

外翻肠囊法考察盐酸小檗胺对盐酸小檗碱肠吸收特性的影响

向宇楠¹, 王小艳¹, 冯慧¹, 赵娅¹, 李啟恩², 李先加^{2*}, 赖先荣^{1*}

(1. 成都中医药大学药学院, 民族医药学院, 成都 611137; 2. 青海大学藏医学院, 西宁 810000)

[摘要] 目的: 研究正常环境和高钙环境下, 大鼠不同肠段中盐酸小檗胺对盐酸小檗碱肠吸收特性的影响。方法: 采用大鼠外翻肠囊模型, 通过 HPLC 检测不同配伍组外翻肠囊吸收液中盐酸小檗碱的含量, 对不同配伍组的单位面积吸收量进行单因素方差分析。结果: 与相同时间点正常 J70 组 (正常环境, 盐酸小檗碱质量浓度 $70 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 比较, 120 min 时正常 J70 + Ver100 组 (正常环境, 盐酸小檗碱质量浓度 $70 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 加入盐酸维拉帕米质量浓度 $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 的单位面积吸收量在回肠段显著增加 ($P < 0.05$); 30, 60, 90 min 时高钙 J70 + A35 组 (高钙环境, 盐酸小檗碱质量浓度 $70 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 加入盐酸小檗胺质量浓度 $35 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 在十二指肠的单位面积吸收量显著增加 ($P < 0.05$); 30, 90, 120 min 时高钙 J70 + A70 组 (高钙环境, 盐酸小檗碱质量浓度 $70 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, 加入盐酸小檗胺质量浓度 $70 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) 在回肠的单位面积吸收量显著增加 ($P < 0.05$)。相较于相同质量浓度的正常组, 高钙 J70 + A35 组、高钙 J70 + A70 组中盐酸小檗碱的肠吸收更好。结论: 盐酸小檗胺在一定程度上对盐酸小檗碱的吸收具有促进作用, 尤其是在高钙环境下。

[关键词] 盐酸小檗碱; 盐酸小檗胺; 外翻肠囊法; 高效液相色谱法; 肠吸收; P-糖蛋白; 高钙环境

[中图分类号] R22; R322.4+5; R28; R945; C37 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)17-0098-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20190749

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20181211.1738.002.html>

[网络出版时间] 2018-12-13 13:22

Effect of Berbamine Hydrochloride on Intestinal Absorption Characteristics of Berberine Hydrochloride by Rat Everted Intestinal Sac Model

XIANG Yu-nan¹, WANG Xiao-yan¹, FENG Hui¹, ZHAO Ya¹, LI Qi-en²,
LI Xian-jia^{2*}, LAI Xian-rong^{1*}

(1. College of Pharmacy, School of Ethnic Medicine, Chengdu University of
Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, China;

2. Tibetan Medical College, Qinghai University, Xining 810000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of berbamine hydrochloride on the absorption characteristics of berberine hydrochloride in different intestinal segments of rats in normal environment and high calcium environment. **Method:** Taking rat everted intestinal sac model, the content of berberine hydrochloride in absorbent solution of everted intestinal sac from different compatibility groups was determined by HPLC, and the uptake per unit area in different groups was analyzed by One-way ANOVA. **Result:** Compared with the normal J70 group (in normal environment, the concentration of berberine hydrochloride was $70 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) at the same time point, the uptake per unit area of the normal J70 + Ver100 group (in normal environment, the concentration of berberine hydrochloride was $70 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$, adding verapamil hydrochloride to a concentration of $100 \text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$) was significantly increased in the ileum ($P < 0.05$) at 120 min; the uptake per unit area values of the high calcium

[收稿日期] 20181023(019)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81774007, 81173360, 81560806); 青海省科技计划项目(2017-ZJ-922Q)

[第一作者] 向宇楠, 在读硕士, 从事中药及民族药创新药物研究, E-mail: 1206106551@qq.com

[通信作者] * 赖先荣, 教授, 从事中药及民族药创新药物研究, Tel: 028-61656141, E-mail: vegf@qq.com;

* 李先加, 教授, 从事藏族医药防治重大疾病及特色优势病种研究, Tel: 0971-5310695, E-mail: lxgyal@sina.com

J70 + A35 group (in high calcium environment, the concentration of berberine hydrochloride was $70 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, adding berbamine hydrochloride to a concentration of $35 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) were significantly increased in the duodenum ($P < 0.05$) at 30, 60, 90 min; and the uptake per unit area values of the high calcium J70 + A70 group (in high calcium environment, the concentration of berberine hydrochloride was $70 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$, adding berbamine hydrochloride to a concentration of $70 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$) were significantly increased in the ileum ($P < 0.05$) at 30, 90, 120 min. By comparing with the normal group with the same mass concentration, the intestinal absorption of berberine hydrochloride was better in the high calcium J70 + A35 group and the high calcium J70 + A70 group.

Conclusion: Berbamine hydrochloride can promote the absorption of berberine hydrochloride in intestine to a certain extent, especially in the high calcium environment.

[Key words] berberine hydrochloride; berbamine hydrochloride; everted intestinal sac method; high performance liquid chromatography (HPLC); intestinal absorption; P-glycoprotein; high calcium environment

糖尿病是以慢性高血糖为主要特征的脂质代谢紊乱性疾病^[1]。糖尿病及其并发症对人体的危害十分严重,如糖尿病视网膜病变是致盲的主要因素之一^[2];糖尿病肾病已成为我国住院病人中患慢性肾脏病的首要病因^[3]。现代临床应用表明盐酸小檗碱具有保护胰岛细胞、促进胰岛素分泌、降低炎症反应、调节脂代谢紊乱、抑制肝脏糖异生、刺激周围组织细胞糖酵解、减少肠道葡萄糖吸收等作用^[4-5],在治疗糖尿病及其并发症上具有较好的效果^[6-7]。但是由于盐酸小檗碱的人体吸收差、生物利用度低^[7-8],这在一定程度上影响了其临床使用。因此,需提高盐酸小檗碱的口服吸收及生物利用度,以便发挥其在治疗糖尿病及其并发症上的优势。

由于肠上皮细胞中存在 P-糖蛋白(P-gp),限制了药物从肠腔转运至血液,导致 P-gp 底物类药物的口服生物利用度低^[9]。PAN 等^[10]证明盐酸小檗碱为 P-gp 底物,受 P-gp 外排作用的影响,其在细胞内的浓度降低,而有研究表明 P-gp 抑制剂可以提高盐酸小檗碱的吸收^[10-11]。盐酸小檗胺在一定条件下有钙拮抗作用^[12],与维拉帕米作用相似,可作为一种钙离子通道抑制剂来抑制 P-gp 的表达。当糖尿病环境中钙离子浓度升高时,盐酸小檗胺也可能发挥 P-gp 抑制剂的作用,在一定程度上抑制 P-gp 对盐酸小檗碱的外排作用,增加其在体内的吸收。因此,本实验利用外翻肠囊法研究盐酸小檗胺对盐酸小檗碱肠吸收特性的影响,为改善盐酸小檗碱的口服吸收和生物利用度奠定基础。

1 材料

LC-2010A 型高效液相色谱仪(日本岛津公司),BSA124S 型电子天平和 CPA225D 型电子分析天平[赛多利斯科学仪器(北京)有限公司],UPH-I-10T 型优普纯水制造系统(成都超纯科技有限公

司),CT15RT 型台式高速离心机(上海天美生化仪器设备有限公司),DZKW-4 型电子恒温水浴锅(北京中兴伟业仪器有限公司)。

盐酸小檗碱对照品(成都瑞芬思生物科技有限公司,批号 MUST-16050904,纯度 $> 98\%$),盐酸小檗碱原料药和盐酸小檗胺原料药(成都龙泉高科天然药业有限公司,批号分别为 111101,110402,纯度均 $> 95\%$),盐酸维拉帕米片(广东华南药业集团有限公司,批号 170502),水合氯醛(成都市科龙化工试剂厂,批号 20130513),正常台氏液(准确称取 NaCl 8.0 g, NaHCO_3 1.0 g, KCl 0.28 g, NaH_2PO_4 0.05 g, MgCl_2 0.1 g 溶于 500 mL 水中,密封冷藏;取 CaCl_2 0.2 g 溶于 500 mL 水中,密封冷藏;临用前将二者混合均匀,加入葡萄糖 1.0 g 充分溶解)和高钙台氏液(准确称取 NaCl 8.0 g, NaHCO_3 1.0 g, KCl 0.28 g, NaH_2PO_4 0.05 g, MgCl_2 0.1 g 溶于 500 mL 水中,密封冷藏;取 CaCl_2 2.0 g 溶于 500 mL 水中,密封冷藏;临用前将二者混合均匀,加入葡萄糖 1.0 g 充分溶解)均为实验室自制,水为纯水,乙腈为色谱纯,其他试剂均为分析纯。

雄性健康 SD 大鼠,体质量(220 ± 20) g, SPF 级,由成都达硕实验动物有限公司提供,合格证号 SCXK(川)2015-030。经成都中医药大学实验动物伦理委员会批准,批准号 2018-03。

2 方法与结果

2.1 对照品溶液的配制 精密称取盐酸小檗碱对照品 6.31 mg,置于 25 mL 量瓶中,加甲醇充分溶解并定容,得对照品储备液。精密吸取该储备液适量,置于 10 mL 量瓶中,加台氏液制成质量浓度分别为 0.103 4, 1.033 6, 2.067 2, 5.168 0, 10.336 0, 20.672 0 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的系列对照品溶液,用于标准曲线的制备。

2.2 样品溶液的配制 精密称取适量盐酸小檗碱原料药、盐酸小檗胺原料药与盐酸维拉帕米片,加正常台氏液或高钙台氏液充分溶解并定容,配制成相应浓度的供试液,见表 1。

表 1 各组样品中药物的质量浓度

Table 1 Concentrations of drugs in samples from each group			
mg·L ⁻¹			
组别	No.	盐酸小檗胺 (A)	盐酸维拉帕米 (Ver)
正常环境	1	-	-
	2	35	-
	3	70	-
	4	-	100
高钙环境	5	35	-
	6	70	-

注:盐酸小檗碱(J)的质量浓度均为 70 mg·L⁻¹。

2.3 外翻肠囊模型的制备^[13-14] 实验前大鼠禁食 12 h,自由饮水,用过量 10% 水合氯醛腹腔注射麻醉处死,然后沿腹中线和腹白线剪开皮肤与肌肉,打开腹腔,分别取十二指肠、空肠、回肠各 14 cm,用 0 ℃ 台氏液洗净内容物,小心剥离肠段表面的肠系膜和脂肪。用自制硅胶软管插入肠管,小心翻转肠道,使肠黏膜面向外,浆膜层向内,用 0 ℃ 台氏液冲洗内表面,用手术线分别将翻转后的肠段一端结扎,另一端结扎于硅胶软管,形成囊状。向肠囊中加入台氏液 2 mL,放入含样品溶液 20 mL 的试管(25 mL)中,并置于 37 ℃ 恒温水浴锅中,期间向试管中持续通入氧气及二氧化碳的混合气体(95% O₂ 和 5% CO₂)以保持离体肠囊的活性。分别在 0, 30, 60, 90, 120 min 从肠囊内取样 200 μL,同时补加同温同体积的空白台氏液。实验结束后将肠管纵向剖开,自然摊于纸上测量长度和宽度,记录吸收面积(A)。

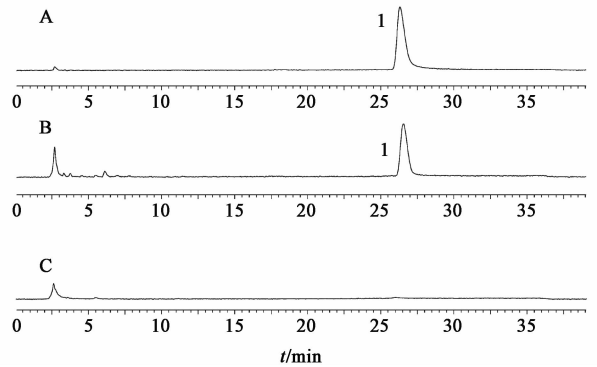
2.4 样品的处理 取外翻肠囊吸收样品液 200 μL,置于离心管中,离心(14 000 r·min⁻¹, 10 min),取上清液,用 0.22 μm 微孔滤膜过滤,精密吸取滤液 10 μL 进样分析。

2.5 色谱条件 采用 Swell Chromplus™ C₁₈ 色谱柱(4.6 mm × 250 mm, 5 μm),柱温 30 ℃,流动相乙腈(A)-0.02 mol·L⁻¹ 磷酸二氢钾水溶液(pH 2.8, B)梯度洗脱(0 ~ 32 min, 20% ~ 28% A),检测波长 345 nm,流速 1 mL·min⁻¹,进样量 10 μL。

2.6 方法学考察

2.6.1 专属性考察 取对照品溶液 + 空白肠吸收液、盐酸小檗碱肠吸收液、空白肠吸收液适量,按

2.5 项下 色谱条件测定,色谱图见图 1。结果显示盐酸小檗碱色谱峰峰形良好,空白肠吸收液对该色谱峰无干扰。



A. 空白肠吸收液 + 对照品; B. 供试品; C. 空白肠吸收液; 1. 盐酸小檗碱

图 1 盐酸小檗碱肠吸收液的 HPLC

Fig. 1 HPLC chromatograms of intestinal absorption solution of berberine hydrochloride

2.6.2 标准曲线制备 取系列对照品溶液,按 2.5 项下色谱条件检测,记录峰面积。以质量浓度为横坐标,峰面积为纵坐标,得盐酸小檗碱回归方程 $Y = 30462X - 3461.9$ ($r = 0.9996$),线性范围 0.1034 ~ 20.6720 mg·L⁻¹。

2.6.3 精密度试验 取 2.1 项下对照品储备液适量,置于 10 mL 量瓶中,加台氏液制成高、中、低 3 个质量浓度的盐酸小檗碱对照品溶液,按 2.5 项下色谱条件连续测定 6 次,计算日内精密度;连续测定 6 d,计算日间精密度。结果日内、日间精密度的 RSD 均 < 5.0%,符合生物样品的分析要求。

2.6.4 回收率试验 同 2.6.3 项下方法分别配制高、中、低 3 个质量浓度的盐酸小檗碱对照品溶液,按 2.5 项下色谱条件检测,计算回收率处于 95.50% ~ 104.99%,符合生物样品的分析要求。

2.6.5 重复性试验 同 2.6.3 项下方法分别配制高、中、低 3 个质量浓度的盐酸小檗碱对照品溶液,按 2.5 项下色谱条件检测,计算盐酸小檗碱峰面积的 RSD 均 < 1.0%,符合生物样品分析要求。

2.6.6 稳定性考察 取同一供试品溶液,分别于制备后 0, 0.5, 1, 1.5, 2 h 取样,按 2.5 项下色谱条件测定,计算盐酸小檗碱峰面积的 RSD 均 < 4.1%,说明供试品溶液在 2 h 内稳定性良好。

2.7 数据处理^[15-16] 分别按公式 $Q = C_n \times V_0 + V_1 \times \sum_{i=1}^{n-1} C_i$ 和单位面积吸收量 = Q/A 计算药物累积吸收量(Q)和单位面积吸收量。式中 C_n 表示第 n

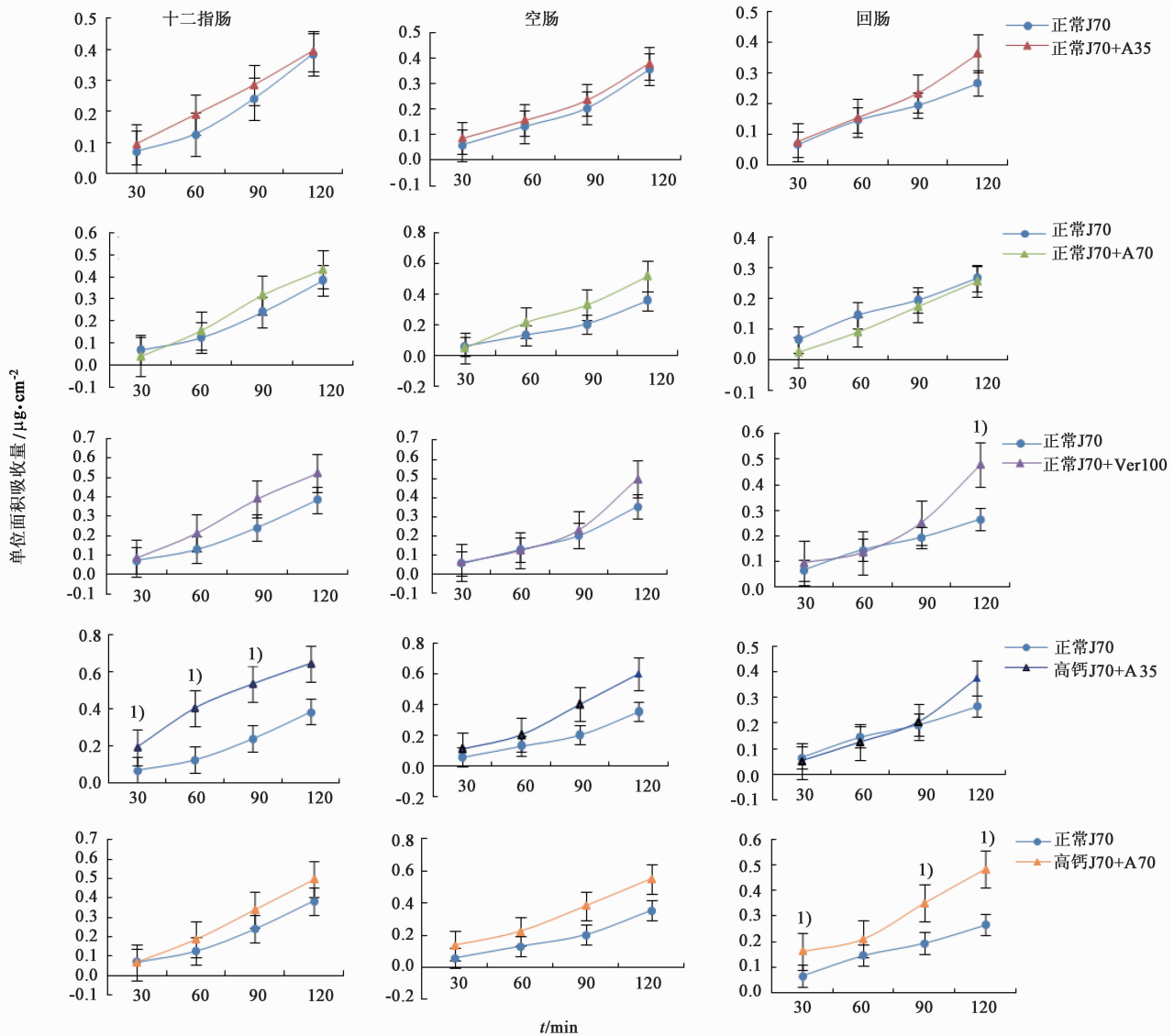
个时间点取样的实际检测质量浓度, V_0 为加入肠囊空白台氏液的体积, V_1 为每次取样的肠吸收液体积。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 利用 SPSS 21.0 进行分析, 采用单因素方差分析和两两多重比较, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义, 见表 2 和图 2。

由表 2 可知, 在不同组别中, 盐酸小檗碱在空肠的吸收相对较好, 但与其他肠段均无统计学意义, 提示盐酸小檗碱在肠道内无特定吸收窗。由图 2 可知, 与组 1 相应时间点相比, 120 min 时组 4 的单位面积吸收量在回肠段显著增加 ($P < 0.05$); 30, 60,

表 2 不同配伍组中盐酸小檗碱在各肠段的 $Q(\bar{x} \pm s, n = 5)$

Table 2 Q values of berberine hydrochloride in different intestinal segments from different compatibility groups ($\bar{x} \pm s, n = 5$) μg

组别	No.	十二指肠	空肠	回肠
正常环境	1	3.868 8 ± 1.486 0	4.628 0 ± 2.513 5	3.137 0 ± 0.619 9
	2	4.624 6 ± 1.106 5	4.993 7 ± 1.393 9	4.844 7 ± 0.664 1
	3	5.184 7 ± 1.959 8	6.522 5 ± 1.248 6	4.240 9 ± 1.134 0
	4	6.429 7 ± 0.591 4	6.850 0 ± 0.942 8	6.630 1 ± 0.617 5
高钙环境	5	6.420 8 ± 2.957 0	7.060 7 ± 4.580 0	4.524 7 ± 1.548 8
	6	5.967 1 ± 2.640 8	6.772 2 ± 2.752 4	5.185 5 ± 3.180 2



与同肠段正常 J70 组相比¹⁾ $P < 0.05$

图 2 不同配伍组中盐酸小檗碱在各肠段的单位面积吸收量-时间曲线 ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

Fig. 2 Uptake per unit area-time curves of berberine hydrochloride in each intestinal segment from different compatibility groups ($\bar{x} \pm s, n = 5$)

90 min 时组 5 在十二指肠的单位面积吸收量显著增加 ($P < 0.05$); 30, 90, 120 min 时组 6 在回肠的单位

面积吸收量显著增加 ($P < 0.05$)。证明组 4 中盐酸维拉帕米在回肠对盐酸小檗碱的吸收有显著促进

作用,组 5 中盐酸小檗胺在十二指肠对盐酸小檗碱的吸收有显著促进作用,组 6 中盐酸小檗胺在回肠对盐酸小檗碱的吸收有显著促进作用。其余配伍组的单位面积吸收量与组 1 无统计学差异,但相较于相同质量浓度的正常组,组 5 和组 6 中盐酸小檗碱的吸收更好,说明在高钙环境下盐酸小檗胺对盐酸小檗碱的吸收促进作用更明显。

3 讨论

本实验分别考察了正常和高钙情况下,盐酸小檗胺对盐酸小檗碱肠吸收特性的影响,证实了盐酸小檗胺对盐酸小檗碱的吸收有一定的促进作用,其高钙环境下更明显,说明盐酸小檗胺在病理情况下更好地促进了盐酸小檗碱的吸收,这可能与盐酸小檗胺对 P-gp 的抑制作用有关,其作用机制还有待进一步研究确认。外翻肠囊法具有操作简单、快捷及试验周期短等优点,但由于体内外条件有较大差异,如体内存在的肠道蠕动、血液循环、酶代谢等^[16-17]作用是体外试验无法完全模拟出来的,后续可以结合单向肠灌注法、在体肠循环法等在体或整体动物模型的方法,多层次、多环节地研究盐酸小檗胺对盐酸小檗碱吸收情况的影响。此外,在实验过程中由于取样、加空白台氏液以及受环境的影响,可能会导致肠囊内肠吸收液体积的变化,进而有可能对计算结果产生一定影响。为了使结果更准确,实验过程中应注意操作的规范性,同时增加平行组的数量,以减小实验误差。

盐酸小檗碱作为天然化合物,在治疗糖尿病及其并发症方面具有独特优势,其可通过调节平滑肌细胞内的 Ca^{2+} ,减轻链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠模型脑血管收缩能力,治疗糖尿病血管功能障碍^[18]。为了更好地应用盐酸小檗碱,首先要解决其口服吸收差、生物利用度低的问题。许多治疗糖尿病的药物是 P-gp 的底物,盐酸小檗碱也是 P-gp 底物之一。研究表明盐酸小檗碱生物利用度差的主要机制与 P-gp 活性有关,P-gp 能限制药物进入血液,导致药物的口服生物利用度低^[9-10,19]。实验研究表明 P-gp 抑制剂可以提高盐酸小檗碱的吸收,而盐酸小檗胺在一定条件下能抑制 P-gp 的表达,减少药物外排^[10-11]。另外,盐酸小檗胺对视网膜损伤有明显修复作用^[20];能够抑制糖尿病性白内障模型大鼠疾病发生与发展过程中视网膜细胞中的 DNA 损伤^[21];能改善高脂饮食-链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠体内代谢酶的活性、维持葡萄糖稳态,可作为治疗糖尿病的潜在药物^[22]。临床研究表明,2 型糖尿

病患者钙代谢异常^[23],血糖控制越差则具有生理活性的血清钙离子浓度越高^[24]。盐酸小檗胺作为一种天然来源的钙离子拮抗剂(钙调素拮抗剂),已有研究证明了其对钙离子内流异常的青光眼有一定治疗作用^[20]。本文研究表明盐酸小檗胺对盐酸小檗碱肠吸收有明显促进作用,同时,盐酸小檗胺还能发挥对糖尿病及其并发症的钙代谢异常的防治作用,故在后续研究中,有必要对不同浓度、不同比例的盐酸小檗碱与盐酸小檗胺的协同增效作用,采取统计学方法及相关的糖尿病及其并发症模型进行研究,进一步明确二者的协同增效作用机制。

[参考文献]

- [1] 熊燕,林瑗. 糖尿病并发症的研究进展[J]. 中国医师杂志,2017,19(10):1441-1449.
- [2] 陈丹丹,帅天姣,李娟,等. 糖尿病视网膜病变微血管神经病变发病机制的研究进展[J]. 国际眼科杂志,2018,18(5):844-846.
- [3] ZHANG L X, LONG J Y, JIANG W S, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016,375(9):905-906.
- [4] 李骋,何金枝,周学东,等. 黄连素调控胰岛素抵抗相关 2 型糖尿病的研究进展[J]. 中国中药杂志,2017,42(12):2254-2260.
- [5] PANG B, ZHAO L H, ZHOU Q, et al. Application of berberine on treating type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Endocrinol,2015,doi:10.1155/2015/905749.
- [6] 胡诚毅,莫志贤. 黄连素的药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(20):213-219.
- [7] ZHANG M, CHEN L. Berberine in type 2 diabetes therapy: a new perspective for an old antidiarrheal drug? [J]. Acta Pharm Sin B,2012,2(4):379-386.
- [8] Fratter, Servi B D. New oral delivery system to improve absorption of berberine; likely interaction of cationized chitosan with PG-P pump [J]. Int J Drug Deliv Tec, 2014,5(1):33-42.
- [9] 王广基. 药物代谢动力学[M]. 北京:化学工业出版社,2005:38.
- [10] PAN G Y, WANG G J, LIU X D, et al. The involvement of P-glycoprotein in berberine absorption[J]. Pharmacol Toxicol,2002,91(4):193-197.
- [11] LIU C S, ZHENG Y R, ZHANG Y F, et al. Research progress on berberine with a special focus on its oral bioavailability[J]. Fitoterapia,2016,109:274-282.
- [12] 赵艳玲,李柏岩,乔国芬,等. 小檗胺对 ROCC 介导的血管平滑肌细胞内游离钙的影响[J]. 中国药理学通报,2000,16(4):450-452.

- [13] 吴林霖,李梅,巩仔鹏,等. 基于大鼠离体外翻肠囊模型考察杜仲提取物在正常和自发性高血压状态下的肠吸收特性差异[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(9):15-21.
- [14] 黄斌,陈晓萌,张迎春,等. 元胡止痛方肠吸收液对大鼠离体胸主动脉环张力的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(5):117-120.
- [15] 秦海蛟,柳梦婷,唐力英,等. 肠外翻囊法研究淫羊藿肠吸收成分及其吸收特征[J]. 中国实验方剂学杂志,2015,21(22):163-168.
- [16] SA C L, LV H, BA Y Y, et al. The effects of notoginsenoside R₁ on the intestinal absorption of geniposide by the everted rat gut sac model [J]. J Ethnopharmacol,2012,142(1):136-143.
- [17] YANG H L, YI X Z, LI L, et al. Estimation of the iron absorption from ferrous glycinate-loaded solid lipid nanoparticles by rat everted intestinal sac model [J]. Food Sci Technol Res,2017,23(4):567-573.
- [18] MA Y G, ZHANG Y B, BAI Y G, et al. Berberine alleviates the cerebrovascular contractility in streptozotocin-induced diabetic rats through modulation of intracellular Ca²⁺ handling in smooth muscle cells [J]. Cardiovasc Diabetol, 2016, doi: 10.1186/s12933-016-0382-9.
- [19] Maeng H J, Yoo H J, Kim I W, et al. P-glycoprotein-mediated transport of berberine across Caco-2 cell monolayers[J]. J Pharm Sci,2002,91(12):2614-2621.
- [20] 曾凤. 小檗胺对兔急性高血压视网膜损伤保护作用的实验研究[J]. 衡阳:南华大学,2010.
- [21] 何浩,何海鹰,张家萍,等. 小檗胺对大鼠糖尿病性白内障模型中 DNA 损伤修复及致障过程的影响[J]. 中国生物化学与分子生物学报,1998,14(3):300-303.
- [22] Sankaranarayanan C, Nishanthi R, Pugalendi P. Ameliorating effect of berbamine on hepatic key enzymes of carbohydrate metabolism in high-fat diet and streptozotocin induced type 2 diabetic rats [J]. Biomed Pharmacother,2018,103:539-545.
- [23] 何玉玲,梁瑜祯. 内分泌疾病与钙代谢异常[J]. 临床内科杂志,2013,30(3):152-153.
- [24] 王婷,刘振国,张粉利,等. 2 型糖尿病患者血清钙浓度异常及其与糖化血红蛋白的关系[J]. 临床内科杂志,2016,33(4):265-266.

[责任编辑 刘德文]