

基于失眠症状群分类的失眠处方分析与应用

邵欣欣¹, 崔雪², 陈聪^{3*}, 齐向华^{4*}

1. 山东中医药大学第一临床医学院, 山东 济南 250355

2. 山东中医药大学药学院, 山东 济南 250355

3. 山东中医药大学中医文献与文化研究院, 山东 济南 250355

4. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

摘要: **目的** 基于失眠症状群分类, 探究失眠处方用药情况。**方法** 借助生物信息学手段, 从 GEO 数据库中获取失眠的相关基因, 并在症状群聚类以及症状群回归分析的基础上探究中药在失眠症状群中的差异性分布。采用 DAVID 工具分析中药与失眠基因的关联关系, 将关联关系映射至失眠症状群乃至其他相关疾病中。**结果** 失眠亚型可分为 3 类 (A 型、A-B 型、B 型), 且在失眠亚型的基础上, 中药用药也形成 3 种组合。针对于 A 型失眠主要以清热理气药为主, A-B 型失眠主要以清热理气化痰药为主, B 型失眠主要以理气化痰药为主; 以基因为媒介的疾病注释结果显示失眠与精神障碍类疾病 (抑郁症、双向情感障碍等) 合病的可能性。**结论** 依据失眠症状群分类挖掘失眠处方为失眠的分型及治疗提供了一定证据, 并为失眠亚型的治疗与研究提供了一定的参考。

关键词: 失眠; 症状群; 失眠亚型; 合病; 清热理气药; 理气化痰药

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2024)13-4490-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2024.13.020

Analysis and application of insomnia prescription based on classification of insomnia symptom clusters

SHAO Xinxin¹, CUI Xue², CHEN Cong³, QI Xianghua⁴

1. First School of Clinical Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

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

3. Institute of Chinese Medical Literature and Culture, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China

4. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Objective To explore the situation of prescription medication for insomnia based on the classification of insomnia symptom clusters. **Methods** By means of bioinformatics, the genes related to insomnia were obtained from GEO database, and the differential distribution of traditional Chinese medicine (TCM) in insomnia symptom clusters was explored based on symptom cluster clustering analysis and symptom group regression analysis. DAVID tool was used to analyze the association between TCM and insomnia genes, and the association relationship was mapped to insomnia symptom groups and other related diseases. **Results** Insomnia subtypes can be divided into three types (type A, type A-B, type B), and on the basis of insomnia subtypes, TCM also formed three combinations. For type A insomnia, heat-clearing *qi*-regulating drugs were mainly used, type A-B insomnia mainly used heat-clearing *qi*-regulating phlegm-eliminating drugs, and type B insomnia mainly used *qi*-regulating phlegm-eliminating drugs. The results of gene-mediated disease annotation showed the possibility of co-morbidity of insomnia and mental disorders (depression, bipolar disorder, etc.). **Conclusion** The discovery of insomnia prescriptions according to the classification of insomnia symptoms clusters provides some evidence for the classification and treatment of insomnia, and provides some reference for the treatment and research of insomnia subtypes.

Key words: insomnia; symptom cluster; subtype; comorbidity; heat-clearing *qi*-regulating medicine; *qi*-regulating phlegm eliminating medicine

收稿日期: 2024-02-03

基金项目: 国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项 (2018YFC1707500); 山东省重点研发计划 (2021LCZX06); 山东省自然科学基金项目 (ZR2017LH062); 山东省中医药科技项目 (2021Q077); 山东省高等学校中医药数字人文青年创新团队 (2023RW093)

作者简介: 邵欣欣 (1993—), 女, 博士研究生, 从事中医药治疗和预防神经系统疾病。E-mail: 779433734@qq.com

***通信作者:** 陈聪 (1990—), 女, 博士, 副教授, 从事中医药文献数据挖掘与利用研究。Tel: (0531)89628267 E-mail: keaidedacong@163.com
齐向华 (1963—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中医药治疗和预防神经系统疾病。E-mail: qixianghua2005@163.com

失眠是临床中睡眠障碍分类中最常见的一种，其主要表现为入睡困难、多梦、易醒，醒后难以入睡等。根据《2023 年睡眠研究报告》显示，2022 年度中国人工作与睡眠之间的界限更加模糊，加剧了人与人之间在睡眠的差异，从而导致睡眠和健康不平等^[1]。失眠人数的增加不仅引发了国内的关注，在欧美国家尤其是工业化国家，失眠同样也是不可忽视的一种疾病。欧洲的流行病学调查报告显示，近年来失眠的患病率有所增加，约占人口的 10%^[2]，其中老年人的患病率尤其显著^[3]。

随着疾病的流行，催眠剂的使用显著增加。常见的催眠剂类型为苯二氮草类、褪黑素受体激动剂、Z 类药物、食欲素受体拮抗剂、抗抑郁和抗组胺药物^[4]。研究表明，长期服用催眠类药物，尤其是苯二氮草类药物会导致海马体和大脑皮层萎缩^[5]，损害失眠患者的认知功能^[6]。现阶段失眠亚型分类尚未形成完全的统一标准，以致于无法对失眠进行针对性的治疗与控制，是导致药物滥用的主要原因之一。因此，本研究通过症状群分类结合失眠的基因组学进行分析，得到有效药物的筛选以及药物的定位，以期失眠药物的开发提供参考。

1 资料收集与方法

1.1 资料收集与标准化处理

查阅《中华医典》、中国知网、万方数据知识服务平台、维普以及《邓铁涛医案与研究》《刘惠民医案》《异案良方》等专著 115 本，收集整理失眠病案 340 条，涵盖症状 165 种，其中有效处方 337 首。

标准化处理流程：参照《中医临床诊疗术语-疾病部分》(GB/T 16751.1-1997)、《中医基础理论术语》(GB/T 20348-2006)、《中医病证诊断疗效标准》(ZY/T 001.1~001.9-94)、《中医诊断学》等工具书进行数据标准化。①症状群标准化，如“叹气”标准化为“善太息”，“思虑过度”“多想”标准化为“多虑”，“胃痛”“胃脘痛”标准化为“脘痛”等；②处方标准化，根据《中国药典》2020 年版一部标准化处方中的中药，尚未收录的参照其学名进行标准化。此处省略炮制研究，将收集到的中药去除其炮制手法，如“熟地黄”“生地黄”标准化为“地黄”，“生半夏”“姜半夏”“清半夏”“法半夏”标准化为“半夏”，“钱根”标准化为“金钱草”。将标准化数据置入 Excel 进行频数统计。

1.2 失眠处方的关联规则分析

将收集的有效处方进行数据集构建，运用 R 语

言中 `arules` 包进行中药处方关联规则分析，其中支持度 >0.07 ，置信度 >0.6 。

1.3 基于症状群分类的失眠处方分析

运用 R 语言整合症状共现数据，将其导入 Origin 构建症状群和弦图。将共现数据进一步分析，整合成症状矩阵，根据 Ward 计算方法进行聚类，得到相关聚类丛，结合症状群频数分布集合，根据 Logistic 回归分析得到有效症状群，进一步构建中药在有效症状群维度的分布矩阵，借助 Origin 中 Polar Heatmap with Dendrogram 模块可视化构建“中药-症状群”分布图，设置参数 `distance type` 为 `euclidean`，`number of clusters` 为 1。

1.4 以中药为桥梁的失眠处方应用与分析

1.4.1 基于失眠相关靶点以及症状群的中药活性成分收集 采用 GEO 数据库进行失眠数据的挖掘，通过检索发现，存在基于失眠患者外周血单核细胞全基因检测数据集 GSE208668 (42 个样本)，借助 GEO2R 工具进行分析，挖掘失眠相关的差异性表达基因 ($P<0.05$)，通过数据的进一步转化构建火山图。

根据“1.3”项得到的“中药-症状群”可视化分布结果得出失眠亚型所对应的中药。基于中国知网、万方数据知识服务平台、维普、Web of Science 等数据库，结合中药系统药理学数据库与分析平台 (TCMSP)、中医药证候关联数据库 (SymMap v2) 进行中药化学成分的收集。根据化合物的结构，参照 Pubchem、中药化学数据库 (TCMD) 等数据库进行核验，并完善其 Pubchem ID，以便于从数据库中准确提取活性化合物所对应的靶点信息。

从 Pubchem 数据库依据 Pubchem ID 收集化合物所对应的活性数据集，筛选出标注有 `active`、`unspecified` 以及 `probe` 对应的活性数据，从中进一步获得目标化合物所对应的靶点。基于以上可得“中药-症状群”分布图中失眠亚型对应的中药及其活性靶点，即得到失眠亚型所对应的活性靶点。并分别将其与从 GSE208668 中所获得的差异表达基因取交集，得到失眠基因在不同亚型分布的韦恩图。

1.4.2 基于症状群分型的失眠亚型的基因分析 将“1.4.1”项所得失眠亚型所对应的化合物与失眠基因进行映射，并将所得基因在 DAVID 中进行相关生物过程 (biological process, BP) 的注释。

1.4.3 以基因为媒介的失眠相关疾病合病分析 将失眠亚型相关的基因借助 BinGO 进行基因注释

($P < 0.05$), 得到 BP 分布结果, 进一步通过 Disgenet 进行疾病的注释, 得出失眠所引发的合病的相关结果。

2 结果

2.1 失眠处方中高频中药

目前临床失眠的病因主要分为2类：一类为内因，或内因未得到有效治疗，绵延日久后出现病理产物，使得病机发生变化；二为外感所致。其中内因所致失眠是失眠中最常见的类别，目前常见的证型有肝郁化火、心火炽盛、胃气不和、心肾不交等，或失眠日久、耗损机体所见心脾两虚、心胆气虚、痰热内扰等^[7]。由上述分析可知，常见失眠的证素中有热、痰、气虚、气郁。

通过处方的整理与分析,发现治疗失眠处方中

主要以养心安神中药（酸枣仁、合欢皮、夜交藤、柏子仁、远志）为主，其次为重镇安神、平肝潜阳药（龙骨、牡蛎），行气活血药（柴胡、川芎、丹参、陈皮、枳实），清热药（黄连、知母、栀子）、祛痰药（半夏、竹茹）。结果显示，失眠的用药中首重养心安神，其次是针对机体功能障碍症状的用药（图1）。针对于常见失眠的证素，处方中的高频中药基本全部覆盖。

2.2 失眠处方中药的关联关系

区别于现代医学,失眠的病因并非是单一存在的,其证素也是多样性的,因此中药的配伍原则在失眠的治疗体系中极其重要。本研究通过对处方中药的关联规则进行分析,进一步探究复杂证素混合的失眠类型的中医用药规律(图2)。



图 1 失眠中药处方中的高频中药 (top 30)

Fig. 1 High frequency traditional Chinese medicines in traditional Chinese medicine prescription for insomnia (top 30)

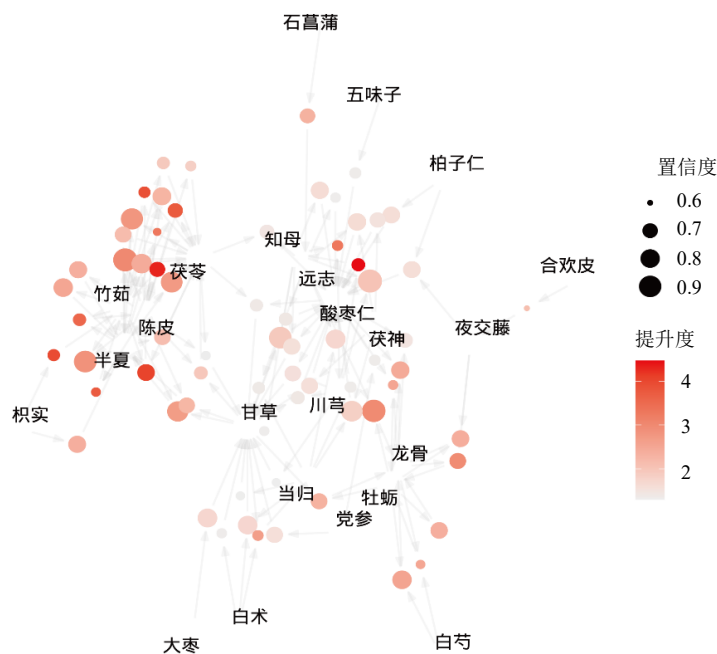


图 2 失眠中药的关联分析

Fig. 2 Association analysis of traditional Chinese medicines for insomnia

研究结果显示,失眠处方中的配伍主要有 4 大类,分别为养心安神组合(酸枣仁、茯神、远志、柏子仁)、行气化痰组合(半夏、陈皮、竹茹、茯苓、枳实)、平肝潜阳组合(龙骨、牡蛎、白芍)、益气活血组合(党参、当归、川芎、白术)。从组合中可以看出,除了养心安神,中医治疗失眠所诱发的症状皆以“治气”为主。上述提到失眠的证素主要表现为气郁、气虚、痰、热等,因此针对证素组合的治痰与治热处方中皆佐以治气之药,从而可以看出,气机失常乃是失眠症状出现最主要的病机。

2.3 基于症状群的中药处方分布规律

伴随着病程的延长,证素会发生转变,因此仅

针对单一的证素或证素组合进行研究,具有一定的局限性。而症状群作为患者确切客观的描述,具有复杂性、多样性的特点,因此开展症状群的研究使得失眠的研究更加贴近现实。

本研究通过症状群的标准化的,进行聚类以及共现研究,发现失眠的症状群主要以 C 支中烦躁、多梦、头晕、纳差、口干、健忘、耳鸣、口苦、便秘、心悸、头胀/痛为主(图 3-a),且 C 支与 A 和 B 支分别具备交叉共现(图 3-b),因此可以判断 C 支为失眠常见主症,而 A 与 B 支为伴随症状。参照回归分析计算结果以及可视化结果,其亚型根据症状聚类分为 A 型、A-B 型以及 B 型。

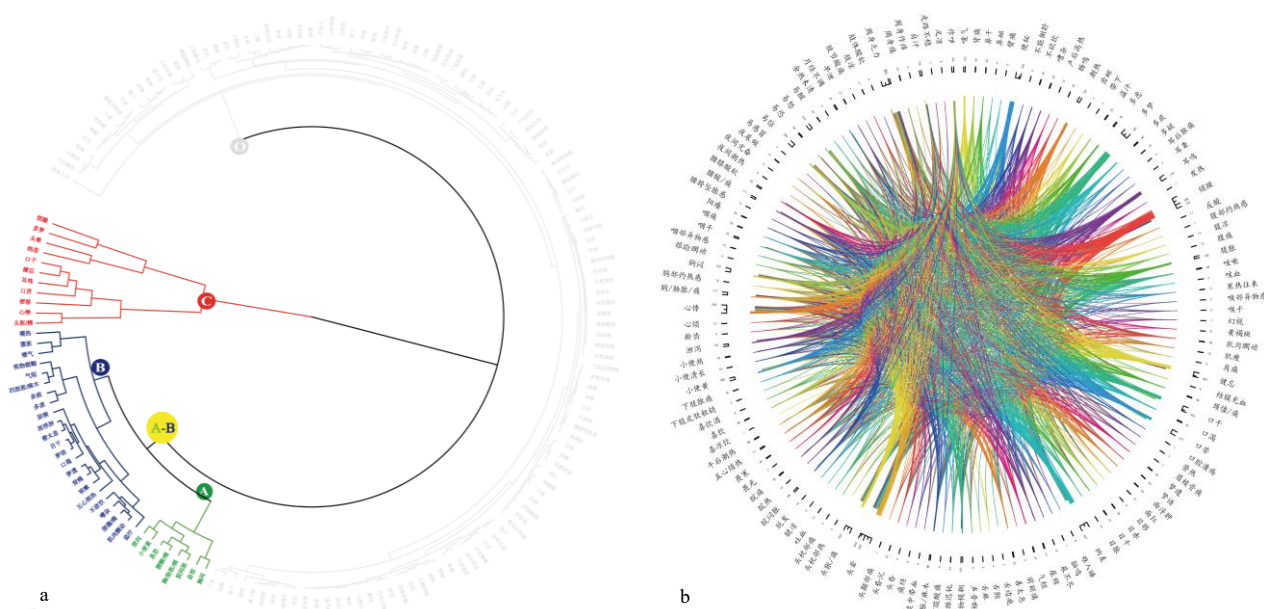


图 3 失眠症状群的相关分析 (a) 及聚类分析 (b)

Fig. 3 Correlation analysis (a) and cluster analysis (b) of symptom clusters in insomnia

由以上结果筛选出失眠患者的主要症状群,并与其相对应的处方构建“症状群-中药”矩阵,通过中药在不同症状群的分布结果得出与不同症状群相匹配的中药(图 4)。结果显示,主症中对应的中药呈现多样性,并无明确的分布规律,可见引发失眠主症的原因有可能是由失眠的亚型决定的。失眠亚型 A 型所对应的中药有郁金、石菖蒲、合欢皮、丹参、五味子、大枣、竹茹、陈皮、栀子、黄芩、黄连、麦冬、夜交藤(首乌藤)、牡蛎、白芍、枳实、枳壳、木香; A-B 型所对应的中药有陈皮、栀子、黄芩、黄连、麦冬、柴胡、当归、川芎、柏子仁、党参、白术、酸枣仁、甘草、茯苓、半夏、龙骨、远志、茯神、地黄、夜交藤、牡蛎、白芍、枸杞子、天麻、朱砂、黄芪、

木香、枳壳、枳实、牡丹皮; B 型对应的中药有麦冬、柴胡、当归、川芎、柏子仁、党参、白术、酸枣仁、甘草、茯苓、半夏、龙骨、远志、茯神、地黄。3 种亚型所对应的中药也决定了其对应的治法, A 型中药以清热理气为主; A-B 型主要以清热理气化痰为主; B 型以理气化痰为主。

A 型失眠症状群主要以“脘闷胀、胸/胁胀/痛、腰酸背痛、易怒、小便黄、泄泻、胸闷”等症状为主,此时疾病停留在中上焦,主要表现为气机紊乱,如气郁化火、火扰心神,肝气瘀滞、横逆犯脾,胆气不降、化火犯胃。此时,若是气郁化火,临床易出现小便黄、脘闷胀等,则在解郁安神(郁金、合欢等)的基础上,佐以清热的药物(栀子、黄芩、黄

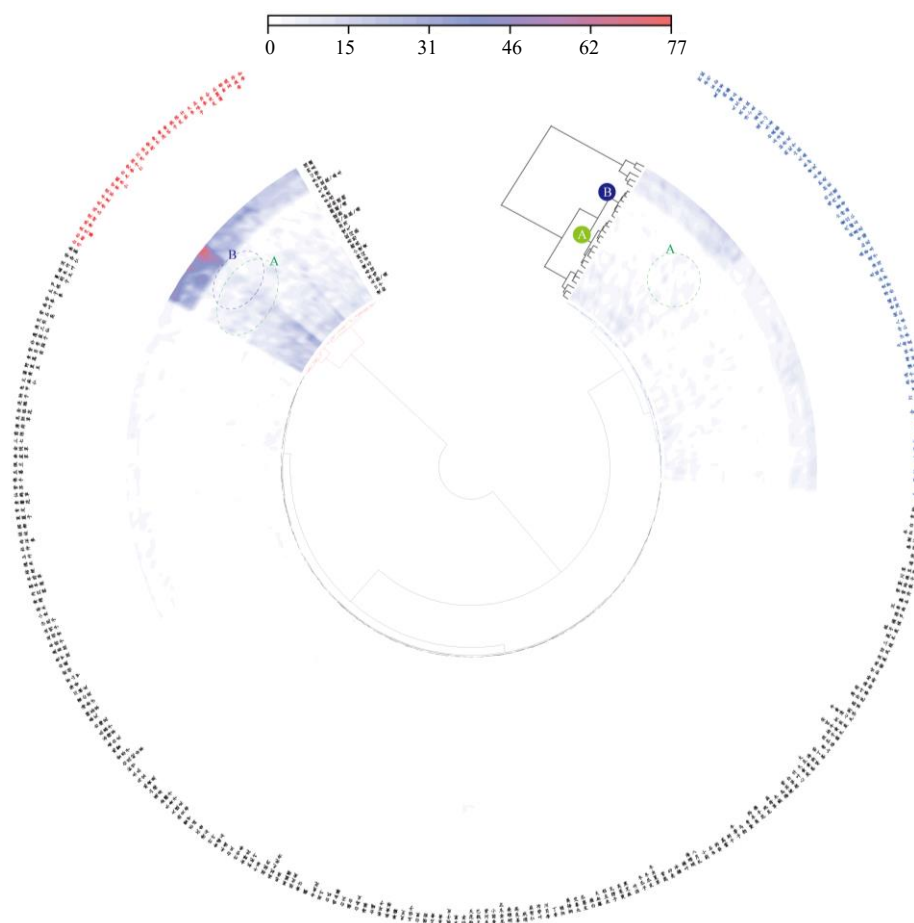


图 4 基于主要症状群的中药分布

Fig. 4 Distribution of traditional Chinese medicines based on major symptom clusters

连、麦冬等);若是肝气瘀滞、横逆犯脾,临床易出现泄泻、腰酸痛等,此时应在理气安神(陈皮、木香等)的基础上,佐以健脾缓急的药物(白芍、陈皮等);若是胆气不降、化火犯胃,临床易出现胸胁胀/痛、易怒等,此时应在清热安神(竹茹、栀子、黄连、黄芩等)的基础上,佐以理气的药物(陈皮、枳实等),以促进胃气下行。

A-B 型失眠是较为复杂的一种症状,此时长期的 A 型失眠使得中上焦气机紊乱,影响了气的升降,以致于上下不能交通,引发下焦气机郁滞,因而导致“清阳不升,浊阴不降”“心肾不交,水火相离”或者“肝阳上亢,水不涵木”。若清阳不升,浊阴不降,则会出现视物模糊、多痰、暖气伴随四肢胀/麻、颈僵/痛、腹胀,此时应在疏通中上焦,即 A 型失眠的基础上,进一步结合健脾利水的中药(白术、党参、茯苓等)以助清阳上升,佐以沉降之药(半夏、枳实等)使得浊阴下降。若心肾不交,水火相离,则易出现五心烦热、盗汗、梦遗等症状,此时应主

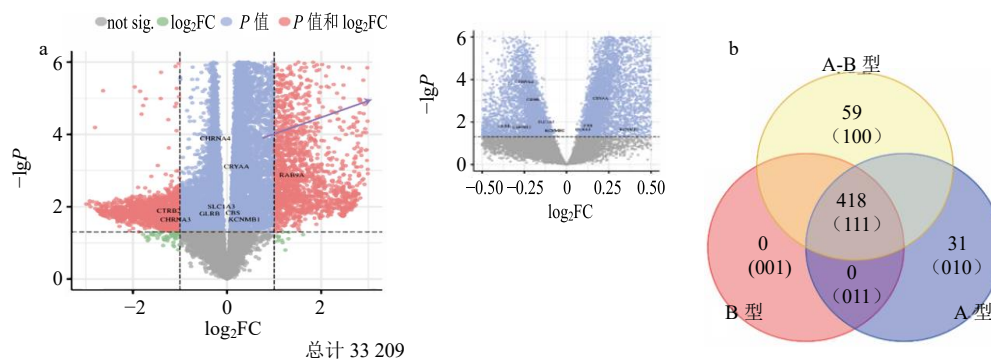
要以“泻南补北”之法,即“泻心火,补肾水”以使心肾相交,水火相济,此时以清降之药(黄连、黄芩、朱砂等)降心火,以填精益髓之药(地黄、远志)补肾水,从而沟通心肾。若“肝阳上亢,水不涵木”,此时易出现四肢胀/麻、头晕、头痛、尿频或者尿不尽之感,此时应以“平肝潜阳,滋水涵木”之法,借天麻、龙骨、牡蛎等沉降之性平肝潜阳,乘地黄、枸杞等滋补生水之性固水涵木。

由于 B 型失眠的症状所对应的中药较为单一,且分布缺失较为明显,因此由现有的结果仅可以得出其与 A-B 型的失眠治法有一部分是重合的,相对于 A-B 型失眠, B 型失眠的治法更注重“治气”,处方中常见党参、白术、柴胡、龙骨等治气之药,这有可能是由于失眠日久,导致气机郁滞下焦,引发气机循环障碍,脏腑气机升举不利所致“气滞痰阻”。中医自古以来,就有“痰为诸病之源,怪病皆由痰成”的说法,由此也可以看出 B 型失眠相对较为棘手。且 B 型失眠中常见视物

模糊、四肢胀/麻木等症状，提示此种证型失眠可能会合并其他重大疾病，如神经系统或者循环系统障碍。

2.4 基于症状群分型的失眠基因分型及中药处方应用与分析

2.4.1 以中药为桥梁的症状群的基因分型研究为进一步探究基因与失眠亚型的相关性，本研究以失眠亚型所对应的中药为桥梁，以中药活性成分覆盖的活性靶点为媒介，将失眠的差异表达基因与活性靶点所对应的基因取交集，探究失眠相关基因在失眠亚型中的覆盖水平。



a-基于 GEO 数据的差异表达基因分析火山图；b-差异表达基因在不同失眠亚型的分布。

a-volcano map of differential expressed genes analysed by GEO datasets data; b-distribution of differential expressed genes in different isoforms subtypes.

图 5 基于中药-症状群的失眠基因分型

Fig. 5 Insomnia genotyping based on traditional Chinese medicine-symptom clusters

2.4.2 特有基因的生物过程分析及相关化合物将 A 型与 A-B 型失眠特有基因进行生物过程富集分析，发现 A 型的基因主要与半胱氨酸生物合成、消化、氨基酸合成有关。A 型中与消化代谢功能相关的靶点有 P35520 (cystathionine beta-synthase, CBS)、Q6GPI1 (chymotrypsinogen B2, CTRB2)。其中 CBS 主要表达于哺乳动物的肝脏、大脑、肾脏和胰腺中^[8]；CTRB2 则在近些年被视为胰腺炎以及胰腺癌的预防与治疗的重要靶点，研究表明 CTRB2 在胰腺炎的预防与治疗中发挥重要的作用^[9]。若 A 型失眠相关基因 CBS 与 CTRB2 在消化与代谢中存在异常表达则会使 A 型失眠的症状群中出现消化系统障碍，如脘闷胀、泄泻等，这也是 A 型失眠所对应的中药可解决的症状。

A-B 型失眠的相关基因主要与视觉、感官传导等有关。涉及这些生物过程的靶点多与神经递质的受体相关，如乙酰胆碱受体 P17787 (neuronal acetylcholine receptor subunit beta-2, CHRNA2)、P32297 (neuronal acetylcholine receptor subunit

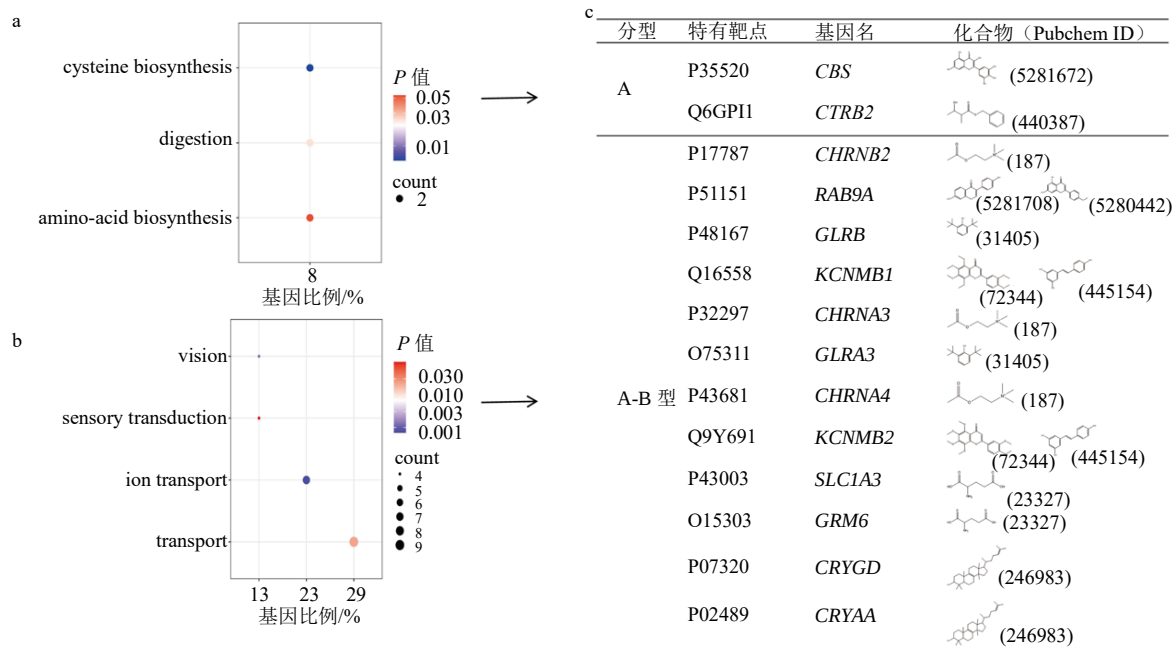
通过 GEO 数据分析结果显示，失眠的差异表达基因共有 17 194 个（图 5-a），其中与 A 型共有基因 523 个，B 型 742 个，A-B 型有 875 个。A-B 型由于症状群及相应的中药与 A 和 B 皆有交叉，属于 A 型至 B 型的过渡态，因此其与 A 交叉基因有 74，与 B 交叉 324 个，与 A 和 B 同时交叉 418 个基因（图 5-b）。A-B 型特有基因有 59 个，A 型特有基因有 31 个，而 B 型无特有基因，这有可能是由于 B 型的失眠病例少或其常合并其他重大疾病，导致 B 型失眠未显现出其治疗特色，而并非是因为 B 型的失眠较轻或治疗更加简单快捷。

alpha-3, CHRNA3)、P43681 (neuronal acetylcholine receptor subunit alpha-4, CHRNA4)，甘氨酸受体 O75311 (glycine receptor subunit alpha-3, GLRA3)、P48167 (glycine receptor subunit beta, GLRB)，谷氨酸受体 O15303 (metabotropic glutamate receptor 6, GRM6)，通过对神经递质受体的调控完成信号传递。感官传导过程中在钾钙激活通道亚家族 M 蛋白调控下，如 Q16558 (calcium-activated potassium channel subunit beta-1, KCNMB1)、Q9Y691 (calcium-activated potassium channel subunit beta-2, KCNMB2) 调控机体血管张力^[10]。神经递质传递以及钙通道对血管张力的调控异常使得神经-神经/血管的循环通路调节出现异常。此外，A-B 型与晶状体功能也具有一定的相关性，其主要通过调控晶状体蛋白，如 P07320 (gamma-crystallin D, CRYGD)、P02489 (alpha-crystallin A chain, CRYAA)，影响晶状体蛋白结构形态，从而影响视力^[11]。兴奋性氨基酸转运蛋白以及大鼠肉瘤蛋白 (rat sarcoma, RAS) 等相关蛋白在外周神

经递质的传输以及细胞信号的传递中扮演着重要角色, 兴奋性氨基酸转运蛋白 P43003 (excitatory amino acid transporter 1, SLC1A3) 在大脑中吸收兴奋性神经递质, 在外周器官中吸收氨基酸^[12], 从而影响外周器官功能, 如胃肠功能异常。由于上述一些特异性靶点功能的异常, 使得 A-B 型失眠对应的症状更加复杂, 如视物模糊、腹胀、四肢胀/麻

等感觉异常 (图 3-b)。

收集相应生物过程对应的靶点, 反向查找其对应的化合物, 发现针对于 A 型失眠常见的消化系统异常, 化合物以黄酮类、芳香酯类为主 (图 6-a、c); 针对于 A-B 型失眠常见的感官传导异常, 化合物以黄酮类、胆碱、谷氨酸为主, 对应视觉功能异常的化合物以三萜类为主 (图 6-b、c)。



a-A 型失眠特有基因在疾病注释中的结果; b-A-B 型失眠特有基因在疾病注释中的结果; c-A 型和 A-B 型失眠特有基因对应的相关化合物。
a-results of type A insomnia specific genes in disease notes; b-results of type A-B insomnia specific genes in disease notes; c-related compounds corresponding to specific genes of type A and A-B insomnia.

图 6 特有基因靶点的疾病注释及其相关的化合物

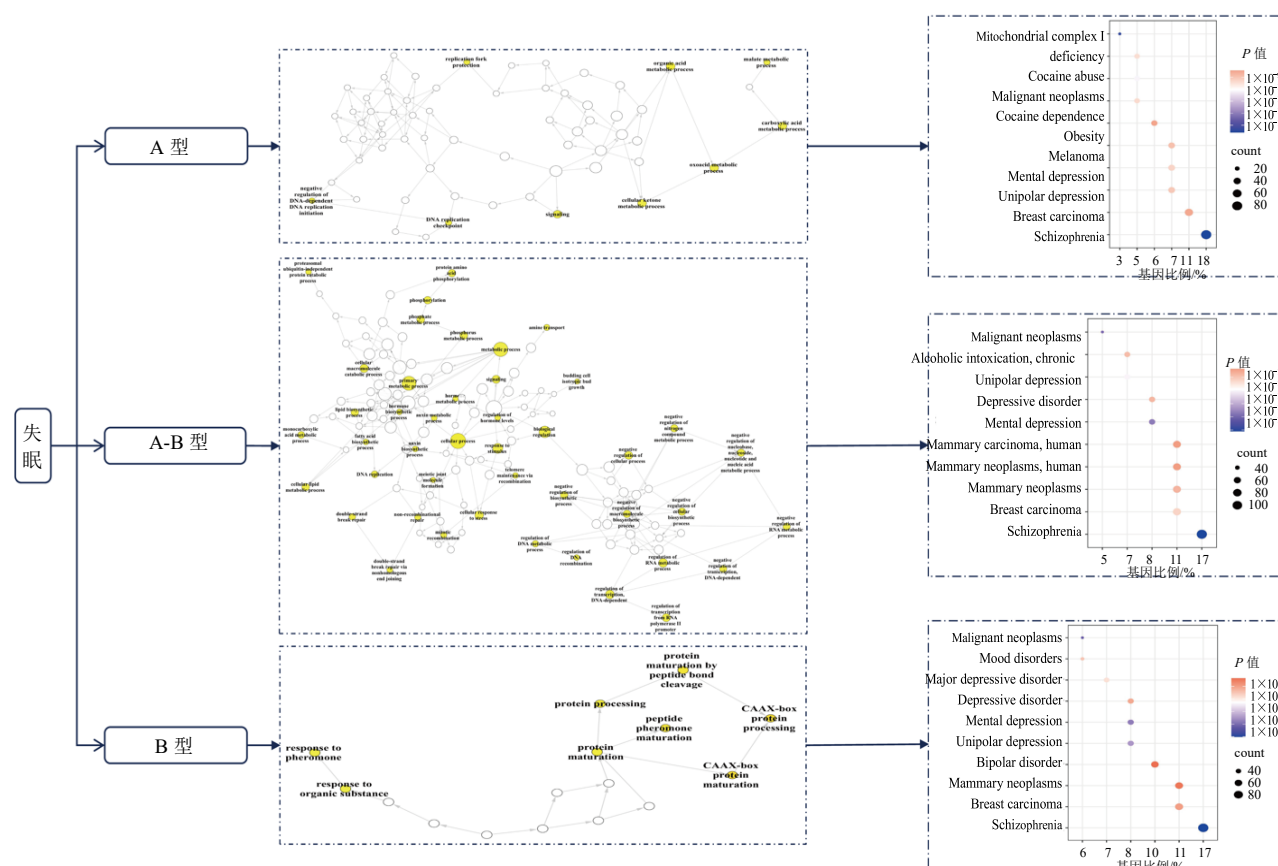
Fig. 6 Disease annotations of specific gene targets and their associated compounds

2.4.3 基因的生物学功能注释及失眠的合病研究 将 A 型、A-B 型、B 型失眠相关的基因运用 BinGO 进行生物功能富集 ($P < 0.05$), 得到失眠基因相关的生物过程, 为进一步研究失眠所诱发的合病, 将收集到的基因导入 Disgenet 进行基因富集, 得到失眠基因的相关疾病的注释。

从中可以发现失眠亚型中 A 型主要与细胞内有机酸或酮代谢 (organic acid、carboxylic acid、malate、cellular ketone)、细胞周期的复制相关。现代研究表明有机酸的代谢障碍以及部分有机酸可作为肥胖的生物标志物^[13], 其次有机酸通过三羧酸循环可影响线粒体功能, 而失眠 A 型相关基因可引发线粒体复合物 I 活性下降乃至缺失影响生物代谢。除此之外 A 型失眠的相关基因还可通过负调控 DNA 起始复

制阶段 (negative regulation of DNA-dependent DNA replication initiation/DNA replication checkpoint/replication fork protection) 改变控制 DNA 转录过程, 影响机体的更新代谢^[14], 从而促使失眠合病的精神类疾病 (抑郁、单向抑郁或精神分裂等) 以及乳腺癌等肿瘤的发生^[15-16] (图 7)。

A-B 型失眠的生物过程分析结果显示, 由于 A 和 B 型交叉过渡态症状群的多样性, 导致其生物过程也出现相应的复杂性, A-B 型相关的基因涉及脂质的合成 (lipid biosynthetic process/fatty acid biosynthetic process)、激素的合成与代谢 (hormone biosynthetic process/hormone metabolic process/regulation of hormone levels)、调节 DNA 的转录与翻译 (DNA replication/regulation of transcription,



DNA dependent) 等。

与 A 型不同的是, A-B 型涉及到脂质以及激素的合成与代谢。根据报道, 抑郁动物模型代谢分析及肝脏的转录组结果显示抑郁与脂质代谢和脂肪酸合成基因密切相关^[17-18], 这意味着 A-B 型的失眠患者合病精神疾病的可能性更大。脂质合成与代谢除了与精神疾病相关, 与癌症的关系也密不可分。这点从临床研究发现癌症患者组织中的脂质水平相对于正常组织表达异常可以佐证^[19]。由此可以发现, A-B 型失眠有较高可能性合病精神类疾病与肿瘤。

B 型失眠生物过程主要显示其与蛋白成熟过程 (protein maturation) 相关, 其中 CAAX-box 蛋白由于广泛参与体细胞的生长、分化等功能, 因而被认为与肿瘤的发生息息相关, 其中 CAAX-box 蛋白的异戊二烯化与肿瘤的发生极具相关性^[20]。由于 B 型失眠相关资料的缺失范围较大, 导致其生物富集过程并不明确。但是结合其疾病的注释结果可以发现, B 型失眠所合病的疾病更加棘手, 其中精神疾病中的双相情感障碍以及重度抑郁相对于 A 型和 A-B 型诱发的精神疾病更加难以治愈^[21]。

3 讨论

失眠的发病机制复杂, 现阶段尚未形成系统且明确的病理机制研究, 为失眠的治疗带来了困难。为打破由机制着手开展新药研发的困境, 本研究从症状群入手进行证型的划分以及药物的判别与划分, 从而使得症状群分型与药物实现对应。尝试突破目前治疗失眠所面临的失眠亚型分型不明确及针对失眠亚型的有效药物不明确两大难题。

基于主症 C 支, 失眠主要分为 A 型、A-B 型、B 型 3 型, 由于主症 C 支对应药物方面未出现差异性, 推测主症 C 支仅作为失眠的表征, 即主症有可能出现在所有亚型的症状群中。A 型是最为常见的失眠证型, 治疗以清热理气为主, 主要与失眠起病多由肝郁化火、火扰心神或痰热扰心所致。A-B 型是在 A 型失眠症状群的基础上进一步的演化, 症状由中上焦症状逐步过渡到中下焦, 推测这些症状是合病精神障碍类疾病后所产生的躯体化症状, 治疗以清热理气化痰为主, 在养心安神的基础上, 配伍行气化痰或平肝潜阳药物。失眠发展至 B 型失眠, 相较于 A-B 型或 A 型失眠中所涵盖的胸/胁胀/痛、

易怒、泄泻等症状减弱甚至消失,推测是失眠日久、精血内耗以致气机下沉,此时的气机郁闭于下焦,治法以理气散结为主,升降结合,解决下焦郁闭之症状。但是除却相对分类较为完善的 A、B、C 支,研究中尚还存在游离的 O 支,因出现的频次太低,因而无法形成一定的聚类支,或者其无法聚于 A、A-B、B 型之下,因此处于游离态。但是随着大数据时代的到来,数据共享会使数据的信息点更加饱和,饱和的信息点可以为症状群的分类提供稳定和完善的分类支撑。

由于失眠基因与精神障碍类疾病基因出现高度重合,伴随着 A 型、A-B 型、B 型的转换,失眠合病精神障碍的可能性逐步提高。这与流行病学调查结果高度一致。流行病学调查结果显示,失眠并非仅有失眠的指征,其发病经常与其他疾病合病,如抑郁、焦虑、精神分裂等。其中失眠在焦虑症患者中非常普遍,影响>80%的广泛性焦虑障碍患者和 70%的恐慌症患者,而失眠是治疗焦虑的指标之一,其与担忧、恐惧和过度警觉的严重程度有关^[22]。现代流行病学研究结果显示,失眠的发生多伴有抑郁或焦虑,统计结果显示失眠是情绪障碍的一种共病,并且是其整个病程中高度普遍的临床显著特征,多达 80%~100%的人在抑郁发作期间和 45%~55%的人在双相间发作期间经历失眠^[23]。虽然目前尚无明确独立的失眠与肿瘤的合病证据,但是肿瘤患者常出现失眠也是不可忽略的一个现象,或者肿瘤合并失眠,并不作为失眠处理,因此导致失眠症状群的部分遗失。

4 结论

无论从宏观症状群还是微观的分子生物学的角度,表明失眠确实存在亚型,且不同亚型对应不同的治疗原则,需对症下药,随症加减方能奏效。本研究结果表明基于症状群分类可有效确定中药的分类与组合,通过对失眠相关基因进行疾病注释的结果也与流行病学的调查结果相对一致,从症状群入手进行中药的研究为失眠的分型和相对应的用药方案提供了一个有效的思路与参考,以期失眠药物的开发与研究提供借鉴。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 何静文, 苏彤, 唐云翔. 关注睡眠, 关爱健康:《中国睡眠研究报告 2023》解读 [J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(11): 1261-1267.

[2] Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, *et al.* European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia [J]. *J Sleep Res*, 2017, 26(6): 675-700.

[3] Patel D, Steinberg J, Patel P. Insomnia in the elderly: A review [J]. *J Clin Sleep Med*, 2018, 14(6): 1017-1024.

[4] 郑俊玮, 孟适秋, 刘王玥, 等. 镇静催眠药的合理使用与滥用 [J]. 四川大学学报: 医学版, 2023, 54(2): 231-239.

[5] Whittington R A, Virág L, Gratuze M, *et al.* Administration of the benzodiazepine midazolam increases tau phosphorylation in the mouse brain [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 75: 11-24.

[6] Kurlawala Z, Roberts J A, McMillan J D, *et al.* Diazepam toxicity presenting as a dementia disorder [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 66(3): 935-938.

[7] 裴林, 石仲仁. 失眠 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2005: 105.

[8] Zuhra K, Augsburger F, Majtan T, *et al.* Cystathionine- β -synthase: Molecular regulation and pharmacological inhibition [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(5): 697.

[9] Seltam K, Pentner C, Weigl F, *et al.* Sequencing of the complex CTRB1-CTRB2 locus in chronic pancreatitis [J]. *Pancreatology*, 2020, 20(8): 1598-1603.

[10] Yang Q, Underwood M J, He G W. Calcium-activated potassium channels in vasculature in response to ischemia-reperfusion [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59(2): 109-115.

[11] Ghosh K S, Chauhan P. Crystallins and their complexes [A] // Harris J R, Marles-Wright J, *et al.* *Subcellular Biochemistry* [M]. Cham: Springer International Publishing, 2019: 439-460.

[12] Canul-Tec J C, Assal R, Cirri E, *et al.* Structure and allosteric inhibition of excitatory amino acid transporter 1 [J]. *Nature*, 2017, 544(7651): 446-451.

[13] Rauschert S, Uhl O, Koletzko B, *et al.* Metabolomic biomarkers for obesity in humans: A short review [J]. *Ann Nutr Metab*, 2014, 64(3/4): 314-324.

[14] Ding Q L, Koren A. Positive and negative regulation of DNA replication initiation [J]. *Trends Genet*, 2020, 36(11): 868-879.

[15] Black J C, Manning A L, van Rechem C, *et al.* KDM4A lysine demethylase induces site-specific copy gain and rereplication of regions amplified in tumors [J]. *Cell*, 2013, 154(3): 541-555.

[16] Shadrina M, Bondarenko E A, Slominsky P A. Genetics

- factors in major depression disease [J]. *Front Psychiatry*, 2018, 9: 334.
- [17] Xie X X, Shen Q C, Yu C N, *et al.* Depression-like behaviors are accompanied by disrupted mitochondrial energy metabolism in chronic corticosterone-induced mice [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2020, 200: 105607.
- [18] Xie X X, Yu C N, Zhou J F, *et al.* Nicotinamide mononucleotide ameliorates the depression-like behaviors and is associated with attenuating the disruption of mitochondrial bioenergetics in depressed mice [J]. *J Affect Disord*, 2020, 263: 166-174.
- [19] Khan W, Augustine D, Rao R S, *et al.* Lipid metabolism in cancer: A systematic review [J]. *J Carcinog*, 2021, 20: 4.
- [20] Gao J H, Liao J, Yang G Y. CAAX-box protein, prenylation process and carcinogenesis [J]. *Am J Transl Res*, 2009, 1(3): 312-325.
- [21] McIntyre R, Berk M, Brietzke E, *et al.* Bipolar disorders [J]. *Lancet*, 2020, 396: 1841-1856.
- [22] Chellappa S L, Aeschbach D. Sleep and anxiety: From mechanisms to interventions [J]. *Sleep Med Rev*, 2022, 61: 101583.
- [23] Palagini L, Hertenstein E, Riemann D, *et al.* Sleep, insomnia and mental health [J]. *J Sleep Res*, 2022, 31(4): e13628.

[责任编辑 潘明佳]