

蒙健林,梁健芬,张兴博,等. 帕金森病实验动物模型的研究进展及评价 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(3): 399-404.

Meng JL, Liang JF, Zhang XB, et al. Research progress and evaluation on animal models of Parkinson's disease [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2021, 29(3): 399-404.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2021.03.016

帕金森病实验动物模型的研究进展及评价

蒙健林¹, 梁健芬^{2*}, 张兴博², 文铭钧¹, 邓仙勇¹

(1. 广西中医药大学, 南宁 530023; 2. 广西中医药大学第一附属医院, 南宁 530023)

【摘要】 帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种常见于中老年人的神经系统变性疾病,临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征。由于缺乏对人脑的研究,且帕金森病在动物中没有自发趋势,因此科学合理的动物模型是基础和临床研究中必不可少的研究工具,有助于揭示疾病的发生机制和新药研发。

【关键词】 帕金森病;动物模型;MPTP;6-OHDA;损毁因素;基因

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2021) 03-0399-06

Research progress and evaluation on animal models of Parkinson's disease

MENG Jianlin¹, LIANG Jianfen^{2*}, ZHANG Xingbo², WEN Mingjun¹, DENG Xianyong¹

(1. Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023, China. 2. the First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530023)

Corresponding author: LANG Jianfen. E-mail: Mengjl960623@163.com

【Abstract】 Parkinson's disease (PD) is a regressive disease of the central nervous system. The movement symptoms of PD mainly includes resting tremor, muscle rigidity, bradykinesia, and postural instability. Because of the lack of research on the human brain and the absence of equivalent spontaneous diseases in animals, the development of rational scientific animal models will provide essential research tools in basic and clinical research into PD. Such models may help us to reveal the pathogenesis of PD, and to develop new treatment strategies and drugs.

【Keywords】 Parkinson's disease; animal model; MPTP; 6-OHDA; mar factors; gene

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

帕金森病(Parkinson disease, PD)又称为震颤麻痹(paralysis agitans),是一种世界范围内普遍存在的神经系统退行性疾病,影响到 3.7%的 65 岁以上人口^[1]。临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势平衡障碍为主要特征^[2]。PD 的病因尚不清楚,尽管研究表明其病因涉及多因素,如遗传、环境和衰老等^[3]。帕金森病的主要病理改变是黑质致密部多巴胺能神经元变性丢失,因此,帕金森动物模型制备的主要思路是利用化学、物理等方法来破坏黑质-纹状体多巴胺递质神经系统,使其神经元变性丢失,从而产生帕金森病特异性的病理改变^[4]。

目前常用的帕金森病动物模型主要包括:(1)化学损毁因素制备的帕金森病动物模型,如 1-甲基-4 苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)、6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)、鱼藤酮(tenone)、百枯草(paraquat, PQ)等制备的模型;(2)机械、物理损毁因素制备的帕金森病动物模型;(3)基因工程技术制备的动物模型^[5]。这些模型能够在一定程度上再现包括运动缺陷、黑质致密部多巴胺能神经元进行性丢失和路易体形成等在内的帕金森病主要生理、病理特征^[6]。可用于建立 PD 模型的动物种

【基金项目】 广西自然科学基金资助项目(2018GXNSFAA138034)。
Funded by Guangxi Natural Science Foundation(2018GXNSFAA138034).

【作者简介】 蒙健林(1996—),女,硕士研究生,研究方向:中西医结合防治脑血管病、帕金森病。Email: 714705733@qq.com

【通信作者】 梁健芬(1965—),女,教授,硕士生导师,研究方向:中西医结合防治脑血管病、帕金森病。Email: Mengjl960623@163.com

种类繁多,每种动物都有不同的优点和局限性。此外,基于细胞的模型也成为 PD 研究的模型。本文总结了近年来 PD 实验模型的研究进展并对其做出评价。

1 化学损毁因素制备的帕金森病动物模型

1.1 1-甲基-4 苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 模型

研究表明 MPTP 是合成海洛因的毒性成分之一,此前有报道称加利福尼亚的一些海洛因吸食者出现高度相似于帕金森病的症状^[7]。MPTP 已被用于诱导无脊椎动物和脊椎动物多巴胺能变性,后者包括非人类灵长类动物、小型猪、大鼠等^[8]。MPTP 是一种亲脂性化合物,可以穿越血-脑屏障 (blood-brain barrier, BBB),一旦进入大脑,会被单胺氧化酶 B (monoamine oxidase B, MAO-B) 代谢为强效的多巴胺能神经毒素 MPP⁺,多巴胺转运体主动将 MPP⁺ 摄取到多巴胺能神经元的线粒体内,使线粒体复合物的活性受到抑制,从而导致多巴胺能神经元变性、死亡^[9]。例如, MPTP 通过靶向线粒体来诱导 PD 样病理,因此,它是研究线粒体功能障碍的有用模型^[10]。MPTP 病变模型总体上具有显著的运用价值,其优点在于它对黑质致密部和纹状体均有较强的敏感性,可以应用于 PD 发病过程中线粒体复合物活性受到抑制等相关方面的研究;并且 MPTP 诱导的 PD 动物模型能够较为准确地模拟出 PD 病人的运动障碍症状^[11]。然而, MPTP 方法并没有完全复制动物的 PD 病理^[12]。MPTP 动物模型不能复制 PD 的多系统病理,也不能形成细胞内的蛋白质聚集体^[13],也很难观察到路易小体的产生^[14]。用药量和方法不同均对 MPTP 模型的造模结果有较大影响^[15],在小鼠中可能导致高死亡率、行为和生化结果的可变性、以及小鼠自身能过对 MPTP 造成的病理损害进行一定的自发修复^[16-17]。

1.1.1 MPTP 猴模型

在医学研究中,非人类灵长动物 (non-human primates, NHP) 在提供对疾病机制的重要见解方面发挥了关键作用,因为 NHP 与人类的遗传和生理密切相关^[18]。通常多用猕猴、食蟹猴等,在血管造影下注入 MPTP 的介入法和分离颈动脉分叉部,夹闭颈外动脉,穿刺颈总动脉注药的手术方法,均可制作满意的猴偏侧 PD 模型^[19]。此外, MPTP 损伤的猴子在基于电路调制的新的对症治疗方法中起着

至关重要的作用^[20]。NHP 帕金森病症状可通过给药神经毒素或携带异常基因的病毒载体产生。表型的严重程度可以通过一个统一的帕金森病评定量表 (UPDRS) 来测量,但是对 NHP 的评估还没有标准化^[21]。NHP 模型表现出像人类一样的症状,例如猕猴表现出左旋多巴引起的运动障碍,类似于人类的舞蹈肌张力障碍。可以通过塔式跳跃实验和沙漏实验评估 NHP 的运动障碍和轴向刚度。此外,与啮齿动物相比,猕猴更好地复制人类的睡眠模式,这使得它成为研究睡眠或社会行为相关症状的优越模型^[22]。然而,由于 NHP 的研究需要大量的劳动力和费用以及面临伦理考验,故一般仅用于临床前评估治疗^[23]。

1.1.2 MPTP 小鼠模型

与灵长类动物相比,啮齿类动物具有价格便宜、易于控制等特点,小鼠模型适合于研究 MPTP 的毒性机制及神经保护性药物的研发,目前 MPTP 小鼠模型已经被广泛用于帕金森病的实验治疗。根据研究目的不同, MPTP 小鼠模型的制备方式分为 4 种: (1) 症状前帕金森病模型: 小剂量 MPTP (10 ~ 20 mg/kg), 一次腹腔注射, 适合研究代偿机制; (2) 急性帕金森病模型, 20 mg/kg 的 MPTP 间断腹腔注射 4 次, 每间隔 2 h, 导致细胞快速坏死; (3) 亚急性帕金森模型, 20 ~ 30 mg/kg 的 MPTP 注射, 1 次/天, 连续 5 d, 导致缓慢的细胞凋亡; (4) 慢性帕金森病模型, MPTP 剂量为 4 mg/kg, 1 次/天, 连续 20 d。MPTP 损伤的模型小鼠在急性中毒期表现出瞳孔散大、竖毛、唾液过多及阵挛性的癫痫发作等症状, 一般出现在注射后的 15 ~ 30 min 内, 但可很快恢复正常^[24]。有的实验则观察不到这些行为改变, 这可能与小鼠种属、年龄、药量等 MPTP 敏感性的不同相关。因而尽管模型小鼠有自主活动减少的症状, 但很少能见到长时间典型的帕金森病运动障碍。

1.2 6-羟多巴 (6-OHDA) 模型

6-OHDA 是一种儿茶酚胺选择性神经毒素, 能够通过多巴胺或去甲肾上腺素转运体进入神经元。6-OHDA 模型在 PD 研究中得到了广泛的应用, 其诱导的实验动物具有一致的行为表型并且 6-OHDA 模型能够预测多巴胺能神经元的变性^[25]。6-OHDA 模型的优点在于其能过选择性捣毁黑质多巴胺能神经元, 不会影响其它的神经元, 因此可有效用于研究治疗 PD 药物疗效。其缺点在于 6-OHDA 诱导的帕金森病动物模型最主要的运动障碍表现是偏

侧旋转,不能很好地模拟出 PD 常见的临床症状如静止性震颤、运动功能减弱、肌肉僵直及四肢拘挛等。6-OHDA 模型是造模时间短的急性损伤模型,不能表现人类帕金森病病情进展缓慢、病程长的特点。该模型也不能表现出帕金森病的一大基本病理特征:路易小体(Lewy bodies)的聚集^[26]。利用 6-OHDA 构建 PD 模型最常见的三种注射靶点是黑质、内侧前脑束(MFB)和纹状体。在 MFB 中注射 6-OHDA 是获得显著可再生的多巴胺能变性模型的首选方法,即使在很长的生存时间内,动物也几乎没有自发补偿的倾向^[17]。该模型具有 DA 病变的可预测性、稳定性且病变程度严重,因此对于评估长期药理治疗或神经转运作用的研究特别有用。但是 6-OHDA 病变不模拟 PD 的多系统病理^[27]。黎民等^[28]选取不同部位注射不同剂量 6-OHDA 建立帕金森病大鼠模型,进行对比分析后发现位于中脑黑质致密区单点注射 24 mg 建立 PD 大鼠模型,操作过程相对简便,造模成功率高,模型病理特征稳定,且动物死亡率低,是一种可以广泛应用的 PD 大鼠模型建立方法。

1.2.1 双侧 6-OHDA 损毁模型

造模方法为采用 200 ~ 300 g 大鼠在麻醉后进行大脑立体定位,将 6-OHDA 注入双侧黑质或前脑内侧束(medial forebrain bundle, MFB)。由于双侧注入 6-OHDA 不仅可以引发动物出现运动障碍症状,还会出现较为严重的吞咽障碍、渴感缺乏等症状,动物因不能进食和饮水而出现死亡率极高的现象,相对较少采用。

1.2.2 单侧 6-OHDA 损毁模型

动物及手术操作同双侧模型。根据注射药物剂量和注射位点的不同,采用立体定位将一定量的 6-OHDA 注射至一侧的黑质或内侧前脑束可以建立所谓“单侧”损伤的帕金森病模型,一般在注射后 24 h 出现多巴胺神经元的变性,2 ~ 3 d 后出现纹状体内多巴胺含量减少,成功的模型发现其纹状体内多巴胺含量减少了 80% ~ 90%^[29]。6-OHDA 单侧损毁的模型是目前在研究中使用最多的动物模型之一,它可以表现出类似于人类帕金森病的病理特点,如黑质多巴胺能神经元的变性坏死、胶质细胞增生、纹状体多巴胺含量降低等,可以在同 1 只动物的损伤侧与非损伤侧进行相互对比;另外,最突出的优点就是药物诱发的旋转行为检测,是评价帕金森病干预疗效的一个稳定可靠的指标。梅加明

等^[30]实验研究发现三靶点注射 6-OHDA 至纹状体不仅能稳定高效制备慢性 PD 动物模型,同时也降低了大鼠死亡率,是一种有效的 PD 制备模型。

1.3 鱼藤酮模型

鱼藤酮是一种天然化合物,常被用作杀虫剂。它具有亲脂性,能穿透血脑屏障,作用于非多巴胺神经元,释放细胞因子和活性氧(reactive oxygen species, ROS)物质,引起多巴胺神经元凋亡或坏死;或者直接作用于多巴胺神经元内的线粒体,释放 ROS,干扰多巴胺代谢,最终通过氧化应激和能量障碍,导致细胞凋亡或坏死,从而使生物体出现 PD 样症状^[31]。研究者曾将极高浓度鱼藤酮通过立体定向注入神经元细胞,导致纹状体多巴胺和 5-羟色胺显著减少^[32],然而高剂量鱼藤酮对多巴胺能神经元没有特异性。事实上,高浓度的鱼藤酮在纹状体区域引起了液化坏死。相反,当长期吸入较低剂量鱼藤酮时,它能够在黑纹质区选择性地诱导细胞变性^[33]。

原发性帕金森病的一个重要特征是黑质区路易小体的富集,路易小体的主要组成部分是纤维状的 α -突触核蛋白(α -synuclein),而在正常情况下, α -突触核蛋白为细胞中非纤维化的可溶性蛋白质,因此 α -突触核蛋白的纤维化在帕金森病的发病中起重要作用^[15]。研究表明,对大鼠慢性注射低剂量鱼藤酮,会引起黑质区多巴胺神经元的退化,而存活下来的黑质神经元细胞质中也出现了与路易小体极为相似的富含 α -突触核蛋白的包涵物^[33]。此外,在鱼藤酮动物模型中观察到其他 PD 相关特征,如运动缺陷、儿茶酚胺耗竭和黑质多巴胺细胞丢失。它具有复制人类 PD 关键病理特征的能力,可以成为进行神经保护研究的有价值的工具。该模型已被用于研究褪黑素在神经保护中的作用^[34]。因此,与 MPTP 模型相比,鱼藤酮模型是研究 PD 病理中路易小体形成的理想模型。但是鱼藤酮存在半衰期短、降解快的特点。随着时间的推移,鱼藤酮模型自愈性越来越明显,因此不能很好地模拟出人类 PD 的慢性进程。

1.4 百草枯模型

百草枯(paraquat, PQ)是发展中国家农业劳动者普遍使用的一种除草剂^[35]。其与 MPP 的结构具有相似性,被认为是一种神经毒物^[36],它可能是 PD 病因的环境因素之一。百草枯在体外和体内均能诱导星形胶质细胞衰老和激活细胞衰老相关分泌

表型,衰老细胞的耗竭对 PQ 诱导的神经病理有保护作用。Chinta 等^[37]的研究数据表明,接触某些环境毒素会促进大脑中衰老细胞的积累,这可能导致多巴胺能神经元变性。全身注射百草枯会导致多巴胺能神经元丢失。百草枯会损害谷胱甘肽和硫氧还蛋白的氧化还原循环,影响保护细胞免受氧化应激的功能^[38]。然而,一项研究表明,长期服用百草枯会导致慢性神经变性和多巴胺耗竭,可用于研究 PD 的临床前阶段^[39]。PQ 也会导致线粒体功能受损,这与人成纤维细胞的衰老诱导有关^[40]。

但是,百草枯模型也存在缺陷。国内外通常采用通过腹腔、脑内或皮下注射百草枯的方法建立小鼠、大鼠 PD 模型,且每次给药剂量大,用药时间短。这样的造模方式与人类的主要经口暴露于百草枯的方式不一致。罗烘权等^[41]通过口服途径使大鼠较长时间暴露于百草枯,模拟人类接触百草枯的方式建立 PD 大鼠模型,该方法也具有造模所需时间较长,不具备时效性的弊端。

2 机械、物理损毁因素制备的帕金森病动物模型

MFB 是大鼠黑质多巴胺能神经元传递到纹状体的主要通路,同时,该通路也是纹状体源性神经营养因子营养黑质致密部多巴胺能神经元的途径。因此,MFB 受损后会造成黑质致密部多巴胺能神经元缺乏营养因子而死亡。Brecknell 等^[42]于 1995 年利用线刀切断 MFB 造成大鼠中脑多巴胺能神经元死亡建立了机械损伤的 PD 模型。这种方法定位准确,对其他脑区损伤小,且成功率高,实验成本低。同时能够造成多巴胺神经元渐进性地损伤,可以模拟 PD 病理变化的全过程。因此,该方法被较多研究者使用,尤其是在研究如何预防 PD 以及神经元再生等领域。但是建立该模型观察的时间周期太长,且手术后不易把握损伤的程度。由于神经毒素 6-OHDA 等模型的急性严重损伤特性难以表现出帕金森病病情的渐进性发展趋势。因此,建立一种能较好地模拟 SNc 部位多巴胺能神经元进行性变性坏死的动物模型极为重要。在 MFB 损伤第 18 天和第 19 天后分别造成 44% 和 50% 多巴胺能神经元死亡^[43]。这种机械损伤后仍有一定数量神经元存活,为研究受损黑质多巴胺能神经元的再生能力提供了一种良好的动物模型。

2000 年,梁希彬等^[44]在国内首次尝试了线刀机械损伤模型,并将其应用到电针治疗帕金森实验

中。结果显示,MFB 损伤 1 周后开始出现 APO 诱导的异常旋转行为,且随周龄增加其症状加重,甚至在造模第 10 周这一现象仍然存在。这一行为可能与多巴胺神经元的丢失相关。MFP 切断 4 周后,黑质 60% 的多巴胺神经元发生进行性死亡,纹状体内多巴胺含量下降了 40% ~ 60%。同时,在这种模型上可以检测到其纹状体内神经递质的失衡。由此可见,采用可伸缩式线刀 (retractable wire knife) 切断 MFB,造成大鼠中脑多巴胺能神经元变性死亡方法也被广泛使用。这种方法既定位准确,又能造成多巴胺能神经元渐进性的损伤。

3 基因工程制备的动物模型

遗传因素在家族性帕金森病的发病中起着决定作用,目前已经发现多个具有家族遗传性的帕金森病致病基因,如 α -synuclein、Parkin、LRRK2、PINK1 及 DJ-1 基因等^[45]。通过 α -突触核蛋白和 LRRK2 的转基因过表达或对 Parkin、DJ-1 和 PINK1 等基因的敲除建立 PD 的遗传模型,可研究这些基因在 PD 病理中的分子机制^[46]。目前较多使用的转基因动物模型是表达人 α -synuclein 的微包涵体,部分动物出现一定程度的运动障碍^[47-48]。在新近的研究中,有研究采用在星型胶质细胞中过表达 A53T α -synuclein 的转基因小鼠,发现在此模型的中脑、脑干、脊髓中均出现了广泛的炎症反应,并伴有中脑多巴胺能神经元的坏死和瘫痪等运动障碍,然而这些模型很少重现疾病的完整特征,而且往往与人类的情况有很大的不同,大多数遗传模型未能诱导多巴胺能神经元的显著丢失^[49]。Nagoshi^[50]用果蝇构建的 α -synuclein 转基因 PD 模型具有 DA 神经元丢失、路易小体形成、运动功能退化等与人类相似的病理特征,且用果蝇建立 PD 模型,其繁殖速度快、遗传规律简单、经济成本低。

4 讨论

帕金森病已成为继阿尔兹海默症之后第二大危害老年人的疾病,但目前人类对其发病机制的认识尚未明确,尚无有效的治疗手段。人类想要认清 PD 发病的机制,完全治疗 PD,首先要构建出能完全与人类 PD 发病机制一样的动物模型。但目前为止仍然缺乏一个能完全模拟临床 PD 病理改变、发病症状以及病程变化的理想动物模型。目前帕金森病实验动物模型的种类繁多,表现出的帕金森病症

状程度及病理改变各不相同,各种动物模型都有各自的优点与不足,因此可根据实验目的不同选择相应的模型。随着帕金森病发病机制的研究逐渐深入,相信帕金森病动物实验模型的建立将会日益完善。

参 考 文 献(References)

- [1] Sharma S, Awasthi A, Singh S. Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's disease: pathological highlight to management [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 712: 134516.
- [2] Zesiewicz TA. Parkinson disease [J]. *Continuum (Minneapolis)*, 2019, 25(4): 896-918.
- [3] Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, et al. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence [J]. *Eur J Epidemiol*, 2011, 1: 1-58.
- [4] 邱畅,董文文,章文斌. 立体定向框架下帕金森病脑深部电刺激手术标准化流程的思考与改进 [J]. *临床神经外科杂志*, 2019, 16(3): 203-207, 212.
Que C, Dong WW, Zhang WB. Analysis and optimization of standardized procedure for deep brain stimulation in Parkinson's disease using stereotactic framework [J]. *J Clin Neurosurg*, 2019, 16(3): 203-207, 212.
- [5] Cenci MA, Björklund A. Animal models for preclinical Parkinson's research: An update and critical appraisal [J]. *Prog Brain Res*, 2020, 252: 27-59.
- [6] Zeng XS, Geng WS, Jia JJ. Neurotoxin-induced animal models of Parkinson disease: pathogenic mechanism and assessment [J]. *ASN neuro*, 2018, 10: 1759091418777438.
- [7] Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, et al. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis [J]. *Science*, 1983, 219(4587): 979-980.
- [8] Fisher BE, Petzinger GM, Nixon K, et al. Exercise-induced behavioral recovery and neuroplasticity in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-lesioned mouse basal ganglia [J]. *J Neurosci Res*, 2004, 77(3): 378-390.
- [9] Chiba K, Trevor A, Castagnoli N Jr. Metabolism of the neurotoxic tertiary amine, MPTP, by brain monoamine oxidase [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1984, 120(2): 574-578.
- [10] Bian M, Liu J, Hong X, et al. Overexpression of Parkin ameliorates dopaminergic neurodegeneration induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mice [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39953.
- [11] Bae WY, Choi JS, Jeong JW. The neuroprotective effects of cinnamic aldehyde in an MPTP mouse model of parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2): 551.
- [12] Halliday G, Herrero MT, Murphy K, et al. No Lewy pathology in monkeys with over 10 years of severe MPTP parkinsonism [J]. *Mov Disord*, 2009, 24(10): 1519-1523.
- [13] Johnston TM, Fox SH. Symptomatic models of Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia in non-human primates [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2015, 22: 221-235.
- [14] Mochizuki H, Goto K, Mori H, et al. Histochemical detection of apoptosis in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 1996, 137(2): 120-123.
- [15] Bhurtel S, Katila N, Srivastav S, et al. Mechanistic comparison between MPTP and rotenone neurotoxicity in mice [J]. *Neurotoxicology*, 2019, 71: 113-121.
- [16] Francardo V. Modeling Parkinson's disease and treatment complications in rodents: potentials and pitfalls of the current options [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 352: 142-150.
- [17] Francardo V, Recchia A, Popovic N, et al. Impact of the lesion procedure on the profiles of motor impairment and molecular responsiveness to L-DOPA in the 6-hydroxydopamine mouse model of Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 42(3): 327-340.
- [18] Phillips KA, Bales KL, Capitanio JP, et al. Why primate models matter [J]. *Am J Primatol*, 2014, 76(9): 801-827.
- [19] 徐强,初晨宇,饶军华,等. MPTP 诱导猴慢性帕金森病模型新方法探讨 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2013, 27(3): 464.
Xu Q, Chu CY, Rao JH, et al. Study on a new method of mpTP-induced chronic Parkinson disease in monkeys [J]. *Chin J Pharm Toxicol*, 2013, 27(3): 464.
- [20] Wichmann T, Bergman H, DeLong MR. Basal ganglia, movement disorders and deep brain stimulation: advances made through non-human primate research [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(3): 419-430.
- [21] Imbert C, Bezard E, Guitraud S, et al. Comparison of eight clinical rating scales used for the assessment of MPTP-induced parkinsonism in the Macaque monkey [J]. *J Neurosci Methods*, 2000, 96(1): 71-76.
- [22] Verhave PS, Vanwersch RA, van Helden HP, et al. Two new test methods to quantify motor deficits in a marmoset model for Parkinson's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 200(1): 214-219.
- [23] Grow DA, McCarrey JR, Navara CS. Advantages of nonhuman primates as preclinical models for evaluating stem cell-based therapies for Parkinson's disease [J]. *Stem Cell Res*, 2016, 17(2): 352-366.
- [24] 樊开阳,朱丽娜,张文利,等. MPTP 诱导小鼠帕金森病急性模型和慢性模型的比较 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(1): 4-6.
Fan KY, Zhu LN, Zhang WL, et al. Comparison of subacute model and chronic model of MpTP-induced Parkinson disease in mice [J]. *Chin J Gerontol*, 2017, 37(1): 4-6.
- [25] Sauer H, Oertel WH. Progressive degeneration of nigrostriatal dopamine neurons following intrastriatal terminal lesions with 6-hydroxydopamine: a combined retrograde tracing and immunocytochemical study in the rat [J]. *Neuroscience*, 1994, 59(2): 401-415.
- [26] Soto OR, Mndez AE, Hermida AA, et al. Autoxidation and neurotoxicity of 6-hydroxydopamine in the presence of some antioxidants: potential implication in relation to the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2000, 74(4): 1605-1612.

- [27] Schober A. Classic toxin-induced animal models of Parkinson's disease: 6-OHDA and MPTP [J]. *Cell Tissue Res*, 2004, 318(1): 215-224.
- [28] 黎民, 常学辉, 张良芝, 等. 不同部位注射 6-羟基多巴胺建立帕金森病大鼠模型比较分析 [J]. *实验动物与比较医学*, 2018, 38(4): 261-266.
Li M, Chang XH, Zhang LZ, et al. Comparative analysis on rat models of Parkinson's disease established by injecting 6-hydroxy Dopamin with different sites [J]. *Lab Anim Comp Med*, 2018, 38(4): 261-266.
- [29] 秦晓凌, 黄文娟, 陈国芳, 等. 单侧内侧前脑束注射 6-羟基多巴胺建立帕金森病大鼠模型的实验研究 [J]. *卒中与神经疾病*, 2011, 18(1): 34-37.
Qin XL, Huang WJ, Chen GF, et al. Experimental study on rat model of Parkinson's disease by injecting 6-hydroxydopa into medial forebrain bundle [J]. *Stroke Nervo Dis*, 2011, 18(1): 34-37.
- [30] 梅加明, 牛朝诗, 韩暄, 等. 单侧纹状体多靶点注射 6-OHDA 诱导帕金森病动物模型的实验研究 [J]. *立体定向和功能性神经外科杂志*, 2013, 26(2): 65-68.
Mei JM, Niu CS, Han X, et al. Parkinson's disease rat model induced via multi-spots injection in corpus striatum by 6-OHDA [J]. *Chin J Stereotact Funct Neurosurg*, 2013, 26(2): 65-68.
- [31] Bisbal M, Sanchez M. Neurotoxicity of the pesticide rotenone on neuronal polarization: a mechanistic approach [J]. *Neural Regen Res*, 2019, 14(5): 762-766.
- [32] Vehovszky A, Szabó H, Hiripi L, et al. Behavioural and neural deficits induced by rotenone in the pond snail *Lymnaea stagnalis*. A possible model for Parkinson's disease in an invertebrate [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(7): 2123-2130.
- [33] Inden M, Kitamura Y, Abe M, et al. Parkinsonian rotenone mouse model: reevaluation of long-term administration of rotenone in C57BL/6 mice [J]. *Biol Pharm Bull*, 2011, 34(1): 92-96.
- [34] Tapias V, Cannon JR, Greenamyre JT. Melatonin treatment potentiates neurodegeneration in a rat rotenone Parkinson's disease model [J]. *J Neurosci Res*, 2010, 88(2): 420-427.
- [35] Bastías CS, Zolezzi JM, Inestrosa NC. Revisiting the paraquat-induced sporadic Parkinson's disease-like model [J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(2): 1044-1055.
- [36] Li K, Cheng X, Jiang J, et al. The toxic influence of paraquat on hippocampal neurogenesis in adult mice [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 106: 356-366.
- [37] Chinta SJ, Woods G, Demaria M, et al. Cellular senescence is induced by the environmental neurotoxin paraquat and contributes to neuropathology linked to Parkinson's disease [J]. *Cell Rep*, 2018, 22(4): 930-940.
- [38] Niso SM, González PRA, Bravo-San PJM, et al. Activation of apoptosis signal-regulating kinase 1 is a key factor in paraquat-induced cell death: modulation by the Nrf2/Trx axis [J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 48(10): 1370-1381.
- [39] Quintero ED, Jimenez DRM, Velez PC. Knockdown transgenic Lrrk *Drosophila* resists paraquat-induced locomotor impairment and neurodegeneration: a therapeutic strategy for Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2017, 1657: 253-261.
- [40] Wiley CD, Velarde MC, Lecot P, et al. Mitochondrial dysfunction induces senescence with a distinct secretory phenotype [J]. *Cell Metab*, 2016, 23(2): 303-314.
- [41] 罗烘权, 袁进, 徐名村, 等. 口服百草枯建立帕金森病模型及其评价研究 [J]. *动物医学进展*, 2015, 36(9): 88-92.
Luo HQ, Yuan J, Xu MC, et al. Study on establishing of Parkinson's disease model by oral administration paraquat and its evaluation [J]. *Prog Vet Med*, 2015, 36(9): 88-92.
- [42] Brecknell JE, Dunnett SB, Fawcett JW. A quantitative study of cell death in the substantia nigra following a mechanical lesion of the medial forebrain bundle [J]. *Neuroscience*, 1995, 64(1): 219-227.
- [43] Sarukhani M, Haghdoost YH, Golezari AS, et al. Evaluation of the antiparkinsonism and neuroprotective effects of hydrogen sulfide in acute 6-hydroxydopamine-induced animal model of Parkinson's disease: behavioral, histological and biochemical studies [J]. *Neurol Res*, 2018, 40(7): 523-531.
- [44] 梁希彬, 周宇, 谢俊霞. 大鼠帕金森病模型的建立及其评价 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2000, 16(1): 65-67.
Liang XB, Zhou Y, Xie JX. Comments and introduction on the establishment of rat model of Parkinson's disease [J]. *J Qingdao Univ (Med Sci)*, 2000, 16(1): 65-67.
- [45] 姜立刚, 李海平, 王朝辉, 等. 家族性帕金森病相关遗传基因 LRRK2 的差异性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2015, 32(5): 411-414.
Jiang LG, Li HP, Wang ZH, et al. A differential study of familial Parkinson disease associated genetic gene LRRK2 [J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2015, 32(5): 411-414.
- [46] Gasser T. Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies [J]. *Expert Rev Mol Med*, 2009, 11: e22.
- [47] Prasad K, Tarasewicz E, Strickland PA, et al. Biochemical and morphological consequences of human α -synuclein expression in a mouse α -synuclein null background [J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(4): 642-656.
- [48] 高宁, 全雄志, 陈炜, 等. 帕金森病 α -Synuclein 转基因小鼠模型的建立 [J]. *中国比较医学杂志*, 2008, 18(5): 28-31, 36, 83.
Gao N, Quan XZ, Chen W, et al. Establishment of α -Synuclein transgenic mouse model for Parkinson's disease [J]. *Chin J Comp Med*, 2008, 18(5): 28-31, 36, 83.
- [49] Sanchez G, Varaschin RK, Büeler H, et al. Unaltered striatal dopamine release levels in young Parkin knockout, Pink1 knockout, DJ-1 knockout and LRRK2 R1441G transgenic mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(4): e94826.
- [50] Nagoshi E. *Drosophila* models of sporadic Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(11): 3343.