

基于 BDNF/TrkB/CREB 信号通路探究舒眠胶囊改善失眠的作用机制

张 庆^{1,2}, 陈发菊^{1,2}, 周 浪^{1,2}, 李齐激^{1,2}, 卢礼平³, 方随换³, 杨小生^{1,2*}

1. 贵州医科大学 药学院 中药功效成分发掘与利用全国重点实验室, 贵州 贵阳 561113

2. 贵州省天然产物研究中心, 贵州 贵阳 550014

3. 贵州大隆药业有限责任公司, 贵州 贵阳 550000

摘 要: **目的** 基于 UPLC-MS/MS 技术与生物信息学分析方法, 结合动物实验探讨舒眠胶囊改善对氯苯丙氨酸 (PCPA) 致失眠大鼠症状的作用机制。 **方法** 采用 UPLC-MS/MS 技术鉴定舒眠胶囊的主要化学成分; 整合网络药理学与 GEO 数据库挖掘技术, 预测舒眠胶囊治疗失眠的潜在核心靶点与信号通路。通过 PCPA 诱导失眠大鼠模型, 采用戊巴比妥钠睡眠时长实验、旷场实验验证低、中、高剂量 (100、200、400 mg·kg⁻¹) 舒眠胶囊的体内治疗效果; 通过 ELISA 法检测大鼠血清中神经递质 [5-羟色胺 (5-HT)、多巴胺 (DA)]、HPA 轴相关激素 [促肾上腺皮质激素 (ACTH)、促肾上腺皮质激素释放激素 (CRH)、皮质醇 (CORT)] 及炎症因子 [白细胞介素 (IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)- α] 水平; 采用尼氏 (Nissl) 染色观察海马区神经元病理形态及尼氏小体变化; Western blotting 检测大鼠海马组织中脑源性神经生长因子 (BDNF)、酪氨酸激酶受体 B (TrkB)、突触后密度蛋白 95 (PSD95) 蛋白表达及环磷酸腺苷效应元件结合蛋白 (CREB) 的磷酸化水平。 **结果** UPLC-MS/MS 鉴定出舒眠胶囊中 34 个化学成分。网络药理学分析显示, 舒眠胶囊抗失眠作用主要涉及突触信号传递、膜电位调控及神经递质转运等生物过程。动物实验结果表明, 与模型组比较, 舒眠胶囊各剂量组能显著延长大鼠睡眠时长, 降低自主活动次数; 显著提高血清 5-HT 含量, 降低 DA、CRH、ACTH、CORT 以及 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平; 改善海马神经元病理损伤, 并显著上调海马组织中 BDNF、TrkB、PSD95 蛋白表达及 CREB 磷酸化水平 ($P < 0.05$ 、 0.01)。 **结论** 舒眠胶囊能够有效改善 PCPA 诱导的大鼠失眠症状, 其作用机制与激活 BDNF/TrkB/CREB 信号通路相关。

关键词: 舒眠胶囊; 失眠; BDNF/TrkB/CREB 信号通路; 神经递质; 网络药理学

中图分类号: R965 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2026)07-2306-13

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.07.005

Investigating mechanism of action of Shumian Capsule in improving PCPA-induced insomnia model rats via BDNF/TrkB/CREB signaling pathway

ZHANG Qing^{1,2}, CHEN Faju^{1,2}, ZHOU Lang^{1,2}, LI Qiji^{1,2}, LU Liping³, FANG Suihuan³, YANG Xiaosheng^{1,2}

1. State Key Laboratory of Discovery and Utilization of Functional Components in Traditional Chinese Medicine, School of Pharmaceutical Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang 561113, China

2. Natural Products Research Center of Guizhou Province, Guiyang 550014, China

3. Guizhou Dalong Pharmaceutical Co., Ltd., Guiyang 550000, China

Abstract: Objective Based on UPLC-MS/MS technology and bioinformatics analysis methods, combined with animal experiments, the mechanism of action of Shu Mian Capsules (SMC) in improving insomnia induced by *p*-chlorophenylalanine (PCPA) in rats was explored. **Methods** The main chemical components of Shu Mian Capsules were identified using UPLC-MS/MS technology; network pharmacology and GEO database mining techniques were integrated to predict the potential core targets and signaling pathways of Shu Mian Capsules in the treatment of insomnia. Through the PCPA-induced insomnia rat model, pentobarbital sodium sleep duration experiment and open field test were used to verify the *in vivo* therapeutic effects of Shu Mian Capsules at low, medium, and high doses (100, 200, 400 mg·kg⁻¹); ELISA was used to detect the levels of neurotransmitters [5-hydroxytryptamine (5-HT), dopamine (DA)], HPA axis-related hormones [adrenocorticotrophic hormone (ACTH), corticotropin-releasing hormone (CRH), cortisol (CORT)], and

收稿日期: 2026-03-05

基金项目: 贵州省科技计划项目 (黔科合支撑 [2024] 一般 067, 黔科合基础 ZD [2025] 026, 黔科合服企-ZK [2024] 005), 天产自 J 字 [2025] 6)

作者简介: 张 庆 (1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为工业药学。E-mail: 1731097189@qq.com

*通信作者: 杨小生, 男, 博士, 研究员, 研究方向为民族食药植物资源的高效利用。E-mail: gzcnp@sina.cn

inflammatory factors [interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor (TNF)- α] in rat serum; Nissl staining was used to observe the pathological morphology of neurons in the hippocampus and changes in Nissl bodies; Western blotting was used to detect the protein expression of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), tyrosine kinase receptor B (TrkB), postsynaptic density protein 95 (PSD95), and the phosphorylation level of cAMP response element binding protein (CREB) in rat hippocampal tissue. **Results** UPLC-MS/MS identified 34 chemical components in Shu Mian Capsules. Network pharmacology analysis showed that the anti-insomnia effect of Shu Mian Capsules mainly involved biological processes such as synaptic signal transmission, membrane potential regulation, and neurotransmitter transport. Animal experiment results indicated that compared with the model group, Shu Mian Capsules at various doses significantly prolonged the sleep duration of rats and reduced the number of spontaneous activities; significantly increased serum 5-HT levels and decreased DA, CRH, ACTH, CORT, as well as IL-1 β , IL-6, and TNF- α levels; improved pathological damage to hippocampal neurons, and significantly upregulated BDNF, TrkB, PSD95 protein expression, and CREB phosphorylation levels in hippocampal tissue ($P < 0.05, 0.01$). **Conclusion** Shumian Capsules can effectively alleviate insomnia symptoms induced by PCPA in rats, and its mechanism of action is related to the activation of the BDNF/TrkB/CREB signaling pathway.

Key words: Shumian Capsule; insomnia; BDNF/TrkB/CREB signaling pathway; neurotransmitter; network pharmacology

失眠作为仅次于抑郁症的第 2 常见精神障碍,其核心临床特征包括入睡困难、睡眠维持障碍及睡眠质量下降,显著损害患者的日间认知功能和社会适应能力^[1],已成为全球公共卫生领域的重要挑战。目前,认知行为疗法(CBT-I)和药物干预都可以有效治疗失眠,但面临实际操作困难、耗费时间长、费用高等问题^[2],而药物干预在使用中常伴随日间嗜睡、头晕、乏力和认知功能下降等不良反应^[1],因此迫切需要寻找更安全、更有效地治疗失眠的替代药物。

中医主要采用中药、针灸、情志调节等个体化方法治疗失眠^[3],复方中成药治疗失眠具有多成分、多靶点、多通路协同作用的特点。舒眠胶囊是一种被国家基本药物目录收录的中药复方制剂,其组分包括酸枣仁(炒)、柴胡(酒炒)、白芍(炒)、合欢花、合欢皮、僵蚕(炒)、蝉蜕、灯心草,这些组分共同作用,达到疏肝解郁、宁心安神的治目的,现代药理学研究也证实了舒眠胶囊可通过多靶点、多通路调控显著缩短入睡时间,改善睡眠质量,提高睡眠效率^[4-5]。特别是酸枣仁,其具有神经保护、抗抑郁、抗焦虑以及改善睡眠等多种药理作用^[6]。这些作用使得舒眠胶囊在治疗失眠方面具有显著的疗效。

睡眠调控机制复杂,大量研究表明,失眠的发生与神经递质(γ -氨基丁酸、谷氨酸、5-羟色胺、去甲肾上腺素等)失衡^[7]、免疫系统紊乱^[8][白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症因子异常]、氧化应激^[9][如超氧化物歧化酶(SOD)活性降低、丙二醛(MDA)积累]及神经元代谢异常等密切相关。而脑源性神经生长因子

(BDNF)/酪氨酸激酶受体 B (TrkB)/环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB)信号通路作为调控神经可塑性与睡眠稳态的核心通路,其功能异常与上述机制存在紧密交互,可能是失眠发生发展的关键环节,也为本研究提供了重要切入点。因此,本研究采用对氯苯丙氨酸(PCPA)诱导失眠大鼠模型,并基于 BDNF/TrkB/CREB 信号通路阐释舒眠胶囊作用机制,为舒眠胶囊治疗失眠的临床应用提供参考。

1 材料

1.1 动物

体质量 180~220 g 的 60 只雄性 SPF 级 SD 大鼠,购于北京斯贝福生物技术有限公司,实验动物生产许可证号 SCXK(浙)2024-0004。饲养在温度 20~25 $^{\circ}\text{C}$ 、湿度 55%~65%的适宜环境中,自由饮水、饮食,遵循昼夜光照周期光/暗循环为 12 h。大鼠经过 1 周的适应性喂养后开始实验,整个实验流程严格遵循医学伦理,获得贵州医科大学实验动物伦理委员会的批准(批准号 2303306),确保实验的科学性与伦理性。

1.2 药物与主要试剂

舒眠胶囊(批号 20240306,贵州大隆药业有限公司),由酸枣仁(炒)、柴胡(酒炒)、白芍(炒)、合欢花、合欢皮、僵蚕(炒)、蝉蜕、灯心草组成;地西泮片(华中药业股份有限公司,货号 20240405);PCPA(上海阿拉丁生化科技有限公司,货号 C136727-5);戊巴比妥钠(上海原思标物科技有限公司,货号 BA-0831);CREB 抗体(英国 Abcam 公司,货号 ab32515);p-CREB 抗体(北京索莱宝科技有限公司,货号 K011807RR);BDNF 抗体、

TrkB 抗体(英国 Abcam 公司,货号分别为 ab108319、ab187041); β -actin 抗体(北京索莱宝科技有限公司,货号为 K200058M); 二抗 Alexa Fluor® 488 (英国 Abcam 公司,货号 ab150077); BCA 蛋白提取试剂盒(北京索莱宝科技有限公司,货号 PC0020); 大鼠 5-羟色胺(5-HT)、多巴胺(DA)、促肾上腺皮质激素(ACTH)、促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)、皮质醇(CORT) ELISA 检测试剂盒(江苏晶美生物科技有限公司,货号分别为 JM-02726M1、JM-06156201、JM-02837M1、JM-02792M1、JM-02848M1); 大鼠 IL-1 β 、IL-6、TNF- α ELISA 检测试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,货号分别为 E-EL-M0037、E-EL-M0044、E-EL-M3063)。

1.3 主要仪器

旷场实验系统(安徽正华生物仪器设备有限公司); 高速低温组织研磨仪(武汉赛尔维生物技术有限公司); Forma -80 °C 超低温冰箱、Dionex Ultimate 3000 RSLC (HPG) 高分辨液相色谱仪、Thermo Scientific Q Exactive Focus 高分辨质谱仪、酶标仪(赛默飞世尔科技公司); 电泳仪、转膜仪(美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 舒眠胶囊的化学成分分析

采用超高压液相色谱-串联质谱(UPLC-MS/MS)联用 Waters ACQUITY UPLC® HSS T3 C₁₈ 色谱柱(100 mm×2.1 mm, 1.8 μ m), 以水(A)-乙腈(B)为流动相进行梯度洗脱: 0~2 min, 95%A; 2~42 min, 95%→5%A; 42~47 min, 5%A; 47.10~50.00 min, 95%A, 体积流量 0.3 mL·min⁻¹, 柱温 40 °C。采用高效电喷雾离子源(HESI-I), 模式为正、负离子模式, 正离子模式喷雾电压: 3.50 kV, 负离子模式喷雾电压: -2.50 kV, 鞘气: 35 arb, 辅助气: 10 arb。毛细管温度: 350 °C, 分辨率: 70 000, 一级离子扫描范围: m/z 100~1 500。

2.2 网络药理学分析

采用 UPLC-MS/MS 鉴定的化学成分进行网络药理研究。运用 TCMSP (<https://www.tcmsp-e.com>) 及 SwissTargetPrediction (<https://www.swisstargetprediction.ch/>) 数据库, 预测活性化合物靶点, 并利用 Uniprot 数据库进行标准化。以“insomnia”为关键词, 使用 OMIM (<https://www.omim.org/>) 及 GeneCards (<https://www.genecards.org/>) 数据库进行检索, 预测失眠相关靶点^[13]。使用 Metascape 数

据库(登录时间 2025 年 10 月 20 日), 输入交集靶点, 进行基因本体(GO)和京都基因与基因组百科全书(KEGG)富集分析, 对 GO 分析排名前 10 位、KEGG 途径富集分析前 20 位的进行可视化分析。

2.3 GEO 数据挖掘分析

使用 R 语言(版本 4.4.1)及 Bioconductor 平台完成公共数据库数据的下载、预处理、注释、标准化及差异表达分析。利用 GEOquery 包从 Gene Expression Omnibus(GEO)数据库下载 GSE208668 数据集^[14]。根据筛选标准 $P < 0.05$ 且 $|\log_2FC| \geq 1$, 对基因进行上调(Up)、下调(Down)以及非显著(NoSignifi)分类, 并将其保存为结果文件。

2.4 动物分组、造模及给药

SPF 级雄性 SD 大鼠, 适应性喂养 1 周后, 随机分为对照组、模型组、地西洋片(阳性药, 1 mg·kg⁻¹)组及舒眠胶囊低、中、高剂量(100、200、400 mg·kg⁻¹)组。采用 PCPA 构造失眠模型^[10-11], 除对照组外, 其余各组大鼠每天 ip PCPA, 剂量为 400 mg·kg⁻¹, 连续 ip 5 d, 对照组 ip 与 PCPA 同体积的 0.9%氯化钠注射液, 造模完成后, 连续 ig 给药 14 d, 其中, 对照组和模型组给予 0.9%氯化钠注射液。

2.5 戊巴比妥钠实验

课题组前期就戊巴比妥钠阈上剂量睡眠实验的药物剂量做过探索^[12], 确定 50 mg·kg⁻¹ 作为戊巴比妥钠阈上剂量。末次给药后进行睡眠时长实验观察各组大鼠睡眠持续时间。

2.6 旷场实验

将大鼠置于 40 cm×40 cm×40 cm 的无盖测试箱中, 实验时先给予大鼠 2 min 自由移动和适应新环境的时间, 随后进行 5 min 的正式实验, 用动物行为学分析软件摄像记录大鼠移动轨迹及运动总距离。

2.7 组织标本采集及处理

末次给药后麻醉, 大鼠腹主动脉取血, 4 000 r·min⁻¹ 离心 10 min 分离血清, 置于 -80 °C 冰箱保存, 用于血清生化指标测定; 取血后, 迅速摘取脑组织, 每组取部分置于 4%多聚甲醛组织固定液中, 用于组织病理分析, 剩余组织冻存于 -80 °C 冰箱备用, 用于 Western blotting 检测。

2.8 尼氏(Nissl)染色

大鼠使用戊巴比妥钠麻醉后处死, 快速取脑, 在冰 0.9%氯化钠溶液(4 °C)中分离海马组织, 放入 4%多聚甲醛溶液中固定 24 h, 脱蜡脱水, 切片,

将切片放入 Nissl 染色液中浸泡 3~5 min, 用纯净水冲洗后, 再用 Nissl 染色液复染并冲洗, 使用 Image J 软件计算 Nissl 染色细胞的数量以确定神经元的存活率。

2.9 ELISA 实验

大鼠血清收集完成后, 根据 ELISA 试剂盒说明书检测大鼠血清中 5-HT、DA、ACTH、CRH、CORT、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的含量。

2.10 Western blotting 法测定蛋白 BDNF、TrkB、突触后密度蛋白 95 (PSD95)、CREB 的表达

取大鼠海马组织, 使用 Western blotting 技术检测海马组织中 BDNF、TrkB、PSD95 及磷酸化 CREB 蛋白表达情况。采用 BCA 试剂盒测定蛋白含量, 定量后煮沸进行蛋白变性, 依次进行电泳、转膜, 5% 脱脂牛奶 (磷酸化蛋白采用 BSA) 室温封闭 2 h, 加入对应一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 PVDF 膜过夜。TBST 洗膜后加入二抗常温孵育 1 h, 再次洗膜, 使用增强型

ECL 化学发光溶液检测蛋白质信号。以 β -actin 作为内参蛋白, 采用 Image J 软件对条带进行分析, 将目标蛋白条带的灰度值与内参进行归一化处理后进行定量分析。

2.11 统计分析

所有数据采用 SPSS 22.0 及 GraphPad Prism 10.1.2 软件, 实验结果采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 当数据符合正态分布和方差齐性时, 采用单因素方差分析 (ANOVA), 否则采用非参数检验。

3 结果

3.1 UPLC-MS/MS 鉴定舒眠胶囊中主要化学成分

通过 UPLC-MS/MS 对舒眠胶囊化学成分进行鉴定, 鉴定出 34 个化学成分, 其成分类型主要包括黄酮、酚类、三萜皂苷, 特别是槲皮素、斯皮诺素、柴胡皂苷 A、香豆素、没食子酸、芍药苷、麦角固醇、阿魏酸等特征性成分。总离子流图见图 1, 具体化合物见表 1。

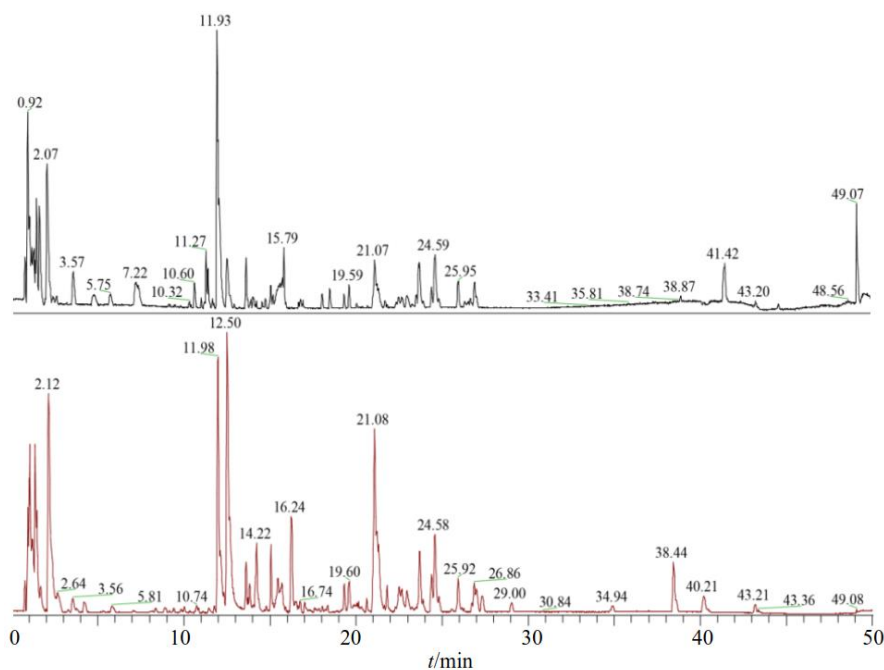


图 1 UPLC-MS/MS 总离子色谱图

Fig. 1 Total ion chromatogram of UPLC MS/MS

3.2 舒眠胶囊的活性成分靶点与失眠疾病靶点交集

以 “insomnia” 为关键词, 分别在 OMIM 和 GeneCards 数据库中系统检索与失眠相关的疾病靶点, OMIM 仅保留与失眠或睡眠障碍相关的基因, GeneCards 依据 Relevance score ≥ 1 筛选疾病相关性较高的靶点。将 2 者获得的靶点合并去重、统一为

标准人类基因名称后, 共获得 488 个失眠相关疾病靶点。同时, 整合 31 个化学成分预测得到的 732 个药物活性成分作用靶点。随后, 利用 Venny 2.1 在线软件对活性成分靶点与失眠疾病靶点进行交集分析, 构建韦恩图, 最终筛选得到 77 个交集靶点, 作为药物干预失眠的潜在关键作用靶点 (图 2)。

表 1 UPLC-MS/MS 分析舒眠胶囊中成分组成
Table 1 Composition of components in Shumian Capsule analyzed by UPLC-MS/MS

序号	离子模式	<i>m/z</i>	<i>t_R</i> /min	英文名称	中文名称
1	[M+H] ⁺	268.104	1.71	adenosine	腺苷
2	[M-H] ⁻	301.035	15.02	quercetin	槲皮素
3	[M-H] ⁻	191.020	1.91	citric acid	柠檬酸
4	[M-H] ⁻	187.097	15.42	azelaic acid	壬二酸
5	[M+H] ⁺	203.040	14.67	bergaptol	佛手酚
6	[M-H] ⁻	447.093	15.11	quercitrin	槲皮苷
7	[M+H] ⁺	608.500	19.55	spinosin	斯皮诺素
8	[M+H] ⁺	781.000	24.85	saikosaponin A	柴胡皂苷 A
9	[M-H] ⁻	781.000	22.03	saikosaponin D	柴胡皂苷 D
10	[M+H] ⁺	146.140	8.09	coumarin	香豆素
11	[M+H] ⁺	152.110	10.93	xanthine	黄嘌呤
12	[M-H] ⁻	194.180	0.90	gallic acid	没食子酸
13	[M+H] ⁺	386.700	14.89	cholesterol	胆固醇
14	[M-H] ⁻	479.156	15.72	paeoniflorin	芍药苷
15	[M+H] ⁺	396.600	42.17	ergosterol	麦角固醇
16	[M-H] ⁻	194.180	13.57	ferulic acid	阿魏酸
17	[M+H] ⁺	330.169	9.80	sinomenine	青藤碱
18	[M+H] ⁺	219.174	29.55	(+)-nootkatone	(+)-诺卡酮
19	[M+H] ⁺	286.144	11.73	coclaurine	乌药碱
20	[M+H] ⁺	307.165	11.61	(<i>E</i>)- <i>N</i> -(4-acetamidobutyl)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl) prop-2-enamide	阿魏酸酰胺类化合物
21	[M+H] ⁺	503.152	15.71	albiflorin	白芍苷
22	[M+H] ⁺	221.356	6.85	alismol	泽泻醇
23	[M-H] ⁻	327.216	21.37	9,12,13-trihydroxy-10,15-octadecadienoic acid	9,12,13-三羟基-10,15-十八碳 二烯酸
24	[M+H] ⁺	295.227	21.10	13-oxo-9Z,11E-octadecadienoic acid	13-氧代-9Z, 11E-十八碳二烯酸
25	[M+H] ⁺	465.102	26.62	myricitrin	杨梅苷
26	[M-H] ⁻	341.116	13.78	palatinose	异麦芽酮糖
27	[M+H] ⁺	781.473	7.10	saikosaponin b2	柴胡皂苷 b ₂
28	[M+H] ⁺	343.169	11.74	magnoflorine	木兰花碱
29	[M+H] ⁺	296.1481	2.79	meranzin hydrate	水合橙皮内酯
30	[M-H] ⁻	327.181	27.09	supiculisporic acid	超孢酸
31	[M-H] ⁻	191.056	0.96	quinat	奎尼酸
32	[M-H] ⁻	271.061	2.13	(±)-naringenin	(±)-柚皮素
33	[M+H] ⁺	758.569	40.46	1-hexadecanoyl-2-octadecadienoyl-sn-glycero-3- phosphocholine	1-棕榈酰-2-十八碳二烯酰-sn- 甘油-3-磷酸胆碱
34	[M+H] ⁺	353.088	0.91	(1R,3R,4S,5S)-4-[(2E)-3-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-propenoyl] oxy}-1,3,5-trihydroxycyclohex anecarboxylic acid	(1R,3R,4S,5S)-4-咖啡酰氧基- 1,3,5-三羟基环己烷羧酸

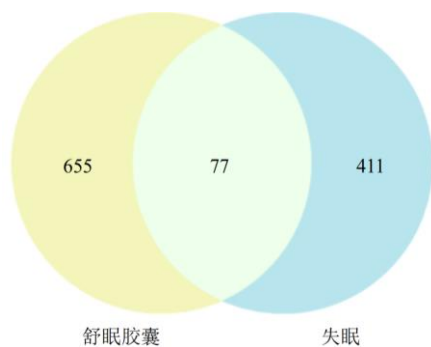


图 2 舒眠胶囊与失眠共同靶基因 Venny 图

Fig. 2 Venn diagram of common target genes between Shumian Capsule and insomnia

3.3 舒眠胶囊干预失眠靶点的 GO 功能和 KEGG 通路富集分析

GO 功能富集分析显示,本研究筛选的候选靶点在生物过程 (BP) 层面主要富集于突触信号传递 (synaptic signaling)、跨突触信号传递 (trans-synaptic signaling)、化学突触传递 (chemical synaptic transmission) 及膜电位调控 (regulation of membrane potential) 等神经相关过程,提示其可能参与神经元兴奋性调节及信息传递。在细胞组分 (CC) 方面,

相关靶点主要分布于树突 (dendrite)、突触前区 (presynapse)、突触后区 (postsynapse) 及突触膜 (synaptic membrane) 等神经元关键结构,与突触功能及可塑性密切相关。分子功能 (MF) 分析表明,候选靶点显著涉及神经递质受体活性 (neurotransmitter receptor activity)、G 蛋白偶联胺受体活性 (G protein-coupled amine receptor activity)、多巴胺结合 (dopamine binding) 和 5-羟色胺结合 (serotonin binding) 等功能,这些递质系统被认为在睡眠-觉醒调控中发挥重要作用 (图 3-A)。

KEGG 通路富集分析进一步显示,候选靶点主要富集于神经活性配体-受体相互作用 (neuroactive ligand-receptor interaction)、5-羟色胺突触 (serotonergic synapse)、多巴胺能突触 (dopaminergic synapse)、cAMP 信号通路 (cAMP signaling pathway) 及钙信号通路 (calcium signaling pathway) 等神经系统相关通路 (见图 3-B)。关于 BDNF^[15], BDNF 是调控神经递质平衡、神经炎症反应的重要枢纽, BDNF-TrkB 信号通路是调控上述信号和生物功能的重要通路,并且 CREB 促进激活 BDNF^[16]。

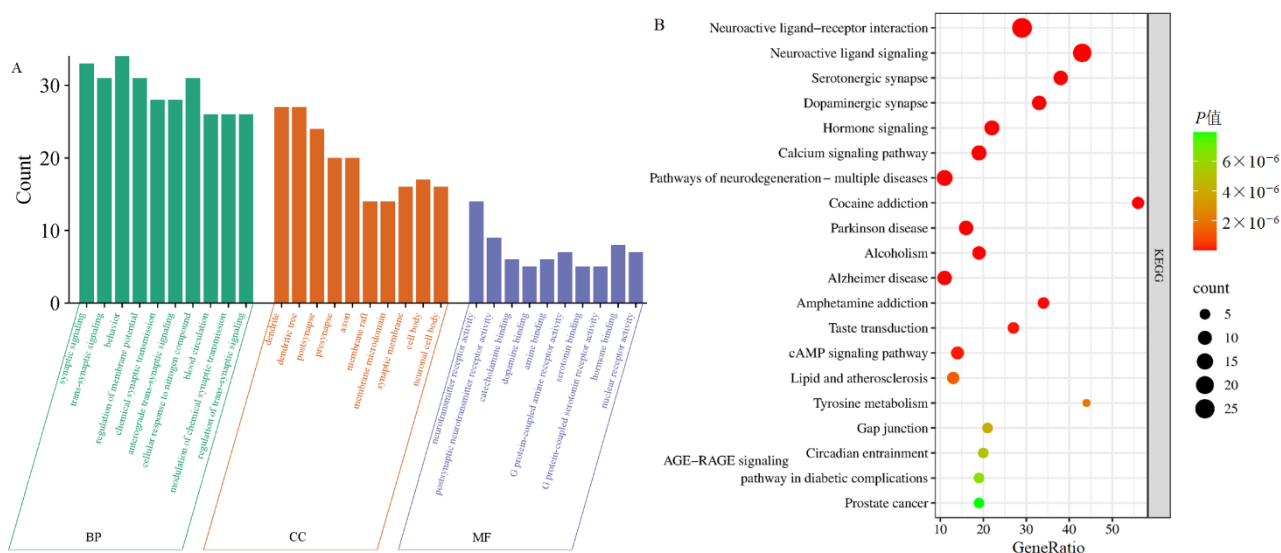


图 3 舒眠胶囊治疗失眠症的 GO (A) 和 KEGG (B) 富集分析

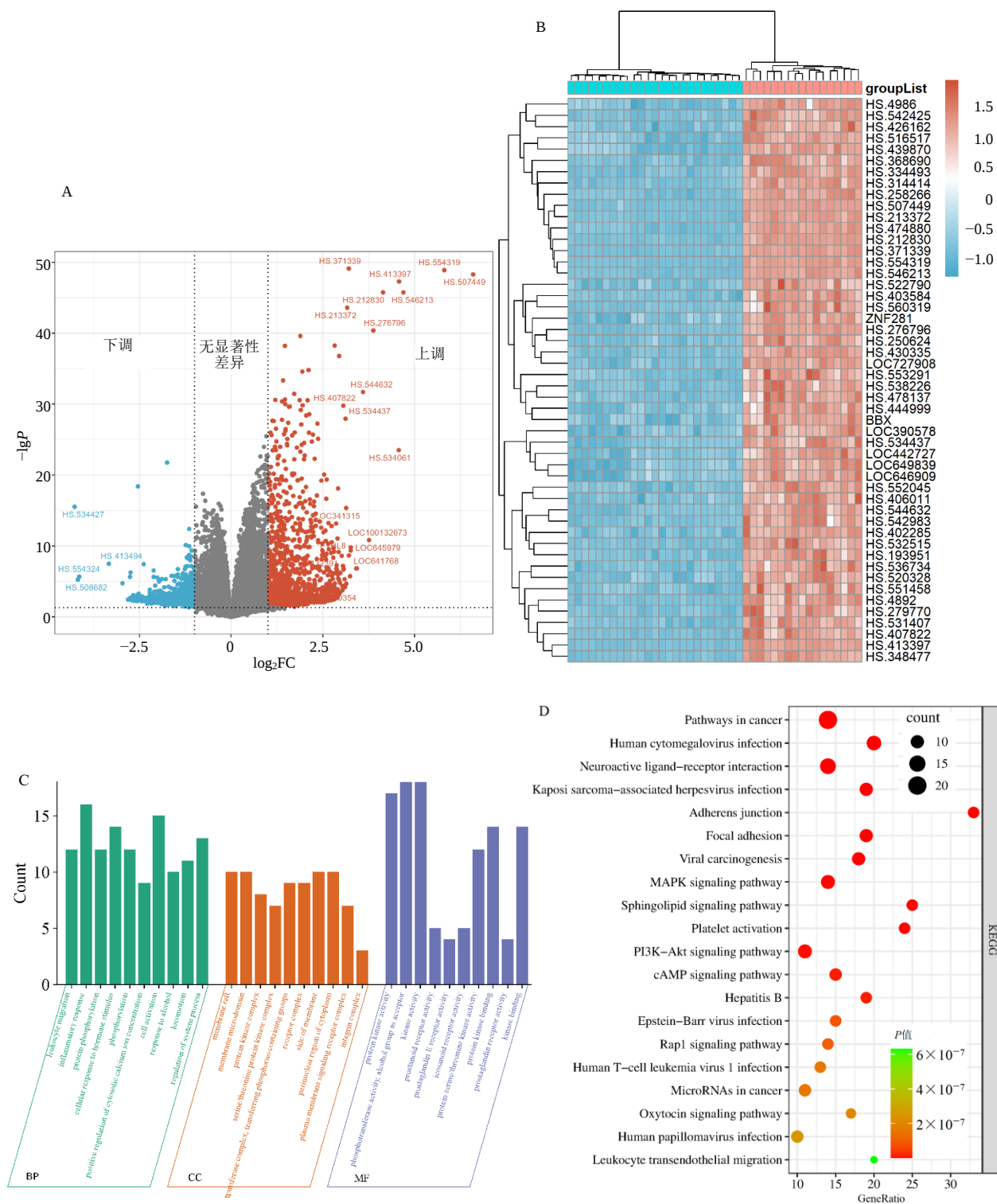
Fig. 3 GO (A) and KEGG (B) enrichment analysis of Shumian Capsule in treatment of insomnia

3.4 GEO 数据挖掘分析

为验证网络药理学分析中预测的潜在作用通路在真实失眠人群中的表达特征,本研究共纳入 42 例样本,其中正常组 25 例,失眠组 17 例。经数据读取与预处理后,对所有样本的基因表达矩阵进行 $\log_2$ 转换、标准化处理及探针注释过滤,最终获得用于后续分析的可靠基因表达谱。在样本量相对

有限的前提下,采用线性模型对失眠组与正常组样本进行差异表达分析。以 $P < 0.05$ 且 $|\log_2 FC| \geq 1$ 作为初步筛选阈值,共筛选获得 1 692 个上调基因和 1 647 个下调基因。基于所有差异表达基因绘制的火山图显示,两组样本间基因表达变化在整体分布上呈现一定差异特征。为进一步展示差异基因的表达模式,选取显著性较高的前 50 个差异表达

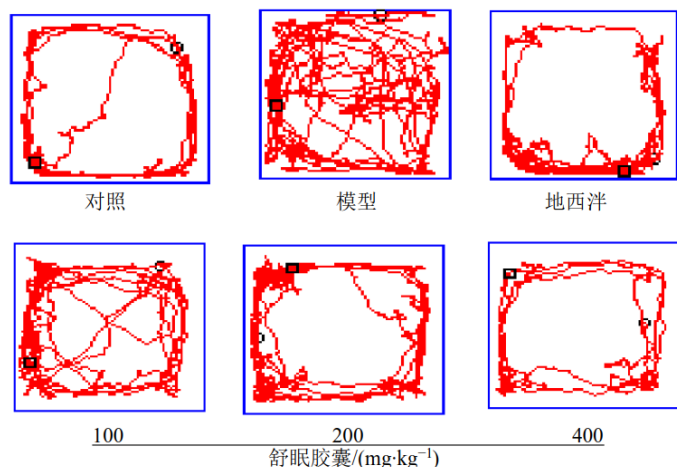
分布,提示这些差异基因在睡眠障碍相关状态下具有一定的表达差异特征。



A-Volcano plot between sleep disorder group and normal group in GSE208668; B-Heat map of GSE208668; C-GO enrichment analysis of intersection targets from bioinformatics and compounds; D-KEGG enrichment analysis of intersection targets from bioinformatics and compounds.

图 4 GEO 数据挖掘分析
Fig. 4 GEO data mining and analysis

在此基础上, 将上述差异表达基因与前期筛选获得的化合物作用靶点取交集后进行 KEGG 通路富集分析。结果显示, 交集靶点主要富集于神经活性配体-受体相互作用 (neuroactive ligand-receptor interaction) 和 cAMP 信号通路 (cAMP signaling pathway) 等神经系统相关通路 (如图 4-C、D), 提示这些通路参与失眠相关的神经调控过程。



与对照组比较: $^{##}P < 0.01$; 与模型组比较: $^{**}P < 0.01$ 。

$^{##}P < 0.01$ vs control group; $^{**}P < 0.01$ vs model group.

3.5 舒眠胶囊对失眠大鼠的镇静作用

旷场实验主要用于评估鼠类动物的焦虑情绪和探索行为, 通过进行大鼠自主活动的旷场实验, 对舒眠胶囊的镇静效果进行评估。实验结果显示, 与对照组相比, 模型组大鼠总运动距离显著增加 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 各给药组总运动距离均显著缩短 ($P < 0.01$), 见图 5。实验结果表明, 舒眠胶囊对 PCPA 诱导的大鼠具有镇静作用。

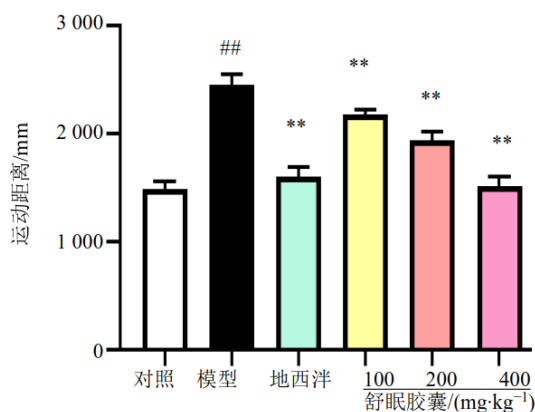


图 5 旷场实验轨迹图 (A) 及运动距离 (B) ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

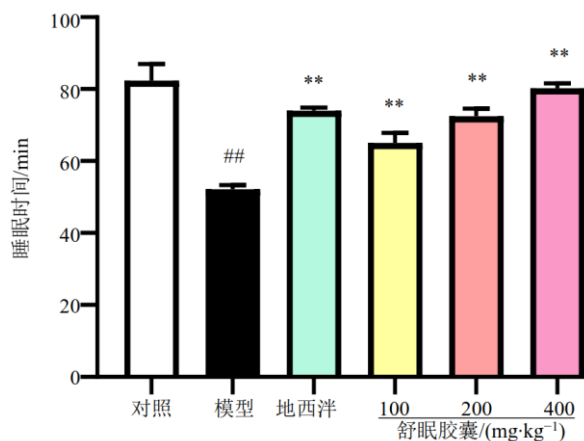
Fig. 5 Trajectory plot (A) and movement distance (B) in open field test ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

3.6 舒眠胶囊改善失眠大鼠的睡眠

通过戊巴比妥钠实验, 评估舒眠胶囊的镇静催眠效果。给药 14 d 后, 与对照组相比, 模型组大鼠睡眠持续时间显著缩短 ($P < 0.01$); 在戊巴比妥钠翻正阈上剂量睡眠实验中, 与模型组相比, 舒眠胶囊各剂量组大鼠的睡眠持续时间显著增加 ($P < 0.01$), 其中 400 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量效果最好, 见图 6。结果表明各剂量都有不同程度的改善, 说明舒眠胶囊对 PCPA 所致睡眠障碍有治疗效果。

3.7 舒眠胶囊对失眠大鼠海马组织的影响

大脑中神经元细胞的大量损伤和坏死是神经系统疾病的病理特征, 在本研究中, 通过尼氏染色观察, 以探究舒眠胶囊是否能改善神经元损伤和细胞凋亡。结果显示, 对照组大鼠海马神经元排列整齐, 完整的细胞核形态, 尼氏小体清晰可见 (图 7)。与对照组相比, PCPA 诱导的大鼠海马体神经元细胞排列松散, 出现核固缩、核碎裂, 同时 DG 和 CA3 区域的凋亡细胞数量增加。值得注意的是, 与模型组相比, 舒眠胶囊处理能显著减少神经元凋亡和调



与对照组比较: $^{##}P < 0.01$; 与模型组比较: $^{**}P < 0.01$ 。

$^{##}P < 0.01$ vs control group; $^{**}P < 0.01$ vs model group.

图 6 睡眠持续时间 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Fig. 6 Sleep duration ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

亡细胞的数量, 尤其是中、高剂量组。对 DG、CA3 区域健康神经元中尼氏体数量进行定量分析, 与对照组比较, 模型组的存活神经元数量较对照组显著减少 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 各给药组存活神

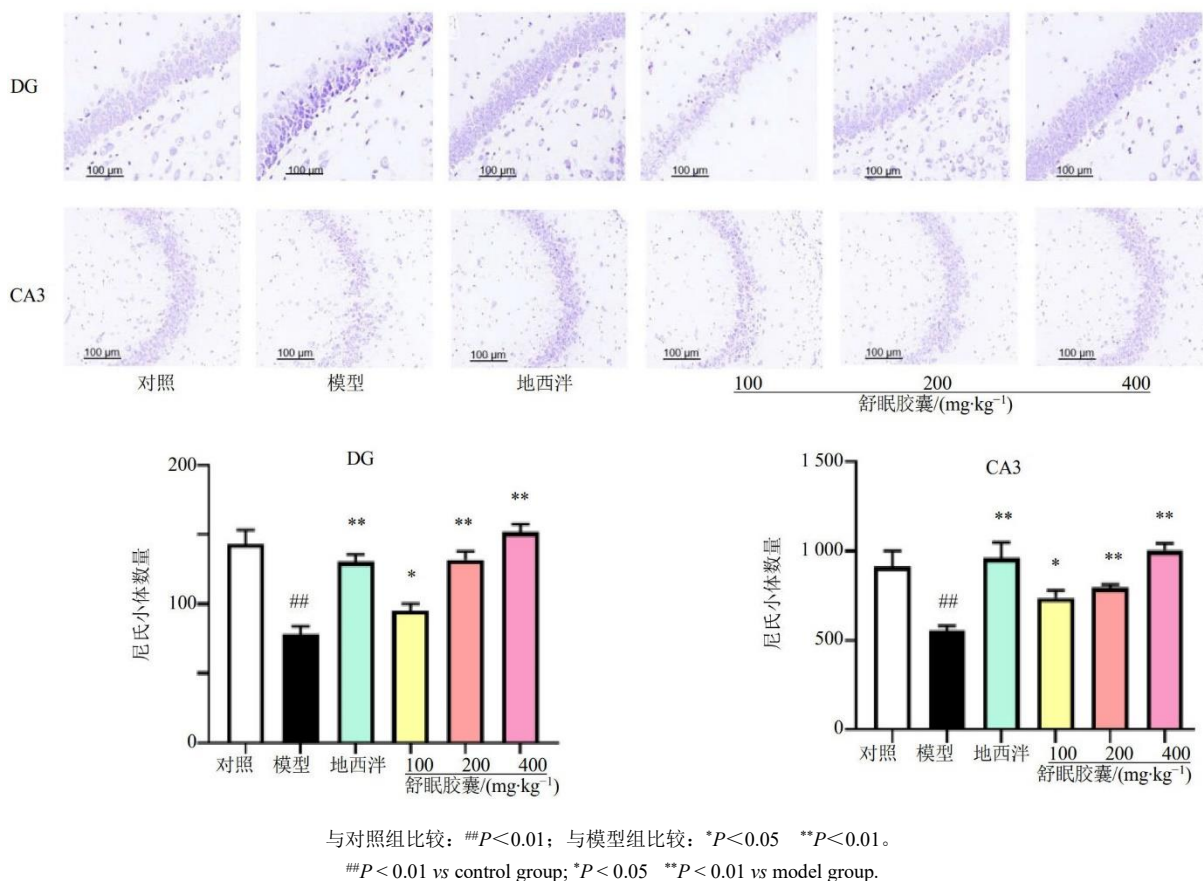


图 7 尼氏染色图及大鼠海马组织 CA3 区和 DG 区尼氏小体数量 ($\times 20$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 7 Nissl staining and number of Nissl bodies in CA3 and DG regions of rat hippocampus ($\times 20$, $\bar{x} \pm s$, $n=3$)

神经元数量显著增加 ($P < 0.05$, 0.01); 表明舒眠胶囊能改善 PCPA 诱导的大鼠海马体神经元的病理形态, 改善细胞破碎和尼氏体数量减少的情况。

3.8 舒眠胶囊对神经递质、HPA 轴应激反应和炎症反应的影响

神经递质 (5-HT、DA)、HPA 轴相关激素 (ACTH、CRH、CORT) 及炎症因子 (IL-1 β 、IL-6、TNF- α) 是调控失眠发生的三大核心机制, 三者并非独立存在, 而是通过神经-内分泌-免疫网络形成复杂的交互调控, 共同破坏睡眠-觉醒节律的稳态。结果显示 (图 8), 与对照组比较, 模型组 5-HT 含量显著降低 ($P < 0.01$), DA、ACTH、CRH、CORT 含量显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 舒眠胶囊各给药组 5-HT 含量显著升高 ($P < 0.01$), DA、ACTH、CRH、CORT 含量显著降低 ($P < 0.01$)。

与对照组比较, 模型组 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平显著升高 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 给药后大鼠血清中关键炎症因子如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 含量显著降低 ($P < 0.01$)。结果表明, 舒眠胶囊通过上调 5-HT、下调 DA, 抑制 HPA 轴过度激活, 减轻神

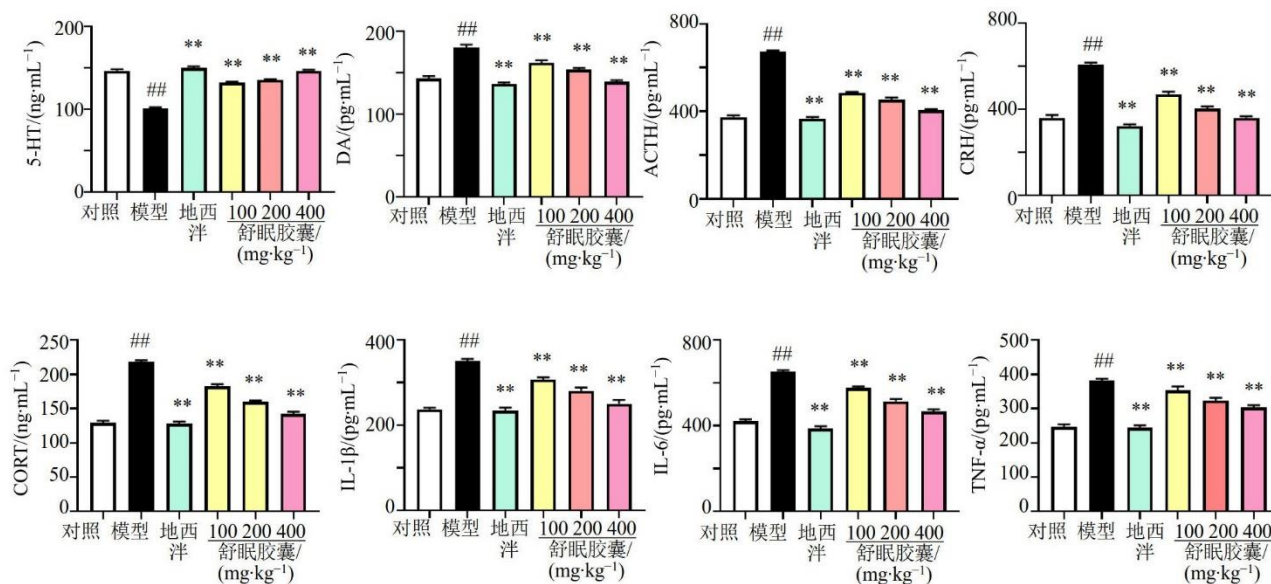
经炎症, 从而缓解 PCPA 诱导的大鼠失眠症状。

3.9 舒眠胶囊对失眠大鼠 BDNF、TrkB、p-CREB、PSD95 蛋白表达的影响

研究表明^[17], 上调 BDNF 表达后, BDNF 与神经元膜上 TrkB 结合, 通过 TrkB 自磷酸化激活下游信号, 使 CREB 磷酸化为 p-CREB; p-CREB 入核启动 BDNF 转录, 形成正反馈循环, 持续激活通路以实现促眠与神经元保护; PSD95 作为重要的突触后致密蛋白, 其表达下降表明失眠状态下海马突触可塑性功能可能受到损伤。与对照组相比, 模型组海马组织中 BDNF、TrkB、PSD95 蛋白以及 CREB 磷酸化水平显著降低 ($P < 0.01$); 与模型组相比, 舒眠胶囊和地西洋片治疗均显著升高了 CREB 的磷酸化水平 ($P < 0.01$), 增加了 BDNF、TrkB 和 PSD95 蛋白的表达 ($P < 0.01$), 见图 9。结果表明, 舒眠胶囊通过激活 BDNF/TrkB/CREB 信号通路部分发挥对神经元的保护作用, 并产生治疗失眠效果。

4 讨论

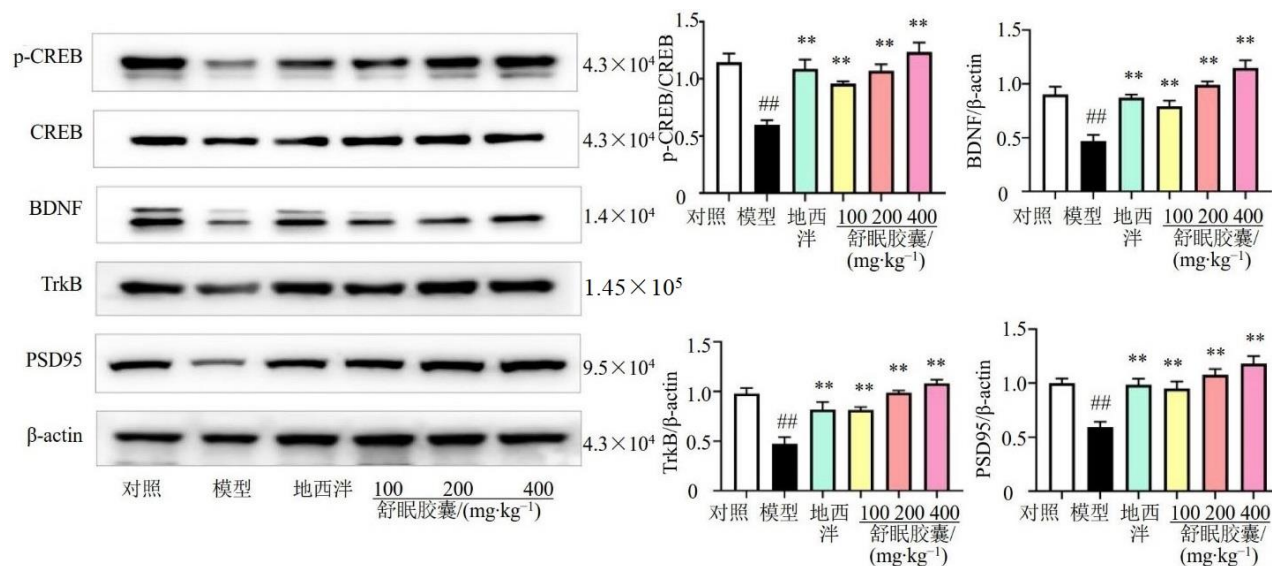
失眠作为一种多机制调控的神经-内分泌紊乱性疾病, 其病理过程涉及神经递质失衡、神经元损



与对照组比较: $^{##}P < 0.01$; 与模型组比较: $^{*}P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ 。

$^{##}P < 0.01$ vs control group; $^{*}P < 0.05$ $^{**}P < 0.01$ vs model group.

图 8 舒眠胶囊对失眠大鼠血清中 5-HT、DA、ACTH、CRH、CORT、IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)
Fig. 8 Effects of Shumian Capsule on levels of 5-HT, DA, ACTH, CRH, CORT, IL-1 β , IL-6 and TNF- α in serum of insomnia rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)



与对照组比较: $^{##}P < 0.01$; 与模型组比较: $^{**}P < 0.01$ 。

$^{##}P < 0.01$ vs control group; $^{**}P < 0.01$ vs model group.

图 9 舒眠胶囊对 BDNF/TrkB/CREB 信号通路的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

Fig. 9 Effect of Shumian Capsule on BDNF/TrkB/CREB signaling pathway ($\bar{x} \pm s$, $n=3$)

伤及炎症反应等多重环节^[3]。中医将失眠归属于“不寐”范畴，核心病机为“阴阳失衡、心神失宁”，涉及心、肝、脾、肾多脏腑功能失调。舒眠胶囊以酸枣仁、柴胡、白芍、合欢花等为核心组方，紧扣“疏肝理气、养血安神”的经典治法，与不寐的主要证型

(肝气郁结、气血亏虚、心脾两虚) 高度契合^[5, 18]；先前的研究报道，舒眠胶囊治疗失眠疗效确切，通常用于治疗失眠，以改善焦虑、抑郁等症状^[19]。本研究旨在从该复方中筛选具有神经保护活性的小分子化学成分，经过 LC-MS 检测的有机化合物，并

结合网络药理学分析预测其相关信号通路,动物实验验证舒眠胶囊的神经保护作用与激活 BDNF/TrkB/CREB 通路密切相关,通过该通路调控神经递质平衡、抑制 HPA 轴过度激活、减轻神经炎症及保护海马神经元结构完整,最终实现对失眠的改善作用。

网络药理学常与 GEO 数据挖掘等生信分析方法的深度融合,聚焦“药物-通路-疾病”的预测,为探究药物活性和疾病通路提供数据挖掘、分析及验证的技术支撑^[20]。在本研究中,综合网络药理学和 GEO 数据分析结果,通过筛选多个数据库,获取 77 个舒眠胶囊与失眠交集靶点,运用 GO 和 KEGG 富集分析,候选疾病靶点与药物作用靶点均富集于神经递质受体活性、突触信号传输、跨突触调控、膜电位调节和行为调控等神经功能过程通路,表明失眠可能涉及神经元兴奋性异常及神经递质平衡失调,同时也表明舒眠胶囊潜在作用靶点与失眠相关病理过程具有较高关联性。其中,KEGG 富集分析显示,cAMP 信号通路显著富集,并与神经递质调控及神经营养功能密切相关,已有研究表明^[21-23],cAMP 信号激活后可促进 CREB 磷酸化,而活化后的 p-CREB 进一步促进 BDNF 表达,随后激活 TrkB 相关神经营养信号,从而参与神经元存活与突触可塑性,而突触结构稳态主要依靠 PSD95 维持,其表达量可直接反映突触完整程度与可塑性水平^[24]。因此,本研究进一步检测海马组织中 CREB、p-CREB、BDNF、TrkB 与 PSD95 蛋白表达,以评价舒眠胶囊对神经营养及突触功能相关信号的影响。

BDNF/TrkB/CREB 通路可通过调控神经元存活、突触可塑性、神经递质平衡及炎症与应激反应等关键环节,直接调控机体睡眠节律;而失眠状态下常伴随神经递质失衡、脑内炎症反应加剧及神经元大量凋亡等特征性病理改变,上述异常改变与认知功能减退、睡眠质量下降存在显著的因果关联^[25]。本研究中,PCPA 诱导引起失眠大鼠脑内神经递质减少,HPA 轴过度激活,炎症因子大量释放,炎症反应增强可导致神经细胞损伤及突触功能异常,从而影响神经递质的正常分泌与传递;同时,HPA 轴持续激活导致 CORT 水平升高,长期高浓度 CORT 可对海马神经元造成损伤,抑制 5-HT 合成并促进 DA 释放,进一步影响睡眠维持及认知功能。BDNF/TrkB/CREB 通路作为调控神经元存活的核心通路,炎症因子并非直接作用 CREB,而是通过

上游抑制 BDNF 表达,阻断 TrkB 激活使下游激酶失活,最终导致 CREB 磷酸化不足,使 BDNF/TrkB/CREB 通路功能异常^[21]。该通路功能受损后,神经元存活能力及突触可塑性维持能力下降,可能进一步加重失眠相关神经功能损伤^[18,21]。本研究 Western blotting 结果显示,失眠模型大鼠海马组织中 BDNF、TrkB、PSD95 及 CREB 磷酸化蛋白表达水平显著下调,表明失眠状态下神经营养信号活性减弱,并伴随突触可塑性相关蛋白表达异常,上述结果表明,BDNF/TrkB/CREB 信号通路、炎症反应及 HPA 轴功能异常可能共同参与失眠的病理过程,并与舒眠胶囊的干预作用密切相关。

本研究证实失眠大鼠血清中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 促炎因子水平显著升高,而这些炎症因子可通过血脑屏障进入中枢,直接抑制海马区 BDNF 基因转录及 TrkB 受体磷酸化,导致 CREB 激活不足^[26];炎症反应持续增强可进一步诱导神经元损伤及突触功能异常,从而加重失眠相关神经功能障碍,PCPA 诱导后大鼠中 CRH、ACTH 及 CORT 水平显著升高,表明 HPA 轴功能紊乱^[27]。已有研究表明^[28-29],CRH 可作用于海马区 CRH1 受体,抑制 BDNF 分泌及 TrkB 表达,而 ACTH 持续升高可进一步影响 CREB 磷酸化水平,长期高水平 CORT 还可损伤海马神经元结构,影响神经递质稳态及突触功能。舒眠胶囊干预后,大鼠炎症因子水平明显下降,HPA 轴异常激活得到改善,同时海马组织中 BDNF、TrkB、PSD95 及 p-CREB 蛋白表达均不同程度升高。

综上所述,基于本研究结果,舒眠胶囊的现代药理机制可总结为调节神经递质平衡、改善 HPA 轴异常、减轻炎症反应,并增强 CREB/BDNF/TrkB 信号通路及 PSD95 介导的突触可塑性,从而发挥改善失眠的作用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组. 中国成人失眠诊断与治疗指南(2023 版) [J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 560-584.
Sleep Disorders Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese guideline for diagnosis and treatment of insomnia (2023) [J]. Chin J Neurol, 2024, 57(6): 560-584.
- [2] Qaseem A, Kansagara D, Forcica M A, et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: A clinical practice

- guideline from the American college of physicians [J]. Ann Intern Med, 2016, 165(2): 125-133.
- [3] 平莉, 李振华. 失眠的中医辨证理解与针灸疗法的应用研究进展 [J]. 中国疗养医学, 2025, 34(6): 86-88.
- Ping L, Li Z H. The understanding of insomnia based on syndrome differentiation in traditional Chinese medicine and the application of acupuncture [J]. Chin J Conval Med, 2025, 34(6): 86-88.
- [4] 彭潇, 朱敏汇, 杨纯, 等. 舒眠胶囊 HPLC 指纹图谱及化学模式识别研究 [J]. 中药材, 2020, 43(2): 374-380.
- Peng X, Zhu M H, Yang C, et al. Study on HPLC fingerprint and chemical pattern recognition of Shumian Capsule [J]. J Chin Med Mater, 2020, 43(2): 374-380.
- [5] 梁凡凡, 张鑫, 蒋茜茜, 等. 舒眠胶囊的镇静催眠作用及其机制 [J]. 西安交通大学学报(医学版), 2021, 42(1): 168-174.
- Liang F F, Zhang X, Jiang X X, et al. Experimental study on the effects of Shumian Capsule on sedation and hypnosis and its mechanisms [J]. J Xi'an Jiaotong Univ Med Sci, 2021, 42(1): 168-174.
- [6] Bian Z H, Zhang W M, Tang J Y, et al. Mechanisms underlying the action of *Ziziphi Spinosae* semen in the treatment of insomnia: A study involving network pharmacology and experimental validation [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 752211.
- [7] Lin J H, Gu M Y, Wang X L, et al. Huanglian Jiedu decoction inhibits vascular smooth muscle cell-derived foam cell formation by activating autophagy via suppressing P2RY12 [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 328: 118125.
- [8] Kocamer Şahin Ş, Aslan E. Inflammation as a neurobiological mechanism of cognitive impairment in psychological stress [J]. J Integr Neurosci, 2024, 23(5): 101.
- [9] Jia H L, Liang Z T, Yan D Q, et al. Mechanisms of senegenin in regulating oxidative stress and mitochondria damage for neuroprotection in insomnia: Evidence from *in vivo* and *in vitro* models [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(11): 13917-13932.
- [10] Si Y P, Wei W J, Chen X H, et al. A comprehensive study on the relieving effect of *Lilium brownii* on the intestinal flora and metabolic disorder in p-chlorophenylalanine induced insomnia rats [J]. Pharm Biol, 2022, 60(1): 131-143.
- [11] 唐璎娟, 戴佳程, 杨松, 等. 柴金解郁安神方通过 TREM2/C1q 轴调节失眠并发抑郁症大鼠伏隔核神经元突触损伤的机制研究 [J]. 中国中药杂志, 2025, 50(16): 4538-4545.
- Tang Y J, Dai J C, Yang S, et al. Mechanism of Chaijin Jieyu Anshen Formula in regulating synaptic damage in nucleus accumbens neurons of rats with insomnia complicated with depression through TREM2/C1q axis [J]. China J Chin Mater Med, 2025, 50(16): 4538-4545.
- [12] He F J, Yan Y F, Peng M, et al. Therapeutic potential of *Rosa roxburghii folium* extract in insomnia treatment: A comprehensive evaluation of behavioral and neurochemical effects in a PCPA-induced mouse model [J]. J Sci Food Agric, 2025, 105(2): 1044-1056.
- [13] Li W H, Cheng Y L, Zhang Y, et al. Shumian capsule improves the sleep disorder and mental symptoms through melatonin receptors in sleep-deprived mice [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 925828.
- [14] Lin J H, Liu C Y, Hu E D. Elucidating sleep disorders: A comprehensive bioinformatics analysis of functional gene sets and hub genes [J]. Front Immunol, 2024, 15: 1381765.
- [15] Liang J D, Deng G, Huang H. The activation of BDNF reduced inflammation in a spinal cord injury model by TrkB/p38 MAPK signaling [J]. Exp Ther Med, 2018: 1688-1696.
- [16] Guo B J, Tang Y Q, Wang Y J, et al. Banxia Shumi Decoction improves sleep and neural function in insomnia male rats via BDNF/TrkB/CREB-dependent melatonin signaling activation [J]. Neurochem Res, 2025, 50(5): 306.
- [17] 徐春悦. 疏脑解郁汤对 CUMS 抑郁大鼠海马 CA3 区 BDNF/TrkB 通路的调控作用 [D]. 太原: 山西省中医药研究院, 2022.
- Xu Chunyue. Regulation of Shunao Jieyu Decoction on BDNF/TrkB pathway in hippocampal CA3 region of CUMS-induced depressed rats [D]. Taiyuan: Shanxi Academy of Traditional Chinese Medicine, 2022.
- [18] 赵海晴. 舒眠胶囊对慢性睡眠剥夺致学习记忆障碍的作用及机制研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2025.
- Zhao H Q. Study on the effects and mechanisms of Shumian Capsules on learning and memory impairment induced by chronic sleep deprivation [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2025.
- [19] 吴雅妮, 郭珍, 高一婕, 等. 基于中医理论探讨突触可塑性对失眠和抑郁症发病机制的影响 [J]. 陕西中医药大学学报, 2025, 48(1): 1-7.
- Wu Y N, Guo Z, Gao Y J, et al. Exploring the impact of synaptic plasticity on the pathogenesis of insomnia and depression based on traditional Chinese medicine theory [J]. J Shaanxi Univ Tradit Chin Med, 2025, 48(1): 1-7.
- [20] Huang Y J, Zhu M D, Zhang Z, et al. Integrating network pharmacology and transcriptomics reveals that Bushen

- Huoxue recipe ameliorates ferroptosis and apoptosis in granulosa cells by regulating PI3K/Akt signaling pathway in premature ovarian insufficiency mice [J]. J Ethnopharmacol, 2025, 351: 120057.
- [21] Gupta A K, Gupta S, Mehan S, et al. Exploring the connection between BDNF/TrkB and AC/cAMP/PKA/CREB signaling pathways: Potential for neuroprotection and therapeutic targets for neurological disorders [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(11): 14627-14659.
- [22] 曾雪爱, 周春权, 吴华嵩, 等. 松郁安神方通过 cAMP/CREB 信号通路改善失眠大鼠睡眠的研究 [J]. 中药新药与临床药理, 2022, 33(10): 1322-1327.
- Zeng X A, Zhou C Q, Wu H S, et al. Songyu Anshen formula improved the sleep of insomnia rats through cAMP/CREB signaling pathway [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2022, 33(10): 1322-1327.
- [23] Xie L T, Zhang X, Xue F F, et al. Discovery of the underlying mechanism of ginger juice processed *Ziziphi spinosae* semen for its sedative-hypnotic effect on insomnia mice via regulation of HPA axis and cAMP/PKA signaling pathway [J]. Mol Nut Food Res, 2026, 70(2): e70327.
- [24] Li G F, Wu Q, Wang C, et al. Curcumin reverses cognitive deficits through promoting neurogenesis and synapse plasticity via the upregulation of PSD95 and BDNF in mice [J]. Sci Rep, 2025, 15: 1135.
- [25] Ditmer M, Gabryelska A, Turkiewicz S, et al. Investigating the role of BDNF in insomnia: Current insights [J]. Nat Sci Sleep, 2023, 15: 1045-1060.
- [26] Shi M, Yang J, Liu Y, et al. Huanglian Wendan decoction improves insomnia in rats by regulating BDNF/TrkB signaling pathway through gut microbiota-mediated SCFAs and affecting microglia polarization [J]. Mol Neurobiol, 2025, 62(1): 1047-1066.
- [27] Huang J H, Li Y, Zhang S, et al. Amelioration effect of water extract from *Ganoderma resinaceum* FQ23 solid-state fermentation fungal substance with high-yield ergothioneine on anxiety-like insomnia mice [J]. Food Funct, 2022, 13(24): 12925-12937.
- [28] 王晓晴. 基于 HPA 轴通路探讨益肾养心安神片对失眠性应激模型大鼠学习记忆障碍的作用机制 [D]. 承德: 承德医学院, 2024.
- Wang X Q. Exploring the mechanism of action of Yishen Yangxin Anshen Tablet on learning and memory impairment in insomnia stress model rats based on the HPA axis pathway [D]. Chengde: Chengde Medical College, 2024.
- [29] Long L H, Zhou H M, Tang X H, et al. PERK inhibitor (ISRIB) improves depression-like behavior by inhibitions of HPA-axis over-activation in mice exposed to chronic restraint stress [J]. Behav Brain Res, 2024, 471: 115122.

[责任编辑 兰新新]