

帕金森病专题

引用:张敬雯,范仙灵,王楠,等.基于细胞自噬的中医药治疗帕金森病的研究进展[J].陕西中医药大学学报,2024,47(1):1-6.

基于细胞自噬的中医药治疗帕金森病的研究进展*

张敬雯¹ 范仙灵¹ 王楠¹ 张子腾¹ 杨一帆^{1,2} 贾妮^{1,2} 闫咏梅^{1,2**}

(1 陕西中医药大学,陕西 咸阳 712000;2 陕西中医药大学附属医院,陕西 咸阳 712000)

摘要:现有研究已证实细胞自噬受损可能在帕金森病(parkinson's disease,PD)的发病机制中起着重要的作用。中医药在治疗 PD 类退行性神经系统疾病方面经验丰富,通过对中药单体、中药复方、针灸等中医药治疗方法回顾目前对 PD 发病与自噬功能障碍的作用的科学认识,并探讨中医药调节自噬过程的潜力,为 PD 患者提供新的治疗途径。

关键词:细胞自噬;帕金森病;中医药;研究进展

中图分类号:R277.7

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2024)01-0001-06

DOI:10.13424/j.cnki.jsctcm.2024.01.001

Research Progress in Chinese Medicine Treatment of Parkinson's Disease Based on Cell Autophagy

ZHANG Jingwen¹ FAN Xianling¹ WANG Nan¹ ZHANG Ziteng¹

YANG Yifan^{1,2} JIA Ni^{1,2} YAN Yongmei^{1,2}

(1.Shaanxi University of Chinese Medicine,Shaanxi Xianyang 712000,China;

2.Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine,Shaanxi Xianyang 712000,China)

Abstract: Existing research has confirmed that impaired autophagy may play an important role in the pathogenesis of Parkinson's disease (PD).Traditional Chinese medicine has rich experience in the treatment of PD degenerative nervous system diseases.By reviewing the scientific understanding of the role of traditional Chinese medicine in the pathogenesis of PD and autophagy dysfunction,and exploring the potential of traditional Chinese medicine in regulating autophagy process, we can provide new treatment methods for PD patients.

Key words: Cellular autophagy;Parkinson's disease;Traditional Chinese Medicine;Research progress

帕金森病(parkinson's disease,PD)是一类以黑质多巴胺能神经元的进行性丢失为特征的神经退行性疾病,截止目前全球 PD 患者的总人数已超

过 610 万^[1],已成为世界第二常见的神经系统退行性改变的疾病。越来越多的证据表明,细胞自噬受损可能在 PD 的发病机制中发挥关键作用。

* **基金项目:**国家中医药管理局中医药科学技术研究专项课题(GYZ-KJS-2021-001);陕西省科技厅重点研发计划项目(S2021-YF-ZDCXL-ZDLSF-0011);陕西省科技厅重点研发计划项目(2020ZDLSF05-14);陕西省中医药管理局中西医结合临床协作创新项目(2020-ZXY-002);陕西中医药大学附属医院中医临床基地建设项目(2020LCJD003);陕西中医药大学附属医院中医临床基地建设项目(2020LCJD007)

** **通讯作者:**闫咏梅,岐黄学者,主任医师,教授。E-mail:13609216551@163.com

自噬是维持蛋白质稳态和清除受损细胞器的关键细胞过程,功能失调的自噬与异常蛋白质聚集体的积累和线粒体质量控制机制的损害有关,并可能导致神经变性。中医药在包括 PD 在内的神经系统退行性病变的治疗上经验颇丰,临床效果显著,一系列研究均显示中医药治疗可能通过干预细胞自噬的过程从而抑制 PD 的产生及进程。因此,本文从中药单体、中药复方、针灸等中医药治疗方法回顾目前对 PD 发病与自噬功能障碍作用的科学认识,对中医药治疗 PD 相关细胞自噬研究进行综述,明确中医药调节自噬过程的机制,以期 PD 患者提供新的治疗途径。

1 PD 发病与细胞自噬

PD 又名震颤麻痹,是一类以黑质多巴胺能神经元的进行性病变为特征的神经退行性疾病,主要发病机制为 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、重复激酶 2(leucine rich repeat kinase 2, LRRK2)基因突变、神经炎症及肠道菌群的失调等导致多巴胺能神经元变性^[2],然而其具体发病机制仍未阐明。细胞自噬在 PD 的体内和体外模型中均已被证实可防止神经变性,为临床治疗 PD 提供了新的思路。

自噬是一种去除多余或有缺陷的细胞成分的降解过程,通过细胞内或细胞外信号的整合启动。在生长因子剥夺或营养不足条件下,核心自噬蛋白和微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3(LC3-I)脂化形成膜结合的脂化形式(LC3-II),吞噬膜扩张形成自噬体,待其完全成熟以后就会完全吞噬靶蛋白和细胞器并与溶酶体融合,其中蛋白酶降解内部成分,然后释放产生氨基酸和脂质,供细胞循环利用^[3]。在哺乳动物细胞中,存在三种类型的自噬:巨自噬、伴侣蛋白介导的自噬(chaperone-mediated autophagy, CMA)和微自噬。巨自噬是自噬的主要类型,通过形成自噬体并与溶酶体融合促进降解发生;CMA 是需要在特定分子伴侣如 HSCP70 等协助下完成的自噬过程;微自噬是经溶酶体膜直接包裹入溶酶体内,经过溶解酶水解后降解内容物。一般而言,自噬指的就是巨自噬^[4]。

蛋白质聚集体在中枢神经系统大量积聚为 PD 的病理特征,而 α -syn 是蛋白质聚集体的主要

成分。 α -syn 水平异常会损害吞噬体与溶酶体的融合,其过度表达会导致 SNAP29(介导自噬体-溶酶体融合的关键因素)水平降低,从而损害自噬体和溶酶体之间的整合,而 SNAP29 共表达能够逆转 α -syn 诱导的自噬周转,减少神经元死亡^[5]。PD 中自噬途径的失调表明受损的蛋白质降解系统与 LBs 中 α -syn 和其他蛋白质的积累之间存在联系。自噬缺陷或通量阻断不仅会导致 PD 基因编码的蛋白质的功能失调,还会加剧 α -syn 和 tau 聚集,形成双向致病循环。 α -syn 与氧化应激、细胞自噬的调节均相关,过高的氧化应激水平会导致 α -syn 病理性扩散出现线粒体功能障碍,而自噬可以清除 α -syn。而自噬异常也影响 PD 患者体内氧化应激和线粒体功能。一项研究提供了 PD 患者大脑自噬、CMA 和线粒体受损的证据,即在 PD 患者黑质的多巴胺能神经元中观察到自噬变性,并在超微结构下显示出线粒体被大量磷酸化 ERK 标记^[3]。LRRK2 基因突变是遗传性 PD 患者的常见病因,但无论 PD 患者是否存在 LRRK2 突变,其脑内均存在 LRRK2 过度激活^[6]。当 LRRK2 蛋白的过度表达激活巨自噬,通过钙相关途径诱导自身吞噬体形成的持续增加,并增加了自噬受体 p62 的水平。在正常情况下,野生型 LRRK2 可被 CMA 降解,但致病性突变体以及高浓度的野生型 LRRK2 可通过抑制溶酶体膜上的易位复合物来阻断 CMA^[7]。携带 GBA1 突变的 PD 患者自噬通量也会受到干扰,影响自噬体清除导致 α -syn 水平升高^[8]。DJ-1 蛋白通过调节氧化应激等方式调节线粒体功能,研究发现 DJ-1 蛋白可激活自噬过程来保护多巴胺能神经元免受线粒体功能障碍和氧化应激的影响,若 DJ-1 功能丧失会直接影响细胞氧化还原状态而影响自噬通量^[9]。LRRK2、GBA1、DJ-1 等基因突变会引起 PD 患者线粒体功能障碍和自噬异常,从而影响疾病进展。

当使用自噬化学诱导剂时^[10-11],在 PD 的体内和体外模型中均观察到激活自噬可减轻神经变性,所以自噬的上调被广泛认为是一种有前途的治疗策略。

2 细胞自噬的中医机制

气是人体构成和生命维持的物质基础,若气虚则气血津液推动无力,机体各处无法得到精微

物质的滋养。此时,细胞可以通过自噬的方式溶解错误叠加的蛋白质和破损的细菌器,以供应生命所需的精微物质,进而达到阴阳平衡。颜培正等^[12-13]主张,人体各个系统间的信息传输依赖于气,同时自噬通过激酶级联信号传导,展示出其所控制的生理功能,这两者在生物学角度有相似之处。广泛意义上的细胞自噬过程包含了许多气体活动的元素,同时,这些气体活动也可能会对其产生一定的影响。如果肺部主要负责调节气的正常运行,那么当其出现气虚时,就可能导致气机的紊乱,进而干扰到自噬信号的传递和表达,最后有可能引发自噬的不平衡状态。另外,脾脏和肾脏的功能异常或者体内的痰湿过盛都有可能加剧肺气虚现象。而肺气虚、肺卫功能受损以及自噬失衡等情况,都会给人类身体的防卫能力带来负面效应,使得人们更容易遭受外来病原体的入侵。

中医学认为脾为后天之本,主运化,意为脾主导身体的代谢和转化。若脾失健运,则其运化水谷精微之能力将逐渐减弱,导致脏腑机体无法获得必要的滋养^[14],脾虚日久,化生痰浊且无法及时清除。采用健脾祛痰疗法可以激发细胞的自噬能力,清除体内的有害细胞器和错误的折叠蛋白,进而将痰浊和其他病理代谢产物排出体外,调整身体的偏性并恢复其自我调控能力,从而实现阴阳平衡^[15-16]。由此可见,通过调节细胞自噬能力恢复机体能量代谢正常和调节中医脾胃运化功能从而恢复运化水谷精微之能力存在一定关联,故自噬缺失可以看作是脾胃功能衰退的微观基础。

人体是阴阳对立统一的整体,自噬水平失衡出现自噬不足或自噬过度的病理表现,可以类比到中医所说的阴阳失衡概念。近代中医学者研究提出 3 种支持观点:一是将细胞自噬这个病理生理现象看作是从微观层面上反映出人体对阴阳平衡的调整;二是细胞自噬消除有害物质并修正自身的方式被视为一个体现机体内阴阳相互协调的微观机制;三是引发细胞自噬性凋亡的过程可以理解是个体的阴阳失衡表现^[17-18]。中医注重阴阳平衡,若阴阳失衡,身体内部可能出现机能失调的情况,自噬能够清除胞内废物并保持平衡和稳态,有助于修正阴阳失衡,以纠正邪盛正衰的不平衡状态,实现机体自我调整。

3 中医药调控细胞自噬对 PD 的作用

PD 传统治疗方案以口服左旋多巴治疗为主,但这仅能改善患者的运动症状,并不能延缓或阻止 PD 的病程进展,长期使用还会出现一系列不良反应及并发症,影响患者的生活质量。因此,寻求新的治疗思路至关重要。根据 PD 的临床具体表现可将归纳为中医学“颤证”的类别,颤证病位多责之于肝、脾、肾三脏,其病理性质当为本虚标实,多由患者年龄、思维情志等因素日久导致机体气、血、津、液亏虚,筋脉失于濡养,风气内动,或热盛动风,扰乱筋脉而发为肢体颤动,故名“颤证”^[19]。临床治疗 PD 多从脏腑入手,治其“本虚”而“标实”则愈,根据其证型的差异而采取不同的治法,以五脏气血阴阳为核心,尽量调节全身使机体达到“阴平阳秘”,从而缓解 PD 的临床症状^[20]。当前不少临床研究结果已显示,常规治疗结合中医药治疗方法可显著提高 PD 临床疗效,同时降低不良反应及副作用,常用的治疗手段有中药单体、复方、针刺等,有操作简便、有效、耐受的优点。

中医药能够通过多重通路提高自噬蛋白表达,促进细胞自噬,减少细胞凋亡,防止由黑质多巴胺能神经元变性引起的神经病变,改善 PD 患者临床症状,多项现代研究结果均已表明,中医药治疗 PD 的机制可能是通过调控细胞自噬手段来实现的,其中中药单体、复方^[21-22]和针灸疗法^[23]的研究最多,也较为透彻。

3.1 中药单体调控细胞自噬对 PD 的作用 研究显示山奈酚能有效改善 PD 模型小鼠的运动及行为学障碍,保护小鼠多巴胺能神经元内细胞器的完整性,维持自噬小体形态,并通过调节 mTOR 通路中 TH 蛋白和 Beclin-1、LC3 等自噬蛋白表达,降低 p62、cleaved Caspase-3 凋亡相关蛋白表达,发挥对 PD 模型小鼠的保护作用^[24]。厚朴酚(厚朴活性成分)能激活自噬上游 AMPK/SIRT1 通路,使得 p-AMPK/AMPK、SIRT1、LC3-II/LC3-I 和 Beclin-1 上调,逆转 Bcl-2/Bax 比值,减少细胞凋亡,改善小鼠行为学障碍。同样,石菖蒲挥发油亦能对 AKT/mTOR 通路起到抑制作用,产生和厚朴酚相似的神经保护作用^[25]。而姜黄素则是通过改善 MPP+诱导 SH-SY5Y 的 PD 模型细胞存活率,抑制 PI3K 和下游 Akt 磷酸化,降低 p-mTOR 表达水平诱导自噬

发生,清除 α -syn 从而增加多巴胺能神经元存活数,来保护 PD 细胞模型^[26]。白藜芦醇(虎杖的有效成分)可防止 SH-SY5Y 细胞中鱼藤酮诱导的细胞凋亡,并通过自噬诱导增强表达 α -syn 的 PC12 细胞系中 α -syn 的降解,这种效应被 Beclin-1 敲低或溶酶体抑制所逆转,表明巨自噬对于白藜芦醇诱导的 α -syn 清除至关重要^[27]。此外,乌梅干预 6-OHDA 诱导的 PD 大鼠,其 LC3-II、Beclin-1、BNIP3 蛋白上调且上调水平与剂量呈正相关, Na^+ - K^+ -ATP 酶和 Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATP 酶相比模型组活力明显提高,提示乌梅通过调控线粒体自噬,发挥保护线粒体作用^[28]。另外,在穿心莲相关研究中发现其有效成分穿心莲内酯既可以通过抑制 NLRP3 炎性小体减轻神经炎症,又可以激发脑内线粒体自噬,改善 PD 小鼠行为学功能^[29]。牟蕾使用 MPTP 构建斑马鱼 PD 模型,黄连素衍生物 9-OH 小檗碱可以改善其运动迟缓等行为,与下调 lc3b、atg5 等基因和 α -syn 蛋白表达有关^[30]。

因此,中药有效成分山奈酚、姜黄素、穿心莲内酯、白藜芦醇、厚朴酚、石菖蒲挥发油等可以通过激活线粒体自噬,增加 Beclin-1、LC3 等自噬蛋白表达,抑制神经炎症而发挥保护多巴胺神经元的作用。

3.2 中药复方调控细胞自噬对 PD 的作用 PD 的发病机制尚不明确,临床上 PD 患者证型不一,中药单体神经保护作用有限,而中药复方遵循中医药辨证论治原则,疗效显著。随着对细胞自噬与 PD 研究的不断深入,越来越多研究人员开始从细胞自噬角度探索中医药对 PD 的治疗机制。平肝益肾方可以促进细胞自噬,调节 Beclin1、LC3B 表达,抑制 MPP+ 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤而保护神经元^[31]。止颤汤可通过 p62 蛋白改善注射 lactacystin 制备的 PD 大鼠症状^[32]。李茜羽等^[33]发现茯苓舒痉颗粒干预增加了自噬蛋白 LC3-I、LC3-II 的表达,激活 SIRT1、FoxO1、FoxO3a 蛋白表达,使黑质多巴胺神经元数目增多,脑活性氧水平降低,改善 PD 大鼠各项行为学障碍。加味五虎追风散可通过 TFEB,使得 LC3 II、P62 表达量降低,缓解 α -syn 聚集^[34]。菖蒲郁金汤能通过上调 LC3B-II/LC3B-I 的比值,减少 α -syn 蛋白表达,促进神经元细胞的自噬活性,并明显增加小鼠黑质 TH 阳性细胞表达,从而起到对 PD 小鼠的神经

保护作用^[35]。韦一佛等^[36]用滋肾益髓方干预 PD 小鼠模型,结果显示,中药组小鼠 Cath D、HSP70 蛋白上调,与模型组相比有统计学意义,说明用药后增强了 CMA 而治疗 PD。彭伟等^[37]将 50 只大鼠分为假手术组、PD 模型组、西药组、天麻钩藤饮高、低剂量组,研究显示给药 8 w 后大鼠黑质部 Beclin1、LC3B 表达强度明显增强, α -syn 减少,模型大鼠的神经损伤症状减轻。高鑫等^[38]采用 MPP+ 刺激 SH-SY5Y 细胞制备 PD 模型,分为对照组、模型组、拜颤停复方组、自噬抑制剂 3-MA 组,研究结果显示拜颤停复方不仅可以降低 Bax、Caspase 等凋亡蛋白表达继而改善细胞凋亡,同时上调 Bcl-2、LC3B、Beclin 蛋白促进自噬,在给予 3-MA 后,上述改变被逆转,说明拜颤停复方通过促进神经元自噬,干预了自噬与凋亡平衡,反馈性抑制凋亡,从而实现神经保护的作用,进而治疗 PD。经方敛肝熄风止颤方,能够抑制过度激活的 $\text{CaMkk}\beta$ 、p-AMPK 蛋白,使得细胞不因过度自噬而破坏线粒体结构,其止颤效果随剂量上升而增强,表明其对 PD 具有神经保护作用^[39]。龟龄帕安丸对 6-OHDA 诱导的 PD 大鼠模型有保护作用,表现为大鼠黑质部神经元损伤减少,Beclin1、P62、LC3 II 蛋白表达较模型组明显上升^[40]。

故而,中药复方能从调节自噬与凋亡间平衡、降低细胞凋亡、避免细胞过度自噬等多种角度达到改善震颤症状、减轻神经损伤的效果。

3.3 针刺疗法调控细胞自噬对 PD 的作用 早在 1996 年,中国就率先开展了针刺治疗 PD 的动物实验研究,先前的研究显示针灸治疗在改善 PD 患者认知功能和生活质量方面有一定优势,同时降低了药物不良反应发生率。针刺干预 PD 的作用机制主要体现在增加脑内神经营养因子、减少脑内异常代谢产物、增强自噬、减少 α -syn 聚集、抑制神经细胞凋亡、抑制氧化应激、抑制内质网应激、调节肠道菌群及减轻神经炎症反应等方面。吴海洋等^[41]采用通督调神针刺法提高线粒体自噬水平和纹状体中多巴胺含量,改善神经元形态,从而保护 PD 模型小鼠神经损伤。符之逸^[42]电针针刺“百会、太冲”穴位治疗 MPTP 诱导的 PD 小鼠发现,电针后可上调 Agt7、p62、LC3 等自噬蛋白,减弱 MPTP 对小鼠的神经损伤,进一步减少 α -syn 的表

达,改善 PD 模型小鼠运动功能障碍。罗宇雄等^[43]对鱼藤酮诱导大鼠的百会、肾俞、太溪穴位每周进行 1 次埋线处理,5 周后行为学数据显示实验组移动潜伏期缩短并有统计学意义,蛋白免疫印迹结果显示 LC3 B-II/LC3 B-I 蛋白上调,p63 蛋白下调并可改善细胞凋亡,降低 α -syn 表达,改善了 PD 症状。马骏等^[44]利用鱼藤酮制备 PD 模型,将 60 只大鼠随机分为正常组、假手术组、模型组、电针组,实验结果表明,电针“太冲、风府”穴后,模型大鼠 CMA 相关 Lamp2A 蛋白和 Hsc70 蛋白表达水平上升, α -syn 聚集被抑制,大鼠 PD 样症状得到改善。

以上实验证据表明,针刺“太冲”“百会”“肾俞”“太溪”等穴位能抑制 α -syn 聚集,增加自噬相关蛋白表达,实现改善运动功能障碍的目的。

4 小结

PD 困扰人群众多,而发病病因及机制不明为临床治疗带来极大挑战,需要创新和整体的治疗方法。近年来随着中医学者对 PD 的认识逐步加深,中医药治疗已被越来越多地运用于此类疾病的临床治疗中,且临床研究显示中医药治疗 PD 对改善其临床症状具有显著疗效。细胞自噬是 PD 发病机制中的一个关键过程,目前各项研究显示,不论是中药单体、中药复方或针刺等各类中医药疗法应用越来越广泛,利用中医的独特视角,多种传统疗法相结合以及个体化治疗方法,通过细胞自噬干预,在溶酶体消化降解过程中清除受损细胞器和错误折叠蛋白质等来达到物质代谢所需,从而使细胞本身达到内稳态,细胞器不断更新,有望增强自噬清除率并改善 PD 的临床结果。自噬在 PD 中作用复杂,涉及氧化应激、神经炎症、细胞凋亡等多个方面,但目前研究较少,不论是中药单体、中药复方或针刺研究仍是以基础研究为主,尤其是中药单体多为体外或动物实验,无法运用于临床,因此更应着眼于中药复方的深入研究,对复方进行拆分或调整,进行标准化随机对照试验,深挖相关信号传导、作用靶点等机制研究,将基础实验与临床研究结合起来,为中医药治疗 PD 提供更多高质量的理论支撑和循证医学证据。未来可着眼于此进一步完善中医药基于细胞自噬的研究,包括严格的科学研究和大规模、多中心的临床试

验,为 PD 患者的循证中医干预铺平道路。

参考文献

- [1] Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease [J]. Journal of Neural Transmission, 2017, 124(8): 901-905.
- [2] 沈凡艺,陈子方,吴海妹,等.帕金森病发病机制研究进展[J].中国民族民间医药,2020,29(22):60-64.
- [3] Lizama BN, Chu CT. Neuronal autophagy and mitophagy in Parkinson's disease [J]. Molecular Aspects of Medicine, 2021, 82:100972.
- [4] Losmanová T, Janser FA, Humbert M, et al. Chaperone-mediated autophagy markers LAMP2A and HSC70 are independent adverse prognostic markers in primary resected squamous cell carcinomas of the lung [J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2020, 2020:8506572.
- [5] Tang QL, Gao P, Arzberger T, et al. Alpha-Synuclein defects autophagy by impairing SNAP29-mediated autophagosome-lysosome fusion [J]. Cell Death & Disease, 2021, 12(10):854.
- [6] Di Maio R, Hoffman EK, Rocha EM, et al. LRRK2 activation in idiopathic Parkinson's disease [J]. Science Translational Medicine, 2018, 10(451):eaar5429.
- [7] Pang SYY, Lo RCN, Ho PWL, et al. LRRK2, GBA and their interaction in the regulation of autophagy: implications on therapeutics in Parkinson's disease [J]. Translational Neurodegeneration, 2022, 11(1):5.
- [8] Pradas E, Martinez-Vicente M. The consequences of GBA deficiency in the autophagy-lysosome system in Parkinson's disease associated with GBA [J]. Cells, 2023, 12(1):191.
- [9] De Lazzari F, Agostini F, Plotegher N, et al. DJ-1 promotes energy balance by regulating both mitochondrial and autophagic homeostasis [J]. Neurobiology of Disease, 2023, 176:105941.
- [10] Fowler AJ, Moussa CEH. Activating autophagy as a therapeutic strategy for Parkinson's disease [J]. CNS Drugs, 2018, 32(1):1-11.
- [11] Liu KY, Shi N, Sun YY, et al. Therapeutic effects of rapamycin on MPTP-induced Parkinsonism in mice [J]. Neurochemical Research, 2013, 38(1):201-207.
- [12] 颜培正,张庆祥,王诗源,等.气与细胞自噬的相关性[J].中医杂志,2019,60(2):111-113,122.
- [13] 颜培正,王晓旭,张庆祥,等.肺气虚与细胞自噬的相关性研究[J].辽宁中医杂志,2019,46(10):2061-2064.
- [14] 王学林,栾振先,李晨,等.论肠道微环境是补肾活血法治疗帕金森病的重要靶点[J].陕西中医药大学学报,2022,45(1):42-47.

- [15] 杨良俊,刘伟,胡志鹏,等.基于脾胃理论探讨脾气虚病机与细胞自噬功能紊乱的相关性[J].南京中医药大学学报,2019,35(1):5-8.
- [16] 郭旭堂,梁健芬,张新博.从痰瘀机制探讨自噬在帕金森病发展中的作用[J].中华中医药杂志,2015,30(4):1201-1204.
- [17] 胡朋言,王伟,梁雪,等.细胞自噬与相关中医辨证体系的研究进展[J].中华中医药学刊,2018,36(9):2217-2219.
- [18] 黄丽琼,黄贵华,纪云西,等.细胞自噬与中医“阴阳”及“气”理论相关性探讨[J].辽宁中医杂志,2014,41(6):1147-1149.
- [19] 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.
- [20] 黎铭玉,周巍,周兰,等.基于中医阴阳理论探讨针灸对细胞自噬的调节作用及意义[J].湖南中医药大学学报,2020,40(11):1427-1431.
- [21] 黄宁静,李如奎,李文涛.中医药调节自噬途径治疗帕金森病的作用机制[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(20):2453-2455.
- [22] 陈茜琳,曾常茜,川芎与神经退行性疾病[J].中国医药指南,2021,19(21):14-15.
- [23] 林承列,田甜,吴煊浚,等.针灸对细胞自噬水平的调控及其在神经退行性疾病中的作用[J].世界中医药,2016,11(12):2566-2570.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] 吴忱,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.
- [27] Wu YC, Li XQ, Zhu JX, et al. Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease[J].Neuro-Signals,2011,19(3):163-174.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 牟蕾,高代丽,王利振,等.小檗碱衍生物 9-OH 小檗碱的抗帕金森病活性和作用机制研究[J].中国医院药学杂志,2022,42(9):884-888.
- [31] 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.
- [32] 黄宁静,Wei Jianning,李文涛.止颤汤参与帕金森病大鼠自噬途径中 P62 调节 α -突触核蛋白的研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2017,15(21):2689-2692.
- [33] 李茜羽,姚淑红,陈小倩,等.苡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.
- [34] 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.
- [35] 吴忱,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.
- [36] 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.
- [37] 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.
- [38] 高鑫,王一晴,卢芳,等.拜耳停复方对 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.
- [39] 王春玲,罗宁,蒋媛静,等.基于 CaMkk β /AMPK 通路介导线粒体自噬探讨舒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.
- [40] 常学辉,张良芝,李天佛.龟龄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.
- [41] 吴海洋,刘秀秀,王颖,等.通督调神针刺对帕金森病模型小鼠线粒体自噬水平和多巴胺含量的影响[J].时珍国医国药,2022,33(6):1496-1500.
- [42] 符之逸.基于 Nrf2 调控自噬探讨电针改善 MPTP 诱导帕金森病模型小鼠运动功能障碍的机制[D].广州:南方医科大学,2022.
- [43] 罗宇雄,黄永光,许石隆,等.埋线疗法改善帕金森病症状的机制研究[J].中医外治杂志,2023,32(1):1-3.
- [44] 马骏,余沛豪,王述菊,等.电针对帕金森病模型大鼠脑黑质内 Lamp2a、Hsc70、 α -syn 表达的影响[J].中华中医药学刊,2018,36(4):859-862.

(修回日期:2023-11-16 编辑:宋蓓)