

基于“肾虚毒损”理论探讨帕金森神经炎症的致病机制及中医药干预进展

王菲¹, 王亚丽², 冯震震¹, 邓汉沅¹

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

摘要: 神经炎症是一种免疫反应, 主要目的是保护中枢神经系统实质和促进组织修复, 只有免疫细胞的急性短期激活被认为是神经保护性的, 而严重损伤和持续的免疫反应却会使中枢神经系统的神经化学过程失衡, 使其转变为慢性且过度的炎症反应, 导致神经元进行性死亡, 最终引起帕金森病(Parkinson's disease, PD)的发生发展, 因此神经炎症与帕金森病的发生发展密切相关, 故调节神经炎症水平在PD治疗中具有重要意义。“肾虚毒损”是指因肾气血阴阳亏虚, 引发血液运行不畅、津液代谢异常, 导致痰饮、瘀血在体内蓄积, 最终胶结成毒, 损毁脑络的病理过程, 其中以“肾虚”为本, “痰饮瘀血胶结成毒”为标, 这是PD的关键病机。PD的神经炎症机制与“肾虚毒损”有着相互贯通之处, 肾气血阴阳亏虚是PD免疫细胞转变为慢性炎症的关键因素, 痰瘀胶结成毒是PD神经损伤的直接因素, 二者相合, 使免疫细胞的激活向着不利机体的炎症反应方向发展, 最终导致了PD的发生及持续进展。目前大量研究表明中医药能够有效治疗PD, 且有独特的优势, 文章通过汇总分析近年来国内外文献, 将PD神经炎症的作用机制以及中医药通过调控神经炎症防治PD方面进行综述, 以期防治PD中药的开发与临床合理用药研究提供参考。

关键词: 帕金森病; 神经炎症; 中医药; 肾虚毒损; 研究进展

中图分类号: R277.7

文献标志码: A

DOI: 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.01.033

Discussion of the Pathogenesis of Parkinson's Disease Neuroinflammation and the Progress of Chinese Medicine Intervention Based on the Theory of “Kidney Deficiency and Toxic Damage”

WANG Fei¹, WANG Yali², FENG Zhenzhen¹, DENG Hanfeng¹

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

Abstract: Neuroinflammation is an immune response, the main purpose of which is to protect the central nervous system (CNS) parenchyma and promote tissue repair, only acute short-term activation of immune cells is considered neuroprotective, whereas severe injury and sustained immune response imbalances the neurochemical processes of the CNS, transforming it into a chronic and excessive inflammatory response, leading to progressive neuronal death and ultimately causing the development of Parkinson's disease (PD). Therefore, neuroinflammation is closely related to the development of PD, so regulating the level of neuroinflammation is of great significance in the treatment of PD. “Kidney deficiency and toxic damage” refers to the pathological process in which the deficiency of kidney Qi, blood, Yin and Yang triggers poor blood circulation and abnormal fluid metabolism, resulting in the accumulation of phlegm and blood stasis in the body, which ultimately becomes poisonous and destroys the cerebral complexes, with “kidney deficiency” as the main factor. The neuroinflammatory mechanism of PD is interlinked with “kidney deficiency and toxicity”, and the deficiency of kidney Qi, blood, Yin and Yang is the key factor for the transformation of PD immune cells into chronic inflammation, while phlegm and stagnant blood stagnation is the direct factor for the neurological damage of PD. The combination of these two factors makes the activation of immune cells develop in the direction of unfavorable inflammatory

基金项目: 国家自然科学基金(82374236)

作者简介: 王菲(1998-), 女, 云南昆明人, 硕士在读, 研究方向: 脑血管病的临床与实验研究。

通讯作者: 王亚丽(1966-), 女, 陕西宝鸡人, 教授、主任医师, 硕士研究生导师, 博士, 研究方向: 脑血管病的临床与实验研究。

- [55] 陈琳琳, 李后开. 靶向肠道微生态: 中药药效机制研究的新机遇与挑战[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(2): 15-20, 14.
- [56] JU M, LIU Y, LI M, et al. Baicalin improves intestinal microecology and abnormal metabolism induced by high-fat diet[J]. European Journal of Pharmacology, 2019, 857: 172457.
- [57] ZHANG B, XU Y, LV H, et al. Intestinal pharmacokinetics of resveratrol and regulatory effects of resveratrol metabolites on gut barrier and gut microbiota[J]. Food Chemistry, 2021, 357: 129532.
- [58] CHAPLIN A, CARPENE C, MERCADER J. Resveratrol, metabolic syndrome, and gut microbiota[J]. Nutrients, 2018,

10(11):1651.

- [59] ZHAO L, ZHANG Q, MA W, et al. A combination of quercetin and resveratrol reduces obesity in high-fat diet-fed rats by modulation of gut microbiota[J]. Food & Function, 2017, 8(12): 4644-4656.
- [60] LIU M, YAN J, WU Y, et al. The impact of herbal medicine in regulating intestinal flora on female reproductive disorders[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 1026141.
- [61] SEONG E, BOSE S, HAN S Y, et al. Positive influence of gut microbiota on the effects of Korean red ginseng in metabolic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. EPMA Journal, 2021, 12(2): 177-197.

reactions, which ultimately leads to the occurrence and continuous progression of PD. At present, a large number of studies have shown that traditional Chinese medicine (TCM) can effectively treat PD and has unique advantages. This paper summarizes and analyzes the literature at home and abroad in recent years to review the mechanism of PD neuroinflammation and the prevention and treatment of PD by TCM through the modulation of neuroinflammation, with the aim of providing a reference for the development of TCM for the prevention and treatment of PD as well as for the study of rational clinical use of medicines.

Keywords: Parkinson's disease; neuroinflammation; traditional Chinese medicine; kidney deficiency and toxic damage; research progress

帕金森病(parkinson's disease, PD)是在世界范围内发病率第二大中枢神经系统退行性疾病,仅次于阿尔茨海默病(alzheimer's disease, AD)。调查显示,在我国65岁以上人群中,PD的患病率约为1.7%^[1]。PD是以中脑黑质致密部多巴胺能(dopaminergic, DA)神经元的进行性丢失和神经元内异常聚集的 α -突触核蛋白形成的路易小体(lewy bodies, LBs)为主要病理特征的疾病。PD的临床特征包括典型的运动症状:低频静息震颤,面部和手部骨骼肌僵硬,运动活动减少(运动障碍),以及在疾病后期阶段的姿势不稳定。神经炎症是机体对致病刺激或组织损伤所产生的免疫反应,主要目的是保护中枢神经系统实质和促进组织修复^[2]。但实际上,只有免疫细胞的急性短期激活被认为是神经保护性的,这主要归功于其强大的吞噬能力刺激受损组织的局部恢复和毒素、病原体清除^[3]。而严重损伤和持续的免疫反应却会使中枢神经系统(CNS)的神经化学过程失衡,导致细胞修复能力不足、血脑屏障(BBB)紊乱,从而转变为慢性且过度的炎症反应^[4-5],最终导致神经元进行性死亡。现有大量研究表明,神经炎症与PD的发生发展密切相关^[6-7],其主要机制是通过小胶质细胞、星形胶质细胞的激活和炎症因子的高水平表达及活性氧簇的释放,进而引起脑内炎症反应,加重多巴胺能(DA)神经元变性,逐渐演变为DA神经元的进行性死亡^[8],最终导致PD的发生。因此,从神经炎症入手研究PD发生发展机制具有重要意义。“肾虚毒损”是指以肝肾亏虚为首发环节,导致机体代谢逐渐失常,日久痰浊、瘀血在体内胶结不解,化毒毁髓,损伤脑络^[9],这概括了PD发生发展的内在机制。PD神经炎症的发生可能是肾虚毒损的具体表现,肾气亏虚是免疫细胞的急性短期激活减弱的内在因素,痰瘀胶结化毒是机体严重损伤和持续的免疫反应产生的直接原因,从“肾虚毒损”理论探讨PD的神经炎症机制具有重要意义。因此,本文从“肾虚毒损”理论出发,探讨神经炎症在PD发生发展中的机制和效果,并归纳中医药通过影响神经炎症的产生干预PD的治疗方案,以期对PD基础研究和药物研发提供一定的参考价值。

1 神经炎症与PD

神经炎症是PD发病过程的一个特异性特征。1988年MCGEER PL^[10]首次报道了PD患者的大脑标本中有MHC II类分子的存在,这表明PD的发展过程中有神经炎症的参与。此后,许多相关的实验研究都证实了这一观点。CNS的免疫反应主要是由小胶质细胞和星形胶质细胞所介导的。而CNS内小胶质细胞的异常激活所导致的大脑内的免疫炎症反

应,在影响PD进程方面占有主导地位^[11]。

通常情况下,脑内的小胶质细胞处于一种相对静止的状态,负责监视巡查,维持人体大脑内环境稳态^[12]。当脑内发生异常时,如炎症、感染、外伤、 α -Syn异常聚集等,小胶质细胞就会从侦查或自我平衡状态中变换到被动的反应性状态,这一过程即为“激活”,并将处在这种反应性状态的小胶质细胞称之为“活化的小胶质细胞”^[13]。正常激活的健康小胶质细胞具有一定的吞噬活性,可以清除由抗体介导所产生的 α -Syn^[14],维持神经元细胞的正常功能。而过度激活小胶质细胞则会导致脑部炎症的发生和神经元损伤^[15-17]。大量研究表明,异常聚集的 α -Syn可以通过Toll样受体4(TLR4)途径或TLR2途径激活小胶质细胞。活化的小胶质细胞经过MHC I类和II类分子处理后呈递自身抗原(例如 α -Syn)从而激活CD4⁺T细胞,使它们增殖并释放出强大的促炎细胞因子,包括TNF、干扰素- γ (IFN- γ)和IL-1 β 等,使神经变性导致PD。并且,随着这些促炎细胞因子^[18]及调控炎症进程的核转录因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)在大脑黑质和纹状体中的过度表达,PD的病情会进一步加重。

星形胶质细胞是一种通过释放各种神经营养因子来保护神经元的脑细胞^[19]。神经营养因子(NTF)是一类可以调节神经元生长凋亡的肽类物质,主要包括脑源性神经营养因子(BDNF)、胶质源性神经生长因子(GDNF)、中脑星形胶质细胞源性神经营养因子(MANF)、神经生长因子(NGF)等。NTF可以通过营养作用促进损伤神经元修复和再生,减少神经细胞凋亡和促进轴突再生,而PD正是由于神经元减少所导致的,所以,NTF可能有治疗PD的作用^[20]。其中GDNF是对多巴胺能神经元营养作用最强的因子,可以增加脑内黑质酪氨酸羟化酶(TH)神经元的数量,明显改善黑质纹状体功能,所以GDNF被认为是PD治疗中最有前途的NTF^[21]。而过度激活的小胶质细胞可以将这些神经保护性星形胶质细胞变为反应性星形胶质细胞,使其失去神经保护作用^[22]。LIDDELOW SA等^[23]将神经炎症和缺血所诱导产生的主要反应性星形胶质细胞亚群分别指定为“A1型”和“A2型”。过度激活的小胶质细胞所衍生的IL-1 α 、TNF和血清抗体(C1q)共同诱导了A1型星形胶质细胞的产生^[24]。当正常星形胶质细胞被活化的小胶质细胞诱导变成A1型星形胶质细胞时,就失去了大多数的生理功能,如神经元的保护作用,但获得了伤害神经元的能力。其对神经元伤害作用主要是通过产生神经毒素实现的。星形胶质细胞是表达单胺氧化酶B

(MAO-B)的主要细胞类型。在A1型星形胶质细胞中这种酶的活性大大增强,将前体药物1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)代谢为神经毒素MPP⁺^[25]。MPTP及其代谢产物MPP⁺已被广泛用于动物实验中诱导模型生物的PD,由此可见其对多巴胺能神经元的损伤之大。此外,MPP⁺还可以通过阳离子转运体进入小胶质细胞,诱导氧化应激和炎症反应的发生,进一步加重了多巴胺能神经元的损伤^[26]。除了产生神经毒素外,A1型星形胶质细胞还可以通过干扰神经元突触再生^[27]、过度表达超氧化物歧化酶-1(SOD-1)诱导其释放可溶性因子导致神经元的死亡等影响PD病程^[28-29]。

除小胶质细胞与星形胶质细胞外,大脑中所存在的肥大细胞也与PD有关。研究表明,肥大细胞脱颗粒所释放的细胞因子和组胺可以使脑血管扩张,从而增加BBB的通透性^[30-31],促进免疫细胞和蛋白质浸润到CNS^[32],加速PD的恶化。

2 肾虚毒损与PD神经炎症

PD归属于中医学中“颤证”“震颤”“振掉”的范畴,主要是由肾气虚损,导致痰饮内聚、瘀血内停,日久在体内胶结,化毒损髓所导致的脑系疾病^[33]。在PD发病过程中,肾气亏虚是各种毒邪产生的根本原因,概括为“肾虚”;痰饮、瘀血积聚,日久化毒,是脑髓受损的直接原因,概括为“毒损”,肾虚与毒邪相合,最终促成了PD的发生和进展。

2.1 PD“肾虚毒损”的理论内涵

后人从《黄帝内经》多篇文章中提到的“肾生骨髓”“诸髓者,皆属于脑”“肾藏骨髓之气”“脑为髓之海”等中提炼总结出来的“肾主骨生髓通于脑”很好地说明了肾与脑关系密切。肾受先天及后天之精而藏之,主骨生髓,生髓而通于脑,以濡养脑窍。脑为髓海,为元神之府,与机体的神志活动联系紧密。所以肾中精气充足,则脑髓化生有源,元神得以充养,神有所主,维持人体正常生命活动。肾主水,为水脏,是全身津液代谢的中心,肾阳主蒸腾气化,促进脏腑组织参与津液代谢。若肾虚,则津液气化失常,运行不畅,停留于体内,聚湿生痰,阻遏气机,上蒙清窍。元气乃肾中所藏先天精气所化,赖后天之精所充,为机体脏腑经络、形体官窍生理活动的原动力。肾虚则元气虚衰,气虚则无力推动血液运行,停而化瘀,正如《医林改错》中记载:“元气既虚,必不能达于血管;血管无气,必停留而瘀”。肾为阴阳之根,主一身元阴元阳,肾虚则阴阳不足,肾阳不足则血液失于温煦,肾阴不足则脉道失于滋养,皆可引起血瘀^[34]。王亚丽教授^[35-36]认为PD病位在脑,以肾精亏虚为本,痰浊瘀毒为标,临床表现为本虚标实,整个病程多以肝肾亏虚为首发环节,日久机体逐渐呈现“肾虚毒损”的病理状态,痰浊、瘀血蕴结体内,顽结不解,化毒毁髓,损伤脑络。诸多致病因素累及于肾,日久则肾中精气及阴阳亏虚,致痰饮瘀血蓄停,在体内胶结化毒,上损脑窍,痹塞脉络,引动内风,发为颤病。

2.2 毒与PD神经炎症的关系

《黄帝内经》中最早诠释了“毒”的含义,将自然界剧烈的致病因素归纳为“疫毒”“大风疴毒”等。

后世医家所认为的“毒”则具有更广泛的含义,如张学文教授认为六淫致病,邪盛化火即可为毒^[37],王永炎院士提出邪气亢盛,败坏形体而为毒^[38],从病因学的角度可将“毒”分为外毒和内毒,前者得之于外,通常为夹杂六淫邪气侵袭机体的一类致病因素,后者则由内而生,一般是由于脏腑组织功能减退或障碍导致机体代谢紊乱或失常所产生的一些新的病理变化^[39]。《素问·至真要大论篇》载:“诸风掉眩,皆属于肝。”为后世医家认识和诊治颤证提供了理论基础。后世医家在上述中医经典理论的基础上,结合自身多年临证经验,总结了对颤证病因病机的理解,该病本虚标实,主要是由于肝肾亏虚、精气不足、气血亏虚、痰瘀交阻、毒袭脑络、引动肝风,最终发为颤证。由此可见,PD与内毒关系密切。

结合现代医学分析,可导致PD发病的内毒来源主要可分为3类^[40],一类是指由于代谢障碍,那些人体正常生理物质,超出其生理需要量后转变为致病物质而为毒,最典型的表现就是 α -Syn的异常聚集。在正常的生理条件下,细胞内的 α -Syn主要经过泛素-蛋白酶体通路(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)降解,这使细胞质中的 α -Syn在各种低聚物之间处于动态平衡状态^[41],维持细胞的正常功能。当UPP的功能障碍或过度表达,又或者突变 α -Syn所形成的 β 折叠结构被泛素化后,就会导致细胞内 α -Syn不能被UPP有效及时地清除,从而在细胞内聚集^[42]。若不及时干预,随着异常聚集的 α -Syn越来越多且错误折叠形成路易小体,将会令线粒体功能障碍加重、UPP功能异常加重、诱导轴突损伤、引起氧化应激、激活神经炎症等^[43],最终导致神经元的死亡从而引发PD。另一类是机体在生理代谢过程中产生的各种物质累积。例如正常生理状态下,免疫细胞所产生的物质对神经是具有保护作用的,但是当机体受到刺激及损害时,异常活化的小胶质细胞和星形胶质细胞等神经炎症的主要参与者所产生大量炎症因子在体内累积,从而引发严重的神经炎症反应,导致神经元严重变性、死亡,最终引发PD^[44-45]。此外线粒体功能障碍所导致的活性氧生成过量,包括O²⁻、H₂O₂、HO²⁻、-OH等离子^[46]、铁离子相关蛋白为中心的铁代谢异常^[47]等均均为帕金森病的可能发病机制之一。第三类是指某些生理性物质在特定的部位的数量改变,这亦成为一种毒。例如当肠道菌群中的Lachnospiraceae数量减少时,短链脂肪酸(SCFAs)的产量明显减少,这加速了炎症反应的发生。该炎症反应通过脑-肠轴上传至CNS,导致严重的神经炎症及神经变性,最终可以引起PD^[48-50]。综上所述,PD为本虚标实之证,以肾脏亏虚为本,以痰饮瘀血胶结成毒为标。肾脏亏虚影响体内津液的正常代谢和血液的循行,在体内聚为痰饮瘀血等病理产物,随着病程的延长,渐变为内生之毒,最终导致PD的发生发展。现代医学揭示了上述病理改变的本质,即机体对外界的损伤及刺激做出免疫性反应,神经炎症逐渐加重,使神经严重变性、死亡,这也是PD发病的本质。

3 中医药通过神经炎症途径干预PD发展的研究进展

PD为本虚标实、虚实夹杂之证,其基本病机为

“肝肾亏虚、毒损脑络”，治疗总以扶正祛邪为原则，扶正以补益肝肾、肾精为主，祛邪以祛痰化瘀为核心。近年来，中医药单体或提取物、中药复方以其疗效显著、安全性高、不良反应小等优势及其辨证论治之特点，通过降低神经炎症在干预PD发生发展方面发挥重要作用，在缓解PD临床运动症状、减少非运动症状发生率及改善患者生活质量方面具有独特优势。

3.1 中药复方

PD多见虚实夹杂之证，以肝肾亏虚为发病之本，以痰饮、瘀血胶结成毒为发病之标。通过查阅大量相关文献和临床治疗经验总结可以得出PD治疗多以扶正与祛邪兼顾，运用补益肝肾、化痰息风止

颤、解毒散结之方剂，通过调节机体神经炎症水平，降低DA神经元损伤程度，达到扶正祛邪之目的。其主要治疗作用机制如下，①降低体内各种炎症因子水平，减轻神经损伤：如地黄饮子^[51]、健脾益肾通络方^[52]、滋肾柔经汤^[53]、平颤柔筋颗粒^[54]、五虎追风散^[55]、疏筋解毒方^[56]等均可以通过降低TNF-α、IL-6等炎症因子水平，抑制氧化应激对神经元的损伤。②抑制肠-脑轴的作用，如抗帕颗粒^[57]，抑制α-Syn由肠神经逆传上脑，降低其大量在中脑黑质聚集诱发神经炎症的可能性。而化风丹^[58]则是通过减少肠杆菌科丰度，抑制神经胶质细胞活化，改善神经炎症。现将中药复方的具体作用机制总结见表1。

表1 中药复方干预PD神经炎症作用机制

复方	组成	功效	作用机制	参考文献
地黄饮子	熟地黄、巴戟天、山茱萸、石斛、肉苁蓉、附子、五味子、官桂、白茯苓、麦门冬、菖蒲、远志	滋肾阴，补肾阳，开窍化痰	减少Th17细胞数量降低血清中IL-17A水平	[51]
健脾益肾通络方	茯苓、白术、生地黄、桑寄生、肉苁蓉、石菖蒲、川牛膝	益肾填精，健脾和胃	降低NF-κB和半胱天冬酶(caspase-3)蛋白含量降低TNF-α、IL-6水平	[52]
滋肾柔经汤	红花、天麻、黄柏、僵蚕、苍术、厚朴、枳实、杏仁、枸杞子、杜仲、桑寄生、熟地黄、何首乌、山茱萸、丹参、党参、当归、钩藤、首乌藤、白芍、石决明、肉苁蓉、酸枣仁	补益肝肾，平肝息风，清热活血	降低TNF-α、IL-6等炎症因子水平	[53]
平颤柔筋颗粒	刺五加、红景天、醋龟甲、鹿角胶、肉苁蓉、虎杖、羚羊角粉和冰片	补肝肾，益精血，助气行，醒神窍	降低血清MDA、IL-6及TNF-α水平，抑制氧化应激损害	[54]
五虎追风散	大地棕根、僵蚕、全蝎、天麻、蝉蜕和天南星	补肾活血，化痰息风	降低患者血清TNF-α、IL-1β、IFN-γ水平，提高临床疗效	[55]
疏筋解毒方	熟地黄、天麻、钩藤、生龙骨、生牡蛎、鸡血藤、白芍、僵蚕、土茯苓、全蝎	补肾滋阴，活血化痰，疏筋解毒，息风止颤	降低血清TNF-α、IL-6水平	[56]
抗帕颗粒	熟地黄、山萸肉、红参、生黄芪、丹参、水蛭、全蝎、僵蚕	补肾益精，疏风止颤	降低α-Syn在肠壁神经的沉积量减少突破肠黏膜的α-Syn，降低α-Syn通过迷走神经的逆传上脑和在黑质纹状体的沉积量	[57]
化风丹	药母、紫苏叶、僵蚕、全蝎、天南星(制)、苍术、雄黄、硼砂、巴豆霜、人工麝香、冰片、天麻、荆芥、檀香、朱砂	息风镇痉，豁痰开窍	减少其肠杆菌科丰度，抑制神经胶质细胞活化，改善神经炎症	[58]

3.2 中药单体及提取物

目前研究较多的中药单体及其提取物主要也是通过调控神经炎症因子含量和信号通路来发挥抑制PD进展的作用。①降低炎症因子水平，如淫羊藿苷^[59]、白藜芦醇^[60]、丹酚酸B^[61]、甘松^[62]等均是下调TNF-α、IL-6、IL-1β等炎症因子水平来延缓PD病情进展。②抑制小胶质细胞向M1型转换，如天麻素^[63]、地黄苷^[64]等，均是在小胶质细胞活化时促进其向

M2型转化，从而降低炎症因子释放水平。③抑制NLRP3炎症小体表达，如梓醇^[65]、黄连素^[66]、小檗碱^[67]等都是通过抑制NLRP3炎症小体表达，包括NLRP3、PYD、PYCARD、CASP1等来降低神经炎症损伤水平，从而保护神经元。此外，还可以通过调节肠道菌群及其代谢物、增加神经营养因子的释放等作用机制来抑制机体炎症水平，保护神经元，延缓PD进程。现将中药单体及其提取物的具体作用机制总结见表2。

表2 中药单体及提取物干预PD神经炎症作用机制

名称	模型	作用机制	参考文献
淫羊藿苷、MPTP小鼠模型		抑制中脑小胶质细胞和星形胶质细胞的活化降低TNF-α、IL-6和IL-1β表达	[59]
淫羊藿素			
白藜芦醇	Pmp-SNCA-A53T转基因小鼠	促使外周T淋巴细胞数量和促炎细胞因子水平恢复正常升高B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, BCL-2)水平，下调BAX水平抑制小胶质细胞凋亡降低TLR4/NF-κB/IL-1β信号通路表达，改善炎症发生降低结肠上皮细胞中炎性细胞因子TNF-α、IL-6、IL-1β水平增加肠道普雷沃氏菌丰度，改善肠道炎症	[60,68-69]
丹酚酸B	MPP ⁺ 或LPS诱导的神经元损伤模型	通过Nrf2/ARE途径降低小胶质细胞TNF-α和IL-1β表达以及NO的产生增加星形胶质细胞中GDNF mRNA表达通过TLR4/MyD88/NF-κB信号通路抑制结肠内TNF-α、IL-1β表达，同时维护肠道黏膜屏障增加PD小鼠结肠与中脑黑质TH表达	[61,70]

续表2 中药单体及提取物干预PD神经炎症作用机制

名称	模型	作用机制	参考文献
甘松	鱼藤酮皮下注射诱导的PD大鼠模型	抑制肠道与纹状体促炎因子 TNF- α 、IL-1 β 和NF- κ B表达,减轻肠道与神经炎症	[62]
天麻素	LPS诱导小胶质细胞炎症反应模型	促进活化的小胶质细胞向M2表型转换抑制M1表型小胶质细胞激活,降低TNF- α 和CD86的表达	[63,71]
地黄苷	LPS诱导N9小胶质细胞激活建立神经炎症模型	抑制小胶质细胞由M2向M1表型的转化,并降低细胞NO、细胞内CD11b、CD86/CD206水平	[64]
梓醇	MPTP诱导的小鼠模型	抑制小胶质细胞转化为M1表型下调NLRP3炎症小体表达减少神经炎症 抑制了丝裂原活化蛋白激酶4/c-Jun氨基末端激酶/c-Jun (MKK4/JNK/c-Jun) 信号转导的激活恢复生长相关蛋白(GAP)43和血管内皮生长因子(VEGF)水平	[65,72]
黄连素	MPTP诱导的小鼠模型	增加TH活性减少NLRP3炎症小体水平 成分PYD和CARD结构域(PYCARD)、裂解壳酶1(CASP1)和成熟IL-1 β 的表达,改善神经炎症	[66,73]
小檗碱	MPTP诱导的小鼠模型	降低了NLRP3炎症小体水平,包括NLRP3、PYCARD、CASP1和成熟IL-1 β 的表达	[67]
丹参酮II A	MPTP诱导的小鼠模型	抑制小胶质细胞活化,降低烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)氧化酶和一氧化氮合酶(iNOS)的表达	[74]
槲皮素	LPS诱导小胶质细胞炎症反应模型	降低LPS诱导的小胶质细胞炎症因子表达,抑制NF- κ B通路活化	[75]
姜黄素	MPP ⁺ 诱导人神经母细胞瘤SH-SY5Y细胞建立PD细胞模型	降低TNF- α 和Caspase活性的水平,增加BDNF水平,促进神经元再生 抑制纹状体内 α -Syn聚集,抑制小胶质细胞活化进而改善神经炎症	[76,77]
人参皂苷	MPTP诱导的小鼠模型	减弱了黑质和纹状体中TH表达降低SN和纹状体中的 α -Syn水平降低PD小鼠SNpc中TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 和IL-6的水平	[78]
细辛醚	LPS诱导BV2小鼠小胶质细胞体外模型中	抑制BV-2细胞中的促炎细胞因子产生,通过调节NF- κ B通路,阻止BV-2微胶合细胞中抑制剂 κ B-alpha信号的降解来抑制LPS刺激的激活	[79]
雷公藤内酯醇	LPS诱导的小鼠模型	抑制小胶质细胞活化,减少TNF- α 和IL-1 β 等促炎性细胞因子的产生	[80]
红花黄酮提取物	6-OHDA诱导的PD大鼠模型中	调控炎症转录因子的表达减轻神经炎症	[81]
黄芪甲苷	MPTP诱导的小鼠体内模型 LPS诱导BV2小鼠小胶质细胞体外模型	增加Nrf2的水平,减轻神经和小胶质细胞损伤	[82]

4 讨论

PD为本虚标实之证,“肾虚毒损”为其基本病机。在PD发病过程中,“肾虚”(以肝肾阴虚为主作为发病之本),“毒损”(痰饮、瘀血胶结成毒)为发病之标,肾虚与毒滞互为因果,互相影响,最终导致PD的发生并且促进PD的病情进展。具体表现为肾气血阴阳亏虚,气机失调,血行不畅,津液失布,导致痰饮、瘀血等“毒邪”内生,而“邪滞”日久,在体内蓄积,胶结生毒,进一步损伤正气,加重“肾虚”的程度,加快PD的进展。PD的临床治疗多扶正与祛邪兼顾,以补肾滋阴、活血化瘀、疏筋解毒、息风止颤为治疗方法。通过分析现有文献可知,目前通过降低机体神经炎症水平来治疗PD的中医药以中药复方为主。中药复方和中药单体及其提取物干预PD神经炎症的作用主要集中在降低体内炎症因子上,这可能是由于肾气血阴阳亏虚导致的体内大量病理产物蓄积,胶结成毒,最终引发神经炎症,造成神经元变性、死亡是PD发展的根本原因。

本文基于中医“肾虚毒损”理论梳理了神经炎症在PD发生发展中的作用,并总结了中医药通过降低机体神经炎症水平干预PD进展的作用机制。现有研究表明,神经炎症与PD发展关系密切,

对PD的发生、病情加重起着重要的作用,中医药在临床治疗PD方面疗效确切,在缓解重症患者临床症状、改善其生存质量、治愈轻症患者等方面具有独特优势。然而目前的研究还存在以下问题:①目前研究主要以降低TNF- α 、IL-6等炎症因子为主,对其他炎症因子的影响研究尚浅,未来可深入研究以明确这些炎症因子之间的相互作用在PD发生发展中的作用及机制。②目前大部分实验研究多以MPTP诱导的PD大鼠模型、LPS诱导的小胶质细胞模型,今后应多开展其他模型,如6-OHDA、鱼藤酮等模型的动物实验,以便对比药物对不同致病机制的影响。③目前主要研究集中于检测药物对炎症因子数量的影响,对神经炎症激活的信号通路研究较少,未来的研究可尝试拓展探索药物对导致神经炎症的信号通路的作用,以及不同的信号通路对PD神经炎症的影响。④当前对中药复方干预PD神经炎症具体机制的研究较少,并且临床证明对PD有效的中药复方还有很多,而现在已经研究的复方数量极其有限,还需继续发掘更多对PD神经炎症有效的中药复方,并阐明其具体作用机制,为中西医结合治疗PD提供更加有力的科学依据。◆

参考文献

- [1] 何甜,陈缤彬,石清明,等. 帕金森病相关分子机制研究进展[J]. 局解手术学杂志,2022,31(5): 456-460.
- [2] KOLLIKER-FRERS R, UDOVIN L, OTERO-LOSADA M, et al. Neuroinflammation; An Integrating Overview of Reactive-Neuroimmune Cell Interactions in Health and Disease[J]. Mediators Inflamm,2021,2021: 9999146.
- [3] JANKOVIC J, TAN E K. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry,2020,91(8): 795-808.
- [4] CHEN Z, TRAPP B D. Microglia and neuroprotection[J]. J Neurochem,2016,136: 10-17.
- [5] SEPPI K, RAY C K, COELHO M, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review[J]. Mov Disord,2019,34(2): 180-198.
- [6] TANG P, CHONG L, LI X, et al. Correlation between serum RANTES levels and the severity of Parkinson's disease[J]. Oxid Med Cell Longev,2014,2014: 208408.
- [7] CORTI O, LESAGE S, BRICE A. What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease[J]. Physiol Rev,2011,91(4): 1161-1218.
- [8] 黎俊宇,马珊珊,黄巧莹,等. 神经炎症在帕金森病中的作用及研究进展[J]. 生理科学进展,2015,46(3): 175-179.
- [9] 王亚丽. 帕金森病证候特点及其演化趋势探讨[J]. 现代中医药,2007(5): 46-47.
- [10] MCGEER P L, ITAGAKI S, MCGEER E G. Expression of the histocompatibility glycoprotein HLA-DR in neurological disease[J]. Acta Neuropathol,1988,76(6): 550-557.
- [11] 王刚,崔海伦,刘军,等. 帕金森病发病机制及诊断与治疗转化研究进展[J]. 中国现代神经疾病杂志,2018,18(1): 19-24.
- [12] NIMMERJAHN A, KIRCHHOFF F, HELMCHEN F. Resting microglial cells are highly dynamic surveillants of brain parenchyma in vivo[J]. Science,2005,308(5726): 1314-1318.
- [13] KIM C, HO D H, SUK J E, et al. Neuron-released oligomeric alpha-synuclein is an endogenous agonist of TLR2 for paracrine activation of microglia[J]. Nat Commun,2013,4: 1562.
- [14] BAE E J, LEE H J, ROCKENSTEIN E, et al. Antibody-aided clearance of extracellular alpha-synuclein prevents cell-to-cell aggregate transmission[J]. J Neurosci,2012,32(39): 13454-13469.
- [15] DUFFY M F, COLLIER T J, PATTERSON J R, et al. Correction to: Lewy body-like alpha-synuclein inclusions trigger reactive microglial cells prior to nigral degeneration[J]. J Neuroinflammation,2018,15(1): 169.
- [16] DOORN K J, MOORS T, DRUKARCH B, et al. Microglial phenotypes and toll-like receptor 2 in the substantia nigra and hippocampus of incidental Lewy body disease cases and Parkinson's disease patients[J]. Acta Neuropathol Commun,2014,2: 90.
- [17] FELLNER L, IRSCHICK R, SCHANDA K, et al. Toll-like receptor 4 is required for alpha-synuclein dependent activation of microglia and astroglia[J]. Glia,2013,61(3): 349-360.
- [18] ZHOU Z L, JIA X B, SUN M F, et al. Neuroprotection of Fasting Mimicking Diet on MPTP-Induced Parkinson's Disease Mice via Gut Microbiota and Metabolites[J]. Neurotherapeutics,2019,16(3): 741-760.
- [19] BYLICKY M A, MUELLER G P, DAY R M. Mechanisms of Endogenous Neuroprotective Effects of Astrocytes in Brain Injury[J]. Oxid Med Cell Longev,2018,2018: 6501031.
- [20] 孙雪,梁建庆,何建成,等. 神经营养因子与帕金森病DA能神经元再生[J]. 中国老年学杂志,2020,40(13): 2904-2908.
- [21] GORZI A, JAMSHIDI F, RAHMANI A, et al. Muscle gene expression of CGRP-alpha, CGRP receptor, nAChR-beta, and GDNF in response to different endurance training protocols of Wistar rats[J]. Mol Biol Rep,2020,47(7): 5305-5314.
- [22] SHAO W, ZHANG S Z, TANG M, et al. Suppression of neuroinflammation by astrocytic dopamine D2 receptors via alphaB-crystallin[J]. Nature,2013,494(7435): 90-94.
- [23] LIDDELOW S A, BARRES B A. Reactive Astrocytes: Production, Function, and Therapeutic Potential[J]. Immunity,2017,46(6): 957-967.
- [24] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia[J]. Nature,2017,541(7638): 481-487.
- [25] LEVITT P, PINTAR J E, BREAKEFIELD X O. Immunocytochemical demonstration of monoamine oxidase B in brain astrocytes and serotonergic neurons[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,1982,79(20): 6385-6389.
- [26] HE Q, WANG Q, YUAN C, et al. Downregulation of miR-7116-5p in microglia by MPP(+)sensitizes TNF-alpha production to induce dopaminergic neuron damage[J]. Glia,2017,65(8): 1251-1263.
- [27] MCKEON R J, SCHREIBER R C, RUDGE J S, et al. Reduction of neurite outgrowth in a model of glial scarring following CNS injury is correlated with the expression of inhibitory molecules on reactive astrocytes[J]. The Journal of Neuroscience,1991,11(11): 3398-3411.
- [28] NAGAI M, RE D B, NAGATA T, et al. Astrocytes expressing ALS-linked mutated SOD1 release factors selectively toxic to motor neurons[J]. Nat Neurosci,2007,10(5): 615-622.
- [29] Di GIORGIO F P, CARRASCO M A, SIAO M C, et al. Non-cell autonomous effect of glia on motor neurons in an embryonic stem cell-based ALS model[J]. Nat Neurosci,2007,10(5): 608-614.
- [30] KEMPURAJ D, SELVAKUMAR G P, ZAHEER S, et al. Cross-Talk between Glia, Neurons and Mast Cells in Neuroinflammation Associated with Parkinson's Disease[J]. J Neuroimmune Pharmacol,2018,13(1): 100-112.
- [31] JONES M K, NAIR A, GUPTA M. Mast Cells in Neurodegenerative Disease[J]. Front Cell Neurosci,2019,13: 171.
- [32] CARDONA A E, LI M, LIU L, et al. Chemokines in and out of the central nervous system: much more than chemotaxis and inflammation[J]. J Leukoc Biol,2008,84(3): 587-594.
- [33] 许玉珉,马云枝,沈晓明,等. 马云枝从瘀血生风论治帕金森病[J]. 辽宁中医杂志,2019,46(2): 251-253.
- [34] 冀小伟,张连城. 中医对衰老的认识[J]. 中医杂志,2013,54(17): 1527-1529.
- [35] 王洁民,王亚丽. 补肾解毒法治疗帕金森病机制初探[J]. 山东中医杂志,2002,25(10): 581-582.
- [36] 王亚丽. 颤证的病因病机探讨[J]. 陕西中医学院学报,1998(3): 5.
- [37] 第五永长,李军. 张学文中医急诊学术思想及临床经验再析[J]. 中医杂志,2015,56(21): 1812-1816.
- [38] 孙明广,王芳,王冬慧,等. 王永炎院士诊治帕金森病学术思想探析[J]. 现代中医临床,2019,26(1): 34-37.
- [39] 常富业,张允岭,王永炎,等. 毒的概念诠释[J]. 中华中医药学刊,2008,26(9): 1897-1899.
- [40] 姜良铎,张文生. 从毒论治初探[J]. 北京中医药大学学报,1998,22(5): 2-3.
- [41] KOGA S, SEKIYA H, KONDRU N, et al. Neuropathology and molecular diagnosis of Synucleinopathies[J]. Mol Neurodegener,2021,16(1): 83.
- [42] SCHMIDT M F, GAN Z Y, KOMANDER D, et al. Ubiquitin signalling in neurodegeneration: mechanisms and therapeutic opportunities[J]. Cell Death Differ,2021,28(2): 570-590.

- [43] SHAN F Y, FUNG K M, ZIENELDIEN T, et al. Examining the Toxicity of alpha-Synuclein in Neurodegenerative Disorders[J]. *Life (Basel)*, 2021, 11 (11): 66–73.
- [44] 崔亚欢,陈乃耀. 帕金森病的发病机制研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2019, 21 (1): 106–110.
- [45] 潘一格. 自噬与神经退行性疾病[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22 (8): 917–921.
- [46] 柳毅刚,姜嘟嘟,靳令经. 线粒体功能障碍与帕金森病[J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2018, 14 (2): 100–105.
- [47] 赵喆,鲍秀琦,张丹. 铁死亡调控机制及其在帕金森病中的研究进展[J]. *药学报*, 2019, 54 (3): 399–406.
- [48] ERNY D, HRABE D A A, JAITIN D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS[J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18 (7): 965–977.
- [49] CAGGIU E, ARRU G, HOSSEINI S, et al. Inflammation, Infectious Triggers, and Parkinson's Disease[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 122.
- [50] DELEIDI M, GASSER T. The role of inflammation in sporadic and familial Parkinson's disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70 (22): 4259–4273.
- [51] ZHANG J, ZHANG Z, BAO J, et al. Jia-Jian-Di-Huang-Yin-Zi decoction reduces apoptosis induced by both mitochondrial and endoplasmic reticulum caspase12 pathways in the mouse model of Parkinson's disease[J]. *J Ethnopharmacol*, 2017, 203: 69–79.
- [52] 陈宝鑫,赵世娇,金香兰,等. 健脾益肾通络方对MPTP诱导的帕金森病小鼠的保护作用及其机制[J]. *北京中医药*, 2019, 38 (7): 631–634.
- [53] 郭健,常学辉,刘志勇,等. 滋肾柔经汤联合乌灵胶囊对帕金森病患者肝肾阴虚证及血清脂联素、尿酸、超氧化物歧化酶、肿瘤坏死因子- α 及白细胞介素-6水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39 (3): 594–597.
- [54] 吴远华,刘成,张祥军. 平颤柔筋颗粒对肝肾阴虚型帕金森病患者氧化应激及炎症因子水平的影响[J]. *山东医药*, 2016, 56 (42): 55–56.
- [55] 梁健芬,张兴博,黄少东,等. 加味五虎追风散联合多巴丝肼片治疗帕金森病的疗效及对血清炎症因子水平的影响[J]. *广西中医药*, 2018, 41 (3): 11–14.
- [56] 王亚丽,张霄霄,周望,等. 疏筋解毒方对脑黑质肿瘤坏死因子- α 含量的影响[J]. *陕西中医学院学报*, 2013, 36 (1): 70–72.
- [57] 邱伟,王永兵,赵晓晖,等. 抗帕颗粒与益生菌对帕金森便秘小鼠 α -Syn 在脑肠轴不同部位表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31 (9): 1189–1193.
- [58] CHEN C, ZHANG B B, HU A L, et al. Protective role of cinnabar and realgar in Hua-Feng-Dan against LPS plus rotenone-induced neurotoxicity and disturbance of gut microbiota in rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 247: 112299.
- [59] 杨叶. GPER介导淫羊藿素和淫羊藿苷抗帕金森病炎症反应的机制研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2021.
- [60] 冯胜蓝,孙晓东,谢丽霞,等. 白藜芦醇改善 α -突触核蛋白 A53T 转基因小鼠运动功能障碍和调节外周免疫的作用研究[J]. *中国实验动物学报*, 2022, 30 (5): 646–654.
- [61] 南亚强. 丹酚酸B通过肠-脑轴途径对帕金森病模型小鼠的神经保护作用研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2022.
- [62] 万国慧,魏晓嘉,李佳园,等. 甘松抗帕金森病作用及对大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47 (2): 499–510.
- [63] 朱文静,陈浩伦,张晓丽娜,等. 天麻素对脂多糖激活的小胶质细胞M2型极化的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2021, 37 (2): 209–214.
- [64] 王慧慧,卢仁睿,张莉,等. 地黄中地黄苷D通过调控小胶质细胞M1/M2极化抑制神经炎症[J]. *中药材*, 2021, 44 (11): 2683–2687.
- [65] WANG Y L, WU H R, ZHANG S S, et al. Catalpol ameliorates depressive-like behaviors in CUMS mice via oxidative stress-mediated NLRP3 inflammasome and neuroinflammation[J]. *Transl Psychiatry*, 2021, 11 (1): 353.
- [66] 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.
- [67] 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.
- [68] 张二飞,殷紫,齐越. 白藜芦醇改善帕金森病中小胶质细胞炎症诱发细胞凋亡的机制研究[J]. *中成药*, 2020, 42 (11): 3052–3056.
- [69] 安云英. 白藜芦醇改善帕金森病小鼠相关症状及其对肠道菌群的影响[D]. 新乡: 新乡医学院, 2019.
- [70] ZHOU J, QU X D, LI Z Y, et al. Salvianolic acid B attenuates toxin-induced neuronal damage via Nrf2-dependent glial cells-mediated protective activity in Parkinson's disease models[J]. *PLoS One*, 2014, 9 (7): e101668.
- [71] 杨雪珂,张晓丽娜,陈澍雨,等. 天麻素对M1型小胶质细胞中TNF- α 和CD86表达的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2022, 38 (1): 28–32.
- [72] WANG L Y, YU X, LI X X, et al. Catalpol Exerts a Neuroprotective Effect in the MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 316.
- [73] 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.
- [74] REN B, ZHANG Y X, ZHOU H X, et al. Tanshinone IIA prevents the loss of nigrostriatal dopaminergic neurons by inhibiting NADPH oxidase and iNOS in the MPTP model of Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2015, 348 (1/2): 142–152.
- [75] HAN X, XU T, FANG Q, et al. Quercetin hinders microglial activation to alleviate neurotoxicity via the interplay between NLRP3 inflammasome and mitophagy[J]. *Redox Biol*, 2021, 44: 102010.
- [76] 吴忱,梁顺利,徐彬,等. 姜黄素通过抑制PI3K/Akt/mTOR通路增强自噬保护帕金森病细胞模型的研究[J]. *中国现代应用药理学*, 2021, 38 (19): 2351–2358.
- [77] CUI C, HAN Y, LI H, et al. Curcumin-driven reprogramming of the gut microbiota and metabolome ameliorates motor deficits and neuroinflammation in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 887407.
- [78] ZHENG M, XIN Y, LI Y, et al. Ginsenosides: A Potential Neuroprotective Agent[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8174345.
- [79] KIM B W, KOPPULA S, KUMAR H, et al. alpha-Asarone attenuates microglia-mediated neuroinflammation by inhibiting NF kappa B activation and mitigates MPTP-induced behavioral deficits in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 97: 46–57.
- [80] LI J, HAO J. Treatment of Neurodegenerative Diseases with Bioactive Components of *Tripterygium wilfordii* [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47 (4): 769–785.
- [81] LEI H, REN R, SUN Y, et al. Neuroprotective Effects of Safflower Flavonoid Extract in 6-Hydroxydopamine-Induced Model of Parkinson's Disease May Be Related to its Anti-Inflammatory Action[J]. *Molecules*, 2020, 25 (21): 757.
- [82] YANG C, MO Y, XU E, et al. Astragaloside IV ameliorates motor deficits and dopaminergic neuron degeneration via inhibiting neuroinflammation and oxidative stress in a Parkinson's disease mouse model[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105651.