

基于生物信息学、分子动力学模拟及体外实验验证小檗碱促进肛瘻术后愈合的分子机制

谭琼峰, 吴相柏*, 赵士宇

宜昌市第二人民医院(三峡大学附属第二人民医院) 普外一科, 湖北 宜昌 443000

摘要: **目的** 探究小檗碱促进肛瘻术后愈合的分子机制。**方法** 通过 GEO 数据集(GSE157020)收集肛瘻患者差异基因, 利用 PharmMapper、SwissTargetPrediction、TCMSP 数据库获取小檗碱靶点, 取两者交集筛选关键靶点; 借助 DAVID 数据库进行基因本体(GO)和京都基因和基因组百科全书(KEGG)富集分析, 通过 Cytoscape 构建“成分-靶点-疾病”网络, 利用 AutoDockTools 进行分子对接, 通过 iMODS 在线服务器开展黄连素与关键靶点的分子动力学模拟, 并进行体外实验验证。**结果** 筛选得到 11 个关键靶点[过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (PPARD)、中链酰基辅酶 A 脱氢酶 (ACADM)、核受体亚家族 1H 组成员 2 (NR1H2) 等]。GO 分析显示靶点涉及脂质代谢、炎症反应调节等生物学过程, KEGG 分析涉及花生四烯酸代谢、PPAR 信号通路等; 分子对接显示小檗碱与 ACADM、PPARD、NR1H2 的结合能分别为 -11.0、-9.3、-7.0 kcal/mol; iMODS 模拟表明复合物构象稳定性较高。通过体外实验验证小檗碱可逆转肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 诱导 PPARD、ACADM、NR1H2 的蛋白和 mRNA 表达 ($P < 0.05$ 、0.01)。**结论** 小檗碱可能通过调控上述关键靶点及其 PPAR 通路, 进而发挥促进肛瘻术后愈合的作用, 为临床治疗提供了潜在靶点。

关键词: 小檗碱; 肛瘻; 生物信息学; 分子动力学模拟; 过氧化物酶体增殖物激活受体 δ ; 中链酰基辅酶 A 脱氢酶; 核受体亚家族 1H 组成员 2

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2026)07-1963-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2026.07.012

Molecular mechanism of berberine in promoting postoperative healing of anal fistula based on bioinformatics, molecular dynamics simulation, and *in vitro* experimental validation

TAN Qiongfeng, WU Xiangbo, ZHAO Shiyu

Department of General Surgery, Yichang Second People's Hospital (Second People's Hospital Affiliated to China Three Gorges University), Yichang 43000, China

Abstract: Objective To explore the molecular mechanism by which berberine promotes postoperative wound healing of anal fistula. **Methods** Differential genes of patients with anal fistula were collected from the GEO dataset (GSE157020). The targets of berberine were obtained using PharmMapper, SwissTargetPrediction, and TCMSP databases, and the intersection of the two was taken to screen key targets. GO and KEGG enrichment analyses were performed with the help of the DAVID database. The “component-target-disease” relationship network was constructed using Cytoscape. Molecular docking was carried out using AutoDockTools, and molecular dynamics simulation of berberine and key targets was conducted through the iMODS online server, and conduct *in vitro* experiments for verification. **Results** A total of 11 key targets were screened out (including ACADM, PPARD, NR1H2, etc). GO analysis showed that the targets were involved in biological processes such as lipid metabolism and regulation of inflammatory response. KEGG analysis involved arachidonic acid metabolism, PPAR signaling pathway, etc. Molecular docking showed that the binding energies of berberine with ACADM, PPARD, and NR1H2 were -11.0, -9.3, and -7.0 kcal/mol, respectively. iMODS simulation indicated that the conformation of the complex had high stability. *In vitro* experiments confirmed that berberine can reverse the TNF- α -induced mRNA and protein expression of PPARD, ACADM, and NR1H2 ($P < 0.05$, 0.01). **Conclusion** Berberine may exert a role in promoting post-

收稿日期: 2026-01-13

基金项目: 湖北省自然科学基金创新发展联合基金项目 (2025AFD310)

作者简介: 谭琼峰, 男, 硕士, 研究方向为胃肠外科。E-mail: 15926136707@163.com

*通信作者: 吴相柏 E-mail: 664807775@qq.com

operative healing of anal fistula by regulating the aforementioned key targets and their associated PPAR pathway, which provides potential targets for clinical treatment.

Key words: berberine; anal fistula; bioinformatics; molecular dynamics simulation; PPAR δ ; ACADM; NR1H2

肛瘘是连接肛管或直肠与肛门周围皮肤的肉芽肿性通道,是肛门健康领域的一种普遍疾病,手术干预是肛瘘的唯一治疗方法^[1]。由于肛门具有日常排便的特殊生理功能,污染严重,因此肛瘘手术切口一般不缝合,为外源微生物提供了良好的生长环境,从而引起细菌感染^[2]。手术部位感染主要由金黄色葡萄球菌、大肠杆菌和肠球菌引起。目前,细菌感染最常见的治疗方法是抗生素治疗^[3]。然而,随着抗生素滥用问题的日益严重,许多细菌已经产生了耐药性,耐药细菌引起的感染对伤口的危害特别大,甚至可能危及生命^[4]。此外,炎症是限制正常伤口愈合的主要因素。炎症反应诱导细胞增殖和分化显著减少,可引发细胞凋亡,抑制细胞再生,严重影响伤口愈合^[5]。此外,炎症还会抑制血管生成、胶原蛋白沉积和伤口收缩^[6]。因此,迫切需要一种能够有效减轻炎症同时提供抗菌性能的药物。

天然药物因其有效性、最小的毒性不良反应、广泛的可用性和可再生性而被用于治疗感染性伤口^[7]。小檗碱作为一种天然生物碱,具有抗炎、抗菌、促进组织修复等多种生物活性^[8-11]。生物信息学是一门跨学科的科学,它利用计算机科学、信息技术、应用数学和统计学等方法,在生命科学研究中收集、处理、存储、传播、分析和解释生物信息,为药物开发提供了新的研究方向和创新方法,通过分析大量的生物学数据,研究人员可以更好地了解疾病的发病机制,发现诊断标志物和治疗靶点,从而支持个性化和精准医疗的发展^[12]。本研究通过整合 GEO 数据集、药物靶点数据库及分子模拟技术,系统探究小檗碱促进肛瘘术后愈合的潜在机制,为其临床应用提供实验依据。

1 网络药理学预测

1.1 小檗碱靶点预测

通过 PharmMapper (https://lilab-ecust.cn/pharm_mapper/)、SwissTargetPrediction (<http://www.swiss-targetprediction.ch/>)和 TCMSP 数据库 (<https://www.tcmsp-e.com/>)检索小檗碱的潜在作用靶点,合并去重后建立靶点数据集。

1.2 差异基因筛选

从 GEO 数据库 (GSE157020 数据集) 中获取

肛瘘患者的基因表达数据,采用差异分析方法筛选出肛瘘相关的差异基因 ($|\log_2FC| > 1$, $P < 0.05$)。

1.3 关键靶点筛选

利用 Venny 工具对肛瘘差异基因与小檗碱靶点进行交集分析,筛选出二者共有的关键靶点,即小檗碱作用于肛瘘的潜在靶标。靶点导入 String 数据库分析蛋白相互作用 (PPI),隐藏与关键节点网络无连接的节点,可信值为 0.4,获得交集靶点 PPI 网络,根据度 (degree) 值进行排序。

1.4 功能富集分析

将关键靶点导入 DAVID 数据库 (<https://david.ncifcrf.gov/summary.jsp>),进行基因本体 (GO) 功能富集分析,包括生物学过程、细胞组分、分子功能,并进行京都基因和基因组百科全书 (KEGG) 通路富集分析。

1.5 “成分 - 靶点 - 疾病”网络构建

采用 Cytoscape 软件构建“成分 - 靶点 - 疾病”的相互作用网络,通过网络拓扑参数 (degree 值、介数中心性) 分析核心靶点的作用。

1.6 分子对接验证及分子动力学模拟

从 PDB 数据库获取关键靶点的晶体结构 (PPAR δ : 9F7X; ACADM: 1T9G; NR1H2: 6S5K),使用 AutoDockTools 软件进行分子对接,计算结合能,评估小檗碱与靶点的结合能力,结合能 ≤ -5 kcal/mol (1 cal = 4.2 J) 提示具有较强结合活性。

利用 iMODS 在线服务器 (<https://imods.iqf.csic.es/>) 对分子对接得到的稳定复合物进行分子动力学模拟,通过正常模式分析 (NMA) 和 B 因子 (B factor) 评估复合物的动态稳定性。

2 体外实验验证

2.1 细胞培养及处理

人皮肤成纤维细胞 (HSF) 细胞购自合肥万物生物科技有限公司;小檗碱 (141433-60-5, 质量分数 $\geq 98\%$) 购自上海源叶生物科技有限公司;肿瘤坏死因子- α (TNF- α) (ab52126) 购自英国 Abcam 公司。细胞在含有 20% FBS (164210, 武汉普诺赛)、100 U/mL 青霉素和 100 μ g/mL 链霉素 (P7630, 北京索莱宝生物) 的 DMEM 培养基 (PM150210, 武汉普诺赛) 中培养。

首先将 HSF 细胞以 5×10^4 个细胞/孔的密度接种至培养板中, 并培养 12~18 h 使其贴壁。将 HSF 细胞分为对照组 (正常培养)、模型组、小檗碱组。模型组 HSF 细胞加入 10 ng/mL TNF- α 处理 12 h 构建受损细胞模型^[13], 小檗碱组用 10 μ mol/L 小檗碱处理细胞 24 h, 再用 10 ng/mL TNF- α 处理 12 h^[14]。将细胞在 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 条件中孵育。

2.2 Western blotting 和 RT-qPCR 分析

细胞提取总蛋白, 通过 BCA 试剂盒 (P0009, 上海碧云天生物) 测定测定其浓度后, 用 10% SDS-PAGE 分离处理蛋白质, 并转移到硝酸纤维素膜上。加入过氧化物酶体增殖物激活受体 δ (PPARD, PPARD60193, 武汉三鹰, 1:2 000), 中链酰基辅酶 A 脱氢酶 (ACADM, 55210, 武汉三鹰, 1:5 000), 核受体亚家族 1H 组成员 2 (NR1H2, 60345, 武汉三鹰, 1:5 000)、甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH, 60004, 武汉三鹰, 1:5 000) 抗体在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜。然后用相应二抗体进行室内孵育 (SA00001-1/SA00001-2, 武汉三鹰) 1 h。通过增强化学发光 (ECL) 试剂 (P0018S, 上海碧云天生物) 检测蛋白质表达, 应用 Image J 软件 (美国 NIH) 进行分析。

细胞中提取总 RNA。使用 PrimeScript™ RT 试剂盒 (RR014A, 大连宝生物) 进行逆转录。引物的设计和合成委托给北京睿博兴科生物技术有限公司, 差异基因及其序列如表 1 所示。以 GAPDH 作为参考基因。采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算。

表 1 qRT-PCR 引物信息

Table 1 qRT-PCR primers information	
引物名称	引物序列 (5'-3')
PPARD	正向: CGGACCTGGGGATTAATGGG
	反向: AGTATCACGTGCATGCCCAA
ACADM	正向: GGGTTCGGGCGATGCTG
	反向: TGCAGCCACTGGGATGATTT
NR1H2	正向: CAGACTGGGGCGTCCTTTC
	反向: TGCGACTGTGACTGTGACTC
GAPDH	正向: TTCTTTTGCCTCGCCAGCC
	反向: TCCCCTTCTCAGCCTTGAC

2.3 统计分析

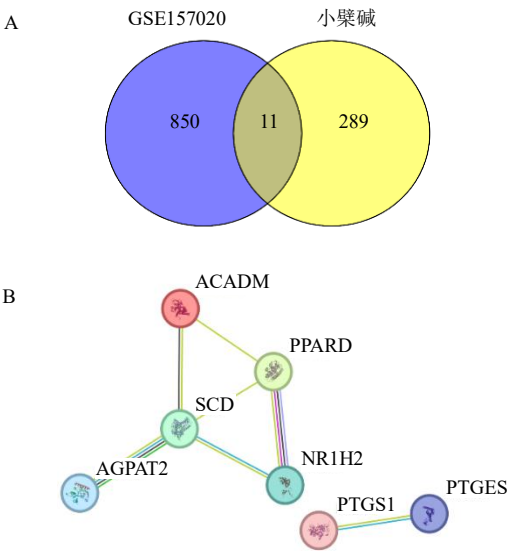
结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示。GraphPad 软件 (8.0 版) 进行统计分析。组间的比较进行单因素方差分析。

3 网络药理学研究结果

3.1 关键靶点筛选

共筛选出 300 个小檗碱相关靶点, 通过 GEO 数

据集获得肝癭靶点 861 个, 共获得交集靶点 11 个 (图 1A)。将交集靶点按照中介中心性、紧密中心性及 degree 值进行排序, 筛选出 ACADM、PPARD、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 (SCD)、NR1H2、1-酰基甘油-3-磷酸-O-酰基转移酶 2 (AGPAT2)、前列腺素 E 合酶 (PTGES)、前列腺素内过氧化物合酶 1 (PTGS1) 等关键靶点 (图 1B、表 2), 提示这些靶点可能是小檗碱发挥作用的核心靶标。



A-GEO 数据集与小檗碱靶点交集的韦恩图; B-关键靶点的 PPI 网络。
A-intersection target Venn diagram of GEO dataset and berberine; B-PPI network of key targets.

图 1 关键靶点的筛选

Fig. 1 Screening of key targets

表 2 关键靶点信息

Table 2 Key target information			
靶点	中介中心性	紧密中心性	degree值
ACADM	0.000 000 000	0.666 667	2
PPARD	0.083 333 333	0.800 000	3
SCD	0.583 333 333	1.000 000	4
AGPAT2	0.000 000 000	0.571 429	1
NR1H2	0.000 000 000	0.666 667	2
PTGES	0.000 000 000	1.000 000	1
PTGS1	0.000 000 000	1.000 000	1

3.2 功能富集分析

如图 2 所示, GO 富集分析显示, 关键靶点主要参与炎症反应调节、脂质代谢过程、细胞增殖与分化等生物学过程; 细胞组分上在内质网膜相关的细胞功能 (如内质网的物质运输、信号传导等) 中发挥作用; 分子功能层面具有核受体活性相关的分

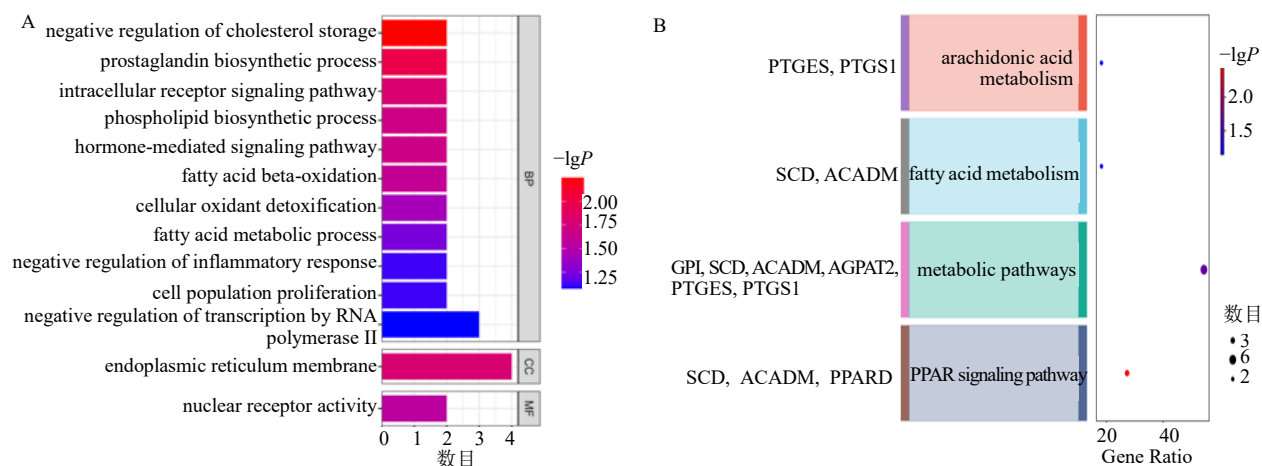


图 2 GO 富集分析 (A) 和 KEGG 通路富集分析 (B)
Fig. 2 GO enrichment analysis (A) and KEGG pathway enrichment analysis (B)

子功能。KEGG 通路富集提示其涉及花生四烯酸代谢、过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR) 信号通路、炎症介质调节通路等, 表明小檗碱可能通过调控这些通路影响肛瘻术后愈合。

3.3 “成分 - 靶点 - 疾病” 的网络分析

Cytoscape 构建的网络图显示, 小檗碱通过多靶点 (如 PPARD、ACADM、NR1H2、PTGS1 等) 与肛瘻产生关联 (图 3), 提示这些靶点可能在小檗碱促进愈合过程中起关键作用。

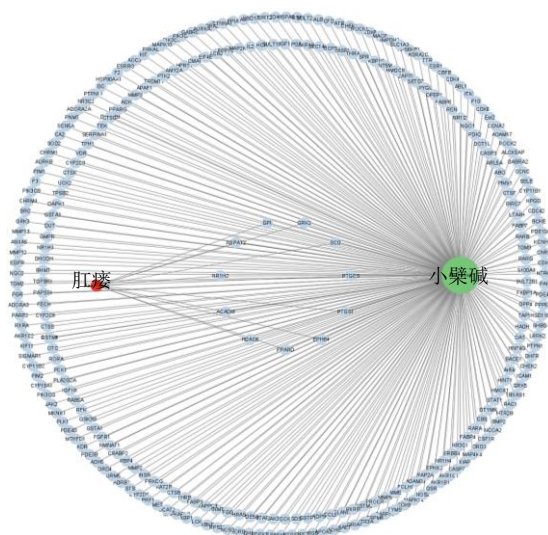


图 3 “成分 - 靶点 - 疾病” 的网络分析
Fig. 3 “Component - target - disease” network analysis

3.4 分子对接结果

MCODE 识别核心模块, MCC 算法筛选模块内核心节点, 两者取交集得到 3 个核心靶标 (PPARD、ACADM、NR1H2)。分子对接显示, 小檗碱与

ACADM 的结合能最低 (-11 kcal/mol), 其次为 PPARD (-9.3 kcal/mol) 和 NR1H2 (-7 kcal/mol), 均低于 -5 kcal/mol, 表明三者具有较强结合活性。相互作用分析显示, 小檗碱与 ACADM 的 VAL-339、ILE-341, PPARD 的 LYS-367、PHE-264, NR1H2 的 SER-380、ARG-429 等氨基酸残基形成稳定氢键或疏水相互作用, 见图 4。

3.5 分子动力学模拟

iMODS 分析显示, 小檗碱与 ACADM、PPARD、NR1H2 形成的复合物 NMA 曲线平稳, B factor 值较低 (图 5), 提示复合物构象稳定, 进一步验证了分子对接结果的可靠性。

4 体外实验验证

与模型组比较, 小檗碱组的 PPARD、ACADM、NR1H2 mRNA 显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01); 同样, 小檗碱组 PPARD、ACADM、NR1H2 的蛋白相对表达量显著升高 ($P < 0.05$ 、 0.01), 见图 6。综上, 小檗碱可逆转 TNF- α 诱导的 PPAR 通路中 PPARD、ACADM 表达, 提示黄连素可能通过激活 PPAR 信号通路促进肛瘻术后愈合。

5 讨论

肛瘻是肛肠科常见的慢性感染性疾病, 术后愈合缓慢及复发率高是临床治疗的主要难题^[15]。本研究通过多维度分析揭示了小檗碱促进肛瘻术后愈合的潜在分子机制。在关键靶点与疾病机制的关联性方面, 筛选出的核心靶点 ACADM、PPARD 和 NR1H2 均与肛瘻术后的创面微环境密切相关。具体而言, 肛瘻术后创面愈合过程伴随着剧烈的炎症反应和上皮化所需的能量消耗, 本研究发现的关键靶

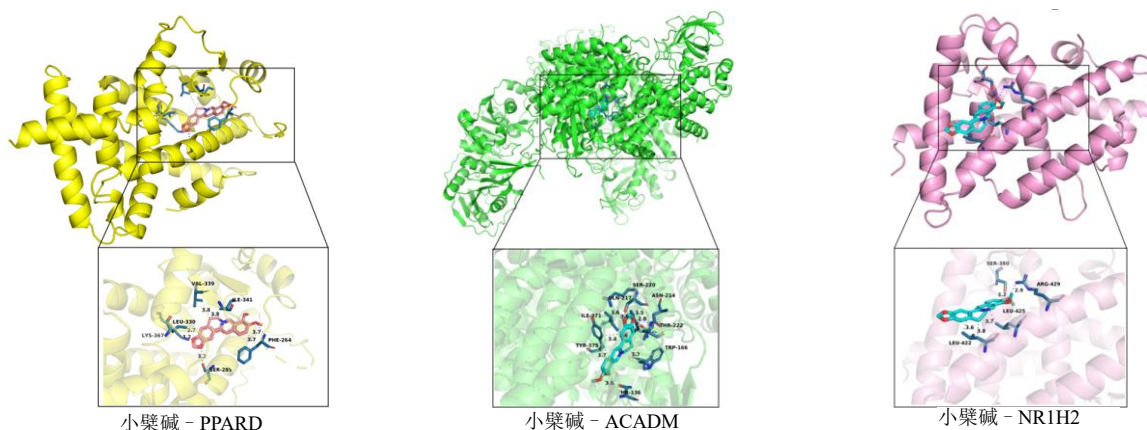


图 4 分子对接可视化

Fig. 4 Molecular docking visualization

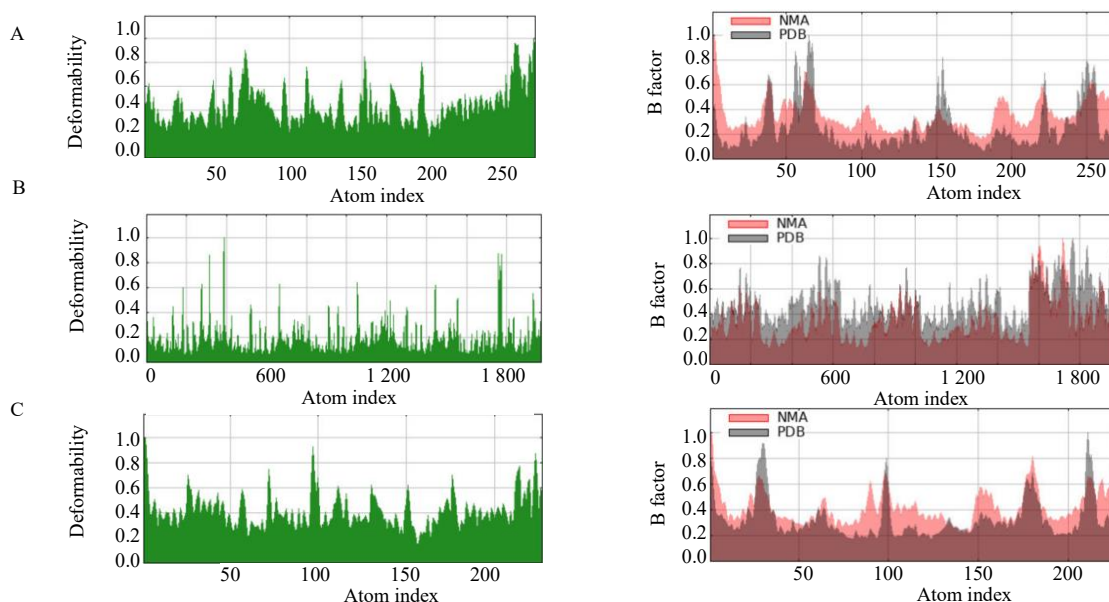


图 5 小檗碱与 PPARD (A)、ACADM (B)、NR1H2 (C) 分子动力学模拟

Fig. 5 Molecular dynamics simulation of berberine with PPARD (A), ACADM (B), and NR1H2 (C)

点恰好对应了这两个关键环节。PPARD 作为 PPAR 家族成员，参与炎症抑制和组织修复调控，其激活可减少促炎因子释放，促进成纤维细胞增殖^[16-17]；特别是在肛肠术后复杂的病理环境下，PPARD 的激活可能将促炎型的表型转化为组织修复型，从而加速愈合进程。ACADM 是一种在脂肪酸代谢过程中发挥关键作用的酶，参与脂肪酸氧化，为细胞修复提供能量，其表达上调可能加速创面愈合^[18-19]。因此 ACADM 可能从能量代谢角度解决创面愈合迟滞的问题。NR1H2 属于核受体超家族中的配体激活转录因子，通过调节脂质代谢和免疫平衡，减少局部炎症反应^[20]，这对于打破肛肠慢性感染导致的炎

症恶性循环至关重要。

在信号通路层面，富集分析得到的花生四烯酸代谢和 PPAR 信号通路直接揭示了小檗碱干预的分子逻辑。肛肠创面愈合延迟的核心病理环节在于炎症消退障碍，而花生四烯酸可以刺激炎症^[21]。本研究表明，KEGG 富集的花生四烯酸代谢通路与肛肠局部炎症密切相关，小檗碱可能通过抑制 PTGS1 等酶活性减少前列腺素合成，缓解炎症；而 PPAR 信号通路的激活则不仅仅是抗炎，更在于它和 ACADM 蛋白的相关性使其具有改善脂肪酸氧化功能^[22-23]。PPAR 信号通路的激活则进一步增强抗炎和组织修复能力。这种通过 PPAR 通路整合脂

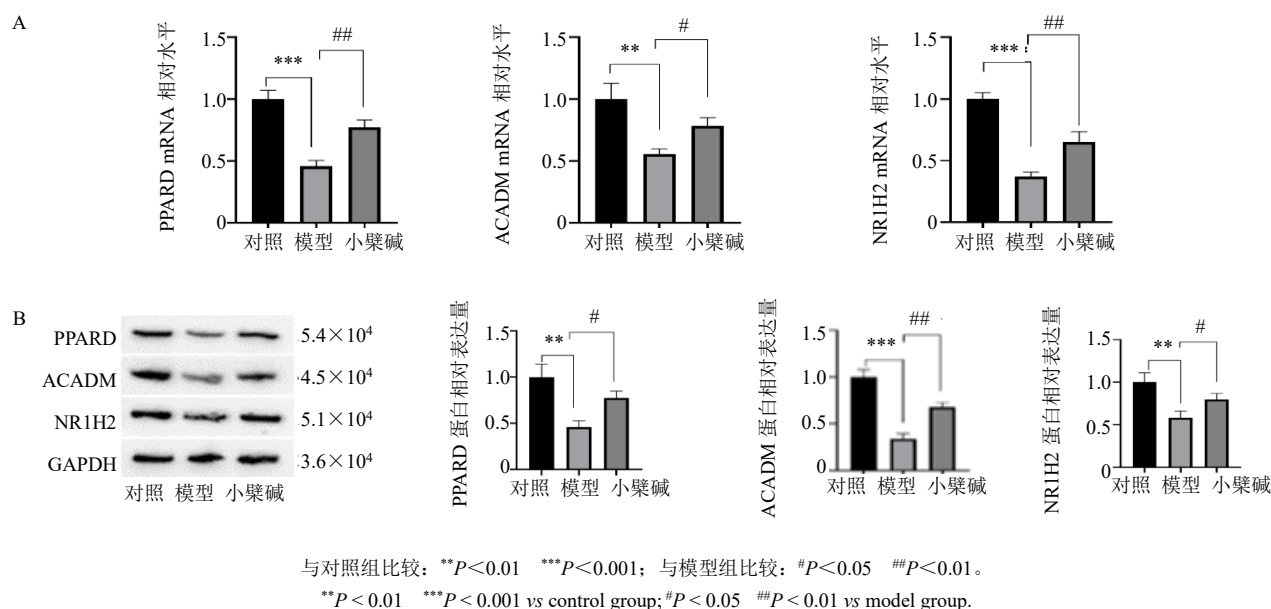


图 6 RT-qPCR 分析 (A) 和 Western blotting 分析 (B) ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)
Fig. 6 RT-qPCR analysis (A) and Western blotting analysis (B) ($\bar{x} \pm s$, $n = 3$)

质代谢与炎症反应的机制,可能正是小檗碱促进肛瘘术后愈合的核心药理学基础。

小檗碱在改善代谢相关炎症方面展现出多维度作用,通过调控脂肪酸代谢关键靶点、调节脂肪组织重塑、干预脂质炎症介质轴、介导的炎症来改善肥胖小鼠糖脂代谢、抗关节炎作用与通过 AMPK/HIF 调节巨噬细胞的能量代谢等,有效降低炎症因子水平,缓解代谢紊乱伴随的炎症状态,为代谢性炎症相关疾病的干预提供依据^[24-27]。本研究结果显示,KEGG 富集的花生四烯酸代谢通路与肛瘘局部炎症密切相关,小檗碱通过抑制 PTGS1 酶活性减少前列腺素合成,缓解炎症;PPAR 信号通路的激活进一步增强抗炎和组织修复能力。分子对接与动力学模拟证实,小檗碱与核心靶点的高亲和力和复合物稳定性为其提供结构基础,其中 ACADM 强结合能力提示其可能是小檗碱关键作用靶标。体外实验验证小檗碱调控 PPAR 信号通路和关键靶点。

综上所述,小檗碱可能通过靶向 ACADM、PPARD、NR1H2 等关键靶点,调控 PPAR 信号通路,促进肛瘘术后愈合。本研究为小檗碱在肛瘘治疗中的应用提供了理论依据,也为探索肛瘘愈合的分子机制提供了新视角。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] Pescatori M. Surgery for anal fistulae: State of the art [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2021, 36(10): 2071-2079.

[2] Li X, Zhi C C, Shi Y Y, *et al.* Research on high anal fistula: A bibliometric analysis [J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(11): 11492-11503.

[3] Koumu M I, Jawhari A, Alghamdi S A, *et al.* Surgical site infection post-appendectomy in a tertiary hospital, Jeddah, Saudi Arabia [J]. *Cureus*, 2021, 13(7): e16187.

[4] Abbas A, Barkhouse A, Hackenberger D *et al.* Antibiotic resistance: A key microbial survival mechanism that threatens public health [J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(6): 837-851.

[5] Vinaik R, Abdullahi A, Barayan D *et al.* NLRP3 inflammasome activity is required for wound healing after burns [J]. *Transl Res*, 2020, 217: 47-60.

[6] Aneesha V A, Qayoom A, Anagha S *et al.* Topical bilirubin-deferoxamine hastens excisional wound healing by modulating inflammation, oxidative stress, angiogenesis, and collagen deposition in diabetic rats [J]. *J Tissue Viability*, 2022, 31(3): 474-484.

[7] Ahuja A, Gupta J, Gupta R. Miracles of herbal phytomedicines in treatment of skin disorders: Natural healthcare perspective [J]. *Infect Disord Drug Targets*, 2021, 21(3): 328-338.

[8] Bakshi J, Lathar P, Mehra M *et al.* Evaluation of anti-inflammatory response of berberine-loaded gum nanocomplexes in carrageenan-induced acute paw edema in rats [J]. *Pharmacol Rep*, 2022, 74(2): 392-405.

[9] Hao W H, Che S Y, Li J S, *et al.* Synthesis of berberine and canagliflozin chimera and investigation into new antibacterial activity and mechanisms [J]. *Molecules*,

- 2022, 27(9): 2948.
- [10] Gong Y L, Lu Q S, Liu Y L, *et al.* Dietary berberine alleviates high carbohydrate diet-induced intestinal damages and improves lipid metabolism in largemouth bass (*Micropterus salmoides*) [J]. *Front Nutr*, 2022, 9: 1010859.
- [11] 张数, 冉春龙, 马驰远, 等. 小檗碱及其衍生物防治神经退行性疾病机制研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(13): 4866-4874.
- [12] Zhang S J, Liu K J, Liu Y F, *et al.* The role and application of bioinformatics techniques and tools in drug discovery [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1547131.
- [13] Yang D, Xu J H, Shi R J. Root extractive from *Daphne genkwa* benefits in wound healing of anal fistula through up-regulation of collagen genes in human skin fibroblasts [J]. *Biosci Rep*, 2017, 37(2): BSR20170182.
- [14] Sandenon Seteyen A L, Guiraud P, Gasque P, *et al.* In vitro analyses of the multifocal effects of natural alkaloids berberine, matrine, and tabersonine against the O'nyong-nyong arthritogenic alphavirus infection and inflammation [J]. *Pharmaceuticals*, 2023, 16(8): 1125.
- [15] Ji L J, Zhang Y, Xu L *et al.* Advances in the treatment of anal fistula: A mini-review of recent five-year clinical studies [J]. *Front Surg*, 2021, 7: 586891.
- [16] Wu Y L, Tang X L, Lee S, *et al.* Endothelial PPAR δ facilitates the post-ischemic vascular repair through interaction with HIF1 α [J]. *Theranostics*, 2022, 12(4): 1855-1869.
- [17] Korbecki J, Bobiński R, Dutka M. Self-regulation of the inflammatory response by peroxisome proliferator-activated receptors [J]. *Inflam Res*, 2019, 68(6): 443-458.
- [18] Wang Q Q, Zhang Q, Shi X J, *et al.* ACADM inhibits AMPK activation to modulate PEDV-induced lipophagy and β -oxidation for impairing viral replication [J]. *J Biol Chem*, 2024, 300(8): 107549.
- [19] Ma A P Y, Yeung C L S, Tey S K, *et al.* Suppression of ACADM-mediated fatty acid oxidation promotes hepatocellular carcinoma via aberrant CAV1/SREBP1 signaling [J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13): 3679-3692.
- [20] Domínguez-Luis M J, Castro-Hernández J, Santos-Concepción S, *et al.* Modulation of the K/BxN arthritis mouse model and the effector functions of human fibroblast-like synoviocytes by liver X receptors [J]. *Eur J Immunol*, 2024, 54(11): 2451136.
- [21] Chen Z P, Song J W, Feng S L, *et al.* Arachidonic acid fuels inflammation by unlocking macrophage protein phosphatase 5 after myocardial infarction [J]. *Eur Heart J*, 2026, 47(4): 503-518.
- [22] Chung J H, Seo A Y, Chung S W *et al.* Molecular mechanism of PPAR in the regulation of age-related inflammation [J]. *Ageing Res Reviews*, 2008, 7(2): 126-136.
- [23] Simula M P, Cannizzaro R, Canzonieri V *et al.* PPAR signaling pathway and cancer-related proteins are involved in celiac disease-associated tissue damage [J]. *Mol Med*, 2010, 16(5-6): 199-209.
- [24] Zhang Y, Guo Y Y, Wei W J, *et al.* Metabolomics profiling reveals berberine-inhibited inflammatory response in human gingival fibroblasts by regulating the LPS-induced apoptosis signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 940224.
- [25] Gong M M, Duan H Y, Wu F, *et al.* Berberine alleviates insulin resistance and inflammation via inhibiting the LTB4-BLT1 axis [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 722360.
- [26] Yu Y, Cai W W, Zhou J, *et al.* Anti-arthritis effect of berberine associated with regulating energy metabolism of macrophages through AMPK/HIF-1 α pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 87: 106830.
- [27] Ding L, Xia J J, Wang H, *et al.* Berberine improves glucose and lipid metabolism in obese mice through the reduction of IRE1/GSK-3 β axis-mediated inflammation [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2025, 25(11): 855-863.

[责任编辑 高源]