

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240463

· 综述 ·

## 小檗碱促创面愈合的药理活性及应用

顾佳楠, 吕川\*

海军军医大学(第二军医大学)第一附属医院整形外科, 上海 200433

**[摘要]** 创面愈合是一个复杂且高度协调的生理过程, 涉及多种细胞类型、生长因子和细胞外基质的相互作用。其目的是修复受损组织, 恢复皮肤的完整性和功能。然而多种内外因素均会导致创面愈合延迟或异常, 给患者带来巨大的痛苦和经济负担。因此, 开发安全、有效地促进创面愈合的治疗方法具有重要的临床意义。近年来, 天然产物在创面愈合领域的研究引起了广泛关注, 其中小檗碱作为一种具有多重药理活性的生物碱, 在促进创面愈合方面的显著效果备受瞩目。本文将从多个角度深入探讨小檗碱在创面愈合中的应用研究进展。

**[关键词]** 创面愈合; 小檗碱; 创面敷料; 药理作用

**[引用本文]** 顾佳楠, 吕川. 小檗碱促创面愈合的药理活性及应用[J]. 海军军医大学学报, 2025, 46(4): 530-535. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240463.

### Pharmacological activity and application of berberine in promoting wound healing

GU Jianan, LÜ Chuan\*

Department of Plastic Surgery, The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Wound healing is a complex and highly coordinated physiological process, involving the interaction of various cell types, growth factors, and extracellular matrix. Its goal is to repair damaged tissue and restore skin integrity and function. However, various internal and external factors can lead to delayed or abnormal wound healing, causing significant pain and economic burdens for patients. Therefore, it is of great clinical significance to develop safe and effective treatments to promote wound healing. In recent years, research on natural products in the field of wound healing has attracted widespread attention, and berberine, a biological alkaloid with multiple pharmacological activities, has garnered considerable attention for its remarkable effects in promoting wound healing. This article provides an in-depth review on the progress in the application of berberine in wound healing from multiple perspectives.

**[Key words]** wound healing; berberine; wound dressing; pharmacological action

**[Citation]** GU J, LÜ C. Pharmacological activity and application of berberine in promoting wound healing[J]. Acad J Naval Med Univ, 2025, 46(4): 530-535. DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20240463.

创面愈合涉及炎症反应、细胞增殖、基质沉积与重塑等多个阶段, 过程中受到生长因子、细胞因子、炎症反应、血管生成、营养状态及患者的整体健康状况等多种因素调控。在理想条件下, 创面通过有序的细胞迁移、增殖和分化最终形成瘢痕组织, 实现结构的修复与功能的恢复。然而, 在慢性疾病患者中, 微血管病变、神经病变及免疫功能紊乱共同作用可导致创面的血液供应不足和营养物质输送减少, 从而加剧氧化应激反应和炎症反应, 抑制生长因子和细胞因子的正常功能, 进而阻碍成纤维细胞、内皮细胞及上皮细胞的增殖, 最终延缓创

面愈合。近年来, 小檗碱在促进创面愈合方面的应用价值被多次报道, 本文旨在整理相关文献, 总结小檗碱在促进慢性疾病患者创面愈合方面的药理作用, 希望能够为改善患者的生活质量、减轻医疗负担提供新思路。

### 1 小檗碱简述

小檗碱是从毛茛科植物黄连根茎中分离得到的一种具有异喹啉结构的原小檗碱类生物碱, 是黄连生物碱类提取物中含量最高的成分, 占5%~8%, 其在1917年首次从加拿大黄花中提纯报道<sup>[1]</sup>。

[收稿日期] 2024-06-28

[接受日期] 2024-09-25

[作者简介] 顾佳楠, 硕士生, 住院医师. E-mail: 742670988@qq.com

\*通信作者( Corresponding author ). Tel: 021-31161811, E-mail: drlvchuan@163.com

后续研究发现小檗碱广泛存在于多种药用植物中,如黄柏、金印草、俄勒冈山葡萄、黄藤和树姜黄等<sup>[2]</sup>,也可由人工合成<sup>[3]</sup>。小檗碱的化学结构复杂而独特,其分子式为 $C_{20}H_{18}NO_4$ 。小檗碱属于异喹啉类生物碱,为包含2个苯环和1个含氮杂环(即喹啉环)的结构体系,这种结构赋予小檗碱独特的化学和药理特性。在溶液中,小檗碱主要以季铵碱型存在,是其最稳定的构象形式。然而,在不同的条件下小檗碱还可以表现出醇型和醛型2种互变异构体,尽管它们的稳定性相对较低。

长期以来,小檗碱在抗微生物领域的研究硕果累累,从早期的抗球菌探索到后续抗真菌、抗病毒、抗幽门螺杆菌、抗大肠埃希菌、抗沙门菌、抗志贺菌乃至抗分枝杆菌的广泛研究,均显示出其作为天然抗菌剂的卓越潜力。近年来,小檗碱在假单胞菌的抗菌研究中也展现出独特的抑制效果。Liu等<sup>[4]</sup>研究表明,小檗碱能够干扰假单胞菌的细胞壁合成、细胞膜完整性及能量代谢等关键环节,从而抑制其生长繁殖。小檗碱还能通过诱导细菌凋亡或自噬等方式进一步促进假单胞菌的清除<sup>[5]</sup>。Tahan等<sup>[6]</sup>研究发现,当采用低于最小抑菌浓度(minimal inhibitory concentration, MIC)的多个浓度(如0.25、0.5、1 g/L)水平时,小檗碱仍能以一种浓度依赖方式有效减少细菌生物被膜的形成,还下调了与生物被膜内藻酸盐合成系统密切相关的几个关键基因,如转录调节因子LasR(transcriptional regulator LasR, *lasR*)、藻酸盐生物合成调节蛋白AlgR(alginate biosynthesis regulatory protein AlgR, *algR*)、GDP-甘露糖6-脱氢酶AlgD(GDP-mannose 6-dehydrogenase AlgD, *algD*)的表达水平。这一发现不仅揭示了小檗碱在抑制细菌生物被膜构建方面的潜力,还暗示了其可能具备抑制耐药菌株形成的作用机制,为应对耐药性问题提供了新的策略视角。除此之外,小檗碱对其他杆菌的抗菌作用也不容忽视,其广谱的抗菌活性和独特的抗菌机制使得小檗碱在多种杆菌感染的治疗中均表现出色<sup>[7]</sup>。

## 2 小檗碱促创面愈合的药理活性

2.1 抗菌作用 早在20世纪70年代,多项体外抗菌实验表明小檗碱具有广谱的抗菌活性,对革兰氏阳性菌(如金黄色葡萄球菌、肺炎双球菌等)、

革兰氏阴性菌(如大肠埃希菌、伤寒杆菌等)和真菌均有较强的抑制活性<sup>[8]</sup>。同时,小檗碱对不同类别抗原微生物的抑制作用也不同,对于革兰氏阳性菌的抑制效果强于对革兰氏阴性菌和真菌,且小檗碱修饰后的相关衍生物也保持了这一特性<sup>[9]</sup>。Zuo等<sup>[10]</sup>研究发现,小檗碱与其他抗生素联用不仅能够增强抗菌药物的活性,而且还可以减少其使用剂量,药物联用所产生的拮抗效应几乎为零。

作为传统中药黄连的主要成分,小檗碱口服给药安全、便捷、成本低、依从性好、肠道吸收率低,被广泛用于各种细菌性肠炎所致腹泻的治疗<sup>[11]</sup>。虽然小檗碱用于肠道致病菌的体外抑菌实验和治疗肠道致病菌所致腹泻的效果已被证实,但其抗菌机制仍不明确<sup>[12]</sup>。

韩秋生等<sup>[13]</sup>研究发现,小檗碱的阳离子生物碱结构可与细菌细胞壁成分、脂多糖和细胞表面蛋白直接相互作用,发挥抗菌效果,但小檗碱极难溶于水,肠道吸收率和/或生物利用度极差(远远低于1%),且从肠道吸收的小檗碱也会通过P蛋白的作用排空回肠,即使如此其仍能发挥出色的功效。小檗碱有着类益生菌的功效,可以诱导有害肠道细菌的细胞死亡,同时增加有益细菌的组成,对溃疡性结肠炎、炎症性肠病有着较好的治疗作用。

Feng等<sup>[14]</sup>认为,肠道微生物产生的硝基还原酶可以将口服的小檗碱还原为二氢黄连素,加速小檗碱在肠道内的吸收速率,揭示肠道微生物区系是小檗碱调节药物药代动力学的主要靶点。

此外,小檗碱可以与菌体DNA和RNA结合改变其构象,影响复制和转录过程,从而间接扰乱蛋白质的生物合成。研究发现小檗碱及其衍生物还可以与蛋白质相互作用,抑制相应的酶如拓扑异构酶I/II、金黄色葡萄球菌转肽酶(sortase)A和B,以及蛋白质如细胞分裂温度敏感突变体Z蛋白、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌分泌的酚溶性调节蛋白的活性,从而通过影响复制、转录过程或细菌细胞分裂起到抗菌作用。周帆<sup>[15]</sup>用1/2 MIC的小檗碱体外诱导培养多重耐药幽门螺杆菌,发现小檗碱可逆转幽门螺杆菌外排泵同源基因表达,从而逆转多重耐药菌株的耐药性。黄连中的5种生物碱均可抑制幽门螺杆菌活性,其抗菌活性从大到小依次为黄连碱>小檗碱>黄藤素>表小檗碱>药根碱,且脲酶可能为表小檗碱、黄连碱抗幽门螺杆菌的作用靶点<sup>[16]</sup>。

综上所述,小檗碱的抗菌作用并非是类抗生素单一作用机制,而是多靶点、多机制地发挥抗菌作用。

**2.2 抗炎作用** 黄连对急、慢性炎症反应均有明显的抑制作用。体内外实验证明,黄连能够下调一系列促炎因子(如IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-23、IL-23受体、TNF- $\alpha$ 、干扰素 $\gamma$ 、STAT4、IL-12)的产生和酶(如髓过氧化物酶、环氧合酶2)的表达,上调促上皮修复细胞因子IL-22的表达,抑制E2F的转录活性、细胞增殖和细胞迁移,双向调节STAT4信号通路,从而发挥抗炎作用<sup>[17]</sup>。

毛秋娟和龙启才<sup>[18]</sup>发现小檗碱还可通过上调线粒体生物合成相关基因(线粒体转录因子A、细胞色素b)mRNA表达提高线粒体生物合成功能,进而抑制细胞炎症反应。

徐佑东等<sup>[19]</sup>基于分子反向对接技术,对Toll样受体4/NF- $\kappa$ B、JAK2/STAT3、p38/MAPK 3条炎症信号通路上的蛋白质进行反向筛选,结果显示黄连碱通过竞争性抑制PI3K $\alpha$ 、PI3K $\gamma$ 、PI3K $\delta$ 、 $\kappa$ B抑制因子激酶4个炎症靶标蛋白的活性阻止炎症信号传递,影响下游蛋白质的表达,从而发挥抗炎作用。

赵俊等<sup>[20]</sup>认为,不同剂量的小檗碱均能在一定程度上抑制慢性阻塞性肺疾病模型大鼠的气道炎症,其机制与下调炎症因子IL-17、IL-8水平和上调抗炎因子IL-10水平有关,且抗炎效果呈浓度依赖性。杨黎和王超群<sup>[21]</sup>在对萎缩性胃炎的临床观察中发现,小檗碱能够通过抑制NF- $\kappa$ B信号通路减少促炎细胞因子的产生。同时,小檗碱还能够促进抗炎细胞因子IL-10的分泌,进一步缓解炎症反应。

这些实验结果不仅为小檗碱在抗炎领域的应用提供了理论依据,也为临床治疗幽门螺杆菌相关疾病提供了新的思路。值得一提的是,小檗碱作为一种天然药物,具有较低的毒性和不良反应,治疗幽门螺杆菌相关疾病时在保证疗效的同时可减少对患者身体的损害。

小檗碱具有广泛的应用前景,可与其他药物联合使用进一步提高治疗效果。Dong等<sup>[22]</sup>的研究表明,小檗碱能减少葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的溃疡性结肠炎模型小鼠结肠组织中I型固有淋巴细胞和辅助性T细胞17的数量,增加调节性T细胞和III型固有淋巴细胞的数量,

并能在mRNA水平上调多种免疫因子的表达。蛋白质组学研究显示,经小檗碱处理的小鼠结肠组织中Wnt/ $\beta$ -联蛋白通路活性增强,在加入Wnt通路抑制剂FH535干预后小檗碱的治疗效果消失,揭示了小檗碱以微生物群依赖性的方式恢复DSS诱导的结肠炎症,其通过维持肠黏膜屏障的结构和功能调节肠黏膜免疫稳态,并通过Wnt/ $\beta$ -联蛋白途径发挥作用。

Zhang等<sup>[23]</sup>研究发现,黄柏搽剂(主要成分为小檗碱)可抑制糖尿病大鼠伤口组织中IL-17及其下游靶点,包括C-X-C基序趋化因子1、单核细胞趋化蛋白1、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)3、MMP9、粒细胞集落刺激因子、IL-1 $\beta$ 和IL-6的表达;促进总抗氧化能力及提高超氧化物歧化酶活性和谷胱甘肽水平;降低硝基酪氨酸和DNA氧化损伤水平,生成相关的血小板-内皮细胞黏附分子1,重组人血小板衍生生长因子BB和血管生成素1的表达;抑制细胞凋亡而促进基质金属蛋白酶组织抑制因子1(tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1, TIMP1)的表达。

总的来说,多项实验表明小檗碱的抗炎作用也是通过调节多种途径实现的。

**2.3 抗氧化作用** 小檗碱具有一定的抗氧化活性,可以清除自由基并保护细胞免受氧化损伤。自由基是身体内产生的一类高活性分子,过多的自由基会导致氧化应激和细胞损伤<sup>[24]</sup>。Noghabi等<sup>[25]</sup>的研究表明,小檗碱可以增加细胞内抗氧化酶的活性,抑制氧化应激反应,并降低氧化损伤对创面愈合的不利影响。这种抗氧化作用有助于改善创面环境,促进愈合过程。同时,另一项研究中也发现在铜绿假单胞菌感染导致的急性肺炎小鼠的肺组织中,高剂量去亚甲基小檗碱(53 mg/kg)可降低黑色素瘤缺乏因子2、凋亡相关斑点样蛋白的表达,减少IL-1 $\beta$ 的分泌,进一步通过小鼠肺泡巨噬细胞MH-S和人支气管上皮细胞BEAS-2B进行的相关实验证实了上述结果<sup>[26]</sup>。新霉素可导致听力损伤,Zhang等<sup>[27]</sup>观察到新霉素与小檗碱联合给药后,Corti(OC)外植体器官中耳蜗毛细胞和螺旋神经节神经元的存活率提高,小檗碱通过激活PI3K/Akt信号通路减弱了活性氧的产生并减少了裂解的caspase 3信号转导,而添加PI3K/Akt抑制因子

PI294002K 则逆转了小檗碱的保护作用,且小檗碱对耳毒性的保护作用在新霉素损伤的动物模型中也得到证实。

**2.4 促细胞增殖** 小檗碱能够促进创面细胞的增殖,从而加速组织修复。研究发现,小檗碱可以刺激细胞增殖相关信号通路如 PI3K/Akt、MAPK 等的激活<sup>[28]</sup>。这些通路激活后可以促进细胞的增殖、迁移和分化,进而促进创面愈合。Zhou 等<sup>[29]</sup>研究发现,小檗碱治疗加速了伤口愈合并促进了细胞外基质合成,还抑制了高糖诱导的人永生化角质成形细胞(HaCaT 细胞)损伤。进一步分析表明,小檗碱通过激活 TrxR1 并抑制其下游 JNK 信号转导、氧化应激和细胞凋亡,促进细胞增殖,以及下调 MMP9、上调 TGF- $\beta$ 1 和 TIMP1,加速伤口愈合。

**2.5 促血管形成** 血管形成在创面愈合过程中起着重要作用。当组织受伤时,创面的血管会受到损坏,导致血液减少和缺氧,为了恢复创面的血液供应,机体会通过血管形成来重建血管网络。血管形成是一个复杂的过程,涉及多种细胞类型和分子信号的调控。齐淑静等<sup>[30]</sup>的研究发现,小檗碱可以通过增强缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) / 血管内皮生长因子信号通路活化促进血管生成和创面愈合,小檗碱和 HIF-1 $\alpha$  siRNA 联合处理的皮肤溃疡大鼠相较于小檗碱单独处理大鼠,其抗炎效果、血管形成和胶原合成均下降,证明小檗碱处理可以改善创面组织的肌纤维恢复、减轻炎症细胞浸润、增加胶原纤维和毛细血管形成,促进创面的愈合。

### 3 小檗碱在创伤敷料方面的应用

创伤敷料是伤口愈合过程中的重要一环,近年来,传统中药成分在创伤敷料中的应用逐渐受到关注,其中小檗碱以广泛的药理作用和生物活性成为创伤敷料研究的热点之一<sup>[30]</sup>。止血材料作为一种重要的医疗器械,在控制出血、预防感染、促进伤口愈合等方面具有不可替代的作用。

Hu 等<sup>[31]</sup>成功制备了一款藻酸盐/壳聚糖/胶原蛋白/小檗碱的生物复合止血膜,命名为 BHF-6B。这款止血膜的设计灵感来源于自然界的生物材料,结合了藻酸盐、壳聚糖、胶原蛋白等多种天然成分,并巧妙地引入了小檗碱这一具有抗菌活性的药物。为了验证 BHF-6B 的止血、抗菌和促愈效果,

利用大鼠尾截肢和全层皮肤缺损模型进行实验,结果表明,BHF-6B 能够迅速形成一层稳定的止血膜,有效地控制出血;BHF-6B 还具有很好的抗菌效果,能够抑制细菌的生长,降低感染的风险;在促进伤口愈合方面,BHF-6B 也能够加速细胞的增殖和分化,促进伤口的愈合过程。

Samadian 等<sup>[32]</sup>针对糖尿病足溃疡的治疗,开发了一款含有小檗碱的静电纺丝醋酸纤维素/明胶纳米纤维伤口敷料。小檗碱具有清热解毒、收敛止血、抗菌抗炎等多种药理作用,将其引入静电纺丝醋酸纤维素/明胶纳米纤维中,不仅增强了敷料的生物活性,还赋予了其更好的吸湿性和透气性,有助于保持伤口的湿润环境,促进伤口愈合。动物实验结果表明,使用该敷料处理的糖尿病足溃疡部位胶原蛋白密度达到了(88.8 $\pm$ 6.7)%,血管生成评分也达到了(19.8 $\pm$ 3.8)分,均高于对照组,证明了小檗碱治疗的促伤口愈合潜力。

Panda 等<sup>[33]</sup>将小檗碱配置到基于卵磷脂-壳聚糖的纳米颗粒系统,用糖尿病动物模型评估伤口愈合情况,结果表明该纳米颗粒不仅可以持续体外释放,还可通过减轻炎症、诱导血管生成和成纤维细胞增殖以及促进成熟的胶原纤维沉积来发挥促创面愈合作用。

### 4 小檗碱的安全性评价

小檗碱在降糖、调脂、抗炎等方面的效果已被大量实验证实,但在应用过程中也出现了关于其安全性的争议。如在过去的 30 年中,新加坡卫生部禁用黄连和小檗碱,理由是两者可引起葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenase, G6PD)活性下降,降低红细胞还原能力,可能导致新生儿溶血性黄疸这类严重不良事件。然而也有研究发现,黄连对 G6PD 缺乏症患者的红细胞不具备氧化损伤作用,甚至可保护红细胞抵抗氧化损伤<sup>[34]</sup>。meta 分析显示,除了便秘等几种轻微的胃肠道不良反应外,短期应用小檗碱不会带来额外的不良事件风险<sup>[35]</sup>。

### 5 小结

小檗碱能够通过激活生长因子和细胞因子(如血管内皮生长因子、血小板源性生长因子等)促进细胞增殖、迁移及血管生成,加速创面愈合;通过

抗菌作用、抑制炎症反应和氧化应激,减少其对创面的损害,优化创面愈合微环境;通过激活 Wnt/ $\beta$ -联蛋白、PI3K/Akt 及 MAPK 等信号通路调控创面愈合的多个关键步骤。尽管小檗碱的潜力显著,但其在临床广泛应用还需进一步的临床试验和前瞻性研究验证其疗效及安全性。

### [参考文献]

- [1] AKASH M S H, AKBAR M, REHMAN K, et al. Biochemical profiling of berberine-enriched extract in aluminum chloride induced oxidative damage and neuroinflammation[J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2023, 30(36): 85263-85275. DOI: 10.1007/s11356-023-28392-1.
- [2] ALAM S D, BEG M A, BAGADI M, et al. Facile extraction of berberine from different plants, separation, and identification by thin-layer chromatography, high-performance liquid chromatography, and biological evaluation against leishmaniasis[J]. *J Sep Sci*, 2023, 46(21): e2300582. DOI: 10.1002/jssc.202300582.
- [3] TRONG LE N, HUYEN THI CHAU N, QUYNH DINH NGUYEN P, et al. Green extraction of berberine from *Coscinium fenestratum* (Gaertn.) Colebr. using ultrasound-assisted aqueous solutions of organic acids, polyalcohols, and deep eutectic solvents[J]. *Sep Purif Technol*, 2024, 330(Part C): 125541. DOI: 10.1016/j.seppur.2023.125541.
- [4] LIU Q, TANG Y, JIANG S, et al. Mechanisms of action of berberine hydrochloride in planktonic cells and biofilms of *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Microb Pathog*, 2024, 193: 106774. DOI: 10.1016/j.micpath.2024.106774.
- [5] GIORGINI G, DI GREGORIO A, MANGIATERRA G, et al. Inhibition of polymorphic MexXY-OprM efflux system in *Pseudomonas aeruginosa* clinical isolates by berberine derivatives[J]. *ChemMedChem*, 2024, 19(5): e202300568. DOI: 10.1002/cmde.202300568.
- [6] TAHAN M, ZERAATKAR S, NESHANI A, et al. Antibacterial potential of biosynthesized silver nanoparticles using berberine extract against multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*[J]. *Indian J Microbiol*, 2024, 64(1): 125-132. DOI: 10.1007/s12088-023-01136-y.
- [7] AMIN A H, SUBBAIAH T V, ABBASI K M. Berberine sulfate: antimicrobial activity, bioassay, and mode of action[J]. *Can J Microbiol*, 1969, 15(9): 1067-1076. DOI: 10.1139/m69-190.
- [8] SUN N, CHAN F Y, LU Y J, et al. Rational design of berberine-based FtsZ inhibitors with broad-spectrum antibacterial activity[J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97514. DOI: 10.1371/journal.pone.0097514.
- [9] MORE N V, KHARAT K R, KHARAT A S. Berberine from *Argemone mexicana* L exhibits a broad spectrum antibacterial activity[J]. *Acta Biochim Pol*, 2017, 64(4): 653-660. DOI: 10.18388/abp.2017\_1621.
- [10] ZUO G Y, LI Y, WANG G C, et al. Synergistic effects of berberines with antibiotics on clinical multi-drug resistant isolates of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)[J]. *Med Chem Res*, 2014, 23(5): 2439-2444. DOI: 10.1007/s00044-013-0844-5.
- [11] 蒋秉好,陈宁,崔亚男,等.基于网络药理学及分子对接探究四黄止痢复方治疗仔猪腹泻的作用机制[J]. *中国畜牧兽医*, 2024, 51(3): 1308-1319. DOI: 10.16431/j.cnki.1671-7236.2024.03.043.
- [12] 张明发,沈雅琴.小檗碱抗假单胞菌、单胞菌、芽孢杆菌及其他杆菌的药理作用研究进展[J]. *抗感染药学*, 2023, 20(12): 1235-1239, 1244. DOI: 10.13493/j.issn.1672-7878.2023.12-002.
- [13] 韩秋生,欧阳华,张志千,等.盐酸小檗碱提取条件的实验比较[J]. *中国药学杂志*, 1981, 16(3): 13-15.
- [14] FENG X, WANG K, CAO S, et al. Pharmacokinetics and excretion of berberine and its nine metabolites in rats[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 594852. DOI: 10.3389/fphar.2020.594852.
- [15] 周帆.黄连素在幽门螺杆菌多重耐药与外排泵基因调控中的作用研究[D].上海:上海中医药大学,2019.
- [16] 谈丽华.黄连中黄连碱及表小檗碱抗幽门螺杆菌作用机制研究[D].广州:广州中医药大学,2019.
- [17] 杨显娟,付尹,王建,等.黄连-厚朴配伍对溃疡性结肠炎模型大鼠的保护作用及对凋亡因子的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, 26(23): 83-91. DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20202238.
- [18] 毛秋娴,龙启才.黄连素通过调控线粒体生物合成对LPS诱导小鼠RAW264.7细胞炎症因子的影响[J]. *中药材*, 2017, 40(2): 470-474. DOI: 10.13863/j.issn1001-4454.2017.02.048.
- [19] 徐佑东,张艳,孟宪丽,等.基于反向对接法的黄连碱抗炎机制分子模拟研究[J]. *中药与临床*, 2016, 7(2): 56-60. DOI: 10.3969/j.issn.1674-926X.2016.02.018.
- [20] 赵俊,张溪林,何力敏,等.黄连素对慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症的影响[J]. *中国医药导报*, 2015, 12(31): 40-43.
- [21] 杨黎,王超群.黄连素治疗萎缩性胃炎的临床观察及其对IL-6、IL-17表达的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2015, 33(2): 467-469. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.02.069.
- [22] DONG Y, FAN H, ZHANG Z, et al. Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/ $\beta$ -catenin pathway[J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1381-1397. DOI: 10.7150/ijbs.65476.
- [23] ZHANG J J, ZHOU R, DENG L J, et al. *Huangbai*

- liniment and berberine promoted wound healing in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 112948. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.112948.
- [24] SHAKERI F, KIANI S, RAHIMI G, et al. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Berberis vulgaris* and its constituent berberine, experimental and clinical, a review[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(4): 1882-1902. DOI: 10.1002/ptr.8077.
- [25] NOGHABI S A, KARGAR P G, BAGHERZADE G, et al. Comparative study of antioxidant and antimicrobial activity of berberine-derived Schiff bases, nitro-berberine and amino-berberine[J]. *Heliyon*, 2023, 9(12): e22783. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e22783.
- [26] HAN Y, GE C, YE J, et al. Demethyleneberberine alleviates *Pseudomonas aeruginosa*-induced acute pneumonia by inhibiting the AIM2 inflammasome and oxidative stress[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2023, 83: 102259. DOI: 10.1016/j.pupt.2023.102259.
- [27] ZHANG J, SONG J, LI H, et al. Berberine protects against neomycin-induced ototoxicity by reducing ROS generation and activating the PI3K/AKT pathway[J]. *Neurosci Lett*, 2023, 817: 137518. DOI: 10.1016/j.neulet.2023.137518.
- [28] KHEZRI M R, MOHAMMADIPANAH S, GHASEMNEJAD-BERENJI M. The pharmacological effects of berberine and its therapeutic potential in different diseases: role of the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway[J]. *Phytother Res*, 2024, 38(1): 349-367. DOI: 10.1002/ptr.8040.
- [29] ZHOU R, XIANG C, CAO G, et al. Berberine accelerated wound healing by restoring TrxR1/JNK in diabetes[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(4): 613-627. DOI: 10.1042/CS20201145.
- [30] 齐淑静,付改霞,齐瑞霞.小檗碱调节HIF-1 $\alpha$ /VEGF信号通路对皮肤溃疡大鼠血管生成和创面愈合的影响[J].*陕西医学杂志*,2024,53(2):173-178. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7377.2024.02.006.
- [31] HU H, LUO F, ZHANG Q, et al. Berberine coated biocomposite hemostatic film based alginate as absorbable biomaterial for wound healing[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 209(Pt B): 1731-1744. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2022.04.132.
- [32] SAMADIAN H, ZAMIRI S, EHTERAMI A, et al. Electrospun cellulose acetate/gelatin nanofibrous wound dressing containing berberine for diabetic foot ulcer healing: *in vitro* and *in vivo* studies[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8312. DOI: 10.1038/s41598-020-65268-7.
- [33] PANDA D S, EID H M, ELKOMY M H, et al. Berberine encapsulated lecithin-chitosan nanoparticles as innovative wound healing agent in type II diabetes[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(8): 1197. DOI: 10.3390/pharmaceutics13081197.
- [34] 许华,黄海,兰俊,等.G6PD缺乏症的禁忌中药文献分析[J].*中华中医药学刊*,2022,40(12):1-7. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2022.12.001.
- [35] LEI L, LI J, WANG B. Efficacy and safety profile of berberine treatment in improving risk factors for cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind trials[J]. *Cardiol Discov*, 2023, 3(2): 112-121. DOI: 10.1097/cd9.0000000000000087.

[本文编辑] 尹 茶