DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.10.036

小檗碱防治阿尔茨海默病作用机制研究进展

闫丽爽,李全,张健,周妍妍
(黑龙江中医药大学基础医学院,黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是一种常见的神经退行性疾病,以学习记忆能力受损和认知功能障碍为主要临床表现,严重影响患者的心理健康和生活状态。小檗碱(Berberine,BBR)是从植物类中药中提取出的生物碱类化合物,具有抗氧化、抗炎和抗凋亡等多种药理作用,具备潜在的开发前景。近年来越来越多的报道表明BBR可有效通过多途径防治AD,但目前缺少关于BBR防治AD的系统总结,故主要概述BBR的理化性质,回顾近5年来国内外关于BBR治疗AD的实验研究作用机制,总结BBR通过减少Aβ的生成、抑制Tau蛋白过度磷酸化、抑制神经细胞凋亡及氧化应激等作用机制来防治AD,为今后关于BBR防治AD的研究提供科学基础和研究新思路。

关键词:黄连素;阿尔茨海默病;生物碱;神经炎症;研究进展
中图分类号:R285.5 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)10-0195-08

Research Progress on Mechanism of Berberine in Preventing and Treating Alzheimer's Disease

YAN Lishuang,LI Quan,ZHANG Jian,ZHOU Yanyan
(School of Basic Medicine,Heilongjiang University of Chinese Medicine,Harbin 150040,Heilongjiang,China)

Abstract:Alzheimer's disease(AD) is a common neurodegenerative disease characterized by impaired learning and memory abilities and cognitive dysfunction,which seriously affects the psychological health and living status of patients. Berberine(BBR) is an alkaloid compound extracted from plant-based Chinese drugs,and has various pharmacological effects such as anti-oxidant,anti-inflammatory and anti-apoptotic effects and potential development prospects. In recent years,an increasing number of articles have shown that BBR can effectively prevent and treat AD through multiple pathways. However,there is currently a lack of systematic summary on the prevention and treatment of AD with BBR. Therefore,the article mainly summarized the physicochemical properties of BBR,reviewed the experimental research mechanism of BBR in treating AD in the past five years at home and abroad,and summarized the mechanism of BBR in preventing and treating AD by reducing Aβ production and inhibiting Tau protein hyperphosphorylation,neuronal apoptosis and oxidative stress. This provided a scientific basis and new research ideas for future research on BBR in prevention and treatment of AD.

Keywords:berberine;Alzheimer's disease;alkaloid;neuroinflammation;research progress

受全球老龄化影响,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)患病率呈逐年上升的趋势,全球约有5000万人患有痴呆,其中AD占75%左右。然而,目前关于AD的发病机制并没有统一观点,现有发病机制为β-淀粉样蛋白(β-amyloid,Aβ)级联、线粒体功能障碍、氧化应激、Tau蛋白过度磷酸化和神经炎症等假说。在用药方面,西医临床多采用N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂和胆碱酯酶抑制剂等药物来治疗AD,但价格昂贵,只能改善部分症状,延缓疾病发展,无法根治AD,作用靶点单一,具有一定不良反应。中医学的"痴呆"与AD相对应,病机为肾脾亏虚,痰浊蒙窍,日久化热成毒损伤脑络,故治疗AD临床多采用补肾填精,活血化瘀,清热解毒类药物并表现出良好治疗效果、无不良反应、可通过多靶点,全方位有效改善AD症状[1-3]。

黄连具有清热燥湿、行气止痛、泻火解毒等多种功效,小檗碱(Berberine,BBR)是从黄连中提取出的生物碱类有效成分,现代药理学研究表明BBR具有抗氧化、调节血糖、降低血脂、调节肠道菌群、抗炎、抗凋亡和神经保护作用[4-8]。并且BBR能透过血脑屏障进入海马和丘脑中,从而治疗多种神经退行性疾病,尤其是在治疗AD方面,具有一定潜力[9-10]。临床用药观察表明,BBR用在治疗剂量下,不良反应较小,只有少数患者出现轻微的胃肠道反应[11]。

AD是老年人死亡的三大原因之一,中医药治疗AD具有效果好,靶点多,无不良反应等得天独厚的优势,不仅中药单体和复方可以防治AD,从中药中提取的活性成分也具有良好的治疗效果。许多实验研究表明中药生物碱类提取物BBR可通过多靶点、多途径防治AD,在防治AD方面具有一定的价值。故文章概述了BBR的理化性质,对近5年来关于BBR治疗AD

基金项目:国家自然科学基金项目(81774197);黑龙江省自然科学基金项目(LH2023H057)
作者简介:闫丽爽(1999-),女(蒙古族),黑龙江齐齐哈尔人,硕士在读,研究方向:中医药防治老年性疾病。
通讯作者:周妍妍(1977-),女,黑龙江齐齐哈尔人,教授,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治老年性疾病。E-mail:13339319259@163.com。

的国内外实验研究的作用机制进行综合叙述。

1 小檗碱的来源,理化性质及药代动力学

1.1 小檗碱来源和理化性质

小檗碱亦称黄连素,分子式为 $C_{20}H_{18}NO_4^+$(结构式见图 1),相对分子质量为 336.36,是一种不溶于水的黄色固体,熔点为 145 ℃,味道苦涩,性质为中性。BBR 来源于毛茛科、小檗科和芸香科等植物中,可从多种清热解毒类中药(黄连、黄芩和三颗针)中提取,其中黄连的根茎中含量最多,是黄连的主要有效成分[12]。BBR 的提取主要方法有浸渍法、乙醇回流提取法、水提取法、稀硫酸法、超声提取法、有机溶剂法等,其中采用乙醇回流提取法提取 BBR 较为常见,随着提取技术的提升,提取率和纯度越来越高。BBR 的来源广泛,在研发和生产过程中,BBR 的成本相对较低,可以通过多种途径获得。

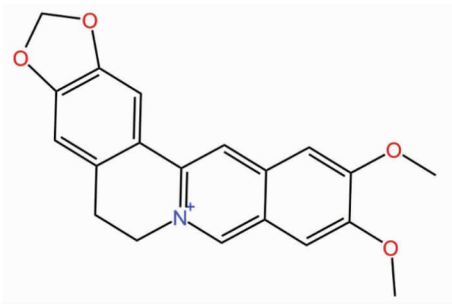


图 1 小檗碱化学式

1.2 小檗碱的药代动力学

BBR 口服给药后,由于肠道吸收不足和肝肠代谢导致其利用度极低,在动物体内药物的绝对生物利用度小于 1%,通过改变递送系统和修饰 BBR 化学结构可大大提高 BBR 的生物利用度[13-14]。当 BBR 进入机体后,以肝肠代谢为主,肝脏是 BBR 代谢的最主要器官,代谢物是 BBR 体内存在和发挥生物学功能的主要形式,代谢分为两个阶段,第一阶段经历去甲基化、还原和裂解,产生Ⅰ期代谢物小檗红碱、去亚甲基小檗碱和药根碱等。第二阶段反应包括葡萄糖醛酸化、硫酸化和甲基化,产生Ⅱ期代谢物小檗红素 -9-O-β-D-葡萄糖醛酸苷、去亚甲基小檗碱 -2-O-硫酸盐和去亚甲基小檗碱 -2-O-β-D-葡萄糖醛酸等。此外,BBR 可以调节肠道菌群,促进肠道菌群产生短链脂肪和胆汁酸,抑制 P-糖蛋白的表达,提高 BBR 的生物利用度。代谢后以粪便排泄为主,也可从尿液和胆汁排出体外[15]。BBR 因其独特的化学结构,能透过血脑屏障进入海马和丘脑中,直接作用于大脑中的神经元,从而发挥防治 AD 的作用,因此,BBR 是一种安全、有效防治 AD 的候选药物[10]。

2 小檗碱防治 AD 的作用机制

2.1 减少 Aβ 生成和沉积

Aβ 在 AD 发生和发展中起着重要的作用,是由淀粉样前体蛋白(amyloid β-precursor protein,APP)在 β-分泌酶和γ-分泌酶的作用下进行连续切割形成,其中 $Aβ_{1-42}$ 和 $Aβ_{1-40}$ 是 Aβ 常见的亚型[16-17]。Aβ 经过 β 折叠,多次聚集成纤维斑块,进一步聚集形成老年斑沉积在脑实质和脑血管中,引起突触的结构和功能受损、海马区神经元萎缩,进一步扩散到皮质区,导致认知功能障碍和学习记忆能力下降[18-19]。BBR 通过调节 Aβ 生成相关酶的活性、增强自噬,提高 Aβ 降解酶的活性来减少 Aβ 产生、促进 Aβ 清除、减少 Aβ 沉积造成的损伤[20-22]。

在以 APP/PS1 小鼠和 3×Tg AD 小鼠为研究模型的实验研究中均发现,BBR 通过抑制真核翻译起始因子 -2α(eukaryotic translation initiation factor-2α,eIF2α)和类蛋白激酶 RNA 的内质网激酶(protein kinase RNA like endoplasmic reticulum kinase,PERK)的磷酸化水平,进而抑制 β-位点 APP 切割酶 1(β-site APP cleaving enzyme 1,BACE1)活性[23-24]。深入研究发现,BBR 可降低小鼠海马 CA1 区的结合免疫球蛋白,使其几乎恢复正常,促使内质网应激减少,进而抑制 PERK/eIF2α/BACE1 信号通路,降低 Aβ 和 APP[24]。同时,BBR 可提高 α-分泌酶活性,常见的 α 分泌酶有金属蛋白酶家族成员 ADAM17 和金属蛋白酶家族成员 ADAM10。研究发现,BBR 具有提高大脑皮层和海马中金属蛋白酶家族成员 ADAM10 表达[25]。卢陶陶[26]证实采用口服 BBR 的 APP/PS1 转基因雄性小鼠脑内的 $Aβ_{1-42}$ 和老年斑数量显著降低,是通过抑制脑内细胞周期蛋白依赖激酶 5(cyclin dependent kinase 5,Cdk5)、p25 蛋白和 BACE1 表达,促进金属蛋白酶家族成员 ADAM17 表达。此外,BBR 具有提高降解酶活性的作用,通过调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)和核糖体蛋白 s6 激酶(ribosomal protein S6 kinase,70 kDa p70S6K)的磷酸化,增强 Aβ 降解酶脑啡肽酶的活性,从而减少 Aβ 积累[27]。综上所述,BBR 能够减少 Aβ 生成、增强 Aβ 降解,但是是否抑制 Aβ 的聚集目前还不清楚,值得深入研究。

2.2 抑制 Tau 蛋白过度磷酸化

Tau 蛋白是微管相关蛋白之一,可以调控微管的组装,保持结构稳定,从而维持神经元的正常形态,当过度磷酸化时,可聚集形成神经原纤维缠结阻碍神经元的正常功能[28-29]。Tau 蛋白的磷酸化主要由蛋白磷酸酶 2A(proteinphosphatase2A,PP2A)和糖原合成酶 3β(glycogensynthasekinase3β,GSK3β)调节,通过调控 PP2A 和 GSK3β 的上游信号通路,可抑制 Tau 蛋白发生过度磷酸化[30-31]。此外,自噬是降解细胞内蛋白质的主要途径之一,BBR 通过恢复线粒体自噬,清除异常的 Tau 蛋白,从而治疗 AD。

在采用 Wistar 大鼠腹腔注射 D-半乳糖联合 $Aβ_{25-35}$ 脑注射方法建立的 AD 模型中证实 BBR 可以降低大鼠海马区 GSK3β 含量[32]。CHEN Y 等[33]进一步研究发现 BBR 是通过激活 AKT 从而降低 GSK3β 活性,进而减少 Tau 磷酸化水平。此外,在同型半胱氨酸诱导 SD 大鼠为 AD 模型中发现,BBR 也可以通过提高 p-AMPK 表达水平,降低 PP2A 催化亚基的磷酸化和 PP2A 催化亚基去甲基化的水平降低大鼠海马区 Tau 磷酸化的水平。在以 HEK293-Tau 细胞为模型的体外实验中,同样证实 BBR 具有此作用[34]。WANG C 等[35]发现 BBR 通过增加同源性磷酸酶张力蛋白诱导激酶 1(PTEN-induced putative kinase 1,PINK1)、Parkin 表达,使线粒体膜电位升高,降低活性氧(reactive oxygen species,ROS)含量,减少细胞色素 C 释放和 P62 表达,提高 LC3B 表达,恢复线粒体自噬,从而促进了过度磷酸化 Tau 蛋白的清除,减少小鼠海马和皮层中 p-Tau(T205)和 p-Tau(S396)的水平。此外,BBR 通过提高 LC3B 与 LC3A 的比值,促进 B 淋巴细胞瘤 -2(B lymphocyte tumor-2,Bcl-2)、自噬相关蛋白 Beclin-1 蛋白和Ⅲ型磷脂酰肌醇 3 激酶(Phosphatidylinositol 3-kinase,PI3K)表达水平,降低 P62,增强自噬,促进异常 Tau 蛋白的清除[33]。以上研究表

明,BBR 可通过调节 AKT/GSK3β 信号通路和 PINK1/Parkin 信号通路等来调控 PP2A 和 GSK3β 水平和增强自噬,减少 Tau 蛋白过度磷酸化。

2.3 抑制氧化应激

氧化应激是机体遭受到有害刺激时,体内产生过多的 ROS,超过可调节范围,机体细胞和组织发生的病理反应,可影响细胞内的 DNA 的功能和蛋白质修饰,促进 Aβ 沉积、诱发 Tau 蛋白过度磷酸化、引起细胞膜和细胞器膜的脂质过度氧化造成神经元和突触损伤,是 AD 的重要影响因素之一[36-38]。BBR 可降低还原型辅酶氧化酶Ⅱ(NADPH oxidase Ⅱ,NOX2)表达,提高 Nrf2 活性,从而增强抗氧化酶过氧化氢酶(catalase,CAT)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase reactive oxygen species,SOD)和谷胱甘肽(glutathione,GSH)等活性、恢复线粒体功能,减少 ROS 的产生,从而抑制氧化应激对 AD 患者的损伤[38]。

鲍和等[39]发现 BBR 可显著降低 NOX2 表达,进而下调 ROS、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)和丙二醛(malondialdehyde,MDA)水平,当加入 NOX2-siRNA 后,BBR 抗氧化作用被逆转,表明 BBR 通过降低 NOX2 表达从而抑制氧化应激。研究发现 BBR 还可以提高抗氧化酶 CAT、SOD 和 GSH 活性,抑制过氧化物酶(peroxidase,POD)活性[40]。在 $A\beta_{25-35}$ 诱导的 HT22 细胞中发现 BBR 可以提高核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2,Nrf2)和血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1,HO-1)表达。减少细胞色素 C 释放、改善线粒体膜电位,恢复线粒体功能,从而降低 ROS 水平,减轻氧化应激对神经元毒性[41]。此外,SADRAIE S 等[42]发现 BBR 还可通过增强抗氧化酶谷胱甘肽过氧化物酶,从而减少 AD 模型大鼠脑内的氧化应激,改善 AD 模型大鼠的病理状态。综上,BBR 可提高抗氧化酶活性,抑制过氧化物酶活性,减轻氧化应激造成的损害,但机制还不够全面,需进一步探索。

2.4 抑制神经炎症

神经炎症在 AD 发展进程中起着重要的作用,与小胶质细胞之间有密切关系。小胶质细胞发生极化可形成 M1 型小胶质细胞或 M2 型小胶质细胞,M1 型小胶质细胞分泌促炎因子、趋化因子和肿瘤坏死因子等多种具有神经毒性的化学物质,诱导炎症产生,导致神经元损伤和突触功能障碍,而 M2 型小胶质细胞分泌抗炎因子、脑源神经营养因子和神经生长因子,具有抑制炎症保护神经元的作用[43-46]。小胶质细胞极化涉及几个重要的信号通路,其中 Toll 样受体 4 可间接提高生长因子-β-激活激酶-1 水平。生长因子-β-激活激酶-1 可激活两个主要的炎症相关途径,核因子-κB(nuclear factor-κB,NF-κB)和丝裂原活化蛋白激酶信号通路,进而导致神经炎症产生[47-50]。此外,细胞因子沉默蛋白 1(silencing of cytokine signaling factor 1,SOCS1)是 SOCS 家族中的一员,其表达可抑制 JAK 的活化对 STAT 家族蛋白的磷酸化,从而降低小胶质细胞向 M1 表型的活化。因此,调节相关信号通路可抑制小胶质细胞向 M1 表型极化减少炎症因子的产生,减轻神经炎症对大脑造成的损害。

童晶晶等[51]研究发现 BBR 可以降低白细胞介素-1β(interleukin-1β,IL-1β)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、IL-6 水平及其 mRNA 表达,减轻炎症对神经细胞损伤。YANG M 等[52]进一步研究发现 BBR 可降低海马中炎性因子水平和海马 CA1 神经元损伤,通过升高 GSK3b 在 Ser9 位点磷酸化和过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 协同刺激因子 1a(peroxisome proliferator activated receptor γcoactivator-1a,PGC-1a)的表达。BBR 还可下调其他炎症相关因子前列腺素 2、LDH、环氧化酶-2 和肿瘤坏死因子受体 1 表达[53]。在 D-半乳糖联合海马区注射 $A\beta_{25-35}$ 方法建立 AD 大鼠模型中,发现 BBR 能够下调大鼠外周血中辅助性 T 细胞 17,增加大鼠外周边血中抑炎性细胞因子转化生长因子-β 的 mRNA 转录水平,从而减少海马组织促炎细胞因子水平,减轻神经元损伤,改善 AD 模型小鼠的认知障碍[54]。此外,BBR 可通过提高 SOCS1 活性,降低诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide,iNOS)表达,抑制小胶质细胞的激活,减少炎症因子的含量,从而抑制炎症反应[55]。用巨噬细胞衍生外泌体负载 BBR(Exo-BBR)进行体内外实验,发现 Exo-BBR 显著增加模型细胞中 CD206 的表达,降低 CD80 的表达,促进 M1 表型向 M2 表型极化。体内实验发现,Exo-BBR 能提高小鼠海马中神经元核抗原阳性细胞数量,通过抑制 NF-κB 炎症信号通路发挥保护神经元作用[56]。以上研究表明,BBR 可通过多种途径提高抑炎因子水平、降低促炎因子水平,减轻神经炎症对神经元的损害。

2.5 抑制神经细胞凋亡

AD 与凋亡有密切关系,Aβ 沉积、氧化应激和神经炎症等均可诱导大量神经细胞发生凋亡,导致大脑萎缩[57-58]。凋亡分为内源途径和外源途径,内源途径是由 Bax 和 Bak 所激活,诱导线粒体细胞色素 C 释放,与凋亡相关因子 1 和半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteinyl aspartate specific proteinase,Caspase)-9 前体形成凋亡小体,进而激活 Caspase-9,而 Bcl-2 可抑制 Bax 和 Bak 的活性,阻止细胞凋亡。外源途径是通过膜受体参与并激活,促使 Caspase-8 和 Caspase-10 等形成死亡诱导信号复合物并激活 Caspase-8 和 10。Caspase-8 和 10 还可促进 BID 释放,进而激活 Bax 和 Bak,诱导内源细胞凋亡。被激活的 Caspase-8、9、10 可进一步激活 Caspase-3、6、7 导致细胞凋亡。由于凋亡是由基因决定的程序性死亡,转录因子叉头盒蛋白 O(forehead box protein O,FOXO)和微小 RNA(microRNA)可调节 Bcl-2、Bax、Caspase-9 等凋亡相关因子的生成,抑制细胞凋亡[59]。

CHEN M M 等[60]证实 BBR 可以提高 miR-188 基因表达和细胞活力,抑制 NOS1、Caspase-3 活性和细胞凋亡。BBR 还可以提高 miR-137 的表达,进而提高细胞周期蛋白 D1 蛋白水平,降低细胞的凋亡率[61]。此外,GE Y L 等[62]发现 BBR 可以提高 miR1323 水平,使 Caspase-3 和 Bax 降低,提高 Bcl-2 水平、保护神经元细胞免受 $A\beta_{25-35}$ 的侵害。BBR 还可以下调 miR-142-5p 基因表达,促进 CircHDAC9 表达。CircHDAC9 是 miR-142-5p 的分子海绵。从而降低 Caspase-3、IL-1β、IL-6 和 TNF-α 的表达,显著提高细胞活力[63]。BBR 不仅可以调控 miRNA 来抑制细胞凋亡,在体外细胞实验中发现,BBR 是通过调节 PI3K/AKT 信号通路提高 FOXO3a 的磷酸化,降低 FOXO3a 的核易位程度,进而减少凋亡蛋白 BIM 表达,减少神经元凋亡[64]。综上,BBR 通过影响基因 miR-188、miR-137、miR1323、miR-142-5p 的表达,调节相关通路来抑制神经细胞凋亡,改善AD的病理表现,但有关信号通路的研究不够完

表 1 BBR 治疗 AD 的作用机制

机制分类	模型	剂量	作用机制	文献
减少 Aβ 沉积	3×TgAD 小鼠	100 mg/kg	抑制 PERK/eIF2α/BACE1 信号通路	[23]
	APP/PS1 小鼠	260 mg/kg	抑制 PERK/eIF2α/BACE1 信号通路、减少 $Aβ_{42}$产生	[24]
	3×TgAD 小鼠	50 mg/kg	提高 ADAM10 表达、降低 APP、BACE1	[25]
	APP/PS1 小鼠	100 mg/kg	抑制 Cdk5/p25 信号通路、提高 ADAM17 表达、降低 BACE1、$Aβ_{42}$	[26]
	D-半乳糖处理 N2a 细胞和 APP/PS1 小鼠	1 μmol/L	提高 mTOR/p70S6K 信号通路，增强脑啡肽酶活性、降低 BACE1、PS1、PS2、Aβ	[27]
降低 Tau 蛋白过度磷酸化	Wistar 大鼠腹腔注射 D-半乳糖联合 $Aβ_{25-35}$脑注射	50、100、150 mg/kg	降低 GSK3β、p-Tau	[32]
	3×TgAD 小鼠	100 mg/kg	调控 Akt/GSK3β 通路，下调 p-PP2A(Tyr-307)、p-Tau、Tau 总水平	[33]
	HEK293-Tau 细胞和同型半胱氨酸诱导 SD 大鼠	100 mg/kg	调控 AMPK/PP2Ac 通路，降低 Tau 蛋白磷酸化水平	[34]
	D-核糖诱导 N2a 细胞和 APP/PS1 小鼠	100 mg/kg	激活 PINK1-Parkin 通路，降低 Tau 蛋白磷酸化水平	[35]
抑制氧化应激	$Aβ_{1-42}$诱导 HT22 神经元细胞	0.1、1、5 μmol/L	降低 NOX2 表达减少，下调 ROS、LDH 和 MDA	[39]
	氯化铝诱导的 AD 大鼠	5、10、20 mg/kg	提高 CAT、GSH、SOD 含量，降低 POD	[40]
	$Aβ_{25-35}$诱导的 HT22 细胞	1 μmol/L	激活 Nrf2/HO-1 信号通路、降低 ROS、细胞色素 C	[41]
	脂多糖诱导的 AD 模型大鼠	50 mg/kg	增强谷胱甘肽过氧化物酶、SOD、CAT、GSH，降低 MDA、蛋白羰基活性	[42]
抑制神经炎症	$Aβ_{25-35}$诱导的星形胶质细胞	20、80 μmol/L	降低 IL-1β、IL-6、TNF-α	[51]
	APP/PS1 小鼠	50、100 mg/kg	激活 GSK3b/PGC-1a 信号通路，降低 IL-1β、TNF-α、IL-6	[52]
	$Aβ_{25-35}$诱导人神经母细胞瘤 SH-SY5Y 和 SK-N-SH 细胞	1、10 mol/L	降低前列腺素 2、TNF-α、LDH、环氧化酶-2、IL-1β、肿瘤坏死因子受体 1	[53]
	D-半乳糖联合海马区注射 $Aβ_{25-35}$方法建立 AD 大鼠模型	150 mg/kg	降低 IL-1β、IL-6、IL-17、IL-22、TNF-α、抑炎性细胞因子转化生长因子-β	[54]
	$Aβ_{1-42}$诱导 N9 小胶质细胞	5 μmol/L	提高 SOCS1 活性，降低 TNF-α、IL-1β、IL-6、INOS	[55]
	$Aβ_{1-42}$诱导小胶质 BV2 细胞和侧脑室注射 $Aβ_{1-42}$建立 AD 小鼠	30 μg/mL	抑制 NF-κB 炎症信号通路、促进 M2 向 M1 转变	[56]
抑制神经细胞凋亡	Aβ25-35 诱导的 BV2 和 N2a 细胞	5 μmol/L	提高 miR-188 基因表达、降低 NOS1、Caspase-3	[60]
	$Aβ_{25-35}$诱导人神经母细胞瘤 SK-N-SH 细胞	20、40 μmol/L	提高 miR-137 基因表达、细胞周期蛋白 D1、降低 cleaved-Caspase-3	[61]
	$Aβ_{25-35}$诱导人神经母细胞瘤 SK-N-SH 和 HPN 神经元细胞	1、10 mol/L	调节 BACE1-AS/miR-132-3p 轴、减少 Caspase-3、Bax、钙离子、ROS，提高 Bcl-2	[62]
	$Aβ_{42}$处理的 HN 细胞	0.5、1、2 μmol/L	调节 circHDAC9/miR-142-5p 轴、降低 Caspase-3、IL-1β、IL-6、TNF-α	[63]
	C57BL/6J 小鼠进行氯化铝灌胃和 D-gal 腹腔注射联合构建 AD 小鼠模型	100 mg/kg	调控 PI3K/Akt 信号通路，促进 FOXO3a 磷酸化、降低 BIM	[64]
调节肠道菌群	APP/PS1 小鼠	5、10 mg/kg	提高肠道菌群的丰度和多样性，降低拟杆菌含量，提高厚壁菌门、乳酸杆菌和双歧杆菌、减少皮层和海马中的 Aβ 斑块	[68]
	APP/PS1 小鼠	0.30、0.75 g/kg	提高双歧杆菌水平，增加短链脂肪酸产生，提高吲哚-3-乳酸和乙酸含量	[69]
改善突触功能	APP/PS1 小鼠	50、100 mg/kg	激活 LKB1/AMPK 信号通路、增加突触素、突触后密度蛋白 95 的表达和环磷腺苷效应元件结合蛋白在 Ser133 位点的磷酸化	[72]
	$Aβ_{1-42}$诱导 C57BL/6 小鼠海马体制备原代神经元	1 μmol/L	恢复轴突线粒体功能，提高突触素和突触密度	[73]
增强脑组织血液灌注	3×TgAD 小鼠	100 mg/kg	提高血小板-内皮细胞黏附分子-1、血管内皮生长因子、N 钙黏蛋白、血管生成素-1 表达，促进脑血流量的恢复	[75]
抑制铁死亡	3×TgAD 小鼠和 RSL3 诱导的 N2a-sw 细胞	50 mg/kg	提高 Nrf2 活性，增强 SLC7A11-GSH-GPX4 轴表达	[25]

善,需进一步加强。

2.6 调节肠道菌群

研究表明,AD 和肠道菌群失调有密切关系,AD 患者的肠道菌群与正常人相比,胃肠道微生物的丰度和数量减少,其中双歧杆菌门和厚壁菌门数量减少,拟杆菌门数量增加。肠道菌群失调后,导致炎症因子活化,使肠道及血脑屏障通透性增高,外周的炎性因子、淀粉样蛋白与血脑屏障上的转运蛋白结合后被递送至中枢神经系统,介导了脑内神经炎症发生和 Aβ 过度沉积,进而促进了 AD 的发生。值得注意的是,肠道菌群失调后还能导致神经递质如血清素、γ-氨基丁酸、谷氨酸和多巴胺的释放减少并增加脂多糖的分泌,从而加重神经炎症和氧化应激反应水平[65-66]。然而近年来众多研究表明,BBR 可通过调节肠道菌群,提高有益菌群数量、改善肠道菌群代谢、促进神经递质释放,发挥改善 AD 的作用[67]。

WANG S 等[68]研究表明,BBR 的代谢产物药根碱可有效改善肠道菌群失衡,提高肠道菌群的丰度和多样性,降低有害拟杆菌含量,提高厚壁菌门、乳酸杆菌和双歧杆菌等有益菌水平,乳酸杆菌和双歧杆菌可以促进短链脂肪酸的产生,进而减少皮层和海马中的 Aβ 斑块,改善 APP/PS1 转基因小鼠的学习和记忆缺陷。此外,XIE M Z 等[69]研究发现以 APP/PS1 小鼠为模型的实验中,黄连提取物小檗碱可提高双歧杆菌水平,增加短链脂肪酸产生,进而促进吲哚-3-乳酸和乙酸释放。吲哚-3-乳酸和乙酸具有抑制神经炎症和 Aβ 生成的作用,可改善 AD 模型小鼠认知功能障碍。说明 BBR 通过提高 Nrf2 活性,增强 SLC7A11-GSH-GPX4 轴表达,进而减少异常的铁积累和脂质过氧化产物,抑制铁死亡,改善 AD 症状。

2.7 其他作用

2.7.1 改善突触功能 突触在神经元之间形成连接并传递电和化学信号,是中枢神经系统信号传导的结构基础。轴突线粒体具有维持细胞能量供应、调节钙和突触传递的作用,对突触功能至关重要[70]。AD 早期不溶性 Aβ 的过度聚集使线粒体动力学失衡,致使线粒体的轴突转运障碍,从而影响突触端神经递质的释放,导致记忆功能下降[71]。BBR 通过激活小鼠大脑中的肝激酶 B1(liver kinase B1,LKB1)/AMPK 信号传导挽救突触损伤,促进 AD 脑中突触素、突触后密度蛋白 95 和环磷腺苷效应元件结合蛋白在 Ser133 位点的磷酸化,进而恢复突触正常结构,挽救突触损伤[72]。WIATRAK B 等[73]从一日龄雄性 C57BL/6 小鼠海马体获取原代神经元后,用 $A\beta_{1-42}$ 诱导得到 AD 模型细胞,发现 BBR 可以提高线粒体膜电位和 ATP 水平、改善线粒体活动度、增加轴突线粒体长度和密度、提高顺行线粒体速度进而缓解轴突线粒体异常,最终增加海马神经元中突触素和突触密度,防止突触损伤。

2.7.2 增强脑组织血液灌注 脑微血管对血液和大脑进行物质交换起着至关重要的作用,可以维持大脑神经元环境稳态,大脑颞叶、顶叶和额叶皮质的脑血流量减少是 AD 早期病理表现[74]。有实验证明 BBR 可以升高小鼠脑内促血管生成因子血小板-内皮细胞黏附分子-1、N 钙黏蛋白、血管内皮生长因子和血管生成素-1 表达,改善血管结构和功能,促进脑血流量的恢复,改善脑组织的血液灌注[75]。

2.7.3 抑制铁死亡 铁稳态失调导致 Fe^{2+} 水平上升,诱导铁死亡发生,造成神经元损伤,因此维持铁离子稳态抑制铁死亡并对改善 AD 症状具有重要意义[76]。BBR 具有抑制铁死亡的作用,LI X L 等[25]发现 BBR 可以调节铁代谢,降低转铁蛋白受体和铁重链蛋白 1 蛋白表达,提高膜铁转运蛋白 1(ferroportin1,FPN1)蛋白水平,从而降低 Fe^{2+} 和铁的总量。提高谷胱甘肽过氧化物酶 4(glutathione peroxidase 4,GPX4)、胱氨酸转运体(solute carrier family 7 member 11,SLC7A11)、SOD、Nrf2 蛋白表达,减少 MDA、酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4 和 GSH 含量,说明 BBR 通过提高 Nrf2 活性,增强 SLC7A11-GSH-GPX4 轴表达,进而减少异常的铁积累和脂质过氧化产物,抑制铁死亡,改善 AD 症状。

3 小结与展望

BBR 与其他抗 AD 药物相比,具有来源广、使用安全、作用靶点广泛、价格低廉、药理活性显著等优势,在治疗 AD 中具有一定价值。通过总结近 5 年的文章发现,当 BBR 给药剂量为 100 mg/kg 时,治疗效果最佳,可显著抑制 AD 模型鼠脑内的病理产物聚集,提高学习记忆和认知能力。BBR 可透过血脑屏障进入海马和丘脑中,有效降低 Aβ 数量、减少异常的 Tau 蛋白、抑制氧化应激、改善神经细胞炎症和凋亡等作用治疗 AD(如表 1 和插页ⅩⅩⅢ图 2 所示),其中,BBR 在抑制神经炎症方面较为突出,相关实验研究较多,机制较为全面,可以通过激活 GSK3b/PGC-1a 信号通路、抑制 NF-κB 信号、提高 SOCS1 活性等机制抑制炎症因子的产生,减少神经细胞的损伤[53-58]。

目前研究存在一定的不足,由于 BBR 溶解度小、肝肠代谢高、肠道吸收量小,导致其生物利用度低,是目前 BBR 应用的最大不足之处。随着 BBR 用药技术不断改进,在用药时,通过改变 BBR 的剂型、结构、联合其他药物、使用 P-糖蛋白抑制剂等办法均可有效提高 BBR 生物利用度和药理活性,进而改善这一缺陷[77]。虽然 BBR 可以通过多种途径防治 AD,但依然存在一定的局限性,主要体现在基础研究偏多,而临床研究偏少,更无法确定 BBR 治疗 AD 患者的不良反应和有效性评价标准。此外,关于 BBR 在治疗 AD 的实验研究中,大多集中于 Aβ、Tau、炎症和氧化应激,在其他相关作用机制研究较少。因此,BBR 治疗 AD 的具体途径还不够全面,需进一步加强其他相关机制和临床研究,为 BBR 治疗 AD 提供更全面可靠的依据。

参考文献

[1] LIU K Y,WALSH S,BRAYNE C,et al. Evaluation of clinical benefits of treatments for Alzheimer's disease[J]. Lancet Healthy Longev,2023,4(11):e645-e651.

[2] BIRKS J S,HARVEY R J. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease[J]. Cochrane Database Syst Rev,2018,6:CD001190.

[3] DAVE B P,SHAH Y B,MAHESHWARI K G,et al. Pathophysiological aspects and therapeutic armamentarium of Alzheimer's disease:recent trends and future development[J]. Cell Mol Neurobiol,2023,43(8):3847-3884.

[4] IBRAHIM FOUAD G,AHMED K A. Neuroprotective potential of berberine against doxorubicin-induced toxicity in rat's brain[J]. Neurochem Res,2021,46(12):3247-3263.

[5] ILYAS Z,PERNA S,AL-THAWADI S,et al. The effect of Berberine on weight loss in order to prevent obesity:a systematic review[J]. Biomed Pharmacother,2020,127:110137.

[6] XIONG R G,HUANG S Y,WU S X,et al. Anticancer effects and mechanisms of berberine from medicinal herbs:an update review[J]. Molecules,2022,27(14):4523.

[7] ZHANG L, WU X, YANG R, et al. Effects of berberine on the gastrointestinal microbiota [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 588517.
[8] FENG X, SUREDA A, JAFARI S, et al. Berberine in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanisms to therapeutics [J]. Theranostics, 2019, 9(7): 1923 - 1951.
[9] SHOU J W, SHAW P C. Therapeutic efficacies of berberine against neurological disorders: an update of pharmacological effects and mechanisms [J]. Cells, 2022, 11(5): 796.
[10] BEHL T, SINGH S, SHARMA N, et al. Expatiating the pharmacological and nanotechnological aspects of the alkaloidal drug berberine: current and future trends [J]. Molecules, 2022, 27(12): 3705.
[11] IMENSHAHIDI M, HOSSEINZADEH H. Berberine and barberry (*Berberis vulgaris*): a clinical review [J]. Phytother Res, 2019, 33(3): 504 - 523.
[12] FANG X, WU H, WEI J, et al. Research progress on the pharmacological effects of berberine targeting mitochondria [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 982145.
[13] MURAKAMI T, BODOR E, BODOR N. Approaching strategy to increase the oral bioavailability of berberine, a quaternary ammonium isoquinoline alkaloid: Part 1. Physicochemical and pharmacokinetic properties [J]. Expert Opin Drug Metab Toxicol, 2023, 19(3): 129 - 137.
[14] FENG X, WANG K, CAO S, et al. Pharmacokinetics and excretion of berberine and its nine metabolites in rats [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 594852.
[15] NEAG M A, MOCAN A, ECHEVERRÍA J, et al. Berberine: botanical occurrence, traditional uses, extraction methods, and relevance in cardiovascular, metabolic, hepatic, and renal disorders [J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 557.
[16] TIWARI S, ATLURI V, KAUSHIK A, et al. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14: 5541 - 5554.
[17] IWATSUBO T, ODAKA A, SUZUKI N, et al. Visualization of A beta 42(43) and A beta 40 in senile plaques with end - specific A beta monoclonals: evidence that an initially deposited species is A beta 42(43) [J]. Neuron, 1994, 13(1): 45 - 53.
[18] ZHANG Y, CHEN H, LI R, et al. Amyloid β - based therapy for Alzheimer's disease: challenges, successes and future [J]. Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 248.
[19] O'BRIEN R J, WONG P C. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease [J]. Annu Rev Neurosci, 2011, 34: 185 - 204.
[20] ZHANG Y W, THOMPSON R, ZHANG H, et al. APP processing in Alzheimer's disease [J]. Mol Brain, 2011, 4(1): 3.
[21] NALIVAEVA N N, TURNER A J. Targeting amyloid clearance in Alzheimer's disease as a therapeutic strategy [J]. Br J Pharmacol, 2019, 176(18): 3447 - 3463.
[22] WU L D, JIANG W J, ZHAO N, et al. Heparan sulfate from porcine mucosa promotes amyloid - beta clearance in APP/PS1 mice and alleviates Alzheimer's pathology [J]. Carbohydr Polym, 2022, 285: 119205.
[23] LIANG Y, YE C, CHEN Y, et al. Berberine improves behavioral and cognitive deficits in a mouse model of Alzheimer's disease *via* regulation of β - amyloid production and endoplasmic reticulum stress [J]. ACS Chem Neurosci, 2021, 12(11): 1894 - 1904.
[24] WU Y, CHEN Q, WEN B, et al. Berberine reduces $A\beta_{42}$ deposition and tau hyperphosphorylation *via* ameliorating endoplasmic reticulum stress [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 640758.
[25] 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.
[26] 卢陶陶. 基于 Cdk5/p25 信号通路的黄连素调控 Aβ 产生和聚集的机制 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
[27] WANG Y Y, YAN Q, HUANG Z T, et al. Ameliorating ribosylation - induced amyloid - β pathology by berberine *via* inhibiting mTOR/p70S6K signaling [J]. J Alzheimers Dis, 2021, 79(2): 833 - 844.
[28] MORRIS M, MAEDA S, VOSSEL K, et al. The many faces of tau [J]. Neuron, 2011, 70(3): 410 - 426.
[29] DRUMMOND E, PIRES G, MACMURRAY C, et al. Phosphorylated tau interactome in the human Alzheimer's disease brain [J]. Brain, 2020, 143(9): 2803 - 2817.
[30] ZHENG J, TIAN N, LIU F, et al. A novel dephosphorylation targeting *Chimera* selectively promoting tau removal in tauopathies [J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 269.
[31] BASHEER N, SMOLEK T, HASSAN I, et al. Does modulation of tau hyperphosphorylation represent a reasonable therapeutic strategy for Alzheimer's disease? From preclinical studies to the clinical trials [J]. Mol Psychiatry, 2023, 28(6): 2197 - 2214.
[32] 周晶, 董笑克, 马青科, 等. 黄连素对阿尔兹海默症大鼠学习记忆功能及海马组织 GSK3β、p - Tau 蛋白表达的影响 [J]. 环球中医药, 2020, 13(1): 8 - 12.
[33] CHEN Y, CHEN Y L, LIANG Y B, et al. Berberine mitigates cognitive decline in an Alzheimer's Disease Mouse Model by targeting both tau hyperphosphorylation and autophagic clearance [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 121: 109670.
[34] 王林, 丁见, 吴超, 等. 黄连素通过激活 AMPK 改善同型半胱氨酸诱导的大鼠痴呆和 Tau 蛋白过度磷酸化 [J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(12): 2154 - 2163.
[35] 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.
[36] BAI R, GUO J, YE X Y, et al. Oxidative stress: The core pathogenesis and mechanism of Alzheimer's disease [J]. Ageing Res Rev, 2022, 77: 101619.
[37] SHADFAR S, PARAKH S, JAMALI M S, et al. Redox dysregulation as a driver for DNA damage and its relationship to neurodegenerative diseases [J]. Transl Neurodegener, 2023, 12(1): 18.
[38] DAVIES D A, ADLIMOGHADDAM A, ALBENSI B C. Role of Nrf2 in synaptic plasticity and memory in Alzheimer's disease [J]. Cells, 2021, 10(8): 1884.
[39] 鲍和, 王晨, 张源源, 等. NOX2 在黄连素减轻 Aβ 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.
[40] 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 insilico molecular docking [J]. PLoS One, 2023, 18(11): e0286349.
[41] ZHANG R L, LEI B X, WU G Y, et al. Protective effects of berberine against β - amyloid - induced neurotoxicity in HT22 cells *via* the Nrf2/HO - 1 pathway [J]. Bioorg Chem, 2023, 133: 106210.
[42] SADRAIE S, KIASALARI Z, RAZAVIAN M, et al. Berberine amel-

iorates lipopolysaccharide – induced learning and memory deficit in the rat: insights into underlying molecular mechanisms[J]. Metab Brain Dis,2019,34(1):245 – 255.

[43] HE C,LI Z,YANG M,et al. Non – coding RNA in microglia activation and neuroinflammation in Alzheimer's disease[J]. J Inflamm Res,2023,16:4165 – 4211.

[44] KULKARNI B,CRUZ – MARTINS N,KUMAR D. Microglia in Alzheimer's disease: an unprecedented opportunity as prospective drug target[J]. Mol Neurobiol,2022,59(5): 2678 – 2693.

[45] WANG Q,YAO H,LIU W,et al. Microglia polarization in Alzheimer's disease: mechanisms and a potential therapeutic target[J]. Front Aging Neurosci,2021,13: 772717.

[46] YANG Z,KUBOYAMA T,TOHDA C. Naringenin promotes microglial M2 polarization and Aβ degradation enzyme expression[J]. Phytother Res,2019,33(4): 1114 – 1121.

[47] DU Y X,LUO M,DU Y H,et al. Liquiritigenin decreases Aβ levels and ameliorates cognitive decline by regulating microglia M1/M2 transformation in AD mice[J]. Neurotox Res, 2021, 39(2): 349 – 358.

[48] XIE X M, HAO J J, SHI J Z, et al. Baicalein ameliorates Alzheimer's disease *via* orchestration of CX3CR1/NF – κB pathway in a triple transgenic mouse model[J]. Int Immunopharmacol,2023, 118: 109994.

[49] ZHONG J J,WANG Z F,XIE Q,et al. Shikonin ameliorates D – galactose – induced oxidative stress and cognitive impairment in mice *via* the MAPK and nuclear factor – κB signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol,2020,83: 106491.

[50] ZHU Z H,ZHANG L P,ELSHERBINI A,et al. The S1P receptor 1 antagonist Ponesimod reduces TLR4 – induced neuroinflammation and increases Aβ clearance in 5XFAD mice[J]. eBio Medicine, 2023,94: 104713.

[51] 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.

[52] YANG M, WANG J. Berberine ameliorates cognitive disorder *via* GSK3β/PGC – 1α signaling in APP/PS1 mice[J]. J Nutr Sci Vitaminol(Tokyo),2022,68(3):228 – 235.

[53] XU J, WU W, ZHANG H, et al. Berberine alleviates amyloid β_{25-35} – induced inflammatory response in human neuroblastoma cells by inhibiting proinflammatory factors[J]. Exp Ther Med, 2018,16(6):4865 – 4872.

[54] 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性细胞因子的影响[J]. 环球中医药,2020,13(8): 1304 – 1308.

[55] 鲍和,王晨,杭建峰,等. 黄连素通过 SOCS1 减轻 Aβ 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.

[56] 李公哲. 负载小檗碱的外泌体对阿尔茨海默病小鼠的神经保护作用及机制研究[D]. 锦州:锦州医科大学,2021.

[57] ZHANG T,XIA Y,HU L,et al. Death – associated protein kinase 1 mediates Aβ42 aggregation – induced neuronal apoptosis and tau dysregulation in Alzheimer's disease[J]. Int J Biol Sci,2022,18(2):693 – 706.

[58] SHARMA V K,SINGH T G,SINGH S,et al. Apoptotic pathways and Alzheimer's disease: probing therapeutic potential[J]. Neurochem Res,2021,46(12): 3103 – 3122.

[59] LI L,JIN M,TAN J,et al. NcRNAs: a synergistically antiapoptosis therapeutic tool in Alzheimer's disease[J]. CNS Neurosci Ther, 2024,30(4):e14476.

[60] CHEN M M,LI L,LIU C Q,et al. Berberine attenuates Aβ – induced neuronal damage through regulating miR – 188/NOS1 in Alzheimer's disease[J]. Mol Cell Biochem,2020,474(1):285 – 294.

[61] 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.

[62] GE Y L,SONG X L,LIU J F,et al. The combined therapy of berberine treatment with lncRNA BACE1 – AS depletion attenuates Aβ25 – 35 induced neuronal injury through regulating the expression of miR – 132 – 3p in neuronal cells[J]. Neurochem Res,2020,45(4):741 – 751.

[63] ZHANG N,GAO Y,YU S,et al. Berberine attenuates Aβ42 – induced neuronal damage through regulating circHDAC9/miR – 142 – 5p axis in human neuronal cells[J]. Life Sci,2020,252: 117637.

[64] 李浩然. 小檗碱通过 FOXO3a/BIM 信号通路对阿尔茨海默病的改善作用及机制研究[D]. 长春:吉林大学,2023.

[65] REDDY P H,TRIPATHI R,TROUNG Q,et al. Abnormal mitochondrial dynamics and synaptic degeneration as early events in Alzheimer's disease: Implications to mitochondria – targeted antioxidant therapeutics[J]. Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis,2012, 1822(5):639 – 649.

[66] RYAN T J,GRANT S G. The origin and evolution of synapses[J]. Nat Rev Neurosci,2009,10(10):701 – 712.

[67] CAI Z Y,WANG C L,LU T T,et al. Berberine alleviates amyloid – beta pathogenesis *via* activating LKB1/AMPK signaling in the brain of APP/PS1 transgenic mice[J]. Curr Mol Med,2019,19(5):342 – 348.

[68] WANG S,JIANG W,OUYANG T,et al. Jatrorrhizine balances the gut microbiota and reverses learning and memory deficits in APP/PS1 transgenic mice[J]. Sci Rep,2019,9(1):19575.

[69] XIE M Z,GU S Q,HONG Y,et al. Study on the mechanism of *Coptis chinensis* Franch. And its main active components in treating Alzheimer's disease based on SCFAs using Orbitrap Fusion Lumos Tribrid MS[J]. J Ethnopharmacol,2023,311:116392.

[70] 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.

[71] CHENG H,LIU J,TAN Y,et al. Interactions between gut microbiota and berberine,a necessary procedure to understand the mechanisms of berberine[J]. J Pharm Anal,2022,12(4):541 – 555.

[72] ZHAO C,SU P,LV C,et al. Berberine alleviates amyloid β – induced mitochondrial dysfunction and synaptic loss[J]. Oxid Med Cell Longev,2019,2019:7593608.

[73] WIATRAK B,BALON K,JAWIEŃ P,et al. The role of the microbiota – gut – brain axis in the development of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci,2022,23(9):4862.

[74] KORTE N, NORTLEY R, ATTWELL D. Cerebral blood flow decrease as an early pathological mechanism in Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol,2020,140(6):793 – 810.

[75] YE C,LIANG Y,CHEN Y,et al. Berberine improves cognitive impairment by simultaneously impacting cerebral blood flow and β – amyloid accumulation in an APP/tau/PS1 mouse model of Alzheimer's disease[J]. Cells,2021,10(5):1161.

[76] KISLER K,NELSON A R,MONTAGNE A,et al. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease[J]. Nat Rev Neurosci,2017,18(7):419 – 434.

[77] 周剑雄,吴送姑,龚俊波,等. 小檗碱的药理活性以及提升其口服生物利用度的策略[J]. 药学学报,2022,57(5):1263 – 1272.

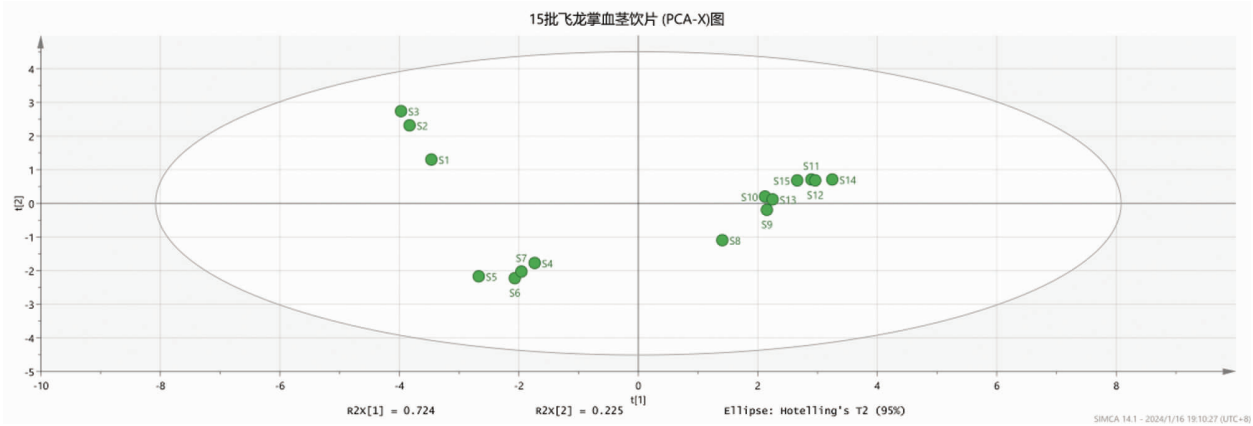


图 9　飞龙掌血茎 PCA 得分图

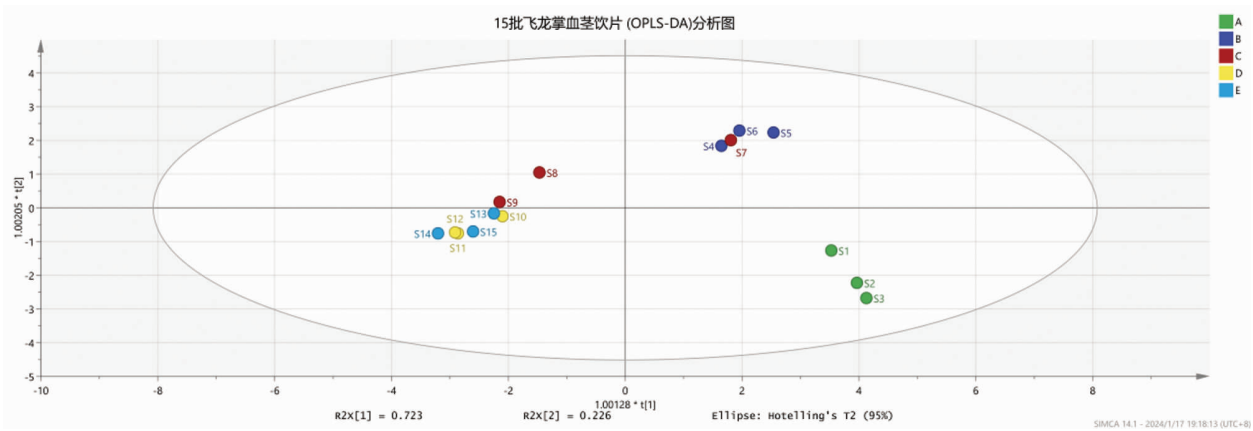


图 10　飞龙掌血茎样品 OPLS－DA 得分图

小檗碱防治阿尔茨海默病作用机制研究进展

（正文见 195－201 页）

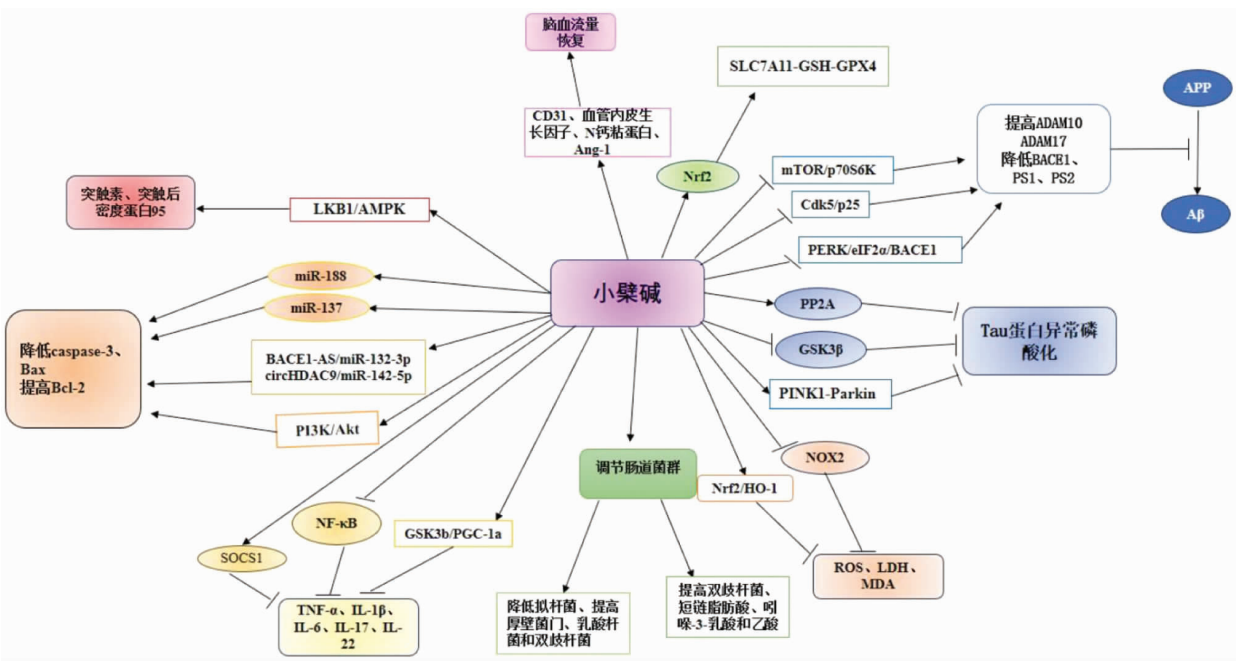


图 2　小檗碱治疗 AD 作用机制