基于自噬探讨中药治疗帕金森病的研究进展*

白绿峰[1]，李雅迪[1]，朱垚羽[1]，王宝亮[2]

1. 河南中医药大学第一临床医学院，河南 郑州 450000；2. 河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州 450000

摘要：α－突触核蛋白（α－synuclein，α－syn）的异常聚集和线粒体功能障碍是帕金森病（Parkinson′s disease，PD）的主要病理机制之一。中药可从多通路调控细胞自噬和线粒体自噬，促进 α－syn 的降解和受损线粒体的清除，从而减轻神经元毒性，保护多巴胺能神经元。目前研究的不足之处及未来研究方向：其一，现有研究多是聚焦于细胞模型或动物模型，缺乏大量的临床研究提供进一步的循证医学证据；其二，部分中药的具体作用通路仍有待明确，未来可就此进行深入探索，阐明中药的作用机制，完善中药临床治疗 PD 的证据链；其三，根据现有研究基础，PD 中的自噬可能存在过度激活的情况。因此，需要寻找激活与抑制的平衡点，基于中医阴阳平衡理论的指导，未来可分析中药对不同自噬通路的影响或根据中药的协同作用探索自噬的动态平衡。

关键词：帕金森病；自噬；α－突触核蛋白；线粒体；细胞自噬；线粒体自噬

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.06.186

中图分类号：R277.745.7　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)06－1156－07

Research Progress on Traditional Chinese Medicine Treatment of Parkinson′s Disease Based on Autophagy

BAI Lyufeng[1]，LI Yadi[1]，ZHU Yaoyu[1]，WANG Baoliang[2]

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

Abstract：The abnormal aggregation of α－synuclein（α－syn）and mitochondrial dysfunction are one of the main pathological mechanisms of Parkinson′s disease（PD）. Traditional Chinese medicine can regulate cell autophagy and mitophagy through multiple pathways，promoting the degradation of α－syn and the clearance of damaged mitochondria，thereby reducing neuronal toxicity and protecting dopaminergic neurons. Current research lacks sufficient clinical evidence and the following future research directions are recommended：First，existing studies mostly focus on cell or animal models，lacking large－scale clinical studies to provide further evidence－based medical support；Second，the specific pathways of certain traditional Chinese medicines remain to be clarified，and future research could delve into elucidating the mechanisms of traditional Chinese medicine，improving the evidence chain for clinical treatment of PD；Third，based on current research，there may be cases of excessive activation of autophagy in PD. Hence，it is necessary to find a balance point between activation and inhibition. Guided by the traditional Chinese medicine theory of yin－yang balance，future studies could analyze the effects of traditional Chinese medicine on different autophagy pathways or explore the dynamic balance of autophagy based on the synergistic effects of traditional Chinese medicine.

Key words：Parkinson′s disease；autophagy；α－synuclein；mitochondria；cellular autophagy；mitochondrial autophagy

帕金森病（Parkinson′s disease，PD）是一种病因复杂、临床表现多样的神经退行性疾病[1]，主要表现为静止性震颤、僵硬和运动缓慢[2]，具有高发病率和高致残率，其潜在危险因素包括环境、脑部微创伤、遗传等[3]。PD 发病率随着年龄的增加而增

* **基金项目**：王宝亮全国名老中医药专家传承工作室建设项目｛国中医药人教函〔2022〕75 号｝

长[4]，且受人口老龄化的影响，PD 的发病率正在急速上升[5]，中国 65 岁以上 PD 发病率约为 1.7%，男性高于女性[6]。目前，PD 的发病机制仍不明确，较为认同的说法是 α－突触核蛋白（α－synuclein，α－syn）的异常聚集、氧化应激、线粒体功能障碍、神经炎症等，常用治疗药物包括苯海索、复方左旋多巴、金刚烷胺等[7]，但这些药物无法完全治愈 PD，且长期服用会出现剂末现象、异动症等并发症。因此，探索 PD 的确切发病机制并寻找更好的治疗措施愈发迫切。

研究发现，多巴胺能神经元的进行性丧失和路易小体异常聚集是 PD 的典型病理学特征[8]。路易小体是由细胞质蛋白质组成的玻璃样团块，主要成分包括 α－syn、泛素和热休克蛋白（heat shock protein，HSP），其中错误折叠的 α－syn 异常聚集是 PD 发病的主要机制[9]，对线粒体功能亦有不良影响[10]。自噬可介导多余或受损蛋白质及蛋白质聚集体、细胞器的降解，从而维持细胞稳态，自噬不足会导致 PD 的病理变化[11]，细胞自噬及线粒体自噬均是调控 PD 的重要机制。

现代药理研究发现，中药可多组分、多途径、多靶点干预 PD 病程，且不良反应较少，在 PD 的治疗中发挥着越来越重要的作用[10]。中药可通过调控自噬通路干预 PD，这为 PD 的临床治疗提供了新的视野。本文从中药单药、有效活性成分及中药复方通过自噬干预 PD 为出发点进行总结，以期为中药治疗 PD 提供一定的理论依据和研究基础。

1　自噬

自噬包括细胞自噬和线粒体自噬，根据捕获待降解物的方式不同，细胞自噬分为 3 种类型：巨自噬（以下简称自噬）、微自噬和分子伴侣介导的自噬（chaperone－mediated autophagy，CMA），其中自噬是细胞降解的主要途径。在 PD 的病理机制中，有两种常见的假设：（1）α－syn 受到基因或环境等因素的影响后产生错误折叠，随后不断聚合形成路易小体，导致多巴胺能神经元程序性死亡；（2）线粒体功能障碍驱动的多巴胺能神经元丢失。黑质致密部多巴胺能神经元因其特殊的解剖、生理和生化表型特征，容易产生突触核蛋白病理变性和线粒体功能障碍[12]。自噬、CMA 和线粒体自噬受损导致 α－syn 和损伤线粒体的异常聚集，反过来又可影响自噬通路，从而产生恶性循环。因此，修复自噬通路、恢复自噬活性是改善多巴胺能神经元毒性的关键环节[13]。

2　中药活性成分

2.1　黄酮类　二氢杨梅素是一种葡萄科植物藤茶的提取物，可升高 PD 小鼠海马组织中的自噬微管相关蛋白轻链 3（light chain 3，LC3）Ⅱ／Ⅰ蛋白表达比值，降低泛素结合蛋白（p62）表达水平，逆转自噬损伤从而改善 PD 小鼠的认知功能障碍[14]。通过研究 PD 样变的 2 型糖尿病大鼠，发现二氢杨梅素可能通过激活腺苷酸活化蛋白激酶（adenosine 5′－monophosphate－activated protein kinase，AMPK）／ULK1 通路诱导自噬[15]。研究发现，二氢杨梅素和丹参有效成分丹酚酸 B 共同作用可使 α－syn 过表达细胞及动物模型中的 LAMP－1 和 LAMP－2A 水平增加，说明二氢杨梅素和丹酚酸 B 可促进自噬和 CMA 的激活[16]。除此之外，二氢杨梅素可通过改善自噬功能抑制坏死性凋亡和细胞焦亡，并减轻神经炎症[17]。山柰酚是山柰、连翘等中药中的一种天然黄酮类化合物，可通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路提高 PD 小鼠黑质区的 TH、自噬效应蛋白（Beclin－1）、LC3 蛋白表达水平，降低 p62、活化半胱氨酸蛋白酶 3、p－mTOR／mTOR 蛋白表达水平，促进自噬减轻神经元损伤[18]。乌梅有效成分乌梅总黄酮可诱导 PD 大鼠纹状体中的 LC3－Ⅱ、Beclin－1、BNIP3 蛋白表达升高，说明乌梅总黄酮可上调线粒体自噬活性，促进受损线粒体清除，有助于减轻神经元变性[19]。根皮素多存在于苹果、梨等果蔬中，可通过 mTOR／NRF2／p62 通路调节氧化应激－自噬轴功能，恢复自噬，减少 α－syn 沉积，并抑制凋亡和氧化应激，改善 PD 小鼠的运动和非运动症状[20]。苜蓿素多存在于小麦、苜蓿等天然可食用植物中，可通过激活 AMPK－p70 核糖体 S6 蛋白激酶（P70S6K）通路并在 ATG7 基因的调控下增强自噬，促进 α－syn 降解，上调 TH 表达，提高多巴胺水平，对 A53T α－syn 转基因小鼠的认知水平和运动功能均有恢复作用[21]。

2.2　生物碱类　钩藤有效成分柯诺辛碱可降低 PD 动物模型中的 p62、p－mTOR、p－p70 水平，提高 LC3－Ⅱ的水平，推测柯诺辛碱通过 mTOR 通路诱导自噬[22]。柯诺辛碱 B 可通过与高迁移率族蛋白 B1（high mobility group protein B1，HMGB1）／2 结合激活 PI3KC3 复合物活性，促进自噬体双膜延伸及自噬体与溶酶体结合，从而促进 α－syn 的自噬性清除[23]。但柯诺辛碱 B 的脑通透性较低，其衍生物 CB6 可同样通过激活 PI3KC3 复合体促进自噬，且

脑通透性增强[24]。胡椒有效成分胡椒碱可通过激活 MAPK8 诱导 BCL2 在 Ser70 位点磷酸化，促进 BCL2 和 BECN1 的解离并增加 Bcl－2 和 Bax 异二聚体的稳定性，从而恢复自噬与细胞凋亡的平衡[25]。除此之外，胡椒碱可通过促进过表达 α－syn 小鼠的自噬体－溶酶体膜融合提高自噬通量清除 α－syn，从而缓解小鼠的嗅觉缺陷并延迟运动障碍[26]。另外，胡椒碱和荜茇有效成分荜茇宁可促进 PD 大鼠神经元线粒体自噬清除受损线粒体，抑制细胞凋亡[27]。同样来自钩藤的生物碱异钩藤碱通过增强自噬活性清除神经元细胞中积累的 α－syn，但异钩藤碱诱导的自噬并不依赖于 mTOR 通路，而依赖于 Beclin－1 的转录后调节[28]。地骨皮甲素是中药地骨皮的有效成分，可通过调控 AKT 通路增强自噬，促进 α－syn 降解，改善 PD 小鼠的运动障碍，减轻 MPP^+ 诱导的 SH－SY5Y 细胞损伤[29]。

2.3　皂苷类　远志皂苷 B 是中药远志的皂苷类成分之一，可通过调控 AMPK－mTOR 信号通路诱导自噬，促进 α－syn 的清除并抑制其寡聚化，该过程依赖 *ATG7* 基因的介导[30]。常春藤皂苷元是从中华常春藤中提取出的一种五环三萜类化合物，广泛存在于川续断、威灵仙、白芍等中药中，其与 α－常春藤皂苷同样可通过 AMPK/mTOR 信号通路诱导自噬，降低 A53T α－突触核蛋白的水平，并抑制 α－syn 的寡聚化，改善 PD 小鼠的运动障碍[31]。黄芪甲苷是中药黄芪的主要活性成分之一，可通过逆转星形胶质细胞的线粒体自噬缺陷，促进 LC3－Ⅱ、PINK1、Parkin 表达，并降低 p62、线粒体膜蛋白 Tom20 水平，从而减少星形胶质细胞中受损线粒体的积累和线粒体活性氧（reactive oxygen species，ROS）的生成，抑制星形胶质细胞衰老，缓解神经变性[32]。

2.4　酚酸类　迷迭香酸是一种存在于丹参、迷迭香、紫苏子等中药中的多酚化合物，其可降低 PD 小鼠脑组织中 PI3K、蛋白激酶 B（protein kinase B，PKB，又称 AKT）和 mTOR 的磷酸化水平，呈剂量依赖性抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路，从而激活自噬改善 PD 小鼠的运动协调能力[33]。阿魏酸是一种存在于当归、川芎等中药中的酚酸类有效成分，可抑制秀丽隐杆线虫 PD 模型中的 SQSTM1/p62 蛋白表达，并显著提高 LC3－Ⅱ/Ⅰ和 Beclin－1 蛋白水平，上调自噬活性，从而促进 α－syn 降解并减轻神经元的氧化损伤，缓解多巴胺能神经元变性[34]。

2.5　苯乙醇苷类　毛蕊花糖苷和松果菊苷是管花肉苁蓉的主要活性成分。毛蕊花糖苷可通过增强自噬和线粒体自噬发挥保护神经元作用，其中自噬的激活是通过 AMPK 磷酸化而不依赖 mTOR 通路[35]，关于线粒体自噬的激活可能是通过调控 PINK1/Parkin 信号通路[36]。松果菊苷可通过与 SIRT1 结合，激活 FoxO1 表达，促进 α－syn 的自噬性降解，从而改善 PD 小鼠的运动障碍[37]。

2.6　多酚类　红景天苷是中药红景天中的一种多酚化合物，可通过抑制 PTEN/AKT/mTOR 通路活性促进 PD 小鼠黑质区 PTEN 蛋白表达，并降低 p－AKT、p－mTOR 蛋白表达水平，增强线粒体自噬，改善 PD 小鼠的运动协调和平衡能力[38]。除此之外，红景天苷还能通过调控 mTOR/P70S6K 信号通路诱导自噬，抑制 α－syn 在 Ser129 位点的磷酸化以及 α－syn 聚集体形成[39]。姜黄素是中药姜黄的主要活性成分之一，可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路增强自噬，促进 α－syn 清除[40]。姜黄素还可提高 PD 细胞模型中的 TFEB、LAMP2A、LC3－Ⅱ表达水平[41]，促进 TFEB 向细胞核内转移，从而提高自噬溶酶体合成水平，这可能是姜黄素激活自噬的重要途径[42]。

2.7　其他　芍药苷是芍药中的一种单萜类糖苷，可升高 PD 小鼠黑质中的 LAMP2A、LC3－Ⅱ蛋白水平及 TH 阳性细胞数，抑制 α－syn 的过表达，激活自噬保护多巴胺能神经元[43]。芍药苷可通过调控 PINK1/Parkin 通路激活线粒体自噬，减轻过氧化氢诱导的 SH－SY5Y 细胞损伤[44]。和厚朴酚是厚朴中的一种双酚类活性成分，可激活 PD 小鼠黑质中 AMPK/SIRT1 通路介导的自噬，改善小鼠的行为学指标[45]。穿心莲内酯是中药穿心莲中的一种二萜内酯，可提高 PD 小鼠黑质区的 Parkin、LC3－Ⅱ/Ⅰ蛋白表达，同时降低白细胞介素－1β、*NLRP3* 的 mRNA 及 p62 蛋白表达水平，通过诱导线粒体自噬调节线粒体稳态平衡并减轻神经炎症，改善 PD 小鼠的行为障碍[46]。白花丹素是白花丹中的一种萘醌化合物，可提高 PD 细胞模型中的 LC3－Ⅱ/Ⅰ水平，减少 p－mTOR 和 p62 积累，同时抑制 TLR/核因子－κB 信号通路，通过激活自噬和抑制炎症发挥神经保护作用[47]，而其激活自噬的作用途径可能是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路[48]。熊果酸是一种存在于夏枯草、山茱萸等中药中的三萜类化合物，可通过激活 c－Jun 氨基末端激酶通路，促进 Bcl－2 与 Beclin－1 的解离，从而增强异常积累蛋白的自噬性清除，改善 PD 小鼠的运动与非运动症状[49]。海藻糖是一种存在于多种植物中的非还原性双糖，可通过诱导自噬减少 PD 小鼠脑内 α－syn、p62 等异常

蛋白的聚集,改善由鱼藤酮诱导的前驱期非运动症状,阻止病情进展[50]。雷公藤红素是雷公藤中的一种萜类化合物,可通过诱导自噬,抑制 α－syn 聚集,减少 ROS 产生,促进损伤的线粒体降解,从而改善 SH－SY5Y 细胞的损伤[51]。五味子甲素是五味子的活性成分之一,可抑制 PD 小鼠脑中的 mTOR 表达,并促进 LC3－Ⅱ、Beclin－1、PINK1 和 Parkin 表达,说明五味子甲素可通过激活线粒体自噬和清除异常线粒体及蛋白质,保护神经元,进而改善运动功能和认知功能[52]。甘草酸是中药甘草的活性成分之一,可抑制斑马鱼 PD 模型中自噬相关基因 α－syn 和 ATG5 的表达,并提高 Parkin 和 PINK1 的表达水平,通过改善自噬发挥抗 PD 作用[53]。杜仲叶提取物可提高斑马鱼 PD 模型中的 PINK1、Parkin、Beclin－1、Ulk2、Ulk1b 和 Ambra1a 的转录水平,激活自噬,逆转神经元损伤,其中提取物酚酸可能与自噬调节因子关系密切[54]。雷公藤甲素是中药雷公藤中的一种环氧二萜内酯化合物,可通过调控自噬促进 A53T 突变体或野生型 α－syn 的清除,同时保留溶酶体活性和细胞活力,且雷公藤甲素对 A53T α－syn 的清除作用更强[55]。细辛醚类成分是石菖蒲挥发油中的主要活性成分[56],石菖蒲挥发油可促进 PD 小鼠脑组织中 LC3B、Beclin－1 蛋白表达,降低 p－AKT/AKT、p－mTOR/mTOR 水平,推测石菖蒲挥发油通过抑制 AKT/mTOR 通路诱导自噬,提高 PD 小鼠脑内多巴胺水平[57]。β－细辛醚联合左旋多巴可通过激活 HSP70/MEF2D/Beclin－1 通路促进 CMA 保护,减轻 PD 大鼠的多巴胺能神经元损伤,延缓 PD 进展[58]。

3　中药及其复方

3.1　中药单药　研究发现,钩藤可通过调节 PI3K/AKT 和 MAPK 信号通路,抑制 HSP90 表达,促进自噬并抑制细胞凋亡,减轻 1－甲基－4－苯基－吡啶离子(1－methyl－4－phenyl－pyridinium,MPP^+)诱导的 SH－SY5Y 细胞损伤,增加多巴胺水平,改善 PD 小鼠的行为障碍[59]。艾叶可通过促进 TRPML1 蛋白表达,恢复溶酶体活性,促进酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase,TH)表达,从而诱导自噬减少 α－syn 积累,保护多巴胺能神经元。此外,艾叶还可通过激活线粒体自噬消除受损的线粒体[60]。

3.2　中药复方　敛肝熄风止颤方可通过激活 PD 大鼠纹状体组织细胞中的 Camkkβ/AMPK 通路活性促进线粒体自噬,改善大鼠行为功能障碍[61]。天麻钩藤饮可促进 PD 大鼠黑质区 Beclin－1、LC3B 的表达,提高纹状体神经细胞自噬活性,清除 α－syn,改善神经元损伤,恢复大鼠的行为功能[62]。柴胡加龙骨牡蛎汤可提高 PD 伴抑郁大鼠纹状体组织中的 LC3Ⅱ/Ⅰ、p－AMPK/AMPK 水平并显著抑制 p－mTOR/mTOR 表达,推测其可能通过调控 AMPK/mTOR 信号通路激活自噬,从而促进 α－syn 清除以提高多巴胺水平,减轻抑郁症状[63]。加味五虎追风散可通过 TFEB 介导途径提高 PD 大鼠黑质中的 TFEB、LC3Ⅱ、TH 表达水平,降低 p62、α－syn 表达,缓解 α－syn 的神经毒性[64]。加味五虎追风散还可通过激活线粒体－ATP－mTOR 通路提高 PD 大鼠脑组织中的 Beclin－1、LC3B 表达水平及线粒体呼吸控制比、线粒体 ATP 合成酶活力,降低 p－mTOR 表达,促进自噬同时改善线粒体功能[65]。菖蒲郁金汤可提高 PD 小鼠脑组织中的 LC3－Ⅱ/Ⅰ水平,降低 α－syn 表达,提高脑黑质及纹状体神经元自噬活性,保护神经元改善 PD 小鼠的行为障碍[66]。芍药甘草汤可通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,升高 PD 大鼠黑质区的 Beclin－1、LAMP2、LC3－Ⅱ/Ⅰ蛋白水平,增加神经元自噬小体,提高多巴胺能神经元的自噬水平,改善 PD 症状[67]。拜颤停复方可通过提高 SH－SY5Y 细胞中的 Bcl－2、LC3B、Beclin 蛋白表达水平,抑制 Bax、Caspase、AMPK、mTOR、p53 蛋白表达,促进神经元自噬并反馈性抑制凋亡,恢复两者平衡,从而保护神经元[68]。温肾养肝汤可提高 PD 小鼠黑质线粒体中的 ATP 酶和线粒体呼吸链复合物Ⅰ活性,激活 PINK1/Parkin 介导的线粒体自噬,保护多巴胺能神经元,改善小鼠的运动功能障碍[69]。补肾活血方可通过提高 LAMP2A、Hsc70 水平,增强 CMA 进而抑制 PD 小鼠脑黑质内 α－syn 的异常集聚,提高 TH 活性,保护多巴胺能神经元[70]。滋肾益髓方可促进 PD 小鼠黑质区组织蛋白酶 D 和 HSP70 表达,增强 CMA 清除 α－syn,改善 PD 小鼠的行为学功能[71]。苁蓉舒痉颗粒可促进 PD 大鼠脑组织中 SIRT1/FoxO1、SIRT1/FoxO3a、LC3－Ⅱ、LC3－Ⅰ蛋白的表达,降低 ROS 水平,通过抑制氧化应激与激活自噬发挥神经保护作用[72]。水木和宁方可提高 PD 小鼠脑组织中 LC3Ⅱ、Beclin－1 和 TH 水平,降低 p62、α－syn 蛋白表达,改善自噬,促进 α－syn 降解[73]。龟羚帕安丸可提高 PD 大鼠黑质中 Beclin－1、LC3Ⅱ的表达水平,抑制 p62 表达,通过提高自噬活性保护神经细胞[74]。平肝益肾方可提高 SH－SY5Y 细胞中的 Beclin－1、LC3B 蛋白表达,上调自噬活性,恢复细胞活性,推测平肝益肾方通过调控自噬对 PD 起到保护作

用[75]。

4　结语

综上，中药能够通过调控细胞自噬和线粒体自噬促进 α－syn 和损伤线粒体的降解，保护多巴胺能神经元，改善 PD 症状。中药相较于化学药品具有安全性高、不良反应少、适用人群广泛等特点，因此，研究前景非常广阔，但目前的研究仍存在一些不足之处：(1)现有研究多聚焦于细胞模型或动物模型，尚缺乏大量的临床研究提供进一步的循证医学证据；(2)部分中药的具体作用通路仍有待明确，未来可就此进行深入探索，阐明中药的作用机制，完善中药临床治疗 PD 的证据链；(3)根据现有研究基础，PD 中的自噬可能存在过度激活的情况。因此，需要寻找激活与抑制的平衡点，基于中医阴阳平衡理论的指导，未来可研究中药对不同自噬通路的影响或根据中药的协同作用探索自噬的动态平衡。

参考文献：

[1] BLOEM B R, OKUN M S, KLEIN C. Parkinson′s disease [J]. Lancet, 2021, 397(10291): 2284－2303.
[2] ARMSTRONG M J, OKUN M S. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review[J]. JAMA, 2020, 323(6): 548－560.
[3] CACABELOS R. Parkinson′s disease: from pathogenesis to pharmacogenomics[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(3): 551.
[4] SIMON D K, TANNER C M, BRUNDIN P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology[J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 1－12.
[5] DORSEY E R, SHERER T, OKUN M S, et al. The emerging evidence of the parkinson pandemic[J]. J Parkinsons Dis, 2018, 8(S1): S3－S8.
[6] SONG Z Y, LIU S, LI X Y, et al. Prevalence of Parkinson′s disease in adults aged 65 years and older in China: a multicenter population－based survey[J]. Neuroepidemiology, 2022, 56(1): 50－58.
[7] 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.
[8] DICKSON D W, BRAAK H, DUDA J E, et al. Neuropathological assessment of Parkinson′s disease: refining the diagnostic criteria[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(12): 1150－1157.
[9] TILVE S, DIFATO F, CHIEREGATTI E. Cofilin 1 activation prevents the defects in axon elongation and guidance induced by extracellular alpha－synuclein[J]. Sci Rep, 2015, 5: 16524.
[10] GUO Y L, DUAN W J, LU D H, et al. Autophagy－dependent removal of α－synuclein: a novel mechanism of GM1 ganglioside neuroprotection against Parkinson′s disease [J]. Acta Pharmacol Sin, 2021, 42(4): 518－528.
[11] NECHUSHTAI L, FRENKEL D, PINKAS－KRAMARSKI R. Autophagy in Parkinson′s disease[J]. Biomolecules, 2023, 13(10): 1435.
[12] SURMEIER D J. Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson′s disease[J]. FEBS J, 2018, 285(19): 3657－3668.
[13] HOU X, WATZLAWIK J O, FIESEL F C, et al. Autophagy in Parkinson′s disease[J]. J Mol Biol, 2020, 432(8): 2651－2672.
[14] 童诗逸，张蒙，盛科研，等. 二氢杨梅素抑制坏死性凋亡信号通路改善帕金森病小鼠认知功能障碍的作用机制[J]. 中药新药与临床药理，2023，34(3)：296－302.
[15] 李琪，陈碾，罗金定，等. 二氢杨梅素经激活 AMPK/ULK1 通路改善 2 型糖尿病大鼠帕金森病样病变[J]. 生理学报，2023，75(1)：59－68.
[16] WU J Z, ARDAH M, HAIKAL C, et al. Dihydromyricetin and Salvianolic acid B inhibit alpha－synuclein aggregation and enhance chaperone－mediated autophagy[J]. Transl Neurodegener, 2019, 8: 18.
[17] 张蒙，张源源，牛梦竹，等. 双氢杨梅素通过诱导自噬减轻慢性帕金森病小鼠的细胞焦亡和坏死性凋亡[J]. 南方医科大学学报，2023，43(8)：1268－1278.
[18] 刘展，蔡美云，庄文欣，等. 山柰酚通过 mTOR 通路诱导细胞自噬保护帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元[J]. 中药新药与临床药理，2022，33(4)：446－453.
[19] 王春玲，罗宁，文晓东，等. 乌梅总黄酮通过线粒体自噬对帕金森病大鼠的保护作用[J]. 西部中医药，2022，35(12)：72－76.
[20] SHIRGADWAR S M, KUMAR R, PREETI K, et al. Neuroprotective effect of phloretin in rotenone－induced mice model of Parkinson′s disease: modulating mTOR－NRF2－p62 mediated autophagy－oxidative stress crosstalk[J]. J Alzheimers Dis, 2023, 94(s1): S109－S124.
[21] WANG X X, HU W, QU L Q, et al. Tricin promoted ATG－7 dependent autophagic degradation of α－synuclein and dopamine release for improving cognitive and motor deficits in Parkinson′s disease[J]. Pharmacol Res, 2023, 196: 106874.
[22] CHEN L L, HUANG Y, YU X, et al. Corynoxine protects dopaminergic neurons through inducing autophagy and diminishing neuroinflammation in rotenone－induced animal models of Parkinson′s disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 642900.
[23] ZHU Q, SONG J X, CHEN J Y, et al. Corynoxine B targets at HMGB1/2 to enhance autophagy for α－synuclein clearance in fly and rodent models of Parkinson′s disease[J].

Acta Pharm Sin B,2023,13(6):2701 - 2714.
[24]ZHU Z,LIU L F,SU C F,et al. Corynoxine B derivative CB6 prevents Parkinsonian toxicity in mice by inducing PIK3C3 complex - dependent autophagy[J]. Acta Pharmacol Sin,2022,43(10):2511 - 2526.
[25]LIU J,LIU W J,LU Y Q,et al. Piperlongumine restores the balance of autophagy and apoptosis by increasing BCL2 phosphorylation in rotenone - induced Parkinson disease models[J]. Autophagy,2018,14(5):845 - 861.
[26]LI R L,LU Y Q,ZHANG Q D,et al. Piperine promotes autophagy flux by P2RX4 activation in SNCA/α - synuclein - induced Parkinson disease model[J]. Autophagy,2022,18(3):559 - 575.
[27]WANG H,LIU J,GAO G,et al. Protection effect of piperine and piperlonguminine from Piper longum L. alkaloids against rotenone - induced neuronal injury[J]. Brain Res,2016,1639:214 - 227.
[28]LU J H,TAN J Q,DURAIRAJAN S S K,et al. Isorhynchophylline,a natural alkaloid,promotes the degradation of alpha - synuclein in neuronal cells via inducing autophagy[J]. Autophagy,2012,8(1):98 - 108.
[29]HU X L,SONG Q,LI X,et al. Neuroprotective effects of Kukoamine A on neurotoxin - induced Parkinson′s model through apoptosis inhibition and autophagy enhancement[J]. Neuropharmacology,2017,117:352 - 363.
[30]WU A G,WONG V K,XU S W,et al. Onjisaponin B derived from Radix Polygalae enhances autophagy and accelerates the degradation of mutant α - synuclein and huntingtin in PC - 12 cells[J]. Int J Mol Sci,2013,14(11):22618 - 22641.
[31]WU A G,ZENG W,WONG V K,et al. Hederagenin and α - hederin promote degradation of proteins in neurodegenerative diseases and improve motor deficits in MPTP - mice[J]. Pharmacol Res,2017,115:25 - 44.
[32]XIA M L,XIE X H,DING J H,et al. Astragaloside IV inhibits astrocyte senescence:implication in Parkinson′s disease[J]. J Neuroinflammation,2020,17(1):105.
[33]吕润潇,杜莉莉,周凤华,等. 迷迭香酸抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路促进细胞自噬缓解帕金森的机制研究[J]. 宁夏医科大学学报,2019,41(12):1189 - 1194.
[34]LONG T,WU Q,WEI J,et al. Ferulic acid exerts neuroprotective effects via autophagy induction in C. elegans and cellular models of Parkinson′s disease[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:3723567.
[35]AIMAITI M,WUMAIER A,AISA Y,et al. Acteoside exerts neuroprotection effects in the model of Parkinson′s disease via inducing autophagy:Network pharmacology and experimental study[J]. Eur J Pharmacol,2021,903:174136.
[36]木塔力甫・艾买提,伊木然江・苏布哈提,伊力亚尔・尼加提,等. 毛蕊花糖苷通过调节线粒体自噬保护帕金森病神经细胞的作用研究[J]. 现代医药卫生,2023,39(16):2715 - 2720,2724.
[37]CHEN C,XIA B M,TANG L L,et al. Echinacoside protects against MPTP/MPP$^+$ - induced neurotoxicity via regulating autophagy pathway mediated by Sirt1[J]. Metab Brain Dis,2019,34(1):203 - 212.
[38]李春曼,房硕,刘荣,等. 红景天苷对帕金森小鼠的神经保护作用及机制研究[J]. 解剖科学进展,2023,29(3):260 - 263.
[39]CHEN S S,CAI F,WANG J R,et al. Salidroside protects SH - SY5Y from pathogenic α - synuclein by promoting cell autophagy via mediation of mTOR/p70S6K signaling[J]. Mol Med Rep,2019,20(1):529 - 538.
[40]吴忧,梁顺利,徐彬,等. 姜黄素通过抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路增强自噬保护帕金森病细胞模型的研究[J]. 中国现代应用药学,2021,38(19):2351 - 2358.
[41]吴忧,梁顺利,徐彬,等. 姜黄素保护帕金森病多巴胺能神经元的机制研究[J]. 浙江大学学报:医学版,2018,47(5):480 - 486.
[42]吴忧,徐彬,梁顺利,等. 姜黄素通过激活自噬保护帕金森病多巴胺能神经元的研究[J]. 中华神经医学杂志,2018,17(10):973 - 980.
[43]吴茂东,苏清伦,孙振杰. 芍药苷激活自噬对帕金森病小鼠运动能力及多巴胺能神经元的影响[J]. 中华神经医学杂志,2021,20(9):873 - 879.
[44]余婧萍,贺春香,李泽,等. 芍药苷对 PINK1 - Parkin 介导的线粒体自噬在 H2O2 诱导 SH - SY5Y 细胞损伤中的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2020,27(11):45 - 51.
[45]张申,陈坤,赵丹鹏,等. 和厚朴酚通过调节自噬对帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元的影响及机制[J]. 中国病理生理杂志,2022,38(10):1812 - 1819.
[46]王辉,任秀君,谭小宇. 穿心莲内酯通过诱导线粒体自噬对实验性帕金森病小鼠改善作用研究[J]. 临床和实验医学杂志,2022,21(2):117 - 122.
[47]SU Y,LI M,WANG Q,et al. Inhibition of the TLR/NF - κB signaling pathway and improvement of autophagy mediates neuroprotective effects of plumbagin in Parkinson′s disease[J]. Oxid Med Cell Longev,2022,2022:1837278.
[48]LIN Y N,CHEN Y X,WANG S S,et al. Plumbagin induces autophagy and apoptosis of SMMC - 7721 cells in vitro and in vivo[J]. J Cell Biochem,2019,120(6):9820 - 9830.
[49]BANG Y,KWON Y,KIM M,et al. Ursolic acid enhances autophagic clearance and ameliorates motor and non - motor symptoms in Parkinson′s disease mice model[J]. Acta Pharmacol Sin,2023,44(4):752 - 765.
[50]MOON S H,KWON Y,HUH Y E,et al. Trehalose ameliorates prodromal non - motor deficits and aberrant protein

accumulation in a rotenone – induced mouse model of Parkinson′s disease[J]. Arch Pharm Res,2022,45(6):417 – 432.

[51]DENG Y N,SHI J,LIU J,et al. Celastrol protects human neuroblastoma SH – SY5Y cells from rotenone – induced injury through induction of autophagy[J]. Neurochem Int,2013,63(1):1 – 9.

[52]ZHI Y H,JIN Y X,PAN L L,et al. Schisandrin A ameliorates MPTP – induced Parkinson′s disease in a mouse model via regulation of brain autophagy[J]. Arch Pharm Res,2019,42(11):1012 – 1020.

[53]REN Q Y,JIANG X,PAUDEL Y N,et al. Co – treatment with natural HMGB1 inhibitor Glycyrrhizin exerts neuroprotection and reverses Parkinson′s disease like pathology in Zebrafish[J]. J Ethnopharmacol,2022,292:115234.

[54]ZHANG S S,YU Z P,XIA J Y,et al. Anti – Parkinson′s disease activity of phenolic acids from Eucommia ulmoides Oliver leaf extracts and their autophagy activation mechanism[J]. Food Funct,2020,11(2):1425 – 1440.

[55]HU G Z,GONG X L,WANG L,et al. Triptolide promotes the clearance of α – synuclein by enhancing autophagy in neuronal cells[J]. Mol Neurobiol,2017,54(3):2361 – 2372.

[56]王睿,费洪新,李晓明,等. 石菖蒲的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊,2013,31(7):1606 – 1610.

[57]程宝仓,夏昱,杨会杰,等. 石菖蒲挥发油对帕金森病模型小鼠黑质多巴胺能神经元自噬的影响及其机制[J]. 卒中与神经疾病,2022,29(2):101 – 105,137.

[58]黄丽平,宁百乐,王南卜,等. 石菖蒲挥发油有效成分 β – 细辛醚联合左旋多巴对 6 – OHDA 诱导帕金森模型大鼠的分子伴侣介导自噬的影响[J]. 中药材,2020,43(7):1716 – 1720.

[59]LAN Y L,ZHOU J J,LIU J,et al. Uncaria rhynchophylla ameliorates Parkinson′s disease by inhibiting HSP90 expression:insights from quantitative proteomics[J]. Cell Physiol Biochem,2018,47(4):1453 – 1464.

[60]WU L K,AGARWAL S,KUO C H,et al. *Artemisia* Leaf Extract protects against neuron toxicity by TRPML1 activation and promoting autophagy/mitophagy clearance in both *in vitro* and *in vivo* models of MPP^+/MPTP – induced Parkinson′s disease[J]. Phytomedicine,2022,104:154250.

[61]王春玲,罗宁,蒋媛静,等. 基于 CaMkkβ/AMPK 通路介导线粒体自噬探讨敛肝熄风止颤方的神经保护机制[J]. 世界中医药,2021,16(5):765 – 768,774.

[62]彭伟,张立娟,张倩,等. 天麻钩藤饮对帕金森病模型大鼠纹状体 α – 突触核蛋白含量及自噬相关蛋白 Beclin1、LC3B 表达的影响[J]. 中医杂志,2018,59(14):1228 – 1231.

[63]刘蔚,曹俊岭,荆志伟,等. 柴胡加龙骨牡蛎汤对帕金森病伴发抑郁模型大鼠的神经保护作用及对 AMPK/mTOR 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(8):21 – 29.

[64]张兴博,梁健芬,陈炜,等. 加味五虎追风散通过调控 TFEB 介导的自噬干预帕金森病发病的实验研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(5):758 – 760.

[65]陈炜,梁健芬,蒋凌飞,等. 加味五虎追风散灌胃对帕金森病大鼠脑组织多巴胺能神经元自噬活性的影响及机制[J]. 山东医药,2018,58(39):35 – 38.

[66]吴忧,朱虹,张厚文,等. 菖蒲郁金汤对帕金森病小鼠的神经保护作用及机制探讨[J]. 浙江中医药大学学报,2022,46(10):1070 – 1076,1085.

[67]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.

[68]高鑫,王一晴,卢芳,等. 拜颤停复方对 MPP^+ 诱导 SH – SY5Y 细胞自噬及凋亡机制研究[J]. 中医药信息,2022,39(7):27 – 32.

[69]徐成成,陆艳,唐莉莉,等. 温肾养肝汤对 MPTP 所致帕金森病多巴胺能神经元损伤保护的分子机制研究[J]. 南京中医药大学学报,2022,38(2):122 – 128.

[70]栾振先,谌盈帆,秦丽,等. 基于细胞自噬研究补肾活血方抑制帕金森病模型小鼠 α – 突触核蛋白集聚的作用[J]. 中国中西医结合杂志,2020,40(5):602 – 607.

[71]韦一佛,陈路,张亚男,等. 滋肾益髓方对帕金森病小鼠分子伴侣介导的自噬途径的影响[J]. 中华中医药杂志,2018,33(9):4122 – 4124.

[72]李茜羽,姚淑红,陈小倩,等. 苁蓉舒痉颗粒对帕金森病模型大鼠中脑线粒体氧化应激及自噬相关 SIRT1/FoxO 通路的影响[J]. 福建中医药,2022,53(3):26 – 30.

[73]刘萍,徐龙进,霍青,等. 水木和宁方对鱼藤酮诱导的帕金森模型小鼠自噬功能的影响[J]. 天津中医药大学学报,2021,40(2):235 – 240.

[74]常学辉,张良芝,李天佛. 龟羚帕安丸对帕金森病大鼠中脑黑质病理、Beclin1、P62 及 LC3 Ⅱ影响的研究[J]. 中华中医药学刊,2021,39(1):5 – 7,261 – 264.

[75]刘京京,高鑫,卢芳,等. 平肝益肾方对 MPP^+ 损伤 SH – SY5Y 细胞自噬及相关蛋白表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2020,15(12):2246 – 2251.

收稿日期:2024 – 12 – 26

作者简介:白绿峰(1998 –),女,河南南阳人,硕士研究生,研究方向:中医药防治脑病。

通信作者:王宝亮(1959 –),男,河南郑州人,主任医师,研究方向:中医药防治脑病。E – mail:wang_baoliang@163.com

编辑:秦小川