

基于网络药理学、分子对接及分子动力学模拟探讨黄连治疗溃疡性结肠炎的作用机制

陈琴, 张志云, 朱云婴, 娄龙, 李玲华, 张凤琼, 徐瑞, 邓婷婷, 高爽

昆明市中医医院 肛肠科, 云南 昆明 650011

摘要: **目的** 通过网络药理学、分子对接和分子动力学模拟 (MD) 探讨黄连治疗溃疡性结肠炎的作用机制。 **方法** 利用 TCMSP 和 UniProt 数据库获取黄连活性成分及其对应靶点, 经 GeneCards、OMIM、Drugbank、TTD、DisGeNET 数据库筛选溃疡性结肠炎相关靶点, 利用 Venny 2.1.0 获取黄连和溃疡性结肠炎的交集靶点, 并上传 String 11.0 数据库绘制蛋白相互作用 (PPI) 网络图。通过 Cytoscape3.9.0 的 Cyto Hubb 插件和“药物活性成分-靶点-通路网络图”筛选核心靶点。借助 Metascape 数据库对交集靶点进行基因本体功能注释 (GO) 及京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。通过 Autodock Tools 1.5.6 软件将活性成分与核心靶点进行分子对接。用分子动力学模拟法验证最佳结合模型的稳定性。 **结果** 共筛选出黄连 7 个活性成分及其 137 个靶点, 溃疡性结肠炎 1 258 个相关靶点和 81 个交集靶点。核心靶点包括蛋白激酶 B1 (Akt1)、B 淋巴细胞 2 (BCL2)、有丝分裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1) 等。生物过程包括无机物的反应、细胞因子受体结合等。KEGG 通路富集主要包括 MAPK 信号通路等。分子对接结果显示, 黄连的核心活性成分能够很好地与关键靶点结合。MD 进一步验证了能量结合最好的小檗碱与白细胞介素 (IL)-1 β 的结合能为 -36.19 kJ/mol。 **结论** 黄连可能通过多成分、多靶点及多通路参与溃疡性结肠炎的治疗。

关键词: 黄连; 溃疡性结肠炎; 网络药理学; 分子对接; 分子动力学; 作用机制; 槲皮素; 小檗碱; (R)-氢化小檗碱; 木兰花碱

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)10-2444-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.009

Mechanisms of *Coptis chinensis* in treatment of ulcerative colitis via network pharmacology, molecular docking and molecular dynamics simulations

CHEN Qin, ZHANG Zhi-yun, ZHU Yun-ying, LOU Long, LI Ling-hua, ZHANG Feng-qiong, XU Rui, DENG Ting-ting, GAO Shuang

Department of Anorectal, Kunming Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650011, China

Abstract: Objective To investigate the mechanism of *Coptis chinensis* in treatment of ulcerative colitis by network pharmacology, molecular docking, and molecular dynamics simulation (MD). **Methods** The active ingredients of *Coptis chinensis* and its corresponding targets were obtained by TCMSP and UniProt databases. The targets related to ulcerative colitis were screened by GeneCards, OMIM, Drugbank, TTD, and DisGeNET databases. The intersection targets of *Coptis chinensis* and ulcerative colitis were obtained by Venny 2.1.0. The String 11.0 database was uploaded to map the protein interaction (PPI) network. Core targets are screened using the Cyto Hubb plugin of Cytoscape3.9.0 and the drug active ingredients - target - pathway network diagram. The gene ontology Function annotation (GO) and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed for the intersection targets using Metascape database. Molecular docking of the active ingredient with the core target was performed using Autodock Tools 1.5.6 software. The stability of the optimal binding model was verified by molecular dynamics simulation. **Results** A total of 7 active ingredients and 137 targets of *Coptis chinensis*, 1 258 associated targets and 81 intersection targets of ulcerative colitis were screened. Core targets include Akt1, BCL2, MAPK1, etc. Biological processes include the reaction of inorganic substances, cytokine receptor binding, etc. The enrichment of KEGG pathway mainly includes MAPK signaling pathway and so on.

收稿日期: 2023-07-04

基金项目: 云南省科技厅科技计划项目 (202101AZ070001-268); 昆明市卫生健康委员会卫生科研课题项目 (2022-04-01-009); 昆明市卫生科技人才培养项目暨“十百千”工程 (2022-SW(后备)-60)

作者简介: 陈琴, 女, 副主任医师, 博士, 研究方向为中医药治疗肛肠疾病的研究。E-mail: hichenqin2011@163.com

The results of molecular docking showed that the core active components of *Coptis chinensis* could combine well with key targets. MD further verified that the binding energy of berberine with IL-1 β with the best energy binding capacity was -36.19 kJ/mol. **Conclusion** It is suggested that *Coptis chinensis* may treat ulcerative colitis by acting through a multi-component, multi-target, and multi-pathway mechanism.

Key words: *Coptis chinensis*; ulcerative colitis; network pharmacology; molecular docking; molecular dynamics simulations; mechanism; quercetin; berberine; (*R*)-canadine; magnograndiolide

溃疡性结肠炎是局限于结肠黏膜层的复发和缓解的慢性炎症状态,发病机制包括遗传和环境因素等^[1]。临床上,常表现为腹痛、腹泻、粪便中带有脓血等。该病病程长,易复发且难以治愈。该病的主要治疗目的是在于控制急性发作、维持缓解以及防止病情复发等。现有的西医治疗主要有氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂、微生物制剂以及生物制剂等,但诸如柳氮磺吡啶、5-氨基水杨酸、激素类制剂等部分西药因存在肝肾损伤、价格较高、患者依从性等问题,使得临床运用受限^[2-3]。因此,寻找更安全有效的药物治疗溃疡性结肠炎至关重要。

现代药理研究表明,黄连具有很高的药用价值,保护心脑血管、降糖、抗炎、抗肿瘤等药理作用^[4]。黄连有效成分小檗碱通过调节肠道菌群结构、保护肠道屏障、调节肠道免疫和影响氧化应激来治疗溃疡性结肠炎^[5-6]。尽管黄连及其有效成分治疗溃疡性结肠炎有效,但主要药理机制尚未得到充分而全面的解释。因此,在本研究中使用网络药理学^[7]、分子对接和分子动力学模拟(MD)来识别黄连的主要有效成分和核心靶点,并进一步探索其治疗溃疡性结肠炎的潜在机制。

1 材料和方法

1.1 黄连化学成分筛选及靶点预测

在 TCMSP 数据库检索黄连的全部化学成分,以口服生物利用度(OB) $\geq 30\%$,类药性(DL) ≥ 0.18 作为阈值,筛选活性较高的化学成分及其潜在靶点,通过 Uniprot 数据库进行靶点信息比对和基因名校正。

1.2 溃疡性结肠炎相关靶点筛选

通过 GeneCards、OMIM、Drugbank、TTD、DisGeNET 数据库,以“ulcerative colitis”为关键词,搜索溃疡性结肠炎的相关靶点,合并 5 个数据库的所有靶点,去重后得到最终靶点。

1.3 构建蛋白质相互作用(PPI)网络图及筛选关键靶点

将黄连有效活性成分与溃疡性结肠炎的交集

靶点上传至 String 11.0 数据库中构建 PPI 网络,参数设置为:设定生物种类为“Homo sapiens”,最小互作阈值“highest confidence” > 0.7 ,删除游离节点。下载 tsv 格式的文件导入 CytoScape 3.9.0,利用 Cyto Hubb 插件以 MCC、Degree、MNC、EPC 4 种算法分别筛选在整个网络节点中位于前 10 位的 Hub 基因。

1.4 基因本体(GO)功能和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

通过 Metascape 平台,设置“H species”, $P < 0.01$,分析交集靶点的 GO 功能(生物过程、分子功能、细胞组成)和 KEGG 信号通路富集结果。

1.5 构建药物活性成分-靶点-通路网络图

运用 CytoScape 3.9.0 软件构建药物活性成分-靶点-疾病-通路网络图,根据其内置工具(Network Analyzer)分析 3 个主要的网络拓扑参数:连接度(degree)、介度(betweenness)、紧密度(closeness)。基于以上数据参数,判断复方中重要活性成分,药物作用疾病的核心靶点,揭示相关通路调节机制。

1.6 分子对接验证

从 PubChem 数据库中下载小分子药物的 SDF 文件,并将其转换为 mol2 文件,上传到 Autodock Tools 1.5.6^[8]中进行查看电荷、判定配体的 root、设置可旋转键等处理,保存为 PDBQT 格式配体。在 RCSB PDB 数据库中对关键靶点进行蛋白构象筛选,下载 pdb 格式文件。在 Autodock Tools 1.5.6 中,删除所得蛋白结构的水分子、原小分子配体等,确定活性口袋位置。采用 AutoGrid 4 拉马克遗传算法(Genetic Algorithm)^[9]进行对接运算。整理分析对接结果,根据结合自由能把受体-配体对进行筛选排序,绘制矩阵热图。采用 LigPlus 2.2.4 软件绘制 2D 图,在 Pymol 2.2.0 软件中进行 3D 可视化展示。

1.7 分子动力学模拟

MD 模拟采用 Gromacs 2020.1 软件^[10],力场选择 charm36-mar2019。蛋白质和分子复合物用 TIP3P 进行水解。采用最陡峭下降算法对其进行能量最小

化(共 5 000 步),之后在受约束的 NVT 和 NPT 中运行 100 ps,使系统达到平衡状态。NPT 在 NVT 平衡的基础上加以结合,稳定系统的压力。最后,对复合物进行 200 ns 的 MD 模拟,每 10 ps 保存 1 次轨迹。使用 GROMACS 2020.1 计算均方根位移(RMSD)。利用 gmx_mmpbsa 在线工具(https://github.com/Jerkwin/gmxtol/tree/master/gmx_mmpbsa),根据分子力学/泊松-波尔兹曼表面积(MM/PBSA)方法计算了蛋白质和分子之间的复合结合自由能。

2 结果

2.1 黄连活性成分及靶点

通过 TCMSP 数据库,得到黄连活性化合物成分 36 种,按阈值筛选,最终得到 7 个生物活性成分,包括槲皮素、小檗碱、(R)-氢化小檗碱、木兰花碱等(表 1)。通过 Uniprot 数据库将 7 个活性成分对应的靶点进行名称校正,删除无效值后共得到靶点 137 个。

表 1 黄连的主要活性成分

Table 1 Main active ingredients of *Coptis chinensis*

MOL ID	编号	主要活性成分	OB/%	DL
MOL000098	RC1	槲皮素	46.43	0.28
MOL001454	RC2	小檗碱	36.86	0.78
MOL002903	RC3	(R)-氢化小檗碱	55.37	0.77
MOL000622	RC4	木兰花碱	63.71	0.19
MOL002907	RC5	黄麻苷 A _{qt}	104.95	0.78
MOL000785	RC6	盐酸巴马汀	64.60	0.65
MOL002668	RC7	甲基黄连碱	45.83	0.87

2.2 溃疡性结肠炎相关靶点的获取

通过 GeneCards、OMIM、Drugbank、TTD、DisGeNET 数据库查找与溃疡性结肠炎相关的靶点,将所有靶点合并后删除重复值,最终获得 1 258 个靶点。

2.3 构建 PPI 网络图及筛选关键靶点

将药物靶点与溃疡性结肠炎靶点取交集后得到 81 个靶点,并提交至 String 11.0 网站,获得 PPI 网络。网络中共有 81 个节点,590 条边,平均 degree 为 14.6。利用 Cytoscape 3.9.0 Hubba 插件以 MCC、degree、MNC、EPC 4 种算法筛选在整个网络节点中位于前 10 位的 Hub 基因(图 1)。

2.4 GO 功能与 KEGG 通路的富集分析

应用 Metascape 数据平台对黄连治疗溃疡性结肠炎相关靶点进行分析,主要参与的生物学过程包括对无机物的反应、对细胞因子的反应等。分子功能主要富集于细胞因子受体结合、DNA 结合转录因子结合等。细胞组成主要包括膜筏、转录调节器复合体等。共获得 164 条信号通路,排在前 20 位的通路包括癌症的通路、脂质和动脉硬化、流体剪切应力和动脉粥样硬化、HIF-1 信号通路、MAPK 信号通路等,见图 2。

2.5 构建药物活性成分-靶点-通路网络图

通过 CytoScape 3.9.0 对活性成分-靶点-通路网络图中各参数的 degree、betweenness、closenesss 进行分析(图 3),得出主要成分依次为槲皮素、小檗碱、(R)-氢化小檗碱、木兰花碱(表 2)。排在前 15 位的核心靶点为蛋白激酶 B1 (Akt1)、B 淋巴细胞 2 (BCL2)、有丝分裂原活化蛋白激酶 1 (MAPK1)、FOS、转录因子 AP-1 (JUN)、V-Rel 网状内皮增生病毒癌基因同源物 A (RELA)、表皮生长因子受体 (EGFR)、热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员 1 (HSP90AA1)、一氧化氮合酶 3 (NOS3)、周期素依赖性激酶抑制因子 1A (CDKN1A)、白细胞介素-6 (IL-6)、基质金属蛋白酶 9 (MMP9)、肿瘤蛋白 p53 (TP53)、Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3 (CASP3)(表 3)。

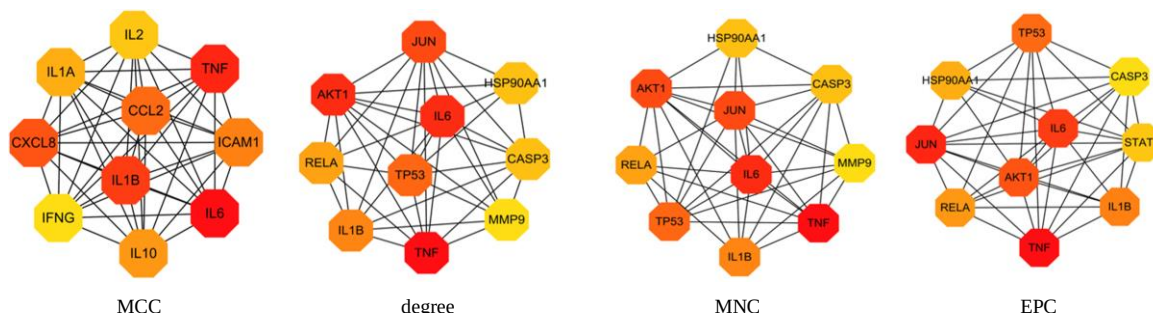


图 1 4 种算法筛选 Hub 基因的网络图

Fig. 1 Network diagram of four algorithms for screening Hub genes

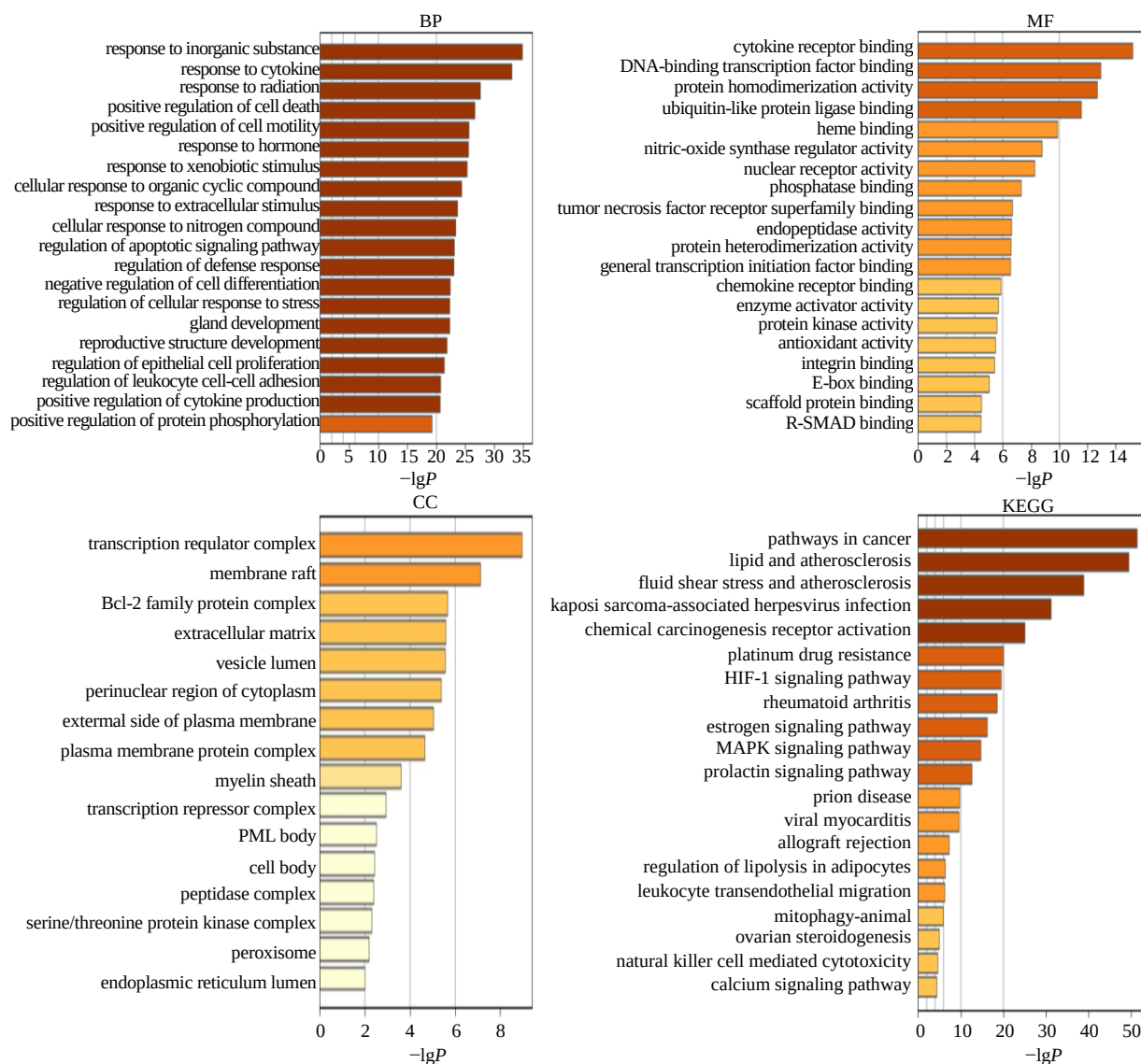


图 2 GO 和 KEGG 通路富集分析

Fig. 2 Enrichment analysis of GO and KEGG pathways



图 3 药物活性成分 - 靶点 - 通路网络图

Fig. 3 Drug active ingredient - target - pathway network diagram

表 2 黄连主要活性成分网络节点特征参数

Table 2 Characteristic parameters of the network nodes of the main active ingredients of *Coptis chinensis*

编号	活性成分	degree	介度	紧密度
RC1	槲皮素	109	0.738 634	0.663 462
RC2	小檗碱	16	0.142 169	0.286 307
RC3	(R)-氢化小檗碱	6	1.000 000	1.000 000
RC4	木兰花碱	3	1.000 000	1.000 000

表 3 黄连主要活性成分靶点网络节点特征参数

Table 3 Characteristic parameters of the nodes of the target network of the main active ingredients of *Coptis chinensis*

靶点	degree	介度	紧密度
Akt1	11	0.015 979	0.480 836
BCL2	10	0.014 554	0.477 509
MAPK1	10	0.014 202	0.477 509
FOS	8	0.010 599	0.470 990
JUN	8	0.010 600	0.470 990
RELA	8	0.009 565	0.470 990
EGFR	7	0.009 970	0.467 797
HSP90AA1	7	0.044 867	0.360 313
NOS3	7	0.034 966	0.340 740
CDKN1A	6	0.005 608	0.461 538
IL-6	6	0.005 707	0.461 538
MMP9	6	0.007 043	0.461 538
TP53	6	0.004 830	0.461 538
Bax	5	0.003 693	0.458 472
CASP3	5	0.003 693	0.458 472

2.6 分子对接验证结果

最终筛选出的 Hub 基因为 Akt1、IL-1 β 、MAPK1、IL-6、肿瘤坏死因子 (TNF)、BCL2、Bax、CXC 型趋化因子配体 8 (CXCL8)、CC 族趋化因子配体 2 (CCL2)、RELA，与黄连的有效活性成分槲皮素、小檗碱、(R)-氢化小檗碱和木兰花碱进行分子对接模拟，绘制能量矩阵图 (图 4)。小分子与蛋白之间结合能 ≤ -5.0 kJ/mol，代表两者有较好的结合活性。从对接结果看，结合能小于 -5.0 kJ/mol，说明小分子与蛋白之间具有较好的结合活性。其中，挑选出具有强烈结合活性，且排名前 4 位的小分子与蛋白进行可视化展示 (图 5)。

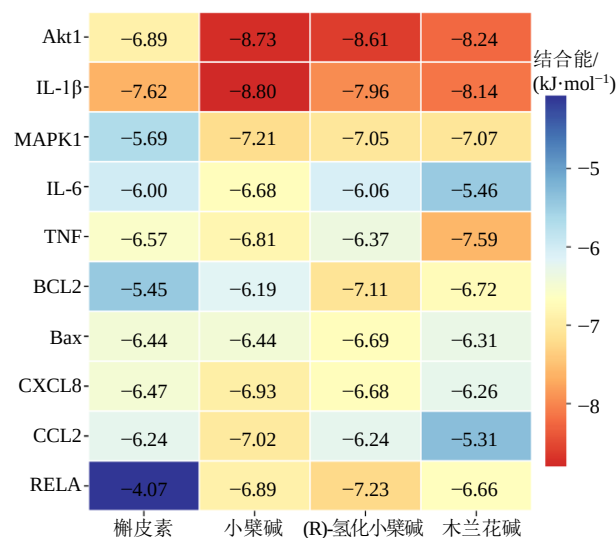


图 4 黄连主要有效成分与关键靶点的分子对接热图
Fig. 4 Molecular docking heat map of the main active ingredients of *Coptis chinensis* with key targets

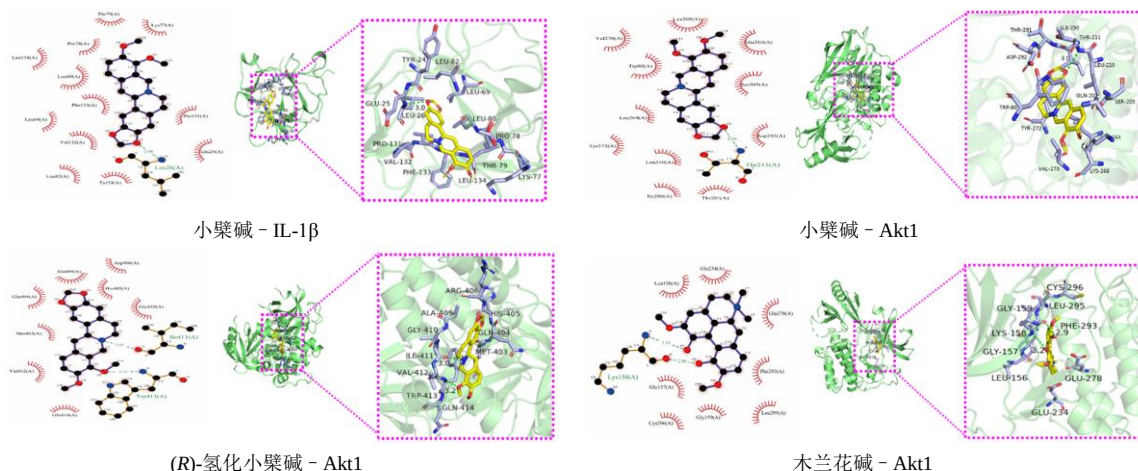


图 5 分子对接的可视化图

Fig. 5 Visualization diagram of molecular docking

2.7 分子动力学模拟

根据分子对接结果,选取具有强烈结合活性且排名第 1 位的小檗碱与 IL-1 β 进行进一步的分子动力学模拟验证。如图 6 所示,在模拟过程中蛋白结构在 20 ns 后 RMSD 达到平衡,小分子 RMSD 在 70 ns 后达到平衡,而且小分子在模拟过程中发生了较大的移动。如图 7、8 所示,蛋白在模拟过程中,回旋半径在模拟过程中非常稳定, α -C 原子除了 N 端氨基酸波动较大外,其他氨基酸的 α -C 原子在模拟过程中波动较小。综上可知,蛋白在模拟过程中结构非常稳定。MM-PBSA 方法计算两者之间作用力,如表 4 所示,两者的总结合自由能为 -36.19 kcal/mol,其中范德华力和非极性相互作用占比最多,其次是静电相互作用。

3 讨论

溃疡性结肠炎是一种慢性炎症性疾病,主要影响结肠黏膜层,并由遗传和环境因素共同引起^[11]。黄连是一种传统的中药,具有清热燥湿的功能,已被证明能够调节免疫反应和缓解与炎症相关的疾病^[12]。黄连主要活性成分小檗碱已用于治疗消化系统疾病数个世纪^[13]。在本研究采用网络药理学、分子对接和分子动力学模拟分析了黄连治疗溃疡性结肠炎的作用机制。

本研究获得了黄连 7 个有效成分及其 137 个靶

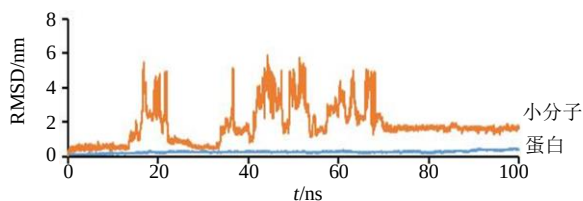


图 6 模拟的 100 ns 过程中小分子和蛋白的 RMSD
Fig. 6 RMSD of small molecules and proteins in the simulated 100 ns process

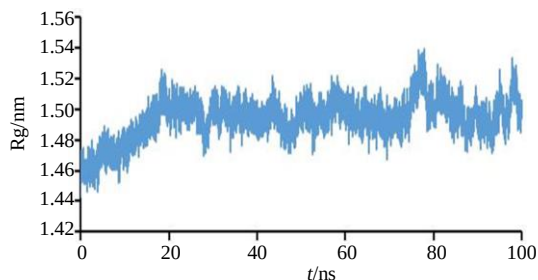


图 7 模拟的 100 ns 过程中蛋白骨架原子的回旋半径 (Rg)
Fig. 7 Simulated radii of gyration (Rg) of protein backbone atoms during 100 ns

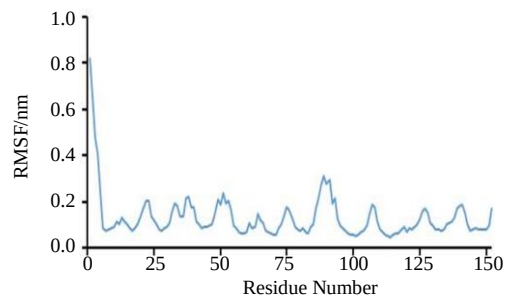


图 8 模拟的 20~100 ns 过程中蛋白 α -C 的均方根波动 (RMSF)

Fig. 8 Simulated root mean square fluctuations (RMSF) of protein α -C during 20 — 100 ns

表 4 MM-PBSA 计算蛋白和小分子之间的平均结合能及其组分

Table 4 MM-PBSA calculations of the average binding energy between proteins and small molecules and their components

作用力	结合能/(kcal·mol ⁻¹)
ΔE_{vdw}	-62.19 $\pm$ 4.15
ΔE_{elec}	-6.06 $\pm$ 0.91
ΔG_{polar}	43.88 $\pm$ 3.09
$\Delta G_{nonpolar}$	-11.82 $\pm$ 0.51
ΔG_{total}	-36.19 $\pm$ 2.38

点,包括槲皮素、小檗碱、(R)-氢化小檗碱和木兰花碱等。槲皮素具有很强的抗氧化性质,能有效抑制结肠炎的炎症损伤^[14]。小檗碱通过调节肠道胶质细胞、肠道上皮细胞和免疫细胞之间的相互作用对溃疡性结肠炎的结肠发挥保护作用^[15]。此外,有研究发现小檗碱对硫酸葡聚糖 (DSS) 引起的结肠炎、平滑肌损伤和猫的肠道微生物群失调有效果^[16]。

对交集靶基因的 GO 功能注释分析显示,小檗碱可以通过各种生物过程、细胞组成和分子功能调节溃疡性结肠炎。KEGG 富集分析发现癌症途径、脂质与动脉硬化、流体剪切应力与动脉硬化、HIF-1 和 MAPK 是主要的信号通路。研究表明,MAPK 信号通路参与了溃疡性结肠炎发病的全过程,抑制该通路可以明显降低溃疡性结肠炎引起的炎症反应和细胞凋亡^[17]。

基于 PPI 网络的 4 个 Hub 基因算法的结果,确定了 10 个关键基因,包括 Akt1、IL-1 β 、MAPK1、IL-6、TNF、BCL2、BAX、CXCL8、CCL2、RELA,这表明小檗碱可能通过这些靶标发挥抗溃疡性结肠炎的作用。Akt1 是一个与自噬相关的基因,在细

胞凋亡和葡萄糖代谢等细胞过程中发挥作用。实验研究表明, Akt1 蛋白的泛素化可以通过促进自噬来减少溃疡性结肠炎小鼠中炎症因子的表达^[18]。在溃疡性结肠炎小鼠模型中, IL-1 β 的表达上调, 可能与溃疡性结肠炎的发展和进展有关^[19]。

分子对接结果显示, 黄连的主要有效成分与核心靶点具有良好的对接活性, 其中小檗碱、(R)-氢化小檗碱和木兰花碱与关键靶点 Akt1 和 IL-1 β 的结合位点比较稳定。这些结果通过 MD 模拟得到进一步验证, 显示小檗碱与 IL-1 β 的结合亲和力最高, 表明其内在的高生物活性。总的来说, 本研究为黄连治疗溃疡性结肠炎的潜在机制提供了启示, 可能为临床应用提供参考。

综上所述, 本研究全面揭示了黄连治疗溃疡性结肠炎的潜在机制。研究发现, 黄连中的活性成分可能调节溃疡性结肠炎发病过程中的关键靶点和信号通路。分子对接和分子动力学模拟结果进一步支持了黄连对溃疡性结肠炎的潜在治疗作用。这些结果为进一步研究和开发黄连作为溃疡性结肠炎的潜在治疗药物提供了基础。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Parian A, Limketkai B, Koh J, et al. Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: Results from a large cohort and meta-analysis [J]. *Gut*, 2017, 66(8): 1390-1397.
- [2] Iskandar H N, Dhare T, Farraye F A. Ulcerative colitis: Update on medical management [J]. *Curr Gastroenterol Rep*, 2015, 17(11): 44.
- [3] Pei J, Fu B, Jiang L, et al. Biosynthesis, characterization, and anticancer effect of plant-mediated silver nanoparticles using *Coptis chinensis* [J]. *Int J Nanomedicine*, 2019 14: 1969-1978.
- [4] Wang J, Wang L, Lou G H, et al. *Coptidis Rhizoma*: A comprehensive review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology [J]. *Pharm Biol*, 2019, 57(1): 193-225.
- [5] Li H, Fan C, Lu H, et al. Protective role of berberine on ulcerative colitis through modulating enteric glial cells-intestinal epithelial cells-immune cells interactions [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 447-461.
- [6] Zhu L, Gu P, Shen H. Protective effects of berberine hydrochloride on DSS-induced ulcerative colitis in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 68: 242-251.
- [7] 牛明, 张斯琴, 张博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读 [J]. *中草药*, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [8] Wu Z, Yang Q, Ma H. Study the mechanism of Gualou Niubang Decoction in treating plasma cell mastitis based on network pharmacology and molecular docking [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 15: 5780936.
- [9] Bozbey İ, Özdemir Z, Uslu H, et al. A series of new hydrazone derivatives: Synthesis, molecular docking and anticholinesterase activity studies [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020, 20(11): 1042-1060.
- [10] Nagar P R, Gajjar N D, Dhameliya T M. In search of SARS CoV-2 replication inhibitors: Virtual screening, molecular dynamics simulations and ADMET analysis [J]. *J Mol Struct*, 2021, 1246: 131190.
- [11] Parian A, Limketkai B, Koh J, et al. Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: Results from a large cohort and meta-analysis [J]. *Gut*, 2017, 66(8): 1390-1397.
- [12] Zhou J, Li X, Deng P, et al. Chinese herbal formula, modified Danggui Buxue Tang, attenuates apoptosis of hematopoietic stem cells in immune-mediated aplastic anemia mouse model [J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 9786972.
- [13] Luo Y, Tian G, Zhuang Z, et al. Berberine prevents non-alcoholic steatohepatitis-derived hepatocellular carcinoma by inhibiting inflammation and angiogenesis in mice [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(5): 2668-2682.
- [14] Sotnikova R, Nosalova V, Navarova J. Efficacy of quercetin derivatives in prevention of ulcerative colitis in rats [J]. *Interdiscip Toxicol*, 2013, 6(1): 9-12.
- [15] Li H, Fan C, Lu H, et al. Protective role of berberine on ulcerative colitis through modulating enteric glial cells-intestinal epithelial cells-immune cells interactions [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2020, 10(3): 447-461.
- [16] Li X, Xu S, Zhang Y, et al. Berberine depresses inflammation and adjusts smooth muscle to ameliorate ulcerative colitis of cats by regulating gut microbiota [J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(6): e0320722.
- [17] Gao W, Wang C, Yu L, et al. Chlorogenic acid attenuates dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice through MAPK/ERK/JNK pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 18: 6769789.
- [18] Larabi A, Barnich N, Nguyen H T T. New insights into the interplay between autophagy, gut microbiota and inflammatory responses in IBD [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 38-51.
- [19] Zhang H, Gong C, Qu L, et al. Therapeutic effects of triptolide via the inhibition of IL-1 β expression in a mouse model of ulcerative colitis [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(3): 1279-1286.

[责任编辑 高源]