

小檗碱及其衍生物防治神经退行性疾病机制研究进展

张 数^{1,2}, 冉春龙¹, 马驰远¹, 刘向哲^{1,3*}

1. 河南中医药大学第一附属医院 脑病中心, 河南 郑州 450046

2. 河南中医药大学第一临床医学院, 河南 郑州 450000

3. 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心, 河南 郑州 450046

摘 要: 随着全球人口老龄化的加剧, 神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases, NDDs) 的发病率逐年递增, 已成为严重影响人类生活质量的公共卫生难题, 因其发病机制的复杂性及神经退变的不可逆性, 目前尚无有效治愈手段。近年来, 随着小檗碱及其衍生物的药理研究不断深入, 发现其具有抑制神经炎症、抗氧化应激、修复神经元损伤、维持血脑屏障稳定等作用, 在 NDDs 防治方面显示出极大潜力。通过对 2015—2025 年涉及小檗碱及其衍生物治疗 NDDs 的研究文献进行归纳, 系统总结了小檗碱及其衍生物对阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化的干预机制及应用, 为小檗碱及其衍生物用于神经系统疾病提供参考。

关键词: 小檗碱及其衍生物; 神经退行性疾病; 神经保护; 阿尔茨海默病; 帕金森病; 亨廷顿病

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2025)13-4866-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2025.13.029

Mechanism of berberine and its derivatives in prevention and treatment of neurodegenerative diseases

ZHANG Shu^{1,2}, RAN Chunlong¹, MA Chiyuan¹, LIU Xiangzhe^{1,3}

1. Encephalopathy Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China

2. First Clinical Medical College, Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

3. Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Henan Province, Zhengzhou 450046, China

Abstract: With the aggravation of global population aging, the incidence of neurodegenerative diseases (NDDs) has been increasing year by year, and has become a public health problem that seriously affects the quality of life of human beings. Due to the complexity of its pathogenesis and the irreversibility of its neurodegeneration, there is no effective cure for it yet. In recent years, as the pharmacological studies of berberine and its derivatives have been deepened, it has been found to have multiple effects such as inhibiting neuroinflammation, anti-oxidative stress, repairing neuronal damage, and maintaining the stability of the blood-brain barrier, which shows great potential in prevention and treatment of NDDs. Based on this, this paper systematically summarizes the intervention mechanism and application of berberine and its derivatives in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, multiple sclerosis, and amyotrophic lateral sclerosis by summarizing the research literature involving berberine and its derivatives in treatment of NDDs from 2015 to 2025, with a view to providing references to berberine and its derivatives in their application to neurological diseases.

Key words: berberine and its derivatives; neurodegenerative diseases; neuroprotection; Alzheimer's disease; Parkinson's disease; Huntington's disease

收稿日期: 2025-01-27

基金项目: 国家重点研发计划资助项目 (2022YFC3501103); 2024 年河南省科技攻关项目 (242102311277); 2023 年度河南省“双一流”创建学科中医学科研专项课题 (HSRP-DFCTCM-2023-2-18); 河南省中医药传承与创新人才工程 (仲景工程) 中医药学科领军人才 (豫卫中医函 [2020] 8 号)

作者简介: 张 数, 硕士研究生, 研究方向为中医药防治脑血管病。E-mail: 524539045@qq.com

***通信作者:** 刘向哲, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药防治脑血管病研究。E-mail: liuxiangzhe@163.com

神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases, NDDs) 是一类神经元结构或功能逐渐丧失的常见神经系统疾病, 具有慢性、进行性、不可逆性的发病特点, 临床症状以认知或行为功能障碍为主^[1]。主要包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、帕金森病 (Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD)、肌萎缩性侧索硬化 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 及多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 等。有报告指出, 全世界 65 岁及以上老年人群超过 5 000 万正在经历由 NDDs 带来的健康及经济负担, 且患病人数以每年 1 000 万的趋势攀升, 甚至预计 2050 年可突破 1 亿人^[2]。目前现代医学针对 NDDs 的治疗措施以口服药物为主, 包括酶活性调节剂、受体拮抗剂、单克隆抗体剂、神经保护剂及相关复方制剂等, 可通过直接调节生物分子或细胞功能达到延缓疾病发展的目的, 具有较快的治疗速度, 但长期服用容易产生副作用和耐药性, 使得安全性降低^[3]。

小檗碱又名黄连素, 隶属于异喹啉生物碱类, 虽口服生物利用度较低, 但因其具有较好的生物结合优势及广泛的组织亲和力, 近些年来备受关注。有研究指出, 小檗碱结构中含有多个环状结构, 如苯环、氮杂环等, 该结构使小檗碱具有高度的平面性和刚性, 更容易嵌入 DNA 碱基对或酶的活性位点, 同时小檗碱含有季铵盐基团, 可与自带负电位的蛋白质、细胞膜中的磷脂分子结合, 其分子中的甲氧基、羟基等官能团也可通过参与氢键、范德华力等非共价相互作用, 增强与靶点的结合特异性^[4]。在 NDDs 相关基础实验中, 潘福璐^[5]发现多种小檗碱类成分的药靶结合亲和力能够达到纳摩尔级别, 且结合动力学参数也较多奈哌齐小。Ismail 等^[6]指出小檗碱与 β -分泌酶的结合能较选择性乙酰胆碱酯酶抑制剂卡巴拉汀良好, 表现出强相互作用。此外由于小檗碱特殊的化学结构, 其可较好地透过血脑屏障进入海马和丘脑中, 作用于大脑神经元, 保留神经元的完整性, 在防治 NDDs 方面具有重要价值^[7]。

本文通过检索中国知网及 PubMed 数据库 2015—2025 年关于小檗碱及其衍生物防治 NDDs 文献, 以“小檗碱、小檗碱衍生物、黄连素”AND“神经退行性疾病、帕金森病、阿尔茨海默病、亨廷顿病、多发性硬化、肌萎缩性侧索硬化”为中文关键词, 以“berberine、berberine derivatives、

phellodendronin”AND“neurodegenerative diseases、Parkinson's disease、Alzheimer's disease、Huntington's disease、multiple sclerosis、amyotrophic lateral sclerosis”为英文关键词进行检索, 文献类型以研究原著、综述、述评及荟萃分析为主。计算机初检得到中文文献 41 篇, 英文文献 251 篇, 去除重复文献并通过阅读文题及摘要排除与研究主题相关性差的文献, 最终得到相关文献共 107 篇, 其中中文文献 24 篇来源于中国知网, 英文文献 83 篇来源于 Pubmed 数据库, 现将相关机制总结如下。

1 小檗碱的药动学研究

小檗碱的化学结构为苯并喹啉酮, 经口服给药后由于水溶性较差、P-糖蛋白介导外排、肝肠循环等原因可限制其口服吸收率, 进入人体后小檗碱主要在空肠部位以被动扩散的形式被摄取和转运, 且在体内迅速广泛分布。代谢方面, 小檗碱主要通过肝脏进行代谢, 能被细胞色素 P450 家族成员 2D6 (cytochrome P450 2D6, CYP2D6)、CYP1A2 等肝药酶分别通过 I 相代谢途径 (甲基化、去甲基或脱亚甲基)、II 相代谢途径 (葡萄糖醛酸化、硫酸酯化) 迅速分解成小檗红碱、亚甲基小檗碱、唐松草分定、药根碱等, 上述代谢物作为小檗碱存在体内的主要形式可发挥多种生物功能。此外肠道菌群也参与到小檗碱的代谢过程中, 可对小檗碱的吸收入血产生影响。肠道菌群产生的硝基还原酶可将小檗碱转化为二氢小檗碱进入肠壁, 随后可再次被氧化为原型而进入血液循环发挥药效, 该途径能通过增强水溶性、改善脂水分配系数促进小檗碱药物吸收, 提高生物利用度^[8]。代谢后的小檗碱主要以 I 相代谢产物的形式经粪便排出体外, 也可通过肾脏及胆汁排泄^[9]。

2 小檗碱防治 NDDs 潜在作用机制

2.1 抗炎、抗氧化应激

在 NDDs 进程中, 慢性神经炎症被认为是关键驱动因素, 在 AD、PD、HD 等患者的脑、脑脊液中均发现较高水平的异形胶质细胞及促炎介质, 如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β) 等可直接诱导神经元死亡、加速神经退行性病变^[10]。多项研究证实小檗碱可同时靶向多条炎症相关通路如核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、NOD 样受体热蛋白结构域 3 (NOD like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)、Janus 激酶 (Janus kinase,

JAK)/信号传导及转录激活蛋白(signal transducer and activator of transcription, STAT)等抑制炎症介质释放,对众多炎症性疾病均具有显著疗效^[11]。核受体亚家族 4A 组成员 1(nuclear receptor subfamily 4 group A member 1, NR4A1)是真核转录因子核受体超家族成员之一,被认为是免疫反应中关键炎症抑制基因之一,调节 NR4A1 表达已成为治疗 NDDs 的潜在新靶点^[12]。小檗碱可通过诱导 NR4A1 表达,部分逆转脂多糖对该基因的抑制,发挥抗炎作用^[13]。

除了炎症反应,氧化应激作为 NDDs 发病机制中的重要组成,被视为细胞凋亡早期启动环节,是细胞内氧化、抗氧化系统失衡所致的损伤状态。当机体活性氧生成速度远超过内源清除能力时,活性氧大量堆积,使核酸、蛋白质、脂质等大分子化合物发生功能性改变,加速 β -淀粉样蛋白(amyloid- β , A β)、 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)等致病蛋白病理性形成、聚集及神经网络功能紊乱^[14]。小檗碱发挥抗氧化应激作用主要是通过维持超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(catalase, CAT)活性,并降低活性氧、丙二醛的含量,以此提高脑组织抗氧化能力及神经细胞活力^[15]。

2.2 调控线粒体质量控制体系

线粒体质量控制体系是调控线粒体内环境稳态的关键程序,通过多环节、多途径影响 NDDs,其中主要包括线粒体自噬、线粒体动力学等^[16]。线粒体自噬是细胞更新线粒体的常规模式,适度的线粒体自噬可选择性清除病理受损的线粒体、刺激线粒体新生。目前针对线粒体自噬的激活机制较为认可的主要包括 2 种:受体介导和泛素介导,其中与后者相关的 PTEN 诱导激酶 1(PTEN-induced putative kinase, PINK1)/PD 蛋白(PD protein, Parkin)通路已被证实是 NDDs 的治疗靶点^[17]。线粒体动力学是一种线粒体分裂、融合及转运的平衡状态,其中分裂主要是由动力相关蛋白 1(dynamin-related protein 1, Drp1)、线粒体分裂因子所调控,融合机制相关的活性蛋白有融合蛋白 1/2(mitofusin 1/2, Mfn1/2)及视神经萎缩蛋白 1(optic atrophy 1, Opa1)^[18]。相关文献报道,小檗碱可改善病理状态下线粒体肿胀、嵴突紊乱、空泡形成等结构损伤情况,通过诱导 PINK1/Parkin 通路活化恢复线粒体自噬^[19]。线粒体动力学方面,小檗碱可上调线粒体

解偶联蛋白基因水平抑制 Drp1 表达,限制线粒体分裂,还对 *Opa1*、*Mfn1/2* 的 mRNA 表达具有正向调控作用,促进线粒体增殖及融合、提高组织能量代谢水平^[20-21]。

2.3 减少神经细胞凋亡

细胞凋亡是一种特殊的生理性程序性细胞死亡形式,其发生机制极其复杂,可通过外源性或内源性 2 种途径介导,涉及一系列基因激活、表达及双向调控,其中包括抗凋亡基因 B 淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)、促凋亡基因 Bcl-2 相关 X 蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cystein-aspartate protease, Caspase)、抑癌基因 *p53* 及癌基因 *c-Myc* 等^[22]。NDDs 神经元大多处于促凋亡因子高表达状态或表现出凋亡形态学特征,被确定为导致个体神经元减少的主要因素^[23]。有文献证实,小檗碱可显著抑制内质网应激诱导的凋亡蛋白表达,降低 Caspase 水平,恢复 Bcl-2/Bax 的值,并通过干预蛋白冠层同源物 2 通路延缓神经元凋亡^[24-25]。miRNA 是真核生物中具有调控功能的短链非编码 RNA,因其体积小并具有靶向细胞分化、周期、凋亡基因的能力,被视为多种疾病的生物标志物。小檗碱可同时影响 miR-188、miR-137、miR-132-3、miR-142-5p 的表达,提高细胞活力,抑制神经细胞凋亡,改善 NDDs 病理状态^[26-27]。

2.4 提高神经元突触可塑性

突触作为中枢神经网络系统的基本功能结构,神经元以此相连并进行关键信息传递,突触功能是认知的基础,突触结构损伤或缺失被认为是与多种 NDDs 认知功能下降高度相关的病理改变^[28]。小檗碱不仅可诱导脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、环磷腺苷效应元件蛋白表达,增强海马突触功能,恢复神经可塑性,还能通过介导正常轴突线粒体功能上调海马神经元中突触素浓度,发挥增加突触密度、防止突触损伤作用^[29-30]。神经元 PAS 结构域蛋白 4(neuronal PAS domain protein 4, NPAS4)主要表达于人体海马组织中,参与神经元保护、突触发育及可塑性调控,其丢失是引起认知障碍的独立危险因素之一^[31]。Gao 等^[32]在研究小檗碱对抑郁症的影响机制时发现其可上调小鼠海马组织中 NPAS4 和 BDNF 蛋白和 mRNA 的水平,进一步验证了小檗碱的突触可塑性积极调控效应。

2.5 维持脑微血管内皮细胞间紧密连接

内皮细胞间紧密连接是由多个分子如 Claudin、闭锁蛋白 (Occludin)、连接黏附分子、闭锁带蛋白 (zonula occludens, ZO) 等构成的复合物, 其被视为维持血脑屏障完整的基础物质, 这些分子复合物可在毛细血管周围形成一连续屏障, 阻止小分子物质经细胞旁途径顺浓度梯度扩散进入脑血管^[33]。血脑屏障作为神经血管单元的核心结构, 不仅可严格限制非特异性成分入脑, 还可为神经细胞提供营养因子, 有研究发现在 AD、ALS、HD、MS 患者中均存在不同程度血脑屏障脆性增加或通透性改变现象^[34]。小檗碱不仅可抑制紧密连接的破坏降解, 还能显著诱导大鼠脑微血管内皮细胞表达 Occludin、ZO-1, 恢复内皮细胞之间的紧密连接, 有效减轻血脑屏障损伤程度^[35-36]。基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 可降解细胞外基质中的各种蛋白成分, 其中 MMP2 及 MMP9 均已被证实通过降解、重组 Claudin、Occludin 破坏血脑屏障生理功能^[37]。小檗碱可通过干扰 Toll 样受体 4/NLRP3 信号通路降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、NLRP3 及 MMP9 的转录水平, 同时增加 Occludin 及 Claudin 表达, 减轻脑微血管内皮细胞间紧密连接病理损伤^[38]。

2.6 改善血管内皮功能障碍

血管内皮功能障碍和脑血管舒缩反应性受损是 NDDs 的早期血管改变, 受损的神经-血管耦合会导致神经发生效率显著下降, 加重 NDDs 脑损伤。临床观察发现, 大多 NDDs 患者多合并脑小血管疾病, 且发生过血管病变的患者病情进展会更快, 因此血管系统在 NDDs 的关键作用受到日益重视, 功能性血管发生治疗在 NDDs 的治疗中至关重要^[39-40]。小檗碱可促进血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、低氧诱导生长因子-1 (hypoxia-inducible factor-1, HIF-1) 表达, 改善血管结构和功能, 促进脑血流量恢复^[41]。内皮祖细胞 (endothelial progenitor cells, PCs) 是血管再生过程中的主要效应细胞, 上调 EPCs 效应不仅可刺激血管生成, 还可修复血脑紧密连接损伤, 改善 NDDs 患者认知功能^[42]。小檗碱能显著改善 EPCs 的增殖、迁移及成管能力, 同时逆转 TNF- α 对 EPCs 的抑制作用, 通过激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/内皮一氧化氮合酶信号通路, 提高 EPCs 的生物活性^[43]。

2.7 调节肠道菌群结构及其代谢产物水平

肠道菌群是寄生于胃肠道内的巨大微生物库, 当肠道生态失衡时, 会向中枢系统持续传递负向信号, 诱发炎症、氧化应激及小胶质细胞极化等病理状态, 其代谢产物如短链脂肪酸、氧化三甲胺、胆汁酸等也可通过多种分子机制调控慢性神经炎症的发生发展^[44]。小檗碱调节肠道菌群最常见的途径就是升高肠道内原有的优势菌种丰度协调微生态平衡。研究表明小檗碱可通过有效提高厚壁菌门、嗜酸乳杆菌和双歧杆菌等有益菌的水平, 下调有害菌拟杆菌丰度, 对 AD 模型小鼠的空间学习和记忆能力起到明显改善作用^[45]。短链脂肪酸可抑制胶质细胞活化及促炎因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的产生, 被视为肠-脑轴的关键信号元素^[46]。小檗碱可增加丁酸菌丰度如 *Lachnoclostridium*、*Clostridioides* 等, 通过促进丁酸盐合成发挥神经保护作用^[47]。小檗碱防治 NDDs 潜在相关机制总结可见图 1。

3 小檗碱及其衍生物在 NDDs 中的应用

3.1 AD

AD 俗称“老年痴呆”, 以智能减退、记忆障碍及神经行为异常为临床特点, 目前有关该病的发病机制包括 A β 蛋白生成和清除失衡、微管相关蛋白 (tubulin associated unit, tau) 聚集、胆碱能神经元变性、慢性神经炎症等^[48]。闫雨爽等^[49]总结了小檗碱防治 AD 的相关分子机制, 文中列举出小檗碱可通过抗炎、抗氧化应激、减少 A β 沉积、抑制 tau 蛋白过度磷酸化、调节肠道菌群、改善突触功能、调控铁死亡等 9 个途径发挥抗 AD 作用, 为小檗碱治疗 AD 提供充足的科学依据。此外小檗碱还可抑制多种 AD 相关酶如胆碱酯酶 (cholinesterase, ChE)、单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 的活性。Senol Deniz 等^[50]对比 34 种异喹啉生物碱的 ChE 抑制潜力, 并与最新一代的抗 ChE 药物加兰他明相比, 发现包括小檗碱在内的 5 种生物碱均表现出更高的抑制效应, 其中小檗碱被视为最有前途的异喹啉生物碱, 对 2 种 ChE 均表现出强大的双重抑制作用。小檗碱对 MAO-A、MAO-B 也表现出一定的拮抗作用, 且对前者的拮抗程度更明显^[51]。四氢小檗碱、8-羟基二氢小檗碱、去亚甲基四氢小檗碱及二氢小檗碱作为小檗碱的还原衍生物, 分子稳定性及小肠吸收幅度均较小檗碱提高, 其可分别通过抑制酪氨酸蛋白激酶 Fyn、乙酰胆碱酯酶、NLRP3 炎性小体活性功能改善 AD 小鼠的记忆障碍^[52-54]。

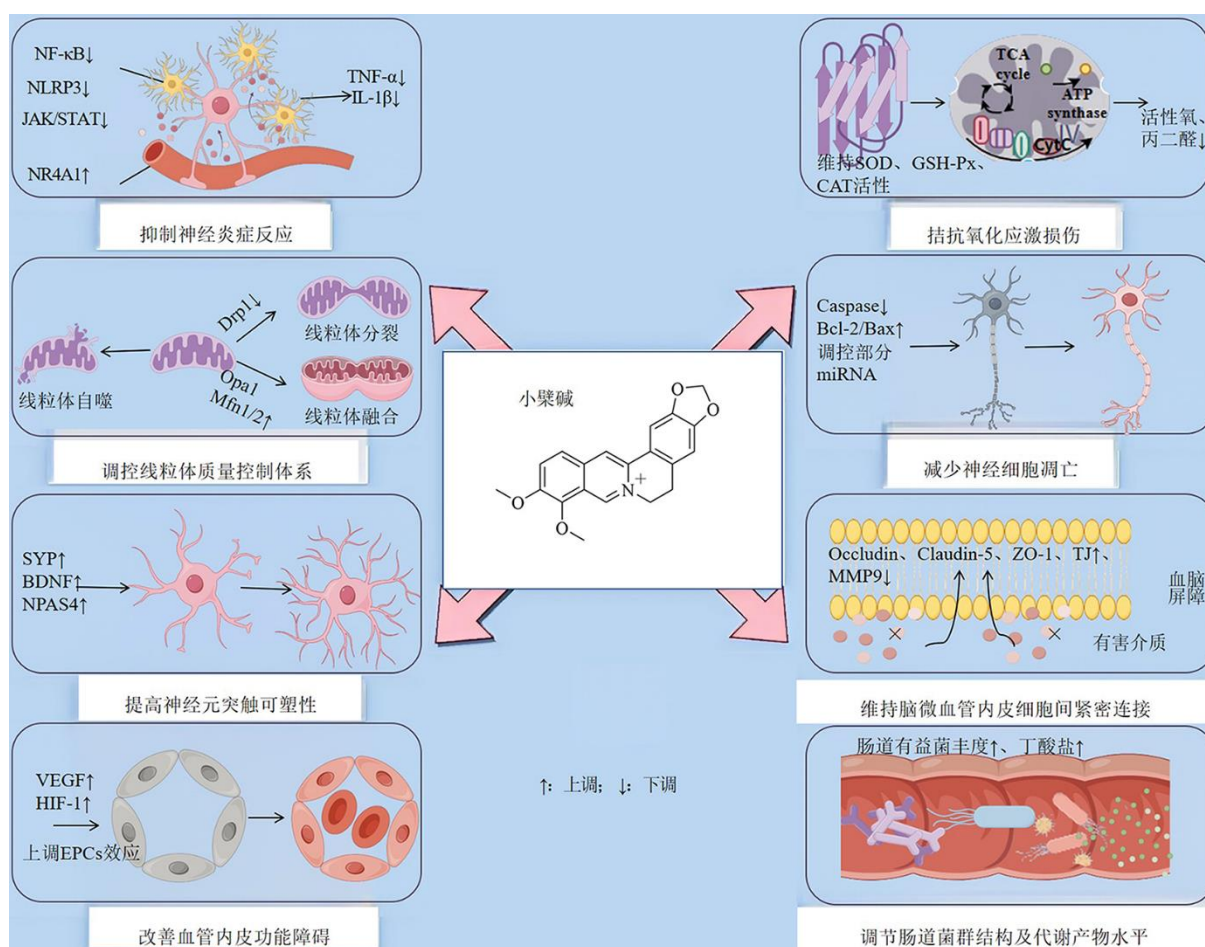


图 1 小檗碱防治 NDDs 潜在相关机制总结

Fig. 1 Summary of potential mechanisms related to berberine in prevention and treatment of NDDs

3.2 PD

PD 临床发病率仅次于 AD, 被视为第 2 大 NDDs, 主要以静止性震颤、肌强直、运动迟缓、姿势平衡障碍为典型症状, 其病理改变与中脑黑质多巴胺能神经元丧失、路易体形成及 α -Syn 蛋白聚集密切相关^[55]。小檗碱改善 PD 的作用机制多集中在抗炎、抗氧化应激及抗 α -Syn 毒性方面。有关文献报道, 小檗碱可下调核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 及小胶质细胞极化水平, 并维持抗氧化酶 SOD、GSH-Px、CAT 的活性, 促使 PD 患者神经毒性得到缓解^[56-57]。Khodadadi 等^[58]通过文献检索总结出小檗碱、罂粟碱等 10 种生物碱具有天然抗 α -Syn 病的作用, 其潜在机制包括抑制或消除 α -Syn 聚集体、改善自噬激活、预防氧化损伤及多巴胺能神经元凋亡等。PD 患者大多伴有便秘、腹胀、消化不良等非运动性症状, 主要与肠道菌群紊乱有关。小檗碱可促进肠道菌群中左旋多巴生物合成进一步促使脑组织中多巴胺水平升高, 从而延

缓神经元变形, 改善 PD 临床症状^[59]。9-OH 小檗碱是在真空条件下由小檗碱热至 190 °C 持续 30 min, 再经硅胶柱色谱纯化所得。研究发现 9-OH 小檗碱处理组的 PD 模型多巴胺神经元长度及脑部血管密度均有所增加, 行为学能力也较对照组恢复, 且 PD 相关基因表达趋于正常^[60]。

3.3 HD

HD 是由于基因重复序列异常扩增所致的常染色体显性遗传疾病, 其脑组织病理结构特征为纹状体神经元大量死亡, 患者表现为进行性的认知、运动及言语功能障碍。目前 HD 发病机制尚未完全明确, 但也有多种学说被学者所认可, 如 DNA 损伤修复学说、亨廷顿蛋白 (mutant Huntingtin, HTT) 集聚学说、线粒体动力学异常学说等^[61]。2015 年 Jiang 等^[62]研究指出经过小檗碱处理过的转基因 HD 小鼠的运动功能及肌无力症状均得到较好改善, 通过荧光显微镜及蛋白印迹检查发现细胞内 HTT 聚集体呈剂量相关性减少, 进一步证实了小檗碱可抑

制聚集体的形成或突变体 HTT 的积累。此外,小檗碱还可通过传统抗炎、抗氧化机制缓解 HD 大鼠纹状体细胞损伤状态,抑制钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II/Smad、转化生长因子- β 1/Smad 通路增加胆碱能神经元、DA 神经元数量,改善患者运动、认知功能^[63-64]。

3.4 MS

MS 是一种自身免疫系统紊乱诱发的中枢神经脱髓鞘疾病,以异常慢性免疫炎症反应为特征,患者可有运动平衡障碍、视力障碍、疲劳、抑郁甚至瘫痪等症状,目前普遍认为炎症与免疫失调是 MS 发生发展的可能机制^[65]。星形胶质细胞作为神经系统炎症浸润的重要参与者,其过度活化和胶质纤维酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein, GFAP) 表达增加直接涉及抑制轴突再生,与 MS 严重程度呈正相关,Ibrahim Fouad 等^[66]研究发现负载小檗碱的氧化铁纳米颗粒可降低大脑皮层及海马 CA1 区中 GFAP 水平近 57%,减弱 MS 大鼠模型铜诱导的星形胶质细胞反应性。免疫调节方面,小檗碱亦具有良好的干预潜力,小檗碱可通过激活树突状细胞、阻止 CD4 细胞分化为辅助性 T 细胞 1 (helper T cell 1, Th1) 及 Th17、促进 Th1/Th2 平衡转向 Th2 极化等复杂机制减轻 MS 脱髓鞘、轴突损伤程度^[67]。Tavaf 等^[68]也认为小檗碱可拮抗 Th17 转录因子表达,上调调节性 T 细胞水平,通过降低二者比率对 MS 疾病状态发挥缓解作用。

3.5 ALS

ALS 是临床上较为常见的运动神经元病,其病理特征为上下运动神经元同时受累并进行性丧失功能,患者常单侧肢体起病,随后病情迅速发展,最终可因呼吸肌无力、营养障碍等死亡,目前针对 ALS 的治疗手段有限,常用药物如依达拉奉、利鲁唑等均未在临床应用中取得较好疗效。大多数 ALS 患者病因尚不明确,较为集中认可的危险因素主要包括自身免疫功能异常、神经炎症反应、代谢性疾病等^[69]。Rusmini 等^[70]研究发现小檗碱及其部分半合成衍生物不仅可促进导致脊髓和延髓肌萎缩的突变雄激素受体 (artificial polyenzymes, ARpoly) 降解,通过蛋白酶体阻止 ARpolyQ 聚集,还对 ALS 相关错误折叠蛋白 TAR DNA 结合蛋白 43 表现出显著清除率。此外,去亚甲基小檗碱作为小檗碱体内的主要 I 相代谢产物及关键中间体,其可通过不同程度阻断 NF- κ B、丝裂原活化蛋白激酶和腺苷酸

活化蛋白激酶信号传导发挥神经保护作用,对以上 5 种 NDDs 均具有一定防治潜力^[71]。

4 结语与展望

鉴于 NDDs 发病机制的复杂性,传统单靶点药物较难发挥显著疗效,而小檗碱可通过抑制神经炎症、抗氧化应激、调控线粒体控制体系、减少神经细胞凋亡、提高神经元突触可塑性、维持脑微血管内皮细胞间紧密连接、改善血管内皮功能障碍及调节肠道菌群结构及其代谢产物水平,发挥抗 NDDs 活性,因此与现代医学治疗 NDDs 临床用药相比,小檗碱具有作用靶点广泛、药理活性显著及价格低廉等优势。且除了以上针对性机制外,小檗碱及其衍生物还具有改善情绪、抗焦虑抑郁等药理作用,更加有利于促进患者机体自身修复、提高其生活质量^[72]。作为防治 NDDs 极具潜力的候选药物,小檗碱口服利用率及肠吸收率较低是亟待解决的难题,目前临床上已形成了外泌体负载制剂、纳米粒、靶向制剂等多种小檗碱改良形式以提高其生物利用度^[73]。此外,虽然小檗碱进入体内后会被肝肠代谢迅速分解,但其代谢产物仍可发挥广泛的药理作用,基于此,部分研究会采用结构修饰衍生物、纳米晶体转化及药物配对使用等方式探究更具有药理学优势的分子结构,实现病灶靶向治疗。最后,小檗碱的用药安全仍需关注,小檗碱的不良反应较少,但剂量较大时可能会出现恶心、呕吐、皮疹等不适,甚至某些患者口服后会导致 B 族维生素缺乏出现周围神经炎症状,因此长期使用需要密切观察。

综上,小檗碱及其衍生物在多种 NDDs 模型中显示出良好药理活性,但尚有一些不足之处,一方面现有 NDDs 研究主要集中在小檗碱,涉及小檗碱衍生物的较为缺乏,因此从小檗碱衍生物防治 NDDs 角度深入研究也是未来努力方向,另一方面有关小檗碱及其衍生物的研究以基础实验为主,临床研究偏少,使其治疗 NDDs 的不良反应和有效性评价仍具有不确定性,因此未来应该增加临床相关研究,为小檗碱及其衍生物治疗 NDDs 提供可靠依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Wilson D M 3rd, Cookson M R, Van Den Bosch L, *et al*. Hallmarks of neurodegenerative diseases [J]. *Cell*, 2023, 186(4): 693-714.

- [2] Golriz Khatami S, Mubeen S, Hofmann-Apitius M. Data science in neurodegenerative disease: Its capabilities, limitations, and perspectives [J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(2): 249-254.
- [3] 徐泽澳, 江海燕, 范潇予, 等. 抗神经退行性疾病复方药物研究进展 [J]. *中国药物警戒*, 2024, 21(9): 967-972.
- [4] Fu L L, Mou J J, Deng Y R, *et al.* Structural modifications of berberine and their binding effects towards polymorphic deoxyribonucleic acid structures: A review [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 940282.
- [5] 潘福璐. 基于深度学习的中枢神经靶点中药成分筛选系统及对胆碱酯酶的应用 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2024.
- [6] 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.
- [7] Mehboodi D, Shahedi A, Namavar M R, *et al.* Effect of berberine on the hippocampal structure, biochemical factors, memory, and blood-brain barrier in rat model of transient global cerebral ischemia [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(8): 4230-4239.
- [8] 赵西子, 李文芳, 邢彦超, 等. 小檗碱体内药代动力学及药理活性研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(10): 86-90.
- [9] Li J Q, Zhang Q, Chen Y T, *et al.* Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of demethyleneberberine, a metabolite of berberine, in rats and mice [J]. *Molecules*, 2023, 28(23): 7725.
- [10] Labzin L I, Heneka M T, Latz E. Innate immunity and neurodegeneration [J]. *Annu Rev Med*, 2018, 69: 437-449.
- [11] Wang K J, Yin J, Chen J Y, *et al.* Inhibition of inflammation by berberine: Molecular mechanism and network pharmacology analysis [J]. *Phytomedicine*, 2024, 128: 155258.
- [12] Chen L, Shi Y P, Xiao D R, *et al.* NR4A1 deficiency promotes carotid plaque vulnerability by activating integrated stress response via targeting Bcat1 [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2025, 82(1): 91.
- [13] 王佳, 余世荣, 石金敏, 等. 小檗碱抗炎的分子机制研究 [J]. *中医药导报*, 2020, 26(14): 9-12.
- [14] Lian T H, Zhang W J, Li D N, *et al.* Parkinson's disease with anxiety: Clinical characteristics and their correlation with oxidative stress, inflammation, and pathological proteins [J]. *BMC Geriatr*, 2024, 24(1): 433.
- [15] Heidarzadeh M, Amininasab M, Rezayat S M, *et al.* Investigation of antioxidant and anti-inflammatory properties of berberine nanomicelles: *In vitro* and *in vivo* studies [J]. *Curr Drug Deliv*, 2024, 21(9): 1273-1283.
- [16] Yang P P, Shuai W, Wang X, *et al.* Mitophagy in neurodegenerative diseases: Mechanisms of action and the advances of drug discovery [J]. *J Med Chem*, 2025, 68(4): 3970-3994.
- [17] Braun M M, Puglielli L. Defective PTEN-induced kinase 1/Parkin mediated mitophagy and neurodegenerative diseases [J]. *Front Cell Neurosci*, 2022, 16: 1031153.
- [18] Zerihun M, Sukumaran S, Qvit N. The Drp1-mediated mitochondrial fission protein interactome as an emerging core player in mitochondrial dynamics and cardiovascular disease therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5785.
- [19] Wang C, Zou Q, Pu Y, *et al.* Berberine rescues D-ribose-induced Alzheimer's pathology via promoting mitophagy [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5896.
- [20] Qin X, Zhao Y, Gong J, *et al.* Berberine protects glomerular podocytes via inhibiting Drp1-mediated mitochondrial fission and dysfunction [J]. *Theranostics*, 2019, 9(6): 1698-1713.
- [21] 严孝金. 以线粒体为靶点的小檗碱药理活性研究 [D]. 北京: 清华大学, 2017.
- [22] Mahmoudi E, Abolfathi M, Hassanzadeh N, *et al.* *Prunus armeniaca* effects on expression of genes related to apoptosis in human breast cancer cells [J]. *Transl Med Commun*, 2019, 4(1): 5.
- [23] Gao G, Zhang X W, Cui Z H, *et al.* Shenghui decoction inhibits neuronal cell apoptosis to improve Alzheimer's disease through the PDE4B/cAMP/CREB signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2025, 137: 156366.
- [24] Zhao L N, Li H M, Gao Q, *et al.* Berberine attenuates cerebral ischemia-reperfusion injury induced neuronal apoptosis by down-regulating the CNPY2 signaling pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 609693.
- [25] Liang Y B, Huang M, Jiang X, *et al.* The neuroprotective effects of berberine against amyloid β -protein-induced apoptosis in primary cultured hippocampal neurons via mitochondria-related caspase pathway [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 655: 46-53.
- [26] Ge Y L, Song X L, Liu J F, *et al.* The combined therapy of berberine treatment with lncRNA BACE1-AS depletion attenuates $A\beta_{25-35}$ induced neuronal injury through regulating the expression of miR-132-3p in neuronal cells [J]. *Neurochem Res*, 2020, 45(4): 741-751.
- [27] Zhang N, Gao Y W, Yu S L, *et al.* Berberine attenuates $A\beta_{42}$ -induced neuronal damage through regulating

- circHDAC9/miR-142-5p axis in human neuronal cells [J]. *Life Sci*, 2020, 252: 117637.
- [28] Shabbir U, Arshad M S, Sameen A, *et al*. Crosstalk between gut and brain in Alzheimer's disease: The role of gut microbiota modulation strategies [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 690.
- [29] Saleh S R, Abd-Elmegied A, Aly Madhy S, *et al*. Brain-targeted Tet-1 peptide-PLGA nanoparticles for berberine delivery against STZ-induced Alzheimer's disease in a rat model: Alleviation of hippocampal synaptic dysfunction, Tau pathology, and amyloidogenesis [J]. *Int J Pharm*, 2024, 658: 124218.
- [30] Zhao C H, Su P, Lv C, *et al*. Berberine alleviates amyloid β -induced mitochondrial dysfunction and synaptic loss [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 7593608.
- [31] Misselwitz B, Grau A, Berger K, *et al*. Quality of care of acute ischemic stroke in Germany 2018 [J]. *Nervenarzt*, 2020, 91(6): 484-492.
- [32] Gao W Q, Deng Z F, Peng Y. Berberine protects against chronic social defeat stress-induced depressive-like behaviors with upregulation of neuronal PAS domain protein 4/brain-derived neurotrophic factor signaling pathway [J]. *Phcog Mag*, 2018, 14(58): 501.
- [33] 张嘉昕, 杨雪媛, 丛馨. 血管内皮细胞间紧密连接的研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2021, 52(3): 187-192.
- [34] Zhu Y Y, Verkhatsky A, Chen H, *et al*. Understanding glucose metabolism and insulin action at the blood-brain barrier: Implications for brain health and neurodegenerative diseases [J]. *Acta Physiol*, 2025, 241(2): e14283.
- [35] Ali S A, Datusalia A K. Berberine inhibits the disruption of the blood-brain barrier and glial cell activation in a rat model of acute hepatic encephalopathy [J]. *Phytother Res*, 2025, 39(3): 1422-1437.
- [36] 王美华, 王甲, 韩丹, 等. 小檗碱对氧糖剥夺/复氧诱导的大鼠体外血脑屏障损伤的保护作用 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(9): 16-20.
- [37] Zheng X, Ren B, Gao Y. Tight junction proteins related to blood-brain barrier and their regulatory signaling pathways in ischemic stroke [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115272.
- [38] Rahman Z, Shaikh A S, Rao K V, *et al*. Oxyberberine protects middle cerebral artery occlusion triggered cerebral injury through TLR4/NLRP3 pathway in rats [J]. *J Chem Neuroanat*, 2024, 136: 102393.
- [39] Ezzati A, Wang C L, Lipton R B, *et al*. Association between vascular pathology and rate of cognitive decline independent of Alzheimer's disease pathology [J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(8): 1836-1841.
- [40] Kim T A, Chen L, Ge S Y. The interplay of neurovasculature and adult hippocampal neurogenesis [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 760: 136071.
- [41] 欧阳海艳, 陈偶英, 张慧萍, 等. 小檗碱对缺血性脑梗死大鼠氧化应激/炎症反应、血管生成的作用研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2022, 22(23): 4417-4422.
- [42] Marshall A J, Gaubert A, Kapoor A, *et al*. Blood-derived progenitor cells are depleted in older adults with cognitive impairment: A role for vascular resilience? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2023, 93(3): 1041-1050.
- [43] Xiao M, Men L N, Xu M G, *et al*. Berberine protects endothelial progenitor cell from damage of TNF- α via the PI3K/Akt/eNOS signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 743: 11-16.
- [44] Chen M D, Zhang Y, Hou L Y, *et al*. SVHRSP protects against rotenone-induced neurodegeneration in mice by inhibiting TLR4/NF- κ B-mediated neuroinflammation via gut microbiota [J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2025, 11(1): 43.
- [45] Sun C B, Dong S S, Chen W W, *et al*. Berberine alleviates Alzheimer's disease by regulating the gut microenvironment, restoring the gut barrier and brain-gut axis balance [J]. *Phytomedicine*, 2024, 129: 155624.
- [46] Wei H L, Yu C Y, Zhang C, *et al*. Butyrate ameliorates chronic alcoholic central nervous damage by suppressing microglia-mediated neuroinflammation and modulating the microbiome-gut-brain axis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 160: 114308.
- [47] Duan H J, Hu J Y, Deng Y, *et al*. Berberine mediates the production of butyrate to ameliorate cerebral ischemia via the gut microbiota in mice [J]. *Nutrients*, 2023, 16(1): 9.
- [48] Bellelli F, Angioni D, Arosio B, *et al*. Hallmarks of aging and Alzheimer's disease pathogenesis: Paving the route for new therapeutic targets [J]. *Ageing Res Rev*, 2025, 106: 102699.
- [49] 闫丽爽, 李全, 张健, 等. 小檗碱防治阿尔茨海默病作用机制研究进展 [J/OL]. *中华中医药学刊*, [2024-11-21]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.r.20241121.1047.090.html>.
- [50] Senol Deniz F S, Ekhteiari Salmas R, Emerce E, *et al*. Cholinesterase inhibitory and *in silico* toxicity assessment of thirty-four isoquinoline alkaloids - berberine as the lead compound [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2024, 23(6): 773-783.
- [51] Mahnashi M H, Ayaz M, Ghufuran M, *et al*. Phytochemicals-based β -amyloid cleaving enzyme-1 and MAO-B inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: Molecular simulations-based predictions [J]. *J*

- Biomol Struct Dyn*, 2024, 42(16): 8359-8371.
- [52] Prabha S, Choudhury A, Saraswat J, *et al.* Identification of potential inhibitors of Fyn-kinase from bioactive phytochemicals of *Berberis lycium* for therapeutic targeting of neurodegenerative disease [J]. *J Biomol Struct Dyn*, 2025: 1-18.
- [53] Wu S J, Li Y G, Deng T, *et al.* A new fluorescent probe for sensing of biothiols and screening of acetylcholinesterase inhibitors [J]. *Org Biomol Chem*, 2020, 18(13): 2468-2474.
- [54] Zhang Y Q, Liu D Q, Yao X T, *et al.* DMTHB ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease mice through regulation of neuroinflammation [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 785: 136770.
- [55] Li J J, Meng P, Zhang J Y, *et al.* Effect of berberine hydrochloride on the diversity of intestinal flora in Parkinson's disease patients [J]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2022, 2022: 8381870.
- [56] Liu Y M, Niu L, Wang L L, *et al.* Berberine attenuates depressive-like behaviors by suppressing neuroinflammation in stressed mice [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 134: 220-227.
- [57] Rayapudi P, Kaur J, Naqvi S. Evaluation of neuroprotective effects of polymeric berberine nanoparticles against Parkinson's rat model [J]. *BioNanoScience*, 2024, 15(1): 146.
- [58] Khodadadi M, Javadi B. A review of the protective effects of alkaloids against alpha-synuclein toxicity in Parkinson's disease [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2025, 25(2): 112-127.
- [59] 李泓宇, 兰瑞, 唐琛, 等. 小檗碱防治帕金森病的作用机制研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(12): 96-101.
- [60] 牟蕾, 高代丽, 王利振, 等. 小檗碱衍生物 9-OH 小檗碱的抗帕金森病活性和作用机制研究 [J]. 中国医院药学杂志, 2022, 42(9): 884-888.
- [61] Shiwal A, Nibrad D, Tadas M, *et al.* Polyamines signalling pathway: A key player in unveiling the molecular mechanisms underlying Huntington's disease [J]. *Neuroscience*, 2025, 570: 213-224.
- [62] Jiang W X, Wei W J, Gaertig M A, *et al.* Therapeutic effect of berberine on Huntington's disease transgenic mouse model [J]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0134142.
- [63] 吴兰, 李王, 董文靓, 等. 盐酸小檗碱改善拟亨廷顿症模型小鼠运动障碍及机制研究 [J]. 神经药理学报, 2017, 7(3): 53.
- [64] 刘岩, 佟欣, 毛婕, 等. 通过考察运动、认知功能、脑内 CaMKII/Smad 和 TGF- β 1/Smad 信号通路评价小檗碱对亨廷顿氏症小鼠的作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6): 444.
- [65] Rida Zainab S, Zeb Khan J, Khalid Tipu M, *et al.* A review on multiple sclerosis: Unravelling the complexities of pathogenesis, progression, mechanisms and therapeutic innovations [J]. *Neuroscience*, 2025, 567: 133-149.
- [66] Ibrahim Fouad G, Mabrouk M, El-Sayed S A M, *et al.* Berberine-loaded iron oxide nanoparticles alleviate cuprizone-induced astrocytic reactivity in a rat model of multiple sclerosis [J]. *BioMetals*, 2025, 38(1): 203-229.
- [67] Yazdanpanah E, Dadfar S, Shadab A, *et al.* Berberine: A natural modulator of immune cells in multiple sclerosis [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2024, 12(3): e1213.
- [68] Tavaf M J, Soltanmohammadi A, Zargarani S, *et al.* Berberine promotes immunological outcomes and decreases neuroinflammation in the experimental model of multiple sclerosis through the expansion of Treg and Th2 cells [J]. *Immun Inflamm Dis*, 2023, 11(1): e766.
- [69] Shiva Ayyadurai V A, Deonikar P, Kamm R D. A molecular systems architecture of neuromuscular junction in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *NPJ Syst Biol Appl*, 2025, 11(1): 27.
- [70] Rusmini P, Cristofani R, Tedesco B, *et al.* Enhanced clearance of neurotoxic misfolded proteins by the natural compound berberine and its derivatives [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(10): 3443.
- [71] Saklani P, Khan H, Singh T G, *et al.* Demethyleneberberine, a potential therapeutic agent in neurodegenerative disorders: A proposed mechanistic insight [J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(10): 10101-10113.
- [72] Kodi T, Praveen S, Paka S K, *et al.* Neuroprotective effects of metformin and berberine in lipopolysaccharide-induced sickness-like behaviour in mice [J]. *Adv Pharmacol Pharm Sci*, 2024, 2024: 8599268.
- [73] 陈美琳, 李芝奇, 范琦琦, 等. 小檗碱药理作用及其相关作用机制研究进展 [J]. 中草药, 2022, 53(18): 5861-5872.

[责任编辑 赵慧亮]