

环泊酚通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对帕金森病大鼠的神经保护作用

尚平平¹, 刘晓宁², 范军朝¹, 宋俊杰¹, 陈勇¹, 许远征¹, 庞红利^{1*}

1. 河南大学第一附属医院 麻醉与围术期医学科, 河南 开封 475000

2. 开封市中医院 心病科, 河南 开封 475000

摘要: **目的** 探讨环泊酚通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对帕金森病模型大鼠的神经保护作用。**方法** 采用随机抓取的方法将 30 只大鼠分为对照组、模型组和环泊酚组, 每组各 10 只。模型组和环泊酚组复制帕金森病模型, 对照组注射等量葵花油。环泊酚组大鼠 ig 环泊酚溶液 2 mg/kg, 对照组和模型组大鼠 ig 等量生理盐水, 1 次/d, 连续 14 d。电镜下观察中脑神经细胞的超微结构, 免疫组化染色观察黑质酪氨酸羟化酶 (TH) 阳性表达, Western blotting 法检测 Wnt 和 β -catenin 蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 环泊酚组神经细胞和线粒体数量增多, TH 阳性表达率升高, Wnt5a、磷酸化 β -catenin 和核内 β -catenin 蛋白表达量下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 中脑神经细胞减少、线粒体功能障碍、TH 阳性表达下降以及 Wnt/ β -catenin 信号通路异常激活可能与帕金森病的发生有关, 而环泊酚可通过改善神经细胞和线粒体功能、增加 TH 表达以及抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激活对帕金森病发挥神经保护作用。

关键词: 环泊酚; 帕金森病; Wnt/ β -catenin 信号通路; 酪氨酸羟化酶; 线粒体

中图分类号: R965 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2022)03-0453-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.03.002

Neuroprotective effect cyclophenol on Parkinson's disease rats through Wnt/ β -catenin signaling pathway

SHANG Ping-ping¹, LIU Xiao-ning², FAN Jun-chao¹, SONG Jun-jie¹, CHEN Yong¹, XU Yuan-zheng¹, PANG Hong-li¹

1. Department of Anesthesia and Perioperative Medicine, The First Affiliated Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China

2. Department of Heart Disease, Kaifeng Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kaifeng 475000, China

Abstract: Objective To investigate the neuroprotective effect of cyclophenol for Parkinson's disease rats through Wnt/ β -catenin signaling pathway. **Methods** 30 Rats were divided into control group, model group, and cyclophenol group according to random grab method, 10 rats in each group. The Parkinson's disease model was established in model group and cyclophenol group, and the control group was injected with the same amount of sunflower oil. Then the cyclophenol group was ig administered with cyclophenol solution (2 mg/kg), and the control group and model group were ig administered with the same amount of normal saline, once daily for 14 d. The ultrastructure of midbrain neurons was observed under electron microscopy, positive expression of tyrosine hydroxylase (TH) in substantia nigra was stained by immunohistochemistry, and Wnt and β -catenin proteins expression were detected by Western blotting method. **Results** Compared with the model group, the number of nerve cells and mitochondria in the cyclophenol group were increased. The positive expression rate of TH in cyclophenol group was higher than that in model group, and Wnt5a, phosphorylate β -catenin, and intranuclear β -catenin proteins were decreased, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusion** Neurocytopenia, mitochondrial dysfunction, less TH positive expression, and abnormal activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway in midbrain may be related to the occurrence of Parkinson's disease, and cyclophenol can improve the function of nerve cells and mitochondria, increase TH expression and inhibit activation of Wnt/ β -catenin signaling pathway, which plays a neuroprotective role in Parkinson's disease.

Key words: Cyclophenol; Parkinson's disease; Wnt/ β -catenin signal pathway; tyrosine hydroxylase; mitochondrion

收稿日期: 2021-11-19

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目计划 (20B320002, 19A320021)

作者简介: 尚平平 (1987—), 女, 河南周口人, 主治医师, 本科, 研究方向为麻醉药理和麻醉治疗学、麻醉与围术期医学。

E-mail: spp18237863159@163.com

*通信作者: 庞红利 (1981—), 女, 河南开封人, 副主任医师, 硕士, 研究方向为麻醉药理与围术期器官保护、麻醉与围术期医学。

E-mail: 1340789943@qq.com

帕金森病是临床常见的神经退行性疾病,以典型的运动功能障碍为临床症状,严重降低患者的活动能力和生活质量。帕金森病患者运动迟缓和减少往往与肌肉强直痉挛同时发生,多伴有非运动症状异常,如情感淡漠、植物神经紊乱、食欲减退、睡眠障碍等^[1-2]。帕金森病的常规临床治疗以口服左旋多巴居多,长期应用易发生耐药和开关现象^[3]。对于中重度病情的帕金森病患者可适量进行药物镇静治疗,可改善肌肉痉挛和运动减少的症状^[4]。环泊酚属于短效 γ -氨基丁酸 A 型 (GABAA) 受体激动剂,主要通过增强 GABA 功能进而调节氯离子的内流发挥麻醉和镇静作用,新近用于多种侵入性检查、外科手术的全身麻醉以及重症监护室的麻醉管理^[5]。目前环泊酚主要的适应症是消化内镜检查的术中镇静和成年患者外科手术的全身诱导麻醉^[5]。研究提示,环泊酚麻醉对改善患者血流动力学和认知障碍有一定效果^[5]。Wnt/ β -catenin 信号通路是调控神经系统递质释放和功能表达的重要成分,与多巴胺和乙酰胆碱的表达密切相关^[6]。基于此,本研究探讨环泊酚通过 Wnt/ β -catenin 信号通路对帕金森病模型大鼠的神经保护作用。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

UC6 超薄切片机 (德国莱卡公司), H-7650 透射电子显微镜、光学显微镜 (日本日立公司), 蛋白电泳仪 (北京六一厂)。

鱼藤酮 (质量分数 $\geq 95\%$, 货号 83-79-4)、葵花油 (质量分数 $\geq 99\%$, 货号 8001-21-6) 购自美国 Sigma 公司, 环泊酚注射液购自辽宁海思科制药有限公司 (规格 50 mL : 500 mg, 批号 S20200603), 乌拉坦购自广东云门生物技术有限公司 (批号 202109230267), 兔抗鼠酪氨酸羟化酶 (TH) 抗体一抗、羊抗兔抗体二抗购自美国 R&D 公司, 辣根酶标记链霉卵白素工作液购自北京中杉金桥生物技术有限公司, BCA 蛋白定量试剂盒购自美国 Santa Cruz 公司, 小鼠抗大鼠 Wnt 和 β -catenin 单克隆抗体一抗购自美国 Invitrogen 公司, 兔抗小鼠抗体二抗购自美国 GE 公司, GAPDH 抗体购自美国 Bio-Rad 公司, ECL 化学发光试剂购自美国 Applied Biosystems 公司。

1.2 实验动物

8 周龄健康 SPF 级雄性大鼠, 共 30 只, 平均体质量 220 g, 购自上海生工动物中心, 合格证号为

SCXK (沪) 2015-1326。大鼠分笼饲养, 室温 20~22 $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 60%~65%, 光照与黑暗各 12 h, 自由活动和饮水, 适应性饲养 1 周。

1.3 动物模型制备

参照 Sherer 等^[7]推荐方法复制帕金森病动物模型。将鱼藤酮溶于葵花油乳化液, 调整终质量浓度为 1.5 mg/mL, 按 1.5 mg/(kg·d) 于大鼠颈背部连续 sc 14 d, 出现典型的帕金森症状 (毛色变硬, 弓背, 步态失稳, 自主活动减少, 四肢力量减弱, 四肢肌肉肌张力升高伴有震颤)。根据 Voitenko 等^[8]制定的行为学评分标准, 2~8 分为帕金森病造模成功。

1.4 分组和给药

采用随机抓取的方法将 30 只大鼠分为对照组、模型组和环泊酚组, 每组各 10 只。模型组和环泊酚组大鼠复制帕金森病模型, 对照组大鼠注射等量葵花油 (鱼藤酮的溶剂)。环泊酚组大鼠 ig 环泊酚溶液 2 mg/kg^[5], 对照组和模型组大鼠 ig 等量生理盐水, 1 次/d, 连续 14 d。观察大鼠的活动、饮食、精神情况。

1.5 检测方法

每组 10 只动物模型随机分为 3 份, 其中 4 只动物标本用于电镜观察, 观察中脑神经细胞的超微结构; 3 只标本用于免疫组化染色黑质 TH 阳性表达; 3 只标本用于 Western blotting 检测 Wnt 和 β -catenin 蛋白表达。

1.5.1 电镜观察中脑神经元超微结构 实验结束后采用 20% 乌拉坦 (5 mL/kg) ip 麻醉大鼠, 冰上迅速剥离中脑的黑质纹状体结构, 制备组织切片, 厚度为 4 μm 。3 组大鼠中脑组织切片随机选择 30 张, 每组各 10 张, 每张切片随机选择 3 个视野, 于 7 000 倍电镜视野下观察神经细胞和内部结构。

1.5.2 免疫组化染色观察黑质纹状体的神经细胞 TH 阳性表达 切片经复温、脱蜡、水化和抗原修复后, 依次加入 3% H_2O_2 溶液和山羊血清工作液进行孵育以封闭抗原活性。PBS 洗涤后滴加兔抗鼠 TH 抗体一抗 (工作浓度 1 : 2 000) 于湿盒内 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, 以正常大鼠 IgG 代替一抗作为阴性对照; PBS 洗涤或滴加羊抗兔抗体二抗 (工作浓度 1 : 500) 于湿盒中 27 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 20 min; PBS 洗涤后滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液, 于湿盒中 27 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 20 min。PBS 振荡洗涤、DAB 显色, 光学显微镜下观察。以胞浆或胞核黄染为阳性, 计数阳性细胞占随机视野内所有细胞的百分比。对 3 组大鼠中脑组织切片随

机选择 30 张，每组各 10 张，每张切片随机选择 3 个视野，以光学显微镜 200 倍放大视野进行观察并计数，结果取平均值。

1.5.3 Western blotting 法检测 Wnt 和 β -catenin 蛋白表达 中脑组织经超声波匀浆后加入 RIPA 细胞裂解液，提取细胞总蛋白，BCA 定量法检测蛋白的浓度和纯度，符合实验要求。然后取 30 μg 样本蛋白和等量标准参照蛋白，经 8% SDS-PAGE 电泳分离后，将分离区带电转移至 PVDF 膜。依次加入小鼠抗大鼠 Wnt 和 β -catenin 单克隆抗体一抗（工作浓度为 1:2 000）静置过夜，PBS 洗涤后加入兔抗小鼠对应抗体二抗（工作浓度为 1:500）室温下孵育 4 h。经 PBS 洗涤和 ECL 显色，结果扫描保存，Lab Works4.5 凝胶成像系统软件（美国 Invitrogen 公司）行半定量分析，结果以目的蛋白（Wnt 和 β -catenin）与内参蛋白（GAPDH）电泳条带灰度值的比值表示。对 3 组大鼠中脑组织分别重复进行 10 次电泳检测，并取平均值。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 ANOVA 分析和 LSD-*t* 检验。

2 结果

2.1 环泊酚对行为学评分的影响

对照组行为学评分为 0 分，模型组行为学评分 3~7 分，环泊酚组行为学评分 0~2 分。模型组行为学评分显著高于对照组，环泊酚组行为学评分显著低于模型组，差异均有统计学意义 ($P < 0.001$)，见表 1。

表 1 各组大鼠行为学评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n/只 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | 行为学评分 |
|-----|-----|---------------------------|-----------------|
| 对照 | 10 | — | 0 |
| 模型 | 10 | — | 5.2 ± 2.1*** |
| 环泊酚 | 10 | 2 | 1.3 ± 0.4****## |

与对照组比较: *** $P < 0.001$; 与模型组比较: **** $P < 0.001$
 *** $P < 0.001$ vs control group; **** $P < 0.001$ vs model group

2.2 环泊酚对神经细胞的影响

对照组黑质纹状体区域神经细胞数量较多，结构清晰，核染色质均匀分布，胞质内细胞器丰富，线粒体数量较多，形态规则，未发现凋亡小体。模型组神经细胞数量较对照组明显减少，核染色质聚集，胞浆内出现空泡，线粒体数量减少，肿胀，结

构紊乱，可见较多的凋亡小体。环泊酚组比模型组神经细胞数量增多，核染色质聚集减少，胞浆内空泡减少，线粒体数量增多，形态基本正常，仅可见散在的凋亡小体，比模型组明显减少。见图 1

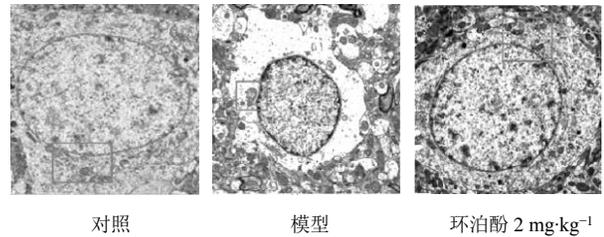


图 1 各组大鼠中脑黑质纹状体的神经细胞电镜图 ($\times 7\ 000$)
 Fig. 1 Electron microscope images of neurons in the midbrain nigrostriatum of rats in each group ($\times 7\ 000$)

2.3 环泊酚对 TH 阳性表达的影响

模型组 TH 阳性表达率明显低于对照组，而环泊酚组明显高于模型组，但仍低于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 2、表 2。

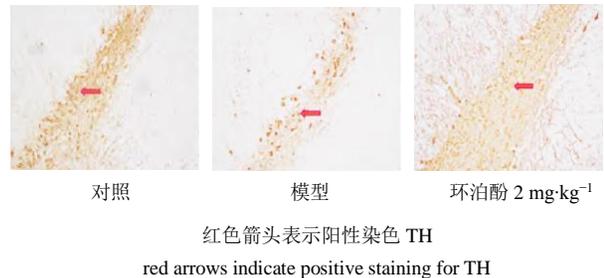


图 2 各组大鼠中脑黑质纹状体的神经细胞 TH 阳性表达 ($\times 200$)
 Fig. 2 Positive expression of TH in neurons in the midbrain nigrostriatum of rats in each group ($\times 200$)

表 2 各组中脑黑质纹状体神经细胞中 TH 阳性表达率 ($\bar{x} \pm s$)
 Table 2 Positive expression rate of TH in the midbrain nigrostriatal neurons in each group ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 视野数目/个 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | TH 阳性表达率/% |
|-----|--------|---------------------------|---------------|
| 对照 | 30 | — | 78.6 ± 18.4 |
| 模型 | 30 | — | 46.9 ± 12.3* |
| 环泊酚 | 30 | 2 | 57.9 ± 13.6*# |

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$
 * $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group

2.4 环泊酚对 Wnt 和 β -catenin 蛋白表达的影响

模型组 Wnt5a、磷酸化 β -catenin 和核内 β -catenin 蛋白表达量比对照组明显增加 ($P < 0.05$)，而环泊酚组 Wnt5a、磷酸化 β -catenin 和核内 β -catenin 蛋白表达量比模型组明显下降，仍高于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3、图 3。

表 3 各组中脑组织 Wnt 和 β -catenin 蛋白表达 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)Table 3 Expression of Wnt and β -catenin protein in brain tissue in each group ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | 剂量/(mg·kg ⁻¹) | Wnt5a/GAPDH | 磷酸化 β -catenin/GAPDH | 核内 β -catenin/GAPDH |
|-----|---------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------------|
| 对照 | — | 0.320 1 ± 0.065 3 | 0.263 5 ± 0.052 4 | 0.120 3 ± 0.032 3 |
| 模型 | — | 0.429 6 ± 0.085 9* | 0.409 2 ± 0.086 9* | 0.296 8 ± 0.096 8* |
| 环泊酚 | 2 | 0.359 6 ± 0.075 4*# | 0.310 8 ± 0.062 6*# | 0.200 1 ± 0.055 4*# |

与对照组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: # $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group; # $P < 0.05$ vs model group

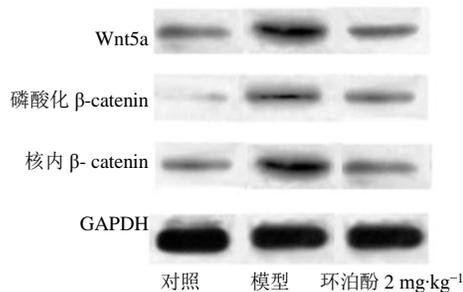


图 3 各组大鼠中脑组织 Wnt 和 β -catenin 蛋白表达的电泳图
Fig. 3 Electrophoresis images of Wnt and β -catenin protein expression in midbrain of rats in each group

3 讨论

目前,关于帕金森病患者是否需要应用麻醉药物进行镇静治疗还没有形成统一意见。针对帕金森病患者出现异动症、肌肉强制性痉挛导致的运动减少、情感障碍(如狂躁)等可适量应用麻醉药物,改善肌肉强制性痉挛,控制静止性震颤,稳定情绪,从而改善临床症状^[9]。研究提示^[10-11],适量丙泊酚麻醉治疗中重度帕金森病以及左旋多巴反复治疗效果较差的患者可改善外周血多巴胺和乙酰胆碱的浓度,改善不自主的运动症状,有一定的临床辅助治疗价值。但是麻醉药物治疗帕金森病的具体机制还尚不清楚。环泊酚作为一种新型的全身麻醉药物对帕金森病是否有一定的疗效尚未见临床报道。本研究从动物模型的角度来探讨环泊酚对帕金森病是否有神经保护作用。

本研究发现,模型组中脑黑质纹状体区域的神经细胞和线粒体数量比对照组明显减少($P < 0.05$),环泊酚组神经细胞和线粒体数量比模型组明显增多($P < 0.05$)。中脑黑质纹状体的神经变性坏死导致多巴胺分泌减少已经被证实是帕金森病发生的主要病理机制。林瑶等^[12]研究发现,帕金森病大鼠中脑神经细胞凋亡和线粒体功能障碍的表现尤为突出。环泊酚能够通过抑制中脑黑质纹状体的神经细胞凋亡,改善线粒体功能,发挥治疗帕金森病的

作用。本研究还发现,模型组 TH 阳性表达率比对照组显著降低, Wnt5a、磷酸化 β -catenin 和核内 β -catenin 蛋白表达量显著增加($P < 0.05$),而环泊酚组 TH 阳性表达率比模型组明显升高, Wnt5a、磷酸化 β -catenin 和核内 β -catenin 蛋白表达量明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。提示中脑黑质纹状体的神经细胞中 TH 表达与 Wnt/ β -catenin 信号通路激活参与了帕金森病的发生,环泊酚能够通过增加 TH 表达和抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激活发挥治疗帕金森病的作用。黄佩珍等^[13]研究表明,帕金森病大鼠脑黑质中 TH 阳性细胞数和 IRE1 α /JNK 信号通路活化程度与疾病的发生有关。TH 是儿茶酚胺生物合成的初始和限速步骤,儿茶酚胺缺乏症患者最显著的神经退行性变发生在黑质纹状体中儿茶酚胺神经元。因此推测 TH 在帕金森病的病理生理学中起着重要作用^[14-15]。研究表明,编码 TH 基因在帕金森病和多巴胺反应性肌张力障碍患者中表达明显降低,TH 是多巴胺生物合成的限速酶^[16]。TH 可通过泛素-蛋白酶体系统的降解途径以及帕金森病中 α -突触核蛋白的增殖发挥生物学功能^[17-18]。

无翅型小鼠乳腺肿瘤病毒整合位点(Wnt)/ β -catenin 信号通路是多巴胺能神经发生的重要途径,是胚胎发育和衰老过程中的重要信号系统,也是帕金森病最关键的危险因素^[19]。脑室下区是由成熟大脑中黑质纹状体多巴胺终末支配的最大生发区,以及中脑导水管室周区 Wnt 敏感的生发区。Wnt/ β -catenin 信号通路的标志是 β -catenin 在胞浆积累,进入细胞核与特定转录因子结合,导致 Wnt 靶基因的转录,协调神经细胞的增殖、存活、迁移和分化等功能^[20]。

综上所述,中脑神经细胞减少、线粒体功能障碍、TH 阳性表达下降以及 Wnt/ β -catenin 信号通路异常激活可能与帕金森病的发生有关,而环泊酚可通过改善神经细胞和线粒体功能、增加 TH 表达以

及抑制 Wnt/ β -catenin 信号通路激活对帕金森病发挥神经保护作用,为环泊酚临床治疗帕金森病提供了重要理论依据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 武璐丽,李婕,由金玲,等. 1990—2019年北京市和上海市帕金森病的疾病负担分析 [J]. 疾病监测, 2021, 11(3): 1-7.
- [2] 中华医学会,中华医学杂志社,中华医学会全科医学分会,等. 特发性震颤基层诊疗指南(2021年) [J]. 中华全科医师杂志, 2021, 20(10): 1030-1036.
- [3] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病早期运动症状治疗循证医学指南 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(4): 267-279.
- [4] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国中晚期帕金森病运动症状治疗的循证医学指南 [J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2021, 28(5): 347-360.
- [5] “环泊酚临床应用指导意见”专家小组. 环泊酚临床应用指导意见 [J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(2): 129-132.
- [6] 黄笑尘,杨煜,王保华,等. 帕金森疾病与 Wnt/ β -catenin 信号通路及氧化应激作用的研究进展 [J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(8): 1373-1376.
- [7] Sherer T B, Kim J H, Betarbet R, et al. Subcutaneous rotenone exposure causes highly selective dopaminergic degeneration and α -synuclein aggregation [J]. *Exp Neurol*, 2003, 179(1): 9-16.
- [8] Voitenko L P, Nikonenko A G. Modification of experimental rotenone model of Parkinson's disease [J]. *Fiziol Zh*, 2015, 61(1): 83-90.
- [9] 王萍,赵磊,王天龙,等. 帕金森病患者脑深部电极植入术的围术期麻醉管理 [J]. 临床麻醉学杂志, 2021, 37(1): 106-108.
- [10] 宋俊杰,王丹丹,李会芳,等. 丙泊酚对帕金森病小鼠多巴胺能神经元的影响 [J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(6): 707-710.
- [11] 郑孝振,任益锋,刘静,等. 丙泊酚对帕金森病小鼠黑质炎症反应的影响:与 α -syn 表达的关系 [J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41(5): 559-562.
- [12] 林瑶,黄云梅,钱长晖,等. 松果菊苷对帕金森病模型大鼠中脑超微结构的影响 [J]. 江西中医药大学学报, 2021, 33(5): 88-100.
- [13] 黄佩珍,唐岚芳,刘婷,等. 基于 IRE1 α /JNK 通路研究苜蓿舒痉颗粒对帕金森病模型大鼠的影响 [J]. 中医学报, 2021, 36(9): 1959-1962.
- [14] 吴少璞,祁亚伟,李学,等. GDNF 基因治疗对帕金森病小鼠 TH 阳性神经元损害及胃肠功能障碍的影响 [J]. 重庆医学, 2018, 47(24): 3129-3133.
- [15] Feng Y, Ma J, Yuan L. β -Methylphenylalanine exerts neuroprotective effects in a Parkinson's disease model by protecting against tyrosine hydroxylase depletion [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(17): 9871-9880.
- [16] Shehadeh J, Double K L, Murphy K E, et al. Expression of tyrosine hydroxylase isoforms and phosphorylation at serine 40 in the human nigrostriatal system in Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 130(10): 104524.
- [17] Kawahata I, Fukunaga K. Degradation of tyrosine hydroxylase by the ubiquitin-proteasome system in the pathogenesis of Parkinson's disease and dopa-responsive dystonia [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(11): 3779.
- [18] Nagatsu T, Nakashima A, Ichinose H, et al. Human tyrosine hydroxylase in Parkinson's disease and in related disorders [J]. *J Neural Transm* (Vienna), 2019, 126(4): 397-409.
- [19] Marchetti B. Wnt/ β -catenin signaling pathway governs a full program for dopaminergic neuron survival, neurorescue and regeneration in the MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(12): 3743.
- [20] Marchetti B, Tirolo C, L'Episcopo F, et al. Parkinson's disease, aging and adult neurogenesis: Wnt/ β -catenin signalling as the key to unlock the mystery of endogenous brain repair [J]. *Aging Cell*, 2020, 19(3): e13101.

【责任编辑 解学星】