

地黄饮子防治阿尔茨海默症和帕金森病的研究进展*

任金凤^{1,2}, 刘晓语^{1,2}, 游录妍^{1,2}, 曲远均³, 陈丹², 张浩^{2,4,5},
魏盛^{2,4,5**}, 耿希文^{2,4,5**}

(1. 山东中医药大学中医药创新研究院 济南 250355; 2. 山东中医药大学中医药与脑科学交叉学科研究平台 济南 250355; 3. 山东中医药大学附属医院药学部 济南 250355; 4. 山东中医药大学中医药经典理论教育部重点实验室 济南 250355; 5. 国家中医药管理局高水平中医药重点学科中医基础理论学科 济南 250355)

摘要:神经退行性疾病是一类以特异性种类神经元丢失和进行性的病程发展为主要特征的疾病,主要代表有阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)和帕金森病(Parkinson disease, PD)等。该类疾病由于症状棘手且病情不可逆,给患者带来极大的身体和心理负担,严重困扰其正常生活。在治疗方面,目前临床尚无AD的特效疗法,而PD的一线治疗药物也存在极大的局限性。中医理论认为,肾主骨生髓通于脑,在临床病证分型中,由肾虚髓减导致的过早衰老、神疲健忘、肢体震颤等被认为是这类疾病的主要病机。地黄饮子出自《圣济总录》,在古籍中被记载为是滋补肾阴、填补肾阳的良方,且临床数据表明该方对证干预肾精亏虚引发的神经退行性疾病疗效显著。现代研究表明,其作用机制涉及抑制炎症反应、调节线粒体自噬、逆转下丘脑-垂体-肾上腺轴异常与神经保护等方面,且该方中主要有效成分包括马钱苷、松果菊苷、五味子醇甲等。本文旨在对AD和PD的中医病因病机进行探讨,围绕近年地黄饮子治疗这两种疾病的临床疗效、作用机制、有效成分进行梳理,总结并分析地黄饮子在神经退行性疾病中的研究现状,为该复方后续深入的临床及机制研究提供方向和参考。

关键词:地黄饮子 阿尔茨海默症 帕金森病 肾精亏虚 药理机制 有效成分

doi: 10.11842/wst.20230710001 中图分类号: R285 文献标识码: A

以认知障碍为主的阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)和以肢体震颤为主的帕金森病(Parkinson's disease, PD)是发病率最高的神经退行性疾病^[1]。该类疾病的患病人群以老年人居多^[2],全国患病率约为1.7%,呈逐年递增趋势,且治愈率低,症状难治棘手,不仅给社会医疗体系带来经济负担,还给患者正常生活带来极大困扰。目前,在临床上,针对AD尚无特效的治疗手段,通常使用的乙酰胆碱酯酶抑制

剂药物,由于其疗效不佳和伴随的副作用,在实际应用中存在很大局限性^[3]。目前PD的一线治疗药物仍为单胺氧化酶抑制剂、外源性多巴胺补充剂或多巴胺受体激动剂等药物。大量临床经验表明其副作用明显,且存在异动症、“开关效应”等严重问题^[4]。中医理论在上述两种神经退行性疾病的发病病因病机及临床对证治疗中有着独特的认识,且中药复方干预该类病证也显示出独特的临床优势。

收稿日期:2023-07-10

修回日期:2023-08-31

* 国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(82004078):PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬在帕金森病肾精亏虚证及地黄饮子治疗中的作用机制研究,负责人:耿希文;山东省自然科学基金委员会培育项目(ZR2021LZY018):中药活性成分丹皮酚防治肿瘤免疫疗法焦虑样情绪障碍机制研究,负责人:耿希文;山东省教育厅泰山学者工程专项(tsqn202211137):中医学,负责人:魏盛。

** 通讯作者:耿希文,副教授,硕士生导师,主要研究方向:情志病证神经环路及中药干预机制;魏盛,教授,博士生导师,主要研究方向:中医情志病证的脑环路基础和中医药干预机制。

本文旨在对以AD和PD为代表的神经退行性疾病的中医学病因病机进行探讨,围绕地黄饮子对上述两种疾病的临床疗效、作用机制及有效成分进行综述。通过系统性梳理地黄饮子在神经退行性疾病中的研究现状,以期为该复方后续深入的临床及机制研究提供方向和参考。

1 病因病机及治法治则

1.1 病因病机

中医学把AD描述为“痴呆”,《医林改错·脑髓说》中云:“高年无记性者,脑髓渐空,年老气血不足,脑髓失养,发为痴呆”,其病因主要是年老体衰、脑髓失养,病位在脑,与肝、心、肾密切相关,尤其是肾脏^[5]。肝阴不足,风阳上扰,则神明被阻;心受病,则意识不清,心神不宁易健忘;肾虚则髓海化生不足,神明失养,多见痴呆。

PD在中医中可归属于“颤症”“振掉”。病位在脑,发于四肢筋脉,与肝、肾三脏密切相关。PD为本虚标实之症,本虚为肝肾阴虚,筋脉失荣。《素问·脉要精微论》:“骨者髓之府,不能久立,行则振掉,骨将惫矣”。标实为肝风内动,瘀血闭塞、痰浊内停。病机十九条云:“诸风掉眩,皆属于肝。”

由前所述,AD与PD都与肝、脾肾相关,且为本虚标实之症。虽然两者“标实”不同,但本虚都与“肾虚髓减”休戚相关。肾主骨,生髓,通于脑。肾精不足,致髓化生乏源,故见神明失养,痴呆健忘;下元虚衰,筋骨失养,故痿软乏力,甚则足废不能用。

1.2 治法治则

基于上述病机,AD的治疗多见滋肝潜阳、养心安神、补肾填精。滋肝潜阳,则肝阴充足,无风阳上扰,神清志明;养心安神,则心气充足,神有所居;补肾填精,则髓海化生有源,脑髓充足。而PD的治疗当以养肝熄风,填精补肾为主。肝脏调和则内风止,振掉息;填精补肾则筋骨有所荣,故强健有力,震颤自消。

由于两种疾病老年患者居多,故两者共同病机“肾消髓减”在临床更为常见,治当填补肾精,使髓海得以化生。而出自《圣济总录》的地黄饮子,上下兼治,有补肾填精之效,其加减方被广泛用于临床AD和PD的治疗。地黄饮子2018年被列为古代经典名方(第一批)之一,国家中医药管理局于2022年明确并规范了该方的关键信息:主治喑痹证,即足废不能用,舌

强不能言。这与神经退行性疾病的典型症状“记忆功能障碍、运动障碍及认知缺陷”高度契合^[6]。该方组成含有熟地黄、肉苁蓉、山茱萸、巴戟天、石斛、炮附子、麦冬、五味子、茯苓、肉桂、石菖蒲、远志、薄荷、大枣、生姜。

2 地黄饮子防治AD研究进展

AD是发病率最高的神经退行性疾病,目前全球约有4700万患者,预计2050年患病人数将达到1.31亿^[7]。该病临床表现为记忆损害、语言功能障碍、认知能力受限、执行能力减弱等。

2.1 临床疗效研究

地黄饮子在临床被广泛用于AD记忆衰退,空间认知障碍及其他伴随症状的治疗,且临床实验数据表明效果显著。在认知障碍方面:张娜等^[8]、贾茜等^[9]将收集到的门诊部及住院患者分为中药治疗组和西药治疗组两组进行临床观察,通过对比分析两组患者的简易精神状态检查量表、蒙特利尔认知评测量表及日常生活活动力量表评分变化,锁定了地黄饮子可以显著改善AD患者的认知功能;姚爱娜等^[10]通过临床观察48名AD患者,阐明地黄饮子联合针刺百会穴治疗效果明显且远期效果理想。在AD的伴随症状方面:左琴晶^[11]收AD并发抑郁患者56例,分为地黄饮子组和舍曲林组、进行治疗与Hamilton抑郁量表评分,最终提出地黄饮子可以治疗AD伴发抑郁的患者,且疗效优于曲舍林。以上临床试验的数据表明,地黄饮子不仅可以治疗AD,还对其伴发抑郁有很好的疗效,且用地黄饮子治疗的远期效果更好。

2.2 作用机制研究

随着研究的进展,AD较为公认的发病机制主要包括中枢胆碱能受损、 β 淀粉样蛋白沉积、微管相关蛋白-tau蛋白异常、基因突变、免疫力减退等。目前,关于地黄饮子治疗AD的机制涉及炎症、线粒体保护及 β -淀粉样蛋白的生成、突触结构功能改善等方面。在炎症方面,地黄饮子可通过调控蛋白激酶R样内质网激酶/真核细胞起始因子2 α 通路、Toll样受体4/衔接蛋白髓样分化因子/核转录因子- κ B信号通路来改善AD小鼠脑内炎症微环境,从而改善AD的认知功能障碍;在线粒体保护方面,地黄饮子通过激活AD大鼠脑组织CREB/PGC-1 α 信号通路,提高线粒体生物合成能力、增强线粒体呼吸链酶活性,进而改善记忆能力^[12];

在 β -淀粉样蛋白生成方面,地黄饮子可以通过抑制 β 淀粉样前体蛋白的裂解过程,从而降低 β -淀粉样蛋白在大脑中的沉积量^[13];在突触改善方面,地黄饮子通过增强星形胶质细胞的谷氨酸再摄取功能,改善突触结构与功能^[14]。除实验研究外,亦有学者通过网络药理学及细胞凋亡网络对地黄饮子改善AD的作用机制展开探讨,认为地黄饮子可以调控丝裂原活化蛋白激酶信号通路、Jun 氨基末端激酶/c-Jun 氨基末端激酶信号通路等来抑制凋亡蛋白的表达^[15];影响肿瘤坏死因子信号通路、神经营养信号通路、雌激素信号通路发挥治疗作用^[16]。

通过上述证据发现,地黄饮子改善AD异常行为,可能通过调控某些特定细胞内信号通路来实现。这些药物干预机制的研究,在一定程度上解释了地黄饮子对于AD临床起效的可能原因。遗憾的是,上述研究过于零散、不成体系,大部分仅就某条特定信号通路或某一种细胞功能进行了药物作用机制探查。而在该方方组复杂的情况下,适当通过药物成分解析与组学技术联用的方式进行系统深入的机制研究,或可更有助于药物干预机制的有效揭示。

2.3 有效成分探查

为进一步明确不同药物成分作用的靶点类型,更好地为临床用药提供理论与实验基础,研究人员基于治疗AD的地黄饮子的单体成分进行了系列研究。在AD治疗中,地黄饮子发挥主要成分有苷类化合物、糖类物质和木脂素。其中,苷类化合物以梓醇、远志皂苷、肉苁蓉总苷、松果菊苷、马钱苷为主要代表。围绕上述单个化合物的系列研究也证明了其抗AD的活性:梓醇可以改善透射电镜下AD大鼠大脑皮质神经元结构、升高大脑皮质胆碱能毒蕈碱受体M1亚型的表达^[17],减少海马神经元细胞乳酸脱氢酶的含量、降低细胞凋亡率^[18];远志皂苷可以提高转tau基因AD模型果蝇的平均寿命与最高寿命^[19]、减轻脑内超氧化物歧化酶活性的抑制、加强对丙二醛活性的抑制^[20];肉苁蓉总苷可以通过降低自由基及多余过氧化物含量,从而增强突触的可塑性,进而增强认知功能^[21];松果菊苷通过靶向调控内质网应激传感器-内质网应激蛋白激酶R样内质网激酶抑制淀粉样蛋白发生^[22]、通过抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3/半胱天冬酶-1/白细胞介素-1 β 蛋白的表达来保护神经元^[23];马钱苷能有效降低磷酸化tau水平^[24],从而起到改善

AD的作用。地黄饮子中的糖类物质主要有茯苓多糖和山茱萸多糖。茯苓多糖可以减轻脑内超氧化物歧化酶活性、山茱萸多糖可以降低海马区磷酸化tau蛋白表达,且两者均可以改善AD^[25]。地黄饮子中的木脂素主要是五味子醇甲。五味子醇甲可通过下调晚期糖基化终产物受体和下游p38的表达来改善痴呆小鼠的海马和皮层神经元功能,改善内质网应激来减轻AD带来的认知功能障碍^[26-27];其与牛肝菌素结合亦可通过磷脂酰肌醇3激酶/蛋白激酶B通路保护神经,从而抑制炎症和细胞凋亡^[28]。

3 地黄饮子防治PD研究进展

PD是发病率排名第二的神经退行性疾病,其临床症状可概括为运动障碍和非运动障碍。运动障碍主要包括步态异常、活动艰难、静止性震颤等,非运动障碍包括睡眠、抑郁、认知功能异常等。目前一线的临床治疗方法具有明显的局限性和副作用,且不能有效抑制PD的发生发展和伴随症状^[29]。

3.1 临床疗效研究

地黄饮子在PD的运动障碍、非运动障碍及伴随症状的治疗中都发挥了巨大的潜力且得到了广泛地应用。在帕金森的运动障碍治疗方面,有研究证明:地黄饮子合芍药甘草汤与美多芭联合用药的临床有效率达到87.5%^[30];地黄饮子与多巴丝肼或左旋多巴联合治疗可以有效改善帕金森患者的运动症状^[31];通过中医疗效评价量表及帕金森运动功能评定量表调查,研究人员发现地黄饮子、左旋多巴与头针联合治疗后取得了显著的疗效^[32]。在PD的非运动障碍治疗方面,有研究证明:地黄饮子与左旋多巴联合用药组在PD患者轻度认知障碍的治疗中总有效率显著高于左旋多巴单独用药组^[33]。在PD的伴随症状治疗方面,有研究证明:地黄饮子加艾灸联合常规药物能有效治疗PD体位性低血压^[34];兹堡睡眠质量指数疗效评价标准显示,地黄饮子加灸与针刺联合治疗可有效改善帕金森睡眠质量和睡眠时间^[35];地黄饮子联合常规疗法(如美多芭、酚酞片、盐酸司来吉兰片、重复经颅磁刺激等)亦可治疗帕金森便秘及疼痛等^[36-37]。综上所述,虽然地黄饮子无法代替多巴类药物对PD的治疗作用,但其在联合用药中的地位不容小觑,且有足够的临床数据说明地黄饮子在PD运动障碍、非运动障碍及其伴随症状的治疗中发挥了独特的作用。

3.2 作用机制研究

PD的发病机制与黑质致密部多巴胺能神经元的丢失密切相关,而线粒体功能异常、突触核蛋白和神经黑色素的积累亦是PD的主要病理表现和可能机制^[38]。地黄饮子作为PD中医治疗的常选药物,其机制涉及线粒体保护、 α 突触核蛋白的调节及神经保护等方面。在线粒体保护方面,地黄饮子可以减少线粒体和内质网半胱氨酸蛋白酶12途径诱发的PD小鼠模型的细胞凋亡^[39];在 α 突触核蛋白调节方面,地黄饮子可以减少纹状体和中脑黑质中的 α 突触核蛋白的表达,从而降低PD对运动功能的抑制^[40];在神经保护方面,地黄饮子可以通过调控下丘脑-垂体-肾上腺轴功能,降低脑组织中单胺氧化酶、脂褐素含量,提高脑组织抗氧化能力,减缓多巴胺神经递质降解速率,减少黑质区多巴胺能神经元细胞受损^[41]、激活神经营养因子的表达进而起到神经保护作用^[42]。除实验研究外,亦有分子对接实验证明地黄饮子可以通过影响肿瘤坏死因子信号通路、神经营养信号通路和甲状腺激素信号通路等对PD发挥作用。

在上述研究证据中,可以得出,地黄饮子干预对于PD的典型神经病理表现具有较为显著的改善效果,这一结论在多项研究中一致。该复方发挥这一药效的可能机制与多项生理功能相关。目前针对地黄饮子改善PD的作用机制方面,研究涉及的范围比较广泛,但深入度尚且不够,多数研究仅停留在对于某种细胞功能的作用探查,而未深入到特定的作用靶点,并且大部分仍以全方形式进行,缺少该方有效成分的鉴定及作用靶点的探查。此外,对于地黄饮子对于PD状态下存活神经元的细胞功能是否可起到干预效果尚未可知,补充此方面证据可有效揭示药物干预的可能机制。

3.3 有效成分探查

为进一步丰富PD临床用药的选择性,明确不同药物成分作用靶点,更好地为临床用药提供理论与实验基础,研究人员围绕地黄饮子治疗PD的单体成分进行了系列研究。同地黄饮子治疗AD相似,地黄饮子抗PD成分中发挥作用的主要有苷类化合物和木脂素。地黄饮子治疗PD的苷类化合物主要有梓醇、远志皂苷、肉苁蓉总苷、松果菊苷、马钱苷、肉苁蓉苷A和毛蕊花糖苷。单一化合物的药效及机制研究证明:梓醇可以通过抗凋亡、抗炎、抗氧化等多种作用,减少

多巴胺能神经元的丢失^[43];远志皂苷通过提高抗感染活性保护神经细胞^[44];肉苁蓉苷A通过促进PTEN诱导激酶1/帕金蛋白的聚集,从而削弱线粒体膜,并通过激活LC3和p62介导的自噬清除线粒体损伤从而保护多巴胺神经元细胞^[45];松果菊苷可以有效减少单胺类神经递质的数量、调节沉默信息调节因子1介导的自噬从而防止1-甲基-4-苯基吡啶离子/1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的神经毒性、通过应激活性p38丝裂原活化蛋白激酶/核转录因子- κ B p52信号起到神经保护作用^[46];马钱苷可以抑制PD模型大鼠的炎症、自噬和细胞凋亡^[47],起到神经保护作用;毛蕊花糖苷可以直接与半胱氨酸蛋白酶3相结合,形成新的复合物,从而抑制其含量,减少神经元细胞的凋亡^[48]。而作为木脂素的五味子醇甲则通过增强细胞的抗氧化能力从而抑制PC12细胞模型的凋亡损伤^[49]。

4 讨论

综上所述,以AD和PD为代表的神经退行性疾病在中医理论中具有共同的病因病机和治法治则。肾虚髓减是两种疾病的共有病机,补肾名方地黄饮子对证干预,具有明确的临床疗效:临床发现,地黄饮子可以改善AD的认知障碍及其伴发抑郁,可以改善PD的运动障碍及其伴发便秘、体位性低血压等;在作用机制研究方面:地黄饮子治疗AD的作用机制涉及 β -淀粉样蛋白的生成、突触结构功能改善等方面,治疗PD的作用机制涉及 α 突触核蛋白及HPA轴的调节等,治疗两者的共同作用机制涉及炎症机制和线粒体机制;在药物有效成分方面:地黄饮子中作用于AD的有效成分有:梓醇、远志皂苷、肉苁蓉总苷、松果菊苷、马钱苷、茯苓多糖、山茱萸多糖和五味子醇甲等,作用于PD的有效成分有梓醇、远志皂苷、肉苁蓉总苷、松果菊苷、马钱苷、肉苁蓉苷A和毛蕊花糖苷和五味子醇甲,作用于AD和PD的共同有效成分有:梓醇、远志皂苷、肉苁蓉总苷、松果菊苷、马钱苷和五味子醇甲。

4.1 地黄饮子防治AD和PD临床疗效明确,但缺乏系统的循证证据

通过梳理发现,以往针对地黄饮子改善以AD和PD为代表的神经退行性疾病的临床研究中,仅有有限的基于临床经验的个案报道和疗效观察的证据,尚缺乏严格随机对照实验设计的循证证据,也缺乏基于临床疗效的深入机制探索。下一步应当围绕该复方进

行系统性、多中心、双盲随机的临床流调研究,进一步明确该复方的治疗或干预效果。

4.2 地黄饮子作用机制研究匮乏,作用于伴随症状的药效机制有待进一步揭示

目前,在地黄饮子防治AD和PD的机制研究方面尚且匮乏。具体表现为3个方面:其一,在相关机制研究的整体设计中,缺乏从临床疗效发现,到在体离体机制揭示,再反哺临床应用的具有整体性设计的体系化研究。这对围绕该复方“传承精华、守正创新”思维指引下的真正创新发展是不利的。其二,部分临床试验或动物实验的设计存在缺陷和不合理,疾病-药物-机制之间相关性的证据较多,而锁定这一相关性的验证性证据较少,使得结论信服度不强。在后续发展方向上,应当在中医理论指导下,进行现代生物技术体系手段的辅助性分析。找到药物成分可能作用途径后,再通过离体细胞结合在体动物实验得以验证,得到临床前药效结论。在临床实验过程中,尽可能收集患者样本,借助基因/蛋白/代谢等先进组学技术,不断改良优化并配伍组分药物,助力该方临床应用的可行性。

此外,通过梳理上述研究可以发现,地黄饮子对AD和PD的伴随症状亦有显著疗效,但机制几乎空白。这提示在未来临床应用中,通过将该方与一线改善主体症状的药物/手段联合应用,可能会取得相得益彰的效果。并且,围绕地黄饮子作用于疾病伴随症状的机制研究已成为迫切需求。

4.3 地黄饮子方组复杂,简化该方进行药效及机制研究或可助力临床转化

地黄饮子方组复杂,药味过多,对临床应用和机制研究造成一定困扰。可基于先前单体成分的基础之上进行组分配伍研究,按照单体成分-配伍组分-单味药-药对-拆方-新方的研究策略解析该方,或可助力疾病干预机制的有效揭示。此外,发现地黄饮子改善AD与PD的作用机制及有效单体成分有部分重复。这在一定程度上提示两种疾病在治疗机制上具有一致性,与之前的报道相一致,并且为中医“异病同治”理论提供了依据,印证了地黄饮子的对证效果。由此,开展围绕该复方的精简方药或组分研究,或可有助于该药物商品化制剂的临床转化。

5 总结与展望

中医药作为我国国粹之一,在以AD和PD为代表的神经退行性疾病的临床治疗中显示出独特的优势。通过病因病机梳理发现,肾虚髓减是神经退行性疾病病因的关键,补肾名方地黄饮子对该类疾病异病同治有着非常确切的临床效果。在中医理论的指导下,综合利用现代神经生物学手段对地黄饮子防治神经退行性疾病的机理进行探究,明确方组有效成分、探查其作用靶点-神经功能-细胞形态的机制链条证据、围绕该方建立系统的循证医学研究体系,有利于为神经退行性疾病的中医治疗提供新思路,为“异病同治”理论提供新见解。

参考文献

- 1 Wilson D M, Cookson M R, Van Den Bosch L, et al. Hallmarks of neurodegenerative diseases. *Cell*, 2023, 186(4):693-714.
- 2 Kalia L V, Lang A E. Parkinson's disease. *Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912.
- 3 Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *Int J Clin Pract Suppl*, 2002(127):45-63.
- 4 岑川, 何建成. 中医药防治帕金森病药物左旋多巴副作用研究进展. *中华中医药学刊*, 2009, 27(12):2530-2532.
- 5 冯诗雨, 任路, 李莫愁, 等. 针灸治疗老年痴呆(肾虚型)膻穴配伍规律研究. *针灸临床杂志*, 2022, 38(12):59-64.
- 6 臧彩霞, 鲍秀琦, 孙华, 等. 中药复方治疗阿尔茨海默症的研究进展. *中药药理与临床*, 2016, 32(4):157-161.
- 7 Tian J, Wang X Q, Tian Z. Focusing on formononetin: recent perspectives for its neuroprotective potentials. *Front Pharmacol*, 2022, 13:905898.
- 8 张娜, 王乐, 马涛, 等. 地黄饮子对轻度阿尔茨海默病患者认知功能的影响. *中国医药导报*, 2019, 16(35):69-72.
- 9 贾茜, 罗海, 许微微, 等. 地黄饮子加减治疗阿尔茨海默病的疗效观察. *中国医院用药评价与分析*, 2018, 18(4):499-500, 503.
- 10 姚爱娜, 王轩, 董联玲, 等. 地黄饮子配合针刺百会穴治疗阿尔茨海默病疗效观察. *世界中西医结合杂志*, 2016, 11(5):667-670.
- 11 左琴晶. 地黄饮子加减改善阿尔茨海默病伴发抑郁疗效观察. *山西中医*, 2017, 33(8):47, 49.
- 12 闫妍, 韩冉, 高俊峰, 等. 地黄引子改善AD大鼠脑组织线粒体生物合成与氧化损伤的机制. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(21): 105-110.
- 13 于森, 谢宁, 关慧波, 等. 地黄饮子对AD模型大鼠脑内A β 生成的干预机制. *中华中医药杂志*, 2016, 31(6):2281-2284.
- 14 余虹霓, 孙梦捷, 韩广卉, 等. 地黄饮子改善AD小鼠星形胶质细胞损伤调节突触结构功能的作用机制. *中国实验方剂学杂志*, 2023,

- 29(8):27-35.
- 15 江建锋, 白强, 宋祯彦, 等. 从凋亡网络的调控研究地黄饮子治疗阿尔兹海默病的分子机制. *中草药*, 2020, 51(21):5548-5558.
 - 16 刘宁, 刘毅, 秦亚莉, 等. 地黄饮子“异病同治”阿尔茨海默病和帕金森病网络药理学及分子对接研究. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(11):21-26.
 - 17 刘倩倩, 刘倩, 李文涛, 等. 梓醇对阿尔茨海默病大鼠模型大脑皮质保护作用. *安徽医药*, 2019, 23(10):1934-1938, 2122.
 - 18 宋冲, 曹斌. 梓醇对AD模型细胞中海马神经元细胞凋亡的影响. *灾害医学与救援(电子版)*, 2018, 7(3):10, 12.
 - 19 刘莹, 刘莉, 关慧波. 远志皂苷对转tau基因果蝇阿尔茨海默病模型行为学及寿命的影响. *吉林中医药*, 2021, 41(2):234-237.
 - 20 张敏. 远志皂苷和茯苓多糖对学习记忆的改善作用及其机制研究. *北华大学学报(自然科学版)*, 2018, 19(1):39-44.
 - 21 王璐, 白雨朦, 李晓宇, 等. 肉苁蓉总苷对阿尔茨海默病模型大鼠学习认知功能和氧化应激的影响. *解剖学杂志*, 2020, 43(3):194-199, 275.
 - 22 Dai Y, Han G, Xu S, *et al.* Echinacoside suppresses amyloidogenesis and modulates F-actin remodeling by targeting the ER stress sensor PERK in a mouse model of Alzheimer's disease. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:593659.
 - 23 Gao MR, Wang M, Jia YY, *et al.* Echinacoside protects dopaminergic neurons by inhibiting NLRP3/Caspase-1/IL-1 β signaling pathway in MPTP-induced Parkinson's disease model. *Brain Res Bull*, 2020, 164: 55-64.
 - 24 Nie L, He K, Xie F, *et al.* Loganin substantially ameliorates molecular deficits, pathologies and cognitive impairment in a mouse model of Alzheimer's disease. *Aging*, 2021, 13(20):23739-23756.
 - 25 苏亚楠, 张晓波, 姚海涛, 等. 山茱萸多糖对阿尔茨海默病模型大鼠认知能力和海马磷酸化-tau蛋白表达的影响. *中国老年学杂志*, 2017, 37(13):3152-3154.
 - 26 朴钟源, 宋琳, 姚丽芬, 等. 五味子醇甲对痴呆小鼠学习记忆能力的影响及机制研究. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(4):325-330.
 - 27 Song L, Piao Z, Yao L, *et al.* Schisandrin ameliorates cognitive deficits, endoplasmic reticulum stress and neuroinflammation in streptozotocin (STZ)-induced Alzheimer's disease rats. *Exp Anim*, 2020, 69(3): 363-373.
 - 28 Qi Y, Cheng X, Gong G, *et al.* Synergistic neuroprotective effect of schisandrin and nootkatone on regulating inflammation, apoptosis and autophagy via the PI3K/AKT pathway. *Food Funct*, 2020, 11(3):2427-2438.
 - 29 Nakajima A, Ohizumi Y. Potential benefits of nobiletin, A Citrus flavonoid, against Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14):3380.
 - 30 王妮娜. 地黄饮子合芍药甘草汤治疗帕金森病疗效观察. *山西中医*, 2018, 34(2):11-12.
 - 31 张秀琳. 加减地黄饮子对帕金森病运动及非运动症状的影响. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2021.
 - 32 刘兴安, 赵霞. 地黄饮子联合针刺治疗帕金森临床观察. *中国中医药现代远程教育*, 2019, 17(14):54-55.
 - 33 朱斌, 王策, 徐青青. 地黄饮子联合认知康复治疗帕金森病轻度认知障碍临床研究. *新中医*, 2021, 53(17):38-41.
 - 34 王亚辉, 郝淑芹, 赵保礼, 等. 腹针加艾灸联合地黄饮子治疗帕金森病体位性低血压的疗效观察. *时珍国医国药*, 2019, 30(6):1410-1411.
 - 35 于振华. 地黄饮子加减联合针灸治疗帕金森患者的临床观察. *中国医药指南*, 2019, 17(25):7-8.
 - 36 惠振, 张臻年, 张秀琳, 等. 加减地黄饮子对老年帕金森便秘的疗效观察. *老年医学与保健*, 2021, 27(2):317-320.
 - 37 张秀琳, 惠振, 王苏雷, 等. 加减地黄饮子治疗帕金森病疼痛临床研究. *陕西中医*, 2021, 42(5):620-624.
 - 38 Elsworth J D. Parkinson's disease treatment: past, present, and future. *J Neural Transm*, 2020, 127(5):785-791.
 - 39 Zhang J, Zhang Z, Bao J, *et al.* Jia-Jian-Di-Huang-Yin-Zi decoction reduces apoptosis induced by both mitochondrial and endoplasmic reticulum caspase12 pathways in the mouse model of Parkinson's disease. *J Ethnopharmacol*, 2017, 203:69-79.
 - 40 路晓娟, 李会芳, 李东明, 等. 地黄饮子对肾虚证帕金森病小鼠的肠道菌群调节作用研究. *时珍国医国药*, 2021, 32(6):1316-1320.
 - 41 陈秀艳, 郭蕾, 张俊龙, 等. 地黄饮子对帕金森病肾虚证模型大鼠的干预作用及机制研究. *云南中医中药杂志*, 2018, 39(3):72-75.
 - 42 Zhang J, Zhang Z, Zhang W, *et al.* Jia-Jian-Di-Huang-Yin-Zi decoction exerts neuroprotective effects on dopaminergic neurons and their microenvironment. *Sci Rep*, 2018, 8(1):9886.
 - 43 王丽媛. 梓醇对MPTP诱导帕金森病模型小鼠的神经保护作用及其机制. 沈阳: 中国医科大学硕士学位论文, 2020.
 - 44 袁惠莉, 宫晓丽, 范征, 等. 远志皂苷对脂多糖诱导的帕金森病模型大鼠的作用及机制研究. *首都医科大学学报*, 2020, 41(6):914-922.
 - 45 Xu C, Wu Y, Tang L, *et al.* Protective effect of cistanoside A on dopaminergic neurons in Parkinson's disease via mitophagy. *Biotechnol Appl Biochem*, 2023, 70(1):268-280.
 - 46 Chen C, Xia B, Tang L, *et al.* Echinacoside protects against MPTP/MPP⁺-induced neurotoxicity via regulating autophagy pathway mediated by Sirt1. *Metab Brain Dis*, 2019, 34(1):203-212.
 - 47 Xu Y D, Cui C, Sun M F, *et al.* Neuroprotective effects of loganin on MPTP-induced Parkinson's disease mice: neurochemistry, glial reaction and autophagy studies. *J Cell Biochem*, 2017, 118(10):3495-3510.
 - 48 Yuan J, Ren J, Wang Y, *et al.* Acteoside binds to caspase-3 and exerts neuroprotection in the rotenone rat model of Parkinson's disease. *PLoS One*, 2016, 11(9):e0162696.
 - 49 周俊杰. 五味子醇甲对帕金森细胞模型的保护作用研究. 大连: 大连理工大学硕士学位论文, 2011.

Research Progress of Di-Huang-Yin-Zi Decoction in the Treatment of Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease

REN Jinfeng^{1,2}, LIU Xiaoyu^{1,2}, YOU Luyan^{1,2}, QU Yuanjun³, CHEN Dan², ZHANG Hao^{2,4,5},
WEI Sheng^{2,4,5}, GENG Xiwen^{2,4,5}

(1. Innovative Institute of Chinese Medicine and Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 2. Chinese Medicine and Brain Science Interdisciplinary Research Institute, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 3. Department of Pharmacy, Affiliated Hospital of Shandong University of Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 4. Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Classical Theory, Ministry of Education, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China; 5. High Level Key Disciplines of Traditional Chinese Medicine, Basic Theory of Traditional Chinese Medicine, National Administration of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, China)

Abstract: Neurodegenerative diseases are a type of disease characterized by specific types of neuronal loss and progressive progression, mainly represented by Alzheimer's disease and Parkinson's disease. This type of disease, due to its intractable and irreversible symptoms, brings great physical and psychological burden to patients, which is seriously disturbing their normal life. In terms of treatment, there is currently no specific treatment for Alzheimer's disease in clinical practice, and first-line treatment drugs for Parkinson's disease also have great limitations. In traditional Chinese medicine, kidney governs bone, generates marrow, and connects to the brain. In clinical evidence typing, premature aging, fatigue and forgetfulness, and tremor of limbs caused by kidney deficiency and medullary reduction are considered to be the main pathologies of these diseases. Di-Huang-Yin-Zi decoction which is derived from the "General Records of Holy Universal Relief", is recorded as a good formula for nourishing kidney yin and filling kidney yang. Clinical data shows that this formula has significant therapeutic effects in treating neurodegenerative diseases caused by kidney essence deficiency. Modern research results indicate that its mechanism of action involves inhibiting inflammatory reactions, regulating mitochondrial autophagy, reversing The hypothalamic-pituitary-adrenal axis abnormalities, and neuroprotection. The main effective ingredients in this formula include loganin, echinarin, and schisandrin A. This article aims to summarize and analyze the clinical efficacy, mechanism of action, and active ingredients of Di-Huang-Yin-Zi decoction in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease in recent years, in order to clarify the research status of Di-Huang-Yin-Zi decoction in the neurodegenerative disease and provide reference for further research.

Keywords: Di-Huang-Yin-Zi decoction, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Kidney essence deficiency, Pharmacological mechanism, Active ingredients

(责任编辑: 刘玥辰)