

杜仲提取物及有效成分防治肌萎缩性侧索硬化症的可行性分析

赵继荣¹, 张立存^{1*}, 赵 宁², 陈祁青², 王兴盛², 朱 宝², 徐 兵¹, 杨 涛¹, 李玮农¹

1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州 700030

2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州 700050

摘要: 肌萎缩性侧索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是运动神经元病变相关疾病中最常见的类型之一, 致残致死率高, 严重影响患者生活质量, 给家庭带来了沉重的负担。其主要病理机制为多种因素导致运动神经元损伤变性, 保护神经元乃行之有效的治疗方法。补益类中药杜仲来源于杜仲 *Eucommia ulmoides* 的干燥树皮, 现代药理研究证实其有效成分具有神经保护、抗氧化应激等作用而被广泛运用于临床神经退行性疾病的防治。以当前对 ALS 发病机制的主流认识为出发点, 探讨杜仲提取物及有效成分防治 ALS 的可行性, 以期对杜仲防治 ALS 方面的开发应用有所裨益。

关键词: 杜仲; 有效成分; 药理作用; 肌萎缩性侧索硬化症

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376 (2021) 03-0667-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2021.03.030

Study on pharmacological effects of *Eucommia ulmoides* extract and its active ingredients in preventing and treating amyotrophic lateral sclerosis

ZHAO Jirong¹, ZHANG Licun¹, ZHAO Ning², CHEN Qiqing², WANG Xingsheng², ZHU Bao², XU Bing¹, YANG Tao¹, LI Weinong¹

1. Gansu University of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 700030, China

2. Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 700050, China

Abstract: Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is one of the most common types of motor neuron disease-related diseases. It has a high disability and fatality rate, which seriously affects the quality of life of patients and brings a heavy burden to families. The main pathological mechanism is that a variety of factors cause motor neuron damage and degeneration. Protecting neurons is an effective treatment. *Eucommia ulmoides* is a traditional Chinese medicinal material for tonics in my country. Modern pharmacology has confirmed that its active ingredients have neuroprotective and anti-oxidative stress effects and are widely used in the prevention and treatment of clinical neurodegenerative diseases. Based on the current mainstream understanding of the pathogenesis of ALS, this article discusses the feasibility of *Eucommia ulmoides* and its active ingredients in the prevention and treatment of ALS, hoping to benefit the development and application of *Eucommia ulmoides* in the prevention and treatment of ALS in the future.

Key words: *Eucommia ulmoides*; active ingredient; pharmacological effects; amyotrophic lateral sclerosis

肌萎缩性侧索硬化症 (Amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种以环境、遗传、感染、自体免疫等因素造成运动皮质上运动神经元和脊髓及脑干下运动神经元损伤变性, 以肢体无力、肌肉萎缩、延髓麻痹和锥体束征为主要临床表现的慢性神经退行性疾病, 病情呈持续进行性加重, 是世界难治性疾病之一^[1-2]。目前对于 ALS 病理机制尚无定论, 较

为集中的认识是在遗传背景基础上的神经营养因子异常^[3]、炎症级联反应^[4]、氧化应激^[5]、自噬异常^[6]等损害了运动神经元, 因此神经营养因子异常学说、炎症级联反应学说、氧化应激学说、自噬异常学说等成为国内外较为公认的 ALS 发病机制, 故采取的治疗措施主要以保护神经元、抗炎、抗氧化应激、调节自噬等为主。

收稿日期: 2020-10-10

基金项目: 兰州市创新人才项目 (2018-RC-99); 国家自然科学基金资助项目 (81760877); 甘肃省中医药管理局重点课题 (GZKZ-2020-3); 甘肃省中医药项目 (GZK-2019-2)

第一作者: 赵继荣, 男, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为中医药防治脊柱相关疾病。E-mail: Zhaojirong0709@163.com

*通信作者: 张立存, 男, 硕士, 研究方向为主要从事中医药防治脊柱神经相关疾病研究。E-mail: Zhanglicun0304@163.com

利鲁唑和依达拉奉两种药物为此病的临床用药,有研究表明这两种药物对ALS只有中等程度的影响,而且临床中发现ALS患者服用这两种药物会出现严重胃肠反应,从而降低患者依从性^[7]。因此研发一种选择性高,毒副作用小的药物来治疗ALS是目前亟待解决的问题。我国传统中药材杜仲来源于杜仲科植物杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliv. 的干燥树皮,《神农本草经》将其列为上品,被誉为“黄金植物”,如今被广泛运用于神经退行性疾患的防治^[8-9]。不少医家在治疗ALS的方剂中以杜仲入药,能有效缓解患者的症状及体征^[10-12]。查阅国内外相关文献,迄今发现杜仲中的活性成分包括32种木脂素类(松脂醇、松脂醇二葡萄糖苷、橄榄素等),29种环烯醚萜类(京尼平苷、京尼平苷酸、桃叶珊瑚苷等),17种苯丙素类(咖啡酸、绿原酸、阿魏酸等),19种黄酮类(槲皮素、山柰酚、黄芩苷等),7种甾类、萜类(胡萝卜苷、 β -谷甾醇、熊果酸等)化合物以及多种人体必需氨基酸、蛋白质、多糖等^[13-14]。药理学研究已证实杜仲上述某些活性成分具有神经保护、抗氧化应激、抗炎、自噬调节等作用^[15]。以当前公认的ALS发病机制为出发点,总结杜仲及有效成分在神经保护、抗氧化应激、抗炎、自噬调节方面的药理研究,探讨杜仲在防治ALS中的可行性,以期对杜仲在防治ALS方面的新药开发与临床应用提供参考。

1 神经细胞保护

运动神经元的损伤变性是ALS最主要的病理改变之一,保护神经元避免损伤有未病先防之妙。现代药理学研究发现杜仲提取物能够表现出明显的神经保护作用。Kwon等^[16]研究了杜仲水提物对6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导的神经细胞凋亡的保护作用机制,通过对杜仲皮回流、浓缩、冻干、萃取得到杜仲水提物,用不同浓度(2.5、5、10、25、50、100 $\mu\text{g/mL}$)水提物干预模型细胞24 h,结果发现不同浓度下杜仲水提物均可激活6-OHDA诱导下神经细胞中c-Jun氨基端磷酸化激酶(JNK)、磷酸酰基醇3-激酶(PI3K/Akt)、糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)和核因子- κB (NF- κB)通路减弱氧化应激,其中100 $\mu\text{g/mL}$ 水提液可显著提升细胞存活率,25 $\mu\text{g/mL}$ 水提液可显著减少乳酸脱氢酶的释放。

Guo等^[17]通过连续8 d的对神经退变模型小鼠ig给药150、300、600 mg/kg杜仲粗提取物与相同剂量生理盐水,结果发现给予不同剂量杜仲提取物组模型鼠后肢肌力均较对照组(生理盐水)得到改善($P < 0.05$),其中600 mg/kg杜仲提取物组最为明显,深入

研究其作用机制,发现杜仲提取物拮抗了纹状体神经递质的丧失,改善了泛素-蛋白酶体系来发挥神经保护作用并减轻了模型小鼠动态运动能力的相关异常。

在杜仲有效成分的药理作用研究中,Li等^[18]用醇提取杜仲得到有效成分木脂素,通过木脂素含药血清对退变神经细胞模型进行干预,发现其可以通过激活神经细胞中腺苷酸活化激酶(AMPK)信号传导通路形成抗氧化应激屏障达到对神经细胞的保护作用。杜仲环烯醚萜类成分京尼平苷具有较强的细胞穿透力,可以高浓度进入神经细胞内通过诱导PC12细胞神经突起生长从而延缓细胞变性,发挥营养神经的作用^[19]。另外,京尼平苷能够明显促进黑质酪氨酸羟化酶的表达,从而发挥其抗细胞凋亡、保护神经作用^[20]。

由此可见,关于杜仲及有效成分在体或体外研究中,其保护神经细胞的可能机制是:(1)抗氧化应激;(2)改善泛素-蛋白酶体系;(3)促进神经突起生长;(4)抗细胞凋亡。杜仲中环烯醚萜类成分可能是发挥保护神经细胞作用的主要成分,其中京尼平苷报道较多,但其作用机制研究仍不够全面深入。

2 免疫、抗炎

神经炎症反应是神经退行性疾病主要的发病因素之一,小胶质细胞与星形胶质细胞介导的神经炎症反应伴随ALS发病的始终并促进疾病的发展^[21]。因此抑制小胶质细胞活化和神经炎症反应对于治疗ALS是一个潜在发展方向。Luo等^[22]发现杜仲提取物中的有效成分京尼平苷和松脂醇二葡萄糖苷对受到脂多糖(LPS)刺激活化的小神经胶质细胞具有较强的抑制作用,同时可抑制一氧化氮(NO)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等炎性介质的产生。

Kwon等^[23]通过对杜仲加热回流、加压浓缩、萃取得到其水提物,用指定浓度水提物干预LPS刺激的小胶质BV-2细胞,发现杜仲水提物可抑制LPS介导的促炎反应因子的上调和活性氧(ROS)的升高。其机制为杜仲水提物抑制LPS诱导的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK),磷酸肌醇-3-激酶(PI3K)/Akt,糖原合成酶激酶-3 β (GSK-3 β)及其下游磷酸化的NF- κB ,阻断了NF- κB 的核易位,并抑制了它与DNA的结合达到抗神经炎症的作用。

绿原酸是杜仲中的苯丙素类活性物质,研究发现绿原酸可通过抑制神经细胞中的JAK2/STAT3d

的激活来抑制脂多糖诱导产生的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素- 1β (IL- 1β)、白细胞介素-6 (IL-6)、一氧化氮 (NO) 等炎症因子的产生,从而抑制炎症反应^[24]。杜仲里的环烯醚萜类物质桃叶珊瑚苷因具有多种药理学作用而成为现代药理学研究的热点,其抗炎活性尤为突出。相关研究发现桃叶珊瑚苷可以有效地抑制小神经胶质细胞中 NF- κ B p65 蛋白发生磷酸化并向核内转移从而抑制 NF- κ B 信号通路的激活,进而抑制小胶质细胞活化和神经炎症反应达到对神经细胞的保护目的^[25]。

由此可见,炎症反应是促进 ALS 发生发展的一大因素,杜仲及活性成分主要是通过抑制炎症相关通路的激活使得炎症因子的产生及释放受阻,从而达到抑制小胶质细胞活化和神经炎症反应的目的。杜仲抗炎药理作用的研究中取得了一定成绩,因而杜仲在 ALS 的防治研究中前景广阔。

3 抗氧化应激

氧化应激反应被认为是导致运动神经元死亡的主要原因之一^[26]。在杜仲皮保护神经细胞的研究中已经证实其具有较强的抗氧化性并能有效清除体内外的自由基,减缓氧化应激对机体造成的损伤^[16]。在杜仲提取物抗氧化应激的研究中,Hou 等^[27]通过 ABTS 和 DPPH 自由基清除试验表明杜仲提取物苯丙素类物质绿原酸、咖啡酸等可以显著提高野生型秀丽隐杆线虫的抗氧化应激水平并延长其寿命,绿原酸化学结构分子中含有羟基,其可以跟体内产生的自由基结合,减少自由基对细胞的损害,进一步证明了杜仲的抗氧化活性。

Shang 等^[28]通过动物实验和自由基清除实验研究杜仲中分离纯化的黄酮类和绿原酸的体内外抗氧化活性,结果表明黄酮和绿原酸都能降低自由基丙二醛的含量,且绿原酸能显著增强超氧化物歧化酶的活性,表明黄酮和绿原酸均具有良好的清除氧化自由基的能力。在相关动物实验中,马山等^[29]通过注射 D-半乳糖建立小鼠老龄化模型,ig 杜仲乙醇提取物进行干预,结果发现杜仲乙醇提取物组小鼠红细胞超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性显著增高,杜仲水提液中活性成分能够增强小鼠抗氧化防御系统,并可以降低红细胞中的脂质过氧化物水平。

Hosam 等^[30]研究发现绿原酸、咖啡酸能够在哺乳动物体内表现出较强的抗氧化性和抗细胞毒活性。在杜仲提取物环烯醚萜类成分桃叶珊瑚苷的相关研究中发现其有较强清除自由基的作用,其对

小鼠离体组织细胞抗氧化作用及清除自由基的能力与其浓度呈正相关^[31]。

杜仲主要抗氧化应激的成分为苯丙素类物质绿原酸、咖啡酸,环烯醚萜类物质桃叶珊瑚苷及黄酮类物质,其抗氧化应激机制可能是:(1)直接清除体内自由基,(2)与自由基结合使其失去活性,(3)提高清除自由基相关酶活性。

4 调节自噬

近年来,细胞自噬与 ALS 相关性的研究取得一定进展,认为自噬异常是运动神经元损伤的早期病理事件之一^[32]。中医药影响自噬调控是如今国内外学者研究的热点,在杜仲调节细胞自噬的有关研究中发现其提取液其可以减少神经退行性斑马鱼模型脑中凋亡细胞的数量,深究其机制得出提取物中有效成分可能会激活自噬,进一步分子对接模拟表明自噬调节剂 (Pink1、Beclin1、Ulk2 和 Atg5) 与杜仲提取物的酚酸之间存在相互作用^[33],从而证明杜仲有效成分参与自噬过程。

Wang 等^[34]研究发现杜仲提取物可通过诱导自噬上调从而减少凋亡神经元的数量,达到对神经元的保护作用。在杜仲活性成分绿原酸调节自噬的研究中,Shi 等^[35]发现绿原酸可调节 PC12 细胞中的 AKT/mTOR 信号传导途径从而激活细胞自噬达到抑制神经元凋亡,AKT/mTOR 信号通路是自噬调节作用的主要通路。另外杜仲成分黄酮类化合物影响自噬的研究也越来越多,聂爽^[36]通过动物实验发现黄酮类化合物通过提高海马细胞自噬水平来拮抗铝导致的海马细胞凋亡。

综上,尽管杜仲及活性成分调节自噬现有报道以基础性研究为主,但为进一步研究杜仲在调节自噬水平方面防治神经元损伤疾患奠定了重要基础。

5 结语

ALS 作为涉及多系统、多途径致病的复杂性疾患,发病机制复杂多样,常累及多个器官系统。目前尽管其病理机制虽尚未定论,但较为公认的各病理机制间相互影响,互为因果,这就说明 ALS 非单一因素决定,而是一种异质性、多因素复杂性疾病,因此常规的“一药一靶标”式治疗方案很难达到临床治愈目标。而中药常作为创新药物研发的源泉,其多环节、多层次、多靶点的整合调节作用及具有的毒副作用小的优势更加符合 ALS 的病理特征。

近年来有关杜仲提取物或有效成分对神经系统疾病的药理作用进行了探讨,其对帕金森病显示出良好的药理作用^[37-38],预示其对神经系统疾病具

有良好的开发前景。综述了近年中药杜仲及有效成分在神经保护、免疫抗炎、抗氧化应激、自噬调节方面的药理作用,并基于ALS发病的机理与杜仲上述药理作用相关而分析杜仲用于防治ALS的可行性,为杜仲用于ALS的防治提供了一个新思路。但目前杜仲及其有效成分治疗ALS的研究还存在诸多不足:(1)临床研究方面,含杜仲的方药治疗ALS的临床研究多为个案报道,缺乏大样本、多中心循证的支撑,因而可信度低;(2)实验研究方面,基础实验占据主导,作用机制研究单一,且缺乏验证实验的支持,实验结论说服力弱。

因此借助现代分子生物学、网络药理学、基因蛋白组学、基因芯片等现代科技阐明药物-疾病-靶点-通路间相互关联机制,构建完整调控网络,增加药物代谢动力学研究,将基础实验研究逐步到动物模型再到临床研究倾斜,开展多中心,大样本随机对照试验将是今后的研究发展方向之一,相信在不久的将来,杜仲及活性成分在防治ALS等神经退行性疾病中定能取得重大突破。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 吴江,贾建平. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 359-360.
Wu J, Jia J P. *Neurology* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017: 359-360.
- [2] Xu L, Chen L, Wang S F, et al. Incidence and prevalence of amyotrophic lateral sclerosis in urban China: a national population-based study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(5): 520-525.
- [3] Noda Y, Tanaka M, Nakamura S, et al. Identification of VGF nerve growth factor inducible-producing cells in human spinal cords and expression change in patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Int J Med Sci*, 2020, 17(4): 480-489.
- [4] Paudel Y N, Angelopoulou E, Piperi C, et al. Implication of HMGB1 signaling pathways in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): from molecular mechanisms to pre-clinical results [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 156: 104792.
- [5] Cunha O T, Montezinho L, Mendes C, et al. Oxidative Stress in amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology and opportunities for pharmacological intervention [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020(3): 5021694. doi: 10.1155/2020/5021694.
- [6] Maurel C, Dangoumau A, Marouillat S, et al. Causative genes in amyotrophic lateral sclerosis and protein degradation pathways: a link to neurodegeneration [J]. *Mol Neurobiol*, 55(8): 6480-6499.
- [7] Adriano C, Letizia M, Gabriele M. Disease-modifying therapies in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 167: 107986. Doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.107986.
- [8] Hu C X, Hu K Y, Wang J F, et al. Potential role of the compound Eucommia bone tonic granules in patients with osteoarthritis and osteonecrosis: A retrospective study [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(1): 46-53.
- [9] Wang C Y, Li T, He J W. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacological properties of *Eucommia ulmoides*: a review [J]. *Am J Chin Med*, 2019, 47(2): 259-300.
- [10] 兰瑞, 马云枝. 马云枝治疗肌萎缩侧索硬化症经验 [J]. *中医杂志*, 2011, 52(2): 165-166.
Lan R, Ma Y Z. Ma Yunzhi's experience in treating amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Tradit Chin Med*, 2011, 52(2): 165-166.
- [11] 卢屹, 赵建国. 赵建国治疗肌萎缩侧索硬化症1例报告 [J]. *湖南中医杂志*, 2015, 31(10): 104-106.
Lu Y, Zhao J G. Zhao Jianguo's treatment of amyotrophic lateral sclerosis in 1 case report [J]. *Hunan J Tradit Chin Med*, 2015, 31(10): 104-106.
- [12] Zhu J, Shen L, Lin X, et al. Clinical research on traditional Chinese medicine compounds and their preparations for amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 96: 854-864.
- [13] 中国药典 [S]. 一部. 2015: 165.
Pharmacopoeia of the People's Republic of China [S]. Volume I. 2015: 165.
- [14] 郭非非, 唐璇, 唐力英, 等. 基于网络药理学的杜仲不同部位功效及物质基础比较研究 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(8): 1800-1807.
Guo F F, Tang X, Tang L Y, et al. Comparative study on the efficacy and material basis of different parts of *Eucommia ulmoides* based on network pharmacology [J]. *China J Chin Mater Med*, 2020, 45(8): 1800-1807.
- [15] Xing Y F, He D, Wang Y, et al. Chemical constituents, biological functions and pharmacological effects for comprehensive utilization of *Eucommia ulmoides* Oliver [J]. *Food Sci Human Welln*, 2019, 8(2): 177-188.
- [16] Kwon S H, Ma S X, Hong S I, et al. *Eucommia ulmoides* Oliv. bark. attenuates 6-hydroxydopamine-induced neuronal cell death through inhibition of oxidative stress in SH-SY5Y cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 152(1): 173-182.
- [17] Guo H, Shi F, Li M, et al. Neuroprotective effects of *Eucommia ulmoides* Oliv. and its bioactive constituent work via ameliorating the ubiquitin-proteasome system [J]. *BMC Compl Altern Med*, 2015, 15: 151.
- [18] Li C P, Qiu G Z, Liu B, et al. Neuroprotective effect of lignans extracted from *Eucommia ulmoides* Oliv. on glaucoma-related neurodegeneration [J]. *Neurol Sci*, 2016, 37(5): 755-762.
- [19] 张浪, 赖永长, 汪海涛, 等. 芦丁对神经细胞氧化损伤

- 的保护作用[J]. 中药材, 2014, 37(4): 640-644.
- Zhang L, Lai Y C, Wang H T, et al. The protective effect of rutin on oxidative damage of nerve cells [J]. Chin Med Mater, 2014, 37(4): 640-644.
- [20] 陈毅美, 张彦芳, 李琳. 京尼平苷对帕金森病小鼠模型神经保护作用[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2015, 15(6): 481-487.
- Chen Y M, Zhang Y F, Li L. Neuroprotective effect of geniposide on mouse model of Parkinson's disease [J]. Chin J Mod Nerv Dis, 2015, 15(6): 481-487.
- [21] Christoforidou E, Joilin G, Hafezparast M. Potential of activated microglia as a source of dysregulated extracellular microRNAs contributing to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis [J]. J Neuroinflamm, 2020, 17(12): 118-130.
- [22] Luo D, Terry C T, Yang C L, et al. Anti-inflammatory activity of iridoid and catechol derivatives from *Eucommia ulmoides* Oliver [J]. ACS Chem Neurosci, 2014, 5(9): 855-866.
- [23] Kwon S H, Ma S X, Hwang J Y, et al. The anti-inflammatory activity of *Eucommia ulmoides* Oliv. bark involves NF- κ B suppression and Nrf2-dependent HO-1 Induction in BV-2 microglial cells [J]. Biomol Ther, 2016, 24(3): 268-282.
- [24] Kim H Y, Kim J K, Choi J H, et al. Hepatoprotective effect of pinoresinol on carbon tetrachloride - induced hepatic damage in mice [J]. J Pharmacol Sci, 2010, 112(1): 105-112.
- [25] 牛蕾. 桃叶珊瑚苷基于NF- κ B通路抑制LPS/IFN- γ 诱导的BV2小胶质细胞炎症作用的研究[D]. 大连: 大连理工大学, 2019.
- Niu L. Study on the inhibitory effect of aucubin on the NF- κ B pathway to inhibit LPS/IFN- γ -induced inflammation of BV2 microglia [D]. Dalian: Dalian University of Technology, 2019.
- [26] Zhang C T, Yang Y Q, Liang W W, et al. Neuroprotection by urate on the mutant hSOD1-related cellular and Drosophila models of amyotrophic lateral sclerosis: Implication for GSH synthesis via activating Akt/GSK3 β /Nrf2/GCLC pathways [J]. Brain Res Bull, 2019, 146: 287-301.
- [27] Hou P, Wang Q, Qi W, et al. Comprehensive determination of seven polyphenols in *Eucommia ulmoides* and its anti-oxidative stress activity in *C. elegans* [J]. J Food Measure Character, 2019, 13(4): 2903-2909.
- [28] Shang H, Liu D, Ji H J. The Antioxidation activity *in vivo* and *in vitro* of flavonoids and chlorogenic acid isolated from *Eucommia ulmoides* leaves [J]. Adv Mater Res, 2012, 1914: 1270-1273.
- [29] 马山, 孙金杰, 王欣, 等. 杜仲乙醇提取物对脑老化模型小鼠血中氧化应激指标的影响[J]. 国际药学研究杂志, 2016, 43(5): 922-925.
- Ma S, Sun J J, Wang X, et al. The effect of ethanol extract of *Eucommia ulmoides* on oxidative stress indicators in the blood of brain aging model mice [J]. Int J Pharma Res, 2016, 43(5): 922-925.
- [30] Hosam O E, Agnieszka S, Marta K S, et al. *Mammillaria* species—polyphenols studies and anti-cancer, anti-oxidant, and anti-bacterial activities [J]. Molecules, 2019, 25(1): 1-12.
- [31] 李发荣, 杨建雄, 沈小婷, 等. 桃叶珊瑚苷的体外抗氧化研究[J]. 陕西师范大学学报: 自然科学版, 2004(3): 98-101.
- Li F R, Yang J X, Shen X T, et al. In vitro antioxidant study of aucubin [J]. J Shaanxi Normal Univ: Nat Sci Ed, 2004(3): 98-101.
- [32] Maurel C, Dangoumau A, Marouillat S, et al. Causative genes in amyotrophic lateral sclerosis and protein degradation pathways: a link to neurodegeneration [J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(8): 6480-6499.
- [33] Zhang S, Yu Z, Xia J, et al. Anti-Parkinson's disease activity of phenolic acids from *Eucommia ulmoides* Oliver leaf extracts and its autophagy activation mechanism [J]. Food Funct, 2020, 11(2): 1425-1444.
- [34] Wang J, Li Y, Huang W H, et al. The protective effect of aucubin from *Eucommia ulmoides* against status epilepticus by inducing autophagy and inhibiting necroptosis [J]. Am J Chin Med, 2017, 45(3): 557-573.
- [35] Shi X W, Zhou N, Cheng J Y. Chlorogenic acid protects PC12 cells against corticosterone-induced neurotoxicity related to inhibition of autophagy and apoptosis [J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2019, 20(1): 173-182.
- [36] 聂爽. 黄酮类化合物对铝染毒大鼠神经细胞凋亡的保护作用及其相应机制的研究[D]. 济南: 山东大学, 2019.
- Nie S. Study on the protective effect of flavonoids on neuronal apoptosis in aluminum-exposed rats and its corresponding mechanism [D]. Jinan: Shandong University, 2019.
- [37] 李莉莉, 马宁宁, 范姗姗, 等. 杜仲不同提取物对帕金森病小鼠的治疗作用及谱效关系研究[J]. 中草药, 2019, 50(6): 1400-1406.
- Li L L, Ma N N, Fan S S, et al. Therapeutic effects and spectra-effect relationship of different extracts of *Eucommia ulmoides* on Parkinson's disease mice [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2019, 50(6): 1400-1406.
- [38] 柴士伟, 马静, 庄朋伟, 等. 杜仲有效成分在帕金森病治疗中的药理作用研究进展[J]. 药物评价研究, 2019, 42(5): 1003-1009.
- Chai S W, Ma J, Zhuang P W, et al. Research progress on pharmacological effects of effective components of *Eucommia ulmoides* on Parkinson's disease [J]. Drug Eval Res, 2019, 42(5): 1003-1009.

[责任编辑 李红珠]