

小檗碱缓解胰岛素抵抗信号通路的研究进展

唐维康, 李奇遥, 刘静, 邓思瑶, 王旭, 吴修红*

黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 糖尿病是一种代谢紊乱型疾病, 恢复胰岛素敏感性和改善代谢稳态对治疗糖尿病及其并发症至关重要。小檗碱可缓解胰岛素抵抗, 降低血糖。总结了小檗碱通过依赖性蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、胰岛素信号通路、核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路以及其他信号通路改善胰岛素抵抗来说明小檗碱降血糖的作用机制。

关键词: 小檗碱; 糖尿病; 胰岛素抵抗; 血糖; 信号通路

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2022)06-1409-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.06.043

Research progress on signaling pathway of berberine in relieving insulin resistance

TANG Wei-kang, LI Qi-yao, LIU Jing, DENG Si-yao, WANG Xu, WU Xiu-hong

Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract: Diabetes is a metabolic disorder. Restoring insulin sensitivity and improving metabolic homeostasis are critical for the treatment of diabetes and its complications. Berberine can relieve insulin resistance and lower blood sugar. This paper summarizes the mechanism of berberine's hypoglycemic effect by improving insulin resistance through MAPK signaling pathway, insulin signaling pathway, NF- κ B signaling pathway, and other signaling pathways.

Key words: berberine; insulin resistance; diabetes; blood sugar; signal path

糖尿病是一种代谢紊乱型疾病, 是由于胰岛素敏感性受损, 阻碍机体对葡萄糖的摄取和利用, 导致以葡萄糖不耐受为特征的临床病理状态。恢复胰岛素敏感性和改善代谢稳态对治疗糖尿病及其并发症至关重要。小檗碱是黄连等中药中提取的一种异喹啉生物碱, 具有降血糖、改善能量代谢和抗炎等药理作用^[1]。大量研究表明小檗碱可恢复胰岛素敏感性和改善代谢稳态, 对治疗糖尿病及其并发症至关重要。通过下调脂肪生成相关基因的表达可改善脂肪组织和肌肉中能量消耗相关基因的表达^[2]。Ko 等^[3]发现小檗碱能通过 IRS1-PI3-Kinase-Akt-GLUT4 易位途径增加膜中 GLUT4 含量, 增加胰岛素敏感性, 同时还能激活 Min6 细胞中的 CREB 来增强胰岛素/IGF-1 信号级联, 增强胰腺 B 细胞的功能和质量。小檗碱可通过调控 miR-122、miR-146b 和 siRNA1 (SIRT1) 在肝脏组织中的表达调节脂质代谢调节因子, 起到抗糖尿病作用^[4-5]。胰岛素信号

通过促进糖原储存和抑制脂肪分解在维持代谢稳态中起着关键作用。小檗碱通过刺激小鼠肝脏 LKB1/AMPK/PGC1 α 通路对果糖诱导的胰岛素抵抗具有保护作用, 同时上调 Akt 和 GSK3b 的磷酸化水平, 改善胰岛素信号^[6-7]。小檗碱可恢复糖尿病大鼠的胰腺组织损伤^[8], 降低糖尿病大鼠的胰岛素敏感指数和血浆中游离脂肪酸, 调节机体糖脂代谢, 促进胰岛素分泌^[9]。还有研究表明小檗碱还可通过抑制 HPA 轴提高骨骼肌 GLUT4 表达^[10], 上调模型大鼠特定 siRNA 胰岛素受体介导信号^[11], 以及诱导纤维细胞生长因子 21 (FGF21) 合成、分泌等方面增加胰岛素敏感性, 缓解胰岛素抵抗^[12]。通过上述动物和细胞实验证明小檗碱具有缓解胰岛素抵抗作用。本文总结了小檗碱通过依赖性蛋白激酶 (MAPK) 信号通路、胰岛素信号通路、核因子- κ B (NF- κ B) 信号通路以及其他信号通路改善胰岛素抵抗来说明小檗碱降血糖的作用机制。

收稿日期: 2022-03-15

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82174274, 81803995)

作者简介: 唐维康, 男, 中药鉴定学专业硕士。E-mail: 1587825111@qq.com

*通信作者: 吴修红, 女, 博士, 教授。E-mail: 673417402@qq.com

1 AMPK 信号通路

AMPK 对调节机体能量稳态起重要作用,可协调多种代谢途径,平衡营养供应和能源需求。大量研究表明小檗碱是天然的 AMPK 激动剂,可激活肌肉和脂肪等多种组织中的 AMPK,增强胰岛素敏感性,调节线粒体功能^[2]。小檗碱可通过激活 3T3-L1 脂肪细胞中 AMPK 磷酸化来提高葡萄糖转运蛋白 1 (GLUT1) 的葡萄糖转运能力,增加组织对葡萄糖的摄取量^[13-14]。而且 AMPK 多个靶点参与线粒体稳态,当线粒体功能出现损伤,也会导致机体胰岛功能的异常。有研究表明,小檗碱通过抑制线粒体呼吸复合物 I 增加 AMPK 活性,改善全身胰岛素敏感性^[15],还通过抑制蛋白酪氨酸磷酸酶 1B (PTP1B) 活性,增加 3T3-L1 脂肪细胞和 L6 肌细胞的葡萄糖摄取能力^[16-17]。

AMPK 是由 1 个裂解 α 亚基和 2 个调节亚基 β 和 γ 组成的异三聚体复合物,PRKAA1 和 PRKAA2 编码 2 个 α 亚基 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 。小檗碱可刺激 AMPK $\alpha 1$ 、AMPK $\alpha 2$ 以及骨骼肌中胰岛素非依赖性葡萄糖转运,调节细胞内能量代谢^[18]。FGF21 是一种激素样蛋白,对能量代谢具有重要影响。Zhou 等^[12]证实小檗碱刺激原代小鼠肝细胞 AMPK 和乙酰辅酶 A 羧化酶的磷酸化,触发了肝脏中 FGF21 和 NUR77 的表达,发挥抗高血糖和抗血脂异常的特性。AMPK 和 SIRT1 之间存在复杂的相互作用,SIRT1 对葡萄糖稳态、胰岛素敏感性同样具有调节作用,AMPK 可通过增加细胞 NAD⁺/NADH 水平来增强 SIRT1 的活性^[19],反过来,SIRT1 可以去乙酰化丝氨酸/苏氨酸激酶肝激酶 B1 激活 AMPK^[20]。小檗碱可以通过上调 SIRT1 的表达抑制脂肪组织的炎症反应,并缓解胰岛素抵抗^[21]。

AMPK 复合物还可以通过上游激酶对 α 亚基环中的 Thr172 的磷酸化而被激活,其中肿瘤抑制因子 (LKB1)、钙敏感激酶 (CAMKK2) 是主要的上游激酶。小檗碱能直接诱导 LKB1、CAMKK2 磷酸化^[18,22],但小檗碱对 AMPK 的激活、改善全身胰岛素敏感性作用并不依赖于 LKB1 和 CAMKK2 催化^[23]。另外实验证明小檗碱可通过增加 AMP/ATP 值进而激活 AMPK 通路^[24]。

2 胰岛素信号通路

机体葡萄糖浓度升高,胰岛素通过胰岛素信号传导维持正常血糖水平,超过正常生理范围时,则会导致糖尿病的表现。胰岛素受体是胰岛素信号通

路中的重要介质,在于胰岛素结合时发生自身磷酸化,产生胰岛素信号反应,酪氨酸磷酸化的胰岛素受体底物激活下游磷酸肌醇-3-激酶 (PI3K) 信号通路的激活,调节葡萄糖代谢^[25]。小檗碱可激活 PI3K 通路,进而增加 GLUT4 易位和急性胰岛素介导的葡萄糖转运,从而减轻胰岛素抵抗^[26]。

胰岛素受体底物是胰岛素信号通路正向和负向调节的主要部位,随着胰岛素受体的磷酸化,胰岛素受体底物、Casitas B 系淋巴瘤 (Cbl) 或 Cbl 相关蛋白也被磷酸化,并结合到细胞内受体位点^[27]。胰岛素受体底物主要分为 IRS1、IRS2 蛋白,编码 IRS1 发生突变,则会降低自身磷酸化程度和胰岛素刺激的 PI3K 活性,导致胰岛素功能受损。研究表明,小檗碱通过 IRS1-PI3-Kinase-Akt-GLUT4 易位途径增加膜中 GLUT4 含量,改善胰岛素抵抗状态,但在脑胰岛素信号中对 PI3K 激活和 GLUT4 水平没有显著影响^[4,28]。此外,小檗碱通过上调 IRS-2 mRNA 和蛋白水平来提高代谢性脂肪性肝炎的胰岛素抵抗^[29]。

小檗碱还可以作用于胰岛素信号通路中重要的蛋白分子,如激活磷酸肌醇依赖性激酶 1 (PDK1) 和蛋白激酶 B 或 Akt 激酶^[30],增加蛋白激酶 C 的活性以及 IRS1 (Ser307) Akt、Akt (-Ser473) 磷酸化程度,缓解胰岛素抵抗^[31]。

3 NF- κ B 信号通路

NF- κ B 是经典炎症相关的信号通路,在与胰岛素抵抗相关的炎症中发挥重要作用。NF- κ B 位于 S1P2 受体的上游,小檗碱抑制高糖导致的 NF- κ B 的核移位,降低多种促炎细胞因子的高水平表达^[32]。由于胰岛素抵抗或不敏感造成血糖持续升高,促进胰岛细胞产生大量炎症因子激活 NF- κ B 通路,同时 JAKs/STATs 与 MAPKs 的表达失衡也是造成炎症反应失控的根本原因^[33],并与 JNK、PKC 等通路通过增强丝氨酸/苏氨酸磷酸化和降低酪氨酸磷酸化,导致胰岛素受体 1 活性抑制,损伤胰岛素信号传导^[34]。

IL-1、TNF- α 以及脂多糖等与相应受体结合,激活 I κ B α 激酶发生自身磷酸化,并在 P-TrCP 作用下泛素化,使 NF- κ B 得以从复合物中释放并激活。小檗碱不仅可以降低 IL-1、TNF- α 等炎症因子水平,还通过调控 AGEs-RAGE 信号通路降低 RAGE 受体表达,对糖尿病肾病大鼠具有明显降血糖作用,保护肾脏功能^[35]。此外,小檗碱通过 PI3K/Akt 和

MAPK 通路双重调节降低丝氨酸/苏氨酸磷酸化,上调 Akt 表达,增加 GLUT4 水平,改善胰岛素抵抗状态^[36]。GLUT4 是主要的胰岛素反应性葡萄糖转运蛋白,维持全身葡萄糖稳态,而 NF- κ B 作为 TNF- α 的介质, NF- κ B p65 亚基、NF- κ B p105 亚基与溶质载体 Slc2a4 基因的启动子区结合,抑制 GLUT4 表达的转录^[37]。小檗碱可显著抑制 NF- κ B p65、 κ B α (IkB α) 磷酸化,但效果不及氧化小檗碱^[38]。

4 其他信号通路

小檗碱还可以通过调节脂肪组织提高胰岛素敏感性。机体热量摄入过多、脂肪堆积会造成脂毒性,破坏细胞稳态,导致外周代谢途径受损^[39]。脂肪组织储存能力饱和导致的游离脂肪酸脂质溢出,使有害的脂质中间体在肌肉中蓄积,造成骨骼肌胰岛素抵抗^[40]。小檗碱通过 AMPK/PGC-1 α 途径促进线粒体生物发生和改善脂肪酸氧化,降低骨骼肌脂质沉积^[41]。TLR4 通过上调促炎基因的转录和激活促炎激酶 JNK、IKK 和 p38 抑制丝氨酸残基上胰岛素受体底物的磷酸化,损害胰岛素信号转导触发胰岛素抵抗,小檗碱可显著降低促炎激酶的表达,从而降低炎症反应^[42]。此外,小檗碱还可通过调节蛋白磷酸酶、Mg²⁺/Mn²⁺依赖 1B (PPM1B) 信号通路^[43]、通过非 TLR4 依赖的 JNK/NF- κ B 途径改善脂多糖诱导的 β 细胞损伤,缓解胰岛素抵抗^[44]。

5 结语

关于糖尿病的治疗一直都是热议话题,无论是单方面降糖作用的研究还是整体对糖尿病作用机制的防治都在不断推进,尤其是在糖尿病前期所出现的胰岛素抵抗,无法促进机体对血液中葡萄糖的摄取和利用,加重胰岛细胞负担,进一步促进糖尿病的发展。大量文献报道小檗碱具有提高胰岛素敏感性、增加胰岛 β 细胞功能以及促进胰岛素分泌作用,降低糖尿病引起的高血糖特征。

本文通过小檗碱对 AMPK、胰岛素、NF- κ B 等信号通路的调节作用,归纳相应的生理作用以及各通路对改善胰岛素抵抗所做出的贡献。由于糖尿病发病机制较为复杂,单通路的治疗无法达到预期,由此可见各个通路是之间相互影响、相互促进的。AMPK 调节机体能量稳态,对于脂毒性和线粒体的动力学功能异常都息息相关。小檗碱通过激活应激激活的激酶来上调与能量消耗有关的 AMPK,该通路的激活有利于 ATP 分解,减少能量贮存,改善脂质堆积,促进线粒体生物发生和改善脂肪酸氧

化; AMPK 的激活和 SIRT1 的表达不仅能增加胰岛素敏感性,还可以起到抗炎作用,并调节 NF- κ B 通路,降低各炎症指标,缓解胰岛素抵抗;胰岛素信号通路在调节机体血糖起重要作用,胰岛素与胰岛素受体结合后自身发生磷酸化,并激活 PI3K 通路改善葡萄糖转运,增加胰岛素敏感性。小檗碱可通过上述信号通路,改善胰岛素抵抗,降低血糖。

虽然关于小檗碱治疗糖尿病的研究较多,但多数都停留在动物或细胞实验,而临床研究均为空白,同时与化学药治疗糖尿病比较,其降糖作用机制仍需要更深挖掘。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Malhotra B, Kulkarni G T, Dhiman N, *et al.* Recent advances on *Berberis aristata* emphasizing berberine alkaloid including phytochemistry, pharmacology and drug delivery system [J]. *J Herbal Med*, 2021, 27(6): 100433.
- [2] Lee Y. S, Kim W S, Kim K H, *et al.* Berberine, A natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states [J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 2256-2264.
- [3] Ko B S, Choi S B, Park S K, *et al.* Insulin sensitizing and insulinotropic action of berberine from *Cortidis Rhizome* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(8): 1431-1437.
- [4] Wei S, Ming Z, Yang 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.
- [5] Sui M, Jiang X, Sun H, *et al.* Berberine ameliorates hepatic insulin resistance by regulating microRNA-146b/ SIRT1 pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 2525-2537.
- [6] Horst K W T, Schene M R, Holman R, *et al.* Effect of fructose consumption on insulin sensitivity in nondiabetic subjects: A systematic review and meta-analysis of diet-intervention trials [J]. *Am J Clin Nutr*, 2016, 104(6): 1562-1576.
- [7] Li Y, Wang B, Shen J, *et al.* Berberine attenuates fructose-induced insulin resistance by stimulating the hepatic LKB1/AMPK/PGC1 α pathway in mice [J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 385-392.
- [8] Tang L Q, Wei W, Chen L M, *et al.* Effects of berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-

- cholesterol diet in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 108(1): 109-115.
- [9] Leng S H, Lu F E, Xu L J. Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(4): 496-502.
- [10] Mi J, He W, Lv J, *et al*. Effect of berberine on the HPA-axis pathway and skeletal muscle GLUT4 in type 2 diabetes mellitus rats [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2019, 12: 1717-1725.
- [11] Geng F H, Li G H, Zhang X, *et al*. Berberine improves mesenteric artery insulin sensitivity through up-regulating insulin receptor-mediated signalling in diabetic rats [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(10): 1569-1579.
- [12] Zhou F Y, Bai M Y, Zhang Y Q, *et al*. Berberine-induced activation of AMPK increases hepatic FGF21 expression via NUR77 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(2): 1936-1941.
- [13] Kim S H, Shin E J, Kim E D, *et al*. Berberine activates GLUT1-mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes [J]. *Biol Pharm Bull*, 2007, 30(11): 2120-2125.
- [14] 张一梅, 王璐璐, 李召东, 等. 黄连素干预妊娠期糖尿病 AMPK/GLUT4 信号通路改善胰岛素抵抗的实验研究 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2019, 29(22): 2695-2698.
- [15] Turner N, Li J Y, 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): 1414-1418.
- [16] Chen C, Zhang Y B, Huang C. Berberine inhibits PTP1B activity and mimics insulin action [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2010, 397(3): 543-547.
- [17] Choi J S, Ali M Y, Jung H A, *et al*. Protein tyrosine phosphatase 1B inhibitory activity of alkaloids from *Rhizoma Coptidis* and their molecular docking studies [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 171(1): 28-36.
- [18] Ma X, Egawa T, Kimura H, *et al*. Berberine-induced activation of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase and glucose transport in rat skeletal muscles [J]. *Metabolism*, 2010, 59(11): 1619-1627.
- [19] Cantó C, Gerhart-Hines Z, Feige J N, *et al*. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity [J]. *Nature*, 2009, 458(7241): 1056-1060.
- [20] Lan F, Cacicedo J M, Ruderman N, *et al*. SIRT1 modulation of the acetylation status, cytosolic localization, and activity of LKB1. Possible role in AMP-activated protein kinase activation [J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(41): 27628-27635.
- [21] Xu Y X, Yu T H, Ma G J, *et al*. Berberine modulates deacetylation of PPAR γ to promote adipose tissue remodeling and thermogenesis via AMPK/SIRT1 pathway [J]. *Int J Biol Sci*, 2021, 17(12): 3173-3187.
- [22] Lu D Y, Tang C H, Chen Y H, *et al*. Berberine suppresses neuroinflammatory responses through AMP-activated protein kinase activation in BV-2 microglia [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110(3): 697-705.
- [23] Palma T V, Lenz L S, Bottari N B, *et al*. Berberine induces apoptosis in glioblastoma multiforme U87MG cells via oxidative stress and independent of AMPK activity [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(6): 4393-4400.
- [24] Yin J, Gao Z G, Liu D, *et al*. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 294(1): E148-156.
- [25] Carnagarin R, Dharmarajan A M, Dass C R. Molecular aspects of glucose homeostasis in skeletal muscle - A focus on the molecular mechanisms of insulin resistance [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, 417: 52-62.
- [26] El-Zeftawy M M, Ghareeb D A. Berberine chloride ameliorated PI3K/Akt-p/SIRT-1/PTEN signaling pathway in insulin resistance syndrome-induced rats [J]. *J Food Biochem*, 2019, 43(12): e13049.
- [27] Humphrey S J, James D E, Mann M. Protein phosphorylation: A major switch mechanism for metabolic regulation [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2015, 26(12): 676-687.
- [28] Sandeep M S, Nandini C D. Influence of quercetin, naringenin and berberine on glucose transporters and insulin signalling molecules in brain of streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 94: 605-611.
- [29] Xing L J, Zhang L, Tao L, *et al*. Berberine reducing insulin resistance by up-regulating IRS-2 mRNA expression in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) rat liver [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, 668(3): 467-471.
- [30] Zhou L B, Yang Y, Wang X, *et al*. Berberine stimulates glucose transport through a mechanism distinct from insulin [J]. *Metabolism*, 2007, 56(3): 405-412.
- [31] Huang K P, Liu W H, Lan T, *et al*. Correction: Berberine reduces fibronectin expression by suppressing the S1P-S1P2 receptor pathway in experimental diabetic nephropathy models [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e43874.
- [32] Tóbon-Velasco J C, Cuevas E. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF-kB pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2014, 13(9): 1615-1626.

- [33] Yin Z J, Tan R R, Yuan T M, *et al.* Berberine prevents diabetic retinopathy through inhibiting HIF-1 α /VEGF/ NF- κ B pathway in db/db mice [J]. *Die Pharmazie*, 2021, 76(4): 165-171.
- [34] Greene M W, Ruhoff M S, Burrington C M, *et al.* TNF α activation of PKC δ , mediated by NF κ B and ER stress, cross-talks with the insulin signaling cascade [J]. *Cell Signal*, 2010, 22(2): 274-284.
- [35] Qiu Y Y, Tang L Q, Wei W. Berberine exerts renoprotective effects by regulating the AGEs-RAGE signaling pathway in mesangial cells during diabetic nephropathy [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 443: 89-105.
- [36] Zhang N, Liu X, Zhuang L, *et al.* Berberine decreases insulin resistance in a PCOS rats by improving GLUT4: Dual regulation of the PI3K/AKT and MAPK pathways [J]. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2019, 110: 104544.
- [37] Furuya D T, Neri E A, Poletto A C, *et al.* Identification of nuclear factor- κ B sites in the Slc2a4 gene promoter [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 370(1-2): 87-95.
- [38] Li C L, Tan L H, Wang Y F, *et al.* Comparison of anti-inflammatory effects of berberine, and its natural oxidative and reduced derivatives from *Rhizoma Coptidis* *in vitro* and *in vivo* [J]. *Phytomedicine*, 2018, 52: 272- 283.
- [39] Brøns C, Grønnet L G. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Skeletal muscle lipotoxicity in insulin resistance and type 2 diabetes: A causal mechanism or an innocent bystander? [J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 176(2): R67-R78.
- [40] Joris H, Marco M, Hesselink M, *et al.* Long- and medium-chain fatty acids induce insulin resistance to a similar extent in humans despite marked differences in muscle fat accumulation [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012(1): 208-2016.
- [41] Yao S, Yuan Y, Zhang H, *et al.* Berberine attenuates the abnormal ectopic lipid deposition in skeletal muscle [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159: 66-75.
- [42] Li W, Yang G L, Zhu Q, *et al.* TLR4 promotes liver inflammation by activating the JNK pathway [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7655-7662.
- [43] Wu Y S, Li Z M, Chen Y T, *et al.* Berberine improves inflammatory responses of diabetes mellitus in zucker diabetic fatty rats and insulin-resistant HepG2 cells through the PPM1B pathway [J]. *J Immunol Res*, 2020, 2020: 2141508.
- [44] Wang Y. Attenuation of berberine on lipopolysaccharide-induced inflammatory and apoptosis responses in β -cells via TLR4-independent JNK/NF- κ B pathway [J]. *Pharm Biol*, 2013, 52(4): 532-538.

[责任编辑 解学星]