

小檗碱的药理作用及其作用机制研究进展

赵晓静, 陆 珊, 张天柱, 雷慧玲, 李俊仪, 尹响利, 木廷赛尔·买买提托合提, 赵崇军*, 吴嘉瑞*
北京中医药大学中药学院, 中药品质评价北京市重点实验室, 北京 102488

摘 要: 小檗碱是一种从黄连、黄柏等传统药用植物中提取的异喹啉类生物碱, 拥有悠久的临床应用历史。近年来研究证实, 小檗碱在降血糖、调血脂、抗肿瘤、心血管保护、抗炎及神经保护等方面展现出多种药理活性, 但现有研究成果较为分散, 缺乏系统性整合。系统综述小檗碱的主要药理作用及其相关分子机制, 旨在阐明其多效性背后的共同调控网络, 为其临床转化与创新药物研发提供重要理论支撑。小檗碱的药理作用主要通过三大关键通路协同实现: 抑制核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路以阻断炎症级联反应; 激活核因子 E2 相关因子 2/抗氧化反应元件 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element, Nrf2/ARE) 途径以增强抗氧化防御; 抑制 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing protein 3, NLRP3) 炎症小体组装从而减少细胞焦亡。不仅为深入理解小檗碱的药理作用机制绘制了清晰的分子图谱, 也为炎症、氧化应激及细胞程序性死亡相关疾病的药物靶点开发与多通路协同治疗策略设计奠定了科学基础, 具有重要的理论价值与转化前景。

关键词: 小檗碱; 脏器损伤; 代谢性疾病; 炎症; 降血糖; 调血脂作用; 抗肿瘤; 心血管保护; 抗炎; 神经保护

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)15-6183-18

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.15.033

Advances in pharmacological action and mechanism of berberine

ZHAO Xiaojing, LU Shan, ZHANG Tianzhu, LEI Huiling, LI Junyi, YIN Xiangli, MAIMAITITUOHETI Mutingsaier, ZHAO Chongjun, WU Jiarui

School of Chinese Materia Medica, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing Key Laboratory for Quality Evaluation of Chinese Materia Medica, Beijing 102488, Chinese

Abstract: Berberine (BBR) is an isoquinoline alkaloid extracted from traditional medicinal plants such as *Coptis chinensis* and *Phellodendron amurense*, with a long history of clinical application. Recent studies have demonstrated that BBR exhibits multifaceted pharmacological activities, including blood glucose lowering, lipid regulation, anti-tumor effects, cardiovascular protection, anti-inflammation, and neuroprotection. However, existing research findings are relatively scattered and lack systematic integration. This article aims to systematically review the main pharmacological effects of BBR and its related molecular mechanisms, intending to elucidate the common regulatory network underlying its multifaceted effects and provide important theoretical support for its clinical translation and the development of innovative drugs. The results indicated that the multifaceted pharmacological effects of BBR are mainly achieved through the coordination of three key pathways: inhibiting the nuclear factor- κ B (NF- κ B) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways to block inflammatory cascade reactions; activating the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/antioxidant response element (Nrf2/ARE) pathway to enhance antioxidant defenses; and suppressing the assembly of the NOD-like receptor family, pyrin domain containing protein 3 (NLRP3) inflammasome to reduce cell pyroptosis. This study not only provides a clear molecular map for an in-depth understanding of the systemic pharmacological mechanisms of BBR, but also lays a scientific foundation for the development of drug targets and multi-pathway synergistic treatment strategies for diseases related to inflammation, oxidative stress, and programmed cell death, possessing significant theoretical value and translational prospects.

Key words: berberine; organ injury; metabolic diseases; inflammation; hypoglycemic effect; lipid-regulating effect; antitumor; cardiovascular protection; anti-inflammatory; neuroprotective

收稿日期: 2026-03-11

基金项目: 中央高校基础研究业务费专项——北京中医药大学基础研究基金(揭榜挂帅)项目(2024-JYB-JBZD-051)

作者简介: 赵晓静, 硕士研究生, 从事中药安全性评价研究。E-mail: 13937830653@163.com

*通信作者: 吴嘉瑞, 博士, 教授, 从事中成药上市后再评价研究。E-mail: exogamy@163.com

赵崇军, 博士, 助理研究员, 从事中药安全性评价及主要活性/毒性物质基础筛选研究。E-mail: 1014256537@qq.com

随着全球人口老龄化进程的加快,神经退行性疾病、心血管疾病、2 型糖尿病及其并发症等慢性疾病的发病率持续攀升,已成为全球公共卫生的重大负担。目前,临床常规治疗手段多局限于缓解症状,常伴有不良反应,难以从根本上阻断疾病进程,因此,亟须构建安全、有效的新型防治策略。

在众多天然产物中,小檗碱因其来源广泛、药理作用多样而成为天然药物研究领域持续关注的明星分子^[1]。本团队长期聚焦该分子的研究发展^[2],早在 2022 年就完成了对当时相关文献的全面梳理与整合^[3]。然而,小檗碱的研究领域不断扩展,不仅在分子机制上不断实现突破,如对焦亡、铁死亡等新型细胞死亡方式的调控机制逐渐明晰,更在疾病覆盖广度上显著扩展,研究方向涉及神经精神疾病、代谢综合征并发症、肠道微生态调控、器官纤维化等多个新兴方向。

然而,小檗碱相关研究仍存在两大关键问题亟待系统整合:其一,小檗碱在多疾病模型中的“多靶点协同”网络尚未完全明确;其二,其在不同组织器官中的信号通路交叉对话机制尚不清楚。为此,本文在前期综述基础上,聚焦近 5 年(2022—2026 年)的最新研究文献,采用系统综述方法,全面梳理小檗碱在神经系统、代谢系统、心血管系统、肝脏、肾脏及胃肠道等领域的药理作用与机制研究进展,重点解析其通过调控腺苷单磷酸激活的蛋白激酶(adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK)、磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路(phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway, PI3K/Akt)、核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3(nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor protein 3, NLRP3)、核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)、雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等核心通路,在抑制炎症、氧化应激与细胞死亡中的协同作用网络。本研究旨在从系统药理学角度,进一步揭示小檗碱的多效性作用的基础,推动其在慢性复杂性疾病防治中的深入应用与转化。

1 对神经系统的保护作用

神经系统疾病如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson disease, PD)、癫痫、抑郁症等具有高发病率、高致残率和高社会负担的特点,目前临床仍缺乏能够从根本上阻断疾

病进展的药物。小檗碱作为多靶点天然产物,在调控神经炎症、氧化应激、细胞死亡及突触功能等方面显示出综合干预潜力。本文重点阐述其在清除异常蛋白、调节胶质细胞功能、调控肠-脑轴等方面的研究进展,为神经系统疾病的保护策略提供新思路(图 1)。

1.1 AD

AD 是临床常见的进行性、不可逆性神经退行性疾病,占全球所有痴呆病例的 60%~70%,并已成为人类致死的第 7 大原因。该疾病的发病机制复杂,涉及 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积、Tau 蛋白异常磷酸化、神经炎症、突触功能障碍及脑血管功能受损等多种相互关联的病理过程^[5-6]。近年研究表明,小檗碱能够通过系统性调控 AD 相关的多个病理环节展现出潜在的临床治疗价值。

1.1.1 调控 A β 代谢 小檗碱可从生成和清除 2 个维度实现双重干预。在 A β 清除途径中,小檗碱能够通过激活 PI3K/自噬相关基因 Beclin1、AMPK/mTOR 信号通路,并抑制 mTOR/p70 核糖体蛋白 S6 激酶等信号通路,增强细胞自噬功能,推动 A β 的降解与清除^[7];在生成途径中,小檗碱通过抑制 β -分泌酶以及 γ -分泌酶的活性与表达水平,同时提高 α -分泌酶的活性,调控淀粉样前体蛋白的裂解过程,减少 A β 的产生^[8]。此外,小檗碱可借助 AMPK、PI3K-Akt 及酪氨酸激酶结合蛋白等信号通路,促使小胶质细胞由促炎的 M1 表型向抗炎的 M2 表型极化,进而增强其对 A β 的吞噬清除能力^[9];同时还可减轻内质网应激,抑制 PTEN 诱导假定激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)启动子甲基化,激活 PINK1-帕金森通路依赖性线粒体自噬,改善线粒体功能,拮抗 A β 诱导的神经损伤。

1.1.2 Tau 蛋白病理调控 小檗碱可经由糖原合成酶激酶 3 β /过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (glycogen synthase kinase-3 β /peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha, GSK3 β /PGC-1 α)或 NF- κ B 信号通路,特异性抑制海马区 Tau 蛋白苏氨酸 205 与苏氨酸 231 位点的磷酸化,从而降低 Tau 蛋白异常表达水平^[10]。近期研究进一步证实,小檗碱还能借助 Akt/GSK3 β 、PINK1/帕金森蛋白(Parkin)等信号通路,调控蛋白磷酸酶 2A(protein phosphatase 2A, PP2A)与 GSK3 β 的水平,进而增强自噬作用并促进异常磷酸化 Tau

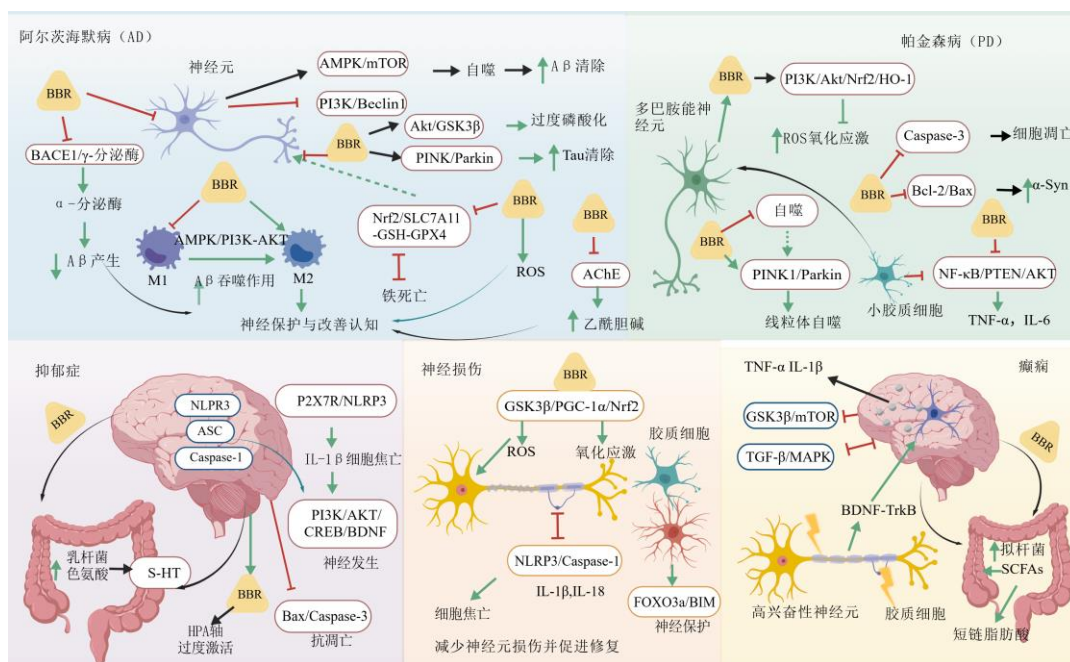


图 1 小檗碱神经保护作用机制 (由 BioGDP.com^[4]生成)

Fig. 1 Mechanism of neuroprotective effects of berberine (created with BioGDP.com^[4])

蛋白的清除^[11]。

1.1.3 抗炎 小檗碱能显著抑制胶质细胞的过度激活,降低肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎细胞因子的水平;并且通过上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ , PPAR γ) mRNA 表达,下调 PI3K/Akt 信号通路,抑制星形胶质细胞的活化与炎症反应^[12],减轻神经炎症损伤。

1.1.4 抑制氧化应激损伤 小檗碱能够与 Nrf2 和 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 相互作用,激活 Nrf2 信号通路,减轻氧化应激和调节铁代谢^[13]。此外,小檗碱可通过提高前额叶皮层脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)和酪氨酸激酶受体 B 的表达水平,进而促进神经元存活,改善 AD 模型大鼠的学习记忆功能^[14]。

除上述作用外,小檗碱还可通过改善脑能量代谢(如增强星形胶质细胞糖酵解)^[15]、调节肠道菌群与肠道屏障功能^[16],抑制神经元凋亡、焦亡过程^[17-18]等多途径发挥神经保护作用。

1.2 抑郁症

抑郁症是以持续心境低落为核心特征的精神障碍,具有病因复杂、发病率高的特点,给社会经

济和医疗系统带来了沉重负担。其发病机制涵盖神经递质系统失衡、下丘脑-垂体-肾上腺轴功能紊乱、神经炎症、神经营养因子缺乏以及肠道菌群失调等多个相互关联的病理生理过程。研究表明,小檗碱可通过系统调控上述多个病理环节发挥潜在抗抑郁作用。小檗碱能够激活胰高血糖素样肽-1/胰高血糖素样肽-1 受体/蛋白激酶 A(protein kinase A, PKA) 信号通路,从而改善胰岛 B 细胞的功能;还可以通过抑制血清素的再摄取缓解抑郁样行为^[19]。此外,小檗碱还可通过调控 Nrf2/ARE 通路、下丘脑-垂体-肾上腺轴以及 PPAR δ 发挥抗抑郁作用^[20]。

1.2.1 抑制神经炎症和细胞焦亡 小檗碱通过竞争性结合嘌呤能受体 P2X7,抑制由三磷酸腺苷诱导的 NLRP3 炎症小体组装,下调 NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(apoptosis-associated speck-like protein containing a caspase recruitment domain, ASC)和半胱天冬酶-1(cysteine-dependent aspartate-directed protease 1, Caspase-1)的表达,阻断 IL-1 β 和 IL-18 的成熟与释放,进而抑制细胞焦亡。同时,小檗碱还可通过增强三结构域蛋白 65 介导的 NLRP3 泛素化降解,抑制小胶质细胞向促炎表型转化,降低前额叶及海马区促炎因子(如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α)的水平,从而减轻神经炎症^[21-23]。

1.2.2 神经保护与信号通路调控 小檗碱能够调

节色氨酸羟化酶 1 和吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 的活性,抑制犬尿氨酸通路,增加 5-羟色胺的合成,进而改善抑郁症状^[24]。此外小檗碱可通过激活 PI3K/Akt/环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein, CREB)/BDNF 通路,促进海马神经元的再生,同时抑制 B 淋巴细胞瘤-2 相关 X 蛋白(B-cell lymphoma-2 associated X protein, Bax)和半胱天冬酶-3(cysteine-dependent aspartate-directed protease 3, Caspase-3)的表达,上调 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)水平,从而发挥抗凋亡作用^[25]。此外,小檗碱可通过抑制雄性小鼠中腹外侧被盖区投射至尾侧前扣带皮层神经元的过度激活,缓解慢性疼痛伴随的焦虑症状^[26];还能够改善 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导的 PD 大鼠的抑郁样行为及结肠功能障碍^[27],提示其可通过调控脑肠轴稳态发挥抗抑郁作用。

1.3 神经损伤

神经损伤是由缺血、出血、外伤或毒性刺激等情况所引发的急性或亚急性神经系统病变,该病变通常会致使神经元死亡、神经回路中断以及神经功能缺损。其病理过程较为复杂,涉及兴奋性毒性、氧化应激、炎症反应、细胞凋亡与焦亡等多种相互关联的损伤机制。研究显示,小檗碱能够通过降低氧化应激和炎症反应,进而发挥神经保护和修复的作用。具体而言,小檗碱能够通过促进缺血后星形胶质细胞源外泌体分泌微小核糖核酸-182-5p,进而作用于受损神经元中的 Ras 相关的 C3 肉毒素底物 1,以减轻神经炎症^[28];小檗碱可通过抑制 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)-p38 丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路,增强自噬并抑制铁死亡,进一步减少 A β 斑块沉积,抑制炎症反应,改善神经元损伤^[29]。此外,小檗碱还能够通过抑制 NLRP3 炎症小体的活化,减少巨噬细胞向促炎 M1 表型的极化,从而在周围神经损伤中发挥抗炎及神经保护作用^[30]。

1.4 PD

PD 是全球第 2 大常见神经退行性疾病,其主要病理特征为黑质多巴胺能神经元发生变性坏死,进而导致脑内多巴胺缺乏,出现运动迟缓、肌强直和震颤等相关运动症状。除运动症状外,PD 患者通常还常伴随抑郁、焦虑、睡眠障碍以及胃肠功能紊

乱等多种非运动症状。研究证实,小檗碱能够通过激活 AMPK 以及双向调控 mTOR,增强自噬,清除 α -突触核蛋白等异常蛋白;还能够通过抑制 GSK3 β 、mTOR 和磷酸酶与张力蛋白同源物(phosphatase and tensin homolog, PTEN)等介导多巴胺能神经元退化的有害信号分子,同时激活 AMPK、PI3K/Akt、蛋白磷酸酶 2A 和自噬等多种保护通路,减轻线粒体损伤和氧化损伤。此外,小檗碱还能通过调节氧化应激以及自噬过程发挥保护作用^[31]。

1.4.1 抗氧化 小檗碱通过调控 Nrf2 信号通路,降低鱼藤酮诱导的一氧化氮(nitric oxide, NO)和脂质过氧化水平,增强机体抗氧化能力,降低纹状体神经炎症和凋亡标志物表达水平^[32]。小檗碱还可逆转永生杂交多巴胺能神经元细胞株(MN9D)中 1-甲基-4-苯基吡啶离子(1-methyl-4-phenylpyridinium ion, MPP⁺)刺激下 P35 向 P25 的转化,抑制钙蛋白酶和 Caspase-3 蛋白的表达,减轻 MPP⁺诱导的 MN9D 细胞损伤^[33]。

1.4.2 自噬过程调控 小檗碱通过调控 AMPK-PGC-1 α -沉默调节蛋白 1(Sirtuin 1, SIRT1)信号通路,恢复自噬相关蛋白微管相关蛋白 1 轻链 3 β 和 P62 的表达水平,改善线粒体功能与自噬平衡;此外,小檗碱还能够显著降低 6-OHDA 处理的人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)的生成^[34],减轻氧化应激损伤。

1.5 癫痫

癫痫是一种具有反复性、突发性发作特征的慢性神经系统疾病,其发生与神经元异常同步放电以及发作阈值降低存在密切关联。该疾病的病理机制较为复杂,涉及离子通道功能异常、突触传递失衡、神经炎症、氧化应激以及肠-脑轴功能失调等多种相互关联的因素。Als fouk 等^[35]研究指出,小檗碱可通过调节多种炎症信号通路、增强神经元自噬,有效抑制癫痫发生与颞叶癫痫(temporal lobe epilepsy, TLE)疾病进展。其机制涉及对转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路及 MAPK 通路的抑制,从而延缓癫痫发作及 TLE 病程发展。近期研究表明,小檗碱在慢性戊四唑(pentylentetrazole, PTZ)诱导的癫痫模型中表现出显著的治疗效果,与其对色氨酸代谢和苯丙氨酸代谢等过程的调节作用相关^[36]。此外,小檗碱预处理可防止 PTZ 诱发癫痫后出现的记忆巩固障碍^[37],且纳

米小檗碱靶向递送可以进一步减轻 PTZ 所致癫痫的严重程度,抑制神经炎症、神经损伤与细胞凋亡,并上调 Nrf2 mRNA 与蛋白水平^[38]。近年研究揭示,小檗碱可通过调节肠道微生态影响中枢癫痫进程。具体而言,小檗碱能增加肠道菌群中拟杆菌门和异普雷沃菌属丰度,调节短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)水平,改善结肠与海马组织的脂质代谢,最终减轻海人酸诱导的急性癫痫发作^[39]。

2 糖尿病及其并发症

糖尿病及其并发症是累及全身多系统的代谢性疾病,长期高血糖导致心血管、肾脏、视网膜等多个器官损伤。小檗碱不仅可通过改善胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和促进胰岛素分泌调节血糖水平,还在多器官保护中发挥重要作用。本文重点探讨小檗碱通过抗炎、抗氧化、抗纤维化等多重机制延缓糖尿病及其并发症进程的分子机制(图 2)。

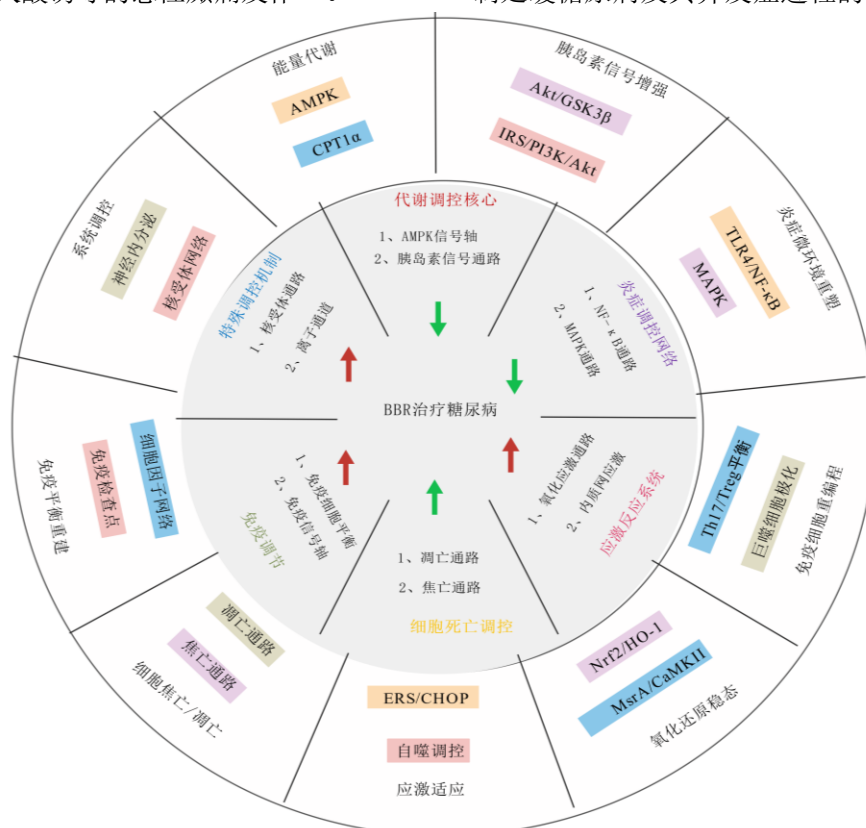


图 2 小檗碱治疗糖尿病作用机制

Fig. 2 Mechanisms of berberine in treatment of diabetes mellitus

2.1 IR

IR 是 2 型糖尿病及代谢综合征的核心病理环节,是机体对生理浓度胰岛素的生物反应性降低导致胰岛素介导的葡萄糖摄取与利用效率下降。临床研究表明,小檗碱可显著降低患者炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-6)、NF- κ B 和糖脂代谢相关指标(空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油及稳态模型评估的 IR 指数)水平,进而实现对奥氮平所致精神分裂症 IR 的治疗,具备临床应用价值^[40]。研究显示,小檗碱可以通过上调脂联素、胰岛素受体底物 2、磷脂酰肌醇 3-激酶 p85 亚基、磷酸化 Akt (phosphorylated Akt, p-Akt)/Akt、p-mTOR/mTOR、PPAR α 和肉碱棕榈酰转移酶 1 α (carnitine palmitoyltransferase 1 α ,

CPT1 α) 的表达水平,同时下调 p-GSK3 β /GSK3 β 、碳水化合物反应元件结合蛋白、固醇调节元件结合蛋白-1c、乙酰辅酶 A 羧化酶 1 和脂肪酸合酶的表达,进而实现糖脂代谢的系统性调节^[41]。此外,小檗碱还可通过抑制肝脏缺氧诱导因子-2 α 的核转位,减少神经酰胺合成,进而经过 PP2A-Akt-GSK3 β 信号通路促进肝糖原合成,缓解肝脏 IR^[42];通过激活 Akt,抑制 GSK3 β 活性和 PP2A 活性进一步增强糖原合成^[43]。在卵巢和子宫局部 IR 方面,小檗碱通过调节多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS) 伴 IR 大鼠的子宫组织中胰岛素受体底物 1、Akt、GSK3 β 蛋白及葡萄糖转运蛋白 4 (glucose transporter type 4, GLUT4) mRNA 的表达,

改善子宫内膜容受性和异常增生状态。同时,小檗碱通过调控 AMPK/mTOR 靶点,影响 PI3K/Akt/GLUT4 胰岛素信号通路,恢复卵泡发育和性激素分泌^[44],整体改善 PCOS 伴 IR 大鼠高胰岛素血症、生殖内分泌和糖脂代谢紊乱状态^[45]。不仅如此,小檗碱还可以通过抑制 MAPK/细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)通路缓解 TNF- α 诱导的 IR^[46],通过调节 PI3K/Akt 通路,改善脂代谢紊乱并抑制全身炎症反应^[47]。小檗碱还可以通过抑制 miR-27a 分泌,显著改善由肥胖诱导的外周 IR^[48]。

2.2 糖尿病妊娠病

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指在妊娠期间首次出现或被确诊的糖耐量异常情况。其主要病理生理机制为在妊娠中晚期,胎盘所分泌的激素会拮抗胰岛素的功能,进而致使 IR 增强。研究发现,小檗碱可能通过调控肝脏中 NF- κ B 抑制蛋白(inhibitory of NF- κ B, I κ B)激酶/NF- κ B/IRS-1/Akt 信号通路,改善妊娠期糖尿病模型大鼠的 IR,优化母胎结局^[49]。

2.3 糖尿病勃起障碍(diabetic erectile dysfunction, ED)

ED 指糖尿病患者所出现的勃起功能障碍情况,通常与长期血糖控制欠佳存在关联。其主要病理生理机制为长时间处于高血糖状态引发微血管和大血管病变,进而导致阴茎海绵体动脉血流量减少以及静脉闭锁功能障碍;与此同时,高血糖所引发的周围神经病变会对勃起相关的自主神经和躯体神经传导功能产生影响。研究表明,小檗碱能够通过下调鞘氨醇激酶 1/鞘氨醇-1-磷酸(sphingosine-1-phosphate, S1P)/鞘氨醇 1 磷酸受体 2(sphingosine-1-phosphate receptor 2, S1PR2)轴信号通路、抑制 MAPK 信号通路,改善内皮功能障碍、抑制纤维化和细胞凋亡,从而对糖尿病大鼠的勃起功能起到保护作用^[50]。小檗碱还可以通过调节 p38MAPK/ERK 通路,抑制阴茎海绵体细胞凋亡,改善糖尿病模型大鼠阴茎海绵体纤维化状况并增强其勃起功能^[51]。

2.4 糖尿病脑病(diabetic encephalopathy, DE)

DE 是指在长期处于糖尿病状态时,由慢性高血糖及其相关代谢紊乱所引发的中枢神经系统结构与功能损害。研究表明,小檗碱可通过抑制 Janus 激酶 2(Janus kinase 2, JAK2)/信号转导与转录激活因子 3(signal transducer and activator of

transcription 3, STAT3)信号通路,降低小胶质细胞的活化程度,减少炎症反应与细胞凋亡,最终改善糖尿病大鼠前额叶皮层区神经元的损伤^[52]。小檗碱还能够通过激活环磷酸腺苷/PKA/CREB 信号通路,减轻因高糖联合皮质酮干预导致的小鼠海马永生神经元 HT-22 细胞损伤,改善海马体损伤以及中枢神经系统的炎症反应^[53]。小檗碱可通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 通路,上调抗氧化酶的表达,减少高糖诱导的 PC12 细胞损伤、氧化应激和线粒体功能障碍^[54]。临床研究显示,小檗碱联合甲钴胺片治疗糖尿病脑病具有较好的疗效,能够显著降低患者血清 miR-132-3p、miR-137 的表达水平以及 IR 指数^[55]。小檗碱通过促进 SIRT1 的表达,减轻高血糖导致的内质网应激水平[蛋白激酶 R 样内质网激酶、肌醇需求酶 1 α 、真核翻译起始因子 2 α 、蛋白质二硫键异构酶和 CCAAT/增强子结合蛋白同源蛋白(CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein, CHOP)],缓解 db/db 小鼠海马的神经退行性变和神经炎症水平^[56]。

2.5 糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)

DR 是指在长期糖尿病状态下,由慢性高血糖及其相关代谢紊乱导致的视网膜微血管系统进行性损害,是糖尿病常见的微血管并发症之一。研究发现,小檗碱能够激活 γ -氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid, GABA)- α 受体/蛋白激酶 C α (protein kinase C α , PKC α)信号通路,显著逆转 DR 引起的 GABA、PKC- α 及 Bcl-2 蛋白表达下降^[57],从而发挥其对 DR 的保护作用。小檗碱通过抑制树突状细胞(dendritic cells, DCS)分泌的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6,增强 DCS 分泌吲哚胺 2,3-二氧合酶和 TGF- β ,抑制 Th17 细胞的分化,促进调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的生成,有效缓解 DR 的视网膜损伤^[58]。同时,小檗碱还能够通过抑制视网膜内缺氧诱导因子-1 α 、血管内皮生长因子、 δ 样配体 4 和 Notch-1 的基因与蛋白质表达水平;纠正末端脱氧核苷酸转移酶介导的脱氧尿苷三磷酸缺口末端标记法(terminal deoxynucleotidyl transferase dUTP nick end labeling, TUNEL)阳性细胞率、Bax、凋亡蛋白酶激活因子-1、细胞色素 C、切割 Caspase-3 和 Caspase-9 的蛋白下调情况,以及提升 Bcl-2 水平,显著改善 DR 小鼠的视网膜增厚现象、病理状况和视网膜超微结构变化^[59]。小檗碱通过抑制 NLRP3/Caspase-1 介导的焦亡通路及其相关的下游

炎症小体效应因子水平,在 DR 大鼠模型中发挥保护作用^[60]。

2.6 糖尿病心肌病 (diabetic cardiomyopathy, DCM)

DCM 是指在长期糖尿病状态下,由慢性高血糖及其相关代谢紊乱所直接导致的、独立于冠状动脉疾病和高血压之外的原发性心肌结构与功能损害。研究发现,小檗碱通过抑制 mTOR 磷酸化和减少大鼠心肌成肌细胞系 H9c2H9C2 中线粒体活性氧 (mitochondrial reactive oxygen species, ROS) 的产生,抑制 NLRP3 炎症小体介导的 IL-1 β 和 IL-18 分泌,发挥心肌细胞的保护作用^[61]。小檗碱通过激活沉默信息调节因子 2 同源蛋白 3 (Sirtuin 3, SIRT3) 调节脂吞作用,促进脂滴降解,从而减轻心肌细胞脂毒性,显著改善糖尿病诱发的心脏功能障碍与肥大^[62]。小檗碱通过增强 miR-18A-3P 启动子,抵制消皮素 D (gasdermin D, GSDMD) 激活,从而缓解 DCM 的病理损伤^[63]。小檗碱通过下调 miRNA126 及 miRNA92a 的表达,促进损伤局部新生血管形成,减轻糖尿病心肌梗死模型大鼠的心肌损伤程度^[64]。

2.7 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN)

DN 现多称糖尿病肾脏疾病 (diabetic kidney disease, DKD),是指在长期糖尿病状态下,由慢性高血糖及其相关代谢紊乱所导致的肾脏微血管与肾小球进行性损害。研究发现,小檗碱通过脂联素受体激活 AMPK 与 PPAR α 通路,改善肾脏脂毒性^[65]。小檗碱通过抑制 LOC102549726 (长链非编码 RNA) /表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) /叉头框蛋白 O1 (forkhead box protein O1, FOXO1) 信号轴,减轻足细胞上皮-间质转化 (podocyte epithelial-mesenchymal transition, EMT) 及凋亡,保护肾脏结构完整性^[66]。

同时,小檗碱可以通过调节 PI3K/Akt/FOXO1/Bcl-2 相互作用介质死亡激动剂^[67]和 PI3K/Akt/Akt 底物 160 千道尔顿/葡萄糖转运蛋白 1^[68]信号通路、靶向血管内皮生长因子受体 2 蛋白干扰 PI3K/Akt/mTOR 信号通路^[69]以此来调节系膜细胞增殖,改善肾功能。此外,小檗碱通过抑制基质金属蛋白酶-2 (matrix metalloproteinase-2, MMP-2)、MMP-9、组织抑制剂金属蛋白酶-3 (tissue inhibitor metalloproteinase-3, TIMP-3)、 β -抑制蛋白-1 和 TGF- β 1 的表达^[70],同时抑制 DNA 甲基转移酶 1/2,降低 Krüppel 样因子 4 启动子的甲基化水

平^[71],并通过靶向激活 Nrf2 通路^[72],协同抑制氧化应激与铁死亡,从而缓解铁过载与氧化应激损伤。不仅如此,小檗碱还可以通过上调法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR)、小异二聚体伴侣的表达调控胆汁酸和脂质稳态,减轻 DN 引起的肾脏损伤^[73];通过激活 AMPK/PGC-1 α /CPT1 α 轴提升脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation, FAO),抑制 ROS 并减轻肾脏纤维化,发挥肾脏保护作用^[74]。

3 胃肠道保护作用

胃肠道疾病常伴随黏膜屏障损伤、菌群失调和免疫异常,临床治疗需求迫切。近年研究表明,小檗碱在肠黏膜修复、菌群调节和免疫平衡维持中具有多层面调控作用。本文重点阐述其在增强紧密连接、调控免疫细胞极化、调节肠道菌群及代谢物等方面的最新进展,为其在胃肠疾病防治中的应用提供理论依据 (图 3)。

3.1 肠道损伤

肠道损伤是在多种病理因素作用下,肠道黏膜屏障结构与功能遭受破坏的状态。研究发现,小檗碱可以通过调节菌群稳态,抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路及 NLRP3 炎症小体活化^[75],激活 PI3K/Akt/mTOR 通路^[76],增加杯状细胞数量及黏膜厚度,上调密封蛋白、紧密连接蛋白-1、上皮钙黏蛋白等紧密连接蛋白表达^[77]、胆酸/S1PR2/Ras 同源基因家族成员 A/Rho 相关激酶 (Rho-associated kinase, ROCK) 途径^[78]、激活维生素 D 受体活性^[79]及调节 S100B/半胱天冬酶-8/ β -链蛋白信号^[80]等方式增强肠道结构稳定和屏障功能。小檗碱通过上调调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 比例及其表面的细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4 表达抑制巨噬细胞活化^[81],通过抑制热休克蛋白 90 α 家族 A 类成员和 MAPK14 表达^[82]等途径促进肠黏膜屏障修复。小檗碱还可以作用于常驻间质细胞和肠道干细胞,促进实验性结肠炎的上皮修复^[83]。

3.1.1 抗炎与免疫调节 小檗碱可以通过抑制 TLR4/NF- κ B/缺氧诱导因子-1 α 轴,有效缓解结肠炎症与缺氧状态^[84]。小檗碱还可以通过抑制 β -氧化的核心蛋白长链酰基辅酶 A 合成酶 3^[85]、TLR4/髓样分化因子 88^[86]以及调节 TLR4/NF- κ B 信号通路^[87]等途径减少 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等炎症因子产生。外泌体负载小檗碱通过调节 MAPK 信号通路,呈现抗炎和抗氧化活性,从而有效缓解溃疡性结肠炎^[88]。

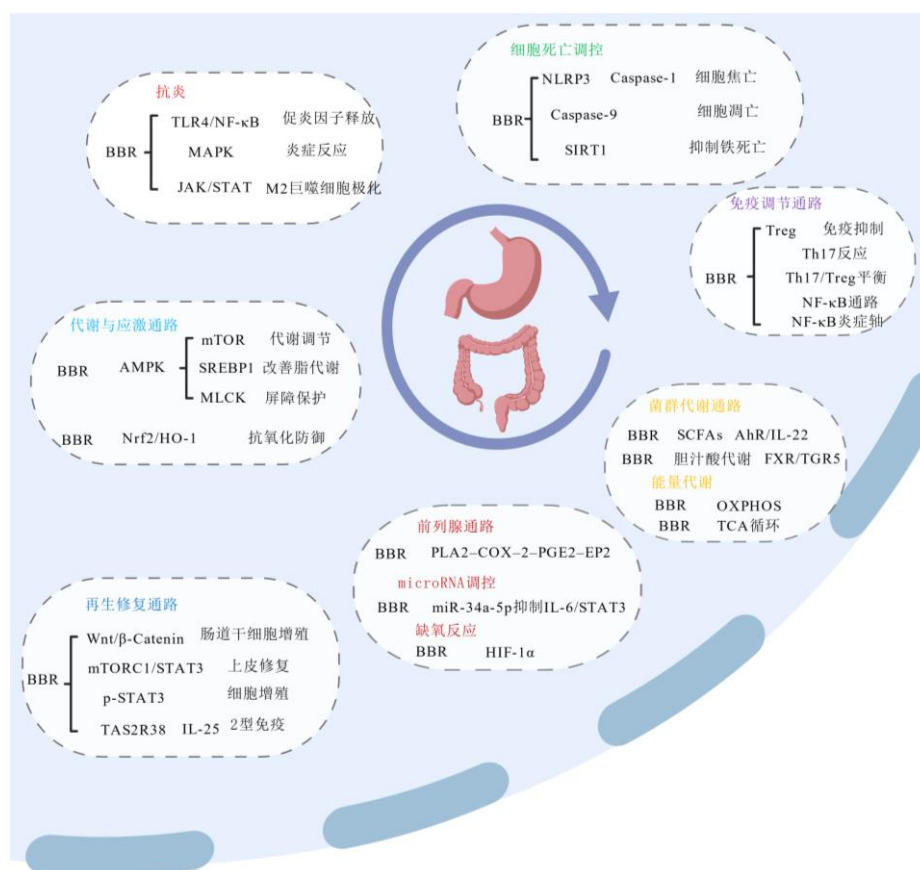


图 3 小檗碱胃肠道保护作用机制

Fig. 3 Mechanisms of gastroprotective effects of berberine

小檗碱还可以通过调控 2 型先天免疫淋巴细胞和 Th2 免疫细胞显著改善葡聚糖硫酸钠诱导的结肠炎^[89]。小檗碱通过抑制 miR-155-5p 表达,进而抑制 M1 型巨噬细胞的极化,上调细胞因子信号传导抑制蛋白 1 的蛋白水平^[90]。负载小檗碱的聚合物-脂质杂交纳米粒通过抑制 M1 型巨噬细胞浸润和 IL-6 信号通路,改善肠上皮细胞凋亡,增强肠道屏障功能^[91]。此外,小檗碱还可通过激活 AMPK/mTOR/UNC-51 样激酶 1 (UNC-51-like kinase 1, ULK1) 途径促进自噬改善溃疡性结肠炎症状^[92]。小檗碱通过抑制磷脂酶 A2-环氧合酶-2-前列腺素 E₂-前列腺素 E₂受体 2 型通路,调节色氨酸代谢、氨基酸代谢等途径协同改善肠道炎症与代谢紊乱^[93]。

3.1.2 调节肠道微生物 小檗碱可以通过改变肠道微生物群结构有效缓解结肠炎^[94];通过提升 SCFAs 水平,激活芳香烃受体/IL-22 通路,促进上皮修复与免疫调节^[95];通过调节胆汁酸代谢,激活 FXR 与 G 蛋白偶联胆汁酸受体 5 信号,增强屏障功能与代谢稳态^[96]。小檗碱还可以通过改善猪仔肠

道微生物群的稳态,增强肠道物理、化学和免疫屏障功能,从而预防产肠毒素大肠杆菌引起的肠道黏膜屏障损伤^[97]。

3.1.3 改善肠道代谢紊乱 小檗碱还可以通过激活 AMPK、抑制固醇调节元件结合蛋白 1 通路,改善肠道脂质代谢紊乱和内质网应激,系统性减轻脂质沉积^[98]。

3.2 胃炎

胃炎是在多种致病因素作用下,胃黏膜发生急性或慢性炎症性损伤的状态。研究表明,小檗碱可通过调节代谢过程、肠道菌群和 MAPK 信号通路,调控炎症反应、细胞凋亡和血管生成,从而有效缓解慢性萎缩性胃炎 (chronic atrophic gastritis, CAG) 的发生与发展^[99]。近期研究表明,小檗碱还能够通过调节 IL-4/STAT6 信号通路,减轻幽门螺旋杆菌感染小鼠胃黏膜损伤,提升机体免疫功能^[100]。此外,小檗碱还可以通过调节 NF-κB 和 MAPK 信号通路,抑制炎症反应并增强胃肠道激素分泌,缓解 CAG 的临床症状,为胃炎的防治提供了新的天然药物选择^[101]。

4 心血管保护作用

心血管疾病是全球首要死因，其发病机制涉及炎症、氧化应激、细胞死亡等多重环节。小檗碱具有多维度的心血管保护潜力，涵盖抗动脉粥样硬化

化、改善心肌缺血、抗心律失常等多个方面。研究结果表明小檗碱可以通过调控自噬、抑制焦亡与铁死亡、改善线粒体功能及调节肠道-血管轴多通路协同作用保护心血管的分子网络（图 4）。

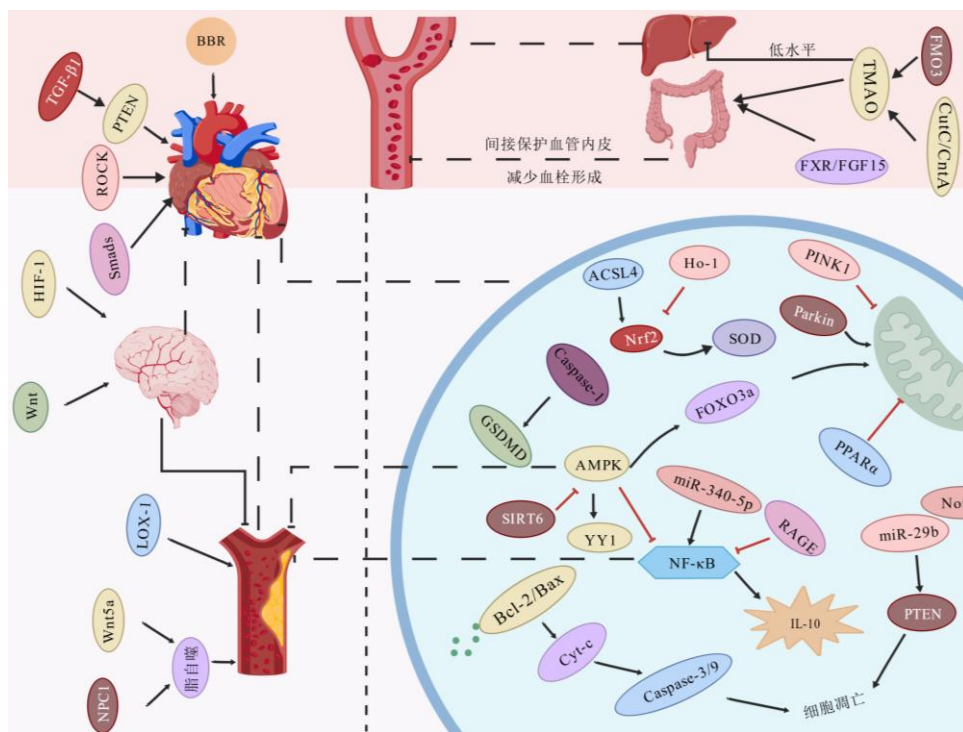


图 4 小檗碱心血管保护作用机制

Fig. 4 Mechanisms of cardiovascular protective effects of berberine

4.1 抗细胞凋亡

小檗碱可以通过调控 miR-29b/PTEN 轴来抑制细胞凋亡，通过调节氧化低密度脂蛋白-凝集素样氧化低密度脂蛋白受体-1-EMT 自噬轴来保护血管功能^[102]，通过抑制 ERK 和 Akt 的过度激活，减少诱导型一氧化氮合酶过量产生，保护血管内皮完整性^[103]。

4.2 抗细胞铁死亡

小檗碱通过靶向长链脂酰辅酶 A 合成酶 4^[104]并调控 Nrf2/溶质载体家族 7 成员 11 (solute carrier family 7 member 11, SLC7A11)/谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, GPX4) 通路^[105]，抑制血管内皮细胞和巨噬细胞的铁死亡，通过减少 ROS 生成和脂质过氧化，抑制铁剥落症^[106]。

4.3 抗细胞焦亡

小檗碱通过抑制 NRF2/NLRP3/Caspase-1/GSDMD 信号通路减轻焦亡损伤^[107]。此外，小檗碱通过抑制血小板外泌体 miR-34a-5p 减轻微血管堵塞^[108]；能通过下调 JAK2，抑制 STAT3 激活，逆

转血管平滑肌细胞的表型转换^[109]，发挥血管保护作用。

4.4 心脏功能保护

小檗碱通过抑制心脏成纤维细胞向肌成纤维细胞转化及神经生长因子分泌，抑制交感神经重塑，减少心肌梗死后心律失常的发生^[110]；通过激活血清/糖皮质激素调节激酶 1 使钙调节障碍正常化，从而减轻舒尼替尼诱导的心脏功能障碍^[111]。小檗碱通过恢复 NO-环磷酸鸟苷-蛋白激酶 G 通路，改善心肌细胞僵硬，抑制心脏炎症、氧化应激及 TGF-β/Smad 蛋白家族信号，从而改善心脏舒张功能^[112]。小檗碱还可通过上调 Akt/内皮型一氧化氮合酶通路减轻败血症诱发的心功能障碍^[113-114]，同时减缓细胞凋亡（表现为 TUNEL 阳性细胞减少），调节 miR-184 等相关信号通路，协同实现对心肌损伤的保护作用^[115]。

4.5 抗炎和抗氧化

小檗碱可通过调控晚期糖基化终产物受体 (receptor for advanced glycosylation end products,

RAGE)-NF- κ B 信号通路^[116], 抑制 NLRP3 炎症小体激活^[117], 以及调节 miR-340-5p/高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group box 1, HMGB1)/TLR4/NF- κ B 轴进一步抑制心血管系统的炎症反应^[118]。在抗氧化方面, 小檗碱通过激活 Nrf2/血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 通路, 增强超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 和谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 等抗氧化酶活性, 从而有效对抗氧化应激损伤^[119]。此外, 小檗碱可以通过竞争性结合 Wnt 家族蛋白 5a 以激活尼曼-匹克 C1 型蛋白表达, 进而上调脂自噬水平、调节血脂, 并抑制炎症介质释放与氧化应激损伤^[120]。

4.6 改善线粒体功能

小檗碱通过 Rho 蛋白 E/AMPK、AMPK/mTOR 复合物 2 或 SIRT1 等通路抑制过度自噬^[121], 通过激活 SIRT6-AMPK-FOXO3a 及 PINK1/Parkin 信号通路增强线粒体生物合成与线粒体自噬; 并通过上

调 SIRT1/PPAR γ 辅激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α , PGC1 α)/PPAR α 表达, 改善线粒体动力学, 保障心肌细胞能量供应^[122]。近期研究表明, 小檗碱还可以通过上调 Notch1 信号改善线粒体功能^[123], 调控 AMPK/PGC-1 α 通路, 维持线粒体稳态和预防心脏细胞凋亡^[124]。

除直接作用于心血管相关通路外, 小檗碱还可以通过调节肠道菌群促进苯乙酸降解, 减少促血栓物质苯乙酰甘氨酸的生成, 降低氧化三甲胺 (trimethylamine N-oxide, TMAO) 水平, 间接发挥血管内皮保护作用^[125]。

5 肝脏保护作用

肝脏疾病谱系广泛, 从脂肪变性到纤维化、肝硬化进展迅速。小檗碱在调节脂质代谢^[126]、抑制炎症反应、抗肝纤维化、内质网应激和调控小鼠肠道微生物群^[127]等方面显示出多靶点干预的优势 (图 5)。

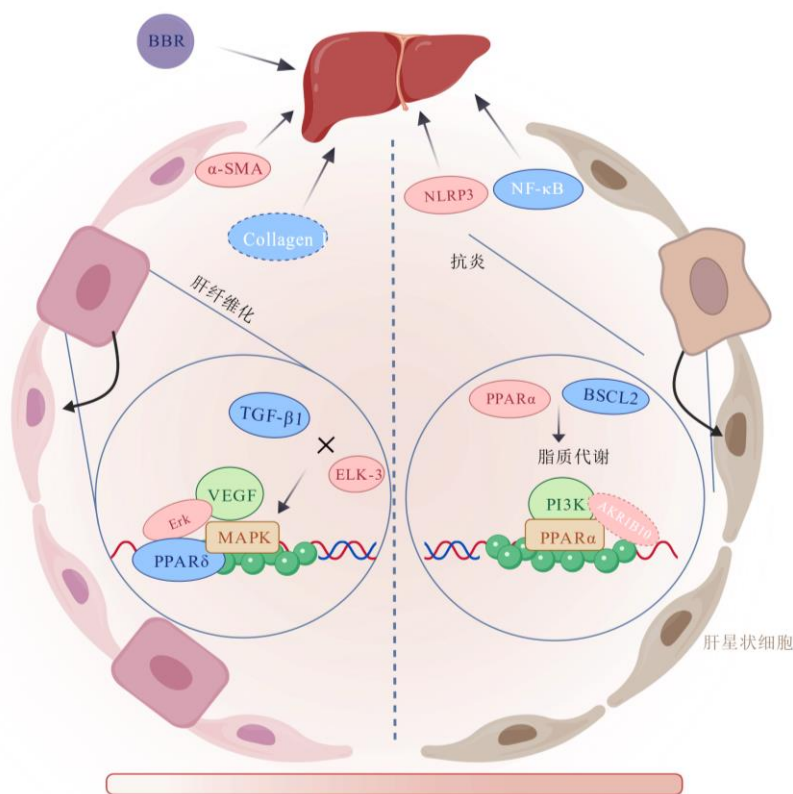


图 5 小檗碱肝脏保护作用机制

Fig. 5 Mechanisms of hepatoprotective effects of berberine

小檗碱对不同类型的肝细胞损伤均具有明确的保护作用, 可以通过调控环状 RNA 脱氧核苷酸转移酶末端相互作用蛋白 2/Caspase-3 轴等复杂通路减轻缺氧/复氧诱导的肝细胞凋亡^[128], 抑制

HMGB1/TLR4/NF- κ B 通路缓解吉非替尼诱导的肝损伤^[129], 抑制腺苷激酶/AMPK/Nrf2 途径缓解果糖诱导的肝损伤^[130], 抑制 NLRP3/IL-1 β 信号通路相关的细胞外基质积累显著改善硫代乙酰胺诱

导的急性肝衰竭^[131],上调 PPAR γ 的表达减轻何首乌诱发的大鼠肝损伤^[132],下调 CHOP 和激活转录因子 4 和 X-盒结合蛋白 1 表达来减轻内质网压力,改变肝脏和小肠中的关键基因表达调节胆酸代谢恢复胆汁酸稳态^[133],从而有效减轻胆汁性肝损伤。

在调节脂质代谢与改善肝脏脂肪变性方面,小檗碱通过激活 AMPK/SIRT1^[134]、靶向醛酮还原酶家族 1 成员 B10 调控 PPAR^[135]、激活 PI3K/Akt 并抑制干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING)等通路改善糖脂代谢^[136]。此外,小檗碱通过 SIRT3 依赖的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸脱氢酶铁硫蛋白 1 去乙酰化选择性且可逆地解离线粒体复合体 I,以改善肝细胞葡萄糖和脂质代谢^[137]。

在免疫调节与抗炎方面,小檗碱通过抑制刀豆

蛋白 A 诱导的 TLR4/NF- κ B 通路及调节 Treg/Th17 平衡发挥自身免疫性肝炎保护作用^[138],通过调控髓样细胞核分化抗原、苏氨酸蛋白激酶 Pim-2 等通路^[139]以及调节肠道菌群^[140]等方式改善代谢相关脂肪性肝病模型中肝脏的炎症反应。小檗碱通过激活 PI3K/Akt 和 PPAR γ 信号通路,调控 NF- κ B 信号,缓解对乙酰氨基酚诱导肝脏的炎症反应^[141-142]。

此外,小檗碱还可以通过上调甘露糖-6-磷酸受体促进 STING 内吞体降解,抑制衰老相关分泌表型,延缓肝脏衰老^[143]。

6 肾脏保护作用

肾脏疾病主要以肾小球硬化和肾小管间质纤维化为最终的共同病理结局,最终导致慢性肾脏病的发生与发展,目前缺乏有效阻逆手段。小檗碱在抗肾纤维化、减轻肾脏炎症与氧化应激等方面表现出保护潜力(图 6)。

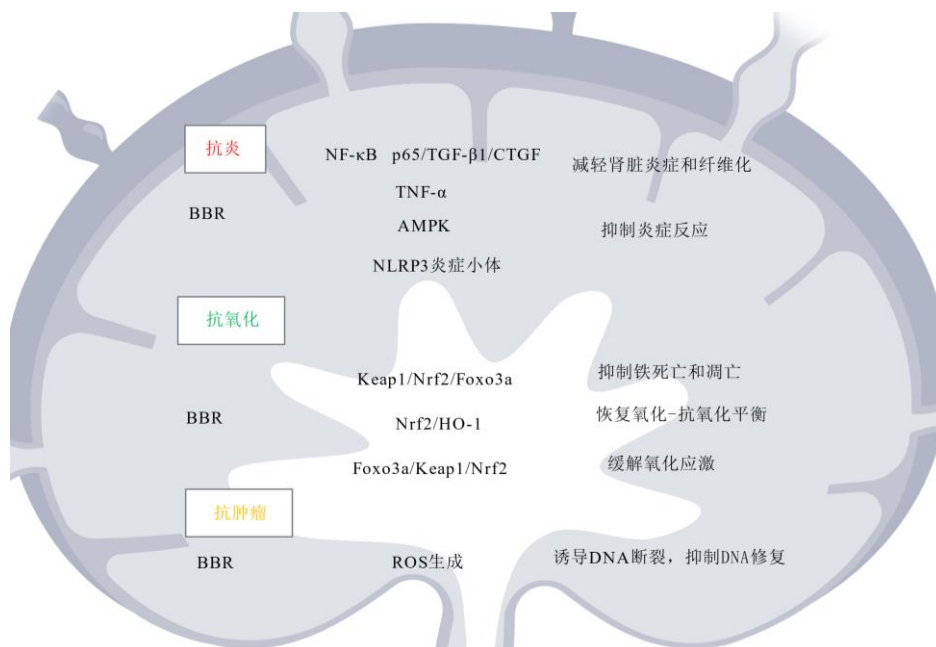


图 6 小檗碱肾脏保护作用机制

Fig. 6 Mechanisms of renoprotective effects of berberine

6.1 抗氧化、抗凋亡与肠道菌群调节

小檗碱可通过调节 Keap1/Nrf2/HO-1 轴和凋亡信号通路,恢复机体氧化-抗氧化平衡,抑制肾组织中的炎症反应和细胞凋亡,减轻氯吡硫磷引起的大鼠肾毒性^[144]。小檗碱可增加肠道内产丁酸菌的数量及粪便中的丁酸含量,同时降低了具有肾毒性的 TMAO 水平,从而有效改善慢性肾病的病理状态^[145]。

6.2 抗炎和抗纤维化

小檗碱可通过抑制 NF- κ B p65/TGF- β 1/结缔

组织生长因子信号通路减轻肾脏炎症和纤维化^[146];促进 AMPK 活化并抑制 NF- κ B/TNF- α 炎症通路,发挥肾脏保护作用^[147];激活 AMPK、抑制 NF- κ B 信号通路,降低尿酸、血尿素氮、肌酐水平,以及 TNF- α 、IL-1 β 、IL-18 和 IL-6 的释放,并缓解尿酸性肾病小鼠的肾损伤^[148]。在慢性肾衰竭模型中,小檗碱通过抑制 TGF- β 1/ERK1/2 通路,减少细胞外基质产生并减轻炎症反应,延缓肾纤维化进程^[149]。

6.3 抑制细胞程序性死亡、促进自噬

小檗碱通过上调 Bcl-2 并下调 Bax 及同步调节组蛋白去乙酰化酶 4 和 FOXO3a 轴抑制碘佛醇诱导的细胞凋亡和铁死亡^[150];升高磷酸化丝氨酸 486 位点的 AMPK、磷酸化丝氨酸 638 位点的 UNC-51 样激酶和自噬效应蛋白 Beclin-1 水平,降低磷酸化丝氨酸 248 位点的 mTOR 蛋白表达水平,减少氧化应激、炎症和凋亡^[151];调节 Akt/FOXO3a/Nrf2 信号轴,抑制 p-Akt,减轻碘介质诱导的 HK-2 细胞氧化损伤,协同发挥抗程序性死亡作用^[152];结合并抑制 METTL3 甲基转移酶样 3,调控 ASC/Caspase-1/GSDMD 轴,从而减轻肾脏细胞焦亡^[153]。

7 结语

小檗碱作为一种多效性天然化合物,在神经、

代谢、心血管、肝肾及胃肠等多个系统中均显示出广泛的药理活性和临床治疗潜力。小檗碱通过调控 AMPK、PI3K/Akt、NF-κB、NLRP3、Nrf2、mTOR 等核心信号通路,在抑制炎症、氧化应激与细胞死亡过程中形成协同作用网络,其在各类疾病中的关键靶点与机制见表 1。值得关注的是,小檗碱在其他疾病领域,如类风湿关节炎、肿瘤、感染性疾病等方面亦呈现出广泛的潜能。这些研究进一步证实了小檗碱作为一种多靶点、多通路调节剂的特性。然而,受篇幅与主题的限制,本文主要围绕其在上述脏器系统中的作用机制开展整合分析,后续团队将系统构建小檗碱在其他器官保护中的共性调控网络,进而为其在慢性病防治中的应用提供依据。

表 1 小檗碱关键作用通路及相关疾病系统关联

Table 1 Systematic correlation between key action pathways of berberine and related diseases

核心通路/作用靶点	病理系统（涉及的疾病）	作用机制
AMPK 信号通路	神经系统（AD、PD）	激活 AMPK,抑制 mTOR,增强自噬以清除 Aβ 和 α-突触核蛋白
	代谢系统（IR、DN、糖尿病心肌病）	改善胰岛素敏感性,促进 FAO,调节糖脂代谢
	心血管系统	激活 AMPK/PGC-1α,维持线粒体稳态;调节自噬水平
	肝脏系统	激活 AMPK/SIRT1,上调 PPARα,改善肝脏脂质代谢
	胃肠道系统	激活 AMPK,改善肠道脂质代谢,缓解屏障损伤
PI3K/Akt 信号通路	神经系统（AD、抑郁、PD）	激活 PI3K/Akt,发挥抗凋亡、促进神经再生与保护作用
	代谢系统（IR）	作为胰岛素信号下游关键通路,改善 IR
	肝脏系统	激活 PI3K/Akt,改善糖脂代谢并发挥抗凋亡作用
	胃肠道系统	激活 PI3K/Akt/mTOR,增强肠道屏障功能与修复
NF-κB 信号通路	神经系统（抑郁、神经损伤）	抑制 NF-κB,减轻神经炎症
	心血管系统	抑制 RAGE-NF-κB、TLR4/NF-κB 等轴,减轻血管炎症
	肝脏系统	抑制 TLR4/NF-κB 通路,减轻肝损伤与肝炎
	胃肠道系统	抑制 TLR4/NF-κB 轴,缓解肠道炎症
NLRP3 炎症小体通路	神经系统（抑郁、神经损伤）	抑制 NLRP3 活化,减少 IL-1β 等释放,抗细胞焦亡
	代谢系统（DR）	抑制 NLRP3 介导的细胞焦亡,改善微血管并发症
	心血管系统	抑制 NLRP3 炎症小体,预防心房损伤
	肾脏系统	抑制 NLRP3 活化,减轻急性肾损伤中的炎症反应
Nrf2/HO-1 信号轴	神经系统（AD）	激活 Nrf2,通过 SLC7A11-GSH-GPX4 轴抑制铁死亡和氧化应激
	代谢系统（IR、DN）	激活 Nrf2,增强抗氧化能力,保护胰岛 β 细胞和肾脏细胞
	心血管系统	激活 Nrf2/HO-1 通路,增强 SOD、GSH 等抗氧化酶活性
	肝脏系统	激活 Nrf2/HO-1,维持肝脏氧化还原平衡
	肾脏系统	激活 Keap1/Nrf2 轴,抑制肾小管细胞铁死亡和氧化损伤
mTOR 信号通路	神经系统（AD、PD）	抑制 mTOR,促进自噬,清除 Aβ、异常 Tau 及 α-突触核蛋白
	代谢系统（IR）	参与调节胰岛素信号与代谢稳态
PINK1/Parkin 通路	胃肠道系统	参与调节肠道屏障修复与细胞增殖
	神经系统（AD、PD）	激活 PINK1/Parkin 依赖性线粒体自噬,清除受损线粒体,改善功能
	心血管系统	激活该通路,增强线粒体自噬,保护心肌细胞

综上,小檗碱对细胞死亡方式、自噬流及组织微环境的多维度、网络化调控,在多种疾病模型中显示出显著保护效果。其多靶点、多层次的药理特点提示在干预复杂疾病方面有重要开发潜力与临床应用前景。虽然小檗碱多靶点调控作用已广泛验证,但在组织特异性机制、细胞死亡方式交互调控及体内生物利用度优化等方面待深入探索。后续研究应结合系统生物学,构建小檗碱多器官保护的共性调控网络,推动其在慢性病综合防治中的精准应用,为其临床转化策略提供新的思路和方法。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Song Y N, Zhang F, He Y, *et al.* Berberine inhibits protein citrullination of fibroblast-like synoviocytes by suppressing autophagy via STAT3/PAD4 pathway [J]. *Phytomedicine*, 2026, 150: 157706.
- [2] Li Z Q, Chen M L, Wang Z Y, *et al.* Berberine inhibits RA-FLS cell proliferation and adhesion by regulating RAS/MAPK/FOXO/HIF-1 signal pathway in the treatment of rheumatoid arthritis [J]. *Bone Joint Res*, 2023, 12(2): 91-102.
- [3] 陈美琳, 李芝奇, 范琦琦, 等. 小檗碱药理作用及其相关作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2022, 53(18): 5861-5872.
- [4] Jiang S, Li H Q, Zhang L, *et al.* Generic Diagramming Platform (GDP): A comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025, 53(D1): D1670-D1676.
- [5] Si Z Z, Zou C J, Mei X, *et al.* Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease: From mechanisms to clinical applications [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(4): 708-715.
- [6] 孙元芳, 赖嘉敏, 王永宽, 等. 基于“肾脑共济”理论探讨安神补脑液防治阿尔茨海默病 [J]. *中草药*, 2024, 55(16): 5692-5703.
- [7] Lai G G, Wu H, Yang K X, *et al.* Potential applications of natural components of traditional Chinese medicine delivery via nanoparticle drug delivery systems in the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Int J Nanomed*, 2025, 20: 7781-7810.
- [8] Sun C B, Sha S, Shan Y B, *et al.* Intranasal delivery of BACE1 siRNA and berberine via engineered stem cell exosomes for the treatment of Alzheimer's disease [J]. *Int J Nanomedicine*, 2025, 20: 5873-5891.
- [9] Yang Y, Wu J W, Jia L P, *et al.* Berberine modulates microglial polarization by activating TYROBP in Alzheimer's disease [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135: 156237.
- [10] 闫丽爽, 李全, 张健, 等. 小檗碱防治阿尔茨海默病作用机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2025, 43(10): 195-201.
- [11] Wang C L, Zou Q, Pu Y S, *et al.* Berberine rescues D-ribose-induced Alzheimer's pathology via promoting mitophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5896.
- [12] Li X, Meng S Y, Liu J Y, *et al.* Berberine ameliorates postoperative cognitive dysfunction in aged mice and regulates the PI3K-AKT pathway: A network pharmacology study [J]. *J Cell Mole Med*, 2025, 29(15): e70744.
- [13] Li X L, Chen J F, Feng W N, *et al.* Berberine ameliorates iron levels and ferroptosis in the brain of 3 × Tg-AD mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154962.
- [14] 周儒奎, 刘晋芳, 杨李旺, 等. 小檗碱对阿尔茨海默病小鼠学习记忆功能及前额叶皮层中 BDNF 和 TrkB 的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(16): 4030-4034.
- [15] Patil S P, Kuehn B R. Discovery of small molecule glycolytic stimulants for enhanced ApoE lipidation in Alzheimer's disease cell model [J]. *Pharmaceuticals*, 2024, 17(4): 491.
- [16] Sun C B, Dong S S, Chen W W, *et al.* Berberine alleviates Alzheimer's disease by regulating the gut microenvironment, restoring the gut barrier and brain-gut axis balance [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155624.
- [17] Wang H J, Wu W S, Zheng Q Y, *et al.* Berberine alleviates sevoflurane anesthesia-induced cognitive dysfunction in neonatal mice via regulating CREB1 [J]. *Discov Med*, 2024, 36(188): 1880-1890.
- [18] Hajipour S, Farbood Y, Dianat M, *et al.* Effect of berberine against cognitive deficits in rat model of thioacetamide-induced liver cirrhosis and hepatic encephalopathy (behavioral, biochemical, molecular and histological evaluations) [J]. *Brain Sci*, 2023, 13(6): 944.
- [19] Ma W B, Regenthal R, Krügel U. Natural compounds and their potential in eating-related aspects of mental health disorders [J]. *Nutrients*, 2025, 17(14): 2383.
- [20] Gao Y, Nie K X, Wang H Z, *et al.* Research progress on antidepressant effects and mechanisms of berberine [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1331440.
- [21] Chen C Y, Zhang Y. Berberine: An isoquinoline alkaloid targeting the oxidative stress and gut-brain axis in the models of depression [J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 290: 117475.
- [22] 郑涛, 吕志阳. 小檗碱对创伤后应激障碍大鼠抑郁焦虑样行为的影响 [J]. *中国工业医学杂志*, 2025, 38(4): 441-445.
- [23] Yang L, Huang Y Z, Chen F X, *et al.* Berberine attenuates depression-like behavior by modulating the hippocampal NLRP3 ubiquitination signaling pathway through Trim65 [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 123: 110808.
- [24] Ge P Y, Qu S Y, Ni S J, *et al.* Berberine ameliorates depression-like behavior in CUMS mice by activating TPH1 and inhibiting IDO1-associated with tryptophan metabolism [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(1): 342-357.

- [25] Tang Y H, Su H, Nie K X, *et al.* Berberine exerts antidepressant effects *in vivo* and *in vitro* through the PI3K/AKT/CREB/BDNF signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 116012.
- [26] He M, Chen Y X, Feng P P, *et al.* Berberine alleviates chronic pain-induced anxiety-like behaviors by inhibiting the activation of VLT-projecting cACC (Cg2) neurons [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 1651.
- [27] Liu Z M, Zhang X L, Sun Y L, *et al.* Berberine improves depression-like behaviors and gastrointestinal dysfunction in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease rats [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2025, 37(7): e70033.
- [28] Ding W L, Gu Q C, Liu M M, *et al.* Astrocytes-derived exosomes pre-treated by berberine inhibit neuroinflammation after stroke via miR-182-5p/Rac1 pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 118: 110047.
- [29] Sun C B, Gao X Y, Sha S, *et al.* Berberine alleviates Alzheimer's disease by activating autophagy and inhibiting ferroptosis through the JNK-p38MAPK signaling pathway [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 155: 114550.
- [30] Sun J, Zeng Q H, Wu Z M, *et al.* Berberine inhibits NLRP3 inflammasome activation and proinflammatory macrophage M1 polarization to accelerate peripheral nerve regeneration [J]. *Neurotherapeutics*, 2024, 21(4): e00347.
- [31] Alshahrani S M, Al-kuraishy H M, Al-Gareeb A I, *et al.* Berberine's paradox in Neurodegeneration: Therapeutic promise and safety challenges in Parkinson's disease [J]. *Neuropharmacology*, 2025, 278: 110555.
- [32] Tseng H C, Wang M H, Fang C H, *et al.* Neuroprotective potentials of berberine in rotenone-induced Parkinson's disease-like motor symptoms in rats [J]. *Brain Sci*, 2024, 14(6): 596.
- [33] 赵海港, 吴斌, 梁亚丽, 等. 小檗碱通过抑制 CDK5/P25 表达逆转 MMP⁺诱导帕金森病细胞模型损伤 [J]. *中国临床神经科学*, 2022, 30(2): 147-152.
- [34] Cha H R, Kim J S, Ryu J H, *et al.* Investigating neuroprotective effects of berberine on mitochondrial dysfunction and autophagy impairment in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(15): 7342.
- [35] Alsfook B A, Al-Kuraishy H M, Albuhadily A K, *et al.* The potential therapeutic role of berberine in treating epilepsy focusing on temporal lobe epilepsy: State of art and ongoing perspective [J]. *Brain Res Bull*, 2025, 221: 111189.
- [36] Zhu H L, Wu Z Y, Yu Y Z, *et al.* Integrated non-targeted metabolomics and network pharmacology to reveal the mechanisms of berberine in the long-term treatment of PTZ-induced epilepsy [J]. *Life Sci*, 2024, 336: 122347.
- [37] Bertencello K T, Rodrigues G, Bonan C D. Berberine and hesperidin prevent the memory consolidation impairment induced by pentylenetetrazole in zebrafish [J]. *Behav Brain Res*, 2024, 466: 114981.
- [38] Saha L, Kumari P, Rawat K, *et al.* Neuroprotective effect of berberine nanoparticles against seizures in pentylenetetrazole induced kindling model of epileptogenesis: Role of anti-oxidative, anti-inflammatory, and anti-apoptotic mechanisms [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(10): 3055-3072.
- [39] Dai W T, Zhu Y, Jiang Z M, *et al.* Berberine alleviates kainic acid-induced acute epileptic seizures in mice via reshaping gut microbiota-associated lipid metabolism [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2025, 31(2): e70253.
- [40] 穆晞园, 罗晓东, 刘守青. 小檗碱治疗奥氮平致精神分裂症患者胰岛素抵抗的疗效及对炎症因子相关蛋白的影响 [J]. *现代实用医学*, 2024, 36(1): 35-37.
- [41] 延李科, 崔灿, 王颖, 等. 小檗碱介导钟控基因调节糖脂代谢改善肝细胞胰岛素抵抗的分子机制 [J]. *中国中药杂志*, 2024, 49(23): 6368-6377.
- [42] Xia Q S, Wu F, Wu W B, *et al.* Berberine reduces hepatic ceramide levels to improve insulin resistance in HFD-fed mice by inhibiting HIF-2 α [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 112955.
- [43] 李茱, 翟佳佳, 杨泽龙, 等. 小檗碱通过 PTEN/Nrf2 途径抑制胰岛 β TC6 氧化应激及细胞凋亡 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(21): 4035-4042.
- [44] 张多加, 张明明, 王婷婷, 等. 小檗碱对多囊卵巢综合征大鼠卵巢局部胰岛素抵抗的调控作用 [J]. *世界中医药*, 2022, 17(17): 2429-2436.
- [45] 李慕白, 王婷婷, 张多加, 等. 小檗碱改善多囊卵巢综合征伴胰岛素抵抗大鼠子宫组织局部胰岛素抵抗的作用机制研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(2): 153-160.
- [46] Li Y R, Chen X Q, Chen Y L, *et al.* Berberine improves TNF- α -induced hepatic insulin resistance by targeting MEK1/MEK pathway [J]. *Inflammation*, 2022, 45(5): 2016-2026.
- [47] Chen Y, Li Q, Zhao S W, *et al.* Berberine protects mice against type 2 diabetes by promoting PPAR γ -FGF21-GLUT2-regulated insulin sensitivity and glucose/lipid homeostasis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2023, 218: 115928.
- [48] Du J D, Zhu Y, Yang X H, *et al.* Berberine attenuates obesity-induced insulin resistance by inhibiting miR-27a secretion [J]. *Diabet Med*, 2024, 41(7): e15319.
- [49] Li A Y, Lin C, Xie F F, *et al.* Berberine ameliorates insulin resistance by inhibiting IKK/NF- κ B, JNK, and IRS-1/AKT signaling pathway in liver of gestational diabetes mellitus rats [J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2022, 20(8): 480-488.
- [50] Liu K, Sun T T, Luan Y, *et al.* Berberine ameliorates erectile dysfunction in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus through the attenuation of apoptosis by inhibiting the SPHK1/S1P/S1PR2 and MAPK pathways [J]. *Andrology*, 2022, 10(2): 404-418.
- [51] 陈赓, 王健, 钱小凤, 等. 小檗碱通过 p38MAPK/ERK 通路抑制阴茎海绵体细胞凋亡以增强糖尿病大鼠勃起

- 功能 [J]. 解剖学研究, 2022, 44(4): 313-319.
- [52] 万彬彬, 张月, 何昂, 等. 小檗碱抑制 JAK2/STAT3 信号通路改善糖尿病大鼠前额叶皮层神经元损伤 [J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2023, 37(4): 292-297.
- [53] Tang Y H, Gao Y, Nie K X, *et al.* Jiao-Tai-Wan and its effective component-berberine improve diabetes and depressive disorder through the cAMP/PKA/CREB signaling pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 324: 117829.
- [54] Yuan H Y, Wang B H, Ye Z C, *et al.* Berberine alleviates the damage, oxidative stress and mitochondrial dysfunction of PC12 cells induced by high glucose by activating the KEAP1/Nrf2/ARE pathway [J]. *Mol Biotechnol*, 2023, 65(10): 1632-1643.
- [55] 牛耕, 周先炎, 陶录岭. 黄连素联合甲钴胺片治疗糖尿病脑病疗效观察及对血清 miR-132-3p、miR-137 表达与胰岛素抵抗的影响 [J]. 新中医, 2025, 57(7): 115-119.
- [56] 章时杰, 李宏英, 王奇, 等. 黄连素通过 SIRT1/ER stress 通路保护糖尿病脑病 [J]. 神经药理学报, 2017, 7(3): 62.
- [57] Fang W Y, Huang X J, Wu K C, *et al.* Activation of the GABA- α receptor by berberine rescues retinal ganglion cells to attenuate experimental diabetic retinopathy [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 930599.
- [58] Yang Y, Wen Z X, Zhang Y L, *et al.* Berberine alleviates diabetic retinopathy by regulating the Th17/Treg ratio [J]. *Immunol Lett*, 2024, 267: 106862.
- [59] Ai X P, Yu P L, Luo L L, *et al.* Berberis dictyophylla F. inhibits angiogenesis and apoptosis of diabetic retinopathy via suppressing HIF-1 α /VEGF/DLL-4/Notch-1 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 296: 115453.
- [60] Li N, Chen J L, Sun Y J, *et al.* Berberine attenuates the expression of NLRP3 and downstream inflammasome effectors in diabetic retinopathy [J]. *J Nat Med*, 2025, 79(5): 1091-1105.
- [61] Zhong C S, Xie Y L, Wang H F, *et al.* Berberine inhibits NLRP3 inflammasome activation by regulating mTOR/mtROS axis to alleviate diabetic cardiomyopathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 964: 176253.
- [62] Chen W X, Jin T Z, Xie Y L, *et al.* Berberine partially ameliorates cardioprototoxicity in diabetic cardiomyopathy by modulating SIRT3-mediated lipophagy to remodel lipid droplets homeostasis [J]. *Br J Pharmacol*, 2025, 182(20): 5038-5056.
- [63] Yang L, Cheng C F, Li Z F, *et al.* Berberine blocks inflammasome activation and alleviates diabetic cardiomyopathy via the miR-18a-3p/Gsdmd pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(6): 49.
- [64] 韩俊, 彭定凤, 胡勇钧, 等. 黄连素调节 miRNA126 及 miRNA92a 减轻糖尿病心肌梗死大鼠心肌损伤 [J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(4): 449-454.
- [65] 吴跃跃, 陈灶萍, 盛励, 等. 脂联素受体介导小檗碱减轻糖尿病肾病肾脏脂毒性 [J]. 中国临床医学, 2024, 31(3): 433-439.
- [66] Wang C, Wu H, Xie Y S, *et al.* Berberine inhibits migration and apoptosis of rat podocytes in diabetic nephropathy via the novel lncRNA LOC102549726 related pathway [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(3): 1615-1631.
- [67] 赵丽, 王锁刚, 马继伟, 等. 基于“苦坚肾”理念对黄柏改善糖尿病肾病足细胞损伤的机制研究 [J]. 中医研究, 2023, 36(6): 71-76.
- [68] Ni W J, Guan X M, Zeng J, *et al.* Berberine regulates mesangial cell proliferation and cell cycle to attenuate diabetic nephropathy through the PI3K/Akt/AS160/GLUT1 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(4): 1144-1155.
- [69] Yang L, Yuan S M, Wang R R, *et al.* Exploring the molecular mechanism of berberine for treating diabetic nephropathy based on network pharmacology [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 126: 111237.
- [70] Wang Y, Yue S, Cai F, *et al.* Treatment of berberine alleviates diabetic nephropathy by reducing iron overload and inhibiting oxidative stress [J]. *Histol Histopathol*, 2023, 38(9): 1009-1016.
- [71] Cai S Y, Zhu H Z, Chen L L, *et al.* Berberine inhibits KLF4 promoter methylation and ferroptosis to ameliorate diabetic nephropathy in mice [J]. *Chem Res Toxicol*, 2024, 37(10): 1728-1737.
- [72] Gao K, Liu Y H, Li K, *et al.* Nrf2-mediated ferroptosis is involved in berberine-induced alleviation of diabetic kidney disease [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(12): 5604-5616.
- [73] 邓礼娟, 黄洁瑶, 胡彦君, 等. 小檗碱对糖尿病肾病小鼠肾脏中 FXR 和 SHP 表达的影响 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(12): 2269-2276.
- [74] 戴宾宾, 包继文, 刘子康, 等. 小檗碱通过上调肉碱棕榈酰转移酶 1 α 介导的脂肪酸氧化减轻糖尿病肾脏疾病肾损伤 [J]. 临床肾脏病杂志, 2025, 25(8): 688-696.
- [75] Zhao Y N, Huang J F, Li T Y, *et al.* Berberine ameliorates aGVHD by gut microbiota remodelling, TLR4 signalling suppression and colonic barrier repairment for NLRP3 inflammasome inhibition [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(4): 1060-1070.
- [76] Wu C H, Yang J, Ye C X, *et al.* Berberine attenuates 5-fluorouracil-induced intestinal mucosal injury by modulating the gut microbiota without compromising its anti-tumor efficacy [J]. *Heliyon*, 2024, 10(14): e34528.
- [77] Ishiguro M, Takahara M, Takaki A, *et al.* Berberine prevents NSAID-induced small intestinal injury by protecting intestinal barrier and inhibiting inflammasome-associated activation [J]. *Dig Dis Sci*, 2025, 70(12): 4140-4151.
- [78] Yu J S, Zheng Y X, Liu C M, *et al.* Multi-omics reveals the alleviating effect of berberine on ulcerative colitis through modulating the gut microbiome and bile acid metabolism

- in the gut-liver axis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1494210.
- [79] Huang Y Q, Liu J L, Chen G X, *et al.* Berberine enhances intestinal mucosal barrier function by promoting vitamin D receptor activity [J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(2): 143-151.
- [80] Feng A W, Su S S, Li C, *et al.* Berberine decreases S100B generation to regulate gut vascular barrier permeability in mice with burn injury [J]. *Pharm Biol*, 2024, 62(1): 53-61.
- [81] Qiu D Z, Zhang W, Song Z J, *et al.* Berberine suppresses cecal ligation and puncture induced intestinal injury by enhancing Treg cell function [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 106: 108564.
- [82] Zhao D Y, Zhai Y, Chen C, *et al.* Berberine repairs intestinal mucosal barrier by targeting HSP90AA1 and MAPK14 [J]. *Pharmacogenomics Pers Med*, 2025, 18: 263-278.
- [83] Luo Z C, Li Z H, Liang Z, *et al.* Berberine increases stromal production of Wnt molecules and activates Lgr5(+) stem cells to promote epithelial restitution in experimental colitis [J]. *BMC Biol*, 2022, 20(1): 287.
- [84] Li J L, Dan W C, Zhang C C, *et al.* Exploration of berberine against ulcerative colitis via TLR4/NF- κ B/HIF-1 α pathway by bioinformatics and experimental validation [J]. *Drug Des Dev Ther*, 2024, 18: 2847-2868.
- [85] Tao X Y, Gao Y F, Jin Z S, *et al.* Co-administration of berberine and evodiamine: Mitigating evodiamine-induced hepatotoxicity and potentiating colitis treatment [J]. *Phytomedicine*, 2025, 147: 157185.
- [86] Wang Y, Zhang Z T, Du M, *et al.* Berberine alleviates ETEC-induced intestinal inflammation and oxidative stress damage by optimizing intestinal microbial composition in a weaned piglet model [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1460127.
- [87] Cao J W, Chen M Y, Xu R, *et al.* Therapeutic mechanisms of berberine to improve the intestinal barrier function via modulating gut microbiota, TLR4/NF- κ B/MTORC pathway and autophagy in cats [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 961885.
- [88] Deng C, Zhang H X, Li Y X, *et al.* Exosomes derived from mesenchymal stem cells containing berberine for ulcerative colitis therapy [J]. *J Colloid Interface Sci*, 2024, 671: 354-373.
- [89] Yang Y X, Li W Q, Sun K N, *et al.* Berberine ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis through tuft cells and bitter taste signalling [J]. *BMC Biol*, 2024, 22(1): 280.
- [90] Ling Q Y, Fang J, Zhai C, *et al.* Berberine induces SOCS1 pathway to reprogram the M1 polarization of macrophages via miR-155-5p in colitis-associated colorectal cancer [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023, 949: 175724.
- [91] Liu C, Gong Q M, Liu W N, *et al.* Berberine-loaded PLGA nanoparticles alleviate ulcerative colitis by targeting IL-6/IL-6R axis [J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 963.
- [92] Xu X F, Li W, Yu Z D, *et al.* Berberine ameliorates dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis and inhibits the secretion of gut lysozyme via promoting autophagy [J]. *Metabolites*, 2022, 12(8): 676.
- [93] Yu H S, Zhang S B, Li R M, *et al.* Berberine alleviates inflammation and suppresses PLA2-COX-2-PGE2-EP2 pathway through targeting gut microbiota in DSS-induced ulcerative colitis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 695: 149411.
- [94] Li C, Yin X X, Xie C P, *et al.* Berberine attenuates TNBS-induced colitis in mice by improving the intestinal microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1463005.
- [95] Wang X M, Liang F N, Dai Z Y, *et al.* Combination of *Coptis chinensis* polysaccharides and berberine ameliorates ulcerative colitis by regulating gut microbiota and activating AhR/IL-22 pathway [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 117050.
- [96] Sun X J, Zhang Y, Cheng G, *et al.* Berberine improves DSS-induced colitis in mice by modulating the fecal-bacteria-related bile acid metabolism [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 167: 115430.
- [97] Du M, Liu X R, Ji X, *et al.* Berberine alleviates enterotoxigenic *Escherichia coli*-induced intestinal mucosal barrier function damage in a piglet model by modulation of the intestinal microbiome [J]. *Front Nutr*, 2025, 11: 1494348.
- [98] 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.
- [99] Chen L S, Wang X, Li J Y, *et al.* Elucidation of the mechanism of berberine against gastric mucosa injury in a rat model with chronic atrophic gastritis based on a combined strategy of multi-omics and molecular biology [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 15: 1499753.
- [100] 马嘉嘉, 郑倩, 李大伟, 等. 小檗碱对幽门螺旋杆菌感染小鼠胃粘膜损伤和免疫功能的影响机制研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(11): 2019-2024.
- [101] Wang L L, Xie L Q. Berberine alleviates 1-methyl-3-nitro-1-nitrosoguanidine-induced chronic atrophic gastritis in rats [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2025, 36(11): 723-731.
- [102] Zheng Y M, Chen B, Zhang M Q, *et al.* Autophagic degradation of LOX-1 is involved in the maintenance of vascular integrity injured by oxLDL and protected by Berberine [J]. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(6): 1813-1830.
- [103] Sun J, Shi N N, Zhang X M, *et al.* Vanadyl acetylacetonate and berberine synergistically ameliorate diabetes-induced vascular dysfunction and reduce endothelial toxicity through ERK and Akt regulation [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2026, 204(3): 1678-1692.
- [104] Hong Y, Feng J, Dou Z J, *et al.* Berberine as a novel ACSL4 inhibitor to suppress endothelial ferroptosis and

- atherosclerosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177: 117081.
- [105] Wang T T, Yu L L, Zheng J M, *et al*. Berberine inhibits ferroptosis and stabilizes atherosclerotic plaque through NRF2/SLC7A11/GPX4 pathway [J]. *Chin J Integr Med*, 2024, 30(10): 906-916.
- [106] Yang K T, Chao T H, Wang I C, *et al*. Berberine protects cardiac cells against ferroptosis [J]. *Tzu Chi Med J*, 2022, 34(3): 310-317.
- [107] Ahmedy O A, Salem H H, Mohamed Y S, *et al*. Unleashing the cardioprotective potential of berberine against doxorubicin cardiotoxicity: Innovative exploitation of the peculiar antipyroptotic/antioxidant/anti-inflammatory capacity via modulation of inflammasome/caspase-1/interleukin pathway in rats [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 159: 114964.
- [108] Wei K K, Li J M, Yu L T, *et al*. A combination of tetramethylpyrazine and berberine prevents coronary microembolization in rats by regulating miR-34a-5p in platelet-derived exosomes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2026, 354: 120549.
- [109] Zheng J M, Wang T T, Zhou Y, *et al*. Berberine ameliorates atherosclerosis by inhibiting the phenotypic transition of vascular smooth muscle cells via suppression of the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 1007: 178234.
- [110] Li H T, Zhang Z J, Yang Y, *et al*. Exploring the mechanism of action of berberine on arrhythmia after myocardial infarction: A network pharmacology, molecular docking, and cellular experimental study [J]. *Cardiovasc Ther*, 2025, 2025: 5632985.
- [111] Li C X, Wu W T, Xing J H, *et al*. Berberine attenuates sunitinib-induced cardiac dysfunction by normalizing calcium regulation disorder via SGK1 activation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2023, 175: 113743.
- [112] Mu Y, Geng J, Liu C L, *et al*. Exploring the multi-faceted effects of berberine in ameliorating diastolic dysfunction in rats with heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(10): 4847.
- [113] Zhang H, Wu X F, Tao Y Y, *et al*. Berberine attenuates sepsis-induced cardiac dysfunction by upregulating the Akt/ENOS pathway in mice [J]. *Exp Ther Med*, 2022, 23(6): 371.
- [114] Basiouny S M, Zaki H F, Elshazly S M, *et al*. Berberine ameliorates seizure activity and cardiac dysfunction in pentylenetetrazol-kindling seizures in rats: Modulation of sigma1 receptor, Akt/ENOS signaling, and ferroptosis [J]. *Neuropharmacology*, 2025, 267: 110295.
- [115] Yang H C, Cao G, Li X, *et al*. Berberine intervention mitigates myocardial ischemia-reperfusion injury in a rat model: Mechanistic insights via miR-184 signaling [J]. *Biologics*, 2025, 19: 31-42.
- [116] Zhang P, Jin M Y, Zhang L, *et al*. Berberine alleviates atherosclerosis by modulating autophagy and inflammation through the RAGE-NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1540835.
- [117] Zhou Z J, Xu Y L, Xiao X, *et al*. Berberine inhibits NLRP3 inflammasome activation by upregulating the SIRT6-AMPK pathway to prevent angiotensin II-induced fibrosis and vulnerability to atrial fibrillation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2026, 168: 115919.
- [118] Goto K, Fujiwara-Tani R, Nukaga S, *et al*. Berberine improves cancer-derived myocardial impairment in experimental *Cachexia* models by targeting high-mobility group box-1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(9): 4735.
- [119] Wang Y Y, Liao J, Luo Y L, *et al*. Berberine alleviates doxorubicin-induced myocardial injury and fibrosis by eliminating oxidative stress and mitochondrial damage via promoting nrf-2 pathway activation [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4): 3257.
- [120] 杨彩云, 鲁启文, 罗桑, 等. 小檗碱靶向 Wnt5a/NPC1 信号通路调节脂自噬抑制动脉粥样硬化形成 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(18): 62-68.
- [121] Hu F J, Hu T, Qiao Y M, *et al*. Berberine inhibits excessive autophagy and protects myocardium against ischemia/reperfusion injury via the RhoE/AMPK pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2024, 53(5): 49.
- [122] 张晨阳, 张琳, 杨卫利. 小檗碱及其体内代谢产物对高糖诱导大鼠 H9c2 心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(1): 68-78.
- [123] Shen Q, Yuan Y F, Li Z L, *et al*. Berberine ameliorates septic cardiomyopathy through protecting mitochondria and upregulating Notch1 signaling in cardiomyocytes [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15: 1502354.
- [124] Hu Y C, Chen X Y, Zhao Q M, *et al*. Berberine improves cardiac insufficiency through AMPK/PGC-1 α signaling-mediated mitochondrial homeostasis and apoptosis in HFpEF mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 155: 114613.
- [125] Wang Z C, Shao Y J, Wu F, *et al*. Berberine ameliorates vascular dysfunction by downregulating TMAO-endoplasmic reticulum stress pathway via gut microbiota in hypertension [J]. *Microbiol Res*, 2024, 287: 127824.
- [126] Wang C, Yang Y T, Chen J Y, *et al*. Berberine protects against high-energy and low-protein diet-induced hepatic steatosis: Modulation of gut microbiota and bile acid metabolism in laying hens [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(24): 17304.
- [127] Yang L X, Yu S P, Yang Y H, *et al*. Berberine improves liver injury induced glucose and lipid metabolic disorders via alleviating ER stress of hepatocytes and modulating gut microbiota in mice [J]. *Bioorg Med Chem*, 2022, 55: 116598.
- [128] Zhu Y, Li J H, Zhang P P, *et al*. Berberine protects hepatocyte from hypoxia/reoxygenation-induced injury through inhibiting circDNTTIP2 [J]. *PeerJ*, 2023, 11:

- e16080.
- [129] Zhang Q Y, Li N, Ma X, *et al.* Berberine protects against gefitinib-induced liver injury by inhibiting the HMGB1/TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2025, 16: 1645634.
- [130] Cheng J J, Yan G T, Tan W W, *et al.* Berberine alleviates fructose-induced hepatic injury via ADK/AMPK/Nrf2 pathway: A novel insight [J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 179: 117361.
- [131] Ali S A, Datusalia A K. Berberine attenuates ECM accumulation and the progression of acute liver failure through inhibition of NLRP3 inflammasome signalling [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2024, 492: 117129.
- [132] 武冰, 田晓鹏, 景绍君. 小檗碱对何首乌致药物性肝损伤的保护作用 [J]. 中国新药与临床杂志, 2024, 43(7): 547-551.
- [133] Wang Y Y, Zhao D, Su L Y, *et al.* Therapeutic potential of berberine in attenuating cholestatic liver injury: Insights from a PSC mouse model [J]. *Cell Biosci*, 2024, 14(1): 14.
- [134] Zhu L, Xu J J, Li H D, *et al.* Berberine ameliorates abnormal lipid metabolism via the adenosine monophosphate-activated protein kinase/sirtuin 1 pathway in alcohol-related liver disease [J]. *Lab Invest*, 2023, 103(4): 100041.
- [135] Yang S, Cao S J, Li C Y, *et al.* Berberine directly targets AKR1B10 protein to modulate lipid and glucose metabolism disorders in NAFLD [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 332: 118354.
- [136] Ji J, Li Y, Xu T, *et al.* Protective effects of berberine on MASLD: Regulation of glucose and lipid metabolism through PI3K/Akt and STING pathways [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2025, 398(9): 12405-12420.
- [137] Wang X K, Li H, Li J R, *et al.* Berberine dissociates mitochondrial complex I by SIRT3-dependent deacetylation of NDUFS1 to improve hepatocellular glucose and lipid metabolism [J]. *Sci China Life Sci*, 2025, 68(9): 2676-2696.
- [138] Yang H, Liu Q Q, Liu H X, *et al.* Berberine alleviates concanavalin A-induced autoimmune hepatitis in mice by modulating the gut microbiota [J]. *Hepatol Commun*, 2024, 8(4): e0381.
- [139] Wang S S, Lu K C, Lin L W, *et al.* Exploring the mechanism of berberine treatment for atherosclerosis combined with non-alcoholic fatty liver disease based on bioinformatic and experimental study [J]. *PLoS One*, 2024, 19(12): e0314961.
- [140] 黄淡霞, 招志辉, 萧月兴, 等. 小檗碱通过调节肠道菌群改善高脂饮食诱导的非酒精性脂肪性肝病大鼠肝组织炎症实验研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(1): 23-26.
- [141] Zhai F G, Wang J L, Wan X Y, *et al.* Dual anti-inflammatory effects of curcumin and berberine on acetaminophen-induced liver injury in mice by inhibiting NF- κ B activation via PI3K/AKT and PPAR γ signaling pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 734: 150772.
- [142] 刘文娜, 霍明霞, 田立东, 等. 小檗碱预处理对大鼠肝脏移植诱发肝损伤的影响分析 [J]. 实用器官移植电子杂志, 2024, 12(4): 320-324.
- [143] Tang W J, Zhang Q Q, Qin L Y, *et al.* M6PR upregulation by berberine attenuates hepatic senescence via sorting STING into endosome for degradation [J]. *Phytomedicine*, 2025, 145: 157089.
- [144] Binmahfouz L S, Hassanein E H M, Bagher A M, *et al.* Berberine alleviates chlorpyrifos-induced nephrotoxicity in rats via modulation of Nrf2/HO-1 axis [J]. *Heliyon*, 2024, 10(3): e25233.
- [145] Pan L B, Yu H, Fu J, *et al.* Berberine ameliorates chronic kidney disease through inhibiting the production of gut-derived uremic toxins in the gut microbiota [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(4): 1537-1553.
- [146] 李光耀, 梁佳敏, 靳梦彤, 等. 小檗碱下调 NF- κ B p65/TGF- β 1/CTGF 信号通路缓解小鼠肾纤维化损伤 [J]. 中国药理学通报, 2024, 40(11): 2042-2047.
- [147] 陈汉文, 李吉镇, 王娜, 等. 小檗碱激活 AMPK/NF- κ B/TNF- α 信号通路对肾病综合征大鼠肾损伤的影响 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2023, 24(1): 12-16.
- [148] Gong S T, Chen J Z, Zheng X H, *et al.* Kidney targeting and modulating macrophage polarization through AMPK signaling: Therapeutic mechanism of berberine in uric acid nephropathy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138: 112632.
- [149] 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.
- [150] Zuo Z, Li Q J, Zhou S Q, *et al.* Berberine ameliorates contrast-induced acute kidney injury by regulating HDAC4-FoxO3a axis-induced autophagy: *In vivo* and *in vitro* [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(4): 1761-1780.
- [151] Salah T M, Rabie M A, El Sayed N S. Renoprotective effect of berberine in cisplatin-induced acute kidney injury: Role of Klotho and the AMPK/mtor/ULK1/Beclin-1 pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2025, 196: 115179.
- [152] Wang W, Yu R, Wu C, *et al.* Berberine alleviates contrast-induced nephropathy by activating akt/foxo3a/Nrf2 signalling pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(1): e18016.
- [153] Li J C, Lv L X, Hu M Y, *et al.* Inhibition of N6-methyladenosine methylation of ASC by berberine ameliorates pyroptosis of renal tubular epithelial cells in acute kidney injury [J]. *Cell Signal*, 2025, 131: 111732.

[责任编辑 潘明佳]