

小檗碱及其衍生物抑菌作用研究进展

钟慈平¹, 骞宇², 舒畅¹, 索化夷¹, 李林^{1,*}

(1.西南大学食品科学学院, 重庆 400716; 2.重庆第二师范学院生物与化学工程系, 重庆 400067)

摘要: 小檗碱是从中草药黄连等植物中提取分离的一类异喹啉类生物碱, 具有多种生物活性和药效, 早已广泛应用于临床。但小檗碱生物利用度低、功能特性研究局限于医学应用。通过化学方法修饰或改造可制备一系列抑菌活性得到增强的衍生物。本文主要综述小檗碱及其衍生物的制备、抑菌作用和机理进展, 并对小檗碱作为防腐剂或与壳聚糖等混合涂膜应用于蔬果防病、保鲜进行展望, 以期小檗碱尤其是小檗碱衍生物在食品中的保鲜作用研究提供一定的参考。

关键词: 小檗碱; 小檗碱衍生物; 抑菌; 保鲜

Research Progress in Antimicrobial Effects of Berberine and Its Derivatives

ZHONG Ci-ping¹, QIAN Yu², SHU Chang¹, SUO Hua-yi¹, LI Lin^{1,*}

(1. College of Food Science, Southwest University, Chongqing 400716, China;

2. Department of Biological and Chemical Engineering, Chongqing University of Education, Chongqing 400067, China)

Abstract: Berberine is an isoquinoline alkaloid extracted from Chinese herb such as *Coptidis rhizome*. It has a variety of biological activities, and revealed a wide spectrum of clinical applications. On the other hand, due to its low bioavailability, its functional characteristic studies were limited to medical applications. Therefore, by chemical modification or transformation of chemical structure of berberine, a series of derivatives could improve its bacteriostasis. In this paper, the synthesis, inhibitory effect and mechanism progress of berberine and its derivatives could be used as preservatives or mixed with chitosan coating on fruits and vegetables for disease-preventing and fresh-keeping. In order to provide certain references for berberine, the preservative effects of berberine derivatives on preservative effect in foods.

Key words: berberine; berberine derivatives; antibacterial; fresh-keeping

中图分类号: TS201.6

文献标志码: A

文章编号: 1002-6630(2013)07-0321-05

小檗碱(berberine)属于季铵型异喹啉类生物碱, 又称黄连素。主要存在于小檗科、罂粟科、毛茛科、芸香科和防己科等植物中^[1]。其清热解毒和抗菌等功能已应用于临床, 并且具有很好的抗痢、抗传染性原虫、抗肿瘤、降血糖、调节血脂、降血压和抗心率失常等多种药理活性^[2-3]。但由于小檗碱的脂溶性差, 难以透过细菌的细胞膜, 口服较难吸收, 限制了其临床应用范围。因此通过分子结构改造来改变药物分子的结构特性并进而改变其体内外抑菌活性的相关研究则迫切需要。医学上常用小檗碱治疗胃肠道感染^[4], 而在果蔬保鲜防病方面应用很少。本文主要论述小檗碱及其衍生物的抑菌性能, 以及其在果蔬中的相关应用, 以期小檗碱以及小檗碱衍生物在食品中的保鲜作用研究提供参考。

1 小檗碱的抑菌作用及机理

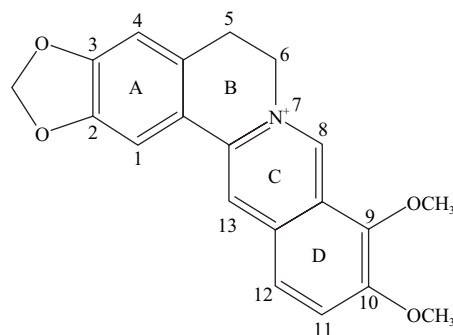


图1 小檗碱化学结构

Fig.1 Chemical structure of berberine

收稿日期: 2012-03-18

基金项目: “十二五”农村领域国家科技计划资助项目(2011BAD32B02-4)

作者简介: 钟慈平(1990—), 男, 硕士研究生, 研究方向为食品安全与质量控制。E-mail: zcp772@163.com

*通信作者: 李林(1957—), 男, 教授, 主任医师, 研究方向为食品营养与卫生。E-mail: lilinlqc@163.com

小檗碱熔点为145℃,不溶于水,难溶于苯、氯仿和乙醚,在乙醚中可析出黄色针状晶体,其盐类在水中的溶解度较小^[5]。小檗碱分子式为 $[C_{20}H_{18}NO_4]^+$,相对分子质量为336.37,碘化物熔点263~265℃,结构如图1所示。在热的氢氧化钠溶液中,盐酸小檗碱可以转化为小檗碱。

1.1 小檗碱对细菌的抑制作用

小檗碱常用于口服治疗轻度肠道细菌感染,对革兰氏阴性杆菌、葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌等有较强抗菌活性。Freile等^[6]研究发现,小檗碱能较好地抑制金黄色葡萄球菌的活性。给小鼠腹腔注射大肠杆菌菌液造成小鼠实验性大肠杆菌病,通过临床观察及病理组织学观察,结果发现小檗碱对大肠杆菌病有明显的治疗效果^[7]。有文献报道了小檗碱对霍乱弧菌和大肠埃希氏菌等致病菌的体外抑制活性,结果均认为小檗碱在体外对人肠道致病菌如霍乱弧菌和大肠埃希氏菌等具有直接的抑制作用^[8-9]。魏常志等^[10]研究了小檗碱的抗菌强度,金黄色葡萄球菌对其最敏感,其次为福氏志贺菌II型、痢疾志贺菌I型、鲍氏志贺菌I型,再次为痢疾志贺菌II型,而对宋氏志贺菌则没有表现出抑菌效果。Sarkar等^[11]研究纺织材料基质的新型抗菌药物时发现,小檗碱的氯化物能有效抑制金黄色葡萄球菌和粪肠球菌。最小抑制量为0.2%,且其抗菌活性在洗涤和曝光之后仍然会保留。另外在小檗碱抗菌活性的研究中发现其对不同类别微生物的抑制能力有较大差异,即小檗碱对G⁺菌的体外抑制作用要明显强于对G⁻菌和真菌的抑制作用^[8,12]。

1.2 小檗碱对真菌的抑制作用

假丝酵母属和隐球酵母属可侵犯内脏器官和血液系统,引起深部组织和内脏器官(如呼吸道、胃肠道、泌尿系统等)感染,严重者可引起心内膜炎、脑膜炎和败血症等。临床药物(三唑类、多烯类等)^[13]可用于治疗真菌感染,但真菌不断产生的耐药性问题十分严峻。小檗碱能有效抑制假丝酵母属真菌,小檗碱可能对真菌甾醇24-甲基转移酶及其细胞壁的生物合成产生作用,从而抑制其生长^[14]。Quan等^[15]联合使用小檗碱与氟康唑,对40株临床耐氟康唑的白色念珠菌有很好的协同抗真菌作用,虽然小檗碱本身的抗真菌活性不强,但与咪唑、咪唑等唑类药物一起使用则会有很好的协同抗耐药真菌作用,应用前景广阔。

1.3 小檗碱抑菌机理

小檗碱抑菌机理包括对DNA复制、RNA转录、蛋白质表达、相关酶活性等的抑制,破坏细菌细胞表面结构(Ca²⁺和K⁺的释放)^[16]。由于存在以上较多影响因子,导致细菌对小檗碱的抗药性很小。华国强^[17]认为小檗碱作用细菌细胞后能导致细胞内钙离子外流,造成细菌内环境破坏,从而导致细菌生长被抑制。同时他采用同位素标

记前体渗入抑制实验观察小檗碱对大分子合成的影响。数据表明DNA、RNA、蛋白质3种前体分子都被不同程度地抑制渗入,其合成受到不同程度的抑制。小檗碱能够与细菌体内的辅酶磷酸吡哆醛竞争酪氨酸脱羧酶、色氨酸酶上的酶蛋白,产生不可逆抑菌作用;小檗碱也能够抑制细菌内糖代谢过程中的丙酮酸氧化^[2],限制细菌对VB₆和烟酰胺等的利用,产生抑菌作用。Stortase酶是在G⁺菌中发现的一组介导细菌表面蛋白与细胞壁共价结合的蛋白酶, Kim等^[18]研究发现小檗碱对G⁺菌的Stortase酶的活性有很强的抑制作用,推断对Stortase酶的抑制活性可能是小檗碱抗菌作用的分子靶点。研究还发现小檗碱能有效降低大肠埃希氏菌等病菌与红细胞和上皮细胞的黏附作用,使病菌与受感染体之间失去介导物质而降低病原菌的感染力^[19]。此外,小檗碱对大肠杆菌耐热肠毒素(ST)和霍乱弧菌毒素引起的肠分泌紊乱具有强烈的抑制作用,能有效减少毒素引起的水和电解质分泌失调,并呈剂量依赖性增强关系。

目前,小檗碱的具体抑菌机理尚未完全明确,其体内药效可能与多种机制有关,这些机制可能涉及干扰微生物的生长繁殖与正常代谢,降低病菌在肠道的黏附能力和抑制病菌毒素的产生并直接拮抗毒素的肠毒性作用等。对小檗碱抗菌活性的构效关系规律和药理作用机制进行深入研究对于开发小檗碱类新药具有重要意义。

2 小檗碱衍生物的制备及其抑菌作用

由于小檗碱的脂溶性和水溶性差,较难吸收,也难以透过细菌的细胞膜从而有效地输送至病变部位及细胞内,抑菌效果受到抑制。另外,用药次数多、耐受性差、药效差、维持时间短等缺点均为其临床应用范围带来一定限制。

基于结构特点(图1),小檗碱本身的稠环芳香烃结构及正负离子表明该类化合物可通过静电、氢键、疏水-疏水、 π - π 等多种非共价键相互作用有效地与其他基团连接,包括可增强水溶性及抗微生物活性的唑类基团、可增强脂溶性的芳基、脂肪烃基等。且研究表明,在小檗碱结构上引入各种不同官能团得到的衍生物,其抗微生物活性明显优于小檗碱本身。因此,对小檗碱结构修饰与改造可以增强抑菌性能,拓宽其应用。

2.1 小檗碱C8衍生物

由于小檗碱N7、C8位具有极性 $N=C$ 键,使得C8原子在碱性条件下很容易受到亲核试剂的进攻发生亲核加成反应,常用的亲核试剂有OR⁻、OH⁻、R⁻、CCl₃⁻及一些含N、S的基团。其中烷基化衍生物抗菌活性大大增强。Grycova等^[20]将小檗碱与唑类(吡咯、咪唑、咪唑、三唑)加入含有氢化钠的四氢呋喃中发生亲核加成反应生成C8

位取代的7,8-二氢小檗碱。在小檗碱分子C8位引入亲脂性烷基甲基、乙基、丙基和丁基后发现新衍生物的抗菌活性大大加强,同样地,8-烷基小檗碱衍生物的抗菌活性也随着取代烷基链的增长依次增强^[21]。樵星芳等^[22]用抑菌圈实验法,在2000 $\mu\text{g/mL}$ 8-辛基小檗碱药液质量浓度条件下对金黄色葡萄球菌、大肠杆菌等常见的10种微生物进行了药物敏感性实验,并通过比浊法对敏感菌的最小抑菌质量浓度(MIC)进行了检测。结果表明,8-辛基小檗碱盐的抗菌活性很好,从稀释梯度来看其抗菌活性比小檗碱高64~128倍。杨勇^[23]采用8-烷基小檗碱同系物(Ber-C8-n)对18种常见微生物进行敏感性实验。结果表明Ber-C8-n对G⁺菌的抑制活性比对G⁻菌和真菌的抑制活性更强,在实验浓度范围内Ber-C8-n对一些G⁻菌没有抑制活性。同时还发现,对盐酸小檗碱敏感的微生物同样表现出对所有Ber-C8-n敏感。比较Ber-C8-n抗菌活性后发现,对于任何的敏感实验菌,其抗菌活性规律都基本一致,即具有中等烷基碳数Ber-C8-n的抗菌活性更强,当烷基碳数过大或过小时,Ber-C8-n的抗菌活性均下降。另外,对小檗碱8位非烷基化衍生物也有研究,8-氰基-8(1H)-小檗碱和小檗碱叠氮化物在含量为0.025%时都能显著抑制丝核菌、链格孢属、炭疽菌、镰刀菌属^[24]。

2.2 小檗碱C9位衍生物

小檗碱经热解、烷基化等反应生成一系列9-小檗碱衍生物。小檗碱9位引入苯氧丁基提高了其脂溶性,体外抑菌实验表明衍生物对11种常见细菌的最低抑菌浓度比小檗碱分别降低了4~16倍,小檗碱的抗菌活性得到显著增强^[25]。马彦^[26]设计、合成了9-N-胺链小檗碱衍生物、9-O-长链胺取代小檗碱衍生物、9-O-氮杂芳香取代小檗碱等衍生物,并研究了以上衍生物与G-四链体的相互作用情况。结果证明配体可以诱导富G序列形成G-四链体结构,并显著地提高G-四链体的稳定性;与双链DNA相互作用很小;可以有效地抑制端粒酶活性或者抑制肿瘤细胞增殖和癌基因的转录等生物功能。可以推断,若应用于微生物,也可达到很好的抑菌效果。张明晓^[27]对小檗碱采用微波脱甲基制备的小檗红碱与溴代烷在微波作用下合成了一系列具有不同长度烷基链的9-烷氧基小檗碱衍生物,研究表明衍生物比小檗碱的抗菌活性高并且对革兰氏阴性菌(大肠杆菌和沙门氏菌)具有更大的抗菌潜力,其抗菌活性随着烷基链长增加而增大,9-辛烷氧基小檗碱显示出最强的抗菌活性。Kim等^[28]研究了9位酰氧基和9位苯甲酰氧基取代9-去甲基小檗碱对其抗菌活性的影响,发现取代基的亲脂性的大小对活性影响较大。对9位酰氧取代的小檗碱的抗菌活性研究表明,随着9位酰氧链的增长,其抗G⁺菌的活性增强,其中9-月桂酰小檗碱的抗菌活性较强,其抑制G⁺菌的活性比小檗碱强32倍^[29]。张万金^[30]研究了9-苯氧烷基取代小檗碱的合成及

其抗菌作用。对于大肠杆菌、绿脓杆菌、乙型副伤寒沙门氏菌和小肠结肠炎耶尔森菌的作用,所有衍生物和小檗碱及小檗红碱在活性方面没有显著差异,其MIC值均大于128 $\mu\text{mol/L}$:对乙型溶血性链球菌,小檗碱强于小檗红碱,是后者作用强度的4倍,衍生物的活性是小檗碱的2.8倍;而对金黄色葡萄球菌金黄色亚种和无乳链球菌的抑菌效果,则分别提高了4~32倍。结果表明9-位脂溶性基团的引入,使小檗碱的抗菌活性有所提高,但不具有普遍性。

2.3 小檗碱C13位衍生物

研究报道小檗碱C13位取代衍生物具有多种生物活性。由于小檗碱具有带正电荷的异喹琳环,直接在C13位发生取代反应非常困难,因此在合成该类衍生物时,应用较多的是利用曼尼希(Mannich)反应使小檗碱在碱性条件下与丙酮等发生加成反应生成C8位被取代的二氢小檗碱衍生物,由于此中间体具有碳碳双键,能使C13位取代反应顺利进行,C8位取代基则经过迁移重排,再进行消除反应生成一系列C13位取代衍生物。Lee等^[31]利用丙酮在碱性条件下获得8-丙酮基二氢小檗碱,再在高温条件下经碘代乙烷取代获得不同碳链的13-烷基小檗碱。王道武等^[32]在碱性环境下使小檗碱和小檗红碱与丙酮反应生成中间体醇式小檗碱和小檗红碱,再与氯苄、3,5-二硝基氯化苄发生消去反应制备了13-苄基小檗碱、13-(3',5'-二硝基)苄基小檗碱、13-苄基小檗红碱和13-(3',5'-二硝基)苄基小檗红碱等衍生物。结果表明衍生物具有比小檗碱和小檗红碱更高的抗菌活性,其中13-(3',5'-二硝基)苄基小檗碱具有最高抗菌活性,其MIC值为4 $\mu\text{g/mL}$ 。Park等^[33]利用13-烷基小檗碱中间体在C13位成功引入了一系列芳香基团,发现13-(4-异丙基)苄基小檗碱抗菌活性最强。李耐三等^[34]合成了13-己基小檗碱盐,其对金黄色葡萄球菌的标准株及抗药性株都有较强的抗菌作用,作用比小檗碱增强8~32倍以上。13-己基小檗碱在16 $\mu\text{g/mL}$ 以上质量浓度表现有抗白色念珠菌的作用。

2.4 小檗碱稀土配合物

张丽红等^[35]在乙醇溶液中合成了8种小檗碱与稀土硝酸盐的二元配合物,抑菌效果较单独的稀土硝酸盐和小檗碱好,尤其是应用于革兰氏阳性菌效果要更好些。研究也发现与稀土(Gd、Pr、Ce等)、小檗碱相比,稀土小檗碱配合物对番茄溃疡病菌、向日葵菌核病菌、尖孢镰刀菌和胡萝卜黑斑病菌的抑菌作用至少提高1倍^[36]。

3 小檗碱及其衍生物在果蔬中的应用

佟树敏等^[37]利用0.6%苦参碱与小檗碱复配研制开发出的杀菌剂对于防治苹果腐烂病、轮纹病和黄瓜霜霉病均有较好的防治效果。小檗碱水剂防治南瓜白粉病田间

实验结果表明0.5%小檗碱水剂400倍对南瓜白粉病的防效达到76.7%，极显著优于对照药剂20%三唑酮乳油1500倍的效果，并且对南瓜安全^[38]。同样，董增贺等^[39]发现盐酸小檗碱及其复混配方对果树真菌性腐烂病也具有较好的防治效果。

壳聚糖是天然抗真菌药物，替代化学杀菌剂主要用于控制采后病害果实的保鲜^[40]。侯东耀等^[41]采用乳化-化学交联法制备了负载小檗碱的壳聚糖微球。其球形良好，表面光滑，平均粒径约15 μ m，包封率为78.98%，载药率为4.78%。持续30d的药物释放实验表明，小檗碱可从微球中缓慢释放。利用生长速率法测定了微球对3种重要植物病原真菌的抑制作用，5 μ g/mL微球对番茄早疫病菌(*Alternaria solani*)的抑菌率达65%。同样，阎春琦等^[42]研究了小檗碱和壳聚糖对几种常见蔬菜病原真菌的抑制活性，以及以小檗碱和壳聚糖为主料制备复合膜的方法。该膜具有缓释功能，在模拟外部环境(磷酸缓冲液，pH6.8)条件下，20d小檗碱累计释放率接近25%，释放出的小檗碱不仅抑制某些真菌的生长，更能抑制大部分细菌的繁殖。

4 结 语

小檗碱及其衍生物具有显著的抑菌效果，尤其对革兰氏阳性菌，在小檗碱结构上引入官能团对其抗微生物活性有较大影响。但具体的抑菌构效关系尚未明确，有待于研究者深入研究。果蔬从种植、采摘到贮藏、加工、消费的过程中，由于病原微生物的侵染，极易腐败变质，造成巨大的资源浪费和经济损失。我国是果蔬生产大国，农药、化学残留等问题严重危害了人体健康，限制了果蔬的出口贸易。因此，从植物中提取安全、高效的防病、保鲜剂是促进果蔬出口贸易、加快农业发展的迫切需要，应用小檗碱抑菌防病或与其他天然防腐剂联用保鲜果蔬的研究必然具有广阔的空间，尤其是抑菌性能更好的小檗碱衍生物更加具有潜力。

参考文献：

- [1] 何苗, 张欣, 杨昭颖. 小檗碱诱导体外培养PC3细胞凋亡的作用[J]. 中国老年学杂志, 2012, 32(2): 341-342.
- [2] SHIRWAIKAR A, SHIRWAIKAR A, RAJENDRAN K, et al. *in vitro* antioxidant studies on the benzyl tetra isoquinoline alkaloid berberine[J]. Biol Pharm Bull, 2006, 29(9): 1906-1910.
- [3] PAZHANG Y, AHMADIAN S, MAHMOUDIAN M, et al. Berberine induced apoptosis via decreasing the survivin protein in K562 cell line[J]. Med Oncol, 2011, 28(4): 1577-1583.
- [4] 张万金. 小檗碱衍生物的设计合成及其抗肿瘤和抗菌活性研究[D]. 广州: 中山大学, 2007.
- [5] 张茜, 朴香淑. 小檗碱抑菌作用研究进展[J]. 中国畜牧杂志, 2010, 46(3): 58-60.
- [6] FREILE M L, GIANNINI F, PUCCI G, et al. Antimicrobial activity of aqueous extracts and of berberine isolated from *Berberis heterophylla*[J]. Fitoterapia, 2003, 74(7/8): 702-705.
- [7] 于凤芝, 乔立东, 张永东, 等. 小檗碱对实验性大肠杆菌病的疗效观察[J]. 饲料广角, 2008, 1(1): 36-37.
- [8] CERNAKOVA M, KOSTAL, OVA D. Antimicrobial activity of berberine-a constituent of *Mahonia aquifolium*[J]. Folia Microbial, 2002, 47(4): 375-378.
- [9] YANG Y, YE X L, LI X G, et al. Synthesis and antimicrobial activity of 8-alkyl berberine derivatives with a long aliphatic chain[J]. Planta Med, 2007, 73(6): 602-604.
- [10] 魏长志, 田素青. 治痢片体外抗菌实验[J]. 中国医院药学杂志, 2002, 22(3): 167-168.
- [11] SARKAR A K, APPIDI S, RANGANATH A S. Evaluation of berberine chloride as a new antibacterial agent against gram-positive bacteria for medical textiles[J]. Fibres & Textiles in Eastern Europe, 2011, 19(4): 131-134.
- [12] 杨勇, 叶小利, 李学刚. 4种黄连生物碱的抑菌作用[J]. 时珍国医国药, 2007, 18(12): 3013-3014.
- [13] 孟江平, 卢一卉, 海力且木·依不那音, 等. 苯并咪唑类酶抑制剂研究进展[J]. 中国生化药物杂志, 2008, 29(6): 418-421.
- [14] PARK K D, CHO S J, MOON J S, et al. Synthesis and antifungal activity of a novel series of 13-(4-isopropylbenzyl) berberine derivatives[J]. Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 2010, 20(22): 6551-6554.
- [15] QUAN H, CAO Y Y, XU Z. Potent *in vitro* synergism of fluconazole and berberine chloride against clinical isolates of *Candida albicans* resistant to fluconazole[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006, 50(3): 1096-1099.
- [16] JIN J L, HUA G Q, MENG Z, et al. Antibacterial mechanisms of berberine and reasons for little resistance of bacteria[J]. Chinese Herbal Medicines, 2010, 3(1): 27-35.
- [17] 华国强. 小檗碱抑菌特点及抑菌机制的初步研究[D]. 济南: 山东大学, 2005.
- [18] KIM S H, SHIN D S, OH M N, et al. Inhibition of the bacterial surface protein anchoring transpeptidase by isoquinoline alkaloids[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2004, 68(2): 421-424.
- [19] SUN D, ABRAHAM S N, BEACHEY E H. Influence of berberine sulfate on synthesis and expression of pili in uropathogenic *Escherichia coli*[J]. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1988, 32(8): 1274-1277.
- [20] GRÝCOVA L, HULOVA D, MAIER L, et al. Covalent bonding of azoles to quaternary protoberberine alkaloids[J]. Magnetic Resonance in Chemistry, 2008, 46(12): 1127-1134.
- [21] IWASA K, LEE D U, KANG S I, et al. Antimicrobial activity of 8-alkyl and 8-phenyl substituted berberines and their 12-bromo derivatives[J]. Nat Prod, 1998, 61(9): 1150-1155.
- [22] 樵星芳, 艾必燕, 陈建康, 等. 8-辛基小檗碱盐酸盐的抑菌作用[J]. 重庆中草药研究, 2009, 60(2): 20-22.
- [23] 杨勇. 8-烷基小檗碱同系物的合成与药理活性[D]. 重庆: 西南大学, 2008.
- [24] ABEYTUNGA D T U, PATHIRATNE B N P, RATNAYAKA W M S R. Characterization and assessment of antifungal activity of chemically modified berberine[J]. Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka, 2011, 28(3): 215-223.
- [25] 关恺珍, 张万金, 彭晓青. 9-位引入亲脂性芳基对小檗碱抗菌活性的影响[J]. 今日药学, 2011, 21(7): 411-413.
- [26] 马彦. G-四链体小分子配体: 小檗碱衍生物的设计、合成及活性研究[D]. 广州: 中山大学, 2009.
- [27] 张明晓. 胡桃醌及小檗碱衍生物的合成与杀虫活性研究[D]. 重庆: 西南大学, 2008.

- [28] KIM S H, LEE S J, LEE J H, et al. Antimicrobial activity of 9-*O*-acyl- and 9-*O*-alkylberberrubine derivatives[J]. *Planta Medica*, 2002, 68(3): 277-281.
- [29] HONG S W, KIM S H, JEUN J A, et al. Antimicrobial activity of 9-*O*-acyl and 9-*O*-benzoyl-substituted berberrubines[J]. *Planta Med*, 2000, 66(4): 361-363.
- [30] 张万金. 小檗碱衍生物的设计合成及其抗肿瘤和抗菌活性研究[D]. 广州: 中山大学, 2007.
- [31] LEE G E, LEE H S, LEE S D, et al. Synthesis and astructure-activity relationships of novel, substituted 5,6-dihydrodibenzo [a,g] quinolizinium P2X7 antagonists[J]. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2009, 19(3): 954-958.
- [32] 王道武, 邵凯, 张龙. 小檗碱和小檗红碱13位衍生物的合成[J]. *广东化工*, 2010, 40(3): 118-120.
- [33] PARK K D, LEE J H, KIM S H, et al. Synthesis of 13-(substituted benzyl) berberine and berberrubine derivatives as antifungal agents[J]. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, 2006, 16(15): 3913-3916.
- [34] 李耐三, 徐旭东, 朱萱萱. 13-已基小檗碱的抗菌和抗病毒作用[C]//中国药理学学会制药工业专业委员会第十一届学术会议论文摘要汇编, 2004.
- [35] 张丽红, 张冬艳, 卢庆华, 等. 小檗碱与稀土硝酸盐二元配合物的合成、表征及抑菌作用[J]. *中国稀土学报*, 2010, 28(6): 751-754.
- [36] 卢庆华, 卢俊, 张冬艳, 等. 7种稀土小檗碱配合物对4种农作物病菌的抑菌性及急性毒理性的研究[J]. *中国农学通报*, 2011, 27(21): 276-281.
- [37] 佟树敏, 李学静, 杨先芹. 0.6%苦·小檗碱杀菌水剂研制及在苹果树上的应用[J]. *农业环境保护*, 2002, 21(1): 67-69.
- [38] 周小军, 凌士鹏, 陈礼威, 等. 小檗碱水剂防治南瓜白粉病的效果[J]. *浙江农业科学*, 2010(2): 380-381.
- [39] 董增贺, 刘可杰, 杨光, 等. 盐酸小檗碱复混配方防治果树腐烂病初报[J]. *北方果树*, 2006, 5(3): 14-16.
- [40] YANG L Y, ZHANG J L, CAROLE L, et al. Difference between chitosan and oligochitosan in growth of *Monilinia fructicola* and control of brown rot in peach fruit[J]. *LWT-Food Science & Technology*, 2012, 46(1): 254-259.
- [41] 侯东耀, 葛喜珍, 刘军锋, 等. 小檗碱壳聚糖微球制备及其抗真菌活性测定[J]. *过程工程学报*, 2008, 8(5): 962-966.
- [42] 阎春琦, 葛喜珍, 田平芳. 小檗碱和壳聚糖抗蔬菜病原真菌活性测定及复合膜制备[J]. *北方园艺*, 2009(8): 131-133.