

# 小檗碱治疗阿尔茨海默病研究进展

张海静 赵春晖 张文生

【摘要】 阿尔茨海默病 (Alzheimer' disease, AD) 是一种以学习、记忆和认知功能障碍为主要表现的中枢神经系统退行性疾病。AD 作为一种异质性的疾病,其致病机理复杂。小檗碱是一种常见的异喹啉类季铵生物碱,作为一种多靶点作用的药物对 AD 的病理具有一定的改善作用。包括改善认知能力、减少  $\beta$  淀粉样蛋白 ( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ ) 产生、抑制 Tau 蛋白的过度磷酸化、抗炎、抗氧化、调节中枢神经递质代谢等。本文总结近年来小檗碱治疗 AD 的有关研究成果,以期对小檗碱防治 AD 提供借鉴。

【关键词】 小檗碱; 阿尔茨海默病;  $\beta$ -淀粉样蛋白; 神经保护; 糖脂代谢

【中图分类号】 R749.1+6 【文献标识码】 A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2017.06.038

**Research progress of berberine in treatment of Alzheimer' s disease** ZHANG Haijing, ZHAO Chunhui, ZHANG Wensheng. *Beijing Area Major Laboratory of Protection and Utilization of Traditional Chinese Medicine, Beijing Normal University, 100088 Beijing, China*

基金项目: 国家自然科学基金(81274118); 科技部“重大新药创制”科技重大专项(2012ZX09103-201); 中央高校基本科研业务费(2015KJJC05)

作者单位: 100088 北京师范大学中药资源保护与利用北京市重点实验室[张海静(博士生)、赵春晖、张文生]; 教育部天然药物工程研究中心[张海静(博士生)、赵春晖、张文生]; 北京师范大学资源学院[张海静(博士生)、赵春晖、张文生]

作者简介: 张海静(1988-), 女, 2014 级在读博士研究生。研究方向: 神经退行性疾病分子机制及神经药理学。E-mail: haijingzhang88@163.com

通信作者: 张文生(1966-), 博士, 教授, 博士生导师。研究方向: 中药神经药理及中药成分次生代谢。E-mail: zws@bnu.edu.cn

Corresponding author: ZHANG Wensheng, E-mail: zws@bnu.edu.cn

**【Abstract】** Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease of the central nervous system characterized by learning, memory and cognition deficit. AD is a heterogeneous disease, the pathogenesis is complex. Berberine is a common isoquinoline alkaloid, and as a multi-target therapeutic drug, it has the effect of improvement on AD. The functions of berberine include improving cognitive functioning, reducing A $\beta$  level, reducing hyperphosphorylated Tau protein level, anti-inflammatory, anti-oxidative stress, regulation of the neurotransmitter metabolism and so on. The recent research achievements of berberine in the treatment of AD are summarized in order to provide reference for the prevention and treatment of berberine in AD.

**【Key Words】** Berberine; Alzheimer's disease; Amyloid  $\beta$ -protein; Neuroprotection; Glucolipid metabolism

小檗碱(berberine, BBR, MW 336.37)又称黄连素,为异喹啉类季铵生物碱,主要见于毛茛科黄连 *Coptis chinensis* Franch 干燥的根茎中。小檗碱临床应用广泛;最早用于治疗痢疾和由细菌感染引起的消化道疾病;随后发现小檗碱除具有抗炎作用外,还有降血糖、降血脂、抗肿瘤和抗血栓等多种药理活性。近几年有研究发现小檗碱对改善 AD 也有良好的作用<sup>[1]</sup>,并且证实小檗碱能够透过血脑屏障在相关脑区发挥神经保护的作用<sup>[2-3]</sup>。本文拟对近年来小檗碱改善 AD 的相关文献进行总结,系统阐述小檗碱抗 AD 作用及分子机制,为进一步深入研究提供思路。

## 1 小檗碱对认知功能的影响

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是以认知功能障碍为主要临床表现的神经退行性疾病。认知功能是指脑加工、储存和提取信息的能力,其生物学基础是脑中神经元的连接和信息传递。研究发现小檗碱在三种不同的 AD 动物模型中均能够改善认知水平和行为能力。3 月龄 TgCRND8 已有明显的 A $\beta$  沉积和认知能力障碍现象。从 2 月龄开始给予小檗碱(25 mg/kg 和 100 mg/kg)灌胃治疗 4 个月后,发现模型小鼠在隐蔽平台和探索试验中显著提高空间记忆能力<sup>[4]</sup>;在海马注射寡聚态 A $\beta$ 1-40(5  $\mu$ g)致痴呆的大鼠模型中,小檗碱(50 mg/kg)灌胃治疗 14 天后,明显缩短痴呆大鼠在 Morris 水迷宫中寻找平台的时间,证实其空间学习和记忆能力得到提高<sup>[5]</sup>;麦芽酚铝(25 mmol/L, 100  $\mu$ L)注射兔脑室内引起脑损伤的模型中,小檗碱(50 mg/kg)灌胃治疗 2 周后,可对其海马退化、体态异常、共济失调和震颤等行为紊乱起到一定的保护作用<sup>[6]</sup>。

## 2 小檗碱改善 AD 的病理及机制

### 2.1 对 A $\beta$ 的作用

老年斑是 AD 的主要病理特征,其核心成分  $\beta$  淀粉样蛋白( $\beta$ -amyloid, A $\beta$ )是由定位于膜结构上的  $\beta$ -淀粉样前体蛋白( $\beta$ -amyloid precursor protein, APP)经  $\beta$ -分泌酶( $\beta$ -site amyloid precursor protein cleaving enzyme1, BACE1)和  $\gamma$ -分泌酶( $\gamma$ -secretase)切割形成的含有 40~43 个氨基酸残基的多肽,主要包括 A $\beta$ 1-40 和 A $\beta$ 1-42 两种。研究证实小檗碱能改变 APP 的代谢过程,减少 A $\beta$  的生成<sup>[7]</sup>。在稳转 APP695 瑞典型突变的 HEK293 细胞中,Zhu 等<sup>[8]</sup>证实小檗碱通过激活 Erk1/2 信号通路抑制 BACE1 的表达,进而减少 A $\beta$ 40/42 的产生。Durairajan 等<sup>[4]</sup>以 N2a-SwedAPP695(小鼠神经母细胞瘤细胞稳定表达人的瑞典突变型 APP)为细胞模型,发现小檗碱通过影响 PI3K/Akt 信号通路磷酸化糖原合成酶激酶 3(glycogen synthase kinase-3, GSK3),磷酸化的 GSK3 能够剂量和时间依赖性的抑制 APP 的磷酸化水平,进而影响 APP 的剪切,减少 A $\beta$  的生成。另外,胰岛素降解酶(insulin degrading enzyme, IDE)是降解和清除 A $\beta$  的关键酶,上调 IDE 的表达可促进 A $\beta$  的降解。通过立体定位向大鼠两侧海马注射寡聚态的 A $\beta$ 1-40 后,小檗碱(50 mg/kg)灌胃治疗 14 天,检测大鼠海马区 IDE 的 mRNA 和蛋白表达水平,发现小檗碱可上调 IDE 的表达,增强 A $\beta$  的清除<sup>[9]</sup>。而 Durairajan 等<sup>[4]</sup>在对 TgCRND8 转基因小鼠大脑的研究中发现,小檗碱对 A $\beta$  降解酶脑啡肽酶和 IDE 的表达水平并无显著影响。因此,小檗碱是否通过上调 IDE 的表达而促进 A $\beta$  的降解,还有待进一步研究。

## 2.2 对 Tau 的作用

神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)是 AD 发病过程中另一个典型病理变化。NFTs 主要由双股螺旋纤维(paired helical filament, PHF) Tau 蛋白的过度磷酸化所致。AD 患者脑内 Tau 蛋白磷酸化程度高出常人 3~4 倍,其机制与多种蛋白激酶(GSK3、Cdk5、MAPK、PKA、CaMK II)和磷酸酶(PP-2A、PP-1、PP-5、PP-2B)代谢失衡有关<sup>[10]</sup>。过度磷酸化的 Tau 蛋白降低马达蛋白在微管上的吸附力和神经细胞轴突的运输能力,导致神经元功能损伤。小檗碱可恢复由花萼海绵诱癌素(Calyculin A, CA)引起的 GSK3 $\beta$ (Ser9 和 Y216)磷酸化异常和 PP2A 活性降低,促使去磷酸化的 Tau(Tau1)蛋白表达上调,磷酸化的 Tau(pS396、pS404、pT205、pT231)蛋白表达下调<sup>[11]</sup>,其作用机制与小檗碱影响 PI3K/Akt 信号通路、抑制 GSK3 活性,从多个位点降低 Tau 蛋白(Ser202、Ser396、Ser404、Thr205、Thr231)的磷酸化水平有关<sup>[4]</sup>。进一步研究发现小檗碱通过降低神经细丝(neurofilaments, NFs)的磷酸化水平和提高 NFs 的轴突运输速率对 Calyculin A 引起的轴突病变起到保护作用<sup>[12]</sup>。因此,小檗碱通过降低 Tau 蛋白的磷酸化水平,发挥防治 AD 的作用。

## 2.3 抗炎症的作用

炎症反应贯穿 AD 的整个发病过程。 $A\beta$  淀粉样肽和细胞外聚集的  $A\beta$  斑块可诱导小胶质细胞激活,产生白介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- $\alpha$ )及趋化因子,从而促进炎症反应和神经细胞变性。研究证实小檗碱可通过抑制炎症反应来防治 AD。小檗碱灌胃治疗 TgCRND8 转基因小鼠后会显著降低小胶质细胞和星形胶质细胞增生<sup>[4]</sup>。小檗碱拮抗  $A\beta$ 25-35 引起的 SH-SY5Y 细胞炎症损伤,其保护机制可能与抑制其炎症因子 TNF- $\alpha$  及其 I 型受体的表达有关<sup>[13]</sup>。进一步研究发现小檗碱通过影响 MAPK 和 Akt 信号通路,降低 I- $\kappa$ B 磷酸化水平,减少 NF- $\kappa$ B 入核,从而减少炎症因子 IL-6、单核细胞趋化因子 1、COX-2 和诱导型 NO 合酶的表达<sup>[14]</sup>。

## 2.4 抗氧化应激的作用

AD 的发病基础与氧化应激密切相关。氧化应激是指体内氧化与抗氧化作用失衡,产生大量的氧化中间产物,其中活性氧(reactive oxygen species, ROS)和活性氮(reactive nitrogen species, RNS)是引起蛋白质和脂质氧化损伤的重要因素。研究发现

小檗碱可清除 NO 和过氧硝酸盐(ONOO<sup>-</sup>),其中 NO 和超氧化物阴离子自由基反应产生的过氧硝酸盐与  $A\beta$  的形成和聚集有关<sup>[15]</sup>。另外研究证实小檗碱能够抑制磺基同型半胱氨酸和 Calyculin A 导致的氧化应激,降低 ROS 和丙二醛的含量,提高谷胱甘肽的含量和超氧化物歧化酶的酶活性<sup>[11,16]</sup>。

## 3 小檗碱对中枢神经递质的影响

AD 患者脑内伴有多种神经递质紊乱,其中以乙酰胆碱(acetylcholine, ACh)的缺失最为突出。ACh 是中枢胆碱能神经系统中与学习和记忆密切相关的神经递质。胆碱酯酶(cholinesterase, ChE)依其催化底物的特异性分为乙酰胆碱酯酶(acetylcholinesterase, AChE)和丁酰胆碱酯酶(butyrylcholinesterase, BuChE),胆碱酯酶催化乙酰胆碱的水解反应,其活性增高会导致乙酰胆碱丢失,认知功能障碍程度与 ACh 降低水平呈正向关系,目前治疗 AD 的药物主要为 AChE 抑制剂<sup>[17]</sup>。研究表明小檗碱对 AChE 有抑制作用,在 0.44  $\mu$ mol/L<sup>[18]</sup>、0.58  $\mu$ mol/L<sup>[19]</sup>和 0.37  $\mu$ mol/L<sup>[20]</sup>浓度是即表现出抑制效果。进一步通过等温滴定量热法和荧光光谱实验发现,在 AChE 上存在一个小檗碱的独立结合位点,其结合会使 AChE 蛋白的构象发生轻微的变化,从而影响酶活性<sup>[21]</sup>。目前一些研究表明,通过对小檗碱的结构进行改造,合成一系列衍生物,可获得更好的抑制效果<sup>[22-23]</sup>。另外,小檗碱对 BuChE 也有抑制作用(IC<sub>50</sub> = 3.44  $\mu$ mol/L 或 18.2  $\mu$ mol/L),但效果不如对 AChE 明显<sup>[18,20]</sup>。

学习记忆的过程不仅与中枢胆碱能神经系统相关,与单胺类神经递质去甲肾上腺素(noradrenaline, NE)、多巴胺(dopamine, DA)和 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)也密切相关。在 AD 患者脑内常伴有 NE、DA 和 5-HT 的减少。单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)主要存在于细胞内线粒体外膜上,是细胞内参与胺类物质代谢的主要酶类,分为 A、B 两型,其代谢底物各有不同。在脑内,MAO-A 主要存在于肾上腺素能神经元内,而 MAO-B 主要存在于 5-羟色胺能神经元和神经胶质细胞中,两种类型的酶对 DA 都有代谢作用。研究证实小檗碱对 MAO-A 和 MAO-B 均有抑制作用,且 IC<sub>50</sub> 的值分别是 126  $\mu$ mol/L<sup>[24]</sup>和 98.2  $\mu$ mol/L<sup>[25-26]</sup>,据此推测小檗碱可作为 MAO 抑制剂,成为治疗 AD 的另一个作用靶点。另外,

Yu 等<sup>[27]</sup>研究发现黄连解毒汤及其主要成分小檗碱在体外通过抑制吲哚胺-2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)的活性,一方面抑制色氨酸的犬尿氨酸分解途径,减少兴奋性毒素喹啉酸(quinolinic acid, QUIN)的产生,另一方面保证足够的色氨酸进入 5-HT 途径,产生 5-HT 来达到治疗 AD 的目的。

#### 4 小檗碱对糖、脂代谢的影响

研究表明糖、脂代谢紊乱与 AD 的发生发展有明确的相关性。临床研究证实小檗碱具有调节血糖、血脂的作用。因此,通过调节糖、脂代谢及其相关信号通路是小檗碱防治 AD 的另一种可能途径。

##### 4.1 小檗碱对糖代谢的影响

葡萄糖是中枢神经系统的主要能量来源,胰岛素是糖代谢和能量代谢的主要调控者。在死亡 AD 患者的脑组织中胰岛素信号通路相关分子,包括胰岛素、胰岛素样生长因子、胰岛素受体、胰岛素受体底物的表达较正常人明显降低。脑组织中葡萄糖利用率降低和能量代谢不足与 AD 的发生发展密切相关。因此,Steen 提出了 AD 为“Ⅲ型糖尿病”的假说来说明 AD 的发病机制<sup>[28]</sup>。二甲双胍和胰岛素鼻内用药均能使糖尿病患者罹患 AD 的风险显著降低<sup>[29-30]</sup>。小檗碱通过调节 AMPK 和 PI3K/Akt 信号通路不仅有降糖的功效,还能促进胰岛  $\beta$  细胞分泌胰岛素,调节葡萄糖的吸收、转运和利用,增加胰岛素的敏感性,改善胰岛素抵抗<sup>[31-35]</sup>。因此,推测小檗碱可通过调节血糖及其信号通路,防治 AD 的发生发展。

##### 4.2 小檗碱对脂代谢的影响

流行病学研究表明高胆固醇血症与 AD 发病密切相关,认为胆固醇在  $A\beta$  的形成中扮演重要的角色,降低胆固醇的药物具有治疗 AD 的潜在作用<sup>[36-38]</sup>。小檗碱一方面降低高脂血症患者血清总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白胆固醇的浓度<sup>[39]</sup>,影响脂质代谢相关基因过氧化物酶体增殖物激活受体  $\alpha$  和肉碱棕榈酰基转移酶 IA 的表达<sup>[40]</sup>;另一方面,小檗碱是 AMPK $\alpha$  亚基 Thr172 磷酸化的强诱导因子,通过激活 AMPK 使胆固醇和脂肪酸合成的关键酶羟甲基戊二酸单酰 CoA 还原酶和乙酰 CoA 羧化酶磷酸化并失活,从而抑制胆固醇和脂肪合成<sup>[32]</sup>;另外,小檗碱通过激活信号调节激酶 Erk 提高低密度脂蛋白受体(low-density lipoprotein

receptor, LDLR) mRNA 的稳定性,增加 LDLR 的合成,降低胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平<sup>[39]</sup>。临床研究证实,他汀类药物具有防治 AD 发生、发展的作用<sup>[41]</sup>,小檗碱是否通过调节血脂代谢,防治 AD 的发生发展,值得深入研究。

#### 5 结语

AD 作为一种异质性疾病,其发病机理十分复杂。小檗碱具有改善认知能力、减少  $A\beta$  产生、抑制 Tau 蛋白的过度磷酸化、抗炎、抗氧化、抑制 ChE 及 MAO 活性等作用。研究涉及多个方面,但都缺乏深入研究。值得一提的是小檗碱通过调节糖、脂代谢,防治 AD 的发生、发展将是小檗碱一个新的研究方向。

#### 参 考 文 献

- [1] Yao J, Kong W, Jiang J. Learning from berberine: Treating chronic diseases through multiple targets[J]. *Sci China Life Sci*, 2015, 58(9):854.
- [2] Wang X, Wang R, Xing D, 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.
- [3] Wang X, Xing D, Wang W, et al. Pharmacokinetics of berberine in rat thalamus after intravenous administration of Coptidis rhizoma extract[J]. *Am J Chin Med*, 2005, 33(6):935.
- [4] Durairajan S S, Liu L F, Lu J H, et al. Berberine ameliorates beta-amyloid pathology, gliosis, and cognitive impairment in an Alzheimer's disease transgenic mouse model[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(12):2903.
- [5] Zhu F, Qian C. Berberine chloride can ameliorate the spatial memory impairment and increase the expression of interleukin-1 beta and inducible nitric oxide synthase in the rat model of Alzheimer's disease[J]. *BMC Neurosci*, 2006, 7:78.
- [6] Panahi N, Mahmoudian M, Mortazavi P, et al. Effects of berberine on beta-secretase activity in a rabbit model of Alzheimer's disease[J]. *Arch Med Sci*, 2013, 9(1):146.
- [7] 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.
- [8] Zhu F, Wu F, Ma Y, et al. Decrease in the production of beta-amyloid by berberine inhibition of the expression of beta-secretase in HEK293 cells[J]. *BMC Neurosci*, 2011, 12:125.
- [9] 朱飞奇, 马英, 孙永安, 等. 小檗碱对阿尔茨海默病大鼠模型胰岛素降解酶表达的影响[J]. *中华神经医学杂志*, 2010, 9(12):1201.
- [10] Gong C X, Liu F, Grundke-Iqbal I, et al. Dysregulation of protein phosphorylation/dephosphorylation in Alzheimer's disease: a therapeutic target[J]. *J Biomed Biotechnol*, 2006, 2006(3):31825.
- [11] Yu G, Li Y, Tian Q, et al. Berberine attenuates calyculin A-



- induced cytotoxicity and Tau hyperphosphorylation in HEK293 cells[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24(3): 525.
- [12] Liu X, Zhou J, Abid M D, et al. Berberine attenuates axonal transport impairment and axonopathy induced by Calyculin A in N2a cells[J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e93974.
- [13] 许旌, 张洪, 杨帆, 等. 小檗碱对 A $\beta$ -(25-35) 致 SH-SY5Y 细胞株炎症反应中 TNF- $\alpha$  及 I 型受体表达的干预作用[J]. *中国中药杂志*, 2013, 38(9): 1327.
- [14] Jia L, Liu J, Song Z, et al. Berberine suppresses amyloid-beta-induced inflammatory response in microglia by inhibiting nuclear factor-kappaB and mitogen-activated protein kinase signalling pathways[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2012, 64(10): 1510.
- [15] Ji H F, Shen L. Berberine: a potential multipotent natural product to combat Alzheimer's disease [J]. *Molecules*, 2011, 16(8): 6732.
- [16] Chen M, Tan M, Jing M, et al. Berberine protects homocysteic acid-induced HT-22 cell death: involvement of Akt pathway[J]. *Metab Brain Dis*, 2015, 30(1): 137.
- [17] Munoz-Torrero D. Acetylcholinesterase inhibitors as disease-modifying therapies for Alzheimer's disease [J]. *Curr Med Chem*, 2008, 15(24): 2433.
- [18] Jung H A, Min B S, Yokozawa T, et al. Anti-Alzheimer and antioxidant activities of Coptidis Rhizoma alkaloids[J]. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32(8): 1433.
- [19] Ingkaninan K, Phengpa P, Yuenyongsawad S, et al. Acetylcholinesterase inhibitors from *Stephania venosa tuber*[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2006, 58(5): 695.
- [20] Huang L, Luo Z, He F, et al. Berberine derivatives, with substituted amino groups linked at the 9-position, as inhibitors of acetylcholinesterase/butrylcholinesterase[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20(22): 6649.
- [21] Xiang J, Yu C, Yang F, et al. Conformation-activity studies on the interaction of berberine with acetylcholinesterase: Physical chemistry approach[J]. *Progress in Natural Science*, 2009, 19(12): 1721.
- [22] Su T, Xie S, Wei H, et al. Synthesis and biological evaluation of berberine-thiophenyl hybrids as multi-functional agents: Inhibition of acetylcholinesterase, butrylcholinesterase, and A $\beta$  aggregation and antioxidant activity [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(18): 5830.
- [23] Shan W J, Huang L, Zhou Q, et al. Synthesis, biological evaluation of 9-N-substituted berberine derivatives as multi-functional agents of antioxidant, inhibitors of acetylcholinesterase, butrylcholinesterase and amyloid-beta aggregation [J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(12): 5885.
- [24] Kong L D, Cheng C H, Tan R X. Monoamine oxidase inhibitors from rhizoma of *Coptis chinensis* [J]. *Planta Med*, 2001, 67(1): 74.
- [25] Castillo J, Hung J, Rodriguez M, et al. LED fluorescence spectroscopy for direct determination of monoamine oxidase B in-activation[J]. *Anal Biochem*, 2005, 343(2): 293.
- [26] Carradori S, D'Ascenzio M, Chimenti P, et al. Selective MAO-B inhibitors: a lesson from natural products [J]. *Mol Divers*, 2014, 18(1): 219.
- [27] Yu C J, Zheng M F, Kuang C X, et al. Oren-gedoku-to and its constituents with therapeutic potential in Alzheimer's disease inhibit indoleamine 2, 3-dioxygenase activity in vitro [J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22(1): 257.
- [28] Steen E, Terry B M, Rivera E J, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2005, 7(1): 63.
- [29] Whitmer R, Quesenberry Jr C, Allison J, et al. Anti-hyperglycemic therapy and risk of dementia: A new user cohort study [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2013, 9(4, Supplement): 136.
- [30] Novak V, Milberg W, Hao Y, et al. Enhancement of vasoreactivity and cognition by intranasal insulin in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(3): 751.
- [31] Leng S H, Lu F E, Xu L J. Therapeutic effects of berberine in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2004, 25(4): 496.
- [32] Lee Y S, Kim W S, Kim K H, et al. Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states [J]. *Diabetes*, 2006, 55(8): 2256.
- [33] Turner N, Li J Y, Gosby A, et al. Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: a mechanism for the action of berberine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action[J]. *Diabetes*, 2008, 57(5): 1414.
- [34] Xie X, Li W, Lan T, et al. Berberine ameliorates hyperglycemia in alloxan-induced diabetic C57BL/6 mice through activation of Akt signaling pathway[J]. *Endocr J*, 2011, 58(9): 761.
- [35] 陈广, 陆付耳, 王增四, 等. 小檗碱改善 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗与 PI-3K, GLUT4 蛋白相关性的研究[J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(8): 1007.
- [36] Koudinov A R, Berezov T T, Koudinova N V. Cholesterol and Alzheimer's disease: is there a link [J]. *Neurology*, 2002, 58(7): 1135.
- [37] Refolo L M, Pappolla M A, Lafrancois J, et al. A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2001, 8(5): 890.
- [38] Wolozin B. Cholesterol and the biology of Alzheimer's disease [J]. *Neuron*, 2004, 41(1): 7.
- [39] Kong W, Wei J, Abidi P, et al. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins[J]. *Nat Med*, 2004, 10(12): 1344.
- [40] 师凌云, 田蜜, 常伟, 等. 小檗碱对脂质代谢相关基因 PPAR $\alpha$  和 CPT1A 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(11): 1461.
- [41] Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(10): 688.

(收稿日期: 2016-12-10)

(本文编辑: 禹佳)