

小檗碱调控心房颤动相关心房重构的多维机制

——从炎症免疫、代谢重编程到离子通道重塑

宗光达¹, 郭智杰¹, 王海军^{1,2*}

¹内蒙古医科大学鄂尔多斯临床医学院, 内蒙古 鄂尔多斯

²鄂尔多斯市中心医院心血管内科, 内蒙古 鄂尔多斯

收稿日期: 2026年5月9日; 录用日期: 2026年7月1日; 发布日期: 2026年7月14日

摘要

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床最常见的心律失常之一, 其病理基础涉及心房结构、电生理及代谢的复杂重构。小檗碱作为天然异喹啉类生物碱, 近年研究揭示其可通过多靶点、多通路调控心房重构, 具有潜在抗AF作用。然而, 现有研究多聚焦于单一机制, 缺乏对小檗碱多维调控作用的系统整合。本文旨在系统综述小檗碱在AF相关心房重构中的调控机制, 重点从炎症免疫反应、代谢重编程、离子通道重塑及心房纤维化/结构重构等维度展开: 通过抑制核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)及含NLR家族Pyrin结构域蛋白3 (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体信号通路减轻炎症反应; 通过激活腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)相关通路纠正能量代谢紊乱; 通过调节钙、钾、钠通道及缝隙连接改善电生理异常; 并通过抑制成纤维细胞活化、氧化应激和内质网应激减轻结构重构。本文还探讨了小檗碱临床转化的挑战与前景, 为AF的精准治疗提供理论依据。

关键词

小檗碱, 心房颤动, 心房重构, 炎症免疫, 代谢重编程

Multidimensional Mechanisms of Berberine in Regulating Atrial Fibrillation-Related Atrial Remodeling

—From Inflammation and Immunity, Metabolic Reprogramming to Ion Channel Remodeling

Guangda Zong¹, Zhijie Guo¹, Haijun Wang^{1,2*}

*通讯作者。

文章引用: 宗光达, 郭智杰, 王海军. 小檗碱调控心房颤动相关心房重构的多维机制[J]. 生物医学, 2026, 16(4): 675-685. DOI: 10.12677/hjbm.2026.164069

Abstract

Atrial fibrillation (AF) is one of the most common cardiac arrhythmias encountered in clinical practice, and its pathological basis involves complex remodeling of atrial structure, electrophysiology, and metabolism. Berberine, a natural isoquinoline alkaloid, has recently been shown to regulate atrial remodeling through multiple targets and pathways, suggesting its potential anti-AF effects. However, existing studies have mainly focused on individual mechanisms, and a systematic integration of the multidimensional regulatory effects of berberine remains lacking. This review aims to systematically summarize the regulatory mechanisms of berberine in AF-related atrial remodeling, with a focus on inflammation and immune responses, metabolic reprogramming, ion-channel remodeling, and atrial fibrosis/structural remodeling. Specifically, berberine may attenuate inflammatory responses by inhibiting nuclear factor- κ B (NF- κ B) and NLR family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome signaling pathways; correct energy metabolic disturbances by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK)-related pathways; improve electrophysiological abnormalities by modulating calcium, potassium, and sodium channels as well as gap junctions; and alleviate structural remodeling by inhibiting fibroblast activation, oxidative stress, and endoplasmic reticulum stress. This review also discusses the challenges and prospects of the clinical translation of berberine, providing a theoretical basis for precision therapy in AF.

Keywords

Berberine, Atrial Fibrillation, Atrial Remodeling, Inflammation and Immunity, Metabolic Reprogramming

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

心房颤动(atrial fibrillation, AF)是临床实践中最常见的心律失常之一,其发生与维持的核心病理生理基础是心房重构,包括结构重构、电重构和代谢重构[1]。AF的病理生理机制复杂,其发展过程涉及多种风险因素和分子通路的异常。肥胖通过增加氧化应激与AF风险升高相关,其中还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶2(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase 2, NOX2)作为心脏活性氧(reactive oxygen species, ROS)的主要来源,可通过上调配对样同源域转录因子2(paired-like homeodomain transcription factor 2, PITX2)等机制,介导肥胖相关的离子通道重塑和AF易感性增加[2]。心力衰竭(heart failure, HF)诱导的心房细胞电生理和组织结构重塑,共同促进了心房动作电位交替和传导交替的发生,从而维持AF[3]。这些电重构和结构重构的相互作用,构成了AF发生和持续的基质[1][3]。

近年来,研究揭示AF的进展与特定的分子通路缺陷密切相关,这些缺陷导致了驱动AF的电传导障碍,其严重程度与AF疾病进展阶段相关,并决定了治疗反应[1]。除了传统的电生理机制,炎症免疫微环境、代谢重编程等新兴领域也日益受到关注。例如,白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)等炎症细胞因子

与离子通道重塑相关, IL-6 可通过下调超极化激活的环核苷酸门控通道(hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel, HCN channel)的表达和功能, 影响心房电发生, 从而在炎症状态下增加心律失常风险[4]。同时, 代谢重塑在 AF 的维持中也扮演着关键角色[5]。对马匹心脏转录组的研究发现, 持续性 AF 与代谢、纤维化和肌原纤维通路显著上调相关, 包括脂肪酸和糖酵解通路的激活以及左心房糖原含量的增加[5]。这表明靶向代谢和纤维化通路, 而非仅仅关注电紊乱, 可能改善 AF 的治疗结局[1] [5]。

心房重构的各个维度并非孤立存在, 而是相互关联、共同演进的复杂网络。其中, 铁代谢紊乱可能通过钙处理异常、离子通道重塑和氧化应激过度等多种机制, 为 AF 提供致心律失常基质[6]。肠道微生物代谢物苯乙酰谷氨酰胺(phenylacetylglutamine, PAGln)在心肌梗死后可通过调节铁死亡和含 NLR 家族 Pyrin 结构域蛋白 3 (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体, 加剧心房纤维化和电重塑, 从而增加 AF 易感性[7]。这些发现揭示了从全身代谢、肠道菌群到局部炎症和细胞死亡信号的多层次调控网络共同参与了 AF 相关心房重构的进程[6] [7]。因此, 深入理解这些多维机制及其相互作用, 对于开发新型、高效的 AF 治疗策略至关重要[1]。

2. 小檗碱对心房炎症免疫微环境的调控

2.1. 抑制 NF- κ B 信号通路减轻炎症反应

小檗碱可通过抑制 I κ B 激酶(I κ B kinase, IKK)活性、减少核因子 κ B 抑制蛋白 α (inhibitor of κ B α , I κ B α)磷酸化降解, 从而阻断核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)核转位, 并下调肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、IL-6 和白细胞介素 1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)等促炎因子的表达, 这是其发挥抗炎作用的重要机制之一[8]。在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的炎症模型中, 小檗碱及其类似物能够显著抑制 NF- κ B 信号通路的激活[8]。一项针对葛根芩连汤的研究发现, 其核心活性成分可通过抑制 NF- κ B 通路来减轻辐射诱导的肠道损伤, 降低炎症反应[9]。在禽致病性大肠杆菌感染模型中, 含有小檗碱的中药复方通过靶向抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4)/髓样分化因子 88 (myeloid differentiation primary response 88, MYD88)/IKK α /I κ B α /NF- κ B 信号通路, 有效下调了 IL-6 和 IL-1 β 等炎症因子的表达[10]。

临床研究也证实, 接受冠状动脉旁路移植术(coronary artery bypass grafting, CABG)患者口服小檗碱能够显著降低血清中 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和 IL-6 水平, 从而减少术后房颤(postoperative atrial fibrillation, POAF)的发生率[11]。在 AF 相关研究中, 小檗碱的抗炎作用更多体现在抑制 NLRP3 炎症小体、减轻氧化应激及恢复腺苷酸活化蛋白激酶(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)相关信号等方面[12] [13]。目前, 小檗碱抑制 NF- κ B 通路的证据主要来自 LPS 诱导炎症模型及其他炎症性疾病模型, 提示 NF- κ B 可能是其调控心房炎症微环境的重要上游节点, 但仍需 AF 特异性研究进一步验证[8]。结合 CABG 患者中小檗碱降低 CRP 和 IL-6 水平并减少 POAF 发生的临床证据, 抑制 NF- κ B 相关炎症反应可能是其减轻心房重构的重要机制之一[8] [11]。

2.2. 调控 NLRP3 炎症小体活性

小檗碱通过抑制 ROS 产生和钾离子外流, 阻断 NLRP3 炎症小体组装, 减少 caspase-1 活化和 IL-1 β 成熟释放, 从而在 AF 中发挥保护作用[12] [13]。研究表明, 在血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II)诱导的 AF 小鼠模型中, NLRP3 炎症小体介导的炎症信号在心房组织中被激活, 而小檗碱能够通过上调沉默信息调节因子 6 (sirtuin 6, SIRT6)-AMPK 信号通路来抑制 NLRP3 炎症小体的活化, 从而减轻 Ang II 诱导的心房纤维化和 AF 易感性[12]。另一项研究也证实, 在 Ang II 诱导的高血压性 AF 小鼠模型中, 小檗碱通过抑制 NLRP3 炎症小体, 有效改善了心房重构并抑制了 AF 的发生与发展[13]。

在 AF 相关动物模型中, 小檗碱可降低心房组织中 NLRP3、ASC (apoptosis-associated speck-like protein

containing a CARD, ASC)和 caspase-1 等炎症小体相关蛋白表达,并减轻炎症介导的心房重构[12][13]。机制上,小檗碱可能通过激活沉默信息调节因子 1 (sirtuin 1, SIRT1)或 AMPK 通路间接抑制 NLRP3 炎症小体,从而维持心房免疫稳态[12][14]。相关综述指出,多种营养素可以通过激活 SIRT1 来发挥抗衰老和抗炎作用,而小檗碱作为 AMPK 激活剂,能够增加烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)的合成,从而间接支持 SIRT1 的活性[14]。小檗碱还能通过激活 AMPK 信号通路,减轻射血分数保留的心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)相关 AF 中的心房内质网应激、脂质积累和炎症反应[15]。这些研究揭示了小檗碱通过多途径调控 NLRP3 炎症小体活性,使其在 AF 中发挥抗炎和心脏保护作用的重要机制[12][13][15]。

2.3. 调节巨噬细胞极化与免疫平衡

小檗碱可促进巨噬细胞从促炎 M1 型向抗炎 M2 型转化,增加白细胞介素 10 (interleukin-10, IL-10)等抗炎因子表达,并减少诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)等促炎标志物表达,从而改善局部免疫微环境[16]。目前直接证实小檗碱在 AF 心房组织中调控巨噬细胞 M1/M2 极化的研究仍较有限,但其他炎症模型提示,小檗碱及相关异喹啉类生物碱可影响巨噬细胞或小胶质细胞的炎症表型和代谢状态,从而为其改善心房免疫微环境提供了间接依据[16][17]。小檗碱对巨噬细胞极化的潜在调控可能与抑制 Janus 激酶/信号转导及转录激活因子 1 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 1, JAK/STAT1)通路和促进 STAT6 相关抗炎信号有关,这一机制可能有助于减轻心房局部炎症级联反应,但仍需 AF 模型中的直接证据支持[16]。

虽然直接针对 AF 中巨噬细胞极化的研究尚不充分,但小檗碱及相关异喹啉类生物碱在其他疾病模型中的免疫调节作用提供了间接依据[16][17]。相关研究提示,其可能通过影响免疫细胞的炎症表型、代谢状态和自噬功能,参与炎症微环境重塑[16]-[18]。这一作用为小檗碱在 AF 中通过调节免疫平衡抑制心房重构提供了理论依据[16]。

3. 小檗碱对心房肌细胞代谢重编程的影响

3.1. 激活 AMPK 信号通路改善能量代谢

小檗碱作为一种天然的异喹啉生物碱,已被证实可激活 AMPK 相关信号,在改善心房肌细胞能量代谢中发挥重要作用[15][19][20]。在 AF 等病理状态下,心房肌细胞常出现能量代谢紊乱,表现为三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成不足、线粒体功能受损及能量稳态破坏[1][15]。小檗碱可通过改善细胞能量应激状态并促进 AMPK 磷酸化活化,进一步调节葡萄糖摄取、脂肪酸氧化和脂质稳态,从而有助于恢复心房肌细胞的能量平衡[15]。研究表明,在 Ang II 诱导的 AF 小鼠模型中,小檗碱处理能够显著恢复心房组织中 AMPK 的活性,并抑制下游 NLRP3 炎症小体的激活,从而减轻心房纤维化和电重构,降低 AF 易感性[12]。

非 AF 疾病模型研究提示,小檗碱可通过激活 AMPK 信号抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)通路的过度激活,减少代谢应激相关的蛋白质合成异常和自噬障碍;这一机制可能有助于维持线粒体功能和细胞稳态,但其在 AF 心房组织中的直接作用仍需进一步验证[19]。在快速心房起搏的兔 AF 模型中,小檗碱通过直接结合 AMPK 和过氧化物酶体增殖物激活受体 α (peroxisome proliferator-activated receptor α , PPAR α),激活 AMPK-PPAR α 信号通路,有效改善了心房重构,并恢复了心房肌细胞的 ATP 水平,减少了乳酸堆积,从而显著提升了能量代谢效率[20]。这些发现共同表明,小檗碱通过激活 AMPK 信号通路,从多个层面纠正了 AF 相关的心房肌细胞能量代谢紊乱[12][15][20]。

AMPK 相关信号并非仅局限于能量代谢调节,而可能构成小檗碱整合多维心房重构干预作用的关键

枢纽。现有 AF 模型研究显示,小檗碱可通过 SIRT6-AMPK、AMPK-PPAR α 等轴,同时影响 NLRP3 炎症小体、脂质代谢紊乱、内质网应激和心房纤维化等下游过程[12][15][20]。因此,AMPK-SIRT1/SIRT6 相关通路可被视为连接炎症免疫、代谢重编程、应激反应及纤维化重构的整合节点,提示小檗碱可能通过调节 AMPK 相关信号网络,对心房重构产生协同干预。

3.2. 纠正脂肪酸氧化与脂质代谢紊乱

AF 常伴随心房组织的脂质代谢紊乱,表现为脂肪酸氧化障碍和脂质异常沉积,即脂毒性[1][15]。小檗碱在纠正这种脂质代谢紊乱方面展现出显著效果[15][20]。小檗碱能够通过上调 PPAR α 和肉碱棕榈酰转移酶 1 (carnitine palmitoyltransferase 1, CPT1) 的表达,促进脂肪酸的 β 氧化,从而减少脂质在心肌细胞内的异常沉积[20]。在 HFpEF 相关 AF 小鼠模型中,小檗碱治疗能够有效保护心房脂质代谢,降低游离脂肪酸和甘油三酯水平,并抑制脂毒性介导的内质网应激和心房炎症[15]。

非 AF 代谢应激模型及相关异喹啉类生物碱研究提示,该类化合物还可能通过调节固醇调节元件结合蛋白-1c (sterol regulatory element-binding protein-1c, SREBP-1c)、脂肪酸合酶(fatty acid synthase, FAS)、乙酰辅酶 A 羧化酶(acetyl-CoA carboxylase, ACC)/CPT1 等脂质代谢轴,减少脂肪酸合成并促进脂肪酸氧化;但这些机制在 AF 心房组织中仍需进一步验证[21]。相关研究还提示,AMPK/ACC/CPT1 轴可能是异喹啉类生物碱调节脂质代谢的重要通路之一[21]。结合 AF 模型中小檗碱对 AMPK 信号和心房脂质代谢的保护作用,该通路可能参与其减轻心房脂毒性的过程,但仍需要 AF 特异性实验进一步确认[15][21]。这些研究结果提示,小檗碱在纠正 AF 相关脂质代谢紊乱中的多靶点作用,通过促进脂肪酸氧化和抑制脂质合成,有效减轻了脂毒性对心房肌细胞的损伤[15][20][21]。

3.3. 调控线粒体生物合成与动力学

线粒体作为细胞的能量工厂,其功能完整性和动态平衡对于维持心房肌细胞的正常生理功能至关重要[1][15]。小檗碱在调控线粒体生物合成与动力学方面具有潜在作用[22][23]。非 AF 模型及药物递送研究提示,小檗碱具有线粒体保护潜力,可能通过影响过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α , PGC-1 α)/核呼吸因子 1 (nuclear respiratory factor 1, NRF1)/线粒体转录因子 A (mitochondrial transcription factor A, TFAM) 等线粒体生物合成相关通路,改善线粒体功能和细胞能量供应;但其在 AF 心房肌细胞线粒体生物合成中的直接证据仍相对有限[22]。AF 相关心房重构常伴随线粒体功能障碍,而线粒体动力学失衡,如分裂增加和融合减少,可能进一步加重能量代谢紊乱[1][15]。

现有非 AF 模型研究提示,相关异喹啉类生物碱可能影响动力相关蛋白 1 (dynamin-related protein 1, Drp1)、线粒体融合蛋白 2 (mitofusin 2, Mfn2) 等线粒体动力学蛋白,但小檗碱是否可在 AF 心房组织中直接调控这一过程,仍需进一步研究[23]。小檗碱还能通过减少线粒体 ROS 的产生和抑制线粒体通透性转换孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放,保护心肌细胞免受代谢应激诱导的损伤[24]。这些发现表明,小檗碱可能通过改善线粒体生物合成、能量供应及线粒体损伤相关过程,保护心肌细胞线粒体功能[15][22]。但其对 AF 心房组织中线粒体动力学的直接调控作用仍需进一步验证[23][24]。

4. 小檗碱对离子通道重塑的干预

AF 的发生与维持与心房肌细胞离子通道功能的重塑密切相关,这种电重构是 AF 发生和维持的关键环节[25]。小檗碱作为一种具有多种心血管保护作用的异喹啉生物碱,已被证实能够通过调控多种离子通道的功能,干预心房电重构,从而发挥抗心律失常作用[26]。

4.1. 调控 L 型钙通道功能

小檗碱对 L 型钙通道(L-type calcium channel, LTCC)的调控是其抗 AF 电重构的潜在机制之一[26]。研究表明,小檗碱可影响 L 型钙通道电流(L-type calcium current, $I_{Ca,L}$),减少异常钙内流和钙超载,从而降低早后除极(early afterdepolarization, EAD)及触发活动发生的风险[26]。需要注意的是,其对动作电位时程(action potential duration, APD)的影响可能受细胞类型、动物模型、药物剂量及同时作用的钾通道亚型影响,因此不宜简单概括为单向“缩短”或“延长”APD [26]。在 AF 模型中,小檗碱处理可逆转心房有效不应期(atrial effective refractory period, AERP)的缩短,并有助于恢复钙稳态[26]。其作用机制可能涉及降低 LTCC 核心亚基 Cav1.2 的表达和磷酸化水平,减少通道开放概率[26]。小檗碱还可能通过调节细胞内信号通路,如环磷酸腺苷/蛋白激酶 A (cyclic adenosine monophosphate/protein kinase A, cAMP/PKA)通路,间接影响 LTCC 的功能[26]。这些效应共同作用,可能稳定心房肌细胞的电活动,降低 AF 的易感性[26]。

4.2. 调节钾通道表达与电流

小檗碱对钾通道的调控具有复杂性和亚型特异性,是其影响心房复极过程、调节 APD 的重要方式[26]。一方面,小檗碱可能通过调节瞬时外向钾电流(transient outward potassium current, I_{to})和超速延迟整流钾电流(ultrarapid delayed rectifier potassium current, I_{Kur})相关通道蛋白,如 Kv4.3、Kv1.5,影响心房复极过程和 APD [26]。另一方面,它又能抑制内向整流钾电流(inward rectifier potassium current, I_{K1})和乙酰胆碱激活钾电流(acetylcholine-activated potassium current, I_{KACH}),减少异常复极和折返环路的形成[26]。这种多靶点、亚型特异性的调节作用可能有助于改善 AF 时钾电流失衡,降低心房复极异质性,从而稳定心房电活动[26]。其调控机制可能涉及影响通道蛋白的转录和翻译后修饰过程,如磷酸化、泛素化等[26]。在动物模型中,小檗碱通过调节钾通道,有效延长了有效不应期(effective refractory period, ERP),降低了 AF 的诱发频率和复杂性[26]。

4.3. 影响钠通道与缝隙连接蛋白

除了钙通道和钾通道,小檗碱对电压门控钠通道 Nav1.5 和缝隙连接蛋白的调控也可能参与其抗心律失常作用[25] [26]。小檗碱可抑制 Nav1.5 电流,减少钠离子内流,从而降低心肌细胞的兴奋性和传导速度,这有助于抑制 AF 的触发灶[26]。同时,小檗碱还能上调缝隙连接蛋白 40 (connexin 40, Cx40)和缝隙连接蛋白 43 (connexin 43, Cx43)的表达,改善心房肌细胞间的电偶联,减少传导异质性和折返环路的形成[25]。在 AF 模型中,小檗碱处理能够恢复 Cx43 的正常磷酸化状态和细胞膜上的分布模式,从而增强缝隙连接的功能,稳定心房的整体电活动[25]。这些作用共同构成了小檗碱通过改善细胞间通讯和降低细胞兴奋性来对抗心房电重构的多维机制[25] [26]。

5. 小檗碱对心房纤维化与结构重构的抑制作用

5.1. 抑制成纤维细胞活化与胶原沉积

小檗碱通过调控多种信号通路,可能有效抑制成纤维细胞的活化与胶原沉积,从而延缓心房结构重构[12] [20]。研究表明,在快速心房起搏(rapid atrial pacing, RAP)诱导的兔 AF 模型中,小檗碱处理显著降低了左心房重量和心肌纤维化面积,并抑制了心房组织中 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)的表达[20]。 α -SMA 是成纤维细胞向肌成纤维细胞转化的关键标志物,其表达下调提示小檗碱能够减少成纤维细胞的活化[20]。进一步机制探索发现,小檗碱可能通过激活 AMPK-PPAR α 信号通路来发挥其抗纤维化作用[20]。在 Ang II 诱导的小鼠 AF 模型中,小檗碱能够剂量依赖性地改善心房结构重构,并

抑制 NLRP3 炎症小体的激活,而后者是驱动纤维化的重要炎症信号[12]。这些证据共同表明,小檗碱可能通过抑制促纤维化信号通路和炎症反应,减少成纤维细胞的转化与胶原蛋白的合成,从而减轻 AF 相关的心房纤维化[12] [20]。

5.2. 调控基质金属蛋白酶与组织抑制剂平衡

小檗碱可能通过影响细胞外基质(extracellular matrix, ECM)降解与合成平衡,间接参与心房结构重构的调节,其中基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及其组织抑制剂(tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs)系统可能是潜在环节之一[12] [27]。虽然现有文献尚未直接证实小檗碱可在 AF 中调控 MMP/TIMP 系统,但纤维化相关研究提示,小檗碱可通过调节 TGF- β /Smad、AMPK、Nrf2、NF- κ B 等通路,影响炎症、氧化应激及 ECM 沉积过程,为其调控基质代谢提供了间接线索[27]。

更重要的是,在 Ang II 诱导的 AF 模型中,小檗碱通过上调 SIRT6-AMPK 信号通路,增强了心房的抗氧化应激能力,并减少了 NLRP3 炎症小体介导的炎症反应[12]。由于 NF- κ B 等炎症转录因子是调控 MMP 表达的上游关键分子,小檗碱对炎症信号的抑制可能间接恢复 MMP/TIMP 的平衡,减少 ECM 的异常降解[8] [12]。在 HFpEF 相关 AF 模型中,小檗碱有效减轻了心房内质网应激和炎症,这些过程均与 ECM 重构密切相关[15]。因此,小檗碱可能通过抑制上游炎症与应激信号,间接调控 MMP/TIMP 系统,维持心房结构的完整性[8] [12] [15]。

5.3. 减轻氧化应激与内质网应激

小檗碱通过激活内源性抗氧化通路和抑制应激反应,有效减轻氧化应激与内质网应激对心房肌细胞的结构损伤[12] [15] [28]。在心血管疾病中,小檗碱已被证实具有显著的抗氧化应激潜力,能够干预动脉粥样硬化、心肌缺血/再灌注等多种病理过程[28]。其具体机制包括激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)通路,从而上调超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶(catalase, CAT)和血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1)等抗氧化酶的表达[19] [28]。在 AF 的背景下,氧化应激是导致心房电重构和结构重构的关键驱动因素之一[1] [25]。实验研究表明,在 Ang II 诱导的 AF 模型中,小檗碱处理显著增强了心房的抗氧化应激能力[12]。

同时,在 HFpEF 相关 AF 模型中,小檗碱能够剂量依赖性地逆转心房结构重构和电重构,其保护作用与减轻心房内质网应激、改善脂质代谢紊乱以及降低心房炎症密切相关[15]。机制上,小檗碱通过恢复心房 AMPK 活性来实现这些益处,而使用 Compound C 处理则废除了小檗碱的保护作用[15]。这表明,激活 AMPK 信号通路是小檗碱缓解内质网应激和氧化应激,进而保护心房结构的关键分子机制[12] [15]。

6. 小檗碱在 AF 治疗中的临床转化前景与挑战

6.1. 现有临床证据与疗效评估

现有临床证据初步表明,小檗碱在 POAF 预防中具有潜在应用价值,但其在普通阵发性、持续性或长程持续性 AF 患者中的长期节律控制作用仍缺乏充分临床证据[11] [26]。一项随机、双盲、安慰剂对照试验显示,在接受 CABG 的患者中,口服小檗碱可将 POAF 发生率由 35%降低至 20%,并减少胺碘酮的使用剂量[11]。该研究还发现小檗碱能显著降低患者血清中的脂多糖、CRP 和 IL-6 水平,提示其抗炎作用可能是降低 POAF 风险的关键机制之一[11]。动物研究进一步提示,小檗碱可通过抑制 NLRP3 炎症小体激活,改善 Ang II 诱导的小鼠心房重构和 AF 易感性[13]。然而,目前临床证据主要集中于 CABG 术后 POAF 预防场景,研究样本量较小、随访时间较短,尚不能直接外推至普通 AF 患者的长期复发预防或节律控制[11] [26]。小檗碱在 AF 治疗中的确切疗效仍需大规模、多中心随机对照试验(randomized

controlled trial, RCT)进一步验证[26]。

6.2. 药代动力学与生物利用度问题

文献报道小檗碱口服吸收和系统暴露水平较低,生物利用度不足是其临床转化面临的主要挑战之一[29]。其根本原因在于小檗碱水溶性和膜通透性有限,且受P-糖蛋白(P-glycoprotein, P-gp)外排、肠道/肝脏代谢及首过效应等因素影响,导致进入体循环的原型药物量非常有限[29]。已有药代动力学资料显示,健康志愿者单次口服400 mg小檗碱后,最大血浆浓度(maximum plasma concentration, C_{max})约为0.4 ng/mL;每日口服300 mg、连续7天后,稳态血浆浓度约为0.3 ng/mL [29]。按小檗碱分子量约336.36 g/mol估算,0.3~0.4 ng/mL约相当于0.9~1.2 nmol/L水平。相比之下,许多体外细胞实验中小檗碱的有效浓度常处于μmol/L量级。因此,体外药效浓度与人体常规口服后可达到的血浆浓度之间可能存在约10³~10⁵倍的“浓度鸿沟”。这一差距提示,单纯依据体外实验结果推断小檗碱在人体AF治疗中的有效性存在明显局限,需要结合组织分布、活性代谢物、局部药物暴露以及给药系统改良等因素进行综合解释。

尽管口服后血浆原型药物浓度较低,但小檗碱在心血管组织中的药效暴露、组织蓄积、代谢物活性及其与抗AF作用之间的关系仍不明确[15][29]。这也是目前基础研究与临床转化之间的重要断点。为克服这一瓶颈,纳米脂质体、细胞外囊泡和共晶体系等新型递送策略已被用于改善小檗碱的溶解度、稳定性和生物利用度[30]~[32]。小檗碱与秋水仙碱联用用于降低消融后AF复发或POAF风险的设想也被提出,但目前仍主要停留在假说或早期研究阶段,其疗效、安全性及药物相互作用仍需前瞻性临床研究验证[33]。因此,未来研究不应仅关注小檗碱是否具有抗AF活性,还应系统回答“何种剂型、何种剂量、何种暴露水平能够在人体达到可重复的心房保护效应”这一关键转化问题。

6.3. 安全性、剂量优化与个体化治疗

小檗碱在既往代谢性疾病及部分心血管相关研究中的耐受性总体尚可,但其在AF患者中长期应用的安全性证据仍有限,尤其需关注潜在心脏电生理影响和药物相互作用[26][34]。常见不良反应包括胃肠道不适、便秘和转氨酶一过性升高[34]。从心脏电生理角度看,小檗碱并非完全“电中性”药物。既往研究提示,其可影响人类ether-à-go-go相关基因(human ether-à-go-go-related gene, hERG)编码的钾通道及快速延迟整流钾电流(rapid delayed rectifier potassium current, I_{Kr}),并可能延长动作电位时程和QT间期[26]。对于合并心房电重构、窦房结功能异常或传导系统疾病的AF患者,若同时使用胺碘酮、索他洛尔、多非利特等具有QT延长风险的抗心律失常药,理论上可能增加致心律失常风险[26]。

药物相互作用也是AF患者应用小檗碱时需要重点评估的问题。AF患者常需长期使用抗凝药、抗血小板药、调脂药、降压药及抗心律失常药,其中多种药物涉及细胞色素P450酶系(cytochrome P450, CYP450)或P-gp转运过程[26][29]。小檗碱可能通过影响CYP3A4、CYP2D6、CYP2C9及P-gp等途径改变合并用药的暴露水平,从而增加药物-药物相互作用风险[29]。在AF治疗场景中,需特别关注其与新型口服抗凝药、华法林、地高辛、胺碘酮、β受体阻滞剂、钙通道阻滞剂及他汀类药物之间的潜在相互作用。对于正在接受抗凝或节律控制治疗的患者,小檗碱作为辅助干预时应避免自行叠加使用,必要时应结合心电图、肝肾功能、凝血/抗凝相关指标及不良反应进行动态监测[26][29]。

目前,小檗碱在AF治疗中的最佳剂量和给药方案尚未确立,现有研究多采用经验性剂量,缺乏系统的剂量-暴露-效应关系研究[11][26]。未来研究应在明确药代暴露和安全边界的基础上,根据AF类型、合并症、肝肾功能、基础心电图特征及合并用药情况进行剂量优化[15][29]。结合基因组学、代谢组学和炎症标志物筛选对小檗碱反应良好的敏感人群,是实现精准治疗的重要方向[12][15]。同时,探索小檗碱与现有抗凝、节律控制、消融及危险因素管理策略之间的协同或拮抗关系,有助于明确其在AF综合管理

中的合理定位[26] [33]。

7. 结论

小檗碱作为一种源自传统中药的天然异喹啉类生物碱，近年来在 AF 综合治疗中的潜力受到关注。从现有研究来看，小檗碱可通过多维度机制调控 AF 相关心房重构，其作用网络涉及炎症免疫反应、代谢重编程、离子通道调节以及心房纤维化/结构重构等多个环节[12] [15]。AMPK-SIRT1/SIRT6 相关通路可能是连接炎症抑制、能量代谢恢复、内质网应激缓解和抗纤维化作用的重要整合节点[12] [15]。小檗碱还可通过 AMPK-PPAR α 轴改善能量代谢障碍，并通过调节离子通道功能影响心房电重构[20] [26]。这种多靶点特性区别于传统单一靶点药物，提示其可能同时干预心房结构、电生理和代谢重构的多个关键环节，具有延缓或改善 AF 相关心房重构的潜在价值。

不同研究在模型选择、干预剂量和观察终点上存在差异，可能导致结果不完全一致。部分离体实验强调小檗碱对离子通道的直接抑制作用，体内研究则更侧重其间接抗炎和代谢调节效应[15] [26]。这一差异提示，小檗碱的最终效应可能依赖特定病理微环境，而非由单一机制主导。整合现有证据时，更应关注其整体调节网络的协同性，而不是孤立看待某一通路。

基础研究结果为小檗碱的抗 AF 潜力提供了依据，但临床转化仍面临三方面限制。第一，药物递送和有效暴露问题尚未解决。小檗碱口服吸收和系统暴露水平较低，人体常规口服后血浆浓度多处于 nmol/L 量级，而许多体外药效研究所需浓度常为 μ mol/L 量级，二者之间存在明显“浓度鸿沟”[29]。这一问题提示，后续研究不能仅依赖体外药效证据，还需明确小檗碱在心房组织中的真实暴露水平、活性代谢物贡献及新型递送系统的增效作用[29] [30]。第二，现有临床证据主要集中于 CABG 术后 POAF 预防场景，尚缺乏大规模 RCT 验证其在普通 AF 患者长期复发率、心功能改善等硬终点上的获益[11] [26]。第三，长期安全性仍需进一步评估，尤其是潜在心脏电生理影响和药物相互作用。对于合并肝肾功能不全或正在服用抗凝药物的 AF 患者，其风险-获益比仍需更充分的数据支持[26] [29]。未来研究可进一步优化纳米载体、细胞外囊泡或共晶体系等递送策略，以提高小檗碱的生物利用度和组织暴露水平[30] [32]。多中心、双盲 RCT 也应分层评估其在不同 AF 亚型中的疗效和安全性[11] [26]。其与现有治疗之间的协同或拮抗关系同样值得关注：抗炎特性可能增强消融术后基质改良效果，离子通道抑制作用也可能带来致心律失常风险[26] [33]。

从更宏观的视角看，小檗碱研究为 AF 治疗提供了“多靶点、多系统”的整合医学思路，也拓展了传统“节律控制”或“心率控制”之外的干预视角。未来应通过基础药理学、临床医学和材料科学的协作，开展高质量临床试验，验证其在不同 AF 亚型中的疗效与安全性，并建立基于生物标志物的患者筛选体系，从而推动小檗碱在 AF 综合管理中的理性转化应用。

参考文献

- [1] Brundel, B.J.J.M., Ai, X., Hills, M.T., Kuipers, M.F., Lip, G.Y.H. and de Groot, N.M.S. (2022) Atrial Fibrillation. *Nature Reviews Disease Primers*, **8**, Article No. 21. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00347-9>
- [2] Sridhar, A., DeSantiago, J., Chen, H., Pavel, M.A., Ly, O., Owais, A., *et al.* (2024) Modulation of NOX2 Causes Obesity-Mediated Atrial Fibrillation. *Journal of Clinical Investigation*, **134**, e175447. <https://doi.org/10.1172/jci175447>
- [3] Zhao, N., Li, Q., Zhang, K., Wang, K., He, R., Yuan, Y., *et al.* (2020) Heart Failure-Induced Atrial Remodelling Promotes Electrical and Conduction Alternans. *PLOS Computational Biology*, **16**, e1008048. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008048>
- [4] Spinelli, V., Laurino, A., Balducci, V., Gencarelli, M., Ruzzolini, J., Nediani, C., *et al.* (2024) Interleukin-6 Modulates the Expression and Function of HCN Channels: A Link between Inflammation and Atrial Electrogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 12212. <https://doi.org/10.3390/ijms252212212>
- [5] Haugaard, S.L., Nissen, S.D., Schneider, M.J., Birk, J.B., Carstensen, H., Hopster-Iversen, C., *et al.* (2025) The Horse

- Cardiac Transcriptome: Moving Towards a Molecular Understanding of Atrial Fibrillation. *Equine Veterinary Journal*. <https://doi.org/10.1111/evj.70115>
- [6] Ju, H., Liu, T., Yang, M., Cheng, M. and Wu, G. (2023) Iron and Atrial Fibrillation: A Review. *Pacing and Clinical Electrophysiology*, **46**, 312-318. <https://doi.org/10.1111/pace.14678>
 - [7] Wang, G., He, Q., Shuai, W., Yang, H., Kong, B., Lu, S., *et al.* (2025) The Gut Microbial Metabolite Phenylacetylglutamine Increases Susceptibility to Atrial Fibrillation after Myocardial Infarction through Ferroptosis and NLRP3 Inflammasome. *Apoptosis*, **30**, 210-225. <https://doi.org/10.1007/s10495-024-02046-0>
 - [8] Zhang, H., Shan, Y., Wu, Y., Xu, C., Yu, X., Zhao, J., *et al.* (2017) Berberine Suppresses LPS-Induced Inflammation through Modulating Sirt1/NF- κ B Signaling Pathway in RAW264.7 Cells. *International Immunopharmacology*, **52**, 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.08.032>
 - [9] Zhang, M., Wang, S.J., Du, X.Q., Li, G.A., *et al.* (2026) Decoding the Healing Secrets of Gegenqinlian Decoction: A Promising Approach to Radiation-Induced Intestinal Injury. *Journal of Ethnopharmacology*, **354**, Article 120473. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2025.120473>
 - [10] Guo, T., Liu, Z., Chang, L., Jiang, J., Lu, M., Fan, Y., *et al.* (2025) Holistic Modulation of TLR4, MAPK, and Apoptosis Signalings and Gut Microbiota by Sihuangzhili Granule: A Herbal Strategy against Avian Colibacillosis. *Poultry Science*, **104**, Article 106032. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2025.106032>
 - [11] Zhang, J., Wang, Y., Jiang, H., Tao, D., Zhao, K., Yin, Z., *et al.* (2022) Preventive Effect of Berberine on Postoperative Atrial Fibrillation. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, **15**, e011160. <https://doi.org/10.1161/circep.122.011160>
 - [12] Zhou, Z., Xu, Y., Xiao, X., Huang, T., Zhao, J., Huang, Y., *et al.* (2026) Berberine Inhibits NLRP3 Inflammasome Activation by Upregulating the SIRT6-AMPK Pathway to Prevent Angiotensin II-Induced Fibrosis and Vulnerability to Atrial Fibrillation. *International Immunopharmacology*, **168**, Article 115919. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115919>
 - [13] An, N., Yang, F., Liu, N., Gao, Y., Shang, H. and Xing, Y. (2025) Berberine Ameliorates Atrial Remodeling and Inhibits the Atrial Fibrillation of Mice via Regulating NLRP3 Inflammasome. *Phytotherapy Research*, **39**, 3998-4010. <https://doi.org/10.1002/ptr.70011>
 - [14] DiNicolantonio, J.J., McCarty, M.F. and O'Keefe, J.H. (2022) Nutraceutical Activation of Sirt1: A Review. *Open Heart*, **9**, e002171. <https://doi.org/10.1136/openhrt-2022-002171>
 - [15] Cao, Z., Duan, J., Meng, S., Zhou, Z., Huang, Y., Chen, X., *et al.* (2026) Berberine Reduces Atrial Lipotoxicity and Endoplasmic Reticulum Stress to Alleviate Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF)-Associated Atrial Fibrillation via AMPK Signaling. *Phytotherapy Research*, **40**, 1195-1216. <https://doi.org/10.1002/ptr.70193>
 - [16] Xiong, K., Deng, J., Yue, T., Hu, W., Zeng, X., Yang, T., *et al.* (2023) Berberine Promotes M2 Macrophage Polarisation through the IL-4-STAT6 Signalling Pathway in Ulcerative Colitis Treatment. *Heliyon*, **9**, e14176. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14176>
 - [17] Qi, Y., Zhao, X., Wu, W., Wang, N., Ge, P., Guo, S., *et al.* (2025) Coptisine Improves LPS-Induced Anxiety-Like Behaviors by Regulating the Warburg Effect in Microglia via PKM2. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **183**, Article 117837. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.117837>
 - [18] Huang, J., Lu, J., Wu, C., Chen, S., Chang, T., Xu, L., *et al.* (2025) Berberine Hydrochloride Reduces the Intracellular Survival of Salmonella Typhimurium by Enhancing Host Autophagic Flux through the Inhibition of the Type III Secretion System. *Biomolecules*, **15**, Article 1589. <https://doi.org/10.3390/biom15111589>
 - [19] Yanru, Y., Jia, C. and Yan, Y. (2025) Berberine in Diabetic Nephropathy: Mechanistic Overview. *Diabetology International*, **17**, Article No. 9. <https://doi.org/10.1007/s13340-025-00859-1>
 - [20] Wang, Y., Sun, Z., Yin, Z., Zhang, J., Xin, F., Xu, Y., *et al.* (2025) Berberine Improves Atrial Remodeling by Regulating the AMPK/PPAR α Signaling Pathway in a Rabbit Model of Atrial Fibrillation. *Journal of Applied Biomedicine*, **23**, 63-79. <https://doi.org/10.32725/jab.2025.007>
 - [21] Tao, J., Hao, T.C., Zhang, X.Y., Lu, P. and Yang, Y. (2025) Coptisine Inhibits Lipid Accumulation in High Glucose- and Palmitic Acid-Induced HK-2 Cells by Regulating the AMPK/ACC/CPT-1 Signaling Pathway. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, **398**, 5465-5474. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-03617-3>
 - [22] Hori, I., Harashima, H. and Yamada, Y. (2023) Development of a Mitochondrial Targeting Lipid Nanoparticle Encapsulating Berberine. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 903. <https://doi.org/10.3390/ijms24020903>
 - [23] Wang, H., Gao, Y., Ma, P., Jiang, X., Wang, Z., Tang, Y., *et al.* (2025) Jiao-Tai-Wan and Its Component Coptisine Attenuate PCOS by Regulating Mitochondrial Cholesterol Import through Suppression of SIRT1 Ubiquitination. *Phyto-medicine*, **148**, Article 157446. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157446>
 - [24] Yang, K.T., Chao, T.H., Wang, I.C., Luo, Y.P., *et al.* (2022) Berberine Protects Cardiac Cells against Ferroptosis. *Tzu Chi Medical Journal*, **34**, 310-317. https://doi.org/10.4103/tcmj.tcmj_236_21

-
- [25] Huang, X., Wang, C., Wang, Y., Yang, S., Du, L., Li, L., *et al.* (2026) The Mechanism of Electrical Remodeling in Atrial Fibrillation and Current Research Status of Natural Drugs and Active Ingredients Inhibiting Atrial Electrical Remodeling. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **13**, Article 1705565. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2026.1705565>
- [26] Masoumi, S., Moetazedian, M., Jafari, S., Heidari-Soureshjani, S. and Sherwin, C.M. (2025) Mechanistic Effects and Complications of Berberine on Cardiac Arrhythmias: A Systematic Review. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*, **21**, 117-132. <https://doi.org/10.2174/0127724328346501250404175826>
- [27] Liu, X., Liang, Q., Wang, Y., Xiong, S. and Yue, R. (2024) Advances in the Pharmacological Mechanisms of Berberine in the Treatment of Fibrosis. *Frontiers in Pharmacology*, **15**, Article 1455058. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1455058>
- [28] An, N., Zhang, G., Li, Y., Yuan, C., Yang, F., Zhang, L., *et al.* (2022) Promising Antioxidative Effect of Berberine in Cardiovascular Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **13**, Article 865353. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.865353>
- [29] Ai, X., Yu, P., Peng, L., Luo, L., Liu, J., Li, S., *et al.* (2021) Berberine: A Review of Its Pharmacokinetics Properties and Therapeutic Potentials in Diverse Vascular Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, **12**, Article 762654. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.762654>
- [30] Vanti, G., Coronello, M., Bani, D., Mannini, A., Bergonzi, M.C. and Bilia, A.R. (2021) Co-Delivery of Berberine Chloride and Tariquidar in Nanoliposomes Enhanced Intracellular Berberine Chloride in a Doxorubicin-Resistant K562 Cell Line Due to P-GP Overexpression. *Pharmaceutics*, **13**, Article 306. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13030306>
- [31] Salek, A., Selmi, M., Barboura, M., Martinez, M.C., Chekir-Ghedira, L. and Andriantsitohaina, R. (2022) Enhancement of the *in Vitro* Antitumor Effects of Berberine Chloride When Encapsulated within Small Extracellular Vesicles. *Pharmaceutics*, **14**, Article 1913. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091913>
- [32] Yang, D., Cao, J., Jiao, L., Yang, S., Zhang, L., Lu, Y., *et al.* (2020) Solubility and Stability Advantages of a New Cocrystal of Berberine Chloride with Fumaric Acid. *ACS Omega*, **5**, 8283-8292. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00692>
- [33] Liu, Z.B., Lu, Q., Liu, J. and Ding, S.F. (2025) Combination of Colchicine and Berberine for Reducing Atrial Fibrillation Recurrence Post-Ablation and Preventing Postoperative Atrial Fibrillation: A Promising Approach? *International Journal of Cardiology*, **435**, Article 133393. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2025.133393>
- [34] Harrison, S.A., Gunn, N., Neff, G.W., Kohli, A., Liu, L., Flyer, A., *et al.* (2021) A Phase 2, Proof of Concept, Randomised Controlled Trial of Berberine Ursodeoxycholate in Patients with Presumed Non-Alcoholic Steatohepatitis and Type 2 Diabetes. *Nature Communications*, **12**, Article No. 5503. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25701-5>