

小檗碱治疗肺部感染的药理作用研究进展

舒小童¹, 夏红¹, 汪天露^{2*}

1. 重庆市大足区人民医院 感染科, 重庆 402360

2. 重庆市大足区人民医院 无痛中心, 重庆 402360

摘要: 肺部感染临床常以肺炎形式存出现, 治疗核心为抗感染, 但多数病原菌对传统药物具有较高的耐药性。小檗碱是从黄连中提取的活性成分, 具有多种活性, 可通过降低病原菌耐药性, 阻止病原菌复制, 减轻肺部炎症反应, 调节免疫功能, 抑制肺纤维化进程, 保护血管内皮细胞以治疗肺部感染, 减轻肺组织损伤。综述了小檗碱用于肺部感染治疗的药理作用研究进展, 为小檗碱临床治疗肺部感染提供依据。

关键词: 小檗碱; 肺部感染; 耐药性; 病原菌复制; 炎症反应; 免疫功能; 肺纤维化; 血管内皮细胞

中图分类号: R965; R974 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2024)06-1642-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2024.06.045

Research progress on pharmacological effects of berberine in treatment of pulmonary infection

SHU Xiaotong¹, XIA Hong¹, WANG Tianlu²

1. Department of Infection, The People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China

2. Pain-free Center, The People's Hospital of Dazu, Chongqing, Chongqing 402360, China

Abstract: Pulmonary infections often occur in the form of pneumonia in clinical practice, and the core treatment is anti-infection. However, most pathogens have high resistance to traditional drugs. Berberine is an active ingredient extracted from *Coptidis Rhizoma*, which has various activities. Berberine can reduce pathogen resistance, prevent pathogen replication, alleviate pulmonary inflammatory response, regulate immune function, inhibit pulmonary fibrosis process, and protect vascular endothelial cells, so as to treat lung infection and reduce lung tissue damage. This article reviews the pharmacological research progress of berberine in treatment of pulmonary infections, providing a basis for the clinical treatment of pulmonary infections with berberine.

Key words: berberine; pulmonary infection; resistance; pathogen replication; inflammatory response; immune function; pulmonary fibrosis; vascular endothelial cell

肺部感染是肺间质或肺实质出现的感染性疾病, 临床常以肺炎形式存出现, 是影响人类身体健康最主要的疾病之一。肺炎是临床常见的呼吸道病变, 通常是由于流感病毒、冠状病毒、肺炎克雷伯菌、白色念珠菌、铜绿假单胞菌、结核分枝杆菌等病原菌感染引起, 对肺部组织、结构造成不同程度损伤, 若抗感染治疗不利, 可导致肺功能严重下降或衰竭, 严重者危及患者生命^[1]。临床对肺部感染病变治疗核心为抗感染, 但既往抗感染药物的不规范使用和病原菌的变异, 多数病原菌对传统药物具

有较高的耐药性, 抗感染的疗效受到限制, 成为广大呼吸科医师亟待解决的难题^[2]。小檗碱是从黄连中提取的活性成分, 具有抗菌、抗炎、抗氧化、免疫调节、抗癌等多种活性, 可用于心血管系统、内分泌系统、神经系统等多种疾病的治疗^[3]。小檗碱可通过降低病原菌耐药性, 阻止病原菌复制, 减轻肺部炎症反应, 调节免疫功能, 抑制肺纤维化进程, 保护血管内皮细胞以治疗肺部感染, 减轻肺组织损伤。本文综述了小檗碱用于肺部感染治疗的药理作用研究进展, 为小檗碱临床治疗肺部感染提供依据。

收稿日期: 2024-03-02

基金项目: 重庆市科卫联合医学科研项目 (2019ZDXM042)

作者简介: 舒小童 (1993—), 女, 护师, 本科 研究方向为感染相关护理。E-mail: shuxiaotong0218@163.com

*通信作者: 汪天露 (1996—), 女, 护师, 本科, 研究方向为感染相关护理。E-mail: 871155968@qq.com

1 降低病原菌耐药性

过去 10 年克雷伯菌属耐药菌株的数量增长速度快于其他细菌(从 16% 增加到 104%),超广谱 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌检出率高达 50.3%^[4]。耐多药肺炎克雷伯菌是世界范围内的治疗难点问题, *acrA*、*acrB*、*tolC*、*acrR* 是多药外排系统的结构成分,可介导肺炎克雷伯菌的对氟喹诺酮类药物的耐药性^[5]。Zhou 等^[6]使用小檗碱联合环丙沙星体外干预耐多药肺炎克雷伯菌,发现 1 024 $\mu\text{g/mL}$ 小檗碱与环丙沙星可发挥抗菌活性,二者结合可使小檗碱的最小抑菌浓度(MIC)降低至 256 $\mu\text{g/mL}$,可提高 *acrA*、*acrB*、*tolC*、*acrR* 的基因表达,结果证实小檗碱可增强环丙沙星抗肺炎克雷伯菌的效果,降低耐药菌的发生,发挥协同增效的杀菌作用。周晓元等^[7]研究也证实,500 mg/L 小檗碱能抑制肺炎克雷伯菌的耐药和敏感的生长曲线,增强肺炎克雷伯菌对环丙沙星的敏感性。Hasan 等^[8]研究证实,小檗碱负载硒纳米颗粒对耐多药克雷伯菌、多重耐药白色念珠菌具有显著的抗菌活性,小檗碱的最佳抑菌浓度为 12 mmol/L 与 16 mmol 硒纳米颗粒发挥抗菌协同作用。干铁儿等^[9]将小檗碱和亚胺培南西司他丁体外干预耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌, > 2 048 $\mu\text{g/mL}$ 小檗碱能与 16~128 $\mu\text{g/mL}$ 亚胺培南西司他丁发挥协同增效的抗菌活性,暴露 72 h 后可显著降低肺炎克雷伯菌对亚胺培南西司他丁的耐药性,结果证实小檗碱可降低肺炎克雷伯菌的耐药性,提高对碳青霉烯类抗生素的敏感性。苏杞敏等^[10]研究证实,50 $\mu\text{g/mL}$ 小檗碱可显著提高左氧氟沙星对肺炎克雷伯菌的抗菌活性,降低耐药突变选择窗,敏感株和耐药株分别降低 33.3%、20.0%。

2 阻止病原菌复制

流感病毒肺感染可诱导丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、胞外信号相关激酶(ERK)激活,进而促进流感病毒核糖核蛋白复合物进入细胞内,促进病毒复制和转移^[11]。Botwina 等^[12]使用小檗碱干预甲型流感病毒处理的原代人气道上皮细胞,发现 50 mmol/L 小檗碱能阻止甲型流感病毒在细胞中复制,小檗碱不会干扰病毒本身、病毒进入、运输和基因组复制,但会影响病毒的组装、成熟或出口,分别使用 10 $\mu\text{mol/L}$ MAPK/ERK 抑制剂 U0126 能恰好抵消小檗碱的抗菌活性,结果证实小檗碱通过抑制 MAPK/ERK1 通路激活以发挥抗甲型流感病毒活性。

3 减轻肺部炎症反应

3.1 抑制核因子- κB (NF- κB) 信号通路激活

负性调节因子 I κ B 被相关激酶磷酸化能促使 NF- κB 激活,逐渐进入细胞核刺激靶基因转录,介导多种促炎因子的分泌,进而加大炎症反应^[13]。朱雪娟等^[14]使用小檗碱治疗铜绿假单胞菌诱导的肺炎大鼠,发现 200 mg/kg 小檗碱能显著降低大鼠肺泡灌洗液中白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞计数的水平,抑制髓过氧化物酶(MPO)的活性,降低大鼠肺组织中 p-NF- κB p65、p-I κ B α 蛋白的水平,结果证实小檗碱可通过抑制 NF- κB 信号通路激活以降低肺组织白细胞的聚集,发挥抗炎活性。

3.2 抑制多种炎症因子的分泌

病毒感染可诱发宿主发生免疫应激反应,介导大量促炎因子产生,可能继发“细胞因子风暴”损伤,促炎因子的水平与肺炎严重程度呈正相关^[15]。南亚楠等^[16]使用流感病毒 H1N1 型感染建立流感小鼠模型,经 5 mg/kg 小檗碱可显著降低肺部感染病灶数和肺感染指数,与利巴韦林相似,可促使小鼠体质量回升,还可降低血清 γ -干扰素(IFN- γ)、IL-17A、IL-6 的水平,抑制肺脏组织中 *CC125*、*IL-10*、*IFN- γ* 的基因表达,促使小鼠肠道菌群整体结构趋于正常,结果证实小檗碱可通过抑制多种炎症因子的分泌以防止炎症级联反应引起的肺组织损伤。

3.3 抑制维甲酸诱导基因 1 蛋白(RIG-1)信号通路激活

RIG-1 信号通路可与下游线粒体抗病毒信号蛋白(MAVS)信号通路结合,促使干扰素调节因子(IRF)-3、IRF-7 等干扰素调节因子活化,促使 NF- κB 进入细胞核,诱发机体发生炎症级联反应^[17]。黄莺等^[18]使用小檗碱治疗流感病毒滴鼻建立的肺炎小鼠,1 mg/mL 小檗碱能显著减轻肺组织中炎性细胞增多、肺泡结构破坏等病理学改变,进一步降低肺泡灌洗液中白细胞总数、单核细胞数、中性粒细胞数、嗜酸性粒细胞数目,显著降低 Th1/Th2、Th17/Treg 比值,降低小鼠血清 IL-4、IL-6、TNF- α 水平,降低肺组织中 RIG-1、NF- κB 、MAVS 蛋白表达,结果证实小檗碱可通过抑制 RIG-1 信号通路激活以降低炎症反应,发挥抗流感病毒肺感染的作用。

3.4 抑制 Toll 样受体 2 (TLR2) 介导的信号通路激活

TLR2 是激活炎症细胞的关键因子,能促使 T

细胞活化, 诱发 NF- κ B 下游信号的细胞因子的分泌, 结核病感染可促使 TLR2 介导的信号通路激活, 加重肺组织的炎症反应^[19]。蒙冲等^[20]使用小檗碱治疗实验性肺结核病小鼠, 发现 1、2.5、5 mg/mL 小檗碱能呈浓度相关性提高小鼠的体质量, 显著降低白细胞计数、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞的水平, 减轻肺组织充血、水肿、间隔增厚、炎性细胞浸润、肺泡水肿等病理学改变, 继而降低肺脏组织的 IL-10、TNF- α 、干扰素 γ 受体 1 (IFNGR1)、TLR2 蛋白和基因的表达, 结果表明小檗碱可通过抑制 TLR2 介导的信号通路激活, 以减轻结核杆菌诱发的炎症反应。

3.5 促进线粒体自噬

线粒体自噬是清除受损线粒体, 受到抑制可导致受损线粒体大量积累, 促使活性氧 (ROS) 产生, 诱导 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎性小体激活, 加重流感病毒引起的肺组织炎性损伤^[21]。Liu 等^[22]使用小檗碱干预病毒细胞 PR8 感染的小鼠巨噬细胞 J774A, 发现 2.4、4.8、16.8 μ mol/L 小檗碱能阻止由 PR8 引起的巨噬细胞中 NLRP3 炎性小体激活, 抑制半胱天冬酶 1 (Caspase 1) 的激活和 IL-1 的分泌, 降低 p62 蛋白的表达和上调 LC3II 的表达, 以促进线粒体自噬、巨噬细胞有丝分裂; 用于治疗流感病毒诱导的肺炎小鼠, 发现 15 mg/kg 小檗碱能减轻肺水肿、肺出血等肺组织炎性损伤, 显著降低 ROS 的含量, 限制 NLRP3 炎性小体的激活, 结果证实小檗碱可通过促进线粒体自噬以降低 NLRP3 炎性小体失活, 减轻流感病毒感染引起的肺部感染损伤。An 等^[23]使用小檗碱治疗流感病毒性肺炎小鼠, 10 mg/kg 小檗碱能提高小鼠的存活率和体质量, 降低肺组织 IL-6、TNF- α 的分泌, 降低 NLRP3 级凋亡相关蛋白的表达, 抑制 Gasdermin D 蛋白的表达, 结果证实小檗碱通过抑制 NLRP3 炎性小体活化以降低 Gasdermin D 蛋白的激活, 以减轻小檗凋亡, 发挥抗流感病毒性肺炎作用。

3.6 降低多种炎症细胞的表达

结核病宿主定向疗法的目的为改善细菌杀灭机制、增强免疫和记忆反应、破坏结核肉芽肿结构和平衡炎症反应, 而肺结核的病理标志为免疫反应调节不足, 加剧肺组织损伤、坏死和最终的肺空洞, 精细平衡宿主炎症通路的免疫调节可抑制过度的宿主炎症反应, 降低长期肺损伤^[24]。Ozturk 等^[25]使用小檗碱治疗肺结核 C57BL/6 小鼠, 发现 10 mg/kg

小檗碱能显著限制原代巨噬细胞中结核分枝杆菌的生长, 显著降低一氧化氮 (NO)、IL-1 α 、IL-6 的水平, 减少 NF- κ B、c-Jun N 末端激酶 (JNK) p65 亚基的磷酸化, 减轻小鼠结核病感染期间肺部的病理学改变, 降低肺部 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞和 CD11b 树突状细胞、炎性巨噬细胞的表达, 显著降低 CXCL10 趋化因子配体 10 (CXCL-10) 的水平, 促使中性粒细胞向肺部的募集, 结果证实小檗碱可通过降低多种炎症细胞的表达以减轻结核病肺感染引起的炎症反应。

4 调节免疫功能

4.1 调节 T 盒子转录因子/GATA 结合蛋白 3 (T-bet/GATA-3) 信号通路

T-bet、GATA-3 分别是 Th1、Th2 的特异性转录因子, 能调节 Th1/Th2 的平衡, 前者能提高 Th1 免疫应答, 促使多种抑炎因子分泌, 后者能促使 Th2 免疫应答, 促使 Th2 细胞的免疫应答, 调控多种促炎因子的分泌, 加重肺部炎性损伤^[26]。韩俊垒等^[27]使用小檗碱治疗侵袭性肺曲霉病大鼠, 发现 100、200 mg/kg 小檗碱可提高大鼠的肺容积变换和静息通气量, 降低肺泡灌洗液的 IL-4 的水平, 提高 IFN- γ 的水平, 显著减轻大鼠肺组织血管出血、炎性细胞浸润、菌丝扩散等病理学改变, 提高脾脏指数和胸腺指数, 促使肺组织中 T-bet 基因和蛋白的表达, 抑制 GATA-3 基因和蛋白的表达, 结果证实小檗碱可通过调节 T-bet/GATA-3 信号通路以促使 Th1/Th2 的平衡, 对侵袭性肺曲霉病发挥防治作用。

4.2 提高肺记忆 T 细胞的表达

结核病感染可诱发宿主发生巨噬细胞活化、Th1/Th17 极化、记忆 T 细胞增强和促炎细胞因子反应等多种免疫反应, Notch 介导的 Akt 抑制、叉头框蛋白 O1 (FOXO1)、信号转导和转录激活因子 (STAT) 3、STAT4、B 淋巴细胞诱导成熟蛋白 1 (Blimp1) 和 NF- κ B 信号转导的激活, 可导致 CD4 T 细胞适应性记忆的功能, 诱导 T 淋巴细胞的记忆反应, 可显著降低再激活和再感染导致的结核病复发^[28]。Pahuja 等^[29]使用小檗碱用于分枝杆菌菌株诱导的结核病小鼠, 结果发现 40 mg/kg 小檗碱可显著增强小鼠的 CD40、CD86 在感染巨噬细胞表面的表达, 显著降低小鼠肺组织中耐药菌株的细菌负荷, 促进肺组织中 CD11b、CD11c 细胞的百分比增加和 CD80、CD86 的表达, 促进 T 淋巴细胞的活化, 激活结核病特异性 CD4 T 淋巴细胞活性, 提高肺部常

驻记忆 T 淋巴细胞的数量, 结果证实小檗碱可通过调节 Notch3/Akt 信号转导富集结核病肺记忆 T 淋巴细胞的数量, 增强抗结核感染的活性。

5 抑制肺纤维化进程

肺纤维化是终末期新型冠状病毒感染的严重并发症, 其特征是成纤维细胞增殖和大量细胞外基质积累, 并伴有炎症损伤和组织破坏, 肺纤维化可严重影响人体呼吸功能^[30]。Cao 等^[31]利用网络药理学和分子对接研究证实, 小檗碱可通过 TNF- α 、IL-6、STAT3 和趋化因子配体 2 来抑制新型冠状病毒感染的肺纤维化进程, 发挥肺保护作用。

6 保护血管内皮细胞

血管内皮细胞是维持气血屏障功能的重要结构基础, 病毒感染可促使球状肌动蛋白聚合形成成丝状肌动蛋白 (F-actin), 促使应力纤维形成, 导致细胞骨架重构、细胞收缩和细胞形态改变, 导致血管内皮细胞通透性增加, 加重炎症介质的浸润^[32]。陈晓鸣等^[33]研究发现, 1.25、2.5、5、10 $\mu\text{g/mL}$ 小檗碱干预甲型流感病毒处理的人脐静脉内皮细胞, 小檗碱对内皮细胞无毒性, 可显著改变内皮细胞通透性, 降低内皮细胞内 F-actin 的水平, 减少应力纤维, 结果证实小檗碱可通过调节 F-actin 的表达以改善内皮细胞骨架重构和形态改变, 进而抑制内皮细胞的通透性增加, 对防治流感病毒性肺炎具有积极意义。

7 结语

近年来中药在肺部感染治疗的优势逐渐受到广大医患的认可^[34]。本文总结了小檗碱用于肺部感染研究情况, 发现小檗碱可通过降低病原菌耐药性、阻止病原菌复制、减轻肺部炎症反应、调节免疫功能、抑制肺纤维化进程、保护血管内皮细胞, 多途径、多靶点发挥治疗肺部感染的作用。小檗碱目前临床主要用于痢疾、肠炎的治疗, 缺乏对人体肺部感染的试验研究, 其在人体的作用机制需进一步确认。小檗碱发挥药效的 MIC 尚不统一, 毒效关系也需深入研究。小檗碱具有不良反应低、口服易吸收等特点, 在治疗肺部感染的价值逐渐获得认可, 可以从临床方面应加快新药成药的研发进程, 使更多的肺部感染患者受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Invernizzi R, Molyneaux P L. The contribution of infection and the respiratory microbiome in acute exacerbations of

idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Eur Respir Rev*, 2019, 28(152): 190045.

- [2] Debnath S K, Srivastava R, Debnath M, *et al.* Status of inhalable antimicrobial agents for lung infection: progress and prospects [J]. *Expert Rev Respir Med*, 2021, 15(10): 1251-1270.
- [3] Devarajan N, Nathan J, Mathangi R, *et al.* Pharmacotherapeutic values of berberine: A Chinese herbal medicine for the human cancer management [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2023, 37(3): 23278.
- [4] Van-Duin D, Paterson D L. Multidrug-resistant bacteria in the community: An update [J]. *Infect Dis Clin North Am*, 2020, 34(4): 709-722.
- [5] Wang G, Zhao G, Chao X, *et al.* The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(17): 6278.
- [6] Zhou X Y, Ye X G, He L T, *et al.* In vitro characterization and inhibition of the interaction between ciprofloxacin and berberine against multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* [J]. *J Antibiot (Tokyo)*, 2016, 69(10): 741-746.
- [7] 周晓元, 叶晓光. 黄连素对肺炎克雷伯菌生长曲线的影响 [J]. *中华生物医学工程杂志*, 2013, 19(6): 464-467.
- [8] Hasan M F, Kadhim M J, Al-Awady M J. The impact of berberine loaded selenium nanoparticles on *K. pneumoniae* and *Candida albicans* antibiotics resistance isolates [J]. *Arch Razi Inst*, 2023, 78(3): 1005-1015.
- [9] 干铁儿, 林少华, 李文杰, 等. 黄连素联合亚胺培南西司他丁对耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的体外抑菌作用 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(21): 3211-3215.
- [10] 苏杞敏, 叶晓光. 黄连素联合左氧氟沙星对肺炎克雷伯菌的体外抑菌研究 [J]. *广州医药*, 2017, 48(4): 33-37.
- [11] Qiao D, Xu X, Zhang Y, *et al.* RSV replication modifies the XBP1s binding complex on the IRF1 upstream enhancer to potentiate the mucosal anti-viral response [J]. *Front Immunol*, 2023, 26(14): 1197356.
- [12] Botwina P, Owczarek K, Rajfur Z, *et al.* Berberine hampers influenza A replication through inhibition of MAPK/ERK pathway [J]. *Viruses*, 2020, 12(3): 344.
- [13] Luo J, Wang J, Zhang J, *et al.* Nrf2 Deficiency exacerbated CLP-induced pulmonary injury and inflammation through autophagy- and NF- κ B/PPAR γ -mediated macrophage polarization [J]. *Cells*, 2022, 11(23): 3927.
- [14] 朱雪娟, 马葵芬, 胡丽华, 等. 黄连素在铜绿假单胞菌致大鼠肺炎中的抗炎作用 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2020, 30(23): 3579-3583.

- [15] Zhao Z, Wei Y, Tao C. An enlightening role for cytokine storm in coronavirus infection [J]. *Clin Immunol*, 2021, 222: 108615.
- [16] 南亚楠, 李亚东, 吴珺, 等. 小檗碱对流感病毒感染小鼠肺与结肠损伤的保护作用研究 [J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(9): 1069-1073.
- [17] Foronjy R F, Taggart C C, Dabo A J, *et al.* Type-I interferons induce lung protease responses following respiratory syncytial virus infection via RIG-I-like receptors [J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(1): 161-175.
- [18] 黄莺, 呼少娜, 王莹. 小檗碱对流感病毒感染小鼠免疫功能的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2021, 31(6): 801-805.
- [19] Sung P S, Yang S P, Peng Y C, *et al.* CLEC5A and TLR2 are critical in SARS-CoV-2-induced NET formation and lung inflammation [J]. *J Biomed Sci*, 2022, 29(1): 52.
- [20] 蒙冲, 陈永倬, 谢甜, 等. 小檗碱对实验性肺结核病小鼠炎症因子及其 mRNA 表达水平的影响 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(5): 641-645.
- [21] Tang X, Zhong L, Tian X, *et al.* RUNX1 promotes mitophagy and alleviates pulmonary inflammation during acute lung injury [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 288.
- [22] Liu H, You L M, Wu J, *et al.* Berberine suppresses influenza virus-triggered NLRP3 inflammasome activation in macrophages by inducing mitophagy and decreasing mitochondrial ROS [J]. *J Leukoc Biol*, 2020, 108(1): 253-266.
- [23] An C, Wu Y, Wu J, *et al.* Berberine ameliorates pulmonary inflammation in mice with influenza viral pneumonia by inhibiting NLRP3 inflammasome activation and gasdermin D-mediated pyroptosis [J]. *Drug Dev Res*, 2022, 83(7): 1707-1721.
- [24] Franklin M, Connolly E, Hussell T. Recruited and tissue-resident natural killer cells in the lung during infection and cancer [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 887503.
- [25] Ozturk M, Chia J E, Hazra R, *et al.* Evaluation of berberine as an adjunct to TB treatment [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 656419.
- [26] Sheikh A A, Cooper L, Feng M, *et al.* Context-dependent role for T-bet in T follicular helper differentiation and germinal center function following viral infection [J]. *Cell Rep*, 2019, 28(7): 1758-1772.
- [27] 韩俊垒, 边红芝, 胡建平. 小檗碱对侵袭性肺曲霉病大鼠肺损伤的保护作用 [J]. *西北药学杂志*, 2022, 37(5): 70-75.
- [28] Son Y M, Cheon I S, Wu Y, *et al.* Tissue-resident CD4 T helper cells assist the development of protective respiratory B and CD8 T cell memory responses [J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(55): 6852.
- [29] Pahuja I, Negi K, Kumari A, *et al.* Berberine governs NOTCH3/AKT signaling to enrich lung-resident memory T cells during tuberculosis [J]. *PLoS Pathog*, 2023, 19(3): 1011165.
- [30] George P M, Wells A U, Jenkins R G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(8): 807-815.
- [31] Cao J, Li L, Xiong L, *et al.* Research on the mechanism of berberine in the treatment of COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis using network pharmacology and molecular docking [J]. *Phytomed Plus*, 2022, 2(2): 100252.
- [32] Zhang L, Gao S, White Z, *et al.* Single-cell transcriptomic profiling of lung endothelial cells identifies dynamic inflammatory and regenerative subpopulations [J]. *JCI Insight*, 2022, 7(11): 158079.
- [33] 陈晓鸣, 张淑静, 齐晓宇, 等. 小檗碱对流感病毒感染 HUVEC 细胞骨架及通透性的影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(12): 28-31.
- [34] Lu Z H, Yang C L, Yang G G, *et al.* Efficacy of the combination of modern medicine and traditional Chinese medicine in pulmonary fibrosis arising as a sequelae in convalescent COVID-19 patients: A randomized multicenter trial [J]. *Infect Dis Poverty*, 2021, 10(1): 31.

[责任编辑 解学星]