

# 小檗碱的抗动脉粥样硬化作用及其机制

贾燕珺 综述, 李建军 审校

(中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心血管病国家重点实验室, 北京市 100037)

[关键词] 小檗碱; 抗动脉粥样硬化

[摘要] 小檗碱是治疗胃肠道疾病的一种传统中药。随着研究的不断深入, 新近研究结果显示小檗碱具有防治冠心病的作用。故小檗碱抗动脉粥样硬化的作用成为心血管病研究领域所注视的问题之一。本文从调脂, 抗内皮损伤, 抗炎反应以及抗血栓等角度对小檗碱抗动脉粥样硬化的作用及机制加以综述。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

## The Effect of Anti-atherosclerosis of Berberine and Its Mechanism

JIA Yan-Jun, and LI Jian-Jun

(Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College & National Center for Cardiovascular Diseases & Fuwai Hospital & State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] Berberine; Anti-atherosclerosis

[ABSTRACT] Berberine is a kind of traditional Chinese medicine of treating gastrointestinal diseases. With the deepening of the research, it has been found that berberine has an important role in the prevention of coronary heart disease.

Therefore, the study of berberine has become one of the focuses in research of atherosclerosis. The effect of anti-atherosclerosis of berberine and its mechanism were reviewed from regulating lipid, resistant endothelial injury, anti-inflammatory response and antithrombotic in this article.

冠心病是当今危及人类生命和健康的主要疾病之一, 而预防动脉粥样硬化则是防治冠心病的根本措施。动脉粥样硬化发生机制虽经历了脂质代谢紊乱学说、炎症反应学说、损伤学说等多学说的演变过程, 但其机制至今仍未完全明确。因此阐明动脉粥样硬化的发生机制成了心血管病研究领域所面临的课题之一。积极研究探讨动脉粥样硬化的发病机制和调脂药物抗动脉粥样硬化的药理作用及其机制, 对于防治动脉粥样硬化具有重要的意义。

随着老药新用观点的提出, 传统被用于胃肠道疾病治疗的小檗碱也渐引起关注<sup>[1]</sup>。小檗碱即黄连素, 是从黄连和黄柏等植物中提取出来的含有异喹啉生物碱的一种传统的中药制剂<sup>[2]</sup>。由于其颜色深黄现已用于组织学细胞染色的实验中。此外, 小檗碱还具有抑制金黄色葡萄球菌等微生物的生长特性, 故其作为抗生素类药被临床使用<sup>[3]</sup>。近年随着临床及基础实验研究的不断深入, 发现小檗

碱通过抑制炎症因子、E-选择蛋白的表达, 以及提高脂联素水平等几方面来发挥抗动脉粥样硬化作用<sup>[4-6]</sup>。

此文结合动脉粥样硬化机制演变过程, 对小檗碱抗动脉粥样硬化作用的机制进行综述, 以期对动脉粥样硬化的机制阐明及研制新的有效抗动脉粥样硬化药物提供理论依据和参考。

### 1 小檗碱的调脂作用

血脂异常尤其是胆固醇和甘油三酯异常可致动脉粥样硬化。其中低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)可直接损伤内皮触发炎症反应发生, 且可诱导单核、巨噬细胞浸入血管壁形成斑块, 最终促发动脉粥样硬化发生。故其被视为动脉粥样硬化的主要危险因素。由此, 调脂治疗即成为临床防治动脉粥样硬化的基本方案之一。

[收稿日期] 2012-05-16

[作者简介] 贾燕珺, 博士, 研究方向为血脂异常、炎症与动脉粥样硬化, E-mail 为 yanjun1123@hotmail.com。通讯作者李建军, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向为脂代谢异常、炎症与动脉粥样硬化, E-mail 为 lijnjin@yahoo.com.cn。

小檗碱的降脂作用最初是在实验性治疗非胰岛素依赖型糖尿病模型过程中偶然被发现<sup>[7]</sup>。其后为了进一步探讨小檗碱的调脂作用,左彦芳等<sup>[8]</sup>选用高脂血症模型鼠进行了研究,经小檗碱干预处理后,血清总胆固醇(total cholesterol, TC)降低40%,LDLC降低42%,而肝细胞的低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)的mRNA表达竟增加达2.6倍,结果显示小檗碱可通过上调LDLR发挥调脂作用。为了进一步明确小檗碱调脂效果,魏敬等<sup>[9]</sup>选用小檗碱和他汀类药物进行了对比研究。小檗碱组(0.5 g,一日三次口服)降TC、甘油三酯(triglyceride, TG)效果优于他汀组(辛伐他汀20 mg,一日一次口服)。提示小檗碱可能在调脂治疗中所具有的药理作用强于他汀组。关于此点有待进一步研究探明。

长期高血脂是致动脉粥样硬化斑块形成的一个重要原因,小檗碱能否通过调脂逆转动脉粥样硬化斑块,针对此疑问有研究特对其进行了相关的探讨性评估。徐卫亭等<sup>[10]</sup>选用新西兰兔予高脂饮食,并加用小檗碱干预,结果发现小檗碱干预组血清TC和LDLC水平降低,粥样硬化斑块面积回缩,动脉管腔径扩大,逆转了动脉粥样硬化斑块的恶化,进而防止临床阻塞性血管事件的发生。

多项基础实验及临床研究结果均证实小檗碱具有调脂功效,但其作用机制至今尚未完全阐明。总结归纳研究结果,其调脂机制首先被认为,可能是由于小檗碱促进细胞LDLR mRNA转录、增强LDLR蛋白表达,更高亲和性地结合脂蛋白,促进脂蛋白的摄取与代谢,以维持细胞外LDLC稳定<sup>[11-13]</sup>,来发挥抗动脉粥样硬化的作用。其次被认为,是由于小檗碱通过提高超氧化物歧化酶活性,抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)活力,阻止过量合成NO,避免NO与超氧阴离子反应,防止了具有细胞毒性的过氧化亚硝基阴离子生成,减少脂质过氧化物产生,从而预防动脉粥样硬化的发生<sup>[14]</sup>。鉴于细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)和腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)信号通路是脂质代谢过程中重要的信号通路。小檗碱针对上述两条信号通路的调控影响作用分别被进行了探讨,结果发现小檗碱通过抑制ERK信号通路,提高了肝细胞LDLR的表达,促进了脂蛋白的吸收和代谢,并抑制了AMPK信号通路,减少肝细胞内脂质合成,显著降低了肝脏内脂质的储存,发挥

调脂作用<sup>[15,16]</sup>。此点也是小檗碱与他汀类调脂药作用机制的不同之处。此外,研究还发现,小檗碱具有降低TC、LDLC、载脂蛋白B(apolipoprotein B, ApoB),提高高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)和载脂蛋白A(apolipoprotein A, ApoA)的作用;可减少巨噬细胞吞噬氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL),上调过氧化体增殖物激活型受体 $\gamma$ (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , PPAR $\gamma$ )蛋白和mRNA的表达,抑制内皮细胞黏附因子产生,发挥调脂抗动脉粥样硬化作用<sup>[17,18]</sup>。

总之,小檗碱主要是通过上调LDLR,抑制iNOS活力,抑制ERK/AMPK信号通路的活化,发挥调脂抗动脉粥样硬化作用。

## 2 小檗碱的抗损伤作用

血管内皮细胞覆盖于血管内膜表面,如被损伤或其机能障碍会致动脉粥样硬化发生。可见防止血管内皮细胞损伤,对于预防动脉粥样硬化具有重要的意义。

大量的研究发现,血液中持续的高血脂,特别是高低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)可损伤血管内皮细胞。此外,LDL被氧化后可转变为有毒性的ox-LDL,直接损伤血管内膜,进而刺激平滑肌细胞增殖,使血流中有形成易于黏附于血管壁阻塞血管,致缺血性疾病发生<sup>[19]</sup>。小檗碱可抑制ox-LDL对血管内膜的毒性作用,上调内皮细胞内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)的mRNA和蛋白表达,促进NO合成,改善过氧化物对血管内膜的损伤,保护内皮<sup>[20]</sup>。小檗碱还可对抗细菌脂多糖的刺激影响,选择性增强细胞内过氧化物酶水平、抑制NADPH氧化酶gp91phox的表达,减少脂质过氧化物生成,防止过氧化物对内皮细胞损伤,预防动脉粥样硬化的发生<sup>[20,21]</sup>。

巨噬细胞吞噬ox-LDL发生泡沫样变是动脉粥样硬化发生的基础,有研究予ox-LDL刺激诱导巨噬细胞发生泡沫样变,后加用小檗碱干预处理,观察了细胞内脂质沉积情况,结果发现干预组细胞内脂质沉积减少、泡沫化程度减轻;血凝素样氧化型低密度脂蛋白受体1(lectin-like oxidized low density lipoprotein receptor-1, LOX-1)表达下调,而B类I型清道夫受体(class B type I scavenger receptor, SR-B I)和ATP结合盒转运体A1(ATP-binding cassette transporter A1, ABCA1)表达上调。提示小檗碱具有

可抑制 ox-LDL 的影响,阻止巨噬细胞发生泡沫样变,保护血管内皮防止损伤的作用<sup>[22,23]</sup>。另一研究同样也探讨了小檗碱抑制细胞泡沫样变,主要是通过检测细胞内胆固醇脂与总胆固醇比值的大小,评估小檗碱的药理作用。ox-LDL 刺激后细胞内胆固醇/总胆固醇的比值高达 75.82%,明显高于正常对照组的 40.96%;而予小檗碱干预处理后,其比值明显降低。其结果表明小檗碱是通过降低脂蛋白、抑制巨噬细胞泡沫化,防止血管内皮损伤,达到了预防动脉粥样硬化发生的功效<sup>[24-26]</sup>。何国厚等<sup>[27]</sup>选用高脂饮食兔为模型予小檗碱干预,发现高脂肪组内膜与中膜比值为  $1.2 \pm 0.007$ ,小檗碱干预组为  $0.65 \pm 0.008$ ,两组间差异显著,且干预组巨噬细胞阳性沉积率明显降低。结果提示,小檗碱降低兔颈动脉粥样硬化血管内膜厚度,减少粥样斑块中巨噬细胞数目,逆转颈动脉粥样硬化发展。此外在临床研究发现,小檗碱可抑制 LDLC 的氧化修饰及修复介导 ox-LDL 致内皮功能紊乱,改善动脉内皮细胞功能,防止动脉粥样硬化发生。

在介入治疗方面,金属裸支架植入术后再狭窄发生机制其中之一被认为是由于内皮损伤所致。在探讨裸支架术后再狭窄发生机制中,小檗碱对内皮损伤的保护作用也被进行了探究。研究中检测了兔颈动脉球囊损伤后血中的 NO、内皮素 1、血小板源性生长因子 B1 水平,并评估了新生血管内膜增生与血管重塑等多项指标。与对照组相比,小檗碱干预组 NO 合成增高,内皮素 1、血小板源性生长因子和转化生长因子 B1 减少;血管新生内膜厚度、新生内膜面积、新生内膜厚度/中膜面积比值和内膜增生指数明显降低,管腔面积、内弹力板围绕面积和外弹力板围绕面积增加。由此可见小檗碱可直接或间接抑制新生内膜增生与不良血管重塑,防止再狭窄发生<sup>[28]</sup>。另有一研究采用类似的实验方法观察了小檗碱对球囊损伤后兔颈动脉内膜增生与血管重塑的影响。同样证实了小檗碱可抑制兔颈动脉新生内膜增生与不良血管重塑<sup>[29]</sup>。前述的研究结果为预防血管成形术后再狭窄的发生提供了实验基础。

综上所述,小檗碱可保护血管内膜防止损伤、抑制血小板聚集;有效调节血管活性物质和细胞因子的动态平衡;抑制 LDL 脂质过氧化反应,减少 ox-LDL 生成;上调 eNOS 的 mRNA 和蛋白表达,下调内皮素 1 表达;抑制内皮细胞增殖,增加血管管腔和外弹力板围绕面积;改善损伤内皮功能,防止不良血管重塑;预防动脉粥样硬化的发生。

### 3 小檗碱的抗炎作用

动脉粥样硬化是动脉血管壁的一种慢性炎症反应,炎症反应发生时,依其所分泌的细胞炎症因子、细胞趋化因子和黏附分子等引发细胞黏附,促发动脉粥样硬化发生。可见抗炎治疗在预防动脉粥样硬化发生中是又一重要措施。

多年的临床实践应用表明小檗碱具有多向抗炎作用<sup>[30]</sup>。众所周知炎症信号通路核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 被激活,致炎细胞因子及细胞趋化因子分泌增多,促发炎症发生。介于此理论基础之上,有研究观察兔颈动脉损伤后炎症因子白细胞介素 6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) 及 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 的动态变化,探讨了小檗碱干预炎症反应的药理作用。结果显示小檗碱可降低血管损伤后炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$  的浓度和 ICAM-1、CRP 的含量;抑制 NF- $\kappa$ B 信号通路活化、减少炎症因子释放,抑制血管损伤后炎症反应发生<sup>[31,32]</sup>。另有研究观察了兔颈动脉损伤后炎症因子血栓素 B2 (thromboxane B2, TXB2) 及前列腺素环氧合酶 2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 的动态变化,进一步探究小檗碱对动脉血管急性炎症的保护作用。其结果显示,小檗碱干预组 COX-2 和 TXB2 的浓度均低于模型对照组,提示小檗碱降低损伤后急性期的 TXB2 等因子释放,抑制炎症反应保护血管内皮防止损伤发生<sup>[33,34]</sup>。

综上,小檗碱抑制巨噬细胞、中性粒细胞在损伤血管局部聚集及表面黏附分子表达;抑制血小板在炎症局部聚集释放炎症介质;抑制激活蛋白 1 (activator protein-1, AP-1) 调节前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2) 和 COX-2 及炎症因子的表达;且下调 NF- $\kappa$ B 和 p38 促分裂素原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK)/MAPK 信号通路的活性表达<sup>[35,36]</sup>,减少炎症因子、细胞趋化因子及内皮细胞对前列腺素 I2 (prostaglandin I2, PGI2) 的合成<sup>[37-40]</sup>,发挥抗炎功效。

### 4 小檗碱的抗血栓作用

血流动力学异常、内皮损伤、高血脂、炎症等因素都可激活血小板和凝血系统诱发血栓形成。在血栓形成过程中血小板的活化、血小板与血液和血管壁的相互作用都会促进动脉粥样硬化的发展。

动脉粥样硬化斑块形成后,在各种应激反应等刺激下,斑块易破裂脱落形成血栓,导致急性临床事件发生。故抑制动脉粥样硬化斑块形成、防止血栓脱落对预防恶性心血管事件的发生具有重要意义。

在小檗碱干预动脉粥样硬化斑块形成及调脂研究过程中发现,与斑块对照组相比,小檗碱干预组 TC、TG、LDL 明显下降。提示小檗碱可能是通过降低血清 TC、TG 及 LDL 水平,发挥稳定斑块作用<sup>[41,42]</sup>。也有临床研究报道,小檗碱可显著抑制富含血小板凝块收缩,抑制血小板活化和聚集,抑制动脉内膜血小板黏附<sup>[10,43]</sup>。

评估动脉粥样硬化敏感指标之一的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP),是一种锌依赖性的内肽酶组成的酶家族,主要源于上皮细胞、血管内皮细胞和巨噬细胞。在血脂异常、炎症反应发生时 TNF- $\alpha$ 、表皮生长因子、血小板源性生长因子、IL-1、IL-6、基质纤维细胞生长因子等可上调 MMP 的表达,尤其是上调其家族中 MMP-9 的表达。MMP-9 主要可降解基底膜,促进血管平滑肌细胞大量迁移,引发血管内膜增厚、管壁损伤,促使 ox-LDL 的侵入加速动脉粥样硬化斑块形成;其还可降解斑块处胶原纤维,引发斑块裂解、脱落等不良影响的发生。研究发现小檗碱可抑制 ox-LDL 对血管内皮的毒性影响,下调 MMP-9 的表达<sup>[44,45]</sup>,避免粥样硬化斑块形成、破裂、脱落,防止血栓性病变发生。

动脉粥样硬化与血栓形成之间存在着复杂的相互关系。小檗碱可通过调脂、抑制血小板活性及聚集、下调 MMP-9 的表达,改善血管内皮损伤保护血管内膜,稳定斑块防止血栓形成。

## 5 展 望

既往和新近的研究表明小檗碱具有抗炎、抗氧化、抗血栓形成及调脂等多种功效,且在动脉粥样硬化研究中显示小檗碱具有良好的抗动脉粥样硬化作用,但其所具有的多靶向作用的机制还有待进一步阐明。

随着生活水平的不断提高,与动脉粥样硬化相关的冠心病的发病率逐年增加,相信具有抗动脉粥样硬化作用的小檗碱的研究也会日趋深入。将来小檗碱很可能成为一种重要的多效调脂药被推广于临床治疗中。

### [参考文献]

[1] 王小逸,史亦丽,曾衍钧. 小檗碱的研究进展[J]. 中国新药杂

志, 2003, 12: 523-525.

- [2] Zhang Q, Cai L, Zhong G, et al. Simultaneous determination of jatrorrhizine, palmatine, berberine, and obacunone in *Phellodendri Amurensis* Cortex by RP-HPLC[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2010, 35 (16): 2 061-064.
- [3] 丁毅伟,郭建巍,马 聪. 从中医药有效成分探寻新的抗菌药物[J]. *中医药导报*, 2009, 15 (6): 106-109.
- [4] Wu M, Wang J, Liu LT. Advance of studies on anti-atherosclerosis mechanism of berberine[J]. *Chin J Integr Med*, 2010, 16 (2): 188-192.
- [5] Jiang X, Guo Y, Wang QZ, et al. Berberine on LPS-induced COX-2 expression: p38 mitogen-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signaling pathway comparison[J]. *J Clin Cardiol*, 2011, 27: 152-157.
- [6] Wu M, Wang J. Advance on study in anti-atherosclerosis mechanism of berberine[J]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2008, 33 (18): 2 013-016.
- [7] 何明坤,陆付耳,王开富. 小檗碱对高脂血症伴胰岛素抵抗大鼠糖脂代谢的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2004, 24: 389-391.
- [8] 左彦方,郭毅,姜 昕,等. 小檗碱对兔动脉粥样硬化及其血脂的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2006, 3: 204-207.
- [9] 魏 敬,蒋建东,吴锦丹,等. 盐酸小檗碱调脂作用的研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2005, 13: 49-51.
- [10] 徐卫亭,黄靖娟,朱凌波,等. 小檗碱对兔动脉粥样硬化易损斑块及血脂的影响[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2010, 2: 280-283.
- [11] 艾志兵,何国厚,刘 勇,等. 小檗碱对兔动脉粥样硬化干预作用的实验研究[J]. *中风与神经病学杂志*, 2005, 22: 138-140.
- [12] Doggrell SA. Berberine-a novel approach to cholesterol lowering[J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2005, 14 (5): 683-685.
- [13] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins[J]. *Nat Med*, 2004, 10 (12): 1 344-352.
- [14] Jeong HW, Hsu KC, Lee JW, et al. Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296 (4): 955-964.
- [15] Turner N, Li JY, Gosby A, et al. Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: a mechanism for the action of berberine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action[J]. *Diabetes*, 2008, 57 (5): 1 414-418.
- [16] Arad M, Seidman CG, Seidman JG. AMP-activated protein kinase in the heart: role during health and disease[J]. *Circ Res*, 2007, 100 (4): 474-488.
- [17] Li H, Dong B, Park SW, et al. HNF1 $\alpha$  plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by a natural hypocholesterolemic compound berberine[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (42): 28 885-895.
- [18] Cameron J, Ranheim T, Kulseth MA, et al. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 201 (2): 266-273.
- [19] Zhang XW, Hu K, Li CY, et al. Protection against oxidized low-

- density lipoprotein-induced vascular endothelial cell death by integrin-linked kinase[J]. *Circulation*, 2001, 104 (23): 2762-766.
- [20] Wang C, Li J, Lv X, et al. Ameliorative effect of berberine on endothelial dysfunction in diabetic rats induced by high-fat and streptozotocin[J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 620 (1-3): 131-137.
- [21] Sarma LK, Wu N, Hwang SY, et al. Berberine inhibits NADPH oxidase mediated superoxide anion production in macrophages[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88 (3): 369-378.
- [22] Guan S, Wang B, Li W, et al. Effects of berberine on expression of LOX-1 and SR-BI in human macrophage-derived foam cells induced by ox-LDL [J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38 (6): 1161-169.
- [23] Cicero AF, Rovati LC, Setnikar I. Eulipidemic effects of berberine administered alone or in combination with other natural cholesterol-lowering agents. A single-blind clinical investigation[J]. *Arzneimittelforschung*, 2007, 57 (1): 26-30.
- [24] Li K, Yao W, Zheng X, et al. Berberine promotes the development of atherosclerosis and foam cell formation by inducing scavenger receptor A expression in macrophage[J]. *Cell Res*, 2009, 19 (8): 1006-017.
- [25] Zuo YF, Guo Y, Jiang X, et al. Effects of berberine on atherosclerosis and plasma levels of lipid in atherosclerotic rabbits[J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2006, 5: 204-207.
- [26] 王蜜蜜, 沃兴德, 周云, 等. 小檗碱对 ox-LDL 诱导的巨噬细胞泡沫化的作用[J]. *中药学*, 2011, 3: 146-147.
- [27] 何国厚, 艾志兵, 刘勇, 等. 小檗碱对兔颈动脉粥样硬化中内膜增生和巨噬细胞趋化作用的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2006, 1: 94-96.
- [28] Hsieh YS, Kuo WH, Lin TW, et al. Protective effects of berberine against low-density lipoprotein (LDL) oxidation and oxidized LDL-induced cytotoxicity on endothelial cells[J]. *J Agric Food Chem*, 2007, 55 (25): 10437-445.
- [29] 张焕鑫, 张宏考, 刘继军, 等. 小檗碱对兔颈动脉球囊损伤后内皮素-1 和一氧化氮水平的影响[J]. *中国微循环杂志*, 2006, 10: 340-343.
- [30] Lee S, Lim HJ, Park Hy, et al. Berberine inhibits rat vascular smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and improves neointima formation after balloon injury in vivo. Berberine improves neointima formation in a rat model[J]. *Atherosclerosis*, 2006, 186 (1): 29-37.
- [31] Li Y, Zuo GY. Advances in studies on antimicrobial activities of alkaloids [J]. *Chin Traditional Herbal Drugs*, 2010, 41: 1006-014.
- [32] Hu YY, Chen X, Duan HQ, et al. Chinese herbal medicinal ingredients inhibit secretion of IL-6, IL-8, E-selectin and TXB2 in LPS-induced rat intestinal microvascular endothelial cells[J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2009, 31 (4): 550-555.
- [33] Choi BH, Kim YH, Ahn IS, et al. The inhibition of inflammatory molecule expression on 3T3-L1 adipocytes by berberine is not mediated by leptin signaling[J]. *Nutr Res Pract*, 2009, 3 (2): 84-91.
- [34] Duan H, Lin FX. Effect of berberine on TXB2 and COX-2 on the carotid artery after balloon injury in rabbits[J]. *Chin J Med Guide*, 2009, 11: 2094-095.
- [35] Wang QZ, Guo Y, Han LM, et al. The effect of ERK signaling cascade pathways on the inhibition of Berberine on lipopolysaccharide induced COX-2 expression [J]. *Chin Practical Med*, 2010, 5: 10-13.
- [36] Lee IA, Hyun YJ, Kim DH. Berberine ameliorates TNBS-induced colitis by inhibiting lipid peroxidation, enterobacterial growth and NF- $\kappa$ B activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 648 (1-3): 162-170.
- [37] Emmanouil C, Elisabeth D, Corinna H, et al. Oxidized LDL inhibits vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell migration by an inhibitory effect on the Akt/endothelial nitric oxide synthase pathway[J]. *Circulation*, 2001, 103 (16): 2102-107.
- [38] Brusq JM, Ancellin N, Grondin P, et al. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47 (6): 1281-288.
- [39] Cui G, Qin X, Zhang Y, et al. Berberine differentially modulates the activities of ERK, p38 MAPK and JNK to suppress Th17 and Th1 T cell differentiation in type 1 diabetic mice [J]. *J Biol Chem*, 2009, 284 (41): 28420-429.
- [40] Liu HY, Zhang DM, Yang YJ, et al. Effects of berberine on lipid and glucose metabolism in rats[J]. *J Lanzhou University (Medical Sciences)*, 2007, 33: 5-9.
- [41] Wang YX, Wang YP, Zhang H, et al. Synthesis and biological evaluation of berberine analogues as novel up-regulators for both low-density-lipoprotein receptor and insulin receptor[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2009, 19 (21): 6004-008.
- [42] 丁晨光, 李芳. 小檗碱调脂作用研究进展[J]. *临床军医杂志*, 2008, 36: 803-805.
- [43] 成永霞, 钟国强. 黄连素治疗心血管疾病的研究进展[J]. *医学综述*, 2007, 10: 780-781.
- [44] 储仲禄, 姜云飞, 王知会, 等. 黄连素对血小板聚集和释放的抑制作用[J]. *第二军医大学学报*, 1989, 10: 323-327.
- [45] Huang Z, Meng S, Wang L, et al. Suppression of oxLDL-induced MMP-9 and EMMPRIN expression by berberine via inhibition of NF- $\kappa$ B activation in human THP-1 macrophages [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2012, 295 (1): 78-86.

(此文编辑 文玉珊)