

综述

# 中医药治疗帕金森病的作用机制研究进展<sup>▲</sup>

陈燕<sup>1</sup> 刘体勤<sup>1</sup> 黄少东<sup>1</sup> 杨俊威<sup>2</sup> 窦维华<sup>2</sup> 黄勇华<sup>2</sup> 梁健芬<sup>2</sup> 董少龙<sup>2</sup>

(广西中医药大学 1 研究生学院, 2 第一附属医院脑病科, 南宁市 530001, 电子邮箱: 690649284@qq.com)

**【提要】** 帕金森病是仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病, 其发病机制尚不明确, 西药治疗虽然可以改善患者症状, 但不能根治。中医采用病证结合、辨证论治、随证加减等方法治疗帕金森病在增效减毒、提高患者生存质量等方面取得较好的临床疗效。本文对近年来有关中医药治疗帕金森病的作用机制及临床疗效进行综述。

**【关键词】** 帕金森病; 中医药; 作用机制; 综述

**【中图分类号】** R 745.7 **【文献标识码】** A

**DOI:**10. 11675/j. issn. 0253-4304. 2019. 11. 23

**【文章编号】** 0253-4304(2019)11-1432-03

帕金森病是仅次于阿尔茨海默病的第二大神经退行性疾病, 人群患病率为 0.3%<sup>[1]</sup>, 有 1%~2% 的 60 岁以上老年人深受帕金森病困扰<sup>[2]</sup>。在我国 65 岁以上的人群中, 男性发病率(1.7%)稍高于女(1.6%)<sup>[3]</sup>。其病理特征主要是基底神经节中脑黑质致密部多巴胺能神经元的大量退化和进行性缺失, 导致多巴胺能神经元大量减少, 形成以  $\alpha$ -突触核蛋白为主要成分的 Lewy 小体, 最终引起运动迟缓、肌肉僵直、静止性震颤等行为功能障碍<sup>[4]</sup>。帕金森病发病机制至今尚未完全阐明, 但研究已证实其与老化、遗传易感性、线粒体功能障碍、炎症和氧化应激等导致的细胞凋亡有关<sup>[5]</sup>。左旋多巴胺是帕金森病的金标准治疗药物, 可明显改善患者症状, 但需大剂量、长期服用, 而长期服用后, 会导致运动并发症, 并且疗效减退<sup>[6]</sup>。中医药治疗帕金森病有广阔的前景及潜力。现将近年来中医药治疗帕金森病的研究进展进行综述。

## 1 经典方药

中医经典方药治疗帕金森病历史悠久、疗效确切。刘辉等<sup>[7]</sup>研究发现大定风珠方药加减联合西药治疗帕金森病可明显改善患者疼痛症状, 修复神经功能, 提高生活质量, 其机制可能与抑制过度的氧化应激状态有关。杨芳等<sup>[8]</sup>临床观察发现三甲复脉汤加减可以改善姿势不稳/步态障碍型帕金森病患者的抑郁和睡眠障碍, 并能协同左旋多巴提高疗效, 其机制可能是通过调节外周血白细胞介素(interleukin, IL)-17 和尿酸的水平有关。何建成等<sup>[9]</sup>实验研究发现天麻

钩藤饮可抑制帕金森病模型大鼠的多巴胺能神经元凋亡, 认为其作用机制可能是通过抗氧化应激, 上调 B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 基因, 抑制 B 细胞淋巴瘤相关 X 蛋白(B-cell lymphoma-2-associated X protein, Bax) 基因激活而实现的。李晓明等<sup>[10]</sup>实验研究发现镇肝熄风汤可降低帕金森病肝阳上亢证大鼠中脑组织丙二醛含量, 上调核因子 E-2-相关因子和血红素氧合酶-1 蛋白表达, 认为镇肝熄风汤对帕金森病肝阳上亢证大鼠中脑组织氧化损伤具有保护作用, 其机制可能与镇肝熄风汤活化脑组织核因子 E-2-相关因子抗氧化防御体系有关。崔海燕等<sup>[11]</sup>报告用藏药七十味珍珠丸灌胃治疗帕金森病大鼠可改善其运动功能, 增加黑质酪氨酸羟化酶阳性神经元数目及纹状体内多巴胺的含量, 认为该药对帕金森病模型大鼠多巴胺能神经元具有保护作用。张立娟等<sup>[12]</sup>实验研究结果提示天麻钩藤饮可明显改善帕金森病大鼠的行为学症状, 其机制可能与促进帕金森病大鼠内源性多巴胺分泌, 有效改善帕金森病大鼠脑内微环境和神经元代谢有关。

## 2 专方专药

各医家在临床工作中发现某些专方治疗帕金森病有明显疗效, 并对其作用机制进行研究。杨宁等<sup>[13]</sup>用益肾除颤汤联合多巴丝肼片治疗帕金森病, 发现其能有效改善患者运动症状及非运动症状, 其机制可能与提高患者脑内多巴胺神经递质浓度, 维持多巴胺系统和乙酰胆碱系统平衡有关。黄宗文等<sup>[14]</sup>报

▲基金项目: 广西中医药民族医药传承创新专项研究课题(GZLC16-04)

作者简介: 陈燕(1993~), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治脑血管病及帕金森病。

通信作者: 窦维华(1968~), 男, 博士, 副主任医师, 研究方向: 中医药防治脑血管病及帕金森病, 电子邮箱: 13877185640@163.com。

药应用西医联合定振丸加减、醒脑开窍针刺法治疗肝肾阴虚证型帕金森病,发现其能调节患者体内 Bcl-2, Bax, 细胞色素 C 水平, 抑制半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶(cysteinyI aspartate specific proteinase, Caspase)-9, Caspase-3, Caspase-6 水平的表达, 从而发挥治疗作用。滕龙等<sup>[15]</sup>观察发现复方地黄方可有效缓解帕金森病症状, 其机制可能通过调控糖原合成激酶 3 $\beta$  信号通路, 减弱糖原合成激酶 3 $\beta$  蛋白的激活及  $\beta$ -连环蛋白磷酸化作用, 让游离的  $\beta$ -连环蛋白进入核内, 与结合蛋白一起触发下游人  $\alpha$  突触核蛋白( $\alpha$ -syn), 使  $\alpha$ -syn 异常聚集和错误折叠受限, 从而影响细胞凋亡。费学超等<sup>[16]</sup>认为脑血疏口服液可能通过抑制帕金森病大鼠黑质胶质细胞的异常激活, 减少炎症因子分泌而发挥神经保护作用。常学辉等<sup>[17]</sup>研究发现龟龄帕安丸通过下调 IL-1 $\beta$ 、IL-6、诱导型一氧化氮合酶、 $\gamma$ -干扰素表达, 对多巴胺能神经元产生保护作用, 可能是龟龄帕安丸治疗帕金森病的作用机制之一。吴亚丹等<sup>[18]</sup>认为银杏平颤方可抑制中脑神经元细胞的凋亡, 抑制第 10 号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因表达进而降低细胞凋亡水平, 保护多巴胺神经元, 起到防治帕金森病的作用。

### 3 其他疗法

药物治疗帕金森病虽然取得一定成效, 但效果仍欠佳, 针刀、针刺、电针、艾灸、头针等治疗帕金森病取得一定进展。芦娟<sup>[19]</sup>研究发现针刀治疗能有效减轻帕金森病大鼠黑质神经元炎症反应, 在 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)通路上, 可能通过降低环氧化酶 2/磷酸化 c-Jun(COX-2/p-c-Jun)的活性, 从而降低 JNK 磷酸化水平, 提高酪氨酸羟化酶的抗氧化活性而发挥对神经元细胞的保护作用, 认为抑制 JNK 信号通路可能是针刀治疗帕金森病的机制之一。林婉敏等<sup>[20]</sup>临床观察发现针刺治疗帕金森病有一定疗效, 针刺治疗后患者帕金森病综合评分量表评分明显降低, 黑质和豆状核铁含量明显减少。王述菊等<sup>[21]</sup>报告采用艾灸足三里、关元、风府穴治疗帕金森病有一定效果, 其作用机制可能是抑制雷帕霉素靶蛋白/真核细胞起始因子 4E 结合蛋白通路的过度活化, 遏止  $\alpha$ -syn 的过度表达, 从而减轻过度表达的  $\alpha$ -syn 对多巴胺能神经元的毒性。蔡伟彬等<sup>[22]</sup>研究发现电针治疗能提高帕金森病小鼠脑组织线粒体抗氧化应激能力, 提高线粒体复合物 I 活性, 降低脑组织线粒体活性氧簇和丙二醛含量, 并增强超氧化物歧化酶活性, 从而起到改善帕金森小鼠运动功能的作用。

冯琬迪等<sup>[23]</sup>采用针刺舞蹈震颤控制区联合美多芭治疗帕金森病小鼠, 认为该方法可能通过调节脑磷脂酰肌醇-3-羟激酶/蛋白激酶通路, 从而达到治疗帕金森病的目的。王顺等<sup>[24]</sup>采用头部电针透穴治疗帕金森病大鼠, 结果发现针刺能使左侧黑质脑源性神经营养因子面密度、积分光密度增大, 纹状体多巴胺含量增多, 认为头部电针透穴治疗帕金森病可能是通过上调黑质脑源性神经营养因子蛋白表达水平来减少细胞凋亡数量。

### 4 单味药治疗

单味中药在保护黑质细胞、抗氧化应激、改善神经递质含量、抗免疫、营养神经方面起到一定作用。郭景丽等<sup>[25]</sup>研究发现白藜芦醇可通过调节细胞外调节蛋白激酶信号通路来缓解帕金森病大鼠的神经元损伤。杜国华等<sup>[26]</sup>的实验研究发现姜黄素可通过抑制星形胶质细胞的激活产生抗感染作用, 从而发挥其神经保护作用, 认为星形胶质细胞介导的炎症反应参与帕金森病发病。裴媛等<sup>[27]</sup>观察发现独活豆香素有效治疗帕金森病的可能机制是通过抑制血清和脑组织脂质过氧化反应、提高抗氧化酶活性、降低血清和脑组织兴奋性谷氨酸含量来改善患者症状。樊逸云等<sup>[28]</sup>研究发现虫草素对帕金森病小鼠多巴胺能神经元具有保护作用, 其机制可能是通过抑制丝裂原活化蛋白激酶信号通路的激活来抑制多巴胺能神经元凋亡。吕慧君等<sup>[29]</sup>研究发现姜黄素可减轻帕金森病大鼠氧化应激损伤, 其机制可能与激活 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路有关。赵梦蝶等<sup>[30]</sup>实验研究发现积雪草酸可以上调酪氨酸羟化酶表达, 增加酪氨酸羟化酶阳性细胞数量来有效保护黑质多巴胺能神经元, 通过抑制中脑-氧化氮合酶、环氧化酶 2、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  mRNA 的表达, 降低中脑组织丙二醛水平, 降低血清 IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  含量, 起到缓解帕金森病小鼠运动障碍和多巴胺能神经元损伤的作用, 抗炎、抗氧化是其神经保护的可能机制。黄丽平等<sup>[31]</sup>研究发现石菖蒲挥发油有效成分  $\beta$ -细辛醚联合左旋多巴能减少帕金森病大鼠模型中脑组织的自噬相关因子 Beclin-1 和微管相关蛋白 1 轻链 3B 的表达, 增加选择性自噬接头蛋白 p62 的表达。

### 5 结语

综上所述, 中医药治疗帕金森病具有独特的优势和巨大的发展潜力。其作用机制主要是通过各种信号通路, 上调或抑制相关基因表达, 从而达到保护黑

多巴胺能神经元的作用,也有部分是通过抗氧化应激及促多巴胺分泌起效,但仍未能达成一致共识。因此,今后应从多途径,多层次,多靶点深入研究中医药治疗帕金森病的作用机制,并确定统一的治疗方法,为中医药治疗帕金森病提供基础理论支持,有助于开发出更多的新药和新方治疗不同证型的帕金森病,从而提升中医药在帕金森病治疗中的地位。

## 参 考 文 献

- [1] Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2008, 255(Suppl 5): 18-32.
- [2] Schapira AH, Olanow CW, Greenamyre JT, et al. Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives[J]. Lancet, 2014, 384(9942): 545-555.
- [3] 贾建平. 神经病学[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2004: 278-284.
- [4] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2015, 386(9996): 896-912.
- [5] Dexter DT, Jenner P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms[J]. Free Radic Biol Med, 2013, 62(5): 132-144.
- [6] 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.
- [7] 刘辉, 刘美香, 耿海威, 等. 大定风珠加减联合西药治疗伴发疼痛的帕金森患者疗效及作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 183-189.
- [8] 杨芳, 金硕果, 陈卫银, 等. 三甲复脉汤加减对PIGD型帕金森病抑郁和睡眠障碍的影响及其机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(10): 2131-2134.
- [9] 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.
- [10] 李晓明, 张红宇, 綦艳秋, 等. 镇肝熄风汤对帕金森病肝阳上亢证大鼠脑组织氧化应激的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(11): 2588-2590.
- [11] 崔海燕, 孙芳云, 李捷, 等. 藏药七十味珍珠丸对帕金森病模型大鼠多巴胺能神经元的保护作用[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2616-2619.
- [12] 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.
- [13] 杨宁, 宁厚旭, 过伟峰, 等. 益肾除颤汤联合多巴丝肼片治疗帕金森病随机对照研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(9): 1081-1084.
- [14] 黄宗文, 袁勇, 宫爱民, 等. 定振丸加减联合醒脑开窍针刺法治疗帕金森病的随机对照观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(13): 190-195.
- [15] 滕龙, 洪芳, 何建成, 等. 复方地黄方调控GSK3 $\beta$ 信号转导通路缓解帕金森病异动症模型大鼠的机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(4): 815-818.
- [16] 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.
- [17] 常学辉, 张良芝, 宁亚红. 龟龄帕安丸对PD大鼠中脑黑质IL-1 $\beta$ , iNOS, IL-6, IFN- $\gamma$ 表达的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(1): 86-88.
- [18] 吴亚丹, 梁培日, 龙登毅, 等. 银杏平颤方对帕金森病模型小鼠多巴胺神经元丢失及其凋亡的影响[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(49): 7327-7333.
- [19] 芦娟. 基于JNK信号通路探讨针刀干预对帕金森病大鼠机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [20] 林婉敏, 徐志锋, 彭小文. 针刺治疗帕金森病的3.0T MR定量磁化图疗效评估[J]. 医学影像学杂志, 2018, 28(4): 521-524.
- [21] 王述菊, 王琪, 马骏, 等. 艾灸治疗后帕金森病大鼠黑质p-mTOR, p-4EBP1及 $\alpha$ -syn表达变化[J]. 山东医药, 2017, 57(43): 29-31.
- [22] 蔡伟彬, 杨柳, 闫晓宁, 等. 头穴电针对帕金森小鼠运动功能及氧化应激反应的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(2): 204-209.
- [23] 冯琬迪, 王媛媛, 盖聪, 等. 针刺联合美多芭对帕金森病小鼠脑多巴胺神经元及蛋白激酶B表达的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(3): 241-246.
- [24] 王顺, 蒋花, 曲龙. 头部电针透穴对帕金森病模型大鼠细胞凋亡的作用机制研究[J]. 中国针灸, 2009, 29(4): 309-313.
- [25] 郭景丽, 郭英丽. 白藜芦醇诱导细胞外调节蛋白激酶信号通路以缓解帕金森病神经元损伤的研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(17): 1683-1686.
- [26] 杜国华, 王宏旭, 刘子良. 姜黄素治疗帕金森病的机制[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(10): 2387-2390.
- [27] 裴媛, 马贤德, 易杰, 等. 独活香豆素对帕金森病模型大鼠抗氧化功能及谷氨酸含量的影响[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(5): 1272-1274.
- [28] 樊逸云, 唐培宸, 顾欣霞, 等. 虫草素对MPTP诱导的小鼠多巴胺能神经元损伤的保护作用及其机制[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(6): 797-803.
- [29] 吕慧君, 王运良, 白宏英, 等. 姜黄素灌胃对帕金森病大鼠中脑黑质氧化应激损伤的影响及其机制探讨[J]. 山东医药, 2018, 58(11): 40-42.
- [30] 赵梦蝶, 耿骥, 郭文洁, 等. 积雪草酸对MPTP诱导小鼠帕金森样运动症状的影响[J]. 中成药, 2018, 40(1): 33-39.
- [31] 黄丽平, 邓敏贞, 冯真英, 等. 石菖蒲挥发油有效成分联合左旋多巴对6-羟基多巴诱导帕金森病模型大鼠自噬相关因子影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(4): 33-36.

(收稿日期: 2019-03-07 修回日期: 2019-05-14)