

基于数据挖掘和网络药理学探析酸枣仁-人参药对的镇静催眠作用机制

卢春阳¹, 徐志佳¹, 李雪¹, 孟令赜¹, 张红印¹, 李光哲^{1,2*}, 严铭铭^{1,3*}

1. 长春中医药大学, 吉林 长春 130117

2. 天然植物化妆品和外用制剂吉林省校企联合技术创新实验室, 吉林 长春 130117

3. 吉林省中医药保健食品科技创新中心, 吉林 长春 130117

摘要: **目的** 挖掘中国古今含酸枣仁-人参药对的复方, 并进一步分析药对常治疾病及机制。**方法** 应用数据挖掘收集含有酸枣仁-人参药对的复方并统计药对常治疾病及药理作用, 运用网络药理学预测酸枣仁-人参药对常治疾病机制, 并且使用分子对接技术验证候选化合物与潜在靶标的结合能力, 最后运用酶联免疫吸附法和免疫组织化学技术验证所发现的酸枣仁-人参药对失眠与神经系统功能的调节机制。**结果** 检索得到含酸枣仁-人参药对复方 596 首, 经复方药理作用挖掘统计发现酸枣仁-人参药对主要发挥镇静催眠作用, 常用于治疗失眠症等疾病。网络药理学分析结果显示, 酸枣仁-人参药对可能通过调控神经活性配体-受体相互作用、 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能突触及炎症相关通路发挥镇静催眠作用。分子对接结果表明, 多种核心活性成分与关键靶点具有较好的结合活性。体内外实验结果显示, 酸枣仁-人参药对可改善谷氨酸诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤, 提高失眠模型大鼠相关神经递质水平, 降低炎症因子水平, 并促进海马及下丘脑中 γ -氨基丁酸 A 型受体亚基 $\alpha 1$ (γ -aminobutyric acid type A receptor subunit alpha1, GABRA1) 和 γ -氨基丁酸 A 型受体亚基 $\gamma 2$ (γ -aminobutyric acid type A receptor subunit gamma 2, GABRG2) 的表达。**结论** 通过对酸枣仁-人参药对常治疾病的挖掘和发挥镇静催眠机制的探索, 揭示了酸枣仁-人参药对的主要用药方向及作用机制, 为该药对后续的深入研究及临床应用提供了一定的参考。

关键词: 人参; 酸枣仁; 药对; 数据挖掘; 网络药理学; 分子对接; 失眠症

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)09-3495-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.09.019

Analysis on sedative hypnotic mechanism of *Ziziphi Spinosae Semen-Ginseng Radix et Rhizoma* herb pair based on data mining and network pharmacology

LU Chunyang¹, XU Zhijia¹, LI Xue¹, MENG Lingkun¹, ZHANG Hongyin¹, LI Guangzhe^{1,2}, YAN Mingming^{1,3}

1. College of Pharmacy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

2. Natural plant cosmetics and topical preparations Jilin Province school-enterprise Joint Technology Innovation Laboratory, Changchun 130117, China

3. Jilin Province Traditional Chinese Medicine Health Food Science and Technology Innovation Center, Changchun 130117, China

Abstract: Objective Discovering the ancient and modern Chinese compound prescriptions containing *Suanzaoren (Ziziphi Spinosae Semen)*-(*Renshen*) *Ginseng Radix et Rhizoma* herb pair (ZSS-GRR) and further analyzing the diseases commonly treated by the pairs and their therapeutic mechanisms. **Methods** Data mining method was applied to collect the compound formulas containing ZSS-GRR and count the commonly treated diseases and pharmacological effects, network pharmacology was applied to predict the mechanism of ZSS-GRR herb pair, and molecular docking technique was used to verify the binding ability of candidate compounds to potential targets, and finally enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and immunohistochemistry were used to validate the discovered mechanisms of ZSS-GRR for insomnia and nervous system function. **Results** A total of 596 compound formulations containing the ZSS-GRR were searched. Statistical analysis of the pharmacological effects of these formulations revealed that the ZSS-GRR primarily

收稿日期: 2025-09-23

基金项目: 国家自然科学基金项目 (82304774); 吉林省科技发展计划项目 (YDZJ202301ZYTS114)

作者简介: 卢春阳, 硕士研究生, 从事天然药物化学及新药开发研究。E-mail: 24204892094@stu.ccucm.edu.cn

*通信作者: 李光哲, 博士, 教授, 从事药物化学、中药化学及保健食品开发研究。E-mail: ligz@nenu.edu.cn

严铭铭, 博士, 教授, 从事药物化学、中药化学及新药开发研究。E-mail: 386759102@qq.com

exerts sedative and hypnotic effects and is commonly used to treat conditions such as insomnia. Network pharmacology analysis indicates that the ZSS-GRR may exert its sedative and hypnotic effects by regulating neuroactive ligand-receptor interactions, gamma-aminobutyric acid (GABA) ergic synapses, and inflammation-related pathways. Molecular docking results suggest that multiple core active components exhibit strong binding affinity with key targets. Experimental results demonstrate that the ZSS-GRR combination can alleviate glutamate-induced damage in SH-SY5Y cells, increase levels of relevant neurotransmitters in rats with an insomnia model, reduce levels of inflammatory factors, and promote the expression of gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit alpha 1 (GABRA1) and gamma-aminobutyric acid type A receptor subunit gamma 2 (GABRG2) in the hippocampus and hypothalamus. **Conclusion** Through the exploration of the commonly treated diseases and the sedative-hypnotic mechanism of ZSS-GRR, the main direction and mechanism of action of ZSS-GRR have been revealed, which provides certain valuable references for the subsequent in-depth research and clinical application of the pair.

Key words: *Ginseng Radix et Rhizoma*; *Ziziphi Spinosae Semen*; herb pair; data mining; network pharmacology; molecular docking; insomnia

在中医临床实践中，通常根据患者的病因或症状阐明药物配伍。配伍是指在中医理论的指导下，根据不同病情的需要选择性地应用2种或2种以上的中药。药对是2种常用中药根据中药的性质配伍使用^[1]。在中医临床实践中，经常同时使用2种药物，比多种中药联合使用更简单，比单一中药疗效更好。同时，药对可以相互促进、增强药效，或相互制约，减少不良反应^[2]。

酸枣仁 *Ziziphi Spinosae Semen*-人参 *Ginseng Radix et Rhizoma* (ZSS-GRR) 是中医临床经验总结的常用药对。在中医药典籍及相关医学专著记载的众多经典复方中，ZSS-GRR 的应用案例较多^[3]。酸枣仁具有镇静、催眠、抗心肌缺血等多种药理作用^[4]；人参具有调节中枢神经系统兴奋、提高免疫功能的作用^[5]。在临床实践中，二者的结合常用于治疗失眠、增强机体免疫功能等疾病^[6-8]。因此，本研究以 ZSS-GRR 为主要研究对象，首先通过数据挖掘和网络药理，预测 ZSS-GRR 治疗常见疾病的有效成分、作用靶点和关键通路，探讨药对治疗该病的作用机制。最后进行分子对接技术和实验验证，验证了 ZSS-GRR 治疗该病的可靠性，为进一步的药物研发和临床实践提供有价值的参考。

尽管酸枣仁-人参药对在临床实践中广为应用，但现有研究多集中于单一成分或单一药材的效应，对于系统性挖掘其配伍协同作用研究较少。目前缺乏基于大规模古籍中记载该药对的临床应用数据，以客观量化该药对在失眠治疗中的核心地位及其常见配伍规律。酸枣仁与人参配伍后二者相互作用发挥增效减毒的作用^[9]。近些年来，网络药理学的快速发展为中药复方机制研究提供了强大工具，已有研究初步预测了 ZSS-GRR 可能作用于 γ -氨基丁

酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 能神经递质或炎症等通路^[10]。然而这些研究普遍存在有预测无验证的问题，预测出的信号通路往往多达数十条，但多数研究未通过实验聚焦在其中关键的信号通路，且分子对接预测的结合能未能与体外实验数据相关联。综上所述，当前的研究在系统揭示 ZSS-GRR 镇静催眠作用的配伍规律、物质基础及其作用机制方面仍存在明显空白。为弥补这些不足，本研究首先通过整合多种数据库进行筛选，系统性地构建“成分-靶点-通路”网络，并利用网络拓扑学分析识别核心靶点^[11]。从而采用分子对接技术对核心成分与关键靶点的结合能力进行初步模拟验证，最后将网络预测的 γ -氨基丁酸 A 型受体亚基 $\alpha 1$ (γ -aminobutyric acid type A receptor subunit alpha 1, GABRA1) 和 γ -氨基丁酸 A 型受体亚基 $\gamma 2$ (γ -aminobutyric acid type A receptor subunit gamma 2, GABRG2) 靶点在对氯苯丙氨酸 (*p*-chlorophenylalanine, PCPA) 诱导的失眠大鼠模型中进行 ZSS-GRR 催眠作用的实验验证。

1 材料与方法

1.1 数据挖掘分析

以“酸枣仁”或别名和不同炮制品“枣仁”“生枣仁”“炒枣仁”“生酸枣仁”“炒酸枣仁”等，以及“人参”为检索项，搜索收集来源于《中国药典》2025年版一部^[12]、《全国中药成药处方集》^[13]、中国知网 (CNKI) 数据库、Web of Science 数据库和 PubMed 数据库中含酸枣仁-人参药对的复方或中成药处方，汇总复方名称以及其中药物组成、来源 (古籍名称)、出版年份等。

参照《方剂学》新世纪第5版教材复方分类标准，结合《中国中医药学主题词表》，采用关键词映

射法对所收集的复方功效进行分析和总结,如主治为“心悸、失眠”等统一概括为“镇静催眠”,主治为“抗疲劳、气血亏虚”统一为“增强免疫功能”。

1.2 网络药理学分析

1.2.1 活性成分筛选及靶点预测 通过中药系统药理学分析平台 (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database and Analysis Platform, TC MSP, <https://old.tcmsp-e.com/tcmsp.php>)^[14]、中医药综合数据库 (Traditional Chinese Medicine Integrated Database, TCMID, <http://47.100.169.139/tcmid/>)^[15]获取酸枣仁、人参的活性成分,以口服生物利用度(oral bioavailability, OB) $\geq 30\%$ 、血脑屏障(blood-brain barrier, BBB) ≥ -0.3 、化合物类药性(drug-likeness, DL) ≥ 0.18 为标准筛选出对应的药物有效成分,同时通过检索 PubMed、Web of Science 中的相关文献补充数据库中未收录的活性成分,整合去除重复的成分,得到初始活性成分^[16-17]。

将筛选出的活性成分名称输入 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) 数据库,将成分的 SMILES 结构式或 2D 结构输入 Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>) 数据库^[18]中获得药物活性成分靶点。

1.2.2 疾病相关靶点筛选 基于前期数据挖掘结果显示,酸枣仁-人参药对相关复方以镇静催眠作用最为突出,主要用于失眠等病证,故选取失眠作为后续机制研究的代表性疾病。以“insomnia”为关键词,检索 GeneCards (<https://www.genecards.org/>)^[19]、DisGeNET (<https://www.disgenet.org/>)^[20]、DrugBank (<https://go.drugbank.com/>)^[21]、Therapeutic Target Database (<http://db.idrblab.net/ttd/>)^[22]、PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>)^[23]疾病基因数据库,将结果合并后删除重复项,利用 Uniprot (<https://www.uniprot.org/>) 数据库^[24]检索获得的靶点,最后获得疾病相关靶点。

1.2.3 药对干预疾病潜在作用靶点获取 使用 Venny 2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>) 绘制药物活性成分靶点和疾病相关靶点的韦恩图,得到的交叉靶点是 ZSS-GRR 镇静催眠作用的潜在靶点。

1.2.4 药物成分与疾病靶点交叉网络的构建 利用 String 平台 (<https://cn.string-db.org/>)^[25]构建蛋白质-蛋白质互相作用(protein-protein interaction, PPI)

网络。将上述交集靶点导入 String 内,物种选择为“Homo sapiens”,设置最低交互值为 0.4,获得 PPI 网络关系并导入 CytoScape 3.8.0 软件制作 PPI 网络图。

1.2.5 基因本体 (gene ontology, GO) 功能注释和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG) 通路富集分析 将 ZSS-GRR 药对干预疾病潜在作用靶点导入 DAVID 平台 (<https://david.ncifcrf.gov/>)^[26]进行生物功能富集分析,主要包括 GO 的生物过程 (biological process, BP)、细胞组分 (cell composition, CC) 和分子功能 (molecular function, MF) 以及 KEGG 通路分析,物种设置为“Homo sapiens”。分析完毕后,选取前 10 名 GO 功能和前 20 名 KEGG 通路分析结果导入生物信息学平台 (<http://www.bioinformatics.com.cn/>) 进行可视化。

1.2.6 “药物-疾病-靶点-通路”网络建设构建 将药物名称、有效成分信息、疾病名称、ZSS-GRR 潜在靶点信息、KEGG 通路分析结果导入 Cytascape 软件,构建“药物-疾病-靶点-通路”网络图,利用软件中的网络分析功能分析网络特征,包括连接度 (degree)、紧密度 (closeness) 及介度 (betweenness) 等。

1.3 分子对接

在筛选活性成分和核心作用靶点的基础上,结合临床药理实验和失眠症的文献报道,酸枣仁活性成分可增强 γ -氨基丁酸 A 型 (γ -aminobutyric acid type A, GABAA) 受体与神经递质的结合能力,促进氯离子内流以抑制中枢神经元过度兴奋,进而延长睡眠持续时间、增加非快速眼动睡眠,且该效果可被 GABAA 受体拮抗剂完全阻断,直接验证了 GABAA 受体是酸枣仁改善失眠的核心靶点^[27-30]。在前期筛选获得的活性成分基础上,综合考虑活性成分中 OB、BBB、DL 的筛选结果,进一步结合成分-靶点网络拓扑分析结果,优先选择连接度较高、与失眠相关神经递质调控及炎症反应密切相关,且文献报道具有镇静催眠活性的代表性成分,最终筛选 10 种单体化合物与溶质载体家族 6 成员 4 (solute carrier family 6 member 4, SLC6A4)、谷氨酸代谢受体 5 (glutamate metabotropic receptor 5, GRM5)、 γ -氨基丁酸 B 型受体亚基 2 (gamma-aminobutyric acid type B receptor subunit 2, GABRB2)、GABRA1、GABRG2 和 PPI 网络中的前 5 个靶标进行分子对接。在 PubChem 平台 (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)^[31]下载配体的二级结构,应用 Chem 3D 软件

获得所有单体化合物的 3D 结构式。从 RCSB PDB 数据库 (<https://www.rcsb.org/>)^[32] 下载关键蛋白靶点的受体, 尽量选择分辨率高、配体多、结构相对完整的晶体结构。使用 PyMOL 程序从蛋白质中去除水分子和小分子配体。最后使用自动对接来构建分子对接图。

1.4 实验验证

1.4.1 仪器与材料 酸枣仁(批号 50918006)购自吉林省仙草药材有限公司, 人参(编号 T/THRS 15-2021)购自长春中医药大学附属医院, 二者经长春中医药大学药学院姜大成教授鉴定为鼠李科植物酸枣 *Ziziphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chow 的干燥成熟种子、五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根及根茎。上述药材凭证标本均存放于长春中医药大学药学院。

AB264-S 电子分析天平 [梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司]; DT4-2B 型低速台式离心机(北京时代北利离心机有限公司); ZTW 电子调温电热套(北京市永光明医疗仪器有限公司); KQ-250B 型超声波清洗器(昆山市超声仪器有限公司); 真空干燥箱(上海一恒科学仪器有限公司); HH-6 数显恒温水浴锅(金坛市佳美仪器有限公司); 细胞培养箱(Thermo Fisher Scientific, 美国); D3024R 高速微量冷冻离心机(北京大龙兴创实验仪器有限公司); SW-CJ 单人双面净化工作台(苏州苏洁净化设备有限公司); Infinite 200 PRO 酶标仪(Tecan/Life Sciences 公司); EVOS 数码倒置显微镜(美国 AMG 公司); 自动组织脱水机、全自动组织包埋机、摊片机及烘片机(德国 Leica 公司); 摄影光学显微镜(日本 Olympus 公司); BR4i 离心机(美国 Thermo Fisher Scientific 公司); Bio-Rad 550 酶标仪(美国 Bio-Rad 公司); RM2245 石蜡切片机(德国 Leica 公司)。

地西洋注射液(上海旭东海普药业有限公司, 批号 AH160302); PCPA(美国 Sigma-Aldrich 公司, 批号 SHBL0057); DMEM/F-12 (1:1) 培养基、胎牛血清(FBS)、青链霉素双抗溶液(P/S)、0.25%胰蛋白酶溶液、二甲基亚砜(DMSO)及 1×PBS 缓冲液(美国 Gibco 公司); 聚丙烯离心管(武汉赛维尔生物科技有限公司)。

兔抗 GABRA1 抗体(货号 bs-1232R)、兔抗 GABRG2 抗体(货号 bs-12079R)及辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG(货号 IHC005)均购自北京博奥森生物技术有限公司。

人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)购自武汉普诺赛生命科技有限公司。细胞增殖及毒性检测试剂盒 CCK-8(批号 BA12274511)购自北京博奥森生物技术有限公司。酶联免疫吸附分析(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒[谷氨酸(glutamate, Glu, 批号 12483R)、多巴胺(dopamine, DA, 批号 12046R)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT, 批号 12475R)、 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA, 批号 12095R)]购自北京索莱宝科技有限公司。白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6, 批号 202111)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α , 批号 202111)购自上海中倍生物科技有限公司。

1.4.2 动物 6周龄雄性 SD 大鼠(体质量 180~220 g, 48 只)购自辽宁长生生物科技有限公司 [许可证号 SCXK(辽)2023-0001]。所有动物实验操作均遵循符合长春中医药大学医学伦理委员会(NO.20230221)的伦理标准。

1.4.3 ZSS-GRR 水提物制备 古今方剂数据挖掘结果显示, ZSS-GRR 常用配伍比例中以 1:1 出现频次最高; 进一步结合化学成分、抗氧化活性及神经保护活性综合评价, 优选 1:1 为最佳配伍比例^[33]。酸枣仁和人参按 1:1 的质量比混匀, 用 5 倍药材量的水回流提取 2 次, 每次 2 h, 合并提取液, 滤过, 减压浓缩, 于 60 °C 减压干燥, 得 ZSS-GRR 水提物粉末, 其中酸枣仁皂苷 A、斯皮诺素、人参皂苷 Rg₁、人参皂苷 Re 和人参皂苷 Rb₁ 的质量分数分别为 (0.002 6±0.000 2)、(0.83±0.06)、(1.00±0.36)、(0.91±0.27) 和 (0.98±0.13) mg/g; 总酚酸、总黄酮、总多糖和总皂苷的质量分数分别为 (6.66±0.20)、(16.15±2.47)、(74.03±13.16) 和 (12.94±1.03) mg/g^[34]。实验前以蒸馏水溶解并配制至所需浓度。

1.4.4 ZSS-GRR 对 SH-SY5Y 细胞活性影响 使用 DMEM/F-12 (1:1) 培养基 (10% FBS+1% P/S) 培养人神经母细胞瘤细胞至对数生长期。将细胞分为 5 组: 对照组、模型组及 ZSS-GRR 低、中、高剂量给药组, 给药组分别给予 12.5、25、50 mg/mL 的 ZSS-GRR 水提物预处理 6 h。对照组和模型组给予等体积培养基预处理 6 h。随后, 模型组和各给药组加入 15 μ mol/L 谷氨酸继续孵育 24 h, 对照组仅加入等体积培养基。孵育结束后, 向每个孔中加入 10 μ L CCK-8 并培养 30 min。使用 Bio-Rad 550 酶标仪

在 450 nm 波长下测定吸光度 (A)。按公式计算细胞存活率。

$$\text{细胞存活率} = A_1/A_0$$

A_0 为对照组 A 值, A_1 为模型或给药组 A 值

1.4.5 失眠大鼠模型制备及分组 SD 大鼠饲养于温度 (22 ± 2) °C、相对湿度 (55 ± 10) %、12 h 明暗循环的环境中, 自由进食经灭菌的标准实验室啮齿类动物饲料和高压灭菌的饮用水, 给药前停止进食 12 h。取 8 只健康的大鼠为对照组。其余 40 只为模型组, 适应性喂养 7 d 后, 每天同一时间 ip PCPA 300 mg/kg, 连续 2 d。模型组大鼠在末次注射 PCPA 后, 对所有大鼠进行开场实验, 在安静、弱光照的环境中将大鼠置于 50 cm × 50 cm × 50 cm 的箱体中央, 自由探索。对照组大鼠皮毛柔顺、有光泽且反应灵敏、性情温顺, 而模型组大鼠表现出显著的昼夜节律失调的和白天的躁动, 皮毛色泽暗淡, 易受惊吓、嘶叫、攻击, 表明失眠模型的成功建立^[35]。

造模成功的 40 只大鼠, 随机分为模型组、地西洋组及 ZSS-GRR 高、中、低剂量组, 每组 8 只。ZSS-GRR 给药剂量依据临床成人日总生药量 21 g, 按体表面积换算法折算确定: 以成人体质量 60 kg 计, 人用剂量约为 0.35 g/kg, 折算为小鼠等效剂量约为 2.20 g/kg。结合前期预实验结果及动物耐受性, 分别取其 1/2、1/4 和 1/8 作为高、中、低剂量, 即 1.080、0.540、0.270 g/kg。地西洋组给予地西洋 5 mg/kg。对照组和模型组 ig 给予等体积 0.9% 氯化钠注射液。各组均每日 ig 给药 1 次, 连续 7 d。

1.4.6 大鼠干预和采样 末次给药后 4 h, 麻醉大鼠, 立即自腹主动脉采血, 分离血清并于 -80 °C 保存备用。随后迅速取出全脑, 用预冷生理盐水轻轻洗去表面血液。取部分脑组织固定于 10% 中性甲醛溶液中, 用于石蜡包埋和免疫组化检测; 另取海马组织, 置于 -80 °C 保存, 用于后续生化指标测定。固定后的脑组织经梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡浸润和包埋后切片, 在显微镜下定位下丘脑和海马区域进行后续免疫组化分析。

1.4.7 ELISA 检测相关指标 血清样本于 4 °C 融解后, 在 4 °C 下, 3 000 r/min 离心 15 min 获得上清液, 按照 ELISA 试剂盒说明书测定血清中 GABA、5-HT、DA、IL-6、TNF- α 和 Glu 的含量。

1.4.8 免疫组化检测下丘脑及海马组织 GABRA1 和 GABRG2 表达 石蜡切片置于 60 °C 烘箱中烤片 1 h 后, 经二甲苯脱蜡、梯度乙醇复水。采用柠

檬酸盐缓冲液进行抗原修复, 自然冷却后, PBS 冲洗。随后以 3% 过氧化氢室温孵育 10 min, 以封闭内源性过氧化物酶活性。滴加封闭液, 室温孵育 20 min 以封闭非特异性结合位点。弃去封闭液后, 分别滴加兔抗 GABRA1 抗体 (1 : 200) 和兔抗 GABRG2 抗体 (1 : 200), 37 °C 孵育 2 h。PBS 洗涤后, 滴加相应二抗, 室温孵育 30 min。PBS 洗涤后, 采用 DAB 显色, 苏木精复染, 梯度乙醇脱水, 二甲苯透明, 中性树胶封片。于光学显微镜下观察并采集图像。

1.5 统计学分析

使用 Excel 2021 收集含 ZSS-GRR 复方的相关信息并整理数据, 包括复方的来源和功效。使用 SPSS 23.0 和 Origin 2019 软件进行统计分析和 LSD 多重比较。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, $P < 0.05$ (双侧) 具有统计学显著性差异。所有实验重复 3 次。

2 结果

2.1 ZSS-GRR 的数据挖掘结果

2.1.1 复方信息统计 通过检索《中国药典》2025 年版一部、《全国中药成药处方集》、CNKI 数据库、Web of Science 数据库、PubMed 数据库, 共获得含 ZSS-GRR 的中药复方 596 首。通过进一步梳理复方的出版时间和出处, 发现复方主要起源于宋、明、清 3 个朝代。ZSS-GRR 在复方中主要起到君药和臣药的作用^[36] (表 1)。复方的来源主要集中在《太平圣会方》《圣济总录》《辨证录》等医书中 (表 2)。

2.1.2 含 ZSS-GRR 复方作用统计 对纳入的 596 首复方的药理作用频度进行统计, 共涉及 23 种功效 (图 1)。镇静催眠和增强免疫功能为出现频率最高的 2 类功效, 提示 ZSS-GRR 配伍在安神助眠及整体机体调节方面具有较高应用价值。鉴于镇静催眠作用与失眠的防治最为直接相关, 因此本研究进一步选取失眠作为后续实验验证的切入点, 以验证 ZSS-GRR 镇静催眠的作用。随着社会压力的增加, 失眠 (如入睡困难、早醒、易醒等) 已逐渐成为临床上的多发病和常见病^[37]。研究表明, 长期失眠会增加患阿尔茨海默病、高血压、抑郁症和其他疾病的风险^[38]。以中医学的基本理论为指导, 失眠可依据病因病机分为不同证型^[39-40] (表 3)。中医药治疗失眠具有多成分、多靶点、多途径的特点, 不同药对及组方可针对不同证型发挥调节作用^[41]。

2.2 网络药理分析结果

2.2.1 ZSS-GRR 活性成分筛选及靶点预测 通过

表 1 含酸枣仁-人参药对代表性复方

Table 1 Representative compound prescriptions containing ZSS-GRR

序号	复方	来源	作用	配伍地位	
				酸枣仁	人参
1	人参琥珀丸	《证治准绳》	治疗失眠、心动过速、胸闷、癫痫、抑郁等症	臣药	君药
2	益气安神汤	《回春录》	治疗失眠、多梦、痰多、胸闷等症	臣药	君药
3	酸枣仁丸	《圣济总录》	治疗失眠、头昏、呕吐等症	君药	臣药
4	酸枣仁黄芩汤	《圣济总录》	治疗发热或受凉感冒引起的失眠	君药	臣药
5	人参归脾丸	《景岳全书》	治疗失眠、月经不调、心动过速、食欲不振等症	臣药	君药
6	酸枣仁散	《太平圣惠方》	治疗口干舌燥、心动过速引起的失眠症	君药	君药
7	定神丸	《杨氏家藏方》	治疗失眠症、神志不清、精神不集中等症	君药	君药
8	酸枣茯神汤	《杏苑》	治疗心血不足、多梦、胆小、浑身无力、头痛等症	君药	臣药
9	读书丸	《医统》	治疗健忘症	臣药	君药
10	安神丸	《医学正印》	治疗癫痫、失眠等症	臣药	君药
11	安神镇惊丸	《万氏家抄方》	治疗小儿消化不良、昏睡不醒等症	君药	君药
12	宁神安卧丸	《石室秘录》	治疗失眠症	君药	君药
13	枣仁汤	《嵩崖尊生》	治疗严重心动过速引起的失眠症	君药	佐药
14	清心补血汤	《杂病源流犀烛》	治疗食欲不振、胸闷气短、头晕目眩、心动过速引起的失眠、神经衰弱等症	臣药	君药
15	大建中汤	《医方类聚》	治疗神经衰弱、胸闷气短、尿热滑精、自主神经错乱引起的失眠症	臣药	君药

表 2 含酸枣仁-人参药对复方的主要出处 (前 10)

Table 2 Main sources of compound prescriptions containing ZSS-GRR (top 10)

医书名称	成书朝代	复方数量
《太平圣惠方》	北宋	70
《圣济总录》	北宋	57
《辨证录》	清代	53
《普济方》	明代	23
《回春录》	清代	14
《魏氏家藏方》	南宋	13
《杨氏家藏方》	南宋	11
《石室秘录》	清代	10
《景岳全书》	明代	8
《寿世保元》	明代	8

TCMSP 和 TCMID 数据库, 根据筛选条件获得酸枣仁 and 人参的活性成分共 24 个 (表 4)。使用 Swiss Target Prediction 数据库预测活性成分的作用靶标。将预测结果合并后, 剔除重复项, 共得到 612 个活性成分的作用靶标。

2.2.2 疾病相关靶点和 ZSS-GRR 镇静催眠靶点筛选及 PPI 网络构建 检索疾病基因数据库 GeneCards (排除相关性 < 0.53 的疾病靶点)、DisGeNET、Drugbank、TherapeuticTTD 和

PharmGKB。通过合并和去除重复项, 共获得 1 523 个靶标。通过将 1 523 个疾病相关靶标与预测的 612 个活性成分作用靶标取交集, 共获得 126 个共同靶标 (图 2-A)。将 126 个靶标导入数据库, 并输出交互分数大于 0.4 的结果。剔除不参与蛋白质相互作用的靶标, 最终获得 PPI 网络 (图 2-B)。节点越大, 度值越大。网络中节点越大表示度值越高。按度值排序, 排名靠前的靶点主要是蛋白激酶 B1 (protein kinase B1, AKT1)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、丝裂原活化蛋白激酶 3 (mitogen activated protein kinases 3, MAPK3)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF)、N-甲基-D-天冬氨酸受体 2B 亚基 (glutamate ionotropic receptor NMDA type subunit 2B, GRIN2B), 提示其可能在 ZSS-GRR 镇静催眠作用中发挥重要作用。进一步结合 PPI 网络分析结果及与镇静催眠密切相关的神经递质调控靶点, 选取 GABRA1、GABRG2、IL-6、MAPK3、SLC6A4 和 TNF- α 进行分子对接验证。

2.2.3 GO 功能富集和 KEGG 通路分析 利用 DAVID 平台对 126 个 ZSS-GRR 干预疾病的潜在靶点进行 GO 功能分析和 KEGG 通路富集分析。共获得 GO 分析结果 469 个条目, 其中 BP 241 个、CC

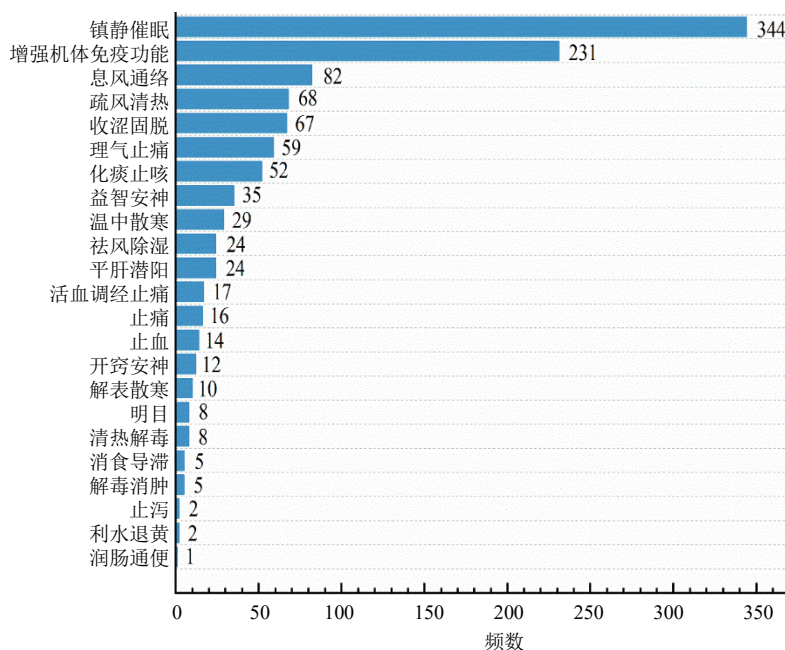


图1 含酸枣仁-人参药对中药复方功效频数统计

Fig. 1 Frequency statistics on efficacy of traditional Chinese medicine (TCM) compounds containing ZSS-GRR

表3 失眠的中医辨证分型及其分类依据
Table 3 TCM syndrome differentiation types of insomnia and their classification basis

序号	中医证型	现代医学表现
1	心肾不交型失眠	表现为耳鸣、健忘、夜间心烦、咽干、腰膝酸软等症状
2	心胆气虚型失眠	表现为心血不足、多梦、胆小、浑身无力等症状
3	饮食积滞型失眠	表现为胃酸胃胀、消化不良
4	心脾两虚型失眠	表现为健忘、心跳加速、月经量少色淡、供血不足等症状
5	肝郁化火型失眠	表现为焦虑、急躁、眼睛干涩、口苦
6	痰热扰心型失眠	表现为痰多、胸闷、胃胀胃酸恶心、腹泻

86个、MF 142个。选择前10个GO分析结果，并通过生物信息学平台对其进行可视化(图3-A)。从图3-A中可以看出，涉及的生物学过程主要包括化学突触传递、MAPK级联反应的正向调节、突触传递、GABA能突触等。

此外，通过KEGG通路分析获得了137个结果。选择前20个KEGG通路进行可视化。从图3-B可以看出，通路涉及GABA能突触、神经活性配体-受体相互作用、磷脂酰肌醇-3-羟激酶(phosphatidylinositol-3-hydroxykinase, PI3K)-蛋白激酶B(protein kinase B, Akt)信号通路等。

2.2.4 “药物-疾病-靶点-通路”网络分析 使用Cytoscape 3.8.0构建了“药物-疾病-靶点-途径”网络，获得了核心成分和核心靶点(图4)。其中，圆形节点代表ZSS-GRR的活性成分，三角形节点代表ZSS-GRR干预疾病的潜在靶点，方形节点代表潜在的信号通路，连线代表节点之间的相互作用。图中节点的面积越大，其网络拓扑参数越高，节点在网络中所起的作用就越大。在网络拓扑参数中排名较高的主要活性成分是脱氧三尖杉酯碱、酸李碱、吉九里香碱、苯代南蛇碱、乌药碱、苏齐内酯、人参二醇、白桦脂酸、植物甾醇、酸枣仁环肽。推测这些活性成分可能是ZSS-GRR镇静催眠作用的主要有效成分。

2.3 分子对接结果

选择上述10种活性成分与进行分子对接。结合能越低受体和配体的亲和力越大、对接结果越好。从图5中可以看出，GABRG2-脱氧三尖杉酯碱、GABRA1-苯代南蛇碱、GABRG2-白桦脂酸、IL6-白桦脂酸、MAPK3-酸枣仁环肽、SLC6A4-酸枣仁环肽、TNF-白桦脂酸等的结合能均小于-7.0 kJ/mol。这些化合物与GABRG2、GABRA1、IL6、MAPK3、SLC6A4、TNF靶蛋白表现出良好的结合效果(图6)。结果表明，ZSS-GRR可通过GABA能突触、神经活性配体-受体相互作用和抑制炎症反应发挥镇静催眠作用(图7)。

表 4 酸枣仁-人参药对活性成分
Table 4 Active components of ZSS-GRR

Mol ID	化合物名称	OB/%	BBB	DL	来源
MOL000211	白桦脂酸	55.38	0.22	0.78	酸枣仁
MOL001522	乌药碱	42.35	0.06	0.24	酸枣仁
MOL001525	胡萝卜苷	36.91	1.15	0.75	酸枣仁
MOL001527	酸枣仁皂苷 A	34.96	0.11	0.62	酸枣仁
MOL001532	植物甾醇	36.91	1.16	0.75	酸枣仁
MOL001539	酸枣仁环肽	67.28	-0.24	0.79	酸枣仁
MOL001546	酸李碱	41.53	0.60	0.55	酸枣仁
MOL000359	β-谷甾醇	36.91	0.99	0.75	人参
MOL000449	豆甾醇	43.83	1.00	0.76	人参
MOL000787	原鸦片碱	59.26	-0.13	0.83	人参
MOL002879	邻苯二甲酸二异辛酯	43.59	0.26	0.39	人参
MOL003648	马卡因	65.83	0.36	0.54	人参
MOL005308	阿朴天仙子碱	66.65	0.40	0.22	人参
MOL005314	苯代南蛇碱	101.88	0.05	0.49	人参
MOL005317	脱氧三尖杉酯碱	39.27	-0.25	0.81	人参
MOL005320	花生四烯酸	45.57	0.58	0.2	人参
MOL005321	灌木远志酮 A	65.90	0.46	0.34	人参
MOL005348	人参皂苷 Rh ₄	31.11	-0.18	0.78	人参
MOL005356	吉九里香碱	61.22	1.22	0.31	人参
MOL005357	五味子乙素	31.99	0.18	0.83	人参
MOL005376	人参二醇	33.09	0.23	0.79	人参
MOL005384	苏齐内酯	57.52	0.28	0.56	人参
MOL005399	胡萝卜苷	36.91	0.88	0.75	人参
MOL005401	人参皂苷 Rg ₅	39.56	0.21	0.79	人参

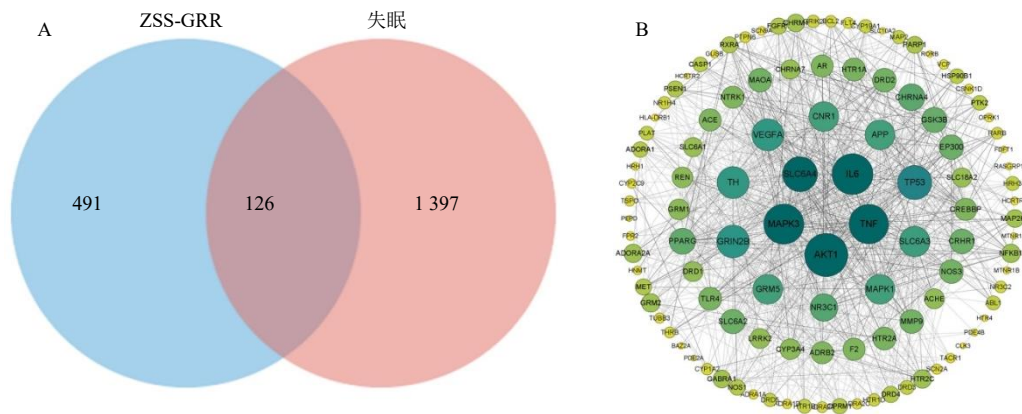


图 2 药物靶点与疾病靶点韦恩图 (A) 及药物-疾病靶点 PPI 网络 (B)

Fig. 2 Venn diagram of drug targets and disease targets (A) and PPI network of drug-disease target (B)

2.4 细胞实验结果

ZSS-GRR 对谷氨酸诱导的 SH-SY5Y 神经细胞存活率的影响见图 8。与对照组相比，模型组 SH-SY5Y 细胞的增殖活性显著降低 ($P < 0.01$)。与模型组相比，ZSS-GRR 处理组的 SH-SY5Y 细胞增殖活

性显著升高 ($P < 0.01$)，表明 ZSS-GRR 对谷氨酸诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤有一定的改善作用。

2.5 动物实验结果

2.5.1 ELISA 法检测血清 GABA、5-HT、DA、IL-6、Glu、TNF- α 水平 结果如表 5 所示，与对照组

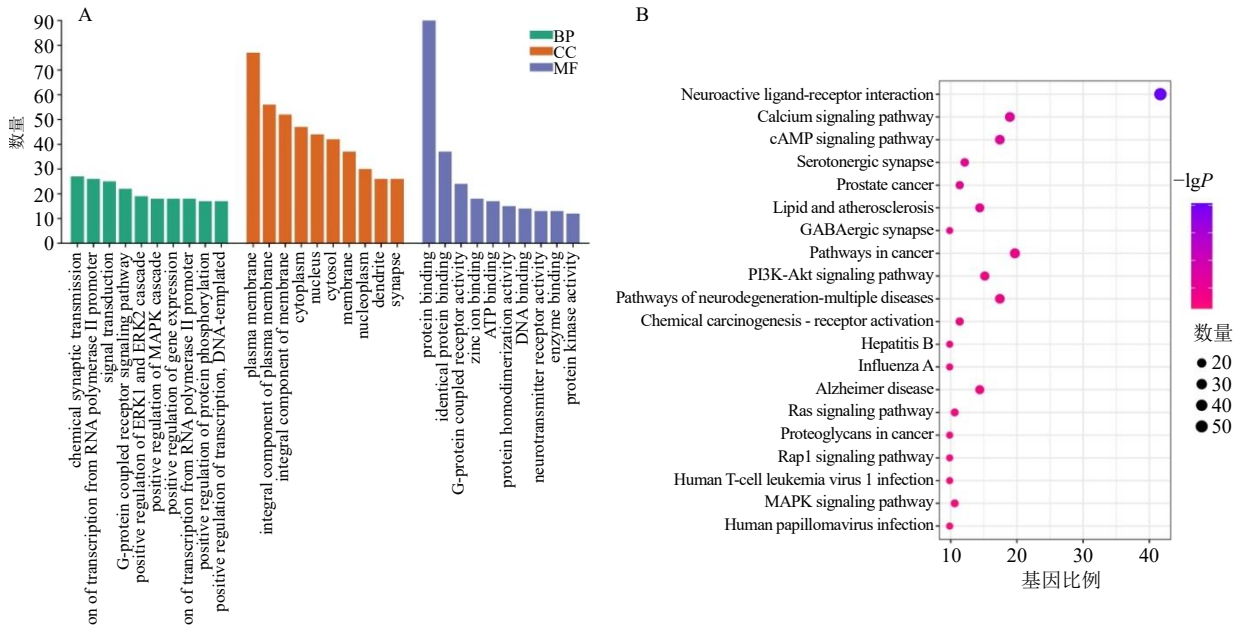


图3 GO功能 (A) 和 KEGG 通路 (B) 富集分析
Fig. 3 Enrichment analysis of GO function (A) and KEGG pathway (B)

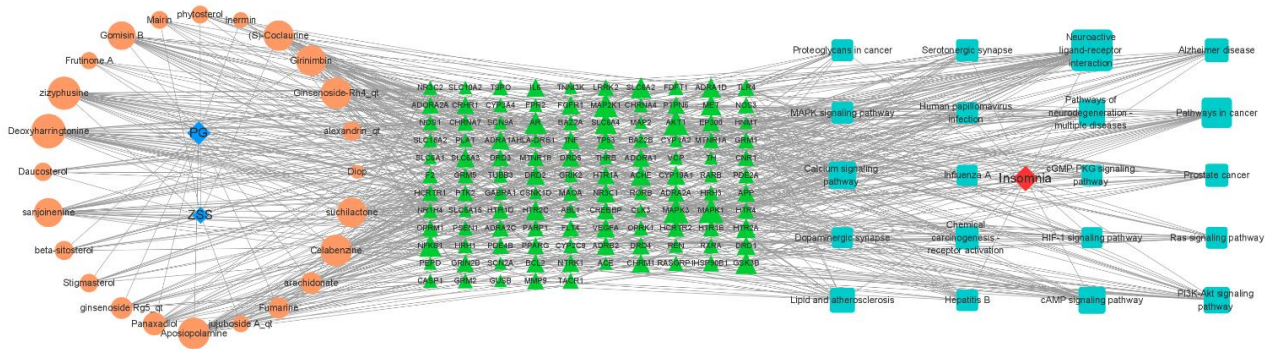


图4 “药物-成分-疾病-靶点-通路”网络
Fig. 4 “Drug-component-disease-target-pathway” network

相比, 模型组大鼠血清中 GABA、5-HT 含量显著降低 ($P < 0.01$), Glu、DA、IL-6、TNF- α 含量显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 地西洋组及 ZSS-GRR 高、中、低剂量组大鼠血清 GABA、5-HT 含量均显著升高 ($P < 0.05, 0.01$), 血清 Glu、DA、IL-6、TNF- α 含量均显著降低 ($P < 0.01$)。

2.5.2 ZSS-GRR 对大鼠下丘脑 GABRA1 和 GABRG2 表达的影响 如图 9 所示, 在光学显微镜下可观察到大鼠下丘脑中的 GABRA1 和 GABRG2 阳性细胞染成棕黄色。对照组 GABRA1、GABRG2 阳性细胞较多, 胞浆颜色较深。模型组 GABRA1、GABRG2 阳性细胞数明显减少, 胞浆颜色变浅。干预 7 d 后, 各给药组阳性细胞数均有不

同程度的增加, 此时细胞质颜色变深。结果表明, ZSS-GRR 能促进大鼠下丘脑 GABRA1 和 GABRG2 的表达。

2.5.3 ZSS-GRR 对大鼠海马组织 GABRA1 和 GABRG2 表达的影响 如图 10 所示, 在光学显微镜下观察到大鼠海马组织中的 GABRA1 和 GABRG2 阳性细胞呈现棕黄色的染色。对照组大鼠海马组织 GABRA1 和 GABRG2 阳性细胞数量较多, 胞浆颜色较深。而在模型组大鼠海马组织 GABRA1 和 GABRG2 阳性细胞数量显著减少, 胞浆颜色变浅。经过 7 d 的干预后, 各给药组的 GABRA1 和 GABRG2 阳性细胞数量均有所增加, 胞浆颜色也变得更深。结果表明, ZSS-GRR 能够促



图5 分子对接热图

Fig. 5 Molecular docking heatmap

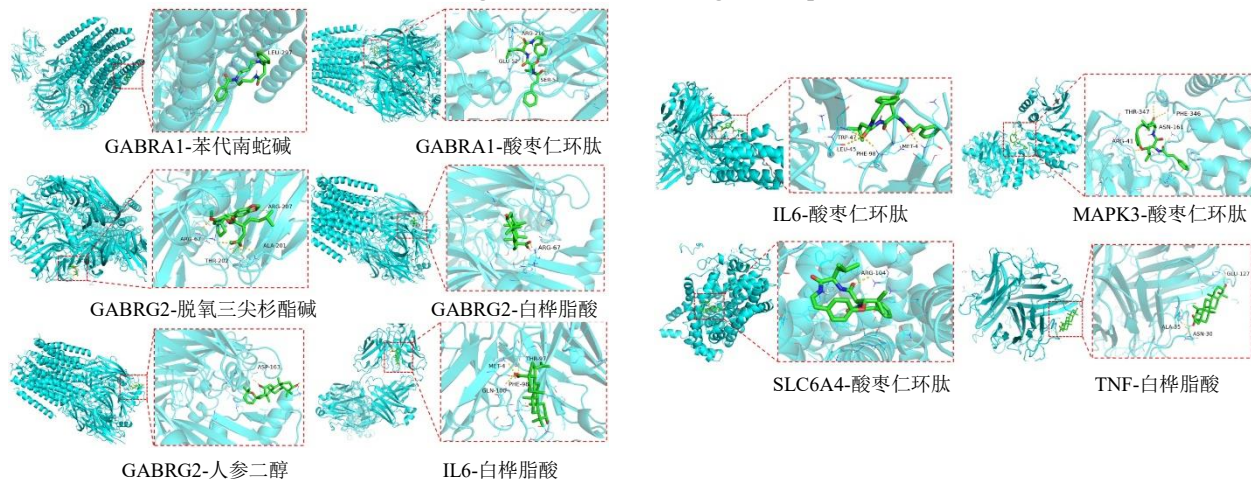


图6 分子对接构象图

Fig. 6 Molecular docking conformation diagram

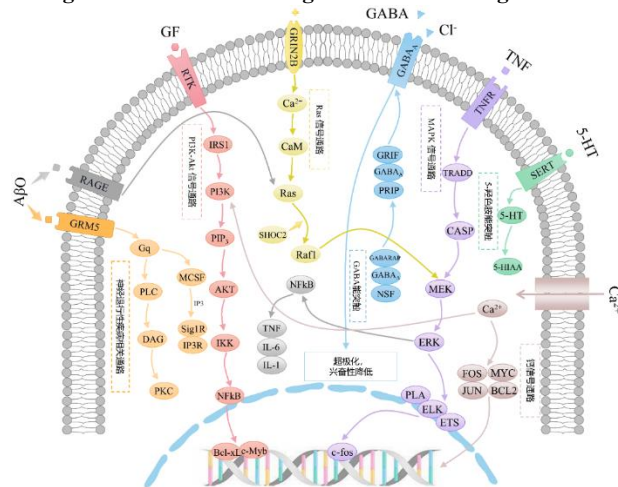
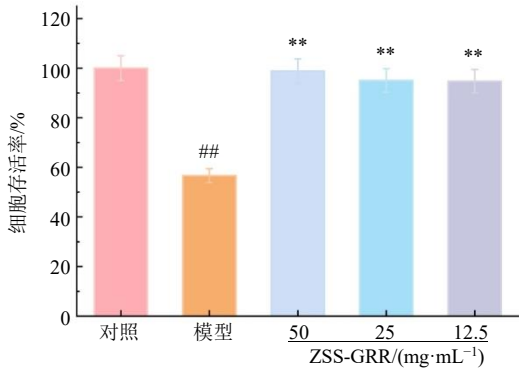


图7 ZSS-GRR 调控失眠相关信号通路的潜在作用机制

Fig. 7 Potential mechanism of ZSS-GRR in regulating insomnia-related signaling pathways



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8 ZSS-GRR对谷氨酸诱导的SH-SY5Y神经细胞存活率的影响

Fig. 8 Effects of ZSS-GRR on viability of glutamate-induced SH-SY5Y neuronal cells

表5 ZSS-GRR对大鼠血清GABA、Glu、DA、5-HT、IL-6、TNF-α水平的影响

Table 5 Effects of ZSS-GRR on levels of serum GABA, Glu, DA, 5-HT, IL-6 and TNF-α in rats

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	5-HT/(ng·mL ⁻¹)	GABA/(μmol·L ⁻¹)	DA/(pg·mL ⁻¹)	Glu/(μmol·L ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)
对照	-	42.81±1.28	5.06±0.19	39.35±1.55	14.94±0.32	87.83±1.93	42.69±1.55
模型	-	21.99±0.678 ^{###}	1.88±0.12 ^{###}	56.08±1.22 ^{###}	44.52±0.28 ^{###}	302.79±2.92	106.21±2.69
地西泮	0.005	37.69±0.35 ^{**}	4.56±0.18 ^{**}	41.45±0.38 ^{**}	19.51±0.11 ^{**}	149.95±2.52 ^{**}	66.78±1.47 ^{**}
ZSS-GRR	0.27	23.58±1.06 [*]	2.18±0.10 ^{**}	51.30±0.65 ^{**}	42.26±0.07 ^{**}	231.08±2.59 ^{**}	102.00±2.42 ^{**}
	0.54	34.64±1.05 ^{**}	3.80±0.07 ^{**}	46.20±0.57 ^{**}	30.09±0.70 ^{**}	180.64±3.57 ^{**}	85.80±2.41 ^{**}
	1.08	39.29±0.74 ^{**}	4.35±0.10 ^{**}	42.30±0.17 ^{**}	25.86±0.49 ^{**}	153.90±3.41 ^{**}	84.11±2.42 ^{**}

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.

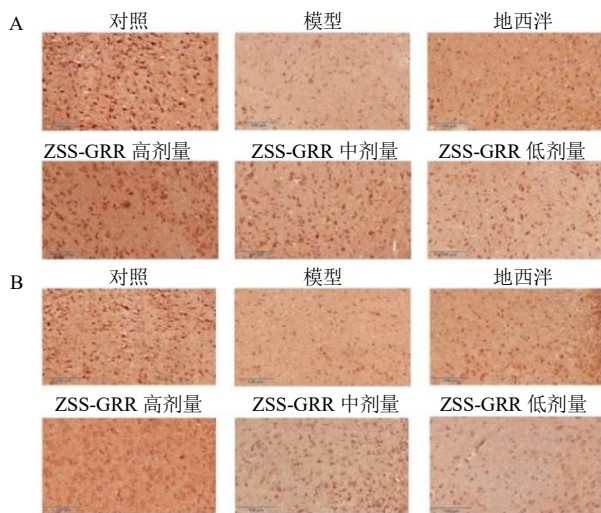


图9 ZSS-GRR对失眠模型大鼠下丘脑GABRA1(A)和GABRG2(B)表达的影响

Fig. 9 Effects of ZSS-GRR on expression of GABRA1 (A) and GABRG2 (B) in hypothalamus of insomnia model rats

进大鼠海马体中GABRA1和GABRG2的表达。

3 讨论

药对是方剂配伍的最小单位,是临床常用的相对固定的中药配伍模式。通常承载方剂最核心的功效特征,并能够反映方剂的整体功效^[42]。ZSS-GRR是传统中医临床经验的积累,其应用有着几千年悠久的历史。在古代中医药专著中记载的众多经典方剂中,有不少酸枣仁与人参配伍应用的案例。酸枣仁具有镇静催眠作用,可治疗失眠、健忘等疾病,人参具有催眠、改善记忆、增强机体免疫功能的作用,主要用于治疗神经衰弱和神经退行性疾病^[43]。在临床上,ZSS-GRR药对通常用于治疗失眠等神经系统疾病。然而,ZSS-GRR治疗失眠的作用机制尚未完全阐明。本研究结合网络药理学、分子对接技术对ZSS-GRR治疗失眠症的活性成分、关键靶点、

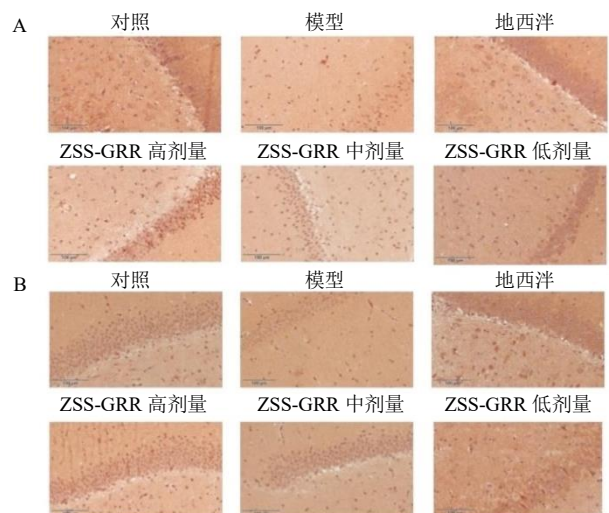


图10 ZSS-GRR对失眠模型大鼠海马组织GABRA1(A)和GABRG2(B)表达的影响

Fig. 10 Effects of ZSS-GRR on expression of GABRA1 (A) and GABRG2 (B) in hippocampus of insomnia model rats

主要作用通路进行分析。尽管本研究遵循了网络药理学中广泛应用的吸收、分布、代谢和排泄 (absorption, distribution, metabolism, and excretion, ADME) 相关参数阈值来筛选活性成分, 但该方法也存在一定的局限性, OB、BBB、DL 的预测值来源于计算模型, 与真实的体内环境存在差异, 且中药复方中成分间的相互作用也可能改变单体成分的生物利用, 未来研究可采用基于中药复方药动学数据的阈值来进行实验验证。为进一步探讨 ZSS-GRR 治疗失眠症的作用机制, 通过体内外实验对预测结果进行了验证。采用 CCK-8 法测定谷氨酸诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤模型的存活率后, 初步发现, ZSS-GRR 对谷氨酸诱导的神经元损伤具有明显的改善作用, 并能减少细胞凋亡。

根据预测结果和文献研究, 失眠与中枢神经系统兴奋性和抑制性神经递质的失衡以及炎症反应密切相关。采用 ELISA 法测定失眠模型大鼠血清中与睡眠相关的 GABA、Glu、5-HT 和 DA、IL-6 和 TNF- α 的水平, 免疫组化法观察大鼠脑组织中 GABRA1 和 GABRG2 阳性细胞的表达。结果表明, ZSS-GRR 能调节大鼠海马组织中神经递质及炎症因子的含量, 抑制炎症反应, 并能调节大鼠下丘脑和海马 GABRA1 和 GABRG2 阳性细胞的表达。协同作用可改善大鼠失眠症状, 这与 Qiao 等^[44]的研究结果相一致。关于 ZSS-GRR 调节中枢神经系统神经递质的释放、影响脑中 GABRA1 和 GABRG2 阳性细胞表达作用机制需要进一步研究阐明相关机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 张诗嘉. 基于数据挖掘分析刘朝霞教授治疗胃食管反流病的用药规律 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2022.
- [2] Zhang H, Liu W, Qi S M, *et al.* Improved effect of fresh ginseng paste (*Radix ginseng-Ziziphus Jujube*) on hyperuricemia based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 955219.
- [3] 姚玉静, 张书敏, 任艳艳, 等. 酸枣仁提取物、龙眼肉提取物、 γ -氨基丁酸和酪蛋白水解物复配制剂改善睡眠功能 [J]. *食品工业科技*, 2023, 44(7): 406-410.
- [4] Li F T, Yang D, Song F Y, *et al.* *In vitro* effects of ginseng and the seed of *Zizyphus jujuba* var. *spinosa* on gut microbiota of rats with spleen deficiency [J]. *Chem Biodivers*, 2020, 17(9): e2000199.
- [5] Liu M, Cai Y Y, Li F T, *et al.* Metabolomics and network pharmacological analysis to explore the mechanism of ginseng treatment for spleen-qi deficiency [J]. *J Sep Sci*, 2022, 45(24): 4427-4438.
- [6] Bian Z H, Zhang W M, Tang J Y, *et al.* Mechanisms underlying the action of *Ziziph Spinosae Semen* in the treatment of insomnia: A study involving network pharmacology and experimental validation [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 752211.
- [7] 徐敬娅, 马欣雨, 赵佳鹤, 等. 人参、附子药对配伍及其温阳功效研究概况 [J]. *河北中医*, 2022, 44(7): 1224-1228.
- [8] 王媛. 基于“脑肠轴”探讨药对人参-酸枣仁对心脾两虚失眠大鼠的影响 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [9] 吴艳, 杜娟, 张晓雷. UHPLC-TOF-MS 结合网络药理学与分子对接探讨人参-酸枣仁药对治疗帕金森的作用机制 [J]. *中国现代应用药学*, 2025, 42(20): 3559-3568.
- [10] 张经北. 基于数据挖掘分析古代名医治疗不寐医案中用药规律 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [11] 任海琴, 孔祥鹏, 王颖莉. 基于古今方剂数据挖掘的酸枣仁-远志药对配伍特点及外延分析 [J]. *中草药*, 2022, 53(13): 4065-4074.
- [12] 中国药典 [S]. 一部. 2025: 431.
- [13] 冉小峰, 胡长鸿. 全国中药成药处方集 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1962: 34-73.
- [14] Ru J L, Li P, Wang J N, *et al.* TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminf*, 2014, 6(1): 13.
- [15] Xue R C, Fang Z, Zhang M X, *et al.* TCMID: Traditional Chinese medicine integrative database for herb molecular mechanism analysis [J]. *Nucleic Acids Res*, 2012, 41(D1): D1089-D1095.
- [16] Upton D H, Liu J, George S M, *et al.* High-throughput *in vitro* drug screening and *in vivo* studies identify fenretinide as a brain-penetrant DMG therapeutic [J]. *Neuro Oncol*, 2025, 27(7): 1813-1828.
- [17] Zhang Y Q, Guo Q Y, Li Q Y, *et al.* Main active constituent identification in Guanxinjing Capsule, a traditional Chinese medicine, for the treatment of coronary heart disease complicated with depression [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(6): 975-987.
- [18] Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissTargetPrediction: Updated data and new features for efficient prediction of protein targets of small molecules [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(W1): W357-W364.
- [19] Safran M, Dalah I, Alexander J, *et al.* GeneCards Version 3: The human gene integrator [J]. *Database J Biol*

- Databases Curation, 2010, 2010: baq020.
- [20] Queralto-Rosinach N, Piñero J, Bravo À, *et al.* DisGeNET-RDF: Harnessing the innovative power of the Semantic Web to explore the genetic basis of diseases [J]. *Bioinformatics*, 2016, 32(14): 2236-2238.
- [21] Wishart D S, Feunang Y D, Guo A C, *et al.* DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018 [J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1): D1074-D1082.
- [22] Zhou Y, Zhang Y T, Lian X C, *et al.* Therapeutic target database update 2022: Facilitating drug discovery with enriched comparative data of targeted agents [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(D1): D1398-D1407.
- [23] Whirl-Carrillo M, McDonagh E M, Hebert J M, *et al.* Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2012, 92(4): 414-417.
- [24] Soudy M, Anwar A M, Ali Ahmed E, *et al.* UniprotR: Retrieving and visualizing protein sequence and functional information from Universal Protein Resource (UniProt knowledgebase) [J]. *J Proteom*, 2020, 213: 103613.
- [25] Szklarczyk D, Gable A L, Lyon D, *et al.* STRING v11: Protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets [J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D607-D613.
- [26] Sherman B T, Hao M, Qiu J, *et al.* DAVID a web server for functional enrichment analysis and functional annotation of gene lists (2021 update) [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 50(W1): W216-W221.
- [27] 翁小建, 谈毅, 高秀飞. 基于网络药理学与生物信息学预测大枣抗焦虑、抗抑郁的潜在活性成分及作用机制 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2022, 32(4): 359-363.
- [28] Bae G Y, Ahn Y, Hong K B, *et al.* Sleep-enhancing effect of water extract from jujube (*Zizyphus jujuba* Mill.) seeds fermented by *Lactobacillus brevis* L32 [J]. *Foods*, 2023, 12(15): 2864.
- [29] Hua Y, Guo S, Xie H, *et al.* *Zizyphus jujuba* Mill. var. *spinosa* (Bunge) Hu ex H. F. Chou seed ameliorates insomnia in rats by regulating metabolomics and intestinal flora composition [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 653767.
- [30] Cui X F, Zhang S M, He L, *et al.* *In vitro* biotransformation of *Zizyphi Spinosae Semen* saponins by gut microbiota from healthy and insomniac groups [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(9): 4011.
- [31] Kim S, Chen J, Cheng T J, *et al.* PubChem 2023 update [J]. *Nucleic Acids Res*, 2023, 51(D1): D1373-D1380.
- [32] K S B, Charmi B, Chunxiao B, *et al.* RCSB Protein Data Bank (RCSB.org): Delivery of experimentally-determined PDB structures alongside one million computed structure models of proteins from artificial intelligence/machine learning [J]. *Nucleic Acids Res*, 2022, 51(D1): D488-D508.
- [33] 肖凤琴, 王欣, 刘晖, 等. 基于熵权法和灰色关联度法优选人参-酸枣仁抗氧化活性最佳配比 [J]. *食品与机械*, 2023, 39(6): 173-179.
- [34] 肖凤琴. 人参-酸枣仁药对药效物质基础及对 ROT 诱导的帕金森模型的神经保护作用研究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [35] 郭海波, 王慧. 对氯苯丙氨酸在动物失眠模型中的应用概述 [J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(6): 135-140.
- [36] 丁环宇, 洪勇良, 齐凤军, 等. “君臣佐使”于临床的创新应用 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33(5): 1178-1179.
- [37] Zhao N, Zhao Y J, An F R, *et al.* Network analysis of comorbid insomnia and depressive symptoms among psychiatric practitioners during the COVID-19 pandemic [J]. *J Clin Sleep Med*, 2023, 19(7): 1271-1279.
- [38] Selbæk-Tungevåg S, Selbæk G, Strand B H, *et al.* Insomnia and risk of dementia in a large population-based study with 11-year follow-up: The HUNT study [J]. *J Sleep Res*, 2023, 32(4): e13820.
- [39] Yang Y N, Su W Q, Zang C C, *et al.* Traditional Chinese medicines (TCMs) with varied meridians (Gui-Jing) differentially alleviate the adverse impact of *Coptis chinensis* on gut microbiota [J]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 307: 116256.
- [40] 赵萱, 陈云慧, 郑明月, 等. 基于数据挖掘的含人参-附子药对方剂的组方规律分析 [J]. *中草药*, 2021, 53(4): 1083-1091.
- [41] Xiao F Q, Shao S, Zhang H Y, *et al.* Neuroprotective effect of *Zizyphi Spinosae Semen* on rats with p-chlorophenylalanine-induced insomnia via activation of GABAA receptor [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 965308.
- [42] de Oliveira Zanuso B, de Oliveira dos Santos A R, Miola V F B, *et al.* *Panax ginseng* and aging related disorders: A systematic review [J]. *Exp Gerontol*, 2022, 161: 111731.
- [43] Li R, Wang L, Wang X, *et al.* Simultaneous determination of four monoamine neurotransmitters and seven effective components of Zaoren Anshen prescription in rat tissue using UPLC-MS/MS [J]. *Curr Pharm Anal*, 2021, 17(1): 67-80.
- [44] Qiao T, Wang Y, Liang K, *et al.* Effects of the *Radix Ginseng* and *Semen Zizyphi Spinosae* drug pair on the GLU/GABA-GLN metabolic cycle and the intestinal microflora of insomniac rats based on the brain-gut axis [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1094507.