·专题研究：中医药防治肥胖的多维创新研究——“健康中国 2030”战略下的理论与实践·

小檗碱复合物改善肥胖大鼠认知功能障碍的作用机制研究*

吕佳璐[1]，徐俊[1]，肖铁刚[1]，张扬[1,2]，杜翔宇[1,3]，卫嘉华[1]，刘凯利[1]，张力[1]，王兵[1]

1. 上海交通大学医学院附属第六人民医院，上海 200233；2. 上海中医药大学，上海 201203；
3. 陕西中医药大学，陕西 咸阳 712046

摘要：目的：观察小檗碱复合物对肥胖大鼠认知功能的影响，并探讨相关作用机制。方法：从 24 只 SD 大鼠中随机选取 6 只作为对照组（C 组），其余大鼠以高脂高糖饲料喂养 16 周建立肥胖模型。将造模成功的大鼠随机分为模型组（M 组）、利拉鲁肽组（L 组，25 nmol·kg^{-1}）及小檗碱复合物组（B 组，小檗碱 147 mg·kg^{-1}、谷维素 23.52 mg·kg^{-1}、维生素 B6 4.9 mg·kg^{-1}），每组 6 只。连续给药 8 周后，采用 Morris 水迷宫实验评估大鼠的学习记忆功能；全自动生化仪检测血清总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）、低密度脂蛋白胆固醇（low - density lipoprotein cholesterol，LDL - C）、高密度脂蛋白胆固醇（high - density lipoprotein cholesterol，HDL - C）含量。采用 ELISA 法检测大鼠脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）中白细胞介素 - 1β（interleukin - 1β，IL - 1β）、白细胞介素 - 6（interleukin - 6，IL - 6）、肿瘤坏死因子 - α（tumor necrosis factor - α，TNF - α）含量；免疫荧光法检测海马离子化钙结合适配分子 1（ionized calcium - binding adapter molecule 1，IBA1）、胶质纤维酸性蛋白（glial fibrillary acidic protein，GFAP）、NeuN 阳性细胞数目。采用 Western blot 法检测大鼠海马突触后致密蛋白 95（postsynaptic density protein 95，PSD95）、突触蛋白 1（synapsin 1，SYN1）、脑源性神经营养因子（brain - derived neurotrophic factor，BDNF）蛋白表达水平。采用转录组学技术检测大鼠海马差异表达基因和 KEGG 信号通路。结果：与 C 组比较，M 组大鼠目标象限停留时间百分比、穿梭平台次数减少（$P<0.05$）；与 M 组比较，L 组、B 组大鼠目标象限停留时间百分比、穿梭平台次数增加（$P<0.05$）。与 C 组比较，M 组大鼠血清 TC、TG、LDL - C 含量升高，HDL - C 含量降低（$P<0.01$）；与 M 组比较，L 组和 B 组大鼠血清 TC、TG 含量降低（$P<0.01$），HDL - C 含量升高（$P<0.05$）。与 C 组比较，M 组大鼠 CSF 中 IL - 1β、IL - 6、TNF - α 含量升高（$P<0.001$）；与 M 组比较，L 组和 B 组大鼠 CSF 中 IL - 1β、IL - 6、TNF - α 含量降低（$P<0.01$）。与 C 组比较，M 组大鼠海马 IBA1、GFAP 阳性细胞数目增加，NeuN 阳性细胞数目减少（$P<0.05$）；与 M 组比较，L 组和 B 组大鼠海马 IBA1、GFAP 阳性细胞数目减少，NeuN 阳性细胞数目增加（$P<0.05$）。与 C 组比较，M 组大鼠海马 BDNF、SYN1、PSD95 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）；与 M 组比较，L 组和 B 组大鼠海马 BDNF、SYN1、PSD95 蛋白表达水平升高（$P<0.05$）。转录组学分析显示，与 M 组比较，B 组大鼠海马 *CAMK4*、*NTRK1*、*BACE2* 等基因表达上调，*DLG1*、*LCN2*、*APP* 等基因表达下调。KEGG 通路主要包括神经配体受体信号通路、钙信号通路、mTOR 信号通路等。结论：小檗碱复合物可改善肥胖大鼠的认知功能障碍，其作用机制可能涉及调节脂质代谢、减轻神经炎症及修复海马神经突触功能。

关键词：小檗碱复合物；肥胖；认知功能障碍；脂质代谢；炎症；神经突触
DOI：10.16368/j.issn.1674 - 8999.2025.07.219
中图分类号：R285.5　**文献标志码**：A　**文章编号**：1674 - 8999(2025)07 - 1362 - 09

Mechanism of Berberine Complex Improving Cognitive Dysfunction in Obese Rats

LYU Jialu[1], XU Jun[1], XIAO Tiegang[1], ZHANG Yang[1,2], DU Xiangyu[1,3], WEI Jiahua[1], LIU Kaili[1], ZHANG Li[1], WANG Bing[1]

* **基金项目**：四大慢病重大专项项目（2023ZD0509300）；上海市“科学与创新行动计划”自然科学基金面上项目（23ZR1448400）；上海市卫生健康委员会中医药科研项目（2024BJ003）

1. The Sixth People's Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai China 200233;
2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai China 201203; 3. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang Shaanxi China 712046

Abstract: Objective: To observe the effect of berberine complex on cognitive function in obese rats and to explore the related mechanism of action. Methods: 6 of the 24 SD rats were randomly selected as the control group (group C), and the remaining rats were fed with high-fat and high-sugar diet for 16 weeks to establish an obesity model. The rats were randomly divided into model group (M group), liraglutide group (L group, 25 nmol · kg^{-1}) and berberine complex group (group B, berberine 147 mg · kg^{-1}, gamma oryzanol 23.52 mg · kg^{-1}, vitamin B6 4.9 mg · kg^{-1}), with 6 rats in each group. After 8 weeks of continuous administration, the Morris water maze experiment was used to evaluate the learning and memory function of rats. The serum levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were detected by automatic biochemical instrument. The contents of interleukin-1β (IL-1β), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-α α (TNF-α) in cerebrospinal fluid (CSF) of rats were detected by ELISA. Immunofluorescence was used to detect the number of positive cells in the hippocampus ionized calcium-binding adapter molecule 1 (IBA1), glial fibrillary acidic protein (GFAP) and NeuN. Western blot was used to detect the protein expression levels of postsynaptic density protein 95 (PSD95), synapsin 1 (SYN1) and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in the hippocampus. Transcriptomics technology was used to detect differentially expressed genes and KEGG signaling pathway in rat hippocampus. Results: Compared with group C, the percentage of residence time in the target quadrant and the number of shuttle platforms in group M decreased ($P<0.05$). Compared with group M, the percentage of dwell time in large mouse quadrant and the number of shuttle platforms in group L and group B increased ($P<0.05$). Compared with group C, the serum levels of TC, TG and LDL-C in group M increased, and the content of HDL-C decreased ($P<0.01$). Compared with group M, the serum TC and TG contents in L group and group B decreased ($P<0.01$), and HDL-C content increased ($P<0.05$). Compared with group C, the contents of IL-1β, IL-6 and TNF-α in CSF of group M were increased ($P<0.001$). Compared with the M group, the contents of IL-1β, IL-6 and TNF-α in the CSF of L and B groups decreased ($P<0.01$). Compared with group C, the number of IBA1 and GFAP positive cells in the hippocampus of group M increased, and the number of NeuN-positive cells decreased ($P<0.05$). Compared with group M, the number of IBA1 and GFAP positive cells in the hippocampus of L group and group B decreased, and the number of NeuN-positive cells increased ($P<0.05$). Compared with group C, the protein expression levels of BDNF, SYN1 and PSD95 in the hippocampus of group M decreased ($P<0.05$). Compared with group M, the protein expression levels of BDNF, SYN1 and PSD95 in the hippocampus of group L and group B were increased ($P<0.01$). Transcriptomic analysis showed that compared with group M, the expression of *CAMK4*, *NTRK1* and *BACE2* genes in the hippocampus of group B was up-regulated, and the expression of DLG1, LCN2 and APP genes was down-regulated. The KEGG pathway mainly includes neuroligand receptor signaling pathway, calcium signaling pathway, mTOR signaling pathway, etc. Conclusion: Berberine complex can improve cognitive dysfunction in obese rats, and its mechanism may involve regulating lipid metabolism, alleviating neuroinflammation and repairing hippocampal synaptic function.

Key words: berberine complex; obesity; cognitive dysfunction; lipid metabolism; inflammation; synapse

肥胖是一种由遗传和环境因素共同诱发的慢性代谢性疾病，主要特征为体内脂肪堆积过多或分布异常，常伴随体质量增加[1]。2024 年《世界肥胖地图》显示，2020 年全球 42% 的成年人（约 22 亿人）面临超重或肥胖问题，预计到 2035 年该比例将攀升至 54%（约 33 亿人）[2]。肥胖不仅引发多种复杂的伴随症状，还与多系统受损的慢性疾病相关。近年来，大量研究揭示了肥胖与认知功能障碍之间的关系。肥胖常伴随炎症反应、胰岛素抵抗和氧化应激，这些病理因素可扰乱大脑能量代谢，导致神经递质失衡和脑结构改变[3]。

在肥胖相关认知障碍的治疗药物中，胰高血糖素样肽-1（glucagon-like peptide-1, GLP-1）受体激动剂利拉鲁肽展现出多重疗效[4-5]。近期一项Ⅱb 期临床研究表明，利拉鲁肽不仅在糖尿病和肥胖治疗中效果显著，还可延缓阿尔茨海默病（Alzheimer's disease, AD）患者关键脑区的萎缩速度，并降低患者的认知衰退率[6]。尽管利拉鲁肽具有一定的治疗潜力，但其应用仍面临诸多挑战：成本较高，口服制剂尚未广泛普及，存在胃肠道不良反应，严重时甚至可能引起胰腺炎、甲状腺肿瘤等并发症。因此，研发安全性更高、不良反应少的天然药物，已成为当前研究的重点。

小檗碱复合物作为一种多靶点天然药物组合，

在改善肥胖相关认知功能受损方面展现出独特优势。Li 等[7]研究表明，小檗碱复合物通过调节肠道菌群 - TGR5 - GLP1 途径改善 db/db 小鼠糖脂代谢紊乱，其效果优于单独使用小檗碱。临床研究证实，小檗碱复合物不仅有效改善患者的糖脂代谢指标，还能显著提升学习和记忆功能，提示其在认知障碍相关疾病方面具有潜在的应用价值。该复合物以小檗碱为主要活性成分，辅以谷维素和维生素 B6 等成分。药理学研究表明，小檗碱具有抗炎、改善糖脂代谢紊乱、调节肠道菌群及神经保护等作用[8-9]。谷维素通过抗炎、抗氧化及降低胆固醇等机制发挥协同效应[10]。此外，谷维素可抑制小鼠海马区 NF - κB 信号通路，降低炎症因子表达，减少神经元凋亡，从而显著提高认知能力[11]。维生素 B6 作为多种神经递质代谢酶的辅因子，能够维持多巴胺、5 - 羟色胺等神经递质稳态，从而保障认知功能的正常发挥[12]。

小檗碱复合物在改善代谢性疾病方面与利拉鲁肽具有相似的作用，但其在改善肥胖相关认知功能障碍方面的作用机制尚未完全阐明。因此，本研究通过构建高脂高糖饮食诱导肥胖大鼠认知功能受损模型，系统观察小檗碱复合物对肥胖大鼠代谢水平和认知功能的影响，并深入探讨其潜在的作用机制。

1　材料

1.1　实验动物　SPF 级雄性 SD 大鼠 24 只，6 周龄，体质量（210 ± 20）g，购自上海斯莱克实验动物有限责任公司，许可证号：SCXK（沪）2012 - 001。大鼠饲养于温度（22 ± 2）℃、湿度（50 ± 15）%，昼夜明暗交替（12 h/12 h）的环境中，适应性喂养 1 周，饲养期间自由进食和饮水。本研究经上海交通大学医学院附属第六人民医院实验伦理委员会审核批准，伦理批准号：2018 - 0119。

1.2　药物与试剂　小檗碱复合物（小檗碱纯度≥98%，谷维素纯度≥98%，维生素 B6 纯度≥99%，比例为 30.0∶4.8∶1.0，上海源叶生物科技有限公司，批号：B21379、S60455、S13026）；利拉鲁肽［诺和诺德（中国）制药有限公司，批准文号：国药准字 J20160037］；高脂高糖饲料（上海斯莱克实验动物有限公司，批号：PSY - 20230802 - 081）；二喹啉甲酸（bicinchoninic acid，BCA）蛋白定量试剂盒（上海碧云天生物技术股份有限公司，批号：022124240617）；突触后致密蛋白 - 95（postsynaptic density protein - 95，PSD95）抗体、突触素 I（synapsin - 1，SYN1）抗体、甘油醛 - 3 - 磷酸脱氢酶（glyceraldehyde - 3 - phosphate dehydrogenase，GAPDH）抗体（武汉三鹰生物科技有限公司，批号：20665 - 1 - AP、20258 - 1 - AP、60004 - 1 - lg）；脑源性神经营养因子（brain - derived neurotrophic factor，BDNF）抗体（英国 Abcam 公司，批号：ab108319）；抗兔、抗鼠二抗抗体（美国 Cell Signaling Technology 公司，批号：7074、7076）；白细胞介素（interleukin）- 1β、IL - 6、肿瘤坏死因子 - α（tumor necrosis factor - α，TNF - α）检测试剂盒（上海攸碧艾生物科技有限公司，批号：W1491024、W1511024、W3751024）。

1.3　仪器　水迷宫视频分析仪（上海美理赛生命科学有限公司）；全自动组织研磨机（上海净信科技有限公司）；快速转膜仪（江苏金斯瑞生物科技有限公司）；全自动凝胶成像仪、多功能酶标仪（美国 Bio - Rad 公司）；低温高速离心机（美国 ThermoFisher Scientific 公司）；病理切片机（上海徕卡仪器有限公司）；荧光显微镜（日本尼康有限公司）；超高效液相色谱 - 串联质谱系统（美国 Waters 公司）。

2　方法

2.1　分组与模型建立　从 24 只 SD 大鼠中随机选取 6 只作为对照组，给予普通饲料；其余大鼠以高脂高糖饲料喂养 16 周建立肥胖模型。以造模大鼠体质量超过同期对照组大鼠 20% 作为肥胖模型的成模标准[13]。将造模成功的大鼠随机分为模型组、利拉鲁肽组及小檗碱复合物组，每组 6 只。根据临床实际和前期实验[7]，按照“人与动物体表面积换算法”计算给药剂量[14]，即小檗碱复合物组大鼠灌胃小檗碱 147 mg · kg^{-1}、谷维素 23.52 mg · kg^{-1}、维生素 B6 4.9 mg · kg^{-1}，对照组和模型组大鼠灌胃等剂量生理盐水，利拉鲁肽组大鼠皮下注射利拉鲁肽 25 nmol · kg^{-1}[15]，每天 1 次，连续 8 周。

2.2　Morris 水迷宫实验　大鼠末次给药后禁食 12 h，采用 Morris 水迷宫实验评价大鼠的空间学习记忆能力[16]。Morris 水迷宫是 1 个开放的不透明圆形水池，实验分为两部分。定位航行实验：第 1—5 天，将平台置于第 1 象限，使大鼠从第 2、3、4 象限入水，记录大鼠 120 s 内从入水至找到平台的时间，即逃逸潜伏期，大鼠找到平台或 120 s 后使其在平台停留 20 s。空间探索实验：第 6 天进行，撤去平台后，使大鼠从第 3 象限入水，记录大鼠 120 s 内穿梭平台的次数和在目标象限的停留时间。

2.3　血脂代谢相关指标检测　取各组大鼠血液样

本在室温下以 3 000 r·min^{-1}离心 15 min，并将上层血清吸入无菌离心管中。使用全自动生化仪测量血清总胆固醇（total cholesterol，TC）、甘油三酯（triglyceride，TG）、低密度脂蛋白胆固醇（low－density lipoprotein cholesterol，LDL－C）、高密度脂蛋白胆固醇（high－density lipoprotein cholesterol，HDL－C）含量。

2.4　ELISA 法检测脑脊液炎症因子含量　取各组大鼠脑脊液样本 50 μL，使用相应试剂盒检测 IL－1β、IL－6、TNF－α 含量。采用酶标仪在 450 nm 处测定光密度值，绘制标准曲线，代入公式进行计算。

2.5　免疫荧光法检测海马神经胶质细胞、神经元情况　取各组大鼠脑组织，石蜡包埋并制备 5 μm 厚的切片，随后依次去蜡液和乙醇中脱蜡，一抗（IBA1、GFAP、NeuN）孵育洗涤后，二抗孵育，抗荧光淬灭封片剂封片，通过荧光显微镜拍摄代表性图片。

2.6　Western blot 法检测海马 PSD95、SYN1、BDNF 蛋白表达量　取 30 mg 大鼠海马组织，加入含蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的裂解液进行匀浆，12 000 r·min^{-1} 离心 30 min，收集上清，测定总蛋白浓度。取 25 μg 蛋白上样，进行电泳和转膜，分别加入一抗及二抗孵育，使用增强发光液使条带显影。以 GAPDH 为内参蛋白，采用 Image J 软件分析蛋白条带的灰度值。

2.7　转录组学技术检测海马差异表达基因及重要通路　采用 Illumina 测序平台基于二代测序技术的双终端库进行测序，使用 DESeq 工具筛选差异表达基因，筛选标准为 Fold Change＞2、P＜0.05。针对差异表达基因进行基因本体（Gene Ontology，GO）和京都基因与基因组百科全书（Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes，KEGG）富集分析，以 P＜0.05 为标准进行筛选。

2.8　统计学方法　采用 SPSS Statistics 25.0 软件进行数据统计分析，GraphPad Prism 10.0 软件作图，计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示。若数据符合正态分布，多组间比较采用单因素方差分析，方差齐时两两比较采用 *LSD* 检验，方差不齐采用 *Tamhane's T2* 检验；若数据不符合正态分布，采用非参数秩和检验。P＜0.05 为差异有统计学意义。

3　结果

3.1　小檗碱复合物对大鼠体质量的影响　造模 16 周后，与对照组比较，模型组大鼠体质量增加（P＜0.001）。灌胃 8 周后，与对照组比较，模型组大鼠体质量增加（P＜0.001）；与模型组比较，利拉鲁肽组和小檗碱复合物组大鼠体质量减少（P＜0.05），见表 1。

表 1　各组大鼠不同时期体质量比较　（$\bar{x}\pm s$，g）

组别	n	造模 16 周	灌胃 8 周
对照组	6	423.33±36.18	518.17±37.10
模型组	6	520.50±22.12$^{\#\#\#}$	608.50±22.47$^{\#\#\#}$
利拉鲁肽组	6	519.67±18.23	557.00±37.07*
小檗碱复合物组	6	518.50±13.94	543.50±19.44**
F 值		24.950	9.981
P 值		0.000	0.000

注：与对照组比较，###P＜0.001；与模型组比较，$*$ P＜0.05，$**$ P＜0.01。

3.2　小檗碱复合物对大鼠空间学习记忆能力的影响　Morris 水迷宫实验显示，模型组大鼠游泳轨迹较紊乱，对照组和药物组大鼠游泳轨迹较规律，见图 1。

定位航行实验：第 1 天、第 4 天、第 5 天，与对照组比较，模型组大鼠逃逸潜伏期延长（P＜0.01）；第 5 天，与模型组比较，利拉鲁肽组大鼠逃逸潜伏期缩短（P＜0.01）；第 4 天、第 5 天，与模型组比较，小檗碱复合物组大鼠逃逸潜伏期缩短（P＜0.01）；第 4 天，与利拉鲁肽组比较，小檗碱复合物组大鼠逃逸潜伏期缩短（P＜0.05），见表 2。

空间探索实验：与对照组比较，模型组大鼠目标象限停留时间百分比、穿梭平台次数减少（P＜0.05）；与模型组比较，利拉鲁肽组和小檗碱复合物组大鼠目标象限停留时间百分比、穿梭平台次数增加（P＜0.05）。各组大鼠运动速度比较，差异无统计学意义（P＞0.05），见表 3。

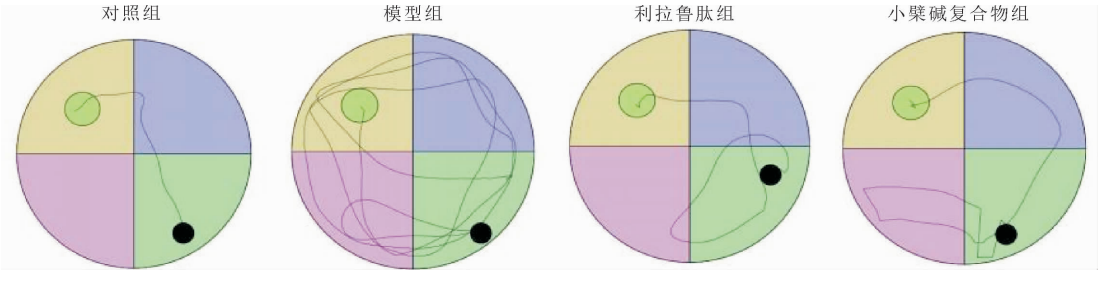


图 1　各组大鼠 Morris 水迷宫实验定位航行轨迹图

表 2　各组大鼠定位航行实验逃逸潜伏期比较　（$\bar{x} \pm s$，s）

组别	n	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 4 天	第 5 天
对照组	6	20.77 ± 5.89	18.43 ± 7.94	18.21 ± 3.68	12.95 ± 3.16	8.33 ± 4.41
模型组	6	32.37 ± 5.94$^{\#\#}$	26.22 ± 6.18	21.75 ± 3.38	20.17 ± 4.45$^{\#\#}$	19.75 ± 2.29$^{\#\#}$
利拉鲁肽组	6	26.54 ± 4.35	22.36 ± 4.94	18.80 ± 5.80	17.62 ± 5.38	12.36 ± 2.80**
小檗碱复合物组	6	28.16 ± 5.52	20.59 ± 5.80	15.17 ± 6.13	10.71 ± 4.14$^{**\triangle}$	10.07 ± 2.90**
F 值		4.367	1.591	1.761	5.929	13.660
P 值		0.016	0.223	0.187	0.005	0.000

注：与对照组比较，##P < 0.01；与模型组比较，**P < 0.01；与利拉鲁肽组比较，△P < 0.05。

表 3　各组大鼠空间探索实验指标比较　（$\bar{x} \pm s$）

组别	n	目标象限停留时间百分比/%	穿梭平台次数/次	运动速度（v/cm·s^{-1}）
对照组	6	20.24 ± 9.47	6.00 ± 0.89	21.91 ± 3.16
模型组	6	9.23 ± 3.60$^{\#}$	2.17 ± 0.98$^{\#\#}$	20.90 ± 2.20
利拉鲁肽组	6	19.04 ± 2.45*	4.50 ± 0.55**	21.36 ± 1.72
小檗碱复合物组	6	23.39 ± 6.47**	5.00 ± 0.89**	22.11 ± 3.02
F 值		6.083	22.090	0.276
P 值		0.004	0.000	0.842

注：与对照组比较，#P < 0.05，##P < 0.01；与模型组比较，*P < 0.05，**P < 0.01。

3.3　小檗碱复合物对大鼠血清血脂水平的影响　与对照组比较，模型组大鼠血清 TC、TG、LDL－C 含量升高，HDL－C 含量降低（P < 0.01）；与模型组比较，利拉鲁肽组和小檗碱复合物组大鼠血清 TC、TG 含量降低（P < 0.01），HDL－C 含量升高（P < 0.05），见表 4。

3.4　小檗碱复合物对大鼠脑脊液炎症因子水平的影响　ELISA 检测显示，与对照组比较，模型组大鼠脑脊液中 IL－1β、IL－6、TNF－α 含量升高（P < 0.001）；与模型组比较，利拉鲁肽组和小檗碱复合物组大鼠脑脊液中 IL－1β、IL－6、TNF－α 含量降低（P < 0.01），见表 5。

3.5　小檗碱复合物对大鼠海马神经胶质细胞、神经元的影响　免疫荧光显示，与对照组比较，模型组大鼠海马 IBA1、GFAP 阳性细胞数目增加，NeuN 阳性细胞数目减少（P < 0.05）；与模型组比较，利拉鲁肽组和小檗碱复合物组大鼠海马 IBA1、GFAP 阳性细胞数目减少，NeuN 阳性细胞数目增加（P < 0.05），见表 6、图 2。

表 4　各组大鼠血清血脂水平比较　（$\bar{x} \pm s$，mmol·L^{-1}）

组别	n	TC	TG	HDL－C	LDL－C
对照组	6	1.22 ± 0.08	0.23 ± 0.06	0.97 ± 0.09	0.15 ± 0.03
模型组	6	1.81 ± 0.05$^{\#\#\#}$	0.47 ± 0.08$^{\#\#\#}$	0.57 ± 0.11$^{\#\#\#}$	0.25 ± 0.02$^{\#\#}$
利拉鲁肽组	6	1.45 ± 0.13***	0.24 ± 0.06**	0.88 ± 0.15*	0.19 ± 0.01
小檗碱复合物组	6	1.50 ± 0.12***	0.29 ± 0.08**	0.78 ± 0.12*	0.22 ± 0.04
F 值		33.520	15.710	13.340	12.090
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注：与对照组比较，##P < 0.01，###P < 0.001；与模型组比较，*P < 0.05，**P < 0.01，***P < 0.001。

表 5　各组大鼠脑脊液中 IL－1β、IL－6 及 TNF－α 含量比较　（$\bar{x} \pm s$，pg·L^{-1}）

组别	n	IL-1β	IL-6	TNF-α
对照组	6	262.68 ± 92.12	76.20 ± 12.90	153.51 ± 21.86
模型组	6	498.79 ± 90.00$^{\#\#\#}$	132.75 ± 28.45$^{\#\#\#}$	241.19 ± 30.07$^{\#\#\#}$
利拉鲁肽组	6	316.20 ± 50.01**	90.00 ± 17.85**	170.90 ± 32.56**
小檗碱复合物组	6	308.79 ± 51.06**	87.67 ± 14.61**	164.20 ± 37.18**
F 值		11.100	8.853	9.412
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注：与对照组比较，###P < 0.001；与模型组比较，**P < 0.01。

表 6　各组大鼠海马 IBA1、GFAP、NeuN 阳性细胞数目比较　（$\bar{x} \pm s$，个）

组别	n	IBA1	GFAP	NeuN
对照组	3	29.00 ± 4.24	72.33 ± 3.68	177.33 ± 7.04
模型组	3	76.00 ± 10.74$^{\#\#}$	122.00 ± 15.76$^{\#\#}$	141.33 ± 11.67$^{\#}$
利拉鲁肽组	3	48.00 ± 3.00**	81.33 ± 8.02*	182.00 ± 14.11*
小檗碱复合物组	3	43.00 ± 4.54**	76.67 ± 10.66*	191.67 ± 11.96**
F 值		17.060	15.950	8.390
P 值		<0.001	0.001	0.008

注：与对照组比较，#P < 0.05，##P < 0.01；与模型组比较，*P < 0.05，**P < 0.01。

3.6　小檗碱复合物对大鼠海马突触相关蛋白的影响　Western blot 显示，与对照组比较，模型组大鼠海马 BDNF、SYN1、PSD95 蛋白表达水平降低（$P<0.05$）；与模型组比较，利拉鲁肽组和小檗碱复合物大鼠海马 BDNF、SYN1、PSD95 蛋白表达水平升高（$P<0.05$），见图 3、表 7。

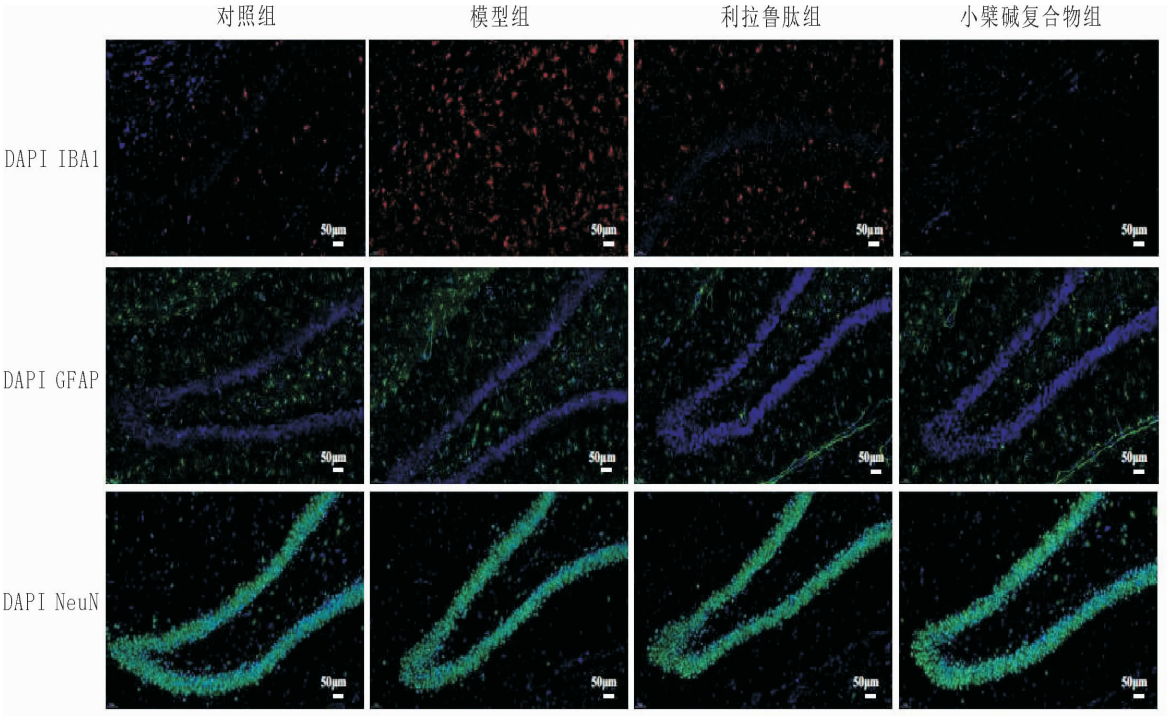


图 2　各组大鼠海马 IBA1、GFAP、NeuN 免疫荧光染色图（×20）

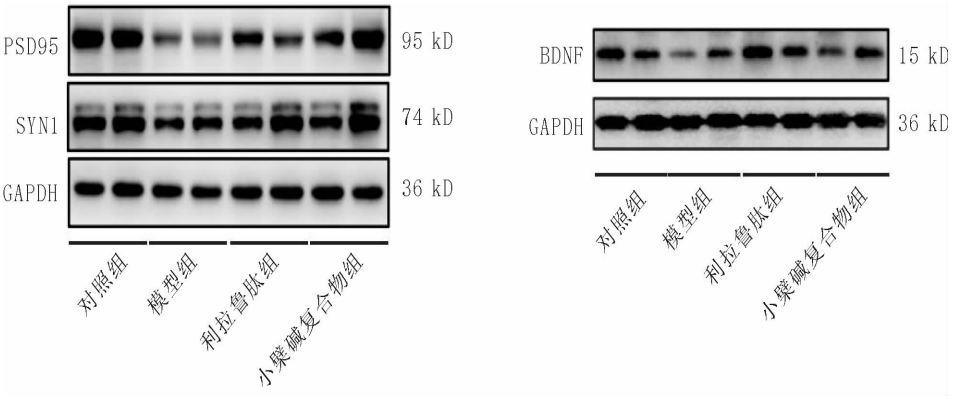


图 3　各组大鼠海马 PSD95、SYN1、BDNF 蛋白条带图

表 7　各组大鼠海马 PSD95、SYN1、BDNF 蛋白表达水平比较　（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	PSD95/GAPDH	SYN1/GAPDH	BDNF/GAPDH
对照组	3	0.95±0.08	1.01±0.05	0.79±0.18
模型组	3	0.58±0.04$^{\#}$	0.74±0.04$^{\#\#\#}$	0.34±0.07$^{\#\#}$
利拉鲁肽组	3	0.83±0.02*	0.90±0.08*	0.86±0.17**
小檗碱复合物组	3	1.04±0.19**	0.93±0.03**	0.85±0.15**
F 值		14.180	12.680	13.230
P 值		0.001	0.002	0.002

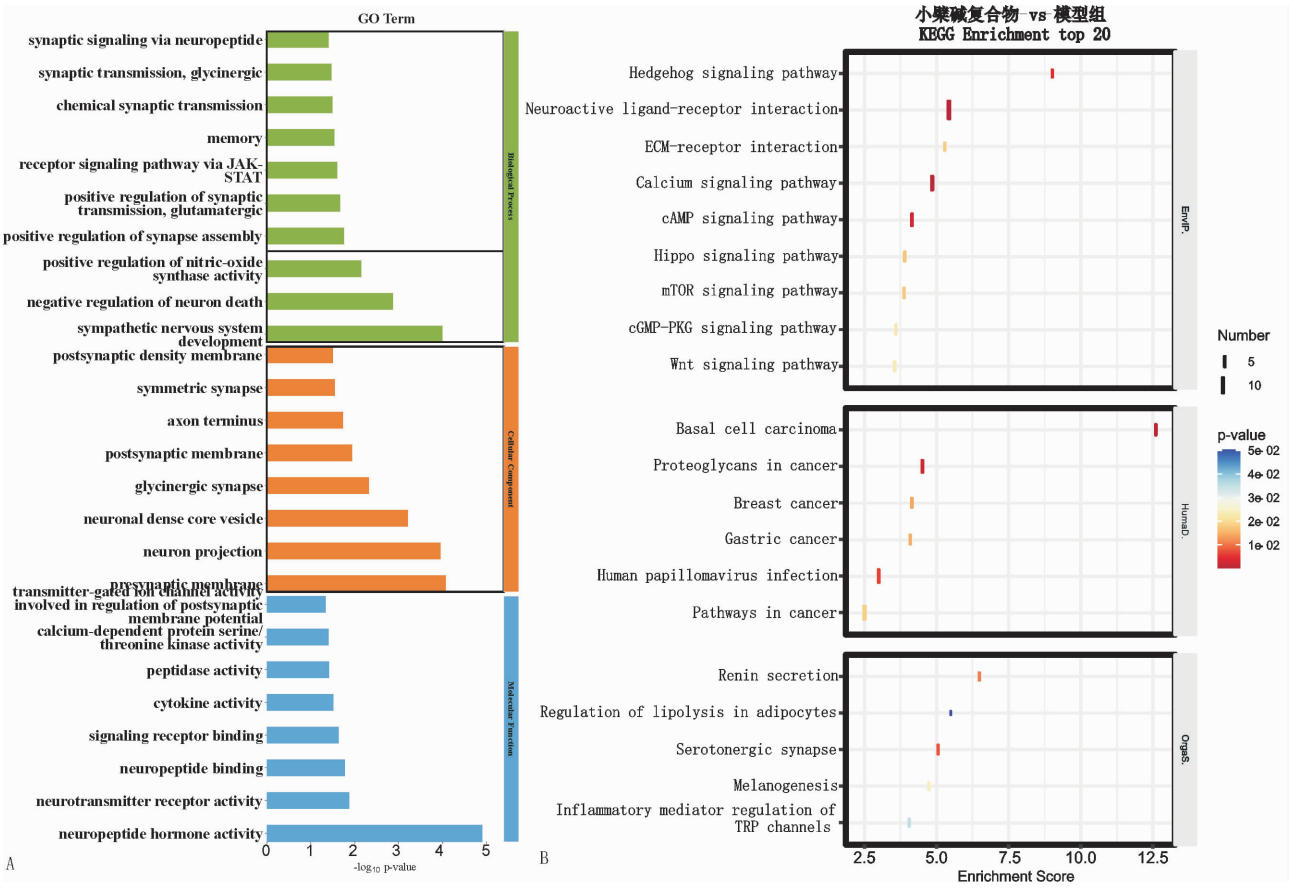
注：与对照组比较，#$P<0.05$，##$P<0.01$，###$P<0.001$；与模型组比较，*$P<0.05$，**$P<0.01$。

3.7　小檗碱复合物对大鼠海马认知相关基因表达的影响　转录组学分析显示，与模型组比较，小檗碱复合物组大鼠海马 *CAMK4*、*NTRK1*、*BACE2* 等 44 个基因表达上调，*DLG1*、*LCN2*、*APP* 等 100 个基因表达下调。

GO 功能富集分析显示，分子功能主要涉及物质转运、神经传递与突触功能等；生物过程主要涉及学习记忆、神经元生长等；细胞组分主要涉及物质运输与分泌、信号转导与受体调控等。

KEGG 通路主要包括神经配体受体信号通路（$P<0.001$）、钙信号通路（$P<0.001$）、mTOR 信号

通路($P<0.01$)、Hippo 信号通路($P<0.01$)等,见图 4。



注:A:GO 分析条形图;B:KEGG 通路气泡图。

图 4　各组大鼠海马差异表达基因 GO 和 KEGG 分析图

4　讨论

随着代谢性疾病发病率的上升,饮食与大脑功能的关联性研究日益受到关注。流行病学调查显示,长期摄入高热量饮食导致的肥胖不仅增加代谢性疾病的风险,还与认知功能障碍和情绪障碍的发生密切相关[17-18]。目前,肥胖引起的认知功能损害已成为全球公共卫生的重大挑战。因此,深入开展肥胖相关认知功能受损的研究具有重要意义。本研究显示,小檗碱复合物可显著减轻肥胖大鼠体质量并改善血脂代谢,逆转肥胖大鼠认知功能受损,其作用与利拉鲁肽相当。由此提示,小檗碱复合物可调节肥胖大鼠代谢紊乱,并改善认知功能。

海马是大脑中负责记忆与认知功能的关键区域,其神经元丢失是多种神经退行性疾病的典型病理特征[19]。小胶质细胞和星形胶质细胞作为主要的免疫效应细胞,其持续激活可导致神经炎症反应和突触吞噬功能异常。本研究发现,肥胖大鼠海马区小胶质细胞和星形胶质细胞呈现广泛激活状态,伴随神经元数量减少和突触相关蛋白表达水平下降。经过小檗碱复合物干预后,大鼠海马区激活的神经胶质细胞数量显著减少,神经元数量和突触蛋白的表达水平增加。研究表明,神经炎症在认知功能受损中发挥关键作用[20],促炎细胞因子的过度释放可能导致突触功能障碍、神经细胞凋亡及神经元生成受阻[21-22]。小檗碱通过激活 TYROBP,介导微胶质细胞极化从 M1 型向 M2 型转变,发挥抗神经炎症的作用,缓解 FAD 小鼠的认知缺陷[23]。此外,本研究发现,肥胖大鼠脑脊液中 IL-1β、IL-6、TNF-α 水平显著升高,且小檗碱复合物干预可有效降低炎症因子水平,从而改善中枢神经系统的炎症状态。

转录组学分析显示,小檗碱复合物显著上调 *NTRK1*、*BACE2*、*CAMK4* 等基因表达水平,下调 *DLG1*、*LCN2*、*APP* 等基因表达水平。NTRK1 作为神经生长因子的高亲和力受体,编码神经营养因子受体酪氨酸激酶 1,通过激活 AMPK/ULK1 信号通路促进神经元存活[24]。BACE2 是一种天冬氨酸蛋白酶,通过切割 APP 抑制淀粉样斑块的形成[25]。研

究表明,自噬在大脑的认知与情绪调节等功能中发挥重要作用[26]。本研究发现,小檗碱复合物可影响多个自噬相关基因的表达水平。例如,CAMK4 调控 AKT/mTOR 信号通路,影响自噬过程和胰岛素信号传导[27];ATG 蛋白家族通过调节自噬小体的起始和成熟过程参与自噬调控[28]。DLG1 是一种突触后支架蛋白,参与突触功能和神经元信号传导,其缺失可抑制小胶质细胞激活,减轻神经炎症[29]。LCN2 蛋白与炎症和细胞死亡相关,通过介导星形胶质细胞焦亡和 NLRP3 炎症小体激活,加剧神经炎症[30-31]。

KEGG 通路分析表明,小檗碱复合物通过调控多条信号通路发挥神经保护作用。Ca^{2+}/钙调蛋白依赖性蛋白激酶信号通路激活可改善线粒体功能,增强突触可塑性,发挥抗 AD 的作用[32-33]。cAMP 信号通路通过调控 CREB/BDNF 途径,提高神经元兴奋性,促进记忆形成[34]。Hippo 信号通路通过调控星形胶质细胞 Yes 相关蛋白表达,影响细胞衰老和认知功能[35]。神经活性配体-受体相互作用通路通过调节突触前膜神经递质的释放、突触后膜受体的表达以及神经递质的再摄取等多个环节,发挥神经保护作用。

综上所述,小檗碱复合物通过调节脂质代谢、减轻神经炎症及修复海马神经突触功能等机制,从而发挥改善肥胖大鼠认知功能障碍的作用。

参考文献:

[1]陈颖,李小英. 肥胖领域近十年研究回顾[J]. 中华内科杂志,2024,63(9):821-828.

[2]World Obesity Day Atlases | Obesity Atlas 2024[EB/OL]. [2025-02-27]. https://data.worldobesity.org/publications/cat=22.

[3]TIEMEIER H. Half the body in one model:how obesity impacts the brain[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2021, 106(10):e4284-e4286.

[4]NOWELL J,BLUNT E,GUPTA D,et al. Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease[J]. Ageing Res Rev,2023,89:101979.

[5]WISEMAN S. Liraglutide and learning[J]. Nat Neurosci, 2023,26(10):1660.

[6]HOLSCHER C. Glucagon-like peptide-1 class drugs show clear protective effects in Parkinson's and Alzheimer's disease clinical trials:a revolution in the making? [J]. Neuropharmacology,2024,253:109952.

[7]LI M,ZHOU W J,DANG Y Q,et al. Berberine compounds improves hyperglycemia via microbiome mediated colonic TGR5-GLP pathway in db/db mice[J]. Biomed Pharmacother,2020,132:110953.

[8]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.

[9]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.

[10]FRANCISQUETI F V,MINATEL I O,FERRON A J T,et al. Effect of gamma-oryzanol as therapeutic agent to prevent cardiorenal metabolic syndrome in animals submitted to high sugar-fat diet[J]. Nutrients,2017,9(12):E1299.

[11]ZEINI S,DAVOODIAN N,MOUSAVI S A. Gamma-oryzanol attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment by modulation of hippocampal inflammatory response and glial activation in mice[J]. J Neuroimmunol, 2024,387:578292.

[12]PRZYBELSKI A G,BENDLIN B B,JONES J E,et al. Vitamin B6 and vitamin D deficiency co-occurrence in geriatric memory patients[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2024,16(1):e12525.

[13]CHANDLER P C,VIANA J B,OSWALD K D,et al. Feeding response to melanocortin agonist predicts preference for and obesity from a high-fat diet[J]. Physiol Behav,2005, 85(2):221-230.

[14]黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等. 药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J]. 中国临床药理学与治疗学,2004,9(9):1069-1072.

[15]ZHENG J P,XIE Y Z,REN L J,et al. GLP-1 improves the supportive ability of astrocytes to neurons by promoting aerobic glycolysis in Alzheimer's disease[J]. Mol Metab, 2021,47:101180.

[16]王俊亚,张冬梅. Morris 水迷宫实验的测试方法介绍及注意事项[J]. 现代医药卫生,2012,28(21):3289-3290.

[17]ZHANG D,SHEN C Y,CHEN N G,et al. Long-term obesity impacts brain morphology, functional connectivity and cognition in adults[J]. Nat Ment Health,2025,3(4):466-478.

[18]ARNORIAGA-RODRIGUEZ M,MAYNERIS-PERXACHS J,BUROKAS A,et al. Obesity impairs short-term and working memory through gut microbial metabolism of aromatic amino acids[J]. Cell Metab,2020,32(4):548-560.

[19]BARRON H C,REEVE H M,KOOLSCHIJN R S,et al. Neuronal computation underlying inferential reasoning in humans and mice[J]. Cell,2020,183(1):228-243.

[20] LENG F D, EDISON P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? [J]. Nat Rev Neurol, 2021, 17(3): 157 – 172.
[21] NEHER J J, CUNNINGHAM C. Priming microglia for innate immune memory in the brain [J]. Trends Immunol, 2019, 40(4): 358 – 374.
[22] SINGH D. Astrocytic and microglial cells as the modulators of neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 206.
[23] YANG Y, WU J W, JIA L P, et al. Berberine modulates microglial polarization by activating TYROBP in Alzheimer's disease [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156237.
[24] YANG K, WU J, LI S, et al. NTRK1 knockdown induces mouse cognitive impairment and hippocampal neuronal damage through mitophagy suppression via inactivating the AMPK/ULK1/FUNDC1 pathway [J]. Cell Death Discov, 2023, 9(1): 404.
[25] VOLLOCH V, RITS – VOLLOCH S. Next generation therapeutic strategy for treatment and prevention of Alzheimer's disease and aging – associated cognitive decline: transient, once – in – a – lifetime – only depletion of intraneuronal aβ (i aβ) by its targeted degradation via augmentation of intra – i aβ – cleaving activities of BACE1 and/or BACE2 [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(24): 17586.
[26] ZHANG Z G, CHEN S, JUN S R, et al. MLKL – USP7 – UBA52 signaling is indispensable for autophagy in brain through maintaining ubiquitin homeostasis [J]. Autophagy, 2025, 21(2): 424 – 446.
[27] LIU J L, LI Y, GAO N, et al. Calcium/calmodulin – dependent protein kinase IV regulates vascular autophagy and insulin signaling through Akt/mTOR/CREB pathway in ob/ob mice [J]. J Physiol Biochem, 2022, 78(1): 199 – 211.
[28] FENG X, ZHANG H, MENG L B, et al. Hypoxia – induced acetylation of PAK1 enhances autophagy and promotes brain tumorigenesis via phosphorylating ATG5 [J]. Autophagy, 2021, 17(3): 723 – 742.
[29] PENG Z X, LI X H, LI J, et al. Dlg1 knockout inhibits microglial activation and alleviates lipopolysaccharide – induced depression – like behavior in mice [J]. Neurosci Bull, 2021, 37(12): 1671 – 1682.
[30] LI X W, WANG X J, GUO L, et al. Association between lipocalin – 2 and mild cognitive impairment or dementia: a systematic review and meta – analysis of population – based evidence [J]. Ageing Res Rev, 2023, 89: 101984.
[31] LI J J, XU P F, HONG Y, et al. Lipocalin – 2 – mediated astrocyte pyroptosis promotes neuroinflammatory injury via NLRP3 inflammasome activation in cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. J Neuroinflammation, 2023, 20(1): 148.
[32] MUSTALY – KALIMI S, LITTLEFIELD A M, STUTZMANN G E. Calcium signaling deficits in Glia and autophagic pathways contributing to neurodegenerative disease [J]. Antioxid Redox Signal, 2018, 29(12): 1158 – 1175.
[33] YONG J, SONG J. CaMK Ⅱ activity and metabolic imbalance – related neurological diseases: Focus on vascular dysfunction, synaptic plasticity, amyloid beta accumulation, and lipid metabolism [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 175: 116688.
[34] AMIDFAR M, DE OLIVEIRA J, KUCHARSKA E, et al. The role of CREB and BDNF in neurobiology and treatment of Alzheimer's disease [J]. Life Sci, 2020, 257: 118020.
[35] XU X X, SHEN X Y, WANG J J, et al. YAP prevents premature senescence of astrocytes and cognitive decline of Alzheimer's disease through regulating CDK6 signaling [J]. Aging Cell, 2021, 20(9): e13465.

收稿日期: 2025 – 04 – 12
作者简介: 吕佳璐(1999 –),女,浙江丽水人,医学硕士,研究方向:中西医结合治疗代谢性疾病与认知障碍。
通信作者: 王兵(1967 –),男,河南郑州人,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药治疗代谢性疾病与脑病。E – mail: bingliver@163.com
编辑: 刘凯歌