

小檗碱改善血脂抗动脉粥样硬化机制进展

吕医瑞¹, 张玉平², 曹荣辉², 李建军³

(1. 山西医科大学, 山西省太原市 030001; 2. 山西医科大学附属长治市人民医院心血管内科, 山西省长治市 046000; 3. 中国医学科学院北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心血管疾病国家重点实验室, 北京市 100037)

[关键词] 小檗碱; 调脂作用; 抗动脉粥样硬化

[摘要] 传统中药小檗碱, 在我国临床长期作为抗菌药物治疗细菌性腹泻。近 10 年来, 国内外学者对小檗碱抗动脉粥样硬化机制进行了广泛的研究。本文从调节血浆脂质代谢、抑制动脉管壁粥样脂质斑块形成等方面对小檗碱改善血脂、抗动脉粥样硬化机制加以综述。

[中图分类号] R972.6

[文献标识码] A

Advance of Improving Blood Lipid and Anti-atherosclerosis Mechanism of Berberine

LV Yi-Rui¹, ZHANG Yu-Ping², CAO Rong-Hui², and LI Jian-Jun³

(1. Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China; 2. Department of Cardiology, Changzhi City People's Hospital of Shanxi Medical University, Changzhi, Shanxi 046000, China; 3. Chinese Academy of Medical Science & Peking Union Medical College & National Center for Cardiovascular Diseases & Fuwai Hospital & State Key Laboratory of Cardiovascular Disease, Beijing 100037, China)

[KEY WORDS] Berberine; Lipid Regulating; Anti-atherosclerosis

[ABSTRACT] Berberine is a traditional Chinese herbal medicine. As a long term clinical antimicrobial drug, it has been used in treating bacterial diarrhea. In recent ten years, the domestic and foreign scholars have extensively studied on anti-atherosclerosis of berberine. In this paper, improvement of blood lipids of berberine and its mechanism of anti-atherosclerosis are reviewed from regulating blood plasma lipids, suppressing the formation of atheromatous lipid plaque on the arterial wall, and so on.

小檗碱又称黄连素, 是我国传统中药, 小檗碱作为小檗科、罂粟科、毛茛科、芸香科、防己科和鼠李科 6 种植物的天然提取物, 其来源广泛, 价格低廉。在我国临床上, 小檗碱曾长期被主要作为抗菌药物治疗细菌性腹泻。随着在实验性治疗 2 型糖尿病模型中发现小檗碱具有降脂作用^[1], 国内外学者就小檗碱对脂质异常及动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 各阶段和环节的作用进行了广泛的研究。现代研究证实, 小檗碱具有抗炎、调节血压、调节血糖、调节血脂、抑制血管平滑肌细胞增生等多种作用, 从而发挥抗 As 作用。与他汀类药物相比, 小檗碱长期口服具有保护肝脏、副作用小等优点^[2]。对小檗碱改善血脂和抗 As 作用进行深入研究, 为其在

临床广泛应用有着深远的意义。本文就小檗碱这方面的研究进展作一综述。

1 小檗碱对血浆中脂质代谢的作用

早在 20 世纪 30 年代, 许多大型的研究包括佛莱明心脏研究、Munster 心脏研究、多重危险因素干预研究等, 显示血浆脂质异常与 As 有着密切关系。最近一项小檗碱对血脂作用随机对照试验的系统回顾和 Meta 分析显示: 小檗碱与对照组比较具有降低总胆固醇 (total cholesterol, TC) [中位数值 (median, MD) 0.61 mmol/L, 95%CI 0.83 ~ 0.39, $P < 0.00001$]、甘油三酯 (triglyceride, TG) (MD 0.50

[收稿日期] 2015-01-04

[修回日期] 2015-02-22

[基金项目] 山西省卫生厅科研课题计划 (201202002)

[作者简介] 吕医瑞, 硕士研究生, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail 为 lv6653059@126.com。通讯作者张玉平, 硕士, 主任医师, 教授, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail 为 zhangyuping1220@163.com。通讯作者曹荣辉, 硕士, 主任医师, 教授, 研究方向为血脂与动脉粥样硬化, E-mail 为 wujie8910@163.com。

mmol/L, 95% CI 0.69 ~ 0.31, $P < 0.00001$)、低密度脂蛋白(MD 0.65 mmol/L, 95% CI 0.76 ~ 0.54, $P < 0.00001$)以及明显的增加高密度脂蛋白(MD 0.05 mmol/L, 95% CI 0.02 ~ 0.09, $P < 0.001$)作用^[3]。小檗碱这一作用有下述多种机制参与。

1.1 小檗碱对内源性胆固醇的分解、消除及重吸收作用

在以 100 mg/(kg·d)小檗碱干预高胆固醇饮食仓鼠的实验中,小檗碱组与对照组相比,前者抑制 10.1% 的胆固醇的吸收^[4]。早期日本学者以 0.001 ~ 1 g/kg 小檗碱作用于结扎胆管的犬后,可显著增加胆汁酸形成;10 mg/kg 小檗碱静脉注射可显著增加胆汁的流出和排泄。小檗碱这一作用与增加肝脏 CYP27A1 基因表达从而增加了肝脏对血浆胆固醇分解转化为胆汁酸有关^[4]。同时小檗碱可以通过对胶束亲水性和疏水性结合位点的相互作用形成生物碱-胆盐结块,从而抑制胆固醇的肠道重吸收^[5]。Park 等^[6]在小檗碱抗真菌实验时发现:在用 50 μ mol 小檗碱干预时,菌丝、酵母的胆固醇 24 甲基转移酶的活性为对照组的 66%、90%,从而抑制了胆固醇的合成,并且这种抑制作用似乎在小檗碱高剂量时更明显。但在各个动物实验中得出的结论不尽相同。至于在人体内是否存在这一机制值得深入研究。

1.2 小檗碱对血浆中胆固醇的摄取和消除作用

低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和具有致 As 的主要脂蛋白均能从血浆进入动脉壁又能返回血浆。作为携带血浆胆固醇的 LDLC 是致 As 的主要脂蛋白,当其在血浆中达到 1.5 mmol/L 以上时,其动脉壁进入量高于流出量使之在动脉壁内聚集^[7];LDLC 每降低 1 mmol/L,伴随心血管事件下降 20%。在一项双盲、随机、为期 14 个月、114 名高胆固醇白种病人参加的小檗碱干预研究中,小檗碱组与未干预组比较,前者血清 TC、LDLC、TG 分别降低 11.6%、16.4%、21.2% ($P < 0.05$),高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)升高 9.1% ($P < 0.05$)^[8]。小檗碱最初是从 700 多种中药对低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR)的作用中被筛选出来的,正是由于其显著的降 LDLC 作用引起了国内外学者的重视。

1.2.1 小檗碱对肝低密度脂蛋白受体途径的作用

(1)小檗碱增加低密度脂蛋白受体表达的作用。肝细胞表面存在大量的 LDLR, LDLR mRNA 在肝脏细胞表达强于其他细胞,造成血液携带胆固醇的 LDL

75% 以上被消除,从而将低 LDLC 水平。LDLR 表达增强能促进循环中 LDLC 消除增加。在人肝癌细胞(Bel-740L/Hep2)及高血脂黄金地鼠等体内外实验研究中,小檗碱干预处理后, Hep2 细胞中 LDLR mRNA 生物半衰期($T_{1/2}$)从 64 min 延长至 198 min;黄金地鼠的 LDLR 蛋白增加 2.5 倍, LDLC 降低 44.0%, TC 降低 43.7%^[9]。这种调脂作用的机制为:小檗碱迅速激活 LDLR 表达上调所必须的细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)信号通路^[9-10],且小檗碱这一作用是其作用于 LDL mRNA 的反应元件 3' UTR 的 5' 端,包括 3 个拷贝的富含 AU 的元件和 4 个 UCAU 序列上。Li 等^[11]进一步证明:小檗碱通过核不均一性胞核核糖核蛋白 I 和纺锤体驱动蛋白与 3' UTR 结合介导 LDLR mRNA 的稳定性;并且这一作用独立于胆固醇调节元件结合蛋白,不受细胞内 LDLC 水平的调节,与小檗碱的剂量及作用时间呈正向关系^[9]。有趣的是, Lee 等^[12]研究表明,小檗碱是通过 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路增加 LDLR 启动的转录活性;这一不同的实验结果可能是 JNK 抑制剂的不同造成的。在高血脂雄性新西兰达耳白兔小檗碱干预试验中,小檗碱组 TC、LDLC 水平显著下降,主动脉根部粥样斑块面积减小、程度减轻,且小檗碱在低剂量时就产生了明显作用;小檗碱这一作用的机制是其促进具有胰岛素诱导基因 2(insulin induced gene 2, INSIG2)启动作用的维生素 D 受体基因表达,使 INSIG2 表达升高,而 INSIG2 作用于 LDLR 基因上游启动子中的固醇调节元件 1(sterol regulatory element 1, SRE-1),从而使 LDLR mRNA 的表达上调^[13-14]。

(2)小檗碱抑制低密度脂蛋白受体的降解作用。前蛋白转化酶枯草溶菌素 9(proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, PCSK9)是一种天然的 LDLR 抑制剂,它与 LDLR 的细胞外结构结合并能触发细胞内 LDLR 的降解^[15]。Cameron 等^[16]通过小檗碱对 Hep2 细胞群干预研究发现,小檗碱呈剂量依赖性抑制 PCSK9 的表达及分泌;以 15 mg/L 小檗碱干预时, PCSK9 mRNA、蛋白水平与未干预组比较分别降低 77%、87% ($P < 0.05$)。PCSK9 基因启动子近端包含有一个功能固醇调节元件,可响应细胞内胆固醇水平变化,其上游基因可以与肝细胞核因子 1(hepatocyte nuclear factor 1, HNF1)结合^[17]。在体内 PCSK9 的调节主要通过固醇调节元件结合蛋白 2(sterol regulatory element binding protein 2, SREBP2)实现。突变的 HNF1 显著减弱核 SREBP2

对 PCSK9 基因启动子的激活,其能降低 PCSK9 启动子大于 90% 的活性。小檗碱可以调控 HNF1 与 SRE 结合,且小檗碱可适度减少 HNF1 α 和核 SREBP2 引起的较强的 PCSK9 基因转录^[18]。小檗碱与美伐他汀联用时具有显著协同作用^[19],可抑制因 LDLR 增加而诱导的 PCSK9 mRNA 的升高^[16]。

1.2.2 小檗碱对腺苷酸活化蛋白激酶信号途径的作用 Brusq 等^[20]在小檗碱干预 HepG2 细胞试验中显示,小檗碱通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate active protein kinase, AMPK)磷酸化抑制 TC、TG 的合成,10 mg/L 小檗碱处理组与未处理组比较,前者抑制了 37% TC、36% TG 的合成($P < 0.001$);小檗碱的作用呈剂量依赖性,在 2 mg/L 达到 AMPK 活化最大效应的一半。小檗碱使乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)被磷酸化,致使其活性下降,这种效应在 PD98059 干预时完全阻断。AMPK 可使胆固醇合成起关键作用的羟甲基戊二酸单酰辅酶 A 还原酶分泌量将低,甚至下降到零^[21]。小檗碱可诱导活化 MAPK/ERK 通路而活化 AMPK,减少胆固醇、甘油三酯在肝细胞中的合成。小檗碱能通过血脑屏障进入大脑^[22]。Kim 等^[23]通过小檗碱对 db/db 和 ob/ob 小鼠侧脑室注射,证明其可以降低丙二酰辅酶 A 水平,刺激骨骼肌中脂肪酸氧化基因的表达。王红等^[24]在高脂血症大鼠模型研究中,显示小檗碱除了抑制血清 TC、LDL 升高、提升 HDL 外,还呈剂量依赖性明显促进肉毒碱棕榈酰转移酶 1A mRNA、蛋白在大鼠肝脏的表达。以上实验结果表明,小檗碱通过激活 AMPK、影响 ACC 活性从而使丙二酰辅酶 A 水平下降,解除了长链脂肪酸转运至线粒体进行 β 氧化时关键蛋白肉毒碱棕榈酰转移酶 1 的活性^[25];使进入线粒体的 κ 链脂肪酸增加,刺激 β 氧化,影响线粒体的能量代谢,减少了血流中游离脂肪酸浓度,调节整个身体能量平衡,实现降低血浆脂质作用^[26]。小檗碱对 AMPK 的调节作用是间接的,因为它既不结合也不直接激活 AMPK,但其可通过调节中枢与周围组织 AMPK 的活性达到降血脂的作用。

2 小檗碱对动脉管壁粥样脂质斑块形成的作用

百年来人类对 As 发生、发展及心血管最终事件进行了广泛、深入的研究。脂质浸润学说是当前公认的 3 种学说之一。最近一项对 86 名动脉粥样硬化性肾动脉狭窄病人的研究中,小檗碱干预组与对照组比

较,肾动脉血流阻力指数、肾动脉收缩期峰值速度以及其与主动脉收缩期峰值速度的比值均有所降低(0.59 ± 0.13 比 0.84 ± 0.15 , 140.37 ± 40.31 比 203.53 ± 30.79 , 2.35 ± 1.37 比 4.14 ± 0.93 , $P < 0.05$)^[27]。在兔动脉粥样硬化易损斑块研究中,小檗碱干预组与模型组比较腹主动脉内膜中膜厚度下降(0.27 ± 0.03 比 1.24 ± 0.06 , $P < 0.05$)^[28];在兔颈动脉粥样硬化中得到相似的结果,且内膜及中膜下巨噬细胞阳性率减低($38.32\% \pm 3.40\%$ 比 $66.12\% \pm 3.88\%$, $P < 0.05$)^[29]。小檗碱抗脂质致动脉管壁硬化、抗脂质斑块形成的许多相关研究,主要集中在小檗碱对巨噬细胞致 As 的防治作用上。

2.1 小檗碱对巨噬细胞趋化、黏附的作用

炎症细胞从血液循环中募集到血管壁和他们跨内皮细胞迁移是构成 As 最早期细胞事件之一。单核细胞黏附是 As 关键环节^[30-31],在这个过程中 LDL 透过内皮细胞间隙沉积于此是起始诱因之一^[32]。Huang 等^[33]研究显示,以 5 ~ 50 $\mu\text{mol/L}$ 小檗碱预处理人脐动脉内皮细胞后,氧化低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL)诱导单核细胞黏附从 $47\% \pm 1.31\%$ 降至 $26\% \pm 3.08\%$,并直接证明了体外小檗碱能显著减弱血管细胞黏附分子 1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间黏附分子 1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1) mRNA 的表达水平。过去的研究表明 VCAM-1、ICAM-1 被免疫抑制后,能抑制脂肪条纹发展。在另一项动脉粥样硬化兔模型的研究中,小檗碱被证明能显著降低斑块区环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)的表达^[34];且小檗碱能呈浓度依赖性抑制从人外周血分离培养的单核细胞 COX-2 mRNA 及蛋白表达水平^[35]。相关研究证明 COX-2 在 ox-LDL 和白细胞介素 1 诱导单核细胞黏附血管内皮时起促进作用。小檗碱抑制单核细胞黏附作用也可能是通过其抑制核转录因子活化蛋白 1 的合成从而抑制 COX-2 的表达^[36]来实现的。COX-2、VCAM-1 和 ICAM-1 作为在单核细胞与内皮细胞间更进一步相互促进的正反馈机制中表达上调的分子,最终导致单核细胞与内皮细胞进行不间断的自我激活进而促进 As 的发展。以上实验结果表明小檗碱通过抑制 VCAM-1、ICAM-1 和 COX-2 的表达而抑制巨噬细胞趋化、黏附血管内皮细胞,进而发挥抗 As 作用。

2.2 小檗碱对介导胆固醇摄取、沉积和流出之巨噬细胞受体的作用

巨噬细胞内大量的胆固醇使其泡沫化,已证实

巨噬细胞对胆固醇的摄取、沉积和流出有众多受体参与,成为贯穿 As 发生、发展、动脉狭窄、血栓形成的基础^[37]。在 THP-1 源性巨噬细胞研究中,小檗碱对介导胆固醇流出作用的脂肪细胞增强结合蛋白 1 (adipocyte enhance binding protein 1, AEBP1) 有增加其表达的作用^[38];小檗碱对三磷酸腺苷结合盒转运体 A1 (ATP binding cassette transporter A1, ABCA1)、B 族 I 型清道夫受体 (scavenger receptor class B type I, SR-B I) 有增加其 mRNA 和蛋白表达的能力^[39-40];而对肝 X 受体 α (liver X receptor α , LXR α),小檗碱只是诱导其核转移和激活,对其蛋白表达不起作用,小檗碱这种作用在用小 mRNA 干扰敲除后,LXR α mRNA 表达消失^[39]。小檗碱对介导胆固醇胞内流入作用的凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1 (lectin like ox-LDL receptor-1, LOX-1) 有抑制其 mRNA 和蛋白表达的作用^[40]。AEBP1 是一个 82 kDa 的胞内蛋白,调节与细胞内胆固醇流出相关的许多关键基因,AEBP1 去除型 (AEBP1^{-/-}) 巨噬细胞与野生型 (AEBP1^{+/+}) 相比胆固醇流出增加^[41]。小檗碱抑制 AEBP1 呈剂量依赖性,且在 50 $\mu\text{mol/L}$ 时达到最大效果,可使胆固醇酯和总胆固醇降低 50%,减弱 ox-LDL 的堆积及抑制泡沫细胞的形成,继而减小脂质斑块中心,减轻斑块的易损性^[38]。小檗碱通过 AEBP1 可以直接下调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptors γ , PPAR γ) 和 LXR α 转录水平,从而阻碍胆固醇从巨噬细胞清除;小檗碱也可能通过调节核因子 κB 活性,抑制 PPAR、LXR、ABCA 表达,调节泡沫细胞形成^[39]。SR-B I 作为已知惟一高密度脂蛋白受体存在于肝脏和类固醇组织,介导选择性脂质摄取,在外周介导细胞内胆固醇、胆固醇酯流出,从而减少巨噬细胞内胆固醇酯过多的聚集^[42];因此其成为泡沫细胞形成的标志之一^[43]。泡沫细胞形成的另一标志受体是 LOX-1,其于 1997 年被日本学者发现;LOX-1 位于巨噬细胞膜,调节细胞外胆固醇进入吞噬细胞,且这一过程不受反馈机制抑制。现在首选的治疗动脉粥样硬化药物他汀类药物可能有助于减少 LOX-1 表达和增加 SR-B I 表达。Li 等^[44]报道小檗碱单独使用能显著增加诱导 A 族清道夫受体的表达,使鼠类巨噬细胞脂质堆积并加剧载脂蛋白 E 缺乏小鼠动脉硬化。如同 A 族清道夫受体一样,在有关清道夫受体 CD36、ABCA1 不同的实验中,小檗碱的作用也不尽相同,这可能是因不同的实验室及不同的实验方法而导致的差异,尚需继续深入研究。总的来说,小檗碱能减少脂质积

累、脂滴形成以及泡沫细胞形成,其可能通过双重机制发挥作用:包括减少 LOX-1 表达进而减少胆固醇胞内流入,增加 SR-B I 表达及抑制 AEBP1 途径进而增加胆固醇的流出转运。

3 展望

既往和最新研究显示,小檗碱从细胞到动物实验、从动物到临床实验、从体内到体外实验均表现出多重功效的抗血脂紊乱作用,且小檗碱呈现出良好的抗血脂介导的 As 作用。但小檗碱所具有的多靶向作用机制有待进一步阐明^[45]。截至目前,人们临床实践对 As 的治疗手段中最为成功的当属胆固醇合成抑制剂他汀类药物^[46]。但流行病学研究表明,超过 60% 的血脂异常以及血脂接近正常的 As 性疾病患者,在使用他汀类药物后发病率和病死率未能得到明显改善^[46-47]。因此有必要对小檗碱进行深入研究,为其作为多效抗 As 药物应用于临床提供充分理论依据。

[参考文献]

- [1] 宋菊敏,毛良,施建玲. 黄连素对非胰岛素依赖型糖尿病大鼠的抗氧化作用[J]. 中草药, 1992, 23(11): 590-591.
- [2] 李春利,王雅倩. 小檗碱治疗高脂血症研究进展[J]. 中国药物评价, 2014, 31(1): 19-22.
- [3] Dong H, Zhao Y, Zhao L, et al. The effects of berberine on blood lipids: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Planta Medica*, 2013, 79(6): 437-446.
- [4] Wang Y, Jia X, Ghanam K, et al. Berberine and plant stanols synergistically inhibit cholesterol absorption in hamsters [J]. *Atherosclerosis*, 2010, 209(1): 111-117.
- [5] Megyesi M, Biczok L. Berberine alkaloid as a sensitive fluorescent probe for bile salt aggregates [J]. *J Phys Chem B*, 2007, 111(20): 5 635-639.
- [6] Park KS, Kang KC, Kim JH, et al. Differential inhibitory effects of protoberberines on sterol and chitin biosyntheses in *Candida albicans* [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1999, 43(5): 667-674.
- [7] Oörni K, Pentikäinen MO, Ala-Korpela M, et al. Aggregation, fusion, and vesicle formation of modified low density lipoprotein particles: molecular mechanisms and effects on matrix interactions [J]. *J Lipid Res*, 2000, 41(11): 1 703-714.
- [8] Derosa G, D'Angelo A, Bonaventura A, et al. Effects of berberine on lipid profile in subjects with low cardiovascu-

- lar risk [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2013, 13 (4): 475-482.
- [9] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins[J]. *Nat Med*, 2004, 10(12): 1344-351.
- [10] Doggrel SA. Berberine-anovel approach to cholesterol lowering[J]. *Expert Opin Invest Drugs*, 2005, 14(5): 683-685.
- [11] 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, 50(5): 820-831.
- [12] Lee S, Lim HJ, Park JH, et al. Berberine-induced LDLR up-regulation involves JNK pathway[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2007, 362(4): 853-857.
- [13] 常伟, 王红, 尹华峰, 等. 小檗碱对胆固醇代谢及肝脏 Insig-2 基因表达的影响[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(1): 85-88.
- [14] 罗映, 金磊, 何琦, 等. 小檗碱对兔血脂代谢及维生素 D 受体和胰岛素诱导基因 2 基因表达的影响[J]. *中草药*, 2011, 42(8): 1566-570.
- [15] Poirier S, Mayer G, Poupon V, et al. Dissection of the endogenous cellular pathways of PCSK9-induced low density lipoprotein receptor degradation: evidence for an intracellular route[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(42): 28856-864.
- [16] Cameron J, Ranheim T, Kulseth MA, et al. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 201(2): 266-273.
- [17] Servitja JM, Pignatelli M, Maestro MA, et al. Hnf1 alpha (MODY3) controls tissue-specific transcriptional programs and exerts opposed effects on cell growth in pancreatic islets and liver[J]. *Mol Cell Biol*, 2009, 29(11): 2945-959.
- [18] Li H, Dong B, Park SW, et al. Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberine[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(42): 28885-895.
- [19] 沈宁, 李彩娜, 环奕, 等. 小檗碱调节血糖血脂代谢紊乱机制研究进展[J]. *药学学报*, 2010, 45(6): 699-704.
- [20] Brusq JM, Ancellin N, Grondin P, et al. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberine[J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(6): 1281-288.
- [21] Trapani L, Segatto M, Pallottini V. New compounds able to control hepatic cholesterol metabolism: Is it possible to avoid statin treatment in aged people? [J]. *World J Hepatol*, 2013, 5(12): 676-684.
- [22] Wang X, Wang R, Xing D, et al. Kinetic difference of berberine between hippocampus and plasma in rat after intravenous administration of *Coptidis rhizoma* extract [J]. *Life Sci*, 2005, 77(24): 3058-067.
- [23] Kim WS, Lee YS, Cha SH, et al. Berberine improves lipid dysregulation in obesity by controlling central and peripheral AMPK activity[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 296(4): E812-E819.
- [24] 王红, 师凌云, 尹华峰, 等. 小檗碱的调脂作用与 CPT I A 基因表达的关系研究[J]. *中国中药杂志*, 2011, 36(19): 2715-718.
- [25] Saha AK, Ruderman NB. Malonyl-CoA and AMP-activated protein kinase: An expanding partnership[J]. *Mol Cell Biochem*, 2003, 253(1-2): 65-70.
- [26] Turner N, Li JY, 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): 1414-418.
- [27] 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.
- [28] 徐卫亭, 黄婧娟, 朱凌波, 等. 小檗碱对兔动脉粥样硬化易损斑块及血脂的影响[J]. *苏州大学学报(医学版)*, 2010, 30(2): 280-283.
- [29] 何国厚, 艾志兵, 刘勇, 等. 小檗碱对兔颈动脉粥样硬化中内膜增生和巨噬细胞趋化作用的影响[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2006, 23(1): 94-96.
- [30] Libby P, Ridker PM, Hansson GK, et al. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23): 2129-138.
- [31] Pamukcu B, Lip GY, Devitt A, et al. The role of monocytes in atherosclerotic coronary artery disease[J]. *Ann Med*, 2010, 42(6): 394-403.
- [32] 钟小娟, 陈天伟, 陈元红, 等. ox-LDL 对血管内皮细胞促聚集和促黏附相关分子表达的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2014, 22(4): 330-334.
- [33] Huang Z, Cai X, Li S, et al. Berberine attenuated monocyte adhesion to endothelial cells induced by oxidized low density lipoprotein via inhibition of adhesion molecule expression[J]. *Mol Med Rep*, 2012, 7(2): 461-465.
- [34] 段浩, 林凤仙. 兔颈动脉球囊损伤后血栓素-B2 及环氧化酶-2 的动态变化及小檗碱的干预[J]. *中国医药导刊*, 2009, 74(12): 2094-095.
- [35] 王启章, 郭毅, 韩利民, 等. ERK 信号转导途径在小檗碱抑制脂多糖诱导的 COX-2 表达中的作用[J]. 中

国实用医药, 2010, 5(3): 10-13.

- [36] Kuo CL, Chi CW, Liu TY. The anti-inflammatory potential of berberine in vitro and in vivo[J]. *Cancer Lett*, 2004, 203(2): 127-137.
- [37] 王和峰, 翟纯刚, 庞文会, 等. PI3K/Akt/mTOR 信号通路在巨噬细胞自噬及动脉粥样硬化斑块不稳定中的作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2013, 29(03): 390-397.
- [38] Huang Z, Dong F, Li S, et al. Berberine-induced inhibition of adipocyte enhancer-binding protein 1 attenuates oxidized low-density lipoprotein accumulation and foam cell formation in phorbol 12-myristate 13-acetate-induced macrophages[J]. *Eur J Pharmacol*, 2012, 690(1-3): 164-169.
- [39] Lee TS, Pan CC, Peng CC, et al. Anti-atherogenic effect of berberine on LXR alpha-ABCA1-dependent cholesterol efflux in macrophages[J]. *J Cell Biochem*, 2010, 111(1): 104-110.
- [40] Guan S, Wang B, Li W, et al. Effects of berberine on expression of LOX-1 and SR-BI in human macrophage-derived foam cells induced by ox-LDL[J]. *Am J Chin Med*, 2010, 38(6): 1161-1169.
- [41] Majdalawieh A, Zhang L, Fuki IV, et al. Adipocyte enhancer-binding protein 1 is a potential novel atherogenic factor involved in macrophage cholesterol homeostasis and inflammation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103(7): 2346-351.
- [42] 彭扬, 张锦, 李莉, 等. 糖基化终产物促进 U937 巨噬细胞高密度脂蛋白受体的表达[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2005, 13(2): 151-154.
- [43] Hofnagel O, Luechtenborg B, Eschert H, et al. Pravastatin inhibits expression of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 (LOX-1) in Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits: A new pleiotropic effect of statins[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2006, 26(3): 604-610.
- [44] 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 Res*, 2009, 19(8): 1006-1017.
- [45] 贾燕珺, 李建军. 小檗碱的抗动脉粥样硬化作用及其机制[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2013, 21(4): 364-368.
- [46] DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Serebruany VL, et al. Statin wars: the heavyweight match--atorvastatin versus rosuvastatin for the treatment of atherosclerosis, heart failure and chronic kidney disease[J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(1): 7-16.
- [47] Pellicori P, Costanzo P, Joseph AC, et al. Medical management of stable coronary atherosclerosis[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2013, 15(4): 313.
- (此文编辑 曾学清)