

小檗碱抗器官纤维化研究的文献计量学分析及进展

潘继普¹, 杨善军², 王 玥^{2*}

1. 黑龙江中医药大学 研究生院, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江中医药大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150001

摘 要: 器官纤维化是多种慢性疾病进展至终末期的共同病理表现, 以细胞外基质过度沉积、正常组织结构被纤维瘢痕替代为核心特征, 严重时可诱发器官功能衰竭, 且当前缺乏特效治疗药物。小檗碱作为中药黄连的核心活性成分, 传统上多用于治疗消化道病症, 近年研究证实其还展现出抗炎、调控代谢等多元药理活性, 在抗纤维化领域的研究价值日益受到关注。采用文献计量学方法, 系统检索中国学术期刊全文数据库 (CNKI) 及 Web of Science 核心合集 (WOSCC) 中近 20 年的小檗碱抗纤维化领域中、英文文献, 借助 CiteSpace 6.4.R1 软件对文献数据进行挖掘与可视化分析, 明确小檗碱抗器官纤维化的研究热点与发展方向。基于上述分析, 进一步系统阐述小檗碱针对肝脏、肾脏、心脏、肺脏等主要靶器官发挥抗纤维化作用的具体机制, 为该领域的深入研究与临床转化提供理论依据。

关键词: 小檗碱; CiteSpace; 可视化分析; 抗纤维化; 器官纤维化

中图分类号: Q344.5; R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)12-3771-14

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.12.031

Bibliometric analysis and progress of berberine in anti-organ fibrosis research

PAN Jipu¹, YANG Shanjun², WANG Yue²

1. Graduate School of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. The Second Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150001, China

Abstract: Organ fibrosis is a common pathological manifestation of various chronic diseases progressing to the terminal stage, characterized by excessive extracellular matrix deposition and replacement of normal tissue structure by fibrous scars. In severe cases, it can induce organ failure, and there is currently a lack of specific therapeutic drugs. Berberine, as the core active component of the traditional Chinese medicine *Coptis chinensis*, has traditionally been used to treat digestive tract disorders. Recent studies have confirmed that it also exhibits multiple pharmacological activities such as anti-inflammation and metabolic regulation, and its research value in the field of anti-fibrosis has increasingly attracted attention. This study used bibliometric methods to systematically search for Chinese and English literature on berberine's anti-fibrotic effects in the China National Knowledge Infrastructure (CNKI) and Web of Science Core Collection (WOSCC) over the past 20 years. The CiteSpace 6.4.R1 software was used to mine and visualize the literature data to identify the research hotspots and development directions of berberine's anti-organ fibrosis. Based on the above analysis, this study further systematically expounds the specific mechanisms by which berberine exerts anti-fibrotic effects on major target organs such as the liver, kidneys, heart, and lungs, providing a theoretical basis for in-depth research and clinical translation in this field.

Key words: berberine; CiteSpace; visual analysis; antifibrosis; organ fibrosis

纤维化是慢性疾病进展后期的常见病理生理过程, 核心特征为肌成纤维细胞异常增殖及细胞外基质 (ECM) 过度沉积, 可累及人体几乎所有组织器官^[1]。流行病学数据表明, 纤维化相关疾病导致

的死亡占总死亡人数的 45%^[2], 给社会和家庭带来了沉重的经济与健康负担。因此, 研发高效的抗纤维化药物已成为亟待解决的医学难题。

当前临床用于器官纤维化的治疗药物极为有

收稿日期: 2025-11-05

基金项目: 黑龙江省自然科学基金资助项目 (LH2020H100); 黑龙江省中医药科研资助项目 (ZHY2023-160); 黑龙江省中医药科研资助项目 (ZHY2022-182); 黑龙江省中医药科研资助项目 (ZHY2020-136)

作者简介: 潘继普 (2000—) 男, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: lwpanjeep@163.com

*通信作者: 王 玥 (1980—) 女, 主治医师, 研究方向为中医药防治呼吸系统疾病。E-mail: moonlight.777@163.com

限,以肺纤维化为例,国内仅批准吡非尼酮与尼达尼布用于临床^[3]。二者虽能一定程度延缓疾病进展,但存在价格高昂、不良反应明显等问题,临床应用受限。近年来,一批化学结构明确、理化性质稳定且具有抗纤维化活性的中药单体逐渐成为研究热点,小檗碱(又名黄连素)便是其中的典型代表。作为黄连的核心活性成分之一,小檗碱传统上常用于治疗细菌性胃肠炎、腹泻等消化道病症,随着研究的不断深入,其多重药理活性被陆续揭示,涵盖抗炎、抗菌、调节糖脂代谢、心血管保护、保肝及抗肿瘤等方面^[4]。

近年来,小檗碱在抗纤维化领域的研究热度持续攀升^[5],相关文献数量显著增长,但目前缺乏对该领域研究脉络、核心团队、热点方向的系统性梳理。为此,本研究首先采用文献计量学方法,基于主流学术数据库挖掘分析小檗碱抗纤维化研究的发文趋势、关键词聚类及合作网络特征,全景式呈现该领域的研究现状与前沿热点;在此基础上,进一步聚焦核心机制,从调控细胞功能、干预 ECM 代谢、抑制炎症通路等关键环节,对小檗碱抗纤维化的具体作用机制进行系统综述,为后续基础研究深化及临床转化应用提供参考。

1 小檗碱抗纤维化的文献计量学分析

1.1 数据来源与检索方式

本研究检索时间范围为各数据库建库以来至 2025 年 10 月 31 日。中文文献数据来自中国学术期刊全文数据库(CNKI),检索方式:主题词检索,检索词为:(小檗碱 OR 黄连素) AND (纤维化)。英文文献来源于以 Web of Science 核心合集(WOSCC)数据库,检索式为:TS=Berberine(topic) AND Fibrosis(topic)。

1.2 文献筛选

纳入标准:小檗碱(黄连素)抗纤维化的相关研究文献,其中,中文文献格式选择“学术期刊”与“学位论文”,英语文献格式选择“Article”OR“Review”。排除标准:(1)重复文献;(2)与小檗碱(黄连素)抗纤维化研究不相关的文献;(3)文献格式为会议、书籍、报纸等;(4)关键内容缺失的文献。使用 Excel 及 Cite Space 6.4.R1 软件进行数据去重处理。

1.3 数据处理方法

CiteSpace6.4.R1 软件设置:(1)时区分割(Time Slicing)设置:中文文献:2005—2025 年,英文文献:2007—2025 年,时间切片设置为 1;(2)节点

频数阈值设定为“g-index k=25”,“TOP N=25”;

(3)网络裁剪(pruning)为“pathfinder/pruning the merged network/pruning the sliced networks”,其余保持默认。进行年度发文量分析及关键词共现、聚类、聚类时间线、热点突现分析。

1.4 发文趋势分析

本研究最终获取中文文献 176 篇,英文文献 218 篇,年度发文量结果统计见图 1,小檗碱抗纤维化相关研究为近年来的新兴研究,目前尚处于起步阶段,中文文献最早发表于 2005 年,英文文献则始于 2007 年;2005—2014 年为文献缓慢增长期,小檗碱抗纤维化研究文献总体呈个位数增长,发文量较少;2015 年至今为快速增长期,年发文量均大于 10 篇,2023 年达到峰值,年发文量达到 48 篇,近年来英文文献占比逐年增加,表明国际社会对小檗碱抗纤维化领域的关注程度提升。

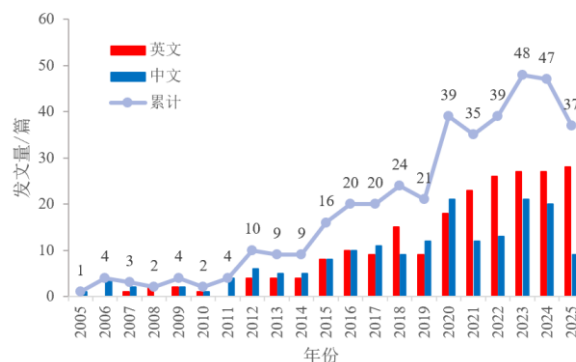


图 1 中、英文文献年发文量

Fig. 1 Annual number of Chinese and English literatures

1.5 关键词共现分析

中文文献关键词共现图谱(图 2-A)包含 196 个节点与 314 条连线,频次排名前 8 的关键词依次为小檗碱、黄连素、肝纤维化、炎症、纤维化、心肌肥厚、肺纤维化、氧化应激,且以这些关键词为核心形成共现网络。英文文献关键词共现图谱(图 2-B)包含 563 个节点与 2 080 条连线,频次排名前 10 的关键词依次为 oxidative stress (氧化应激)、fibrosis (纤维化)、berberine (小檗碱)、activation (激活)、expression (表达)、inflammation (炎症)、liver fibrosis (肝纤维化)、apoptosis (细胞凋亡)、diabetic nephropathy (糖尿病肾病)、mechanisms (机制),并形成以其为核心的共现网络。中、英文文献的关键词共现存在部分重叠,核心研究方向具有相似性。

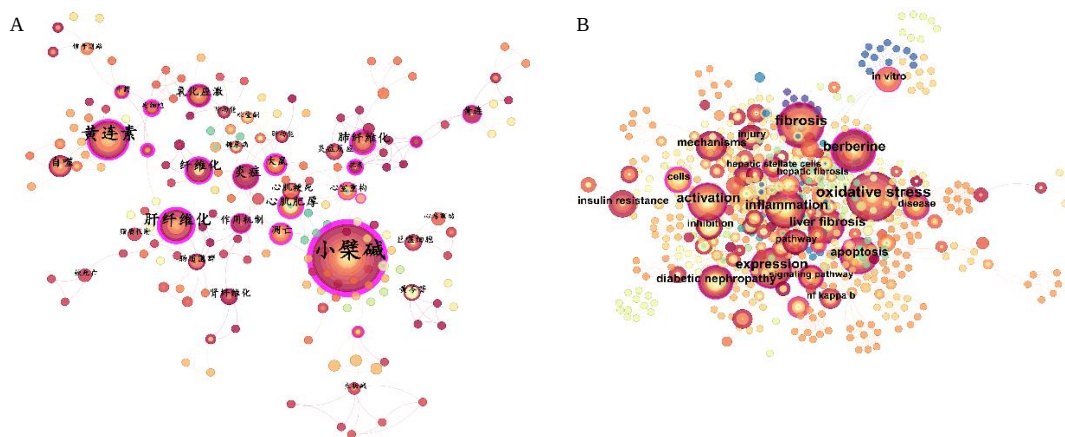


图 2 中文文献 (A) 和英文文献 (B) 关键词共现图

Fig. 2 Co-occurrence diagram of research keywords in Chinese (A) and English (B)

1.6 关键词聚类分析

采用对数似然法 (LLR) 算法提取关键词并生成聚类标签, 构建小檗碱抗纤维化研究的关键词聚类图谱。其中, 中文文献聚类系数 (Q) = 0.816 1、平均轮廓值 (S) = 0.957 1, 英文文献 Q = 0.785 4、 S = 0.896 0。两组数据的 Q 值均大于 0.3、 S 值均大于 0.5, 符合聚类结构显著、结果可信度高的判定标准^[6]。中文文献关键词形成 7 个有效聚类 (图 3-A), 英文文献关键词形成 16 个有效聚类 (图 3-B), 英文文献的主题聚类数量多于中文文献。

进一步分析聚类信息显示: 中文文献聚类以“器官 (肝、心肌、肺) 纤维化”和“小檗碱 (黄连素)”为核心, 主要聚焦两大方向。一是小檗碱 (黄连素) 抗纤维化的具体作用机制, 包括其在炎症、自噬调控中的作用 (聚类 #0、#5、#6); 二是小檗碱对肝纤维化、肺纤维化、糖尿病肾脏病等疾病的作用靶点, 涉及肠道菌群、信号通路等 (聚类 #2、#3、#4)。

英文文献关键词聚类可分为两大核心板块。

其一以小檗碱抗纤维化疾病研究为核心 (#1、#11), 延伸至代谢相关疾病 (#5)、癌症 (#7)、特定疾病 (#14) 等多个交叉领域; 其二围绕作用机制的微观层面展开, 结合动物实验 (#4), 从转化生长因子 (TGF)- β 、mTOR 等信号通路 (#1、#7、#13)、肠道菌群调控 (#2、#6) 等维度深入解析小檗碱的抗纤维化作用机制 (表 1、2)。

1.7 关键词聚类时间线分析

中文文献关键词时间线图如图 4 所示, 小檗碱是早期核心关键词, 且研究时间跨度较长, 贯穿整个研究, 围绕其延伸出“黄连素”及“纤维化”等主题, 2015 年后进一步拓展至“自噬、炎症”等作用机制方向研究。英文文献关键词时间线图如图 5 所示, 早期小檗碱抗纤维化研究主题多个关键词即大量出现且持续时间较长, 如: berberine (小檗碱)、liver fibrosis (肝纤维化)、fibrosis (纤维化)、activation (激活) 等, 随着时间推移, 研究逐步深入, 中后期拓展至 mechanisms (机

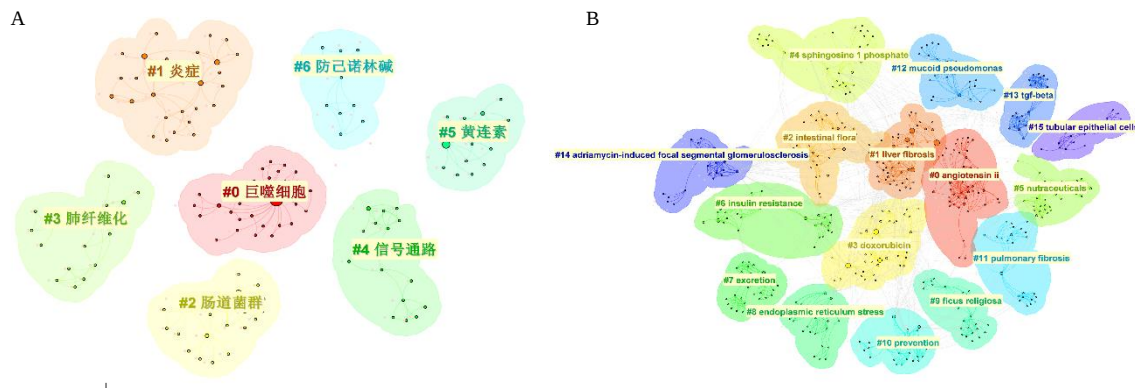


图 3 中文文献 (A) 和英文文献 (B) 关键词聚类图

Fig. 3 Co-occurrence diagram of research keywords in Chinese (A) and English (B)

表 1 中文文献关键词聚类信息

Table 1 Cluster information of keywords in Chinese literature

聚类 ID	节点数	轮廓值	主要年份	LLR
#0	31	0.969	2017	巨噬细胞、小檗碱、心房颤动、黄连素、细胞外基质
#1	27	0.902	2015	炎症、大鼠、纤维化、吡嗪酮、肝功能
#2	21	1.000	2019	肠道菌群、肝纤维化、作用机制、小鼠模型、系统综述
#3	17	0.896	2021	肺纤维化、血管内皮细胞、肺部感染、溶血磷脂酸、四妙丸
#4	15	0.977	2018	信号通路、线粒体、糖尿病肾脏病、足细胞、G 蛋白偶联受体
#5	15	0.994	2017	黄连素、自噬、小檗碱、非酒精性脂肪性肝炎、蛋白尿
#6	11	0.995	2020	防己诺林碱、组效关系、抗纤维化、生物碱、脱氢卡维丁

表 2 英文文献关键词聚类信息

Table 2 Cluster information of keywords in English literature

聚类 ID	节点数	轮廓值	主要年份	LLR
#0	53	0.803	2016	angiotensin ii、atrial fibrillation、cardiac fibroblasts、diabetic cardiomyopathy、cytokines
#1	50	0.820	2012	liver fibrosis、hepatic stellate cells、steatosis、alpha-smooth muscle actin、transforming growth factor-beta 1
#2	46	0.860	2015	intestinal flora、amp-activated protein kinase、cell proliferation、extracts、metformin
#3	45	0.842	2013	doxorubicin、cardiac function、gemcitabine、notch/snail pathway、microna
#4	37	0.859	2017	sphingosine 1 phosphate、mice、bowel disease、cell-cell interaction、angiopoietin-like protein 2
#5	35	0.909	2018	nutraceuticals、berberis vulgaris、dietary supplements、non-alcoholic fatty liver (naf)、non-alcoholic fatty liver disease (nafld)
#6	31	0.920	2017	insulin resistance、nonalcoholic steatohepatitis、diabetic lung injury、mtor signaling pathway、gut microbiota
#7	30	0.998	2012	excretion、jiao-tai-wan、glucose、non-small cell lung cancer、transforming growth factor-beta-1
#8	27	0.943	2016	endoplasmic reticulum stress、er stress、nucleus pulposus、intervertebral disc degeneration、transverse aortic constriction
#9	27	0.936	2018	ficus religiosa、natural products、lc-hrms、arginase inhibitor、metabolite profiling
#10	27	0.899	2017	prevention、uterine fibroid、anti-fibrotic、natural plants compounds、epigallocatechin gallate
#11	27	0.964	2018	pulmonary fibrosis、3、cxcr4、lung cancer、gut
#12	26	0.889	2017	mucoid pseudomonas、inhibitors、pseudomonas aeruginosa、type 3 secretion system、to cell communication
#13	24	0.981	2014	tgf-beta、tumor microenvironment、cancer therapy、tgf-beta/smad signaling pathway、phytochemicals and health
#14	23	0.903	2016	adriamycin-induced focal segmental glomerulosclerosis、bsep、clinical data、nephrotoxicity、sirt1
#15	15	0.968	2019	tubular epithelial cells、triglycerides、schaftoside、palmitic acid、srebp1

制)、pathway (通路)、cell (细胞)、gut microbiota (微生物群) 等方面的研究。

1.8 关键词聚类突现图谱分析

在关键词共现的基础上分别调整 γ 值, 进行关

键词突现分析, 得到关键词突现图谱, 如图 6 所示, 反映小檗碱抗纤维化领域的热点持续情况及前沿趋势。在中文文献中, 突现强度最高关键词为心肌肥厚, 脂质代谢等作用机制为近年来研究的热点。

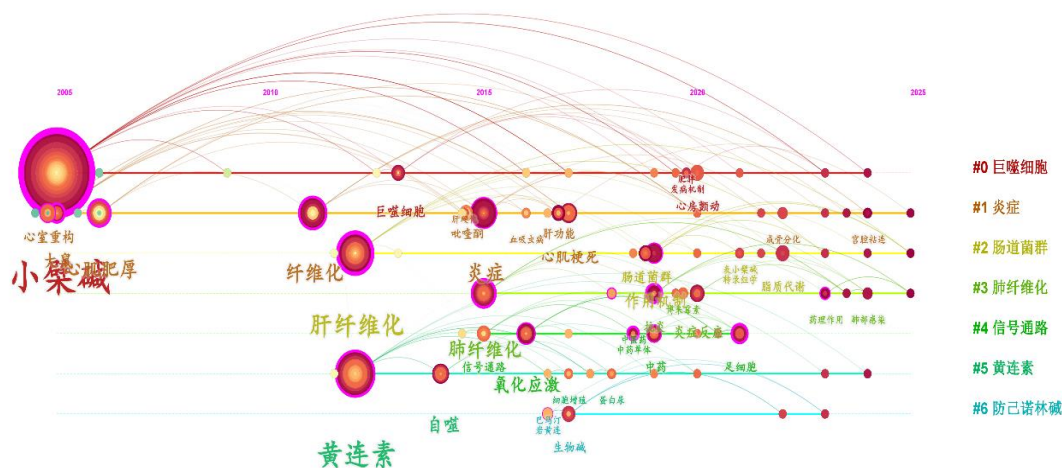


图 4 中文文献关键词时间线图

Fig. 4 Timeline diagram of keywords in Chinese literature

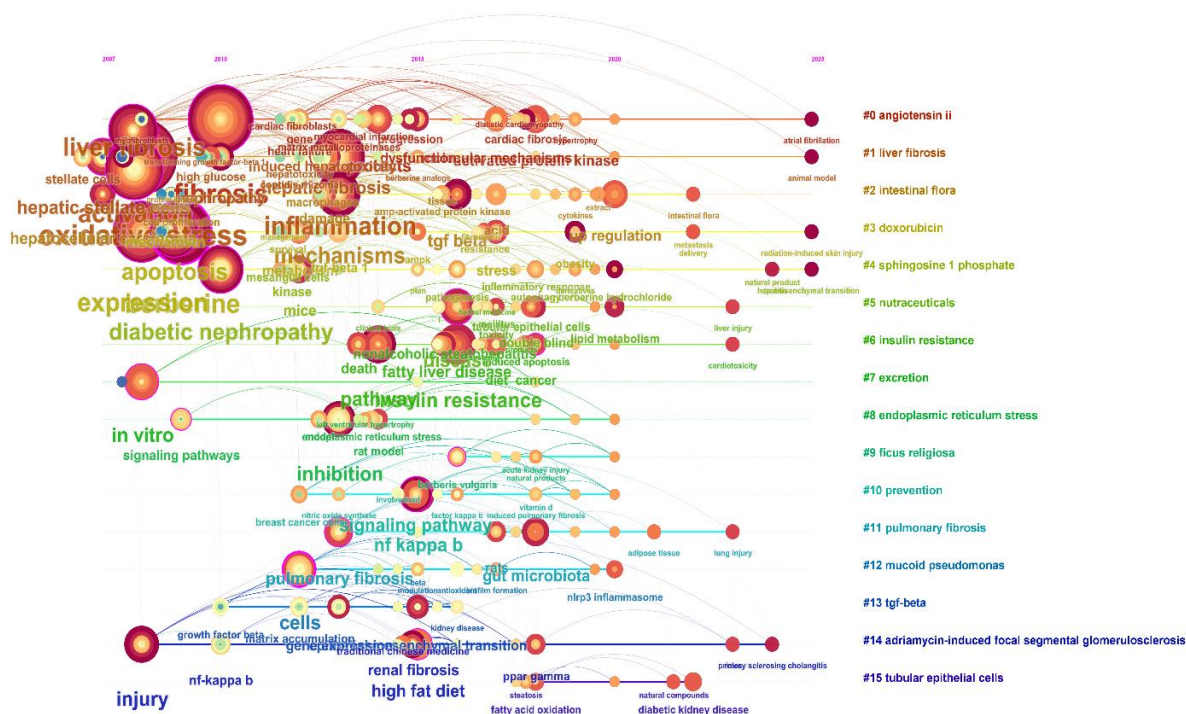


图 5 英文文献关键词时间线图

Fig. 5 Timeline diagram of keywords in English literature

英文文献关键词整体突现程度远高于中文文献，其中，oxidative stress（氧化应激）的突现强度最高，近年热点关键词为：oxidative stress（氧化应激）、insulin resistance（胰岛素抵抗）、liver fibrosis（肝纤维化）、pathway（通路）expression（表达）、berberine（小檗碱）等，推测研究热点为小檗碱抗多器官纤维化的作用机制研究。

结合 CiteSpace 可视化分析小檗碱抗纤维化的研究趋势及热点如下：（1）研究呈阶段性发展，2015 年

后快速提升，2023 年发文量达峰值，英文文献占比增加，国际关注度持续升温。（2）关键词分析显示，中文研究聚焦小檗碱对肝、肾、心、肺等器官纤维化的抑制作用，核心围绕炎症、自噬、信号通路及肠道菌群等靶点；英文研究延伸至代谢性疾病、癌症等纤维化关联疾病，氧化应激、胰岛素抵抗、通路调控为近年高频热点，突现强度显著高于中文文献。

2 小檗碱抗器官纤维化的作用机制

器官纤维化的病理进程主要分为 4 个核心阶

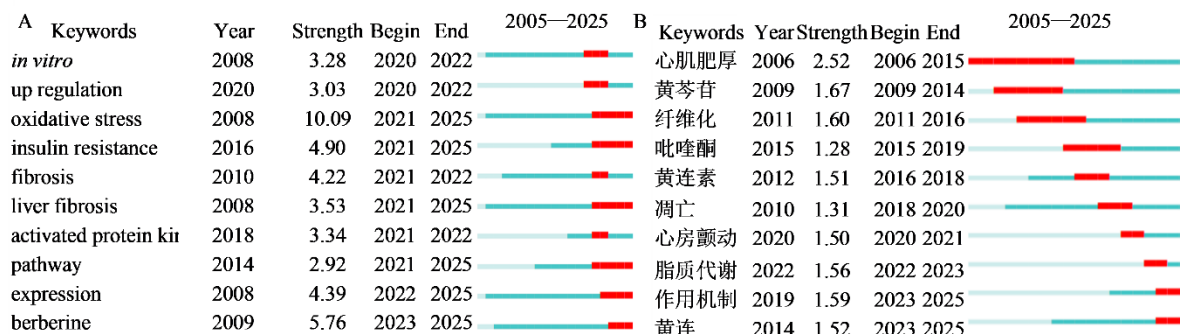


图 6 英文 (A) 与中文 (B) 文献关键词突现图谱

Fig. 6 Emergent network of keywords in English (A) and Chinese (B) literature

段^[7]: 组织/器官原发性损伤→效应细胞激活→ECM 大量合成→结缔组织异常沉积。在慢性损伤状态下, 上皮细胞或内皮细胞会分泌特定细胞因子, 这些因子可激活成纤维细胞并诱导其向肌成纤维细胞转化; 随后, 上皮-间充质转化 (EMT) 产生的细胞与组织常驻成纤维细胞共同发生异常增殖, 导致 ECM 过度沉积, 进而加速组织纤维化的进展^[8]。

各器官纤维化的发病机制既存在核心共性, 也具有显著的器官特异性: 例如, 肝纤维化的关键机制是肝星状细胞 (HSC) 的激活与增殖, 而心肌纤维化则与肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (RAAS) 的异常激活密切相关。小檗碱具有多途径、多靶点的抗器官纤维化作用, 其机制主要包括抗氧化应激、抑制炎症反应、调控细胞自噬、阻断 EMT、减少纤维连接蛋白积累及调节肠道菌群平衡等。

2.1 小檗碱治疗肝纤维化的机制

2.1.1 抗炎 肝脏组织受损后, 机体可激活炎性介质, 进而诱导 Th1 细胞分泌炎性细胞因子, 通过激活核因子- κ B (NF- κ B) 等核心转录因子放大炎症级联反应, 最终推动肝脏纤维化进程^[9]。在肝纤维化病理过程中, 小檗碱主要通过靶向干预鞘氨醇激酶 1 (SphK1) /鞘氨醇-1-磷酸 (S1P) 通路、TGF- β 1/Smad2/3 通路等炎症相关信号通路, 抑制核心靶点活性以阻断炎症传导, 进而减轻肝脏炎症与纤维化程度。

SphK1/S1P 信号通路通过调控 SphK1 酶活性及 S1P 受体 (S1PR1/3) 介导纤维化进展^[10], 张焕婷等^[11]的研究证实, 小檗碱可直接抑制 SphK1 活性, 阻断 S1P 介导的下游信号传导, 减少促炎因子产生, 同时降低乙肝病毒 (HBV) 诱导的大鼠纤维化标志物水平, 缓解肝脏炎症浸润。Eissa 等^[12]的研

究进一步发现, 小檗碱能精准调控细胞因子平衡, 既减少 TGF- β 、IL-6 等促纤维化细胞因子释放, 又促进 IL-10 等抗炎细胞因子生成, 进而减少 I 型胶原与纤维连接蛋白沉积, 修复肝纤维化模型大鼠的肝小叶结构, 提示其具有潜在治疗价值。窦芊等^[13]的研究进一步表明, 小檗碱可通过抑制 TGF- β 1/Smads 信号通路, 降低肝硬化大鼠血清炎症因子水平, 促进胶原降解, 从而减轻肝脏纤维化程度。

2.1.2 调节自噬 自噬是自噬体与自溶酶体融合后降解细胞质中受损细胞器及错误折叠蛋白质的过程, 对维持组织稳态至关重要^[14]。在肝脏中, 自噬是溶酶体介导的脂质代谢过程, 生理状态下可为细胞供能并代谢过量脂肪酸; 而在肝纤维化进展中, 自噬通过分解脂滴与三酰甘油、介导游离脂肪酸 β 氧化, 激活 HSC 并诱导 ECM 合成, 进而促进纤维化发展^[15-16]。研究证实, 自噬相关蛋白 5 (ATG5) 是调控 HSC 自噬与活化的关键蛋白^[17]。Tan 等^[14]发现, 小檗碱可通过显著上调 miR-30a-5p 表达, 使其直接结合 ATG5 mRNA 的 3'-UTR 区域, 进而下调 ATG5 自噬蛋白表达, 降低自噬相关分子 LC3-II/I 比值, 抑制自噬体形成及自噬流进程, 最终阻断 HSC 活化介导的纤维化。李灿^[18]的体外实验同样证实, 小檗碱可下调 LX-2 细胞中 ATG5 的表达及 LC3-II/I 比例, 上调 p62 表达, 减少自噬小体生成, 从而抑制 HSC 活化, 发挥抗纤维化作用。

2.1.3 抑制氧化应激 氧化应激是诱发胶原沉积与炎症反应的重要因素, 其核心机制为活性氧 (ROS) 过度蓄积导致的肝细胞过氧化损伤, 被证实参与肝纤维化的全程进展^[19]。当机体代谢能力下降、抗氧化酶合成不足时, ROS 会过度蓄积; 若 ROS 未能及时清除, 将与磷脂膜结合生成脂质过

氧化物,其主要分解产物为丙二醛(MDA),而 ROS 和 MDA 可攻击膜蛋白、线粒体 DNA,造成肝细胞损伤并激活 HSC,进而促进肝纤维化发展^[19-20]。体内实验证实,小檗碱具有显著的抗氧化及自由基清除活性,其作用依赖对核心抗氧化靶点的调控^[21]。Domitrović 等^[22]用四氯化碳(CCl₄)诱导大鼠肝纤维化模型,ip 以不同剂量小檗碱干预 14 d 后发现,小檗碱高剂量(9mg·kg⁻¹)组大鼠的铜锌超氧化物歧化酶(Cu/Zn SOD)活性恢复正常,同时 MDA 水平降低,肝脏氧化应激状态得到有效改善。王德华等^[23]的研究显示,小檗碱联合吡嗪酮能显著提升模型大鼠肝组织中过氧化氢分解关键酶-谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性,降低 MDA 含量,通过增强机体抗氧化能力改善肝组织氧化应激状态,从而阻滞 HSC 活化与肝纤维化进展。

2.1.4 抑制 HSC 的异常活化 HSC 的异常活化是肝纤维化进程的核心环节^[24-25]。正常肝脏中 HSC 呈静止状态,受外部刺激后会激活并转化为肌成纤维细胞,导致 ECM 过度沉积,纤维瘢痕取代正常肝组织,因此抑制 HSC 活化增殖、促进其静息或凋亡是抗肝纤维化的关键策略^[26]。Li 等^[27]通过 ip CCl₄构建小鼠肝纤维化模型,并用小檗碱处理活化的大鼠 HSC,结果显示小檗碱可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)通路、阻断烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 4(Nox4)和蛋白激酶 B(Akt)信号通路,显著抑制 HSC 增殖,延缓肝组织再生结节形成、减少坏死区域,且该抗纤维化效应呈剂量和时间相关性。Sun 等^[28]的动物实验也验证了这一机制,小檗碱通过调控 Akt/叉头框蛋白 O1(FoxO1)信号通路,上调 p21 和 p27 表达使 HSC 细胞周期阻滞于 G₁ 期,直接抑制大鼠 HSC 增殖,最终减少肝组织纤维化间隔面积与胶原沉积,减轻纤维化程度。

2.1.5 调节“肠-肝轴” 肝脏与肠道源于同胚层,通过门静脉系统形成密切的解剖与功能联系^[29];生理状态下,门静脉仅允许微量细菌及内毒素进入肝脏,且绝大部分会被肝内巨噬细胞降解。若肠道微生态紊乱,会破坏肠黏膜屏障功能、促进致病菌群增殖,导致内毒素大量入血,通过激活巨噬细胞诱发系统性炎症反应,进而诱发或加重肝脏纤维化^[30-31]。同时,肝脏中的炎症因子可随胆汁进入肠道,进一步破坏肠道上皮紧密连接,形成“肠-肝”恶性循环^[32]。研究表明,小檗碱可通过调节肠道菌群结构、靶向修复肠黏膜屏障调控“肠-肝轴”,发挥抗肝纤维化

作用。丁鑫等^[32]的研究发现,小檗碱能抑制模型小鼠肠道巨噬细胞浸润,上调肠道黏膜紧密连接因子闭锁小带蛋白 1(ZO-1)、闭合蛋白(Occludin)、克劳丁蛋白 1(Claudin-1)的 mRNA 表达水平,修复肠黏膜上皮完整性,阻断内毒素入肝途径,从而减轻肝脏炎症与纤维化。陈进等^[33]进一步阐明,一方面小檗碱通过降低肠道通透性,减少内毒素入血,阻断脂多糖(LPS)-Toll 样受体 4(TLR4)-髓样分化因子 88(MyD88)-NF-κB 轴的促炎级联反应,直接改善肝脏炎症状态;另一方面小檗碱通过调控肠道菌群代谢产物,上调紧密连接蛋白(ZO-1、Occludin)表达,增强肠道屏障功能,从而切断肝脏炎症与肠道菌群紊乱的恶性循环,最终发挥抗肝纤维化作用。

2.2 小檗碱治疗肾纤维化的机制

2.2.1 抗炎 炎症是机体应对损伤的保护性反应,也是纤维化进程的重要触发因素。持续数月的免疫应答引发的慢性炎症,是肾脏纤维化的关键诱因之一。炎症过程中产生的细胞因子、趋化因子等炎症介质,会募集淋巴细胞、粒细胞、巨噬细胞等炎症细胞浸润肾脏组织,这些炎症细胞可释放 TGF-β1。TGF-β1 被认为是肾纤维化的核心驱动因子,能通过诱导纤维细胞活化、增加 ECM 蛋白生成等途径加重纤维化程度^[34]。Sun 等^[35]的研究证实,小檗碱可抑制 NF-κB 信号通路激活,阻断促炎细胞因子(IL-1β、TNF-α)及趋化因子(MCP-1)的上调,缓解糖尿病肾病模型大鼠的肾脏炎症反应;同时抑制 TGF-β/Smad3 信号通路,减少纤维连接蛋白及 I、IV 型胶原蛋白的表达,直接改善模型大鼠的肾脏纤维化程度。谢丹丹等^[36]的研究发现,小檗碱通过抑制 TGF-β1/细胞外信号调节激酶 1/2(ERK1/2)信号通路减少 ECM 生成,同时升高基质金属蛋白酶(MMP)-2、9 水平以促进 ECM 降解,进而发挥抗纤维化效应。部分炎症反应由炎性小体介导,NOD 样受体热蛋白结构域 3(NLRP3)是肾脏炎症进程中极具代表性的炎性小体。当细胞受到刺激时,NLRP3 可激活半胱天冬酶-1(Caspase-1),进而促进 IL-1β、MCP-1、血管细胞黏附分子 1(VCAM-1)等炎症因子的产生,进一步加剧炎症反应与肾脏纤维化。Ma 等^[37]与 Tan 等^[38]的研究均证实,小檗碱可通过抑制 NLRP3 炎症小体激活,降低模型鼠肾脏炎症水平,从而减轻肾脏纤维化程度。

2.2.2 抑制纤维连接蛋白(FN)的积累 肾脏纤维

化是各类慢性肾脏疾病的最终病理结局,糖尿病肾病的主要病理改变便包括肾纤维化,具体表现为肾小球硬化与肾小管间质纤维化。肾小球 ECM 蛋白的异常积累,尤其是 FN 的过度增多,是糖尿病肾纤维化的关键病理特征。FN 是广泛存在于 ECM 中的糖蛋白,也是 ECM 的重要组成成分^[39]。肾脏受损后, FN 可通过自身结构域与胶原蛋白等其他 ECM 成分结合,为成纤维细胞提供附着位点,进而加速 ECM 过度沉积^[40]。因此,抑制 FN 产生可能是延缓肾脏纤维化的有效途径。Xie 等^[41]采用链脲佐菌素(STZ)诱导糖尿病肾病大鼠模型,ig 予以 200 mg·kg⁻¹ 小檗碱,结果发现小檗碱可通过抑制 Ras 同源基因家族成员 A (RhoA)/Rho 相关卷曲螺旋形成蛋白激酶(ROCK)信号通路激活,改善模型大鼠的肾脏炎症反应及 FN 异常积累。Liu 等^[42]通过 ip 四氧嘧啶构建糖尿病肾病大鼠模型,小檗碱组以每天 300 mg·kg⁻¹ 的剂量,连续 ig 给药 12 周,证实小檗碱能下调模型组大鼠的细胞间黏附分子 1、TGF-β1 及 FN 的表达,其作用机制可能与抑制 NF-κB 信号通路相关。Huang^[43]等在上述研究基础上进一步发现,小檗碱通过抑制 NF-κB 信号通路激活,下调肾小球系膜细胞中鞘氨醇-1-磷酸受体 2 (S1P2) 受体的表达,从而减少 FN 过度生成,减轻肾小球 ECM 蓄积,最终改善糖尿病肾病的纤维化程度。

2.2.3 抑制氧化应激 氧化应激与肾小管上皮细胞的 EMT 过程密切相关:TGF-β1 诱导的 EMT 依赖于 Smad 蛋白和/或丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)的磷酸化,而 ROS 正是介导 MAPK 信号通路激活的关键分子^[44-45]。当肾组织受损时,氧化应激反应会被迅速触发,大量 ROS 生成并蓄积,进而加剧肾小管上皮细胞的 EMT 进程,推动肾纤维化发展。在氧化应激相关的检测指标中,MDA 是反映氧化应激及脂质过氧化反应强度的核心指标,而脂质过氧化与糖尿病相关肾损伤的发生发展密切相关;SOD 则是机体重要的内源性抗氧化酶,其活性直接代表机体清除氧化自由基的能力。由于肾脏组织中抗氧化酶本底含量较低,使其成为氧化损伤的易感靶器官^[41]。Wang 等^[46]通过手术结扎构建单侧输尿管梗阻(UUO)诱导的慢性肾脏病模型,每日 ig 给予大鼠 200 mg·kg⁻¹ 小檗碱干预,14 d 后检测发现:小檗碱可显著逆转 UUO 模型大鼠肾脏 SOD 及过氧化氢酶(CAT)活性的降低,同时有效下调升高的

MDA 水平,通过改善肾脏氧化应激状态,显著减轻肾间质纤维化程度。Zhang 等^[47]的研究也证实了小檗碱的抗氧化抗纤维化作用,其研究表明,小檗碱能有效抑制 STZ 诱导的糖尿病肾病模型中肾小管上皮细胞的 EMT 进程,该作用与其激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路,并上调该通路靶向调控的抗氧化基因(*NQO-1*、*HO-1*)表达、增强肾脏抗氧化应激能力密切相关。

2.2.4 改善足细胞损伤 足细胞作为肾小球脏层上皮细胞,对维持肾小球结构形态稳定及滤过屏障正常功能至关重要^[48]。肾脏纤维化的发病机制与足细胞损伤密切相关:足细胞损伤会直接破坏滤过屏障功能,导致部分有害代谢产物刺激肾小管上皮细胞,进而诱发炎症反应;受损足细胞可释放 TGF-β、结缔组织生长因子等多种促纤维化细胞因子;足细胞凋亡脱落后,肾小球基底膜暴露,为 ECM 沉积创造了条件^[49-50]。小檗碱能够通过提高细胞自噬水平改善足细胞损伤,进而减轻肾脏纤维化^[51]。Ni^[52]等采用 30 mmol·L⁻¹ 高糖联合 5 ng·mL⁻¹ TGF-β1 共同刺激大鼠永生足细胞 48 h,构建足细胞功能障碍模型,以不同浓度小檗碱处理 48 h 后发现,小檗碱可通过下调 PI3K-Akt 信号通路,恢复足细胞黏附能力并上调功能蛋白表达,从而抑制足细胞功能障碍。鄢秀等^[53]的研究表明,小檗碱能激活调控足细胞自噬的关键信号通路 AMPK,诱导小鼠永生系足细胞(MPC-5)发生自噬,清除细胞内累积的异常细胞器及大分子物质,减轻高糖诱导的足细胞损伤。郭小雷^[48]同样以 MPC-5 细胞为研究对象,证实小檗碱可通过调控非编码小分子 RNA miR-29b,抑制足细胞 TGF-β1 表达,进而改善足细胞损伤并抑制其 EMT。

2.3 小檗碱治疗心肌纤维化的机制

2.3.1 调节自噬 自噬是降解细胞内衰老及受损蛋白质的关键生理过程。基础自噬对维持心肌细胞正常功能至关重要^[54],其通过调控心肌细胞内蛋白质及细胞器的质量,促进细胞更新并维持细胞稳态^[55];而过度自噬或自噬体清除不足,会导致心肌功能进行性减退,甚至诱发促纤维化因子分泌,进而启动心肌纤维化的病理进程^[56]。

Qing 等^[57]研究证实,PCI 术后口服小檗碱的患者,心肌损伤标志物水平更低且心脏功能恢复更优,这与动物实验结果相符:小檗碱通过调控心肌细胞的过度自噬,减轻心脏缺血/再灌注损伤,进而

改善心肌功能。Li 等^[58]的研究表明,小檗碱可通过抑制雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)及 ERK1/2 介导的 MAPK 信号通路以增强自噬,减轻压力超负荷诱导的心肌细胞凋亡、心肌纤维化及心脏肥大,进而改善心脏功能。

线粒体为心肌细胞提供大量 ATP,是维持心肌细胞功能的核心细胞器。线粒体自噬是指通过囊泡选择性吞噬并清除损伤或功能异常的线粒体,进而维持线粒体数量与质量平衡的过程^[59]。Wang 等^[60]发现,线粒体自噬水平降低会加重心肌缺血/再灌注损伤中的心肌细胞凋亡,最终诱发心肌纤维化。Abudureyimu 等^[61]通过 TAC 手术构建慢性心力衰竭小鼠模型,对小檗碱组以每天 50 mg·kg⁻¹ 的剂量 ig 给药 4 周;同时采用苯肾上腺素(PE)处理小鼠心肌细胞,构建体外心力衰竭模型。结果显示,小檗碱可通过激活 PTEN 诱导激酶 1(PINK1)/帕金森蛋白(Parkin)/泛素介导的线粒体自噬,促进受损线粒体清除,从而减轻小鼠心肌纤维化程度并改善心功能。

2.3.2 减少胶原蛋白过度沉积 现有研究证实,心肌纤维化的核心病理特征为 ECM 过度沉积。胶原蛋白作为维系 ECM 结构稳定性的关键成分,其中 I 型胶原(Col-I)与 III 型胶原(Col-III)是心脏 ECM 中过度沉积的主要胶原类型^[62]。芦琨等^[63]通过 ip STZ 构建糖尿病心肌损伤大鼠模型,研究小檗碱的干预效应。结果显示,小檗碱干预组(100、150 mg·kg⁻¹)。大鼠的核心心功能指标[左心室收缩压(LVSP)水平升高、左心室舒张末期压(LVEDP)绝对值降低]均得到显著改善,同时心肌组织中纤维化相关标志物[TGF-β1、结缔组织生长因子(CTGF)、胶原蛋白 I 型(Col-I)、胶原蛋白 III 型(Col-III)]的表达水平均呈显著下降趋势。MMP 是介导 ECM 蛋白降解的核心酶系,特定 MMP 亚型的过度活化可能通过促进 ECM 异常积累及成纤维细胞分化,参与心脏重塑进程,对心肌纤维化发展具有重要调控作用^[64]。Li 等^[65]采用低剂量 STZ 注射联合 8 周高脂饮食的复合造模方式,成功构建 II 型糖尿病心肌纤维化大鼠模型,该模型表现出典型的心脏基质胶原沉积及心功能障碍。研究结果显示,ig 给予 200 mg·kg⁻¹ 小檗碱,持续干预 4 周后与糖尿病模型组相比,小檗碱治疗组大鼠的舒张末期容积、收缩末期容积及心室射血分数等心功能指标均得到明显改善,心肌间质胶原沉积程度显著缓解。进一步的分子机制探究表明,小檗碱可通过下

调心脏成纤维细胞中胰岛素样生长因子 1(IGF-1)受体的表达水平及 MMP-2、MMP-9 的活性,从源头抑制糖尿病状态下心脏成纤维细胞的异常分化及胶原的过度生成,从而发挥抗心肌纤维化作用。

2.3.3 抑制 CFs 的分化增殖 心脏成纤维细胞(CFs)是心肌间质的核心功能细胞,静息状态下通过胶原蛋白的合成与降解动态平衡,维持心肌间质的结构稳定性。病理刺激下,CFs 被特异性激活并转化为高增殖活性、高分泌功能的肌成纤维细胞(MyofBs),进而驱动 ECM 重塑,最终诱发心肌纤维化^[66-67]。

mTOR 作为丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,可与特定衔接蛋白结合形成 mTORC1 和 mTORC2 两种功能复合物。该通路是机体感知并响应环境刺激的核心信号通路,其功能失调可引发心血管疾病、癌症等多种病症,其中 CFs 中 mTOR 的异常激活是心肌纤维化发生发展的关键机制^[68]。Chen 等^[69]通过细胞实验与动物实验证实,小檗碱可直接抑制 mTOR 信号通路活性,显著减轻心肌肥厚程度并降低纤维化水平。

AMPK 是由 α、β、γ 亚基构成的异源三聚体蛋白,在调控细胞内能量代谢平衡的各类信号传导通路中扮演关键角色^[70]。小檗碱作为 AMPK 的特异性激活剂,已被证实在心血管疾病防治中具有重要作用^[71-72]。Ai 等^[73]在此基础上进一步揭示,小檗碱可通过激活 AMPK 信号通路,间接下调 mTOR 及下游 p70 S6K 的磷酸化水平,进而调控 CFs 的增殖活性与细胞因子分泌功能,最终实现抗心肌纤维化的生物学效应。

2.4 小檗碱治疗肺纤维化的机制

2.4.1 抑制 EMT EMT 是上皮细胞向间充质细胞转变的生物学过程,已被证实是组织损伤后纤维化发生发展的关键环节。EMT 主要分为 I~III 型,各型功能存在明确差异:I 型参与正常胚胎发育的生理性过程;II 型与器官纤维化密切相关;III 型则主要关联肿瘤转移^[74]。在肺组织 EMT 进程中,肌成纤维细胞大量增殖,毛细血管床密度降低,引发肺组织缺血缺氧,最终加速肺纤维化发展。任志涛等^[75]通过小檗碱干预 TGF-β1 诱导的 A549 细胞模型发现,细胞 EMT 相关指标显著改善,具体表现为 E-钙粘蛋白与纤连蛋白水平下调,其机制可能与小檗碱上调 Akt 磷酸化水平、抑制 ERK1/2 磷酸化及蜗牛转录因子(Snail)转录因子表达有关。趋化因子配体 19

(CCL19)作为内环境稳定性趋化因子,可激活 T 淋巴细胞、调控机体免疫功能并促进炎症反应。刘英婕等^[76]的研究证实,CCL19 是肺纤维化治疗的关键靶点,小檗碱可通过下调 CCL19 表达水平,进而抑制 EMT 信号通路激活,最终发挥抗肺纤维化效应。

2.4.2 抗炎、抗氧化 巨噬细胞过度激活会引发连锁反应:一方面分泌 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等炎症细胞因子,直接促进肺纤维化发生,同时刺激上皮细胞炎症反应导致组织缺氧;另一方面,缺氧会激活 NADPH 氧化酶(NOX)产生 ROS,引发氧化应激损伤肺组织。而氧化应激又会反向促进巨噬细胞极化,进一步加重炎症反应^[77-78]。Guan 等^[79]通过研究发现,小檗碱对博来霉素诱导的小鼠肺纤维化具有显著缓解作用,组织学检测显示,博来霉素引发的肥大细胞沉积、组胺释放及炎性细胞浸润均显著减少。Chitra 等^[80]深入探究其作用机制,证实小檗碱可通过“激活 Nrf2 抗氧化通路+抑制 NF- κ B 依赖性炎症通路”的双途径,阻断促纤维化信号传导,进而减轻博来霉素诱导的肺氧化损伤、炎症反应及胶原过度沉积,最终发挥抗纤维化作用。该研究还发现,早期给药的预防模式效果优于晚期给药的治疗模式。Zhao 等^[81]的研究则表明,小檗碱可通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 信号通路,抑制 PM2.5 诱导的氧化应激、炎症反应及细胞凋亡,减少肺组织胶原沉积和纤维化标志物表达,从而有效改善小鼠肺纤维化程度。

3 结语与展望

基于 CiteSpace 文献计量学工具,本研究系统梳理了小檗碱抗纤维化领域的研究现状与前沿热点,结果显示该领域自 2015 年起进入快速发展阶段,国际关注度呈持续上升趋势,核心研究聚焦于多器官纤维化的作用机制,涵盖炎症、氧化应激等关键病理环节及多条信号通路。进一步整合中、英文文献研究结果发现,小檗碱针对肝、肾、心、肺等不同器官的抗纤维化作用机制具有多样性,除上述核心路径外,还包括抑制效应细胞活化、减少 ECM 沉积、调节肠道菌群稳态等,进一步丰富了该领域的理论支撑。需注意的是,小檗碱在器官纤维化研究中仍存在诸多亟待解决的问题:其一,小檗碱调控器官纤维化的特异性信号通路机制尚未完全明确,需结合多组学技术系统解析其药理学特征;其二,尽管动物实验与体外实验已证实其抗纤维化活性,但长期用药的潜在毒性、与其他药物的

协同效应及相互作用仍需开展系统评估;其三,当前临床研究数据较为有限,尽管初步研究显示其具有良好应用潜力,但未来仍需扩大临床试验样本量,为其临床转化应用提供更充分的证据支持。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sisto M, Ribatti D, Lisi S. Organ fibrosis and autoimmunity: The role of inflammation in TGF β -dependent EMT [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(2): 310.
- [2] Henderson N C, Rieder F, Wynn T A. Fibrosis: From mechanisms to medicines [J]. *Nature*, 2020, 587(7835): 555-566.
- [3] 刘鑫,邱明亮,胡晓凤,等.雷公藤甲素抗器官纤维化作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2024, 55(10): 3569-3578.
Liu X, Qiu M L, Hu X F, et al. Advance in anti-organ fibrosis mechanism of triptolide [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2024, 55(10): 3569-3578.
- [4] 赵西子,李文芳,邢彦超,等.小檗碱体内药代动力学及药理活性研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(10): 86-90.
Zhao X Z, Li W F, Xing Y C, et al. Research progress on the pharmacokinetics and pharmacological activities of berberine [J]. *J Liaoning Univ Tradit Chin Med*, 2020, 22(10): 86-90.
- [5] 张丽雯,李优优,姜东华,等.基于网络药理学和生物信息学探讨小檗碱治疗特发性肺纤维化的作用机制 [J]. *现代药物与临床*, 2025, 40(4): 878-888.
Zhang L W, Li Y Y, Jiang D H, et al. Mechanism of berbamine in treatment of idiopathic pulmonary fibrosis based on network pharmacology and bioinformatics [J]. *Drugs Clin*, 2025, 40(4): 878-888.
- [6] 夏鹭洁,黄娜,李启明,等.基于 CiteSpace 的中药发酵研究进展可视化分析 [J]. *中草药*, 2025, 56(12): 4353-4368.
Xia L J, Huang N, Li Q M, et al. Visual analysis of research progress on traditional Chinese medicine fermentation based on CiteSpace [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(12): 4353-4368.
- [7] Rockey D C, Bell P D, Hill J A. Fibrosis: A common pathway to organ injury and failure [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(12): 1138-1149.
- [8] Distler J H W, Györfi A H, Ramanujam M, et al. Shared and distinct mechanisms of fibrosis [J]. *Nat Rev Rheumatol*, 2019, 15(12): 705-730.
- [9] Li H, You H, Fan X, et al. Hepatic macrophages in liver

- fibrosis: Pathogenesis and potential therapeutic targets [J]. *BMJ Open Gastroenterol*, 2016, 3(1): e000079.
- [10] Wu X K, Xu J W, Li X Y, et al. Inhibition of SphK1/S1P signaling pathway alleviates fibrosis and inflammation of rat myocardium after myocardial infarction [J]. *Comput Math Methods Med*, 2022, 2022: 5985375.
- [11] 张焕婷, 刘玉凤, 苏春芝, 等. 黄连素调节 SphK1/S1P 信号通路对乙型肝炎大鼠肝纤维化的影响 [J]. *药物生物技术*, 2025, 32(2): 161-167.
- Zhang H T, Liu Y F, Su C Z, et al. The impact of berberine on liver fibrosis in rats with hepatitis B by regulating the SphK1/S1P signaling pathway [J]. *Pharm Biotechnol*, 2025, 32(2): 161-167.
- [12] Eissa L A, Kenawy H I, El-Karef A, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine attenuate hepatic fibrosis induced by thioacetamide injection in rats [J]. *Chem Biol Interact*, 2018, 294: 91-100.
- [13] 窦芊, 李赢, 王园园, 等. 小檗碱对肝硬化大鼠肝功能的保护及炎症抑制作用 [J]. *广州中医药大学学报*, 2021, 38(12): 2708-2715.
- Dou Q, Li Y, Wang Y Y, et al. Effect of berberine on protecting liver function and inhibiting inflammation in cirrhotic rats [J]. *J Guangzhou Univ Tradit Chin Med*, 2021, 38(12): 2708-2715.
- [14] Tan Y H, Li C, Zhou J L, et al. Berberine attenuates liver fibrosis by autophagy inhibition triggering apoptosis via the miR-30a-5p/ATG5 axis [J]. *Exp Cell Res*, 2023, 427(2): 113600.
- [15] Filali-Mouncef Y, Hunter C, Roccio F, et al. The ménage à trois of autophagy, lipid droplets and liver disease [J]. *Autophagy*, 2022, 18(1): 50-72.
- [16] Lee J H, Jang E J, Seo H L, et al. Sauchinone attenuates liver fibrosis and hepatic stellate cell activation through TGF- β /Smad signaling pathway [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 224: 58-67.
- [17] Chen M, Liu J X, Yang W Q, et al. Lipopolysaccharide mediates hepatic stellate cell activation by regulating autophagy and retinoic acid signaling [J]. *Autophagy*, 2017, 13(11): 1813-1827.
- [18] 李灿. 小檗碱调控肝星状细胞自噬及其对肝纤维化作用的机制研究 [D]. 成都: 成都医学院, 2020.
- Li C. Study on the mechanism of berberine on regulation of hepatic stellate cell autophagy and liver fibrosis [D]. Chengdu: Chengdu Medical College, 2020.
- [19] Luo X Y, Wu K M, He X X. Advances in drug development for hepatocellular carcinoma: Clinical trials and potential therapeutic targets [J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 172.
- [20] Farzaei M H, Zobeiri M, Parvizi F, et al. Curcumin in liver diseases: A systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective [J]. *Nutrients*, 2018, 10(7): 855.
- [21] Zhou J Y, Zhou S W. Protective effect of berberine on antioxidant enzymes and positive transcription elongation factor b expression in diabetic rat liver [J]. *Fitoterapia*, 2011, 82(2): 184-189.
- [22] Domitrović R, Jakovac H, Marchesi V V, et al. Resolution of liver fibrosis by isoquinoline alkaloid berberine in CCl₄-intoxicated mice is mediated by suppression of oxidative stress and upregulation of MMP-2 expression [J]. *J Med Food*, 2013, 16(6): 518-528.
- [23] 王德华, 马丁, 雒艳. 盐酸小檗碱联合吡喹酮对血吸虫病大鼠肝纤维化的治疗作用及其机制 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(12): 1256-1260.
- Wang D H, Ma D, Luo Y. Effect and mechanism of berberine hydrochloride combined with praziquantel on hepatic fibrosis in rats with schistosomiasis [J]. *J Clin Exp Med*, 2019, 18(12): 1256-1260.
- [24] Tsuchida T, Friedman S L. Mechanisms of hepatic stellate cell activation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(7): 397-411.
- [25] Li Z M, Zhao L J, Xia Y S, et al. Schisandrin B attenuates hepatic stellate cell activation and promotes apoptosis to protect against liver fibrosis [J]. *Molecules*, 2021, 26(22): 6882.
- [26] 唐银佩, 牟婧, 朱正望, 等. 大黄廑虫丸抗肝纤维化的作用机制 [J]. *中医学报*, 2025, 40(7): 1471-1477.
- Tang Y P, Mou J, Zhu Z W, et al. Mechanism of Dahuang Zhechong Pill fighting against hepatic fibrosis [J]. *Acta Chin Med*, 2025, 40(7): 1471-1477.
- [27] Li J, Pan Y, Kan M J, et al. Hepatoprotective effects of berberine on liver fibrosis via activation of AMP-activated protein kinase [J]. *Life Sci*, 2014, 98(1): 24-30.
- [28] Sun X, Zhang X D, Hu H, et al. Berberine inhibits hepatic stellate cell proliferation and prevents experimental liver fibrosis [J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(9): 1533-1537.
- [29] Tilg H, Adolph T E, Trauner M. Gut-liver axis: Pathophysiological concepts and clinical implications [J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1700-1718.
- [30] Zhang D, Hao X X, Xu L L, et al. Intestinal flora imbalance promotes alcohol-induced liver fibrosis by the TGF β /smad signaling pathway in mice [J]. *Oncol Lett*, 2017, 14(4): 4511-4516.
- [31] 曹献, 龚纯, 玉叶, 等. 肠道微生物稳态与肝纤维化关系的研究进展 [J]. *广西医学*, 2021, 43(19): 2366-2369.
- Cao X, Gong C, Yu Y, et al. Research progress of

- relationship between intestinal flora homeostasis and liver fibrosis [J]. *Guangxi Med J*, 2021, 43(19): 2366-2369.
- [32] 丁鑫, 庄黎航, 李盛文, 等. 黄连素通过改善肠道炎症与黏膜屏障损伤抗肝纤维化的研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(3): 154-159, I0023, I0024, I0025.
Ding X, Zhuang L H, Li S W, et al. Berberine ameliorates liver fibrosis by inhibition of intestinal inflammation and mucosa barrier damage [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 41(3): 154-159, I0023, I0024, I0025.
- [33] 陈进. 黄连素通过影响胆汁酸代谢干预非酒精性脂肪性肝炎的研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2019.
Chen J. Berberine inhibites nonalcoholic steatohepatitis development by improving endogenous bile acids metabolism [D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2019.
- [34] Panizo S, Martínez-Arias L, Alonso-Montes C, et al. Fibrosis in chronic kidney disease: Pathogenesis and consequences [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(1): 408.
- [35] Sun S F, Zhao T T, Zhang H J, et al. Renoprotective effect of berberine on type 2 diabetic nephropathy in rats [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2015, 42(6): 662-670.
- [36] 谢丹丹, 李含, 王白菊, 等. 小檗碱减轻慢性肾衰竭大鼠的肾脏损伤 [J]. *基础医学与临床*, 2024, 44(12): 1663-1669.
Xie D D, Li H, Wang B J, et al. Berberine attenuates renal injury in rats with chronic renal failure [J]. *Basic Clin Med*, 2024, 44(12): 1663-1669.
- [37] Ma Z J, Zhu L L, Wang S S, et al. Berberine protects diabetic nephropathy by suppressing epithelial-to-mesenchymal transition involving the inactivation of the NLRP3 inflammasome [J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 923-932.
- [38] Tan E X, Gao Z H, Wang Q, et al. Berberine ameliorates renal interstitial inflammation and fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2023, 133(6): 757-769.
- [39] Wang H, Li M T, Fei L Y, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplantation attenuates renal fibrosis following acute kidney injury in rats by diminishing pericyte-myofibroblast transition and extracellular matrix augment [J]. *Transplant Proc*, 2023, 55(1): 225-234.
- [40] Zheng Z Y, Ma T J, Lian X, et al. Clopidogrel reduces fibronectin accumulation and improves diabetes-induced renal fibrosis [J]. *Int J Biol Sci*, 2019, 15(1): 239-252.
- [41] Xie X, Chang X T, Chen L, et al. Berberine ameliorates experimental diabetes-induced renal inflammation and fibronectin by inhibiting the activation of RhoA/ROCK signaling [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 381(1/2): 56-65.
- [42] Liu W H, Zhang X Y, Liu P Q, et al. Effects of berberine on matrix accumulation and NF-kappa B signal pathway in alloxan-induced diabetic mice with renal injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 638(1/2/3): 150-155.
- [43] Huang K P, Liu W H, Lan T, et al. Berberine reduces fibronectin expression by suppressing the S1P-S1P2 receptor pathway in experimental diabetic nephropathy models [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43874.
- [44] Rhyu D Y, Yang Y Q, Ha H, et al. Role of reactive oxygen species in TGF-beta1-induced mitogen-activated protein kinase activation and epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16(3): 667-675.
- [45] Zheng X L, Wang L, Cheng Y, et al. Rhein alleviates renal interstitial fibrosis by inhibiting Smad3 phosphorylation in TGF-beta/Smad signalling pathway [J]. *Chin Herb Med*, 2025, 17(4): 744-755.
- [46] Wang F M, Yang Y J, Ma L L, et al. Berberine ameliorates renal interstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction in rats [J]. *Nephrology*, 2014, 19(9): 542-551.
- [47] Zhang X L, He H, Liang D, et al. Protective effects of berberine on renal injury in streptozotocin (STZ)-induced diabetic mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1327.
- [48] 郭小雷. 黄连素调节 miR-29b 抑制高糖诱导的 MPC-5 足细胞上皮-间质转化研究 [J]. *天津中医药*, 2021, 38(1): 113-118.
Guo X L. Study on the berberine regulates miR-29b to inhibit epithelial-mesenchymal transition of MPC-5 podocytes induced by high glucose [J]. *Tianjin J Tradit Chin Med*, 2021, 38(1): 113-118.
- [49] Luo Z L, Chen Z W, Hu J J, et al. Interplay of lipid metabolism and inflammation in podocyte injury [J]. *Metabolism*, 2024, 150: 155718.
- [50] Yu J, Wu H, Liu Z Y, et al. Advanced glycation end products induce the apoptosis of and inflammation in mouse podocytes through CXCL9-mediated JAK2/STAT3 pathway activation [J]. *Int J Mol Med*, 2017, 40(4): 1185-1193.
- [51] 曲柄衡, 童晓鹏. 小檗碱保护糖尿病肾病肾脏作用机制研究进展 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2024, 45(3): 354-360.
Qu B H, Tong X P. Research progress on the mechanisms of berberine protecting the kidney in diabetic kidney disease [J]. *J Sun Yat Sen Univ Med Sci*, 2024, 45(3): 354-360.
- [52] Ni W J, Zhou H, Ding H H, et al. Berberine ameliorates

- renal impairment and inhibits podocyte dysfunction by targeting the phosphatidylinositol 3-kinase-protein kinase B pathway in diabetic rats [J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(2): 297-306.
- [53] 鄢秀, 师朗, 陈景, 等. 小檗碱通过腺苷酸活化蛋白激酶、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子-1 α 调节自噬减轻高糖环境下足细胞损伤的机制研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(7): 528-534.
- Yan X, Shi L, Chen J, et al. Berberine regulates autophagy by regulating AMPK and PGC1- α to alleviate podocyte injury under high glucose environment [J]. *Chin J Diabetes*, 2021, 29(7): 528-534.
- [54] Li N N, Xia N, He J Y, et al. Amphiregulin improves ventricular remodeling after myocardial infarction by modulating autophagy and apoptosis [J]. *FASEB J*, 2024, 38(4): e23488.
- [55] Gottlieb R A, Mentzer R M. Autophagy during cardiac stress: Joys and frustrations of autophagy [J]. *Annu Rev Physiol*, 2010, 72: 45-59.
- [56] 黄金雨, 孙恒, 张赤道, 等. 调控 PI3K/Akt 通路干预心肌纤维化的中药单体的研究进展 [J/OL]. *中药药理与临床*, 2025: 1-14. (2025-07-03). <https://link.cnki.net/doi/10.13412/j.cnki.zyyl.20250703.001>.
- Huang J Y, Sun H, Zhang C D, et al. Research progress in treatment of myocardial fibrosis with Chinese medicine components via regulation of PI3K/Akt signaling pathway [J/OL]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 2025: 1-14. (2025-07-03). <https://link.cnki.net/doi/10.13412/j.cnki.zyyl.20250703.001>.
- [57] Yao Q, Xu D, Li H L, et al. Berberine promoted myocardial protection of postoperative patients through regulating myocardial autophagy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 105: 1050-1053.
- [58] Li M H, Zhang Y J, Yu Y H, et al. Berberine improves pressure overload-induced cardiac hypertrophy and dysfunction through enhanced autophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728: 67-76.
- [59] 赵晓彬, 靳文芳, 张海峰, 等. 线粒体质量控制对心肌纤维化中的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(8): 1419-1423.
- Zhao X B, Jin W F, Zhang H F, et al. Research progress of mitochondrial quality control in myocardial fibrosis [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2025, 41(8): 1419-1423.
- [60] Wang J L, Li Y Z, Tao T Q, et al. Postconditioning with calreticulin attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury and improves autophagic flux [J]. *Shock*, 2020, 53(3): 363-372.
- [61] Abudureyimu M, Yu W J, Cao R Y, et al. Berberine promotes cardiac function by upregulating PINK1/parkin-mediated mitophagy in heart failure [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 565751.
- [62] 张梓楠, 吴伟. 大鼠糖尿病心肌病心肌纤维化病理改变 [J]. *中国实用内科杂志*, 2006, 26(6): 437-439.
- Zhang Z N, Wu W. The pathologic changes of myocardial fibrosis in diabetes mellitus myocardiopathy [J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2006, 26(6): 437-439.
- [63] 芦琨, 沈永杰, 赫金凤, 等. 小檗碱抑制糖尿病大鼠心肌纤维化 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(10): 1352-1355, 1361.
- Lu K, Shen Y J, He J F, et al. Berberine inhibits cardiac fibrosis of diabetic rats [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2016, 32(10): 1352-1355, 1361.
- [64] Mani S K, Kern C B, Kimbrough D, et al. Inhibition of class I histone deacetylase activity represses matrix metalloproteinase-2 and-9 expression and preserves LV function postmyocardial infarction [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(11): H1391-H1401.
- [65] Li G H, Xing W J, Zhang M, et al. Antifibrotic cardioprotection of berberine via downregulating myocardial IGF-1 receptor-regulated MMP-2/MMP-9 expression in diabetic rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2018, 315(4): H802-H813.
- [66] Kurose H. Cardiac fibrosis and fibroblasts [J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1716.
- [67] Chen X Q, Li X T, Wu X Y, et al. Integrin beta-like 1 mediates fibroblast-cardiomyocyte crosstalk to promote cardiac fibrosis and hypertrophy [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 119(10): 1928-1941.
- [68] Sciarretta S, Forte M, Frati G, et al. New insights into the role of mTOR signaling in the cardiovascular system [J]. *Circ Res*, 2018, 122(3): 489-505.
- [69] Chen X, Jiang X Z, Cheng C F, et al. Berberine attenuates cardiac hypertrophy through inhibition of mTOR signaling pathway [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2020, 34(4): 463-473.
- [70] Chang W G, Zhang M, Li J, et al. Berberine improves insulin resistance in cardiomyocytes via activation of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase [J]. *Metabolism*, 2013, 62(8): 1159-1167.
- [71] Shen N, Huan Y, Shen Z F. Berberine inhibits mouse insulin gene promoter through activation of AMP activated protein kinase and may exert beneficial effect on pancreatic β -cell [J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 694(1/2/3): 120-126.
- [72] Kim W S, Lee Y S, Cha S H, et al. Berberine improves lipid dysregulation in obesity by controlling central and

- peripheral AMPK activity [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(4): E812-E819.
- [73] Ai F, Chen M H, Yu B, et al. Berberine regulates proliferation, collagen synthesis and cytokine secretion of cardiac fibroblasts via AMPK-mTOR-p70S6K signaling pathway [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(10): 12509-12516.
- [74] 朱雨晴, 韩彦琪, 韩梁, 等. 中药通过抑制上皮间充质转化缓解肺纤维化的研究进展 [J]. *中草药*, 2025, 56(7): 2559-2570.
- Zhu Y Q, Han Y Q, Han L, et al. Research progress on traditional Chinese medicine in alleviating pulmonary fibrosis by inhibiting epithelial-mesenchymal transition [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2025, 56(7): 2559-2570.
- [75] 任志涛. 小檗碱对 TGF- β 1 诱导 A549 细胞和 MRC-5 细胞转分化及细胞信号通路相关蛋白的影响 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- Ren Z T. Effects of berberine on TGF- β 1-induced transdifferentiation and proteins related to cell signaling pathways in A549 cells and MRC-5 cells [D]. Beijing: Peking Union Medical College, 2015.
- [76] 刘英婕. 黄连素对肺纤维化的治疗作用及其机制研究 [D]. 大连: 大连理工大学, 2023.
- Liu Y J. Therapeutic effect and mechanism of berberine in pulmonary fibrosis [D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2023.
- [77] 韩晓静, 韩齐齐, 钱峰. 特发性肺纤维化的炎症机制与潜在药物靶标 [J]. *中国药理学通报*, 2024, 40(5): 828-832.
- Han X J, Han Q Q, Qian F. Inflammatory mechanisms and potential drug targets in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2024, 40(5): 828-832.
- [78] Wang L Q, Li S, Yao Y Q, et al. The role of natural products in the prevention and treatment of pulmonary fibrosis: A review [J]. *Food Funct*, 2021, 12(3): 990-1007.
- [79] Guan C G, Qiao S M, Lv Q, et al. Orally administered berberine ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice through promoting activation of PPAR- γ and subsequent expression of HGF in colons [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2018, 343: 1-15.
- [80] Chitra P, Saiprasad G, Manikandan R, et al. Berberine attenuates bleomycin induced pulmonary toxicity and fibrosis via suppressing NF- κ B dependant TGF- β activation: A biphasic experimental study [J]. *Toxicol Lett*, 2013, 219(2): 178-193.
- [81] Zhao J L, Ma X, Li S Q, et al. Berberine hydrochloride ameliorates PM2.5-induced pulmonary fibrosis in mice through inhibiting oxidative stress and inflammatory [J]. *Chem Biol Interact*, 2023, 386: 110731.

[责任编辑 孙英杰]