

## 基于“脑-肠轴”理论及网络药理学的黄连治疗慢性肠炎、失眠、抑郁症异病同治的作用机制探讨

方宇航<sup>1,2</sup>, 谢伊<sup>1,2</sup>, 刘苏颖<sup>1</sup>, 杨舒涵<sup>1,2</sup>, 王润兮<sup>1</sup>, 王妍<sup>1</sup>, 房立源<sup>1</sup>, 张英<sup>1\*</sup>

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京 100053

2. 北京中医药大学研究生院, 北京 100029

**摘要:** 目的 基于“脑-肠轴”理论, 通过网络药理学和分子对接法, 分析黄连治疗慢性肠炎、失眠、抑郁症异病同治的作用机制。方法 利用中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP)数据库获取黄连的活性成分及相关靶点, 检索 GeneCards、OMIM、Drugbank 数据库预测慢性肠炎、失眠、抑郁症的相关靶点。通过 STRING 数据库构建交集靶点的蛋白质相互作用(PPI)网络, 通过网络拓扑参数预测核心靶点, 利用 Metascape 平台对核心靶点进行基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析, 最后利用分子对接验证核心成分及核心靶点的结合能力。结果 筛选得到黄连活性化合物 9 种, 主要活性成分包括槲皮素、氢化小檗碱、小檗浸碱、黄藤素、小檗碱; 活性成分靶点与慢性肠炎、失眠、抑郁症的交集靶点 38 个, 核心靶点 19 个, 其中 IL-6、IL-1 $\beta$ 、AKT1、TNF、FOS 等靶点度值较高。GO 和 KEGG 分析表明核心靶点主要通过 AGE-RAGE、IL-17、TNF 等多条信号通路发挥调节作用, 核心成分及核心靶点分子对接显示出良好的结合活性。结论 慢性肠炎、失眠、抑郁症 3 者虽为不同疾病, 但通过“脑-肠轴”互为联系。网络药理学分析显示黄连通过多组分、多靶点、多通路的药理作用治疗慢性肠炎、失眠及抑郁症。

**关键词:** 脑-肠轴; 黄连; 异病同治; 网络药理学; 分子对接; 慢性肠炎; 失眠; 抑郁症; 槲皮素; 氢化小檗碱; 小檗浸碱; 黄藤素; 小檗碱

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2023)10-2094-10

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.10.005

## Mechanism of *Coptidis Rhizoma* in treating chronic enteritis, insomnia and depression based on theory of "brain-gut axis" and network pharmacology

FANG Yuhang<sup>1,2</sup>, XIE Yi<sup>1,2</sup>, LIU Suying<sup>1</sup>, YANG Shuhan<sup>1,2</sup>, WANG Runxi<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, FANG Liyuan<sup>1</sup>, ZHANG Ying<sup>1</sup>

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

2. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

**Abstract: Objective** Based on "brain-gut axis" theory, the mechanism of *Coptidis Rhizoma* in treating chronic enteritis, insomnia and depression was analyzed by network pharmacology and molecular docking. **Methods** The active constituents and related targets of *Coptidis Rhizoma* were obtained from TCMSP database, and the related targets of chronic enteritis, insomnia and depression were predicted from GeneCards, OMIM and Drugbank databases. The protein interaction network of intersecting targets was built by STRING database, the core targets were predicted by network topological parameters. GO and KEGG analysis were finished by Metascape platform, and the core targets were verified by molecular docking. **Results** Nine active compounds of *Coptidis Rhizoma* were obtained, and the main active compounds included quercetin, (*R*)-canadine, berlambine, palmatine, berberine. There were 38 intersection targets and 19 core targets with chronic enteritis, insomnia and depression, among which IL-6, IL-1 $\beta$ , AKT1, TNF, FOS and other targets had higher degrees. GO and KEGG analysis showed that the core targets played a regulatory role mainly through AGE-RAGE, IL-17, TNF and other signaling pathways, and molecular docking showed the good docking activity. **Conclusion** Although chronic enteritis, insomnia and depression are different diseases, they are interconnected through the "brain-gut axis". Network pharmacological analysis showed that *Coptidis Rhizoma* treated chronic enteritis, insomnia and depression through multi-

收稿日期: 2023-05-07

基金项目: 国家中医药传承创新团队项目(ZYYCXTD-C-202205); 中国中医药循证医学中心业务研究室主任专项(2020YJSZX-3)

第一作者: 方宇航(1999—), 女, 硕士研究生在读, 研究方向为中西医结合临床。E-mail: fyhastro@163.com

\*通信作者: 张英(1973—), 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中西医结合临床。E-mail: zylzy501@163.com

component, multi-target and multi-pathway pharmacological action.

**Key words:** brain-gut axis; *Coptidis Rhizoma*; homotherapy for heteropathy; network pharmacology; molecular docking; chronic enteritis; insomnia; depression; quercetin; (*R*)-canadine; berberine; palmatine; berberine

慢性肠炎主要包括炎症性肠炎、放射性肠炎、慢性细菌性肠炎等,可由急性肠炎、急性菌痢迁延或反复发作而成,其病程均在2个月以上,具有反复性、长期性的特点<sup>[1]</sup>。失眠是患者对睡眠时间或质量不满足并影响日间社会功能的主观体验。抑郁症主要表现为情绪低落、认知障碍和思维迟缓,伴有较高的发病率、复发率及死亡率。现有研究证实肠神经系统和中枢神经系统之间通过神经-内分泌-免疫网络通路形成双向调节作用,即通过“脑-肠轴”实现双向交流<sup>[2]</sup>。研究显示,50%的胃肠疾病患者中伴随精神心理障碍,而有50%的精神心理障碍患者的首发症状表现为胃肠功能障碍,且两者相互影响、恶性循环<sup>[3]</sup>。关于脑-肠相关性的描述在中医也有记载。若脑神活动异常,则会导致情志失调,伤及脏腑,脏腑功能紊乱,易引起胃肠疾病的发生;若肠腑不能吸收营养物质,气血津液及精微物质难以充于脑,脑窍失充则脑髓空虚,脑失所养,易致精神类疾病的发生。这一理论与西医“脑-肠轴”的概念不谋而合。因此,慢性肠炎、失眠、抑郁症3者虽为不同疾病,但通过“脑-肠轴”互为联系,为中药“异病同治”奠定基础。

黄连味苦性寒,具有清热燥湿、泻火解毒之效。主入阳明胃、大肠经,长于清中焦湿热,多用于治疗泄泻以及胃肠道疾病,《本草别录》云其“主五脏冷热,久下泄痢脓血……调胃厚肠”,如葛根芩连汤、白头翁汤等以黄连为主药的方剂在治疗慢性肠炎中表现突出<sup>[4-5]</sup>;《灵枢·邪客》曰:“心者,五脏六腑之大主也,精神之所舍也”。黄连入少阴心经,能清泻心经火热,制上亢之心火,清心安神,如以黄连为主药的交泰丸、黄连阿胶汤等中药在失眠、抑郁症中疗效显著<sup>[6-7]</sup>。这从理论上说明以“异病同治”为治疗原则在临床上用黄连治疗慢性肠炎、失眠、抑郁症的可行性。

网络药理学作为新兴研究领域,基于系统生物学、药理学、计算机生物学等理论从整体角度揭示药物作用机制,具有整体性和协同性,符合中药多组分、多靶点、多通路的作用特点。分子对接可以预测小分子配体和蛋白质之间的结合亲和力,故利用分子对接对网络药理学结果加以佐证<sup>[8]</sup>。本研究基于异病同治的治疗原则,从分子层面探究黄连治

疗慢性肠炎、失眠、抑郁症3种疾病的作用机制,并利用分子对接佐证,为临床用药、疾病治疗方法的探索以及后续进行基础研究、阐释重要作用机制提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 黄连活性化合物及相关靶点筛选

通过中药系统药理学数据库与分析平台(TCMSP, <https://tcmsp.com/tcmsp.php>)<sup>[9]</sup>输入关键词“黄连”,根据口服利用度(OB)≥30%且类药性(DL)≥0.18进行活性成分初步筛选,以获得活性化合物及蛋白质靶点<sup>[10]</sup>。而后利用Uniprot数据库(<https://www.uniprot.org>)<sup>[11]</sup>将蛋白质靶点标准化。将筛选出的黄连活性成分靶点转换为对应的基因名称,以备构建“药物-活性成分-靶点基因-疾病”网络。

### 1.2 黄连治疗慢性肠炎、失眠、抑郁症作用靶点筛选

以“chronic enteritis”“insomnia”“depressive disorder”“depression”为关键词,分别在GeneCards (<https://www.genecards.org>)<sup>[12]</sup>、OMIM (<http://www.omim.org>)<sup>[13]</sup>及Drugbank (<https://go.drugbank.com/>)<sup>[14]</sup>检索3种疾病的相关靶点。为确定黄连治疗慢性肠炎、失眠、抑郁症相关机制的潜在靶点,将黄连活性成分靶点及3种疾病靶点取交集,以获得交集靶点。

### 1.3 蛋白质相互作用(PPI)网络的构建及核心靶点筛选

将交集靶点导入STRING数据库(<https://string-db.org>, Version 11.0)<sup>[15]</sup>进行PPI分析。将数据以TSV格式保存,导入Cytoscape 3.7.2<sup>[16]</sup>,根据节点度值大小决定节点直径以及颜色深浅,并筛选核心靶点。

### 1.4 核心靶点基因富集分析

利用Metascape(<http://metascape.org/>)<sup>[17]</sup>对黄连治疗慢性肠炎、失眠及抑郁症的核心靶点进行分析。设置物种为“Homo sapiens”,进行基因本体(GO)注释及京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。

### 1.5 黄连活性成分-靶点-通路网络构建

将黄连活性成分、核心靶点和前20条信号通路

3种类型的节点导入到Cytoscape3.7.2构建“活性成分-核心靶点-信号通路”网络图,以明确黄连治疗3种疾病的潜在机制。

### 1.6 分子对接

将筛选出排名前5的黄连核心成分及其治疗慢性肠炎、失眠、抑郁症的核心靶点进行分子对接验证。从蛋白质晶体数据库PDB(www.rcsb.org)<sup>[18]</sup>和TCMSP数据库查找其结构。利用Autodock 4.2(http://autodock.scripps.edu/)<sup>[19]</sup>完成去水、加氢等处理,并以pdbqt格式存储。利用AutoDock Vina<sup>[20]</sup>进行分子对接。对接得分小于-17.8、-20.9、-29.3 kJ·mol<sup>-1</sup>分别代表配体与靶点之间具有结合活性、活性较佳及活性强烈<sup>[21]</sup>。最后,利用PyMOL(PyMOL|pymol.org)软件将分子对接得分较高的化合物与其相应的蛋白质对接以实现可视化。

## 2 结果

### 2.1 黄连活性化合物及相关靶点的筛选

以“黄连”为关键词在TCMSP检索,共得到48个化合物。根据吸收、分布、代谢、排泄(ADME)属

性值筛选得到活性化合物14个,剔除无靶点的成分并查找相关资料,最终确定黄连活性化合物共9个,如表1所示。与活性化合物相关的靶点由TCMSP数据库预测,最终得到167个潜在目标。使用network Analyzer插件对网络拓扑参数进行分析,排名前5的黄连活性成分相关参数如表2所示。

表1 黄连活性化合物  
Table 1 Compounds of *Coptidis Rhizoma*

编号	MOL ID	化合物	OB/ %	DL
HL1	MOL001454	小檗碱(berberine)	36.86	0.78
HL2	MOL002894	小檗红碱(berberrubine)	35.74	0.73
HL3	MOL002897	表小檗碱(epiberberine)	43.09	0.78
HL4	MOL002903	氢化小檗碱[(R)-canadine]	55.37	0.77
HL5	MOL002904	小檗浸碱(berlambine)	36.68	0.82
HL6	MOL000785	黄藤素(palmatine)	64.60	0.65
HL7	MOL000098	槲皮素(querceetin)	46.43	0.28
HL8	MOL001458	黄连碱(coptisine)	30.67	0.86
HL9	MOL002668	甲基黄连碱(worenine)	45.83	0.87

表2 黄连主要活性成分相关参数

Table 2 Parameters associated with main active ingredients of *Coptidis Rhizoma*

序号	化合物	介数中心性	接近中心性	节点度值
HL7	槲皮素(querceetin)	0.936 947 27	0.744 680 85	142
HL4	氢化小檗碱[(R)-canadine]	0.192 043 82	0.377 969 76	27
HL5	小檗浸碱(berlambine)	0.031 323 23	0.360 824 74	16
HL6	黄藤素(palmatine)	0.029 419 20	0.359 342 92	15
HL1	小檗碱(berberine)	0.010 040 28	0.356 415 48	13

### 2.2 疾病相关靶点的筛选

以“chronic enteritis”“insomnia”“depressive disorder”“depression”为关键词在GeneCards、OMIM及Drugbank数据库筛选疾病相关靶点。3个数据库合并后删除重复值,最终得到慢性肠炎相关靶点1 661个,失眠相关靶点718个,抑郁症相关靶点2 043个。将3种疾病靶点与黄连活性成分靶点一起绘制韦恩图,获得交集靶点38个,作为黄连治疗慢性肠炎、失眠、抑郁症的潜在作用靶点,如图1所示。

### 2.3 PPI网络及核心靶点的筛选

将38个交集靶点导入STRING平台,物种限定为“Homo sapiens”,最低交互分数设定为“medium confidence (0.400)”,得到PPI网络。利用Cytoscape 3.7.2进一步处理,以节点度值 $\geq$ 均

值(14.58)为参数,共得到19个核心靶点。其中度值、介值大的靶点预测为黄连治疗慢性肠炎、失眠、抑郁症的关键靶点,排名前5的核心靶点分别为IL-6、IL-1 $\beta$ 、AKT1、TNF、FOS。筛选流程如图2所示。

### 2.4 GO和KEGG富集分析

将19个核心靶点导入至Metascape平台完成GO及KEGG分析。GO分析主要包括生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)3项,共涉及590项BP,8项CC,24项MF。KEGG富集分析显示黄连通过85条信号通路对慢性肠炎、失眠及抑郁症发挥治疗作用。具体结果如图3、4所示。

### 2.5 活性化合物-靶点-通路网络分析

将黄连活性成分、核心靶点、主要KEGG富集通路导入Cytoscape3.7.2构建网络,如图5所示。如表3可见,通路间通过共同靶点连接,表明不同通路

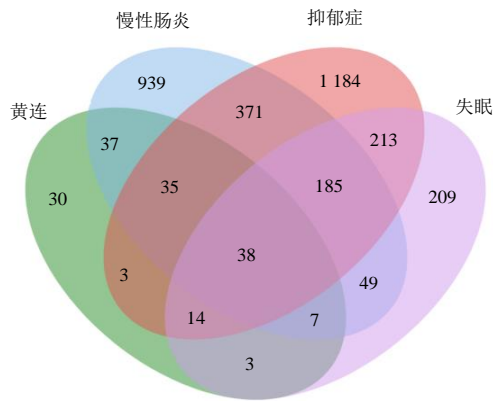


图1 黄连活性成分靶点及慢性肠炎、失眠、抑郁症3种疾病靶点韦恩图

Fig. 1 Venn diagram of active ingredient targets of *Coptidis Rhizoma* and targets of chronic enteritis, insomnia, and depression

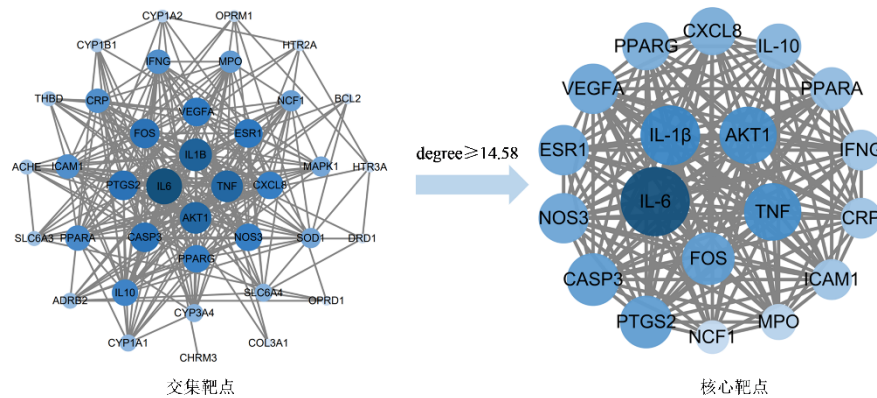


图2 核心靶点的筛选

Fig. 2 Screening of core targets

结果显示,各小分子化合物与核心靶点之间的对接活性均 $< -20.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,说明各化合物与疾病靶点之间具有较强的对接活性。其中分子对接得分最高的为小檗浸碱-FOS,分值为 $-36.0 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ,得分最低的为黄藤素-TNF,分值为 $-25.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ 。以槲皮素为例,将槲皮素与核心靶点对接结果可视化,见图7。

### 3 讨论

现有研究表明,“脑-肠轴”在脑病和肠病中均发挥关键作用。“脑-肠轴”紊乱主要导致2类疾病的发生,一类是精神类疾病,如失眠、抑郁症等;另一类是肠道疾病,如慢性肠炎。故临床上肠道疾病与精神类疾病往往伴行。研究表明,益生菌或抗生素可能通过调节肠道菌群改善精神障碍患者症状<sup>[22]</sup>;小剂量抗抑郁药物如度洛西汀、氟西汀等在改善患者躯体症状的同时,也可以减少肠道炎症反应的发生<sup>[23]</sup>;口服乌梅丸在改善失眠患者睡眠质量的同时,

肠道菌群的相对丰度和多样性亦得到改善<sup>[24]</sup>。抗生素、压力和不良饮食习惯等因素会干扰肠道菌群,使其转变为抑郁表型,增加抑郁症的发病率<sup>[25]</sup>;若将“抑郁菌群”定植到无菌小鼠,也会造成无菌小鼠出现更多抑郁行为<sup>[26]</sup>。

### 2.6 分子对接结果

利用PDB数据库查找IL-6、IL-1 $\beta$ 、AKT1、TNF、FOS结构,其在PDB数据库的编号分别对应4CNI、4DEP、1UNQ、7KPB、1S9K。为进一步验证小分子化合物和蛋白质之间的作用关系,选取节点度值较高的活性化合物槲皮素、氢化小檗碱、小檗浸碱、黄藤素、小檗碱与核心靶点IL-6、IL-1 $\beta$ 、AKT1、TNF、FOS进行分子对接。利用Autodock vina完成分子对接,将exhaustiveness设置为10,对接次数设置为20次,以最大限度地保证分子对接的准确性。分子对接结果如图6所示。

“脑肠相通”理论在古书中早有记载。从经络循行角度,《灵枢·经脉》中描述了大肠经和小肠经的循行,“大肠手阳明之脉……其支者:从缺盆上颈,贯颊,入下齿中……上挟鼻孔”“小肠手太阳之脉……其支者:从缺盆循颈上颊,至目锐眦,却入耳中……至目内眦,斜络于颧”,头为诸阳之会,这些经络联系奠定了脑-肠相关性的基础;从脏腑功能角度,“神者,水谷之精气(《灵枢·平人绝谷》)”“五谷之津液……补益脑髓(《灵枢·五癯津液别第三十六》)”,阐述了“神”与“五谷”相互为用、神明共统的关系,间接证实了胃肠与脑的密切联系<sup>[27]</sup>;从藏象学说角度,《黄帝内经》提出“心与小肠相表里”理

时,肠道菌群的相对丰度和多样性亦得到改善<sup>[24]</sup>。抗生素、压力和不良饮食习惯等因素会干扰肠道菌群,使其转变为抑郁表型,增加抑郁症的发病率<sup>[25]</sup>;若将“抑郁菌群”定植到无菌小鼠,也会造成无菌小鼠出现更多抑郁行为<sup>[26]</sup>。

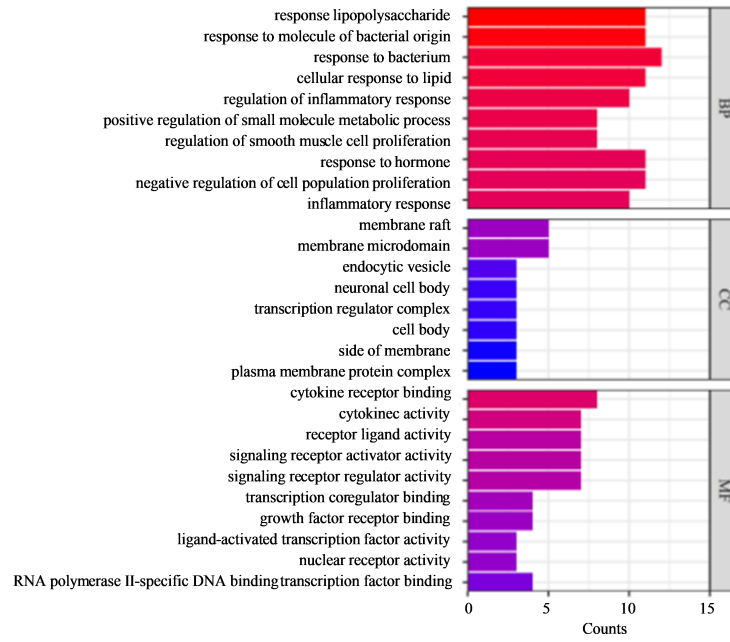


图 3 核心靶点 GO 分析  
Fig. 3 GO analysis of core targets

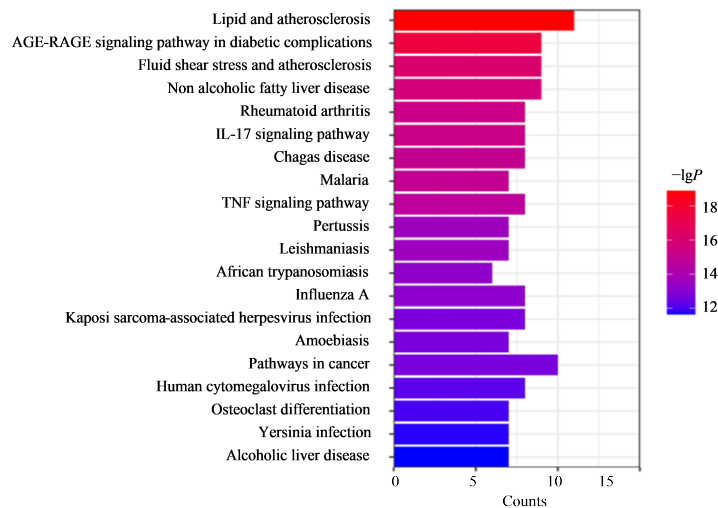


图 4 核心靶点 KEGG 分析  
Fig. 4 KEGG analysis of core targets

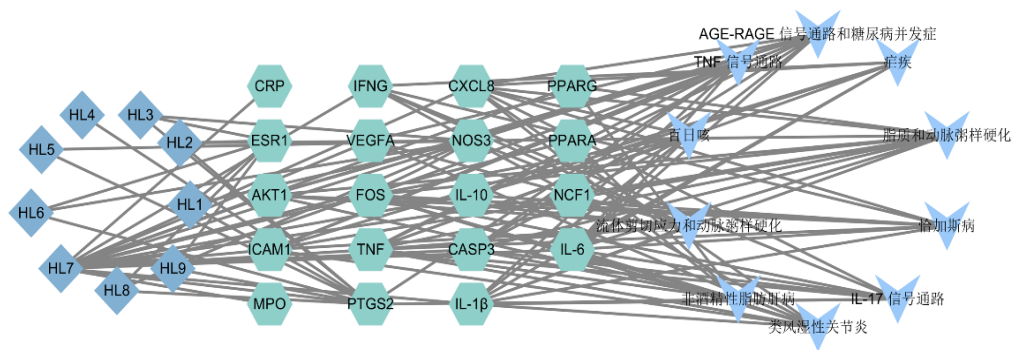


图 5 黄连活性成分-靶点-通路网络  
Fig. 5 Active ingredient-target-pathway network diagram of *Coptidis Rhizoma*

表3 核心通路及其对应的靶点

Table 3 Core pathways and corresponding targets

核心信号通路	数量	靶点名称
AGE-RAGE 信号通路	9	AKT1、CASP3、ICAM1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CXCL8、NOS3、TNF、VEGFA
IL-17 信号通路	8	CASP3、FOS、IFNG、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CXCL8、PTGS2、TNF
TNF 信号通路	8	AKT1、CASP3、FOS、ICAM1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、PTGS2、TNF
Toll样受体信号通路	6	AKT1、FOS、IL-1 $\beta$ 、IL-6、CXCL8、TNF
C型凝集素受体信号通路	6	AKT1、IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-10、PTGS2、TNF
NF- $\kappa$ B 信号通路	5	ICAM1、IL-1 $\beta$ 、CXCL8、PTGS2、TNF
T细胞受体信号通路	5	AKT1、FOS、IFNG、IL-10、TNF
HIF-1 信号通路	5	AKT1、IFNG、IL-6、NOS3、VEGFA
MAPK 信号通路	6	AKT1、CASP3、FOS、IL-1 $\beta$ 、TNF、VEGFA
VEGF 信号通路	4	AKT1、NOS3、PTGS2、VEGFA

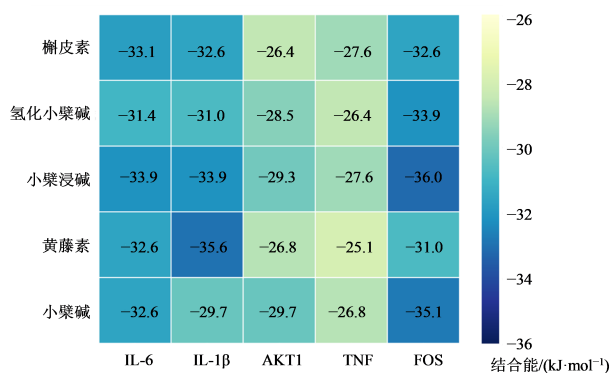


图6 分子对接得分

Fig. 6 Molecular docking score

论,心藏神,为神明之府,与现代医学的“脑”功能相通,若心神不安,则影响小肠的受盛化物之功。小肠功能受心气的支配与调节,心的功能也依赖于小肠的配合。以上理论与“脑-肠轴”的概念不谋而合。因此,慢性肠炎、失眠、抑郁症3者虽为不同疾病,但通过“脑-肠轴”互为联系,为中药异病同治奠定基础。

本研究网络药理学结果表明黄连防治慢性肠炎、失眠、抑郁症的核心靶点主要涉及IL-6、IL-1 $\beta$ 、AKT1、TNF、FOS等。其中IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF与炎症相关,AKT1编码丝/苏氨酸蛋白激酶,FOS是神经元

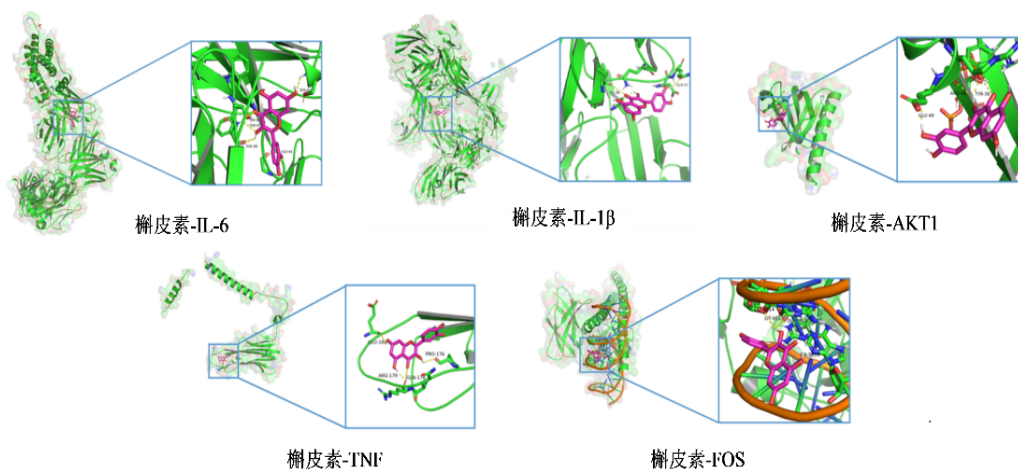


图7 槲皮素与核心靶点分子对接示意图

Fig. 7 Molecular docking visualization of quercetin and core targets

激活的标志物。这3类核心靶点与慢性肠炎、失眠、抑郁症的发生均具有显著相关性。炎症反应是以上3种疾病发生的关键路径,炎症因子IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF在其中发挥关键作用。首先,TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 等

因子能诱导肠上皮细胞通透性增加,是发生肠道炎症的重要机制<sup>[28]</sup>。赵恩春等<sup>[29]</sup>利用粪菌移植治疗慢性肠炎,治疗后患者腹泻、排便异常、消化道出血等症状好转的同时,TNF- $\alpha$ 、IL-6等炎症因子的水平

也显著降低,说明IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF与慢性肠炎的发生、发展以及治疗密切相关;其次,失眠小鼠血清及脑组织中高表达IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ ,说明IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF是失眠的关键因素<sup>[30]</sup>;抑郁症患者在服用选择性5-羟色胺再摄取抑制剂氟西汀后,血清中IL-6、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 等因子水平明显降低,说明IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF在抑郁症中发挥关键作用<sup>[31]</sup>。进一步研究发现,肠道菌群紊乱可释放大量的IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 等炎性因子,造成肠道炎症的同时,这些炎性因子也可以通过“脑-肠轴”进入中枢神经系统引起神经活动和功能的改变而导致抑郁和失眠<sup>[32]</sup>。AKT1为丝/苏氨酸蛋白激酶(AKT)的3种亚型之一,磷脂酰肌醇-3激酶(PI3K)能与AKT构成细胞信号通路,通过介导多种炎症细胞因子的信号转导,导致结肠黏膜受损,诱发结肠炎等肠道疾病<sup>[33]</sup>。若中枢神经系统的AKT抑制则会诱导信号缺陷,导致精神不良事件发生,如失眠、抑郁症等<sup>[34]</sup>。FOS又称c-Fos,是“脑-肠轴”研究中作为神经元激活的标志物,当受到内外应激刺激,中枢神经元中c-fos蛋白的表达迅速增加,对脑结构造成损害,导致精神类疾病的发生,如失眠、抑郁症小鼠模型中的c-fos表达明显增加<sup>[35-36]</sup>;但值得关注的是,功能性肠病模型的中枢神经系统及肠道中的c-fos表达也升高,电针治疗后腹泻好转的同时,c-fos水平也显著下降<sup>[37]</sup>。

根据数据分析结果,得到黄连治疗慢性肠炎、失眠、抑郁症的核心成分主要包括槲皮素、氢化小檗碱、小檗浸碱、黄藤素、小檗碱。以上核心成分可主要分为黄酮醇类及生物碱类化合物,大部分具有调节肠道微生态和调节神经递质释放的作用。如槲皮素具有抗炎、抗氧化、神经保护、调节HPA轴等作用,可以调控肠道黏膜屏障,降低肠道炎症反应、维系肠道微生态稳定<sup>[38]</sup>;也可以延长睡眠时间并通过增加入睡率治疗失眠<sup>[39]</sup>;还可调节海马体和前额叶皮层中的脑源性神经营养因子治疗抑郁症<sup>[40]</sup>。这种肠道和中枢的双重调节作用可能与肠道是多种神经递质产生的场所,超90%的神经递质产生于肠道有关。这些递质通过“脑-肠轴”影响中枢神经系统<sup>[41]</sup>。如槲皮素具有调节去甲肾上腺素(NE)、多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)及脑源性神经营养因子(BDNF)等蛋白质及活性物质释放的作用,故槲皮素在慢性肠炎、抑郁症、失眠中均可以发挥治疗作用。其他如氢化小檗碱、小檗浸碱、黄藤素、小檗碱均可通过“脑-肠轴”调节中枢神经,对肠道及大脑发挥保护作用。

根据KEGG分析推断,黄连干预慢性肠炎、失眠、抑郁症的信号通路包括AGE-RAGE信号通路、IL-17信号通路、TNF信号通路等,主要与机体的炎症反应相关,在慢性肠炎、失眠、抑郁症中发挥了重要调节作用。如AGE-RAGE信号通路通过诱导炎症反应、激活氧化应激等途径破坏肠道的屏障功能导致肠炎的发生;而抑郁症小鼠模型中的AGE-RAGE信号通路也显著激活<sup>[42-43]</sup>。IL-17A及IL-17RA在肠炎组织中表达明显增加<sup>[44]</sup>。下调IL-17信号通路,可以缓解压力诱导的炎症反应<sup>[45]</sup>;而失眠患者血清中IL-17水平显著升高<sup>[46]</sup>。炎症信号是肠道和中枢神经系统间相互作用的重要途径<sup>[32]</sup>。AGE-RAGE、IL-17、TNF信号通路既与肠道炎症的发生相关,也参与了失眠、抑郁症等精神疾病的产生,所以可能是黄连发挥异病同治效的关键信号通路。

综上所述,慢性肠炎、失眠、抑郁症3者虽为不同疾病,但可以通过“脑-肠轴”互为联系。本研究基于“脑-肠轴”理论通过网络药理学及分子对接技术<sup>[47-48]</sup>,探讨了黄连治疗3种疾病异病同治的分子机制,预测得到槲皮素、氢化小檗碱、小檗浸碱、黄藤素、小檗碱等是黄连发挥治疗作用的主要活性化合物,IL-6、IL-1 $\beta$ 、AKT1、TNF、FOS等是黄连发挥治疗作用的关键作用靶点,而治疗可能主要通过AGE-RAGE、IL-17、TNF等信号通路而实现。并推测肠道菌群的调节、肠道炎性物质的控制、神经递质的释放可能是黄连通过“脑-肠轴”治疗慢性肠炎、失眠、抑郁症的关键机制。但本研究仍具有一定的局限性,网络数据库平台及生物信息分析软件的部分数据亟待完善,所以需要开展进一步的实验验证。本研究为黄连通过“脑-肠轴”治疗慢性肠炎、失眠、抑郁症提供理论依据,希望未来有更多基础及临床研究进一步探讨黄连异病同治的疗效及机制。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 刘毅,胡娇娇,潘杰,等. 升阳除湿汤加减对慢性肠炎疗效及可能机制研究[J]. 世界中医药, 2021, 16(3): 467-471, 476.  
Liu Y, Hu J J, Pan J, et al. Study on the therapeutic effect and possible mechanisms of Shengyang Chushi Decoction on chronic enteritis [J]. World Chin Med, 2021, 16(3): 467-471, 476.
- [2] 付琳,李冀,董婉茹,等. 基于“神经-内分泌-免疫”调节机制探讨针刺治疗抑郁症的研究概况[J]. 针灸临床杂志, 2021, 37(4): 93-97.

- Fu L, Li J, Dong W R, et al. Research overview of acupuncture in treating depression based on 'Neuro-endocrine-immune' regulation mechanism [J]. *J Clin Acupunct Moxibustion*, 2021, 37(4): 93-97.
- [3] 陈启仪, 路聚保, 秦环龙, 等. "胃肠精神病学"的临床意义与干预策略 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(9): 771-776.
- Chen Q Y, Lu J B, Qin H L, et al. Clinical significance and intervention strategy of gastrointestinal psychiatry [J]. *Chin J Gastrointest Surg*, 2022, 25(9): 771-776.
- [4] 马春雷, 李方玲. 葛根芩连汤方证要义与合方应用 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38(5): 576-580.
- Ma C L, Li F L. Significance of prescriptions and symptoms of Gegen Qinlian Decoction and its application [J]. *Jilin J Chin Med*, 2018, 38(5): 576-580.
- [5] 谢飞, 李五生, 金宗英, 等. 加减白头翁汤糊剂灌肠治疗慢性结肠炎的临床观察 [J]. *成都医学院学报*, 2016, 11(1): 96-97, 102.
- Xie F, Li W S, Jin Z Y, et al. Clinical observation on treatment of chronic enteritis with modified paste *Pulsatilla* decoction *Enema* [J]. *J Chengdu Med Coll*, 2016, 11(1): 96-97, 102.
- [6] 黄涛. 中医经方治疗失眠的临床应用 [J]. *中医临床研究*, 2021, 13(2): 74-76.
- Huang T. Clinical application of TCM classic prescription in treating insomnia [J]. *Clin J Chin Med*, 2021, 13(2): 74-76.
- [7] 孙雨, 杨钰涵, 王珺, 等. 交泰丸的化学成分、药理作用、临床应用的研究进展及质量标志物的预测分析 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(12): 2784-2791.
- Sun Y, Yang Y H, Wang J, et al. Review of chemical constituents, pharmacological effects and clinical applications of Jiaotai Pills and predictive analysis of its quality marker (Q-marker) [J]. *China J Chin Mater Med*, 2020, 45(12): 2784-2791.
- [8] Pinzi L C, Rastelli G. Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(18): 4331.
- [9] Ru J L, Li P, Wang J N, et al. TCMSP: A database of systems pharmacology for drug discovery from herbal medicines [J]. *J Cheminform*, 2014, 6: 13.
- [10] Zhang W J, Xue K Y, Gao Y G, et al. Systems pharmacology dissection of action mechanisms of *Dipsaci Radix* for osteoporosis [J]. *Life Sci*, 2019, 235: 116820.
- [11] Apweiler R, Bairoch A, Wu C H, et al. UniProt: The universal protein knowledgebase [J]. *Nucleic Acids Res*, 2004, 32(Database issue): D115-D119.
- [12] Safran M, Dalah I, Alexander J, et al. GeneCards Version 3: The human gene integrator [J]. *Database*, 2010, 2010: baq020.
- [13] Amberger J S, Hamosh A. Searching online Mendelian inheritance in man (OMIM): A knowledgebase of human genes and genetic phenotypes [J]. *Curr Protoc Bioinform*, 2017, doi: 10.1002/cpbi.27.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Shannon P, Markiel A, Ozier O, et al. Cytoscape: A software environment for integrated models of biomolecular interaction networks [J]. *Genome Res*, 2003, 13(11): 2498-2504.
- [17] Zhou Y Y, Zhou B, Pache L, et al. Metascape provides a biologist-oriented resource for the analysis of systems-level datasets [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1523.
- [18] Berman H M, Westbrook J, Feng Z, et al. The protein data bank [J]. *Nucleic Acids Res*, 2000, 28(1): 235-242.
- [19] Morris G M, Huey R, Lindstrom W, et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility [J]. *J Comput Chem*, 2009, 30(16): 2785-2791.
- [20] Trott O, Olson A J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading [J]. *J Comput Chem*, 2010, 31(2): 455-461.
- [21] Hsin K Y, Ghosh S, Kitano H. Combining machine learning systems and multiple docking simulation packages to improve docking prediction reliability for network pharmacology [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e83922.
- [22] Pan J X, Deng F L, Zeng B H, et al. Absence of gut microbiota during early life affects anxiolytic Behaviors and monoamine neurotransmitters system in the hippocampal of mice [J]. *J Neurol Sci*, 2019, 400: 160-168.
- [23] 赵菁, 许波, 赵俊, 等. 陆为民从"心与小肠相表里"论治炎症性肠病 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(6): 440-444.
- Zhao J, Xu B, Zhao J, et al. Exploration of theory of heart and small intestine being interior-exteriorly related and its application in TCM syndrome and treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Chin J Integr Tradit West Med Dig*, 2021, 29(6): 440-444.



- [24] 朱晓松, 彭善鑫, 左志文, 等. 失眠患者乌梅丸加减方口服后睡眠质量及肠道菌群变化 [J]. 山东医药, 2022, 62(11): 47-49.  
Zhu X S, Peng S X, Zuo Z W, et al. Changes of sleep quality and intestinal flora of insomnia patients after oral administration of Wumei Pill [J]. Shandong Med J, 2022, 62(11): 47-49.
- [25] Liang S, Wu X L, Hu X, et al. Recognizing depression from the Microbiota-Gut-Brain axis [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(6): 1592.
- [26] Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism [J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(6): 786-796.
- [27] 万方, 祝鹏宇. 基于脑肠轴理论探析针灸调节肠道菌群防治阿尔兹海默症思路 [J]. 河北中医学报, 2023, 38(3): 29-34.  
Wang F, Zhu P Y. Based on the brain-gut axis theory exploring the idea of acupuncture and moxibustion in the prevention and treatment of Alzheimer's disease by regulating intestinal flora [J]. J Hebei Tradit Chin Med Pharmacol, 2023, 38(3): 29-34.
- [28] Al-Sadi R M, Ma T Y. IL-1beta causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability [J]. J Immunol, 2007, 178(7): 4641-4649.
- [29] 赵恩春, 李克亚. 粪菌移植对慢性肠炎患者预后的影响 [J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(8): 939-943, 948.  
Zhao E C, Li K Y. Impact of fecal bacteria transplantation on the prognosis of patients with chronic enteritis [J]. Chin J Microecol, 2021, 33(8): 939-943, 948.
- [30] 李莉, 刘茹, 何晶, 等. 温胆汤方剂对睡眠剥夺小鼠氧化应激及炎症反应的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2022, 38(3): 308-312.  
Li L, Liu R, He J, et al. Effects of Wendan Decoction on oxidative stress and inflammatory response in sleep deprived mice [J]. Chin J Immunol, 2022, 38(3): 308-312.
- [31] 李勃, 梁璇, 鲁莹, 等. 抗TNF- $\alpha$ 药物治疗抑郁症的研究进展 [J]. 中国病理生理杂志, 2022, 38(7): 1334-1339.  
Li B, Liang X, Lu Y, et al. Research progress of anti-TNF- $\alpha$  drugs in depression [J]. Chin J Pathophysiol, 2022, 38(7): 1334-1339.
- [32] 康安, 郑啸, 文红梅, 等. 炎症信号在脑-肠轴中的传递及药物干预机制研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(12): 1407-1412.  
Kang A, Zheng X, Wen H M, et al. Transmission of inflammatory signals along the[brain gut]advances and intervention strategies [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2012, 17(12): 1407-1412.
- [33] 王婷婷. 基于网络药理学研究葛根芩连汤治疗急性肠炎的作用机制 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.  
Wang T T. Study on the mechanism of Gegen Qinlian Decoction in treating acute enteritis based on network pharmacology strategy [D]. Shanghai: Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, 2020.
- [34] Tsimberidou A M, Skliris A, Valentine A, et al. AKT inhibition in the central nervous system induces signaling defects resulting in psychiatric symptomatology [J]. Cell Biosci, 2022, 12(1): 56.
- [35] 张慧, 冯卫星, 张焕超. 温胆汤对焦虑性失眠大鼠即刻早期基因表达的影响 [J]. 陕西中医, 2016, 37(7): 931-933.  
Zhang H, Feng W X, Zhang H C. Effect of Wendan Decoction on immediate early gene expression in rats with anxiety insomnia [J]. Shaanxi J Tradit Chin Med, 2016, 37(7): 931-933.
- [36] 刘溪, 张慧, 冯思娜, 等. 解郁止痛方对偏头痛-抑郁病模式大鼠行为学及c-fos、c-jun基因表达影响 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(10): 25-30, F0003.  
Liu X, Zhang H, Feng S N, et al. Effect of Jieyu Zhitong Decoction on behavior and c-fos and c-Jun gene expression in migraine-depression model rats [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2022, 24(10): 25-30, F0003.
- [37] 王强, 王渊, 牛文民, 等. 电针不同穴组对功能性腹泻大鼠下丘脑及结肠5-羟色胺和c-fos蛋白表达的影响 [J]. 针刺研究, 2019, 44(7): 501-505.  
Wang Q, Wang Y, Niu W M, et al. Electroacupuncture improves intestinal function by down-regulating expression of 5-HT<sub>1A</sub>R and c-fos proteins in the hypothalamus and colon tissues via brain-gut axis in rats with functional diarrhea [J]. Acupunct Res, 2019, 44(7): 501-505.
- [38] 梅华迪, 李袁飞, 马现永, 等. 槲皮素对动物肠道黏膜屏障功能的影响及其调控机制 [J]. 动物营养学报, 2022, 34(9): 5475-5488.  
Mei H D, Li Y F, Ma X Y, et al. Effects and regulatory mechanisms of quercetin on animal intestinal mucosal barrier function [J]. Chin J Anim Nutr, 2022, 34(9): 5475-5488.
- [39] Ye M F, Liu Z, Lou S F, et al. *Flos Albiziae* aqueous extract and its active constituent quercetin potentiate the hypnotic effect of pentobarbital via the serotonergic system [J]. Biomed Rep, 2015, 3(6): 835-838.
- [40] Fang K, Li H R, Chen X X, et al. Quercetin alleviates LPS-induced depression-like behavior in rats via regulating BDNF-related imbalance of copine 6 and TREM1/2 in the hippocampus and PFC [J]. Front Pharmacol, 2020, 10: 1544.

- [41] 熊林林, 舒青龙, 唐芳瑞, 等. 基于"脑肠轴"的中医药微生态研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2021, 32(6): 1438-1443.  
Xiong L L, Shu Q L, Tang F R, et al. Research progress of microecology of traditional Chinese medicine based on "brain-gut axis" [J]. Lishizhen Med Mater Med Res, 2021, 32(6): 1438-1443.
- [42] Snelson M, Lucut E, Coughlan M T. The role of AGE-RAGE signalling as a modulator of gut permeability in diabetes [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(3): 1766.
- [43] Huang J, Chen B, Wang H, et al. Dihydropyridin attenuates depressive-like behaviors in mice by inhibiting the AGE-RAGE signaling pathway [J]. Cells, 2022, 11(23): 3730.
- [44] 杨学良, 孙雪梅, 赵晓晖, 等. 白细胞介素-17A 及其受体与巨噬细胞在肠癌、肠炎和肠息肉组织中表达及意义 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(1): 1-3.  
Yang X L, Sun X M, Zhao X H, et al. Expression and significance of IL-17A, IL-17RA and phagocytes in colon carcinoma, enteritis and intestinal polyps [J]. Chin J Gerontol, 2018, 38(1): 1-3.
- [45] Westfall S, Caracci F, Zhao D Y, et al. Microbiota metabolites modulate the T helper 17 to regulatory T cell (Th17/Treg) imbalance promoting resilience to stress-induced anxiety- and depressive-like behaviors [J]. Brain Behav Immun, 2021, 91: 350-368.
- [46] 秦冰, 李莉, 刘芳翡, 等. 老年失眠患者血清 miR-147 表达与 Treg/Th17 水平的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(19): 4290-4293.  
Qin B, Li L, Liu F F, et al. Relationship between serum miR-147 expression and Treg/Th17 level in elderly patients with insomnia [J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(19): 4290-4293.
- [47] 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.  
Niu M, Zhang S Q, Zhang B, et al. Interpretation of Network Pharmacology Evaluation Method Guidance [J]. Chin Tradit Herb Drug, 2021, 52(14): 4119-4129.
- [48] 邓雅凤, 王洋洋, 鱼涛. 基于网络药理学与分子对接的化肝煎对失眠、慢性萎缩性胃炎和胃食管反流病"异病同治"作用机制探讨 [J]. 药物评价研究, 2022, 45(11): 2176-2187.  
Deng Y F, Wang Y Y, Yu T. Mechanism of Hua-Gan Decoction in treating insomnia, chronic atrophic gastritis and gastroesophageal reflux disease based on network pharmacology and molecular docking [J]. Drug Eval Res, 2022, 45(11): 2176-2187.

[责任编辑 刘东博]