

基于数据挖掘及网络药理学探讨中医治疗帕金森病用药规律及其作用机制^{*}

黄睿娜^{1,2} 柯煜婧¹ 吴婷坚^{1,2} 谢佳晨¹ 陈梅妹^{1,2} 杨朝阳^{1,2}[▲]

摘要 目的:采用数据挖掘及网络药理学的方法系统探究中医治疗帕金森病(PD)的用药规律、关键靶点及其作用机制。**方法:**收集中国知网、万方、维普三个数据库中发表的中医药治疗PD的临床案例,利用古今医案云平台数据挖掘模块进行频次统计、聚类分析、关联规则分析、复杂网络分析,挖掘临床处方用药规律;随后,基于复杂网络分析结果,将筛选出的枢纽中药确立为治疗PD的核心方药;接着,通过TCMSP、Herb等数据库筛选核心中药的活性成分及作用靶点,通过GeneCards、CTD、OMIM等数据库收集PD相关的靶点,构建中药-疾病靶点韦恩图,采用STRING数据库建立PPI网络,获取中药治疗PD的核心成分,对关键靶点采用GO和KEGG通路富集分析探究药物对疾病的潜在作用机制。**结果:**共纳入有效医案133则;使用频率最高的药物为钩藤、天麻、白芍,四气以平性、温性和微寒为主,五味以甘味为首,归经集中分布于肝经、脾经与肾经,主要功效为滋补肝肾、活血化瘀、通络息风等;关联规则分析显示,强关联的药对包括钩藤-天麻、丹参-钩藤、全蝎-钩藤等;复杂网络分析筛选出的核心中药分别是钩藤、天麻、白芍、枸杞子、丹参、当归、龟板。网络药理学结果显示,核心中药与PD的交集靶点共269个,槲皮素、小檗碱、山柰酚、丹参酮II A、新隐丹参酮II等核心活性成分可能通过TNF、STAT3、IL6、EGFR、AKT1、TP53等靶点来调控AGE-RAGE、PI3K-AKT、TNF信号通路发挥治疗帕金森病。**结论:**中医治疗PD的核心药物常围绕“平肝息风、滋肾填精、化痰活血”三法展开,其机制可能与调节神经递质、抗氧化应激、抗炎、抑制细胞凋亡等多方面作用相关。

关键词 帕金森病;中药;用药规律;数据挖掘;网络药理学

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是第二大常见的神经退行性疾病,其早期病理生理事件以及功能障碍演变序列尚未完全阐明^[1]。该病临床表现包括独特的运动症状和非运动症状,其中嗅觉功能障碍是最早出现的非运动特征之一,约90%的早期患者可出现此症状,严重影响生活质量^[2]。从早期手部颤抖,到后来的动作迟缓、肌强直、行走困难,再进展至认知功能下降、精神行为异常、睡眠障碍等,帕金森病给患者及其家庭带来沉重的负担^[3]。2020年发布的《中国帕金森病治疗指南(第四版)》指出^[4],中国65岁以上老年人群中帕金森病的患病率为1.7%,且随年龄增长显著升

高,80岁以上人群的患病率超过4%。基于这一趋势,预计到2030年,中国帕金森病患者数将达到500万,几乎占全球患者总数的一半^[5]。

PD归属于中医学“颤证”范畴,病位在脑,与督脉、肾密切相关。中医治疗PD强调整体观念与辨证论治,在治疗上具有明显优势^[6]。然而,中医药治疗本病仍存在处方多样性、临床应用缺乏规范等问题,一定程度上影响了疗效的稳定性与推广普及。因此,本研究通过检索中国知网、万方、维普数据库,系统收集近年中医药治疗PD的相关文献,综合运用数据挖掘及网络药理学方法,分析其用药规律及潜在作用机制,以期为临床诊治提供更多参考依据。

1 资料与方法

1.1 数据挖掘

1.1.1 数据来源 以“帕金森病”或“PD”和“中医药”为关键词或主题词,检索中国知网(CNKI)、万方(Wan Fang Data)、维普(VIP)三个数据库,筛选出与中

^{*}基金项目 地方科技发展专项中央指导项目(No.2024L3014);福建省自然科学基金项目(No.2022J01361);福建中医药大学基础学科提升项目(No.XJC2023004)

[▲]通信作者 杨朝阳,医学博士,教授,博士研究生导师。主要从事中医诊断学和中医健康管理研究。E-mail:zy813@126.com

• 作者单位 1.福建中医药大学(福建福州 350122);2.福建省中医健康状态辨识重点实验室(福建福州 350122)

医药治疗PD相关的临床文献,发表时间为2014年1月—2024年7月。

1.1.2 纳入标准 (1)研究类型:中医药治疗PD的临床病案报告、名医经验(需附有完整医案);(2)诊断明确:西医诊断符合PD标准(或文中明确诊断为PD),中医诊断为“颤证”“震颤”等对应病证;(3)干预措施:以中药汤剂内服为主;(4)数据完整:医案包含完整的方药组成(药物及剂量);(5)疗效报告:报告了临床疗效等级(如显效、有效、无效)或中医主要症状(如震颤、僵硬、步态)的改善情况;(6)对于包含多次就诊的医案,仅提取其首次就诊(初诊)的方剂纳入用药规律分析,以避免复诊加减药物对核心处方挖掘造成的干扰。

1.1.3 排除标准 (1)患者合并有干扰中药疗效判定或独立导致病情加重的重大疾病(如严重心衰、肝衰竭、活动性恶性肿瘤、严重精神疾病);(2)联合使用了中药汤剂以外的其他中医疗法(如针灸、推拿),或合并使用了治疗PD的西药;(3)不同文献中重复出现的方剂;(4)非临床病案研究,如动物实验、细胞实验、纯理论探讨、系统评价/Meta分析;(5)干预措施为中成药(丸、散、胶囊、注射剂等固定制剂)的研究。

1.1.4 数据规范 根据2020年版《中华人民共和国药典:一部》(简称《药典》)^[7]、《中华本草》^[8]对中药的名称、功效、四气五味及归经进行规范化处理。如“炒白芍”规范为“白芍”、“酒当归”规范为“当归”等,对于影响药效的炮制方法则予以保留,如“何首乌”与“制何首乌”。参考《中药学》^[9]对中药功效进行分类。

1.1.5 数据分析 将筛选后的文献资料录入至古今医案云平台(V3.0),建立方剂名称、中药、性味、归经、药物类别等数据库,采用频数分析统计中药、性味、归经、药物类别的出现频次及占比;采用系统聚类法(组间连接法,距离测度选用欧氏距离平方),分析高频药物的用药模式;基于关联规则挖掘(Apriori算法)分析高频药对的配伍规律;构建“中药-方剂”二分网络,基于度中心性(Degree Centrality)和模块化(Modularity)算法挖掘核心处方及药物关联模块。

1.2 网络药理学

1.2.1 核心中药与疾病活性成分的筛选及靶点预测 运用TCMSP、BATMAN、HERB平台,以口服生物利用度(Oral Bioavailability, OB)≥30%和类药性(Drug-Likeness, DL)≥0.18为条件收集核心中药活性成分和药物靶点;利用Uniprot数据库将所得靶点进一步规范;从GeneCards、CTD、OMIM、DrugBank、

OpenTargets数据库中以“Parkinson's disease”为关键词检索与疾病相关的靶点,汇总并去除重复靶点。利用Venny 2.1在线工具绘制韦恩图,取两者交集,将其作为药物作用于疾病的潜在靶点。

1.2.2 药物-活性成分-靶点-疾病网络构建 将核心中药活性成分与靶点导入Cytoscape 3.9.1软件,构建中药-活性成分-靶点-疾病网络图,采用Network Analyzer插件分析网络拓扑性质,计算节点的度值。

1.2.3 蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI) 利用STRING数据库构建PPI网络图,将筛选出的核心中药-疾病交集靶点导入STRING数据库,物种限定为Homo sapiens,设置最小互作置信度阈值>0.700,获得蛋白质之间的相互作用关系;将上述数据,导入Cytoscape 3.9.1软件,删除度值(Degree)为0的孤立节点,并采用Cytoscape软件中的Network Analyzer插件分析网络拓扑性质,根据度值(Degree)排序筛选核心靶点。

1.2.4 生物通路富集分析 基于R语言将中药治疗疾病相关的交集靶点进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能富集分析和基于京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析和可视化分析。

2 结果

2.1 数据挖掘结果

2.1.1 医案文献检索结果 通过检索中国知网(CNKI)、万方数据库(Wan Fang Data)、维普网(VIP),共获得29203篇文献,剔除重复文献10115篇;根据题名和摘要进行初步筛选,并按排除标准进行剔除,共剔除18671篇文献;对剩余的文献进行复筛,再次剔除356篇,最终得到有效临床文献61篇,包含133例帕金森患者的有效临床医案。文献筛选流程见图1。

2.1.2 中医治疗PD高频药物使用情况 治疗PD的医案中药总使用频次为1758次,其中,高频药物以钩藤(频次为84次,频率为4.78%,覆盖63.16%的案例)、天麻(频次为73次,频率为4.15%,覆盖54.89%的案例)、白芍(频次为66次,频率为3.75%,覆盖49.62%的案例)居前三位。见表1。

2.1.3 中医治疗PD药物功效分类情况 功效统计显示,平抑肝阳频次最高(139次,占7.9%),其次为润肠通便(104次,占5.91%)、息风定惊(104次,占5.91%)。见表2。

2.1.4 中医治疗PD药物四气、五味及归经情况 药物四气中,以平性(占26.89%)、微寒性(占26.44%)、

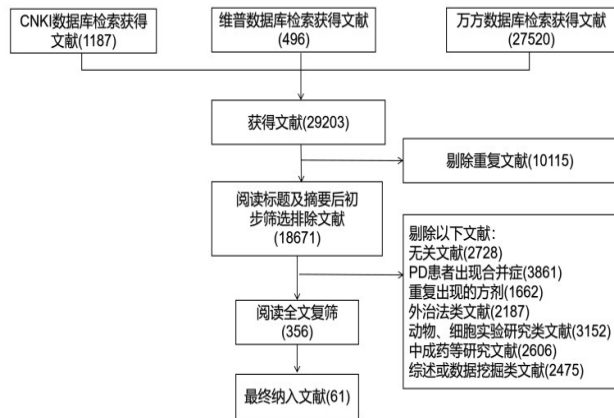


图1 中医治疗PD相关医案文献的筛选流程图

表1 中医治疗PD相关医案文献的中药频次统计(排名前20位)

中药	频次(次)	百分比(频次/总频次)	百分比(频次/总案例)
钩藤	84	4.78%	63.16%
天麻	73	4.15%	54.89%
白芍	66	3.75%	49.62%
当归	46	2.62%	34.59%
丹参	43	2.45%	32.33%
全蝎	43	2.45%	32.33%
蜈蚣	37	2.10%	27.82%
枸杞子	36	2.05%	27.07%
龟板	34	1.93%	25.56%
陈皮	30	1.71%	22.56%
茯苓	30	1.71%	22.56%
何首乌	29	1.65%	21.80%
熟地黄	29	1.65%	21.80%
麦冬	26	1.48%	19.55%
五味子	26	1.48%	19.55%
地龙	25	1.42%	18.80%
赤芍	25	1.42%	18.80%
石菖蒲	23	1.31%	17.29%
川芎	21	1.19%	15.79%
玄参	21	1.19%	15.79%

表2 中医治疗PD相关医案文献的中药功效频次统计(排名前10位)

功效分类	频次	百分比(频次/总频次)
平抑肝阳	139	7.90%
息风定惊	104	5.91%
润肠通便	104	5.91%
息风止痉	93	5.29%
清热平肝	84	4.78%
通络止痛	80	4.55%
攻毒散结	80	4.55%
息风镇痉	80	4.55%
祛风通络	73	4.15%
清热凉血	67	3.81%

温性(占25.07%)为主。五味分布中,以甘味(占34.75%)最多,苦味(占21.26%)、辛味(占20.07%)次之。归经方面,主要归于肝经(占28.46%)、脾经(占15.08%)、肾经(占13.32%)、肺经(占12.63%)、心经(占11.52%)。见图2。

2.1.5 中医治疗PD药物聚类分析 对高频中药的聚类显示,PD常用药物可划分为四类:(1)平肝息风类(钩藤84次、天麻73次),直接调控肝风内动证的核心症状;(2)息风/虫类通络类(全蝎43次、蜈蚣37次),侧重祛风解痉、改善肌张力障碍;(3)养血补虚类(白芍66次、当归46次、枸杞子36次、陈皮30次、龟板34次、何首乌29次),体现“肝肾同补、精血互生”的治疗思想;(4)活血化瘀类(丹参43次、茯苓30次、熟地29次、麦冬26次),兼顾痰瘀互结的病理环节。见图3。

2.1.6 中医治疗PD药物关联分析 关联规则挖掘显示高频药对有显著配伍规律:天麻-钩藤(共现65次,支持度0.49,置信度89%)为肝风内动证核心配伍,协同平抑肝阳;丹参-钩藤(共现38次,支持度0.29,置信度88%)验证活血助息风原则;全蝎-钩藤(共现38次,支持度0.29,置信度88%)息风止痉,缓解筋脉拘挛;全蝎-蜈蚣(共现32次,支持度0.24,置信度

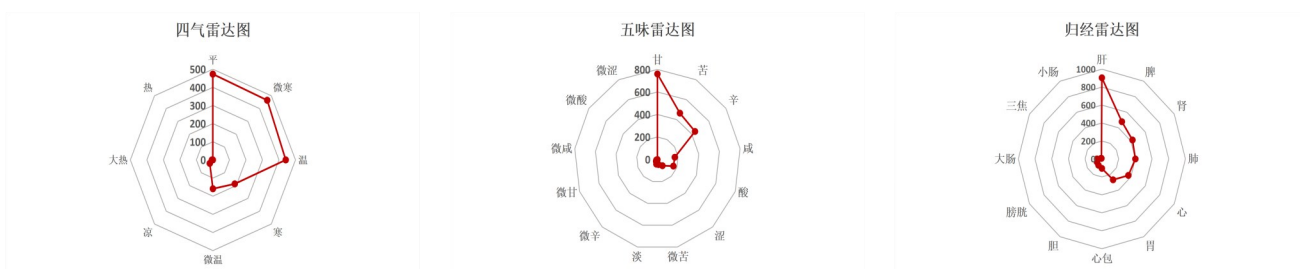
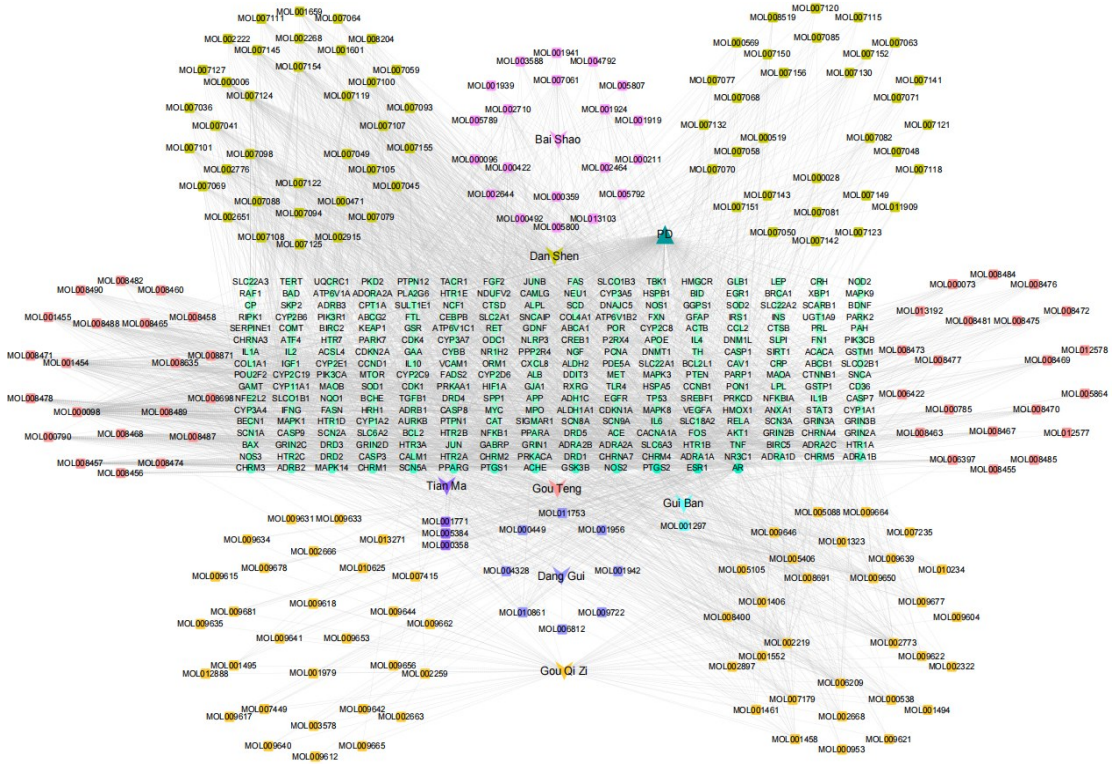
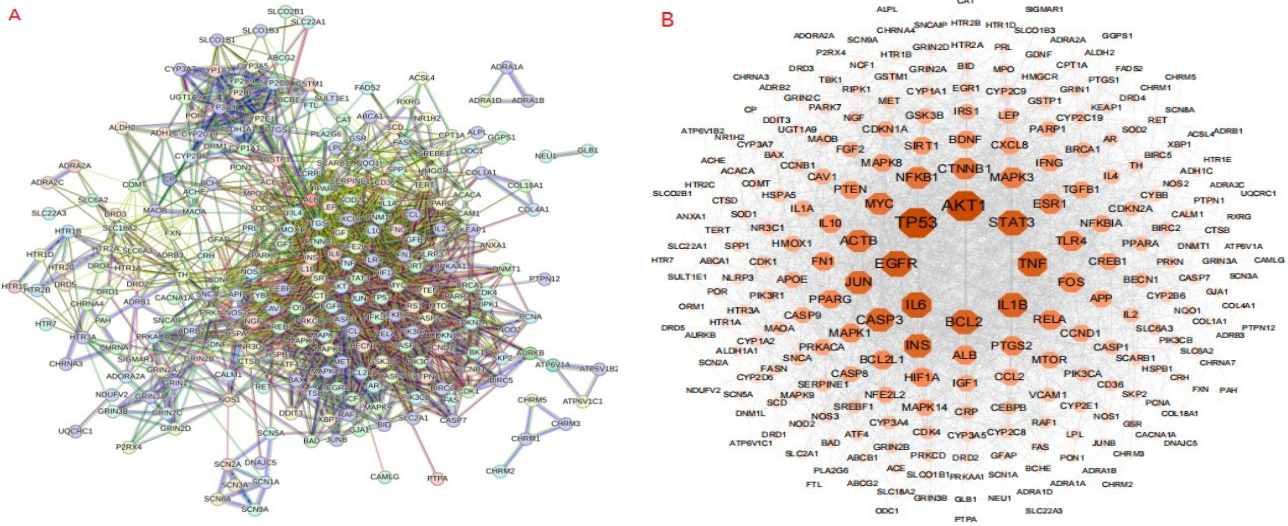


图2 中药四气、五味及归经分布情况



圆形代表靶点;方形代表化合物;三角形代表药物与疾病

图6 核心中药治疗PD的活性成分-靶点-疾病网络图



A为基础网络结构;B为根据节点度值进行大小映射的网络视图

图7 核心中药治疗PD潜在靶点的PPI网络图

值<0.05的条目,并按其P值升序排列,选取每个类别中前15个条目绘制条形图(见图8),结果显示主要涉及NMDA选择性谷氨酸受体复合体(NMDA selective glutamate receptor complex)、NMDA谷氨酸受体活性(NMDA glutamate receptor activity)、肾上腺素受体活性(adrenergic receptor activity)等。对靶点进行KEGG

通路富集分析,得到213条信号通路,选取其中校正后P值最小(即最显著)的前30条通路进行可视化分析(见图9),结果显示主要涉及AGE-RAGE、PI3K-AKT、TNF等信号通路。

3 讨论

中医认为PD的病机核心为“本虚标实”,涉及肝、

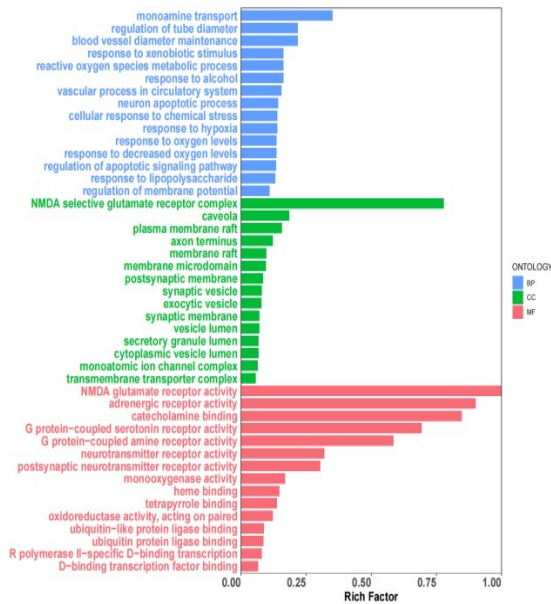


图8 核心中药治疗PD潜在靶点的GO富集分析

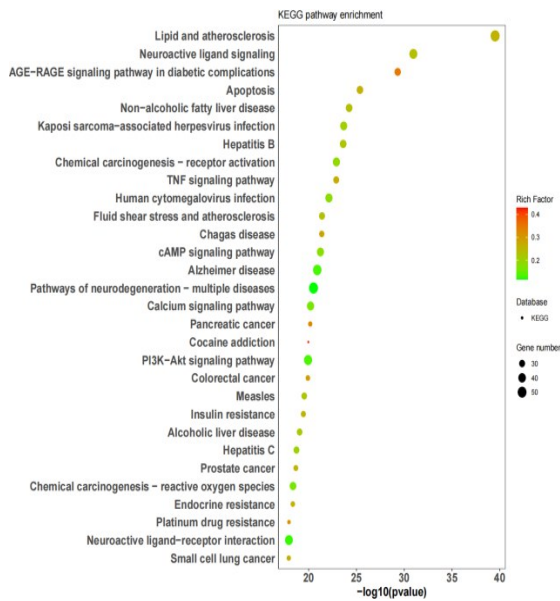


图9 核心中药治疗PD潜在靶点的KEGG富集分析

肾、脾三脏功能失衡^[10]。标实以“肝风内动”为主，多因年老体衰、情志不遂或久病耗伤，致肝肾阴亏、气血不足，阴不制阳而肝阳化风，表现为震颤、肌强直等^[11-12]。风动日久则挟痰瘀，阻滞经络气血，加重肢体拘挛及运动迟滞，形成“风痰瘀互结”的病理表现^[13]。本虚则源于“肝肾阴虚”及“气血亏虚”，肾精不足则髓海失养，髓减脑消^[14]。脾胃虚弱则气血生化乏源，筋脉失于濡润，加速运动功能障碍^[15]。此外，外感风邪引动内风、久病入络致瘀等也可促进病程进展，形成“虚-风-痰-瘀”多重病机交织的复杂状态^[16-17]。

中医治疗PD的高频药物充分体现了该病“本虚

标实”的病理特点，其药物选择既重视缓解外在症状，又注重内在病理机制的调节。平肝息风类药物如钩藤与天麻，在临床中使用频率最高，可通过调节肝阳上亢、抑制风动症状，直接改善肢体震颤和肌肉强直^[18-19]。钩藤中的钩藤碱已被证实能够降低谷氨酸能神经递质的过度释放，减轻基底节区神经元的兴奋性毒性；天麻所含的天麻素则通过促进γ-氨基丁酸(GABA)的合成，恢复皮质-基底节-丘脑环路的动态平衡。此类药物的“微寒”特性既能清肝热，又不至如大寒之品般克伐阳气，符合PD患者本虚的体质特点。虫类药物如全蝎、蜈蚣因其独特的“搜风通络”作用被广泛应用于肌张力异常的治疗^[20-21]。全蝎中的活性肽BmK AGAP能抑制α-突触核蛋白的异常聚集，减少多巴胺能神经元的变性；蜈蚣的提取物则通过调节L型电压依赖性钙通道，缓解神经元内钙离子超载引起的氧化应激。现代药理学研究发现，虫类药物中的多肽成分兼具神经保护和突触可塑性调节的双重功能^[22]，这可能为其在高频药物中处于关键地位的原因。此外，化痰类药物的使用反映了中医对PD伴发认知障碍的重视。胆南星中的胆汁酸成分可降低脑内炎性因子水平，改善海马区神经元的代谢活性；石菖蒲的挥发油则通过血脑屏障激活胆碱能系统，从而提升记忆和执行力^[23]。补虚类药物以白芍、当归、熟地黄为代表，重点针对肝肾亏虚的病机核心^[24]。白芍总苷通过抑制NF-κB信号通路减少黑质区小胶质细胞的活化，发挥抗神经炎症作用^[25]；当归的阿魏酸成分能够上调脑源性神经营养因子(BDNF)的表达，促进多巴胺能神经元存活^[26]；熟地黄所含的梓醇成分则通过激活Nrf2-ARE通路增强抗氧化酶活性，减轻线粒体功能障碍^[27]。

中医治疗PD的药物配伍强调多维度协同效应，通过药对关联网构建起动态干预体系。经典平肝组合“钩藤-天麻”的支持度高达0.89，其协同机制不仅体现在递质调节层面，还体现在可形成药代动力学的互补，如天麻素可增强钩藤碱透过血脑屏障的能力，而钩藤中的黄酮类物质可延长天麻素在脑组织的半衰期^[28]。在虫类药物中，“全蝎-蜈蚣”的提升度达到2.66。这二者均含有丰富的神经活性肽，但作用靶点存在差异：全蝎毒素优先作用于钙通道的α1亚基，而蜈蚣多肽更多调节钠通道的失活状态，两者的联用可扩大离子通道调节范围，从而更有效地抑制肌张力障碍^[21]。

补虚与活血的结合是PD治疗的特色配伍策略，

如“当归-白芍”组合的补益药对。芍药苷与阿魏酸可在 mRNA 水平协同上调 TH 酶和 GDNF 的表达,同时白芍的酸收特性可平衡当归的辛散作用,避免养血过程中耗散正气^[29]。值得注意的是,“丹参-赤芍”组合在中药关联分析中置信度达 88%,其联用可显著降低血浆同型半胱氨酸水平,并通过上调 VEGF 表达促进脑微血管新生,这对改善 PD 患者的脑血流动力学异常具有重要意义^[30]。而在复杂证型的处理中,“龟板-熟地黄-石菖蒲”组合形成了滋肾开窍的功能模块,体现“补中有通”的组方智慧。其中,龟板的胶原蛋白成分与熟地黄的环烯醚萜苷可协同激活特殊的医学信号通路,促进神经干细胞分化^[31]。

PD 的核心药物组成围绕“平肝息风、滋肾填精、化痰活血”三法展开,形成多层次的治疗网络。以天麻钩藤饮加减为框架,其中天麻、钩藤作为君药直折肝风,配伍黄芩、栀子清泻肝火以治标;熟地黄、山茱萸填补肾精以固本。临床研究发现,该方可显著降低 UPDRS 评分中的运动症状分项,其机制与调控 BDNF/TrkB 通路和抑制 Caspase-3 活化密切相关^[32-33]。对于以震颤为主的 PD 亚型,临床上常加入全蝎、地龙等虫类药加强通络止痉作用,实验数据显示这类复方可减少小脑齿状核的异常放电频率达 42%,同时下调谷氨酸脱羧酶活性^[34]。

对数据挖掘所得核心中药进行网络药理学分析,结果显示:TNF、STAT3、IL6、EGFR、AKT1、TP53 是治疗 PD 的核心靶点。TNF 作为促炎因子,在 PD 中参与神经损伤过程:其高表达可激活下游炎症通路,加剧黑质多巴胺神经元的炎症微环境,促进神经元凋亡;同时,TNF- α 与晚期糖基化终产物受体(RAGE)存在相互作用,共同介导神经炎症反应,放大 MPTP 诱导的神经毒性,加速病理进展。研究发现,S100B 蛋白的升高是 PD 中 TNF- α 异常的重要诱因,而 S100B 可通过调控 RAGE/TNF- α 通路发挥神经保护作用,改善 PD 相关病理表型^[35]。IL-6 是 PD 病理进程中神经炎症的核心标志物,研究表明 PD 患者外周血、脑脊液及黑质区脑组织中 IL-6 水平显著升高,且升高程度与 PD 疾病严重程度呈正相关^[36]。AKT1 是 PI3K-AKT 信号通路的核心分子,参与调控细胞存活与神经保护。研究表明,大麻二酚可激活 AKT/mTOR 通路,介导神经保护^[37];此外,在小鼠腹腔注射绿原酸,可激活大脑中的 Akt1-CREB-RNF146 通路,为 6-OHDA 和 α -突触核蛋白病提供神经保护^[38]。TP53 与细胞凋亡及氧化应激介导的凋亡通路异常激活密切相关。研究发现,PD

患者黑质致密部 p53 蛋白表达显著升高,且与多巴胺能神经元丢失数量密切相关,在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中,黑质区 p53 及其下游靶基因 Bax 表达上调,神经元凋亡率增加,而敲除 TP53 基因或使用 p53 抑制剂则可显著减少多巴胺能神经元丢失,改善小鼠运动功能^[39]。

富集分析结果显示,核心药物钩藤、天麻、白芍等改善 PD 的关键靶点主要参与了晚期糖基化终末产物及其受体(AGE-RAGE)、PI3K-AKT、TNF 等信号通路。AGE 与细胞表面的 RAGE 结合后,激活下游的 NF- κ B、MAPK 等信号通路,促进促炎因子释放与 ROS 生成,加剧细胞损伤,参与诱导氧化应激。研究发现,杨梅花苷可缓解 MGO 诱导的线粒体功能障碍,其机制与抑制 AGEs/RAGE/NF- κ B 通路的异常激活有关^[40];在 HIR 诱导的海马损伤模型中,AGEs-RAGE 信号通路被异常激活,其下游蛋白(包括 PI3K、pAKT、pNkKb65 和 pERK1/2)表达上调,炎性细胞因子(包括 IL-1b、IL-6、TNF- α)释放增加,而靶向抑制该通路可抑制炎症,从而对海马损伤具有神经保护作用^[41]。因此,抑制 AGE-RAGE 通路可有效减轻氧化应激损伤。磷脂酰肌醇 3-激酶-蛋白激酶 B(PI3K-AKT)信号通路具有调控细胞增殖、凋亡和代谢等信号转导及生物学过程的功能。PD 患者黑质区 PI3K 活性降低、AKT 磷酸化水平显著下降,导致下游靶蛋白活性异常升高。同时,AKT 抗凋亡功能减弱,无法有效抑制 Bad、Caspase-9 等凋亡相关蛋白激活,加剧黑质多巴胺能神经元凋亡^[42]。槲皮素通过抑制神经炎症、减少凋亡和激活 PI3K/Akt/GSK-3beta 通路缓解 PD,如在 MPTP 诱导的帕金森病小鼠模型中,其可通过增加 PI3K、Akt 和 GSK-3beta 的磷酸化来激活 PI3K/Akt/GSK-3beta 通路,同时抑制促炎因子 IL-1 β 和 iNOS^[43]。TNF 通路 with PD 神经炎症因子和细胞凋亡的关系紧密。临床研究结果显示,小胶质细胞功能异常、多巴胺能神经元丢失及 α -突触核蛋白的直接抑制作用,可使 PD 患者血清中 IL-8 和 TNF- α 水平显著降低^[44];同时,炎症反应可进一步加剧 PD 的多巴胺能神经元损伤,形成“炎症-睡眠障碍-神经退行性病变”的恶性循环^[45]。

综上所述,本文通过数据挖掘分析中医治疗 PD 的用药规律,得出中医治疗 PD 的核心药物为钩藤、天麻、白芍,核心功效集中于平肝息风与通络补虚,四气以平性、温性和微寒为主,五味以甘味为首,归经集中于肝经、脾经与肾经,强关联药对包括钩藤-天

麻、丹参-钩藤、全蝎-钩藤等,主要功效为滋补肝肾、平肝潜阳、活血化瘀、通络息风等。根据文献挖掘所得结果进行网络药理学分析出其有效活性成分槲皮素、小檗碱、山柰酚、丹参酮ⅡA、新隐丹参酮Ⅱ等可能通过TNF、STAT3、IL6、EGFR、AKT1、TP53靶点调控AGE-RAGE、PI3K-AKT、TNF信号通路,发挥协同作用治疗PD。本研究的结论基于现有文献中的133例医案,样本量相对有限,可能在统计效能和代表性上存在不足。未来的研究应进一步扩大文献检索的范围和年限,纳入更多高质量的临床研究数据,以对本研究初步发现的规律进行验证和深化。研究所得出的用药规律与基本病因病机相符,期望研究结果可以为临床治疗PD选方用药时提供一定的参考依据和新思路。

参考文献

[1] CRAMB K M L, BECCANO-KELLY D, CRAGG S J, et al. Impaired dopamine release in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2023, 146(8): 3117-3132.

[2] GU Y, ZHANG J, ZHAO X, et al. Olfactory dysfunction and its related molecular mechanisms in Parkinson's disease [J]. *Neural Regeneration Research*, 2024, 19(3): 583-590.

[3] ADAM H, GOPINATH S C B, ARSHAD M K M, et al. An update on pathogenesis and clinical scenario for Parkinson's disease: diagnosis and treatment [J]. *3 Biotech*, 2023, 13(5): 142.

[4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组与中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南(第四版) [J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(12): 973-986.

[5] LI G, MA J F, CUI S S, et al. Parkinson's disease in China: a forty-year growing track of bedside work [J]. *Translational Neurodegeneration*, 2019, 8: 22.

[6] 刘鑫, 许小燕, 雷苏英, 等. 庄礼兴基于“动静”更迭针药结合治疗帕金森病运动并发症经验 [J]. *中国针灸*, 2024, 44(8): 941-946.

[7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 3部 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010: 105, 188, 341.

[8] 王笑频, 尹璐, 庞博. 中华本草 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 126-129, 130-133, 210-213.

[9] 颜正华. 中药学 [M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 626-630, 631-635, 640-644.

[10] 史鑫鑫, 何建成, 符德玉, 等. 从“风、血、毒”探讨帕金森病的病机与治疗 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(3): 121-124.

[11] 王庆庆, 彭伟. 中医药治疗帕金森病研究概况 [J]. *实用中医内科杂志*, 2020, 34(10): 37-39.

[12] 王小娣. 地黄滋阴补肾方联合针刺治疗帕金森病肝肾不足证临床研究 [J]. *新中医*, 2022, 54(21): 63-66.

[13] 高甜, 方之勇. 中西医结合治疗帕金森病气血亏虚型临床观察 [J]. *实用中医药杂志*, 2020, 36(8): 1009-1010.

[14] 王晓萍, 周明旺, 刘雪君, 等. 中西医结合治疗帕金森病临床研究新进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(11): 215-218.

[15] 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.

[16] 潘卫东, 朱旭莹, 蔡淦, 等. 从脾分期辨证论治帕金森病: 丁氏内科学门雪流派学术思想的应用 [J]. *神经病学与神经康复学杂志*, 2021, 17(1): 1-5.

[17] 陈勋, 付于. 从“肝肾同治”论治颤证 [J]. *中国民间疗法*, 2023, 31(8): 35-37.

[18] 李岩, 王正非, 刘巍, 等. 美多巴联合天麻钩藤饮加减治疗老年帕金森病的临床观察 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2020, 7(14): 146.

[19] 陈海云, 魏来娇, 曹杰, 等. 异钩藤碱对MPTP所致帕金森病小鼠的疗效研究 [J]. *上海中医药大学学报*, 2021, 35(4): 61-66.

[20] 周红平, 张三妮, 曹栋, 等. 天麻素对帕金森病小鼠多巴胺能神经元的保护作用 [J]. *现代药物与临床*, 2020, 35(6): 1069-1075.

[21] 陈辉霞, 李国毅, 程记伟, 等. 全蝎的药理作用及其在脑病中的应用 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(18): 3137-3140.

[22] 高雪梅. 梁乃津教授用虫类药治疗杂病验案3则 [J]. *新中医*, 2003, 35(2): 63-64.

[23] 段文君, 李怡芳, 栗原博, 等. 帕金森病理机制常谈常新: 多巴胺能神经的氧化性死亡: ferroptosis 和 oxytosis [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2018, 20(6): 823-833.

[24] 黄丽平, 宁百乐, 王南卜, 等. 石菖蒲挥发油有效成分β-细辛醚联合左旋多巴对6-OHDA诱导帕金森模型大鼠的分子伴侣介导自噬的影响 [J]. *中药材*, 2020, 43(7): 1716-1720.

[25] 王健凯, 李涛, 刘爱军, 等. 基于数据挖掘探讨中药治疗帕金森病非运动症状的用药规律 [J]. *实用中医内科杂志*, 2025, 39(6): 61-65, 151-152.

[26] 鲁晓玲, 孙勤国, 黄智辉, 等. 白芍总苷对帕金森综合征大鼠的神经保护作用及机制研究 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2025, 27(2): 223-228.

[27] 王艳艳, 王子豪, 夏欢, 等. 肉苁蓉-当归治疗帕金森病的分子机制分析 [J]. *医药前沿*, 2024, 14(18): 20-22, 26.

[28] 张如意, 张丽, 李林. 线粒体功能障碍、α-突触核蛋白与帕金森病 [J]. *首都医科大学学报*, 2015, 36(6): 861-864.

[29] 陈秀艳, 郭蕾, 张俊龙, 等. 地黄饮子对帕金森病肾虚证模型大鼠的干预作用及机制研究 [J]. *云南中医中药杂志*, 2018, 39(3): 72-75.

[30] 张淑香, 王术平, 田伟, 等. 中药白芍在帕金森领域的研究进展 [J]. *中医药学报*, 2015, 43(3): 133-136.

[31] 徐玉英, 申采薇, 任秀花, 等. 丹参酮ⅡA对帕金森大鼠脑中 Caspase-12 和 CHOP 的影响 [J]. *解剖学研究*, 2020, 42(4): 309-313, 327.

[32] 高永红. 针药并治肝肾阴虚型帕金森病临床研究 [J]. *中医学报*, 2011, 26(11): 1393-1394.

[33] LO YC, CHEN YJ, LIN HH, et al. The Chinese herbal formula Liuwei Dihuang protects dopaminergic neurons via anti-apoptotic and antioxidant effects in Parkinson's disease models [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 293: 115268.

[34] 胡梦妮, 张小蕾, 荣臻, 等. 基于PI3K/AKT信号通路探究天麻钩藤饮对MPTP诱导帕金森病小鼠的作用机制 [J]. *中国老年学杂志*, 2025, 45(2): 345-351.

[35] GUPTA V, GARG R K, KHATTRI S. Levels of IL-8 and TNF-α decrease in Parkinson's disease [J]. *Neurol Res*, 2016, 38(2): 98-102.

[36] YUAN Y, ZHANG Y M, CHENG Y Y, et al. Cerebrospinal fluid TNF-α and Orexin in patients with Parkinson's disease and rapid eye movement sleep behavior disorder [J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 826013.

[37] GUGLIANDOLO A, POLLASTRO F, BRAMANTI P, et al. Cannabidiol exerts protective effects in an in vitro model of Parkinson's disease activating AKT/mTOR pathway [J]. *Fitoterapia*, 2020, 143: 104553.

(下转第47页)