

李驰阳,兰瑞,李泓宇,等. 基于表观遗传学机制探讨中医药防治帕金森病的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2025, 35(9): 153-163.

Li CY, Lan R, Li HY, et al. Research progress on epigenetic mechanisms in the prevention and treatment of Parkinson's disease using traditional Chinese medicine [J]. Chin J Comp Med, 2025, 35(9): 153-163.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2025.09.015

基于表观遗传学机制探讨中医药防治帕金森病的研究进展

李驰阳¹, 兰瑞^{2*}, 李泓宇¹, 杨慧捷¹, 唐琛¹, 刘双¹, 杨杰丽¹,
詹雅莉¹, 范紫研¹

(1.河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000; 2.河南中医药大学, 郑州 450000)

【摘要】 帕金森病(PD)是一种常见的以运动系统为主的进行性神经退行性疾病。近些年来,PD的部分遗传因素与细胞机制被发现,新出现的证据表明,表观遗传学修饰在防治PD研究进展中起着非常重要的作用。表观遗传学修饰主要通过DNA甲基化、组蛋白修饰和非编码RNA的复杂相互作用调控介导遗传和环境的相互作用,进而影响DNA序列未变化情况下的不同表达。本综述中,我们总结了PD的发病机制中所涉及到的表观遗传学修饰机制。最新研究发现,中医药能参与调控异常表观修饰治疗PD,且中医药治疗在PD方面有独特优势,具有多层次多靶点的整体调节作用。国内外学者通过研究中药单体、中药复方及中医适宜技术干预PD,印证了中医药治疗PD具有良好的症状改善和研究前景。本文综述表观遗传学在PD中的机制,探讨中医药在其中起到的作用,通过表观遗传学手段干预PD,以期能为PD的临床治疗和药物开发提供新的思路。

【关键词】 表观遗传学;帕金森病;中医药;研究进展

【中图分类号】 R742.5;Q754;R277.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2025)09-0153-11

Research progress on epigenetic mechanisms in the prevention and treatment of Parkinson's disease using traditional Chinese medicine

Li Chiyang¹, Lan Rui^{2*}, Li Hongyu¹, Yang Huijie¹, Tang Chen¹, Liu Shuang¹, Yang Jieli¹,
Zhan Yali¹, Fan Ziyen¹

(1. First Affiliated Hospital, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China

2. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000)

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a common progressive neurodegenerative disease mainly affecting the motor system. Various genetic factors and cellular mechanisms underlying PD have recently been discovered. Emerging evidence suggests that epigenetic modifications play a very important role in the pathogenesis, prevention, and treatment of PD. Epigenetic modification mediates genetic and environmental interactions mainly through complex

【基金项目】 河南省科技研发计划联合基金(242301420094);河南省高等学校重点科研项目(25A360005);国家自然科学基金(81973618,81503422);河南省中医药科学研究专项课题(2022JDZX090);河南省自然科学基金资助项目(202300410399)。

【作者简介】 李驰阳(1999—),男,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合防治脑病。E-mail:15357745544@163.com

【通信作者】 兰瑞(1984—),女,主任医师,博士生导师,研究方向:中西医结合防治神经系统疾病。E-mail:lanrui2121@163.com

interactions of DNA methylation, histone modification, and non-coding RNA, thereby affecting expression in the absence of changes in DNA sequence. In this review, we summarize the epigenetic modification mechanisms involved in the pathogenesis of Parkinson's disease. In this review, we summarize the epigenetic modification mechanisms involved in the pathogenesis of Parkinson's disease. Recent studies have found that traditional Chinese medicine can participate in the regulation of abnormal epigenetic modifications in the treatment of PD. Traditional Chinese medicine benefits from its multi-level and multi-target regulatory effects, and various traditional Chinese medicine monomers, compound prescriptions, and techniques have been evaluated, confirming that this is a promising approach for improving symptoms in PD. This review summarizes the mechanisms by which epigenetic modifications contribute to PD, explores the role of traditional Chinese medicine, and provides new ideas for clinical treatment and drug development in PD through epigenetic intervention.

【Keywords】 epigenetics; Parkinson's disease; traditional Chinese medicine; research progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种进行性神经退行性疾病,其典型特征是运动迟缓、震颤、肌肉强直和姿势不稳,由于现代社会人类寿命的延长,预计到 2030 年 PD 的发病率将增加 50%^[1]。从病理生理学上研究发现,PD 发病的主要因素是蛋白质表达过程中加工受损,错误折叠的 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)在黑质致密部(substantia nigra pars compacta, SN)异常积累,导致神经突起和多巴胺能(dopaminergic, DA)神经元的进一步死亡,引起兴奋性神经递质乙酰胆碱和抑制性神经递质多巴胺失衡,致使机体过度不可控的运动^[1]。近些年来,研究人员一直在深入研究表观遗传机制在 PD 发病和进展中的作用,而随着对导致 DA 神经元异常损失病因不断深入探究发现,遗传易感性和环境因素的相互作用似乎扮演了关键角色,为表观遗传机制治疗干预 PD 提供了潜在途径^[2]。中医理论与表观遗传学不谋而合,二者均强调人体的生理、病理变化与外界因素的整体关系,注重疾病与机体整体的动态变化,进而可明确中医药调控表观遗传学的具体作用机制,所以将表观遗传学引入 PD 中医证候的研究是可以探索的方向^[3]。

1 表观遗传学

表观遗传调控是机体一种非常重要的现象,其具有改变基因组或染色体功能,而不改变潜在 DNA 序列的特点,且表观遗传学的生物变化普遍被认为是可逆的,也是可以通过额外的控制作用改变的,正是由于这种多变的改变可以控制基因表达,导致细胞表型的改变,所以研究 PD 的表观

遗传因素可以作为疾病进展、诊断以及治疗干预的全新靶点^[1,4]。表观遗传学调控途径主要通过 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 来进行^[5]。其中 DNA 甲基化是将甲基添加到胞嘧啶中,将其转化为 5-甲基胞嘧啶(5-methylcytosine, 5-mC)的化学共价修饰,胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤(Cytosine phosphate guanine, CpG)岛通常位于基因的启动子或调控区域,CpG 岛甲基化状态与基因的表达活性相关,在 CpG 岛上产生 5-mC 实现 DNA 甲基化,可以使染色质更紧密地闭合并导致基因表达沉默^[6]。目前熟知的组蛋白修饰包括组蛋白乙酰化、组蛋白甲基化等,组蛋白的乙酰化受组蛋白乙酰化酶(histone acetyltransferase, HAT)和组蛋白脱乙酰酶(histone deacetylase, HDAC)的动态调控,这一过程称为乙酰化属于组蛋白修饰的一种^[7]。非编码 RNA(ncRNA)分子在基因的编码、解码、调节和表达中发挥多种重要作用,而 ncRNA 表达的上调或下调可以通过表观遗传、转录或转录后过程发生并导致基因表达水平的改变^[8]。表观遗传学变化是 PD 发生发展的重要机制。

2 表观遗传学在 PD 发病机制中的作用

2.1 DNA 甲基化与 PD

DNA 甲基化参与了 PD 的发病过程。由 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -Syn)构成的嗜酸性包涵体异常聚集会导致黑质纹状体变性,而 α -Syn 受 DNA 甲基化调控^[9]。PD 中的 DNA 甲基化研究首先集中在 SNCA 基因。2010 年 JOWAED

等^[10]和 MATSUMOTO 等^[11]应用二硫键处理的细胞模型研究 SNCA 的 DNA 甲基化,发现内含子 1 中的 CpG 岛去甲基化时,平均年龄接近 80 岁的 PD 患者组与神经系统健康对照组均观察到 SNCA 的表达增加;此外,还观察到 PD 患者黑质、壳核、皮层大脑区域的甲基化水平较低。DNA 甲基转移酶 1 (DNA methyltransferase 1, DNMT1) 酶作为哺乳动物细胞中 DNA 甲基化的关键调节因子之一,保留了发育中建立的甲基化模式, α -Syn 与 DNMT1 相互作用,将其保留在细胞质中并阻止其对 DNA 的作用,与临床对照的健康组患者相比 PD 患者 DNMT1 水平较低, DNMT1 错误表达直接改变 SNCA 基因的甲基化水平^[12]。编码 Tau 蛋白的微管相关蛋白 Tau 基因 (microtubule-associated protein Tau gene, MAPT) 基因同样是 PD 高甲基化水平基因之一,其在 PD 全基因组关联研究 (genome-wide association study, GWAS) 中,通过检查正常个体的大脑皮层和小脑组织样本, GWAS 发现 MATP 基因表达相关的 CpG 岛甲基化水平增加,在其基因座中确定了变体与 CpG 甲基化或 mRNA 表达之间的 30 个显著关联,同时 GWAS 发现来自 MATP 基因的表达可能与位于调节区域的非编码 RNA 改变有关,并影响该基因表达^[13]。中间丝蛋白含有层粘连蛋白尾部结构域 1 和 δ 样非经典缺口配体,1 是可以参与多种细胞类型分化的跨膜蛋白。对 PD 个体血液中的纵向全基因组甲基化分析和转录组学研究显示,其表达 CpG 位点的甲基化模式会发生改变,且核转录因子 Y 亚基 α (nuclear transcription factor Y subunit alpha, NFYA)、穹顶颗粒 RNA2-1 (small nucleolar RNA 2-1, SNORD2-1)、细胞色素 P450 家族 1 亚家族 A 成员 1 (cytochrome P450 family 1 subfamily A member 1, CYP1A1) 和盘状蛋白结构域受体酪氨酸激酶 1 (discoidin domain receptor tyrosine kinase 1, DDR1) 的基因均存在显出差异 DNA 甲基化区域^[14,15]。

此外, DNA 甲基化也参与 PD 的神经炎症反应,对 PD 患者 SN 细胞检测发现肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的启动子中 DNA 的甲基化程度远低于 PD 患者其他脑区,且转录因子 AP-2 (activating protein 2, AP-2) 和 Sp1 (specificity protein 1, Sp1) 的结合度也有所降低,

导致 TNF- α 的启动子活性降低, DA 神经元对于该炎症因子的敏感性有所增加^[16]。有研究发现,在星形胶质细胞中过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅助因子 1- α (peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α , PGC-1 α) 的过表达可促进 PD 模型线粒体中呼吸链核编码基因的表达,表现出神经保护作用,同时 PGC-1 α 过表达可以显著下调炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 的产生,进而降低活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的水平并抑制氧化损伤和炎症,改善 PD 患者的神经变性^[17,18]。在一项 PD 发病过程的调查研究发现, PGC-1 α 水平存在下调,而对病人脑样本进行检测显示 PGC-1 α 启动子区甲基化水平显著增加^[19]。TET (ten-eleven translocation, TET) 基因与 PD 的发生有着极大的关联,其家族编码的 TET 酶可以控制 DNA 羧基甲基化,在 PD 神经元中的两个独立的表观遗传分析可以得到验证,且 TET2 作为胞嘧啶修饰的主要调节因子,其水平降低具有保护神经的作用。同时,在实验小鼠模型中证实, TET2 表达缺失减弱了对炎症触发的转录免疫反应,并阻止炎症引起的黑质 DA 神经元损失,可能是 PD 治疗干预的新途径^[20]。

2.2 组蛋白修饰与 PD

越来越多的证据表明,组蛋白修饰与 PD 存在密切的关系^[7]。组蛋白作为染色体的基本结构,可分 H1、H2A、H2B、H3、H4,其变异影响染色体结构异常,改变烦扰 DNA 转录机制功能障碍进而引发 DA 神经元异常^[21]。与健康个体相比, PD 病人脑切片中, DA 神经元的组蛋白乙酰化水平会更高^[22]。TOKER 等^[23]研究者对特发性 PD 患者的脑组织进行组蛋白乙酰化的全基因组分析,预测分析表明乙酰化改变与 PD 相关基因 SNCA、MAPT、PARK7 和 PRKN2 基因的表达之间存在密切联系, H2Bk15ac、H3k9/14ac、H3k27ac、H3k56ac 和 H4k12ac 位点的乙酰化水平上升,其中非常典型的改变是 H3k27ac 位点乙酰化水平上升引起 α -Syn 表达增加,进而导致神经退行性病变。同时在死亡 PD 患者脑组织中,位于 SNCA 的调节区可以观察到组蛋白 H3 甲基化的富集,并且与 SN 中 α -Syn 水平的个体呈正相关,靶向衰减降低了 DA 神经元中的 α -Syn 水平;与对照组相比, PD

患者中脑样本显示组蛋白乙酰化位点 H2Ak5ac、H2Bk15ac、H3k9ac 和 H4k5ac 均有上调^[24]。组蛋白甲基化修饰主要发生在 H3 组蛋白结构上,在果蝇 SH-SY5Y 细胞系和 PD 患者模型中,H3k9me1、H3k9me2 及 H3k4me3 位点上组蛋白甲基化水平增高,导致 SNCA 的过表达进而引起突触活动受损^[24,25]。MU 等^[26]研究者通过组蛋白去甲基化酶干预神经毒素 6-羟基多巴胺处理 SH-SY5Y 细胞模型和大鼠右侧内侧前脑束进行微注射 6-羟基多巴胺的 PD 模型发现,组蛋白去甲基化酶下调 H3k4me3 和 H3k27me3 的甲基化水平,可抑制铁水平,以减轻铁诱导的氧化应激损伤,进而证实组蛋白去甲基化起到神经保护的作用。有趣的是,在神经干细胞模型过程中,H2Ak119ub 组蛋白位点的泛素化水平上升,进而影响 SCNA 基因的表达,增加蛋白质聚集体的降解,似乎可以达到干预 PD 的目的^[27]。

2.3 非编码 RNA 与 PD

非编码 RNA 是另一种参与基因表达调节的表观遗传机制,包括小分子 RNA (microRNA, miRNA)、长链非编码 RNA (long non-coding RNAs, lncRNA)、小核仁 RNA、小抑制 RNA 和 Piwi RNA^[28]。相关研究发现,许多基于 PD 基因表达过程中的 miRNA 和 lncRNA 可反作用于相关的调节通路或基因,从而影响基因表达,且机体内的表观遗传学过程是可以被改变的^[29]。

2.3.1 miRNA 与 PD

miRNA 是由 20~22 个核苷酸组成的非编码小 RNA 分子,miRNA 可以调节 SNCA、LRRK2 和 Parkin 等 PD 基因的表达,它们与靶 mRNA 的 3'-非翻译区(3'-untranslated region,3'-UTR)结合,导致基因沉默或通过翻译抑制靶向 mRNA 降解^[30]。miRNA-7 通过与 mRNA 的 3'-UTR 结合来抑制 α -Syn 的表达,以增加人神经祖细胞分化的细胞自噬,从而降解神经细胞中 α -Syn 聚集体的原纤维。miRNA-7 降低 α -Syn 水平的这种机制为 PD 和其他 α -Syn 导致的疾病提供了治疗靶点^[31]。

miRNA 在 PD 相关基因表达的调节中至关重要,并且它们会影响特定的神经元功能,miR-133b 参与调节中脑多巴胺能神经元的成熟和功能,实验中发现 miR-133b 在 PD 大鼠模型脑组织中的

表达显著降低,可影响到原代胚胎大鼠脑培养物中多巴胺能神经元细胞存活,miR-133b 能下调神经元细胞中 α -Syn 的表达^[32]。在 PD 患者脑组织中发现 miR-126 的过表达,损害了人 SH-SY5Y 细胞中的 IGF-1/PI3K 信号传导,增加了神经细胞对神经毒素 6-OHDA 的易感性,同时降低了对神经细胞的营养支持,进而引起神经细胞死亡^[33]。此外,LAMP-2A 和 hsc70 蛋白是参与 PD 分子伴侣介导自噬的关键蛋白,影响 α -Syn 的异常积累,而 α -Syn 通常是分子伴侣介导的自噬降解的一种底物。此类蛋白的表达丢失在 SH-SY5Y 细胞模型中可被发现是 miR-224、miR-379 和 miR-26b 的表达增加所致^[34]。SU 等^[35]发现 miRNA-26a 直接下调死亡相关蛋白激酶 1 (death associated protein kinase 1, DAPK1) 基因的表达,DAPK1 作为凋亡的正向调节因子可促进 α -Syn 的磷酸化,影响 α -Syn 聚集的神经毒性,从而影响路易小体的毒性,在实验中抑制 miR-26a 或上调 DAPK1 可导致野生型小鼠的 α -Syn 聚集、多巴胺能神经元的细胞死亡和运动障碍。沉默调节蛋白 (Sirtuin 2, SIRT2) 可催化 α -Syn 的脱乙酰化。研究发现 miRNA-486-3p 可与 SIRT2 的 3'-UTR 结合并影响 SIRT2 的转录,miRNA-486-3p 可通过降低 SIRT2 的表达水平来影响 α -Syn 诱导的聚集和毒性^[36]。脑中一些常见的 miRNA 包括 miR-30、miR-29、let-7、miR-485、miR-132 和 miR-133b 在外周组织中也被发现失调,提示外周样本可作为识别脑 miRNA 变化的替代物,从而有助于识别 PD 发生失调的新途径和机制,在易于获取的外周样本中鉴定 PD 特异性 miRNA 变化将有助于开发 PD 诊断新靶点的手段^[28]。

2.3.2 lncRNA 与 PD

另一类重要的非编码 RNA 是 lncRNA,其长度超过 200 个核苷酸^[37]。研究 PD 患者外周血单核细胞中 lncRNA 的表达时,SARIEKIZ 等^[38]观察到 13 个上调的 lncRNA 和 31 个下调的 lncRNA,其表达变化经微阵列分析确定,RT-qPCR 法证实;下调的 lncRNA 包括 BTB 结构域、CNC 内含子 2 区、camp 依赖性蛋白激酶抑制剂 α 反义 RNA 1 (cAMP-dependent protein kinase inhibitor alpha antisense RNA 1, PKIA-AS1) 等,上调的 lncRNA 包括 PAR-3 家族细胞极性调节因子反义 RNA1

(PAR-3 family cell polarity regulator antisense RNA 1, PARD3-AS1)、NBR2 和 MORC2-AS1 等,均参与了神经炎症、细胞内信号转导和 ATP 酶活性的机制,且 PD 个体中脑黑质致密部区的微阵列分析显示 87 个差异调控的 lncRNA,其中 lncRNA AL04943 显著上调,lncRNA AK021630 显著下调。相关体外研究表明,lncRNA AL04943 与 lncRNA AK021630 分别参与 DA 神经元的细胞凋亡和存活的调节过程^[39]。YANG 等^[40]通过微阵列分析 PD 患者外周血单核细胞中 lncRNA 的表达,发现上调的 lncRNA HOXA-AS2 可以通过与 PRC2 复合物相互作用并在表观遗传学作用沉默 PGC-1 α 来调节小胶质细胞极化;HOXA-AS2 促进小胶质细胞 M1 极化并抑制 M2 极化,而 HOXA-AS2 敲除可停止 M1 小胶质细胞炎症反应并促进小胶质细胞极化为 M2 保护性表型,进而改善小鼠运动症状。另一项研究表明,PD 黑质中 6 个 lncRNA 和 PD 小脑中 3 个 ncRNA 的下调,可导致 SN 中 SNCA mRNA 水平显著增加,黑质、小脑中 LRRK2 和 PINK1 mRNA 水平的显著降低,这证实了 lncRNA 的表达水平与 PD 基因表达之间具有关联性^[41]。PD 个体中 lncRNA 的母体表达基因-3 (long non-coding RNA maternal expressed gene 3, lncRNA MEG3) 和母体表达基因-8 (long non-coding RNA maternal expressed gene 8, lncRNA MEG8) 的表达水平下降,分别与 PD 患者的非运动症状、认知缺陷和炎症反应过程密切相关^[42]。综上,非编码 RNA 可以通过表观遗传学机制干预 PD 的进程。

3 中医药通过表观遗传学机制治疗 PD

PD 病证属中医“颤证”范畴。历代医家对 PD 的认识及治疗也有着诸多见解,明代名医孙一奎在《赤水玄珠》中言明病机:“非寒禁鼓栗,乃木火上盛,肾阴不充,下虚上实,实为痰火,虚则肾亏”,首次提出“颤振证”用以统一命名相关震颤为主要临床表现的疾病。表观遗传学提示疾病的发展除了个体的先天影响因素之外,环境与后天因素也参与其中的调控,并且体现了疾病发生发展的长期性,是一个不断变化的过程,符合中医药理论的特色。表观遗传学机制中的 DNA

甲基化、组蛋白修饰与非编码 RNA 的调控机制科学的阐明了中草药单体、药对、配方和其中化合物在个体内的药理学机制,证明中草药理论临床的可行性^[43]。且许多研究发现在中医基础理论指导下通过表观遗传机制对 PD 的多靶点辩证治疗具有很大的发展空间,有助于揭示中草药分子机制和定位潜在的药物靶点^[44]。

3.1 中药单体治疗 PD

中药单体通过改变遗传学修饰发挥防治 PD 的作用。钟珺^[45]发现龟板提取物干预神经干细胞(neural stem cells, NSCs),使其定向分化为 DA 神经元替代已受损的神经元,在实验过程中 TET1 的 DNA 羟甲基化被认为起到关键作用。研究发现,厚朴酚可以通过激活去乙酰化酶的表达阻滞核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路及促进线粒体自噬,抑制神经炎症,进而保护神经元细胞^[46]。姜黄素作为表观遗传调节因子发挥着多种作用,它可以调节组蛋白乙酰转移酶和组蛋白去乙酰化酶的组蛋白修饰,还可以抑制甲基转移酶的活性,调节特异性 microRNA 的水平,与转录因子相互作用并充当 DNA 结合剂^[47]。

此外有研究表明,中医药可通过调控非编码 RNA 改善线粒体功能障碍机制从而干预 PD 的进程^[48]。藏红花素防治 PD 的研究发现,在藏红花素的干预下,1-甲基-4-苯基-吡啶离子(1-Methyl-4-phenylpyridinium, MPP+)诱导的 PD 细胞模型中人神经母细胞瘤细胞氧化应激损伤和凋亡被抑制,其机制可能与 TTTY15/let-7c-5p 相关^[49]。同样在 MPP+所诱导的 PD 动物模型和细胞模型中发现,梔子醇提取物可以下调人神经母细胞瘤细胞中 lncRNA 肺癌转移相关转录本 1 (long non-coding RNA lung cancer metastasis-associated transcript 1, lncRNA LCMAT1) 的水平,促进模型中细胞增殖,抑制细胞凋亡,达到神经保护的作用^[50]。刺五加作为道地药材,具有益气健脾、补肾安神的作用。研究发现,刺五加有效组分(刺五加 B、刺五加苷 E 以及异嗪皮啶等)能够通过调节 miRNA-153、miRNA-34a、miRNA-34b/c、miRNA-433、miRNA-1224、miRNA-205、miRNA-7、miRNA-133b 的表达水平,干扰 PD 相关基因 SNCA、DJ-1、LRRK2、PINK1 等的表达,通过调节代谢或纠正 miRNA 等途径达到保护神经的作

用^[51]。在 PD 进程中,刺五加调控的部分 miRNA 会通过作用不同靶点,起到保护神经的作用。miRNA-7 可通过作用靶基因 SNCA,当 miRNA-7 上调时进而下调 α -Syn 水平达到保护 DA 神经元的作用^[52,53]。同样值得注意的是,miRNA-153 也同 miRNA-7 作用一致,通过上调作用于 SNCA 下调 α -Syn 水平起到保护作用^[54]。miRNA-34b/c 也可以通过作用靶基因 SNCA、PARK7 和 Parkin 起到保护作用,其中当 miRNA-34b/c 下调时,DJ-1 与 Parkin 表达水平同时下调,进而下调 α -Syn 起到保护 DA 神经元的作用^[52,55]。此外 miRNA-433 可通过作用于靶基因 FGF20 来达到下调 α -Syn 的目的;miR-205 的过表达则抑制 LRRK2 表达进而影响 PD 的进程,且 PD 患者大脑中 miR-205 基因位点的 DNA 甲基化或其他修饰的进一步研究可能为 PD 患者 miR-205 表达水平的改变提供新的机制见解^[56,57]。在对姜黄素、黄芩苷的研究发现,其可以通过上调 miRNA-124,激活 NF- κ B 信号通路并抑制 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 的表达,且有研究认为 miRNA-124 可作用于靶基因 Bim MEKK3、p-p65 来参与调控 PD^[58-60]。白藜芦醇广泛存在多种中药中,如决明子、桑葚等,在对白藜芦醇的研究过程中发现其也可通过表观遗传学机制对 PD 起到保护作用^[61]。在体内试验研究发现白藜芦醇可调节 MALAT1/miR-129/SNCA 信号通路,影响 miR-129 表达水平,以干预 PD 进程,同时发现其可下调小鼠 PD 模型中 miR-214 的水平,从而导致 α -Syn 表

达增加;在体内实验研究中,白藜芦醇可通过靶向 SIRT1 表达增加 miR-141-3P 水平,随后导致细胞凋亡、氧化应激和线粒体功能障碍^[61]。上述发现提示非编码 RNA 调控可能是中药调控 PD 的靶点之一。

3.2 中药复方及中医适宜技术治疗 PD

中药复方及中医适宜技术同样可以通过表观遗传调控机制靶向 PD 延缓其发展进程。研究发现,地黄饮具有降低病变区域脑组织总蛋白乙酰化水平的作用,乙酰化蛋白质组学研究也提示地黄饮干预 PD 发展进程的作用机制可能与调节外周免疫系统相关^[62]。在对芪苈益肾平肝方联合重复经颅磁刺激治疗 PD 的临床研究中发现,芪苈益肾平肝方可抑制外周血中 miRNA-29a、miRNA-137 的表达,且能明显改善患者的运动功能与非运动症状,提示该方可能通过 miRNA 干预 PD^[63]。而对针刺联合重复经颅磁刺激治疗 PD 的临床研究同样可以发现,外周血中 miRNA-103a、miRNA-214 的改变同样具有特异性,且患者临床症状也有所改善^[64]。其中 miRNA-214 是通过作用靶向基因 SNCA 引起 α -Syn 下调,起到保护 DA 神经元的作用^[65]。在从细胞焦亡角度探索补肾止颤方干预 PD 的研究中发现,补肾止颤方可通过上调 miRNA-296-3p 的表达,下调 GSDMD 的表达,进而抑制炎症因子释放达到保护神经元细胞的作用^[66]。因此,中医对于 PD 辨证治疗的经验复方也可作为调控的靶点之一,具体内容详见表 1。

表 1 基于表观遗传学调控中医药治疗帕金森病研究汇总

Table 1 Summary of research on traditional Chinese medicine (TCM) for Parkinson's disease based on epigenetic regulation

中医药干预 TCM intervention		表观遗传学作用机制 Mechanisms of epigenetic regulation	表观遗传学作用靶点 Epigenetic therapeutic targets	表观遗传学具体作用机制 Specific mechanisms of action of epigenetics
中药单体 Monomer of Chinese medicine	龟板 ^[45] Tortoise shell	DNA 羟甲基化 DNA hydroxymethylation	TET	龟板可通过调控 TET1 与转录因子 FOXA2 相互作用调控神经干细胞定向分化为多巴胺神经元细胞,达到治疗 PD 的作用。 Tortoise shell can regulate the directional differentiation of neural stem cells into dopaminergic neuron cells by modulating the interaction between TET1 and the transcription factor FOXA2, thus achieving the effect of treating PD.
	厚朴 ^[46] Magnolia officinalis	组蛋白去乙酰化 Histone deacetylation	Nrf2, SIRT, NF- κ B	厚朴提取物通过作用 Nrf2 与 SIRT 基因,起到抗氧化和抗炎作用,也可激活 NF- κ B,促进线粒体自噬。 Extract of Magnolia officinalis exerts antioxidant and anti-inflammatory effects by acting on the Nrf2 and SIRT genes. It can also activate NF- κ B and promote mitophagy.

续表 1

中医药干预 TCM intervention	表观遗传学作用机制 Mechanisms of epigenetic regulation	表观遗传学作用靶点 Epigenetic therapeutic targets	表观遗传学具体作用机制 Specific mechanisms of action of epigenetics
姜黄 ^[47,59] Turmeric	组蛋白乙酰化/ 组蛋白去乙酰化/ DNA 甲基化/ 非编码 RNA Histone acetylation/ Histone deacetylation/ DNA methylation/ Non-coding RNA	HAT、HDAC、 DNMT、TF	姜黄素可通过调节 HAT 和 HDAC 来调节组蛋白修饰,抑制 DNMT 调节 microRNA 水平,与 TF 相互作用充当 DNA 结合剂,以多种调节机制调节自由基产生。Curcumin can regulate histone modifications by modulating HAT and HDAC, inhibit DNMT to regulate the levels of microRNAs, interact with TF and act as a DNA-binding agent, and regulate the generation of free radicals through multiple regulatory mechanisms.
黄芩 ^[58] <i>Scutellaria baicalensis</i>	非编码 RNA Non-coding RNA	miR-124、NF- κB、Bim MEKK3、p-p65	黄芩苷通过调节 miR-124 作用于 TLR4/NF-κB 通路和靶基因 Bim MEKK3、p-p65 参与调控 PD。Baicalin acts on the TLR4/NF-κB pathway through regulating miR-124 and participates in the regulation of PD by involving target genes such as Bim MEKK3, and p-p65.
藏红花 ^[49] Saffron	非编码 RNA Non-coding RNA	TTY15、let- 7c-5p	藏红花素可部分通过调控 TTY15/let-7c-5p 作用减轻细胞氧化应激损伤和凋亡。Crocin can partially alleviate cellular oxidative stress injury and apoptosis by regulating the interaction of TTY15/let-7c-5p.
刺五加 ^[51] <i>Acanthopanax senticosus</i>	非编码 RNA Non-coding RNA	LRRK2、DJ1、 Parkin、SNCA、 E2F1、Pitx3、α- Syn	刺五加组分可抑制 α-Syn 的过表达与其他 PD 相关蛋白的异常表达。The components of <i>Acanthopanax senticosus</i> can inhibit the overexpression of α-Syn and the abnormal expression of other PD-related proteins.
栀子 ^[50] Gardenia	非编码 RNA Non-coding RNA	lncRNA MALAT1	栀子醇提取物抑制 lncRNA MALAT1 表达,对 PD 模型细胞起保护作用。Ethanol extract of <i>Gardenia jasminoides</i> Ellis inhibits the expression of lncRNA MALAT1 and plays a protective role on the cells of the PD model.
白藜芦醇 (存在多种中药中 如桑葚、虎杖 等) ^[61] Resveratrol (found in various Chinese medicines such as Mulberry, Giant Knotweed, etc.)	组蛋白乙酰化/ 组蛋白去乙酰化/ 非编码 RNA Histone acetylation / Histone deacetylation / Non-coding RNA	DNMT、HDAC、 HAT、miR- 132、miR-124、 miR-134、miR- 15a、miR-146、 miR-let7A、 SIRT1	白藜芦醇可抑制控制表观遗传过程中 DNMT、HDAC、HAT 的活性,也可通过其对非编码 miRNA 表达的影响来实现,如上调 miR-let7A,调节 IL-6、TNF、IL-10、BDNF 和 ASK1 的水平。Resveratrol can inhibit the activities of DNMT, HDAC and HAT during the epigenetic processes. It can also achieve this effect through its influence on the expression of non-coding miRNAs. For example, it can upregulate miR-let7A and regulate the levels of IL-6, TNF, IL-10, BDNF and ASK1.
中药复方 Chinese medicine formulations	地黄饮 ^[62] Rehmannia decoction	组蛋白乙酰 Histone acetylation	地黄饮能够降低 PD 小鼠脑组织线粒体蛋白的乙酰化水平,同时线粒体钙单向转运体翻译后修饰,可能是 PD 中重要机制。Rehmannia decoction can reduce the acetylation level of mitochondrial proteins in the brain tissue of PD mice. Meanwhile, the post-translational modification of the mitochondrial calcium uniporter may be an important mechanism in PD.
芪芍益肾平肝方 联合重复经颅磁 刺激 ^[63] Qishao Yishen Pinggan formula	非编码 RNA Non-coding RNA	SNCA、miRNA- 29a、miRNA- 137、miRNA- 214	此联合治疗可通过靶向 SNCA 调节 α-Syn,且实验中发现 PD 患者血浆中 miRNA-29a、miRNA-137 具有特异性改变。This combined treatment can regulate α-Syn by targeting SNCA, and it has been found in the experiment that there are specific changes in miRNA-29a and miRNA-137 in the plasma of Parkinson's disease (PD) patients.
补肾止颤方 ^[66] Bushen Zhichan formula	非编码 RNA Non-coding RNA	miRNA-296-3p	补肾止颤方可通过调控 miRNA-296-3p 影响 GSDMD 通过影响细胞焦亡改善神经炎症反应。Bushen Zhichan formula can affect GSDMD by regulating miRNA-296-3p, and improve neuroinflammatory responses by influencing pyroptosis.

4 讨论

PD 是一种由于中脑黑质致密部及纹状体等部位多巴胺能神经元变性丢失及残存神经元细胞内 α -Syn 异常聚集,所引起的渐进性运动障碍性疾病。目前其发病机制尚未明确,但大量人体样本及动物模型表明,表观遗传学效应在 PD 发病中起到重要作用。研究发现,PD 患者的 SNCA、tau 基因的甲基化水平具有显著差异,发病过程中 α -Syn 的异常表达由 SNCA 甲基化调控, DNMT1 是关键调节因子之一。此外, DNA 甲基化也参与 PD 的神经炎症反应, TET 表达酶可以调控相关 DNA 羧基甲基化的过程,且都可在表观遗传分析得到验证。组蛋白乙酰化改变与 PD 相关基因 SNCA、MAPT、PARK7 等密切相关,其可通过组蛋白变异影响染色质结构异常改变,达到烦扰 DNA 转录机制功能障碍,影响 PD 的发生。综合上述相关研究可见, PD 相关基因表达过程中产生的 miRNA 和 lncRNA 可反作用于相关的调节通路或基因,进而影响 PD 患者机体内的表观遗传学过程。在大量中医药干预 PD 的实验中, miRNA 和 lncRNA 表达水平具有显著差异,但所干预的中药中尚有许多组分未明确,干预机制也亟待研究。

中医认为该病多发于老年人,明·王肯堂在《证治准绳·颤振》指出本病“老年尤多”,其病因多为饮食不节、情志过激、劳累过度或久病脏腑受损,所致肝肾虚损、精血亏虚、虚风内动、不能濡养筋脉,上扰清窍、脉络失养,引起头摇肢颤、筋脉拘挛等^[67]。中医理论提出整体观念和辨证论治的临证思想,认为疾病与症候的治疗是通过调节脏腑的阴阳五行平衡状态,施以环境、饮食等外部因素的作用,从整体调节达到机体自然平衡。与之相应的,从现代医学微观角度来看,机体可能是细胞通过调控基因的转录与表达,将遗传学、蛋白组学、代谢组学等组学方法与生理学、病理学、药理学等系统生物学方法联系起来形成的可遗传、可逆的基因表达调控方式,来维持机体内环境稳态和健康状态。说明了中医药理论与表观遗传学的研究思路有着高度的相似性和参考价值^[68,69]。

综上,随着对中医药以及 PD 人群遗传学的深入研究发现,从临床症状出发,结合中医药理论首先获取有效的治疗干预措施及靶点,再利用表观遗传学机制深入研究中医药与 PD 的相关靶点是目前比较可行的手段。但由于缺乏特定的中医辨证模型,以及中医治疗的异质性特点,相关的病理机制研究仍然受到很大限制。中医药历史上对 PD 有着许多记载和总结,并提供多种干预方式,未来研究者可利用现代医学科技,通过表观遗传学手段,选用中医药临床有效的干预靶点,挖掘中医药的优势,从分子层面上探索防治 PD 的机制,以期为 PD 的临床治疗和药物开发提供新的思路。

参考文献:

- [1] SHARMA R, BISHT P, KESHARWANI A, et al. Epigenetic modifications in Parkinson's disease: a critical review [J]. *Eur J Pharmacol*, 2024, 975: 176641.
- [2] PRASANTH M I, SIVAMARUTHI B S, CHEONG C S Y, et al. Role of epigenetic modulation in neurodegenerative diseases: implications of phytochemical interventions [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2024, 13(5): 606.
- [3] 张宏亮, 蔡云, 朱冰梅. 表观遗传学在中医药研究中的应用 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 28(10): 2504-2506. ZHANG H L, CAI Y, ZHU B M. Research application of epigenetics in TCM research [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*, 2017, 28(10): 2504-2506.
- [4] 付雪琴, 兰瑞, 张勇, 等. 基于表观遗传学调控的中医药治疗中风研究进展 [J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(12): 104-111. FU X Q, LAN R, ZHANG Y, et al. Research progress of traditional Chinese medicine for stroke on the basis of epigenetic regulation [J]. *Chin J Comp Med*, 2023, 33(12): 104-111.
- [5] LI T, CHEN Y, LI S. The advances in the development of epigenetic modifications therapeutic drugs delivery systems [J]. *Int J Nanomedicine*, 2024, 19: 10623-10637.
- [6] GREENBERG M V C, BOURC'HIS D. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(10): 590-607.
- [7] HARRISON I F, DEXTER D T. Epigenetic targeting of histone deacetylase: therapeutic potential in Parkinson's disease? [J]. *Pharmacol Ther*, 2013, 140(1): 34-52.
- [8] SLACK F J, CHINNAIYAN A M. The role of non-coding RNAs in oncology [J]. *Cell*, 2019, 179(5): 1033-1055.
- [9] GOMEZ-PINILLA F, THAPAK P. Exercise epigenetics is

- fueled by cell bioenergetics: Supporting role on brain plasticity and cognition [J]. *Free Radic Biol Med*, 2024, 220: 43–55.
- [10] JOWAED A, SCHMITT I, KAUT O, et al. Methylation regulates alpha-synuclein expression and is decreased in Parkinson's disease patients' brains [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(18): 6355–6359.
- [11] MATSUMOTO L, TAKUMA H, TAMAOKA A, et al. CpG demethylation enhances alpha-synuclein expression and affects the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e15522.
- [12] GEORGIU A, DEMETRIOU C A, CHRISTOU Y P, et al. Genetic and environmental factors contributing to Parkinson's disease: a case-control study in the Cypriot population [J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 1047.
- [13] NALLS M A, PANKRATZ N, LILL C M, et al. Large-scale meta-analysis of genome-wide association data identifies six new risk loci for Parkinson's disease [J]. *Nat Genet*, 2014, 46(9): 989–993.
- [14] HENDERSON-SMITH A, FISCH K M, HUA J, et al. DNA methylation changes associated with Parkinson's disease progression: outcomes from the first longitudinal genome-wide methylation analysis in blood [J]. *Epigenetics*, 2019, 14(4): 365–382.
- [15] HENDERSON A R, WANG Q, MEECHOOVET B, et al. DNA methylation and expression profiles of whole blood in Parkinson's disease [J]. *Front Genet*, 2021, 12: 640266.
- [16] QIN H Y, LIU J Y, FANG C L, et al. DNA methylation: The epigenetic mechanism of Alzheimer's disease [J]. *Ibrain*, 2023, 9(4): 463–472.
- [17] NIJLAND P G, WITTE M E, VAN HET HOF B, et al. Astroglial PGC-1alpha increases mitochondrial antioxidant capacity and suppresses inflammation: implications for multiple sclerosis [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2014, 2: 170.
- [18] MARTIN E, BETUING S, PAGÈS C, et al. Mitogen- and stress-activated protein kinase 1-induced neuroprotection in Huntington's disease: role on chromatin remodeling at the PGC-1-alpha promoter [J]. *Hum Mol Genet*, 2011, 20(12): 2422–2434.
- [19] ERYILMAZ I E, CECENER G, ERER S, et al. Epigenetic approach to early-onset Parkinson's disease: low methylation status of SNCA and PARK2 promoter regions [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(11): 965–972.
- [20] MARSHALL L L, KILLINGER B A, ENSINK E, et al. Epigenomic analysis of Parkinson's disease neurons identifies Tet2 loss as neuroprotective [J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(10): 1203–1214.
- [21] SONG H, CHEN J, HUANG J, et al. Epigenetic modification in Parkinson's disease [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1123621.
- [22] PAVLOU M A S, OUTEIRO T F. Epigenetics in Parkinson's disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 978: 363–390.
- [23] TOKER L, TRAN G T, SUNDARESAN J, et al. Genome-wide histone acetylation analysis reveals altered transcriptional regulation in the Parkinson's disease brain [J]. *Mol Neurodegener*, 2021, 16(1): 31.
- [24] GUHATHAKURTA S, KIM J, ADAMS L, et al. Targeted attenuation of elevated histone marks at SNCA alleviates α -synuclein in Parkinson's disease [J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(2): e12188.
- [25] SUGENO N, JÄCKEL S, VOIGT A, et al. α -Synuclein enhances histone H3 lysine-9 dimethylation and H3K9me2-dependent transcriptional responses [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 36328.
- [26] MU M D, QIAN Z M, YANG S X, et al. Therapeutic effect of a histone demethylase inhibitor in Parkinson's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(10): 927.
- [27] SRIVASTAVA A K, CHOUDHURY S R, KARMAKAR S. Neuronal Bmi-1 is critical for melatonin induced ubiquitination and proteasomal degradation of α -synuclein in experimental Parkinson's disease models [J]. *Neuropharmacology*, 2021, 194: 108372.
- [28] KLOKKARIS A, MIGDALSKA-RICHARDS A. An overview of epigenetic changes in the Parkinson's disease brain [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 6168.
- [29] LABBÉ C, LORENZO-BETANCOR O, ROSS O A. Epigenetic regulation in Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 132(4): 515–530.
- [30] LIU B, LI J, CAIRNS M J. Identifying miRNAs, targets and functions [J]. *Brief Bioinform*, 2014, 15(1): 1–19.
- [31] CHOI D C, YOO M, KABARIA S, et al. microRNA-7 facilitates the degradation of alpha-synuclein and its aggregates by promoting autophagy [J]. *Neurosci Lett*, 2018, 678: 118–123.
- [32] NIU M, XU R, WANG J, et al. miR-133b ameliorates axon degeneration induced by MPP(+) via targeting RhoA [J]. *Neuroscience*, 2016, 325: 39–49.
- [33] KIM W, LEE Y, MCKENNA N D, et al. miR-126 contributes to Parkinson's disease by dysregulating the insulin-like growth factor/phosphoinositide 3-kinase signaling [J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(7): 1712–1721.
- [34] ALVAREZ-ERVITI L, SEOW Y, SCHAPIRA A V, et al. Influence of microRNA deregulation on chaperone-mediated autophagy and α -synuclein pathology in Parkinson's disease [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4(3): e545.
- [35] SU Y, DENG M F, XIONG W, et al. microRNA-26a/death-associated protein kinase 1 signaling induces

- synucleinopathy and dopaminergic neuron degeneration in Parkinson's disease [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(9): 769-781.
- [36] WANG Y, CAI Y, HUANG H, et al. miR-486-3p influences the neurotoxicity of α -synuclein by targeting the SIRT2 gene and the polymorphisms at target sites contributing to Parkinson's disease [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(6): 2732-2745.
- [37] QUINN J J, CHANG H Y. Unique features of long non-coding RNA biogenesis and function [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(1): 47-62.
- [38] SARIEKIZ F G, TOMATIR A G, TOKGÜN P E, et al. Evaluation of long non-coding RNA expression profiles in peripheral blood mononuclear cells of patients with Parkinson's disease [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(11): 6201-6211.
- [39] NI Y, HUANG H, CHEN Y, et al. Investigation of long non-coding RNA expression profiles in the substantia nigra of Parkinson's disease [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2017, 37(2): 329-338.
- [40] YANG X, ZHANG Y, CHEN Y, et al. LncRNA HOXA-AS2 regulates microglial polarization *via* recruitment of PRC2 and epigenetic modification of PGC-1 α expression [J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18(1): 197.
- [41] ELKOURIS M, KOUROUPI G, VOURVOUKELIS A, et al. Long non-coding RNAs associated with neurodegeneration-linked genes are reduced in Parkinson's disease patients [J]. *Front Cell Neurosci*, 2019, 13: 58.
- [42] QUAN Y, WANG J, WANG S, et al. Association of the plasma long non-coding RNA *MEG3* with Parkinson's disease [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 532891.
- [43] ZHANG S F, MAO X J, JIANG W M, et al. Qian Yang Yu Yin Granule protects against hypertension-induced renal injury by epigenetic mechanism linked to Nicotinamide N-Methyltransferase (NNMT) expression [J]. *J Ethnopharmacol*, 2020, 255: 112738.
- [44] 杨亚男, 孙灵芝, 曹晓岚. 帕金森病相关分子机制及中医药干预效果 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2024, 32(9): 25-31.
- YANG Y N, SUN L Z, CAO X L. Molecular mechanisms related to Parkinson's disease and the intervention effect of traditional Chinese medicine [J]. *Pract J Card Cereb Pneurol Vasc Dis*, 2024, 32(9): 25-31.
- [45] 钟珺. 龟板提取物调控 TET1 促神经干细胞向分化的分子机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2020.
- ZHONG J. Molecular mechanisms of Guiban (tortoise shell) extract regulating TET1 to promote neural stem cell differentiation [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2020.
- [46] 张明发, 沈雅琴. 厚朴及其有效成分防治阿尔茨海默病和帕金森病的药理作用及机制研究进展 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46(9): 2054-2060.
- ZHANG M F, SHEN Y Q. Research advances on pharmacologic effects of *Magnoliae Officinalis Cortex* and its active components to prevent and treat for Alzheimer's disease and Parkinson's disease and their mechanisms [J]. *Drug Eval Res*, 2023, 46(9): 2054-2060.
- [47] SURGUCHOV A, BERNAL L, SURGUCHEV A A. Phytochemicals as regulators of genes involved in synucleinopathies [J]. *Biomolecules*, 2021, 11(5): 624.
- [48] 张明悦, 沈晓明, EAILING J, 等. 中医药与 miRNA 在帕金森病线粒体功能障碍中的调控作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2024, 44(8): 1004-1012.
- ZHANG M Y, SHEN X M, EAILING J, et al. Regulatory role of Chinese medicine and miRNA in mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 2024, 44(8): 1004-1012.
- [49] 黄宁宁, 喻跃国, 王晓蓉. 藏红花素调控 lncRNA TTTY15/let-7c-5p 通路保护帕金森病细胞损伤模型机制研究 [J]. *新中医*, 2020, 52(19): 14-20.
- HUANG N N, YU Y G, WANG X R. Study on mechanism of crocin protecting cell injury model of parkinson disease by regulating lncRNA TTTY15/let-7c-5p pathway [J]. *J New Chin Med*, 2020, 52(19): 14-20.
- [50] 丛向阳, 向艳丽, 陈静. 栀子醇提取物下调 lncRNA MALAT1 影响帕金森病模型细胞增殖和凋亡 [J]. *中国老年学杂志*, 2024, 44(7): 1744-1747.
- CONG X Y, XIANG Y L, CHEN J. Effects of ethanol extract of *Gardenia jasminoides* Ellis down-regulating lncRNA MALAT1 on cell proliferation and apoptosis in Parkinson's disease model [J]. *Chin J Gerontol*, 2024, 44(7): 1744-1747.
- [51] 卢芳, 李煦照, 刘树民, 等. 基于脑 microRNAs 变化探讨刺五加有效组分对野生型 α -synuclein 转基因小鼠的干预作用 [J]. *中国药师*, 2020, 23(3): 405-411.
- LU F, LI X Z, LIU S M, et al. Study on the intervention effects of the effective components of *Acanthopanax senticosus* harms on wildtype α -synuclein transgenic mice based on the changes of brain microRNAs [J]. *China Pharm*, 2020, 23(3): 405-411.
- [52] TITZE-DE-ALMEIDA S S, SOTO-SÁNCHEZ C, FERNANDEZ E, et al. The promise and challenges of developing miRNA-based therapeutics for Parkinson's disease [J]. *Cells*, 2020, 9(4): 841.
- [53] JOHN A, KUBOSUMI A, REDDY P H. Mitochondrial microRNAs in aging and neurodegenerative diseases [J]. *Cells*, 2020, 9(6): 1345.
- [54] DOXAKIS E. Post-transcriptional regulation of alpha-

- synuclein expression by mir-7 and mir-153 [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(17): 12726-12734.
- [55] KABARIA S, CHOI D C, CHAUDHURI A D, et al. Inhibition of miR-34b and miR-34c enhances α -synuclein expression in Parkinson's disease [J]. *FEBS Lett*, 2015, 589(3): 319-325.
- [56] WANG G, VAN DER WALT J M, MAYHEW G, et al. Variation in the miRNA-433 binding site of FGF20 confers risk for Parkinson disease by overexpression of alpha-synuclein [J]. *Am J Hum Genet*, 2008, 82(2): 283-289.
- [57] CHO H J, LIU G, JIN S M, et al. microRNA-205 regulates the expression of Parkinson's disease-related leucine-rich repeat kinase 2 protein [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(3): 608-620.
- [58] ZHANG S, XU L, LIANG R, et al. Baicalin suppresses renal fibrosis through microRNA-124/TLR4/NF- κ B axis in streptozotocin-induced diabetic nephropathy mice and high glucose-treated human proximal tubule epithelial cells [J]. *J Physiol Biochem*, 2020, 76(3): 407-416.
- [59] QIU B, XU X, YI P, et al. Curcumin reinforces MSC-derived exosomes in attenuating osteoarthritis *via* modulating the miR-124/NF- κ B and miR-143/ROCK1/TLR9 signalling pathways [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(18): 10855-10865.
- [60] OLIVEIRA S R, DIONÍSIO P A, CORREIA GUEDES L, et al. Circulating inflammatory miRNAs associated with Parkinson's disease pathophysiology [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(6): 945.
- [61] ZHANG S, KIARASI F. Therapeutic effects of resveratrol on epigenetic mechanisms in age-related diseases: a comprehensive review [J]. *Phytother Res*, 2024, 38(5): 2347-2360.
- [62] 武雨含. 地黄饮治疗帕金森病的药效物质及作用机制研究 [D]. 杭州: 浙江大学, 2023.
- WU Y H. Study on the pharmacodynamic substances and mechanisms of Dihuang Yin in the treatment of Parkinson's disease [D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2023.
- [63] 刘畅, 葛静雅, 刘慧群. 芪芍益肾平肝方联合重复经颅磁刺激对帕金森病患者血浆 miR-29a、miR-137 表达的影响 [J]. *河北中医*, 2021, 43(5): 797-800, 805.
- LIU C, GE J Y, LIU H Q. Effects of Qishao Yishen Pinggan Formula combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on expression of miR-29a and miR-137 in patients with Parkinson's disease [J]. *Hebei J Tradit Chin Med*, 2021, 43(5): 797-800, 805.
- [64] 侯鑫磊, 唐强, 朱路文, 等. 针刺联合重复经颅磁刺激疗法治疗帕金森病的疗效及对 miR-103a、miR-214 表达的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(7): 1308-1311.
- HOU X L, TANG Q, ZHU L W, et al. Therapeutic effect of acupuncture combined with repetitive transcranial magnetic stimulation on Parkinson's disease and its influence on the expression of miR-103a and miR-214 [J]. *Chin J Integr Med Cardio Cerebrovasc Dis*, 2022, 20(7): 1308-1311.
- [65] WANG Z H, ZHANG J L, DUAN Y L, et al. microRNA-214 participates in the neuroprotective effect of Resveratrol *via* inhibiting α -synuclein expression in MPTP-induced Parkinson's disease mouse [J]. *Biomed Pharmacother*, 2015, 74: 252-256.
- [66] 胡玉英, 李伦甘, 刘永辉, 等. 补肾止颤方调控 miR-296-5p/GSDMD 通路抑制帕金森病大鼠神经元焦亡机制研究 [J]. *中华中医药学刊*, 2023, 41(4): 114-119, 280.
- HU Y Y, LI L G, LIU Y H, et al. Research on mechanism of Bushen Zhichan decoction (补肾止颤方) regulating miR-296-5p/GSDMD pathway to inhibit neuronal charring in rats with Parkinson's disease [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*, 2023, 41(4): 114-119, 280.
- [67] 安静, 兰瑞. 马云枝教授治疗帕金森病便秘经验 [J]. *深圳中西医结合杂志*, 2024, 34(13): 56-60.
- AN J, LAN R. Professor ma Yunzhi's experience in treating constipation of Parkinson's disease [J]. *Shenzhen J Integr Tradit Chin West Med*, 2024, 34(13): 56-60.
- [68] 刘晶, 古联, 杨怡冰, 等. 基于表观遗传学探讨中医药治疗缺血性脑卒中的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(8): 3715-3718.
- LIU J, GU L, YANG Y B, et al. Research progress of traditional Chinese medicine in the treatment of ischemic stroke based on epigenetics [J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(8): 3715-3718.
- [69] 刘敏, 刘喜德, 王安琪, 等. 中医药对表观遗传学影响的研究进展 [J]. *新中医*, 2018, 50(1): 131-134.
- LIU M, LIU X D, WANG A Q, et al. Research progress of the effect of Chinese medicine on epigenetics [J]. *J New Chin Med*, 2018, 50(1): 131-134.

[收稿日期] 2025-02-14