

小檗碱抗动脉粥样硬化作用机制研究进展

黄兴¹, 李艳芬², 寇冠军¹, 黄宇虹², 王保和^{2*}

1. 天津中医药大学, 天津 300073

2. 天津中医药大学第二附属医院, 天津 300153

摘要: 小檗碱是黄连的主要成分, 属于异喹啉类生物碱, 具有调血脂、抗血栓形成、降血糖、抗氧化、抗炎、抑制血管平滑肌细胞增殖、保护血管内皮细胞和促血管内皮舒张因子释放等多种作用, 且能从多个环节抑制动脉粥样硬化的形成与发展。综述研究近年来有关小檗碱对动脉粥样硬化作用机制的相关文献, 发现其作用机制主要包括调控炎症因子相关基因的表达、抗氧化应激、减少脂质合成、改善血管内膜细胞等几方面, 从而为小檗碱临床应用及研发新的天然药物提供理论基础。

关键词: 动脉粥样硬化; 小檗碱; 降脂; 抗炎; 氧化代谢

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2016)03-0469-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.03.029

Research progress in mechanism of action of berberine on atherosclerosis

HUANG Xing¹, LI Yan-fen², KOU Guan-jun¹, HUANG Yu-hong², WANG Bao-he²

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300073, China

2. The Second Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300153, China

Abstract: Berberine is the main component of Chinese materia medica *Coptidis Rhizoma*, which belongs to the category of alkaloids, with the effects of regulating blood fat, anti-thrombosis, reducing blood sugar, anti-oxidation, anti-inflammation, inhibiting tube smooth muscle cell proliferation, and protecting vascular endothelial cells, and the effect of a variety of factors, such as release of angiogenic endothelial diastolic, and can inhibit the formation and development of atherosclerosis from multiple aspects. The advances in research in recent years of berberine on the mechanism of the atherosclerosis related literature, found that the mechanism mainly included several aspects such as regulation of inflammatory cytokine related gene expression, oxidative stress, reduced lipid synthesis, improved endothelial cell, etc., which provided theoretical basis and clinical application of berberine for the development of new natural drugs.

Key words: atherosclerosis; berberine; lipid lowering; anti-inflammation; oxidative metabolism

目前中国心血管病的发病率不断上升, 占居民病死率的40%以上, 严重危害社会发展^[1]。动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是一种由多因素参与的慢性炎症疾病, 其病理过程不仅与血脂代谢异常密切相关, 还与炎症反应关系密切^[1], 以内皮细胞受损、白细胞聚集, 继而平滑肌细胞及纤维组织增生, 形成脂质粥样斑块为特点, 引起动脉血管腔闭塞、管壁变硬甚至管壁破裂出血, 主要累及冠状动脉及脑动脉。这种异常的病理变化可导致心肌梗死、心绞痛、心律失常、脑卒中, 严重时会引起猝

死等, 是威胁中老年人健康的常见心脑血管疾病。小檗碱(berberine)是黄连里的主要生物碱, 属于异喹啉类化合物, 具有多种生物活性和药用价值。现代药理研究证实, 小檗碱具有抗肿瘤、降血糖血脂、抗血小板聚集、抗心律失常、抗充血性心力衰竭, 减轻缺血再灌注损伤, 保护心肌等多种作用^[2-4]。盐酸小檗碱是常用药物, 具有降血糖、降血脂、抗心律失常、抗血小板聚集、增强机体免疫功能等作用, 可用来防治代谢综合征^[5], 上市早期作为抗菌药物多用于治疗肠道细菌感染性腹泻^[6-7]。虽然小檗

收稿日期: 2016-03-08

基金项目: 创新药物研究开发技术平台建设(2012ZX09303-010-001)

作者简介: 黄兴(1986-), 在读博士生, 研究方向为中医药治疗心脑血管疾病、中药临床药理。E-mail: 875607493@qq.com

*通信作者 王保和(1964-), 博士生导师, 研究方向为中医药治疗心脑血管疾病、中药临床药理、临床评价。

碱具有广泛的生理活性,但其治疗 AS 的作用机制仍不明确,故对其抗 AS 作用机制的深入研究,可为其在临床上广泛应用有深远的意义。笔者就小檗碱抗动脉粥样硬化的作用机制研究进展进行综述。

1 调节脂质代谢

研究表明,脂质代谢紊乱是引起 AS 的重要因素,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的异常升高会使血管内皮细胞受损,在血管内膜下聚集沉淀脂质,产生泡沫细胞,诱发血管壁发生慢性炎症,促使动脉粥样硬化形成斑块^[8]。Wang 等^[9]通过小鼠动脉粥样硬化的解偶联实验研究,发现小檗碱可通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)等方式,加速 LDL 受体的表达,从而降低动脉粥样硬化小鼠的脂质代谢。侯宏等^[10]采用 HPLC 测定药物对 3-羟-3-甲基戊二酰辅酶(HMG-CoA)还原酶活性的抑制,通过建立高脂血症及动脉粥样硬化模型的实验研究,发现小檗碱具有降血脂和抑制 AS 作用,能降低三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白和血清总胆固醇(TC)水平,并可抑制 HMG-CoA,减轻动脉粥样硬化斑块病变程度。

汤丽丽等^[11]研究小檗碱抑制家兔动脉粥样硬化形成,发现小檗碱可调节脂质代谢异常,显著降低高脂饲料喂养家兔的血清 TC、TG、LD-C 水平以及在血管壁的脂质沉积,抑制 AS 发展。王凤玲等^[12]研究高脂饲料喂养联合低剂量链脲佐菌素(STZ)诱导 DN 大鼠模型发现,小檗碱可降低 TG、VLDL-C、TC、LDL-C 和升高 HDL-C 水平,调节脂蛋白脂酶(LPL)、载脂蛋白 B(Apo B)和 Apo A1 等,减少血管内膜脂质沉积,发挥抗 AS 斑块形成的作用。石军飞等^[13]研究小檗碱对 30 只动脉粥样硬化大鼠作用机制的影响,发现小檗碱可通过增加脂肪细胞的转运与消耗,升高 HDL-C 水平和降低 LDL-C、TG 及 TC 水平。

有研究发现小檗碱可通过促进 LDL 受体的表达,抑制脂肪细胞分化,激活 AMPK、增强 LPL 活性;还可通过抑制肝 X 受体 α (LXR- α) 乙酰化,上调 LXR- α 的转录活性,促进 THP-1 巨噬细胞源性泡沫细胞 ABCA1 的表达及其介导的细胞内胆固醇流出^[14-15]。Sarna 等^[16]通过研究小檗碱抑制巨噬细胞烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶的动物实验发现,小檗碱可显著降低 LDL-C、TG 及 TC 及载脂蛋白的水平,减少脂质过氧化的沉积和增强超氧化物歧化酶(SOD)的活性。韩莉等^[17]通

过研究小檗碱对高脂饮食诱导非酒精性脂肪肝病(NAFLD)大鼠脂质代谢紊乱及肝细胞脂质沉积的影响,发现小檗碱能显著改善脂质沉积,减轻血清及脂质代谢紊乱,下调大鼠 FAS mRNA、LXR- α 及蛋白的表达水平,起到缓解肝细胞脂质沉积和调节脂质代谢的作用。

王强等^[18]研究盐酸小檗碱联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死患者的疗效及对颈动脉粥样硬化斑块的影响。结果发现,盐酸小檗碱联合阿托伐他汀可显著降低急性脑梗死患者的 LDL-C、TC 及 TG 水平和斑块总最大厚度之和(Crouse 积分)、颈动脉内膜中层厚度(IMT 值)及不稳定性斑块数目。

2 调控平滑肌细胞

小檗碱具有抑制血管平滑肌细胞增殖的作用^[19]。陈略等^[20]观察盐酸小檗碱联合阿托伐他汀对 55 例急性脑梗死患者血脂水平及颈动脉粥样硬化斑块的研究发现,氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)可促进平滑肌细胞在损伤血管内膜的增殖,阻塞血管使其更易于黏附在血管壁,形成动脉粥样斑块。ox-LDL 也可在某些细胞基因的作用下,调节白细胞介素-1(IL-1)与单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达^[21]。MCP-1 也可促使单核细胞聚集在血管内皮上,加速血管平滑肌细胞的迁移与增殖^[22]。小檗碱还可通过磷酸腺苷活化蛋白激酶途径调控平滑肌细胞,降低血清中 TG 的含量,减少脂质沉积和防止肝细胞脂质的形成^[23]。

缪刚刚等^[24]探讨小檗碱对高胆固醇饮食诱导的大鼠肾动脉粥样硬化发生发展干预作用的实验发现,小檗碱可下调 IL-18 表达,抑制炎症细胞沉积与血栓形成及 IL-18 mRNA 蛋白的表达,改善炎症反应和稳定斑块,同时增加 IL-18 与 α -SMA 的表达,有效降低 TC,改善 AS 的脂质沉积和 α -SMA 的表达,可起到调控血管平滑肌增生的作用。此外,实验研究证明小檗碱还可通过激活核转录因子- κ B(NF- κ B)、活化蛋白-1(AP-1)等信号通路,调节 NF- κ B、活化蛋白 AP-1 和 IL-18 等信号通路的表达,调控平滑肌细胞而发挥抗 AS 的作用^[25-26]。

3 抑制炎症反应

在 AS 发生、发展及血栓形成过程中,炎症反应发挥重要作用^[27]。动脉粥样硬化是由多因子、多因素参与的慢性炎症反应,在促脂质沉积、致炎反应和促斑块破裂等方面,巨噬细胞起关键作用^[28]。小檗碱可通过 NF- κ B 信号通路抑制核转录因子 AP-1 及

抑制肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 的产生等多个环节降低环氧化酶 2 (COX-2) 的表达, 抑制炎症反应^[29-30]。汤丽丽等^[11]通过研究小檗碱对 32 只家兔动脉粥样硬化形成抑制作用机制的研究, 发现炎症因子血清 ox-LDL、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1)、基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 水平升高, 提示小檗碱可稳定斑块, 抑制病变斑块处炎症反应, 降低动脉粥样硬化的病变程度。

蒋丽华等^[31]探讨小檗碱对 86 例肾动脉粥样硬化患者干预作用研究证明, 小檗碱能通过抑制在损伤血管表面中性粒细胞、巨噬细胞的聚集, 释放炎症介质抑制血小板聚集与黏附因子的表达, 抑制 AP-1 调节 COX-2 与前列腺素 E₂ 的表达, 从而抑制炎症反应发挥抗 AS 作用。Mitra 等^[32]研究发现, LDL-C 被氧化成 ox-LDL, 可直接损伤血管内膜, 使血流有形成分黏附于血管壁阻塞血管, 致缺血性疾病发生, 引发细胞的凋亡与坏死, 并改变邻近细胞的基因表达, 诱导 MCP-1、TNF- α 、IL-1 的表达。吴林根等^[5]总结大量研究资料发现, 小檗碱可通过降低细胞毒性 COX-2 和前列腺素 E₂ (PGE₂) 水平, 诱导巨噬细胞中白介素-12 (IL-12) 产生抑制 2 型 T 辅助细胞转化为 1 型 T 辅助细胞, 抑制中性粒细胞黏附在内皮细胞上, 减少中性粒细胞趋化活化, 降低磷脂酶 A2 (PLA2) 活性抑制自由基产生, 下调弹性蛋白酶基因从而达到抑制炎症反应。

Li 等^[33]研究发现, 小檗碱可通过抑制血管紧张素转化酶促进一氧化氮 (NO) 的产生, 抑制血栓形成, 保护抗血管内皮细胞凋亡及坏死抑制炎症反应。万强等^[34]用各种方法检测体外培养的人脐静脉内皮细胞 (HUVEC), 探讨小檗碱干预 c-Jun 氨基端激酶 (JNK) 信号转导通路对调控内脂素诱导的 HUVEC 分泌 IL-6 及 TNF- α 的作用, 发现小檗碱可通过抑制 JNK 信号转导通路干预内脂素的促炎症反应, 减少分泌 IL-6 及 TNF- α , 减轻内脂素诱导的 HUVEC 损伤, 抗 AS 慢性炎症。另外, 小檗碱还可通过抑制 ox-LDL 保护受损的血管内膜, 降低巨噬细胞发生泡沫样变, 防止内皮功能的异常^[35]。因此抑制动脉粥样硬化形成的炎症反应, 阻止单核细胞趋化并转化为巨噬细胞, 可能是 AS 治疗的新靶点^[36]。

4 抗氧化应激反应

抗氧化应激可通过选择性诱导血管炎症因子相关基因的表达, 加速局部炎症反应和细胞的增殖, 影响 AS 的发生发展^[37-38]。在炎症反应刺激下

诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 活性增强, 可促使大量病理性 NO 自由基的产生, 引发组织机构的损伤, 促进 AS 的发生发展^[39]。一氧化氮合酶 (NOS) 是体内合成 NO 的关键酶, 当巨噬细胞和平滑肌细胞受到炎症刺激后, iNOS 活性增强, 致大量 NO 自由基产生, 加速细胞的凋亡和胶原组织的降解, 引发组织损伤, 加速 AS 进程^[40]。有研究发现小檗碱可通过促进内皮型 NOS 和腺苷磷酸活化蛋白激酶的合成来降低高糖诱导的血管损伤^[41]。而过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 在糖脂代谢、分化脂肪细胞, 参与免疫、炎症反应等多种病理生理效应, 对延缓 AS 进程起重要作用^[42-43]。

有实验证明^[44-45], B 类 1 型清道夫受体 (SR-B1) 可使大量单核细胞黏附聚集在血管壁, 介导巨噬细胞吞噬氧化低密度脂蛋白形成泡沫细胞, 对内皮细胞产生毒性作用, 促进动脉粥样硬化的发生。SR-B1 介导的巨噬细胞氧化 LDL 的增加是脂质沉积的重要因素, 也是诱发 AS 的重要发病机制^[46]。占宏静等^[47]通过研究盐酸小檗碱对 80 例 2 型糖尿病合并高脂血症患者血清 NO 水平和 SOD 活性, 发现盐酸小檗碱可显著降低患者的氧化应激水平, 提高 SOD 活性及血清 NO 水平, 减少 NO 损失, 促进 NO 合成, 从而发挥其改善血管内皮功能, 抗炎抗氧化应激的作用。

5 结语

近年来 AS 引起的心脑血管疾病已成为全社会共同关注的焦点。动脉粥样硬化的发生发展是一种血管壁非特异性炎症反应, 涉及到特异性 T 细胞、巨噬细胞的聚集及炎性细胞的浸润。其病理过程包括血管平滑肌细胞活化及内皮功能失调、氧化应激、炎症、血小板活化、血栓和脂质代谢紊乱等多种因素^[48-50]。于立明等^[51]研究小檗碱对大鼠心肌缺血再灌注损伤及其调控心肌 Notch 1/Hes 1 信号, 结果表明小檗碱可显著减低缺血再灌注损伤后心肌梗死及凋亡水平, 并可激活心肌 Notch 1/Hes 1 信号通路并调控 PTEN/Akt 信号, 下调心肌凋亡信号, 揭示了小檗碱保护心肌缺血的新机制, 并为开发小檗碱相关药物及临床应用提供了实验依据。然而动脉粥样硬化形成是多因素相互作用的结果, 加之目前对小檗碱药理作用的了解还不够全面与透彻, 又由于单一靶点治疗很难奏效, 不排除其在预防 AS 形成和发展过程中所起到的多靶点作用, 致使目前仍未找到能有效地控制 AS 的药物, 还有待于进一

步开展多学科的深入研究。

因此,需要更深入的动物实验及临床观察来阐述小檗碱对动脉粥样硬化的多靶向作用机制、临床安全性及有效性,推动小檗碱大规模、大样本、多中心、较长时间的临床观察和实验研究,以便对寻找和开发新的抗AS药物,从全新角度拓展其在降糖、降脂及抗炎免疫等方面的临床用途,从而也为研究复方中药及多效抗AS药物的临床应用提供可靠的理论依据。

参考文献

- [1] 陈伟伟,高润霖,刘力生,等.《中国心血管病报告2014》概要[J].中国循环杂志,2015,30(7):617.
- [2] Huang Z, Han Z, Ye B, et al. Berberine alleviates cardiac ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy in car-diomyocytes [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 762: 1-10.
- [3] Kumar A, Ekavali, Choprak, et al. Current knowledge and pharmacological profile of berberine: an update [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761: 288-297.
- [4] 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.
- [5] 吴林根,王燕,朱峥,等.黄连素干预对代谢综合征及心脑血管疾病影响[J].心脏杂志,2015,27(3):348-352.
- [6] Kumar A, Ekavali, Chopra K, et al. Current knowledge and pharmacological profile of berberine: an update [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, 761: 288-297.
- [7] 吕医瑞,张玉平,曹荣辉,等.小檗碱改善血脂抗动脉粥样硬化机制进展[J].中国动脉硬化杂志,2015,23(4):427-432.
- [8] Smirnov A N. Lipid signaling in the atherogenesis context [J]. *Biochemistry(Mosc)*, 2010, 75(7): 793-810.
- [9] Wang Q, Zhang M, Liang B, et al. Activation of AMP-activated protein kinase is required for berberine-induced reduction of atherosclerosis in mice: the role of uncoupling protein2 [J]. *PLoS One*, 2011, 6(9): e25436.
- [10] 侯宏,孙胜亮,黄静,等.黄连生物碱抗高脂血症及动脉粥样硬化实验研究[J].时珍国医国药,2011,22(10):2462-2464.
- [11] 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.
- [12] 王凤玲,唐丽琴,杨峰,等.小檗碱对高脂合并STZ诱导的糖尿病肾病大鼠肾脏FN与CTGF表达的影响[J].安徽医药,2013,17(4):549-551.
- [13] 石军飞,闫超.小檗碱对改善大鼠动脉粥样硬化的影响及作用机制[J].北方药学,2012,9(11):27-28.
- [14] 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.
- [15] 邓翔,尹凯,涂剑,等.小檗碱调节肝X受体 α 去乙酰化促进THP-1巨噬细胞ATP结合盒转运体A1表达及其胆固醇流出[J].中国动脉硬化杂志,2012,20(12):1074-1078.
- [16] Sarna L K, Wu N, Hwang S Y, et al. Berberine inhibits NADPH oxidase mediated superoxide anion production in macrophages [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2010, 88(3): 369-378.
- [17] 韩莉,杨钦河,张玉佩,等.小檗碱对高脂饮食诱导非酒精性脂肪性肝病大鼠肝细胞脂质沉积的干预作用[J].中国中西医结合杂志,2015,35(3):314-319.
- [18] 王强,苑晓春.盐酸小檗碱联合阿托伐他汀治疗急性脑梗死的疗效及对颈动脉粥样硬化斑块的影响[J].中国实用神经疾病杂志,2015,18(22):20-21.
- [19] 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,2013,11:1849-1852.
- [20] 陈略,朱飞奇,刘纯钢,等.盐酸小檗碱联合阿托伐他汀对脑梗死患者血脂水平和颈动脉粥样硬化斑块的影响[J].中国神经精神疾病杂志,2014,6:348-352.
- [21] Wu M, Wang J, Liu L T. Advance of studies on anti-atherosclerosis mechanism of berberine [J]. *Chin J Integrat Med*, 2010, 16(2): 188.
- [22] Huang Z Q, Wang L S, Meng S, et al. Berberine reduces both MMP-9 and EMMPRIN expression through prevention of p38 pathway activation in PMA-induced macrophages [J]. *Int J Cardiol*, 2009, 146(2): 153-158.
- [23] Wang Q Z, Guo Y, Han L M, et al. The effect of ERK signaling cascade pathways on the inhibition of Berberine on lipopoly saccharide induced COX-2 expression [J]. *Chin Practical Med*, 2010, 6(5): 10-13.
- [24] 缪刚刚,朱一帆,陈文,等.小檗碱对肾动脉粥样硬化发生、发展的干预作用[J].南京医科大学学报:自然科学版,2012,32(2):172-176.
- [25] Reddy V S, Prabhu S D, Mummidi S, et al. Interleukin-18 induces EMMPRIN expression in primary cardiomyocytes via JNK/Sp1 signaling and MMP-9 in part via EMMPRIN and through AP-1 and NF-kappa B activation [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2010, 299(4): H1242-1254.
- [26] Kannan Y, Yu J, Raices R M, et al. Ikappa Bzeta augments

- IL-12 and IL-18 mediated IFN-gamma production in human NK cells [J]. *Blood*, 2011, 117(10): 2855-2863.
- [27] Chang K, Francis S A, Aikawa E, *et al.* Pioglitazone sup-presses inflammation *in vivo* in murine carotid athero-sclerosis: novel detection by dual-target fluorescence molecular imaging [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2010, 30(10): 1933-1939.
- [28] Galkina E, Ley K. Immune and inflammatory mechanisms of atherosclerosis [J]. *Annu Rev Immunol*, 2009, 27: 165-197.
- [29] Domitrovic R, Jakovac H, Blagojevic G. Hepatoprotective activity of berberine is mediated by inhibition of TNF- α , COX-2, and iNOS expression in CCl₄-intoxicated mice [J]. *Toxicology*, 2011, 280(1/2): 33-43.
- [30] Goto H, Kariya R, Shimamoto M, *et al.* Antitumor effect of berberine against primary effusion lymphoma via inhibition of NF- κ B pathway [J]. *Cancer Sci*, 2012, 103(4): 775-781.
- [31] 蒋丽华, 刘俊文. 小檗碱对患者肾动脉粥样硬化的干预作用 [J]. *中国生化药物杂志*, 2014, 34(9): 105-107.
- [32] Mitra S, Goyal T, Mehta J L. Oxidized LDL, LOX-1 and atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2011, 25(5): 419-429.
- [33] 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 Research*, 2009, 19(8): 1006-1017.
- [34] 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.
- [35] Huang Z, Meng S, Wang L, *et al.* Suppression of ox-LDL induced MMP-9 and EMMPRIN expression by berberine via inhibition of NF- κ B activation in human THP-1 macrophages [J]. *Anat Rec(Hoboken)*, 2012, 295(1): 78-86.
- [36] Wilson H M, Barker R N, Erwig L P. Macrophages: promising targets for the treatment of atherosclerosis [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009, 7(2): 234-243.
- [37] Graziano R, Nicolantonio D, Franceschelli S, *et al.* Marine Carotenoids and Cardiovascular Risk Markers [J]. *Mar Drugs*, 2011, 9(7): 1166-1175.
- [38] Li H, Chen W, Zhou Y, *et al.* Identification of mRNA binding proteins that regulate the stability of LDL receptor mRNA through AU-rich elements [J]. *J Lipid Res*, 2009, 5(8): 820-831.
- [39] Perrotta I, Brunelli E, Sciangula A, *et al.* Inducible and endothelial nitric oxide synthase expression in human atherogenesis: an immunohistochemical and ultrastructural study [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2009, 18(6): 361-368.
- [40] Knott A B, Bossy-Wetzel E. Impact of nitric oxide on metabolism in health and age-related disease [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2010, 12(Suppl 2): 126-133.
- [41] Wang Y, Huang Y, Lam K S, *et al.* Berberine prevents hyperglycemia-induced endothelial injury and enhances vasodilatation via adenosine monophosphate activated protein kinase and endothelial nitric oxide synthase [J]. *Cardiovasc Res*, 2009, 82(3): 484-492.
- [42] Sugawara A, Uruno A, Kudo M, *et al.* Effects of PPAR γ on hypertension, atherosclerosis, and chronic kidney disease [J]. *Endocr J*, 2010, 57(10): 847-852.
- [43] Sueyoshi S, Mitsumata M, Kusumi Y, *et al.* Increased expression of peroxisome proliferator-activated receptor(PPAR)- α and PPAR- γ in human atherosclerosis [J]. *Pathol Res Pract*, 2010, 206(7): 429-438.
- [44] Hoekstra M, Van Eck M, Korpelaar S J. Genetic studies in mice and humans reveal new physiological roles for the high-density lipoprotein receptor scavenger receptor class B type I [J]. *Curr Opin Lipidol*, 2012, 23(2): 127-132.
- [45] Ketelhuth D F, Hansson G K. Cellular immunity, low-density lipoprotein and atherosclerosis: break of tolerance in the artery wall [J]. *Thromb Haemost*, 2011, 106(5): 779-786.
- [46] Valacchi G, Sticozzi C, Lim Y, *et al.* Scavenger receptor class B type I: a multifunctional receptor [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2011, 1229: E1-7.
- [47] 占宏静, 陈浩云, 林彩霞, 等. 盐酸小檗碱对 T2DM 合并高脂血症患者血清 NO 水平及 SOD 活性的影响 [J]. *北方药学*, 2015, 12(4): 119-121.
- [48] Flora A, Valentina M, Valeria F, *et al.* Cardiovascular and metabolic effects of Berberine [J]. *World J Cardiol*, 2010, 2(4): 71-77.
- [49] Ozgur T, Tutanc M, Zararsiz I, *et al.* The protective effect of ebselen on radiocontrast induced nephrotoxicity [J]. *Ren Fail*, 2012, 34(8): 991-997.
- [50] 丁阳平, 叶小利, 周洁, 等. 小檗碱降糖作用机制研究进展 [J]. *中草药*, 2013, 44(6): 763-769.
- [51] 于立明, 赵国龙, 金振晓, 等. 小檗碱减轻大鼠心肌缺血再灌注损伤及其对 Notch 1/Hes 1 信号通路的调控研究 [J]. *中国体外循环杂志*, 2015, 13(4): 240-244.