

· 帕金森病专题研究 ·

帕金森病相关分子机制及中医药干预效果

杨亚男¹, 孙灵芝², 曹晓岚²

作者单位: 1.250014山东省济南市, 山东中医药大学第一临床医学院 2.250014山东省济南市,

山东中医药大学附属医院神经内一科

通信作者: 孙灵芝, E-mail: slzsunny@126.com

扫描二维码
查看更多

【摘要】 随着社会老龄化进程加快, 帕金森病(PD)发病率逐年攀升, 然而其发生的具体分子机制尚未完全明确, 临床上目前仍以对症治疗为主, 尚无法阻止疾病进展。中医药在治疗PD方面显示出独特优势, 深入挖掘其治疗机制已成为研究热点。本文主要综述了PD相关分子机制〔包括 α -突触核蛋白(α -syn)聚集、神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、铁死亡、肠道菌群失调〕, 并从PD相关分子机制角度分析了中医药治疗PD的效果, 以期PD的治疗提供新方向和理论支撑。

【关键词】 帕金森病; 分子机制; 中医药; 治疗结果; 综述

【中图分类号】 R 742.5 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2024.00.208

Molecular Mechanisms Related to Parkinson's Disease and the Intervention Effect of Traditional Chinese Medicine

YANG Yanan¹, SUN Lingzhi², CAO Xiaolan²

1.The First Clinical Medical School, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2.Department of Neurology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Corresponding author: SUN Lingzhi, E-mail: slzsunny@126.com

【Abstract】 With the acceleration of the aging process of society, the incidence rate of Parkinson's disease (PD) is increasing year by year. However, the specific molecular mechanism of its occurrence has not yet been fully understood. At present, symptomatic treatment is still the main treatment method in clinical practice, which cannot prevent the disease from progressing. Traditional Chinese medicine has shown unique advantages in treating PD, and exploring its treatment mechanism has become a research hotspot. This article mainly reviews the molecular mechanisms related to PD [including α -synuclein (α -syn) aggregation, neuroinflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, iron death, and gut microbiota imbalance], and analyzes the effectiveness of traditional Chinese medicine in treating PD from the perspective of molecular mechanisms related to PD, in order to provide new directions and theoretical support for the treatment of PD.

【Key words】 Parkinson disease; Molecular mechanism; Traditional Chinese medicine; Treatment outcome; Review

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种与衰老强相关的多因素导致的常见神经退行性疾病, 其临床症状繁多, 包括运动迟缓、肌张力增高、静息性震颤、步态障碍、姿势不稳及较早或伴发出现的非运动症状, 如睡眠障碍、自主神经功能障碍等, 晚期患者会出现翻身困难、吞咽困难、活动困难, 生活无法自理, 给患者及其家庭带来沉重负担^[1-2]。流行病学调查显示, 我国65岁及以上人群PD患病率为1.7%^[3]。在人口老龄化背景下, 预计2030年, PD患者例数将接近500万^[4]。PD的主要病理特征及生化改变为黑质致密部多巴胺能神经元变性、纹状体多巴胺含量明显减少及残存神经元中形成富含 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)聚集体的路易小体^[5]。目前, PD的具体发病机制尚不明

确, α -syn聚集、神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、铁死亡、肠道菌群失调等均被发现与其有关^[2], 多种机制相互作用, 导致病情不断进展^[6]。现代医学对PD的治疗以多巴胺替代疗法为主, 其可有效改善患者临床症状, 但无法阻止病情进展, 且长期应用疗效逐渐降低、不良反应增多^[7]。研究发现, 中医药可通过多靶点等方式恢复人体的平衡与协调, 有效改善PD症状, 减少西药用量并降低不良反应发生率, 这为该病的治疗提供了新视角^[8]。本文旨在综述PD相关分子机制及中医药干预效果, 以期PD的临床治疗提供新的思路。

1 α -syn聚集1.1 α -syn概述

α -syn是一种小分子可溶性蛋白, 在人体中普遍存在且主要集中在神经元内, 尤其是突触前末梢囊泡中^[9]。生理条件下, α -syn以未折叠的单体形式和 α 螺旋的膜结合形式存在^[10], 参与突触囊泡的运输与融合, 以调节神经递质的存储

基金项目: 山东省自然科学基金资助项目(ZR2021MH180); 第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药办人教函〔2021〕271号)

与释放、多巴胺代谢及维持线粒体稳态、辅助其他蛋白质折叠等^[11-13]。

1.2 α -syn聚集与PD

当机体受到促进 α -syn聚集和纤维形成的因素影响时,如基因突变或过表达、翻译后异常修饰、氧化应激、亚铁沉积等, α -syn会错误折叠而形成低聚物并通过 β 折叠进一步聚集成原纤维,最终形成不溶性纤维蛋白,聚集在包涵体中,其中 α -syn寡聚体最具细胞毒性^[14-15]。一项关于人类多巴胺能神经元基因组的研究表明,在PD患者中,黑质某些多巴胺能神经元内在的分子特性使其对 α -syn介导的细胞毒性更加敏感^[16]。研究显示, α -syn聚集可引起突触功能障碍和轴突病变,从而影响多巴胺的摄取与释放,导致黑质多巴胺能神经元功能受损,进而导致PD^[17]。此外,聚集在轴突中的 α -syn还会影响某些信号转导及自噬体的逆向转运,导致受损蛋白质和细胞器在多巴胺能神经元中积累,致使多巴胺能神经元结构和功能损伤,进而导致PD^[18]。还有研究发现, α -syn也可能通过降低人脑多巴胺能神经元中多种水解酶活性、干扰溶酶体水解酶的运输而损伤溶酶体功能,造成多巴胺能神经元功能障碍和变性,从而引发PD^[19]。一项动物实验证实, α -syn相关外泌体可促进野生型小鼠脑纹状体中小胶质细胞的活化与增殖,加重纹状体区域的炎症反应,从而促进PD的发生发展^[20]。

1.3 中医药干预效果

LI等^[21]研究显示,刺五加提取物可能通过上调Parkin蛋白而抑制 α -syn过表达,进而抑制Tau蛋白过度磷酸化、Caspase-3通路的激活,减轻SH-SY5Y细胞损伤,提高SH-SY5Y细胞活性,从而保护多巴胺能神经元,发挥防治PD的作用。HUA等^[22]研究发现,在 α -syn聚集诱导的PD模型细胞中抗凋亡蛋白B淋巴细胞瘤-2基因(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)明显降低,促凋亡蛋白Bcl-2相关X蛋白(Bcl-2 associated X protein, Bax)明显升高,Bcl-2/Bax降低,而银杏内酯B或白果内酯预处理可部分逆转Bcl-2/Bax的降低,剂量依赖性地增加细胞活性、减少细胞死亡,表明其对病理性的 α -syn聚集诱导的PD模型细胞凋亡具有保护作用。YANG等^[23]实验发现,肉苁蓉提取物——松果菊苷可降低1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine, MPTP)诱导的PD模型小鼠及BV2小胶质细胞中 α -syn表达水平,从而抑制Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)2/核转录因子 κ B(nuclear factor Kappa-B, NF- κ B)/NOD样受体热蛋白结构域3(NOD-like receptor thermoprotein domain 3, NLRP3)炎症通路的激活,进而发挥抗PD作用。

2 神经炎症

2.1 神经炎症概述

神经炎症指中枢神经系统在内源性或外源性因素(如感染、损伤、毒性物质等)刺激下激活小胶质细胞、星形胶质细胞及外周中性粒细胞、淋巴细胞,并促使其释放大炎症递质,从而导致神经系统发生炎症反应^[24]。其中小胶质细胞是大脑常驻免疫细胞,生理状态下其动态游走于细胞间并发

挥环境监测、维持大脑稳态等作用^[25];而星形胶质细胞可参与血脑屏障的组成、分泌神经营养因子等^[26-27],其可被反应性小胶质细胞激活并释放促炎因子,从而参与炎症反应^[28]。

2.2 神经炎症与PD

研究发现,毒性物质 α -syn可通过作用于小胶质细胞表面的模式识别受体而促使小胶质细胞向M1表型转化,而M1型小胶质细胞可分泌多种白介素(interleukin, IL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)及趋化因子,从而引发PD中多巴胺能神经元的炎症反应;同时,M1型小胶质细胞将抗原物质呈递给外周免疫细胞,从而诱导这些免疫细胞向炎症部位浸润并释放炎症因子和细胞毒性物质,这一过程又可促进PD进展^[25,29]。动物模型研究证明,小胶质细胞中的NLRP3炎症小体激活在PD发生发展中发挥重要作用,NLRP3基因缺陷可抑制小鼠黑质中小胶质细胞的募集、Caspase-1的激活、IL-1 β 的释放,减轻炎症反应,并通过改善自噬功能而减少 α -syn聚集,从而有效阻止多巴胺能神经元变性,改善PD症状^[30-32]。在PD模型中,肠道菌群的病理改变可导致局部炎症因子及脂多糖等有毒物质扩散进入脑组织并激活黑质区域的小胶质细胞,从而造成多巴胺能神经元损伤^[33];同时,持续存在的促炎细胞因子可进一步激活小胶质细胞,最终形成恶性循环^[25]。

2.3 中医药干预效果

ZHANG等^[34]对PD模型小鼠采用雷公藤红素进行灌胃治疗,结果显示,雷公藤红素可激活核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2 related factor 2, Nrf2)-NLRP3-Caspase-1信号通路,减轻神经炎症介导的PD样症状。LI等^[35]研究显示,具有滋阴温阳功效的杜仲方可减轻MPTP诱导的PD模型小鼠多巴胺能神经元损伤,其具体机制为杜仲方可直接抑制POMC基因(调节炎症及促炎因子的上游基因)以促使小胶质细胞恢复静息状态,从而降低IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,增加IL-10、白介素1受体 α 水平,进而减轻神经炎症,发挥抗PD作用。毕殿勇等^[36]研究发现,复方地黄颗粒可通过抑制小胶质细胞NF- κ B通路的激活而降低6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)、脂多糖诱导的PD模型大鼠黑质纹状体中IL-1 β 、TNF- α 、NF- κ B p65、磷酸化NF- κ B p65水平,升高IL-10水平,从而减轻多巴胺能神经元损伤,减轻大鼠神经行为障碍。

3 氧化应激

3.1 氧化应激概述

氧化应激指机体有氧化代谢时氧化还原反应失衡,导致活性氧(reactive oxygen species, ROS)堆积,破坏蛋白质、核酸、脂质等生物分子,这些生物分子受到氧化损伤的同时生成一些毒性代谢产物,从而损伤细胞结构和功能^[37]。而NADPH氧化酶及线粒体是ROS产生的关键来源^[38-39]。

3.2 氧化应激与PD

研究发现,黑质腹侧被盖区神经元具有较高的基础氧化应激水平,对氧化损伤具有易感性^[40]。还有研究发现,6-OHDA诱导的PD模型小鼠黑质致密部NADPH氧化酶p47亚基表达增加,证明氧化应激参与黑质纹状体通路中的多巴胺能神经元变性,进而导致PD的发生^[41]。DILNASHIN等^[42]通过

建立鱼藤酮诱导的PD模型小鼠发现,鱼藤酮的毒性作用可使小鼠黑质ROS生成增多,而ROS可能通过改变线粒体膜电位、降低线粒体电子传递链活性而介导 α -syn聚集和线粒体功能障碍,导致Caspase-3表达升高,多巴胺能神经元凋亡,进而导致小鼠出现运动障碍。DEHAY等^[43]通过建立MPTP诱导的PD模型小鼠发现,ROS增多可损伤溶酶体通透性、干扰其正常功能,导致含有蛋白质、受损细胞器的自噬体降解受阻,进而导致小鼠中脑多巴胺能神经元逐渐变性、死亡。研究显示,PD患者黑质多巴胺能神经元中氧化副产物4-羟基壬烯酸水平升高,而4-羟基壬烯酸可激活Caspase级联反应,触发氧化应激相关的细胞死亡^[44]。上述研究结果证明,氧化应激可能通过多种途径介导多巴胺能神经元的死亡,进而引发PD。

3.3 中医药干预效果

周喜燕等^[45]研究发现,獐牙菜苦苷可通过剂量依赖性地下调miR-351-5p表达而降低6-OHDA诱导的PD模型细胞中乳酸脱氢酶、丙二醛水平,增加超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)活性,减轻细胞损伤、提高其存活率,从而发挥重要的治疗作用。陈浩等^[46]分析了枸杞主要成分——枸杞多糖对MPTP诱导的PD模型小鼠行为和病理损伤的影响及其分子机制,结果显示,枸杞多糖中浓度(50 mg/kg)组、枸杞多糖高浓度(100 mg/kg)组小鼠中脑SOD、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GPX)、过氧化氢酶活性高于MPTP模型组,小鼠运动症状较MPTP模型组有所改善,表明枸杞多糖可通过减轻氧化应激来发挥神经保护作用,进而达到治疗PD的目的;此外,与MPTP模型组相比,虽然左旋多巴组小鼠运动症状明显改善,但其氧化应激损伤却更加严重,这在一定程度上证明了中药枸杞在治疗PD方面的“治本”优势。YU等^[47]研究发现,电针刺激膈穴、中脘、气海、足三里、太冲穴可通过升高SOD、谷胱甘肽(glutathione, GSH)水平及降低丙二醛水平来减轻PD模型大鼠的氧化应激。李旭等^[48]研究显示,与PD模型组相比,天麻素联合异钩藤碱组细胞周期阻滞减少,脂质过氧化物含量、Caspase-3 mRNA表达下降,血红素加氧酶1(heme oxygenase-1, HO-1)、NADPH醌氧化还原酶1(NADPH quinone oxidoreductase 1, NQO-1)表达升高,表明天麻素联合异钩藤碱可通过上调抗氧化蛋白HO-1和NQO-1的表达、减轻氧化应激而发挥抗PD作用。王利等^[49]研究显示,PD模型大鼠经复方地黄颗粒灌胃后,其黑质纹状体内丙二醛降低,GSH、SOD升高,小鼠旋转圈数减少,提示该复方制剂可通过抑制氧化应激而改善PD症状。

4 线粒体功能障碍

4.1 线粒体功能概述

线粒体可氧化营养物质并通过氧化磷酸化过程为细胞提供大量能量,其还可参与核苷酸合成、胞内钙稳态调节、细胞凋亡调控等生理过程,是维持细胞及生命体稳态的重要细胞器^[50-51]。多种神经退行性疾病如PD、阿尔茨海默病等均与线粒体功能障碍密切相关^[52]。

4.2 线粒体功能障碍与PD

研究发现,黑质多巴胺能神经元因其特有的结构和功能

而需要更高的能量以维持正常生理活动,因此,其对线粒体功能变化更加敏感^[40]。BIOSA等^[53]研究发现,多巴胺的合成与代谢在多巴胺能神经元胞质中进行,病理条件下,多巴胺自氧化产生的ROS及多巴醌类物质可通过多种机制损伤线粒体结构和功能,导致线粒体合成ATP减少、线粒体源性ROS生成过多,从而导致多巴胺能神经元选择性死亡,进而引发PD。WILLIAMSON等^[54]研究发现,PD模型细胞线粒体膜电位降低、线粒体形态发生改变、线粒体自噬功能受损,推测线粒体功能障碍与PD的发生发展有关。WASNER等^[55]研究发现,在PD模型细胞中调节线粒体生物发生的过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 共激活因子1 α (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1- α , PGC-1 α)蛋白水平降低,线粒体DNA编码基因明显下调,线粒体DNA释放至胞质,而上调Parkin蛋白可改善线粒体功能,这说明PD模型中存在Parkin蛋白缺陷导致的线粒体功能障碍;其还发现,PD模型细胞中线粒体DNA的释放会诱导神经炎症的发生,从而加重PD。

4.3 中医药干预效果

柴原等^[56]研究方剂大补阴丸、牵正散及二者合方对PD模型小鼠行为表现、脑部线粒体及黑质致密部神经元的影响,结果显示:与模型组相比,大补阴丸组、牵正散组、合方组小鼠脑组织中线粒体呼吸链复合物酶IV〔又称细胞色素C氧化酶(cytochrome C oxidase, COX)〕活性增加,其关键亚基COX I mRNA的表达升高,黑质致密部神经元数目及结构正常者增多,总体爬杆时间缩短,提示滋阴补虚、祛风化痰可通过改善线粒体功能而发挥神经保护作用,进而治疗PD。符晶等^[57]研究显示,栀子主要提取物——京尼平苷可浓度依赖性地升高MPTP诱导的PD模型细胞存活率,改善线粒体膜流动性,升高膜电位、ATP含量,证实京尼平苷可通过维护线粒体结构和功能而提高PD模型细胞存活率。赵文学等^[58]研究发现,人参皂苷Re干预PD模型SH-SY5Y细胞24 h后,细胞内ATP含量明显增加,ROS减少,Parkin、Pink-1蛋白表达增加,线粒体相关促凋亡蛋白细胞色素C减少,细胞存活率升高,提示人参皂苷Re可通过改善线粒体功能而抑制线粒体介导的细胞凋亡,进而达到治疗PD的目的。吴海洋等^[59]实验发现,通督调神针法(针刺百会、风府、大椎、筋缩穴)可提高PD模型小鼠Pink-1、Parkin蛋白表达水平,改善黑质多巴胺能神经元形态,提高纹状体多巴胺水平,改善小鼠运动症状,提示通督调神针法可能通过调节线粒体自噬而治疗PD。

5 铁死亡

5.1 铁死亡概述

铁死亡是DIXON等^[60]在2012年提出的一种细胞氧化死亡新形式,由铁依赖性的脂质ROS过度积累造成的大量脂质过氧化驱动,在形态学、生化等方面与其他细胞死亡方式有所区别,抑制铁死亡有助于保护大脑神经元。

5.2 铁死亡与PD

铁沉积、脂质过氧化、抗氧化防御系统失衡是诱发铁死亡的主要因素^[61],研究显示,PD患者脑黑质可见明显的铁沉积现象,且铁沉积程度可能与PD患者运动障碍程度有

关^[62]。GSH是人体中重要的还原剂,在清除脂质过氧化物及维持氧化还原反应平衡方面起着重要作用,而SIAN等^[63]研究发现,PD患者黑质中GSH水平明显降低。TIAN等^[64]研究发现,6-OHDA诱导的PD模型细胞中Fe²⁺水平升高,GPX4、GSH表达水平降低,脂质过氧化物水平升高;进一步研究发现,铁死亡抑制剂Ferrostatin-1可增加PD模型细胞的活力、上调GPX4表达水平。李晨等^[65]开展的动物实验也发现,多巴胺能神经元丢失与铁死亡有关。以上研究结果提示,铁死亡与PD之间具有密切联系。

5.3 中医药干预效果

马雪等^[66]对鱼藤酮诱导的PD模型小鼠进行针刺治疗2周,结果显示,针刺通过纠正黑质中铁代谢紊乱、上调GPX4表达而有效抑制细胞内铁、脂质ROS的大量积聚,从而减缓铁死亡,减轻多巴胺能神经元损伤,从而达到治疗PD的作用。LU等^[67]研究显示,艾灸百会、四神聪穴可能通过调控铁死亡相关基因而增加PD模型大鼠黑质神经元中GPX4和铁蛋白重链1(ferritin heavy chain 1, FTH1)的表达水平,从而减少细胞内Fe²⁺堆积,提高细胞的抗氧化能力,抑制铁死亡,保护多巴胺能神经元,改善PD症状。李晨等^[65]研究显示,补肾活血颗粒可能通过减轻氧化应激及抑制Fe²⁺的堆积而改善亚急性PD模型小鼠多巴胺能神经元的周围环境,从而减少膜磷脂的过度氧化,阻断黑质多巴胺能神经元铁死亡,减轻PD程度。

6 肠道菌群失调

6.1 肠道菌群概述

肠道菌群指寄生于宿主胃肠道中的包括细菌、真菌等在内的庞大微生物群体,与宿主的健康息息相关^[68]。既往研究发现,幼年期神经系统的发育(如建立突触连接)需要肠道菌群的参与^[69];肠道菌群也参与宿主的肠道屏障构建、能量供应、免疫调节及神经递质合成、代谢过程^[70]。

6.2 肠道菌群失调与PD

研究发现,PD患者的肠道菌群在组成、丰度及代谢产物方面与健康人相比发生了明显变化^[71]。CHENG等^[72]开展的一项临床试验显示,粪菌移植治疗可通过重建PD患者肠道微环境的方式而改善患者胃肠道症状和生活质量,反向证明了肠道菌群紊乱与PD相关。肠道菌群失调可引起肠道炎症,破坏肠道屏障结构,导致肠黏膜通透性增加,致使肠道微生物毒性产物(如脂多糖)、炎症递质(如IL-1 β 、IL-6和TNF- α)进入血液循环,引发全身炎症,进而损伤血脑屏障,激活黑质中的TLR通路,活化神经胶质细胞,造成神经系统炎症,引起PD^[33, 71]。此外,肠道炎症可能诱发病理性 α -syn聚集在肠道中^[73],而 α -syn可通过迷走神经以“朊病毒”方式扩散至中脑并损伤中脑多巴胺能神经元,从而引发PD^[74]。

6.3 中医药干预效果

闫川慧等^[75]从肠道菌群角度研究低、中、高剂量地黄饮子对D-半乳糖及鱼藤酮诱导的PD肾虚证模型大鼠运动症状、黑质神经元损伤的作用,结果显示:PD肾虚证模型大鼠肠道菌群失调,低、中、高剂量地黄饮子组主要产生丁酸的厚壁菌门丰度高于模型组,拟杆菌门丰度低于模型组;中剂

量地黄饮子组微生物多样性及丰度高于模型组;中、高剂量地黄饮子组肠道菌群组成与空白组相似;提示地黄饮子可能通过增加肠道有益菌及其代谢产物而减轻肠道炎症、修复肠黏膜,从而发挥抗PD作用。JANG等^[76]研究了针灸治疗(针刺阳陵泉、足三里穴)改善MPTP诱导的PD模型小鼠运动行为的潜在机制,结果显示,针灸治疗可能通过改善肠道菌群结构及功能而从神经、体液等水平调节肠脑轴,从而减轻黑质神经炎症,发挥抗凋亡特性,保护神经元,进而改善PD症状。

7 小结与展望

综上所述, α -syn聚集、氧化应激、神经炎症、铁死亡、线粒体功能障碍、肠道菌群失调等多种机制相互交叉、共同介导PD的发生,但其确切机制仍处于研究阶段、尚未完全阐明。中医药治疗PD具有多靶点、多机制且安全性高的特点,其可能通过调控上述机制来改善PD患者的运动症状和非运动症状,延缓病情进展,但目前中医药治疗PD的循证医学证据尚不充足,尚需要大样本量的前瞻性研究进一步探讨。

作者贡献:孙灵芝进行文章的构思与设计、可行性分析,并对文章整体负责、监督管理;杨亚男进行文献/资料收集、整理,并撰写、修订论文;曹晓岚负责文章的质量控制及审核。

本文无利益冲突。

©The author(s) 2024. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

参考文献

- [1] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al.Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease [J].Lancet Neurol, 2021, 20(5): 385-397.DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2.
- [2] XU D C, CHEN Y, XU Y, et al.Signaling pathways in Parkinson's disease: molecular mechanisms and therapeutic interventions [J].Signal Transduct Target Ther, 2023, 8(1): 73.DOI: 10.1038/s41392-023-01353-3.
- [3] ZHANG Z X, ROMAN G C, HONG Z, et al.Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xi'an, and Shanghai [J].Lancet, 2005, 365(9459): 595-597.DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17909-4.
- [4] DORSEY E R, CONSTANTINESCU R, THOMPSON J P, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 [J].Neurology, 2007, 68(5): 384-386.DOI: 10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
- [5] REICH S G, SAVITT J M.Parkinson's disease [J].Med Clin N Am, 2019, 103(2): 337-350.DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.014.
- [6] 张森, 赵晓悦, 梁宇, 等.帕金森病致病因素及发病机制研究进展 [J].药学报, 2020, 55(10): 2264-2272.DOI: 10.16438/j.0513-4870.2020-0344.
- [7] JANKOVIC J, TAN E K.Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment [J].J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(8): 795-808.DOI: 10.1136/jnnp-2019-322338.
- [8] 王佳彬, 沈晓明, 马云枝, 等.帕金森病中西医研究进展

- [J].中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 241-250.DOI: 10.13422/j.cnki.syfjx.20220496.
- [9] BURRÉ J, SHARMA M, SÜDHOF T C. Cell biology and pathophysiology of α -synuclein [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2018, 8(3): a024091.DOI: 10.1101/cshperspect.a024091.
- [10] DEHAY B, BOURDENX M, GORRY P, et al. Targeting α -synuclein for treatment of Parkinson's disease: mechanistic and therapeutic considerations [J]. Lancet Neurol, 2015, 14(8): 855-866.DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00006-X.
- [11] BURRÉ J. The synaptic function of α -synuclein [J]. J Parkinsons Dis, 2015, 5(4): 699-713.DOI: 10.3233/JPD-150642.
- [12] SHALTOUKI A, HSIEH C H, KIM M J, et al. Alpha-synuclein delays mitophagy and targeting Miro rescues neuron loss in Parkinson's models [J]. Acta Neuropathol, 2018, 136(4): 607-620.DOI: 10.1007/s00401-018-1873-4.
- [13] BALCHIN D, HAYER-HARTL M, HARTL F U. In vivo aspects of protein folding and quality control [J]. Science, 2016, 353(6294): aac4354.DOI: 10.1126/science.aac4354.
- [14] ALAM P, BOUSSET L, MELKI R, et al. α -synuclein oligomers and fibrils: a spectrum of species, a spectrum of toxicities [J]. J Neurochem, 2019, 150(5): 522-534.DOI: 10.1111/jnc.14808.
- [15] GHIGLIERI V, CALABRESE V, CALABRESI P. Alpha-synuclein: from early synaptic dysfunction to neurodegeneration [J]. Front Neurol, 2018, 9: 295.DOI: 10.3389/fneur.2018.00295.
- [16] KAMATH T, ABDULRAOUF A, BURRIS S J, et al. Single-cell genomic profiling of human dopamine neurons identifies a population that selectively degenerates in Parkinson's disease [J]. Nat Neurosci, 2022, 25(5): 588-595.DOI: 10.1038/s41593-022-01061-1.
- [17] LUNDBLAD M, DECRESSAC M, MATSSON B, et al. Impaired neurotransmission caused by overexpression of α -synuclein in nigral dopamine neurons [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(9): 3213-3219.DOI: 10.1073/pnas.1200575109.
- [18] VOLPICELLI-DALEY L A, GAMBLE K L, SCHULTHEISS C E, et al. Formation of α -synuclein Lewy neurite-like aggregates in axons impedes the transport of distinct endosomes [J]. Mol Biol Cell, 2014, 25(25): 4010-4023.DOI: 10.1091/mbc.E14-02-0741.
- [19] MAZZULLI J R, ZUNKE F, ISACSON O, et al. α -Synuclein-induced lysosomal dysfunction occurs through disruptions in protein trafficking in human midbrain synucleinopathy models [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(7): 1931-1936.DOI: 10.1073/pnas.1520335113.
- [20] XIA Y, ZHANG G X, HAN C, et al. Microglia as modulators of exosomal alpha-synuclein transmission [J]. Cell Death Dis, 2019, 10(3): 174.DOI: 10.1038/s41419-019-1404-9.
- [21] LI X Z, ZHANG S N, WANG K X, et al. Neuroprotective effects of extract of *acanthopanax senticosus* harms on SH-SY5Y cells overexpressing wild-type or A53T mutant α -synuclein [J]. Phytomedicine, 2014, 21(5): 704-711.DOI: 10.1016/j.phymed.2013.10.012.
- [22] HUA J, YIN N, YANG B B, et al. Ginkgolide B and bilobalide ameliorate neural cell apoptosis in α -synuclein aggregates [J]. Biomedicine Pharmacother, 2017, 96: 792-797.DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.050.
- [23] YANG X P, HUANG J H, YE F L, et al. Echinacoside exerts neuroprotection via suppressing microglial α -synuclein/TLR2/NF- κ B/NLRP3 axis in parkinsonian models [J]. Phytomedicine, 2024, 123: 155230.DOI: 10.1016/j.phymed.2023.155230.
- [24] KÖLLIKER-FRERS R, UDOVIN L, OTERO-LOSADA M, et al. Neuroinflammation: an integrating overview of reactive-neuroimmune cell interactions in health and disease [J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021: 9999146.DOI: 10.1155/2021/9999146.
- [25] ISIK S, YEMAN KIYAK B, AKBAYIR R, et al. Microglia mediated neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. Cells, 2023, 12(7): 1012.DOI: 10.3390/cells12071012.
- [26] TRONCOSO-ESCUERO P, PARRA A, NASSIF M, et al. Outside in: unraveling the role of neuroinflammation in the progression of Parkinson's disease [J]. Front Neurol, 2018, 9: 860.DOI: 10.3389/fneur.2018.00860.
- [27] MAJO M D, KOONTZ M, ROWITCH D, et al. An update on human astrocytes and their role in development and disease [J]. Glia, 2020, 68(4): 685-704.DOI: 10.1002/glia.23771.
- [28] LIDDELOW S A, GUTTENPLAN K A, CLARKE L E, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia [J]. Nature, 2017, 541(7638): 481-487.DOI: 10.1038/nature21029.
- [29] GARRETTI F, MONAHAN C, SETTE A, et al. T cells, α -synuclein and Parkinson disease [J]. Handb Clin Neurol, 2022, 184: 439-455.DOI: 10.1016/B978-0-12-819410-2.00023-0.
- [30] LEE E, HWANG I, PARK S, et al. MPTP-driven NLRP3 inflammasome activation in microglia plays a central role in dopaminergic neurodegeneration [J]. Cell Death Differ, 2019, 26(2): 213-228.DOI: 10.1038/s41418-018-0124-5.
- [31] GORDON R, ALBORNOZ E A, CHRISTIE D C, et al. Inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology and dopaminergic neurodegeneration in mice [J]. Sci Transl Med, 2018, 10(465): eaah4066.DOI: 10.1126/scitranslmed.aah4066.
- [32] OU Z, ZHOU Y Z, WANG L J, et al. NLRP3 inflammasome inhibition prevents α -synuclein pathology by relieving autophagy dysfunction in chronic MPTP-treated NLRP3 knockout mice [J]. Mol Neurobiol, 2021, 58(4): 1303-1311.DOI: 10.1007/s12035-020-02198-5.
- [33] ZHAO Z, LI F Y, NING J W, et al. Novel compound FLZ alleviates rotenone-induced PD mouse model by suppressing TLR4/MyD88/NF- κ B pathway through microbiota-gut-brain axis [J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(9): 2859-2879.DOI: 10.1016/j.apsb.2021.03.020.
- [34] ZHANG C Y, ZHAO M, WANG B W, et al. The Nrf2-NLRP3-caspase-1 axis mediates the neuroprotective effects of Celastrol in Parkinson's disease [J]. Redox Biol, 2021, 47: 102134.DOI:

- 10.1016/j.redox.2021.102134.
- [35] LI L L, FAN S S, ZHANG W Q, et al. Duzhong Fang attenuates the POMC-derived neuroinflammation in parkinsonian mice [J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 3261–3276. DOI: 10.2147/JIR.S316314.
- [36] 毕殿勇, 王利, 何竹青, 等. 复方地黄颗粒对帕金森病模型小鼠小胶质细胞激活及神经行为的干预研究 [J]. *中国实验动物学报*, 2021, 29 (6): 749–757. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4847.2021.06.006.
- [37] JENNER P. Oxidative stress in Parkinson's disease [J]. *Ann Neurol*, 2003, 53 (S3): S26–38. DOI: 10.1002/ana.10483.
- [38] BEDARD K, KRAUSE K H. The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology [J]. *Physiol Rev*, 2007, 87 (1): 245–313. DOI: 10.1152/physrev.00044.2005.
- [39] KOVAC S, ANGELOVA P R, HOLMSTRÖM K M, et al. Nrf2 regulates ROS production by mitochondria and NADPH oxidase [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, 1850 (4): 794–801. DOI: 10.1016/j.bbagen.2014.11.021.
- [40] PACELLI C, GIGUÈRE N, BOURQUE M J, et al. Elevated mitochondrial bioenergetics and axonal arborization size are key contributors to the vulnerability of dopamine neurons [J]. *Curr Biol*, 2015, 25 (18): 2349–2360. DOI: 10.1016/j.cub.2015.07.050.
- [41] HERNANDES M S, CAFÉ-MENDES C C, BRITTO L R. NADPH oxidase and the degeneration of dopaminergic neurons in parkinsonian mice [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2013, 2013: 157857. DOI: 10.1155/2013/157857.
- [42] DILNASHIN H, BIRLA H, KESWANI C, et al. Neuroprotective effects of *Tinospora cordifolia* via reducing the oxidative stress and mitochondrial dysfunction against rotenone-induced PD mice [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2023, 14 (17): 3077–3087. DOI: 10.1021/acscchemneuro.3c00216.
- [43] DEHAY B, BOVÉ J, RODRÍGUEZ-MUELA N, et al. Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (37): 12535–12544. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1920-10.2010.
- [44] YORITAKA A, HATTORI N, UCHIDA K, et al. Immunohistochemical detection of 4-hydroxynonenal protein adducts in Parkinson disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93 (7): 2696–2701. DOI: 10.1073/pnas.93.7.2696.
- [45] 周喜燕, 马晓维, 李彬, 等. 獐牙菜苦苷通过调控 miR-351-5p 表达对 6-羟基多巴胺诱导 PC12 细胞帕金森模型损伤的影响 [J]. *中成药*, 2023, 45 (11): 3808–3812. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.11.053.
- [46] 陈浩, 张皓洁, 师亮, 等. 枸杞多糖对帕金森病小鼠的抗氧化作用和神经保护效应 [J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2018, 44 (10): 613–618. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2018.10.008.
- [47] YU J J, MIN D M, BAI Y, et al. Electroacupuncture alleviates Parkinson disease and regulates the expression of brain-gut peptides [J]. *Exp Anim*, 2020, 69 (4): 448–460. DOI: 10.1538/expanim.19-0153.
- [48] 李旭, 徐天娇, 刘立琨, 等. 天麻素联合异钩藤碱抑制 MPP⁺ 诱导的 PC12 细胞凋亡的抗氧化机制 [J]. *中国中药杂志*, 2021, 46 (2): 420–425. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20201009.401.
- [49] 王利, 何建成. 复方地黄颗粒对帕金森病大鼠氧化应激干预作用 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30 (12): 2840–2842. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2019.12.008.
- [50] SORRENTINO V, MENZIES K J, AUWERX J. Repairing mitochondrial dysfunction in disease [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 353–389. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010716-104908.
- [51] RAEFSKY S M, MATTSO M P. Adaptive responses of neuronal mitochondria to bioenergetic challenges: roles in neuroplasticity and disease resistance [J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 102: 203–216. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2016.11.045.
- [52] MONZIO COMPAGNONI G, FONZO A D, CORTI S, et al. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases: the lesson from Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57 (7): 2959–2980. DOI: 10.1007/s12035-020-01926-1.
- [53] BIOSA A, ARDUINI I, SORIANO M E, et al. Dopamine oxidation products as mitochondrial endotoxins, a potential molecular mechanism for preferential neurodegeneration in Parkinson's disease [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9 (11): 2849–2858. DOI: 10.1021/acscchemneuro.8b00276.
- [54] WILLIAMSON M G, MADUREIRA M, MCGUINNESS W, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy defects in LRRK2-R1441C Parkinson's disease models [J]. *Hum Mol Genet*, 2023, 32 (18): 2808–2821. DOI: 10.1093/hmg/ddad102.
- [55] WASNER K, SMAJIC S, GHELFI J, et al. Parkin deficiency impairs mitochondrial DNA dynamics and propagates inflammation [J]. *Mov Disord*, 2022, 37 (7): 1405–1415. DOI: 10.1002/mds.29025.
- [56] 柴原, 盖聪, 强天遥, 等. 大补阴丸、牵正散及合方对帕金森小鼠脑神经元及其线粒体复合物酶活性的保护作用 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34 (4): 1707–1711.
- [57] 符晶, 孟开顺. 京尼平苷对帕金森病细胞模型的线粒体保护作用 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 35 (18): 3. DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2019.18.047.
- [58] 赵文学, 徐燕, 刘冬光, 等. 人参皂苷 Re 对鱼藤酮致 SH-SY5Y 细胞帕金森病模型的保护作用机制 [J]. *中草药*, 2023, 54 (11): 3548–3558. DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.11.016.
- [59] 吴海洋, 刘秀秀, 王颖, 等. 通督调神针刺对帕金森病模型小鼠线粒体自噬水平和多巴胺含量的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2022, 33 (6): 1496–1500. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0805.2022.06.65.
- [60] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149 (5): 1060–1072. DOI: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
- [61] 郑合昇, 吴玉梅. 铁死亡在中医药治疗帕金森病中的机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40 (10): 8.
- [62] GUAN X J, XU X J, ZHANG M M. Region-specific iron measured by MRI as a biomarker for Parkinson's disease [J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33 (5): 561–567. DOI: 10.1007/s12264-017-0138-x.
- [63] SIAN J, DEXTER D T, LEES A J, et al. Alterations in glutathione levels in Parkinson's disease and other neurodegenerative disorders affecting basal Ganglia [J]. *Ann Neurol*, 1994, 36 (3): 348–

- 355.DOI: 10.1002/ana.410360305.
- [64] TIAN Y, LU J, HAO X Q, et al.FTH1 inhibits ferroptosis through ferritinophagy in the 6-OHDA model of Parkinson's disease [J]. Neurotherapeutics, 2020, 17 (4): 1796-1812.DOI: 10.1007/s13311-020-00929-z.
- [65] 李晨, 王鹏, 王亮, 等.补肾活血颗粒对亚急性帕金森病模型小鼠脑黑质多巴胺神经节铁死亡的影响 [J].中医杂志, 2022, 63 (15): 1463-1469.DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2022.15.012.
- [66] 马雪, 刘凡, 王强, 等.电针对帕金森病小鼠铁死亡诱导的氧化应激及细胞凋亡的影响 [J].针刺研究, 2023, 48 (12): 1242-1248.DOI: 10.13702/j.1000-0607.20221305.
- [67] LU J, LIU X L, TIAN Y, et al.Moxibustion exerts a neuroprotective effect through antiferroptosis in Parkinson's disease [J].Evid Based Complement Alternat Med, 2019, 2019: 2735492.DOI: 10.1155/2019/2735492.
- [68] LYNCH S V, PEDERSEN O.The human intestinal microbiome in health and disease [J].N Engl J Med, 2016, 375 (24): 2369-2379.DOI: 10.1056/NEJMra1600266.
- [69] DIAMOND B, HUERTA P T, TRACEY K, et al.It takes guts to grow a brain: increasing evidence of the important role of the intestinal microflora in neuro- and immune-modulatory functions during development and adulthood [J].Bioessays, 2011, 33 (8): 588-591.DOI: 10.1002/bies.201100042.
- [70] LIU J, TAN Y Z, CHENG H, et al.Functions of gut microbiota metabolites, current status and future perspectives [J].Aging Dis, 2022, 13 (4): 1106-1126.DOI: 10.14336/AD.2022.0104.
- [71] ZHAO Z, NING J W, BAO X Q, et al.Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice via suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis [J].Microbiome, 2021, 9 (1): 226.DOI: 10.1186/s40168-021-01107-9.
- [72] CHENG Y, TAN G H, ZHU Q H, et al.Efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with Parkinson's disease: clinical trial results from a randomized, placebo-controlled design [J].Gut Microbes, 2023, 15 (2): 2284247.DOI: 10.1080/19490976.2023.2284247.
- [73] CHEN Y H, WU W, ZHAO S L, et al.Increased accumulation of α -synuclein in inflamed appendices of Parkinson's disease patients [J].Mov Disord, 2021, 36 (8): 1911-1918.DOI: 10.1002/mds.28553.
- [74] KIM S, KWON S H, KAM T I, et al.Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease [J].Neuron, 2019, 103 (4): 627-641.e7.DOI: 10.1016/j.neuron.2019.05.035.
- [75] 闫川慧, 路晓娟, 张俊龙, 等.基于16S rDNA测序探讨地黄饮子对帕金森病肾虚证大鼠肠道菌群的影响 [J].世界科学技术: 中医药现代化, 2022, 24 (9): 3276-3288.DOI: 10.11842/wst.20210728011.
- [76] JANG J H, YEOM M J, AHN S, et al.Acupuncture inhibits neuroinflammation and gut microbial dysbiosis in a mouse model of Parkinson's disease [J].Brain Behav Immun, 2020, 89: 641-655.DOI: 10.1016/j.bbi.2020.08.015.

(收稿日期: 2024-03-22; 修回日期: 2024-07-11)

(本文编辑: 崔丽红)

· 作者 · 读者 · 编者 ·

《实用心脑血管肺血管病杂志》招募青年编委

《实用心脑血管肺血管病杂志》为了提高杂志学术质量, 扩大杂志品牌影响, 更好地开展学术推广活动, 我社诚挚聘请心、脑、肺、血管疾病学科领域优秀医务工作者为青年编委。

★青年编委人选具体要求如下

- (1) 年龄在48周岁以下;
- (2) 拥有医学相关博士学位;
- (3) 2021—2023年, 以第一作者在双核心或三核心(科技核心、中文核心、CSCD的任两种/三种核心)期刊发文3篇以上或SCI(3分以上)发文1篇以上;
- (4) 近3年主持过国家级基金课题, 或至少2项省部级基金课题; 现有在研省部级及以上基金课题至少1项;
- (5) 从事心、脑、肺、血管疾病及预防与统计、循证医学、相关交叉学科等学术研究。

★提交材料

材料应包括但不限于: (1) 个人学术简历(含联系方式、官方个人主页、有学术记录的ORCID等)(模板请在本刊官网www.syxnf.net下载中心下载); (2) 可证明学术业绩的材料(工作经历、文章发表记录、基金证明); (3) 如何办好期刊的建议等。

★本刊编辑部联系方式

详询电话: 18833006545/0310-2067168

E-mail: syxnfxgbzz@chinagp.net.cn

微信号: syxnfxgbzz1993

(本刊编辑部)