

红景天苷防治帕金森病的药理作用研究进展

王成麟¹, 刘爽^{2*}

1. 潍坊医学院 临床医学院, 山东 潍坊 261053

2. 山东第一医科大学附属中心医院 神经内科, 山东 济南 250013

摘要: 帕金森病已成为威胁老年人身心健康的主要疾病之一。红景天苷是从红景天中提取的主要活性化合物之一, 具有多种药理作用。红景天苷可通过抑制细胞凋亡、增强细胞自噬、降低氧化应激反应、降低炎症反应、促进胶质细胞源性神经营养因子的表达、提高多巴胺转运蛋白的表达以达到防治帕金森病的作用。总结了红景天苷防治帕金森病的药理作用及其作用机制, 为红景天苷的临床使用提供参考。

关键词: 红景天苷; 帕金森病; 细胞凋亡; 细胞自噬; 氧化应激; 炎症反应

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674 - 5515(2023)11 - 2903 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.11.042

Advances in pharmacological effects of salidroside in prevention and treatment of Parkinson's disease

WANG Cheng-lin¹, LIU Shuang²

1. School of Clinical Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, China

2. Department of Neurology, Central Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jinan 250013, China

Abstract: Parkinson's disease has become one of the main diseases threatening the physical and mental health of the elderly. Salidroside is one of the main active compounds from *Rhodiola Crenulatae Radix et Rhizoma*, and has various pharmacological effects. Salidroside can prevent and treat Parkinson's disease by inhibiting cell apoptosis, enhancing autophagy, reducing oxidative stress, reducing inflammation, promoting the expression of GDNF, and increasing the expression of dopamine transporter. This article summarizes the pharmacological effects and their mechanisms of salidroside in the prevention and treatment of Parkinson's disease, providing evidence for the clinical use of salidroside.

Key words: salidroside; Parkinson's disease; cell apoptosis; autophagy; oxidative stress; inflammatory response

帕金森病是仅次于阿尔茨海默病的第 2 常见的神经退行性疾病, 主要病理特征为黑质内多巴胺能神经元丧失, 其主要运动症状和非运动症状严重影响患者的生活质量, 已成为威胁老年人身心健康的主要疾病之一^[1]。帕金森病患者常伴有运动功能障碍, 包括运动迟缓、静止性震颤、肌肉强直、步态受损, 还伴有神经精神障碍。临床迫切需要开发出抗帕金森病治疗药物, 这不仅能减轻帕金森病症状, 还具有神经保护作用^[2]。红景天苷是从红景天中提取的主要活性化合物之一, 具有抗炎、抗氧化、抗抑郁、抗辐射、抗癌、心脏保护等多种作用^[3-4]。红景天苷可作为潜在的神经保护剂, 可通过调节活

性氧 - 一氧化氮 (ROS-NO) 相关的线粒体通路发挥神经保护作用^[5]。红景天苷可通过抑制细胞凋亡、增强细胞自噬、降低氧化应激反应、降低炎症反应、促进胶质细胞源性神经营养因子 (GDNF) 的表达、提高多巴胺转运蛋白的表达以达到防治帕金森病。本文总结了红景天苷防治帕金森病的药理作用及其作用机制, 为红景天苷的临床使用提供参考。

1 抑制细胞凋亡

1.1 抑制 NOD 样受体蛋白 3 (NLRP3) 依赖性凋亡途径

NLRP3 炎症小体的激活通过激活半胱天冬酶-1 促进白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18 的分泌和 GSDMD

收稿日期: 2023-09-12

作者简介: 王成麟 (1997—), 女, 山东高密人, 专硕研究生, 研究方向为帕金森病。E-mail: w17865770753@163.com

*通信作者: 刘爽 (1968—), 女, 主任医师, 博士, 研究方向为帕金森病。E-mail: liushuangdoc@163.com

孔的形成,进而促进帕金森病脑部神经元凋亡,加重神经退行性病变的进程^[6]。Zhang 等^[7]将红景天苷用于 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 建立帕金森病小鼠模型的体内实验和 MPTP 诱导的 PC-12 和脂多糖诱导的 BV2 体外实验发现,40、80 mg/kg 红景天苷能显著减轻小鼠运动迟缓症状,提高小鼠运动活动距离和平均速度,减轻 MPTP 诱导的异常自发探索行为,有效提高小鼠脑组织中 TH 的水平,降低 α -syn 的水平,降低小鼠脑组织中 IL-1 β 、IL-18、裂解 GSDMD 等关键凋亡指标的水平,通过抑制 Toll 样受体 4 (TLR4)/髓样分化因子 88 (MyD88)/核因子- κ B (NF- κ B) 和硫氧还蛋白互作蛋白 (TXNIP)/核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白 3 (NLRP3)/胱天蛋白酶 1 (Caspase-1) 的信号通路减轻细胞细胞凋亡,2、10、50 μ mol/L 红景天苷能提高 PC-12、BV2 细胞中 TH 的表达,降低 α -syn 的表达,降低细胞中 TLR4、myD88、磷酸化 I κ B 激酶 α (p-I κ B α)、p-NF- κ B、TXNIP、NLRP3、ASC、裂解 Caspase-1、裂解 GSDMD、IL-1 β 和 IL-18 的表达,结果证实红景天苷能通过抑制 NLRP3 相关性凋亡途径减轻多巴胺神经元损伤,发挥神经保护作用。1 项红景天苷治疗帕金森病认知功能障碍 (PD-MCI) 小鼠的研究表明,20 mg/kg 红景天苷能显著减轻小鼠的震颤麻痹症状,提高小鼠肢体协调能力、爬杆能力、目标象限停留时间、穿台次数,提高脑组织多巴胺、乙酰胆碱 (Ach) 的含量,提示红景天苷可通过抑制脑组织黑质的细胞凋亡程度对帕金森病发挥神经保护作用^[8]。

1.2 激活磷脂酰肌醇 3-激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (Akt)/糖原合成激酶-3 β (GSK-3 β) 信号通路

PI3K/Akt 通路是许多不同细胞类型 (包括神经元) 细胞存活、增殖和生长通路的关键组成部分,激活该信号通路可以防止 MPTP 或 MPTP 样神经毒素中的多巴胺 (DA) 神经元丢失,应激刺激可诱导 Akt 易位到线粒体进行 GSK-3 β 磷酸化,导致 DA 神经元细胞凋亡^[9]。Zhang 等^[10]通过 MPTP 建立帕金森病小鼠模型,经 15、30、45 mg/kg 红景天苷给药 7 d 后,结果显示,红景天苷能显著提高运动频率,降低不移动时间,逆转 MPTP 诱导的神经元丢失,提高纹状体 DA、3,4-二羟基苯乙酸 (DOPAC)、高香草酸 (HVA) 的水平,降低脑组织中 Akt、GSK-3 β 、B 淋巴细胞瘤-2 (Bcl-2)/Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bax) 的水平,抑制半胱天冬酶-3、半胱天冬酶-6

和半胱天冬酶-9 的裂解,提示红景天苷可通过激活 PI3K/Akt/GSK-3 β 信号通路抑制细胞凋亡,以延缓帕金森病的病理进程。

1.3 激活磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B (PI3K/PKB) 信号通路

PI3K/PKB 参与神经元的生长和发育、凋亡,能促使 Akt、GSK-3 β 蛋白的活化,发挥抗凋亡作用,减轻神经元损伤^[11]。1 项红景天苷用于 MPTP 建立的帕金森病小鼠模型的实验中,50 mg/kg 红景天苷能提高脑纹状体中 p-GSK-3 β 、p-Akt 的水平,提高 Bcl-2/Bax 值,降低 Caspase-3 蛋白的表达,结果提示红景天苷可通过激活 PI3K/PKB 信号通路抑制细胞凋亡^[12]。

1.4 调节沉默信息调节因子 1 (SIRT1)/丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK) 信号通路

SIRT1 与应激反应信号通路、细胞凋亡和神经退行性疾病有关,MAPK 信号通路激活能促进帕金森病神经元凋亡,激活 SIRT1 途径可抑制 MAPK 信号通路的激活^[13]。Wang 等^[14]将红景天苷用于 MPTP 诱导 SH-SY5Y 神经母细胞的体外实验发现,30 μ mol/L 红景天苷能降低 MPTP 对 SH-SY5Y 的细胞毒性,增强细胞活力,抑制细胞凋亡,有助于提高细胞中 SIRT1 基因的表达和活性,通过抑制线粒体凋亡发挥神经保护作用,结果进一步证实,红景天苷可通过调节 SIRT1/MAPK 信号通路发挥抗细胞凋亡作用。

1.5 调节肌细胞增强因子 (MEF2D)-NADH 脱氢酶 6 (ND6) 通路

线粒体 MEF2D 可直接结合线粒体基因 ND6 编码区内的 MEF2 位点,并调控其转录,调节线粒体复合体 I 活性和整体线粒体功能,可作为治疗帕金森病发病的潜在靶点^[15]。Li 等^[16]将红景天苷用于 MPTP/MPP 诱导的帕金森病小鼠模型,结果发现,30、45 mg/kg 红景天苷能显著降低线粒体凋亡,减轻线粒体损伤,提高 MEF2D、ND6 的蛋白质和基因的表达,恢复线粒体的数量,显著纠正小鼠的行为障碍,结果红景天苷可通过调节 MEF2D-ND6 通路减轻线粒体凋亡,以保护多巴胺能神经元。

2 增强细胞自噬

2.1 清除 α -syn 以增强细胞自噬

α -syn 参与调节细胞动力学、突触囊泡的运输和神经递质的释放,可通过抑制蛋白酶体活性,导致 DA 神经元的变性和死亡^[17]。泛素-蛋白酶体系

统 (UPS) 是一种高度选择性和严格调控的途径, 用于降解非功能性有毒的可溶性蛋白质, 激活 UPS 能促进 α -syn 的清除^[18]。Li 等^[19]使用红景天苷干预 SH-SY5Y 细胞的体外实验发现, 10、20、40 $\mu\text{mol/L}$ 红景天苷能呈剂量相关性降低 6-OHDA 诱导的细胞毒性, 显著降低 pSer5- α -syn 的水平, 提高细胞中游离泛素、PARKIN 和泛素 C 末端水解酶 L1 (UCH-L1) 的水平, 促进 WT/A30P- α -syn 诱导的 20S 蛋白酶体活性, 增加细胞活力, 降低 pSer129- α -syn 水平以维持 UPS 的正常功能, 提示红景天苷可通过恢复 20S 蛋白酶体活性以恢复 α -syn 的清除能力, 发挥良好的神经保护作用。

α -syn 异常聚集是是导致帕金森病多巴胺能丢失和功能障碍的重要原因之一, 具有较强的神经毒性, 能通过降低 DA 神经元的清除率抑制 DA 神经元的自噬功能, 导致神经元死亡^[20]。Chen 等^[21]将红景天苷用于 α -syn 转染的帕金森病神经元细胞, 10、20 $\mu\text{mol/L}$ 红景天苷能呈时间相关性降低 α -syn 的募集和细胞凋亡, 以相关性增加 LC3 I、LC3 II 的水平, 增强神经元细胞的自噬功能, 促进细胞中 PI3K、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 的表达, 抑制 mTOR/p70S6K 信号通路。结果表明, 红景天苷可通过抑制 mTOR/p70S6K 的激活增强细胞自噬功能, 以阻止 α -syn 募集产生的细胞毒性。

2.2 激活假定激酶 1 (PINK1) /E3 泛素连接酶 (parkin) 信号通路

线粒体自噬途径是清除异常蛋白和修复的重要途径, 炎症反应、氧化应激反应等因素可造成线粒体膜收缩, 膜电位出现去极化, 促使活化的 PINK1 蛋白向膜外转移, 导致膜外聚集大量 parkin, 进一步加快损伤线粒体的清除^[22]。PINK1/parkin 介导的线粒体自噬在 MPTP 诱导的神经保护发挥关键作用, 靶向线粒体自噬可能赋予线粒体稳态和神经元存活的作用^[23]。王松海等^[24]使用红景天苷干预 MPTP 诱导的帕金森病小鼠的实验中, 50 mg/kg 红景天苷能缩短小鼠的爬杆时间和转头时间, 恢复黑质区 TH 细胞的数量, 提高 parkin、PINK1 蛋白的表达, 降低 Beclin1、LC-3 β 蛋白的表达, 结果证实, 红景天苷可通过增强线粒体自噬通路对多巴胺能神经元发挥保护作用。Li 等^[25]将红景天苷用于脑细胞 MN9D 的实验发现, 10、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 红景天苷能呈时间相关性和浓度相关性提高线粒体自噬水平, 显著缓解 MPTP 诱导的行为障碍, 提

高脑组织中 TH、DAT 的水平, 减轻多巴胺神经元的水平, 提高 LC3 II/I 的水平, 降低 p62 的表达, 明显提高线粒体自噬。结果表明, 红景天苷通过激活 PINK1/parkin 通路增强线粒体自噬, 发挥对帕金森病神经保护作用。

3 降低氧化应激反应

3.1 调节 ROS/NO 相关通路

帕金森病与氧化应激、ROS 的过量产生有关, 过度的氧化应激反应可导致多巴胺能神经元的死亡和凋亡^[26]。ROS 和 NO 的过表达可损伤线粒体复合体 I 活性, 促进帕金森病病情的发生、发展, 维持适当的细胞内 ROS、NO 水平对于维持氧化还原平衡和细胞增殖至关重要^[27]。Zhou 等^[28]将红景天苷用于 MPP 诱导的帕金森病 PC12 细胞模型的实验发现, 10、20、40、80 $\mu\text{mol/L}$ 红景天苷能呈剂量相关性提高 PC12 细胞中 GSH 的水平, 降低 ROS、丙二醛 (MDA)、IL-1 β 、TNF- α 的水平, 显著降低 PC12 细胞的凋亡率, 降低凋亡相关蛋白 Caspase-9、Caspase-3、Bax 的水平, 结果提示, 红景天苷可通过抑制抗氧化应激反应对帕金森病发挥神经保护作用。Wang 等^[29]将红景天苷用于 MPTP/MPP 诱导帕金森病 PC12 细胞的实验中, 10、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 红景天苷可显著提高 PC12 细胞的活力, 减轻细胞凋亡程度, 提高细胞色素 C (Cyt-c)、半胱氨酸蛋白酶激活剂 (Smac)、Bcl-2/Bax 的水平, 降低 Caspase-3、Caspase-6、Caspase-9 的水平, 还能改善小鼠的行为障碍, 呈剂量相关性降低 ROS/NO、 α -syn 的水平, 提示红景天苷通过调节 ROS/NO 相关通路减轻氧化应激反应, 发挥神经保护作用。

3.2 激活 Wnt/ β -连环蛋白 (β -catenin) 信号通路

Wnt/ β -catenin 信号级联是神经保护和自我修复的共同途径, 能调节机体氧化样机稳态, 显著减轻神经功能损伤^[30]。Wu 等^[31]运用红景天苷治疗 6-OHDA 建立的帕金森病大鼠的实验发现, 30 mg/kg 红景天苷能缩短逃避潜伏期, 增强大鼠的空间学习和记忆能力, 可通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路增强大鼠的抗氧化应激作用, 可提高超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的表达, 降低 MDA 的水平, 结果证实, 红景天苷通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路减轻氧化应激损伤有关。

3.3 抑制肾素-血管紧张素系统轴

肾素-血管紧张素系统轴能激活 NADPH 氧化酶, 促进 ROS 的分泌, 加重神经症状的氧化应激损

伤,参与帕金森病的发生、发展^[32]。胡婷婷等^[33]使用红景天苷治疗 MPTP 诱导的帕金森病小鼠的实验发现,50 mg/kg 红景天苷能减轻小鼠的行为异常表现,降低小鼠运动平衡协调能力,显著降低 NOX2 阳性细胞数量,降低脑组织中 NOX2、ATI 蛋白的表达水平,阻止 ROS 的产生,表明红景天苷可通过抑制肾素-血管紧张素系统轴阻止 ROS 分泌,降低氧化应激反应,以保护多巴胺能神经元。

4 降低炎症反应

4.1 抑制 TNF- α 的分泌

TNF- α 可介导炎症反应的发生,加重多巴胺能神经元的变性和丢失,参与帕金森病脑内黑质区的炎症反应进程^[34]。杜欣帅等^[35]通过红景天苷治疗 MPTP 建立的帕金森病小鼠,结果显示,50 mg/kg 红景天苷能显著减轻小鼠动作迟缓、活动减少、步态蹒跚的症状,显著降低黑质区 TNF- α 免疫阳性细胞数量,提高 TH 阳性神经元的数量,免疫印迹检测结果也发现上述 TH、TNF- α 相同的变化,结果表明,红景天苷具有抗炎活性,以保护多巴胺能神经元。

4.2 调节 Rho/Rho 相关激酶 (ROCK) II 通路

RhoA 参与细胞的增殖、基因复制、运动黏附等多种进程,能够促进 ROCK II 活化,进而促使小胶质细胞向炎症部位转移,介导多种炎症因子的释放,导致多巴胺能神经元损伤,加快帕金森病疾病进展^[36]。周瑞等^[37]使用百草枯建立帕金森病小鼠,经 10、20 mg/kg 红景天苷治疗后,小鼠纹状体中 DOPAC、DA 水平显著提高,运动协调能力和旋转数量得到显著改善,脑组织中 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 、NK- κ B、ROCK II、RhoA 显著降低,结果表明红景天苷可通过调节 Rho/ROCK II 通路抑制 NK- κ B 的激活以减轻神经炎症反应。

5 促进 GDNF 的表达

GDNF 可促进多巴胺能神经纤维的生长,阻止神经元死亡,促进神经功能恢复,参与帕金森病病理进展^[38]。张宇红等^[39]运用红景天苷治疗 MPTP 诱导的帕金森病小鼠,结果显示,3、50、150 mg/kg 红景天苷能显著提高黑质 TH 阳性细胞的数量和突触长度,提高纹状体中 GDNF、TH、GFAP 的蛋白表达率,提示红景天苷可通过促进 GDNF 的表达发挥神经保护作用。

6 提高多巴胺转运蛋白的表达

多巴胺转运蛋白是将突触间隙的多巴胺主动

转运再摄取至突触前的关键因子,是维持突触前神经末梢功能的重要保障^[40]。李雪芬等^[41]运用红景天苷治疗 MPTP 建立的帕金森病小鼠,15、50 mg/kg 红景天苷能减轻小鼠肢体僵硬、反应迟缓、步态不稳等症状,提高游泳时间和行为协调能力,显著提高黑质内的多巴胺转运蛋白阳性细胞数量,提示红景天苷有助于提高多巴胺转运蛋白的水平发挥神经保护作用。

7 结语

红景天苷可通过抑制细胞凋亡、增强细胞自噬、降低氧化应激反应、降低炎症反应,促进 GDNF、多巴胺转运蛋白的表达等多途径多靶点防治帕金森病,对神经功能具有一定保护作用,有望成为治疗帕金森病的新型药物。目前红景天苷治疗帕金森病的研究以基础研究为主,如果进行人体相关试验,红景天苷在人体的作用机制及毒效关系仍需进一步确认。目前红景天苷防治帕金森病的研究局限性较大,大多数研究仅能作为低至中等水平的证据,需要多中心、多样本、随机对照的临床试验研究来提供更强有力的结论。总体而言,红景天苷防治帕金森病具有较好的临床使用前景,值得广大学者进一步探究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Leta V, Urso D, Batzu L, et al. Viruses, parkinsonism and Parkinson's disease: The past, present and future [J]. *J Neural Transm* (Vienna), 2022, 129(9): 1119-1132.
- [2] Hayes M T. Parkinson's disease and Parkinsonism [J]. *Am J Med*, 2019, 132(7): 802-807.
- [3] Zhang X, Xie L, Long J, et al. Salidroside: A review of its recent advances in synthetic pathways and pharmacological properties [J]. *Chem Biol Interact*, 2021, 339: 109268.
- [4] Sun A Q, Ju X L. Advances in research on anticancer properties of salidroside [J]. *Chin J Integr Med*, 2021, 27(2): 153-160.
- [5] Li X, Ye X, Li X, et al. Salidroside protects against MPP⁺-induced apoptosis in PC12 cells by inhibiting the NO pathway [J]. *Brain Res*, 2011, 1382: 9-18.
- [6] Wang S, Yuan Y H, Chen N H, et al. The mechanisms of NLRP3 inflammasome/pyroptosis activation and their role in Parkinson's disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 67: 458-464.
- [7] Zhang X, Zhang Y, Li R, et al. Salidroside ameliorates Parkinson's disease by inhibiting NLRP3-dependent pyroptosis [J]. *Aging* (Albany NY), 2020, 12(10): 9405.

- [8] 陈钧, 韩明伟, 付屹瞻, 等. 红景天苷对帕金森病轻度认知功能损害改善作用的研究 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(6): 2455-2459.
- [9] Long H Z, Cheng Y, Zhou Z W, *et al.* PI3K/AKT signal pathway: A target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 648636.
- [10] Zhang W, He H, Song H, *et al.* Neuroprotective effects of salidroside in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: Involvement of the PI3K/Akt/GSK3 β pathway [J]. *Parkinson's Dis*, 2016, 20(16): 1731-1736.
- [11] Fischer R, Maier O, Siegemund M, *et al.* A TNF receptor 2 selective agonist rescues human neurons from oxidative stress-induced cell death [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27621.
- [12] 张宇红, 叶民, 汪锡金, 等. 红景天苷对帕金森病模型小鼠 PI3K/蛋白激酶 B 信号转导途径的影响 [J]. 临床神经病学杂志, 2008, 21(2): 133-135.
- [13] Manjula R, Anuja K, Alcaín F J. SIRT1 and SIRT2 activity control in neurodegenerative diseases [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 11: 585821.
- [14] Wang C Y, Sun Z N, Wang M X, *et al.* SIRT1 mediates salidroside - elicited protective effects against MPP⁺ - induced apoptosis and oxidative stress in SH - SY5Y cells: involvement in suppressing MAPK pathways [J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(1): 84-94.
- [15] Gao L, She H, Li W, *et al.* Oxidation of survival factor MEF2D in neuronal death and Parkinson's disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(18): 2936-2948.
- [16] Li T, Zhang W, Kang X G, *et al.* Salidroside protects dopaminergic neurons by regulating the mitochondrial MEF2D - ND6 pathway in the MPTP/MPP⁺ - induced model of Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2020, 153(2): 276-289.
- [17] Mehra S, Sahay S, Maji S K. α -Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis [J]. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom*, 2019, 1867(10): 890-908.
- [18] Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, *et al.* Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders [J]. *Prog Neurobiol*, 2014, 112: 24-49.
- [19] Li T, Feng Y, Yang R X, *et al.* Salidroside promotes the pathological α -synuclein clearance through ubiquitin-proteasome system in SH-SY5Y cells [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 377.
- [20] Du X Y, Xie X X, Liu R T. The role of α -synuclein oligomers in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8645.
- [21] Chen S S, Cai F, Wang J R, *et al.* Salidroside protects SH-SY5Y from pathogenic α -synuclein by promoting cell autophagy via mediation of mTOR/p70S6K signaling [J]. *Mol Med Rep*, 2019, 20(1): 529-538.
- [22] Pickrell A M, Youle R J. The roles of PINK1, parkin, and mitochondrial fidelity in Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2015, 85(2): 257-273.
- [23] Tanaka K. The PINK1-Parkin axis: An overview [J]. *Neurosci Res*, 2020, 159: 9-15.
- [24] 王松海, 许鹏, 康超, 等. 红景天苷对 MPTP-帕金森病小鼠模型自噬通路影响的实验研究 [J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(10): 1215-1218.
- [25] Li R R, Chen J Z. Salidroside protects dopaminergic neurons by enhancing PINK1/Parkin-mediated mitophagy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 10: 9341018.
- [26] Hemmati-Dinarvand M, Saedi S, Valilo M, *et al.* Oxidative stress and Parkinson's disease: Conflict of oxidant-antioxidant systems [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 709: 134296.
- [27] Yang L, Mao K, Yu H, *et al.* Neuroinflammatory responses and Parkinson' disease: Pathogenic mechanisms and therapeutic targets [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2020, 15(4): 830-837.
- [28] Zhou F, Ju J, Fang Y J, *et al.* Salidroside protected against MPP⁺ - induced Parkinson's disease in PC12 cells by inhibiting inflammation, oxidative stress and cell apoptosis [J]. *Biotech App Biochem*, 2019, 66(2): 247-253.
- [29] Wang S H, He H, Chen L, *et al.* Protective effects of salidroside in the MPTP/MPP⁺-induced model of Parkinson's disease through ROS-NO-related mitochondrion pathway [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 51: 718-728.
- [30] Gao J, Liao Y, Qiu M, *et al.* Wnt/ β -Catenin signaling in neural stem cell homeostasis and neurological diseases [J]. *Neuroscientist*, 2021, 27(1): 58-72.
- [31] Wu D M, Han X R, Wen X, *et al.* Salidroside protection against oxidative stress injury through the wnt/ β -catenin signaling pathway in rats with Parkinson's disease [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 46(5): 1793-1806.
- [32] Gironacci M M, Vicario A, Cerezo G, *et al.* The depressor axis of the renin-angiotensin system and brain disorders: A translational approach [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(10): 1021-1038.
- [33] 胡婷婷, 王新, 刘昊, 等. 红景天苷通过抑制 RAS 轴减轻 MPTP 所致帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元的丢失 [J]. 神经解剖学杂志, 2018, 34(5): 597-602.
- [34] Sun M F, Zhu Y L, Zhou Z L, *et al.* Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- α signaling pathway [J]. *Brain Behav*

- Immun*, 2018, 70: 48-60.
- [35] 杜欣帅, 张作风, 魏子峰, 等. 红景天甙通过抑制肿瘤坏死因子- α 表达对帕金森模型小鼠多巴胺能神经元的保护作用 [J]. 解剖学杂志, 2012, 35(3): 332-335.
- [36] Schmidt S I, Blaabjerg M, Freude K, *et al.* RhoA signaling in neurodegenerative diseases [J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1520.
- [37] 周瑞, 罗芬, 刘静妍, 等. 红景天苷对小鼠帕金森模型的保护作用及机制 [J]. 药学与临床研究, 2017, 25(3): 179-182.
- [38] Lindholm P, Saarma M. Cerebral dopamine neurotrophic factor protects and repairs dopamine neurons by novel mechanism [J]. *Mol Psychiatry*, 2022, 27(3): 1310-1321.
- [39] 张宇红, 陈生弟, 李江林, 等. 红景天甙促进帕金森病模型小鼠表达内源性胶质细胞源性神经营养因子蛋白保护多巴胺能神经元 [J]. 中华神经科杂志, 2006, 39(8): 540-543.
- [40] Ba F, Martin W R. Dopamine transporter imaging as a diagnostic tool for parkinsonism and related disorders in clinical practice [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(2): 87-94.
- [41] 李雪芬, 何虹, 王松海, 等. 红景天苷对 MPTP 诱导的帕金森病小鼠黑质多巴胺转运蛋白的影响 [J]. 神经解剖学杂志, 2013, 29(2): 149-153.

[责任编辑 解学星]