

# 黄连素药理作用研究进展

左茹 曹雪滨 张文生

**【摘要】** 黄连素又称盐酸小檗碱,是从中药黄连中提取的一种天然的异喹啉类生物碱,具有广泛的药理作用,包括抗炎、抗癌、抑菌、降脂、降糖等。实验研究及临床报道发现黄连素对神经系统、内分泌系统、消化系统、循环系统、呼吸系统等多个系统的疾病均具有治疗作用。本文就黄连素对各系统疾病的药理作用进行总结,以期研究黄连素治疗相关疾病提供借鉴。

**【关键词】** 黄连素; 药理作用; 研究进展

**【中图分类号】** R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.07.023

**The progress of berberine's pharmacological effects** ZUO Ru, CAO Xue-bin, ZHANG Wen-sheng,  
College of traditional Chinese medicine Hebei University, Baoding 071000, China  
Corresponding author: ZHANG Wen-sheng, E-mail: zws@bnu.edu.cn

**【Abstract】** Berberine, also known as berberine hydrochloride, is extracted from traditional Chinese herb, *Coptis chinensis* Franch, which is a natural isoquinoline alkaloid and has extensive pharmacological effects, including anti-inflammatory, anti-cancer, bacteriostat, lipid-lowering, hypoglycemic, etc. Amount of experimental studies and clinical reports found that berberine has therapeutic effects on the diseases of nervous system, endocrine system, digestive system, circulation system, respiratory system, and other systems. This article summarized the pharmacological effects of berberine on various diseases in order to provide references for the treatment of diseases using berberine.

**【Key words】** Berberine; Pharmacological effects; Progress

黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch 的干燥根茎,具有清热燥湿、泻火解毒等功效。黄连素,又称盐酸小檗碱,是从黄连中提取的一种天然的异喹啉类生物碱,已作为传统的抗炎、抑菌药物在临床应用多年。综合近年来动物实验和临床实验发现,其药理作用广泛,不仅对炎症和感染类疾病具有疗效,还可治疗阿尔茨海默病、2 型糖尿病、甲状腺功能亢进、骨质疏松、高血压、肺炎、胃溃疡、膀胱癌、卵巢癌及前列腺癌等。黄连素治疗疾病涵盖多个系统,总结黄连素对各个系统疾病的作用,将有助于提高黄连素的临床应用及新药研发。

## 1 对神经系统的作用

### 1.1 治疗阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是一种慢性中枢神经系统疾病,主要病理特征表现为神经细胞外  $\beta$ -淀粉样蛋白沉积形成的老年斑和神经细胞内 Tau 蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结。实验研究表明,黄连素可通过 PI3K/AKT/GSK3 途径减少神经  $\beta$ -淀粉样蛋白的释放,降低阿尔茨海默病模型鼠脑内老年斑的数目;同时也抑制 Tau 蛋白的过度磷酸化及神经元纤维缠结的形成<sup>[1]</sup>。此外, $\beta$ -淀粉样蛋白沉积导致的炎症反应也是阿尔茨海默病发病的重要因素。有研究报道黄连素可通过阻断 PI3K 和 MAPK 途径,抑制细胞核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa B, NF- $\kappa$ B) 的入核,从而减少炎症细胞因子白介素 (interleukin, IL) 6、单核细胞趋化因子、环氧化酶 (cyclo-oxygenase, COX) 2 和一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达,对阿尔茨海默病起到治疗作用<sup>[2]</sup>。

### 1.2 保护脑部神经损伤

研究报道成年鼠长期服用黄连素可提高脑内

基金项目:国家自然科学基金(81274118);科技部“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09103-201)

作者单位:071000 保定,河北大学中医学院[左茹(硕士研究生)];中国人民解放军第 252 医院心血管内科(左茹、曹雪滨);北京师范大学教育部天然药物工程研究中心(左茹、张文生)

作者简介:左茹(1987-),女,2011 级在读硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗心脑血管病。E-mail: zuoru19871124@163.com

通讯作者:张文生(1966-),博士,教授,博士生导师。研究方向:神经退行性疾病分子机制及神经药理。E-mail: zws@bnu.edu.cn

新生细胞的存活率,可能与黄连素抑制了活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的升高,以及细胞凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)和细胞色素 C 的释放有关<sup>[3]</sup>。黄连素也可通过激活 AKT/GSK 信号通路,减轻脑组织水肿,降低脑梗塞面积,提高神经系统的评分,对急性脑梗塞起到保护作用<sup>[4]</sup>。与黄连素提高机体的抗氧化能力和清除自由基的损伤,从而保护脑部神经的作用密切相关。

## 2 对内分泌系统的作用

### 2.1 治疗 2 型糖尿病

胰岛  $\beta$  细胞的死亡和功能障碍是导致糖尿病发生的主要原因。黄连素有促进损伤的胰岛  $\beta$  细胞修复的功能,而且对损伤的胰岛组织也有修复作用<sup>[5]</sup>,但其具体作用机制不明,推测可能与黄连素的抗氧化应激、减轻自由基损伤有关。

胰岛素抵抗是 2 型糖尿病的主要发病机制。黄连素与二甲双胍均能增强胰岛素抵抗大鼠模型的胰岛素敏感性。同时,黄连素还能改善高脂饮食大鼠的胰岛素抵抗,主要机制是通过葡萄糖代谢途径发挥作用的,而不是降低胰岛素和血糖浓度所致的继发性改变,与改善脂质代谢无相关性<sup>[6]</sup>。

近年来大量研究表明黄连素对 2 型糖尿病的并发症也有良好的治疗作用。黄连素可通过抑制糖尿病大鼠肾组织中 iNOS 的表达、减少了一氧化氮的产生,对糖尿病鼠早期肾脏结构和功能的损害起到保护作用<sup>[7]</sup>。黄连素也能改善糖尿病大鼠心肌损害,延缓心肌病变发生和发展,其具体机制可能与提高心肌组织转录调控因子过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferators-activated receptor, PPAR) $\gamma$  和葡萄糖转运蛋白 4 mRNA 的表达,降低 PPAR $\alpha$  mRNA 基因表达,上调下游目的因子脂肪酸转运蛋白(fatty acid transport protein, FATP)1 的含量,改善心肌组织脂肪酸转运氧化能力,提高葡萄糖转运能力,抑制心肌组织脂质积聚有关<sup>[8]</sup>。临床观察也发现黄连素能明显改善糖耐量减低(impaired glucose tolerance, IGT)的高血脂症患者糖、脂代谢的异常,延缓 IGT 向 2 型糖尿病的进展<sup>[9]</sup>。

### 2.2 治疗甲状腺功能亢进

研究发现黄连素与抗甲状腺药物联合治疗甲状腺功能亢进比单独使用抗甲状腺药物疗效更佳<sup>[10]</sup>。黄连素组临床症状基本控制时间比未使用黄连素组明显缩短,并且甲状腺肿大和突眼征加重

的病例数也明显减少,其作用机制仍需进一步研究。

## 3 对运动系统的作用

### 3.1 治疗骨质疏松

黄连素通过促进骨形成和抑制骨吸收预防糖皮质激素诱发的腰椎松质骨的骨丢失<sup>[11]</sup>。对去卵巢大鼠胫骨上端松质骨的骨丢失也起到预防作用。进一步研究发现黄连素通过 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK)途径激活转录因子蛋白(runt-related transcription factor, Runx)2 促进成骨细胞的分化<sup>[12]</sup>;抑制抗酒石酸酸性磷酸酶(tartrate resistant acid phosphatase, TRAP)的活性和 TRAP 阳性的多核破骨细胞的形成,减少骨陷窝吸收面积来预防骨质疏松<sup>[13]</sup>。

### 3.2 治疗骨肉瘤的作用

黄连素通过激活 MAPK 信号通路,下调了 B 淋巴细胞瘤-2 基因(B-cell lymphoma-2, Bcl2)的表达、上调促细胞凋亡基因 Bax(Bel-as-sociated X, Bax)的表达,诱导了人成骨肉瘤细胞 MG-63、U2OS 发生凋亡;通过下调基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)2、MMP-9 及转移抑制基因(non-metastasis, NM)23-H1 的表达降低骨肉瘤细胞 MG-63、U2OS 的迁移和侵袭能力<sup>[14]</sup>。

## 4 对循环系统的作用

### 4.1 降血压

黄连素对收缩压和舒张压均有降低作用,临床上常用于治疗 I、II 期高血压。作用机制可能是通过抑制胆碱酯酶活性,提高乙酰胆碱浓度,兴奋 M 受体,从而抑制去甲肾上腺素的释放,导致血管扩张降低血压。黄连素也可竞争性阻断血管平滑肌上  $\alpha$  受体,降低外周血管阻力,起到降血压作用<sup>[15]</sup>。

### 4.2 治疗心律失常

黄连素具有治疗心律失常的作用,其作用机制包括以下几个方面:(1)通过延长心肌动作电位的有效不应期与动作电位的时程,抑制期前冲动时折返的形成和折返的持续进行,纠正心律失常。(2)抑制血管平滑肌的  $\alpha$  受体,扩张冠状动脉血管对心肌起到保护作用,降低了因冠状动脉病变诱发的心率失常<sup>[16]</sup>。(3)增加心肌细胞内环磷酸腺苷的浓度,使心肌收缩力增强,心脏输出量增加,可用于治疗心律失常伴心功能不全者。(4)增加  $\text{Ca}^{2+}$  的内流,提高窦房结的自律性,改善窦房结的功能,减少

或抑制心律失常的发生<sup>[17]</sup>。

#### 4.3 治疗心力衰竭

黄连素通过增加心肌的供氧量,减少耗氧量,增强心肌收缩力,降低心脏前后负荷,使心力衰竭患者的症状得到显著改善。临床研究发现,充血性心力衰竭患者在常规治疗的基础上加用硫酸镁和黄连素后,可显著提高其治疗效果。联合治疗组与常规治疗组相比,总有效率和显效率均有所提高,且差异具有显著性意义<sup>[18]</sup>。进一步研究发现,黄连素具有降低心衰大鼠的血清肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) $\alpha$ 、IL-1、IL-6 水平和抑制 iNOS 基因表达,改善心衰大鼠模型心肌的病理损伤<sup>[19]</sup>。

此外,心肌肥厚也是慢性心力衰竭的重要危险因素。动物实验发现黄连素对心肌肥厚所致的慢性心力衰竭模型鼠具有治疗作用。给予心肌肥厚大鼠 10 mg/kg 的黄连素连续灌胃 8 周后,发现心肌肥厚大鼠的心功能明显改善,同时黄连素也能抑制大鼠心肌细胞的增生,阻止了因压力负荷过重而导致的心肌肥厚的发展<sup>[20]</sup>。

#### 4.4 降血脂作用

黄连素降脂作用的机制主要包括以下方面:(1)上调其肝脏中低密度脂蛋白受体(low density lipoprotein receptor, LDLR) mRNA 和蛋白的表达水平,降低血清中胆固醇和低密度脂蛋白的水平,以及减少肝脏中中性脂肪含量<sup>[21]</sup>。(2)抑制脂肪细胞的分化。脂肪细胞分化是由转录因子调控的复杂过程,研究发现 PPAR $\gamma$  可调控脂肪细胞的分化。黄连素通过抑制 PPAR $\gamma$  和 CCAAT-增强子结合蛋白(CCAAT/enhancer binding protein, C/EBP) $\alpha$  mRNA 的表达,抑制了小鼠胚胎成纤维细胞的分化<sup>[22]</sup>。(3)直接抑制肝脏细胞内脂质的合成。黄连素通过激活 MAPK 途径导致脂质合成中的关键酶乙酰辅酶 A 羧化酶的磷酸化,从而抑制了脂质的合成,减少肝脏中脂质的储存<sup>[23]</sup>。此外,黄连素对肝脏的保护作用,也可能是其降脂作用的重要机制之一。

#### 4.5 抗血小板聚集作用

黄连素抗血小板聚集作用主要包括以下几个方面<sup>[24]</sup>:(1)对血小板诱导剂导致的血小板的聚集有抑制作用;(2)能抑制血小板血凝块的收缩作用;(3)也可加速血小板聚集的解聚。其作用机制可能与黄连素与  $\alpha_2$  受体结合,升高血小板中环磷酸腺苷(cyclic Adenosine monophosphate, cAMP)的水平,抑制血栓素(thromboxane, TX) A<sub>2</sub> 和前列环素

(epoprostenol, PGI<sub>2</sub>)的合成等有关。

### 5 对呼吸系统的作用

#### 5.1 治疗急性肺损伤

黄连对急性肺损伤大鼠通过胆碱能通路发挥抗炎作用,其中枢和外周的作用机制不同:在中枢,黄连可能是通过间接促进机体释放乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)而减轻脑组织炎症反应的,与 Ach 的生物合成无关;在外周,黄连可能是通过提高大鼠肺组织乙酰胆碱转移酶(choline acetyltransferase, ChAT)活性,促进 Ach 合成而发挥抗炎作用的。黄连素是黄连的主要有效成分,这为临床应用黄连素治疗急性肺损伤提供了重要实验依据<sup>[25]</sup>。

#### 5.2 对肺炎的治疗作用

黄连素离子透入与紫外线照射联合应用治疗小儿肺炎。治疗组(抗生素、对症治疗基础上加用黄连素离子透入联合紫外线照射)与对照组(抗生素和对症治疗)相比总有效率显著提高,而且治疗组小儿肺炎患者的咳嗽、喘憋、呼吸频率、肺部罗音等体征与对照组相比明显改善<sup>[26]</sup>。

#### 5.3 对肺癌的治疗作用

黄连素通过炎症因子诱导细胞凋亡而发挥其治癌作用。黄连素可抑制肺癌细胞中核因子  $\kappa$ B 的抑制蛋白(inhibitor of NF- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)的降解,导致 IL-1 $\beta$  和 TNF $\alpha$  生成增加,进而促进肺癌细胞凋亡,对肺癌起到治疗作用。黄连素亦可降低肺癌细胞的侵袭能力,其作用机制可能是通过下调基质金属蛋白酶-2 和尿激酶型纤溶酶原激活物而发挥作用<sup>[27]</sup>。

### 6 对消化系统的作用

#### 6.1 治疗消化性溃疡的作用

黄连素可促进胃溃疡大鼠溃疡创面愈合。邹华兰等<sup>[28]</sup>将黄连素与奥美拉唑胶囊、阿莫西林胶囊、克拉霉素片联合应用治疗 2 型糖尿病合并幽门螺旋杆菌感染型消化性溃疡患者,结果发现,黄连素显著提高消化性溃疡的临床疗效。但其作用机制不清,推测可能与黄连素的抗炎、抗氧化、减轻自由基损伤有关。

#### 6.2 治疗消化系统肿瘤的作用

黄连素对食管癌、胃癌、结肠癌等均有治疗作用。其作用机制包括:(1)抑制线粒体能量产生影响细胞的增殖。体外实验发现黄连素能抑制鼠结肠癌细胞的增殖,同时伴随细胞内及线粒体内三磷

酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 水平的降低<sup>[29]</sup>。(2) 通过多种途径诱导癌变细胞的凋亡。黄连素通过上调胃癌细胞中凋亡基因 Bax 的表达和抑制 Bcl-2 的表达,诱导细胞凋亡<sup>[30]</sup>,也可通过促进炎症因子的增加诱导肿瘤细胞凋亡,还可通过 DNA 链的断裂诱发凋亡,发挥其治疗作用<sup>[31]</sup>。此外,黄连素也可通过促进 COX-2 的表达诱导肿瘤细胞凋亡<sup>[32]</sup>。(3) 影响肿瘤细胞的转移。肿瘤内新生血管可促进肿瘤细胞增殖和转移。这两种因子在血管生成中起到重要作用。黄连素能降低肿瘤细胞内血管内皮生长因子和低氧诱导因子的表达,抑制了新生血管的形成从而降低癌细胞的侵袭能力<sup>[33]</sup>。

### 6.3 治疗结肠炎的作用

黄连素能够减轻葡萄糖硫酸钠 (glucosamine sulfate sodium chloride, DSS) 诱导的小鼠结肠黏膜的损伤,作用机制可能是通过其抗氧化作用抑制了小鼠结肠黏膜炎性细胞的浸润,减轻了 DSS 诱导的小鼠结肠黏膜的炎症反应<sup>[34]</sup>。

## 7 对泌尿系统的作用

### 7.1 对膀胱癌的抑制作用

黄连素能通过抑制膀胱癌细胞中的原癌基因 H-Ras 的表达,阻滞了细胞周期的 G0/G1 期,并通过激活含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny aspartate specific proteinase, caspase) 3 和 caspase-9 诱导细胞凋亡,从而抑制了膀胱癌细胞株 T24H 和 BIU-87 的增殖。在膀胱癌中高表达的乙酰肝素酶可降解细胞外基质和基底膜,与恶性肿瘤的转移和侵袭有关。研究发现黄连素可下调肝癌 T24 细胞株中乙酰肝素酶基因和蛋白的表达,减弱了膀胱癌细胞的迁移和侵袭能力,抑制膀胱癌的生长<sup>[35]</sup>。

### 7.2 治疗妊娠期泌尿系感染

有学者研究了黄连素对妊娠期的泌尿系感染的治疗作用。给予患者口服黄连素片,每次 0.3 g,每日 4 次,7 天为一疗程,4 个疗程后统计结果。在 54 例患者中治疗 39 例,好转 11 例,无效 4 例,总有效率 93%。治疗后观察发现患者尿常规中脓球、红细胞和蛋白阳性率比治疗前均明显降低<sup>[36]</sup>。

## 8 对生殖系统的作用

### 8.1 黄连素对前列腺癌的抑制作用

动物实验发现,黄连素能够抑制小鼠前列腺癌 RM-1 细胞的增殖,其具体机制可能是黄连素通过

激活 P53-P21 通路和 ATM/Chk1 通路诱导了细胞 G1/G2/M 期的停滞,阻滞了癌变细胞的分裂增殖。同时黄连素下调肿瘤细胞中集落刺激因子 (colony stimulating factor, CSF) 的表达,抑制了骨髓来源的抑制性细胞 (myeloid-derived suppressor cells, MD-SCs) 的扩增,降低前列腺癌组织中的血管化水平,抑制了前列腺癌 RM-1 细胞移植瘤的生长<sup>[37]</sup>。

### 8.2 黄连素对卵巢癌的抑制作用

黄连素对卵巢癌 HEY、SKOV3 细胞系的抑制作用强于临床常用化疗药物顺铂抑制作用,作用机制包括:(1)黄连素诱导卵巢癌细胞 G1 期阻滞;(2)通过上调 Bax 和下调 Bcl-2 蛋白的表达来促进细胞凋亡;(3)降低由化疗药物顺铂引起的 RAD51 蛋白表达水平的上升,抑制卵巢癌 HEY 细胞的同源重组修复,增强化疗药物敏感性<sup>[38]</sup>。

## 9 结语

综上所述,黄连素的药理作用十分广泛,对各系统疾病均有治疗作用。此外,黄连素具有价廉、副作用小,口服易吸收等特点,已作为抗炎、抑菌药物在临床应用多年,具有有效性和安全性。虽然黄连素的药理作用广泛,但其许多机制仍未明确。

近年来,黄连素研究热点主要集中在三个方面:首先,黄连素对各系统癌症的治疗作用日益引起人们关注,随着黄连素抗癌作用具体机制日益明确,为其作为新的抗癌药物提供了理论基础。其次,研究发现黄连素能够通过血脑屏障<sup>[39]</sup>,对中枢神经系统性疾病起到治疗作用<sup>[40]</sup>,为阿尔茨海默病新药研发提供新方向。再次,黄连素对心血管系统疾病的治疗作用也是目前研究热点。今后围绕这三个方面深入开展黄连素作用机制研究十分必要。

## 参 考 文 献

- [1] Durairajan SS, Liu LF, Lu JH, et al. Berberine ameliorates beta-amyloid pathology, gliosis, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease transgenic mouse model[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(12): 2903-2919.
- [2] Jia L, Liu J, Song Z, et al. Berberine suppresses amyloid-beta-induced inflammatory response in microglia by inhibiting nuclear factor-kappaB and mitogen-activated protein kinase signaling pathways[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(10): 1510-1521.
- [3] 周希乔. 黄连素对成年鼠神经再生的影响及其对缺血性脑卒中神经保护的作用机制[D]. 南京:南京医科大学, 2008.
- [4] 张晓琳. 脑梗死早期应用黄连素对缺血性脑组织的保护作用及对 pAKT, pGSK, pCREB 和 NF-B 调节作用的实验研究

- [D]. 石家庄:河北医科大学, 2012.
- [5] Yin J, Hu R, Chen M, et al. Effects of berberine on glucose metabolism in vitro[J]. *Metabolism*, 2002, 51(11):1439.
- [6] 陈立. 黄连素改善 2 型糖尿病大鼠骨骼肌胰岛素抵抗的作用及机制初探[D]. 长春:吉林大学, 2010.
- [7] 李凝, 陆付耳, 董慧, 等. 小檗碱对糖尿病大鼠早期肾脏高滤过状态的干预作用[J]. *中国比较医学杂志*, 2007, 17(4):192-196.
- [8] 董世芬. 小檗碱治疗实验性糖尿病心肌病作用和机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2011.
- [9] 鞠少斌, 谭丽蓉, 苏炜, 等. 盐酸小檗碱脂质体对糖耐量低减伴高脂血症的干预作用[J]. *实用中医药杂志*, 2007, 23(8):490-492.
- [10] 田焕云, 田鲁. 黄连素联合抗甲状腺药物治疗甲状腺机能亢进疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2003, 23(5):385.
- [11] 许碧莲, 徐道华, 陈文双, 等. 小檗碱对糖皮质激素性骨质疏松大鼠松质骨和皮质骨的影响[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(7):965-970.
- [12] Lee H W, Suh J H, Kim H N, et al. Berberine promotes osteoblast differentiation by Runx2 activation with p38 MAPK[J]. *Bone Miner Res*, 2008, 23(8):1227-1237.
- [13] 魏鹏, 焦磊, 秦路平, 等. 小檗碱对大鼠骨髓源性破骨细胞的分化及骨吸收功能的影响(英文)[J]. *中西医结合学报*, 2009, 7(4):342-348.
- [14] 徐西强. 盐酸小檗碱治疗骨肉瘤的作用及其机制[D]. 武汉:华中科技大学, 2012.
- [15] 李侗, 迟晓玲. 黄连素治疗高血压临床及机理研究概述[J]. *中医药信息*, 2003, 20(4):12-13.
- [16] 林棋, 林镇海. 黄连素在心血管疾病中的应用概况[J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(2):249-250.
- [17] 冯建平. 大剂量黄连素和谷维素及辅酶 Q<sub>10</sub> 联用与普萘洛尔治疗心律失常的临床对照研究[J]. *亚太传统医药*, 2008, 4(8):51-53.
- [18] 贾杏梅. 黄连素临床新用途[J]. *中国社区医师(医学专业)*, 2012, 14(9):216.
- [19] 张恩浩. 黄连素对心力衰竭大鼠血清炎症细胞因子及诱导型一氧化氮合酶基因表达的影响[D]. 南宁:广西医科大学, 2012.
- [20] Hong Y, Hui SC, Chan T Y, et al. Effect of berberine on regression of pressure-overload induced cardiac hypertrophy in rats[J]. *Am J Chin Med*, 2002, 30(4):589-599.
- [21] 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.
- [22] Chen FL, Yang ZH, Liu Y, et al. Berberine inhibits the expression of TNF $\alpha$ , MCP-1, and IL-6 in AcLDL-stimulated macrophages through PPAR $\gamma$  pathway[J]. *Endocrine*, 33(3):331-337.
- [23] B rusq 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*, 47(6):1281-1288.
- [24] Huang C G, Chu Z L, Wei S J, et al. Effect of berberine on arachidonic acid metabolism in rabbit platelets and endothelial cells[J]. *Thromb Res*, 106(4-5):223-7.
- [25] 崔蓉. 黄芩和黄连对急性肺损伤大鼠的保护作用及其与胆碱能抗炎通路的相关性实验研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2012.
- [26] 崔洪香, 郝小莉, 刘吉娥, 等. 黄连素离子透入合紫外线照射治疗小儿支气管肺炎[J]. *现代中西医结合杂志*, 2000, 12:1102-1103.
- [27] Peng PL, Hsieh YS, Wang CJ, et al. Inhibitory effect of berberine on the invasion of human lung cancer cells via decreased productions of urokinase-plasminogen activator and matrix metalloproteinase-2[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2006, 214(1):8-15.
- [28] 邹华兰, 谢才德, 王琼英, 等. 黄连素佐治 2 型糖尿病并 HP 感染型消化性溃疡的临床观察[J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(9):1745-1747, 1727.
- [29] Pereira GC, Branco AF, Matos JA, et al. Mitochondrially targeted effects of berberine [Natural Yellow 18, 5, 6-dihydro-9, 10-dimethoxybenzo(g)-1, 3-benzodioxolo(5, 6-a) quinolinizinium] on K1735-M2 mouse melanoma cells: comparison with direct effects on isolated mitochondrial fractions[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 323(2):636-649.
- [30] Lin JP, Yang JS, Lee JH, et al. Berberine induces cell cycle arrest and apoptosis in human gastric carcinoma SNU-5 cell line. [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(1):21-28.
- [31] Lee CH, Chen JC, Hsiang CY, et al. Berberine suppresses inflammatory agents-induced interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  productions via the inhibition of IkappaB degradation in human lung cells [J]. *Pharmacol Res*, 2007, 56(3):193-201.
- [32] 李鸥. 黄连素对人肝癌细胞 HepG2 增殖和复发的抑制作用及其机制探讨[D]. 长春:吉林大学, 2013.
- [33] 汪玉芳, 柯善栋, 陶秀良. 黄连素对人肝癌 HepG2 细胞增殖及血管内皮生长因子表达的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2013, 21(3):143-145.
- [34] 纪桂贤, 王邦茂, 方维丽. 盐酸小檗碱对 DSS 诱导小鼠结肠炎 COX-2 表达的作用[J]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(36):8835-8837.
- [35] 舒德忠. 盐酸小檗碱对实验性小鼠结肠炎的作用研究[D]. 重庆:重庆医科大学, 2005.
- [36] 廖志香. 黄连素片治疗妊娠合并泌尿系感染 54 例[J]. *中成药*, 2001, 23(8):74-75.
- [37] 王玉. 小檗碱对前列腺癌的抑制作用及其机制研究[D]. 济南:山东大学, 2011.
- [38] 徐光伟. 小檗碱对人卵巢癌细胞的生长抑制作用及其机制研究[D]. 济南:山东大学, 2013.
- [39] 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):3058-3067.
- [40] Kulkarni SK, Dhir A. Berberine: a plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders[J]. *Phytother Res*, 2010, 24(3):317-324.

(收稿日期:2013-12-27)

(本文编辑:黄凡)