

基于网络药理学探讨石菖蒲-绿茶药对治疗帕金森病的分子机制[※]

董海玉¹ 梁建庆^{1,2,3▲} 何建成⁴ 马利芳¹

摘要 目的:通过网络药理学方法探讨石菖蒲-绿茶药对治疗帕金森病的作用机制。方法:运用中药系统药理学成分分析平台(BATMAN-TCM)数据库获取石菖蒲、绿茶二药的潜在作用靶点,并通过 Cytoscape 软件对该药对成分-靶点进行可视化网络调节及分析。运用 GeneCards 数据库搜集帕金森病相对应的疾病靶点,将所获得的药物靶点与疾病靶点取交集,获取疾病-药物的共有靶点,基于网络可视化软件 STRING 构建共有靶点的 PPI 网络,并进行基因本体(GO)分析和京都基因与基因百科全书(KEGG)通路富集分析,揭示石菖蒲-绿茶药对治疗帕金森病的潜在信号通路。结果:石菖蒲-绿茶药对具有 18 种活性成分和 336 个药物靶点,与帕金森病 3921 个疾病靶点取交集后获得 166 个共有靶点;该药对包含维生素 U、壬酸、肉豆蔻酸、胡萝卜素、维生素 K 等重要活性成分;该药对潜在核心治疗靶基因主要有 CAT、GRIN2A/GRIN2B、SCN2A、GABRG2 等;共有靶点的生物功能主要包括门控通道活动、离子通道活性、被动跨膜转运蛋白活性、维生素结合、电压门控离子通道活性等;主要涉及尼古丁成瘾、神经活性配体-受体相互作用、柠檬酸循环(TCA 循环)、吗啡成瘾、GABA 能突触等信号通路。结论:石菖蒲-绿茶药对通过不同成分间多靶点、多通路的协同机制发挥治疗帕金森病的作用。

关键词 石菖蒲-绿茶;帕金森病;网络药理学;靶点;尼古丁成瘾

石菖蒲最早载于《神农本草经》,是天南星科石菖蒲(*Acorus tatarinowii* Schott)的干燥根茎,其性温,味辛、苦,归心、胃经^[1],具有开窍豁痰、醒神益智、化湿开胃之功。临床主要用于神昏癫痫、健忘失眠、耳鸣耳聋、脘痞不饥、噤口下痢等症^[2]。其化学成分复杂多样,主要有挥发油(如细辛醚系列)、非挥发性成分(如生物碱、醛、酸类等)等,其中挥发油为主要活性成分^[3]。现代药理研究表明,石菖蒲具有镇静、抗抑郁、抗痴呆、保护心肌细胞、健胃、抗氧化、镇咳平喘、抑菌抗炎及抗疲劳等多种作用^[4],且对中枢神经系统作用

显著^[5]。

茶(*Camellia sinensis*)为山茶科山茶属植物[*Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze]的叶芽。最早在神农时期就已经有关于茶药用的描述:“神农尝百草,日遇七十二毒,得茶而解之。”^[6]茶即为茶。绿茶作为未发酵的茶,其成分较为复杂,包括茶多酚、生物碱、氨基酸、茶多糖、维生素等多种物质,这些营养及药理成分是发挥生物活性的物质基础^[7]。现代研究发现,绿茶具有抗癌、抗炎、抗菌、抗氧化、调节免疫、治疗心脑血管疾病、改善肥胖和糖尿病等药理作用^[8-9]。绿茶不仅能够提高正常人的认知功能,对神经退行性疾病的预防和治疗也具有积极作用^[10]。

石菖蒲、绿茶为何建成教授筛选并总结出治疗帕金森病(Parkinson's Disease, PD)的中药复方——复方地黄方中的两味药^[11]。目前有关石菖蒲相关药对治疗神经系统疾病有一定进展,而绿茶治疗该病的相关研究较少^[12]。网络药理学作为近年来一种新的药理学研究方法,其整体性、系统性和综合性与中药多成分、多靶点、整体性的特点具有高度的相似性,为揭示中药作用的分子机制提供了可能性^[13]。因此,本研究旨在利用现有数据库,运用网络药理学方法,收集

※ 基金项目 国家自然科学基金(No. 81573899; No. 82160929; No. 81660767); 2021 年度甘肃省科技厅第十一批省级科技计划自然科学基金(自筹经费)项目(No. 21JR11RA143); 2021 年度甘肃省教育厅青年博士基金项目(No. 2021QB-077); 敦煌医学与转化省部共建教育部重点实验室开放课题(No. DHYX18-08); 甘肃省中医药研究中心开放课题(No. zyx-2020-zx20)

▲ 通讯作者 梁建庆,男,副教授,副主任医师,医学博士,博士后,硕士研究生导师。主要从事中医药防治帕金森病研究。E-mail: 1766424015@qq.com

• 作者单位 1. 甘肃中医药大学(甘肃 兰州 730000); 2. 甘肃中医药大学敦煌医学与转化省部共建教育部重点实验室(甘肃 兰州 730000); 3. 甘肃省中药方剂发现与创新转化重点实验室(甘肃 兰州 730000); 4. 上海中医药大学(上海 201203)

石菖蒲-绿茶药对的活性成分及帕金森病的相关靶点,探讨石菖蒲-绿茶药对治疗帕金森病的作用机制,同时也为进一步实验验证提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 数据库与软件 BATMAN-TCM 数据库([Http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/](http://bionet.ncpsb.org.cn/batman-tcm/)); GeneCards 数据库(<https://www.genecards.org/>); Cytoscape3.7.2 软件; Venny2.1.0 (<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>); STRING 数据库(<https://www.string-db.org/>); R 软件; bioconductor 数据包(<http://bioconductor.org/biocLite.R>)。

1.2 石菖蒲-绿茶药对成分及靶点的获取 在 BATMAN-TCM 数据库中分别输入石菖蒲、绿茶的拼音“SHI CHANG PU”“LV CHA”,设置参数为 Score cut-off \geq 20, P-value $<$ 0.05 进行药物成分及潜在靶点初步检索,后可根据所检索出药物的成分和靶点在数据库中的数量及评分情况调整 Score cut-off 的值,确定药物成分及靶点的纳入标准,获取最终检索结果。

1.3 石菖蒲-绿茶药对成分-靶点网络构建 将石菖蒲-绿茶药对的成分及药物靶点信息导入 Cytoscape 软件中,构建药物成分-靶点可视化网络并分析。根据节点度的大小(Degree 值,即度值)来筛选药物的主要活性成分。节点度值是该节点与其他节点相连边的条数,边越多,节点度值越大,说明该节点在此网络中起的作用越大,占据的地位越重要。

1.4 PD 相关疾病靶点的搜集 在 GeneCards 数据库中以“Parkinson’s disease”为关键词进行疾病靶点检索,并可根据检索结果及药物靶点等研究情况设置 Relevance score 的数值,筛选并确定纳入标准的疾病靶点。

1.5 石菖蒲-绿茶药对与 PD 共有靶点筛选及 PPI 网络构建 将上述获取的石菖蒲-绿茶药对的靶点与 PD 的疾病靶点取交集,筛选出共有靶点,用可视化软件表示该结果。并将共有靶点上传至 STRING 数据库中进行 PPI 网络构建。

1.6 PPI 网络中核心靶点的筛选 在 STRING 数据库下载得到的靶点蛋白信息,并提交至 Cytoscape 中,进行网络分析,计算节点度值,以节点大小、颜色体现。根据度值筛选关键的核心基因。

1.7 共有靶点的基因本体(GO)分析和京都基因与基因百科全书(KEGG)通路富集分析 运用 R 语言对石菖蒲-绿茶药对与 PD 共有靶点进行 GO 分析和 KEGG 通路富集分析,设置基因物种为人,即“organism=hsa”“pvalue Cut-off=0.05”“qvalue Cut-off=

0.05”。分别筛选排名前 20 的分子功能(Molecular function, MF)和 KEGG 富集通路。

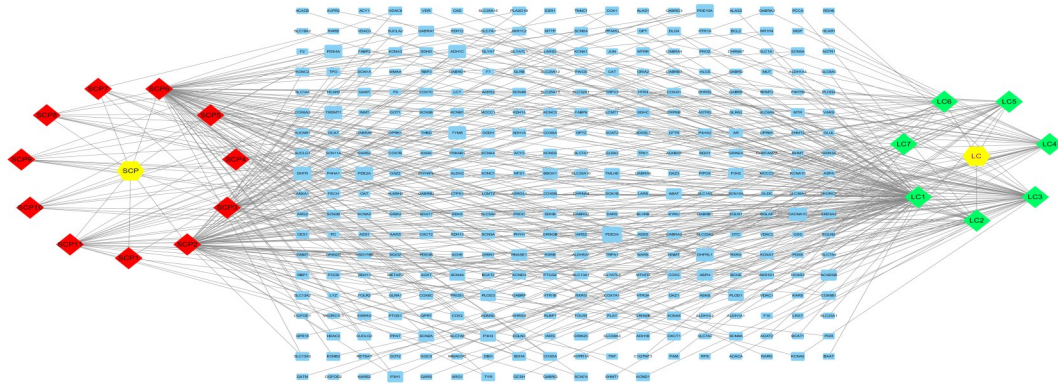
2 结果

2.1 石菖蒲-绿茶药对成分及靶点信息 在 BATMAN-TCM 数据库中,设置参数为 Score cut-off \geq 20, P-value $<$ 0.05 时,初步检索到石菖蒲具有 14 种成分 528 个靶点(其中 2 种成分在该参数条件下无靶点信息),绿茶具有 9 种成分 959 个靶点。观察药物靶点评分,多数评分较低,为 22.373 分,故通过调整 Score cut-off 值,最终将参数设置为 Score cut-off \geq 80, P-value $<$ 0.05。此时,符合纳入标准的石菖蒲成分 11 种,靶点 137 个;绿茶成分 7 种,靶点 240 个。经筛除重复靶点,石菖蒲-绿茶药对共有 336 个靶点。见表 1。

表 1 石菖蒲-绿茶活性成分及其拓扑参数

成分来源	成分 ID	成分名称	Degree 值
石菖蒲 (SCP)	SCP1	Isocembrol(异瑟模环烯醇)	3
	SCP2	Nonanoic Acid(壬酸)	71
	SCP3	Beta-Humulene(β -葎草烯)	27
	SCP4	Eugenol(丁香酚)	5
		1-Allyl-2,4,5-Trimethoxy-	
	SCP5	Benzene(1-烯丙基-2,4,5-三甲氧基苯)	10
	SCP6	Myristic Acid(肉豆蔻酸)	71
	SCP7	P-Methoxycinnamic Acid(对甲氧基肉桂酸)	8
	SCP8	Asarone(细辛醚)	10
	SCP9	Beta-Asarone(β -细辛醚)	10
	SCP10	Alpha-Asarone(α -细辛醚)	10
	SCP11	Thymol(百里香酚)	24
绿茶 (LC)	LC1	Vitamin U(维生素 U)	102
	LC2	Vitamin E(维生素 E)	24
	LC3	Carotene(胡萝卜素)	56
	LC4	Vitamin K(维生素 K)	30
	LC5	Vitamin C(维生素 C)	24
	LC6	Vitamin B(维生素 B)	17
	LC7	Catechin(儿茶素)	4

2.2 石菖蒲-绿茶药对成分-靶点网络 石菖蒲-绿茶药对的 18 种活性成分和 336 个药物靶点信息导入 Cytoscape 软件后,进行网络构建及分析。结果显示,该网络共有 356 个节点,506 条边。其中 Degree 值排名前 5 位的药物成分依次是:维生素 U、壬酸、肉豆蔻酸、胡萝卜素、维生素 K,其 Degree 值分别是 102、71、71、56、30。见图 1。



注:红色为石菖蒲活性成分,绿色为绿茶活性成分,蓝色为成分作用靶点,黄色为药物名称(SCP为石菖蒲,LC为绿茶)。

图1 石菖蒲-绿茶药对活性成分-靶点网络

2.3 PD疾病靶点信息 通过 Genecards 数据库共检索到与PD相关的疾病靶点7841个,计算“relevance score”中位数值为3.2956,选择分值大于中位数的目标靶点为疾病靶点,最终得到PD靶点3921个。

2.4 石菖蒲-绿茶药对与PD共有靶点PPI网络 将336个药物靶点与3921个疾病靶点输入Venny2.1.0,得到166个共有靶点(见图2),推测可能是石菖蒲-绿茶药对治疗PD的潜在作用靶点。将166个共有靶点导入STRING数据库,设置“Organism”为“Homo sapiens”,蛋白相互作用分数设为“Medium confidence =0.4”,得到PPI网络(见图3),共166个节点(含3个游离节点),1039条边,体现蛋白之间的相互作用。

2.5 核心靶点筛选结果 使用Cytoscape3.7.2的工具“NetworkAnalyzer”计算,得出该PPI核心网络共有163个节点,1039条边,节点平均度值为12.75。其中大于平均度值的靶点有70个,推测这70个靶点可能是石菖蒲-绿茶药对治疗PD的潜在核心靶点,可能与PD治疗密切相关。根据Degree值将前30个靶点用柱状图进行呈现,其中Degree值排名前5的靶点依次是CAT(过氧化氢酶)、GRIN2A(谷氨酸离子受体NMDA型2A亚基)、GRIN2B(谷氨酸离子受体NMDA型2B亚基)、SCN2A(钠电压门控通道α亚基2)、GABRG2(γ-氨基丁酸受体亚基γ-2)。见图4。

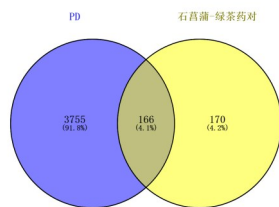


图2 PD与石菖蒲-绿茶药对靶点韦恩图

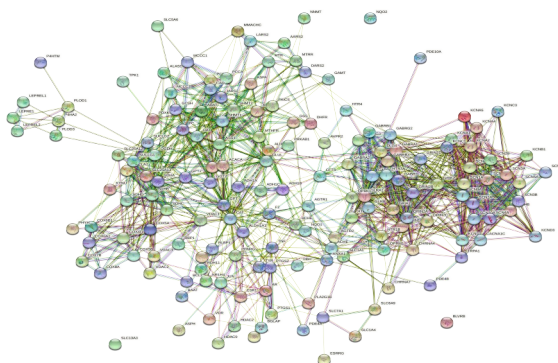


图3 PD与石菖蒲-绿茶药对共有靶点PPI网络

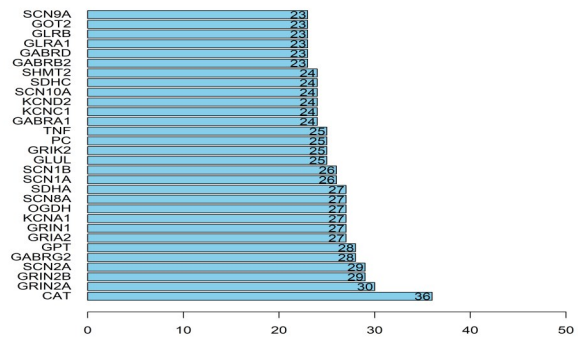


图4 石菖蒲-绿茶药对治疗PD核心靶点(Degree排名前30)

2.6 GO功能富集结果 GO富集结果显示,石菖蒲-绿茶与PD共有靶点共富集到192条结果,其分子功能主要体现在门控通道活动(gated channel activity)、离子通道活性(ion channel activity)、被动跨膜转运蛋白活性(passive transmembrane transporter activity)、维生素结合(vitamin binding)、电压门控离子通道活性(voltage-gated ion channel activity)、电压门控通道活动(voltage-gated channel activity)、有机酸结合(organic

acid binding)、羧酸结合(carboxylic acid binding)、阳离子通道活性(cation channel activity)、金属离子跨膜转运蛋白活性(metal ion transmembrane transporter activity)、神经递质受体活性(neurotransmitter receptor activity)等。见图5。

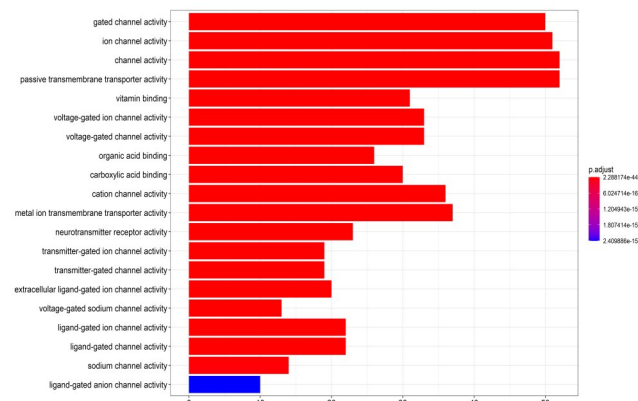


图5 石菖蒲-绿茶药对与PD共有靶点GO富集分析图

2.7 KEGG 通路富集结果 KEGG 富集结果显示,石菖蒲-绿茶药对与PD共有靶点共富集出44条通路,主要涉及尼古丁成瘾(Nicotine addiction)、碳代谢(Carbon metabolism)、神经活性配体-受体相互作用(Neuroactive ligand-receptor interaction)、柠檬酸循环(Citrate cycle)、朊病毒病(Prion disease)、神经退行性疾病的途径-多种疾病(Pathways of neurodegeneration-multiple diseases)、吗啡成瘾(Morphine addiction)、氨基酸的生物合成(Biosynthesis of amino acids)、精氨酸生物合成(Arginine biosynthesis)、非酒精性脂肪肝(Non-alcoholic fatty liver disease)、阿尔茨海默病(Alzheimer disease)等信号通路。见图6。

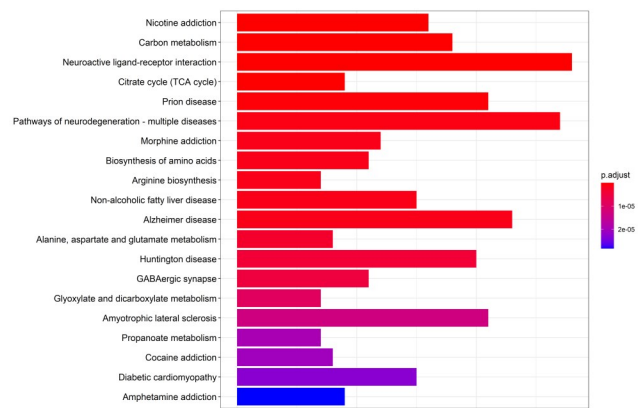


图6 石菖蒲-绿茶药对与PD共有靶点KEGG富集分析图

3 讨论

PD又名震颤性麻痹,是以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征的中枢神经系统退行性疾病。其主要病理改变为黑质致密部多巴胺能神经元变性或减少和路易小体积聚。治疗上西医以药物替代疗法为主,常规药物主要有复方左旋多巴、多巴胺受体激动剂等,在长期服药过程中,疗效随疗程进行性下降,且会出现症状波动、异动症等严重的不良反应,而中药复方治疗PD临床疗效确切,有着增效减毒的作用,研究显示了中药复方活性多组分、作用多途径、多靶点的作用机制^[14-15]。

依据临床运用复方地黄颗粒治疗PD的疗效经验及相关药理研究,本研究通过对石菖蒲-绿茶治疗PD有效成分的筛选,发现维生素U、壬酸等为主要活性成分。维生素U(Vitamin U, Vit U),即S-甲基蛋氨酸(S-methyl-L-methionine, SMM),为类维生素化合物,广泛存在于绿叶蔬菜中,具有保护胃、降血脂和抗氧化,参与调节脂肪细胞功能等作用^[16]。PD发病多认为与氧化应激、神经炎症等机制密切相关。在PD患者中,细胞处于氧化应激状态产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)致使黑质多巴胺能神经元能量需求超过供应,最终造成多巴胺能神经元受损死亡^[17]。肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等炎症因子的表达可以增加PD发生的可能性^[18]。研究发现, Vit U能清除过氧自由基,减少H₂O₂诱导的ROS生成^[19]。实验研究表明, Vit U通过增加抗氧化酶活性,改善机体氧化应激状态,通过降低TNF- α 、白细胞介素(IL)-1 β 等水平和腺苷脱氨酶活性来发挥抗炎作用,防止组织损伤^[20]。因此, Vit U治疗PD可能与调节氧化应激水平和炎症因子的表达等有关。壬酸(nonanoic acid, NA),为一种中链脂肪酸,研究发现壬酸和辛酸(caprylic acid, CA)通过抑制组蛋白去乙酰化酶,上调内源性宿主防御肽,增强肠上皮免疫屏障功能^[21]。近年来研究发现,肠-脑轴可以通过调节肠道菌群预防或减缓PD的发生或发展速度,而肠道菌群失衡可以引起自身代谢产物短链脂肪酸(SCFAs)水平的降低,进而破坏肠道上皮屏障,使腔内病原体更容易沿肠-脑轴上移,导致神经炎症,加速PD发生^[22]。因此,壬酸可能通过调节肠道内环境,增强肠道上皮屏障功能来改善神经炎症,发挥神经保护功能,进而防止PD患者病情的进一步发展。

本研究发现,石菖蒲-绿茶药对治疗PD的核心靶基因主要有CAT、GRIN2A/GRIN2B、SCN2A、GABRG2

等。过氧化氢酶(catalase, CAT)作为一种抗氧化酶,能够分解过多的 ROS,减少氧化应激对神经元的损伤。研究发现,其模拟制剂 EUK-189 对于多巴胺能神经元死亡具有神经保护作用^[23],PEP-1-CAT 通过降低 ROS 和调节细胞存活信号显著保护神经细胞免受 MPP+ 诱导的死亡,对 MPTP 诱导的 PD 动物模型具有保护作用^[24]。这些发现为与氧化应激相关的神经退行性疾病 PD 提供了新的治疗思路。GRIN2A/GRIN2B,是编码 N-甲基-D 天冬氨酸(NMDA)受体亚基 GRIN 基因的两种变体,GRIN2A 变异体通常与癫痫表型相关,而 GRIN2B 变异在神经发育障碍患者中普遍存在^[25]。NMDA 受体作为一种主要的离子型谷氨酸受体之一,在兴奋性突触传递、突触可塑性、神经元和大脑发育中起着关键作用^[26]。NMDA 受体功能障碍与一系列神经和精神疾病有关,包括帕金森病、精神分裂症等^[27]。相关研究^[28]发现,家族性 PD 发病与遗传基因有关,GRIN2A/GRIN2B 的易感可能影响 PD 的发病。可以推测,石菖蒲-绿茶的有效成分可能作用于 GRIN2A/GRIN2B,以 NMDA 受体亚基为靶点,引起纹状体突触功能障碍来对抗 PD 中的突触功能障碍。SCN2A 编码在中枢神经系统神经元中表达的电压门控钠通道 NaV1.2,是神经发育障碍患者中最常见的突变基因之一。研究提示,SCN2A 介导的 NaV1.2 表达水平可能影响小鼠的主要行为表型^[29];CaMKII 作为神经元钠通道的一种可能的调节因子,其介导的神经元钠电流调节影响 SCN2A Q54 小鼠的神经元兴奋性^[30]。以上研究说明关注 SCN2A 基因表达可能是治疗 PD 的一个靶点。GABA(γ -氨基丁酸),是中枢神经系统(CNS)中主要的抑制性神经递质,在 CNS 中有两种类型的受体:GABAA 受体和 GABAB 受体,GABA 的调控通过 GABA 受体发挥作用^[31]。GABRG2 基因,编码 GABAA 受体的 $\gamma 2$ 亚基,研究发现 GABRG2 基因表达量减少有可能通过 PKA/NF- κ B 信号通路引起 MMP3(基质金属蛋白酶 3)表达量升高,并进而参与细胞损伤修复过程^[32]。近年来有研究报道指出,MMP3 与学习记忆、神经元发育和神经退行性疾病密切相关^[33],MMP2、MMP3 等分子通过 NF- κ B、p38MAPK、AKT、 β -catenin 等信号通路参与炎症和氧化应激等过程中^[34]。而细胞凋亡、炎症反应、氧化应激等在大多巴胺能神经元变性死亡中都有参与,对帕金森的发病均有重要影响,因此 GABRG2 基因对于 PD 发病可能具有潜在生物作用。以上提示石菖蒲-绿茶中多个关键靶点共同发挥 PD 治疗作用。

KEGG 分析结果表明,石菖蒲-绿茶治疗 PD 的靶点主要富集在尼古丁成瘾、神经活性配体-受体相互作用、柠檬酸循环(TCA 循环)、吗啡成瘾、GABA 能突触等信号通路。尼古丁成瘾是指长期摄入尼古丁会使机体对其产生耐受,并使得中枢神经系统内多种神经递质受体及神经递质系统发生适应性变化,即发生尼古丁成瘾^[35]。尼古丁作为烟草中的主要成瘾物质,其进入机体内主要通过与其烟碱型乙酰胆碱受体(nicotinic acetylcholine receptor, nAChR)结合^[36],调节纹状体中多巴胺释放,改善由黑质纹状体多巴胺能缺陷引起的运动损伤,产生神经保护作用,减缓 PD 的进展^[37]。多项研究表明,尼古丁对 PD 的神经保护作用主要包括抗氧化应激、抗炎反应、抗细胞凋亡作用和(或)增加对神经至关重要的神经营养因子的表达^[38],拮抗 Mn 和 Fe 所诱导的神经元损伤等^[39],发挥保护 PD 受损神经元的生物效应。这些综合数据表明,尼古丁可能是一种有用的治疗策略,可作为治疗 PD 等中枢神经系统疾病的潜在药物。但目前广泛认为尼古丁对人体肺脏、血管的损伤程度远大于尼古丁对多巴胺能神经元的保护作用,因此利用尼古丁达到靶向治疗缓解 PD 的目的仍需进一步斟酌和研究。

综上,本研究利用网络药理学方法探究石菖蒲-绿茶药对治疗 PD 的复杂药理网络关系,发现石菖蒲-绿茶药对潜在活性成分为维生素 U、壬酸等,通过参与氧化应激、炎症反应等过程,作用于 CAT、GRIN2A/GRIN2B、SCN2A、GABRG2 等核心靶基因,调节尼古丁成瘾等信号通路,从而对抗神经元损伤,延缓 PD 的发生、发展。该结果表明,石菖蒲-绿茶治疗 PD 具有多靶点、多通路的协同作用,可为临床中药复方治疗 PD 提供良好依据,为进一步探究中药治疗 PD 的药理机制提供基础。当然,由于多数中药药效成分及作用机制尚不明确,药物靶标主要是通过不同软件及数据库挖掘获取,因此网络药理学研究的整个分析过程中蕴含了不确定性因素,在机制探索方面可能存在差异^[40]。针对这些不确定性因素,在后续研究中将整合多个数据来源进行补充及分析,并在后期结果分析方面根据结果特点及研究方向采用动物实验及临床试验等方法验证,保证研究结果准确性,为中医药分子机制研究提供更广阔前景。

参考文献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典·一部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 91, 156.
- [2] 杨小金, 邓艾平, 王奕, 等. 石菖蒲化学成分及药理作用研究进展

- [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(19): 132-133.
- [3] 石坚宏, 姬丽婷, 骆启晗, 等. 石菖蒲化学成分、药理作用及质量标志物预测分析研究进展[J]. 中成药, 2021, 43(5): 1286-1290.
- [4] 郭美彤, 赵佳奇, 韩 诚, 等. 石菖蒲药效物质基础和作用机制研究进展[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 179-184.
- [5] 李 冀, 李 想, 高彦宇, 等. 中药石菖蒲研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(10): 13-17.
- [6] 夏思营, 李 果, 李肖宏, 等. 浅谈中医茶疗的研究进展[J]. 广东茶业, 2020, 42(5): 6-9.
- [7] 付春旺. 绿茶化学成分的动态变化和抗氧化活性研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2012.
- [8] 解 静, 赵红业, 田 洋. 绿茶有效活性成分 EGCG 诱导肿瘤细胞凋亡及其机制的研究进展[J]. 现代食品科技, 2021, 37(9): 333-339, 108.
- [9] 张 赫, 鲍秋雨, 王璐莹. 绿茶类黄酮生物活性研究进展[J]. 福建茶叶, 2019, 41(10): 16.
- [10] 王 慧, 朱建兵, 孙 韦, 等. 绿茶对人类情绪、认知功能影响的研究进展[J]. 中国食物与营养, 2020, 26(1): 69-72.
- [11] 张 蕾, 何建成. 何建成教授从肝肾论治帕金森病[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(2): 23-25.
- [12] 蔡婷婷, 马丙祥, 史文丽, 等. 石菖蒲相关药对的研究进展[J]. 环球中医药, 2021, 14(10): 1917-1922.
- [13] 庄延双, 蔡宝昌, 张自力. 网络药理学在中药研究中的应用进展[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(1): 156-160.
- [14] 王佳彬, 沈晓明, 马云枝, 等. 帕金森病中西医研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(1): 241-250.
- [15] 梁建庆, 何建成. 中药复方治疗帕金森病的实验研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(3): 558-563.
- [16] KRUCHININA T V, MAKHOVA A A, SHIKH E V, et al. S-methylmethionin (vitamin U): experimental studies and clinical perspective[J]. Voprosy pitaniia, 2018, 87(5): 70-76.
- [17] DIAS V, JUNN E, MOURADIAN M M. The role of oxidative stress in parkinson's disease[J]. Journal of Parkinson's Disease, 2013, 3(4): 461-491.
- [18] ZHANG H, WU J, SHEN FFI, et al. Activated Schwann cells and increased inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, and TNF- α in patients' sural nerve are lack of tight relationship with specific sensory disturbances in Parkinson's disease[J]. CNS neuroscience & therapeutics, 2020, 26(5): 518-526.
- [19] SON YR, CHOI EH, KIM GT, et al. Bioefficacy of graviola leaf extracts in scavenging free radicals and upregulating antioxidant genes[J]. Food & function, 2016, 7(2): 861-871.
- [20] GEZGINCI-OKTAYOGLU S, TURKYILMAZ IB, ERCIN M, et al. Vitamin U has a protective effect on valproic acid-induced renal damage due to its anti-oxidant, anti-inflammatory, and anti-fibrotic properties[J]. Protoplasma, 2016, 253(1): 127-135.
- [21] WANG J, HUANG N, XIONG J, et al. Caprylic acid and nonanoic acid upregulate endogenous host defense peptides to enhance intestinal epithelial immunological barrier function via histone deacetylase inhibition[J]. International Immunopharmacology, 2018, 65(22): 303-311.
- [22] 何彦虎, 金 华, 刘志军, 等. 基于“肠-脑”通路探讨帕金森病的发病机制的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(23): 3290-3294.
- [23] PENG J, STEVENSON FF, DOCTROW SR, et al. Superoxide dismutase/catalase mimetics are neuroprotective against selective paraquat-mediated dopaminergic neuron death in the substantia nigra: implications for Parkinson disease[J]. B. iol Chem, 2005, 280(32): 29194-29198.
- [24] EOM SA, KIM DW, SHIN MJ, et al. Protective effects of PEP-1-Catalase on stress-induced cellular toxicity and MPTP-induced Parkinson's disease[J]. BMB Rep, 2015, 48(7): 395-400.
- [25] MYERS SJ, YUAN H, KANG JQ, et al. Distinct roles of GRIN2A and GRIN2B variants in neurological conditions[J]. F1000Research, (2019-11-20)[2021-08-02]. doi: 10.12688/f1000research.18949.1. eCollection 2019.
- [26] TRAYNELIS SF, WOLLMUTH LP, MCBAIN CJ, et al. Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function[J]. Pharmacological reviews, 2010, 62(3): 405-496.
- [27] LI J, ZHANG J, TANG W, et al. De novo GRIN variants in NMDA receptor M2 channel pore-forming loop are associated with neurological diseases[J]. Human mutation, 2019, 40(12): 2393-2413.
- [28] DURANTE V, DE IURE A, LOFFREDO V, et al. Alpha-synuclein targets GluN2A NMDA receptor subunit causing striatal synaptic dysfunction and visuospatial memory alteration[J]. Brain, 2019, 142(5): 1365-1385.
- [29] EATON M, ZHANG J, MA Z, et al. Generation and basic characterization of a gene-trap knockout mouse model of Scn2a with a substantial reduction of voltage-gated sodium channel Nav 1.2 expression[J]. Genes Brain Behav, 2021, 20(4): e12725.
- [30] THOMPSON CH, HAWKINS NA, KEARNEY JA, et al. CaMKII modulates sodium current in neurons from epileptic Scn2a mutant mice[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(7): 1696-1701.
- [31] BAI X, KIRCHHOFF F, SCHELLER A. Oligodendroglial GABAergic Signaling: More Than Inhibition[J]. Neurosci Bull, 2021, 37(7): 1039-1050.
- [32] 陈章平. GABRG2 基因表达的降低对基质金属蛋白酶 3 (MMP3) 的影响[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2021.
- [33] LECH AM, WIERA G, MOZRZYMAS JW. Matrix metalloproteinase-3 in brain physiology and neurodegeneration[J]. Advances in clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University, 2019, 28(12): 1717-1722.
- [34] SILVA DOS SANTOS J, GONÇALVES CIRINO JP, OLIVEIRA CARVALHO P, et al. The pharmacological action of kaempferol in central nervous system diseases: a review[J]. Front Pharmacol, 2021, 11(565700): 3389-3402.
- [35] 钟嘉慧, 毕研芝, 孔亚卓, 等. 尼古丁戒断诱发疼痛敏感性升高的中枢神经机制[J]. 生理学报, 2021, 73(6): 953-962.
- [36] GIPSON CD, FOWLER CD. Nicotinic receptors underlying nicotine dependence: evidence from transgenic mouse models[J]. Curr Top Behav Neurosci, 2020, 45(134): 101-121.
- [37] QUIK M, HUANG LZ, PARAMESWARAN N, et al. Multiple roles for nicotine in Parkinson's disease[J]. Biochem Pharmacol, 2009, 78(7): 677-685.
- [38] QUIK M. Smoking, nicotine and Parkinson's disease[J]. Trends Neurosci, 2004, 27(9): 561-568.
- [39] GETACHEW B, CSOKA AB, ASCHNER M, et al. Nicotine protects against manganese and iron-induced toxicity in SH-SY5Y cells: Implication for Parkinson's disease[J]. Neurochem Int, 2019, 124(3): 19-24.
- [40] 牛 明, 张斯琴, 张 博, 等. 《网络药理学评价方法指南》解读[J]. 中草药, 2021, 52(14): 4119-4129.

(收稿日期: 2022-05-18)

(本文编辑: 黄明愉)