

## 【 实验研究 】

## 基于铁自噬探究刺五加-百合干预帕金森病抑郁的分子机制

郑 淇, 徐晓敏, 王思萌, 高 澳, 邓戈宇, 刘树民\*

黑龙江中医药大学 中医药研究院, 黑龙江 哈尔滨 150040

**摘要:** 目的 通过整合转录组学数据与机器学习算法预测帕金森病抑郁 (dPD) 铁自噬的分子机制, 并采用网络药理学与动物实验进一步揭示刺五加-百合 (AS-LB) 通过调控铁自噬干预 dPD 的分子机制。方法 基于基因表达综合数据库 (GEO) 中帕金森病数据集, 整合 Genecards 中抑郁及铁自噬基因集取交集, 获得 dPD 铁自噬核心靶基因, 并对核心基因进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析。基于中药系统药理学平台数据库 (TCMSP) 收集 AS-LB 的化学成分, 并整合本课题组前期采用 UPLC-Q-TOF-MS 分析鉴定的 AS-LB 成分, 确定 AS-LB 的活性成分; 基于核心靶基因, 筛选 AS-LB 调控 dPD 铁自噬的活性成分。将 60 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为 6 组 ( $n=10$ ): 对照组、模型组、普拉克索 (阳性药,  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 组、AS-LB (刺五加与百合质量比 4:1) 组、AS-LB (2:1) 组、AS-LB (1:1) 组, AS-LB 剂量为  $5.07 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 除对照组外, 采用 ip  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶 (MPTP) 结合慢性不可预知应激 (CUMS) 构建 dPD 模型小鼠, 造模完成后连续给药 4 周; 进行爬杆、旷场、蔗糖水偏好行为学实验; 采用苏木精-伊红 (HE) 染色观察小鼠脑组织黑质、海马区域病理学变化; ELISA 法检测脑组织中多巴胺 (DA)、5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 (IL)-6、IL-1 $\beta$  含量; Western blotting 法检测脑组织铁自噬相关蛋白核受体共激活因子 4 (NCOA4)、苄氯素 1 (BECN1)、醛脱氢酶 1 家族成员 A1 (ALDH1A1)、自噬相关基因 7 (ATG7)、 $\alpha$ -突触核蛋白 (SNCA)、铁蛋白轻链 (FTL)、多聚嘧啶区结合蛋白 1 (PTBP1) 的表达。结果 筛选出 1 908 个帕金森病差异表达基因 (DEGs)、17 107 个抑郁相关基因、42 个铁自噬基因, 三者取交集获得 dPD 铁自噬相关的 7 个核心靶基因 (NCOA4、ATG7、BECN1、FTL、PTBP1、SNCA、ALDH1A1), 富集分析结果显示, 这些核心靶基因主要定位于自噬体、自噬溶酶体等细胞组分, 参与铁离子的反应等生物过程, 影响亚铁离子结合、Atg12 的激活酶活性等分子功能, 进而调控铁死亡、自噬、凋亡、神经退行性疾病等通路。网络药理学结果进一步显示, AS-LB 可调控 dPD 铁自噬途径的活性成分为刺五加苷 B、王百合苷 B。动物实验结果表明, 与模型组比较, AS-LB 可通过减缓 dPD 小鼠黑质、海马区域神经元损伤, 显著缩短小鼠爬杆时间 ( $P<0.01$ ), 显著延长旷场总距离 ( $P<0.01$ ), 显著升高蔗糖水偏好率 ( $P<0.01$ ), 显著升高 DA、5-HT、NE 水平 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ), 显著降低炎症因子水平 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ), 显著回调铁自噬蛋白 NCOA4、ATG7、BECN1、FTL、PTBP1、SNCA、ALDH1A1 表达水平 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ), 其中以 AS-LB 2:1 组效果最优。结论 AS-LB 通过介导 NCOA4、ATG7、BECN1、FTL、PTBP1、SNCA、ALDH1A1 调控铁自噬途径干预 dPD 疾病进程, 刺五加苷 B、王百合苷 B 可能为其发挥效用的主要活性成分。

**关键词:** 刺五加-百合; 帕金森病; 抑郁症; 铁自噬; 机器学习; 网络药理学; 刺五加苷 B; 王百合苷 B

**中图分类号:** R285.5      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674 - 6376(2026)02 - 0413 - 13

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2026.02.004

## Exploring molecular mechanism of *Acanthopanax senticosus* and *Lilium brownii* intervention in depression in Parkinson's disease based on ferritinophagy

ZHENG Qi, XU Xiaomin, WANG Simeng, GAO Ao, DENG Geyu, LIU Shumin

Research Institute of Chinese Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

**Abstract: Objective** To explore the molecular mechanism of ferritinophagy in depression in Parkinson's disease (dPD) by integrating transcriptomic data with machine learning algorithms. Furthermore, it investigates the molecular mechanism by which the combination of *Acanthopanax senticosus*-*Lilium brownii* (AS-LB) regulates ferritinophagy to intervene in dPD through network pharmacology and

收稿日期: 2025-09-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82274125); 黑龙江省博士后基金面上项目 (LBH-Z25301)

作者简介: 郑 淇, 博士, 助理研究员, 从事中药药性理论及药物功效研究。E-mail:648905342@qq.com

\*通信作者: 刘树民, 男, 博士, 教授, 从事中药药性理论及药物功效研究。E-mail: keji-liu@163.com

animal experiments. **Methods** Based on the Parkinson's disease dataset in the Gene Expression Omnibus (GEO) database, the intersection of the depression and iron autophagy gene sets from Genecards was obtained to acquire the core target genes of dPD iron autophagy. Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses were conducted on the core genes. The active components of AS-LB were collected from the Traditional Chinese Medicine Systems Pharmacology Database (TCMSP), and combined with the components identified by UPLC-Q-TOF-MS in our previous study, to determine the active components of AS-LB. Based on the core target genes, the active components of AS-LB regulating dPD iron autophagy were screened. Sixty male C57BL/6 mice were randomly divided into six groups ( $n = 10$ ): The control group, the model group, the pramipexole (positive drug,  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) group, the AS-LB (*Acanthopanax senticosus* to *Lilium brownii* mass ratio 4 : 1) group, the AS-LB (2 : 1) group, and the AS-LB (1 : 1) group. The dose of AS-LB was  $5.07 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ . Except for the control group, the dPD model mice were constructed by intraperitoneal injection of  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  MPTP combined with chronic unpredictable stress (CUMS), and the mice were continuously treated for 4 weeks. Behavioral experiments such as pole climbing, open field, and sucrose preference were conducted. HE staining was used to observe the pathological changes in the substantia nigra and hippocampus regions of the mouse brain. The contents of dopamine (DA), 5-hydroxytryptamine (5-HT), norepinephrine (NE), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin (IL)-6, and IL-1 $\beta$  in the brain tissue were detected by ELISA. The expressions of iron autophagy-related proteins nuclear receptor coactivator 4 (NCOA4), beclin 1 (BECN1), aldehyde dehydrogenase 1 family member A1 (ALDH1A1), autophagy-related gene 7 (ATG7),  $\alpha$ -synuclein (SNCA), ferritin light chain (FTL), and polypyrimidine tract-binding protein 1 (PTBP1) in the brain tissue were detected by Western blotting. **Results** A total of 1 908 differentially expressed genes (DEGs) in Parkinson's disease, 17 107 depression-related genes, and 42 iron autophagy genes were screened. The intersection of the three sets yielded 7 core target genes (*NCOA4*, *ATG7*, *BECN1*, *FTL*, *PTBP1*, *SNCA*, *ALDH1A1*) related to dPD iron autophagy. Enrichment analysis showed that these core target genes were mainly located in cellular components such as autophagosomes and autolysosomes, participated in biological processes such as iron ion reactions, and affected molecular functions such as ferrous ion binding and Atg12 activating enzyme activity, thereby regulating pathways such as ferroptosis, autophagy, apoptosis, and neurodegenerative diseases. Network pharmacology results further indicated that the active components of AS-LB regulating the dPD iron autophagy pathway were acanthoside B and lirioside B. The animal experiment results showed that compared with the model group, AS-LB could alleviate the neuronal damage in the substantia nigra and hippocampus regions of dPD mice, significantly reduce the pole climbing time ( $P < 0.01$ ), significantly increase the total distance in the open field ( $P < 0.01$ ), significantly increase the sucrose preference rate ( $P < 0.01$ ), significantly increase the levels of DA, 5-HT, and NE ( $P < 0.05, 0.01$ ), significantly reduce the levels of inflammatory factors ( $P < 0.05, 0.01$ ), and significantly restore the expression levels of iron autophagy proteins NCOA4, ATG7, BECN1, FTL, PTBP1, SNCA, and ALDH1A1 ( $P < 0.05, 0.01$ ), with the AS-LB 2 : 1 group showing the best effect. **Conclusion** AS-LB regulates the ferritinophagy pathway through the mediation of NCOA4, ATG7, BECN1, FTL, PTBP1, SNCA, and ALDH1A1 to intervene in the progression of dPD. *Acanthopanax senticosus* saponin B and *Lily* glycoside B may be the main active components responsible for their therapeutic effects.

**Key words:** *Acanthopanax senticosus*-*Lilium brownie*; Parkinson's disease; depression; ferritinophagy; machine learning; network pharmacology; acanthoside B; lirioside B

帕金森病抑郁 (dPD) 是帕金森病 (PD) 最常见的非运动症状之一<sup>[1-2]</sup>, 据统计 PD 患者中抑郁发生率高达 40%~50%, 且长期抑郁可加重 PD 运动症状, 形成恶性循环, 严重影响患者生活质量, 增加家庭及社会负担<sup>[3]</sup>。以往的观点认为, PD 和抑郁的出现无明显的先后次序的定论, 发生于 PD 发病的各个阶段, 倾向于多因素作用的结果<sup>[4]</sup>。近年来研究表明<sup>[5-7]</sup>, 抑郁在 PD 前驱期间出现, 且抑郁的严重程度与 PD 运动症状密切相关, 影响运动症状, 加重疾病进程。由于抑郁症的临床症状与 PD 的临床症状重叠, 常误认为是 PD 的症状 (情绪平淡、无法工作、疲劳等), 这也使得在 PD 前驱期间无法

对其进行精准识别、诊断及干预。相关数据显示<sup>[8]</sup>, 在抑郁出现的 PD 患者中, 大约只有 26% 的患者得到治疗, 20%~60% 未被识别或治疗。目前, PD 中的抑郁症状的治疗药物主要包括 5-羟色胺 (5-HT)、去甲肾上腺素 (NE) 药物和多巴胺 (DA) 激动剂等, 虽显现出一定的疗效, 但存在个体差异和不良反应, 且作用机制仍局限于单一神经递质系统的调控<sup>[9]</sup>。值得注意的是, 中医药配伍凭借“多成分-多靶点”特性, 或可突破这一瓶颈。

在中医药理论中尚无与 dPD 相对应的病名, 根据其临床表现及病机, dPD 归属于中医颤证、郁证之合病, 肾精亏虚, 髓海不足, 筋脉失养, 发为颤;

肾水不升则心火独亢，心主神明，肾水不能滋养心火，使得心神失养，气机不通，情志不舒，日久而郁，故发为郁证，心火妄动又进一步耗伤肾阴。基于此，将 dPD 的病机归于“心肾不交”，病程为“因病致郁”。刺五加味辛、微苦，性温；归脾、肾、心经，具有补肝肾、强筋骨、益气健脾、补肾安神功效<sup>[10]</sup>。相关研究显示，刺五加提取物可通过激活核因子 E2 相关因子 2 (Nrf2) 信号轴调控谷胱甘肽过氧化物酶 4 (GPX4)、谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基 (GCLC) 和谷氨酸-半胱氨酸连接酶调节亚基 (GCLM) 蛋白表达，调控  $\alpha$ -突触核蛋白 ( $\alpha$ -syn) 造模小鼠脑组织中的谷氨酸等代谢途径进而治疗 PD<sup>[11]</sup>；百合味甘，性寒，归心、肺经，具有养阴润肺，清心安神功效<sup>[12]</sup>。与此同时，相关研究也表明，百合可通过增加抑郁小鼠脑内神经递质含量，进而发挥抗抑郁作用<sup>[13]</sup>。当二者配伍时，刺五加补肾气，有助于肾水上济于心；百合清心火，使得心火不妄动，从而更好地下交于肾。一补一泄，相互配合，使心肾之间的水火阴阳达到平衡，进而发挥心肾相济的作用，从而调节心肾阴阳平衡，改善患者神智状态，以此达到减轻 dPD 症状的效果。

铁自噬是一种由核受体共激活因子 4 (NCOA4) 介导的铁蛋白选择性自噬，其是指细胞通过自噬-溶酶体途径调节过量铁的过程<sup>[14-15]</sup>。这一过程在维持细胞铁稳态和减轻铁诱导毒性方面起着非常关键的作用。这一过程涉及铁蛋白的降解和铁通过溶酶体途径的再利用。研究证实<sup>[16]</sup>，铁蛋白自噬通量取决于 NCOA4 水平，而 NCOA4 受铁水平负向调节。当铁耗竭或饥饿时，铁蛋白自噬被激活，NCOA4 的 C 端结构域明确识别并结合铁蛋白重链 1 (FTH1)，导致溶酶体中的 FTH1 降解进而降解铁蛋白，完成体内的铁循环，释放大量的  $Fe^{2+}$ ，进一步导致 NCOA4 降解增加，并增加活性氧 (ROS)，从而导致铁死亡<sup>[17-18]</sup>。在神经元中，铁自噬有助于维持最佳铁水平，并防止可诱导氧化应激的有毒游离铁的积累。铁自噬的失调与包括 PD 在内的多种神经退行性疾病有关。在 PD 中，铁自噬受损导致铁在黑质和其他脑区积聚，加剧氧化损伤，加速神经退行性变<sup>[19]</sup>。铁水平调节不足可能引发神经炎症通路的激活，加重神经元损伤，引起运动和情绪障碍<sup>[20]</sup>。

本研究基于铁自噬在神经退行性疾病中的关键作用，整合高通量转录组测序数据与机器学习算法以及网络药理学技术与动物实验验证，系统解析刺

五加-百合 (AS-LB) 调控 dPD 中铁自噬的分子机制及潜在活性成分，对于早期干预 PD 患者抑郁症状，延缓疾病进程、改善预后具有重要意义和参考价值。

## 1 材料

### 1.1 实验动物

60 只 SPF 级别雄性 C57BL/6 小鼠，体质量 26~30 g，购自辽宁长生生物技术股份有限公司，实验动物生产许可证号 SYXK (黑) 2021-010，饲养于黑龙江中医药大学 SPF 级实验动物中心，温度 (22±2) °C、湿度 (50±10) %，12 h/12 h 光/暗周期，实验前适应性饲养 7 d，自由摄食和饮水。本研究通过黑龙江中医药大学动物实验伦理委员会批准，所有动物均符合国家规定的实验动物质量标准 (批准号 2025090494)。

### 1.2 实验药物

刺五加、百合均购自河北全泰药业有限公司，经黑龙江中医药大学药学院药用植物教研室南洋副教授鉴定，分别为五加科植物刺五加 *Acanthopanax senticosus* (Rupr. et Maxim.) Harms 的干燥根和根茎或茎，百合科植物百合 *Lilium brownii* F. E. Brown var. *viridulum* Baker 的干燥肉质鳞叶。称取质量比为 1:1、2:1 (临床用药比例)、4:1 的刺五加、百合干燥药材，混合均匀，加入 10 倍量水，浸泡 30 min，回流提取 3 次，每次 2 h，合并 3 次滤液。经 HPLC 检测，AS-LB (2:1) 中刺五加苷 B 质量分数为 0.715 mg·g<sup>-1</sup>，王百合苷 C 质量分数为 0.875 mg·g<sup>-1</sup>，王百合苷 A 质量分数为 1.046 mg·g<sup>-1</sup>，刺五加苷 E 质量分数为 3.073 mg·g<sup>-1</sup>，王百合苷 B 质量分数为 2.756 mg·g<sup>-1</sup>。

### 1.3 实验试剂

1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP, MCE 公司，货号 HY-15608)；盐酸普拉克索 (上海勃林格殷格翰药业有限公司，批号 402384A)；刺五加苷 B (批号 B21684)、刺五加苷 E (批号 A10181)、王百合苷 A (批号 B27791)、王百合苷 B (批号 B27371)、王百合苷 C (批号 B27372) 对照品，均购自上海源叶生物科技有限公司；DA 试剂盒 (南京建成生物工程研究所，货号 H170-1-2)；肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、5-HT、NE 试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司，批号分别为 SEKM-0034、SEKM-0007、SEKM-0002、SEKM-0016、SEKM-0019)；NCOA4 抗体 (美国赛默飞世尔科技公司，货号 PA5-

96398); 多聚嘧啶区结合蛋白 1 (PTBP1) 抗体 (货号 12582-1-AP)、 $\alpha$ -突触核蛋白 (SNCA) 抗体 (货号 10842-1-AP)、苄氯素 1 (BECN1) 抗体 (货号 11306-1-AP)、醛脱氢酶 1 家族成员 A1 (ALDH1A1) 抗体 (货号 15910-1-AP)、自噬相关基因 7 (ATG7) 抗体 (货号 10088-2-AP), 武汉三鹰生物技术有限公司; 铁蛋白轻链 (FTL) (美国 Affinity Biosciences 公司, 货号 DF6604); BCA 蛋白浓度测定试剂盒 (碧云天生物技术公司, 货号 P0010); 蛋白预染 Marker (美国赛默飞世尔科技公司, 货号 26616); 超灵敏化学发光试剂盒 (货号 SQ201)、10% PAGE 凝胶快速制备盒 (货号 PG113), 上海雅酶生物医药科技有限公司。

#### 1.4 实验仪器

M2000Pro 酶标仪 (美国赛默飞世尔科技公司); Eclipse Ci-L 正置白光拍照显微镜 (日本 Nikon 公司); BT-230 组织摊片烤片机 (湖北博大电子科技有限公司); R155NP-Q2 石蜡切片机 (英国 taiva 公司); 5300 化学发光成像仪 (上海勤翔科学仪器公司); 165-3301 电泳仪及附件 (美国 BIO-RAD 公司)。

### 2 方法

#### 2.1 数据采集

从基因综合表达数据库 (GEO, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>) 共获得 3 个原始数据集 (GSE20292、GSE20168 和 GSE44593), 数据集 GSE20292 及 GSE20168 均来自纽约州立大学上州医科大学神经科学和生理学部门, 并均基于 GPL96 平台 hgu133a 表达珠芯片的帕金森数据集, GSE20292 数据集来自脑部组织全黑质中, 包括 11 个患者样本和 18 个对照样本; GSE20168 数据集来自脑部组织前额叶区, 包括 14 个患者样本和 15 个对照样本。GSE20292 数据集为训练集, GSE20168 和 GSE44593 数据集作为验证。GSE44593 是基于 GPL570 平台的抑郁症数据集, 包括 14 个患者样本和 14 个对照样本。随后, 进行数据集中的探针注释, 并根据平台注释文件转换为标准基因名。从 Genecards 数据库 (<http://www.genecards.org/>) 中使用关键字 “depression” 进行搜索, 检索到 17 107 个抑郁症基因; 使用关键字 “ferroptosis” 进行搜索, 检索到 42 个铁自噬基因。

#### 2.2 筛选差异表达基因及核心靶基因的获取

采用 R 软件 (版本 4.4.3) 中 “limma” 包 (版

本 3.6.2.2) 对训练集 (GSE20292) 进行系统化处理及差异分析。首先, 通过分位数进行归一化处理消除平台间技术差异, 随后对原始表达值进行对数转换以满足线性模型假设。基于线性模型拟合 (lmFit) 和经验贝叶斯方差调整 (eBayes) 方法筛选差异表达基因 (DEGs), 设定显著差异阈值为  $P < 0.05$ 。进一步运用 “VennDiagram” 包 (版本 1.7.3) 对 DEGs 与抑郁症基因及铁自噬基因进行交集分析, 获得的核心靶基因运用 “corrplot” 包 (版本 0.95) 对其表达水平之间的相关性进行可视化, 并将其纳入后续功能解析及机器学习建模。

#### 2.3 核心靶基因的功能注释

为探索核心靶基因在 PD 中的分子调控网络, 基于 R 语言 “clusterProfiler” (版本 4.14.6) 及 “enrichplot” (版本 1.26.6) 软件包, 对目标基因进行基因本体 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 富集分析, 以  $P < 0.05$  作为筛选条件。将 KEGG 通路富集条目均可视化, GO 分析则分别提取生物过程 (BP)、细胞组分 (CC) 和分子功能 (MF) 的前 10 条核心条目。并利用 “circlize” (版本 0.4.16) 及 “ggpolt2” (版本 3.5.1) 包进行可视化处理, 构建弦图以及绘制桑基气泡图。

#### 2.4 AS-LB 活性成分及靶点蛋白获取

基于中药系统药理学平台数据库 (TCMSP, <http://www.tcmsp.com>) 收集 AS-LB 的化学成分, 并整合本课题组前期采用 UPLC-Q-TOF-MS 分析鉴定的 AS-LB 成分 (另行发表), 设置口服生物利用度 (OB)  $\geq 30\%$ 、类药性 (DL)  $\geq 0.18$ 。随后在 PubChem 数据库中搜索这些化合物, 选择化合物的 Canonical SMILES 构型, 在 SwissADME 数据库中进行化合物的身份识别, 根据 LiPinski 五规则 (类药五原则): 相对分子质量  $\leq 500$ 、氢键供体数 (HBD)  $\leq 5$ 、氢键受体数 (HBA)  $\leq 10$ 、脂水分配系数 (AlogP)  $\leq 5$ 、可旋转键数 (RBN)  $\leq 10$ , 满足上述五原则中的 3 个并且胃肠道吸收 (horiGI absorption) 显示为 High 的化合物, 确定为药物的活性成分<sup>[18-20]</sup>。然后将筛选得到的活性成分用 Swiss Target Prediction (<http://swisstargetprediction.ch/>) 获得活性成分对应的潜在作用靶点。最后运用 UniProt 数据库对靶点的基因名称和蛋白质 ID 进行标准化。

#### 2.5 AS-LB 调控 dPD 铁自噬的活性成分

将所获得的 AS-LB 的活性成分靶点与 dPD 铁

自噬的核心靶点取交集绘制 Venn 图；并将上述信息制成 Network 文件导入 Cytoscape 3.9.0 软件，构建可视化网络图，筛选 AS-LB 调控 dPD 铁自噬的活性成分。

## 2.6 分组造模及给药

将 60 只雄性 C57BL/6 小鼠随机分为 6 组 ( $n=10$ )：对照组、模型组、普拉克索(阳性药,  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )组、AS-LB (4 : 1) 组、AS-LB (2 : 1) 组、AS-LB (1 : 1) 组，AS-LB 剂量为  $5.07 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (设置依据：根据《中国药典》推荐最大剂量：刺五加 27 g，百合 12 g，总量为 39 g，换算到小鼠为  $5.07 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。除对照组外，其余各组小鼠 ip  $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  MPTP，连续 7 d；与此同时，给予各组小鼠慢性不可预知应激(CUMS)刺激，连续 8 周，具体操作同文献报道<sup>[21]</sup>。造模结束后给予不同比例的 AS-LB 以及阳性药干预，连续 4 周。给药结束后进行行为学检测，行为学检测结束后取脑。

## 2.7 行为学检测

**2.7.1 爬杆实验** 选择 1 根长 100 cm、粗 1.5 cm 的木杆，整体缠绕爬杆胶布，防止小鼠在爬杆过程中打滑。抱杆的小鼠将其头部向下置于杆顶，让其自然爬下，由 2 个后肢站在杆顶到 2 个前肢接触杆底平台，小鼠爬杆时间为这个过程所需的总时间，以秒表记录爬杆时间；每只小鼠测 6 次，取平均值。

**2.7.2 眩场实验** 实验在安静的环境下进行，先让小鼠在实验室适应至少 10 min，将小鼠放入眩场反应箱内底面正中心，并进行摄像和计时。观察并记录每只大鼠在 5 min 内的所有活动距离。

**2.7.3 蔗糖水偏好实验** 将小鼠单笼饲养，在第 1 个 24 h，所有小鼠都被给予 2 瓶浓度为 1% 的蔗糖溶液；然后，给予 1 瓶纯水和 1 瓶浓度为 1% 的蔗糖溶液 24 h，在第 12 小时，改变蔗糖水溶液和纯水瓶的位置；然后剥夺所有小鼠饮水 24 h，在每笼放入 1 瓶浓度为 1% 的蔗糖水溶液和 1 瓶纯水，12 h 取走两瓶并称质量，记录蔗糖水消耗、纯水消耗，计算蔗糖水偏好指数。

蔗糖水偏好指数 = 蔗糖水消耗量 / (蔗糖水消耗量 + 纯水消耗量)

## 2.8 苏木精-伊红(HE)染色

用 4% 的多聚甲醛溶液对小鼠脑组织进行固定，石蜡包埋，切片 (5 μm)，经 HE 染色，中性树胶封片，正置显微镜下观察小鼠脑组织黑质、海马区域病理学变化。

## 2.9 神经递质检测

精密称定脑组织，加入 9 倍量体积冷冻的甲醇研磨，涡旋混匀 3 min，4 °C、12 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min，离心半径 10 cm，离心 2 次，取上清液采用 ELISA 法检测小鼠脑组织中 DA、5-HT、NE 含量。

## 2.10 炎症因子检测

精密称定脑组织，加入 9 倍量体积冷冻的甲醇研磨，涡旋混匀 3 min，4 °C、12 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 15 min，离心半径 10 cm，离心 2 次，取上清液采用 ELISA 法检测小鼠脑组织中 TNF-α、IL-6、IL-1β 水平。

## 2.11 Western blotting 检测脑组织中铁自噬蛋白水平

将预冷的裂解液加入脑组织中，裂解后 4 °C、12 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 20 min。使用 BCA 试剂盒检测样品的蛋白质浓度，确定蛋白上样量，采用 10%~12% SDS-PAGE 凝胶分离蛋白，电泳结束后，转移到 PVDF 膜上。用 5% 脱脂奶粉室温振荡封闭 1 h，用 TBST 将膜上残留奶粉洗净。接着与以下一抗一起孵育过夜：NCOA4、BECN1、ALDH1A1、ATG7、SNCA、FTL、PTBP1。与辣根过氧化物酶(HRP)标记的二抗室温下孵育 60 min 后，用 TBST 洗膜 3 次，每次 5 min。滴加混合好的 ECL 发光液，与化学发光仪成像系统中曝光成像。用 Image J 软件分析条带灰度值。

## 2.12 统计学分析

数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示，结果分析采用 GraphPad Prism 9.0 软件 (GraphPad Software Inc., USA) 或 SPSS 23.0 (Chicago, USA) 进行。统计分析包括单因素方差分析 (One-way ANOVA)、用于事后分析的 Tukey 多重比较检验分析以及 Student *t* 检验。

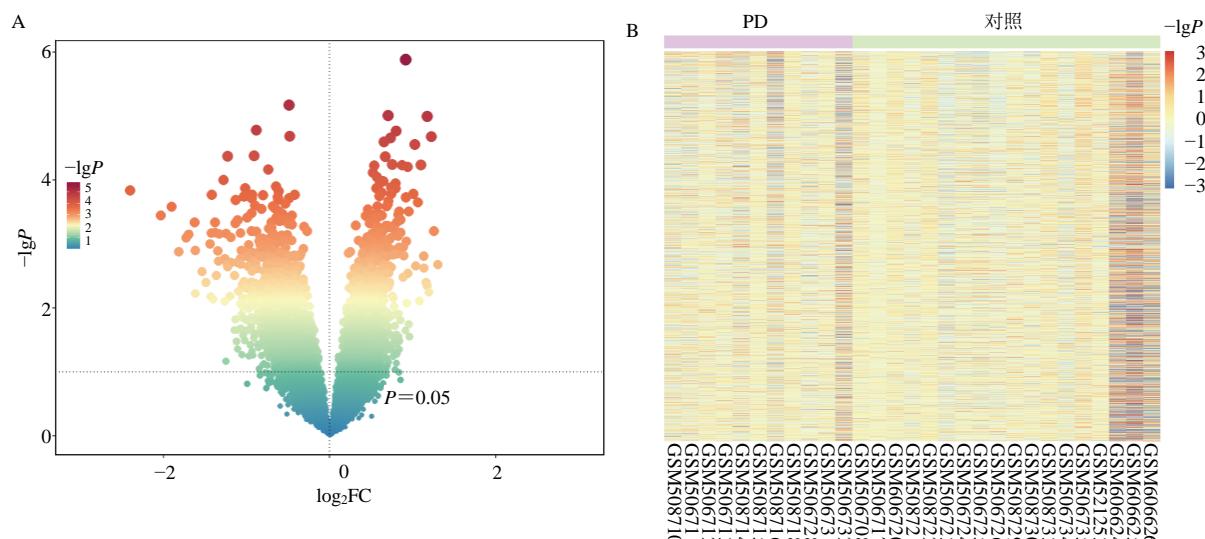
## 3 结果

### 3.1 DEGs 的获取

运用 R 软件 (版本 4.4.3) 进行差异分析，其中 PD 患者中有 928 个基因上调，980 个基因下调，有 10 736 个基因在 PD 患者和对照样本间不发生变化。差异分析共获得 1 908 个 DEGs，并对其进行火山图 (图 1-A) 和热图 (图 1-B)。

### 3.2 dPD 铁自噬核心靶基因的获取

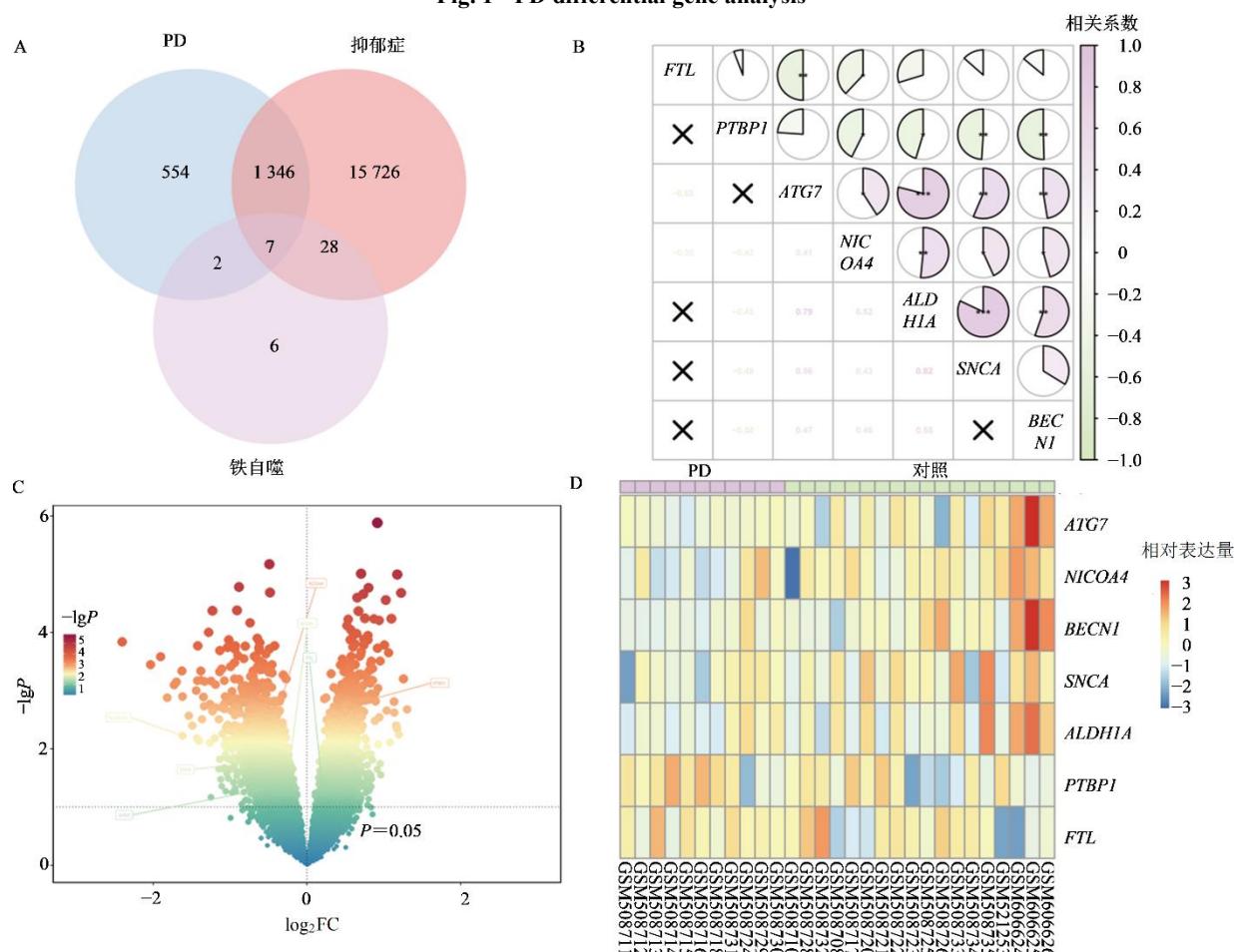
将 1 909 个 DEGs 与 17 107 个抑郁症基因及 43 个铁自噬基因进行交集分析得到 7 个核心靶基因 (图 2-A)，分别为 NCOA4、ATG7、BECN1、FTL、PTBP1、SNCA、ALDH1A1。随后，进行相关性分析，



A-DEGs 火山图; B-DEGs 热图。  
A-DEGs volcano plot; B-DEGs heatmap.

图 1 PD 差异基因分析

Fig. 1 PD differential gene analysis



A-Venn 图; B-7 个核心靶基因相关性热图; C-火山图; D-核心靶基因热图。  
A-Venn diagram; B-correlation heatmap of seven core target genes; C-volcano plot; D-heatmap of core target genes.

图 2 核心靶基因可视化

Fig. 2 Visualization of core target genes

运用“corrplot”包（版本 0.95）对 7 个核心靶基因表达水平之间的相关性进行可视化，结果见图 2-B，其中表现出正相关性的 5 对基因分别为 *ALDH1A1* 和 *SNCA*[相关系数 ( $r$ ) = 0.82]、*ALDH1A1* 和 *ATG7* ( $r$  = 0.79)、*ATG7* 和 *SNCA* ( $r$  = 0.56)、*ALDH1A1* 和 *BECN1* ( $r$  = 0.55)、*NCOA4* 和 *ALDH1A1* ( $r$  = 0.52)。负相关性的 5 对基因分别为 *FTL* 和 *ATG7* ( $r$  = -0.50)、*PTBP1* 和 *BECN1* ( $r$  = -0.50)、*PTBP1* 和 *SNCA* ( $r$  = -0.49)、*PTBP1* 和 *ALDH1A1* ( $r$  = -0.45)、*PTBP1* 和 *NCOA4* ( $r$  = -0.43)。结果如图 2-C、D 所示，*NCOA4*、*BECN1*、*ALDH1A1*、*ATG7*、*SNCA* 在 PD 患者中下调，*FTL*、*PTBP1* 在 PD 患者中上调。

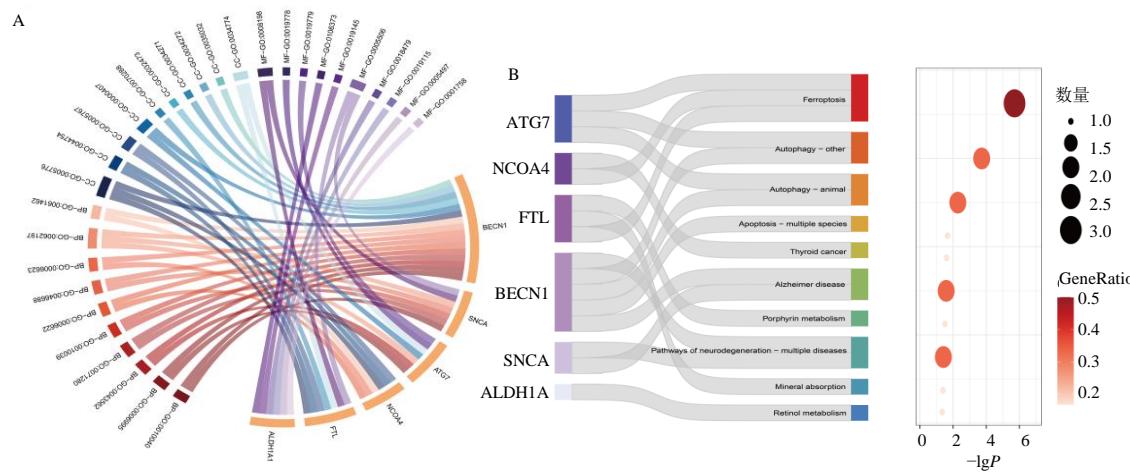
### 3.3 GO 和 KEGG 通路分析

为深入探讨 7 个 PD 核心靶基因的功能，对其进行 GO 和 KEGG 通路富集分析。GO 功能富集分

析结果见图 3-A，靶基因主要富集在铁 (II) 离子反应 (GO: 0010040)、细胞对氮元素饥饿的反应 (GO: 0006995) 等 249 个生物过程，分布在自噬体 (GO: 0005776)、自噬溶酶体 (GO: 0044754)、次级溶酶体 (GO: 0005767)、吞噬体前体组装点 (GO: 0000407)、铁蛋白复合物 (GO: 0070288) 等 14 个 CC，涉及亚铁离子结合 (GO: 0008198)、Atg12 的激活酶活性 (GO: 0019778) 等 31 个 MF ( $P < 0.05$ )，按富集得分及  $P$  值进行排序，分别对前 10 个功能项进行可视化。KEGG 通路分析结果显示核心靶基因显著富集的通路主要涉及铁死亡、自噬、凋亡、神经退行性疾病通路等 10 条通路 ( $P < 0.05$ )，见图 3-B。

### 3.4 AS-LB 调控 dPD 铁自噬的活性成分

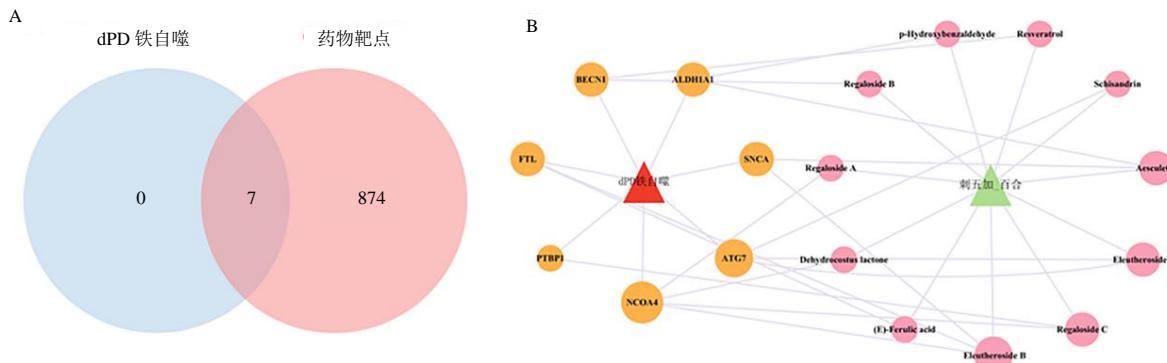
共获得 AS-LB 活性成分 196 个，对应靶点 881 个，与 dPD 铁自噬靶点取交集共得到 7 个 DEGs，见图 4-A；绘制“药物-成分-靶点-疾病”网络图，



A-GO 功能富集分析；B-KEGG 通路富集分析。  
A-GO functional enrichment analysis; B-KEGG pathway enrichment analysis.

图 3 核心靶基因富集分析

Fig. 3 Core target gene enrichment analysis



A-Venn 图；B-网络图。  
A-Venn diagram; B-network diagram.

图 4 AS-LB 调控 dPD 铁自噬网络图

Fig. 4 Network of AS-LB regulation of dPD iron autophagy

网络图中节点面积越大，表示该节点在网络中的重要性越高，因此可以看出核心成分为：刺五加苷 B (eleutheroside B)、王百合苷 B (regaloside B)，见图 4-B。

### 3.5 AS-LB 对 dPD 模型小鼠脑组织病理学的影响

脑组织 HE 染色结果见图 5，对照组小鼠黑质、海马区域神经元结构完整，细胞形态规则，分布均匀，具有清晰的细胞核和大量的神经细胞；相较于对照组，dPD 模型组小鼠脑组织黑质、海马区域神经元细胞表现出细胞膜皱缩的现象，部分神经细胞出现空泡化或内陷；AS-LB 干预后小鼠脑组织黑

质、海马区域受损细胞的数量显著减少、神经细胞坏死均有不同程度的改善，其中以 AS-LB 2 : 1 组效果最优。

### 3.6 AS-LB 对 dPD 模型小鼠行为学的影响

结果见图 6，相较于对照组，dPD 模型组小鼠爬杆时间显著增加 ( $P < 0.01$ )，旷场总距离显著缩短 ( $P < 0.01$ )，蔗糖水偏好率显著降低 ( $P < 0.01$ )；相较于模型组，各给药组小鼠爬杆时间显著缩短 ( $P < 0.01$ )，旷场总距离显著延长 ( $P < 0.01$ )，蔗糖水偏好率显著升高 ( $P < 0.01$ )，其中以 AS-LB 2 : 1 组效果最优。

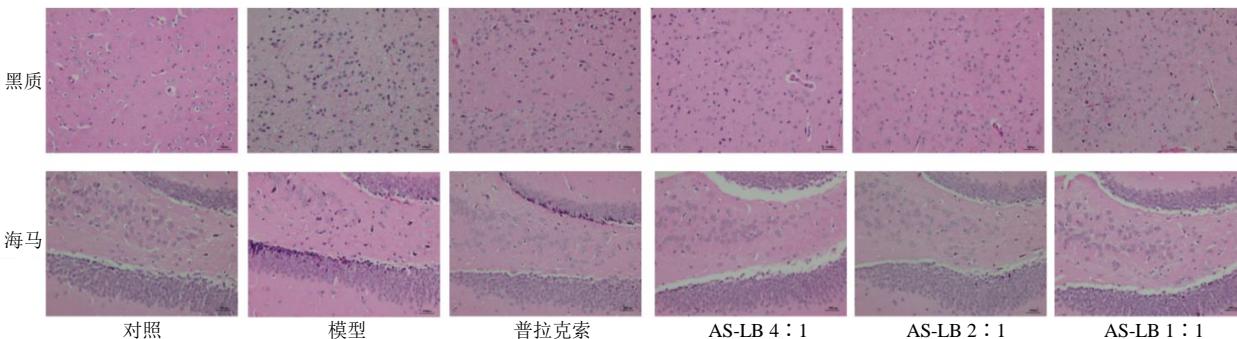
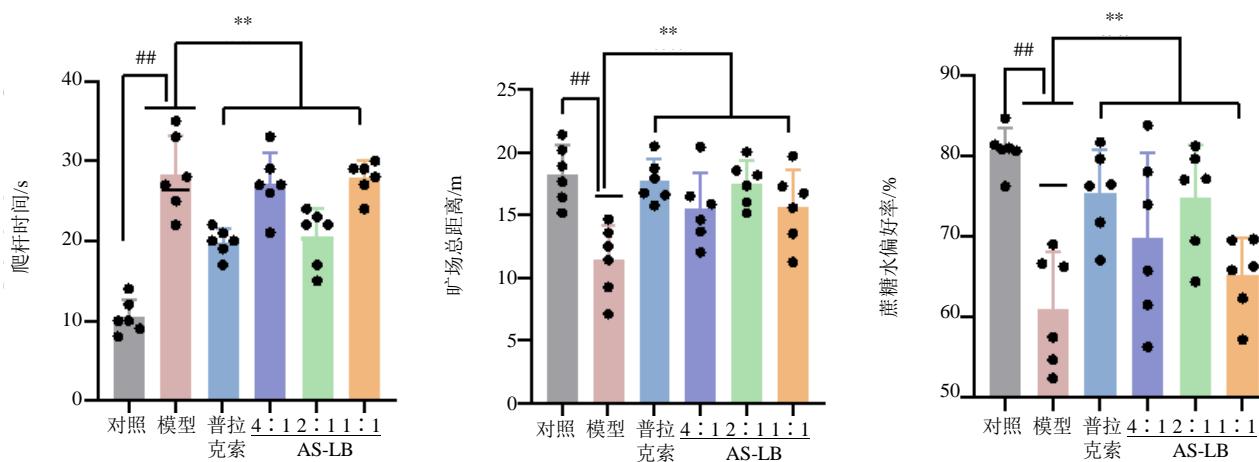


图 5 AS-LB 对 dPD 小鼠脑组织“黑质-海马”病理损伤的影响 ( $\times 200$ )

Fig. 5 Effect of AS-LB on pathological damage in substantia nigra-hippocampus region of dPD mouse brain tissue ( $\times 200$ )



与对照组比较： ${}^{\#}P < 0.01$ ；与模型组比较： ${}^{**}P < 0.01$ 。

${}^{\#}P < 0.01$  vs control group;  ${}^{**}P < 0.01$  vs model group.

图 6 AS-LB 对 dPD 小鼠行为学的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

Fig. 6 Effects of AS-LB on behavioral performance in dPD mice ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=6$ )

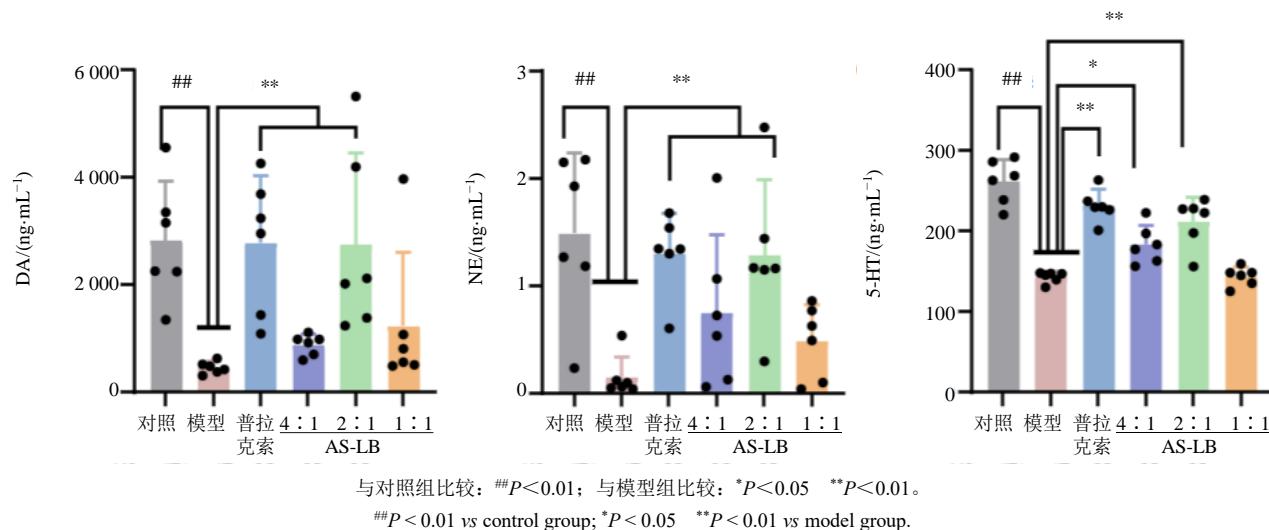
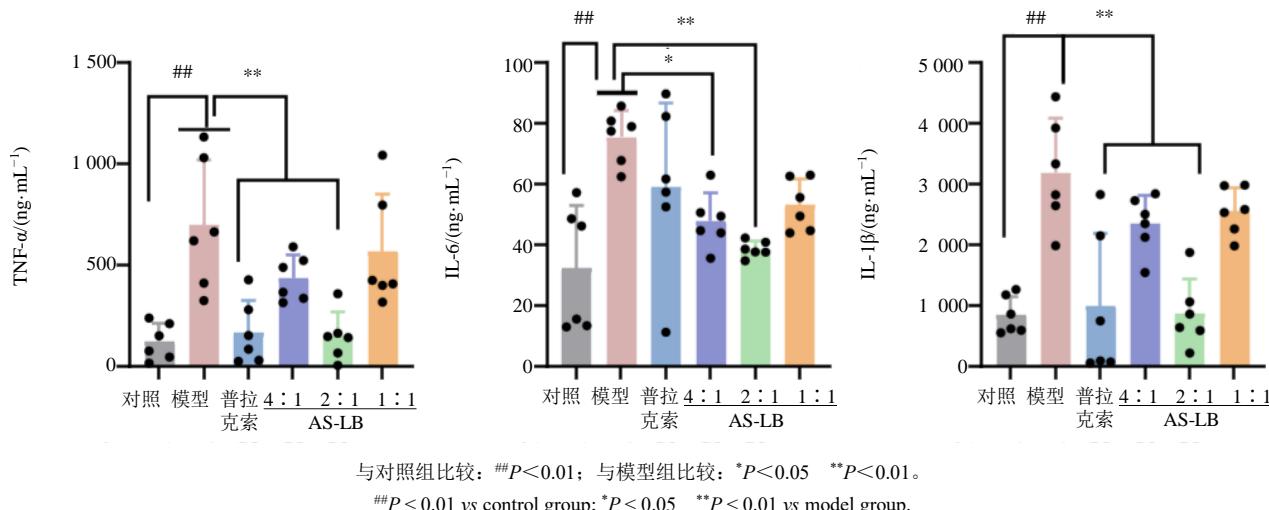
### 3.7 AS-LB 对 dPD 模型小鼠神经递质的影响

结果见图 7，相较于对照组，dPD 模型组脑组织中 DA、NE、5-HT 含量显著降低 ( $P < 0.01$ )；相较于模型组，AS-LB 2 : 1 组脑组织中 DA、NE、5-

HT 含量均显著升高 ( $P < 0.05$ 、 $0.01$ )。

### 3.8 AS-LB 对 dPD 模型小鼠炎症因子的影响

结果见图 8，相较于对照组，dPD 模型组脑组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平显著升高 ( $P < 0.01$ )；

图 7 AS-LB 对 dPD 小鼠脑组织神经递质的影响 ( $\bar{x} \pm s$ , n=6)Fig. 7 Effects of AS-LB on neurotransmitters in brain tissue of dPD mice ( $\bar{x} \pm s$ , n=6)图 8 AS-LB 对 dPD 小鼠脑组织炎症因子的影响 ( $\bar{x} \pm s$ , n=6)Fig. 8 Effects of AS-LB on inflammatory factors in brain tissue of dPD mice ( $\bar{x} \pm s$ , n=6)

相较于模型组, AS-LB 2:1 组脑组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  水平均显著降低 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ )。

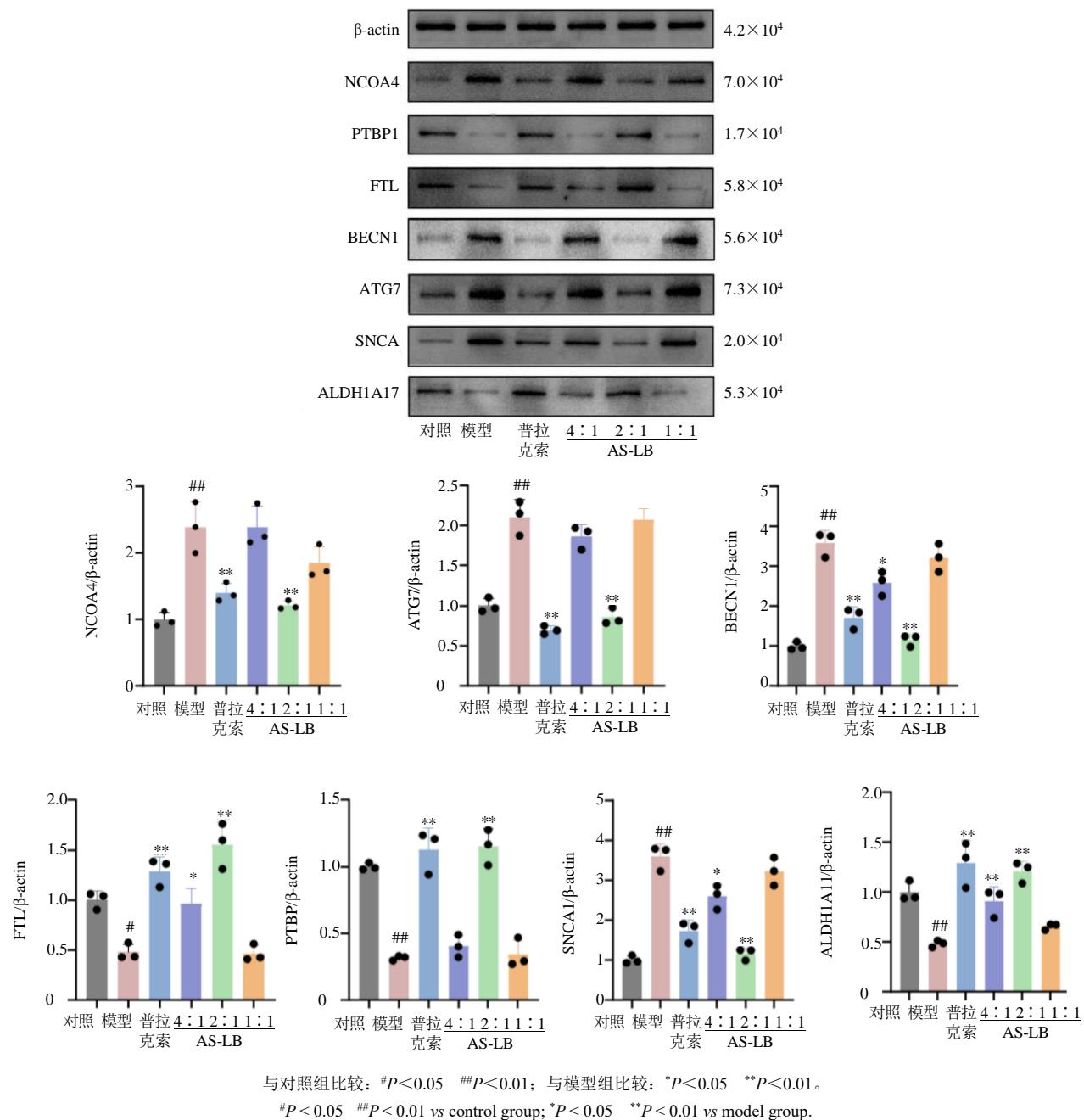
### 3.9 AS-LB 对 dPD 小鼠脑组织中铁自噬蛋白的影响

结果见图 9, 相较于对照组, dPD 模型组脑组织中 NCOA4、ATG7、BECN1、SNCA 蛋白表达水平显著升高 ( $P<0.01$ ), FTL、PTBP1、ALDH1A1 蛋白表达水平显著降低 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ); 相较于模型组, AS-LB 2:1 组脑组织中 NCOA4、ATG7、BECN1、FTL、PTBP1、SNCA、ALDH1A1 蛋白表达水平均显著回调 ( $P<0.05$ 、 $0.01$ ), 其中以 AS-LB 2:1 组效果最优。

## 4 讨论

本研究系统整合转录组数据、机器学习以及网

络药理学策略, 以铁自噬为切入点, 挖掘出 dPD 疾病进程中 7 个差异性表达的铁自噬核心靶基因: NCOA4、ATG7、BECN1、SNCA、FTL、PTBP1、ALDH1A1, 2 个主要活性成分: 刺五加苷 B、王百合苷 B。提示 AS-LB 通过调控 NCOA4、ATG7、BECN1、SNCA、FTL、PTBP1、ALDH1A1 基因调控铁自噬进而干预 dPD 疾病进程。动物实验结果进一步表明, AS-LB 可通过改善脑组织病理学损伤、神经递质稳态、炎症因子升高以及回调铁自噬稳态失衡进而延缓 dPD 疾病进程, 具体表现为: 延缓 dPD 模型小鼠脑组织中黑质、海马区域病理学损伤; 升高脑组织中 DA、5-HT、NE 神经递质含量; 降低脑组织中 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 $\beta$  炎症因子水平; 回调脑

图 9 各组小鼠脑组织铁自噬蛋白相对表达水平 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )Fig. 9 Relative expression levels of autophagy-related proteins in brain tissue of mice from different groups ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n=3$ )

组织中铁自噬蛋白 NCOA4、ATG7、BECN1、SNCA、FTL、PTBP1、ALDH1A1 表达水平。

NCOA4 作为铁自噬的核心调控蛋白, 其通过调节细胞内铁稳态进而调控铁死亡的发生<sup>[22-23]</sup>, 当细胞受到饥饿或面临 Fe<sup>2+</sup>匮乏等胁迫条件下, NCOA4 特异性识别并靶向含铁的铁蛋白复合物, 将其运输至自噬溶酶体系统进行降解, 促进铁自噬的发生<sup>[24-25]</sup>。这与本研究中 GO 富集分析得出的 NCOA4 主要定位于自噬体、自噬溶酶体、铁蛋白复

合物, 参与 Fe<sup>2+</sup>的反应、蛋白质靶向到溶酶体的生物进程, 激活铁离子结合的 MF 的结果相一致。此外相关研究也表明<sup>[26-29]</sup>, 敲低 NCOA4, 可抑制 PD 患者及鱼藤酮诱导的 PD 小鼠模型的铁自噬进而减轻 DA 神经元的变性, 进而延缓疾病进程。同时, 在抑郁症小鼠中, NCOA4 通过介导的铁自噬调节树突棘、抑制神经细胞铁死亡来缓解抑郁样症状<sup>[30-32]</sup>。这提示, NCOA4 介导的铁自噬参与调控 dPD 疾病进程; 与此同时本实验结果显示, dPD 模型小鼠脑组织中

NCOA4 蛋白水平显著升高 ( $P<0.01$ )，AS-LB 干预可显著降低 NCOA4 的表达。研究发现，在铁缺乏状态下 NCOA4 介导铁蛋白颗粒（包括 FTH1 和 FTL）转运至溶酶体，释放铁离子，调控铁自噬降解过程<sup>[33]</sup>。而在 PD 模型细胞及抑郁症患者血浆中 FTL 表达水平显著降低<sup>[34-35]</sup>。双荧光素酶进一步证实 PTBP1 可通过调节 NCOA4 翻译来介导铁死亡的发生<sup>[36]</sup>。本实验结果显示，dPD 模型小鼠脑组织中 PTBP1、FTL 蛋白表达水平显著降低，AS-LB 干预后可显著回调，以上数据提示，AS-LB 可通过回调 NCOA4、FTL、PTBP1 蛋白水平调控铁自噬，进而延缓疾病进程，对于 NCOA4 通过与 FTL、PTBP1 的互作参与调控铁自噬的发生进而干预 dPD 疾病进程这一科学问题，后续将进一步研究。

ATG7 与 BECN1 作为自噬过程中的 2 个核心调控蛋白，广泛参与自噬体的形成、延伸及降解等关键步骤。在铁自噬过程中，ATG7 介导微管相关蛋白 1A/1B-轻链 3 (LC3) 与铁蛋白受体 NCOA4 结合，促进铁蛋白被自噬体包裹并转运至溶酶体降解，释放游离铁<sup>[37]</sup>。研究表明，激活 ATG7 依赖性自噬降解 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1) 蛋白可抑制铁死亡，进而延缓 PD 疾病进程<sup>[38]</sup>。PD 患者血浆中 ATG7 蛋白水平显著高于对照组<sup>[39]</sup>。此外，在抑郁样行为模型小鼠中观察到海马区域自噬蛋白 ATG7 表达明显减少<sup>[40-42]</sup>，而 ATG7 蛋白减少或缺失会导致自噬通量受损、氧化还原水平失衡<sup>[43]</sup>，进而诱发神经退行性变、神经发育障碍等疾病<sup>[44]</sup>。同时以往研究显示，PD 患者血样中 BECN1 表达水平降低<sup>[45]</sup>。抑郁症小鼠海马组织中 BECN1 表达显著降低，氧化还原稳态失衡，铁死亡发生<sup>[46]</sup>。提示，在 PD 及抑郁症中 ATG7 与 BECN1 介导的铁自噬的发生。本研究结果显示，dPD 模型小鼠脑组织中 ATG7、BECN1 水平显著升高；而 AS-LB 干预可显著逆转这一现象，这与以往研究相一致。此外研究证实，BECN1 依赖性途径诱导自噬激活可减少 PD 中 SNCA 积累<sup>[47]</sup>。本研究中 dPD 模型小鼠脑组织中 SNCA 水平显著降低；而 AS-LB 干预可显著逆转这一现象。此外研究证实，BECN1 依赖性途径诱导自噬激活可减少 PD 中 SNCA 积累<sup>[47]</sup>。SNCA 的显著上调促进小胶质细胞激活以及神经元细胞凋亡，进而诱发抑郁症状的发生发展<sup>[48-49]</sup>。进一步提示，AS-LB 可介导 ATG7、BECN1 调控 SNCA 进而触发铁自噬进而干预 dPD 疾病进程，确切机制后续

将进一步研究。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Tolosa E, Garrido A, Scholz S W, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(5): 385-397.
- [2] Morris H R, Spillantini M G, Sue C M, et al. The pathogenesis of Parkinson's disease [J]. Lancet, 2024, 403(10423): 293-304.
- [3] Marsh L. Depression and Parkinson's disease: Current knowledge [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013, 13(12): 409.
- [4] Prange S, Klinger H, Laurencin C, et al. Depression in patients with Parkinson's disease: Current understanding of its neurobiology and implications for treatment [J]. Drugs Aging, 2022, 39(6): 417-439.
- [5] Kazmi H, Walker Z, Booij J, et al. Late onset depression: Dopaminergic deficit and clinical features of prodromal Parkinson's disease: A cross-sectional study [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92(2): 158-164.
- [6] Cong S R, Xiang C C, Zhang S, et al. Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: A systematic review and Meta-analysis of 129 studies [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2022, 141: 104749.
- [7] Zhang Y, Jiang Y H, Yu Z, et al. VGlut2 neuron subtypes in the paraventricular thalamic nucleus regulate depression in paraquat-induced Parkinson's disease [J]. J Hazard Mater, 2024, 472: 134559.
- [8] Ahmad M H, Rizvi M A, Ali M, et al. Neurobiology of depression in Parkinson's disease: Insights into epidemiology, molecular mechanisms and treatment strategies [J]. Ageing Res Rev, 2023, 85: 101840.
- [9] Wei S Z, Yao X Y, Wang C T, et al. Pramipexole regulates depression-like behavior via dopamine D3 receptor in a mouse model of Parkinson's disease [J]. Brain Res Bull, 2021, 177: 363-372.
- [10] 郑淇, 于栋华, 耿欣, 等. 刺五加及其复方防治帕金森病研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2024, 26(2): 94-98.
- [11] Zheng Q, Yu D H, Geng X, et al. Research progress of Ciwujia (*Acanthopanax Senticosus Radix et Rhizoma seu caulis*) and its compound in prevention and treatment of Parkinson's disease [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2024, 26(2): 94-98.
- [12] Fu J Q, Gao X, Lu Y, et al. Integrated proteomics and metabolomics reveals metabolism disorders in the  $\alpha$ -syn mice and potential therapeutic effect of *Acanthopanax*

- senticosus* extracts [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A): 116878.
- [12] 李木兰, 艾碧琛, 石丹丹. 百合及其药对的研究进展 [J/OL]. 中华中医药学刊, (2025-04-21)[2025-08-22]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250421.1238.100>.
- Li M L, Ai B C, Shi D D. Research progress of Lily and its drug pairs [J/OL]. Chin Arch Tradit Chin Med, (2025-04-21) [2025-08-22]. <https://link.cnki.net/urlid/21.1546.R.20250421.1238.100>
- [13] Yuan Z Y, Li Z Y, Zhao H Q, et al. Effects of different drying methods on the chemical constituents of *Lilium lancifolium* Thunb. based on UHPLC-MS analysis and antidepressant activity of the main chemical component regaloside A [J]. J Sep Sci, 2021, 44(5): 992-1004.
- [14] Jin X M, Jiang C J, Zou Z Z, et al. Ferritinophagy in the etiopathogenic mechanism of related diseases [J]. J Nutr Biochem, 2023, 117: 109339.
- [15] Qian Z Y, Zhang X Y, Huang J H, et al. Glucose deprivation-restoration induces labile iron overload and ferroptosis in renal tubules through V-ATPase-mTOR axis-mediated ferritinophagy and iron release by TPC2 [J]. Free Radic Biol Med, 2025, 236: 204-219.
- [16] Masaldan S, Clatworthy S A S, Gamell C, et al. Iron accumulation in senescent cells is coupled with impaired ferritinophagy and inhibition of ferroptosis [J]. Redox Biol, 2018, 14: 100-115.
- [17] Dixon S J, Lemberg K M, Lamprecht M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [18] Pasricha S R, Tye-Din J, Muckenthaler M U, et al. Iron deficiency [J]. Lancet, 2021, 397(10270): 233-248.
- [19] Tian Y, Wang F, Ma J, et al. Targeting ferroptosis and mitophagy with neutrophil-inspired nanozyme for Parkinson's disease therapy [J]. J Control Release, 2025, 384: 113950.
- [20] Lin X M, Wang M, Xiao X, et al. Wolfberry (*Lycium barbarum*) glycopeptide attenuates dopaminergic neurons loss by inhibiting lipid peroxidation in Parkinson's disease [J]. Phytomedicine, 2025, 136: 156275.
- [21] Janakiraman U, Manivasagam T, Justin Thenmozhi A, et al. Chronic mild stress augments MPTP induced neurotoxicity in a murine model of Parkinson's disease [J]. Physiol Behav, 2017, 173: 132-143.
- [22] Gao M H, Monian P, Pan Q H, et al. Ferroptosis is an autophagic cell death process [J]. Cell Res, 2016, 26(9): 1021-1032.
- [23] Santana-Codina N, Gikandi A, Mancias J D. The role of NCOA4-mediated ferritinophagy in ferroptosis [J]. Adv Exp Med Biol, 2021, 1301: 41-57.
- [24] Boag M K, Roberts A, Uversky V N, et al. Ferritinophagy and  $\alpha$ -synuclein: Pharmacological targeting of autophagy to restore iron regulation in Parkinson's disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(4): 2378.
- [25] 谌盈帆, 郝斐然, 汤响林, 等. 基于核受体辅激活因子 4 介导的铁自噬探讨补肾活血颗粒对帕金森病模型小鼠脑黑质神经元铁死亡的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 926-931.
- Chen Y F, Hao F R, Tang X L, et al. Effects of Bushen Huoxue Granules on ferroptosis in brain nigrostriatal neurons of Parkinson's disease model mice based on NCOA4-mediated ferritinophagy [J]. China J Tradit Chin Med Pharm, 2024, 39(2): 926-931.
- [26] Zhao X X, Kang Z W, Han R X, et al. JWA binding to NCOA4 alleviates degeneration in dopaminergic neurons through suppression of ferritinophagy in Parkinson's disease [J]. Redox Biol, 2024, 73: 103190.
- [27] Li Q M, Wu S Z, Zha X Q, et al. Ganoderic acid A mitigates dopaminergic neuron ferroptosis via inhibiting NCOA4-mediated ferritinophagy in Parkinson's disease mice [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 332: 118363.
- [28] Sun Q Q, Wang Y, Hou L Y, et al. Clozapine-N-oxide protects dopaminergic neurons against rotenone-induced neurotoxicity by preventing ferritinophagy-mediated ferroptosis [J]. Free Radic Biol Med, 2024, 212: 384-402.
- [29] 郝小倩. 艾灸通过 NCOA4 介导的铁自噬通路抗帕金森病铁死亡的机制研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- Hao X Q. Study on the mechanism of moxibustion against Parkinson's disease ferroptosis through the NCOA4-mediated ferroptosis autophagy pathway [D]. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2022.
- [30] Zhang M J, Song M L, Zhang Y, et al. SNS alleviates depression-like behaviors in CUMS mice by regulating dendritic spines via NCOA4-mediated ferritinophagy [J]. J Ethnopharmacol, 2023, 312: 116360.
- [31] Zhang M J, Cui Y X, Jia R T, et al. Hesperidin alleviated dendritic spines through inhibiting ferritinophagy via HERC2-NCOA4 ubiquitination in CUMS mice [J]. Phytomedicine, 2024, 135: 156132.
- [32] 李玥. 姜黄醇通过介导 NCOA4 抑制铁死亡发挥抗抑郁作用的实验研究 [D]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2024.
- Li Y. Experimental Study on the antidepressant effect of curcuminol through mediating NCOA4 to inhibit ferroptosis [D]. Urumqi: Xinjiang Medical University, 2024.
- [33] Ohshima T, Yamamoto H, Sakamaki Y, et al. NCOA4

- drives ferritin phase separation to facilitate macroferritinophagy and microferritinophagy [J]. *J Cell Biol*, 2022, 221(10): e202203102.
- [34] 肖永珊, 焦玲, 翟素珍, 等.  $\alpha$ -硫辛酸对帕金森病细胞模型 FTH 和 FTL 的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(9): 2221-2224.
- Xiao Y S, Jiao L, Zhai S Z, et al. Effect of  $\alpha$ -lipoic acid on FTH and FTL in Parkinson's disease cell model [J]. *Chin J Gerontol*, 2019, 39(9): 2221-2224.
- [35] Wang Y, Li Y, Wu Z H, et al. Ferritin disorder in the plasma and hippocampus associated with major depressive disorder [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2021, 553: 114-118.
- [36] Yang H, Sun W S, Bi T, et al. The PTBP1-NCOA4 axis promotes ferroptosis in liver cancer cells [J]. *Oncol Rep*, 2023, doi: 10.3892/or.2023.8482.
- [37] Zhou B R, Liu J, Kang R, et al. Ferroptosis is a type of autophagy-dependent cell death [J]. *Semin Cancer Biol*, 2020, 66: 89-100.
- [38] Sun Y R, He L B, Wang W, et al. Activation of Atg7-dependent autophagy by a novel inhibitor of the Keap1-Nrf2 protein-protein interaction from *Penthorum Chinense* Pursh. attenuates 6-hydroxydopamine-induced ferroptosis in zebrafish and dopaminergic neurons [J]. *Food Funct*, 2022, 13(14): 7885-7900.
- [39] Zhao X Y, Chen Y S, Wang L, et al. Associations of ATG7 rs1375206 polymorphism and elevated plasma ATG7 levels with late-onset sporadic Parkinson's disease in a cohort of Han Chinese from Southern China [J]. *Int J Neurosci*, 2020, 130(12): 1206-1214.
- [40] 黄静, 李永, 何鑫, 等. DAPT 对慢性社会挫败应激诱导小鼠抑郁样行为的作用及机制 [J]. 中国药理学通报, 2023, 39(10): 1921-1928.
- Huang J, Li Y, He X, et al. Role and mechanism of DAPT in chronic social defeat stress-induced depressive-like behavior in mice [J]. *Chin Pharmacol Bull*, 2023, 39(10): 1921-1928.
- [41] 杜宏梅, 崔杨凤, 陈明. 急性睡眠剥夺调控 AMPK-自噬信号致小鼠抑郁样行为机制 [J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(10): 1737-1742.
- Du H M, Cui Y F, Chen M. Acute sleep deprivation leads to depression-like behavior by modulating AMPK-autophagy signaling [J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(10): 1737-1742.
- [42] 董坤. NLRP1 炎症小体-自噬相关蛋白在抑郁样小鼠海马中表达情况的研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2019.
- Dong K. Study on the expression of NLRP1 inflammasome-autophagy-related proteins in the hippocampus of depression-like mice [D]. Hefei: Anhui Medical University, 2019.
- [43] 张辉. 基于铁自噬相关基因的胰腺导管腺癌预后模型的构建 [D]. 太原: 山西医科大学, 2023.
- Zhang Hui. Construction of a prognostic model for pancreatic ductal adenocarcinoma based on iron autophagy-related genes [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2023.
- [44] Collier J J, Guissart C, Oláhová M, et al. Developmental consequences of defective ATG7-mediated autophagy in humans [J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2406-2417.
- [45] Tu H Y, Gu Y Q, Li X, et al. Expression of autophagy related genes in peripheral blood cells in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 762: 136166.
- [46] Meng K X, Liu Z J, Yu Y S, et al. The RNA demethyltransferase FTO regulates ferroptosis in major depressive disorder [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(3): 1075.
- [47] Wang J D, Cao Y L, Li Q, et al. A pivotal role of FOS-mediated BECN1/Beclin 1 upregulation in dopamine D2 and D3 receptor agonist-induced autophagy activation [J]. *Autophagy*, 2015, 11(11): 2057-2073.
- [48] Du T F, Li G X, Luo H Y, et al. Hippocampal alpha-synuclein mediates depressive-like behaviors [J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 95: 226-237.
- [49] Rotter A, Lenz B, Pitsch R, et al. Alpha-synuclein RNA expression is increased in major depression [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8): 2029.

[责任编辑 兰新新]