

小檗碱对糖尿病心肌损伤保护作用的研究进展

黄旭俊, 李妍, 吕栋, 杨亚兵

北京市仁和医院 心内科, 北京 102600

摘要: 糖尿病是临床最常见的代谢性疾病, 是心血管疾病的独立危险因素。临床防治糖尿病心肌损伤的药物作用机制较单一。小檗碱可通过降低血糖、调节心肌脂质代谢、改善心肌细胞能量代谢、减轻炎症反应、增强抗氧化作用、降低心肌细胞凋亡、减轻心律失常、延缓心肌重塑、促进新血管形成多途径、多靶点降低高糖引起的心肌损伤, 发挥心肌保护作用。综述了小檗碱对糖尿病心肌损伤的保护作用, 为小檗碱的临床应用提供理论依据。

关键词: 小檗碱; 糖尿病; 心肌损伤; 血糖; 心肌脂质代谢; 能量代谢; 炎症反应; 抗氧化; 心肌细胞凋亡; 心律失常; 心肌重塑; 新血管形成

中图分类号: R286.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2025)04-1078-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.04.042

Research progress on protective effect of berberine on diabetic myocardial injury

HUANG Xujun, LI Yan, LÜ Dong, YANG Yabing

Department of Cardiology, Beijing Renhe Hospital, Beijing 102600, China

Abstract: Diabetes is the most common metabolic disease in clinic and an independent risk factor for cardiovascular disease. The mechanism of drugs for treating myocardial injury in diabetes is relatively simple. Berberine can reduce myocardial injury caused by high glucose through multiple pathways and multiple targets by lowering blood sugar, regulating myocardial lipid metabolism, improving myocardial cell energy metabolism, alleviating inflammatory response, enhancing antioxidant effect, reducing myocardial cell apoptosis, alleviating arrhythmia, delaying myocardial remodeling, and promoting neovascularization. This article reviews the protective effect of berberine on diabetic myocardial injury, and provides theoretical basis for clinical application of berberine.

Key words: berberine; diabetes; myocardial injury; blood sugar; myocardial lipid metabolism; energy metabolism; inflammatory response; antioxidant effect; myocardial cell apoptosis; arrhythmia; myocardial remodeling; neovascularization

糖尿病是临床最常见的代谢性疾病, 是心血管疾病的独立危险因素, 与心脏、血管、肾脏和神经等多个器官的长期损伤、功能障碍和衰竭相关^[1]。在高血糖状态下, 葡萄糖可透过受损的内皮细胞进入平滑肌细胞和巨噬细胞中, 刺激细胞因子的分泌, 引发炎症反应, 不仅可直接造成微血管病变, 还可导致心机的血液供应不足, 引发心肌缺血和损伤^[2]。临床防治糖尿病心肌损伤的药物以血管紧张素转换酶抑制剂(如卡托普利)、 β 受体阻滞剂(如美托洛尔)、醛固酮拮抗剂(如螺内酯)、他汀类药物(如阿托伐他汀)、非甾体抗炎药为主, 作用机制较单一^[3]。小檗碱是从黄连以及其他小檗科植物中分离出来的异喹啉生物碱, 具有调血脂、降血糖、

降低胰岛素抵抗、抗炎、免疫调节、抗菌、抗肿瘤等多种药理特性, 可用于心脑血管、肿瘤、感染性疾病、糖尿病等多种疾病的治疗^[4]。小檗碱可通过降低血糖、调节心肌脂质代谢、改善心肌细胞能量代谢、减轻炎症反应、增强抗氧化作用、降低心肌细胞凋亡、减轻心律失常、延缓心肌重塑, 促进新血管形成, 多途径、多靶点降低高糖引起的心肌损伤, 发挥心肌保护作用。本文综述了小檗碱对糖尿病心肌损伤的保护作用, 为小檗碱的临床应用提供理论依据。

1 降低血糖

葡萄糖转运蛋白 4 (GLUT4) 的表达可以提高心肌细胞对葡萄糖的摄取和利用, 降低血糖水平,

收稿日期: 2025-02-21

基金项目: 北京市医院管理中心青年人才培养“青苗”计划(QML20232224)

作者简介: 黄旭俊(1977—), 男, 主治医师, 本科, 研究方向为心血管内科。E-mail: huangxujun1977@163.com

改善心肌的能量代谢,降低血糖可减轻氧化应激反应和改善脂质代谢,减少动脉粥样硬化的形成,减轻高糖引起的心肌损伤^[5]。宋锁柱^[6]使用 150 mg/kg 小檗碱治疗高脂饮食和链脲佐菌素诱导建立的糖尿病大鼠的研究中,小檗碱可通过增强 GLUT4 的表达显著降低大鼠的血糖水平,恢复大鼠的体质量,降低心肌组织的病理改变。Suman 等^[7]使用 100 mg/kg 小檗碱治疗链脲佐菌素和异丙肾上腺素诱导建立的糖尿病心肌梗死大鼠的研究中,小檗碱可通过进一步降低血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)的水平,促使大鼠的体质量恢复,降低肌酸激酶同工酶(CK-MB)的水平,通过降糖活性发挥心肌保护作用,且对肝肾功能无毒性作用。霍梦露等^[8]使用 100、200 mg/kg 小檗碱治疗糖尿病心肌病大鼠的研究也证实,小檗碱可通过降糖作用显著减轻大鼠的心肌损伤程度,降低血清心肌酶的水平 and 减轻心肌纤维断裂、排列紊乱、胶原纤维增多等病理改变,延缓心脏肥大进程,改善大鼠的心功能。

2 调节心肌脂质代谢

心肌组织物质代谢紊乱是导致糖尿病心肌病心脏功能受损的重要原因,可造成能量代谢异常,增加心肌耗氧量,降低心脏工作效率,影响心肌细胞的能量利用和信号传导,导致心肌结构和功能的改变^[9]。董世芬等^[10]使用 7.5、15.0、30.0 mg/kg 小檗碱治疗高脂饮食和链脲佐菌素诱导建立的糖尿病心肌病大鼠的研究中,小檗碱可通过调节脂质代谢紊乱,增加心肌组织中脂肪酸跨膜转运载体蛋白、脂肪酸 β 氧化酶的含量,降低左心室前壁厚度、室间隔厚度、心肌组织胶原含量,改善心功能。Dong 等^[11]使用 10、30 mg/kg 小檗碱治疗高脂饮食和链脲佐菌素诱导建立的糖尿病心肌病大鼠的研究中,小檗碱可通过调节心肌脂质代谢谱,调节磷脂酰胆碱、磷脂酰乙醇胺、鞘脂等脂质代谢产物的水平,降低左心室质量指数、心脏质量指数,显著改善大鼠的左心室收缩压和心脏舒张末期压力。

3 改善心肌细胞能量代谢

3.1 激活 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)信号通路

高糖会抑制 AMPK 信号通路,抑制自噬过程,导致受损细胞器(如线粒体)的积累,加剧心肌细胞能量代谢紊乱,AMPK 信号通路激活可促进线粒体的生物合成,抑制线粒体的过度分裂,增强线粒体自噬,维持线粒体稳态,对糖尿病心肌病的心肌损伤发挥保护作用^[12]。Hang 等^[13]使用 200 μ mol/L

小檗碱干预高糖诱导的心肌细胞的研究中,小檗碱可通过激活 AMPK 信号通路刺激线粒体生物发生和恢复自噬通量,通过抑制 Drp1 磷酸化来平衡线粒体分裂和融合,减少线粒体过度分裂,减轻高糖诱导的心肌细胞损伤,以纠正高糖诱导的自噬功能障碍。王瑞瑶等^[14]使用 25、50、100 μ mol/L 小檗碱干预高糖诱导大鼠 H9c2 心肌细胞系的研究中,小檗碱可通过调控 AMPK-AS160-GLUT4 信号通路有助于提高细胞活力,降低心肌细胞的凋亡率,提高心肌糖代谢障碍,改善能量代谢水平,发挥心肌保护作用。Chang 等^[15]使用 100 mg/kg 小檗碱治疗高脂饮食和链脲佐菌素诱导建立的糖尿病大鼠的研究中,小檗碱可通过激活 AMP 活化蛋白激酶/蛋白激酶 B/糖原合成激酶 3 β (AMPK/Akt/GSK3 β) 信号通路显著缩小大鼠心肌梗死面积,增加非缺血区域中 AMP/ATP 与 ADP/ATP 的比例,发挥心脏保护作用。莫苒^[16]使用 50 mg/kg 小檗碱治疗糖尿病心肌病小鼠的研究中,小檗碱可通过靶向激活 AMPK 调控线粒体稳态的 3 个关键环节(线粒体分裂/融合动力学平衡、线粒体自噬流以和线粒体生物合成)维持线粒体稳态平衡,调节糖脂代谢,改善小鼠心功能,在糖尿病心肌病心肌细胞损伤中发挥保护作用。

3.2 保护线粒体的结构和功能

糖尿病可造成心肌脂质过度积累,导致线粒体分裂,沉默信息调节因子(SIRT)3 是心肌细胞脂噬的关键调控因子,可通过调节线粒体动力学恢复和改善线粒体功能^[17]。陈文贤^[18]使用 10 μ mol/L 小檗碱干预高糖诱导的心肌 H9C2 细胞的研究中,小檗碱可通过调控 SIRT3 信号通路降低围脂滴蛋白 5(PLIN5)的表达,提高 SIRT3 和自噬相关蛋白 Beclin1 表达量,调控自噬减轻心肌细胞毒性损伤,改善线粒体结构和数量,减轻心肌细胞的损伤。

3.3 调控 SIRT1/过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (PGC1 α)/过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α) 信号通路

高糖条件下 SIRT1 活性降低,导致其下游靶标 PGC1 α 的去乙酰化作用减弱,造成 PGC1 α 活性降低,以抑制线粒体生物发生和脂肪酸氧化,导致线粒体功能障碍和能量代谢异常,PPAR α 的活性降低会减少脂肪酸氧化,进一步加剧代谢紊乱^[19]。张晨阳等^[20]使用 1.25、2.50、5.00、10.00 μ mol/L 小檗碱干预高糖诱导大鼠 H9c2 心肌细胞系的研究中,小檗碱可通过调控 SIRT1/PGC1 α /PPAR α 信号通路提

高心肌细胞中 PGC1 α 、Glut4、OXPHOS 蛋白表达和 PDK4、GCK、HK2、Glut4 基因表达,促进心肌细胞葡萄糖代谢,增加心肌细胞中 OPA1、Mfn2 的水平,改善线粒体功能,抑制细胞凋亡,发挥心肌保护作用。

4 减轻炎症反应

活化的 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 炎症小体通过 Caspase-1 介导的细胞焦亡途径,释放大量的炎症因子,加剧心肌炎症和损伤,调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白/线粒体活性氧 (mTOR/mtROS) 信号轴,抑制 mtROS 的产生,减少 NLRP3 炎症小体的活化,有助于降低心肌炎性损伤^[21]。Zhong 等^[22]使用 136.5 mg/kg 小檗碱治疗糖尿病心肌病小鼠的研究中,小檗碱可通过调控 mTOR/mtROS 信号轴抑制 NLRP3 炎症小体活化和 Caspase-1、IL-1 β 、IL-18 和 Gasdermin D (GSDMD) 的表达,减少心肌细胞膜炎性损伤,进一步提高左室射血分数和左室短轴缩短率,改善小鼠心功能。

5 增强抗氧化作用

蛋氨酸亚砷还原酶 A (MsrA) 是一种抗氧化酶,能够修复由氧化应激引起的蛋白质损伤,可通过减少钙离子/钙调蛋白依赖激酶 II (CaMKII) 的氧化来抑制其活性,保护心肌细胞免受氧化应激伤害^[23]。Sun 等^[24]使用 20 mg/kg 小檗碱治疗高脂饮食和链脲佐菌素诱导建立的糖尿病心肌病小鼠的研究中,小檗碱可通过上调心肌组织中 MsrA 表达和抑制 CaMKII 氧化,提高小鼠血清超氧化歧化酶 (SOD) 的水平,降低丙二醛 (MDA) 的水平,增强心肌的抗氧化作用,同时减轻 CaMKII 对心肌凋亡和纤维化的刺激,改善小鼠心功能。

6 降低心肌细胞凋亡

6.1 激活 AMPK 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/Akt) 信号通路

AMPK 和 PI3K/Akt/内皮型 NO 合成酶 (eNOS) 信号通路的活化可通过改善胰岛素敏感性,减少氧化应激反应,调节凋亡相关蛋白的表达,降低糖尿病心肌缺血再灌注损伤^[25]。Chen 等^[26]使用 200、400 mg/kg 小檗碱治疗高脂饮食和链脲佐菌素诱导建立的糖尿病大鼠的研究中,小檗碱可通过激活 AMPK 和 PI3K/Akt 信号通路,增加 NO 的产生,上调 B 淋巴细胞瘤 2/B 淋巴细胞瘤相关 X 蛋白 (Bcl-2/Bax) 比值,下调 Caspase-3 的表达,减少心肌细胞凋亡,显著改善大鼠的心功能。

6.2 激活 miR-18a-3p/GSDMD 信号通路

在高糖环境下,心肌细胞容易发生凋亡,导致细胞膜破裂和炎症因子的释放,GSDMD 是一种参与焦亡的关键蛋白,miR-18a-3p 能够靶向减少 GSDMD 蛋白的表达,降低心肌细胞凋亡^[27]。Yang 等^[28]使用 200 mg/kg 小檗碱治疗高脂饮食和链脲佐菌素诱导建立的糖尿病心肌病大鼠的研究中,小檗碱可通过激活 miR-18a-3p/GSDMD 信号通路,降低心肌细胞的凋亡,减轻心肌损伤标志物的水平,对心脏发挥保护作用。

7 减轻心律失常

糖尿病引起的电生理异常会加剧心肌梗死后的心肌重构,进一步增加心律失常的发生,IK1/Kir2.1 通道恢复 IK1 电流,减轻心肌梗死后心肌细胞的电重构,减少心肌损伤和改善心脏功能^[29]。Wang 等^[30]使用 60 mg/kg 小檗碱治疗链脲佐菌素和结扎左前降支动脉诱导建立的糖尿病心肌梗死大鼠的研究中,小檗碱可通过调节 IK1/Kir2.1 通道恢复 IK1 电流密度,显著降低高糖心肌梗死相关的心律失常,发挥心肌保护作用。

8 延缓心肌重塑

8.1 激活 AMPK/Akt/GSK3 β 信号通路

AMPK/Akt/GSK3 β 信号通路在糖尿病心肌肥大的病理进程中发挥重要作用,激活的 AMPK 可以促进 Akt 的活性,抑制 GSK3 β 的表达,进一步抑制心肌细胞的过度增殖和肥大,以维持心脏结构和功能的稳定性^[31]。Chang 等^[32]使用 100 mg/kg 小檗碱治疗高脂饮食和链脲佐菌素诱导建立的糖尿病大鼠的研究中,小檗碱可通过激活 AMPK/Akt/GSK3 β 信号通路显著改善大鼠的心功能指标,抑制人转化生长因子- β (TGF- β) 的表达,延缓心肌细胞肥大。

8.2 抑制 Akt 的活化

高血糖可诱导 Akt 过度激活,促进心肌成纤维细胞的增殖和胶原合成,加快心肌纤维化进程^[33]。刘彬等^[34]使用 10、20、40 μ mol/L 小檗碱干预高糖诱导新生乳鼠心肌成纤维细胞的研究中,小檗碱可通过抑制 Akt 的活化降低高糖刺激心肌成纤维细胞中增殖细胞核抗原、纤维黏连蛋白表达,降低心肌成纤维细胞的活力,有助于延缓心肌纤维化进程。

8.3 抑制 MAPK 信号通路的激活

在糖尿病环境中,高血糖和氧化应激等因素可以激活细胞外信号调节激酶 (ERK) 1/2 和 p38

MAPK 信号通路, 促进主动脉钙化进程, 加重心肌纤维化进程, 导致心肌重塑^[35]。曾存良^[36]使用 100、200、400 mg/kg 小檗碱治疗链脲佐菌素建立的糖尿病大鼠的研究中, 小檗碱可通过抑制 MAPK 信号通路的激活降低 ERK1/2、p38 MAPK 的表达, 降低大鼠血管中膜弹性纤维断裂, 降低主动脉组织钙含量和钙盐沉积, 降低骨保护蛋白 (OPG)、骨形态发生蛋白 2 (BMP2)、成骨细胞转录因子 2 (Runx2) 等成骨分化相关蛋白的表达, 通过阻止糖尿病血管钙化发挥心肌保护作用。

8.4 下调心肌中胰岛素样生长因子 1 受体 (IGF-1R) 的表达

糖尿病可造成 IGF-1R 激活, 继而上调基质金属蛋白酶 (MMP) -2 和 MMP-9 的表达, 促进细胞外基质的降解和重塑, 加剧心肌纤维化^[37]。Li 等^[38]使用 200 mg/kg 小檗碱治疗链脲佐菌素建立的糖尿病大鼠的研究中, 小檗碱可通过下调心肌中 IGF-1R 的表达减少 MMP-2 和 MMP-9 的水平, 抑制高糖条件下心脏成纤维细胞的增殖、分化和胶原合成, 减轻心脏纤维化程度, 改善心脏收缩和舒张功能。

8.5 下调 TGF- β 1 和结缔组织生长因子 (CTGF) 的表达

高血糖环境可诱导 TGF- β 1 的表达, 不仅直接促进胶原合成, 还通过调控 CTGF 的表达, 促进心肌纤维化^[39]。芦琨等^[40]使用 50、100、150 mg/kg 小檗碱治疗高脂饮食和链脲佐菌素诱导建立的糖尿病心肌病大鼠的研究中, 小檗碱可通过下调 TGF- β 1 和 CTGF 的表达减少心肌间质中 I 型胶原蛋白 (Col I) 和 III 型胶原蛋白 (Col III) 的合成和沉积, 减轻心肌纤维化, 发挥心肌保护作用。

8.6 激活 PPAR α /NO 信号通路

PPAR α 的激活可以促进脂肪酸的氧化, 维持心肌细胞的能量平衡, 高糖高胰岛素环境可能导致 PPAR α 的表达和活性降低, 抑制 eNOS 表达和 NO 生成, 导致心肌细胞的肥大和纤维化, 加重心肌肥厚^[41]。王明丰^[42]使用 0.1~100.0 μ mol/L 小檗碱干预高糖高胰岛素诱导心肌细胞系的研究中, 小檗碱可通过激活 PPAR α /NO 信号通路促进 eNOS 的表达和 NO 的释放, 减轻心肌细胞肥大和细胞直径、蛋白含量和心钠素基因的表达, 延缓心肌肥大进程。

9 促进新血管形成

下调 miRNA126 可能通过减少其对血管生成相关基因的抑制作用, 促进新生血管的形成, 减轻心

肌损伤, 下调 miRNA92a 可以减少高血糖对血管生成的抑制作用, 促进血管内皮细胞的增殖和迁移, 有助于改善心肌的血液供应, 减轻心肌损伤^[43]。韩俊等^[44]使用 100 mg/kg 小檗碱治疗链脲佐菌素和异丙肾上腺素建立的糖尿病心肌梗死大鼠的研究中, 小檗碱可通过下调 miRNA126、miRNA92a 的表达显著促进血管内皮生长因子 (VEGF)、CD31 的表达, 降低血清肌酸激酶同工酶 (CPK-MB) 的水平, 降低心肌细胞肥大和坏死、炎症的程度, 有助于促进局部新生血管形成, 发挥心脏保护作用。

10 结语

小檗碱可通过降低血糖、调节心肌脂质代谢、改善心肌细胞能量代谢、减轻炎症反应、增强抗氧化作用、降低心肌细胞凋亡、减轻心律失常、延缓心肌重塑、促进新血管形成多途径、多靶点降低高糖引起的心肌损伤, 发挥心肌保护作用。然而目前小檗碱口服仍存在生物利用度低、半衰期短、代谢快的缺点, 难以维持有效的生物浓度。长期持续大剂量使用小檗碱存在胃肠道不适、肝功能异常等药物不良反应的风险, 同时小檗碱在人体的分子机制和作用靶点仍需进一步确认。故临床应加大药物剂型和递送系统的研究, 以提高小檗碱的生物利用度和稳定性, 还需开展大规模、多中心的临床试验, 以验证小檗碱在人体的作用机制和安全性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Selvin E, Lazo M, Chen Y, *et al.* Diabetes mellitus, prediabetes, and incidence of subclinical myocardial damage [J]. *Circulation*, 2014, 130(16): 1374-1382.
- [2] Liu Q, Wang S, Cai L. Diabetic cardiomyopathy and its mechanisms: role of oxidative stress and damage [J]. *J Diabetes Invest*, 2014, 5(6): 623-634.
- [3] Ye Y, Perez-Polo J R, Aguilar D, *et al.* The potential effects of anti-diabetic medications on myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2011, 106: 925-952.
- [4] Prajwala B, Raghu N, Gopenath T S, *et al.* Berberine and its pharmacology potential: A review [J]. *Eur J Biomed*, 2020, 7(5): 115-123.
- [5] Leguisamo N M, Lehnen A M, Machado U F, *et al.* GLUT4 content decreases along with insulin resistance and high levels of inflammatory markers in rats with metabolic syndrome [J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2012, 11: 1-10.
- [6] 宋锁柱. 小檗碱对 2 型糖尿病大鼠心肌组织 GLUT4 表

- 达的影响 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2020.
- [7] Suman R K, Borde M K, Mohanty I R, *et al.* Myocardial salvaging effects of berberine in experimental diabetes co-existing with myocardial infarction [J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(3): FF13.
- [8] 霍梦露, 王瑞瑶, 李超, 等. 小檗碱对高糖高脂饲料联合链脲佐菌素诱导的糖尿病心肌病大鼠的保护作用 [J]. 中国临床保健杂志, 2019, 22(3): 377-382.
- [9] Carpentier A C. Abnormal myocardial dietary fatty acid metabolism and diabetic cardiomyopathy [J]. *Can J Cardiol*, 2018, 34(5): 605-614.
- [10] 董世芬, 洪纓, 汪瑞祺, 等. 小檗碱对实验性 2 型糖尿病心肌病大鼠模型心脏保护作用研究 [J]. 中国药理学通报, 2013, 29(9): 1216-1221.
- [11] Dong S, Zhang S, Chen Z, *et al.* Berberine could ameliorate cardiac dysfunction via interfering myocardial lipidomic profiles in the rat model of diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1042.
- [12] Wang C, Zhu L, Yuan W, *et al.* Diabetes aggravates myocardial ischaemia reperfusion injury via activating Nox2-related programmed cell death in an AMPK-dependent manner [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(12): 6670-6679.
- [13] Hang W, He B, Chen J, *et al.* Berberine ameliorates high glucose-induced cardiomyocyte injury via AMPK signaling activation to stimulate mitochondrial biogenesis and restore autophagic flux [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1121.
- [14] 王瑞瑶, 霍梦露, 李超, 等. 小檗碱对高糖诱导心肌细胞 AMPK-AS160-GLUT4 通路的调节及保护作用 [J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23(2): 241-246.
- [15] Chang W G, Li K, Guan F Y, *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.
- [16] 莫菁. 小檗碱靶向 AMPK 维持线粒体稳态对糖尿病心肌病心肌损伤的保护作用及机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2023.
- [17] Mihanfar A, Nejabati H R, Fattahi A, *et al.* SIRT3-mediated cardiac remodeling/repair following myocardial infarction [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 108: 367-373.
- [18] 陈文贤. 小檗碱调控脂噬改善糖尿病心肌病的机制研究 [D]. 深圳: 深圳大学, 2023.
- [19] Kalliora C, Kyriazis I D, Oka S, *et al.* Dual PPAR α / γ activation inhibits SIRT1-PGC1 α axis and causes cardiac dysfunction [J]. *JCI Insight*, 2019, 5(17): e129556.
- [20] 张晨阳, 张琳, 杨卫利. 小檗碱及其体内代谢产物对高糖诱导大鼠 H9c2 心肌细胞损伤的保护作用 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(1): 68-78.
- [21] Luo B, Huang F, Liu Y, *et al.* NLRP3 inflammasome as a molecular marker in diabetic cardiomyopathy [J]. *Front Physiol*, 2017, 8: 519.
- [22] Zhong C S, Xie Y L, Wang H F, *et al.* Berberine inhibits NLRP3 inflammasome activation by regulating mTOR/mtROS axis to alleviate diabetic cardiomyopathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 964: 176253.
- [23] Lee S H, Cho S, Lee J Y, *et al.* Methionine sulfoxide reductase B2 protects against cardiac complications in diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2024, 16(1): 149.
- [24] Sun X Q, Li Z Q, Wang L, *et al.* Berberine ameliorates diabetic cardiomyopathy in mice by decreasing cardiomyocyte apoptosis and oxidative stress [J]. *Cardiovasc Innov App*, 2023, 8(1): 20230064.
- [25] Walkowski B, Kleibert M, Majka M, *et al.* Insight into the role of the PI3K/Akt pathway in ischemic injury and post-infarct left ventricular remodeling in normal and diabetic heart [J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1553.
- [26] Chen K K, Li G H, Geng F H, *et al.* Berberine reduces ischemia/reperfusion-induced myocardial apoptosis via activating AMPK and PI3K-Akt signaling in diabetic rats [J]. *Apoptosis*, 2014, 19: 946-957.
- [27] Liu Z, Chen Y, Mei Y, *et al.* Gasdermin D-mediated pyroptosis in diabetic cardiomyopathy: Molecular mechanisms and pharmacological implications [J]. *Molecules*, 2023, 28(23): 7813.
- [28] Yang L, Cheng C F, Li Z F, *et al.* Berberine blocks inflammasome activation and alleviates diabetic cardiomyopathy via the miR-18a-3p/Gsdmd pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2023, 51(6): 1-13.
- [29] Li X, Hu H, Wang Y, *et al.* Valsartan attenuates KIR2.1 by downregulating the Th1 immune response in rats following myocardial infarction [J]. *J Cardiovasc Pharm*, 2016, 67(3): 252-259.
- [30] Wang L H, Yu C, Fu Y, *et al.* Berberine elicits anti-arrhythmic effects via IK1/Kir2.1 in the rat type 2 diabetic myocardial infarction model [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(1): 33-37.
- [31] Li Y, Li X, Xu S, *et al.* 1,25-D3 attenuates cerebral ischemia injury by regulating mitochondrial metabolism via the AMPK/AKT/GSK3 β pathway [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 1015453.
- [32] Chang W G, Zhang M, Meng Z J, *et al.* Berberine treatment prevents cardiac dysfunction and remodeling through activation of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase in type 2 diabetic rats and in palmitate-induced hypertrophic H9c2 cells [J]. *Eur J*

- Pharmacol*, 2015, 769: 55-63.
- [33] Yang J Y, Yeh H Y, Lin K, *et al.* Insulin stimulates Akt translocation to mitochondria: Implications on dysregulation of mitochondrial oxidative phosphorylation in diabetic myocardium [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2009, 46(6): 919-926.
- [34] 刘彬, 刘慰华, 张竞之, 等. 小檗碱对高糖诱导心肌成纤维细胞增殖、胶原合成及 Akt 激活的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2014, 32(11): 2629-2632.
- [35] Akhtar S, Yousif M H M, Chandrasekhar B, *et al.* Activation of EGFR/ERBB2 via pathways involving ERK1/2, P38 MAPK, AKT and FOXO enhances recovery of diabetic hearts from ischemia-reperfusion injury [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39066.
- [36] 曾存良. 黄连素通过 MAPK 信号通路抑制糖尿病大鼠主动脉钙化 [D]. 泸州: 西南医科大学, 2018.
- [37] Yan Z, Xing Z, Xue T, *et al.* Insulin-like growth factor-1 in myocardial ischemia-reperfusion injury: A review [J]. *Medicine*, 2024, 103(9): e37279.
- [38] Li G H, Xing W, Zhang M, *et al.* Antifibrotic cardioprotection of berberine via downregulating myocardial IGF-1 receptor-regulated MMP-2/MMP-9 expression in diabetic rats [J]. *Am J Physiol-Heart C*, 2018, 315(4): 802-813.
- [39] Yue Y, Meng K, Pu Y, *et al.* Transforming growth factor beta (TGF- β) mediates cardiac fibrosis and induces diabetic cardiomyopathy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 133: 124-130.
- [40] 芦琨, 沈永杰, 赫金凤, 等. 小檗碱抑制糖尿病大鼠心肌纤维化 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2016, 32(10): 1352-1355.
- [41] Chen R, Liang F, Morimoto S, *et al.* The effects of a PPAR α agonist on myocardial damage in obese diabetic mice with heart failure [J]. *Int Heart J*, 2010, 51(3): 199-206.
- [42] 王明丰. 小檗碱抗高糖高胰岛素诱导心肌肥大与 PPAR α -NO 信号通路关系研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2010.
- [43] Wang X, Lian Y, Wen X, *et al.* Expression of miR-126 and its potential function in coronary artery disease [J]. *Afr Health Sci*, 2017, 17(2): 474-480.
- [44] 韩俊, 彭定凤, 胡勇钧, 等. 黄连素调节 miRNA126 及 miRNA92a 减轻糖尿病心肌梗死大鼠心肌损伤 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(4): 449-454.

【责任编辑 解学星】