

# 丹皮酚治疗帕金森病药理作用机制研究进展

杜松<sup>1</sup>, 范佩娟<sup>1</sup>, 王夏<sup>1</sup>, 侯唯一<sup>1</sup>, 刘燕妮<sup>1,2</sup>

(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:** 帕金森病是最常见的神经退行性疾病之一, 其中以中脑黑质致密区多巴胺神经元丢失和出现路易小体为主要病理特征, 对人们的日常生活造成极大影响。目前对于帕金森病尚无根治方法, 但用中药治疗帕金森病一直是研究热点。传统中药牡丹皮作为治疗帕金森病的常用中药, 具有清热凉血、活血化痰、清肝泻火之功效, 从天然植物中发现有效药物成分并研究其作用机制是有别于化学合成药物的研究思路。丹皮酚又称牡丹酚, 是传统中药牡丹皮的主要有效成分。丹皮酚是一种有效的抗炎和抗氧化剂, 丹皮酚的药理作用十分广泛, 查阅相关文献, 发现丹皮酚可通过多靶点、多途径治疗帕金森病, 能有效延缓病情的进展。丹皮酚发挥其抗炎、抗抑郁和抗氧化和镇痛等作用, 对治疗帕金森病疗效显著。该文总结了丹皮酚治疗帕金森病的药理作用机制, 以期对丹皮酚治疗帕金森病的未来研究方向提供参考。

**关键词:** 帕金森病; 丹皮酚; 药理作用; 研究进展

**中图分类号:** R285

**文献标志码:** A

**DOI:** 10.13194/j.issn.1673-842X.2025.04.021

## Research Progress on Pharmacological Mechanism of Paeonol in the Treatment of Parkinson's Disease

DU Song<sup>1</sup>, FAN Peijuan<sup>1</sup>, WANG Xia<sup>1</sup>, HOU Weiyi<sup>1</sup>, LIU Yanni<sup>1,2</sup>

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

**Abstract:** Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative diseases, which is characterized by the loss of dopamine neurons and Lewy body in the substantia nigra, and has a great impact on people's daily life. At present, there is no radical cure for Parkinson's disease, but the treatment of TCM has been a research focus. As a traditional Chinese medicine for the treatment of Parkinson's disease, the traditional Chinese medicine Mudanpi (Moutan Cortex) has the effect of clearing heat and cooling blood,

**基金项目:** 中国民族医药学会科研项目(2020ZY125-410111); 陕西中医药大学附属医院国家临床研究基地专项建设项目(2020LCJD001); 陕西中医药大学校级项目(2023GP37)

**作者简介:** 杜松(1998-), 男, 山西忻州人, 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:** 刘燕妮(1982-), 女, 陕西礼泉人, 副主任医师, 硕士研究生导师, 硕士, 研究方向: 中西医结合脑血管疾病的基础与临床研究。

- I, et al. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2022, 12(3): e057132.
- [10] 窦纪梁. 补肾调冲方联合心理干预治疗排卵障碍性不孕症(肾虚肝郁证)的临床观察[D]. 郑州: 河南中医学院, 2015.
- [11] 徐雪娇, 李天英, 李欣, 等. 柴胡化学成分及抗抑郁机制研究进展[J]. *化学工程师*, 2022, 36(6): 65-67, 81.
- [12] 王凤霞, 钱琪, 李葆林, 等. 香附化学成分和药理作用研究进展及质量标志物(Q-Marker)预测分析[J]. *中草药*, 2022, 53(16): 5225-5234.
- [13] 马艳春, 吴文轩, 胡建辉, 等. 当归的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药学报*, 2022, 50(1): 111-114.
- [14] 杨易, 隋娟, 任梦雪, 等. 补肾疏肝类中药治疗排卵障碍性不孕的系统评价[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2023, 23(9): 1105-1108, 1113.
- [15] 魏满霞, 李喆, 刘畅, 等. 韩延华教授益肾调肝汤治疗多囊卵巢综合征排卵障碍性不孕临床观察[J]. *长春中医药大学学报*, 2013, 29(2): 307-308.
- [16] 张晓春. 疏肝活血法促排卵作用机制探讨[J]. *陕西中医*, 2002, 23(5): 424-425.
- [17] 毛润娣, 李秀兰, 莫钰君, 等. “疏肝健脾, 补肾益精”针灸法对排卵障碍性不孕症患者子宫内膜容受性、卵泡发育的影响[J]. *现代医学与健康研究电子杂志*, 2023, 7(22): 82-84.
- [18] 刘棣文, 何莉莉, 崔娜, 等. 白术化学成分、药理作用研究进展及质量标志物预测[J]. *中医药信息*, 2024, 41(1): 65-78.
- [19] 杨雁, 孙羽灵, 孙建梅, 等. 山药活性成分药理作用研究进展[J]. *中国野生植物资源*, 2022, 41(12): 55-60.
- [20] 管咏梅, 蒋成, 臧振中, 等. 川芎挥发油化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. *中成药*, 2024, 46(3): 873-880.
- [21] 郭双岩, 梁旗, 吕洁丽, 等. 中药当归的药理作用及机制研究进展[J]. *新乡医学院学报*, 2023, 40(7): 678-685.
- [22] 黄裕茵, 赖正权, 蔡雨峰, 等. 鸡血藤化学成分及药理作用研究进展[J]. *按摩与康复医学*, 2022, 13(5): 70-74, 80.
- [23] 关涛涛, 杨鹤年, 张津铖, 等. 陈皮的化学成分和药理作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(6): 41-49, 266.
- [24] 王春燕. 浅谈陈皮的药理作用及临床应用[J]. *中国中医药现代远程教育*, 2013, 11(3): 120, 131.
- [25] 李哲, 玄静, 赵振华, 等. 半夏化学成分及其药理活性研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2021, 23(11): 154-158.
- [26] 左军, 祁天立, 胡晓阳. 茯苓化学成分及现代药理研究进展[J]. *中医药学报*, 2023, 51(1): 110-114.
- [27] 唐照琦, 李彪, 王秋红, 等. 胆南星的化学成分、药理作用及相关复方临床应用的研究进展[J]. *中国药房*, 2020, 31(12): 1523-1527.
- [28] 宋佳怡, 夏天. 基于“嫉妒不孕”学说探讨心理应激对现代女性不孕症的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(8): 3778-3781.
- [29] 张和韡, 田甜, 肖遥, 等. 从神经内分泌角度探讨肝主疏泄调畅情志的现代理论内涵[J]. *环球中医药*, 2018, 11(6): 850-853.

promoting blood circulation and removing blood stasis, and clearing liver and reducing fire. It is different from the effective drug ingredients from natural plants and the study of its action mechanism. Paeonol, also known as peony phenol, is the main active ingredient of traditional Chinese medicine Mudanpi (Moutan Cortex). Paeonol is an effective anti-inflammatory and antioxidant, the pharmacological effect of papicol is very extensive, review the relevant literature, found that papicol can treat Parkinson's disease through multiple targets and multiple ways, can effectively delay the progression of the disease. Paeonol exerts its anti-inflammatory, anti-antidepressant and anti-oxidation and analgesic effects, and has remarkable efficacy in the treatment of Parkinson's disease. This paper summarizes the pharmacological mechanism of Parkinson's disease treatment in order to provide reference for future research directions in Parkinson's disease treatment.

**Keywords:** Parkinson's disease; paeonol; pharmacological effects; research progress

帕金森病(parkinson disease, PD)也被称为震颤麻痹,是一种很典型的神经系统退行性疾病,多见于中老年人,临床上以静止性震颤、运动迟缓、姿势平衡障碍和肌强直为主要表现。此病发病隐蔽、发病率逐年递增、治愈率低,可导致PD患者日常生活能力下降,影响工作及社会参与,甚至危及生命。到目前为止,在发达国家其危害性仅低于阿尔茨海默病。最近的数据表明中国的帕金森病患者已超过360万<sup>[1]</sup>,在对中韩两国的调查中发现男性患病率高于女性<sup>[2]</sup>,其中近半数患者伴有抑郁和焦虑症状<sup>[3]</sup>,并且帕金森患者在中晚期后会出现疼痛症状。帕金森病以中脑黑质致密区多巴胺神经元丢失和出现路易小体为主要病理特征。有文章报道,早期的PD患者在大脑黑质和硬核区均存在激活的小胶质细胞,由于炎症信号通路的失调而引起的小胶质细胞激活均涉及到PD的神经炎症反应<sup>[4-5]</sup>,激活的外周炎症有助于PD的发生和发展,其与中枢炎症反应协同作用,促进黑质致密部(SNPC)多巴胺能神经元变性<sup>[6]</sup>。

目前临床上常用的PD治疗药物是美多芭等多巴胺能药,这些药可通过增加大脑中的多巴胺水平,从而改善静止性震颤、肌强直等症状。然而,多巴胺能药物只能起到对症治疗的作用,无法缓解PD之病痛,如果长时间使用,则会产生不良反应<sup>[7]</sup>,甚至给患者带来更多的经济和心理压力。西医的治疗效果对于PD非运动症状的治疗效果无法达到预期,因此,有必要进一步探索和开发更多有效的药物,以期能够有助于改善PD患者的临床症状,为帕金森病提供可行的治疗方法。

### 1 中医对帕金森病的认识

帕金森病属于中医“颤证”的范畴,又名“颤振”“振掉”“颤拘病”“震颤”等<sup>[8]</sup>。目前多以“颤证”来称呼。此病多因髓海失充,脏腑渐衰,筋脉失养而发。轻者症状为行动迟缓,头摇或手足的轻微颤抖,但尚可自主顺利完成日常生活;重者症状为头颅振摇、身体震颤以至拘挛,甚至失去生活自理能力。张子和在《儒门事亲颤证》中所述:“新寨马叟,年五十九,因秋欠税,官杖六十,得惊气,成风搐已三年矣,病大发则手足颤掉,不能持物,食则令人代哺,口目张,唇舌嚼烂,抖擞之状,如线引傀儡”,这是早期对于颤证的记载<sup>[9]</sup>。《素问·至真要大论篇》曰:“诸风掉眩,诸痉强直,皆属于肝”,其中“掉”“强直”是指肢体震颤、走路不稳、肌肉强直,这些均属于帕金森病的主要症状,明代王肯堂在《证治准绳振掉》中

载:“此病壮年鲜有,中年以后乃有之,老年尤多”<sup>[10]</sup>。这表明从中医的角度来说,其病位虽在脑,但与各脏腑关系密切,帕金森病的患者以中老年人人居多,临床上出现这种情况的原因主要是肾虚髓海不足、脏腑之气衰退、阴血不足、肝风内动、脾失运化、筋脉失养等,故我们多认为肝脾肾不足、脑髓筋脉失养是其基本病机。

### 2 中药治疗帕金森病的优势

中草药(chinese herb medicine, CHM)是中药的基本组成部分,并是世界上历史悠久且仍在广泛使用的传统药物之一。中草药产品已在世界范围内用于传统医学的PD治疗。在中国,治疗帕金森病的中草药记录可以追溯到大约2200年前<sup>[11]</sup>,临床研究表明<sup>[12]</sup>,中草药配方作为辅助手段可改善运动症状和非运动症状,并且减少多巴胺能药物的剂量和运动障碍的发生。同时,中草药开发利用潜力巨大,可以作为神经保护的药物,可以减缓帕金森症的发展,改善帕金森症患者的运动与非运动症状。而中草药提取物是提取了中草药的有效成分,有研究表明,许多中草药提取物的生物学效应已在PD模型上得到证实<sup>[13]</sup>。所以,中草药提取物治疗帕金森病乃是一种更有前途的策略。

### 3 中医对牡丹皮的解读

牡丹皮是在秋季和春季分别收集毛茛科植物牡丹的根皮,经过清理、削皮、削条、削块等处理,最终完全晾晒,故被称为“原丹皮”和“刮丹皮”。牡丹皮资源分布比较广泛,以中国西南地区和华东地区的产量最大<sup>[14]</sup>。牡丹皮归心、肝、肾经,性味苦、辛、微寒,其具有小毒。李时珍在《本草纲目》曰:“牡丹皮,治手足少阴、厥阴四经血分伏火。盖伏火即阴火也,阴火即相火也,古方惟以此治相火,故仲景肾气丸用之。后人乃专以黄柏治相火,不知丹皮之功更胜也。赤花者利,白花者补,人亦罕悟,宜分别之”<sup>[15]</sup>。牡丹皮具有清热凉血、活血化瘀之功效<sup>[16]</sup>。中国用牡丹皮治疗炎症和疼痛相关适应证已经有很长的时间<sup>[17]</sup>。牡丹皮在《神农本草经》中被列为中品,始载于秦汉时期,一直沿用至今,2018年其被纳入保健食品名单中<sup>[18]</sup>。闫川慧等<sup>[19]</sup>研究了“颤振”的中医治疗方案的有关文献,发现在气阴两虚证和血虚发热证中牡丹皮频繁出现,牡丹皮在此疾病中发挥了至关重要的作用。有研究表明,中药制剂脑血疏口服液能够通过p38 MAPK通路显著降低帕金森病大鼠黑质神经炎症反应<sup>[20]</sup>,从而减轻帕金森的临床症状,而牡丹皮在此制剂中发挥了巨大的作用。

#### 4 西医对牡丹皮的解读

丹皮酚又称2'-羟基-4'-甲氧基苯乙酮、牡丹酚,丹皮酚的分子结构见图1,丹皮酚是传统中药牡丹皮的主要有效成分。研究表明<sup>[21]</sup>,丹皮酚不仅可以抵御炎症、抑制情绪、防止自由基损伤以及缓解疼痛,而且还能够改善多种生理功能,包括促进免疫系统的健康。据文献记载,丹皮酚是典型的抗炎类活性成分之一<sup>[22]</sup>,在中枢神经系统的药理作用也十分广泛,且治疗帕金森病疗效显著<sup>[23]</sup>。它的存在为临床治疗提供了重要的支持,而且这种抗炎剂的注射液也被证明可以有效改善患者的病情。本文旨在通过丹皮酚药理作用对帕金森病的作用机制,以期对丹皮酚对帕金森病的治疗提供参考。

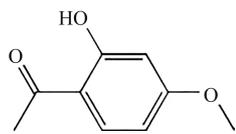


图1 丹皮酚的分子结构  
Fig. 1 Molecular structure of paeonol

##### 4.1 抗炎作用

炎症是导致帕金森病中观察到的进行性神经退行性过程的关键因素。小胶质细胞是中枢神经系统的免疫细胞,在帕金森病发病机制早期被激活,并且可以通过先天性和适应性免疫机制(例如上调的免疫细胞和抗体介导的炎症)触发和传播早期疾病过程<sup>[24]</sup>。丹皮酚具有显著抗炎活性,这是由于它能够促进炎症细胞的自我修复,并有效降低炎症因子的浓度。丹皮酚在外周神经系统中发挥了显著抗炎作用,其对中枢神经系统炎症的抵抗不容忽视。丹皮酚的抗炎作用主要是通过促进炎症细胞自噬、抑制炎症因子水平实现的。脂多糖(LPS)是脂质和多糖的复合物,这是一种极具生物活性的细菌细胞壁组分。并且也是一种具有保护性作用的细菌,可通过其表面修饰基团的改变,使其逃逸机体的免疫识别,内毒素在细菌死亡或被破坏后就会被释放,从而触发机体的免疫系统。而CHEN N等<sup>[25]</sup>利用丹皮酚灭活I $\kappa$ B- $\alpha$ 、ERK1/、JNK和p38 MAPK来调节TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6和IL-10的产生来对LPS诱导的内毒素血症小鼠模型中促炎细胞因子和抗炎细胞因子进行调节,结果显示,丹皮酚对RAW 64.7细胞和小鼠模型中脂多糖诱导的炎症具有有益活性,提高了LPS攻击小鼠的存活率。JIN X等<sup>[26]</sup>采用体外抗炎和抗氧化实验研究了丹皮酚及其10种代谢物(M2~M11)的抗炎和抗氧化活性,结果显示,M3和M11对于TNF- $\alpha$ 的释放具有显著抑制作用。此外,HE L X等<sup>[27]</sup>评估了丹皮酚在LPS激活的N9小胶质细胞中的抗炎作用及其潜在的分子机制。ELISA测定证明,丹皮酚处理的N9小胶质细胞中环氧化酶-2(COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的水平显著降低,对N9小胶质细胞中上述促炎因子有抑制作用。研究还表明,丹皮酚可能是通过抑制白细胞介素-1受体相关激酶4(IRAK4)和TNF受体相关因子6(TRAF6)上游蛋白的表达来抑制炎症因子的产生,从而调节NF- $\kappa$ B通路相关的NF- $\kappa$ B抑制剂 $\alpha$ (i- $\kappa$ B- $\alpha$ )和MAPK通路相关的

ERK的磷酸化。结果表明:丹皮酚通过下调LPS刺激的原代小胶质细胞iNOS/NO和COX-2/PGE2通路,从而抑制神经炎症,因此我们得出结论,丹皮酚可能是炎症相关神经退行性疾病的潜在药物。SHI X等<sup>[28]</sup>研究了丹皮酚对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶/前苯丙酮酸(MPTP/p)诱发的帕金森氏病(PD)小鼠模型。这些小鼠连续口服丹皮酚(20 mg/kg)21 d后观察到MPTP/p引起的运动功能障碍得到了明显改善。此外,通过检查小胶质细胞和IL-1 $\beta$ 的水平来评估MPTP/p诱导的神经炎症,结果显示,它们在丹皮酚治疗后显著降低。与仅用MPTP/p治疗的小鼠相比,在丹皮酚治疗组中BDNF水平显著升高。经过MPTP/p诱导的PD小鼠模型的研究表明,丹皮酚具有显著抗炎作用,能够有效降低神经炎症所造成的损伤,同时也能够提升多巴胺能神经元的神经营养功能。综上所述,我们可以得出结论:丹皮酚具有良好抗炎作用,可减少神经炎症的损害,从而减缓帕金森的相关症状。

##### 4.2 抗抑郁作用

帕金森病的临床表现分为运动症状和非运动症状,非运动症状以感觉障碍、睡眠障碍、自主神经功能障碍和精神症状等为主要表现。其中抑郁症状是帕金森患者最典型的精神症状之一,在PD患者中的患病率达到了20%~50%<sup>[29-30]</sup>,仅有20%~25%的患者得到治疗<sup>[31]</sup>,抑郁症状甚至超过运动症状成为影响帕金森病患者生活质量的最大影响因素,对生活质量产生重大影响。抑郁症状是帕金森病中最常见的精神疾病。抑郁症状先于运动症状的发展高达30%。与出现的年龄、运动症状的持续时间和严重程度无关,抑郁症通常是疾病的一个组成部分<sup>[32]</sup>。有研究表明<sup>[33]</sup>:基底神经节中多巴胺能和血清素能活性的比率是帕金森病运动症状严重程度的重要决定因素。血清素能代谢减少可能是多巴胺能活性降低的代偿机制。同时,血清素能活性降低可导致抑郁症。多巴胺能、血清素能和去甲肾上腺素能系统部分活动的降低可能是抑郁症帕金森患者部分情感症状的原因。已有研究表明丹皮酚对神经炎症的治疗作用而有抗抑郁作用。TAO W等<sup>[34]</sup>通过野外测试(OFT)、尾部悬架测试(TST)和强迫游泳测试(FST)来评估行为。通过测定小鼠海马内5-羟色胺(5-HT)与去甲肾上腺素的活性,并利用ELISA技术,对血清白细胞介素-1 $\beta$ 、IL-6以及肿瘤坏死因子- $\alpha$ 的活性进行了分析,结果表明,丹皮酚具有显著抗氧化作用,能够有效抑制5-HT、NE的活跃,同时还能够明显减少IL-6、TNF- $\alpha$ 的活跃。此外,丹皮酚可有效下调海马中脑源性神经营养因子(BDNF)、原肌球蛋白相关激酶B(TrkB)和核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B),所以丹皮酚在LPS诱导的抑郁症小鼠中表现出显著的抗抑郁作用。ZHU X L等<sup>[35]</sup>使用CUMS大鼠模型,通过抑郁相关行为测实验证丹皮酚的抗抑郁作用。他们发现了丹皮酚减弱了CUMS诱导的抑郁样行为,并伴有海马神经元形态学改变。使用丹皮酚治疗4周后,海马CA1和齿状回(DG)的树突长度和复杂性以及树突棘密度显著增加,CUMS的诱导使BDNF水平下降,使Rac1/

RhoA水平上升,然而,用丹皮酚治疗抑制了这些趋势。综上所述,我们可以得出结论,丹皮酚具有良好抗抑郁作用,从而减轻患者的相关症状。

#### 4.3 抗氧化作用

氧化应激(oxidative stress)是指机体氧化和抗氧化的平衡失衡,机体更容易发生氧化反应,产生大量活性氧(ROS),从而对组织和细胞产生损伤,越来越多的研究证明氧化应激与PD的发生密切相关<sup>[36]</sup>。ROS和其他自由基引发的局部和全身氧化损伤可能会促进多巴胺能神经元变性。多项研究表明<sup>[37]</sup>,包括脂质、蛋白质和核酸在内的氧化大分子在PD患者的脑组织中积聚。PD患者的DNA氧化反应可能会导致多种病理改变,其中最显著的是DNA氧化引发的突变,这些突变可能会使大脑内的ROS水平升高,从而加剧线粒体电子传递链的破坏、抗氧化剂的消耗以及接触有害的多巴胺所造成的神经元损伤。丹皮酚通过清除自由基发挥其抗氧化作用,从而保护细胞免受氧化损害。在目前的假设中,氧化应激被认为是导致黑质纹状体多巴胺能通路退化的关键因素<sup>[38]</sup>,ROS被认为是PD发展的关键调节剂,同时过多的ROS形成是PD病程中病理学的根本原因之一,在多巴胺能神经元中,极端的代谢水平与高容量的可氧化物质(包括铁和多不饱和脂肪酸)相结合,导致多巴胺能神经元被处理氧化损伤<sup>[39]</sup>。丹皮酚也被称为2-羟基-4-甲氧基苯乙酮,结构中存在酚羟基官能团,酚羟基可以和自由基结合,从而可以去除自由基,防止链式反应的发生。GU Y等<sup>[40]</sup>评估了丹皮酚对病原菌嗜水气单胞菌感染的影响,结果显示,与阴性组相比,丹皮酚组的生存率显著提高,同时炎症相关基因MyD88和TLR-5显著下调,7h时丹皮酚组TLR-3显著升高( $P \leq 0.05$ )。这些发现表明,丹皮酚在吸收后可能通过转变为其活性代谢产物来发挥抗氧化作用。ZHANG Y等<sup>[41]</sup>通过进行定量分析和自由基清除实验以检测牡丹皮中的主要成分并评估其抗氧化活性。他们采用灰色关联分析来预测作用于抗氧化活性的关键成分,鉴定出的结果显示,发挥抗氧化作用的关键成分为丹皮酚。所以可以得出结论,丹皮酚具有强大的抗氧化作用。综上所述,我们可以得出以下结论:丹皮酚具有强大的抗氧化能力,能够降低ROS水平,有效清除自由基,保护细胞免受氧化损害,减少多巴胺神经元变性,增强机体的免疫系统,发挥神经保护系统作用,从而减轻帕金森病的相关症状。

#### 4.4 镇痛作用

疼痛已成为帕金森病的一个普遍认可的非运动性症状,尤其是在晚期阶段,它会严重影响帕金森病患者的日常生活,甚至可能会导致死亡。40%到80%的帕金森病患者会经历严重的疼痛,这是一种通常未被识别和治疗不足的非运动症状<sup>[42]</sup>。此外,帕金森病患者可出现多种特征的疼痛,并且同一患者可能同时存在多种亚型,导致临床表现复杂且难以诊断和治疗<sup>[43]</sup>。疼痛可能主要与PD有关,帕金森病损伤的核心机制是多巴胺能神经环路显著变

性,其异常可通过促进或抑制伤害性信号的传递,或通过间接作用于伤害性信号而产生影响<sup>[44]</sup>,多巴胺具有对疼痛情感处理的调节作用,对丘脑、基底神经节、岛叶、前扣带皮质和导水管周围灰质等重要疼痛调节区域进行调控,而中缝大核和巨细胞网状核组成的延髓前中侧核是下行抗伤害性通路的最后一站,在疼痛下行调节中发挥重要作用,通过对PD患者的脑干检查发现,这个区域在PD早期即受到影响<sup>[45]</sup>。所以我们除了优化抗帕金森病治疗外,通常还需要额外的疼痛治疗策略来正确解决PD中的疼痛问题<sup>[46]</sup>。张鹏等<sup>[47]</sup>采用冰醋酸致小鼠扭体,考察丹皮酚止痛效果,结果表明,不同剂量的丹皮酚均表现出一定的镇痛效果,与模型对照组相比,其中高剂量组丹皮酚效果更明显,同时发现高剂量丹皮酚扭体抑制率(76.74%)略高于阳性对照药物阿司匹林(61.92%)。王冬生<sup>[48]</sup>通过将10  $\mu$ L的50% CFA注入小鼠的左脚,以构建一个关于慢性炎症痛的模拟实验,并使用Von Frey纤维来评估机械痛阈值,同时利用热板来监控其温度变化,观察这些实验对象的行为反应;使用Western blot检测小鼠前扣带回区相关蛋白表达,并采用免疫荧光方法分析小鼠ACC区s6和ps6的分布情况,发现丹皮酚对慢性炎症痛模型小鼠有明显镇痛作用。同时发现丹皮酚可以逆转CFA小鼠ACC区NRB、GluR1、p-GluR1-Ser831、ERK/CREB和mTOR信号通路相关蛋白的上调,但对ACC区NR A、p-GluR1-Ser845和GABAA- $\alpha$ 受体没有明显影响。这些结果表明:丹皮酚能够减少CFA引起的小鼠慢性炎性痛,所以我们可以得出结论,丹皮酚具有缓解疼痛的作用。综上所述,丹皮酚具有良好的镇痛作用,我们也可以将丹皮酚作为临床镇痛补充性药物,来缓解帕金森患者疼痛的症状。

#### 5 小结与展望

综上所述,丹皮酚在治疗帕金森病方面有着较好的疗效,通过归纳总结丹皮酚的药理作用及其治疗帕金森病的作用机制,体现出丹皮酚在抗帕金森病治疗中有着不可或缺的地位。此外,丹皮酚对于改善帕金森病的机制尚未完全清晰,需要多开展临床试验,进一步验证丹皮酚治疗帕金森的有效性。由于帕金森病的通路复杂繁多,到目前为止,仍没有一个完整的药理模式来描述与帕金森通路的相关性,所以,在后续的临床及实验研究中,以丹皮酚药理模式为基础,对丹皮酚和帕金森的相关通路进行深入探讨,为帕金森的治疗提供新的思路,从而完善丹皮酚的治疗体系。同时,将对丹皮酚的研究成果应用于开发新的帕金森病及其他神经退行性疾病预防和改善的药物中,均具有极大的可行性及临床意义,相信随着对丹皮酚及其相关研究的不断深入,丹皮酚在帕金森病和其他神经退行性疾病治疗中的重要性也将大幅增加。◆

#### 参考文献

- [1] QI S, YIN P, WANG L, et al. Prevalence of Parkinson's Disease: A Community-Based Study in China[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(12): 2940-2944.
- [2] PARK J H, KIM D H, KWON D Y, et al. Trends in the incidence

- and prevalence of Parkinson's disease in Korea: a nationwide, population-based study[J]. *BMC Geriatr*, 2019, 19(1): 320.
- [3] 吴江. 神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2010.
- [4] BADANJAK K, FIXEMER S, SMAJIC S, et al. The Contribution of Microglia to Neuroinflammation in Parkinson's Disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(9): 37–42.
- [5] KWON H S, KOH S H. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes[J]. *Transl Neurodegener*, 2020, 9(1): 42.
- [6] 马清清, 苏雪, 袁田, 等. 外周炎症和中枢炎症在帕金森病发病机制中的作用[J]. *中国临床神经科学*, 2023, 31(6): 709–714.
- [7] 张程璐, 陈乃宏, 苑玉和. 帕金森病治疗药物研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(10): 803.
- [8] 孙小勇, 徐大兵, 王训. 帕金森病中医研究概况[J]. *中医药临床杂志*, 2016, 28(5): 728–730.
- [9] 陈勋, 付于. 从“肝肾同治”论治颤证[J]. *中国民间疗法*, 2023, 31(8): 35–37.
- [10] 许燕娟, 陈映君, 郑春叶, 等. 明清医家论治颤证学术思想探讨[J]. *中医药学报*, 2021, 49(5): 65–69.
- [11] LI X Z, ZHANG S N, LIU S M, et al. Recent advances in herbal medicines treating Parkinson's disease[J]. *Fitoterapia*, 2013, 84: 273–285.
- [12] ZENG B Y. Effect and Mechanism of Chinese Herbal Medicine on Parkinson's Disease[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 135: 57–76.
- [13] SONG J X, SZE S C, NG T B, et al. Anti-Parkinsonian drug discovery from herbal medicines: what have we got from neurotoxic models? [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(3): 698–711.
- [14] 殷宏艳, 尤斯涵, 赵永明, 等. 不同产地牡丹皮薄层鉴别及丹皮酚含量测定[J]. *神经药理学报*, 2023, 13(5): 24–28.
- [15] 李时珍. 本草纲目[M]. 昆明: 云南人民出版社, 2011.
- [16] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2023.
- [17] ZHANG L, LI D C, LIU L F. Paeonol: pharmacological effects and mechanisms of action[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 72: 413–421.
- [18] 薛璇. 典型芍药科药材中物质成分、赋存特征及其环境健康研究[D]. 北京: 中国科学技术大学, 2022.
- [19] 闫川慧, 张俊龙, 郭蕾, 等. 颤振中医治疗方案的文献研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(8): 1464–1465.
- [20] 费学超, 刘飞, 李港澳, 等. 脑血疏口服液灌胃对帕金森病模型大鼠黑质内神经炎症反应的影响[J]. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(5): 579–585.
- [21] 孙明月, 赵婉君, 全星宇, 等. 牡丹皮中丹皮酚提取工艺的研究[J]. *延边大学医学学报*, 2021, 44(4): 245–246.
- [22] HARADA M, YAMASHITA A. Pharmacological studies on the root bark of paeonia moutan. I. Central effects of paeonol[J]. *Yakugaku Zasshi*, 1969, 89(9): 1205–1211.
- [23] 郭齐, 李貽奎, 王志国, 等. 丹皮酚药理研究进展[J]. *中医药信息*, 2009, 26(1): 20–22.
- [24] LEE S, YATES N J, TYE S J. Inflammatory Mechanisms in Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Targeted Therapies[J]. *Neuroscientist*, 2022, 28(5): 485–506.
- [25] CHEN N, LIU D, SOROMOU L W, et al. Paeonol suppresses lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines in macrophage cells and protects mice from lethal endotoxin shock[J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014, 28(3): 268–276.
- [26] JIN X, WANG J, XIA Z M, et al. Anti-inflammatory and Anti-oxidative Activities of Paeonol and Its Metabolites Through Blocking MAPK/ERK/p38 Signaling Pathway[J]. *Inflammation*, 2016, 39(1): 434–446.
- [27] HE L X, TONG X, ZENG J, et al. Paeonol Suppresses Neuroinflammatory Responses in LPS-Activated Microglia Cells[J]. *Inflammation*, 2016, 39(6): 1904–1917.
- [28] SHI X, CHEN Y H, LIU H, et al. Therapeutic effects of paeonol on methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine/probenecid-induced Parkinson's disease in mice[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(3): 2397–2404.
- [29] KWOK J, AU YEUNG M, CHAN H. Examining Factors Related to Health-Related Quality of Life in People With Parkinson's Disease[J]. *Rehabil Nurs*, 2020, 45(3): 122–130.
- [30] CONG S, XIANG C, ZHANG S, et al. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis of 129 studies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 141: 104749.
- [31] PACHANA N A, EGAN S J, LAIDLAW K, et al. Clinical issues in the treatment of anxiety and depression in older adults with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(14): 1930–1934.
- [32] STOCCHI F, ANGELO A, BARONE P, et al. Exploring depression in Parkinson's disease: an Italian Delphi Consensus on phenomenology, diagnosis, and management[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(9): 3123–3131.
- [33] LEENTJENS A F G, BROEK W V D. Parkinson's disease and depression[J]. *Acta Neuropsychiatrica*, 2016, 2016: 33734.
- [34] TAO W, WANG H, SU Q, et al. Paeonol attenuates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior in mice[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 238: 116–121.
- [35] ZHU X L, CHEN J J, HAN F, et al. Novel antidepressant effects of Paeonol alleviate neuronal injury with concomitant alterations in BDNF, Rac1 and RhoA levels in chronic unpredictable mild stress rats[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235(7): 2177–2191.
- [36] 朱羽婷, 朱向阳, 周永, 等. 氧化应激与帕金森病[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2019, 22(11): 1271–1276.
- [37] DORSZEWSKA J, KOWALSKA M, PRENDECKI M, et al. Oxidative stress factors in Parkinson's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16(7): 1383–1391.
- [38] TELEANU D M, NICULESCU A G, LUNGU I I, et al. An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(11): 61–77.
- [39] ZHANG M, AN C, GAO Y, et al. Emerging roles of Nrf2 and phase II antioxidant enzymes in neuroprotection[J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 100: 30–47.
- [40] GU Y, CHEN K, XI B, et al. Paeonol increases the antioxidant and anti-inflammatory capacity of gibel carp (*Carassius auratus gibelio*) challenged with *Aeromonas hydrophila*[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2022, 123: 479–488.
- [41] ZHANG Y, WU X, WANG X, et al. Grey Relational Analysis Combined With Network Pharmacology to Identify Antioxidant Components and Uncover Its Mechanism From Moutan Cortex[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 748501.
- [42] BREFEL-COURBON C, ORY-MAGNE F, THALAMAS C, et al. Nociceptive brain activation in patients with neuropathic pain related to Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(5): 548–552.
- [43] MARQUES A, BREFEL-COURBON C. Chronic pain in Parkinson's disease: Clinical and pathophysiological aspects[J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2021, 177(4): 394–399.
- [44] SILVERDALE M A, KOBYLECKI C, KASS-ILIIYYA L, et al. A detailed clinical study of pain in 1957 participants with early/moderate Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2018, 56: 27–32.
- [45] 王肖莹, 张颖颖, 高晴, 等. 帕金森病疼痛的神经机制和治疗进展[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2022, 24(1): 105–107.
- [46] BUHMANN C, KASSUBEK J, JOST W H. Management of Pain in Parkinson's Disease.[J]. *Journal of Parkinson's Disease*, 2020, 2020: 10–15.
- [47] 张鹏, 程凤琦, 金圣奇, 等. 丹皮酚的体内抗炎镇痛和体外抗氧化效果评价[J]. *中国兽医杂志*, 2022, 58(6): 96–100.
- [48] 王冬生. 丹皮酚和ZBD-2在慢性炎症痛中的作用及其机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2016.