

中医药调控线粒体功能障碍干预帕金森病的研究进展

Research progress on the regulation of mitochondrial dysfunction by traditional Chinese medicine in the intervention of Parkinson's disease

梁建庆^{1,2}, 吕子微³, 何建成⁴

(1. 甘肃中医药大学 基础医学院, 甘肃 兰州 730101; 2. 敦煌医学与转化教育部重点实验室, 甘肃 兰州 730000; 3. 商丘工学院, 河南 商丘 476000; 4. 上海中医药大学 中医学院, 上海 201203)

LIANG Jian-qing^{1,2}, LÜ Zi-wei³,
HE Jian-cheng⁴

(1. School of Basic Medical Sciences, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730101, Gansu Province, China; 2. Key Laboratory of Dunhuang Medicine and Transformation, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; 3. Shangqiu Institute of Technology, Shangqiu 476000, Henan Province, China; 4. School of Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82160929); 2024年度甘肃省自然科学基金资助项目(24JRR1028); 2024年高校科研创新平台重大培育基金资助项目(2024CXPT-08)

作者简介: 梁建庆(1976-), 男, 教授/副主任医师, 主要从事中医药防治帕金森病和肿瘤方面的临床工作和研究

通信作者: 梁建庆

MP: 13639332348

E-mail: 1766424015@qq.com

摘要:我国进入老龄化社会的当下, 帕金森病(PD)成为危害老年人群健康的第2大神经退行性疾病, 而临床尚缺乏能够有效治疗PD或阻止其病情进展的理想药物。线粒体功能障碍是PD的关键致病机制之一, 其涉及能量代谢、线粒体自噬、氧化应激、钙稳态、线粒体动力学、细胞凋亡等途径异常。近年来, 通过中药干预线粒体功能治疗PD取得良好疗效, 本文基于线粒体功能障碍在PD发病中的关键作用, 重点阐述中药单体、中药复方通过调控线粒体功能障碍相关途径干预PD的研究进展, 以期对中药靶向线粒体治疗PD的深入研究提供理论依据和新的思路。

关键词: 中药单体; 中药复方; 帕金森病; 线粒体功能障碍; 研究现状

DOI: 10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.17.022

中图分类号: R28 **文献标志码:** A

文章编号: 1001-6821(2025)17-2526-08

Abstract: With China's transition into an aging society, Parkinson's disease (PD) has emerged as the second most prevalent neurodegenerative disorder threatening the health of the elderly population. However, there is still a lack of ideal clinical drugs that can effectively treat PD or halt its progression. Mitochondrial dysfunction is one of the key pathogenic mechanisms underlying PD, involving abnormalities in energy metabolism, mitophagy, oxidative stress, calcium homeostasis, mitochondrial dynamics and apoptosis. In recent years, traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated promising efficacy in treating PD by targeting mitochondrial function. Based on the critical role of mitochondrial dysfunction in PD pathogenesis, this article focuses on the research progress of TCM monomers and compound formulations in intervening PD by regulating pathways related to mitochondrial dysfunction. The aim is to provide a theoretical foundation and novel insights for further research into TCM-based mitochondrial-targeted therapies for PD.

Key words: monomer of Chinese traditional herbs; traditional Chinese medicine formula; Parkinson's disease; mitochondrial dysfunction; research status

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第2常见的神经退行性疾病, 到2040年, 全球PD患者人数预计将超过1 200万^[1]。在PD中, 含有 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)的路易包涵体的形成和黑质多巴胺(dopamine, DA)能神经元的缺失是主要的组织病理学

标志^[2]。PD 的发生和进展涉及多种病理,其中,受损的线粒体是 PD 进展的关键因素之一,因其可以促进各种致病分子机制,如氧化应激、炎症和细胞凋亡等,这些都是神经退行性疾病的必要和充分条件^[3]。线粒体功能障碍对 PD 的影响机制研究甚广,其涉及机制复杂,本文概括了线粒体在 PD 发病中的作用机制,以及中药通过调控线粒体功能治疗 PD 的研究现状,为进一步探索中药作为 PD 线粒体靶向治疗的研究提供更清晰的思路。

1 线粒体功能障碍与 PD 的关系

1.1 线粒体概述

线粒体作为细胞器起着至关重要的作用,管理着氧化还原平衡、细胞代谢和能量合成等多个生理过程^[4],包括脂肪酸的 β 氧化、氨基酸的代谢、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的产生、钙 (calcium ion, Ca^{2+}) 稳态、细胞内信号通路,以及细胞衰老、存活和死亡^[5]。这些细胞活动的破坏会损害线粒体功能,并导致 PD、阿尔茨海默病、亨廷顿病等疾病^[6]。对散发性和家族性 PD 病因的研究表明,线粒体功能障碍可能是一个关键的风险因素,PD 患者黑质中神经元的丢失,似乎是受到线粒体损伤的影响^[7]。

1.2 能量代谢异常与 PD

线粒体利用三羧酸循环 (tricarboxylic acid cycle, TCA cycle) 产生的代谢物进行氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation, OXPHOS),借助电子传递系统 (electron transfer system, ETC) (含线粒体呼吸链复合物 I ~ IV) 驱动三磷酸腺苷 (adenosine triphosphate, ATP) 的产生以满足大部分细胞能量需求^[8]。神经元是高能量消耗者,中脑黑质 DA 能神经元易受到能量衰竭的影响^[9]。NOGUEIRA 等^[10]研究发现,与鱼藤酮 (rotenone, Rot) 干预 12 h 相比,24 h 及 48 h 后的海鞘大脑 ATP 合酶活性显著降低 ($P < 0.001$),提示 Rot 损伤线粒体功能;注射左旋多巴后,与 Rot 组比较,左旋多巴组的 ATP 合酶活性显著增高 ($P < 0.01$),提示左旋多巴通过改善线粒体功能,促进 ATP 产生,进一步保护 DA 能神经元损伤,改善 PD 运动症状。神经元的正常功能需要线粒体来提供能量,维持神经元中的线粒体功能正常以满足它们的能量和特定功能需求非常重要^[11]。研究表明,神经毒素 1-甲基-4-苯基吡啶 (1-methyl-4-phenyl-pyridine, MPP⁺) 可以抑制人神经母细胞瘤细胞 (SH-SY5Y 细胞) 中线粒体复合物 I 的活性,导致 ATP 产生减少和氧化应激增加,从而诱导细胞的氧化损伤和细胞凋亡;而线粒体靶向纳米囊泡 UDCA-NVs-TPP 4 h 增加 107%,

6 h 增加 96%,特异性地积累在受损的神经元线粒体中,减少氧化应激,线粒体 ATP 的产生提高 42.62%,以浓度依赖性方式保护它们免受神经毒素诱导的损伤,并通过 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 小鼠实验证明,静脉注射 UDCA-NVs-TPP 可影响 PD 小鼠纹状体中的线粒体水平并上调 DA 代谢,从而减轻 PD^[12]。此外,与其他细胞相比,神经元中线粒体整体损伤后 ATP 的快速丢失可能会阻止全面 PARK2 基因编码的蛋白 (recombinant parkinson disease protein 2, Parkin) 相关线粒体自噬的发生^[13],研究表明,线粒体自噬受损导致形态异常的缺陷线粒体积累,线粒体功能障碍和细胞能量供应不足^[14]。

1.3 线粒体自噬与 PD

线粒体自噬是一种重要的溶酶体降解途径,可以去除受损或不需要的线粒体以维持细胞和生物体稳态^[15]。研究表明,给予 PD 模型小鼠鼻内给药 SR3677sEV 可激活线粒体过程,增加脑组织中的线粒体自噬基因表达,通过自噬促进受损线粒体的降解,减少炎症因子,并提高脑组织中的 DA 水平,可进行 PD 线粒体靶向治疗^[16]。线粒体自噬包括 2 种途径,泛素依赖性途径和泛素非依赖性途径,前者研究最广泛的是 PTEN 诱导激酶 1 (PTEN induced kinase 1, PINK1)/Parkin 通路,该通路异常致 PINK1 无法正常积累、激活 Parkin,或者 Parkin 无法正常泛素化线粒体膜蛋白,导致受损线粒体难以标记、清除;而后者多涉及直接与微管相关蛋白 1 轻链 3 (microtubule-associated protein 1 light chain 3, LC3) 相结合的抗凋亡 B 细胞淋巴瘤 2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 家族蛋白^[17],介导 LC3 与线粒体膜结合的蛋白 Nip 样蛋白 X (NIP3-like protein X, NIX)、Bcl-2 相互作用蛋白 3 (Bcl-2 interacting protein 3, BNIP3)、FUN14 结构域蛋白 1 (FUN14 domain-containing 1, FUNDC1) 表达异常,或者它们与 LC3 的相互作用受到干扰,导致 LC3 不能有效识别并包裹受损线粒体,使其无法被及时清除,逐渐积累,加重功能紊乱。研究发现, Parkin 缺失导致 PINK1/Parkin 信号通路受阻,进而造成的线粒体自噬障碍,并可引发神经炎症,这参与了 PD 的发展^[18]。多项研究表明,PD 模型存在明显的线粒体功能障碍,并存在线粒体自噬受损,而经过外界条件干预可以调控 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,调节线粒体相关蛋白的相对表达水平,降低 ROS 水平,缓解线粒体自噬功能障碍,发挥 PD 神经元保护作用。

用^[19-20]。此外, Parkin 是一种 E3 泛素连接酶, Parkin 的突变会损害其泛素连接酶功能, 抑制受损线粒体的自噬, 导致受损线粒体在细胞内积累, 最终导致神经退行性变^[21]。

1.4 氧化应激与 PD

氧化应激是由细胞氧化还原活性失调引起的, 它本身不是病态的, 只有当细胞氧化还原失衡后的 ROS 积累才会介导神经元损伤^[22]。ETC 损伤, 特别是复合物 I 缺陷和随后的超氧化物歧化酶 2 (superoxide dismutase 2, SOD2) 及过氧化氢 (hydrogen peroxide, H_2O_2) 等抗氧化机制受干扰, 致使 ROS 积累都可能间接或直接导致散发性 PD 的发生^[23]。线粒体功能障碍可能会导致氧化应激的发生, 进一步损害 DA 能神经元的功能^[24]。GUPTA 等^[25]通过 Rot 诱导的 PD 大鼠及 SH-SY5Y PD 模型研究发现, 基于益母草碱的治疗性先导物 MJ210 通过调节细胞外信号调节激酶 1/2 - P38 - C - Jun 氨基末端激酶和 P65 - 细胞核因子 κ B (nucleus factor κ B, NF κ B) 信号通路, 显著减少 ROS 的产生并减轻线粒体功能障碍, 抑制神经炎症并防止细胞凋亡, 促进 DA 能神经元存活, 减轻 PD 的发病。此外, 有研究发现嗅粘膜间充质干细胞 (olfactory mucosa mesenchymal stem cells, OM - OMC) 的外泌体 *lncRNA A2M - AS1* 通过 IGF2BP1/TP53INP1 轴增强线粒体自噬以抑制 PD 中的氧化应激, 通过该途径, OM - OMC 衍生的外泌体可以改善 PD 小鼠的临床和行为学结果, 其揭示了通过调节线粒体自噬进一步改善氧化应激以治疗 PD 的有效途径^[26]。

1.5 Ca^{2+} 稳态与 PD

神经退行性疾病通常影响线粒体和细胞的生物能量状态, 其中线粒体 Ca^{2+} 失调在发病机制中起关键作用。作为第二信使, Ca^{2+} 参与许多神经元生理功能, 包括神经元兴奋、神经元增殖和分化^[27]。线粒体通过 TCA cycle 生成 ATP 的过程中所需的关键酶受 Ca^{2+} 的调控, 一方面, 线粒体适度负荷 Ca^{2+} 可促进 ATP 的产生, 另一方面, 线粒体通过线粒体钙单向转运体转运 Ca^{2+} , Ca^{2+} 超载导致线粒体通透性过渡孔打开, 导致线粒体膜电位崩溃、线粒体解体、促凋亡蛋白释放并最终导致细胞死亡, 因此, 靶向线粒体 Ca^{2+} 传感器和/或转运蛋白可成为治疗 PD 的有效策略^[28]。此外, α - syn 可以通过内质网 - 线粒体相互作用改变 Ca^{2+} 稳态, 增加 ROS 的产生, 诱导发生 PD^[29]。 Ca^{2+} 是线粒体和内质网的主要调节剂, Ca^{2+} 信号传导可能会促进 PD 发病机制中的线粒体氧化应激, 在黑质致密部 DA 能神经元中保持 L 型钙通道的开放会产生基

础线粒体氧化应激, 加速衰老和最终细胞死亡^[30]。

1.6 线粒体动力学失衡与 PD

线粒体动力学受 2 组相反过程的调节: 线粒体融合和裂变, 线粒体生物发生和降解 (包括线粒体自噬), 以及细胞内运输等过程^[31]。线粒体融合/裂变循环是控制线粒体质量的 1 种方法, 允许线粒体通过从整个网络中分离受损的线粒体来适应细胞的代谢需求, 裂变过程受动力蛋白相关蛋白 1 (dynamin - related protein 1, Drp - 1) 调节^[32], 而融合受线粒体融合蛋白 1 和 2 等控制^[33]。裂变抑制和融合强化导致线粒体自噬减少, Drp - 1 调节线粒体裂变、融合和线粒体自噬, 以防止 PD 的神经退行性变发展^[34], 异常的线粒体动力学引起的线粒体功能障碍在散发性和家族性 PD 的发病机制中起着至关重要的作用^[35]。BROWNN 等^[36]研究发现, PD 患者和小鼠大脑中 Drp - 1 的上调和其他裂变/融合蛋白的改变, 导致促裂变表型, 表明阻断线粒体裂变或促进融合是 PD 的潜在治疗策略。线粒体动力学和生物能量学是相互关联的, 神经元又具有对线粒体的能量依赖性和专门的、区室化的能量需求特征, 因此, PD 中的线粒体功能障碍与线粒体动力学的间接改变有关^[13]。

1.7 细胞凋亡与 PD

内源性细胞凋亡是由线粒体外膜透化介导的以线粒体为中心的细胞死亡, 细胞凋亡过程的启动和执行受蛋白质 Bcl - 2 和半胱氨酸蛋白酶 (cysteiny l aspartate specific proteinase, Caspase) 家族的调节^[37]。Bcl - 2 是一种抗凋亡蛋白, 通过抑制 Bcl - 2 相关 X 蛋白 (Bcl - 2 - associated X protein, Bax) 等促凋亡蛋白维持线粒体的完整性; 而 Bax 在病理状态下被过度激活会加速神经元凋亡。研究证明, Casp - 9 在细胞色素 C (cytochrome c, Cyt - C) 释放后被激活, 刺激效应因子 Caspase 和 Bcl - 2 家族蛋白 Bid 激活 Bax/Bcl - 2 拮抗因子 (Bcl - 2 homologous antagonist, Bak) 发挥促凋亡作用, 以重塑线粒体; Casp - 3 是凋亡死亡的主要执行者; Casp - 7 会导致 ROS 产生的积累, 主要在细胞凋亡的执行阶段发挥支持作用^[38]。细胞凋亡的其他特征包括线粒体重塑、ROS 产生和各种蛋白质的切割, 研究表明, 线粒体功能障碍会导致产生更多的 ROS 和过氧化物, 发生脂质过氧化, 并诱导铁离子从线粒体内部泄漏, 导致细胞通过铁凋亡而死亡^[39]。由于 Bcl - 2 表达和活性的变化而导致的自噬和细胞凋亡失衡可能是 PD 神经元死亡的重要原因^[40]。QU 等^[41]通过研究 MPTP 诱导的 PD 小鼠, 揭示了 Bcl - 2、跨膜蛋白 175 (transmembrane protein 175, TMEM175)

和 ROS 之间以及它们在细胞凋亡调节中的作用, Bcl-2 直接结合并抑制 TMEM175, 而 Bcl-2 特异性抑制剂可以增强 TMEM175 的活性, ROS 可以通过正反馈激活 TMEM175, TMEM175 表达或活性的增加会抑制自噬并促进细胞凋亡, 并可能促进 PD 中的神经元死亡。

上述这些机制相互作用, 共同介导线粒体功能障碍, 推动 PD 的发生发展。

2 中药单体及中药复方通过调控线粒体功能治疗 PD

目前, 临床尚缺乏能够有效治疗 PD 或阻止其病情进展的理想药物, 左旋多巴作为临床常用的治疗 PD 的药物, 长期使用会导致不可避免的并发症。而中药治疗 PD 具有增效减毒的功效, 可延缓 PD 病情发展, 且有效减轻由于长期服用西药导致的并发症, 因此, 开发出更有效、减毒的天然药物来治疗 PD 具有重要的临床价值。

2.1 中药单体及其活性成分调控线粒体功能治疗 PD

杜仲化学成分复杂, 槲皮素是杜仲叶中活性最高的是黄酮类化合物之一^[42]。WANG 等^[43]认为槲皮素可改善 6-羟基多巴胺 (6-Hydroxy dopamine, 6-OHDA) PD 大鼠及嗜铬细胞瘤系神经细胞株 PC12 细胞模型线粒体质量控制; 与模型组相比, 槲皮素处理的 PC12 PD 细胞中线粒体自噬标志物 PINK1 和 Parkin 的水平显著增加 (均 $P < 0.05$), 并以剂量依赖性减少 PC12 PD 细胞中 ROS 的释放 ($P < 0.05$); 同时, 与模型组相比, 槲皮素 ($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 可以降低 PD 大鼠黑质中氧化标志物丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 和 ROS 的释放 (均 $P < 0.05$), 并增加超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性 ($P < 0.05$), 改善 PD 大鼠前肢功能评分, 减少对侧旋转 (均 $P < 0.05$), 缓解 PD 样运动行为, 减轻神经元死亡。

莲心碱是从莲种子中提取的双苄基异喹啉生物碱成分, 具有抗氧化、抗炎和治疗神经性退行性疾病的作用^[44]。陈翠青等^[45]观察 MPP⁺ 诱导 SH-SY5Y 细胞构建 PD 模型, 发现与对照组细胞存活率 (100.00 ± 0)% 比较, 模型组的细胞存活率为 (53.64 ± 5.21)%, 显著降低 ($P < 0.05$), 自噬体增加并发生凋亡; 甲基莲心碱干预后 PD 细胞的 Casp-3、p62 蛋白相对表达水平相较于模型组均显著下调, LC3-II/LC3-I、Beclin-1 蛋白的相对表达水平均显著上调 (均 $P < 0.05$), 自噬加重, 模型组和甲基莲心碱低、中、高剂量组凋亡率分别为 (39.72 ± 4.13)%、(32.58 ± 3.31)%、(27.02 ± 2.57)% 和 (21.04 ± 2.10)%, 与模型组相比, 低、中、高剂量实验组凋亡率均显著下降 (均

$P < 0.05$), 且与浓度正相关, 提示甲基莲心碱能够促进细胞线粒体自噬进而缓解细胞凋亡。

罗汉果苷 V 是从罗汉果果实提取物分离出来的一种三萜糖苷, 具有抗炎、抗氧化及神经保护作用^[46]。LUO 等^[47]在 Rot 诱导的 PD 小鼠实验中发现罗汉果苷 V 可逆转其运动障碍及 DA 能神经元损伤, 同时, Rot 处理 SH-SY5Y 细胞建立体外 PD 细胞模型, 发现罗汉果苷 V 通过 ROS 相关的内在线粒体途径有效减轻 Rot 神经毒性, 与模型组相比, 罗汉果苷 V ($100 \mu\text{M}$) 可显著减少 ROS、Casp-3 的产生, 显著增加耗氧率 (均 $P < 0.05$) 和 ATP 的产生 ($P < 0.001$), 减轻线粒体依赖性细胞凋亡以缓解 PD。

荭草苷在金莲花、竹叶等天然药用植物中广泛存在, 是一种天然黄酮类化合物, 具有抗癌、抗氧化、神经保护、心脏保护等作用^[48]。唐秀玲等^[49]通过 MPP⁺ 构建 SH-SY5Y 细胞的 PD 模型, 并诱导 PD 细胞凋亡, 这可能与细胞氧化应激和线粒体损伤有关, 与模型组比较, 给予荭草苷处理 (24 h) 可显著降低细胞凋亡率 ($P < 0.01$), 有效逆转 PD 细胞氧化应激相关因子 SOD、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPX) 4/GPX 的相对表达水平 (均 $P < 0.05$), 减少 ROS 和 MDA 的产生 (均 $P < 0.01$), 抑制线粒体膜电位的下降及促凋亡蛋白 Bax 和 Casp-3 相对表达水平 ($P < 0.05$), 促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 相对表达水平 ($P < 0.01$), 减轻氧化应激及细胞凋亡, 有效治疗 PD。

金钗石斛在动物体内具有确切的氧化损伤保护和线粒体功能障碍的作用, 范欣悦等^[50]研究发现, 秀丽隐杆线虫 PD 模型运动能力显著下降, α -syn 相对表达水平显著升高, 线粒体密度及线粒体呼吸链复合物活性均显著下降 (均 $P < 0.05$), 与模型组相比, 经 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 金钗石斛处理的线虫, 检测其线粒体密度的平均荧光强度提高了 36.17% ($P < 0.001$), 15 和 $30 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 金钗石斛处理后的线虫, 其线粒体密度的平均荧光强度分别提高 32.78% 和 28.36% ($P < 0.01$), 提示其可改善线粒体减少, 并增加线粒体呼吸链复合物活性, 15 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 金钗石斛处理后的线虫 SOD 活性较模型组增加 47.02% ($P < 0.05$), ROS 减少 ($P < 0.0001$), 从而减轻细胞损伤, 保护 PD 线虫神经, 延长其寿命。

姜黄素是从姜黄根茎中提取的天然多酚类化合物, 具有抗炎和抗氧化等多效药理学特性^[51]。CINAR 等^[52]通过 MPP⁺ 诱导的 SH-SY5Y PD 细胞体外实验发现, 与空白组比较, MPP⁺ 组细胞内 ROS 的产

生及线粒体膜电位均显著增加(均 $P < 0.001$), GSH 水平显著下降($P < 0.001$), Ca^{2+} 浓度显著升高($P < 0.05$); 与 MPP^+ 组相比, 姜黄素($5 \mu\text{M}$)处理显著减弱了 MPP^+ (0.5 mM)处理的 SH-SY5Y 细胞中 miROS 和 iROS 的产生并显著降低线粒体膜电位($P < 0.01$), 显著改善线粒体功能障碍, 上调抗氧化系统的 GSH(均 $P < 0.01$), 并通过 TRP 香草素-4 通道降低 Ca^{2+} 浓度($P < 0.05$), 同时下调 Casp-3、Casp-8 和 Casp-9 相对表达水平(均 $P < 0.05$), 改善细胞凋亡以防止氧化性神经变性, 从而治疗 PD。

人参皂苷是从人参中提取出来的重要活性成分, 已被证明具有突出的神经保护作用^[53]。徐燕等^[54]通过 Rot 诱导构建果蝇 PD 模型, 较正常组发现模型组果蝇脑内 DA 含量及 DA 神经元数量显著减少($P < 0.01$), SOD 和 CAT 含量显著下降, ROS、MDA 含量显著升高, 0.4 和 $1.6 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 人参皂苷干预后 PD 果蝇较模型组脑内 ROS 和 MDA 的含量显著降低, SOD 和 CAT 的活力改善, ATP 含量升高($P < 0.05$, $P < 0.01$), 以 $0.4 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 作用效果最为显著($P < 0.01$), 并通过调节线粒体呼吸链复合物的表达抑制线粒体内 Cyt-C 的释放($P < 0.05$, $P < 0.01$), 并下调裂解型 Casp-3/Casp-3 比率($P < 0.05$), 上调 Bcl-2/Bax 比率($P < 0.05$, $P < 0.01$)以抑制 Casp-3 凋亡通路, 抑制细胞凋亡进而保护 DA 能神经元。

白芍总苷作为传统中药白芍的主要活性成分, 可通过调控炎症因子、改善神经元凋亡及抗氧化作用来治疗 PD^[55]。薛慧铭等^[56]研究构建 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型, 研究发现, 与模型组比较, 高剂量白芍总苷可上调 PD 小鼠的 Bcl-2/Bax 比值($P < 0.01$), 将模型组 MAO-B 含量(60.08 ± 2.86) $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$ 降低至 (38.86 ± 1.68) $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$ ($P < 0.01$), 并显著下调裂解型 Casp-3 含量($P < 0.01$), 从而抑制线粒体外膜通透性变化及 Casp-9 和 Casp-3 的级联激活, 以保护线粒体免受凋亡信号的干扰, 以预防 PD 相关神经元退化和凋亡。

绞股蓝是一种用于传统医学的植物, 绞股蓝乙醇提取物是其有效成分, 具有神经保护作用, 可能与改善线粒体损伤相关^[57]。ZHAO 等^[58]构建 6-OHDA PD 小鼠模型发现模型组小鼠脑组织中的线粒体细胞凋亡通路蛋白 Bax/Bcl-2 比值 3.2 ± 0.6 和裂解型 Casp-3/Casp-3 比值 1.8 ± 0.2 较空白对照组 1.0 ± 0.0 均显著升高(均 $P < 0.05$), 表明 PD 小鼠的线粒体凋亡被激活, 而 100 和 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 绞股蓝乙醇提取物组处理后 Bax/Bcl-2 比值分别为

2.0 ± 0.4 和 1.3 ± 0.4 ; Casp-3/Casp-3 比值分别为 1.0 ± 0.4 和 1.3 ± 0.1 , 上述指标较模型组均显著降低(均 $P < 0.05$), 可见绞股蓝乙醇提取物能通过调节线粒体细胞凋亡通路促进 PD 小鼠的 DA 能神经元存活, 从而改善 PD 小鼠的运动障碍。

2.2 中药复方调控线粒体功能治疗 PD

PD 属中医“颤证”范畴, 证型多以肝肾阴虚为主, 治疗时多选用有滋补肝肾, 息风止痉之用的方剂。柴原等^[59]建立了 MPTP 小鼠 PD 模型, 发现与正常组小鼠的 Cyt-C 活性(287.97 ± 68.83) $\mu\text{mol cytoC} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ 和其亚基 COX I 相对表达水平 1.00 ± 0.44 比较, 模型组小鼠大脑 Cyt-C 活性(158.60 ± 25.31) $\mu\text{mol cytoC} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$ 及其亚基 COX I 相对表达水平 0.35 ± 0.06 均降低(均 $P < 0.05$), 线粒体功能损伤, 给予大补阴丸(黄柏, 知母, 熟地黄, 龟板)、牵正散(制白附子、僵蚕、全蝎)及合方干预可有效缓解 PD 小鼠运动功能障碍, 大补阴丸可滋阴补虚维持线粒体功能, 牵正散可祛风化痰减轻氧化应激。大补组、牵正组及合方组 Cyt-C 活性分别为(226.23 ± 68.39)、(230.04 ± 82.61) 和 (291.08 ± 102.25) $\mu\text{mol cytoC} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{mg}^{-1}$, 与模型组相比, 均显著升高, 以合方组效果最显著(均 $P < 0.05$)。COX I 相对表达水平分别为 1.27 ± 0.35 、 1.73 ± 0.38 和 2.15 ± 0.39 , 与模型组相比, 均显著升高(均 $P < 0.05$), 维持线粒体功能, 减轻氧化应激对 PD 小鼠的伤害。周梦琪等^[60]同样证明, MPP^+ 处理后的 PD 细胞和正常组细胞的存活率分别为(50.07 ± 3.51)% 和 (100.00 ± 0.00)%; SOD 活力分别为(83.46 ± 5.56) 和 (109.08 ± 4.46) $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$, MPP^+ 处理组的上述指标较正常组均显著下降(均 $P < 0.01$)。MPP⁺ 处理后的 PD 细胞和正常组细胞的 ROS 水平分别为 1.27 ± 0.13 和 3.82 ± 0.04 ; MDA 含量分别为(0.533 ± 0.131) 和 (0.221 ± 0.063) $\text{nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$; Cyt-C 相对表达水平分别为 0.75 ± 0.05 和 1.22 ± 0.01 , MPP^+ 处理组的上述指标较正常组均显著上升(均 $P < 0.01$)。而补阴牵正方(大补阴丸 + 牵正散)可明显提高 PD 细胞的 SOD 活力(102.34 ± 3.22) $\text{U} \cdot \text{mg}^{-1}$ 并改善上述 ROS 水平 1.96 ± 0.06 、MDA 含量(0.297 ± 0.004) $\text{nmol} \cdot \text{mg}^{-1}$ 及 Cyt-C 相对表达水平 1.00 ± 0.21 , 提示该复方可维持线粒体功能, 减轻氧化应激反应, 从而保护 PD 细胞, 降低其凋亡率。

芍地帕宁方由熟地、白芍、肉苁蓉、枸杞子、鸡血藤、地龙组成, 全方补益肝肾, 活血祛瘀。董薇等^[61]观察纯合 A53T PD 模型小鼠发现其脑黑质线粒体形

态损伤,模型组和 $34.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量实验组的 GSH 分别为 (20.97 ± 2.78) 和 $(35.12 \pm 5.06) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$; SOD 分别为 (8.14 ± 0.66) 和 $(18.10 \pm 0.49) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$; MDA 含量分别为 (10.17 ± 0.65) 和 $(4.28 \pm 0.13) \text{ nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$; ROS 含量分别为 $(61\,720 \pm 1\,560)$ 和 $(9\,440 \pm 363) \text{ AU}$; *Nrf2* mRNA 相对表达水平分别为 0.59 ± 0.04 和 0.84 ± 0.025 ; *GPX4* mRNA 相对表达水平分别为 0.40 ± 0.08 和 0.82 ± 0.02 , $34.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量实验组的上述指标与模型组比较,在统计学上差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$),减轻 PD 小鼠脑黑质氧化应激水平,恢复线粒体功能,抑制铁死亡来发挥抗 PD 作用。

复方地黄颗粒(熟地黄、白芍、钩藤、珍珠母、丹参、石菖蒲、全蝎)功效为滋肾平肝、化痰活血、解毒散结,是针对 PD 研制的中药复方,研究通过构建 6-OHDA PD 大鼠模型发现,模型组和低、中、高剂量试验组(1.75 、 3.5 、 $7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)的 Parkin 蛋白相对表达水平分别为 0.083 ± 0.009 、 0.127 ± 0.006 、 0.150 ± 0.003 和 0.167 ± 0.004 ; PINK1 蛋白相对表达水平分别为 0.097 ± 0.001 、 0.117 ± 0.003 、 0.128 ± 0.001 和 0.134 ± 0.004 ; ATP 含量分别为 (643.33 ± 14.52) 、 (715.30 ± 20.78) 、 (794.24 ± 10.74) 和 $(886.67 \pm 36.95) \text{ nmol} \cdot \text{L}^{-1}$; DJ-1 相对表达水平分别为 0.113 ± 0.004 、 0.130 ± 0.006 、 0.146 ± 0.002 和 0.162 ± 0.002 ; 肌醇 1,4,5 三磷酸受体相对表达水平分别为 0.074 ± 0.004 、 0.106 ± 0.003 、 0.139 ± 0.004 和 0.170 ± 0.003 ; 葡萄糖调节蛋白 75 相对表达水平分别为 0.095 ± 0.004 、 0.123 ± 0.001 、 0.144 ± 0.004 和 0.162 ± 0.002 ; 外膜电压依赖性阴离子通道 1 相对表达水平分别为 0.107 ± 0.001 、 0.135 ± 0.002 、 0.151 ± 0.008 和 0.169 ± 0.003 ; 囊泡相关膜蛋白相关蛋白 B 相对表达水平分别为 0.365 ± 0.016 、 0.474 ± 0.017 、 0.576 ± 0.026 和 0.745 ± 0.030 ; 酪氨酸磷酸酶相互作用蛋白 51 相对表达水平分别为 0.259 ± 0.013 、 0.390 ± 0.028 、 0.525 ± 0.075 和 0.729 ± 0.038 ,低、中、高剂量试验组的上述指标与模型组相比均显著上升 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。给予复方地黄颗粒干预可上调 6-OHDA PD 大鼠脑 Parkin、PINK1 的蛋白相对表达水平,调控线粒体自噬,增加 ATP 的含量;亦可以通过上调线粒体功能指标 DJ-1、肌醇 1,4,5 三磷酸受体、葡萄糖调节蛋白 75、外膜电压依赖性阴离子通道 1、囊泡相关膜蛋白相关蛋白 B 和酪氨酸磷酸酶相互作用蛋白 51 表达,改善线粒体

形态,减轻线粒体损伤,发挥治疗 PD 的作用,并且这些研究提及这些作用可能与 Ca^{2+} 稳态相关^[62-64]。另有研究通过研究 MPTP 构建 PD 小鼠模型的结肠 Cajal 间质细胞证明,与模型组比较,“抗帕颗粒”可通过显著降低 PD 模型小鼠肠道的苜氯素 1 和 LC3B 相对表达水平 ($P < 0.01$),抑制 Cajal 间质细胞过度自噬,改善 PD 小鼠肠道动力障碍^[65]。

3 讨论

诸多证据证明线粒体功能障碍在 PD 的发生发展中起到关键作用,线粒体功能障碍可作为未来攻克 PD 这一难题的关键靶点。目前的研究表明,线粒体并不是通过某一单一途径参与 PD 的发生发展,而是通过多途径如线粒体自噬、能量代谢、氧化应激、细胞凋亡等相互影响来介导,这体现了中药具有多组分、多靶点的优势,且相对于西药其毒副作用少,是未来防治 PD 进程中可选择的有效手段。但目前研究尚不深入、不全面、不具体。第一,目前关于 PD 的线粒体功能障碍机制研究多止步于实验研究,未结合临床试验及实践等多方位验证,日后可参考循证医学进行临床对照等实证性试验,进一步验证其机制;第二,PD 的线粒体功能障碍机制多集中于能量代谢、线粒体自噬、细胞凋亡及氧化应激等方面,而关于线粒体动力学、 Ca^{2+} 稳态等方面的研究相对较少,诸多研究方向趋于类似,日后可创新开发更多研究方向,填补 PD 线粒体功能障碍研究的短板;第三,在阅读文献过程中,发现线粒体各功能障碍相互影响,互为因果,多种机制相互交叉,导致研究结论不够具体,未来可深入研究各机制独立作用及上下游关系,使 PD 的线粒体功能障碍机制更为清晰;第四,中药单体及复方干预线粒体功能治疗 PD 的研究多涉及多种途径,未明确其中某一种途径具体造成的影响,未来研究可聚焦到微观分子基因水平,更具体的靶向研究某一途径的特异性指标变化。总之,本文综述国内外 PD 研究现状发现中药调控线粒体功能障碍治疗 PD 有显著优势,可为未来 PD 的临床用药及实验研究方向提供借鉴。

参考文献:

- [1] DORSEY E R, BLOEM B R. The Parkinson pandemic – A call to action[J]. *JAMA Neurol*, 2018,75(1):9–10.
- [2] LUDTMANN M H R, ABRAMOV A Y. Mitochondrial calcium imbalance in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2018,663(1):86–90.
- [3] JAIN R, BEGUM N, TRYPHENA K P, et al. Inter and intracellular mitochondrial transfer: Future of mitochondrial transplant therapy in Parkinson's disease [J]. *Biomed*

- Pharmacother, 2023, 159(3): 114268.
- [4] LYU X, YU Y, JIANG Y, *et al.* The role of mitochondria transfer in cancer biological behavior, the immune system and therapeutic resistance[J]. *J Pharm Anal*, 2025, 15(3): 101141.
- [5] BAGHERI S, FARJAMI M, SUHA A J, *et al.* The mitochondrial calcium signaling, regulation, and cellular functions: A novel target for therapeutic medicine in neurological disorders [J]. *J Cell Biochem*, 2023, 124(5): 635—655.
- [6] CLEMENTE V J, REDONDO L, BELTRAN A I, *et al.* Mitochondria and brain disease: A comprehensive review of pathological mechanisms and therapeutic opportunities [J]. *Biomedicines*, 2023, 11(9): 2488.
- [7] JONES R. The roles of PINK1 and Parkin in Parkinson's disease [J/OL]. *PLoS Biol*, 2010, 8(1): e1000299. 2010 - 01 - 26 [2025 - 03 - 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20126262/>.
- [8] MISCHLEY L K, SHANKLAND E, LIU S Z, *et al.* ATP and NAD⁺ deficiency in Parkinson's disease[J]. *Nutrients*, 2023, 15(4): 943.
- [9] ZHANG S, LI M, LI Y, *et al.* Mitochondria - targeted nanovesicles for ursodeoxycholic acid delivery to combat neurodegeneration by ameliorating mitochondrial dysfunction[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 202.
- [10] NOGUEIRA N D S, PORTAL T M, NOGUEIRA T D S, *et al.* Neuronal degeneration, mitochondrial dysfunction, and disturbance of movements induced by rotenone in the ascidian *styela plicata* [J]. *Neurotoxicology*, 2025, 108(3): 69—80.
- [11] REN J, XIANG B, XUELING L, *et al.* Molecular mechanisms of mitochondrial homeostasis regulation in neurons and possible therapeutic approaches for Alzheimer's disease [J/OL]. *Heliyon*, 2024, 10(17): e36470. 2024 - 08 - 17 [2025 - 03 - 02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39281517/>.
- [12] ZHANG S, LI M, LI Y, *et al.* Mitochondria - targeted nanovesicles for ursodeoxycholic acid delivery to combat neurodegeneration by ameliorating mitochondrial dysfunction[J]. *J Nanobiotechnology*, 2025, 23(1): 202.
- [13] VAN LAAR V S, BERMAN S B. The interplay of neuronal mitochondrial dynamics and bioenergetics: Implications for Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2013, 51(6): 43—55.
- [14] LIU H, HO P W, LEUNG C T, *et al.* Aberrant mitochondrial morphology and function associated with impaired mitophagy and DNMI1 - MAPK/ERK signaling are found in aged mutant Parkinsonian LRRK2^{R1441G} mice [J]. *Autophagy*, 2021, 17(10): 3196—3220.
- [15] KUNG C, LAZAROU M, NGUYEN T N. Advances in mitophagy initiation mechanisms[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2025, 94(3): 102493.
- [16] CARBAJAL C, RODRIGUEZ M, OWENS F, *et al.* Therapeutic efficacy of small extracellular vesicles loaded with ROCK Inhibitor in Parkinson's disease[J]. *Pharmaceutics*, 2025, 17(3): 365.
- [17] LU Y, LI Z, ZHANG S, *et al.* Cellular mitophagy: Mechanism, roles in diseases and small molecule pharmacological regulation[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 736—766.
- [18] 姜诚诚, 李洋洋, 段可欣, 等. Parkin 通过介导 PINK1/Parkin 线粒体自噬信号通路加速小鼠帕金森病发展及加剧神经炎症发生[J]. *南方医科大学学报*, 2024, 44(12): 2359—2366.
- [19] 赵阳, 张文君, 方敬献. 过表达 *lncRNA TUG1* 缓解帕金森病小鼠模型神经元线粒体自噬缺陷和神经元损伤的分子机制研究[J]. *中国临床神经科学*, 2024, 32(5): 489—495.
- [20] 祝柳慧, 张歆悦, 朱洲海, 等. 卷曲螺旋结构域蛋白 2 通过促进线粒体自噬抑制帕金森病 SH - SY5Y 细胞凋亡[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(25): 5403—5413.
- [21] TRINH D, ISRAWI A R, ARATHOON L R, *et al.* The multi - faceted role of mitochondria in the pathology of Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2021, 156(6): 715—752.
- [22] TRIST B G, HARE D J, DOUBLE K L. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease [J/OL]. *Aging Cell*, 2019, 18(6): e13031. 2019 - 08 - 20 [2025 - 03 - 02]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6826160/>.
- [23] SUBRAMANIAM S R, CHESSELET M F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2013, 106—107(6): 17—32.
- [24] ALQAHTANI T, DEORE S L, KIDE A A, *et al.* Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Alzheimer's disease, and Parkinson's disease, Huntington's disease and amyotrophic lateral sclerosis - an updated review[J]. *Mitochondrion*, 2023, 71(4): 83—92.
- [25] GUPTA S, JASH M, KHAN J, *et al.* Discovery of potential leonurine - based therapeutic lead MJ210 attenuates Parkinson's disease pathogenesis via NF - κ B and MAPK pathways: Mechanistic insights from *in vitro* and *in vivo* rotenone models[J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 289(9): 117471.
- [26] ZHANG J, WANG C, YANG G, *et al.* Olfactory mucosal mesenchymal stem cell - derived exosome Lnc A2M - AS1 ameliorates oxidative stress by regulating TP53INP1 - mediated mitochondrial autophagy through interacting with IGF2BP1 in Parkinson's diseases[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2025, 41(1): 60.
- [27] BRINI M, CALI T, OTTOLINI D, *et al.* Neuronal calcium signaling: Function and dysfunction[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2014, 71(15): 2787—2814.
- [28] DEY K, BAZALA M A, KUZNICKI J. Targeting mitochondrial calcium pathways as a potential treatment against Parkinson's disease[J]. *Cell Calcium*, 2020, 89(5): 102216.
- [29] 王晶莹, 任彬彬, 马素娜, 等. α - 突触核蛋白在帕金森疾病中诱导线粒体损伤的机制[J]. *中国组织工程研究*, 2025, 29(17): 3668—3674.
- [30] SURMEIER D J, GUZMAN J N, SANCHEZ - PADILLA J, *et al.* The role of calcium and mitochondrial oxidant stress in the loss of substantia nigra pars compacta dopaminergic neurons in Parkinson's disease[J]. *Neuroscience*, 2011, 198(27): 221—231.
- [31] MEYER J N, LEUTHNER T C, LUZ A L. Mitochondrial fusion, fission, and mitochondrial toxicity [J]. *Toxicology*, 2017, 391(17): 42—53.
- [32] BEREITER - HAHN J, JENDRACH M. Mitochondrial dynamics [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2010, 284(6): 1—65.

- [33] BASTIAN P, DULSKI J, ROSZMANN A, *et al.* Regulation of mitochondrial dynamics in Parkinson's disease – is 2-methoxyestradiol a missing piece? [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021,10(2):248.
- [34] FENG S T, WANG Z Z, YUAN Y H, *et al.* Dynamin-related protein 1: A protein critical for mitochondrial fission, mitophagy, and neuronal death in Parkinson's disease [J]. *Pharmacol Res*, 2020,151(1):104553.
- [35] ZHANG X, HUANG W, FAN Y, *et al.* Role of GTPases in the regulation of mitochondrial dynamics in Parkinson's disease [J]. *Exp Cell Res*, 2019,382(1):111460.
- [36] BROWNN H J, FAN R Z, BELL R, *et al.* Imbalanced mitochondrial dynamics in human and mouse PD brains. Preprint [J]. *BioRxiv*, 2025, 1(27):635175.
- [37] GALLUZZI L, VITALE I, ABRAMS J M, *et al.* Molecular definitions of cell death subroutines: Recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012 [J]. *Cell Death Differ*. 2012,19(1):107–120.
- [38] BRENTNALL M, RODRIGUEZ L, DE R L, *et al.* Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis [J]. *BMC Cell Biol*, 2013,14(28):32.
- [39] TAKASHI Y, TOMITA K, KUWAHARA Y, *et al.* Mitochondrial dysfunction promotes aquaporin expression that controls hydrogen peroxide permeability and ferroptosis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020,161(17):60–70.
- [40] LIU J, LIU W, YANG H. Balancing apoptosis and autophagy for Parkinson's disease therapy: Targeting Bcl-2 [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2019,10(2):792–802.
- [41] QU L, LIN B, ZENG W, *et al.* Lysosomal K⁺ channel TMEM175 promotes apoptosis and aggravates symptoms of Parkinson's disease [J/OL]. *EMBO Rep*, 2022, 23(9): e53234. 2022-09-05 [2025-03-02]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35913019/>.
- [42] JIANG S, LI H, ZHANG L, *et al.* Generic Diagramming Platform (GDP): A comprehensive database of high-quality biomedical graphics [J]. *Nucleic Acids Res*, 2025,53(D1):D1670–D1676.
- [43] WANG W W, HAN R, HE H J, *et al.* Administration of quercetin improves mitochondria quality control and protects the neurons in 6-OHDA-lesioned Parkinson's disease models [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021,13(8):11738–11751.
- [44] LI S J, ZHANG Y Y, ZHANG J, *et al.* Neferine exerts ferroptosis-inducing effect and antitumor effect on thyroid cancer through Nrf2/HO-1/NQO1 inhibition [J]. *J Oncol*, 2022,2022(6):7933775.
- [45] 陈翠青, 谭臣臣, 王电翠, 等. 甲基莲心碱对帕金森病细胞线粒体自噬的影响 [J]. *中国药房*, 2025,36(2):197–202.
- [46] LIU H, DU Y, LIU L L, *et al.* Anti-depression-like effect of mogrosin V is related to the inhibition of inflammatory and oxidative stress pathways [J]. *Eur J Pharmacol*, 2023,955(18):175828.
- [47] LUO H, PENG C, XU X, *et al.* The protective effects of mogrosin V against neuronal damages by attenuating mitochondrial dysfunction via upregulating sirtuin3 [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(4):2068–2084.
- [48] RAZA ISHAQ A, A S EL-NASHAR H, M AL-QAAMEH A, *et al.* Orientin: A natural glycoside with versatile pharmacological activities [J]. *Nat Prod Res*, 2025,1(5):1–23.
- [49] 唐秀玲, 高颖, 杨乐. 荜苳草对帕金森病小鼠运动障碍和多巴胺能神经元存活的影响及机制研究 [J]. *空军军医大学学报*, 2025,46(3):349–356.
- [50] 范欣悦, 何汶璐, 董丽, 等. 金钗石斛提取物对秀丽隐杆线虫帕金森病模型的神经保护作用研究 [J]. *中国比较医学杂志*, 2025,35(4):31–42.
- [51] YAO Z, LE T H, DU Q, *et al.* The potential clinical value of curcumin and its derivatives in colorectal cancer [J]. *Anticancer Agents Med Chem*. 2021,21(13):1626–1637.
- [52] CINAR R, YILDIZHAN K. Curcumin protects against MPP⁺ induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells by modulating the TRPV4 channel [J]. *Mol Biol Rep*. 2025;52(1):255.
- [53] LEE G H, LEE W J, HUR J, *et al.* Ginsenoside remediates 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress through upregulation of GPX4 [J]. *Molecules*. 2020,25(1):188.
- [54] 徐燕, 孟雪, 赵文学, 等. 人参皂甙 Re 对帕金森病果蝇模型的脑神经保护作用机制 [J]. *中国中药杂志*, 2023,48(7):1927–1935.
- [55] 刘瑶, 李雨, 王豆, 等. 中药白芍治疗帕金森病药理机制研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2023,25(7):197–201.
- [56] 薛慧铭, 冯真, 金畅, 等. 白芍总苷对 MPTP 致帕金森病小鼠的作用机制 [J]. *中草药*, 2025,56(4):1266–1276.
- [57] KEILHOFF G, ESSER T, TITZE M, *et al.* Gynostemma pentaphyllum is neuroprotective in a rat model of cardiopulmonary resuscitation [J]. *Exp Ther Med*. 2017, 14(6):6034–6046.
- [58] ZHAO T, HE L, YAN S, *et al.* Gynostemma pentaphyllum methanol extract ameliorates motor dysfunction in a Parkinson's disease mouse model through inhibiting neuronal apoptosis [J]. *J of Zhejiang University (Medical Sciences)*, 2025,54(1):49–57.
- [59] 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.
- [60] 周梦琪, 冯琬迪, 盖聪, 等. 补阴牵正方对帕金森病细胞模型氧化应激损伤的保护作用及机制研究 [J]. *中华中医药杂志*, 2021,36(4):1912–1916.
- [61] 董薇, 杨文明, 郝文杰, 等. 芍地帕宁方对帕金森病 A53T 小鼠中脑黑质多巴胺神经元铁死亡的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2025,41(6):19–24.
- [62] 吕子微, 梁建庆, 康永强, 等. 复方地黄颗粒对帕金森病阴虚动风证大鼠纹状体 PINK1、Parkin、 α -syn 表达的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2024,31(8):117–125.
- [63] 王行玲, 梁建庆, 孙光洁, 等. 复方地黄颗粒对帕金森病阴虚动风证大鼠多巴胺能神经元生物学功能的影响 [J]. *中成药*, 2024,46(6):1828–1835.
- [64] 孙光洁, 王行玲, 吕子微, 等. 复方地黄颗粒对帕金森病阴虚动风证 6-OHDA 模型大鼠黑质 α -syn、VAPB、PTIP51 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2024,40(6):1179–1186.
- [65] 赵晓晖, 王永兵, 刘慧琴, 等. “抗帕颗粒”对帕金森病小鼠结肠 ICC 细胞及线粒体自噬相关蛋白 Beclin-1/LC3B 表达的影响 [J]. *脑与神经疾病杂志*, 2024,32(6):388–392.