

京尼平苷对帕金森病小鼠模型神经保护作用

陈毅美 张彦芳 李琳

【摘要】 目的 探讨京尼平苷对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导帕金森病模型小鼠的神经保护作用及其可能作用机制。方法 共 48 只雄性 C57BL/6 小鼠,随机分为正常对照组(对照组)、帕金森病模型组(模型组)、京尼平苷组和 MPTP+京尼平苷组,自主活动计数观察小鼠行为学变化,免疫组织化学染色观察中脑黑质酪氨酸羟化酶(TH)和 Bcl-2 阳性细胞数目,原位末端标记法检测中脑黑质神经元凋亡情况。结果 与对照组相比,模型组小鼠移动格子数[(76.33±8.59)次/5 min 对(142.50±11.65)次/5 min, $P=0.000$]、站立次数[(19.58±3.97)次/5 min 对(39.17±4.75)次/5 min, $P=0.000$]、TH 阳性细胞数目[(12.83±2.32)个/高倍视野对(35.67±1.75)个/高倍视野, $P=0.000$]和 Bcl-2 阳性细胞数目[(10.83±2.23)个/高倍视野对(20.67±1.75)个/高倍视野, $P=0.000$]减少,凋亡细胞数目增加[(20.33±2.58)个/高倍视野对(3.83±1.67)个/高倍视野, $P=0.000$];经京尼平苷治疗后,MPTP+京尼平苷组小鼠移动格子数[(97.67±13.15)次/5 min, $P=0.000$]、站立次数[(29.33±2.90)次/5 min, $P=0.000$]、TH 阳性细胞数目[(17.50±2.07)个/高倍视野, $P=0.002$]和 Bcl-2 阳性细胞数目[(15.17±2.79)个/高倍视野, $P=0.003$]增加,凋亡细胞数目减少[(14.67±3.08)个/高倍视野, $P=0.001$]。结论 京尼平苷对 MPTP 诱导的帕金森病模型小鼠中脑黑质多巴胺能神经元具有保护作用,其作用机制可能与京尼平苷抑制神经元凋亡有关。

【关键词】 帕金森病; 环烯醚萜类; 细胞凋亡; 疾病模型,动物

Neuroprotective effect of geniposide on Parkinson's disease model mice

CHEN Yi-mei, ZHANG Yan-fang, LI Lin

Department of Physiology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

Corresponding author: LI Lin (Email: linlilin999@163.com)

【Abstract】 Objective To investigate the neuroprotective effect of geniposide on 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP) induced Parkinson's disease (PD) model mice and possible mechanism. **Methods** A total of 48 male C57BL/6 mice were randomly divided into control, model, geniposide and MPTP + geniposide groups. The behaviors of C57BL/6 mice were assessed by using open field test, the tyrosine hydroxylase (TH) and Bcl-2 positive neurons in the midbrain substantia nigra of mice were detected by immunohistochemistry and the number of apoptosis neurons were observed with TdT-mediated dUTP-biotin nick end labeling (TUNEL). **Results** The number of mobile grid [(76.33 ± 8.59) times/5 min], standing [(19.58 ± 3.97) times/5 min], TH-positive neurons [(12.83 ± 2.32)/HPF] and Bcl-2-positive neurons [(10.83 ± 2.23)/HPF] in model group were significantly lower than those in the control group [(142.50 ± 11.65) times/5 min, (39.17 ± 4.75) times/5 min, (35.67 ± 1.75)/HPF, (20.67 ± 1.75)/HPF; $P=0.000$, for all]. The apoptosis neurons in model group [(20.33 ± 2.58)/HPF] were significantly higher than that in control group [(3.83 ± 1.67) /HPF, $P=0.000$]. The number of mobile grid [(97.67 ± 13.15) times/5 min, $P=0.000$], standing [(29.33 ± 2.90) times/5 min, $P=0.000$], TH-positive neurons [(17.50 ± 2.07)/HPF, $P=0.002$] and Bcl-2-positive neurons [(15.17 ± 2.79) /HPF, $P=0.003$] in MPTP + geniposide group were significantly higher than those in model group. The number of apoptosis neurons [(14.67 ± 3.08) /HPF] in MPTP + geniposide group was significantly lower than that in model group ($P=0.001$). **Conclusions** Geniposide can protect dopaminergic neurons in MPTP-induced neurodegeneration and the mechanism may be associated with the inhibition of neuronal apoptosis.

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2015.06.012

基金项目:山西省回国留学人员科研资助项目(项目编号:2011-044)

作者单位:030001 太原,山西医科大学大学生理学教研室

通讯作者:李琳(Email:linlilin999@163.com)

【Key words】 Parkinson disease; Iridooides; Apoptosis; Disease models, animal

This study was supported by Scientific Research Support Project for Returnees of Shanxi Province (No. 2011-044).

帕金森病(PD)是一种常见的好发于中老年人的中枢神经系统变性病,临床上以静止性震颤、肌强直、运动迟缓为主要症状,其病理学特征为中脑黑质致密部多巴胺能神经元进行性变性缺失和路易小体(LB)出现。帕金森病的病因和发病机制尚不十分清楚,多项研究均表明细胞凋亡是引起多巴胺能神经元退行性变的主要机制^[1]。目前,帕金森病的治疗原则主要以改善临床症状为主,其中左旋多巴类药物、多巴胺受体激动剂、胆碱能抑制剂均可改善临床症状,但不能延缓多巴胺能神经元凋亡,不能改善已损伤的多巴胺能神经元功能,而且长期应用还有明显不良反应,因此,研发一种新型帕金森病治疗药物以延缓、阻止甚至逆转多巴胺能神经元变性即成为目前研究的重点。

京尼平苷是梔子的主要成分,具有抗炎、抗氧化和抗凋亡作用,可以透过血-脑屏障,亦是一种胰高血糖素样肽-1(GLP-1)受体激动剂,可以通过作用于GLP-1受体而发挥降糖和改善胰岛素抵抗作用,并已被证实对糖尿病有较好疗效^[2]。研究表明,糖尿病与帕金森病密切相关,存在胰岛素抵抗的患者罹患帕金森病的可能性显著增加^[3],京尼平苷可通过激活GLP-1受体显著改善糖尿病患者胰岛素抵抗现象,从而使京尼平苷作为一种糖尿病治疗药物治疗帕金森病成为可能。同时,多项研究表明,京尼平苷具有广泛的神经营养和神经保护作用^[4-6]。因此,本研究通过1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)制备帕金森病模型,观察京尼平苷对帕金森病小鼠行为学、黑质多巴胺能神经元数目、Bcl-2阳性细胞数目和黑质神经元凋亡数目的影响,以探讨京尼平苷对帕金森病小鼠多巴胺能神经元的保护作用及其可能机制。

材料与方 法

一、实验材料

1. 实验动物与分组 (1)动物来源:48只无特定病原体(SPF)级雄性C57BL/6小鼠,8~10周龄,体重18~22g,由中国食品药品检定研究院(NIFDC)提供[许可证号:SCXK(京)2009-0017],均于室温

21~23℃、相对湿度55%~65%、12h昼-12h夜循环照明环境中安静饲养,自由摄食、饮水。(2)动物分组:采用随机数字表法将小鼠随机分为正常对照组(对照组)、帕金森病模型组(模型组)、京尼平苷组和MPTP+京尼平苷组共4组,每组各12只小鼠。

2. 主要试剂与仪器 (1)实验药品:MPTP购自美国Sigma公司,京尼平苷为成都锦泰和医药化学技术有限公司产品。(2)主要试剂:免疫试剂I抗工作液[包括兔抗小鼠酪氨酸羟化酶(TH,1:300)和Bcl-2(1:100)单克隆抗体],以及生物素标记的羊抗兔IgG II抗(1:500)均购自英国Abcam公司。免疫组织化学染色ABC试剂盒、原位末端标记(TUNEL)检测试剂盒和二氨基联苯胺(DAB)显色试剂盒均为武汉博士德生物工程有限公司产品。(3)主要仪器:光学显微镜购自日本Olympus公司,数字病理扫描系统ScanScope CS由美国Aperio公司提供。

二、实验方法

1. 动物模型制备 (1)模型制备方法:对照组小鼠连续5d腹腔注射生理盐水0.20ml;模型组小鼠连续5d腹腔注射MPTP(30mg/kg)诱导帕金森病模型;京尼平苷组小鼠连续5d腹腔注射京尼平苷(100mg/kg);MPTP+京尼平苷组连续5d腹腔注射京尼平苷(100mg/kg)前1h注射MPTP(30mg/kg)。(2)模型评价:参照文献[7]标准,小鼠于腹腔注射MPTP后5~10min出现典型行为学改变,包括震颤、竖尾、竖毛、运动迟缓、运动障碍等,并于30min后逐渐恢复,视为模型制备成功。

2. 行为学实验 按文献[8]方法,制备30cm×30cm×15cm有机玻璃箱,底部刻画6cm×6cm大小格子,置于光线较暗的安静环境中,先使小鼠适应环境10min,再计数小鼠5min内移动的格子数和站立次数,连续检测5次,取平均值。

3. 免疫组织化学染色检测小鼠中脑酪氨酸羟化酶和Bcl-2表达变化 行为学实验结束后,每组选择6只小鼠,腹腔注射质量分数为12.5%的乌拉坦0.30ml行全身麻醉,左心室灌注,断头取脑,将脑组织置于质量分数为4%的多聚甲醛溶液中固定48h,脱水、石蜡包埋,行脑组织切片,层厚3μm,选取中

脑黑质部位脑组织切片行免疫组织化学染色。二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化,置于体积分数为 0.3% 过氧化氢孵育 10 min,滴加抗原修复液,高压修复抗原 2 min,滴加 5% 胎牛血清封闭抗原 30 min,同一组织相邻切片分别滴加兔抗小鼠 TH 和 Bcl-2 单克隆抗体,于 4 ℃ 孵育过夜,滴加生物素标记的羊抗兔 IgG II 抗孵育 40 min, DAB 显色、苏木素复染、脱水、封片。胞质和突起呈棕黄色为阳性细胞。每只小鼠于前凶前后各 1 mm 间取 6 张切片,每张切片于黑质外侧部和腹内侧部随机选择 3 个高倍视野(HPF),分别计数 TH 和 Bcl-2 阳性细胞数目,取平均值。

4. 原位末端标记法检测小鼠中脑神经元凋亡

行为学实验结束后,每组选择剩余 6 只小鼠,按照免疫组织化学染色方法制备脑组织切片,并参照原位细胞凋亡检测试剂盒进行神经元凋亡检测。二甲苯脱蜡、梯度乙醇水化,20 μg/ml 蛋白酶 K 工作液孵育 15 min,滴加体积分数为 5% 胎牛血清于 37 ℃ 湿盒封闭 30 min,滴加 100 μl 1 × TdT 平衡缓冲液室温湿盒平衡 10 min,滴加 500 μl TUNEL 反应混合液(50 μl TdT + 450 μl dUTP 液,混匀)于 37 ℃ 湿盒反应 1 h,2 × 枸橼酸钠缓冲液室温浸泡 15 min,干燥后滴加 50 μl 转化剂 POD 于 37 ℃ 湿盒内反应 30 min, DAB 显色、苏木素复染、盐酸乙醇分化 2 s、脱水、封片。胞核固缩、胞浆呈深棕褐色为 TUNEL 阳性细胞。每只小鼠于前凶前后各 1 mm 间选取 3 张脑组织切片,每张切片于黑质外侧部和腹内侧部随机选择 3 个高倍视野,计数 TUNEL 阳性细胞数目,取平均值。

三、统计分析方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、行为学观察

与对照组相比,京尼平昔组小鼠移动格子数和站立次数无明显变化($P = 0.129, 0.422$),模型组小鼠自主活动能力明显下降,表现为移动格子数和站立次数明显减少(均 $P = 0.000$,表 1)。MPTP + 京尼平昔组小鼠自主活动能力明显提高,表现为移动格子数和站立次数高于模型组(均 $P = 0.000$),但仍低

于对照组(均 $P = 0.000$,表 1)。

二、免疫组织化学染色检测小鼠中脑酪氨酸羟化酶和 Bcl-2 表达变化

1. 酪氨酸羟化酶表达变化 对照组和京尼平昔组小鼠中脑均可见大量 TH 阳性细胞,差异未达统计学意义($P = 0.132$);与对照组相比,模型组小鼠中脑 TH 阳性细胞数目明显减少($P = 0.000$);MPTP + 京尼平昔组小鼠中脑 TH 阳性细胞数目明显多于模型组($P = 0.002$),但仍少于对照组($P = 0.000$;表 2,图 1)。

2. Bcl-2 表达变化 对照组和京尼平昔组小鼠中脑可见大量 Bcl-2 阳性细胞,差异无统计学意义($P = 0.313$);与对照组相比,模型组小鼠中脑 Bcl-2 阳性细胞数目明显减少($P = 0.000$);MPTP + 京尼平昔组小鼠中脑 Bcl-2 阳性细胞数目明显多于模型组($P = 0.003$),但仍少于对照组($P = 0.001$;表 2,图 2)。

三、原位末端标记法检测小鼠中脑神经元凋亡

对照组和京尼平昔组小鼠中脑仅见个别 TUNEL 阳性细胞,差异无统计学意义($P = 0.349$);与对照组相比,模型组小鼠中脑 TUNEL 阳性细胞数目明显增加($P = 0.000$);MPTP + 京尼平昔组小鼠中脑 TUNEL 阳性细胞数目少于模型组($P = 0.001$),但仍高于对照组($P = 0.000$;图 3,表 3)。

讨 论

帕金森病是以中脑黑质多巴胺能神经元进行性缺失和纹状体多巴胺能神经递质减少为主要病理学特征的神经变性病^[9]。近年研究显示,细胞凋亡增加是导致黑质纹状体多巴胺能神经元丢失的主要原因^[10]。细胞凋亡是细胞的程序性死亡,是细胞受到体内因素刺激情况下主动结束生命的死亡方式,受凋亡基因调控。Bcl-2 家族是一类重要的细胞凋亡调控基因,分为两大类,一类是抗凋亡因子,如 Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Bcl-1 等,另一类是促凋亡因子,如 Bax、Bak、Bad、Bid 等。其中 Bcl-2 主要位于线粒体外膜,可以拮抗促凋亡因子功能,研究表明,Bcl-2 过表达可以抑制多种神经细胞凋亡,也可以抑制 MPTP 和 6-羟多巴胺(6-OHDA)对多巴胺能神经元的毒性作用,减少中脑黑质多巴胺能神经元凋亡^[11]。MPTP 是一种神经毒剂,其本身并无毒性作用,当其进入体内后可被脑组织单胺氧化酶 B(MAO-B)催化为 1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺),

表 1 不同处理组小鼠移动格子数和站立次数的比较 ($\bar{x} \pm s$, 次/5 min)

Table 1. Comparison of the number of mobile grid and standing between different groups ($\bar{x} \pm s$, times/5 min)

Group	N	Mobile grid	Standing
Control	12	142.50 ± 11.65	39.17 ± 4.75
Model	12	76.33 ± 8.59	19.58 ± 3.97
Geniposide	12	135.25 ± 12.12	37.75 ± 5.31
MPTP + geniposide	12	97.67 ± 13.15	29.33 ± 2.90
F value		89.730	52.262
P value		0.000	0.000

MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶

表 2 不同处理组小鼠中脑黑质 TH 和 Bcl-2 阳性细胞数目的比较 ($\bar{x} \pm s$, 个/高倍视野)

Table 2. Comparison of the number of TH-positive and Bcl-2-positive neurons in the midbrain substantia nigra of mice between different groups ($\bar{x} \pm s$, /HPF)

Group	N	TH	Bcl-2
Control	6	35.67 ± 1.75	20.67 ± 1.75
Model	6	12.83 ± 2.32	10.83 ± 2.23
Geniposide	6	33.67 ± 2.57	19.33 ± 2.07
MPTP + geniposide	6	17.50 ± 2.07	15.17 ± 2.79
F value		162.119	23.632
P value		0.000	0.000

MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶; TH, tyrosine hydroxylase, 酪氨酸羟化酶

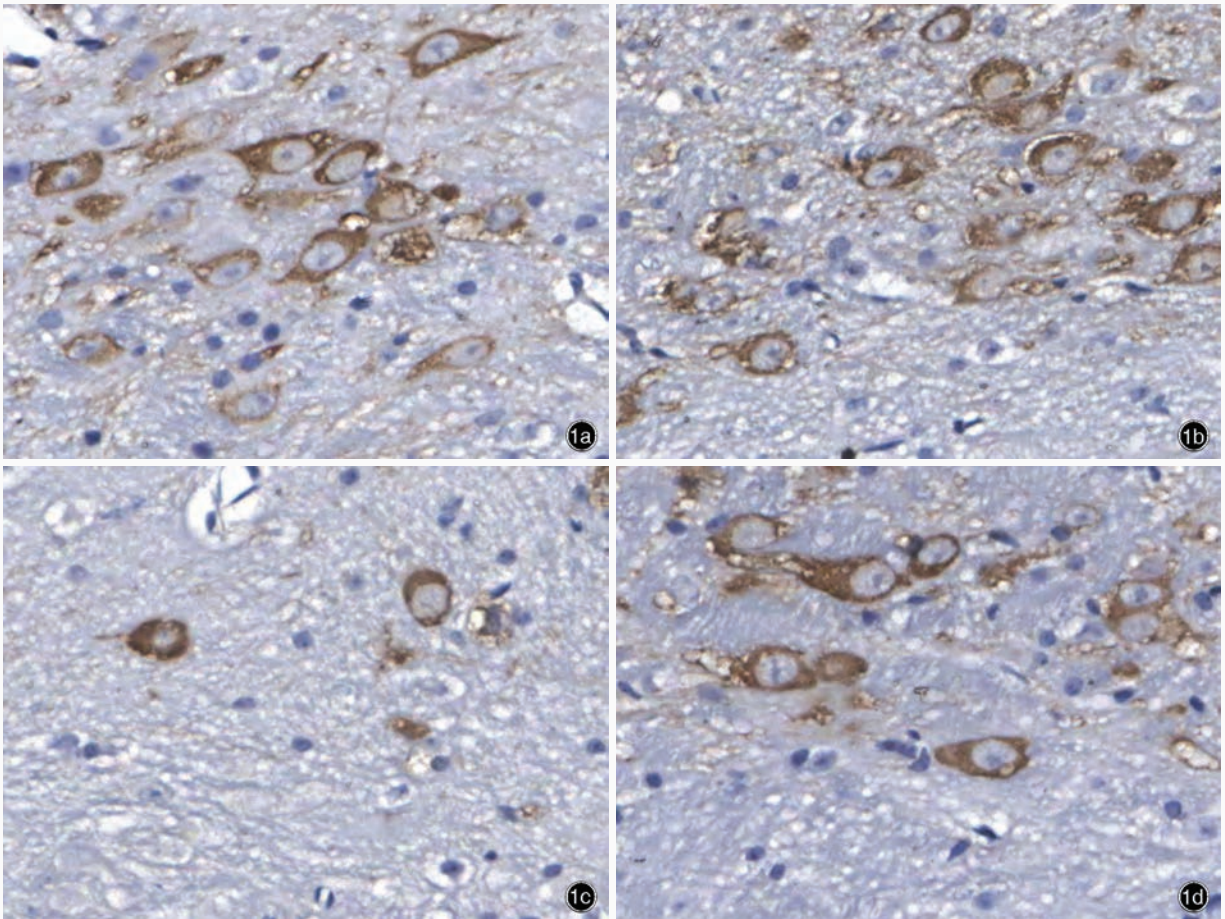


图 1 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(ABC法) ×400 1a 对照组小鼠中脑可见大量TH阳性细胞 1b 京尼平苷组小鼠中脑可见大量TH阳性细胞 1c 模型组小鼠中脑TH阳性细胞数目明显减少 1d MPTP+京尼平苷组小鼠中脑TH阳性细胞数目较模型组明显增加

Figure 1 Optical microscopy findings. Immunohistochemical staining (ABC) ×400 Both control group and geniposide group showed a large number of TH-positive neurons (Panel 1a, 1b). TH-positive neurons were significantly decreased in model group (Panel 1c). Compared with model group, the number of TH-positive neurons in MPTP + geniposide group were significantly raised (Panel 1d).

MPP⁺可以进入多巴胺能神经元胞体,抑制线粒体呼吸链复合体 I 功能,从而使自由基生成增加,降低细胞对自由基损伤的抵抗能力,最终引起中脑黑质

多巴胺能神经元凋亡。MPTP 诱导的 C57BL/6 小鼠帕金森病模型是目前较为理想的帕金森病动物模型之一,已被广泛应用。

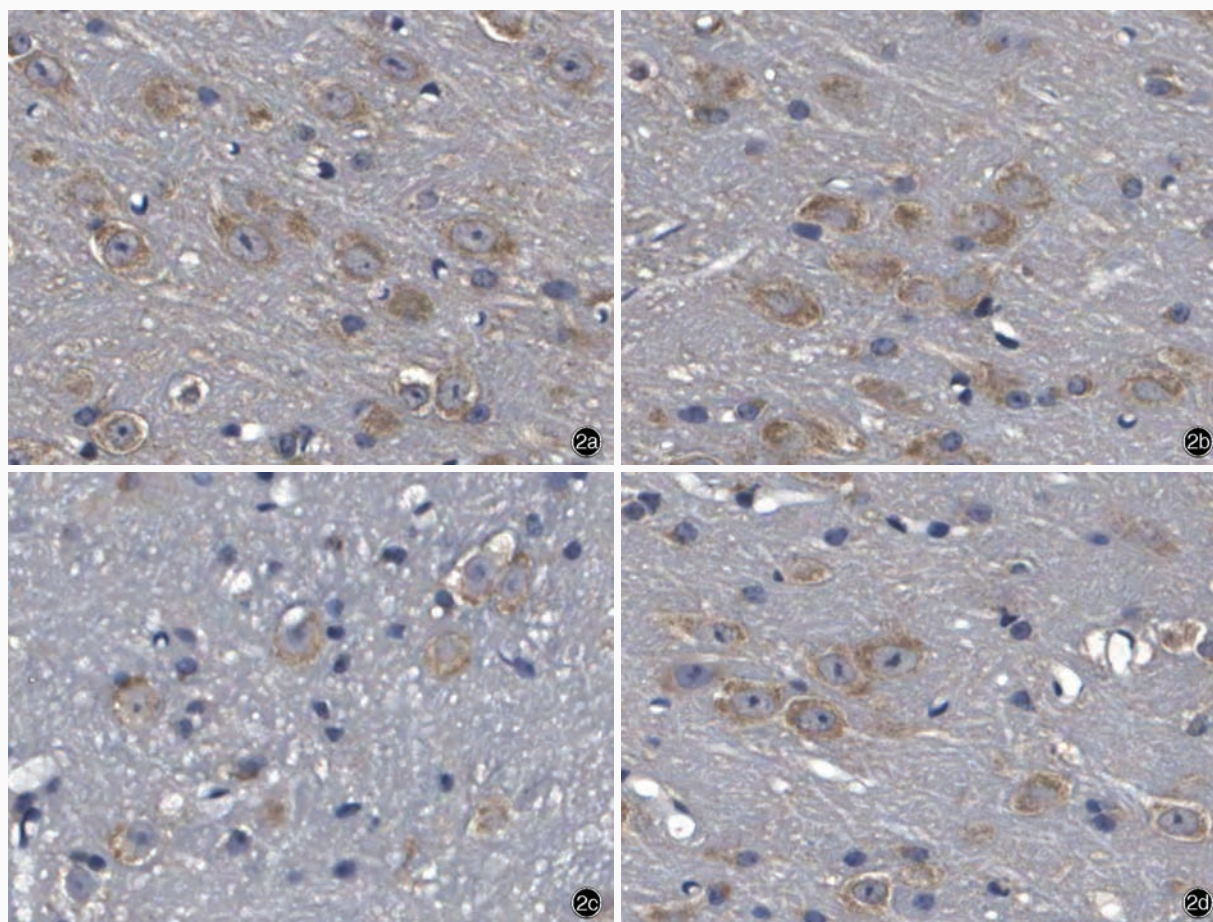


图2 光学显微镜观察所见 免疫组织化学染色(ABC法) ×400 2a 对照组小鼠中脑可见大量Bcl-2阳性细胞 2b 京尼平苷组小鼠中脑可见大量Bcl-2阳性细胞 2c 模型组小鼠中脑Bcl-2阳性细胞数目明显减少 2d MPTP+京尼平苷组小鼠Bcl-2阳性细胞数目较模型组明显增加

Figure 2 Optical microscopy findings. Immunohistochemical staining (ABC) ×400 Both control group and geniposide group showed a large number of Bcl-2-positive neurons (Panel 2a, 2b). The number of Bcl-2-positive neurons were significantly decreased in model group (Panel 2c). The number of Bcl-2-positive neurons in MPTP + geniposide group were significantly more than that in model group (Panel 2d).

京尼平苷是一种环烯醚萜类化合物,也是一种GLP-1受体激动剂,具有抗凋亡、降血糖、改善胰岛素抵抗等作用,目前研究表明,京尼平苷还具有神经营养和神经保护作用^[12-13]。我们的前期动物实验显示,京尼平苷对阿尔茨海默病(AD)模型大鼠神经元具有广泛保护作用,不仅可以改善大鼠行为障碍和认知功能障碍,还可以通过糖原合成酶激酶3 β (GSK-3 β)信号转导通路抑制神经元凋亡^[4]。我们的前期细胞实验也表明,京尼平苷能够上调小鼠大脑皮质原代神经元Bcl-2表达和下调caspase-3表达,从而抑制鱼藤酮对神经元的损伤,发挥神经保护作用。京尼平苷对帕金森病多巴胺能神经元是否具有神经保护作用尚未见诸报道,基于帕金森病与糖尿病的关系,以及GLP-1受体激动剂如艾塞那

肽和利拉鲁肽均对帕金森病有神经保护作用^[14-15],因此,本研究采用MPTP诱导帕金森病小鼠模型以探讨另一种GLP-1受体激动剂京尼平苷对多巴胺能神经元的保护作用。

本研究结果显示,模型组小鼠于模型制备成功后5~10分钟即出现活动减少、竖尾、竖毛和静止性震颤等帕金森病特征性表现,与对照组相比,小鼠自主活动能力下降,表现为移动格子数和站立次数减少;免疫组织化学染色显示,MPTP损伤多巴胺能神经元,造成大量多巴胺能神经元缺失,表现为TH和Bcl-2阳性细胞数目明显减少、凋亡细胞数目明显增加,表明MPTP可以通过下调Bcl-2表达而引起中脑黑质神经元凋亡,这可能是引起中脑黑质多巴胺能神经元丢失的主要方式;与模型组相比,MPTP+

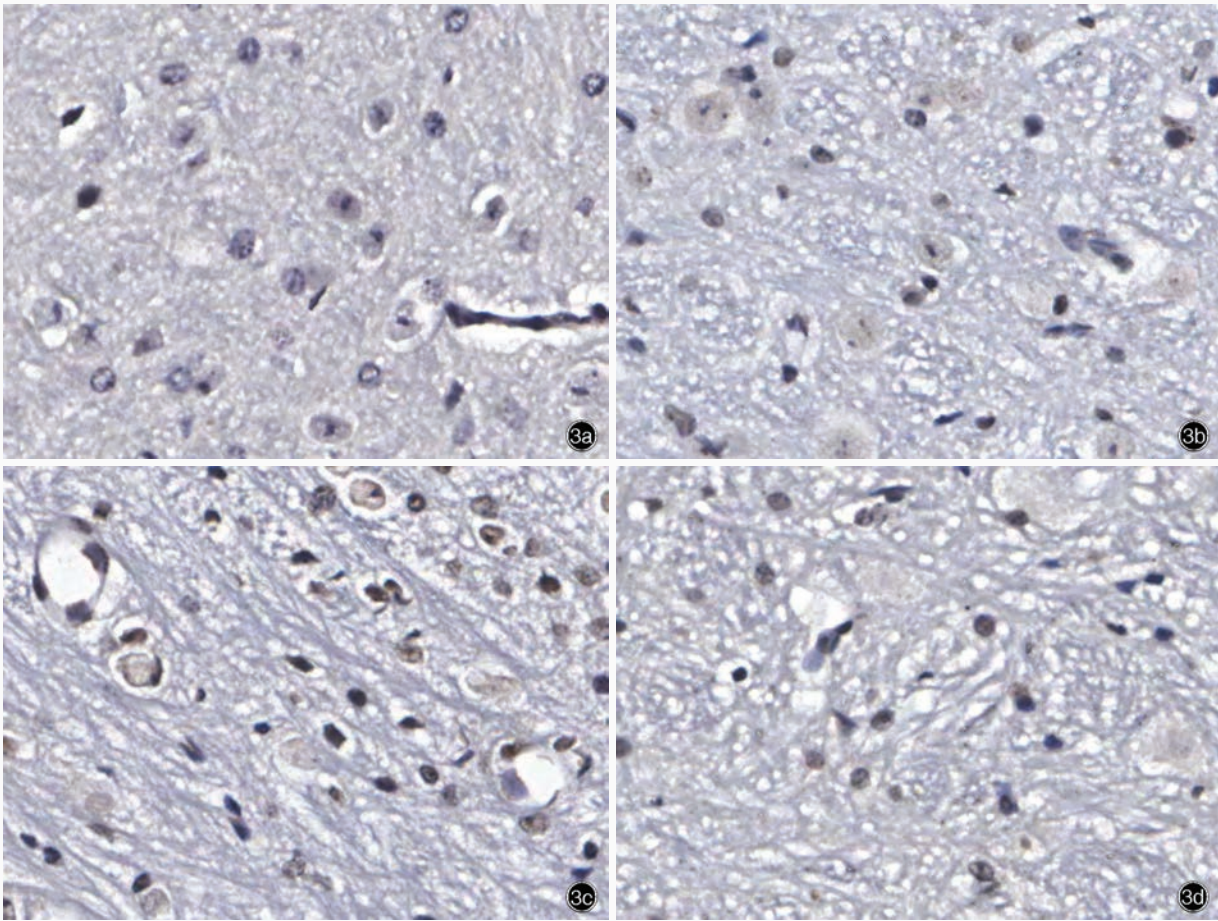


图 3 光学显微镜观察所见 TUNEL 染色 ×400 3a 对照组小鼠中脑仅见个别凋亡神经元 3b 京尼平苷组小鼠中脑仅见个别凋亡神经元 3c 模型组小鼠中脑神经元凋亡数目明显增加 3d MPTP+京尼平苷组小鼠中脑神经元凋亡数目较模型组明显减少

Figure 3 Optical microscopy findings. TUNEL staining ×400 A few apoptosis neurons were observed in both control group and geniposide group (Panel 3a, 3b). The number of apoptosis neurons were significantly increased in model group (Panel 3c). The number of apoptosis neurons in MPTP + geniposide group were significantly less than the model group (Panel 3d).

表 3 不同处理组小鼠中脑神经元凋亡数目的比较 ($\bar{x} \pm s$, 个/高倍视野)

Table 3. Comparison of number of apoptosis neurons in the midbrain substantia nigra of mice between different groups ($\bar{x} \pm s$, /HPF)

Group	N	Apoptosis neuron	F value	P value
Control	6	3.83 ± 1.67	67.412	0.000
Model	6	20.33 ± 2.58		
Geniposide	6	5.17 ± 2.14		
MPTP + geniposide	6	14.67 ± 3.08		

MPTP, 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶

京尼平苷组小鼠行为障碍明显减轻,自主活动能力提高,表现为移动格子数和站立次数明显增加、TH 和 Bcl-2 阳性细胞数目明显增加,表明京尼平苷可以减轻 MPTP 对小鼠中脑黑质多巴胺能神经元的损伤,抑制多巴胺能神经元的进行性丢失,增强运动功能;同时,凋亡细胞数目明显减少,表明京尼平苷对 MPTP 引起的细胞凋亡具有拮抗作用,通过上调 Bcl-2 表达而保护多巴胺能神经元。

综上所述,京尼平苷对 MPTP 诱导的帕金森病模型小鼠中脑黑质多巴胺能神经元具有保护作用,其途径与抗凋亡作用有关。

参 考 文 献

[1] Ghavami S, Shojaei S, Yeganeh B, Ande SR, Jangamreddy JR, Mehrpour M, Christoffersson J, Chaabane W, Moghadam AR, Kashani HH, Hashemi M, Owji AA, Łos MJ. Autophagy and apoptosis dysfunction in neurodegenerative disorders. Prog

- Neurobiol, 2014, 112:24-49.
- [2] Yao DD, Shu L, Yang L, Jia XB. Advance in studies on anti-diabetic mechanism of Gardeniae Fructus and its active ingredient geniposide. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 2014, 39: 1368-1373. [姚冬冬, 舒雯, 杨蕾, 贾晓斌. 栀子及其活性成分栀子苷防治糖尿病作用机制研究进展. *中国中药杂志*, 2014, 39:1368-1373.]
- [3] Morris JK, Vidoni ED, Perea RD, Rada R, Johnson DK, Lyons K, Pahwa R, Burns JM, Honea RA. Insulin resistance and gray matter volume in neurodegenerative disease. *Neuroscience*, 2014, 270:139-147.
- [4] Gao C, Liu Y, Jiang Y, Ding J, Li L. Geniposide ameliorates learning memory deficits, reduces tau phosphorylation and decreases apoptosis via GSK 3 β pathway in streptozotocin-induced Alzheimer rat model. *Brain Pathol*, 2014, 24:261-269.
- [5] Liu J, Yin F, Zheng X, Jing J, Hu Y. Geniposide, a novel agonist for GLP-1 receptor, prevents PC12 cells from oxidative damage via MAP kinase pathway. *Neurochem Int*, 2007, 51:361-369.
- [6] Yamazaki M, Chiba K, Yoshikawa C. Genipin suppresses A23187-induced cytotoxicity in neuro2a cells. *Biol Pharm Bull*, 2009, 32:1043-1046.
- [7] Wang MW, Wang QD, Dong QY, Qiang J, Ma QY. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment with MPTP Parkinson's disease mice. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:65-70. [王铭维, 王全懂, 董巧云, 强静, 马芹颖. 重复经颅磁刺激治疗 MPTP 帕金森病模型小鼠的疗效观察. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:65-70.]
- [8] Kawai H, Makino Y, Hirobe M, Ohta S. Novel endogenous 1, 2, 3, 4-tetrahydroisoquinoline derivatives: uptake by dopamine transporter and activity to induce parkinsonism. *J Neurochem*, 1998, 70:745-751.
- [9] Pan J, Ding JQ, Chen SD. The protection of curcumin in nigral dopaminergic neuronal injury of mice model of Parkinson disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7: 447-452. [潘静, 丁健青, 陈生弟. 姜黄素对帕金森病小鼠模型黑质多巴胺能神经元损伤的保护作用. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:447-452.]
- [10] Golpich M, Amini E, Hemmati F, Ibrahim NM, Rahmani B, Mohamed Z, Raymond AA, Dargahi L, Ghasemi R, Ahmadiani A. Glycogen synthase kinase - 3 beta (GSK - 3 β) signaling: implications for Parkinson's disease. *Pharmacol Res*, 2015. [Epub ahead of print]
- [11] Venderova K, Park DS. Programmed cell death in Parkinson's disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2:pil009365.
- [12] Liu J, Zhang Y, Deng X, Yin F. Geniposide decreases the level of A β 1 - 42 in the hippocampus of streptozotocin - induced diabetic rats. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2013, 45: 787-791.
- [13] Liu JH, Yin F, Guo LX, Deng XH, Hu YH. Neuroprotection of geniposide against hydrogen peroxide induced PC12 cells injury: involvement of PI3 kinase signal pathway. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30:159-165.
- [14] Aviles-Olmos I, Dickson J, Kefalopoulou Z, Djamshidian A, Ell P, Soderlund T, Whitton P, Wyse R, Isaacs T, Lees A, Limousin P, Foltynie T. Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *J Clin Invest*, 2013, 123:2730-2736.
- [15] Hölscher C. Potential role of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in neuroprotection. *CNS Drugs*, 2012, 26:871-882.

(收稿日期:2015-04-11)

中华医学会神经病学分会第十二次全国神经生化学术会议暨 辽宁省医学会第十七次神经病学分会学术会议征文通知

由中华医学会、中华医学会神经病学分会主办,中华医学会神经病学分会神经生化学组承办的中华医学会神经病学分会第十二次全国神经生化学术会议暨辽宁省医学会第十七次神经病学分会学术会议拟定于2015年8月28-29日在辽宁省沈阳市召开。届时将邀请国内外知名学者进行最新进展的专题报告。会议将重点围绕神经生化领域最新研究进展,包括近年国内外神经生化新发现、新疗法、新技术和新成果,尤其针对临床方面的技术与成果进行探讨交流。内容包括脑血管病、癫痫、锥体外系疾病、脱髓鞘病、感染性疾病、代谢性疾病、遗传性疾病等重大疾病的神经生化相关研究,并就神经生化领域的热点、难点问题开展多种形式的学术交流。欢迎全国同道积极参会,踊跃投稿。

1. 征文内容 神经生化相关基础与临床研究。

2. 征文要求 尚未在国内外学术会议和公开刊物上发表的论文摘要1份,字数800~1000字。请按照背景与目的、材料与方法、结果、结论四部分格式书写,并于文题下注明作者姓名(第一作者和通讯作者)、工作单位、邮政编码、联系方式 and Email 地址。

3. 投稿方式 会议仅接受网络投稿,请登录会议官方网站 www.cmancn.org.cn 在线注册并投稿,并注明“2015年神经生化投稿”。

4. 联系方式 辽宁省沈阳市和平区南京北街155号中国医科大学附属第一医院。邮政编码:110001。联系人:欧阳焱,李蕾,朱华倩。联系电话:15840274669,13704026104,15698833577。Email:qgshxh12@sina.com。网络投稿咨询:朱华倩,金枫;联系电话:15698833577,18602415819;Email:qgshxh12@sina.com。投稿技术咨询:陈华雷;联系电话:(010)89292552-839;Email:ncn@cma.org.cn。会议住宿联系人:李蕾,郝悦含;联系电话:13704026104,13840138233;Email:qgshxh12@sina.com。详情请登录会议官方网站:www.cmancn.org.cn。