

天麻及其有效成分治疗帕金森病的药理机制研究进展

余婷¹, 张慧², 马岱朝², 黄晓峰², 刘扬¹, 贺凡¹, 何庆¹

(1. 陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中医药大学附属医院, 陕西 咸阳 712000)

摘要: 帕金森病作为我国乃至全球范围内的一种主要神经退行性疾病,其发病机制复杂且缺乏有效治疗药物,尽管现代医学在一定程度上能够控制病情发展,但不良反应亦不容忽视,近年来中医药在治疗帕金森病方面卓有成效,已成为重要的治疗手段之一。其中天麻作为治疗帕金森病常用的高频核心中药之一,其祛风通络、平抑肝阳、息风止痉的多种功效,使其在帕金森病的防治中展现出确切的优点。天麻化学成分颇为复杂,其中天麻素、天麻甙、天麻多糖、B-甾醇以及有机酸等为主要有效成分。这些成分通过多种途径在抗氧化应激、改善线粒体功能、诱导自噬、抑制蛋白异常聚集、抑制细胞凋亡以及减轻神经炎症等方面发挥抗帕金森病的作用。文章对天麻抗帕金森病的药理机制进行了深入的综述,以明确天麻及其有效成分治疗该病的相关信号通路,旨在为帕金森病的研究及治疗提供理论依据与参考。期望通过不断地研究与探索,进一步挖掘天麻的药用价值,为帕金森病的治疗带来新的突破与希望。

关键词: 天麻; 帕金森病; 药理机制; 研究进展

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1673-842X(2024) 10-0127-05

Advances in the Pharmacological Mechanism of Tianma (Gastrodiae Rhizoma) and Its Active Ingredients for the Treatment of Parkinson's Disease

YU Ting¹, ZHANG Hui², MA Daichao², HUANG Xiaofeng², LIU Yang¹, HE Fan¹, HEI Qing¹

(1. Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China; 2. Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712000, Shaanxi, China)

Abstract: Parkinson's disease as a major neurodegenerative diseases in China and the world, its pathogenesis is complex and lack of effective treatment drugs, although modern medicine to a certain extent can control the development of the disease, but the side effects should not be ignored, in recent years, traditional Chinese medicine in the treatment of Parkinson's disease is very fruitful, and has become one of the important means of treatment. As one of the high-frequency core Chinese medicines commonly used in the treatment of Parkinson's disease, Tianma (Gastrodiae Rhizoma) has a variety of efficacies such as dispelling wind and relaxing collaterals, calming liver yang, quenching wind and stopping spasms, which makes it show its definite advantages in the prevention and treatment of Parkinson's disease. The chemical

基金项目: 国家中医药管理局中医药科学技术研究专项课题(GYZ-KJS-2021-001); 陕西省科技厅重点研发计划项目(S2021-YF-ZDCXL-ZDLSF-0011, 2020ZDLSF05-14); 陕西省中医药管理局中西医结合临床协作创新项目(2020-ZXY-002); 陕西中医药大学附属医院中医临床基地建设项目(2020LCJD003)

作者简介: 余婷(1997-),女,四川成都人,硕士在读,研究方向:中西医结合脑血管疾病的基础与临床研究。

通讯作者: 张慧(1978-),女,陕西咸阳人,教授、主任医师,硕士,研究方向:中西医脑血管疾病的基础与临床研究。

- 学调查[J]. 中华全科医学, 2017, 15(4): 641-643.
- [12] 北京中西医结合学会甲状腺病专业委员会. 桥本甲状腺炎中西医结合诊疗北京专家共识(2021,北京)[J]. 中国医药导报, 2022, 19(34): 4-7.
- [13] 中华医学会内分泌学分会. 成人甲状腺功能减退症诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(2): 167-180.
- [14] 韩李燕, 王雅玉, 王雯雯, 等. 基于数据挖掘探讨桥本甲状腺炎甲状腺功能减退期用药规律[J]. 山东中医药大学学报, 2018, 42(2): 122-125.
- [15] 张薇, 王俊芳, 李京丽, 等. 硒对桥本甲状腺炎患者TPOAb及TGAb水平的影响[J]. 中国医学创新, 2013, 10(14): 13-14.
- [16] 刘坤杰, 周志安, 赵洁, 等. 优甲乐对甲减患者血脂影响的Meta分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(7): 167-170.
- [17] 刘家斌, 杨云梅, 侯宁. 夏枯草在桥本甲状腺炎合并结节中的应用效果与安全性[J]. 中国卫生标准管理, 2018, 9(19): 115-117.
- [18] 吴峰. 温补脾肾法治疗桥本甲状腺炎31例[J]. 陕西中医, 2009, 30(1): 31-32.
- [19] 林舒婷. 温针灸结合雷替斯治疗桥本氏甲状腺炎伴甲减的临床观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2017: 7-11.
- [20] 王美子, 杨宇峰, 石岩. 中医瘰癧的古文献研究[J]. 江苏中医药, 2018, 50(12): 74-77.
- [21] 周国威. 基于复杂网络及网络药理学探讨中医药治疗桥本氏甲状腺炎的用药规律及作用机制[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [22] 王丽婷, 王小平. 王小平教授中药凝胶治疗甲状腺结节经验总结[J]. 贵阳中医学院学报, 2019, 41(4): 15-18.
- [23] 高宾, 郭淑珍, 赵丹. 猫爪草的来源与鉴别[J]. 首都医药, 2013, 20(11): 44.
- [24] 张金华, 邱俊娜, 王路, 等. 夏枯草化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(14): 3432-3440.
- [25] 孟歌, 张可杰, 张明智. 夏枯草的化学成分和抗癌活性研究[J]. 西北药学杂志, 2007, 22(4): 211-213.
- [26] 张振凌, 吴筱菁, 王磊, 等. 中药猫爪草有效部位的免疫活性研究[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(2): 120-122.
- [27] 李力恒, 陈丽萍, 胡晓阳, 等. 柴胡的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报, 2023, 51(2): 109-112.
- [28] 许可, 张碧辰, 商雪纯, 等. 柴胡软坚消癭颗粒对肝郁脾虚型桥本甲状腺炎大鼠Th1/Th2及Th17/Treg平衡的影响[J]. 环球中医药, 2021, 14(10): 1747-1753.
- [29] 李福长, 李晋奇. 莪术醇提取物乳膏防治银屑病及其作用机制研究[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 95-98.
- [30] 何晓静, 吕庆杰, 刘玉兰. 冰片注射液对缺血再灌注大鼠脑内炎症反应的影响[J]. 华西药学杂志, 2006, 21(6): 523-526.

composition of Tianma (Gastrodiae Rhizoma) is quite complex, in which Tianma (Gastrodiae Rhizoma), Tianma (Gastrodiae Rhizoma) ether glycosides, Tianma (Gastrodiae Rhizoma) polysaccharides, B-sterols and organic acids are the main active ingredients. These components play an anti-Parkinson's disease role through a variety of pathways, including anti-oxidative stress, improvement of mitochondrial function, induction of autophagy, inhibition of abnormal protein aggregation, inhibition of apoptosis, and reduction of neuroinflammation. In this paper, an in-depth review of the pharmacological mechanisms of Tianma (Gastrodiae Rhizoma) against Parkinson's disease was conducted to clarify the relevant signaling pathways of Tianma (Gastrodiae Rhizoma) and its active ingredients in the treatment of this disease, aiming to provide theoretical basis and reference for the research and treatment of Parkinson's disease. It is expected that through continuous research and exploration, the medicinal value of Tianma (Gastrodiae Rhizoma) will be further explored, bringing new breakthroughs and hope for the treatment of Parkinson's disease.

Keywords: Tianma (Gastrodiae Rhizoma); Parkinson's disease; pharmacological mechanism; research progress

帕金森病(Parkinson's disease, PD)作为一种普遍的慢性神经系统疾病,呈现出进行性的病理特点,其主要运动症状表现多样,包括静止状态下的不自主震颤、姿势与步态的显著异常、肌肉持续性的僵硬以及动作执行过程中的明显迟缓等^[1]。此外,还存在一些非运动症状,如睡眠障碍、嗅觉减退、不安腿综合征及自主神经功能障碍等^[2]。PD的发病率与年龄增长呈正相关。有研究显示,在我国,65岁及以上的人群中,PD的发病率高达1.7%^[3]。这不仅严重降低了患者的日常生活品质,还给患者家庭以及整个社会带来了沉重的负担与压力。中药天麻首载于《开宝本草》,在《神农本草经》为上品中药,味甘、性平,归肝经,具有祛风通络、平抑肝阳、息风止痉的功效。常用于治疗中风、头风、眩晕等证。经过现代药理学的深入研究,已证实天麻中富含的化学成分主要包括天麻苷(又称天麻素)、天麻醚苷、天麻多糖、B-甾醇以及有机酸等^[4]。主要展现出多重药理作用,包括抗惊厥效应、抗氧化功能、抗抑郁活性、镇痛作用、镇静效果、抗癫痫能力、抗炎作用以及神经保护特性等^[5]。尽管天麻及其有效部位已广泛应用于临床,但对天麻在神经退行性疾病特别是PD治疗中的应用却很少见报道,本文通过总结PD的病理机制及天麻的相关作用靶点与药理研究,综合分析天麻相关有效成分在治疗PD方面的优势。以期对PD的临床中医药治疗提供理论依据。

1 抗氧化应激

1.1 天麻抑制脂质过氧化反应

有研究表明天麻素可以对氧化应激反应进行有效的抑制,发挥抗氧化保护作用^[6]。段小花等^[7]通过实验发现天麻提取物具有抗氧化应激的作用,是通过降低脂质的过氧化反应来减少氧化伤害从而进行抗氧化应激。郭沛鑫等^[8-9]研究也发现,天麻的提取成分有助于降低血清中的过氧化脂质(lipid peroxide, LPO)含量。这表明天麻醇提取物具有显著的抗氧化作用,能将神经元细胞受到的氧化伤害降低,并达到保护神经的作用,从而清除大脑中的LPO。天麻通过降低丙二醛(Malondialdehyde, MDA)的水平来减少氧化应激,MDA是脂质过氧化反应的产物,其积累会加剧细胞的氧化损伤^[10]。天麻通过抑制脂质过氧化反应,减少MDA的生成,从而减轻氧化应激对细胞的损害。

1.2 天麻上调抗氧化酶含量

天麻素能够显著上调ERK1/2-Nrf2信号通

路^[11],该通路的激活在提升纹状体内谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)和超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平方面发挥着至关重要的作用。GSH-Px和SOD作为细胞内关键的抗氧化酶,能够高效地清除自由基,从而有效减轻氧化应激反应,保护细胞免受损伤^[12-13]。也有研究表明,天麻醇提取物能提高SOD和GSH-Px值^[9],这表明天麻及其有效物质能上调抗氧化酶含量从而发挥显著的抗氧化作用,能将神经元细胞受到的氧化伤害降低,并达到保护神经的作用。

1.3 天麻提高机体抗氧化能力

天麻及其相关成分能通过调节细胞内的抗氧化系统,保护细胞结构和功能的完整性,进一步增强细胞对氧化应激的抵抗能力。由鱼藤酮诱导的大鼠肾上腺髓质嗜铬瘤细胞(PC12细胞)会产生氧化应激损伤,而天麻中的活性成分20C能够有效地缓解这一损伤,抑制细胞的凋亡过程^[14-15],同时也能减轻衣霉素诱导的PC12细胞内质网的应激性损伤^[16]。也有研究称,6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)成分是多巴胺氧化后的有毒物质中包含的。在对6-OHDA所致PC12细胞模型进行研究过程中,杜雨生等^[17]观察发现,与模型对照组相比,20C能显著地提升PC12细胞存活率并且减轻PC12细胞在氧化应激下的损伤。这为20C在6-OHDA诱导的PC12细胞中展现出的保护作用提供了初步证据。文金隆等^[18]研究发现,天麻乙酸乙酯的提取成分可以显著地优化过氧化氢(H₂O₂)对PC12模型细胞的氧化损伤形态,从而增加细胞的存活率,其机制可能与通过增强细胞自身的抗氧化机制,可以在多个环节中阻止自由基造成的损害;通过保护细胞膜和其他膜状结构,可以减少自由基造成的损害有关。在PD模型的应用中,LI等^[19]发现了一种新的内源性抗氧自由基途径,该机制是通过精准地调控细胞外调节蛋白激酶和糖原合成酶激酶3β(glycogen synthase kinase-3β, GSK-3β)的信号通路,促使细胞质中的Nrf2有效转移至细胞核内。一旦进入细胞核,Nrf2便与抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)紧密结合,进而激活ARE所调控的血红素氧化酶1(heme Oxygenase-1, HO-1)信号。进而提升了HO-1、SOD以及谷胱甘肽的水平,从而有效缓解了由活性氧引发的氧化应激性损伤。

综上,天麻及其有效成分可以通过抑制过氧化

脂质反应,上调抗氧化酶水平以及提高机体抗氧化能力,共同调控并稳定细胞的抗氧化系统,从而抑制氧化对神经元的损伤,保护脑内多巴胺能神经元,进一步防治PD。

2 改善线粒体功能

2.1 天麻增强线粒体的能量代谢

帕金森病患者的神经元中,线粒体功能常受损,导致能量供应不足^[20]。罗苑等^[21]研究发现了天麻醇提取物在脑神经细胞保护方面的显著作用。具体而言,天麻醇提取物通过提高神经线粒体的呼吸功能,促进了能量的生成,进而提高了ATP水平,为神经细胞的正常生理功能提供了坚实的能量基础。同时,它还能够减少细胞色素C(Cytc)在细胞质中的传递,降低线粒体膜电位的丢失,从而维护线粒体结构的稳定与功能的完整。这些作用共同降低了氧化应激水平,减轻了线粒体功能障碍,并最终抑制了神经细胞的凋亡过程。这说明天麻醇提取物能够刺激线粒体呼吸链的活性,促进ATP的产生,从而提高神经元的能量水平。这种能量代谢的改善有助于减轻神经元的压力,维持其正常功能,为神经系统相关疾病的防治提供了新的思路和方向。

2.2 天麻调控相关信号通路

文晓东等^[22]研究表明,miR-145-3p能够促进线粒体自噬,改善线粒体功能,从而抑制1-甲基-4-苯基吡啶(1-methyl-4-phenylpyridinium, MPP+)诱导的PD细胞模型的凋亡,其机制可能与促进CaMkk β /AMPK/CREB通路的激活有关,进而发挥神经元保护作用。天麻素在治疗神经退行性疾病的过程中,可能通过修复PC12细胞中的线粒体损伤,进而改善线粒体功能来实现其治疗效果^[23]。有研究发现,天麻素与异钩藤碱的联合使用具有显著的神经保护作用,而这种保护作用的核心机制在于它们能够共同改善线粒体功能障碍^[24]。更具体地说,这种神经保护作用的实现,在很大程度上得益于ERK1/2、Akt以及GSK-3 β 等关键信号通路的显著上调。鉴于这种机制,天麻素与异钩藤碱的联合应用,在神经保护领域展现出了不可忽视的潜力和前景。

综上,与天麻有关的有效成分,可通过增加线粒体ATP酶的活性、调节线粒体呼吸链功能、改善线粒体膜电位等途径,综合作用于线粒体,增强其能量代谢,以及通过调控与线粒体功能密切相关的信号通路,进一步提升改善了线粒体的功能状态。这些综合作用为PD等神经退行性疾病的治疗提供了坚实的支持,展现了天麻在治疗这类疾病中的巨大潜力。

3 诱导自噬和抑制蛋白异常聚集

PI3K/AKT/mTOR信号通路作为调节自噬的关键机制之一,已被证实参与了帕金森病动物模型的发病过程^[25]。研究表明,天麻素能够通过抑制脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)诱导的星形胶质细胞过度自噬,发挥保护作用,其保护作用与天麻素调控凋亡相关的B淋巴细胞瘤-2基因(b-cell lymphoma-2, 简称Bcl-2)、Bax表达及自噬相关的PI3K/AKT/MTOR、p38 MAPK信号通路密切相关^[26]。有研究对天麻素干预前后Akt、P-Akt、MTOR、

P-MTOR的表达进行了检测,结果发现,通过增强Akt、P-Akt、MTOR和P-MTOR的表达水平,天麻素可以发挥抑制甲基苯丙胺(methamphetamine, METH)的作用,诱导SY5Y细胞自噬^[27]。

天麻的有效成分在PD模型大鼠的纹状体中能够显著下调 α -突触核蛋白的表达水平,还能够上调自噬相关蛋白微管相关蛋白I轻链3B(LC3B)的表达,进而增强纹状体神经细胞的自噬活性,发挥神经保护作用^[24]。彭伟等^[28]利用6-OHDA注射技术成功构建PD模型大鼠,随后将造模后的大鼠随机分配至中药低剂量组、中药高剂量组、模型组、西药组以及假手术组。研究结果显示出以下特征:模型组大鼠的神经元遭受显著损伤,伴随大量 α -Syn的沉积,同时Beclin1和LC3B的表达水平降低;而在假手术组大鼠中,纹状体区的神经细胞形态保持正常,Beclin1和LC3B的表达水平升高,并未观察到明显的 α -Syn沉积现象。而中药组大鼠接受天麻钩藤饮干预后,其神经细胞损伤情况相较于模型组有了显著改善, α -Syn的表达水平有所下降,而Beclin1和LC3B的表达水平则有所上升。这一结果提示,天麻的有效成分可能通过清除过多的 α -Syn来抑制路易小体的生成,并通过上调Beclin1和LC3B的表达来激活自噬活性,从而发挥神经保护作用。此外,天麻钩藤饮可调节大鼠自噬有关的Ca²⁺/AMPK/mTOR信号通路的变化,认为天麻钩藤饮可通过减少血管紧张素II、白细胞介素1和炎症介质等血管活性,使细胞钙超载受到抑制,进而阻断Ca²⁺/AMPK/mTOR自噬信号通路,起到抑制细胞自噬作用^[29]。

综上,天麻相关有效成分可以调控相信号通路,以及蛋白和基因的表达来增强细胞自噬能力,清除细胞内积累的异常物质,从而发挥对PD的治疗作用。

4 抑制细胞凋亡

已经有研究表明某些神经退行性疾病与细胞凋亡失调关系密切^[30]。异常激活的细胞凋亡会导致神经元功能受损,这是帕金森病、阿尔茨海默病等神经退行性疾病的典型特征^[31]。天麻有效成分能有效调节相关蛋白与基因的表达,具体表现为上调PD模型大鼠与脑出血大鼠的Bcl-2蛋白表达,同时下调Bax基因表达^[32],此外,还能降低NMDA2B受体蛋白的表达及Caspase-3和Caspase-9的活性,从而有效抑制细胞凋亡过程^[33]。

有研究^[34]认为天麻注射液对细胞凋亡的抑制作用可能与其调控Bcl-2家族成员活性、抑制细胞凋亡蛋白Bcl-2产生抗凋亡作用、促进细胞凋亡蛋白Bax磷酸化和失活等因素有关。向泉等^[23]研究发现,应用天麻素处理PC12细胞后,细胞内活性氧的表达水平显著下降,线粒体膜电位得到明显升高,细胞的凋亡率以及凋亡相关蛋白Bax与Bcl-2的比值均显著降低。这些实验结果提示,天麻素可能通过减轻PC12细胞中的线粒体损伤,进而抑制细胞凋亡过程,从而发挥对神经细胞的保护作用。在MPP⁺诱导的MN9D细胞模型中,对不同浓度的香草醇进行了不同时间预处理,研究结果发现,天麻中的主要酚类成分——香草醇,展现出了显著的神经保护效果。具体来说,香草醇能够有效降低细胞内Bax

与Bcl-2蛋白的比率,这一作用机制有助于缓解细胞的凋亡过程,从而维护神经细胞的功能^[35]。有研究者在采用鱼藤酮诱导的Wistar大鼠实验模型中,观察了不同时间点(39 d和45 d)口服20 mg/kg香草醛对大鼠神经保护及运动功能的影响。实验结果显示,香草醛能够显著增强Bcl-2与Cyt-C的表达,同时降低Bax的表达水平。此外,香草醛还能够下调Caspase-3、Caspase-8和Caspase-9这些凋亡相关蛋白的表达。提示着这些变化共同促进了神经细胞的生存与功能维护,并显著改善了PD大鼠的运动功能障碍^[36]。李旭等^[37]在体外研究中发现,HO-1、NQO-1蛋白的上调表达与天麻素联合异钩藤碱相关,进而抑制MPP⁺引起PC12细胞凋亡。冉芮等^[38]发现天麻素具有显著保护细胞免受凋亡的能力。具体来说,天麻素能够作用于PINK1/Parkin-VDAC1信号通路,有效阻断其下游的凋亡信号传递,进而降低细胞的凋亡水平。

综上,天麻中的有效成分通过调控一系列与其相关蛋白和基因的表达以及改善线粒体损伤等途径来抑制细胞凋亡。这些机制共同作用,有助于保护细胞免受损伤并维持其正常功能,从而在治疗PD中发挥重要神经保护作用。

5 减轻神经炎症反应

5.1 天麻抑制小胶质细胞激活

小胶质细胞不仅是大脑中的巨噬细胞,还是中枢神经系统中的自然免疫细胞。小胶质细胞在面对不同强度的刺激时展现出各种表型,它们主要可以被分类为M1和M2这两种类型。M1型是公认的一个经典的激活状态之一^[39]。一旦小胶质细胞被激活,它们会产生大量的促炎因子,如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-1 β (interleukin-1beta, IL-1 β)等,这些因子有可能引发神经元受损,甚至可能导致其死亡。当神经元受损或死亡时,它们会进一步促进小胶质细胞的激活,这会导致一个恶性循环,进一步加剧PD的病理进程。

Toll样受体4 (toll-like receptor 4, TLR4)和核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B)共同参与调节炎症介质的表达,它们在小胶质细胞的激活和炎症反应中起到重要作用。研究表明^[40],在使用天麻素干预后,帕金森大鼠脑组织中的TLR4、NF- κ B的表达量较之前有所下降,可能机制是天麻素可以通过抑制这些信号通路的表达或功能,来抑制小胶质细胞的激活^[41],进而减轻神经炎症。丝裂原活化蛋白激酶在细胞应激及炎症反应中起重要作用^[42],天麻能够抑制p38 MAPK信号通路的表达,降低这些激酶的活性,减少小胶质细胞的激活和炎症反应。

5.2 天麻降低炎症因子水平

李阳等^[40]研究发现帕金森大鼠在使用天麻素进行干预之后,原来在脑组织中的TNF- α 、IL-6、IL-1 β 的水平有所减少;而且,当天麻素的剂量增加时,这些炎症因子水平下降的幅度更为显著。这表明,天麻素可以降低相关的炎症因子水平,减轻帕金森大鼠的脑组织神经炎症反应,从而发挥其神

经保护功能。研究发现,对脂多糖诱导的BV2细胞炎症模型,天麻活性成分20C能产生一定的抗炎效果,表现出对神经保护的良好功效^[43]。并且20C还可以减轻1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)鼠模型黑质和纹状体的病理损伤和异常行为,减少异常 α 突触核蛋白的聚集和炎症反应^[44]。吴小盈等^[45]也研究发现天麻素具有抑制由脂多糖诱导的BV2细胞炎症相关因子NO、IL-1 β 、TNF- α 分泌的能力,同时也能减少TNF- α 、IL-1 β mRNA的表达水平,抑制NF- κ B p65的核入,并降低脂多糖诱导的BV2炎症相关蛋白iNOS、TLR4、p-IKB α 、NLRP3、cleavedcaspase-1、cleavedIL- β 的表达水平。

综上,天麻及其相关有效成分可以通过下调TLR4、NF- κ B、p38 MAPK通路蛋白的表达,减少小胶质细胞的激活,从而减轻神经炎症反应;也可以通过降低TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NO相关炎症因子的表达从而发挥抗炎作用。以上均说明天麻有效成分是一种很好的神经保护剂,可以延缓PD的发生发展。

6 小结

PD作为一种患病人群众多、临床治疗难度大的神经退行性疾病,已成为全球医学界的研究焦点。近年来,中药天麻在治疗PD方面的药理机制逐渐受到关注。通过深入归纳梳理相关研究发现,天麻内含的多种有效成分具有调控多种受体及信号通路的作用,这些成分通过多途径、多靶点的综合作用机制,展现出显著的抗PD效果,具有广阔的研究前景。尽管其作用机制相当广泛,治疗PD方面的潜力巨大,但仍存在某些问题和局限性。例如,其中所涉及的调控分子和信号通路错综复杂,并且这些通路之间存在交叉影响。目前,天麻的关键调控靶点还不够明确,缺少对其作用机制的全面梳理和分析;且关于天麻治疗PD的研究主要集中在动物和细胞上,而临床研究则相对较少。此外,天麻有效成分的提取方式多样,不同提取方法所得药物成分和疗效可能存在差异。由于缺乏统一的提取标准和质量控制体系,导致市场上天麻药品的疗效参差不齐,难以保证其治疗效果的稳定性和可靠性。针对以上不足,未来应进一步加强天麻治疗PD的临床和药理学研究。通过设计更为严谨、科学的临床试验,探索天麻有效成分在人体内的药代动力学特性和治疗效果,为其临床应用提供有力证据。同时,应建立统一的提取技术和质量标准,确保天麻药品的质量和疗效的稳定性,为其在PD治疗中的应用提供可靠保障。◆

参考文献

- [1] BURCH D, SHEERIN F. Parkinson's disease [J]. Lancet (London, England), 2005, 365 (9459): 622-627.
- [2] ZHANG Y, WANG Z Z, SUN H M, et al. Systematic review of traditional chinese medicine for depression in Parkinson's disease [J]. The American journal of Chinese medicine, 2014, 42 (5): 1035-1051.
- [3] CHEN K Y, WU M Y, YANG P S, et al. Utilization of Chinese herbal medicine and its association with the risk of fracture in patients with Parkinson's disease in Taiwan [J]. Journal of ethnopharmacology, 2018, 226: 168-175.

- [4] ZHAN H D, ZHOU H Y, SUI Y P, et al. The rhizome of *Gastrodia elata* Blume – An ethnopharmacological review [J]. *Journal of ethnopharmacology*, 2016, 189: 361–385.
- [5] WU J, WU B, TANG C, et al. Analytical Techniques and Pharmacokinetics of *Gastrodia elata* Blume and Its Constituents [J]. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2017, 22 (7): 64–71.
- [6] QIU F, LIU T T, QU Z W, et al. Gastrodin inhibits the activity of acid-sensing ion channels in rat primary sensory neurons [J]. *European journal of pharmacology*, 2014, 731: 50–57.
- [7] 段小花, 李秀芳, 周宁娜, 等. 天麻提取物对血管性痴呆大鼠学习记忆及海马氧化损伤的作用 [J]. *中成药*, 2011, 33 (7): 1138–1141.
- [8] 徐群. 脑心血管病的研究进展 [J]. *老年医学与保健*, 2022, 28 (5): 961–963.
- [9] 郭沛鑫, 雷娜, 吴海妹, 等. 天麻醇提取物灌胃对帕金森病大鼠认知功能改善的作用及其机制 [J]. *山东医药*, 2020, 60 (27): 6–10.
- [10] SENONER T, DICHTL W. Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases: Still a Therapeutic Target? [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (9): 734–737.
- [11] WANG X L, XING G H, HONG B, et al. Gastrodin prevents motor deficits and oxidative stress in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: involvement of ERK1/2–Nrf2 signaling pathway [J]. *Life Sciences*, 2014, 114 (2): 77–85.
- [12] GANGULY U, BANERJEE A, CHAKRABARTI S S, et al. Interaction of α -synuclein and Parkin in iron toxicity on SH-SY5Y cells: implications in the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *The Biochemical Journal*, 2020, 477 (6): 1109–1122.
- [13] KO Y H, KIM S K, KWON S H, et al. 7, 8, 4'-Trihydroxyisoflavone, a Metabolized Product of Daidzein, Attenuates 6-Hydroxydopamine-Induced Neurotoxicity in SH-SY5Y Cells [J]. *Biomolecules & Therapeutics*, 2019, 27 (4): 363–372.
- [14] HUANG J Y, YUAN Y H, YAN J Q, et al. 20C, a bibenzyl compound isolated from *Gastrodia elata*, protects PC12 cells against rotenone-induced apoptosis via activation of the Nrf2/ARE/HO-1 signaling pathway [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2016, 37 (6): 731–740.
- [15] ZHANG X L, YUAN Y H, SHAO Q H, et al. DJ-1 regulating PI3K–Nrf2 signaling plays a significant role in bibenzyl compound 20C-mediated neuroprotection against rotenone-induced oxidative insult [J]. *Toxicology Letters*, 2017, 271: 74–83.
- [16] MOU Z, YUAN Y H, LOU Y X, et al. Bibenzyl compound 20c protects against endoplasmic reticulum stress in tunicamycin-treated PC12 cells in vitro [J]. *Acta Pharmacologica Sinica*, 2016, 37 (12): 1525–1533.
- [17] 杜雨生, 张钊, 何新, 等. 天麻活性成分20C对6-羟基多巴胺诱导的PC12细胞损伤及帕金森病模型小鼠的保护作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35 (12): 897–903.
- [18] 文金隆, 韩春妮, 陈建芬, 等. 天麻乙酸乙酯提取物对PC12细胞氧化损伤的保护作用 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19 (23): 171–175.
- [19] LI Q, NIU C, ZHANG X, et al. Gastrodin and Isorhynchophylline Synergistically Inhibit MPP⁺-Induced Oxidative Stress in SH-SY5Y Cells by Targeting ERK1/2 and GSK-3 β Pathways: Involvement of Nrf2 Nuclear Translocation [J]. *ACS Chemical Neuroscience*, 2018, 9 (3): 482–493.
- [20] 和璐璐, 樊慧杰, 李艳荣, 等. 线粒体功能障碍与帕金森病 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2023, 26 (10): 1305–1310.
- [21] 罗苑, 陈普, 杨丽萍, 等. 天麻醇提取物对脑缺血再灌注损伤中线粒体功能障碍的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2022, 47 (20): 5564–5573.
- [22] 文晓东, 罗宁, 周欣梅, 等. miR-145-3p通过调控CaMkk β /AMPK/CREB通路对MPP⁺诱导PD细胞模型线粒体自噬的影响 [J]. *安徽医科大学学报*, 2023, 58 (11): 1846–1853.
- [23] 向泉, 潘际刚, 陈婷婷, 等. 天麻素改善线粒体损伤抑制LPS诱导的PC12细胞凋亡 [J]. *中药材*, 2023, 46 (4): 975–979.
- [24] 李晓明, 荣华, 潘思文, 等. 天麻素联合异钩藤碱通过线粒体途径抑制MPP⁺诱导PC12细胞凋亡 [J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33 (7): 1096–1101.
- [25] HERAS-SANDOVAL D, PÉREZ-ROJAS J M, HERNÁNDEZ-DAMIAN J, et al. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration [J]. *Cellular Signalling*, 2014, 26 (12): 2694–2701.
- [26] WANG X S, TIAN Z, ZHANG N, et al. Protective Effects of Gastrodin Against Autophagy-Mediated Astrocyte Death [J]. *Phytotherapy Research: PTR*, 2016, 30 (3): 386–396.
- [27] 杨根梦, 李娟, 洪仕君, 等. 天麻素在甲基苯丙胺诱导SH-SY5Y细胞自噬中的作用及机制研究 [J]. *中国药理学通报*, 2018, 34 (4): 577–583.
- [28] 彭伟, 张立娟, 张倩, 等. 天麻钩藤饮对帕金森病模型大鼠纹状体 α -突触核蛋白含量及自噬相关蛋白Beclin1、LC3B表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2018, 59 (14): 1228–1231.
- [29] 李云攀, 刘美云. 天麻钩藤饮对自发性高血压大鼠血管内皮细胞自噬相关信号通路Ca²⁺/AMPK/mTOR的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28 (22): 38–43.
- [30] FADOK V A, BRATTON D L, ROSE D M, et al. A receptor for phosphatidylserine-specific clearance of apoptotic cells [J]. *Nature*, 2000, 405 (6782): 85–90.
- [31] MOUJALLED D, STRASSER A, LIDDELL J R. Molecular mechanisms of cell death in neurological diseases [J]. *Cell Death and Differentiation*, 2021, 28 (7): 2029–2044.
- [32] 高小恒, 陈达艳, 刘效松, 等. 天麻钩藤饮含药血清对脑出血大鼠血清炎症因子和血肿周围脑组织细胞凋亡相关因子表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40 (3): 232–235, 59.
- [33] 王晓丽, 崔红霞, 李宏铃, 等. 天麻钩藤饮含药血清对MPP⁺诱导PC12细胞损伤保护作用的研究 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33 (6): 10–13.
- [34] 席晔, 任小琼. 天麻素注射液对帕金森病大鼠的保护作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36 (20): 4996–4997.
- [35] KIM I S, CHOI D K, JUNG H J. Neuroprotective effects of vanillyl alcohol in *Gastrodia elata* Blume through suppression of oxidative stress and anti-apoptotic activity in toxin-induced dopaminergic MN9D cells [J]. *Molecules* (Basel, Switzerland), 2011, 16 (7): 5349–5361.
- [36] DHANALAKSHMI C, JANAKIRAMAN U, MANIVASAGAM T, et al. Vanillin Attenuated Behavioural Impairments, Neurochemical Deficits, Oxidative Stress and Apoptosis Against Rotenone Induced Rat Model of Parkinson's Disease [J]. *Neurochemical Research*, 2016, 41 (8): 1899–1910.
- [37] 李旭, 徐天娇, 刘立琨, 等. 天麻素联合异钩藤碱抑制MPP⁺诱导的PC12细胞凋亡的抗氧化机制 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46 (2): 420–425.
- [38] 冉芮, 陈婷婷, 陈永鑫, 等. 天麻素调控PINK1/Parkin–VDAC1信号改善CoCl₂诱导的HT22细胞凋亡 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38 (7): 3109–3114.
- [39] MOEHLE M S, WEST A B. M1 and M2 immune activation in Parkinson's Disease: Foe and ally? [J]. *Neuroscience*, 2015, 302: 59–73.
- [40] 李阳, 邵宇. 天麻素经TLR4–NF- κ B信号通路对帕金森大鼠的干预作用 [J]. *河北医药*, 2022, 44 (17): 2591–2594.
- [41] 刘英杰, 姜茜, 张胜娜. 天麻素对毛果芸香碱诱发的癫痫大鼠TLR4/NF- κ B信号通路影响的研究 [J]. *新中医*, 2020, 52 (4): 1–6.
- [42] JOHNSON G L, LAPADAT R. Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases [J]. *Science* (New York, NY), 2002, 298 (5600): 1911–1912.
- [43] SHAO Q H, ZHANG X L, CHEN Y, et al. Anti-neuroinflammatory effects of 20C from *Gastrodia elata* via regulating autophagy in LPS-activated BV-2 cells through MAPKs and TLR4/Akt/mTOR signaling pathways [J]. *Molecular Immunology*, 2018, 99: 115–123.
- [44] ZHANG Q S, HENG Y, CHEN Y, et al. A Novel Bibenzyl Compound (20C) Protects Mice from 1-Methyl-4-Phenyl-1, 2, 3, 6-Tetrahydropyridine/Probenecid Toxicity by Regulating the α -Synuclein-Related Inflammatory Response [J]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2017, 363 (2): 284–292.
- [45] 吴小盈, 周雪, 胡晓霞, 等. 天麻素通过调控NF- κ B/NLRP3信号通路对BV2细胞炎症损伤的保护作用 [J]. *中成药*, 2023, 45 (3): 918–923.