doi：10.7499/j.issn.1008-8830.2603057

论著·实验研究

小檗碱通过TLR4/MyD88/NF-κB/NLRP3通路改善新生儿坏死性小肠结肠炎相关脑损伤机制研究

陈佳琦　吕宇新　刘莎莎　张燕　华子瑜

（重庆医科大学附属儿童医院新生儿科/儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室，重庆　400014）

［摘要］**目的**　探讨小檗碱（berberine, BBR）对新生儿坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis, NEC）相关脑损伤的保护作用及其机制。**方法**　构建NEC小鼠模型，将小鼠分为对照组、模型组、BBR低剂量组（2.5 mg/kg）、BBR高剂量组（5 mg/kg），每组24只。记录小鼠体重变化及生存情况；采用苏木精-伊红染色观察肠道、脑组织病理损伤程度，尼氏染色评估海马神经元损伤情况，免疫组化法检测海马小胶质细胞活化水平，酶联免疫吸附试验检测肠、脑脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）含量，蛋白质印迹法（Western blot, WB）与荧光定量聚合酶链式反应法检测脑组织肿瘤坏死因子-α、白细胞介素（interleukin, IL）-6、IL-1β mRNA及蛋白表达水平；WB法检测Toll样受体4（Toll-like receptor 4, TLR4）/髓系分化初级反应蛋白质88（myeloid differentiation primary response 88, MyD88）/核因子κB（nuclear factor-κB, NF-κB）信号通路及核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3（nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3）炎症小体相关蛋白、血脑屏障紧密连接相关蛋白表达水平；采用旷场实验、新物体识别实验、Y迷宫实验及Morris水迷宫实验评估小鼠远期神经行为功能。将BV2小胶质细胞随机分为空白组、LPS组、LPS+BBR组、LPS+瑞沙托维（Resatorvid, TAK-242）组（n=3）。采用CCK-8法检测细胞活力，WB法检测各组细胞炎症通路蛋白表达水平。**结果**　与模型组比较，BBR低剂量组、BBR高剂量组肠道与脑组织病理改变较模型组减轻，肠道病理评分、第3~5天逃避潜伏期、活化表型的离子钙接头蛋白分子1阳性小胶质细胞数量及肿瘤坏死因子-α、IL-6、IL-1β mRNA和蛋白表达水平降低（P<0.05），自发交替率升高（P<0.05）；BBR高剂量组肠、脑LPS水平及脑组织TLR4/MyD88/NF-κB信号通路、NLRP3炎症小体相关蛋白表达水平降低（P<0.05），造模后第1~3天体重、中央区行进距离、中央区停留时间、测试期识别指数、平台穿越次数、目标象限停留时间百分比、脑组织紧密连接相关蛋白表达升高（P<0.05）。与LPS组比较，LPS+BBR组、LPS+TAK-242组TLR4/MyD88/NF-κB信号通路及NLRP3炎症小体相关蛋白表达水平降低（P<0.05）。**结论**　BBR可减轻NEC模型小鼠脑损伤并改善远期神经功能，高剂量作用更显著；其机制可能与维持血脑屏障完整性、抑制TLR4/MyD88/NF-κB信号通路及NLRP3炎症小体活化有关。　［中国当代儿科杂志，2026，28（8）：1008-1018］

［关键词］小檗碱；坏死性小肠结肠炎；脑损伤；血脑屏障；小鼠；小胶质细胞

Berberine attenuates necrotizing enterocolitis-associated brain injury via the TLR4/MyD88/NF-κB/NLRP3 pathway

CHEN Jia-Qi, LYU Yu-Xin, LIU Sha-Sha, ZHANG Yan, HUA Zi-Yu. Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing 400014, China (Hua Z-Y, Email: h_ziyu@126.com)

Abstract: Objective　To investigate the protective effects and underlying mechanisms of berberine (BBR) on

［收稿日期］2026-03-26；［接受日期］2026-06-25
［基金项目］国家重点研发计划（2024YFC2707705）。
［作者简介］陈佳琦，女，硕士研究生。
［通信作者］华子瑜，女，主任医师。Email：h_ziyu@163.com。

brain injury related to neonatal necrotizing enterocolitis (NEC). **Methods** An NEC mouse model was established and mice were assigned to control, model, low-dose BBR (2.5 mg/kg), and high-dose BBR (5 mg/kg) groups (n=24 per group). Body weight and survival were recorded. Hematoxylin-eosin staining was performed to assess pathological damage in intestinal and brain tissues; Nissl staining was performed to evaluate neuronal injury in the hippocampus; immunohistochemistry was conducted to detect microglial activation in the hippocampus. Lipopolysaccharide (LPS) levels in the intestine and brain were measured by ELISA. Western blot and quantitative PCR were used to quantify the protein and mRNA expression of tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), and interleukin-1β (IL-1β) in brain tissue. Western blot was further used to examine the protein expression related to the TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway, NLRP3 inflammasome, and blood-brain barrier (BBB) tight junction proteins (ZO-1, Occludin, Claudin-5). Neurobehavioral functions were evaluated by the open field, novel object recognition, Y-maze, and Morris water maze tests. *In vitro*, BV2 microglial cells were divided into control, LPS, LPS+BBR, or LPS+TAK-242 (TLR4 inhibitor) groups (n=3 per group). Cell viability was assessed by CCK-8 assay and inflammatory signaling proteins were measured by Western blot. **Results** Compared with the model group, both BBR doses alleviated intestinal and brain pathology; the intestinal pathology score, escape latency on days 3 to 5, number of activated microglia (immunoreactive for ionized calcium-binding adaptor molecule 1), and TNF-α, IL-6, IL-1β mRNA/protein levels decreased significantly (P<0.05), while the spontaneous alternation rate increased (P<0.05). High-dose BBR reduced intestinal and brain LPS levels and downregulated the TLR4/MyD88/NF-κB pathway and NLRP3 inflammasome-related protein expression in the brain (P<0.05). During days 1 to 3 after NEC induction, body weight, central zone movement distance, central zone residence time, recognition index in the testing phase, platform crossings, percentage of time spent in the target quadrant, and expression of BBB tight junction proteins increased significantly in the high-dose group (P<0.05). *In vitro*, LPS+BBR and LPS+TAK-242 treatments reduced the protein expression related to the TLR4/MyD88/NF-κB pathway and NLRP3 inflammasome compared with LPS alone (P<0.05). **Conclusions** BBR can alleviate brain injury in NEC model mice and improve long-term neurological outcomes dose-dependently. These effects likely involve preservation of BBB integrity and suppression of microglial activation via inhibition of the TLR4/MyD88/NF-κB/NLRP3 signaling pathway.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2026, 28(8): 1008-1018]

Key words: Berberine; Necrotizing enterocolitis; Brain injury; Blood-brain barrier; Mouse; Microglia

新生儿坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis, NEC）是新生儿期严重的胃肠道疾病，病死率高，多见于早产儿，出生体重<1 500 g的患儿发病率可达10%[1-2]。随着新生儿救治水平提高，NEC患儿存活率上升，但约40%并发神经发育障碍，遗留运动、认知缺陷，加重家庭与社会负担[3]。

NEC相关脑损伤的发病机制尚未完全阐明。既往研究表明，小胶质细胞活化介导的神经炎症是诱发NEC相关脑损伤及远期神经功能障碍的核心机制[4]。小胶质细胞活化可通过Toll样受体4（Toll-like receptor 4, TLR4）下游通路及核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3（nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3, NLRP3）炎症小体，诱发中枢过度炎症反应，参与各类脑损伤病理进程[5-7]。因此，TLR4通路及NLRP3炎症小体可能是防治脑损伤的重要靶点。

小檗碱（berberine, BBR）是从黄连、黄柏等中药中提取的异喹啉类生物碱，具备抗炎、抗氧化、免疫调节活性，因其强大的抗炎作用而被广泛应用于感染性腹泻、胃肠炎、肠道炎性病变等多种胃肠病症的治疗[8-10]。近年来，研究发现BBR可通过保护血脑屏障（blood-brain barrier, BBB）、抑制神经炎症缓解阿尔茨海默病、脑出血等中枢病变[11-12]。然而，BBR在NEC相关脑损伤中的作用尚不明确。本研究假设BBR可通过维持BBB完整性、抑制小胶质细胞TLR4/髓系分化初级反应蛋白质88（myeloid differentiation primary response 88, MyD88）/核因子κB（nuclear factor-κB, NF-κB）/NLRP3通路，减轻NEC相关脑损伤并改善远期神经功能。本研究通过构建NEC小鼠模型和脂多糖（lipopolysaccharide, LPS）诱导小鼠BV2小胶质细胞炎症模型，明确BBR的神经保护效应并解析其分子机制，为NEC相关脑损伤保护策略提供实验依据，进而为改善NEC、败血症等新生儿重症感染相关中毒性脑病预后提供新思路。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级健康成年C57BL/6小鼠购自重庆医科大学实验动物中心，饲养于重庆医科大学附属儿童医院动物实验中心，饲养环境符合SPF级动物饲养标准。雌雄小鼠按1∶2比例合笼，选取7日龄新

生仔鼠用于后续实验。本实验已通过重庆医科大学附属儿童医院动物实验中心伦理审查委员会审批（CHCMU-IACUC20250318007）。

1.2 细胞与主要试剂

小鼠BV2小胶质细胞购自武汉普诺赛生命科技有限公司；BBR（盐酸小檗碱单体，纯度99.92%，货号HY-18258）、TLR4抑制剂瑞沙托维（resatorvid, TAK-242）购自美国MedChemExpress公司；LPS购自美国Sigma-Aldrich公司；小鼠LPS酶联免疫吸附试验（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司；CCK-8试剂盒购自重庆泽恒生物技术有限公司；抗NLRP3抗体购自美国Novus Biologicals公司；抗凋亡相关斑点样蛋白（apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD, ASC）抗体购自江苏亲科生物研究中心有限公司；抗白细胞介素（interleukin, IL）-6、抗IL-1β、抗肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α, TNF-α）、抗消皮素D N端片段（gasdermin D N-terminal fragment, GSDMD-N）抗体购自杭州华安生物技术有限公司；抗离子钙接头蛋白分子1（ionized calcium-binding adaptor molecule 1, Iba-1）、抗咬合蛋白（Occludin）、抗闭合蛋白-5（Claudin-5）、抗MyD88、抗磷酸化核因子κB p65（phospho-nuclear factor-κB p65, p-NF-κB p65）、抗β-肌动蛋白（β-actin）抗体购自成都正能生物技术有限责任公司；抗兔免疫组化检测试剂盒，抗闭锁小带蛋白1（zonula occludens-1, ZO-1）、抗TLR4、抗NF-κB p65、抗胱天蛋白酶1（caspase-1）p20抗体购自武汉三鹰生物技术有限公司。

1.3 动物分组及处理

选取7日龄C57BL/6同窝新生小鼠，随机分为对照组、模型组、BBR低剂量组和BBR高剂量组，每组24只。对照组全程采用母鼠母乳喂养，其余各组通过人工喂养联合缺氧、冷刺激干预3 d，建立NEC小鼠模型[13]。建模期间每日监测体重、症状及存活情况。BBR低剂量组、BBR高剂量组小鼠分别腹腔注射2.5 mg/kg、5 mg/kg BBR，每日1次；模型组腹腔注射等体积磷酸盐缓冲液。BBR给药剂量参照预实验及既往文献确定[14]。

1.4 细胞培养和处理

采用CCK-8法筛选BBR干预浓度：BV2细胞经0~20 μmol/L BBR梯度浓度处理24 h后，加入含10% CCK-8的工作液，于37℃避光孵育2 h，通过酶标仪检测450 nm波长处吸光度值。后续实验选取对数生长期细胞，随机分为空白组、LPS组、LPS+BBR组、LPS+TAK-242组（n=3）。LPS+BBR组、LPS+TAK-242组分别采用BBR、5 μmol/L TAK-242预处理1 h[15]；除空白组不作处理外，其余各组均以1 μg/mL LPS刺激23 h。

1.5 行为学实验

建模后将小鼠与母鼠合笼饲养，于小鼠出生后4~6周开展行为学测试；实验前小鼠适应环境30 min，每次检测后采用75%乙醇清洁装置以消除气味干扰。

1.5.1 旷场实验

将小鼠置于50 cm×50 cm旷场装置中心，自由探索10 min。采用ANY行为学分析软件记录小鼠活动轨迹及相关指标。

1.5.2 新物体识别实验

实验分训练期和测试期。训练期放置两个相同物体，小鼠自由探索5 min，4 h后进入测试期，替换其中一个物体为新物体，记录小鼠5 min内探索行为。计算辨别指数：辨别指数=（新物体探索时间–旧物体探索时间）/总探索时间。

1.5.3 Y迷宫实验

将小鼠放入Y迷宫装置自由探索8 min，统计自发交替次数（A→B→C顺序进臂记为1次）。计算自发交替率：自发交替率=自发交替次数/（总进臂次数–2）×100%。

1.5.4 Morris水迷宫实验

小鼠在水迷宫装置中适应性训练1 d后，开展5 d定位航行实验，记录逃避潜伏期。间隔1 d后行空间探索实验，采用ANY行为学分析软件记录小鼠平台穿越次数、目标象限停留时间百分比。

1.6 苏木精–伊红染色及病理评分

小鼠肠、脑组织经4%多聚甲醛固定24 h、石蜡包埋后，制备4 μm切片。切片经脱蜡、水化、染色、脱水、透明及中性树脂封片，采用玻片扫描仪采集图像。参照文献报道的NEC病理评分标准[16]，以双盲法评估肠道组织损伤程度：0分，无损伤；1分，上皮脱落；2分，绒毛中度坏死；3分，绒毛完全坏死；4分，肠壁全层坏死，评分≥2分为NEC。

1.7 尼氏染色

脑组织石蜡切片经脱蜡、水化后，置于50 ℃尼氏染色液中孵育1 h，经分化、脱水、透明、封片，通过玻片扫描仪采集图像。

1.8 ELISA检测

肠、脑组织加入裂解液冰上研磨、超声破碎，

4 ℃、7 200 r/min 离心 5 min，收集上清液；蛋白定量后按试剂盒说明书检测肠、脑组织 LPS 水平，结果以总蛋白浓度校正。

1.9 Iba-1 免疫组化染色

脑组织石蜡切片经抗原修复、封闭处理后，加入 Iba-1 一抗（1∶200）孵育；后续经二抗孵育、DAB 显色、苏木精复染并封片；使用玻片扫描仪采集图像。

1.10 荧光定量聚合酶链式反应

采用 Trizol 法提取小鼠脑组织总 RNA 并反转录合成 cDNA，以 *β-actin* 为内参基因，扩增 *Il-6*、*Tnf-α*、*Il-1β* 目的基因。各基因引物序列如下。*Il-6* 正义链：5'-CATGTTCTCTGGGAAATCGTG-3'，反义链：5'-TTCTGCAAGTGCATCATCG-3'；*Tnf-α* 正义链：5'-ATCGGTCCCCAAAGGGATGA-3'，反义链：5'-GCTACAGGCTTGTCACTCGAA-3'；*Il-1β* 正义链：5'-TGGTGTGTGACGTTCCCATT-3'，反义链：5'-CAGCACGAGGCTTTTTTGTTG-3'；*β-actin* 正义链：5'-GTGACGTTGACATCCGTAAAGA-3'，反义链：5'-GCCGGACTCATCGTACTCC-3'。采用 $2^{-\triangle\triangle Ct}$ 法计算目的基因 mRNA 的相对表达量。

1.11 蛋白质印迹

提取组织与细胞总蛋白并定量，经电泳、转膜、封闭后孵育一抗［TLR4（1∶1 000）、MyD88（1∶1 000）、NF-κB p65（1∶1 000）、p-NF-κB p65（1∶1 000）、NLRP3（1∶1 000）、ASC（1∶500）、caspase-1 p20（1∶2 000）、GSDMD-N（1∶2 000）、IL-6（1∶500）、TNF-α（1∶500）、IL-1β（1∶500）、ZO-1（1∶5 000）、Occludin（1∶1 000）、Claudin-5（1∶1 000）、β-actin（1∶5 000）］，随后孵育二抗（1∶5 000），化学发光法显影，采用 ImageJ 软件分析条带灰度值。

1.12 统计学分析

采用 GraphPad Prism 10.1.2 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量数据以均值 ± 标准差（$\bar{x} \pm s$）表示。小鼠连续多时间点监测的体重资料采用重复测量方差分析，球形检验不满足球形假设时采用格林豪斯–盖斯勒法校正，检验组别、时间主效应及二者交互作用，交互效应有统计学意义时再分时间点进行组间两两比较。多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用 Tukey's HSD 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BBR 对 NEC 小鼠一般情况和肠道的影响

模型组小鼠造模后第 1~3 天体重较对照组降低（*P*<0.05）；与模型组比较，BBR 高剂量组小鼠造模后第 2~3 天体重增加，BBR 低剂量组小鼠仅造模后第 3 天体重增加（*P*<0.05）；重复测量方差分析显示，组别、时间及二者交互效应差异均有统计学意义（*P*<0.05）。见表 1。

表 1 各组小鼠不同时间点体重变化 （$\bar{x} \pm s$，*n*=15，g）

组别	初始体重	造模后第 1 天体重	造模后第 2 天体重	造模后第 3 天体重
对照组	3.16 ± 0.14	3.56 ± 0.18	3.99 ± 0.21	4.32 ± 0.30
模型组	3.10 ± 0.14	3.19 ± 0.11[a]	3.21 ± 0.09[a]	3.10 ± 0.15[a]
BBR 低剂量组	3.10 ± 0.12	3.17 ± 0.11[a]	3.26 ± 0.14[a]	3.31 ± 0.12[a,b]
BBR 高剂量组	3.10 ± 0.15	3.23 ± 0.14[a]	3.36 ± 0.15[a,b]	3.50 ± 0.17[a,b]
F 值	0.808	26.980	58.890	117.500
P 值	0.495	<0.001	<0.001	<0.001

注：［BBR］小檗碱。小鼠体重采用重复测量方差分析，校正后组别主效应 *F*=54.463，*P*<0.001，时间主效应 *F*=295.525，*P*<0.001，交互效应 *F*=92.705，*P*<0.001，组别与时间存在显著交互作用。a 示与对照组比较，*P*<0.05；b 示与模型组比较，*P*<0.05。

与对照组比较，模型组小鼠肠道积气明显、肠组织结构破坏，肠道病理评分升高（分别为 3.2 ± 0.8、0.3 ± 0.5，*P*<0.05）；与模型组比较，BBR 低剂量组、BBR 高剂量组肠道积气减轻、病理损伤减轻，肠道病理评分降低（分别为 1.8 ± 0.8、1.5 ± 0.5，*P*<0.05）。见图 1。随建模时间延长，模型组小鼠陆续出现腹胀、腹泻、活动减少，部分小鼠死亡。生存率随 BBR 剂量升高逐步回升：对照组为 100%，模型组为 60%，BBR 低剂量组为 80%，高剂量组为 93.3%。

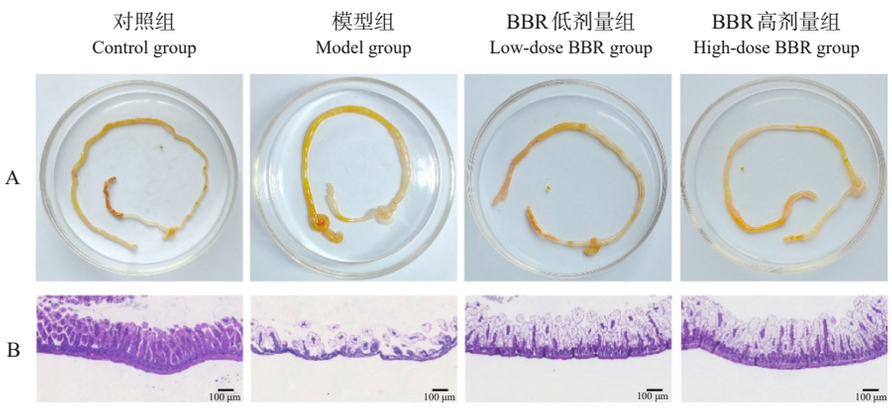


图 1　BBR 对 NEC 小鼠肠道的影响　A：各组小鼠肠道大体情况（n=6）；B：各组小鼠回肠末端苏木精–伊红染色结果（×200，n=6）。对照组肠道黏膜结构完整，肠绒毛排列整齐。模型组小鼠肠道积气明显，肠绒毛脱落、上皮坏死，黏膜结构破坏，肠道完整性受损。与模型组相比，BBR 低剂量组、BBR 高剂量组小鼠肠道积气程度减轻，肠绒毛脱落程度减轻，黏膜损伤得到改善。

2.2　BBR 对 NEC 小鼠急性期脑组织损伤的影响

苏木精–伊红染色与尼氏染色结果显示，对照组小鼠大脑皮层及海马区细胞形态规则、排列整齐，神经元尼氏小体丰富；模型组细胞形态异常、排列紊乱，尼氏小体数量较对照组减少；与模型组相比，BBR 低剂量组、BBR 高剂量组细胞形态与排列改善，尼氏小体数量增多，脑组织病理损伤减轻，BBR 高剂量组改善效果更佳。见图2。

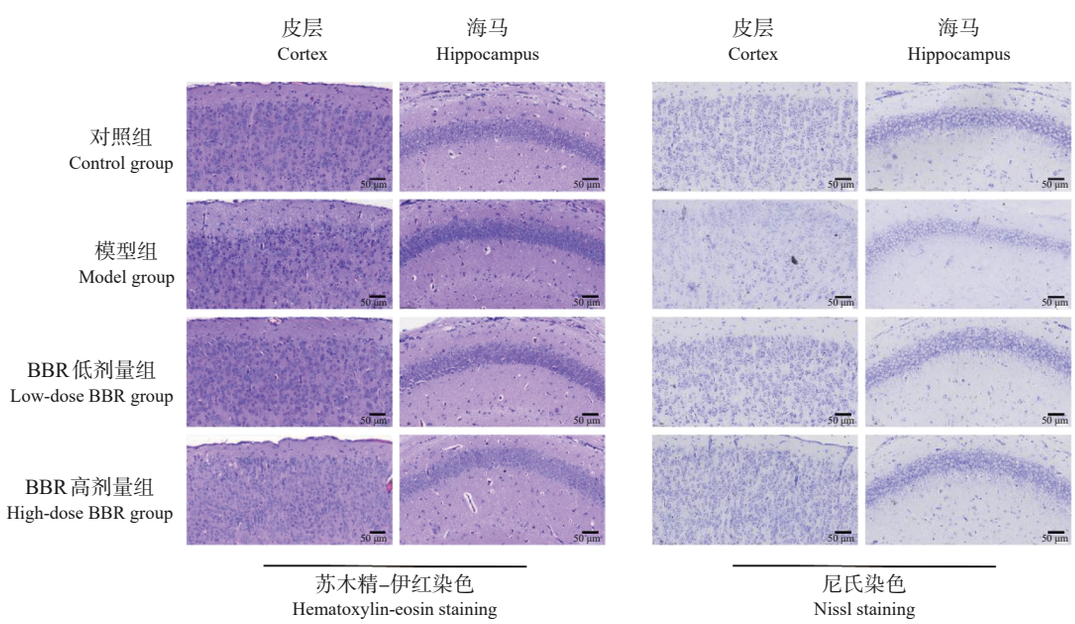


图 2　各组小鼠脑组织苏木精–伊红染色及尼氏染色结果比较（×400，n=3）　注：对照组小鼠大脑皮层及海马区细胞形态规则、排列整齐，细胞核大而圆，神经元内可见深蓝色颗粒状或棒状尼氏小体；模型组细胞形态异常、排列紊乱，细胞核皱缩、深染，呈空泡样变，尼氏小体明显减少甚至消失；BBR 低剂量组、BBR 高剂量组脑组织病理改变较模型组减轻。

2.3　BBR 对 NEC 小鼠远期神经功能的影响

旷场实验中，模型组中央区行进距离、停留时间较对照组减少（P<0.05），BBR 高剂量组中央区行进距离、中央区停留时间较模型组增加（P<0.05）。新物体识别实验中，各组训练期相同物体探索时间占比差异无统计学意义（P>0.05），模型组、低剂量组测试期识别指数低于对照组，高剂量组测试期识别指数高于模型组（P<0.05）。Y

迷宫实验中，模型组自发交替率低于对照组（*P*<0.05），BBR低剂量组、BBR高剂量组自发交替率高于模型组（*P*<0.05）。Morris水迷宫实验中，模型组第2~5天逃避潜伏期较对照组增加（*P*<0.05），BBR低剂量组、BBR高剂量组第3~5天逃避潜伏期较模型组减少（*P*<0.05）；模型组平台穿越次数、目标象限停留时间百分比较对照组减少（*P*<0.05），BBR高剂量组平台穿越次数、目标象限停留时间百分比较模型组增加（*P*<0.05）。见表2、图3。

表2　各组小鼠远期行为学指标检测结果比较　（$\bar{x} \pm s$，n=6）

组别	旷场实验		新物体识别实验		Y迷宫实验	Morris水迷宫实验						
	中央区行进距离(m)	中央区停留时间(s)	训练期相同物体探索时间占比(%)	测试期识别指数(%)	自发交替率(%)	逃避潜伏期(s)					平台穿越次数	目标象限停留时间百分比(%)
						第1天	第2天	第3天	第4天	第5天		
对照组	2.38 ± 0.59	31 ± 7	51.1 ± 5.5	72 ± 7	71 ± 3	45 ± 15	23 ± 3	12 ± 2	11 ± 2	9 ± 2	5.5 ± 1.4	42 ± 8
模型组	0.40 ± 0.24[a]	6 ± 3[a]	52.1 ± 9.2	48 ± 7[a]	48 ± 8[a]	59 ± 10	47 ± 13[a]	38 ± 13[a]	34 ± 18[a]	17 ± 4[a]	1.7 ± 0.8[a]	24 ± 4[a]
BBR低剂量组	0.81 ± 0.31[a]	11 ± 4[a]	50.3 ± 2.8	56 ± 5[a]	60 ± 5[a,b]	52 ± 18	46 ± 17[a]	22 ± 7[b]	12 ± 4[b]	12 ± 1[b]	2.7 ± 0.5[a]	32 ± 7
BBR高剂量组	1.15 ± 0.14[a,b]	17 ± 6[a,b]	50.5 ± 5.5	64 ± 5[b]	66 ± 7[b]	55 ± 18	33 ± 13	18 ± 6[b]	12 ± 4[b]	9 ± 2[b]	4.8 ± 1.3[b]	38 ± 9[b]
*F*值	33.320	27.600	0.102	16.800	16.100	0.846	4.962	11.800	8.497	14.580	16.910	7.261
*P*值	<0.001	<0.001	0.958	<0.001	<0.001	0.485	0.010	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002

注：［BBR］小檗碱。a示与对照组比较，*P*<0.05；b示与模型组比较，*P*<0.05。

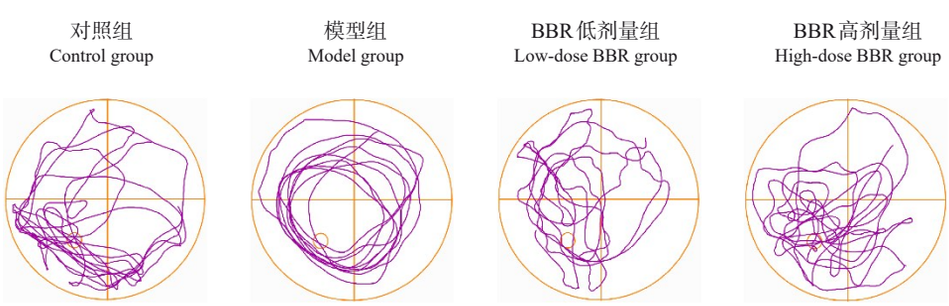


图3　各组小鼠水迷宫空间探索实验游泳轨迹比较　曲线为小鼠游泳轨迹，小圆圈为原平台，目标象限为平台所在象限；对照组小鼠集中于目标象限，平台穿越次数多；模型组小鼠沿池壁巡游，目标象限活动较对照组减少，平台穿越次数降低；与模型组相比，BBR低剂量组、BBR高剂量组池壁无效巡游减少，高剂量组目标象限轨迹密度、平台穿越次数升高。

2.4　BBR对BBB的影响

蛋白质印迹法（Western blot, WB）结果显示，与对照组比较，模型组脑组织ZO-1、Occludin、Claudin-5蛋白表达降低（*P*<0.05）；与模型组比较，BBR高剂量组上述蛋白表达升高（*P*<0.05），BBR低剂量组上述蛋白表达差异无统计学意义（*P*>0.05）（表3、图4）。ELISA检测结果显示，模型组肠、脑LPS水平较对照组升高（*P*<0.05）；与模型组比较，BBR低剂量组仅肠道组织LPS水平降低（*P*<0.05），BBR高剂量组肠、脑LPS水平降低（*P*<0.05）（表3）。

表 3　各组小鼠血脑屏障紧密连接相关蛋白表达及肠、脑 LPS 水平比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	蛋白相对表达量			肠 LPS（n=6, μg/mg）	脑 LPS（n=6, μg/mg）
	ZO-1（n=4）	Occludin（n=3）	Claudin-5（n=3）		
对照组	0.84 ± 0.09	0.98 ± 0.20	0.91 ± 0.04	0.9 ± 0.4	0.51 ± 0.09
模型组	0.51 ± 0.20[a]	0.57 ± 0.11[a]	0.52 ± 0.14[a]	2.1 ± 0.5[a]	0.79 ± 0.08[a]
BBR 低剂量组	0.62 ± 0.07[a]	0.59 ± 0.13[a]	0.80 ± 0.06	1.2 ± 0.4[b]	0.67 ± 0.22
BBR 高剂量组	0.76 ± 0.12[b]	0.90 ± 0.17[b]	0.88 ± 0.14[b]	1.1 ± 0.4[b]	0.51 ± 0.13[b]
F值	9.066	7.418	7.980	8.513	5.544
P值	0.002	0.004	0.009	<0.001	0.006

注：［BBR］小檗碱；［LPS］脂多糖；［ZO-1］闭锁小带蛋白-1；［Occludin］咬合蛋白；［Claudin-5］闭合蛋白-5。a示与对照组比较，P<0.05；b示与模型组比较，P<0.05。

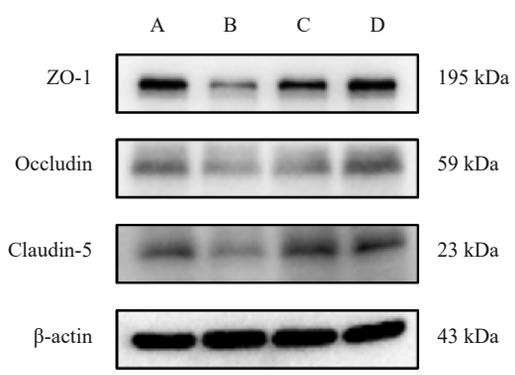


图 4　各组小鼠脑组织中 ZO-1、Occludin、Claudin-5 蛋白表达条带图　A：对照组；B：模型组；C：BBR 低剂量组；D：BBR 高剂量组。

2.5　BBR 对脑组织小胶质细胞和炎症因子的影响

Iba-1 免疫组化染色结果显示，对照组 Iba-1 阳性小胶质细胞呈静息状态；模型组 Iba-1 阳性小胶质细胞胞体大而圆、突起分支基本消失，呈阿米巴样活化表型。BBR 低剂量组、BBR 高剂量组活化表型的 Iba-1 阳性小胶质细胞较模型组减少。见图 5。

脑组织荧光定量聚合酶链式反应及 WB 检测结果显示，与对照组比较，模型组 IL-6、TNF-α、IL-1β mRNA 及蛋白表达水平升高（P<0.05）；与模型组比较，BBR 低剂量组、BBR 高剂量组上述炎症因子的 mRNA 及蛋白表达水平降低（P<0.05）。见表 4、图 6。

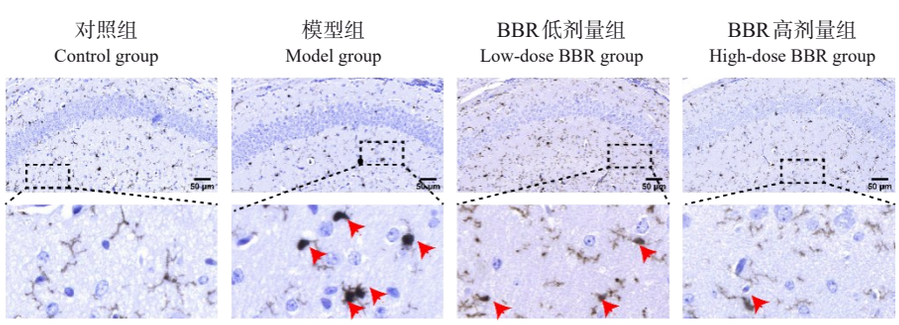


图 5　Iba-1 免疫组化染色检测各组小鼠脑组织海马区小胶质细胞活化情况（×200，n=3）　红色箭头表示具有活化形态的 Iba-1 阳性小胶质细胞。对照组 Iba-1 阳性小胶质细胞呈静息态，突起分支丰富；模型组活化的小胶质细胞呈现阿米巴样形态，胞体大而圆，突起分支基本消失；BBR 低剂量组、BBR 高剂量组活化表型的 Iba-1 阳性小胶质细胞较模型组减少。

表 4　各组小鼠脑组织 IL-6、TNF-α、IL-1β mRNA 和蛋白表达水平比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	mRNA			蛋白		
	IL-6（n=6）	TNF-α（n=6）	IL-1β（n=6）	IL-6（n=4）	TNF-α（n=5）	IL-1β（n=4）
对照组	1.03 ± 0.04	0.99 ± 0.061	1.009 ± 0.009	0.53 ± 0.09	0.58 ± 0.10	0.52 ± 0.06
模型组	3.06 ± 0.60[a]	2.65 ± 0.48[a]	2.323 ± 0.755[a]	0.96 ± 0.14[a]	1.08 ± 0.22[a]	1.00 ± 0.17[a]
BBR 低剂量组	1.14 ± 0.17[a,b]	1.29 ± 0.44[b]	1.376 ± 0.391[b]	0.73 ± 0.08[b]	0.72 ± 0.17[b]	0.76 ± 0.11[a,b]
BBR 高剂量组	1.12 ± 0.20[b]	1.15 ± 0.20[b]	1.015 ± 0.185[b]	0.56 ± 0.12[b]	0.64 ± 0.11[b]	0.69 ± 0.08[b]
F值	48.620	29.480	12.170	12.970	10.270	13.690
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：［BBR］小檗碱；［IL-6］白细胞介素-6；［TNF-α］肿瘤坏死因子-α；［IL-1β］白细胞介素-1β。a示与对照组比较，P<0.05；b示与模型组比较，P<0.05。

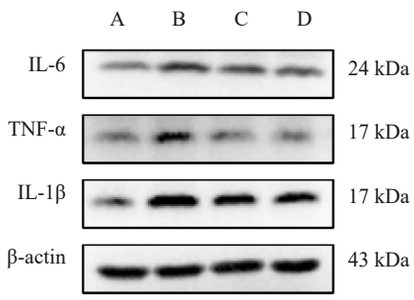


图6　各组小鼠脑组织中的IL-6、TNF-α、IL-1β蛋白表达条带图　A：对照组；B：模型组；C：BBR低剂量组；D：BBR高剂量组。

2.6　BBR对TLR4/MyD88/NF-κB/NLRP3通路的影响

脑组织WB检测结果显示，与对照组比较，模型组小鼠脑组织TLR4、MyD88、NF-κB p65、p-NF-κB p65、NLRP3、ASC、caspase-1 p20、GSDMD-N蛋白表达升高（P<0.05）；与模型组比较，BBR高剂量组上述蛋白表达降低（P<0.05），BBR低剂量组TLR4、MyD88、NF-κB p65、p-NF-κB p65、NLRP3、caspase-1 p20蛋白表达降低（P<0.05）。见表5、图7。

CCK-8结果显示，0.5~10 μmol/L BBR处理细胞24 h后，各组细胞活力均维持在90%以上；其中10 μmol/L组（91.67%±1.16%）细胞活力与0 μmol/L组（101.00%±2.00%）比较差异无统计学意义（P>0.05）；20 μmol/L组（73.33%±4.04%）细胞活力较0 μmol/L组降低（P<0.05）。因此选用10 μmol/L为后续BBR干预浓度。

BV2细胞WB检测结果显示，与空白组比较，LPS组TLR4、MyD88、NF-κB p65、p-NF-κB p65、NLRP3、ASC、caspase-1 p20、GSDMD-N蛋白表达升高（P<0.05）；与LPS组比较，LPS+BBR组、LPS+TAK-242组上述蛋白表达降低（P<0.05）。见表6、图7。

表5　各组小鼠脑组织TLR4/MyD88/NF-κB信号通路及NLRP3炎症小体相关蛋白表达水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	TLR4 (n=4)	MyD88 (n=5)	NF-κB p65 (n=5)	p-NF-κB p65 (n=5)	NLRP3 (n=5)	caspase-1 p20 (n=5)	ASC (n=3)	GSDMD-N (n=5)
对照组	0.66±0.07	0.57±0.09	0.59±0.12	0.49±0.13	0.57±0.08	0.59±0.18	0.45±0.08	0.70±0.15
模型组	1.08±0.16[a]	0.95±0.12[a]	0.94±0.12[a]	0.94±0.05[a]	0.89±0.08[a]	1.11±0.13[a]	0.92±0.11[a]	1.10±0.17[a]
BBR低剂量组	0.83±0.12[b]	0.68±0.16[b]	0.65±0.15[b]	0.64±0.19[b]	0.69±0.12[b]	0.74±0.19[b]	0.59±0.25	0.92±0.11
BBR高剂量组	0.73±0.07[b]	0.58±0.15[b]	0.61±0.16[b]	0.54±0.19[b]	0.60±0.13[b]	0.62±0.18[b]	0.50±0.09[b]	0.74±0.17[b]
F值	11.080	9.118	6.783	9.144	9.453	9.666	6.203	7.379
P值	<0.001	<0.001	0.004	<0.001	<0.001	<0.001	0.018	0.003

注：［BBR］小檗碱；［TLR4］Toll样受体4；［MyD88］髓系分化初级反应蛋白质88；［NF-κB p65］核因子κB p65；［p-NF-κB p65］磷酸化核因子κB p65；［NLRP3］核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3；［ASC］凋亡相关斑点样蛋白；［caspase-1 p20］胱天蛋白酶1 p20；［GSDMD-N］消皮素D N端片段。a示与对照组比较，P<0.05；b示与模型组比较，P<0.05。

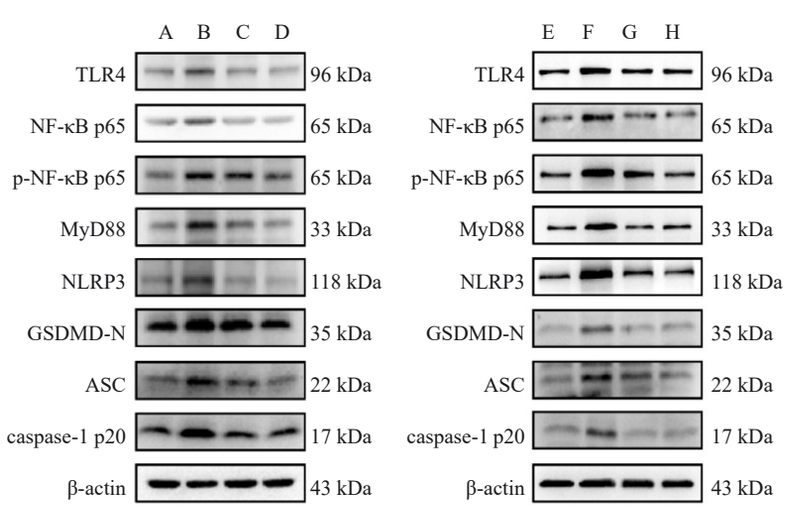


图7　各组小鼠脑组织（左图）及各组细胞（右图）中TLR4/MyD88/NF-κB信号通路及NLRP3炎症小体相关蛋白表达条带图　A：对照组；B：模型组；C：BBR低剂量组；D：BBR高剂量组。E：空白组；F：LPS组；G：LPS+BBR组；H：LPS+TAK-242组。

表 6　各组细胞 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路及 NLRP3 炎症小体相关蛋白表达水平比较　（$\bar{x} \pm s$，n=3）

组别	TLR4	MyD88	NF-κB p65	p-NF-κB p65	NLRP3	caspase-1 p20	ASC	GSDMD-N
空白组	0.64 ± 0.06	0.54 ± 0.18	0.55 ± 0.66	0.61 ± 0.10	0.43 ± 0.09	0.44 ± 0.08	0.60 ± 0.24	0.52 ± 0.10
LPS 组	1.01 ± 0.19^{a}	1.02 ± 0.03^{a}	0.85 ± 0.03^{a}	0.93 ± 0.08^{a}	0.85 ± 0.09^{a}	1.10 ± 0.06^{a}	1.25 ± 0.165^{a}	0.91 ± 0.14^{a}
LPS+BBR 组	0.64 ± 0.08^{b}	0.59 ± 0.18^{b}	0.55 ± 0.14^{b}	0.62 ± 0.13^{b}	0.46 ± 0.18^{b}	0.56 ± 0.21^{b}	0.66 ± 0.27^{b}	0.57 ± 0.05^{b}
LPS+TAK-242 组	0.67 ± 0.13^{b,c}	0.60 ± 0.14^{b,c}	0.55 ± 0.09^{b,c}	0.67 ± 0.05^{b,c}	0.48 ± 0.13^{b,c}	0.50 ± 0.10^{b,c}	0.56 ± 0.16^{b,c}	0.59 ± 0.15^{b,c}
F 值	5.937	6.887	8.444	7.438	7.204	8.783	6.945	6.955
P 值	0.020	0.013	0.007	0.011	0.012	0.007	0.013	0.013

注：［BBR］小檗碱；［LPS］脂多糖；［TLR4］Toll 样受体 4；［MyD88］髓系分化初级反应蛋白质 88；［NF-κB p65］核因子 κB p65；［p-NF-κB p65］磷酸化核因子 κB p65；［NLRP3］核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体 3；［ASC］凋亡相关斑点样蛋白；［caspase-1 p20］胱天蛋白酶 1 p20；［GSDMD-N］消皮素 D N 端片段。a 示与空白组比较，P<0.05；b 示与 LPS 组比较，P<0.05；c 示与 LPS+BBR 组比较，P>0.05。

3　讨论

NEC 是新生儿期危重胃肠道疾病，肠坏死、穿孔诱发的远期神经后遗症可严重损害患儿生存质量［17］。早产儿肠道菌群稳态尚未建立，肠道黏膜屏障发育不成熟，NEC 发生后肠黏膜完整性受损，诱发肠漏及系统性炎症风暴，是介导远端脑损伤的始动因素［18-19］。本研究中，NEC 模型小鼠出现体重下降、肠道胀气及死亡；组织病理学结果显示，小鼠肠道黏膜基底层断裂、炎症细胞浸润，肠道病理评分≥2 分，与既往 NEC 小鼠模型的病理特征一致［20］。BBR 干预可修复受损肠黏膜、缓解肠道胀气，从根源阻断炎症扩散，是其发挥脑保护作用的重要前提。

BBB 是维系中枢神经系统微环境稳态的核心生理屏障，ZO-1、Occludin、Claudin-5 等紧密连接相关蛋白可调控 BBB 通透性［21-22］。NEC 引发的全身性炎症可通过氧化应激、炎症信号级联反应下调脑组织紧密连接蛋白表达，破坏 BBB 功能，为 LPS、促炎因子等肠源性有害物质侵入脑组织提供通路［23］。本研究结果显示，模型组小鼠脑组织中紧密连接相关蛋白表达显著降低，同时脑内 LPS 蓄积水平上升，间接证实 BBB 完整性被破坏；BBR 干预可上调脑组织紧密连接相关蛋白表达，降低脑内 LPS 水平，表明 BBR 可维持 BBB 结果与功能完整性，阻滞肠源性有害物质侵袭中枢神经系统，发挥神经保护作用。

中枢过度炎症反应是 NEC 脑损伤及神经功能异常的核心环节，小胶质细胞过度活化是介导该病理过程的关键因素，抑制小胶质细胞过度激活可改善 NEC 小鼠远期神经预后［4，24］。小胶质细胞作为中枢固有免疫细胞，可维持中枢微环境稳态；在病理刺激下（如 LPS）可被快速激活，分泌大量 IL-1β、TNF-α、IL-6 等促炎因子，进一步放大神经炎症损伤［25］。LPS 可结合小胶质细胞高表达的 TLR4，激活下游 MyD88/NF-κB 信号通路，并启动 NLRP3 炎症小体活化；活化的 NLRP3 可招募 ASC 衔接蛋白，组装形成 NLRP3 炎症小体复合物，进而激活 caspase-1，切割 GSDMD 生成 GSDMD-N，最终促进促炎因子成熟与释放，形成持续放大的炎症级联反应［26-28］。已有研究证实，BBR 可竞争性结合 TLR4 胞外结构域，阻断 LPS 与 TLR4 相互作用，抑制 TLR4/MyD88 复合物形成、NF-κB 核转位与 NLRP3 炎症小体活化，减少促炎因子分泌，与本研究结果一致［29-30］。本研究结果显示，NEC 模型小鼠脑组织小胶质细胞大量活化，TLR4、MyD88、NF-κB p65、p-NF-κB p65、NLRP3、ASC、caspase-1 p20、GSDMD-N 及下游炎症因子 IL-1β、TNF-α、IL-6 mRNA 和蛋白表达显著升高；BBR 干预可明显抑制小胶质细胞活化，下调 TLR4/MyD88/NF-κB 信号通路与 NLRP3 炎症小体相关蛋白及炎症因子表达。体外 BV2 小胶质细胞实验进一步验证，BBR 可明显抑制 LPS 诱导的 TLR4 下游通路激活。远期神经行为学检测结果显示，BBR 可有效改善 NEC 模型小鼠成年后的学习与记忆能力。以上提示 BBR 可通过抑制 TLR4 介导的炎症通路缓解中枢炎症损伤，进而改善远期神经功能。

本研究仍存在一定局限性。首先，本研究未阐明 BBR 通过肠道菌群及其代谢产物调控肠–脑轴的潜在机制，后续可借助 16S rRNA 测序与代谢组学技术深入探究；其次，本研究仅在细胞层面证实 BBR 与 TLR4 抑制剂的保护效应相近，鉴于 BBR 的多靶点药理特性及体内通路的交叉调控效应，尚不能完全排除其他信号通路协同参与神经保护作用，后续可利用多组学技术解析 BBR 的调控网络。此外，本研究未开展 BBR 体内药代动力学监

测与长期给药安全性评估，其临床转化仍需药代动力学、毒理学相关研究进一步验证。综上所述，BBR 可能通过三重途径发挥神经保护作用：减轻肠道原发损伤、保护 BBB 结构完整性、抑制小胶质细胞 TLR4/MyD88/NF-κB/NLRP3 炎症级联反应，进而减轻 NEC 相关脑损伤并改善模型小鼠远期神经功能。本研究为防治 NEC、新生儿败血症等重症感染相关中毒性脑病提供新的实验依据。

作者贡献声明：陈佳琦负责课题设计、实验实施、数据整理分析及论文撰写与修改；吕宇新参与动物模型构建、标本采集与数据整理分析；刘莎莎参与细胞实验实施、数据整理分析；张燕参与实验方案优化、研究指导；华子瑜负责课题总体设计、研究指导及论文最终定稿与投稿。

利益冲突声明：所有作者声明不存在利益冲突。

［参　考　文　献］

[1] Zhang X, Zhang Y, He Y, et al. β -glucan protects against necrotizing enterocolitis in mice by inhibiting intestinal inflammation, improving the gut barrier, and modulating gut microbiota[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 14. PMID: 36627673. PMCID: PMC9830848. DOI: 10.1186/s12967-022-03866-x.

[2] Zhang D, Xie D, Qu Y, et al. Digging deeper into necrotizing enterocolitis: bridging clinical, microbial, and molecular perspectives[J]. Gut Microbes, 2025, 17(1): 2451071. PMID: 39826099. PMCID: PMC12128673. DOI: 10.1080/19490976.2025.2451071.

[3] Wang Y, Liu S, Lu M, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm with necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Pediatr, 2024, 183(8): 3147-3158. PMID: 38684534. PMCID: PMC11263237. DOI: 10.1007/s00431-024-05569-5.

[4] Niño DF, Zhou Q, Yamaguchi Y, et al. Cognitive impairments induced by necrotizing enterocolitis can be prevented by inhibiting microglial activation in mouse brain[J]. Sci Transl Med, 2018, 10(471): eaan0237. PMID: 30541786. PMCID: PMC8170511. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan0237.

[5] Placeres-Uray F, Gorthy AS, Torres MD, et al. Inhibition of microglia priming by NLRP3 reduces the impact of early life stress and mild TBI[J]. J Neuroinflammation, 2025, 22(1): 185. PMID: 40676661. PMCID: PMC12273472. DOI: 10.1186/s12974-025-03512-5.

[6] Le K, Song Z, Deng J, et al. Quercetin alleviates neonatal hypoxic-ischemic brain injury by inhibiting microglia-derived oxidative stress and TLR4-mediated inflammation[J]. Inflamm Res, 2020, 69(12): 1201-1213. PMID: 32944799. DOI: 10.1007/s00011-020-01402-5.

[7] Zhang W, Wu Q, Zhang X, et al. NLRP3 promotes radiation-induced brain injury by regulating microglial pyroptosis[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2024, 50(3): e12992. PMID: 38831600. DOI: 10.1111/nan.12992.

[8] Shakeri F, Kiani S, Rahimi G, et al. Anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of Berberis vulgaris and its constituent berberine, experimental and clinical, a review [J]. Phytother Res, 2024, 38(4): 1882-1902. PMID: 38358731. DOI: 10.1002/ptr.8077.

[9] Shu JX, Zhong CS, Shi ZJ, et al. Berberine augments hypertrophy of colonic patches in mice with intraperitoneal bacterial infection[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90: 107242. PMID: 33307514. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.107242.

[10] Sun X, 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. PMID: 37683590. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115430.

[11] Wong LR, Tan EA, Lim MEJ, et al. Functional effects of berberine in modulating mitochondrial dysfunction and inflammatory response in the respective amyloidogenic cells and activated microglial cells: *in vitro* models simulating Alzheimer's disease pathology[J]. Life Sci, 2021, 282: 119824. PMID: 34265361. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119824.

[12] Wu X, Liu X, Yang L, et al. Berberine protects against neurological impairments and blood-brain barrier injury in mouse model of intracerebral hemorrhage[J]. Neuroimmunomodulation, 2022, 29(4): 317-326. PMID: 34942622. DOI: 10.1159/000520747.

[13] Yan XL, Liu XC, Zhang YN, et al. Succinate aggravates intestinal injury in mice with necrotizing enterocolitis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 1064462. PMID: 36519131. PMCID: PMC9742382. DOI: 10.3389/fcimb.2022.1064462.

[14] Cui G, Wang H, Yang C, et al. Berberine prevents lethal EV71 neurological infection in newborn mice[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1027566. PMID: 36386168. PMCID: PMC9640474. DOI: 10.3389/fphar.2022.1027566.

[15] Xie J, Tuo P, Zhang W, et al. Inhibition of the TLR4/NF- κB pathway promotes the polarization of LPS-induced BV2 microglia toward the M2 phenotype[J]. Neuroreport, 2023, 34 (17): 834-844. PMID: 37938926. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001961.

[16] Yu X, Radulescu A, Zorko N, et al. Heparin-binding EGF-like growth factor increases intestinal microvascular blood flow in necrotizing enterocolitis[J]. Gastroenterology, 2009, 137(1): 221-230. PMID: 19361505. PMCID: PMC2704259. DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.060.

[17] Nonoguchi HA, Kouo TWS, Kortagere S, et al. Lipopolysaccharide exposure differentially alters plasma and brain inflammatory markers in adult male and female rats[J]. Brain Sci, 2022, 12(8): 972. PMID: 35892413. PMCID: PMC9331770. DOI: 10.3390/brainsci12080972.

[18] Manohar K, Mesfin FM, Liu J, et al. Gut-brain cross talk: the pathogenesis of neurodevelopmental impairment in necrotizing enterocolitis[J]. Front Pediatr, 2023, 11: 1104682. PMID: 36873645. PMCID: PMC9975605. DOI: 10.3389/fped.2023.1104682.

[19] N Kukaev E , Tokareva AO, Krogh-Jensen OA, et al. Gut microbiota and short-chain fatty acids in the pathogenesis of necrotizing enterocolitis in very preterm infants[J]. Acta Naturae, 2025, 17(4): 38-51. PMID: 41479564. PMCID: PMC12755877. DOI: 10.32607/actanaturae.27623.

[20] Sun Q, Li L, Li J, et al. Glycyrrhizin alleviates brain injury in necrotizing enterocolitis model mice by suppressing HMGB1/TLR4 pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2025, 150: 114294. PMID: 39970710. DOI: 10.1016/j.intimp.2025.114294.

[21] Beltran-Velasco AI, Clemente-Suárez VJ. Impact of peripheral inflammation on blood-brain barrier dysfunction and its role in neurodegenerative diseases[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(6): 2440. PMID: 40141084. PMCID: PMC11942216. DOI: 10.3390/ijms26062440.

[22] Wu Q, Bai Z, Xin M, et al. Calycosin alleviates blood-brain barrier disruption after cerebral ischemia-reperfusion injury by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2026. Epub ahead of print. PMID: 41485089. DOI: 10.3724/abbs.2025225.

[23] Brunse A, Abbaspour A, Sangild PT. Brain barrier disruption and region-specific neuronal degeneration during necrotizing enterocolitis in preterm pigs[J]. Dev Neurosci, 2018, 40(3): 198-208. PMID: 29874640. DOI: 10.1159/000488979.

[24] Sodhi CP, Ahmad R, Fulton WB, et al. Human milk oligosaccharides reduce necrotizing enterocolitis-induced neuroinflammation and cognitive impairment in mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2023, 325(1): G23-G41. PMID: 37120853. PMCID: PMC10259852. DOI: 10.1152/ajpgi.00233.2022.

[25] Meng Y, Liu X, Ding D, et al. Rutin alleviates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and blood brain barrier dysfunction[J]. Brain Res, 2025, 1866: 149941. PMID: 40930452. DOI: 10.1016/j.brainres.2025.149941.

[26] Mohammad S, Thiemermann C. Role of metabolic endotoxemia in systemic inflammation and potential interventions[J]. Front Immunol, 2021, 11: 594150. PMID: 33505393. PMCID: PMC7829348. DOI: 10.3389/fimmu.2020.594150.

[27] Huang J, Hu X, Li J, et al. Edaravone dexborneol promotes M2 microglia polarization against lipopolysaccharide-induced inflammation via suppressing TLR4/MyD88/NF-κB pathway[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2024, 397(9): 6647-6659. PMID: 38489082. DOI: 10.1007/s00210-024-03045-3.

[28] Xu W, Huang Y, Zhou R. NLRP3 inflammasome in neuroinflammation and central nervous system diseases[J]. Cell Mol Immunol, 2025, 22(4): 341-355. PMID: 40075143. PMCID: PMC11955557. DOI: 10.1038/s41423-025-01275-w.

[29] Duda-Madej A, Viscardi S, Łabaz JP, et al. Berberine in bowel health: anti-inflammatory and gut microbiota modulatory effects [J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(24): 12021. PMID: 41465447. PMCID: PMC12732474. DOI: 10.3390/ijms262412021.

[30] Dang WT, Xu D, Zhou JG. Effect of berberine on activation of TLR4-NFκB signaling pathway and NLRP3 inflammasome in patients with gout[J]. Chin J Integr Med, 2023, 29(1): 10-18. PMID: 36125615. DOI: 10.1007/s11655-022-3720-7.

（本文编辑：杨丹）

（©《中国当代儿科杂志》编辑部，开放获取CC BY-NC-ND 4.0协议）
（© Editorial Office of *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*. OA under CC BY-NC-ND 4.0 license）