

基于知识图谱的解郁丸治疗失眠的作用机理研究

刘淑明 侯旭璨 任兴德 王耘*
北京中医药大学中药信息工程中心
DOI:10.12238/fcmr.v2i2.2942

[摘要] 解郁丸是临床常用的抗抑郁方剂,在近年来的临床疗效研究中,被证明对失眠也具有一定的治疗作用,但具体机制并不清晰,本文将对其作用机制进行研究。利用Neo4j构建基于失眠和解郁丸作用机理的知识图谱;选择实体语法系统解析解郁丸治疗失眠的作用机制;对筛选获得的61个基因进行基因本体(GO)功能富集分析和基于京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析,表明解郁丸主要是通过昼夜睡眠周期、神经传导、消化系统、血液循环、免疫功能等生物过程的综合调节,达到治疗失眠的作用。研究结果指示,治疗失眠新药的研发可以从对神经系统、消化系统、内分泌系统的综合调节出发。

[关键词] 失眠; 解郁丸; 实体语法系统; 知识图谱
中图分类号: R256.23 **文献标识码:** A

Exploration of the Mechanism of Jieyu pill in Treating Insomnia Based on Knowledge Graph

Shuming Liu Xucan Hou Xingde Ren Yun Wang

Information Engineering Research Center for Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine

[Abstract] Jieyu pill is a commonly used antidepressant formula in clinical practice and has been shown to also have a therapeutic effect on insomnia in recent clinical efficacy studies, but the specific mechanism is not clear. This article will study its mechanism of action. Neo4j was used to construct a graph database based on Insomnia and the mechanism of action of Jieyu pill as a platform for data integration; the entity syntax system was used to parse the effect of Jieyu pill on the treatment of insomnia. The 61 selected genes were analyzed by gene ontology (GO) function enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. The results show that its realization of insomnia treatment is mainly through comprehensive regulation of biological process such as the circadian sleep/wake cycle, nerve conduction, the digestive system, blood circulation, immune function, et. The research results indicate that the development of new drugs for the treatment of insomnia can start from the comprehensive regulation of the nervous system, digestive system, and endocrine system.

[Keywords] Insomnia; Jieyu pill; Entity grammar system; Knowledge graph

前言

睡眠是人类的一种自然休息状态,对维持和恢复各项生理功能至关重要^[1]。研究表明,当人睡着时,大脑的神经元会安静下来,随后血液从脑部流出,脑脊液流入,并且有节律地帮助冲洗大脑^[2]。而在工作压力越来越大、生活节奏越来越快的社会现状下,失眠已成为各年龄段人群的常见症状。据世界卫生组织数据显示,全球睡眠障碍率达27%。失眠会对生活质量产生严重的负面影响,但相当多

的失眠患者没有认识到失眠的重要性,更没有得到合理的诊断和治疗。有研究表明,失眠会让人第二天的焦虑水平上升30%^[3]。睡眠不足使人更容易得心脏病、糖尿病、高血压^[4-6]等疾病,会加速衰老甚至缩短生命^[7]。因此,注重睡眠问题并积极探索治疗失眠的方法具有重要意义。

解郁丸是在逍遥散和甘麦大枣汤的基础上进行化裁加减加以研制而成的,由柴胡、当归、白芍、郁金、茯苓、百

合、合欢、甘草、小麦和大枣10味中药组成。解郁丸具有疗效好、不良反应轻微、不易产生医源性疾病和依从性高等特点^[8],近年来在临床上的应用相当广泛。余洪敏^[9]对100例焦虑性失眠的患者进行了完全随机对照试验,对照组仅给予米氮平片,治疗组给予米氮平片和解郁丸。临床观察结果显示,治疗8周后,两组的匹茨堡睡眠质量指数量表评分均下降,且治疗组下降更明显,不良反应更低,这说明解郁丸治疗效果显著。

为了探讨更有效的失眠治疗策略, 本文将构建基于失眠和解郁丸作用机理的图数据库, 在解析解郁丸治疗失眠机制的基础上, 探讨更有效的失眠治疗策略。本文图数据库利用Neo4j实现。

1 数据和方法

1.1 知识图谱的建立

1.1.1 数据准备

(1) 疾病相关基因

失眠相关基因来自于OMIM数据库^[10] (the Online Mendelian Inheritance in Man database, <http://www.omim.org>)、DrugBank 数据库^[11] (<http://www.drugbank.ca>, V5.1.4)、TTD数据库^[12]。通过合并数据并去除重复值, 获得了115个失眠相关基因(见附表S1)。

(2) 解郁丸的化学成分

解郁丸中10味中药包含的化学成分来自于TCMSP数据库^[13] (Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database, <http://lsp.nwu.edu.cn/tcmsp.php>)和CASC数据库^[14] (Chinese Academy of Sciences Chemistry Database, <http://www.organchem.csdb.cn>)。

每味中药都含有复杂的化学成分, 但部分成分进入体内后不能被有效地吸收利用, 也有些成分不适合被进一步开发为药物, 因此设置了两个标准, 分别为OB(Oral Bioavailability) $\geq 30\%$ 和DL(Drug-Likeness) ≥ 0.18 。这是评估ADME特性(吸收、分布、代谢、排泄)的重要指标。中药具有多成分的特性, 去除10味中药重复成分后, 共得到181个符合筛选标准的化学成分(见附表S2)。

(3) 化学成分作用的靶蛋白

药物的功效及对生物体的影响取决于药物与靶蛋白的结合及其破坏蛋白质-蛋白质和蛋白质-化合物的相互作用网络的程度^[15-16], 中药化学成分发挥功效同样也是这样的过程。从STITCH^[17] (<http://stitch.embl.de>, V5.0)数据库中收集了化学成分-靶蛋白的数据, 缺少的部分数据, 使用TCMSP数据库和之前课题组从数据库和文献中收集的数据^[18-20]进行补充。

由于缺乏部分数据, 去除了19个化



图1 知识图谱的知识结构

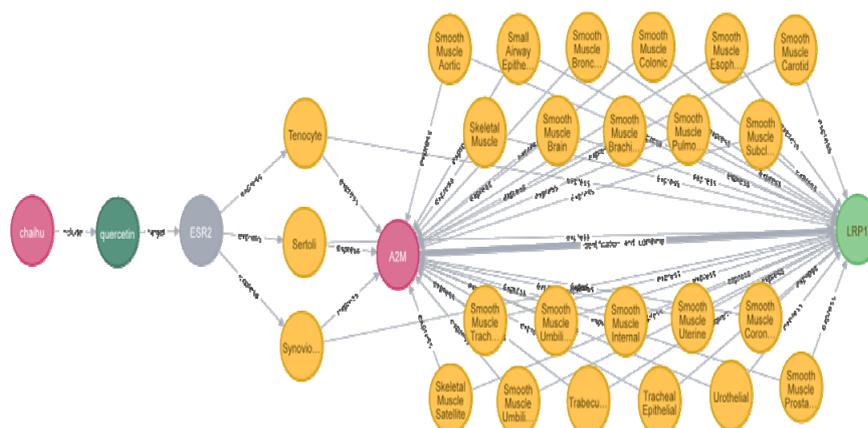


图2 槲皮素的生物活性在细胞通讯网络中的部分传递路径用的失眠相关基因

学成分, 最终得到了162个化学成分作用的581个靶蛋白, 它们之间的作用关系共有1956条(见附表S3)。

(4) 蛋白质相互作用数据

蛋白质及其功能性的相互作用形成了细胞机制的支柱, 考虑它们之间的相互作用网络, 能够充分了解生物现象。本文中蛋白质相互作用(Protein-protein interaction, PPI)数据来源于STRING^[21] (<https://string-db.org>, V11.0)数据库。

(5) 细胞通讯数据

细胞之间通讯的数据来源于一篇研究由配体和受体介导的多细胞信号传导网络的文献^[22]和HPA数据库^[23] (The Human ProteinAtlas, <https://www.proteinatlas.org/>)。数据类型包括: 人体的细胞类型、细胞表面的配体和受体基因以及细胞中的其他基因。使用两种数据源互相补充完善, 以获得所需的各种类型的数据。

1.1.2 构建知识图谱

知识图谱主要由三个模块构成: 节点、属性和关系。本文中知识图谱包含的知识节点包括: 解郁丸、10味中药、中药的化学成分、蛋白质(包括化学成分的靶蛋白、疾病相关基因、PPI数据、细

胞上的配体和受体)、细胞类型。关系包括: (解郁丸)→[包含]→(中药); (中药)→[包含]→(化学成分); (化学成分)→[作用于]→(蛋白质); (蛋白质A)→[激活/抑制]→(蛋白质B); (细胞)→[表达]→(疾病相关基因); (细胞)→[表达]→(配体); (细胞)→[表达]→(受体); (配体)→[识别结合]→(受体)。本文用Neo4j构建知识图谱。

1.2 分析解郁丸对失眠的作用机制

为了获得解郁丸化学成分对于失眠的作用机制, 利用实体语法系统^[24]的方法及原理进行机制解析, 具体方法见参考文献^[25]。

1.3 关键核心基因基因本体 (Gene Ontology, GO) 和京都基因与基因组百科全书 (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG) 分析

使用R语言调用GO和KEGG对筛选获得的基因进行生物功能及信号通路的富集分析。使用气泡图对GO和KEGG功能富集分析结果进行可视化展示。

利用Cytoscape中ClueGO插件进行GO-BP富集分析。ClueGO能以网络图的形式来展示GO富集结果。

2 结果和讨论

2.1 知识图谱的构建结果

以柴胡包含的化学成分槲皮素为例, 将知识图谱的一部分进行展示(见图2)。

在图2中, 最左边的4个单独的圆形节点从左到右分别代表的数据类型为: 中药、中药的化学成分、化学成分的靶点、疾病基因; ESR2基因右边的三个黄色的圆形节点代表表达此基因的3个细胞, A2M基因也可以在这三个细胞中表达, 并且可以作为配体, 而LRP1基因作为受体, 可以识别A2M基因并与其结合, 从而进行细胞间的信号传递, 配体与受体基因中间的22个黄色的圆形节点代表可以表达它们的细胞。由于限制了可显示节点的数量, 图中只是部分的传递路径, 完整的路径更加复杂, 可以根据需要通过输入不同的语句和增加限制条件进行有目的地查询。

2.2 解郁丸对失眠的作用机制

通过实体语法系统的自动推理功能获得了解郁丸化学成分作用的失眠相关基因以及作用关系, 共有143个化学成分作用于61个失眠相关基因(结果见表1)。表中列出了作用基因数目排名前十的化学成分, 主要来自于甘草、大枣、柴胡、白芍四味中药。其中, 成分stepharine 作用于50个失眠相关基因, 成分7-Methoxy-2-methyl isoflavone作用于45个失眠相关基因, 成分quercetin作用于43个失眠相关基因, 成分shinpterocarpin作用于42个失眠相关基因。将结果导入Cytoscape软件绘制成分与靶点的关系网络图并进行分析, 其中HRH2、PTGDR、CALR、SERPINA1、GRIN2C、ESR1、ADRB2、ADRB3、NR1I3、OPRM1、PTGDS、ADRA2C、GRIA2、ADRA2A这14个基因的连接度(degree)大于100, 提示可能为解郁丸作用过程中的关键靶点。HRH2是参与组胺抑制活性的G蛋白偶联受体, 存在于胃肠道、中枢神经系统、平滑肌细胞和内皮细胞中。PTGDR是前列腺素D2的受体, 是哮喘中变应性炎症和变应性气道炎症的介体。CALR是高度保守的伴侣蛋白, 主要存在于内质网中, 并参与多种细胞过程, 相关途径包括神经科学和抗原的处理、

表 1 部分解郁丸化学成分及其作用

| 分子编号 | 成分名称 | 作用基因 |
|--------------|---|---|
| MOL012921 | stepharine | ESR1, CHRMI1, GABRA3, CHRM2, GABRA1, CHRM3, DRD5, CHRM5, ADRA2B, SLC6A3, ADRB2, SLC6A4, OPRM1, CHRNA7, DRD1, HTR3A, OPRD1, CHRM4, HTR2A, SLC6A2, ADRA1A, DRD2, ADRA2C, LDLR, HRH1, NR1I2, NR1I3, PTGDR, HTR7, GRIN2C, GRIA1, SERPINA1, PRNP, SMPD1, MPO, HRH2, PTGDS, GRIN2B, GRIA2, CALR, NTRK2, GRIA4, GRIA3, HRH4, ADRA2A, ADRB3, FGFR2, KCNQ2, HTR2C, CACNA1H |
| MOL003896 | 7-Methoxy-2-methyl isoflavone | ESR1, CA2, CHRMI1, GABRA1, CHRM3, DRD5, ADRB1, CHRM5, ADRA2B, SLC6A3, ADRB2, ADRA1D, SLC6A4, OPRM1, CHRNA7, DRD1, HTR2A, ADRA2C, LDLR, HRH1, NR1I2, NR1I3, PTGDR, HTR7, GRIN2C, GRIA1, SERPINA1, PRNP, SMPD1, MPO, HRH2, PTGDS, GRIN2B, GRIA2, CALR, NTRK2, GRIA4, GRIA3, HRH4, ADRA2A, ADRB3, FGFR2, KCNQ2, HTR2C, CACNA1H |
| CID505280343 | quercetin | ESR1, CA2, CHRMI1, GABRA2, GABRA1, ADRB2, SLC6A4, OPRM1, HTR3A, CHRM4, HTR2A, ADRA2C, LDLR, CYP2D6, HRH1, NR1I2, NR1I3, PTGDR, HTR7, GRIN2C, GRIA1, SERPINA1, PRNP, SMPD1, MPO, HRH2, PTGDS, OPRK1, GRIN2B, GRIA2, CALR, NTRK2, TARDBP, GRIA4, GRIA3, HRH4, ADRA2A, CACNA1G, ADRB3, FGFR2, KCNQ2, HTR2C, CACNA1H |
| MOL004891 | shinpterocarpin | ESR1, CA2, CHRMI1, KCNH2, GABRA1, CHRM3, ADRA2B, ADRB2, ADRA1D, OPRM1, CHRNA7, HTR3A, OPRD1, HTR2A, ADRA2C, LDLR, HRH1, NR1I2, NR1I3, PTGDR, HTR7, GRIN2C, GRIA1, SERPINA1, PRNP, SMPD1, MPO, HRH2, PTGDS, GRIN2B, GRIA2, CALR, NTRK2, GRIA4, GRIA3, HRH4, ADRA2A, ADRB3, FGFR2, KCNQ2, HTR2C, CACNA1H |
| CID500002353 | berberine | ESR1, CA2, CHRMI1, GABRA1, ADRB2, SLC6A4, OPRM1, HTR3A, HTR2A, ADRA2C, LDLR, CYP2D6, HRH1, NR1I2, NR1I3, PTGDR, HTR7, GRIN2C, GRIA1, SERPINA1, PRNP, SMPD1, MPO, HRH2, PTGDS, OPRK1, GRIN2B, GRIA2, CALR, NTRK2, TARDBP, GRIA4, GRIA3, HRH4, ADRA2A, CACNA1G, ADRB3, FGFR2, KCNQ2, HTR2C, CACNA1H |
| CID505280863 | kaempferol | ESR1, CA2, CHRMI1, GABRA1, ADRB2, SLC6A4, OPRM1, HTR3A, HTR2A, ADRA2C, LDLR, HRH1, NR1I2, NR1I3, PTGDR, HTR7, GRIN2C, GRIA1, SERPINA1, PRNP, SMPD1, MPO, HRH2, PTGDS, OPRK1, GRIN2B, GRIA2, CALR, NTRK2, TARDBP, GRIA4, GRIA3, HRH4, ADRA2A, CACNA1G, ADRB3, FGFR2, KCNQ2, HTR2C, CACNA1H |
| MOL005003 | Licoagrocarpin | ESR1, CA2, CHRMI1, KCNH2, GABRA1, CHRM3, CHRM5, ADRA2B, ADRB2, OPRM1, HTR2A, ADRA2C, LDLR, HRH1, NR1I2, NR1I3, PTGDR, HTR7, GRIN2C, GRIA1, SERPINA1, PRNP, SMPD1, MPO, HRH2, PTGDS, GRIN2B, GRIA2, CALR, NTRK2, GRIA4, GRIA3, HRH4, ADRA2A, ADRB3, FGFR2, KCNQ2, HTR2C, CACNA1H |
| MOL001592 | piperine | ESR1, CA2, CHRMI1, GABRA1, CHRM3, ADRA2B, SLC6A3, ADRB2, SLC6A4, OPRM1, HTR2A, ADRA2C, LDLR, HRH1, NR1I2, NR1I3, PTGDR, HTR7, GRIN2C, GRIA1, SERPINA1, PRNP, SMPD1, MPO, HRH2, PTGDS, OPRK1, GRIN2B, GRIA2, CALR, NTRK2, GRIA4, GRIA3, HRH4, ADRA2A, ADRB3, FGFR2, KCNQ2, HTR2C, CACNA1H |
| MOL004978 | 2-[(3R)-8,8-dimethyl-3,4-dihydro-2H-pyrano[6,5-f]chromen-3-yl]-5-methoxyphenol | ESR1, CA2, CHRMI1, KCNH2, GABRA1, CHRM3, ADRA2B, SLC6A3, ADRB2, OPRM1, HTR2A, ADRA2C, LDLR, HRH1, NR1I2, NR1I3, PTGDR, HTR7, GRIN2C, GRIA1, SERPINA1, PRNP, SMPD1, MPO, HRH2, PTGDS, GRIN2B, GRIA2, CALR, NTRK2, GRIA4, GRIA3, HRH4, ADRA2A, ADRB3, FGFR2, KCNQ2, HTR2C, CACNA1H |
| CID505280378 | formononetin | ESR1, CHRMI1, GABRA1, ADRB2, SLC6A4, OPRM1, HTR3A, HTR2A, ADRA2C, LDLR, HRH1, NR1I2, NR1I3, PTGDR, HTR7, GRIN2C, GRIA1, SERPINA1, PRNP, SMPD1, MPO, HRH2, PTGDS, OPRK1, GRIN2B, GRIA2, CALR, NTRK2, TARDBP, GRIA4, GRIA3, HRH4, ADRA2A, CACNA1G, ADRB3, FGFR2, KCNQ2, HTR2C, CACNA1H |
| MOL013357 | (3S,6R,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-17-[(1R,4R)-4-ethyl-1,5-dimethylhexyl]-10,13-dimethyl-2,3,6,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodecahydro-1H-cyclopenta[a]phenanthrene-3,6-diol | ESR1 |
| MOL005360 | malkangunin | ESR1 |
| MOL001928 | albiflorin_qt | GRIA2 |

呈递。SERPINA1是丝氨酸蛋白酶的抑制剂, 它的主要生理功能是保护下呼吸道免受人类白细胞弹性蛋白酶(HLE)的蛋白水解破坏。ADRB2能以较高的亲和力与肾上腺素结合。GRIN2C编码的N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体存在于中枢神经系统中, 可渗透阳离子, 并在记忆形成和突触发育过程中发挥重要作用。ESR1编码雌激素受体, 雌激素与细胞生长、分化和生殖系统功能密切相关, 还负责骨骼的生长以及心血管和神经系统正常功能的维持。光千金藤碱、7-甲氧基-2-甲基异黄酮、槲皮素、胍骨青霉素、胡椒碱、山奈酚六种化学成分的连接度(degree)大于等于50, 提示可能为解郁丸中的主要有效成分。

2.3 GO功能与KEGG信号通路富集分析
为进一步分析解郁丸治疗失眠的作用机制, 本研究对上述所得解郁丸中143

个化学成分作用的61个失眠相关基因进行富集分析。利用R语言调用GO与KEGG, 所得结果见图3、图4。

Biological Process(GO-BP)结果提示解郁丸作用机制与G蛋白偶联受体信号通路、调节膜电位、细胞对多巴胺的反应、细胞对儿茶酚胺的反应等过程密切相关; CellularComponent(GO-CC)结果提示与突触膜、突触后膜、突触后膜的内在成分及组成部分、突触前膜等部位密切相关; MolecularFunction(GO-MF)结果提示解郁丸作用机制与神经递质受体活性、G蛋白偶联受体活性、突触后神经递质受体活性、G蛋白偶联受体能够影响神经活动、感知、认知和情绪, 在行为调节中发挥作用。多巴胺的不足与抑郁症有着密切的联系。可以看出, 61个失眠基因可以介导多种细

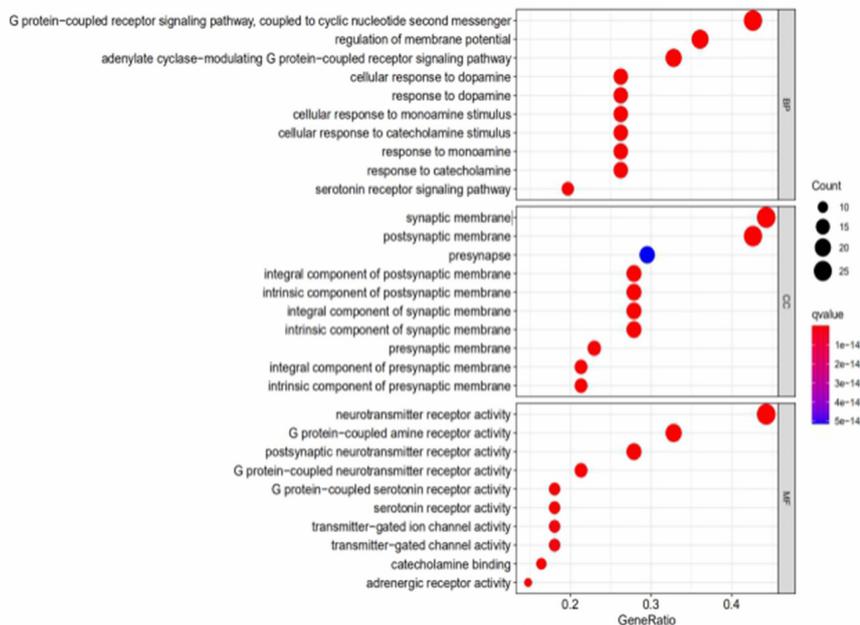


图3 GO 富集分析结果

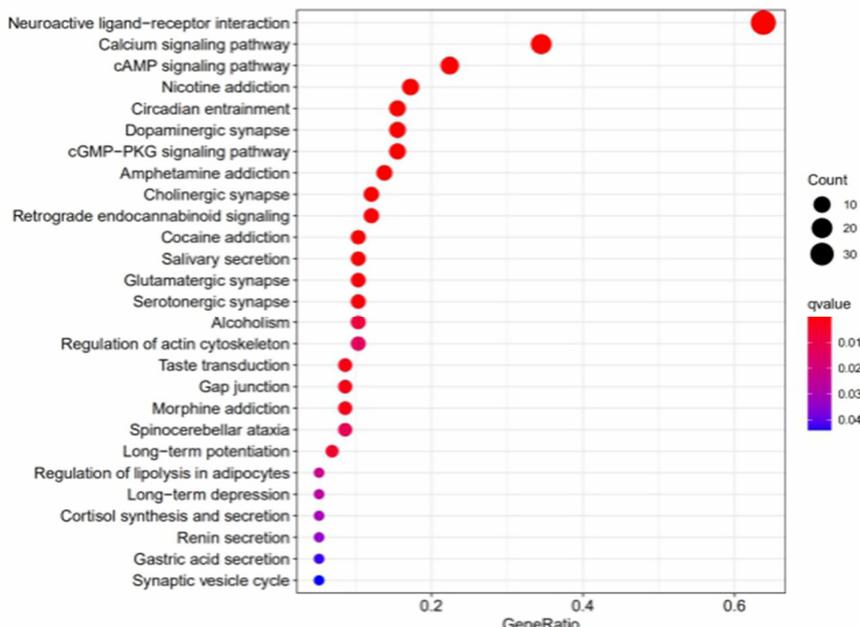


图4 KEGG 富集分析结果

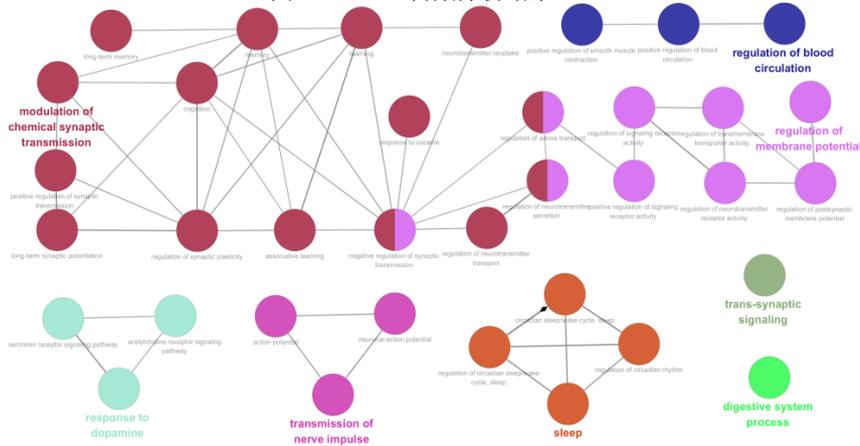


图5 ClueGO 富集分析结果

胞反应,参与多种细胞内信号传导途径和生理功能,如腺苷酸环化酶的抑制、磷酸肌醇的分解、通过G蛋白的作用调节钾离子通道、调节5-HT能信号传导、肾上腺素结合、影响多巴胺受体活性等。

KEGG信号通路富集结果提示解郁丸与刺激神经的配体-受体相互作用、钙信号通路、cAMP信号通路、尼古丁成瘾、昼夜节律、多巴胺能突触、cGMP-PKG信号通路、安非他命成瘾、胆碱能突触等通路密切相关。神经活性配体-受体相互作用与精神分裂症、神经症、酒精依赖等疾病过程密切相关。依赖于Ca²⁺信号的过程包括受精、轴形成、细胞分化、增殖、转录激活和凋亡,同时肌肉收缩、脂质代谢也受细胞膜内Ca²⁺浓度的调节。钙调磷酸酶调节突触功能,对离子通道、递质释放、基因转录均有影响。cAMP参与调节代谢、分泌、钙稳态、肌肉收缩、细胞命运和基因转录等关键的生理过程,胞内cAMP的增加通常会抑制先天免疫功能,包括炎症介质的产生以及吞噬和杀死微生物。提示解郁丸作用过程中对免疫调节也有一定作用。同时对脂肪降解、胆汁分泌、唾液分泌等也有相关作用。

利用Cytoscape中ClueGO插件进行GO-BP富集分析,取P<0.05的分析结果,如图5所示。可以看出,解郁丸治疗失眠主要是通过调节昼夜睡眠周期、消化系统、神经冲动传导、化学突触传导、多巴胺反应、血液循环以及对膜电位的调节等实现对失眠的治疗。

综合两种富集分析结果,解郁丸治疗失眠主要是通过刺激神经的配体-受体相互作用、钙信号通路、cAMP信号通路、尼古丁成瘾、昼夜节律、多巴胺能突触等通路,来综合调节昼夜睡眠周期、消化系统、神经冲动传导、化学突触传导、多巴胺反应、膜电位、以及血液循环等生物过程,达到治疗失眠的作用。

近年来关于睡眠的研究取得了很大进展。刘畅等^[26]发现了大脑中以五羟色胺神经元为出发点调节睡眠质量的神经环路,进一步解析了睡眠调控的神经机制,为睡眠相关问题提供了新的治疗干

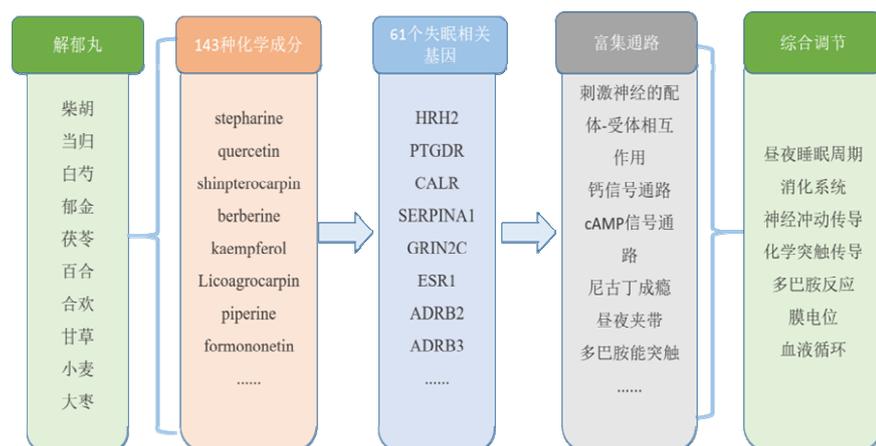


图6 解郁丸治疗失眠作用机制

预靶点。研究表明,正常睡眠后人体的T细胞整合素激活的水平显著高于熬通宵后的T细胞的水平,证实睡眠可以增强机体免疫力^[27]。充足睡眠能够降低心血管疾病发生的风险^[28]。前人所做实体语法系统解析解郁丸对抑郁症作用机制的研究中获得了解郁丸化学成分直接作用于与抑郁症相关的9个基因^[25],其中有6个基因与本次获得的61个基因重合,分别是ADRB2、CHRM2、HTR2A、SLC6A4、SLC6A2、DRD2。推测解郁丸对于失眠的治疗过程中,也具有一定的辅助抗抑郁功效。同时在做61个基因的相关疾病分析时富集到特发性全身癫痫、肥胖症、酒精依赖等疾病,可以根据解郁丸化学成分的靶蛋白,为一些失眠与其他疾病共病的特殊人群开发个性化治疗药物,可以比单一治疗某一疾病的药物更具有优势,是一个值得广泛推广的临床有效方剂。

3 小结

通过对解郁丸治疗失眠的作用机制解析可得出:解郁丸中有143个化学成分直接或间接作用于61个失眠相关基因,主要是通过对昼夜睡眠周期、消化系统、神经冲动传导、化学突触传导、多巴胺反应、血液循环、免疫功能等生物过程的综合调节,达到治疗失眠的作用(见图6)。这些生物过程都在不同程度上与失眠相关,证明其多靶点、多功能、多途径的药理作用。今后的研究可以从本研究提供的作用于失眠相关基因的主要化学成分入手,通过对成分各方面性质的评价,筛选出可以作为睡眠调节新药的

先导化合物的成分。治疗失眠新药的研发可以从对神经系统、消化系统、内分泌系统的综合调节出发。

[基金项目]

国家自然科学基金支持项目:朝向中药作用机理解析的细胞耦合地图及其应用(81673697)。

[参考文献]

- [1]Ralitsa Todorova,Michaël Zugaro. Isolated cortical computations during delta waves support memory consolidation. *Science*,2019;366(6463):377.
- [2]Nina E.Fultz,Giorgio Bonmassar, Setsompop Kawin,et al.Coupled electro physiological,hemodynamic,andcerebrospinal fluid oscillations in human sleep. *J].Science (New York,N.Y.)*,2019,366(6465).
- [3]Eti Ben Simon, Aubrey Rossi, Allison G.Harvey, et al. Overanxious and underslept.2020,4(1):100-110.
- [4]Petrovic Dusan,Haba-Rubio José, de Mestral Vargas Carlos, et al. The contribution of sleep to social inequalities in cardiovascular disorders:a multi-cohortstudy.2020,116(8):1514-1524.
- [5]Alexandros N V,Susan C,Duanping L,et al.Insomnia with objective short sleep duration is associated with type 2 diabetes.*Diabetes Care*,2009,32:1980-1985.
- [6]Alexandros N V,Duanping L,Edward O B.Insomnia and hypertension.SLEEP, 2009,32(12):1547.

[7]Anissa Kempf,Seoho M. Song,Cli fford B. Talbot,et al. A potassium channel β -subunit couples mitochondrial electron transport to sleep[J].*Nature: International weekly journal of science*, 2019,568(7751).

[8]杨静娟,王绍臣,敖瑞.解郁丸治疗抑郁症临床研究[J].*中国民间疗法*,2015,23(07):53.

[9]余洪敏.解郁丸联合米氮平片对焦虑性失眠(肝郁气滞、心神失养型)的疗效观察[D].河北医科大学,2014.

[10]Hamosh A, Scott AF, Amberger JS, et al. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), a knowledge base of human genes and genetic disorders[J]. *Nucleic Acids Res*,2005,33(1):514-517.

[11]Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018[J]. *Nucleic Acids Res*,2017,46(Database issue).

[12]Li YH, Yu CY,Li XX,et al. Therapeutic target database update 2018: enriched resource for facilitating bench-to-clinic research of targeted therapeutics[J].*Nucleic Acids Res*,2018, 46(D1):D1121-D1127.

[13]Ru J, Li P, Wang J, et al. TCMSP: a database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J].*J Cheminform*, 2014,6(1):13.

[14]Shanghai Institute of Organic Chemistry of CAS. Chemistry Database [DB/OL].<http://www.orgchem.csdb.cn>. [1978-2020].

[15]Hopkins, Andrew L. Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery[J].*Nat Chem Biol*,2008, 4(11):682-690.

[16]Hopkins AL, Groom CR, Alex A. Ligand efficiency: A useful metric for lead selection[J]. *Drug Discov Today*, 2004,9(10):430-431.

[17]Szkłarczyk D, Santos A, von Mering C, et al.STITCH 5: augmenting protein-chemical interaction networks

with tissue and affinity data[J]. *Nucleic Acids Res*, 2016,44(D1):D380-384.

[18]Zhang BX, Li J, Gu H, et al. Using Bioinformatics Approach to Explore the Pharmacological Mechanisms of Multiple Ingredients in Shuang-Huang-Lian[J]. *The Scientific World Journal*, 2015,2015(30):1-9.

[19]Du L, Ye X, Li M, et al. Mechanisms of traditional Chinese medicines in the treatment of allergic rhinitis using a network biology approach[J]. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 2016.

[20]Zhang Q, Du RF, Hou XC, et al. Analysis of new therapeutic strategies for diabetes mellitus based on traditional Chinese medicine "xiaoke" formulae[J]. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*, 2018,5(4):361-369.

[21]Szkłarczyk, Damian, 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*, 2018,47(D1):D607-D613.

[22]Ramilowski JA, Goldberg T, Harsbarger J, et al. A draft network of ligand-receptor-mediated multicellular signalling in human[J]. *Nat Commun*, 2015,6:7866.

[23]Pontén F, Schwenk JM, Asplund A, et al. The Human Protein Atlas as a proteomic resource for biomarker discovery[J]. *J Intern Med*, 2011,270(5):428-446.

[24]Yun W. Entity grammar system: a grammatical tool for studying the hierarchical structures of biological systems[J]. *Bull Mathem Biol*, 2004,66(3):447.

[25]侯旭粲,成思凡,任兴德,等.基于

实体语法系统解析解郁丸的药理学作用机制[J]. *中国现代中药*, 2020,22(7):1056-1065+1079.

[26]Chang Liu, Zhiqiang Meng, Timothy D. Wiggan, et al. A Serotonin-Modulated Circuit Controls Sleep Architecture to Regulate Cognitive Function Independent of Total Sleep in *Drosophila*. 2019, 29(21):3635-3646.

[27]Gαs-coupled receptor signaling and sleep regulate integrin activation of human antigen-specific T cells. 2019, 216(3):517-526.

[28]Cameron S. McAlpine, Máté G. Kiss, Sara Rattik, et al. Sleep modulates haematopoiesis and protects against atherosclerosis. 2019, 566(7744):383-387.

通讯作者:

王耘(1973—),男,汉族,山东郓城人,博士,教授,研究方向:中药信息融合。