

基于文献计量学的小檗碱研究动态及焦点可视化分析

梅佳华^{1,2}, 王勇森^{1#}, 查学志¹, 陈朝爽¹, 张鑫涛¹, 张胜豪¹, 崔欣蓉¹, 商小乐¹, 马云淑^{1,2*}

1. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500

2. 云南省高校外用给药系统与制剂技术研究重点实验室, 云南省傣医药与彝医药重点实验室, 云南省药食同源饮片工程中心, 云南 昆明 650500

摘要: **目的** 采用文献计量学对小檗碱的研究动态和关注焦点进行可视化分析, 以期对小檗碱的深入研究和应用提供理论支持。**方法** 以小檗碱为关键词, 检索中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP)、Web of Science (WOS) 4 个数据库, 将文献导入 NoteExpress 文献管理软件进行查重和筛选。使用 Excel、CiteSpace、VOSviewer 等软件, 从发文趋势与国家分布、发文机构、发文作者、关键词等层面, 对国内外小檗碱研究现状进行可视化分析。**结果** 共检索到符合要求的文献 11 219 篇, 其中中文文献 6 517 篇 (58.07%), 英文文献 4 702 篇 (41.93%)。小檗碱研究领域目前处于稳定发展阶段, 研究主体集中于中国, 国际学术关注度也逐年提高, 年发文量呈现持续上升趋势。科研合作网络分析表明, 文献作者间呈明显的区块化分布, 中国中医科学院中药研究所是最大的机构合作中心。基于高频关键词共现分析表明, 当前研究热点聚焦于小檗碱在糖尿病治疗、细胞凋亡与自噬、胰岛素抵抗、抗菌活性及肠道微生物群调节等分子机制研究领域。此外, 中文文献也特别关注小檗碱提取纯化工艺优化、质量评价标准建立及新型给药系统研发等应用型研究方向。**结论** 小檗碱研究领域受到持续关注, 利用多组学技术进行机制解析、开发符合精准医疗需求的新剂型以及探索新的适应证将成为小檗碱未来的研究趋势。此外, 为了深入挖掘小檗碱的潜力, 应进一步加强跨学科协作并结合新技术。

关键词: 小檗碱; 文献计量学; 可视化分析; CiteSpace; VOSviewer; 糖尿病; 细胞凋亡; 自噬; 胰岛素抵抗; 抗菌; 肠道微生物群调节

中图分类号: G350; R284; R285

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2025)17-6317-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.17.020

Visualization analysis of research dynamics and focus of berberine based on bibliometrics

MEI Jiahua^{1,2}, WANG Yongsen¹, ZHA Xuezhil¹, CHEN Zhaoshuang¹, ZHANG Xintao¹, ZHANG Shenghao¹, CUI Xinrong¹, SHANG Xiaole¹, MA Yunshu^{1,2}

1. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China

2. Key Laboratory of External Drug Delivery System and Preparation Technology in University of Yunnan Province, Yunnan Key Laboratory of Dai and Yi Medicines, Engineering Research Center for Medicine and Food Homologous Beverage of Yunnan Province, Kunming 650500, China

Abstract: Objective To visualize and analyze the research dynamics and focus of attention of berberine by bibliometrics, with a view to providing theoretical support for the in-depth research and application of berberine. **Methods** With berberine as the keyword, four databases were searched, namely, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Wanfang, VIP, and Web of Science (WOS), and the literature was imported into NoteExpress literature management software for duplicate checking and screening. Using Excel, CiteSpace, and VOSviewer, the current status of domestic and international berberine research was visually

收稿日期: 2025-06-11

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174065); 云南省朱兆云院士工作站 (202405AF140128); 云南省科技厅社会发展专项-重点研发计划项目 (202303AC100025); 国家中医药管理局“十二五”重点学科——傣药学; 云南省教育厅科学研究基金项目 (2024Y379); 云南省中西医结合慢病防治重点实验室开放基金资助项目 (YPKLG2024-016); 云南省傣医药与彝医药重点实验室资助项目 (2024SS24074)

作者简介: 梅佳华, 男, 博士生, 主要从事中药新制剂及新产品开发研究。E-mail: Highwaydo@163.com

#共同第一作者: 王勇森, 男, 本科生, 主要从事中药学研究。E-mail: 18314465243@163.com

***通信作者:** 马云淑, 女, 博士, 教授, 主要从事中药新制剂及新产品开发研究。E-mail: yunshuma2@126.com

analyzed from the levels of issuing trend and country distribution, issuing institutions, issuing authors, and keywords. **Results** A total of 11 219 articles were retrieved that met the requirements, including 6517 articles (58.07%) in Chinese and 4702 articles (41.93%) in English. The research field of berberine is now in a stable development stage, with the main body of research concentrated in China, and the international academic attention is also increasing year by year, and the annual number of publications shows a continuous upward trend. Analysis of the research collaboration network showed that there was a clear block distribution among the authors of the literature, and the Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences was the largest institutional collaboration center. Based on the analysis of high-frequency keyword co-occurrence, the current research hotspots focused on the molecular mechanisms of berberine in diabetes treatment, apoptosis and autophagy, insulin resistance, antimicrobial activity, and regulation of intestinal microbiota. In addition, the Chinese literature also pays special attention to the optimization of berberine extraction and purification process, the establishment of quality evaluation standards, and the development of new drug delivery systems and other application-oriented research directions. **Conclusion** The research field of berberine has received continuous attention, and the utilization of multi-omics technology for mechanism analysis, the development of new dosage forms that meet the needs of precision medicine, and the exploration of new indications will become the future research trend of berberine. In addition, in order to further explore the potential of berberine, interdisciplinary collaboration and new technologies should be further strengthened.

Key words: berberine; bibliometrics; visual analysis; CiteSpace; VOSviewer; diabetes; apoptosis; autophagy; insulin resistance; antibacterial; intestinal microbiota regulation

小檗碱 (berberine) 是从多种中药材中提取得到的生物活性成分, 如黄连、黄芩、黄柏等^[1-3]。小檗碱在抗菌、抗炎、维持肠道菌群平衡以及调节血糖平衡等方面具有显著活性^[4-6]。近年来, 关于小檗碱的研究不断增加并扩展领域, 并且积累了大量文献资料。但是, 尚未有基于文献计量学的小檗碱综合性可视化分析。文献计量学是一门综合性交叉学科, 其运用数学和统计学方法探究文献分布规律、知识传播特性及学术生态演变。其核心在于利用量化指标, 如出版物数量、作者合作网络、引文关联等, 揭示研究领域的内在动态规律^[7-9]。这些规律的揭示有助于增进研究者对研究领域的认知与理解, 推动该领域科学发展。文献计量学应用范围广泛, 不仅适用于传统医学领域, 如中药、中药成分等研究领域, 还可评估研究现状和趋势^[10]。本研究采用 CiteSpace 和 VOSviewer 2 种先进的文献计量学分析软件, 对小檗碱相关文献进行深入分析。旨在明确小檗碱的研究现状、未来研究趋势及热点问题, 为该领域后续深入研究提供坚实的理论支持和指导。

1 资料与方法

1.1 数据来源与检索策略

中文文献来自中国知网 (CNKI)、万方 (Wanfang)、维普 (VIP) 数据库; 英文文献来自 Web of Science 数据库 (WOS)。文献检索的时间跨度为 1970 年 1 月 1 日—2025 年 5 月 26 日。小檗碱的研究主要集中在医药领域, 在设定检索条件时, 对文献的分类进行了特定的限制, 中文的检索主题=小

檗碱/盐酸小檗碱, 文献分类为医药科技卫生/医药卫生; 英文的检索 TI= “berberine” OR “berberine chloride”, 文献类型为 article 或 review。通过 NoteExpress 文献管理工具筛选和剔除重复文献。查重标准: 作者+发表年份+文献标题 (大小写不敏感、忽略标点符号和空格) 进行综合比对, 以此剔除重复文献条目。最终选取 6 517 篇中文文献和 4 702 篇英文文献。

1.2 应用软件

采用 CiteSpace 6.1.6 和 VOSviewer 1.6.19 科学计量学软件进行文献分析。借助 CiteSpace 独特的可视化算法, 对小檗碱研究领域的中英文文献进行多维度分析, 通过构建机构间协作网络图谱揭示科研合作的特征; 通过作者共现网络展现核心研究群体; 利用关键词时间线追踪学术热点的演变轨迹; 并基于关键词突现分析, 捕捉领域研究的前沿动态^[11-12]。此外, 运用 VOSviewer 软件进行知识网络构建, 通过智能聚类算法对文献关键词进行共现分析, 结合密度视图与网络图谱, 揭示小檗碱研究的关联与知识结构特征, 有效地揭示文献数据的关联, 为学科发展动态的量化提供依据^[13]。

1.3 应用软件参数设置

CiteSpace 的参数设置: 中文文献时间范围为 1989—2025 年, 英文文献时间范围为 1970—2025 年; 节点分析为机构、作者和国家时, 剪切方式选 Pathfinder、Pruning sliced networks; 节点类型为关键词时, 剪切方式选择 Pathfinder、Pruning sliced

networks, 其他参数均为默认选项。

2 结果

2.1 发文趋势和国家分布

最终纳入中文文献 6 517 篇、英文文献 4 702 篇, 共计 11 219 篇文献。如图 1 所示, 小檗碱研究领域的文献数量呈现出逐年递增的趋势。在 1988 年之前, 中文文献几乎空白, 表明该领域在国内初期并未受到重视。自 1989 年起, 中文文献开始出现, 标志着

小檗碱研究在国内逐渐受到关注。至 2000 年中文文献的发表数量出现显著增长, 达到 107 篇, 显著高于同年英文文献数量。英文文献的年发表量总体上呈上升趋势, 在 2020 年达到峰值 (369 篇)。此后, 英文文献的发表量持续领先于中文文献, 这一现象反映出小檗碱研究正逐渐获得国际社会的关注。鉴于 2025 年的数据不完整, 无法呈现趋势, 故图 1 中未列出。

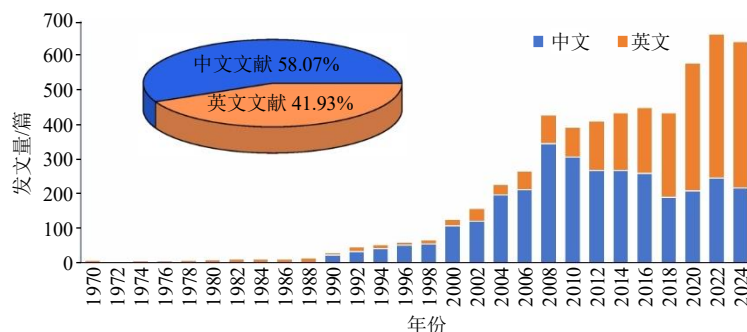


图1 中英文文献发文量趋势

Fig. 1 Trend of Chinese and English literature publications

2.2 国家发文与合作

小檗碱英文文献的作者呈显著的国际化特征,覆盖 85 个国家,涉及全球 6 大洲,证实小檗碱研究的全球关注度比较高。其中,亚洲、北美洲在该领域较为活跃,前 5 名分别是中国、印度、

美国、伊朗和韩国。如图 2 所示, 中国排名第 1, 发文量 2 691 篇 (占 57.23%), 说明许多中国学者选择在英文期刊上发表文章; 其次是印度, 发文量 396 篇 (占 8.42%); 第 3 是美国, 发文量 389 篇 (占 8.27%)。

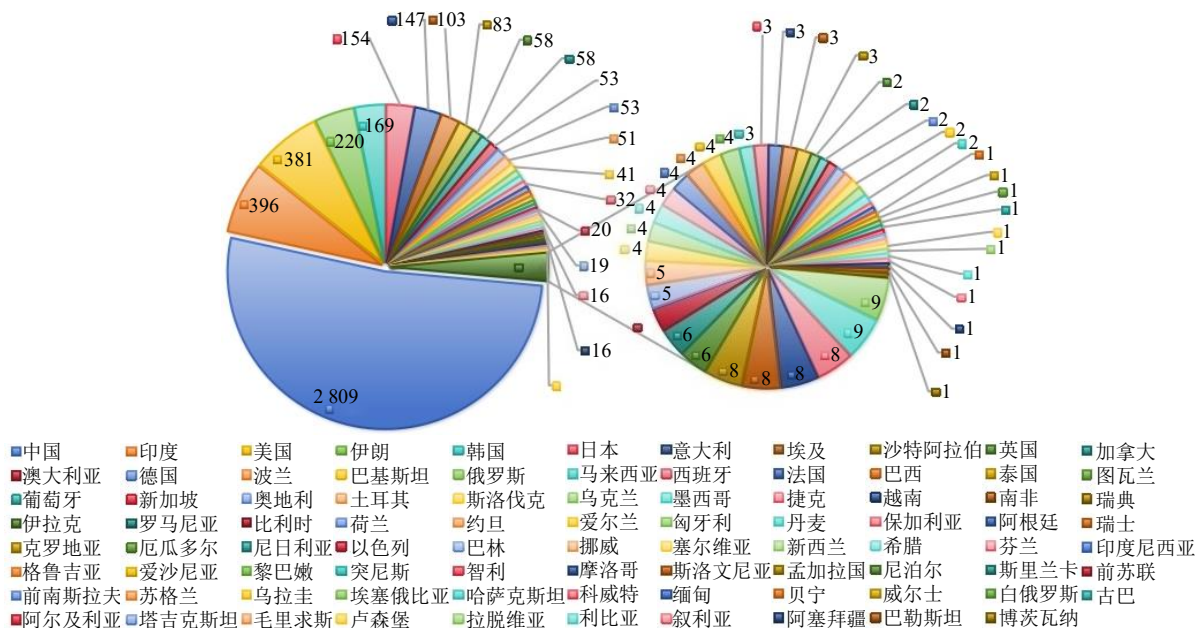


图 2 英文文献国家发文量分布

Fig. 2 Distribution of publication volume by countries in English literature

发文国家的中心度结果显示，美国以中心度 0.33 位居第 1，中国第 2，首次发文时间分别为 1998 年和 1996 年。在复杂网络分析领域，节点的中心度反映特定节点与其邻接节点之间的直接联系数量，能够有效评估其在信息传播、资源控制等方面的作用。美国、中国和印度的高中心度表明，这些国家与其他国家之间存在广泛的合作关系，并且在国际合作网络中扮演着重要角色，见表 1。

表 1 英文文献发文量前 10 的国家
Table 1 Top 10 countries in terms of publication volume of English literature

序号	发文量/篇	中心度	始发年份	国家
1	2 800	0.29	1996	中国
2	382	0.10	1999	印度
3	351	0.33	1998	美国
4	220	0.07	2008	伊朗
5	168	0.02	1999	韩国
6	146	0.07	1998	意大利
7	115	0.01	1995	日本
8	102	0.04	2010	埃及
9	83	0.06	2014	沙特阿拉伯
10	57	0.12	1995	英国

发文国家合作网络中，线条的数量代表了各国之间的协作关系，线条的粗细则反映了合作的频次。由图 3 表明，中美之间的合作在网络合作结构中尤为突出。美国处于合作网络的中心，与印度、伊朗、意大利以及韩国等国家建立合作关系。中国作为排名第 2 的国家，与日本、埃及、沙特阿拉伯等国家进行深度合作。

2.3 机构发文与合作

中文文献发表机构分析显示（表 2、图 4），发

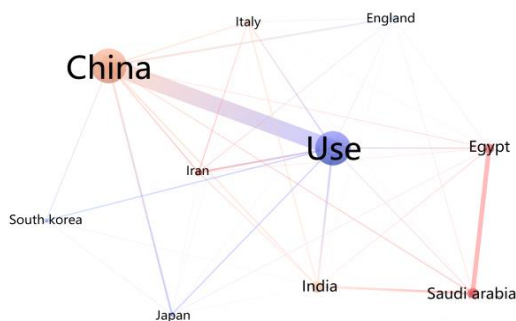


图 3 英文文献国家合作网络
Fig. 3 National cooperation network of English literature

表 2 中文文献发文量前 10 的机构
Table 2 Top 10 institutions in terms of publication volume of Chinese literature

序号	发文量/篇	年份	机构
1	90	2008	中国中医科学院中药研究所
2	68	2000	广州中医药大学
3	68	2003	北京中医药大学
4	57	1998	成都中医药大学
5	56	1996	南京中医药大学
6	48	2004	北京中医药大学中药学院
7	45	1996	山东中医药大学
8	42	2008	贵阳医学院
9	41	2006	广东药学院
10	37	2002	中医药大学第一附属医院

文机构共有 881 个，共产生 464 条合作连线。中文文献发表数量第 1 的是中国中医科学院中药研究所（90 篇），该机构高频研究主题呈现出由传统药效的现代化阐释向作用靶点的深度解析延伸，并进一步向技术驱动的药物开发演进；其次是广州中医药大学（68 篇），研究从单一抗菌作用拓展至“肠-脑轴”调控、诊疗一体化制剂开发等方向，覆盖代谢、神经及免疫等多个领域；第 3 是北京中医药大学（68 篇），该研究团队的高频主题可归纳为超分子自组装与配伍机制研究、配伍减毒机制研究、药物相互作用及代谢研究、结构修饰及活性研究。整体研究态势呈现出以中国中医科学院中药研究所为核心的发散式协作格局。对英文文献发表机构进行分析显示（表 3、图 5），发文机构有 712 个，共产生 851 条合作连线。相较于中文文献，英文文献在参与研究的机构总数上略低，但机构之间的协作更加突出。华中科技大学为该领域文献产出量最高的机构，累计发表文献 94 篇，该机构主要聚焦于多靶点治疗机制探索与分子结构修饰两大领域。二者的交叉融合有效推动了精准药物递送系统、智能诊断技术及跨器官作用机制模拟等前沿方向的发展。中山大学位列次席，该机构具有鲜明的多学科交叉融合、技术创新与转化研究并重以及临床转化导向特征。小檗碱作为关键分子，关联了肠道微生态调节、抗肿瘤作用机制、结构修饰与药物开发等多个重点研究方向，彰显了天然产物在整合医学框架中的独特价值。上海交通大学排名第 3，在小檗碱研究领域已形成特色鲜明的研究集群，从分子机制到临床应用的多层次研究体系日趋完善。该领域的研究主



图 4 中文文献发表机构合作网络

Fig. 4 Cooperation network of institution of Chinese literature publications

表 3 英文文献发文量前 10 的机构

Table 3 Top 10 institutions in terms of publication volume of English literature

序号	发文量/篇	年份	机构
1	94	2004	华中科技大学
2	86	2006	中山大学
3	82	2008	上海交通大学
4	80	2002	中国科学院
5	75	2004	中国医学科学院
6	69	2008	吉林大学
7	67	2015	广州中医药大学
8	59	2020	中国医学科学院和北京协和医学院
9	54	2002	北京中医药大学
10	53	2005	中国医科大学

体不仅涵盖高等医药院校专业团队，更延伸至跨学科科研平台的系统性投入，表明该研究领域已获得广泛的学术认可。

2.4 作者发文与合作

对中文文献发文作者进行分析显示（图 6-A、7），发文作者有 743 位，产生 718 条合作连线，陆付耳、李学刚、徐丽娟、王开富、刘文发文量均超过 20 篇。中文作者合作网络显示小檗碱的研究已形成较为明显的学者团体网络。陆付耳-徐丽娟-王开富研究团队在 2002—2018 年累计发表 99 篇论文，其工作重点聚焦于小檗碱的药理机制研究，特别是通过腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine monophosphate activated protein kinase, AMPK）信号通路调控糖脂代谢的分子机制，为糖尿病及其并发症的防治提供



图 5 英文文献发表机构合作网络

Fig. 5 Cooperation network of institutions of English literature publications

了重要理论依据^[14-16]。李学刚-叶小利团队在 2007—2016 年发表 50 篇文献，研究方向集中于药

物化学领域，主要致力于开发新型小檗碱-金属配合物，通过结构修饰显著提升其抗菌效能与抗肿瘤活

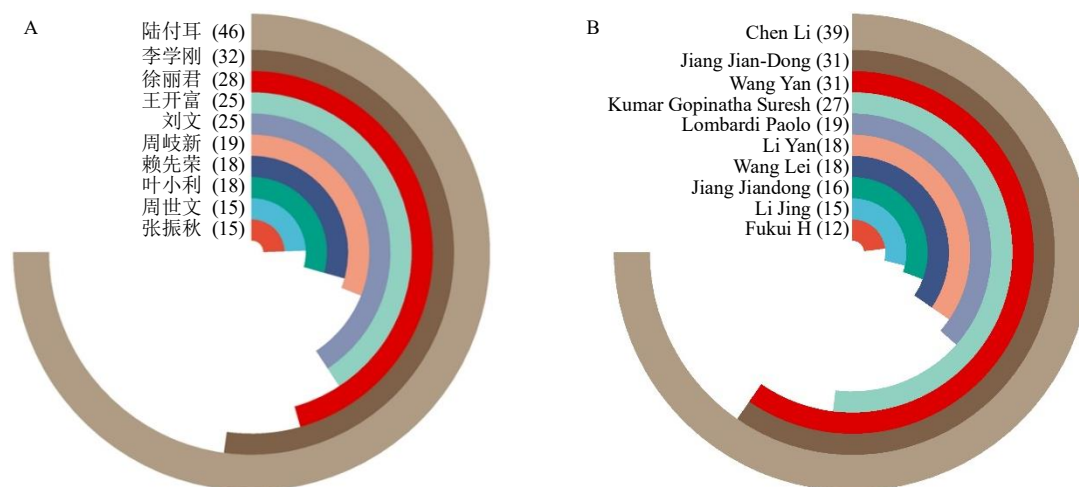


图 6 中文 (A)、英文 (B) 文献发文量前 10 位的作者

Fig. 6 Top 10 authors in terms of publication volume in Chinese (A) and English literature (B)



图 7 中文文献作者合作网络

Fig. 7 Cooperation network of authors in Chinese literature

性^[17-18]。周岐新-周世文团队在 2004—2012 年发表 34 篇论文,系统阐述小檗碱对心血管系统的保护作用,特别是在改善心肌缺血、调节血压等方面^[19-20]。

英文文献的发文作者有 905 位,产生 899 条合作连线。Chen Li、Jiang Jian-Dong、Wang Yan、Kumar Gopinatha Suresh 发文量超过 20 篇。与中文文献合作网络相比,英文文献呈现更为显著的科研集群特征,且跨团队学术交流更为密切。其中,Chen Li、Jiang Jian-Dong、Wang Yan 与 Li Jing 组成的科研团队自 2008 年以来发表相关文献 116 篇,其研究聚焦于小檗碱耐药性逆转机制及肠道菌群-代谢轴调控作用领域^[21-22]。Gopinatha Suresh 团队同期发表英文文献 27 篇,致力于小檗碱与 DNA/RNA 相互作用机制的分子生物学研究^[23]。Fukui 团队自 1984 年起发表了 12 篇英文文献,系统阐释小檗碱肠道吸收动力学特征,弥补小檗碱生物利用度领域的研发

缺口^[24],见图 6-B、8。

2.5 关键词

2.5.1 关键词共现分析 关键词是识别特定领域前沿和热点的有力工具^[17]。对中英文关键词进行可视化分析,出现频次超过 50 次的中、英文关键词各 23、51 个。本研究所使用的数据表现出显著的集中趋势,中文文献关键词的数目相较于英文文献更为丰富,然而,关键词出现频次超过 50 次的中文文献数量仅为英文文献的一半,这表明中文文献的研究主题相对分散。

中文文献关键词共现网络(图 9)显示,糖尿病、胰岛素抵抗、细胞凋亡与自噬、抗肿瘤、溃烂性结肠炎等是中文文献近几年较为热门的研究方向。如图 10 所示,英文文献热门研究关键词则是 inflammation、gut microbiota、autophagy、expression、apoptosis 等。中英文文献的研究方向虽有相同的地

表 4 中文文献中出现次数≥50 的关键词
Table 4 Keywords with frequency ≥ 50 in Chinese literature

序号	关键词	出现频次	序号	关键词	出现频次
1	小檗碱	1 884	13	药根碱	98
2	含量测定	468	14	糖尿病	88
3	黄连	451	15	大鼠	83
4	黄芩苷	279	16	质量控制	83
5	生物碱	237	17	黄连碱	67
6	黄柏	181	18	中药	64
7	巴马汀	146	19	芍药苷	57
8	质量标准	146	20	色谱法	56
9	指纹图谱	144	21	作用机制	55
10	提取工艺	130	22	细胞凋亡	51
11	正交试验	118	23	凋亡	50
12	化学成分	116			

表 5 英文文献中出现次数≥50 的关键词
Table 5 Keywords with frequency ≥ 50 in English literature

序号	关键词	出现频次	序号	关键词	出现频次
1	expression	619	27	berberine hydrochloride	102
2	mechanism	500	28	proliferation	102
3	apoptosis	484	29	kinase	102
4	<i>in vitro</i>	477	30	induction	102
5	oxidative stress	416	31	delivery	101
6	activation	391	32	drug	99
7	cell	385	33	model	93
8	inhibition	365	34	signaling pathway	90
9	inflammation	248	35	injury	87
10	pathway	226	36	acid	87
11	growth	222	37	binding	86
12	activated protein kinase	213	38	breast cancer	83
13	insulin resistance	199	39	dysfunction	82
14	rat	185	40	therapy	77
15	gut microbiota	153	41	drug delivery	74
16	cancer	145	42	obesity	73
17	metabolism	144	43	induced apoptosis	72
18	protein	133	44	resistance	69
19	alkaloid	132	45	autophagy	68
20	nanoparticle	126	46	down regulation	65
21	mice	122	47	gene expression	63
22	cancer cell	120	48	extract	60
23	disease	119	49	protein kinase	51
24	NF-κB	116	50	DNA	50
25	derivative	115	51	combination	50
26	Alzheimers disease	108			

CiteSpace 软件中的对数似然比算法, 对中英文文献进行聚类分析。

如图 11 所示, 中文文献共得到 549 个关键词节点和 1 364 条连线, 展示出 11 个聚类主题 (表 6)。

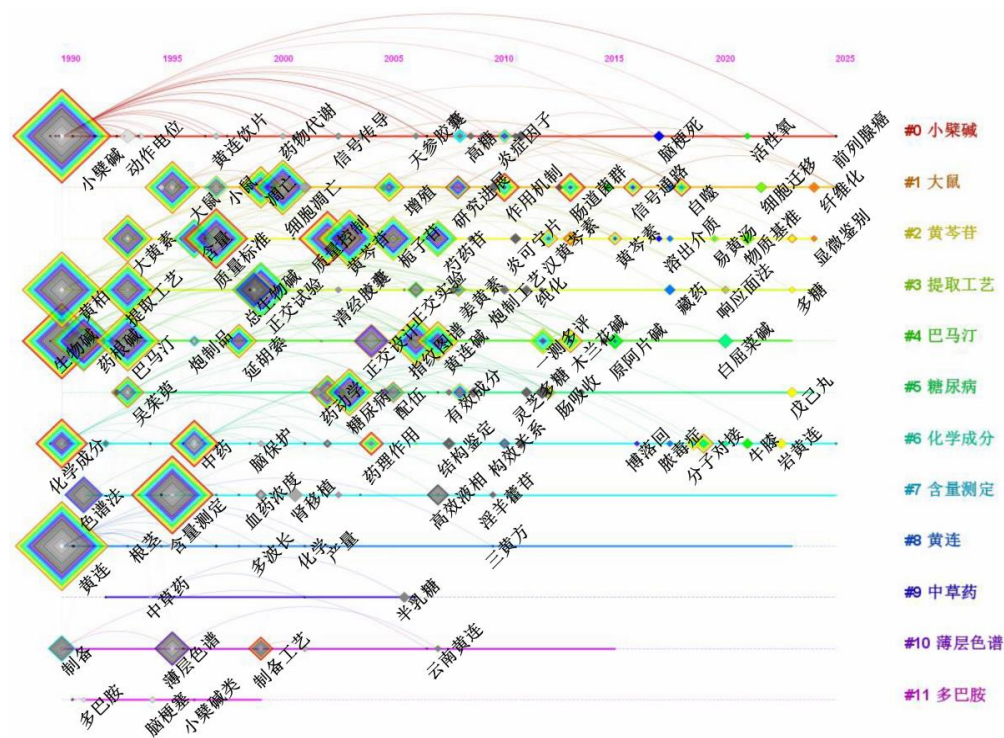


图 11 中文文献关键词时间线图

Fig. 11 Timeline map of keywords in Chinese literature

表 6 中文文献关键词聚类信息

Table 6 Clustering information of keywords in Chinese literature

聚类序号	S 值	聚类名称	聚类包含关键词
#0	0.914	小檗碱	小檗碱、盐酸小檗碱、胰岛素抵抗、炎症因子、黄连素
#1	0.815	大鼠	大鼠、细胞凋亡、自噬、凋亡、增殖
#2	0.769	黄芩苷	黄芩苷、小檗碱、栀子苷、芍药苷、盐酸小檗碱
#3	0.736	提取工艺	提取工艺、正交试验、黄柏、总生物碱、提取
#4	0.821	巴马汀	巴马汀、药根碱、黄连碱、生物碱、表小檗碱
#5	0.789	糖尿病	糖尿病、药动学、吴茱萸、配伍、有效成分
#6	0.759	化学成分	化学成分、药理作用、中药、结构鉴定、小檗碱
#7	0.819	含量测定	含量测定、色谱法、高效液相、盐酸、小檗碱
#8	0.843	黄连	黄连、中成药、黄芩苷、含量测定、干姜
#9	0.981	中草药	中草药、半乳糖、内皮、糖基化、细胞
#10	0.906	薄层色谱	薄层色谱、制备、黄芩甙、栀子甙、制备工艺
#11	0.998	多巴胺	多巴胺、脑缺血、脑梗塞、惊厥、四氢小檗碱

聚类模块化值 (Q) 为 0.540 4 (>0.4), 说明聚类有效; 平均轮廓值 (S) 为 0.828 9 (>0.5), 说明聚类合理。关键词时间线图通过时间的顺序解析不同关键词主题的演化轨迹, 覆盖从概念开始到关注度顶峰的完整周期^[26], 并且标注各关键词主题在 2025 年 5 月截止时的发展状态。该关键词时间线图谱中每一个棱形的节点反映了关键词的热度指数, 颜色变化遵循由冷至暖的色谱, 反映出研究热点的时序分布特征^[27]。

如表 6 所示, 聚类#5 糖尿病主要揭示了小檗碱的药理作用及其作用机制; 聚类#2 黄芩苷、聚类#3 提取工艺、聚类#4 巴马汀、聚类#6 化学成分、聚类#7 含量测定、聚类#10 薄层色谱, 聚焦于小檗碱的提取分离与含量测定。其中, #0 小檗碱、#1 大鼠、#2 黄芩苷、#3 提取工艺、#5 糖尿病、#6 化学成分、#7 含量测定这些聚类主题一直持续到 2025 年 5 月, 表明这些领域近年备受关注。

如图 12 所示, 英文文献共包括 433 个关键词节点和 1 885 条连线。 Q 值为 0.415 8 (>0.4), 说明聚类有效; S 值为 0.754 9 (>0.5), 说明聚类合理。聚类共分为 7 个聚类主题, 见表 7。相较于中文关键词, 英文关键词的主题聚类较少, 研究领域集中。聚类#0 insulin resistance 中包含了 insulin resistance、oxidative stress、Meta-analysis、endoplasmic reticulum stress、metabolic syndrome, 主要研究小檗碱对胰岛素抵抗的作用机制及其在糖尿病治疗中的药理作用; 聚类#2 中 antibacterial activity、berberine derivatives、derivative、

discovery、biofilm, 探讨了小檗碱的抗菌活性; 聚类#4 和聚类#6 中 apoptosis、breast cancer、growth、proliferation、down regulation、cell、PPAR gamma、mechanism、activation、adipocyte differentiation 等关键词主要探讨研究小檗碱在乳腺癌、细胞生长、增殖抑制、细胞调控以及脂肪细胞分化中的作用。此外, 聚类#0 insulin resistance、聚类#2 antibacterial activity、聚类#3 deoxyribonucleic acid、聚类# 4 apoptosis 这些聚类主题一直持续到 2025 年 5 月, 意味这些主题的研究近几年受到持续关注。

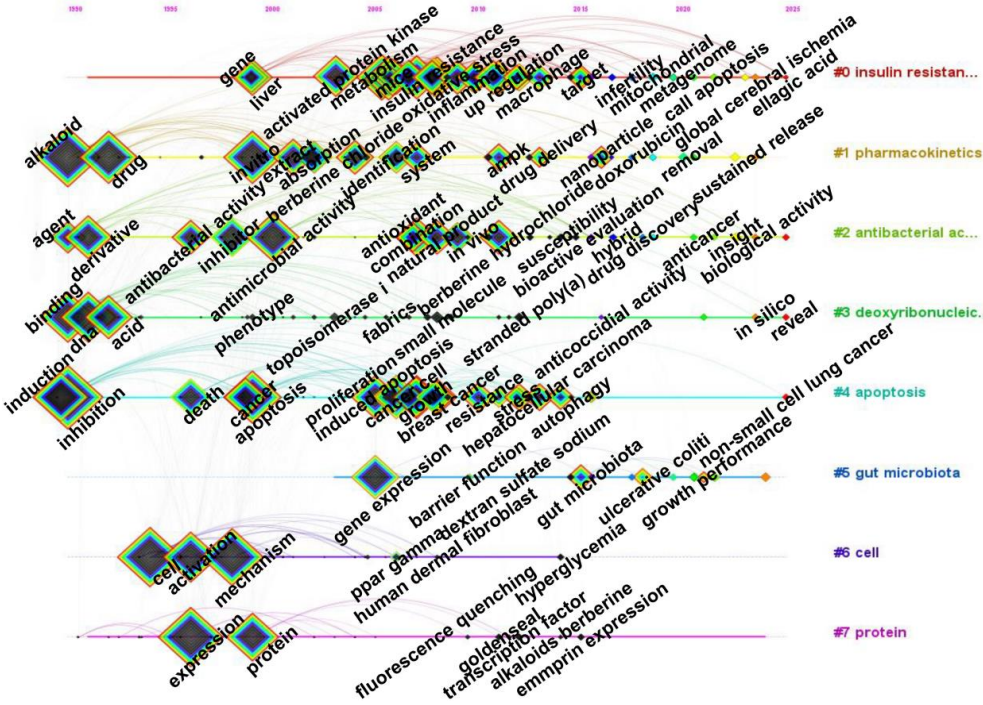


图 12 英文文献关键词时间线图
Fig. 12 Timeline map of keywords in English literature

表 7 英文文献关键词聚类信息

Table 7 Keywords clustering information of English literature			
聚类序号	S 值	聚类名称	聚类包含关键词
#0	0.688	insulin resistance	insulin resistance、oxidative stress、meta-analysis、endoplasmic reticulum stress、metabolic syndrome
#1	0.817	pharmacokinetics	pharmacokinetics、bioavailability、drug delivery、nanoparticle、chitosan
#2	0.702	antibacterial activity	antibacterial activity、berberine derivatives、derivative、discovery、biofilm
#3	0.811	deoxyribonucleic acid	deoxyribonucleic acid、binding、berberine small molecule、circular dichroism
#4	0.796	apoptosis	apoptosis、breast cancer、growth、proliferation、down regulation
#5	0.84	gut microbiota	gut microbiota、ulcerative colitis、blunt snout bream、intestinal microbiota、lipid metabolism
#6	0.873	cell	cell、PPAR gamma、mechanism、activation、adipocyte differentiation
#7	0.85	protein	protein、expression、cell suspension culture、biosynthesis、ranunculaceae

2.5.3 关键词突现分析 关键词突现分析是通过监测特定术语引用频次在一段时间内的增长趋势，以直观揭示该时期内研究领域的动态变化，从而辨识不同研究主题的演变规律，并对未来研究趋势进行预测^[28]。

如图 13 所示，中文文献关于小檗碱的研究发展划分为 3 个阶段：①传统研究方法主导阶段（1989—2009 年），该时期的核心关键词包括“中成药”（1991 年）、“色谱法”（2007 年）及“高效液相”（2007 年），集中体现了以质量控制为导向的小檗碱成分检测技术；②成分标准化与药理初探阶段（2010—2018 年），

“芍药苷”（2013 年）、“黄柏碱”（2014 年）和“指纹图谱”（2017 年）等关键词的突显，标志着研究重心转向成分标准化及单体化合物的初步药理学机制研究；③现代机制与临床转化阶段（2019—2025 年），以“肠道菌群”（2017 年）、“自噬”（2018 年）和“分子对接”（2019 年）为代表的关键词，显示研究已深入肠道微生物代谢调控及分子水平作用机制解析。截至 2025 年 5 月，炎症、木兰花碱、指纹图谱、肠道菌群、分子对接、作用机制、化学成分和质量评价等关键词仍处于研究热点，表明上述领域可能持续成为学术研究的焦点。

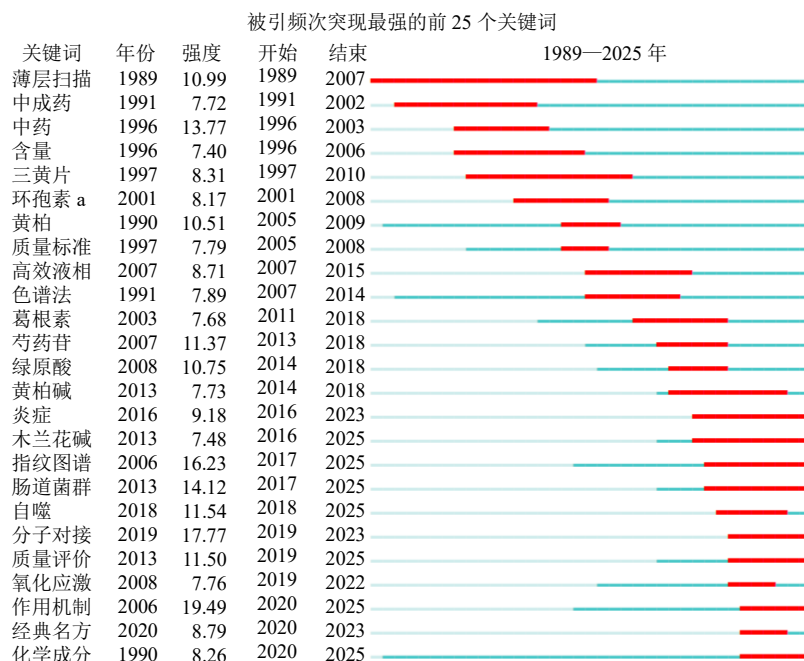


图 13 中文文献关键词突现图谱 (前 25)

Fig. 13 Emergence map of keywords in Chinese literature (top 25)

由图 14 所示，小檗碱英文文献研究大致分为 3 个阶段：①基础机制探索阶段（1990—2010 年），以“alkaloid”（1996—2014 年，突现强度 19.59）和“inhibition”（1996—2010 年，突现强度 16.37）为代表的关键词，表征小檗碱天然药物属性及抑制效应研究。②中期分子机制深化阶段（2011—2017 年），“induction”（2003—2011 年，突现强度 19.21）、“in vitro”（2005—2013 年，突现强度 12.45）、“gene expression”（2006—2017 年，突现强度 18.14）及“in vivo”（2010—2017 年，突现强度 15.11）等关键词，标志着研究范围从表型向基因表达调控和信号通路解析的发展。③技术创新应用阶段（2018—2025 年），以“nanoparticle”（2021—2025 年，突现

强度 18.5）、“delivery”（2021—2025 年，突现强度 13.28）、“bioavailability”（2021—2025 年，突现强度 9.73）和“ulcerative colitis”（2022—2025 年，突现强度 11.18）等关键词为特征，体现了小檗碱研究领域的跨学科融合已由早期的技术借鉴发展为深层次的范式创新。“nanoparticle”与“drug delivery”的强共现性揭示了材料科学在解决生物利用度瓶颈中的核心作用，生物信息学则通过计算模拟、网络药理学分析和结构预测，为机制解析及靶向设计提供了新视角。此类交叉融合催生了如血小板膜仿生纳米载体、介孔二氧化硅基脑靶向递送系统等创新制剂。未来研究可能需进一步整合金属有机框架、DNA 折纸技术等先进材料，以及空间转录组学、

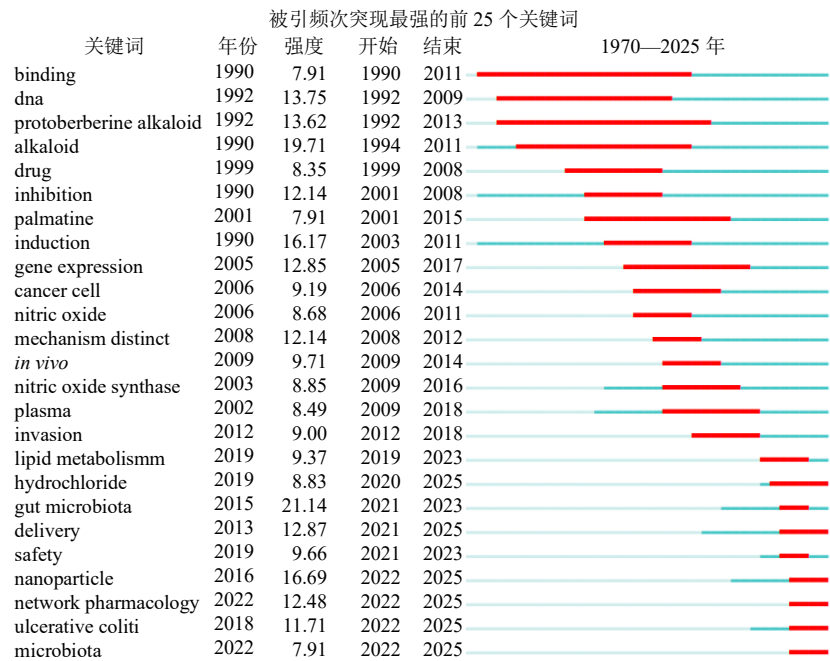


图 14 英文文献关键词突现图谱 (top 25)

Fig. 14 Emergence map of keywords in English literature (top 25)

深度学习等生物信息学方法，以构建更为精准的小檗碱递送与效应评估体系。关键词“nanoparticle”“delivery”“bioavailability”“ulcerative colitis”“colorectal cancer”及“network pharmacology”的突现持续至 2025 年 5 月，表明这些主题将持续作为研究热点。

3 讨论

3.1 研究领域现状

通过将文献计量学与可视化分析相结合，探究小檗碱的研究现状，预测未来的研究方向。该领域文献数量呈现持续稳定增长，研究呈现由非 SCI 期刊向 SCI 期刊的演进特征。中美处于核心地位，共同推动全球小檗碱研究的协同发展。中国在小檗碱研究领域占主导地位，已形成稳定的核心研究集群，科研合作模式呈现机构内聚性与跨区域协同并存的特征。而小檗碱的研究聚焦于糖尿病代谢调控、抗菌抗炎分子机制、新型制剂研发及靶向递送系统构建等前沿方向，技术路线见图 15。

3.2 研究热点与趋势

3.2.1 多组学机制解析 在多组学技术支撑下，小檗碱的生物活性研究取得显著进展，其作用机制在糖尿病治疗靶点调控、抗菌谱系拓展与炎症信号通路抑制、新型制剂开发及靶向递送系统构建等核心领域的研究中得到了系统解析。微生物组学与基因

组学技术的整合应用使研究者得以精准识别小檗碱作用的特异性肠道菌群靶点及其宿主基因调控网络^[29-30]。宏基因组测序与转录组学联用分析，发现小檗碱可通过抑制 Toll 样受体 4(toll-like receptor 4, TLR4)/核因子-κB(nuclear factor-κB, NF-κB)炎症信号通路以降低肠道通透性，另一方面激活 AMPK-过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α(peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1α, PGC1α)能量代谢通路从而改善胰岛素抵抗^[31-32]。在菌群调控层面，其能显著增加阿克曼氏菌、双歧杆菌等有益菌丰度，抑制产内毒素的革兰阴性菌增殖，这种双向调节作用为阐释“微生物-肠-脑轴”调控机制提供了新证据^[33-35]。多组学整合分析进一步揭示，小檗碱代谢产物通过表观遗传修饰影响 PPARγ、GLUT4 等糖尿病相关基因表达，形成菌群-代谢物-宿主基因的协同作用网络^[36-37]。代谢组学技术揭示小檗碱在糖脂代谢调控网络中的核心节点作用^[38]。研究表明，小檗碱能激活 AMPK 信号通路提升胰岛素敏感性，还可通过调控过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ)等核受体介导的脂肪酸 β-氧化过程^[39-41]。此外，代谢组学分析进一步显示，小檗碱干预后宿主-微生物共代谢物如次级胆汁酸和短链脂肪酸的水平发生显著改变^[42]，

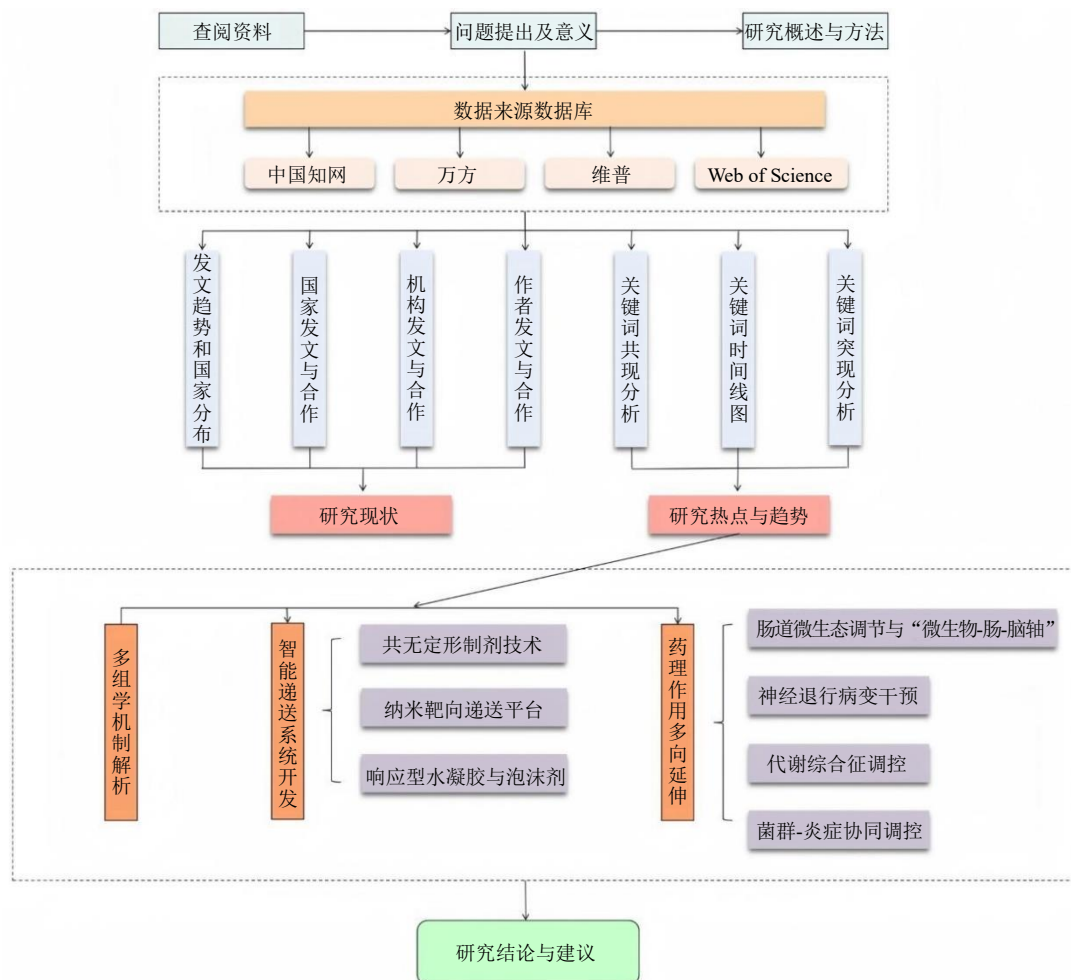


图 15 技术路线图

Fig. 15 Technology roadmap

这些代谢物被证实与胰岛素抵抗改善和炎症因子抑制存在剂量相关关系。多组学整合分析有助于全面理解小檗碱的生物活性及其作用机制，这为解释其“多靶点、多途径”作用特征提供了新证据，为小檗碱的进一步研究和应用提供了科学依据^[43-44]。

3.2.2 智能递送系统开发

(1) 共无定形制剂技术：通过构建小檗碱-辅料共无定形体系，有效突破传统药物的溶解度瓶颈，形成的非晶态固体分散体具有更高的热力学活性与溶出速率，同时通过分子间相互作用增强药物稳定性^[45-46]。此制剂可提升小檗碱表观溶解度，并实现肠道靶向递送，显著提高口服生物利用度。最新研究揭示，氢键网络与 π - π 堆积效应对药物无定形化的协同稳定机制^[47]，通过分子动力学模拟证实聚乙烯吡咯烷酮与羟丙甲纤维素等载体可形成多重分子锚定点^[48]。体外消化模型显示，采用 pH 敏感型包衣的共无定形颗粒能在回肠部位实现 80%以

上的靶向释放，相较传统片剂，血药浓度达峰时间缩短^[49]。此外，该技术已成功拓展至小檗碱-黄酮类复合制剂开发，通过主-客体分子包合作用构建的二元无定形系统展现出协同增溶效应，溶出介质中游离药物浓度较单一组分体系提升^[50]。

(2) 纳米靶向递送平台：功能化纳米载体经表面修饰形成多重递送体系，①配体介导的主动靶向机制显著增强病灶部位药物蓄积效率；②环境响应型载体材料实现基于病灶微环境特征的智能控释；③纳米级载药系统突破生物屏障实现深层组织渗透。在血脑屏障穿透研究中，转铁蛋白受体靶向型小檗碱纳米粒通过受体介导的胞吞转运机制，使脑组织药物浓度较传统制剂有较大的提升^[51]。基于巨噬细胞膜包覆技术构建的仿生纳米囊泡，通过整合炎症趋化因子受体炎症趋化因子 C-C-基元受体 2 (C-C motif chemokine receptor 2, CCR2)，在葡聚糖硫酸钠盐诱导的结肠炎模型中实现病灶部位特异性富集，

体内实验证实其药物滞留时间延长^[52]。针对肿瘤微环境特性,新型 Janus 纳米粒采用 pH 敏感苯硼酸酯键与基质金属蛋白酶-2 底物肽双响应设计,在 4T1 乳腺癌荷瘤小鼠模型中,生物利用度明显提高^[53]。

(3) 响应型水凝胶与泡沫剂:环境响应型水凝胶在关节炎治疗中展现出独特的优势,其中温敏型体系可在 37 °C 形成三维网状支架,维持药物缓慢释放^[54];pH 敏感型载体针对滑膜腔酸性环境实现梯度释药^[55]。泡沫剂凭借其多级孔道结构,使疏水性小檗碱的关节腔渗透效率较大提升^[56]。小檗碱经皮给药系统的创新研究在该方面取得系列成果,微流控技术制备的小檗碱实现药物持续释放^[57],高载药微乳体系经皮渗透较传统乳膏提高^[58];传递体系通过调节肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等炎症因子表达水平发挥协同治疗作用^[59],这些进展为小檗碱在智能响应、多靶点调控的复合制剂体系的开发提供了重要技术路径。

3.2.3 药理作用多向延伸

(1) 肠道微生态调节与“微生物-肠-脑轴”:小檗碱通过调节肠神经胶质细胞活性显著增强迷走神经信号传导,其作用机制涉及特异性激活肠道嗜铬细胞的芳香烃受体信号通路,从而显著促进 5-羟色胺前体物质的生物合成^[60-61]。同时,小檗碱对肠道菌群代谢产物短链脂肪酸的合成具有显著促进作用,其中丁酸盐浓度的特异性升高被证实可通过血脑屏障增强小胶质细胞的抗炎活性^[62-63]。在阿尔茨海默病动物模型中,小檗碱干预使 β 淀粉样蛋白沉积减少,并显著提高肠道罗斯氏菌属相对丰度^[64],这为菌群-肠-脑轴介导的神经保护机制提供了直接证据。

(2) 神经退行病变干预:小檗碱可显著改善东莨菪碱诱导的阿尔茨海默病认知功能障碍,其作用机制涉及多重病理环节调控,首先,通过恢复乙酰胆碱转移酶活性修复胆碱能系统功能,其次,通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路关键蛋白髓样分化蛋白 88 (myeloid differential protein 88, MyD88) 磷酸化,阻断神经炎症级联反应^[65-66]。此外,小檗碱通过调节肠道菌群 β 多样性特异性增加产丁酸菌丰度,经肠脑轴途径激活中枢胆碱能抗炎通路,呈现多靶点协同的神经保护特性^[67]。进一步研究表明,小檗碱对 Tau 蛋白异常磷酸化具有浓度依赖性抑制作用,其通过激活磷脂酰肌醇-3-羟激酶 (phosphatidylinositol-

3-hydroxykinase, PI3K)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)/糖原合成酶激酶 3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK-3 β) 信号转导通路,使模型动物海马区 p-Tau 蛋白表达量降低^[68]。在转基因阿尔茨海默病小鼠模型中,小檗碱可显著恢复线粒体膜电位并降低活性氧积累,其抗氧化效应与核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2-related factor 2, Nrf2)/抗氧化反应元件 (oxidative response element, ARE) 通路关键调控因子血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 表达上调密切相关^[69]。此外,通过实验证实,经小檗碱调控的肠道菌群可使受体小鼠海马区脑源性神经营养因子表达量上调,并显著改善 Morris 水迷宫测试中的空间记忆保持能力^[70]。

(3) 代谢综合征调控:在代谢综合征调控领域,小檗碱通过改善胰岛素敏感性、调节糖脂代谢稳态、重构肠道菌群生态结构等机制发挥作用^[71-72]。研究表明,小檗碱通过代谢调控效应部分源于脑-肠轴介导的中枢能量平衡调控网络,这种跨器官系统的调控特性为糖尿病及其并发症防治提供了新的理论依据^[73]。同时,小檗碱干预可显著上调高脂饮食诱导的肥胖小鼠附睾脂肪组织解偶联蛋白 1 水平,并抑制 NF- κ B 信号通路中 p65 亚基磷酸化水平,使血清肿瘤坏死因子 α 和 IL-6 浓度降低^[74-75]。在 2 型糖尿病小鼠模型中,小檗碱通过激活乙酰辅酶 A 羧化酶信号通路,使骨骼肌葡萄糖转运体 4 膜转位效率提升,同时通过上调肝脏 PPAR α 表达促进脂肪酸 β 氧化速率^[76]。

(4) 菌群-炎症协同调控:小檗碱通过特异性调控肠上皮细胞 TLR4/MyD88 信号通路,显著降低促炎因子 IL-1 β 水平,同时诱导 IL-10 表达^[77]。在转基因小鼠模型中,小檗碱通过修复紧密连接蛋白 (zonula occludens-1, ZO-1) 表达,有效降低血浆脂多糖结合蛋白浓度,并显著提升海马 CA1 区脑源性神经营养因子表达水平^[78]。进一步研究表明,该协同调控涉及迷走神经通路激活,通过 $\alpha 7$ 烟碱型乙酰胆碱受体介导的 Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2)/信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号转导,诱导小胶质细胞向 M2 表型转化,显著抑制 NF- κ B p65 核转位^[79-80]。

4 结论

小檗碱领域研究正处于持续进步阶段,其中中

美在国际合作中占核心地位。小檗碱文献在 SCI 期刊的发文逐年提升, 国际学术认可度显著增强。在制剂技术领域, 共无定形制剂技术与 pH 响应型水凝胶的创新应用显著提高了生物利用度, 而基于受体介导的纳米靶向递送系统则展现出突破血脑屏障限制的潜力。未来重点将聚焦于代谢性疾病调控及骨组织工程修复等重点领域。为进一步挖掘其药理价值, 亟需建立跨地域、跨学科、跨机构的协同创新机制, 不断引入新技术, 促进交流与融合。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 徐平圆, 朱子薇, 韦亚萍, 等. 黄连解毒汤治疗代谢综合征的潜在运用价值 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(4): 938-940.
- [2] 李军鸽, 赵莹, 王永春, 等. 黄连解毒汤物质基准量值传递分析 [J]. 中草药, 2022, 53(11): 3348-3356.
- [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] 金斐, 朱丽云, 高永生, 等. 植物源活性成分降血糖作用及其机理研究进展 [J]. 食品科学, 2021, 42(21): 322-330.
- [5] 廖翠平, 赵鹿, 董世奇, 等. 小檗属植物抗糖尿病及糖尿病并发症的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 1027-1032.
- [6] 刘昌孝. 我国药代动力学研究发展的回顾 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(2): 81-89.
- [7] 赵琦瑶, 刘岩, 杨天绎, 等. 糖尿病治疗药物相互作用文献计量学分析 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(3): 595-605.
- [8] Wei N M, Xu Y, Li Y N, *et al.* A bibliometric analysis of T cell and atherosclerosis [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 948314.
- [9] Han Y Y, Zheng Q, Zuo T. A commentary on 'Could nerve transplantation be the future of this field: A bibliometric analysis about lumbosacral plexus injury' [J]. *Int J Surg*, 2024, 110(8): 5210-5211.
- [10] 施江南, 温乐乐, 江丽洁, 等. 基于文献计量学的覆盆子研究热点与趋势分析 [J]. 中草药, 2025, 56(2): 598-616.
- [11] Deng P H, Liu C, Chen M S, *et al.* Knowledge domain and emerging trends in multimorbidity and frailty research from 2003 to 2023: A scientometric study using citespace and VOSviewer [J]. *Health Econ Rev*, 2023, 13(1): 46.
- [12] 凌金忠, 李珊珊, 朱国旗, 等. 人参的文献计量学研究: 热点与趋势分析 [J]. 中草药, 2024, 55(17): 5952-5963.
- [13] 刘少华, 吴春兴, 孙法瑞, 等. 基于 VOSviewer 与 CiteSpace 的仿制药研究现状与趋势 [J]. 药物评价研究, 2025, 48(3): 746-756.
- [14] 任妍林, 王定坤, 董慧, 等. 小檗碱治疗糖尿病肾病的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2017, 42(3): 438-442.
- [15] 郭娜, 陆付耳, 董慧, 等. 小檗碱对胰岛素抵抗大鼠胰岛 β 细胞凋亡的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(10): 1383-1388.
- [16] 陈广, 陆付耳, 王增四, 等. 小檗碱改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗与 PI3K、GLUT4 蛋白相关性的研究 [J]. 中国药理学通报, 2008, 24(8): 1007-1010.
- [17] 陈红英, 李学刚, 叶小利, 等. 黄连中阿魏酸对小檗碱在 HepG2 细胞中降糖活性的影响 [J]. 食品工业科技, 2015, 36(1): 361-365.
- [18] 丁阳平, 叶小利, 周洁, 等. 小檗碱降糖作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2013, 44(6): 763-769.
- [19] 何琦, 金磊, 周岐新, 等. 小檗碱对高脂兔模型脂代谢及脂肪 PPAR γ 、INSIG-2 基因表达的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(12): 1677-1679.
- [20] 周吉银, 周世文. 小檗碱降糖调脂作用机制的研究进展 [J]. 解放军药学报, 2007, 23(3): 201-204.
- [21] Sun Q, Yang H, Liu M L, *et al.* Berberine suppresses colorectal cancer by regulation of Hedgehog signaling pathway activity and gut microbiota [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154227.
- [22] Wang Y, Tong Q, Ma S R, *et al.* Oral berberine improves brain dopa/dopamine levels to ameliorate Parkinson's disease by regulating gut microbiota [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 77.
- [23] Khan A Y, Suresh Kumar G. Natural isoquinoline alkaloids: Binding aspects to functional proteins, serum albumins, hemoglobin, and lysozyme [J]. *Biophys Rev*, 2015, 7(4): 407-420.
- [24] Yamamoto H, Suzuki M, Suga Y, *et al.* Participation of an active transport system in berberine-secreting cultured cells of *Thalictrum minus* [J]. *Plant Cell Rep*, 1987, 6(5): 356-359.
- [25] 姜宇, 王飞. 基于 CiteSpace 中医药治疗胫骨平台骨折可视化分析 [J]. 河南中医, 2025, 45(6): 925-932.
- [26] 侯明凯, 秦靖涵, 张道培, 等. 中医药治疗良性阵发性位置性眩晕研究热点及趋势可视化分析 [J]. 中医药导报, 2025, 31(2): 131-137.
- [27] 石海荣, 马继伟, 刘浩飞, 等. 基于 CiteSpace 知识图谱的黄芪联合用药治疗糖尿病肾病的可视化分析 [J]. 中国医药导报, 2025, 22(4): 34-43.
- [28] 史雅红, 王敏, 王一鑫, 等. 基于文献计量学的中药材质量评价研究现状与发展趋势的可视化分析 [J]. 中草药, 2025, 56(9): 3222-3233.
- [29] 刘西. 岩黄连总生物碱开发肠道微生态调节剂的可行性探讨 [D]. 南宁: 广西医科大学, 2020.
- [30] 李泓宇, 兰瑞, 唐琛, 等. 小檗碱防治帕金森病的作用机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(12): 96-101.

- [31] 张明玥, 夏玮, 韦珊珊, 等. 小檗碱在结直肠癌治疗中的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2491-2502.
- [32] 李红燕. 黄连配伍厚朴调控溃疡性结肠炎肠道菌群的作用机制研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [33] 吉兰洁. 基于瘦素抵抗探讨连术消渴方对肥胖 2 型糖尿病湿热互结兼瘀证患者糖脂代谢及炎症因子的影响 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.
- [34] 葛莲, 程珊, 吕钦, 等. 小檗碱衍生物的合成及抗菌活性研究 [J]. 中国海洋大学学报: 自然科学版, 2024, 54(2): 106-113.
- [35] 顾宁宁, 张兴德, 郁红礼, 等. 基于 16S rRNA 基因测序的黄连对 2 型糖尿病大鼠肠道微生物多样性影响研究 [J]. 中草药, 2017, 48(19): 3998-4004.
- [36] 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.
- [37] Zhang N, Liu X Y, Zhuang L L, *et al.* Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: Dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2020, 110: 104544.
- [38] Zhou R, Huang Y Y, Tian C J, *et al.* *Coptis chinensis* and berberine ameliorate chronic ulcerative colitis: An integrated microbiome-metabolomics study [J]. *Am J Chin Med*, 2023, 51(8): 2195-2220.
- [39] Utami A R, Maksum I P, Deawati Y. Berberine and its study as an antidiabetic compound [J]. *Biology*, 2023, 12(7): 973.
- [40] Xu Y X, Yu T H, Ma G J, *et al.* Berberine modulates deacetylation of PPAR γ to promote adipose tissue remodeling and thermogenesis via AMPK/SIRT1 pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(12): 3173-3187.
- [41] Zhang X J, Cheng Y B, Wei Q Y, *et al.* Exercise and berberine intervention ameliorate high-fat diet-induced MAFLD by regulating gut microbiota and hepatic fatty acid beta-oxidation [J]. *J Inflamm Res*, 2025, 18: 2837-2854.
- [42] 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.
- [43] Yang J, Xu T T, Wang H W, *et al.* Mechanisms of berberine in anti-pancreatic ductal adenocarcinoma revealed by integrated multi-omics profiling [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 22929.
- [44] 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.
- [45] 孙嘉汝, 田雅雯, 董雪晴, 等. 索拉非尼无定形体系结晶动力学稳定性评价及结晶抑制剂筛选 [J]. 医药导报, 2023, 42(7): 964-969.
- [46] 李珏, 姜飞, 李慧丽, 等. 白藜芦醇-牛磺脱氧胆酸钠共无定形体系改善溶解度和物理稳定性 [J]. 中草药, 2024, 55(21): 7248-7256.
- [47] 卓馨, 魏先文, 郭翠莲, 等. 镍 (II) 的两种配位聚合物的合成、晶体结构和性质 [J]. 无机化学学报, 2007, 23(6): 1029-1034.
- [48] 张豪. 聚羟基丁酸酯/聚己内酯共混体系的增容改性及其机理研究 [D]. 无锡: 江南大学, 2023.
- [49] 刘欣, 薛红梅, 王建明, 等. 盐酸小檗碱结肠定位包衣片的制备工艺和体外释放研究 [J]. 世界科技研究与发展, 2008, 30(3): 347-351.
- [50] 刘小靖, 李桐, 袁枝花, 等. 基于弱键诱导的小檗碱-黄酮苷类超分子“结构-构象-形态-活性”传导关系探讨中药配伍理论科学内涵 [J]. 中草药, 2022, 53(22): 7001-7009.
- [51] Li X L, Chen J F, Feng W N, *et al.* Berberine ameliorates iron levels and ferroptosis in the brain of 3 $\times$ Tg-AD mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154962.
- [52] Wang Y, Wang F Q, Yang D M, *et al.* Berberine in combination with yohimbine attenuates sepsis-induced neutrophil tissue infiltration and multiorgan dysfunction partly via IL-10-mediated inhibition of CCR2 expression in neutrophils [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 35: 217-225.
- [53] Wang Z, Wang Y S, Chang Z M, *et al.* Berberine-loaded Janus nanocarriers for magnetic field-enhanced therapy against hepatocellular carcinoma [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2017, 89(3): 464-469.
- [54] Kim T, Seol D R, Hahm S C, *et al.* Analgesic effect of intra-articular injection of temperature-responsive hydrogel containing bupivacaine on osteoarthritic pain in rats [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 812949.
- [55] Wu Y Q, Ge Y, Wang Z S, *et al.* Synovium microenvironment-responsive injectable hydrogel inducing modulation of macrophages and elimination of synovial fibroblasts for enhanced treatment of rheumatoid arthritis [J]. *J Nanobiotechnology*, 2024, 22(1): 188.
- [56] 张星贤, 侯玉婷, 曹杰, 等. 两性霉素 B 阴道用纳米泡沫剂的制备及评价 [J]. 中国药学杂志, 2019, 54(13): 1078-1085.
- [57] 李晓波. 盐酸小檗碱对多重耐药鲍曼不动杆菌复敏增效的机制研究 [D]. 天津: 天津大学, 2021.
- [58] 卓虹伊, 幸鑫. 小檗碱纳米制剂的研究进展 [J]. 山东化工, 2024, 53(11): 79-82.
- [59] 郭志利, 左晓琦, 张梅, 等. 黄连对 2 型糖尿病大鼠调节性 T 细胞及相关炎症因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(5): 619-623.
- [60] 何媛媛. 从肠道微生物-SCFAs-脑轴角度探讨黄连主要

- 成分盐酸小檗碱治疗抑郁症的作用机制研究 [D]. 天津: 天津中医药大学, 2023.
- [61] Lo S N, Wang C W, Chen Y S, *et al.* Berberine activates aryl hydrocarbon receptor but suppresses CYP1A1 induction through miR-21-3p stimulation in MCF-7 breast cancer cells [J]. *Molecules*, 2017, 22(11): 1847.
- [62] Yan S H, Chang J Y, Hao X H, *et al.* Berberine regulates short-chain fatty acid metabolism and alleviates the colitis-associated colorectal tumorigenesis through remodeling intestinal flora [J]. *Phytomedicine*, 2022, 102: 154217.
- [63] Shou J W, Shaw P C. Berberine activates PPAR δ and promotes gut microbiota-derived butyric acid to suppress hepatocellular carcinoma [J]. *Phytomedicine*, 2023, 115: 154842.
- [64] 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.
- [65] Dan L J, Hao Y W, Li J X, *et al.* Neuroprotective effects and possible mechanisms of berberine in animal models of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *Front Pharmacol*, 2024, 14: 1287750.
- [66] 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 Devel Ther*, 2024, 18: 2847-2868.
- [67] Dong Y L, Fan H, Zhang Z, *et al.* Berberine ameliorates DSS-induced intestinal mucosal barrier dysfunction through microbiota-dependence and Wnt/ β -catenin pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18(4): 1381-1397.
- [68] Chen Y, Chen Y L, Liang Y B, *et al.* Berberine mitigates cognitive decline in an Alzheimer's Disease Mouse Model by targeting both tau hyperphosphorylation and autophagic clearance [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 121: 109670.
- [69] Chen J H, Huang S M, Tan T W, *et al.* Berberine induces heme oxygenase-1 up-regulation through phosphatidylinositol 3-kinase/AKT and NF-E2-related factor-2 signaling pathway in astrocytes [J]. *Int Immunopharmacol*, 2012, 12(1): 94-100.
- [70] Shen J D, Ma L G, Hu C Y, *et al.* Berberine up-regulates the BDNF expression in hippocampus and attenuates corticosterone-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 614: 77-82.
- [71] 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.
- [72] Chen Y T, Hao Z S, Zhao H, *et al.* Berberine alleviates intestinal barrier dysfunction in glucolipid metabolism disorder hamsters by modulating gut microbiota and gut-microbiota-related tryptophan metabolites [J]. *J Sci Food Agric*, 2023, 103(3): 1464-1473.
- [73] 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.
- [74] Qi M M, Liu X, Zhou Y, *et al.* Berberine inhibits MDA-MB-231 cells as an agonist of G protein-coupled estrogen receptor 1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21): 11466.
- [75] Lee C H, Chen J C, Hsiang C Y, *et al.* Berberine suppresses inflammatory agents-induced interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α productions via the inhibition of IkappaB degradation in human lung cells [J]. *Pharmacol Res*, 2007, 56(3): 193-201.
- [76] Guo T, Woo S L, Guo X, *et al.* Berberine ameliorates hepatic steatosis and suppresses liver and adipose tissue inflammation in mice with diet-induced obesity [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22612.
- [77] Liu B H, Piao X H, Niu W, *et al.* Kuijieyuan decoction improved intestinal barrier injury of ulcerative colitis by affecting TLR4-dependent PI3K/AKT/NF- κ B oxidative and inflammatory signaling and gut microbiota [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1036.
- [78] Wang W J, Han Y H, Yin W, *et al.* Intestinal and hepatic benefits of BBR-EVO on DSS-induced experimental colitis in mice [J]. *Front Microbiol*, 2024, 15: 1428327.
- [79] Xu M M, Ren L, Fan J H, *et al.* Berberine inhibits gastric cancer development and progression by regulating the JAK2/STAT3 pathway and downregulating IL-6 [J]. *Life Sci*, 2022, 290: 120266.
- [80] 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.

[责任编辑 潘明佳]