

【综述】

杜仲有效成分在帕金森病治疗中的药理作用研究进展

柴士伟¹, 马 静², 庄朋伟², 张艳军², 郭 虹²

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津 300193

2. 天津中医药大学, 天津市现代中药重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 天津 301617

摘要: 帕金森病 (Parkinson's Disease, PD) 是中老年人常见的神经系统变性疾病, 其发病可受年龄、遗传和环境等因素影响, 其主要病理机制为大脑黑质致密部多巴胺能神经元的病变缺失。保护多巴胺能神经元是行之有效的办法之一, 脑内炎症反应、氧化应激等均可导致神经细胞的损伤。杜仲是常用补益中药, 具有明确的神经保护作用, 临床常用于PD的治疗, 对近年杜仲及其有效成分在PD治疗中的药理作用研究进展做一综述, 以期为杜仲在防治PD方面的开发应用提供一定线索。

关键词: 杜仲; 帕金森病; 有效成分

中图分类号: R285 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2019) 05-1003-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.05.038

Research progress on pharmacological effects of effective components of *Eucommia ulmoides* on Parkinson's disease

CHAI Shiwei¹, MA Jing², ZHUANG Pengwei², ZHANG Yanjun², GUO Hong²

1. First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin State Key Laboratory of Modern Chinese Medicine, Tianjin 301617, China

Abstract: Parkinson's disease (PD) is a common neurodegenerative disease in the elderly people. Its pathogenesis can be affected by age, heredity and environment. Its main pathological mechanism is the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. Protecting dopaminergic neurons is one of the effective methods. Inflammatory reaction and oxidative stress in brain can lead to damage of nerve cells. *Eucommia ulmoides* Oliv. is precious tonic herbs of traditional Chinese medicine with definite neuroprotective effect. It is commonly used in the treatment of PD in clinic. In this paper, the pharmacological effects and effective components in the treatment of PD in recent years are studied. This review will provide a clue for the development and application of *Eucommia ulmoides* Oliv. in the prevention and treatment of PD.

Key words: *Eucommia ulmoides* Oliv.; Parkinson's disease; effective components

帕金森病 (Parkinson's Disease, PD) 是中老年人人群中常见的神经退行性疾病, 其主要表现为肌强直、静止性震颤、步态障碍和运动迟缓等典型运动症状, 其中运动迟缓是最核心的症状^[1-3]; 目前临床多用左旋多巴制剂进行治疗, 虽然能够缓解一定症状, 但长期应用后, 会出现疗效逐渐降低, 并出现剂末现象、开关现象等副反应。祖国医学对神经退行

性疾病的治疗有着丰富的理论基础及临床经验, PD属于中医“震颤”范畴, 中医学认为PD的病机为本虚标实, 本虚为肾虚髓亏, 肝肾不足, 标实为内风、瘀血、痰热, 治疗主要从肾、从肝等方面论治, 以扶正祛邪为原则^[4]。随着PD病因、发病机制研究的逐步深入, 以温肾益髓方药治疗PD的思路得到更进一步的拓展, 人们发现补肾疏肝方药能有效改善PD

收稿日期: 2018-11-07

基金项目: 国家自然科学基金(81703827)

第一作者: 柴士伟, Tel: 022-27432768 E-mail: chaishiwei791109@sina.com

*通信作者: 郭 虹, 研究方向中药脑血管及神经药理。E-mail: cacti1983@163.com

患者的中医症状评分,并能明显改善PD患者运动、抑郁等症状^[5-6]。杜仲具有补肝肾、强筋骨功效,并且近年研究报道其对CNS疾病具有一定治疗作用,不少医家在治疗PD的方剂中以杜仲入药^[7],甚至董少龙教授的经验方补肾活血汤中以杜仲补益肝肾的作用为治疗PD的君药^[8]。杜仲化学成分研究发现其主要含有环烯醚萜类、木脂素类、黄酮类、苯丙素类等成分^[9]。本文分别对杜仲有效成分在PD治疗中的药理作用研究进展做一综述,以期对杜仲在防治PD方面的开发应用提供一定线索。

1 PD主要发病机制及治疗药物

PD发病常由于年龄、遗传和环境等因素导致,其主要机制为大脑黑质致密部多巴胺能神经元的病变缺失。多项研究显示,PD发病与年龄密切相关,多发于60岁以上人群,随着年龄的增加,人体内黑质多巴胺能神经元缺失的可能性更大,发病率也逐渐增加^[10-12]。中脑内铁含量增高^[13]、炎性机制^[14]、氧化应激^[15]、线粒体和泛素-蛋白酶系统功能障碍^[16]、兴奋性毒性和细胞凋亡学说等^[17]。

目前,针对PD的治疗西医多使用拟多巴胺类药物和抗胆碱药进行替代治疗^[10],但其针对PD非运动症状几乎无效。临床研究显示,PD患者长期服用西药会出现药物抵抗,甚至会出现异动证等副作用^[18]。越来越多的证据表明,中医药在延缓PD患者的疾病进展,控制PD非运动症状,以及毒副作用较小等方面具有显著的优势^[19]。

2 杜仲在治疗PD中的相关药理作用

杜仲为杜仲科植物杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliv. 的干燥树皮,具有补肝肾、强筋骨、安胎功效。近年关于杜仲对中枢神经系统疾病的治疗作用越来越受到人们的关注,在多种用于治疗PD的中药配方中,杜仲是不可缺少的重要组成部分。窦维华等^[20]采用补肾活血汤对患者进行治疗并与对照组进行对比,发现以杜仲为君药的补肾活血汤治疗效果显著,分析认为肝肾亏损可能是诱发PD的主要原因,而具有补肝肾作用的杜仲不可缺少。由于杜仲在保护神经元^[21]和补肝肾方面具有较好的效果,将其用于PD治疗的报道逐渐增加^[22-23]。Kwon等^[22]研究了杜仲皮对6-hydroxydopamine诱导的神经细胞凋亡的保护作用机制,发现杜仲皮可以通过激活JNK、PI3K/Akt、GSK-3 β 和NF- κ B通路减弱氧化应激,保护神经元细胞免受细胞凋亡,证明杜仲在治疗PD等神经退行性疾病方面具有潜在价值。Hu等^[23]从杜仲中提取 macranthoin G(MCG)用于抑制

H₂O₂诱导的细胞毒性,并阐明其对大鼠嗜铬细胞瘤细胞的保护机制,表明MCG在保护神经元细胞免受氧化损伤,是具有潜在研究价值的治疗神经退行性疾病药物。

3 杜仲有效成分基于抗炎作用治疗PD

研究表明神经炎症是神经退行性疾病的发病因素之一。中枢神经系统会对多种病理性刺激如内源性毒素和神经毒素等发生响应。小神经胶质细胞是脑部中枢神经系统最先被活化的第一道免疫防线,如果其发生过度活化会引起多种促发炎症介质的分泌,包括肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素(IL-1 β)、白介素-6(IL-6)、一氧化氮(NO)和活性氧(ROS)等,这些物质会引发神经细胞的死亡。因此对小神经胶质细胞活化和对随后发生的神经炎症进行抑制将会是治疗神经退行性疾病的一个发展方向。有研究表明^[24-25],杜仲对受到脂多糖(LPS)刺激的小神经胶质细胞BV-2具有抗炎活性,其能抑制LPS介导的NO、TNF- α 、炎症介质以及活性氧(ROS)的产生。

3.1 松脂醇

松脂醇属于木脂素类,大量存在于杜仲皮和翅果中。小神经胶质细胞活化后会刺激细胞外发生一系列的蛋白磷酸化、激活细胞核转录因子kappa B(NF- κ B),进而促进 γ -干扰素(γ -IFN)刺激生成NO。NF- κ B能调节多种炎症和免疫基因的表达,与多种慢性炎症疾病相关。有研究表明^[26],松脂醇可以通过抑制NF- κ B的核转移和活性蛋白1(AP-1)组成的磷酸化而下调炎症介质。实验结果显示,由于松脂醇的加入,CCl₄处理后血清中所有的氨基转移酶活性的大幅增加和谷胱甘肽(GSH)含量的明显下降程度均得到明显缓解。而通过病理学和免疫标记分析,实验对象体内炎症介质mRNA的表达和蛋白翻译水平,包括TNF- α 、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)以及环氧合酶-2(COX-2)的增加幅度也均得到了有效缓解。

3.2 绿原酸

绿原酸属于苯丙素类,大量分布于杜仲叶和皮中,《中国药典》将绿原酸含量作为杜仲叶生药的主要有效成分和质量控制的标准。有研究发现^[27],绿原酸能够抑制LPS诱导的小胶质细胞活化,抑制NO的产生、IL-1 β 和TNF- α 的释放,发挥神经保护作用。

3.3 桃叶珊瑚苷

桃叶珊瑚苷属于环烯醚萜类,其大量分布于杜

仲叶、皮和翅果中。其较强的抗炎活性一直是国内外学术界研究的热点。对桃叶珊瑚苷的抗炎机制主要有几种设想:一是通过抑制 NF- κ B 进入细胞核,从而降低 IL-6、TNF- α 等炎症因子的水平^[28];二是能有效抑制炎症因子 IL-6、IL-10 和 NO 的释放^[29];三是其通过抑制 γ -IFN 磷酸化而阻碍 IL-8、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 和人表皮角质细胞的趋化因子-10 (IP-10) 的表达,从而达到抗炎目的^[30]。

3.4 京尼平苷

京尼平苷和桃叶珊瑚苷一样属于环烯醚萜类,具有一定的抗炎作用。有实验显示^[31],京尼平苷可通过 PI3K/Akt 信号通路抑制炎症介质的产生,进而阻碍 NF- κ B 发挥抗炎作用,并在 50~100 μ mol/L 时呈剂量相关性抑制 iNOS 表达和 NO 合成,间接实现抗炎。

4 杜仲有效成分基于抗氧化作用治疗 PD

早在 1989 和 1993 年就有科学家指出,ROS 在某些临床疾病的发生发展历程中具有重要作用。由 ROS 也就是自由基引起的氧化应激可以造成生物大分子如 DNA、脂质以及蛋白质的损伤。活性氧(ROS)引起的氧化应激也是 PD 的一个病因^[32],所以需要找到具有抗氧化性的有效成分来改善 PD。杜仲具有较强的抗氧化性并能有效清除体内和体外的自由基,减少生物分子的氧化损伤。有研究显示^[33],杜仲的乙醇提取物能呈剂量相关性地有效降低小鼠脑细胞的凋亡率,提高血中 SOD 水平,发挥其抗脑老化作用。这意味着杜仲可以作为一种抗氧化剂而被开发出多种潜在的细胞保护功能。在 II 型糖尿病小鼠模型中,杜仲提取物被发现能显著增强红细胞 SOD、CAT、GSH-Px 活性,还能降低红细胞、肝脏和肾脏的过氧化氢和脂质过氧化物水平,展现出强大的抗氧化活性^[49]。

4.1 绿原酸

绿原酸的抗氧化作用具有广泛的研究基础^[35]。从化学结构上看,绿原酸是一种酚类化合物,分子中含有羟基,可以形成氢自由基与组织中自由基相互作用,从而保护机体。研究发现^[36],绿原酸能够通过抑制 PC12 细胞内活 ROS(如 H_2O_2) 的积累和促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)的活化,阻止由 H_2O_2 引起的 PC12 细胞的凋亡。而后者被认为是小神经胶质细胞活化引发炎症介质产生的重要信号通路之一。脑内特定区域内 α -突触核蛋白(α -Syn)的形成以及多巴胺神经的变性与 PD 的发生密切相

关^[37]。研究表明绿原酸能够通过抑制多巴胺的氧化,氧化多巴胺与 α -突触核蛋白的相互作用,以及体外多巴胺存在条件下 α -突触核蛋白的寡聚化发挥多巴胺能神经元保护的作用^[38]。

4.2 咖啡酸

咖啡酸是绿原酸的代谢产物之一,其本身也属于酚类化合物广泛存在于杜仲皮和叶中。研究表明咖啡酸的脑保护作用可能与其抑制乙酰胆碱酯酶(AChE)、丁酰胆碱酯酶(BChE)活性以及防止氧化应激所引起的脑损伤有关,提示其在治疗神经退行性疾病方面的可能^[39]。

4.3 原儿茶酸

原儿茶酸属于酚类化合物,分布于杜仲叶和皮中。2011 年有课题组曾就原儿茶酸对 PD 模型小鼠脑组织抗氧化能力的影响展开研究^[40]。实验小鼠经鱼藤酮诱导后分别注射原儿茶酸和对照药物多巴丝肼片。结果显示,经原儿茶酸处理后脑组织损伤明显减轻。而生物化学和病理切片结果也表明,中脑和纹状体的内源性抗氧化酶 SOD、CAT、GSH-Px 活力都得到了提高。进一步研究还发现,原儿茶酸还可通过提高中脑和纹状体内 D2 受体(D2DR)和酪氨酸羟化酶(TH)的表达降低 iNOS 而发挥作用^[41]。

4.4 桃叶珊瑚苷

桃叶珊瑚苷具有清除氧自由基的作用,表现出较强的抗氧化活性。有研究表明杜仲翅果中的桃叶珊瑚苷具有明确的抗氧化活性,研究发现其对羟自由基、超氧阴离子自由基、过氧化氢自由基具有良好的清除效果^[42]。其可使 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤 PC12 细胞免于 H_2O_2 诱导的细胞凋亡,发挥对氧化损伤的保护作用^[43]。进一步的研究还发现桃叶珊瑚苷能使受损细胞中 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性增加,从而减少细胞中 ROS^[44]。

4.5 黄酮类化合物

以芦丁为代表的黄酮类化合物广泛存在于杜仲的花、叶和皮和种子中,其对神经细胞的氧化损伤也有较强的保护作用。用不同剂量的硝普钠处理 PC12 细胞及元代皮层神经元,意在建立 NO 损伤即细胞氧化及凋亡模型以考察芦丁对神经细胞的作用。实验证实,给予芦丁干预后细胞存活数量明显增加,分析原因后发现该现象可能与其具有抗氧化自由基及抗凋亡作用有关,而 MAPK 中 ERK1/2 蛋白激酶在这个过程中发挥了重要作用^[45]。

4.6 京尼平苷

研究表明京尼平苷是一种特异性的羟基清除剂,它能抑制由 Fe^{2+}/VC 引起的鼠脑组织匀浆的脂质过氧化^[46]。该抗氧化活性可用来保护神经元,保护缺氧缺糖引起的线粒体损伤,因而为防治内质网应激及线粒体代谢异常相关的疾病,如PD带来可能^[64]。

4.7 杜仲多糖

杜仲多糖是从杜仲皮中提取的水溶性糖分,是近年来发现的杜仲的又一活性成分。对于其抗氧化性研究人员展开了研究。结果发现,在体外杜仲多糖的抗氧化活性与其浓度呈正相关^[47],而且在相同浓度下,其对DPPH自由基的清除能力要高于VC。而体内实验^[48]显示,杜仲多糖的抗氧化成分在细胞的代谢过程中能有效清除过氧化物及自由基,保护细胞膜的完整和功能,为机体增强免疫应答提供了可能。

除了以上的这些成分,丁香脂素双糖苷作为木脂素类的一种,广泛存在于杜仲皮中,也有研究揭示了其具有抗氧化的作用^[49]。

5 杜仲有效成分基于神经保护作用治疗PD

杜仲的水溶性提取物在多个实验模型中表现出显著的神经保护作用,因此对神经退行性疾病,如PD具有潜在的治疗作用。

5.1 阿魏酸

β -淀粉肽($\text{A}\beta$)是脑内斑块的主要成分,其可引起脑内氧化应激及炎症,是多种神经退行性疾病的发病机制之一。在鼠实验中,给予杜仲皮提取物均能对 $\text{A}\beta$ 介导的学习和记忆障碍起到神经保护作用。在体内研究的Y-迷宫和水迷宫实验中,杜仲的水溶性提取物能够显著改善 $\text{A}\beta$ 介导的记忆障碍,缩短认知损害的逃逸潜伏期;而在被动回避实验中能显著延长学习和记忆缺陷的步入潜伏期(STL)。此外,杜仲的水提物还对AChE有较强的抑制作用。其质量浓度在20 mg/kg时,可对海马和额叶皮层中AChE的活性进行不同程度的抑制。在体外研究中,不同浓度的杜仲水提物对AChE均有呈浓度相关性的抑制作用。实验显示该提取物还能保护人类神经节细胞SH-SY5Y对抗 H_2O_2 介导的神经细胞凋亡^[50-51]。阿魏酸也被发现可以抑制 $\text{A}\beta$ 在脑内的毒性^[52]。

5.2 京尼平苷

在体外培养的海马神经元中加入京尼平苷后发现,其可透过细胞膜发挥保护作用。研究其机制

后发现,京尼平苷是通过诱导PC12细胞神经突起生长,发挥营养神经、抑制细胞毒性的作用^[46]。在体内实验中,研究人员用1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导得到PD小鼠模型,通过行为学实验、免疫染色等手段得出结论——京尼平苷能够明显改善MPTP引起的小鼠行为功能障碍症状,同时促进了黑质酪氨酸羟化酶(TH)的表达,抑制了凋亡细胞的增加,从而发挥了其抗凋亡、保护神经作用^[53-54]。以上这些机制的揭示,均为其用于治疗神经退行性疾病打下了研究基础。

5.3 桃叶珊瑚苷

最近的研究显示^[55],在处理经诱导癫痫发作死亡的大鼠海马神经元细胞时,桃叶珊瑚苷展现出了特殊的神经保护作用。其能有效减弱实验对象体内由锂-毛果芸香碱诱发的神经细胞损伤。其对海马的神经保护机制依靠的是对自体吞噬和细胞凋亡的调节。研究大胆预测桃叶珊瑚苷将会成为一种新型癫痫治疗药物,而这也为其用于其他神经性病变如PD治疗带来了启发。

5.4 不饱和脂肪酸

PD的病因现在尚不明确,但仍有相当一部分观点关注于对环境中的神经毒素的暴露与遗传易感因素相互作用因素的怀疑。近年来,越来越多的PD研究显示,不饱和脂肪酸在抗神经细胞凋亡作用中具有特异性,其在调节神经炎症及神经退行性病变相关的基因中能发挥重要作用。其对PD的动物模型的神经保护作用在实验中被多次验证。涵盖的机制均符合PD发病机制中黑质细胞凋亡程序的特征。2003年发表的关于对美国檀香山日本亚裔8 006人就居住的环境、生活方式及物理化学属性接触等因素追踪30年,对期间出现的137例新发PD患者进行的研究调查结果显示,不饱和脂肪酸的摄入对PD的发病起到保护作用^[56]。

杜仲种子油脂含量较丰富^[57],从中共鉴定出11种脂肪酸,其中不饱和脂肪酸相对含量高达91.26%,主要是亚油酸(10.66%)、油酸(16.9%)和 α -亚麻酸(63.15%)。亚油酸是合成体内其他不饱和脂肪酸的前体,能够调节机体免疫活动;人体从食物中摄取 α -亚麻酸后,在酶促反应下生成了二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA)。由此可见,杜仲种子中的这些有效成分对降低PD的发病率的作用不容忽视。

6 杜仲有效成分基于“补肝肾”功效治疗PD

在我国中医学领域,多数医家认为,帕金森

症(颤证),肝肾不足、气血两虚为病之本^[58];实验室研究也发现,在建立的小鼠和食蟹猴PD模型中,实验对象的肝索细胞排列紊乱、肝窦扩张,肝细胞会发生变形、坏死,糖原减少^[59],均有不同程度的肝损伤。因此,在对PD进行治疗时,杜仲作为培补肝肾、益气养血药,其作用自然不可忽视。

6.1 保肝作用

目前已有实验室研究的生化和病理分析数据证实,在体内实验模型中,杜仲的粗提物确实具有抗肝毒性的作用。实验对象(小鼠)在经CCl₄处理后引发肝脏慢性中毒,而后胃灌入不同剂量的杜仲叶水提物,结果均能有效降低血清中谷氨酸丙酮转氨酶、乳酸脱氢酶和碱性磷酸酶的水平,并显著增加肝内GSH含量和愈创木酚过氧化酶、糖皮质激素受体(GRd)以及谷胱甘肽转移酶(GST)的活性。与此同时,对实验对象的肝脏的组织病理学分析显示,该粗提物还能有效减少肝细胞浑浊肿胀、胞质液泡化、淋巴细胞浸润甚至肝坏死和纤维结缔组织增生的发生^[60]。

有研究人员利用人肝细胞系研究发现桃叶珊瑚苷可调节棕榈酸诱导的内质网应激反应以及脂质基因的表达,抑制肝细胞免于凋亡^[61-62]。研究还发现桃叶珊瑚苷及其苷元可通过MAPK信号通路抑制转化生长因子- β (TGF- β)诱导的肝纤维化^[63]。

大量研究证实京尼平苷也具有保肝作用^[46],而且其保肝作用还可通过多种途径发挥:一可抑制由Ca²⁺内流引发的肝细胞线粒体膜渗透压增高从而抑制肝细胞凋亡;也可通过提高谷胱甘肽转硫酶的mRNA水平增加其含量和活性、增强其解毒功能;还能抑制肝脏星状细胞活性进而逆转肝纤维化。

而杜仲多糖也能显著抑制CCl₄所致的肝损伤,降低血清中丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)活性。高剂量的杜仲多糖抗肝纤维化效果最好,且具有明显的剂量相关性^[64]。

6.2 护肾作用

在对杜仲的肾保护作用的研究上,有实验建立了镉盐诱导的大鼠急性肾损伤模型,结果发现在实验对象体内的血清和肾血管中均能检测到杜仲皮中的有效成分,而该成分对肾损伤也有较强的缓解作用^[65]。另一实验还证明,杜仲可通过抑制单侧输尿管梗阻(UUO)大鼠模型的肾组织结缔组织生长因子(CTGF)在肾小管上皮中的过度表达,延缓肾小管损伤进而减轻肾间质纤维化,其作用与厄贝沙坦相似^[66]。

2012年有实验组针对杜仲中木脂素对于肾损伤的治疗作用也进行了研究^[67]。研究发现,木脂素能同时从结构和功能上治疗实验对象(自发高血压大鼠)的肾损伤。不仅有效提高了N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶(NAG)活性、改善肾功能,还能提高白蛋白(ALB)/尿肌酐(UCR)的比例,调节肾血管中胶原蛋白III的过高表达。而这些作用都是通过抑制肾的醛糖还原酶(AR)的表达得以实现。

除此之外,还有研究发现用杜仲多糖处理小鼠狼疮综合症造成的肾小球损伤具有较好的效果,减少了免疫球蛋白的沉积和蛋白尿的尿量,而血清中增多的抗体和全部的免疫球蛋白G也同时得到了抑制^[68]。

7 结语

PD作为老年高发疾病,其发病机制复杂,受多种因素影响,临床治疗困难。现有药物以西药为主,可延缓疾病进程,但难以做到根本治愈,且存在较大的毒副作用。本文从神经退行性疾病PD的多个发病因素(神经炎症、氧化应激)和病理特点(神经损伤、肾功能异常)角度出发,系统总结了杜仲有效成分从不同环节不同靶点治疗PD的研究进展,进一步提示了杜仲在治疗PD方面具有较好的治疗效果和潜在的研究价值,为杜仲防治PD创新药物的研发提供了一定线索。

参考文献

- [1] Lim K L, Ng X H, Grace G Y, et al. Mitochondrial Dynamics and Parkinson's Disease: Focus on Parkin [J]. Antioxid Red Sign, 2012, 16(9): 935-949.
- [2] Jiang P, Dickson D W. Parkinson's disease: experimental models and reality [J]. Acta Neuropathologica, 2017, 135 (Suppl 2): 1-20.
- [3] Fling B W, Dale M L, Curtze C, et al. Associations between mobility, cognition and callosal integrity in people with parkinsonism [J]. Neur Clin, 2016, 11(C): 415-422.
- [4] 覃达康, 胡玉英. 从肾论治帕金森病的中医药研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2018, 38(9): 189-191.
- [5] 武燕. 补肾养肝息风方药治疗肝肾阴虚型帕金森病疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2016(25): 13-15.
- [6] 陆征宇, 赵虹, 汪涛, 等. 补肾疏肝方药治疗肝肾阴虚型帕金森病伴发轻度抑郁障碍 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013(24): 324-328.
- [7] 张改, 沈晓明. 马云枝教授从肝辨治帕金森病经验简析 [J]. 中医药学报, 2016, 44(3): 86-88.
- [8] 窦维华, 刁丽梅. 补肾活血汤治疗帕金森病的临床研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(4): 501-502.
- [9] 王娟娟, 秦雪梅, 高晓霞, 等. 杜仲化学成分、药理活性和质量控制现状研究进展 [J]. 2017, 48(15): 3228-3237.

- [10] 陈宗元, 黄春丽, 官检发, 等. 帕金森病的流行病学、发病机制及药物的研究进展 [J]. 海峡药学, 2018(3): 48-50.
- [11] Reeve A, Simcox E, Turnbull D. Ageing and Parkinson's disease: why is advancing age the biggest risk factor? [J]. *Ag Res Rev*, 2014, 14(100): 19-30.
- [12] 耿全现. 非痴呆帕金森病患者轻度认知障碍与发病年龄和疾病阶段的关系 [J]. 现代预防医学, 2012, 39(12): 3190-3192.
- [13] Jiang H, Song N, Wang J, et al. Peripheral iron dextran induced degeneration of dopaminergic neurons in rat substantia nigra [J]. *Neurochem Int*, 2007, 51(1): 32-36.
- [14] Moldzio R, Radad K, Duvigneau J C, et al. Glutamate-induced cell death and formation of radicals can be reduced by lisuride in mesencephalic primary cell culture [J]. *J Neur Transm*, 2006, 113(9): 1095-1105.
- [15] Anantharam V, Lehrmann E, Kanthasamy A, et al. Microarray analysis of oxidative stress regulated genes in mesencephalic dopaminergic neuronal cells: Relevance to oxidative damage in Parkinson's Disease [J]. *Neurochem Int*, 2007, 50(6): 834-847.
- [16] Thomas T, Timmer M, Cesnulevicius K, et al. MAPKAP kinase 2-deficiency prevents neurons from cell death by reducing neuroinflammation--relevance in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2010, 105(5): 2039-2052.
- [17] Blum D, Torch S, Lambeng N, et al. Molecular pathways involved in the neurotoxicity of 6-OHDA, dopamine and MPTP: contribution to the apoptotic theory in Parkinson's disease [J]. *Progr Neurobiol*, 2001, 65(2): 135-172.
- [18] 熊珮, 陈忻, 张楠. 帕金森病病理机制及中药防治帕金森病实验研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2012, 37(5): 686-691.
- [19] 罗丕舵, 贾刘云, 王倩, 等. 中医药治疗帕金森病的研究进展 [J]. 中医临床研究, 2017, 9(1): 138-140.
- [20] 窦维华, 刁丽梅. 补肾活血汤治疗帕金森病的临床研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(4): 501-502.
- [21] 陈为龙, 徐容富, 孔令周, 等. 天麻钩藤饮联合西药治疗帕金森病随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(6): 87-88.
- [22] 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): 1-17.
- [23] 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 Ethnopharm*, 2014, 152(1): 173-182.
- [24] Hu W, Wang G, Li P, et al. Neuroprotective effects of macranthoin G from Eucommia ulmoides against hydrogen peroxide-induced apoptosis in PC12 cells via inhibiting NF - κ B activation [J]. *Chem Biol Interact*, 2014, 224(13): 108-116.
- [25] Luo D, Terry C T, Yang L H, et al. Anti-inflammatory activity of iridoid and catechol derivatives from Eucommia ulmoides Oliver [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2014, 5(9): 855-866.
- [26] 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.
- [27] Kim H Y, Kim J K, Choi J H, et al. Hepatoprotective effect of pinoreosin on carbon tetrachloride - induced hepatic damage in mice [J]. *J Pharmacol Sci*, 2010, 112(1): 105-112.
- [28] Shen W J, Qi R B, Zhang J, et al. Chlorogenic acid inhibits LPS-induced microglial activation and improves survival of dopaminergic neurons [J]. *Brain Res Bull*, 2012, 88: 487.
- [29] Kupeli E, Tatli II, Akdemir AS, et al. Bioassay-guided isolation of anti-inflammatory and antinociceptive glycosides from the flowers of Verbascum lasianthum Boiss. ex Benth [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 110(3): 444-450.
- [30] Dimitrova P, Kostadinova E, Milanova V, et al. Anti-inflammatory properties of extracts and compounds isolated from Verbascum xanthophoeniceum Griseb [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(11): 1681-1687.
- [31] Georgiev M, Pastore S, Lulli D, et al. Verbascum xanthophoeniceum - derived phenylethanoid glycosides are potent inhibitors of inflammatory chemokines in dormant and interferon-gamma-stimulated human keratinocytes [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 144(3): 754-760.
- [32] 史卉妍, 何鑫, 欧阳冬生, 等. 京尼平昔及其衍生物的药效学研究进展 [J]. 中国药理学杂志, 2006, 41(1): 4-6.
- [33] Halliwell. Oxidants and the central nervous system: some fundamental questions. Is oxidant damage relevant to Parkinson's disease, Alzheimer's disease, traumatic injury or stroke [J]. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1989, 80(126): 23-33.
- [34] 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): 922-930.
- [35] Lin J, Fan Y J, Mehl C, et al. Eucommia ulmoides Oliv. antagonizes H₂O₂-induced rat osteoblastic MC3T3-E1 apoptosis by inhibiting expressions of caspases 3, 6, 7, and 9 [J]. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)*, 2011, 12(1): 47-54.
- [36] Sato Y, Itagaki S, Kurokawa T, et al. *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of chlorogenic acid and caffeic acid [J]. *Int J Pharm*, 2011, 403(1-2): 136-138.
- [37] Cho E S, Jang Y J, Hwang M K, et al. Attenuation of

- oxidative neuronal cell death by coffee phenolic phytochemicals [J]. *Mutat Res*, 2009, 661(1): 18-24.
- [38] Mizuno Y, Hattori N, Kubo S, et al. Progress in the pathogenesis and genetics of Parkinson's disease [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2008, 363(1500): 2215-2227.
- [39] Teraoka M, Nakaso K, Kusumoto C, et al. Cytoprotective effect of chlorogenic acid against α -synuclein-related toxicity in catecholaminergic PC12 cells [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2012, 51 (2): 122-127.
- [40] Obboh G, Agunloye OM, Akinyemi AJ, et al. Comparative study on the inhibitory effect of caffeic and chlorogenic acids on key enzymes linked to Alzheimer's disease and some pro-oxidant induced oxidative stress in rats' brain-in vitro [J]. *Neurochem Res*, 2013, 38(2): 413-419.
- [41] 张秀丽, 李亚晨, 牛新华, 等. 原儿茶酸对帕金森模型鼠脑组织抗氧化能力的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2011, 11(17): 3248-3251.
- [42] 尹雪, 苏新云, 王秀华, 等. 原儿茶酸对帕金森模型小鼠中脑和纹状体 D2DR、iNOS 和 TH 表达的影响 [J]. *中草药*, 2015, 46(6): 866-870.
- [43] 李发荣, 杨建雄, 沈小婷, 等. 桃叶珊瑚甙的体外抗氧化研究 [J]. *陕西师范大学学报*, 2004, 32(3): 98-101.
- [44] Xue H Y, Niu D Y, Gao G Z, et al. Aucubin modulates Bcl-2 family proteins expression and inhibits caspases cascade in H_2O_2 -induced PC12 cells [J]. *Mol Biol Rep*, 2011, 38(5): 3561-3567.
- [45] Xue H Y, Gao G Z, Lin Q Y, et al. Protective effects of aucubin on H_2O_2 -induced apoptosis in PC12 cells [J]. *Phytother Res*, 2012, 26(3): 369-374.
- [46] 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.
- [47] 吴清柳, 陈云. 栀子治疗中枢神经系统疾病的研究进展 [J]. *海南医学*, 2013, 24(10): 1483-1485.
- [48] 孙曦晓, 刘再枝, 杜新琦, 等. 超声辅助提取杜仲多糖及其抗氧化活性 [J]. *植物研究*, 2014, 34(3): 428-432.
- [49] Lee M K, Cho S Y, Kim D J, et al. Du-Zhong (*Eucommia ulmoides* Oliv.) cortex water extract alters heme biosynthesis and erythrocyte antioxidant defense system in lead-administered rats [J]. *J Med Food*, 2005, 8(1): 86-92.
- [50] 李建民, 徐艳明, 朱魁元, 等. 杜仲抗氧化生物活性研究进展 [J]. *中医药学报*, 2010, 38(2): 137-139.
- [51] Kwon SH, Kim MJ, Ma SX, et al. *Eucommia ulmoides* Oliv. Bark. protects against hydrogen peroxide-induced neuronal cell death in SH-SY5Y cells [J]. *J Ethnopharm*, 2012, 142(2): 337-345.
- [52] 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 Ethnopharm*, 2014, 152(1): 173-182.
- [53] Mamiya T, Kise M, Morikawa K. Ferulic acid attenuated cognitive deficits and increase in carbonyl proteins induced by buthionine-sulfoximine in mice [J]. *Neurosci Lett*, 2008, 430(2): 115-118.
- [54] 陈毅美, 李琳, 张彦芳, 等. 京尼平苷对 MPTP 所致帕金森病小鼠模型的神经保护作用研究 [J]. *神经解剖学杂志*, 2015, 31(5): 629-634.
- [55] 陈毅美, 李琳, 张彦芳. 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.
- [56] 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.
- [57] Abbott R D, Ross G W, White L R, et al. Environmental, life style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: Recent findings from the Honolulu Asia Aging Study [J]. *J Neurol*, 2003, 250(3): 30-39.
- [58] 付桂明, 万茵, 张硕, 等. 杜仲叶总黄酮超临界流体提取工艺优化及其成分的液质联用分析 [J]. *食品科学*, 2007, 28(12): 128-131.
- [59] 鲁阳洋, 刘远新, 熊冻. 中医药治疗帕金森病研究进展 [J]. *长春中医药大学学报*, 2016, 32(2): 433-436.
- [60] 朱明慧, 李阳阳, 赵艳丽, 等. 帕金森病小鼠与猴模型中肝功能与结构的变化特征 [J]. *广州中医药大学学报*, 2016, 33(2): 243-247.
- [61] Hung M Y, Fu T Y C, Shih P H, et al. Du-Zhong (*Eucommia ulmoides* Oliv.) leaves inhibits CCl₄-induced hepatic damage in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2006, 44(8): 1424-1431.
- [62] Lee G H, Lee M R, Lee H Y, et al. *Eucommia ulmoides* cortex, geniposide and aucubin regulate lipotoxicity through the inhibition of lysosomal Bax [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e88017.
- [63] Lee H Y, Lee G H, Lee M R, et al. *Eucommia ulmoides* Oliver extract, aucubin, geniposide enhance lysosomal activity to regulate ER stress and hepatic lipid accumulation [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e81349.
- [64] Lv P Y, Feng H, Huang W H, et al. Aucubin and its hydrolytic derivative attenuate activation of hepatic stellate cells via modulation of TGF- β stimulation [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017, 50: 234-239.
- [65] 周程艳, 艾凌艳, 王美, 等. 杜仲多糖抗肝纤维化作用的实验研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(2): 324-329.
- [66] Liu E W, Han L F, Wang J L, et al. *Eucommia ulmoides* bark protects against renal injury in Cadmium-challenged rats [J]. *J Med Food*, 2012, 15(3): 307-314.
- [67] 骆小娟, 刘蒙, 张照庆, 等. 杜仲对单侧输尿管梗阻大鼠肾间质纤维化的影响 [J]. *山东医药*, 2012, 52(28): 47-49.
- [68] Li L, Yan J, Hu K, et al. Protective effects of *Eucommia* lignans against hypertensive renal injury by inhibiting expression of aldose reductase [J]. *J Ethnopharmacol*, 2012, 139(2): 454-461.
- [69] Jiang L, Wang Z, Zhu H W, et al. Beneficial effect of *Eucommia* polysaccharides on systemic lupus erythematosus-like syndrome induced by *Campylobacter jejuni* in BALB/c mice [J]. *Inflammation*, 2011, 34(5): 402-411.