

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.
Li HY, Lan R, Tang C, et al. Research progress on the mechanism of berberine in the prevention and treatment of Parkinson's disease [J]. Chin J Comp Med, 2024, 34(12): 96–101.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.12.011

小檗碱防治帕金森病的作用机制研究进展

李泓宇^{1,2}, 兰瑞^{1*}, 唐琛^{1,2}, 刘双^{1,2}, 张勇³, 沈晓明¹

(1. 河南中医药大学第一附属医院脑病中心, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000;
3. 郑州大学第三附属医院, 郑州 450000)

【摘要】 帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种主要影响中老年人的神经退行性疾病。其主要的临床表现包括静止性震颤、运动迟缓、肌强直以及平衡障碍等特征。小檗碱是一种天然的异喹啉生物碱。在过去的十年里,许多研究报道了小檗碱在一系列疾病的生理病理过程中发挥至关重要的作用,并发现了小檗碱通过不同的途径在PD发生发展中发挥着积极的作用。本文系统性综述了小檗碱防治PD的作用机制及研究现状,为未来小檗碱在PD临床应用及治疗提供一定的参考。

【关键词】 帕金森病;小檗碱;发病机制;α-突触核蛋白

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 12-0096-06

Research progress on the mechanism of berberine in the prevention and treatment of Parkinson's disease

LI Hongyu^{1,2}, LAN Rui^{1*}, TANG Chen^{1,2}, LIU Shuang^{1,2}, ZHANG Yong³, SHEN Xiaoming¹

(1. Encephalopathy Center, the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China. 2. the First Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000. 3. the Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease that primarily affects middle-aged and older adults. Its main clinical manifestations include resting tremor, bradykinesia, myotonia, and balance disorders. Berberine is a naturally occurring isoquinoline alkaloid. Several studies over the previous decade have reported that berberine plays a crucial role in the pathophysiologic processes of a range of diseases, including playing an active role in the development of PD via different pathways. This paper systematically reviews the mechanism of action of berberine in the prevention and treatment of PD and the current status of research, to provide references for the future clinical application of berberine for the treatment of PD.

【Keywords】 Parkinson's disease; berberine; pathogenesis; α-synuclein

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81973618, 81503422); 河南省高等学校重点科研项目(25A360005); 2024年度河南省科技研发计划联合基金项目(242301420094); 河南省自然科学基金项目(202300410399); 河南省中医药科学研究专项课题(2022JDZX090)。

【作者简介】 李泓宇(1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合临床防治脑病基础。E-mail: lihongyu03042022@163.com

【通信作者】 兰瑞(1984—), 女, 博士, 主任医师, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合神经病学相关临床及实验。

E-mail: lanrui2121@163.com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经退行性疾病,在神经退行性疾病中的发病率仅次于阿尔茨海默病^[1]。该疾病对全球数百万人的生活质量造成了巨大的影响,并且预计在未来的 30 年内发病率将会增长至 2 倍^[2]。它是由于中脑黑质的多巴胺能神经元逐渐丧失,路易体的形成和异常 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)聚集所造成的一种神经变性疾病^[3]。对于 PD 的治疗,目前主要采用药物左旋多巴治疗,以缓解症状为主要目的,左旋多巴是目前世界上公认的最有效的抗 PD 的药物^[4]。但长期服用左旋多巴会产生抗药性与不良反应。因此,迫切需要寻找并开发能够有效防治 PD 的新药物。在这一领域中,中草药的活性成分因其悠久的历史,为 PD 及其相关症状的治疗提供了潜在的途径^[5]。小檗碱是一种异喹啉生物碱,其能够参与并调节中枢神经系统疾病相关的多种分子途径,并且有研究表明,小檗碱可以通过肠道菌群调节脑内多巴胺水平,从而改善 PD 的症状^[6]。此外,小檗碱还能够穿越血脑屏障,靶向线粒体,这为小檗碱作为抗 PD 药物提供了一定的科学依据^[7]。因此小檗碱具有防治 PD 的潜力。本文综述了近年来小檗碱防治 PD 相关机制的文献证据,以期 PD 防治领域提供更多的选择。

1 PD 的发病机制

有研究表明, α -Syn 是一种与 PD 发病机制密切相关的蛋白质^[8]。在 PD 中, α -Syn 的错误折叠和异常聚集是多巴胺神经元变性的重要原因。 α -Syn 聚集体的形成过程包括初级成核、延伸和次级成核。初级成核是 α -Syn 单体通过自组装缓慢形成寡聚体的过程,而次级成核是指原纤维催化 α -Syn 单体聚集,形成的纤维又断裂产生新的聚集核^[9]。 α -Syn 聚集体可以通过多种机制产生细胞毒性,包括神经炎症、线粒体功能障碍、细胞凋亡和肠道菌群紊乱^[10]。 α -Syn 参与 PD 的发病机制与神经胶质细胞密切相关。星形胶质细胞可以摄取神经元分泌的 α -Syn 并表现出炎症反应^[11]。 α -Syn 聚集体又可通过 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4) 依赖性途径激活神经胶质细胞,导致促炎细胞因子增加,进而导致神经元死亡^[12]。除此之外,PD 的发病机制还与线粒体障碍有关。多项研究表明, α -Syn 聚集体会损害线粒体复合物 I^[13]。 α -Syn 聚集体根据复合物 I 破坏呼吸链,诱导 ATP 合酶的选择性氧化和线粒体脂质过氧化,从而促进渗透过渡孔的打

开,导致线粒体肿胀并最终导致细胞死亡,加重 PD 的发生发展^[14]。除上述毒性机制外, α -Syn 聚集体可引起细胞凋亡。 α -Syn 聚集体可诱导自由金属离子的活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生,导致内源性谷胱甘肽减少和神经元死亡。富含 β 片的 α -Syn 聚集体与脂质膜相互作用,以铁依赖性方式导致异常的钙内流和脂质过氧化^[15]。有趣的是,肠道菌群的紊乱也会加重 PD 的发生发展,PD 患者的肠黏膜中粪芽孢杆菌减少,肠道菌群增多,这种肠道菌群平衡被打破后易向发炎表型转变,这种微生物失衡会造成肠黏膜不完整和肠屏障功能障碍,这些反应可直接升高血液中细菌代谢产物(如内毒素)水平,引发中枢神经系统炎症反应,促进病理性 α -Syn 积累,引发中枢神经系统持续炎症反应,最终促进 PD 的发生和发展^[16]。

2 小檗碱的概述

小檗碱作为中药黄连的主要活性成分,具备显著的生物活性^[17]。黄连作为一种历史悠久的传统中药,被广泛用于治疗包括炎症性疾病在内的多种病症^[18]。小檗碱的抗炎机制及其在医药领域的应用,是当前中医药现代化研究的关键方向之一。有研究发现,最早使用小檗碱作为药物的记录可追溯到公元 200 年的《神农本草经》一书中^[19],它是一种衍生自异喹啉生物碱的季铵盐,摩尔质量为 336.36 g/mol,化学式为 $C_{20}H_{18}NO_4^+$ (图 1)。它是一种黄色结晶粉末,无臭,能轻易溶于沸水,不溶于冷水,微溶于乙醇或甲醇等有机溶剂^[20]。小檗碱因其能有效改善肠道菌群结构、保护慢性腹泻患者受损的黏膜屏障而受到广泛关注^[21]。随着科学研究的深入,越来越多的证据显示,小檗碱可能对包括 PD、阿尔

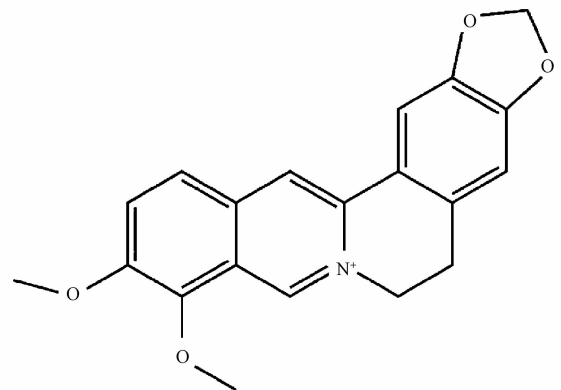


图 1 小檗碱化学式

Figure 1 Chemical formula of berberine

茨海默病和蛛网膜下腔出血在内的多种中枢神经系统疾病具有保护神经的作用^[22]。尽管小檗碱在 PD 中的具体作用机制还未完全明了,但一些研究指出,它可能通过降低炎症反应、抑制氧化应激、促进线粒体自噬、抑制细胞凋亡、调整肠道微生物群落功能等发挥作用^[23-25]。

3 小檗碱治疗 PD 作用机制研究

最近研究发现,小檗碱在许多中枢神经系统疾病中均发挥着治疗作用,如阿尔茨海默病、脑卒中、抑郁症、精神分裂症、癫痫和焦虑症^[26]。有研究认为,小檗碱对 PD 的治疗作用与抗炎、抗氧化应激、调节自噬、抑制细胞凋亡及调节肠道菌群等机制有关^[27-28]。

3.1 抗炎

神经炎症直接或间接参与 PD 的发病机制^[29]。研究发现,PD 患者常伴有肠道炎症,而小檗碱可以降低许多肠道炎症因子,如白介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、白介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α)、核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 的产生及小胶质细胞的活化^[30]。而 Li 等^[3]则通过临床试验证实小檗碱可以显著改善 PD 患者的肠道炎症水平。这可能是由于小檗碱是从黄连、黄柏、松针等多种中药中提取的异喹啉生物碱,其有效成分可以减轻非甾体抗炎药和慢性应激引起的肠黏膜损伤,减少体内炎症介质的表达。此外,Negahdar 等^[31]采用单侧纹状体注射 6-羟基多巴胺氢溴酸盐 (6-hydroxydopamine hydrobromide, 6-OHDA) 的方法,构建大鼠 PD 模型,在注射后 25 d,开始对模型大鼠以 24 mg/kg 的小檗碱进行腹腔注射治疗。研究结果表明,经小檗碱处理后的大鼠显示出 6-OHDA 诱导的神经炎症得到了显著缓解,这一发现为小檗碱在 PD 治疗中的潜在应用提供了一定的科学依据。有趣的是,蛋白酶体抑制剂硼替佐米可通过激活 NF- κ B、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 细胞因子引起炎症,而经小檗碱治疗后,这些细胞因子被抑制,神经炎症得到缓解^[32]。综上所述,小檗碱能够抑制 PD 中多种促炎症因子的表达,从而为 PD 的治疗提供广阔的空间。

3.2 抗氧化应激

氧化应激是指 ROS 过度积累导致氧化剂和抗氧化剂失衡,氧化应激反应会导致线粒体功能障碍和溶酶体功能障碍,最终诱发 PD 的发生发展^[24]。有研究表明,低剂量小檗碱对改善多巴胺能神经元

变性有良好的效果。Sadeghnia 等^[33]发现小檗碱可保护 PC12 细胞免受 6-OHDA 诱导的细胞毒性和细胞凋亡,并且进一步的实验发现,低剂量小檗碱(最高 200 μ mol)可以通过上调 PI3K/AKT/Bcl-2 信号通路来促进细胞存活和抗氧化作用。另外,在 PD 斑马鱼模型研究中也得出相同的结论,低剂量小檗碱 (50 μ g/mL) 可减轻 6-OHDA 诱导的斑马鱼多巴胺能神经元丧失和运动功能减退,而高剂量小檗碱 (100 μ g/mL) 则无明显效果^[26]。除此之外,小檗碱能抑制 6-OHDA 诱导的 SH-SY5Y 细胞神经毒性,并能减弱 MPTP 诱导的黑质纹状体 DA 神经元变性并且可以通过抗氧化作用来抵抗鱼藤酮诱导的神经毒性并激活 PI3K/AKT 信号通路^[34]。而且小檗碱治疗降低了一氧化氮 (nitric oxide, NO) 和脂质过氧化 (lipid peroxidation, LPO) 水平,增强了抗氧化能力,增强了线粒体酶活性 (如琥珀酸脱氢酶、ATP 酶和电子传递链),并减少了纹状体神经炎症及氧化应激反应^[35]。

3.3 调节自噬

自噬是细胞内一种主要的降解系统,也是维持细胞和生物体稳态的核心分子途径^[36]。研究表明,自噬的激活可以显著减轻神经炎症,从而减轻 PD 的发生发展^[37]。有研究表明,自噬在调节 NLRP3 炎症小体的激活中发挥着重要作用^[38]。Huang 等^[27]研究发现 3-MA 是一种自噬抑制剂,而小檗碱与 3-MA 具有协同作用。表明小檗碱抑制 NLRP3 炎症小体的作用机制可能归因于自噬的增强,增强自噬可以促进自噬降解从而抑制 NLRP3 炎症小体的产生^[39]。Kim 等^[25]在 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠中,MPTP 注射增加了在海马体中 Bax/Bcl-2 的比值和天冬氨酸蛋白水解酶 (cysteiny aspartate specific proteinases, caspase) 的表达,而小檗碱给药后自噬减少。此外,小檗碱可抑制 6-OHDA 诱导的细胞死亡,并增加血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达,最终保护 PD 多巴胺能神经元,延缓 PD 的发展^[40]。而且小檗碱还可阻止 PD 炎症过程中 NLRP3 炎症小体的激活,恢复自噬活性以保护多巴胺神经元^[27]。综上所述,小檗碱可逆转自噬功能障碍并达到神经保护的作用,这可能会为 PD 提供一种新的治疗思路。

3.4 调节肠道菌群

PD 的发生发展与肠道菌群的失调密切相关^[41]。Nagatsu 等^[42]通过临床试验采集了 28 名受

试者的血液和粪便样本作为基线。然后将小檗碱(0.5 g,每天两次)口服给受试者 8 周,然后采集样本(血液和粪便样本)。结果进一步证实,肠球菌可能是肠道中多巴胺生物合成的一个比较重要的种属,小檗碱可能通过肠道细菌促进体内多巴胺水平。有研究指出小檗碱在 PD 治疗中的潜在应用可能涉及其类似维生素作用,通过促进肠道菌群中左旋多巴的生物合成,进而发挥其治疗作用^[43]。而在小鼠动物实验中,口服小檗碱 200 mg/kg 后可通过增强肠球菌中的 TH 活性和促进 PD 小鼠模型肠道中左旋多巴的产生来增加大脑中多巴胺分泌量,从而改善 PD 震颤及平衡等症状。Zhou 等^[44]通过体外实验研究发现,在体外用小檗碱(10 和 20 μg/mL)处理肠道细菌 24 h,增加了其多巴胺的产生。小檗碱通过触发肠道微生物群中四氢生物蝶呤的生物合成来增强 TH 产生左旋多巴,随后导致脑多巴水平升高,从而改善 MPTP 诱导的 PD 小鼠的大脑功能。综上所述,调节肠道菌群可以有效改善 PD 多巴胺神经元变性,为 PD 的防治提供新的思路。

3.5 抑制细胞凋亡

细胞凋亡会诱导神经元死亡,也是导致 PD 发病的重要机制之一^[45]。Zhang 等^[26]发现 1 μmol 小檗碱保护 PC12 细胞免受 6-OHDA 诱导的细胞毒性和细胞凋亡,而相对 16 μmol 的小檗碱未显示出神经保护活性。而 Tseng 等^[35]研究发现小檗碱在鱼藤酮暴露前 1 h 以 30 mg/kg 剂量口服给药 C57BL/6J 帕金森小鼠,结果显示小檗碱可有效减轻鱼藤酮诱导的运动障碍并减少了纹状体神经炎症和细胞凋亡标志物的产生。此外,经 1-甲基-4-苯基吡啶(1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP+)处理的 MN9D 细胞可模拟 PD 的细胞模型,而小檗碱的预处理能够显著减轻 MPP+诱导的细胞损伤,并且能够逆转 MPP+对 MN9D 细胞增殖的抑制作用,减轻细胞凋亡反应。这一发现揭示了小檗碱是通过参与调节 PD 细胞凋亡反应机制来发挥神经保护作用^[46]。Páramo 等^[47]在 MPP+处理 MN9D 细胞的实验中也得到同样的结果,观察到钙蛋白酶(calpain, CAPN)的表达水平显著升高,这表明 MPP+可能通过促进 calpain 的表达来诱导细胞凋亡。后续实验通过小檗碱的干预处理,发现 CAPN 的表达水平得到了显著的抑制,这表明小檗碱对 PD 具有潜在的神经保护作用,能够减轻 MPP+诱导的神经损伤。这些发现表明,小檗碱可以通过多种途径参与 PD 神经元

细胞的凋亡过程。

4 总结与展望

小檗碱作为一种广泛存在于黄连、黄柏、三颗针等传统草药中的活性成分,已被多项研究证实具有对 PD 具有防治作用。这些作用可能通过多种机制实现,包括抑制神经炎症、抗氧化应激、抑制神经细胞凋亡、调节自噬过程以及调节肠道菌群等。然而,目前关于小檗碱防治 PD 作用的研究存在一定的局限性。首先,现有的实验研究在观察指标和信号通路方面相对单一,缺乏全面性。为了更准确地评估小檗碱对 PD 的影响,未来研究应综合运用基因组学、代谢组学、转录组学、蛋白质组学及影像组学等多组学分析技术,通过多维度的研究方法,全面地揭示小檗碱及其生物活性成分在分子层面的作用机制,从而为理解其在生物体内的作用提供一定的科学依据。小檗碱的用药安全一直是值得关注的问题,研究表明,小檗碱的不良反应通常较少,但口服后可能出现恶心、呕吐、皮疹和发热等症状。在某些情况下,还可能引起便秘、周围神经炎等。值得注意的是,小檗碱可能导致 B 族维生素吸收障碍,因此长期使用需要谨慎^[48]。鉴于小檗碱在 PD 治疗中的潜在价值,其防治 PD 的作用值得进一步探究。未来的研究方向应结合临床与基础医学,通过更为严谨的临床试验和基础实验,评估小檗碱作为 PD 治疗新策略的可能性,探索其成为防治 PD 的潜在突破点。

参考文献:

[1] HAYES M T. Parkinson's disease and Parkinsonism [J]. 2019, 132(7): 802-807.

[2] DOVONOU A, BOLDUC C, SOTO LINAN V, et al. Animal models of Parkinson's disease: bridging the gap between disease hallmarks and research questions [J]. Transl Neurodegener, 2023, 12(1): 36.

[3] LI J, MENG P, ZHANG J, 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.

[4] DEUSCHL G, BEGHI E, FAZEKAS F, et al. The burden of neurological diseases in Europe: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet Public Health, 2020, 5(10): e551-e567.

[5] LIN C H, WU Y R, CHAO C Y, et al. Protective effects of *Coptis chinensis* rhizome extract and its constituents (berberine, coptisine, and palmatine) against α-Synuclein neurotoxicity in dopaminergic SH-SY5Y cells [J]. Biol Pharm Bull, 2024, 47

- (4): 827–839.
- [6] WANG Y, TONG Q, MA S R, et al. Oral berberine improves brain dopa/dopamine levels to ameliorate Parkinson's disease by regulating gut microbiota [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 77.
 - [7] WANG L, SHENG W, TAN Z, et al. Treatment of Parkinson's disease in Zebrafish model with a berberine derivative capable of crossing blood brain barrier, targeting mitochondria, and convenient for bioimaging experiments [J]. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 2021, 249: 109151.
 - [8] MEHRA S, SAHAY S, MAJI S K. α -Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, 1867(10): 890–908.
 - [9] WANG J, DAI L, CHEN S, et al. Protein-protein interactions regulating α -Synuclein pathology [J]. *Trends Neurosci*, 2024, 47(3): 209–226.
 - [10] TOFARIS G K. Initiation and progression of α -Synuclein pathology in Parkinson's disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2022, 79(4): 210.
 - [11] LEE H J, SUK J E, PATRICK C, et al. Direct transfer of alpha-synuclein from neuron to astroglia causes inflammatory responses in synucleinopathies [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(12): 9262–9272.
 - [12] HUGHES C D, CHOI M L, RYTEN M, et al. Picomolar concentrations of oligomeric alpha-synuclein sensitizes TLR4 to play an initiating role in Parkinson's disease pathogenesis [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 137(1): 103–120.
 - [13] LANG A, DASSLER E, MILENKOVIC I, et al. Variable expression of mitochondrial complex IV in the course of nigral intracellular accumulation of α -Synuclein [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 90: 57–61.
 - [14] IBARRA-GUTIÉRREZ M T, SERRANO-GARCÍA N, OROZCO-IBARRA M. Rotenone-induced model of Parkinson's disease: beyond mitochondrial complex I inhibition [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(4): 1929–1948.
 - [15] DEAS E, CREMADES N, ANGELOVA P R, et al. Alpha-synuclein oligomers interact with metal ions to induce oxidative stress and neuronal death in Parkinson's disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2016, 24(7): 376–391.
 - [16] PFEIFFER R F. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2011, 17(1): 10–15.
 - [17] LI X, SU C, JIANG Z, et al. Berberine attenuates choline-induced atherosclerosis by inhibiting trimethylamine and trimethylamine-N-oxide production via manipulating the gut microbiome [J]. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2021, 7(1): 36.
 - [18] WANG Z, YANG Y, LIU M, et al. *Rhizoma coptidis* for Alzheimer's disease and vascular dementia: a literature review [J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2020, 18(4): 358–368.
 - [19] WANG K, FENG X, CHAI L, et al. The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects [J]. *Drug Metab Rev*, 2017, 49(2): 139–157.
 - [20] STOCCO M R, EL-SHERBENI A A, ZHAO B, et al. The role of CYP2D in rat brain in methamphetamine-induced striatal dopamine and serotonin release and behavioral sensitization [J]. *Psychopharmacology*, 2021, 238(7): 1791–1804.
 - [21] YAO Z, DONG H, ZHU J, et al. Age-related decline in hippocampal tyrosine phosphatase PTPRO is a mechanistic factor in chemotherapy-related cognitive impairment [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(14): e166306.
 - [22] ZHONG F, CHEN Y, CHEN J, et al. Jatrorrhizine: a review of sources, pharmacology, pharmacokinetics and toxicity [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 783127.
 - [23] ZHAO L, LI H, 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.
 - [24] LI Z, JIANG T, LU Q, et al. Berberine attenuated the cytotoxicity induced by t-BHP via inhibiting oxidative stress and mitochondria dysfunction in PC-12 cells [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2020, 40(4): 587–602.
 - [25] KIM M, CHO K H, SHIN M S, et al. Berberine prevents nigrostriatal dopaminergic neuronal loss and suppresses hippocampal apoptosis in mice with Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Med*, 2014, 33(4): 870–878.
 - [26] ZHANG C, LI C, CHEN S, et al. Berberine protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in PC12 cells and zebrafish through hormetic mechanisms involving PI3K/AKT/Bcl-2 and Nrf2/HO-1 pathways [J]. *Redox Biol*, 2017, 11: 1–11.
 - [27] HUANG S, LIU H, LIN Y, et al. Berberine protects against NLRP3 inflammasome *via* ameliorating autophagic impairment in MPTP-induced Parkinson's disease model [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 618787.
 - [28] KAM T I, HINKLE J T, DAWSON T M, et al. Microglia and astrocyte dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 144: 105028.
 - [29] YANG L, MAO K, YU H, et al. Neuroinflammatory responses and Parkinson's disease: pathogenic mechanisms and therapeutic targets [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2020, 15(4): 830–837.
 - [30] LIU Y M, NIU L, WANG L L, et al. Berberine attenuates depressive-like behaviors by suppressing neuro-inflammation in stressed mice [J]. *Brain Res Bull*, 2017, 134: 220–227.
 - [31] NEGAHDAR F, MEHDIZADEH M, JOGHATAEI M T, et al. Berberine chloride pretreatment exhibits neuroprotective effect against 6-hydroxydopamine-induced neuronal insult in rat [J]. *Iran J Pharm Res*, 2015, 14(4): 1145–1152.
 - [32] YARDIM A, GUR C, COMAKLI S, et al. Investigation of the effects of berberine on bortezomib-induced sciatic nerve and spinal cord damage in rats through pathways involved in oxidative stress and neuro-inflammation [J]. *Neurotoxicology*, 2022, 89: 127–139.
 - [33] SADEGHNIA H R, KOLANGIKHAH M, ASADPOUR E, et al. Berberine protects against glutamate-induced oxidative stress and

- apoptosis in PC12 and N2a cells [J]. Iran J Basic Med Sci, 2017, 20(5): 594–603.
- [34] DENG H, JIA Y, PAN D, et al. Berberine alleviates rotenone-induced cytotoxicity by antioxidation and activation of PI3K/Akt signaling pathway in SH-SY5Y cells [J]. Neuroreport, 2020, 31(1): 41–47.
- [35] TSENG H C, WANG M H, FANG C H, et al. Neuroprotective potentials of berberine in rotenone-induced Parkinson's disease-like motor symptoms in rats [J]. Brain Sci, 2024, 14(6): 596.
- [36] LU S Z, GUO Y S, LIANG P Z, et al. Suppression of astrocytic autophagy by α B-crystallin contributes to α -Synuclein inclusion formation [J]. Transl Neurodegener, 2019, 8: 3.
- [37] ALI T, RAHMAN S U, HAO Q, et al. Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation [J]. J Pineal Res, 2020, 69(2): e12667.
- [38] LIU D, ZENG X, LI X, et al. Advances in the molecular mechanisms of NLRP3 inflammasome activators and inactivators [J]. Biochem Pharmacol, 2020, 175: 113863.
- [39] HAN X, SUN S, SUN Y, et al. Small molecule-driven NLRP3 inflammation inhibition via interplay between ubiquitination and autophagy: implications for Parkinson disease [J]. Autophagy, 2019, 15(11): 1860–1881.
- [40] BINMAHFOUZ L S, HASSANEIN E H M, BAGHER A M, et al. Berberine alleviates chlorpyrifos-induced nephrotoxicity in rats via modulation of Nrf2/HO-1 axis [J]. Heliyon, 2024, 10(3): e25233.
- [41] TANSEY M G, WALLINGS R L, HOUSER M C, et al. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease [J]. Nat Rev Immunol, 2022, 22(11): 657–673.
- [42] NAGATSU T, NAKASHIMA A, ICHINOSE H, et al. Human tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease and in related disorders [J]. J Neural Transm (Vienna), 2019, 126(4): 397–409.
- [43] MA S R, TONG Q, LIN Y, et al. Berberine treats atherosclerosis via a vitamine-like effect down-regulating Choline-TMA-TMAO production pathway in gut microbiota [J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1): 207.
- [44] ZHOU H, SU J, HU X, et al. Glia-to-neuron conversion by CRISPR-CasRx alleviates symptoms of neurological disease in mice [J]. Cell, 2020, 181(3): 590–603.
- [45] ZHENG Z, ZHANG S, ZHANG H, et al. Mechanisms of autoimmune cell in DA neuron apoptosis of Parkinson's disease: recent advancement [J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 7965433.
- [46] 赵海港, 吴斌, 梁亚丽, 等. 小檗碱通过抑制 CDK5/P25 表达逆转 MMP+诱导帕金森病细胞模型损伤 [J]. 中国临床神经科学, 2022, 30(2): 147–152.
- ZHAO H G, WU B, LIANG Y L, et al. Berberine reverses the injury of MMP +-induced Parkinson's disease cell model by inhibiting the expression of CDK5/P25 [J]. Chin J Clin Neurosci, 2022, 30(2): 147–152.
- [47] PÁRAMO B, MONTIEL T, HERNÁNDEZ-ESPINOSA D R, et al. Calpain activation induced by glucose deprivation is mediated by oxidative stress and contributes to neuronal damage [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(11): 2596–2604.
- [48] 安敬美. 用盐酸小檗碱作为黄连等中药质量评价指标探讨临床用药的安全 [J]. 中国社区医师, 2015, 31(28): 15, 17.
- AN J M. To discuss the safety of clinical medication with the quality evaluation index of berberine hydrochloride for Chinese goldthread and other Chinese medicine [J]. Chin Community Dr, 2015, 31(28): 15, 17.

[收稿日期]2024-08-11