

刺五加干预帕金森病非运动症状相关 α -突触核蛋白病理级联的潜在机制

刘裕康¹, 高鑫^{1,2}, 刘树民^{1*}

1. 黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040

2. 黑龙江神志医院, 黑龙江 哈尔滨 150040

摘要: 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 非运动症状涉及嗅觉减退、快速眼动睡眠行为障碍、情绪异常、认知障碍及自主神经功能紊乱等多维表现, 可发生于疾病前驱期及进展期, 其发生发展与 α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -syn) 异常折叠、聚集、清除障碍及朊病毒样传播密切相关。刺五加具有益气健脾、补肾安神等功效, 现代药理研究显示其多成分、多靶点和多通路调节特点与 α -syn 病理级联的复杂性具有较高契合度。围绕 α -syn 病理级联, 通过系统梳理 α -syn 生理构象动态、病理转化基础、聚集驱动因素、细胞稳态失衡及中枢神经环路损伤机制, 进一步分析刺五加通过改善氧化应激、神经炎症、蛋白清除障碍、神经递质失衡及脑-肠轴异常等 α -syn 病理相关微环境, 间接影响 α -syn 异常积累及非运动症状相关病理过程的潜在作用, 为 PD 非运动症状的综合干预提供新的研究思路。

关键词: 帕金森病; 刺五加; 非运动症状; α -突触核蛋白; 改善氧化应激

中图分类号: R284 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2026)19-7886-13

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.19.031

Potential mechanisms of *Acanthopanax Senticosi Radix et Rhizoma seu Caulis* in modulating α -synuclein pathological cascade associated with non-motor symptoms of Parkinson's disease

LIU Yukang¹, GAO Xin^{1,2}, LIU Shumin¹

1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Heilongjiang Shenchi Hospital, Harbin 150040, China

Abstract: Non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD) involve multidimensional manifestations such as hyposmia, rapid eye movement sleep behavior disorder, mood disorder, cognitive impairment and autonomic nerve dysfunction, which can occur in the prodromal and progressive stages of the disease. Its occurrence and development are closely related to abnormal folding, aggregation, clearance disorder of α -synuclein (α -syn) and prion-like transmission. *Ciwujia* (*Acanthopanax Senticosi Radix et Rhizoma seu Caulis*) has the effects of invigorating *qi* and spleen, tonifying kidney and tranquilizing mind. Modern pharmacological studies have shown that its multi-components, multi-targets and multi-pathways regulation characteristics are highly compatible with the complexity of the pathological cascade of α -syn. Focusing on the pathological cascade of α -syn, by systematically combing the physiological conformation dynamics of α -syn, the basis of pathological transformation, the driving factors of aggregation, the imbalance of cell homeostasis and the mechanism of central nervous circuit damage, the potential role of *Acanthopanax Senticosi Radix et Rhizoma seu Caulis* in indirectly affecting the abnormal accumulation of α -syn and the pathological process related to non-motor symptoms by improving α -syn pathological related microenvironment such as oxidative stress, neuroinflammation, protein clearance disorder, neurotransmitter imbalance and brain-gut axis abnormality was further analyzed, which provided a new research idea for the comprehensive intervention of non-motor symptoms of PD.

key words: Parkinson's disease; *Acanthopanax Senticosi Radix et Rhizoma seu Caulis*; non-motor symptoms; α -synuclein; alleviate oxidative stress

收稿日期: 2026-04-10

基金项目: 黑龙江省自然科学基金项目 (PL2024H243); 中国博士后科学基金第 73 批面上项目 (2023M731029); 黑龙江省博士后资助 (面上项目) (LBH-Z22251); 黑龙江省大学生创新训练计划项目 (202410228025); 黑龙江省 2026 年度中医药科研课题项目 (ZHY2026-025)

作者简介: 刘裕康 (2001—), 男, 硕士研究生, 主要从事中药药性理论研究。E-mail: 18745348461@163.com

***通信作者:** 刘树民 (1963—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药药性理论及其功效研究。E-mail: keji-liu@163.com

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是常见的慢性神经退行性疾病, 其临床表现不仅包括静止性震颤、肌强直、运动迟缓及姿势步态障碍等典型运动症状, 还包括嗅觉减退、便秘、睡眠障碍、抑郁焦虑、认知障碍及自主神经功能紊乱等非运动症状^[1-2]。与运动症状相比, 非运动症状常可出现在 PD 前驱期, 并在疾病进展过程中持续加重, 显著影响患者生活质量和疾病负担^[2]。然而, 当前以多巴胺替代为核心的治疗策略可明显改善运动障碍, 但对非运动症状及疾病进展的干预作用有限, 因此更早、更系统地探究 PD 非运动症状发生病理机制变得尤为重要^[1,3]。

α -突触核蛋白 (α -synuclein, α -syn) 异常折叠、聚集与传播是 PD 的重要病理特征^[4]。随着深入研究发现, α -syn 病理不仅可由黑质多巴胺能神经元损伤导致, 还可能通过嗅觉通路、脑干、自主神经系统、边缘系统及皮层网络逐步扩展, 并与氧化应激、神经炎症、蛋白清除障碍、线粒体功能异常及神经递质失衡相互作用, 形成持续放大的病理级联^[4-5]。该过程解释了 PD 非运动症状具有早发性、多样性和系统性特征的原因, 也展示了非运动症状不是运动症状之外的附属表现, 而是 α -syn 病理在不同神经环路中累积和失代偿的临床反映。

刺五加 *Acanthopanax Senticosi Radix et Rhizoma seu Caulis* 为五加科植物刺五加 *A. senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms 的干燥根和根茎或茎, 其来源药物在我国已有一定的制剂基础和临床应用历史, 当前相关研究已突破基础药理研究阶段。根据《中国药典》2025 年版, 以刺五加片、刺五加颗粒、刺五加胶囊及相关复方制剂为代表的刺五加来源药物, 主要围绕益气健脾、补肾安神等功效进行临床应用。其中, 刺五加片作为虚证类非处方中成药, 功能主治为益气健脾、补肾安神, 用于脾肾阳虚所致体虚乏力、食欲不振、腰膝酸痛、失眠多梦; 部分刺五加相关制剂亦用于缓解神经衰弱、体虚乏力、食欲下降及睡眠异常等临床症状。上述适应证或临床应用症状与帕金森病非运动症状中的疲劳、睡眠障碍、情绪异常、食欲及胃肠功能下降等具有一定症状重叠性, 提示刺五加来源药物的既往临床应用经验可作为其干预 PD 非运动症状的临床背景依据。

根据临床疗效相关资料, 刺五加在疲劳、认知、情绪及生活质量等方面已有一定人体研究基础。既

往随机、双盲、安慰剂对照交叉研究显示, 受试者服用刺五加后, 选择性记忆、主观健康感及活动水平较安慰剂组有所改善, 但对注意力改善不明显^[6]。另一项针对使用洋地黄治疗的老年高血压患者的随机双盲研究提示, 刺五加根提取物短期使用后可改善部分健康相关生活质量指标, 尤其是社会功能和心理健康相关维度, 但该效应随疗程延长而减弱^[7]。针对慢性疲劳人群的随机对照研究则显示, 刺五加总体疗效未能在全样本中优于安慰剂, 但在中等程度疲劳或病程较长的亚组中显示出可能获益^[8]。由此可见, 刺五加相关临床证据虽不完全一致, 但其在疲劳、活动能力、主观健康感及部分认知维度等方面的信号, 仍与 PD 非运动症状中的疲劳、认知下降、情绪低落及生活质量受损具有一定对应关系。

PD 非运动症状涉及睡眠障碍、疲劳、抑郁焦虑、认知障碍、自主神经功能紊乱、疼痛及胃肠功能障碍等多个维度, 其临床负担往往不低于运动症状, 并可出现在疾病前驱期或早期阶段。刺五加来源药物既往临床应用所覆盖的失眠多梦、体虚乏力、神经衰弱、食欲下降及整体功能减退等表现, 与 PD 非运动症状中的睡眠、疲劳、情绪、认知及胃肠相关症状存在较高相关性。因此, 本文对刺五加干预 PD 非运动症状研究的综述建立在现有临床应用基础之上, 而非单纯依据基础实验推断。然而, 目前关于刺五加直接用于 PD 非运动症状的临床证据仍较为有限, 现有研究多集中于动物模型、细胞实验及机制探索。基于刺五加来源药物既往临床应用经验及其对睡眠、疲劳、情绪和神经递质调节等相关环节的潜在影响, 本文进一步从 α -syn 异常聚集、蛋白清除障碍、氧化应激、神经炎症、脑-肠轴异常及神经递质环路失衡等方面, 梳理其干预 PD 非运动症状的可能机制, 以期为后续临床疗效评价和转化研究提供理论依据。

1 α -syn 病理级联与 PD 非运动症状机制

α -syn 病理级联是 PD 非运动症状发生发展的核心病理机制。 α -syn 由正常构象转变为异常聚集状态后形成具有神经毒性的寡聚体和原纤维, 并在基因突变、翻译后修饰 (post-translational modifications, PTMs)、蛋白清除障碍及炎症放大等因素作用下持续扩增和传播^[9-10]。其病理沿脑-肠轴、嗅觉通路及中枢神经网络逐步扩展, 导致嗅觉减退、睡眠障碍、情绪异常、认知障碍及自主神经功能紊乱等^[11-12]。因此, 非运动症状本质上是 α -syn

在不同神经环路中累积与功能失代偿的结果,干预应聚焦于抑制其生成与传播、促进清除并调节炎症及代谢环境。

1.1 α -syn 生理构象动态与病理转化的结构基础

α -syn 是一种主要定位于神经元突触前末梢的天然无序蛋白,参与突触囊泡运输、聚集、膜融合及神经递质释放等过程^[10]。生理状态下, α -syn 可通过 N 端重复序列与生物膜结合,并由无序单体转变为富含 α -螺旋的构象,以维持突触囊泡池和突触传递的动态平衡^[13]。其中央疏水结构域非淀粉样组分(non-amyloid component, NAC)具有内在聚集倾向,而 C 端带负电荷区域可提高溶解度并限制异常相互作用^[14],因此二者共同决定了 α -syn 在功能性可塑与病理性易聚集之间的平衡。病理状态下, α -syn 易发生构象异常,由原本的无序或 α -螺旋结构转变为富含 β -折叠的构象,促进其自我聚集并形成寡聚体、原纤维及不溶性纤维沉积。异常修饰可进一步增强其聚集倾向并降低清除效率,使其更易在神经元内累积^[15]。其中央 NAC 区域驱动聚集过程,而 C 端结构功能受损则削弱对异常相互作用的抑制能力,导致蛋白间错误折叠与异常结合增加,最终打破其在功能性与稳定性之间的平衡^[16]。聚集的 α -syn 不仅干扰突触囊泡运输及神经递质释放,还可损害线粒体功能、诱导氧化应激并激活神经炎症反应,进一步加剧神经元损伤与退行性病变。

1.2 病理聚集的驱动机制、细胞稳态失衡与朊病毒样播散

α -syn 的病理聚集是由基因突变、PTMs 与细胞蛋白质质量控制系统失衡共同驱动的复杂病理过程^[17]。因此,理解其驱动机制,不仅有助于解释非运动症状常早于运动症状出现的原因,也有助于揭示不同脑区和不同疾病亚型之间的异质性基础。

在基因层面, A53T 点突变或基因多倍化导致的过表达,可直接降低 α -syn 的聚集阈值;而以 pS129 磷酸化、泛素化和硝化为代表的 PTMs 则进一步调控其构象稳定性与清除效率^[18-19]。已有研究发现,当 α -突触核蛋白基因(synuclein alpha, *SNCA*)突变、基因剂量增加或特定 PTMs 累积后, α -syn 更容易由可溶性单体转入更稳定、更难降解的寡聚体或原纤维状态,而内源性 α -syn 的表达水平是影响其对外源性预成型纤维(preformed fibrils, PFFs)播种敏感性的关键因素,表达水平越高的神经元群体越容易发生病理性聚集^[20-21],这解释了不同脑区

对病理易感性差异的原因。具体而言,某一脑区是否首先出现病理,不仅取决于其是否接触到错误折叠的聚集体,更取决于该区域神经元是否具备足够的底物负荷来支持扩增^[22]。这一点可进一步解释同样暴露于病理种子时,不同神经元群体在播种效率和病理成熟度上具有显著差异的原因。

在细胞稳态层面,自噬-溶酶体途径与泛素-蛋白酶体系统的功能障碍构成了核心诱因。自噬相关基因 7 (autophagy related 7, *Atg7*) 的缺失会导致死骨片 1 (sequestosome 1, p62) 积累并阻碍 α -syn 降解,加速路易体样病理形成^[23];由葡萄糖脑苷脂酶 β 1 (glucosylceramidase beta 1, *GBA1*) 突变引起的葡萄糖脑苷脂酶活性降低所致的溶酶体功能受损,以及蛋白酶体相关因子泛素样蛋白 2 (ubiquitin 2, *UBQLN2*) 功能失调,其表现为不溶性增加及清除磷酸化 α -突触核蛋白(phosphorylated α -synuclein, p- α -syn)能力下降,共同导致异常蛋白沉积^[24]。这些细胞内事件进而触发了朊病毒样的细胞间传播机制,错误折叠的 α -syn 聚集体作为种子从受累神经元释放,通过突触连接或内吞作用被邻近神经元摄取,诱导内源性 α -syn 发生模板化的错误折叠与聚集。动物实验研究证实, PFFs 注射可诱导病理沿特定脑区连接组学模式传播,且这一过程受内源性 *Snca* 基因表达水平及脑-肠轴双向通讯的显著影响^[25],这解释了病理常呈现从肠道神经系统向中枢神经系统蔓延的趋势,并表现出对长轴突、高代谢需求神经元(如嗅球、脑干核团)的选择性脆弱性的原因。

综上, α -syn 病理不仅仅局限于细胞内部,而可通过外泌体释放、内吞摄取和模板化扩增实现朊病毒样的细胞间传播^[26]。研究表明,病理蛋白可沿特定连接组模式蔓延,并与脑-肠轴双向通讯、小胶质细胞活化及区域选择性脆弱性相互耦联,最终形成成核、扩增、传播和炎症放大的正反馈环^[27-28]。

1.3 中枢神经环路功能障碍与睡眠、嗅觉及精神异常的整合机制

随着 α -syn 病理负荷的增加及其向脑干以上结构的蔓延, PD 前驱期逐渐表现出以快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)、嗅觉减退及神经精神症状为核心的中枢非运动症状^[29-30]。研究表明,这些症状非孤立存在,也非仅对应某一脑区的静态受损,而是 α -syn 沿特定神经解剖通路传播后,在环路层面引发

去同步化、调节失衡与代偿失败的结果^[31]。

RBD 是 PD 前驱期最具特异性的生物标志物之一^[32]，其核心机制在于脑干运动抑制环路的功能失守，而非单纯的睡眠结构紊乱。研究显示，在生理状态下，快速眼动睡眠期(rapid eye movement sleep, REM)的肌肉失张力由蓝斑下核/腹外侧被盖区的神经元发出兴奋性投射，进而激活延髓腹侧的抑制性中间神经元所实现^[33]。这些中间神经元随后释放 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)和甘氨酸，对脊髓运动神经元产生强直性抑制，从而导致肌肉瘫痪。研究显示， α -syn 异常聚集选择性沉积于蓝斑下核及延髓巨细胞网状结构等部位，导致相关神经元功能障碍或退变，使 GABA 和甘氨酸的释放减少，抑制性输入减弱，进而引发脊髓运动神经元脱抑制，无法正常启动 REM 期的肌肉抑制机制，表现为多种复杂且可能具有伤害性的肢体动作^[34]。

嗅觉减退是帕金森病前驱期最敏感的标志之一^[35]，其病理基础与 α -syn 病理早期侵袭嗅觉传导环路密切相关。研究表明，当 α -syn 由可溶性单体转变为具有膜亲和性的异常寡聚体后，可优先富集于突触前末梢膜及囊泡膜表面，通过插入脂质双层改变膜曲率、膜流动性及局部微区结构，并进一步干扰囊泡关联膜蛋白 2 (vesicle associated membrane protein 2, VAMP2)、突触体关联蛋白 25 (synaptosomal-associated protein 25, SNAP25) 等可溶性 *N*-乙基马来酰亚胺敏感因子附着蛋白受体(soluble *N*-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor, SNARE) 相关组分的正常装配，抑制囊泡对接、锚定与膜融合过程，最终导致神经递质(尤其是谷氨酸)的释放概率下降、胞吞及囊泡再循环速率减慢，并引发短时程突触可塑性异常^[13,36]。对于高度依赖快速输入放大的嗅球而言，这种突触前释放障碍首先破坏的正是气味信息由外周输入向中枢输出转换的第一道环节，使嗅觉信号尚未形成稳定表征前即发生衰减。嗅觉编码高度依赖二尖瓣细胞/簇状细胞与颗粒细胞等 GABA 能中间神经元之间构成的反馈与侧向抑制回路^[37-38]。 α -syn 异常聚集一方面通过突触前损害减少抑制性神经元的 GABA 释放，另一方面又可在突触后层面干扰 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸(*N*-methyl-*D*-aspartate, NMDA)受体稳定性及 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异恶唑丙酸(α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid, AMPA)受体循环，导致兴奋/抑制比值失衡，削弱

侧抑制强度与网络去相关能力。其直接后果为嗅球对相近气味模式的分离能力下降，使得不同气味诱发的神经活动图谱重叠增加、编码边界模糊^[39-40]。这说明早期嗅觉异常更多地表现为编码精度下降，而非感觉输入完全丧失。

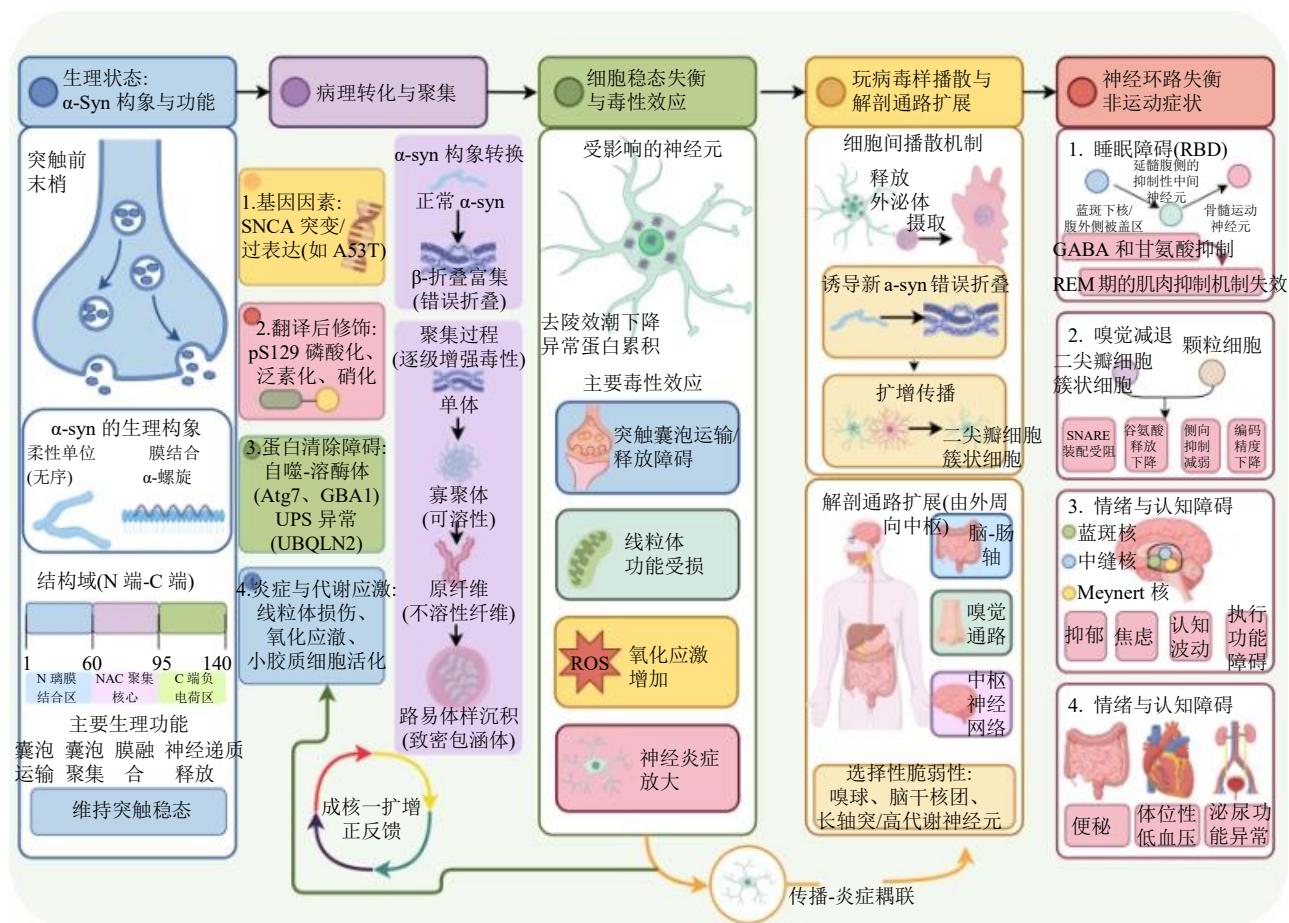
抑郁、焦虑、认知波动及执行功能障碍等神经精神症状反映了 α -syn 病理对上行神经调节系统的广泛累及^[41]。现有研究提示，抑郁和焦虑的发生机制不仅涉及边缘系统相关脑区的结构与功能异常，还可能与蓝斑核去甲肾上腺素能系统和中缝核 5-羟色胺能系统的退行性改变密切相关^[42-43]。二者共同维持情绪稳定性、警觉水平、压力反应及行为抑制，一旦发生 α -syn 相关功能衰退，前额叶边缘系统之间的神经递质调节平衡便会被打破，导致情绪调控阈值下降、负性情绪易化及应激适应能力受损。与此同时，基底前脑 Meynert 核胆碱能神经元在疾病早期即可能受到累及，该核团为大脑皮层胆碱能输入的主要来源，对维持注意、工作记忆和执行功能至关重要^[44-45]。胆碱能系统的退化导致皮层(特别是前额叶和颞顶联合区)神经调节失衡，从而引起认知灵活性与计划、组织能力的下降，以及注意力的波动^[46]。因而，抑郁、焦虑、认知波动和执行障碍是上行单胺能与胆碱能系统整体失配的不同临床表现，而非彼此独立的并发症。

综上所述，PD 前驱期的非运动症状并非若干独立症状的偶然集合，而是 α -syn 病理在特定神经解剖通路中渐进式传播的临床映射，如图 1 所示。

2 刺五加调节 α -syn 病理相关微环境的潜在作用

刺五加具有益气健脾、补肾安神等传统功效^[47]，现代药理研究提示，刺五加包含刺五加苷、紫丁香苷、异嗪皮啶、多糖、黄酮、三萜皂苷及有机酸等多类活性成分^[48]，具有抗氧化、抗炎、调节免疫、改善神经递质代谢和保护神经元等作用^[47]。PD 非运动症状是由 α -syn 病理传播、蛋白稳态破坏、氧化应激、神经炎症、代谢障碍及神经调节环路失衡共同塑造的复杂临床表型，具有多维病理机制，这恰与刺五加多成分、多靶点作用的药理特征具有一致性。

因此，在讨论刺五加干预 PD 非运动症状时，不宜仅将其概括为一般性抗氧化或神经保护作用，而应将其置于 α -syn 病理级联框架中加以分析。一方面观察其能否减少 α -syn 异常聚集和传播，另一方面评价其是否能够改善蛋白稳态、炎症微环境、

图 1 α -syn 病理级联驱动的机制图Fig. 1 Mechanism map of α -syn pathological cascade drive

神经递质平衡及相关脑区环路功能，以此形成从分子病理到环路调节、再到症状改善的完整证据链。

2.1 刺五加通过改善病理微环境间接降低 α -syn 聚集压力

刺五加对 α -syn 异常聚集的干预主要通过调节其上游病理微环境实现，而非直接作用于 α -syn 纤维化过程。刘树民团队^[49]研究发现，刺五加中的刺五加苷及异欧前胡素等可激活核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2) 信号通路，促进其核转位并上调下游抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 相关基因的表达，包括超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶 (Catalase, CAT) 及血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 等，从而增强细胞对 ROS 的清除能力。刺五加还可改善线粒体功能，通过稳定线粒体膜电位、优化电子传递链效率，减少电子泄漏，进而降低超氧阴离子

的产生，从源头抑制活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成。刺五加还可通过抑制核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路，降低诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS) 的表达，减少一氧化氮 (nitric oxide, NO) 生成，进而抑制 NO 与超氧阴离子反应形成过氧亚硝酸盐 (peroxynitrite, ONOO⁻)，有效降低活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 水平。此外，研究发现，刺五加提取物可以通过抑制核因子 κ B 抑制蛋白 α (nuclear factor kappa-B inhibitor alpha, I κ B α) 磷酸化及 NF- κ B p65 核转位，从而下调肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、IL-6 及 iNOS 的表达并减少 NO 生成^[49]。研究发现，刺五加还可通过调节脂质代谢、降低脂质过氧化并维持细胞膜流动性，从而改善神经元膜稳态， α -syn 的构象状态及聚集行为与膜脂组成、膜曲率及膜流动性密切相关，氧化脂质环境可促进其由 α -螺旋向 β -折叠转变并加

速寡聚化过程^[49-50]。基于此推测，刺五加可能通过降低氧化/硝化应激和炎症介质水平，减轻氧化修饰、硝化修饰及炎症微环境对 α -syn 构象稳定性的破坏，从而间接降低其异常聚集压力；可能通过调节膜脂稳态间接影响 α -syn 与突触膜之间的异常相互作用，从而降低其寡聚化及纤维化倾向；还可能通过抑制炎症因子释放，间接削弱炎症微环境对 α -syn 聚集与传播的驱动效应。然而，其药效成分是否直接结合 α -syn 单体、寡聚体或原纤维，并阻断其成核、延伸或纤维成熟，仍需进一步证实。

综上所述，刺五加可通过通过减轻氧化应激、炎症及膜异常等多途径，改善上游病理微环境，间接抑制 α -syn 异常聚集：其一，可激活 Nrf2 通路，增强抗氧化能力、改善线粒体功能和降低 ROS 生成；其二，可抑制 NF- κ B/iNOS 通路，从而减少 RNS 及炎症因子释放；其三，可调节脂质代谢与膜流动性，维持膜稳态。刺五加主要化学成分干预 PD 相关 α -syn 病理级联的环节见表 1，不同活性成分作用机制对比见表 2。

2.2 刺五加促进异常蛋白清除与改善细胞稳态的作用

刺五加可通过多通路协同调控蛋白稳态网络与神经细胞内环境，促进异常 α -syn 清除并减轻神经退行性损伤^[49-51]。研究表明， α -syn 的清除依赖自噬-溶酶体途径、泛素-蛋白酶体系统及分子伴侣系统的协同调控，当该调控网络失衡时，异常 α -syn 更易积累并形成聚集体^[52]。研究表明，刺五加提取物

可通过抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1/核糖体蛋白 S6 激酶（mammalian target of rapamycin complex 1/ribosomal protein S6 kinase 1, mTORC1/S6K）信号活性诱导自噬，并可能通过调控哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合物 1/核糖体蛋白 S6 激酶 1（mammalian target of rapamycin complex 1/ribosomal protein S6 kinase 1 signaling axis, AMPK/mTOR）信号轴，促进自噬流增强^[53]。刺五加的抗氧化及抗炎作用还有助于维持蛋白酶体及溶酶体功能完整性，防止蛋白降解系统受损。已有研究表明，刺五加通过激活 Nrf2 抗氧化通路并抑制 NF- κ B/iNOS 炎症信号，可降低 ROS、NO 及 ONOO⁻水平，从而减轻氧化及硝化应激对蛋白降解系统的损伤^[49]。因此，刺五加可能通过诱导自噬增强、激活抗氧化通路并抑制炎症信号，改善异常蛋白清除所依赖的细胞内环境，从而有助于促进异常蛋白降解，并维持 α -syn 清除相关蛋白稳态网络的功能完整性。

研究表明，刺五加提取物还减少 α -syn 转基因 PD 模型小鼠脑内 α -syn 沉积，增强酪氨酸羟化酶活性，并改善多巴胺、乙酰胆碱、GABA 等神经递质代谢；此外，其活性成分紫丁香苷可通过微小 RNA-34a（microRNA-34a, miR-34a）/沉默信息调节因子 1（sirtuin 1, SIRT1）/Beclin-1 蛋白（beclin-1）轴激活自噬，从而促进异常蛋白清除并减轻神经元损伤^[53]。在 6-羟基多巴胺（6-hydroxydopamine, 6-OHDA）诱导的 SH-SY5Y 细胞及秀丽隐杆线虫 PD 模型^[53]中，紫丁香苷可下调 miR-34a 表达，解除其对 SIRT1 的

表 1 刺五加化学成分干预帕金森病相关 α -syn 病理级联的主要环节
Table 1 Main link of *Acanthopanax Senticosi Radix et Rhizoma seu Caulis* chemical composition intervention in Parkinson's disease related α -syn pathological cascade

化学成分	干预节点	主要观察指标	刺五加作用机制	潜在关联症状
刺五加苷、异欧前胡素 ^[68]	α -syn 构象与聚集	α -syn $\downarrow$ 、pS129- α -syn $\downarrow$	降低氧化应激与炎症，间接减少聚集驱动力	嗅觉、睡眠、认知、胃肠功能可能改善
紫丁香苷 ^[53]	蛋白稳态与自噬	SIRT1 $\uparrow$ 、Beclin-1 $\uparrow$ 、LC3 $\uparrow$ 、p62 $\downarrow$	激活自噬相关通路，促进异常蛋白清除	可能改善认知减退、疲劳、睡眠障碍
刺五加叶三萜皂苷、神经炎症新分离皂苷 ^[60]		TNF- α $\downarrow$ 、IL-1 β $\downarrow$ 、IL-6 $\downarrow$ 、NO $\downarrow$ 、NLRP3 $\downarrow$	抑制小胶质细胞炎症反应，减少 NO 及促炎因子释放	可能改善抑郁、焦虑、睡眠障碍、疼痛和认知炎症相关症状
刺五加苷、异欧前胡素、多酚类 ^[49]	氧化应激与代谢	GSH $\uparrow$ 、ROS $\downarrow$ 、线粒体功能 $\uparrow$	增强抗氧化，改善代谢微环境	可能改善抑郁、焦虑、睡眠障碍、认知障碍、疲劳
刺五加提取物 ^[59]	神经递质与环路	DA $\uparrow$ 、5-HT $\uparrow$ 、NE $\uparrow$ 、GABA $\uparrow$ 、ACh $\uparrow$ 、BDNF $\uparrow$	调节递质平衡，改善突触环路功能	可能改善抑郁、焦虑、睡眠障碍、认知障碍、疲劳
刺五加多糖、皂苷 ^[54]	脑-肠轴与外周病理	肠屏障蛋白 $\uparrow$ 、肠道炎症 $\downarrow$	改善肠道炎症与屏障，调节外周病理微环境	便秘、胃肠动力异常、炎症相关疲劳、情绪和睡眠症状可能改善

表 2 刺五加不同活性成分干预 PD 相关 α -syn 病理级联的作用机制对比
Table 2 Comparison of mechanism of different active components of *Acanthopanax Senticosi Radix et Rhizoma seu Caulis* in intervening PD-related α -syn pathological cascades

活性成分	主要实验模型研究类型	主要作用靶点/信号通路	证据强度	作用部位
刺五加苷类 ^[69]	PD 相关动物模型; 网络药理和组学分析	Nrf2-ARE、NF- κ B/iNOS、线粒体功能、氧化/硝化应激通路	体内及机制推断证据为主	具有一定中枢作用潜力
紫丁香苷 ^[53]	6-OHDA 诱导 SH-SY5Y 细胞模型; 秀丽隐杆线虫 PD 模型	miR-34a/SIRT1/Beclin-1 轴; 自噬-溶酶体通路	体外及低等动物模型证据较明确; 哺乳动物体内及临床证据不足	具有一定中枢作用潜力
刺五加叶三萜皂苷、新分离皂苷 ^[70]	LPS 诱导 BV2 小胶质细胞炎症模型	小胶质细胞炎症反应、NO 生成、NF- κ B/NLRP3 相关炎症通路	体外细胞证据较明确; 体内和临床证据不足	作用于外周免疫炎症或脑内胶质炎症的间接调节
刺五加提取物 ^[59]	α -syn 转基因 PD 模型小鼠; 空间代谢组学研究	神经递质代谢网络、TH、多巴胺代谢通路、氧化应激及炎症相关通路	体内证据较强; 临床证据不足	具有一定中枢作用
刺五加多糖 ^[54]	PD 相关动物模型	肠道菌群、肠屏障、谷胱甘肽代谢、脂质代谢、外周免疫炎症通路	体内脑-肠轴相关证据为主; 直接抗 α -syn 证据不足	作用于肠道及外周免疫微环境

抑制作用, 进而促进 Beclin-1 去乙酰化并恢复其活性, 使得自噬体形成及自噬流功能增强, 有助于异常 α -syn 的清除, 从而减少 α -syn 积累并抑制神经元凋亡。此外, 刺五加还可通过调节谷胱甘肽代谢、改善鞘脂代谢异常、降低 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子水平, 减轻氧化应激和小胶质细胞过度活化, 从而削弱恶性循环。研究表明, 刺五加能够激活 Nrf2 相关抗氧化通路, 促进谷胱甘肽 (glutathione, GSH) 合成并提高血红素加氧酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 等抗氧化因子表达, 从而降低 ROS 及脂质过氧化水平; 此外, 其可调节神经鞘脂代谢相关酶的表达, 减少神经酰胺等促炎脂质积累并恢复膜脂稳态。同时, 由于神经酰胺及 NF- κ B 信号与小胶质细胞过度活化密切相关, 刺五加还可通过抑制 NF- κ B 核转位, 降低 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子释放, 从而减轻氧化应激及小胶质细胞介导的神经炎症反应^[54-55]。

综上, 刺五加可通过同时作用于 α -syn 聚集启动、异常蛋白清除、炎症放大和神经递质稳态等多个关键环节, 发挥促进异常蛋白清除与改善细胞稳态作用。其多成分、多靶点和网络调控特征, 与 α -syn 病理级联的复杂性具有较高契合度。

2.3 刺五加调节神经递质与中枢环路功能的机制

研究表明, 刺五加可调节多种与睡眠-觉醒相关的神经递质系统, 包括 5-羟色胺 (5-

hydroxytryptamine, 5-HT)、 γ -氨基丁酸 (gamma-aminobutyric acid, GABA)、多巴胺 (dopamine, DA)、去甲肾上腺素 (noradrenaline, NE) 及胆碱能系统, 从而改善睡眠节律紊乱及相关神经行为异常^[56]。在持续光照及睡眠剥夺动物模型^[57]中, 刺五加可提高脑内 GABA 和 5-HT 水平, 并降低异常兴奋状态下的 DA 和 NE 活性, 从而恢复兴奋性与抑制性神经递质之间的动态平衡。此外, 鉴于 RBD 的发生与脑干 REM 睡眠调控网络中 GABA 能、5-HT 能及去甲肾上腺素能系统失衡密切相关, 刺五加对上述递质系统的调节作用提示其可能对 RBD 相关脑干环路失衡具有潜在干预价值^[58]。

研究显示, 刺五加可激活 Nrf2-ARE 通路并提高 HO-1 等抗氧化因子表达, 从而降低 ROS 及脂质过氧化水平, 也可抑制 NF- κ B 信号通路及小胶质细胞过度活化, 减少 TNF- α 、IL-6 及 NO 等炎症介质释放^[54], 进而可削弱 α -syn 异常聚集及传播所依赖的炎症放大环境。刺五加对上述递质系统的调节作用, 可改善 RBD 相关脑干环路的功能失衡, 并对睡眠障碍、认知障碍及情绪异常等非运动症状产生潜在干预价值。此外, 刺五加可能通过改善炎症微环境, 间接减轻 α -syn 病理扩增的上游驱动因素。然而, 目前关于其能否直接影响 α -syn 构象转化、纤维化形成及跨细胞传播, 仍缺乏充分的直接证据, 相关机制尚需进一步验证。

刘树民团队^[59]通过空间代谢组研究发现,刺五加能够提高纹状体和皮层中 3-甲氧基酪胺(3-methoxytyramine, 3-MT)、黑质致密部乙酰胆碱(acetylcholine, Ach)和海马 GABA 水平,并降低海马、皮层及纹状体中的 5-羟吲哚乙酸(5-hydroxyindoleacetic acid, 5-HIAA)水平,同时增强酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)活性并减少 α -syn 沉积。行为相关性分析进一步提示,黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SNc)可能是刺五加改善 PD 行为障碍的关键脑区。该研究表明,刺五加可能通过重构多脑区神经递质网络及基底节相关环路功能而非调节单一递质,改善 PD 相关神经功能障碍。

另有研究采用 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞炎症模型,对从刺五加叶中分离得到的若干新的三萜皂苷类化合物进行了 NO 生成抑制活性评估,结果显示这些新皂苷显著降低了 NO 释放,提示刺五加叶中的三萜皂苷具有明显的抗神经炎症效应^[60]。由于过度激活的小胶质细胞可释放大量的 NO 及其他促炎介质并促进氧化应激,上述结果为刺五加通过抗炎作用干预 α -syn 相关神经炎症放大过程提供了新的化学和细胞机制依据。

此外,刺五加与疲劳、疼痛及自主神经功能紊乱等非运动症状的改善之间,也存在一定理论关联^[61]。PD 相关疲劳的发生与线粒体能量代谢障碍、慢性炎症、睡眠紊乱及单胺能递质失衡有关^[62];疼痛症状则可能涉及外周炎症敏化、脊髓痛觉传导增强及中枢下行抑制系统功能减弱^[61];自主神经功能紊乱则与脑干自主神经核团、外周交感及副交感神经系统受累密切相关^[63]。刺五加具有抗疲劳、抗氧化、抗炎和神经递质调节作用的药理特点,可通过改善能量代谢、减少炎症介质释放、调节 5-HT、NE、DA、GABA 及 Ach 等递质网络,间接影响上述非运动症状相关病理过程^[64]。

综上,刺五加可通过递质调节、抗炎抗氧化、蛋白病理抑制和环路功能恢复的多层次协同作用,改善 PD 相关环路障碍。

2.4 刺五加调节脑-肠轴与外周非运动症状的潜在机制

除中枢神经环路损伤外,脑-肠轴异常也是 PD 非运动症状的重要病理基础。便秘和胃肠动力障碍常在 PD 前驱期出现,其发生与肠神经系统 α -syn 沉积、肠道炎症、菌群结构改变、肠屏障功能下降及

迷走神经相关传播通路异常密切相关^[65]。已有研究表明, α -syn 病理在肠神经系统内的局部累积可影响肠道运动调节和神经递质释放;同时,肠道菌群失衡及其代谢产物异常可进一步放大局部炎症和氧化应激反应,导致外周病理微环境持续失衡^[66]。基于此可推测,肠道炎症、屏障损伤及菌群代谢异常可能通过影响外周 α -syn 沉积和脑-肠双向通讯,参与 PD 非运动症状的发生与进展。

已有研究显示,刺五加可改善 PD 模型中肠道菌群结构和代谢紊乱,调节谷胱甘肽代谢、脂质代谢及炎症相关通路,从而减轻肠道炎症和氧化应激状态^[65]。其多糖、皂苷及苷类成分可能通过改善肠屏障功能、减少促炎因子释放、调节菌群代谢和增强抗氧化能力,改善 α -syn 病理扩增所依赖的外周微环境^[67]。由于肠道炎症和屏障损伤可促进外周 α -syn 异常沉积并影响脑-肠双向通讯,刺五加对肠道稳态的调节可能间接减轻便秘、胃肠动力异常及炎症相关疲劳等非运动症状。

因此,对刺五加干预 PD 非运动症状的研究不应仅限于脑内多巴胺能或非多巴胺能递质系统,还应重视其对肠道菌群、肠屏障、肠神经系统及外周免疫炎症状态的调节作用。

2.5 刺五加多靶点协同干预 α -syn 病理级联的网络机制

需要指出的是,刺五加干预 α -syn 病理级联的证据层级并不一致,现有较直接证据主要来自动物研究。其中,对 α -syn 转基因模型^[59]的研究显示刺五加提取物可减少脑内 α -syn 沉积,改善 TH 活性,并调节 DA、ACh、GABA 等神经递质水平。相比之下,刺五加抑制 α -syn 构象转化、纤维化形成及跨细胞传播的证据仍主要停留于机制推断层面,相关依据包括其抗氧化、抗炎、改善线粒体功能、调节膜脂代谢及促进自噬清除等作用^[49]。因此,除已被证实直接阻断 α -syn 纤维化过程的作用以外,刺五加对 α -syn 病理级联的影响更宜被界定为一种病理网络调节效应——通过重塑氧化应激、神经炎症、线粒体功能、膜脂稳态及自噬-溶酶体清除等 α -syn 稳态相关微环境,间接降低 α -syn 异常聚集与传播压力。基于此,刺五加在 PD 中的潜在治疗价值应更多理解为多成分驱动的系统性调节,而非单一抗 α -syn 聚集作用。已有研究发现,刺五加提取物可改善 α -syn 转基因 PD 模型小鼠的行为缺陷,干扰 α -syn 积累,并提高黑质酪氨酸羟化酶活性;其

活性成分紫丁香苷可通过 miR-34a/SIRT1/Beclin-1 信号轴激活自噬, 减少 α -syn 积累并抑制神经元凋亡[49,53-54]。同时, 刺五加还可能通过抗氧化、抗炎、调节神经递质代谢、改善溶酶体功能和影响肠道菌群等途径, 改善 α -syn 病理扩增所依赖的炎症与代谢微环境。刺五加的多靶点优势恰好可嵌入这一网络——既可通过抗氧化、抗炎作用减少诱导 α -syn 错误折叠的上游压力, 又可通过自噬激活和溶酶体功

能保护促进异常蛋白清除。

综上所述, 刺五加并非作为单一抗 PD 药物发挥作用, 而是 α -syn 病理级联协同干预网络中的多靶点调节剂, 可同时作用于多个环节: 一方面降低 α -syn 异常积累和聚集压力, 另一方面通过增强自噬清除、抑制氧化应激和神经炎症、调节神经递质及代谢网络, 改善 PD 病理进展所依赖的系统性失衡状态见图 2。

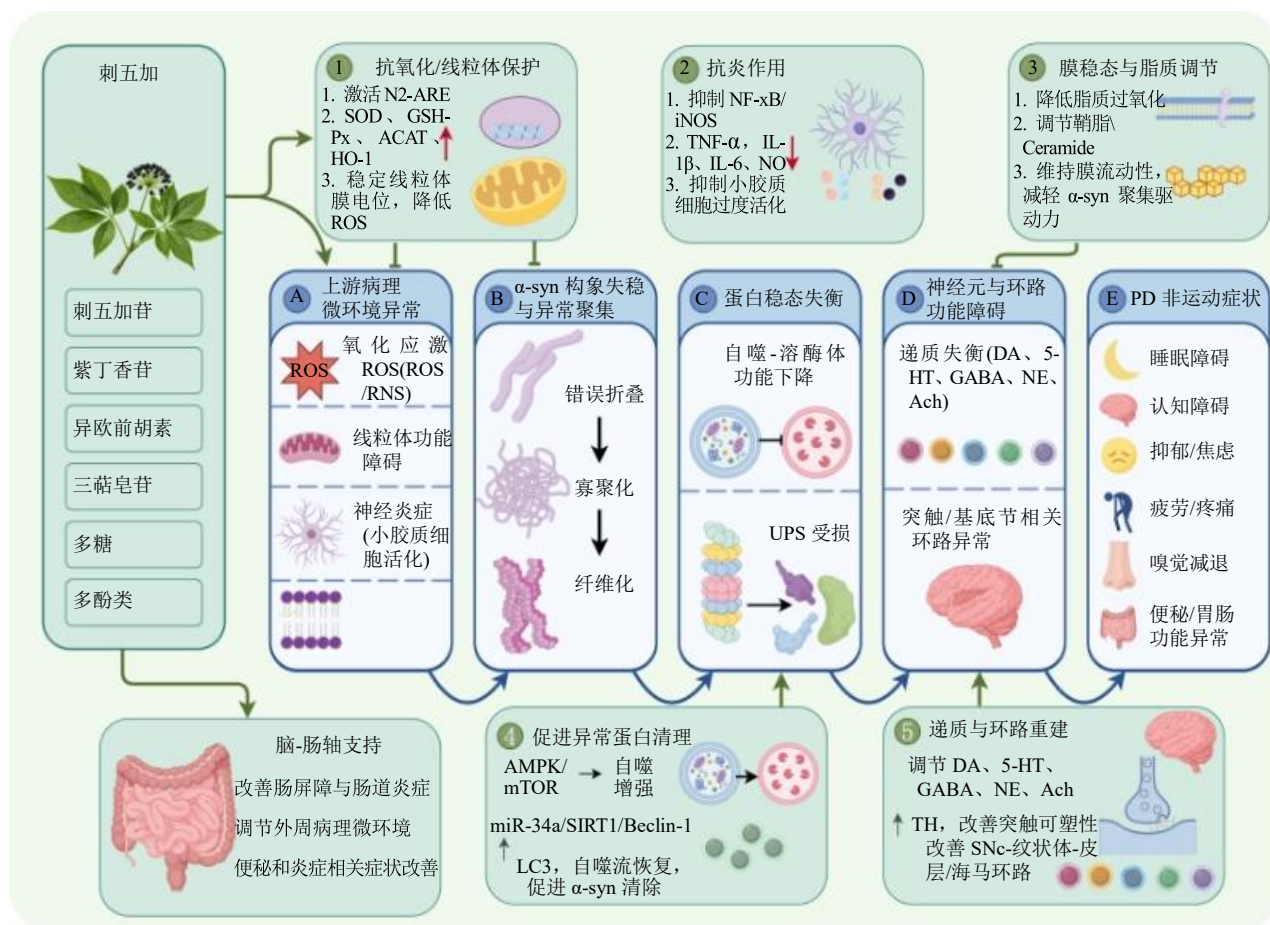


图 2 刺五加多靶点协同干预 α -syn 病理级联的机制

Fig. 2 Mechanism diagram of multi-target synergistic intervention of α -syn pathological cascade of *Acanthopanax Senticosi Radix et Rhizoma seu Caulis*

3 结语与展望

α -syn 异常折叠、聚集及其朊病毒样传播, 是 PD 非运动症状发生与进展的重要病理基础。其病理过程并非局限于黑质多巴胺能神经元损伤, 而是可沿嗅觉通路、脑干、自主神经系统、边缘系统及皮层网络逐步扩展, 进而引发嗅觉减退、RBD、便秘、情绪障碍及认知损害等多维度非运动症状。因此, 非运动症状应被理解为 α -syn 病理在不同神经环路中累积、传播和失代偿的综合表现, 而非帕金森病

运动症状之外的附属表现。

刺五加作为具有多成分、多靶点和多通路调节特点的中药, 在抑制 α -syn 异常积累、改善蛋白稳态、减轻氧化应激、抑制神经炎症及调节神经递质代谢等方面显示出一定潜力。其作用特点与 α -syn 病理级联的复杂性具有较高契合度, 为 PD 非运动症状的综合干预提供了新的研究思路。

然而, 目前刺五加相关研究证据尚不完善, 其有效成分、关键靶点、作用时序及临床转化价值仍

需进一步验证。主要包括以下局限：第一，刺五加干预 PD 非运动症状的研究多集中于细胞实验和动物模型，缺乏严格设计的随机对照临床试验，尚不能证明其对 PD 患者非运动症状具有明确疗效。第二，已有研究倾向于证明其抗炎、抗氧化和神经保护效应，而对 α -syn 构象、种子活性和跨细胞传播的直接证据不足。第三，不同研究所使用的刺五加提取物、活性成分、剂量、给药周期和模型类型差异较大，导致结果之间可比性有限。第四，非运动症状本身具有异质性，临床量表易受情绪、药物和共病影响，因此需要更客观的生物标志物和数字化监测工具进行辅助评价。

后续研究可按照成分确认、靶点验证、动物模

型验证、药动学与安全性评价、临床探索及临床验证的路径推进如图 3 所示。基础阶段重点验证刺五加不同成分是否影响 α -syn 聚集、丝氨酸 129 位点磷酸化 α -突触核蛋白 (phosphorylated α -syn at serine 129, pS129- α -syn)、种子活性和自噬清除；动物阶段可结合预成型纤维 (preformed fibrils, PFF)、 α -syn 转基因和脑-肠轴模型，进行非运动症状相关行为学及病理指标评价；临床阶段可优先选择疲劳、睡眠障碍、便秘、嗅觉减退和情绪异常等症状维度，结合帕金森病非运动症状量表 (non-motor symptoms scale, NMSS)、RBD 量表、嗅觉测试、肠道功能评分、皮肤或胃肠组织 p- α -syn 检测及 α -syn 种子扩增检测等实施复合终点评估。

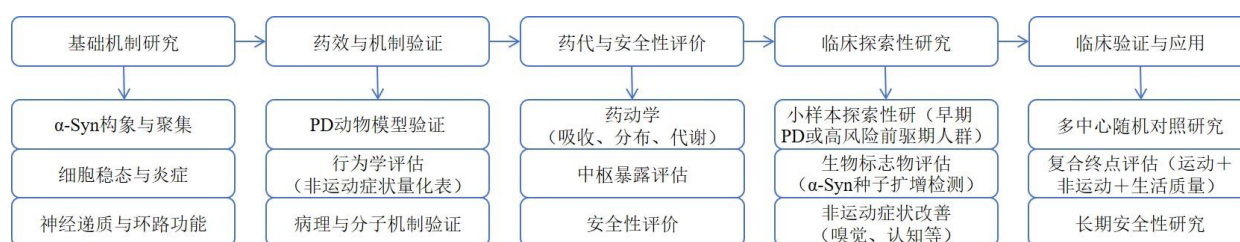


图 3 从基础到临床的研究路径图

Fig. 3 From basic to clinical research path

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bloem B R, Okun M S, Klein C. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397(10291): 2284-2303.
- [2] Morimoto R, Iijima M, Okuma Y, *et al.* Associations between non-motor symptoms and patient characteristics in Parkinson's disease: A multicenter cross-sectional study [J]. *Front Aging Neurosci*, 2023, 15: 1252596.
- [3] Pringsheim T, Day G S, Smith D B, *et al.* Dopaminergic therapy for motor symptoms in early Parkinson disease practice guideline summary: A report of the AAN guideline subcommittee [J]. *Neurology*, 2021, 97(20): 942-957.
- [4] Ruf W P, Meirelles J L, Danzer K M. Spreading of alpha-synuclein between different cell types [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 436: 114059.
- [5] La Vitola P, Szegő E M, Pinto-Costa R, *et al.* Mitochondrial oxidant stress promotes α -synuclein aggregation and spreading in mice with mutated glucocerebrosidase [J]. *npj Park Dis*, 2024, 10: 233.
- [6] Davydov M, Krikorian A D. *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim. (Araliaceae) as an adaptogen:

A closer look [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 72(3): 345-393.

- [7] Cicero A F G, Derosa G, Brillante R, *et al.* Effects of Siberian ginseng (*Eleutherococcus senticosus* Maxim.) on elderly quality of life: A randomized clinical trial [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2004, 38: 69-73.
- [8] Hartz A J, Bentler S, Noyes R, *et al.* Randomized controlled trial of Siberian ginseng for chronic fatigue [J]. *Psychol Med*, 2004, 34(1): 51-61.
- [9] Mahul-Mellier A L, Bartscher J, Maharjan N, *et al.* The process of Lewy body formation, rather than simply α -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(9): 4971-4982.
- [10] Calabresi P, Mechelli A, Natale G, *et al.* Alpha-synuclein in Parkinson's disease and other synucleinopathies: From overt neurodegeneration back to early synaptic dysfunction [J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(3): 176.
- [11] Wang Q, Luo Y Q, Ray Chaudhuri K, *et al.* The role of gut dysbiosis in Parkinson's disease: Mechanistic insights and therapeutic options [J]. *Brain*, 2021, 144(9): 2571-2593.
- [12] Takahashi R, Yamakado H, Uemura N, *et al.* The gut-brain axis based on α -synuclein propagation: Clinical,

- neuropathological, and experimental evidence [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(9): 3994.
- [13] Sharma M, Burré J. α -Synuclein in synaptic function and dysfunction [J]. *Trends Neurosci*, 2023, 46(2): 153-166.
- [14] Stephens A D, Zacharopoulou M, Moons R, *et al.* Extent of N-terminus exposure of monomeric α -synuclein determines its aggregation propensity [J]. *Nat Commun*, 2020, 11: 2820.
- [15] Vidović M, Rikalovic M G. Alpha-synuclein aggregation pathway in Parkinson's disease: Current status and novel therapeutic approaches [J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1732.
- [16] Surguchov A, Surguchev A. Synucleins: New data on misfolding, aggregation and role in diseases [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3241.
- [17] Yoo H, Lee J, Kim B, *et al.* Role of post-translational modifications on the α -synuclein aggregation-related pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *BMB Rep*, 2022, 55(7): 323-335.
- [18] Canevar J B, Soares E S, de Avelar N C P, *et al.* Targeting α -synuclein post-translational modifications in Parkinson's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 439: 114204.
- [19] Brembati V, Faustini G, Longhena F, *et al.* Alpha synuclein post translational modifications: Potential targets for Parkinson's disease therapy? [J]. *Front Mol Neurosci*, 2023, 16: 1197853.
- [20] Zhang S J, Zhu R W, Pan B Y, *et al.* Post-translational modifications of soluble α -synuclein regulate the amplification of pathological α -synuclein [J]. *Nat Neurosci*, 2023, 26(2): 213-225.
- [21] Vasili E, Dominguez-Mejide A, Flores-León M, *et al.* Endogenous levels of α -synuclein modulate seeding and aggregation in cultured cells [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(2): 1273-1284.
- [22] Peng C, Gathagan R J, Covell D J, *et al.* Cellular milieu imparts distinct pathological α -synuclein strains in α -synucleinopathies [J]. *Nature*, 2018, 557(7706): 558-563.
- [23] Sato S, Uchihara T, Fukuda T, *et al.* Loss of autophagy in dopaminergic neurons causes Lewy pathology and motor dysfunction in aged mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 2813.
- [24] Zheng W, Fan D S. Glucocerebrosidase mutations cause mitochondrial and lysosomal dysfunction in Parkinson's disease: Pathogenesis and therapeutic implications [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 851135.
- [25] Kim S, Kwon S H, Kam T I, *et al.* Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2019, 103(4): 627-641.
- [26] Wu S J, Schekman R W. Intercellular transmission of α -synuclein [J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1470171.
- [27] Schmitt V, Masanetz R K, Weidenfeller M, *et al.* Gut-to-brain spreading of pathology in synucleinopathies: A focus on molecular signalling mediators [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 452: 114574.
- [28] Henderson M X, Cornblath E J, Darwich A, *et al.* Spread of α -synuclein pathology through the brain connectome is modulated by selective vulnerability and predicted by network analysis [J]. *Nat Neurosci*, 2019, 22(8): 1248-1257.
- [29] Mazzotta G M, Conte C. Alpha synuclein toxicity and non-motor Parkinson's [J]. *Cells*, 2024, 13(15): 1265.
- [30] Grass L, Grimaldi S, Damier P. Prodromal Parkinson's disease [J]. *Rev Neurol*, 2025, 181(9): 863-880.
- [31] Stefani A, Antelmi E, Arnaldi D, *et al.* From mechanisms to future therapy: A synopsis of isolated REM sleep behavior disorder as early synuclein-related disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2025, 20(1): 19.
- [32] Sobreira-Neto M A, Stelzer F G, Gitaí L L G, *et al.* REM sleep behavior disorder: Update on diagnosis and management [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2023, 81(12): 1179-1194.
- [33] Vetrivelan R, Bandaru S S. Neural control of REM sleep and motor Atonia: Current perspectives [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2023, 23(12): 907-923.
- [34] Yuan T Y, Zuo Z T, Xu J G. Neuroanatomical localization of rapid eye movement sleep behavior disorder in human brain using lesion network mapping [J]. *Korean J Radiol*, 2023, 24(3): 247-258.
- [35] Uemura N, Ueda J, Yoshihara T, *et al.* α -synuclein spread from olfactory bulb causes hyposmia, anxiety, and memory loss in BAC-SNCA mice [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(9): 2036-2047.
- [36] Gao V, Briano J A, Komer L E, *et al.* Functional and pathological effects of α -synuclein on synaptic SNARE complexes [J]. *J Mol Biol*, 2023, 435(1): 167714.
- [37] Moran A K, Eiting T P, Wachowiak M. Circuit contributions to sensory-driven glutamatergic drive of olfactory bulb mitral and tufted cells during odorant inhalation [J]. *Front Neural Circuits*, 2021, 15: 779056.
- [38] Egger V, Kuner T. Olfactory bulb granule cells: Specialized to link coactive glomerular columns for percept generation and discrimination of odors [J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 383(1): 495-506.
- [39] Abraham J N, Rawat D, Srikanth P, *et al.* Alpha-synuclein pathology and Parkinson's disease-related olfactory

- dysfunctions: An update on preclinical models and therapeutic approaches [J]. *Mamm Genome*, 2025, 36(2): 444-464.
- [40] Abraham N M, Egger V, Shimshek D R, *et al.* Synaptic inhibition in the olfactory bulb accelerates odor discrimination in mice [J]. *Neuron*, 2010, 65(3): 399-411.
- [41] Macías-García P, Rashid-López R, Cruz-Gómez Á J, *et al.* Neuropsychiatric symptoms in clinically defined Parkinson's disease: An updated review of literature [J]. *Behav Neurol*, 2022, 2022(1): 1213393.
- [42] Sampaio T B, Schamne M G, Santos J R, *et al.* Exploring Parkinson's disease-associated depression: Role of inflammation on the noradrenergic and serotonergic pathways [J]. *Brain Sci*, 2024, 14(1): 100.
- [43] Miquel-Rio L, Alarcón-Arís D, Torres-López M, *et al.* Human α -synuclein overexpression in mouse serotonin neurons triggers a depressive-like phenotype. Rescue by oligonucleotide therapy [J]. *Transl Psychiatry*, 2022, 12: 79.
- [44] Crowley S J, Kanel P, Roytman S, *et al.* Basal forebrain integrity, cholinergic innervation and cognition in idiopathic Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2024, 147(5): 1799-1808.
- [45] Jiao L W, Kang H C, Geng Y M, *et al.* The role of the nucleus basalis of Meynert in neuromodulation therapy: A systematic review from the perspective of neural network oscillations [J]. *Front Aging Neurosci*, 2024, 16: 1376764.
- [46] Björklund A, Barker R A. The basal forebrain cholinergic system as target for cell replacement therapy in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2024, 147(6): 1937-1952.
- [47] Jia A L, Zhang Y H, Gao H, *et al.* A review of *Acanthopanax senticosus* (Rupr and Maxim.) harms: From ethnopharmacological use to modern application [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 268: 113586.
- [48] Zhang X D, Guan L J, Zhu L, *et al.* A review of the extraction and purification methods, biological activities, and applications of active compounds in *Acanthopanax senticosus* [J]. *Front Nutr*, 2024, 11: 1391601.
- [49] Fu J Q, Gao X, Lu Y, *et al.* Integrated proteomics and metabolomics reveals metabolism disorders in the α -syn mice and potential therapeutic effect of *Acanthopanax senticosus* extracts [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 116878.
- [50] Schepers J, Löser T, Behl C. Lipids and α -synuclein: Adding further variables to the equation [J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11: 1455817.
- [51] Minchev D, Kazakova M, Sarafian V. Neuroinflammation and autophagy in Parkinson's disease-novel perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 14997.
- [52] Sahoo S, Padhy A A, Kumari V, *et al.* Role of ubiquitin-proteasome and autophagy-lysosome pathways in α -synuclein aggregate clearance [J]. *Mol Neurobiol*, 2022, 59(9): 5379-5407.
- [53] Fu R H, Hong S Y, Chen H J. Syringin prevents 6-hydroxydopamine neurotoxicity by mediating the miR-34a/SIRT1/beclin-1 pathway and activating autophagy in SH-SY5Y cells and the *Caenorhabditis elegans* model [J]. *Cells*, 2023, 12(18): 2310.
- [54] Lu Y, Gao X, Nan Y, *et al.* *Acanthopanax senticosus* Harms improves Parkinson's disease by regulating gut microbial structure and metabolic disorders [J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e18045.
- [55] Li M, Luo Q, Tao Y Y, *et al.* Pharmacotherapies for drug-induced liver injury: A current literature review [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 12: 806249.
- [56] 张正一, 李廷利, 王艳艳, 等. 刺五加对大鼠睡眠-觉醒节律的影响及脑内 GABA、L-Glu 含量变化的研究 [J]. *中医药学报*, 2022, 50(8): 17-21.
- [57] Liu H D, Yang L, Wan C L, *et al.* Exploring potential mechanism of Ciwujia Tablets for insomnia by UPLC-Q-TOF-MS/MS, network pharmacology, and experimental validation [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 990996.
- [58] Cheng C Z, Xie M Z, Tian Y, *et al.* Insomnia treatment based on the regulation of the GABAergic system: Traditional Chinese medicine perspectives and therapeutic approaches [J]. *Front Neurosci*, 2026, 19: 1670273.
- [59] Zheng Q, Lu Y, Yu D H, *et al.* Spatial metabolomics reveals the effects of *Acanthopanax senticosus* on region-specific alterations in neurotransmitters and metabolites levels in the brains of α -syn transgenic Parkinson's disease model mice [J]. *Metab Brain Dis*, 2025, 40(8): 290.
- [60] Guo M Y, Pan J, Li M M, *et al.* New anti-neuroinflammatory triterpenoid saponins from the leaves of *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim [J]. *Fitoterapia*, 2025, 183: 106538.
- [61] Rukavina K, Batzu L, Leta V, *et al.* New approaches to treatments for sleep, pain and autonomic failure in Parkinson's disease - Pharmacological therapies [J]. *Neuropharmacology*, 2022, 208: 108959.
- [62] Wang H L, Liu Y M, Zhao J Y, *et al.* Possible inflammatory mechanisms and predictors of Parkinson's disease patients with fatigue (Brief Review) [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 208: 106844.
- [63] Xu H J, Zheng X L, Xing X Y, *et al.* Advances in autonomic dysfunction research in Parkinson's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2025, 17: 1468895.
- [64] Kos G, Czarnek K, Sadok I, *et al.* *Eleutherococcus*

- senticosus* (*Acanthopanax senticosus*): An important adaptogenic plant [J]. *Molecules*, 2025, 30(12): 2512.
- [65] Tan A H, Lim S Y, Lang A E. The microbiome–gut–brain axis in Parkinson disease: From basic research to the clinic [J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(8): 476-495.
- [66] Lei Q C, Wu T T, Wu J, *et al.* Roles of α -synuclein in gastrointestinal microbiome dysbiosis-related Parkinson's disease progression (Review) [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(4). DOI:10.3892/mmr.2021.12374.
- [67] Li X J, Chen C, Leng A J, *et al.* Advances in the extraction, purification, structural characteristics and biological activities of *Eleutherococcus senticosus* polysaccharides: A promising medicinal and edible resource with development value [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 753007.
- [68] Wang T N, Li S Y, Fann L Y, *et al.* Neuroprotective potential of isofraxidin: Alleviating Parkinsonian symptoms, inflammation and microglial activation [J]. *J Cent Nerv Syst Dis*, 2025, 17: 11795735241312661.
- [69] Yao Y, Liao C Y, Qiu H H, *et al.* Effect of eleutheroside E on an MPTP-induced Parkinson's disease cell model and its mechanism [J]. *Molecules*, 2023, 28(9): 3820.
- [70] Zhou Y, Li X T, Chen P P, *et al.* Eleusenticosides A–O: Neuroprotective triterpenoid saponins from the leaves of *Eleutherococcus senticosus* using a building-block-based molecular networking strategy [J]. *J Nat Prod*, 2025, 88(10): 2416-2436.

[责任编辑 王文倩]