

黄连素的生物学功能及治疗口腔疾病研究的进展

崔钰嘉 孙建勋 周学东

口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床医学研究中心
四川大学华西口腔医院牙体牙髓病科 成都 610041

[摘要] 黄连素（小檗碱）是从黄连、三颗针、黄柏等天然药物中提取的异喹啉类生物碱，具有广泛的药理作用，能够有效地抗惊厥、抗高血压、抗肿瘤、抗抑郁、抗炎、降血脂、降血糖等。近年来，由于其丰富的生物学功能，人们逐渐发掘出黄连素用于治疗口腔疾病的潜力，研究其与龋病、根尖周炎、牙周病、口腔黏膜病、颌面部肿瘤的关系。本文就黄连素的生物学功能和其在口腔领域中的研究进展作一综述，为进一步研究黄连素在治疗口腔疾病的应用提供参考。

[关键词] 黄连素； 龋病； 根尖周炎； 牙周炎； 口腔黏膜病； 肿瘤

[中图分类号] R 78 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2020029



开放科学（资源服务）
标识码（OSID）

Progress for understanding the effect of berberine in oral diseases Cui Yujia, Sun Jianxun, Zhou Xuedong. (*State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Dept. of Operative Dentistry and Endodontics, West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China*)

This study was supported by Sichuan Science and Technology Pillar Program (2016RZ0035).

[Abstract] Berberine is a benzylisoquinoline alkaloid, occurring as one of the main active ingredients in many traditional herbs including coptis, barberry, phellodendron. Several studies have depicted its anticonvulsant, antihypertensive, antidepressant, anti-inflammatory, hypolipidemic, and antidiabetic biological effect. Depending on a rich and varied biological function, the potential of berberine for curing oral diseases has been discovered recently. Researchers focus on the relation of berberine to oral diseases, such as periodontitis, caries, periapical periodontitis, diseases of oral mucosa, oral/maxillofacial. The review pays attention to the biological function of berberine as well as its roles in oral diseases.

[Key words] berberine; caries; periapical periodontitis; periodontitis; diseases of oral mucosa; tumor

黄连素又名小檗碱，是从黄连、三颗针、黄柏等天然药物中提取的异喹啉类生物碱。早期，凭借着显著的抗微生物作用，黄连素在印度和中国的传统医学中用于治疗细菌性腹泻、肠寄生虫、沙眼等疾病已有至少3 000年的历史^[1]。近年来，黄连素许多不为人知的药理作用逐渐被发现。已有研究证明，黄连素具有抗高血压、抗肿瘤、抗抑郁、神经保护、抗炎、降血脂、降血糖等作用。近期，黄连素在各种慢性病中的作用备受关注，其中一部分研究者将其生物学作用与口腔疾病的治疗联系在一起，为口腔疾病的治疗提

[收稿日期] 2019-05-07; [修回日期] 2019-09-24

[基金项目] 四川省科技支撑项目（2016RZ0035）

[作者简介] 崔钰嘉，博士，Email: 1214697348@qq.com

[通信作者] 孙建勋，副教授，博士，Email: jxsun@scu.edu.cn

供了新思路和新依据。本文就黄连素在口腔疾病中应用的新进展作一综述。

1 黄连素的生物学功能

1.1 抗微生物

黄连素主要通过破坏菌体细胞壁及细胞膜，改变膜的通透性，扰乱菌体代谢，阻止菌体DNA及蛋白质合成等方面来发挥杀菌抑菌作用^[2]。目前有部分学者^[3]合成了黄连素的衍生物，进一步提升了黄连素的抗菌作用，使其也可以作用于耐药菌和真菌等。氨基黄连素在浓度为 $2 \text{ nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ 时就可以有效抑制耐药鲍曼不动杆菌生长，9-氧-丁-13（4-异丙基）黄连素衍生物（9-O-butyl-13-(4-isopropylbenzyl) berberine derivative, KR-72）则对

隐球菌属及念珠菌属展现出强大的杀真菌能力，其最小抑菌浓度（minimum inhibition concentration, MIC）为 $0.25\sim8\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[4]。

1.2 免疫调节

黄连素可直接作用于免疫细胞，在自身免疫神经炎大鼠模型中，黄连素可抑制淋巴细胞增殖、下调肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor, TNF）- α 、白细胞介素（interleukin, IL）-10、减少免疫球蛋白（immunoglobulin, Ig）G1和IgG2a^[5]。通过影响调节性T细胞和辅助性T细胞（helper T cell, Th）17细胞的平衡，黄连素可以用于治疗风湿性关节炎^[6]。黄连素还是多巴胺（dopamine, DA）D1和D2样受体的拮抗剂，抑制固有免疫和获得性免疫^[7]。同时黄连素也可以调节炎症因子。Chitra等^[8]研究发现，它可以减少TNF- α 、核因子（nuclear factor, NF）- κ B、转化生长因子（transforming growth factor, TGF）- β 1的表达来降低博莱霉素引起的肺纤维化发生。黄连素的抗炎作用还使它能保护肠道上皮屏障，调节肠黏膜炎症因子，用于治疗肠胃炎^[9]。

1.3 抗肿瘤

黄连素可以抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭、增殖，阻断细胞周期，增强肿瘤细胞自噬和凋亡^[10]。有研究显示，黄连素可以将雄激素敏感的DU145、PC-3和雄激素不敏感的LNCaP前列腺癌细胞^[11]、BIU-87和T24膀胱癌细胞株^[12]、A549肺癌细胞^[13]阻断在G1期。黄连素剂量依赖性减少MCF7乳腺癌细胞和MDAMB231肺癌细胞的基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinase, MMP）-1和MMP-9 mRNA和蛋白的表达，因此可能用于防止肺癌转移^[14]。

1.4 调节骨代谢

黄连素具有治疗骨质疏松的潜力^[15]，不仅可以抑制骨吸收，还可以促进骨形成。有研究^[16]显示，这种作用通过抑制破骨细胞的NF- κ B和Akt通路的激活，来影响破骨细胞的形成和存活。在脂多糖（lipopolysaccharides, LPS）和聚乙烯颗粒诱导的小鼠颅骨缺损中，黄连素抑制破骨细胞的聚集和骨吸收^[17]。同时，它还可以激活p38分裂原激活蛋白激酶（mitogen activated protein kinase, MAPK）通路来促进成骨细胞分化^[18]，激活经典Wnt/ β -连环蛋白信号通路，提高骨髓间充质细胞的成骨分化^[19]。此外，给绝经后骨质疏松的妇女服用含酒花rho异 α 酸、黄连素、维生素D3、维生

素K1的营养物质，可使其产生骨表面标志物^[20]。

1.5 毒性

在动物实验中，黄连素对系统性疾病的研究多采用全身应用的方式，因此目前涉及黄连素的生物毒性作用的研究多为腹腔注射或口服浓度。黄连素对小鼠的口服半数致死量（median lethal doses, LD50）为 $329\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，腹腔注射LD50为 $23\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，其硫酸盐对大鼠腹腔注射LD50为 $205\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ^[21]。临床应用黄连素时，部分患者出现不良反应，但无明显毒性。以每分钟 $0.2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的速度注射黄连素30 min，可有效改善难治性心力衰竭患者（n=12）的心脏功能，但是有4例患者在注射黄连素1~20h后出现室性心动过速^[22]。Ⅱ型糖尿病患者口服黄连素（500 mg，每天3次）治疗13周时，34.5%的患者出现短暂的胃肠道不良反应，如腹泻、便秘、胀气和腹部不适，但肝酶和肌酐均无明显变化^[23]。

1.6 其他

此外，黄连素还具有降血脂、降血糖、抗抑郁、神经保护等作用。黄连素通过抑制脂肪生成，增加脂质分解和脂蛋白酯酶（lipoprotein lipase, LPL），上调低密度脂蛋白受体（low-density lipoproteins receptor, LDLR），下调前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶9（proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9）转录，稳定LDLR mRNA，抑制3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶（3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase, HMGR），实现降血脂作用^[24]。黄连素可有效改善Ⅱ型糖尿病小鼠的高糖血症，上调肝脏葡萄糖激酶水平^[25]。黄连素喂食小鼠15 d，低剂量（ $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）可以增加大脑中去甲肾上腺素、5-羟色胺（5-hydroxytryptamine, 5-HT）水平，高剂量（ $10\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ）时增加5-HT、DA水平，显示出抗抑郁效果^[26]。Simões Pires等^[27]研究，黄连素可以提高糖原合成酶激酶（glycogen synthase kinase, GSK）-3 β 磷酸化，抑制促凋亡信号通路，在大脑缺血中起到神经保护作用。

2 黄连素用于治疗口腔疾病

早年，黄连素因其良好的抗菌性主要用于感染根管的消毒。近年来，随着它在各种慢性病中的药理作用逐渐被发现，越来越多的研究者将黄连素应用于各种口腔疾病。黄连素凭借抗炎、抗

微生物、调节骨代谢的作用，在龋病、根尖周炎、牙周病的治疗中均取得了较好的研究结果。此外，黄连素的抗肿瘤作用也使其被用于颌面部肿瘤的研究中。

2.1 治疗龋病

龋病是在以细菌为主的多因素影响下，牙体硬组织发生慢性进行性破坏的疾病，链球菌属、乳杆菌属、放线菌属等被认为是主要的致龋菌。黄连素对变异链球菌、远缘链球菌、黏性放线菌的MIC分别为 0.625 、 0.625 、 $1.25\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[28]。此外，黄连素和青霉素、克林霉素、红霉素对变异链球菌、血链球菌、口腔链球菌的抑制具有明显的协同作用^[29]。

2.2 治疗牙髓根尖周病

根尖周炎是发生在牙根尖周组织的炎症性疾病，常常引起邻近的牙槽骨和根尖部牙骨质吸收、破坏。研究^[30]发现，将黄连提取液作为乳牙感染根管的消毒剂，发现其对根管内的厌氧菌的抑菌能力优于樟脑酚，与甲醛甲酚无差异，而且对黏膜和根尖周组织无刺激性。此外，Xie等^[31]将黄连素作为一种根管治疗冲洗液，研究对含具核梭杆菌、中间普氏菌、粪肠球菌混合生物膜的离体牙的冲洗效果，黄连素对具核梭杆菌、中间普氏菌、粪肠球菌的MIC分别为 31.25 、 3.8 、 $500\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ，单独使用时黄连素（ $2\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ ）抗菌效果较其他冲洗液弱，但黄连素联合1%氯己定的抗菌效果与 5.25% NaClO或2%氯己定的抗菌效果无明显差异。

2.3 治疗牙周病

牙周病是由细菌感染引起的发生在牙支持组织的慢性炎症性疾病，可以导致牙周附着丧失和牙槽骨吸收，使患牙松动^[32]。一些用于治疗牙周病的中药复方制剂，如金梔洁龈含漱液、唇齿清胃丸的有效成分中，都含有盐酸小檗碱。将含黄连素的黄连水提取物药膜用于表面刮治和根面平整术后，相较于空白组来说，其探诊深度变浅、附着丧失减少、菌斑指数降低、探诊出血有所改善，且各指标随时间推移呈继续改善状态^[33]。目前，黄连素用于治疗牙周炎的机制主要包括以下几个方面。

1) 黄连素有出众的抗微生物作用。它对包括内氏放线菌、牙龈卟啉单胞菌、中间普氏菌、产黑色素普氏菌和伴放线菌放线杆菌在内的牙周可疑致病菌有明显的抑制作用^[34]。此外，有研究^[35]显示，在卵巢切除大鼠中，黄连素可以通过调节

肠道菌群来减轻牙周炎的牙槽骨丢失。

2) 黄连素能够抑制牙周组织的炎症反应。有学者^[36]发现它能抑制促炎通路p38 MAPK/NF-κB，减少炎性因子TNF-α、IL-1β生成。同时，黄连素的盐酸盐也能够抑制LPS诱导的人牙周膜细胞产生的单核细胞趋化蛋白（monocyte chemoattractant protein, MCP）-1，减弱牙周炎病原菌引发的炎症反应^[37]。盐酸小檗碱凭借其多靶点作用优势，不仅降低TNF-α、IL-1β的效果优于盐酸米诺环素，而且可以升高骨钙素（osteocalcin, OCN）的水平^[38]。黄连素可以恢复牙龈卟啉单胞菌诱导的成骨相关基因表达的下调^[39]。在野生型小鼠和PCSK9敲除小鼠中，黄连素均可以用于治疗牙周炎，黄连素明显降低血清中的PCSK9、TNF-α和IL-1β水平^[40]。

另外，黄连素可以有效抑制MMP的表达，MMP被认为介导细胞外基质降解，参与牙周炎发生过程中的牙周组织瓦解和炎症反应^[41]。而黄连素可以有效抑制MMP的表达。Tu等^[42]发现，在牙龈卟啉单胞菌LPS刺激的人牙龈成纤维细胞、U-937巨噬细胞单独或共培养下，黄连素抑制pro-MMP-2、pro-MMP-9、MMP-2的表达，并且在实验性大鼠牙周炎中，黄连素可以降低牙周组织结扎后的胶原降解、牙槽骨吸收，以及MMP-2和MMP-9阳性表达的细胞数量。此外，黄连素的盐酸盐在抑制MMP-2和MMP-9表达的同时，还可以提高基质金属蛋白酶组织抑制物金属蛋白酶组织抑制因子（tissue inhibitors of metalloproteinase, TIMP）-2水平^[36]。

2.4 治疗口腔黏膜病

Jiang等^[43]将含 $5\text{ mg}\cdot\text{g}^{-1}$ 的黄连素凝胶用于治疗复发性阿弗他溃疡的临床随机对照双盲试验，发现它可以有效降低溃疡的疼痛程度、面积大小，改善红肿和渗出，并且没有过敏、感染、味觉异常等不良反应。

肌成纤维细胞与口腔黏膜下纤维性变密切相关，其突出表达α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin, α-SMA）和TGF-β1。 $20\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 的盐酸小檗碱降低口腔黏膜下纤维性变患者的肌成纤维细胞表达α-SMA和TGF-β1的表达，抑制成纤维细胞向肌成纤维细胞转化^[44]。

2.5 治疗颌面部肿瘤

最新研究发现，黄连素可以通过多种途径有效抑制肿瘤的侵袭和转移。黄连素可以诱导口腔

鳞状细胞癌上皮癌细胞形态改变、DNA裂解、核固缩，并且通过激活p38 MAPK信号通路诱导凋亡相关蛋白配体（factor associated suicide ligand, FasL）产生，上调促凋亡因子半胱天冬酶-8、9、3，多聚ADP-核糖聚合酶（poly(ADP-ribose) polymerase, PARP）、Bax、Bad和Apaf-1表达，下调抗凋亡因子B细胞淋巴瘤（B-cell lymphoma, Bcl）-2和Bcl-xL表达，致使口腔上皮癌细胞凋亡，并且通过MMP-2和MMP-9下调来抑制口腔上皮癌细胞的转移^[45]。另外，黄连素也可能成为抑制舌癌的转移和侵袭的药物，它通过黏着斑激酶（focal adhesion kinase, FAK）、IκB激酶（IκB kinase, IKK）和NF-κB介导的信号通路抑制人舌癌细胞系（human tongue carcinoma cell line, SCC）4 MMP-2、MMP-9的分泌，同时使与肿瘤侵袭性有关的尿激酶型纤溶酶原激活剂（urokinase-type plasminogen activator, u-PA）表达下降^[46]。

3 小结

黄连素作为传统中药在临幊上应用多年，由于其丰富的生物学功能以及多靶点作用机制，不仅在许多慢性病中发挥了显著的疗效，而且在口腔相关疾病中的应用也在不断发展。目前，当存在严重的基础性疾病如糖尿病、骨质疏松时，口腔疾病如牙周病因与全身疾病关系密切，临幊上因此无法取得满意疗效，黄连素可能成为治疗此类疾病的新思路。然而，黄连素复杂的作用机制使得一些药理活性及作用机制仍有待进一步探索，并且如何安全有效的将黄连素应用于临床仍值得思考和进一步研究。

4 参考文献

- [1] Birdsall TC, Kelly GS. Berberine: therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants[J]. Alt Med Rev, 1997, 2(2): 94-103.
- [2] 曹鹏, 张紫薇, 李滢, 等. 异喹啉类生物碱抑菌活性及抑菌机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(14): 2600-2606.
- Cao P, Zhang ZW, Li Y, et al. Progress of antibacterial activity and antibacterial mechanism of isoquinoline alkaloids[J]. China J Chin Mater Med, 2016, 41(14): 2600-2606.
- [3] Gao WW, Gopala L, Bheemanaboina RRY, et al. Discovery of 2-aminothiazolyl berberine derivatives as effectively antibacterial agents toward clinically drug-resistant Gram-negative *Acinetobacter baumannii*[J]. Eur J Med Chem, 2018, 146: 15-37.
- [4] Bang S, Kwon H, Hwang HS, et al. 9-O-butyl-13-(4-isopropylbenzyl) berberine, KR-72, is a potent antifungal agent that inhibits the growth of *Cryptococcus neoformans* by regulating gene expression[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109863.
- [5] Li H, Li XL, Zhang M, et al. Berberine ameliorates experimental autoimmune neuritis by suppressing both cellular and humoral immunity[J]. Scand J Immunol, 2014, 79(1): 12-19.
- [6] Wang X, He X, Zhang CF, et al. Anti-arthritis effect of berberine on adjuvant-induced rheumatoid arthritis in rats[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 89: 887-893.
- [7] Kawano M, Takagi R, Kaneko A, et al. Berberine is a dopamine D1- and D2-like receptor antagonist and ameliorates experimentally induced colitis by suppressing innate and adaptive immune responses[J]. J Neuroimmunol, 2015, 289: 43-55.
- [8] Chitra P, Saiprasad G, Manikandan R, et al. Berberine attenuates bleomycin induced pulmonary toxicity and fibrosis via suppressing NF-κB dependant TGF-β activation: a biphasic experimental study[J]. Toxicol Lett, 2013, 219(2): 178-193.
- [9] Zou K, Li Z, Zhang Y, et al. Advances in the study of berberine and its derivatives: a focus on antiinflammatory and anti-tumor effects in the digestive system [J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(2): 157-167.
- [10] Liu D, Meng X, Wu DL, et al. A natural isoquinoline alkaloid with antitumor activity: studies of the biological activities of berberine[J]. Front Pharmacol, 2019, 10: 9.
- [11] Mantena SK, Sharma SD, Katiyar SK. Berberine, a natural product, induces G1-phase cell cycle arrest and caspase-3-dependent apoptosis in human prostate carcinoma cells[J]. Mol Cancer Ther, 2006, 5(2): 296-308.
- [12] Yan KQ, Zhang C, Feng JB, et al. Induction of G1 cell cycle arrest and apoptosis by berberine in bladder cancer cells[J]. Eur J Pharmacol, 2011, 661(1/

- 2/3): 1-7.
- [13] James MA, Fu HJ, Liu Y, et al. Dietary administration of berberine or Phellodendron amurense extract inhibits cell cycle progression and lung tumorigenesis[J]. Mol Carcinog, 2011, 50(1): 1-7.
- [14] Kim S, Han J, Lee SK, et al. Berberine suppresses the TPA-induced MMP-1 and MMP-9 expressions through the inhibition of PKC- α in breast cancer cells[J]. J Surg Res, 2012, 176(1): e21-e29.
- [15] Xu DH, Yang W, Zhou CH, et al. Preventive effects of berberine on glucocorticoid-induced osteoporosis in rats[J]. Planta Med, 2010, 76(16): 1809-1813.
- [16] Hu JP, Nishishita K, Sakai E, et al. Berberine inhibits RANKL-induced osteoclast formation and survival through suppressing the NF-kappaB and Akt pathways[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 580(1/2): 70-79.
- [17] Zhou XX, Zhang C, Wang XQ, et al. Berberine inhibits lipopolysaccharide- and polyethylene particle-induced mouse calvarial osteolysis *in vivo*[J]. J Surg Res, 2012, 173(2): e47-e52.
- [18] Lee HW, Suh JH, Kim HN, et al. Berberine promotes osteoblast differentiation by Runx2 activation with p38 MAPK[J]. J Bone Miner Res, 2008, 23(8): 1227-1237.
- [19] Tao K, Xiao DM, Weng J, et al. Berberine promotes bone marrow-derived mesenchymal stem cells osteogenic differentiation via canonical Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. Toxicol Lett, 2016, 240(1): 68-80.
- [20] Holick MF, Lamb JJ, Lerman RH, et al. Hop rho iso-alpha acids, berberine, vitamin D3 and vitamin K1 favorably impact biomarkers of bone turnover in postmenopausal women in a 14-week trial[J]. J Bone Miner Metab, 2010, 28(3): 342-350.
- [21] Singh N, Sharma B. Toxicological effects of berberine and sanguinarine[J]. Front Mol Biosci, 2018, 5: 21.
- [22] Marin-Neto JA, Maciel BC, Secches AL, et al. Cardiovascular effects of berberine in patients with severe congestive heart failure[J]. Clin Cardiol, 1988, 11(4): 253-260.
- [23] Yin J, Xing HL, Ye JP. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Metab Clin Exp, 2008, 57(5): 712-717.
- [24] Yao ZM, Zhang L, Ji G. Efficacy of polyphenolic ingredients of Chinese herbs in treating dyslipidemia of metabolic syndromes[J]. J Integr Med, 2014, 12(3): 135-146.
- [25] Li M, Dang YQ, Li Q, et al. Berberine alleviates hyperglycemia by targeting hepatic glucokinase in diabetic db/db mice[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 8003.
- [26] Kulkarni SK, Dhir A. On the mechanism of antidepressant-like action of berberine chloride[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 589(1/2/3): 163-172.
- [27] Simões Pires EN, Frossa RL, Hoppe JB, et al. Berberine was neuroprotective against an *in vitro* model of brain ischemia: survival and apoptosis pathways involved[J]. Brain Res, 2014, 1557: 26-33.
- [28] 王少虎, 樊明文, 边专. 中草药抗致龋菌的实验研究[J]. 中华口腔医学杂志, 2001, 36(5): 385-387.
Wang SH, Fan MW, Bian Z. Experimental study of bacteriostatic activity of Chinese herbal medicines on primary cariogenic bacteria *in vitro*[J]. Chin J Stomatol, 2001, 36(5): 385-387.
- [29] Dziedzic A, Wojtyczka RD, Kubina R. Inhibition of oral streptococci growth induced by the complementary action of berberine chloride and antibacterial compounds[J]. Molecules, 2015, 20(8): 13705-13724.
- [30] 苏瑞云, 任雷. 黄连提取液对乳牙感染根管消毒作用的研究[J]. 中华口腔医学杂志, 1992, 27(5): 302-305, T017.
Su RY, Ren L. Study on the effect of Rhizoma Coptidis extract on root canal disinfection of deciduous teeth with infection[J]. Chin J Stomatol, 1992, 27(5): 302-305, T017.
- [31] Xie Q, Johnson BR, Wenckus CS, et al. Efficacy of berberine, an antimicrobial plant alkaloid, as an endodontic irrigant against a mixed-culture biofilm in an *in vitro* tooth model[J]. J Endod, 2012, 38(8): 1114-1117.
- [32] Kassebaum NJ, Bernabé E, Dahiya M, et al. Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and Meta-regression[J]. J Dent Res, 2014, 93(11): 1045-1053.
- [33] 吴益华, 姜广水, 张世周, 等. 黄连水提取物药膜辅助治疗慢性牙周炎的疗效评价[J]. 上海口腔医学, 2004, 13(4): 252-255.

- Wu YH, Jiang GS, Zhang SZ, et al. The clinical study on the adjunctive effects of aqueous extract from Coptis root for the treatment of chronic periodontitis [J]. Shanghai J Stomatol, 2004, 13(4): 252-255.
- [34] Hu JP, Takahashi N, Yamada T. Coptidis rhizoma inhibits growth and proteases of oral bacteria[J]. Oral Dis, 2000, 6(5): 297-302.
- [35] Jia X, Jia L, Mo L, et al. Berberine ameliorates periodontal bone loss by regulating gut microbiota[J]. J Dent Res, 2019, 98(1): 107-116.
- [36] 孙俊毅, 朱春晖, 刘瑾, 等. 盐酸小檗碱调节大鼠实验性牙周炎牙龈组织MMPs/TIMP 表达变化及其机制[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2016, 37(4): 551-555.
- Sun JY, Zhu CH, Liu J, et al. Berberine regulates MMPs/TIMP via inhibition of P38 MAPK/NF- κ B phosphorylation and anti-inflammation in rat experimental periodontitis[J]. J Xi'an Jiaotong Univ (Med Sci), 2016, 37(4): 551-555.
- [37] 张帆, 余占海. 盐酸小檗碱对人牙周膜细胞分泌单核细胞趋化蛋白1影响的体外实验[J]. 中华口腔医学杂志, 2012, 47(10): 610-613.
- Zhang F, Yu ZH. Effect of berberine hydrochloride on the secretion of monocyte chemoattractant protein-1 from human periodontal ligament cells *in vitro*[J]. Chin J Stomatol, 2012, 47(10): 610-613.
- [38] 赵玮, 高承志. 4种药物对大鼠牙周炎相关细胞因子影响的比较研究[J]. 实用口腔医学杂志, 2010, 26(1): 47-50.
- Zhao W, Gao CZ. A comparative study of the effects of four kinds of drugs on periodontitis-related cytokines of rats[J]. J Pract Stomatol, 2010, 26(1): 47-50.
- [39] Zhang R, Yang J, Wu J, et al. Berberine promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells with therapeutic potential in periodontal regeneration [J]. Eur J Pharmacol, 2019, 851: 144-150.
- [40] Sun HL, Wu YR, Song FF, et al. Role of PCSK9 in the development of mouse periodontitis before and after treatment: a double-edged sword[J]. J Infect Dis, 2018, 217(4): 667-680.
- [41] Sorsa T, Tjäderhane L, Konttinen YT, et al. Matrix metalloproteinases: contribution to pathogenesis, diagnosis and treatment of periodontal inflammation [J]. Ann Med, 2006, 38(5): 306-321.
- [42] Tu HP, Fu MM, Kuo PJ, et al. Berberine's effect on periodontal tissue degradation by matrix metalloproteinases: an *in vitro* and *in vivo* experiment[J]. Phytomedicine, 2013, 20(13): 1203-1210.
- [43] Jiang XW, Zhang Y, Zhu YL, et al. Effects of berberine gelatin on recurrent aphthous stomatitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in a Chinese cohort[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 115(2): 212-217.
- [44] 万韬, 刘国素. 盐酸小檗碱对口腔黏膜成纤维细胞分化的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(4): 440-441.
- Wan T, Liu GS. Effect of berberine on the differentiation of oral fibroblasts[J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2011, 27(4): 440-441.
- [45] Kim JS, Oh D, Yim MJ, et al. Berberine induces FasL-related apoptosis through p38 activation in KB human oral cancer cells[J]. Oncol Rep, 2015, 33(4): 1775-1782.
- [46] Ho YT, Yang JS, Li TC, et al. Berberine suppresses *in vitro* migration and invasion of human SCC-4 tongue squamous cancer cells through the inhibitions of FAK, IKK, NF- κ B, U-PA and MMP-2 and -9[J]. Cancer Lett, 2009, 279(2): 155-162.

(本文编辑 张玉楠)