



· 综述 ·

中医药对帕金森病动物模型的治疗机制

吴斌, 赵书志, 王修敏, 董其谦, 郑国庆*

(温州医学院附属第二医院 神经内科, 浙江 温州 325027)

[摘要] 帕金森病(PD)是一种常见的中枢神经系统进行性退行性病变,但迄今还未找到一种药物能确切地保护神经元,推迟发病或延缓疾病的进展。目前有多种中医复方、单味药、有效部位及单体均可在动物模型上对PD有防治作用,其主要机制涉及保护黑质细胞、改善神经递质含量、抗氧化和调节免疫、提高西医疗效、减轻毒副作用等发挥综合的作用,并可能延缓疾病进程。尤其中医复方通过多种有效成分对人体有多环节、多层次、多靶点的整合调节作用,可能对PD神经保护治疗有一定的优势。但中医药对PD动物实验研究的层次和水平尚需提高。

[关键词] 中医中药;帕金森病;动物模型;机制

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种严重危害中老年健康的中枢神经系统退行性疾病。PD的确切病因目前还不清楚,现代医学认为是一种多因子疾病,是多种因素共同作用的结果^[1]。目前,现代医学PD的治疗方式主要有药物治疗和外科手术,二者都只能达到缓解症状的目的,而不能有效延缓疾病的进程。PD属于中医学“颤证”、“颤振”、“拘证”等病证的范畴,运用中医中药治疗PD,长期以来在我国国民保健体系中起着举足轻重的作用,也是我国临床医学的一个特色。近年来,在中医药理论的指导下,采用现代科技手段,通过建立动物模型探讨中医药对PD的治疗作用及其机制,取得了一定进展,现试作阐述。

1 中药复方防治帕金森病的实验研究

1.1 保护黑质细胞 吕娥等^[2]用益精养血方(龟板、生地、雄蚕蛾、蝉花、千年健、木瓜、白芍、刺五加、生龙齿、竹茹、蜈蚣、自花蛇、炙甘草、沪红花、冰片)、窦永起等^[3]用抑颤汤(山萸肉、石菖蒲、仙灵脾、肉苁蓉、枸杞子、丹参、蜈蚣等)作用于6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)模型大鼠,均能减轻黑质细胞的受损程度,促进其修复,改善黑质纹状体系统的分泌功能,从而改善PD大鼠的旋转行为。孙红梅等^[4]用银杏平颤方(金银花、黄连、黄芪、熟地、银杏叶、野葛根、大叶红景天、白芍、天麻、钩藤、生甘草)、接贵祥等^[5]用乌鸡白凤丸有效成分,均能抑制了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小鼠中脑黑质致密部多巴胺能神经元的丢失和凋亡,起到保护黑质细胞的作用。陈建宗等^[6]自拟平颤1号口服液(由枸杞、肉苁蓉、何首乌、天麻等组成)对体外培养的多巴胺神经元有一定的营养作用并能对抗神经毒素1-甲基-4-苯基吡啶离子(1-methyl-4-phenylpyridinium ion, MPP⁺)引起的神经毒性作用。

1.2 抗氧化应激 丁宏娟等^[7]用涤痰汤(姜半夏、胆南星、橘红、枳实、茯苓、人参、菖蒲、竹茹、甘草),组胺程为平等^[8]用天元冲剂(天麻、延胡索、丹参、太子参、葛根、生地、麦冬、甘草),组胺李如奎等^[9]用平颤汤(由黄芪、丹参、白芍、钩藤、大黄、升麻、益母草)及其3组拆方,组胺何建成^[10]等用滋补肝肾、通络解毒中药组(熟地、桑寄生、枸杞子、天麻、钩藤、僵蚕、丹参、莪术、白芍、生南星),陆建明等^[11]抗震止痉方药(由肉苁蓉、黄芪、白术、何首乌、天麻、白芍、生地、五味子、鸡血藤、丹参、全蝎、地龙、钩藤等组成),均能明显调节PD动物模型抗氧化应激的酶系统,增加抵抗自由基损伤的能力,保护黑质多巴胺能神经元,延缓PD病情的发展。

1.3 改善神经递质含量 严丽荣等^[12]用平颤方(由银杏叶、黄芪、天麻、白芍、钩藤、连翘、生甘草、野葛根、大叶红景天、黄连等),汪瀚等^[13]用抗震止痉胶囊(菟丝子、女贞子、淮山药、枸杞子、山萸肉、当归、赤芍、桃仁、益母草、炒蒲黄、丹皮、焦山楂),徐立等^[14]用熄风止痉胶囊(当归、白芍、钩藤、蜈蚣、全蝎等)均能改变动物模型脑内单胺类神经递质及其代谢产物含量。刘刚^[15]用血府逐瘀汤(当归、生地、川芎、赤芍、桃仁、红花、川牛膝、桔梗、柴胡、枳壳、甘草),王巍等^[16]用首茸方(何首乌、鹿茸、钩藤、厚朴等)作用于利血平小鼠PD模型,均能增加小鼠脑中多巴胺的含量,从而改善症状。

1.4 抗免疫作用 鲍远程等^[17]研究柔肝化痰中药胶囊(何首乌、天麻、白芍、生地、五味子等)能部分改善PD大鼠旋转

[稿件编号] 20100721017

[基金项目] 浙江省科技厅计划项目(新苗2008R40G2090034);温州科技局对外合作交流项目(H20070044);温州市科技局科技计划项目(Y20080145);浙江省中医药优秀青年人才基金计划项目(2010ZQ010)

[通信作者] * 郑国庆, Tel: (0577) 88879144, E-mail: gq_zheng@ sina.com



行为,降低黑质纹状体区一氧化氮及其细胞内活性氧水平,其机制可能与抑制PD大鼠脑部的异常免疫炎症反应及减轻免疫炎症产物的损伤作用有关。

1.5 减轻药物副作用 蔡定芳等^[18]的补肾养肝方(生地、枸杞子、何首乌、制黄芪、北沙参、炙甘草、山萸肉等)及黄怀宇等^[19]的人参再造丸(熟地、葛根、地龙、全蝎等),与左旋多巴联用均可改善大鼠旋转行为,增加黑质酪氨酸羟化酶阳性神经元数量,并通过减少左旋多巴的用量而减少神经系统的不良反应。

2 中医单味药防治帕金森病的实验研究

2.1 保护黑质细胞 黄艳等^[20]用从虎杖中提取的有效成分白藜芦醇、曹非等^[21]用银杏提取物白果内酯作用于6-OHDA模型,均可改善PD模型大鼠的旋转行为,提高纹状体多巴胺含量,防止黑质细胞凋亡。有研究证明肉苁蓉成分campneoside II^[22]、人参皂苷Rg₁^[23]、人参皂苷Re^[24]对MPP⁺或MPTP诱导的小鼠黑质神经元凋亡均有阻断作用,但其作用机制不尽相同。另有体外实验研究证明,银杏叶提取物可提高MPP⁺损伤的大鼠中脑原代细胞中多巴胺能神经元的活性,并可能促进多巴胺能神经的生长^[25],而川芎嗪可减少多巴胺引起的PC12细胞的凋亡,降低培养上清液中一氧化氮含量^[26]。程晓馨等^[27]在治疗机械损伤所致PD大鼠模型中发现雷公藤氯内酯醇能抵抗细胞因子过度升高在脑内产生的毒性作用,缓解多巴胺能神经元的死亡。李永梅等^[28]发现何首乌提取物能提高PD小鼠模型脑组织黑质内多巴胺神经元数目,改善百草枯对小鼠的神经损害。杨海华等^[29]发现灵芝孢子粉对免疫激活剂脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)所致PD大鼠模型的多巴胺能神经元具有保护作用。

2.2 抗氧化应激 李雪莉等^[30]发现葛根素可以清除自由基,对抗氧化应激,从而对MPTP模型多巴胺神经元有保护作用;绿茶提取物绿茶多酚^[31]具有抗氧化作用,能抑制³H标记的多巴胺的摄取,对MPP⁺诱导的原代多巴胺神经元的损伤有保护作用;赵松^[32]发现洋金花可以提高6-OHDA大鼠模型多巴胺能神经元的抗氧化能力。

2.3 改善神经递质含量 王喜丰等^[33]发现托吡酯能够减少PD大鼠黑质纹状体兴奋性氨基酸的含量,增加抑制性氨基酸的含量,从而减轻兴奋性氨基酸的毒性作用;景富春等^[34]研究松果菊苷对6-OHDA急性损伤所致大鼠纹状体细胞外液中的多巴胺及其代谢产物含量减少具有较好的预防作用;郜文等^[35]研究发现银杏总内酯既能升高PD大鼠损伤侧的多巴胺含量,又能改善PD大鼠旋转行为;赵磊等^[36]发现类叶升麻苷、袁崇刚等^[37]发现首乌制剂(主要成分为首乌的醇)均能明显改善MPTP诱导的小鼠的行为学表现,增加脑内多巴胺的含量。

2.4 抗免疫作用 Li等^[38]发现黄芪提取物黄芪苷元可抑制小胶质细胞的激活,抑制PD大鼠脑部的异常免疫炎症反应,从而降低LPS诱导的小胶质细胞的损伤产生的一氧化氮

及其细胞内活性氧水平,具有神经保护作用。

2.5 作用于多巴胺能受体 赵如奎等^[39]发现从千金藤提取的生物碱-左旋千金藤碱能使6-OHDA诱导的PD模型大鼠的D₁受体激动,而对D₂受体仍为阻滞作用。

3 讨论与瞻望

虽然中医药用于PD的治疗已有悠久的历史,但实验研究主要在近年来才展开,其有以下特点:①中医药防治PD所用的整体动物模型多通过给予动物多巴胺能神经毒素6-OHDA和MPTP建立,虽在症状、生化、以及病理特征上与人类PD有很大相似,但不符合人类PD慢性进行性病程的特点,另外随着体外实验的逐渐深入,亦有采用体外模型者,而其他模型则较少见。②组方根据中医辨证理论并结合临床经验,虽各有侧重,但多从温补肝肾、祛痰熄风、活血化痰、清热解毒等方面拟方,主要用药也大多类似,如枸杞、肉苁蓉、何首乌、天麻、丹参、蜈蚣、钩藤、黄芪等。③中药复方多有抗氧化、抗自由基产生的作用,可对抗PD发病过程中氧化应激的发生,从病因上达到防治PD的目的。④多为预防性用药,预防和治疗相结合可能比单纯治疗效果更好,长期用药效果可能更佳。⑤可以和化学药物合并用药,中西医结合可能更好地发挥出西药疗效并能减轻药物副作用。⑥中药单体防治PD机制方面的研究相对较少,起步也较晚。中药单体多集中于银杏提取物、灵芝孢子、肉苁蓉、人参皂苷、葛根素、何首乌、雷公藤等具有抗氧化、抗凋亡、改善多巴胺含量等可能具有神经保护作用的中药,这为临床开发新药和替代或减少化学合成药物的使用提供了的思路。

但中医药在防治PD实验研究方面仍存在较多不足:①实验研究的主体多以经验方、辨证复方为主,方剂种类繁多,其主要成分和化学结构难以确定,发挥疗效的主要成分、环节、靶点尚未完全明确。②动物模型中没有注重分期治疗。大多数中医文献报道是指近期疗效,中医治疗早期PD有一定的优势,但远期疗效尚无肯定性结论,还有待于不断总结和观察,使疗效更为确切可信。③中医治疗PD以辨证论治为主,但目前尚缺乏统一客观的辨证分型施治标准,治疗方法较为分散,用药方面也有很大的主观性和盲目性,很多复方为自拟方,无法保证疗效的重现性,其中的部分单味药的实验重复率较高。④实验研究指标尚欠深入,多见与临床相适应的常规指标和病理学改变为观察对象,尚少涉及细胞、分子生物学及基因表达调控等有关内容,还远远不能揭示出中医药治疗PD的确切机制。⑤中药对PD中泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome pathway, UPP)功能及Lewy小体形成的影响,目前国内少有文献报道。但外学者的研究有越来越多的证据显示:UPP功能障碍被视为可能是家族性PD和散发性PD的共同致病分子通路,针对这一过程的制剂有可能成为最具潜力的神经保护剂^[40]。⑥随着干细胞技术的迅猛发展,神经干细胞移植治疗PD近年来已成为神经科学界关注的热点,而中药涉足于干细胞领域治疗PD的研究还未



得到广泛重视。

因此,中医药对PD动物实验研究的水平尚需提高,一方面应积极针对已有不足加以改进,完善中医学对PD的理论机制的建构和认识,完善PD病证的动物模型制作,制定相对统一的中医诊断、辨证、疗效判定标准,使辨证客观化、规范化,使辨病同辨证相结合,增强可重复性,观察中药的远期疗效,并注重中药的对比筛选和单味药的药理作用,总结筛选确有成效的经方和复方,对其进行化学结构和有效成分的分析。中医药复方通过多种有效成分发挥多环节、多层次、多靶点的整合调节作用,在PD的神经保护治疗方面有较大的潜力,可能是今后研究的切入口^[41]。另一方面实验研究应立足长远,在中西医并重理论指导下,充分应用分子生物学、细胞免疫学及基因工程等现代医学的方法手段,积极开展探索性研究,深入地研究中医药治疗PD的作用机制,把中医药对PD动物实验研究推向一个新的高度和深度,以开发出更有效的中药新药运用于临床。

[参考文献]

[1] Melrose H L, Lincoln S J, Tyndall G M, et al. Parkinson's disease: a rethink of rodent models [J]. *Exp Brain Res*, 2006, 173: 196.

[2] 吕娥,吕宁宁,付文玉,等. 益精养血方对帕金森病大鼠多巴胺能神经元凋亡的影响[J]. *解剖学杂志*, 2007, 30(5): 589.

[3] 窦永起,杨明会,刘毅,等. 抑颤汤治疗帕金森病的作用机制研究[J]. *解放军医学杂志*, 2004, 29(8): 674.

[4] 孙红梅,张军,白丽敏,等. 银杏平颤方对帕金森病鼠黑质半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶和 Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. *中国临床康复*, 2005, 9(17): 136.

[5] 接贵祥,姜宏,王俊,等. 乌鸡白凤丸有效成分对帕金森病模型小鼠的神经保护作用[J]. *齐鲁医学杂志*, 2006, 1(4): 306.

[6] 陈建宗,谢永宏,江文,等. 平颤1号口服液对大鼠多巴胺能神经元的保护作用. *成都中医药大学学报*, 2003, 26(4): 23.

[7] 丁宏娟,何建成,王文武. 涤痰汤对帕金森病大鼠行为学和氧化应激反应的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2009, 43(3): 63.

[8] 程为平,张盼. 天元冲剂对帕金森病小鼠脑内 NO 及 nNOS 的影响[J]. *中医药信息*, 2008, 25(5): 54.

[9] 李如奎,屠英梅,赵虹,等. 平颤汤及其拆方对帕金森病模型大鼠自由基损伤保护作用的实验研究[J]. *中国中医药科技*, 2001, 8(6): 346.

[10] 何建成,袁灿兴,卫洪昌. 中西药合用对帕金森病大鼠神经细胞凋亡的影响[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(15): 53.

[11] 陆建明,周厚广,鲍远程. 谷胱甘肽合中药对帕金森病动物模型抗氧化指标及细胞形态学的影响[J]. *中西医结合心脑血管杂志*, 2004, 2(1): 27.

[12] 严丽荣,高放,周亚平,等. 中药平颤方加褪黑素对PD模型大鼠行为和前脑多巴胺及其代谢的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2009, 29(11): 1355.

[13] 汪瀚,鲍远程,张波,等. 抗震止痉胶囊对帕金森大鼠儿茶酚胺类神经递质含量的影响[J]. *中医药临床杂志*, 2007, 19

(2): 126.

[14] 徐立,魏翠娥,刘建勋,等. 熄风止痉胶囊对小鼠实验性帕金森病的防治作用[J]. *中药新药与临床药理*, 2005, 16(2): 87.

[15] 刘刚. 活血熄风法治疗帕金森病的理论与实验研究[J]. *山东中医药大学学报*, 2008, 32(2): 135.

[16] 王巍,赵德忠,孙晓芳,等. 首茸方对利血平小鼠脑内多巴胺及其代谢产物的影响[J]. *中国中药杂志*, 2002, 27(5): 368.

[17] 鲍远程,方向,张波. 柔肝化痰中药对帕金森病大鼠模型免疫炎症反应的影响[J]. *中医药临床杂志*, 2005, 17(4): 360.

[18] 蔡定芳,陈锡群,高颖,等. 补肾养肝方药对长期服用左旋多巴帕金森病大鼠黑质纹状体功能的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2002, 22(1): 43.

[19] 黄怀宇,赵晓晖,黄志东,等. 人参再造丸联合美多巴对帕金森病鼠模型旋转行为的影响[J]. *河南实用神经疾病杂志*, 2004, 7(1): 35.

[20] 黄艳,朱汉卿,郑鸿燕,等. 白藜芦醇抗帕金森病黑质细胞凋亡的实验性研究[J]. *江苏药学与临床研究*, 2005, 13(2): 7.

[21] 曹非,孙圣刚,草学兵,等. 银杏叶提取物防止帕金森病人鼠黑质细胞损伤的实验研究[J]. *中国老年学杂志*, 2002, 22(5): 217.

[22] 蒲小平,李晓蓉,李慧浓,等. 肉苁蓉成分 campnoside II 对神经毒素 MPP⁺ 诱发细胞凋亡的保护作用[J]. *北京大学学报: 医学版*, 2001, 33(3): 217.

[23] 周宜灿,陈晓春,朱元贵,等. JNK 通路可能介导 MPTP 诱导的黑质神经元凋亡[J]. *福建医科大学学报*, 2003, 37(2): 125.

[24] 徐菲菲,刘纯青,马涛,等. 人参皂苷 Re 对 MPTP 致帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元的保护作用[J]. *沈阳药科大学学报*, 2005, 22(1): 36.

[25] 奚淑芳,陈建宗,王百忍,等. 银杏叶提取物对 MPP⁺ 诱导的中脑多巴胺能神经细胞损伤的保护作用[J]. *第四军医大学学报*, 2006, 27(1): 73.

[26] 李志刚,臧雷,刘松青. 川芎嗪对 PC12 细胞抗凋亡作用的实验研究[J]. *第三军医大学学报*, 2003, 25(18): 1643.

[27] 程晓馨,李丰桥,黄敏,等. 雷公藤氯内酯醇对帕金森病大鼠多巴胺神经元的保护作用[J]. *药学报*, 2002, 37(5): 339.

[28] 李永梅,李霞,周兆丽. 何首乌提取物对百草枯引起的小鼠多巴胺能神经元损伤的保护作用[J]. *中国临床药理学杂志*, 2007, 23(5): 395.

[29] 杨海华,徐评议,刘焯霖,等. 灵芝孢子粉对脂多糖诱导多巴胺能神经元变性的影响[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2006, 32(3): 262.

[30] 李雪莉,孙圣刚. 葛根素对帕金森病保护作用的实验研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2002, 10(1): 7.

[31] Pan T H, Fei J, Zhou X D, et al. Effect of green tea polyphenols on dopamine uptake and on MPP⁺-induced dopamine neuron injury[J]. *Life Sci*, 2003, 72: 1073.

[32] 赵松. 洋金花对PD大鼠抗氧化作用的实验研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2008: 5.

[33] 王喜丰,孙圣刚,曹旭. 托吡酯对帕金森病大鼠模型黑质纹状



- 体中氨基酸含量的影响[J]. 华中医杂志,2008,32(1):46.
- [34] 景富春,陈虹,李长龄,等. 松果菊苷对6-羟基多巴胺急性损伤大鼠纹状体细胞外液中单胺类递质的影响[J]. 中国药理学通报,2007,23(10):1305.
- [35] 邵文,王丽娟,景朋,等. 银杏叶提取物及银杏总内酯对帕金森病大鼠模型作用[J]. 中国新药杂志,2000,9(7):458.
- [36] 赵磊,蒲小平. 类叶升麻苷对MPTP所致帕金森病小鼠模型的神经保护作用[J]. 中国药理学通报,2007,23(1):42.
- [37] 袁崇刚,白桦,阳飞昆. 首乌制剂对MPTP引起的小鼠帕金森病的防治[J]. 华东师范大学学报:自然科学版,2002,(3):95.
- [38] Li F Q, Wang T, Pei Z, et al. Inhibition of microglial activation by the herbal flavonoid baicalein attenuates inflammation-mediated degeneration of dopaminergic neurons [J]. J Neural Transm, 2005,112: 331.
- [39] 赵如奎,陈丽娟,赵虹. 左旋千金藤啶碱与嗅隐亭合并治疗帕金森病[J]. 中国中西医结合杂志,1999,19:428.
- [40] Olanow C W, Jankovic J. Neuroprotective therapy in Parkinson's disease and motor complications search for a pathogenesis targeted, disease-modifying strategy [J]. Mov Disord, 2005, 20: S3.
- [41] 郑国庆,王纪佐. 帕金森病神经保护治疗的困境与思考[J]. 医学与哲学:临床决策论坛版,2007,28(3):26.

Mechanism of traditional Chinese medicine on animal model of parkinson's disease

WU Bin, ZHAO Shuzhi, WANG Xiumin, DONG Qiqian, ZHENG Guoqing*

(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Wenzhou 325027, China)

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is a common degenerative disease of the central nervous system, but no drug has been found to be surely able to protect neurons so far, delay onset or slow progression of the disease. Currently there are a variety of Chinese formulas, single herb medicines, active fractions and monomers showed prophylactic and therapeutic effect on PD animal models. The mechanisms include protection of substantia nigra cells, improvement of neurotransmitter content, anti-oxidation, immune regulation, enhancement of Western medicine efficacy, reduction of side effects, etc. All these mechanisms may play integrated effect and slow disease progression. In particular, Chinese medicine compound may have some advantages in neuroprotective treatment of PD, because a variety of active ingredients can exert multi-links, multi-levels and multi-targets integrated regulation effect on human body. However, the level and standard of Chinese medicine studies on PD animal still need to be improved.

[Key words] traditional Chinese medicine; Parkinson's disease; animal model; mechanism

doi:10.4268/cjmm20111829

[责任编辑 刘 ■]