

## 小檗碱防治认知功能障碍药理作用及机制研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

**摘要:** 小檗碱通过多靶点机制改善多种病理因素诱导的认知功能障碍。小檗碱通过抑制胆碱酯酶活性、促进乙酰胆碱(Ach)生物合成和 M-胆碱样作用, 改善和提高胆碱能神经功能, 以及通过抗氧化、抗炎、抑制  $\beta$  淀粉样蛋白(A $\beta$ ) 和 tau 蛋白表达、tau 蛋白过度磷酸化和对抗 A $\beta$  的神经损伤的脑神经保护机制, 防治各种病理因子诱导的认知功能障碍。在基因突变、脑血管疾病、糖尿病脑病、化学物质及术后损伤等模型中, 小檗碱显著改善学习记忆能力, 降低海马神经元凋亡及炎症因子表达, 并通过调节糖原合酶激酶-3 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )、核因子 E 相关因子-2(Nrf2)、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B(PI3K/akt) 等信号通路发挥神经保护作用。建议临床医生应该为小檗碱防治认知功能障碍患者找出适宜的剂量范围, 以利于临床推广应用。

**关键词:** 小檗碱; 认知功能障碍; 胆碱能神经; 脑保护作用

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2025)04-1058-15

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.04.028

## Research advances on pharmacological effects of berberine in preventing and treating for cognitive dysfunction and active mechanism

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co., Ltd., Shanghai 201204, China

**Abstract:** Berberine ameliorates cognitive dysfunction induced by a variety of pathological factors through multi-target mechanisms. It has been shown to improve and enhance cholinergic neurological function through inhibition of cholinesterase activity, promotion of acetylcholine (Ach) biosynthesis and M-choline-like effects, as well as to prevent and control cognitive dysfunction induced by a wide range of pathological factors through cerebral neuroprotective mechanisms such as antioxidant, anti-inflammatory, inhibition of A $\beta$  and tau protein expression, hyperphosphorylation of tau protein, and counteracting the neurological damage of A $\beta$ . In models of genetic mutation, cerebrovascular disease, diabetic encephalopathy, chemical substances and postoperative injury, berberine significantly improved learning and memory ability, reduced hippocampal neuronal apoptosis and inflammatory factor expression, and exerted neuroprotective effects by regulating GSK3 $\beta$ , Nrf2, PI3K/Akt and other signaling pathways. It is suggested that clinicians should find out the appropriate dosage range for berberine to prevent and treat patients with cognitive dysfunction, so as to facilitate the clinical promotion of its application.

**Key words:** berberine; cognitive dysfunction; cholinergic nerve; protective effect of brain

认知功能障碍俗称痴呆, 表现为感知障碍、记忆障碍、思维障碍, 可分为先天性痴呆和后天性痴呆 2 大类, 临床上的认知功能障碍绝大多数为后天性的。后天性认知功能障碍又可分为基因突变引起的认知功能障碍, 主要见于早老性痴呆, 即阿尔茨海默病和继发于脑神经损伤的认知功能障碍如继发于脑卒中、糖尿病、脑外伤和化学物质等引起的脑神经损伤, 其中早老性痴呆和继发于脑卒中或糖尿病的在临床上占据绝大多数。预计到 2050 年全

球早老性痴呆患者将达到 4 500 万人, 成为老年人群中继心脏病、肿瘤、脑血管病之后的第 4 大杀手<sup>[1]</sup>。我国 60~89 岁老年人群阿尔茨海默病的发病率由 1990 年的 0.433% 上升到 2019 年的 0.600%, 平均每年增长 1.12%, 势头强劲, 已经成为严重的医学和社会问题<sup>[2]</sup>, 亟待解决。

对于继发性认知功能障碍的防治, 只要解决好继发原因疗效还是比较理想的, 但对早老性痴呆的防治至今尚无理想的药物被开发出来。小檗碱(存

收稿日期: 2024-11-06

作者简介: 张明发(1946—), 男, 研究员。E-mail: 13816371915@139.com

在于多种科、属植物中, 现已大量人工合成) 具有广泛的生物活性, 如抗炎、抗氧化, 抗菌、抗病毒、抗肿瘤、抗腹泻、抗高血压、抗缺氧、降血糖、调血脂和神经保护作用等。小檗碱作为临床药物仅被批准为治疗感染性腹泻。长期以来人们对小檗碱的药理作用进行了广泛和深入的研究, 这些研究充分提示小檗碱在多个领域可开发新适应证, 例如笔者已经发表的小檗碱 7 篇抗菌抗病毒综述以及 11 篇抗各种肿瘤综述均提供了小檗碱作为广谱抗菌或广谱抗肿瘤药被开发的证据, 又如本文的小檗碱防治认知功能障碍的药理作用及其机制的研究进展也可作为小檗碱生产企业和临床医生将其开发成防治认知功能障碍的新药提供依据。

## 1 防治认知功能障碍的药理作用

### 1.1 基因突变引起的认知功能障碍

Li 等<sup>[3]</sup>报道给 4 月龄  $\beta$ -淀粉样前体蛋白 (APP) / 早老素-1 (PS1) / Tau (tau 蛋白) 转基因小鼠连续 7.5 个月 ig 小檗碱  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , Morris 水迷宫实验发现小檗碱能缩短转基因认知功能障碍小鼠的逃避潜伏期, 不影响游泳速度, 延长在目标象限的滞留时间、提高穿越平台次数, 即能改善基因突变对学习记忆的损伤; 旷场实验发现小檗碱增加转基因小鼠的平面活动和直立次数, 表明小檗碱能减轻焦虑和焦虑样行为, 促进运动和探索活动; 新物体识别实验也发现小檗碱能提高转基因小鼠探索新物体的频次和时间, 说明小檗碱能提高小鼠的认知功能。此剂量小檗碱在连续 ig 给药 12 周时就能提高转基因小鼠的学习记忆能力<sup>[4]</sup>。常鑫等<sup>[5]</sup>报道小檗碱  $25$ 、 $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  能剂量相关地改善 APP/PS1/Tau 转基因小鼠的学习记忆、空间探索能力。

卢陶陶等<sup>[6]</sup>报道 APP/PS1 双转基因小鼠连续 4 周 ig 小檗碱  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , Morris 水迷宫实验观察到给药 2 d 就能缩短转基因小鼠的逃避潜伏期, 给药 6 d 时逃避潜伏期缩短一半, 且能增加穿越原平台次数和延长在目标象限的探索时间, 说明小檗碱能改善 APP/PS1 转基因小鼠的认知功能; 给药 4 周发现小檗碱显著下调转基因小鼠脑皮质和海马组织  $\beta$ -淀粉样蛋白 (A $\beta$ ) 的表达和脑内老年斑数量; 病理切片可见小檗碱能使双转基因小鼠脑海马和皮质组织中 A $\beta$  沉积减少、A $\beta$  堆积诱导的老年斑面积减少、颜色变浅<sup>[7]</sup>。采用 Y 迷宫进行学习记忆能力评价发现连续 8 周 ig 小剂量小檗碱  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  能使 APP/PS1 转基因小鼠的自发交替反应率由原先

的 55.71% 显著提高到 70.93%, 并显著提高转基因小鼠海马组织神经生长因子、酪氨酸激酶-A、磷酸化细胞外信号调节激酶 (ERK)、磷酸化环磷腺苷反应元件结合蛋白 (CREB) 的表达<sup>[8]</sup>。如将小檗碱混合在饲料中连续 3 个月喂养 APP/PS1 转基因小鼠, 也能缩短转基因小鼠的逃避潜伏期、寻找平台所需时间, 提高在目标象限滞留时间百分比, 小檗碱减轻认知功能障碍与其减少转基因小鼠海马组织中肿胀内质网数量、 $\beta$ -分泌酶表达和 A $\beta$  的产生和沉积, 降低海马组织中糖原合酶激酶-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) 活性从而抑制 tau 蛋白的过度磷酸化有关<sup>[9]</sup>。

APP 经  $\beta$ -分泌酶作用可产生 A $\beta$ , 因此周晶等<sup>[10]</sup>采用直接脑内注射 A $\beta$  联合 ip D-半乳糖的方法制作大鼠认知功能障碍模型, 连续 4 周 ig 给药, Morris 水迷宫实验发现小檗碱  $50$ 、 $100$ 、 $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量相关地缩短定位航行的逃避潜伏期和总路程、空间探索中的穿越目标区域时间, 提高穿越目标区域次数; 也能剂量相关地下调海马组织的 GSK3 $\beta$ 、磷酸化 tau 蛋白的表达, 提示外源性 A $\beta$  通过诱导 GSK3 $\beta$  和磷酸化 tau 蛋白过表达, 产生类似于基因突变大鼠的认知功能障碍。

外泌体可由细胞如吞噬细胞产生和分泌, 外泌体具有靶向性、无毒性、低免疫原性和循环半衰期长等优点, 可作为药物载体用于治疗疾病。李公哲等<sup>[11]</sup>给脑内注射 A $\beta$  后 7 d 的小鼠连续 7 d ip 小檗碱溶液或载小檗碱外泌体 (小檗碱剂量均为每只  $40 \mu\text{g}$ ), 2 种小檗碱制剂均能有效缩短模型小鼠的逃避潜伏期, 提高目标平台所在象限时间百分比和穿越平台次数, 减少海马神经元凋亡数量和磷酸化核因子- $\kappa\text{B}$  (NF- $\kappa\text{B}$ ) 表达, 提高 NF- $\kappa\text{B}$  抑制剂 (I $\kappa\text{B}\alpha$ ) 的表达。表明 2 种制剂是通过减轻 A $\beta$  对神经的损伤, 改善 A $\beta$  诱导的学习记忆功能障碍。其中载小檗碱外泌体制剂的作用均强于小檗碱溶液剂。Wang 等<sup>[12]</sup>给小鼠侧脑室注射 A $\beta$  当天开始隔天 1 次连续 7 次 iv 3 种制剂 (盐酸小檗碱溶液、小檗碱聚乙二醇化纳米脂质体和乳铁蛋白修饰的小檗碱聚乙二醇化纳米脂质体) 的小檗碱  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 结果均能改善模型小鼠的认知功能障碍, 降低海马组织乙酰胆碱酯酶 (AChE) 活性和脑皮质磷酸化 tau 蛋白水平, 但盐酸小檗碱溶液组作用不够明显, 而乳铁蛋白修饰的聚乙二醇化纳米脂质体的作用最强, 说明纳米脂质体有助于提高小檗碱在脑内的浓度。

严镭等<sup>[13]</sup>报道 30 例轻症阿尔茨海默病患者连

续 3 个月口服小檗碱 100 mg, 每天 3 次, 痴呆简易筛查量表 (BSSD) 评分由治疗前的平均 27.1 分显著提高到 28.2 分, 其中 26.67% 患者达到 30 分的正常标准; 视觉保持实验 (VRT) 的正确分由平均 3.5 分显著提高到 4.6 分, 错误分由 10.57 分显著降至 8.60 分, 提高患者的视认知功能; 数字广度测验 (DS) 评分不论顺背或倒背以及总分均有提高, 其中 11 例评分低于正常标准的患者中有 4 例 (36.36%) 治疗后达到正常, 提示小檗碱对注意力和瞬间记忆有改善作用; 也能上调患者全血 B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2) 表达, 下调血清肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 表达, 认为小檗碱改善阿尔茨海默病患者的认知功能障碍可能与小檗碱下调 TNF- $\alpha$  表达和上调 Bcl-2 表达, 对慢性脑病变神经细胞起保护作用有关。

### 1.2 脑血管疾病继发的认知功能障碍

脑血管疾病继发的认知功能障碍又称血管性痴呆。秦鹏飞等<sup>[14]</sup>在给大鼠行夹闭单侧颈总动脉和再通的手术前 7 d 和手术后连续 14 d 每天 ip 小檗碱 50、100、150 mg·kg<sup>-1</sup>, 结果显示小檗碱能剂量相关地改善模型大鼠的学习记忆功能障碍, 抑制海马区升高的巨噬细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 的蛋白表达, 使海马神经元的凋亡率由模型组的 51.6% 分别降至 44.40%、40.23%、34.11%。行双侧颈总动脉阻断大鼠手术后 2 d 开始 ig 小檗碱 10、20、40 mg·kg<sup>-1</sup>, 连续 4 周, 结果显示小檗碱也能剂量相关地改善模型大鼠的学习记忆功能障碍, 降低海马组织中 TNF- $\alpha$ 、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、IL-8 水平, 认为小檗碱改善认知功能障碍与抗炎有关<sup>[15-16]</sup>。如果在手术后 2 h 开始连续 60 d 每天 ip 小檗碱 30 mg·kg<sup>-1</sup>, 能使模型大鼠的逃避潜伏期 (60.6 s) 降至 37.8 s, 穿越平台次数由 2.4 次提高到 8.1 次, 病理组织检查发现小檗碱能减轻模型大鼠皮层下脑白质疏松、神经纤维排列紊乱, 减少空泡样变和固缩神经细胞数<sup>[17]</sup>。王汝欢等<sup>[18]</sup>报道连续 34 d ip 小檗碱 20、40、60 mg·kg<sup>-1</sup>, 小檗碱能剂量相关地改善模型大鼠的认知功能障碍, 也能剂量相关地提高海马中低下的超氧化物歧化酶 (SOD)、还原性谷胱甘肽水平, 降低升高的丙二醛、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平以及升高前脑皮质低下的 5-羟色胺 (5-HT) 含量和降低升高的单胺氧化酶活性。

线栓法建立缺血性脑卒中大鼠模型后, 连续 14 d 每天 ig 小檗碱 100、200 mg·kg<sup>-1</sup>, 可剂量相关地缩短脑卒中大鼠的逃避潜伏期, 增加穿越原平台次

数和目标象限滞留时间; 使脑梗死体积由 45.23 mm<sup>3</sup> 分别降至 37.52、29.65 mm<sup>3</sup>, 使脑组织中升高的一氧化氮、内皮型一氧化氮合酶含量下降, 低下的 SOD、Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP 酶、Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>-酶活性升高, 低下的 SIRT1、磷酸化 AMPK 的表达上调; 减轻脑神经细胞核深染、固缩、溶解的程度, 缩小脑组织软化灶, 减少炎症细胞浸润, 使海马神经元凋亡率由 71.52% 分别降至 50.98% 和 33.85%, 认为小檗碱是通过激活 AMPK/SIRT1 通路, 减轻氧化应激性损伤, 保护脑神经从而改善认知功能障碍<sup>[19]</sup>。

严镭等<sup>[13]</sup>报道 24 例轻症脑血管血栓形成后遗症痴呆患者连续 3 个月口服小檗碱 100 mg, 每天 3 次, BSSD 评分由治疗前的平均 26.58 分显著提高到 27.92 分, 其中 20.83% 患者达到 30 分的正常标准; VRT 评分显示小檗碱改善血管性痴呆患者的视认知功能障碍不够显著; DS 评分不论顺背或倒背以及总分均有提高, 其中 9 例评分原低于正常标准患者治疗后 4 例 (44.44%) 达到正常, 提示对注意力和瞬间记忆有改善作用; 也能上调患者全血 Bcl-2 表达, 下调 TNF- $\alpha$  表达, 认为小檗碱改善血管性痴呆患者的认知功能障碍, 可能与小檗碱下调 TNF- $\alpha$  表达和上调 Bcl-2 表达, 对慢性脑病变神经细胞起保护作用有关。

### 1.3 糖尿病脑病引发的认知功能障碍

佟苗苗等<sup>[20]</sup>给 ip 高剂量链脲佐菌素 (STZ) 制备的糖尿病模型大鼠连续 6 周 ig 小檗碱 60 mg·kg<sup>-1</sup>, 虽不影响血糖水平, 但能显著改善糖尿病大鼠空间记忆障碍, 减轻海马锥体细胞排列紊乱、松散、结构模糊、细胞间隙变大, 使细胞凋亡率由模型组的 22.7% 降至 13.2%; 下调升高的半胱天冬酶-3、Notch 1、Hes 1 的蛋白表达, 上调降低的 Bcl-2 蛋白表达, 表明小檗碱是通过下调海马组织中 Notch 1 和 Hes 1 的表达减少海马神经元凋亡, 改善认知功能障碍。

马月娥等<sup>[21]</sup>给 STZ 诱导的糖尿病模型小鼠连续 30 d 每天 ig 小檗碱 20、40、80 mg·kg<sup>-1</sup>, 只有 80 mg·kg<sup>-1</sup> 组在 Morris 水迷宫实验时显著缩短第 1 次到达原平台时间、上平台潜伏期和游泳总路程, 提高穿越平台次数和目标象限滞留时间; 能减轻糖尿病小鼠海马神经元中尼氏小体固缩、深染, 阻止神经元减少; 降低海马晚期糖基化终末产物 (AGE) 及其受体 (RAGE)、NF- $\kappa$ B 的基因和蛋白表达以及血清 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平, 即小檗碱通过下调 AGE/RAGE/NF- $\kappa$ B 信号通路, 改善认知功能障碍。

喂高脂饲料加小剂量 STZ 制备的 2 型糖尿病模型小鼠连续 8 周 ig 小檗碱  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 能显著降低 2 型糖尿病模型小鼠的体质量和空腹血糖, 从给药第 3 天起就能缩短逃避潜伏期, 提高穿越平台次数和目标象限滞留时间; 能对抗糖尿病引起的海马组织细胞排列紊乱、细胞分布零散、间隙变大、细胞皱缩、结构破坏、核固缩、细胞数减少; 对抗糖尿病引起的丙二醛含量、半胱天冬酶-3 的表达增高, Bcl-2、核因子 E 相关因子-2 (Nrf2) 及其下游的血红素加氧酶 (HO-1)、醌氧化还原酶的表达下调, 而敲除 Nrf2 基因能逆转小檗碱的上述所有作用, 推测小檗碱通过上调 Nrf2 表达, 抑制氧化应激和细胞凋亡发生, 改善认知功能障碍<sup>[22]</sup>。

喂高糖高脂饲料加小剂量 STZ 制作的 2 型糖尿病大鼠连续 30 d 每天 ig 小檗碱 50、100、200  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 小檗碱剂量相关地降低空腹血糖, 缩短 Morris 水迷宫实验中的定向航行时的逃避潜伏期, 提高空间探索时的原平台象限滞留时间百分比和穿越平台次数; 减轻海马组织神经元排列稀疏紊乱、细胞核固缩、形态不完整, 下调 Bax 表达及丙二醛、过氧化脂质水平和胆碱酯酶活性, 上调  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP 酶、SOD、过氧化氢酶 (CAT) 活性和还原性谷胱甘肽、脑源性神经营养因子 (BDNF)、胰岛素生长因子、Bcl-2 的表达, 通过多靶点作用保护脑神经, 改善认知功能障碍<sup>[23-24]</sup>。

大鼠喂高糖高脂饲料同时连续 10 周 ig 小檗碱 100、200  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 小檗碱剂量相关地降低模型大鼠的空腹血糖、血浆胰岛素水平及胰岛素抵抗指数; 剂量相关地缩短糖尿病大鼠到达平台的时间, 延长在目标象限的滞留时间, 改善糖尿病脑病大鼠的空间学习记忆能力; 激活 PI3K/Akt 通路而降低 GSK3 $\beta$  活性, 从而阻滞 tau 蛋白过度磷酸化, 减轻海马轴突形态异常, 保护神经细胞, 发挥改善认知功能障碍作用<sup>[25]</sup>。上述 2 型糖尿病脑病大鼠连续 13 周 ig 小檗碱 200  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  或二甲双胍 180  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  均能改善糖尿病大鼠的认知功能障碍, 提高空间学习记忆功能; 均能逆转糖尿病大鼠下调磷脂酰肌醇-3 激酶 (PI3K)、葡萄糖转运蛋白-3 (GLUT3)、蛋白激酶 C $\epsilon$ 、APP 的表达和上调磷酸化胰岛素受体底物的作用, 均能改善胰岛素抵抗, 促进糖尿病大鼠的糖代谢, 即通过激活 PI3K/PKC $\epsilon$  通路, 改善胰岛素抵抗产生防治糖尿病引起的认知功能障碍<sup>[26]</sup>。

喂饲高糖高脂饲料诱导 2 型糖尿病模型大鼠连

续 4 周 ig 小檗碱  $150 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  或二甲双胍  $180 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 口服葡萄糖耐量实验结果显示二药均能降低葡萄糖曲线下面积; 胰岛素正葡萄糖钳夹实验二药均能提高葡萄糖输注率; 二药均能缩短定位航行时的潜伏期, 提高穿越平台次数、在平台象限的滞留时间以及在平台象限游泳距离占总游泳距离的百分比, 即提高糖尿病大鼠的学习记忆能力; 均能降低血清和海马的 A $\beta$  水平, 降低海马中 tau 蛋白和磷酸化 tau 蛋白的水平、提高胰岛素受体水平; HE 染色可见二药均减轻海马组织细胞排列混乱、细胞体积变小、不规则或梭状细胞形态、核固缩、小胶质细胞累积、成纤维细胞形成; 尼氏染色可见二药均能对抗海马神经元细胞数量减少、细胞分布混乱、尼氏小体数量减少和小胶质细胞浸润; 也能对抗海马神经细胞凋亡指数升高; 电镜可见二药均能减轻海马组织中小胶质细胞聚集、神经纤维中髓鞘沉积、小胶质细胞浸润到轴突、神经纤维结构破坏和混乱、线粒体紊乱和肿胀、嵴破碎。表明小檗碱与二甲双胍一样, 是通过降低外周和中枢胰岛素抵抗, 抑制海马中 tau 蛋白和 A $\beta$  的生成以及 tau 蛋白过度磷酸化和 A $\beta$  沉积, 减少神经细胞损伤和凋亡, 改善认知功能障碍<sup>[27]</sup>。

曹月盈等<sup>[28]</sup>报道给 db/db 转基因糖尿病小鼠连续 10 周 ig 小檗碱  $135 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、二甲双胍  $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  或上述二药联用, 3 个给药组均能降低小鼠空腹血糖和血清糖化血红蛋白水平, 缩短寻找平台所需时间, 增加穿越平台次数和在目标象限滞留时间; 均能减轻海马区细胞层次紊乱、排列稀疏不规则、细胞间隙变大、核仁不清晰; 降低海马牛磺酸、下丘脑葡萄糖水平, 上述作用以二药联用组为最强。3 组均能降低转基因糖尿病小鼠血清氧化应激和炎症因子 8-羟化脱氧鸟苷、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、炎症小体核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白-3 (NLRP3) 水平, 提高 IL-6 水平, 但二药联用的作用并不增强。如果将 ig 小檗碱剂量改小为  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  同样能提高 db/db 转基因糖尿病小鼠的学习记忆能力, 缓解海马神经退行性病变和神经炎症水平, 促进脂代谢提高其对胰岛素的敏感性, 认为小檗碱是通过上调去乙酰化酶-1 (SIRT1) 表达抑制了高血糖导致的内质网应激通路, 保护糖尿病引起的脑损伤<sup>[29]</sup>。

#### 1.4 其他组织器官损伤引起的认知功能障碍

去卵巢小鼠连续 8 周 ig 小檗碱  $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 能

提高小鼠大脑组织 Bcl-2 表达, 降低 Bax 表达, 改善学习记忆功能障碍, 使逃避潜伏期由模型组的 24.8 s 显著降至 15.3 s, 穿越平台次数由模型组的 2.2 次显著提高到 4.4 次<sup>[30]</sup>。

给 ip L-精氨酸制备的严重急性胰腺炎大鼠连续 6 d 每天 ig 小檗碱 100 mg·kg<sup>-1</sup>, 使大鼠的成活率由 50% 显著提高到 75%, 不仅能降低血清中升高的淀粉酶水平, 减轻胰腺组织的病理性改变; 也能降低胰腺炎大鼠的血脑屏障通透性, 海马组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、半胱天冬酶-3、神经元坏死性凋亡标志物互作蛋白-1、互作蛋白-3 的水平; 也能提高情景测试的僵直时间, 不影响暗示测试的僵直时间, 即小檗碱能改善海马有关的长时记忆, 不影响与海马无关的记忆, 说明小檗碱通过抗炎减轻海马神经元凋亡和坏死, 改善急性胰腺炎大鼠的认知功能障碍和降低死亡率<sup>[31]</sup>。

给采用硫代乙酰胺制备的肝硬化脑病大鼠连续 13 d 每天 ip 小檗碱 10、30、60 mg·kg<sup>-1</sup>, 能剂量相关地缩短肝硬化大鼠的逃避潜伏期, 延长在目标象限滞留时间; 降低血清尿素、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、总胆红素和脑组织中总胆红素水平以及血脑屏障通透性和脑水肿; 降低海马组织中 TNF- $\alpha$ 、丙二醛水平, 提高 IL-10 水平和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 活性并减少海马组织中异常神经元数量, 提示小檗碱通过改善血脑屏障功能抑制氧化应激和神经炎症反应, 提高肝硬化大鼠的学习记忆能力<sup>[32]</sup>。

给脑皮质撞击法制备的严重外伤性脑损伤小鼠连续 4 周 ip 小檗碱 10 mg·kg<sup>-1</sup>, 小檗碱能显著缩短小鼠逃避潜伏期和平均游泳路径长度, 延长在目标象限滞留时间, 增加穿越平台次数; 也能减轻脑水肿, 下调海马组织中半胱天冬酶-3、基质金属蛋白酶-3、-9 的表达, 降低外周血丙二醛、TNF- $\alpha$ 、IL-6、Bax 的水平和 AchE 活性, 提高外周血胆碱乙酰转移酶、SOD、GSH-Px、还原性谷胱甘肽的水平; 深入研究发现小檗碱是通过上调 SIRT 表达, 下调 p38MAPK 表达, 抑制氧化应激和炎症反应, 保护脑神经并减少脑神经凋亡; 还能通过促进 Ach 合成, 抑制 Ach 分解恢复外伤性脑损伤小鼠的学习记忆功能<sup>[33]</sup>。

贾琼等<sup>[34]</sup>报道 67 例精神分裂症患者均口服利培酮治疗, 其中 34 例连续 12 周加服小檗碱 300 mg, 每天 3 次, 2 组均能改善患者的认知功能障碍, 但

加服小檗碱组提高霍普金斯词语学习测验 (HVLTR) 评分、简单视觉空间记忆测验 (BVMT-R) 评分、空间广度测验 (WMS-III) 中的顺行测验评分均显著高于不加服小檗碱组, 说明小檗碱能提高患者的学习记忆功能; 提高符号编码 (SC) 和 Stroop 色词实验评分也显著高于不加服小檗碱组, 而降低连线测验 (TMT) 评分作用显著强于不加服小檗碱组, 说明小檗碱还能提高患者对信息处理的速度; 加服小檗碱组降低患者血清 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  水平的作用也显著强于不加服组; 由于小檗碱还能降低患者血脂水平和减轻胰岛素抵抗, 能对抗利培酮治疗引起的体质量增加和血糖升高的副作用<sup>[35-36]</sup>。赵勇采用奥氮平治疗 140 例精神分裂症患者, 其中 70 例加服小檗碱 300 mg, 每天 3 次, 结果使患者的 HVLTR 总分、WMS-III 总分、SC 评分均显著高于不加服小檗碱组; 患者血清神经营养因子-3 和 BDNF 水平显著高于不加服组, 而血清 IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 C 反应蛋白的水平显著低于不加服组, 认为小檗碱通过降低神经炎症反应, 保护了神经从而改善精神分裂症患者的认知功能障碍<sup>[37]</sup>。

### 1.5 化学物质引起的认知功能障碍

张静等<sup>[38-40]</sup>报道给大鼠连续 3 个月每周 5 次 ig 三氯化铝 (AlCl<sub>3</sub>) 400 mg·kg<sup>-1</sup> 制备铝过负荷致慢性脑损伤认知功能障碍, 在每次给予铝 4 h 后 ig 小檗碱 100 mg·kg<sup>-1</sup> 能显著提高跳台法测试的铝过负荷大鼠的被动回避性学习记忆能力 (减少训练次数、延长跳台潜伏期) 和 Morris 水迷宫测试的空间识别能力 (缩短寻台潜伏期); 减轻海马神经细胞排列紊乱和细胞核固缩; 对抗铝过负荷引起的海马胆碱乙酰转移酶、SOD 的活性降低, 海马和皮质 AchE、单胺氧化酶-B 活性及其基因和蛋白表达、丙二醛含量的升高, 提示小檗碱对铝过负荷大鼠慢性脑损伤的保护作用与其抗氧化应激, 增强胆碱能神经功能和多巴胺能神经有关。

ig 低剂量小檗碱 5、10、20 mg·kg<sup>-1</sup>, 能剂量相关地对抗 AlCl<sub>3</sub> 引起的焦虑作用; 也剂量相关地缩短 AlCl<sub>3</sub> 过负荷大鼠到达平台所需时间、到达隐藏平台所需时间、到达平台区的潜伏期, 延长在平台区的滞留时间; 降低脑组织的硫代巴比妥酸反应物水平, 降低被升高的过氧化物酶、SOD 活性, 表现出剂量相关的抗氧化活性; 小檗碱还能剂量相关地提高 AlCl<sub>3</sub> 过负荷大鼠脑内多巴胺、5-HT 水平; 小檗碱剂量为 20 mg·kg<sup>-1</sup> 时抑制脑  $\beta$ -分泌酶表达达

30.58%，分子对接技术分析发现小檗碱能与  $\beta$ -分泌酶的酪氨酸残基（Y-198）对接，结合亲和力为  $-29.75 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ，对接的稳定性高于胆碱酯酶抑制剂伐斯的明<sup>[41]</sup>。

何百成等<sup>[42]</sup>将 ig 改为侧脑室注射  $\text{AlCl}_3$  制作铝过负荷小鼠脑损伤，如在连续 5 d 注射  $\text{AlCl}_3$  的同时每天 ig 小檗碱  $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，能对抗铝致小鼠学习记忆能力下降，使水迷宫实验中寻台时间由 138.8 s 缩短至 39.3 s；跳台实验中下台潜伏期由 65.3 s 延长到 233.5 s；降低海马被升高的单胺氧化酶活性和脑组织中升高的铁含量，提高皮质和纹状体的线粒体中被降低的铁蛋白水平；及其海马神经元核固缩和神经细胞丢失，说明小檗碱对铝致的神经元退行性变具有防治作用。

采用 ig  $\text{AlCl}_3$  联合 ip *D*-半乳糖制备的认知功能障碍小鼠模型，连续 6 周 ig 小檗碱  $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，能缩短逃避潜伏期、增加在目标象限滞留时间及穿越目标平台的次数，减少小鼠寻找平台时的穿越距离；病理检查发现小檗碱减轻海马组织的神经元变性和凋亡程度，说明小檗碱是通过保护神经细胞产生防治认知功能障碍<sup>[43]</sup>。

杨吉平等<sup>[44-46]</sup>采用侧脑室注射冈田酸制备认知功能障碍大鼠模型，在造模前 1 周或造模后连续 4 周 ig 小檗碱  $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，小檗碱均能缩短模型大鼠的逃避潜伏期，提高在第 III 象限活动时间和穿越原平台次数；均能减轻皮层和海马神经元排列散乱、细胞内神经原纤维增粗、紊乱，胞浆和轴突染色变深、轴突拖尾现象，减少神经原纤维缠结数量；下调皮层神经元内磷酸化 tau 蛋白的表达，认为小檗碱改善冈田酸引起的认知功能障碍与其抑制 tau 蛋白磷酸化，减少神经原纤维缠结有关。

Rezaeian 等<sup>[47-48]</sup>报道对吸入中枢兴奋药甲基苯丙胺成瘾大鼠连续 3 周 ig 小檗碱  $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，小檗碱能显著缩短成瘾大鼠到达隐藏平台所需时间和游泳距离，延长在目标象限的滞留时间和活动距离；被动回避穿梭箱实验表明小檗碱能延长直通暗室潜伏期；新物体识别实验小檗碱能提高对新物体的识别指数；能提高成瘾大鼠海马组织 BDNF、胶质细胞源性神经营养因子的表达，抑制半胱天冬酶-3、Ki-67、胶质细胞纤维酸性蛋白(GFAP)的表达，即小檗碱通过上调神经营养因子表达，抑制神经细胞凋亡，进而改善成瘾大鼠的认知功能障碍。

张志捷<sup>[49]</sup>采用异氟醚加剖腹探查手术的方法

建立老年小鼠术后认知功能障碍，如果在术后立即连续 3 d 每天 ip 小檗碱  $10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，能延长术后老年小鼠在场景性条件实验中的僵直反应时间；抑制前额叶皮层 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和海马 IL-1 $\beta$ 、IL-6 的表达上调，抑制前额叶皮层和海马离子钙接头蛋白-1 (IBA1) 表达上调，认为小檗碱是通过抑制炎症因子表达，改善老年小鼠术后认知功能障碍。

在给大鼠连续 14 d 每天 ip 同型半胱氨酸制备认知功能障碍的同时连续 14 d 每天 ig 小檗碱  $50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，能显著缩短模型大鼠学习期间的潜伏期，增加在第 III 象限的滞留时间和穿越平台次数，即能提高空间学习和记忆能力；也能提高模型大鼠海马组织的 CAT、GSH-Px 活性和 Bcl-2 表达，下调半胱天冬酶-3 表达，使上述指标达到接近正常大鼠水平，认为小檗碱是通过抗氧化应激和抗细胞凋亡，保护神经，防治认知功能障碍<sup>[50]</sup>。

过量长期摄入 *D*-核糖可导致抑郁、焦虑和空间记忆损伤。给 APP/PS1 小鼠连续 30 d 每天 ip *D*-核糖和 ig 小檗碱  $100 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ，能对抗 *D*-核糖损伤 APP/PS1 小鼠的空间学习和记忆能力，Morris 水迷宫实验显示能对抗 *D*-核糖延长逃避潜伏期、缩短在靶象限滞留时间；双向穿梭回避实验能对抗 *D*-核糖缩短双向穿梭时间、延长逃避潜伏期；旷场实验表明小檗碱不能对抗 *D*-核糖诱导 APP/PS1 小鼠发生焦虑；线粒体自噬抑制剂 Midivi-1 能逆转小檗碱的上述作用，提示小檗碱改善认知功能障碍与其促进自噬有关<sup>[51]</sup>。

## 2 防治认知功能障碍的作用机制

小檗碱能改善多种类型的病理因子引起的认知功能障碍，提示小檗碱是通过多靶点作用机制实现的。主要从改善和提高中枢胆碱能神经功能和抗氧化抗炎、抑制  $\text{A}\beta$  和 tau 表达、tau 蛋白过度磷酸化和对抗  $\text{A}\beta$  的神经损伤的机制保护脑神经，防治各种病理因子诱导的认知功能障碍，保护相关脑神经进行阐述。

### 2.1 改善和提高中枢胆碱能神经功能

郭树仁等<sup>[52]</sup>报道侧脑室注射小檗碱每只 0.4、4.0、20.0  $\mu\text{g}$ ，只有 0.4、4.0  $\mu\text{g}$  的小剂量能促进正常小鼠的学习记忆功能和改善 M-胆碱受体阻滞剂东莨菪碱所致小鼠记忆获得性障碍；跳台法显示使正常小鼠的错误次数由 1.1 次分别降至 0.3、0.2、1.0 次，错误百分率由 50% 分别降至 20%、5%、45%；而使 ip 东莨菪碱的错误次数由 2.7 次分别降至 1.5、

1.0、2.2 次, 错误百分率由 100% 分别降至 73.3%、40.0%、86.6%, 步入法的进入暗室潜伏期由 74 s 分别延长到 145、240、114 s。小檗碱的上述量效曲线与胆碱酯酶抑制剂毒扁豆碱相同, 均呈倒 U 字型, 提示小檗碱只有在适当剂量范围内才能改善认知功能障碍。

一次性 ig 小檗碱 0.1、0.5 g·kg<sup>-1</sup> 不影响 ip 东莨菪碱引起的大鼠记忆缺失, 只有连续 7 d 以上 ig 小檗碱才能延长进入暗室潜伏期; 毒扁豆碱或外周性胆碱酯酶抑制剂新斯的明在未达到抗记忆缺失剂量下都能增强小檗碱改善东莨菪碱的认知功能障碍; 而外周性 M-胆碱受体阻滞剂东莨菪碱-N 溴化甲烷能逆转小檗碱的上述作用, 认为新斯的明是通过外周 Ach 促进肾上腺髓质释放肾上腺素, 进而使肝中存储的葡萄糖释放, 增多的葡萄糖被主动转运入脑, 增加能量而活化中枢胆碱能神经, 产生改善认知功能障碍的作用, 据此认为长期应用小檗碱改善记忆缺失与其增强中枢和外周胆碱能神经活性都有关系<sup>[53]</sup>。

给小鼠 ip 小檗碱 2.5、5.0、10.0、20.0 mg·kg<sup>-1</sup>, 只有 5 mg·kg<sup>-1</sup> 小檗碱组能显著提高正常小鼠短时和长时被动回避的潜伏指数, 即能增强短时和长时学习记忆能力的获得; 其中 2.5、5.0 mg·kg<sup>-1</sup> 小檗碱能对抗东莨菪碱阻碍长时记忆的获得, 但不影响阻碍短时记忆的获得<sup>[54]</sup>。给清醒家兔 iv 小檗碱 1、2、4 mg·kg<sup>-1</sup> 能使兔脑皮层区脑电图出现持续低振幅快波、其主功率明显减少, 使海马区脑电图出现持续且有规律的  $\theta$  节律、主频率从  $\delta$  段移至  $\theta$  段、主功率明显减少; 也能逆转 iv 东莨菪碱引起的高频慢波和主频率增高的作用, 同样 iv 东莨菪碱也能逆转侧脑室注射小檗碱引起的脑电图及功率谱的变化, 认为小檗碱通过中枢胆碱能神经在海马产生  $\theta$  节律, 降低皮层功率, 产生提高认知功能的作用<sup>[55]</sup>。

我国药理学家张昌绍首先发现小檗碱浓度相关地抑制马血清胆碱酯酶活性, 并用此解释其 M-胆碱样作用<sup>[56]</sup>。盐酸小檗碱 7~1 000  $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$  浓度相关地抑制大鼠脑组织和血清中 AchE 活性<sup>[57]</sup>。小檗碱竞争性抑制多种动物血清、全血、脑、心房、脾等组织的 AchE 和丁酰胆碱酯酶活性<sup>[33, 56-61]</sup>, 测得小檗碱对 AchE 的半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 分别为 3.3<sup>[58]</sup>、 $9.8\times 10^{-7}$ <sup>[59]</sup>、1.2<sup>[62]</sup>、0.67  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  (相当于 0.25 mg·L<sup>-1</sup>), 而加兰他敏的 IC<sub>50</sub> 为 2.28  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[63]</sup>,

对纯重组人 AchE 的 IC<sub>50</sub> 为 78.0 nmol·L<sup>-1</sup><sup>[64]</sup>。每天 ig 小檗碱 187.5 mg·kg<sup>-1</sup> 可抑制 2 型糖尿病大鼠血清总胆碱酯酶活性、升高 Ach 水平、但不影响血清和脑丁酰胆碱酯酶活性<sup>[65-66]</sup>。对人血清丁酰胆碱酯酶活性的抑制作用很弱, 浓度达到  $1\times 10^{-4}$  mol·L<sup>-1</sup> 时抑制率仅为 25%, 并认为小檗碱与 AchE 活性中心的  $\gamma$ -阴离子部位结合的选择性远高于对丁酰胆碱酯酶的  $\gamma$ -阴离子部位<sup>[60, 62]</sup>。小檗碱还能提高胆碱乙酰转移酶活性, 促进 Ach 生物合成<sup>[33, 39-40]</sup>, 加上抑制胆碱酯酶活性减少了 Ach 分解, 均使胆碱能神经递质 Ach 水平升高从而提高认知功能。

小檗碱还是 M-胆碱受体激动剂。王文雅等<sup>[67-68]</sup>报道对 KCl 预先收缩的大鼠主动脉环 (预先用酚妥拉明封闭  $\alpha$ -受体), 小檗碱 10~100  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  浓度相关性地引起松弛。小檗碱在不引起松弛作用浓度 (0.001~0.100  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 时, 对 Ach 引起的血管环舒张反应有浓度相关的增强作用。小檗碱的上述两种作用都可被阿托品阻断 M-受体而抵消。在豚鼠离体气管条上小檗碱可引起浓度相关性收缩反应。阿托品同样可使小檗碱收缩气管条的量效曲线平行右移, 且最大反应不变。用放射配基 (特异性 M-受体配体 H 3-二苯羟乙酸奎宁酯)-受体结合实验, 发现小檗碱对大鼠的唾液腺、大脑皮层和心脏组织中的 M-受体均有中度亲和力, 且使放射配基与此 3 种组织 M-受体结合的解离常数 (K<sub>d</sub> 值) 增大, 但 B<sub>max</sub> (最大结合量) 不变; 小檗碱竞争性地与此 3 种组织 M-受体结合的 IC<sub>50</sub> 分别为 37.9、17.8、5.1  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 抑制解离常数 (K<sub>i</sub> 值) 分别为 7.60、1.60、0.58  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 表明小檗碱还可通过直接兴奋中枢 M-受体产生改善认知功能药效。

## 2.2 抗氧化、抗炎保护脑神经免遭各种病理因子伤害

整体实验表明小檗碱改善认知功能障碍还与其抗氧化抗炎、抗细胞凋亡, 抑制 A $\beta$  和 tau 蛋白表达、tau 蛋白过度磷酸化以及抗 A $\beta$  的病理作用有关。下面的离体实验证实了小檗碱是通过上述的作用机制保护脑神经, 改善认知功能障碍的。

小檗碱 0.01~10.00  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  浓度相关地对抗 A $\beta$  或过氧化氢引起大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞存活率下降, 升高受损细胞的 GSH-Px、SOD 活性, 降低活性氧和细胞内钙离子浓度以及半胱天冬酶-3 表达, 减少细胞凋亡<sup>[69]</sup>; 对抗 A $\beta$  抑制 PC12 细胞增殖和细胞周期蛋白-D1、miR-196-3p 的表达, 及促进细胞凋亡和半胱天冬酶-3 表达, 认为小檗碱

是通过促进 miR-196-3p 表达减轻 A $\beta$  损伤细胞的作用<sup>[70]</sup>。小檗碱 30、60  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  能浓度相关地对抗细胞铁死亡诱导剂 erastin 抑制小鼠海马神经元的细胞活力并诱导凋亡, 升高细胞内活性铁和活性氧含量, 下调 Nrf2、HO-1、谷胱甘肽过氧化物酶-4 的表达, 认为小檗碱可通过激活 Nrf2-HO-1 的抗氧化信号通路, 抑制 erastin 诱导神经细胞发生铁死亡<sup>[71]</sup>。

小檗碱 1、2、4  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  能使 A $\beta$  所致大鼠海马神经元低下的存活率(47.5%)分别提高到 62.0%、67.6%、75.9%, 浓度相关地下调裂解的半胱天冬酶-3 表达, 使细胞早期凋亡率由 18.5% 分别降至 17.4%、13.3%、4.9%; 下调异常活化的哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)及其下游底物核糖体 S6 蛋白激酶的基因表达, 上调真核细胞始动因子-4E 结合蛋白-1 的基因表达, 认为小檗碱是通过抑制 mTOR 途径对抗 A $\beta$  损伤神经细胞产生神经保护作用<sup>[72-73]</sup>。也有人报道小檗碱是通过抑制还原型辅酶氧化酶-2 (NOX2) 表达, 对抗 A $\beta$  诱导海马神经元发生氧化应激性损伤<sup>[74]</sup>。

贾立云<sup>[75]</sup>报道小檗碱 1、2.5、5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  浓度相关地对抗 A $\beta$  上调小鼠神经胶质细胞和小胶质细胞的 IL-6、MCP-1、诱导型一氧化氮合酶和环氧化酶-2 的基因和蛋白表达; 对抗 A $\beta$  上调小胶质细胞 Akt、p38、ERK、NF- $\kappa$ B 的磷酸化水平, 促进 I $\kappa$ B $\alpha$  降解, 认为小檗碱是通过抑制 MAPK/PI3K/Akt 通路, 抑制 I $\kappa$ B $\alpha$  降解, 从而抑制 NF- $\kappa$ B 激活, 对抗 A $\beta$  诱导的炎症反应, 起到神经保护作用。小檗碱还可通过上调  $\alpha$ 7 烟碱样胆碱能受体的基因和蛋白表达, 激活胆碱能抗炎通路, 从而抑制炎症细胞因子表达, 产生抗炎作用而保护神经<sup>[64]</sup>。小檗碱也能浓度相关地对抗 A $\beta$  上调小胶质细胞 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、诱导型一氧化氮合酶的表达, 认为小檗碱是通过上调细胞因子沉默蛋白-1 (SOCS1) 表达, 阻滞 A $\beta$  激活小胶质细胞, 减少炎症细胞因子分泌从而减轻小胶质细胞对周围神经细胞的伤害<sup>[76]</sup>。小檗碱也能对抗 A $\beta$  上调星形胶质细胞 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  的基因和蛋白表达及丙二醛生成, 以及下调 SOD 表达, 提示小檗碱能对抗 A $\beta$  诱导氧化应激性炎症反应, 保护神经<sup>[77]</sup>。

龚琼等<sup>[78]</sup>报道小檗碱还可通过抑制内质网应激相关蛋白葡萄糖调节蛋白-78 的表达, 上调 Bcl-2 表达和下调半胱天冬酶-3、Bax 的表达, 减轻内质网应激相关的炎症反应, 从而能浓度相关地提高

APP/PS1/Tau 三转基因小鼠海马神经元的细胞存活率和降低细胞凋亡率。小檗碱还可通过抑制 PTEN 诱导激酶-1 (PINK1) 启动子甲基化, 激活 PINK1-Parkin 通路依赖性线粒体自噬, 减轻线粒体损伤, 恢复线粒体功能, 对抗 D-核糖引起线粒体膜电位下降和活性氧、A $\beta$  的生成过度<sup>[51]</sup>。

小檗碱在无细胞毒浓度 1~20  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  时浓度和时间相关地抑制转染瑞典突变型 APP 的人胚胎肾细胞和人神经胶质瘤 H4 细胞的  $\beta$ -分泌酶表达和 A $\beta$  产生, 认为小檗碱是通过促进磷酸化 ERK1/2 表达从而抑制  $\beta$ -分泌酶和 A $\beta$  产生<sup>[79-80]</sup>。小檗碱也能抑制 AlCl<sub>3</sub> 致认知功能障碍大鼠脑表达  $\beta$ -分泌酶; 阻滞 A $\beta$  蛋白生成、聚集和活性<sup>[40]</sup>; 小檗碱抑制  $\beta$ -分泌酶的 IC<sub>50</sub> 为 42.3  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ <sup>[62]</sup>。

左茹<sup>[81]</sup>报道小檗碱 0.1、1、10  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  质量浓度相关地上调神经母细胞瘤 N2a 细胞表达胰岛素降解酶 (IDE) 从而促进细胞外寡聚化 A $\beta$ 42 降解, 减轻 A $\beta$ 42 对 N2a 细胞的神经毒性; 也能浓度相关地降低 APP 转基因 N2a 细胞外 A $\beta$ 40 和 A $\beta$ 42 含量, 说明小檗碱抑制了 A $\beta$  分泌。由于小檗碱不影响 A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 的比值, 说明小檗碱不影响  $\gamma$ -分泌酶的剪切作用; 由于小檗碱不影响 APP 蛋白表达和  $\beta$ -分泌酶表达, 却能浓度和时间相关地提高过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$  (PPAR $\gamma$ ) 表达和 A $\beta$  降解酶 IDE 的基因和蛋白表达, 即小檗碱在低浓度时虽然不影响 A $\beta$  生成, 但能通过激活 PPAR $\gamma$  信号通路, 促进 IDE 表达加速 A $\beta$  降解, 产生对神经细胞的保护作用。小檗碱在 20、40  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  的高浓度时可通过上调 miR-137 表达和下调 APP 表达对抗 A $\beta$  诱导人神经细胞瘤 SK-N-SH 细胞凋亡<sup>[82]</sup>。

小檗碱 0.1、1.0、5.0  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  浓度相关地对抗 A $\beta$  上调小胶质细胞 M1 表型标志物诱导型一氧化氮合酶、CD80 的表达和 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 释放, 对抗 A $\beta$  下调 M2 表型标志物精氨酸酶-1、NDNF、胶质细胞源性神经营养因子的释放和 SOCS1、CD206 的表达, 即小檗碱可通过上调 SOCS1 表达, 促进小胶质细胞由促炎 M1 表型向抗炎 M2 表型转化, 通过抗炎保护神经细胞<sup>[11, 83]</sup>。ig 小檗碱 150  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  能显著降低认知功能障碍大鼠外周血 Th17 细胞亚群比例, 提高 Treg 细胞亚群比例, 并显著降低大鼠海马炎症细胞因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-17、TNF- $\alpha$  的基因和蛋白表达, 认为小檗碱通过降低外周血 Th17 细胞亚群比例, 减轻脑组织内的炎

症反应,改善认知功能<sup>[84]</sup>。

小檗碱也能对抗 *D*-核糖上调 APP/AS1 小鼠脑皮层、海马的 A $\beta$ 、tau 蛋白和磷酸化 tau 蛋白表达,从而抑制斑块沉积物形成和神经原纤维缠结,减轻 *D*-核糖对神经细胞的伤害<sup>[51]</sup>;也能降低 A $\beta$  致小鼠脑皮层磷酸化 tau 蛋白水平和阳性细胞数升高<sup>[12]</sup>;也能剂量相关地下调认知功能障碍大鼠海马组织的 GSK3 $\beta$  和磷酸化 tau 的蛋白表达<sup>[10]</sup>;也能对抗花萼海绵诱癌素上调 tau 转基因人胚肾细胞的磷酸化 tau 蛋白表达和 GSK3 $\beta$  活性,下调蛋白磷酸酯酶-2A 活性,提高细胞存活率,减少细胞凋亡,使细胞形态趋于正常,提示小檗碱也可通过降低 GSK3 $\beta$  活性,提高蛋白磷酸酯酶-2A 活性,抑制 tau 蛋白过度磷酸化,从而减少神经原纤维缠结,改善认知功能障碍<sup>[85]</sup>。

### 3 结语

小檗碱通过抑制胆碱酯酶活性、促进 Ach 生物合成和 M-胆碱样作用,改善和提高胆碱能神经功能,以及通过抗氧化、抗炎、抑制 A $\beta$  和 tau 表达、tau 蛋白过度磷酸化和促进 A $\beta$  降解以及对 A $\beta$  的神经损伤的机制保护脑神经,防治各种病理因子诱导的认知功能障碍。临床上也出现一些小檗碱防治认知功能障碍的应用<sup>[12, 33-36]</sup>,但数量太少,望加强研究和推广,普惠百姓。

小檗碱在临床上的应用超过了 60 年,由于小檗碱为季铵类生物碱,在人们的潜意识中季铵类生物碱不易通过生物膜尤其是肠道屏障和血脑屏障,因此将口服小檗碱的临床适应证局限于治疗腹泻。随着对小檗碱深入研究发现,小檗碱口服也可防治全身性疾病如小鼠肺结核<sup>[86-87]</sup>、小儿轮状病毒肠炎<sup>[88]</sup>、致肝癌化合物诱导小鼠肝癌发生和人肝癌细胞在小鼠体内生长<sup>[89]</sup>、小鼠前列腺癌<sup>[90-91]</sup>、白血病 Turkat 细胞在裸鼠体内生长<sup>[92]</sup>以及人和动物认知功能障碍。

药动学研究发现小檗碱口服吸收快,在体内分布广,且在组织器官内的小檗碱浓度往往高于血药浓度<sup>[93]</sup>。彭世陆等<sup>[94]</sup>报道大鼠 ig 小檗碱 247.39 mg·kg<sup>-1</sup> 能分布到大鼠脑组织,在脑组织中的达峰时间为 1 h、达峰浓度为 108.01 ng·g<sup>-1</sup>,消除半衰期为 28.11 h,平均滞留时间为 38.49 h,提示每天给予小檗碱,大鼠脑组织中小檗碱浓度会不断升高。给大鼠 iv 黄连生物碱 10.2 mg·kg<sup>-1</sup> (内含 3 mg·kg<sup>-1</sup> 小檗碱),小檗碱在血浆中快速消除,但在脑组织中的浓度缓慢持续升高,且消除缓慢;从脑核团药时曲线可以看

出小檗碱需要 2.5~4.0 h 分布达到峰值;小檗碱在血浆中消除半衰期为 1.13 h,但在脑核团海马、纹状体、下丘脑、皮质中消除很慢,消除半衰期分别为 12.0、10.9、14.6、13.1 h,平均滞留时间分别为 20.2、21.7、20.4、19.6 h 远长于血浆的 0.428 h,药时曲线下面积分别为 7 575、7 172、6 978、3 167 h·ng·g<sup>-1</sup> 远高于血浆的 571 h·ng·g<sup>-1</sup>,说明小檗碱可在脑中核团蓄积,为小檗碱治疗脑病提供了科学依据<sup>[95-96]</sup>。

由于小檗碱防治认知功能障碍的量效曲线存在明显的倒 U 字型<sup>[52]</sup>,因此笔者建议临床医生应该为小檗碱防治认知功能障碍患者找出适宜的剂量范围,以利于临床推广应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 刘耕陶. 当代药理学 [M]. 第 2 版. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008, 615-625.  
Liu G T. *Contemporary Pharmacology* [M]. Beijing: Peking Union Medical College Press, 2008, 615-625.
- [2] 李丽娜, 魏洪娟, 杨雪雯, 等. 中国老年人群阿尔茨海默病疾病负担的年龄-时期-队列分析 [J]. 现代预防医学, 2024, 51(10): 1754-1759.  
Li L N, Wei H J, Yang X W, et al. Age-period cohort analyses of the burden of Alzheimer's disease in the elderly population in China [J]. *Mod Prev Med*, 2024, 51(10): 1754-1759.
- [3] Li X L, Chen J F, Feng W N, et al. Berberine ameliorates iron levels and ferroptosis in the brain of 3 × Tg-AD mice [J]. *Phytomedicine*, 2023, 118: 154962.
- [4] 梁宇彬. 小檗碱对三转基因阿尔茨海默症小鼠的保护作用机制研究 [D]. 广州: 暨南大学, 2017.  
Liang Y B. Protective mechanism of berberine on three transgenic mice with Alzheimer's disease [D]. Guangzhou: Jinan University, 2017.
- [5] 常鑫, 梁宇彬, 车思璇, 等. 小檗碱对三转基因阿尔茨海默病小鼠的学习记忆和海马 PSD95 突触相关蛋白表达水平的影响 [J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(1): 3-7, 20.  
Chang X, Liang Y B, Che S X, et al. Effects of berberine on learning and memory and expression level of synaptic protein-related protein PSD95 in hippocampus of amyloid precursor protein/tau protein/presenilin-1 transgenic AD mice [J]. *Stroke Nerv Dis*, 2018, 25(1): 3-7, 20.
- [6] 卢陶陶, 王洋洋, 黄珍婷, 等. 黄连素对 APP/PS1 转基因小鼠学习记忆能力及淀粉样蛋白表达的影响 [J].

- 中西医结合心脑血管病杂志, 2019, 17(8): 1155-1161.
- Lu T T, Wang Y Y, Huang Z T, et al. The influence of berberine on learning and memory ability and amyloid expression in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*, 2019, 17(8): 1155-1161.
- [7] 顾欣如. 黄连解毒汤“中枢-外周”整体改善 Tg-APP/PS1 小鼠认知功能关联性研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2019.
- Gu X R. Study on the correlation of Huanglian Jiedu decoction “central-peripheral” improving the cognitive function of Tg-APP/PS1 mice as a whole [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2019.
- [8] 陈魁敏, 周恒伟, 李玉芳, 等. 小檗碱改善 AD 模型小鼠认知障碍作用 [J]. *中国公共卫生*, 2015, 31(5): 614-616.
- Chen K M, Zhou H W, Li Y F, et al. Berberine attenuates cognitive deficits via improving NGF signaling in AD mice [J]. *Chin J Public Health*, 2015, 31(5): 614-616.
- [9] 吴月. 小檗碱对 APP/PS1 小鼠认知功能影响的分子机制研究 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2021.
- Wu Y. Molecular mechanism of berberine on cognitive function of APP/PS1 mice [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2021.
- [10] 周晶, 董笑克, 马青科, 等. 黄连素对阿尔茨海默病大鼠学习记忆功能及海马组织 GSK3 $\beta$ 、p-Tau 蛋白表达的影响 [J]. *环球中医药*, 2020, 13(1): 8-12.
- Zhou J, Dong X K, Ma Q K, et al. Effects of berberine on learning and memory function and expression of GSK3 $\beta$  and p-Tau protein in hippocampus of Alzheimer's rats [J]. *Global Tradit Chin Med*, 2020, 13(1): 8-12.
- [11] 李公哲. 负载小檗碱的外泌体对阿尔茨海默症小鼠的神经保护作用及机制研究 [D]. 锦州: 锦州医科大学, 2021.
- Li G Z. Neuroprotective effect of exosomes loaded with berberine on mice with Alzheimer's disease and its mechanism [D]. Shenyang: Jinzhou Medical University, 2021.
- [12] Wang L, Zhou B Q, Li Y H, et al. Lactoferrin modification of berberine nanoliposomes enhances the neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(1): 226-232.
- [13] 严镭, 王树声, 刘国林. 小檗碱对老年痴呆早期防治的研究 [J]. *实用老年医学*, 2001, 15(1): 30-33.
- Yan L, Wang S S, Liu G L. A study of berberin in preventing and treating preclinical dementia in the aged [J]. *Pract Geriatr*, 2001, 15(1): 30-33.
- [14] 秦鹏飞, 谈陈界, 柴松琦, 等. 小檗碱改善血管性痴呆大鼠学习记忆与 P38MAPK 通路的关系 [J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(8): 1968-1970.
- Qin P F, Tan C J, Chai S Q, et al. Relationship between berberine improving learning and memory and P38MAPK pathway in vascular dementia rats [J]. *Chin J Gerontol*, 2019, 39(8): 1968-1970.
- [15] 孙京华. 血管性痴呆大鼠的炎症损伤分子机制及小檗碱的保护作用 [D]. 蚌埠: 蚌埠医学院, 2011.
- Sun J H. Molecular mechanism of inflammatory injury in vascular dementia rats and protective effect of berberine [D]. Bangbu: Bengbu Medical College, 2011.
- [16] 钟萍, 吴丹红, 孙京华. 小檗碱对血管性痴呆大鼠海马 IL-1 $\beta$ 、IL-8、TNF- $\alpha$  表达水平的影响 [J]. *卒中与神经疾病*, 2013, 20(1): 16-19.
- Zhong P, Wu D H, Sun J H. Inflammatory damage mechanism of vascular dementia rats and the protection of berberine [J]. *Stroke Nerv Dis*, 2013, 20(1): 16-19.
- [17] 何纲, 尚芊, 唐海玉, 等. 小檗碱改善慢性脑缺血大鼠认知功能障碍和脑白质损伤的研究 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2015, 25(4): 4-6, 199.
- He G, Shang Q, Tang H Y, et al. Berberine ameliorates cerebral white matter injury and cognitive impairment caused by chronic cerebral ischemia in rats [J]. *Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med*, 2015, 25(4): 4-6, 199.
- [18] 王汝欢, 周茹, 丁洋, 等. 小檗碱对血管性认知功能障碍模型大鼠学习记忆能力的影响 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2019, 35(4): 359-363.
- Wang R H, Zhou R, Ding Y, et al. Effects of berberine on learning and memory ability in vascular cognitive impairment rats [J]. *Chin J Appl Physiol*, 2019, 35(4): 359-363.
- [19] 杨鲁杰, 邢树礼, 司婕, 等. 小檗碱干预缺血性脑卒中大鼠的作用机制研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(7): 1232-1238.
- Yang L J, Xing S L, Si J, et al. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*, 2022, 20(7): 1232-1238.
- [20] 佟苗苗, 刘国胜, 张囡, 等. 小檗碱对糖尿病大鼠认知功能改善及对 Notch1 和 Hes1 蛋白表达的影响 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(4): 839-842, 896.
- Tong M M, Liu G S, Zhang N, et al. Effects of berberine on improvement of cognitive function and expressions of Notch1 and Hes1 protein in diabetic rats [J]. *Liaoning J Tradit Chin Med*, 2019, 46(4): 839-842, 896.
- [21] 马月娥, 刘春秋. 小檗碱对糖尿病认知功能障碍模型小鼠 AGEs/RAGE/NF- $\kappa$ B 信号通路的影响 [J]. *西部中医药*, 2021, 34(2): 26-31.
- Ma Y E, Liu C Q. Effects of berberine on AGEs/RAGE/NF- $\kappa$ B signaling pathway in diabetic cognitive impairment mice [J]. *West J Tradit Chin Med*, 2021, 34(2): 26-31.

- [22] 薛翔宇. 黄连素改善 2 型糖尿病认知功能及机制的研究 [D]. 唐山: 华北理工大学, 2021.  
Xue X Y. Study on berberine improving cognitive function of type 2 diabetes mellitus and its mechanism [D]. Tangshan: North China University of Science and Technology, 2021.
- [23] 马冬影, 刘继平, 吴金婕, 等. 小檗碱对糖尿病大鼠认知障碍及海马组织病变的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2012, 23(6): 631-636.  
Ma D Y, Liu J P, Wu J J, et al. Effect of berberine on cognitive impairment and hippocampal lesion in diabetic rats [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2012, 23(6): 631-636.
- [24] 马冬影, 刘继平, 吉薇薇, 等. 小檗碱对糖尿病脑病大鼠海马组织氧化应激及 BDNF 表达的影响 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(5): 39-41.  
Ma D Y, Liu J P, Ji W W, et al. Effect of berberine on hippocampal tissue oxidative stress levels and BDNF expression in diabetic encephalopathy rats [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2012, 28(5): 39-41.
- [25] 陈清杰. 小檗碱对 II 型糖尿病脑病模型大鼠认知功能影响的分子机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2018.  
Chen Q J. Molecular mechanism of berberine's effect on cognitive function in rats with type II diabetic encephalopathy [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2018.
- [26] Wu N H, Liu W, Wang J W, et al. Berberine ameliorates neuronal AD-like change via activating Pi3k/PGCε pathway [J]. BioFactors, 2021, 47(4): 587-599.
- [27] Zhang J H, Zhang J F, Song J, et al. Effects of berberine on diabetes and cognitive impairment in an animal model: The mechanisms of action [J]. Am J Chin Med, 2021, 49(6): 1399-1415.
- [28] 曹月盈, 孟祥宝, 孙桂波, 等. 二甲双胍联合小檗碱对 db/db 小鼠糖尿病认知功能障碍的改善作用 [J]. 中国新药杂志, 2021, 30(8): 690-700.  
Cao Y Y, Meng X B, Sun G B, et al. Metformin plus berberine alleviates cognitive dysfunction in db/db mice [J]. Chin J New Drugs, 2021, 30(8): 690-700.
- [29] 章时杰, 李宏英, 王奇, 等. 黄连素通过 SIRT1/ER stress 通路保护糖尿病脑病 [J]. 神经药理学报, 2017, 7(3): 68.  
Zhang S J, Li H Y, Wang Q, et al. Flavopiridol protects against diabetic encephalopathy through the SIRT1/ER stress pathway [J]. Acta Neuropharmacologica, 2017, 7(3): 68.
- [30] 甘露, 刘瑞, 刘晓英, 等. 小檗碱对去卵巢小鼠大脑组织中凋亡相关蛋白表达的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(6): 339-342.  
Gan L, Liu R, Liu X Y, et al. The effect of berberine on the expression of apoptosis-related protein in the brain tissue of ovariectomized mice [J]. J Brain Nerv Dis, 2018, 26(6): 339-342.
- [31] Ou X F, Hua Y S, Liao X L, et al. Cognitive impairments induced by severe acute pancreatitis are attenuated by berberine treatment in rats [J]. Mol Med Rep, 2018, 18(3): 3437-3444.
- [32] Hajipour S, Farbood Y, Dianat M, et al. Effect of berberine against cognitive deficits in rat model of thioacetamide-induced liver cirrhosis and hepatic encephalopathy (behavioral, biochemical, molecular and histological evaluations) [J]. Brain Sci, 2023, 13(6): 944.
- [33] Wang J P, Zhang Y M. Neuroprotective effect of berberine agonist against impairment of learning and memory skills in severe traumatic brain injury via Sirt1/p38 MAPK expression [J]. Mol Med Rep, 2018, 17(5): 6881-6886.
- [34] 贾琼, 李洁, 张静, 等. 小檗碱对精神分裂症患者认知功能作用的随机双盲研究 [J]. 中国心理卫生杂志, 2016, 30(9): 677-682.  
Jia Q, Li J, Zhang J, et al. A randomized double blind study of the effect of berberine on improvement of cognitive ability in patients with schizophrenia [J]. Chin Ment Health J, 2016, 30(9): 677-682.
- [35] 刘莹. 黄连素合并利培酮对精神分裂症患者糖脂代谢及认知功能影响的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2015.  
Liu Y. Effects of berberine combined with risperidone on glucose and lipid metabolism and cognitive function in schizophrenia patients [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2015.
- [36] 赵永萍. 黄连素合并利培酮对精神分裂症患者免疫/炎症因子及认知功能影响的研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2015.  
Zhao Y P. Effects of berberine combined with risperidone on immune/inflammatory factors and cognitive function in schizophrenia patients [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2015.
- [37] 赵勇. 小檗碱对精神分裂症患者认知功能及相关因子的影响 [J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(23): 109-112.  
Zhao Y. Effect of berberine on cognition and related factors of schizophrenia [J]. China J Mod Med, 2018, 28(23): 109-112.
- [38] 张静, 杨俊卿, 周岐新, 等. 黄连总碱对铝过负荷致大鼠脑损伤学习记忆功能障碍的保护作用研究 [J]. 中国药房, 2007, 18(27): 2091-2094.  
Zhang J, Yang J Q, Zhou Q X, et al. Protective effects of

- total base of *Coptis* against brain injury induced by aluminum overload in rats [J]. *China Pharm*, 2007, 18(27): 2091-2094.
- [39] 张静. 黄连总碱对铝过负荷致神经元退变保护作用的研究 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2006.
- Zhang J. Protective effect of *Coptis* total alkaloids on neuronal degeneration induced by aluminum overload [D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2006.
- [40] 刘北忠, 张静, 杨俊卿, 等. 小檗碱对铝过负荷致小鼠慢性脑损伤的保护作用及机制 [J]. *中草药*, 2008, 39(9): 1351-1355.
- Liu B Z, Zhang J, Yang J Q, et al. Protection and mechanism of berberine against chronic brain injury induced by aluminum-overload in rats [J]. *Chin Tradit Herb Drugs*, 2008, 39(9): 1351-1355.
- [41] Ismail H, Khalid D, Waseem D, et al. Bioassays guided isolation of berberine from *Berberis lycium* and its neuroprotective role in aluminium chloride induced rat model of Alzheimer's disease combined with *in silico* molecular docking [J]. *PLoS One*, 2023, 18(11): e0286349.
- [42] 何百成, 滕永真, 杨俊卿, 等. 黄连总生物碱对铝致神经元退变的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(6): 800-804.
- He B C, Teng Y Z, Yang J Q, et al. Study on the protective effects of *Coptis* total alkaloids on the brain damage induced by aluminium overload [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2008, 24(6): 800-804.
- [43] 李浩然. 小檗碱通过 FOXO3a/BIM 信号通路对阿尔兹海默症的改善作用及机制研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- Li H R. Effect and mechanism of berberine on Alzheimer's disease through FOXO3a/BIM signaling pathway [D]. Changchun: Jilin University, 2023.
- [44] 杨吉平, 赖红, 刘鹏, 等. 小檗碱对 AD 模型大鼠学习记忆能力及皮层和海马 NFTs 的影响 [J]. *解剖科学进展*, 2012, 18(5): 449-451, 455.
- Yang J P, Lai H, Liu P, et al. Effect of berberine on learning memory impairment and neurofibrillary tangle in cortex and hippocampus of Alzheimer's disease model rats [J]. *Prog Anat Sci*, 2012, 18(5): 449-451, 455.
- [45] 杨吉平, 罗秀成, 杨石照, 等. 小檗碱对 OA 拟 AD 大鼠额叶皮层的作用 [J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2012, 21(5): 466-470.
- Yang J P, Luo X C, Yang S Z, et al. Effect of berberine on the expression of phosphorylation tau proteins in frontal cortex of rats with Alzheimer's disease induced by okadaic acid [J]. *Chin J Histochem Cytochem*, 2012, 21(5): 466-470.
- [46] 杨吉平, 徐曦, 王爽, 等. 小檗碱对冈田酸拟 AD 大鼠空间学习记忆的改善作用及其机制 [J]. *神经解剖学杂志*, 2012, 28(2): 136-140.
- Yang J P, Xu X, Wang S, et al. Effect of berberine on spatial learning and memory impairment in Alzheimer's disease model rats with okadaic acid and its mechanism [J]. *Chin J Neuroanat*, 2012, 28(2): 136-140.
- [47] Rezaeian L, Khaksari M, Rafeaie R, et al. Neuroprotective effects of berberine hydrochloride on methamphetamine-induced cognitive dysfunction: Immunohistochemical and behavioral studies in rats [J]. *Basic Clin Neurosci*, 2022, 13(4): 443-453.
- [48] Mohseni F, Rafeaie R, Rezaeian L, et al. Berberine hydrochloride improves cognitive deficiency through hippocampal up-regulation of neurotrophins following inhalant self-administration of methamphetamine [J]. *Iran J Basic Med Sci*, 2023, 26(1): 23-29.
- [49] 张志捷. 中枢炎症调控在术后认知功能障碍防治中的实验研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2018.
- Zhang Z J. Experimental study on central inflammatory regulation in the prevention and treatment of postoperative cognitive dysfunction [D]. Nanjing: Nanjing Medical University, 2018.
- [50] 孙钿. 黄连素对阿尔茨海默病模型大鼠的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(4): 1021-1022.
- Sun D. Protective effect of berberine on Alzheimer's disease model rats [J]. *Chin J Gerontol*, 2015, 35(4): 1021-1022.
- [51] Wang C L, Zou Q, Pu Y S, et al. Berberine rescues D-ribose-induced Alzheimer's pathology via promoting mitophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5896.
- [52] 郭树仁, 罗卫芳, 刘天培. 小檗碱对小鼠学习记忆及开场行为的影响 [J]. *中药药理与临床*, 1997, 13(2): 18-20.
- Guo S R, Luo W F, Liu T P. Effects of berberine on learning and memory of mice [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*, 1997, 13(2): 18-20.
- [53] Peng W H, Hsieh M T, Wu C R. Effect of long-term administration of berberine on scopolamine-induced Amnesia in rats [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1997, 74(3): 261-266.
- [54] Kukula-Koch W, Kruk-Słomka M, Stępnik K, et al. The evaluation of pro-cognitive and anti-amnesic properties of berberine and magnoflorine isolated from barberry species by centrifugal partition chromatography (CPC), in relation to QSAR modelling [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2511.
- [55] 郭树仁, 吴俊芳, 罗卫芳, 等. 小檗碱对清醒家兔脑电图及功率谱的影响 [J]. *中国临床药理学与治疗学*,

- 2000, 5(1): 32-35.
- Guo S R, Wu J F, LUO W F, et al. Effects of berberine on EEG and EEG power spectrum recorded in conscious rabbits [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther, 2000, 5(1): 32-35.
- [56] 张昌绍. 黄连碱的药理研究 II, 黄连碱的作用机构 [J]. 生理学报, 1953, 19(1): 12-18.
- Zhang C S. Pharmacological studies on flavonoids II, Institutions of action of flavonoids [J]. Acta physiol Sin, 1953, 19(1): 12-18.
- [57] 王开富, 徐丽君, 邹欣, 等. 盐酸小檗碱与 8-羟基二氢小檗碱对大鼠脑组织与血清中乙酰胆碱酯酶活性的影响 [J]. 医药导报, 2011, 30(6): 699-701.
- Wang K F, Xu L J, Zou X, et al. Effects of berberine hydrochloride and 8-hydroxy dihydroberberine on the activity of acetylcholinesterase (AChE) in the cerebral tissue and serum of rats [J]. Her Med, 2011, 30(6): 699-701.
- [58] Kim D K, Lee K T, Baek N I, et al. Acetylcholinesterase inhibitors from the aerial parts of *Corydalis speciosa* [J]. Arch Pharm Res, 2004, 27(11): 1127-1131.
- [59] Ulrichová J, Walterová D, Preininger V, et al. Inhibition of butyrylcholinesterase activity by some isoquinoline alkaloids [J]. Planta Med, 1983, 48(7): 174-177.
- [60] Shin D H, Yu H, Hsu W H. A paradoxical stimulatory effect of berberine on Guinea-pig ileum contractility: Possible involvement of acetylcholine release from the postganglionic parasympathetic nerve and cholinesterase inhibition [J]. Life Sci, 1993, 53(19): 1495-1500.
- [61] Ulrichová J, Walterová D, Preininger V, et al. Inhibition of butyrylcholinesterase activity by some isoquinoline alkaloids [J]. Planta Med, 1983, 48(3): 174-177.
- [62] Hu Y, Zhang Y T. In vitro studies on the multi-target anti-Alzheimer activities of berberine-like alkaloids from *Coptidis Rhizoma* [J]. J Chin Pharm Sci, 2014, 23(6): 385-392.
- [63] Xiang J, Yu C P, Yang F, et al. Conformation-activity studies on the interaction of berberine with acetylcholinesterase: Physical chemistry approach [J]. Prog Nat Sci, 2009, 19(12): 1721-1725.
- [64] 孙磊, 李照, 吴怀秀, 等. 重组人乙酰胆碱酯酶体外表达制备及其相关小分子活性筛选 [J]. 药物分析杂志, 2019, 39(3): 386-392.
- Sun L, Li Z, Wu H X, et al. Expression and preparation of recombinant human acetylcholinesterase in vitro and screening of micromolecule for anti-AchE activity [J]. Chin J Pharm Anal, 2019, 39(3): 386-392.
- [65] 王定坤. 小檗碱通过  $\alpha 7$  烟碱样胆碱能受体相关的胆碱能抗炎通路改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗的分子机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2016.
- Wang D K. Molecular mechanism of berberine improving insulin resistance in type 2 diabetic rats through  $\alpha 7$  nicotinic cholinergic receptor-related cholinergic anti-inflammatory pathway [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2016.
- [66] 王开富, 陆付耳, 徐晓萍, 等. 小檗碱阻止 2 型糖尿病大鼠血清  $\beta$  样淀粉蛋白升高的作用机制 [J]. 医药导报, 2006, 25(3): 177-179.
- Wang K F, Lu F E, Xu X P, et al. Effect of berberine on serum  $\beta$ -amyloid protein in rats with type-2 DM and its mechanism [J]. Her Med, 2006, 25(3): 177-179.
- [67] 王文雅, 陈克敏, 关永源. 盐酸小檗碱对毒蕈碱型受体的作用 [J]. 药理学学报, 1999, 34(4): 260-263.
- Wang W Y, Chen K M, Guan Y Y. Effect of berberine hydrochloride on muscarinic receptor [J]. Acta Pharm Sin, 1999, 34(4): 260-263.
- [68] 王文雅, 陈克敏, 关永源, 等. 盐酸小檗碱对毒蕈碱性受体的激动作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1999, 13(3): 187-190.
- Wen W Y, Chen K M, Guan Y Y, et al. Agonistic effects of berberine hydrochloride on muscarinic receptors [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 1999, 13(3): 187-190.
- [69] 李彩莲. 小檗碱对  $H_2O_2$  和  $A\beta(25-35)$  诱导 PC12 细胞损伤的作用及其机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2006.
- Li C L. Effect of berberine on PC12 cell injury induced by  $H_2O_2$  and  $A\beta(25-35)$  and its mechanism [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2006.
- [70] 岳霞, 孙雅丽, 杨小敏, 等. 黄连素联合 miR-19b-3p 调控阿尔茨海默病的实验研究 [J]. 河北医药, 2021, 43(14): 2118-2121.
- Yue X, Sun Y L, Yang X M, et al. Experimental study of berberine combined with miR-19b-3p in regulating the occurrence and development of Alzheimer's disease [J]. Hebei Med J, 2021, 43(14): 2118-2121.
- [71] 黄庆洋, 纪东东, 田绣云, 等. 小檗碱通过激活 Nrf2-HO-1/GPX4 通路抑制小鼠海马神经元 HT22 细胞的铁死亡 [J]. 南方医科大学学报, 2022, 42(6): 937-943.
- Huang Q Y, Ji D D, Tian X Y, et al. Berberine inhibits erastin-induced ferroptosis of mouse hippocampal neuronal cells possibly by activating the Nrf2-HO-1/GPX4 pathway [J]. J South Med Univ, 2022, 42(6): 937-943.
- [72] 杨吉平, 费琳, 张军峰, 等. 小檗碱对  $A\beta 25\sim 35$  诱导的阿尔茨海默病细胞模型的保护作用 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(20): 5794-5796.
- Yang J P, Fei L, Zhang J F, et al. Protective effects of berberin on the cellular model of Alzheimer's disease induced by  $A\beta 25\ 35$  [J]. Chin J Gerontol, 2014, 34(20):

- 5794-5796.
- [73] 王静, 张艳军, 常亮堂. 小檗碱对 A $\beta$ 25-35 损伤大鼠皮层神经元的保护作用 [J]. 中草药, 2011, 42(4): 728-733.
- Wang J, Zhang Y J, Chang L T. Protection of berberin on cortical neurons of rat injured by A $\beta$ 25-35 [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2011, 42(4): 728-733.
- [74] 鲍和, 王晨, 张源源, 等. NOX2 在黄连素减轻 A $\beta$  所致神经元氧化应激损伤中的作用 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(14): 2632-2637.
- Bao H, Wang C, Zhang Y Y, et al. NOX2 mediates berberine-induced neuroprotection on HT22 neuronal cells exposed to A $\beta$  amyloid [J]. Prog Mod Biomed, 2019, 19(14): 2632-2637.
- [75] 贾立云. 天然药物人参皂苷和小檗碱的神经保护作用及机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2012.
- Jia L Y. Neuroprotective effects and mechanisms of natural drugs ginsenoside and berberine [D]. Jinan: Shandong University, 2012.
- [76] 鲍和, 王晨, 杭建峰, 等. 黄连素通过 SOCS1 减轻 A $\beta$  淀粉样蛋白诱导的小胶质细胞激活 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(7): 1222-1226.
- Bao H, Wang C, Hang J F, et al. Berberine attenuate  $\beta$  amyloid-induced microglial activation via SOCS1 [J]. Prog Mod Biomed, 2019, 19(7): 1222-1226.
- [77] 童晶晶, 黎军, 周裕文, 等. 黄连素对 A $\beta$ 25-35 诱导的星形胶质细胞的细胞因子及氧化应激的影响 [J]. 湖南中医杂志, 2020, 36(4): 135-138.
- Tong J J, Li J, Zhou Y W, et al. Effect of berberine on cytokines and oxidative stress induced by amyloid  $\beta$ -protein25-35 in astrocytes [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2020, 36(4): 135-138.
- [78] 龚琼, 欧阳雅帆, 黄艳露, 等. 小檗碱体外对三转基因阿尔茨海默症小鼠海马神经元内质网应激及凋亡的影响 [J]. 山东医药, 2018, 58(36): 54-57.
- Gong Q, Ouyang Y F, Huang Y L, et al. Effects of berberine on endoplasmic reticulum stress and neuronal apoptosis in mice with three transgenic Alzheimer's disease [J]. Shandong Med J, 2018, 58(36): 54-57.
- [79] 朱飞奇, 吴福军, 马英, 等. 小檗碱通过抑制  $\beta$  分泌酶的表达抑制 A $\beta$  产生的机理 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(12): 730-735.
- Zhu F Q, Wu F J, Ma Y, et al. Berberine decreases the production of A $\beta$  by inhibiting the production of  $\beta$ -secretase [J]. Chin J Nerv Ment Dis, 2011, 37(12): 730-735.
- [80] Asai M, Iwata N, Yoshikawa A, et al. Berberine alters the processing of Alzheimer's amyloid precursor protein to decrease Abeta secretion [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 352(2): 498-502.
- [81] 左茹. 黄连素基于 PPAR $\gamma$ -IDE 信号通路对 A $\beta$  代谢的影响及 A $\beta$  毒性损伤保护作用的研究 [D]. 保定: 河北大学, 2014.
- Zuo R. Effect of berberine on A $\beta$  metabolism based on PPAR $\gamma$ -IDE signaling pathway and its protective effect on A $\beta$  toxic injury [D]. Baoding: Hebei University, 2014.
- [82] 周景芬, 张开, 张林英, 等. 小檗碱通过上调 miR-137 抑制 APP 表达调控阿尔茨海默病的发生发展 [J]. 中国老年学杂志, 2021, 41(17): 3766-3770.
- Zhou J F, Zhang K, Zhang L Y, et al. Berberine regulates the development of Alzheimer's disease by inhibiting APP expression through upregulation of miR-137 [J]. Chin J Gerontol, 2021, 41(17): 3766-3770.
- [83] Guo Q, Wang C, Xue X R, et al. SOCS1 mediates berberine-induced amelioration of microglial activated states in N9 microglia exposed to  $\beta$  amyloid [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 9311855.
- [84] 周晶, 董笑克, 马青科, 等. 黄连素对阿尔茨海默病大鼠 Th17、Treg 亚群比例及脑组织炎症细胞因子的影响 [J]. 环球中医药, 2020, 13(8): 1304-1308.
- Zhou J, Dong X K, Ma Q K, et al. Effects of berberine on Th17, Treg subsets and inflammatory cytokines in brain tissue in rats with Alzheimer's disease [J]. Global Tradit Chin Med, 2020, 13(8): 1304-1308.
- [85] 余光. 黄连素对 CA 诱导的 tau 蛋白过度磷酸化的保护作用及其机制 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2009.
- Yu G. Protective effect of berberine on CA-induced hyperphosphorylation of tau protein and its mechanism [D]. Wuhan: Huazhong University of Science and Technology, 2009.
- [86] 张明发, 沈雅琴. 小檗碱抗沙门菌、志贺菌、弧菌、分枝杆菌和克雷伯菌药理作用及其机制的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2023, 20(11): 1117-1122.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research progress in pharmacological effects and mechanism berberine against Salmonella, Shigella, Vibrio, Mycobacterium and Klebsiella [J]. Anti Infect Pharm, 2023, 20(11): 1117-1122.
- [87] 舒小童, 夏红, 汪天露. 小檗碱治疗肺部感染的药理作用研究进展 [J]. 现代药物与临床, 2024, 39(16): 1642-1646.
- Shu X T, Xia H, Wang T L. Research progress on pharmacological effects of berberine in treatment of pulmonary infection [J]. Drugs Clin, 2024, 39(16): 1642-1646.
- [88] 青艳萍, 张晓明, 周博. 喜炎平注射液与盐酸小檗碱联用对小儿轮状病毒肠炎疗效及对外周血中性粒细胞的

- 影响 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(12): 2414-2417.
- Qing Y P, Zhang X M, Zhou B. Research progresses on clinical pharmacological action of anti-virus of matrine-type alkaloids [J]. Drug Eval, 2019, 42(12): 2414-2417.
- [89] 张明发, 沈雅琴. 小檗碱抗肝癌药理作用及其机制的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2023, 20(4): 335-340.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research progress in pharmacological effects and mechanism of berberine against liver cancer [J]. Anti Infect Pharm, 2023, 20(4): 335-340.
- [90] 张明玥, 夏玮, 韦珊珊. 小檗碱在结直肠癌治疗中的作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2024, 55(7): 2491-2502.
- Zhang M Y, Xia W, Wei S S. Research progress on mechanism of action of berberine in treatment of colorectal cancer [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(7): 2491-2502.
- [91] 张明发, 沈雅琴. 小檗碱抗泌尿系统肿瘤药理作用及其机制的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2023, 20(7): 671-676.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research progress in pharmacological effects of berberine against urological tumors and its mechanisms [J]. Anti Infect Pharm, 2023, 20(7): 671-676.
- [92] 张明发, 沈雅琴. 小檗碱抗白血病的药理作用及其机制研究进展 [J]. 抗感染药学, 2023, 20(9): 899-903.
- Zhang M F, Shen Y Q. Research progress in pharmacological effects and mechanisms of berberine against leukemia [J]. Anti Infect Pharm, 2023, 20(9): 899-903.
- [93] 瞿勤妹, 张明发. 小檗碱的药理学 [J]. 中国医学生物技术应用, 2002(4): 31-35.
- Qu Q M, Zhang M F. Pharmacokinetics of berberine [J]. Chin Acad Med Mag Org, 2002(4): 31-35.
- [94] 彭世陆, 刘丽芳, 朱华旭, 等. 组合药物及黄连解毒汤对小檗碱在大鼠脑组织中药动力学的影响 [J]. 中草药, 2016, 47(16): 2877-2882.
- Peng S L, Liu L F, Zhu H X, et al. Effect of formula compatibility on berberine pharmacokinetics in brain tissue of rats [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2016, 47(16): 2877-2882.
- [95] Wang X L, Wang R F, Xing D M, et al. Kinetic difference of berberine between hippocampus and plasma in rat after intravenous administration of *Coptidis rhizoma* extract [J]. Life Sci, 2005, 77(24): 3058-3067.
- [96] 王明玮, 王雪莉, 邢东明, 等. 黄连生物碱中小檗碱在大鼠脑核团中的药代动力学研究 [J]. 世界科学技术 (中医药现代化), 2009, 11(3): 361-364.
- Wang M W, Wang X L, Xing D M, et al. Pharmacokinetics of berberine in rat cerebral nuclei following intravenous administration of *coptidis rhizoma* extract [J]. World Sci Technol Mod Tradit Chin Med Mater Med, 2009, 11(3): 361-364.

[责任编辑 齐静雯]