

人参皂苷 Rb₁ 对 MPTP 诱导的神经元损伤和 小鼠行为学异常的作用研究

耿艺娟^{1,2}, 孙梦桢^{1,2}, 赵进东^{1,2}, 宋京风^{1*}, 胡炜彦^{1,2*}

¹昆明医科大学 药学院暨云南省天然药物药理重点实验室; ²昆明医科大学 生物医学工程中心, 昆明 650500

摘要:探讨人参皂苷 Rb₁ 对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) 诱导的小鼠多巴胺能神经元损伤及小鼠行为学异常的作用及可能的机制。体外分离培养小鼠多巴胺能神经元, 给予 MPTP (10 μmol/L) 损伤和不同剂量的 Rb₁ (10, 20, 40 μmol/L) 药物治疗处理, 观察神经元形态。对 C57B/L6 小鼠腹腔注射 MPTP (30 mg/kg) 构建帕金森模型, 灌胃给予不同剂量 Rb₁ (10, 20, 40 mg/kg) 药物治疗, 采用旷场实验及爬杆实验对小鼠进行行为学检测; 采用蛋白免疫印迹反应 (Western blot) 检测纹状体 TH、CaMKII、FP1 和 Bcl-2 的表达。结果显示, 与对照组相比, 不同剂量人参皂苷 Rb₁ 可以明显改善 MPTP 诱导的神经元损伤; 人参皂苷 Rb₁ 处理能显著改善 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠行为学异常; 人参皂苷 Rb₁ 可以显著上调 MPTP 所造成的 TH、Bcl-2 的减少, 对 CaMKII 及 FP1 表达的减少没有显著作用。人参皂苷 Rb₁ 对 MPTP 诱导的神经元损伤和小鼠行为学异常具有明显的改善作用, 其机制可能与逆转 TH 和 Bcl-2 的表达有关。

关键词:人参皂苷 Rb₁; MPTP; 行为学; Bcl-2; TH

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880 (2022) 5-0842-06

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2022.5.013

Study on the effect of ginsenoside Rb₁ on MPTP-induced neuronal injury and behavioral impairment in mice

GENG Yi-juan^{1,2}, SUN Meng-zhen^{1,2}, ZHAO Jin-dong^{1,2}, SONG Jing-feng^{1*}, HU Wei-yan^{1,2*}

¹School of Pharmaceutical Science and Yunnan Key Laboratory of Natural Drug Pharmacology, Kunming Medical University;

²Biomedical Engineering Center, Kunming Medical University, Kunming 650500, China

Abstract: To investigate the effects and possible mechanisms of ginsenoside Rb₁ on 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced dopaminergic neuronal injury and behavioral abnormalities in mice. *In vitro* isolated and cultured mouse dopaminergic neurons were treated with MPTP (10 μmol/L) and different doses of Rb₁ (10, 20, 40 μmol/L), and neuronal morphology was observed. A Parkinson's model was constructed by intraperitoneal injection of MPTP (30 mg/kg) into C57B/L6 mice, and different doses of Rb₁ (10, 20, 40 mg/kg) were given by gavage, and mice were subjected to behavioral tests using open field test and rod climbing test; Western blot was used to detect striatal TH, CaMKII, FP1 and Bcl-2 expression. The results showed that different doses of ginsenoside Rb₁ significantly improved MPTP-induced neuronal injury compared with control group. Ginsenoside Rb₁ treatment significantly improved the behavioral abnormalities in MPTP-induced PD model mice. Ginsenoside Rb₁ significantly upregulated the reduction of TH and Bcl-2 caused by MPTP, and had no significant effect on the reduction of CaMKII and FP1 expression. Ginsenoside Rb₁ had significant ameliorative effects on MPTP-induced neuronal injury and behavioral abnormalities in mice, and the mechanism may be related to the reversal of TH and Bcl-2 expression.

Key words: ginsenoside Rb₁; MPTP; behavioral; Bcl-2; TH

收稿日期: 2021-11-08

接受日期: 2022-03-22

基金项目: 国家自然科学基金 (81860254); 云南省自然科学基金 (202101AY070001-009, 2019FE001-031); 云南省专家工作站 (202005AF150043)

* 通信作者 E-mail: huweiyang2004@163.com, sunshing1012@126.com

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是继阿尔兹海默病 (Alzheimer disease, AD) 之后, 影响中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 的第二大常见神经退行性疾病。其主要病理学特征是多巴胺能神经

元进行性死亡^[1],同时会出现酪氨酸羟化酶(TH)减少^[2];其主要临床症状包括运动障碍(包括僵直,运动功能减退,静止性震颤等)和非运动障碍(睡眠不足,记忆减退等)^[3]。黑质多巴胺能神经元从背侧纹状体内的轴突末端以及中脑内的细胞体和树突以钙活性依赖的方式释放多巴胺,它们在体内的产生和代谢是由不同离子通道的协调功能来调节的^[4],如铁、锌、铜、钙都参与到了其中^[5]。在全球大概每1 000万60岁老年人中,就有1%的人患有此病,并且随着全国人民生活水平的上升以及全球人口老龄化,帕金森症的患病人数也在逐渐增加^[6]。迄今为止,还没有发现可以完全治疗帕金森症的方法,目前上市的治疗药物也仅仅只能改善帕金森病的症状却不能完全治愈,这就使得帕金森病的治疗研究成为一个亟待解决的问题^[7]。

人参皂苷 Rb₁ 是人参、三七的主要活性成分^[8],人参具有安神、益智的作用^[9],三七对脑损伤具有保护作用,并且可以改善记忆^[10]。人参皂苷 Rb₁ 可以改善大脑神经细胞缺氧凋亡、修复中枢神经系统损伤,具有很好的应用开发前景^[11]。有研究表明,人参皂苷 Rb₁ 通过上调 MPTP 小鼠模型中的谷氨酸转运蛋白 GLT-1 来改善运动功能障碍,预防 DA 神经元死亡^[12]。而本文主要探讨人参皂苷 Rb₁ 是否可以通过 FPI、CaMKII 以及抗凋亡蛋白 Bcl-2 来改善 MPTP 诱导的 PD 模型所造成的损伤,以期为帕金森的预防和治疗提供帮助。

1 材料与方法

1.1 实验动物

C57B/L6 雄性小鼠、C57B/L6 孕 18 天的雌性小鼠(SPF),购自昆明医科大学实验动物学部。合格证号:(SCXK(滇)-K2020-0006)。

1.2 药物与试剂

人参皂苷 Rb₁ (云南植物药业有限公司,批号 20171201,纯度:98.5%);MPTP (Sigma 公司,货号 M0896);神经元培养液(neurobasal medium,货号 12340817)、DMEM 培养基(货号 11039021)、胰蛋白酶(Trypsin,货号 25200072)、磷酸盐缓冲液(PBS,货号 10010023)、青霉素-链霉素(P/S,货号 15070063)、胎牛血清(fatal bovine serum, FBS, Invitrogen 公司);Anti-Bcl-2 (Abcam 公司,货号 ab194583);Anti-CaMKII (Abcam 公司,货号 ab52476);Anti-FPI (Invitrogen 公司,货号 PA5-22993);Anti-TH (Abcam 公司,货号 ab137869);An-

ti-β-actin (Thermo Fisher Scientific 公司,货号 MA1-91399)。

1.3 原代小鼠多巴胺能神经元的培养

怀孕约 18 天的 C57BL/6 孕鼠经过脱臼处死后取出胎鼠,断头处理并在无菌操作下分离出胎鼠的中脑膜侧组织,剪碎,用 0.125% 的 Trypsin 在 37 °C 水浴中消化 15 min,用含 10% FBS 的 DMEM 终止消化,75 μm 筛网滤过,滤液离心(1 000 r/min, 5 min),弃上清。加神经元培养液混悬,离心(1 000 r/min, 5 min),弃上清。加神经元培养液混悬,测细胞浓度,调整细胞浓度为 5.5×10^5 个/mL,接种于用 0.01% PDL 包被后的 6 孔板中。然后培养至第 7 天,给药并通过显微镜观察^[13]。

1.4 实验分组与给药

分离出的神经元分为对照组(试剂空白组,C)、模型组(MPTP, 10 μmol/L),给药组人参皂苷 Rb₁ 低剂量组(L, 10 μmol/L)、人参皂苷 Rb₁ 中剂量组(M, 20 μmol/L)、人参皂苷 Rb₁ 高剂量组(H, 40 μmol/L)预处理 30 分钟后给予 MPTP (10 μmol/L) 24 小时。C57BL/6 雄性小鼠分为对照组(试剂空白组,C)、模型组(MPTP, 30 mg/kg)、人参皂苷 Rb₁ 低剂量组(L, 10 mg/kg)、人参皂苷 Rb₁ 中剂量组(M, 20 mg/kg)、人参皂苷 Rb₁ 高剂量组(H, 40 mg/kg)。MPTP 通过生理盐水溶解后对 C57BL/6 雄性小鼠腹腔注射持续 7 天, MPTP 通过 DMSO 溶解然后对神经元进行药物治疗;人参皂苷 Rb₁ 通过 CMC-Na 混悬然后对 C57BL/6 雄性小鼠灌胃给药持续 14 天,人参皂苷 Rb₁ 通过 DMSO 溶解然后对神经元进行损伤。

1.5 旷场实验

实验用的旷场是方形的观察区,长×宽×高:50 cm × 50 cm × 40 cm,主要用来研究动物在旷场的自主活动从而评价其运动能力。实验在安静的环境下进行,将动物放入箱内底面中心,同时进行摄像和计时。观察 5 min 后停止摄像,75% 酒精喷洒方箱内壁及底面,以免上次动物余留的信息(如动物的大、小便,气味)影响下次测试结果。酒精挥发后更换动物,继续实验。根据计算机软件统计小鼠在 5 min 内的运动距离。通过 Prism 进行数据统计。

1.6 爬杆实验

小鼠的爬杆装置包括底座、垂直长杆约 80 cm 且直径 1 cm,以及圆球。用来评价小鼠的运动抓握能力。实验在安静的环境下进行。将小鼠从圆球处放在长杆上让其从杆子顶端走至杆子底端,同时进

行摄像和计时。小鼠走到杆子端底时停止计时。75%酒精喷洒长杆,以免上次动物余留的信息(如动物的大、小便,气味)影响下次测试结果。酒精挥发后更换动物,继续实验。根据计算机软件统计小鼠从杆子顶端走至杆子底端的时间。通过 Prism 进行数据统计。

1.7 蛋白表达量检测

将 C57BL/6 小鼠经过断头处理,分离出纹状体,加入 RIPA Buffer 100 μL ,冰上裂解 30 min 后,13 200 r/min 离心,取上清液,然后通过 BCA 蛋白测定试剂盒对蛋白进行定量,方法参照试剂盒说明书。定量结束后,将所有蛋白稀释至同一浓度,然后将稀释好的蛋白加入 $1 \times$ LDS Sample Buffer,95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 5 min,保持蛋白的稳定性。蛋白样品通过 10% SDS-PAGE 凝胶电泳分离并转移到 PVDF 膜上。在室温下用 5% 的牛奶封闭 2 h,然后将膜与一抗 (TH、

CaMKII、FP1、Bcl-2) 在 4 $^{\circ}\text{C}$ 摇床下孵育过夜。将孵育后的膜在 TBST 中洗涤 3 次后,室温下与荧光二抗孵育 1 h。随后,将膜用 TBST 再洗涤三遍,通过双色红外激光成像系统成像,使用 Quantity-One 定量蛋白质水平,通过 Prism 进行数据统计。

1.8 统计学分析

数据结果均以平均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,数据处理均用 one-way ANOVA 进行方差分析, $P < 0.05$ 被认为具有显著性统计学差异。

2 结果

2.1 人参皂苷 Rb_1 对 MPTP 诱导的多巴胺能神经元的影响

与对照组相比,MPTP 模型组的神经元明显减少,轴突断裂,碎片多。与 MPTP 模型组相比,人参皂苷 Rb_1 低、中、高剂量组都在一定程度上改善了 MPTP 诱导的神经元的损伤(见图 1)。

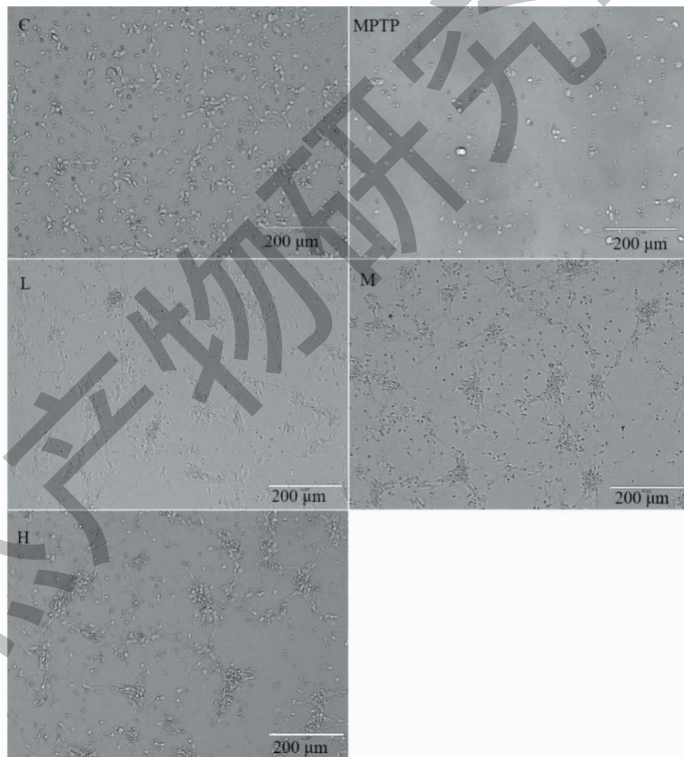


图 1 人参皂苷 Rb_1 对 MPTP 诱导的小鼠多巴胺能神经元的影响

Fig. 1 Effects of ginsenoside Rb_1 on MPTP-induced dopaminergic neurons

注:C:对照组;MPTP:MPTP模型组;L:人参皂苷 Rb_1 低剂量组;M:人参皂苷 Rb_1 中剂量组;H:人参皂苷 Rb_1 高剂量组。下同。Note:C:Control group;M:MPTP model group;L:Ginsenoside Rb_1 low dose group;M:Ginsenoside Rb_1 medium dose group;H:Ginsenoside Rb_1 high dose group.

The same below.

2.2 人参皂苷 Rb_1 对 MPTP 诱导的 PD 小鼠运动能力的影响

旷场实验是人们普遍认可的用于测量动物运动

行为的经典实验。我们首先用旷场实验检测了不同组别小鼠的运动行为。实验结果显示,与对照组相比,MPTP 的小鼠模型组在旷场中的运动轨迹较少

(见图 2A);在旷场实验中小鼠的运动距离显著降低(见图 2B)。与 MPTP 模型组相比,人参皂苷 Rb₁

低、中、高剂量组都在一定程度上改善了 MPTP 诱导的 PD 小鼠在旷场中的运动能力(见图 2A、2B)。

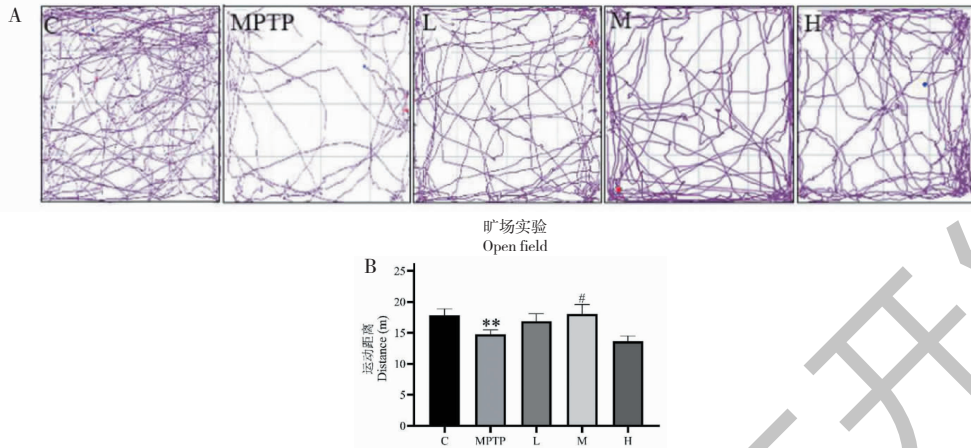


图2 人参皂苷 Rb₁ 对 MPTP 诱导的 PD 小鼠运动能力的影响

Fig. 2 Effect of ginsenoside Rb₁ on MPTP-induced locomotor performance in PD mice

注:与试剂空白组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与 MPTP 模型组比较, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ 。下同。Note: Compared with blank group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; Compared with MPTP model group, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$. The same below.

2.3 人参皂苷 Rb₁ 对 MPTP 诱导 PD 小鼠抓握能力的影响

爬杆实验可以检测小鼠的抓握能力及运动能力。实验结果显示,与对照组相比,MPTP 模型组的小鼠在爬杆实验中从杆子顶端到杆子底端的时间明显增加。与 MPTP 模型组相比,在给予人参皂苷 Rb₁ 时,人参皂苷 Rb₁ 低、高剂量组都明显降低了小鼠从杆子顶端到杆子底端的运动时间(见图 3)。

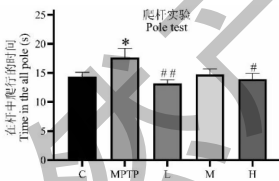


图3 人参皂苷 Rb₁ 对 MPTP 诱导 PD 小鼠抓握能力的影响

Fig. 3 Effect of ginsenoside Rb₁ on MPTP-induced grasping ability in PD mice

2.4 人参皂苷 Rb₁ 对 MPTP 诱导 PD 小鼠相关蛋白的影响

MPTP 会使钙蛋白酶 I 和 II 激活,从而干扰正常细胞功能,导致细胞神经损伤。MPTP 诱导的 PD 模型小鼠中铁水平会增加,铁转运蛋白 1 (ferroportin-1, FP1) 是一种新发现的铁输出蛋白,它的表达降低与铁水平的增加息息相关。除此之外,MPTP 处理的小鼠 Bcl-2 表达量会降低,Bcl-2 在细胞凋亡和

自噬是中起着关键性作用,它的失衡与帕金森病等神经退行性疾病有关。我们的研究表明,与对照组相比,MPTP 模型组 TH 表达量表现出显著性降低(见图 4A、4B);CaMKII 的表达量没有显著性差异(见图 4A、4C);FP1 的表达量表现出显著性降低(见图 4A、4D);Bcl-2 的表达量显著性降低(见图 4A、4E)。与 MPTP 模型组相比,人参皂苷 Rb₁ 中、高剂量组在 TH 的表达量中表现出显著性升高(见图 4A、4B);人参皂苷 Rb₁ 给药组在 CaMKII、FP1 的表达量中没有显著性差异(见图 4A、4C、4D);人参皂苷 Rb₁ 中剂量组在 Bcl-2 的表达量中表现出显著性升高(见图 4A、4E)。

3 讨论与结论

PD 是世界上第二大神经退行性疾病,危害着人们的健康。PD 中的神经化学异常是黑质中多巴胺能神经元的退化,导致纹状体多巴胺(DA)水平降低,原代培养物是研究多巴胺能神经元特性和特征的最相关模型之一。可以将这些培养物置于模拟 PD 病理学的各种应激剂和神经保护化合物中,以阻止或减缓神经元退化^[14]。因此我们通过体外培养多巴胺能神经元并通过 MPTP 损伤,观察神经元的形态。此外 PD 所造成的运动损伤,以及 TH 酪氨酸阳性激酶的减少是其主要特征^[15]。MPTP 是一种神经毒素,并且是迄今为止研究帕金森病的“最佳”模型^[16]。因此在本研究中通过我们旷场实验与爬杆

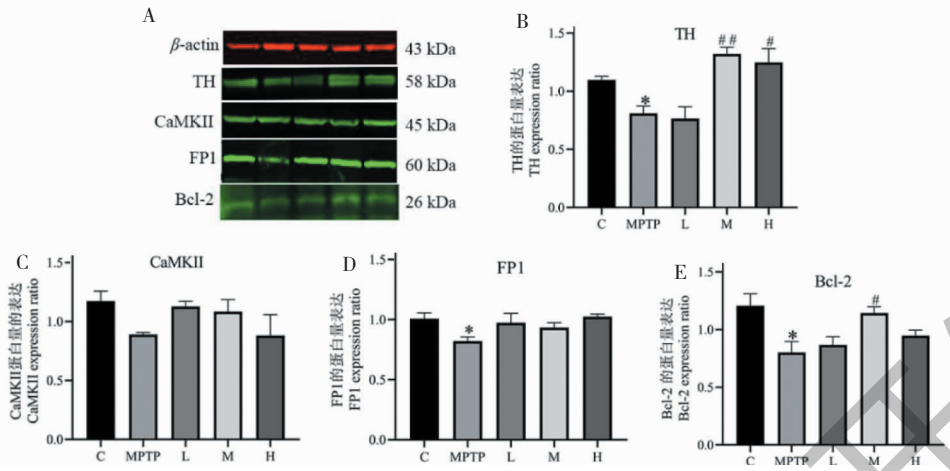


图4 人参皂苷 Rb₁ 对 MPTP 诱导 PD 小鼠相关蛋白的影响

Fig. 4 Effect of ginsenoside Rb₁ on MPTP-induced PD-related proteins in mice

实验检测 MPTP 诱导的 PD 模型所产生的运动障碍,发现 MPTP 模型组表现出明显的运动功能损伤,此外对 MPTP 诱导的小鼠模型的纹状体蛋白进行检测结果显示 MPTP 模型组 TH 表达量表现出显著性降低。

离子稳态在帕金森病中起着关键性作用。其中钙、铁稳态提及较多,且钙、铁稳态之间也相互影响,失调的铁或钙水平会促进铁和钙之间的有害串扰,从而导致神经元功能障碍和死亡^[17]。Ca²⁺可能是协调复杂细胞器网络来最终实现代谢相互作用、细胞内信号传导、细胞维持和细胞存活调节的关键参与者,是细胞适应环境的基本元素,其稳态的破坏在 MPP⁺ 毒性中起着至关重要的作用。MPTP 会导致细胞内 Ca²⁺ 升高,导致 Ca²⁺ 依赖性酶的激活,例如蛋白激酶和钙蛋白酶 I 和 II,从而干扰正常细胞功能,导致细胞损伤^[18]。在本研究中对 MPTP 损伤后 CaMKII 的表达量进行检测,发现 CaMKII 的表达量没有显著性差异。铁沉积是帕金森病(PD)病因学的关键因素之一。铁稳态是通过铁转运蛋白和铁储存蛋白之间的相互作用来维持的。铁运输受损或铁储存改变可能会破坏铁稳态平衡。有研究表明 MPTP 诱导的 PD 模型小鼠中铁水平会增加。铁转运蛋白 1(ferroportin-1, FP1)是一种新发现的铁输出蛋白,它在黑质中的表达降低可以解释铁水平的增加^[19]。在本研究中对 MPTP 损伤后 FP1 的表达量进行检测,发现 FP1 的表达量表现出显著性降低。除此之外, Bcl-2 是一种抗凋亡蛋白,有研究表明 MPTP 处理的小鼠 Bcl-2 表达量会降低,细胞凋亡和

自噬是维持机体稳态和促进生存的重要细胞内过程^[20],它们的失衡与神经退行性疾病有关,例如 PD, B 细胞淋巴瘤 Bcl-2 家族成员参与维持自噬和凋亡之间的平衡,恢复自噬和细胞凋亡之间的平衡是治疗 PD 的一种有前景的策略^[21]。因此最后在本研究中我们还检测了 MPTP 损伤后 Bcl-2 表达量,发现 Bcl-2 的表达量显著性降低。

人参皂苷 Rb₁ 已被证实对几种中枢神经系统疾病具有神经保护作用^[22]。有研究通过免疫组化、免疫印迹、PCR、电生理等实验发现 Rb₁ 改善了 PD 动物模型中的运动障碍,并且可以上调谷氨酸转运蛋白 GLT-1 的来终止黑质纹状体和皮质酮系统中的谷氨酸兴奋性毒性。在一篇报道中,通过 MPTP 诱导 PD 模型小鼠,水迷宫、旷场实验、电生理、免疫印迹、免疫荧光等方面检测了人参皂苷 Rb₁ 通过调节 α -突触核蛋白/PSD-95 途径阻止 MPTP 诱导的海马记忆变化^[12]。而我们的研究主要针对 MPTP 诱导的多巴胺能神经元损伤及 PD 小鼠模型来探讨人参皂苷 Rb₁ 对行为异常的改善作用及与抗凋亡蛋白 Bcl-2 之间的联系。

我们的结果显示人参皂苷 Rb₁ 可以恢复 MPTP 所造成的运动损伤,可以显著改善 MPTP 所造成的 TH 酪氨酸阳性激酶的减少,这为帕金森的进一步治疗以及中药材活性成分的开发和使用提供了相关的方法。我们的研究还表明人参皂苷 Rb₁ 在抗凋亡蛋白 Bcl-2 方面表现出显著性差异;人参皂苷 Rb₁ 虽然没有对 FP1 以及 CaMKII 的表达量表现出显著性差异,但 MPTP 确实造成了 FP1 表达量的减少,这可

以为相关的研究提供一些想法,除此之外,人参皂苷 Rb₁ 在除了抗凋亡蛋白之外的其他机制还有待研究。

参考文献

- Zheng XZ, Ren YF, Liu J, et al. Effect of propofol on inflammatory responses in substantia nigra in mice with Parkinson's disease: relationship with α -syn expression[J]. *Chin J Anesthesiol* (中华麻醉学杂志), 2021, 41: 559-562.
- Mori F, Makoto N, Kakita A, et al. Relationship among alpha-synuclein accumulation, dopamine synthesis, and neurodegeneration in Parkinson disease substantia nigra[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2006, 65: 808-815.
- Tabrez S, Jabir NR, Shakil S, et al. A synopsis on the role of tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2012, 11: 395-409.
- Bohush A, Leśniak W, Weis S, et al. Calmodulin and its binding proteins in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(6): 3016.
- Ren CZ, Xiao M, Li W. Effects of alpha-lipoic acid on MPTP-induced Parkinson's disease in mice[J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 2020, 36(1): 127-133.
- Chen ML, Peng TC. The research progress on Parkinson's disease[J]. *Chin Med J* (华夏医学), 2017(3): 159-162.
- Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Epidemiology of Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2008, 255(s5): 18-32.
- Liu XH, Zhu KP, Xu L, et al. Research progress of ginsenoside Rb₁ [J]. *J Logs Univ CAPF: Med* (武警后勤学院学报:医学版), 2006, 15(1): 82-84.
- Leung KW, Wong AS. Ginseng and male reproductive function[J]. *Spermatogenesis*, 2013, 3(3): e26391.
- Wang XM, Wang SX, Hu LM. Neuroprotective effect of panax notoginseng saponins and its main components[J]. *World J Neurosci*, 2014, 4(1): 12-17.
- Huang X, Li N, Pu Y, et al. Neuroprotective effects of ginseng phytochemicals: recent perspectives[J]. *Molecules*, 2019, 24(16): 2939.
- Qu SG, Meng XJ, Liu Y, et al. Ginsenoside Rb₁ prevents MPTP-induced changes in hippocampal memory via regulation of the α -synuclein/PSD-95 pathway[J]. *Aging*, 2019, 11: 1934-1964.
- Zhong WW, Zhang BJ, Zhang LC, et al. Protective effect of rosemarinic acid on MPTP-induced dopaminergic neurons toxicity[J]. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2017, 29: 1723-1727.
- Gaven F, Marin P, Claeysen S. Primary culture of mouse dopaminergic neurons[J]. *J Vis Exp*, 2014(91): e51751.
- Yin X, Su XY, Wang XH, et al. Effects of protocatechuic acid on expression of D2DR, iNOS, and TH in striatum and mid-brain of Parkinson's disease model mice[J]. *Chin Tradit Herbal Drugs* (中草药), 2015, 46: 866-870.
- Meredith G E, Rademacher D J. MPTP mouse models of Parkinson's disease: an update[J]. *J Parkinsons Dis*, 2011, 1(1): 19-33.
- Núñez MT, Hidalgo C. Noxious iron-calcium connections in neurodegeneration[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 48.
- Zaichik SV, Mcgrat KM, Carave G. The role of Ca²⁺ signaling in Parkinson's disease[J]. *Dis Model Mech*, 2017, 10: 519-535.
- Wang J, Jiang H, Xie JX. The relationship between iron metabolism in central nervous system and Parkinson's disease [J]. *Prog Physiol Sci* (生理科学进展), 2003, 34(1): 67-70.
- Yan JQ, Liu AR, Huang JR, et al. Effect of idebenone on behavior and mitochondrial autophagy in Parkinson disease model mice[J]. *Chin J Behav Med Brain Sci* (中华行为医学与脑科学杂志), 2021, 30(1): 15-21.
- Liu J, Liu W, Yang H. Balancing apoptosis and autophagy for Parkinson's disease therapy: targeting Bcl-2 [J]. *Acs Chem Neurosci*, 2019, 10: 792-802.
- Li HJ, Li H, Jin Y, et al. Advances in research on drug efficacy and mechanism of ginsenoside Rg₁ and Rb₁ [J]. *J Wuhan Univ: Nat Sci* (武汉大学学报:理学版), 2019, 65: 323-332.