

国家专利中含百合改善睡眠复方的用药规律及核心药对机制研究

刘小娜¹, 王倩¹, 赵文龙^{1,2,3,4}, 陈红刚^{1,2,3,4}, 段海婧^{1,2}, 晋玲^{1,2,3,4*}, 张金保^{1,2,3,4*}

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 730101

2. 西北中藏药省部共建协同创新中心, 甘肃 兰州 730101

3. 甘肃省珍稀中药资源评价与保护利用工程研究中心, 甘肃 兰州 730101

4. 陇药产业创新研究院, 甘肃 兰州 730101

摘要: **目的** 分析国家专利中含百合改善睡眠复方的用药规律, 并探讨核心药对的作用机制。**方法** 通过国家知识产权政务服务平台检索含百合改善睡眠复方的数据资料, 采用 Excel、IBM SPSS modeler18.0 和 SPSS statistics 26.0 软件对配伍中药性味归经、功效、关联规则及聚类分析等进行数据挖掘, 并通过网络药理学和分子对接技术分析核心药对改善睡眠的潜在机制。**结果** 共纳入专利 366 项, 包含 366 首处方, 出现频次 ≥ 5 的中药 112 味。其中使用频次较高的中药依次为百合、酸枣仁、茯苓等, 性味以平、温、甘、苦居多, 主要归心、肺、脾经, 功效以补虚、清热、安神为主。关联规则分析得到 18 条药对, 其中百合-酸枣仁药对的关联性最强。聚类分析得到 5 个聚类方。网络药理学分析得到核心药对百合-酸枣仁改善睡眠的主要活性成分有 16 种, 交集靶点 108 个, 涉及信号通路 63 条。分子对接结果表明 26-O- β -D-吡喃葡萄糖基-3 β ,26-二羟基-胆甾烷-16,22-二氧基-3-O- α -L-鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷与 MAOB、 β -谷甾醇与 HTP2A、豆甾醇与 DRD2、豆甾醇与 HTR2C、酸枣仁皂苷 A 与 CYP3A4、植物固醇与 PTGS2 靶点之间具有强烈的结合活性。**结论** 含百合改善睡眠复方多以补虚、安神、收涩药为主, 药性以平、温为主, 味甘、苦, 归心、肺、脾经。含百合改善睡眠复方常与酸枣仁、茯苓、枸杞子配伍。其核心药对百合-酸枣仁通过多成分-多靶点-多通路发挥改善睡眠的作用。

关键词: 百合; 失眠; 睡眠; 用药规律; 网络药理学; 分子对接; 酸枣仁皂苷 A

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)08-2177-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.08.012

Study on medication rule of Compound Formula contained *Lilii Bulbus* in improving sleep and mechanism of core drug pair in national patent

LIU Xiaona¹, WANG Qian¹, ZHAO Wenlong^{1,2,3,4}, CHEN Honggang^{1,2,3,4}, DUAN Haijing^{1,2}, JIN Ling^{1,2,3,4}, ZHANG Jinbao^{1,2,3,4}

1. Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730101, China

2. Northwest Collaborative Innovation Center for Traditional Chinese Medicine Co-constructed by Gansu Province & MOE of PRC, Lanzhou 730101, China

3. Engineering Research Center for Evaluation, Protection and Utilization of Rare Traditional Chinese Medicine Resources, Lanzhou 730101, China

4. Gansu Pharmaceutical Industry Innovation Research Institute, Lanzhou 730101, China

Abstract: Objective To analyze the medication rules of Compound Formula contained *Lilii Bulbus* in improving sleep in national patents, and to explore the mechanism of action of core drug pairs. **Methods** The data of *Lilii Bulbus* improving sleep were retrieved through the national intellectual property government service platform. Excel, IBM SPSS modeler18.0 and SPSS statistics 26.0 software were used to conduct data mining on the properties, tastes, meridian tropism, efficacy, association rules and cluster analysis

收稿日期: 2025-01-21

基金项目: 国家现代农业产业技术体系资助项目 (CARS-21); 甘肃省科技重大专项 (23ZDFA013-1); 中药保障与创新能力提升项目 (甘中医药综函 (2024) 14 号); 甘肃省研究生“创新之星”项目 (2025CXZX-935)

作者简介: 刘小娜 (2001—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中药及复方临床应用。E-mail: 2434986338@qq.com

*通信作者: 张金保, 副教授, 硕士生导师, 从事中药药理作用及其机制研究。E-mail: 327618016@qq.com

晋玲, 教授, 博士生导师, 从事中药资源开发与质量综合评价研究。E-mail: zyxyjl@qq.com

of compatible traditional Chinese medicine. The potential mechanism of core drug pairs to improve sleep was analyzed by network pharmacology and molecular docking technology. **Results** A total of 366 patents were included, including 366 prescriptions and 112 traditional Chinese medicines with a frequency of ≥ 5 . Among them, the most frequently used Chinese medicines are *Lilii Bulbus*, *Ziziphi Spinosae Semen*, *Poria*, etc. The nature and taste are mostly flat, warm, sweet, and bitter. They mainly belong to the heart, lung, and spleen meridians. The efficacy is mainly tonic, heat-clearing, and tranquilizing. Eighteen drug pairs were obtained by association rule analysis, among which the correlation between *Lilii Bulbus*-*Ziziphi Spinosae Semen* drug pair was the strongest. Five clusters were obtained by cluster analysis. Network pharmacology analysis showed that there were 16 main active components of the core drug pair *Lilii Bulbus*-*Ziziphi Spinosae Semen* to improve sleep, 108 intersection targets, and 63 signaling pathways. Molecular docking results showed that 26-*O*- β -*D*-glucopyranosyl-3 β ,26-dihydroxy-cholesten-16,22-dioxo-3-*O*- α -*L*-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-glucopyranoside had a high binding affinity to MAOB, β -sitosterol to HTP2A, leguminol to DRD2, HTR2C, jujube saponin A to CYP3A4, and phytosterols to the PTGS2 targets with strong binding activity. **Conclusion** Containing *Lilii Bulbus* to improve sleep compound formula is mostly to supplement the deficiency, tranquilize the spirit, astringent drugs, medicinal properties to flat, warm, taste sweet, bitter, attributed to the heart, lungs, spleen meridian. *Lilii Bulbus* is often paired with sour *Ziziphi Spinosae Semen*, *Poria* and *Lycium barbarum*. The core medicines of *Lilii Bulbus* of the valley and jujube seed can improve sleep through multi-components, multi-targets and multi-pathways.

Key words: *Lilii Bulbus*; insomnia; sleep; medication rule; network pharmacology; molecular docking; jujube saponin A

失眠是一种常见的睡眠障碍,主要表现为入睡困难、多梦易醒、睡眠时间缩短等^[1-3]。随着社会经济的发展、生活节奏的加快和社会压力的增加,失眠症的发病率呈上升趋势。据世界卫生组织(WHO)调查显示,全球约有 45% 人长期受睡眠障碍困扰^[4]。据 2023 年《中国睡眠大数据报告》显示,中国成年人失眠发生率高达 38.2%^[5]。失眠的发病机制较为复杂,主要集中在脑神经紊乱、炎症细胞因子、神经发育等方面^[6-7]。临床治疗多用认知行为疗法(CBT-1)和药物干预,如氨基丁酸、催眠药物等,此类疗法的持续应用对于治疗失眠有所改善,但存在患者依从性差,不良反应多,停药后出现反跳性失眠等问题^[8]。现代研究发现,中医药治疗失眠具有其独特的优势。百合味甘性寒,具有养阴润肺、清心安神的功效,用于治疗阴虚燥咳、失眠多梦、精神恍惚。现代研究表明百合含有甾体皂苷类、生物碱类、黄酮类、酚酸甘油酯类、多糖类等多种活性成分^[9],具有镇静催眠的作用,可用于治疗各类失眠症^[10-12]。然而百合改善睡眠的组方规律尚不完全明确,其在分子水平上揭示失眠症的机制尚不清晰,故探索含百合改善睡眠复方的处方及分子机制具有重要的意义。本研究拟采用 Excel、IBM SPSS modeler 18.0 和 SPSS statistics 26.0 软件分析国家专利中含百合改善睡眠复方的用药规律,并借助网络药理学和分子对接技术预测核心药对改善睡眠的化学成分及作用机制。以期含百合改善睡眠复方的临床应用及实验研究提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘分析

1.1.1 数据来源及检索方法 本研究以“百合”“改善睡眠”为检索词,检索国家知识产权政务服务平台([https://pss-system.cponline.cnipa.gov.cn/conventional Search](https://pss-system.cponline.cnipa.gov.cn/conventionalSearch))。

1.1.2 纳排标准 纳入标准:(1)具有明确含百合为原料的专利;(2)具有明确改善睡眠功能的专利。排除标准:(1)组成中含化学药物和辅料;(2)排除某种保健品的生产工艺与设备。

1.1.3 含百合改善睡眠复方专利数据规范化

(1)将“促进睡眠”“有助于睡眠”统一归类为“改善睡眠”;(2)原料提取物统一规范为中药组成,参考《中国药典》2020 年版对中药名称、药物性能进行规范,如“百合提取物”统一规范为“百合”,“薏米”“薏仁”统一规范为“薏苡仁”。(3)剔除主要原料中的辅料及化学成分,如“糊精”“丙二醇”“二氧化硅”等。

1.1.4 含百合改善睡眠复方专利数据库构建 根据纳排标准及数据规范化对原始专利数据进行处理和整合,确保数据准确,形成含百合改善睡眠复方专利数据库,其包括发明人、发明名称、摘要、复方组成、功能等。

1.1.5 组方规律分析 运用 Excel、IBM SPSS modeler 18.0、SPSS statistics 26.0 将规范后的数据进行用药频次、中药药性、关联规则、聚类分析,进而确定含百合改善睡眠复方的常用药对组合。

1.2 网络药理学分析

1.2.1 核心药对活性成分靶点的收集与筛选 运用中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>, Version 2.3), 以核心药对活性成分的口服利用度 (OB) $\geq 30\%$ 及类药性 (DL) ≥ 0.18 作为阈值, 筛选药对中符合规定的活性成分, 通过其 MOL ID 获取相应靶点。通过 PubChem 数据库 (<https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>) 找到活性化学成分的 Isomeric SMILES, 然后导入 Swiss Target Prediction 数据库 (<http://swisstargetprediction.ch/>), 下载化学成分对应的靶点。

1.2.2 失眠潜在靶点的筛选 以“insomnia”为关键词, 通过 GeneCards 数据库 (<https://www.genecards.org/>)、DrugBank 数据库 (<https://go.drugbank.com/>)、OMIM 数据库 (<https://www.omim.org/>) 检索相关的疾病靶点。将上述数据库中收集到的靶点合并去重后, 通过 Uniprot 数据库 (<https://www.uniprot.org/>) 获得标准化基因名, 作为失眠潜在靶点。

1.2.3 核心药对改善失眠关键靶点的获取 将核心药对活性成分潜在靶点与失眠潜在靶点取交集获得共同靶点, 作为核心药对改善睡眠的关键靶点。绘制 Venn 图可视化展示, 获得核心药对改善睡眠的交集靶点。

1.2.4 蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络 将关键靶点基因导入 STRING (<https://cn.string-db.org/>) 网站, 选择蛋白种类为“homo sapiens”, 设置 required score 为 medium confidence (0.400), 并去除游离节点, 在线预测各基因间的相互联系。使用 Cytoscape 3.9.1 软件中的 Centiscape 2.2 插件对 PPI 网络进行可视化, 然后根据度 (degree) 值大小筛选核心靶点。

1.2.5 基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全

书 (KEGG) 通路富集分析 将“1.2.3”项筛选的交集靶点 Uniprot 编码导入 DAVID 6.8 数据库 (<https://davidbioinformatics.nih.gov/>), 选择 Uniprot-Accession 和 Gene list, 经过数据库的转化, 进行 KEGG 通路富集分析和 GO 生物学过程 (BP) 富集分析, 通过基因富集分析来预测核心药对改善睡眠的可能机制。

1.2.6 分子对接验证 选取核心药对中最主要的成分, 从 PubChem 数据库中下载相应的配体 sdf 格式文件。从 PDB (<https://www.rcsb.org/>) 数据库下载核心靶点的蛋白质三维结构数据, 将下载的受体和配体的文件输入 Sailvina 1.0 软件, 进行分子对接, 结合能负数数值越大, 对接构象越稳定, 自发结合能力越强^[13]。将结合能最小的蛋白质与活性成分运用 Pymol 2.0.1 软件进行可视化。

2 结果

2.1 专利数据库中含百合改善睡眠复方的用药规律分析

2.1.1 性味、归经分析 共纳入 366 项专利, 包含 366 首处方, 对使用频次 ≥ 5 的 112 味中药进行四气、五味、归经分析, 其中药性以平 (1 087 次)、温 (733 次) 为主, 药味以甘 (2 238 次) 最为常见, 多归于心经 (1 659 次)、肺经 (1 308 次)、脾经 (1 091 次), 见图 1。

2.1.2 使用频次、功效分析 366 项专利包含复方中药累积使用频次共 2 645 次, 其中使用频次 ≥ 5 次的中药共 112 味, 可作为高频药物, 包括百合 (324 次)、酸枣仁 (187 次)、茯苓 (129 次) 等, 排名前 20 者见图 2。在 112 味高频中药中, 功效主要为补虚、清热、安神、收涩、解表等, 使用频次较高的为补虚、安神、收涩、利水渗湿、清热等, 见表 1。

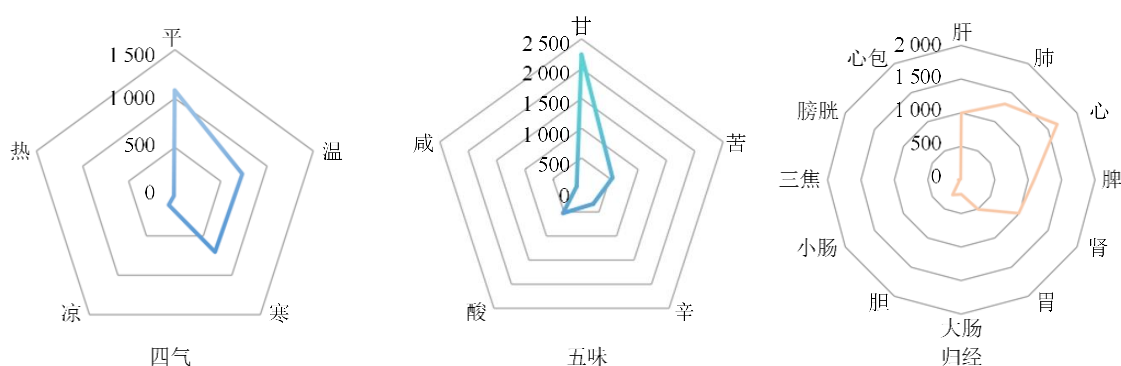


图 1 含百合改善睡眠复方中药四气、五味、归经雷达图

Fig. 1 Radar map for four *qi*, five flavors, meridian of *Lilii Bulbus*-containing patented drugs to improve sleep

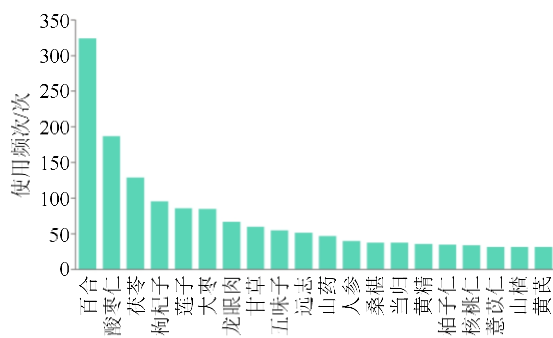


图 2 含百合改善睡眠专利高频中药 (频次>30)

Fig. 2 High-frequency traditional Chinese medicine containing *Lilii Bulbus* for improving sleep (frequency>30)

2.1.3 药物组成网络关系、关联规则分析 对前 20 味药物的关联规则进行可视化网络分析, 见图 3。以线条的粗细表示药物配伍关系的强弱, 线条越粗表示药物之间的配伍关系越强。结果显示关联度强且排列靠前的有百合-酸枣仁、百合-茯苓、百合-枸杞子、酸枣仁-茯苓、百合-莲子、百合-大枣、百合-龙眼肉。

为了深入分析关联规律, 将前 20 味高频中药导入 IBM SPSS Modeler 18.0 软件中, 基于 Apriori 算法对高频中药进行关联规则分析, 设支持度为 $\geq 10\%$, 置信度为 $\geq 55\%$, 最大前项数 5 为运算条件 (支持度反映药对出现的频率, 置信度反映药物关联的可靠性及预测强度), 共得到 18 条关联药对, 包括 10 条 2 味中药组合, 8 条 3 味药组合, 其中 2

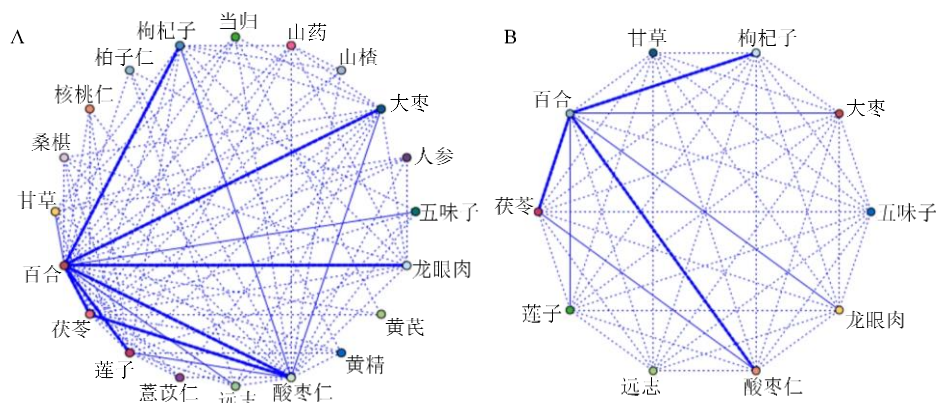
表 1 高频中药功效分布

Table 1 Effect of distribution of high-frequency traditional Chinese medicine

功效	药味数/味	占比/%	使用频次	占比/%
补虚	39	34.82	1 240	46.88
清热	12	10.71	157	5.94
安神	11	9.82	386	14.59
收涩	9	8.04	213	8.05
解表	7	6.25	74	2.80
理气	6	5.36	87	3.29
利水渗湿	6	5.36	199	7.52
平肝息风	4	3.57	71	2.68
化痰止咳平喘	3	2.68	19	0.72
活血化瘀	3	2.68	49	1.85
止血	3	2.68	27	1.02
祛风湿	2	1.79	38	1.44
温里	2	1.79	16	0.60
消食	2	1.79	45	1.70
化湿	1	0.89	7	0.26
开窍	1	0.89	10	0.38
泻下	1	0.89	7	0.26

味组合中支持度最高的为百合-酸枣仁 (51.09%), 置信度最高的为百合-莲子; 3 味药组合中支持度最高的为百合-茯苓-酸枣仁 (22.68%), 置信度最高的为百合-龙眼肉-酸枣仁, 见表 2。

2.1.4 聚类分析 选择前 20 味高频的中药进行 0~1 原始矩阵, 导入 IBM SPSS statistic 26.0 软件对变量



A-前 20 味高频中药可视化网络图; B-前 10 味高频中药可视化网络图。

A-Visual network diagram of top 20 high-frequency traditional Chinese medicines; B-Visual network diagram of top 10 high-frequency traditional Chinese medicines.

图 3 含百合改善睡眠专利高频中药关联网络

Fig. 3 High-frequency traditional Chinese medicine association network containing *Lilii Bulbus* for improving sleep patents

表 2 含百合改善睡眠专利高频中药关联规则

Table 2 Patented high frequency traditional Chinese medicine association rule containing <i>Lilii Bulbus</i> for improving sleep					
序号	后项	前项	使用频次/次	支持度/%	置信度/%
1	百合	酸枣仁	187	51.09	93.05
2	百合	茯苓	129	35.25	93.02
3	百合	枸杞子	96	26.23	90.63
4	百合	莲子	85	23.22	96.47
5	百合	大枣	85	23.22	95.29
6	百合	龙眼肉	63	17.21	95.24
7	百合	甘草	60	16.39	90.00
8	百合	五味子	54	14.75	90.74
9	百合	远志	52	14.21	92.31
10	百合	山药	47	12.84	91.49
11	百合	茯苓-酸枣仁	83	22.68	92.77
12	百合	枸杞子-酸枣仁	56	15.30	94.64
13	百合	莲子-酸枣仁	52	14.21	98.08
14	百合	大枣-酸枣仁	49	13.39	97.96
15	百合	莲子-茯苓	46	12.57	95.65
16	百合	大枣-茯苓	44	12.02	97.73
17	百合	龙眼肉-酸枣仁	41	11.20	100.00
18	百合	莲子-大枣	40	10.93	97.50

进行分类，选择系统聚类的方式，聚类方法基于组间联接，采用杰卡德算法进行分析，选择最小聚类数为 3，最大聚类数为 10 输出水平谱系图。结果表明，当度值为 23 时，前 20 味高频中药可聚为 5 类（图 4），分别为（1）百合、酸枣仁、茯苓、枸杞子、莲子、大枣、龙眼肉、黄精；（2）山药、山楂、

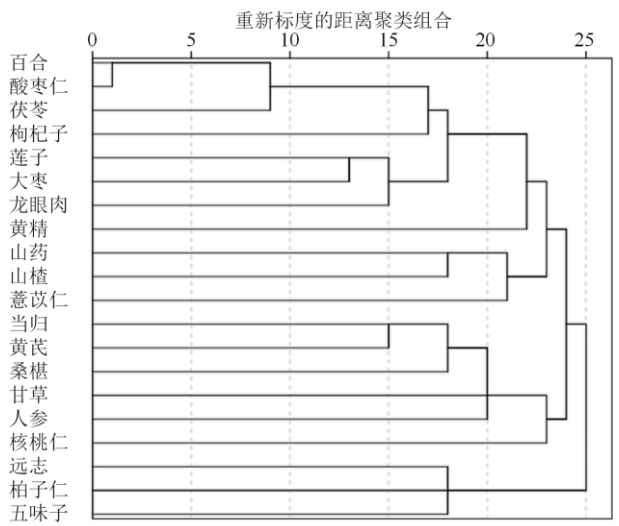


图 4 含百合改善睡眠专利高频中药聚类分析

Fig. 4 Cluster analysis of high-frequency traditional Chinese medicine containing lily for improving sleep patents

薏苡仁；（3）当归、黄芪、桑椹、甘草、人参；（4）核桃仁；（5）远志、柏子仁、五味子。

2.2 核心药对改善睡眠的作用机制分析

通过药物频次、性味归经、功效分析，关联规则分析以及聚类分析发现，含百合改善睡眠复方多以补虚、安神、收涩药为主，常与药性平、温，味甘、苦，归心、肺、脾经的药物共用。百合与酸枣仁的用药配伍关联性最强，故得到核心药对为百合-酸枣仁。

2.2.1 百合-酸枣仁有效成分及靶点的收集与筛选结果 共得到百合、酸枣仁中的有效成分共 16 个，其中百合 7 个，酸枣仁 9 个。结合 Swiss Target Prediction 平台获得百合、酸枣仁有效成分的预测靶点分别为 644 个、525 个，其中两药有效成分的预测靶点合并去重后共有 469 个。

2.2.2 失眠潜在靶点的筛选结果 GeneCards 数据库中检索“insomnia”，筛选得到 975 个靶点；在 OMIM 数据库中检索“insomnia”，得到 110 个靶点；以“insomnia”为关键词在 DrugBank 数据库中检索，得到 315 个靶点。合并以上数据删除重复值，共得到失眠相关靶点 1 138 个。

2.2.3 “药物-活性成分-作用靶点-疾病”网络构建 将百合、酸枣仁有效成分靶点与失眠相关靶点取交

集, 获得 108 个共有靶点 (图 5)。通过 Cytoscape 软件构建“药物-活性成分-作用靶点-疾病”网络。网络中共有 127 个节点, 1 604 条边; 图中浅绿色为靶点, 深绿色为疾病, 蓝色为百合成分, 橘红色为酸枣仁成分 (图 6)。通过 CytoNCA 插件筛选出百合-酸枣仁改善失眠的主要活性成分为 β -谷甾醇 (β -sitosterol)、豆甾醇 (stigmasterol)、26- O - β -D-吡喃葡萄糖基-3 β ,26-二羟基-胆甾烷-16,22-二氧基-3- O - α -L-鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-吡喃葡萄糖苷[26- O - β -D-glucopyranosyl-3 β ,26-dihydroxy-cholestan-16,22-dioxo-3- O - α -L-rhamnopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 2)- β -D-glucopyranoside], 植物固醇 (phytosterol)、酸枣仁皂苷 A (juzuboside A)。

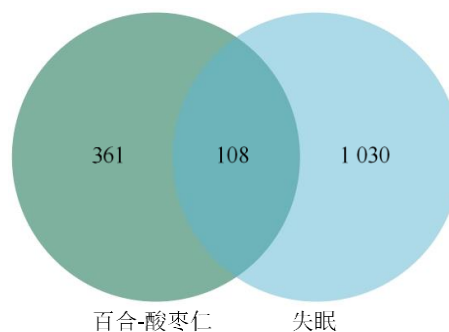


图 5 百合、酸枣仁-失眠靶点交集 Venn 图

Fig. 5 *Lili Bulbus-Ziziphi Spinosae Semen*-insomnia target intersection Venn diagram

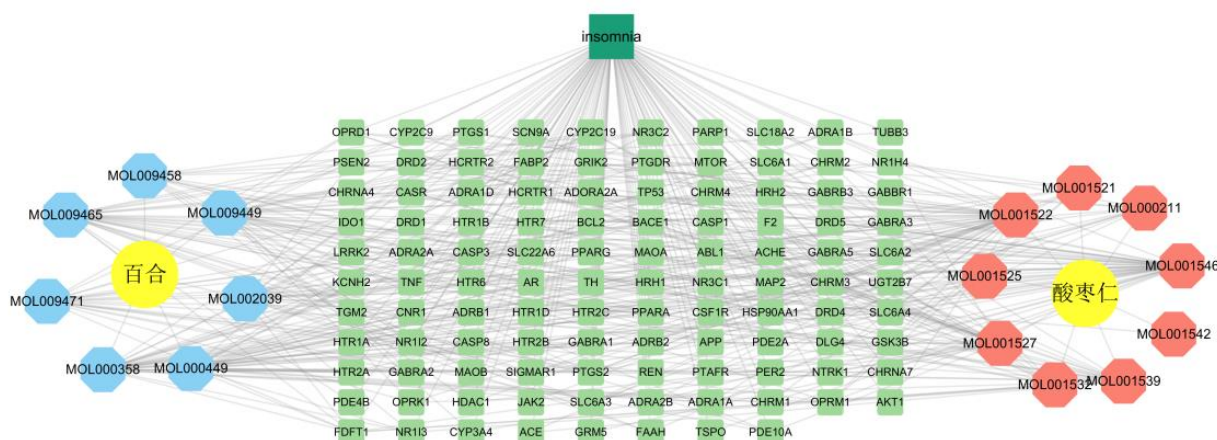


图 6 “核心药物-活性成分-作用靶点-疾病”网络图

Fig. 6 Network diagram of “core drug-active ingredient-target-disease”

2.2.4 核心靶基因筛选和 PPI 网络分析 将交集靶点导入 STRING 数据库生成 tsv 文件, 通过 Cytoscape 3.9.1 软件中的插件进行拓扑学参数筛选, 以度值排序, 构建核心靶点图。结果显示, 排名前 10 的靶点有 AKT1、TNF、SLC6A4、MAOB、MAOA、PTGS2、DRD2、PPARG、APP、CASP3。可能是百合-酸枣仁药对改善失眠的核心靶基因, 见图 7。

将核心靶基因导入 STRING 数据库, 以最低交互分数 0.910 为筛选条件, 删去游离节点, 生成 PPI 网络图 (图 8)。图中共有 32 个节点, 38 条边, 平均节点度为 2.38, PPI 富集 P 值为 1.0×10^{-16} 。

2.2.5 关键靶点 GO 与 KEGG 富集分析 将交集靶点导入 DAVID 6.8 数据库进行 GO 与 KEGG 富集分析。共得到 GO 条目 432 个 ($P < 0.05$), 其中 BP 276 个, 分子功能 (CC) 54 个, 细胞组成 (MF) 102 个。经分析得, BP 主要包括 chemical synaptic transmission (化学突触传递)、response to xenobiotic

stimulus (外源性刺激反应)、G-protein coupled receptor signaling pathway (G 蛋白耦联受体信号通路) 等; CC 包括 plasma membrane (原生质膜)、dendrite (树突)、synapse (突触) 等; MF 主要包括 identical protein binding (相同的蛋白结合)、G-protein coupled serotonin receptor activity (G 蛋白耦联)、enzyme binding (酶结合) 等。根据 P 值从小到大排序, 各取排名前 10 条目可视化分析 (图 9)。KEGG 通路富集分析得到 63 条通路 ($P < 0.05$), 根据结果可见, 涉及失眠的重要通路有 neuroactive ligand-receptor interaction (神经活性配体受体相互作用)、calcium signaling pathway (钙信号通路)、serotonergic synapse (5-羟色胺能突触)、cAMP signaling pathway (cAMP 信号通路)、dopaminergic synapse (多巴胺能突触) 等。根据 P 值从小到大排序, 选取前 10 条通路绘制气泡图 (图 10), 图中圆点大小表示富集靶点数量, 颜色越红, P 值越小, 可信度越高。

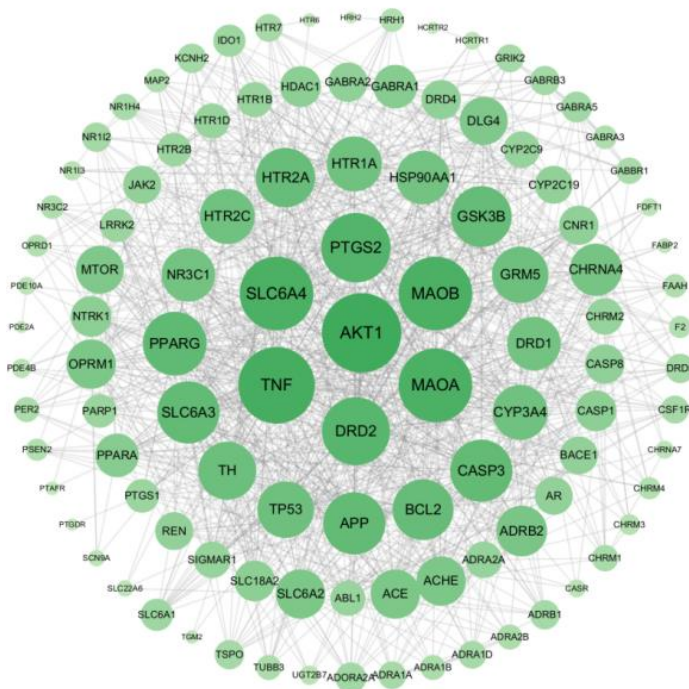


图 7 核心靶点

Fig. 7 Core target

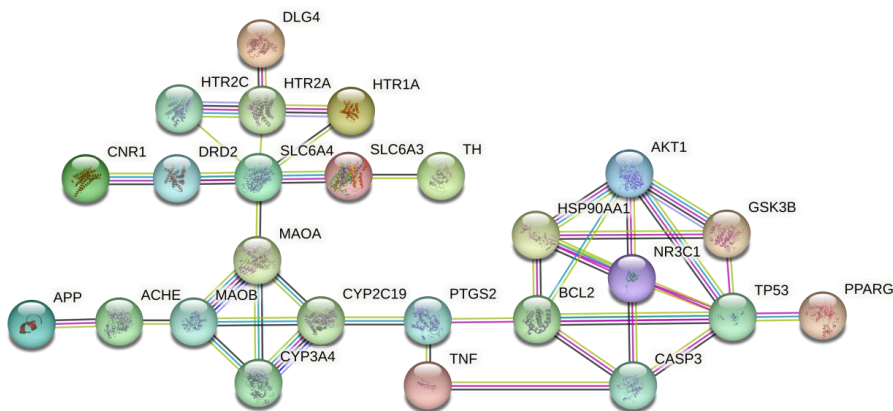


图 8 核心靶点 PPI 网络图

Fig. 8 PPI network diagram of core targets

2.2.6 分子对接验证结果 结合文献及网络药理学分析结果将百合-酸枣仁药对中的有效成分与核心靶点进行对接。通常认为结合能小于 $-20.9 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 表明结合活性较好, 结合能小于 $-29.33 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ 表示结构之间有强烈的结合活性^[14-15]。结果显示百合中 26-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖基-3 β ,26-二羟基-5-胆甾烯-16,22-二氧基-3-*O*- α -*L*-鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷、26-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖基-3 β ,26-二

羟基胆甾烯-16,22-二氧基-3-*O*- α -*L*-鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷及酸枣仁中 sanjoinine、zizyphusine 未能对接, 其余成分均能与核心靶点对接。且多种活性成分与 MAOB、HTR2A、DRD2、HTR2C、CYP3A4、PTGS2 等靶点有强烈的结合活性(图 11)。其中 26-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖基-3 β ,26-二羟基-胆甾烯-16,22-二氧基-3-*O*- α -*L*-鼠李糖基-(1-2)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷可与 MAOB 的残基 TYR-60、TYR-

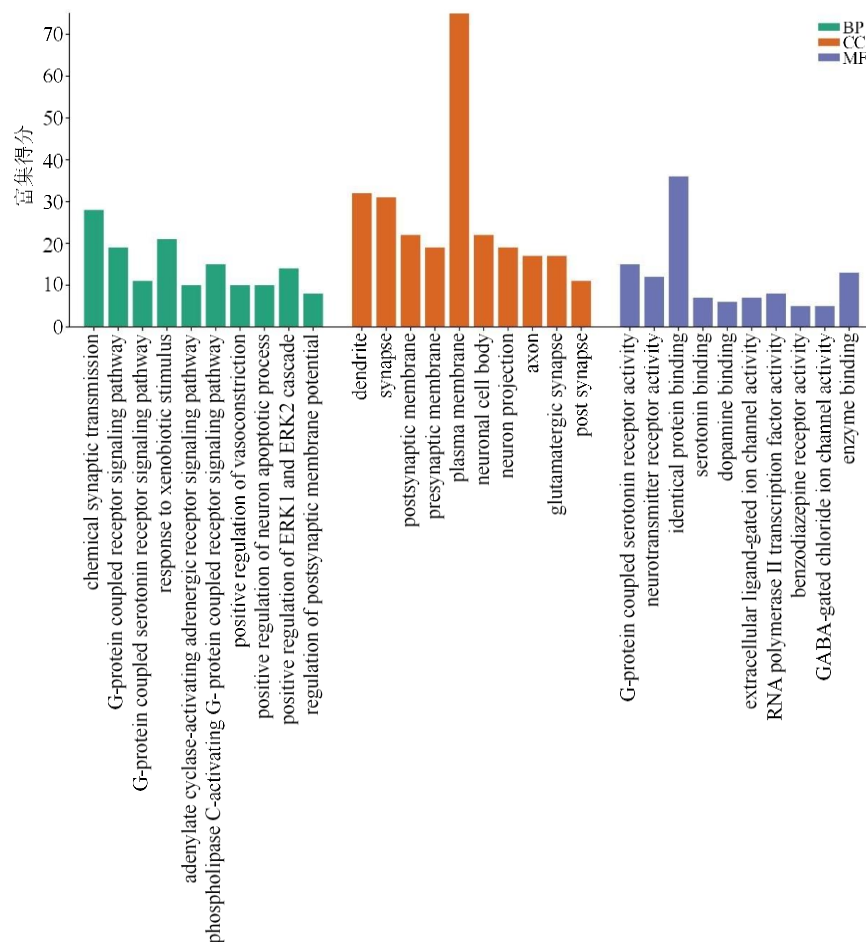


图 9 GO 功能富集分析

Fig. 9 GO function enrichment analysis

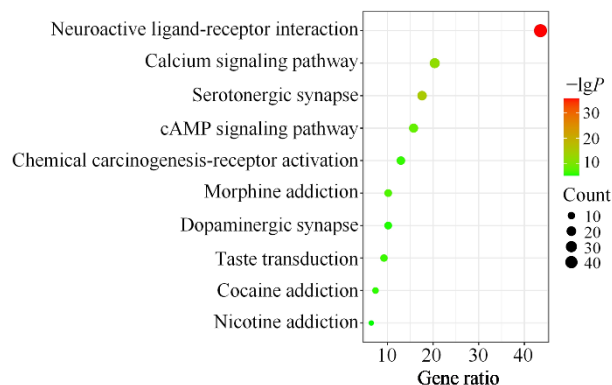


图 10 KEGG 富集分析

Fig. 10 KEGG enrichment analysis

398、TYR435 形成氢键，结合能为 $-70.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ； β -谷甾醇可与 HTR2A 的残基 ILE-152、VAL-156、SER-242、PHE-340、PHE-339、LEU-229 形成氢键，结合能为 $-64.5 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ；豆甾醇可与 DRD2 的残基 SER-197、PHE-382、TRP-390、PHE389、THR-412、

PHE-189 形成氢键，结合能为 $-72.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，也可与 HTR2C 的残基 LEU-209、PHE-327、PHE-328、ILE-142 形成氢键，结合能为 $-64.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ；酸枣仁皂苷 A 可与 CYP3A4 的残基 TYR-18、ASP-219、ARG-196、PHE-193、ALA-244 形成氢键，结合能为 $-87.6 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，植物固醇可与 PTGS2 的残基 PHE-518、VAL-523、ALA-527、VAL-349、LEU-352 形成氢键，结合能为 $-78.8 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，见图 12。

百合改善睡眠主要通过活性成分 26-O- β -D-吡喃葡萄糖基-3 β ,26-二羟基-胆甾烷-16,22-二氧基-3-O- α -L-鼠李糖基-(1-2)- β -D-吡喃葡萄糖苷、 β -谷甾醇、豆甾醇影响 HTR2A、MAOB、HTR2C、DRD2、SLC6A4 靶点，作用于多巴胺 (DA) 能突触、Ca 信号通路、5-羟色胺 (5-HT) 能突触、cAMP 信号通路、神经活性配体受体相互作用信号通路。酸枣仁改善睡眠主要通过活性成分酸枣仁皂苷 A、植物固醇影响 HTR2C、MAOB、PTGS2、SLC6A4 靶点，

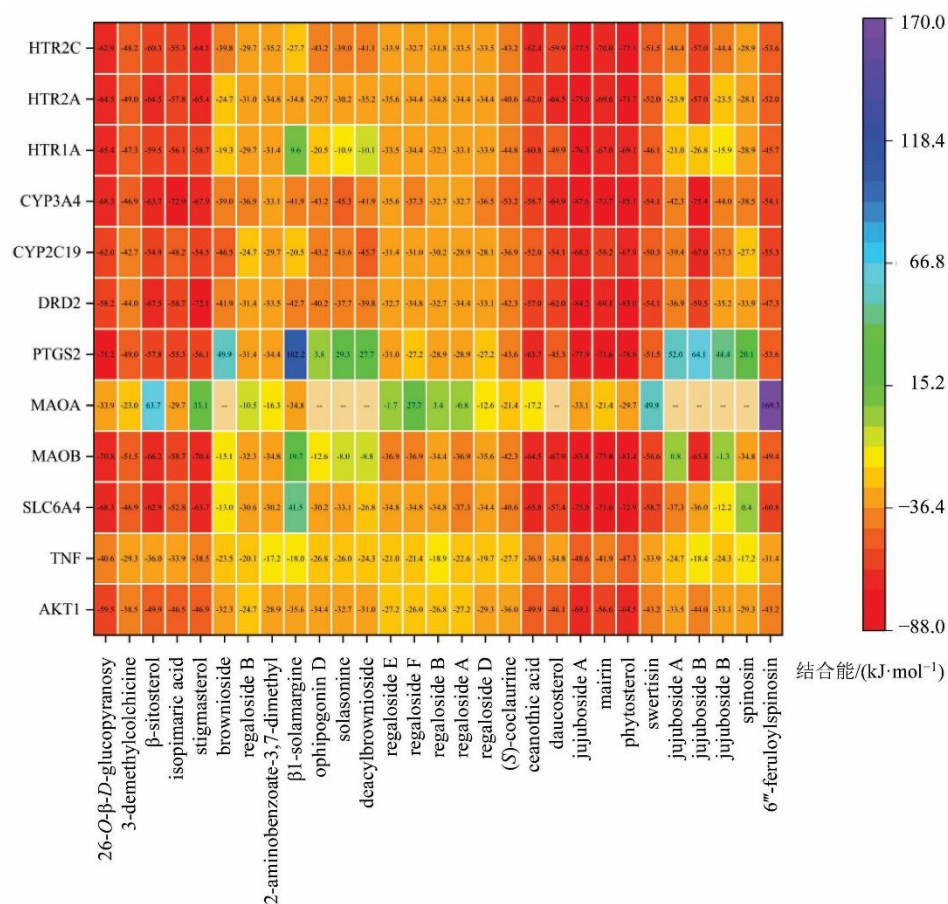


图 11 百合-酸枣仁有效成分与核心靶点分子对接结合能

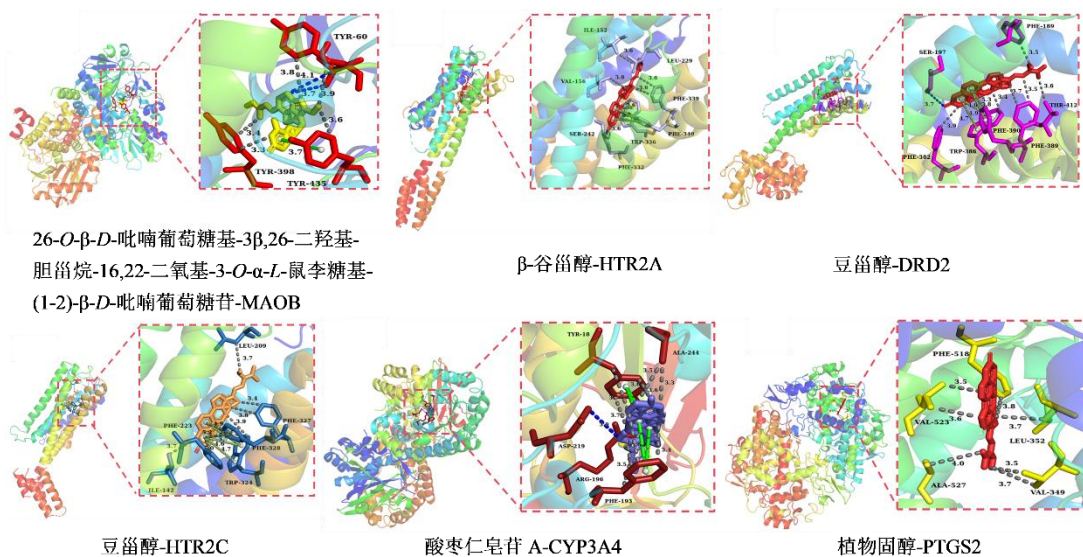
Fig. 11 Docking binding energy of active ingredients of *Lilii Bulbus-Ziziphi Spinosae Semen*

图 12 百合-酸枣仁活性成分与关键靶蛋白分子对接模式

Fig. 12 Docking pattern of active components of *Lilii Bulbus-Ziziphi Spinosae Semen* nut with key target protein molecules

作用于 DA 能突触、Ca 信号通路、5-HT 能突触、神经活性配体受体相互作用信号通路。由此可知，

26-O-β-D-吡喃葡萄糖基-3β,26-二羟基-胆甾烷-16,22-二氧基-3-O-α-L-鼠李糖基-(1→2)-β-D-吡喃

葡萄糖苷、 β -谷甾醇、豆甾醇、酸枣仁皂苷 A、植物固醇可能是百合-酸枣仁发挥改善睡眠的主要药效物质基础,其通过调控多条信号通路,进而调节下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)、中枢神经递质平衡、炎症因子水平等多个过程,发挥多成分、多靶点协同改善睡眠的作用。见图 13。

3 讨论

失眠属中医学“不寐”范畴,最早记载于《内经》,又称“目不瞑”“不得卧”^[16]。其病因虽多,但以情志、饮食或气血亏虚等内伤病因居多,基本病机以营卫气血阴阳失调导致心失所养和心火偏亢、肝郁、痰热、胃失和降致心神不安两方面为主^[17-19]。失眠的病变部位主要在心,病理性质有虚实之分,虚证多由心脾两虚,阴虚火旺,引起心神失养;实证多由心火炽盛,肝郁化火,引起心神不安^[20-21]。根据病机的特点,治疗当以补虚泻实,调整脏腑阴阳辅以安神定志为原则,改善患者的睡眠障碍,提高睡眠质量和生活质量。

本研究共纳入 366 项专利,涉及频次 ≥ 5 的中药

112 味,发现频次最高的依次为百合、酸枣仁、茯苓。百合、酸枣仁、茯苓均首载于《神农本草经》^[22-24],三者皆具有安神之效。百合养阴润肺、清心安神,常用于治疗阴虚燥咳、劳嗽咳血、虚烦惊悸、失眠多梦、精神恍惚^[25]。现代研究发现,百合富含皂苷和生物碱等活性成分^[26],其中百合皂苷能够提高动物脑内 5-HT 和 DA 的水平,从而发挥安神的作用^[27]。酸枣仁为治疗失眠的首选药,《本草纲目》中记载酸枣仁“主治虚汗烦渴,烦心不得眠,久服,可安五脏”^[28]。现代药理学研究表明,酸枣仁富含的皂苷、黄酮、生物碱等活性成分,均具有镇静催眠的作用,能在一定程度上减少失眠动物模型的潜伏期并延长睡眠时间^[29]。茯苓性平,味甘、淡,归心、肺、脾、肾经,主要通过健脾以生化气血,从而达到补益心神的作用^[30]。

本研究结果显示与百合配伍改善睡眠的中药性以平、温为主,体现出中医治疗失眠多采用平补平泻法。中医认为失眠患者多脾胃亏虚、湿邪内生,影响气机正常运转,温阳可安神入睡,崇东垣之法而善

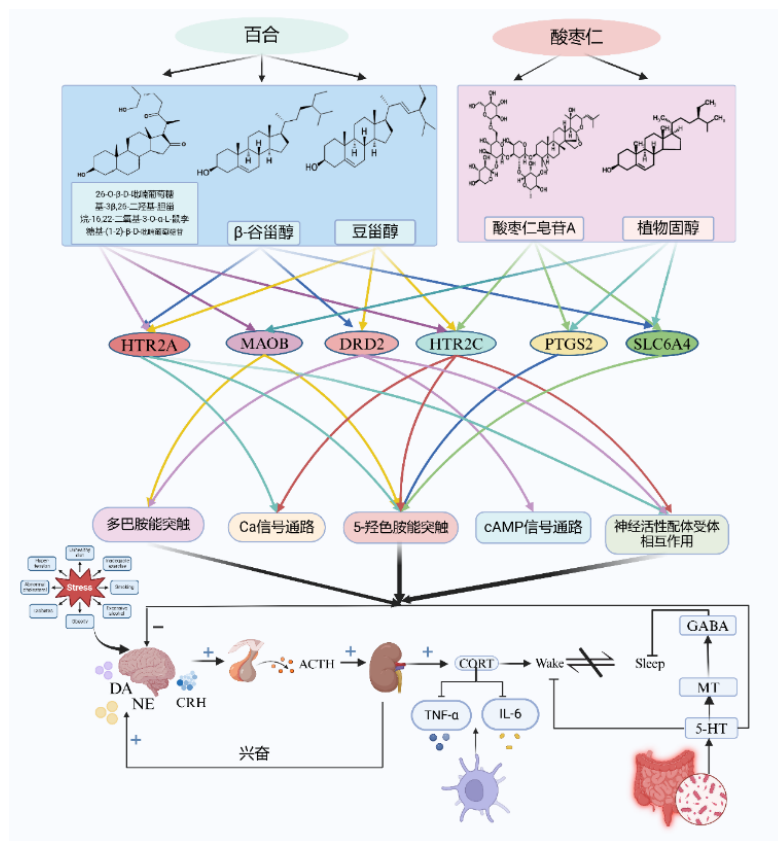


图 13 百合-酸枣仁活性成分调控信号通路作用机制 (<https://app.biorender.com>)

Fig. 13 Mechanism of *Lilii Bulbus-Ziziphi Spinosae Semen* active ingredients regulating signaling pathway (<https://app.biorender.com>)

用甘温,与甘味药配伍可调和中焦,补益脾胃^[31-32]。五味以甘、苦居多,甘味能补、能和、能缓,主入肝、脾、肺经,具有和中补益的作用^[33];苦味则能泄、能燥、能坚,归心经,具有泻热去实、存阴保津的作用^[34];甘苦相配,既能清心安神,又能顾护脾胃。药物多归心、肺、脾经,可见失眠病位主要在心,与肺、脾密切相关。关联规则分析共得到了 18 条药对。其中与百合配伍改善睡眠使用频次及支持度最高的药物为酸枣仁,百合为补虚药,酸枣仁为安神药,功长于养心安神,两药合用,则气行血行,舒养身心。现代研究表明,百合-酸枣仁能改善睡眠潜伏期,延长睡眠持续时间^[35]。

对使用频率最高的百合-酸枣仁进行网络药理学分析,结果显示 26-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖基-3 β ,26-二羟基-胆甾烷-16,22-二氧基-3-*O*- α -*L*-鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷、 β -谷甾醇、豆甾醇、酸枣仁皂苷 A、植物固醇等可以同时作用于多个失眠靶点,关联度较高,表明其可能是百合-酸枣仁改善失眠的主要效能物质。研究发现,26-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖基-3 β ,26-二羟基-胆甾烷-16,22-二氧基-3-*O*- α -*L*-鼠李糖基-(1 $\rightarrow$ 2)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷属于皂苷类化合物,在抗炎、消肿和抗肿瘤等方面作用显著^[36]。胡超群等^[37]通过实验证实了百合甾体皂苷有较好的助眠作用。 β -谷甾醇、豆甾醇均属于甾醇类物质,具有明显的抗抑郁作用。

通过 PPI 网络的构建以及进一步核心靶点的筛选,发现 AKT1、TNF、SLC6A4、MAOB、MAOA、PTGS2、DRD2、PPARG、HTR2A、HTR2C 在网络中处于核心位置且在较多的通路中都得到了显著的富集,其中 AKT1 在 cAMP 信号通路、化学致癌-受体激活、DA 能突触等通路中富集, TNF 在脂质和动脉粥样硬化通路中富集, SLC6A4 在 5-HT 能突触通路中富集, MAOB、MAOA 均富集在 5-HT 能突触、可卡因成瘾、DA 能突触通路中, PTGS2 在 5-HT 能突触通路中富集, DRD2 在神经活性配体-受体相互作用、cAMP 信号通路、可卡因成瘾、DA 能突触通路中富集, PPARG 在脂质和动脉粥样硬化、癌症通路中富集, HTR2A、HTR2C 均在神经活性配体受体相互作用、5-HT 能突触、钙信号通路中富集。因此推测它们是百合-酸枣仁改善睡眠所调控的核心靶点。富集的关键通路主要包括神经活性配体受体相互作用、钙信号通路、5-HT 能突触、cAMP 信号通路、DA 能突触。其中神经活性配体受体相

互作用信号通路是质膜上所有与细胞内外信号通路相关的受体和配体的集合^[38]。受体包括 GABRB3、DRD2、HTR1B 等,本研究中该通路涉及的潜在靶点较多,与失眠的关系密切。包括 5-HT 和 DA 在内的各种神经递质在维持清醒和嗜睡方面起着重要作用^[39]。5-HT 能突触通过与 5-HT 受体结合,实现神经信息传递和信号转导功能,发挥其生物学作用,从而反映其在睡眠机制中的生理功能和病理机制^[40]。

GO 富集分析结果显示,百合-酸枣仁核心药对改善睡眠的关键靶点主要涉及化学突触传递、外源性刺激反应、G 蛋白耦联受体信号通路等生物过程。其主要通过影响神经递质的释放、受体的激活和信号转导,共同参与了失眠的发生和发展^[41]。BP 的异常可能导致神经网络的紊乱,进而影响睡眠-觉醒周期的正常调节。分子对接结果表明,百合-酸枣仁药对中 26-*O*- β -*D*-吡喃葡萄糖基-3 β ,26-二羟基-胆甾烷-16,22-二氧基-3-*O*- α -*L*-鼠李糖基-(1-2)- β -*D*-吡喃葡萄糖苷与 MAOB、 β -谷甾醇与 HTR2A、豆甾醇与 DRD2、豆甾醇与 HTR2C、酸枣仁皂苷 A 与 CYP3A4、植物固醇与 PTGS2 结合的能力较强,配体与受体之间的结合位点通过氢键形成较为稳定的结构,证实了本研究的预测结果并反映出百合-酸枣仁药对在改善睡眠的过程中,MAOB、HTR2A、DRD2、HTR2C、CYP3A4、PTGS2 扮演着重要的角色。

本研究发现含百合改善睡眠复方多以补虚、安神、收涩药为主,药性以平、温为主,味甘、苦,归心、肺、脾经。百合改善睡眠常与酸枣仁、茯苓、枸杞子配伍。其核心药对百合-酸枣仁通过多成分-多靶点-多通路发挥改善睡眠的作用,靶点包括 AKT1、TNF、SLC6A4、MAOB、MAOA、PTGS2、DRD2、PPARG、APP、CASP3、HTR2A、HTR2C 等,通路包括神经活性配体-受体相互作用、钙信号通路、5-HT 能突触、cAMP 信号通路、DA 能突触等。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wang S X, Zhao Y, Hu X G. Exploring the mechanism of Suanzaoren Decoction in treatment of insomnia based on network pharmacology and molecular docking [J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1145532.
- [2] Cheng P, Pillai V, Mengel H, et al. Sleep maintenance difficulties in insomnia are associated with increased incidence of hypertension [J]. Sleep Health, 2015, 1(1): 50-54.

- [3] Perlis M L, Posner D, Riemann D, et al. Insomnia [J]. Lancet, 2022, 400(10357): 1047-1060.
- [4] Dopheide J A. Insomnia overview: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and monitoring, and nonpharmacologic therapy [J]. Am J Manag Care, 2020, 26(4 Suppl): S76-S84.
- [5] 王俊秀, 张跃, 张衍. 中国睡眠研究报告 2023 [M]. 北京: 社会科学文献出版社.
Wang J X, Zhang Y, Zhang Y. *Chinese Sleep Research Report 2023* [M]. Beijing: Social Science Literature Press.
- [6] Yan Y, Li Q, Du H Z, et al. Determination of five neurotransmitters in the rat brain for the study of the hypnotic effects of *Ziziphi Spinosa Semen* aqueous extract on insomnia rat model by UPLC-MS/MS [J]. Chin J Nat Med, 2019, 17(7): 551-560.
- [7] Sun Y, Zhao R Y, Liu R H, et al. Integrated screening of effective anti-insomnia fractions of Zhi-zi-Hou-Po Decoction via *Drosophila melanogaster* and network pharmacology analysis of the underlying pharmacodynamic material and mechanism [J]. ACS Omega, 2021, 6(13): 9176-9187.
- [8] 李馨如, 盛丹丹, 刘婧, 等. 失眠治疗新药物双重食欲素受体拮抗剂 daridorexant 最新研究进展 [J]. 中国新药杂志, 2023, 32(24): 2531-2534.
Li X R, Sheng D D, Liu J, et al. The latest research progress of daridorexant, a dual orexin receptor antagonist for insomnia [J]. Chin J New Drugs, 2023, 32(24): 2531-2534.
- [9] 杨莉萍, 郭旭东, 姬捷, 等. 百合色泽变化机制及控制的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(6): 1978-1985.
Yang L P, Guo X D, Ji J, et al. Research progress on mechanism of *Lilii Bulbus* color change and control [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2023, 54(6): 1978-1985.
- [10] 孙旭海, 曹峰祥, 赵峥峥, 等. 百合地黄汤加味联合团体认知行为疗法治疗老年失眠的临床研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2023, 29(6): 972-975.
Sun X H, Cao F X, Zhao Z Z, et al. Clinical study of modified Baihe Dihuang Decoction combined with group cognitive behavior therapy in treatment of senile insomnia [J]. J Basic Chin Med, 2023, 29(6): 972-975.
- [11] 王振亦, 常泽, 胡文悦, 等. 基于网络药理学对紫苏-百合药对治疗原发性失眠的作用机制研究 [J]. 世界中医药, 2022, 17(12): 1666-71.
Wang Z Y, Chang Z, Hu W Y, et al. Based on network pharmacology, the mechanism of action of perilla-lily herb pair in the treatment of primary insomnia [J]. World Chin Med, 2022, 17(12): 1666-71.
- [12] 李多, 张国清, 岳媛. 百合地黄汤联合针刺治疗阴虚体质失眠的临床疗效观察 [J]. 内蒙古中医药, 2024, 43(2): 11-13.
Li D, Zhang G Q, Yue Y. Clinical observation of Baihe Dihuang Decoction combined with acupuncture in the treatment of insomnia due to Yin deficiency [J]. Inn Mong J Tradit Chin Med, 2024, 43(2): 11-13.
- [13] 刘永铭, 刘树森, 熊铁喆, 等. 基于数据挖掘和网络药理学的淫羊藿保健品组方规律及主要保健功能研究 [J]. 中草药, 2024, 55(6): 2027-2039.
Liu Y M, Liu S S, Xiong Y Z, et al. Formulation rules and main health functions of health products containing *Epimedium Folium* based on data mining and network pharmacology [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(6): 2027-2039.
- [14] 左文明, 李锦萍, 李彩明, 等. UPLC-Q-TOF-MS/MS 结合网络药理学和分子对接探讨椭圆叶花锚抗肝炎的药效物质及作用机制 [J]. 天然产物研究与开发, 2021, 33(11): 1946-1956.
Zuo W M, Li J P, Li C M, et al. UPLC-Q-TOF-MS/MS combined with network pharmacology and molecular docking to explore the pharmacodynamic substances and mechanism of action of *Halenia elliptica* against hepatitis [J]. Research and development of natural products, 2021, 33(11): 1946-1956.
- [15] Li B J, Rui J Q, Ding X J, et al. Deciphering the multicomponent synergy mechanisms of Sinisan prescription on irritable bowel syndrome using a bioinformatics/network topology based strategy [J]. Phytomedicine, 2019, 63: 152982.
- [16] 陈杰, 李军, 管鑫, 等. 中药复方对不同证型慢性失眠患者舌象图像指标的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(6): 2844-2848.
Chen J, Li J, Guan X, et al. Effects of traditional Chinese herbal formula on tongue image metrics in different syndromes of chronic insomnia patients [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(6): 2844-2848.
- [17] 石晓雨, 陈丽萍, 李文斌, 等. 经典名方防治失眠的研究进展 [J]. 中南大学学报(医学版), 2023, 48(10): 1494-1505.
Shi X Y, Chen L P, Li W B, et al. Research progress in the prevention and treatment of insomnia with classical prescriptions [J]. J Cent South Univ Med Sci, 2023, 48(10): 1494-1505.
- [18] 臧晓峥, 王道成, 薛刚, 等. 中医非药物疗法治疗失眠的研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(3): 187-190.
Zang X Z, Wang D C, Xue G, et al. Research progress on non-drug therapy of insomnia in traditional Chinese medicine [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2023, 39(3): 187-190.

- [19] 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(5): 684-686.
- Liu M J, Fu W, Hu Y H, et al. Research progress of traditional Chinese and western medicine in the treatment of insomnia [J]. Med Rev, 2022, 41(5): 684-686.
- [20] 杨思雨, 冷秀梅, 刘晋, 等. 酸枣仁汤合黄连温胆汤治疗成人慢性失眠症及辅助苯二氮卓类药物撤药的作用: 一项多中心、前瞻性队列研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2023, 39(12): 1224-1231.
- Yang S Y, Leng X M, Liu J, et al. Effect of Suanzaoren Decoction and Huanglian Wendan Decoction in the treatment of adult chronic insomnia and adjuvant benzodiazepine withdrawal: A multicenter, prospective cohort study [J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2023, 39 (12): 1224-1231.
- [21] 刘琼, 关双, 陈亚飞, 等. 中西医治疗顽固性失眠的研究进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(10): 1670-1674.
- Liu Q, Guan S, Chen Y F, et al. Research progress on treatment of intractable insomnia with traditional Chinese and western medicine [J]. J Basic Chin Med, 2021, 27(10): 1670-1674.
- [22] 张卫, 王嘉伦, 张志杰, 等. 经典名方药用百合本草考证 [J]. 中国中药杂志, 2019, 44(22): 5007-5011.
- Zhang W, Wang J L, Zhang Z J, et al. Herbal textual research on traditional Chinese medicine “Baihe” (*Lilii Bulbus*) [J]. China J Chin Mater Med, 2019, 44(22): 5007-5011.
- [23] 芮君君, 秦黎明, 郭静, 等. 基于斑马鱼模型的酸枣仁复合保健酒助睡眠功效和安全性研究 [J]. 中国酿造, 2024, 43(6): 146-150.
- Rui J J, Qin L M, Guo J, et al. Sleep aid function and safety of complex healthy liquor of spina date seed based on zebrafish model [J]. China Brew, 2024, 43(6): 146-150.
- [24] 谢燕螺, 黄群, 万德光, 等. 基于药材四性茯苓培养方式沿革的探讨与展望 [J]. 中草药, 2024, 55(15): 5354-5362.
- Xie Y L, Huang Q, Wan D G, et al. Discussion and prospect on production development of *Poria cocos* based on four properties of medicinal materials [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(15): 5354-5362.
- [25] 中国药典 [S]. 一部. 2020.
- Chinese Pharmacopoeia [S]. 2020.
- [26] 何丹, 张海潮, 李世慧, 等. 百合化学成分、药理作用及质量标志物的预测分析 [J]. 中华中医药学刊, 2022, 40(12): 205-12+303.
- He D, Zhang H C, Li S H, et al. Predictive analysis of chemical constituents, pharmacological effects and quality markers of lily [J]. Chin J Tradit Chin Med, 2022, 40(12): 205-212, 303.
- [27] 张颖, 陈宇霞, 陈朝, 等. 百合抗抑郁的应用和研究现状 [J]. 医学综述, 2016, 22(17): 3438-3440.
- Zhang Y, Chen Y X, Chen C, et al. Application and research status of lily antidepressant [J]. Med Rev, 2016, 22 (17): 3438-3440.
- [28] 张晨阳, 李柏林, 郭长江. 酸枣仁改善睡眠障碍的作用及其有效成分 [J]. 营养学报, 2024, 46(02): 196-202.
- Zhang C Y, Li B L, Guo C J. The effect of *Semen Ziziphi Spinosae* on improving sleep disorders and its active ingredients [J]. Acta Nutrimenta Sinica, 2024, 46 (2): 196-202.
- [29] 蔡铭, 陈林霖, 徐波, 等. 酸枣仁炮制前后镇静催眠作用比较研究 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(5): 984-991.
- Cai M, Chen L L, Xu B, et al. Comparative study on sedative and hypnotic effects of *Semen Ziziphi Spinosae* before and after processing [J]. Chin Pharmacol Bull, 2024, 40(5): 984-991.
- [30] 陈静, 徐蕾, 曹正民, 等. 姚乃礼治疗失眠常用方剂浅析 [J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(7): 32-35.
- Chen J, Xu L, Cao Z M, et al. A brief analysis of YAO Naili's commonly used prescriptions in treatment of insomnia [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2023, 50(7): 32-35.
- [31] 彭彬, 王国为, 谷劼楠, 等. 基于“阳气升降圆运动”探讨失眠的四时病机及治法 [J]. 中医杂志, 2023, 64(21): 2192-2196.
- Peng B, Wang G W, Gu J N, et al. Discussion on the four-season pathogenesis and treatment of insomnia based on the “circular movement of *Yang qi* ascending and descending” [J]. J Tradit Chin Med, 2023, 64(21): 2192-2196.
- [32] 牟雷, 马华萍, 吴彬, 等. 韩振蕴教授治疗慢性失眠的用药经验 [J/OL]. 辽宁中医杂志, 2024: 1-14. (2024-06-13). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20240613.1156.009.html>.
- Mu L, Ma H P, Wu B, et al. Professor Han Zhenyun's medication experience in treating chronic insomnia [J/OL]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2024: 1-14. (2024-06-13). <https://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20240613.1156.009.html>.
- [33] 李丛宇, 曹世杰, 邱峰, 等. 常见甘味中药抗糖尿病作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3531-3537.
- Li C Y, Cao S J, Qiu F, et al. Research progress on anti-diabetic mechanism of common sweet-taste herbs [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2022, 53(11): 3531-3537.

- [34] 李紫微, 吴志瑰, 张舟, 等. 苦味受体 T2Rs 在不同疾病中的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2024, 49(16): 4347-4358.
Li Z W, Wu Z G, Zhang Z, et al. Advances in bitterness receptors T2Rs in different diseases [J]. China J Chin Mater Med, 2024, 49(16): 4347-4358.
- [35] 陈万博. 百合类方剂治疗不寐有效性的 Meta 分析 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
Chen W B. Meta-analysis of the effectiveness of lily prescriptions in the treatment of insomnia [D]. Wuhan: Hubei University of Traditional Chinese Medicine, 2023.
- [36] 萨日那, 耿丽晶, 周围, 等. 百合科植物中有效成分及其功效的研究进展 [J]. 粮食科技与经济, 2020, 45(2): 51-55.
Sa R N, Geng L J, Zhou W, et al. Review of the active ingredients and their effects in Liliaceae plants [J]. Grain Sci Technol Econ, 2020, 45(2): 51-55.
- [37] 胡超群, 徐德平. 百合助眠活性组分的筛选和分析 [J]. 食品与生物技术学报, 2017, 36(10): 1096-1100.
Hu C Q, Xu D P. Screening and analyzing of the hypnotic active ingredients of *Lilium lancifolium* thunb [J]. J Food Sci Biotechnol, 2017, 36(10): 1096-1100.
- [38] Jin D, Zhang J H, Zhang Y Q, et al. Network pharmacology-based and molecular docking prediction of the active ingredients and mechanism of ZaoRen DiHuang Capsules for application in insomnia treatment [J]. Comput Biol Med, 2021, 135: 104562.
- [39] Si Y P, Wang L L, Lan J X, et al. *Lilium davidii* extract alleviates *p*-chlorophenylalanine-induced insomnia in rats through modification of the hypothalamic-related neurotransmitters, melatonin and homeostasis of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 915-924
- [40] 赵娜, 谢晨, 杨文佳, 等. 中枢五羟色胺与睡眠-觉醒 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2023, 31(7): 454-458.
Zhao N, Xie C, Yang W J, et al. Central serotonin and sleep-wake [J]. J Brain Neurol Dis, 2023, 31(7): 454-458.
- [41] 刘静, 郭欣, 黄娜娜, 等. 柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的 功效网络研究 [J]. 中草药, 2019, 50(21): 5145-5153.
Liu J, Guo X, Huang N N, et al. Network study on the efficacy of Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction in the treatment of insomnia [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(21): 5145-5153.

[责任编辑 齐静雯]