

从神经毒探讨中医药防治帕金森病的研究思路^{*}

胡 华¹, 刘 杰^{2**}, 李丹丹³, 张燕辉², 刘 晶², 杨元元², 葛金文^{2**}

(1. 湖南中医药大学第一附属医院 长沙 410007; 2. 湖南中医药大学 长沙 410208;
3. 锦州医科大学研究生院 锦州 121001)

摘 要:分析近5年来PD神经毒的发病机理及中医药治疗PD神经毒的理论和实验研究,总结中医药治疗PD神经毒的作用机理,根据中西医病因病机的相关性,提出中医药防治PD神经毒的研究重点和方法。

关键词:帕金森病 神经毒 中医药防治 研究思路

doi:10.11842/wst.2018.01.004 中图分类号:R285 文献标识码:A

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年人常见的中枢神经系统变性疾病,其发病率随着人口的老齡化而有逐渐增加的趋势,给家庭和社会造成巨大的经济负担^[1]。近年来许多研究发现PD患者普遍存在神经毒性反应,如何有效防治PD神经毒性反应是近年研究的热点,大量实验研究也证实中医药对PD神经毒有很好的治疗作用,理清中医药防治神经毒保护PD的研究思路对PD的治疗有着重要的现实意义。

1 神经毒与PD

脑内的炎症反应、铁离子聚积、蛋白质的错误折叠与沉积、兴奋性氨基酸毒性、氧化损伤以及环境毒素作用等均属于神经毒范畴。PD神经毒发作具有隐匿性和持续性,由于大脑内缺乏疼痛纤维,临床症状多不明显,在这些内外因素相互作用下,产生并释放大量促炎因子、金属元素、毒性蛋白,导致多巴胺能神经元进行性退化与损伤。

2 神经毒影响PD进程的发生机制

2.1 炎症反应

神经炎症反应与脑内神经元和胶质细胞构成的炎

症复合体密切相关,在 α -突触核蛋白的作用下,小胶质细胞、星形胶质细胞的增生激活、免疫反应异常、Caspase-1及NLRP3炎症小体生成、血脑屏障破坏及外周T淋巴细胞浸润是PD神经炎症的主要特点^[2,3]。在这些中枢及外周免疫细胞的相互作用下,产生并释放大量促炎因子,炎症信号级联通路被不断放大并持续存在,产生神经毒性,导致多巴胺能神经元进行性退化与损害。

2.2 铁离子聚集

铁是参与关键生物过程的许多蛋白质的重要辅因子,包括DNA合成和修复,氧运输,异种生物代谢和神经递质合成。黑质中的铁含量随着年龄的增长而显著增加,与PD患者的临床PD状态呈正相关性^[4]。研究表明,铁对于由1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)引起的PD模型中黑质多巴胺能神经元的退化至关重要^[5]。在施用MPTP之前,用低铁饮食饲喂6周的小鼠呈现神经元保护,纹状体多巴胺水平正常,与正常铁含量饮食的对照动物相比,运动行为没有变化,在MPTP治疗后,脑中铁含量升高,多巴胺能细胞损伤和运动障碍加重,而通过用铁螯合剂去铁胺(DFO)处理可减轻该病状^[6,7],因DFO可通过抑制丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)和NF- κ B的活化,减弱炎症反应,表明脑内炎症与铁稳态失调有关^[8,9]。

收稿日期:2017-06-11

修回日期:2017-10-28

^{*} 湖南省自然科学基金(14JJ6038):从A β 转运清除探讨滋阴活血法治疗阿尔茨海默病的机制,负责人:胡华。

^{**} 通讯作者:葛金文,本刊编委,博士生导师,主要研究方向:神经内科疾病的中西医结合防治研究;刘杰,硕士研究生,主要研究方向:神经内科疾病的中医药防治。

2.3 环境毒素

多种金属元素(如铝、铅、铜、汞、锌、砷、锰等)被认为是可能诱发神经退变的环境因子。铝通过抑制乙酰胆碱转移酶,增加乙酰胆碱酯酶的活性来损害胆碱能神经功能,引起线粒体损伤,同时与神经递质多巴胺结合阻碍多巴胺吸收,从而出现神经退行性病变。另外在一些易暴露于有毒烟雾行业的人群,因为神经毒性的作用可出现类似PD的神经综合症^[10]。农药百草枯与鱼藤酮可增加PD发生的风险。除草剂百草枯是一种自由基产生剂,其抑制线粒体电子转运活性,使得自由基形成急剧增加,导致 α -突触核蛋白聚集、铁含量增加^[11],导致多巴胺能神经元损失和运动缺陷。鱼藤酮是经典复合物I抑制剂,其能抑制复合物I还原型辅酶I脱氢酶活性,阻断线粒体呼吸并引起黑质多巴胺神经元的选择性损伤^[12]。用鱼藤酮治疗的大鼠证实了黑质、纹状体、苍白球和其他脑区域的铁积累,用铁螯合剂治疗可显著减少铁沉积和这些区域多巴胺能神经元的丧失。

2.4 蛋白质的错误折叠与沉积及其自蔓延传播

蛋白质折叠途径在整个进化过程中是高度保守的。蛋白质错误折叠和聚集已经与几种年龄相关的神经退行性疾病相关联,如帕金森病(PD)中的 α -突触核蛋白沉积^[13]。像任何其他细胞一样,神经元也容易受到蛋白质错误折叠沉积及错误蛋白的自蔓延传播或细胞中其他突变蛋白的影响。神经元依赖于蛋白质质量控制和应激反应,如未折叠蛋白反应(UPR),以便它们能够适应和恢复体内平衡。在PD患者内质网中发现错误折叠的蛋白质的异常聚集和积累,并且这些异常蛋白质对神经元有毒害作用^[15]。近来,在PD患者的黑质神经元中观察到内质网应激的两个标志物pPERK和pEIF2 α ,且在PD患者中,pPERK免疫阳性神经元与 α -突触核蛋白具有相同定位^[14,16]。这些发现表明多巴胺能神经元的内质网应激和错误折叠的 α -突触核蛋白之间存在正相关,而错误折叠的 α -突触核蛋白及其自蔓延传播可以引发可能导致临床症状的事件的下游级联,介导神经毒性。

2.5 其他可能因素

PD患者脑内氧化应激反应亢进,线粒体功能受损,自噬调控的异常、细胞内钙离子水平超载,进而激活机体中性粒细胞和单核细胞,活化补体系统,在这些因素的综合作用下产生大量的IL-1,IL-6及TNF- α ,引发神经毒性。另外,兴奋性毒性物质、氧自由基生成

增多激活氧化、炎症级联反应、诱导凋亡,亦可介导神经毒性引起多巴胺能神经元损害。

3 中医学毒损脑络病机理论与PD神经毒发病机制的相关性

3.1 关于“毒”的含义

毒邪在一定程度上指的是病因之毒,历代医家认为痰浊瘀血在颤证发生中起着重要作用,年老日久则气血亏虚,脏腑功能失调,导致痰浊瘀血等病理产物在体内聚集,而致筋脉失于濡养,发为颤证。脏腑功能衰败、阴阳失和、气血津液运行受阻、痰浊瘀血内生是毒邪产生的关键病理基础。中医认为邪盛谓之毒,于智敏等^[17]从“毒”的病机、“毒”所致病症、“毒”的特点对其进行高度总结,提出“诸病暴烈,竞相染易,皆属于毒;诸病重笃,伤神损络、败坏形体,皆属于毒;诸邪秽浊,皆属于毒;诸邪迁延,蕴积不解,皆属于毒”,概括了外感毒邪与内生毒邪的病机与特点。而颤证之毒实为内毒,内生浊毒一旦形成后,既是病理产物,又是新的致病因素,其最大特点就是伤神损络、耗伤脏腑气血、败坏形体^[18]。脏腑虚衰,则荣气虚滞,水津失于输布、气血运行失常,化生痰瘀,痰瘀交阻化而为毒,毒随经络、脉道入脑,损伤脑络,导致脑窍的生理功能失调,而出现一系列的病理变化,发为颤证。PD过程中脑内存在大量沉积的铁离子及其它金属元素或农药残留蓄积、异常折叠沉积的蛋白质、高分泌的促炎因子及炎症介质(如TNF- α 、IL-1、IL-6)等都可以称之为“毒”。

3.2 毒损脑络与PD神经毒

脑髓之络脉是全身络脉的一部分,十二经脉中足太阳与足阳明经与脑相联系,奇经八脉中又以督脉与脑的联系最为密切,阴、阳跷脉与脑也有一定的联系,说明脑络与全身经络联系密切,具有气血丰富的特点。毒邪袭人的主要途径为络脉,因毒邪损伤络脉,引发机体气血运行不畅,进而损伤机体相关脏腑,入髓犯脑,则致PD的产生或使病情加重。中医虽无“神经毒”的病名,但从神经毒的病理产物是异常铁离子、蛋白质、促炎因子来看,可归属于中医学“毒邪”、“痰浊瘀血”等范畴,故而神经毒应属于PD的“标证”。换言之,毒损脑络是指脑内高表达、高浓度的神经毒因素导致的黑质-纹状体多巴胺能通路变性。毒损脑络亦指PD时体内兴奋性氨基酸生成增多,活性氧自由基和活性氮自由基增加,导致炎性蛋白及细胞因子产生增加,进而介导脑内毒性反应。因此“毒损脑络”概括了PD的

“虚、浊、痰、瘀”的中医致病机理。基于以上分析PD“毒损脑络”理论的中西医病机相关性:“毒损脑络”理论中的“脑络”,相当于现代医学的“黑质-纹状体多巴胺能通路”;而神经毒的病理性产物(沉积的铁离子、异常折叠沉积的蛋白质、高分泌的促炎因子等)相当于中医的“毒”。故而,PD中西医病机或可表述为:神经毒素聚集(内毒变生)可损害黑质-纹状体多巴胺能通路(脑络受阻),而黑质-纹状体多巴胺能通路功能破坏(脑络功能失调)也会促进神经毒素的脑内聚集(加重内毒集聚)。

4 思路

4.1 解毒通络、健脾补肾、保护脑络、调畅神机是抑制PD神经毒的有效途径

PD发生多由于各种慢性疾病迁延不愈,先后天之本相继虚衰,使得痰浊瘀血等毒邪蕴积体内,化生内毒,损伤脑络,进展而成,为本虚标实之证,因而治疗上当标本兼治,方能促进PD患者的康复。健脾补肾能充养气血使机体正气得以恢复,帮助清除神经毒素赖以产生和发展的痰浊瘀血等病理产物,进而控制毒邪产生的内环境,达到“正气存内,邪不可干”,实为扶正固本之根基;解毒可抑制神经毒素因子的致病作用,使痰、浊、瘀等毒易于分解,难以胶着致病,随着年龄及病情进展变化,机体自身清除毒邪的能力日渐下降,毒邪又善行数变,解毒还可防其游走变化,故解毒是解决PD神经毒发生发展的关键所在;脑络通,气血畅,使毒邪之出路畅通,减少脑内铁离子、环境毒素、 α -突触核蛋白沉积及细胞因子的释放,实为既病防变之法;保护脑络可使全身络脉与脑络保持密切联系,使脑髓得以荣养;调畅神机使神志清明,神气充足,思维动作敏捷。

近年来,现代医家用中医药治疗帕金森病取得了较好效果,大抵都是从本虚标实着手治疗。中药含有多种药学成分,能够对PD神经毒致病因子的多个靶点产生协同作用。研究表明:天麻素^[19]能增加PD大鼠中脑区抗酪氨酸羟化酶的表达,有效减轻由6-羟多巴胺引起的神经毒性损伤,减少DA神经元的损害数量及程度;何首乌提取物^[20]通过调节Bcl-2, Bax蛋白表达来抑制细胞凋亡,延缓血管性认知障碍大鼠向VD发展;山茱萸多糖^[21]能够诱导大鼠海马脑源性神经生长因子(BDNF)和Bcl-2基因表达,发挥其抗细胞凋亡作用,促进海马神经元修复及自我保护;姜黄素^[22]可通过提高脑脊液中 $A\beta_{1-42}$ 的水平和降低tau蛋白的水平,而

提高AD模型大鼠的学习记忆能力,减轻海马组织结构损伤;石菖蒲与远志药对^[23]通过增加大鼠海马区Synaptophysin、PSD-95、PSD-93蛋白的表达,增强AD大鼠的学习记忆能力;红景天苷^[24]通过抑制NF- κ B及COX-2表达,进而改善VD大鼠的认知能力障碍,产生脑保护作用;黄芩苷^[25]通过与铁螯合,进而调节铁转运相关蛋白,减少中脑黑质铁积聚,抑制氧应激反应,减轻神经毒性,保护PD大鼠DA能神经细胞。说明中药可能抑制或减缓PD神经毒的进程。

4.2 基于神经毒的人参皂苷作用靶点研究

基于PD神经毒的发生机制及其在PD发生发展中的作用,结合毒邪与神经毒的关系及毒损脑络病机理论与PD神经毒发病机制的相关性,探讨开发以炎症因子(TNF- α 、IL-1, IL-6, IL-1 β 等)、铁调节蛋白1和2(IRP1和IRP2)、 α -突触核蛋白等为靶点的治法及中药制剂,有助于提高PD的临床疗效,丰富PD的中医病机理论,为中医药防治PD提供新的思路和途径。MPTP和鱼藤酮都是线粒体复合物I抑制剂,而保护线粒体呼吸链正常电子传递可能会延缓PD的进展。人参皂苷Rg1^[26]可通过类糖皮质激素样特性,抑制小胶质细胞的炎性反应,还能通过铁螯合作用保护MPTP/MPP⁺诱导的DA能神经元损伤;提高黑质中的谷胱甘肽浓度,提高海马中的乙酰胆碱(ACh)含量,减少细胞内ROS生成,减少内源性NO的生成。基于此可以从MAPK-NF- κ B-JNK-cJUN炎症信号通路探讨人参皂苷对于DA神经元的保护机制;G蛋白偶联雌激素受体(G protein coupled estrogen receptor1, GPER1)可通过抗炎反应作用于PD,人参皂苷Rg1可否通过调控GPER1-IGF/EGFR通路发挥抗炎作用进而减轻神经毒性;人参皂苷Rg1可否通过调控cAMP-PKA线粒体能量代谢信号通路影响ACh的分泌,减轻PD症状。这些都值得进一步研究。PD神经毒具有多种信号传导方式和途径,其中还有复杂的级联效应,单一的作用靶点将很难控制炎症,而传统中药人参含多种有效成分,具有多层次、多靶点、多效应的作用特点,或许能从多种途径、多个靶点调控神经炎症的发生与发展,然目前人参皂苷调控PD神经毒性反应的作用机制尚不完全清楚,而且人参皂苷调控PD神经毒性反应的研究仍停留在PD模型的研究水平上,缺少有效的临床疗效证据。故而今后研究重点应在阐明人参皂苷调控PD神经毒的相关作用机制,可以从大样本临床研究中提取,亦或从相关炎症、蛋白质分子信号通路实验中获得,随着今后对

PD 神经毒研究的不断深入,将为研究人参皂苷防治神经毒的机理提供有力的证据,进而寻求有效治疗 PD

神经毒的新的中医药作用靶点,将揭开 PD 防治新的一页。

参考文献

- 1 Abdullah R, Basak I, Patil K S, *et al.* Parkinson's disease and age: The obvious but largely unexplored link. *Exp Gerontol*, 2015, 68: 33–38
- 2 王莹雪, 卞育婕, 周玉奇, 等. 帕金森病动物模型神经炎症反应与损伤的研究进展. *神经解剖学杂志*, 2017, 33(1): 90–94.
- 3 乔晨. NLRP3–Caspase-1 炎症小体在帕金森病发生中的作用及其机制研究. 南京: 南京医科大学博士学位论文, 2016.
- 4 Pichler I, Del Greco M F, Gögele M, *et al.* Serum iron levels and the risk of Parkinson disease: a Mendelian randomization study. *PLoS Med*, 2013, 10(6): e1001462.
- 5 You L H, Li F, Wang L, *et al.* Brain iron accumulation exacerbates the pathogenesis of MPTP-induced Parkinson's disease. *Neuroscience*, 2015, 284: 234–246.
- 6 Xiong P, Chen X, Guo C Y, *et al.* Baicalin and deferoxamine alleviate iron accumulation in different brain regions of Parkinson's disease rats. *Neural Regener Res*, 2012;7(27):2092–2098.
- 7 Sumit S, James R, Syed I. Neuroprotective and Therapeutic Strategies against Parkinson's Disease: Recent Perspectives. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(6): 904.
- 8 Yorka M, Carlos C M, Campos J D, *et al.* Parkinson's Disease: The Mitochondria–Iron Link. *Parkinsons Dis*, 2016, 2016: 7049108.
- 9 Mena N P, Urrutia P J, Lourido F, *et al.* Mitochondrial iron homeostasis and its dysfunctions in neurodegenerative disorders. *Mitochondrion*, 2015, 21: 92–105.
- 10 郭春玲, 商惠珍, 孙建娅, 等. 职业性锰暴露与血液 parkin 蛋白水平的研究. *中国药物与临床*, 2017, (3): 346–348.
- 11 Kuter K, Nowak P, Gołembowska K, Ossowska K. Increased reactive oxygen species production in the brain after repeated low-dose pesticide paraquat exposure in rats. A comparison with peripheral tissues. *Neurochem Res*, 2010, 35(8): 1121–1130.
- 12 Liu Y, Sun J D, Song L K, *et al.* Environment – contact administration of rotenone: a new rodent model of Parkinson's disease. *Behav Brain res*, 2015, 294(1): 149–161.
- 13 Marc B, Cindy V. Model systems of protein-misfolding diseases reveal chaperone modifiers of proteotoxicity. *Dis Model Mech*, 2016, 9(8): 823–838.
- 14 Mathias J, Lary C. Walker. Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases. *Nature*, 2013, 501(7465): 45–51.
- 15 Sarkar S, Chigurupati S, Raymick J, *et al.* Neuroprotective Effect of the Chemical Chaperone, Trehalose in a Chronic Mptp-Induced Parkinson's Disease Mouse Model. *Neurotoxicology*, 2014, 44: 250–262.
- 16 Brehme M, Voisine C, Rolland T, *et al.* A chaperome subnetwork safeguards proteostasis in aging and neurodegenerative disease. *Cell Rep*, 2014, 9: 1135–1150.
- 17 于智敏. 中医学之“毒”的现代诠释. 北京: 中国中医科学院博士学位论文, 2006.
- 18 张顺宵, 刘毅, 孙艳, 等. 从毒论治神经系统疑难病症的思路及应用. *山东中医药大学学报*, 2016, (5): 461–463.
- 19 王维扬, 黄怀宇. 天麻素治疗帕金森病大鼠的实验研究. *实用老年医学*, 2013, (05): 402–404.
- 20 王洲羿, 夏光明, 周刚, 等. 何首乌对血管性认知障碍大鼠学习记忆功能的影响. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(09): 960–962.
- 21 李永格, 刘庆春. 山茱萸多糖对血管性痴呆大鼠学习记忆能力的影响及其机制研究. *中国药房*, 2016, 27(07): 889–891.
- 22 徐志秀, 喻超, 陈俊俊, 等. 姜黄素对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆能力、海马结构及脑脊液中 A β _(1–42) 和 tau 蛋白含量的影响研究. *军事医学*, 2016, 40(02): 113–116.
- 23 张智华, 王秀莲, 吴建红, 等. 石菖蒲-远志药对不同组别对 AD 模型大鼠学习记忆和海马突触蛋白表达的影响. *中国实验方剂学杂志*, 2016, (07): 120–124.
- 24 熊跃, 高丽丽. 红景天苷对血管性痴呆大鼠空间记忆及海马区 COX-2、NF- κ B 表达的影响. *中华中医药学刊*, 2017, (02): 402–404.
- 25 熊珮. 黄芩苷对帕金森病大鼠多脑区铁积聚及黑质 DMT1、FPI 的影响. 北京: 首都医科大学硕士学位论文, 2013.
- 26 孙宪昌. 人参皂苷 Rg1 通过抑制炎症反应保护黑质多巴胺能神经元的实验研究. 青岛: 青岛大学博士学位论文, 2016.

Exploration on Prevention and Treatment of Parkinson's Disease with Traditional Chinese Medicine from Neurotoxicity Aspect

Hu Hua¹, Liu Jie², Li Dandan³, Zhang Yanhui², Liu Jing², Yang Yuanyuan², Ge Jinwen²

(1. First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 3. Jinzhou Medical University, Jinzhou 121001, China)

Abstract: This paper was aimed to analyze the pathogenesis of Parkinson's disease (PD) neurotoxicity in the past five years and the theoretical and experimental study on the treatment of PD neurotoxicity in traditional Chinese medicine (TCM), in order to summarize TCM mechanism in the treatment of PD neurotoxicity. According to relevance of pathogenesis of TCM and modern medicine, the research focus and method of TCM prevention on PD neurotoxicity was put forward.

Keywords: Parkinson's disease, neurotoxicity, prevention and treatment of traditional Chinese medicine, research ideas

(责任编辑:张 静,责任译审:王 晶)