

林臻,陈洪志,赵航,等. MPTP 诱导 C57BL/6 小鼠帕金森模型的制备和评估 [J]. 中国比较医学杂志, 2020, 30(8): 57-62,85.

Lin Z, Chen HZ, Zhao H, et al. Preparation and assessment of a C57BL/6 mouse Parkinson's model induced by MPTP [J]. Chin J Comp Med, 2020, 30(8): 57-62,85.

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2020.08.009

MPTP 诱导 C57BL/6 小鼠帕金森模型的制备和评估

林 臻,陈洪志,赵 航,刘 辉,许妍妍,刘海岩,张 浩*

(吉林大学基础医学院人体解剖学系,长春 130021)

【摘要】 目的 建立稳定的 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 诱导 C57BL/6 小鼠帕金森模型,并对模型进行行为学评估。**方法** 建立给药组,给药剂量分别为 35 mg/kg、30 mg/kg、25 mg/kg 和给予 30 mg/kg 生理盐水的对照组。分别进行震颤麻痹评分、旷场实验、爬杆实验、悬挂实验、游泳实验,并进行综合统计。分析给药组与对照组间以及各给药组间的差异。同时进行 HE 和免疫组化 TH 抗体染色,观察黑质和纹状体区域神经元和神经纤维的改变。**结果** 与对照组相比,给药组评分均明显增高,但 25 mg/kg 剂量组行为学评分明显低于 35 mg/kg 和 30 mg/kg 剂量组,35 mg/kg 与 30 mg/kg 剂量组间无显著性差异。黑质区域 TH 阳性神经元数量减少,纹状体 TH 阳性神经纤维减少。**结论** 建立了一个可以通过行为学数据评估小鼠帕金森病模型效果的简便途径。

【关键词】 帕金森病;动物模型;1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2020) 08-0057-06

Preparation and assessment of a C57BL/6 mouse Parkinson's model induced by MPTP

LIN Zhen, CHEN Hongzhi, ZHAO Hang, LIU Hui, XU Yanyan, LIU Haiyan, ZHANG Hao*

(Department of Human Anatomy, Basic Medical College of Jilin University, Changchun 130021, China)

【Abstract】 Objective To establish a stable Parkinson's model in C57BL/6 mice by MPTP and assess behavioral scores of the model. **Methods** Dosing groups (35, 30, and 25 mg/kg body weight MPTP) and control group (30 mg/kg body weight physiological saline) were established. We conducted the paralysis agitans score, open field test, pole test, traction test, swim test, and comprehensive statistical analysis. We then analyzed the differences between each group and the control group. HE staining and TH immunohistochemical staining were performed to observe the substantia nigra, striatum neurons, and nerve fibers. **Results** Compared with the control group, the scores of drug administration groups were significantly higher. The ethology score of the 25 mg/kg dose group was significantly lower than those of 35 and 30 mg/kg groups. No significant difference was found between 35 mg/kg and 30 mg/kg groups. Substantia nigra TH-positive neurons and striatum TH-positive nerve fibers were decreased. **Conclusions** A simple method was established to evaluate a Parkinson's disease model in mice by behavioral data.

【Keywords】 Parkinson's disease; animal models; MPTP

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的中老年神经退行性病变,随着人口老龄化的加

剧,患病人口日益增加^[1]。其病理学表现为中脑纹状体和黑质区域多巴胺能神经元进行性减少。现

【基金项目】 吉林省医学实验动物科学研究开放课题(20170623093-08TC)。

【作者简介】 林臻(1993—),女,硕士研究生,研究方向:人体解剖与组织胚胎学。E-mail:879657728@qq.com

【通信作者】 张浩(1984—),男,工程师,研究方向:神经解剖学。E-mail:zhanghao009@jlu.edu.cn

有多种机理的动物模型可以模拟帕金森病的发生和进展,其中药物诱发化学损毁模型以其简便、快捷和较为经济的优势,成为广泛应用的模型制备方法。1-甲基-4 苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)经腹腔注射后可造成小鼠黑质和纹状体区域多巴胺能神经元死亡,酪氨酸羟化酶(TH)阳性细胞和神经纤维减少,能够模拟帕金森病的病理学表现,是一种常见的帕金森病模型诱导药物^[2]。本研究拟通过对多种行为学表现的统计和评价,以及将行为学和形态学数据相互印证,初步建立一个可以通过行为学数据评估小鼠帕金森模型效果的简便途径。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 35 只,年龄 3~9 月龄,体重 25~26 g,购自辽宁长生生物技术股份有限公司[SCXK(辽)2015-0001]。饲养于吉林大学(基础医学院动物实验中心)[SYXK(吉)2018-0001]。本实验通过吉林大学基础医学院实验动物伦理审查((2016 年)研审第 001 号),依据优化、减少、替代的 3R 原则进行实验设计。

1.2 主要试剂与仪器

MPTP 购自 Sigma 公司(货号:MO896,中国);亚克力材质行为学评估水箱、支架、旷场环境,由吉林大学人体解剖学系自行制作。

1.3 实验方法

1.3.1 动物模型的制作

雄性 C57BL/6 小鼠 35 只随机分为 4 组,Ⅰ组为对照组 5 只,给予计量为 30 mg/kg 体重生理盐水,持续 7 d。Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ组为模型组,每组 10 只,分别给予计量为 35 mg/kg、30 mg/kg、25 mg/kg 体重的 MPTP 持续 7 d、8 d、10 d。

1.3.2 行为学检测

(1)震颤麻痹评分

小鼠采用腹腔注射给药,立即进行观察,持续 3 h。评分标准为:0 分,与正常小鼠相似,无任何症状;1 分,出现竖毛、弓背、间断性细小震颤,但活动自如;2 分,出现吞咽频繁,频繁性震颤,后肢张开,颤尾,活动逐渐受限;3 分,出现流涎、持续性震颤,四肢僵硬,活动受限;4 分,因全身麻痹而死亡。

(2)旷场实验

给药结束后第 3 天开始,每天进行一次实验,持续到第 7 天。采用亚克力材质 50 cm×50 cm×50 cm

方盒作为场地,均匀划分为 9 格,将小鼠放入旷场的正中格内,记录小鼠三爪以上跨入邻格的次数,观察持续 2 min。评分标准为:0 分,跨入次数>40 次;1 分,跨入次数为 31~40 次;2 分,跨入次数为 21~30 次;3 分,跨入次数<21 次。

(3)爬杆实验

给药前 3 d,每天进行一次爬杆训练。给药结束后第 3 天开始,每天一次测量,持续到第 7 天。将一直径为 2.5 cm 的塑料球固定于长 50 cm、粗 1.5 cm 的亚克力杆顶端,缠上纱布以防打滑,然后将被测小鼠置于球上,记录由球上爬至杆子底部所需时间。评分标准为:0 分,爬杆时间<4.01 s;1 分,爬杆时间为 4.01~8.0 s;2 分,爬杆时间为 8.01~12.0 s;3 分,爬杆时间>12.00 s。

(4)悬挂实验

给药结束后第 3 天开始,每天进行一次实验,持续到第 7 天。被测小鼠倒置悬挂,将两前爪置于 30 cm 长、25 cm 高水平电线中点,而后放开小鼠,记录其抓握情况。评分标准为:0 分,两后爪均可抓住电线;1 分,一只后爪可抓住电线;2 分,两只后爪均不能抓住电线。如出现后爪反复抓取电线,间断可抓住现象,可记为 0.5 分。

(5)游泳实验

给药结束后第 3 天开始,每天进行一次实验,持续到第 7 天。小鼠放于 40 cm×25 cm×16 cm 的水箱中,水深 15 cm,水温为(27±2)℃,记录 3 min 内小鼠的漂浮时间。评分标准为:0 分,漂浮 0~30 s;1 分,漂浮 31~90 s;2 分,漂浮 91~150 s;3 分,漂浮 151~180 s。

1.3.3 形态学检测

全部行为学测试结束后第 1 天,将小鼠麻醉后,37℃ 80 mL 生理盐水灌流,4℃ 100 mL 4% 甲醛固定,取出全脑。4% 甲醛外固定 3 d,后进行常规石蜡包埋切片,厚度为 4 μm。石蜡切片分别进行 HE 染色和免疫组化染色。

HE 染色:常规梯度乙醇脱蜡,PBS 冲洗 3 min×3 次,经苏木精染色、氨水反蓝、伊红染色后,脱水透明封片。观察小鼠纹状体和黑质部分神经细胞的形态、数量和分布。

免疫组织化学染色:按照免疫组化检测试剂盒步骤进行脱蜡、PBS 冲洗、3% H₂O₂ 抗原修复和血清封闭。滴加一抗 TH 抗体(1:300),4℃ 过夜后顺次滴加试剂 1(放大信号)和试剂 2(二抗),各孵育

15 min, PBS 冲洗后进行 DAB 显色、苏木精复染, 脱水透明封片。观察小鼠纹状体和黑质部分 TH 阳性细胞的形态、数量和分布。

1.4 统计学方法

所有实验数据采用 3 次测量取平均值的方式进行采集, 使用 SPSS 17.0 统计学软件进行分析, 用平均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 不同组之间的差异用 t 检验比较分析, $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

2 结果

2.1 震颤麻痹评分

腹腔注射 MPTP 后 5~30 min, 小鼠相继出现竖毛、弓背、间歇性小震颤, 继而可出现吞咽频繁至流涎, 后肢张开至四肢僵硬, 震颤频率逐渐增加, 直至出现可持续数十秒的持续性震颤, 60 min 后出现活动减低。由于连续 7~10 d 给药, 随着体内积累药量增加, 小鼠出现活动减低现象时间逐渐提前, 其他现象则渐不明显, 所以将第一次给药评分作为震颤麻痹评分, 各剂量组均数作为该组震颤麻痹评分。可见对照组无震颤麻痹现象, 随单体次药剂量增加, 小鼠震颤麻痹现象加重。各组震颤麻痹评分见表 1。给药过程中有小鼠由于药物反应死亡, 后续检测中 30 mg/kg 组和 35 mg/kg 组实际测量分别为 7 只、9 只。

2.2 旷场实验

将旷场实验连续测量 5 d 的评分计算均数, 作为单只受试鼠的评分, 将各剂量组均数作为该组旷

场实验评分, 具体结果见表 2。可见与对照组相比, 给药组的评分明显增高, 但 30 mg/kg 组评分高于 35 mg/kg 组。

2.3 爬杆实验

通过预实验发现, 随着不断训练, 小鼠爬杆实验完成时间会不断变短, 所以将停药后第三天的爬杆实验评分作为最终记录评分, 各剂量组均数作为该组爬杆实验评分, 见表 3。可见与对照组相比, 给药组的评分明显增高, 30 mg/kg 组与 35 mg/kg 组无显著性差异。

2.4 悬挂实验

小鼠由停药第 6 天开始, 悬挂实验症状逐渐恢复, 现将悬挂实验停药第 3~5 天的评分计算均数, 作为单只受试鼠的评分, 将各剂量组均数作为该组悬挂实验评分, 具体结果见表 4。可见与对照组相比, 给药组的评分明显增高, 且随着给药剂量的增加, 评分也随之增高。

2.5 游泳实验

将游泳实验连续测量 5 d 的评分计算均数, 作为单只受试鼠的评分, 将各剂量组均数作为该组游泳实验评分, 具体结果见表 5。可见与对照组相比, 给药组的评分明显增高, 但 30 mg/kg 组评分高于 35 mg/kg 组。

2.6 综合统计

将各受试鼠的五项行为学测试评分加和, 统计各组每只受试鼠行为学总得分。见表 6。

表 1 震颤麻痹评分
Table 1 Paralysis agitans score

编号 Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
组别 Groups											
对照组 Control group	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	0
25 mg/kg 组 25 mg/kg group	2	1.5	1.5	2.5	2	2.5	2.5	1.5	2	1.5	1.95 $\pm$ 0.44 [*]
30 mg/kg 组 30 mg/kg group	2	2.5	1.5	4	3	3	4	2	4	2	2.80 $\pm$ 0.95 ^{*#}
35 mg/kg 组 35 mg/kg group	3	2.5	3.5	2.5	4	2.5	2.5	3	3	2.5	2.90 $\pm$ 0.52 ^{*#}

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 25 mg/kg 组比较, [#] $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the control group, ^{*} $P < 0.05$. Compared with the 25 mg/kg group, [#] $P < 0.05$.

表 2 旷场实验
Table 2 Field test

编号 Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
组别 Groups											
对照组 Control group	0.33	1.33	1	1.33	1	—	—	—	—	—	1 $\pm$ 0.41
25 mg/kg 组 25 mg/kg group	1.93	1.06	1.8	2.13	2.13	2.47	1.27	1.87	0.93	1	1.45 $\pm$ 0.55 [*]
30 mg/kg 组 30 mg/kg group	2.6	1.6	1.73	—	2.72	2.54	—	1.8	—	2.8	2.26 $\pm$ 0.52 ^{*#}
35 mg/kg 组 35 mg/kg group	2.6	2.13	2.33	2.6	—	2.26	2.2	2	1.53	1.73	2.15 $\pm$ 0.36 ^{*#}

注: 与对照组比较, ^{*} $P < 0.05$; 与 25 mg/kg 组比较, [#] $P < 0.05$ 。

Note. Compared with the control group, ^{*} $P < 0.05$. Compared with the 25 mg/kg group, [#] $P < 0.05$.

表 3 爬杆实验

Table 3 Pole test

编号 Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
组别 Groups											
对照组 Control group	0.33	0	0	0.67	0	—	—	—	—	—	0.20±0.30
25 mg/kg 组 25 mg/kg group	1	1	1	1	1	1.33	1	1	1	0	0.93±0.34 [*]
30 mg/kg 组 30 mg/kg group	1	2.67	1.33	—	2.33	1.33	—	1.67	—	2.33	1.81±0.63 ^{*#}
35 mg/kg 组 35 mg/kg group	1.67	2	2	2	—	2	1.67	2.67	1.67	1.33	1.78±0.37 ^{*#}

注:与对照组比较, * $P<0.05$;与 25 mg/kg 组比较, # $P<0.05$ 。

Note. Compared with the control group, * $P<0.05$. Compared with the 25 mg/kg group, # $P<0.05$.

表 4 悬挂实验

Table 4 Traction test

编号 Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
组别 Groups											
对照组 Control group	0	0	0	0	0	—	—	—	—	—	0
25 mg/kg 组 25 mg/kg group	1.33	1	1.33	1.33	1	0.33	0.67	2	1.17	0.17	1.03±0.54 [*]
30 mg/kg 组 30 mg/kg group	1.17	1.33	0.83	—	1.83	1.17	—	1	—	1.5	1.26±0.33 ^{*#}
35 mg/kg 组 35 mg/kg group	0.83	1.17	1.83	1.83	—	2	2	1.5	2	1.33	1.61±0.43 ^{*#}

注:与对照组比较, * $P<0.05$;与 25 mg/kg 组比较, # $P<0.05$ 。

Note. Compared with the control group, * $P<0.05$. Compared with the 25 mg/kg group, # $P<0.05$.

表 5 游泳实验

Table 5 Swim test

编号 Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
组别 Groups											
对照组 Control group	0	0.67	0	0	0.67	—	—	—	—	—	0.27±0.37
25 mg/kg 组 25 mg/kg group	0.8	1.53	1.53	1.93	1.73	1.47	2	1.53	2	1.6	1.61±0.35 [*]
30 mg/kg 组 30 mg/kg group	3	2.8	2.93	—	2.73	2.47	—	1.6	—	2.87	2.21±0.48 ^{*#}
35 mg/kg 组 35 mg/kg group	2.47	2.6	1.93	2.33	—	1.47	2.07	2.27	1.87	1.87	2.10±0.35 ^{*#}

注:与对照组比较, * $P<0.05$;与 25 mg/kg 组比较, # $P<0.05$ 。

Note. Compared with the control group, * $P<0.05$. Compared with the 25 mg/kg group, # $P<0.05$.

表 6 综合得分

Table 6 Comprehensive score

编号 Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	$\bar{x} \pm s$
组别 Groups											
对照组 Control group	0.66	2	1	2	1.67	—	—	—	—	—	1.47±0.61
25 mg/kg 组 25 mg/kg group	7.06	6.09	7.16	8.89	7.86	8.1	7.44	7.9	7.1	4.27	6.97±1.27 [*]
30 mg/kg 组 30 mg/kg group	9.77	10.9	8.32	4	12.61	10.51	4	8.07	4	11.5	10.34±3.30 ^{*#}
35 mg/kg 组 35 mg/kg group	10.57	10.4	11.59	11.26	4	10.23	10.44	11.44	10.07	8.76	10.54±2.22 ^{*#}

注:与对照组比较, * $P<0.05$;与 25 mg/kg 组比较, # $P<0.05$ 。

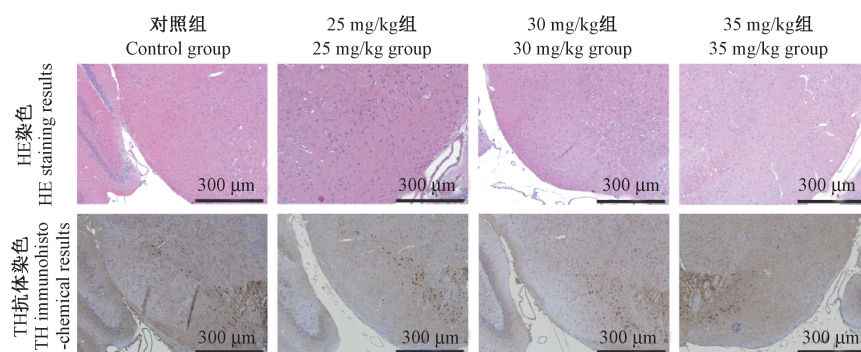
Note. Compared with the control group, * $P<0.05$. Compared with the 25 mg/kg group, # $P<0.05$.

2.7 形态学检测

将各组小鼠分别取脑,对黑质和纹状体分别行 HE 和 TH 抗体免疫组化染色,见图 1、图 2。

通过 HE 染色,可以确定黑质区域神经元细胞以及纹状体神经纤维的分布和形态。进一步行 TH

抗体免疫组化染色,发现模型组在黑质区域存在多巴胺能神经元数量减低,纹状体区域出现 TH 阳性神经纤维数量减少的现象,能够在形态学上认定帕金森模型制作成功。

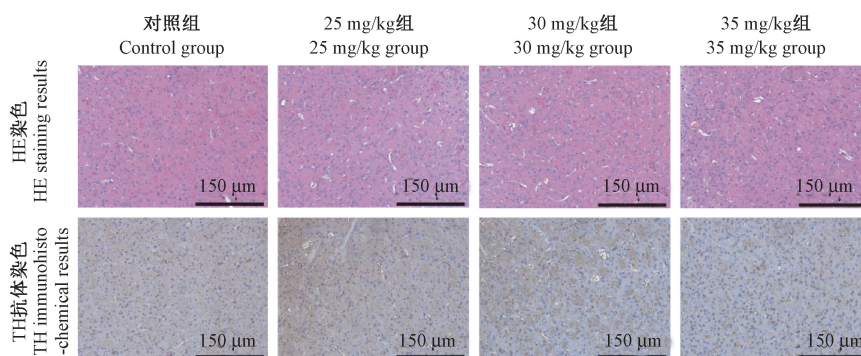


注:上行分别为 Control 组、25~35 mg/kg 组 HE 染色结果;下行分别为 Control 组、25~35 mg/kg 组 TH 抗体免疫组化染色结果。

图 1 黑质 HE 和 TH 抗体免疫组化染色

Note. The upper line corresponds to the HE staining results of control group and 23~35 mg/kg groups, respectively. The next line corresponds to the TH immunohistochemical results of control group and 23~35 mg/kg groups, respectively.

Figure 1 HE staining results and TH immunohistochemical results of the substantia nigra



注:上行分别为纹状体 Control 组、25~35 mg/kg 组 HE 染色结果;下行分别为 Control 组、25~35 mg/kg 组 TH 抗体免疫组化染色结果。

图 2 纹状体 HE 和 TH 抗体免疫组化染色

Note. The upper line corresponds to the HE staining results of control group and 23~35 mg/kg groups, respectively. The next line corresponds to the TH immunohistochemical results of control group and 23~35 mg/kg groups, respectively.

Figure 2 HE staining results and TH immunohistochemical results of the corpus striatum

3 讨论

MPTP 自上世纪 80 年代发现以来,已广泛应用于帕金森化学损毁模型的制备。其可以引起灵长类和啮齿类动物脑内黑质和纹状体区域多巴胺能神经元死亡,这与帕金森病的病理改变较为类似,由此也引起该动物模型产生与帕金森病相类似的形态学表现^[3]。TH 在多巴胺能神经元中含量较高,其水平能够反应该神经元的位置和功能,因此,检测黑质和纹状体区域 TH 表达的区域和变化,可以反映出多巴胺能神经元的位置和数量,由此判断 MPTP 诱导的帕金森模型的严重程度^[4]。

帕金森病症状是由多种原因相互影响产生的,例如肌张力增强可导致协调障碍,进而引起运动减低。而动物的行为学表现又同时受到客观能力和主观意愿的影响,所以单一的行为学实验很难准确的反映出帕金森动物模型是否成功及其严重程度^[5]。本实验选取了与帕金森病相关且较为常见和简便易测的五种行为学评价方法^[6-9],包括了运动能力、协调性、肌力、主观意愿等各个方面,以期通过多个实验来综合评价,为分析行为学检测和形态学指标的关联性奠定基础。

震颤麻痹评分是与给药剂量直接相关的指标,多数研究对其以观察现象为主,少有通过量表进行

评分^[10],这主要由两个因素造成,一是随着给药的次数增加,小鼠活动减低时间前提并延长,很多症状趋于隐匿;二是相同给药剂量情况下,小鼠表现较为相近,长时间观察区分较为困难。针对这两个问题,本研究选取了多个给药剂量,且以表现最为明显的给第一次给药作为观察点,震颤麻痹评分的区分度较好。给药组与对照组差别显著,且剂量依赖性明显,增大剂量后,评分也随之增高,但同时发现 30 mg/kg 以上剂量,会出现由于不耐受药物而产生的动物死亡,两组累计死亡 4 只,这与国外一般认为的 45 mg/kg MPTP 剂量以内不会出现实验动物死亡的报道不相符^[11]。

旷场实验、爬杆实验和游泳实验中,除与对照组存在显著性差异外,25 mg/kg 的低剂量组与 30 mg/kg 和 35 mg/kg 的中高剂量组也存在较为明显的差异。同时 30 mg/kg 和 35 mg/kg 间差别不明显,反而出现个别评分与剂量相反的情况,说明给药剂量存在一个较为明显的阈值,超过该阈值后,这三个实验的行为学表现没有明显的增强趋势。此外由于小鼠对爬杆实验适应性较强,反复测量会明显降低评分^[12],本研究在给药前 3 d 开始每天对小鼠进行训练,使其适应爬杆环境,间隔 7~10 d 的给药期和 2 d 的稳定期后,在给药结束后第 3 天直接测量爬杆实验评分,力求避免小鼠适应性对爬杆实验评分的影响。

有研究显示悬挂实验的稳定性较好,一般可以持续到给药结束一到二周才会出现明显的症状消退^[13],本研究发现在悬挂实验评分在第 6 天即出现明显降低,模型动物力量明显升高,因此仅统计了停药后 3~5 d 的评分。在每天评价中的三次测量基本得分一致,在停药 5 d 的跨度中变化也较小。悬挂实验主要反应了小鼠的肌力情况,与对照组相比,给药组有明显的评分增高,而在给药组内,三个剂量组也均有显著差别,说明肌力随给药剂量增加而持续下降。但是抓握能力下降也与协调性和精细运动障碍有关,所以此实验仍有其他因素加入,不能认为仅反映肌力情况。

本研究将五个行为学实验整合起来,统计综合得分,进行组间对比,可见三个给药组与对照组均存在显著性差异,说明即使给予低剂量药物,也能引起动物模型类帕金森病的行为学改变。低剂量组与中高剂量组间也存在显著性差异,说明给予中高剂量药物会使此类行为学改变显著增强。但是

中高剂量组间无显著性差异则说明,给药剂量存在某一阈值,给予超过阈值剂量的 MPTP,行为学改变不会进一步出现显著性增强,但会出现药物致死现象。

以往研究中由于单一行为学评估手段的不稳定性,多采用形态学手段进行模型判定^[3-5]。这就要求必须抽样处死一批造模动物进行判定,既增加了实验的复杂性,也不能保证存活动物一定能够达到模型成功标准。本研究进行整合行为学评分与形态学表现关联分析,以形态学结果为判定标准,进一步分析发现整合评分达到 7.5 分以上的模型可以确定造模成功,6 分以下可以确定造模失败,提示整合行为学评估手段对模型判定较以往单一行为学检测方法更为准确,与形态学检测结果一致性更强。同时在总体趋势上整合行为学评分较高的个体形态学表现也更为明显,可以认为帕金森病严重程度较高,进一步可以对模型的严重程度进行简单的划分。

因此,本研究采用的整合行为学评分方法可以提高 MPTP 诱导 C57BL/6 小鼠帕金森动物模型制备标准及其以此动物模型为基础的相关科学研究的科研数据的可靠性。在今后的研究中,以此为切入点,增强模型稳定性,优化整合评估手段,可以使 MPTP 诱导 C57BL/6 小鼠帕金森模型的制备和评估更加简便准确。

参考文献:

- [1] Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's disease [M]. Brisbane (Australia): Codon Publications, 2018.
- [2] Vingill S, Connor-Robson N, Wade-Martins R. Are rodent models of Parkinson's disease behaving as they should? [J]. Behav Brain Res, 2018, 352(10): 133-141.
- [3] Cenci MA, Crossman AR. Animal models of l-dopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2018, 33(6): 889-899.
- [4] 陈毅美, 李琳, 张彦芳, 等. 京尼平苷对 MPTP 所致帕金森病小鼠模型的神经保护作用研究 [J]. 神经解剖学杂志, 2015, 31(5): 629-634.
- [5] Sedelis M, Schwarting RK, Huston JP. Behavioral phenotyping of the MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. Behav Brain Res, 2001, 125(1-2): 109-125.
- [6] Dehmer T, Heneka MT, Sastre M, et al. Protection by pioglitazone in the MPTP model of Parkinson's disease correlates with I kappa B alpha induction and block of NF kappa B and iNOS activation [J]. J Neurochem, 2010, 88(2): 494-501.

(下转第 85 页)

- [18] Lu J, Sun M, Wu X, et al. Urate-lowering therapy alleviates atherosclerosis inflammatory response factors and neointimal lesions in a mouse model of induced carotid atherosclerosis [J]. FEBS J, 2019, 286(7): 1346–1359.
- [19] Zampino R, Marrone A, Rinaldi L, et al. Endotoxemia contributes to steatosis, insulin resistance and atherosclerosis in chronic hepatitis C: the role of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress [J]. Infection, 2018, 46(6): 793–799.
- [20] Yang Q, Yuan H, Chen M, et al. Metformin ameliorates the progression of atherosclerosis via suppressing macrophage infiltration and inflammatory responses in rabbits [J]. Life Sci, 2018, 198(4): 56–64.
- [21] Gong FH, Cheng WL, Wang H, et al. Reduced atherosclerosis lesion size, inflammatory response in miR-150 knockout mice via macrophage effects [J]. J Lipid Res, 2018, 59(4): 658–669.
- [22] 纪利利, 李美杰, 姚丽娜, 等. 他汀类药物治疗急性脑梗死对患者颈动脉粥样硬化斑块及炎症反应的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(22): 2491–2494.
- [23] Oda T, Yamazumi Y, Hiroko T, et al. Mex-3B induces apoptosis by inhibiting miR-92a access to the Bim-3' UTR [J]. Oncogene, 2018, 37(38): 5233–5247.
- [24] He SL, Wang WP, Yang YS, et al. FAM3B promotes progression of oesophageal carcinoma via regulating the AKT-MDM2-p53 signalling axis and the epithelial-mesenchymal transition [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(2): 1375–1385.
- [25] Moududee SA, Jiang Y, Gilbert N, et al. Structural and functional characterization of hMEX-3C Ring finger domain as an E3 ubiquitin ligase [J]. Protein Sci, 2018, 27(9): 1661–1669.
- [26] Sun P, Li L, Liu YZ, et al. MiR-181b regulates atherosclerotic inflammation and vascular endothelial function through Notch1 signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2019, 23(7): 3051–3057.

[收稿日期]2020-01-02

(上接第 62 页)

- [7] Kawai H, Makino Y, Hirobe M, et al. Novel endogenous 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline derivatives: uptake by dopamine transporter and activity to induce parkinsonism [J]. J Neurochem, 1998, 70(2): 745–751.
- [8] Xu R, Zhou Y, Fang X. The possible mechanism of Parkinson's disease progressive damage and the preventive effect of GM1 in the rat model induced by 6-hydroxydopamine [J]. Brain Res, 2014, 1592(12): 73–81.
- [9] Bourdy R, Sánchez-Catalán MJ, Kauffling J, et al. Control of the nigrostriatal dopamine neuron activity and motor function by the tail of the ventral tegmental area [J]. Neuropsychopharmacology, 2014, 39(12): 2788–2798.
- [10] Sim Y, Park G, Eo H, et al. Protective effects of a herbal extract combination of Bupleurum falcatum, Paeonia suffruticosa, and Angelica dahurica against MPTP-induced neurotoxicity via regulation of nuclear receptor-related 1 protein [J]. Neuroscience, 2016, 340: 166–175.
- [11] Petroske E, Meredith GE, Callen S, et al. Mouse model of Parkinsonism: a comparison between subacute MPTP and chronic MPTP/probenecid treatment [J]. Neuroscience, 2001, 106(3): 589–601.
- [12] Wang P, Niu L, Gao L, et al. Neuroprotective effect of gypenosides against oxidative injury in the substantia nigra of a mouse model of Parkinson's disease [J]. J Int Med Res, 2010, 38(3): 1084–1092.
- [13] Zhang QS, Heng Y, Mou Z, et al. Reassessment of subacute MPTP-treated mice as animal model of Parkinson's disease [J]. Acta Pharmacol Sin, 2017, 38(10): 1317–1328.

[收稿日期]2020-04-16