

小檗碱治疗代谢性疾病抗炎作用的研究进展

王 灿¹, 蒋建东¹, 孔维佳^{2*}

1. 中国医学科学院北京协和医学院 药物研究所, 北京 100050

2. 中国医学科学院北京协和医学院 医药生物技术研究所, 北京 100050

摘 要: 慢性非可控性炎症在代谢性疾病如糖尿病、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 和动脉粥样硬化的发生和发展过程中发挥关键作用。天然产物小檗碱对代谢性疾病有良好的改善作用并对其伴随的慢性炎症有明显的抑制作用。研究显示小檗碱主要通过调控 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK)、核转录因子- κ B (NF- κ B) 和肠道菌群来发挥抗炎活性。对小檗碱抗炎作用的深入研究将为其应用于临床治疗代谢性疾病提供进一步科学依据。

关键词: 小檗碱; 慢性炎症; 糖尿病; 非酒精性脂肪性肝病; 动脉粥样硬化; AMP 依赖的蛋白激酶

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2018) 04 - 0692 - 05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.04.037

Research progresses of the anti-inflammatory activity of berberine in the treatment of metabolic diseases

WANG Can¹, JIANG Jiandong¹, KONG Weijia²

1. Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

2. Institute of Medicinal Biotechnology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100050, China

Abstract: Chronic uncontrollable inflammation is crucial for the onset and development of metabolic diseases such as diabetes mellitus, nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), and atherosclerosis. The natural product berberine has favorable improving activities on metabolic diseases and has significant inhibitory activities on chronic inflammation accompanied. The studies showed that the anti-inflammatory activity of berberine was mainly associated with the modulation of AMP-activated protein kinase (AMPK), nuclear factor- κ B (NF- κ B), as well as the gut microbiota. The in-depth investigation of the anti-inflammatory activity of berberine will provide further scientific evidences for its clinical application to treat metabolic diseases.

Key words: berberine; chronic inflammation; diabetes mellitus; nonalcoholic fatty liver disease; atherosclerosis; AMP-activated protein kinase

小檗碱是黄连和黄柏的主要有效成分, 现已能够进行人工合成, 大量的基础和临床研究证实其对代谢性疾病如糖尿病、非酒精性脂肪性肝病 (NAFLD) 和动脉粥样硬化等有良好的治疗作用^[1]。小檗碱通过多靶点的分子机制来改善代谢, 研究发现其还具有良好的抗炎作用, 并且其抗炎活性对于代谢性疾病的治疗起着关键作用^[1-2]。本文就小檗碱在治疗代谢性疾病过程的抗炎作用、分子机制和细胞信号通路的研究进展进行综述。

1 小檗碱治疗糖尿病的抗炎作用和机制

1.1 抗炎活性

慢性炎症反应对糖尿病及其并发症的发生和发展起关键作用^[3]。在糖尿病发病进程中, 免疫细胞 (如巨噬细胞) 和脂肪细胞会释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白介素-6 (IL-6) 等前炎症细胞因子。TNF- α 和 IL-6 通过激活代谢组织细胞 c-Jun 氨基末端激酶 (JNK) 或者核转录因子- κ B (NF- κ B) 信号通路诱导胰岛素受体底物-1 (IRS-1) 的丝氨酸磷酸

收稿日期: 2018-01-12

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程 (No. 2016-I2M-1-011)

第一作者: 王 灿 (1992—), 在读博士生, 研究方向为代谢性疾病分子药理学。E-mail: wangcan93@outlook.com

*通信作者: 孔维佳 (1972—), 博士生导师, 研究方向为分子医学与药物研究。

化,最终导致胰岛素抵抗^[3-4]。另外,胰腺组织产生的过多的 TNF- α 和 IL-6 能够诱导胰岛功能障碍继而诱发糖尿病^[3-4]。

研究表明,小檗碱在体内外均能通过减少前炎症细胞因子和急性时相蛋白的水平来发挥抗炎作用。如在体外培养的脂肪细胞、肝细胞、巨噬细胞、脾脏细胞以及胰岛 β 细胞中,小檗碱能够显著减少 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、环氧化酶 2 (COX2)、诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 和 C 反应蛋白 (CRP) 的产生,从而发挥抗炎活性^[5]。在胰岛素抵抗的 HepG2 细胞中,小檗碱的抗炎活性与其增加胰岛素敏感性的作用密切相关^[6]。该研究用棕榈酸 (PA) 诱导 HepG2 细胞的胰岛素抵抗,结果发现给予小檗碱能够显著减少细胞炎症因子的产生,并减少 IRS-1 丝氨酸残基的磷酸化,而增加其胰岛素介导的酪氨酸残基磷酸化,使胰岛素信号通路得到恢复^[6]。

在链脲佐菌素 (STZ) 或高脂饮食诱导的糖尿病或者胰岛素抵抗动物模型中,小檗碱也能够显著减少上述前炎症细胞因子和急性时相蛋白的水平,并减少胰腺组织中炎症细胞的浸润^[5,7]。在糖尿病动物模型中,小檗碱在血清、肝脏、胰腺、脂肪和肾脏中均能发挥抗炎作用,且其抗炎活性与其治疗糖尿病和胰岛素抵抗的作用密切相关^[5,7]。

除了在体外培养的细胞以及糖尿病动物模型中,小檗碱的抗炎作用在临床研究中也得到了验证。如有研究 2 型糖尿病患者按 1 g/d 的剂量服用小檗碱 3 个月,结果其血清 IL-6 水平明显降低^[8]。另有研究以小檗碱 0.9 g/d 治疗 2 型糖尿病患者,8 周后测血发现患者血液中脂多糖 (LPS) 和 TNF- α 的水平显著降低^[9],说明小檗碱在糖尿病患者体内也有良好的抗炎作用。

1.2 分子机制和细胞信号通路

在治疗糖尿病时,小檗碱通过复杂的作用机制和信号通路来发挥抗炎作用。首先,AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 对于小檗碱的抗炎活性起重要作用,因为阻断 AMPK 后小檗碱的抗炎作用被完全抑制^[5]。小檗碱的抗炎作用还与其对丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路的抑制相关^[5]。在巨噬细胞中,小檗碱能通过 AMPK 依赖的方式来抑制 MAPK 信号通路^[10]。

另外,核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 在小檗碱抗炎方面也发挥重要作用^[5]。Nrf2 是一种转录因子,激活后进入细胞核并刺激抗炎和抗氧化相关基因的

转录^[11]。小檗碱在巨噬细胞中显著促进 Nrf2 的核转位,并能够抑制前炎症细胞因子的产生,而阻断 Nrf2 能完全抑制小檗碱的这种作用^[5,11]。有研究发现小檗碱对 Nrf2 的激活作用也是 AMPK 依赖性的^[11]。血红素加氧酶-1 (HO-1) 是 Nrf2 的靶基因之一,具有广泛的抗炎和抗氧化活性。小檗碱能够显著上调 HO-1 的表达,并且 HO-1 对于小檗碱的抗炎作用十分关键,因为用抑制剂阻断 HO-1 后能够完全阻断小檗碱对前炎症细胞因子的下调作用^[12]。

NF- κ B 信号通路在控制免疫反应方面发挥关键作用,也是小檗碱发挥抗炎活性的重要靶点^[5]。在 NF- κ B 信号通路中,I κ B 激酶 β (IKK- β) 能够被 TNF- α 或者葡萄糖、脂肪酸等营养因子所激活^[13]。IKK- β 的激活需要第 181 位丝氨酸残基磷酸化^[13]。在胰岛素抵抗的脂肪细胞和高脂饮食诱导的肥胖小鼠分离的肝脏和脂肪组织中,给予小檗碱能够降低 IKK- β 第 181 位丝氨酸磷酸化水平并最终抑制 IKK- β 的活性^[13-14]。由于 IKK- β 能够使 κ B- α 抑制因子 (I κ B- α) 磷酸化而降解,因此小檗碱能够通过抑制 IKK- β 来稳定 I κ B- α ,这最终将会阻断 NF- κ B 的核转运^[5,13,14]。作为一个核转录因子,NF- κ B 能够促进 TNF- α 、IL-6、iNOS 以及 COX2 等前炎症细胞因子的表达。在胰腺 β 细胞、神经细胞、肺细胞、大鼠肾脏组织以及胰岛素抵抗小鼠动物模型中,小檗碱能通过抑制 NF- κ B 信号通路来下调前炎症细胞因子的表达和产生,从而发挥抗炎作用^[5,13,14]。

2 小檗碱改善 NAFLD 的抗炎作用和机制

2.1 抗炎活性

NAFLD 的病程包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎 (NASH)、肝纤维化和肝癌。其中肝组织的慢性非可控性炎症能直接损伤肝细胞,并激活星状细胞,对于 NAFLD 的进展和恶化起关键作用^[15]。

大量实验室和临床研究证明小檗碱对 NAFLD 有明显的改善作用,能显著减轻肝脏脂肪蓄积,并延缓病情进展^[16]。如有临床研究发现,NAFLD 患者以 1.5 g/d 的小檗碱治疗 8 周后磁共振成像 (MRI) 检查显示患者肝脏中的脂肪含量较单纯生活方式改变的患者显著减少,而且小檗碱组患者受损的肝功能得到明显改善^[17]。

小檗碱改善 NAFLD 的机制非常复杂,除了调控脂代谢^[18],小檗碱的抗炎活性对于改善 NAFLD 和 NASH 也发挥关键作用^[19]。如有体外研究发现,在以 PA 诱导的肝细胞脂肪变性模型中,小檗碱可

显著下调 TNF- α 、IL-6 和 COX-2 等炎症因子的表达^[6]；在 PA 处理的巨噬细胞中，小檗碱也可显著下调 IL-1 β 的表达并抑制其分泌^[20]。在高脂饮食诱导的小鼠 NAFLD 模型中，小檗碱治疗后能显著下调肝脏组织中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 CD14 等炎症因子或炎症相关分子的表达^[21]。在载脂蛋白 E(ApoE) 基因敲除的小鼠体内，小檗碱可显著改善由高脂饮食诱导的 NASH，减轻肝脏炎症反应，并下调 IL-8 和趋化因子受体 4(CXCR4) 等因子的表达^[22]。小檗碱用于临床治疗 NAFLD 也可观察到抗炎疗效。如有报道以小檗碱治疗 NAFLD 患者，结果治疗后患者血清中 IL-17 和转化生长因子- β (TGF- β) 的水平显著降低，提示小檗碱具有抗炎和缓解肝纤维化的作用^[23]。

2.2 分子机制和细胞信号通路

小檗碱改善 NAFLD 的抗炎作用涉及多个分子靶点和细胞信号通路。如研究发现小檗碱用于治疗高脂饮食诱导的小鼠 NAFLD，能显著抑制肝脏中 NF- κ B 和 MAPK 等炎症信号通路的活化，从而下调炎症因子的表达，减轻肝脏组织炎症反应^[22,24]。

肝脏枯否细胞中 NLRP3 炎性小体的活化对于 NAFLD 的病程进展如纤维化和恶变起关键作用，NLRP3 炎性小体是治疗 NAFLD 的新分子靶点^[25]。最新的研究发现，小檗碱用于治疗 NAFLD 时对 NLRP3 炎性小体有明显的抑制作用。如小檗碱作用于以 LPS 和 PA 处理的小鼠骨髓来源的巨噬细胞(BMDM) 能通过诱导细胞自噬和减少线粒体活性氧簇(ROS) 来抑制 NLRP3 炎性小体的激活，使 Caspase-1 和 IL-1 β 成熟体的分泌显著减少，并且小檗碱的这些作用都是 AMPK 依赖性的^[20]。在佛波醇(PMA) 诱导的巨噬细胞中，小檗碱可通过抑制 Toll 样受体 4(TLR4) 来下调 NLRP3 的表达，从而减少 IL-1 β 成熟体的分泌发挥抗炎作用^[26]。

另外，内质网(ER) 应激会加重机体的慢性炎症反应，小檗碱在 NAFLD 中的抗炎作用还与抑制 ER 应激有关。研究发现，在以蛋氨酸和胆碱缺乏的饮食诱导的小鼠 NAFLD 模型中，小檗碱可显著抑制肝脏的 ER 应激，使 PERK 和 eIF2 α 等 ER 应激标志蛋白的磷酸化显著减少，进而延缓 NAFLD 从单纯性脂肪肝向 NASH 的进展^[27]。

3 小檗碱改善动脉粥样硬化的抗炎作用和机制

3.1 抗炎活性

炎症因子和炎症反应促进血管壁巨噬细胞泡沫

化并参与动脉粥样硬化发生和进展的全过程^[28]。除了调脂作用，小檗碱通过其抗炎活性可显著抑制动脉粥样硬化^[28]。在体外培养的巨噬细胞中，小檗碱可显著抑制氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL) 诱导的炎症因子表达增加^[29]。在高脂饮食诱导的家兔动脉粥样硬化模型中，小檗碱可显著降低血清单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、COX-2 等炎症因子的水平并改善动脉粥样硬化^[30-31]。临床方面有报道以小檗碱治疗颈动脉粥样硬化合并脑卒中的患者，结果小檗碱可显著降低患者血清 IL-6 和巨噬细胞移动抑制因子(MIF) 的水平并斑块稳定性增加^[32]。

3.2 分子机制和细胞信号通路

小檗碱抗动脉粥样硬化的抗炎作用也涉及多种细胞信号通路和分子。在血管壁和斑块中，小檗碱可抑制 NF- κ B 和 MAPK 信号通路从而下调炎症因子的表达^[33]。另外，小檗碱对于动脉粥样硬化的抗炎作用还与激活子蛋白-1(AP-1)^[34]和过氧化物酶体增殖剂激活受体(PPAR)^[35]的调节有关。如有研究发现小檗碱用于治疗动脉粥样硬化的小鼠能上调巨噬细胞 PPAR- α 并抑制 PPAR- γ ，从而发挥抗炎和抗动脉粥样硬化的作用^[35]。转录因子 AP-1 调控 IL-6 和 COX-2 等多种炎症因子的表达，与炎症和动脉粥样硬化密切相关。有报道小檗碱能通过抑制 AP-1 的转录活性，进而抑制炎症因子的表达和动脉粥样硬化^[34]。此外最新的研究发现，小檗碱抗动脉粥样硬化的抗炎活性也依赖于 AMPK 的激活。在 ox-LDL 诱导的巨噬细胞中，小檗碱通过激活 AMPK 和增加自噬来发挥抗炎作用，因为以 AMPK 或自噬抑制剂与小檗碱共同处理后，小檗碱的抗炎活性被完全阻断^[29]。

4 结语

小檗碱用于治疗代谢性疾病抗炎作用的主要机制和细胞信号通路总结见图 1。从中可以看出小檗碱主要通过调控 AMPK 和 NF- κ B 等信号通路发挥抗炎作用，但其具体的细胞信号通路网络和相互作用仍需深入研究。除了上述机制，小檗碱对肠道菌群的调控作用以及对肠道屏障功能的保护作用也对其减轻组织或器官慢性炎症非常重要^[36-37]。用于治疗胰岛素抵抗和糖尿病时，口服小檗碱能够调节肠道菌群结构，导致肠道中能够产生短链脂肪酸(SCFA) 如丁酸的细菌富集^[36]，而 SCFA 能够通过提高肠道屏障功能来阻止外源性抗原和内毒素进入

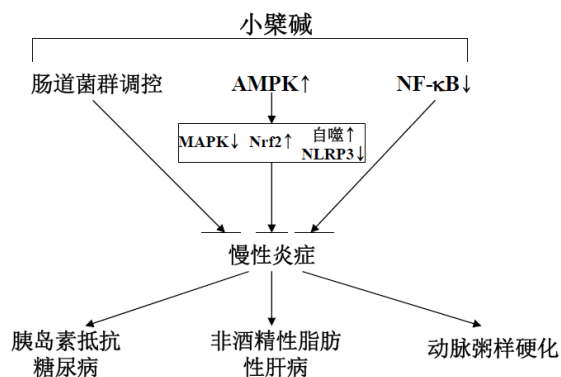


图1 小檗碱治疗代谢性疾病抗炎作用的主要机制和细胞信号通路

Fig. 1 Main mechanism and cell signaling pathway of berberine in the treatment of metabolic diseases

血液从而减轻炎症反应^[36-38]。小檗碱用于治疗NAFLD小鼠时,也能增加肠道中双歧杆菌的含量,从而发挥抗炎作用,延缓NASH的进展^[21]。

除了代谢性疾病,小檗碱用于治疗缺血-再灌注损伤等神经系统疾病^[39]以及妇科疾病^[40]也有明显的抗炎作用,并且对于由慢性炎症引起的肿瘤有一定预防作用^[41]。如有报道小檗碱在临床上用于治疗溃疡性结肠炎,一种癌前病变,具有良好的疗效^[42];而在动物模型中,小檗碱能有效预防由化学因素诱导的肠炎以及相关的结直肠癌^[43]。这些发现均提示小檗碱对多个系统的疾病均具有良好的抗炎和改善作用。

综上所述,天然产物小檗碱能通过多靶点和细胞信号通路来减轻糖尿病、NAFLD和动脉粥样硬化等代谢性疾病的慢性炎症状态,并且小檗碱的抗炎活性是其治疗代谢性疾病的重要机制之一。鉴于其良好的安全性和疗效,小檗碱有望广泛应用于临床治疗代谢性疾病和其他慢性炎性疾病。

参考文献

- [1] Pirillo A, Catapano AL. Berberine, a plant alkaloid with lipid- and glucose-lowering properties: From in vitro evidence to clinical studies [J]. *Atherosclerosis*, 2015, 243(2): 449-461.
- [2] Cicero A F, Baggioni A. Berberine and its role in chronic disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 928: 27-45.
- [3] Donath M Y, Shoelson S E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2011, 11(2): 98-107.
- [4] Xie W, Du L. Diabetes is an inflammatory disease:

evidence from traditional Chinese medicines [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2011, 13(4): 289-301.

- [5] Li Z, Geng Y N, Jiang J D, et al. Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014: 289264.
- [6] Lou T, Zhang Z, Xi Z, et al. Berberine inhibits inflammatory response and ameliorates insulin resistance in hepatocytes [J]. *Inflammation*, 2011, 34(6): 659-667.
- [7] Chandrasegaran 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.
- [8] Zhang Y, Li X, Zou D, et al. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(7): 2559-2565.
- [9] 陈玲玲, 陆文松, 廖水玉, 等. 黄连素对2型糖尿病患者血清炎症因子水平及肠道双歧杆菌的影响 [J]. *中医杂志*, 2016, 57(23): 2028-2031.
- [10] Jeong H W, Hsu K C, Lee J W, et al. Berberine suppresses proinflammatory responses through AMPK activation in macrophages [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(4): E955-964.
- [11] Mo C, Wang L, Zhang J, et al. The crosstalk between Nrf2 and AMPK signal pathways is important for the anti-inflammatory effect of berberine in LPS-stimulated macrophages and endotoxin-shocked mice [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(4): 574-588.
- [12] Bae J, Lee D, Kim Y K, et al. Berberine protects 6-hydroxydopamine-induced human dopaminergic neuronal cell death through the induction of heme oxygenase-1 [J]. *Mol Cells*, 2013, 35(2): 151-157.
- [13] 尚文斌, 刘佳, 于希忠, 等. 小檗碱对肥胖小鼠炎症因子分泌和炎症信号通路的作用 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(11): 1474-1477.
- [14] Yi P, Lu F E, Xu L J, et al. Berberine reverses free-fatty-acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes through targeting IKKβ [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14(6): 876-883.
- [15] Qu L L, Yu B, Li Z, et al. Gastrodin ameliorates oxidative stress and proinflammatory response in nonalcoholic fatty liver disease through the AMPK/Nrf2 pathway [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(3): 402-411.
- [16] Zhu X, Bian H, Gao X. The potential mechanisms of berberine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Molecules*, 2016, 21(10): 1336.
- [17] Yan H M, Xia M F, Wang Y, et al. Efficacy of berberine in

- patients with non-alcoholic fatty liver disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0134172.
- [18] Chang X, Wang Z, Zhang J, et al. Lipid profiling of the therapeutic effects of berberine in patients with nonalcoholic fatty liver disease [J]. *J Transl Med*, 2016, 14: 266.
- [19] Liu Y, Zhang L, Song H, et al. Update on berberine in nonalcoholic fatty liver disease [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 308134.
- [20] Zhou H, Feng L, Xu F, et al. Berberine inhibits palmitate-induced NLRP3 inflammasome activation by triggering autophagy in macrophages: A new mechanism linking berberine to insulin resistance improvement [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 89: 864-874.
- [21] Cao Y, Pan Q, Cai W, et al. Modulation of gut microbiota by berberine improves steatohepatitis in high-fat diet-fed BALB/C mice [J]. *Arch Iran Med*, 2016, 19(3): 197-203.
- [22] Yang J, Ma X J, Li L, et al. Berberine ameliorates non-alcoholic steatohepatitis in ApoE^{-/-} mice [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4134-4140.
- [23] 韩本丽. 二甲双胍联合盐酸小檗碱治疗非酒精性脂肪肝疗效及对白细胞介素-17 与转化生长因子- β 水平影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(5): 496-499
- [24] Guo T, Woo S L, Guo X, et al. Berberine ameliorates hepatic steatosis and suppresses liver and adipose tissue inflammation in mice with diet-induced obesity [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22612.
- [25] Wree A, McGeough MD, Peña CA, et al. NLRP3 inflammasome activation is required for fibrosis development in NAFLD [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2014, 92(10): 1069-1082.
- [26] Huang Z Q, Ye B Z, Han J B, et al. NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 3 inflammasome is activated and inhibited by berberine via toll-like receptor 4/myeloid differentiation primary response gene 88/nuclear factor- κ B pathway, in phorbol 12-myristate 13-acetate-induced macrophages [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(2): 2673-2680.
- [27] Zhang Z, Li B, Meng X, et al. Berberine prevents progression from hepatic steatosis to steatohepatitis and fibrosis by reducing endoplasmic reticulum stress [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20848.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 汤丽丽, 张 玥, 李 慧, 等. 小檗碱对动脉粥样硬化形成的抑制作用及机制探讨 [J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(29): 5637-5640.
- [31] 朱凌波, 张鹏程, 洪小苏, 等. 小檗碱抗兔动脉粥样硬化的实验研究 [J]. *安徽医药*, 2013, 17(11): 1849-1852.
- [32] 李 迎, 王 佩, 柴美静, 等. 小檗碱对急性脑缺血卒中患者颈动脉粥样硬化斑块及血清炎症因子的作用 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(21): 4066-4071.
- [33] 李 迎, 王 佩. 小檗碱对动脉粥样硬化抗炎作用机制的研究进展 [J]. *新乡医学院学报*, 2016, 33(8): 735-738.
- [34] Kuo C L, Chi C W, Liu T Y. The anti-inflammatory potential of berberine *in vitro* and *in vivo* [J]. *Cancer Lett*, 2004, 203(2): 127-137.
- [35] Chen F L, Yang Z H, Liu Y, et al. Berberine inhibits the expression of TNF α , MCP-1, and IL-6 in AcLDL-stimulated macrophages through PPAR γ pathway [J]. *Endocrine*, 2008, 33(3): 331-337.
- [36] Wang Y, Shou J W, Li X Y, et al. Berberine-induced bioactive metabolites of the gut microbiota improve energy metabolism [J]. *Metabolism*, 2017, 70: 72-84.
- [37] 秦 鑫, 董 慧, 陆付耳. 糖尿病与肠上皮紧密连接屏障的关系和小檗碱的干预作用研究进展 [J]. *中国中药杂志*, 2016, 41(11): 1973-1977.
- [38] 万 强, 周凤华, 崔小冰, 等. 小檗碱通过 JNK 通路降低内脏脂肪素诱导人脐静脉内皮细胞分泌 IL-6 和 TNF- α 的研究 [J]. *中草药*, 2015, 46(7): 1012-1017.
- [39] Chen C C, Hung T H, Lee C Y, et al. Berberine protects against neuronal damage via suppression of glia-mediated inflammation in traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115694.
- [40] 莫可丰, 尹梅芳. 薄层扫描法测定肤阴洁中小檗碱的含量 [J]. *中国医院药学杂志*, 2001, 21(11): 667-669.
- [41] Zou K, Li Z, Zhang Y, et al. Advances in the study of berberine and its derivatives: a focus on anti-inflammatory and anti-tumor effects in the digestive system [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(2): 157-167.
- [42] 张 苏, 王志斌, 王 跃, 等. 小檗碱在溃疡性结肠炎中作用及机制的研究进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2016, 36(3): 136-138.
- [43] Li D, Zhang Y, Liu K, et al. Berberine inhibits colitis-associated tumorigenesis via suppressing inflammatory responses and the consequent EGFR signaling-involved tumor cell growth [J]. *Lab Invest*, 2017, 97(11): 1343-1353.