

基于网络药理学和分子对接分析麦角固醇治疗脓毒症相关急性肺损伤的作用机制

马涛^{1,2}, 赵涛^{3*}

¹青岛大学药学院, 山东 青岛

²日照市人民医院药学部, 山东 日照

³日照市人民医院中心实验室, 山东 日照

收稿日期: 2026年1月10日; 录用日期: 2026年2月4日; 发布日期: 2026年2月12日

摘要

目的: 通过网络药理学和分子对接技术, 分析麦角固醇治疗脓毒症相关急性肺损伤(sepsis induced acute lung injury, SI-ALI)的潜在靶点和作用机制。**方法:** 通过PharmMapper、Stitch、TCMSP、Herb、SEA数据库收集麦角固醇的药物靶点, 在GeneCards、OMIM、TTD数据库筛选脓毒症和急性肺损伤相关疾病靶点, 利用Venny 2.1.0平台提取三者交集靶点, 运用STRING平台构建交集靶点的蛋白相互作用(PPI)网络, 预测核心靶点, 通过Metascape数据库对交集靶点进行基因本体(GO)功能富集分析及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。由Auto Dock软件进行分子对接, 利用PyMOL将分子对接结果进行可视化处理。**结果:** 本研究共筛选出327个麦角固醇相关靶点, 9876个急性肺损伤相关靶点以及3804个脓毒症相关靶点, 三者取交集共得到159个关键靶点。经过二次筛选后确定四个核心靶点(AKT1, NFKB1, STAT3, IFNG)。GO/KEGG富集分析显示, 这些靶点显著富集于炎症反应调控、细胞分解代谢、类固醇代谢等生物学过程, 麦角固醇可能通过凋亡、脂质与动脉粥样硬化、PI3K-Akt信号通路、HIF-1信号通路等通路治疗SI-ALI。分子对接结果显示麦角固醇与AKT1、NFKB1、STAT3、IFNG等核心靶点具有较强的结合能力。**结论:** 麦角固醇可能通过多成分、多靶点、多途径治疗SI-ALI, 我们初步探究了麦角固醇治疗SI-ALI的有效成分和分子机制, 并通过分子对接进行初步验证。

关键词

麦角固醇, 脓毒症, 急性肺损伤, 网络药理学, 分子对接

To Analyze the Mechanisms of Ergosterol in the Treatment of Sepsis-Induced Acute Lung Injury Based on Network Pharmacology and Molecular Docking

*通讯作者。

文章引用: 马涛, 赵涛. 基于网络药理学和分子对接分析麦角固醇治疗脓毒症相关急性肺损伤的作用机制[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 2478-2485. DOI: 10.12677/acm.2026.162653

Tao Ma¹², Tao Zhao^{3*}¹School of Pharmacy, Qingdao University, Qingdao Shandong²Department of Pharmacy, People's Hospital of Rizhao, Rizhao Shandong³Central Laboratory, People's Hospital of Rizhao, Rizhao Shandong

Received: January 10, 2026; accepted: February 4, 2026; published: February 12, 2026

Abstract

Objective: The potential targets and mechanisms of ergosterol in the treatment of sepsis-induced acute lung injury (SI-ALI) were analyzed through network pharmacology and molecular docking technology. **Methods:** The drug targets of ergosterol were collected by PharmMapper, Stitch, TCMSP, Herb and SEA databases. The targets of sepsis and acute lung injury were screened in GeneCards, OMIM and TTD databases. Venny 2.1.0 platform was used to extract the intersection targets. STRING platform was used to construct the protein-protein interaction (PPI) network of the intersection targets to predict the core targets. Gene ontology (GO) functional enrichment analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed on the intersection targets through the Metascape database. The molecular docking was performed by Auto Dock software, and the molecular docking results were visualized by PyMOL. **Results:** A total of 327 ergosterol-related targets, 9876 acute lung injury-related targets and 3804 sepsis-related targets were screened in this study. A total of 159 key targets were obtained from the intersection. Four core targets (AKT1, NFKB1, STAT3, IFNG) were identified after two screenings. GO/KEGG enrichment analysis showed that these targets were significantly enriched in biological processes such as inflammatory response regulation, cell catabolism, and steroid metabolism. Ergosterol may treat SI-ALI through signaling pathways such as apoptosis, lipid and atherosclerosis, PI3K-Akt, and HIF-1. Molecular docking results showed that ergosterol had strong binding ability with AKT1, NFKB1, STAT3, IFNG. **Conclusions:** Ergosterol may treat SI-ALI through multi-component, multi-target and multi-pathway. We preliminarily explored the effective components and molecular mechanism of ergosterol in the treatment of SI-ALI, and preliminarily verified by molecular docking.

Keywords

Ergosterol, Sepsis, Acute Lung Injury, Network Pharmacology, Molecular Docking

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

1. 引言

脓毒症相关急性肺损伤(sepsis induced acute lung injury, SI-ALI)是脓毒症引发的严重并发症,以全身炎症反应失衡、肺部通透性增加、难治性低氧性血症和肺水肿为核心特征[1][2]。在临床上,SI-ALI主要以机械通气为治疗手段,尚未开发出特定的药物进行治疗,因此找出针对脓毒症相关急性肺损伤的药物具有重要的临床意义。麦角固醇是一种植物来源的维生素 D,具有抗炎、治疗肺部疾病、抗肿瘤、调节免疫等作用[3]。我们推测麦角固醇对 SI-ALI 可能有治疗作用,利用网络药理学和分子对接的方法来分析麦角固醇治疗脓毒症相关肺损伤的潜在可能并挖掘其中的深层机制,为后续动物实验以及临床应用提供理论基础。

2. 资料与方法

2.1. 有效成分、靶点以及交集靶点的获取

通过中医药整合药理学研究平台(Integrative Pharmacology of Traditional Chinese Medicine, TCMIP)和查找相关文献来收集麦角固醇的有效成分;运用 SwissTarget-Prediction 平台(<http://www.swisstargetprediction.ch/>)、TCMIP 收集麦角固醇有效成分已证实的靶点以及根据有效成分结构预测的靶点。应用 Uniprot (<https://www.uniprot.org>)来匹配获取的靶点所对应的 symbol 和对应编号。以“Sepsis”“Acute Lung Injury”为关键词,分别在 OMIM 数据库(<https://www.omim.org>)以及 GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org>)中搜索与脓毒症和急性肺损伤相关的靶点。应用在线工具微生信平台(<https://www.bioinformatics.com.cn/>),获得麦角固醇、脓毒症以及急性肺损伤三者的交集靶点,并绘制韦恩图。

2.2. 构建蛋白质-蛋白质相互作用网络、筛选核心靶点并可视化

在 STRING 12.0 数据库(<https://www.string-db.org>)中构建蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)网络,生物种类设定为智人、分数选择默认值 0.4,并去除离散的个体将构建好的 PPI 网络导入 Cytoscape3.9.1 中绘制可视化图,并利用 cytoNCA 插件筛选出核心靶点。

2.3. 基因本体论功能分析、京都基因与基因组百科全书通路富集分析

运用 R4.4.1 软件中的 BiocManager 包进行基因本体论功能分析(Gene Ontology, GO)、京都基因与基因组百科全书通路富集分析(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)。其中 GO 分析分别从基因的细胞组分(Cellular Component, CC)、生物过程(Biological Process, BP)、分子功能(Molecular Function, MF)方面进行注释;KEGG 分析从基因参与的通路方面进行注释。两者都以基因比率(Gene Ratio)作为横轴、通路名称为纵轴、气泡颜色代表 P 值(P value)大小,气泡大小代表基因数量(Count),绘制气泡图。

2.4. 分子对接

选取 PPI 网络中筛选出来的核心靶点,在 PDB 数据库(<https://www.rcsb.org>)中下载各个核心靶点蛋白结构的 pdb 文件;在 PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)中下载麦角固醇各个有效成分的 mol2 文件。在 Pymol 软件中对核心靶点蛋白进行去水、去除配体等预处理。按顺序将靶点蛋白以及有效成分文件导入 AutoDockTools 1.5.7 软件中进行加氢、设置对接盒子及参数等操作,利用得到的参数计算各有效成分与靶点蛋白的结合强度,并将对接结果在 Pymol 中进行可视化处理。大部分文献认为结合能 < 0 kcal/mol 的分子就可自行结合,数值越小结合力越强;当结合能 ≤ -5 kcal/mol 时,可认为该化学成分可与靶点有效结合, ≤ -7.0 kcal/mol 表示结合的非常稳固[4]。

3. 结果

3.1. 麦角固醇及脓毒症相关急性肺损伤靶点筛选结果

通过 PharmMapper、Stitch、TCMSP、Herb、SEA 数据库检索,筛选及去除重复项后得到麦角固醇 327 个潜在的药物靶点。通过 GeneCards、OMIM、TTD 数据库检索,筛选及去除重复项后得到 9876 个急性肺损伤相关靶点以及 3804 个脓毒症相关靶点。利用 Venny 2.1.0 平台将麦角固醇药物靶点、急性肺损伤相关靶点及脓毒症相关靶点制作韦恩图,得到麦角固醇治疗脓毒症相关急性肺损伤的 159 个潜在作用靶点(见图 1(A))。通过 Cytoscape3.9.1 绘制“药物-靶点-疾病”网络图(见图 1(B))。

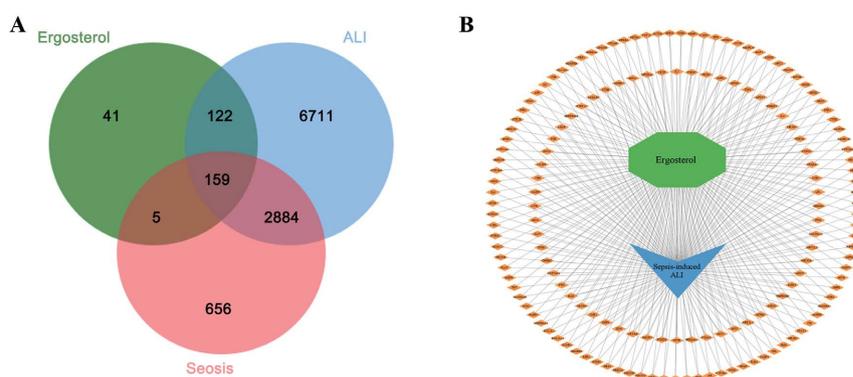


Figure 1. Venn diagram (A) and drug-target-disease network diagram (B) of the intersection of ergosterol, sepsis and acute lung injury

图 1. 麦角固醇、脓毒症和急性肺损伤交集靶点韦恩图(A)及“药物-靶点-疾病”网络图(B)

3.2. 麦角固醇治疗脓毒症相关急性肺损伤作用靶点的 PPI 网络

将 159 个交集基因上传至 STRING 数据库获得麦角固醇治疗脓毒症相关急性肺损伤的共同靶点 PPI 的互作关联图(见图 2(A)), 并通过 Cytoscape 进行可视化的 PPI 网络图(见图 2(B))。利用 CytoNCA 对靶点进行二次筛选, 最终筛选出 4 个靶点, 分别是 AKT1、NFKB1、STAT3、IFNG (见图 2(C)、图 2(D))。

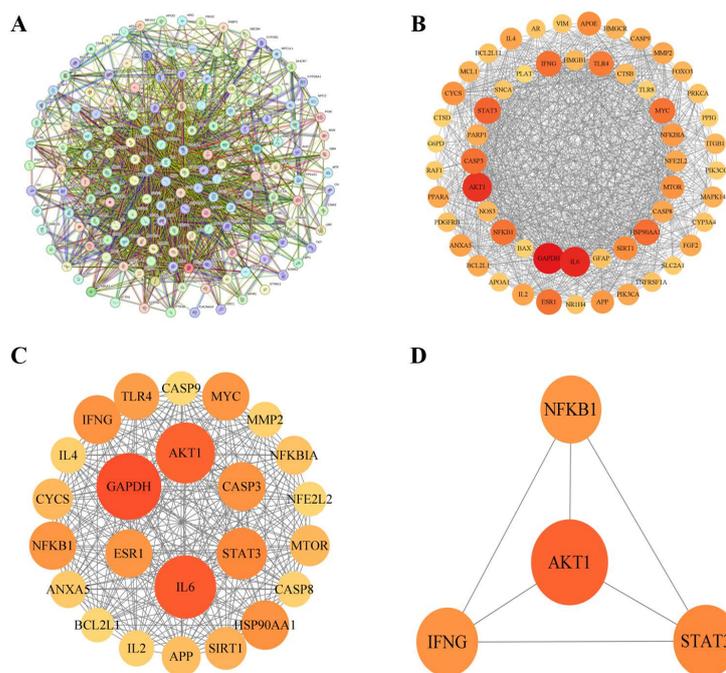


Figure 2. Interaction diagram (A), PPI network diagram (B) and core target screening diagram (C, D) of ergosterol in the treatment of sepsis-related acute lung injury

图 2. 麦角固醇治疗脓毒症相关急性肺损伤互作关联图(A)、PPI 网络图(B)、核心靶点筛选图(C, D)

3.3. GO 功能富集分析及 KEGG 通路富集分析

使用 clusterProfiler 包对 PPI 网络中的目标进行 GO 和 KEGG 分析。经过 GO 富集分析发现, 涉及生物学过程(BP) 2300 个, 主要包括炎症反应调控、细胞分解代谢、类固醇代谢等生物学过程; 涉及细胞组

分(CC) 80 个, 主要包括细胞顶端部分、内吞膜泡、血浆脂蛋白颗粒等细胞组分; 涉及分子功能(MF) 161 个, 主要包括 DNA 结合转录因子结合、甾体结合、NADP 结合等分子功能。按照 P 值从小到大排序, 我们将 CC、MF 和 BP 前 10 个条目进行可视化描述(图 3)。

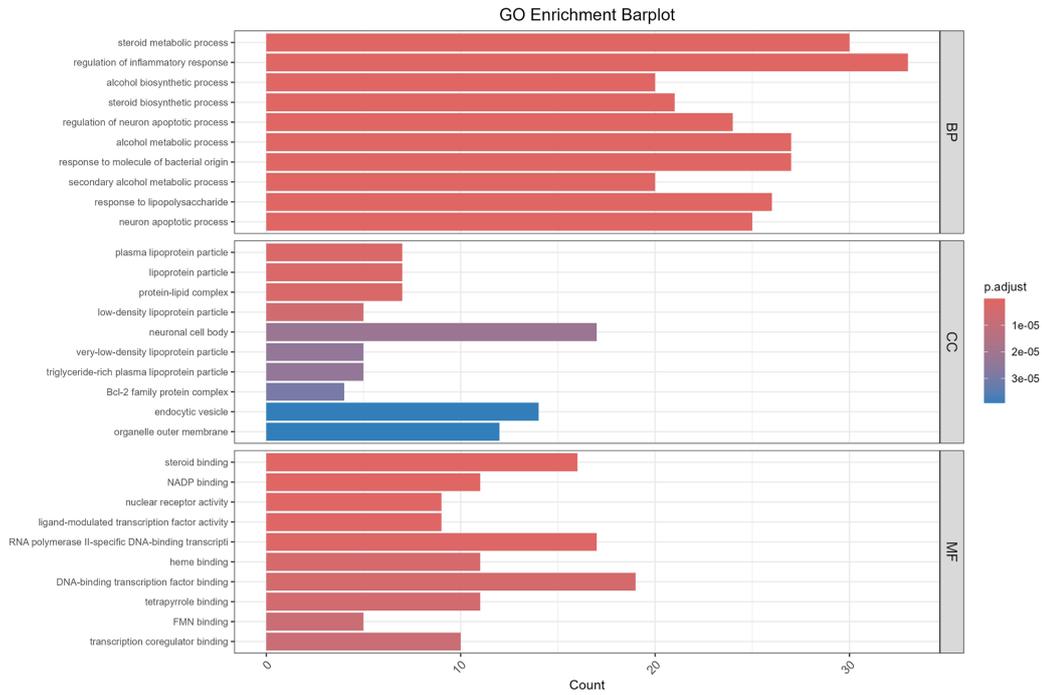


Figure 3. GO enrichment analysis
图 3. GO 富集分析

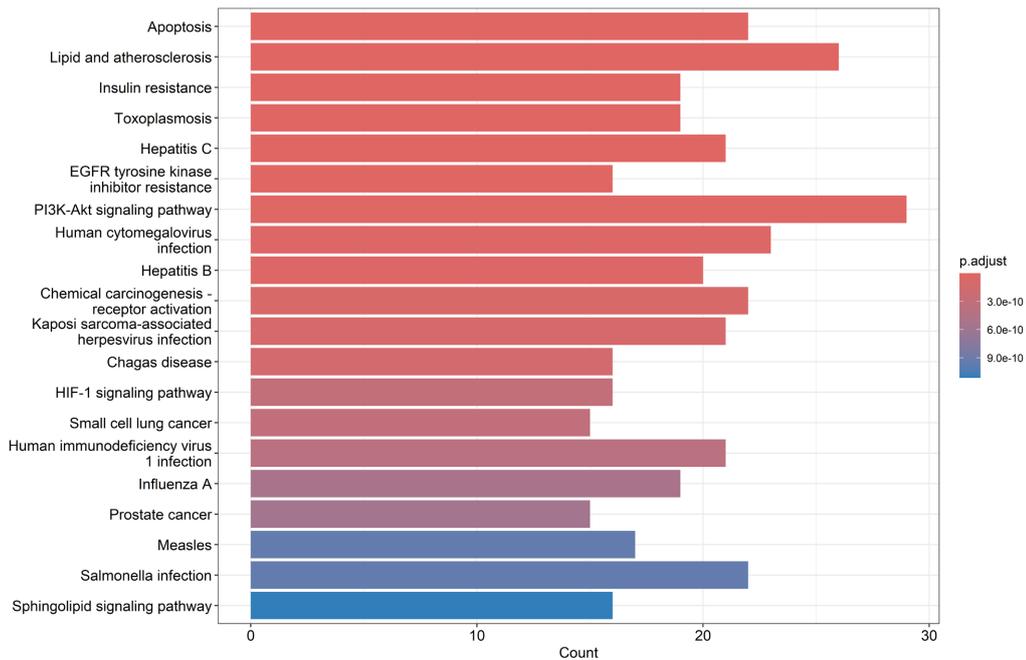


Figure 4. KEGG enrichment analysis
图 4. KEGG 富集分析

经过 KEGG 通路富集分析发现, 得到 155 条信号通路。主要涉及凋亡、脂质与动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药、PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路等信号通路。按照 P 值从小到大排序, 选取前 20 条通路进行可视化描述(见图 4)。

3.4. 分子对接

将麦角固醇分别与筛选出来的 4 个核心靶点(AKT1, NFKB1, STAT3, IFNG)进行分子对接, 并进行可视化处理(见图 5)。利用 Autodock1.5.7 软件计算麦角固醇与核心靶点的结合能, AKT1 (-8.0 kcal/mol)、NFKB1 (-6.8 kcal/mol)、STAT3 (-7.2 kcal/mol)、IFNG (-7.0 kcal/mol) (见表 1)。

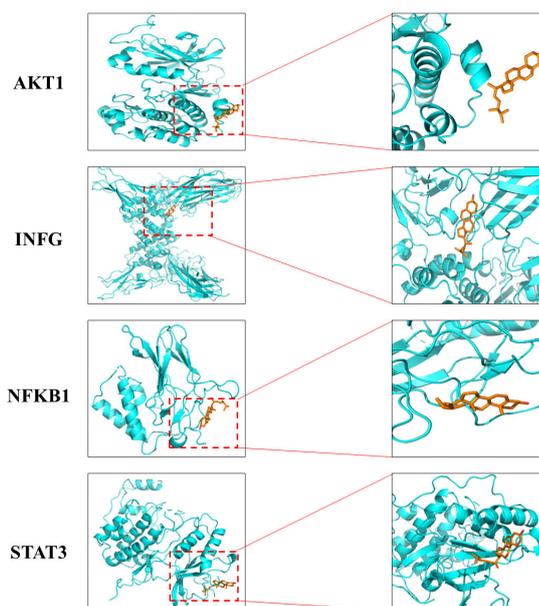


Figure 5. Molecular docking results
图 5. 分子对接结果

Table 1. Docking results of ergosterol and core targets
表 1. 麦角固醇与核心靶点对接结果

| 靶点 | 结合能(kcal/mol) |
|-------|---------------|
| AKT1 | -8.0 |
| IFNG | -7.0 |
| NFKB1 | -6.8 |
| STAT3 | -7.2 |

4. 讨论

本研究基于网络药理学和分子对接方法, 分析了麦角固醇治疗脓毒症相关急性肺损伤的潜在作用机制。麦角固醇通过多靶点、多通路的方式发挥治疗脓毒症相关急性肺损伤, 体现了中药治疗的“多靶点-多通路”的整体调节特点。

本研究发现麦角固醇与脓毒症相关急性肺损伤的共同靶点 159 个, 通过 CytoNCA 对靶点进行二次筛选, 发现蛋白激酶 B (AKT1)、核因子 kappa B 亚基 1 (NFKB1)、信号转导与转录激活因子 3 (STAT3)、干

扰素 γ (IFNG)。AKT1 是 PI3K-Akt-mTOR 信号通路的核心组分, 具有 Thr308 和 Ser473 双磷酸化激活特征, 该蛋白包含 PH 结构域、激酶结构域和调控尾端, 通过磷酸化 p21、FOXOs 等靶蛋白参与细胞周期调控、凋亡抑制及代谢重编程[5] [6]。研究发现[7], 化湿败毒颗粒通过调节 AKT1-FOXO3a 信号通路减轻 LPS 诱导的内皮细胞损伤。NFKB1 是 NF- κ B/Rel 蛋白家族的一员, 编码 p50 蛋白参与多种生物学过程, 包括炎症翻译、应激反应、B 细胞发育和淋巴器官形成[8]。NFKB1 在调节免疫反应和炎症过程中发挥关键作用, 其异常激活与多种疾病的发生发展有关, 包括自身免疫疾病、炎症性疾病和某些类型的癌症, 是药物开发的重要靶点[9]。研究发现[10], 去甲汉黄芩素通过抑制 Src/AKT1/NF- κ B 信号通路减轻 LPS 诱导的急性肺损伤。

STAT3 是 STAT 蛋白家族成员, 编码的蛋白质包含 SH2 结构域、DNA 结合域等功能区域, 其通过细胞因子(IL-6、IFN 等)或生长因子(EGF 等)诱导的磷酸化形成二聚体, 转入细胞核调控靶基因表达, 参与细胞增殖、凋亡及免疫调节等过程[11]。研究发现[12], TREM2 通过 SHP1/STAT3 通路抑制铁死亡减轻脓毒症诱导的急性肺损伤。PLD2 缺失通过调节 PA/STAT3 磷酸化通路减轻脓毒症诱导的 ALI 中紧密连接的破坏[13]。IFNG 是一种细胞因子, 对免疫系统具有重要作用, 通过激活 JAK 信号通路, 调节免疫细胞的活性[14]。研究发现[15], 阻断 IFN- γ 的治疗干预在 SI-ALI 小鼠模型和细胞模型中都显著减轻了肺损伤指标。

GO 富集分析表明, 麦角固醇可能作用于炎症反应调控、细胞分解代谢、类固醇代谢等生物学过程, 细胞顶端部分、内吞膜泡、血浆脂蛋白颗粒等细胞组分, 以及 DNA 结合转录因子结合、甾体结合、NADP 结合等分子功能来发挥治疗脓毒症相关急性肺损伤。KEGG 富集分析表明, 麦角固醇治疗脓毒症相关急性肺损伤的信号通路涉及凋亡、脂质与动脉粥样硬化、胰岛素抵抗、EGFR 酪氨酸激酶抑制剂耐药、PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路等信号通路。脂质代谢通过调控细胞增殖、分化、凋亡等多种过程在 SI-ALI 治疗中具有重要作用[16]。PI3K-AKT 信号通路在治疗 SI-ALI 中起着关键作用, 该通路在诱导促炎细胞因子的分泌, 促进炎症细胞向肺部募集在脓毒症相关肺损伤中起重要作用[17]。HIF-1 信号通路是细胞在低氧环境下调节代谢和生理反应的关键机制[18]。研究表明[19], HIF-1 α /HO-1 通路通过影响铁中毒介导的脂质过氧化治疗急性肺损伤。上述的许多通路都和细胞凋亡相关, 细胞凋亡在疾病发展过程中起到关键作用。这些通路错综复杂构成了一个庞大的网络, 共同参与到疾病的发生和发展。

综上所述, 本研究通过网络药理学和分子对接技术, 初步探讨了麦角固醇治疗脓毒症相关急性肺损伤的潜在机制。麦角固醇可能作用于 AKT1、NFKB1、STAT3、IFNG 等脓毒症相关急性肺损伤相关靶点来调控凋亡、PI3K-Akt 信号通路、HIF-1 信号通路等机制, 从而发挥治疗脓毒症相关急性肺损伤的作用。

基金项目

泰山学者青年专家(tsqn202211380)。

参考文献

- [1] Han, H., Zhang, Y., Huang, E., Zhou, S., Huang, Z., Qin, K., *et al.* (2025) The Role of TBC1D15 in Sepsis-Induced Acute Lung Injury: Regulation of Mitochondrial Homeostasis and Mitophagy. *International Journal of Biological Macromolecules*, **293**, Article ID: 139289. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.139289>
- [2] 鲁俊才, 李政玉, 张文星, 等. 脓毒症相关急性肺损伤发病机制及新型生物标志物的研究进展[J]. 中国临床医生杂志, 2025, 53(6): 695-699.
- [3] Zhang, S., Xu, L., Li, A. and Wang, S. (2015) Effects of Ergosterol, Isolated from *Scleroderma polyrhizum* Pers., on Lipopolysaccharide-Induced Inflammatory Responses in Acute Lung Injury. *Inflammation*, **38**, 1979-1985. <https://doi.org/10.1007/s10753-015-0178-1>
- [4] Hsin, K., Ghosh, S. and Kitano, H. (2013) Combining Machine Learning Systems and Multiple Docking Simulation

- Packages to Improve Docking Prediction Reliability for Network Pharmacology. *PLOS ONE*, **8**, e83922. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083922>
- [5] Huang, L., Zhang, X., Rozen, E.J., Sun, X., Sallis, B., Verdejo-Torres, O., *et al.* (2022) PRMT5 Activates AKT via Methylation to Promote Tumor Metastasis. *Nature Communications*, **13**, Article No. 3955. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-31645-1>
- [6] Chen, K., Jiao, X., Di Rocco, A., Shen, D., Xu, S., Ertel, A., *et al.* (2023) Endogenous Cyclin D1 Promotes the Rate of Onset and Magnitude of Mitogenic Signaling via Akt1 Ser473 Phosphorylation. *Cell Reports*, **42**, Article ID: 112595. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112595>
- [7] Tian, C., Zhao, J., Lyu, T., Hao, R., Li, J., Wan, L., *et al.* (2025) Huashi Baidu Granules Alleviate LPS-Induced Endothelial Injury by Modulating the AKT1-FOXO3a Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **148**, Article ID: 157372. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157372>
- [8] Wei, C., Liao, K., Chen, H., Xiao, Z., Meng, Q., Liu, Z., *et al.* (2025) Nuclear Mitochondrial Acetyl-Coa Acetyltransferase 1 Orchestrates Natural Killer Cell-Dependent Antitumor Immunity in Colorectal Cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **10**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1038/s41392-025-02221-y>
- [9] Burt, K.G., Kim, M.K.M., Viola, D.C., Abraham, A.C. and Chahine, N.O. (2024) Nuclear Factor κ B Overactivation in the Intervertebral Disc Leads to Macrophage Recruitment and Severe Disc Degeneration. *Science Advances*, **10**, eadj3194. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adj3194>
- [10] Cao, T., Li, A., Zhang, Y., Xie, T., Weng, D., Pan, C., *et al.* (2025) Norwogonin Attenuates LPS-Induced Acute Lung Injury through Inhibiting Src/AKT1/NF- κ B Signaling Pathway. *Phytomedicine*, **139**, Article ID: 156432. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.156432>
- [11] Hu, Y., Dong, Z. and Liu, K. (2024) Unraveling the Complexity of STAT3 in Cancer: Molecular Understanding and Drug Discovery. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **43**, Article No. 23. <https://doi.org/10.1186/s13046-024-02949-5>
- [12] Wu, S., He, Y., Li, J., Zhuang, H., Wang, P., He, X., *et al.* (2025) TREM2 Alleviates Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Attenuating Ferroptosis via the SHP1/STAT3 Pathway. *Free Radical Biology and Medicine*, **229**, 111-126. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2025.01.022>
- [13] Qian, T., Qi, B., Fei, Y., Li, J., Luo, L., Lv, B., *et al.* (2023) PLD2 Deletion Alleviates Disruption of Tight Junctions in Sepsis-Induced ALI by Regulating PA/STAT3 Phosphorylation Pathway. *International Immunopharmacology*, **114**, Article ID: 109561. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109561>
- [14] Ghorani, V., Saadat, S., Khazdair, M.R., Gholamnezhad, Z., El-Seedi, H. and Boskabady, M.H. (2023) Phytochemical Characteristics and Anti-Inflammatory, Immunoregulatory, and Antioxidant Effects of *Portulaca oleracea* L.: A Comprehensive Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2023**, Article ID: 2075444. <https://doi.org/10.1155/2023/2075444>
- [15] Yang, B., Tao, Y., Xu, X., Li, C., Zou, L., Zhao, H., *et al.* (2026) iNKT Cells Exacerbate Sepsis-Associated Acute Lung Injury through IFN- γ -Mediated Promotion of Macrophage Apoptosis. *International Immunopharmacology*, **168**, Article ID: 115889. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115889>
- [16] Lai, K., Song, C., Gao, M., Deng, Y., Lu, Z., Li, N., *et al.* (2023) Uridine Alleviates Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Inhibiting Ferroptosis of Macrophage. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 5093. <https://doi.org/10.3390/ijms24065093>
- [17] Jiang, L., Yang, D., Zhang, Z., Xu, L., Jiang, Q., Tong, Y., *et al.* (2024) Elucidating the Role of *Rhodiola rosea* L. in Sepsis-Induced Acute Lung Injury via Network Pharmacology: Emphasis on Inflammatory Response, Oxidative Stress, and the PI3K-AKT Pathway. *Pharmaceutical Biology*, **62**, 272-284. <https://doi.org/10.1080/13880209.2024.2319117>
- [18] Yang, C., Zhong, Z., Wang, S., Vong, C., Yu, B. and Wang, Y. (2021) HIF-1: Structure, Biology and Natural Modulators. *Chinese Journal of Natural Medicines*, **19**, 521-527. [https://doi.org/10.1016/s1875-5364\(21\)60051-1](https://doi.org/10.1016/s1875-5364(21)60051-1)
- [19] Shi, J., Song, S., Wang, Y., Wu, K., Liang, G., Wang, A., *et al.* (2024) Esketamine Alleviates Ferroptosis-Mediated Acute Lung Injury by Modulating the HIF-1 α /HO-1 Pathway. *International Immunopharmacology*, **142**, Article ID: 113065. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113065>