

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.08.009

调控维生素 D 可能是中医补肾治疗帕金森病的潜在靶点

管连城¹, 高洁¹, 李文¹, 秦忠¹, 陈雨佳², 柴艺汇³, 陈云志^{*}

(1. 贵阳中医学院基础医学院, 贵州省贵阳市市东路 50 号, 550002; 2. 贵州省安顺市中医院; 3. 贵阳中医学院实验中心)

摘要 维生素 D 缺乏与帕金森病 (PD) 关系紧密, 补充维生素 D 可有效改善其病情。肾虚与 PD 发生密切相关, 补肾是中医治疗 PD 的主要治法。认为中医“肾藏精”功能和维生素 D 调控相近, 提出维生素 D 可被视作“肾藏精”的客观物质基础, 相关补肾中药组方在对维生素 D 产生调节作用的同时又能防治 PD。认为补肾组方治疗 PD 可能通过调控维生素 D 发挥作用, 维生素 D 可能是补肾治疗 PD 的潜在靶点。

关键词 帕金森病; 维生素 D; 补肾; 靶点

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 实质是一类慢性持续加重型神经退行性变性的中老年疾病。主要临床特征表现为肌肉强直、步态和行动姿势异常、静止性震颤等方面的行动障碍^[1]。半数 PD 患者患病 5 年后生活自理困难。据不完全统计, 国内 65 岁以上中老年人有 2% 患 PD, 预计至 2030 年国内 PD 患者总数有可能达到 500 万人^[2-3]。有资料显示, PD 与人体内血清维生素 D 存在一定的相关性^[4]。研究人员发现, 除了经典钙、磷调节作用以外, 人体内还存在由维生素 D 及其代谢相关蛋白酶和维生素 D 受体 (VDR) 组成的甾醇类激素内分泌系统, 又称为维生素 D 轴, 在神经、免疫、炎症等各系统层面发挥一定的生理调控作用^[5-7]。中医药的补肾疗法对 PD 有一定的防治效果, 但其机制有待明确。我们基于维生素 D 和 PD 的相关性, 认为中医药补肾疗法对 PD 产生的防治效果可能是通过对人体内维生素 D 轴的调控来发挥作用, 维生素 D 轴可能是中医药补肾治疗 PD 的潜在靶点。

1 维生素 D 与 PD 的关系

维生素 D 的靶作用受体 VDR 表达存在于人体心、肌肉、脑等组织细胞上, 其中也包括脑的纹状体、海马、皮质及尾状核、脑血管上皮等部位, 维

生素 D 的关键代谢酶——1 α -羟化酶同样表达于纹状体与脑皮质, 表明脑组织不仅受维生素 D 作用, 而且脑局部存在维生素 D 的合成代谢^[8]。动物实验发现, VDR 基因敲除的大鼠表现出步态、姿势异常, 肌肉功能障碍等类似 PD 的症状^[9]。研究表明, 在日本 PD 患者中处于维生素 D 缺乏状态的占 49%^[10]。美国流行病学调查结果虽然比日本低了 5 个百分点, 但是同样展现出类似的现象, 即与正常人比较, PD 患者存在较普遍的维生素 D 低水平状态^[11]。进一步的评估证实, VDR 基因的多态性与 PD 发病相关, VDR 基因属于 PD 的易感基因之一^[12]。研究人员已将 VDR 基因位点主要定位于 Fok I 与 Taq I^[13-14], 但其中对 Taq I 的定位仍存在争议^[15]。临床上通过观察维生素 D 水平可以提示 PD 的严重程度^[16], PD 的综合评分量表 (UPDRS) 评价与维生素 D 水平存在关联性^[17], 可能是由于人体维生素 D 水平与记忆、躯体平衡、语言等均有联系^[18]。此外, 病例统计显示, PD 患者还广泛存在伴发骨质疏松及骨折的风险^[19-20]。

2 维生素 D 对 PD 作用机制的研究

PD 的特征病理表现为多巴胺能神经元的变性脱失且出现路易小体, 中脑黑质致密部的多巴胺分泌减少, 神经的兴奋与抑制失衡, 导致大面积基底神经环路功能失调, 从而出现一系列认知和运动功能失常^[21]。但目前具体的机制通路尚无统一性认识, 可能是神经细胞凋亡、过氧化衰老、胞内线粒

基金项目: 国家自然科学基金(81373517, 81460694, 81660762); 贵州省科技计划(黔科合基础 [2017] 1401); 贵州省教育厅创新群体重大项目(黔教合 KY 字 [2017] 041); 贵州省教育厅项目(黔教合 KY 字 [2016] 013)

* 通讯作者: chenyunzhichen@163.com, (0851) 5652822

体病变、遗传等多种复杂因素叠加作用的结局^[2]。

动物实验表明, 维生素 D 干预的 PD 模型大鼠症状得到有效缓解^[3]。离体和在体实验均证明, 维生素 D 对大脑神经具有潜在的保护促生长作用^[4]。神经生长因子 (NGF) 是神经细胞生长发育成熟过程中存在的关键因素, 研究发现, 活性维生素 D 能够促进 NGF 的表达^[5], 并已从细胞和动物实验的基因层面得到证实^[6]。其次, 过氧化损伤是 PD 发生发展的重要因素之一^[7], 在脑组织中活性维生素 D 可通过促进抗氧化剂谷胱甘肽 (GSH) 的表达发挥较好的抗氧化损伤作用^[8]。另外, $1, 25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ 作用于神经细胞的 Ca^{2+} 电压门控通道, 可下调其内流, 同时促进胞内钙结合蛋白的表达, 增加 Ca^{2+} 与该蛋白的结合, 进一步降低细胞内 Ca^{2+} 水平, 从而防止 Ca^{2+} 堆积引起线粒体损伤和受兴奋性氨基酸刺激产生的一氧化氮 (NO) 造成的神经毒性损伤^[9]。此外, 免疫介导释放肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等的炎症损伤是 PD 病理过程中不可忽视的因素^[10]。值得关注的是, 维生素 D 具有较广泛、全面的机体免疫调节作用^[11]。活性维生素 D 直接作用于 Th1 细胞, 抑制 TNF- α 等炎症因子的释放^[12]。综上, 维生素 D 可能通过上调 NGF, 避免神经元过氧化损伤, 防止神经毒性损伤和调节免疫抑制炎症因子表达等途径对 PD 发挥神经保护作用。

3 中医对 PD 的认识及补肾防治

PD 属中医学“颤证”范畴, 《素问·五常政大论》较早描述了 PD “其病摇动” “掉振鼓栗”等症状特征。《素问·脉要精微论》曰“转摇不能, 肾将惫矣”, 认为 PD 所出现的肢体震颤、活动不利、记忆减退、认知障碍等症状是由肾精亏虚引起的骨髓不生、脑髓不充所导致。明代孙一奎提出“颤振门”, 在《赤水玄珠》中分析其病机为“木火上盛, 肾阴不足”。赵献可认为, 该病病因为痰, 本质责之于肾。另外, 有学者提出肾脑相关理论, 补充和丰富了从肾论治 PD 的理论依据^[13]。总之, 中医认为, PD 与肾虚密切相关, 补肾是中医防治 PD 的治疗大法。

临床观察显示, 具有补肾功效的中药组方单用或联合西药治疗 PD 均能有效改善患者自主神经功能失调症状^[14], 同时可下调血清 TNF- α 、白细胞介素 6 (IL-6) 等炎症因子水平, 上调与人体运动机能状态负相关的内源性活性多肽血清脂联素

(ANP) 和内源性抗氧化剂尿酸 (UA) 指标^[15], 减弱炎症和氧化应激带来的损伤^[16]。补益肝肾中药结合低于临床治疗剂量的多巴制剂同样能较好地改善患者运动机能, 提高生活质量, 通过抑制纹状体神经元细胞凋亡, 下降纹状体局部的多巴胺 (DA)、去甲肾上腺素 (NE) 和 5-羟色胺 (5-HT) 水平, 进而改善症状^[17], 而且对多巴制剂存在理想的增效减毒作用, 值得临床推广^[18]。再者, 补肾复方对 PD 并发的抑郁症具有较好的缓解效果^[19], 中药干预组睡眠量表改善程度优于单纯西药组, 可较大程度改善睡眠障碍^[20]。综上, 补肾中药可能通过抑制炎症因子和减弱氧化应激保护神经细胞等途径对 PD 患者发挥神经保护作用。

4 补肾中药可能通过对维生素 D 轴的调节防治 PD

中医“肾藏精”功能与维生素 D 轴的功能存在较大的相似性和关联性, 维生素 D 可以从现代科学角度揭示中医学“肾藏精”的作用。早期课题组经过大量的文献搜集整理, 探讨了维生素 D 缺乏与肾虚证的相关性, 从而论证出维生素 D 可以被视为肾精的现代客观物质^[21]。同时发现补肾中药冬虫夏草、淫羊藿等均可对维生素 D 轴产生一定的作用^[22]。综上推测, 补肾药物可能通过对维生素 D 轴的调节发挥相应的功效。

维生素 D 除了钙、磷调控作用外, 还有抗炎、免疫调节等类激素内分泌功能, 维生素 D 通过结合其广泛分布于人体全身各器官组织的受体 VDR 发挥作用。维生素 D 缺乏与 PD 的进展关系密切, 因此, 维生素 D 轴可能是治疗 PD 的一个潜在靶点, 可将补充维生素 D 作为防治 PD 的一类辅助手段, 但其在临床应用时具体剂量、摄入途径、副作用等均有待做进一步的观察评估。中医药补肾治法可有效减轻 PD 病情, 改善其预后, 同时具有毒副作用较少的优势。调控维生素 D 轴可能是其发挥抑制炎症因子和减弱氧化应激保护神经细胞等作用的机制。为此可进一步设计实验, 开展相关研究, 验证和阐释该作用通路的分子机制, 充实中医药补肾治疗 PD 的现代科学内涵。

参考文献

- [1] CHAMBERS DJ, SEBASTIAN J, AHEARN DJ. Parkinson's disease [J]. BJA Education, 2017, 17 (4): 145-149.
- [2] ZHANG ZX, ROMAN GC, HONG Z, et al. Parkinson's disease in China: prevalence in Beijing, Xi'an, and

- Shanghai [J]. Lancet, 2005, 365(9459):595-597.
- [5] DORSEY ER, CONSTANTINESCU R, THOMPSON JP, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 [J]. Neurology, 2007, 68(5):384-386.
- [6] 周琼, 吴宇飞. 血清维生素 D 水平与帕金森病痴呆的相关性研究 [J]. 现代实用医学, 2015, 27(8):1018-1019.
- [7] HOLICK MF. Vitamin D: A millenium perspective [J]. J Cell Biochem, 2003, 88(2):296-307.
- [8] CHENG JB, LEVINE MA, BELL NH, et al. Genetic evidence that the human CYP2R1 enzyme is a key vitamin D 25-hydroxylase [J]. Proc Nat Acad Sci USA, 2004, 101(20):7711-7715.
- [9] SHAIK-DASTHAGIRISAHEB YB, VARVARA G, MUR-MURA G, et al. Role of vitamins D, E and C in immunity and inflammation [J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2013, 27(2):291-295.
- [10] BUTLER MW, BURT A, EDWARDS TL, et al. Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson disease [J]. Ann Hum Genet, 2011, 75(2):201-210.
- [11] BURNE TH, MCGRATH J, EYLES DW, et al. Behavioural characterization of vitamin D receptor knockout mice. [J]. Behav Brain Res, 2005, 157(2):299-308.
- [12] SUZUKI M, YOSHIOKA M, HASHIMOTO M, et al. 25-hydroxyvitamin D, vitamin D receptor gene polymorphisms, and severity of Parkinson's disease [J]. Mov Dis, 2012, 27(2):264-271.
- [13] PETERSON AL, MANCINI M, HORAK FB. The relationship between balance control and vitamin D in Parkinson's disease-a pilot study [J]. Mov Disord, 2013, 28(8):1133-1137.
- [14] BUTLER MW, BURT A, EDWARDS TL, et al. Vitamin D receptor gene as a candidate gene for Parkinson's disease [J]. Ann Hum Genet, 2011, 75(2):201-210.
- [15] 刘洪欣, 韩珣, 郑雪萍, 等. 维生素 D 受体基因 Apa I 和 Taq I 位点多态性与帕金森病的相关性研究 [J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(1):13-16.
- [16] TÖRÖK R, TÖRÖK N, SZALARDY L, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms and Parkinson's disease in Hungarians [J]. Neurosci Lett, 2013(551):70-74.
- [17] KIM JS, KIM YI, SONG C, et al. Association of vitamin D receptor gene polymorphism and Parkinson's disease in Koreans [J]. J Korean Med Sci, 2005, 20(3):495-498.
- [18] MOGHADDASI M, MAMARABADI M, AGHAH M. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentration in Iranian patients with Parkinson's disease [J]. Iran J Neurol, 2013, 12(2):56-59.
- [19] SATO Y, HONDA Y, IWAMOTO J, et al. Abnormal bone and calcium metabolism in immobilized Parkinson's disease patients [J]. Mov Disord, 2005, 20(12):1598-1603.
- [20] MEAMAR R, MARACY M, CHITSAZ A, et al. Association between serum biochemical levels, related to bone metabolism and Parkinson's disease [J]. J Res Med Sci, 2013, 18(Suppl 1):S39-S42.
- [21] 潘丽雅, 翁保慧, 邓珊. 早期久坐帕金森病患者骨密度和维生素 D 状态的病例对照研究 [J]. 重庆医学, 2016, 45(5):642-644.
- [22] 李奇, 杨文平, 孔程程, 等. 帕金森病患者骨密度和血清 25-羟维生素 D 浓度的研究 [J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(8):995-997.
- [23] HAOBAM R, SINDHU K M, CHANDRA G, et al. Swim-test as a function of motor impairment in MPTP model of Parkinson's disease: a comparative study in two mouse strains [J]. Behav Brain Res, 2005, 163(2):159-167.
- [24] ONO K, HASEGAWA K, NAIKI H, et al. Anti-Parkinsonian agents have anti-amyloidogenic activity for Alzheimer's β -amyloid fibrils in vitro [J]. Neurochem Int, 2006, 48(4):275-285.
- [25] SMITH MP, FLETCHER-TURNER A, YUREK DM, et al. Calcitriol protection against dopa-mine loss induced by intracerebroventricular administration of 6-hydroxydopa-mine [J]. Neurochem Res, 2006, 31(4):533-539.
- [26] NISSOU M, BROCARD J, EI ATIFI M, et al. The transcriptomic response of mixed neuron-glial cell cultures to 1, 25-dihydroxyvitamin D3 includes genes limiting the progression of neurodegenerative diseases [J]. J Alzheimers Dis, 2013, 35(3):553-564.
- [27] CATTANEO E, MCKAY R. Proliferation and differentiation of neuronal stem cells regulated by nerve growth factor [J]. Nature, 1990, 347(6295):762-765.
- [28] GARCION E, WION-BARBOT N, MONTERO-MENEI CN, et al. New clues about vitamin D functions in the nervous system [J]. Trends Endocrinol Metab, 2002, 13(3):100-105.
- [29] HENCHCLIFFE C, BEAL MF. Mitochondrial biology and oxidative stress in Parkinson disease pathogenesis [J]. Nat Clin Prac Neurol, 2008, 4(11):600-609.
- [30] GOUDARZVAND M, JAVAN M, MIRNAJAFI-ZADEH J, et al. Vitamins E and D₃ attenuate demyelination and potentiate remyelination processes of hippocampal formation of rats following local injection of ethidium bromide [J]. Cell Mol Neurobiol, 2010, 30(2):289-299.
- [31] GEZENAK D, DURSUN E, YILMAZER S. The effects

- of vitamin D receptor silencing on the expression of LVSCC-A1C and LVSCC-A1D and the release of NGF in cortical neurons [J]. Plos One, 2012, 6(3): e17553.
- [60] LEFEBVRE D, HELLENCOURT C, MONTERO-MENEI CN, BERNARD R, et al. Vitamin D3 inhibits proinflammatory cytokines and nitric oxide production by the EOC13 microglial cell line [J]. J Neurosci Res, 2003, 71(4): 575-582.
- [61] PROWEDINI DM, TSOUKAS CD, DEFTOS LJ, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes [J]. Science, 1983, 221(4616): 1181-1183.
- [62] CHANG JH, CHA HR, LEE DS, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D3 Inhibits the differentiation and migration of TH17 cells to protect against experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. PloS One, 2012, 5(9): e12925.
- [63] 常学辉, 宁亚红. 帕金森病“肾脑相关”理论浅析 [J]. 中医学报, 2015, 30(2): 230-231.
- [64] 沈冰洁, 符茂东, 李化强, 等. 补益肝肾方对治疗帕金森病自主神经功能障碍的临床观察 [J]. 中成药, 2015, 37(10): 2136-2142.
- [65] 白钰, 吕书勤, 马晓丽. 滋肾柔经汤改善帕金森病肝肾阴虚证的非运动症状 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 182-186.
- [66] 陈路, 陈志刚, 侯月. 滋肾益髓方治疗帕金森病运动及非运动症状的疗效观察 [J]. 北京中医药大学学报, 2014, 37(3): 209-212.
- [67] 周洋, 王德刚, 陆征宇, 等. 补肾养肝熄风法治疗肝肾阴虚型帕金森病 30 例 [J]. 辽宁中医杂志, 2013(5): 929-931.
- [68] 陈顺中, 袁灿兴, 常华军, 等. 滋补肝肾通络解毒法对美多巴治疗帕金森病增效减毒作用的临床研究 [J]. 江苏中医药, 2012, 44(12): 26-28.
- [69] 王德刚, 赵虹, 陆征宇. 补肾疏肝法治疗肝肾阴虚型帕金森病伴轻度中度抑郁 30 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2013, 54(2): 124-126.
- [70] 叶青, 周洁, 袁灿兴. 滋肾平颤汤治疗帕金森病伴抑郁及睡眠障碍的效果 [J]. 广东医学, 2014, 35(14): 2276-2279.
- [71] 陈云志, 秦忠, 王瑶瑶, 等. 试论维生素 D 为“肾藏精”理论的物质基础 [J]. 环球中医药, 2010, 3(6): 447-448.
- [72] 王瑶瑶, 陈云志, 秦忠, 等. 黄芪对维生素 D 缺乏大鼠骨质的保护作用 [J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(8): 1827-1830.

Vitamin D Regulation: Potential Target of Tonifying Kidney to Treat Parkinson's Disease in Chinese Medicine

GUAN Liancheng¹, GAO Jie¹, LI Wen¹, QIN Zhong¹, CHEN Yujia², CHAI Yihui³, CHEN Yunzhi¹

(1. School of Preclinical Medicine, Guiyang College of Traditional Chinese Medicine, Guiyang, 550002; 2. Anshun Hospital of Chinese Medicine in Guizhou; 3. Experiment Center, Guiyang College of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Vitamin D deficiency is closely associated with Parkinson's disease (PD). Vitamin D supplementation can effectively improve PD condition. Kidney deficiency is closely related to PD. Tonifying kidney is the main therapeutic method to treat PD in Chinese medicine. The authors think that the function of “kidney storing essence” in Chinese medicine is similar to vitamin D. The authors put forward that vitamin D could be regarded as the objective material basis of “kidney storing essence”. The related prescriptions of tonifying kidney may regulate the vitamin D, and prevent and treat PD at the same time. The authors hold that tonifying kidney prescriptions treating PD may play a role in the regulation of vitamin D. Vitamin D may be the potential target of tonifying kidney to treat PD.

Keywords Parkinson's disease; vitamin D; tonifying kidney; target

(收稿日期: 2017-10-26; 修回日期: 2017-11-30)

编辑: 黄健

欢迎邮购 《中医杂志》 过刊

1985、1987、1988、1989、1990、1992、1993、1994、1995、1996、1998、1999、2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002 年合订本 105 元, 2003 年合订本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011(缺 5、6 期)—2013 年每册 9.80 元, 2014(缺 21 期)—2017 年(缺 3、5、15、18 期) 每册 15 元。2011—2013 年合订本(每年 4 本), 每年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本(每年 4 本), 每年 400 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号中医杂志社读者服务部, 或关注《中医杂志》官方微信购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195; 微信号: zyzgzh。