

## 基于肠道菌群探讨莲子心治疗失眠的研究进展

化玉娇<sup>1,2</sup>, 徐立然<sup>1,2,3,4</sup>, 雷丽亚<sup>2,5</sup>, 孟庆铨<sup>1,2</sup>, 岳静宇<sup>1,2,3\*</sup>

1. 河南中医药大学第一附属医院 艾滋病临床研究中心, 河南 郑州 450000
2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000
3. 河南省病毒性疾病中医药防治重点实验室, 河南 郑州 450000
4. 豫药全产业链研发河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046
5. 河南中医药大学第一附属医院 脑病中心, 河南 郑州 450000

**摘要:** 失眠作为一种常见的睡眠障碍, 其发病率逐年上升, 发病机制与肠道菌群紊乱密切相关。目前临床治疗失眠的方法多存在局限性及不良反应, 通过总结近国内外文献发现, 莲子心 *Nelumbinis Plumula* 具有多成分、多途径、多靶点的特点, 通过调控肠道菌群, 影响肠道屏障功能、微生物组成及其代谢产物, 并抑制炎症反应及调节免疫, 从而发挥镇静催眠作用, 但其具体分子机制网络尚未完全阐明。阐述肠道菌群在失眠发生发展中的作用机制及莲子心的调节作用, 建立“莲子心-肠道菌群-失眠”轴的系统性解析, 为莲子心治疗失眠和菌群靶向药的开发提供参考和理论支持, 推动中西医协同防治失眠从基础研究向临床精准治疗的跨越。

**关键词:** 失眠; 肠道菌群; 莲子心; 莲心碱; 芦丁; 槲皮素; 短链脂肪酸

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)09-3636-10

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.09.031

## Research progress on *Nelumbinis Plumula* treatment for insomnia based on gut microbiota

HUA Yujiao<sup>1,2</sup>, XU Liran<sup>1,2,3,4</sup>, LEI Liya<sup>2,5</sup>, MENG Qingquan<sup>1,2</sup>, YUE Jingyu<sup>1,2,3</sup>

1. AIDS Clinical Research Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
2. The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China
3. Henan Provincial Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Viral Diseases, Zhengzhou 450000, China
4. Encephalopathy Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China
5. Henan Provincial Collaborative Innovation Center for R&D of the Whole Industry Chain of Yu Medicine, Zhengzhou 450000, China

**Abstract:** Insomnia, as a common sleep disorder, exhibits a rising incidence rate annually, with its pathogenesis closely linked to gut microbiota dysbiosis. Currently, most of the clinical methods for the treatment of insomnia have limitations and adverse reactions. A review of recent domestic and international literature indicates that Lianzixin (*Nelumbinis Plumula*) possesses multi-component, multi-pathway, and multi-target characteristics. It exerts sedative and hypnotic effects by regulating the gut microbiota composition, influencing intestinal barrier function, microbial composition, and their metabolites, while also suppressing inflammatory responses and modulating immune homeostasis. However, its specific molecular mechanism network has not yet been fully elucidated. This review elaborates on mechanism of gut microbiota in occurrence and development of insomnia and the regulatory effects of *Nelumbinis Plumula*, establishes

收稿日期: 2025-10-26

基金项目: 第七批全国老中医药专家学术经验继承项目(国中医药人教函[2022]76号); 河南省中医药科学研究专项课题(2023ZXZX1057, 2023ZXZX1143); 河南省自然科学基金资助项目(252300421632); 河南省病毒性疾病中医药防治重点实验室开放课题(SBDSYY2022-001)

作者简介: 化玉娇, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治感染性疾病。E-mail: Hlucky0209@163.com

\*通信作者: 岳静宇, 副主任医师, 从事中医药防治感染性疾病的基础与临床研究。E-mail: yuejingyu@aliyun.com

a systematic analysis of “*Nelumbinis Plumula*-gut microbiota-insomnia” axis, and provides theoretical support and reference for developing *Nelumbinis Plumula*-based insomnia treatments and microbiota-targeted drugs, advancing the collaborative prevention and treatment of insomnia through traditional Chinese medicine and Western medicine from basic research to precision clinical therapy.

**Key words:** insomnia; gut microbiota; *Nelumbinis Plumula*; liensinine; rutin; quercetin; short-chain fatty acids

失眠是一种常见的睡眠障碍,主要表现为睡眠条件充足时仍有频繁、持续的入睡和/或维持睡眠困难,并伴有日间功能损害<sup>[1]</sup>。中医将其归为“不得眠”“不得卧”“不寐”“目不瞑”等范畴,其病位在心,与肝脾肾有关。根据流行病学研究显示,全球失眠患病率至少 6%,我国有 45.4%的人近 1 个月内出现过失眠<sup>[2]</sup>,且我国失眠率呈逐年上升趋势<sup>[3]</sup>。

肠道菌群有“第二大脑”之称<sup>[4]</sup>,中西医理论均证实其与睡眠密切相关。“胃不和则卧不安”“阳明逆不得从其道,故不得卧也”“其肠胃小,皮肤滑以缓,分肉解利,卫气之留于阳也久,故少瞑焉”等从病理上强调脾胃肠功能失调可致失眠。生理功能上,“大肠小肠,皆属于胃”,脾胃与大小肠共同参与运化腐熟水谷、泌别清浊及传导糟粕等过程,并协调气机升降;经络循行上,胃经与大肠经交汇于迎香穴,二者均为多气多血之经,古代常将胃肠统称作胃,并且胃经旁行入目内眦,与主司眼睑开阖的阴阳跷脉分别在目下及口角旁交会,提示胃肠参与睡眠的调节过程。现代研究进一步揭示,肠道菌群约 35%丰度(即占总数 60%)呈现节律振荡(即“肠道子钟”),与下丘脑视交叉上核主导的“中枢时钟”协同调控生理节律<sup>[5]</sup>;并且失眠与菌群紊乱经“肠-脑”轴互为影响<sup>[6]</sup>。说明肠道菌群紊乱与失眠存在双向调控,为失眠的发病机制及治疗研究提供了新思路。

目前,临床治疗失眠主要包括药物治疗(苯二氮革类与非苯二氮革类)、非药物治疗(心理疗法/认知行为疗法)或二者联合治疗<sup>[7]</sup>,但药物治疗因思睡/嗜睡、头晕、头痛、成瘾、耐受性等不良反应受限,心理疗法虽作为一线治疗但因资源短缺及依从性差难以普及<sup>[1,8]</sup>。莲子心 *Nelumbinis Plumula* 作为治疗心肾不交型失眠的经典中药,相关研究已初步揭示其对肠道菌群的潜在调节作用。本文通过整合分散研究成果,旨在从肠道屏障、肠道微生物群及其衍生代谢物、免疫炎症几个方向进行探讨,以揭示“莲子心-肠道菌群-失眠”的关联网络,为后续研究提供理论框架。

## 1 莲子心的中医基础及现代研究

莲子心之名始载于《食性本草》<sup>[9]</sup>,又名莲蕙、

苦蕙、莲心<sup>[10]</sup>,为睡莲科植物莲 *Nelumbo nucifera* Gaertn.的成熟种子中的干燥幼叶及胚根,性寒,味苦,归心、肾经,具清心安神、交通心肾、涩精止血之效,主治心肾不交型不寐<sup>[11-16]</sup>。中医理论阐释其功效主要基于其性味及归经。苦味“能泄能坚”,莲子心可通过泻火存阴、清心降火以安神定志<sup>[17]</sup>。《温病条辨》<sup>[8,12]</sup>论其“由心走肾,能使心火下通于肾,又回环上升,能使肾水上潮于心”;《本草新编》<sup>[16]</sup>强调莲子心清心肾二火以调和阴阳、安神定志;《重庆堂随笔》则补充“莲子交心肾,不可去心,然能滞气”<sup>[9]</sup>。从脏腑层面指出,莲子心通过调节心肾气机,促使肾水上济制心火、心火下行温肾阳,恢复水火既济及气血阴阳平衡,从而改善不寐<sup>[8]</sup>。《景岳全书》<sup>[18]</sup>谓肾藏精,通于脑;当肾精亏虚,脑髓乏源,脉道艰涩,则脑失所养、瘀阻脑窍<sup>[19-20]</sup>;《中国医学汇海》云:“盖心肾相交,水火济而后妙用神,脑以肾水之流生为体,心火之灵明为用”,进一步强调心、肾、脑三者密切相关<sup>[21]</sup>。此外,“胃为肾之关”“脾肾亏虚、浊毒内蕴”等中医理论揭示脾胃与肾脏在生理病理层面也联系紧密<sup>[22]</sup>;Meijers 等<sup>[23]</sup>提出“肠-肾轴”概念,认为肠道菌群紊乱,内毒素或有害菌入血,促进肾脏炎症及损伤<sup>[24]</sup>。研究表明,粪杆菌属 *Faecalibacterium* 的有益菌(*Prausnitzii*)可产生丁酸盐,进而通过 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptors, GPCR)-43 改善肾脏损伤<sup>[25]</sup>,进一步证实肠道菌群与肾脏关联。综上所述,心肾与“肠脑轴”在理论与机制层面高度契合,为从“肠脑轴”角度探讨莲子心“交通心肾、清心安神”功效奠定理论基础。

我国长期临床实践及多项体内外实验证实,莲子心具有显著的神经系统活性及良好的清除氧自由基作用,与其清心安神功效相符<sup>[15,26-27]</sup>,多用于失眠、焦虑、抑郁、阿尔茨海默病等心脑血管疾病及抗炎、抗肿瘤、抗氧化等领域<sup>[26]</sup>。大鼠模型实验证实,莲子心提取物可通过调节  $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能及血清素能受体以缩短睡眠潜伏期、增加非快速眼动睡眠及总睡眠时间<sup>[28]</sup>。随着分离纯化与检测技术革新,近年研究发

现莲子心中存在多种新型成分及已知成分的衍生物。He 等<sup>[13]</sup>通过代谢组学与转录组学联合分析,首次在莲子心成熟过程中鉴定出 5 种新型去甲荷叶碱衍生物,其含量随成熟度递增且具潜在神经调节活性;刘坤等<sup>[29]</sup>首次从莲子心中分离出 4-羟基苯乙醇-4-*O*- $\beta$ -*D*-吡喃葡萄糖苷,并证实金丝桃苷和芦丁具有更强的 1,1-二苯基-2-苦基肼基自由基清除活性。此外,莲子心生物碱的甲基化、羟基化衍生物<sup>[30]</sup>及黄酮的硫酸化修饰产物<sup>[31]</sup>,水溶性和生物利用度更高,为后续药效物质筛选提供新方向。酚酸类(绿原酸、没食子酸)<sup>[32]</sup>及多种微量元素(锌、锰、铬)亦在抗氧化、抗炎及神经保护中发挥协同作用,体现莲子心“多成分-多靶点”作用特点。吴梅青等<sup>[33]</sup>研究发现莲子心中锌、锰含量与莲心碱的合成或积累呈正相关,而铬则呈抑制作用,初步揭示莲子心活性成分与微量元素密切相关。现代药理研究表明,其活性成分包括生物碱类(莲心碱、异莲心碱、甲基莲心碱、去甲基乌药碱、荷叶碱、前荷叶碱等)、黄酮类(芦丁、槲皮素、山柰酚、金丝桃苷、水仙苷等)、多糖类、挥发油类、甾醇及多种微量营养素等<sup>[10,27,34]</sup>。目前研究多集中在生物碱类(尤其是莲心碱、异莲心碱、甲基莲心碱)及黄酮类(尤其是芦丁、槲皮素),而多糖等非主要成分及挥发油类、甾醇等微量元素研究尚少,且莲子心安神功效与肠道菌群之间的作用机制尚不清晰<sup>[11,35]</sup>。

## 2 莲子心调控肠道菌群抗失眠

### 2.1 肠道屏障功能

**2.1.1 肠道屏障损伤导致失眠的机制** 肠道屏障系统是由物理、化学、免疫及微生物 4 大屏障在肠道内构成的防御系统,具有选择通透性,能够维持肠道稳态,防止肠腔内细菌、代谢物等有害物质进入血液循环及中枢神经系统(central nervous system, CNS)等,从而维持机体内环境相对稳定及正常生理活动<sup>[36-38]</sup>。紧密连接(tight junction, TJ)蛋白是维持肠黏膜物理屏障稳定的关键,其中闭锁小带蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)在肠道上皮中高表达,起细胞骨架和传递信号分子的作用;闭合蛋白(Occludin)则是维持紧密连接结构完整及屏障功能正常的重要调节蛋白之一,二者减少均会导致肠道通透性增加,物理屏障功能受损<sup>[39-40]</sup>。

肠道屏障功能受损,在失眠的发病机制中起关键作用,是诱导失眠的危险因素之一。蔡艺娴<sup>[41]</sup>发现失眠障碍患者血清中二胺氧化酶、*D*-乳酸、肠型

脂肪酸结合蛋白水平等肠道黏膜屏障损伤标志物及细菌内毒素均显著低于健康对照组,提示失眠障碍患者存在肠道黏膜屏障功能受损或肠道黏膜萎缩。另有研究表明,睡眠剥夺小鼠及阻塞性睡眠呼吸暂停综合征患者中亦存在肠道黏膜屏障受损,且其损伤程度与病情严重程度相关<sup>[42-43]</sup>。此外,失眠模型小鼠实验显示,模型组结肠组织 ZO-1 和 Occludin 的基因及蛋白表达均显著降低,而给药组上述指标则不同程度显著升高<sup>[44]</sup>,进一步证实,TJ 蛋白低表达是肠道屏障功能受损进而导致失眠的关键分子。可见,肠道屏障损伤,肠黏膜完整性破坏,肠内有害物质可经血液循环进入 CNS,诱发神经炎症及睡眠障碍。

**2.1.2 莲子心通过修复肠道屏障功能治疗失眠** 莲子心黄酮(芦丁、槲皮素)作为其主要活性成分,在修复肠道屏障功能治疗失眠方面发挥重要作用。以芦丁为代表,其可通过调节杯状细胞及 TJ、黏连接蛋白表达,维持肠道屏障功能。Chen 等<sup>[45]</sup>通过粪便移植及肠道屏障功能评估发现,芦丁可增加杯状细胞计数,同时上调小鼠肠道 ZO-1、Occludin mRNA 水平,促进 E-钙黏蛋白、VE-钙黏蛋白、 $\beta$ -连环蛋白表达,并降低白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、IL-18 和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )等促炎因子水平,强化黏液层及上皮屏障完整性。此外,槲皮素同属黄酮类化合物,含量较高,对肠道屏障功能亦具有保护作用。已有研究揭示,槲皮素可呈剂量相关性减轻氧化应激对回肠黏膜中 ZO-1 的损伤,改善脂多糖对杯状细胞密度、黏蛋白 2 mRNA 的下调<sup>[46]</sup>。结肠炎小鼠实验证实,槲皮素可增加产生短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)的有益菌数量,通过增加 SCFAs 含量以上调 ZO-1、Occludin 蛋白水平,降低结肠上皮通透性<sup>[47]</sup>。可见,莲子心黄酮类主要活性成分可通过直接上调肠屏障相关蛋白,或通过调节 SCFAs 间接上调相关蛋白以改善肠道通透性、保护肠道屏障功能,同时调节肠道免疫、减少肠道炎症,推测莲子心可通过“肠道屏障-免疫炎症”轴缓解神经炎症并改善睡眠。

### 2.2 肠道菌群及其衍生代谢物调控网络

**2.2.1 肠道菌群及其衍生物导致失眠的机制** 肠道菌群是一个复杂且动态的群落,其中厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidetes)是优势门<sup>[48]</sup>。正常情况下,肠道菌群按一定比例共存以维持肠道

微生物稳态<sup>[49]</sup>；当肠道菌群结构及其代谢失调时会影响睡眠质量。赵勇等<sup>[50]</sup>采用高通量 16S rDNA 测序发现，与无睡眠障碍者（对照组）相比，围绝经期心肾不交型失眠者（病例组）拟杆菌门丰度显著降低，而布劳特氏菌属 *Blautia* 丰度显著升高。蔡艺娴<sup>[41]</sup>亦发现，相较健康对照组，失眠障碍组肠道菌群存在拟杆菌门丰度降低，放线菌门（Actinomycetes）、变形菌门（Proteobacteria）及厚壁菌门丰度升高。提示菌群失调与失眠联系紧密，调节肠道菌群稳态对失眠的预防和控制具有潜在意义。

SCFAs、神经递质等肠道菌群代谢物在维持睡眠稳态中发挥关键作用。前者包括甲酸、乙酸、丙酸、丁酸，可通过上调 TJ 蛋白、增加跨上皮电阻以增强肠道屏障完整性，激活游离脂肪酸受体及 GPCR，促进肠内分泌细胞释放肽 YY 和胰高血糖素样肽 1 等，经迷走神经或下丘脑-垂体-肾上腺（hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA）轴调节中枢睡眠节律，同时可调控生物钟基因表达<sup>[51-52]</sup>。后者包括 5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）、褪黑素、乙酰胆碱、GABA 等。乳酸杆菌属及其代谢物丁酸促进 5-HT 前体色氨酸经一系列酶作用转化为 5-HT<sup>[5,44,53]</sup>，进一步合成褪黑素，参与睡眠调节<sup>[51]</sup>。另外，乳酸杆菌属可合成乙酰胆碱<sup>[5]</sup>；短乳酸菌与牙双歧杆菌则代谢谷氨酸，经谷氨酸脱羧酶（glutamate decarboxylase, GAD）作用转化为 GABA，其虽无法穿透血脑屏障，但能直接激活突触后膜 GABA 受体，增加 Cl<sup>-</sup>通透性，降低神经元兴奋性，从而镇静催眠<sup>[54-55]</sup>。动物实验及益生菌研究（如鼠李糖乳杆菌）证实，益生菌刺激迷走神经分布区可上调海马、下丘脑等脑区 5-HT、GABA 受体表达，促进 5-HT、GABA 等抑制性递质释放，实现镇静催眠与情绪稳定<sup>[51,55-58]</sup>。另有研究表明，肠道梭菌属代谢物丁酸<sup>[59]</sup>与人血清中 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  等促炎因子浓度呈负相关<sup>[60]</sup>，与人血清中乙酰肉碱、苯乙胺呈正相关<sup>[61]</sup>，从而抑制神经炎症；并且该菌属代谢物的化学结构和性质与 GABA 相似，亦可与 CNS 中的 GABA 受体结合<sup>[62]</sup>，改善睡眠质量及情绪异常。

可见，肠道菌群及其代谢产物与失眠关系密切，当有益菌减少，有害菌增多，代谢产物失调，可经迷走神经或 HPA 轴影响 CNS。同时，肠道菌群及其代谢与肠道屏障相互关联，前者紊乱会加剧

后者受损，进一步增加失眠风险。

## 2.2.2 莲子心通过调节肠道微生物群及其代谢物治疗失眠

(1) 肠道微生物：莲子心生物碱类、黄酮类化合物及多糖成分均参与调节肠道微生物结构改善失眠，尤其是其主要成分甲基莲心碱、槲皮素。研究表明，甲基莲心碱作为莲子心生物碱类核心成分，可增加乳酸杆菌属相对丰度，后者与海马中多巴胺、5-HT、去甲肾上腺素（norepinephrine, NE）及 GABA 水平呈显著正相关<sup>[63]</sup>。研究进一步揭示，异喹啉类生物碱（莲子心生物碱类主要结构类型）可凭借其骨架疏水、氢键及静电作用与菌群细胞膜或宿主受体结合，并且其与多种肠道有益菌呈正相关<sup>[30,64]</sup>。而甲基莲心碱属于异喹啉类，结合上述研究提示甲基莲心碱可通过疏水、氢键或静电作用促进有益菌定植，进而调节睡眠相关神经递质以改善睡眠，且甲基莲心碱在莲子心中含量较高，具有代表性。另有研究发现，槲皮素为莲子心黄酮类主要成分之一，可增加乳酸杆菌属、普雷沃氏菌属 *Prevotellaceae*、短链菌属丰度及拟杆菌门/厚壁菌门的值，减少脱硫杆菌门（Desulfovibrionota）、丹毒丝菌目（Erysipelotrichina）、*Romboutsia* 属和丁球菌科（Dingballiaceae）丰度<sup>[47,65]</sup>。其中，乳酸杆菌属、普雷沃氏菌属、短链菌属和拟杆菌门丰度与 SCFAs 产生密切相关，上调乳酸杆菌属和普雷沃氏菌属丰度可维持肠道形态、增强肠上皮稳态、调节炎症反应；脱硫杆菌属于革兰阴性菌，可产生脂多糖等内毒素，进而诱导炎症；*Romboutsia* 属相对丰度增加与促炎因子和肠屏障破坏呈正相关，与 SCFAs 呈负相关<sup>[46-47]</sup>。提示莲子心黄酮可正向调节肠道菌群结构，促进有益菌生长，尤其是产生 SCFAs 的菌群，抑制有害菌增殖，恢复肠道菌群稳态及屏障功能，并抑制炎症，从而改善睡眠。此外，研究显示，莲子心多糖（NNP-2）组成以木糖、葡萄糖、果糖为主，且相对分子质量适宜，可呈剂量相关性促进嗜酸乳杆菌属、青少年双歧杆菌属增殖，增加 SCFAs 浓度<sup>[66]</sup>。揭示莲子心多糖亦具有益生元活性，可通过调节肠道菌群抗失眠。

(2) SCFAs：莲子心黄酮类主要活性成分可促进肠道微生物群落中 SCFAs 的产生，尤其是丁酸。db/db 小鼠粪便结果显示，以芦丁为代表的莲子心黄酮可显著提高乙酸、丙酸、丁酸及乙酸激酶、甲基丙二酰辅酶 A 脱羧酶、丁酰辅酶 A 浓度，进而维

持肠道稳态, 并抑制促炎因子入脑及皮质醇分泌, 从而调控外周-中枢免疫联动改善睡眠<sup>[5,47,67]</sup>。另有研究证实, 芦丁主要促进丁酸浓度, 进而抑制核因子- $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 通路、下调促炎基因表达、调节调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 并升高抗炎因子 IL-10 水平<sup>[45]</sup>; 同时丁酸为肠嗜咯细胞提供能量, 促进肠道 5-HT 合成, 从而调节睡眠-觉醒节律<sup>[68-69]</sup>。上述研究结果发现, 莲子心黄酮类主要成分一方面通过“SCFAs-炎症-免疫”轴抑制神经炎症, 另一方面通过“SCFAs-神经活性物质”轴改善睡眠。但是目前莲子心通过 SCFAs 代谢途径调控睡眠的相关研究较少, 未来应加强对其机制深入解析。

(3) 神经递质: 莲子心生物碱类、黄酮类化合物通过“直接中枢调控-肠道介导作用”双途径模式调节神经递质抗失眠。其中, 生物碱主要通过“肠-脑”轴调控中枢及血清中 5-HT、GABA、谷氨酸水平, 或靶向食欲素受体以抗失眠。Yeh 等<sup>[70]</sup>发现甲基莲心碱靶向 5-HT<sub>1A</sub> 及 GABA 受体, 下调 Gai/o 蛋白偶联的腺苷酸环化酶/环磷酸腺苷/蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 通路, 抑制 Ca<sup>2+</sup>内流及谷氨酸释放, 且其对 GABA 受体的调节程度大于 5-HT 受体<sup>[71]</sup>; 同时上调血清中 5-HT、GABA、下调谷氨酸以改善睡眠<sup>[11]</sup>。研究揭示, 莲心碱可穿过血脑屏障靶向烟碱型乙酰胆碱受体  $\alpha$ 4 亚基、抑制乙酰胆碱酯酶活性, 通过“神经活性配体-受体相互作用”“钙离子信号通道”“间隙联合通道”等通路, 调节血清中 GABA 水平及谷氨酸/GABA 的值, 促进 5-HT 释放, 并通过抑制 5-HT 转运体位点的再摄取或单胺氧化酶对 5-HT 的分解以调节 5-HT 水平, 从而发挥抗抑郁及抗失眠作用<sup>[72-73]</sup>。结构分析显示, 莲心碱中甲氧基、羟基可通过氢键、疏水作用及可旋转键结构增强其与受体结合能力<sup>[74]</sup>。异莲心碱与莲心碱结构及作用相似, 也可通过调节 5-HT 含量改善睡眠<sup>[73]</sup>, 还可通过抑制钠、钙电流, 缓解心悸失眠<sup>[75]</sup>。分子对接结果揭示, 甲基莲心碱、莲心碱和异莲心碱作为莲子心的标志性成分, 均可靶向食欲素受体 2 靶蛋白中的特定氨基酸残基形成氢键、离子- $\pi$  和  $\pi$ - $\pi$  相互作用, 抑制该受体活性及基因表达, 发挥清心安神功效<sup>[11]</sup>。研究进一步证实, 莲心碱 44 位、异莲心碱 9 位上分别有 1 个羟基代替了甲氧基, 二者的镇静催眠作用相较甲基莲心碱更强<sup>[74]</sup>。

此外, 莲子心黄酮亦可经“肠-脑”轴或直接穿

透血脑屏障靶向 GABA、5-HT 等系统发挥镇静催眠作用。Kim 等<sup>[31]</sup>研究发现槲皮素-3-O-葡萄糖醛酸糖苷作为莲子心黄酮类衍生主要活性成分, 可经血液直接穿透血脑屏障入脑, 或经“肠-脑”轴, 与 GABA<sub>A</sub> 受体结合, 增加 Cl<sup>-</sup>通透性, 间接促进 GABA 神经传递, 并显著抑制大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤 PC12 细胞等分化神经元细胞中活性氧的形成, 进而改善睡眠。另有研究揭示, 芦丁亦可靶向 GABA 受体发挥抗焦虑及镇静样作用, 而类黄酮衍生物 5-甲氧基黄酮通过 H 键与 GABA<sub>A</sub> 受体结合以实现镇静催眠<sup>[76]</sup>。因此, 推测槲皮素和芦丁可经 H 键作用结合 GABA 受体。并且, 芦丁、槲皮素还可激活 5-HT 及阿片能系统, 前者抑制 5-HT 和 NE 的再摄取, 后者及其衍生物通过与  $\mu$  阿片受体、D2 多巴胺受体及 5-HT 转运蛋白直接互作以产生拮抗反应, 协同发挥镇静作用<sup>[77]</sup>。

### 3 莲子心调控肠道菌群协同抗炎-免疫抗失眠

#### 3.1 肠道菌群介导的炎症-免疫微环境调控

肠道菌群及其代谢物在睡眠-觉醒机制中扮演关键角色, 既体现在对炎症与免疫过程的独立调控, 更通过二者的协同作用实现综合干预。以鼠李糖乳杆菌为代表的肠道有益菌, 不仅能激活 Treg 细胞、抑制结肠上皮细胞释放 TNF- $\alpha$  及 IL-8 表达, 还可通过树突状细胞-3 型先天淋巴细胞-信号转导及转录激活因子 3 免疫通路直接调控 *Rev-ERBA*、*Nfil3* 等核心时钟基因表达, 从而改善炎症、恢复节律; 同时, 免疫细胞对 Toll 样受体 9 (Toll-like receptor 9, TLR9) 的昼夜节律表达也依赖菌群刺激, 进一步印证菌群对炎症-免疫-睡眠协同调控的核心作用<sup>[78]</sup>。另有研究表明, 有害菌通过激活巨噬细胞上的髓细胞触发受体, 引发过度炎症及肠道通透性增加, 肠道屏障受损, 微生物、代谢物及脂多糖入血, 经受损血脑屏障进入 CNS, 激活小胶质细胞释放促炎因子, 触发神经炎症、干扰睡眠<sup>[54]</sup>。临床研究进一步证实, 失眠患者 IL-1 $\beta$  水平升高、TNF- $\alpha$  水平降低与普雷沃氏菌相对丰度增加有关<sup>[1]</sup>, 提示该菌可能通过促炎诱发失眠。在通路机制层面, 脂多糖/TLR4/NF- $\kappa$ B 通路及 TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B 通路, 均是炎症与免疫应答的关键交汇点, 其异常激活与失眠发生发展密切相关, 前者可诱导 IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 TNF- $\alpha$  等促炎因子释放, 与小胶质细胞互作并以剂量相关性方式调控睡眠, 即低浓度促眠, 高浓度失眠; 后者直接参与神经炎症及睡眠调控<sup>[51,78-79]</sup>。此外, IL-

17/TNF- $\alpha$ /TLR 信号通路的异常激活也与促炎因子含量增多、睡眠-觉醒机制失衡相关,抑制该通路可减少促炎因子释放并稳定睡眠节律<sup>[79]</sup>。

可见,肠道菌群可通过调控脂多糖/TLR4/NF- $\kappa$ B、TNF- $\alpha$ /NF- $\kappa$ B、IL-17/TNF- $\alpha$ /TLR 等关键通路,结合有益菌抗炎、有害菌促炎的双向作用,实现对炎症-免疫-睡眠的综合调节,为失眠等睡眠相关疾病的干预提供新策略。

### 3.2 莲子心调控肠道菌群靶向炎症-免疫网络治疗失眠

莲子心通过多成分调控肠道菌群靶向炎症-免疫网络治疗失眠。其中,莲子心黄酮通过上调有益菌、SCFAs 及下调致病菌,靶向肠-脑轴,调控炎症-免疫网络抗失眠,尤以其主要成分芦丁、槲皮素、山柰酚为代表。研究表明,芦丁通过增加丁酸,降低某些产生脂多糖的细菌丰度,抑制 NF- $\kappa$ B 通路并调节 Treg 细胞,上调 IL-10 表达,下调 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、转化生长因子- $\beta$ 、IL-17A 和 IL-18 表达,进而改善睡眠<sup>[45,80-81]</sup>。槲皮素可上调乳酸杆菌属、普雷沃氏菌并下调脱硫杆菌丰度,增强肠道屏障功能,减少脂多糖等内毒素入血,同时靶向 T 细胞、巨噬细胞,抑制 NF- $\kappa$ B/IL-12 信号通路,下调 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及活性氧代谢物等促炎因子分泌<sup>[46-47,65]</sup>。此外,槲皮素、山柰酚通过抑制 IL-17/TNF- $\alpha$ /TLR 信号通路,增强机体镇静阈值,并拮抗 HPA 轴过度激活,延长睡眠时间<sup>[79]</sup>。

莲子心生物碱通过多靶点、多通路协同发挥神经保护作用以改善失眠。Wu 等<sup>[82]</sup>通过细胞实验证实,异莲心碱、甲基莲心碱和莲心碱可抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  磷酸化和降解,减少诱导型一氧化氮合酶蛋白表达、一氧化氮及 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  等促炎因子释放<sup>[83]</sup>。研究进一步揭示,甲基莲心碱通过下调海马内硫氧还蛋白互作蛋白、NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)、凋亡相关斑点样蛋白及 IL-1 $\beta$  水平,抑制 NLRP3 炎症小体通路;其还可下调海马内免疫球蛋白重链结合蛋白 78、C/EBP 同源蛋白、蛋白激酶 R 样内质网激酶、肌醇需要酶 1 和激活转录因子 6 水平,减轻内质网应激,减少促炎因子一氧化氮、IL-1 $\beta$  生成,抑制神经炎症、神经元细胞内 Ca<sup>2+</sup> 超载及活性氧生成,降低神经元氧化应激损伤,提高神经元存活率<sup>[8]</sup>。此外,莲子心生物碱可激活过氧化物酶体增植物激活受体  $\gamma$ 、磷脂酰肌醇 3-激酶/Akt N

端结构域 2 和转甲状腺素蛋白/磷酸化蛋白激酶 A1 信号通路,发挥镇静催眠与神经保护作用<sup>[26]</sup>。

目前,莲子心多糖调控肠道菌群-炎症-免疫网络机制研究较少。已有研究揭示,其具有益生元活性,同时可阻断丝裂原活化蛋白激酶/NF- $\kappa$ B 信号通路活化,抑制一氧化氮、TNF- $\alpha$ 、 $\gamma$  干扰素、IL-1 $\beta$  及 IL-6 等促炎因子生成,降低促炎/抗炎因子的值(如 IL-6/IL-10)<sup>[84-86]</sup>。提示莲子心多糖具有靶向肠道菌群调控炎症-免疫网络改善失眠的潜在应用价值。

### 4 莲子心安全性评价

莲子心在常规剂量下使用安全性较高,整体毒性较低。动物实验显示,莲子心提取物的半数致死量远高于临床等效剂量(5 g/kg),且短期高剂量或连续中低剂量给药均未观察到明显中毒症状与肝肾功能障碍,提示其急性毒性较低,长期合理剂量使用安全性较高<sup>[15]</sup>。另有动物研究证实,莲子心药物代谢涉及肝肠循环,易延长药物排泄(尤其是生物碱),导致药物在体内蓄积,这种蓄积现象可能在临床应用中引发潜在毒性风险<sup>[87-88]</sup>。已有报道表明,临床不良反应主要与其性寒相关。过量服用(单次服用超过临床常用剂量 5 倍以上)或脾胃虚寒者使用莲子心后,易引发恶心、腹泻、腹胀等胃肠道不适症状,停药后可自行缓解<sup>[15]</sup>。然而,目前尚缺乏系统的人体安全性评价数据。因此,莲子心在常规剂量下安全性较高,长期大剂量使用的安全性仍需进一步系统评价,临床应用应遵循辨证施治原则,避免长期超量使用,同时脾胃虚寒者慎用。

### 5 结语与展望

失眠是严重危害人类身心健康及生活质量的疾病,其与肠道菌群紊乱密切相关。莲子心在调控肠道菌群治疗失眠方面展现出独特的综合优势,具有多途径、多靶点、不良反应低的特点,既能直接干预肠道菌群结构、肠道屏障功能及其代谢产物,又兼顾抗炎、免疫等多重效应,且彼此之间交织互动,构成了“肠道菌群-肠道屏障-炎症免疫”网络,同时其亦可直接透过血脑屏障调控 CNS(图 1)。这些研究成果不仅体现了传统中医的整体观念,也为现代医学治疗失眠提供了丰富的思路和方法,进一步拓展了莲子心在该领域的应用前景,值得深入研究与推广。但是目前莲子心活性成分研究大多集中在生物碱类(甲基莲心碱、莲心碱、异莲心碱)、黄酮类(芦丁、槲皮素、山柰酚)化合物及多糖,其他微量成分研究甚少,且其相关研究处于动物实验

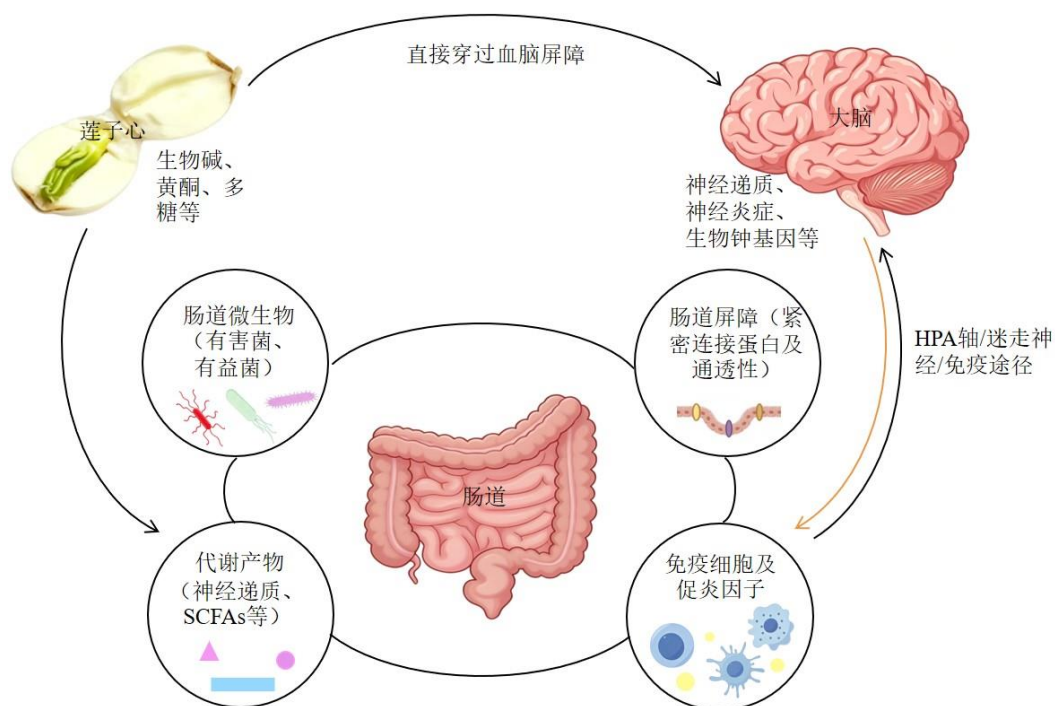


图1 莲子心调控失眠的机制示意图

Fig. 1 Schematic diagram of mechanism of *Nelumbinis Plumula* regulating insomnia

阶段, 缺乏足够的人体临床试验评估。为此, 亟需构建“临床-基础-临床”双向转化研究体系, 以临床问题为导向设计基础实验, 并通过临床试验验证机制结论, 如结合人工智能与多组学技术建立“莲子心-肠道菌群-失眠”多维分析模型, 根据不同证型失眠患者的菌群特征及动态变化, 构建“主要成分-肠道菌群”精准靶向网络, 从而实现中西医结合的个体化、精准化治疗。此外, 莲子心主要成分的吸收特性亦会影响其抗失眠效果。已有研究发现, 甲基莲心碱可与莲子心锰离子自组装形成络合物, 以人血清白蛋白为载体, 提高其在体内的稳定性和疗效<sup>[89]</sup>, 体现了多成分互作优势, 弥补了传统单体的不足。因此, 深入研究莲子心主要成分的吸收及互作机制, 据此优化其剂型、提高其生物利用度, 有望进一步增强莲子心抗失眠的作用效果, 推动其从“经验用药”向“菌群分型指导的精准治疗”转化, 为失眠防治提供兼具传统医学特色与现代科学内涵的创新方案。

尽管目前莲子心调控肠道菌群防治失眠存在一定局限性, 但随着未来研究的不断深入, 莲子心有望在失眠预防和治疗领域取得重大进展, 未来个体化菌群干预或成中西医结合治疗失眠的新突破口, 同时为其他中药及复方靶向肠道菌群治疗失眠提供参考依据。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] 邵欣欣, 崔雪, 陈聪, 等. 基于失眠症状群分类的失眠处方分析与应用 [J]. 中草药, 2024, 55(13): 4490-4499.
- [2] 郭丽佳, 东子暄, 吴惠珍. 莱博雷生在失眠治疗中的研究进展 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2025, 30(10): 1429-1435.
- [3] 范琳琳, 于莉, 陈智慧. 中西医治疗不寐的机制及临床研究进展 [J/OL]. 实用中医内科杂志, (2025-01-26) [2025-11-14]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1187.R.20250126.1609.002>.
- [4] 吴振宁, 王琦, 秦雪梅, 等. 肠道菌群及其代谢产物在中药治疗抑郁症中的研究进展 [J]. 中草药, 2023, 54(14): 4713-4721.
- [5] 何灵, 张圣美, 陶宇, 等. 基于代谢组学与肠道菌群探讨炒酸枣仁治疗睡眠-觉醒昼夜节律障碍小鼠模型的作用机制 [J]. 中草药, 2024, 55(18): 6208-6225.
- [6] Liu L, Zhu J W, Wu J L, *et al.* Insomnia and intestinal microbiota: A narrative review [J]. *Sleep Breath*, 2024, 29(1): 10.
- [7] Okuda S, Qureshi Z P, Yanagida Y, *et al.* Hypnotic prescription trends and patterns for the treatment of insomnia in Japan: Analysis of a nationwide Japanese claims database [J]. *BMC Psychiatry*, 2023, 23(1): 278.
- [8] 郑自健, 朱礼志, 宋婉慈, 等. 从“心神”论莲子心治疗不寐的药理学研究进展 [J]. 深圳中西医结合杂志, 2022, 32(15): 125-129.
- [9] 刘晖晖, 陈世彬, 赵佳琛, 等. 经典名方中莲类药材的

- 本草考证 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(10): 42-54.
- [10] 杨超, 王立抗, 田文月, 等. 莲子心脂肪酸类成分研究 [J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(10): 35-37.
- [11] 归萌. 莲子心清心安神的物质基础及作用机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2022.
- [12] 陈宇. 基于真实世界的李智杰教授从气机升降论治不寐的用药规律及临床疗效分析 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2023.
- [13] He D L, Rao X L, Deng J, et al. Integration of metabolomics and transcriptomics analyses investigates the accumulation of secondary metabolites in maturing seed plumule of sacred Lotus (*Nelumbo nucifera*) [J]. *Food Res Int*, 2023, 163: 112172.
- [14] 夏悦, 倪晓容, 彭霞, 等. 基于“心-肾-子宫轴”探讨莲子心在妇科病的应用 [J]. 河北中医, 2021, 43(12): 2081-2084.
- [15] Chen S X, Li X P, Wu J X, et al. Plumula Nelumbinis: A review of traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and safety [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 266: 113429.
- [16] 宋成彬, 张东帅. 姜德友教授治疗心系疾病角药拾萃 [J]. 环球中医药, 2024, 17(6): 1096-1099.
- [17] 牟雷, 马华萍, 吴彬, 等. 韩振蕴治疗慢性失眠的用药特点 [J]. 辽宁中医杂志, 2024, 51(11): 15-19.
- [18] 张景岳. 类经 [M]. 范志霞校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2011: 109, 254, 556.
- [19] 张也, 郭亚雄, 罗世杰, 等. 基于中医脾肾-脑相通理论浅谈孤独症谱系障碍 [J]. 河南中医, 2021, 41(1): 20-23.
- [20] 刘倩菁, 向昱臻, 俞睿, 等. 基于“肾脑相关”理论探讨 miRNA 与缺血性中风的相关性 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2021, 19(20): 3624-3626.
- [21] 刘畅, 张晓乐, 韩祖成. 基于“心-脾-肾”轴探讨韩祖成辨治老年痴呆用药思路 [J]. 吉林中医药, 2024, 44(10): 1146-1150.
- [22] 表明, 杨洪涛. 从肠道微生态看中医肾病学的发展机遇 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2336-2341.
- [23] Meijers B K I, Evenepoel P. The gut-kidney axis: Indoxyl sulfate, *p*-cresyl sulfate and CKD progression [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(3): 759-761.
- [24] 桑永浩. 基于“肠肾轴”理论探讨中药灌肠治疗 CKD3-4 期患者的临床观察及对 NLR 的影响 [D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2024.
- [25] Li H B, Xu M L, Xu X D, et al. *Faecalibacterium prausnitzii* attenuates CKD via butyrate-renal GPR43 axis [J]. *Circ Res*, 2022, 131(9): e120-e134.
- [26] 陈艺驰. 莲子心生物碱及其抗黑色素合成活性研究 [D]. 昆明: 云南大学, 2023.
- [27] Liu B H, Li J, Yi R K, et al. Preventive effect of alkaloids from *Lotus Plumule* on acute liver injury in mice [J]. *Foods*, 2019, 8(1): 36.
- [28] Jo K, Kim S, Hong K B, et al. *Nelumbo nucifera* promotes non-rapid eye movement sleep by regulating GABAergic receptors in rat model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113511.
- [29] 刘坤, 黄智霖, 陈鸿庚, 等. 莲子心中黄酮苷类化合物分离鉴定及其抗氧化活性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(2): 97-100.
- [30] 柳学升, 张莉华, 郭虹, 等. 生物碱类成分治疗痛风性关节炎的构效特点及药效机制研究进展 [J]. 天津药学, 2025, 37(3): 378-384.
- [31] Kim S, Hong K B, Jo K, et al. Quercetin-3-*O*-glucuronide in the ethanol extract of *Lotus* Leaf (*Nelumbo nucifera*) enhances sleep quantity and quality in a rodent model via a GABAergic mechanism [J]. *Molecules*, 2021, 26(10): 3023.
- [32] Liu X T, Dong W Y, Yi Y, et al. Comparison of nutritional quality and functional active substances in different parts of eight *Lotus* seed cultivars [J]. *Foods*, 2024, 13(15): 2335.
- [33] 吴梅青, 李俊雅, 陈丹. 莲子心中有效成分与微量元素含量的相关性研究 [J]. 海峡药学, 2019, 31(4): 31-33.
- [34] 田文月, 王珊, 时伟朋, 等. 不同产地莲子心及其部分化学成分的抗氧化活性研究 [J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(11): 2694-2697.
- [35] 赵秀玲, 党亚丽. 莲子心化学成分及其提取、药理作用的研究进展 [J]. 食品科学, 2018, 39(23): 329-336.
- [36] An J, Liu Y Q, Wang Y Q, et al. The role of intestinal mucosal barrier in autoimmune disease: A potential target [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 871713.
- [37] Chopyk D M, Grakoui A. Contribution of the intestinal microbiome and gut barrier to hepatic disorders [J]. *Gastroenterology*, 2020, 159(3): 849-863.
- [38] van Zyl W F, Deane S M, Dicks L M T. Molecular insights into probiotic mechanisms of action employed against intestinal pathogenic bacteria [J]. *Gut Microbes*, 2020, 12(1): 1831339.
- [39] 张培培, 杨欣, 梁国强, 等. 加味白头翁汤通过 p38 MAPK-MLCK 信号通路影响溃疡性结肠炎模型大鼠肠黏膜紧密连接蛋白 [J]. 中国中药杂志, 2021, 46(21): 5719-5726.
- [40] 贺强贵, 谢先海, 徐洪波, 等. 脾破裂大鼠血清及回肠黏膜组织中紧密连接蛋白 Occludin 和 ZO-1 的变化及意义 [J]. 浙江医学, 2020, 42(8): 783-786.
- [41] 蔡艺娴. 失眠障碍患者肠道黏膜屏障损伤标志物和肠道菌群的研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2022.
- [42] Gao T, Wang Z X, Dong Y L, et al. Role of melatonin in sleep deprivation-induced intestinal barrier dysfunction in

- mice [J]. *J Pineal Res*, 2019, 67(1): e12574.
- [43] Li Q J, Xu T, Zhong H, *et al.* Impaired intestinal barrier in patients with obstructive sleep apnea [J]. *Sleep Breath*, 2021, 25(2): 749-756.
- [44] 王雅静, 杨伟丽, 刘艳蕊, 等. 基于 TLR4/NF- $\kappa$ B/MLCK 通路探讨百合地黄汤治疗失眠伴肠道菌群失调小鼠的机制 [J]. *中药新药与临床药理*, 2024, 35(5): 681-693.
- [45] Chen J H, Zhao C L, Li Y S, *et al.* Moutai Distiller's grains Polyphenol extracts and rutin alleviate DSS-induced colitis in mice: Modulation of gut microbiota and intestinal barrier function (R2) [J]. *Heliyon*, 2023, 9(11): e22186.
- [46] Feng J, Li Z R, Ma H, *et al.* Quercetin alleviates intestinal inflammation and improves intestinal functions via modulating gut microbiota composition in LPS-challenged laying hens [J]. *Poult Sci*, 2023, 102(3): 102433.
- [47] Feng R B, Wang Q, Yu T T, *et al.* Quercetin ameliorates bone loss in OVX rats by modulating the intestinal flora-SCFAs-inflammatory signaling axis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 136: 112341.
- [48] Liu S Y, Yang X L. Intestinal flora plays a role in the progression of hepatitis-cirrhosis-liver cancer [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1140126.
- [49] Maslennikov R, Poluektova E, Zolnikova O, *et al.* Gut microbiota and bacterial translocation in the pathogenesis of liver fibrosis [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(22): 16502.
- [50] 赵勇, 曹牧原, 钟佳颖, 等. 基于 16S rDNA 高通量测序技术围绝经期肾不交型失眠症患者肠道菌群特征研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(7): 3470-3474.
- [51] Singh A, Negi P S. Appraising the role of biotics and fermented foods in gut microbiota modulation and sleep regulation [J]. *J Food Sci*, 2025, 90(1): e17634.
- [52] 谢娟, 艾连中, 沈闻悦, 等. 睡眠剥夺导致的损伤及益生菌缓解其损伤的研究进展 [J]. *工业微生物*, 2024, 54(5): 56-64.
- [53] 刁华琼, 魏丹, 丁海月, 等. 黄连阿胶汤对睡眠剥夺大鼠 5-羟色胺系统和肠道菌群的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(21): 49-58.
- [54] Zhou X P, Sun L B, Liu W H, *et al.* The complex relationship between gut microbiota and Alzheimer's disease: A systematic review [J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 104: 102637.
- [55] 井泽, 李先娜, 杨波. 酸枣仁抗失眠活性成分及其作用机制研究进展 [J]. *中南药学*, 2025, 23(8): 2388-2394.
- [56] 杜彩凤, 赵勇, 刘宏奇, 等. 基于“肠道菌群-肠-脑”轴探讨围绝经期失眠肾不交证的本质内涵 [J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(12): 6975-6978.
- [57] Zhuang M M, Zhang X, Cai J. Microbiota-gut-brain axis: Interplay between microbiota, barrier function and lymphatic system [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2387800.
- [58] 黄欣然, 王琳娜, 代佳琪, 等. 脑多肽对 PCPA 诱导的睡眠障碍小鼠 5-羟色胺系统和肠道菌群的影响 [J]. *河北大学学报: 自然科学版*, 2024, 44(5): 483-494.
- [59] Slingerland A E, Schwabkey Z, Wiesnoski D H, *et al.* Clinical evidence for the microbiome in inflammatory diseases [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 400.
- [60] Voorhies A A, Mark Ott C, Mehta S, *et al.* Study of the impact of long-duration space missions at the International Space Station on the astronaut microbiome [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 9911.
- [61] Zhou J, Wu X L, Li Z L, *et al.* Alterations in gut microbiota are correlated with serum metabolites in patients with insomnia disorder [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 722662.
- [62] Leclercq S, Matamoros S, Cani P D, *et al.* Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2014, 111(42): E4485-E4493.
- [63] Dong Z Q, Xie Q L, Xu F Y, *et al.* Neferine alleviates chronic stress-induced depression by regulating monoamine neurotransmitter secretion and gut microbiota structure [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 974949.
- [64] Li J, Shi B L, Ren X L, *et al.* Lung-intestinal axis, Shuangshen granules attenuate lung metastasis by regulating the intestinal microbiota and related metabolites [J]. *Phytomedicine*, 2024, 132: 155831.
- [65] Ju S W, Ge Y, Li P, *et al.* Dietary quercetin ameliorates experimental colitis in mouse by remodeling the function of colonic macrophages via a heme oxygenase-1-dependent pathway [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17(1): 53-63.
- [66] Le B, Anh P T N, Yang S H. Polysaccharide derived from *Nelumbo nucifera* Lotus Plumule shows potential prebiotic activity and ameliorates insulin resistance in HepG2 cells [J]. *Polymers*, 2021, 13(11): 1780.
- [67] Cheng L, Shi L, He C H, *et al.* Rutin-activated adipose tissue thermogenesis is correlated with increased intestinal short-chain fatty acid levels [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(6): 2495-2510.
- [68] Zheng Y, Wang P, Yang X Y, *et al.* Metagenomics insight into bioaugmentation mechanism of *Propionibacterium acidipropionici* during anaerobic acidification of kitchen waste [J]. *Bioresour Technol*, 2022, 362: 127843.
- [69] Huang T T, Lai J B, Du Y L, *et al.* Current understanding of gut microbiota in mood disorders: An update of human studies [J]. *Front Genet*, 2019, 10: 98.
- [70] Yeh K C, Hung C F, Lin Y F, *et al.* Neferine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid of *Nelumbo nucifera*,

- inhibits glutamate release in rat cerebrocortical nerve terminals through 5-HT<sub>1A</sub> receptors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 889: 173589.
- [71] Jo K, Kim S, Hong K B, *et al.* *Nelumbo nucifera* promotes non-rapid eye movement sleep by regulating GABAergic receptors in rat model [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 267: 113511.
- [72] 裴浩田. 莲不同部位的化学成分及去心莲子安神作用的研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [73] Sugimoto Y, Nishimura K, Itoh A, *et al.* Serotonergic mechanisms are involved in antidepressant-like effects of bisbenzylisoquinolines liensinine and its analogs isolated from the embryo of *Nelumbo nucifera* Gaertner seeds in mice [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2015, 67(12): 1716-1722.
- [74] 施呈林, 江丽洁, 沈鹤云, 等. 药食同源中药中生物碱类成分对睡眠的改善作用及机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(23): 8290-8300.
- [75] 刘志沛. 异莲心碱和人参皂苷 Rb<sub>1</sub> 的抗心律失常机制 [D]. 武汉: 武汉科技大学, 2020.
- [76] Karpuz Ağören B, Küpeli Akkol E, Çelik I, *et al.* Sedative and anxiolytic effects of *Capparis sicula* DuRoi: *In vivo* and *in silico* approaches with phytochemical profiling [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1443173.
- [77] Quinto-Ortiz Y E, González-Trujano M E, Sánchez-Jaramillo E, *et al.* Pharmacological interaction of quercetin derivatives of *Tilia americana* and clinical drugs in experimental fibromyalgia [J]. *Metabolites*, 2022, 12(10): 916.
- [78] Dos Santos A, Galiè S. The microbiota-gut-brain axis in metabolic syndrome and sleep disorders: A systematic review [J]. *Nutrients*, 2024, 16(3): 390.
- [79] Pan L M, Wang Y L, Guan R Q, *et al.* Study on the active ingredients and mechanism of Jiaotai Pill in the treatment of primary insomnia based on network pharmacology and GEO statistics: A review [J]. *Medicine*, 2023, 102(38): e35253.
- [80] Wan F, Wang M Y, Zhong R Q, *et al.* Supplementation with Chinese medicinal plant extracts from *Lonicera hypoglauca* and *Scutellaria baicalensis* mitigates colonic inflammation by regulating oxidative stress and gut microbiota in a colitis mouse model [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 11: 798052.
- [81] Martin-Gallaussiaux C, Marinelli L, Blottière H M, *et al.* SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut [J]. *Proc Nutr Soc*, 2021, 80(1): 37-49.
- [82] Wu X L, Deng M Z, Gao Z J, *et al.* Neferine alleviates memory and cognitive dysfunction in diabetic mice through modulation of the NLRP3 inflammasome pathway and alleviation of endoplasmic-reticulum stress [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106559.
- [83] 孟雪莲, 陈曼玲, 陈长兰. 莲子心生物碱活性成分的药理作用研究进展 [J]. *辽宁大学学报: 自然科学版*, 2019, 46(3): 229-236.
- [84] Zheng Q S, Chen J C, Yuan Y, *et al.* Structural characterization, antioxidant, and anti-inflammatory activity of polysaccharides from *Plumula Nelumbinis* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 212: 111-122.
- [85] Liao C H, Lin J Y. Purification, partial characterization and anti-inflammatory characteristics of *Lotus (Nelumbo nucifera Gaertn)* plumule polysaccharides [J]. *Food Chem*, 2012, 135(3): 1818-1827.
- [86] Liao C H, Lin J Y. Purified active *Lotus* plumule (*Nelumbo nucifera Gaertn*) polysaccharides exert anti-inflammatory activity through decreasing Toll-like receptor-2 and -4 expressions using mouse primary splenocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 147(1): 164-173.
- [87] Liao C R, Chang S, Yin S L, *et al.* A HPLC-MS/MS method for the simultaneous quantitation of six alkaloids of *Rhizoma Corydalis Decumbentis* in rat plasma and its application to a pharmacokinetic study [J]. *J Chromatogr B*, 2014, 944: 101-106.
- [88] 王二旭. 莲子心中乙酰胆碱酯酶抑制剂的筛选及其药代动力学研究 [D]. 石家庄: 河北师范大学, 2025.
- [89] 杨妮, 曹鹏, 陈景. 从中药材材料学角度研究莲子心抗肿瘤药效物质基础 [J]. *中华中医药杂志*, 2024, 39(5): 2430-2433.

[责任编辑 赵慧亮]