

小檗碱对压力负荷所致心肌肥厚大鼠的保护作用

于怡卉,李明慧,张瑶俊,胡作英*

(南京医科大学附属南京医院心内科,江苏 南京 210006)

[摘要] **目的:**通过动物实验探讨小檗碱(Berberine)对压力负荷所致大鼠心肌肥厚模型的保护作用,并探讨其作用机制。**方法:**通过主动脉缩窄术构建大鼠心肌肥厚模型,将造模成功的 16 只 SD 大鼠随机分为模型组及模型+小檗碱组,另外将假结扎主动脉的 8 只大鼠入组假手术组。术后 4 周,利用心脏超声测定大鼠的心功能指标;HE、Masson 及 TUNEL 染色等分子生物学方法测定心肌细胞大小、心脏纤维化、心肌细胞凋亡等指标;同时使用 RT-qPCR 法检测左室心肌组织心房利钠因子(ANP) mRNA 的表达;采用 Western blot 的方法检测内质网应激相关指标 Bip/GRP78 和 CHOP 的蛋白表达情况。**结果:**与模型组相比,小檗碱可明显改善主动脉缩窄所致的心功能紊乱,显著降低心肌细胞大小($P < 0.05$)、心脏组织的纤维化程度以及心肌细胞凋亡比率($P < 0.05$);Western blot 结果表明,小檗碱治疗可明显降低长期压力超负荷所致的内质网应激相关指标 Bip/GRP78 和 CHOP 的表达的增加($P < 0.05$)。**结论:**小檗碱可显著改善压力超负荷所致的心肌肥厚及心功能紊乱,抑制心肌细胞凋亡,对肥厚型心肌起保护作用,且此种心脏保护性作用可能与其抑制压力负荷所致的内质网应激相关。

[关键词] 小檗碱;主动脉缩窄;心肌肥厚;内质网应激;心肌细胞凋亡

[中图分类号] R542.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2015)01-040-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20150109

Cardioprotective effects and mechanisms of Berberine on pressure overload induced cardiac hypertrophy in rats models

Yu Yihui, Li Minghui, Zhang Yaojun, Hu Zuoying*

(Division of Cardiovascular Medicine, Nanjing Hospital Affiliated to NJMU, Nanjing 210006, China)

[Abstract] **Objective:**To investigate the beneficial effects and the potential molecular mechanisms of Berberine on cardiac hypertrophy induced by pressure overload in rats. **Methods:** Transverse aortic constriction (TAC) surgery was conducted to set cardiac hypertrophy model in rats. There were three groups; the sham group ($n=8$), the TAC group ($n=8$), and the TAC + Berberine group ($n=8$). Echocardiography was performed to evaluate the cardiac function 4 weeks after the TAC surgery. Histopathology staining, Masson trichrome staining, TUNEL staining, and other molecular biology methods were performed to measure myocardial cell size, cardiac fibrosis, myocardium cell apoptosis, and other indexes. The mRNA expression of atrial natriuretic factor (ANP) was detected by RT-qPCR. To evaluate endoplasmic reticulum (ER) stress level, Western blotting was carried out to test the expression of ER stress associated proteins Bip/GRP78 and CHOP. **Results:** Compared with the TAC group, Berberine significantly improved cardiac hypertrophy situation ($P < 0.05$), reduced myocardial interstitial fibrosis and cardiac apoptosis ($P < 0.05$). Western blotting showed that Berberine administration remarkably decreased the expression of Bip/GRP78 and CHOP induced by TAC surgery ($P < 0.05$). **Conclusion:** Berberine could protect hypertrophic myocardium by attenuating TAC-induced cardiac hypertrophy and dysfunction and inhibiting myocardial cell apoptosis, and that cardioprotective effect of Berberine is, at least in part, associated with reducing endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis.

[Key words] berberine; transverse aortic constriction; hypertrophy; endoplasmic reticulum stress; apoptosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2015, 35(01):040-045]

[基金项目] 江苏省普通高等学校研究生科研创新项目(2013CXLL11-511)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: 18262635951@163.com

心肌肥厚是心脏对于各种不同的生物力学以及神经体液刺激所产生的一种适应性和代偿性的反应,如原发性或继发性高血压、心脏瓣膜疾病等压力负荷过度性疾病^[1]。虽然早期心肌肥厚对于维持正常心功能具有一定的代偿意义,但是长期的心肌肥厚可导致心功能紊乱及心力衰竭,显著增加心源性猝死的风险性,严重威胁人类生命^[2]。尽管人们在对心肌肥厚的发病机制以及新的治疗靶点的研究方面取得了一定进展,但其较高病死率使得心力衰竭仍然是一个主要的公共卫生问题^[3]。因此,深入研究心肌肥厚的病理生理机制,探索更加安全有效的药物,一直是我国心血管防治领域的研究热点。近年来小檗碱心脏保护作用的研究也越来越多,比如其抗心律失常^[4]、抗高血压^[5]、抗心肌肥厚作用^[6]及通过降低胆固醇^[7]来防止动脉粥样硬化从而保护心脑血管等作用。然而小檗碱抗压力负荷所致心肌肥厚的具体机制并不是很清楚。

因此,本课题旨在通过建立大鼠心肌肥厚压力超负荷模型,研究小檗碱对心肌肥厚的保护作用,并探讨其作用机制,为治疗心肌肥厚提供新的理论依据和治疗新靶点。

1 材料和方法

1.1 材料

清洁级雄性 SD 大鼠,体重 200~220 g,由南京医科大学实验动物中心提供[合格证号:SCXK(苏)2008-0004]。

小檗碱 Berberine(Sigma 公司,美国),兔抗大鼠 GRP78 多克隆抗体、兔抗大鼠 CHOP 多克隆抗体、兔抗大鼠 GAPDH、AP 标记山羊抗兔 IgG (Cell Signal Technology 公司,美国),TRIzol (Invitrogen 公司,美国),蛋白提取试剂盒(南京凯基生物科技发展有限公司),RT-qPCR 试剂盒 (TaKaRa 公司,日本),电泳仪、电泳槽(BIO-RAD 公司,美国)。

1.2 方法

1.2.1 动物模型制备及分组

类似其他文献提到制备 TAC 的模型^[8],简单说来,用 10%的水合氯醛麻醉 SD 大鼠(0.03 ml/kg,腹腔注射),术中使用呼吸机正压通气(型号:ALC-V8S,Alcott Biotech Co,上海),用 4-0 手术线在无名动脉和左颈总动脉之间将主动脉结扎于 22 号针头上,随后将针头退出。假手术组不结扎手术线,其他与模型组相同,动物模型建成之后,将主动脉缩窄组动物随机分为模型组($n = 8$)和模型+小檗碱组($n = 8$),且术后

即可给予小檗碱组灌胃治疗[10 mg/kg·d]。假手术组和模型组用等量的生理盐水灌胃,4 周后进行各项指标检测。

1.2.2 超声心动图检测

术后 4 周,用 Vevo770 型多普勒超声仪检测各组大鼠心功能。二维超声切面显示左室短轴,M 超声测量室间隔收缩期厚度(IVSs)、室间隔舒张期厚度(IVSd)、左室收缩末期内径(LVIDs)、左室舒张末期内径(LVIDd)、左室收缩末期后壁厚度(LVPWs)、左室舒张末期后壁厚度(LVPWd)、收缩末期左室容积(LVvols)、左室舒张末期容积(LVvold),计算左室射血分数(EF)和左室短轴缩短率(FS)。

1.2.3 HE 染色

大鼠心肌肥厚的组织学测定取多聚甲醛固定的心室肌,石蜡包埋、切片,片厚约 4 μm ,常规 HE 染色观察心肌细胞排列以及细胞及细胞核形态情况,用 Image-ProPlu 图像分析软件,在 400 倍视野下,每个标本随机取 5 个视野,每个视野选择细胞边界清楚且细胞核位于细胞中央的 10 个心肌细胞,测量心肌细胞截面积,以相对假手术组比值作为测量结果。

1.2.4 Masson 染色

利用苏木素、酸性品红和苯胺蓝对结缔组织、神经嗜银颗粒、胶原纤维等组织染色,染色后用苯胺蓝液复染,胶原纤维呈蓝色;胞质、肌纤维和红细胞红色;胞核蓝褐色。

1.2.5 TUNEL 染色

经过脱蜡、复水、灭活、水洗、加抗体、DAB 显色、苏木精轻度复染等步骤后,正常心肌细胞核蓝染,凋亡心肌细胞呈棕黄色,染色质凝聚、浓缩,利用正置显微镜以及 Image-ProPlus 软件分析心肌细胞的凋亡情况。

1.2.6 RT-qPCR

称取一定量的组织,加入 TRIzol 试剂,提取总 RNA,RT-qPCR 反应体系为 20 μl ,反应条件按试剂盒说明进行。PCR 引物序列见表 1。

1.2.7 Western blot

取适量的大鼠心脏左心室组织,充分研磨后使用蛋白提取试剂盒提取蛋白,使用 BCA 法测量蛋白浓度。待 10%聚丙烯酰胺凝胶电泳分离后用半干转法将凝胶电泳分离的蛋白分子转移到直径为 0.45 nm PVDF 膜上,5%的小牛血清白蛋白(BSA)室温封闭 1 h,加入相应 GRP78、CHOP 和 GAPDH 抗体(1:2 000 稀释),孵育过夜。用 TBST 洗 3 次,每

表 1 PCR 引物序列

Table 1 Sequences of PCR primers

基因名	引物序列(5'→3')	片段长度
ANP	上游 ACCACCTGGAGGAGAAG	141 bp
	下游 TCTGAGACGGGTTGACTT	
GAPDH	上游 TGTCTGGAGTCTACTGGCGTCTT	151 bp
	下游 GAGGGAGTTGTCATATTTCTCGTGGT	

次 10 min, AP 标记山羊抗兔二抗(1:3 000 稀释), 室温孵育 2 h, 用 TBST 洗 3 次, 每次 10 min, 与化学发光试剂 ECL 反应后曝光、显影及定影, 最后对结果进行灰度分析, 以相对于内参 GAPDH 的灰度代表目的蛋白的相对表达量。

1.3 统计学方法

所有数据应用 SPSS18.0 统计软件进行统计学分析。数据均采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 多组比较用单因素方差分析, 组间的两两比较用 LSD, 以 $P \leq 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

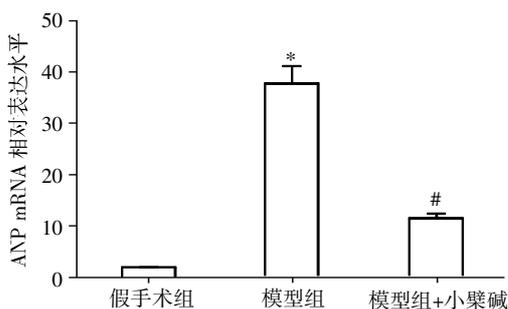
表 2 3 组动物各项心超参数的比较

Table 2 Comparison of echocardiographic parameters among the three groups

(n=8, $\bar{x} \pm s$)

组别	EF (%)	FS (%)	IVSd (mm)	IVSs (mm)	LVIDd (mm)	LVIDs (mm)	LVPWd (mm)	LVPWs (mm)	LVold (μl)	LVols (μl)
假手术组	70.34±3.37	41.15±2.82	1.60±0.05	2.74±0.38	7.46±0.23	5.36±1.92	1.68±0.11	2.91±0.16	295.36±19.86	87.61±12.20
模型组	52.07±2.90***	27.53±1.80***	2.91±0.64**	3.86±0.60*	7.06±0.32	5.12±0.35	2.89±0.34***	3.43±0.13	246.36±25.13	125.62±19.52*
小檗碱组	65.25±3.92#	36.81±3.38#	2.05±0.21#	3.11±0.32	6.81±0.77	4.28±0.26	2.31±0.26**	3.19±0.39	233.67±53.15	82.54±11.92#

EF: 射血分数; FS: 左室短轴缩短率; IVSd: 室间隔舒张期厚度; IVSs: 室间隔收缩期厚度; LVIDd: 左室舒张末期内径; LVIDs: 左室收缩末期内径; LVPWd: 左室舒张末期后壁厚度; LVPWs: 左室收缩末期后壁厚度; LVold 左室舒张末期容积; LVols: 左室收缩末期容积; 与假手术组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。



与假手术组相比, * $P < 0.05$; 与模型组相比, # $P < 0.05$ (n=8)。

图 1 小檗碱对主动脉缩窄所致心肌肥厚大鼠 ANP 表达的影响

Figure 1 Effect of Berberine on the mRNA expression of ANP increased by TAC in rats

长期的压力负荷使得模型组心肌细胞排列紊乱, 细胞及细胞核形态不规整, 细胞横截面积明显增大($P < 0.05$); 小檗碱治疗组心肌细胞排列整齐, 细胞及细胞核形态规整, 心肌细胞横截面积明显减小($P < 0.05$), 说明小檗碱能显著抑制由主动脉缩

2 结果

2.1 小檗碱对主动脉缩窄所致心肌肥厚大鼠心功能的影响

主动脉缩窄术后, 模型组的 EF、FS 显著降低($P < 0.05$), IVsd、LVPWd 显著升高($P < 0.01$)表示造模成功; 与模型组相比, 小檗碱治疗后 EF、FS 明显升高($P < 0.05$), IVsd、LVPWd、LVvols 显著降低($P < 0.05$), 表明小檗碱能有效改善主动脉缩窄所致大鼠的心肌肥厚和心功能紊乱(表 2)。

2.2 小檗碱对主动脉缩窄所致心肌肥厚大鼠左室 ANP mRNA 表达的影响

与假手术组相比, 模型组心脏 ANP 的 mRNA 表达水平明显上调($P < 0.05$), 小檗碱治疗后左室 ANP 表达明显减少($P < 0.05$, 图 1)。

2.3 小檗碱对主动脉缩窄所致心肌肥厚大鼠心肌横截面积的影响

窄诱导的心肌肥厚(图 2)。

2.4 小檗碱对主动脉缩窄所致心肌肥厚大鼠心脏间质纤维化程度的影响

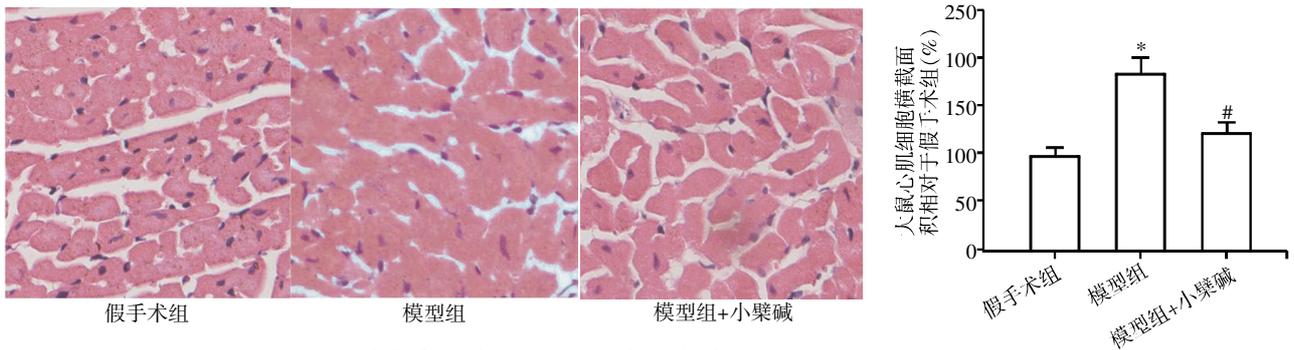
持续的压力超负荷将导致心脏纤维化的产生, Masson 染色结果显示主动脉缩窄后心脏纤维化显著增多; 小檗碱治疗可以使得心脏纤维化程度明显改善(图 3)。

2.5 小檗碱降对主动脉缩窄所致心肌肥厚大鼠心脏细胞凋亡的影响

利用 TUNEL 染色检测大鼠心肌细胞凋亡情况, 结果显示: 与假手术组相比, 主动脉缩窄术后可明显增加心肌细胞凋亡率($P < 0.05$); 小檗碱治疗后由于压力超负荷所致的心肌细胞凋亡得到明显改善, 心肌细胞凋亡率显著下降($P < 0.05$, 图 4)。

2.6 小檗碱对主动脉缩窄所致心肌肥厚大鼠内质网应激相关蛋白 GRP78 及 CHOP 的影响

主动脉缩窄术后可明显增加大鼠心脏中内质



与假手术组相比, * $P < 0.05$; 与模型组相比, # $P < 0.05$ ($n=8$)。

图 2 小檗碱对主动脉缩窄所致心肌肥厚大鼠心肌细胞横截面积的影响(HE, $\times 400$)

Figure 2 Effect of Berberine on cardiocyte area of myocardial hypertrophy induced by TAC in rats (HE, $\times 400$)

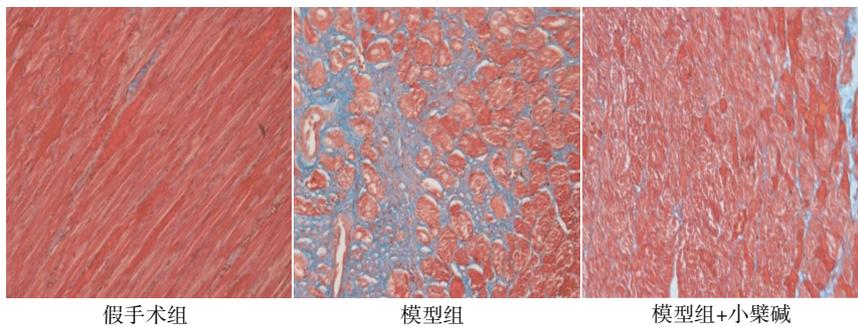


图 3 小檗碱对主动脉缩窄所致心肌肥厚大鼠心肌纤维化的影响(Masson, $\times 400$)

Figure 3 Effect of Berberine on myocardial interstitial fibrosis induced by TAC in rats(Masson, $\times 400$)

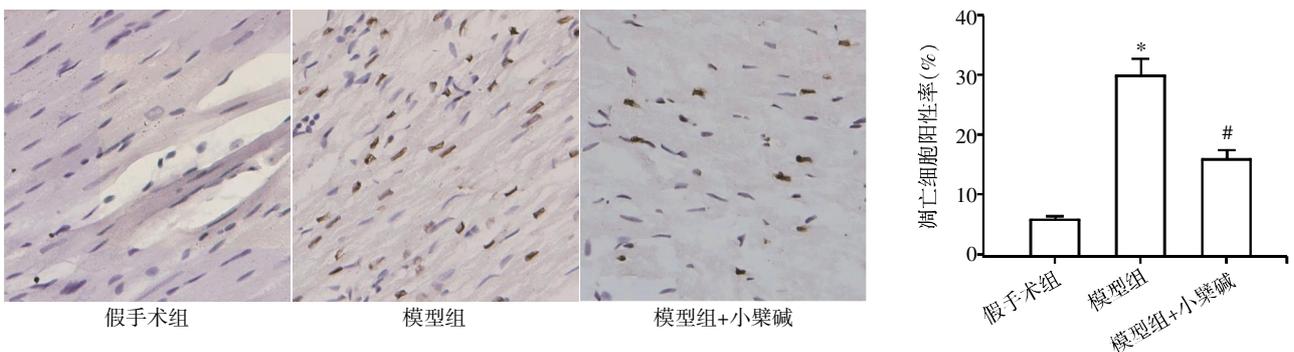
网相关蛋白 GRP78 及 CHOP 表达($P < 0.05$), 内质网应激水平增加; 与模型组相比, 小檗碱治疗组 GRP78 及 CHOP 的蛋白表达显著降低($P < 0.01$), 表明小檗碱抑制了主动脉缩窄所致心肌肥厚大鼠的内质网应激(图 5)。

3 讨论

本研究采用缩窄主动脉方法制备大鼠心肌肥厚模型探讨小檗碱的心脏保护作用, 结果表明小檗碱可显著改善压力超负荷所致的大鼠心肌肥厚、心

功能紊乱, 降低心脏纤维化, 抑制心肌细胞凋亡, 且首次提出小檗碱的心脏保护作用可能与其抑制内质网应激作用相关。

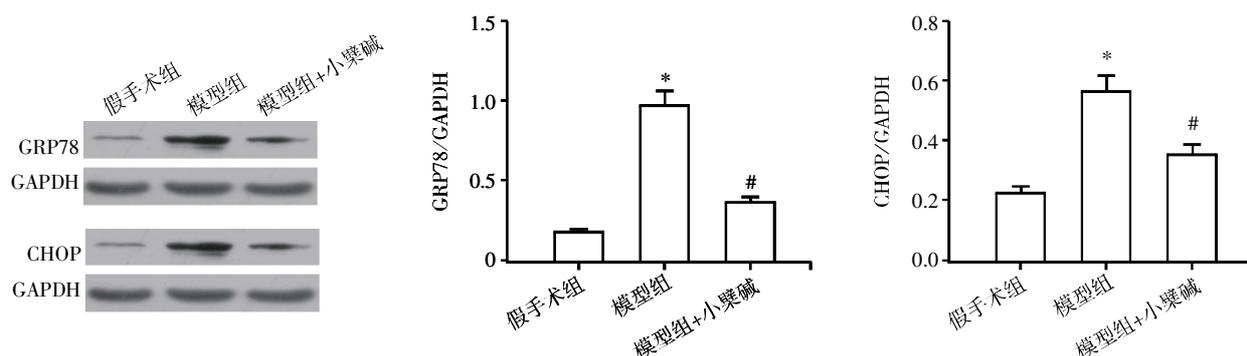
心肌肥厚可以分为生理性和病理性两种, 生理性心肌肥厚通常是由于妊娠期和运动所致, 并不伴有心脏纤维化、心肌细胞的死亡和肥厚相关基因的表达, 且是可逆转的。相反, 病理性心肌肥厚是长期慢性的压力或容量负荷下的病理性反应, 会伴有心肌细胞增大、纤维组织的修复及心功能不全, 增加心力衰竭和心源性猝死的风险^[9]。研究证实, 多种分



与假手术组相比, * $P < 0.05$; 与模型组相比, # $P < 0.05$ ($n=8$)。

图 4 小檗碱对主动脉缩窄所致心肌肥厚大鼠心肌细胞凋亡的影响(TUNEL, $\times 400$)

Figure 4 Effect of Berberine on cardiac apoptosis induced by TAC in rats (TUNEL, $\times 400$)



与假手术组相比, * $P < 0.05$; 与模型组相比, # $P < 0.05$ ($n=8$)。

图 5 小檗碱对主动脉缩窄所致心肌肥厚大鼠 GRP78 及 CHOP 蛋白表达的影响

Figure 5 Effect of Berberine on the protein expression of GRP78 and CHOP of myocardial hypertrophy induced by TAC in rats

子机制参与心肌肥厚的发生发展,如细胞凋亡、氧化应激、炎症作用和多种体液因子的变化等^[1]。近年来多项研究发现,内质网应激介导的细胞凋亡在心肌肥厚的发生发展中起到重要的作用^[10]。

内质网是细胞内蛋白质合成的主要场所,同时也是 Ca^{2+} 的主要储存库,在维持细胞内 Ca^{2+} 的稳态以及膜蛋白的修饰和折叠等方面都发挥重要作用。当机体细胞受到缺氧、饥饿、钙代谢紊乱及自由基侵袭等应激原的刺激时,内质网腔内未折叠蛋白增多,可引发内质网应激^[11],细胞将适应性地产生相关反应以维持内质网功能的稳态,包括未折叠蛋白反应、参与内质网中蛋白折叠相关靶基因的转录激活以及内质网相关降解反应;当处于严重或长期的内质网应激时,细胞自身不能维持内质网功能的稳态,将引起细胞凋亡^[10]。研究人员在心衰患者心脏及小鼠压力负荷所致的心肌肥厚模型中都发现内质网应激的增加,促凋亡信号通路的激活,心肌细胞凋亡比率显著升高^[12];当特异性敲除 CHOP 基因后,可增加抗凋亡基因和促凋亡基因(BCL-2/BAX)的比率,降低 cleaved caspase-3 的蛋白表达,减轻由内质网介导的细胞凋亡^[13]。研究还发现,治疗高血压药物拉西地平可以抑制肌钙网蛋白(calreticulin, CRT)和凋亡相关蛋白 caspase 12 的表达来降低内质网应激介导的细胞凋亡,产生抗心肌肥厚作用^[14]。化学伴侣 4-苯基丁酸可以通过抑制 PERK/p-eIF2 α 信号通路,从而抑制压力超负荷所致的内质网应激,产生心脏保护作用^[15],因此,如何降低内质网应激介导的细胞凋亡已成为近年来肥厚性心肌疾病的研究热点。

小檗碱又名黄连素,属于异喹啉生物碱,可从中药黄连、黄柏提取,其作为一种治疗消化系统感染的药物已经有三千多年历史了。近年来人们研究发现小檗碱具有抗炎、抗肿瘤、降血脂和抗心肌重

构的等多重药理作用^[16]。尤其在抗心肌重构方面,小檗碱可通过改善压力超负荷所致的心肌肥厚和心功能紊乱,但是其心脏保护作用的具体机制以及与内质网应激之间的关系并不清楚。近期研究也表明小檗碱可以通过抑制内质网应激来发挥抗糖尿病及治疗炎症性肠病的作用^[17],同时在感染 HIV 病毒的小鼠巨噬细胞中,小檗碱也可以通过调节内质网应激来抑制炎症应答^[18]。本研究结果显示小檗碱治疗可以显著抑制压力负荷所致内质网应激相关分子标志 GRP78 和 CHOP 的表达,抑制心肌细胞凋亡,改善心功能紊乱。GRP78 和 CHOP 作为介导内质网应激的关键信号分子是研究的两个热点,GRP78 属于热休克蛋白 70(Hsp70)家族成员之一,作为内质网维持内环境稳态的感应器参与前体蛋白质的转运、折叠、组装和运输^[19],同时也调控内质网应激的 3 条主要信号通路,在内质网应激条件下,GRP78 的表达显著上调,因而 GRP78 的诱导表达被广泛用于内质网应激激活的标志;CHOP 是内质网应激特异的转录因子,与各种细胞活动如能量代谢、增殖、凋亡等密切相关,在细胞内外各种应激情况下,其表达明显增加并聚集于胞核内^[20],当应激时间过长或过于强烈而导致内质网功能受损并且不能通过促进 GRP78 表达缓解内质网应激时,会启动 CHOP 介导的细胞凋亡途径,导致细胞死亡^[21],因此小檗碱对压力负荷所致心肌肥厚的保护作用应与其抑制内质网应激介导的凋亡密切相关。同时下调 CHOP 的表达可以解除 GADD34 对 p-eIF2 α 的抑制作用,蛋白翻译合成降低,逆转心肌肥厚的发生^[13]。

综上所述,内质网应激介导的细胞凋亡在心肌肥厚的发生发展中起重要作用,小檗碱通过降低压力超负荷后心脏内质网应激水平产生心脏保护作用。然而压力负荷所致心肌肥厚的发生机制是复

杂的,多因素的,因此,深入研究小檗碱的心脏保护机制,将对心肌肥厚和心力衰竭防治有着重要意义。

[参考文献]

- [1] Vakili BA, Okin PM, Devereux RB. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy [J]. *Am Heart J*, 2001, 141(3):334-341
- [2] Hodges P. Heart failure: epidemiologic update [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2009, 32(1):24-32
- [3] Frey N, Olson EN. Cardiac hypertrophy; the good, the bad, and the ugly [J]. *Annu Rev Physiol*, 2003, 65(1):45-79
- [4] Wang LH, Li XL, Li Q, et al. Berberine alleviates ischemic arrhythmias via recovering depressed I (to) and I(Ca) currents in diabetic rats [J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(3-4):206-210
- [5] Liu JC, Chan P, Chen YJ, et al. The antihypertensive effect of the berberine derivative 6-protoberberine in spontaneously hypertensive rats [J]. *Pharmacology*, 1999, 59(6):283-289
- [6] Hong Y, Hui SC, Chan TY, 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
- [7] 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
- [8] Zhang YJ, Zhang XL, Li MH, et al. The ginsenoside Rg1 prevents transverse aortic constriction-induced left ventricular hypertrophy and cardiac dysfunction by inhibiting fibrosis and enhancing angiogenesis [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2013, 62(1):50-57
- [9] Gassmann M, Casagrande F, Orioli D, et al. Aberrant neural and cardiac development in mice lacking the ErbB4 neuregulin receptor [J]. *Nature*, 1995, 378(6555):390-394
- [10] Okada K, Minamino T, Tsukamoto Y, et al. Prolonged endoplasmic reticulum stress in hypertrophic and failing heart after aortic constriction; possible contribution of endoplasmic reticulum stress to cardiac myocyte apoptosis [J]. *Circulation*, 2004, 110(6):705-712
- [11] Ron D. Translational control in the endoplasmic reticulum stress response [J]. *J Clin Invest*, 2002, 110(10):1383-1388
- [12] Guan HS, Shangguan HJ, Shang Z, et al. Endoplasmic reticulum stress caused by left ventricular hypertrophy in rats: effects of telmisartan [J]. *Am J Med Sci*, 2011, 342(4):318-323
- [13] Fu HY, Okada K, Liao Y, et al. Ablation of C/EBP homologous protein attenuates endoplasmic reticulum-mediated apoptosis and cardiac dysfunction induced by pressure overload [J]. *Circulation*, 2010, 122(4):361-369
- [14] Huai Y, Wang H, Zhao L, et al. Lacidipine inhibits endoplasmic reticulum stress and myocardial remodeling induced by pressure overload in rat heart [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 718(1-3):441-447
- [15] Park CS, Cha H, Kwon EJ, et al. The chemical chaperone 4-phenylbutyric acid attenuates pressure-overload cardiac hypertrophy by alleviating endoplasmic reticulum stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2012, 421(3):578-584
- [16] Yi ZB, Yu Y, Liang YZ, et al. Evaluation of the antimicrobial mode of berberine by LC/ESI-MS combined with principal component analysis [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2007, 44(1):301-304
- [17] Wang ZS, Lu FE, Xu LJ, et al. Berberine reduces endoplasmic reticulum stress and improves insulin signal transduction in Hep G2 cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2010, 31(5):578-584
- [18] Zha W, Liang G, Xiao J, et al. Berberine inhibits HIV protease inhibitor-induced inflammatory response by modulating ER stress signaling pathways in murine macrophages [J]. *PLoS One*, 2010, 5(2):e9069
- [19] Dudek J, Benedix J, Cappel S, et al. Functions and pathologies of BiP and its interaction partners [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2009, 66(9):1556-1569
- [20] Pereira RC, Stadmeier LE, Smith DL, et al. CCAAT/Enhancer-binding protein homologous protein (CHOP) decreases bone formation and causes osteopenia [J]. *Bone*, 2007, 40(3):619-626
- [21] Ron D, Walter P. Signal integration in the endoplasmic reticulum unfolded protein response [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8(7):519-529

[收稿日期] 2014-06-19