论 著

桑寄生治疗帕金森病的分子机制与作用特点

龚莉焰[1]，李双阳[2]，白　雪[2]
1.西南医科大学 中西医结合学院（泸州 646000）；2.西南医科大学附属中医医院 神经内科（泸州 646000）

【摘　要】目的 基于网络药理学方法与分子对接技术探讨桑寄生（parasitic loranthus）治疗帕金森病（parkinson′s disease，PD）的分子机制与作用特点。 **方法** 通过文献研究及TCMSP、Disgenet等数据库筛选得到桑寄生主要活性成分及帕金森病相关靶点，将交集基因导入STRING 11.0数据库构建蛋白互作（PPI）网络模型、Cytoscape 3.9.0软件构建“疾病－药物－活性成分－交集靶点－KEGG通路”网络图及CytoScape中Metascape组件进行GO功能及KEGG信号通路富集分析。最后将筛选得到的成分与靶标进行分子对接。 **结果** 从桑寄生中筛选得到4种主要活性成分，即槲皮素、豆甾醇、藏花醛及甲基丁香酚，作用于27个帕金森病靶点，包括TNF、IL6、TP53、HMOX1、IL1B等。桑寄生治疗帕金森病涉及的GO生物学过程共708个，主要包括炎症反应、细胞氧化、细胞凋亡等。涉及的KEGG信号通路有82条，主要包括MAPK、PI3K-Akt以及IL-17等信号通路。**结论** 桑寄生治疗帕金森病具有多成分、多靶点、多通路的作用特点。

【关键词】桑寄生；帕金森病；网络药理学；分子对接；靶点；信号通路
【中图分类号】 R284.2　　**文献标志码** A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.06.013

Molecular mechanism and effect characteristics of parasitic loranthus in the treatment of Parkinson's disease

GONG Liyan，LI Shuangyang，BAI Xue
1. *School of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine，Southwest Medical University，Luzhou 646000，China；* 2. *Department of Neurology，the Affiliated T.C.M Hospital of Southwest Medical University，Luzhou 646000，China*

【Abstract】Objective A network-based pharmacological approach was used to explore the mechanism and effect characteristics of parasitic loranthus in the treatment of Parkinson′s disease（PD）. **Methods** The main active components and Parkinson′s disease-related targets were obtained through literature review，TCMSP，Disgenet and other database screening.The intersection genes were imported into STRING 11.0 database to construct protein interaction（PPI）network model and Cytoscape 3.9.0. The network diagram of "disease-drug-active component-intersection target-KeGG pathway" was constructed by software. GO function and KEGG signaling pathway enrichment of Metascape components in CytoScape were analyzed. Finally，molecular docking was carried out between the screened components and the targets. **Results** Four main active components，namely quercetin，stigmasterol，anthaldehydes and eugenol，were screened from morifolium，which acted on 27 Parkinson′s disease targets，including TNF，IL6，TP53，HMOX1 and IL1B. A total of 708 GO biological processes were involved in the treatment of Parkinson′s disease by Mulberry parasite，including inflammatory response，cell oxidation and cell apoptosis.There were 82 KEGG signaling pathways involved，including MAPK，PI3K-Akt and IL-17 signaling pathways. **Conclusion** Parasitic loranthus showed characteristics of multiple components，multiple targets and multiple pathways in the treatment of Parkinson′s disease.

【Key words】Parasitic loranthus；Parkinson′s disease; Network pharmacology；Molecular docking；Target；Signaling pathway

帕金森病（parkinson′s disease，PD）是一种好发于50岁以上的中老年人、以运动障碍为主要表现的神经系统退变性疾病。PD的发病机制主要认为与线粒体功能障碍、氧化应激、毒性蛋白质聚集等反应引起黑质、纹状体等部位的多巴胺能神经元变性死亡有关[1]。抗帕金森病首选药物治疗，作为金标准的左旋多巴是最有效的对症治疗药物[2-3]，但长期用药后大部分病人会出现症状波动及异动症为主的运动并发症[4]，未来我国PD患病人数将占到全球PD患病人数的一半[2]。因此，有效防治帕金森病，减少并发症至关重要。

基金项目：四川省教育厅课题（17ZAD442）
第一作者简介：龚莉焰，硕士生。
通信作者：白　雪，主任中医师，研导，E-mail:baixue@awmu.edu.cn
引用本文：龚莉焰，李双阳，白雪.桑寄生治疗帕金森病的分子机制与作用特点[J].西南医科大学学报，2022，45（6）：528-534.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2022.06.013

《本草求真》言："桑寄生，号为补肾补血要剂"，其味苦、甘，平，归肝、肾经，有补肝肾，强筋骨等功用[5]，以桑寄生为主的方剂常用于改善帕金森病引起的睡眠障碍、肢体震颤、腰膝酸软等症状。滋肾平颤汤（桑寄生、莪术、白芍等）联合左旋多巴组较单纯使用左旋多巴组不仅更有效地改善了帕金森病病人的动作迟缓、颤振等运动症状，提高病人日常生活能力与运动功能，而且在缓解睡眠障碍等非运动症状的同时并未增加不良反应[6-7]。杨戈等[8]也通过对MPTP诱导的PD模型小鼠的行为学观察，发现加味天麻钩藤饮组可改善PD模型小鼠的运动迟缓、步态异常及少动症状。此外，桑寄生中主要成分也被证实在抗PD方面发挥了重要作用。槲皮苷[9]可显著改善神经毒性物质所致的神经损伤，江芮等[10]发现槲皮苷可以通过抑制细胞凋亡线粒体途径中相关蛋白Cytc和caspase-3的表达以保护H2O2诱导的PC12细胞损伤，刘菡等[11]通过实验证明槲皮苷可通过激活PI3K/Akt/FoxO3a信号通路，显著降低6-OHDA处理后PC12细胞中Caspase-3和Bcl-2的表达、升高Bax的表达，提高神经细胞活性、降低细胞凋亡水平，从而发挥抗PD作用。槲皮素可从多条途径在PD等神经系统退行性疾病中发挥神经保护作用，如抗氧化应激、保护线粒体、抑制谷氨酸的兴奋性神经毒性作用等[12]。齐墩果酸[13]也能发挥抗抑郁、抗神经毒性、改善学习记忆等多方面改善PD运动和（或）抑郁、认知障碍等非运动症状[14]。由此可见，桑寄生在PD的治疗中发挥了重要作用，但由于中药具有"多成分、多靶点、多通路"的特点，具体的作用机制尚不明确。本研究基于网络药理学方法，对桑寄生治疗PD的主要活性成分、重要靶点及相关生物学过程和信号通路进行有效预测和推断，为后续研究PD治疗提供新的思路。

1 材料与方法

1.1 桑寄生主要活性成分和靶点的收集、转换

通过中药系统药理学数据库和分析平台（Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology，TCMSP），以口服生物利用度（oral bioavail ability，OB）≥30%和类药性（drug-likeness，DL）≥0.18作为筛选条件，筛选桑寄生主要活性成分。同时根据相关文献检索查找桑寄生治疗帕金森病可能活性成分[15-16]，并利用Swiss ADME进行筛查（筛查条件：GI absorption：HIGH，drug-likeness中至少2个YES）。汇总所有活性成分，通过SwissTargetPrediction（http://www. swisstarget-prediction.ch/）数据库进行靶点预测（筛选标准：同时满足3D相似性阈值设置为0.75、2D相似性阈值设置为0.45及Probability > 0），并利用UniProt数据库（https://www.uniprot.org/）进行基因转换。

1.2 帕金森病靶点获取

以"Parkinson Disease"或"Parkinson′s disease"为关键词在Disgenet数据库（https://www.disgenet.org/）中检索帕金森病相关靶点，将所得疾病靶点汇总去重（注：disgenet数据库中Score_gda的值越高，代表该靶点与PD联系越密切，本研究筛选标准为Score_gda ≥ 0.2；genecards数据库中按照revwlance score由大至小排列，选取前120条）。

1.3 "活性成分－关键靶点"网络构建与分析

应用韦恩图Venny2.1.0（https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/），分别将筛选所得药物、疾病相关靶点输入到List1和List2下面的栏目中，获取药物－疾病韦恩图及交集靶点。

1.4 交集靶点蛋白相互作用（PPI）网络的构建与分析

将交集靶点导入STRING11.0数据库（https://string-db.org/）构建PPI网络图，设置条件如下：蛋白质种类设置为"homo sapiens（人类）"，作用阈值设置为"medium confidence（0.400）"，其他条件维持设置默认。根据PPI网络中靶点的Degree值作为依据筛选核心靶点，并通过Cytoscape3.9.0软件进行相应分析并获得蛋白互作关系网络。

1.5 GO分析和KEGG通路分析

利用CytoScape中Metascape组件对交集靶点进行GO富集分析和KEGG代谢通路富集分析，同时采用线上绘图工具微生信（http://www.bioinformatics.com.cn/）将富集结果可视化，并通过Cytoscape3.9.0软件绘制"疾病－药物－成分－交集靶点－KEGG通路"网络图。

1.6 分子对接

将主要化合物与PPI网络中Drgree值前三的交集靶点分别进行分子对接。从PubChem数据库中获取主要活性成分3D结构，通过OpenBabel 2.4.1软件转化成mol2结构。同时从PDB（http://www1.rcsb.org/）数据库中获取适合化合物的蛋白晶体结构的3D分子结构。将上述结构通过Auto Dock Tools 1.5.6软件及Auto Dock Vina软件进行分子对接。一般认为，结合能小于-5 kcal/mol，化合物分子与受体结合能越低，二者结合能力及发生作用的可能性越大，对接结果更加可靠。

2 结果

2.1 桑寄生主要活性成分及其成分靶点

通过TCMSP数据库筛选（筛选条件：OB ≥ 30%，DL ≥ 0.18）得到2个化合物，即表1中1-2。通过文献检索及SwissADME筛查得到桑寄生2个化合物，即表1中3-4。通过TCMSP、SwissTargetPrediction等数据库处理后，最终筛选得到268个靶点，见图1。

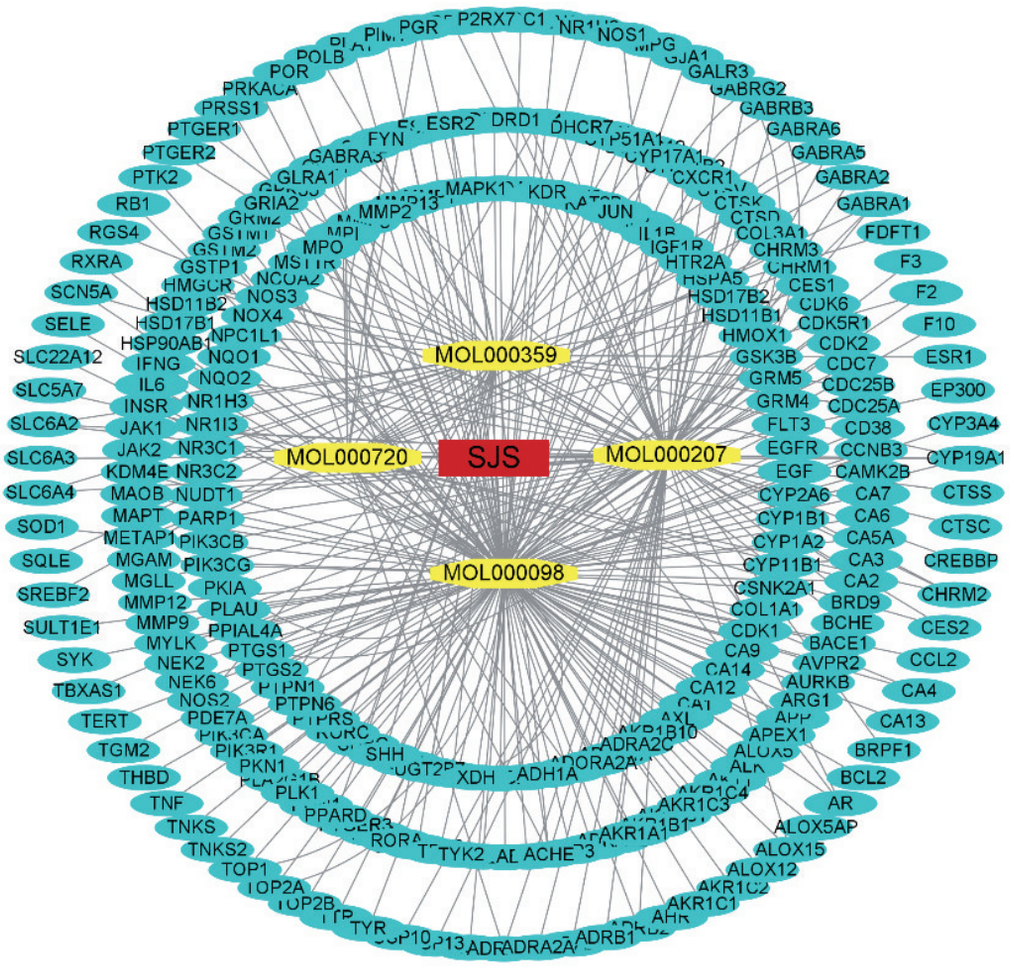


图1　药物－活性成分－靶点相互作用网络图

Figure 1　Network diagram of drug-activity-target interaction

注：红色代表药物名称，黄色代表药物成分，淡蓝色代表靶点

表1　桑寄生主要活性成分表

Table 1　Main active components of parasitic loranthus

序号	Mol ID	Molecule Name	OB（%）	DL
1	MOL000098	quercetin	46.43	0.28
2	MOL000359	sitosterol	36.91	0.75
3	MOL000720	Safranal	39.59	0.04
4	MOL000207	Methyleugenol	73.36	0.04

2.2　帕金森病相关靶点及桑寄生治疗帕金森病关键靶点

经筛选去重，最终选取223个疾病靶点。桑寄生与PD靶点上传至Venny2.1.0后获得27个交集靶点（见图2），分别为：MAPT、APP、SLC6A3、TNF、IL6、TP53、SOD1、IL1B、ADH1C、PON1、NOS3、IFNG、MPO、TTR、MAOB、DRD2、DRD1、IGF1R、MAOA、HMOX1、GSTM1、ABCB1、NOS1、GSTP1、NQO1、INSR、GSK3B。

2.3　PPI网络构建与分析

将27个关键靶点输入String（https://string-db.org/）中查询它们之间的相互作用关系，构建PPI蛋白互作网络图（见表2、图3）。

2.4　富集分析结果

为了阐明桑寄生治疗帕金森病的作用机制，我们对交集靶点进行GO及KEGG富集分析。GO富集分析中（$P<0.05$）生物过程（biological process，BP）、细胞组分（cell components，CC）、分子功能（molecular function，MF）的条目各637条、40条及31条（见图4），KEGG富集分析得到82条（见表3、图5）

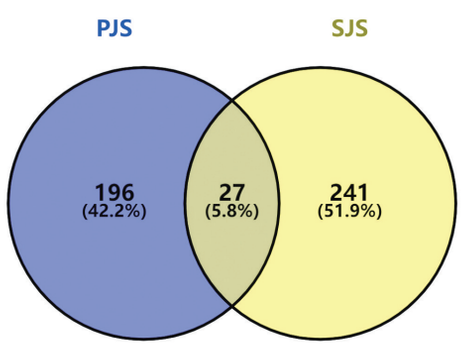


图2　疾病、药物交集靶点Venny图

Figure 2　Venny diagram of intersection targets of diseases and drugs

注：蓝色圈为疾病靶点，黄色圈为药物靶点，交集部分为药物疾病交集靶点

表2 药物、疾病交集靶点

Table 2 Intersection targets of drugs and diseases

name	Degree	name	Degree
TNF	18	PON1	8
IL6	17	IFNG	8
TP53	16	ABCB1	7
HMOX1	14	MAOB	7
IL1B	14	SLC6A3	6
APP	13	IGF1R	6
SOD1	11	NOS1	6
NOS3	11	DRD2	5
MPO	11	MAOA	5
GSK3B	10	ADH1C	4
GSTM1	9	DRD1	4
GSTP1	9	TTR	3
MAPT	9	INSR	2
NQO1	9		

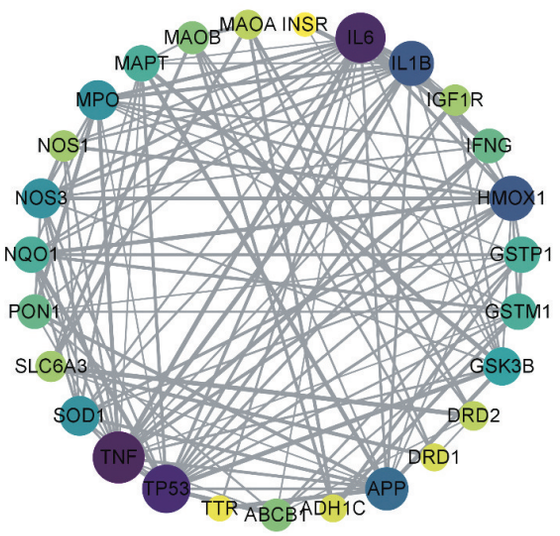


图3 桑寄生抗帕金森蛋白靶点相互作用网络图

Figure 3 Network diagram of anti-Parkinson's protein target interaction of mulberry parasite

注：每个节点代表一个靶点，每条连接线代表两个靶点蛋白之间的相互作用关系。节点越大、颜色越深表示该蛋白靶点的核心度越高、越重要，连接线越粗两个靶点相互关系越强

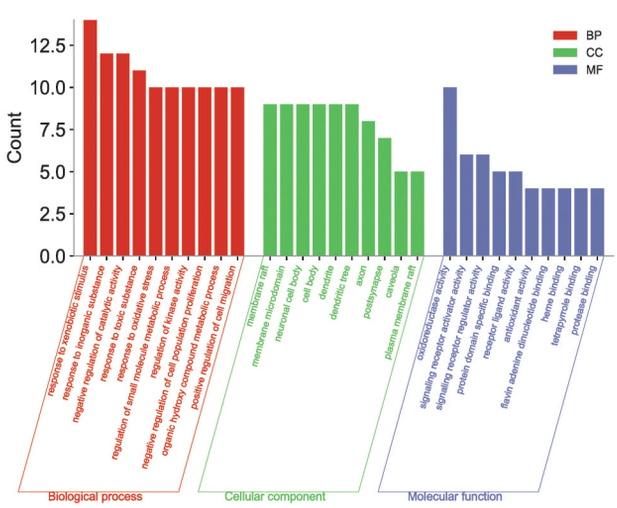


图4 GO三合一富集柱状图

Figure 4 Histogram of GO enrichment in three phases

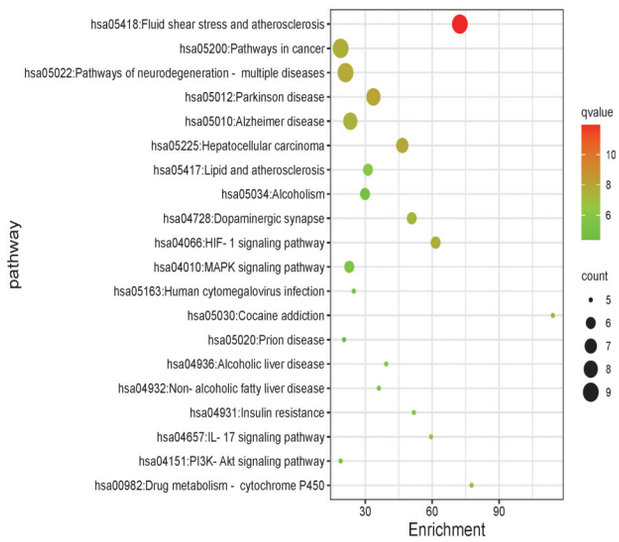


图5 KEGG通路分析中排名前20的通路图

Figure 5 Top 20 pathways in KEGG pathway analysis

注：图5中圆点的颜色代表q value，是经过多重校验的q value，该圆点越红表示q value越小，说明富集越明显。点的大小，即count，表示该路径中基因的个数，点越大表示基因数越多

2.5 “疾病－药物－活性成分－关键靶点－KEGG通路”网络构建

将桑寄生的2个活性成分、桑寄生－PD的20个交集靶点、KEGG通路汇总建立表格后导入Cytoscape3.9.0软件中构建桑寄生抗PD的“疾病－药物－活性成分－交集靶点－KEGG通路”网络图（见图6）。

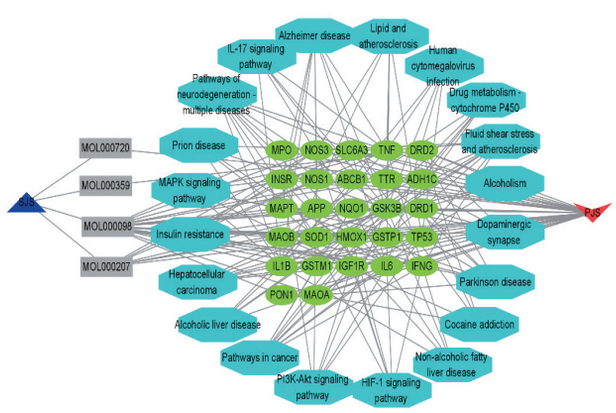


图6 “帕金森病－桑寄生－活性成分－交集靶点－KEGG通路”网络图

Figure 6 Network diagram of "Parkinson's disease－Mulberry parasite－active component－intersection target－KEGG pathway"

注：深蓝色正三角代表桑寄生名称，灰色正方形节点代表桑寄生活性成分，红色倒三角形代表帕金森名称，绿色圆形节点为药物疾病交集靶点，淡蓝色八边形节点为KEGG通路

2.6 分子对接结果

经筛选，degree值前三的交集靶点是TNF（PDB ID:2AZ5）、IL6（PDB ID:1ALU）与TP53（PDB ID:4KVP）。分别将4种活性成分与上述靶点进行VINA分子对接，可以发现，除甲基丁香酚与IL6、4KVP结合能大于-5 kcal/mol外，其余结合能均远小于-5 kcal/mol，能够形成较为稳定的构象结构。分子对接结果见表4。

表3 排序前20的KEGG富集条目信息
Table 3 Information of KEGG enrichment items in top 20

通路	qValue	Count	Genes
流体剪切应力和动脉粥样硬化(Fluid shear stress and atherosclerosis)	1.07797E−12	9	*NQO1*、*GSTM1*、*GSTP1*、*HMOX1*、*IFNG*、*IL1B*、*NOS3*、*TNF*、*TP53*
神经变性途径−多种疾病 (Pathways of neurodegeneration − multiple diseases)	1.75605E−08	9	*DRD1*、*DRD2*、*MAOA*、*MAOB*、*MAPT*、*SLC6A3*、*SOD1*、*TP53*
癌症途径(Pathways in cancer)	3.08774E−08	9	*NQO1*、*GSK3B*、*GSTM1*、*GSTP1*、*HMOX1*、*IGF1R*、*TP53*
帕金森病(Parkinson disease)	1.08395E−08	8	*APP*、*GSK3B*、*IL1B*、*IL6*、*MAPT*、*NOS1*、*SLC6A3*、*SOD1*、*TNF*
阿尔茨海默病(Alzheimer disease)	4.94241E−08	8	*NQO1*、*GSK3B*、*GSTM1*、*GSTP1*、*HMOX1*、*IFNG*、*IGF1R*、*IL6*、*TP53*
肝细胞癌(Hepatocellular carcinoma)	1.35642E−08	7	*HMOX1*、*IFNG*、*IGF1R*、*IL6*、*INSR*、*NOS3*
HIF−1信号通路(HIF−1 signaling pathway)	3.08774E−08	6	*DRD1*、*DRD2*、*MAOA*、*MAOB*、*SLC6A3*
多巴胺能神经突触(Dopaminergic synapse)	6.56465E−08	6	*APP*、*GSK3B*、*IL1B*、*IL6*、*INSR*、*MAPT*、*NOS1*、*TNF*
脂质和动脉粥样硬化(Lipid and atherosclerosis)	8.72766E−07	6	*DRD1*、*DRD2*、*GSK3B*、*MAOA*、*MAOB*、*SLC6A3*
MAPK信号通路(MAPK signaling pathway)	3.67279E−06	6	*ADH1C*、*GSTM1*、*GSTP1*、*MAOA*、*MAOB*
PI3K−Akt信号通路(PI3K−Akt signaling pathway)	8.99273E−06	6	*GSK3B*、*IFNG*、*IL1B*、*IL6*、*TNF*
可卡因成瘾(Cocaine addiction)	3.5413E−08	5	*GSK3B*、*IL1B*、*IL6*、*NOS3*、*TNF*、*TP53*
药物代谢−细胞色素P450(Drug metabolism − cytochrome P450)	1.79362E−07	5	*IFNG*、*IL1B*、*IL6*、*TNF*
IL−17信号通路(IL−17 signaling pathway)	6.31198E−07	5	*GSK3B*、*IL6*、*INSR*、*NOS3*、*TNF*
胰岛素抵抗(Insulin resistance)	9.98589E−07	5	*IFNG*、*IL1B*、*IL6*、*TNF*
酒精性肝病(Alcoholic liver disease)	3.05813E−06	5	*IFNG*、*IL1B*、*IL6*、*TNF*
非酒精性脂肪性肝病(Non−alcoholic fatty liver disease)	4.25695E−06	5	*MAOA*、*MAOB*、*NOS1*、*NOS3*
酗酒(Alcoholism)	8.99273E−06	5	*ADH1C*、*GSK3B*、*IL1B*、*IL6*、*TNF*
人类巨细胞病毒感染(Human cytomegalovirus infection)	2.06429E−05	5	*IGF1R*、*IL1B*、*INSR*、*MAPT*、*TNF*、*TP53*
朊病毒疾病(Prion disease)	4.31752E−05	5	*GSK3B*、*IL1B*、*IL6*、*INSR*、*TNF*

表4　分子对接结果
Table 4　Molecular docking results

序号	主要活性成分	结合能(kcal/mol)		
		TNF (2AZ5)	IL6 (1ALU)	TP53 (4KVP)
1	槲皮素(quercetin)	−7.3	−6.5	−7.6
2	豆甾醇(sitosterol)	−9.3	−6.6	−7.9
3	番红花(Safranal)	−5.9	−5.2	−5.1
4	甲基丁香酚 (Methyleugenol)	−6.0	−4.7	−4.8

3 讨论

帕金森病(Parkinson's disease)可归属于祖国医学“颤证”“颤振”“振掉”“震颤”等范畴。病人常因“年老体衰、情志失调、饮食不节、劳逸过度”等病因导致气血阴精亏虚,风火痰瘀互结,肝风内动,筋脉失养。病位在经脉,与肝、脾、肾关系密切。总属本虚标实,以肝肾亏虚、风阳内动证最为常见,故治疗尤以补益肝肾、息风通络为主[4,17-18]。而桑寄生具有补肝肾、强筋骨功用,被广泛应用于帕金森病的中医治疗中。

PD以黑质多巴胺神经元变性坏死为主要病理变化,但具体机制尚不明确。除环境、遗传、神经系统老化等因素外,更多认为PD是在多因素交互作用下,通过氧化应激、线粒功能紊乱、神经炎性或免疫反应、钙稳态失衡、兴奋性毒性、细胞凋亡等机制导致黑质多巴胺能神经元大量变性、丢失,最终发病。而本文通过网络药理学研究,也证实了桑寄生主要通过影响炎症反应、氧化应激、细胞凋亡等途径发挥抗PD的作用。

经筛选,共获取桑寄生4种抗PD的主要活性成分,包括槲皮素、豆甾醇、藏花醛及甲基丁香酚。机体活性氧(ROS)产生、清除速率失衡,导致线粒体功能障碍、氧化性DNA损伤、神经炎症等一系列氧化应激反应[19],槲皮素具有调节细胞凋亡[20]、抗炎、抗氧化应激等多种生物作用[21],可通过活化抗氧化信号通路和抑制LRRK2激酶活性,调节具有炎症介质调控作用的MAPK信号转导通路,降低LRRK2突变在PD转基因模型果蝇的神经毒性,保护脑内多巴胺能神经元[22]。小胶质细胞作为大脑中重要的免疫细胞,其过度的激活或持续的炎性反应会产生神经毒性作用,导致神经元损伤、丢失,最终引起帕金森病、阿尔茨海默症等神经退行性疾病。豆甾醇可通过抑制p38、ERK和NF−κB通路的激活来减轻小胶质细胞炎症反应,发挥神经保护作用,改善此类疾病[23-24]。除典型的运动症状外,嗅觉减退、抑郁、痴呆等感觉、精神认知障碍在帕金森病中也十分常见。豆甾醇可通过增强胆碱能神经传递系

统介导的激活雌激素或NMDA受体改善由东莨菪碱导致的小鼠认知功能障碍[25]。藏花醛是一种单萜醛，主要存在于番红花属植物和半人马属植物中。研究表明，藏花醛可以通过促进帕金森病动物模型多巴胺能神经元分化和存活、抑制α-突触核蛋白（α-synuclein，α-Syn）纤颤/聚集发挥抗帕金森病治疗作用[15]。此外，藏花醛也可通过抗炎、抗凋亡、抗水肿等途径发挥神经保护作用[16]。实验表明，甲基丁香酚可以明显提高大鼠脑组织中GSH、SOD、CAT的活性，降低MDA的含量，发挥抗氧化作用，保护神经元[26]。而除了抗氧化作用外，以丁香酚为主要成分的丁香挥发油在抗焦虑、抗抑郁、抗炎等方面也具有良好作用[27-30]。

靶蛋白的自由度与该靶点在疾病治疗中的重要性呈正相关。肿瘤坏死因子（TNF）、白细胞介素-6（IL6）、肿瘤抑制因子（TP53）作为度值前三的靶蛋白，很可能是桑寄生抗帕金森病的关键靶点。为此，我们采取了分子对接技术进行了验证。常说的TNF是指由巨噬细胞分泌的TNF-α，可参与经典和非经典Caspas途径、NF-KB和JNK信号通路等干预细胞凋亡过程。IL-6是由T细胞、B淋巴细胞、巨噬细胞等产生，可被IL-1、TNF等细胞因子激活表达，参与机体免疫应答及炎性反应，是一种典型的炎性因子。IL-6与其受体蛋白结合后激活的Janus激酶（JAK），可以激活Ras/Raf途径、磷酸肌醇3激酶（PI3K）-蛋白激酶的激活B（PKB）/Akt通路，通过作用于不同细胞产生促炎或抑炎反应。TP53可作用于B细胞淋巴瘤-2（Bcl-2）家族蛋白相或PI3K/Akt、MAPK等信号通路，调控细胞增殖、细胞凋亡、炎症反应等多种细胞效应及信号转导[31-33]。正常情况下，TP53可上调线粒体谷氨酰胺酶2（GLS2），促进线粒体代谢、呼吸，维持氧化还原稳态。而高度表达的P53会抑制下游蛋白增殖细胞核抗原（PCNA）的生成，致使DNA氧化损伤、多巴胺能神经元变性凋亡[33-35]。众多研究已表明，TNF-α、IL-6及TP53因子水平与PD密切相关，这可能与抗氧化应激功能下降（如TP53上调）或α-突触核蛋白激活小胶质细胞释放大量TNF-α、IL-6[36]，导致机体黑质部位出现严重的氧化应激及炎症反应，一方面促使线粒体膜电位改变，引起线粒体死亡。另一方面，也可激活促凋亡蛋白（Bax），抑制抗凋亡蛋白（BCL-2）[37]，促使细胞凋亡，最终引起DA能神经元损伤[38-41]。

富集分析结果显示，桑寄生治疗PD的KEGG信号通路主要涉及HIF-1、MAPK、PI3K-Akt以及IL-17等信号通路，以及氧化应激、细胞增殖、细胞迁移、催化活性的负调控、小分子代谢过程的调控等生物过程。MAPK信号通路主要分为4个亚家族，包括细胞外信号调节激酶（ERK）、c-Jun N末端激酶/应激活化蛋白激酶（JNK/SAPK）、p38丝裂原活化蛋白激酶（p38MAPK）及细胞外信号调节蛋白激酶5（ERK5）信号转导通路。其中，细胞外信号调节激酶ERK信号通路（Ras-Raf-MEK-ERK）被称作经典的MAPK信号通路，遵循MAPK信号转导通路的三级激酶级联反应。Ras蛋白作为该途径的上游蛋白，被多种刺激因子激活后，可与Raf-1结合并使其磷酸化、转为活化状态。而被Raf-1磷酸化激活的MEKs后，也可通过磷酸化反应激活ERKs。ERK主要存在于神经系统中，参与各种神经生理病理过程[42]，具有调节细胞增殖与分化、细胞形态、细胞凋亡等功能，同时对学习、记忆等也有重要意义[43-46]。ERK信号通路与PD关系密切，有研究表明，PD患者黑质中p-ERK颗粒聚集数明显高于正常老年组[42,47]。刘自华等通过对小鼠黑质部位进行转录组测序，发现PD模型小鼠较正常组*ERK*、*P38*基因表达下降，认为其细胞增殖、分化及形态维持等功能受到破坏，神经受损，最终导致PD发生[48]。也有研究报道，ERK信号通路参与PD过程与炎性介质有关。炎性因子TNF-α可激活ERK信号通路[49]，电针在降低鱼藤酮诱导的PD模型大鼠中脑黑质内ERK信号通路的表达水平的同时，也降低了TNF-α的表达[42]。此外，PI3K-Akt信号通路在帕金森疾病中的作用也不容小觑。激活的磷脂酰肌醇3-激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）通过第二信使PIP3活化胞内的蛋白激酶B（protein kinase B，PKB/AKT），进而激活雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR），促进细胞代谢，抑制细胞自噬[50]。研究表明，抑制mTOR的激活可以增强自噬过程，清除α- 突触核蛋白，保护多巴胺能神经元，达到治疗PD的作用[48]。

4 结论

桑寄生可以通过TNF、IL6、TP53、HMOX1、IL1B等多靶点作用于MAPK、PI3K-Akt等信号通路，影响炎症反应、氧化应激、细胞凋亡及增殖等生物过程，最终达到治疗PD的作用，体现了桑寄生多成分、多靶点、多通路的作用特点。

（利益冲突：无）

参 考 文 献

[1] 林果为，王吉耀，葛均波. 实用内科学[M]. 15版. 北京：人民卫生出版社，2017：1108-1116.

[2] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组，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.

[3] NEO S，WONG SYA，NG HL，*et al*. Evolution of initial pharmacologic treatment of newly diagnosed Parkinson´s disease patients over a decade in Singapore[J]. Parkinsons Dis，2020，2020：6293124.

[4] 张伯礼，薛博瑜. 中医内科学[M]. 2版. 北京：人民卫生出版社，2012：1-383.

[5] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 化学工业出版社,2005.
[6] 张燕,申军. 滋肾平颤汤联合多巴丝肼片对老年帕金森病伴失眠症病人PSQI评分、TESS评分及生活质量的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(24): 4046-4050.
[7] 吕耀成. 滋肾平颤汤联合左旋多巴治疗帕金森患者的临床研究[J]. 实用中西医结合临床,2019,19(1): 57-59.
[8] 杨戈,王冰,邹明洋,等. 加味天麻钩藤饮对帕金森病模型小鼠行为学的影响研究[J]. 吉林医学,2019,40(11): 2447-2451.
[9] 苏本伟,张协君,朱开昕,等. 寄主树种和采收期对广西桑寄生槲皮苷含有量的影响[J]. 中成药,2014,36(9): 1925-1929.
[10] 江芮,吕浩,李申,等. 槲皮苷对过氧化氢诱导PC12细胞损伤的保护作用[J]. 中风与神经疾病杂志,2015,32(8): 688-690.
[11] 刘菡,罗永杰. 槲皮苷对帕金森病细胞模型中PC12细胞的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志,2020,36(15): 2286-2289,2298.
[12] 石玥,梁晓春. 槲皮素防治神经退行性疾病的机制研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(10): 1432-1435.
[13] 朱开昕,张协君,苏本伟,等. 瘤果槲寄生及其3种寄主齐墩果酸和熊果酸的含量研究[J]. 中国医院药学杂志,2012,32(13): 997-999.
[14] 张明发,沈雅琴. 齐墩果酸和熊果酸的神经精神药理作用研究进展[J]. 药物评价研究,2015,38(5): 570-576.
[15] 施靖,郝子慧,张一昕,等. 藏花醛药理活性及作用机制的研究进展[J]. 中医药学报,2021,49(6): 112-118.
[16] 张晨,吕雷锋,李苗,等. 藏红花通过抗凋亡、抗炎和抗水肿机制发挥对大鼠脊髓损伤模型的神经保护作用[J]. 西安交通大学学报(医学版),2017,38(2): 280-289.
[17] 杨宁,过伟峰,刘卫国,等. 300例帕金森病患者病机证素分布规律探讨[J]. 南京中医药大学学报,2016,32(6): 540-542.
[18] 袁敏皎,袁捷,韩祖成. 补肾养肝法治疗帕金森病有效性和安全性的系统评价[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2021,19(9): 1485-1490.
[19] GUO JD, ZHAO X, LI Y, *et al*. Damage to dopaminergic neurons by oxidative stress in Parkinson´s disease (review)[J]. Int J Mol Med,2018,41(4): 1817-1825.
[20] 刘鹃,康刚劲,康海军,等. 槲皮素对糖尿病大鼠晶状体上皮细胞凋亡的影响[J]. 泸州医学院学报,2016,39(6): 560-565.
[21] SHREE A, ISLAM J, SULTANA S. Quercetin ameliorates reactive oxygen species generation, inflammation, mucus depletion, goblet disintegration, and tumor multiplicity in colon cancer: probable role of adenomatous polyposis coli, β-catenin[J]. Phytother Res,2021,35(4): 2171-2184.
[22] 李杰,郭青,马超,等. 槲皮素对LRRK2突变转基因PD模型果蝇的治疗作用[J]. 西安交通大学学报(医学版),2020,41(5): 683-689.
[23] 孙宇洁,付书璠,赵永璐,等. 基于网络药理学和分子对接分析黄芩治疗类风湿关节炎的作用机制[J]. 西南医科大学学报,2021,44(4): 314-324.
[24] SUN YN, GAO L, HOU W, *et al*. β-Sitosterol alleviates inflammatory response via inhibiting the activation of ERK/p38 and NF-κB pathways in LPS-exposed BV2 cells[J]. Biomed Res Int, 2020,2020: 7532306.
[25] 周志远,卢群,刘洋,等. 豆甾醇的研究及开发进展[J]. 中国当代医药,2015,22(24): 15-17.
[26] 陶莉,望运玲,武双婵,等. 丁香酚对大鼠局灶性脑缺血/再灌注神经保护作用的研究[J]. 中国药理学通报,2013,29(8): 1146-1150.
[27] 王萍,汪镇朝,刘英孟,等. 丁香挥发油的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中成药,2022,44(3): 871-878.
[28] 张丽,李凌军,王玉真,等. 基于网络药理学的温阳中药治疗脑部相关疾病研究进展[J]. 时珍国医国药,2020,31(9): 2218-2220.
[29] 张洁,王强,梁雨璐,等. 丁香酚与甲基丁香酚的抗焦虑作用机制研究[J]. 药物评价研究,2021,44(6): 1259-1265.
[30] 李英超,谢小倩,王梦真,等. 甲基丁香酚药理及毒理作用的研究进展[J]. 中南药学,2018,16(9): 1249-1253.
[31] 谌子诺,王阶,陈恒文,等. 基于文献的冠心病血瘀证相关蛋白互作模块及miRNA-mRNA调控网络构建[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2020,22(11): 3872-3881.
[32] 连文静,胡骏,傅梦薇,等. 基于网络药理学与分子对接技术探究冬虫夏草治疗支气管哮喘和慢性肾衰竭"异病同治"作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(11): 184-191.
[33] KAMP WM, WANG PY, HWANG PM. TP53 mutation, mitochondria and cancer[J]. Curr Opin Genet Dev,2016,38: 16-22.
[34] 李磊,赵花金,伍子焘,等. 决明子抗氧化作用机制的网络药理学分析[J]. 浙江农业学报,2020,32(10): 1855-1865.
[35] 李季,郭继东,张晓杰,等. 帕金森病模型细胞中p53、增殖细胞核抗原表达与细胞增殖和凋亡[J]. 中国免疫学杂志,2020,36(7): 780-783,788.
[36] 陈艳秋,屈桂英,苟怀宇. 银杏叶提取物治疗帕金森病的疗效及对患者TNF-α、IL-1β、IL-6水平的影响[J]. 内科,2018,13(4): 596-598,609.
[37] 陈瑞娟,吴坚,田芳,等. 参附注射液对氧化应激血管内皮损伤及相关信号转导通路的影响[J]. 南京中医药大学学报,2021,37(4): 529-534.
[38] 焦倩,姜宏. 帕金森病病因与发病机制研究现状及其诊治意义[J]. 青岛大学学报(医学版),2021,57(2): 159-162.
[39] 蔡林林,傅海龙,张卿卿,等. 还原型谷胱甘肽保护线粒体并减轻大鼠肝脏缺血再灌注损伤[J]. 第二军医大学学报,2015,36(12): 1300-1303.
[40] JIAO LL, DU XX, JIA FJ, *et al*. Early low-dose ghrelin intervention via miniosmotic pumps could protect against the progressive dopaminergic neuron loss in Parkinson´s disease mice[J]. Neurobiol Aging,2021,101: 70-78.
[41] DUMITRIU A, GOLJI J, LABADORF AT, *et al*. Integrative analyses of proteomics and RNA transcriptomics implicate mitochondrial processes, protein folding pathways and GWAS loci in Parkinson disease[J]. BMC Med Genomics,2016,9: 5.
[42] 王述菊,马骏,王彦春,等. 电针对鱼藤酮诱导的帕金森病模型大鼠黑质内ERK1/2及TNF-α的影响[J]. 中国老年学杂志,2015,35(20): 5694-5696,5697.
[43] JI SB, SUN RL, XU K, *et al*. Prodigiosin induces apoptosis and inhibits autophagy via the extracellular signal-regulated kinase pathway in K562 cells[J]. Toxicol In Vitro,2019,60: 107-115.
[44] 吴琼,刘洁琳,刘雅,等. 转录因子c-jun对人血管平滑肌细胞增殖的调控作用及其机制的实验研究[J]. 心肺血管病杂志,2021,40(4): 376-380.
[45] 杨明惠,马绍城,张会,等. 对映-贝壳杉烷二萜wangzaozin A诱导A549细胞骨架重组和迁移抑制的机制研究[J]. 中草药,2020,51(24): 6229-6238.
[46] BOHUSH A, NIEWIADOMSKA G, FILIPEK A. Role of mitogen activated protein kinase signaling in Parkinson´s disease[J]. Int J Mol Sci,2018,19(10): 2973.
[47] ZHU JH, KULICH SM, OURY TD, *et al*. Cytoplasmic aggregates of phosphorylated extracellular signal-regulated protein kinases in Lewy body diseases[J]. Am J Pathol,2002,161(6): 2087-2098.
[48] 刘自华,王德贵,李晓娟,等. 转录组测序分析:帕金森病小鼠PI3K、ERK和P38信号通路和代谢关系的研究[J]. 中华神经创伤外科电子杂志,2021,7(3): 161-169.
[49] 赵明,刘亚伟,刘爱华,等. 细胞信号转导分子在TNF-α诱导c-jun基因表达中的作用[J]. 生物化学与生物物理学报,2000,32(3): 258-264.
[50] 陆连第,王义义. 基于PI3K/AKT/mTOR信号通路中药治疗帕金森病的实验研究进展[J]. 中医药临床杂志,2022,34(2): 372-376.

(2021-07-23 收稿,2022-07-07 修回)