

## 小檗碱对高脂饮食诱导的小鼠慢性肾脏损伤和巨噬细胞的影响

赵 晔<sup>1</sup>, 陈 文<sup>2</sup>, 朱一帆<sup>2</sup>, 刘 林<sup>1</sup>, 曹长春<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>南京医科大学附属南京医院肾内科, <sup>2</sup>胸心外科, 江苏 南京 210006)

**[摘要]** 目的: 观察小檗碱对高脂饮食诱导的小鼠慢性肾脏损伤的影响及肾脏内巨噬细胞的变化。方法: 将 30 只 6 周龄 C57BL/6 小鼠随机分为正常对照组、高脂饮食组、小檗碱治疗组, 每组 10 只, 检测总胆固醇、甘油三酯、血肌酐、尿素氮、胱抑素 C(Cys C)、24 h 尿量和尿白蛋白, HE 染色观察肾脏形态病理学变化。Western blot 检测白细胞介素(IL)-1 $\beta$  和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达水平。免疫荧光染色检测巨噬细胞标记物 F4/80 的表达变化。免疫组化染色观察 M1 型巨噬细胞标记物 iNOS 的表达情况。结果: 高脂饮食组小鼠血脂、Cys C、24 h 尿量和尿白蛋白水平显著升高( $P < 0.05$ ); IL-1 $\beta$ 、F4/80 和 iNOS 在肾脏表达显著增高( $P < 0.05$ )。小檗碱治疗组小鼠血脂、Cys C、24 h 尿量和尿白蛋白水平有所降低; IL-1 $\beta$ 、F4/80 和 iNOS 的表达均较高脂饮食组减少( $P < 0.05$ )。结论: 小檗碱可以减轻高脂饮食诱导的小鼠慢性肾脏损伤, 这种保护作用是通过减少肾脏组织浸润的巨噬细胞, 尤其是减少 M1 型巨噬细胞的浸润而发挥的。

**[关键词]** 小檗碱; 高脂饮食; 巨噬细胞; 慢性肾脏损伤

**[中图分类号]** R692

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2013)07-937-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20130717

## Effect of berberine on high-fat diet induced chronic kidney injury and macrophages in mice

Zhao Ye<sup>1</sup>, Chen Wen<sup>2</sup>, Zhu Yifan<sup>2</sup>, Liu Lin<sup>1</sup>, Cao Changchun<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Nephrology, <sup>2</sup>Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Nanjing Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the effect of berberine on high-fat diet induced mice chronic kidney injury and the macrophages in the kidney. **Methods:** A total of 30 C57BL/6 mice were randomly divided into the normal control group, high-fat diet group and berberine treatment group. At the end of experiment, the mice were sacrificed. Blood, urine and kidney tissue were collected. Blood was used for detecting total cholesterol, triglyceride, serum creatinine, urea nitrogen, cystamin C. Urine was used for detecting 24 h urinary albumin. Pathological changes were observed by light microscope by HE staining. The expression of IL-1 $\beta$  and iNOS were detected by Western blot. The expressions of F4/80 and iNOS were determined by immunofluorescence staining and immunohistochemistry staining, respectively. **Results:** Compared with the normal control group, total cholesterol, triglyceride, cystamine C, urine volume and 24 h urinary albumin were significantly higher in the high-fat diet group ( $P < 0.05$ ). The expressions of IL-1 $\beta$ , F4/80 and iNOS increased significantly in the high-fat diet group ( $P < 0.05$ ). Compared with the high-fat diet group, the berberine treatment group showed less aggravated kidney pathological changes. The expressions of IL-1 $\beta$ , F4/80 and iNOS in the berberine treatment group were decreased than in the high-fat diet group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Berberine may decrease the macrophages, especially the M1 macrophages and then intervene the chronic kidney injury induced by high-fat diet.

**[Key words]** berberine; high-fat diet; macrophage; chronic kidney injury

[Acta Univ Med Nanjing, 2013, 33(7): 937-942]

**[基金项目]** 中华医学会临床医学科研专项资金(09010290184), 江苏省医学重点人才(RC2011018)

\*通信作者 (Corresponding author), E-mail: caochangchun@njmu.edu.cn

随着人们生活方式的改变, 高血压、血脂代谢紊乱、肥胖等疾病的发病率不断升高, 促进了慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的发生、发展。有数据表明<sup>[1]</sup>, 我国成年人人群中 CKD 的发病率为 10.8%, 与发达国家相近, CKD 已经成为全球性公共健康问

题。越来越多的研究表明,脂质代谢紊乱与肾脏损伤关系密切<sup>[2-3]</sup>。脂质不仅可以加重各种病因引起的肾脏疾病,而且还直接造成肾脏损伤。

小檗碱,又称黄连素,具有多种药理作用,如抗感染、抗肿瘤<sup>[4]</sup>、降血糖<sup>[5]</sup>、降血脂<sup>[6]</sup>、提高胰岛素敏感性及改善胰岛素抵抗性<sup>[5,7]</sup>等,但具体作用机制尚不明确。推测小檗碱可能通过降脂、抗炎等药理作用对高脂性肾脏损伤发挥保护性作用。因此本研究旨在高脂饮食诱导的小鼠慢性肾脏损伤模型的基础上,应用小檗碱对其进行治疗来观察小檗碱的作用及肾脏中巨噬细胞的变化情况。

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

30只6周龄雄性C57BL/6小鼠,体重15~20g,SPF级,饲养于南京医科大学附属南京医院实验动物中心,适应性饲养1周后开始实验,控制室温25℃,湿度60%。30只小鼠随机分为3组,正常对照组、高脂饮食组、小檗碱治疗组,每组10只。正常对照组常规饲料喂养,高脂饮食组和小檗碱治疗组予高脂饮食(10%猪油、5%白糖、3%胆固醇、0.5%胆酸钠、0.2%丙基硫氧嘧啶、81.3%常规饲料)。喂养12周后,根据参考文献<sup>[4,8]</sup>,小檗碱治疗组及高脂饮食组继续高脂饮食喂养,同时小檗碱治疗组每日9~10点以小檗碱(美国Sigma公司)150mg/(kg·d)溶于1%羧甲基纤维钠灌胃,高脂饮食组则灌以等量1%羧甲基纤维钠,共6周。正常对照组继续常规饲料喂养和灌以等量1%羧甲基纤维钠。各组小鼠观察时间结束前1d,置代谢笼收集24h尿液,后用1%戊巴比妥按50mg/kg腹腔注射麻醉,腹主动脉放血处死动物。留取的血标本用于检测肌酐、尿素氮、甘油三酯、总胆固醇,采用颗粒增强透射免疫比浊法,由日本Olympus AU 640全自动生化分析仪测定。血清胱抑素C(Cys C)和24h尿白蛋白用ELISA试剂盒(上海翔升生物科技有限公司)测定。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 组织病理学检查

采血后留取的左侧肾脏10%中性福尔马林固定,常规石蜡包埋,3μm切片,HE染色,光镜下观察肾组织形态学变化。

#### 1.2.2 Western blot 检测白细胞介素(IL)-1β和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)

留取的右侧肾脏置于液氮贮存备用。4℃提取肾组织总蛋白,取50μg上样,10% SDS-PAGE电

泳、转膜、封闭,IL-1β抗体和iNOS抗体(1:200,美国Santa Cruz公司)4℃孵育过夜,TBST洗膜,二抗(1:4000,北京中杉金桥)室温杂交,TBST洗膜后,暗室内压片显影。实验以GAPDH蛋白表达作为参照。

#### 1.2.3 免疫荧光染色

新鲜肾脏组织包埋剂固定后切成4μm备用;切片4%多聚甲醛固定;山羊血清封闭液封闭;大鼠抗小鼠F4/80单克隆抗体(1:200,美国Abcam公司),荧光二抗(1:300,北京中杉金桥)。采用HPIAS-2000型高清晰度彩色病理图像分析系统进行结果分析。每个标本取4张切片,每张切片随机计数3个高倍镜视野,每个视野计数100个细胞,胞膜表达红色信号者即为阳性细胞,求其平均阳性率。阳性细胞百分率=[阳性细胞数/(阳性细胞数+阴性细胞数)]×100%。

#### 1.2.4 免疫组织化学

采用枸橼酸盐缓冲液高温高压法抗原修复,兔抗小鼠iNOS多克隆抗体(1:200,美国Santa Cruz公司),即用型PV6001免疫组化试剂盒(北京中杉金桥),显微镜下观察DAB显色,胞浆出现棕黄或棕褐色颗粒为阳性细胞。结果分析方法同免疫荧光染色。

### 1.3 统计学方法

所有统计分析均用SPSS19.0软件包。连续变量以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法, $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 小檗碱降低小鼠血脂、Cys C和24h尿白蛋白水平

肾功能和血脂分析显示高脂饮食组和小檗碱治疗组与正常对照组相比,甘油三酯、总胆固醇、Cys C、24h尿量和尿白蛋白水平显著升高( $P < 0.05$ ),但血肌酐和尿素氮未见显著差异( $P > 0.05$ )。小檗碱治疗组与高脂饮食组相比,总胆固醇、甘油三酯、Cys C、24h尿量和尿白蛋白水平有所下降,差别具有统计学意义( $P < 0.05$ ,表1)。

### 2.2 小檗碱改善小鼠肾脏病理形态学变化,减轻高脂饮食诱导的慢性肾脏损伤

HE染色显示高脂饮食组小鼠肾组织出现肾小球肥大,系膜区细胞增多,系膜基质轻度增生,偶见节段性肾小球硬化,肾小管间质纤维化,可见间质细胞增多,炎症细胞浸润。小檗碱治疗组与高脂饮食组

表 1 各组小鼠胱抑素 C、血肌酐、尿素氮、甘油三酯、总胆固醇、24 h 尿量、24 h 尿蛋白水平

Table 1 The levels of Cystatin C, serum creatinine, blood urea nitrogen, triglycerides, total cholesterol, 24 h urine output, 24 h urinary albumin in rats of each group ( $\bar{x} \pm s$ )

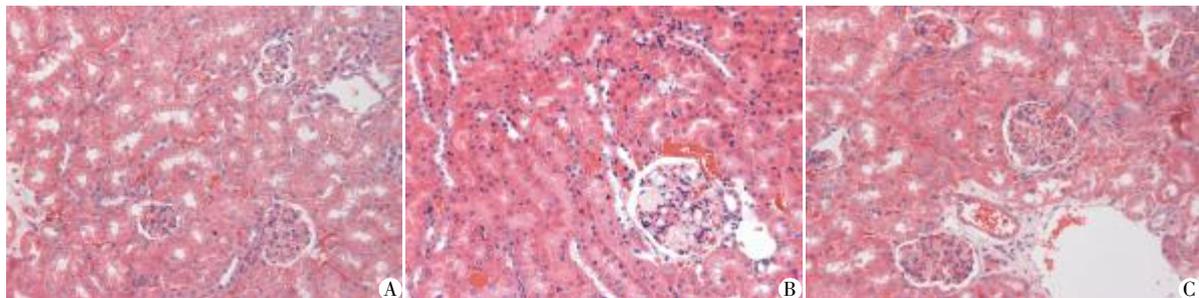
组 别	n	Cys C (mg/L)	血肌酐 ( $\mu\text{mol/L}$ )	尿素氮 ( $\mu\text{mol/L}$ )	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	24 h 尿量 (ml)	24 h 尿白 蛋白( $\mu\text{g/d}$ )
正常对照组	10	0.36 $\pm$ 0.79	37.82 $\pm$ 3.90	6.80 $\pm$ 0.87	1.57 $\pm$ 0.32	5.72 $\pm$ 0.76	1.15 $\pm$ 0.22	39.32 $\pm$ 5.60
高脂饮食组	10	0.71 $\pm$ 0.93*	42.13 $\pm$ 5.25	7.52 $\pm$ 1.37	3.79 $\pm$ 0.94*	8.58 $\pm$ 0.72*	1.48 $\pm$ 0.36*	139.39 $\pm$ 9.74*
小檗碱治疗组	10	0.51 $\pm$ 0.43**	41.12 $\pm$ 5.47	7.51 $\pm$ 0.94	2.40 $\pm$ 0.52**	6.66 $\pm$ 0.80**	1.20 $\pm$ 0.17#	73.82 $\pm$ 7.41**

与正常对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与高脂饮食组比较,\*\* $P < 0.05$ 。

相比,小鼠肾组织损伤减轻,肾小球肥大不明显,系膜细胞和系膜基质增生被抑制,肾小管纤维化减轻,炎症细胞浸润减少(图 1)。

2.3 小檗碱减轻小鼠肾脏慢性炎症状态,抑制炎症因子 iNOS 和 IL-1 $\beta$  表达

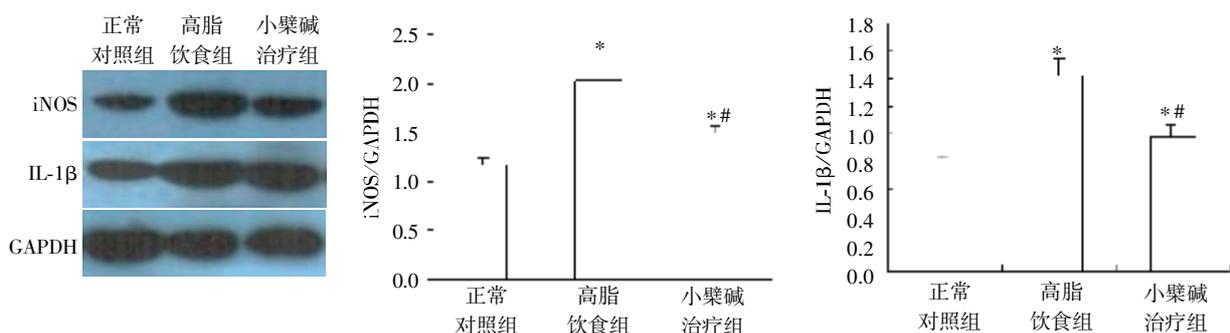
Western blot 检测显示高脂饮食组 iNOS 和 IL-1 $\beta$  表达量较其他两组表达明显增高( $P < 0.05$ )。小檗碱治疗组与高脂饮食组相比,Western blot 检测显示 iNOS 和 IL-1 $\beta$  表达有所下降,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ,图 2)。



A: 正常对照组;B: 高脂饮食组;C: 小檗碱治疗组。

图 1 各组肾脏组织病理改变(HE,  $\times 400$ )

Figure 1 Pathological changes of kidney tissue (HE,  $\times 400$ )



与正常对照组比较,\* $P < 0.05$ ;与高脂饮食组比较,\*\* $P < 0.05$ 。

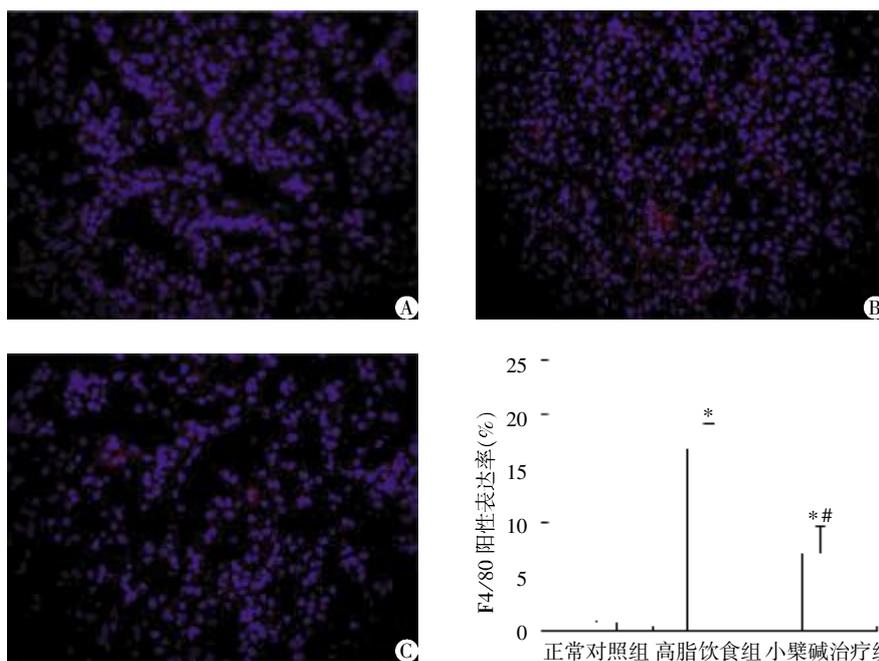
图 2 各组 iNOS 和 IL-1 $\beta$  蛋白表达情况(Western blot)

Figure 2 Expressions of iNOS and IL-1 $\beta$  protein in each group (Western blot)

2.4 小檗碱抑制 F4/80 表达,减少总巨噬细胞浸润  
免疫荧光染色可见高脂饮食组小鼠肾组织较多红色信号在胞膜表达,提示 F4/80 表达较强,而小檗碱治疗组较高脂饮食组表达减少,计算总巨噬细胞阳性率降低( $P < 0.05$ ,图 3)。

2.5 小檗碱抑制 iNOS 表达,减少 M1 型巨噬细胞浸润

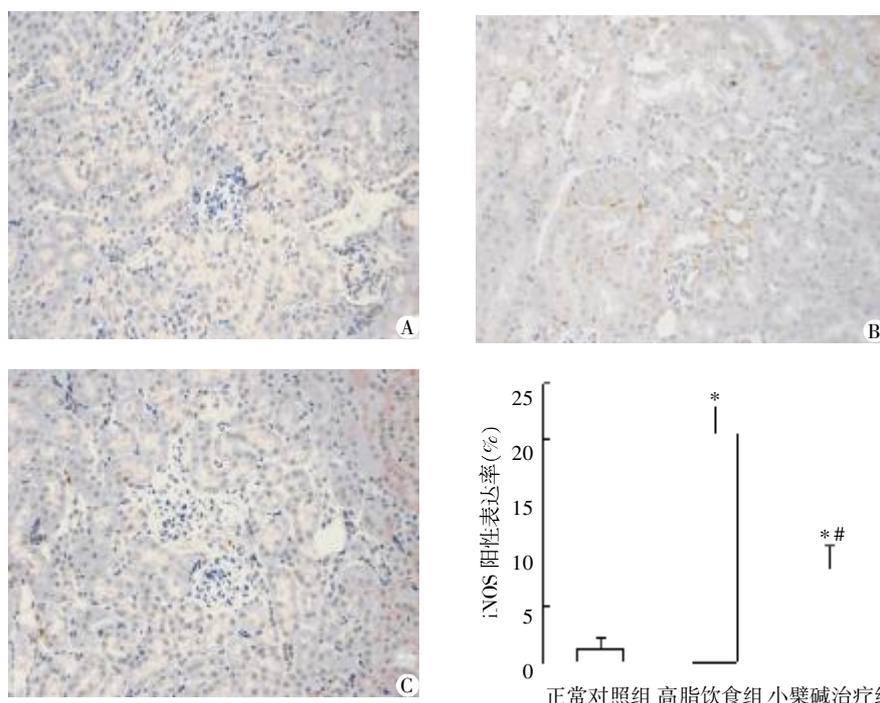
免疫组化染色发现高脂饮食组小鼠肾组织 iNOS 在 3 组中表达最多,而小檗碱治疗组较高脂饮食组表达减少,M1 型巨噬细胞减少( $P < 0.05$ ,图 4)。



A: 正常对照组; B: 高脂饮食组; C: 小檗碱治疗组。与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与高脂饮食组比较, \* $P < 0.05$ 。

图3 各组肾组织 F4/80 表达情况(免疫荧光,  $\times 400$ )

Figure 3 F4/80 expression of nephridial tissue in each group (Immunofluorescence,  $\times 400$ )



A: 正常对照组; B: 高脂饮食组; C: 小檗碱治疗组。与正常对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与高脂饮食组比较, \* $P < 0.05$ 。

图4 各组肾组织 iNOS 表达情况(免疫组化,  $\times 400$ )

Figure 4 iNOS expression of nephridial tissue in each group (Immunohistochemistry,  $\times 400$ )

### 3 讨论

给予动物高脂饮食可以诱导出明显的肥胖和脂质代谢紊乱,造成肾小球和肾小管形态学和功能学

的改变。这是一种简单易行、能够回避药物、基因改造和手术等因素的可控性的脂质诱导的慢性肾脏疾病模型<sup>[9-14]</sup>。该模型的发病过程及特征与人类代谢综合征的临床过程类似。代谢综合征所造成的肾脏

损伤,主要表现就是微量白蛋白尿<sup>[13]</sup>。正常情况下,由于肾小球滤过膜的屏障分子筛作用,绝大部分的白蛋白不能通过。但炎症、代谢异常、免疫损伤等会导致肾脏固有细胞损伤,滤过膜通透性增高,首先表现为尿中白蛋白增多。所以尿微量白蛋白是早期发现肾病最敏感、最可靠的诊断指标。而 Cys C 是一种反映肾小球滤过率变化的理想同源标志物,可以反映出早期肾脏损害情况。有研究证实血清中 Cys C 的浓度与肾小球滤过率呈明显的负相关,当肾小球出现轻微损伤时,血清中 Cys C 浓度即可出现升高,并随着病情的加重而逐渐增高<sup>[15]</sup>。Cys C 是较血肌酐、尿素氮有更高敏感性和特异性的指标,对评估肾小球滤过率也有着非常重要的价值。

脂质作为一种重要的危险因素,诱导的肾脏损伤在本质是一种低程度的慢性炎症状态,炎症反应贯穿于脂质肾损伤的整个过程,是疾病发生发展的中心环节<sup>[16]</sup>。其在组织学上反映出的重要特征就是单核/巨噬细胞在病变区域,包括肾小球和肾小管间质的浸润。有研究表明<sup>[4]</sup>,高糖高脂饮食能促进巨噬细胞大量增殖和聚集,同时发现被糖氧化修饰的低密度脂蛋白(LDL)也会促进巨噬细胞增殖。高糖高脂可影响与巨噬细胞表达相关的一系列脂代谢蛋白,加快巨噬细胞的脂质积聚,向泡沫细胞转化,加速疾病进程。造成肾脏损伤的炎症因子,也主要来自巨噬细胞,如 IL-1、IL-6、IL-18、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、一氧化氮(NO)等。

巨噬细胞是具有多面性、多功能的细胞,表现出显著的异质性。当微环境信号改变时,巨噬细胞会经历不同的激活转型,包括经典的促炎症细胞型(也称为 M1 型)和替代激活的发挥抗炎作用 M2 分化型细胞,但造成组织或机体损伤的是 M1 型<sup>[17]</sup>。当巨噬细胞维持在 M1 型状态时,能够保持与肾小球系膜细胞或肾小管上皮细胞不断交互应答,分泌炎症介质如 IL-1、IL-6、NO、TNF- $\alpha$  等,持续炎症状态;另一方面,如果维持活化的因素终止,巨噬细胞会向 M2 型分化,分泌抑制性细胞因子如 IL-10 等,肾脏则会出现炎症消退和组织损伤修复、纤维化的表现<sup>[18-20]</sup>。NO 是一种重要的炎症介质,主要由 iNOS 合成。iNOS 在正常生理情况下通常不表达,只在缺氧、炎症等因素作用下受到某些刺激物,如细胞脂多糖、TNF、IL 的刺激时产生,主要分布在巨噬细胞和炎症区域周围上皮细胞内。M1 和 M2 型巨噬细胞可以通过巨噬细胞分泌的细胞因子和精氨酸(Arg)代谢途径用来区分。正常情况下,iNOS 与 I 型精氨酸酶

(Arg-1)的表达和活性在巨噬细胞中受到严格调控,两者动态平衡在维持巨噬细胞功能与功能稳态中发挥重要作用。M1 型巨噬细胞呈现 iNOS 高表达和 Arg-1 低活性,而 M2 型巨噬细胞则表现为 IL-10 高表达和 Arg-1 高活性<sup>[17]</sup>。所以,iNOS 表达可用于鉴定 M1 型巨噬细胞,而 Arg-1 的表达是鉴定 M2 型巨噬细胞较为理想的表型指标。本实验发现,与正常对照组相比,高脂饮食诱导的小鼠慢性肾脏损伤模型中,总巨噬细胞浸润增多,M1 型巨噬细胞表达也增多,IL-1 $\beta$ 、iNOS 表达增多,肾脏病理改变和损伤也更明显。

研究证明,小檗碱不仅有降低血糖、调节血脂、改善微循环、抗氧化等作用,同时还有明显的抗炎、免疫调节作用<sup>[21-22]</sup>。研究表明,这些药理作用一方面与通过激活细胞外调节激酶(ERK)信号通路,促进 LDL 受体的表达,从而降低血脂有关<sup>[7]</sup>;另一方面,与抑制核因子(NF)- $\kappa$ B 通路,进而抑制血管新生<sup>[23]</sup>、抑制细胞增殖以及细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、转化生长因子(TGF)- $\beta$ 1、iNOS 和 TNF- $\alpha$  等炎症介质的表达有关<sup>[24-26]</sup>。本研究发现,小檗碱治疗后,小鼠血脂、Cys C 和尿白蛋白都得以下降,肾脏病理学损伤减轻,总巨噬细胞浸润减少,M1 型随之减少,IL-1 $\beta$  也较前表达减少。本课题组前期的研究也发现,小檗碱能够抑制 NF- $\kappa$ B 促炎症反应有关的亚单位 p65 蛋白及 I $\kappa$ B- $\alpha$  表达,抑制 IL-18、TGF- $\beta$ 1、Ki-67 等炎症介导的慢性肾损伤<sup>[27-28]</sup>。所以本文推测,小檗碱发挥的作用可能与以上两条信号通路相关,最终通过减少 M1 型巨噬细胞数目和(或)增加 M2 型巨噬细胞数目,减少促炎因子分泌和(或)增加抑制因子分泌,减轻炎症损伤,促进修复和纤维化进程。值得指出的是,M2 型巨噬细胞表达和活化情况尚不明确,有待进一步研究。

本研究通过高脂饮食成功诱导了小鼠慢性肾脏损伤模型。通过检测小檗碱治疗前后血脂、Cys C 和尿白蛋白水平,肾组织 IL-1 $\beta$ 、iNOS 和 F4/80 表达以及病理形态学变化,表明使用小檗碱可有效减轻慢性肾脏损伤。但小檗碱能否用于临床治疗相关疾病尚需进一步研究探索。

#### [参考文献]

- [1] Zhang L, Wang F, Wang W, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey [J]. *Lancet*, 2012, 379(9818): 815-822
- [2] Bobulescu IA. Renal lipid metabolism and lipotoxicity [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2010, 19(4): 393-402

- [3] Gopal F, Deshmukh A, Shah S, et al. Triad of metabolic syndrome, chronic kidney disease, and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria death by overeating [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57 (23): 2303-2308
- [4] 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): 1344-1351
- [5] Wang L, Liu L, Shi Y, et al. Berberine induces caspase-independent cell death in colon tumor cells through activation of apoptosis-inducing factor [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (5): e36418
- [6] Yin J, Xing H, Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Metabolism*, 2008, 57 (5): 712-717
- [7] Zhou L, Yang Y, Wang X, et al. Berberine stimulates glucose transport through a mechanism distinct from insulin [J]. *Metabolism*, 2007, 56 (3): 405-412
- [8] 尚文斌, 刘佳, 于希忠, 等. 小檗碱对肥胖小鼠炎症因子分泌和炎症信号通路的作用 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35 (11): 1474-1477
- [9] Lamharzi N, Renard CB, Kramer F, et al. Hyperlipidemia in concert with hyperglycemia stimulates the proliferation of macrophages in atherosclerotic lesions: potential role of glucose-oxidized LDL [J]. *Diabetes*, 2004, 53 (12): 3217-3225
- [10] Ma LJ, Corsa BA, Zhou J, et al. Angiotensin type 1 receptor modulates macrophage polarization and renal injury in obesity [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300 (5): F1203-1213
- [11] Kanters E, Pasparakis M, Gijbels MJ, et al. Inhibition of NF-kappa B activation in macrophages increases atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice [J]. *J Clin Invest*, 2003, 112 (8): 1176-1185
- [12] Declèves AE, Mathew AV, Cunard R, et al. AMPK mediates the initiation of kidney disease induced by a high-fat diet [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22 (10): 1846-1855
- [13] Deji N, Kume S, Araki S, et al. Structural and functional changes in the kidneys of high-fat-induced obese mice [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296 (1): F118-126
- [14] Kume S, Uzu T, Araki S, et al. Role of altered renal lipid metabolism in the development of renal injury induced by a high-fat diet [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18 (10): 2715-2723
- [15] Servais A, Giral P, Bernard M, et al. Is serum cystatin-C a reliable marker for metabolic syndrome? [J]. *Am J Med*, 2008, 121 (5): 426-432
- [16] 李学旺, 李航. 炎症是脂质异常介导的动脉粥样硬化和肾脏损害的中心环节 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2005, 21 (9): 499-501
- [17] Mosser DM. The many faces of macrophage activation [J]. *J Leukoc Biol*, 2003, 73 (2): 209-212
- [18] Lee S, Huen S, Nishio H, et al. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22 (2): 317-326
- [19] Pasparakis M. Regulation of tissue homeostasis by NF-kappaB signalling: implications for inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9 (11): 778-788
- [20] Ricardo SD, van Goor H, Eddy AA. Macrophage diversity in renal injury and repair [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118 (11): 3522-3530
- [21] Lu DY, Tang CH, Chen YH, et al. Berberine suppresses neuroinflammatory responses through AMP-activated protein kinase activation in BV-2 microglia [J]. *J Cell Biochem*, 2010, 110 (3): 697-705
- [22] Ma X, Jiang Y, Wu A, et al. Berberine attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice [J]. *PLoS One*, 2010, 5 (10): e13489
- [23] Hamsa TP, Kuttan G. Antiangiogenic activity of berberine is mediated through the downregulation of hypoxia-inducible factor-1, VEGF, and proinflammatory mediators [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2012, 35 (1): 57-70
- [24] Jiang Q, Liu P, Wu X, et al. Berberine attenuates lipopolysaccharide-induced extracellular matrix accumulation and inflammation in rat mesangial cells: involvement of NF-kappaB signaling pathway [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 331 (1): 34-40
- [25] Liu W, Zhang X, Liu P, et al. Effects of berberine on matrix accumulation and NF-kappa B signal pathway in alloxan-induced diabetic mice with renal injury [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 638 (1-3): 150-155
- [26] Huang Z, Meng S, Wang L, et al. Suppression of oxLDL-Induced MMP-9 and EMMPRIN Expression by Berberine via Inhibition of NF-kappaB Activation in Human THP-1 Macrophages [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2012, 295 (1): 78-86
- [27] 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
- [28] Wan X, Chen X, Liu L, et al. Berberine ameliorates chronic kidney injury caused by atherosclerotic renovascular disease through the suppression of NF-kappaB signaling pathway in rats [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (3): e59794