

天麻钩藤饮及其单味药治疗帕金森病的研究进展

朱仁艳, 王亚丽*, 张英美, 常人瑞, 刘少聪
(陕西中医药大学, 陕西 咸阳 712000)

[摘要] 帕金森病(PD)属于慢性进展性神经系统退行性疾病的一种,近年来具有较高患病率,尤以在中老年人群中高发。PD在中医学上属于“颤病”“震颤”等范畴,天麻钩藤饮是出自《中医内科杂病证治新义》的经典名方。该文探讨了天麻钩藤饮治疗PD的理论基础,并基于网络药理学,总结了天麻钩藤饮及其单味药治疗PD的相关研究,对天麻钩藤饮及其单味药治疗PD的临床应用及作用机制进行了论述。综述发现,天麻钩藤饮治疗PD的作用机制可能与抗氧化应激、抑制炎症反应、调节神经递质水平和保护多巴胺(DA)能神经元等相关。而天麻钩藤饮中单味药治疗PD的主要成分有天麻素、钩藤碱、京尼平苷、栀子醇、杜仲醇苷、益母草碱、黄芩素、茯苓聚糖、牛膝甾酮等,可通过抗炎、抗氧化应激、影响钙离子浓度、恢复线粒体功能及保护DA能神经元等机制改善PD患者的相关症状。该文综述天麻钩藤饮及其单味药治疗PD的研究进展,以期为天麻钩藤饮治疗PD的遣方用药及后续研究天麻钩藤饮及其单味药治疗PD的作用机制提供参考依据,发挥中医药治疗PD的优势。

[关键词] 天麻钩藤饮; 帕金森病; 中医药; 研究进展

[中图分类号] R22; R242; R285; R96; R289; R742.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)03-0239-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20240298

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230719.1420.002>

[网络出版日期] 2023-07-19 16:04:27

Tianma Goutengyin and Its Single Herb in Treatment of Parkinson's Disease: A Review

ZHU Renyan, WANG Yali*, ZHANG Yingmei, CHANG Renrui, LIU Shaocong
(Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi 712000, China)

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is a kind of chronic progressive neurodegenerative disease that has a high prevalence rate in recent years, especially in the elderly. PD belongs to the category of "tremor disease" and "tremor" in traditional Chinese medicine, and Tianma Goutengyin is a classic prescription contained in the *Synopsis of The New Significance of Patterns and Treatment in Miscellaneous Diseases* (《中医内科杂病证治新义》). This article explored the theory of Tianma Goutengyin in the treatment of PD, and based on network pharmacological research, the article summarized relevant research on Tianma Goutengyin and its single herb in the treatment of PD. Moreover, it discussed the clinical applications and mechanisms of Tianma Goutengyin and its single herb in the treatment of PD. It is found that the mechanisms of Tianma Goutengyin in treating PD may be related to resisting oxidative stress, inhibiting inflammatory response, regulating neurotransmitters, and protecting dopamine (DA) neurons. Besides, the main components of the single herb in Tianma Goutengyin for treating PD are gastrodin, rhynchophylline, geniposide, gardenial alcohol, eucommitol glycoside, motherwort alkaloid, baicalin, pachyman, and achyranthes bidentata sterol. They can improve the related symptoms of PD patients by inhibiting inflammatory response, resisting oxidative stress, affecting calcium ion concentration, restoring mitochondrial function, and protecting DA neurons. This article summarized the research progress

[收稿日期] 2023-03-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(30973829)

[第一作者] 朱仁艳,在读硕士,从事中西医结合脑血管疾病的研究,E-mail:516661084@qq.com

[通信作者] *王亚丽,博士,主任医师,从事中西医结合脑病的研究,E-mail:wdoctor@126.com

of Tianma Goutengyin and its single herb in treating PD, so as to provide a reference for the prescription and medication of Tianma Goutengyin in the treatment of PD and subsequent research on the mechanisms of Tianma Goutengyin and its single herb in the treatment of PD and give play to the advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of PD.

[Keywords] Tianma Goutengyin; Parkinson's disease; traditional Chinese medicine; research progress

作为临床上慢性、进展性神经退行性疾病的典型代表,帕金森病(PD)具有高患病率、高病残率和不可逆性的特点^[1]。PD的临床表现主要包括运动症状和非运动症状,前者主要如静止性震颤、运动迟缓、肌强直等,后者主要如焦虑抑郁、睡眠障碍、便秘等^[2]。相关研究数据表明,从1990年至2015年,PD的患者人数翻倍且超过600万,在人口老龄化趋势下,其发病率将进一步增加,预计到2040年,其患者人数将超过1 200万,因此,目前积极开展PD的防治仍是学术界研究的一个热点^[3]。PD的病因及发病机制尚未十分明确,大量研究证明,PD的病理机制与中脑黑质区多巴胺(DA)能神经元的质变与死亡、 α -突触核蛋白(α -Syn)增加和路易小体(Lewy body)的形成等有关,在此过程中,或许存在年龄、环境和遗传因素等方面参与作用^[4]。对于PD的治疗,西药疗效虽好,但不良反应亦明显,如左旋多巴是最具疗效的药物之一,然长期服用左旋多巴会产生恶心呕吐、直立性低血压、食欲减退、心律失常等诸多不良反应^[5]。因此近年来利用中药及其复方治疗PD的研究逐渐丰富起来,研究表明,中药治疗PD具有安全性高、不良反应少、毒性较低等优势^[5]。在诸多疗效显著的复方中,天麻钩藤饮作为治风的常用方剂,对于PD的治疗具有显著效果。现代药理学研究证明,天麻钩藤饮对PD具有治疗作用;相关临床实验证实,天麻钩藤饮单独使用,或联合西药,或与其他疗法联用,均对PD患者有显著疗效^[6-8];相关实验研究亦证明天麻钩藤饮治疗PD具有多途径、多靶点和不良反应小的优势^[9-11]。故本文综述天麻钩藤饮及其单味药治疗PD的研究进展,以期指导临床应用,并为后续相关研究提供参考。

1 天麻钩藤饮治疗PD的理论探讨

PD属于中医“颤病”范畴,《黄帝内经·素问·脉要精微论》中记载该病的主要症状为震颤和肢体摇动,病变脏腑与肝、肾两脏关系密切。《黄帝内经·素问·至真要大论》中指出:“诸暴强直,皆属于风”“诸风掉眩,皆属于肝”。明代医家孙一奎认为本病病机为上实下虚,肝火亢盛,肾阴不足,津液灼伤

成痰,痰火阻塞脑窍,从而引起震颤;肾阴不足,导致肝阴失养,筋脉失于濡养,从而引起拘挛^[12]。明代医家王肯堂指出本病“壮年鲜有,中年以后乃有之,老年尤多”^[13]。现代医家对PD的病因病机亦有自己的见解,如王永炎等^[14]认为本病多属本虚标实,气血亏虚、肝肾不足为本,风、痰、瘀为标。田润芝等^[15]认为本病病机多为本虚标实,且以虚证为主,脑、脾、肾、肝的阳气和气血阴精的不足导致脑窍、筋脉失于濡养,导致本病的发生。李军艳等^[16]认为脑为PD的病位所在,本为肾虚,标为瘀血阻滞脑窍。王亚丽^[17]、王刚等^[18]亦认为脑是PD的病位所在,其病因病机与风、火、痰、瘀之间存在着紧密的关联,四者可单独发挥作用,亦可共同发挥作用,且随着病程的进展,痰瘀蕴结成毒,毒损脑络,其致病作用更甚。综上,结合古今医家的观点,本病病位主要在脑,与肾、脾、肝等脏腑之间存在相关性;其病机主要为本虚标实,本虚主要为气血亏虚、肝肾阴虚,标实主要为风、火、痰、瘀、毒。PD的病因病机演变见图1。

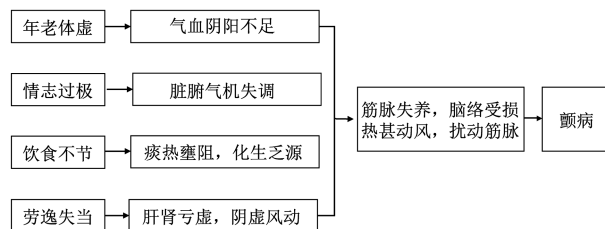


图1 PD的病因病机演变

Fig. 1 Evolution graph of etiology and pathogenesis of PD

天麻钩藤饮出自《中医内科杂病证治新义》,由天麻、钩藤、石决明、栀子、杜仲、桑寄生、川牛膝、黄芩、夜交藤、茯神、益母草11味药物组成^[19],方中天麻与钩藤共为君药,两者皆入肝经,共凑平肝息风之效。石决明质重,性味咸寒,平肝潜阳兼清肝明目;川牛膝滋补肝肾,活血并引血下行,两者共为臣药以助君平肝息风。桑寄生、杜仲补益肝肾,山栀子、黄芩清肝降火,夜交藤、茯神宁心安神,益母草活血利水,皆为佐药。全方由平肝息风药配伍清热活血安神之品组成,共凑补益肝肾,平肝息风,清热活血之效。PD发病以中老年人为主,中老年人肾气

亏虚,致肝阴不足,肝风内动,肝阳上亢;肾主骨生髓,脑为髓海,肾虚则髓海不足,脑主神明功能失常;久病多虚多瘀,风、火、痰、瘀、毒交织阻滞筋脉、脑络。综上,本病治疗应注重补益肝肾,兼平肝潜阳、清热活血祛瘀,故选方天麻钩藤饮治疗本病疗效显著。

2 天麻钩藤饮及其单味药治疗PD的药理学研究

现代药理学研究证明,天麻钩藤饮可用于治疗心脑血管疾病、神经系统疾病和肿瘤方面疾病等,其通过环氧合酶-2(COX-2)、肾上腺素能受体 β_2 (ADRB2)、糖类抗原2(CA2)、雌激素受体1(ESR1)、细胞周期蛋白依赖性激酶2(CDK2)及乙酰胆碱酯酶(ACHE)等靶点产生作用,对动脉粥样硬化、高血压病、阿尔兹海默病、帕金森病、前列腺癌和胰腺癌等疾病均具有潜在治疗作用^[20]。李浩然等^[21]研究天麻-钩藤药对治疗PD的药理作用,发现其有效成分作用于蛋白激酶B1(Akt1)、胱天蛋白酶-3(Caspase-3)、丝裂原激活蛋白激酶8(MAPK8)及白细胞介素-6(IL-6)等靶点,介导细胞自噬、凋亡及炎症反应等信号通路,从而对PD产生治疗作用。王雅溶^[22]研究发现,栀子提取物可增加PD小鼠黑质区酪氨酸羟化酶(TH)细胞数量,增加DA含量,降低炎症因子水平,表明其可能通过介导炎症反应来保护DA能神经元免受损害。柴士伟等^[23]研究发现,杜仲有效成分可通过抗炎、抗氧化、神经保护及保肝护肾等机制来发挥治疗PD的目的。龚莉焰等^[24]研究发现,桑寄生可通过肿瘤坏死因子(TNF)、肿瘤抑制因子(TP53)、IL-6等靶点作用于MAPK、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/Akt等信号通路,介导氧化应激、炎症反应、细胞凋亡及增殖等作用机制,从而达到治疗PD的目的。

3 天麻钩藤饮治疗PD的现代临床应用

3.1 改善抑郁症状 肖敏^[25]采用天麻钩藤饮加减方联合普拉克索治疗80例肝肾不足型PD合并抑郁患者,对照组单用普拉克索,治疗3月后发现治疗组的39项帕金森病生活质量问卷(PDQ-39)评分和Hamilton抑郁量表(HAMD)评分均明显低于对照组,表明普拉克索合用天麻钩藤饮加减方能明显改善PD患者的抑郁症状,提高患者的生活质量。桂悦胜^[26]采用天麻钩藤饮联合普拉克索治疗77例PD患者,对照组单用普拉克索,治疗2月后发现两组患者的HAMD评分均降低,且治疗组低于对照组,表明普拉克索合用天麻钩藤饮可明显改善PD患者的抑郁症状,增强疗效。

3.2 改善睡眠障碍症状 研究发现,未经治疗的PD患者较少出现日间睡眠及睡眠-觉醒次数增加等症,而使用DA类药物治疗后上述症状的发生率明显增加,说明DA类药物可能影响PD患者的睡眠质量^[27]。PD患者伴有快速动眼睡眠障碍,可能与DA受体激动剂和DA能替代药物等抗PD药物通过作用于DA通路而影响睡眠-觉醒周期有关,用药时长越久则睡眠障碍越重^[28]。王荻莉等^[29]应用天麻钩藤饮联合美多巴治疗PD患者伴睡眠障碍,对照组单用美多巴,治疗3月后发现治疗组的睡眠总时间长于对照组,觉醒次数低于对照组,提示天麻钩藤饮可改善PD患者的睡眠障碍症状。严志聪等^[8]应用天麻钩藤饮联合多巴丝肼片治疗PD患者,对照组单用多巴丝肼片,治疗2月后发现治疗组的总有效率高于对照组,且治疗组的睡眠质量明显优于对照组、不良反应明显低于对照组,提示天麻钩藤饮联合多巴丝肼片治疗PD效果显著,且能改善睡眠质量,减少不良反应。

3.3 联合西药,增加疗效,减少不良反应 谭文澜等^[30]观察天麻钩藤饮联合美多巴治疗PD的临床疗效及不良反应,对照组单用美多巴,治疗3月后发现治疗组的总有效率高于对照组,且联合用药不良反应明显减少。陈小兵等^[31]采用天麻钩藤饮合镇肝熄风汤联合美多巴、安坦等西药治疗PD,对照组单用西药,观察PD患者的运动功能、并发症的发生及不良反应的改善情况。研究结果表明,中西医结合治疗PD较单纯运用西药治疗效果显著,且可增强疗效,避免并发症,明显改善恶心呕吐、食欲减少、口干、便秘等不良反应,大大提高患者的生活质量,增加患者的治疗依从性。

4 天麻钩藤饮治疗PD的实验研究

4.1 天麻钩藤饮抗氧化应激

4.1.1 调节抗氧化酶的活性及表达水平 活性氧(ROS)是导致神经细胞死亡的主要因素之一,其过度产生会引起氧化应激反应^[32]。核因子E₂相关因子2(Nrf2)是一种转录因子,作用于抗氧化反应元件(ARE),调节抗氧化酶的表达^[33-34]。谷胱甘肽(GSH)作为机体的抗氧化剂及自由基清除剂,其通过谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)的催化作用还原过氧化氢,从而保护细胞的正常功能^[35]。超氧化物歧化酶(SOD)是机体内重要的抗氧化酶,能清除氧自由基和超氧阴离子。PD患者的抗氧化功能失常,氧自由基的过量产生直接攻击生物膜中的不饱和脂肪酸,导致丙二醛(MDA)等脂质过氧化物的量

产生,从而引起细胞凋亡^[36-37]。王文武等^[9]研究发现天麻钩藤饮可降低PD大鼠大脑黑质中MDA及ROS水平,升高GSH、GPX和SOD水平,提示天麻钩藤饮可提高机体的抗氧化应激能力,从而改善PD的相关症状。XIAN等^[38]研究亦发现,天麻钩藤饮可降低ROS水平,增加Nrf2、SOD及GPX的表达水平,提示天麻钩藤饮可通过调节Nrf2/ARE信号通路,增强机体的抗氧化应激能力,保护神经细胞免受氧化损伤。

4.1.2 调节血管活性物质的表达水平 内皮素(ET)是一种活性多肽,当机体处于缺氧、缺血等应激状态时,其可通过刺激前内皮素原的转录而大量释放,释放后与靶细胞上的受体结合致钙离子内流,从而造成神经细胞死亡^[39]。6-酮-前列腺素F_{1α}(6-keto-PGF_{1α})为前列环素的代谢产物,可抑制血小板聚集、舒张血管平滑肌,而血栓素B₂(TXB₂)可促进血小板聚集、收缩血管平滑肌,故两者失衡会引起血管收缩痉挛,导致大脑低灌注流量,从而导致大脑血糖供应不足、ATP供应减少及神经功能减退^[40-41]。WANG等^[42]研究发现,天麻钩藤饮可抑制增殖细胞核抗原(PCNA)的表达,降低ET-1的水平,从而抑制血管平滑肌细胞的增殖。冉秋等^[43]研究亦发现,天麻钩藤饮可明显使PD模型大鼠的ET、TXB₂、6-keto-PGF_{1α}向正常水平恢复,提示天麻钩藤饮可通过调节血管活性物质的表达水平来缓解血管收缩痉挛状态,抗氧化应激从而达到治疗PD的作用。

4.2 天麻钩藤饮抑制炎症反应 相关研究表明,PD患者中枢神经系统中免疫细胞的过度激活和炎症因子的瀑布式释放会引起脑组织的炎症损伤,产生神经毒性作用,导致DA能神经元的损害和丢失^[44-45]。MOGI等^[46]在PD患者的黑质纹状体区发现了大量炎症因子,且在脑脊液中发现白细胞介素-1β(IL-1β)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-4(IL-4)和转化生长因子-α(TGF-α)等炎症因子的水平升高^[47]。高小恒等^[48]研究发现,天麻钩藤饮能有效降低大鼠血清中IL-6、TNF-α等炎症因子水平,提示天麻钩藤饮可通过抑制炎症因子的表达来发挥治疗PD的作用。Toll样受体4(TLR4)/核转录因子-κB(NF-κB)信号通路为介导炎症反应的主要信号通路之一,原铁等^[49]研究发现,天麻钩藤饮能降低大鼠血清中TLR4、NF-κB、IL-1β等因子的表达水平,提示天麻钩藤饮可通过抑制TLR4/NF-κB信号通路来抑制炎症反应,从而达到治疗PD的目的。

4.3 天麻钩藤饮调节神经递质水平 谷氨酸(Glu)和γ-氨基丁酸(GABA)是脑组织中最常见的神经递质,Glu属于兴奋性神经递质,存在于大脑皮质的神经元突触内,而GABA属于抑制性神经递质,主要通过谷氨酸脱羧酶脱羧生成^[8]。王峥等^[7]研究发现天麻钩藤饮可使PD患者血浆中Glu和GABA的含量向正常水平恢复,从而有效改善PD患者的相关症状。ZHANG等^[50]研究亦发现,天麻钩藤饮可增加大鼠海马区GABA浓度,抑制兴奋性氨基酸Glu的生成,从而发挥神经保护作用。一氧化氮(NO)作为一种自由基,通过与超氧阴离子结合形成氧化亚硝酸离子来抑制线粒体功能,从而导致DA能神经元受损。王谋江^[11]采用天麻钩藤饮治疗经1-甲基-4-苯基-1,2,3,6四氢吡啶(MPTP)所致的PD模型小鼠,结果表明,与模型组比较,治疗组小鼠脑组织中NO含量明显减少,DA含量明显增多,提示天麻钩藤饮可能通过降低NO含量,改善自由基的代谢,从而保护DA能神经元。

4.4 天麻钩藤饮保护DA能神经元

4.4.1 对α-Syn及自噬的影响 相关研究证明,PD的主要病理特征为Lewy body的形成、α-Syn的沉积和DA能神经元的减少^[51]。α-Syn参与Lewy body的形成,其错误折叠和聚集将导致不溶性纤维蛋白大量产生,从而引起DA能神经元的损伤和死亡^[52-53]。亦有研究证实自噬功能缺陷参与PD的发病过程。自噬相关蛋白Beclin1是调控自噬体形成的主要因子^[54],微管相关蛋白1轻链3B(LC3B)是参与自噬反应的关键基因^[55],通过调控α-Syn、Beclin1、LC3B的表达,激活自噬可作为PD的治疗靶点^[54-56]。彭伟等^[10]采用6-羟多巴胺(6-OHDA)注射法建立PD模型大鼠,造模后随机分为中药低剂量组、中药高剂量组、模型组、西药组和假手术组。研究结果显示,模型组大鼠神经元损伤,有大量α-Syn沉积,Beclin1、LC3B表达降低;假手术组大鼠纹状体区神经细胞形态正常,Beclin1、LC3B表达增加,未有明显α-Syn沉积;而中药组经天麻钩藤饮干预后,大鼠神经细胞损伤情况较模型组改善,α-Syn表达下降,Beclin1、LC3B表达升高,提示天麻钩藤饮可能通过清除过量α-Syn以抑制Lewy body的形成,上调Beclin1、LC3B的表达以激活自噬活性,从而发挥神经保护作用。LIU等^[57]建立鱼藤酮中毒PD果蝇模型、鱼藤酮中毒PD大鼠模型和人α-Syn转基因PD果蝇模型,经天麻钩藤饮处理后发现,天麻钩藤饮可减轻α-Syn过度表达所致的神经毒性,

保护果蝇及大鼠脑内的DA能神经元免受损伤,还可维持转基因PD果蝇体内的TH和DA水平,预防 α -Syn毒性引起的DA能神经元丢失。

4.4.2 抑制细胞凋亡 B细胞淋巴瘤2(Bcl-2)家族是参与调控哺乳动物细胞凋亡机制的家族之一,其包括两类成员,一类如Bcl-2相关X蛋白(Bax)、Bcl-2相关K蛋白(Bak)、Bcl-2关联死亡启动子重组蛋白(Bad)等促进凋亡发生,另一类如Bcl-2、Bcl-xl等抑制凋亡发生。Bcl-2位于线粒体外膜、内质网和核膜上,可抑制因氧自由基增加导致的细胞凋亡^[58]。Bax属Bcl-2相关基因,机体大量表达Bax会使Bcl-2的功能受到抑制^[59],即Bax等促进凋亡的基因表达占优势,则促进细胞发生凋亡,反之,Bcl-2等抑制凋亡基因占优势,则细胞受到保护^[60]。何建成等^[61]研究发现,PD模型大鼠的脑黑质中Bcl-2和Bax的表达均增加,以Bax表达增加为主,而经天麻钩藤饮治疗后,大鼠脑组织中Bax表达明显减少,而Bcl-2表达明显增加,表明天麻钩藤饮可通过增加Bcl-2和减少Bax蛋白的表达来抑制PD模型大鼠DA能神经元的凋亡。高小恒等^[48]研究发现,经天麻钩藤饮治疗可降低Bax蛋白的表达水平,升高Bcl-2的表达水平,从而减轻大鼠的神经功能缺损。LIU等^[57]研究亦发现,天麻钩藤饮可维持Bcl-2的表达水平,降低凋亡标志物Caspase-3的表达,从而抑制鱼藤酮诱导的DA能神经细胞凋亡。

4.4.3 抑制细胞铁死亡 铁死亡是一种铁依赖性的细胞死亡方式,不同于细胞凋亡与自噬,其主要特征为铁代谢异常、铁依赖性脂质活性氧增加及抗氧化酶减少^[62]。在脂质代谢过程中,酰基辅酶A合成酶长链家族成员4(ACSL4)表达上调标志着铁死亡,ACSL4介导多不饱和脂肪酸(PUFAs)氧化,导致细胞脂毒性铁死亡^[63]。在铁代谢过程中,铁蛋白重链(FTH)可储存多余的细胞铁来维持代谢平衡,GSH在抗氧化酶GPX4的催化下可调控铁死亡^[64]。郭宇婷^[65]研究发现,天麻钩藤饮可减少PD小鼠中脑黑质区的铁沉积,减轻神经元线粒体的损伤,增加GPX4、FTH表达,降低COX2、ACSL4表达,从而影响ACSL4介导的脂质代谢来抑制神经细胞铁死亡。体外研究发现,天麻钩藤饮可减轻Rot诱导的PC12细胞的损伤,上调GPX4、FTH表达,强化SOD活力,减少ROS产生,降低COX2、ACSL4表达,从而抑制脂质过氧化,抑制DA能神经细胞铁死亡^[65]。

4.5 天麻钩藤饮改善PD大鼠的行为学变化 杨戈

等^[66]应用MPTP诱导PD模型小鼠,运用爬杆实验、旷场实验、步态分析及游泳实验观察用药前后小鼠的行为学变化。结果表明,造模后小鼠的行为障碍最为明显,经天麻钩藤饮治疗可增加小鼠的平均步长、增加水平和垂直运动频率、缩短爬杆时间和延长游泳时间,提示天麻钩藤饮可改善PD模型小鼠的运动迟缓症状,改善其步态异常行为及少动想象。冉秋等^[67]研究发现,采用天麻钩藤饮治疗可明显减少PD模型大鼠的旋转圈数。张立娟^[68]等亦发现,采用天麻钩藤饮治疗可减少PD模型大鼠的旋转圈数,且高剂量组的DA含量升高最明显,提示天麻钩藤饮可能通过促进DA分泌来改善大鼠的行为学变化。

5 天麻钩藤饮中单味药有效成分治疗PD的研究

研究表明,天麻钩藤饮方中单味药有效成分主要有天麻素、钩藤碱、京尼平苷、栀子醇、杜仲醇苷、益母草碱、黄芩素、茯苓聚糖、牛膝甾酮等^[69-107]。天麻钩藤饮中单味药有效成分治疗PD的作用机制见表1。

6 小结与展望

PD常见于中老年人,其患病率随着年龄增长而增加,近年来,在人口老龄化趋势下,其患病人数逐年增加,因西药治疗具有较多不良反应,因此发挥中医药治疗PD的优势越发受到重视^[108-111]。天麻钩藤饮注重滋补肝肾,兼平肝潜阳、清热活血祛瘀,可有效改善PD患者的相关症状。药理学研究证明,天麻钩藤饮及其单味药可通过抗炎、抗氧化应激、抑制细胞凋亡、自噬等机制来达到治疗PD的目的。实验研究表明,天麻钩藤饮可通过提高机体的抗氧化应激能力、抑制炎症反应、调节神经递质水平和保护DA能神经元来达到治疗PD的作用,而其单味药可通过抗炎、抗氧化应激、影响钙离子浓度、恢复线粒体功能及保护DA能神经元等机制产生治疗作用。在临床应用中,天麻钩藤饮可改善PD患者的睡眠障碍、焦虑抑郁等症,联用西药可明显增加疗效,减轻食欲减退、便秘等诸多不良反应,大大提高患者的生活质量。

虽然相关研究表明天麻钩藤饮及其单味药治疗PD具有一定疗效,但仍存在以下问题亟待解决:一是相关文献量及实验样本量较少;二是临床应用多是与西药联用,单用原方或单味药治疗PD的疗效有待验证;三是临床疗效标准不统一;四是治疗靶点较多,缺乏对各个靶点以及各靶点之间相关性的深入研究;五是缺乏证候与疾病相关性和方剂

表1 天麻钩藤饮中单味药有效成分治疗PD的作用机制

Table 1 Mechanism of effective components of single medicine in Tianma Goutengyin in treating PD

药物	有效成分	靶点	作用	参考文献
天麻	天麻素	GSH ↑、MDA ↓、α-Syn ↓、TH ↑	抗氧化应激,抗炎,保护DA能神经元	[69-70]
	香草醛	GABA转氨酶活性 ↓	抗氧化,抑制细胞凋亡	[71-73]
	20C	TH ↑	抗氧化应激,抗炎,保护神经元	[74]
钩藤	钩藤碱	GPX ↓,SOD ↑,DA ↑,MDA ↓	抗炎,抗氧化,减少神经元凋亡	[75-76]
	异钩藤碱	NO ↓,TH ↑,DA ↑	抗炎,抗氧化,保护神经元	[77-78]
石决明	碳酸钙	血清中游离钙离子浓度 ↓	影响钙通道及钙离子浓度	[79]
栀子	京尼平苷	MAPK,PI3K/Nrf2	抑制细胞毒性,抗炎,抗氧化	[80-81]
	栀子醇	TH ↑,DA ↑,IL-6 ↓,IL-1β ↓,TNF-α ↓	抗炎,保护神经元	[82]
杜仲	杜仲醇苷	DA ↑	保护DA能神经元	[83]
	松脂醇	NF-κB,炎症介质表达 ↓	抗炎	[84]
	桃叶珊瑚苷	IL-6 ↓,IL-10 ↓,NO ↓,氧自由基 ↓	抗炎,抗氧化	[85-86]
	绿原酸	DA ↑,α-Syn ↓	抗氧化,保护DA能神经元	[87]
	咖啡酸	ACHE活性 ↓,丁酰胆碱酯酶活性 ↓	抗炎,抗氧化,抑菌	[88-89]
桑寄生	槲皮素	MAPK,富亮氨酸重复激酶2(LRRK2)激酶活性 ↓,DA ↑	抗炎,抗氧化,调节细胞凋亡	[90-92]
	豆甾醇	p38/细胞外信号调节激酶(ERK)/NF-κB通路激活 ↓	抗炎	[93-94]
	藏花醛	DA ↑,α-Syn ↓	抗细胞凋亡,保护神经元	[95-96]
	甲基丁香酚	GSH ↑,SOD ↑,过氧化氢酶(CAT) ↑,MDA ↓	抗氧化,保护神经元	[97]
夜交藤	大黄素	NF-κB ↓	抗炎,抗氧化	[98]
益母草	益母草碱	SOD ↑,ROS ↓,Bcl-2 ↑,Bax ↓	抗氧化应激,抗细胞凋亡	[99-100]
黄芩	黄芩素	IL-6 ↓,TNF-α ↓,NO ↓,线粒体生成 ↑	抗炎,抗氧化应激,恢复线粒体功能	[101-103]
	黄芩苷	TLR2/4 ↓,NF-κB/p65 ↓	抗炎,抗氧化应激,保护神经元	[104-105]
茯神	茯苓聚糖	LC3 II ↑,Beclin1 ↑	激活细胞自噬	[106]
牛膝	牛膝甾酮	TH ↑,Nrf2 ↑,硫氧还蛋白还原酶1 ↑,硫氧还蛋白互作蛋白 ↓	抗炎,抗氧化应激,保护神经元	[107]

注: ↑.促进、升高; ↓.抑制、降低

配伍理论等方面的研究;六是发挥主要治疗作用的药物成分还有待深究。因此,后期研究中需进行大样本、多中心的临床实验,多采用原方及其单味药进行研究,建立统一的疗效标准,利用网络药理学进行有效成分与作用靶点相关性、各靶点之间相关性、证候与疾病相关性及方剂配伍理论等方面的研究,完善在下丘脑-垂体-肾上腺素轴、细胞焦亡及脑-肠轴等方面的研究,为其应用于临床提供可靠的循证依据。

[参考文献]

[1] 张硕,高健,姜立刚.帕金森病患病率及相关因素的流行病学研究现状[J].吉林医药学院学报,2021,42(6):437-439.

[2] 王冰,张多,杨戈.中医药对治疗帕金森病的研究进展[J].吉林医学,2018,39(8):1563-1565.

[3] DORSEY E R, SHERER T, OKUN M S, et al. The

emerging evidence of the Parkinson pandemic [J]. J Parkinsons Dis,2018,8(s1):S3-S8.

[4] 尚小龙,王玉,徐陈陈,等.中医药防治帕金森病的机制研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(17):248-259.

[5] 吴林,徐兴华,陈炜,等.规范化中西医结合帕金森病综合治疗方案的临床疗效研究[J].辽宁中医杂志,2011,38(2):313-316.

[6] 袁磊,闻瑛,杨进平.天麻钩藤饮联合美多芭对帕金森患者血清炎症因子、睡眠质量及日常生活能力的影响[J].中医药临床杂志,2019,31(12):2313-2315.

[7] 王峥,陈晴清,刘润妮.天麻钩藤饮对帕金森病患者血浆Glu、GABA水平及睡眠障碍的影响分析[J].中国现代药物应用,2021,15(14):213-215.

[8] 严志聪,麦杞峰.天麻钩藤饮与多巴丝肼片联合用药治疗帕金森病的疗效观察[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(6):778-779,780.

[9] 王文武,何建成,丁宏娟.天麻钩藤饮对帕金森病大

- 鼠神经行为学及氧化应激反应的影响[J]. 中国老年学杂志,2010,30(12):1657-1659.
- [10] 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.
- [11] 王谋江. 天麻钩藤饮对帕金森病小鼠多巴胺能神经元及脑内一氧化氮的影响[J]. 中国医学工程,2012,20(8):40-41.
- [12] 胡方波. 中医治疗帕金森病进展[J]. 实用中医药杂志,2010,26(5):350-351.
- [13] 王肯堂,证治准绳[M]. 北京:中国中医药出版社1997:580.
- [14] 王永炎,李明富,戴锡孟,等. 中医内科学[M]. 6版. 上海:上海科学技术出版社. 1994:370.
- [15] 田润芝,赵慧敏. 浅谈颤证的辨证治疗[J]. 实用中医内科杂志,1992(3):14-15.
- [16] 李军艳,杨明会,窦永起,等. 帕金森病的中医药治疗[J]. 北京中医药,2008,27(4):300-302.
- [17] 王亚丽. 颤证的病因病机探讨[J]. 陕西中医学院学报,1998(3):5.
- [18] 王刚,王亚丽. 从虚、瘀、毒论帕金森病的病因病机与辨证[J]. 新中医,2010,42(6):1-2.
- [19] 李兴广,张珊,姜昭妍. 方剂学速记歌诀[M]. 北京:化学工业出版社. 2015. 12:136-137.
- [20] 王同兴. 钩藤复方分析及天麻钩藤饮的网络药理学研究[D]. 广州:广东药学院,2015.
- [21] 李浩然,吴宏赞,彭伟. 天麻-钩藤药对治疗帕金森病的网络药理学研究[J]. 山东中医杂志,2020,39(12):1344-1352.
- [22] 王雅溶. 栀子、宾川乌头化学成分及栀子抗帕金森病药理活性研究[D]. 遵义:遵义医学院,2016.
- [23] 柴士伟,马静,庄朋伟,等. 杜仲有效成分在帕金森病治疗中的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究,2019,42(5):1003-1009.
- [24] 龚莉焰,李双阳,白雪. 桑寄生治疗帕金森病的分子机制与作用特点[J]. 西南医科大学学报,2022,45(6):528-534.
- [25] 肖敏. 天麻钩藤饮加减方联合普拉克索对肝肾不足型早期帕金森病合并抑郁患者生活质量的影响[J]. 名医,2021,112(13):40-41.
- [26] 桂悦胜. 天麻钩藤饮联合普拉克索治疗帕金森病的疗效观察[J]. 现代医学与健康研究:电子版,2021,5(21):56-59.
- [27] KAYNAK D, KIZILTAN G, KAYNAK H, et al. Sleep and sleepiness in patients with Parkinson's disease before and after dopaminergic treatment [J]. Eur J Neurol,2005,12(3):199-207.
- [28] KUMRU H, SANTAMARIA J, TOLOSA E, et al. Relation between subtype of Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder [J]. Sleep Med,2007,8(7/8):779-783.
- [29] 王萃莉,吴志鹏,程一升,等. 天麻钩藤饮治疗帕金森病患者睡眠障碍30例临床观察[J]. 浙江中医杂志,2013,48(11):809-810.
- [30] 谭文澜,张永全,陆晖等. 天麻钩藤饮合美多巴治疗帕金森病的临床观察[C]//中华中医药学会,广西中医学院,广西壮族自治区卫生厅,等. 第三届泛中医论坛·思考中医2007——中医“治未病”暨首届扶阳论坛论文集. [出版者不详],2007:3.
- [31] 陈小兵,张瑞,张佳佳,等. 天麻钩藤饮合镇肝熄风汤治疗帕金森病临床观察[J]. 新疆中医药,2013,31(5):13-16.
- [32] OLMEZ I, OZYURT H. Reactive oxygen species and ischemic cerebrovascular disease [J]. Neurochem Int,2012,60(2):208-212.
- [33] PETRI S, KÖRNER S, KIAEI M. Nrf2/ARE signaling pathway: Key mediator in oxidative stress and potential therapeutic target in ALS [J]. Neurol Res Int,2012,2012:878030.
- [34] RAWAL A K, MUDDESHWAR M G, BISWAS S K. *Rubia cordifolia*, *Fagonia cretica* linn and *Tinospora cordifolia* exert neuroprotection by modulating the antioxidant system in rat hippocampal slices subjected to oxygen glucose deprivation [J]. BMC Complement Altern Med,2004,4:11.
- [35] TREVISAN M, BROWNE R, RAM M, et al. Correlates of markers of oxidative status in the general population [J]. Am J Epidemiol,2001,154(4):348-356.
- [36] MAIER C M, CHAN P H. Role of superoxide dismutases in oxidative damage and neurodegenerative disorders [J]. Neuroscientist,2002,8(4):323-334.
- [37] PONG K. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: Therapeutic implications for superoxide dismutase mimetics [J]. Expert Opin Biol Ther,2003,3(1):127-139.
- [38] XIAN J W, CHOI A Y, LAU C B, et al. *Gastrodia* and *Uncaria* (*tianma gouteng*) water extract exerts antioxidative and antiapoptotic effects against cerebral ischemia *in vitro* and *in vivo* [J]. Chin Med,2016,11:27.
- [39] 严新翔,唐北沙,杨期明,等. 帕金森病血浆内皮素测定意义探讨[J]. 现代康复,2001,5(11):81.
- [40] 赵芝宝,冯为菊,龙宪和. 急性脑梗死患者血浆血栓素B₂和6-酮前列腺素与临床关系探讨[J]. 江苏临床

- 医学杂志, 2000(6):475.
- [41] DE LA TORRE J C, PAPPAS B A, PREVOT V, et al. Hippocampal nitric oxide upregulation precedes memory loss and $A\beta_{1-40}$ accumulation after chronic brain hypoperfusion in rats[J]. *Neurol Res*, 2003, 25(6):635-641.
- [42] WANG S, CHEN Y, HE D, et al. Inhibition of vascular smooth muscle cell proliferation by serum from rats treated orally with Tianma Goutengyin, a traditional Chinese formulation[J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 114(3):458-462.
- [43] 冉秋, 何建成. 不同中医治法对帕金森病大鼠6-酮前列腺素、血栓素B2和内皮素的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(19):2771-2773.
- [44] DANTZER R. Neuroimmune interactions: From the brain to the immune system and vice versa[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1):477-504.
- [45] TAN E K, CHAO Y X, WEST A, et al. Parkinson disease and the immune system - associations, mechanisms and therapeutics[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(6):303-318.
- [46] MOGI M, HARADA M, KONDO T, et al. Interleukin-1 beta, interleukin-6, epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha are elevated in the brain from parkinsonian patients[J]. *Neurosci Lett*, 1994, 180(2):147-150.
- [47] HIRSCH E C, HUNOT S, DAMIER P, et al. Glial cells and inflammation in Parkinson's disease: A role in neurodegeneration?[J]. *Ann Neurol*, 1998, 44(3 Suppl 1):S115-S120.
- [48] 高小恒, 陈达艳, 刘效栓, 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, (3):232-235, 259.
- [49] 原铁, 郭永宁, 蔡海荣, 等. 天麻钩藤饮对脑出血大鼠TLR4、NF- κ B和IL-1 β 表达的影响[J]. *动物医学进展*, 2018, 39(12):161-164.
- [50] ZHANG C Y, DU G Y, WANG W, et al. Effects of tianma gouteng fang on transmitter amino acids in the hippocampus extracellular liquids in freely moving rats subjected to brain ischemia[J]. *Chin J Chin Mater Med*, 2004, 29(11):1061-1065.
- [51] ALI S F, BINIENDA Z K, IMAM S Z. Molecular aspects of dopaminergic neurodegeneration: Gene-environment interaction in parkin dysfunction[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2011, 8(12):4702-4713.
- [52] COOKSON M R. alpha-Synuclein and neuronal cell death[J]. *Mol Neurodegener*, 2009, 4(1):9.
- [53] VÁZQUEZ-VÉLEZ G E, ZOGHBI H Y. Parkinson's disease genetics and pathophysiology[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2021, 44:87-108.
- [54] SUN Q, FAN W, ZHONG Q. Regulation of Beclin 1 in autophagy[J]. *Autophagy*, 2009, 5(5):713-716.
- [55] MIZUSHIMA N, YOSHIMORI T, LEVINE B. Methods in mammalian autophagy research[J]. *Cell*, 2010, 140(3):313-326.
- [56] 崔宁珊, 宋淑亮, 梁浩, 等. 自噬在帕金森症中的研究进展[J]. *生命的化学*, 2016, 36(1):33-38.
- [57] LIU L F, SONG J X, LU J H, et al. Tianma Gouteng Yin, a traditional Chinese medicine decoction, exerts neuroprotective effects in animal and cellular models of Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:16862.
- [58] HUSSAIN S A, GANESAN R, HILLER L, et al. Proapoptotic genes BAX and CD40L are predictors of survival in transitional cell carcinoma of the bladder[J]. *Br J Cancer*, 2003, 88(4):586-592.
- [59] OLTVAI Z N, MILLIMAN C L, KORSMEYER S J. Bcl-2 heterodimerizes *in vivo* with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death[J]. *Cell*, 1993, 74(4):609-619.
- [60] HENGARTNER M O. The biochemistry of apoptosis[J]. *Nature*, 2000, 407(6805):770-776.
- [61] 何建成, 王文武. 天麻钩藤饮对帕金森病模型大鼠多巴胺能神经元凋亡的影响[J]. *中医杂志*, 2010, 51(11):1024-1027.
- [62] MAHONEY-SÁNCHEZ L, BOUCHAOUI H, AYTON S, et al. Ferroptosis and its potential role in the physiopathology of Parkinson's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2021, 196:101890.
- [63] ZHANG W, SUN Y, BAI L, et al. RBMS1 regulates lung cancer ferroptosis through translational control of SLC7A11[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(22):e152067.
- [64] URSINI F, MAIORINO M, VALENTE M, et al. Purification from pig liver of a protein which protects liposomes and biomembranes from peroxidative degradation and exhibits glutathione peroxidase activity on phosphatidylcholine hydroperoxides[J]. *Biochim Biophys Acta*, 1982, 710(2):197-211.
- [65] 郭宇婷. 天麻钩藤饮调控ACSL4介导的脂质过氧化抑制细胞铁死亡延缓PD进程的初步研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2022.
- [66] 杨戈, 王冰, 邹明洋, 等. 加味天麻钩藤饮对帕金森病模型小鼠行为学的影响研究[J]. *吉林医学*, 2019, 40(11):2447-2451.
- [67] 冉秋, 何建成. 不同中医治法对6-OHDA帕金森病大鼠神经行为学的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37

- (8):1594-1596.
- [68] 张立娟,张倩,王康锋,等. 天麻钩藤饮对帕金森病模型大鼠行为学及纹状体内多巴胺含量的影响[J]. 江苏中医药,2018,50(2):79-82.
- [69] WIGNER P, CZARNY P, GALECKI P, et al. The molecular aspects of oxidative & nitrosative stress and the tryptophan catabolites pathway (TRYCATs) as potential causes of depression [J]. Psychiatry Res, 2018,262:566-574.
- [70] 吴艳芬,陈文,王鸣飞,等. α -硫辛酸对帕金森病大鼠脑内黑质多巴胺能神经元保护机制研究[J]. 河北医药,2017,39(14):2105-2108,2112.
- [71] 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]. Neurochem Res, 2016,41(8):1899-1910.
- [72] 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, 2011,16(7):5349-5361.
- [73] DHANALAKSHMI C, MANIVASAGAM T, NATARAJ J, et al. Neurosupportive role of vanillin, a natural phenolic compound, on rotenone induced neurotoxicity in SH-SY5Y neuroblastoma cells [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 626028.
- [74] 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.
- [75] 卢芳,井月娥,任燕冬,等. 钩藤提取物对MPTP诱导帕金森病模型小鼠神经元的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2016,23(4):57-60.
- [76] 王向明,陆学胜. 钩藤碱对帕金森大鼠脑内SOD、DA、MDA表达的调节作用[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2014,12(6):730-731.
- [77] 陈海云,魏来娇,曹杰,等. 异钩藤碱对MPTP所致帕金森病小鼠的疗效研究[J]. 上海中医药大学学报, 2021,35(4):61-66.
- [78] YUAN D, MA B, WU C, et al. Alkaloids from the leaves of *Uncaria rhynchophylla* and their inhibitory activity on NO production in lipopolysaccharide-activated microglia[J]. J Nat Prod, 2008,71(7):1271-1274.
- [79] 陈孝银,汪学军,叶开河. 天麻钩藤饮对 SHR 血清 Ca^{2+} 浓度及血管平滑肌细胞钙通道的影响[J]. 中国病理生理杂志,2008,24(1):68-72.
- [80] 吴清柳,陈云. 栀子治疗中枢神经系统疾病的研究进展[J]. 海南医学,2013,24(10):1483-1485.
- [81] YIN F, LIU J, ZHENG X, et al. Geniposide induces the expression of heme oxygenase-1 via PI3K/Nrf2-signaling to enhance the antioxidant capacity in primary hippocampal neurons [J]. Biol Pharm Bull, 2010,33(11):1841-1846.
- [82] 张奇昌,汪泽,陈阳,等. 栀子醇提取物对MPTP致帕金森病小鼠多巴胺能神经元的保护作用[J]. 现代食品科技,2019,35(10):12-18.
- [83] 李莉莉,马宁宁,范姗姗,等. 杜仲不同提取物对帕金森病小鼠的治疗作用及谱效关系研究[J]. 中草药, 2019,50(6):1400-1406.
- [84] KWON S H, MA S X, HWANG J Y, et al. The anti-inflammatory activity of *Eucommia ulmoides* Oliv. Bark. Involves NF- κ B suppression and Nrf2-dependent HO-1 induction in BV-2 microglial cells [J]. Biomol Ther (Seoul), 2016,24(3):268-282.
- [85] KUPELI E, TATLI I I, AKDEMIR Z S, et al. Bioassay-guided isolation of anti-inflammatory and antinociceptive glycoterpenoids from the flowers of *Verbascum lasianthum* Boiss. ex Benthams [J]. J Ethnopharmacol, 2007,110(3):444-450.
- [86] 李发荣,杨建雄,沈小婷,等. 桃叶珊瑚甙的体外抗氧化研究[J]. 陕西师范大学学报:自然科学版,2004, 32(3):98-101.
- [87] TERAOKA M, NAKASO K, KUSUMOTO C, et al. Cytoprotective effect of chlorogenic acid against α -synuclein-related toxicity in catecholaminergic PC12 cells[J]. J Clin Biochem Nutr, 2012,51(2):122-127.
- [88] 包伊凡,沈新春,汪芳. 咖啡酸及其主要衍生物的研究进展及开发前景[J]. 天然产物研究与开发,2018, 30(10):1825-1833,1733.
- [89] CHO E S, JANG Y J, HWANG M K, et al. Attenuation of oxidative neuronal cell death by coffee phenolic phytochemicals[J]. Mutat Res, 2009,661(1/2):18-24.
- [90] 刘鹏,康刚劲,康海军,等. 槲皮素对糖尿病大鼠晶状体上皮细胞凋亡的影响[J]. 泸州医学院学报,2016, 39(6):560-565.
- [91] SHREE A, ISLAM J, SULTANA S. Quercetin ameliorates reactive oxygen species generation, inflammation, mucus depletion, goblet disintegration, and tumor multiplicity in colon cancer: Probable role of adenomatous polyposis coli, β -catenin[J]. Phytother Res, 2021,35(4):2171-2184.
- [92] 李杰,郭青,马超,等. 槲皮素对LRRK2突变转基因

- PD模型果蝇的治疗作用[J]. 西安交通大学学报:医学版,2020,41(5):683-689.
- [93] 孙宇洁,付书璠,赵永璐,等. 基于网络药理学和分子对接分析黄芩治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 西南医科大学学报,2021,44(4):314-324.
- [94] SUN Y,GAO L,HOU W, et al. β -Sitosterol alleviates inflammatory response via inhibiting the activation of ERK/p38 and NF- κ B pathways in LPS-exposed BV2 cells[J]. Biomed Res Int,2020,2020:7532306.
- [95] 施靖,郝子慧,张一听,等. 藏花醛药理活性及作用机制的研究进展[J]. 中医药学报,2021,49(6):112-118.
- [96] 张晨,吕雷锋,李苗,等. 藏红花通过抗凋亡、抗炎和抗水肿机制发挥对大鼠脊髓损伤模型的神经保护作用[J]. 西安交通大学学报:医学版,2017,38(2):280-289.
- [97] 陶莉,望运玲,武双婵,等. 丁香酚对大鼠局灶性脑缺血/再灌注神经保护作用的研究[J]. 中国药理学通报,2013,29(8):1146-1150.
- [98] 李明超,付亚轩,张新宇,等. 夜交藤化学成分及其药理活性研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2018,39(3):81-84.
- [99] SHI X R,HONG Z Y,LIU H R, et al. Neuroprotective effects of SCM198 on 6-hydroxydopamine-induced behavioral deficit in rats and cytotoxicity in neuronal SH-SY5Y cells [J]. Neurochem Int, 2011, 58 (8) : 851-860.
- [100] QI J,HONG Z Y,XIN H, et al. Neuroprotective effects of leonurine on ischemia/reperfusion-induced mitochondrial dysfunctions in rat cerebral cortex [J]. Biol Pharm Bull,2010,33(12):1958-1964.
- [101] ZHANG X, YANG Y, DU L, et al. Baicalein exerts anti-neuroinflammatory effects to protect against rotenone-induced brain injury in rats [J]. Int Immunopharmacol,2017,50:38-47.
- [102] ZHAO W Z, WANG H T, HUANG H J, et al. Neuroprotective effects of baicalein on acrolein-induced neurotoxicity in the nigrostriatal dopaminergic system of rat brain [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55 (1) : 130-137.
- [103] ZHANG X, DU L, ZHANG W, et al. Therapeutic effects of baicalein on rotenone-induced Parkinson's disease through protecting mitochondrial function and biogenesis[J]. Sci Rep,2017,7(1):9968.
- [104] TU X K, YANG W Z, SHI S S, et al. Baicalin inhibits TLR2/4 signaling pathway in rat brain following permanent cerebral ischemia [J]. Inflammation, 2011, 34(5):463-470.
- [105] XUE X, QU X J, YANG Y, et al. Baicalin attenuates focal cerebral ischemic reperfusion injury through inhibition of nuclear factor κ B p65 activation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 403 (3/4) : 398-404.
- [106] LEE S G, KIM M M. Pachymic acid promotes induction of autophagy related to IGF-1 signaling pathway in WI-38 cells [J]. Phytomedicine, 2017, 36: 82-87.
- [107] 荣华,张静艳,刘京,等. 牛膝-白芍对肝阳上亢型帕金森病小鼠脑组织氧化应激的影响[J]. 中国药房,2022,33(18):2192-2197.
- [108] JIA Y B, WANG X J, LIU X P, et al. Effect of combined scalp and body acupuncture on Parkinson's disease: A randomized clinical trial. [J]. WJAM,2022,32(4):342-350.
- [109] FRISARDI V, SANTAMATO A, CHEERAN B. Parkinson's disease: New insights into pathophysiology and rehabilitative approaches [J]. Parkinsons Dis, 2016,2016:3121727.
- [110] HIRSCH L, JETTE N, FROLKIS A, et al. The incidence of Parkinson's disease: A systematic review and Meta-analysis [J]. Neuroepidemiology, 2016, 46 (4):292-300.
- [111] 王晨曦,袁金敏,胡域峰,等. 从肝肾论治疗帕金森病合并抑郁症[J]. 世界中医药,2022,17(7):1003-1006,1012.

[责任编辑 王鑫]