

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.02.002
文章编号: 1005-8982 (2019) 02-0008-06

GDNF对MPTP诱导帕金森病小鼠黑质TH mRNA、Ephrin B2、p-c-Jun的影响*

吴少璞, 祁亚伟, 李学, 杨红旗, 马建军

(河南省人民医院 神经内科, 河南 郑州 450002)

摘要: 目的 研究胶质细胞源性神经营养因子(GDNF)对1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导帕金森模型小鼠黑质酪氨酸羟化酶(TH)、Ephrin B2、磷酸化c-Jun(p-c-Jun)表达的影响,探索GDNF治疗帕金森病的价值。**方法** 选取84只小鼠并采用MPTP复制帕金森病模型,选取72只模型复制成功的小鼠随机分为实验组和模型组,每组36只;另随机选取36只健康小鼠作为对照组。对实验组小鼠右侧侧脑室注射GDNF,模型组和对照组小鼠注射等量生理盐水。10d后比较3组小鼠TH神经元变化、检测TH mRNA、Ephrin B2和p-c-Jun蛋白的表达。**结果** 模型组和实验组毁损侧神经元数、神经纤维密度少于对照组($P < 0.05$),实验组神经元数高于模型组($P < 0.05$);模型组TH mRNA表达水平低于对照组和实验组($P < 0.05$)。模型组小鼠Ephrin B2、p-c-Jun蛋白表达水平高于对照组和实验组($P < 0.05$)。**结论** GDNF能够提高MPTP诱导帕金森病模型小鼠黑质TH表达,降低Ephrin B2和p-c-Jun蛋白表达,进而对小鼠多巴胺能神经元产生保护作用,提示GDNF可能在治疗人帕金森病上具有一定价值。

关键词: 帕金森病;酪氨酸单氧化酶;p-c-Jun/抗体;胶质细胞源性神经营养因子类;小鼠;黑质
中图分类号: R742.5 **文献标识码:** A

Effect of GDNF on TH mRNA, Ephrin B2 and p-c-Jun in substantia nigra of mice with MPTP-induced Parkinson disease*

Shao-pu Wu, Ya-wei Qi, Xue Li, Hong-qi Yang, Jian-jun Ma

(Department of Neurology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450002, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) on the expressions of tyrosine hydroxylase (TH) mRNA, Ephrin B2 and p-c-Jun in substantia nigra of mice with Parkinson disease induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), and to explore the value of GDNF in the treatment of Parkinson disease. **Methods** Parkinson's rat model was established with MPTP. Then 72 model mice were randomly divided into an experimental group and a model group with 36 in each group. Additional 36 healthy mice were randomly selected as the control group. GDNF was injected into the right lateral ventricle in the experimental group, while normal saline was injected into the right lateral ventricle in the model group and the control group. The changes of TH mRNA, Ephrin B2 and p-c-Jun proteins were detected and the changes of TH neurons in three groups were compared after 10 d. **Results** The number of injured neurons was smaller and the nerve fiber density was lower in the model and experimental groups than in the control group ($P < 0.05$), and the number of neurons in the experimental group was larger than that in the model group ($P < 0.05$). The expression of TH mRNA in the model group was lower than that in the control group and the experimental group ($P < 0.05$). The expressions of Ephrin B2 and p-c-Jun in the model group were higher than those in the control group and the experimental

收稿日期: 2018-07-19

*基金项目: 河南省科技攻关计划 (No.: 162102310283)

[通信作者] 马建军, E-mail: majj1124@163.com; Tel: 18538298356

group ($P < 0.05$). **Conclusions** Glial cell line-derived neurotrophic factor can protect mouse dopaminergic neurons, suggesting that it may have certain value in the treatment of human Parkinson disease.

Keywords: Parkinson disease; glial cell line-derived neurotrophic factor; Ephrin B2; mice; substantia nigra

帕金森病以多巴胺能神经元减少为主要病理改变^[1]。胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)对退化的多巴胺能神经元产生保护作用^[2]。1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)具有明显的神经毒性,目前广泛用于复制帕金森病动物模型^[3]。本文以MPTP诱导帕金森病模型小鼠作为研究对象,旨在探讨GDNF对帕金森病形成相关因子酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)、Ephrin B2、磷酸化c-Jun(phos-phorylated c-Jun, p-c-Jun)的影响,为帕金森病的病理研究和临床治疗提供依据,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

120只健康雄性SPF级小鼠[北京维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(京)2006-0009],饲养条件:温度(24 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,相对湿度(55 ± 5)%,12h昼夜循环适应性喂养7d,小鼠体重(20 ± 2)g。

1.2 实验试剂

MPTP(美国ApexBio公司),GDNF(美国Thermo公司),水合氯醛溶液(北京雷根生物技术有限公司),GDNF(美国ProSpec公司),逆转录试剂盒(上海Biomiga公司),实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)试剂盒(美国GeneCopoeia公司),免疫组织化学Ephrin B2和p-c-Jun一抗购自上海艾博抗贸易有限公司,抗兔IgG(二抗)购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 单侧侧脑室埋管术 所有实验小鼠适应性喂养后行右侧侧脑室埋管术。术前小鼠禁食12h,采用水合氯醛400mg/kg腹腔注射麻醉,待小鼠角膜反射消失提示麻醉完成。麻醉后切开小鼠头部皮肤,暴露颅骨,采用三菱针穿刺颅骨表面右侧侧脑室代表区(具体位置为矢状缝右侧1.0mm与前囟后0.3mm交点),穿刺深度约为2.2mm。穿刺后将不锈钢外置管(长

7.0mm,外径0.7mm,内径0.5mm)沿穿刺孔置入右侧侧脑室,采用101胶和牙托粉将外套管固定,外置管内放置针芯避免外置管堵塞。术后3d为恢复期,恢复期内小鼠腹腔腔内注射青霉素预防术后感染,注射量为2万u/d。

1.3.2 帕金森病模型的复制 术后4d随机挑取84只小鼠复制帕金森病模型。小鼠腹腔腔注射MPTP 0.15mg/10g 10d复制帕金森病模型^[4]。剩余36只小鼠注射等量生理盐水作为对照组。模型复制成功后观察小鼠一般情况,观察其有无动作迟缓、活动减少、尾部僵直等。最后77只小鼠模型复制成功,随机选取72只并按随机对照原则将其分为模型组和实验组,每组36只。

1.3.3 侧脑室注射 采用微量注射器通过外置管向小鼠右侧侧脑室内注入药物,其中对照组和模型组注射生理盐水1 μl ,实验组小鼠注射GDNF生理盐水1 μl (GDNF溶解于生理盐水中,浓度为1.0 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$),3次/d,连续注射10d。

1.3.4 模型复制成功标准 每日观察3组小鼠侧脑室注射后的行为活动,并于侧脑室注射第10天对3组小鼠进行不对称旋转行为检测。具体方法:向模型动物颈部皮下注射0.05mg/kg去水吗啡(APO),诱导小鼠向健侧旋转,小鼠出现转圈行为后开始记录小鼠30min内转圈数,并算出平均值,平均转圈数>7次/min则视为帕金森病小鼠模型复制成功。

1.4 观察指标

1.4.1 多巴胺能神经元数和Ephrin B2、p-c-Jun蛋白 每组随机选取24只小鼠,麻醉后采用40g/L多聚甲醛对小鼠脑组织进行灌注固定,取出小鼠脑组织后放入40g/L多聚甲醛,在4 $^{\circ}\text{C}$ 环境下固定过夜。将脑组织置于20%蔗糖溶液中沉底,转入30%蔗糖溶液中沉底,将含有黑质的脑组织进行冠状面冷冻切片,切片厚度1mm,样品在-80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱内保存。将其中12只小鼠中含有黑质、纹状体部位的脑片进行TH染色,采用光学分流镜计算TH阳性神经元数。将另外12只小鼠脑片中包含黑质的脑片进行SP免疫组织化学染色,检测3组小鼠黑质中Ephrin B2和p-c-Jun蛋白表达水平,按照试剂盒说明书进行操作,其中阴性对照一抗用磷酸盐缓冲液代替,其余方法相同。用

显微镜进行观察,阳性细胞呈棕黄色。每个脑片中随机选取 5 个视野计算阳性细胞数。

1.4.2 脑黑质 TH mRNA 每组随机选取 12 只小鼠,快速断头后于冰上将小鼠黑质部位分离出,置入液氮中进行保存,供 qRT-PCR 使用。提取小鼠黑质总 RNA,采用 Trnizol 试剂,按照试剂盒说明书进行逆转录。采用 qRT-PCR 仪(美国 Bio-Rad 公司)对逆转录产物进行检测。GAPDH 正向引物:5'-GCCAAGGTCATCCATGACAAC-3',反向引物:5'-AGTGTAGCCCAAGATGCCCTT-3',产物长度为 351 bp;TH 正向引物:5'-GGTATACGACACGCTGAAGG-3',反向引物:5'-TAGCCACAGTACCGTTCCAGA-3',产物长度为 90 bp。PCR 反应条件:95℃ 预变性 2 min;94℃ 变性 10 s,55℃ 退火 30 s,72℃ 延伸 30 s,共 35 个循环;熔解曲线:95℃ 1 min,55℃ 1 min,55~98℃(10 s/循环,0.5℃/循环)86 个循环。计算各样品 ΔCt 值,以对照组为校正样品,计算目的基因相对表达量。对 PCR 产物进行琼脂糖凝胶电泳,qRT-PCR 重复 3 次。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用单因素方差分析,或重复测量设计的方差分析,两两比较用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GDNF 对小鼠行为学的影响

所有小鼠侧脑室埋管成功,全部存活。3 组小鼠模型复制后、注射后 5 和 10 d 的转圈数比较,采用重复测量设计的方差分析,结果:①不同时间点小鼠转圈数有差异($F = 273.454, P = 0.000$);②3 组小鼠转圈数有差异($F = 484.573, P = 0.000$)。③3 组小鼠转圈数变化趋势有差异($F = 321.234, P = 0.000$)。见表 1。

表 1 3 组小鼠不同时间点的转圈数比较
($n = 36, r/30 \text{ min}, \bar{x} \pm s$)

组别	模型复制后	注射后 5 d	注射后 10 d
对照组	2.7 \pm 1.4	2.5 \pm 1.7	2.5 \pm 1.5
模型组	211.7 \pm 21.4	218.5 \pm 22.3	210.7 \pm 24.4
实验组	227.5 \pm 27.4	163.4 \pm 18.4	142.6 \pm 19.5

2.2 GDNF 对小鼠多巴胺能神经元数的影响

对照组小鼠健侧与毁损侧多巴胺能神经元数(TH 阳性)比较,经 *t* 检验,差异无统计学意义($P > 0.05$);模型组、实验组健侧与毁损侧多巴胺能神经元数比较,经 *t* 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$),毁损侧少于健侧。3 组健侧多巴胺能神经元数比较,经方差分析,差异无统计学意义($P > 0.05$);3 组毁损侧多巴胺能神经元数比较,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$),模型组 $<$ 实验组 $<$ 对照组。见表 2。

表 2 3 组小鼠多巴胺能神经元数比较
($n = 12, \text{个}, \bar{x} \pm s$)

组别	健侧	毁损侧	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	219.1 \pm 18.9	228.5 \pm 15.3	1.328	0.198
模型组	211.4 \pm 19.5	86.5 \pm 17.3 ¹⁾	16.600	0.000
实验组	220.4 \pm 21.9	157.5 \pm 22.9 ¹⁾²⁾	7.965	0.000
<i>F</i> 值	1.404	85.862		
<i>P</i> 值	0.252	0.000		

注:1)与对照组比较, $P < 0.05$;2)与模型组比较, $P < 0.05$

多巴胺能神经元经 DBA 显色后呈现棕褐色。对照组毁损侧神经元与健侧比较,无明显差异;模型组和实验组毁损侧神经元数较健侧明显减少。见图 1。

2.3 GDNF 对小鼠黑质 TH mRNA 表达的影响

qRT-PCR 产物凝胶电泳结果见图 2。以对照组(1.00 ± 0.00)作为校正,模型组和实验组 TH mRNA 相对表达量分别为(0.82 ± 0.07)和(0.97 ± 0.06),经方差分析,差异有统计学意义($F = 3899, P = 0.000$),对照组 $>$ 实验组 $>$ 模型组(见图 3)。

2.4 GDNF 对小鼠黑质 Ephrin B2、p-c-Jun 蛋白表达的影响

3 组小鼠黑质 Ephrin B2 阳性神经元数比较,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$),模型组高于对照组和实验组。3 组小鼠黑质 p-c-Jun 阳性神经元数比较,经方差分析,差异有统计学意义($P < 0.05$),模型组高于对照组和实验组。见表 3。

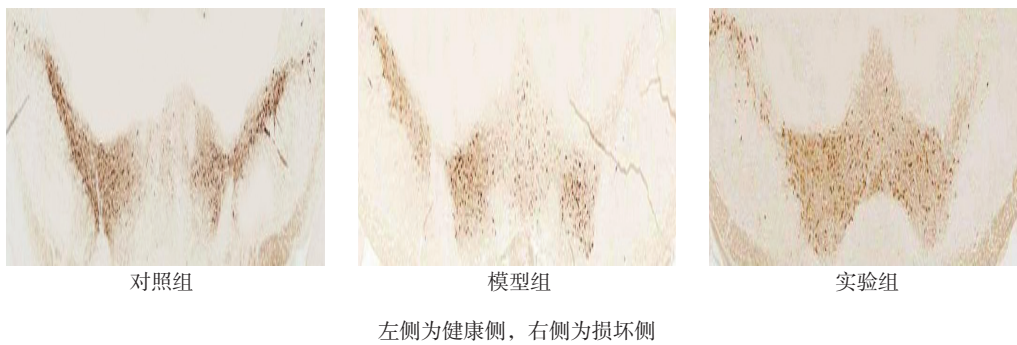
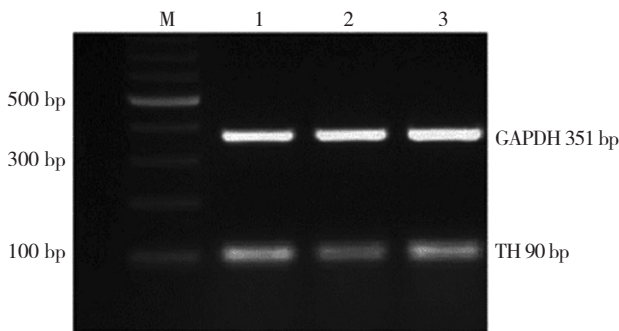


图 1 GDNF 对 MPTP 诱导帕金森病模型小鼠多巴胺能神经元数的影响 (SP×20)



M: Marker; 1: 对照组; 2: 模型组; 3: 实验组

图 2 小鼠脑黑质中 TH mRNA 的表达

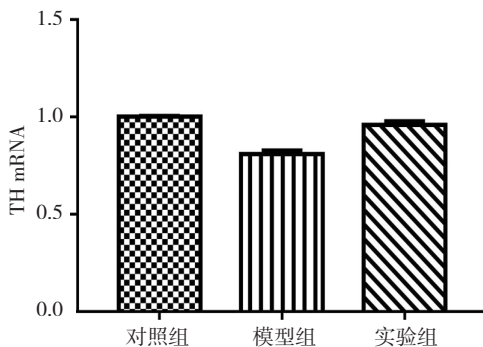


图 3 各组小鼠黑质 TH mRNA 表达水平比较 (n=12, $\bar{x} \pm s$)

表 3 3 组小鼠黑质 Ephrin B2、p-c-Jun 阳性神经元比较 (n=12, 个, $\bar{x} \pm s$)

组别	Ephrin B2 阳性	p-c-Jun 阳性
对照组	10.2 ± 2.4	9.8 ± 1.8
模型组	13.8 ± 2.4 [†]	32.3 ± 6.5 [†]
实验组	10.9 ± 2.7	15.6 ± 2.1
F 值	7.160	99.128
P 值	0.003	0.000

注: † 与对照组比较, P<0.05

3 讨论

帕金森病是老年人常见疾病, 帕金森病主要的病理改变为中脑黑质多巴胺能神经元的变性死亡, 纹状体 DA 含量下降。帕金森病的治疗目前主要以口服多巴胺制剂为主, 虽然具有一定临床效果, 但是不能从根本上解决多巴胺能神经元的丧失^[5]。GDNF 具有促进神经细胞生长、分化、再生及修复的作用, 补充 GDNF 是目前治疗帕金森病的辅助手段之一, 能够延缓疾病的进展, 减少神经细胞退变^[6]。动物实验证实, GDNF 能够促进多巴胺能神经元分化, 提高多巴胺能神经元存活, 对神经具有保护和修复作用^[7]。MPTP 具有高亲脂性, 能够透过血脑屏障进入脑内, 经过代谢后会产生 1-甲基-4-苯基吡啶离子 (MPP⁺), MPP⁺ 能够损毁黑质内多巴胺能神经元, 造成多巴胺含量降低。此外, MPTP 代谢产物能够对多巴胺合成的限速酶 TH 产生抑制作用, 从而降低多巴胺的合成^[8]。目前复制动物模型的常用方法包括神经毒素诱导、转基因、基因敲除等, 其中采用 MPTP 诱导的帕金森病动物模型具有与人帕金森病类似的症状、病理改变, 且症状相对稳定、成本较低^[9]。小鼠对 MPTP 较为敏感, 因此本研究采用脑内注射 MPTP 复制帕金森病小鼠模型。

本研究中模型组黑质 TH 阳性神经元数与对照组相比明显降低, 实验组注射 GDNF 后黑质 TH 阳性神经元数高于模型组。结果说明实验组动物神经损伤程度高于对照组, 低于模型组, GDNF 对帕金森病小鼠的神经损伤有改善, 能增加 TH 阳性神经元数, 提高神经纤维密度。有研究认为, GDNF 具有神经保护作用主要与 GDNF 受体家族 $\alpha 1$ (GFR- $\alpha -1$) 和 Ret 受体有关, 其中 GFR- $\alpha -1$ 是一个配体、受体复合体, 是磷脂酰肌醇锚定到细胞表面上的蛋白质分子^[10];

Ret 是一个受体酪氨酸激酶,参与细胞内的信号转导,GDNF 能够与 GFR- α -1 特异性结合,同时 Ret 被磷酸化,并将信号转入细胞内,激活丝裂原活化蛋白激酶、蛋白激酶 C 等,从而激活细胞内一系列信号转导通路,发挥保护神经元的作用^[11]。

TH 是多巴胺合成第一步的限速酶,根据相关研究,帕金森病患者 TH 含量明显降低^[12]。研究显示,帕金森病动物模型脑组织中 TH mRNA 表达量较正常组低,说明帕金森病的发生与 TH 的失活密切相关^[13]。TH 可以间接反映多巴胺能神经元的存活状态,因此可以将 TH 作为反映多巴胺能神经元存活的蛋白标志物^[14]。本研究通过检测 TH mRNA 表达量反映 TH 表达的稳定性。本研究中,模型组小鼠 TH mRNA 表达量较对照组和实验组低,而实验组 TH mRNA 表达量相比对照组无明显差异。研究结果表明,GDNF 能够提高帕金森病模型小鼠 TH 的表达水平。陈立等^[15]的研究表明,GDNF 能够提高体外培养的神经干细胞 TH 表达量,与本研究结果相符。说明 GDNF 能够对受损多巴胺能神经元进行修复,提高 TH mRNA 的表达。

Ephrin B2 是受体酪氨酸激酶亚家族 Eph 的配体,参与神经系统的生长、发育,与细胞迁移、轴突导向、神经环路合集、突出信息等关系密切^[16-17]。Ephrin B2 参与神经性疼痛及炎症性调控。相关研究显示,在神经元受损时,Ephrin B2 表达水平升高^[18]。本研究中,模型组小鼠 Ephrin B2 水平明显高于对照组,可能与 MPTP 引起多巴胺能神经元损伤有关。多巴胺能神经元坏死后引起局部炎症反应,导致局部 Ephrin B2 表达升高。本研究中,实验组小鼠 Ephrin B2 表达低于模型组,分析其原因可能为 GDNF 通过下调 Ephrin B2 的表达,降低因 MPP⁺ 对神经元产生的损伤及诱导的炎症反应,改善神经受损,有利于多巴胺能神经元的修复。

c-Jun 是一种转录调节因子,属于亮氨酸拉链家族成员,其磷酸化后会引起神经兴奋性中毒或神经元的死亡。c-Jun 氨基末端激酶(JNK)属于促分裂原活化蛋白激酶家族(MAPK),其活化后能引起 c-Jun 磷酸化。相关研究显示,MPTP 引起的神经元死亡主要是通过 JNK 信号通路实现的,MPP⁺ 能够引起 c-Jun 磷酸化形成 p-c-Jun,并且使其表达量升高,从而激活 JNK 传导通路,引起神经元损伤^[19]。研究显示,MPTP

能够使小鼠脑组织中 c-Jun 蛋白磷酸化,磷酸化部位以黑质多巴胺能神经元为主^[20]。本研究中,模型组小鼠纹状体中 p-c-Jun 高于对照组。实验组小鼠 p-c-Jun 低于模型组,说明 GDNF 能够减小 MPTP 对 c-Jun 产生的磷酸化作用,从而降低 p-c-Jun 水平,避免引起 JNK 信号通路紊乱,发挥保护多巴胺能神经元的作用。

综上所述,GDNF 能够提高 MPTP 诱导帕金森病模型小鼠黑质 TH 的表达,降低 Ephrin B2 和 p-c-Jun 蛋白的表达,进而对小鼠多巴胺能神经元产生保护作用,提示 GDNF 可能在治疗人帕金森病上具有一定价值。

参 考 文 献:

- [1] 王晓,刘卫国,华平,等.帕金森病运动症状进展分析[J].临床神经病学杂志,2016,29(1):46-48.
- [2] 王思,刘菲.胶质细胞源性神经营养因子治疗帕金森病研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2015,42(1):89-92.
- [3] ZHAO T T, KIM K S, SHIN K S, et al. Gypenosides ameliorate memory deficits in MPTP-lesioned mouse model of Parkinson's disease treated with L-DOPA[J]. BMC Complementary Alternative Medicine, 2017, 17(1): 449.
- [4] 许茜,丛一博,肖绍坚,等.基于多组学平台的帕金森遗传变异研究进展[J].中华神经医学杂志,2016,15(7):748-751.
- [5] 李延峰.帕金森病的诊断和治疗进展[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2017,24(1):1,6.
- [6] 陈亚兰,雷朋,张玉平,等.pVAX1-IL-4/SYN-B 核酸疫苗对帕金森病模型小鼠纹状体神经营养因子表达的影响[J].第三军医大学学报,2015,37(24):2417-2421.
- [7] 刘亚萍,董富兴,王晓舟,等.Bcl-2 和 Bad 参与 GDNF 协同雌二醇对多巴胺能神经细胞的保护作用[J].神经解剖学杂志,2015,31(1):44-48.
- [8] NAM J H, LEEM E, JEON M T, et al. Induction of GDNF and BDNF by hRheb(S16H) transduction of SNpc neurons: neuroprotective mechanisms of hRheb(S16H) in a model of Parkinson's disease[J]. Molecular Neurobiology, 2015, 51(2): 487-499.
- [9] PARK H J, BOLTON E C. Glial cell line-derived neurotrophic factor induces cell proliferation in the mouse urogenital sinus[J]. Molecular Endocrinology, 2015, 29(2): 289-306.
- [10] 徐利,张春林,周波,等.硫辛酸对帕金森模型大鼠黑质内神经胶质细胞及多巴胺能神经元的影响[J].神经解剖学杂志,2015,31(1):59-64.
- [11] 耿海威,马丽丽,王欲立,等.丁基苯酞对帕金森模型小鼠中脑黑质多巴胺能神经元数及 TH、TNF- α 蛋白表达的影响[J].中风与神经疾病杂志,2016,33(3):245-247.
- [12] 张智敏,白洁.酪氨酸羟化酶和帕金森病相关研究进展[J].中国老年学杂志,2016,36(9):2280-2282.
- [13] 王思,李秀华,杜鹃,等.侧脑室注射腺病毒介导的 GDNF 基

- 因对帕金森病的保护作用[J]. 山东大学学报(医学版), 2016, 54(4): 32-36.
- [14] XIAO H, HUANG Q, WANG J Q, et al. Effect of Ephrin-B2 on the expressions of angiotensin-1 and -2 after focal cerebral ischemia/reperfusion[J]. *Neural Regeneration Research*, 2016, 11(11): 1784-1789.
- [15] 陈立, 杜娟, 陈丽, 等. GDNF及dbcAMP对神经干细胞诱导分化为多巴胺能神经元作用的实验研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2014, 31(7): 580-584.
- [16] 李秋平, 马兴娜, 马倩倩, 等. 长期高氧暴露对新生小鼠肺微血管发育及Ephrin-B2表达的影响[J]. *中华围产医学杂志*, 2016, 19(7): 516-521.
- [17] YUE F, ZENG S, TANG R, et al. MPTP Induces systemic parkinsonism in middle-aged cynomolgus monkeys: clinical evolution and outcomes[J]. *Neuroscience Bulletin*, 2017, 33(1): 17-27.
- [18] 肖慧, 谷文萍, 杨期东, 等. 大鼠局灶脑缺血再灌注后Ephrin-B2的表达[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2014, 39(5): 452-457.
- [19] JANG Y, KOO J H, KWON I, et al. Neuroprotective effects of endurance exercise against neuroinflammation in MPTP-induced Parkinson's disease mice[J]. *Brain Research*, 2017, 1655: 186-193.
- [20] 朱丰霞, 王淑秀, 段瑛, 等. 人参皂苷Rg1对帕金森病小鼠黑质EphB1、EphrinB2表达的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2015, 35(4): 1015-1017.

(童颖丹 编辑)