

人参总蛋白对帕金森病转基因果蝇模型的脑神经保护作用研究

宋 岩^{1,2}, 刘美辰¹, 赵 雨¹, 赵文学¹, 孙智颀¹, 郑丽娜¹, 王思明^{1*}

1. 长春中医药大学吉林省人参科学研究院, 吉林 长春 130117

2. 长春中医药大学临床医学院, 吉林 长春 130117

摘要: **目的** 探讨人参总蛋白对帕金森病(PD)模型果蝇脑神经的保护作用及其可能机制。**方法** 将 α -突触核蛋白异常表达的果蝇(PD模型果蝇)分别饲养于正常培养基以及混合0.02、0.04、0.16 g/L人参总蛋白的含药培养基中, 研究人参总蛋白对PD模型果蝇的生存状态、寿命、爬行能力及氧化应激水平的影响。采用TBARS法检测果蝇脑部脂质过氧化物(LPO)含量, DTNB法测定谷胱甘肽(GSH)含量, CDNB法检测谷胱甘肽-S-转移酶(GST)活力, DNPH法检测蛋白质羰基(PC)含量。**结果** 人参总蛋白能够改善PD模型果蝇存活率降低以及爬行能力异常的状态, 并存在一定的浓度依赖性; 与对照组比较, PD模型果蝇脑部LPO、GST、PC含量升高, GSH含量降低; 人参总蛋白可显著降低PD模型果蝇脑部LPO($P < 0.01$)、GST($P < 0.000 1$)、PC($P < 0.000 1$)含量, 升高GSH($P < 0.000 1$)含量。**结论** 人参总蛋白能有效降低PD模型果蝇的病理症状, 该作用可能是通过降低氧化应激压力实现的。

关键词: 人参; 帕金森病; 果蝇; 氧化应激; 脂质过氧化物; 谷胱甘肽; 谷胱甘肽-S-转移酶

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2018)19-4602-05

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2018.19.021

Neuroprotective effect of total protein of *Panax ginseng* on *Drosophila melanogaster* model with Parkinson's disease

SONG Yan^{1,2}, LIU Mei-chen¹, ZHAO Yu¹, ZHAO Wen-xue¹, SUN Zhi-yang¹, ZHENG Li-na¹, WANG Si-ming¹

1. Jilin Ginseng Academy, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

2. School of Clinical Medicine, Changchun University of Chinese Medicine, Changchun 130117, China

Abstract: **Objective** To investigate the neuroprotective effect of ginseng total protein (GTP) on Parkinson's disease (PD) *Drosophila melanogaster* model and its possible mechanism. **Methods** *D. melanogaster* with abnormal expression of α -synuclein was cultured in normal medium and mixed with 0.02, 0.04, and 0.16 g/L of GTP in the drug-containing medium to study the effects of GTP on the survival, lifespan, crawling ability, and oxidative stress of PD model *D. melanogaster*. TBARS method was used to detect the content of LPO, DTNB method was used to determine GSH content, CDNB method was used to detect GST activity, and DNPH method was used to detect protein carbonyl (PC) content. **Results** GTP can improve the decrease of *D. melanogaster* livability and abnormal crawling ability caused by α -synuclein mutation in a dose dependent manner. The content of LPO, GST, and PC in *D. melanogaster* with α -synuclein mutation were increased, and the content of GSH was decreased. The GTP significantly reduced the contents of LPO ($P < 0.01$), GST ($P < 0.000 1$), and PC ($P < 0.000 1$), and significantly increased GSH ($P < 0.000 1$) content. **Conclusion** GTP can effectively reduce the pathological symptoms of PD drosophila model. Its effect may be achieved by reducing the oxidative stress.

Key words: *Panax ginseng* C. A. Mey; Parkinson's disease; *Drosophila melanogaster*; oxidative stress; lipid hydroperoxide; glutathione; glutathione S-transferase

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的神经系统退行性疾病, 是进行性发展的致死性复杂疾病。中脑黑质致密部多巴胺能神经元的进行性丢失以及嗜酸性胞内蛋白簇路易小体(Lewy body)

收稿日期: 2018-07-07

基金项目: 国家自然科学基金青年科学基金项目(81703663); 国家重点研发计划项目(2017YFC1703100)

作者简介: 宋 岩(1975—), 男, 副教授, 研究方向为中药传统功效。Tel: 13944091551 E-mail: 369257449@qq.com

*通信作者 王思明, 男, 助理研究员, 主要从事中药有效成分及其传统功效研究。E-mail: lwsm126030@126.com

的出现是 PD 的典型病理特征,进而可导致运动功能障碍的发生^[1-2]。SNCA 是最早发现的 PD 单基因致病基因,其编码的 α -突触核蛋白(α -synuclein)是路易小体和路易神经突起的主要组成部分^[3-4]。 α -synuclein 异常与 PD 的发病密切相关,其 A53T 或 A30P 位点的突变可导致神经元变性坏死^[5]。而引起神经元变性坏死的主要机制可能是氧化应激压力异常^[6]。临床对于 PD 的早期治疗多采用手术或药物的治疗方法对多巴胺含量缺乏进行代偿性补充。虽然多数患者的症状得以缓解,但是并不能阻碍 PD 的发生和发展。鉴于目前药物和手术治疗的局限性,发现更多治疗和治愈 PD 的药物具有重要意义。

人参 *Panax ginseng* C. A. Mey 是传统调神益智的常用中药,现代药理学研究表明人参在早期 PD 的预防和治疗中展现了良好的药理作用^[7-8]。人参活性成分的高效性、低毒性及稳定性是其防治 PD 的优势所在。然而,小鼠等常用动物模型神经系统复杂,实验周期长,而离体组织或细胞易受外界环境影响,研究重现性差。这些问题的存在极大程度限制了相关研究的进展。因此,在一套可靠且重复性强的体内系统中阐明人参药理作用及其可能机制已成为亟须解决的科学问题。

果蝇是遗传学研究中的经典模式生物,因其生命周期短、饲养简单、与人类致病基因高度同源等优点,已被越来越多地应用于药理学研究中。而果蝇与人类多巴胺系统进化上的保守性,成为了建立果蝇 PD 模型的先决条件^[9]。果蝇 α -synuclein A30P 突变模型已成功复述了神经元丢失、多巴胺含量降低等 PD 主要临床病理特征^[10]。因此,本研究以 α -synuclein A30P 突变果蝇 PD 模型作为研究对象,整体水平考察人参总蛋白(GTP)对果蝇 PD 模型的脑神经保护作用,并从改善氧化应激角度阐明其作用机制,为其在临床使用的可行性提供参考。

1 材料

1.1 实验动物

基因型+/+; +/+; TH-GAL4, UAS- α -synA30P/T2 果蝇(后简称 TH> α -synA30P)和基因型+/+; +/+; TH-GAL4/TH-GAL4 果蝇(对照组,后简称 TH-GAL4)2 种果蝇品系为福州大学生命科学研究所杨宇丰教授赠予,选择性启动基因为果蝇多巴胺神经元表达的启动子。

1.2 药品与试剂

GTP 由长春中医药大学生物工程实验室提供,

批号 2018030701,质量分数为 83.25%。

蛋白含量检测试剂盒、脂质过氧化物(LPO)、谷胱甘肽(GSH)含量检测试剂盒及谷胱甘肽-S-转氨酶(GST)活力测定试剂盒均购自南京建成生物工程研究所;其他试剂均为国产分析纯。

1.3 仪器

连续变倍体式显微镜(重庆奥特光学仪器有限公司);智能霉菌培养箱(浙江托普仪器有限公司);UV2550 紫外分光光度计(日本岛津公司);Infinite M200PRO 全自动酶标仪(瑞士 Tecan 公司)。

2 方法

2.1 果蝇培养基的制备

称取玉米粉 175 g、黄豆粉 30 g 及琼脂粉 20 g,加入 3 L 纯净水充分搅拌溶解。保持沸腾状态 30 min 后加入 60 g 安琪酵母粉,50 g 蔗糖,50 g 葡萄糖,充分混匀后继续加热煮沸。随后量取 90 mL 甘蔗糖浆加入容器中,冷却 20 min 加入 10%的尼泊金甲酯 40 mL 及丙酸 20 mL 制成普通培养基。在普通培养基的基础上,分别加入不同质量的 GTP,配成质量浓度为 0.02、0.04、0.16 g/L 的含药培养基。

2.2 分组及给药

对照组为 TH-GAL4 果蝇,模型组为 TH> α -synA30P 模型果蝇。实验组为 TH> α -synA30P 模型果蝇分别给予 GTP 低、中、高剂量(0.02、0.04、0.16 g/L),GTP 对照组为 TH-GAL4 果蝇分别给予 GTP 低、中、高剂量(0.02、0.04、0.16 g/L),于果蝇发育的幼虫时期和成虫时期同时给药。将对照组和实验组果蝇幼虫分别转移至阴性及含药培养基中,于 29 °C 培养箱中培养至果蝇羽化,收取 8 h 内新羽化未交配的果蝇成虫,继续于阴性及含药培养基中培养至各实验所需时间点。

2.3 果蝇寿命实验

收取各组 8 h 内新羽化未交配的雄蝇成虫 200 只,每管 20 只进行分装,加入各质量浓度的含药培养基,于 29 °C 培养箱中继续培养。之后每 24 小时于同一时刻观察记录各组果蝇生存情况,直至受试果蝇全部死亡,期间每隔 1 d 更换 1 次新的培养基,以防因食物黏连造成果蝇死亡。

2.4 果蝇爬行能力检测

通过果蝇的负趋地性分析其爬行能力。果蝇分组和给药方式同“2.2”项。分别取于阴性和含药培养基中培养的 25 日龄实验组和对照组果蝇,每组 100 只。经 CO₂ 麻醉后,随机抽取 10 只置于长 20 cm、

直径约 1.5 cm 的塑料长管中。室温 (25 °C) 放置 20 min 以确保果蝇于麻醉状态中苏醒, 且充分适应环境。设置终点为距离管底 12 cm 处。随后, 轻柔将爬行管中的果蝇敲至管底, 记录 20 s 内到达终点的果蝇数, 每组实验重复 10 次。

2.5 果蝇脑部 LPO、GSH 含量及 GST 活力检测

果蝇分组和给药方式同“2.2”项。各组随机抽取 25 日龄果蝇 30 只, 剪取脑部, 冰浴下匀浆, 4 °C、2 500 r/min 离心 20 min, 取上清备用。采用 TBARS 法检测 LPO 含量^[11]; DTNB 法检测 GSH 含量^[12]; CDNB 法检测 GST 活力^[13]。

2.6 果蝇脑部蛋白质羰基 (PC) 含量检测

将果蝇大脑匀浆液稀释至蛋白质质量浓度约 1 mg/mL, 取稀释液 250 μ L, 加入 10 mmol/L 2,4-二硝基苯肼, 充分混匀后暗处放置 20 min。加入约 125 μ L 的三氯乙酸 (TCA), 彻底混匀后-20 °C 孵育 15

min, 9 000 r/min 于 4 °C 离心 10 min。弃去上清, 沉淀用冰预冷的乙醇-醋酸乙酯 (1:1) 洗涤 2 次。1 mL 6 mol/L 盐酸胍溶解, 于 370 nm 测吸光度 (A) 值。

2.7 统计学分析

除特殊说明外, 所有实验均进行至少 3 次的生物学重复, 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。统计学分析应用 GraphPad Prism 6 软件完成, 组间差异分析应用 One-way ANOVA。

3 结果

3.1 GTP 对 α -synuclein A30P 突变果蝇生存状态的影响

PD 模型果蝇幼虫期及成虫期给予不同剂量 GTP 干预, 观察其对果蝇存活率的影响。结果表明 (图 1), 与模型组比较, 低、中剂量的 GTP 可显著提高 PD 模型果蝇存活率, 中剂量作用效果更明显 ($P < 0.05$)。

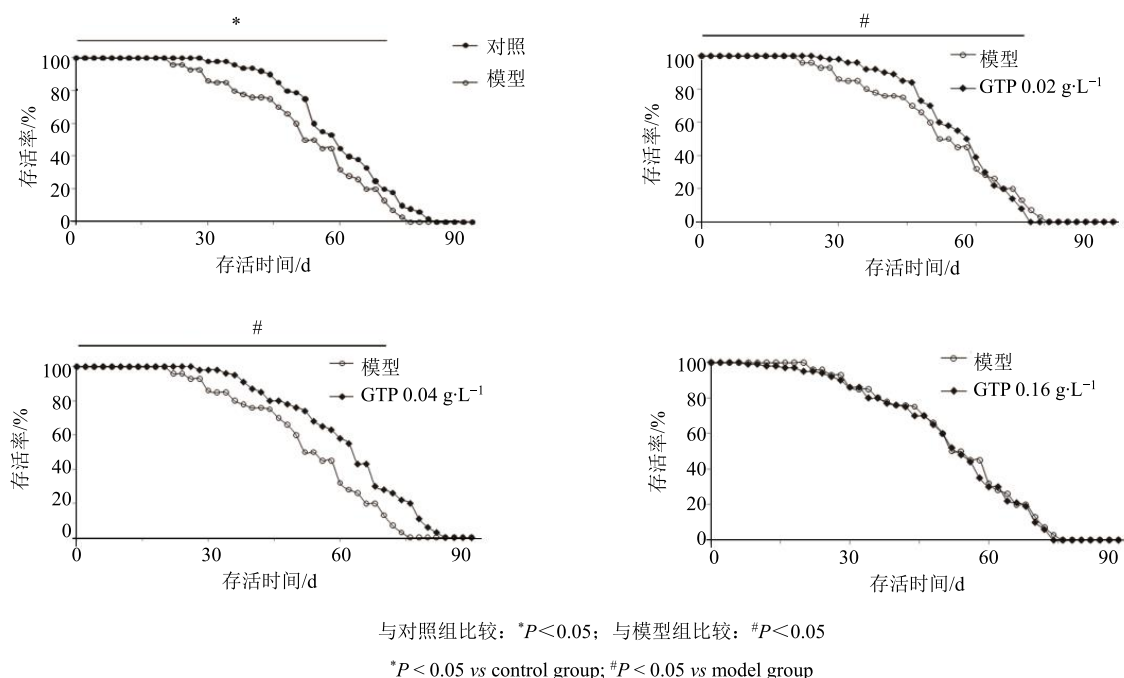


图 1 GTP 对 α -synuclein A30P 突变果蝇存活率的影响 ($n = 200$)

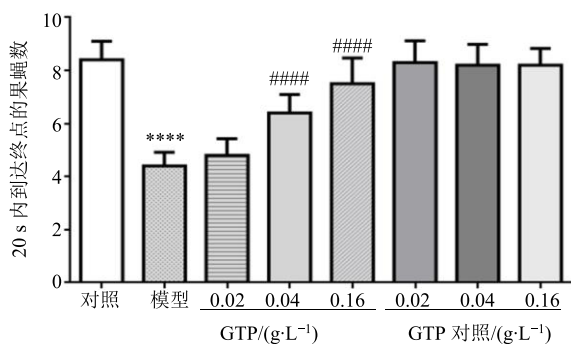
Fig. 1 Effect of GTP on survival rate of α -synuclein A30P mutant *Drosophila melanogaster* ($n = 200$)

3.2 GTP 对 α -synuclein A30P 突变果蝇运动能力的影响

与对照组比较, PD 模型果蝇爬行能力和飞行能力均出现了明显异常 ($P < 0.000 1$)。与模型组比较, 中、高剂量的 GTP 对果蝇的爬行及飞行能力呈现出显著的恢复作用 ($P < 0.000 1$), 且呈现出剂量依赖性 (图 2)。

3.3 GTP 对 α -synuclein A30P 突变果蝇脑部 LPO 量的影响

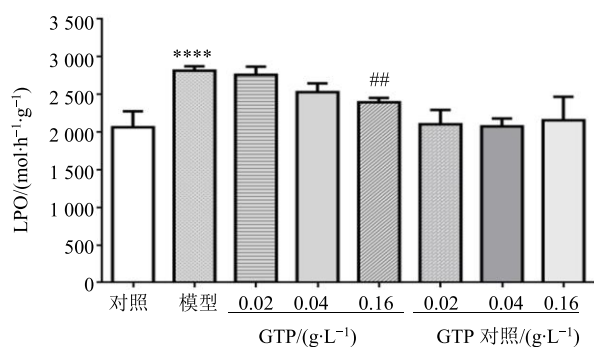
如图 3 所示, 模型组果蝇脑部 LPO 量为对照组的 1.41 倍 ($P < 0.000 1$)。与模型组比较, GTP 干预可一定程度下调果蝇脑部 LPO 量, 并呈现出剂量依赖性, 其中 GTP 高剂量组差异显著 ($P < 0.01$)。



与对照组比较: **** $P < 0.0001$; 与模型组比较: #### $P < 0.0001$
 **** $P < 0.0001$ vs control group; #### $P < 0.0001$ vs model group

图2 GTP对 α -synuclein A30P突变果蝇运动能力的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Fig. 2 Effect of total ginseng protein on motility of α -synuclein A30P mutant *D. melanogaster* ($\bar{x} \pm s, n = 10$)



与对照组比较: **** $P < 0.0001$; 与模型组比较: ### $P < 0.01$
 **** $P < 0.0001$ vs control group; ### $P < 0.01$ vs model group

图3 GTP对 α -synuclein A30P突变果蝇脑部LPO量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

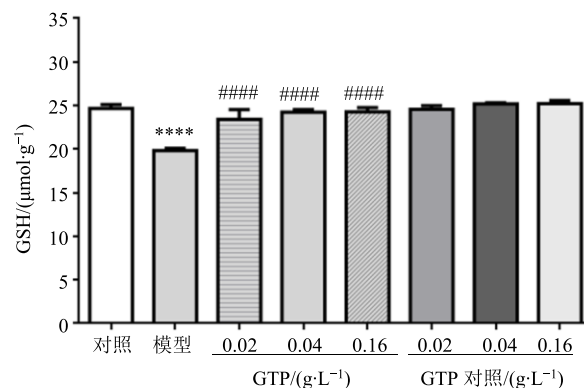
Fig. 3 Effect of GTP on LPO content in brain of α -synuclein A30P mutant *D. melanogaster* ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

3.4 GTP对 α -synuclein A30P突变果蝇脑部GSH量的影响

与对照组比较, PD模型果蝇脑部GSH量显著降低 ($P < 0.0001$)。GTP低、中、高剂量均能显著上调果蝇脑部GSH量, 分别为模型组的115%、116%和118% ($P < 0.0001$, 图4)。

3.5 GTP对 α -synuclein A30P突变果蝇脑部GST活力的影响

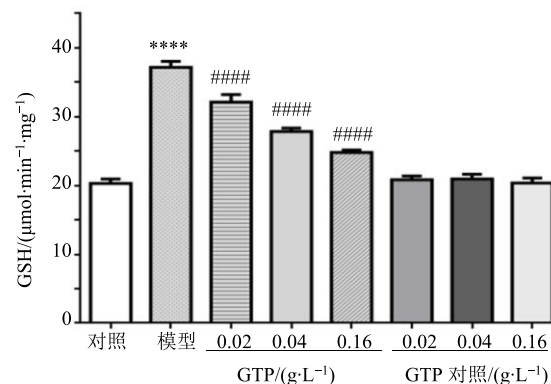
与对照组比较, PD模型果蝇脑部GST活力显著提高 ($P < 0.0001$)。与模型组比较, 低、中、高剂量的GTP可将果蝇脑部GST活力分别降低13.59%、25.09%和33.31% ($P < 0.0001$, 图5)。



与对照组比较: **** $P < 0.0001$; 与模型组比较: #### $P < 0.0001$
 **** $P < 0.0001$ vs control group; #### $P < 0.0001$ vs model group

图4 GTP对 α -synuclein A30P突变果蝇脑部GSH量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

Fig. 4 Effect of GTP on GSH content in brain of α -synuclein A30P mutant *D. melanogaster* ($\bar{x} \pm s, n = 30$)



与对照组比较: **** $P < 0.0001$; 与模型组比较: #### $P < 0.0001$
 **** $P < 0.0001$ vs control group; #### $P < 0.0001$ vs model group

图5 GTP对 α -synuclein A30P突变果蝇脑部GST含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

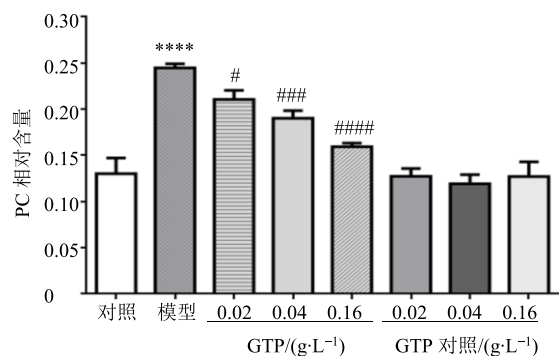
Fig. 5 Effect of GTP on GST content in brain of α -synuclein A30P mutant *D. melanogaster* ($\bar{x} \pm s, n = 30$)

3.6 GTP对 α -synuclein A30P突变果蝇脑部PC相对含量的影响

与对照组比较, 模型组果蝇脑部PC相对含量显著上调 ($P < 0.0001$)。与模型组比较, 不同质量浓度GTP可降低PD模型果蝇脑部PC的量 ($P < 0.05$ 、 0.001 、 0.0001), 且具有明显的质量浓度依赖性 (图6)。

4 讨论

突触前末梢 α -synuclein的异常聚集是神经退行性病变的主要病理因素, 这些退行性病变的神经元会产生大量的过氧化氢和自由基^[14-15], 且已有多项研究证明氧化应激压力在神经退行性疾病的发生和



与对照组比较: **** $P < 0.0001$; 与模型组比较: # $P < 0.05$ ### $P < 0.001$ #### $P < 0.0001$

**** $P < 0.0001$ vs control group; # $P < 0.05$ ### $P < 0.001$ #### $P < 0.0001$ vs model group

图6 GTP对 α -synuclein A30P突变果蝇脑部PC含量的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

Fig. 6 Effect of GTP on PC content in brain of α -synuclein A30P mutant *D. melanogaster* ($\bar{x} \pm s$, $n = 30$)

发展中发挥了重要作用^[16]。因此,识别 α -synuclein聚集体并降低病灶部位的氧化应激压力可作为缓解PD症状的主要治疗策略。本研究以果蝇为体内研究对象,构建 α -synuclein突变致PD模型。研究结果表明,GTP能够在一定程度上恢复 α -synuclein突变导致的果蝇PD样病理变化,并呈现明显的质量浓度依赖性。PD模型果蝇LPO、GSH、GST、PC等氧化应激压力相关指标均异于对照组。LPO是自由基引发组织细胞损害的毒性产物,能直接反映机体受自由基损伤的情况^[17]。GSH是低分子自由基清除剂,是组织中主要的非蛋白质巯基化合物,是谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)和GST的底物,为这2种酶分解过氧化氢所必需,能稳定含巯基的酶和防止血红蛋白及其他辅因子受到氧化损伤^[18]。GST是1个同源二聚体酶的超基因家族,属II相代谢酶系,普遍存在于各种生物体内。经过研究表明,GST在体内表达水平的高低是决定细胞对一些有毒化学物质的敏感性的关键因素^[19]。PC的形成是多种氨基酸在蛋白质的氧化修饰过程中的早期标志,也是自由基对蛋白质进攻的标志。由于PC含量可直接反映出蛋白质损伤的程度,因此对其的测定具有重要意义。与对照组比较,PD模型果蝇脑部LPO、GST、PC含量上调,而GSH含量下调,以上指标的变化证实了由于 α -synuclein聚集或路易体形成导致PD模型果蝇处于氧化应激异常状态。给予GTP进行干预后,果蝇脑部LPO、GST、PC含量有所下降,GSH含量有所升高,说明GTP对

α -synuclein原纤维的性质具有重塑作用,可抑制PD模型果蝇体内 α -synuclein的聚集,将其转化为无毒的、小的无定形聚集体,从而阻止活性氧的形成,降低PD模型果蝇的氧化应激异常状态,提高机体的抗氧化力,减轻自由基对机体的损伤。

参考文献

- [1] Kartika B, Muralidharan P, Rahman H. Herbal treatment of Parkinsonism: A review [J]. *Inter J Pharm Sci Rev Res*, 2010, 5(3): 185-191.
- [2] Xu C L, Wang Q Z, Sun L M, *et al.* Asiaticoside: Attenuation of neurotoxicity induced by MPTP in a rat model of Parkinsonism via maintaining redox balance and up-regulating the ratio of Bcl-2/Bax [J]. *Pharmacol Biochem Behavior*, 2012, 100(3): 413-418.
- [3] Polymeropoulos M H, Lavedan C, Leroy E, *et al.* Mutation in the alpha-synuclein gene identifies in families with Parkinson's disease [J]. *Science*, 1997, 276(5321): 2045-2047.
- [4] Lang A, Lozano E. Parkinson's disease second of two parts. N. Engl J. *J Med*, 1998, 339(16): 1130-1143.
- [5] Recchia A, Debetto P, Negro A, *et al.* α -Synuclein and Parkinson's disease [J]. *FASEB J*, 2004, doi: 10.1096/fj.03-0338rev.
- [6] Xiong Y, Ding H, Xu M, *et al.* Protective effects of asiatic acid on rotenone- or H₂O₂-induced injury in SH-SY5Y cells [J]. *Neurochem Res*, 2009, 34(4): 746-754.
- [7] Hu S, Han R, Mak S, *et al.* Protection against 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP⁺)-induced apoptosis by water extract of ginseng (*Panax ginseng* C. A. Meyer) in SH-SY5Y cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(1): 34-42.
- [8] Van Kampen J M, Baranowski D B, Shaw C A, *et al.* *Panax ginseng* is neuroprotective in a novel progressive model of Parkinson's disease [J]. *Exp Gerontol*, 2014, 50(1): 95-105.
- [9] Marsh J L, Thompson L M. Can flies help humans treat neurodegenerative diseases? [J]. *Bioessays*, 2004, 26(5): 485-496.
- [10] Xun Z, Sowell R A, Kaufman T C, *et al.* Lifetime proteomic profiling of an A30P alpha-synuclein *Drosophila* model of Parkinson's disease [J]. *J Proteome Res*, 2007, 6(9): 3729-3738.
- [11] Siddique Y H, Naz F, Jyoti S, *et al.* Protective effect of geraniol on the transgenic *Drosophila* model of Parkinson's disease [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016, 43(1): 225-231.

(下转第4613页)

- properties of ASK1 [J]. *BBA-Gen Subjects*, 2016, 1861(1): 3030-3038.
- [5] 王健, 孙瑜, 陈磊等. 芒柄花素的现代研究进展 [J]. 山西中医学院学报, 2017, 18(5): 74-77.
- [6] Huang D, Wang C Y, Meng Q, *et al.* Protective effects of formononetin against rhabdomyolysis-induced acute kidney injury by upregulating Nrf2 *in vivo* and *in vitro* [J]. *Royal Soc Chem*, 2016, 112(6): 110874-110883.
- [7] 袁媛. 大鼠单侧输尿管结扎模型和饥饿模型尿液蛋白质组研究 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [8] 陈娜子, 姜潮, 李校堃. 内质网应激与疾病 [J]. 中国生物工程杂志, 2016, 36(1): 76-85.
- [9] Gong J, Wang X Z, Chen J J, *et al.* Molecular signal networks and regulating mechanisms of the unfolded protein response [J]. *J Zhejiang Univ-Sci B*, 2017, 18(1): 1-14.
- [10] Ma F Y, Tesch G H, Nikolic-Paterson D J. ASK1/p38 signaling in renal tubular epithelial cells promotes renal fibrosis in the mouse obstructed kidney [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 307(11): 1263-1273.
- [11] de Borst M H, Prakash J, Sandovici M, *et al.* c-Jun NH₂-terminal kinase is crucially involved in renal tubulo-interstitial inflammation [J]. *J Pharm Exp Ther*, 2009, 331(3): 896-905.
- [12] Lan R, Geng H, Polichnowski A J, *et al.* PTEN loss defines a TGF- β -induced tubule phenotype of failed differentiation and JNK signaling during renal fibrosis [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2012, 302(9): F1210-F1223.
- [13] Kanellis J, Ma F R R, Dowling J P, *et al.* JNK signalling in human and experimental renal ischaemia/reperfusion injury [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(9): 2898-2908.
- [14] 邹朝霞, 李均. 内质网应激与肾脏纤维化 [J]. 海南医学, 2017, 28(4): 615-617.
- (上接第4606页)
- [12] Jollow D J, Mitchell J R, Zampaglione N, *et al.* Bromobenzene-induced liver necrosis. Protective role of glutathione and evidence for 3,4-bromobenzene oxide as the hepatotoxic metabolite [J]. *Pharmacology*, 1974, 11(3): 151-169.
- [13] Habig W H, Pabst M J, Fleischner G, *et al.* The identity of glutathione S transferase B with ligandin, a major binding protein of liver [J]. *P Natl Acad Sci USA*, 1974, 71(10): 3879-3882.
- [14] Ambaw A, Zheng L, Tambe M A, *et al.* Acrolein-mediated neuronal cell death and alpha-synuclein aggregation: Implications for Parkinson's disease [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2018, 88(1): 70-82.
- [15] Quintero-Espinosa D, Jimenez-Del-Rio M, Velez-Pardo C. Knockdown transgenic Lrrk *Drosophila* resists paraquat-induced locomotor impairment and neurodegeneration: A therapeutic strategy for Parkinson's disease [J]. *Brain Res*, 2017, 1657(1): 253-261.
- [16] Xu S, Yang X, Qian Y, *et al.* Parkinson's disease-related DJ-1 modulates the expression of uncoupling protein 4 against oxidative stress [J]. *J Neurochem*, 2018, 145(4): 312-322.
- [17] Agil A, Durán R, Barrero F, *et al.* Plasma lipid peroxidation in sporadic Parkinson's disease. Role of the L-dopa [J]. *Digest World Core Med J*, 2006, 240(1): 31-36.
- [18] 罗蔚锋, 包仕尧, 刘春风. 还原型谷胱甘肽治疗帕金森病的临床研究 [J]. 中国临床神经科学, 2003, 11(2): 195-197.
- [19] 陈丽君. 谷胱甘肽 S-转移酶基因家族的研究进展 [J]. 皖南医学院学报, 2003, 22(2): 144-146