

丁苯酞在帕金森病中的临床研究与作用机制现状

Research status of clinical and mechanistic on butylphthalide for Parkinson's disease

于 淼^{1,2}, 张重阳^{1,2}, 孙 潇²,
罗 云², 舒尊鹏^{1,3}, 孙晓波²,
陈艳芬¹

(1. 广东药科大学 中药学院, 广东 广州 510006;
2. 中国医学科学院 药用植物研究所 药理毒理
中心, 中药(天然药物)创新药物研发北京市重点
实验室, 北京 100193; 3. 北京师范大学 文理学院,
广东 珠海 519087)

YU Miao^{1,2}, ZHANG Chong - yang^{1,2},
SUN Xiao², LUO Yun²,
SHU Zun - peng^{1,3}, SUN Xiao - bo²,
CHEN Yan - fen¹

(1. School of Chinese Materia Medica,
Guangdong Pharmaceutical University,
Guangzhou 510006, Guangdong Province,
China; 2. Beijing Key Laboratory of
Innovative Drug Discovery of Traditional
Chinese Medicine (Natural Medicine),
Translational Medicine, Institute of
Medicinal Plant Development, Chinese
Academy of Medical Sciences, Beijing
100193, China; 3. Faculty of Arts and
Sciences, Beijing Normal University,
Zhuhai 519087, Guangdong Province,
China)

基金项目:国家重点研发计划中医药现代化研
究重点专项基金资助项目
(2022YFC3501802)

作者简介:于淼(2000 -),男,硕士研究生,主
要从事中药药理学方面的研究

通信作者:陈艳芬,教授,硕士生导师
Tel: (020) 39352180
E - mail: xwnai@163. com

摘要:帕金森病(PD)是一种高致残率的神经退行性疾病,其防治面临重大临床挑战。丁苯酞(NBP)是从芹菜籽中提取的小分子化合物,因其显著的神经保护作用备受关注。本文系统梳理近年研究,揭示 NBP 不仅能显著改善 PD 患者运动及非运动症状,还可通过调控神经炎症、线粒体功能等途径延缓疾病进展。通过整合其临床研究证据与分子机制研究现状,为 NBP 防治 PD 的深入研究及 PD 治疗药物的研发提供科学依据。

关键词:丁苯酞;帕金森病;神经炎症;线粒体自噬;铁死亡

DOI:10. 13699/j. cnki. 1001 - 6821. 2025. 08. 024

中图分类号:R971 **文献标志码:**A

文章编号:1001 - 6821(2025)08 - 1186 - 05

Abstract: Parkinson's disease (PD), a highly disabling neurodegenerative disorder, poses significant clinical challenges in both prevention and therapeutic intervention. Butylphthalide (NBP), a small - molecule compound derived from celery seeds, has garnered considerable attention due to its remarkable neuroprotective properties. This article systematically reviews recent studies, demonstrating that NBP not only ameliorates motor and non - motor symptoms in PD patients but also slows disease progression through modulation of neuroinflammation and mitochondrial function. By integrating clinical evidence with advances in molecular mechanism research, it provides a scientific foundation for in - depth investigation of NBP - based PD management and development of novel therapeutics.

Key words: butylphthalide; Parkinson's disease; neuroinflammation; mitochondrial autophagy; ferroptosis

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病的第2大神经退行性疾病^[1]。目前,临床治疗 PD 的方法包括药物治疗、物理治疗及手术干预^[2]等,但这些治疗方法具有语言障碍和认知障碍等潜在副作用。丁苯酞(butylphthalide, NBP)又称芹菜甲素,是我国自主研发的抗缺血性脑卒中药物。NBP 对缺血性脑卒中的治疗作用机制与其神经保护作用、促进血管生成和改善神经功能等有关^[3]。近年来, NBP 的神经保护作用在 PD 治疗中的潜力逐渐受到关注^[4]。本文旨在对 NBP 在 PD 中的临床研究现状和作用机制进行汇总分析,为 NBP 的临床应用提供科学依据。

1 临床研究现状

NBP 在临床上被批准用于治疗缺血性脑卒中,由于其具有保护线粒体、减少神经细胞死亡及清除自由基等药理功能并且对神经系

统损伤疾病具有积极作用,因此其在临床上也具有治疗或辅助治疗 PD 的潜在可能。

1.1 改善运动症状

帕金森病综合评分量表(unified Parkinson's disease rating scale,UPDRS-III)是国际上普遍用于评估 PD 患者运动功能障碍的指标。临床试验表明,NBP 治疗 12、24、48 周时,PD 患者的运动迟缓、强直和震颤评分均有所下降,主要改善了 PD 患者的运动迟缓及强直症状^[5]。在另一项临床试验中,NBP 治疗 12、24、48 周后也可以显著降低 PD 患者的运动迟缓、强直和震颤评分^[6]。此外,NBP 通过减少多巴胺能神经元死亡,增加纹状体多巴胺的生成,将 UPDRS-III 评分从 35.18 分降至 20.22 分,此外患者日常生活活动能力(activities of daily living score,ADL)评分由 16.21 分降至 8.12 分^[7]。

1.2 改善认知功能障碍

蒙特利尔认知评估量表(montreal cognitive assessment scale,MoCA)常用来评估患者认知功能是否发生障碍。有临床研究发现,NBP 的治疗可以将 PD 患者 MoCA 评分在 48 周内从 16.29 分提升至 28.36 分,从而改善患者认知功能^[6]。另一项临床试验表明 NBP 的治疗能够将简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination,MMSE)评分由 16.12 分提升至 26.25 分,其对 PD 患者认知症状同样具有显著改善作用^[7]。有 Meta 分析表明,NBP 软胶囊能够降低 PD 的 UPDRS 评分(降低 8.05 分, $P < 0.05$),改善 PD 患者症状,同时显著提高 MMSE 评分[中位值(median, MD)=3.40 分,95% CI=2.74~4.06, $P < 0.05$]和 MoCA 评分(MD=3.31 分,95% CI=3.04~3.57, $P < 0.05$)。

1.3 改善睡眠障碍

一项在 2014 年至 2016 年对 103 例 PD 患者开展的临床试验表明,NBP 的治疗将匹兹堡睡眠质量指数(pittsburgh sleep quality index,PSQI)在 12 和 24 h 时分别从 14.16 分降至 9.93 分和 9.70 分,表明 NBP 对 PD 中由于脑干延髓病变产生的睡眠障碍具有良好的改善作用。在此临床试验中仅出现了 3 例药物不良反应,与皮肤瘙痒、皮疹及轻度胃肠道反应有关,且均在停药或短时间内好转^[8]。另一项 Meta 分析发现,NBP 与西药联用时可以提高 PD 患者 MoCA 评分[标准化均数差(standard mean difference,SMD)=1.107,95% CI=0.893~1.321, $P < 0.001$],MMSE 评分(SMD=1.046,95% CI=0.656~1.436, $I^2=61.1\%$, $P < 0.001$),降低 UPDRS 评分(SMD=3.099,95% CI=3.426~2.773, $P < 0.001$),减少患者体内 C

反应蛋白(C reactive protein,CRP)水平(SMD=4.497,95% CI=5.853~3.142, $P < 0.001$)、帕金森病 T 蛋白含量(SMD=-4.371,95% CI=-5.862~2.881, $P < 0.001$)并提高神经营养因子-3(serum nerve nutrition factor-3,NT-3)水平(SMD=2.261,95% CI=2.013~2.509, $P < 0.001$),并改善患者睡眠及其他日常生活活动^[9]。

1.4 其他(抑郁、免疫)

多数 PD 患者除运动、认知功能障碍外还合并有抑郁症。通过 NBP 治疗,PD 患者汉密尔顿抑郁量表(hamilton depression scale,HAMD)评分从 25.71 分明显下降至 10.83 分;脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor,BDNF)与 PD 引起的抑郁症密切相关,血清 BDNF 水平由 $12.35 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-2}$ 提升至 $22.17 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-2}$;并显著提高患者血清中 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)和 NT-3 水平,降低 CRP 水平^[10]。该研究结果表明,NBP 可以明显改善 PD 合并抑郁症患者的抑郁症状,但其直接抗抑郁作用仍需进一步验证^[10]。

在 PD 中,NBP 可以抑制炎症小体 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(nod-like receptor protein 3,NLRP3)和小胶质细胞、星形胶质细胞的激活,减少白细胞介素-4(interleukin-4,IL-4)、IL-6 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α ,TNF- α)的释放并减少 α -突触核蛋白的聚集来抵抗神经炎症,改善免疫功能^[11],这表明 NBP 可能通过调控免疫细胞活性和炎症因子释放,改善 PD 患者的免疫失调状态。在临床研究中验证了这一作用,NBP 可以使患者 PD 的 CRP 从 $5.19 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 降至 $2.01 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$,也可以将患者血清内 NT-3 含量由 $17.31 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 提高至 $36.59 \mu\text{g} \cdot \text{L}^{-2}$,提示 NBP 可以降低 PD 特征指标,提高多巴胺能神经元细胞的存活^[12]。NBP 也可以降低患者血清内炎症因子血清胱抑素 C(cystatin C,Cysc)、IL-1 β ,从而减轻体内炎症^[10]。此外,NBP 还可以通过增加 BDNF 水平来减缓 5-HT 能神经元的减少^[7]。

2 机制研究现状

2.1 神经保护作用

PD 的主要病理特征是中脑黑质致密部多巴胺能神经元进行性丢失, α -突触核蛋白异常聚集等。错误折叠的 α -突触核蛋白会损伤线粒体、破坏钙稳态、产生过量活性氧自由基(reactive oxygen species,ROS)并产生强烈的神经毒性,造成神经死亡^[13]。这些过程共同作用,破坏神经元,造成神经元丢失,促使 PD 发展^[14]。

有研究发现,NBP在PD中上调大脑神经递质转运体(vesicular monoamine transporter 2, VMAT2)的表达,促进胞质多巴胺的吸收,降低多巴胺的胞质毒性,保护多巴胺能细胞免受毒性损伤,在NBP治疗后PD小鼠的TH阳性细胞数量从122.33显著提高至191.67,说明NBP可以抑制多巴胺能神经元的丧失^[15-16]。c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和丝裂原活化蛋白激酶(p38 mitogen-activated protein kinase, p38)是MAPK家族中的分支,JNK通路与神经细胞凋亡相关,JNK抑制药可以减少PD大鼠的神经元损伤;而p38在PD模型中表现出神经毒性。JNK和p38在PD模型中均被显著激活,NBP的治疗可以显著降低PD小鼠JNK和P38的磷酸化水平。NBP可以缓解小鼠运动功能受损,研究发现,经NBP干预后,PD小鼠的杂交行为(156.67次)、饲养行为(16.78次)和梳理行为(3.94次)均显著高于PD组(分别为96.00、3.83、1.44次),并且能够减少神经元丢失,抑制炎症信号通路,从而改善多巴胺能神经变性,发挥神经保护作用^[16]。

2.2 抗氧化应激

氧化应激是包括PD在内的多种神经退行性疾病发生发展过程中的关键影响因素,氧化应激使细胞内ROS过量增加, α -突触核蛋白的数量异常增加从而造成氧化损伤,是神经元损伤和变性的主要原因之一^[13-14]。丙二醛(malondialdehyde, MDA)是脂质过氧化的产物,VMAT2可以吸收多巴胺,降低胞质多巴胺毒性^[17]。在鱼藤酮诱导的SH-SY5Y细胞(常用于PD发病机制研究)PD模型中,NBP以剂量依赖性的方式将细胞凋亡率由21.87%降低至4.20%,ROS生成率从324.25%降低至44.83%^[18]。在鱼藤酮诱导的大鼠模型中NBP同样可以将MDA生成水平由86.55%减少至33.71%,并且通过上调VMAT2水平63.76%以减轻多巴胺能神经元细胞所受的氧化应激和毒性损伤^[19]。在另一项鱼藤酮诱导小胶质细胞模型中,NBP促进核因子E2相关因子2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2)进入细胞核,使细胞内的血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)水平升高50%以上,并降低Nrf2抑制蛋白Kelch样ECH关联蛋白1(kelch-like ech-associated protein 1, Keap1)水平,起到抗氧化应激作用^[20]。

超氧化物歧化酶(superoxidedismutases, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)是抗氧化系统中关键的抗氧化酶,这2种酶可以清除体内代谢反应中产生的ROS以减轻氧化应激。在一项研究中,通过腹腔注射

1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)使小鼠患PD并出现相关症状,经NBP治疗后,小鼠大脑神经元细胞存活率提高16.81%,凋亡率降低13.88%,并且NBP治疗可以将MDA由13.78%降至10.24%,一氧化氮水平由74.82%降至55.58%,SOD水平由6.35%升高至9.01%,CAT含量由8.36%升高至12.44%,细胞衰老相关蛋白1(Sirtuin 1, SIRT1)蛋白水平由0.54增加至0.76^[21]。

2.3 抗神经炎症

α -突触核蛋白的异常聚集会形成不稳定的 β 折叠结构,形成路易小体,促进胶质细胞的活化^[22],被活化的星形胶质细胞会吞噬 α -突触核蛋白,进而呈现成促炎表型并释放大量促炎因子^[23]。因此减少 α -突触核蛋白的聚集以及降低胶质细胞活化被认为是缓解或逆转PD发病进展的策略^[24]。

NLRP3是促进神经炎症和毒性的关键因素,可以释放炎症小体天冬氨酸蛋白水解酶-1(cysteinyl aspartate specific proteinase-1, caspase-1)和IL-1 β /IL-18,并使小胶质细胞进入促炎状态。有研究表明,在MPTP诱导的小鼠PD模型中,NLRP3和小胶质细胞标志蛋白离子钙结合适配器分子1(ionized calcium binding adaptor molecule-1, IBA-1)水平均显著升高。NBP的治疗使PD小鼠黑质纹状体区域NLRP3和IBA-1蛋白表达水平均显著降低,并抑制小胶质细胞过度激活,减轻炎症反应^[19]。

NBP的治疗可以减少MPTP诱导的PD小鼠大脑中黑质和纹状体多巴胺能神经元丢失,减轻运动功能障碍。在6-羟基多巴胺诱导的PD模型中,5 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的NBP预处理可以显著提高SH-SY5Y细胞存活率,减少ROS生成和细胞凋亡,并且NBP可以降低30% NLRP3水平,从而抑制小胶质细胞、星形胶质细胞及炎症因子的激活,减少 α -突触核蛋白过度聚集^[11]。在另一项脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的PD小鼠模型实验中,NBP显著提高了PD小鼠的转棒停留时间、杂交次数、梳理次数,在4周和28周时分别使小胶质细胞数量减少30%和20%,TNF- α 水平降低60%和40%, α -突触核蛋白沉积减少20%和50%,从而减轻神经炎症^[25]。且有研究发现,NBP通过抑制核因子 κB (nuclear factor kappa-B, NF- κB)、磷脂酰肌醇-3激酶/蛋白激酶B通路及其磷酸化,降低炎症因子IL-1 β 水平60%以上,降低环氧合酶-2水平10%以上,减少PD小鼠中反应性小胶质细胞数量,抑制MPTP诱导的黑质纹状体多巴胺能变性及

运动缺陷^[26]。

2.4 抗铁死亡

铁死亡是一种复杂的细胞程序性死亡途径,其特征为细胞肿胀、细胞膜被破坏和线粒体形态及功能的改变。有研究发现,在 PD 患者大脑中有多个与脑细胞铁代谢相关基因、蛋白的突变,并且黑质致密部的铁水平增加了 31% ~ 35%^[27]。在 PD 发生过程中,神经胶质细胞的激活促进了铁离子失衡,造成铁死亡^[28]。

铁稳态是由铁输入蛋白转铁蛋白受体 (transferrin receptor, Tfr)、铁输出蛋白 - 膜铁转运蛋白 1 (ferroportin 1, Fpn1) 和铁储存蛋白 - 轻肽铁蛋白 (recombinant ferritin - light polypeptide, Ft - L) 保持的, Ft - L 具有铁形成和保存的成核位点,这些铁代谢蛋白的表达受损会破坏铁的稳态^[29]。在鱼藤酮诱导的 PD 大鼠模型中, NBP 可以改善 PD 大鼠的转棒测试、平衡性测试及足部故障检验结果,恢复 TH 阳性神经元 20% 左右,减少 α - 突触核蛋白聚集 50% 左右,还可以降低 PD 大鼠黑质及血清中铁含量。NBP 的治疗降低 Tfr 和 Ft - L 的表达,显著增加 Fpn1 的表达,提高抗铁死亡蛋白谷胱甘肽过氧化物酶 4 (glutathione peroxidase 4, Gpx4) 和胱氨酸/谷氨酸转蛋白,从而减轻铁死亡,防止脂质过氧化,发挥神经保护作用^[30]。

Erastin (一种铁死亡激活药) 可以增加细胞的线粒体膜密度,导致脂质过氧化,减少 Gpx4 的表达,显著降低细胞的多巴胺能神经元的活力。NBP 提高 Erastin 诱导的 Gpx4 表达,降低活性氧水平, 250 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 NBP 显著促进 Nrf2 生成,并进入细胞核进而在 8 h 时显著增加 Fth 表达,减少微管相关蛋白 1 轻链 3b - li (microtubule - associated protein 1 light chain 3b - li, Lc3b - li) 水平, 50、150、250 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 NBP 剂量依赖性逆转了 Erastin 对核受体共激活因子 4 (nuclear receptor coactivator4, Ncoa4) 表达的抑制进而减轻铁蛋白自噬,保护细胞多巴胺能神经元免受铁死亡^[31]。

2.5 促线粒体自噬

线粒体功能障碍是 PD 中多巴胺能神经元损伤的重要因素之一, PD 患者路易小体具有囊泡性的特点,说明自噬参与了其形成和溶解^[32]。

有研究表明,在 $\alpha 53t - \alpha - \text{synuclein}$ 转基因诱导的 PD 小鼠中, NBP 可以提高 PD 小鼠转棒实验停留时间、降低旷场实验移动距离以改善认知障碍和抑郁样行为,提高多巴胺能神经元数量,减少 α - 突触核蛋白和线粒体数量,增加线粒体突触数量,一定程度上恢复线粒体形态。NBP 治疗 2 周后降低动力相关蛋白 1

(dynamamin - related protein - 1, Drp1)、线粒体自噬相关蛋白 Parkin、微管相关蛋白轻链 3 (microtubule - associated protein light chain 3, LC3) 水平,提高线粒体融合蛋白 (mitofusin 1, Mfn1) 水平,清除受损的线粒体来调节线粒体自噬^[32]。

在脑立体定位注射 6 - 羟基多巴胺诱发 PD 的大鼠模型中, PD 大鼠旋转圈数显著增加,掉落潜伏期显著缩短; α - 突触核蛋白表达水平显著增加,并且线粒体数量增多,形态发生肿胀,其内部嵴断裂并伴有自噬小体生成,导致线粒体损伤, NBP 的治疗改善 PD 引起的症状及病理变化,显著提高黑质、纹状体线粒体膜电位水平。此外, NBP 还能够降低大脑内磷酸酶及张力蛋白同源物诱导的蛋白激酶 1 和帕金森病蛋白水平,显著升高 LC3 - II / LC3 - I 蛋白比值,显著降低整合体 - 1 的表达,显著降低大鼠脑组织内 *miR* - 137 表达水平,促进线粒体自噬,减轻线粒体功能障碍,从而达到对 PD 大鼠的保护作用^[33]。

3 讨论

NBP 近年的临床研究表明其具有可靠的安全性,可以改善 PD 患者运动、睡眠及认知功能障碍,缓解相关并发症,提高免疫水平。NBP 通过激活细胞内抗氧化酶调节 Keap1 / Nrf2 / 双调蛋白信号通路,有效减轻氧化应激,降低细胞分子氧化损伤。NBP 可以抑制炎症小体,降低小胶质细胞活化,减轻促炎因子释放,从而有效减轻 PD 中的神经炎症。NBP 还表现出对铁死亡良好的抑制作用,其可以与铁离子结合形成稳定的铁螯合物,从而形成抵御铁死亡的保护屏障。此外, NBP 通过调节线粒体自噬通路,影响线粒体融合和分裂的关键蛋白,维护线粒体功能,避免异常的线粒体自噬。这些机制共同发挥作用从而达到治疗 PD 的目的。

参考文献:

- [1] VOS T, ABAJOBIR A A, ABATE K H, *et al.* Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990 - 2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *The Lancet*, 2017, 390 (10100): 1211 - 1259.
- [2] REICH S G, SAVITT J M. Parkinson's disease [J]. *Med Clin North Am*, 2019, 103 (2): 337 - 350.
- [3] DAI M J, GUI X X, JIA S M, *et al.* DL - 3 - n - butylphthalide promotes angiogenesis in ischemic stroke mice through upregulating autocrine and paracrine sonic hedgehog [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44 (12): 2404 - 2417.
- [4] LIU R Z, FAN C X, ZHANG Z L, *et al.* Effects of DL - 3 - n - butylphthalide on cerebral ischemia infarction in rat model by mass spectrometry imaging [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 (11): 2451.

- [5] ZHOU H, YE M, XU W, *et al.* DL-3-n-butylphthalide therapy for Parkinson's disease: A randomized controlled trial[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 17(5): 3800—3806.
- [6] 周海艳, 程勋, 许文芳, 等. 丁苯酞对帕金森病患者临床症状的影响[J]. *中华全科医学*, 2020, 18(8): 1287—1289, 1323.
- [7] 曾芳. 丁苯酞软胶囊对帕金森病痴呆患者痴呆相关指标和生活质量的影响[J]. *海峡药学*, 2019, 31(4): 241—243.
- [8] ZHOU H, YE M, XU W, *et al.* DL-3-n-butylphthalide therapy for Parkinson's disease: A randomized controlled trial[J/OL]. *Exp Ther Med*, 2019; 98(24): e16082. 2019-03-14 [2024-11-20]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6447885/>.
- [9] ZHONG R, CHEN Q, ZHANG X, *et al.* L-3-n-butylphthalide soft capsules in the treatment of Parkinson disease dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J/OL]. *Medicine*, 2019, 98(24): e16082. 2019-06-14 [2024-11-20]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6587622/>.
- [10] 陈鹏. 丁苯酞治疗帕金森病合并抑郁症的临床效果[J]. *空军医学杂志*, 2016, 32(5): 330—333.
- [11] QUE R, ZHENG J, CHANG Z, *et al.* DL-3-n-butylphthalide rescues dopaminergic neurons in Parkinson's disease models by inhibiting the NLRP3 inflammasome and ameliorating mitochondrial impairment[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 794770. 2021-12-01 [2024-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34925379/>.
- [12] 李彦玲, 崔传举, 李艾帆. 丁苯酞软胶囊对帕金森病痴呆患者痴呆相关因子的影响研究[J]. *临床研究*, 2019, 27(1): 76—78.
- [13] 侯萌, 王昭君, 张皓洁, 等. Orai1 过表达激活 Calcineurin/TFEB 通路对帕金森病细胞模型自噬及细胞活性的影响[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2024, 31(5): 343—351.
- [14] SHARMA N, NEHRU B. Curcumin affords neuroprotection and inhibits α -synuclein aggregation in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease model[J]. *Inflammopharmacology*, 2018, 26(2): 349—360.
- [15] LI S, ZHAO J, XI Y, *et al.* DL-3-n-butylphthalide exerts neuroprotective effects by modulating hypoxia-inducible factor 1- α ubiquitination to attenuate oxidative stress-induced apoptosis[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(11): 2424—2428.
- [16] JIANG M J, CHEN Y H, LI L, *et al.* Protective effects of DL-3-n-butylphthalide in the lipopolysaccharide-induced mouse model of Parkinson's disease[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 6184—6189.
- [17] BRIDI J C, HIRTH F. Mechanisms of α -synuclein induced synaptopathy in Parkinson's disease[J/OL]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 80. 2018-02-19 [2024-11-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29515354/>.
- [18] XIONG N, HUANG J, CHEN C, *et al.* DL-3-n-butylphthalide, a natural antioxidant, protects dopamine neurons in rotenone models for Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(8): 1777—1791.
- [19] 杨浩辉, 刘斌, 李炳翰, 等. 丁苯酞对帕金森病伴抑郁小鼠黑质纹状体 NLRP3 和 IBA-1 表达的影响实用老年医学, 2022, 36(7): 670—674.
- [20] LUO R, ZHU L, ZENG Z, *et al.* DL-butylphthalide inhibits rotenone-induced oxidative stress in microglia via regulation of the Keap1/Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(6): 597.
- [21] 赵晓阳, 王小玲, 梁文娜, 等. 丁苯酞对帕金森小鼠模型细胞凋亡和氧化应激的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2021, 37(16): 2209—2212.
- [22] RANSOHOFF R M. How neuroinflammation contributes to neurodegeneration[J]. *Science*, 2016, 353(6301): 777—783.
- [23] LEE H J, KIM C, LEE S J. Alpha-synuclein stimulation of astrocytes: Potential role for neuroinflammation and neuroprotection[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2010, 3(4): 283—287.
- [24] HAQUE M E, AKTHER M, AZAM S, *et al.* Targeting α -synuclein aggregation and its role in mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Br J Pharmacol*, 2022, 179(1): 23—45.
- [25] CHEN Y, JIANG M, LI L, *et al.* DL-3-n-butylphthalide reduces microglial activation in lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease model mice[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(3): 3884—3890.
- [26] CHEN Y, WU T, LI H, *et al.* DL-3-n-butylphthalide exerts dopaminergic neuroprotection through inhibition of neuroinflammation[J/OL]. *Front Aging Neurosci*, 2019, 11: 44. 2019-02-18 [2024-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30873019/>.
- [27] GENOUD S, SENIOR A M, HARE D J, *et al.* Meta-analysis of copper and iron in Parkinson's disease brain and biofluids[J]. *Mov Disord*, 2020, 35(4): 662—671.
- [28] WANG Z L, YUAN L, LI W, *et al.* Ferroptosis in Parkinson's disease: Glia-neuron crosstalk[J]. *Trends Mol Med*, 2022, 28(4): 258—269.
- [29] MAHONEY-SÁNCHEZ L, BOUCHAOU H, AYTON S, *et al.* Ferroptosis and its potential role in the pathophysiology of Parkinson's disease[J/OL]. *Prog Neurobiol*, 2021, 196: 101890. 2020-07-26 [2024-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726602/>.
- [30] HU C B, JIANG H, YANG Y, *et al.* DL-3-n-butylphthalide alleviates motor disturbance by suppressing ferroptosis in a rat model of Parkinson's disease[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(1): 194.
- [31] YE Z, LI C, LIU S, *et al.* DL-3-n-butylphthalide activates Nrf2, inhibits ferritinophagy, and protects MES23.5 dopaminergic neurons from ferroptosis[J/OL]. *Chem Biol Interact*, 2023, 382: 110604. 2023-09-01 [2024-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37315914/>.
- [32] LI H, WANG H, ZHANG L, *et al.* DL-3-n-butylphthalide alleviates behavioral and cognitive symptoms via modulating mitochondrial dynamics in the a53t- α -synuclein mouse model of Parkinson's disease[J/OL]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 647266. 2021-05-28 [2024-11-20]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34121985/>.
- [33] 王文文, 邵彦江, 张新乐, 等. 丁苯酞软胶囊通过下调 miR-137 促进线粒体自噬对帕金森病大鼠发挥保护作用[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 37(12): 2172—2179.

(收稿日期 2024-12-28)