

柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的功效网络研究

刘 静^{1,2}, 郭 欣³, 黄娜娜¹, 吴恺恂², 孙 蓉^{1,4*}

1. 山东大学第二医院, 山东 济南 250033

2. 山东中医药大学, 山东 济南 250355

3. 天津中医药大学, 天津 301617

4. 山东大学高等医学研究院, 山东 济南 250012

摘要:目的 运用网络药理学分析方法,明确柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的作用机制。方法 运用 TCMSp、TCMID 数据库锁定柴胡桂枝干姜汤 7 味药的药物靶标, TTD、DrugBank、PubMed 数据库查找失眠的疾病靶点, 构建“疾病-方剂-靶点”网络, 用 STRING 和 Cytoscape 分析软件对其关键靶点进行富集分析, 明确作用机制。结果 柴胡桂枝干姜汤蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络包含靶标 640 个, 失眠的 PPI 网络包括靶标 175 个, 富集分析得 29 个关键靶标和其间 80 条互作关系; GO 富集分析及 KEGG 途径分析结果显示柴胡桂枝干姜汤中柴胡皂苷 a、柴胡皂苷 d、槲皮素、碳酸钙、6-姜辣醇、山柰酚、汉黄芩素等 171 个活性成分主要通过 CACNA1C、GABRA1、GABRA2、GABRB3、GABRA3 等 29 个关键靶标及突触信号传导、膜电位的调节、G 蛋白偶联受体信号通路等生物过程, 神经递质受体活性、离子门控通道活动、GABA-A 受体活性等分子功能, 质膜、突触等细胞组成作用于神经活性配体-受体相互作用、逆行内源性大麻素信号传导、5-羟色胺能突触等多条作用通路发挥治疗失眠作用。结论 柴胡皂苷 a、柴胡皂苷 d 等 171 个活性成分是柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的药效物质基础, 神经活性配体-受体相互作用等通路和 CACNA1C 等 29 个靶标构成了其发挥“疏肝健脾、调和阴阳”的功效作用网络, 为临床合理运用柴胡桂枝干姜汤治疗失眠提供了网络药理学证据。

关键词:柴胡桂枝干姜汤; 失眠; 网络药理学; 柴胡皂苷 a; 柴胡皂苷 d; 槲皮素; 碳酸钙; 6-姜辣醇; 山柰酚; 汉黄芩素
中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2019)21-5145-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2019.21.003

Study on efficacy network of Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction in treating insomnia

LIU Jing^{1,2}, GUO Xin³, HUANG Na-na¹, WU Kai-yi², SUN Rong^{1,4}

1. The second hospital of Shandong University, Jinan 250033, China

2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

3. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

4. Institute of Advanced Medical Sciences, Shandong University, Jinan 250012, China

Abstract: Objective To investigate the mechanisms of effects of Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction in the treatment of insomnia by using network pharmacology methods. **Methods** TCMSp and TCMID were used to lock the targets of seven herbs in Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction. TTD, DrugBank, and PubMed were used to search targets of insomnia and construct a “disease-prescription-target” network. STRING and Cytoscape were used to perform enrichment analysis and clarify the mechanism of core targets in the network. **Results** The PPI network of Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction contained 640 targets and the PPI network of insomnia included 175 targets. A total of 29 core targets and 80 interactions were found after enrichment analysis between two PPI networks. After GO enrichment analysis and KEGG pathway analysis of 29 key targets, we found that 171 active ingredients in Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction such as saikosaponin a, saikosaponin d, quercetin, calcium carbonate, 6-gingerol, kaempferol, and wogonin, which played a role in the treatment of insomnia mainly through 29 core targets such as CACNA1C, GABRA1,

收稿日期: 2019-07-01

基金项目: 山东省重点研发计划(重大关键技术)项目(2016ZDJS07A21); 山东省重点研发计划项目(2017CXGC1301); 国家自然科学基金面上项目(81773997); 泰山学者工程专项经费项目(ts201511107)

作者简介: 刘 静, 女, 硕士研究生, 研究方向为中药药理与毒理。Tel: 13553183583 E-mail: 13553183583@163.com

*通信作者 孙 蓉, 女, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药理与毒理研究。Tel: 13605311799 E-mail: sunrong107@163.com

GABRA2, GABRB3, GABRA3, with biological processes such as target and synaptic signaling, regulation of membrane potential, G-protein coupled receptor signaling pathway, and molecular functions such as neurotransmitter receptor activity, ion-gated channel activity, GABA-A receptor activity, and functional pathways composed by plasmalemma, synapse, and other cells such as neural active ligand-receptor interaction, retrograde endogenous cannabinoid signal transduction, and serotonergic synapses. **Conclusion** The pharmacological substance basis for the treatment of insomnia was composed of 171 active ingredients such as saikosaponin a and saikosaponin d. The efficacy network of “soothing liver and invigorating spleen, regulating *yin* and *yang*” was constituted by several pathways like the neural active ligand-receptor interaction and 29 targets such as CACNA1C. Our results provide network pharmacological evidence for clinical rational use of Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction for insomnia.

Key words: Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction; insomnia; network pharmacology; saikosaponin a; saikosaponin d; quercetin; calcium carbonate; 6-gingerol; kaempferol; wogonin

失眠属于中医“不寐”范畴，临床主要症状为不易入睡、睡而易醒、醒后难睡或彻夜不眠等^[1]。“不寐”多为情志所伤、饮食不节、劳逸失调、久病体虚等因素引起脏腑机能紊乱，气血失和，阴阳失调，阳不入阴而发病。医家认为不寐多责之于肝，同时涉及心、脾、肾三脏^[2-3]。“肝藏血，血舍魂”，五脏之中，肝主疏泄，喜条达而恶抑郁，调畅气机，调和血行，后世医家以五脏藏神理论出发，提出肝不藏魂则不寐，脾胃失和而不寐，肝脾失调，神魂不宁为核心病机之一^[4]。柴胡桂枝干姜汤由柴胡、黄芩、干姜、桂枝、栝楼根、牡蛎、炙甘草组成，具有疏肝利胆、温中健脾、生津敛阴、平调阴阳寒热^[5]的功效，可通过恢复肝之疏泄，调畅情志，切断肝郁-不寐-肝郁的恶性循环^[6]，辅以调理脾胃，从而进一步调肝，实现治疗不寐的疗效。近年来此方用于治疗肝热脾寒型、肝郁脾虚型、阳气不振、郁热扰神型等多种失眠的病因病机研究较多^[1,5,7-10]，尚未见对其活性成分、作用靶点及通路的研究。网络药理学的应用融合了系统生物学、生物信息学等多门新兴交叉学科，其整体性和系统性的特点与中医药“整体观”“辨证论治”的理论体系相一致。因此，本研究运用网络药理学方法分析柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的主要活性成分、关键靶标和信号通路，诠释中药复方多成分、多靶点和多途径的作用特点，以更好地指导临床应用。

1 方法

1.1 化学成分及靶点筛选预测

借助 TCMSP 中药材数据库对柴胡桂枝干姜汤所含中药材柴胡、桂枝、干姜、栝楼根、黄芩进行化学成分信息检索建立柴胡桂枝干姜汤的化学成分数据信息表。以口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 和化合物类药性 (DL) ≥ 0.18 作为活性成分的筛选标准。另结合文献对未纳入筛选标准但报道有生物活性和

药理作用的也纳入候选活性成分。借助 TCMID 平台查找 TCMSP 未收录的牡蛎及炙甘草的化学成分，并结合文献对其化学成分进行补充。使用 TCMSP、PubMed 数据库筛选候选化合物的靶点蛋白，借助 UniProt 数据库校正靶点蛋白的基因名，筛选无靶点的活性成分，整理得柴胡桂枝干姜汤化学成分及对应靶点数据。

1.2 失眠靶点筛选预测

依据 PubMed 数据库 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)、CTD 数据库 (<http://ctdbase.org/>) 和 TTD 数据库 (<http://bidd.nus.edu.sg/>)，以关键词“insomnia”对其相关靶点进行检索及筛选。并通过查找临床诊疗指南及文献总结治疗失眠的一线药物，运用 DrugBank 数据库 (<https://www.drugbank.ca/>) 查找与其相关靶点。去重筛选后，归纳整理与失眠相关的疾病靶点。

1.3 网络构建和分析

将柴胡、桂枝、干姜、栝楼根、黄芩、牡蛎、炙甘草 7 味药的靶点合并，保留唯一值，得到柴胡桂枝干姜汤的药物靶标，成分靶点及失眠的疾病靶点通过 STRING (<http://STRING-db.org/>) 分析得分及疾病的蛋白质-蛋白质相互作用 (PPI) 网络，运用 Cytoscape 软件和 STRING 数据库对 2 个网络图进行关联分析得柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的靶点预测网络图。分析网络图关键节点及度 (degree) 值，得关键靶标。

1.4 GO 和 pathway 富集分析

为说明柴胡桂枝干姜汤活性成分的潜在作用靶点治疗失眠在基因功能和信号通路中的作用，本研究分别采用 Cytoscape 中的插件 ClueGO 及 STRING 的 GO 和 KEGG 功能进行分析，通过基因的富集分析预测柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的可能机制。

1.5 柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的化学成分及作用机制的文献验证

通过中国知网、PubMed 等数据库挖掘分析柴胡桂枝干姜汤治疗失眠相关的化学成分及作用机制，为网络药理学分析结果提供文献验证。

2 结果

2.1 化学成分靶标预测

根据 TCMSP 数据库及文献查找收集筛选后得到柴胡桂枝干姜汤中含有的活性化合物及靶点基本信息，“中药-活性成分-预测靶点”网络图见图 1。有 90 个来自炙甘草，主要为甘草酸、甘草次酸、甘草苷等成分；37 个来自黄芩，主要为黄芩素、黄芩

苷等成分；19 个来自柴胡，主要为柴胡皂苷、醇类等成分；9 个来自桂枝，主要为肉桂酸、桂皮醛等；8 个来自干姜，主要为挥发油类成分；6 个来自栝楼根，分别为 γ -氨基丁酸 (GABA)、菠菜甾醇等；2 个来自牡蛎，为主要成分碳酸钙、镁。根据度值筛选主要活性成分，选取前 10 个代表性成分，分别为槲皮素、碳酸钙、柴胡皂苷 a、过氧麦角甾醇、柴胡皂苷 d、6-姜辣醇、山柰酚、汉黄芩素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、芒柄花素。有研究报道其中槲皮素有潜在抗抑郁作用，山柰酚作为 GABA 转氨酶 (GABA-T) 抑制剂作用于中枢神经系统可发挥镇静、抗焦虑作用^[11-12]。

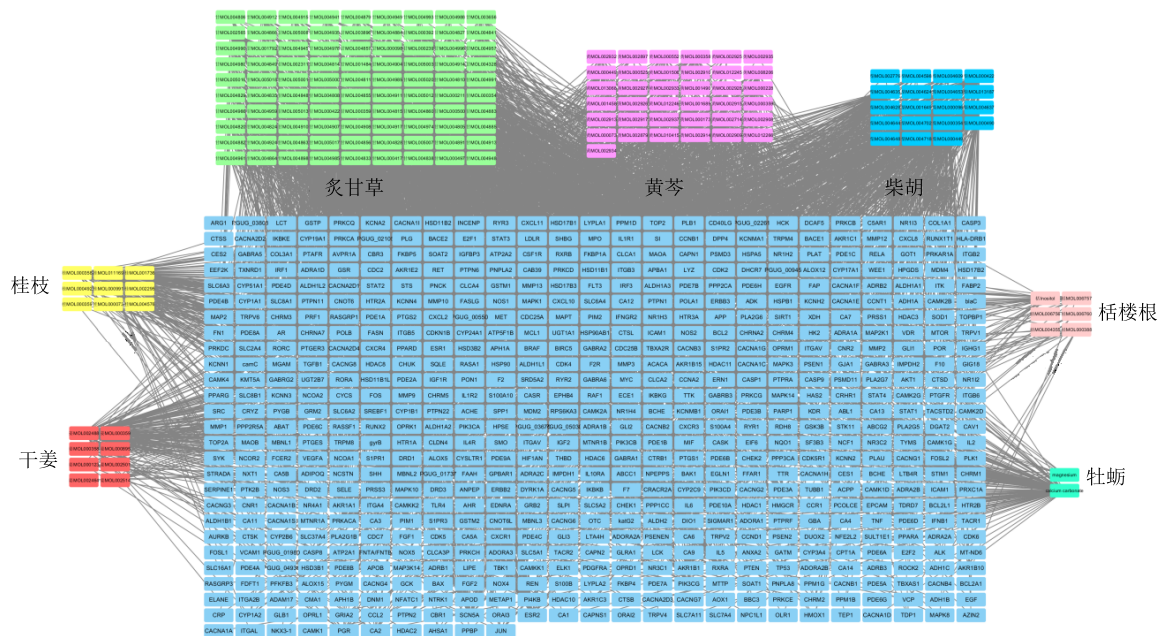


图 1 “中药-活性成分-预测靶点”网络

Fig. 1 Network of “Chinese medicine-active ingredients-prediction target”

2.2 药物-靶点-疾病相互作用网络构建与分析

将柴胡、桂枝、干姜、栝楼根、黄芩、牡蛎、炙甘草 7 味药的靶点合并，保留唯一值，得到 661 个柴胡桂枝干姜汤的药物靶标，通过 STRING 对柴胡桂枝干姜汤活性成分的作用靶点进行 PPI 网络构建，得到节点数为 640 个，靶点与靶点之间的相互关系达 13 319 条的网络，见图 2-A。对失眠相关靶点构建 PPI 网络图可得节点数为 175 个，靶点与靶点之间的相互关系达 674 条的网络，见图 2-B。

通过 Cytoscape 的 Merge 功能对上述构建的 2 个 PPI 网络图中的交集靶点进行关联分析得到柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的关键靶点 29 个，相互关系有

80 条，见图 3。对此 29 个靶点进行分析，明确此 29 个靶标基因基本功能信息，见表 1。

2.3 GO 和 pathway 富集分析

将柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的 29 个潜在作用靶点通过 Cytoscape 中的插件 ClueGO 进行生物过程和通路富集分析，结果见图 4。ClueGO 分析结果显示，柴胡桂枝干姜汤治疗失眠可能与神经递质受体活性、突触的组成、突触间化学传递、突触后膜电位变化、G 蛋白偶联神经递质受体活性、多巴胺代谢过程及神经冲动传递等多个生物过程及分子功能等相关，与关键靶点参与的 GABA A receptor activaton、NCAM1 interactions、amine ligand-binding

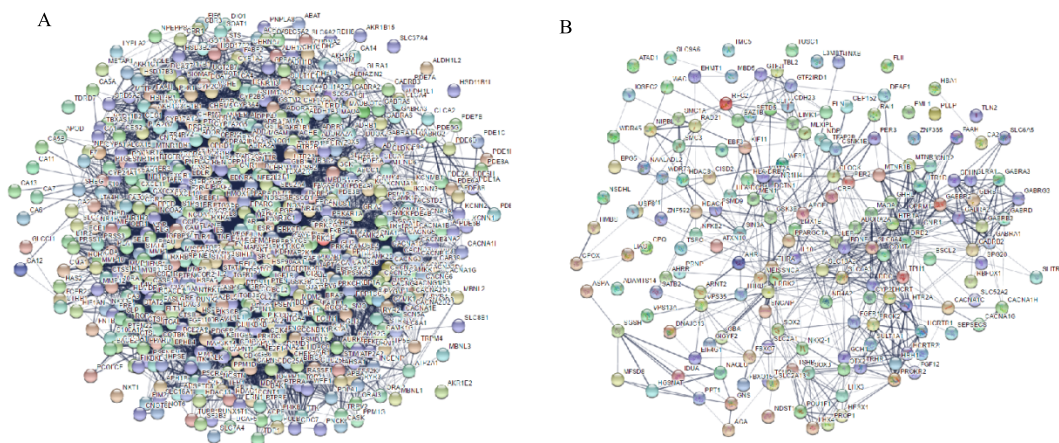
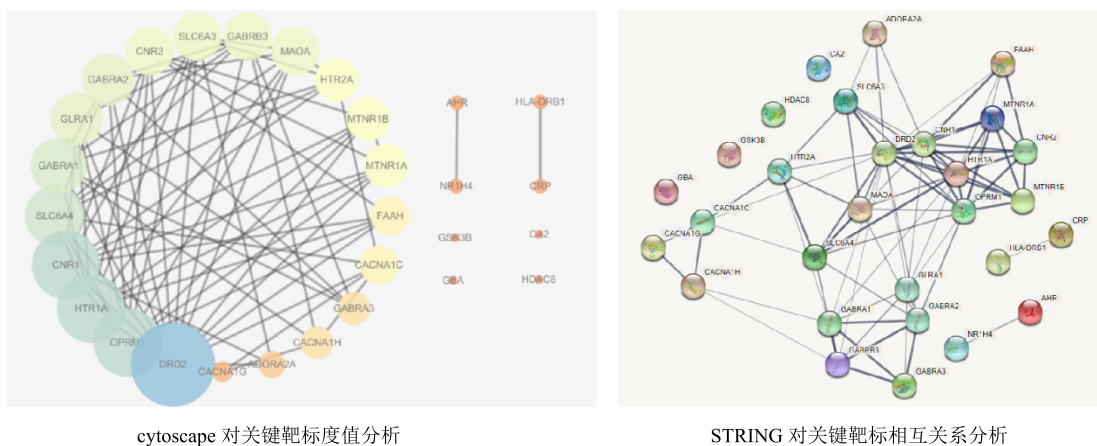


图 2 柴胡桂枝干姜汤化学成分 (A) 和失眠 (B) 的靶点 PPI 网络

Fig. 2 Target PPI network map of Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction (A) and insomnia (B)



cytoscape 对关键靶标度值分析

STRING 对关键靶标相互关系分析

图 3 PPI 筛选网络

Fig. 3 PPI screening network diagram

表 1 关键靶标基因功能信息

Table 1 Functional information of key target genes

编号	目标基因	目标蛋白质	靶向蛋白的生物学活性
1	DRD2	D(2) dopamine receptor	多巴胺受体，下丘脑及纹状体内 DRD2 受体表达可引起多巴胺 (DA) 含量的改变治疗失眠
2	OPRM1	mu-type opioid receptor	内源性阿片类药物的受体
3	HTR1A	5-hydroxytryptamine receptor 1A	在大脑中调节多巴胺和 5-羟色胺水平中起作用，从而影响神经活动、情绪和行为
4	CNR1	cannabinoid receptor 1	介导许多大麻素诱导的作用，如焦虑
5	SLC6A4	sodium-dependent serotonin transporter	调节 5-羟色胺能信号传导
6	GABRA1	gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-1	作为组胺受体并介导细胞对组胺的反应
7	GLRA1	glycine receptor subunit alpha-1	配体门控离子通道，在神经元兴奋性的下调中起重要作用
8	GABRA2	gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-2	介导神经元抑制
9	CNR2	cannabinoid receptor 2	G 蛋白偶联受体信号通路、参与炎症反应
10	SLC6A3	sodium-dependent dopamine transporter	进入突触前末梢终止去肾上腺素的作用
11	GABRB3	gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta-3	作为 GABA 门控离子通道介导突触抑制，影响功能性抑制性 GABA 能神经突触的形成

续表 1

编号	目标基因	目标蛋白质	靶向蛋白的生物学活性
12	MAOA	amine oxidase A	氧化生物胺, 如 5-羟色胺、去甲肾上腺素
13	HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2A	药物和精神活性物质的受体
14	MTNR1B	melatonin receptor type 1B	褪黑激素的高亲和力受体, 可调解褪黑激素昼夜节律
15	MTNR1A	melatonin receptor type 1A	褪黑激素的高亲和力受体, 可调解褪黑激素昼夜节律
16	FAAH	fatty-acid amide hydrolase 1	调节脂肪酸分解代谢, 终止信号传导功能
17	CACNA1C	voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1C	钙调蛋白结合、离子通道
18	GABRA3	gamma-aminobutyric acid receptor subunit alpha-3	介导神经元抑制
19	CACNA1H	voltage-dependent T-type calcium channel subunit alpha-1H	钙通道、参与调节神经元的放电模式
20	ADORA2A	adenosine A2a receptor	G 蛋白偶联受体
21	CACNA1G	voltage-dependent T-type calcium channel subunit alpha-1G	参与各种钙依赖过程, 包括肌肉收缩、激素或神经递质释放
22	HLA-DRB1	HLA class II histocompatibility antigen, DRB1-14 beta chain	γ 干扰素介导的信号通路
23	CRP	C-reactive protein	宿主防御相关
24	AHR	aryl hydrocarbon receptor	配体激活的转录激活因子
25	NR1H4	bile acid receptor	免疫、炎症反应、转录调节
26	GSK3B	glycogen synthase kinase-3 beta	生物节律、分化、糖原代谢、神经发生、Wnt 信号通路
27	HDAC8	histone deacetylase 8	转录调控
28	GBA	lysosomal acid glucosylceramidase	胆固醇代谢、脂质代谢、鞘脂代谢、类固醇代谢、甾醇代谢
29	CA2	carbonic anhydrase 2	神经递质的分泌

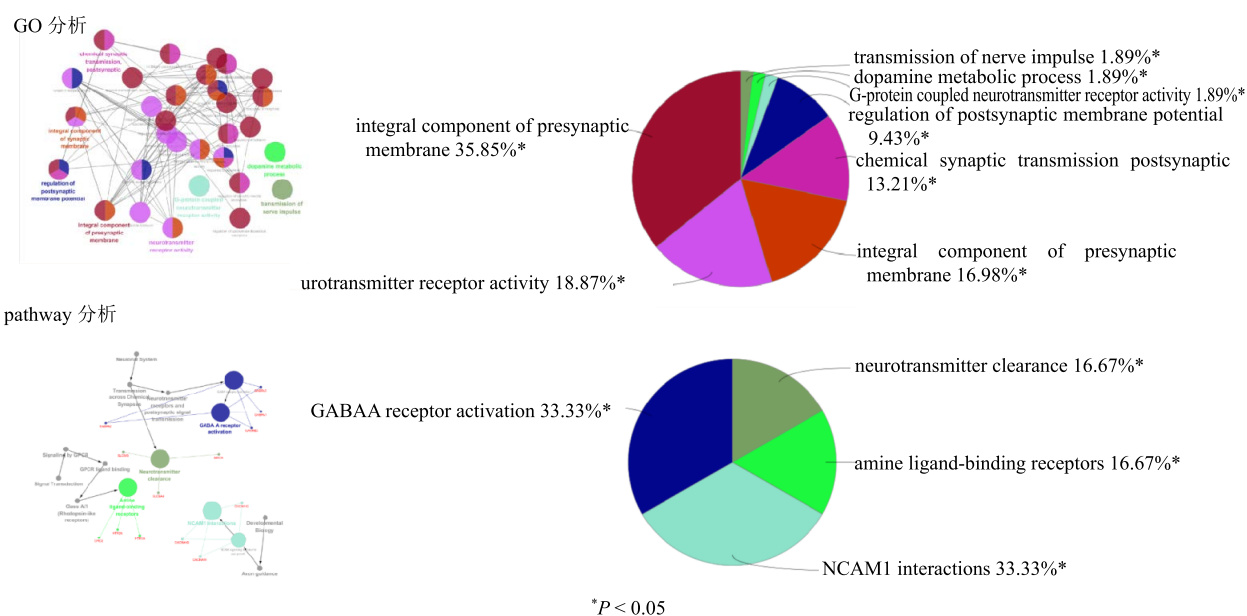


图 4 柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的靶点富集分析 (CytoScape)

Fig. 4 Target enrichment analysis of Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction in treating insomnia (CytoScape)

receptors、neurotransmitter clearance 主要通路相关。
将柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的 29 个关键靶点通过 STRING 数据库进行生物过程和通路富集分析,

分析所得, 柴胡桂枝干姜汤治疗失眠多与生物质量的调节、跨突触信号传导、膜电位的调节、G 蛋白偶联受体信号通路等生物过程, 神经递质受体活性、

跨膜信号传导受体活性、离子跨膜转运蛋白活性、离子门控通道活动、GABA-A 受体活性等分子功能，质膜、突触、离子通道复合物、GABA-A 受体复合物、神经元部分等细胞组成。分析 29 个关键靶标中涉及主要生物过程、分子功能、细胞组成的数目，见图 5。对 29 个关键靶标所参与的主要 KEGG 途径信息进行分析，得柴胡桂枝干姜汤主要通过神经活性配体-受体相互作用 (neuroactive ligand-receptor interaction)、逆行内源性大麻素信号传导 (retrograde endocannabinoid signaling)、5-羟色胺能突触

(serotonergic synapse)、味觉转导 (taste transduction)、吗啡成瘾 (morphine addiction)、GABA 能突触 (GABAergic synapse)、昼夜节律夹带 (circadian entrainment)、尼古丁成瘾 (nicotine addiction)、多巴胺能突触 (dopaminergic synapse)、库欣综合症 (Cushing's syndrome) 作用通路发挥作用。对涉及各通路的关键靶标进行分析，其中涉及通路较多的基因有 CACNA1C、GABRA1、GABRA2、GABRB3、GABRA3 等，见图 6。柴胡桂枝干姜汤活性成分靶标可通过不同的通路协调发挥以治疗失眠作用。

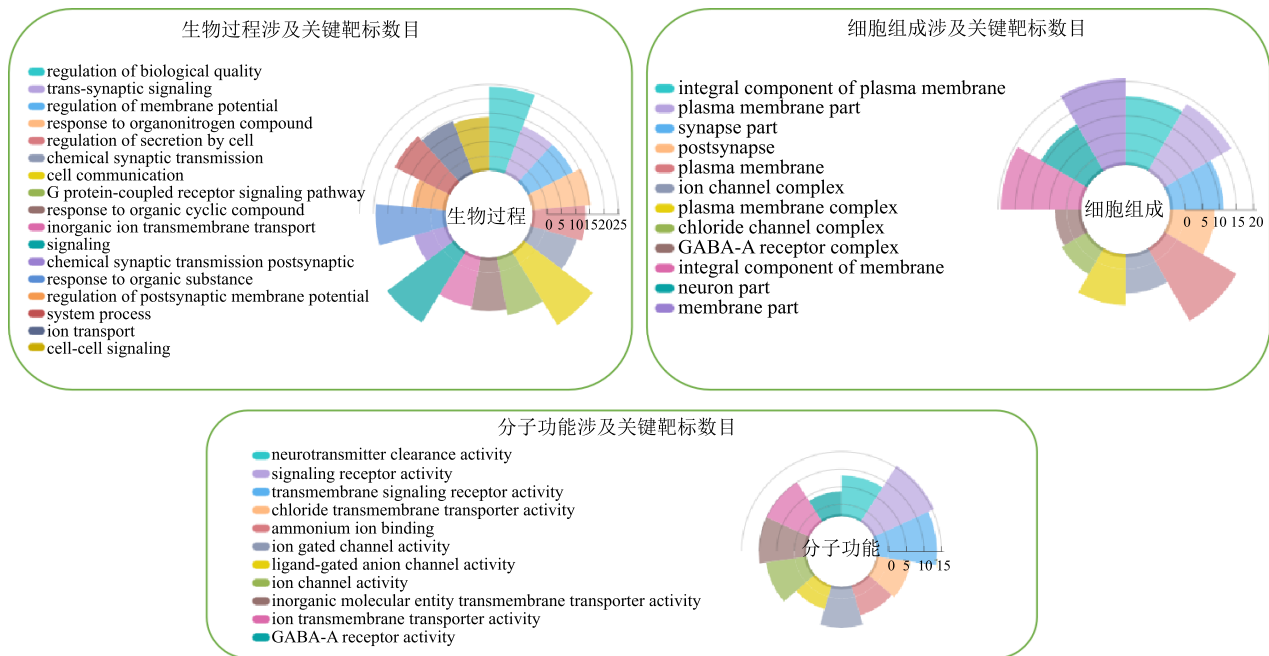


图 5 柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的关键靶标富集分析 (STRING)

Fig. 5 Enrichment analysis of key targets for treatment of insomnia with Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction (STRING)

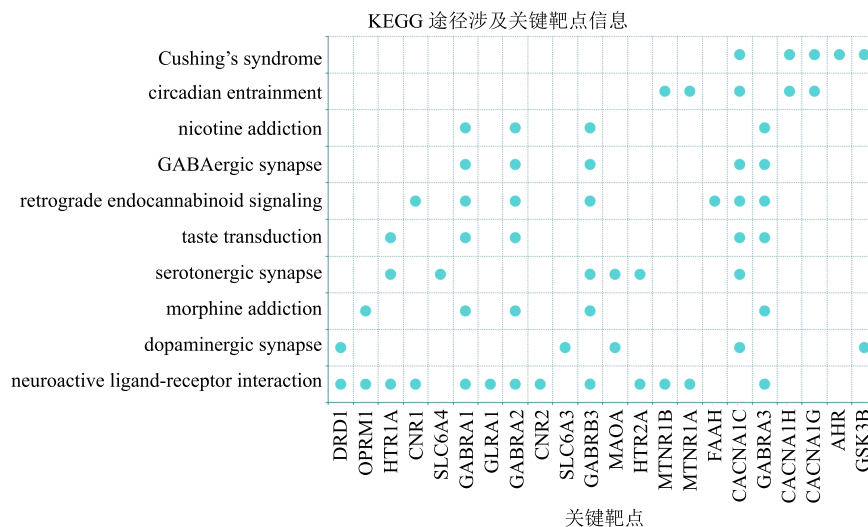


图 6 柴胡桂枝干姜汤治疗失眠 KEGG 途径分析

Fig. 6 Analysis of KEGG pathway in treating insomnia with Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction

2.4 柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的成分及机制的文献验证

通过查找整理柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的古籍

记载、临床报道、实验研究等相关文献，明确此方功用主治和方中单味药的功效、此方治疗失眠的中医认识及作用机制，见图 7。

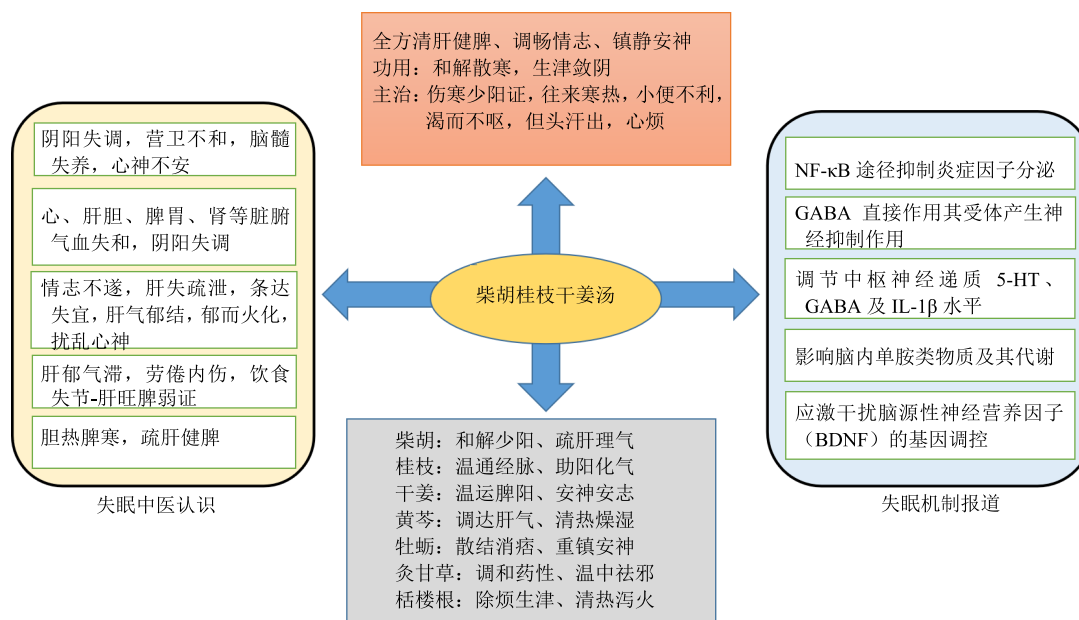


图 7 柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的相关分析

Fig. 7 Correlation analysis of Chaihu Guizhi Ganjiang Decoction in treatment of insomnia

方中药味及所含主要化学成分柴胡皂苷 a、柴胡皂苷 c、甘草酸、甘草次酸、黄芩素、黄芩苷、桂皮醛、肉桂酸、碳酸钙等对治疗失眠发挥镇静催眠、抗惊厥等作用已有文献报道^[13-20]，对其治疗失眠的作用机制进行分析，发现已有报道的这些成分治疗失眠主要是通过磷脂酶 C 激活 G 蛋白偶联乙酰胆碱受体信号通路、胆碱能在突触间传递等生物过程，G 蛋白偶联乙酰胆碱受体活性、信号受体活性等分子功能及神经活性配体-受体相互作用、cAMP 信号通路等途径发挥作用。通过文献分析，明确失眠的机制可能与炎症机制及神经递质变化、神经系统的调节有关，中医的病因病机则将其归结为与阴阳失调、五脏气血失和相关^[15,21-23]，其中柴胡、甘草、人参、生姜为临床治疗心脾两虚型失眠常用药味^[24]；有报道柴胡桂枝干姜汤对胆热脾寒型抑郁症失眠有效，并通过柴胡、桂枝、干姜、栝楼根、黄芩、牡蛎、炙甘草的配伍应用针对肝失疏泄、肝郁气滞型失眠发挥作用^[8,25]。

3 讨论

网络药理学能够整体地分析中药复方或者单味中药的作用机制，揭示中药药效物质基础，为中药的现代研究提供新的思路^[26-27]。本研究基于网络药

理学方法分析建立柴胡桂枝干姜汤治疗失眠“药效成分-靶标-通路”之间的关系，进行功效网络研究。

《黄帝内经》提到“阴平阳秘，精神乃治”“百病皆生于气”，失眠属于中医学“不寐”“目不瞑”“不得眠”等范畴，病因多与阴阳失调、气血冲和、气机调畅相关。西医常用苯二氮卓类及褪黑素受体激动剂等药物治疗失眠，但易产生依赖性及耐受性，中医药则注重辨证论治，治疗多以平衡阴阳、调和五脏、养心安神为主^[28-30]。现临床用柴胡桂枝干姜汤可治疗多种失眠，此方载于《伤寒论》，方中柴胡疏肝理气可解精神之郁，黄芩可清肝胆之热，畅气机，桂枝与干姜可共助肝胆使其恢复升发之性以解形体之郁，发挥镇静、催眠、抗惊厥的作用，兼用牡蛎发挥镇静安神、收敛止汗之效^[10]。诸药合用共奏镇静安神之效，亦可避免失眠患者对催眠药物的依赖。

本研究通过富集分析得出柴胡桂枝干姜汤治疗失眠主要由槲皮素、碳酸钙、柴胡皂苷 a、过氧麦角甾醇、柴胡皂苷 d、6-姜辣醇、山柰酚、汉黄芩素、7-甲氧基-2-甲基异黄酮等 171 个主要化学成分，CACNA1C、GABRA1、GABRA2、GABRB3、GABRA3 等 29 个关键靶标，作用于神经活性配体-

受体相互作用 (neuroactive ligand-receptor interaction)、逆行内源性大麻素信号传导 (retrograde endocannabinoid signaling)、5-羟色胺能突触 (serotonergic synapse)、味觉转导 (taste transduction)、吗啡成瘾 (morphine addiction)、GABA 能突触 (GABAergic synapse)、昼夜节律夹带 (circadian entrainment)、尼古丁成瘾 (nicotine addiction)、多巴胺能突触 (dopaminergic synapse)、库欣综合症 (Cushing's syndrome) 多条作用通路发挥作用。该过程涉及 GO 分析所得的生物质量的调节、跨突触信号传导、膜电位的调节、G 蛋白偶联受体信号通路等生物过程, 神经递质受体活性、跨膜信号传导受体活性、离子跨膜转运蛋白活性、离子门控通道活动、GABA-A 受体活性等分子功能, 质膜、突触、离子通道复合物、GABA-A 受体复合物、神经元部分等细胞组成。药理实验研究表明, 柴胡皂苷 a、碳酸钙、槲皮素、山柰酚等成分均有明显的镇静、催眠的作用^[11-13,31]。多数失眠患者存在生理性高觉醒, 表现为入睡困难、睡眠过程中反复觉醒等, 全基因组关联分析显示睡眠潜伏期的长短与 CACNA1C 基因第 3 内含子上的多态性位点相关, CACNA1C 基因主要编码 L 型钙离子通道亚基, L 型钙离子通道对于调控心肌细胞的兴奋性发挥重要作用, 同时 CACNA1C 基因拷贝数变异与 QT 间期延长综合征显著相关, CACNA1C 可能通过心血管疾病与失眠相同的发病机制调控睡眠; 失眠与中枢神经系统兴奋性氨基酸和抑制性氨基酸神经递质的平衡失调密切相关, 大多数镇静催眠药物共有的主要药理作用机制是通过神经递质 GABA 或通过刺激 GABA_A 受体、抑制 5-羟色胺 1A 受体发挥镇静作用^[32-33], GABA 受体是临床常用的镇静、抗焦虑及抗惊厥药物的靶受体, 在发挥突触后抑制作用的同时还参与迟发性神经元损害过程, GABRA 等基因所参与的神经营配体-受体相互作用通路神经递质的传递在失眠的治疗过程中发挥着重要的作用^[34-35]。

本研究运用网络药理学的方法预测了柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的的药效物质基础、关键靶标及信号通路, 明确其发挥作用与柴胡皂苷 a、柴胡皂苷 d 等 171 个化学成分相关, 主要通过多种神经递质受体、突触等细胞组成、配体-受体相互作用信号通路发挥药效作用, 为进一步探讨其作用机制及更好地应用于临床提供参考。通过与文献挖掘信息对

比, 此次构建的柴胡桂枝干姜汤治疗失眠的作用机制网络具有一定的预测性及准确性, 后期可对其化学物质基础及药理作用机制进行进一步验证, 以更好地为临床应用服务。

参考文献

- [1] 梁立新, 哈雁翔, 林孟柯, 等. 刘清泉教授从调和肝脾论治失眠经验探讨 [J]. 世界中医药, 2018, 13(10): 2377-2380.
- [2] 高梦鸽, 赵 艳, 彭建中. 从肝论治失眠经验 [J]. 中医杂志, 2019, 60(1): 17-19.
- [3] 权国昌, 刘 恋, 刘惠君, 等. 吴清明教授从肝论治顽固性失眠的临床经验 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2018, 16(24): 70-72.
- [4] 徐小平, 邱根祥. 慢性失眠宜从肝论治 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(2): 172-173.
- [5] 谢 胜, 覃 婧, 周晓玲, 等. 柴胡桂枝干姜汤联合背俞指针疗法治疗肝郁脾虚型失眠 45 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(9): 1844-1845.
- [6] 刘晓萌. 从肝论治失眠的文献与实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2014.
- [7] 张田仓. 加味柴胡桂枝干姜汤治疗失眠 42 例疗效观察 [J]. 光明中医, 2015, 30(2): 298-299.
- [8] 谭 瑜. 肝郁脾虚型失眠应用柴胡桂枝干姜汤联合背俞指针疗法的临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2014, 6(13): 43-44.
- [9] 孙明霞. 加味柴胡桂枝干姜汤治疗阳气不振, 郁热扰神型失眠的临床疗效观察 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [10] 李姗姗, 刘清泉, 于 翔, 等. 柴胡桂枝干姜汤加味联合针灸疗法治疗肝脾不调型原发性失眠的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(33): 154-156.
- [11] 陈箐筠, 干 信. 槐米中槲皮素的提取及其对中枢神经系统作用的研究进展 [J]. 化学与生物工程, 2007, 24(3): 11-13.
- [12] 陶云海. γ -氨基丁酸 (GABA) 代谢酶抑制剂的研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2006.
- [13] 陈伟军. 柴胡皂苷 a 的抗惊厥及镇静催眠作用的实验研究 [D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [14] 李越峰, 苏云明, 李廷利, 等. 四逆散镇静催眠作用的物质基础初步研究 [J]. 中草药, 2012, 43(7): 1361-1365.
- [15] 张泽金, 张 芹, 鹿泽湘, 等. 桂枝汤治疗失眠的机制 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(96): 130.
- [16] 盛亚男. 交泰丸镇静催眠的有效成分研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [17] 杨剑芳. 眠安胶囊的工艺与质量标准研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2001.

- [18] Yu K C, Wei H T, Yeh Y H, *et al.* Traditional Chinese medicine-facilitated treatments may relieve anxiety symptoms during drug switching from methadone to buprenorphine/naloxone for treating opioid dependence [J]. *BMJ Case Rep*, 2017, doi: 10.1136/bcr-2017-220815.
- [19] Zhao Q, Chen X Y, Martin C. *Scutellaria baicalensis*, the golden herb from the garden of Chinese medicinal plants [J]. *Sci Bull*, 2016, 61(18): 1391-1398.
- [20] Cho S M, Shimizu M, Lee C J, *et al.* Hypnotic effects and binding studies for GABA (A) and 5-HT (2C) receptors of traditional medicinal plants used in Asia for insomnia [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 132(1): 225-232.
- [21] 孔祥芳, 王 丽, 张丽敏, 等. 清心镇肝汤治疗焦虑性失眠临床研究及作用机制 [J]. 河北中医, 2018, 40(12): 1829-1832.
- [22] 韩金美, 王树梅, 萨础拉. 苏格木勒-3 汤水提取物对小鼠镇静、催眠及失眠模型大鼠催眠的作用机制研究 [J]. 中国药房, 2018, 29(23): 3232-3235.
- [23] 陶晓娜, 王婷婷, 陈佳飞, 等. 张永华运用柴胡类方治疗抑郁性失眠医案 5 则 [J]. 新中医, 2018, 50(1): 184-185.
- [24] Yeung W F, Chung K F, Poon M M, *et al.* Prescription of chinese herbal medicine and selection of acupoints in pattern-based traditional chinese medicine treatment for insomnia: A systematic review [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012: 902578.
- [25] 朱雪琦, 刘清泉. 柴胡桂枝干姜汤治疗失眠研究进展 [J]. 北京中医药, 2018, 37(2): 183-185.
- [26] 吴 丹, 高 耀, 向 欢, 等. 逍遥散“异病同治”抑郁症和糖尿病的网络药理学作用机制研究 [J]. 中草药, 2019, 50(8): 1818-1827.
- [27] 杨晓娟, 胡黄婉茵, 张海珠, 等. 基于网络药理学的气滞胃痛颗粒抗炎镇痛活性作用分析 [J]. 中草药, 2019, 50(13): 3094-3106.
- [28] 滕飞燕, 蒋钦云, 黄艳娜. 中医药治疗失眠进展综述 [J]. 世界中医药, 2013, 8(8): 984-987.
- [29] 武润梅, 王芝平, 梁晶晶, 等. 失眠综述及临证举例 [J]. 光明中医, 2017, 32(7): 939-941.
- [30] 马碧涛, 陈丽丽, 金立伦. 从《黄帝内经》理论探讨失眠的诊治 [J]. 中医学报, 2017, 32(7): 1209-1210.
- [31] 钟洁雯, 陈李祥, 蔡宝昌, 等. 中药牡蛎对戊巴比妥钠催眠作用的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(3): 499-501.
- [32] Singh A, Zhao K. Treatment of insomnia with traditional Chinese herbal medicine [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 135: 97-115.
- [33] Winsky-Sommerer R. Role of GABAA receptors in the physiology and pharmacology of sleep [J]. *Eur J Neurosci*, 2009, 29(9): 1779-1794.
- [34] 余东来, 高 妍, 申刚义, 等. 氨基酸类神经递质对中枢神经系统疾病作用的探讨 [J]. 中央民族大学学报: 自然科学版, 2010, 19(2): 78-81.
- [35] 张舜波, 王 平, 田代志, 等. 酸枣仁总皂苷对失眠老年大鼠脑氨基酸类神经递质及受体表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(4): 124-127.