

小檗碱的药理作用及机制的研究现状

于浩, 杜建玲* (大连医科大学附属第一医院内分泌科, 辽宁 大连 116011)

摘要: 小檗碱亦称黄连素, 是从中药黄连中分离的一种季铵生物碱, 是中药黄连的主要成分。现代药理研究表明, 小檗碱具有抗菌、抗氧化、消炎、降血糖、降脂、抗凋亡等多种生物活性。近年来随着研究的不断进展, 作为一种多靶点治疗的药物, 小檗碱对动脉粥样硬化、心血管疾病、糖尿病等均具有良好效果。鉴于其诸多的优点, 其具有良好的应用前景。本研究就小檗碱药理作用及机制等研究进展作一简要综述, 为其应用于临床治疗疾病提供进一步科学依据。

关键词: 小檗碱; 抗菌; 消炎; 药理作用; 作用机制

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2020)04-0501-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2020.04.025

引用本文: 于浩, 杜建玲. 小檗碱的药理作用及机制的研究现状[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(4): 501-507.

Research Progress on Pharmacological Effect and Mechanism Action of Berberine

YU Hao, DU Jianling* (Endocrinology Department of the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, China)

ABSTRACT: Berberine, also known as berberinum, is a quaternary ammonium alkaloid isolated from the *Coptidis Rhizoma* and it is the main component of the *coptischinensis*. Modern pharmacological studies have shown that berberine has a variety of biological activities such as anti-bacterial, anti-oxidative stress, anti-inflammatory, hypoglycemic, hypolipidemic and anti-apoptosis. The advances in research in recent years of berberine, as a drug of multi-target treatment, has been evidenced to possess numerous pharmacological activities, including atherosclerosis, cardiovascular diseases, diabete, etc. In view of its advantages, it has a promising application prospect. Research progress on the pharmacological effect and mechanism of berberine was briefly reviewed in this paper to provide reference for the clinical treatment of diseases in the future.

KEYWORDS: berberine; anti-bacterial; anti-inflammatory; pharmacological effect; mechanism

传统的中草药在我国的应用拥有几千年的历史。随着科学技术的进步, 许多学者从中草药中提取药物的有效成分用于治疗疾病, 既可以提高药效, 同时又可以减少中药材的不良反应。小檗碱又称为黄连素($C_{20}H_{19}NO_5$), 是一种常见的异喹啉生物碱, 是从黄连属植物的根茎中提取的天然活性成分, 具有抗肿瘤、抗炎、降糖和抗菌等生物活性。近年来对小檗碱的研究持续成为研究热点, 受到了国内外学者的广泛关注, 新研究成果也不断涌现。因此本研究对小檗碱药理活性、治疗作用及机制等方面的研究现状加以归纳总结。

1 小檗碱对中枢神经系统的保护作用及机制

Zhang 等^[1]发现, 低剂量小檗碱能显著提高 PC12 细胞活力, 而高剂量小檗碱能抑制细胞活力。并且低剂量小檗碱保护 PC12 细胞免受 6-ohda 诱导的细胞毒性和凋亡, 减轻了 6-ohda 诱导的斑马

鱼多巴胺能神经元丢失和行为运动缺陷, 其机制是通过上调 PI3K/Akt/Bcl-2 细胞存活和 Nrf2/HO-1 抗氧化信号通路来发挥神经的保护作用^[1]。孙胜男等^[2]观察了小檗碱对 H_2O_2 损伤大鼠神经干细胞增殖的影响, 结果显示, 小檗碱组($5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)明显增强细胞活力, 提高 NSCs 的平均直径, 上调 Ki67、Notch1、Hes1 蛋白表达水平, 发挥促增殖的作用可能是通过调节 Notch 信号通路实现的。甘露等^[3]研究发现, 小檗碱能改善去卵巢小鼠的学习记忆能力, 其机制可能与大脑组织中 Bcl-2 增加和 Bax 降低有关。

2 小檗碱对心血管的保护作用及机制

Qin 等^[4]报道了小檗碱对心肌缺血再灌注损伤的保护作用, 灌胃给予大鼠 $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 小檗碱, 连续给药 14 d, 大鼠表现为改善心肌组织变化和减少室性心律失常的发生。这些效应可能与抑制

基金项目: 大连市中医药相关科学研究计划项目(17Z2011)

作者简介: 于浩, 男, 硕士, 主管药师 Tel: (0411)83635963
医师 Tel: (0411)83635963 E-mail: dujianling62@163.com

E-mail: science_17@163.com *通信作者: 杜建玲, 女, 博士, 主任

磷酸肌苷 3-激酶/Akt 信号通路以及随后在血清和心肌组织中减少白介素 IL-1、IL-6 和肿瘤坏死因子 TNF- α 的表达有关^[4]。欧阳松等^[5]应用微电极阵技术研究小檗碱对快速心房起搏(right atrial pacing, RAP)兔心房肌场电位时程(field action potential duration, FAPD)及兴奋传导速度(excitation conduction velocity, ECV)的影响。相较于起搏组,小檗碱高、中、低剂量 3 组心房肌 FAPD 逐渐延长,ECV 逐渐加快,其机制可能与影响钠离子以及钾离子通道改变有关^[5]。芦琨等^[6]采用链脲佐菌素制备糖尿病大鼠模型,观察小檗碱对糖尿病大鼠心血管的保护作用。小檗碱可明显降低血糖水平、心脏质量指数、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的含量,同时血清中 NO、6-keto-PGF α 含量明显升高,血浆内皮素(ET)和血栓素 B-2(TXB2)含量明显下降,胸主动脉组织 ICAM-1 和 VCAM-1 mRNA 的表达均明显降低,通过调节血脂修复糖尿病大鼠血管收缩与舒张的动态平衡,拮抗动脉粥样硬化,从而对心血管起到一定程度的保护作用^[6]。

3 小檗碱的血糖调节作用及机制

Liu 等^[7]发现,小檗碱可以显著降低血糖和胰岛素水平,减轻糖尿病仓鼠的体质量,改善肝脏脂肪的积累,还可显著降低血浆中血脂水平、丙二醛、硫代巴比妥酸反应物质和 8-异丙酯水平,提高血浆超氧化物歧化酶(SOD)活性。同时骨骼肌葡萄糖转运蛋白 4 mRNA 表达增加,肝脏 LDL 受体 mRNA 表达明显降低^[7]。Chandrasegaran 等^[8]采用链脲佐菌素诱导糖尿病大鼠模型,口服给予小檗碱,发现大鼠血糖、糖化血红蛋白明显降低,血浆胰岛素、血红蛋白和体质量明显增加。同时脂质过氧化标记物 LOOH 和 TBARS 水平降低,而胰腺 SOD、CAT、GPx、GSH、维生素 E 和维生素 C 水平升高。分子机制研究发现,小檗碱能显著减少促炎介质(TNF- α 、NF- κ B、磷酸化 NF- κ B-p65、cox-2 和 iNOS),下调促凋亡蛋白质(caspase-8、t-Bid、Bax、细胞色素 c 和剪切型 caspase-3)表达,上调抗凋亡蛋白 Bcl-2、抗炎因子 IL-10 及 GLUT-2 的表达。本研究表明,小檗碱通过抗氧化、抗炎、抗凋亡等途径来发挥抗糖尿病的作用^[8]。罗晶等^[9]利用非肥胖性糖尿病(non obese diabetes, NOD)小鼠模型来探讨小檗碱对 NOD 小鼠 1 型糖尿病的影响及其可能的分子机

制。结果显示,小檗碱干预组 NOD 小鼠 1 型糖尿病发生率较对照组明显降低(4/20, 20%; 18/20, 90%),平均发病时间也明显延缓。初步研究机制表明,小檗碱预防 NOD 小鼠糖尿病的发生可能与上调胰腺组织 Fas、iNOS 的蛋白表达,下调 Bcl-2、SOD 的蛋白表达相关^[9]。Chen 等^[10]采用体内外 2 种模型探讨小檗碱对糖尿病的保护作用及机制,发现 SIRT1 是 miR-106b 的靶基因,黄连素可通过 miR-106b/SIRT1 通路减弱糖尿病小鼠的氧化应激,影响胰岛功能,可能有助于降低糖尿病心血管危险因素。张敬升等^[11]采用高糖和高胰岛素联合诱导建立体外 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型,与模型组比较,小檗碱组细胞葡萄糖消耗量明显增加,PK、GCK、GLUT-2 蛋白活性显著升高,InsR、PI3K、Akt、GLUT-2 mRNA 和 IRS-1、p-PI3K、p-Akt1 蛋白表达水平均明显升高,说明小檗碱体外对 HepG2 细胞胰岛素抵抗模型有显著的改善作用,其机制可能通过调节 IRS-1/PI3K/Akt 信号通路促进肝脏葡萄糖转运和改善葡萄糖代谢。年雪等^[12]探讨小檗碱对 TNF- α 所致人肝癌细胞株 HepG2 胰岛素抵抗的缓解作用及分子机制。TNF- α 抑制 HepG2 细胞 Akt(Thr308、Ser473 位点)和 IRS1(酪氨酸位点)的磷酸化,促进 IRS1(Ser307 位点)和 ERK1/2 的磷酸化,而这一作用能够被小檗碱所逆转,表明小檗碱通过抑制 Traf2-MEKK1-MEK-ERK 通路改善 TNF- α 诱导的胰岛素抵抗。Tian 等^[13]发现,小檗碱和卡格列净联合应用可以增加磷酸化 5'活化蛋白激酶(p-AMPK)表达和减少肾脏 TNF- α 水平,提高降糖作用,并且减轻对肾脏的损伤。Wei 等^[14]研究发现,小檗碱通过介导 HNF-4 α 和 miR122 调控下游肝糖原异生酶和脂类代谢酶来发挥降糖和调节血脂异常作用。

4 小檗碱对动脉粥样硬化的保护作用及机制

4.1 小檗碱的抗炎作用

李晓明等^[15]以 Apo-/-E 小鼠和人脐静脉内皮细胞(human umbilical vein endothelial cells, HUVECs)为对象研究小檗碱对动脉粥样硬化的缓解作用。体内实验中,小檗碱治疗后可明显降低血清中 LDL-C 和 TC 水平,抑制炎症因子 IL-6 分泌,降低血清和组织中的 ALP、BMP-2、OPG、OCN、RUNX2 和钙含量,抑制血管炎性浸润并提高斑块稳定性^[15]。体外实验中,小檗碱抑制 HUVECs 的 ICAM、VCAM 和 MMP-9 表达,提示其通过有

效调节高脂饮食动物的血清脂质水平,减少炎症介质对血管内皮的损伤并抑制血管钙化,有可能改善动脉粥样硬化,发挥心血管保护作用^[15]。陈博等^[16]探讨了小檗碱对氧化型 LDL 诱导巨噬细胞促炎细胞因子和活性氧的影响,小檗碱处理小鼠 RAW 264.7 巨噬细胞后,可抑制 TNF- α 和 IL-1 β 生成,其作用机制可能是通过下调 Toll 样受体 4 表达。Fan 等^[17]研究发现,小檗碱可以呈剂量和时间依赖性降低 ox-LDL 诱导的炎症,增加了 J774A 中 LC3II/LC3I 和 SQSTM1/p62 的比值,进一步研究发现,小檗碱还可以增加 p-AMPK/AMPK 的比例,降低 p-mTOR/mTOR 的比例。说明小檗碱发挥作用可能与激活 AMPK/mTOR 信号通路相关,为其在动脉粥样硬化治疗中的潜力提供了新的见解^[17]。Li 等^[18]发现,小檗碱可增加高同型半胱氨酸血症小鼠的动脉粥样硬化斑块的稳定性,这与在内皮细胞中激活的过氧化物激活受体 γ 和随后抑制氧化应激有关。

4.2 小檗碱的降脂作用

周昕等^[19]利用高胆固醇饲料喂养建立高胆固醇血症大鼠模型,小檗碱与吴茱萸碱配伍组能显著降低高胆固醇血症大鼠血清 TC、TG 和肝脏 TC 水平,89.2 mg·kg⁻¹ 配伍组还能显著降低高胆固醇血症大鼠血清 LDL-C 和肝脏 TG 水平;GC 结果表明,2 个剂量配伍组大鼠血清总胆固醇、 β -谷固醇水平较模型对照组显著降低;免疫组化结果显示,小檗碱与吴茱萸碱配伍 2 个剂量组 ACAT2、ApoB48 和 NPC1L1 的平均光密度值较模型对照组均显著降低,说明小檗碱与吴茱萸碱配伍可通过下调高胆固醇血症大鼠小肠 ACAT2、ApoB48 和 NPC1L1 的表达调节机体胆固醇代谢。Li 等^[20]发现,小檗碱可以降低高血脂大鼠血浆中 TG、TC 和 LDL-C,而没有其他不良反应。Jiang 等^[21]发现,小檗碱可通过 AMPK 途径增强脂肪甘油三酯脂肪酶和激素敏感脂肪酶活性来加速脂质代谢。Heidarian 等^[22]研究发现,小檗碱可以有效地减少肝磷酸酶和 TG,改善脂质异常。Sun 等^[23]研究表明,小檗碱可激活肠道法尼基衍生物 X 受体,抑制脂肪酸转位酶 CD36 的表达,同时降低胆盐水解酶的活性,增加胆汁酸的排泄,抑制 TG 在肠道的吸收,从而减少了肝脏中链脂肪酸的吸收。

4.3 小檗碱对内皮损伤的保护作用

马春艳等^[24]采用氧化型低密度脂蛋白

(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导 HUVECs 损伤,观察小檗碱的保护作用。小檗碱 (1~50 mg·L⁻¹) 呈浓度依赖性显著抑制 ox-LDL 诱导的 HUVEC 增殖,并降低增殖细胞核抗原、核因子 κ B(NF- κ B)、凝集素样氧化型低密度脂蛋白受体 1(LOX-1) 的表达;该作用与 PI3K/Akt、ERK1/2 及 p38MAPK 信号通路蛋白的磷酸化水平降低相关。Guo 等^[25]探讨了人脐静脉内皮细胞脂多糖(LPS) 诱导细胞凋亡的影响及其分子机制。结果表明,小檗碱预处理保护 HUVECs 不受 LPS 诱导的凋亡,降低 LPS 诱导的损伤,抑制 LPS 诱导的 JNK 磷酸化,增加 mcI1 表达和 SOD 活性,减少促炎性细胞因子的产生。万强等^[26]对小檗碱通过 JNK 通路降低内脂脂肪素诱导 HUVECs 分泌 IL-6 和 TNF- α 进行了研究。与对照组相比,100 μ g·L⁻¹ 内脂素可显著抑制 HUVEC 增殖,诱导 HUVEC 凋亡,诱导 HUVEC 分泌 IL-6 及 TNF- α 的量显著增高,并可显著增加 HUVEC 内 p-JNK 及 Bax 蛋白表达,减少 HUVEC 内 Bcl-2 蛋白表达;与内脂素组相比,小檗碱及 SP600125 均可显著减轻内脂素对 HUVEC 增殖的抑制及其诱导的 HUVEC 凋亡,降低内脂素诱导 HUVEC 上清液中 IL-6 及 TNF- α 的量并能降低 HUVEC 中 p-JNK 及 Bax 蛋白的表达,增加 HUVEC 内 Bcl-2 蛋白表达,其机制可能与抑制 JNK 信号转导通路有关^[26]。Xiao 等^[27]研究发现,小檗碱对 TNF- α 诱导的内皮祖细胞有一定的保护作用。实验结果表明,TNF- α 刺激会抑制内皮祖细胞的增殖能力,小檗碱可以改善内皮祖细胞的增殖水平,同时可以提高 PI3K/Akt/eNOS mRNA 水平和 PI3K、p-Akt、eNOS 和 p-eNOS 蛋白水平,认为小檗碱可以通过 PI3K/AKT/eNOS 信号通路逆转受损的内皮祖细胞的增殖^[27]。周慧等^[28]考察小檗碱对油酸所致内皮细胞损伤的保护作用,小檗碱可明显减少油酸引起脂质堆积,抑制油酸所致的内皮 NO 水平的减少,并且减少由于油酸所致的 ROS 水平的升高;油酸抑制了 AMPK 的活化,使 p-AMPK 和 p-eNOS 的蛋白水平明显降低;小檗碱可明显逆转油酸所致 AMPK 和 eNOS 磷酸化水平下降,说明小檗碱可减轻油酸所致血管内皮细胞损伤,或与其活化 AMPK/eNOS 信号相关。侯聪聪等^[29]研究证实,小檗碱可以改善高糖诱导血管内皮细胞和微血管内皮细胞损伤,其作用和下调 iNOS 活性有关。

5 小檗碱对脏器的保护作用及机制

5.1 小檗碱对肝脏的保护作用及机制

蒋煜等^[30]探究了小檗碱对非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis, NASH)大鼠的保护作用。体内研究中发现,经小檗碱治疗后,NASH大鼠肝组织炎性细胞浸润范围、灶状坏死和肝细胞气球样变可得到明显改善。同时肝组织 SOD 和还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)活性治疗组较模型组明显升高 $[(29.8\pm 2.4) \text{ vs } (19.9\pm 1.3)\text{U}\cdot\text{mg}^{-1}, (26.6\pm 1.9) \text{ vs } (19.7\pm 1.4) \mu\text{g}\cdot\text{mg}^{-1}]$,MDA 水平治疗组较模型组明显降低 $[(19.8\pm 1.5) \text{ vs } (24.0\pm 2.0)\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}]$ ^[30]。体外研究发现,小檗碱可显著升高 SOD 和 GSH。体内和体外研究结果表明,其机制可能与通过增强肝细胞内 SOD 和 GSH 的活性来清除自由基有关^[30]。俞牧雨等^[31]考察探讨小檗碱治疗 NASH 的作用机制。小檗碱在无细胞毒性的剂量下可明显降低小鼠原代肝细胞中油酸所致脂质沉积,同时上调了 AMPK 及 ACC 的磷酸化水平。此外还发现,AMPK 的特异性阻断剂 Compound C 即 AMPK 活性被抑制的情况下,小檗碱降低肝细胞脂质沉积的作用不受影响。说明小檗碱通过抑制电子传递链线粒体复合物 I 抑制脂肪酸摄取,进而降低小鼠原代肝细胞脂质沉积,这一作用并不依赖于 AMPK 通路^[31]。王洪岩等^[32]证实了小檗碱对酒精性肝炎小鼠“肠漏”的保护作用,小檗碱治疗后,明显降低血清 ALT、AST 和 LPS 水平,肝组织细胞变性和炎细胞浸润较模型组明显改善,其可能是通过增加细胞膜 Occludin 表达稳定 TJ 结构,起到保护肠黏膜屏障、减轻肝损伤的作用。

5.2 小檗碱对胰腺的保护作用及机制

晏殊等^[33]研究了盐酸小檗碱对小鼠重症急性胰腺炎的作用机制,与模型组比较,给药组小鼠胰腺质量指数明显降低;血清 IL-6、TNF- α 、MDA、MPO、淀粉酶和脂肪酶含量显著降低,HO-1 和 IL-10 含量显著升高;胰腺 TNF- α 和 IL-6 mRNA 表达显著降低,IL-10 和 HO-1 mRNA 表达显著升高;HO-1 和 I κ B- α 、NF- κ Bp65 蛋白表达显著降低,NF- κ Bp65 阳性细胞率显著降低,说明小檗碱可通过激活 HO-1 活性介导小鼠胰腺炎性损伤和氧化应激损伤,其机制可能与抑制 NF- κ B 活性有关^[33]。

5.3 小檗碱对胃的保护作用及机制

陈宁南等^[34]研究发现,小檗碱减轻幽门螺杆菌诱导的人胃黏膜上皮细胞损伤。中、高剂量小

檗碱均可逆转幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)对 GES-1 细胞活力、细胞凋亡、细胞 IL-1 β 及 IL-8 分泌、LDH 活性和 GES-1 细胞内 p-ERK1/2、Bax 及 Bcl-2 蛋白水平的影响;与高剂量小檗碱组比较,细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)抑制剂 PD98059 联合小檗碱可进一步逆转 Hp 对 GES-1 细胞上述指标的影响,提示小檗碱可通过抗炎、增加细胞活力和抗凋亡来减轻 Hp 诱导的 GES-1 细胞损伤^[34]。

5.4 小檗碱对肾脏的保护作用及机制

陈小青等^[35]研究了小檗碱对代谢综合征肾损害 CHOP mRNA、GRP78 mRNA 和炎症因子的影响,给予小檗碱治疗 8 周后,尿微量白蛋白/肌酐比值下降明显,同时尿液 CHOP mRNA、GRP78 mRNA 的表达水平及血清 IL-8、TNF- α 的含量均明显降低,其发挥作用可能是通过减少代谢综合征合并肾损害患者的白蛋白尿,降低肾脏组织过度激活的内质网应激反应,改善炎症状态。Zhang 等^[36]发现,小檗碱可以对高糖诱导肾小管上皮细胞(NRK-52E 细胞)和人肾近端肾小管细胞系(HK-2 细胞)损伤有一定的保护作用。小檗碱降低了活性氧的产生、下调抗氧化防御(GSH 和 SOD)水平以及氧化敏感蛋白(Nrf2 和 HO-1)的表达,并且通过增加线粒体膜电位改善线粒体功能,减少凋亡蛋白(细胞色素 C、Bax、caspase3 和 caspase9)来发挥抗凋亡功能^[36]。Bonon 等^[37]研究发现,小檗碱可以剂量依赖性的方式抑制常染色体显性多囊肾病 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 细胞的增殖,低浓度药物($10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)可以抑制 ADPKD 囊性细胞的细胞生长,仅在 G0/G1 期表达增加,同时可以抑制 ERK 和 p70-s6 激酶的表达,高浓度药物($100 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$)则直接可以诱导细胞死亡,表明小檗碱是治疗 ADPKD 的潜在治疗药物。王盈盈等^[38]探讨了小檗碱对高糖诱导肾小球足细胞损伤的保护作用及其机制。MTT 试验结果显示,小檗碱能增加高糖诱导足细胞的活力;Annexin V-FITC/PI 双染试验结果显示,小檗碱能抑制高糖诱导足细胞的凋亡;Transwell 迁移试验结果显示,小檗碱可以抑制高糖诱导足细胞的迁移;Western blotting 结果显示,小檗碱可降低高糖诱导足细胞 desmin 蛋白表达,明显升高 nephrin 与 podocin 蛋白的表达;黏附功能实验结果表明,小檗碱能明显提高高糖诱导足细胞的黏附能力。小檗碱能明显改善高糖引起的

足细胞损伤, 其机制可能与调控足细胞特有的 nephrin、podocin 和 desmin 蛋白表达有关^[38]。Jin 等^[39]发现, 小檗碱可以减轻高糖介导的小鼠足细胞活力下降, 减少肾素、膜蛋白和细胞凋亡, 其作用是通过促进 AMPK 的活化增强了自噬作用, 从而保护高葡萄糖诱导足细胞的损伤。

5.5 小檗碱对肠道的保护作用及机制

林媛等^[40]报道了小檗碱对肠道菌的抑制作用, 发现小檗碱对肠道菌群中的痢疾志贺菌、弗氏志贺菌、沙门菌和金黄色葡萄球菌等抑制作用较强。小檗碱治疗胃肠道感染的机制可能是通过抑制致病肠道菌的生长, 同时还能改善肠道菌群的平衡、保护胃肠道黏膜功能。周霖等^[41]观察了小檗碱对肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)大鼠肠道菌群的影响, 结果显示, 经小檗碱干预后, IBS 大鼠排便增多情况、内脏高敏感性和肠道微炎症情况均显著改善, 提示其机制可能与提高 IBS 大鼠肠道乳杆菌科细菌的比例, 降低肠杆菌科细菌的比例有关。崔祥等^[42]研究发现, 小檗碱可明显抑制病原菌肠杆菌和肠球菌的生长, 促进有益菌乳杆菌和双歧杆菌的生长。沈雁等^[43-44]采用右旋葡聚糖硫酸钠建立溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)小鼠模型。结果显示, 各治疗组小鼠结肠炎的临床表现和组织病理表现均有不同程度改善, 其中小檗碱高剂量组的评估疾病活动指数、结肠大体形态损伤指数和结肠组织损伤指数评分均下降。经小檗碱治疗后, 小鼠结肠组织中 TNF- α 、IL-1 β 水平均明显降低, IL-10 水平、claudin-1 mRNA 及蛋白表达水平均较模型组升高。小檗碱能有效治疗 UC 小鼠的结肠炎症, 作用机制可能为通过提高紧密连接蛋白 claudin-1 蛋白及 mRNA 表达水平, 一定程度上维持连接复合体结构和功能的稳定性, 降低肠壁通透性, 从而减少肠道局部免疫炎症反应的激活, 减轻组织损伤^[43-44]。李思等^[45]研究发现, 小檗碱通过抑制肠道干细胞标志物和紧密连接蛋白的破坏, 维持肠黏膜机械屏障的稳态, 从而有效抑制 UC 小鼠的结肠炎症, 对 UC 的发生发展起到保护作用。Tang 等^[46]用小檗碱治疗肠应激综合症(内脏过敏性反应)时, 发现小檗碱能显著提高疼痛阈值, 减轻慢性内脏疼痛反应, 发挥明显的镇痛作用。

6 小檗碱其他的药理作用

仇玉莹等^[47]研究了盐酸小檗碱对奥氮平所致

精神分裂症患者体质量增加的影响, 盐酸小檗碱可降低奥氮平所致精神分裂症患者的体质量增加, 这可能与其改善胰岛素抵抗有关。赵亚飞等^[48]研究证实, 小檗碱对小鼠视网膜光损伤有一定的保护作用, 可能与小檗碱通过 P2X4 受体调控小胶质细胞的活动有关。李琼静等^[49]观察小檗碱对大鼠骨髓间充质干细胞体外迁移的影响以及其作用机制。小檗碱在 10 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 浓度下能够显著促进骨髓间充质干细胞的迁移, 可以促进骨髓间充质干细胞中 p-Akt 表达, 从而激活 PI3K/Akt 通路, 促进大鼠骨髓间充质干细胞的迁移。Hamsa 等^[50]研究发现, 小檗碱抗血管生成活动主要是通过抑制各种促炎和促血管生成因子来调节的, 主要包括 HIF、VEGF、COX-2、NO、NF- κ B 以及促炎等细胞因子。刘倩等^[51]研究了小檗碱对高糖环境下 HCCLM3 细胞凋亡与自噬的影响, 结果表明, 小檗碱对高糖培养下 HCCLM3 增殖的抑制作用与小檗碱浓度有相关性, 小檗碱(5, 10, 20, 30, 40, 50 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)组的抑制率依次为 33.86%, 40.75%, 49.22%, 55.10%, 60.12%, 61.42%; 细胞凋亡率随小檗碱浓度增加有显著上升; 与单纯高糖组比较, 各干预组中凋亡基因 Bcl-2 与自噬基因 Atg5、Beclin1 mRNA 表达上调。提示可能是通过调控 Bcl-2 的表达, 诱导该细胞凋亡, 同时又上调 Beclin1、Atg5 mRNA 表达水平, 促进自噬发挥抗肿瘤作用^[51]。

7 结语与展望

小檗碱作为一种天然的提取物, 具有广泛的药理作用, 是治疗肠道感染及腹泻的经典药物。近年来对治疗肿瘤、糖尿病、肾病和心脑血管病等多种疾病具有一定的疗效。同时小檗碱价格便宜、不良反应小等优点也显示了更广泛的应用前景。但仍有许多问题亟待解决, 如小檗碱的水溶性较差、作用机制复杂、药物应用剂量与剂型的选择及临床应用的安全性等问题。因此仍需全面系统地阐明小檗碱在基础研究中的药理作用及分子机制, 为其广泛应用于临床提供理论依据。

REFERENCES

- [1] ZHANG C, LI C, CHEN S, et al. Berberine protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in PC12 cells and zebrafish through hormetic mechanisms involving PI3K/Akt/Bcl-2 and Nrf2/HO-1 pathways [J]. Redox Biol, 2017(11): 1-11.
- [2] SUN S N, LIU X, TONG M M, et al. Proliferation effects of berberine on rat neural stem cells induced by hydrogen

- peroxide [J]. *Chin J Comp Med(中国比较医学杂志)*, 2018, 28(5): 60-64.
- [3] GAN L, LIU R, LIU X Y, et al. The effect of berberine on the expression of apoptosis-related protein in the brain tissue of ovariectomized mice [J]. *J Brain Nerv Dis(脑与神经疾病杂志)*, 2018, 26(6): 339-342.
- [4] QIN W Z, YONG G L. Berberine attenuates myocardial ischemia reperfusion injury by suppressing the activation of PI3K/AKT signaling [J]. *Exp Ther Med*, 2016, 11(3): 978-984.
- [5] OUYANG S, ZHANG X Y, HU J L, et al. The effect of berberine on the field action potential duration and excitation conduction velocity in rapid right atrial pacing rabbit model [J]. *Chin J Card Pac Electrophysiol(中国心脏起搏与心电生理杂志)*, 2017, 31(6): 547-550.
- [6] LU K, HE J F, CHANG J Z, et al. Protective effects of berberine on the cardiovascular in diabetic rats [J]. *Her Med(医药导报)*, 2018, 37(5): 518-522.
- [7] LIU C, WANG Z, SONG Y, et al. Effects of berberine on amelioration of hyperglycemia and oxidative stress in high glucose and high fat diet-induced diabetic hamsters *in vivo* [J]. *Biomed Res Int*, 2015(2015): 313808. Doi: 10.1155/2015/313808.
- [8] CHANDIRASEGARAN G, ELANCHEZHIAN C, GHOSH K, et al. Berberine chloride ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in the pancreas of streptozotocin induced diabetic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017(95): 175-185.
- [9] LUO J, YU Y, XIAO Y H, et al. Preventive effect and mechanism of berberine on type 1 diabetes in non obese diabetic mice [J]. *Prog Anatomica Sci(解剖科学进展)*, 2018, 24(2): 140-142.
- [10] CHEN D L, YANG K Y. Berberin alleviates oxidative stress in islets of diabetic mice by inhibiting miR-106b expression and up-regulating SIRT1 [J]. *J Cell Biochem*, 2017, 118(12): 4349-4357.
- [11] ZHANG J S, HUANG W, XIE M. Effect of berberine on HepG2 IR model and its mechanism [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2018, 24(19): 1-6.
- [12] NIAN X, WANG X L, YU D S, et al. Berberine improves TNF- α -induced Insulin Resistance in HepG2 cells through inhibiting Traf2-MEKK1-MEK-ERK pathway [J]. *Prog Mod Biomed(现代生物医学进展)*, 2017, 17(36): 7001-7007.
- [13] TIAN C M, JIANG X, OUYANG X X, et al. Berberine enhances antidiabetic effects and attenuates untoward effects of canagliflozin in streptozotocin-induced diabetic mice [J]. *Chin J Nat Med*, 2016, 14(7): 518-526.
- [14] WEI S, ZHANG M, YU Y, et al. Berberine attenuates development of the hepatic gluconeogenesis and lipid metabolism disorder in type 2 diabetic mice and in palmitate-incubated HepG2 cells through suppression of the HNF-4 α miR122 pathway [J]. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0152097.
- [15] LI X M, WANG Q Z, SHI J, et al. Beneficial effect of berberine on atherosclerosis based on attenuating vascular inflammation and calcification [J]. *Basic Clin Med(基础医学与临床)*, 2018, 38(2): 163-168.
- [16] CHEN B, WAN J Y. Effect of berberine on oxldl induced pro-inflammatory cytokines and reactive oxygen species in macrophages [J]. *Chin Arc Tradit Chin Med(中华中医药学刊)*, 2017, 35(11): 2752-2755.
- [17] FAN X, WANG J, HOU J, et al. Berberine alleviates ox-LDL induced inflammatory factors by up-regulation of autophagy via AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *J Transl Med*, 2015(13): 92.
- [18] LI H, HE C, WANG J, et al. Berberine activates peroxisome proliferator-activated receptor gamma to increase atherosclerotic plaque stability in Apoe $^{-/-}$ mice with hyperhomocysteinemia [J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(6): 824-832.
- [19] ZHOU X, WEI H, SHEN T, et al. Effects of berberine-evodiamine compatibility on expressions of intestinal ACAT2, ApoB48 and NPC1L1 in hypercholesterolemic rat [J]. *Chin Tradit Pat Med(中成药)*, 2017, 39(10): 1993-1999.
- [20] LI M, SHU X, XU H, et al. Integrative analysis of metabolome and gut microbiota in diet-induced hyperlipidemic rats treated with berberine compounds [J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 237.
- [21] JIANG D, WANG D, ZHUANG X, et al. Berberine increases adipose triglyceride lipase in 3T3-L1 adipocytes through the AMPK pathway [J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 214.
- [22] HEIDARIAN E, RAFIEIAN K M, KHOSHDEL A, et al. Metabolic effects of berberine on liver phosphatidate phosphohydrolase in rats fed on high lipogenic diet: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine [J]. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2014, 4(Suppl 1): S429-S435.
- [23] SUN R, YANG N, KONG B, et al. Orally Administered berberine modulates hepatic lipid metabolism by altering microbial bile acid metabolism and the intestinal FXR signaling pathway [J]. *Mol Pharmacol*, 2017, 91(2): 110-122.
- [24] MA C Y, XU R X, YAO Y H, et al. Inhibitory effect of berberine on proliferation of human umbilical vein endothelial cells induced by oxidized low density lipoprotein and its molecular mechanism [J]. *Chin J Arterioscler(中国动脉硬化杂志)*, 2018, 26(2): 144-151.
- [25] GUO J, WANG L, WANG L, et al. Berberine protects human umbilical vein endothelial cells against LPS-induced apoptosis by blocking JNK-mediated signaling [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016(2016): 6983956. Doi: 10.1155/2016/6983956.
- [26] WAN Q, ZHOU F H, CUI X B, et al. Study on berberine of reducing IL-6 and TNF- α secreted in HUVEC induced by visfatin through JNK signal pathway [J]. *Chin Tradit Herb Drugs(中草药)*, 2015, 46(7): 1012-1017.
- [27] XIAO M, MEN L N, XU M G, et al. Berberine protects endothelial progenitor cell from damage of TNF- α via the PI3K/AKT/eNOS signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014(743): 11-16.
- [28] ZHOU H, LIU J, HOU W F, et al. Protective effect of berberine on oleic acid-induced injury in human aortic endothelial cells via AMPK-eNOS activation [J]. *Food Sci(食品科学)*, 2018, 39(5): 213-219.
- [29] HOU C C, LIANG H Y, ZHAO L L, et al. Berberine improves high glucose-induced damage to vascular endothelial cells and microvascular endothelial cells [J]. *Chin J Microcircul(微循环学杂志)*, 2018, 28(1): 7-11.
- [30] JIANG Y, HU J L, MA J L, et al. Antioxidant effect of berberine in a rat model of nonalcoholic steatohepatitis [J]. *J Clin Hepatol(临床肝胆病杂志)*, 2018, 34(6): 1273-1276.
- [31] YU M Y, MIRIAYI A L M J, LIU W, et al. Berberine ameliorates lipid accumulation of mouse primary hepatocytes by decreasing fatty acids uptake [J]. *Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报)*, 2018, 34(3): 337-342.
- [32] WANG H Y, CHI C, XU Y Q, et al. Protective effect of berberine on intestinal leak in mice with alcoholic hepatitis [J]. *J Pract Hepatol(实用肝脏病杂志)*, 2017, 20(6): 663-667.

- [33] YAN S, HUANG X, WANG Y, et al. Mechanism of berberine hydrochloride on mice severe acute pancreatitis [J]. *Int J Dig Dis*(国际消化病志), 2018, 38(1): 58-63.
- [34] CHEN N N, WAN Q. Effect of berberine on Helicobacter pylori-induced human gastric epithelial cells injury [J]. *Chin J Pathophysiol*(中国病理生理杂志), 2017, 33(12): 2283-2286, 2292.
- [35] CHEN X Q, FU T T, HUANG C L, et al. Effect of Berberine on expression of CHOP mRNA, GRP78mRNA and inflammatory cytokines in patients with metabolic syndrome and renal damage [J]. *Chin J Nephrol Dial Transpl*(肾脏病与透析肾移植杂志), 2017, 26(4): 333-338.
- [36] ZHANG X, LIANG D, LIAN X, et al. Berberine activates Nrf2 nuclear translocation and inhibits apoptosis induced by high glucose in renal tubular epithelial cells through a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism [J]. *Apoptosis*, 2016, 21(6): 721-736.
- [37] BONON A, MANGOLINI A, PINTON P, et al. Berberine slows cell growth in autosomal dominant polycystic kidney disease cells [J]. *BiochemBiophys Res Commun*, 2013, 41(3): 668-674.
- [38] WANG Y Y, LIU Q, TANG L Q, et al. Effect of berberine on high glucose induced podocyte functions and related protein expression [J]. *Chin Pharmacol Bull*(中国药理学通报), 2018, 34(8): 1158-1163.
- [39] JIN Y, LIU S, MA Q, et al. Berberine enhances the AMPK activation and autophagy and mitigates high glucose-induced apoptosis of mouse podocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017(794): 106-114.
- [40] LIN Y, ZHANG H J, HAN Y X, et al. Antibacterial activity of berberine on intestinal bacteria [J]. *Chin Med Biotechnol*(中国医药生物技术), 2018, 13(4): 335-338.
- [41] ZHOU L, CEN Y X, WANG L S, et al. The effect of berberine on intestinal microflora in IBS rats [J]. *Chin J Microecol*(中国微生态学杂志), 2018, 30(7): 772-776.
- [42] CUI X, TAO J H, JIANG S, et al. The interaction between berberine and human intestinal bacteria [J]. *Chin J Microecol*(中国微生态学杂志), 2017, 29(12): 1373-1377.
- [43] SHEN Y, LI S, ZHONG J H, et al. Effects of berberine extracted from Chinese Goldthread Rhizome on the expression of claudin-1 in ulcerative colitis mice [J]. *Prev Med*(预防医学), 2017, 29(11): 1098-1103.
- [44] SHEN Y, ZHONG J H, XU L, et al. Effects of berberine hydrochloride on the expression of TNF- α , IL-1 β and IL-10 of colon tissue in mice with ulcerative colitis [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2017, 34(8): 1094-1098.
- [45] LI S, SHEN Y, ZHONG J H, et al. Effects of berberine extracted from Chinese Goldthread Rhizome on the intestinal mucosal mechanical barrier in mice with ulcerative colitis [J]. *Chin J General Prac*(中华全科医学), 2018, 16(9): 1419-1423.
- [46] TANG Q L, LAI M L, ZHONG Y F, et al. Antinociceptive effect of berberine on visceral hypersensitivity in rats [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(28): 4582-4589.
- [47] CHOU Y Y, LI M J, ZHAO Y P, et al. Effect of berberine on olanzapine-induced weight gain in schizophrenia patients [J]. *J Clin Psy*(临床精神医学杂志), 2017, 27(6): 373-376.
- [48] ZHAO Y F, TANG Y, GAO T, et al. Effect of berberine on mice with light-induced retinal damage and its mechanism involving P2X4 receptor mediation [J]. *Chin J Chin Ophthalmol*(中国中医眼科杂志), 2018, 28(1): 12-16.
- [49] LI Q J, LUO Q. Berberine promotes the *in vitro* migration of bone marrow mesenchymal stem cells via activation of PI3K/AKT pathway [J]. *J Clin Rehabil Tis Eng Res*(中国组织工程研究), 2018, 22(29): 4620-4624.
- [50] HANSA T P, KUTTAN G. Antiangiogenic activity of berberine is mediated through the down-regulation of hypoxia-inducible factor-1, VEGF, and proinflammatory mediators [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2012, 35(1): 57-70.
- [51] LIU Q, FU Y, ZI X F, et al. Effect of berberine on HCCLM3 cells apoptosis and autophagy under high glucose condition [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*(中国实验方剂学杂志), 2018, 24(23): 1-6.

收稿日期: 2019-03-26
 (本文责编: 李艳芳)