

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-04-033

· 综述 ·  
· REVIEW ·

## 帕金森病动物模型应用的研究进展<sup>①</sup>

尤一<sup>a②</sup>, 王宇晖<sup>b</sup>, 朱依淳<sup>a</sup>, 段小群<sup>bc③</sup>

(桂林医学院 a.药学院, b.生物医药产业学院, c.产业技术研究院, 广西 桂林 541199)

**摘要** 帕金森病(PD)是最常见的神经退行性疾病之一,其典型病理改变是黑质致密部(SNpc)多巴胺能神经元的退化和纹状体区域多巴胺的缺失。目前,PD的治疗方案主要是对症治疗,还需要对其病理学进行深入研究,同时开发新的治疗方法。各种PD动物模型已被开发应用,使用PD动物模型对研究其具体作用机制与治疗方法具有重要意义。基于此,本文将从PD的实验动物种类、神经毒素类模型、基因工程模型、其他模型等方面进行系统综述,旨在总结不同PD动物模型的特点,并为以后研究PD动物模型提供参考。

**关键词:** 帕金森病;动物模型;神经毒素;遗传模型

中图分类号:R742.5

文献标志码:A

文章编号:1008-2409(2023)04-0174-07

## Research advances in the application of animal models of Parkinson's disease<sup>①</sup>

YOU Yi<sup>a②</sup>, WANG Yuhui<sup>b</sup>, ZHU Yizhun<sup>a</sup>, DUAN Xiaqun<sup>bc③</sup>

(a. College of Pharmacy, b. College of Biomedical Industry, c. Institute of Industrial Technology,  
Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

**Abstract** Parkinson's disease (PD) is one of the most common neurodegenerative diseases. The degradation of dopaminergic neurons in the substantia nigra par compacta (SNpc) and the loss of dopamine in the striatum area are the typical pathological changes. Currently, the main treatment for PD is symptomatic treatment, which necessitates a thorough understanding of its pathogenesis and the creation of novel therapeutic approaches. Various animal models of PD have been developed and used, and the use of animal models of PD is important for the study of its specific mechanisms of action and therapeutic approaches. Based on this, this paper will offer a systematic review of experimental animal species, neurotoxin-like models, genetic engineering models, and other models of Parkinson's disease, with the goal of summarizing the traits of various PD models and offering references for upcoming research using

① 基金项目:国家自然科学基金项目(82160615)。

② 第一作者简介:尤一,硕士研究生在读,研究方向为药物抗帕金森研究。

③ 通信作者:段小群,E-mail: robortduan@163.com。

animal models of the disease.

**Keywords:** Parkinson's disease; animal model; neurotoxin; genetic engineering

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是阿尔茨海默症外的第二大的神经退行性疾病,常见于60岁以上的老年人。帕金森病患者不仅出现肌肉僵直、运动迟缓、行为受限等症状,同时还经常伴有抑郁、焦虑、失眠、认知功能障碍等非运动症状,严重影响老年人的正常生活<sup>[1]</sup>。目前,临床上认为PD的主要病理为黑质-纹状体内多巴胺能神经元凋亡, $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein)异常折叠,形成路易小体(Lewy body, LB)<sup>[2]</sup>。治疗方面,多使用美多巴等神经递质类药物,其不能抑制神经元的凋亡,且在长时间服用后会带来新的副反应,因此寻找新的治疗PD的药物,一直是研究热点。近年来,随着PD发病率越来越高,其临床药物研究建立了许多成熟的动物模型。本文通过综述不同PD动物模型的特点,为以后PD研究中动物模型的建立提供参考。

## 1 实验动物种类

PD动物模型的动物种类主要包括非人类灵长类动物,如恒河猴、食蟹猴等;啮齿类动物,包括SD大鼠、Wistar大鼠、C57BL/6小鼠、树鼩等;其他动物如蠕虫类(秀丽隐杆线虫)、果蝇、斑马鱼等;有直接使用PD相关基因敲除(CB1-KO、PINK1、a5-KO)或转入(人源SNCA、Vmat;GFP、 $\alpha$ -SynA53T+/+、BAC)的动物等。灵长类动物是最接近人类的动物物种,但成本和伦理问题可能会阻止灵长类动物被更广泛使用。啮齿类动物体型相对较小,饲养操作简单,解剖结构与人类相似,伦理问题少。因此,啮齿动物被认为是用于PD研究的最经典的动物物种之一。其他动物常用于转基因动物模型的建立,包括秀丽隐杆线虫、果蝇等生物,因其结构简单,全基因组信息已经测序,且寿命相对较短。

PD是常见的老年疾病,超过60岁患病率会逐年增加。在模型运用过程中,动物应贴合临床实际,在动物的选用方面,一般采用成年及年老动物。在建立PD模型时,多使用啮齿类动物及非人类的灵长

类动物。如有研究<sup>[3]</sup>中使用24~25月龄的老年大鼠、使用10~11岁的食蟹猴及恒河猴等。选择与人类患病状态接近的动物模型,有利于增加对疾病的了解。

## 2 PD动物模型

目前的PD动物模型分为神经毒素和基因工程两大类。通过引入神经毒素,如6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)、百草枯和鱼藤酮,可以建立以神经毒素为基础的模型。研究发现,PD与 $\alpha$ -Synuclein、parkin、LRRK2、PINK1和DJ-1中的基因突变有关,这可能成为PD的治疗靶点。通过 $\alpha$ -Synuclein和LRRK2的转基因过表达或Parkin、DJ-1和PINK1等基因的敲除或敲低来创建PD的基因工程模型,以研究这些基因在PD病理学中的分子机制。然而没有一种模型能够完全模拟PD并再现其病理和症状,但每个模型都有其优缺点。

### 2.1 神经毒素类模型

2.1.1 MPTP模型 MPTP是一种用于建立PD模型的神经毒素,现已对神经元中MPTP毒性机制进行了深入研究。MPTP是一种亲脂性分子,容易穿过血脑屏障。全身给药后,MPTP被星形胶质细胞中的单胺氧化酶B转化为MPDP<sup>+</sup>,然后被氧化为有毒的代谢物MPP<sup>+</sup>。通过多巴胺转运蛋白被多巴胺能神经元选择性摄取,并抑制线粒体复合物I的电子传递链,导致氧化应激和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)生成减少,引起帕金森综合症<sup>[4]</sup>。不同动物种类具有不同的MPTP敏感性。与灵长类动物相比,啮齿类动物对MPTP的毒性的敏感性更低,其中小鼠的敏感性最高,且由于小鼠饲养成本低、易处理、可重复性高,使用最为广泛<sup>[5]</sup>。MPTP不同注射方法或部位会导致不同的临床现象,皮下注射或静脉注射表现为双侧PD,单侧颈动脉注射主要诱发单侧

PD<sup>[6]</sup>。快速和短暂的神经变性导致大多数 PD 动物模型应用受限,而慢性 MPTP 模型病程渐进且与 PD 患者临床症状最为吻合,同时可观察到  $\alpha$ -Synuclein 沉积现象<sup>[7]</sup>。使用亚急性 MPTP 小鼠模型表现出严

重的多巴胺能神经元丢失和明显的星形胶质细胞增生,但它们未能表现出明显的运动障碍和认知缺陷<sup>[8]</sup>。MPTP 在帕金森病进展中的作用机制如图 1 所示。

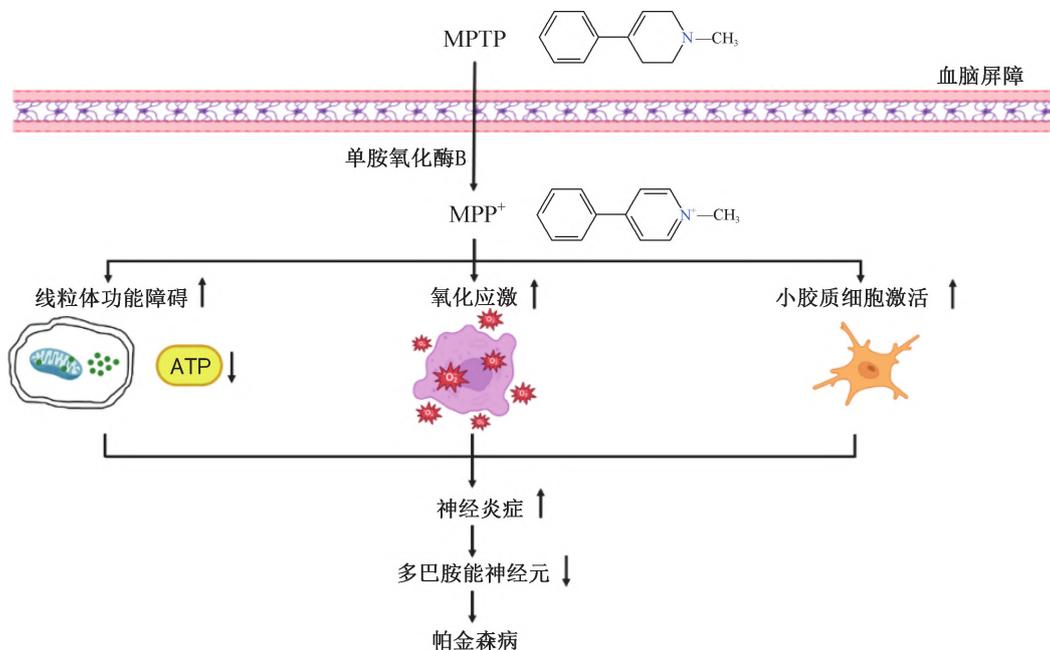


图 1 MPTP 在帕金森病进展中的作用机制

2.1.2 6-OHDA 模型 6-OHDA 是一种较为常见的大鼠 PD 模型建立的方法,是与多巴胺结构上相似的儿茶酚胺类物质,不能透过血脑屏障,因此在研究过程中多采用局部脑室定位注射,包括纹状体、内侧前脑束和黑质<sup>[9]</sup>。6-OHDA 模型通常是造模时间短的急性损伤模型,在注射后的几天内具有高水平的黑质致密部多巴胺能细胞死亡,与人 PD 病情进展缓慢的特点相反<sup>[10]</sup>。该模型也无法表现出 LB 的聚集,这是 PD 病理学的关键部分。该模型病变的程度取决于 6-OHDA 的注射量、注射部位和使用的种类。单侧 6-OHDA 注射模型是目前使用率最高的 PD 模型,其在多巴胺激动剂治疗时产生定向旋转,旋转行为检测是可信度高的评价指标。单侧 6-OHDA 注射能选择性毁损多巴胺能神经元,可直接比较注射部位的同侧和对侧,可有效用于研究治疗 PD 药物的效果<sup>[10]</sup>。通常避免双侧注射,其会诱导明显的吞咽障碍,死亡率高<sup>[11]</sup>。

2.1.3 鱼藤酮模型 鱼藤酮造模法模拟农药环境,

更贴合人由于长期接触农药、暴露于农药环境而引起的 PD 病症。鱼藤酮具有较高的脂溶性,能穿过血脑屏障。首个鱼藤酮模型是将极高浓度鱼藤酮通过立体定向注入神经元细胞,其导致纹状体多巴胺和 5-羟色胺显著减少<sup>[12]</sup>。鱼藤酮主要作用机制是引起机体氧化应激反应,与线粒体复合酶结合加重线粒体氧化应激,从而造成更严重的损伤,同时还会导致  $\alpha$ -Synuclein、蛋白酶功能障碍等。鱼藤酮的优点是可以引起与人临床 PD 相似的病理特征,但由于其高度的脂溶性,会在全身引起非 PD 典型症状,且其造模方法与环境条件密切相关,不容易形成稳定的 PD 模型<sup>[13-14]</sup>。

2.1.4 百草枯模型 百草枯是一种广泛使用的除草剂,是可能诱发 PD 的一个环境因素,根据其对 MPP<sup>+</sup> 的结构相似性被鉴定为神经毒性物质,但它并不像 MPP<sup>+</sup> 那样抑制线粒体复合体 I<sup>[15]</sup>。百草枯损害谷胱甘肽和硫氧还蛋白的氧化还原循环,进一步影响细胞抵御氧化应激的功能。百草枯能够导致

$\alpha$ -Synuclein过表达和诱导黑质致密部多巴胺能神经元中LB样结构<sup>[16]</sup>。然而,该模型没有显示氧化应激和神经元细胞死亡之间的任何联系。因此,百草枯在PD模型中的应用通常仅限于研究多巴胺能神经元中LB的形成和 $\alpha$ -Synuclein的作用,由于缺乏特异性和动物的高死亡率,这严重限制了它们在PD中的研究。

## 2.2 基因工程模型

**2.2.1  $\alpha$ -Synuclein**  $\alpha$ -Synuclein是一种由SNCA基因编码的小型蛋白质,在中枢神经系的突触前末端大量表达,已知它与膜蛋白和囊泡动力学调节有关<sup>[17]</sup>。 $\alpha$ -Synuclein是路易体的主要组成部分, $\alpha$ -Syn的复制或三联体在PD进展中起关键作用,其突变是导致遗传性PD的主要原因。Masliah等<sup>[18]</sup>创建了有史以来第一个转基因小鼠模型,各种类型的 $\alpha$ -Synuclein转基因动物模型陆续被建立,如转基因小鼠、脑内蛋白注射、移植模型或病毒诱导表达。虽然这些模型能观察到许多行为缺陷,但其中没有发现明显的黑质、纹状体变性<sup>[19]</sup>。

**2.2.2 LRRK2** LRRK2突变与迟发性PD的常染色体显性遗传模式有关,G2019S和R1441C/G是两个最常见的LRRK2突变<sup>[20]</sup>。大多数LRRK2转基因动物模型未能再现PD的重要特征,如LRRK2的BAC转基因小鼠模型显示出年龄依赖性的进行性运动障碍,纹状体DA释放轻度减少,但是没有明显的多巴胺细胞损失和 $\alpha$ -突触蛋白聚集<sup>[21]</sup>。LRRK2 KO小鼠缺乏神经退行性或神经元结构的改变,但它导致了 $\alpha$ -Syn在大脑中的聚集<sup>[22]</sup>。然而,野生型LRRK2的过量表达在纹状体多巴胺释放和行为活动水平方面产生了不一致的结果。有趣的是,这些模型都没有发现任何多巴胺能细胞的损失,而一些模型报道了已知发生在LRRK2患者大脑中的tau病理<sup>[20]</sup>。这些研究之间的差异可能来自LRRK2物种的差异,人与小鼠的差异,或转基因表达水平的差异。啮齿动物表现出对LRRK2毒性的抵抗力,通过这种机制,啮齿动物可以防止多巴胺能神经元的损失。

**2.2.3 Parkin** Parkin是一种泛素连接酶,由PRKN基因编码,是导致早发性PD最常见的常染色体隐性

突变,该酶失活会导致家族性与散发性PD<sup>[23]</sup>。超过200个Parkin基因突变已经被证明可以引起帕金森病,它们在纯合子或复合杂合子个体中具有隐性遗传方式和几乎100%的外显率<sup>[24]</sup>。该基因功能障碍会导致线粒体自噬、蛋白质过度积累和线粒体功能受损。敲除Parkin相关基因的动物模型是最早使用的PD转基因动物模型之一。激活Parkin相关基因可改善线粒体功能、恢复PD运动症状或可治疗PD。Parkin的过度表达阻止了6-OHDA和MPTP诱导的多巴胺能神经退行性疾病,这些发现为PD病治疗提供了新的治疗策略。

**2.2.4 PINK1** PINK1是一种神经保护激酶,主要存在于线粒体和胞质间隔中,在神经元分化中发挥作用。PINK1突变与隐性PD有关,其突变体表现出多巴胺能神经元变性和运动缺陷。PINK1突变体的表型已经通过透射电子显微镜分析和拯救实验进行了描述。该实验显示线粒体功能障碍是造成PINK1无效突变果蝇所有表型的原因<sup>[25]</sup>。PINK1和Parkin突变体都被发现具有相似的表型,包括翅膀位置异常,线粒体增大的肌肉纤维紊乱,飞行能力受损和爬升率降低<sup>[26]</sup>。因此,PINK1和Parkin可能在同一途径中发挥重要作用。在PINK1无效突变果蝇中进行的拯救实验表明,PINK1和下游的Parkin在同一途径中起作用<sup>[25]</sup>。几种PINK1基因敲除小鼠已被用作PD动物模型,但是在大脑中没有观察到明显的PD病理学<sup>[27]</sup>。研究表明,PINK1基因敲除小鼠对氧化应激和活性氧的产生很敏感,但是没有多巴胺能神经元变性或纹状体多巴胺水平降低。在G309D-PINK1转基因小鼠中完全抑制PINK1功能,可以诱导年龄依赖性多巴胺减少和运动活性降低<sup>[28]</sup>。

**2.2.5 DJ-1** DJ-1是一种抗氧化蛋白,其突变与常染色体隐性PD有关。DJ-1在抗氧化防御中发挥重要作用,保护细胞免受氧化应激,但其确切功能尚不清楚。DJ-1基因敲除小鼠的纹状体中多巴胺水平下降,运动能力受损,但黑质致密部中多巴胺能神经元没有损失。这项结果表明,即使在没有黑质神经退行性变的情况下,DJ-1缺乏也会引发运动功能障碍<sup>[29]</sup>。DJ-1敲除小鼠模型对MPTP和鱼藤酮的损

伤高度敏感,与野生型小鼠模型相比,神经毒素处理后的 DJ-1 敲除小鼠观察到明显的运动缺陷,表明 DJ-1 在神经系统中起着神经保护作用<sup>[30]</sup>。DJ-1 基因敲除小鼠可能是研究帕金森病分子机制的重要工具。DJ-1 敲除大鼠表现出明显的黑质多巴胺能神经元损失,并伴有运动缺陷<sup>[31]</sup>。DJ-1 敲除大鼠可能是评估 PD 前驱期的一个有前途的模型,需要进一步的评估。

### 2.3 其他模型

除了上述几种经典的造模方法,在 PD 模型应用过程中,也有一些研究者使用脂多糖、乳清蛋白、腺病毒等其他造模诱导物质,以及使用刀线机械损伤模型。脂多糖是一种严重的致炎因子,可诱导  $\alpha$ -Synuclein 在肠道产生,并逐渐转移至脑部,引起黑质内酪氨酸羟化酶减少,模型动物运动功能下降等病理、行为等方面改变<sup>[32]</sup>。乳清蛋白机制与泛素-蛋白酶体系统功能障碍有关,多采用两种给药方式,包括侧脑室和全身给药,但后者有较大争议,因此实验中多使用侧脑室给药,诱导 LB 形成<sup>[33]</sup>。脑内注射腺病毒会导致严重的神经炎症,包括反应性星形胶质细胞增生,星形胶质细胞在 PD 病理学中起关键作用。有研究者采用腺病毒感染和 A53T- $\alpha$ -Syn 过表达联合诱导的小鼠作为一种晚期 PD 模型<sup>[34]</sup>,对大鼠前脑内侧束进行机械损伤,渐进性造成黑质多巴胺能神经元变性、坏死,可以模拟 PD 病理变化的全过程,但其缺点是术后短时间内模型损伤的程度不稳定。Liu 等<sup>[35]</sup>采用该模型研究电针刺激保护多巴胺能神经元免受炎症介导的损伤。不同的造模方法,特点各不相同,在实验过程中,多根据所选用模型动物的种类、生理特点、模型的稳定性等多个方面来选择所需药物及给药方式。

## 3 结语

PD 研究的主要目标是了解其发病机制、靶点和探索更有效地治疗干预措施,以控制疾病的进展。各种神经毒素和遗传动物模型已用于 PD 的研究,其中神经毒素类使用更为广泛,但各个模型都具有优缺点。神经毒素类造模方法操作简便、成本较低,但

部分造模方法受条件所限,并不能形成稳定的模型。同时对于脂溶性低、不能透过血脑屏障的药物来讲,需要采用侧脑室定点注射,对脑也有一定的损伤,有一定的局限性。遗传模型多用转基因动物,包括基因敲除。转基因动物模型稳定,症状显著,但实验动物成本高,饲养繁琐且伦理问题复杂。迄今为止,仍没有完美的动物模型用于 PD 研究,开发一个能够完全体现人类 PD 特征包括病理改变、发病症状以及病程进展的模型是有一定的挑战性。尽管有这些局限性,但研究者仍能根据研究内容选择具体的 PD 动物模型或在一个研究中同时使用多个 PD 动物模型,从而选择性地研究 PD 的病理生理学和多种病因因素之间的相互作用。

### 参考文献:

- [1] JANKOVIC J, TAN E K. Parkinson's disease:etiopathogenesis and treatment[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(8):795-808.
- [2] 肖琪,樊慧杰,李艳荣,等.帕金森病发病机制研究进展[J].解放军医学杂志,2023,48(3):1-15.
- [3] DE JAGER L, AMORIM E D T, LUCCHETTI B F C, et al. Nitric oxide alterations in cardiovascular system of rats with Parkinsonism induced by 6-OHDA and submitted to previous exercise[J]. Life Sci, 2018,204:78-86.
- [4] SCHILDKNECHT S, DI MONTE D A, PAPE R, et al. Tip-ping points and endogenous determinants of nigrostriatal degeneration by MPTP[J]. Trends Pharmacol Sci, 2017, 38(6):541-555.
- [5] MUSTAPHA M, MAT TAIB C N. MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease:a promising direction of therapeutic strategies[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2021,21(4):422-433.
- [6] MEREDITH G E, RADEMACHER D J. MPTP mouse models of Parkinson's disease:an update[J]. J Parkinsons Dis, 2011,1(1):19-33.
- [7] MUÑOZ-MANCHADO A B, VILLADIEGO J, ROMO-MADERO S, et al. Chronic and progressive Parkinson's disease MPTP model in adult and aged mice[J]. J Neurochem, 2016,136(2):373-387.
- [8] ZHANG Q S, HENG Y, MOU Z, et al. Reassessment of subacute MPTP-treated mice as animal model of Parkinson's

- disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2017, 38(10):1317-1328.
- [9] 王孟迪,张秋梅,范蓓,等.基于文献数据库的6-OHDA 帕金森病大鼠模型特点分析及在中药研究中的应用[J]. *中国比较医学杂志*, 2023, 33(1):93-102.
- [10] BASTIAS-CANDIA S, ZOLEZZI J M, INESTROSA N C. Revisiting the paraquat-induced sporadic parkinson's disease-like model[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(2):1044-1055.
- [11] 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.
- [12] HEIKKILA R E, NICKLAS W J, VYAS I, et al. Dopaminergic toxicity of rotenone and the 1-methyl-4-phenylpyridinium ion after their stereotaxic administration to rats: implication for the mechanism of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine toxicity [J]. *Neurosci Lett*, 1985, 62(3):389-394.
- [13] VINGILL S, CONNOR-ROBSON N, WADE-MARTINS R. Are rodent models of Parkinson's disease behaving as they should? [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 352:133-141.
- [14] NIEDERBERGER E, WILKEN-SCHMITZ A, MANDERS-CHEID C, et al. Non-reproducibility of oral rotenone as a model for Parkinson's disease in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20):12658.
- [15] CZERNICZYNYEC A, KARADAYIAN A G, BUSTAMANTE J, et al. Paraquat induces behavioral changes and cortical and striatal mitochondrial dysfunction[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(7):1428-1436.
- [16] SCHWAB A J, SISON S L, MEADE M R, et al. Decreased sirtuin deacetylase activity in LRRK2 G2019S iPSC-derived dopaminergic neurons[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 9(6):1839-1852.
- [17] LAUTENSCHLÄGER J, STEPHENS A D, FUSCO G, et al. C-terminal calcium binding of  $\alpha$ -synuclein modulates synaptic vesicle interaction [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):712.
- [18] MASLIAH E, ROCKENSTEIN E, VEINBERGS I, et al. Dopaminergic loss and inclusion body formation in alpha-synuclein mice: implications for neurodegenerative disorders[J]. *Science*, 2000, 287(5456):1265-1269.
- [19] 杜可晨,邹春林.基于 $\alpha$ -突触核蛋白的帕金森病动物模型研究进展[J]. *天津医药*, 2021, 49(5):550-555.
- [20] ALESSI D R, SAMMLER E. LRRK2 kinase in Parkinson's disease[J]. *Science*, 2018, 360(6384):36-37.
- [21] LI Y, LIU W, OO T F, et al. Mutant LRRK2(R1441G) BAC transgenic mice recapitulate cardinal features of Parkinson's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(7):826-828.
- [22] PELLEGRINI L, HAUSER D N, LI Y, et al. Proteomic analysis reveals co-ordinated alterations in protein synthesis and degradation pathways in LRRK2 knockout mice[J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(18):3257-3271.
- [23] SONG P P, LI S S, WU H, et al. Parkin promotes proteasomal degradation of p62: implication of selective vulnerability of neuronal cells in the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. *Protein Cell*, 2016, 7(2):114-129.
- [24] KLEIN C, WESTENBERGER A. Genetics of Parkinson's disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2(1):a008888.
- [25] PARK J, LEE S B, LEE S, et al. Mitochondrial dysfunction in *Drosophila* PINK1 mutants is complemented by parkin[J]. *Nature*, 2006, 441(7097):1157-1161.
- [26] ZHANG L, KARSTEN P, HAMM S, et al. TRAP1 rescues PINK1 loss-of-function phenotypes [J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22(14):2829-2841.
- [27] MOISOI N, FEDELE V, EDWARDS J, et al. Loss of PINK1 enhances neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease triggered by mitochondrial stress[J]. *Neuropharmacology*, 2014, 77:350-357.
- [28] GISPERT S, RICCIARDI F, KURZ A, et al. Parkinson phenotype in aged PINK1-deficient mice is accompanied by progressive mitochondrial dysfunction in absence of neurodegeneration[J]. *PLoS One*, 2009, 4(6):e5777.
- [29] HAUSER D N, PRIMIANI C T, LANGSTON R G, et al. The polg mutator phenotype does not cause dopaminergic neurodegeneration in DJ-1-deficient mice [J]. *Eneuro*, 2015, 2(1):0075-14. 2015.
- [30] ALEYASIN H, ROUSSEAU M W C, MARCOGLIESE P C, et al. DJ-1 protects the nigrostriatal axis from the neurotoxin MPTP by modulation of the AKT pathway[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(7):3186-3191.
- [31] DAVE K D, DE SILVA S, SHETH N P, et al. Phenotypic characterization of recessive gene knockout rat models of

- Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 70: 190–203.
- [32] DENG I, CORRIGAN F, GARG S, et al. Further characterization of intrastriatal lipopolysaccharide model of Parkinson's disease in C57BL/6 mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(14): 7380.
- [33] WENG C C, HUANG S L, CHEN Z A, et al. [<sup>18</sup>F]FP-(+)-DTBZ PET study in a lactacystin-treated rat model of Parkinson disease [J]. *Ann Nucl Med*, 2017, 31(7): 506–513.
- [34] AN H, LEE H, YANG S, et al. Adenovirus-induced reactive astrogliosis exacerbates the pathology of Parkinson's disease [J]. *Exp Neurobiol*, 2021, 30(3): 222–231.
- [35] LIU X Y, ZHOU H F, PAN Y L, et al. Electro-acupuncture stimulation protects dopaminergic neurons from inflammation-mediated damage in medial forebrain bundle-transected rats [J]. *Exp Neurol*, 2004, 189(1): 189–196.

[收稿日期: 2023-03-31]

[责任编辑: 杨建香 英文编辑: 李佳睿]