

# 传统中药钩藤活性生物碱对帕金森病的作用

黄玉菊

山东医学高等专科学校 山东 临沂 276000

**摘要**:随着人口老龄化的加剧,帕金森病作为重要的神经退行性疾病,其预防和治疗越来越受到关注。据研究,中药钩藤作为一种常用的中药,它对神经退行性疾病具有有效的神经保护作用。本文综述了钩藤中有效成分钩藤碱、异钩藤碱、柯诺辛碱和柯诺辛碱B等有效成分对帕金森的作用,文章不仅为帕金森的防治提供了概述,也为中药新药的开发提供了展望。

**关键词**:中药;钩藤;生物碱;帕金森病

## 1 中药钩藤

钩藤,我国传统中药,以钩藤类植物的干燥带钩茎枝入药。其主要的功能是息风定惊,清热平肝,目前在中医治疗中主要用于高血压、神经性疾病的治疗,主治的症状主要有头晕目眩、神经性头疼。众所周知,中药的作用机制相对复杂,其有效成分丰富,种类多样。同时中药也具有毒性低、安全性相对较高、副作用少的优点。有活性的吲哚类生物碱性物质是中药钩藤的主要活性成分,在诸多疗效显著的中药方剂中,天麻钩藤饮常作为治疗PD的复方,天麻钩藤饮的主要成分含有中药钩藤。许多的药理学研究证明,天麻钩藤饮可通过多种途径、多个靶点的作用对PD的治疗表现出良好的病理改善作用,临床实验还证实天麻钩藤饮的单独使用、联合西药或者其他治疗均可以对PD患者起到治疗作用。本文主要就钩藤中的有效成分钩藤碱及其同分异构体,主要围绕异钩藤碱、柯诺辛碱和柯诺辛碱B对PD的影响做一归纳,也希望能为传统中药在神经系统疾病中的应用和进一步探究提供参考。

## 2 帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD),又称为震颤麻痹,是世界上第二大神经退行性疾病,具体发病机制相对复杂,所以目前针对PD的具体病理机制仍然在不断探索中。此疾病由詹姆斯·帕金森首次在1817年发表的《Essay on the Shaking Palsy》一文中提出<sup>[1]</sup>。PD的主要临床表现为全身肌肉张力增高,肌肉出现僵直,动作减少,机体的随意运动受限,面部麻木,伴有静止性震颤。PD的病理部位主要是由于黑质-纹状体多巴胺递质系统的功能紊乱,中脑黑质多巴胺神经元受损后,纹状体中的胆碱能神经元被抑制的作用减弱,最终其功能亢进,新纹状体传出神经元的活动受到影响机体从而出现一些列PD症状。左旋多巴和M受体拮抗剂可改善PD的运动症状,但对静止性震颤的作用却并不明显,有研究表明,PD患者的震颤肢体的节律

和丘脑外侧腹核的神经元放电呈现有节律的同步性,而丘脑外侧腹核破坏后静止性震颤便会消失,所以说静止性震颤与丘脑外侧腹核脑区的功能存在相关性,但具体的机制仍需进一步探究<sup>[2]</sup>。

PD的病因非常复杂,其致病因素主要受遗传和环境的影响,两者之间也相互影响,并且两者之间的这种相互影响的作用非常重要一项比较同卵双胞胎和异卵双胞胎一致性的研究表明,PD遗传的概率只有30%,这表明大多数的风险还是来自于环境因素<sup>[3]</sup>。职业暴露以及环境暴露与PD的发病风险相关性更高,农药接触和农村居住生活都使得PD的患病风险增加。并且在实验中也常用与PD相关的农药,例如百草枯、鱼藤酮、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶和有机氯等制备PD疾病模型<sup>[4]</sup>。

流行病学调查研究显示,PD的发病率在5/10万-35/10万之间<sup>[5]</sup>。男性患病率高于女性,在一项针对北美人的meta分析中,结果显示45-54岁的男性和女性在到达85岁的时候患上PD的概率分别为4%和2%<sup>[6]</sup>。PD是患病和发病都很缓慢的疾病,PD确诊的头十年里,死亡率几乎不会有增加,但在十年之后会呈现明显的增加趋势<sup>[7]</sup>。寻找到更加有效的治疗方法和预防手段对减轻PD带来的社会和经济负担显得尤为重要。

## 3 帕金森与中药钩藤

中药钩藤是复方天麻钩藤饮的主要成分,天麻钩藤饮在临床治疗PD中有良好应用钩藤的其他活性成分异钩藤碱、柯诺辛碱和柯诺辛碱B等都对PD有较强的神经保护作用,提示中药钩藤活性碱PD可能存在潜在的治疗作用<sup>[8,9]</sup>,能够进一步剖析具体作用机制就显得意义重大。滋阴通络类三甲复脉汤也可通过减轻黑质区酪氨酸氢化酶和多巴胺的水平改善帕金森小鼠的运动功能。大补阴丸合牵正散、芍药甘草汤等滋阴通络类中药复方可通过增加线粒体膜电位或抑制氧化损伤等途径表现出神经保护作用,多种复方对PD都表现出良好的改

善功效,接下来我们聚焦中药钩藤,将从PD与钩藤活性成分钩藤碱、异钩藤碱、柯诺辛碱、柯诺辛碱B等的相关研究进行描述。

#### 钩藤碱

钩藤碱是中药钩藤中的主要活性成分,近年来越来越多的研究也聚焦在钩藤碱对PD的作用中,许多研究表明钩藤碱可从不同方面对PD具有调节作用。钩藤碱可通过减轻神经炎症来调节代谢紊乱从而对PD小鼠的多巴胺能神经元起到保护作用<sup>[10]</sup>。有研究表明还可通过经鼻给药钩藤碱的方式克服血脑屏障的药物吸收障碍,最终通过热敏凝胶的形式修复PD所导致的运动功能障碍、氧化应激因子表达水平失调、黑质和多巴胺能神经元的损伤等改变<sup>[11]</sup>。诸多研究者证实了钩藤碱对PD的神经保护作用。

#### 异钩藤碱

关于异钩藤碱对PD的作用的研究相对比较少,但也有许多证据表明了其对PD的调节。有研究表明异钩藤碱可联合天麻素下调caspase-3 mRNA的表达,同时能够上调HO-1和NQO-1蛋白的表达,从而减轻氧化应激,抑制在由MPP<sup>+</sup>诱导的PC12细胞PD模型中的凋亡<sup>[12]</sup>。

#### 柯诺辛碱

柯诺辛碱是柯诺辛碱B的同分异构体,两者皆能诱导神经元细胞的自噬,有研究发现在PD细胞模型中其可以促进A53T基因突变型PC12细胞中 $\alpha$ -突触核蛋白的清除。但这两种成分的作用方式是不同的,柯诺辛碱主要通过Akt/mTOR途径诱导自噬发挥神经保护,而柯诺辛碱B则是以Beclin-1依赖的方式诱导自噬发挥

神经保护作用<sup>[13]</sup>。在我们过去的研究中,发现柯诺辛碱可以通过mTOR途径介导的自噬来减少通过鱼藤酮诱导的PD大鼠和小鼠模型中 $\alpha$ -突触核蛋白的聚集和神经炎症的产生。柯诺辛碱还可通过抑制Akt/mTOR信号通路激活TFEB/TFE3,诱导神经元的凋亡<sup>[14]</sup>。当然柯诺辛碱目前还被证实了在抗肿瘤等多种疾病中发挥积极作用,但具体来说研究还很表浅。此外,柯诺辛碱能够调节mTOR通路减少 $\alpha$ -突出和蛋白聚集,并且减轻神经炎症。

#### 柯诺辛碱B

自噬是PD中错误蛋白折叠的主要途径之一,因此自噬被认为是神经退行性疾病的潜在治疗策略。柯诺辛碱B是第一个从中药钩藤中提取出的与自噬相关的生物活性碱。柯诺辛碱B诱导的自噬是依赖Beclin-1和HMGB1/2途径的。早些年有研究证明把Beclin-1完全敲除后,柯诺辛碱B诱导的自噬会被完全抑制<sup>[13]</sup>。有研究也发现柯诺辛碱B可以改善 $\alpha$ -突触核蛋白诱导的HMGB1受损的胞质易位,阻断 $\alpha$ -突触核蛋白与HMGB1的相互作用,从而恢复自噬通量。并且柯诺辛B可通过结合HMGB1/2增强磷脂酰肌醇3-激酶III活性来激活自噬,而这种增强对PD是具有神经保护作用<sup>[15]</sup>。

中药钩藤中的有效成分除了对PD具有明显的保护作用,对其他神经疾病比如阿尔兹海默症、癫痫等也均可通过诱导自噬、抗氧化应激、减少神经元凋亡、抵抗神经炎症等途径起到保护作用。因此系统深入的研究中药钩藤的活性生物碱,并对其功效进行系统的梳理分析,对开发我国传统中药是具备重要意义的。

#### 参考文献:

[1]Parkinson, J., An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2002.14(2):p.223-36; discussion 222.

[2]Hayes, M.T., Parkinson's Disease and Parkinsonism. Am J Med, 2019.132(7): p. 802-807.

[3]Goldman, S.M., et al., Concordance for Parkinson's disease in twins: A 20-year update. Ann Neurol, 2019. 85(4):p. 600-605.

[4]Goldman, S.M., Environmental toxins and Parkinson's disease. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2014. 54:p.141-64.

[5]Twelves, D., K.S. Perkins, and C. Counsell, Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. Mov Disord, 2003.18(1): p.19-31.

[6]Marras, C., et al., Prevalence of Parkinson's disease across North America. NPJ Parkinsons Dis, 2018. 4: p. 21.

[7]Pinter, B., et al., Mortality in Parkinson's disease: a 38-year follow-up study. Mov Disord, 2015.30(2): p.266-9.

[8]Shim, J.S., et al., Effects of the hook of Uncaria rhynchophylla on neurotoxicity in the 6-hydroxydopamine model of Parkinson's disease. J Ethnopharmacol, 2009.126(2): p.361-5.

[9]郑丽,王浩,巴寅颖,等. 葎苈总生物碱对6-羟基多巴胺致帕金森病大鼠多巴胺能神经元损伤的保护作用研究[J]. 中国中药杂志, 2014,39(09):1660-1665.

[10]Zhang, C., et al., Rhynchophylline alleviates neuroinflammation and regulates metabolic disorders in a mouse model of Parkinson's disease. Food Funct, 2023.14(7):

p. 3208–3219.

[11]Lin, H., et al., Intranasally administered thermosensitive gel for brain-targeted delivery of rhynchophylline to treat Parkinson's disease. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2023. 222: p.113065.

[12]Li, X., et al., [Antioxidant mechanism of gastrodin combined with isorhynchophylline in inhibiting MPP<sup>+</sup>-induced apoptosis of PC12 cells]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2021.46(2): p.420–425.

[13]Chen, L., et al., Corynoxine Protects Dopaminergic

Neurons Through Inducing Autophagy and Diminishing Neuroinflammation in Rotenone-Induced Animal Models of Parkinson's Disease. *Front Pharmacol*, 2021.12: p. 642900.

[14] 孙婷. 新结构化合物生物碱异黄酮 LY01 和外泌体抗帕金森病的疗效及分子机制研究 [D]. 中央民族大学, 2021.

[15]Zhu, Q., et al., Corynoxine B targets at HMGB1/2 to enhance autophagy for  $\alpha$ -synuclein clearance in fly and rodent models of Parkinson's disease. *Acta Pharm Sin B*, 2023.13(6): p. 2701–2714.

---

#### 课题信息：

1. 2022 年度山东省医药卫生科技发展计划项目；《柯诺辛对帕金森病中自噬相关因子 P62 和 LC3 的调控研究》；202202011004

2. 2023 年度山东省中医药科技项目；《传统中药钩藤对帕金森小鼠运动神经保护作用的研究》；Q-2023121

---

作者简介：黄玉菊（1994.02- ），女，汉族，山东临沂人，助教，研究生，研究方向：神经退行性疾病的防治策略和病因研究。