

中医药调控相关信号通路防治帕金森病的研究进展

郭中昊¹, 李全¹, 潘鹏宇¹, 赵腾宇¹, 安泽媛¹, 刘源¹, 周妍妍^{1,2*}

(1. 黑龙江中医药大学基础医学院, 哈尔滨 150040;
2. 黑龙江省中医基础理论研究重点实验室, 哈尔滨 150040)

[摘要] 帕金森病(PD)是一种常见的神经退行性疾病,以运动障碍为主要特征,其病理机制涉及多巴胺能神经元退化和 α -突触核蛋白异常聚集等多个环节。目前西医治疗存在长期疗效递减和运动并发症等问题。近年来,中医药(TCM)在PD防治中展现出多成分、多靶点、多通路的系统调控优势。本文系统综述了核转录因子- κ B(NF- κ B)、腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、核因子E₂相关因子2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)及脑源性神经营养因子/原肌球蛋白相关激酶B(BDNF/TrkB)等7条关键信号通路在PD病理过程中的作用及TCM的调控机制。研究表明,中药活性成分及复方制剂能够通过协同调节上述通路,在抑制神经炎症、减轻氧化应激、促进自噬清除异常蛋白、增强神经营养支持等方面发挥综合效应。这些信号通路通过关键节点分子形成交叉对话网络,构成了PD病理过程的复杂调控体系。TCM的多靶点干预特点恰好契合这一网络化调控需求,通过多通路协同实现抗炎、抗氧化、自噬调节及神经修复的综合效果。该文系统梳理了TCM在多通路协同调控中的作用机制,为阐释PD的病理过程及TCM干预机制提供了理论依据,也为TCM防治PD的现代化研究提供了新的思路 and 方向。

[关键词] 帕金森病; 中医药; 信号通路; 作用机制; 研究进展

[中图分类号] R289;R259;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2026)11-0333-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251905

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20251208.1754.002>

[网络出版日期] 2025-12-09 10:41:24



Research Progress on Regulation of Relevant Pathways by Traditional Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Parkinson's Disease

GUO Zhonghao¹, LI Quan¹, PAN Pengyu¹, ZHAO Tengyu¹, AN Zeyuan¹, LIU Yuan¹, ZHOU Yanyan^{1,2*}

(1. School of Basic Medical Sciences, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China; 2. Heilongjiang Provincial Key Laboratory of Basic Theory of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disorder characterized by motor impairments, with its pathological mechanisms involving multiple processes such as the degeneration of dopaminergic neurons and the abnormal aggregation of α -synuclein. Current Western medical treatments face challenges including diminished long-term efficacy and motor complications. In recent years, Traditional Chinese Medicine (TCM) has demonstrated advantages in the prevention and treatment of PD through its systematic regulatory capabilities, featuring multi-component, multi-target, and multi-pathway approaches. This article systematically reviews the roles of seven key signaling pathways-NF- κ B, AMPK/mTOR, PI3K/Akt, MAPKs, Nrf2/ARE, Wnt/ β -catenin, and BDNF/TrkB-in the pathological process of PD and the regulatory mechanisms of TCM. Research indicates that active ingredients of Chinese herbs and compound formulations can synergistically modulate these pathways, exerting comprehensive effects in inhibiting neuroinflammation, alleviating oxidative stress, promoting autophagy to clear abnormal proteins, and enhancing neurotrophic support. These signaling pathways form a complex regulatory network through crosstalk

[收稿日期] 2025-10-17

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774197);黑龙江省教育厅“双一流”学科协同创新成果项目(LJGXCG2024-P31)

[第一作者] 郭中昊,在读硕士,从事中医药防治老年性疾病研究,E-mail:18530977827@163.com

[通信作者] *周妍妍,博士,教授,从事中医药防治老年性疾病研究,E-mail:13339319259@163.com

among key nodal molecules, constituting an intricate regulatory system in PD pathology. The multi-target intervention characteristics of TCM align well with this network-based regulatory requirement, achieving integrated anti-inflammatory, antioxidant, autophagy-regulating, and neurorestorative effects through synergistic multi-pathway modulation. This article systematically outlines the mechanisms of TCM in the coordinated regulation of multiple pathways, providing a theoretical basis for elucidating the pathological process of PD and the intervention mechanisms of TCM, while also offering new perspectives and directions for modern research on TCM in the prevention and treatment of PD.

[Keywords] Parkinson's disease; traditional Chinese medicine; signal pathways; mechanism of action; research progress

帕金森病(PD)是一种常见的神经退行性疾病,其核心病理特征为 α -突触核蛋白(α -Syn)异常聚集形成路易小体,以及中脑黑质致密部多巴胺能神经元变性、纹状体多巴胺含量下降等病理改变^[1]。PD的发生与氧化应激、线粒体及溶酶体功能障碍、蛋白质稳态失衡和神经炎症密切相关,衰老可进一步加速这些病理过程^[2]。流行病学数据显示,60岁以上人群中PD患病率约为1.37%,我国患者已超过300万例,预计2030年将接近500万,疾病负担居全球前列^[3-4]。目前,复方左旋多巴仍是主要治疗药物,但其长期疗效递减,且易引起运动并发症和药物不良反应^[5]。因此,探索安全、有效、作用机制多维的防治手段成为研究重点。

中医古籍虽无“帕金森病”之名,但其症候多属“颤病”“拘挛”等范畴,病机以肝肾亏虚、气血不足、痰瘀阻络为主。与西药单靶点作用不同,中医药具有多成分、多靶点、多通路及不良反应小的整体优势^[6]。近年来,现代药理研究表明,中药单体活性及复方制剂可通过抗氧化、抑制神经炎症、改善线粒体功能、促进自噬及调控关键信号通路等机制发挥神经保护作用。为体现中医药多靶点调控的系统性,本文基于中国知网(CNKI)、万方、维普及公共医学文献检索系统(PubMed)数据库系统检索近二十年来相关文献,从PD主要病理环节出发,筛选出核转录因子- κ B(NF- κ B)、腺苷酸活化蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(AMPK/mTOR)、磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)、核因子 E_2 相关因子2/抗氧化反应元件(Nrf2/ARE)、Wnt/ β -连环蛋白(β -catenin)及脑源性神经营养因子/原肌球蛋白相关激酶B(BDNF/TrkB)7条关键通路,系统阐述中医药多靶点干预PD的作用规律及其潜在的交叉调控网络,以期阐明PD的病理过程及中医药干预机制提供理论依据与研究参考。

1 NF- κ B信号通路

1.1 NF- κ B信号通路与PD的关系 NF- κ B是一条典型的促炎信号通路,在调控免疫应答、细胞凋亡与神经炎症中发挥核心作用^[7]。其活化主要由外源性病原模式分子(PAMPs)或内源性损伤相关分子(DAMPs)诱导^[8]。通过跨膜受体Toll样受体4(TLR4)启动信号转导^[9]。激活后,TLR4与髓样分化因子88(MyD88)结合,促使下游I κ B激酶复合物(IKK)磷酸化NF- κ B抑制蛋白(I κ B),导致I κ B降解,使NF- κ B的p65亚基/p50亚基(p65/p50)二聚体游离并转位入核,结合靶基因启动子区,从而诱导肿瘤坏死因

子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-18(IL-18)及NOD样受体蛋白3(NLRP3)等多种炎症因子、趋化因子及黏附分子的转录表达^[10-12]。形成典型的TLR4/MyD88/IKK/NF- κ B/NLRP炎症级联反应,是机体免疫防御的关键环节。 α -Syn异常聚集可作为内源性危险信号激活TLR4/NF- κ B信号通路,引发小胶质细胞活化并释放大量炎性介质和氧化产物,导致线粒体损伤、活性氧(ROS)积聚及神经元凋亡。研究表明,阻断TLR4/NF- κ B/NLRP3炎性小体轴能够显著降低黑质区IL-1 β 、TNF- α 等炎症因子的表达,减轻神经炎症与氧化应激反应,从而延缓多巴胺能神经元丢失与运动障碍进展^[13]。

1.2 中医药治疗PD与NF- κ B信号通路 NF- κ B信号通路在PD中枢神经炎症和多巴胺能神经元损伤过程中发挥关键调控作用,因此成为中医药干预PD的重要靶点。已有研究表明,枸杞多糖(LBP)不仅能够改善PD模型的运动功能障碍和分子学指标,减轻多巴胺能神经元变性,还能够显著抑制NF- κ B通路活化,从而发挥神经保护作用^[14]。在脂多糖(LPS)诱导的小胶质细胞炎症模型中,LBP可降低NF- κ B p65从胞质向胞核的转位,进而减轻炎症反应^[15]。姜黄素可下调IL-18和IL-1 β 水平,改善PD模型小鼠的行为和组织损伤,并经蛋白质印迹验证对NF- κ B通路具有抑制作用^[16]。在单体药物的基础上,越来越多的研究聚焦于复方的多成分协同效应。补肾活血方(由肉苁蓉、丹参、山萸肉、赤芍、石菖蒲、蜈蚣等中药组成)具有补肾活血的功效。对PD患者的运动功能障碍具有一定改善作用,且配伍合理,具有较好的安全性与应用价值^[17-19]。现代药理研究显示该方在1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导PD小鼠模型中能够下调TLR4、NF- κ B、TNF- α 和IL-6等炎症因子的表达,从而显著减轻脑内炎症反应^[20]。大定风珠则通过抑制TLR4与MyD88的过度结合,阻断NF- κ B激活及小胶质细胞过度活化,减轻神经炎症并保护多巴胺能神经元^[21]。相关临床研究表明,大定风珠可改善PD患者运动症状,且在64例病例中未见明显不良反应,与实验结果一致^[22]。综上所述,NF- κ B信号通路在PD中枢神经炎症中的持续活化是导致多巴胺能神经元退行性损伤的关键病理环节。多种天然活性成分及中药复合能够通过抑制NF- κ B信号通路的异常激活,降低炎症因子释放,减轻神经炎症反应,从而保护神经元结构与功能。

2 AMPK/mTOR信号通路

2.1 AMPK/mTOR信号通路与PD的关系 AMPK/mTOR信号通路是维持细胞能量稳态与自噬活性的经典调控轴,在

神经元代谢、蛋白质合成与应激反应中发挥关键作用。AMPK是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,能够感应细胞内能量变化,当腺苷一磷酸(AMP)/腺苷三磷酸(ATP)比升高时被激活,通过抑制能量消耗维持细胞稳态。mTOR作为磷脂酰肌醇3-激酶相关激酶(PIKK)家族成员,是整合营养、氧化应激与生长因子信号的代谢主控因子,主要以哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物1(mTORC1)形式调控自噬与蛋白合成^[23-26]。AMPK与mTOR构成能量与自噬的双向反馈系统,AMPK可磷酸化结节性硬化症2型(TSC2)或mTOR的调控相关蛋白(Raptor),从而抑制mTORC1活性并诱导自噬在PD的病理进程中^[27]。研究表明,PD模型中AMPK活性下降、mTOR过度激活可抑制自噬流,阻碍 α -Syn清除并加剧线粒体功能障碍^[28]。相反,激活AMPK或抑制mTOR可重启自噬过程,促进异常聚集蛋白降解,改善能量代谢紊乱并保护多巴胺能神经元。

2.2 中医药治疗PD与AMPK/mTOR信号通路 近年来研究表明,中药多种活性成分可通过调节AMPK/mTOR信号通路恢复细胞能量代谢稳态、促进自噬清除异常聚集蛋白,从而延缓PD神经退行性进程。天麻素作为天麻中提取的代表性酚类糖苷化合物^[29],可下调mTOR及其下游效应分子低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)的表达,改善LPS诱导的炎症状态与能量代谢障碍,减轻PD模型大鼠的神经损伤^[30]。黄芩素作为从黄芩中发现的一种主要活性类黄酮^[31]。在6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的PD模型中,通过上调miR-30b-5p、激活沉默信息调节因子1(SIRT1)并进一步调控AMPK/mTOR信号通路,增强线粒体自噬活性,加速 α -Syn异常聚集体的清除,从而改善运动功能并延缓神经元变性^[32-33]。值得注意的是,黄芩素除在AMPK/mTOR通路中发挥自噬调控作用外,亦被证实可激活PI3K/Akt及Nrf2/ARE等信号通路,这进一步表明其神经保护效应具有多通路协同特征,而非局限于单一信号通路^[34-35]。此外,复方制剂亦展现出通过AMPK/mTOR信号通路发挥“多成分-多靶点-协同调控”的独特优势。临床研究显示,经典方剂,柴胡龙骨牡蛎汤除改善PD患者的运动功能外,对焦虑、抑郁、便秘等非运动症状亦具有显著疗效,提示其在“调肝解郁、安神化痰”方面的综合干预优势^[36]。这一临床疗效与其分子机制研究结果相吻合,研究表明柴胡龙骨牡蛎汤可显著激活AMPK并抑制mTOR位点(Ser2481)磷酸化,降低其活性并上调自噬流水平,促进 α -Syn降解,从而保护多巴胺能神经元^[37-38]。同样,复方地黄颗粒通过下调PI3K、mTOR及其mRNA的表达,提升自噬水平,减轻神经元损伤并改善PD模型动物的运动障碍^[39]。临床研究亦显示,在常规治疗基础上联合应用复方地黄颗粒可进一步提高PD患者的神经功能水平并改善运动症状^[40]。综上所述,通过AMPK激活与mTOR抑制的双向调控,实现自噬与能量稳态的重建,促进 α -Syn降解,有效保护中脑黑质致密部多巴胺能神经元,是干预PD神经元损伤的重要机制之一。

3 PI3K/Akt信号通路

3.1 PI3K/Akt信号通路与PD的关系

是维系细胞能量代谢与存活的重要调控轴。该通路通过整合生长因子、氧化应激及炎症信号,协调神经元的自噬、凋亡、抗氧化及炎症反应,从而维持神经系统稳态。PI3K受神经营养因子、胰岛素样生长因子等外源性刺激激活后生成磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3),进而募集磷酸肌醇依赖性蛋白激酶-1(PDK1)与Akt至细胞膜,并在苏氨酸-308(Thr308)与丝氨酸-473(Ser473)位点磷酸化激活Akt。激活的Akt可磷酸化TSC2或Raptor调控mTOR,促进自噬流动性并清除 α -Syn异常聚集;同时上调B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)、抑制Bcl-2关联X蛋白(Bax)和胱天蛋白酶-9(Caspase-9),发挥抗凋亡作用,并通过叉头蛋白O3a(FoxO3a)通路增强超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)等抗氧化酶表达^[41-42]。此外,Akt还可通过磷酸化I κ B激酶 α (IKK α)激活NF- κ B,抑制炎症因子释放,实现抗炎与抗凋亡的协同调控^[43]。PI3K/Akt信号轴被认为是连接能量代谢、凋亡调控及抗氧化反应的“交叉枢纽”。在PD的病理状态下,PI3K/Akt活性下降、mTOR及NF- κ B异常激活,进而引发神经炎症、氧化应激及神经元凋亡。因此适度激活该通路可恢复能量与自噬稳态,减轻氧化应激并促进神经元修复^[44-45]。

3.2 中医药治疗PD与PI3K/Akt信号通路 在PD的多通路调控体系中,PI3K/Akt信号轴不仅介导神经元的存活与代谢,还与Nrf2/血红素加氧酶-1(HO-1)抗氧化、自噬与凋亡通路密切交叉,因此成为中医药干预PD的重要分子靶点。多种中药活性成分被证实能够靶向该通路发挥神经保护作用。例如,前文提到黄芩素通过激活蛋白激酶C α (PKC α)和PI3K/Akt信号通路。通过进一步上调Nrf2/HO-1抗氧化反应元件,从而减轻6-OHDA诱导的氧化应激与神经毒性。苻蓉精同样可显著增强延髓区磷酸化(p)-PI3K和p-Akt蛋白表,促进PI3K生成磷脂酰肌醇三磷酸(PIP3)并激活下游Akt,从而缓解氧化损伤并促进神经元修复^[46]。这些结果提示,中药单体可通过激活PI3K/Akt-Nrf2轴实现抗氧化与神经再生的协同调控。进一步的研究显示,中药复方同样可通过多成分协同作用强化该信号通路的调控效应。芍药甘草汤在6-OHDA诱导的PD模型中,可激活PI3K/Akt/mTOR通路,恢复黑质区自噬功能,上调自噬相关蛋白Beclin1(Beclin1)、溶酶体相关膜糖蛋白2(Lamp2)及微管相关蛋白1轻链3 I型/微管相关蛋白1轻链3 II型(LC3 II/LC3 I)比值,从而促进异常蛋白降解与神经元稳态维持^[47]。此外,天麻钩藤饮可激活PI3K/Akt信号通路,上调抗凋亡蛋白Bcl-2并抑制促凋亡蛋白Bax的表达,增强酪氨酸羟化酶(TH)活性,改善多巴胺能神经元功能,从而延缓疾病进展^[48]。临床研究进一步证实,天麻钩藤饮在改善PD患者运动功能和日常生活能力方面具有显著疗效,并与常规西药联合应用时可减轻药物相关不良反应^[49]。综上,通过激活PI3K/Akt信号通路及其下游抗氧化、自噬和抗凋亡网络,可实现对神经元的多维保护,有效改善 α -Syn的聚集,这一机制揭示了PI3K/Akt信号通路在维持细胞稳态、促进神经元存活及延缓PD进程中的关键作用。

4 丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)信号通路

4.1 MAPKs信号通路与PD的关系 MAPKs信号通路是真核生物中重要的信号转导网络,通过逐级磷酸化将胞外刺激传递至胞内靶蛋白,调控细胞增殖、分化、凋亡及炎症反应等过程^[50]。该通路由MAPK激酶激酶(MAPKKK)、MAPK激酶(MAPKK)和MAPK三层串联组成,其下游包括细胞外调节蛋白激酶(ERK1/2)、c-Jun氨基末端激酶(JNK)和p38 MAPK等主要成员。ERK1/2的适度激活可磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白(CREB),上调神经生长因子表达并抑制胱天蛋白酶-3(Caspase-3)活化,从而促进神经元存活与修复,具有神经保护作用。相反,JNK与p38 MAPK的过度激活可诱导c-Jun、激活转录因子-2(ATF-2)磷酸化,上调Bax并抑制Bcl-2,导致线粒体膜电位丧失和神经元凋亡^[51]。同时,p38 MAPK还可促进炎症小体及微胶质细胞活化,加剧IL-1 β 、TNF- α 等炎症介质释放,进一步恶化PD神经退行性病变。由此可见,MAPKs家族在PD中呈现出明显的功能分化:ERK1/2通路偏向“保护型”,而JNK与p38 MAPK通路则表现为“损伤型”,两者共同参与神经元自噬与凋亡、氧化应激及炎症反应等多环节调控。

4.2 中医药治疗PD与MAPKs信号通路 在PD的病理进程中,MAPKs信号通路的“保护型(ERK1/2)-损伤型(p38 MAPK)”双向调控特征,使其成为中医药干预的重要分子靶点。近年来的研究发现,多种中药单体及复方可通过选择性调节该通路,从而改善神经炎症反应与多巴胺能神经元损伤。研究发现,松花菊苷(ECH)能够显著上调MPTP诱导PD小鼠脑组织中ERK1/2/MAPK的表达水平,在模型组ERK1/2活性显著下降时恢复其磷酸化水平,从而促进神经元修复并改善运动障碍^[52]。丹参酮II_A通过下调p-p38 MAPK的表达,抑制神经炎症级联反应,并提高中脑黑质TH水平,从而保护多巴胺能神经元功能^[53]。此外,雷公藤红素作为来源于雷公藤中的天然活性成分,可通过抑制p-p38 MAPK及NF- κ B信号通路,调节小胶质细胞极化状态,减少促炎因子释放,从而发挥抗炎与神经保护作用,减轻中脑黑质致密部多巴胺能神经元的损伤与丢失^[54-55]。后续研究显示,复方制剂脑血疏口服液可协同抑制p38 MAPK及其下游NF- κ B通路活化,减少诱导型一氧化氮合酶(iNOS)表达,缓解中脑黑质炎症反应,发挥显著的神经保护效应^[56]。综上所述,以ECH、丹参酮II_A、雷公藤红素及脑血疏口服液为代表的中药单体与复方制剂可通过同时激活ERK1/2通路并抑制p38 MAPK通路,实现MAPKs信号的双向调控,从而在多巴胺能神经元保护、炎症抑制及细胞凋亡调节中发挥协同作用。

5 Nrf2/ARE信号通路

5.1 Nrf2/ARE信号通路与PD的关系 Nrf2是细胞应激防御系统的关键转录因子,通过结合ARE调控谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)、SOD、HO-1及NAD(P)H醌氧化还原酶1(NQO1)等多种细胞保护因子的转录,构成抵御氧化应激的主要防御网络^[57]。Nrf2的活性主要受Kelch样ECH相关蛋

白1(Keap1)介导的泛素化降解机制控制。当细胞遭受氧化应激或毒性刺激时,ROS可氧化Keap1半胱氨酸残基,使Nrf2从复合物中释放并转位入核,启动抗氧化与解毒基因的转录,清除ROS并维持线粒体功能^[58]。PD患者及动物模型中普遍存在Keap1过度表达、Nrf2核转位受阻的现象,导致抗氧化防御能力下降和自由基清除障碍,进而造成线粒体功能紊乱、脂质过氧化与铁死亡等连锁反应。激活Nrf2/ARE通路可显著上调HO-1、NQO1等抗氧化酶的表达,抑制小胶质细胞活化和炎症因子的释放,并通过调控铁代谢相关蛋白防止铁离子过载,从而减轻神经炎症与氧化应激,改善线粒体功能并延缓神经元退行性变^[59]。

5.2 中医药治疗PD与Nrf2/ARE信号通路 近年来,越来越多研究表明,中医药可通过激活Nrf2/ARE信号通路发挥抗氧化、抗炎及抗铁死亡等多重神经保护作用,从而延缓PD的病理进程。在单体药物研究中,银杏叶提取物被证实能够上调Nrf2及其下游抗氧化相关基因的表达,增强胆碱能酶和TH活性,减少活性氮(RNS)、Caspase-3及髓过氧化物酶(MPO)的释放,从而改善PD动物模型的运动与非运动障碍^[60]。此外,莫诺苷(Morroniside)作为山茱萸中的主要环烯醚萜苷成分,可显著改善MPTP诱导的PD小鼠运动能力(缩短爬杆时间、增加运动距离),其机制与通过Nrf2/ARE通路调控HO-1、溶质载体家族7成员11(SLC7A11)、谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、铁蛋白重链1(FTH1)、铁转运蛋白1(FPN1)等关键蛋白表达、提升谷胱甘肽(GSH)水平、降低铁离子(Fe)、ROS及丙二醛(MDA)含量有关,从而有效抑制铁死亡过程^[61]。此外,芹菜素(Apigenin)通过激活Nrf2信号通路上调分子伴侣介导的自噬(CMA)活性,促进 α -Syn的降解,并抑制细胞凋亡与神经元损伤^[62-63]。同时,作为MAPK与PI3K/Akt信号通路的下游关键调控因子,Nrf2在多通路协同调控中发挥核心枢纽作用。芹菜素可通过以Nrf2为中心整合MAPK与PI3K/Akt信号网络,实现多靶点协同调控,从而保护多巴胺能神经元、抑制神经炎症,展现出延缓PD进展的潜力。复方研究亦显示出显著的协同调控效应。镇肝熄风汤可在MPTP诱导的氧化应激性神经损伤模型中,通过激活Nrf2并上调下游HO-1的表达,增强多巴胺能神经元的抗氧化能力,减轻黑质区神经元损伤^[64]。同时,五子衍宗丸可下调Keap1蛋白表达、上调Nrf2与HO-1水平,从而抑制氧化应激反应并保护多巴胺能神经元功能^[65]。总体而言,中医药可通过激活Keap1-Nrf2-ARE信号轴,调节抗氧化系统、维持铁稳态并抑制细胞凋亡,从而实现对PD病程的多维干预。

6 Wnt/ β -catenin信号通路

6.1 Wnt/ β -catenin信号通路与PD的关系 Wnt/ β -catenin信号通路是调控多巴胺能神经发生、突触可塑性与神经修复的重要信号轴,在胚胎发育、神经分化及衰老过程中均发挥关键作用,已被认为是多种神经退行性疾病的重要治疗靶点^[66]。经典Wnt通路激活时,Wnt配体与受体卷曲蛋白(Frizzled)及共受体低密度脂蛋白受体相关蛋白5/6(LRP5/6)结合后,募集胞质蛋白Dishevelled(Dvl)并诱导LRP5/6磷酸化,抑制轴蛋白(Axin)复合物介导的 β -catenin

的降解,使其稳定并入核与转录因子4(TCF)/淋巴增强因子(LEF)家族转录因子形成复合物上调细胞周期蛋白D₁(Cyclin D₁)、细胞髓细胞增生原癌基因蛋白(c-Myc)及多种神经分化相关基因的表达,从而促进细胞增殖与神经元存活^[67-68]。PD病理状态下 β -catenin水平下降、糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)过度激活导致 β -catenin持续磷酸化降解,抑制神经干细胞分化并加重神经退变。程丽萍^[69]研究发现,在腹腔注射MPTP建立的PD小鼠模型中,与对照组相比, α -Syn和GSK-3 β 的蛋白表达水平显著升高,而Wnt/ β -catenin信号通路活性明显下降。进一步通过四甲基偶氮唑盐比色(MTT)法和流式细胞术对人神经母细胞瘤细胞系(SH-SY5Y)的验证实验发现, α -Syn、GSK-3 β 与Wnt/ β -catenin通路之间存在密切关联。激活Wnt/ β -catenin通路可抑制GSK-3 β 活性、稳定 β -catenin并促进其核转位,上调BDNF等神经营养因子,改善炎症与氧化应激环境,促进多巴胺能神经元修复与突触重塑^[70-71]。

6.2 中医药治疗PD与Wnt/ β -catenin信号通路 越来越多研究表明,中医药可通过调控Wnt/ β -catenin信号通路,促进多巴胺能神经元的分化与存活,抑制凋亡及蛋白异常聚集,从而延缓PD的病理进程。在单体药物研究中,人参皂苷Rg₁(Ginsenoside Rg₁)作为人参的主要活性成分,被证实能显著上调Wnt-1和 β -catenin的表达,同时抑制GSK-3 β 的磷酸化,从而稳定 β -catenin并促进其核转位。在MPTP诱导的体内PD小鼠模型及1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)处理的PC12细胞模型中,人参皂苷Rg₁均能通过激活Wnt/ β -catenin通路调控细胞凋亡相关基因表达,减轻多巴胺能神经元损伤并改善神经功能^[72-73]。肉苁蓉多糖(CDPS)亦表现出相似作用。研究显示,CDPS在6-OHDA诱导的PD大鼠模型中可激活Wnt/ β -catenin信号通路,抑制GSK-3 β 活性,促进 β -catenin核内积累,从而增强神经元抗凋亡能力并发挥显著的多巴胺能神经保护作用^[74]。此外,桑皮素可改善PD模型小鼠的行为障碍,减轻MPTP诱导的神经元丢失,并抑制小胶质细胞过度活化。在体外实验中,桑皮素能够下调Wnt/ β -catenin信号通路相关蛋白的表达,从而调控神经炎症反应^[75]。在复方研究方面,复方地黄方通过下调GSK-3 β 活性、减少 β -catenin磷酸化水平,促进游离 β -catenin转位入核并启动下游神经保护基因的转录,从而限制 α -Syn异常聚集与错误折叠,改善细胞凋亡并减缓PD病程进展,临床研究中,何建成教授应用复方地黄方治疗PD,总结认为该方不仅能改善PD症状,还可减轻或缓解西药治疗过程中产生的毒不良反应^[76-77]。中医药可通过调控Wnt-GSK-3 β - β -catenin信号轴,促进神经元分化与再生,抑制细胞凋亡及异常蛋白聚集,从而在PD的神经保护与再生修复中发挥重要作用,减轻中枢神经元丢失并减少 α -Syn聚集形成路易小体。

7 BDNF/TrkB信号通路

7.1 BDNF/TrkB信号通路与PD的关系 BDNF及其高亲和性受体TrkB广泛分布于中枢神经系统,尤其黑质-纹状体多巴胺能通路中表达最为丰富,对神经元的生长、分化及

功能维持至关重要。BDNF与TrkB结合后可激活下游PI3K/Akt、MAPK/ERK和磷脂酶C γ (PLC γ)等多条信号通路^[78]。其中,PI3K/Akt信号通路通过上调抗凋亡蛋白Bcl-2、抑制Caspase-3活化来维持神经元存活;MAPK/ERK信号通路促进突触可塑性与轴突再生;PLC γ 通路调控胞内钙离子(Ca²⁺)稳态与神经递质释放。三者协同构成BDNF/TrkB介导的神经保护网络。在PD病理过程中,该通路活性下降导致神经元抗氧化与抗炎能力减弱。TrkB功能缺失可诱发黑质神经元退变并促进 α -Syn异常聚集,加重突触损伤与运动障碍;外源性补充BDNF或应用特异性TrkB激动剂(如7,8-二羟基黄酮)可恢复信号通路活性,上调神经营养与抗凋亡基因表达,改善线粒体与突触功能并延缓神经退行性病变进程^[79]。

7.2 中医药治疗PD与BDNF/TrkB信号通路 越来越多研究表明,中医药活性成分可通过调控BDNF/TrkB信号轴,增强神经元的生存能力、抑制凋亡及炎症反应,从而在PD的防治中发挥重要作用。研究表明,部分中药单体成分具有显著的神经营养与抗凋亡作用。五味子提取物可上调纹状体与海马区BDNF的表达,激活Nrf2信号,降低ROS及SOD异常水平,从而缓解氧化应激反应。与此同时,BDNF水平上调可间接抑制NF- κ B核易位,降低TNF- α 和IL-1 β 表达;此外,五味子通过提高BDNF含量下调Caspase-3和半胱天蛋白酶-9(Caspase-9),减少神经元凋亡,显著改善6-OHDA诱导的PD小鼠运动障碍与神经元损伤^[80]。此外,五味子提取物还可激活BDNF/TrkB及其下游PI3K/Akt信号通路,在协同上调Nrf2介导的抗氧化反应的同时,有效抑制NF- κ B核转位,从而通过多靶点、多通路协同机制发挥抗炎、抗氧化及神经保护作用^[81-82]。葛根素(Puerarin)也表现出显著的神经保护效应。该成分可促进BDNF合成与释放,激活TrkB受体及其下游信号通路,调节神经元兴奋性并促进突触重塑;同时抑制6-OHDA诱导的黑质神经元凋亡,从而保护神经细胞结构与功能^[83]。复方制剂方面的研究亦显示出协同调控效应。逍遥散可上调BDNF表达,促进突触形成与树突棘生长,增强突触可塑性,减少黑质多巴胺能神经元变性和纹状体中 α -Syn聚集,从而改善PD小鼠的抑郁及运动行为^[84]。二至丸则能提高MPTP诱导的PD小鼠脑组织中BDNF转录水平并增强cAMP反应元件结合蛋白(CREB)磷酸化,促进神经元存活及功能重塑^[85]。综上,中医药可通过上调BDNF表达、激活TrkB信号及其下游CREB通路,在神经营养、抗凋亡及突触可塑性维持等方面发挥综合作用。中药提取物及复方调控PD的作用机制总结见增强出版附加材料。

8 总结与展望

PD是一种由多因素、多环节共同驱动的神经营养障碍、异常自噬及突触可塑性受损等。中医药通过对NF- κ B、PI3K/Akt、AMPK/mTOR、MAPKs、Nrf2/ARE、Wnt/ β -catenin及BDNF/TrkB等多条信号通路的系统性调控,在多层面上

展现出“多成分-多靶点-多通路”的整体干预特征。这种复杂而有序的网络式药理作用恰体现在中药对这一“网络化病理系统”的整体重塑上。在成分方面,其药理作用并非局限于单一信号通路,而是通过同时调控多条信号通路在抗炎、抗氧化、自噬调控及神经修复等方面实现复合网络的协同干预。黄芩素可同步激活PI3K/Akt信号通路以促进神经元存活,抑制NF- κ B信号通路减轻炎症,并上调Nrf2/ARE信号通路增强抗氧化防御,形成“抗炎-抗氧化-抗凋亡”的多维保护模式。五味子提取物通过激活BDNF/TrkB与Nrf2/ARE信号通路并抑制NF- κ B核转位,兼具神经营养、抗氧化与抗炎协同效应。人参皂苷Rg₁可上调Wnt/ β -catenin信号通路促进神经分化,同时作用于PI3K/Akt与Nrf2信号通路以减轻凋亡与氧化应激。CDPS及柴胡龙骨牡蛎汤可共同调节AMPK/mTOR与TLR4/NF- κ B信号通路,既促进自噬清除异常蛋白,又抑制神经炎症反应。而复方地黄颗粒与二至丸则可上调PI3K/Akt、BDNF/TrkB与CREB信号通路,从多层面增强神经元存活与突触可塑性。总体来看,这些单体与复方药物通过多通路协同与互补调控,重建PD状态下失衡的信号网络,在炎症控制、抗氧化、自噬调节及神经再生等环节发挥综合效应,体现出中医药“多成分-多靶点-多通路”。见增强出版附加材料。

此外,不同信号通路在疾病进程中并非孤立存在,而是通过GSK3 β 、mTOR、Nrf2、IKK α 等关键共享分子实现交叉调控与动态反馈形成复杂而有序的信号网络(见增强出版附加材料)。PI3K/Akt-NF- κ B-Nrf2信号轴在炎症与氧化应激调控中居核心地位,PI3K/Akt可抑制NF- κ B活化并促进Nrf2核转位,形成“抗炎-抗氧化”协同效应。AMPK/mTOR-PI3K/Akt信号轴在能量感应与自噬调控中协同作用,维持能量代谢与蛋白稳态。BDNF/TrkB-Nrf2-NF- κ B信号通路实现神经营养与抗炎反应平衡;而在Wnt/ β -catenin-GSK3 β -PI3K/Akt信号轴中,GSK-3 β 作为共通节点调节神经干细胞分化与再生。综上,这些通路通过共享分子实现信号交叉与协同放大,构建涵盖炎症抑制、氧化防御、自噬维持及神经营养的多维调控网络。

当前研究揭示了中医药在多通路协同调控中的独特优势,但仍存在若干挑战:单体研究难以体现方剂的协同特性,复方成分复杂而机制尚未完全阐明,不同信号通路间的层级关系与动态反馈亦缺乏系统建模。未来研究应基于多组学、系统药理学与人工智能网络模型,揭示中医复方多通路协同的动态规律,构建“证候-通路-方药”整合调控框架,以推动中医药防治神经退行性疾病的机制现代化。总体而言,中医药防治PD的研究正由单一靶点向多通路网络化转型,其核心在于揭示通路间的交互逻辑与药物的共调规律,为多靶点神经保护策略和中医药现代化发展提供新的科学支撑。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] MORRIS H R, SPILLANTINI M G, SUE C M, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2024, 403

(10423):293-304.

- [2] XIAO B, ZHOU Z, CHAO Y, et al. Pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *Neurol Clin*, 2025, 43(2): 185-207.
- [3] 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.
- [4] LI G, MA J, CUI S, et al. Parkinson's disease in China: A forty-year growing track of bedside work [J]. *Transl Neurodegener*, 2019, 8(1):1-9.
- [5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版) [J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(12): 973-986.
- Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association; Parkinson's Disease and Movement Disorders Group, Neurology Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese guidelines for the treatment of Parkinson's disease (Fourth edition) [J]. *Chin J Neurol*, 2020, 53(12):973-986.
- [6] 王俊, 闫奎坡. 中医疗法帕金森病的研究进展 [J]. *内蒙古中医药*, 2024, 43(6):163-166.
- WANG J, YAN K P. Research progress on traditional Chinese medicine treatment of Parkinson's disease [J]. *Inner Mongolia J Tradit Chin Med*, 2024, 43(6): 163-166.
- [7] LAWRENCE T. The nuclear factor NF-kappaB pathway in inflammation [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6): a1651.
- [8] LI H, YE T, LIU X, et al. The role of signaling crosstalk of microglia in hippocampus on progression of ageing and Alzheimer's disease [J]. *J Pharm Anal*, 2023, 13(7):788-805.
- [9] DROUIN-OUELLET J, CICCHETTI F. Inflammation and neurodegeneration: The story 'retolled' [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2012, 33(10):542-551.
- [10] ZHANG C, ZHOU J, ZHUO L, et al. The TLR4/NF- κ B/NLRP3 and Nrf2/HO-1 pathways mediate the neuroprotective effects of alkaloids extracted from *Uncaria rhynchophylla* in Parkinson's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333:118391.
- [11] ZHANG F, XU R. Juglanin ameliorates LPS-induced neuroinflammation in animal models of Parkinson's disease and cell culture via inactivating TLR4/NF- κ B pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 97:1011-1019.
- [12] QIAO C, TAN L, MA X, et al. Mechanism of S100A9-mediated astrocyte activation via TLR4/NF- κ B in Parkinson's disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2025, 146:113938.
- [13] ZHANG C, ZHOU J, ZHUO L, et al. The TLR4/NF- κ B/NLRP3 and Nrf2/HO-1 pathways mediate the neuroprotective effects of alkaloids extracted from *Uncaria rhynchophylla* in Parkinson's disease [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 333:118391.
- [14] 艾世凤, 杨月春, 潘明珠, 等. 枸杞多糖药理作用机制研究进展 [J]. *特种经济动植物*, 2024, 27(9):116-118.
- AI S F, YANG Y C, PAN M Z, et al. Research progress on the pharmacological mechanism of *Lycium barbarum* polysaccharide

- [J]. *Spec Econ Anim Plant*, 2024, 27(9): 116-118.
- [15] 冯晨,于洋. 枸杞多糖对LPS诱导BV2小胶质细胞的抗炎活性及NF- κ B信号通路的调控作用[J]. *食品工业科技*, 2021, 42(3): 304-309.
- FENG C, YU Y. Anti-inflammatory activity of Lycium barbarum polysaccharide on LPS-induced BV2 microglial cells and its regulation on NF- κ B signaling pathway[J]. *Sci Technol Food Ind*, 2021, 42(3): 304-309.
- [16] XU L, HAO L, YU J, et al. Curcumin protects against rotenone-induced Parkinson's disease in mice by inhibiting microglial NLRP3 inflammasome activation and alleviating mitochondrial dysfunction[J]. *Heliyon*, 2023, 9(5): e16195.
- [17] 齐小荣,郝斐然,汤响林,等. 补肾活血方对帕金森病模型小鼠回肠组织TLR/NF- κ B通路及肠道菌群的影响[J]. *中医杂志*, 2024, 65(10): 1038-1045.
- QI X R, HAO F R, TANG X L, et al. Effects of Bushen Huoxue Recipe on TLR/NF- κ B pathway and gut microbiota in ileal tissue of Parkinson's disease model mice[J]. *J Tradit Chin Med*, 2024, 65(10): 1038-1045.
- [18] 陈松盛,马巧亚,王锐利,等. 补肾活血方治疗帕金森病的临床研究[J]. *中国医药导报*, 2014, 11(22): 99-102.
- CHEN S S, MA Q Y, WANG R L, et al. Clinical study on Bushen Huoxue Recipe in treating Parkinson's disease[J]. *China Med Her*, 2014, 11(22): 99-102.
- [19] 杨文学. 杨明会教授学术思想总结及补肾活血颗粒治疗帕金森病运动症状的临床研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2023.
- YANG W X. Summary of Professor Yang Minghui's academic thoughts and clinical study on Bushen Huoxue Granules in treating motor symptoms of Parkinson's disease[D]. Beijing: Chinese PLA Medical College, 2023.
- [20] 谌盈帆,栾振先,李绍旦,等. 补肾活血方对帕金森病模型小鼠TLR4/NF- κ B信号通路的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(3): 350-355.
- CHEN Y F, LUAN Z X, LI S D, et al. Effect of Bushen Huoxue recipe on TLR4/NF- κ B signaling pathway in Parkinson's disease model mice[J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 41(3): 350-355.
- [21] 崔拓拓,曹俊岭,欧阳竞锋,等. 大定风珠对帕金森病模型小鼠脑黑质小胶质细胞活化及TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的影响[J]. *中医杂志*, 2023, 64(9): 930-938.
- CUI T-T, CAO J-L, OUYANG J-F, et al. Effect of Dadingfeng Zhu on microglial activation and TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway in substantia nigra of Parkinson's disease model mice[J]. *J Tradit Chin Med*, 2023, 64(9): 930-938.
- [22] 何顺清. 大定风珠治疗帕金森病髓海不足证的临床疗效观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2024.
- HE S Q. Clinical observation of Dadingfeng Zhu in treating Parkinson's disease with insufficiency of marrow sea syndrome[D]. Changsha: Hunan University of Chinese Medicine, 2024.
- [23] SANLI T, STEINBERG G R, SINGH G, et al. AMP-activated protein kinase (AMPK) beyond metabolism: a novel genomic stress sensor participating in the DNA damage response pathway [J]. *Cancer Biol Ther*, 2014, 15(2): 156-169.
- [24] SHAW R J. LKB1 and AMP-activated protein kinase control of mTOR signalling and growth[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2009, 196(1): 65-80.
- [25] GWINN D M, SHACKELFORD D B, EGAN D F, et al. AMPK phosphorylation of raptor mediates a metabolic checkpoint[J]. *Mol Cell*, 2008, 30(2): 214-226.
- [26] SAXTON R A, SABATINI D M. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease[J]. *Cell*, 2017, 168(6): 960-976.
- [27] PAN L, LI C, MENG L, et al. Tau accelerates α -synuclein aggregation and spreading in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2022, 145(10): 3454-3471.
- [28] FU Y, ZHANG J, QIN R, et al. Activating autophagy to eliminate toxic protein aggregates with small molecules in neurodegenerative diseases[J]. *Pharmacol Rev*, 2025, 77(3): 100053.
- [29] 李诗黛,王红杰. 天麻对神经退行性疾病的作用及其机制研究进展[J]. *医学研究与教育*, 2025, 42(4): 1-9.
- LI S D, WANG H J. Research progress on the effects and mechanisms of *Gastrodia elata* on neurodegenerative diseases[J]. *Medical Research and Education*, 2025, 42(4): 1-9.
- [30] 王雨,孟芊,郇国香,等. 天麻素对帕金森症模型大鼠mTOR/HIF-1 α 通路、糖酵解代谢的影响[J]. *时珍国医国药*, 2023, 34(12): 2852-2856.
- WANG Y, MENG Q, TAI G X, et al. Effects of gastrodin on mTOR/HIF-1 α pathway and glycolytic metabolism in rats with Parkinson's disease model[J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2023, 34(12): 2852-2856.
- [31] LI Q, YU Z, XIAO D, et al. Baicalein inhibits mitochondrial apoptosis induced by oxidative stress in cardiomyocytes by stabilizing MARCH5 expression[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(2): 2040-2051.
- [32] CHEN M, PENG L, GONG P, et al. Baicalein induces mitochondrial autophagy to prevent Parkinson's disease in rats via miR-30b and the SIRT1/AMPK/mTOR pathway[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 646817.
- [33] 哈迎昕,郭晓慧,邓汉洋,等. 中医药调控AMPK/mTOR通路介导自噬治疗帕金森病研究进展[J]. *中医学报*, 2025, doi: 41. 1411. R. 20250225. 1858. 050.
- HA Y X, GUO X H, DENG H F, et al. Research progress on traditional Chinese medicine regulating AMPK/mTOR pathway-mediated autophagy for treatment of Parkinson's disease[J]. *Acta Chin Med*, 2025, doi: 41. 1411. R. 20250225. 1858. 050.
- [34] ZHANG Z, CUI W, LI G, et al. Baicalein protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity through activation of Kcyp1/Nrf2/HO-1 and involving PKC α and PI3K/Akt signaling pathways[J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(33): 8171-8182.
- [35] 何凌飞,张超凡,连杰,等. 汉黄芩素通过NRF2/HO-1信号途径诱导大鼠CIA-FLS细胞铁死亡[J]. *中国病理生理杂志*, 2024, 40(7): 1276-1282.
- HE L F, ZHANG C F, LIAN J, et al. Wogonin induces ferroptosis in rat CIA-FLS cells via NRF2/HO-1 signaling pathway[J]. *Chin*

- J Pathophysiol, 2024, 40(7): 1276-1282.
- [36] 钟原,刘星辰,梁敏琴,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤治疗帕金森非运动症状临床研究[J]. 湖北中医药大学学报, 2025, 27(4): 61-63.
ZHONG Y, LIU X C, LIANG M Q, et al. Clinical study on Chaihu Jia Longgu Muli decoction in treating non-motor symptoms of Parkinson's disease[J]. J Hubei Univ Chin Med, 2025, 27(4): 61-63.
- [37] 李姜昊,陈波,宗婧. 经方柴胡加龙骨牡蛎汤的应用研究进展[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2016, 4(34): 173-175.
LI J H, CHEN B, ZONG J. Research progress on the application of classical formula Chaihu Jia Longgu Muli decoction[J]. Integr Cardiovasc Dis Electron J, 2016, 4(34): 173-175.
- [38] 刘蔚,曹俊岭,荆志伟,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对帕金森病伴发抑郁模型大鼠的神经保护作用及对 AMPK/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(8): 21-29.
LIU W, CAO J L, JING Z W, et al. Neuroprotective effect of Chaihu Jia Longgu Muli decoction on Parkinson's disease with depression model rats and its influence on AMPK/mTOR signaling pathway[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(8): 21-29.
- [39] 张之菁,梁建庆. 基于 PI3K/Akt/mTOR 信号通路探讨复方地黄颗粒对帕金森病阴虚动风证大鼠的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(7): 83-90.
ZHANG Z J, LIANG J Q. Mechanism of compound Dihuang granules against Parkinson's disease with Yin deficiency and wind stirring syndrome in rats based on PI3K/Akt/mTOR signaling pathway[J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2024, 31(7): 83-90.
- [40] 刘拥军,窦海燕,李鹏,等. 复方地黄颗粒联合奥匹卡朋对帕金森患者的神经功能及日常生活能力的影响[J]. 江西医药, 2023, 58(7): 856-859.
LIU Y J, DOU H Y, LI P, et al. Effects of compound Dihuang granules combined with opicapone on neurological function and daily living ability in Parkinson's disease patients[J]. Jiangxi Med J, 2023, 58(7): 856-859.
- [41] LONG H, CHENG Y, ZHOU Z, et al. PI3K/Akt signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 648636.
- [42] GONG J, ZHANG L, ZHANG Q, et al. Lentiviral vector-mediated SHC3 silencing exacerbates oxidative stress injury in nigral dopamine neurons by regulating the PI3K-Akt-FoxO signaling pathway in rats with Parkinson's disease[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 49(3): 971-984.
- [43] XIN Y, ZOU L, LANG S. 4-Octyl itaconate (4-OI) attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by suppressing PI3K/Akt/NF- κ B signaling pathways in mice[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(2): 141.
- [44] FENG Z, JIN C, ZHANG Y, et al. Tandem mass tags quantitative proteomics reveal the mechanism by which paeoniflorin regulates the PI3K/Akt and BDNF/CREB signaling pathways to inhibit Parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(13): 6498.
- [45] FAKHRI S, IRANPANAH A, GRAVANDI M M, et al. Natural products attenuate PI3K/Akt/mTOR signaling pathway: A promising strategy in regulating neurodegeneration [J]. Phytomedicine, 2021, 91: 153664.
- [46] 唐岚芳,刘婷,钟佳男,等. 茯苓精对帕金森病模型大鼠延髓PI3K/Akt通路的影响[J]. 陕西中医药大学学报, 2020, 43(2): 70-74.
TANG L F, LIU T, ZHONG J N, et al. Effect of Cistanche Essence on PI3K/Akt pathway in medulla oblongata of Parkinson's disease model rats[J]. J Shaanxi Univ Chin Med, 2020, 43(2): 70-74.
- [47] 赵贝贝,崔晓峰,金远林,等. 芍药甘草汤通过调控 PI3K/Akt/mTOR 通路对帕金森病大鼠多巴胺能神经元自噬的影响[J]. 中成药, 2023, 45(9): 3058-3062.
ZHAO B B, CUI X F, JIN Y L, et al. Effect of Peony and Licorice decoction on autophagy of dopaminergic neurons in Parkinson's disease rats by regulating PI3K/Akt/mTOR pathway[J]. Chin Tradit Pat Med, 2023, 45(9): 3058-3062.
- [48] 胡梦妮,张小蕾,荣臻,等. 基于 PI3K/Akt 信号通路探究天麻钩藤饮对 MPTP 诱导帕金森病小鼠的作用机制[J]. 中国老年学杂志, 2025, 45(2): 345-351.
HU M N, ZHANG X L, RONG Z, et al. Mechanism of Tianma Gouteng decoction on MPTP-induced Parkinson's disease model mice based on PI3K/Akt signaling pathway[J]. Chin J Gerontol, 2025, 45(2): 345-351.
- [49] 张艺,韦珊瑶,蓝施乐,等. 天麻钩藤饮治疗帕金森病 Meta 分析[J]. 河南中医, 2020, 40(12): 1868-1874.
ZHANG Y, WEI S Y, LAN S L, et al. Tianma Gouteng decoction for Parkinson's disease: A Meta-analysis[J]. Henan Tradit Chin Med, 2020, 40(12): 1868-1874.
- [50] KIM E K, CHOI E. Compromised MAPK signaling in human diseases: An update[J]. Arch Toxicol, 2015, 89(6): 867-882.
- [51] 李妍,吕士杰. MAPKs 信号转导通路在神经系统退行性疾病中的作用[J]. 卫生研究, 2016, 45(3): 515-520.
LI Y, LYU S J. Role of MAPKs signal transduction pathway in neurodegenerative diseases[J]. J Hyg Res, 2016, 45(3): 515-520.
- [52] 陈清. 松果菊苷对 MPTP 亚急性帕金森病小鼠模型炎症损伤保护机制的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.
CHEN Q. Study on the protective mechanism of echinacoside against inflammatory damage in MPTP-induced subacute Parkinson's disease mouse model [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2016.
- [53] 徐玉英,彭普基,游言文,等. 丹参酮 II_A 对帕金森病大鼠中脑黑质内磷酸化 p38MAPK 的影响[J]. 解剖学研究, 2016, 38(5): 355-357.
XU Y Y, PENG P J, YOU Y W, et al. Effect of tanshinone II_A on phosphorylated p38MAPK in substantia nigra of midbrain in Parkinson's disease rats[J]. Anat Res, 2016, 38(5): 355-357.
- [54] VENKATESHA S H, MOUDGIL K D. Celastrol and its role in controlling chronic diseases[J]. Adv Exp Med Biol, 2016, 928: 267-289.
- [55] LEE J, KOO T H, YOON H, et al. Inhibition of NF-kappa B

- activation through targeting I kappa B kinase by celastrol, a quinone methide triterpenoid[J]. *Biochem Pharmacol*, 2006, 72(10):1311-1321.
- [56] 李港澳,李侃,陈超,等. 脑血疏口服液通过p38 MAPK通路抑制帕金森病大鼠黑质神经炎症反应[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(7):1662-1666.
- LI G A, LI K, CHEN C, et al. Naoxueshu oral liquid inhibits neuroinflammatory response in substantia nigra of Parkinson's disease rats via p38 MAPK pathway[J]. *Chin J Gerontol*, 2019, 39(7):1662-1666.
- [57] TUFEKCI K U, CIVI BAYIN E, GENÇ S, et al. The Nrf2/ARE pathway: A promising target to counteract mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Parkinsons Dis*, 2011, 2011:314082.
- [58] SUN H, DING S, GUAN D, et al. Nrf2/Keap1 pathway in countering arsenic-induced oxidative stress in mice after chronic exposure at environmentally-relevant concentrations [J]. *Chemosphere*, 2022, 303(Pt 3):135256.
- [59] 黄婷芸,黄南渠,保玉心. Keap1/Nrf2/ARE 信号通路及激活剂在帕金森病研究中的进展[J]. *遵义医科大学学报*, 2023, 46(5):520-528.
- HUANG T Y, HUANG N Q, BAO Y X. Research progress on Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway and its activators in Parkinson's disease[J]. *J Zunyi Med Univ*, 2023, 46(5):520-528.
- [60] 岳刘平,孙永康,徐方飏,等. 基于Keap1/Nrf2/ARE信号通路探讨中医药干预帕金森病的研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2026, 32(9):307-317.
- YUE L P, SUN Y K, XU F B, et al. Research progress on traditional Chinese medicine intervention for Parkinson's disease based on Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway[J]. *Chin J Exp Tradit Med Formulae*, 2026, 32(9):307-317.
- [61] 李毛,兰瑞,杨东东,等. 莫诺昔通过Nrf2/ARE通路抑制铁死亡对帕金森病小鼠的保护作用[J]. *中成药*, 2025, 47(4):1297-1304.
- LI M, LAN R, YANG D D, et al. Protective effect of morroniside against Parkinson's disease in mice by inhibiting ferroptosis via Nrf2/ARE pathway[J]. *Chin Tradit Pat Med*, 2025, 47(4):1297-1304.
- [62] HUANG Y, TIAN L, ZHU Z, et al. Apigenin enhances Nrf2-induced chaperone-mediated autophagy and mitigates α -synuclein pathology: Implications for Parkinson's disease therapy[J]. *Phytomedicine*, 2025, 141:156652.
- [63] 赵岗,杨丽,樊秀梅. 芹菜素通过PI3K/Akt通路对妊娠期糖尿病大鼠胰岛素抵抗的作用[J]. *药物评价研究*, 2020, 43(3):417-422.
- ZHAO G, YANG L, FAN X M. Effect of apigenin on insulin resistance in gestational diabetes mellitus rats via PI3K/Akt pathway[J]. *Drug Evaluation Research*, 2020, 43(3):417-422.
- [64] 秦文,毕尧,刘得水,等. 镇肝熄风汤通过Nrf2/HO-1通路对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导帕金森病小鼠的影响[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2022, 43(24):2301-2304.
- QIN W, BI Y, LIU D S, et al. Effect of Zhengan Xifeng decoction on MPTP-induced Parkinson's disease mice via Nrf2/HO-1 pathway[J]. *J Qiqihar Med Univ*, 2022, 43(24):2301-2304.
- [65] 潘涛,肖琪,樊慧杰,等. 五子衍宗丸对帕金森病小鼠神经元运动功能的作用及其可能的机制[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(5):550-556.
- PAN T, XIAO Q, FAN H J, et al. Effect of Wuzi Yanzong pill on neuronal motor function in Parkinson's disease mice and its possible mechanism[J]. *Med J Chin People's Liberation Army*, 2024, 49(5):550-556.
- [66] MARCHETTI B, TIROLO C, L'EPISCOPO F, et al. Parkinson's disease, aging and adult neurogenesis: Wnt/ β -catenin signalling as the key to unlock the mystery of endogenous brain repair[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(3):e13101.
- [67] 孙雪,李金田,金华,等. Wnt/ β -catenin信号通路与帕金森病的研究进展[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2022, 39(5):472-475.
- SUN X, LI J T, JIN H, et al. Research progress on Wnt/ β -catenin signaling pathway and Parkinson's disease[J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2022, 39(5):472-475.
- [68] ADACHI K, MIRZADEH Z, SAKAGUCHI M, et al. Beta-catenin signaling promotes proliferation of progenitor cells in the adult mouse subventricular zone[J]. *Stem Cells*, 2007, 25(11):2827-2836.
- [69] 程丽萍. α -突触核蛋白通过抑制Wnt/ β -catenin信号通路参与帕金森病发病机制[D]. 青岛:青岛大学, 2019.
- CHENG L P. Alpha-synuclein participates in the pathogenesis of Parkinson's disease by inhibiting Wnt/ β -catenin signaling pathway [D]. Qingdao:Qingdao University, 2019.
- [70] INOKUCHI S, SHIMAMOTO K. Wnt/beta-catenin pathway as a potential target for Parkinson's disease: A cohort study of romosozumab using routinely collected health data in Japan[J]. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1411285.
- [71] RANI L, MONDAL A C. Vanillin mitigates the MPTP-induced alpha-synucleinopathy in a mouse model of Parkinson's disease: Insights into the involvement of Wnt/beta-catenin signaling[J]. *J Integr Neurosci*, 2024, 23(9):175.
- [72] ZHOU T, ZU G, ZHANG X, et al. Neuroprotective effects of ginsenoside Rg₁ through the Wnt/ β -catenin signaling pathway in both *in vivo* and *in vitro* models of Parkinson's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2016, 101:480-489.
- [73] 周婷婷. 人参皂苷Rg₁通过Wnt/ β -catenin信号通路对帕金森病模型的保护作用机制研究[D]. 大连:大连医科大学, 2016.
- ZHOU T T. Protective mechanism of ginsenoside Rg₁ on Parkinson's disease models via Wnt/ β -catenin signaling pathway [D]. Dalian:Dalian Medical University, 2016.
- [74] 尹帅领,王海波,杨硕. 肉苁蓉多糖通过激活Wnt/ β -catenin信号通路对6-HODA致帕金森病大鼠的神经保护作用[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2020, 18(8):1227-1230.
- YIN S L, WANG H B, YANG S. Neuroprotective effect of Cistanche deserticola polysaccharide on 6-OHDA-induced Parkinson's disease rats by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Chin J Integr Med Cardio-Cerebrovasc Dis*, 2020, 18(8):1227-1230.

- [75] CAO W, DONG Y, ZHAO W, et al. Mulberrin attenuates 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced Parkinson's disease by promoting Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *J Chem Neuroanat*, 2019, 98: 63-70.
- [76] 滕龙,洪芳,何建成,等. 复方地黄方调控GSK3 β 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.
TENG L, HONG F, HE J C, et al. Mechanism of compound Dihuang recipe alleviating Parkinson's disease dyskinesia in model rats by regulating GSK3 β signaling pathway[J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2018, 36(4): 815-818.
- [77] 梁建庆,孙雪,梁鹏,等. 复方地黄颗粒对帕金森病阴虚动风证模型大鼠脑组织右侧纹状体Wnt/ β -catenin信号通路的影响[J]. *中医杂志*, 2022, 63(5): 468-474.
LIANG J Q, SUN X, LIANG P, et al. Effects of compound Dihuang granules on Wnt/ β -catenin signaling pathway in right striatum of brain tissue in Parkinson's disease rats with Yin deficiency and wind stirring syndrome[J]. *J Tradit Chin Med*, 2022, 63(5): 468-474.
- [78] JIN W. Regulation of BDNF-TrkB signaling and potential therapeutic strategies for Parkinson's disease[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(1): 257.
- [79] ALI N H, AL-KURAI SHY H M, AL-GAREEB A I, et al. BDNF/TrkB activators in Parkinson's disease: A new therapeutic strategy [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(10): e18368.
- [80] YAN T, MAO Q, ZHANG X, et al. Schisandra chinensis protects against dopaminergic neuronal oxidative stress, neuroinflammation and apoptosis via the BDNF/Nrf2/NF- κ B pathway in 6-OHDA-induced Parkinson's disease mice[J]. *Food Funct*, 2021, 12(9): 4079-4091.
- [81] 刘雪松,张艳,薛沾枚,等. 基于网络药理学和动物试验探究北五味子靶向PI3K/Akt信号通路发挥抗炎作用的机制[J]. *东北农业大学学报*, 2023, 54(11): 74-84.
LIU X S, ZHANG Y, XUE Z M, et al. Exploring anti-inflammatory mechanism of Schisandra chinensis targeting PI3K/Akt signaling pathway based on network pharmacology and animal experiments[J]. *J Northeast Agric Univ*, 2023, 54(11): 74-84.
- [82] 贾璐,杭薇,徐幸杰,等. 五味子乙素通过抑制TLR4/NF- κ B信号通路减轻PD小鼠炎症反应及DA能神经元凋亡[J]. *中国免疫学杂志*, 2022, 38(4): 427-431.
JIA L, HANG W, XU X J, et al. Schisandrin B alleviates inflammatory response and dopaminergic neuronal apoptosis in PD mice by inhibiting TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Chin J Immunol*, 2022, 38(4): 427-431.
- [83] 黎荣,徐灵源,梁韬,等. 葛根素对帕金森病大鼠黑质组织BDNF, TrkB, caspase-3表达的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013, 19(3): 208-211.
LI R, XU L Y, LIANG T, et al. Effects of puerarin on expressions of BDNF, TrkB and caspase-3 in substantia nigra of Parkinson's disease rats[J]. *Chin J Exp Tradit Med Form*, 2013, 19(3): 208-211.
- [84] 吴芊. 逍遥散治疗帕金森伴抑郁的网络药理学及实验机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2022.
WU Q. Study on network pharmacology and experimental mechanism of Xiaoyaosan in the treatment of Parkinson's disease with depression [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2022.
- [85] PAN B, NIU B, HE Y, et al. Integrative multilevel exploration of the mechanism by which Er-Zhi-Wan alleviates the Parkinson's disease (PD)-like phenotype in the MPTP-induced PD mouse model[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115021.

[责任编辑 周冰冰]