

基于中医传承辅助平台与生物网络分析探讨中药复方专利治疗帕金森病的用药规律及作用机制[△]

任香怡*, 唐 锋, 徐玉琴# (湖南中医药大学第一附属医院药学部, 长沙 410007)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)06-0669-06

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.06.006



摘要 目的:采用中医传承辅助平台 V2.5 和生物网络分析对中药复方专利治疗帕金森病的用药规律及作用机制进行探讨。方法:收集国家知识产权局官网专利公布公告中治疗帕金森病的中药复方专利,时间选择建库至 2024 年 3 月 22 日。对符合标准的复方专利进行药物性味归经、应用频次和组方规律分析。同时研究高频药对与帕金森病之间的潜在作用靶点,通过京都基因与基因组百科全书通路富集分析、基因本体功能富集分析阐明其作用机制。结果:共纳入中药复方专利 129 项,涉及 401 味中药,药性以温、寒为主,药味以苦、甘、辛为主,归经以肝、肺、脾经为主。分析得到使用频率 ≥ 14 次的单味中药 22 种,常用中药组合 25 个。筛选获得血清白蛋白、雄激素受体、雌激素受体 1 等高频药对天麻-钩藤与帕金森病的交集靶点 41 个,获得三羧酸(TCA)循环、催乳素信号通路、雌激素信号通路等天麻-钩藤治疗帕金森病的共同通路 34 条。结论:中药复方专利治疗帕金森病多以补虚类、平肝熄风类药物为主,治病求本,虚实兼顾。高频药对治疗帕金森病的作用机制可能与调控 TCA 循环、催乳素信号通路、雌激素等信号通路,进而增加 ATP 含量、内分泌激素水平有关。

关键词 中药复方专利;帕金森病;用药规律;生物网络分析

Medication Patterns and Mechanism of Patented Traditional Chinese Medicine Compound in the Treatment of Parkinson Disease Based on the Traditional Chinese Medicine Inheritance Support Platform and Biological Network Analysis[△]

REN Xiangyi, TANG Feng, XU Yuqin (Dept. of Pharmacy, the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To explore medication patterns and mechanism of patented traditional Chinese medicine compound in the treatment of Parkinson disease based on the Traditional Chinese Medicine Inheritance Support Platform V2.5 and biological network analysis. **METHODS:** Patented traditional Chinese medicine compound for Parkinson disease were collected from the official website of the China National Intellectual Property Administration, and the retrieval time was from the database establishment to Mar. 22nd, 2024. The compound patents which was accorded with criteria were analyzed in terms of drug properties, flavor, meridian tropism, application frequency and prescription patterns. The potential action targets of high-frequency drugs on Parkinson disease were explored, the mechanism was elucidated through the Kyoto encyclopedia of genes and genomes pathway enrichment analysis and gene ontology functional enrichment analysis. **RESULTS:** A total of 129 patented traditional Chinese medicine compounds were enrolled, including 401 kinds of traditional Chinese medicine. The medicinal properties were mainly characterized by warmth and cold, the flavors were mainly bitter, sweet and pungent, and the meridians were mainly liver, lung, and spleen. In addition, there were 22 single traditional Chinese medicine whose frequencies were more than 14 times, totally 25 drug combinations were included under specific conditions. After screening, 41 intersection targets of high-frequency drug pairs such as serum albumin, androgen receptor and estrogen receptor 1 were obtained. There were 34 common pathways for the treatment of Parkinson disease by *Gastrodia elata* and *Uncariae ramulus cumuncis*, including the tricarboxylic acid (TCA) cycle, prolactin signaling pathway, and estrogen signaling pathway. **CONCLUSIONS:** Patented traditional Chinese medicine compound in the treatment of Parkinson disease primarily consist of tonifying herbs for deficiency syndrome and liver-calming agents. This therapeutic approach emphasizes targeting the cause while comprehensively addressing both deficiency and excess patterns. The mechanism of high-frequency drug pairs on the treatment for Parkinson disease may be related to regulating TCA cycle, prolactin signaling pathway, estrogen, finally increasing ATP content and endocrine hormone levels.

△ 基金项目:湖南省卫健委基金项目(No. D202313058007)

* 主管中药师,硕士。研究方向:中药药理与精神药理方向。E-mail:979125617@qq.com

通信作者:主管中药师,硕士。研究方向:中药及复方制剂中药化学成分鉴定研究。E-mail:3096800470@qq.com

帕金森病 (Parkinson disease, PD) 是由多巴胺合成降低导致的运动障碍综合征,其特征表现为运动迟缓、静息震颤、僵硬以及姿势和步态的变化^[1]。PD 作为神经退行性疾病的第二常见类型^[2],全球患病超过 600 万例。流行病学学调查结果显示,年龄是 PD 最重要的风险因素,男性患病率为女性的 2 倍,但女性患者的死亡率更高、疾病进展更快^[3-4]。PD 的致病原因、发病机制复杂,国内外尚无根治办法,目前采用多巴胺或受体激动剂进行药物治疗,但长期服用存在诸多不良反应。中药复方专利作为经典名方、经方的传承与创新,不良反应少,因此具有很大的研究价值。本研究借助中医传承辅助平台探讨中药复方专利治疗 PD 的用药规律,并借助生物网络分析进一步研究高频药对治疗 PD 的作用机制,以期为临床治疗提供新的思路。

1 资料与方法

1.1 资料来源

登录国家知识产权局官网,点击专利公布公告,在高级检索项选择“发明公布”“发明授权”,时间选择建库至 2024 年 3 月 22 日,文本名字项输入“帕金森”或“震颤麻痹”,摘要/简要说明项输入“中药”“草药”或“中成药”等关键字,进行初步检索及筛选。(1)纳入标准:国家知识产权局中国专利公布公告官网中治疗 PD 的内服中药复方专利,不限剂型。(2)排除标准:纯单体成分专利;成分不详的中药复方专利;膏方、纳米膏、穴位贴、滴鼻剂、中药油等外用专利;保健品专利。

1.2 数据规范及录入

中药名称按照《中华人民共和国药典:一部》(2020 年版)进行规范化处理,如“花旗参”规范为“西洋参”等。重复专利复方仅录入 1 次。组合药物规范为具体中药,如“六神曲”拆成“辣蓼、青蒿、苍耳草、赤小豆、苦杏仁、麦麸”等。另外,将“山茱萸”“酒萸肉”统一为“山茱萸”等。为保证录入准确性,进行双人核对。

1.3 数据分析

通过中医传承辅助平台 V2.5 建立中药复方专利治疗 PD 的数据库,对药物的性味归经、应用频次、组方规律进行分析,得到高频药对。

1.4 生物网络分析

通过中药系统药理学数据库与分析平台、国家生物信息中心 STITCH 数据库获得高频药对靶点,通过 GeneCards 数据库获得 PD 疾病靶点,最终获取其交集靶点。通过 STRING 数据库、Cytoscape 3.10.2 软件获得关键靶点。将交集靶点提交至 DAVID 数据库(限制条件:Homo Sapiens)进行基因本体(GO)功能富集分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。

2 结果

2.1 复方专利公布情况

筛选出符合要求的治疗 PD 的中药复方专利 129 项,专利公布时间及数量见图 1。

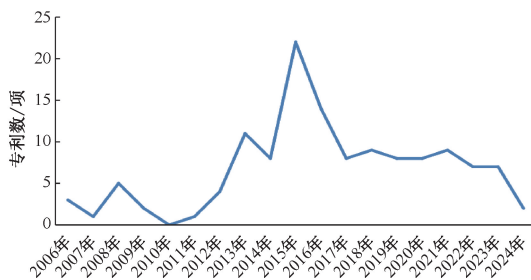


图 1 中药复方专利公布情况

2.2 性味归经分析

129 项中药复方专利涉及 401 种中药,四气以温(占 33.42%)、寒(占 31.17%)为主;五味以苦(占 30.00%)、甘(占 29.03%)、辛(占 23.23%)为主;药物归经多而复杂,以肝经(占 23.68%)、肺经(占 14.99%)、脾经(占 13.96%)、肾经(占 12.51%)、胃经(占 11.27%)、心经(占 10.65%)为主,其余膀胱经、胆经、小肠经、心包经、三焦经少,见图 2。

2.3 应用频次分析

129 项中药复方专利共涉及中药 401 味,单项专利的中药味数为 1~36 味;出现频次≥2 次的中药有 199 味,其中出现频次≥14 次的单味中药分别为天麻、当归、白芍、黄芪、丹参、熟地黄、川芎、钩藤、全蝎、地龙、肉苁蓉、僵蚕、生地黄等,见图 3。

2.4 组方规律分析

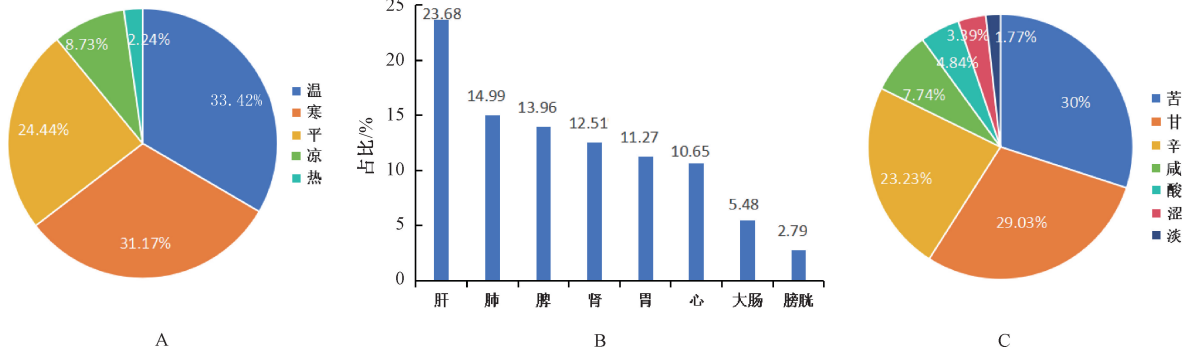
设置支持度≥15、置信度≥0.65,129 项治疗 PD 的中药复方专利中出现频次≥15 次的中药组合有 25 个,其中前 5 位为当归-天麻、钩藤-天麻、熟地黄-天麻、黄芪-天麻、熟地黄-白芍,见表 1。依据关联规则,置信度≥0.65 的中药组合共 9 个,见表 2。

表 1 129 项中药复方专利治疗 PD 的常用中药组合

序号	中药组合	出现频次/次	序号	中药组合	出现频次/次
1	当归-天麻	24	14	天麻-地龙	17
2	钩藤-天麻	24	15	熟地黄-黄芪	17
3	熟地黄-天麻	22	16	川芎-丹参	17
4	黄芪-天麻	22	17	黄芪-钩藤	17
5	熟地黄-白芍	22	18	丹参-地龙	17
6	黄芪-当归	21	19	丹参-当归	16
7	当归-白芍	21	20	当归-地龙	16
8	熟地黄-当归	19	21	丹参-天麻	16
9	白芍-天麻	19	22	丹参-黄芪	16
10	黄芪-白芍	19	23	白芍-钩藤	16
11	川芎-当归	18	24	熟地黄-白芍-天麻	15
12	丹参-白芍	18	25	黄芪-钩藤-天麻	15
13	天麻-全蝎	17			

2.5 基于生物网络分析高频药对治疗 PD 的作用机制

频次分析显示,天麻-钩藤的使用频次最高;关联分析显示,“钩藤→天麻”的置信度为 0.789,居第 2 位;综合分析确定“天麻-钩藤”为最佳高频药对。生物网络分析获得其有效成分 7 个,靶点 88 个,PD 疾病靶点 3 081 个,治疗 PD 的共同靶点 41 个。采用 STRING 数据库获取靶点蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络,通过 Cytoscape 3.10.2 分析得到 β-肌动蛋白(ACTB)、蛋白激酶 B (Akt) 1、热休克蛋白 90α 型 1



A. 四气; B. 归经; C. 五味。

图2 129项治疗PD的中药复方专利中药物的四气、五味、归经频次分布

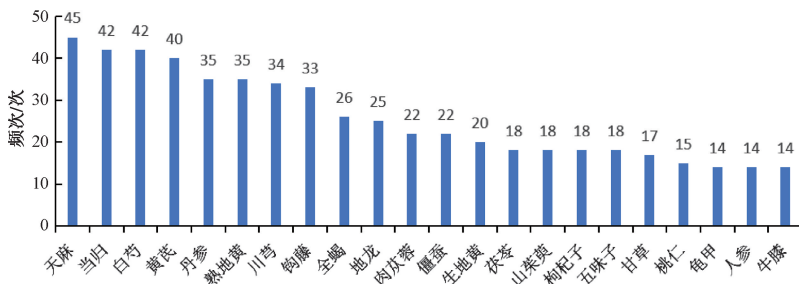


图3 129项治疗PD的中药复方专利中出现频次≥14次的单味中药

表2 129项中药复方专利治疗PD的药物关联分析 (置信度≥0.65)

序号	关联规则	置信度
1	全蝎→天麻	0.882
2	钩藤→天麻	0.789
3	地龙→天麻	0.727
4	地龙→丹参	0.682
5	白芍、天麻→熟地黄	0.682
6	熟地黄、天麻→白芍	0.682
7	熟地黄、白芍→天麻	0.680
8	黄芪、天麻→钩藤	0.680
9	黄芪、钩藤→天麻	0.654

(HSP90AA1)、雌激素受体1(ESR1)、转录因子AP-1(JUN)等关键靶点,见图4。GO富集分析结果显示,生物过程主要涉及

三羧酸(TCA)循环、琥珀酸代谢过程、NO生物合成过程的正调控、质子动力驱动线粒体ATP合成等;细胞组分主要涉及线粒体、细胞溶质、线粒体基质、琥珀酸-辅酶A连接酶复合物等;分子功能主要涉及雌激素反应元件结合、核受体活性、电子传递活性等,见图5。KEGG富集分析结果显示,共获得34条天麻-钩藤药对治疗PD的共同通路,主要涉及TCA循环、催乳素信号通路、雌激素信号通路等多条信号通路,见图6。

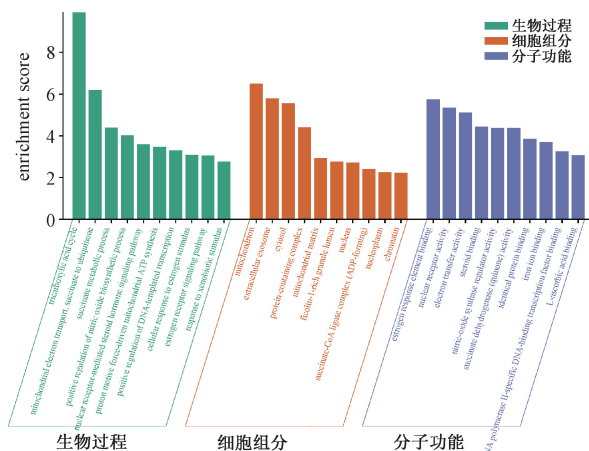


图5 天麻-钩藤药对靶点的GO富集分析

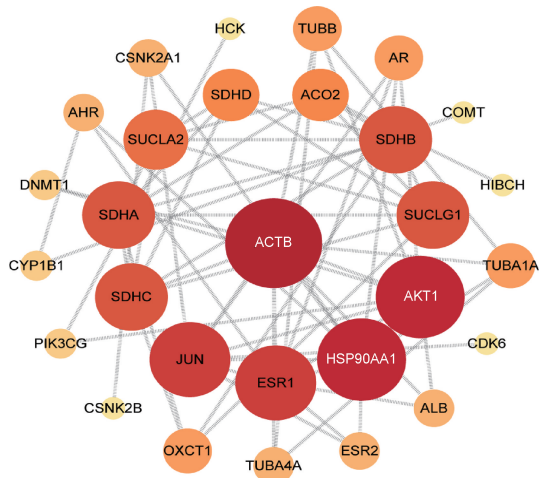


图4 天麻-钩藤药对与PD交集靶点的PPI网络图

3 讨论

《金匱要略》中记载,“病跌蹶,其人但能前,不能却,刺膈入二寸,此太阳经伤也。病人常以手指臂肿动,此人身体瞤动者”。PD属“颤证”范畴,病位在筋脉,因风气内动或热盛风扰导致肢体颤动,与肝脾肾等脏腑关系密切。治疗上应注重滋补肝肾、益气养血、濡养筋脉。本研究发现,129项治疗PD的中

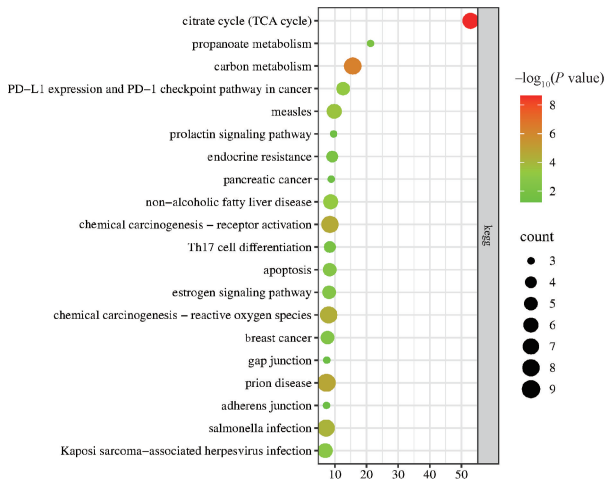


图6 天麻-钩藤药对靶点的KEGG富集分析

药复方专利中出现频次 ≥ 14 次的单味中药主要为补虚药(当归、白芍、黄芪、熟地黄、肉苁蓉、枸杞子、甘草、龟甲和人参)、平肝熄风药(天麻、钩藤、全蝎、地龙和僵蚕)、活血化瘀药(丹参、川芎、桃仁和牛膝)等。从四气五味频次分布可看出,治疗PD的中药复方专利中的中药药性多以温性、寒性为主,平性为辅,药味以苦味、甘味、辛味为主。体现了PD本虚标实的基本病机,其辨证需虚实兼顾,治疗应寒温并用。

从归经频次分布可看出,治疗PD的中药复方专利中的中药归经以归肝经、肺经、脾经为主,与肾经、胃经、心经、大肠经相关。因此,PD的治疗重在疏肝、健脾、宣肺。《黄帝内经》中记载,“诸风掉眩,皆属于肝”。肝主疏泄,研究证明其功能与下丘脑-垂体-肾上腺(HPA)轴激素释放、单胺类神经递质如多巴胺等密切相关^[5-6]。临床研究发现,PD患者HPA轴功能障碍,与皮质醇、促肾上腺皮质激素分泌异常存在显著相关性^[7]。脾主运化,其功能失常,一方面导致脏腑失去濡养,另一方面导致痰浊继而化热动风,可瘀阻形体脉络,引起记忆力减退等神经退行性疾病症状。研究发现,脾主运化功能与肠道菌群^[8]、炎症反应^[9]密切相关,益脾通腑可显著调节PD小鼠肠道菌群,减少脑内尼氏小体数量^[8];改善PD患者自主神经功能症状^[10]。肺主宣发肃降,其功能受损可导致气血运行障碍,继而虚风内动或筋脉失养,导致肢体震颤、活动障碍等一系列症状。临床研究发现,宣肺降浊可显著改善PD患者的非运动症状、运动症状和嗅觉障碍^[11-12]。

从应用频次分析可见,治疗PD的中药复方专利中,出现频次排序居前3位的单味药为天麻、当归、白芍。研究显示,天麻活性单体成分20C可缓解PC12细胞模型氧化应激损伤,同时可改善PD动物模型黑质纹状体神经元病理损伤^[13];天麻素可调控胞外信号调节激酶1/2-核转录因子 κ B信号通路,改善1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的PD动物模型的行为缺陷以及氧化应激损伤^[14];香草醛可下调Toll样受体4/核因子 κ B信号通路,降低炎症因子水平,抑制单胺氧化酶B活性^[15]。当归的有效成分阿魏酸可增加PGC1 α 基因和蛋白水平,缓解线粒体功能障碍,激活Nrf2,减轻氧化应激产生的神经元损伤^[16-17];另一方面可上调热休克蛋白70的表达,减少 α -突触核蛋白聚集,抑制促

炎细胞因子释放,从而发挥抗PD作用^[18-19];其提取物中挥发油成分月桂烯可通过提高氧化应激相关酶的表达减轻神经元损伤,还可增强mTOR磷酸化,维持神经元稳态,同时恢复自噬溶酶体降解,减少 α -突触核蛋白聚集,继而保护多巴胺神经元^[20]。白芍的有效成分芍药苷可通过下调Bax蛋白、 α -突触核蛋白和PKC- δ 表达,还可调控c-Jun氨基端激酶(JNK)/p53信号或激活Nrf2/血红素氧合酶1信号通路抑制神经元凋亡,改善PD认知障碍^[21-23]。

从生物网络分析结果可见,ACTB、Akt1、HSP90AA1、ESR1、JUN等关键靶点可能与天麻-钩藤药对和PD之间关系密切。研究发现,ACTB作为高度保守的一种细胞骨架结构蛋白,可由上下游信号通路调控与被调控神经元轴突、树突等一系列生物分子过程,进而参与神经突触可塑性^[24-25]。Akt1作为磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/Akt信号通路的关键因子,可磷酸化修饰PD相关蛋白Nurr1并调节其转录活性,Akt1活性的高低与多巴胺能神经元功能细胞功能呈正相关^[26]。研究结果显示,PD患者或模型中Akt1活性显著降低^[27-28]。JUN作为多巴胺神经元死亡的关键分子,可由JNK激活,或直接磷酸化调控环氧合酶-2表达,降低炎症因子水平^[29-30];炎症因子又反过来激活JNK下游因子JUN,与ATF2形成二聚体并结合,继而引起神经兴奋性中毒或神经元死亡,加速PD的病理进程^[31]。

KEGG富集分析发现,TCA循环、催乳素信号通路、雌激素信号通路是天麻-钩藤药对防治PD的主要信号通路。TCA循环作为经典的信号枢纽,可通过调控关键酶柠檬酸合酶(CS)等参与营养物质代谢物如琥珀酸和ATP合成,其功能异常导致物质代谢紊乱和能量代谢功能障碍^[32]。研究结果显示,PD TCA循环中关键酶的变化主要在CS^[33]。催乳素信号通路可通过调控催乳素的释放,抑制促炎信号通路的表达,抗氧化、抑制炎症因子释放,从而减缓PD神经病理损伤^[34]。研究发现,催乳素水平可反映脑内多巴胺/乙酰胆碱的平衡,从而表征PD的严重程度^[35]。雌激素作为一种神经保护剂,在氧化刺激下,不同表型 α 和 β 可不同程度表达,激活PI3K/Akt信号通路,减缓MPTP诱导的运动功能障碍、神经元凋亡和炎症反应^[36-38]。研究发现,雌激素受体激动剂可通过调节细胞存活机制、突触重组、轴突损伤的再生反应和神经发生过程来实现神经保护^[39]。GO富集分析结果同样证实,天麻-钩藤药对可通过调控TCA循环、线粒体电子传递等生物过程增加ATP含量,影响雌激素反应元件结合等分子功能,升高内分泌激素水平,实现抗PD的作用。

综上所述,中药复方专利治疗PD多采用药性温寒,味苦、甘、辛,入肝、肺、脾经的中药,多为补虚类、平肝熄风类药物,以滋补肝肾、益气养血为基本原则,为以后新药的开发提供了依据。同时,本研究对高频药对天麻-钩藤治疗PD的作用机制进行了探讨,发现其可能与调控TCA循环、催乳素信号通路、雌激素信号通路等,进而增加ATP含量、内分泌激素水平有关,但具体机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] TOLOSA E, GARRIDO A, SCHOLZ S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(5): 385-397.

- [2] DEXTER D T, JENNER P. Parkinson disease: from pathology to molecular disease mechanisms [J]. *Free Radic Biol Med*, 2013, 62: 132-144.
- [3] BALDERESCHI M, DI CARLO A, ROCCA W A, et al. Parkinson's disease and parkinsonism in a longitudinal study: two-fold higher incidence in men. ILSA Working Group. Italian Longitudinal Study on Aging [J]. *Neurology*, 2000, 55(9): 1358-1363.
- [4] DAHODWALA N, SHAH K, HE Y, et al. Sex disparities in access to caregiving in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2018, 90(1): e48-e54.
- [5] 王凯. 肝主疏泄调畅情志机制探讨——调肝方药对抑郁症模型大鼠抑郁状态影响机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [6] 李晓红, 李晶晶, 刘玥芸, 等. 从慢性应激探讨肝郁脾虚证的中枢神经生物学机制 [J]. *中西医结合学报*, 2012, 10(1): 1-6.
- [7] IBRAHIMAGIC O C, JAKUBOVIC A C, SMAJLOVIC D, et al. Psychological stress and changes of hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with "de novo" Parkinson's Disease [J]. *Med Arch*, 2016, 70(6): 445-448.
- [8] 刘畅, 李常慧, 王姝元, 等. 基于脑-肠-微生物轴探讨益脾通腑法对帕金森病小鼠的干预机制 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(10): 1320-1327.
- [9] ZHANG C, ZHANG Y P, LI Y Y, et al. Minocycline ameliorates depressive behaviors and neuro-immune dysfunction induced by chronic unpredictable mild stress in the rat [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 356: 348-357.
- [10] 缪晓路, 黎高安, 钟伟森, 等. 益脾通腑法对帕金森病病人自主神经功能的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(19): 3403-3405.
- [11] 程丽娜, 鲍倩, 侯怡蕾, 等. 宣肺降浊汤治疗肺胃郁热型帕金森的疗效及非运动症状的影响 [J]. *中文科技期刊数据库(引文版)*, 2022(7): 162-165.
- [12] 侯怡蕾, 程丽娜, 赵亚伟, 等. 宣肺降浊汤对肺胃郁热型帕金森病患者运动症状和嗅觉障碍的影响研究 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(11): 1508-1512.
- [13] 杜雨生, 张钊, 何新, 等. 天麻活性成分 20C 对 6-羟基多巴胺诱导的 PC12 细胞损伤及帕金森病模型小鼠的保护作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(12): 897-903.
- [14] WANG X L, XING G H, HONG B, et al. Gastrodin prevents motor deficits and oxidative stress in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: Involvement of ERK1/2-Nrf2 signaling pathway [J]. *Life Sci*, 2014, 114(2): 77-85.
- [15] GAO Y, LIU J, WANG X Y, et al. Vanillin attenuates oxidative stress and neurochemical balance in MPTP-induced Parkinson's disease mice by regulating the TLR-4 inflammatory pathway [J]. *Folia Neuropathol*, 2024, 62(1): 76-82.
- [16] ANIS E, ZAFEER M F, FIRDAUS F, et al. Ferulic acid reinstates mitochondrial dynamics through PGCl α expression modulation in 6-hydroxydopamine lesioned rats [J]. *Phytother Res*, 2020, 34(1): 214-226.
- [17] SILVA-ISLAS C A, MALDONADO P D. Canonical and non-canonical mechanisms of Nrf2 activation [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 134: 92-99.
- [18] ASKAR M H, HUSSEIN A M, AL-BASIONY S F, et al. Effects of exercise and ferulic acid on alpha synuclein and neuroprotective heat shock protein 70 in an experimental model of parkinsonism disease [J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2019, 18(2): 156-169.
- [19] OJHA S, JAVED H, AZIMULLAH S, et al. Neuroprotective potential of ferulic acid in the rotenone model of Parkinson's disease [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2015, 9: 5499-5510.
- [20] AZIMULLAH S, JAYARAJ R L, MEERAN M F N, et al. Myrcene salvages rotenone-induced loss of dopaminergic neurons by inhibiting oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy [J]. *Molecules*, 2023, 28(2): 685.
- [21] GUO K D, ZHANG Y B, LI L B, et al. Neuroprotective effect of paeoniflorin in the mouse model of Parkinson's disease through α -synuclein/protein kinase C δ subtype signaling pathway [J]. *Neuroreport*, 2021, 32(17): 1379-1387.
- [22] HE Z Q, HUAN P F, WANG L, et al. Paeoniflorin ameliorates cognitive impairment in Parkinson's disease via JNK/p53 signaling [J]. *Metab Brain Dis*, 2022, 37(4): 1057-1070.
- [23] ZHANG J Y, BAI Q Y, WEN Q T, et al. Paeoniflorin protects 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease mice by inhibiting oxidative stress and neuronal apoptosis through activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Neuroreport*, 2023, 34(5): 255-266.
- [24] GU Y X, TANG S Y, WANG Z, et al. A pan-cancer analysis of the prognostic and immunological role of β -actin (ACTB) in human cancers [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 6166-6185.
- [25] 赵爽, 徐志卿. 肌动蛋白解聚因子 cofilin 表达调控与神经突触可塑性研究进展 [J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(10): 1866.
- [26] HERAS-SANDOVAL D, PÉREZ-ROJAS J M, HERNÁNDEZ-DAMIÁN J, et al. The role of PI3K/AKT/mTOR pathway in the modulation of autophagy and the clearance of protein aggregates in neurodegeneration [J]. *Cell Signal*, 2014, 26(12): 2694-2701.
- [27] RIES V, HENCHCLIFFE C, KAREVA T, et al. Oncoprotein Akt/PKB induces trophic effects in murine models of Parkinson's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(49): 18757-18762.
- [28] ZHANG Y, GUO H, GUO X Y, et al. Involvement of Akt/mTOR in the neurotoxicity of rotenone-induced Parkinson's disease models [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2019, 16(20): 3811.
- [29] 王永生, 周建平, 魏子峰, 等. 磷酸化 c-Jun 表达对亚急性帕金森病 MPTP 模型小鼠黑质 COX-2 表达的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(8): 1199-1202, 1105.
- [30] 王述菊, 马骏, 王彦春, 等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质区 c-Jun 氨基末端激酶和 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 蛋白表达的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35(1): 43-46.
- [31] JANG Y, KOO J H, KWON I, et al. Neuroprotective effects of endurance exercise against neuroinflammation in MPTP-induced Parkinson's disease mice [J]. *Brain Res*, 2017, 1655: 186-193.
- [32] MARTÍNEZ-REYES I, CHANDEL N S. Mitochondrial TCA cycle metabolites control physiology and disease [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 102.
- [33] 陈桑桑. 帕金森病葡萄糖代谢有氧途径研究 [D]. 桂林: 桂林医学院, 2020.
- [34] AL-KURAIISHY H M, JABIR M S, AL-GAREEB A I, et al. The conceivable role of prolactin hormone in Parkinson disease: the same goal but with different ways [J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 91: 102075.
- [35] 李乐, 黄志勇, 贺文麟. 血浆同型半胱氨酸、催乳素水平与帕金森病及帕金森病痴呆相关性分析 [J]. *新乡医学院学报*, 2015, 32(5): 438-440.

[36] SCOTT E L, BRANN D W. Estrogen regulation of Dkk1 and Wnt/ β -catenin signaling in neurodegenerative disease [J]. *Brain Res*, 2013, 1514: 63-74.

[37] TAMIR S, IZRAEL S, VAYA J. The effect of oxidative stress on ER α and ER β expression [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2002, 81(4/5): 327-332.

[38] NAKASO K, TAJIMA N, HORIKOSHI Y, et al. The estrogen

receptor β -PI3K/Akt pathway mediates the cytoprotective effects of tocotrienol in a cellular Parkinson's disease model [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(9): 1303-1312.

[39] CHAKRABARTI M, HAQUE A, BANIK N L, et al. Estrogen receptor agonists for attenuation of neuroinflammation and neurodegeneration [J]. *Brain Res Bull*, 2014, 109: 22-31.

(收稿日期:2025-01-02 修回日期:2025-03-03)

(上接第 668 页)

列净 25 mg *vs.* 安慰剂; $MD=0.60\%$, $95\%CI=0.55\sim0.64$), 且恩格列净 25 mg 优于恩格列净 10 mg^[11]。表明恩格列净的降糖效果与给药剂量相关^[12-13]。由于恩格列净 25 mg 的药品规格暂未在国内上市, 本研究未能比较恩格列净 25 mg 的有效性。

本研究在随访期内未观察到恩格列净或达格列净相关不良事件, 提示恩格列净或达格列净的安全性良好。但是, 恩格列净和达格列净可能导致酮症酸中毒、泌尿及生殖系统的感染等仍需加强关注, 其发生原因可能在于: SGLT-2 抑制剂通过增加尿糖排泄来降低血糖, 易引起生殖、泌尿系统感染; 此过程会导致胰岛素分泌减少, 刺激游离脂肪酸生成, 在肝脏中转化为酮体; 此外, SGLT-2 抑制剂还可能刺激胰高血糖素分泌上调, 导致酮体过量产生^[14-15]。Chen 等^[16] 网状 Meta 分析结果显示, 根据概率排序, 达格列净 10 mg 导致尿路感染、肾功能损害和鼻咽炎的发生率高于恩格列净 10、25 mg。有研究表明, 达格列净与老年人、女性尿路感染的风险增加相关^[17]。

本研究存在的局限性: (1) 纳入的患者均为门诊病例, 数据完整性不佳, 导致样本量偏小; (2) FPG、HbA_{1c} 的随访时间为 3~6 个月, 时间跨度较大; (3) 部分门诊病例数据不完整, 体重指数未能作为混杂因素进行校正; (4) 本研究为回顾性研究, 不良事件的统计可能受到回忆偏倚和漏报等的影响。尽管如此, 本研究仍可为今后的研究方向提供借鉴。今后可以开展大样本、前瞻性的研究, 进一步评估恩格列净与达格列净在真实世界中的安全性, 并探索不同剂量下的药物疗效, 为 T2DM 患者的个体化治疗提供更有力的证据支持。

综上所述, 在治疗 T2DM 时, 恩格列净和达格列净作为 SGLT-2 抑制剂的代表药物均表现出其独特的优势, 本研究结果进一步证明了上述 2 种药物在降低 FPG、HbA_{1c} 方面疗效的一致性, 且均未观察到严重的不良反应。因此, 恩格列净和达格列净均可作为 T2DM 患者, 特别是合并心脑血管疾病患者的首选药物之一。

参考文献

[1] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119.

[2] LI Y Z, TENG D, SHI X G, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997.

[3] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409.

[4] NICE. Type 2 diabetes in adults: management [EB/OL]. (2022-06-29) [2022-11-20]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.

[5] GASTALDI G, LUCCHINI B, THALMANN S, et al. Swiss Recommendations of the Society for Endocrinology and Diabetes (SGED/SSED) for the treatment of type 2 diabetes mellitus (2023) [J]. *Swiss Med Wkly*, 2023, 153: 40060.

[6] WU J H Y, FOOTE C, BLOMSTER J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(5): 411-419.

[7] CAPARROTTA T M, GREENHALGH A M, OSINSKI K, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i) exposure and outcomes in type 2 diabetes: a systematic review of population-based observational studies [J]. *Diabetes Ther*, 2021, 12(4): 991-1028.

[8] TOYAMA T, NEUEN B L, JUN M, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular, renal and safety outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(5): 1237-1250.

[9] 涂博祥, 秦斐逸, 吴骋, 等. 倾向性评分加权方法介绍及 R 软件实现 [J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(3): 365-372.

[10] PINTO L C, RADOS D V, REMONTI L R, et al. Dose-ranging effects of SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Arch Endocrinol Metab*, 2022, 66(1): 68-76.

[11] ZINMAN B, WANNER C, LACHIN J M, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(22): 2117-2128.

[12] 卓海, 刘赵壁, 张春容. 不同剂量恩格列净治疗 2 型糖尿病疗效及安全性的 meta 分析 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(45): 4-8.

[13] 苏娜, 刘敏, 徐珽. 不同剂量恩格列净治疗 2 型糖尿病有效性和安全性的系统评价 [J]. *中国医院药学杂志*, 2018, 38(14): 1520-1525.

[14] 郑淑芬, 钟诗龙. SGLT2 抑制剂不良反应信号的挖掘与评价 [J]. *中国药房*, 2021, 32(8): 986-990.

[15] OGAWA W, SAKAGUCHI K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors [J]. *J Diabetes Investig*, 2016, 7(2): 135-138.

[16] CHEN L, XUE Q X, YAN C Y, et al. Comparative safety of different recommended doses of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1256548.

[17] JOHNSON K M, PTASZYNSKA A, SCHMITZ B, et al. Urinary tract infections in patients with diabetes treated with dapagliflozin [J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(5): 473-478.

(收稿日期:2024-10-24 修回日期:2024-12-02)