

黄柏有效成分的药理作用研究进展

王玲¹ 杜潇² 祝华莲¹ 吴萍¹

(1.成都中医药大学附属医院,四川成都610072;2.四川省第四人民医院,四川成都610016)

摘要 黄柏作为临床常用药之一,具有清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮之功效。黄柏的主要化学成分为黄酮类和生物碱类,具有抗炎、抑菌、抗氧化、抗肿瘤、降糖、保护神经、止泻等多方面的药理作用。目前关于黄柏的药效成分研究整体相对薄弱,对其化学成分及作用机制的研究并不深入。今后应从分子、细胞、组织和生物学等多方面去研究黄柏的药效物质基础及其作用机制,为保证黄柏合理规范地应用于临床奠定科学实验基础。

关键词 黄柏;抗炎;抗氧化;抗肿瘤;降糖;保护神经;止泻;综述

基金项目 成都中医药大学中药学学科特色创新科研团队项目(CXTD2018006)

黄柏为芸香科植物黄皮树(*Phellodendron chinense* Schneid.)的干燥树皮,味苦,性寒,归肾、膀胱经,具有清热燥湿、泻火除蒸、解毒疗疮之功效^[1]。黄柏的化学成分主要包括生物碱类、柠檬苦素类、酚酸类、苯丙素类、挥发油等,现代学者对黄柏有效成分的研究多集中于生物碱类,并已证明其具有广泛的药理作用^[2-3]。本文查阅并分析了近年来研究黄柏有效成分药理作用的文献,对其抗炎、抑菌、抗氧化、抗肿瘤、降糖、保护神经、止泻等多方面的药理作用进行系统归纳,以期拓宽科研工作者的研究思路,为今后进一步明确黄柏的有效成分及开展黄柏有效成分机制和临床应用研究提供文献依据。

1 抗炎作用

1.1 抑制炎症反应 黄柏抗炎作用显著,以类柠檬碱或小檗碱为主的生物碱成分抗炎效果最佳^[4-5]。欧丽兰等^[6]研究发现黄柏对四种急性炎症模型都表现出一定程度的抗炎作用,以生物碱提取部位抗炎活性最强。现代研究也证实了黄柏及其炮制品能降低急性痛风性关节炎大鼠模型的关节肿胀程度,表现出良好的抗痛风作用^[7];不同炮制方法也可增强黄柏对溃疡性结肠炎的药效,小檗碱与炮制后产生的小檗红碱都可通过降低磷酸化ERK/JNK蛋白的表达水平而产生抗炎作用^[8-9]。在脂多糖诱导小鼠内毒素血症实验中,经黄柏给药治疗后,小鼠存活率显著提高,血清中白细胞介素(Interleukin, IL)-6、IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)含量、抑制诱导型一氧化氮合酶的活性显著降低。深入

研究发现,黄柏能通过降解和磷酸化核因子 κ B的抑制蛋白(inhibitor of NF- κ B, I κ B α)来抑制NF- κ B的活化,并减弱丝裂原活化蛋白激酶的磷酸化^[10]。也有学者通过建立肾炎大鼠模型,采用基于超高效液相色谱-四极杆飞行时间串联质谱技术的尿液代谢组学策略,发现黄柏能够上调胞苷脱氨酶(Cda)和胸苷激酶(Tk)以及下调甲基硫腺苷磷酸化酶(Mtap)和精氨酸琥珀酸合成酶(Ass)的蛋白表达水平,改善肾功能炎症症状,增强免疫系统能力^[11]。此外,从黄柏中分离出的二氢小檗碱可通过对NF- κ B和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路的双重调控发挥抗炎作用^[12]。

1.2 治疗痛风 林彬^[13]发现黄柏能有效降低高尿酸血症模型大鼠的血尿酸值及肌酐水平,抑制关节肿胀,表现出一定的抗痛风作用。由白术、黄柏、薏苡仁、牛膝等组成的中药复方,多用于治疗痛风及痛风性关节炎,已有学者利用液相色谱-四极杆飞行时间质谱技术对口服四妙丸后大鼠代谢物的多种成分进行鉴定分析,发现其中黄柏的主要有效成分生物碱和有机酸含量较高,与以黄柏为主药的组方理论相一致^[14]。深入药效成分研究发现,黄柏中的小檗碱成分能够参与调控核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NLRP3)/类Toll受体(TLRs)信号通路,下调炎症因子水平,进而缓解痛风性关节炎症状^[15]。

1.3 治疗溃疡 黄柏对皮肤溃疡的愈合有很好的促进作用,可通过激活核因子E2相关因子2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)及

其下游抗氧化基因来减少细胞凋亡和氧化损伤,发挥协同抑制氧化应激的作用;同时,黄柏可提高转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)水平,降低基质金属蛋白酶9 (MMP9),从而促进创面愈合^[16]。黄柏中的生物碱类成分对改善溃疡愈合效果较好,有研究表明,该类成分能够通过调节神经体液来提高机体的血清素和去甲肾上腺素水平,从而减轻心理应激,预防胃溃疡的发生^[17]。此外,黄柏活性成分之一的黄柏碱能通过调控腺苷酸活化蛋白激酶-雷帕霉素靶蛋白 (AMPK-mTOR)信号通路来提高机体细胞的自噬水平,减轻氧化应激造成的损伤,从而发挥治疗溃疡性结肠炎的作用^[18]。黄柏中的小檗碱成分对右旋糖酐硫酸钠诱导的大鼠溃疡性结肠炎模型有较好的治疗作用,能够降低IL-1、IL-1 β 、IL-6、IL-12、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、TGF- β 、干扰素- γ (IFN- γ)等炎症介质的表达水平,也能够抑制右旋糖酐硫酸钠诱导的结肠组织中信号转导子和转录激活子3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)磷酸化和NF- κ B p65磷酸化的表达,其机制可能通过阻断IL-6/STAT3/NF- κ B信号通路来减轻机体的炎症反应;同时,小檗碱还可通过改变肠道菌群和调节机体的Treg/Th17平衡预防溃疡性结肠炎的发生^[19-20]。

1.4 抗特异性皮炎 梔子柏皮汤是由梔子、黄柏、甘草组成的中药复方,常用于治疗伴有炎症的湿疹。LEE J H等^[21]发现该方对特异性皮炎样皮损小鼠模型表现出一定的抗特异性作用,能够显著抑制血清免疫球蛋白E、多种促炎细胞因子和趋化因子的水平,其机制可能与Nrf2和血红素氧合酶-1 (HO-1)的基因表达增加有关。

2 抑菌作用

体外抑制细菌生长试验结果表明,黄柏对幽门螺杆菌、肠道沙门氏菌、金黄色葡萄球菌和铜绿假单胞菌有抑菌活性,能明显抑制耐药性细菌的生长,其效果甚至优于抗生素的抗菌能力^[22-25]。相关研究表明,不同黄柏炮制品的抗菌效果也呈现出差异性,盐黄柏对金黄色葡萄球菌和白喉杆菌的抑制效果要优于黄柏,这与二者生物碱的含量差异有关^[26]。黄柏中的小檗碱具有广谱的抗菌活性^[27],对胃肠道细菌感染有较好的抑制效果,同时对植物病原真菌有一定的抑制作用,对玉米大斑病菌的抑制作用具有持效期长的特点^[28]。

3 抗氧化作用

黄柏的抗氧化活性与其提取物的浓度成正比,黄柏乙醇提取物表现出更好的抗氧化作用,蜜制、盐

制、酒制也可增强黄柏治疗溃疡性结肠炎小鼠的抗氧化应激作用,蜜制黄柏可显著减轻口腔成纤维细胞的氧化损伤,对口腔溃疡有一定的治疗作用^[8-9]。黄柏中的盐酸小檗碱可以通过调节斑马鱼胚胎中的蛋白激酶B (protein kinase B, AKT) /NF- κ B通路发挥抗氧化作用^[29]。黄柏多糖对2,2-联氮-二(3-乙基-苯并噻唑-6-磺酸)二铵盐自由基 (ABTS⁺)、1,1-二苯基-2-三硝基苯肼 (DPPH) 自由基和羟基自由基清除能力较好,且多糖浓度越高,清除率越高,表现出良好的抗氧化活性^[30-31]。

4 抗肿瘤作用

黄柏可抑制前列腺癌异种移植瘤的生长,有研究者利用质谱联用 (UPLC-MS) 技术从中筛选出9种有效抑制前列腺癌的化合物^[32]。体外抗肿瘤细胞活性试验表明,从黄柏中分离出的小檗碱具有较强的抑制人肝癌细胞HepG2增殖的作用,从黄柏中分离出的三萜类化合物对HEL、人慢性髓系白血病细胞 (K562)、人乳腺癌细胞 (MDA) 和前列腺癌细胞 (PC3) 四种肿瘤细胞表现出一定的细胞毒性,显示出良好的抗肿瘤活性;黄柏中的有效成分小檗碱可以参与调控Bax/Bcl-2蛋白的表达,从而抑制胃癌SGC-7901细胞增殖及促进其凋亡,可通过激活p38 MAPK信号通路诱导胃癌SGC-7901细胞发生自噬,从而达到对胃癌的干预和治疗目的^[33-34]。同时,小檗碱还能通过调控磷脂酰肌醇3-激酶 (PI3K) /AKT信号通路来降低肺癌发生率和肺肿瘤结节数^[35-36]。

5 降糖作用

知母-黄柏药对能有效降低血糖和糖化血清蛋白水平,并提高血清胰岛素水平,其机制可能与改善胰岛素抵抗、调节脂肪细胞因子、修复胰腺及肝肾组织损伤等有关^[37]。有学者建立了一种体内(肝配置)-体外(肝糖异生抑制)分析策略^[38],从靶器官(肝)中心的角度阐明黄柏发挥降糖作用的化学基础,发现小檗碱及其代谢产物能显著抑制肝葡萄糖产生,且呈剂量依赖性。此外,小檗碱可通过调控钠/葡萄糖协同转运蛋白1 (SGLT1) 的表达水平来促进小鼠小肠内分泌细胞STC-1中胰高血糖素样肽-1的分泌,提高L细胞感应葡萄糖的能力,增加葡萄糖的消耗^[39]。

6 保护神经作用

Bcl-2/Bax比值的平衡在凋亡级联的早期阶段起着关键作用,Bcl-2/Bax家族蛋白可以通过控制线粒体膜的通透性来调节凋亡激活物。黄柏能够通过调控Bcl-2/Bax的比值来增强细胞对凋亡的抵抗性,抑制

线粒体细胞色素c向细胞质释放和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (caspase-3) 的活化,从而发挥对神经系统的保护作用^[40]。在 β -淀粉样蛋白(A β)诱导的PC12细胞模型中,黄柏可以显著提高模型细胞活力,提高Bcl-2/Bax蛋白的比值和抑制caspase-3的蛋白表达水平,并能抑制线粒体细胞色素c向细胞质释放,表明黄柏发挥保护神经作用可能是通过抑制细胞凋亡介导的^[41]。黄柏中小檗碱可以显著降低神经元活力和半胱天冬酶活性来减弱原代培养海马神经元A β 25-35诱导的神经元损伤;同时,小檗碱有助于Bcl-2/Bax比值的恢复,减轻细胞凋亡水平,进而发挥保护神经的作用^[42]。由淀粉样前体蛋白异常加工而来的 β -淀粉样蛋白肽的积累是阿尔茨海默病脑部常见的病理特征,糖原合成酶激酶3是参与淀粉样前体蛋白和tau蛋白磷酸化的主要激酶。小檗碱可有效改善阿尔茨海默病小鼠模型的学习障碍、长期空间记忆保留以及斑块负荷,显著抑制糖原合成酶激酶3的水平,通过调控糖原合成酶激酶3信号通路显著降低淀粉样前体蛋白和tau蛋白的过度磷酸化,从而发挥保护神经作用^[43]。

7 止泻作用

黄柏也用于治疗腹泻,肠道菌群失调是导致腹泻的原因之一,黄柏对肠道菌群具有调节作用。在大肠杆菌致腹泻小鼠模型实验中发现,黄柏能够呈剂量依赖性地减轻小鼠腹泻症状,能够增加肠道菌群的 α 多样性并降低条件致病菌的相对丰度,对小鼠肠道菌群具有转移作用,其机制可能与调节肠道微生物代谢产物短链脂肪酸和血清内分泌肽浓度的升高有关^[44]。此外,黄柏能够抑制细菌鞭毛基因的表达,减少大肠杆菌与肠上皮细胞的黏附。同时,还可以改善肠道菌群组成,增强肠道菌群的多样性和均匀性,从而发挥止泻功效^[45]。

8 治疗哮喘

乙酰胆碱诱导的持续气道收缩主要与L型Ca²⁺通道、瞬时受体电位通道3 (transient receptor potential channel 3, TRPC3) 和基质相互作用分子 (stromal interaction molecule, STIM) /钙释放激活钙通道调节分子 (calcium release-activated calcium modulator, Orai) 通道介导的Ca²⁺内流有关。黄柏能有效抑制乙酰胆碱诱导的哮喘小鼠气管环和肺片气道平滑肌预收缩,能通过抑制L型Ca²⁺通道,并抑制TRPC3和STIM/Orai通道,以减少乙酰胆碱诱导的两种气道平滑肌的收缩^[46]。黄柏中的小檗碱成分能够有效改善由卵清蛋白激发的哮喘症状,减轻机体肺部的炎症,并可以调节机体血清中的炎症介质水平以及降低

特异性免疫球蛋白的含量,其机制可能是通过抑制NF- κ B信号通路来改善气道炎症症状^[47]。

9 其他作用

黄柏可通过上调生长板上骨形态发生蛋白2 (BMP-2) 和类胰岛素一号生长因子 (IGF-1) 的表达,来进一步刺激骨纵向生长和软骨细胞增殖,黄柏中的小檗碱成分可通过激活丝裂原活化蛋白激酶信号通路来促进成骨细胞分化^[48]。小檗碱对糖皮质激素诱导的大鼠骨质疏松症有预防作用,小檗碱能增加骨矿物附着率、骨形成率/总组织面积和骨形成率/骨小梁表面指数,促进成骨细胞分化,可以通过抑制骨吸收和促进骨形成来预防糖皮质激素诱导的骨质疏松症^[49]。

10 结语

作为临床常用药,黄柏药理作用广泛,上述实验研究即表明了其有效成分的治疗潜力及其药理作用。笔者在整理黄柏药理作用的相关文献时发现,黄柏活性成分通过多途径发挥药理作用,与受多靶点蛋白、多条通路调控有关,如黄柏发挥保护神经作用与调控NF- κ B、Bcl-2、Bax等多条信号通路有关。另外,单个通路或靶点蛋白也可参与多种药理作用的调控,如NF- κ B信号通路与溃疡、痛风、特应性皮炎等疾病相关,而黄柏可通过介导NF- κ B通路,调控通路下游相关蛋白表达水平,减轻炎症和氧化应激损伤来缓解这些病症。

目前,有关黄柏的药效成分研究仍相对薄弱,对于其作用机制仍缺乏细胞、分子等方面的深入研究,对于某种疾病的确切疗效以及量效关系仍不明确。因此,药效成分的深入研究对于挖掘黄柏的药效作用机理、新药开发以及临床应用具有重要意义,故今后的研究重心仍应放在其有效成分的分离、纯化和药效相关的作用机制研究等方面,并对黄柏及其有效成分治疗某一疾病进行多系统、多靶点、多通路的研究,明确其药效作用内在机制,这对多种临床疾病的治疗具有重要指导意义。综上,黄柏具有重要的开发研究价值,是炎症、细菌感染、肿瘤、高血糖等众多疾病的潜在治疗药物,后续应深入研究其发挥药效的作用靶点,为其临床应用提供实验依据。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:2020年版.一部[M].北京:中国医药科技出版社,2020:318.
- [2] 付媛媛,蒋玉兰,单鸣秋,等.盐黄柏饮片与易黄汤的特征图谱与主要成分测定研究[J].中草药,2020,51(10):2790.

- [3] SUN H, WANG H Y, ZHANG A H, et al. Chemical discrimination of cortex phellodendri amurensis and cortex phellodendri chinensis by multivariate analysis approach[J]. Pharmacogn Mag, 2016, 12 (45): 41.
- [4] FUJII A, OKUYAMA T, WAKAME K, et al. Identification of anti-inflammatory constituents in phellodendri cortex and coptidis rhizoma by monitoring the suppression of nitric oxide production[J]. J Nat Med, 2017, 71 (4): 745.
- [5] JUNG H W, KIM K H, PARK Y K. Inhibitory effect of the extract of phellodendron amurense ruprecht root on collagen-induced arthritis in mice[J]. Chin J Integr Med, 2017, 23 (10): 755.
- [6] 欧丽兰, 余昕, 朱烨, 等. 川黄柏抗炎活性部位的筛选研究[J]. 华西药理学杂志, 2015, 30 (1): 46.
- [7] 廉莲, 贾天柱. 黄柏及其炮制品的抗痛风作用研究[J]. 安徽农业科学, 2011, 39 (15): 8911.
- [8] 赵洪超, 关书博, 王丹. 黄柏不同炮制方法对溃疡性结肠炎小鼠药效的影响[J]. 世界中医药, 2021, 16 (4): 608.
- [9] 雷雪霏. 黄柏炮制前后药代动力学及质变成分药效作用研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [10] CHOI Y Y, KIM M H, HAN J M, et al. The anti-inflammatory potential of cortex phellodendronin vivo and in vitro: down-regulation of NO and iNOS through suppression of NF- κ B and MAPK activation[J]. Int Immunopharmacol, 2014, 19 (2): 214.
- [11] ZHANG H C, ZHANG S X, WANG W R, et al. Characterizing metabolites and potential metabolic pathways changes to understanding the mechanism of medicinal plant phellodendri amurensis cortex against doxorubicin-induced nephritis rats using UPLC-Q/TOF-MS metabolomics[J]. J Pharm Biomed Anal, 2020, 188: 113336.
- [12] TAN L H, WANG Y F, AI G X, et al. Dihydroberberine, a hydrogenated derivative of berberine firstly identified in phellodendri Chinese cortex, exerts anti-inflammatory effect via dual modulation of NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105802.
- [13] 林彬. 黄柏生品与各种炮制品滋阴及抗痛风作用比较[J]. 医学理论与实践, 2016, 29 (19): 3304.
- [14] LU J J, HU X W, LI P, et al. Global identification of chemical constituents and rat metabolites of Si-Miao-Wan by liquid chromatography-electrospray ionization/quadrupole time-of-flight mass spectrometry[J]. Chin J Nat Med, 2017, 15 (7): 550.
- [15] 蹇睿, 杨敏, 郑书林. 小檗碱对小鼠痛风性关节炎模型中 NLRP3/TLRs 的调控作用[J]. 重庆医科大学学报, 2020, 45 (2): 251.
- [16] ZHANG J J, ZHOU R, XIANG C P, et al. Huangbai liniment accelerated wound healing by activating Nrf2 signaling in diabetes[J]. Oxid Med Cell Longev, 2020, 2020: 4951820.
- [17] WANG L, WANG X, ZHU X M, et al. Gastroprotective effect of alkaloids from cortex phellodendri on gastric ulcers in rats through neurohumoral regulation[J]. Planta Med, 2017, 83 (3-4): 277.
- [18] SU S, WANG X, XI X N, et al. Phellodendrine promotes autophagy by regulating the AMPK/mTOR pathway and treats ulcerative colitis[J]. J Cell Mol Med, 2021, 25 (12): 5707.
- [19] ZHU L, GU P Q, SHEN H. Protective effects of berberine hydrochloride on DSS-induced ulcerative colitis in rats[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 68: 242.
- [20] CUI H T, CAI Y Z, WANG L, et al. Berberine regulates treg/Th17 balance to treat ulcerative colitis through modulating the gut microbiota in the colon[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 571.
- [21] LEE J H, LIM J Y, JO E H, et al. Chijabyukpi-Tang inhibits pro-inflammatory cytokines and chemokines via the Nrf2/HO-1 signaling pathway in TNF- α /IFN- γ -stimulated HaCaT cells and ameliorates 2,4-dinitrochlorobenzene-induced atopic dermatitis-like skin lesions in mice[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1018.
- [22] 刘洋, 冉聪, 游桂香, 等. 川黄柏中盐酸小檗碱 HPLC 测定优化及其抑菌活性评价[J]. 中国农业科技导报, 2020, 22 (2): 179.
- [23] 陈仁德, 李勇军. 10 种中草药对临床常见致病菌体外抗菌作用的实验[J]. 抗感染药学, 2018, 15 (2): 196.
- [24] YIN M C, CHANG C H, SU C H, et al. Pteris multifida, cortex phellodendri, and probiotics attenuated inflammatory status and immunity in mice with a salmonella enterica serovar typhimurium infection[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2018, 82 (5): 836.
- [25] LI C L, XIE J H, CHEN X Y, et al. Comparison of helicobacter pylori urease inhibition by rhizoma coptidis, cortex phellodendri and berberine: mechanisms of interaction with the sulfhydryl group[J]. Planta Med, 2016, 82 (4): 305.
- [26] 郭明星, 吴诚, 童卫杭. 中药配方颗粒和中药汤剂等效性研究进展[J]. 中国现代中药, 2016, 18 (9): 1107.
- [27] 林媛, 司书毅, 蒋建东. 小檗碱的抗菌作用[J]. 药理学报, 2018, 53 (2): 163.
- [28] 屈欢, 黄雪, 王军节, 等. 黄连中盐酸小檗碱的提取纯化及抑菌活性研究[J]. 植物保护, 2020, 46 (2): 96.
- [29] LI L, HUANG T, TIAN C, et al. The defensive effect of phellodendrine against AAPH-induced oxidative stress

- through regulating the AKT/NF- κ B pathway in zebrafish embryos[J].Life Sci, 2016, 157 : 97.
- [30] 薛娟, 杨继东, 刘龙江, 等.黄柏多糖的含量测定及抗氧化活性研究[J].化学工程师, 2020, 34 (3) : 73.
- [31] 王庆, 夏洁, 黄昌郡, 等.黄柏多糖提取工艺及其抗氧化的研究[J].武汉轻工大学学报, 2018, 37 (6) : 29.
- [32] LI X N, ZHANG A H, WANG M J, et al.Screening the active compounds of phellodendri amurensis cortex for treating prostate cancer by high-throughput chimedomics[J].Sci Rep, 2017, 7 : 46234.
- [33] 闫玉鑫.川黄柏的抗肿瘤化学成分研究[J].云南师范大学学报(自然科学版), 2015, 35 (3) : 75.
- [34] YAN C, ZHANG Y D, WANG X H, et al.Tirucallane-type triterpenoids from the fruits of phellodendron chinense schneid and their cytotoxic activities[J].Fitoterapia, 2016, 113 : 132.
- [35] 田华, 付小卫, 王晖.盐酸小檗碱对胃癌SGC-7901细胞增殖、凋亡、自噬及MAPK通路影响的研究[J].现代中西医结合杂志, 2021, 30 (27) : 2981.
- [36] 谢育霞, 姚志雪, 黄文绯, 等.小檗碱对乌拉坦诱导的肺癌模型小鼠PI3K/AKT信号通路的作用研究[J].中医药导报, 2021, 27 (7) : 42.
- [37] 范顺明, 张春玲, 王佳琪, 等.知母-黄柏药对盐炙前后配伍对2型糖尿病大鼠糖脂代谢的影响[J].中国实验方剂学杂志, 2021, 27 (3) : 22.
- [38] TIAN X T, XU Z, HU P, et al.Determination of the antidiabetic chemical basis of phellodendri chinensis cortex by integrating hepatic disposition in vivo and hepatic gluconeogenesis inhibition in vitro[J].J Ethnopharmacol, 2020, 263 : 113215.
- [39] 杨欣好, 黄明月, 时正媛, 等.基于肠道L细胞葡萄糖转运体表达的小檗碱降糖机制研究[J].中华中医药杂志, 2021, 36 (4) : 1926.
- [40] JUNG H W, JIN G Z, KIM S Y, et al.Neuroprotective effect of methanol extract of phellodendri cortex against 1-methyl-4-phenylpyridinium(MPP+)-induced apoptosis in PC-12 cells[J].Cell Biol Int, 2009, 33 (9) : 957.
- [41] XIAN Y F, LIN Z X, IP S P, et al.Comparison the neuroprotective effect of cortex phellodendri chinensis and cortex phellodendri amurensis against beta-amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells[J].Phytomedicine, 2013, 20 (2) : 187.
- [42] LIANG L B, HUANG M, JIANG X, et al.The neuroprotective effects of berberine against amyloid β -protein-induced apoptosis in primary cultured hippocampal neurons via mitochondria-related caspase pathway[J].Neurosci Lett, 2017, 655 : 46.
- [43] DURAIRAJAN S S K, Liu L F, Lu J H, et al.Berberine ameliorates β -amyloid pathology, gliosis, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease transgenic mouse model[J].Neurobiol Aging, 2012, 33 (12) : 2903.
- [44] XU B Y, YAN Y Q, HUANG J C, et al.Cortex phellodendri extract's anti-diarrhea effect in mice related to its modification of gut microbiota[J].Biomed Pharmacother, 2020, 123 : 109720.
- [45] XU X F, PAN Y X, XU B Y, et al.Effects of cortex phellodendri extract on post-weaning piglets diarrhoea[J].Vet Med Sci, 2020, 6 (4) : 901.
- [46] JIANG Q J, CHEN W W, DAN H, et al.Cortex phellodendri extract relaxes airway smooth muscle[J].Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016 : 8703239.
- [47] LI Z H, ZHENG J, ZHANG N, et al.Berberine improves airway inflammation and inhibits NF- κ B signaling pathway in an ovalbumin-induced rat model of asthma[J].J Asthma, 2016, 53 (10) : 999.
- [48] LEE S H, LEE H J, LEE S H, et al.Effects of Huang Bai (phellodendri cortex) on bone growth and pubertal development in adolescent female rats[J].Chin Med, 2018, 13 : 3.
- [49] XU D H, YANG W, ZHOU C H, et al.Preventive effects of berberine on glucocorticoid-induced osteoporosis in rats[J].Planta Med, 2010, 76 (16) : 1809.

第一作者: 王玲(1971—), 女, 本科学历, 主管中药师, 主要从事中药学的研究。

通讯作者: 吴萍, 本科学历, 主管中药师。
qqss9966@163.com

修回日期: 2021-11-25

编辑: 吴宁 张硕秋

