

# 基于生物信息学、网络拓扑策略探究针刺干预帕金森病的中枢机制

徐宏潇<sup>1</sup>, 陈立铭<sup>1</sup>, 吴璐一<sup>1,2</sup>, 王照钦<sup>1,2</sup>, 朱璐<sup>1</sup>, 李昆珊<sup>1,2</sup>, 黄艳<sup>1,2</sup>, 彭广彬<sup>1</sup>, 乔宇<sup>1,2\*</sup>, 吴焕淦<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海

<sup>2</sup>上海市针灸经络研究所, 上海

收稿日期: 2024年1月16日; 录用日期: 2024年3月1日; 发布日期: 2024年3月11日

## 摘要

目的: 运用文本挖掘、生物信息学、网络拓扑学等方法, 探究针刺治疗帕金森病(PD)的多靶点中枢机制。方法: 检索文献发现针刺后产生的活性化合物, 通过STITCH和SwissTargetPrediction数据库预测潜在作用靶点。利用人类基因数据库、在线人类孟德尔遗传数据库和全球蛋白资源数据库筛选出PD相关的疾病基因靶点。运用Cytoscape3.10.1软件构建共有靶点蛋白质-蛋白质互作网络图, 通过DAVID数据库对共有靶点分别进行基因本体富集分析和京都基因组百科全书富集分析并可视化。结果: 共鉴定了114个与针刺治疗帕金森病相关的基因靶点, 筛选了65条通路。结论: 针刺治疗PD与刺激多巴胺分泌, 减少多巴胺能神经元凋亡、调节5-羟色胺代谢水平、提高去甲肾上腺素水平、刺激神经营养因子、缓解炎症反应等密切相关。

## 关键词

针刺疗法, 帕金森病, 生物信息学, 信号通路, 分子机制

## Exploring the Central Nervous System Mechanism of Acupuncture for Parkinson's Disease Based on Bioinformatics and Network Topology Strategies

Hongxiao Xu<sup>1</sup>, Liming Chen<sup>1</sup>, Luyi Wu<sup>1,2</sup>, Zhaoqin Wang<sup>1,2</sup>, Lu Zhu<sup>1</sup>, Kunshan Li<sup>1,2</sup>, Yan Huang<sup>1,2</sup>, Guangbin Peng<sup>1</sup>, Yu Qiao<sup>1,2\*</sup>, Huangan Wu<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Yueyang Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese

\*通讯作者。

文章引用: 徐宏潇, 陈立铭, 吴璐一, 王照钦, 朱璐, 李昆珊, 黄艳, 彭广彬, 乔宇, 吴焕淦. 基于生物信息学、网络拓扑策略探究针刺干预帕金森病的中枢机制[J]. 中医学, 2024, 13(3): 367-377. DOI: 10.12677/tcm.2024.133058

Medicine, Shanghai

<sup>2</sup>Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, ShanghaiReceived: Jan. 16<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 1<sup>st</sup>, 2024; published: Mar. 11<sup>th</sup>, 2024

## Abstract

**Objective:** To investigate the multi-target mechanism of acupuncture for Parkinson's disease (PD) using text mining, bioinformatics, and network topology. **Methods:** Literature was searched to discover active compounds produced after acupuncture, and potential targets of action were predicted by STITCH and SwissTargetPrediction databases. PD-associated disease gene targets were screened using the Human Gene Database, the Online Human Mendelian Inheritance Database, and the Global Protein Resources Database. Cytoscape3.10.1 software was used to construct protein-protein interaction network maps of shared targets, and gene ontology enrichment analysis and Kyoto Genome Encyclopedia enrichment analysis of shared targets were performed and visualized by DAVID database, respectively. **Results:** A total of 114 gene targets related to acupuncture for Parkinson's disease were identified, and 65 pathways were screened. **Conclusion:** Acupuncture therapy for PD is closely related to stimulating dopamine secretion, reducing apoptosis of dopaminergic neurons, regulating 5-hydroxytryptamine metabolism levels, increasing norepinephrine levels, stimulating neurotrophic factors, and alleviating inflammatory responses.

## Keywords

Acupuncture Therapy, Parkinson's Disease, Bioinformatics, Signaling Pathway, Molecular Mechanism

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

## 1. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是世界第二大神经退行性疾病,其病理特征是人体内脑黑质致密部(SNpc)的多巴胺(DA)能神经元变性[1]。研究表明 2016 年全球 PD 患者预计人数为 620 万,比 1990 年增加 118% [2]。目前,伴随人口老龄化,生活环境的变化,随着年龄的增长,我国 PD 发病率逐渐增加[3]。PD 的临床表现是运动迟缓、僵硬、静止性震颤和姿势不稳等运动症状以及便秘、尿失禁、认知障碍、情绪障碍和睡眠障碍等非运动症状。目前 PD 的发病机制尚不明确,研究表明其可能与氧化应激、免疫炎症异常、线粒体功能障碍等诸多因素有关[4] [5]。左旋多巴是 DA 替代药物,常用于缓解 PD 运动症状,但随着疾病的进展和剂量的增加,其治疗作用逐渐受限且会出现心律失常、直立性低血压、恶心呕吐等不良反应[6] [7]。

针刺治疗 PD 疗效确切,能起到很好的治疗作用[8] [9] [10] [11] [12]。本课题组前期研究证明针刺可以促进  $\alpha$ -突触核蛋白的自噬清除,提高 SNpc 中 DA 能神经元的活性,并在 PD 小鼠的行为水平上改善了运动功能[8]。一项网状荟萃分析指出,不同的针灸方法与传统治疗相结合改善 PD 运动症状[9]。多项临床试验报告称,针刺有助于改善 PD 患者运动症状,及非运动症状如疲劳、疼痛、便秘等,提高生活质量[10] [11] [12]。针刺防治 PD 的疗效显著,但其机制尚未阐明。在本研究中,笔者试从生物信息学、网络拓扑策略等方面,探究针刺治疗 PD 的主要中枢作用机制。

## 2. 资料与方法

### 2.1. 文献检索

在这项分析中,我们系统地检索了以下8个数据库:Web of Science、Cochrane Library、Embase、PubMed、CNKI、VIP、CBM和万方数据库,检索时限为2001年11月~2023年11月。检索方式为主题词检索。检索词为“acupuncture”“manual acupuncture”“electroacupuncture”“Parkinson’s disease”“central nervous system”“针刺”“体针”“电针”“帕金森病”“震颤麻痹”“颤症”“中枢”“中枢神经系统”“中枢系统”。

### 2.2. 纳入标准

毫针或电针治疗PD的随机对照试验;非随机前瞻性和回顾性试验;动物实验;对照组干预方式为安慰剂针、不干预或药物治疗。

### 2.3. 排除标准

干预方式为穴位按压、艾灸、经皮电刺激;以压痛点、敏感点而非标准穴位为进针部位;单组观察性研究;仅比较不同针刺方法的研究。

### 2.4. 文献筛选

由两名研究者参与,根据纳排标准各自检索数据库,只纳入全文版本文献。对于研究人员的争议部分,进行重复核对协商解决。

#### 2.4.1. 针刺后机体产生活性成分的蛋白靶点筛选

从STITCH数据库(combined score > 0.95)和SwissTargetPrediction数据库(Probability > 0.1)中获得多巴胺(Dopamine, DA)、 $\alpha$ -突触核蛋白(alpha synuclein,  $\alpha$ -syn)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(Norepinephrine, NE)、脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)、 $\gamma$ -氨基丁酸(Gamma-aminobutyric acid, GABA)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF-alpha, TNF- $\alpha$ )和白介素1 (Interleukin-1, IL-1)等8个针刺后活性成分的潜在作用靶点。通过EXCEL软件合并上述2个数据库的检索结果后去重,得到潜在作用靶点数据库。

#### 2.4.2. 帕金森病疾病基因靶点的筛选

本研究以“Parkinson’s disease”为关键词检索了GeneCards数据库、全球蛋白资源数据库(UniProt)和在线人类孟德尔遗传数据库(OMIM)得到PD的疾病基因靶点,使用EXCEL软件合并上述3个数据库的检索结果并去重,得到PD基因靶点数据库。

#### 2.4.3. 针刺抗PD相关靶点的筛选

将“针刺后活性成分靶点”与“PD基因靶点数据库”两组靶点用Venn工具(<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>)进行可视化分析。两组靶点的重叠部分即为针刺干预PD的潜在靶点。使用Cytoscape3.10.1软件绘制PD-活性成分-共有靶点网络图以明确针刺产生的活性物质与关键靶点之间的关系。

#### 2.4.4. 蛋白质相互作用网络的构建

将共有靶点上传到STRING11.5 (<https://string-db.org/cgi/input.pl>)构建蛋白-蛋白互作网络(protein-protein interaction networks, PPI)。以智人(*Homo sapiens*)作为物种背景基因,获得共有靶点的PPI网络,将结果导入Cytoscape3.10.1软件进行可视化分析,以度值(Degree)作为节点重要性的主要观察指标,使

用 CytoHubba 插件筛选出 PPI 网络中的 Hub 基因靶点。Top 20 共有靶点按 Degree 排序，作为针刺治疗 PD 的关键靶点。

#### 2.4.5. 基因本体论与京都基因组百科全书的富集分析

根据 DAVID 数据库获得共有靶点的基因本体(Gene Ontology, GO)功能注释和京都基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析数据，导入 SRplot (<https://www.bioinformatics.com.cn>)绘制结果并将其可视化。

### 3. 结果

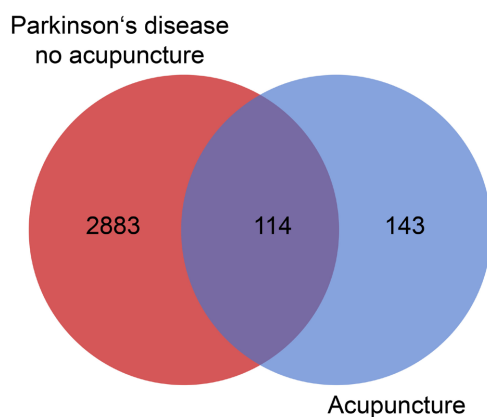
通过中英文数据库检索，共纳入 58 篇文献，筛选出 24 个相关的活性物质，其中 DA、 $\alpha$ -syn、5-HT、NE+、BDNF+、GABA、TNF- $\alpha$ 、IL-1 出现频次最高，可能对 PD 治疗有效[13]-[20]。

#### 3.1. 针刺治疗帕金森病的靶点筛查

筛查结果发现针刺后活性成分所作用的基因 257 个；PD 相关基因 2997 个。将人类基因代码标准化，绘制 257 个针刺后活性成分的潜在作用靶点和 2997 个 PD 疾病基因靶点的韦恩图，得出了 114 个共有靶点(图 1)，即针刺治疗 PD 的潜在治疗靶点。“针刺 - 活性成分 - 靶点 - 疾病”互作网络见图 2，橙色正六边形代表活性成分，红色椭圆形代表 Degree 值排名前 25 的潜在靶点，蓝色椭圆形代表其余潜在靶点，黄色菱形代表针刺治疗，黄色长方形代表帕金森病，节点的连接越多，相应的图形面积越大，在治疗中发挥的作用越明显，其中 DA、 $\alpha$ -syn、5-HT、NE+、BDNF+、GABA、TNF- $\alpha$ 、IL-1 在治疗过程中可能起到关键作用。

#### 3.2. PPI 网络的建立与分析

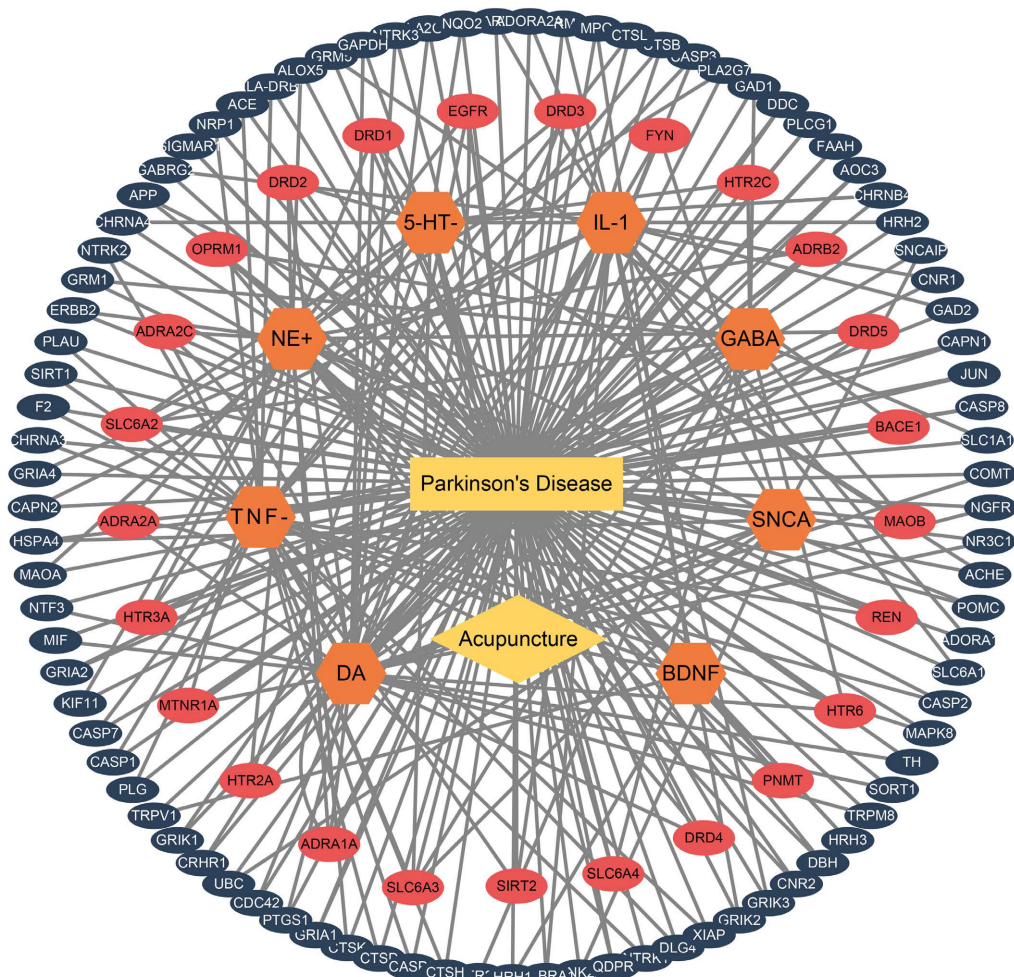
基于 STRING 数据库构建 PPI 网络，拓扑分析后，通过 Cytoscape 可视化，删去单独游离节点，共显示 80 个节点。网络中节点的连接数为“Degree”，可以反映节点之间的交互程度，当一个节点与其它节点的互作关系线越多时，Degree 值越大。NGFR 最大(12)，其次是 PLCG1 (10)、APP (8)、CASP3 (8)、DBH (7)、COMT (7)、MAPK8 (7)、NTRK1 (7)和 HLA-DRB1 (7)，详见图 3。Top 20 核心靶点按程度排序如表 1 所示。



**Figure 1.** Intersecting targets of Parkinson's disease-related genes with genes related to active ingredients after acupuncture

**图 1.** 帕金森病相关基因与针刺后活性成分的相关基因交集靶点





注：正六边形为活性成分，椭圆形为靶点。

Figure 2. PD-active ingredient-shared target network diagram

图 2. PD-活性成分 - 共有靶点网络图

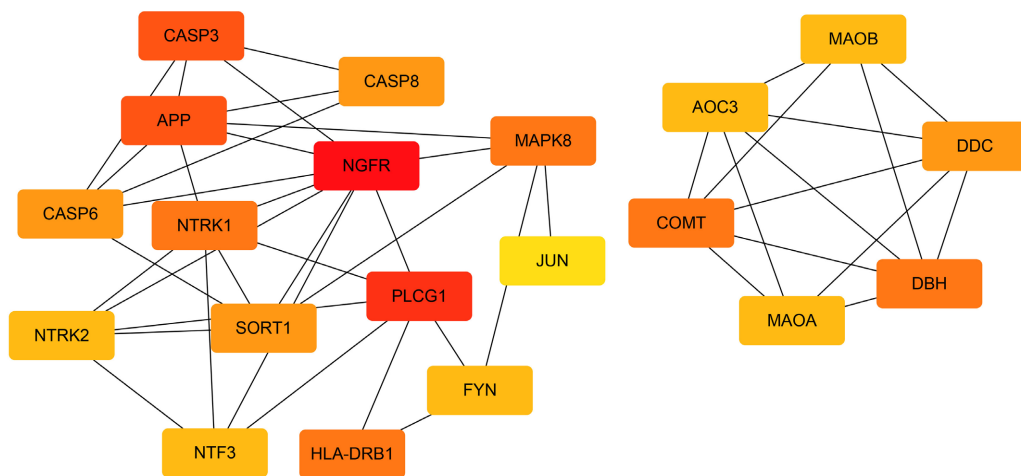


Figure 3. PPI network diagram of Top 20 core targets

图 3. Top 20 核心靶点 PPI 网络图

**Table 1.** Acupuncture therapy for PD core target degree values and names**表 1.** 针刺治疗 PD 核心靶点度值及名称

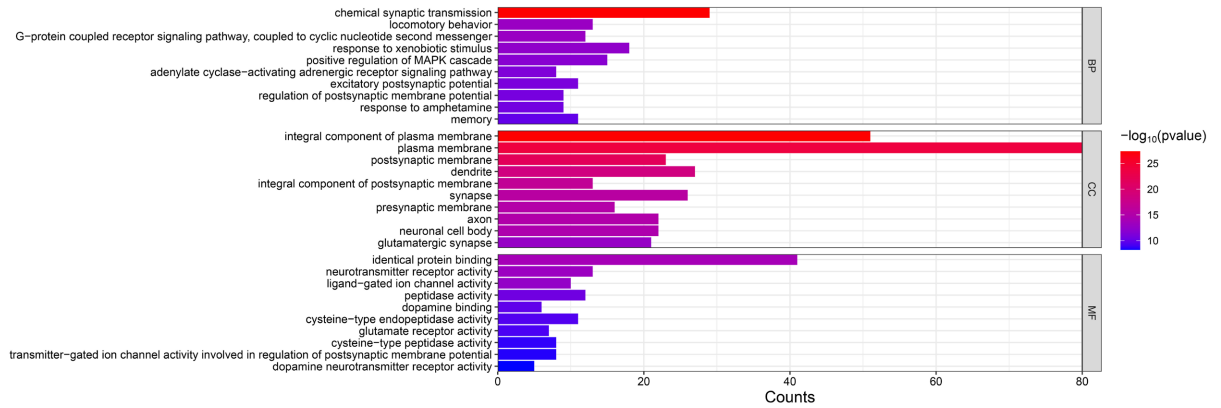
排序	度值(Degree)	靶点	全称	相关活性物质
1	12	NGFR	Nerve Growth Factor Receptor (神经生长因子受体)	DA
2	10	PLCG1	Phospholipase C gamma 1 Gene (磷脂酶 C $\gamma$ 1)	DA
3	8	APP	Amyloid Beta Precursor Protein ( $\beta$ -淀粉样前体蛋白)	SNCA
4	8	CASP3	半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3	TNF- $\alpha$
5	7	DBH	多巴胺 $\beta$ -羟化酶	NE+
6	7	COMT	Catechol-O-Methyltransferase (儿茶酚氧位甲基转移酶)	DA
7	7	MAPK8	Mitogen-mitogen-activated protein kinase (丝裂原活化蛋白激酶 8)	TNF- $\alpha$
8	7	NTRK1	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 1 (神经营养受体酪氨酸激酶 1)	DA
9	7	HLA-DRB1	Major Histocompatibility Complex, Class II, DR Beta 1	TNF- $\alpha$
10	6	CASP8	半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-8	TNF- $\alpha$
11	6	DDC	Dopa Decarboxylase (多巴脱羧酶)	DA
12	6	CASP6	半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-6	TNF- $\alpha$
13	6	SORT1	Sortilin 1 (分拣蛋白 1)	DA
14	5	NTF3	Neurotrophin 3 (神经营养因子-3)	DA
15	5	MAOB	Monoamine oxidase-B (单胺氧化酶 B)	5-HT、GABA
16	5	AOC3	Amine Oxidase Copper Containing 3 (含铜胺氧化酶 3)	DA
17	5	NTRK2	Neurotrophic Receptor Tyrosine Kinase 2 (神经营养受体酪氨酸激酶 2)	DA
18	5	FYN	FYN Proto-Oncogene, Src Family Tyrosine Kinase	DA
19	5	MAOA	Monoamine oxidase-A (单胺氧化酶 A)	5-HT
20	4	CNR1	Cannabinoid Receptor 1	IL-1

### 3.3. GO 和 KEGG 富集分析

GO 分析可以从 3 个层面反映靶标功能, 分别为生物过程(biological process, BP)、细胞成分(cellular component, CC)和分子功能(molecular function, MF)。共有靶点的 GO 分析结果显示得到 628 条生物学过程, 其中 BP 有 411 条、CC 有 97 条、MF 有 120 条, 按照 $-\log_{10}$  (P value)由大到小的顺序, 分别取富集丰富前 10 条目作图, 见图 4。

在 BP 水平, 预测靶点主要参与化学突触传递、运动行为、G 蛋白偶联受体信号通路等生物过程; 在 CC 水平集中于质膜的组成部分、质膜和突触后膜等细胞结构; 在 MF 水平, 分子功能在相同蛋白结合、神经递质受体活性、多巴胺结合等条目所占比例更大(图 4)。

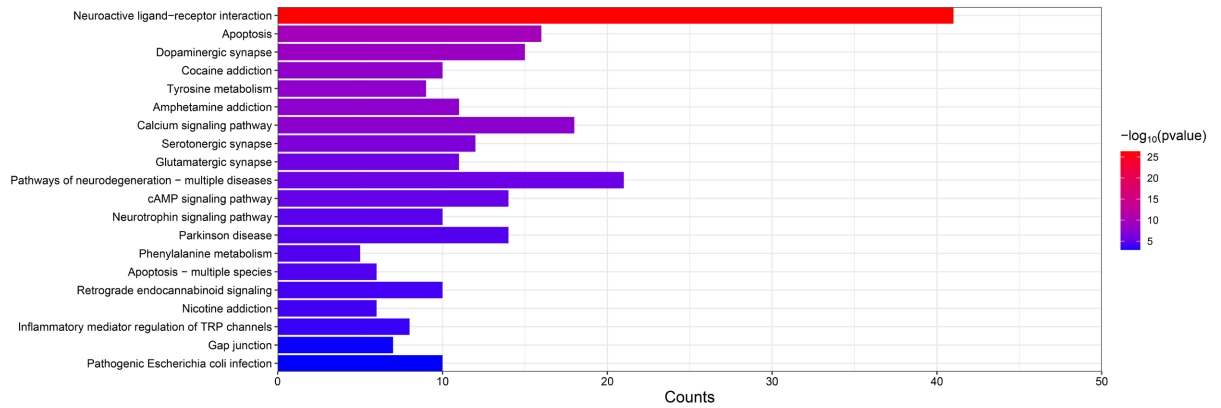
共有靶点富集得到 KEGG 通路 65 条。图 5 列出了潜在靶点的 KEGG 富集排名前 20 的结果。KEGG 信号通路涉及神经活性配体与受体的相互作用等功能通路, 细胞凋亡、细胞凋亡 - 多种疾病等凋亡通路, 帕金森病、多巴胺能突触等神经信号通路, 钙信号通路、cAMP 信号通路。图 6 总结了潜在靶点在 Parkinson's disease 通路中的作用。



注：横坐标长度代表富集在该通路上的基因数量，颜色代表 $-\log_{10}(P\text{ value})$ 色温越高则富集程度显著性越高。

Figure 4. GO analysis of potential targets

图 4. 潜在靶点的 GO 分析



注：横坐标长度代表富集在该通路上的基因数量，颜色代表 $-\log_{10}(P\text{ value})$ 色温越高则富集程度显著性越高。

Figure 5. KEGG enrichment analysis of potential targets

图 5. 潜在靶点的 KEGG 富集分析

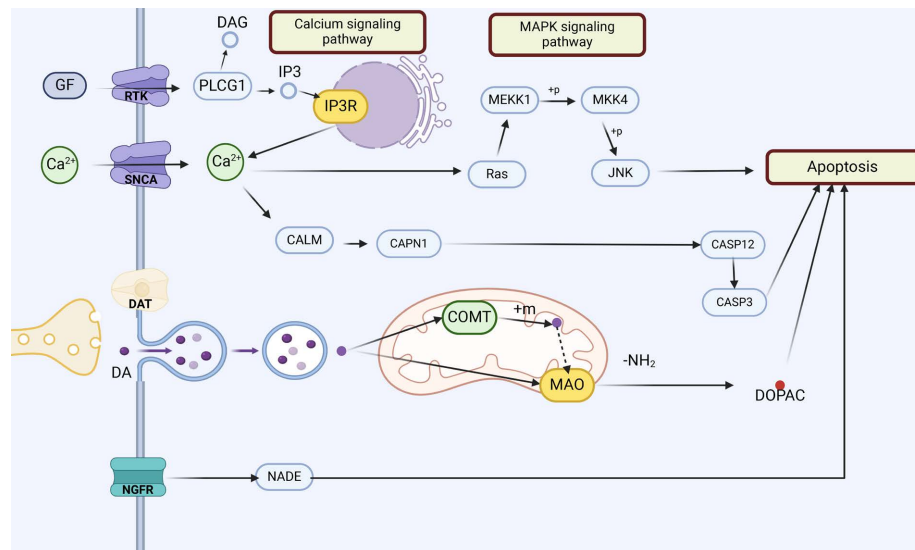


Figure 6. Schematic diagram of core targets and pathways

图 6. 核心靶点及通路示意图

## 4. 讨论

帕金森病主要源于基底节功能障碍，基底节是一组相互连接的皮层下和脑干核，在调节运动的启动和顺利执行方面发挥着重要作用。具体而言，中脑黑质中多巴胺能神经元的丧失损害了向纹状体(尾状体加苍白球)的信号传导，PD 患者确诊时，均有 30%至 50%多巴胺能神经元的丧失，且伴有更大比例的多巴胺能末梢功能失调，突触的丧失和/或轴突变性导致了最初的 PD 运动表现，除此之外，PD 的形成广泛涉及多种交叉基因靶点相互作用。本文基于生物信息学及网络拓扑学筛选潜在靶点，预测针刺治疗 PD、预防复发的关键作用靶点及信号通路。

本研究筛选出针刺 PD 后相关活性物质主要为 DA、 $\alpha$ -syn、5-HT、NE、BDNF、GABA、TNF- $\alpha$ 、IL-1。 $\alpha$ -syn 的异常折叠和降解障碍是 DA 损伤的关键因素，在氧化应激与线粒体功能障碍等情况下  $\alpha$ -syn 皆会出现异常折叠，而生理上  $\alpha$ -syn 具有保护 DA 细胞参与合成的作用[21]。NE 和 5-HT 能神经递质的下降与原发性抑郁相关，中脑 - 皮质 - 边缘叶 DA 径路功能障碍可以导致 PD 患者的抑郁和疲劳等非运动症状[22]。5-HT 神经元的合成受到抑制加剧焦虑水平。PD 患者缝合核神经元的退化伴随着前脑 5-HT 能神经支配的减少，导致中脑黑质中 5-HT 的合成和代谢过程异常[23]。在 DA 能神经元的存活、分化和生长过程中，BDNF 发挥着重要作用，集中于神经元发育、信号转导、中枢神经系统可塑性调节等方面中[24] [25] [26]。5-HT 与 BDNF 之间存在串扰，BDNF 可以通过常见的细胞内信号通路控制彼此的功能[27]。GABA 是一种重要的抑制性神经递质，GABA 能神经元与 DA 能神经元密切相关，在基底神经节网络中对运动进行精确调节[28]。BDNF 影响 GABA 能中间神经元的表型，后者反过来调节皮层回路的兴奋性，并最终通过 BDNF 依赖性机制调节皮层抑制[27]。神经系统内分布广泛神经炎症介导的神经毒性在 PD 神经元死亡中起到重要作用，TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  等细胞因子在 PD 患者炎症病理改变中发挥重要作用，主要表现为在 PD 患者 DA 神经元损害部位常多出现[29]。

通过文献筛选出“针刺 - 帕金森病”相关活性蛋白质后，分析出共同靶点，PPI 蛋白互作网络结果表明，针刺干预 PD 具有多靶点、多通路的特点。针刺干预 PD 与 114 个靶点相关，其中度值最高的 20 个靶点中，10 个与 DA 相关，5 个与 TNF- $\alpha$  相关，这与既往文献中 DA 与 TNF- $\alpha$  在 PD 中发挥的重要作用相一致。NGFR 位于核心靶点首位，并且有 PLCG1、CASP3、MAPK8、COMT、MAO 等靶点在核心靶点网络与 KEGG 通路富集分析中。NGFR 与 PLCG1 均是 DA 相关基因。神经生长因子受体(Nerve Growth Factor Receptor, NGFR)即 p75 神经生长因子受体，是包括原神经生长因子、BDNF 等哺乳动物神经营养素的低亲和力受体，它参与决定神经元存活和死亡的途径[30]。研究表明，NGFR/p75NTR 结合的配体主要引起细胞凋亡信号通路的激活[31] [32]。NGFR 可以调节轴突生长、细胞周期和突触可塑性[33]。动物实验表明，在左旋多巴诱导的运动障碍模型大鼠中，受损纹状体中 NGFR 显著增加，特异性敲低纹状体 NGFR 水平可以阻止运动障碍的发展并可增加纹状体结构的可塑性[34]。

磷脂酶 C $\gamma$ 1 (phospholipase C gamma 1 Gene, PLCG1)作为 Parkin 的新型底物，在大脑中高度表达并参与神经营养因子介导的神经元细胞功能，参与大脑发育和突触传递[35]。PLCG1 的异常表达和激活出现在各种脑病中，如癫痫、抑郁症和阿尔茨海默病[36]。在钙信号通路中，表皮生长因子结合其膜上受体，激活 PLCG1，释放游离甘油二酯(DAG)和 1,4,5-三磷酸肌醇(IP3)，后者与内质网上的 1,4,5-三磷酸肌醇受体(IP3R)结合，使钙离子过量内流，调控钙调蛋白激活下游凋亡及 MAPK 信号通路。

在内质网钙离子失调引起的凋亡过程中，钙蛋白酶水解半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12 (Caspase-12)产生活性更强的水解底物，剪切 Caspase-3 诱导细胞凋亡[37]。Caspase-3 诱导凋亡是通过在细胞核内灭活 DNA 修复酶，干扰细胞能量代谢来实现的，与 DA 能神经元死亡密切相关[37]。研究表明凋亡在 DA 能神经元缺失过程中起到核心作用，抑制 Caspase-3 的激活从而阻止 DA 能神经细胞凋亡，是相关药物发挥



对 PD 治疗作用的重要途径[38]。

丝裂原活化蛋白激酶 8 (mitogen-mitogen-activated protein kinase, MAPK8)即 JNK1, 是 JNK 信号通路的重要基因。MAPK8 与 Caspase-3 均是 TNF- $\alpha$  相关基因, TNF- $\alpha$  可以通过 Ha-Ras 非依赖性方式激活 JNK 通路[39]。cAMP 抑制 TNF- $\alpha$  诱导的 JNK 活化, TNF- $\alpha$  诱导细胞死亡则依赖 JNK 活性, 因此 cAMP 可以拮抗 TNF $\alpha$  诱导的细胞凋亡。cAMP 信号通路与 JNK 相关通路可调节细胞凋亡, 磷酸化 c-Jun 可能与炎症反应关系密切并与 PD 发病密切相关[40] [41]。

单胺氧化酶(Monoamine oxidase, MAO)是一种黄素蛋白酶, 分为 MAO-A 及 MAO-B 两种亚型, 它们结合在线粒体外膜且均为 5-HT 相关基因, 并对 DA 的突触内代谢起重要作用。MAO-A 主要分布在儿茶酚胺能神经元中, MAO-B 则主要分布于神经胶质细胞和组胺能神经元中。在多巴胺转运蛋白将 DA 重新摄取到突触前神经元中后, DA 被 MAO-A 代谢或被 VMAT2 摄取到突触小泡中, 通过抑制 MAO-A 的活性, 提高神经内 5-HT 的浓度, 可治疗焦虑症和抑郁症[42]。摄取到非 DA 能突触后神经元或胶质细胞后, DA 将被 MAO-B 脱氨基, 或被儿茶酚-O-甲基转移酶(Catechol-O-Methyltransferase, COMT)甲基化, 然后脱氨基。该过程在多巴胺能突触通路中广泛存在, 尤其多见于神经胶质细胞和突触前末端对 DA 的代谢[43]。抑制 MAO 或 COMT 可提高底部神经中枢中 DA 的浓度, 治疗帕金森氏病和阿尔茨海默氏病。

GO 分析结果表明, 针刺治疗 PD 的作用机制是广泛涉及多靶点、多信号通路的, 包含多种生物学过程。其中 BP 层面涉及 G 蛋白偶联受体信号通路、化学突触传递, 这与神经信号传递、Ca<sup>2+</sup>信号通路密切相关。在 CC 水平, 涉及质膜和突触后膜皆与神经递质相关。本研究的 KEGG 富集分析结果将靶点富集的生物过程显示出来, 表明针刺治疗 PD 与多巴胺能突触、神经营养素信号通路、cAMP 信号通路、钙信号通路、炎症介质相关。

综上所述, 本研究预测针刺可能通过 NGFR、PLCG1、CASP3、MAPK8、COMT、MAO 等关键靶点来调节多巴胺能突触、cAMP 信号通路、钙信号通路、炎症介质等, 从而增强 DA 分泌, 减少 DA 能神经元凋亡、提高 NE 及 5-HT 代谢水平、增加神经营养因子的释放以治疗 PD。本研究只纳入了针刺治疗后人体产生的 8 种活性物质, 其他活性物质仍需进一步数据挖掘和实验验证, 并且缺乏对研究结果的体外实验验证, 且对于不同针刺条件下活性物质的分泌水平并未进行深入分析, 缺乏更深入的数据挖掘。

针刺可以通过穴位刺激, 广泛调控人体网络, 发挥层次丰富、多靶点调控的特点, 从而对 PD 起到治疗作用。笔者基于文献研究, 借助生物信息学和网络拓扑学方法, 研究针刺治疗 PD 的中枢机制, 为针刺治疗 PD 的基础实验研究提供了理论依据, 为临床研究提供了研究方向。

## 基金项目

上海市老龄化和妇儿健康研究专项(2020YJZX0134), 国家自然科学基金青年科学基金项目(82205260)。

## 参考文献

- [1] Kaur, K., Gill, J.S., Bansal, P.K., *et al.* (2017) Neuroinflammation—A Major Cause for Striatal Dopaminergic Degeneration in Parkinson's Disease. *Journal of the Neurological Sciences*, **381**, 308-314. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.08.3251>
- [2] GBD 2015 Neurological Disorders Collaborator Group (2017) Global, Regional, and National Burden of Neurological Disorders during 1990-2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurology*, **11**, 877-897. <https://doi.org/10.1097/01.ogx.0000511935.64476.66>
- [3] 张硕, 高健, 姜立刚. 帕金森病患率及相关因素的流行病学研究现状[J]. 吉林医药学院学报, 2021, 42(6): 437-439.
- [4] Yin, L., Xie, Y.Y., Yin, S.Y., *et al.* (2015) The S-Nitrosylation Status of PCNA Localized in Cytosol Impacts the

- Apoptotic Pathway in a Parkinson's Disease Paradigm. *PLOS ONE*, **2**, e0117546. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117546>
- [5] Antony, P.M.A., Boyd, O., Trefois, C., *et al.* (2015) Platelet Mitochondrial Membrane Potential in Parkinson's Disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **2**, 67-73. <https://doi.org/10.1002/acn3.151>
- [6] 岑川, 何建成. 中医药防治帕金森病药物左旋多巴副作用研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(12): 2530-2532.
- [7] Bove, F., Angeloni, B., Sanginario, P., *et al.* (2023) Neuroplasticity in Levodopa-Induced Dyskinesias: An Overview on Pathophysiology and Therapeutic Targets. *Progress in Neurobiology*, **232**, Article ID: 102548. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2023.102548>
- [8] Tian, T., Sun, Y., Wu, H., *et al.* (2016) Acupuncture Promotes MTOR-Independent Autophagic Clearance of Aggregation-Prone Proteins in Mouse Brain. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 19714. <https://doi.org/10.1038/srep19714>
- [9] Kwon, M., Cheong, M.J., Leem, J.T. and Kim, T.H.. (2021) Effect of Acupuncture on Movement Function in Patients with Parkinson's Disease: Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Healthcare*, **9**, Article 1502. <https://doi.org/10.3390/healthcare9111502>
- [10] Pereira, C.R., Criado, M.B., Machado, J., *et al.* (2021) Acute Effects of Acupuncture in Balance and Gait of Parkinson Disease Patients—A Preliminary Study. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, **45**, Article ID: 101479. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2021.101479>
- [11] Moon, S., Sarmento, C.V.M., Colgrove, Y. and Liu, W. (2021) Complementary Health Approaches for People with Parkinson Disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, **101**, 1475-1477. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.03.024>
- [12] Li, K., Xu, S., Wang, R., *et al.* (2023) Electroacupuncture for Motor Dysfunction and Constipation in Patients with Parkinson's Disease: A Randomised Controlled Multi-Centre Trial. *EClinicalMedicine*, **56**, Article ID: 101814. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101814>
- [13] Ning, B., Wang, Z., Wu, Q., *et al.* (2023) Acupuncture Inhibits Autophagy and Repairs Synapses by Activating the MTOR Pathway in Parkinson's Disease Depression Model Rats. *Brain Research*, **1808**, Article ID: 148320. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2023.148320>
- [14] Yeo, S. and Lim, S. (2019) Acupuncture Inhibits the Increase in Alpha-Synuclein by Modulating SGK1 in an MPTP Induced Parkinsonism Mouse Model. *The American Journal of Chinese Medicine*, **47**, 527-539. <https://doi.org/10.1142/S0192415X19500277>
- [15] Khalil, W.K.B., Assaf, N., ElShebiny, S.A. and Salem, N.A. (2015) Neuroprotective Effects of Bee Venom Acupuncture Therapy against Rotenone-Induced Oxidative Stress and Apoptosis. *Neurochemistry International*, **80**, 79-86. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2014.11.008>
- [16] Sun, M., Wang, M., Yu, Y., *et al.* (2016) Electroacupuncture Alleviates Depressive-Like Symptoms and Modulates BDNF Signaling in 6-Hydroxydopamine Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2016**, Article ID: 7842362. <https://doi.org/10.1155/2016/7842362>
- [17] Pak, M.E., Ahn, S.M., Jung, D.H., *et al.* (2020) Electroacupuncture Therapy Ameliorates Motor Dysfunction via Brain-Derived Neurotrophic Factor and Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *The Journals of Gerontology: Series A*, **75**, 712-721. <https://doi.org/10.1093/gerona/glz256>
- [18] Kim, S.N., Doo, A.R., Park, J.Y., *et al.* (2011) Acupuncture Enhances the Synaptic Dopamine Availability to Improve Motor Function in a Mouse Model of Parkinson's Disease. *PLOS ONE*, **11**, e27566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027566>
- [19] Yu, J., Min, D., Bai, Y., *et al.* (2020) Electroacupuncture Alleviates Parkinson Disease and Regulates the Expression of Brain-Gut Peptides. *Experimental Animals*, **69**, 448-460. <https://doi.org/10.1538/expanim.19-0153>
- [20] Kim, S.N., Doo, A.R., Park, J.Y., *et al.* (2014) Combined Treatment with Acupuncture Reduces Effective Dose and Alleviates Adverse Effect of L-Dopa by Normalizing Parkinson's Disease-Induced Neurochemical Imbalance. *Brain Research*, **1544**, 33-44. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.11.028>
- [21] Shintani, T. and Klionsky, D.J. (2004) Autophagy in Health and Disease: A Double-Edged Sword. *Science*, **306**, 990-995. <https://doi.org/10.1126/science.1099993>
- [22] Ye, H., Robak, L.A., Yu, M., *et al.* (2023) Genetics and Pathogenesis of Parkinson's Syndrome. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, **18**, 95-121. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathmechdis-031521-034145>
- [23] Nemade, D., Subramanian, T. and Shivkumar, V. (2021) An Update on Medical and Surgical Treatments of Parkinson's Disease. *Aging and Disease*, **12**, 1021-1035. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.1225>
- [24] Park, H. and Poo, M.M. (2013) Neurotrophin Regulation of Neural Circuit Development and Function. *Nature Reviews Neuroscience*, **14**, 7-23. <https://doi.org/10.1038/nrn3379>

- [25] Lu, B. (2003) BDNF and Activity-Dependent Synaptic Modulation. *Learning & Memory*, **10**, 86-98. <https://doi.org/10.1101/lm.54603>
- [26] Autry, A.E. and Monteggia, L.M. (2012) Brain-Derived Neurotrophic Factor and Neuropsychiatric Disorders. *Pharmacological Reviews*, **64**, 238-258. <https://doi.org/10.1124/pr.111.005108>
- [27] Miao, C., Li, X. and Zhang, Y. (2023) Effect of Acupuncture on BDNF Signaling Pathways in Several Nervous System Diseases. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1248348. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1248348>
- [28] 杜靖, 孙作厘, 贾军, 等. 高频电针刺刺激对帕金森病模型大鼠脑组织中  $\gamma$ -氨基丁酸含量的调节作用[J]. 生理学, 2011, 63(4): 305-310.
- [29] 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- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-1 $\beta$  蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(1): 43-46.
- [30] Bruno, F., Abondio, P., Montesanto, A., et al. (2023) The Nerve Growth Factor Receptor (NGFR/P75(NTR)): A Major Player in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 3200. <https://doi.org/10.20944/preprints202301.0239.v1>
- [31] Bruno, F., Malvaso, A., Canterini, S. and Bruni, A.C. (2022) Antimicrobial Peptides (AMPs) in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: Implications for Diagnosis and Treatment. *Antibiotics*, **11**, Article 726. <https://doi.org/10.20944/preprints202205.0166.v1>
- [32] Shu, Y.H., Lu, X.M., Wei, J.X., et al. (2015) Update on the Role of P75NTR in Neurological Disorders: A Novel Therapeutic Target. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **76**, 17-23. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.10.010>
- [33] Ibáñez, C.F. and Simi, A. (2012) P75 Neurotrophin Receptor Signaling in Nervous System Injury and Degeneration: Paradox and Opportunity. *Trends in Neurosciences*, **35**, 431-440. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2012.03.007>
- [34] Wang, Q., Wang, H., Meng, W., et al. (2023) The NONRATT023402.2/Rno-MiR-3065-5p/NGFR Axis Affects Levodopa-Induced Dyskinesia in a Rat Model of Parkinson's Disease. *Cell Death Discovery*, **9**, Article No. 342. <https://doi.org/10.1038/s41420-023-01644-2>
- [35] Signorile, A., Ferretta, A., Pacelli, C., et al. (2023) Resveratrol Treatment in Human Parkin-Mutant Fibroblasts Modulates CAMP and Calcium Homeostasis Regulating the Expression of Mitochondria-Associated Membranes Resident Proteins. *Biomolecules*, **11**, Article 1511.
- [36] Li, J., Li, Q., Xie, C., et al. (2004)  $\beta$ -Actin Is Required for Mitochondria Clustering and ROS Generation in TNF-Induced, Caspase-Independent Cell Death. *Journal of Cell Science*, **117**, 4673-4680. <https://doi.org/10.1242/jcs.01339>
- [37] Hartmann, A., Hunot, S., Michel, P.P., et al. (2000) Caspase-3: A Vulnerability Factor and Final Effector in Apoptotic Death of Dopaminergic Neurons in Parkinson's Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **6**, 2875-2880. <https://doi.org/10.1073/pnas.040556597>
- [38] Viswanath, V., Wu, Y., Boonplueang, R., et al. (2001) Caspase-9 Activation Results in Downstream Caspase-8 Activation and Bid Cleavage in 1-Methyl-4-Phenyl-1,2,3,6-Tetrahydropyridine-Induced Parkinson's Disease. *Journal of Neuroscience*, **21**, 9519-9528. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-24-09519.2001>
- [39] 姜勇. MAPK 信号转导通路对炎症反应的调控[J]. 生理学报, 2000, 52(4): 267-271, 280.
- [40] Xia, X., Harding, T., Weller, M., et al. (2001) Gene Transfer of the JNK Interacting Protein-1 Protects Dopaminergic Neurons in the MPTP Model of Parkinson's Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **98**, 10433-10438. <https://doi.org/10.1073/pnas.181182298>
- [41] Wang, W., Ma, C., Mao, Z. and Li, M. (2004) JNK Inhibition as a Potential Strategy in Treating Parkinson's Disease. *Drug News & Perspectives*, **17**, 646-654. <https://doi.org/10.1358/dnp.2004.17.10.873916>
- [42] 张万萍, 余永游. 单胺氧化酶抑制药物神经保护作用的研究进展[J]. 山东化工, 2015, 44(1): 62-64.
- [43] Finberg, J.P.M. (2019) Inhibitors of MAO-B and COMT: Their Effects on Brain Dopamine Levels and Uses in Parkinson's Disease. *Journal of Neural Transmission*, **126**, 433-448. <https://doi.org/10.1007/s00702-018-1952-7>