

## 小檗碱对神经元保护作用机制的研究进展

蔡悦<sup>1</sup>, 袁捷<sup>2</sup>, 刘晓龙<sup>3</sup>, 陈晓洁<sup>4</sup>

1. 天津中医药大学第一附属医院 风湿科, 天津 300000

2. 天津市第五中心医院 内分泌科, 天津 300450

3. 天津市第一中心医院, 天津 300192

4. 天津市卫生和计划生育委员会, 天津 300000

**摘要:** 小檗碱是一种异喹啉生物碱, 具有多种药理作用。研究表明小檗碱可以通过影响多种途径发挥神经保护作用, 包括PI3K/Akt/Bcl-2、Akt/Nrf-2/HO-1、GSK-3、MAPK、AMPK、阿尔茨海默病- $\beta$ -淀粉样蛋白、NMDA受体和MMP-9途径。总结小檗碱在脑缺血、阿尔茨海默病和实验性自身免疫性脑脊髓炎等神经元疾病模型中的作用机制, 了解更多关于小檗碱如何介导这些途径, 为未来对神经疾病的临床治疗提供参考。

**关键词:** 小檗碱; 神经元保护; 作用机制

**中图分类号:** R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2018)08-2154-05

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-5515.2018.08.065

## Research progress on action mechanism of the protective effect of berberine on neurons

CAI Yue<sup>1</sup>, YUAN Jie<sup>2</sup>, LIU Xiao-long<sup>3</sup>, CHEN Xiao-jie<sup>4</sup>

1. Department of Rheumatology, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300000, China

2. Department of Endocrinology, Tianjin Fifth Central Hospital, Tianjin 300450, China

3. Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

4. Tianjin Municipal Commission of Health and Family Planning, Tianjin 300000, China

**Abstract:** Berberin is an isoquinoline alkaloid with various pharmacologic effects. Recent research has demonstrated that berberine has neuroprotective effect through various pharmacological mechanisms, including PI3K/Akt/Bcl-2, Akt/Nrf-2/HO-1, GSK-3, MAPK, AMPK, Alzheimer's disease- $\beta$ -amyloid protein, NMDA receptor, and MMP-9. Thus, the action mechanism that plays roles in brain ischemia, Alzheimer's disease, experimental autoimmune encephalomyelitis etc. neuronal disease models is concluded in this review. Understanding more about how berberine mediates these pathways to provide reference for the clinical treatment of neurological disorders in the future.

**Key words:** berberine; neuroprotection; action mechanism

小檗碱是从黄连、黄柏等植物中提取的季胺生物碱, 口服后肠壁吸收率差, 肝脏代谢迅速。此外, 它可以穿透血脑屏障并积聚在海马中与神经元相互作用。小檗碱容易与蛋白结合, 其毒性主要与静脉给药有关<sup>[1]</sup>。小檗碱对心脏肥大<sup>[2]</sup>、血管重塑和炎症<sup>[3]</sup>、胰岛素抵抗<sup>[4]</sup>、高脂血症<sup>[5]</sup>、肺炎衣原体感染都有疗效<sup>[6]</sup>。不可忽视的是其治疗神经系统疾病如阿尔茨海默病、帕金森病和脑缺血的潜力, 具有抗神经毒性、抗神经精神病和抗神经变性药理学性质<sup>[7]</sup>。文献报道小檗碱参与了抗神经元损伤的过程, 但对

潜在机制的研究可能会有所重复或重叠。经典的通路包括存活和凋亡通路<sup>[8]</sup>, 炎症参与脑缺血和再灌注的体外或体内模型<sup>[9]</sup>。其他类似于在多发性硬化症模型中参与周期性停滞的 p53 通路<sup>[10]</sup>和抑制  $\beta$ -分泌酶表达的 ERK1/2 通路<sup>[11]</sup>。通过总结小檗碱在脑部缺血/再灌注、氧化应激、阿尔茨海默病、帕金森病、神经毒性、实验性自身免疫性脑脊髓炎、癫痫、糖尿病性周围神经病和创伤性脑损伤中的应用, 探讨小檗碱神经保护可能的机制, 便于小檗碱神经元保护的临床应用。

收稿日期: 2018-05-19

作者简介: 蔡悦, 硕士, 主治医师, 从事类风湿研究。E-mail: caiyue2018@126.com

### 1 PI3K/AKT/Bcl-2 途径和凋亡

Akt 是一种丝氨酸/苏氨酸激酶, 也称为蛋白激酶 B (PKB/Akt), 在遇到生长因子和细胞外刺激时可作为细胞存活、生长、凋亡和增殖的关键调节因子<sup>[12]</sup>。Akt 的激活通常由 PI3K 介导, 在被募集到质膜上并结合涉及暴露磷酸化位点的 PI3K 产物<sup>[13]</sup>。细胞凋亡是神经退行性疾病中的一个重要事件, 小檗碱可以作为一种治疗剂, 通过预防海马凋亡和黑质纹状体多巴胺能神经元丢失来减轻帕金森病的记忆障碍和运动功能障碍<sup>[14]</sup>。Akt/PKB 作为 PI3K 启动的信号传导的关键介质, 通过促进细胞凋亡抑制的许多细胞底物的磷酸化来执行各种任务。在 NSC34 运动神经元样细胞中, 小檗碱诱导的抗凋亡功能通过增加抗凋亡蛋白 Bcl-2 和运动神经元蛋白的存活以及通过减少凋亡蛋白。小檗碱被证实可预防帕金森病小鼠海马区神经元细胞凋亡, 小檗碱治疗后增强 Bcl-2 表达和降低 Bax 表达, 可进一步改善短期记忆障碍<sup>[15]</sup>。小檗碱也被称为通过细胞色素 C 的表达以及 Bcl-2/Bax 和 Bcl-xL/Bax 比值的恢复来对抗阿尔茨海默病诱导的细胞凋亡<sup>[16]</sup>。

### 2 Akt/Nrf-2/HO-1 途径和氧化应激

小檗碱的神经保护作用通常与抗炎和抗细胞凋亡活性的抗神经毒性共同作用, 许多研究显示<sup>[17-18]</sup>, 抗氧化防御的增强也是氧化应激保护所必需的<sup>[19]</sup>。小檗碱抗氧化应激作用有利于改善毛果芸香碱诱导的大鼠癫痫模型的惊厥和记忆障碍<sup>[20]</sup>。氧化应激通过增加脂质过氧化和一氧化氮产生以及减少在谷胱甘肽和各种抗氧化酶, 即超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶和谷胱甘肽还原酶。小檗碱缓解链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠海马中氧化应激, 降低的歧化酶活性和亚硝酸盐水平升高有关<sup>[21]</sup>。小檗碱可逆转 HEK293 细胞中 tau 蛋白的过表达, calyculin A 诱导的丙二醛的增加和超氧化物歧化酶活性的降低<sup>[22]</sup>。而在激肽诱导的颞叶癫痫大鼠模型中, 小檗碱改善了脂质过氧化和亚硝酸盐水平, 但没有影响超氧化物歧化酶水平<sup>[23]</sup>。Nrf-2 和 NF- $\kappa$ B 是维持细胞对氧化应激和炎症的协调响应的两个重要转录因子。在应激条件下, Nrf2 从 Keap1 解离并转位进入细胞核以激活抗氧化反应元件 (ARE) 以及增加 Nrf2 调节基因如 HO-1 (血红素加氧酶-1) 的转录 HO-1 是 Nrf2 介导的 NF- $\kappa$ B 抑制的核心<sup>[24-25]</sup>。

### 3 GSK-3 (Akt 或 Wnt) 途径

糖原合成酶激酶 3 (GSK-3) 通过介导其磷酸

化, 或 mTOR 信号传导或通过 Wnt 信号传导被促存活的磷酸肌醇 3-激酶 (PI3K)-Akt 途径抑制。GSK-3 的靶点包括 Bcl-2 家族蛋白、NF- $\kappa$ B 信号通路、Myc、CyclinD、CyclinE、 $\beta$ -catenin 和 Jun 等。据报道小檗碱逆转 GSK-3 $\beta$  的活化以预防阿尔茨海默病<sup>[26]</sup>。此外, 小檗碱治疗减弱了高糖诱导的神经毒性下调 Akt 和 GSK-3 $\beta$  磷酸化的作用<sup>[27]</sup>。通过 PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  信号通路, 小檗碱也能激活腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 通路并抑制淀粉样前体蛋白 (APP) 的磷酸化<sup>[27-28]</sup>。同时, 小檗碱在小脑颗粒神经元中以受体和时间相关性方式调节神经脂蛋白受体家族表达, 表明参与 Wnt/GSK3 $\beta$  途径<sup>[29]</sup>。

### 4 MAPK (ERK、p38 和 JNK) 途径

丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 通路对小檗碱的抗炎作用至关重要, 它与所有研究中抑制 NF- $\kappa$ B 的抑制有关。MAPK/ERK 途径涉及细胞增殖, 分化, 衰老和凋亡<sup>[30]</sup>。p38 由多种炎症细胞外介质激活, 而 JNK 同种型在各种细胞应激反应中被强烈激活<sup>[31]</sup>。小檗碱处理的神经元疾病模型中 MAPK 信号通路的研究并不一致, 甚至在一定程度上自相矛盾。这表明在皮质神经元缺氧时, MAPK (p38) 和 MAPK (ERK-1/2) 的磷酸化激活状态差异性上调, 而在大鼠海马切片模型中 MAPK (p38) 和 MAPK (ERK-2) (ERK-1) 磷酸化状态响应缺氧而上调<sup>[32]</sup>。小檗碱可能在脑不同区域的神经元缺陷中介导不同的 MAPK 途径。

### 5 AMPK 途径

AMPK 是一种细胞能量传感器, 在阿尔茨海默病等神经退行性疾病中过度激活, 但尚不清楚它是主要原因还是细胞对修复损伤的反应<sup>[33]</sup>。早期曾有报道 AMPK 抑制对脑卒中的神经保护作用<sup>[34]</sup>。另一项关于小檗碱与癸酸钠 (HGSD) 改善其生物活性的小檗碱的研究由于其由 AMPK 的活化减少介导的抗凋亡作用保护脑缺血再灌注<sup>[35]</sup>。神经突生长对于神经系统发育至关重要, 并且是由 AMPK 相关途径调节的高度依赖能量的过程。小檗碱在神经元极化的早期阶段抑制神经突生长并影响细胞骨架稳定性, 其由能量状态和 AMPK 活化降低介导。肝脏激酶 B1 和 PI3K-Akt-GSK3 $\beta$  信号通路也参与其中。此外, 线粒体功能障碍和内质网应激导致小檗碱诱导的能量状态降低<sup>[27]</sup>。

### 6 阿尔茨海默病- $\beta$ -淀粉样蛋白 (A $\beta$ )

阿尔茨海默病与  $\beta$ -淀粉样蛋白对细胞外淀粉样

蛋白斑块和神经原纤维缠结相关。 $A\beta$  是跨膜 APP 的蛋白水解片段, 并与其下游 tau 蛋白一起使神经元进入病态<sup>[36]</sup>。小檗碱可能是一种有前景的多靶点药物, 用于预防阿尔茨海默病。除了正常的炎症和氧化应激防御之外, 在小檗碱处理的大鼠模型中也观察到海马区域中胰岛素降解酶 (IDE) 和  $A\beta_{40}$  增加以及  $A\beta_{42}$  减少<sup>[37]</sup>。由于小檗碱通过促进自噬清除  $A\beta_{40}$  和抑制  $A\beta$  产生而改善了阿尔茨海默病小鼠空间学习能力和记忆保留<sup>[38]</sup>。在 Calyculin (CA) 诱导的神经母细胞瘤-2a 细胞小檗碱减弱了代谢和活力的细胞毒性, 并且它可以通过调节 PP-2A 的活性显着地逆转轴突运输障碍, 这是造成速率记忆缺陷的原因<sup>[39]</sup>。小檗碱治疗阿尔茨海默病的另一种方法是加工淀粉样前体蛋白以减少  $A\beta$ 。在阿尔茨海默病的转基因小鼠模型中, 发现小檗碱通过降低 APP 的 C-末端片段水平以及 APP 和 tau 的过度磷酸化来调节 APP 加工。事实上, 小檗碱是治疗老年性痴呆的有效药物, 其不仅包括阿尔茨海默病, 还包括其他类型的痴呆<sup>[40]</sup>。

## 7 NMDA 受体途径

小檗碱也被证明可以调节几种神经递质系统的活性, 如多巴胺、一氧化氮、血清素和 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体<sup>[41]</sup>。*N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (NMDA) 牵涉神经可塑性和兴奋性毒性<sup>[42]</sup>。小檗碱通过阻断 NMDA 受体或谷氨酸酶释放以剂量相关性行为改善大鼠特发性震颤大鼠模型中的损伤<sup>[43]</sup>。能够改善过量的谷氨酰胺产生, 引起细胞毒性并参与许多神经变性疾病相关的神经元损失, 但是没有发现调节机制<sup>[44]</sup>。

## 8 MMP-9 途径

基质金属蛋白酶-9 (MMP-9) 是一种独特的脑生理学和病理学参与者, 在刺激后显着激活, 可从神经元, 神经胶质和白细胞释放到大脑中, 参与突触可塑性, 并通过免疫/炎症反应参与脑功能紊乱<sup>[45]</sup>。小檗碱已被证明通过下调 MMP2 和 MMP9 的酶活性和表达水平来抑制癌细胞的转移潜能<sup>[46]</sup>。实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 和多发性硬化症中的发现, 小檗碱通过抑制 MMP-9 和层黏连蛋白的降解, 防止 EAE 中的神经元损伤<sup>[47]</sup>。

## 9 结语

在过去十几年中, 不断积累的新证据表明, 参与小檗碱神经保护行为的过程有多种方式。小檗碱除了对细胞凋亡、炎症和氧化应激的正常保护之外,

小檗碱还调节一些其他疾病相关的活动, 如参与胰岛素信号传导途径和改善胰岛素抵抗以减少认知功能障碍<sup>[48-49]</sup>。改善高血脂症、高血糖症和高胰岛素血症的行为无疑有助于小檗碱治疗神经系统疾病。总之, 很难列举所有可能的方式, 小檗碱对中枢神经系统有保护作用, 但可以转向那些经典途径。Akt/PKB 相关信号通路及其下游通路如 Bcl-2, NF- $\kappa$ B 和 GSK3 在抗凋亡, 抗炎和抗氧化过程中占小檗碱行为的大部分。MAPK 通路和 AMPK 信号通路等途径仍然有助于小檗碱保护神经元免于缺血、癫痫和痴呆等神经系统疾病的损伤。此外, 小檗碱通过调节淀粉样- $\beta$  和 NMDA 受体对阿尔茨海默氏病和其他神经退行性疾病具有独特的作用。然而, 需要进一步研究其详细机制来完善理论。

## 参考文献

- [1] Ye M, Fu S, Pi R, *et al.* Neuropharmacological and pharmacokinetic properties of berberine: a review of recent research [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2009, 61(7): 831-837.
- [2] Li M H, Zhang Y J, Yu Y H, *et al.* Berberine improves pressure overload-induced cardiac hypertrophy and dysfunction through enhanced autophagy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 728(1): 67-76.
- [3] Li X X, Li C B, Xiao J, *et al.* Berberine attenuates vascular remodeling and inflammation in a rat model of metabolic syndrome [J]. *Biol Pharm Bull*, 2015, 38(6): 862-868.
- [4] Lou T, Zhang Z, Xi Z, *et al.* Berberine inhibits inflammatory response and ameliorates insulin resistance in hepatocytes [J]. *Inflammation*, 2011, 34(6): 659-667.
- [5] Li X Y, Zhao Z X, Huang M, *et al.* Effect of Berberine on promoting the excretion of cholesterol in high-fat diet-induced hyperlipidemic hamsters [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 278.
- [6] Zhang L J, Zhang L J, Quan W, *et al.* Berberine inhibits HEp-2 cell invasion induced by *Chlamydia pneumoniae* infection [J]. *J Microbiol*, 2011, 49(5): 834-840.
- [7] Ahmed T, Gilani A U, Abdollahi M, *et al.* Berberine and neurodegeneration: a review of literature [J]. *Pharmacol Rep*, 2015, 67(5): 970-979.
- [8] Chen C C, Hung T H, Lee C Y, *et al.* Berberine protects against neuronal damage via suppression of glia-mediated inflammation in traumatic brain injury [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e115694.
- [9] Chai Y S, Hu J, Lei F, *et al.* Effect of berberine on cell cycle arrest and cell survival during cerebral ischemia and

- reperfusion and correlations with p53/cyclin D1 and PI3K/Akt [J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 708(1/3): 44-55.
- [10] Luo J, Chen R, Zeng S, *et al.* The effects of berberine on a murine model of multiple sclerosis and the SPHK1/S1P signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3): 927-932.
- [11] Zhu F, Wu F, Ma Y, *et al.* Decrease in the production of  $\beta$ -amyloid by berberine inhibition of the expression of  $\beta$ -secretase in HEK293 cells [J]. *BMC Neurosci*, 2011, 12(1): 125.
- [12] Song G, Ouyang G, Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival [J]. *J Cell Mol Med*, 2005, 9(1): 59-71.
- [13] Ahn J Y. Neuroprotection signaling of nuclear akt in neuronal cells [J]. *Exp Neurobiol*, 2014, 23(3): 200-206.
- [14] Kim M, Cho K H, Shin M S, *et al.* Berberine prevents nigrostriatal dopaminergic neuronal loss and suppresses hippocampal apoptosis in mice with Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(4): 870-878.
- [15] Hsu Y Y, Chen C S, Wu S N, *et al.* Berberine activates Nrf2 nuclear translocation and protects against oxidative damage via a phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent mechanism in NSC34 motor neuron-like cells [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(5): 415-425.
- [16] Liang Y, Huang M, Jiang X, *et al.* The neuroprotective effects of Berberine against amyloid  $\beta$ -protein-induced apoptosis in primary cultured hippocampal neurons via mitochondria-related caspase pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 10(655): 46-53.
- [17] Abdel Moneim A E. The neuroprotective effect of berberine in mercury-induced neurotoxicity in rats [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(4): 935-942.
- [18] Sadeghnia H R, Kolangikhah M, Asadpour E, *et al.* Berberine protects against glutamate-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 and N2a cells [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2017, 20(5): 594-603.
- [19] Sedaghat R, Taab Y, Kiasalari Z, *et al.* Berberine ameliorates intrahippocampal kainate-induced status epilepticus and consequent epileptogenic process in the rat: Underlying mechanisms [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 87: 200-208.
- [20] Gao F, Gao Y, Liu Y F, *et al.* Berberine exerts an anticonvulsant effect and ameliorates memory impairment and oxidative stress in a pilocarpine-induced epilepsy model in the rat [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2014, 13(10): 2139-2145.
- [21] Moghaddam H K, Baluchnejadmojarad T, Roghani M, *et al.* Berberine ameliorate oxidative stress and astrogliosis in the hippocampus of STZ-induced diabetic rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2014, 49(2): 820-826.
- [22] Yu G, Li Y, Tian Q, *et al.* Berberine attenuates calyculin A-induced cytotoxicity and Tau hyperphosphorylation in HEK293 cells [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24(3): 525-535.
- [23] Mojarad T B, Roghani M. The anticonvulsant and antioxidant effects of berberine in kainate-induced temporal lobe epilepsy in rats [J]. *Basic Clin Neurosci*, 2014, 5(2): 124-130.
- [24] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, *et al.* Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17): 3221-3247.
- [25] Wardyn J D, Ponsford A H, Sanderson C M. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- $\kappa$ B response pathways [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(4): 621-626.
- [26] Yu G, Li Y, Tian Q, *et al.* Berberine attenuates calyculin A-induced cytotoxicity and Tau hyperphosphorylation in HEK293 cells [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24(3): 525-535.
- [27] Kysenius K, Huttunen H J. Stress-induced upregulation of VLDL receptor alters Wnt-signaling in neurons [J]. *Exp Cell Res*, 2016, 340(2): 238-247.
- [28] Lu J, Cao Y, Cheng K, *et al.* Berberine regulates neurite outgrowth through AMPK-dependent pathways by lowering energy status [J]. *Exp Cell Res*, 2015, 334(2): 194-206.
- [29] Kim M, Shin M S, Lee J M, *et al.* Inhibitory effects of isoquinoline alkaloid berberine on ischemia-induced apoptosis via activation of phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B signaling pathway [J]. *Int Neurol J*, 2014, 18(3): 115-125.
- [30] Sun Y, Liu W Z, Liu T, *et al.* Signaling pathway of MAPK/ERK in cell proliferation, differentiation, migration, senescence and apoptosis [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2015, 35(6): 600-604.
- [31] Cargnello M, Roux P P. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases [J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2011, 75(1): 50-83.
- [32] Haddad J J, Hanbali L B. Hypoxia upregulates MAPK(p38)/MAPK(ERK) phosphorylation *in vitro*: neuroimmunological differential time-dependent expression of MAPKs [J]. *Protein Pept Lett*, 2014, 21(5): 444-451.
- [33] Krishan S, Richardson D R, Sahni S. Adenosine monophosphate-activated kinase and its key role in catabolism: structure, regulation, biological activity, and pharmacological activation [J]. *Mol Pharmacol*, 2015, 87(3): 363-377.
- [34] Li J, Zeng Z, Viollet B, *et al.* Neuroprotective effects of adenosine monophosphate-activated protein kinase inhibition and gene deletion in stroke [J]. *Stroke*, 2007, 38(11): 2992-2999.

- [35] Chen W, Wei S, Yu Y, *et al.* Pretreatment of rats with increased bioavailable berberine attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury via down regulation of adenosine-5'-monophosphate kinase activity [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 15(779): 80-90.
- [36] Bloom G S. Amyloid- $\beta$  and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis [J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(4): 505-508.
- [37] Ghareeb D A, Khalil S, Hafez H S, *et al.* Berberine reduces neurotoxicity related to nonalcoholic steatohepatitis in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 361847.
- [38] Huang M, Jiang X, Liang Y, *et al.* Berberine improves cognitive impairment by promoting autophagic clearance and inhibiting production of  $\beta$ -amyloid in APP/tau/PS1 mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Exp Gerontol*, 2017, 91: 25-33.
- [39] Liu X, Zhou J, Abid M D, *et al.* Berberine attenuates axonal transport impairment and axonopathy induced by Calyculin A in N2a cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93974.
- [40] Huang M, Chen S, Liang Y, *et al.* The role of berberine in the multi-target treatment of senile dementia [J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(8): 867-873.
- [41] Vahdati Hassani F, Hashemzaei M, Akbari E, *et al.* Effects of berberine on acquisition and reinstatement of morphine-induced conditioned place preference in mice [J]. *Avicenna J Phytomed*, 2016, 6(2): 198-204.
- [42] Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, *et al.* Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels [J]. *Physiol Res*, 2014, 63 Suppl 1: S191-S203.
- [43] Vaziri Z, Abbassian H, Sheibani V, *et al.* The therapeutic potential of Berberine chloride hydrate against harmaline-induced motor impairments in a rat model of tremor [J]. *Neurosci Lett*, 2015, 590: 84-90.
- [44] Campisi A, Acquaviva R, Mastrojeni S, *et al.* Effect of berberine and *Berberis aetnensis* C. Presl. alkaloid extract on glutamate-evoked tissue transglutaminase up-regulation in astroglial cell cultures [J]. *Phytother Res*, 2011, 25(6): 816-820.
- [45] Kuo H P, Chuang T C, Tsai S C, *et al.* Berberine, an isoquinoline alkaloid, inhibits the metastatic potential of breast cancer cells via Akt pathway modulation [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(38): 9649-9658.
- [46] Ma X, Jiang Y, Wu A, *et al.* Berberine attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis in C57 BL/6 mice [J]. *PLoS One*, 2010, 5(10): e13489.
- [47] Jiang Y, Wu A, Zhu C, *et al.* The protective effect of berberine against neuronal damage by inhibiting matrix metalloproteinase-9 and laminin degradation in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Neurol Res*, 2013, 35(4): 360-368.
- [48] Chen Q, Mo R, Wu N, *et al.* Berberine ameliorates diabetes-associated cognitive decline through modulation of aberrant inflammation response and insulin signaling pathway in DM rats [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 6(8): 334.
- [49] 姜甜, 贾友宏, 李一石. 小檗碱调脂作用机制的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(5): 727-730.