

基于网络药理学和分子对接技术分析除烦安神汤治疗失眠合并焦虑抑郁的作用机制

马晶莹, 叶发, 毛亦周, 唐发丹, 俞佳颖, 张永华

浙江中医药大学附属杭州市中医院, 浙江 杭州 310007

[摘要] **目的:** 通过网络药理学与分子对接技术分析张永华教授经验方除烦安神汤治疗失眠合并焦虑抑郁的潜在作用机制。**方法:** 运用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、中药分子机制生物信息学分析工具 (BATMAN-TCM) 筛选除烦安神汤的活性成分; 通过UniProt数据库将活性成分对应的蛋白靶点标准化为基因靶点。在GeneCards、OMIM数据库中检索失眠、焦虑、抑郁的相关靶点, 经去重、筛选后构建疾病靶点集; 利用R语言获取药物靶点与疾病靶点的交集靶点, 借助Cytoscape 3.8.2软件构建“药物-成分-靶点”网络, 通过拓扑分析筛选主要活性成分; 通过STRING数据库构建蛋白质互作 (PPI) 网络, 结合MCODE插件筛选核心靶点; 采用R语言对交集靶点进行基因本体 (GO) 功能分析与京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析; 并对核心活性成分与核心靶点进行分子对接验证。**结果:** 共筛选出除烦安神汤活性成分516个, 作用靶点1484个; 获得抑郁、焦虑、失眠靶点分别为5443个、4227个、479个, 药物与疾病交集靶点143个。筛选出主要活性成分为槲皮素、薯蓣皂苷、小檗碱、大黄素、维生素E。核心靶点为肿瘤坏死因子 (TNF)、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、原癌基因酪氨酸蛋白激酶 (SRC)、表皮生长因子受体 (EGFR)、 γ -干扰素 (IFNG) 和白细胞介素-8 (CXCL8)。GO分析结果显示, 潜在靶点生物学过程主要富集于对外源性刺激/脂多糖的反应、氧化应激调控、丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 级联调控; 细胞组分主要涉及囊泡腔、膜筏、突触膜; 分子功能集中于神经递质受体活性、配体门控离子通道活性、细胞因子受体结合。KEGG分析结果显示, 潜在靶点主要富集于神经活性配体-受体相互作用通路、磷脂酰肌醇3激酶-蛋白激酶B (PI3K-AKT) 信号通路、糖尿病并发症中的晚期糖基化终末产物及其受体 (AGE-RAGE) 信号通路、TNF信号通路。主要活性成分薯蓣皂苷与核心靶点SRC、EGFR、TNF、IL-6、IL-1 β 的分子对接结合能均 < -5 kcal/mol, 其中与SRC结合能最低为 -8.9 kcal/mol。**结论:** 除烦安神汤治疗失眠合并焦虑抑郁可能通过槲皮素、薯蓣皂苷等活性成分, 作用于TNF、IL-6、SRC等核心靶点, 调控神经活性配体-受体相互作用、PI3K-AKT、AGE-RAGE等关键通路, 协同发挥抑制神经炎症、调节神经信号传导、改善氧化应激的作用, 从而实现对失眠合并焦虑抑郁情绪与睡眠症状的双重改善。

[关键词] 失眠合并焦虑抑郁; 除烦安神汤; 网络药理学; 分子对接; 作用机制; PI3K-AKT信号通路

[中图分类号] R285 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2026) 13-0183-10

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2026.13.023

Analysis of Mechanism of Action of Chufan Anshen Decoction in the Treatment of Insomnia with Anxiety and Depression Based on Network Pharmacology and Molecular Docking Technology

MA Jingying, YE Fa, MAO Yizhou, TANG Fadan, YU Jiaying, ZHANG Yonghua

[收稿日期] 2025-09-16

[修回日期] 2026-06-16

[基金项目] 浙江省中医药重点科室建设项目 (2026SZBJS01); 浙江省中医药重点学科建设项目 (2024-XK-59)

[作者简介] 马晶莹 (1997-), 女, 在读博士研究生, 住院医师。

[通信作者] 张永华 (1961-), 男, 主任医师。

Hangzhou TCM Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou Zhejiang 310007, China

Abstract: **Objective:** To analyze the potential mechanism of action of Professor ZHANG Yonghua's experienced prescription, Chufan Anshen Decoction, in the treatment of insomnia with anxiety and depression using network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** Active components of Chufan Anshen Decoction were screened using the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform (TCMSP) and the Bioinformatics Analysis Tool for Molecular mechANism of Traditional Chinese Medicine (BATMAN-TCM). The protein targets corresponding to the active components were standardized into gene targets via the Universal Protein Resource (UniProt) database. Targets related to insomnia, anxiety, and depression were retrieved from the Human Gene Database (GeneCards) and Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) databases. After deduplication and screening, a disease target set was constructed. Intersection targets between drug targets and disease targets were obtained using R language. The "drug-component-target" network was constructed using Cytoscape 3.8.2 software, and core active components were screened through topological analysis. A protein-protein interaction (PPI) network was constructed using the Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins (STRING) database, and core targets were screened using the MCODE plug-in. Gene Ontology (GO) functional analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis of the intersection targets were performed using R language. Molecular docking validation between core active components and core targets was then conducted. **Results:** A total of 516 active components and 1 484 corresponding targets of Chufan Anshen Decoction were screened. A total of 5 443 targets for depression, 4 227 targets for anxiety and 479 targets for insomnia were obtained, yielding 143 intersection targets between drugs and diseases. The main active components identified were quercetin, dioscin, berberine, emodin, and vitamin E. The core targets were tumor necrosis factor (TNF), interleukin-6 (IL-6), interleukin-1 β (IL-1 β), proto-oncogene tyrosineprotein kinase (SRC), epidermal growth factor receptor (EGFR), interferon gamma (IFNG), and interleukin-8 (CXCL8). GO analysis showed that the biological processes of potential targets were mainly enriched in response to xenobiotic stimulus/lipopolysaccharide, regulation of oxidative stress, and regulation of the mitogenactivated protein kinase (MAPK) cascade. Cellular components mainly involved vesicle lumen, membrane raft, and synaptic membrane. Molecular functions focused on neurotransmitter receptor activity, ligandgated ion channel activity, and cytokine receptor binding. KEGG analysis revealed that the potential targets were mainly enriched in the neuroactive ligand-receptor interaction pathway, the phosphatidylinositol 3-kinase protein kinase B (PI3K-AKT) signaling pathway, the advanced glycation end products receptor for advanced glycation end products (AGER-AGE) signaling pathway in diabetic complications, and the TNF signaling pathway as key pathways. The main active component, dioscin, exhibited molecular docking binding energies of less than -5 kcal/mol with the core targets SRC, EGFR, TNF, IL-6, and IL-1 β , the lowest being -8.9 kcal/mol with SRC. **Conclusion:** Chufan Anshen Decoction may exert its therapeutic effects on insomnia with anxiety and depression through active components such as quercetin and dioscin, acting on core targets including TNF, IL-6, and SRC, and regulating key pathways such as neuroactive ligand receptor interaction, PI3K-AKT, and AGE-RAGE. It synergistically inhibits neuroinflammation, modulates neural signal transmission, and ameliorates oxidative stress, thereby achieving dual improvement of emotional symptoms and sleep disturbances in insomnia with anxiety and depression.

Keywords: Insomnia with anxiety and depression; Chufan Anshen Decoction; Network pharmacology; Molecular docking; Mechanism of action; PI3K-AKT signaling pathway

失眠合并焦虑抑郁是一种失眠与情绪障碍共存的复杂性疾病,其发病机制涉及单胺类神经递质失衡、下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴功能紊乱及神经炎症反应等多途径的交互作用^[1-2]。失眠合并焦虑抑郁常由生活或工作压力诱发,易形成“失眠-预期焦虑-再失眠”的恶性循环,符合森田理论中的精神交互作用机制。西医治疗首选认知行为疗法(CBT-I),但该疗法对从业人员要求高、耗时长、起效慢,且受文化背景差异影响,在国内普及性与疗效持续性受限。西药治疗选用抗抑郁药和镇静安眠药,但存在耐受、依赖、戒断反应及多种不良反应,降低了患者的长期依从性,因此当前治疗策略仍较局限。中医药治疗情志相关疾病具有多靶点、整体调节的独特优势。失眠合并焦虑抑郁可归属于中医学中不寐、郁证范畴,其伴随的心烦、多思多虑、善哭等症状,与百合病、脏躁等情志疾病亦有交集。该病本质为郁证和不寐相互兼夹、互为因果的共病状态,郁证以情志郁结、肝失疏泄为核心,可致气机郁滞、痰火内生、扰动心神而发为不寐^[3-4];长期不寐又会耗伤气血、加重情志郁结,形成虑致不寐、寐重情郁的循环,即情绪与睡眠环路的交互紊乱。张永华教授创立的情志辨证体系,提出从“烦、郁、虑、惊、悲”5个维度把握病机,认为“烦”和“郁”是本病的核心交织情志表现,其病理本质以气郁为始动因素,日久犯脾生痰、化火扰心,终致“气-痰-火”互结,扰动心神,阳不入阴,形成恶性循环,中医辨证属痰热内扰型不寐。据此,张教授创立除烦安神汤,融“和阴阳、顾脾胃、重情志”于一体^[1-2]。方中柴胡、枳壳疏肝理气,升降相因,直击气郁之本;半夏、陈皮、茯苓取二陈汤之意燥湿化痰,清痰郁之窠臼;黄芩、黄连、竹茹苦寒清热,导泄三焦痰

热,折火郁之势;酸枣仁、首乌藤、合欢皮、煅珍珠母共奏养血解郁、潜阳安神之功。全方共奏疏肝解郁、清热化痰、除烦安神之功。本团队前期临床观察及睡眠监测结果显示,除烦安神汤对焦虑抑郁情绪与睡眠具有双重改善作用,可延长患者夜间睡眠时长、加深睡眠深度,且停药后少见明显反跳及戒断反应,临床应用安全有效。然而,该方起效物质基础尚不明确。故本研究通过网络药理学和分子对接技术分析该方治疗失眠合并焦虑抑郁的潜在作用机制。

1 资料与方法

1.1 除烦安神汤活性成分及相关靶点筛选 利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)检索除烦安神汤中13味药物的活性成分,筛选标准为口服生物利用度(OB)≥30%、药物相似性(DL)≥0.18;其中竹茹、首乌藤、合欢皮、珍珠母、炙甘草在TCMSP中无收录,故通过中药分子机制生物信息学分析工具(BATMAN-TCM)补充检索该5味中药的活性成分与靶点,设置评分阈值≥20(对应置信度分数≥0.84)、校正 P 值≤0.05,筛选符合要求的候选靶蛋白。最终整合2个数据库结果,经UniProt数据库完成基因名标准化,获得全方活性成分及对应靶点集。

1.2 失眠合并焦虑抑郁相关靶点及交集靶点获取 在GeneCards、OMIM数据库中以“Anxiety”“Depression”“Insomnia”为关键词进行检索和去重,将“相关性评分≥1”作为标准对疾病靶点进行筛选,整合得到的疾病基因,即为疾病相关基因。利用R语言软件的Venn包,获取药物疾病交集靶点,确定为治疗的潜在靶点。

1.3 “药物-成分-靶点”网络构建 借助Cytoscape 3.8.2绘制“药物-成分-靶点”网络

图,并通过 CytoNCA 插件进行拓扑分析,以节点度值(Degree 值)为核心指标筛选主要活性成分。图中线条越粗,表明药材与活性成分、活性成分与靶点间的相互作用越紧密;各圆圈颜色深浅代表节点的 Degree 值,颜色越深,说明该节点在网络中连接的其他节点越多。

1.4 蛋白质互作(PPI)网络构建与核心靶点筛选 将获得的交集靶点利用 STRING 平台检索,物种限定为人类,互作置信度阈值设为高分值(>0.9),构建 PPI 网络。将 STRING 输出的结果导入 Cytoscape 3.8.2 软件,使用 MCODE 插件进行核心模块聚类分析(参数设置: Degree cutoff=2, K-core=2, Node score cutoff=0.2),筛选出网络中连接最紧密的功能核心模块;结合 CytoNCA 插件计算的节点 Degree 值,对模块内靶点进行排序,取前 10 位作为本研究的核心靶点。

1.5 基因本体(GO)功能分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析 采用 R 语言的 org.Hs.eg.db 和 ClusterProfiler 工具包执行 GO、KEGG 富集分析。GO 分析覆盖生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)3 个维度。设定基因集 10~500、 $P<0.05$,筛选显著条目,KEGG 取 P 值最小的前 20 条通路予以可视化呈现。

1.6 分子对接验证 选取“药物-成分-靶点”网络中 Degree 值排名前 5 的主要活性成分,以及 PPI 网络中 MCODE 模块评分最高且 Degree 值排名前 7 的核心靶点作为对接对象。从 PubChem 数据库获取核心成分二维结构,经 ChemOffice 软件进行能量优化后输出“mol2”格式的三维构象;从 RCSB PDB 数据库下载核心靶点受体的晶体结构,使用 PyMOL 软件去除水分子、非特异性配体及结晶杂质,AutoDock Tools 软件完成加氢、计算

Gasteiger 电荷、设置可旋转键等预处理。运行 AutoDock Vina 执行对接,以结合能 ≤ -5.0 kcal/mol 判定具有结合活性,结合能热图由 R-ggplot2 绘制,最终借助 PyMOL 软件对最优对接构象进行可视化分析。

2 结果

2.1 除烦安神汤的活性成分与对应靶点 共检索到药物活性成分 516 个。其中柴胡 104 个,黄芩 92 个,半夏 74 个,甘草 64 个,陈皮 52 个,茯苓 41 个,黄连 37 个,酸枣仁和枳壳各 16 个,竹茹 8 个,珍珠母 7 个,首乌藤 4 个,合欢皮 1 个。将成分导入 UniProt 标准化并去重后,获得靶点基因 1 484 个。构建“药物-成分-靶点”网络,通过 CytoNCA 插件计算网络节点 Degree 值,按 Degree 值从高到低排序选取前 10 个活性成分,见表 1、图 1。

表 1 除烦安神汤中 Degree 值排名前 10 的活性成分

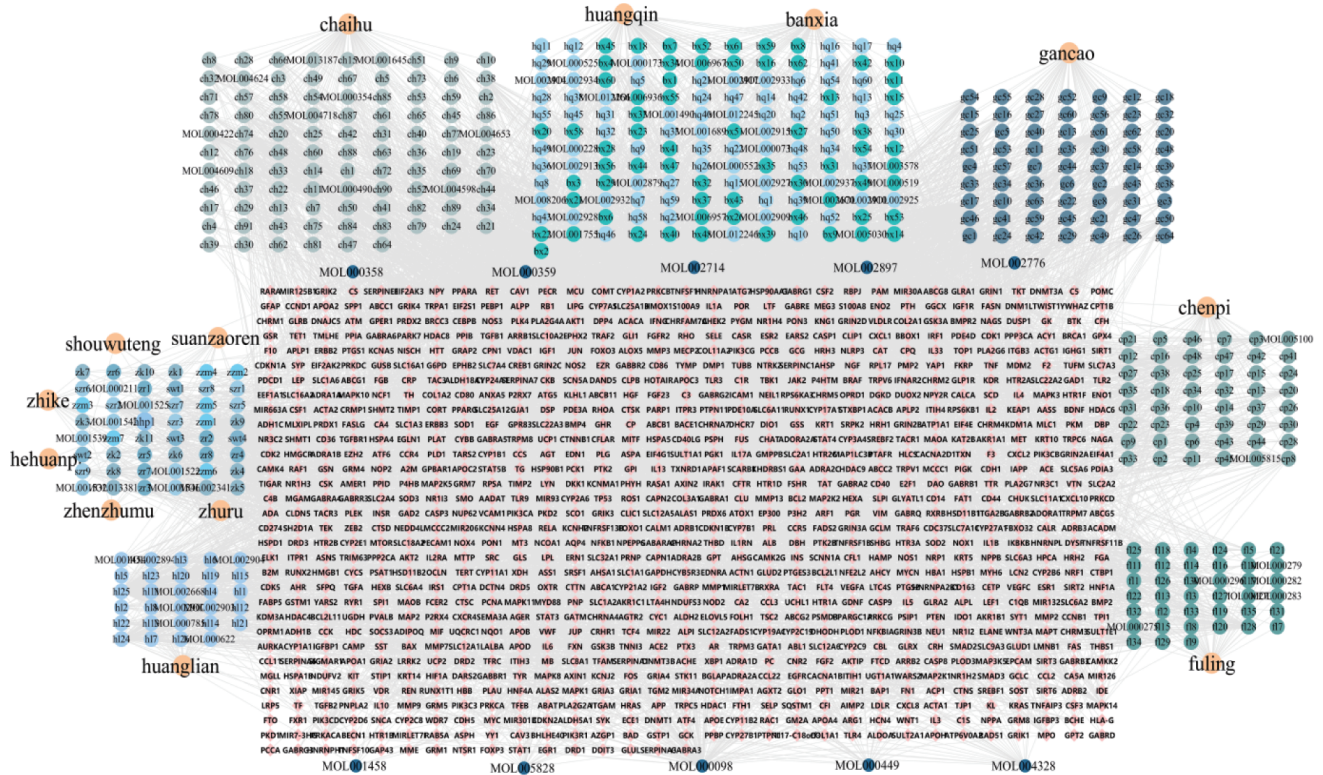
中文名	英文名	ID	Degree 值
槲皮素	Quercetin	5280343	184
薯蓣皂苷	Dioscin	91717	91
小檗碱	Berberine	2353	76
大黄素	Emodin	3220	67
维生素 E	Vitamin E	14985	62
大豆苷	Daidzein	5281708	59
熊果酸	3beta-Hydroxyurs-12-En-28-Syre	64945	58
黄芩素	Baicalcin	5281605	57
汉黄芩素	Wogonin	5281699	56
山柰酚	Kaempferol	5280863	54

2.2 疾病相关靶点 共获得 5 443 个与抑郁症相关的靶点,4 227 个与焦虑症相关的靶点,479 个与失眠相关的靶点,合并去重后获得交集靶点 143 个,见图 2。

2.3 PPI 网络 见图 3。根据 Degree 值(连接数)对模块内靶点进行排序,取前 10 位作为本研究的核心靶点,依次为:原癌基因酪氨酸蛋白激酶(SRC)、表皮生长因子受体(EGFR)、

肿瘤坏死因子(TNF)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸3-激酶催化亚基 α (PIK3CA)、Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)、蛋白

酪氨酸磷酸酶非受体型11(PTPN11)、 γ -干扰素(IFNG, IFN- γ)、胰岛素受体底物1(IRS1)等。



注: 橘色圆圈代表除烦安神汤的13味药材, 图中连接各圆圈的线条粗细代表节点间的关联强度。

图1 除烦安神汤治疗失眠合并焦虑抑郁的“药物-成分-靶点”网络图

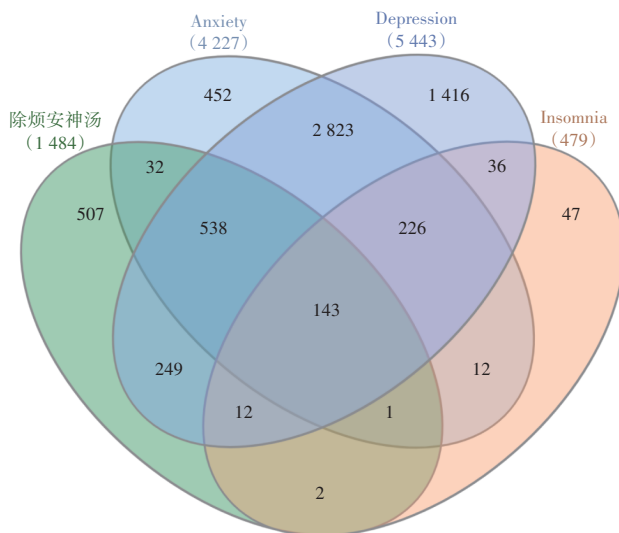


图2 除烦安神汤治疗失眠合并焦虑抑郁的潜在靶点韦恩图

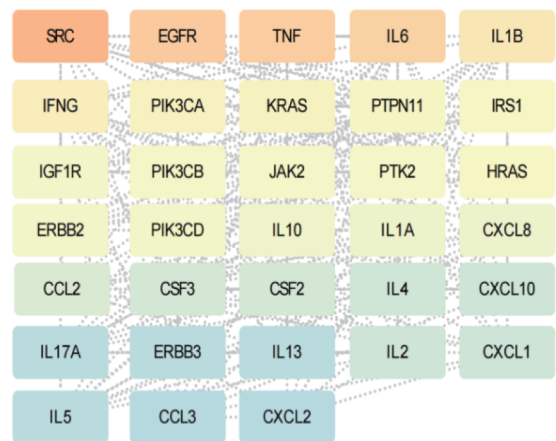


图3 除烦安神汤治疗失眠合并焦虑抑郁的蛋白相互作用网络图

2.4 GO与KEGG富集分析 GO分析结果显示,在BP层面,靶点共富集于对外源性刺激/脂多糖反应、氧化应激及丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)级联的调控方面,表明其与炎症、氧化应激反应密切相关。CC层面,靶点蛋白主要定位于囊泡腔膜筏以及突触膜等与细胞信号传递和物质交换相关的结构中。MF层面,靶点功能主要集中在神经递质受体活性、配体门控离子通道活性以及细胞因子受体结合等功能,筛选各项 P 值最小的前20个条目进行展示,见图4。KEGG富集分析按 P 值最小的前

20条通路见图5。显著富集于神经活性配体-受体相互作用、磷脂酰肌醇3-激酶-蛋白激酶B(PI3K-AKT)、糖尿病并发症晚期糖基化终末产物及其受体(AGE-RAGE)、TNF等炎症与免疫相关的信号通路中。

2.5 分子对接结果 见图6。PPI网络中Degree值排名前6的核心靶点SRC、EGFR、TNF、IL-6、IL-1 β 、IFNG(γ -干扰素)和排名第11的白细胞介素-8(CXCL8/IL-8)与“药物-成分-靶点”网络中Degree值排名前5的主要活性成分槲皮素、薯蓣皂苷、小檗碱、大黄

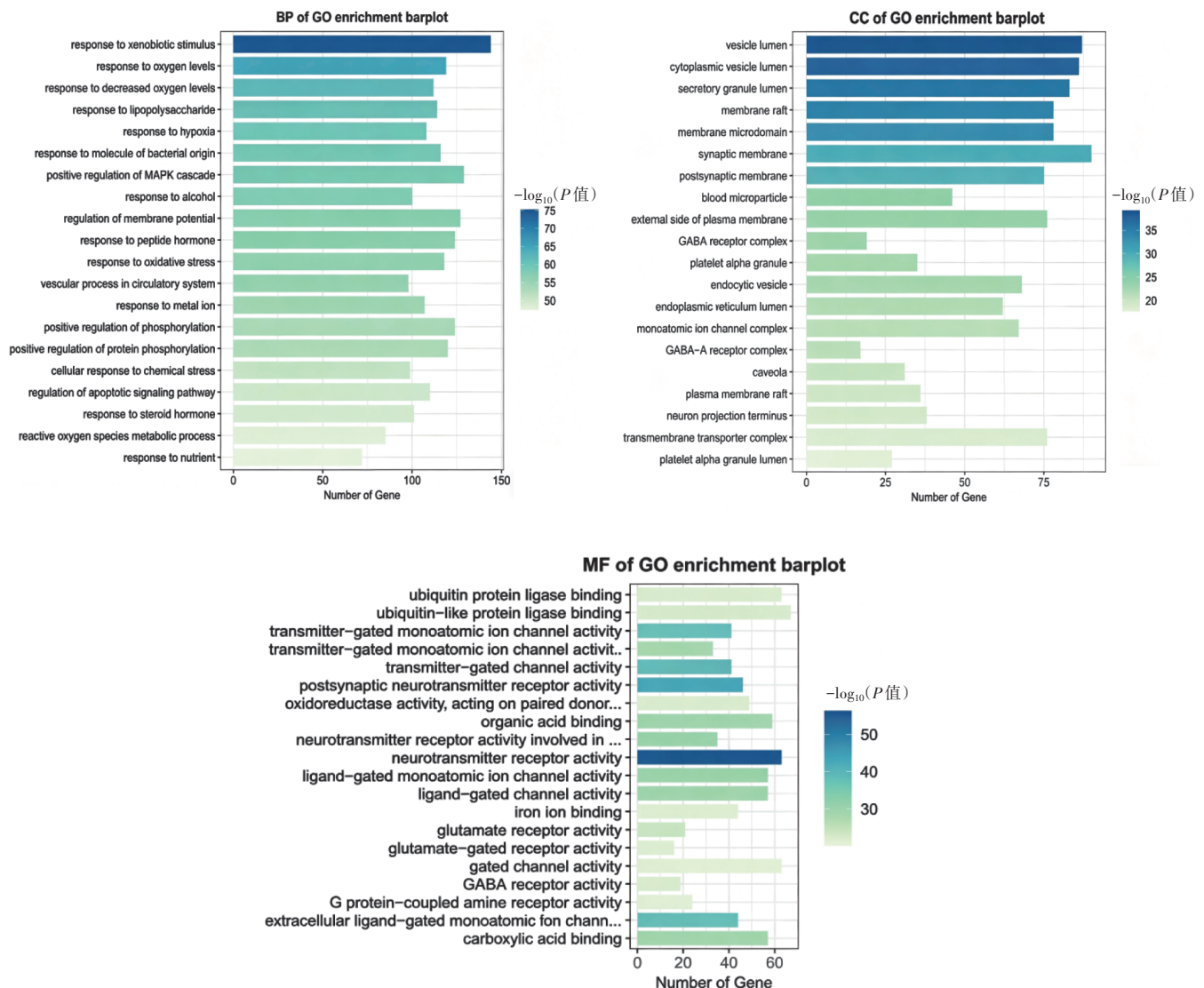


图4 除烦安神汤治疗失眠合并焦虑抑郁的GO富集分析

素、维生素E的分子对接结合能均 <-5 kcal/mol,提示结合稳定。选取薯蓣皂苷与TNF、IL-6、IFN- γ 这3个中枢神经炎症通路的核心枢纽靶

点展示对接构象见图7。构象分析显示,薯蓣皂苷可通过氢键、疏水相互作用与上述靶点的活性口袋稳定结合,直接调控其生物学功能。

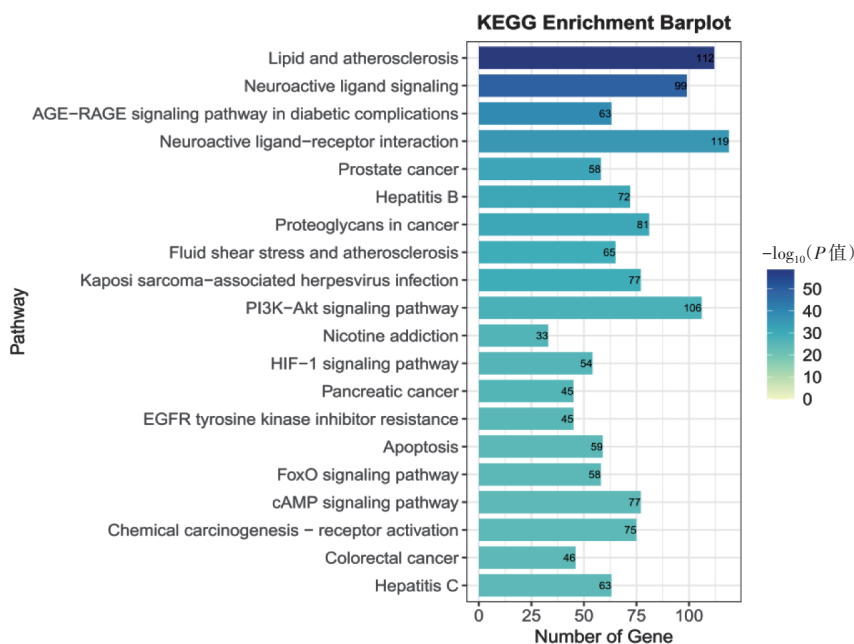


图5 除烦安神汤治疗失眠合并焦虑抑郁的KEGG通路富集分析

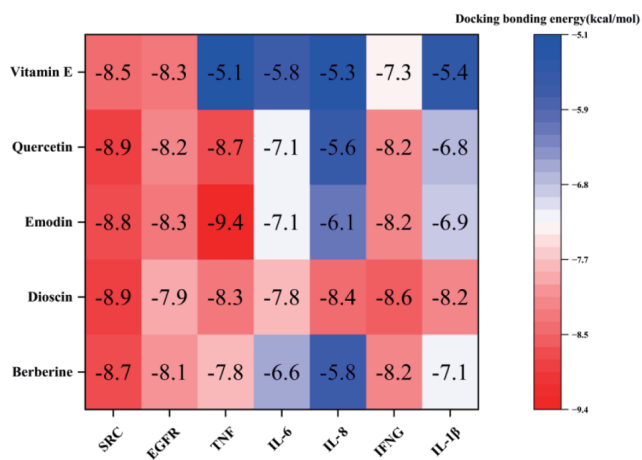
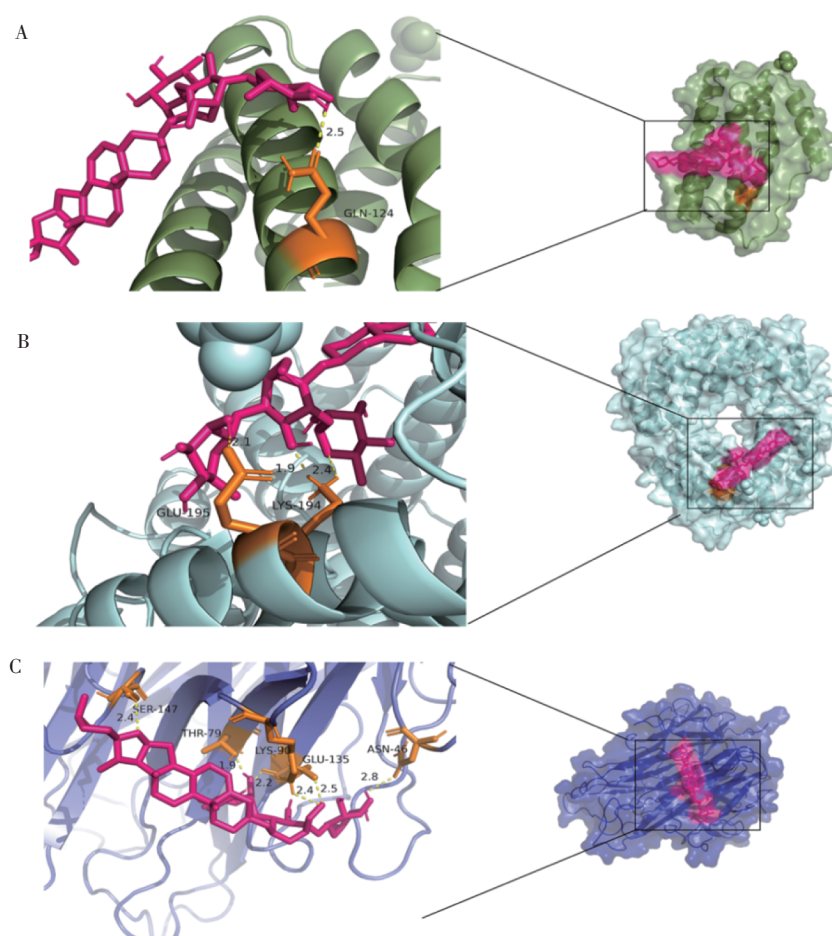


图6 除烦安神汤治疗失眠合并焦虑抑郁主要活性成分与核心靶点的分子对接结合能热图

3 讨论

本研究借助网络药理学与分子对接技术系统分析了除烦安神汤治疗失眠合并焦虑抑郁的多成分-多靶点-多通路协同作用机制。首先,

物质基础上,初步筛选出除烦安神汤中516个活性成分,对应靶点1484个,治疗失眠合并焦虑抑郁的潜在靶点143个。从PPI网络拓扑结构中筛选出33个核心蛋白靶点。明确了除烦安神汤中黄酮类化合物(如槲皮素、黄芩素)、三萜皂苷类化合物(如薯蓣皂苷)以及生物碱类化合物(如小檗碱)等主要活性成分。槲皮素可通过部分激活GABA(A)受体来调控中枢神经系统睡眠-觉醒周期的节律平衡^[3]。动物实验发现槲皮素能有效改善脂多糖诱导的大鼠焦虑样行为^[4]。槲皮素还可通过抑制TNF- α 和IL-1 β 等促炎因子的释放调控神经胶质细胞的活化状态来减轻突触的炎症损伤,改善神经炎症及突触可塑性,从而发挥抗抑郁作用^[5]。薯蓣皂苷具有显著的抗炎活性,其作用机制涉及下调TNF- α 、IL-1 β 等炎症因子水平,并阻断



注：A. 薯蓣皂苷与白细胞介素-6(IL-6)；B. 薯蓣皂苷与 γ -干扰素(IFN- γ)；C. 薯蓣皂苷与肿瘤坏死因子(TNF)。

图7 除烦安神汤治疗失眠合并焦虑抑郁主要活性成分与核心靶点的部分分子对接构象

NF- κ B、TLR4/MyD88/TRAF6等信号通路^[6]。

GO分析结果表明,神经活性配体-受体相互作用通路是除烦安神汤治疗失眠合并焦虑抑郁的关键通路,其通过多巴胺、5-羟色胺、GABA等配体与受体结合调控神经信号,维持情绪与睡眠稳态^[7]。而失眠合并焦虑抑郁患者该通路存在配体水平异常或受体功能障碍,导致神经信号紊乱。除烦安神汤可通过槲皮素、薯蓣皂苷等核心成分,调节配体代谢、修复受体功能,下调炎症因子水平,减轻通路破坏,改善失眠合并焦虑抑郁症状。PI3K-AKT信号通路与抑郁、焦虑等情绪障碍的发生发展密切相关^[8]。如长期心理压力等慢性外源性刺激或

是脂多糖刺激均是触发该通路启动的重要因素^[9]。PI3K作为关键的细胞内信号分子,其下游的主要效应蛋白激酶AKT可通过激活下游分子[糖原合成激酶3 β (GSK-3 β)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、内皮型一氧化氮合酶(eNOS)、叉头框蛋白O3a(FoxO3a)和NF- κ B]磷酸化,调节细胞生长、增殖、细胞周期进展等生理过程^[10]。其中GSK-3 β 失活能促细胞存活, mTOR磷酸化可促进神经干细胞增殖,而海马的神经干细胞数目减少常加重失眠合并焦虑抑郁的发病。已有研究证实,槲皮素可显著上调海马体中p-PI3K和p-AKT的表达水平,改善海马神经元的突触可塑性,从而改善焦虑

抑郁症状^[5]。AGEs的特异性受体RAGE与AGEs结合形成的AGE-RAGE轴具有显著的神经毒性作用^[11],可破坏血脑屏障、促进神经炎症、诱导氧化应激并触发细胞凋亡,诱发焦虑、抑郁相关行为^[12-13]。同时AGEs还可通过AGE-RAGE通路提升IL-6等炎症相关因子的表达水平,加强躯体炎症反应^[14]。研究表明,槲皮素可通过提高脑组织中还原谷胱甘肽的水平和超氧化物歧化酶的活性,增强抗氧化能力,同时降低大脑中AGEs、RAGE水平^[15]。故除烦安神汤中有效成分如槲皮素等可调节AGE-RAGE轴,抑制该通路过度激活,从而降低IL-6等炎症因子水平,减轻失眠合并焦虑抑郁相关炎症与氧化应激损伤,改善患者的焦虑抑郁情绪。

分子对接结果表明,薯蓣皂苷与核心靶点SRC、EGFR、TNF、IL-6、IL-1 β 均具有较强的结合能力,为其药效发挥提供了分子结合层面的证据支持。研究表明,焦虑、抑郁等负面情绪会触发小胶质细胞活化,导致IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子大量释放,此类细胞因子的异常表达不仅是神经炎症的核心标志,也是介导HPA轴亢进、单胺类神经递质失衡及睡眠结构紊乱的重要病理环节^[16]。可见,薯蓣皂苷可能通过刺激IFN- γ /STAT1通路以重塑神经免疫反应,抑制IL-4/JAK2/STAT3等通路以阻断病理性免疫的持续发生^[17],但这尚需后续实验验证。研究表明,低水平促炎细胞因子的表达上调与失眠及睡眠节律失调密切相关^[18]。其中,TNF有介导炎症反应、细胞信号传导和调控细胞凋亡的作用^[19]。长期的心理压力会激活HPA轴和交感神经系统,导致中枢和外周TNF- α 的高表达。这种高表达在重度抑郁障碍、广泛性焦虑障碍患者中很常见,其可通过激活神经炎症反应、扰乱睡眠-觉醒周期节律,

对失眠合并焦虑抑郁的病理进程产生重要影响^[20]。另有研究发现TNF表达水平会影响神经可塑性,而神经可塑性异常恰是焦虑、抑郁及睡眠障碍发生发展的重要分子机制之一^[21]。已有研究证明,槲皮素可有效降低TNF表达水平,故除烦安神汤或可通过调控TNF活性以减轻失眠合并焦虑抑郁的病理改变^[22]。IL-6是免疫反应、急性期反应和炎症的重要调节因子,其水平的升高与焦虑、悲伤及慢性应激等心理健康问题密切相关,可作为机体免疫-神经内分泌功能失调的标志物^[23]。有研究证实IL-6还可与其他炎症因子如TNF协同作用,进一步放大炎症效应^[24]。SRC作为细胞信号传导激酶,可通过调控HCN通道的活性影响人体睡眠-觉醒节律、记忆和躯体感觉,改善神经信号传导效率,缓解焦虑抑郁情绪,提升睡眠质量^[25]。

综上,网络药理学分析结果显示,除烦安神汤可通过多成分,协同作用于神经炎症、免疫及神经可塑性相关的多个核心靶点与信号通路,改善失眠合并焦虑抑郁患者的情绪与睡眠障碍。为张永华教授的临床经验方提供了现代科学依据,为后续的活性成分药效学验证及作用机制的深入探索指明了方向。然而,本研究仍存在一定局限,包括数据库完整性不足、活性成分作用细节不清、缺乏实验验证等,未来将开展进一步的基础研究对预测结果加以验证。

[参考文献]

- [1] LEE S J, KIM J H, CHUNG J H, et al. The association between sleep quality and quality of life: a population-based study[J]. *Sleep Medicine*, 2021, 84: 121-126.
- [2] OHAYON M M. Epidemiology of insomnia: what we know and what we still need to learn[J]. *Sleep Medicine Reviews*, 2002, 6(2): 97-111.
- [3] KAMBE D, KOTANI M, YOSHIMOTO M, et al. Effects of quercetin on the sleep-wake cycle in rats: involvement of gamma-aminobutyric acid receptor type A in regulation of rapid eye movement

- sleep[J]. *Brain Research*, 2010, 1330: 83–88.
- [4] SAH S P, TIRKEY N, KUHAD A, et al. Effect of quercetin on lipopolysaccharide induced-sickness behavior and oxidative stress in rats[J]. *Indian J Pharmacol*, 2011, 43(2): 192–196.
- [5] SONG Z, WU Y, LUO L, et al. Mechanistic insights into the anti-depressant effect of quercetin: an integrated bibliometrics, bioinformatics, and animal experimentation[J]. *Frontiers in Nutrition*, 2025, 12: 1612746.
- [6] ZHENG Q, WANG T, WANG S, et al. The anti-inflammatory effects of saponins from natural herbs[J]. *Pharmacology & Therapeutics*, 2025, 269: 108827.
- [7] LIN C T, LIN H Y, PENG W H, et al. Multi-target Mechanisms of Si-Ni-San on Anxious Insomnia: An Example of Network-pharmacology and Molecular Docking Analysis[J]. *Curr Med Chem*, 2025, 32(13): 2640–2663.
- [8] PAN X, GAO Y, GUAN K, et al. Ghrelin/GHSR System in Depressive Disorder: Pathologic Roles and Therapeutic Implications[J]. *Curr Issues Mol Biol*, 2024, 46(7): 7324–7338.
- [9] LIANG W, CHEN X, NI N, et al. Corticotropin-releasing hormone inhibits autophagy by suppressing PTEN to promote apoptosis in dermal papilla cells[J]. *Annals of Medicine*, 2025, 57(1): 2490823.
- [10] LI W, SHI Q, BAI R, et al. Advances in research on the pathogenesis and signaling pathways associated with postoperative delirium (Review)[J]. *Molecular Medicine Reports*, 2025, 32(2): 220.
- [11] RABBANI N, THORNALLEY P J. Advanced glycation end products in the pathogenesis of chronic kidney disease[J]. *Kidney International*, 2018, 93(4): 803–813.
- [12] BHATTACHARYA R, ALAM M R, KAMAL M A, et al. AGE-RAGE axis culminates into multiple pathogenic processes: a central road to neurodegeneration[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2023, 16: 1155175.
- [13] HUANG J, CHEN B, WANG H, et al. Dihydromyricetin Attenuates Depressive-like Behaviors in Mice by Inhibiting the AGE-RAGE Signaling Pathway[J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3730.
- [14] NONAKA K, KAJIURA Y, BANDO M, et al. Advanced glycation end-products increase IL-6 and ICAM-1 expression via RAGE, MAPK and NF- κ B pathways in human gingival fibroblasts[J]. *Journal of Periodontal Research*, 2018, 53(3): 334–344.
- [15] ZHU X, CHENG Y Q, LU Q, et al. Enhancement of glyoxalase 1, a polyfunctional defense enzyme, by quercetin in the brain in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2018, 391(11): 1237–1245.
- [16] BUDALA D G, LUCHIAN I, VIRVESCU D I, et al. Salivary Biomarkers as a Predictive Factor in Anxiety, Depression, and Stress[J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2025, 47(7): 488.
- [17] KOU Y, SUN Q, ZHU R, et al. Dioscin induces M1 macrophage polarization through Connexin-43 Channels in Tumor-associated-macrophages-mediated melanoma metastasis[J]. *Phytomedicine*, 2023, 109: 154559.
- [18] AKKAOUI M A, PALAGINI L, GEOFFROY P A. Sleep Immune Cross Talk and Insomnia[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1411: 263–273.
- [19] JANG D I, LEE A H, SHIN H Y, et al. The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(5): 2719.
- [20] YAO L, PAN L, QIAN M, et al. Tumor Necrosis Factor- α Variations in Patients With Major Depressive Disorder Before and After Antidepressant Treatment[J]. *Frontiers in Psychiatry*, 2020, 11: 518837.
- [21] QIU L, ZHANG D, SANG Y, et al. Relationship between Tumor Necrosis Factor-Alpha and Neuropeptide Y Expression and Neurological Function Score in Epileptic Children[J]. *Iranian Journal of Public Health*, 2021, 50(5): 1056–1064.
- [22] HU M, WANG P, YUE J, et al. Natural quercetin-derived carbon nanodots for dual antibacterial and anti-inflammatory therapy against bacterial infections[J]. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 2025, 257: 115097.
- [23] ROBINSON R, SRINIVASAN M, SHANMUGAM A, et al. Interleukin-6 trans-signaling inhibition prevents oxidative stress in a mouse model of early diabetic retinopathy[J]. *Redox Biology*, 2020, 34: 101574.
- [24] KENNEDY E, NIEDZWIEDZ C L. The association of anxiety and stress-related disorders with C-reactive protein (CRP) within UK Biobank[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2021, 19: 100410.
- [25] PETERS C H, SINGH R K, BANKSTON J R, et al. Regulation of HCN Channels by Protein Interactions[J]. *Frontiers in Physiology*, 2022, 13: 928507.

[责任编辑: 钟志敏, 蒋维超(英文)]