

木犀草素防治帕金森病的药理作用研究进展

葛培毓¹, 赵永厚^{2*}, 柴剑波², 彭爱能¹, 赵思涵²

1. 黑龙江中医药大学 第二临床医学院, 黑龙江 哈尔滨 150036

2. 黑龙江神志医院 神志病科, 黑龙江 哈尔滨 150036

摘要: 帕金森病是全球第 2 大影响老年人的神经退行性病变, 发病机制复杂, 目前尚缺乏根治方式。木犀草素可通过降低炎症反应、减轻氧化应激反应、降低突变蛋白的神经毒性、抑制神经细胞凋亡、保护多巴胺能神经元多靶点、多途径发挥防治帕金森病的作用。综述了木犀草素防治帕金森病的药理作用研究进展, 为帕金森病的药物治疗提供参考。

关键词: 木犀草素; 帕金森病; 炎症反应; 氧化应激; 神经毒性; 神经细胞凋亡; 多巴胺能神经元

中图分类号: R286.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)04-1074-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.04.041

Research progress on pharmacological effects of luteolin in prevention and treatment of Parkinson's disease

GE Peiyu¹, ZHAO Yonghou², CHAI Jianbo², PENG Aineng¹, ZHAO Sihan²

1. Second Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150036, China

2. Department of Mental Diseases, Heilongjiang Mental Hospital, Harbin 150036, China

Abstract: Parkinson's disease is the second largest neurodegenerative disease affecting the elderly worldwide, with a complex pathogenesis and currently lacking a cure. Luteolin can prevent and treat Parkinson's disease by reducing inflammation, alleviating oxidative stress, reducing neurotoxicity of mutant proteins, alleviating neuronal apoptosis, and protecting dopaminergic neurons through multiple targets and pathways. This article reviews the pharmacological research progress of luteolin in prevention and treatment of Parkinson's disease, providing reference for drug therapy of Parkinson's disease.

Key words: luteolin; Parkinson's disease; inflammation; oxidative stress; neurotoxicity; neuronal apoptosis; dopaminergic neuron

帕金森病是全球第 2 大影响老年人的神经退行性病变, 患者常表现出认知障碍、焦虑、抑郁、嗅觉丧失、记忆力减退等, 不仅严重影响患者生活质量, 还给家庭和社会造成沉重的负担^[1]。帕金森病的发病机制复杂, 与神经元变性、 α -突触核蛋白(α -Syn)聚集、炎症反应、氧化应激反应、线粒体功能障碍、自噬功能受损等因素有关^[2]。目前帕金森病尚缺乏根治方式, 临床治疗以左旋多巴类制剂、多巴胺受体激动剂、儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、抗胆碱能药、单胺氧化酶 B 抑制剂、金刚烷胺等药物为主, 虽可缓解临床症状, 但长期治疗可造成耐药性, 还会造成不同程度的不良反应^[3]。中药在治疗

帕金森病具有丰富临床经验, 患者常因年老体弱, 脾胃虚弱, 内生痰湿, 郁化生热, 痰热互结, 引动内风, 引起肢体震颤, 治疗当以清热祛痰、平肝熄风为主。木犀草素是由菊花、金银花、小春花中提取的天然黄酮类化合物, 具有抗炎、抗肿瘤、抗氧化、神经保护、心血管保护、抗病毒、抗菌、保肝等多种作用, 临床可用于神经系统病变、癌症、肺损伤等多种疾病的治疗^[4]。Siddique 等^[5]从生物力度和口服吸收方面论述了木犀草素治疗帕金森病的研究进展, 在作用机制上报道较少。Goyal 等^[6]从木犀草素的安全性、剂量、物理化学特性对药物本身进行了阐述, 仅从神经炎症和氧化应激反应阐述了

收稿日期: 2025-02-20

基金项目: 黑龙江省中医药科研项目(ZYW2023-111); 国家中医药管理局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)

作者简介: 葛培毓(1993—), 男, 硕士, 研究方向为中西医结合神志病。E-mail: glphei1225@163.com

*通信作者: 赵永厚(1964—), 男, 主任医师, 博士, 研究方向为中西医结合治疗神志病。E-mail: zyszbx2020@126.com

木犀草素对神经退行性病变的保护作用。木犀草素可通过降低炎症反应、减轻氧化应激反应、降低突变蛋白的神经毒性、抑制神经细胞凋亡、保护多巴胺神经元多靶点、多途径发挥防治帕金森病的作用。本文综述了木犀草素防治帕金森病的药理作用研究进展,为帕金森病的药物治疗提供参考。

1 降低炎症反应

1.1 抑制 Toll 样受体 4/核因子- κ B (TLR4/NF- κ B) 信号通路活化

TLR4/NF- κ B 信号通路在帕金森病的发病机制中扮演重要角色,主要通过神经炎症、小胶质细胞激活、多巴胺能神经元损伤的关联发挥作用^[7]。李旭等^[8]使用 30 mg/kg 木犀草素治疗 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导的帕金森病模型小鼠,发现木犀草素通过抑制 Toll 样受体 4/髓分化因子 88/核因子- κ B (TLR4/Myd88/NF- κ B) 信号通路活化减少黑质区肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 β 的表达,减轻神经组织的炎症反应,改善小鼠旋转时间、旋转距离和旷场中心区域移动距离和进入中心区域的次数。Xie 等^[9]使用 40 μ mol/L 木犀草素干预脂多糖干预的小胶质细胞 BV2,结果木犀草素可通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路活化降低 CD32、iNOS、TNF- α 基因的表达,将小胶质细胞从促炎 M1 型极化为抗炎 M2 型,减轻小胶质细胞的炎症反应,保护细胞活力。

1.2 抑制 NF- κ B/NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 轴的表达

NF- κ B 是帕金森病炎症反应关键的转录因子,其激活可促进 NLRP3 炎症小体的表达和成熟,加剧神经炎症损伤^[10]。She 等^[11]使用 10、25、50 mg/kg 木犀草素治疗 6-羟基多巴胺建立的帕金森病大鼠,结果木犀草素可通过抑制 NF- κ B/NLRP3 轴的活性降低 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 的水平,减轻海马组织中炎症反应,改善焦虑和抑郁样行为。

1.3 抑制小胶质细胞活化

小胶质细胞活化在帕金森病的发生中起重要作用,通过产生氧自由基、活性氧 (ROS)、一氧化氮 (NO) 和炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 引起炎症反应,加剧小胶质细胞的活化,导致神经毒性,最终引起神经元炎症损伤^[12]。杜望春等^[13]使用 10、30 mg/kg 木犀草素治疗 6-羟基多巴胺诱导的帕金森病大鼠,结果木犀草素通过抑制小胶质细胞活化降低胶质纤维酸性蛋白 (GFAP)、诱导型 NO 合成酶 (iNOS)

蛋白的表达和血清、纹状体中 TNF- α 、IL-1 β 的水平,降低上肢异常不自主运动评分。Chen 等^[14]使用 1~5 μ mol/L 木犀草素干预脂多糖诱导的小胶质细胞,结果木犀草素可通过阻止小胶质细胞的活化,显著降低细胞中 NO、TNF- α 、超氧阴离子的分泌,降低酪氨酸羟化酶免疫反应性神经元数量,减轻炎症介导的神经毒性。

2 减轻氧化应激反应

2.1 上调核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号通路

Nrf2 是细胞调节抗氧化应激反应的关键转录因子,通过与抗氧化反应元件 (ARE) 相结合,调控多种抗氧化酶和解毒酶的表达,减轻多巴胺能神经元的氧化应激损伤^[15]。Hu 等^[16]使用 20 mmol/L 木犀草素可显著促使 Nrf2-ARE 通路活化,6-羟基多巴胺诱导的 PC12 细胞的 ROS 的分泌,降低葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 的蛋白的表达,显著减轻 PC12 细胞的氧化损伤。Elmazoglu 等^[17]使用 1~5 μ mol/L 木犀草素干预鱼藤酮诱导的小胶质细胞系 BV2 细胞,结果木犀草素可通过上调 Nrf2 和硫氧还蛋白 1 (Trx1) 增强细胞的抗氧化能力,降低 ROS、乳酸脱氢酶 (LDH) 的产生,减轻胶质细胞的氧化损伤。

2.2 上调血红素加氧酶-1 (HO-1) 的表达

HO-1 是一种抗氧化酶,其代谢产物如一氧化碳、胆绿素等具有抗氧化作用,能够抑制氧化应激引起的细胞损伤^[18]。徐鸿等^[19]使用 5 μ mol/L 木犀草素干预帕金森病细胞模型的 N2a 细胞,结果木犀草素可通过上调 HO-1 的表达抑制突变 α -Syn 诱导的 N2a 细胞的炎症损伤。

3 降低突变蛋白的神经毒性

3.1 降低 α -Syn 的表达

α -Syn 的异常聚集和过度表达是帕金森病的核心病理特征,破坏细胞内的蛋白质稳态,引发线粒体功能障碍以及氧化、硝基化应激,导致细胞自主和非细胞自主的神经元死亡^[20]。伍奕等^[21]使用 5、10、20 μ mol/L 木犀草素干预神诱发 PC12 细胞,结果木犀草素可通过减少 α -Syn 的积累,降低 α -Syn 和 γ -H2AX 蛋白的表达,降低 PC12 细胞皱缩、变形和破裂等病理改变,恢复细胞的活性,降低 ROS 和细胞凋亡。刘琦等^[22]使用 0.4 μ mol/L 木犀草素干预鱼藤酮致小鼠多巴胺能细胞 MN9D 损伤,结果木犀草素可通过下调 PP2A 的活化,减少磷酸化 α -syn 的形成和其毒性,降低路易小体的形成。Wu 等^[23]

使用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素干预砷化物干预的小胶质细胞 PC12, 结果木犀草素可降低砷化物引起 $\alpha\text{-Syn}$ 蛋白表达升高, 以剂量相关降低神经毒性, 减轻小胶质细胞的细胞萎缩、形态改变和细胞间隙增大, 提高细胞的存活率。袁世锦^[24]使用 20 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素干预突变 Htt、TBP、 $\alpha\text{-syn}$ 对细胞的影响, 木犀草素可通过增强自噬活性促进上述突变蛋白的降解, 提高 LC3-II 蛋白水平增加, 促使 LC3-I 向 LC3-II 转换, 降低 p62 蛋白水平, 降低突变蛋白的毒性, 改善神经元的存活和功能。

3.2 降低帕金森蛋白的表达

帕金森蛋白失活突变导致其底物蛋白在多巴胺能神经元中异常聚集, 产生神经毒性, 从而引发帕金森病^[25]。Elmazoglu 等^[17]研究发现, 1~5 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素可显著阻止鱼藤酮处理小胶质细胞系 BV2 细胞引起帕金森蛋白 mRNA 的降低, 降低亮氨酸重复激酶 2 (Lrrk2) 的表达, 调节与帕金森病相关的基因表达, 减少神经毒性, 保护细胞的活力。

4 抑制神经细胞凋亡

4.1 抑制半胱天冬酶 (Caspase) -3 的活性

Caspase-3 作为细胞凋亡的关键执行蛋白酶, 其激活后可切割多种细胞内靶蛋白, 导致细胞结构和功能破坏, 最终引发神经元细胞凋亡^[26]。Hu 等^[16]使用 20 mmol/L 木犀草素干预 6-羟基多巴胺诱导的 PC12 细胞, 结果木犀草素可通过抑制 6-羟基多巴胺诱导的 p53 及其下游基因 *p21*、*GADD45a*、*PUMA* 的表达, 进而抑制 Caspase-3 的激活, 减少 PC12 细胞凋亡。Wu 等^[23]使用 5、10、20 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素通过抑制 Caspase-3 活性和 c-H2AX 蛋白的表达进一步降低砷化物引起的小胶质细胞 PC12 凋亡数上升, 减轻细胞凋亡形态学改变。

4.2 减轻内质网应激

内质网应激在帕金森病的发病机制中起重要作用, HRD1、SEL1L 是内质网应激的关键调节蛋白, 能够通过泛素-蛋白酶体系降解未折叠蛋白, 抑制细胞凋亡^[27]。Nishiguchi 等^[28]使用 5 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素干预 6-羟基多巴胺诱导的 SH-SY5Y 细胞, 结果木犀草素可通过上调 HRD1 和 SEL1L 的表达, 抑制 C/EBP 同源蛋白 (CHOP) 的表达, 减轻 6-羟基多巴胺诱导的内质网应激和细胞凋亡。

5 保护多巴胺能神经元

多巴胺和多巴胺能神经元在帕金森病的发病机制中起着关键作用, 调节多巴胺水平是目前治疗

帕金森病的主要策略之一^[29]。Siddique 等^[30]使用 25、50、75、100 $\mu\text{mol/L}$ 木犀草素干预转基因果蝇, 结果木犀草素可通过增加多巴胺含量和 TH 活性, 保护多巴胺能神经元, 改善攀爬能力。Xie 等^[9]使用 40 mg/kg 木犀草素可通过增加多巴胺的分泌, 抑制脂多糖引起的帕金森病小鼠纹状体中多巴胺、高香草酸、二羟基苯乙酸水平的降低, 改善小鼠在杆测试、旋转杆测试的运动能力, 保护多巴胺能神经元免受损伤。

6 结语

木犀草素可通过降低炎症反应、减轻氧化应激反应、降低突变蛋白的神经毒性、减轻神经细胞凋亡、保护多巴胺能神经元发挥防治帕金森病的作用。尽管木犀草素在帕金森病治疗中显示出显著的药理活性, 但其临床应用仍面临一些挑战, 如生物利用度较低、作用机制复杂等。木犀草素在体内的吸收和代谢速度较快, 导致其生物利用度较低, 通过纳米技术、脂质体包裹等方法提高其在体内的有效浓度, 提高木犀草素的生物利用度。目前木犀草素用于帕金森病以基础研究为主, 在人体的作用机制还需开展临床试验, 如验证木犀草素在帕金森病患者中的安全性和有效性。未来的研究需要进一步提高木犀草素的生物利用度, 深入研究作用机制, 并开展更多的临床试验, 以验证其在帕金森病治疗中的潜力。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 刘振国, 万赢. 帕金森病临床诊治应重视患者健康生活质量 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(3): 161-164.
- [2] 黄镜璇, 商慧芳. 帕金森病的病因和发病机制研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2023, 43(10): 797-801.
- [3] 徐雅楠, 赵志刚. 抗帕金森病药物的治疗评价与新药研究进展 [J]. 医药导报, 2023, 42(8): 1178-1186.
- [4] 张雅蒙, 陈玺, 张丹参, 等. 木犀草素在神经炎症和神经创伤中的神经保护作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2023, 37(7): 502.
- [5] Siddique Y H. Role of luteolin in overcoming Parkinson's disease [J]. *Biofactors*, 2021, 47(2): 198-206.
- [6] Goyal A, Solanki K, Verma A. Luteolin: Nature's promising warrior against Alzheimer's and Parkinson's disease [J]. *J Biochem Mol Toxic*, 2024, 38(1): e23619.
- [7] Heidari A, Yazdanpanah N, Rezaei N. The role of Toll-like receptors and neuroinflammation in Parkinson's disease [J]. *J Neuroinflamm*, 2022, 19(1): 135.

- [8] 李旭, 王玥, 刘国力. 基于 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路探讨木犀草素对 MPTP 诱导的帕金森病模型小鼠的炎症影响 [J]. 沈阳农业大学学报, 2021, 52(2): 218-223.
- [9] Xie Y, Zhang H, Chen J, *et al.* Luteolin mitigates dopaminergic neuron degeneration and restrains microglial M1 polarization by inhibiting Toll like receptor 4 [J]. *J Integr Neurosci*, 2024, 23(10): 185.
- [10] Li Y, Xia Y, Yin S, *et al.* Targeting microglial α -synuclein/TLRs/NF- κ B/NLRP3 inflammasome axis in Parkinson's disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 719807.
- [11] She R F, Zhang Z T, Han M M, *et al.* Luteolin exhibits anxiolytic and antidepressant potential in Parkinson's disease rat: Antioxidant and anti-inflammatory effects [J]. *Rejuven Res*, 2024, 12(1): 1-16.
- [12] Doorn K J, Lucassen P J, Boddeke H W, *et al.* Emerging roles of microglial activation and non-motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2012, 98(2): 222-238.
- [13] 杜望春, 卢新刚, 王坚. 木犀草素对左旋多巴诱导异动症大鼠行为学的影响及其机制 [J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(9): 2187-2190.
- [14] Chen H Q, Jin Z Y, Wang X J, *et al.* Luteolin protects dopaminergic neurons from inflammation-induced injury through inhibition of microglial activation [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 448(2): 175-179.
- [15] Gureev A P, Popov V N. Nrf2/ARE pathway as a therapeutic target for the treatment of Parkinson diseases [J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(10): 2273-2279.
- [16] Hu L W, Yen J H, Shen Y T, *et al.* Luteolin modulates 6-hydroxydopamine-induced transcriptional changes of stress response pathways in PC12 cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e97880.
- [17] Elmazoglu Z, Yar Saglam A S, Sonmez C, *et al.* Luteolin protects microglia against rotenone-induced toxicity in a hormetic manner through targeting oxidative stress response, genes associated with Parkinson's disease and inflammatory pathways [J]. *Drug Chem Toxicol*, 2020, 43(1): 96-103.
- [18] Wang Y, Gao L, Chen J, *et al.* Pharmacological modulation of Nrf2/HO-1 signaling pathway as a therapeutic target of Parkinson's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 757161.
- [19] 徐鸿, 张彬, 谢江林, 等. 木犀草素通过上调 HO-1 保护表达突变 α -突触核蛋白帕金森病细胞模型的 N2a 细胞 [J]. 医学信息, 2016, 29(24):129-130.
- [20] Bridi J C, Hirth F. Mechanisms of α -synuclein induced synaptopathy in Parkinson's disease [J]. *Front Neurosci*, 2018, 12: 80.
- [21] 伍奕. α -突触核蛋白在木犀草素拮抗神诱发 PC12 细胞凋亡中的作用机理 [D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [22] 刘琦, 温雅, 贾珍, 等. 木犀草素抗鱼藤酮致小鼠多巴胺能细胞损伤机制的研究 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2020, 28(11): 669-673.
- [23] Wu Y, Jiang X J, Yang K, *et al.* Inhibition of α -synuclein contributes to the ameliorative effects of dietary flavonoids luteolin on arsenite-induced apoptotic cell death in the dopaminergic PC12 cells [J]. *Toxicol Mech Method*, 2017, 27(8): 598-608.
- [24] 袁世锦. 木犀草素促进亨廷顿蛋白、TATA 结合蛋白和 α -突触核蛋白等突变蛋白蛋白酶体和自噬途径降解 [D]. 武汉: 华中科技大学, 2015.
- [25] Pickrell A M, Youle R J. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 257-273.
- [26] Imbriani P, Tassone A, Meringolo M, *et al.* Loss of non-apoptotic role of caspase-3 in the PINK1 mouse model of Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(14): 3407.
- [27] Mou Z, Yuan Y, Zhang Z, *et al.* Endoplasmic reticulum stress, An important factor in the development of Parkinson's disease [J]. *Toxicol Lett*, 2020, 324: 20-29.
- [28] Nishiguchi H, Omura T, Sato A, *et al.* Luteolin protects against 6-hydroxydopamine-induced cell death via an upregulation of HRD1 and SEL1L [J]. *Neurochem Res*, 2024, 49(1): 117-128.
- [29] Surmeier D J. Determinants of dopaminergic neuron loss in Parkinson's disease [J]. *FASEB J*, 2018, 285(19): 3657-3668.
- [30] Siddique Y H, Jyoti S, Naz F. Protective effect of luteolin on the transgenic Drosophila model of Parkinson's disease [J]. *Braz J Pharm Sci*, 2018, 54: e17760.