

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.12.012

小檗碱改善肠黏膜屏障功能对肝硬化合并自发性腹膜炎的治疗价值^{*}

黄继英, 沈曼茹, 颜美珠, 高振军[△]

复旦大学附属中山医院青浦分院消化科, 上海 201700

摘要: **目的** 研究小檗碱(BBR)改善肠黏膜屏障功能对肝硬化合并自发性腹膜炎(SBP)患者的治疗价值。 **方法** 选取 2015 年 2 月至 2019 年 6 月于该院消化内科住院治疗的 120 例肝硬化合并 SBP 患者作为 SBP 组, 将其进一步分为 SBP 对照组、BBR 治疗组、谷氨酰胺(Gln)治疗组, 每组各 40 例, 均予以保肝、利尿、抗感染治疗, BBR 治疗组加用 BBR 口服, Gln 治疗组加用 Gln 口服。另选取同期健康体检者 60 例作为健康对照组。观察 3 组患者治疗 7 d 后临床症状、D-乳酸(D-Lac)、血清二胺氧化酶(DAO)和内毒素水平变化情况, 以及健康对照组 D-Lac、DAO、内毒素水平。 **结果** BBR 治疗组治疗总有效率高于 SBP 对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); Gln 治疗组治疗总有效率略高于 SBP 对照组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。BBR 治疗组及 Gln 治疗组临床症状缓解时间均短于 SBP 对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 但 BBR 治疗组与 Gln 治疗组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。SBP 组患者血清 D-Lac、DAO、内毒素水平明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。治疗后, SBP 组 D-Lac、DAO、内毒素水平明显低于治疗前, BBR 治疗组及 Gln 治疗组下降水平大于 SBP 对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但 BBR 治疗组与 Gln 治疗组水平比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 **结论** 肝硬化 SBP 患者存在肠黏膜屏障功能减退, BBR 能改善肝硬化 SBP 肠黏膜屏障功能, 提高治疗有效率。

关键词: 小檗碱; 谷氨酰胺; 肝硬化; 自发性腹膜炎; 肠黏膜屏障

中图法分类号: R657.3; R656.4+1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)12-1673-04

Effects of berberine on intestinal mucosal barrier function in patients with liver cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis^{*}

HUANG Jiyong, SHEN Manru, YAN Meizhu, GAO Zhenjun[△]

Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Qingpu Branch, Fudan University, Shanghai 201700, China

Abstract: **Objective** To observe the effect of berberine(BBR) on intestinal mucosal barrier function in patients with liver cirrhosis complicated with spontaneous bacterial peritonitis(SBP). **Methods** A total of 120 patients with liver cirrhosis complicated with SBP were selected as SBP group, which was divided into SBP control group, BBR treatment group and glutamine(Gln) treatment group, 40 cases in each group. In addition, 60 healthy physical examinees were selected as the healthy control group. The SBP control group was treated with routine treatment, while the two treatment groups were treated with berberine and glutamine respectively on the basis of the control group. The change of clinical symptoms, D-Lac, serum diamine oxidase (DAO) and endotoxin levels of the three groups were observed after 7 days of treatment, and the levels serum DAO, D-Lac and endotoxin of the healthy control groups were detected. **Results** The total effective rate of treatment in the BBR treatment group was significantly higher than that in the SBP control group ($P < 0.05$). The total effective rate of Gln treatment group was slightly higher than that of SBP control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The clinical symptom relief time of BBR treatment group and Gln treatment group were shorter than that of SBP control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). However, there was no significant difference between the BBR treatment group and the Gln treatment group ($P > 0.05$). The serum levels of D-Lac, DAO and endotoxin in SBP group were significantly higher than those in the healthy control group, with statistically significant differences ($P < 0.01$). After treatment, the level of in D-Lac, DAO and endotoxin SBP group were significantly lower than those before treatment, and the decrease level of BBR treatment group and Gln treatment group were greater than those of SBP control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in levels of D-Lac, DAO and endotoxin between the BBR treatment group and Gln treatment group

^{*} 基金项目: 上海市青浦区科学技术委员会基金项目(QKY2018-06)。

作者简介: 黄继英, 女, 副主任医师, 主要从事慢性肝病的研究。 [△] 通信作者, E-mail: prom_doc@163.com。

($P>0.05$). **Conclusion** Liver cirrhosis patients complicated with SBP have intestinal mucosal barrier dysfunction. BBR is effective in adjuvant treatment of liver cirrhosis patients with SBP, and it can significantly relieve clinical symptoms and improve intestinal mucosal barrier function.

Key words: berberine; glutamine; liver cirrhosis; spontaneous bacterial peritonitis; intestinal mucosal barrier function

自发性腹膜炎(SBP)是肝硬化晚期常见的严重并发症之一,其发病机制主要是肝硬化时各种因素引起肠黏膜屏障功能下降,肠道菌群移位,导致细菌进入腹腔,引起腹膜广泛的炎性反应^[1]。肝硬化患者一旦合并 SBP 可引起肝功能迅速恶化,导致低血压或休克,并可诱发肝性脑病,病死率高达 50%~70%^[2]。因此,肝硬化患者并发 SBP 需要采取积极、有效的治疗。SBP 主要应用抗菌药物进行治疗。近些年,随着对肠黏膜屏障功能减退在肝硬化发病机制中研究的深入,保护肠黏膜屏障功能已成为治疗的重要目标^[3-4]。小檗碱(BBR)又名黄连素,是我国传统中药之一,近年的研究表明,BBR 除了有抗菌作用外,对肠黏膜屏障的保护作用越来越受到重视。口服 BBR 能够减轻多种原因引起的肠黏膜损伤^[5-6]。本研究通过对肝硬化 SBP 患者和健康者的血清肠黏膜屏障功能指标进行对比,探讨肠黏膜屏障受损在 SBP 发病中的作用,在对肝硬化 SBP 患者常规应用抗菌药物和保肝治疗的基础上加用 BBR 辅助治疗,并与谷氨酰胺(Gln)的治疗效果比较,评价 BBR 对肝硬化 SBP 患者肠黏膜屏障功能的保护作用及症状改善情况。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 2 月至 2019 年 6 月于本院消化内科住院治疗的 120 例肝硬化合并 SBP 患者作为 SBP 组,将其进一步分为 SBP 对照组、BBR 治疗组、Gln 治疗组,每组各 30 例。纳入标准:(1)腹水镜检多形核白细胞(PMN)计数 ≥ 250 个/ mm^3 ;(2)腹水细菌培养阳性或阴性;(3)可有腹痛、腹膜刺激征(腹部压痛、反跳痛)、麻痹性肠梗阻等腹膜炎的局部症状和(或)体征;(4)可有寒战、高热等全身炎症反应的表现。排除标准:(1)腹水为结核性或癌性;(2)合并有上消化道出血、肝性脑病及肝肾综合征等其他肝硬化并发症;(3)近期使用抗菌药物等其他影响治疗者。同时选取年龄、性别匹配的健康体检者 60 例作为健康对照组。(1)SBP 对照组:男 25 例,女 15 例,平均年龄(58.2 ± 8.2)岁;肝硬化类型包括自身免疫性 3 例,血吸虫性 17 例,乙型病毒性肝炎 17 例,酒精性 3 例;Child-Pugh 分级包括 B 级 23 例, C 级 17 例。(2)BBR 治疗组:男 26 例,女 14 例,平均年龄(59.4 ± 7.6)岁;肝硬化类型包括自身免疫性 2 例,血吸虫性 18 例,乙型病毒性肝炎 18 例,酒精性 2 例;Child-Pugh 分级包括 B 级 24 例, C 级 16 例。(3)Gln 治疗组:男 27 例,女 13 例,平均年龄(57.3 ± 8.7)岁;肝硬化类型包括自身免疫性 1 例,血吸虫性 18 例,乙型病毒性肝炎 17 例,酒精性 4 例;Child-Pugh 分级包括 B 级 25 例, C 级 15 例。(4)健康对照组:男 35 例,

女 25 例,平均年龄(59.3 ± 4.6)岁。SBP 对照组、BBR 治疗组、Gln 治疗组患者的年龄、性别、肝硬化类型及 Child-Pugh 分级等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);健康对照组和 SBP 对照组患者在性别、年龄上比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本项研究根据医院规定通过伦理委员会审核批准后开展,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 方法 SBP 对照组患者入院后予以保肝降酶、利尿、抗感染、补充清蛋白等常规对症支持治疗, BBR 治疗组在 SBP 对照组治疗的基础上加用小檗碱片(山东瑞阳制药有限公司)口服治疗,每天 3 次,每次 200 mg。Gln 治疗组在 SBP 对照组治疗的基础上加用复方谷氨酰胺胶囊(地奥集团成都药业股份有限公司)口服治疗,每天 3 次,每次 500 mg。3 组观察时间均为 7 d。

1.3 观察指标与疗效判定 观察 SBP 对照组、BBR 治疗组和 Gln 治疗组患者发热、腹痛、腹膜刺激征缓解的时间,以及治疗前和治疗第 7 天血清二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-Lac)和内毒素水平变化,治疗前和治疗第 7 天均进行腹穿,观察腹水镜检 PMN 计数。D-Lac、DAO 活性和内毒素检测试剂盒由北京中生金域诊断技术股份有限公司提供,由本院检验科专职人员进行检测。健康对照组仅检测 1 次血清 DAO、D-Lac 和内毒素水平。有效率判定:(1)显效,患者经治疗后发热、腹痛临床症状完全消失且无腹膜刺激征,血常规检查结果显示正常,腹水镜检 PMN 计数 <250 个/ mm^3 ,腹水细菌培养检查结果显示阴性;(2)有效,患者经治疗后发热、腹痛及腹膜刺激征等临床症状体征基本消失,腹水镜检 PMN 计数 ≥ 250 个/ mm^3 ,但较治疗前明显好转;(3)无效,患者经治疗后相关临床症状体征及腹水实验室检查均未达到上述标准。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后采用配对 t 检验,组间比较采用重复测量的方差分析。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SBP 对照组、BBR 治疗组、Gln 治疗组患者治疗 7 d 后总有效率比较 治疗 7 d 后, BBR 治疗组(95.00%)和 Gln 治疗组(92.50%)的总有效率均高于 SBP 对照组(80.00%),差异均有统计学意义($P<0.05$);Gln 治疗组与 SBP 对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 SBP 对照组、BBR 治疗组、Gln 治疗组发热、腹痛及腹部压痛缓解时间比较 BBR 治疗组及 Gln 治

疗组发热、腹痛及腹部压痛缓解时间均明显短于 SBP 对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);BBR 治疗组发热、腹痛及腹部压痛缓解时间与 Gln 治疗组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 SBP 对照组、BBR 治疗组、Gln 治疗组患者治疗总有效率比较

组别	<i>n</i>	显效 (<i>n</i>)	有效 (<i>n</i>)	无效 (<i>n</i>)	总有效率 (%)
SBP 对照组	40	20	12	8	80.00
BBR 治疗组	40	24	14	2	95.00*
Gln 治疗组	40	23	14	3	92.50*

注:与 SBP 对照组比较,* $P<0.05$ 。

2.3 健康对照组和 SBP 组血清 DAO、D-Lac、内毒素水平比较 健康对照组与 SBP 组比较,血清 DAO、D-Lac、内毒素水平明显降低,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 3。

2.4 SBP 对照组、BBR 治疗组、Gln 治疗组治疗前后血清 DAO、D-Lac、内毒素水平比较 治疗前 SBP 对照组、BBR 治疗组、Gln 治疗组患者血清 DAO、D-Lac、内毒素水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 4 SBP 组治疗前后血清 DAO、D-Lac、内毒素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	DAO(U/L)		D-Lac(mg/L)		内毒素(U/L)	
		治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗前	治疗 7 d 后
SBP 对照组	40	2.48±0.32	1.05±0.47*	47.23±5.31	30.18±3.42*	1.75±0.40	0.74±0.33*
BBR 治疗组	40	2.47±0.45	0.85±0.37* [#]	48.15±4.47	23.25±3.58* [#]	1.79±0.32	0.65±0.23* [#]
Gln 治疗组	40	2.46±0.51	0.87±0.55* [#]	47.34±5.01	24.41±2.65* [#]	1.78±0.29	0.67±0.41* [#]

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$;与 SBP 对照组治疗 7 d 后比较,[#] $P<0.05$ 。

2.5 不良反应 观察期间,各组均无不良反应出现。

3 讨 论

SBP 是肝硬化失代偿期患者常见而严重的并发症^[7],指无腹腔脏器破损及腹腔内感染源存在的情况下,肠道病原菌经血液、肠道或淋巴系统移位至腹腔,从而引起的腹膜感染和炎症。SBP 主要表现为发热、腹痛、腹部压痛、反跳痛,常伴有腹水的迅速增加。肝硬化患者一旦出现 SBP 可出现肝、肾功能迅速恶化,并可有低血压休克及肝性脑病等危重情况,如未及时进行诊治,SBP 的病死率高达 50%~70%^[8]。由于 SBP 病情进展快,病死率高,预后差,因此早期诊断并及时合理治疗对改善 SBP 患者的预后十分重要。

SBP 的发病机制尚不完全清楚,一般认为与肠黏膜屏障功能减退,肠道内菌群移位有关^[9-10],肝硬化失代偿期患者存在门静脉高压,导致胃肠道黏膜淤血,肠壁通透性增加,从而引起肠黏膜屏障功能下降,易导致肠道内菌群移位^[11]。此外,肝硬化患者存在肠道菌群改变、肠相关淋巴组织缺乏,肠道免疫功能下降,从而促发细菌移位^[12-13];同时肝硬化患者清蛋白水平低下,机体免疫力下降;肝脏解毒功能的下降都导致肠道菌群移位,引起 SBP。因此,改善肠黏膜屏障功能,防治肠道菌群移位对治疗 SBP 有重要作用。

肠黏膜屏障功能检查包括测定血清 D-Lac 水平、

治疗 7 d 后,SBP 对照组、BBR 治疗组、Gln 治疗组患者血清 DAO、D-Lac、内毒素水平均低于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$);BBR 治疗组和 Gln 治疗组血清 DAO、D-Lac、内毒素水平均明显低于 SBP 对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);BBR 治疗组和 Gln 治疗组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 2 3 组患者发热、腹痛及腹部压痛缓解时间比较($\bar{x}\pm s$,d)

组别	<i>n</i>	发热	腹痛缓解	腹部压痛缓解
SBP 对照组	40	4.12±1.60	3.87±1.25	3.80±1.23
BBR 治疗组	40	3.05±0.32*	3.37±0.91*	2.95±1.03*
Gln 治疗组	40	3.11±0.43 [#]	3.23±0.89 [#]	2.87±0.99 [#]

注:与 SBP 对照组比较,* $P<0.05$;与 SBP 对照组比较,[#] $P<0.05$ 。

表 3 健康对照组和 SBP 组血清 DAO、D-Lac、内毒素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	DAO(U/L)	D-Lac(mg/L)	内毒素(U/L)
健康对照组	60	0.51±0.23	11.75±1.76	0.41±0.19
SBP 组	120	2.47±0.39*	47.56±5.89*	1.77±0.42*

注:与健康对照组比较,* $P<0.01$ 。

DAO 活性和内毒素水平。D-Lac 由胃肠道固有细胞产生,生理情况下人体血清 D-Lac 含量很低,血清 D-Lac 升高提示了肠道通透性增加和肠衰竭可能。DAO 是一种活性很高的细胞内酶,它的活性与肠黏膜细胞代谢密切相关,当肠黏膜屏障受损时,血清中的 DAO 水平显著提高,因此,血清 DAO 升高反映了肠黏膜的受损。内毒素是革兰阴性菌细胞壁的主要成分,在肠黏膜通透性下降时,内毒素进入血液循环,故血清中内毒素水平升高。因此,测定血清 D-Lac 水平、DAO 活性和内毒素水平可直接反映肠黏膜屏障功能。

BBR 长期作为一种肠道抑菌药物来治疗肠道感染性疾病。对 BBR 的深入研究证实,BBR 除了抗菌作用外,还具有保肝及抗肿瘤、抗心律失常等作用,因此,BBR 在传统中药的研究中成为热点,尤其是 BBR 对肠黏膜屏障的保护作用也越来越受到重视。口服 BBR 能够减轻多种炎症引起的肠黏膜损伤^[14-15]。已有动物实验证实,BBR 对促炎症因子及内毒素血症引起的肠黏膜紧密连接损伤有保护作用^[16-17]。BBR 能减轻尿毒症相关的肠黏膜功能损害^[18],对其预处理可减轻脓毒血症大鼠早期的组织损伤并保护肠黏膜屏障^[19];BBR 通过降低促炎细胞因子和趋化因子的表达来降低高脂饮食诱导的大鼠代谢性内毒素血症,从

而增加肠紧密连接蛋白的表达和结肠黏液层的厚度^[20],还能改善大鼠非酒精性脂肪性肝病的肠黏膜屏障^[21]。许建慧等^[22]的研究证实,BBR 能显著提高结肠黏膜紧密连接蛋白 1(Claudin-1)、闭锁小带蛋白 1(ZO-1) mRNA 的表达水平,降低肌球蛋白轻链激酶(MLCK) mRNA 的表达水平,同时能抑制 Claudin-2 从黏膜表面向隐窝的移位,保护肠黏膜屏障的结构完整和功能正常,减少内毒素血症水平。

Gln 可为胃肠黏膜细胞提供能源物质,在一定程度上降低肠道损伤所致的炎性介质升高,能有效保护肠道黏膜屏障。本研究通过对 SBP 组患者和健康对照组的 DAO、D-Lac、内毒素水平进行比较,证实肝硬化患者存在肠黏膜屏障功能的减退,且肠黏膜屏障功能减退在 SBP 的发生中有重要作用。肝硬化患者分别予以 BBR 和 Gln 治疗,治疗第 7 天 3 组患者的血清 DAO、D-Lac、内毒素水平分别与治疗前比较,治疗后水平明显低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);提示血清 DAO、D-Lac、内毒素可作为肝硬化 SBP 治疗疗效的观察指标之一。治疗后 BBR 治疗组和 Gln 治疗组分别与 SBP 对照组进行比较,治疗组降低明显,差异有统计学意义($P < 0.05$);BBR 治疗组和 Gln 治疗组的临床症状缓解时间明显短于 SBP 对照组,提示 BBR 和 Gln 都能有效改善肠黏膜屏障,缓解症状,缩短病程,但 BBR 治疗组和 Gln 治疗组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。BBR 治疗组治疗总有效率高于 SBP 对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 Gln 治疗组有效率虽高于 SBP 对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 BBR 更能提高治疗有效率。

综上所述,肝硬化 SBP 存在肠黏膜屏障功能减退,改善肠黏膜屏障功能治疗能缩短病程,改善临床症状。BBR 辅助治疗肝硬化 SBP 可提高治疗有效率,减少内毒素的吸收,改善肠黏膜屏障功能,促进患者恢复,推荐作为临床用药。

参考文献

- [1] SONG D S. Spontaneous bacterial peritonitis[J]. Korean J Gastroenterol, 2018, 72(2): 56-63.
- [2] 刘雪芹,辛小娟. 自发性腹膜炎诊治进展[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(7): 943-946.
- [3] 韩涛. 肝硬化并发细菌感染的原因及防治措施[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(9): 1415-1417.
- [4] 黄开利. 自发性细菌性腹膜炎的诊断及治疗[J]. 肝脏, 2018, 23(11): 1034-1036.
- [5] DOMITROVIC R, JAKOVAC H, BLAGOJEVIC G. Hepatoprotective activity of berberine is mediated by inhibition of TNF- α , COX-2, and iNOS expression in CCl₄-intoxicated mice[J]. Toxicology, 2011, 280(1/2): 33-43.
- [6] WANG Y W, CAMPBELL T, PERRY B, et al. Hypoglycemic and insulin-sensitizing effects of berberine in high-fat diet-and streptozotocin-induced diabetic rats[J]. Metabolism, 2011, 60(2): 298-305.
- [7] CHEUNG A, TANNA S, ISON M G. Infectious compli-

- cations in critically ill liver failure patients[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2018, 39(5): 578-587.
- [8] MARCIANO S, DÍAZ JM, DIRCHWOLF M. Spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis: incidence, outcomes, and treatment strategies [J]. Hepat Med, 2019, 14(11): 13-22.
- [9] WIEST R, LAWSON M, GEUKING M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis[J]. J Hepatol, 2014, 60(1): 197-209.
- [10] ASCIONE T, DI F G, BOCCIA G, et al. Infections in patients affected by liver cirrhosis: an update[J]. Infez Med, 2017, 25(2): 91-97.
- [11] FUKUI H, WIEST R. Changes of intestinal functions in liver cirrhosis[J]. Inflamm Intest Dis, 2016, 1(1): 24-40.
- [12] VELKEY B, VITÁLIS E, VITÁLIS Z. Spontaneous bacterial peritonitis[J]. Orv Hetil, 2017, 158(2): 50-57.
- [13] GHOSH G, JESUDIAN A B. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis[J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9(2): 257-267.
- [14] HE Y, YUAN X M, ZUO H, et al. Berberine induces ZIP14 expression and modulates Zinc redistribution to protect intestinal mucosal barrier during polymicrobial sepsis[J]. Life Sci, 2019, 233: 116697.
- [15] YU X T, XU Y F, HUANG Y F, et al. Berberine attenuates mucosal lesions and inflammation in dextran Sodium sulfate-induced colitis in mice[J]. PLoS One, 2018, 13(3): e0194069.
- [16] GU L L, LI N, GONG J F, et al. Berberine ameliorates intestinal epithelial tight-junction damage and down-regulates myosin light chain kinase pathways in a mouse model of endotoxemia[J]. J Infect Dis, 2011, 203(11): 1602-1612.
- [17] ZHANG L C, WANG Y E, TONG L C, et al. Berberine alleviates dextran sodium sulfate-induced colitis by improving intestinal barrier function and reducing inflammation and oxidative stress[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(6): 3374-3382.
- [18] YU C, TAN S J, ZHOU C Y, et al. Berberine reduces uremia-associated intestinal mucosal barrier damage[J]. Biol Pharm Bull, 2016, 39(11): 1787-1792.
- [19] LI G X, WANG X M, JIANG T, et al. Berberine prevents intestinal mucosal barrier damage during early phase of sepsis in rat through the Toll-Like receptors signaling pathway[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2015, 19(1): 1-7.
- [20] ZHU L, ZHANG D Y, ZHU H, et al. Berberine treatment increases Akkermansia in the gut and improves high-fat diet-induced atherosclerosis in Apoe^(-/-) mice[J]. Atherosclerosis, 2018, 268: 117-126.
- [21] LI D H, ZHENG J M, HU Y T, et al. Amelioration of intestinal barrier dysfunction by berberine in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease in rats[J]. Pharmacogn Mag, 2017, 13(52): 677-682.
- [22] 许建慧. 小檗碱抑制高脂诱导的大鼠代谢性内毒素血症及其机制的研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2013.