

## 熟地黄治疗帕金森病的药理机制研究进展

李雨<sup>1</sup>, 王豆<sup>2</sup>, 李涛<sup>2</sup>, 闫咏梅<sup>2\*</sup>

(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]** 帕金森病是一种多见于中老年人的神经退行性疾病,起病隐匿、病程较长,不仅严重影响患者生活质量,还给社会带来巨大的经济负担。目前临床多选用左旋多巴类药物治疗,但长期服用疗效欠佳,甚至出现异动症、“开-关”现象等不良反应。而中医药治疗帕金森病疗效显著,可有效延缓病情进展,其中熟地黄作为治疗帕金森病常用中药,具有补益肝肾、填精益髓的功效,其药用历史悠久及药理作用广泛。通过多项数据挖掘、网络药理及名老中医用药规律总结发现,熟地黄是治疗帕金森病的高频单味中药之一,而且熟地黄中含有梓醇、地黄苷、熟地黄多糖、毛蕊花糖苷等多种活性药理成分。本文通过查阅相关文献,归纳总结熟地黄治疗帕金森病的作用机制,从抗氧化应激反应、抑制单胺氧化酶表达、降低兴奋性毒性、抑制细胞凋亡、调节神经营养因子表达、抑制促炎因子释放等方面展开综述,以明确熟地黄治疗本病的高效化学成分及相关信号通路、受体分子,为帕金森病的相关研究及治疗提供参考。

**[关键词]** 帕金森病; 熟地黄; 作用机制; 研究进展

**[中图分类号]** R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)23-0228-09

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20221305

**[网络出版地址]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220615.1903.007.html>

**[网络出版日期]** 2022-06-16 11:46

## Pharmacological Mechanism of Rehmannia Glutinosa Against Parkinson's Disease: A Review

LI Yu<sup>1</sup>, WANG Dou<sup>2</sup>, LI Tao<sup>2</sup>, YAN Yongmei<sup>2\*</sup>

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

**[Abstract]** As a neurodegenerative disease in the middle-aged and elderly, Parkinson's disease features insidious onset and long course, threatening the quality of life of patients and exerting heavy economic burden to the society. Levodopa is mainly applied for the treatment in clinical settings. However, it shows poor efficacy in the instance of sustained use, and adverse reactions such as allodynia and on-off phenomenon may happen. Chinese medicine has shown remarkable efficacy on this disease and can delay the progression. In particular, prepared rehmannia root, as a common Chinese medicine for this disease, has the functions of tonifying and replenishing the liver and kidney, supplementing essence and replenishing marrow, and has a long history of medicinal use and extensive pharmacological effect. Through data mining, network pharmacology, and medication rule of famous Chinese medicine practitioners, it is found that prepared rehmannia root is one of the frequently used medicinals for Parkinson's disease. Moreover, the medicinal contains a variety of active pharmacological components such as catalpol, rehmannioside, polysaccharide, and mullein glycoside. Through

**[收稿日期]** 2022-03-31

**[基金项目]** 陕西省中医药管理局中西医结合临床协作创新项目(2020-ZXY-002);陕西省科技厅重点产业链社会发展领域项目(2020ZDLSF05-14);陕西中医药大学附属医院制剂研发项目(2020ZJ002);2021年度陕西中医药大学校级科研课题(2021CX24)

**[第一作者]** 李雨,在读硕士,从事中西医结合脑血管疾病研究,E-mail:liyul17208@163.com

**[通信作者]** \* 闫咏梅,主任医师,教授,博士生导师,从事中西医结合脑血管疾病研究,E-mail:13609216551@163.com

literature research, this study summarizes the mechanisms of this medicinal against Parkinson's disease such as anti-oxidative stress, inhibition of monoamine oxidase expression, reduction of excitotoxicity, suppression of apoptosis, regulation of neurotrophic factor expression, and restriction of pro-inflammatory factor release, which is expected to clarify the components, signaling pathways, and receptors of prepared rehmannia root in the treatment of this disease and to provide a reference for the related research and treatment of the disease.

**[Keywords]** Parkinson's disease; Rehmannia Glutinosa; mechanism; research progress

帕金森病(PD)是一种起病隐匿、病程较长,且多见于中老年人的神经退行性疾病,以运动迟缓、静止性震颤、肌强直和姿势步态异常四大运动症状为特征,常伴有便秘、嗅觉减退及睡眠障碍等非运动症状。流行病学调查显示,在我国超过250万人患有PD,且发病率逐年上升<sup>[1]</sup>。本病发病机制复杂,主要与 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -syn)异常折叠、氧化应激、炎症反应、线粒体功能障碍、蛋白清除障碍、内质网应激、微生物脑-肠轴机制及铁死亡调控等密切相关<sup>[2-3]</sup>。目前临床以药物治疗为主,多选用复方左旋多巴、B型单胺氧化酶(MAO-B)抑制剂、多巴胺受体激动剂及金刚烷胺等<sup>[4]</sup>。虽然药物治疗初期症状改善显著,但长期服用疗效欠佳,甚至出现异动症、“开-关”现象等不良反应<sup>[5]</sup>,严重影响患者生活质量,因此如何减少药物不良反应进而延缓PD进展成为当今治疗难题。

PD可归属于中医学“颤病”范畴,现代医家认为PD为本虚标实之证,以肝肾阴虚为本,风火痰瘀侵袭为标<sup>[6]</sup>。中医药辨治PD历史悠久,明代孙一奎阐述其病机为“乃木火上盛,肾阴不充,下虚上实,实为痰火,虚则肾虚”。而且目前已有大量研究表明中医药治疗具有多途径、多环节、多靶点的优势,可以有效改善PD症状。其中熟地黄可滋阴补肾、填精益髓,多用于治疗精血亏虚及肝肾阴虚等病症。现代药理研究发现,熟地黄含有梓醇、地黄苷、地黄多糖、毛蕊花糖苷等成分,可以起到抗氧化、抗炎及抑制细胞凋亡等作用。一方面,通过多项数据挖掘研究表明,熟地黄是治疗PD的高频单味中药之一,使用频率高达53.03%,仅次于频率最高之白芍<sup>[7-9]</sup>。还有一项网络药理学研究得出熟地黄可能通过其成分豆甾醇作用于单胺氧化酶B(MAOB)、单胺氧化酶A(MAOA)、肾上腺素受体 $\alpha$ 1A(ADRA1A)等多个靶点,从神经递质、乙酰胆碱、G蛋白偶联等分子水平来起到治疗PD的作用<sup>[10]</sup>。另一方面,国医大师周信有、全国名老中医胡建华、何建成教授治疗PD时均主张突出“滋补肝肾”,常配伍熟地黄以补益肝肾、填精补髓。而且,何教授所

带领的团队研究复方地黄方作用机制10余年,发现该方能作用于多种神经递质,从而发挥其抗氧化、抗凋亡、减轻兴奋毒性、诱导自噬等功效<sup>[11]</sup>。因此,本文通过探索PD的发病机制及熟地黄活性成分的药理作用,对熟地黄治疗PD的机制进行综述,以期对PD的相关研究及治疗提供参考。

## 1 熟地黄的研究概况

熟地黄为玄参科植物地黄的新鲜块根,味甘,性温,归肝、肾经,乃补阴之药<sup>[12]</sup>。最早记载于《本草图经》,明代张景岳曾盛赞熟地之功,称其为药中良相。《本草纲目》载熟地黄具有“填骨髓、长肌肉、生精血”的功用,张景岳认为:“凡诸真阴亏损者,或脾肾寒逆为呕吐,或虚火载血于口鼻,或水泛于皮肤,或阴虚而泄利,或阳浮而狂躁,或阴脱而扑地”等诸证均可用熟地黄<sup>[13]</sup>。

现代药理研究发现,熟地黄中有约70种单体化合物,包括环烯醚萜、单萜、糖苷、葡萄糖、半乳糖、果糖、氨基酸、有机酸和微量元素等,大部分为萜类化合物,如梓醇、二氢苹果酚,其他包括熟地黄多糖、地黄苷D及毛蕊花糖苷等。其主要药理作用广泛,有抗氧化、抗炎、抗疲劳、增强记忆、止血、抗肿瘤、保护心肌细胞、降糖、抗衰老等作用<sup>[14]</sup>。但目前对于熟地黄在治疗神经退行性疾病方面,尤其是治疗PD上研究较少,因此本研究通过对PD发病机制及熟地黄药理作用进行探究,对熟地黄治疗PD的机制进行综述。

## 2 熟地黄在PD中的治疗机制

### 2.1 抗氧化应激反应

氧化应激对多巴胺能神经元的损伤是目前PD研究中最广泛的发病机制。当机体过度堆积老化细胞时,体内的活性氧自由基(ROS)及活性氮自由基(RNS)等高活性分子释放增多,从而使氧化系统失衡,导致多巴胺能神经元损伤,此时通过超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽(GSH)等活性酶可以清除氧自由基。

豆甾醇和 $\beta$ -谷甾醇均是熟地黄中提取出的植物甾醇,通过抑制ROS释放,进一步阻碍氧化应激

及脂质过氧化,从而提高磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)活性<sup>[15]</sup>,还能进入线粒体,提高线粒体跨膜电位起到减少多巴胺神经元凋亡作用<sup>[16]</sup>。另外,熟地黄提取物熟地黄多糖(RGP)也可以通过提高SOD、CAT、GSH-Px活性起到抗氧化作用<sup>[17]</sup>。胡建燃等<sup>[18]</sup>还通过细胞实验证实RGP可以有效改善过氧化氢所诱导的SOD和GSH-Px活性降低的情况,提示RGP还具有一定的羟自由基清除和超氧阴离子清除能力。

血红素加氧酶-1(HO-1)是氧化反应的关键因子,对氧化应激所致的神经损伤具有显著保护作用。熟地黄中的苯乙醇类化合物毛蕊花糖苷可以通过激活核因子E<sub>2</sub>相关因子2(Nrf2)转录因子,并介导细胞外调节蛋白激酶(ERK)和PI3K/蛋白激酶B(PI3K/Akt)信号通路,上调HO-1表达,从而起到抗氧化、减轻神经损伤的作用<sup>[19]</sup>。

PI3K/Akt/核因子E<sub>2</sub>相关因子2/血红素加氧酶-1(PI3K/Akt/Nrf2/HO-1)通路是内源性的氧化应激信号途径之一,PI3K复合体p85磷酸化后可激活Akt,进而激活Nrf2,Nrf2又与抑制因子Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1(Keap1)结合,最后诱导表达HO-1启动子,从而负调节氧化应激。熟地黄有效成分梓醇能通过增加Keap1表达,减轻抑制EPK1/2,促使Nrf2磷酸化,提高抗氧化酶SOD活性,以减轻氧化应激导致的细胞凋亡<sup>[20]</sup>。

油酸(OA)是从熟地黄中分离出来的一种化合物,研究发现OA能通过Ras/有丝分裂原相关蛋白激酶/过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (Ras/MAPKs/PPAR- $\gamma$ )信号通路抑制氧化应激,其中MAPK是体内重要的调节因子,可调节多种下游途径、细胞凋亡和能量代谢,而Ras可以调节内质网依赖的ROS产生<sup>[21]</sup>。当Ras被激活时,结合在细胞膜上的纤维肉瘤蛋白(Raf)被激活,其可以直接磷酸化并引起丝裂原活化的细胞外信号调节激酶(MEK)的激活,形成Ras/MAPKs通路,接着下游的PPAR- $\gamma$ 通过核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)介导的信号转导通路,降低中性粒细胞释放的氧自由基水平,抑制氧化应激,从而减轻细胞损伤。而OA正是通过升高其关键因子Raf、Ras和PPAR- $\gamma$ 水平起到抗氧化作用。

综上所述,熟地黄可通过PI3K/Akt/Nrf2/HO-1信号通路、Ras/MAPKs/PPAR- $\gamma$ 信号通路来调节SOD、CAT、GSH-Px活力及Raf、Ras和PPAR- $\gamma$ 水平在治疗PD中起到抗氧化作用。

## 2.2 抑制单胺氧化酶(MAO)表达 PD最突出的

病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元变性死亡、纹状体中多巴胺含量减少,因此治疗的关键就在于增加多巴胺含量。MAO是一种复合酶,其含量升高会导致单胺类物质[如多巴胺(DA)、5-羟色胺(5-HT)]发生氧化脱氨反应<sup>[22]</sup>,使其失去活性,进一步使大脑神经递质代谢紊乱。因此要通过内源性和外源性的抑制MAO表达,增加多巴胺活性,提高多巴胺浓度,从而对多巴胺神经元起到保护作用。梓醇可以降低1-甲基4-苯基1,2,3,6四氢吡啶(MPTP)诱导的PD模型中星形胶质细胞中的MAO-B活性,从而减弱由强毒性1-甲基4-苯基1,2,3,6四氢吡啶离子(MPP<sup>+</sup>)诱导的神经毒性,进而起到保护中脑神经元的作用<sup>[23]</sup>。另外,梓醇的神经保护作用还能通过减弱线粒体功能障碍而发挥<sup>[24]</sup>,这也是梓醇的主要神经保护机制之一。曹凯等<sup>[25]</sup>研究发现熟地黄可以明显抑制MAO活性,起到保护多巴胺神经元的作用。此外,熟地黄的中药复方制剂也有抑制MAO释放的作用。薛剑等<sup>[26]</sup>运用百合地黄汤对SD大鼠干预,发现大鼠海马区MAO含量较模型组明显降低,提示其通过抑制MAO起到延缓PD进展的作用。卢思英等<sup>[27]</sup>运用育真熄风汤干预MPTP复制的PD小鼠模型,结果显示一氧化氮(NO)对小鼠多巴胺神经元产生神经毒性,而育真熄风汤可以抑制神经递质活性来保护多巴胺神经元。

综上所述,熟地黄可以通过抑制星形胶质细胞中的MAO-B活性、减弱线粒体功能障碍,来提高多巴胺水平,以实现多巴胺神经元的保护性作用。

## 2.3 降低兴奋性毒性 兴奋性氨基酸(EAA)与PD发生有密切联系,在中枢神经系统中,EAA主要包括L-谷氨酸(Glu)和L-天门冬氨酸(Asp),当EAA在黑质-纹状体内大量聚集时,能与突触后膜兴奋性氨基酸受体(NMDA)相结合,以致离子通道开放,使钙离子浓度升高,激活蛋白酶和磷脂酶,最终导致神经细胞死亡<sup>[28]</sup>。此外,细胞内钙离子增多时,还会激活一氧化氮合酶(NOS),使NO产生增加,进而大量释放氧自由基,促使氧化应激损伤发生<sup>[29]</sup>,进而损伤多巴胺神经元。

NF- $\kappa$ B和蛋白-1(AP-1)的激活是诱导型一氧化氮合酶(iNOS)信号转导通路的关键步骤,且Glu和其他Glu受体激动剂包括NMDA可以诱导AP-1的表达,从而释放大量的神经毒性。而毛蕊花糖苷可以通过有效干扰脂多糖诱导的巨噬细胞AP-1的激活,来阻断iNOS的转录,从而发挥更强的神经保护功能<sup>[30]</sup>。另外,还有研究发现毛蕊花糖苷也可以通过

调节钙离子、增强抗氧化防御系统、清除自由基活性及调控线粒体膜电位来减少细胞内ROS形成,对Glu诱导的神经毒性起到显著的神经保护作用<sup>[31]</sup>。大麻素CB1受体(CB1R)是参与调节多巴胺神经元功能的重要受体<sup>[32]</sup>,多聚集在Glu神经元末梢,对于多巴胺受体激动后的下游信号通路也有重要调节作用。以熟地黄为君药的复方地黄方可以通过上调大鼠纹状体内CB1R表达,进而抑制Glu的释放,起到减轻神经兴奋性毒性的作用<sup>[33]</sup>。 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)是大脑内的重要抑制性递质,对调节脑内基底神经节-丘脑-皮层环路的兴奋-抑制平衡起到重要作用。复方地黄方也可以通过增加GABA合成,抑制Glu对神经元的兴奋作用,从而降低兴奋性毒性对神经元的损伤<sup>[34]</sup>。g0/g1转换调节蛋白3(FosB)蛋白是一种由FosB基因选择性剪切编码生成的蛋白,其表达水平与多巴胺受体含量密切相关。研究发现复方地黄方可能通过调节基底神经环路,减少纹状体区强啡肽原(PDyn)的表达,从而降低FosB mRNA和蛋白的表达,减轻神经毒性,缓解PD的发生发展<sup>[35]</sup>。

综上所述,熟地黄能通过调控iNOS信号通路激活NF- $\kappa$ B和AP-1、上调CB1R及GABA表达、抑制FosB水平等起到遏制兴奋性毒性的作用。

**2.4 抑制细胞凋亡** 细胞凋亡(APO)即各种因素激活细胞死亡程序而导致的细胞死亡过程。在PD发病过程中,由于多巴胺能神经元内外环境发生变化,一些凋亡相关基因通过调控细胞死亡信号通路而导致多巴胺神经元死亡。凋亡相关基因主要有Caspase-3、B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)和Bcl-2相关X蛋白(Bax)等,其中Bcl-2与Bax的比例已被证实是决定细胞凋亡抑制作用强弱的关键因素<sup>[36]</sup>,维持Bax和Bcl-2水平平衡是细胞存活的关键<sup>[37]</sup>。

糖原合成酶激酶 $\beta$ (GSK3 $\beta$ )是一种多功能丝氨酸,与细胞凋亡密切相关,近年来常被选择作为治疗PD的重要靶点。研究发现复方地黄方可能通过调控GSK3 $\beta$ 信号通路,抑制GSK3 $\beta$ 蛋白激活,从而减少 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)磷酸化, $\beta$ -catenin与结合蛋白激发下游的 $\alpha$ -syn,使 $\alpha$ -syn减少聚集,减弱细胞凋亡,进而缓解PD症状<sup>[38]</sup>。PI3K/Akt是细胞内一种重要信号转导通路,参与调节细胞分化和凋亡过程。复方地黄颗粒可以激活PI3K/Akt通路,PI3K激活后促使Akt发生磷酸化,活化的Akt促进其下游Bcl-2表达水平增加,从而抑制凋亡发生<sup>[39]</sup>。此外,复方地黄颗粒也被证实可以介导c-Jun氨基末

端激酶/转录激活蛋白-1(JNK/AP-1)通路,通过降低6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的PD大鼠的Bcl-2与Bax比例,减少Caspase-3细胞数量,进而抑制JNK下游转录因子AP-1表达,来减少PD大鼠黑质纹状体的细胞凋亡<sup>[40]</sup>。通过体外神经退行性变的实验发现梓醇可以抑制细胞凋亡。

梓醇可以介导钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶II(CaMK II)依赖的细胞凋亡信号调节激酶1/c-Jun氨基末端激酶/p38丝裂原活化蛋白激酶(ASK-1/JNK/p38 MAPK)信号通路,这条通路由CaMK II磷酸化启动,导致Ca<sup>2+</sup>流入神经元,随后激活其他蛋白激酶,如ASK-1、JNK和p38 MAPK。而梓醇能刺激促凋亡蛋白Bcl-2蛋白表达,显著降低Bax/Bcl-2蛋白比值,减弱Ca<sup>2+</sup>浓度,从而下调CaMK磷酸化水平。另外,还可以降低Bax从细胞质向线粒体外膜的易位,最终介导抗细胞凋亡<sup>[41]</sup>。毛蕊花糖苷也可以通过上调Bcl-2蛋白表达、降低Bax和Caspase-3蛋白表达来抑制神经细胞凋亡<sup>[42]</sup>。松果菊苷是熟地黄中分离出的一种苯乙醇苷类化合物,卢仁睿等<sup>[43]</sup>研究发现其可以通过调节线粒体凋亡信号通路,有效抑制皮质醇诱导的细胞Bcl-2/Bax表达,并降低Caspase-3水平,从而减低细胞凋亡水平。

综上所述,熟地黄能通过GSK3 $\beta$ 、PI3K/Akt、JNK/AP-1、ASK-1/JNK/p38 MAPK等信号通路来调节Bcl-2、Bax/Bcl-2、Caspase-3等相关凋亡蛋白表达水平,减少细胞凋亡,起到保护多巴胺神经元活性的作用。熟地黄抑制细胞凋亡的作用机制见图1。

**2.5 调节神经营养因子(NTF)表达** NTF是一类调节神经元生长凋亡的肽类物质,可以促进神经元存活、生长、再生,类型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)、睫状神经生长因子(CNTF)、神经生长因子(NGF)、中脑星形胶质细胞源性神经营养因子(MANF)及成纤维细胞生长因子(FGF)等。PD的发生正是由于多巴胺能神经元变性坏死所致,而NTF可以通过营养作用促进损伤神经元修复和再生,进而减少神经细胞凋亡和促进轴突再生,发挥治疗PD的作用<sup>[44]</sup>。

GDNF是一种由星形胶质细胞分泌的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)神经元数量,改善黑质纹状体功能,被认为是PD治疗中最有前途的营养因子。松果菊苷能增加GDNF表达,将高表达GDNF基因的星形胶质细胞植入PD动物模型的纹状体内,对MPTP诱导的PD小鼠多巴胺能神经元损伤具有保

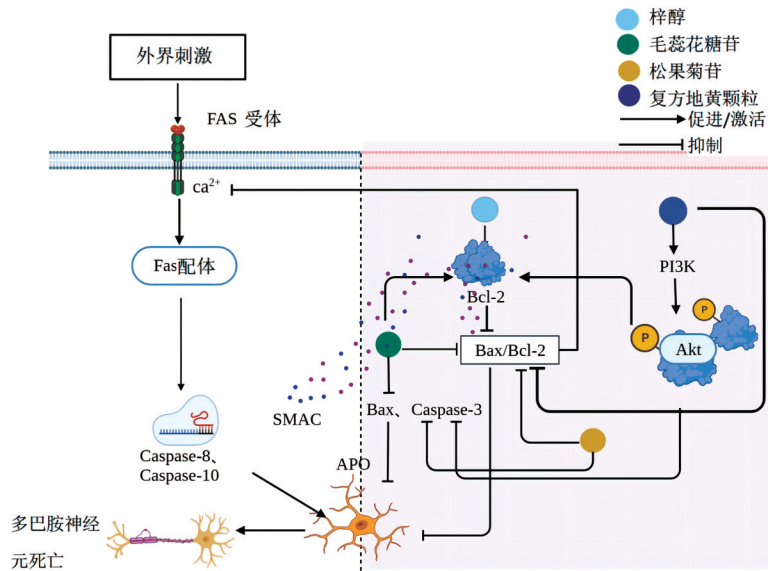


图1 熟地黄抑制细胞凋亡的作用机制  
Fig. 1 Inhibitory mechanism of Rehmannia glutinosa on apoptosis

护作用<sup>[45]</sup>。其成分以熟地黄为主的复方地黄颗粒也可以升高GDNF、NGF、BDNF及其受体原肌球蛋白受体激酶(Trk)A、TrkB、GDNF家族受体(GFR- $\alpha$ 1)蛋白表达,以促进神经元生长发育,维持脑内正常功能<sup>[46-47]</sup>。还有毛蕊花糖苷也可以引起小鼠脑组织中NGF和BDNF表达水平升高<sup>[48]</sup>。MANF是一种新型营养因子,多表达于内质网上。研究发现松果菊苷能通过调节内质网应激未折叠蛋白反应,降低其葡萄糖调节蛋白78(GRPR78)表达,从而诱导MANF蛋白表达升高,以促进细胞存活,改善PD运动障碍<sup>[49]</sup>。

综上所述,熟地黄及其复方可以通过介导TH神经元、内质网应激来提高GDNF、NGF、BDNF、MANF等神经营养因子表达,提示熟地黄有明显的多巴胺神经元保护作用。

**2.6 调控小胶质细胞,抑制炎症因子释放** 研究发现,中脑黑质多巴胺能神经元丢失与胶质细胞激活密切相关,小胶质细胞是中枢神经系统重要的免疫细胞,在病理状态下,小胶质细胞受到活化,释放一系列促炎因子如白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6及肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 等,对多巴胺神经元造成神经损伤。因此小胶质细胞介导的炎症反应被认为是PD的治疗的新靶向<sup>[50]</sup>。

地黄苷D是从熟地黄中分离得到的一种环烯醚萜苷类化合物,王慧慧等<sup>[51]</sup>发现地黄苷D可以有效抑制小胶质细胞由抗炎M2型转化为促炎M1型,降低细胞内iNOS、IL-6、IL-1 $\beta$ 等炎症因子释放。2,5二羟基苯乙酮(DHAP)也是从熟地黄中分离出的

生物活性物,具有显著的抗炎活性。DHAP通过抑制iNOS表达,显著减少NO产生,并通过下调脂多糖诱导的巨噬细胞mRNA表达,从而降低促炎细胞因子TNF- $\alpha$ 和IL-6的水平。而且DHAP还能有效抑制脂多糖诱导细胞外信号相关激酶(ERK)1/2的磷酸化和NF- $\kappa$ B p65的核易位。这些结果表明,DHAP通过调节炎症介质的合成而具有潜在的抗炎活性<sup>[52]</sup>。另外,中药复方地黄饮子也能通过阻断细胞因子IL-1 $\alpha$ 和TNF- $\alpha$ 受体,来调节IL-1 $\alpha$ 和TNF- $\alpha$ 过度表达,降低小胶质细胞活性<sup>[53]</sup>。

松果菊苷能逆转MPTP诱导的PD亚急性模型小鼠中脑星形胶质细胞、小胶质细胞活化及减少血清和中脑炎症因子的释放,从而抑制多巴胺神经元凋亡<sup>[54]</sup>。CX3趋化因子受体1(CX3CR1)是小胶质细胞中关键的免疫检查点之一,能特异性激活小胶质细胞。张彦红等<sup>[55]</sup>通过腹腔注射松果菊苷干预,发现松果菊苷还能在一定程度上上调TH表达水平与抑制CX3CR1表达,进而抑制小胶质细胞激活。NF- $\kappa$ B信号通路是调控炎症反应的重要通路,NF- $\kappa$ B因子受抑制蛋白I $\kappa$ B蛋白家族调节,当机体受到刺激时,促炎因子可迅速启动 $\kappa$ B抑制因子激酶 $\beta$ (IKK $\beta$ ),通过磷酸化I $\kappa$ B来激活NF- $\kappa$ B经典信号通路<sup>[56]</sup>。毛蕊花糖苷可以通过NF- $\kappa$ B信号通路,抑制其上游蛋白IKK $\beta$ 和I $\kappa$ B磷酸化,减少NF- $\kappa$ B p65蛋白激活,进而显著降低炎症因子NO、IL-6和TNF- $\alpha$ 含量,抑制炎症相关蛋白iNOS和环氧合酶-2(COX-2)的表达,以发挥其显著的抗炎作用<sup>[57]</sup>。

综上所述,熟地黄可以介导NF- $\kappa$ B信号通路,

干预 CX3CR1 表达,来抑制小胶质细胞向 M1 型转化,进而减少 IL-6、IL-1 $\beta$  及 TNF- $\alpha$  等促炎因子释放。

**2.7 调节自噬活性** 越来越多研究表明自噬活性调节与 PD 发病密切相关。自噬是一种正常的生物过程和细胞保护机制,具有清除受损蛋白质的作用,对维持细胞稳态和应激平衡具有重要作用,可以通过上调分子伴侣介导的自噬(CMA)表达,进而降低  $\alpha$ -syn 水平,减少神经细胞死亡。此外,还有 PTEN 诱导激酶 1(PINK1)、E3 泛素连接酶(parkin) 等基因在线粒体自噬中发挥重要作用。

微管相关蛋白 1 轻链 3(LC3)是线粒体自噬水平的重要标志物之一。何建成<sup>[58]</sup>研究发现复方地黄颗粒能显著升高微管相关蛋白 1 轻链 3 II/微管相关蛋白 1 轻链 3 I (LC3 II/LC3 I),提示其通过调节

自噬水平起到治疗 PD 的作用。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)是参与自噬和凋亡的重要蛋白。毛蕊花糖苷可以减少自噬体形成,通过升高 LC3 II 和 p62 等自噬标志物来激活 mTOR 通路,进而维持自噬平衡来保护细胞元<sup>[59]</sup>。通过一项网络药理学和实验研究发现毛蕊花糖苷诱导的自噬依赖于腺苷酸激活蛋白激酶(AMPK)磷酸化功能,是一种安全、有效的线粒体吞噬诱导剂,提示促进自噬是一种很有前景的治疗 PD 的策略<sup>[60]</sup>。

综上所述,熟地黄调节自噬活性是通过升高 LC3 II/LC3 I 值,调节 LC3 II 和 p62 水平来介导 mTOR 通路,从而起到神经保护作用。现将熟地黄有效活性成分及中药复方治疗 PD 的作用机制进行归纳总结,见表 1 和表 2。

表 1 熟地黄有效成分治疗 PD 作用机制

Table 1 Mechanism of action of active ingredients of Radix Rehmanniae in treatment of PD

成分	分类	作用机制	参考文献
甾甾醇	植物甾醇	抑制 ROS 释放、提高线粒体跨膜电位	[15-16]
$\beta$ -谷甾醇	四环三帖类		
熟地黄多糖	糖类	提高 SOD、CAT、GSH-Px 水平、抗氧化应激	[17]
梓醇	环烯醚萜类	调控 PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 信号通路	[20]
		抑制 MAO 活性	[23]
		减轻线粒体功能障碍	[24]
		调控 ASK-1/JNK/p38 信号通路、抑制细胞凋亡	[41]
油酸	脂肪酸	调控 Ras/MAPKs/PPAR- $\gamma$ 信号通路	[21]
毛蕊花糖苷	苯乙醇类	调节 Nrf2、ERK 表达、介导 PI3K/Akt 信号通路	[19]
		调节 AP-1 表达、降低兴奋性毒性	[30]
		调节 Bcl-2、Bax、Caspase-3 表达、抑制细胞凋亡	[42]
		促进 NGF、BDNF 表达、调节神经营养因子	[48]
		调控 NF- $\kappa$ B 信号通路、抑制 NO、IL-6 及 TNF- $\alpha$ 表达	[57]
		调节 mTOR 通路、维持自噬平衡	[59]
松果菊苷	苯乙醇类	调节 Bcl-2/Bax 表达、抑制细胞凋亡	[43]
		提高 GDNF 表达、保护多巴胺能神经元	[45]
		促进 MANF 蛋白表达	[49]
		抑制小胶质细胞活化	[54]
		调节 TH、CX3CR1 表达	[55]
地黄苷 D	环烯醚萜类	调节 iNOS、IL-6、IL-1 $\beta$ 表达	[51]
2,5-二羟基苯乙酮	酚类	调节 iNOS、TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达	[52]

### 3 结语与展望

PD 作为继心脑血管疾病及肿瘤之后的危害人类健康的第三大疾病,其患病率仍在逐年上升。熟地黄作为治疗 PD 的高频中药,是著名的四大怀药之一,其药理作用广泛,梳理总结发现苯乙醇类化

合物毛蕊花糖苷及松果菊苷尤其可介导多种受体分子及信号通路,起到多途径、多环节、多靶点治疗 PD 的作用,在干预 PD 上显示出巨大潜力。

本文总结分析得出熟地黄主要通过抗氧化应激反应、抑制单胺氧化酶(MAO)表达、降低兴奋性

表2 熟地黄中药复方治疗PD作用机制

Table 2 Mechanism of action of herbal compound of Radix Rehmanniae in treatment of PD

中药复方	作用机制	参考文献
百合地黄汤	抑制MAO表达	[26]
育真熄风汤	调节神经递质活性	[27]
复方地黄方	调节CB1R表达、减轻神经兴奋性毒性	[33]
	提高GABA表达	[34]
	调节基底神经环路、减少PDyn表达	[35]
	调控GSK3 $\beta$ 信号通路、抑制细胞凋亡	[38]
复方地黄颗粒	调控PI3K/Akt信号通路	[39]
	调控JNK/AP-1信号通路	[40]
	调节GDNF、NGF、BDNF表达	[46]
	升高LC3 II/LC3 I值、调节自噬活性	[58]
地黄饮子	调节IL-1 $\alpha$ 和TNF- $\alpha$ 表达	[53]

毒性、抑制细胞凋亡、调节神经营养因子表达、抑制促炎因子释放及调节自噬活性这几方面发挥治疗PD的作用,其作用机制虽广泛,但仍存在一些问题和局限,如涉及的调控分子、信号通路较为复杂,且各通路相互交叉影响,其关键调控靶点尚不明确,缺乏系统的机制梳理分析;另外其相关研究多为动物及细胞研究,临床研究相对较少,而要深入研究熟地黄治疗PD的机制,临床研究不可缺少,因此未来要广泛开展随机临床试验以进一步验证熟地黄对PD患者的有效性,并深入探究其他环烯醚萜类、紫罗兰酮类及苯乙醇类等具有药用价值的化合物治疗PD的相关机制,进一步对熟地黄中能治疗PD的化学成分进行挖掘,尤其是熟地黄的有效水溶性成分。同时由于熟地黄是鲜地黄或生地黄加工炮制而成,炮制过程中某些化学成分也发生改变,因此也要探索最佳炮制方法及时间,以避免有效成分分解破坏,从而确保质量控制。对于熟地黄活性成分的提取技术,如水提醇沉法、超声波提取法等技术日渐完善,日后可通过动物实验研究进一步证实不同提取方法对神经功能的影响,为熟地黄的进一步开发利用及治疗PD的相关研究提供新方向。

[参考文献]

[1] JANKOVIC J. Pathogenesis-targeted therapeutic strategies in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(1):41-44.  
 [2] 张辉,王运良. 帕金森病的发病机制及治疗进展[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2021, 24(15):1371-1380.  
 [3] 沈凡艺,陈子方,吴海妹,等. 帕金森病发病机制研究

进展[J]. *中国民族民间医药*, 2020, 29(22):60-64.  
 [4] 史宝燕,李彦,李玥. 中西药联合治疗帕金森病的研究进展[J]. *中国药事*, 2021, 35(11):1269-1275.  
 [5] 李琳,张瑞,索小燕,等. 左旋多巴联合普拉克索治疗帕金森病的临床效果及对患者UPDRS评分的影响[J]. *临床医学研究与实践*, 2021, 6(21):80-82.  
 [6] 王庆庆,彭伟. 中医药治疗帕金森病研究概况[J]. *实用中医内科杂志*, 2020, 34(10):37-39.  
 [7] 郝文杰,钱南南,杨文明,等. 基于数据挖掘探究中药治疗帕金森病用药规律[J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(4):143-147.  
 [8] 张丽萍,裘辉,陆佳宁,等. 基于数据挖掘分析裘昌林治疗帕金森病(颤证)用药经验[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2017, 27(10):898-901.  
 [9] 孙忠义,彭伟. 基于数据挖掘的中医药治疗帕金森病用药规律研究[J]. *实用心脑血管病杂志*, 2017, 25(5):83-86.  
 [10] 李鹏,刘瑛丽,骆彤,等. 基于网络药理学熟地黄治疗帕金森病的作用机制研究[J]. *广西医学*, 2020, 42(23):3072-3078.  
 [11] 毕殿勇,张蕾,王利. 何建成辨治帕金森病情志异常经验[J]. *中医文献杂志*, 2020, 38(4):47-49, 52.  
 [12] 刘小可,叶品良,陈翼,等. 《辨证录》熟地用药特点分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(11):1699-1701.  
 [13] 胡广操. 张景岳应用熟地的规律及其现代运用研究[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2019.  
 [14] 陈思琦,李佳欣,吴鑫宇,等. 熟地黄的药理学研究进展[J]. *化学工程师*, 2019, 33(11):46-50.  
 [15] SHI C, WU F, ZHU X C, et al. Incorporation of beta-sitosterol into the membrane increases resistance to oxidative stress and lipid peroxidation via estrogen receptor-mediated PI3K/GSK3 $\beta$  signaling[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(3):2538-2544.  
 [16] SHI C, WU F, XU J. Incorporation of  $\beta$ -sitosterol into mitochondrial membrane enhances mitochondrial function by promoting inner mitochondrial membrane fluidity [J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2013, 45(3):301-305.  
 [17] 苗明三,孙艳红,方晓艳. (怀)熟地黄多糖抗氧化作用[J]. *中国中医药信息杂志*, 2002, 9(10):32-33.  
 [18] 胡建燃,李平,王俊瑶. 熟地黄多糖的提取及其体外抗氧化活性研究[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(12):37-41.  
 [19] WANG H Q, XU Y X, ZHU C Q. Upregulation of heme oxygenase-1 by acteoside through ERK and PI3 K/Akt pathway confer neuroprotection against beta-amyloid-induced neurotoxicity[J]. *Neurotox Res*,

- 2012,21(4):368-378.
- [20] WU X, WANG J, SONG L, et al. Catalpol weakens depressive-like behavior in mice with streptozotocin-induced hyperglycemia via PI3K/Akt/Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Neuroscience*, 2021, 473: 102-118.
- [21] ZHANG B, ZENG M, WANG Y, et al. Oleic acid alleviates LPS-induced acute kidney injury by restraining inflammation and oxidative stress via the Ras/MAPKs/PPAR- $\gamma$  signaling pathway [J]. *Phytomedicine*, 2022, 94: 153818.
- [22] 张娜. 单胺氧化酶抑制剂治疗神经退行性疾病的研究进展[J]. *医学理论与实践*, 2015(13): 1713-1715, 1718.
- [23] BI J, WANG X B, CHEN L, et al. Catalpol protects mesencephalic neurons against MPTP induced neurotoxicity via attenuation of mitochondrial dysfunction and MAO-B activity[J]. *Toxicol In Vitro*, 2008, 22(8): 1883-1889.
- [24] CADENAS E, DAVIES K J. Mitochondrial free radical generation, oxidative stress, and aging[J]. *Free Radic Biol Med*, 2000, 29(3/4): 222-230.
- [25] 曹凯, 刘永平, 李素婷, 等. 熟地、菊花、山药、牛膝等四大怀药对小鼠脑线粒体单胺氧化酶活性的影响[J]. *中国老年学杂志*, 1998(2): 39-40.
- [26] 薛剑, 李冀. 百合地黄汤对抑郁模型大鼠行为及海马内单胺类神经递质和单胺氧化酶含量的影响[J]. *中医药学报*, 2018, 46(1): 109-111.
- [27] 卢思英, 党晓伟, 李建, 等. 育真熄风汤对拟帕金森小鼠脑内 nNOS 和 iNOS 的影响[J]. *重庆医学*, 2015, 44(34): 4768-4770.
- [28] 梁建庆, 何建成. 复方地黄颗粒和毛蕊花糖苷治疗帕金森病模型大鼠的作用靶标研究[J]. *解放军医学杂志*, 2018, 43(8): 641-646.
- [29] 罗瑞静, 何建成. 兴奋性氨基酸与帕金森病研究进展[J]. *医学研究杂志*, 2010, 39(10): 13-15.
- [30] LEE J Y, WOO E R, KANG K W. Inhibition of lipopolysaccharide-inducible nitric oxide synthase expression by acteoside through blocking of AP-1 activation [J]. *J Ethnopharmacol*, 2005, 97(3): 561-566.
- [31] KOO K A, KIM S H, OH T H, et al. Acteoside and its aglycones protect primary cultures of rat cortical cells from glutamate-induced excitotoxicity [J]. *Life Sci*, 2006, 79(7): 709-716.
- [32] 马雅萍, 宋璐, 刘振国. 大麻素受体 1 在帕金森病大鼠基底节表达的研究[J]. *中国临床神经科学*, 2008, 16(3): 231-236.
- [33] 滕龙, 洪芳, 何建成. 阴虚动风证帕金森病异动症大鼠大麻素 CB1 受体变化及复方地黄方的干预作用[J]. *中国实验动物学报*, 2016, 24(1): 31-36.
- [34] 张晨光, 何建成. 阴虚动风证帕金森病 LID 大鼠氨基酸变化的动态研究及复方地黄方的干预作用[J]. *西安交通大学学报: 医学版*, 2012, 33(4): 501-506.
- [35] 滕龙, 洪芳, 何建成. 中药复方地黄方对帕金森病异动症模型大鼠  $\Delta$ FosB mRNA 及蛋白表达的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(10): 4403-4406.
- [36] LIU N, ZHENG Y, ZHU Y, et al. Selective impairment of CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells by paclitaxel is explained by Bcl-2/Bax mediated apoptosis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2011, 11(2): 212-219.
- [37] MARTINOU J C, YOULE R J. Mitochondria in apoptosis: Bcl-2 family members and mitochondrial dynamics[J]. *Dev Cell*, 2011, 21(1): 92-101.
- [38] 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.
- [39] 胡聃, 滕龙, 洪芳, 等. 复方地黄颗粒对阴虚动风证帕金森病大鼠纹状体细胞凋亡及 PI3K/Akt 信号通路的影响[J]. *临床和实验医学杂志*, 2019, 18(3): 240-245.
- [40] WANG L, YANG Y F, CHEN L, et al. Compound dihuang granule inhibits nigrostriatal pathway apoptosis in Parkinson's disease by suppressing the JNK/AP-1 pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 621359.
- [41] CHEN W, LI X, JIA L Q, et al. Neuroprotective activities of catalpol against CaMK II -dependent apoptosis induced by LPS in PC12 cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2013, 169(5): 1140-1152.
- [42] XIA D, ZHANG Z, ZHAO Y. Acteoside attenuates oxidative stress and neuronal apoptosis in rats with focal cerebral ischemia-reperfusion injury [J]. *Biol Pharm Bull*, 2018, 41(11): 1645-1651.
- [43] 王慧慧, 卢仁睿, 张莉, 等. 地黄中松果菊苷对皮质酮诱导 PC-12 细胞凋亡的抑制作用及机制研究[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(18): 2447-2450.
- [44] 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.
- [45] LIANG Y, CHEN C, XIA B, et al. Neuroprotective effect of echinacoside in subacute mouse model of Parkinson's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4379639.
- [46] 胡聃, 周吉, 何建成. 复方地黄颗粒对阴虚动风证帕金森病大鼠胶质细胞源性神经营养因子的影响

- [J]. 世界临床药物, 2017, 38(10): 693-697.
- [47] 梁建庆, 何建成. 复方地黄颗粒对阴虚动风证帕金森病模型大鼠神经营养因子及其受体的影响[J]. 解放军医学杂志, 2018, 43(8): 647-651.
- [48] 高莉, 彭晓明, 霍仕霞, 等. 类叶升麻苷增强致亚急性衰老小鼠脑组织神经营养因子3的表达[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2014, 30(10): 1022-1025, 1029.
- [49] 陈乃洁, 钟佳男, 唐岚芳, 等. 松果菊苷对帕金森病模型大鼠纹状体 GRP78 及 MANF 表达的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2020, 18(2): 244-246.
- [50] BARTELS T, DE SCHEPPER S, HONG S. Microglia modulate neurodegeneration in Alzheimer's and Parkinson's diseases [J]. *Science*, 2020, 370 (6512): 66-69.
- [51] 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.
- [52] HAN Y, JUNG H W, LEE J Y, et al. 2, 5-dihydroxyacetophenone isolated from *Rehmannia Radix Preparata* inhibits inflammatory responses in lipopolysaccharide-stimulated RAW264. 7 macrophages[J]. *J Med Food*, 2012, 15(6): 505-510.
- [53] 宋琳. 地黄饮子改善痴呆大鼠学习记忆及其防治 AD 作用机理的实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2005.
- [54] LIANG Y, CHEN C, XIA B, et al. Neuroprotective effect of echinacoside in subacute mouse model of Parkinson's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019: 4379639.
- [55] 张彦红, 刘美玲, 朱磊, 等. 松果菊苷抑制 MPTP 诱导的帕金森病模型小鼠神经胶质细胞激活及其机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(1): 36-43.
- [56] 伏江龙, 杨雪, 万宛若, 等. 中药单体通过 NF- $\kappa$ B 通路防治动脉粥样硬化研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17): 195-208.
- [57] 宋小敏, 廖理曦, 董馨, 等. 毛蕊花糖苷抑制脂多糖诱导的 BV-2 小胶质细胞炎症反应及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2016, 41(13): 2506-2510.
- [58] 何建成. 自噬与帕金森病及中药干预研究[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(6): 1-4.
- [59] WEI W, LU M, LAN X, et al. Neuroprotective effect of Verbascoside on hypoxic-ischemic brain damage in neonatal rat [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 711: 134415.
- [60] AIMAITI M, WUMAIER A, AISA Y, et al. Acteoside exerts neuroprotection effects in the model of Parkinson's disease via inducing autophagy: Network pharmacology and experimental study [J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 903: 174136.

[责任编辑 周冰冰]