

## 小檗碱对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展

张翔<sup>1</sup>, 张博方<sup>2\*</sup>, 杨远荣<sup>1</sup>, 熊建群<sup>1</sup>

1. 荆州市中心医院 长江大学附属荆州医院, 湖北 荆州 434020

2. 武汉大学人民医院 心内科, 湖北 武汉 430060

**摘要:** 心肌缺血再灌注损伤在临床上缺乏有效的治疗方法。小檗碱是一种非碱性、季铵化的苕基异喹啉类生物碱, 具有多种药理活性, 可通过抑制细胞凋亡、抑制炎症反应、抑制氧化应激、调节自噬来减轻心肌缺血再灌注损伤。综述了小檗碱对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展, 为开发心肌缺血再灌注损伤治疗药物提供参考。

**关键词:** 小檗碱; 心肌缺血再灌注损伤; 保护作用; 细胞凋亡; 炎症反应; 氧化应激; 自噬

**中图分类号:** R972 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)02-0509-06

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.039

## Research progress on protective effect of berberine on myocardial ischemia-reperfusion injury

ZHANG Xiang<sup>1</sup>, ZHANG Bofang<sup>2</sup>, YANG Yuanrong<sup>1</sup>, XIONG Jianqun<sup>1</sup>

1. Jingzhou Central Hospital, Jingzhou Hospital Affiliated to Yangtze University, Jingzhou 434020, China

2. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

**Abstract:** There is a lack of effective treatment methods for myocardial ischemia-reperfusion injury in clinical practice. Berberine is a non alkaline, quaternized benzyloisoquinoline alkaloid with various pharmacological activities, and can alleviate myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting cell apoptosis, suppressing inflammatory response, inhibiting oxidative stress, and regulating autophagy. This article reviews the research progress on the protective effect of berberine on myocardial ischemia-reperfusion injury, providing reference for the development of therapeutic drugs for myocardial ischemia-reperfusion injury.

**Key words:** berberine; myocardial ischemia-reperfusion injury; protective effect; cell apoptosis; inflammatory response; oxidative stress; autophagy

急性心肌梗死是全球范围内导致疾病相关性死亡的主要原因, 其发作导致心脏供血不足, 与心肌组织缺氧、营养物质缺乏有关, 缺血会引起心室重构, 包括舒张功能障碍、心律失常和心肌细胞肥大等, 而持续缺血会进一步发展为心力衰竭<sup>[1]</sup>。因此, 血供重建是急性心肌梗死临床管理的核心问题。目前应用最广泛的急性心肌梗死治疗策略是经皮冠状动脉介入治疗和溶栓治疗<sup>[2]</sup>。而这些治疗方法本身会导致心肌细胞的继发性损伤, 即心肌缺血再灌注损伤; 与急性心肌梗死的治疗不同, 心肌缺血再灌注损伤是经皮冠状动脉介入治疗患者心脏保护的一个被忽视的治疗靶点, 临床上缺乏有效的

治疗方法。因此, 开发有效的治疗方法来减轻心肌缺血再灌注损伤是非常必要的。

小檗碱是一种非碱性、季铵化的苕基异喹啉类生物碱, 最初从黄连、黄柏中提取, 主要用于细菌性痢疾的治疗。现代药理学研究发现, 小檗碱具有多种药理活性, 包括抗糖尿病、抗肿瘤、降压、抗动脉粥样硬化等<sup>[3]</sup>, 且其在心肌缺血再灌注损伤中的疗效也得到了临床和非临床证据的支持<sup>[4]</sup>。研究证实, 小檗碱能有效抑制心梗后心室重构<sup>[5-6]</sup>、改善心室功能<sup>[7]</sup>、减轻心肌缺血再灌注损伤后继发的心律失常<sup>[8]</sup>, 从而减轻心肌缺血再灌注损伤, 降低死亡率。小檗碱减轻心肌缺血再灌注损伤的作用机制

收稿日期: 2024-11-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82100287); 中央高校基本科研业务费专项资金项目(2042022kf1091); 湖北省药品(医疗器械)不良反应监测中心合作课题项目(20240123); 荆州市科技计划项目(2023HC34)

作者简介: 张翔(1991—), 男, 主管药师, 从事中药基础研究。E-mail: 582618292@qq.com

\*通信作者: 张博方(1990—), 男, 副主任医师, 从事冠心病的基础与临床研究。E-mail: bofang-zhang@whu.edu.cn

涉及抗凋亡、抗炎、抑制氧化应激、调节自噬、保护内皮细胞等<sup>[9]</sup>。小檗碱可通过抑制细胞凋亡、抑制炎症反应、抑制氧化应激、调节自噬来减轻心肌缺血再灌注损伤。本文综述了小檗碱对心肌缺血再灌注损伤保护作用的研究进展，为开发心肌缺血再灌注损伤治疗药物提供参考。

## 1 抑制细胞凋亡

小檗碱通过抑制细胞凋亡减轻心肌缺血再灌注损伤的机制主要通过调节线粒体功能障碍、内质网应激 AMP 依赖的蛋白激酶 (AMPK) 通路、Janus 激酶 2/信号转导与转录激活子 3 (JAK2/STAT3) 信号通路等。

### 1.1 调节线粒体功能障碍

线粒体功能障碍是引起细胞死亡的因素之一。心肌缺血再灌注损伤发生后，线粒体膜电位 ( $\Delta\Psi_m$ ) 下降，通透性增强，细胞色素 C (Cyt-C) 从线粒体膜间隙释放，激活死亡蛋白酶含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (Caspase) 级联反应引起细胞凋亡<sup>[10]</sup>。车奕宏等<sup>[11]</sup>通过缺氧/复氧造模将大鼠 H9c2 细胞随机分为对照组、缺氧/复氧组和小檗碱 150、1.5  $\mu\text{mol/L}$  预处理组，研究发现，相对于缺氧/复氧组，小檗碱 150  $\mu\text{mol/L}$  组心肌细胞凋亡率明显减少，Cyt-C、Caspase-9 蛋白表达也降低，说明小檗碱通过抑制 Cyt-C 的释放、Caspase-9 表达来抑制细胞凋亡。另一项研究也发现，大鼠 ig 200 mg/kg 小檗碱能调节心肌缺血再灌注损伤后  $\Delta\Psi_m$ ，并降低血清肌酸激酶同工酶 (CK-MB)、乳酸脱氢酶 (LDH) 和心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 水平，减少心肌梗死面积<sup>[12]</sup>，提示这种保护作用与小檗碱上调 B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 和线粒体 Cyt-C 表达，下调 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax)、胞浆 Cyt-C 表达有关。

### 1.2 抑制内质网应激

内质网参与蛋白质的生物合成和折叠，心肌缺血再灌注损伤会导致内质网中未折叠的蛋白积累，从而引起未折叠蛋白翻译，持续的未折叠蛋白翻译最终导致细胞凋亡，称为内质网应激<sup>[13]</sup>。Zhao 等<sup>[14]</sup>用 200 mg/kg 小檗碱 ig 预处理大鼠 2 周，然后进行心肌缺血再灌注手术，超声心电图评估心脏大小和功能，测定血清 LDH、丙二醇 (MDA) 和组织中超氧化物歧化酶 (SOD) 活性，并体外培养 H9c2 细胞模拟心肌缺血再灌注损伤，检测内质网应激。结果显示，小檗碱预处理可显著减少心肌缺血再灌注损伤诱导的心肌梗死面积，改善心功能，并通过下

调心脏组织中活化转录因子 4 和 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 表达抑制内质网应激。另一项研究也证实，小檗碱通过抑制内质网应激、CHOP、Caspase-12 表达减轻心肌缺血再灌注损伤导致的心室重塑<sup>[15]</sup>。

### 1.3 激活 JAK2/STAT3 通路

小檗碱能激活 JAK2/STAT3 通路，而抑制剂 AG490 会阻断这种保护作用，体外实验显示转染 JAK2 siRNA 也会抵消这种作用，说明小檗碱可以通过刺激 JAK2/STAT3 通路缓解心肌缺血再灌注损伤<sup>[14, 16]</sup>。王秀云等<sup>[17]</sup>也发现，40  $\mu\text{mol/L}$  小檗碱预处理能部分抑制缺氧/复氧诱导的细胞凋亡，降低心肌细胞凋亡率，其机制与促进 STAT3 磷酸化有关。

### 1.4 激活 AMPK 通路

糖尿病心脏对心肌缺血再灌注损伤尤其敏感。Chang 等<sup>[18]</sup>探究了小檗碱在糖尿病心肌缺血再灌注损伤中的保护作用，结果显示，与对照组相比，小檗碱预处理 2 型糖尿病大鼠减少了心肌缺血再灌注损伤的梗死面积和心律失常，且小檗碱能增加非缺血区域 AMPK 活性和蛋白激酶 B (Akt) 磷酸化，降低了糖原合成酶激酶 (GSK3 $\beta$ ) 活性。另一项研究也证实了 AMPK 信号通路介导了小檗碱对糖尿病心肌缺血再灌注损伤的保护作用，其研究发现小檗碱可显著改善糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤后心脏收缩/舒张功能，减少细胞凋亡；且体外实验显示，小檗碱增强了磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 活性，刺激 AMPK 的表达和内皮型 NO 合成酶的磷酸化，从而改善糖尿病大鼠心肌缺血再灌注损伤后心功能的恢复<sup>[19]</sup>。

### 1.5 激活 Notch 信号受体 1/发状分裂相关增强子 1/磷酸酶和张力蛋白同源物 (Notch1/Hes1/PTEN) 通路

Yu 等<sup>[20]</sup>通过结扎大鼠冠状动脉左前降支造模，观察小檗碱对心肌缺血再灌注损伤的影响，发现 ig 大鼠 200 mg/kg 小檗碱预处理能显著降低心肌细胞梗死面积，并激活 Notch1 受体及其下游信号分子 Hes-1，从而下调 PTEN 的表达，进而增加 Akt 磷酸化，说明小檗碱通过激活 Notch1/Hes1 信号并调节 PTEN/Akt 通路来缓解心肌缺血再灌注损伤。卢玉润等<sup>[21]</sup>通过缺氧/复氧体外造模，并构建 miR-29b 低表达的 H9c2 细胞株，观察小檗碱和 miR-29b 低表达对缺氧/复氧诱导的细胞损伤的影响，结果证明，与缺氧/复氧组比较，150  $\mu\text{mol/L}$  小檗碱预处理能显著降低细胞凋亡率和 Caspase-3 表达，而下调 miR-

29b 表达能抑制小檗碱的保护作用, 且基因实验证实 PTEN 是 miR-29b 的靶基因, 提示 miR-29b 在小檗碱对心肌缺血再灌注损伤的保护作用中发挥积极作用, 其机制可能与调控 PTEN 信号有关。

## 2 抑制炎症反应

小檗碱能显著抑制心肌缺血再灌注损伤导致的炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-10、IL-1 $\beta$  升高, 其机制主要通过调节核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)、PI3K/Akt、前列腺素内过氧化物合成酶 2 (PTGS2) /丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)、Wnt5a/ $\beta$ -连环蛋白 ( $\beta$ -catenin)、沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 等信号通路<sup>[22]</sup>。

### 2.1 抑制 NF- $\kappa$ B 通路

NF- $\kappa$ B 可以调节多种炎症因子, 在心肌缺血再灌注损伤中起着关键作用。心肌缺血再灌注损伤产生的活性氧 (ROS) 会激活 NF- $\kappa$ B, 进而促进炎症因子的转录, 进一步加重细胞凋亡。因此, 抑制心肌缺血再灌注损伤中 NF- $\kappa$ B 的激活, 可有效改善心肌功能, 降低心肌梗死面积<sup>[23]</sup>。晋金兰等<sup>[6]</sup>通过冠状动脉结扎法建立心肌梗死模型, 探究 ig 大鼠 20 mg/kg 小檗碱对心肌梗死的作用, 结果与对照组相比, 小檗碱组大鼠心室重塑和心功能显著改善, 心肌细胞凋亡指数下降, 胶原容积分数减少, 细胞内 p65 含量明显减少, 其作用机制可能与小檗碱抑制 NF- $\kappa$ B 活化有关。Zhao 等<sup>[24]</sup>发现, ig 小鼠 10 mg/kg 小檗碱能下调 p38 MAPK 介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路, 显著降低了缺氧/复氧小鼠心肌细胞中 IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-10 的表达, 减少细胞凋亡。另一项研究也证实, 小檗碱能抑制 JAK2/STAT3/NF- $\kappa$ B 信号通路, 减轻促炎症反应, 缓解心肌缺血再灌注损伤<sup>[25]</sup>。此外, 小檗碱能促进 miR-340-5p 的表达, 而高迁移率族蛋白 B1 (HMGB1) 作为 miR-340-5p 的靶点, 其沉默逆转了 miR-340-5p 抑制剂对小檗碱处理的心肌缺血再灌注损伤的影响, 表明小檗碱通过上调 miR-340-5p 的表达, 抑制 HMGB1 介导的 Toll 样受体 4 (TLR4) /NF- $\kappa$ B 信号通路<sup>[26]</sup>。

### 2.2 激活 PI3K/Akt 通路

PI3K/Akt 在心肌缺血再灌注损伤的进展中发挥着重要作用, 作为 NF- $\kappa$ B 的上游基因, 通过调控下游 NF- $\kappa$ B 通路, 从而减轻炎症反应。研究发现, 连续尾静脉注射 10  $\mu$ g/mL 小檗碱 28 d 能有效促进老年大鼠心肌梗死后的心脏功能恢复, 其作用与激活 PI3K/Akt 通路发挥抗炎作用有关。老年大鼠左冠状动脉前降支中上 1/3 处结扎造模, 术后注射小檗

碱, 结果显示, 与对照组相比, 大鼠的心脏功能明显恢复, 心室重塑和纤维化程度明显减少, 且其炎症水平显著降低, IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平显著下降, 而 PI3K/Akt 信号的表达明显增高<sup>[27]</sup>。

### 2.3 激活 SIRT1 通路

研究发现, ig 大鼠 200 mg/kg 小檗碱能改善缺血后心脏功能、减小梗死面积、降低凋亡指数, 激活 SIRT1 的表达; 体外试验中, 50  $\mu$ mol/L 小檗碱处理 8 h 也有类似的作用。而 SIRT1 抑制剂或 SIRT1 siRNA 敲除均能抵消小檗碱的作用, 提示小檗碱通过调控 SIRT1 通路来减轻心肌缺血再灌注损伤<sup>[28]</sup>。

### 2.4 抑制 MAPK 通路

有学者揭示了 miRs 与小檗碱在减轻心肌缺血再灌注损伤中的相互作用<sup>[29]</sup>。研究发现, 10  $\mu$ mol/L 小檗碱能恢复缺氧/复氧导致的细胞凋亡, 改善大鼠心脏组织学结构, 抑制炎症反应, 从而抑制细胞和动物模型中 miR-26b-5p 表达, 提示小檗碱对心肌缺血再灌注损伤的保护作用明显减弱, 说明小檗碱通过诱导 miR-26b-5p 促进其与 PTGS2 结合, 进而抑制 MAPK 通路来减轻心肌缺血再灌注损伤。

### 2.5 抑制 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路

Wnt/ $\beta$ -catenin 通路在心肌损伤应答中发挥重要作用, 其能促进心肌纤维化和心脏重塑, 靶向心肌中的 Wnt 被认为可以改善和修复缺血心脏<sup>[30]</sup>。Tian 等<sup>[31]</sup>发现连续 14 d ig 小鼠 40 mg/kg 小檗碱能降低心肌梗死后心脏中 Wnt5a 蛋白的表达, 而  $\beta$ -catenin 蛋白表达呈现为相反的趋势, 且小檗碱和 Wnt5a 抑制剂 FH535 均能显著改善心肌梗死小鼠的心功能, 说明小檗碱通过抑制 Wnt5a/ $\beta$ -catenin 信号通路来减轻炎症反应, 改善心功能。

## 3 抑制氧化应激

氧化应激诱导的不受调控的反应链是导致心肌损伤的重要机制。心肌缺血再灌注损伤发生时, 机体会产生过量的 ROS, 破坏正常状态下与 SOD、谷胱甘肽 (GSH)、过氧化氢酶等抗氧化剂保持的动态平衡, 从而引发心肌细胞损伤<sup>[32]</sup>。

### 3.1 升高 SOD 活性

研究证实, 小檗碱具有一定的抗氧化活性, 其在心血管疾病治疗中的药理作用已经得到广泛关注。陈强等<sup>[33]</sup>通过对大鼠左前降支结扎造模, ig 给药 100 mg/kg 小檗碱, 观察小檗碱对心肌缺血再灌注损伤的影响, 结果显示, 小檗碱能显著降低心肌细胞 LDH 和 MDA 水平, 提高 SOD 水平, 且细胞

凋亡指数明显减少,说明小檗碱通过抑制氧化应激减少细胞凋亡。Yu 等<sup>[28]</sup>发现小檗碱能降低心肌超氧化物歧化物、gp91 表达和 MDA 水平,提高 SOD 水平,从而减少细胞凋亡,缩小梗死面积。而 SIRT1 通路抑制剂 STn1、SIRT1 siRNA 敲除均能逆转这一作用,说明小檗碱的抗氧化作用能有效减轻心肌缺血再灌注损伤,而 SIRT1 通路在这一过程中起着关键作用。另一项研究也发现,缺氧/复氧导致 GSH、GSH-Px 和 SOD 的水平降低,MDA 水平升高,而小檗碱能逆转这一影响<sup>[29]</sup>。

### 3.2 激活核转录因子红系 2 相关因子(Nrf2)/Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Keap1) 通路

王松海等<sup>[34]</sup>发现小檗碱预处理通过促进氧化相关蛋白 Nrf2 的表达,抑制 Keap1 表达,剂量相关地提高心肌细胞活力,降低凋亡率。

## 4 调节自噬

自噬是一种进化上保守的分解代谢过程,受损和不呈比例的细胞成分被运送到溶酶体进行降解,通常在应对各种刺激时发生,如营养不足,化学、生理或病理应激等<sup>[35]</sup>。研究显示,自噬与心肌缺血再灌注损伤存在一定的相关性,线粒体功能障碍在介导心肌缺血再灌注损伤的病理生理过程中起着关键作用,而线粒体自噬与线粒体损伤密切相关,通过调节自噬能有效缓解缺血和再灌注阶段心肌细胞的凋亡<sup>[36]</sup>。

### 4.1 抑制过度自噬

AMPK 是细胞和机体代谢的中枢调节因子之一,能量缺乏或应激均可使其激活,产生两种急性效应。首先,AMPK 能减少能量消耗,抑制合成代谢,引起三磷酸腺苷(ATP)合成以维持细胞稳态,并通过消化自身结构物质诱导自噬产生能量,减少细胞对外界营养的依赖。其次,能刺激脂肪酸氧化产生更多的 ATP,补充细胞代谢。相反,作为 AMPK 的下游因子,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)在能量充足时被激活,对 AMPK 起抑制作用,活化的 mTOR 可直接或交互参与蛋白磷酸化,抑制自噬<sup>[37-38]</sup>。Huang 等<sup>[39]</sup>探究了小檗碱对心肌缺血再灌注损伤诱导的体内过度自噬的影响,研究发现,ip 小鼠 10 mg/kg 小檗碱能显著提高缺氧/复氧导致的细胞活力下降,降低心肌梗死面积,同时降低 SIRT1、Bcl-2/腺病毒 E1B 相互作用蛋白 3 (BNIP3) 及自噬接头蛋白 Bcl-2 相互作用蛋白(Beclin1) 等自噬相关蛋白的水平,说明小檗碱通过抑制自噬来缓解心肌

缺血再灌注损伤,而这种作用与其降低 p-AMPK、p-mTORC2 水平有关。此外,田磊等<sup>[40]</sup>发现小檗碱通过降低 p-Akt 和 p-mTOR 的表达减少 Beclin1 水平,抑制自噬,从而降低心肌细胞凋亡率。

### 4.2 促进适度自噬

抑制过度自噬能有效缓解心肌缺血再灌注损伤。早期缺血阶段,氧气和营养供应不足,心肌细胞出现能量危机,此时自噬通过降解受损的细胞器提供大量 ATP 供能,以维持线粒体稳态,说明促进适度自噬有助于减轻细胞损伤<sup>[41-42]</sup>。有研究考察了小檗碱在体内外对模拟心肌缺血再灌注损伤心肌细胞的作用,体外实验表明,50 μmol/L 小檗碱预处理可调节 H9C2 细胞自噬相关蛋白的表达,诱导自噬小体形成,降低 ΔΨm 的升高<sup>[43]</sup>;体内实验表明,300 mg/kg 小檗碱预处理 3 d 能显著降低 CK-MB 和 LDH,缩小心肌梗死范围,而基因敲除 BNIP3 后,上述体内外作用均减弱,说明小檗碱通过增强缺氧诱导因子-1α(HIF-1α)/BNIP3 的表达减轻心肌缺血再灌注损伤<sup>[44]</sup>。另一项研究有类似的发现,孙建利等<sup>[45]</sup>发现小檗碱通过激活 PTEN 诱导的蛋白激酶 1 (PINK1)/帕金森蛋白(Parkin)通路,使微管蛋白 1 轻链 3 (LC3)、线粒体自噬受体 p62 表达增加,促进自噬,从而减轻线粒体损伤,降低 CK-MB、cTnI 水平,减少心肌梗死面积。

## 5 结语

再灌注损伤是急性心肌梗死的关键病理过程,是医学领域的一大难题,尽管一系列的化学药物被提出可以有效针对心肌缺血再灌注损伤,但其严重的不良反应、高昂用药成本等问题限制了这些药物的使用<sup>[46]</sup>。中药具有多成分、多靶点、不良反应小等特点,为心肌缺血再灌注损伤的治疗提供了新思路<sup>[47]</sup>,其中小檗碱在治疗心肌缺血再灌注损伤方面的疗效得到证实。研究显示,小檗碱主要通过调控 JAK2/STAT3、PI3K/Akt、NF-κB、PTGS2/MAPK、AMPK/mTOR、PINK1/Parkin 等信号通路发挥抗凋亡、抑制炎症、抑制氧化应激、调节自噬等作用来缓解心肌缺血再灌注损伤,值得进一步研究。

然而,现有研究仍有一些局限性。首先,目前有关小檗碱治疗心肌缺血再灌注损伤的研究以动物实验为主,只有 1 项随机对照临床研究,未来应多开展临床研究,采用多种研究模型评估小檗碱的有效性和安全性;其次,小檗碱水溶性差、半衰期短,限制了它的广泛应用。研究证实,通过制备小

槲碱-戊酸钠固体分散体可以提高小檗碱的生物利用度、膜渗透性<sup>[48]</sup>。此外,将小檗碱制备成脂质体,增强了小檗碱的溶解度,保留了心肌梗死后的射血分数<sup>[49]</sup>。现有研究以药理学研究为主,且给药方式各异,未来应结合药剂学、药动力学研究,开发生物利用度高、不良反应小的制剂,并确定给药方式和最佳给药剂量,加快小檗碱的临床应用;最后,虽然大量研究探究了小檗碱治疗心肌缺血再灌注损伤的机制,但其机制复杂,未来可结合网络药理学、现代生物学等手段,进一步探索小檗碱抗心肌缺血再灌注损伤的机制。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

- [1] Fang J, Zhang Y, Chen D, *et al.* Exosomes and exosomal cargos: A promising world for ventricular remodeling following myocardial infarction [J]. *Int J Nanomedicine*, 2022, 4(17): 4699-4719.
- [2] Hu C, Tkebuchava T, Hu D. Managing acute myocardial infarction in China [J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(15): 1179-1181.
- [3] Imenshahidi M, Hosseinzadeh H. Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): A clinical review [J]. *Phytother Res*, 2019, 33(3): 504-523.
- [4] Liu D Q, Chen S P, Sun J, *et al.* Berberine protects against ischemia-reperfusion injury: A review of evidence from animal models and clinical studies [J]. *Pharmacol Res*, 2019, 148: 104385.
- [5] 田孝祥, 刘丹, 刘美丽, 等. 黄连素对小鼠心肌梗死后心室重构的作用研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(4): 628-632.
- [6] 晋金兰, 韦建瑞, 尹海燕, 等. 盐酸小檗碱对大鼠心肌梗死模型心室重塑的作用研究 [J]. *中国循环杂志*, 2015, 30(8): 795-799.
- [7] Banaei P, Nazem F, Sedighi M. Investigation of the effect of 8 weeks of high-intensity interval training and berberine supplementation on some echocardiography and electrocardiogram indices following myocardial ischemia-reperfusion in rats [J]. *ARYA Atheroscler*, 2022, 18(4): 1-9.
- [8] 陈凯, 向莉莉, 裴芳, 等. 黄连素对大鼠心肌缺血再灌注所致心肌损伤的保护作用 [J]. *中南药学*, 2017, 15(1): 32-35.
- [9] 徐汉杰, 何家贤, 黄俊, 等. 小檗碱对心肌缺血再灌注损伤的心脏保护作用 [J]. *中外医疗*, 2023, 42(16): 195-198.
- [10] Marin W, Marin d, Ao X, *et al.* Mitochondria as a therapeutic target for cardiac ischemia-reperfusion injury (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47(2): 485-499.
- [11] 车奕宏, 王海昌. 黄连素对缺氧/复氧诱导的大鼠心肌细胞损伤的拮抗作用 [J]. *心脏杂志*, 2014, 26(3): 271-273.
- [12] Wang Y, Liu J, Ma A, *et al.* Cardioprotective effect of berberine against myocardial ischemia/reperfusion injury via attenuating mitochondrial dysfunction and apoptosis [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(8): 14513-14509.
- [13] Ruan Y, Zeng J, Jin Q, *et al.* Endoplasmic reticulum stress serves an important role in cardiac ischemia/reperfusion injury [J]. *Exp Ther Med*, 2020, 20(6): 268.
- [14] Zhao G L, Yu L M, Gao W L, *et al.* Berberine protects rat heart from ischemia/reperfusion injury via activating JAK2/STAT3 signaling and attenuating endoplasmic reticulum stress [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(3): 354-367.
- [15] Liao Y, Chen K, Dong X, *et al.* Berberine inhibits cardiac remodeling of heart failure after myocardial infarction by reducing myocardial cell apoptosis in rats [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(3): 2499-2505.
- [16] 于立明, 段维勋, 赵国龙, 等. 小檗碱减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤 [J]. *基础医学与临床*, 2016, 36(4): 433-438.
- [17] 王秀云, 吴新荣, 余金十. 黄连素对缺氧复氧诱导的心肌细胞凋亡的影响 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(17): 1826-1829.
- [18] Chang W, Li K, Guan F, *et al.* Berberine pretreatment confers cardioprotection against ischemia-reperfusion injury in a rat model of type 2 diabetes [J]. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2016, 21(5): 486-494.
- [19] Chen K, Li G, Geng F, *et al.* Berberine reduces ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis via activating AMPK and PI3K-Akt signaling in diabetic rats [J]. *Apoptosis*, 2014, 19(6): 946-957.
- [20] Yu L, Li F, Zhao G, *et al.* Protective effect of berberine against myocardial ischemia reperfusion injury: Role of Notch1/Hes1-PTEN/Akt signaling [J]. *Apoptosis*, 2015, 20(6): 796-810.
- [21] 卢玉润, 唐宇帆. 黄连素通过 miR-29b 保护缺氧复氧诱导 H9c2 细胞损伤中的作用及其机制 [J]. *河北医科大学学报*, 2021, 42(3): 256-261.
- [22] Abdulredha A, Abosaoosa M, Ai-amran F. Berberine protects the heart from ischemic reperfusion injury via interference with oxidative and inflammatory pathways [J]. *Med Arch*, 2021, 75(3): 174-179.
- [23] Tang B, Ma J, Ha X. Tumor necrosis factor-alpha upregulated PHLPP1 through activating nuclear factor-kappa B during myocardial ischemia/reperfusion [J]. *Life Sci*, 2018, 207: 355-363.

- [24] Zhao Y, Tian X, Liu G, *et al.* Berberine protects myocardial cells against anoxia-reoxygenation injury via p38 MAPK-mediated NF- $\kappa$ B signaling pathways [J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(1): 230-236.
- [25] 张童. 黄连素预处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. *四川医学*, 2018, 39(4): 393-396.
- [26] Long T, Pan W, Li F, *et al.* Berberine up-regulates miR-340-5p to protect myocardial ischemia/reperfusion from HMGB1-mediated inflammatory injury [J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(2): 931-942.
- [27] 韩笑, 单伟. 黄连素通过调控炎症水平抑制老年大鼠心肌梗死后心室重构实验研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(1): 7-11.
- [28] Yu L, Li Q, Yu B, *et al.* Berberine attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury by reducing oxidative stress and inflammation response: Role of silent information regulator 1 [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1689602.
- [29] Jia X, Shao W, Tian S. Berberine alleviates myocardial ischemia-reperfusion injury by inhibiting inflammatory response and oxidative stress: The key function of miR-26b-5p-mediated PTGS2/MAPK signal transduction [J]. *Pharm Biol*, 2022, 60(1): 652-663.
- [30] Haybar H, Khodadi E, Shahrabi S. Wnt/ $\beta$ -catenin in ischemic myocardium: interactions and signaling pathways as a therapeutic target [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(3): 411-419.
- [31] Tian C X, Li M Y, Shuai X X, *et al.* Berberine plays a cardioprotective role by inhibiting macrophage Wnt5a/ $\beta$ -catenin pathway in the myocardium of mice after myocardial infarction [J]. *Phytother Res*, 2023, 37(1): 50-61.
- [32] Xiang M, Lu Y, Xin L, *et al.* Role of oxidative stress in reperfusion following myocardial ischemia and its treatments [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6614009.
- [33] 陈强, 姜益, 郝军军, 等. 黄连素抑制心肌细胞凋亡改善大鼠心肌缺血再灌注损伤的机制研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2021, 42(1): 56-58.
- [34] 王松海, 车奕宏, 陈捷. 黄连素对缺氧复氧诱导大鼠心肌细胞内 Nrf2/Keap1 的影响 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2017, 35(3): 282-285.
- [35] Aisa Z, Liao G C, Shen X L, *et al.* Effect of autophagy on myocardial infarction and its mechanism [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(16): 3705-3713.
- [36] Yang M, Linn B S, Zhang Y, *et al.* Mitophagy and mitochondrial integrity in cardiac ischemia-reperfusion injury [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(9): 2293-2302.
- [37] Wang S, Li H, Yuan M, *et al.* Role of AMPK in autophagy [J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 1015500
- [38] 周思远, 何浩强, 杨光, 等. 中药调控心肌梗死细胞自噬的研究现状 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(6): 1014-1018.
- [39] Huang Z, Han Z, Ye B, *et al.* Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy in cardiomyocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762: 1-10.
- [40] 田磊, 金屏, 贺清, 等. Akt/mTOR 信号介导的自噬在盐酸小檗碱治疗小鼠心肌梗死损伤中的作用研究 [J]. *解放军医药杂志*, 2019, 31(12): 1-5.
- [41] Goswami R, Merth M, Sharma S, *et al.* TRPV4 calcium-permeable channel is a novel regulator of oxidized LDL-induced macrophage foam cell formation [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 110: 142-150
- [42] Wu D, Zhang K, Hu P. The role of autophagy in acute myocardial infarction [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 551.
- [43] Zhu N, Cao X, Hao P, *et al.* Berberine attenuates mitochondrial dysfunction by inducing autophagic flux in myocardial hypoxia/reoxygenation injury [J]. *Cell Stress Chaperones*, 2020, 25(3): 417-426.
- [44] Zhu N, Li J, Li Y, *et al.* Berberine protects against simulated ischemia/reperfusion injury-induced H9C2 cardiomyocytes apoptosis *in vitro* and myocardial ischemia/reperfusion-induced apoptosis *in vivo* by regulating the mitophagy-mediated HIF-1 $\alpha$ /BNIP3 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 367.
- [45] 孙建利, 赵庆伟, 李朋朋, 等. 小檗碱对心肌缺血再灌注损伤大鼠线粒体自噬及对 PINK1/Parkin 通路的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2021, 36(4): 637-644.
- [46] Peng J F, Salami O M, Lei C, *et al.* Targeted mitochondrial drugs for treatment of myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *J Drug Target*, 2022, 30(8): 833-844.
- [47] 李真, 尹玉洁, 刘依, 等. 中药单体治疗急性心肌梗死后心脏纤维化的实验研究进展 [J]. *世界中医药*, 2021, 16(11): 1665-1670.
- [48] Yu Y, Zhang M, Hu Y, *et al.* Increased bioavailable berberine protects against myocardial ischemia reperfusion injury through attenuation of NF $\kappa$ B and JNK signaling pathways [J]. *Int Heart J*, 2018, 59(6): 1378-1388.
- [49] Allijn I E, Czarny B M S, Wang X, *et al.* Liposome encapsulated berberine treatment attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction [J]. *J Control Release*, 2017, 247: 127-133.