

· 综述 ·

## 黄连素的药理作用及机制研究进展

胡诚毅<sup>1</sup>, 莫志贤<sup>2\*</sup>

(1. 南方医科大学第一临床医学院, 广州 510515; 2. 南方医科大学中医药学院, 广州 510515)

**[摘要]** 黄连素是从黄连、黄柏等植物中提取出来的一种生物碱,其具有显著的抗菌作用,用来治疗细菌性胃肠炎、痢疾等消化道疾病已有很长的历史。近年来,黄连素的其他药理作用逐渐被发现。研究结果表明,黄连素对心血管系统、神经系统、内分泌系统等均有明显影响,尤其是降血脂作用对防治动脉粥样硬化效果良好。黄连素还能增加胰岛素的敏感性来治疗糖尿病。黄连素被发现有明显的抗炎抗癌作用。黄连素能杀伤肿瘤细胞抑制肿瘤细胞增殖和诱导肿瘤细胞的凋亡。黄连素还能影响钙离子、钾离子等离子通道来调节电解质平衡。由于黄连素的抗炎抗氧化作用,可用于治疗消化性溃疡。本文就黄连素的作用及其机制进行了详细的总结,包括黄连素对心血管系统、神经系统、内分泌系统的影响以及抗炎、抗菌、抗癌等药理作用,还有对离子通道、周期蛋白、细胞外基质的影响。有关黄连素的作用及机制越来越引人关注,尤其是抗癌活性,表明对含有黄连素这一活性成分的中药及方剂的研究将会有新的进展。总结黄连素的作用及其机制,将有助于提高黄连素的临床应用及新药研发。

**[关键词]** 黄连素; 药理作用; 机制; 抗菌

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)20-0213-07

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017200213

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170711.1134.020.html>

**[网络出版时间]** 2017-07-11 11:34

### Research Progress on Pharmacological Actions and Mechanism of Berberine

HU Cheng-yi<sup>1</sup>, MO Zhi-xian<sup>2\*</sup>

(1. First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China;  
2. School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

**[Abstract]** Berberine, extracted from *Coptis chinensis*, *Phellodendron amurense* and other herbs, is a kind of alkaloid with significant antibacterial effects. It has been used in the treatment of bacterial gastroenteritis, dysentery and other gastrointestinal diseases for a long time. In recent years, other pharmacological activities of berberine have been gradually discovered. The studies have shown that berberine has significant effects on the cardiovascular system, nervous system, endocrine system, especially effective for the prevention and treatment of atherosclerosis, and berberine can also increase the sensitivity of insulin to treat diabetes. In addition, it is found that berberine has anti-inflammatory actions and anti-cancer effects. Berberine can kill tumor cells, inhibit proliferation of tumor cells and induce apoptosis of tumor cells. Berberine can also affect the ion channels of biomembrane such as calcium ion and potassium ion to adjust the electrolyte balance. Because of the anti-inflammatory and anti-oxidation actions, it is also used to treat peptic ulcer. In this report, the actions and mechanism of berberine were summed up, including the effects of berberine on the cardiovascular system, nervous

**[收稿日期]** 20170524(017)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81673628);广东省科技计划项目(2016A020226003)

**[第一作者]** 胡诚毅,在读博士,从事临床医学研究, Tel:13265516426, E-mail:13265516426@163.com

**[通讯作者]** \*莫志贤,教授,博士生导师,从事中药药理学研究, Tel: 020-61648261, E-mail: cherrymo@fimmu.com

system, endocrine system and the pharmacological effects of anti-inflammatory, anti-bacterial, and anti-cancer actions, as well as its effects on channels, cyclin, and extracellular matrix. The actions and mechanism of berberine have obtained more and more attention, especially anti-cancer effects, indicating there will be new progress in the study on traditional Chinese medicines and prescriptions containing berberine. The summary of actions and mechanism of berberine would be helpful to improve the clinical applications of berberine and R&D of new drugs.

[Key words] berberine; pharmacological action; mechanism; antibacterial

黄连素, 又称小檗碱 (Berberine), 是从毛茛科黄连 (*Coptis chinensis*) 等药物植物中提取的活性生物碱。由于黄连素在抗炎、抗菌和抗氧化等方面的显著作用, 加上其毒副作用小, 价格便宜, 因而一直是临床治疗细菌性痢疾和肠胃炎的常用药物。近 10 多年来, 国内外对黄连素的药理作用及相关机制进行了大量研究, 发现黄连素对心血管系统、神经系统和内分泌系统具有独特功效和药理活性, 能够降血脂保护心血管、能够通过影响大脑内神经递质来达到抗焦虑作用、能够增加胰岛素敏感性来治疗糖尿病。提示该药物在预防和治疗心脑血管疾病、糖尿病等重大疾病方面有着不可低估的应用前景。黄连素对肿瘤细胞的干预作用也格外引人注目, 该药物对多种癌细胞都有一定的抑制作用, 还能够诱导胃癌肝癌细胞凋亡。此外, 黄连素对肝脏和肾脏的保护作用也逐渐被报道, 充分显示了该中药活性成分治疗疾病的广泛用途。本文对黄连素的药理作用和作用机制的研究进展进行总结与综述, 包括黄连素对心血管系统、神经系统、内分泌系统的影响以及抗炎抗癌抗氧化机制和对肝肾的保护作用, 旨在阐明含有黄连素的中药或方剂治疗疾病的相关机制, 为黄连素的深入研究和进一步开发应用提供参考信息, 促进新药的研发与创制。

## 1 对心血管系统的作用及机制

**1.1 黄连素调节蛋白激酶保护心肌** 黄连素对心肌的保护作用, 可通过上调缺血心肌的蛋白激酶的浓度来实现。腺苷-磷酸 (AMP) 依赖的蛋白激酶 (Adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, AMPK) 是生物能量代谢调节的关键分子。激活的 AMPK 一方面可抑制三磷酸腺苷 (ATP) 的消耗, 另一方面刺激细胞产生更多的 ATP, 使细胞内 ATP 总量增多, 从而延长细胞内 ATP 的供应时间, 发挥对缺血心肌细胞的保护作用<sup>[1]</sup>。黄连素能增加蛋白激酶的表达, 蛋白激酶通过磷酸化糖代谢调节蛋白, 使心肌组织中葡萄糖转运体-4 的膜转位增加, 更多葡萄糖通过葡萄糖转运体-4 进入细胞内,

参与相应葡萄糖代谢以维持能量平衡<sup>[2]</sup>。此外, 黄连素还能够增加蛋白激酶 B 和糖原合酶激酶的磷酸化。黄连素在胰岛素敏感和胰岛素抵抗的心肌细胞中都可以刺激葡萄糖消耗和葡萄糖摄取, 并且应用蛋白激酶的抑制剂能够抑制黄连素对糖摄取和糖消耗的增加作用, 表明黄连素刺激葡萄糖消耗与糖摄取的机制主要与蛋白激酶有关<sup>[3]</sup>。

**1.2 黄连素抗血小板保护血管** 黄连素能够抑制血小板的聚集, 减少血液黏稠度, 抑制血栓形成, 达到预防心脑血管疾病的目的。黄连素抗血小板聚集作用主要包括以下几个方面: 对血小板诱导剂导致的水小板的聚集有抑制作用, 能抑制血小板血凝块的收缩作用<sup>[4]</sup>, 也可加速血小板聚集团的解聚<sup>[5]</sup>。

**1.3 黄连素调节一氧化氮和一氧化氮合酶改善血压** 一氧化氮合酶能催化生物体内一氧化氮生成, 在内皮细胞、巨噬细胞及神经细胞中都有分布。一氧化氮是体内目前已知的唯一的气态信号配体。一氧化氮能舒张血管平滑肌, 降低血管的阻力, 达到降压的目的。一氧化氮能够降低胰岛素抗性, 提升胰岛素的敏感性, 修复血管内皮细胞, 对糖尿病及其并发症起到治疗作用。一氧化氮在不同浓度下可影响半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3 (Caspase-3) 介导的肿瘤细胞凋亡以及肿瘤细胞 DNA 双链断裂<sup>[6]</sup>。在自发性高血压大鼠实验中发现, 黄连素的降压作用是通过上调一氧化氮合酶 mRNA 的表达, 使一氧化氮生成增加, 从而达到舒张血管降压的目的<sup>[7]</sup>。在颈动脉球囊损伤的家兔实验中发现, 黄连素增加一氧化氮浓度并降低内皮素-1 的浓度, 起到修复损伤的内皮细胞, 改善血管功能的作用<sup>[8]</sup>。黄连素对高血压的调节作用提示其在防治高血压病中具有较大的临床应用价值。

**1.4 黄连素调节钙离子保护心肌** 钙离子参与凝血过程, 参与肌肉收缩过程, 并参与神经递质合成与释放、激素合成与分泌, 是骨骼构成的重要元素。黄连素通过控制钙离子从而调控生物代谢。黄连素通过减少心肌细胞膜上的  $\alpha$  肾上腺素受体的数量, 从

而抑制钙内流,阻断细胞凋亡,而发挥保护心肌细胞的作用<sup>[9-10]</sup>。不同浓度的黄连素对细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度的机制不同:低浓度的黄连素促进细胞外  $\text{Ca}^{2+}$  内流,高浓度的黄连素促进细胞内钙库的释放。实验研究表明黄连素可能主要通过 L 型钙通道影响细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  浓度发挥其兴奋肌肉的作用<sup>[11]</sup>。

## 2 对神经系统的作用及机制

**2.1 黄连素对  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$ -protein,  $A\beta$ ) 的影响** 阿尔茨海默病的病因及发病机制尚不清楚,特征性病理改变之一为  $\beta$  淀粉样蛋白沉积形成的细胞外老年斑。黄连素可通过减少  $A\beta$  的生成和加速  $A\beta$  的降解对阿尔茨海默病起到治疗作用<sup>[12]</sup>。 $A\beta$  生成的减少是因为  $\alpha$  分泌酶的活性影响了  $\beta$  分泌酶对  $A\beta$  前体蛋白的剪切,而黄连素可以增加  $\alpha$  分泌酶的活性,从而影响了  $A\beta$  的生成<sup>[13]</sup>。朱飞奇等<sup>[14]</sup>的实验结果发现,给注射过寡聚态  $A\beta$  的大鼠用黄连素灌胃 14 d 后,大鼠海马区胰岛素降解酶蛋白浓度增加,表明黄连素可能通过控制胰岛素降解酶蛋白的基因表达来控制  $A\beta$  的降解,从而对阿尔茨海默病起到治疗作用。

**2.2 黄连素对神经递质的影响** 乙酰胆碱是调节中枢和外周神经系统功能的重要递质,参与机体众多的生理功能,与许多疾病的发生发展密切相关。在离体猫心上发现黄连素小剂量对乙酰胆碱起促进作用,黄连素大剂量起拮抗作用。在整体动物上,小剂量黄连素增强乙酰胆碱引起的血压下降,大剂量黄连素反而抑制乙酰胆碱引起的血压下降。黄连素对乙酰胆碱酯酶有抑制作用<sup>[15]</sup>。乙酰胆碱酯酶能使乙酰胆碱水解成胆碱和乙酸。黄连素能通过抑制乙酰胆碱酯酶来增加乙酰胆碱浓度。去甲肾上腺素是周围和中枢神经系统的主要神经递质,是体现交感神经兴奋直接的指标。实验表明,黄连素能降低血清中去甲肾上腺素的浓度,起到改善交感型颈椎病症状的作用<sup>[16]</sup>。

**2.3 黄连素抗焦虑作用** 黄连素有镇静、镇痛作用,大剂量的黄连素可减轻大脑皮层兴奋程度,起到抗焦虑作用。黄连活性物质抗焦虑的机制可能与大脑内单胺类神经递质去甲肾上腺素,多巴胺,5-羟色胺含量降低有关<sup>[17]</sup>。当人体内  $\gamma$ -氨基丁酸缺乏时,会产生焦虑、不安、疲倦、忧虑等情绪,黄连素抗焦虑作用还有可能与促进大脑内  $\gamma$ -氨基丁酸水平增加有关<sup>[18]</sup>。黄连素还能通过抗氧化作用,降低机体氧化应激水平,从而起到抗焦虑作用<sup>[19]</sup>。

**2.4 黄连素对脑神经组织的保护作用** 黄连素具

有抗炎、抗氧化的作用,并具有较好的血脑屏障通透性,所以黄连素对中枢神经组织具有一定的保护作用。黄连素长期服用可促进正常成年鼠脑内新生细胞的存活,提示黄连素可能具有促神经组织修复的作用<sup>[20]</sup>。黄连素能改善 2 型糖尿病周围神经病变患者的神经传导速度<sup>[21]</sup>。临床发现立普妥联合黄连素具有治疗脑梗死的功效,因为黄连素能降低胆固醇和甘油三酯<sup>[22]</sup>。

细胞色素 C 是生物氧化的一个非常重要的电子传递体,在线粒体嵴上与其他氧化酶排列成呼吸链,参与细胞呼吸过程,从线粒体中泄露出的细胞色素 C 有诱导细胞凋亡的作用。黄连素能通过调节胞浆与线粒体中的细胞色素 C 来保护脑组织<sup>[23]</sup>。低剂量黄连素对细胞色素 P450 促进表达,高剂量的黄连素抑制其表达,并且其作用很有可能通过孕烷 X 受体信号通路实现<sup>[24]</sup>。

## 3 对高血糖和糖尿病的防治作用及机制

**3.1 黄连素降低血糖** 胰岛 B 细胞的功能障碍是导致糖尿病的重要原因,而黄连素能在一定程度上修复胰岛 B 细胞。研究表明,黄连素具有明显的降糖作用,主要通过增加胰岛素敏感性并促进胰岛素分泌,影响葡萄糖的吸收,来达到降血糖作用<sup>[25]</sup>。有研究表明,黄连素的降糖作用可能部分是通过促进葡萄糖转运蛋白转运葡萄糖的活力所致<sup>[26]</sup>。

**3.2 黄连素对纤维连接蛋白的影响** 通过观察黄连素干预后四氧嘧啶诱导的糖尿病小鼠肾组织、高糖培养的系膜细胞中 S1P2 受体表达变化情况,以及对高糖条件下 S1P2 受体介导的纤维连接蛋白 (FN) 生成和 MAPK 信号通路的影响,发现减少 S1P2 受体表达,抑制 S1P2-MAPK (主要是 ERK1/2 和 p38MAPK) 通路介导的 FN 表达增加是黄连素抗糖尿病肾纤维化可能的作用机制之一<sup>[27]</sup>。

**3.3 黄连素对多元醇通路的影响** 通过观察黄连素对链脲佐菌素诱导的糖尿病肾损伤大鼠肾功能保护作用,与抗氧化应激、抑制肾脏醛糖还原酶活性及其基因表达等方面,实验表明,对糖尿病肾损伤大鼠,黄连素在调节血糖的同时,能通过提高机体抗氧化能力、减少肾组织醛糖还原酶活性与基因表达以抑制多元醇通路的激活发挥其肾功能的保护作用<sup>[28]</sup>。

**3.4 黄连素对黄嘌呤氧化酶的影响** 黄嘌呤氧化酶是一种专一性不高,既能催化次黄嘌呤生成黄嘌呤,又能催化黄嘌呤生成尿酸的酶。实验观察黄连素对实验性 2 型糖尿病大鼠血清、肾脏中黄嘌呤

氧化酶(XOD)活性的影响及肾脏组织学改变,结果与糖尿病组相比,黄连素治疗组血清和肾组织黄嘌呤氧化酶(XOD)活性明显降低,结论表明黄连素可降低大鼠体内黄嘌呤氧化酶活性<sup>[29]</sup>。

#### 4 抗氧化作用及机制

黄连素的抗氧化作用,是通过减少活性氧的生成、增强抗氧化酶活性、清除氧自由基、减轻脂质过氧化反应等途径来实现的<sup>[30]</sup>。黄连素通过抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NADPH)氧化酶亚基的表达,减少超氧阴离子及下游产物等活性氧生成<sup>[31]</sup>。黄连素还可以提高抗氧化酶如超氧化物歧化酶及还原型谷胱甘肽的表达。黄连素可增强机体清除自由基的能力,随着黄连素浓度的升高,对脂质过氧化, DNA 断裂,蛋白质氧化降解的保护作用逐渐增强<sup>[32]</sup>。黄连素能通过抗炎、抗氧化来达到治疗消化性溃疡的目的,此外,如上所述,黄连素还能通过抗氧化、清除自由基来保护脑组织。

#### 5 抗炎作用及机制

黄连素有明显的抗炎作用,其抗炎机制涉及多个方面,主要是通过抑制炎症因子的生成和炎症因子的活性来达到抗炎目的。黄连素可以通过抑制白细胞趋化性运动,抑制中性粒细胞呼吸爆发,抑制羟自由基的形成,抑制过氧化氢的释放,抑制中性粒细胞磷脂酶活性,降低炎症组织中前列腺素 E<sub>2</sub> 的含量,来中止或减缓炎症反应<sup>[33]</sup>。黄连素能抑制巨噬细胞释放一氧化氮、肿瘤坏死因子- $\alpha$  和白细胞介素-1 $\beta$ ,减轻炎症反应,其作用机制与巨噬细胞蛋白磷酸化水平下降,一氧化氮合酶蛋白表达减少有关<sup>[34]</sup>。此外黄连素的抗炎作用还可能与抑制肿瘤坏死因子、白细胞介素-6 等炎症因子的活性及下调环氧化酶的表达有关<sup>[35]</sup>。在肿瘤坏死因子引起的内皮细胞炎症反应实验过程中发现,黄连素能降低肿瘤坏死因子诱导的血管细胞黏附分子-1 的表达,并减弱黏附分子-1 对内皮的黏附<sup>[36]</sup>。

#### 6 抗菌作用及相关机制

黄连素是一种广谱抗菌素,对革兰氏阳性菌和革兰氏阴性菌都有明显的抗菌作用,但是黄连素对革兰氏阳性菌效果较好,对革兰氏阴性菌效果较差,对宋内氏痢疾杆菌,副伤寒杆菌、绿脓杆菌则几乎没有作用。黄连素对耐药性大肠埃希菌和多重耐药的幽门螺杆菌也有抑制作用<sup>[37-38]</sup>。对钩端螺旋体在试管中有相当强的杀灭作用,且在极低浓度时即开始阻止霍乱、肠伤寒、痢疾杆菌的繁殖<sup>[39]</sup>。黄连素的抑菌机制迄今为止尚不清楚,可能是通过抑制细

菌生长,抑制细菌酶蛋白的活性,抑制细菌的黏附作用,抗细菌毒素等方面达到抑菌作用<sup>[40]</sup>。黄连素对乙肝病毒和流感病毒也有效果。在小檗碱抗单纯疱疹病毒的实验中发现,小檗碱可能是通过抑制宿主细胞核转录因子-kappaB(NF- $\kappa$ B)与应激活化蛋白激酶(JNK)信号通路的激活来发挥抗病毒作用<sup>[41]</sup>。

#### 7 抗癌作用及机制

**7.1 连素对花生四烯酸及其代谢产物的影响** 前列腺素的作用广泛复杂,存在于许多生理组织中,对内分泌、生殖、消化、血液呼吸、心血管、泌尿及神经系统均有作用。前列腺素和白三烯都是花生四烯酸代谢产物。黄连素能抑制环氧酶-2 基因的表达和环氧酶-2 活性,进而抑制前列腺素 E<sub>2</sub> 的生成,这可能是黄连素抑制人类结肠腺癌细胞生长和增殖的机制之一<sup>[42]</sup>。黄连素能抑制花生四烯酸代谢通路,降低前列腺素 E<sub>2</sub> 含量,抑制前列腺素 E<sub>2</sub> 释放,从而抑制肝肿瘤的复发<sup>[43]</sup>。黄连素提高花生四烯酸的含量比值,从而激活凋亡诱导因子介导的凋亡途径可能是黄连素治疗肝癌的机制之一<sup>[44]</sup>。黄连素还可能通过影响环氧酶-5 抑制白三烯的释放从而抑制肝癌转移<sup>[45]</sup>。

**7.2 黄连素诱导癌细胞凋亡** 黄连素具有抑制癌细胞转移,抑制癌细胞间及癌细胞与胞外基质黏附,抑制癌细胞增殖,促进癌细胞凋亡以及阻断癌细胞周期的作用。黄连素可能通过下调 CD147 表达诱导肝癌细胞发生自噬性细胞死亡或细胞凋亡来抗肿瘤的<sup>[46]</sup>。黄连素还能诱导活性氧大量产生,破坏肿瘤细胞,或者增强抑癌基因表达,或者增强 Fas/FasL 信号传导途径,从而达到抗肿瘤作用<sup>[47]</sup>。

**7.3 黄连素对细胞外基质金属蛋白酶的影响** 基质金属蛋白酶几乎能降解细胞外基质中的各种蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,在肿瘤侵袭转移中起关键性作用。黄连素可以在基因层面调控基质金属蛋白酶的表达<sup>[48]</sup>。在培养前列腺腺瘤细胞和胚胎干细胞体外分化过程中发现,细胞外基质金属蛋白酶的表达能被黄连素抑制,包括间质性胶原酶、明胶酶类的基因表达。黄连素还可以抑制人胃癌细胞、人急性早幼粒白血病细胞、小鼠血细胞、人皮肤成纤维细胞及角蛋白细胞中基质金属蛋白酶的表达和活性<sup>[49-50]</sup>。此外,黄连素能降低基质金属蛋白酶的表达来影响骨肉瘤细胞的转移和侵袭。

#### 8 对肝脏的作用及机制

**8.1 黄连素降低胆固醇** 临床结果发现,黄连素能显著降低血总胆固醇、甘油三酯水平,疗效确切,不

良反应少<sup>[51]</sup>。实验研究表明,黄连素可能是通过促进胆固醇 7-羟化酶基因上游调控因子 LXR $\alpha$ /PPAR $\alpha$  mRNA 的表达,来增胆固醇 7-羟化酶基因的表达,提高胆固醇 7-羟化酶活性,促进肝脏中胆固醇向胆汁酸转化,以及胆固醇在机体的转化排泄,从而降低体内胆固醇水平<sup>[52]</sup>。

**8.2 黄连素对低密度脂蛋白受体的影响** 黄连素能上调细胞中低密度脂蛋白受体 mRNA 的表达。研究证明,黄连素的降脂作用主要是通过稳定低密度脂蛋白受体 mRNA 的半衰期来增加低密度脂蛋白受体 mRNA 水平,进而增加低密度脂蛋白受体的表达,从而促进胆固醇的分解,达到降脂效果<sup>[53]</sup>。

**8.3 黄连素对人细胞色素 P450 酶的影响** 细胞色素 P450 酶是人体最重要的药物代谢酶。实验表明,在正常剂量下,黄连解毒汤对人肝微粒体 CYP2D6 和 CYP1A2 可能有抑制作用,对人肝微粒体 CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 和 CYP3A4 无明显抑制作用<sup>[54]</sup>。在临床应用中,一些通过 CYP2D6 和 CYP1A2 代谢的药物要尽可能不与黄连联合使用,以避免产生代谢性药物相互作用而导致药物不良反应。

## 9 其他作用及机制

**9.1 黄连素对免疫系统的影响** 通过观察黄连素对脑缺血再灌注小鼠的外周和中枢免疫系统的影响,发现黄连素能抑制免疫细胞的凋亡,减少自由基的产生,改善免疫细胞的反应性,减轻免疫器官的萎缩,表明黄连素对脑缺血再灌注小鼠的免疫系统都具有显著的保护作用<sup>[55]</sup>。

**9.2 黄连素对钾通道的影响** 黄连素治疗心律失常,是通过减少钾离子内流来实现的。实验表明,黄连素能抑制结肠上皮隐窝细胞基底膜钙依赖钾通道和环磷酸腺苷依赖钾通道的开放,这可能是其治疗分泌性腹泻的机制之一<sup>[56]</sup>。

**9.3 黄连素对周期蛋白的影响** 实验发现,黄连素能够显著的抑制类风湿关节炎的成纤维样滑膜细胞的增殖能力;黄连素能使成纤维样滑膜细胞周期阻滞在 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期,并且具有浓度和时间依赖性;黄连素对细胞周期的这种阻滞作用是由于对细胞周期蛋白激酶抑制剂 p21 和 p27 的诱导和对细胞周期蛋白激酶 CDK2, CDK4, CDK6, 细胞周期蛋白 cyclin D1, cyclin D2, 和 cyclin E 的抑制。黄连素处理细胞能诱导 RAFLSs 细胞凋亡。此外,黄连素还能通过促凋亡蛋白 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 相关 X 蛋白 (Bax) 的表达上调,抗凋亡蛋白 Bcl-2 和 Bcl-xl 的表达下调,线粒体膜电位的失衡, Caspase-3, Caspase-9

和 PARP 的活化等机制诱导 RAFLSs 凋亡<sup>[57]</sup>。

## 10 总结与展望

黄连素的药理作用十分广泛,通过不同的途径影响机体的生物代谢和生理功能,起到抗心肌缺血、抗心律失常、降血压、降血糖、抗病原微生物、抗炎、解热、调节免疫、抗肿瘤等药理作用。见表 1。这些作用科学地诠释了中药黄连清热燥湿,泻火解毒的传统功效。黄连素治疗的疾病范围广泛,多年的临床应用充分证明了黄连素安全有效的特点。黄连素价格低廉,口服易吸收,是中西医临床常用之药。随着研究的深入,黄连素的药理作用也不断被发现。黄连素对心血管系统的作用、对糖尿病的防治作用和抗肿瘤作用具有非常重要的开发价值。黄连素的一些作用机制目前仍然不明,需要进行深入研究。总结黄连素的作用及其机制,有利于对该药物的进一步开发和应用。

表 1 黄连素的作用机制

Table 1 Mechanism of berberine

对机体的影响	作用靶点
保护心血管系统	蛋白激酶,血小板,一氧化氮和一氧化氮合酶,钙离子
保护神经系统	$\beta$ 淀粉样蛋白,神经递质,细胞色素 C
治疗糖尿病	胰岛 B 细胞,纤维连接蛋白,多元醇通路,黄嘌呤氧化酶
抗氧化	抗氧化酶,自由基
抗炎	炎症细胞,炎症因子,前列腺素,血管细胞黏附分子
抗菌	核转录因子 kappaB,应激活化蛋白激酶
抗癌	花生四烯酸及其代谢产物, Fas/FasL 信号传导,基质金属蛋白酶
保护肝脏	胆固醇,低密度脂蛋白受体,细胞色素 P450 酶
其他(免疫,离子通道,周期蛋白)	免疫细胞,自由基,钾离子通道,周期蛋白

## [参考文献]

[1] 钱晨曦,徐洁晨,张琳,等. AMPK 对缺血心肌保护机制的研究进展[J]. 心脏杂志, 2015, 27(3): 344-347.

[2] 张京华,刘康,刘保林. 植物多酚类化合物 AMPK 激活作用研究进展[J]. 医药前沿, 2013(10): 66-67.

[3] 常文光. 黄连素对糖尿病心肌病的保护作用及机制研究[D]. 长春:吉林大学, 2013.

[4] 左茹,曹雪滨,张文生. 黄连素药理作用研究进展[J]. 环球中医药, 2014, 7(7): 568-572.

[5] 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*, 2002, 106(4/5):223-227.
- [6] 苏晓明, 崔迪, 任晔, 等. 一氧化氮对辐射诱导的肿瘤细胞凋亡和 DNA 双链断裂的双向性影响[J]. *疑难病杂志*, 2017, 16(4):389-394.
- [7] 高艺文, 张楠, 张琢, 等. 黄连解毒汤对幼龄自发性高血压大鼠主动脉内皮型一氧化氮合酶的表达的影响[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(11):2684-2685.
- [8] 张焕鑫, 赵金河. 黄连素对实验性再狭窄模型血管内皮功能的影响[J]. *西部中医药*, 2016, 29(2):19-22.
- [9] Salehi S, Filtz T M. Berberine possesses muscarinic agonist-like properties in cultured rodent cardiomyocytes[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63(4):335-340.
- [10] ZHANG Z H, DENG A J, YU J Q, et al. Advance in studies on pharmacological activity of coptisine hydrochloride[J]. *Ch J Chin Mater Med*, 2013, 38(17):2750-2754.
- [11] 鲁彦, 秦晓民, 徐敬东, 等. 黄连水煎剂对未孕大鼠子宫平滑肌电活动的作用及其机制研究[J]. *中成药*, 2002, 24(6):444-446.
- [12] 左茹. 黄连素基于 PPAR $\gamma$ -IDE 信号通路对  $\beta$  代谢的影响及  $\beta$  毒性损伤保护作用的研究[D]. 石家庄: 河北大学, 2014.
- [13] Asai M, Iwata N, Yoshikawa A, et al. Berberine alters the processing of Alzheimer's amyloid precursor protein to decrease abeta secretion. [J]. *Biochem Bioph Res Co*, 2007, 352(2):498-502.
- [14] 朱飞奇, 马英, 孙永安, 等. 小檗碱对阿尔茨海默病大鼠模型胰岛素降解酶表达的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 12(9):1201-1203.
- [15] 宋建芳, 王宏洁, 司南, 等. 黄连解毒汤的抗氧化作用及抑制乙酰胆碱酯酶活性的研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(5):61-64.
- [16] 洪杰斐, 李君良. 黄连温胆汤对交感型颈椎病患者血清去甲肾上腺素的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(1):92-93.
- [17] 庞婕. 黄连活性物质的抗焦虑作用及其机理研究[D]. 重庆: 西南大学, 2014.
- [18] 刘文娟. 黄连对大鼠的抗焦虑作用研究[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2013.
- [19] 王宁芬, 曹茂红, 王忠功, 等. 黄连素对氧化应激模型大鼠焦虑行为的影响及其机制的研究[C]//山东省 2013 年神经内科学学术会议暨中国神经免疫大会论文汇编. 济南. 2013:468-471.
- [20] 赵晓莲, 隋洪玉, 李凯霞, 等. 黄连素对糖尿病大鼠脑组织的保护作用[J]. *黑龙江医药科学*, 2006, 29(3):4-5.
- [21] 唐霞, 辛华雯, 李维亮, 等. 黄连素对 HepG2 细胞 CYP3A4 和 P-gp 的影响和作用机制研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(1):7-13.
- [22] 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.
- [23] 叶爱丽, 赵红霞, 龚利亚. 黄连素联合甲钴胺治疗初诊 2 型糖尿病周围神经病变疗效及对血 Hcy 和 hs-CRP 水平的影响[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2015, 25(6):564-566.
- [24] 仲婷婷, 高树全. 立普妥联合黄连素治疗脑梗死的疗效研究[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2015, 18(18):19-21.
- [25] 张日东, 魏敬. 黄连素降糖作用机制的研究进展[J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10(17):3350-3352.
- [26] Cok A, Plaisier C, Salie M J, et al. Berberine acutely activates the glucose transport activity of GLUT1[J]. *Biochimie*, 2011, 93(7):1187-1192.
- [27] 刘慰华, 刘世明, 林双峰, 等. 黄连素通过 S1P2-MAPK 信号通路抗糖尿病肾纤维化作用机制研究[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(5):723-728.
- [28] 刘慰华, 黄河清, 邓艳辉, 等. 黄连素对糖尿病肾损伤大鼠肾功能、氧化应激、肾脏醛糖还原酶的影响[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(7):955-959.
- [29] 赵洪涛, 孙凯, 郑慧哲. 黄连素对实验性 2 型糖尿病大鼠黄嘌呤氧化酶的影响[J]. *中国临床保健杂志*, 2012, 15(3):280-282.
- [30] 张倩, 梁晓春. 黄连抗氧化作用与糖尿病的研究进展[J]. *中国中药杂志*, 2015, 40(12):2285-2288.
- [31] 张海. 黄连碱体外抗炎作用及其机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2012.
- [32] 刘国安, 杨玉玲, 张亚楠, 等. 黄连素抗氧化活性的研究[J]. *西北师范大学学报: 自然科学版*, 2009, 45(6):87-91.
- [33] 郑洪艳, 徐为人. 小檗碱药理作用研究进展[J]. *中草药*, 2004, 35(6):708-711.
- [34] 潘晓丽, 向晖, 谢运飞, 等. 黄连碱基于 NF- $\kappa$ B 信号通道的体外抗炎实验研究[J]. *中国抗生素杂志*, 2013, 38(12):951-954.
- [35] 胡淑平, 王怡, 于平野, 等. 黄连解毒汤主要成分的体外抗炎作用研究[J]. *中国现代应用药学*, 2014, 31(10):1171-1174.
- [36] 柴惠, 余军伟, 马建龙, 等. 黄连素对肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$  介导的炎症作用机理研究[J]. *浙江中医药大学学报*, 2011, 35(4):489-491.
- [37] 胡文举, 宋艳画, 吴伶俐. 黄连素和黄芪多糖对鸡源大肠埃希菌的体外联合抑菌作用[J]. *中兽医学杂*

- 志, 2013(6):8-10.
- [38] 吴明慧, 黄衍强, 黄赞松, 等. 黄连素、大黄素、五味子及黄芩苷对幽门螺杆菌多重耐药株的体外抑菌作用[J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(30): 3247-3251.
- [39] 高慧珠. 黄连素的药理作用及研究分析[J]. 医学信息, 2016, 29(34):274-275.
- [40] 李梦. 小檗碱的肠道菌群生物转化研究[D]. 上海: 上海交通大学, 2014.
- [41] 宋思维. 小檗碱抗单纯疱疹病毒活性的初步研究[D]. 南京: 南京大学, 2014.
- [42] 台卫平, 罗和生. 黄连素抑制结肠癌细胞环氧合酶-2的作用[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(8):558-560.
- [43] 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.
- [44] 李鸥, 潘悦, 王政, 等. 黄连素通过抑制花生四烯酸代谢途径 cPLA-Cox2 诱导肝癌细胞凋亡[J]. 中国药理通讯, 2013, 30(3):31-32.
- [45] 郑慧琳. 黄连素对“凤凰涅槃”信号通路引起肝癌转移的抑制作用及机制探讨[D]. 长春: 吉林大学, 2016.
- [46] 侯倩. 黄连素诱导人肝癌细胞自噬与凋亡及分子机制研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2011.
- [47] 孟芳, 谭小武. 黄连素诱导肿瘤细胞凋亡机制的研究进展[J]. 中国现代医药杂志, 2016, 18(4):99-102.
- [48] 王智, 张鼎, 李坤, 等. 黄连素对福美双诱导的肉鸡胫骨软骨发育不良的影响[J]. 中国兽医学报, 2015, 35(12):2037-2040.
- [49] Kim S, Kim Y, Kim J E, et al. Berberine inhibits TPA-induced MMP-9 and IL-6 expression in normal human keratinocytes [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(5): 340-347.
- [50] Kim S, Jin H C. Berberine prevents UV-induced MMP-1 and reduction of type I procollagen expression in human dermal fibroblasts [J]. *Phytomedicine*, 2008, 15(9): 749-753.
- [51] 孙杰. 黄连素降脂作用的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(4):269-269.
- [52] 曹扬. 降脂中药黄连活性成分调节肝脏 CYP7A1 的作用机制研究[D]. 广州: 广东药学院, 2012.
- [53] Woo M N, Bok S H, Choi M S. Hypolipidemic and body fat-lowering effects of Fatslean in rats fed a high-fat diet [J]. *Food Chem Toxicol*, 2009, 47(8):2076-2082.
- [54] 李丹, 韩永龙, 余涛, 等. 黄连解毒汤对人细胞色素 P450 酶 6 个亚型的体外抑制作用研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2012, 17(2):131-136.
- [55] 宋兵. 黄连素对脑缺血再灌注小鼠损伤和免疫系统的影响[D]. 广州: 暨南大学, 2009.
- [56] 尹琬凌, 罗和生, 蔡佳, 等. 黄连素对大鼠结肠上皮隐窝细胞基底膜钾通道的影响[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(11):745-747.
- [57] 王秀花. 小檗碱对人类风湿关节炎成纤维滑膜细胞周期与凋亡的影响及其机制[D]. 济南: 山东大学, 2011.

[责任编辑 邹晓翠]