究拟采用网络药理学技术和分子对接方法来探讨其可能的活性成分、作用靶点和通路，旨在揭示其潜在的作用机制，为进一步的研究提供依据和参考。

2 材料与方法

2.1 五苓散活性成分及靶点检索

以“甘草”和“酸枣仁”为检索词，并设定口服利用度 (oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ ；类药性 (drug-like properties, DL) ≥ 0.18 ，在中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <https://old.tcm-sp-e.com/tcm-sp.php>) 对进行检索，获得甘草和酸枣仁的活性成分和靶点基因。

2.2 疾病靶点建立

分别以“insomnia”、“sleep disorders”和“initiating sleep insomni”为检索词，在人类基因数据库 (GeneCards, <https://www.genecards.org/>)、治疗靶点数据库 (TTD, <https://db.idrblab.net/ttd/>) 和在线人类孟德尔遗传数据库 (OMIM, <https://www.omim.org/>) 中检索与失眠、睡眠障碍和入睡困难相关的疾病靶点，并将从各数据库中获得靶点进行整合、去重处理后获得相关靶点。对上述获得的疾病靶点取交集，以获得入睡困难型失眠的相关靶点，并利用 R 绘制 Venn 图。

2.3 中药-活性成分-疾病-共有靶点网络及 PPI 网络的构建

利用 R 获得甘草和酸枣仁的活性成分作用靶点与疾病相关靶点的交集靶点并绘制 Venn 图。利用 Cytoscape 软件，构建“中药-活性成分-疾病-共有靶点”网络，并分析核心成分。

为构建共有靶蛋白相互作用 PPI 网络，将交集靶点导入 STRING 数据库 (<https://string-db.org/>)，限定物种来源为人，最低作用阈值为 0.900，其余参数保持默认设置。将 PPI 网络关系导入 Cytoscape 中，运用 Network Analysis 插件功能进行分析，基于拓扑参数节点度和中介中心度确定可能的关键靶点。

2.4 共有靶点的 GO 功能机 KEGG 通路富集分析

对“中药-活性成分-疾病-共有靶点”网络中节点按节点度排序，选取活性成分前 5 位与 PPI 网络中节点度值排前 5 位的关键靶点进行分子对接验证。分别利用有机小分子生物活性数据库 (PubChem, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) 和蛋白质数据库 (PDB, <https://www.rcsb.org/>) 下载化合物的 2D 结构以及靶蛋白的 3D 结构，并将其导入 Discovery studio 2019 中，利用 Libdock 模块进行分子对接。

3 结果与分析

3.1 甘草及酸枣仁的活性成分及其作用靶点

经 TCMSP 数据库检索并去重后共获得 101 个活性成分，其中来自于甘草 92 个，来自于酸枣仁 9 个。去除未匹配到相关靶点的成分并用 Uniprot 数据库进行校正去重后，共得到潜在活性成分 100 个，匹配到相关作用靶点 184 个。

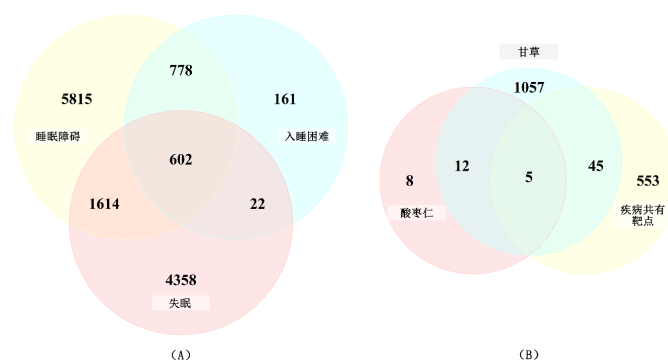


图 1. 交集靶点图

Figure1. Intersection target Venn diagram

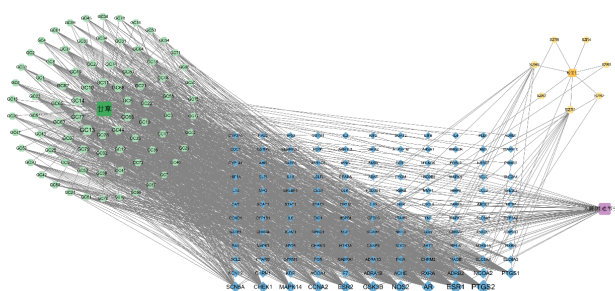


图 2. 中药-活性成分-疾病-共有靶点网络图

Figure2. Network diagram of traditional Chinese medicine active ingredients diseases common targets

3.2 疾病相关靶点

利用 GeneCards、OMIM 和 TTD 数据库检索、去重后共得到睡眠障碍相关靶点 8810 个，入睡困难相关靶点 1565 个和失眠相关靶点 6598 个，获得交集靶点 604 个，见图 1 (A)。

3.3 中药-活性成分-疾病-共有靶点网络的构建与分析

对上述预测得到的甘草和酸枣仁的活性成分作用靶点与疾病相关靶点取交集，获得甘草和酸枣仁治疗入睡困难型失眠的潜在作用靶点 50 个，并利用 R 绘制 Venn 图，见图 1 (B)。利用 Cytoscape 软件，构建“中药-活性成分-疾病-共有靶点”网络，并分析核心成分，该网络共有 222 个节点，1115 条边。在 100 种活性成分中，节点度值排前 20 位的活性成分包括山奈酚 (Kaempferol)、维斯体素 (Vestitol)、柚皮素 (Naringenin)、7-甲氧基-2-甲基异黄酮 (7-Methoxy-2-methyl isoflavone) 等，见表 1。

表 1. 不同方法对抗菌药物耐药性的研究结果

Table1. Top 20 active ingredients with node degree values in the “Traditional Chinese Medicine Active Ingredients Disease Common Target Network” network

分子 ID	活性成分	节点度值
MOL000422	Kaempferol (山奈酚)	47
MOL000500	Vestitol (维斯体素)	31
MOL004328	Naringenin (柚皮素)	31

分子 ID	活性成分	节点度值
MOL003896	7-Methoxy-2-methyl isoflavone (7-甲氧基-2-甲基异黄酮)	30
MOL000392	Formononetin (芒柄花素)	26
MOL000497	Licochalcone a (甘草查尔酮 A)	25
MOL004978	2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[6,5-f] chromen-3-yl]-5-methoxyphenol (无)	23
MOL004891	Shinpterocarpin (新翼果苷)	23
MOL004835	Glypallichalcone (甘草黄酮)	21
MOL005003	Licoagrocarpin (葡糖苷)	21
MOL004974	3'-Methoxyglabridin (3'-甲氧基光甘草定)	20
MOL004957	HMO (无)	19
MOL004966	3'-Hydroxy-4'-O-Methylglabridin (3'-羟基-4'-O-甲基光桥蛋白)	19
MOL004959	1-Methoxyphaseollidin (1-甲氧基菜豆素)	19
MOL004908	Glabridin (光甘草定)	19
MOL004991	7-Acetoxy-2-methylisoflavone (7-乙酰氧基-2-甲基异黄酮)	17
MOL004833	Phaseolinisoflavan (菜豆异黄素)	17
MOL005007	Glyasperins M (粗毛甘草素 M)	16
MOL004815	(E)-1-(2,4-dihydroxyphenyl)-3-(2,2-dimethylchromen-6-yl)prop-2-en-1-one (无)	15
MOL004820	Kanzonols W (光果甘草 W)	15

3.4 共有靶点 PPI 网络的构建与分析

利用 STRING 数据库和 Cytoscape 构建 PPI 网络, 结果见图 2。该 PPI 网络共有 36 个节点、100 条边。其中, 颜色越深、形状越大的靶点为节点度值越高的靶点。再 Cytoscape 软件中, 分析筛选得到节点度值和中介中心度值排前 10 位的靶点, 包括肿瘤坏死因子 (Tumor necrosis factor)、细胞肿瘤抗原 p53 (Cellular tumor antigen p53)、白细胞介素-6 (Interleukin-6)、RAC- α 丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase)、白细胞介素-1 β (Interleukin-1 beta) 等, 详情见表 2。

表 2. PPI 网络中节点度值及中介中心度值排前 10 位的共有靶点

Table 2. Top 10 common targets for node centrality and intermediary centrality values in PPI networks

靶点基因	基因全称	节点度值	中介中心度值
TNF	Tumor necrosis factor	15	0.3244
TP53	Cellular tumor antigen p53	13	0.2798
IL6	Interleukin-6	12	0.0616
AKT1	RAC-alpha serine/threonine-protein kinase	12	0.3115
IL1B	Interleukin-1 beta	11	0.0419
CCL2	C-C motif chemokine 2	10	0.0608
CXCL8	Interleukin-8	9	0.0014
IFNG	Interferon gamma	9	0.0014
BCL2	Apoptosis regulator Bcl-2	9	0.0872
MAPK3	Mitogen-activated protein kinase 3	9	0.0014

3.5 共有靶点网络的 GO 功能机 KEGG 通路富集分析

对 50 个共有靶点进行 GO 功能及 KEGG 富集分析，分别得到生物过程 336 个、细胞组分 39 个、分子功能 54 个及信号通路 128 条，分别取前 10 个和前 20 个条目进行可视化，结果见图 4、图 5。GO 功能富集分析结果显示，生物过程主要与 RNA 聚合酶 II 启动子转录的正调控、基因表达的正调控和凋亡过程有关；分子功能主要与蛋白质与相同蛋白质结合、蛋白同源二聚化活性有关；细胞组分主要存在于胞质溶胶、胞外和线粒体中。KEGG 通路富集分析结果显示，共有靶点主要涉及脂质与动脉粥样硬化、癌症的发病途径、AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用、流体剪切应力与动脉粥样硬化、恰加斯病等多种信号通路。

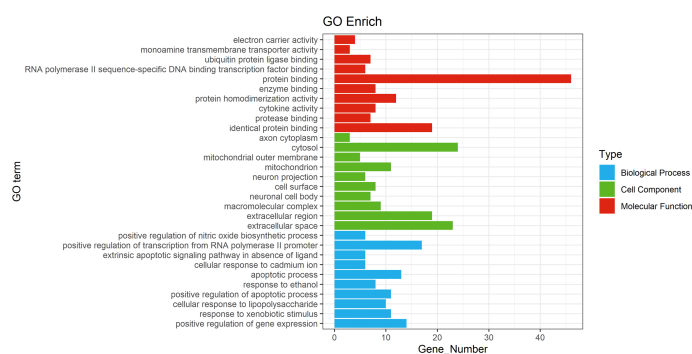


图 3. 核心靶点 GO 富集图

Figure 3. Core target GO enrichment map

3.6 分子对接验证

分别选取“中药-活性成分-疾病-共有靶点”网络和 PPI 网络中节点度值排前 5 的核心活性化合物（山奈酚、维斯体素、柚皮素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、芒柄花素）和关键靶点（TNF、TP53、IL6、AKT1、IL1B）进行分子对接，验证其相互作用的活性，结果见表 3。结果显示，5 个关键靶蛋白基本能够与 5 中核心活性成分对接成功，提示上述活性物质可能通过作用于上述 5 个关键靶点发挥作用。

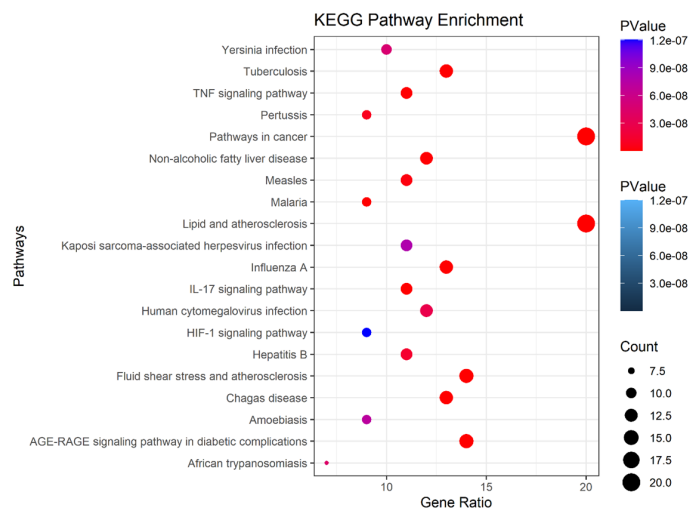


图 4. 核心靶点 KEGG 富集图

Figure4. Core target KEGG enrichment map

表 3. 中药核心成分与关键靶点的分子对接

Table3. Molecular docking of core components and key targets in traditional Chinese medicine

靶蛋白	PDB ID	活性化合物	LibDockScore
TNF	7X9G	山奈酚	109.637
		柚皮素	103.026
		维斯体素	93.0405
		芒柄花素	87.9114
		7-甲氧基-2-甲基	83.1675
		异黄酮	
TP53	6MX Y	山奈酚	80.1807
		柚皮素	107.991
		维斯体素	125.684
		芒柄花素	-
		7-甲氧基-2-甲基	-
		异黄酮	
IL6	7PHS	山奈酚	106.234
		柚皮素	105.299
		维斯体素	100.992
		芒柄花素	100.992
		7-甲氧基-2-甲基	78.6778
		异黄酮	
AKT1	7APJ	山奈酚	84.8934
		柚皮素	103.026
		维斯体素	93.0405

Continued on next page

表 3 – Continued from previous page

靶蛋白	PDB ID	活性化合物	LibDockScore
IL1B	4X37	芒柄花素	87.9114
		7-甲氧基-2-甲基 异黄酮	83.1675
		山奈酚	84.7208
		柚皮素	95.3359
		维斯体素	91.2248
		芒柄花素	81.0472
		7-甲氧基-2-甲基 异黄酮	69.0159

4 讨论

失眠作为一种主观感受性疾病受到内在和外在多种因素影响。目前入睡困难型失眠的发病机制尚未完全阐明,可能与脑内神经递质失调、神经内分泌紊乱以及一些环境、心理因素等有关。本研究根据“中药-活性成分-疾病-共有靶点”网络中的节点度值从甘草和酸枣仁中筛选到 5 个潜在的核心活性成分:山奈酚、柚皮素、维斯体素、芒柄花素和 7-甲氧基-2-甲基异黄酮。上述活性成分除维斯体素外,均归属于黄酮类化合物。其中山奈酚为黄酮醇类化合物;柚皮素为二氢黄酮类化合物;7-甲氧基-2-甲基异黄酮为异黄酮类化合物。而维斯体素又称为拟黄酮,芒柄花素属于黄酮类物质,存在于山竹和其他一些植物中。山奈酚、柚皮素、维斯体素、芒柄花素和 7-甲氧基-2-甲基异黄酮均具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤、抗病毒的作用,柚皮素还被发现具有降血压、降血脂和降血糖等药理效果。研究发现,山奈酚可以通过抑制自噬和氧化应激减轻抑郁症大鼠的海马神经元损伤,减轻小鼠的抑郁样行为^[13]。柚皮素同样具有抑制氧化炎症介质和降低 NF- κ B/BDNF 表达来实现减轻应激小鼠的抑郁及焦虑样行为的作用^[14]。此外,柚皮素可以下调 GLI1、Ptch 表达,激活 SHH-GLI1 通路保护神经元,促进 BDNF、CREB 的表达,因此可能具有减轻神经炎症的功效^[15]。

PPI 网络显示,甘草-酸枣仁可能通过 TNF、TP53、IL6、AKT1、IL1B 等 36 个潜在作用靶点对入睡困难型失眠发挥作用。李莉^[16]等通过建立失眠小鼠模型,发现睡眠剥夺小鼠出现明显脑组织损伤:海马区胶质细胞增生;下丘脑组织基质疏松,大脑皮层和下丘脑组织细胞皱缩。AKT1 能够促进突触可塑性的形成和神经传递,降低氧化应激刺激的 MAP3K5 激酶活性防止细胞凋亡并参与多种生物学过程^[17,18]。李红^[19]等研究发现失眠患者的 AKTmRNA 表达显著上升,导致 AKT 和 p-AKT 蛋白质含量上升,最终导致 TNF 在血清中的含量增加。而山奈酚能够通过下调 TNF 和上调 AKT1 表达,减少神经元细胞凋亡,促进睡眠^[20-22]。TP53 可以调节大脑生物钟,通过抑制 CLOCK-ARNTL/BMAL1 介导的 PER2 转录激活来进行。同时,有研究证实睡眠质量与炎症相关白细胞数量呈负相关^[23]。IL-6 在免疫系统中的作用至关重要,IL-6 能够促进免疫细胞的分化及增殖,刺激肝脏产生 C 反应蛋白^[24]。山奈酚、柚皮素和芒柄花素均能通过下调 IL-6,抑制炎症反应^[25-27]。

GO 和 KEGG 富集分析结果表明,甘草-酸枣仁是通过多种生物过程和多条信号通路共同参与发挥作用的,涉及生物过程中的蛋白质合成调控、细胞因子活性、酶活性、电子载体活性等方面。同时可能与脂质与动脉粥样硬化、癌症的发病途径、AGE-RAGE 信号通路在糖尿病并发症中的作用、流体剪切应力与动脉粥样硬化、恰加斯病等多种信号通路有关。分子对接结果显示,五种潜在核心活性成分与五个潜在核心靶点均具有较好的结合活性。表明山奈酚、柚皮素、维斯体素、芒柄花素和 7-甲氧基-2-甲基异黄酮可能是甘草-酸枣仁治疗入睡困难型失眠的核心活性成分。

甘草-酸枣仁在治疗失眠中的应用十分广泛,本研究通过网络药理学和分子对接技术对其进行研究和探讨,以甘草和酸枣仁的核心活性成分与入睡困难型失眠的靶点关系为切入点,初步预测了甘草-酸枣仁在治疗入睡困难型失眠过程中所发挥作用的关键蛋白及可能的作用机制,为进一步进行体外实验验证提供了参考和依据。

创新说明

本研究利用 TCMSP 数据库对甘草和酸枣仁的潜在活性成分及其相关靶点进行筛选;

利用多个数据库筛选睡眠障碍、入睡困难和失眠相关靶点,并对其取交集,获得疾病相交靶点;确定活性成分作用靶点和疾病相交靶点及中药活性成分-疾病共有靶点;

利用 Cytoscape 确定“中药-活性成分-疾病-共有靶点”网络,从 STRING 数据库中导入共有靶点获得 PPI 网络关系,分析关键作用靶点;进行 GO 功能及 KEGG 通路富集分析;并对核心成分与关键靶点进行分子对接验证。

参考文献

- [1] 周娱菁,雷彬斌,张继辉. 失眠障碍亚型分类的研究 [J]. 中国临床医生杂志, 2023, 51(12): 1387-1389.
- [2] 王坤,唐明,王佳宁,等. 中医论治阳虚型失眠的研究概况 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(12): 1829-1831.
- [3] 刘梦姣,付伟,胡永恒,等. 中西医治疗失眠的研究进展 [J]. 医药导报, 2022, 41(05): 684-686.
- [4] 曾文莉,李鹏跃,代云桃,等. 甘草炮制品主要化学成分的比较及质量传递规律研究 [J]. 中国现代中药: 1-11.
- [5] 苏鑫,孔文月,朱英泽,等. 异甘草素通过调控肠道菌群失调改善顺铂所致大鼠肝损伤 [J]. 沈阳药科大学学报: 1-9.
- [6] 杨必乾,何慧明,殷亭涓,等. 甘草通过调控肠道菌群失调改善顺铂所致大鼠肝损伤 [J]. 沈阳药科大学学报: 1-9.
- [7] 常晓,司书博,张迪. 分析疏肝解郁安神汤联合酸枣仁汤对抑郁症伴失眠患者睡眠质量的影响 [J]. 世界睡眠医学杂志, 2024, 11(01): 84-87.
- [8] 曲彤,李宁,任慧,等. 2000—2022 年酸枣仁研究进展与趋势可视化分析 [J]. 中国药师, 2024, 27(02): 242-254.
- [9] 徐梦圆,孙平,杨言府. 补肝养血清心汤治疗肝血亏虚型不寐的临床观察 [J]. 中华养生保健, 2024, 42(03): 8-11.
- [10] 李锐,刘莉,刘陈,等. 中医治疗中风后失眠临床研究进展 [J]. 实用中医药杂志, 2024, 40(01): 188-190.
- [11] 芦玥,贾跃进,柴智,等. 枢机安神汤对氯苯丙氨酸失眠大鼠神经递质和焦虑的影响 [J]. 世界中医药, 2024, 19(02): 185-190.
- [12] 王丹. 基于网络药理学探讨中药逍遥丸治疗失眠的药理机制 (英文) [J]. Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences, 2024, 33(02): 169-177.
- [13] 张胜,张尧,李彪,等. 山奈酚对 CUMS 抑郁模型大鼠海马神经元过度自噬和氧化应激损伤的保护作用 [J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(02): 146-150.
- [14] Olugbemide A S, Ben-Azu B, Bakre A G, et al. Naringenin improves depressive-and anxiety-like behaviors in mice exposed to repeated hypoxic stress through modulation of oxido-inflammatory mediators and NF-kB/BDNF expressions[J]. Brain Research Bulletin, 2021, 169: 214-227.
- [15] 单萍,张继龙. 柚皮素激活 SHH-GLI1 信号通路对 OGD/R 诱导的神经元损伤的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2024, 44(04): 861-6.
- [16] 李莉,刘茹,何晶,等. 基于网络药理学及动物实验探究温胆汤治疗失眠潜在靶点 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(07): 2450-2464.
- [17] Chottekalapanda R, Kalik S, Gresack J, et al. AP-1 controls the p11-dependent antidepressant response [J]. Molecular Psychiatry, 2020, 25(7): 1364-1381.

- [18] Kim A H, Khursigara G U S, Sun X, et al. Akt phosphorylates and negatively regulates apoptosis signal-regulating kinase 1[J]. *Molecular and cellular biology*, 2001, 21(3): 893-901.
- [19] 李红, 陈莹, 吴海红, 等. 围绝经期非器质性失眠妇女肝郁与 PI3K/Akt 信号通路的相关性研究 [J]. *天津中医药大学学报*, 2018, 37(06): 462-466.
- [20] 陈倩倩, 徐佳祺, 王长江. 基于网络药理学和分子对接探讨“酸枣仁-石菖蒲”药对改善小鼠失眠的机制 [J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(14): 1917-1925.
- [21] Araújo T, Jarrin D C, Leanza Y, et al. Qualitative studies of insomnia: Current state of knowledge in the field[J]. *Sleep medicine reviews*, 2017, 31: 58-69.
- [22] Tao F, Zhu J, Duan L, et al. Anti-inflammatory effects of doxepin hydrochloride against LPS-induced C6-glioma cell inflammatory reaction by PI3K-mediated Akt signaling [J]. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 2020, 34(2): 22424-22430.
- [23] Vallat R, Shah V, Redline S, et al. Broken sleep predicts hardened blood vessels [J]. *PLOS Biology*, 2020, 18(6): 3000726-300037.
- [24] Uciechowski P, Dempke W. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network [J]. *Oncology*, 2020, 98(3): 131-137.
- [25] 吕向阳, 任晓爽, 张良, 等. 柚皮素下调 RIP1-RIP3-MLKL 信号通路抑制多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞凋亡 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(03): 483-489.
- [26] 吴大成. 芒柄花素通过 NLRP3 炎症小体通路保护 DSS 诱导的小鼠急性结肠炎 [D]; 扬州大学, 2017:1-61.
- [27] Qu Y, Li X, Xu F, et al. Kaempferol Alleviates Murine Experimental Colitis by Restoring Gut Microbiota and Inhibiting the LPS-TLR4-NF- κ B Axis [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 679897-679902.



任翰迟 2023年毕业于斯旺西大学，获计算机科学博士学位。他的研究重点是生物计算、计算机视觉、隐私保护、机器学习和深度学习。

Dr Hanchi Ren, graduated from Swansea University in 2023 with a PhD's degree in Computer Science. His research focuses on Computer Vision, Privacy Preservation, Machine Learning, Deep Learning.