

引用:安怡,刘潼,孙和昊,赵铎,刘福贵.中医药调控相关信号通路治疗帕金森病研究进展[J].中医导报,2026,32(3):123-131.

中医药调控相关信号通路 治疗帕金森病研究进展*

安怡^{1,2},刘潼^{1,2},孙和昊³,赵铎^{1,2},刘福贵^{1,2}

(1.河南中医药大学第一附属医院,河南 郑州 450000;

2.河南中医药大学第一临床医学院,河南 郑州 450000;

3.中国人民解放军总医院研究生院,北京 100853)

[摘要] 帕金森病(PD)是老年人常见的神经退行性疾病,中医药治疗PD运动症状与非运动症状具有显著疗效。通过总结近年来中药单体、提取物及复方调控磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Toll受体4(TLR4)/髓系分化因子88(MyD88)/核因子 κ B(NF- κ B)、核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)、分泌型糖蛋白(Wnt)/ β -连环蛋白(β -catenin)、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎性小体等信号通路延缓PD病理进展与改善PD临床症状的相关研究,以展现中医药治疗PD的独特优势,为未来中医药干预帕金森病的基础研究与临床研究提供导向。

[关键词] 帕金森病;信号通路;中药单体;中药提取物;中药复方;综述

[中图分类号] R259 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-951X(2026)03-0123-09

DOI: 10.13862/j.cn43-1446/r.2026.03.020

Research Progress on the Regulation of Relevant Signaling Pathways by Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Parkinson's Disease

AN Yi^{1,2}, LIU Tong^{1,2}, SUN Hehao³, ZHAO Duo^{1,2}, LIU Fugui^{1,2}

(1.The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450000, China;

2.The First Clinical Medical College of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou Henan 450000, China;

3.Graduate School of Chinese People's Liberation Army General Hospital, Beijing 100853, China)

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease in the elderly. Traditional Chinese medicine (TCM) has shown significant therapeutic effects on both motor and non-motor symptoms of PD. This paper summarizes recent studies on how TCM monomers, extracts, and formulas intervene in PD by regulating signaling pathways such as the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (Akt)/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, the Toll-like receptor 4 (TLR4)/myeloid differentiation factor 88 (MyD88)/nuclear factor- κ B (NF- κ B) pathway, the nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) pathway, the secreted glycoprotein (Wnt)/ β -catenin pathway, the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway, and the activation of the NOD-like receptor family pyrin domain containing 3 (NLRP3) inflammasome. These actions delay the pathological progression of PD and improve its clinical symptoms, demonstrating the unique advantages of TCM in treating PD and providing direction for future basic and clinical research on TCM intervention in Parkinson's disease.

[Keywords] Parkinson's disease; signaling pathway; traditional Chinese medicine monomer; Chinese herbal extract; traditional Chinese medicine formula; review

*基金项目:河南省中医药科学研究专项课题(2019ZYBJ09,2023ZXZX1149)

通信作者:赵铎,女,主任医师,教授,研究方向为中西医结合临床

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的神经退行性疾病之一,近年来,帕金森病患病率持续增长。临床表现包括震颤麻痹、步态障碍、运动障碍与步态迟缓等运动性症状,以及嗅觉障碍、便秘、抑郁、焦虑、认知障碍等非运动性症状^[1-2]。左旋多巴是治疗帕金森病最有效的药物,但长期服用左旋多巴会出现剂量依赖性的运动障碍、双相运动障碍和经期运动障碍。其他药物如金刚烷胺,作为一种N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂,短期内对运动障碍有明显的积极效果,但长期使用后可能会出现运动障碍反弹的情况^[3-4]。中医药治疗(中药单体、复方及有效成分)具有多靶点、多效应、多层次发挥作用,不良反应与副作用轻微等优势,为帕金森病治疗提供了新的选择,已成为当今学术界的研究热点^[5]。本文深入探讨帕金森病的相关机制与通路,并介绍中医药通过相关通路治疗该病的作用机制,以期对未来中医药研究提供新的思路。

1 帕金森病的中医病机古今认识

中医古籍中虽然未明确记载帕金森病的病名,但可归于“颤证”的范畴^[6]。《医碥·卷之四·杂症》曰:“颤,摇也;振,战动也。”震颤是帕金森病的主要临床表现,基本病机是由肝肾阴虚,阴不制阳,虚火上炎,横窜筋脉所致。现代医家对帕金森病病机有了更加深入的探讨。马云枝认为肝肾虚损是帕金森病的发病根本,瘀毒互结为发病之标,倡导分期论治帕金森病运动与非运动性症状^[7]。李志刚认为脾肾虚损是帕金森病的发病之始,肾虚髓减,督脉失畅,痰瘀互结,阻滞清窍是基本病机^[8]。王彦刚认为“脾虚生风”是帕金森病的基本病机,同时倡导以气血津液为标准,进一步分型论治帕金森病^[9]。李果烈认为脑是帕金森病最主要的病位,肝是重要病位,肝热是帕金森病进展的主要因素,倡导以“清肝息风”法治疗帕金森病初期患者^[10]。现代医家进一步丰富了中医药对帕金森病辨证论治的认识。综上所述,帕金森病病位在脑,与肝、脾、肾、督脉密切相关,以肝脾肾亏虚为本,“痰瘀毒”为标,阻滞筋脉,上扰清窍,发为此病。

中医药在治疗帕金森病方面拥有深厚的历史和丰富的临床经验,其独特的整体治疗理念和个体差异化辨证施治的方法,展现了中医药在该领域的优势。现代药理学研究表明,中药治疗帕金森病主要通过抗氧化应激、缓解神经炎症,抗细胞凋亡、缓解线粒体功能障碍等机制发挥作用^[11]。

2 帕金森病主要信号通路及中医药治疗

研究表明,中医药通过调控各种信号通路对帕金森病起到治疗作用,主要包括以下通路:磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)信号通路^[12]、Toll受体4(TLR4)/髓系分化因子88(Myd88)/核因子κB(NF-κB)信号通路^[13]、核转录因子红系2相关因子2(Nrf2)信号通路^[14]、分泌型糖蛋白(Wnt)/β-连环蛋白(β-catenin)信号通路^[15]、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路^[16]及NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎性小体^[17]信号通路。

2.1 PI3K/AKT/mTOR通路 PI3K/Akt通路参与细胞凋亡、血管生成、细胞增殖等多个过程,该通路在帕金森病、阿尔兹海默病等神经退行性疾病的发生与发展中起到重要作用^[18]。PI3K/Akt通路在帕金森病中作用机制复杂,该信号通路受抑

制后,可加剧细胞炎症反应与氧化应激^[19],通过激活PI3K/Akt通路抑制细胞凋亡与氧化应激,减少多巴胺能神经元损伤,可改善帕金森病患者临床症状^[20]。mTOR是Akt的下游蛋白,参与自噬、神经炎症与小胶质细胞葡萄糖代谢^[21-22],PI3K/Akt通路异常活化导致mTOR磷酸化,同时增加该通路下游分子HIF-1α的表达,最终导致糖酵解关键酶丙酮酸脱氢酶1转录增加,改变小胶质细胞糖代谢,促使其转变为M1表型,加重帕金森病^[23]。既往研究表明,miR-185靶向胰岛素样生长因子(IGF1)改善多巴胺能神经元损伤,其潜在机制是激活PI3K/Akt/mTOR信号通路^[24]。

2.1.1 调控PI3K/Akt/mTOR通路的中药单体或提取物

RANGSINTH P等^[25]细胞实验发现,黑芝麻及其提取物通过抑制SH-SY5Y细胞凋亡,同时增强抗氧化酶表达,其机制是激活PI3K/Akt/mTOR信号通路调节SH-SY5Y细胞活动。王雨等^[26]动物实验发现,天麻素通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路抑制糖酵解,调节小胶质细胞糖代谢,降低炎症细胞因子水平,从而发挥神经保护作用,改善帕金森病大鼠行为障碍。YU L等^[27]体内与体外实验验证,胡椒碱通过抑制PI3K/Akt信号通路相关蛋白表达,促进帕金森病大鼠脑黑质区与大肠的自噬以增强吞噬α-突触核蛋白的能力,且胡椒碱显著改变帕金森大鼠肠道菌群结构,进一步表明胡椒碱具有脑-肠调节能力。WANG L H等^[28]通过动物与细胞实验探究虫草素对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的帕金森小鼠的保护作用,通过磷酸化蛋白质组学分析发现,PI3K/Akt/mTOR信号通路显著富集,且与MPTP组相比,虫草素处理组PI3K、ULK1(自噬调节因子)磷酸化呈现显著抑制,LC3蛋白显著上调,表明虫草素通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白磷酸化促进细胞自噬,改善病理状态。LI J B等^[29]通过使用U-PLC(超高效液相色谱法)分析确定酚类化合物是刺五加提取物主要活性成分,研究结果表明,刺五加提取物可能通过激活PI3K和Akt信号通路来发挥其神经保护效应,这些信号通路与抗炎和抗凋亡作用密切相关。

2.1.2 调控PI3K/Akt/mTOR通路的中药复方

张之菁等^[30]通过动物实验发现,复方地黄颗粒靶向抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路相关mRNA与蛋白质表达,同时抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路相关蛋白磷酸化,从而升高LC3B II/I蛋白表达,增强自噬通量,改善帕金森模型大鼠行为学障碍。赵贝贝等^[31]实验发现,芍药甘草汤处理组的帕金森模型大鼠p-Akt1/Akt1, p-mTOR/mTOR比值显著降低,自噬关键调控蛋白(Lamp2、Beclin1、LC3 II/LC3 I)水平上调,促进脑黑质多巴胺能神经元自噬小体的形成,进一步表明芍药甘草汤通过抑制PI3K/Akt/mTOR信号通路起到神经保护作用。

2.2 TLR4/MyD88/NF-κB通路

TLR4是位于质膜的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)之一,MyD88是TLR4的下游衔接蛋白,NF-κB是最重要的炎性细胞因子转录因子,当TLR4/MyD88/NF-κB通路过度活化时,通过一系列级联反应导致NF-κB易位至细胞核,提高炎性细胞因子转录水平,引起帕金森病神经炎症^[32]。既往基础与临床实验(包括脑组织转录组学以及结肠样本分析)表明TLR4在人与小鼠不同

脑区与人结肠中均表现为异常的表达增强,证明TLR4在帕金森中起到重要作用^[33]。先前研究发现,TLR4 siRNA抑制NF- κ B-DNA结合,从而抑制NF- κ B活化,减轻帕金森神经炎症^[34]。TLR4敲除显著阻止了MPTP诱导的帕金森小鼠大脑多巴胺及其代谢产物水平下降,同时明显上调NF- κ B抑制蛋白- α (I κ B- α)表达,抑制NF- κ B核转位,改善帕金森小鼠行为学障碍^[35]。综上所述,抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路可缓解小胶质细胞活化,改善神经炎症,对多巴胺能神经元起到保护作用。

2.2.1 调控TLR4/MyD88/NF- κ B通路的中药单体或提取物 孙梦菲等^[36]实验发现,汉黄芩素通过下调TLR4/MyD88/NF- κ B通路相关蛋白,抑制由脂多糖(LPS)诱导的BV-2小胶质细胞炎症因子的释放,进而保护SH-SY5Y细胞,达到减轻炎症和神经保护作用。桂建军等^[37]通过动物实验发现,白藜芦醇能够浓度依赖性降低 α -突触核蛋白(α -Syn)在帕金森小鼠脑黑质与纹状体积累,同时显著降低帕金森小鼠结肠中 α -Syn的积累,产生神经保护作用,同时可能通过抑制LPS诱导的TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路的激活缓解炎症反应。南亚强等^[38]最新实验验证,丹酚酸B通过下调TLR4/MyD88/NF- κ B通路相关蛋白表达与上调结肠内紧密连接蛋白(ZO-1)表达,降低肠内肿瘤坏死因子- α (TNF- α)表达,减轻肠道炎症,并改善结肠黏膜溃烂、水肿,恢复结肠结构的紧密连接,该研究阐明了丹酚酸B对帕金森小鼠肠功能紊乱保护作用的分子机制。LIU X L等^[39]通过GO与KEGG富集法分析预测柴胡皂苷A的主要作用通路为TLR4/MyD88/NF- κ B,体内与体外实验进一步表明,柴胡皂苷A下调B细胞淋巴瘤-2相关X蛋白(Bax)和半胱天冬酶-3(Caspase-3)与白介素-1 β (IL-1 β)等炎症细胞因子的水平,上调Bcl2与CD206等抗炎细胞因子表达,具有抗炎和抗氧化应激特性,其机制是抑制TLR4/MyD88/NF- κ B通路相关蛋白表达。GAN Q X等^[40]通过动物实验验证,天麻多糖提取物通过下调TLR4/NF- κ B通路蛋白表达,呈剂量依赖性降低炎症细胞因子(TNF- α 、IL-6、IL-1 β)水平,进而抑制神经炎症;同时可呈剂量依赖性调整帕金森小鼠肠道微生物群结构,上调类杆菌、梭状芽胞杆菌等有益菌群丰度,发挥对帕金森病的治疗作用。

2.2.2 调控TLR4/MyD88/NF- κ B通路的中药复方 崔拓拓等^[41]实验验证,大定风珠降低帕金森小鼠脑黑质区离子钙结合合适配器分子1(Iba-1)蛋白表达具有“剂量-效应”关系,进而减轻帕金森神经炎症,保护多巴胺能神经元,其机制为抑制TLR4/MyD88/NF- κ B信号通路相关蛋白表达。HE Z Q等^[42]通过网络药理学分析推测TLR4/NF- κ B通路是复方地黄颗粒的潜在作用通路,动物实验进一步证明,复方地黄颗粒通过抑制帕金森小鼠纹状体与结肠中的TLR4/NF- κ B通路相关蛋白表达,抑制小鼠脑中小胶质细胞与星形胶质细胞活化并提高结肠中ZO-1蛋白表达,同时抑制中枢神经炎症与肠道炎症,多靶点改善帕金森病神经炎症。

2.3 Nrf2/HO-1通路 Nrf2是氧化还原敏感转录因子,有强抗氧化作用与抗炎作用,参与癌症、帕金森病、阿尔兹海默病等疾病的进程^[43]。血红素加氧酶(HO-1)是Nrf2的下游分子,具

有强还原性,能够将血红素代谢为一氧化碳、胆绿素与亚铁离子^[44]。研究发现,来自帕金森患者脑黑质致密区多巴胺能神经元中Nrf2的水平增加,核易位同样增加,但该病理现象具体原因仍需进一步探索^[45]。多项体内与体外实验表明,Nrf2过度活化所产生的抗氧化应激能力对帕金森病具有潜在的神经保护作用^[46]。INOSE Y等^[47]通过动物实验验证,TPNA10168(Nrf2激活剂)可增加MPTP诱导的大鼠TH阳性神经元数量,进而改善黑质区多巴胺(DA)能神经元丢失,其机制为激活Nrf2/HO-1信号通路。近期研究发现,环境污染物可使MPTP诱导的帕金森小鼠多巴胺转运体相比于单独MPTP组表达更低,同时Nrf2与HO-1蛋白水平比MPTP组更低^[48]。因此,靶向激活Nrf2/HO-1信号通路可作为治疗帕金森病的有效途径。

2.3.1 调控Nrf2通路的中药单体或提取物 LIM H S等^[49]通过动物实验发现,青蒿素浓度依赖性上调Nrf2与其下游蛋白HO-1、NAD(P)H:醌氧化还原酶1(NQO1)表达,下调活性氧(ROS)与Caspase-3,增强抗氧化应激与抗凋亡能力,进而保护小鼠多巴胺能神经元。ZHOU Q等^[50]实验发现,京尼平苷呈浓度依赖性提高小鼠脑中谷胱甘肽(GSH)与氧化型谷胱甘肽(GSSG)的比值,下调丙二醛与ROS含量,进而提高帕金森小鼠脑黑质与纹状体DA能神经元抗氧化能力,因此Nrf2信号通路中的关键蛋白表达水平上调,可能是通过增强Nrf2与抗氧化应答元件(ARE)的结合能力,促进下游抗氧化基因的转录激活。LI M等^[51]证实5 μ mol/L莫诺昔对于1-甲基-4-苯基吡啶离子⁺(MPP⁺)诱导的PC12细胞内Nrf2、HO-1蛋白表达上调,GSH含量增加与ROS水平降低的效果最为明显,同时以剂量依赖形式上调谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)、SLC7A11的mRNA与蛋白质水平,减少细胞内亚铁离子沉积,从而抑制PC12细胞铁死亡,对MPP⁺诱导的帕金森病神经损伤起到保护作用。WANG P J等^[52]通过动物实验发现,钩藤提取的生物碱对MPTP诱导的帕金森病小鼠模型具有显著的神经保护作用,这种提取物能够明显改善小鼠的运动功能缺陷,并减少多巴胺能神经的毒性损伤,此外,该提取物还能够有效逆转炎症和氧化应激因子的异常分泌,并通过下调TLR4、NLRP3和环氧合酶2(COX2)等炎症相关基因的表达,以及激活Nrf2/HO-1信号通路,从而发挥其对帕金森病的神经保护作用。GU C S^[53]等通过动物实验发现,杨梅素作为一种潜在的药物,可能通过增强Nrf2的核转位以及随后GPX4的表达,从而在MPP⁺处理的SH-SY5Y细胞中抑制铁死亡。这两个因子被认为是铁死亡的关键抑制因子。

2.3.2 调控Nrf2通路的中药复方 潘涛等^[54]从MPTP诱导帕金森小鼠的行为学表现、多巴胺能神经元数量与神经元核蛋白(NeuN)表达分析发现,五子衍宗丸通过提高Nrf2、HO-1蛋白水平,激活Nrf2/HO-1信号通路,增加Nrf2和神经元核蛋白细胞重叠数,从而增强帕金森模型小鼠细胞抗氧化能力。LU J等^[55]细胞实验发现,抵挡汤浓度依赖性提高氯化铝诱导的PC12细胞中GSH含量、超氧化物歧化酶(SOD)和过氧化氢酶(CAT)活性,增强PC12细胞抗氧化应激功能,其机制是靶向SIRT1激活Nrf2/HO-1信号通路,改善氯化铝造成的PC12细胞损伤与凋亡。

2.4 Wnt/ β -catenin通路 Wnt信号通路是一种高度保守的信号转导,在帕金森病及其他多种神经退行性疾病中起到关键作用,已经成为帕金森病新的病理机制,且该观点已得到充分证明^[56]。Wnt经典信号通路需要Wnt配体与Fzd、LRP5/6结合形成复合体,继而通过阻止糖原合酶激酶3与酪蛋白激酶1泛素化标记 β -catenin,从而抑制 β -catenin降解,使其在细胞质中积累并转位至细胞核,与TCF/LEF结合,调控靶基因转录与细胞增殖、分化^[57]。一项研究表明, β -catenin单倍剂量不足小鼠相比于对照组小鼠,在百草枯处理后,呈现出更严重的酪氨酸羟化酶(TH)阳性神经元减少及行为学障碍^[58]。大量细胞与动物实验证明,Wnt通路激活可增强帕金森患者神经发生,促进神经干细胞分化为DA能神经元,从而改善帕金森病。同时各种Wnt信号通路激活剂可逆转帕金森病诱导剂对小鼠脑黑质造成的神经源性损伤^[59]。JIAO S J等^[60]通过miR-124靶向DACT1促进神经干细胞增殖与诱导神经元分化,其机制是激活Wnt/ β -catenin通路。因此,靶向激活Wnt/ β -catenin通路治疗帕金森病可作为未来中医药研究的重点。

2.4.1 调控Wnt/ β -catenin通路的中药单体或提取物 HUANG W R等^[61]通过细胞实验发现,芒果苷激活Wnt/ β -catenin通路的机制是通过抑制AKR1C3蛋白表达来抑制ROS增加与线粒体膜电位异常,减少细胞内氧化应激,从而对PC12细胞起到神经保护作用。JI M等^[62]的动物实验验证,长春西汀通过浓度依赖性方式上调帕金森小鼠纹状体Wnt/ β -catenin的mRNA与Wnt/ β -catenin通路相关蛋白表达,从而降低 α -Syn水平与提高SOD水平,增强抗氧化应激作用,达到改善帕金森病症状的目的。RATHI K等^[63]通过对MPTP诱导的SH-SY5Y细胞的Wnt/ β -catenin通路、MAPK通路与AKT通路相关蛋白表达等方面进行实验,发现茶氨酸调节3条通路相关蛋白表达,从而起到存在一定“剂量-效应”关系的抗炎、抗氧化、抗凋亡作用。

2.4.2 调控Wnt/ β -catenin通路的中药复方 梁建庆等^[64]使用阴虚风动证帕金森小鼠模型进行实验,发现复方地黄颗粒可剂量依赖性上调Wnt1、Fzd1、P-LRP6、 β -catenin,下调GSK-3 β mRNA与蛋白表达水平,从而激活阴虚风动证小鼠纹状体组织Wnt/ β -catenin信号通路,改善帕金森小鼠行为学障碍。

2.5 MAPK通路 MAPK通路是高度进化保守的蛋白家族,与炎症、增殖、凋亡、迁移密切相关^[65],此通路促进神经胶质细胞极化与炎症细胞因子释放,维持神经炎症状态,促进神经元凋亡,导致持续性突触功能障碍,在帕金森病等神经退行性疾病发病与进展中起到重要作用^[66]。细胞外信号调节激酶(ERK)、p38和c-JunN-末端激酶(JNK)/应激活化蛋白激酶(SAPK)是MAPK通路主要组成部分^[67]。FAN Y等^[68]证明叉头框蛋白A1(FOXA1)激活编码神经纤维蛋白的肿瘤抑制基因NF1表达,确定FOXA1可通过上调NF1表达,从而下调MAPK激酶(MEK1)和MEK2的磷酸化,抑制MAPK通路达到保护多巴胺能神经元的作用,进一步表明FOXA1与NF1是MAPK通路的重要调节因子,与多巴胺能神经元损伤密切相关。最近研究发现,蛋白质转导结构域(PTD)中的Tat联合谷胱甘肽转移酶pi(GSHpi)通过抑制p38、JNK磷酸化水平,从而抑制MAPK信号通路,起到抗细胞凋亡的作用^[69]。综上,抑制MAPK通路可缓解

帕金森病。

2.5.1 调控MAPK通路的中药单体或提取物 WANG L H等^[28]研究发现,虫草素可抑制神经元细胞凋亡与炎症反应,同时增强小胶质细胞自噬以减轻小胶质细胞活化程度,这种作用是通过MAPK与PI3K/Akt信号通路共同抑制ULK1在Ser757处的磷酸化,增强BV-2小胶质细胞自噬与抑制神经元凋亡。ZHU F D等^[70]通过细胞实验验证,鹤虱提取物处理6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的PC12细胞后,相比于对照组,4种不同浓度鹤虱提取物处理组呈浓度依赖性上调ERK,下调JNK和p38蛋白表达,同时降低p-JNK/JNK和p-p38/p38的比值,进一步说明该提取物通过调节MAPK通路来抑制PC12细胞凋亡。HE D W等^[71]通过体内与体外实验发现,MPTP诱导的帕金森小鼠与LPS诱导的BV-2小胶质细胞在受刺囊酸处理后,均表现出炎症细胞因子mRNA与蛋白质表达下降,其原因为刺囊酸抑制ERK、p38、JNK蛋白表达与磷酸化水平,并与NF- κ B通路相关蛋白同时上调p-PI3K、p-Akt水平,进而抑制MAPK、NF- κ B信号通路并增强PI3K/AKT信号通路,降低炎性介质释放,改善帕金森神经炎症。HUANG T Q等^[72]研究发现,芥子酸通过剂量依赖性抑制Akt、ERK、p38、JNK磷酸化水平(即抑制Akt与MAPK信号通路),缓解LPS诱导的BV-2小胶质细胞活化,并浓度依赖性降低BV-2细胞释放促炎性细胞因子(IL-6),上调抗炎性细胞因子(IL-10)水平,改善神经炎症。LU S J等^[73]通过动物实验发现,红景天可能通过Braf介导的MAPK信号通路在帕金森中发挥作用,增加GDNF表达并促进神经突起生长,以保护神经功能和改善认知功能,其机制是通过抑制p38、JNK和p-ERK表达的上调,以及神经元突起的生长。

2.5.2 调控MAPK通路的中药复方 冯小飞等^[74]通过细胞实验发现,藜苓益智方调控MAPK通路的作用机制是通过剂量依赖性抑制JNK、p38蛋白磷酸化水平来抑制炎症细胞因子释放与Bcl-2蛋白表达,从而缓解帕金森神经炎症与抗MPP+诱导PC12细胞凋亡。LI J R等^[75]通过二白汤干预帕金森大鼠下调p38-MAPK的mRNA与蛋白,减少脑黑质区神经元损伤,同时调整肠道菌群结构,治疗帕金森病。

2.6 NLRP3炎性小体 NLRP3炎性小体是一种细胞质复合物,参与IL-1 β 分泌,并诱导炎症相关细胞死亡(细胞焦亡)^[76]。既往研究^[77]表明,NLRP3炎性小体活化是帕金森病神经炎症的最重要原因。YAN Y Q等^[78]最新研究发现,帕金森蛋白(Parkin)通过促进K48连接泛素化,从而促进NLRP3炎性小体的泛素蛋白酶体途径降解,最终减轻LPS诱导的BV-2细胞神经炎症与DA能神经元丢失,且此降解过程中分子伴侣HSP90 α 起到介导作用。亦有近期研究^[79]表明,抑制NLRP3炎性小体可抑制帕金森模型小鼠脑黑质区 α -Syn聚集,同时防止TH阳性神经元丢失,从而改善帕金森典型病理学,但其具体机制需进一步研究。因此,靶向抑制与降解NLRP3小体是未来极具前景的帕金森治疗方法^[80]。

2.6.1 调控NLRP3炎性小体的中药单体或提取物 HE Z L等^[81]通过体外与体内实验表明,积雪草苷(Asiaticoside)可通过降低p17、p20与NLRP3蛋白表达来抑制NLRP3炎性小体活化,同时由于NLRP3通路下游蛋白表达量不变,因此积雪草苷与

NLRP3蛋白直接结合而阻止NLRP3炎性小体组装,进而抑制炎性细胞因子释放,缓解帕金森神经炎症。GU Y等^[80]研究揭示,宝藿昔 I (Baohuoside I)通过靶向G蛋白偶联雌激素受体(GPER),抑制I κ B磷酸化及NF- κ B易位至细胞核,从而抑制BV-2小胶质细胞NLRP3炎性小体活化,对LPS诱导的BV-2小胶质细胞神经炎症起到调控作用,发挥神经保护作用。YANG X P等^[81]最新研究揭示,松果菊苷通过降低BV-2小胶质细胞中 α -Syn诱导的TLR2水平,从而抑制TLR2/NF- κ B/NLRP3信号通路,且呈一定的时间和浓度依赖性,进而减弱 α -Syn/MPP诱导的BV-2细胞内NLRP3炎性小体活化,改善帕金森神经炎症。尚小龙等^[82]通过霍山石斛多糖干预BV-2细胞与帕金森模型小鼠体内与体外实验,发现霍山石斛多糖组NLRP3、凋亡相关斑点样蛋白(ASC)、Caspase-1蛋白水平呈剂量依赖性降低,证明霍山石斛多糖可抑制NLRP3/Caspase-1通路来下调NLRP3炎性小体表达,缓解帕金森神经炎症。(见表1)

2.6.2 调控NLRP3炎性小体的中药复方 HUAN P F等^[83]通过网络药理学分析发现,芪藿舒僵颗粒抗帕金森机制是通过调控Toll样受体信号通路、细胞焦亡、TNF信号通路而实现的,

进一步结合动物与细胞实验验证,该颗粒以剂量依赖性降低NLRP3炎性小体,Caspase-1与GSDMD表达水平,即下调NLRP3/Caspase-1通路相关蛋白,来抑制帕金森病相关细胞焦亡,同时该复方可剂量依赖性上调SOD水平,下调丙二醛(MDA)水平,实现强效抗氧化应激功能。张新宁等^[86]通过补肾益髓方的动物实验,证实补肾益髓方显著抑制NLRP3炎性小体活化并抗细胞焦亡,是由于其下调帕金森模型小鼠脑中NLRP3、ASC、Caspase-1蛋白表达,以抑制NLRP3炎性小体活化与焦亡,从而改善帕金森病临床表现。(见表2)

3 小结与展望

帕金森病以多巴胺能神经元丢失与脑黑质区路易小体形成为主要表现,因其病理机制复杂,至今仍无有效治疗方法。大量研究已发现多条与帕金森发病机制相关的通路,药物治疗等疗法通过调控相关信号通路可显著改善帕金森临床表现。中医药治疗帕金森的现代药理学研究已逐步深入,尤其是各种中药成分调控不同信号通路对帕金森病理机制改善的研究,这些研究揭示了传统中医药治疗帕金森的潜在作用机制,为中西医联合治疗帕金森提供了新视角、新思路。

目前针对帕金森复杂的发病机制,笔者基于现有研究

表 1 中药单体

中药名称	中药活性成分	调控通路	药理作用	作用机制	参考文献
黑芝麻	提取物	PI3K/Akt/mTOR \uparrow	抗氧化应激/抑制凋亡	抑制SH-SY5Y细胞凋亡	[25]
天麻	天麻素	PI3K/Akt/mTOR \downarrow	抗糖酵解/抗神经炎症	调节小胶质细胞糖代谢	[26]
胡椒	胡椒碱	PI3K/Akt/mTOR \downarrow	调节自噬	增强吞噬 α -Syn	[27]
北冬虫夏草	虫草素	PI3K/Akt/mTOR \downarrow 、MAPK \downarrow	调节自噬/抗神经炎症	PI3K \downarrow 、ULK1 \downarrow 和LC3 \uparrow	[28]
刺五加	提取物	PI3K/Akt \uparrow	抑制凋亡/抗神经炎症		[29]
大豆	大豆苷元	PI3K/Akt/mTOR \uparrow	抗氧化应激/抑制凋亡/抗神经炎症	促进神经营养因子表达	[29]
黄芩	汉黄芩素	TLR4/MyD88/NF- κ B \downarrow	抗神经炎症	抑制BV-2小胶质细胞炎症因子的释放	[36]
白藜芦醇	提取物	TLR4/MyD88/NF- κ B \downarrow	抗神经炎症	α -Syn \downarrow 、LPS \downarrow	[37]
丹参	丹酚酸B	TLR4/MyD88/NF- κ B \downarrow	抗神经炎症	ZO-1 \uparrow 、TNF- α \downarrow	[38]
柴胡	柴胡皂苷	TLR4/MyD88/NF- κ B \downarrow	抑制凋亡/抗神经炎症	Bax \downarrow 和Caspase 3 \downarrow 、Bcl-2 \uparrow 和CD206 \uparrow	[39]
天麻	天麻多糖	TLR4/MyD88/NF- κ B \downarrow	抗神经炎症	TNF- α \downarrow 、IL-6 \downarrow 、IL-1 β \downarrow	[40]
青蒿	青蒿素	Nrf2/HO-1 \uparrow	抗氧化应激/抑制凋亡	ROS \downarrow 和Caspase-3 \downarrow	[49]
栀子	京尼平苷	Nrf2/HO-1 \uparrow	抗氧化应激	下调丙二醛与ROS含量	[50]
山茱萸	莫诺苷	Nrf2/HO-1 \uparrow	诱导铁死亡	GPX4 \uparrow 、SLC7A11 \uparrow	[51]
钩藤	提取物	Nrf2/HO-1 \uparrow	抗神经炎症/抗氧化应激	TLR4 \downarrow 、NLRP3 \downarrow 和COX2 \downarrow	[52]
杨梅	杨梅素	Nrf2/HO-1 \uparrow	抑制凋亡	抑制SH-SY5Y细胞凋亡	[53]
芒果	芒果苷	Wnt/ β -catenin \uparrow	抗氧化应激	AKR1C3 \downarrow 、ROS \downarrow	[61]
长春花	长春西汀	Wnt/ β -catenin \uparrow	抗氧化应激	α -Syn \downarrow 和超氧化物歧化酶 \uparrow	[53]
茶叶	茶氨酸	Wnt/ β -catenin \uparrow	抗神经炎症/抑制凋亡/抗氧化应激	TNF- α \downarrow 、IL-6 \downarrow 、Bcl-2 \downarrow 和Caspase-3 \downarrow	[62]
鹤虱	提取物	MAPK \downarrow	调节自噬	抑制PC12细胞凋亡	[70]
常春藤	刺囊酸	MAPK \downarrow	抗神经炎症	ERK \downarrow 、p38 \downarrow 、JNK \downarrow 、p-PI3K \uparrow 和p-Akt \uparrow	[71]
芥子	芥子酸	MAPK \downarrow	抗神经炎症	Akt \downarrow 、ERK \downarrow 、p38 \downarrow 、JNK \downarrow	[72]
红景天	提取物	MAPK \downarrow	促进神经突起生长	p38 \downarrow 、JNK \downarrow 、p-细胞 \downarrow	[73]
积雪草	积雪草苷	NLRP3 \downarrow	抗神经炎症	p17 \downarrow 、p20 \downarrow	[81]
淫羊藿	宝藿昔 I	NLRP3 \downarrow	抗神经炎症	I κ B \downarrow 、NF- κ B \downarrow	[82]
肉苁蓉	松果菊苷	NLRP3 \downarrow	抗神经炎症	TLR2 \downarrow 、NF- κ B \downarrow	[83]
石斛	霍山石斛	NLRP3 \downarrow	抗神经炎症	NLRP3 \downarrow 、Caspase-1 \downarrow	[84]

表2 中药复方

中药复方名称	调控通路	药理作用	作用机制	参考文献
复方地黄颗粒	PI3K/Akt/mTOR/TLR4/NF-κB ↓	抑制蛋白磷酸化	LC3B II ↑ / I 蛋白表达 ↑	[30]
芍药甘草汤	PI3K/Akt/mTOR ↓	调节自噬	Lamp2 ↑ / Beclin1 ↑ / LC3 II ↑ / LC3 I ↑	[31]
大定风珠	TLR4/MyD88/NF-κB ↓	抗神经炎性	降低脑黑质区Iba-1蛋白表达	[41]
五子衍宗丸	Nrf2/HO-1 ↑	抗氧化应激	Nrf2/HO-1蛋白水平 ↑	[54]
抵挡汤	Nrf2/HO-1 ↑	抗氧化应激	PC12细胞抗氧化应激 ↑	[55]
藜芦益智方	MAPK ↓	抗神经炎性	JNK/p38蛋白磷酸化水平 ↓	[74]
二白汤	MAPK ↓	抗神经炎性	p38-MAPK的mRNA/蛋白 ↓	[75]
芪藜舒僵颗粒	NLRP3/Caspase-1 ↓	抗神经炎性/抑制凋亡/抗氧化应激	Caspase-1/GSDMD表达水平 ↓	[85]
补肾益髓方	NLRP3/ASC/Caspase-1 ↓	抗神经炎性/抑制凋亡	NLRP3炎性小体活化与焦亡 ↓	[86]

提出以下展望。(1)深入探究作用机制:目前,虽然已经发现多种中药成分可以调控与帕金森病相关的信号通路,但其具体作用机制尚待进一步明确。未来应进一步加强对中药单体、提取物及复方在细胞和分子水平上的作用机制研究,明确其对神经细胞保护、神经炎症抑制、氧化应激调节等方面的具体靶点和信号传导途径。(2)开展多中心、大样本临床研究:目前中药治疗帕金森病的临床研究数量相对较少,且缺乏多中心、大样本的研究,难以直观体现中药各种成分的临床疗效。未来需要开展更多设计严谨、科学规范的临床研究,以验证中医药治疗帕金森病的有效性和安全性,为临床应用提供更有力的证据。(3)探索复方制剂的协同作用:中药复方是中医治疗疾病的重要形式,其通过多种成分的协同作用发挥疗效。未来应进一步研究中中药复方中不同成分之间的相互作用,以及它们如何协同调控信号通路来治疗帕金森病。这有助于优化中药复方的配方,提高治疗效果。(4)结合现代科技手段:利用现代科技手段,如基因编辑技术、单细胞测序技术、人工智能等,深入研究帕金森病的发病机制,筛选出更有效的中药靶点和药物分子。同时,结合药物递送系统,提高中药的生物利用度和治疗效果。

参考文献

[1] ARMSTRONG M J, OKUM M S. Diagnosis and Treatment of Parkinson's disease: A review[J]. JAMA, 2020, 323(6): 548-560.

[2] 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.

[3] JOST S T, KALDENBACH M A, ANTONINI A, et al. Levodopa dose equivalency in Parkinson's disease: Updated systematic review and proposals[J]. Mov Disord, 2023, 38(7): 1236-1252.

[4] KWON D K, KWATRA M, WANG J, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: Pathogenesis and emerging treatment strategies[J]. Cells, 2022, 11(23): 3736.

[5] 李艳荣,樊慧杰,孙芮芮,等.帕金森病的中医药治疗研究进展[J].山西中医药大学学报, 2022, 23(4): 381-385, 392.

[6] 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.

[7] 孟明贤,沈晓明,卢瑾,等.马云枝从“虚-瘀-毒”分期辨治帕金森病经验[J].山东中医杂志, 2024, 43(2): 181-184.

[8] 吴国庆,汪子栋,唐银杉,等.李志刚教授运用“通督启神”针法治疗神经退行性疾病的经验[J].湖南中医药大学学报, 2024, 44(3): 440-444.

[9] 赵悦佳,吕静静,王彦刚.从“脾虚生风”论治颤证经验探析[J].中华中医药杂志, 2022, 37(12): 7183-7186.

[10] 费楠,李海悦,李朝,等.李果烈教授从“肝热论”探讨帕金森病初期辨治经验[J].环球中医药, 2024, 17(3): 453-456.

[11] 林平平,梁健芬,管颖芳,等.中医药防治帕金森病的作用机制研究进展[J].广西中医药, 2023, 46(4): 71-74.

[12] HERASSANDOVALD, PÉREZ-ROJAS JM, HERNÁNDEZ-DAMIÁN J, et al. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration[J]. Cell Signal, 2014, 26(12): 2694-2701.

[13] AZAM S, JAKARIA M, KIM I S, et al. Regulation of toll-like receptor (TLR) signaling pathway by polyphenols in the treatment of age-linked neurodegenerative diseases: Focus on TLR4 signaling[J]. Front Immunol, 2019, 10: 1000.

[14] SUZEN S, TUCCI P, PROFUMO E, et al. A pivotal role of Nrf2 in neurodegenerative disorders: A New way for therapeutic strategies [J]. Pharmaceuticals (Basel), 2022, 15(6): 692.

[15] ANAND A A, KHAN M, MONICA V, et al. The molecular basis of Wnt/β-catenin signaling pathways in Neurodegenerative diseases[J]. Int J Cell Biol, 2023, 2023: 9296092.

[16] LI G, QI W Q, LI X X, et al. Recent advances in c-Jun N-terminal kinase (JNK) inhibitors[J]. Curr Med Chem, 2021, 28(3): 607-627.

[17] NGUYEN L T N, NGUYEN H D, KIM Y J, et al. Role of NLRP3 inflammasome in Parkinson's disease and therapeutic considerations[J]. J Parkinsons Dis,

- 2022, 12(7):2117-2133.
- [18] FAKHRI S, IRANPANA A, GRAVANDI M M, et al. Natural products attenuate PI3K/Akt/mTOR signaling pathway: A promising strategy in regulating neurodegeneration[J]. *Phytomedicine*, 2021, 91(10):153664.
- [19] LI Y, LI Y J, ZHU Z Q. To re-examine the intersection of microglial activation and neuroinflammation in neurodegenerative diseases from the perspective of pyroptosis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15:1284214.
- [20] GOYAL A, AGRAWAL A, VERMA A, et al. The PI3K-AKT pathway: A plausible therapeutic target in Parkinson's disease[J]. *Exp Mol Pathol*, 2023, 129(2):1048-1046.
- [21] LIU G Y, SABATINI D M. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21(4):183-203.
- [22] SHIMOBAYASHI M, HALL M N. Making new contacts: The mTOR network in metabolism and signalling crosstalk[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(3):155-162.
- [23] HUANG Q, WANG Y F, CHEN S S, et al. Glycometabolic reprogramming of microglia in neurodegenerative diseases: insights from neuroinflammation[J]. *Aging Dis*, 2024, 15(3):1155-1175.
- [24] QIN X C, ZHANG X, LI P Y, et al. MicroRNA-185 activates PI3K/AKT signalling pathway to alleviate dopaminergic neuron damage via targeting IGF1 in Parkinson's disease[J]. *J Drug Target*, 2021, 29(8):875-883.
- [25] RANGSINTH P, PATTARACHOTANANT N, WANG W, et al. Neuroprotective effects of polysaccharides and Gallic acid from *Amauroderma rugosum* against 6-OHDA-induced toxicity in SH-SY5Y cells[J]. *Molecules*, 2024, 29(5):953.
- [26] 王雨, 孟芊, 郜国香, 等. 天麻素对帕金森氏症模型大鼠 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.
- [27] YU L, HU X L, XU R R, et al. Piperine promotes PI3K/AKT/mTOR-mediated gut-brain autophagy to degrade α -Synuclein in Parkinson's disease rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 322:117628.
- [28] WANG L H, TIAN S, RUAN S S, et al. Neuroprotective effects of cordycepin on MPTP-induced Parkinson's disease mice via suppressing PI3K/AKT/mTOR and MAPK-mediated neuroinflammation[J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 216:60-77.
- [29] LI J B, HE Y, FU J, et al. Dietary supplementation of *Acanthopanax senticosus* extract alleviates motor deficits in MPTP-induced Parkinson's disease mice and its underlying mechanism[J]. *Front Nutr*, 2023, 9:1121789.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] ZHANG S S, LIU M, LIU D N, et al. ST2825, a small molecule inhibitor of MyD88, suppresses NF- κ B activation and the ROS/NLRP3/cleaved caspase-1 signaling pathway to attenuate lipopolysaccharide-stimulated neuroinflammation[J]. *Molecules*, 2022, 27(9):2990.
- [33] HEIDARI A, YAZDANPANA N, REZAEI N. The role of Toll-like receptors and neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1):135.
- [34] ZHOU P, WENG R H, CHEN Z Y, et al. TLR4 signaling in MPP⁺-induced activation of BV-2 cells[J]. *Neural Plast*, 2016, 2016:5076740.
- [35] CAMPOLO M, PATERNITI I, SIRACUSA R, et al. TLR4 absence reduces neuroinflammation and inflammatory activation in Parkinson's diseases in vivo mode[J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 76:236-247.
- [36] 孙梦菲, 欧阳竞锋, 吴春阳, 等. 汉黄芩素减轻LPS诱导BV-2细胞炎症并保护SH-SY5Y细胞的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(20):62-69.
- [37] 桂建军, 孙晓东, 温舒, 等. 白藜芦醇对帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元的保护作用: 基于抑制TLR4/MyD88/NF- κ B通路[J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(2):270-279.
- [38] 南亚强, 陶计委, 周杰, 等. 丹酚酸B对帕金森病小鼠肠功能紊乱的保护作用及机制研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2024, 40(1):103-109.
- [39] LIU X L, FAN L, YUE B H, et al. Saikosaponin A mitigates the progression of Parkinson's disease via attenuating microglial neuroinflammation through TLR4/MyD88/NF- κ B pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(15):6956-6971.
- [40] GAN Q X, PENG M Y, WEI H B, et al. *Gastrodia elata* polysaccharide alleviates Parkinson's disease via inhibiting apoptotic and inflammatory signaling pathways and modulating the gut microbiota[J]. *Food Funct*, 2024, 15(6):2920-2938.
- [41] 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.
- [42] HE Z Q, HUAN P F, WANG L, et al. Compound dihuang granule changes gut microbiota of MPTP-induced Parkinson's disease mice via inhibiting TLR4/NF- κ B signaling[J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(12):3610-3624.

- [43] JAYARAM S, KRISHNAMURTHY P T. Role of microgliosis, oxidative stress and associated neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease: The therapeutic role of Nrf2 activators[J]. *Neurochem Int*, 2021, 145: 105014.
- [44] CONSOLI V, SORRENTI V, GROSSO S, et al. Heme oxygenase-1 signaling and redox homeostasis in physiopathological conditions[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(4): 589.
- [45] GEORGE M, THARAKAN M, CULBERSON J, et al. Role of Nrf2 in aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases[J]. *Ageing Res Rev*, 2022, 82: 101756.
- [46] BOAS S M, JOYCE K L, COWELL R M. The NRF2-dependent transcriptional regulation of antioxidant defense pathways: relevance for cell type-specific vulnerability to neurodegeneration and therapeutic intervention[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 11(1): 8.
- [47] INOSE Y, IZUMI Y, TAKADA-TAKATORI Y, et al. Protective effects of Nrf2-ARE activator on dopaminergic neuronal loss in Parkinson disease model mice: Possible involvement of heme oxygenase-1[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 25(736): 135268.
- [48] D'AMICO R, GUGLIANDOLO E, SIRACUSA R, et al. Toxic exposure to endocrine disruptors worsens parkinson's disease progression through NRF2/HO-1 Alteration[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1073.
- [49] LIM H S, PARK G. Artemisinin protects dopaminergic neurons against 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced neurotoxicity in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 170: 115972.
- [50] ZHOU Q, CHEN B, XU Y J, et al. Geniposide protects against neurotoxicity in mouse models of rotenone-induced Parkinson's disease involving the mTOR and Nrf2 pathways[J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318(PtA): 116914.
- [51] LI M, ZHANG J L, JIANG L Y, et al. Neuroprotective effects of morroniside from *Cornus officinalis* sieb. Et zucc against Parkinson's disease via inhibiting oxidative stress and ferroptosis[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 218.
- [52] WANG P J, CHEN C, SHAN M. Vincamine alleviates brain injury by attenuating neuroinflammation and oxidative damage in a mouse model of Parkinson's disease through the NF- κ B and Nrf2/HO-1 signaling pathways[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2024, 38(5): e23714.
- [53] GU S C, XIE Z G, GU M J, et al. Myricetin mitigates motor disturbance and decreases neuronal ferroptosis in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 15107.
- [54] 潘涛,肖琪,樊慧杰,等.五子衍宗丸通过调控Keap-1/Nrf2/HO-1通路保护帕金森病小鼠神经元[J].*解放军医学杂志*: 1-9[2025-06-22].<https://link.cnki.net/urlid/11.1056.R.20231009.0852.002>.
- [55] LU J, HUANG Q X, ZHANG D M, et al. The protective effect of DiDang Tang against AlCl₃-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells through the activation of SIRT1-mediated Akt/Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 15(11): 466.
- [56] SERAFINO A, GIOVANNINI D, ROSSI S, et al. Targeting the Wnt/ β -catenin pathway in neurodegenerative diseases: Recent approaches and current challenges[J]. *Expert Opin Drug Discov*, 2020, 15(7): 803-822.
- [57] GAO J M, LIAO Y, QIU M S, et al. Wnt/ β -catenin signaling in neural stem cell homeostasis and neurological diseases[J]. *Neuroscientist*, 2021, 27(1): 58-72.
- [58] ZHAO F P, SIEDLAK S L, TORRES S L, et al. Conditional haploinsufficiency of β -catenin aggravates neuronal damage in a paraquat-based mouse model of Parkinson disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(7): 5157-5166.
- [59] 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.
- [60] JIAO S J, LIU Y L, YAO Y B, et al. miR-124 promotes proliferation and neural differentiation of neural stem cells through targeting DACT1 and activating Wnt/ β -catenin pathways[J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 449(1-2): 305-314.
- [61] HUANG W R, WANG Y N, HUANG W. Mangiferin alleviates 6-OHDA-induced Parkinson's disease by inhibiting AKR1C3 to activate Wnt signaling pathway[J]. *Neurosci Lett*, 2024, 821(1): 137608.
- [62] JI M, NIU S Q, MI H Y, et al. Vinpocetine improves dyskinesia in Parkinson's disease rats by reducing oxidative stress and activating the Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2024, 103(1): e14358.
- [63] RATIH K, LEE Y R, CHUNG K H, et al. L-Theanine alleviates MPTP-induced Parkinson's disease by targeting Wnt/ β -catenin signaling mediated by the MAPK signaling pathway[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 226: 90-101.
- [64] 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.

- [65] KUMAR S, PRINCIPE D R, SINGH S K, et al. Mitogen-activated protein kinase inhibitors and T-cell-dependent immunotherapy in cancer[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(1):9.
- [66] CHAKRABORTY J, CHAKRABORTY S, CHAKRABORTY S, et al. Entanglement of MAPK pathways with gene expression and its omnipresence in the etiology for cancer and neurodegenerative disorders[J]. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 2023, 1866(4):194988.
- [67] GERMANN U A, ALAM J J. P38 α MAPK signaling—a robust therapeutic target for Rab5-mediated neurodegenerative disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15):5485.
- [68] FAN Y, ZHAO M L, HAO F, et al. Neuroprotective role of FOXA1 in Parkinson's disease: Involvements of NF1 transcription activation and MAPK signaling pathway inhibition[J]. *Brain Res Bull*, 2024, 206:110860.
- [69] CHOI Y J, YEO H J, SHIN M J, et al. Tat-GSTpi inhibits dopaminergic cells against MPP⁺-induced cellular damage via the reduction of oxidative stress and MAPK activation[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(3):836.
- [70] ZHU F D, WANG B D, QIN D L, et al. *Carpesii fructus* extract exhibits neuroprotective effects in cellular and *Caenorhabditis elegans* models of Parkinson's disease[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2024, 30(4):e14515.
- [71] HE D W, HU G Q, ZHOU A, et al. Echinocystic acid inhibits inflammation and exerts neuroprotective effects in MPTP-induced Parkinson's disease model mice[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12:787771.
- [72] HUANG T Q, ZHAO D, LEE S, et al. Sinapic acid attenuates the neuroinflammatory response by targeting AKT and MAPK in LPS-activated microglial models[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2023, 31(3):276–284.
- [73] LU S J, JI N, WANG W, et al. Salidroside improves cognitive function in Parkinson's disease via Braf-mediated mitogen activated protein kinase signaling pathway[J]. *Biomed Pharmacother*, 2024, 177(8):116968.
- [74] 冯小飞, 缪亚秀, 姜培培. 藜苈益智方通过调控MAPK信号通路对PC12细胞帕金森病模型凋亡、炎症因子及氧化应激的影响[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(7):1341–1345, 1380.
- [75] LI J R, NI Y H, HUANG L, et al. Er-Bai-Tang decoction improved the movement disorders and neuronal injury in the Parkinson's disease model rats via decreasing p38 MAPK pathway and improving the composition of intestinal flora[J]. *Acta Cir Bras*, 2023, 37(11):e371104.
- [76] SORACI L, GAMBETTA M E, BISCETTI L, et al. Toll-like receptors and NLRP3 inflammasome-dependent pathways in Parkinson's disease: Mechanisms and therapeutic implications[J]. *Neurol*, 2023, 270(3):1346–1360.
- [77] HAQUE M E, AKTHER M, JAKARIA M, et al. Targeting the microglial NLRP3 inflammasome and its role in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(1):20–33.
- [78] YAN Y Q, ZHENG R, LIU Y, et al. Parkin regulates microglial NLRP3 and represses neurodegeneration in Parkinson's disease[J]. *Aging Cell*, 2023, 22(6):e13834.
- [79] GROTEMEYER A, FISCHER J F, KOPRICH J B, et al. Inflammasome inhibition protects dopaminergic neurons from α -synuclein pathology in a model of progressive Parkinson's disease[J]. *Neuroinflammation*, 2023, 20(1):79.
- [80] LI N, ZHANG R J, TANG M H, et al. recent progress and prospects of small molecules for NLRP3 inflammasome inhibition[J]. *J Med Chem*, 2023, 66(21):14447–14473.
- [81] HE Z L, HU Y Y, ZHANG Y, et al. Asiaticoside exerts neuroprotection through targeting NLRP3 inflammasome activation[J]. *Phytomedicine*, 2024, 127:155494.
- [82] GU Y, HU Z F, ZHENG D W, et al. Baohuoside I suppresses the NLRP3 inflammasome activation via targeting GPER to fight against parkinson's disease [J]. *Phytomedicine*, 2024, 126(8):155435.
- [83] 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.
- [84] 尚小龙, 徐陈陈, 董健健, 等. 霍山石斛多糖调控NLRP3炎症小体对帕金森病模型神经炎症性损伤的抑制作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(11):97–105.
- [85] HUAN P F, SUN X, HE Z Q, et al. Qiji Shujiang granules alleviates dopaminergic neuronal injury of Parkinson's disease by inhibiting NLRP3/Caspase -1 Pathway mediated pyroptosis[J]. *Phytomedicine*, 2023, 120:155019.
- [86] 张新宁, 陈志刚, 陈路, 等. 补肾益髓方对帕金森病模型小鼠脑组织NLRP3炎症小体激活相关蛋白表达的影响[J]. *中医杂志*, 2023, 64(1):71–76.

(收稿日期:2025-07-07 编辑:李海洋)