

## 综述与专论

## 小檗碱及其衍生物抗菌作用研究进展

尹灵,刘庆汉,廖向文\*,王金涛\*

(江西科技师范大学 药学院,江西 南昌 330013)

**摘要:**全球多重耐药菌广泛传播,抗生素耐药危机加剧,传统抗菌药物疗效下降与新型药物研发不足,推动天然抗菌活性物质成为研究热点。小檗碱是黄连等传统中药的主要异喹啉类生物碱,具有低毒性、低致突变性、多靶点作用及低耐药诱导风险,在抗感染领域展现出重要应用前景。系统阐述小檗碱的理化特性与广谱药理活性,重点总结其六大抗菌机制。综述小檗碱对金黄色葡萄球菌、粪肠球菌、艰难梭菌等革兰氏阳性菌,以及大肠杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、幽门螺杆菌等革兰氏阴性菌的抑制作用,尤其对多重耐药菌株仍保持良好活性,结构修饰衍生物可显著提升抗菌效果。同时,小檗碱作为天然外排泵抑制剂,与多种抗生素联用呈现协同增效作用,可逆转细菌耐药;对白色念珠菌、新生隐球菌等真菌亦具有广谱抑制活性。尽管小檗碱存在水溶性差、生物利用度低等瓶颈,新型制剂递送策略已有效改善其应用局限。为小檗碱及其衍生物在抗多重耐药菌领域的研究与临床转化提供参考,为应对全球抗菌药物耐药危机提供中医药思路。

**关键词:**小檗碱;抗菌;抗菌机制;协同作用;多重耐药菌

**中图分类号:** O62 **文献标识码:** A **文章编号:** 0258-3283(2026)05-0013-09

**DOI:** 10.13822/j.cnki.hxsj.2026.0052

**Research Progress on the Antibacterial Effects of Berberine and Its Derivatives** YIN Ling, LIU Qing-han, LIAO Xiang-wen\*, WANG Jin-tao\* (School of Pharmacy, Jiangxi Science and Technology Normal University, Nanchang 330013, China)

**Abstract:** The widespread dissemination of multidrug-resistant bacteria worldwide has exacerbated the antibiotic resistance crisis. The diminished efficacy of conventional antibacterial agents and insufficient development of novel drugs have driven intensive research on natural antimicrobial active substances. Berberine, a major isoquinoline alkaloid derived from traditional Chinese medicines such as *Coptis chinensis* Franch., exhibits low toxicity, low mutagenicity, multi-target effects, and low risk of inducing drug resistance, showing promising application prospects in the field of anti-infective therapy. This study systematically elaborated on the physicochemical properties and broad-spectrum pharmacological activities of berberine, focusing on its six major antibacterial mechanisms. It reviewed the inhibitory effects of berberine on gram-positive bacteria, including *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Clostridioides difficile*, and on gram-negative bacteria, such as *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, and *Helicobacter pylori*. Notably, berberine retains favorable activity against multidrug-resistant strains, and its structurally modified derivatives can significantly enhance its antibacterial efficacy. Furthermore, as a natural efflux pump inhibitor, berberine exerts synergistic effects when combined with various antibiotics and can reverse bacterial resistance. It also exhibits broad-spectrum inhibitory activity against fungi, including *Candida albicans* and *Cryptococcus neoformans*. Despite limitations, such as poor water solubility and low bioavailability, novel formulation and delivery strategies have effectively improved its application constraints. This review provides a reference for the research and clinical translation of berberine and its derivatives in combating multidrug-resistant bacteria, and offers insights from traditional Chinese medicine to address the global antibiotic resistance crisis.

**Key words:** berberine; antibacterial; antibacterial mechanism; synergistic effect; multidrug-resistant bacteria

国际卫生体系正面临严峻挑战——多重耐药 (MDR) 细菌病原体,尤其是 ESKAPE 病原体(粪肠球菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、铜绿假单胞菌和肠杆菌属),正迅速出现

收稿日期:2026-03-04;修回日期:2026-04-07;接受日期:2026-04-08

基金项目:江西省自然科学基金项目(20242BAB23024)。

作者简介:尹灵(2000-),女,湖北黄冈人,硕士生,主要研究方向为抗菌药物化学。

通讯作者:廖向文,E-mail:liao492008522@163.com;王金涛,E-mail:jintaocem@163.com。

并广泛传播。此外,其他多种细菌也因其能够利用多样化的耐药机制逃避传统抗生素作用而备受关注,进一步加剧了感染性疾病的发病率、死亡率及医疗经济负担。

在革兰氏阳性菌中,金黄色葡萄球菌是一种重要的人畜共患病原体,可引发皮肤感染、败血症、肺炎、心内膜炎等多种疾病<sup>[1]</sup>。其高发病率与日益严重的耐药性使临床治疗面临巨大挑战,显著延长了患者住院时间,并加重了整体医疗负担<sup>[2]</sup>。肠球菌,尤其是粪肠球菌,已成为免疫功能低下患者院内感染的重要病原体。过去 25 年间,肠球菌所致院内感染的比例急剧上升。猪链球菌是一种革兰氏阳性人畜共患病原体,可引发败血症、肺炎、心内膜炎、关节炎和脑膜炎,感染后常遗留不可逆性后遗症,对养猪业和公共卫生均构成严重威胁<sup>[3]</sup>。艰难梭菌为革兰氏阳性、厌氧、产芽孢杆菌,具有极强的传染性,是全球医疗相关性腹泻的首要病因<sup>[4]</sup>。2013 年,美国疾病控制与预防中心将其列为“紧急抗菌耐药威胁”<sup>[5]</sup>。

在革兰氏阴性菌中,大肠杆菌是人类肠道中的条件致病菌,与多种感染性疾病密切相关<sup>[6]</sup>。据世界卫生组织统计,每年约 2.8 亿例胃肠感染病例中,20%~40% 由产毒性、致病性或出血性大肠杆菌引起,其中约 38 万人死亡。铜绿假单胞菌是一种机会性革兰氏阴性杆菌,主要感染囊性纤维化等慢性基础疾病患者及免疫功能低下人群。抗菌药物耐药性的出现进一步加剧了环境选择压力和耐药机制的传播<sup>[7-9]</sup>。肺炎克雷伯菌是一种重要的革兰氏阴性机会性病原体,当宿主防御功能下降或屏障结构受损时,可导致尿路感染、血流感染、肺炎及肝脓肿等疾病<sup>[2,10]</sup>。鲍曼不动杆菌主要流行于重症监护病房,是危重症患者的重要机会性病原体。多重耐药鲍曼不动杆菌感染死亡率高,治疗选择极为有限。其高效的耐药基因获取能力与强大的生物膜形成能力,使其易于在医疗环境中持续存在并传播。

自 1928 年弗莱明发现青霉素以来,抗生素的应用曾大幅降低感染性疾病死亡率。以美国为例,1937 年至 1952 年间,传染病死亡率下降了近 75%。然而,细菌抗生素耐药性的不断演变<sup>[11]</sup>,以及细菌及其生物膜对抗生素治疗的耐受性增强,显著削弱了现有抗生素的疗效,并压缩了其治疗窗口。抗菌药物耐药性已成为现代医学面临

的核心挑战之一,波及人类与动物医学领域<sup>[12]</sup>。英国政府委托的抗菌药物耐药性审查报告预测,至 2050 年,AMR 每年可能导致至少 1000 万人死亡<sup>[13]</sup>。

随着现有抗生素疗效的持续下降,加之新型抗菌药物的研发进展缓慢,临床上迫切需要引入具有新机制、新靶点的分子或治疗策略,以有效应对抗菌药物耐药性危机<sup>[14]</sup>。在此背景下,植物来源的天然产物因其结构多样、作用机制独特而成为研究热点。其中,植物生物碱小檗碱因其明确的抗菌活性,以及较低的细胞毒性和对人类细胞的弱致突变性,再次获得广泛关注。

## 1 小檗碱抗菌的研究概述

黄连 (*Coptis chinensis* Franch.) 作为传统中药,始载于《神农本草经》,其主要活性成分为小檗碱<sup>[15]</sup>。小檗碱 ( $C_{20}H_{18}NO_4$ , BBR) 是一种季铵型异喹啉生物碱(图 1),呈特征性黄色,味苦。其分子结构由苕基异喹啉骨架与亚甲二氧基桥构成,形成刚性平面构象。氮原子的阳离子特性不仅赋予其生物活性,也增强其对带负电荷细菌组分的结合亲和力<sup>[16]</sup>。

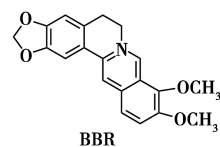


图 1 小檗碱(BBR)的结构

Fig.1 Structure of berberine (BBR)

近年来,现代药理学研究逐步揭示小檗碱具有多样化的生物活性,涵盖抗菌、抗炎、抗氧化、抗肿瘤及降血糖等多个方面<sup>[17]</sup>。体外研究表明,小檗碱对多种致病菌表现出中度抑菌活性,包括金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、肺炎链球菌、副伤寒沙门菌及耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 ( $MIC \geq 64 \mu g/mL$ )<sup>[18]</sup>。除抗菌作用外,小檗碱还展现出广泛的药理活性。在代谢疾病中,其通过激活 AMPK 通路,改善胰岛素敏感性发挥降糖作用,机制与二甲双胍相似;其抗炎、抗氧化及抗心律失常特性可改善心力衰竭患者的心功能与生存预后;其乙酰胆碱酯酶抑制活性及神经递质调节能力,提示其在阿尔茨海默病、帕金森病及抑郁症等疾病中的潜在价值。体外抗肿瘤研究表明,小檗碱可通过调控 p53、NF- $\kappa$ B、PI3K/Akt 等多条信号通路,诱导细胞凋亡、阻滞细胞周期、抑制血管生成

及肿瘤转移<sup>[19-21]</sup>。

与传统抗生素相比,小檗碱诱导细菌耐药的风险显著较低。这主要归因于其多靶点的抗菌机制,包括破坏细胞膜完整性、干扰 DNA 复制与修复,以及抑制细菌能量代谢等<sup>[22]</sup>。这种复杂的作用模式使得细菌难以通过单一基因突变获得完全耐药性。

干扰细菌细胞膜完整性是小檗碱发挥抗菌作用的主要机制之一。由于其分子结构中含有季铵基团而带正电荷,小檗碱能够吸附于细菌细胞膜表面带负电的磷脂成分,导致膜去极化、通透性增加。此外,小檗碱引起的膜电位紊乱还会干扰废物排出、ATP 合成及营养物质摄取等关键细胞过程<sup>[23]</sup>。小檗碱对细胞膜的破坏作用呈浓度依赖性,浓度越高,膜损伤的速度越快、范围越广。

小檗碱与溴化乙锭等其他 DNA 嵌入型化合物类似,由于其分子结构中含有平面芳香环,能够嵌入 DNA 碱基对之间。这种嵌入作用会改变 DNA 双螺旋的正常构象,进而干扰转录、复制和修复等关键生物学过程。在通过嵌入 DNA 双链,药物可引发螺旋结构局部解旋和延伸,从而阻碍 DNA 与 RNA 聚合酶的移动,最终抑制细菌的生长与分裂<sup>[24]</sup>。此外,小檗碱还能抑制 DNA 回旋酶导致 DNA 复制过程受阻,最终引发细菌细胞死亡。

小檗碱可干扰细菌增殖与存活所依赖的关键代谢过程。研究表明,该化合物能够抑制参与能量代谢的重要酶类,包括三羧酸循环和糖酵解途径中的关键酶,进而导致 ATP 合成减少、细胞功能紊乱。此外,小檗碱还能阻断脂肪酸的合成,这一过程对细菌细胞生长与膜生物合成至关重要。

## 2 小檗碱对革兰氏阳性菌的抗菌研究进展

### 2.1 金黄色葡萄球菌

金黄色葡萄球菌是一种重要的人体致病菌,可引发多种器官感染。由于严重副作用和抗生素耐药性的持续发展,针对该菌的治疗日益困难。Li 等<sup>[25]</sup>研究了一种由小檗碱(BBR)衍生合成的 8-辛基黄连素(OBBR)(图 2),其对金黄色葡萄球菌的最低抑菌浓度(MIC)为 1.0  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,与左氧氟沙星相当。OBBR 不仅不诱导耐药,还能通过改变细胞膜电位、破坏膜完整性,导致菌体崩解和细胞死亡。此外,OBBR 还可抑制磷酸-N-乙酰胞

壁酸酯-胸腺嘧啶转位酶(MraY 酶)活性,干扰肽聚糖合成,从而多途径发挥抗菌作用。上述特性使 OBBR 成为一种具低耐药风险、有潜力的金黄色葡萄球菌替代治疗药物。

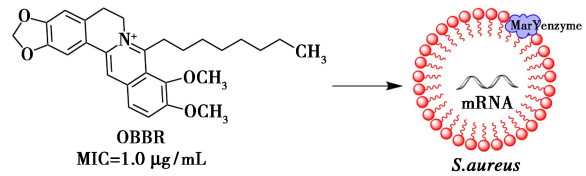


图 2 OBBR 结构及作用靶点图

Fig.2 Structure and target sites of OBBR

为进一步提升抗菌效果,小檗碱还可通过制剂手段优化其递送性能。Tong 等<sup>[26]</sup>制备了一种新型小檗碱盐酸盐-羧甲基壳聚糖水凝胶(BH-CMCH)(图 3),该水凝胶具有良好的温敏性、可注射性及体外抗菌活性。在金黄色葡萄球菌诱导的乳腺炎大鼠模型中,经乳腺导管注射该水凝胶显著降低了感染组织中的细菌载量,并减轻组织损伤。

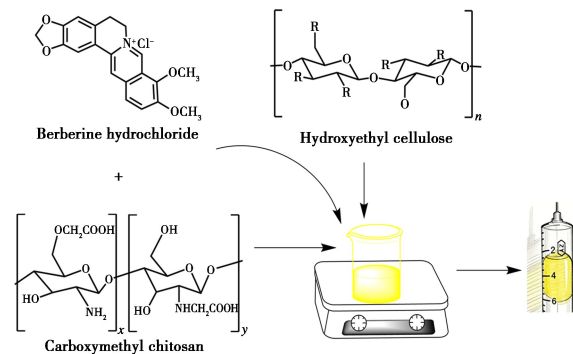


图 3 新型小檗碱盐酸盐-羧甲基壳聚糖水凝胶(BH-CMCH)制作过程

Fig.3 Fabrication process of the new berberine hydrochloride-cocamyl chitosan hydrogel (BH-CMCH)

### 2.2 粪肠球菌/屎肠球菌

多项体外研究证实,小檗碱对粪肠球菌(*Enterococcus faecalis*)具有良好的抗菌活性,包括针对万古霉素耐药分离株。Hendi 等<sup>[27]</sup>评估了小檗碱液体提取物抑制粪肠球菌生物膜形成的能力。

Chen 等<sup>[28]</sup>进一步探讨了盐酸黄连素(BBH)对粪肠球菌生物膜形成及扩散的影响。该研究从 99 例尿路感染患者尿样本中分离并鉴定了临床菌株,结果显示,BBH 能够有效抑制粪肠球菌生物膜的形成,并促进已形成生物膜的扩散。进一步机制研究表明,在粪肠球菌生物膜形成的早期

阶段,分选酶 A (Sortase A) 及肠球菌表面蛋白 (esp) 的表达水平升高,而 BBH 处理显著下调了这两个基因的表达(图 4)。以上结果表明,BBH 通过抑制生物膜相关基因表达,有效干预粪肠球菌生物膜的形成,并促进其解离。

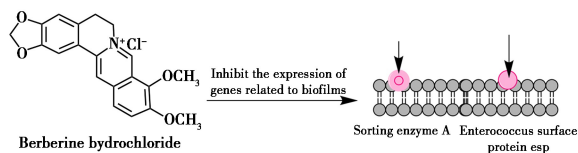


图 4 BBH 对粪肠球菌作用机制

Fig.4 Mechanism of action of BBH on enterococcus faecalis

### 2.3 链球菌属

变异链球菌 (*Streptococcus mutans*) 是龋齿的主要病原体,其致病性主要源于在牙面形成致龋性生物膜的能力。该菌通过分选酶 A (Sortase A, SrtA) 催化表面蛋白的共价固定,进而促进细菌黏附和生物膜成熟。Zhou 等<sup>[29]</sup>的研究发现(图 5),黄连素氯化物(BH)能有效抑制变异链球菌的生物膜形成及其多种致龋毒力因子,包括产酸与胞外多糖(EPS)合成。该抑制作用呈 pH 依赖性:酸性环境下活性降低,碱性环境下活性增强。机制层面,BH 显著下调 SrtA、SpaP 及 GbpC 等黏附相关基因的表达,这些基因在细菌定植与生物膜构建中发挥关键作用。此外,BH 通过下调 SrtA 基因表达抑制淀粉样蛋白纤维形成,从而破坏变异链球菌生物膜的结构完整性。

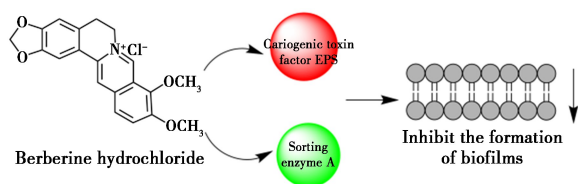


图 5 BBH 对变异链球菌作用机制

Fig.5 Mechanism of action of BBH on streptococcus mutans

### 2.4 艰难梭菌

艰难梭菌感染 (CDI) 是严重腹泻的主要病因之一,由于有效治疗药物有限且复发率高,临床治疗仍面临较大挑战。Yang 等<sup>[30]</sup>评估了传统中药方剂黄连解毒汤 (GQD) 的两种主要活性成分——小檗碱 (BBR) 与黄芩苷 (BAI) (图 6)——对抗艰难梭菌的生物活性。研究发现,在亚抑制浓度下,BBR 与 BAI 通过破坏艰难梭菌的细胞膜与细胞壁完整性,直接抑制其生长;同时,两者还

能有效抑制艰难梭菌毒素的产生,其抑毒效果与万古霉素相当。该研究不仅揭示了 GQD 在 CDI 治疗中的潜在应用价值,也为开发靶向艰难梭菌生长与致病力的新型药物提供了候选分子。

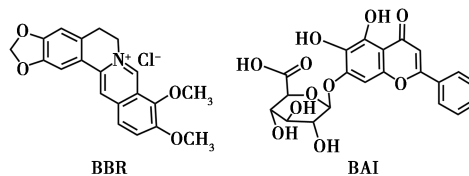


图 6 小檗碱 (BBR) 与黄芩苷 (BAI) 的化学结构式

Fig.6 Berberine (BBR) and Baicalin (BAI)

此外,Wang 等<sup>[31]</sup>进一步探讨了黄连素 (BBR) 在复发性艰难梭菌感染 (rCDI) 模型中的保护作用。结果表明,BBR 可通过上调紧密连接蛋白 Occludin 的表达来缓解肠道上皮损伤,抑制炎症通路激活,并降低盲肠及血清中的炎症因子水平。经 BBR 治疗后,rCDI 模型小鼠的感染严重程度显著减轻,生存率提高(图 7)。这提示 BBR 不仅具备抗艰难梭菌的直接抗菌活性,还可能通过保护肠道屏障功能,在艰难梭菌毒素所致上皮损伤中发挥直接修复作用,因而成为缓解 rCDI 的潜在候选药物。

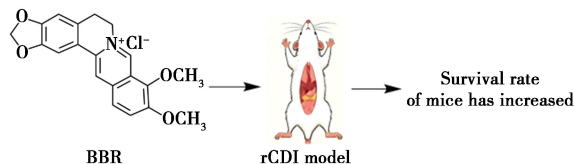


图 7 BBR 对 rCDI 模型小鼠作用

Fig.7 Effect of BBR on rCDI model mice

### 2.5 结核分枝杆菌

小檗碱是一种异喹啉类生物碱,对胞内分枝杆菌具有良好的抗菌活性,Rana 等<sup>[32]</sup>的研究表明,多数小檗碱衍生物对结核分枝杆菌标准株 H37Rv 表现出显著活性 (MIC 为 4~16  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。

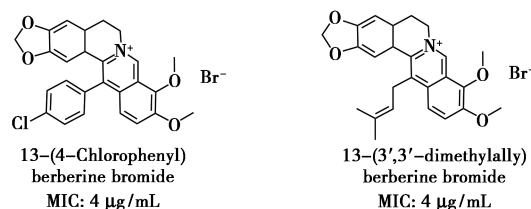


图 8 小檗碱衍生物的化学结构以及对结核分枝杆菌标准株的抗菌活性

Fig.8 Chemical structure of berberine derivatives and their antibacterial activity against the standard strain of mycobacterium tuberculosis

其中,13-(4-氯苯基)-黄连碱溴化物与 13-(3,3-二甲基烯丙基)-黄连素溴化物的活性为母体化合物的 4 倍(MIC 达 4  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (图 8)。除直接抗菌作用外,小檗碱还可通过调节宿主免疫应答增强抗结核保护力。此外,小檗碱还可抑制结核分枝杆菌生物膜形成及 DNA 合成,从多重途径发挥抑菌功能。上述发现为结核病的免疫化疗策略提供了新的理论基础与候选分子。

### 3 小檗碱对革兰氏阴性菌的抗菌研究进展

#### 3.1 大肠杆菌

革兰氏阴性病原体因其强大的外排泵系统而难以被有效控制,外排泵可通过主动排出药物导致多重耐药,加之编码基因的水平转移,使耐药问题持续加剧。因此,研发安全有效的外排泵抑制剂已成为抗生素研究的关键方向之一。

Li 等<sup>[33]</sup>的研究发现,天然异喹啉生物碱小檗碱(BBR)是大肠杆菌主要促进因子超家族(MFS)外排泵 MdfA 的有效抑制剂。实验表明,低浓度 BBR 可显著提高胞内环丙沙星浓度,并恢复报告菌株对该抗生素的敏感性。分子动力学模拟进一步揭示,BBR 能结合于 MdfA 周质侧与细胞质侧的多个位点,不同程度地影响蛋白刚性;更重要的是,BBR 通过干扰驱动 MdfA 构象转变的两个主要因素——盐桥网络及亲水-水相互作用——从而抑制其外排功能。

在生物膜调控方面,Zhang 等<sup>[34]</sup>指出,CsgD 基因是大肠杆菌双组分调控系统中控制卷曲菌毛与纤维素合成的核心因子,Wang 等<sup>[35]</sup>的研究则发现,经小檗碱处理后,CsgD 表达量上调至处理前的 5.8 倍( $p=0.016$ ),为所测生物膜相关基因中上调幅度最显著者。与此同时,群体感应相关基因 luxS 与纤维素合成基因 BcsA 的表达水平分别上升 22.5 倍和 45 倍。上述基因表达谱的变化提示:小檗碱可能并非单纯抑制生物膜,而是通过调控关键基因,延缓生物膜由成熟进入扩散的进程,从而在亚抑菌浓度下诱导细菌进入一种“高生物膜抗性”状态。

#### 3.2 铜绿假单胞菌

多项研究表明,小檗碱作为一种苜基异喹啉类生物碱,可通过抑制外排泵显著增强铜绿假单胞菌对抗生素的敏感性。Morita 等<sup>[36]</sup>机制研究显示,黄连素可通过阻断 MexAB-OprM、MexXY-OprM 等外排泵系统,恢复因外排而失效的抗生素

活性,使 4 种铜绿假单胞菌菌株对氨基糖苷类抗生素的耐药性降低 2~8 倍以上。

小檗碱与抗生素联用表现出良好的协同效应。Zhao 等<sup>[37]</sup>的研究证实,小檗碱可显著降低阿奇霉素对铜绿假单胞菌 PAO1 菌株的最低抑菌浓度(MIC),且单药在足够浓度下即可抑制 PAO1 生长(表 1)。联合用药不仅协同抑制生物膜形成,还显著减少细菌的群集与抽搐运动,并抑制多种毒力因子产生。此外,黄连素还可通过抑制白细胞富集、降低促炎细胞因子表达,减轻由铜绿假单胞菌感染引起的炎症反应。

表 1 小檗碱与阿奇霉素联用前后对铜绿假单胞菌抗菌活性

Tab.1 Antibacterial activity of berberine combined with azithromycin before and after the treatment of *Pseudomonas aeruginosa*

化合物	单独使用的 MIC 值/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	联合使用的 MIC 值/ ( $\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ )
小檗碱	>1250	312.5
阿奇霉素	256	64

#### 3.3 肺炎克雷伯菌

近年来,广谱抗生素的广泛使用促进了高耐药性与高致病性肺炎克雷伯菌(KP)菌株的出现,其中碳青霉烯耐药肠杆菌科细菌(CRE)的迅速扩散已成为临床抗感染治疗的重大挑战<sup>[38]</sup>。

针对这一困境,小檗碱对肺炎克雷伯菌尤其是碳青霉烯耐药菌株的抗菌活性已受到广泛关注。Zhong 等<sup>[39]</sup>的研究表明,小檗碱对携带不同碳青霉烯酶基因(如 KPC、NDM 及 OXA-48)的菌株仍保持有效性。此外,小檗碱与多黏菌素联合应用时,对肺炎克雷伯菌及抗黏菌素菌株的抗菌活性均显著增强。该协同效应可能归因于小檗碱对细菌细胞膜的损伤作用,从而促进多黏菌素的渗透与杀菌效果。进一步研究显示,小檗碱的衍生物——盐酸小檗碱在体外对碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌(CRKP)临床分离株表现出显著的抗菌活性,其最低抑菌浓度(MIC)为 125  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ,能够明显抑制 CRKP 生长并实现完全清除。上述发现表明,黄连素及其衍生物在 CRKP 感染治疗中具有良好的临床应用潜力。

#### 3.4 鲍曼不动杆菌

Mahmoudi 等<sup>[40]</sup>的研究表明,小檗碱具有抗菌活性,并能增强抗生素对耐亚胺培南和环丙沙星的鲍曼不动杆菌分离株的疗效。该研究提出,

小檗碱在未来或可应用于改进鲍曼不动杆菌感染的治疗策略。

Saha 等<sup>[41]</sup>的研究则进一步探索了以小檗碱为基础的联合治疗方案。单用盐酸黄连素 (BBH) 对多重耐药鲍曼不动杆菌的抗菌活性较弱 ( $MIC \geq 256 \mu\text{g/mL}$ )。然而, BBH 可显著提高多重耐药菌株对多种抗生素的敏感性, 使协同抑菌浓度指数 (FICI) 低于 0.5, 甚至逆转菌株对替加环素、舒巴坦、美罗培南及环丙沙星的耐药性。体内实验进一步证实, 在中性粒细胞减少小鼠大腿感染模型中, BBH 与舒巴坦联用的抗菌效果显著优于任一单药。该研究提示, BBH 与舒巴坦等抗生素联用, 有望为多重耐药鲍曼不动杆菌感染提供一种新型联合治疗策略。

### 3.5 幽门螺杆菌

幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*) 是目前公认的和胃癌发生密切相关的 I 类致癌病原体。其感染率高、耐药性问题突出, 使得临床根除治疗面临严峻挑战。小檗碱作为天然异喹啉生物碱, 在应对幽门螺杆菌感染方面展现出良好潜力。Zhang 等<sup>[42]</sup>合成并评估了 30 个原小檗碱衍生物, 其中 25 个为全新化合物。以 2,3,10-三甲氧基-9-对甲基苯基甲基丙胺氯化物 (1) 为先导结构, 获得衍生物 2 (图 9)。该化合物对 6 株耐甲硝唑菌株及 2 株甲硝唑敏感菌株均表现出最高抑菌活性, MIC 值为 0.4~1.6  $\mu\text{g/mL}$ , 并具备低毒性、高稳定性以及在血浆和人工胃液中的良好耐受性。

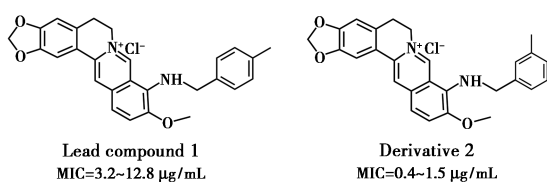


图 9 先导化合物 1 以及衍生物 2 的化学结构及抗菌活性

Fig.9 Chemical structures and antibacterial activities of the lead compound 1 and its derivative 2

为进一步提升抗菌活性, Guo 等<sup>[43]</sup>合成了一系列具有 3,13-二取代烯烃结构的新型黄连素衍生物, 其中化合物 3 对所有测试的药物敏感及耐药幽门螺杆菌菌株均表现出强效抑菌活性, 最低抑菌浓度 (MIC) 低至 0.25~0.5  $\mu\text{g/mL}$  (图 10)。

### 3.6 志贺氏菌

Chi 等<sup>[44]</sup>的研究表明, 黄连素 (BBR) 通过同时靶向细菌 FtsZ 蛋白与宿主细胞焦亡通路, 在福

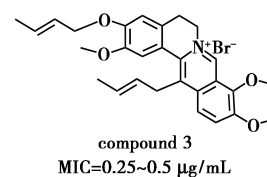


图 10 化合物 3 的化学结构及抗菌活性

Fig.10 Chemical structure and antibacterial activity of compound 3

氏志贺菌 (*Shigella flexneri*) 感染所致痢疾中发挥双重保护作用。体内实验显示, BBR 治疗可显著缓解由福氏志贺菌感染引起的痢疾症状。体外机制研究表明, BBR 通过抑制 FtsZ 蛋白的 GTP 酶活性, 干扰细菌细胞分裂, 从而抑制福氏志贺菌的生长。与此同时, 体内研究进一步揭示, BBR 可抑制半胱天冬酶-1 (Caspase-1) 的表达, 减轻线粒体损伤, 进而阻断巨噬细胞焦亡, 有效缓解肠道炎症与组织损伤。

此外, Naz 等<sup>[45]</sup>通过计算模拟、生化实验及体外细胞筛选, 发现黄连素氯化物是伤寒沙门菌 (StFtsZ) 的潜在抑制剂。研究显示, 黄连素氯化物对 StFtsZ 具有最佳结合亲和力, 其中黄连素氯化物的解离常数 (KD) 达 7  $\text{mol/cm}^3$ , 可抑制 70% 的 StFtsZ GTP 酶活性及聚合率。

## 4 小檗碱抗真菌研究进展

### 4.1 念珠菌属

黄连素盐酸盐 (BH) 是黄连属 (*Coptis*) 药用植物的主要活性成分之一, 具有广泛的抗菌活性, 在念珠菌感染治疗中亦展现出潜在应用价值。

Huang 等<sup>[46]</sup>的研究表明, BH 可通过调控高渗甘油促分裂原活化蛋白激酶 (HOG-MAPK) 通路, 抑制氟康唑耐药白色念珠菌的生长。机制研究发现, BH 显著上调该通路中 SLN1、SSK2、PBS2 及 HOG1 等核心基因的表达, 进而影响下游多个关键生理调节因子。同时, BH 通过上调呼吸代谢相关基因 ATP11 的表达, 并下调超氧化物歧化酶基因 SOD2 的表达, 诱导活性氧 (ROS) 在胞内累积。此外, BH 下调菌丝特异性基因 HWP1 的表达, 抑制白色念珠菌由酵母态向菌丝态的形态转换; 并通过下调几丁质合酶基因 CHS3 与  $\beta$ -(1,3)-葡聚糖合酶基因 GSC1 的表达, 破坏细胞壁完整性。上述改变伴随胞内甘油和 ROS 水平上升、生殖管与菌丝形成受阻, 以及细胞壁表面几丁质和  $\beta$ -1,3-葡聚糖暴露增加。综上, BH 通过干

预白色念珠菌多条关键生物学途径,具备替代传统唑类抗真菌药物的潜力。

#### 4.2 其他真菌

Zhang 等<sup>[47]</sup>的研究系统评估了黄连素对白色念珠菌(*Candida albicans*)、新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)、须癣毛癣菌(*Trichophyton mentagrophytes*)及蛙粪霉(*Basidiobolus ranarum*)等多种真菌的抗真菌活性,并进一步探讨了其在小鼠隐球菌感染模型中的治疗潜力。

体外实验表明,黄连素对上述真菌均表现出较强的抑菌活性,最低抑菌浓度(MIC)范围为 64~128  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。扫描电镜(SEM)与透射电镜(TEM)观察显示,黄连素可显著破坏新生隐球菌的细胞壁与细胞膜结构。分子结合实验表明,黄连素与真菌甾醇 14 $\alpha$ -脱甲基酶(CYP51)之间存在极强结合亲和力,解离常数(KD) $<1\times 10^{-12}$  mol/L,提示其可能通过强效抑制麦角甾醇生物合成途径发挥抗真菌作用。

体内研究进一步证实了黄连素的治疗潜力。在须癣毛癣菌感染的豚鼠模型中,黄连素可显著促进病灶愈合;在小鼠隐球菌感染模型中,黄连素治疗组生存时间延长、肺部炎症减轻,疗效与氟康唑相当。上述结果表明,黄连素通过破坏真菌细胞壁膜结构及靶向 CYP51 介导的麦角甾醇合成,发挥广谱抗真菌活性,具备成为临床抗真菌治疗方案的潜力。

### 5 结论

小檗碱作为一种来源于传统中药的季铵型异喹啉生物碱,凭借其多靶点协同机制、低耐药风险及良好安全性,在应对全球抗生素耐药危机中展现出重要研究价值与临床应用潜力。该化合物通过破坏细胞膜完整性、嵌入 DNA 抑制复制转录、干扰蛋白质合成、抑制外排泵活性、干预群体感应与生物膜形成、阻断脂肪酸合成与能量代谢等多条通路实现对细菌的多维打击,显著降低了单一靶点突变所致耐药风险。体外研究证实,小檗碱及其结构优化衍生物对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、万古霉素耐药肠球菌、碳青霉烯耐药肺炎克雷伯菌、多重耐药鲍曼不动杆菌、耐碳青霉烯铜绿假单胞菌及耐药幽门螺杆菌、志贺氏菌、结核分枝杆菌等临床重要耐药菌均具抑制作用,部分衍生物经结构修饰后最低抑菌浓度可降至亚微克/毫升级别,活性提升 4 倍以上;同时,小檗碱作为天然

外排泵抑制剂,可显著提高环丙沙星、阿奇霉素、多黏菌素、舒巴坦等多种抗生素在菌体内的积累浓度,广谱抑制主要促进因子超家族、抗性-结节-细胞分裂家族及 ATP 结合盒转运蛋白等外排泵家族,从而恢复耐药菌株的抗生素敏感性。在抗真菌领域,小檗碱不仅抑制白色念珠菌、新生隐球菌、须癣毛癣菌等临床常见真菌,还通过调控高渗甘油促分裂原活化蛋白激酶通路、诱导活性氧积累、破坏线粒体功能、抑制铁摄取及靶向 CYP51 抑制麦角甾醇合成等多途径发挥抗真菌活性,与氟康唑、两性霉素 B 联用呈现协同效应。针对小檗碱水溶性差、生物利用度低等瓶颈问题,温敏水凝胶、超分子纳米颗粒、自组装无载体体系等新型递送策略已在动物模型中展现出良好的局部抗感染效果、组织修复能力及生物安全性,为其临床转化提供了技术支撑。此外,小檗碱不仅直接杀灭病原体,还可通过调控 Caspase-1、NF- $\kappa$ B、NOTCH 等信号通路抑制细胞焦亡、减轻炎症损伤、保护肠道屏障、扩增记忆 T 细胞群,在感染与免疫交叉领域展现出独特的抗菌与免疫调控双重价值。尽管当前研究在高效低毒衍生物理性设计、体内药代动力学证据、制剂规模化生产路径及高质量临床研究等方面仍面临诸多挑战,但小檗碱及其衍生物凭借其多靶点抗菌机制、低耐药风险、良好的协同增效能力及可期的制剂可塑性,已成为应对多重耐药菌感染的重要候选分子,未来需进一步聚焦作用靶点系统解析、制剂临床转化及循证医学证据积累,推动这一传统中药成分从经验应用迈向精准治疗,为全球抗生素耐药危机提供源自中医药的解决方案。

#### 参考文献:

- [1] Harrington N E, Kottara A, Cagney K, Shepherd M J, Grimsey E M, Fu T, Hull R C, Chong C E, Baker K S, Childs D Z, Fothergill J L, Chalmers J D, Brockhurst M A, Paterson S. *J. Infect.*, 2024, **89**(5): 106275.
- [2] Li W W, Hu J M, Li L, Zhang M G, Cui Q Y, Ma Y N, Su H N, Zhang X H, Xu H, Wang M Y. *Front. Microbiol.*, 2022, **13**: 896916.
- [3] Wagenlehner F M E, Dittmar F. *Eur. Urol.*, 2022, **82**(6): 658.
- [4] Eichel V M, Last K, Brühwasser C, Baum H, Dettenkofer M, Götting T, Grundmann H, Güldenhöven H, Liese J, Martin M, Papan C, Sadaghiani C, Wendt C, Werner G, Mutters N T. *J. Hosp. Infect.*, 2023, **141**: 119-128.

- [5] Hidalgo-tenorio C, Bou G, Oliver A, Rodríguez-aguirregabiria M, Salavert M, Martínez-martínez L. *Drugs*, 2024, **84**(12): 1519-1539.
- [6] Abbas A, Barkhouse A, Hackenberger D, Wright G D. *Cell Host Microbe*, 2024, **32**(6): 837-851.
- [7] Theuretzbacher U, Blasco B, Duffey M, Piddock L J V. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2023, **22**(12): 957-975.
- [8] Mlynarczyk-bonikowska B, Kowalewski C, Krolak-ulinska A, Marusza W. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, **23**(15): 8088.
- [9] Tang K, Zhao H. *Infect. Drug Resist.*, 2023, **16**: 811-820.
- [10] Li Y P, Kumar S, Zhang L H, Wu H J, Wu H Y. *Open Med.*, 2023, **18**(1): 20230707.
- [11] Baran A, Kwiatkowska A, Potocki L. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, **24**(6): 5777.
- [12] Bavaro D F, Belati A, Bussini L, Cento V, Diella L, Gatti M, Saracino A, Pea F, Viale P, Bartoletti M. *Expert Opin. Drug Saf.*, 2024, **23**(1): 9-36.
- [13] Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet D L, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outtersson K, Patel J, Cavaleri M, Cox E M, Houchens C R, Grayson M L, Hansen P, Singh N, Theuretzbacher U, Magrini N, Aboderin A O, Al-abri S S, Awang J N, Benzonana N, Bhattacharya S, Brink A J, Burkert F R, Cars O, Cornaglia G, Dyar O J, Friedrich A W, Gales A C, Gandra S, Giske C G, Goff D A, Goossens H, Gottlieb T, Guzman B M, Hryniewicz W, Kattula D, Jinks T, Kanj S S, Kerr L, Kieny M P, Kim Y S, Kozlov R S, Labarca J, Laxminarayan R, Leder K, Leibovici L, Levy-hara G, Littman J, Malhotra-kumar S, Manchanda V, Moja L, Ndoye B, Pan A, Paterson D L, Paul M, Qiu H B, Ramon-pardo P, Rodríguez-baño J, Sanguinetti M, Sengupta S, Sharland M, Si-mehand M, Silver L L, Song W, Steinbakk M, Thomsen J, Thwaites G E, Meer J W, Kinh N, Vega S, Villegas M V, Wechsler-fördös A, Wertheim H F L, Wesangula E, Woodford N, Yilmaz F O, Zorzet A. *Lancet Infect. Dis.*, 2018, **18**(3): 318-327.
- [14] Privalsky T M, Soohoo A M, Wang J H, Walsh C T, Wright G D, Gordon E M, Gray N S, Khosla C. *J. Am. Chem. Soc.*, 2021, **143**(50): 21127-21142.
- [15] Guo N, Zhao X C, Li W L, Shi C, Meng R Z, Liu Z H, Yu L. *J. Med. Microbiol.*, 2015, **64**(8): 891-900.
- [16] Olleik H, Yacoub T, Hoffer L, Gnansounou S M, Benhaiem-henry K, Nicoletti C, Mekhalfi M, Pique V, Perrier J, Hijazi A, Baydoun E, Raymond J, Piccerelle P, Maresca M, Robin M. *Antibiotics*, 2020, **9**(7): 381.
- [17] Khan S, Hussain A, Attar F, Bloukh S H, Edis Z, Sharifi M, Balali E, Nemati F, Derakhshankhah H, Zeinabad H A, Nabi F, Khan R H, Hao X, Lin Y T, Hua L L, Hagen T L M, Falahati M. *Biomed. Pharmacother.*, 2022, **146**: 112531.
- [18] Sun N, Chan F Y, Lu Y J, Neves M A C, Lui H K, Wang Y, Chow K Y, Chan K F, Yan S C, Leung Y C, Abagyan R, Chan T H, Wong K Y. *PLoS One*, 2014, **9**(5): e97514.
- [19] Feng X J, Sureda A, Jafari S, Memariani Z, Tewari D, Annunziata G, Barrea L, Hassan S T S, Šmejkal K, Malanik M, Sychrová A, Barreca D, Ziberna L, Mahmoodally M F, Zengin G, Xu S W, Nabavi S M, Shen A Z. *Theranostics*, 2019, **9**(7): 1923-1951.
- [20] Zhang Q, Liu J, Duan H, Li R L, Peng W, Wu C J. *J. Adv. Res.*, 2021, **34**: 43-63.
- [21] Rauf A, Abu-izneid T, Khalil A A, Imran M, Shah Z, Emran T, Mitra S, Khan Z, Alhumaydhi F A, Aljohani A S M, Khan I, Rahman M M, Jeandet P, Gondal T A. *Molecules*, 2021, **26**(23): 7368.
- [22] Li T, Wang P L, Guo W B, Huang X M, Tian X H, Wu G R, Xu B, Li F F, Yan C, Liang X J, Lei H M. *ACS Nano*, 2019, **13**(6): 6770-6781.
- [23] Zhang X J, Sun X Y, Wu J X, Wu Y, Wang Y L, Hu X Q, Wang X Y. *Front. Microbiol.*, 2020, **11**: 621.
- [24] Fu L L, Mou J J, Deng Y R, Ren X L. *Front. Pharmacol.*, 2022, **13**: 940282.
- [25] Li X D, Ma Z C, Tang Q, Gui Z W, Zhang B, Sun G, Li J W, Li J, Li M M, Li X G, Ma H, Ye X L. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 2023, **191**: 106602.
- [26] Tong J J, Hou X L, Cui D F, Chen W, Yao H, Xiong B H, Cai L R, Zhang H, Jiang L S. *Carbohydr. Polym.*, 2022, **278**: 118910.
- [27] Hendi S S, Haghghi H, Shahriari S. *Mashhad. Dent. School*, 2021, **45**(3): 289-298.
- [28] Chen L H, Bu Q Q, Xu H, Liu Y, She P F, Tan R C, Wu Y. *Microbiol. Res.*, 2016, **186/187**: 44-51.
- [29] Zhou Y, Liu Z Y, Wen J, Zhou Y, Lin H C. *Microbiol. Spectr.*, 2023, **11**(5): e02123-e02170.
- [30] Yang X, Zheng D M, Yong J Y, Li Y C, Sun Y Z, Zhao F, Tang D Y, Xie Y, Bi D M. *Pathogens*, 2025, **14**(7): 662.
- [31] Wang L, Xu T, Wu S, Zhao C, Huang H H. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 2025, **65**(5): 107468.
- [32] Rana H K, Singh A K, Kumar R, Pandey A K. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 2024, **397**(3): 1251-1273.
- [33] Li Y, Ge X Z. *Microbiol. Spectr.*, 2023, **11**(2): e03324-

- e03322.
- [34] Zhang Y C, Tan P, Zhao Y, Ma X. *Gut Microbes*, 2022, **14**(1):2055943.
- [35] Wang Y F, Zhang R N, Wang P F, Zhang W L, Li Z J, Pang X Y, Huang F F, Wang S S, Liu X N, Zhang H. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2025, **15**:1565714.
- [36] Morita Y, Nakashima K, Nishino K, Kotani K, Tomida J, Inoue M, Kawamura Y. *Front. Microbiol.*, 2016, **7**:1233.
- [37] Zhao Z J, Guo M Y, Xu X N, Hu Y, Liu D M, Wang C X, Liu X W, Li Y W. *Oxid. Med. Cell. Longev.*, 2022, **2022**(1):3858500.
- [38] Brennan B M, Coyle J R, Marchaim D, Pogue J M, Boehme M, Finks J, Malani A N, VerLee K E, Buckley B O, Mollon N, Sundin D R, Washer L L, Kaye K S. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.*, 2014, **35**(4):342-349.
- [39] Zhong C L, Lin S H, Li Z Q, Yang X J. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, 2025, **15**:1541704.
- [40] Vafaeian A, Mahmoudi H, Daneshpazhoo M. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2024, **17**(5/6):489-503.
- [41] Saha S, Roy A, Gill H S, Rajeev M, Nag M, Pandit S, Lahiri D, Bhattacharya D, Maitra D. *Arch. Microbiol.*, 2026, **208**(2):115.
- [42] Zhang X, Wang G Z, Kuang W H, Xu L T, He Y T, Zhou L R, Zhang Y, Chen R X, Li H Y, Fan T Y, Song Y L, Wang J G. *Bioorg. Chem.*, 2024, **151**:107628.
- [43] Guo X X, Zhao X S, Lu X, Zhao L P, Zeng Q X, Chen F B, Zhang Z M, Xu M Y, Feng S J, Fan T Y, Wei W, Zhang X, Pang J, You X F, Song D Q, Wang Y X, Jiang J D. *Signal Transduct. Target. Ther.*, 2024, **9**(1):183.
- [44] Chi X Y, Ding J W, Zhang Y, Chen Y, Han Y X, Lin Y, Jiang J D. *Phytomedicine*, 2025, **139**:156517.
- [45] Naz F, Kumar M, Koley T, Sharma P, Haque M A, Kapil A, Kumar M, Kaur P, Ethayathulla A S. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2022, **219**:428-437.
- [46] Huang X X, Yi Y L, Yong J Y, Sun J Y, Song Z, Li D M, Li Y. *J. Antibiot.*, 2021, **74**(11):807-816.
- [47] Zhang C W, Huang D Y, Rajoka M S R, Wu Y, He Z D, Ye L, Wang Y, Song X. *Molecules*, 2024, **29**(21):5079.