

## SNP-9对鱼藤酮所致帕金森病细胞模型的作用及机制研究

黄志欢, 梁 潇, 高向东, 陈 松\*

(中国药科大学生命科学与技术学院江苏省生物药物成药性研究重点实验室, 南京 211198)

**摘 要** 本文研究 SNP-9 对帕金森病(Parkinson's disease, PD)细胞模型的作用和机制。使用鱼藤酮损伤 SH-SY5Y 细胞建立 PD 细胞模型;通过 MTT 法检测鱼藤酮和 SNP-9 对细胞活力的影响;Hoechst/PI 双染法检测鱼藤酮和 SNP-9 对细胞凋亡的影响;DCFH-DA 探针检测鱼藤酮和 SNP-9 对细胞活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平的影响;Western blot 检测鱼藤酮和 SNP-9 对酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)、 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn)、Bcl-2、Bax 蛋白水平的影响。研究结果显示,SNP-9 能够缓解鱼藤酮诱导的 SH-SY5Y 细胞活力、TH 和  $\alpha$ -syn 水平、细胞凋亡、ROS 水平,以及细胞凋亡相关蛋白 Bax/Bcl-2 的异常。研究结果提示 SNP-9 可能通过调控凋亡相关通路,进而缓解鱼藤酮导致的神经细胞损伤。

**关键词** 帕金森病;SNP-9;鱼藤酮;凋亡

中图分类号 R244 文献标志码 A 文章编号 1000-5048(2023)02-0238-07

doi: 10. 11665/j. issn. 1000-5048. 2023020101

引用本文 黄志欢,梁潇,高向东,等.SNP-9对鱼藤酮所致帕金森病细胞模型的作用及机制研究[J].中国药科大学学报,2023,54(2): 238 - 244.

Cite this article as: HUANG Zhihuan, LIANG Xiao, GAO Xiangdong, *et al.* Effects and mechanisms of SNP-9 on Parkinson's disease cell model induced by rotenone[J]. *J China Pharm Univ*, 2023, 54(2): 238 - 244.

## Effects and mechanisms of SNP-9 on Parkinson's disease cell model induced by rotenone

HUANG Zhihuan, LIANG Xiao, GAO Xiangdong, CHEN Song\*

*Jiangsu Provincial Key Laboratory of Druggability of Biopharmaceuticals, School of Life Science and Technology, China Pharmaceutical University, Nanjing 211198, China*

**Abstract** In this article, the effects and mechanisms of SNP-9 on Parkinson's disease (PD) cell model were investigated. SH-SY5Y cells were treated with rotenone to establish PD cell model; the effects of rotenone and SNP-9 on cell viability were detected by MTT assay; Hoechst/PI double staining assay was used to detect the effects of rotenone and SNP-9 on cell apoptosis; DCFH-DA probe was used to detect the effects of rotenone and SNP-9 on cellular reactive oxygen species (ROS) levels; and Western blot was used to detect the effects of rotenone and SNP-9 on protein levels of tyrosine hydroxylase (TH),  $\alpha$ -synuclein ( $\alpha$ -syn), Bcl-2 and Bax. The results showed that SNP-9 could alleviate abnormalities in cell viability, levels of TH and  $\alpha$ -syn, apoptosis, ROS and apoptotic relative protein Bax/Bcl-2 induced by rotenone. Our findings suggest that SNP-9 may alleviate rotenone-induced injury in neuronal cells by regulating cell apoptosis related pathway.

**Key words** Parkinson's disease; SNP-9; rotenone; apoptosis

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82073755, No. 82173728); and the National Innovation and Entrepreneurship Training Program for Undergraduate

收稿日期 2023-02-01 \*通信作者 Tel: 15996292508 E-mail: ChenS@cpu.edu.cn

基金项目 国家自然科学基金资助项目(No. 82073755; No. 82173728); 国家级大学生创新创业训练计划项目

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病的全球第二大神经退行性疾病。中脑黑质多巴胺能神经元的丢失和错误折叠的 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -synuclein,  $\alpha$ -syn)异常聚集形成的路易小体<sup>[1-2]</sup>,是PD的典型病理特征。PD患者临床上表现为运动性障碍和非运动性障碍。运动性障碍主要包括运动迟缓、肌肉强直、静止性震颤<sup>[3]</sup>,非运动性障碍包括焦虑、认知障碍、失眠等<sup>[4-5]</sup>,这些症状严重影响PD患者的生活质量。当前对于PD的发病机制尚未明确,可能涉及到神经炎症、氧化应激、线粒体功能障碍、接触毒性物质等<sup>[6]</sup>,以及*SNCA*、*PINK1*、*PRKN*、*LRRK2*、*GBA*等基因突变<sup>[7]</sup>。随着全球人口老龄化的加剧,PD将会给公共卫生、家庭和经济带来更加沉重的负担,开发有效的PD治疗手段受到越来越多的关注。课题组前期研究发现丝素蛋白水解物(silk fibroin hydrolysate, SFH)具备神经元保护功能<sup>[8-9]</sup>。通过对SFH进一步研究,课题组获得了多肽SNP-9。本文旨在前期研究基础上,对SNP-9抗PD的作用及机制开展初步研究。

本研究使用鱼藤酮损伤SH-SY5Y细胞作为PD细胞模型,探讨鱼藤酮作用下SNP-9对PD细胞模型细胞活力和凋亡的影响,并进一步考察SNP-9对PD细胞模型活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平,以及酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)、 $\alpha$ -syn和凋亡相关蛋白Bax/Bcl-2的影响,为SNP-9防治PD的研究提供实验基础。

## 1 材料

### 1.1 试剂

DMEM高糖培养基、胎牛血清(美国Gibco公司)、胰蛋白酶(美国Sigma公司);SNP-9(序列:GS-GAGAGSGAGAGSGAGSGA,纯度:95.2%,中国金斯瑞生物科技有限公司);鱼藤酮(美国MCE公司);氨苄青霉素、链霉素、MTT(中国Biosharp公司);ROS检测试剂盒、BCA蛋白浓度检测试剂盒、Hoechst/PI细胞凋亡检测试剂盒、RIPA裂解液、SDS-PAGE蛋白上样缓冲液(5×)(中国碧云天生物技术有限公司);胎牛血清白蛋白(德国Bio-Froxx公司);增强型ECL发光液、PVDF膜、蛋白酶抑制剂、磷酸酶抑制剂(美国Millipore公司);蛋白样Marker(美国Thermo公司);TH抗体、Bax抗体、

Bcl-2抗体、 $\beta$ -actin抗体(中国Abclonal公司); $\alpha$ -syn抗体(美国BD Biosciences公司);山羊抗兔IgG、山羊抗鼠IgG(美国Cell Signaling Technology公司);其余试剂均为国产市售分析纯。

### 1.2 仪器

细胞培养箱、高速冷冻离心机、全波长酶标仪(美国Thermo公司);倒置荧光显微镜(日本Olympus公司);电泳仪、转膜仪(美国Bio-Rad公司);化学发光成像系统(中国Tanon公司);流式细胞仪(美国BD Biosciences公司)。

### 1.3 细胞

神经母细胞瘤细胞SH-SY5Y(ATCC)。

## 2 方法

### 2.1 细胞培养及诱导分化

将SH-SY5Y细胞复苏后,置于含有10%胎牛血清的DMEM培养基中,于含5% CO<sub>2</sub>的细胞培养箱中37℃过夜培养。待细胞汇合度达到80%,进行细胞传代。待SH-SY5Y细胞贴壁后,将细胞培养基更换为含1%胎牛血清和反式维甲酸(终浓度为10  $\mu$ mol/L)的DMEM培养基,培养3 d,将细胞培养基更换为含1%胎牛血清和十四烷酰佛波醇乙酸酯(终浓度为80 nmol/L)的DMEM培养基,继续培养3 d,即完成诱导分化。

### 2.2 鱼藤酮致SH-SY5Y细胞损伤模型的建立

使用胰酶消化SH-SY5Y细胞后,按照每毫升 $4 \times 10^4$ 个细胞的密度接种至96孔板,每孔体积为100  $\mu$ L。10 h后设置不同浓度鱼藤酮(0.05、0.1、0.2、0.4、0.8  $\mu$ mol/L)与SH-SY5Y细胞共孵育24 h,通过MTT法检测细胞活力:每孔加入5 mg/mL MTT 10  $\mu$ L,37℃孵育4 h,舍弃培养基,每孔加入二甲亚砜150  $\mu$ L,置于摇板机上350 r/min摇板10 min。使用全波长酶标仪,设置570 nm为检测波长,630 nm为参比波长,检测各孔吸收度,计算细胞活力。

### 2.3 SNP-9对鱼藤酮致SH-SY5Y细胞PD模型细胞活力的影响

细胞培养及铺板同“2.2”项。以0.1  $\mu$ mol/L作为鱼藤酮造模损伤浓度,分别设置加入鱼藤酮和不加鱼藤酮两种条件。以含1%胎牛血清的DMEM培养基设置不同浓度的SNP-9(1、2、4、8  $\mu$ mol/L),与细胞孵育24 h后,通过MTT法检测各

组细胞活力。

#### 2.4 Hoechst/PI 双染法检测鱼藤酮及 SNP-9 对 SH-SY5Y 细胞凋亡的影响

从培养箱中取出状态良好的 SH-SY5Y 细胞,胰酶消化后按照每毫升  $4 \times 10^5$  个细胞的密度接种至 6 孔板,置于 5%  $\text{CO}_2$  的细胞培养箱中 37 °C 过夜培养。次日设置实验组别:空白对照组、SNP-9 (4  $\mu\text{mol/L}$ ) 组、鱼藤酮 (0.1  $\mu\text{mol/L}$ ) 组、鱼藤酮 (0.1  $\mu\text{mol/L}$ ) + SNP-9 (4  $\mu\text{mol/L}$ ) 组。造模及 SNP-9 干预 24 h 后,舍弃培养基,使用 PBS 润洗 2 次。在各孔中加入含有 7 mmol/L Hoechst 的 DMEM 培养基 1 mL,置 37 °C 细胞培养箱中孵育 25 min。舍弃培养基,使用 PBS 润洗细胞 2 次,在各孔中加入含有 2 mmol/L PI 的 DMEM 培养基 1 mL,置于室温中避光孵育 15 min。孵育结束,使用 PBS 润洗细胞 3 次,在各孔中加入无血清的 DMEM 培养基 1 mL,于倒置荧光显微镜下观察检测红色和蓝色荧光,考察细胞凋亡情况。

#### 2.5 DCFH-DA 探针检测鱼藤酮及 SNP-9 对 SH-SY5Y 细胞 ROS 水平的影响

细胞培养、铺板、分组同“2.4”项。造模及 SNP-9 干预 24 h 后,舍弃培养基,加入胰酶消化细胞,收集细胞并将细胞转移至 EP 管中,使用离心机设置 1 000 r/min,离心 5 min 收集细胞。离心完毕,舍弃上清液,加入含有 10  $\mu\text{mol/L}$  DCFH-DA 的 DMEM 培养基 1 mL,置于 37 °C 细胞培养箱中避光孵育 30 min,其间隔 3 min 颠倒混匀 1 次。孵育结束,使用离心机设置 1 000 r/min,离心 5 min,舍弃上清液,加入 PBS 润洗 3 次。使用筛网过滤后,通过流式细胞仪检测各组别胞内 ROS 水平。

#### 2.6 Western blot 检测鱼藤酮及 SNP-9 对 SH-SY5Y 细胞 TH、 $\alpha$ -syn、Bax、Bcl-2 水平的影响

细胞培养、铺板、分组同“2.4”项。造模及 SNP-9 干预 24 h 后,提取细胞总蛋白。舍弃细胞培养基,使用 PBS 润洗细胞 3 次后,在每个孔中加入 RIPA 裂解液(含有蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂) 80  $\mu\text{L}$ ,使用细胞刮刀刮下细胞,转移细胞至 EP 管中,放置于冰上裂解 30 min,每 3 分钟涡旋 1 次。使用离心机设置条件为 4 °C、12 000 r/min,离心 20 min。离心结束后收集上清液并记录体积。通过 BCA 法检测各组别蛋白浓度,并调整为相同浓度,加入 1/4 体积的  $5 \times$  上样缓冲液,水浴加热

10 min。配制 SDS-PAGE 胶进行 80 V 恒压电泳。电泳完毕将 SDS-PAGE 胶取出置于 PVDF 膜上,300 mA 恒流湿法转膜。取出 PVDF 膜,置于 5% BSA 中封闭 2 h。封闭结束,使用 TBST 洗膜 5 次,孵育 TH、 $\alpha$ -syn、Bax、Bcl-2 一抗,于 4 °C 放置过夜。次日取出 PVDF 膜,使用 TBST 洗膜 5 次,加入对应的山羊抗兔二抗或山羊抗鼠二抗孵育 2 h,孵育结束,使用 TBST 洗膜 5 次,加入 ECL 发光液进行成像。

#### 2.7 统计分析

所有实验数据使用 GraphPad Prism 8.0 软件进行统计分析,实验结果表示为  $\bar{x} \pm s$ ,采用 One-way ANOVA 进行组间分析。 $P < 0.05$  代表具有显著性差异。

### 3 结果

#### 3.1 鱼藤酮损伤 SH-SY5Y 细胞模型的建立

不同浓度鱼藤酮与 SH-SY5Y 细胞共孵育 24 h 后,MTT 法检测细胞活力。结果如图 1 所示,鱼藤酮对 SH-SY5Y 细胞活力的损伤具有浓度依赖性。对比空白对照组,0.1  $\mu\text{mol/L}$  鱼藤酮处理组细胞活力降低约 30%,选择该浓度作为鱼藤酮造模损伤浓度。

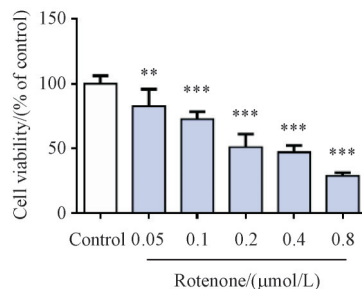
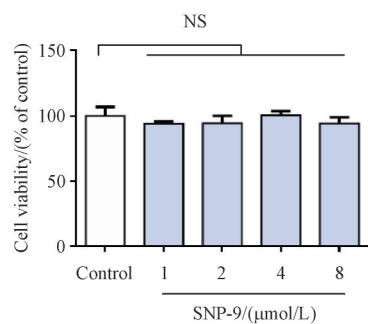


Figure 1 Effects of different concentrations of rotenone on SH-SY5Y cell viability ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 6$ )

\*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  vs control group

#### 3.2 单独给药 SNP-9 对 SH-SY5Y 细胞活力的影响

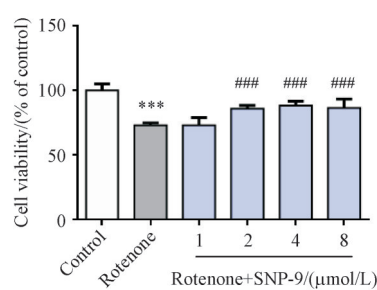
通过含 1% 胎牛血清的 DMEM 培养基设置不同浓度 SNP-9 与 SH-SY5Y 细胞共孵育 24 h 后,MTT 法检测细胞活力。结果如图 2 所示,对比空白对照组,SNP-9 单独给药组细胞活力无显著变化,说明单独给药不同浓度 SNP-9 对 SH-SY5Y 细胞活力无显著影响。



**Figure 2** Effects of different concentrations of SNP-9 on SH-SY5Y cell viability ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )  
NS: No significance

3.3 SNP-9对鱼藤酮损伤SH-SY5Y细胞活力的影响

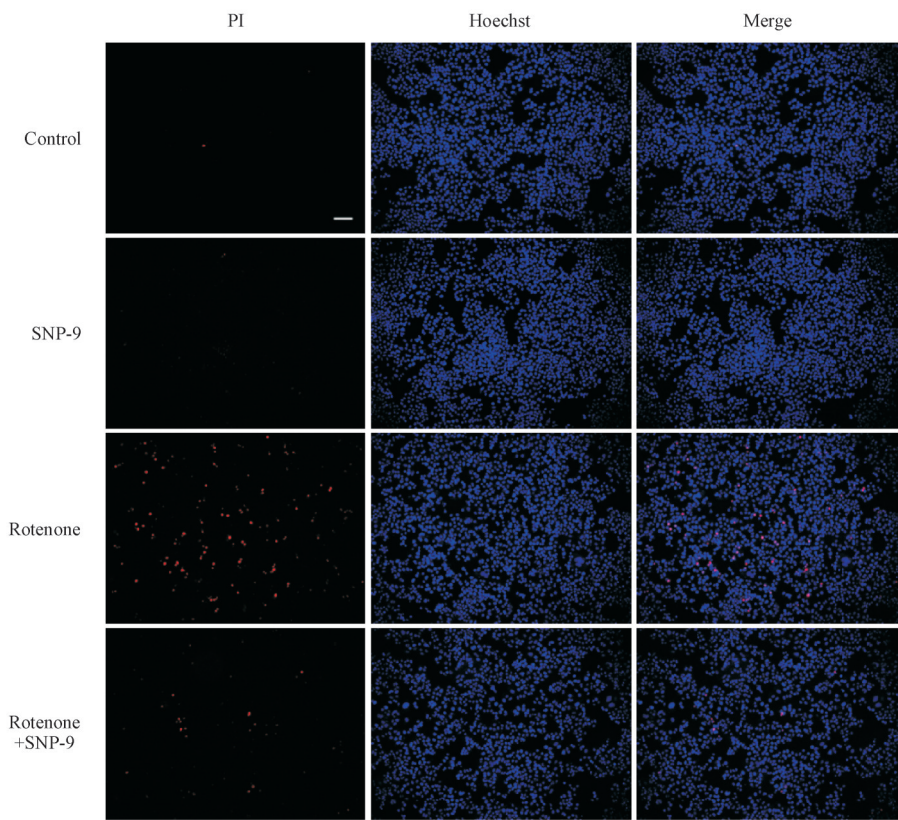
0.1 μmol/L 鱼藤酮及不同浓度 SNP-9 与 SH-SY5Y 共孵育 24 h 后, MTT 法检测细胞活力。结果如图 3 所示, 对比空白对照组, 鱼藤酮模型组细胞活力显著降低。对比鱼藤酮模型组, 2、4、8 μmol/L SNP-9 可显著缓解鱼藤酮诱导的 SH-SY5Y 细胞活力下降。最后选择 4 μmol/L 作为 SNP-9 的给药干预浓度开展进一步研究。



**Figure 3** Effects of rotenone and SNP-9 on SH-SY5Y cell viability ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )  
\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; ### $P < 0.001$  vs rotenone group

3.4 SNP-9对鱼藤酮损伤SH-SY5Y细胞凋亡的影响

实验分组为空白对照组、SNP-9(4 μmol/L)组、鱼藤酮(0.1 μmol/L)组、鱼藤酮(0.1 μmol/L)+SNP-9(4 μmol/L)组。鱼藤酮及 SNP-9 与 SH-SY5Y 细胞孵育 24 h 后, 进行 Hoechst/PI 双染。结果如图 4 所示, 对比空白对照组, 鱼藤酮模型组细胞凋亡水平增加。对比鱼藤酮模型组, SNP-9 给药能够减少鱼藤酮诱导的 PI 阳性细胞水平。实验结果证明 SNP-9 能够缓解鱼藤酮导致的异常细胞凋亡。

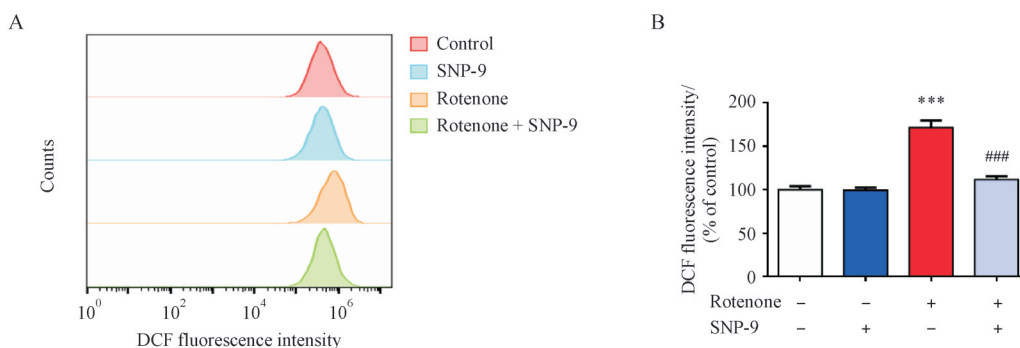


**Figure 4** Effects of SNP-9 and rotenone on apoptosis in SH-SY5Y cells (Scale bar, 100 μm)

### 3.5 SNP-9及鱼藤酮对SH-SY5Y细胞胞内ROS水平的影响

实验分组同“3.4”项。鱼藤酮和SNP-9给药干预SH-SY5Y细胞24 h后,通过DCFH-DA探针结合流式细胞术检测细胞胞内ROS水平。结果如图5所示,对比空白对照组,鱼藤酮处理使SH-

SY5Y细胞胞内ROS水平显著升高。对比鱼藤酮模型组,SNP-9给药干预后ROS水平显著降低,说明SNP-9可缓解鱼藤酮诱导的ROS水平异常。实验结果证明SNP-9具有缓解PD细胞模型中氧化应激的作用。



**Figure 5** Effects of SNP-9 and rotenone on the ROS levels in SH-SY5Y cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

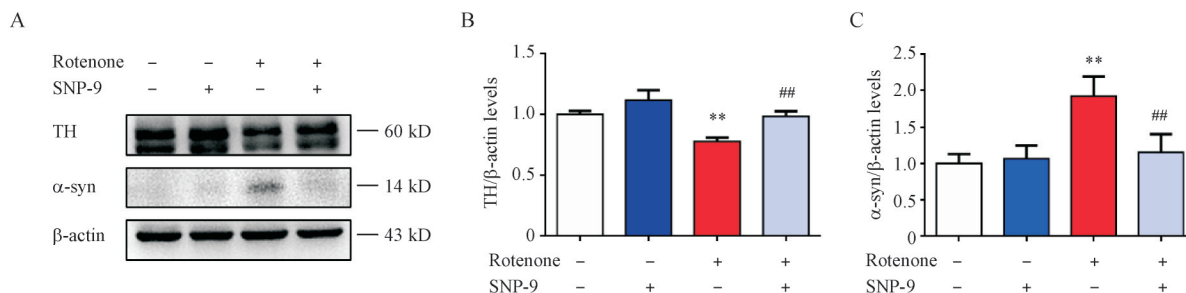
A: Detection of ROS levels in SH-SY5Y cells by flow cytometry; B: Quantitative analysis of ROS levels

\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; ### $P < 0.001$  vs rotenone group

### 3.6 SNP-9及鱼藤酮对SH-SY5Y细胞TH和 $\alpha$ -syn水平的影响

实验分组同“3.4”项。鱼藤酮造模和SNP-9给药干预SH-SY5Y细胞24 h后,提取细胞总蛋白,Western blot检测细胞TH、 $\alpha$ -syn水平。结果如图6

显示,对比空白对照组,鱼藤酮模型组细胞TH水平显著降低, $\alpha$ -syn水平则显著升高。对比鱼藤酮模型组,SNP-9给药干预后缓解了TH水平的异常降低和 $\alpha$ -syn水平的异常升高。Western blot结果证明SNP-9能够缓解鱼藤酮诱导的PD病理。



**Figure 6** Effects of SNP-9 and rotenone on the levels of tyrosine hydroxylase (TH) and  $\alpha$ -syn in SH-SY5Y cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

A: Levels of TH and  $\alpha$ -syn detected by Western blot; B, C: Quantitative analysis of the levels of TH and  $\alpha$ -syn

\*\* $P < 0.01$  vs control group; ## $P < 0.01$  vs rotenone group

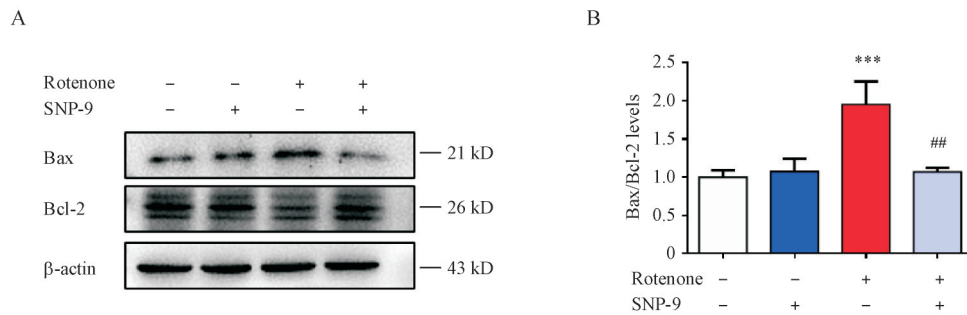
### 3.7 SNP-9及鱼藤酮对SH-SY5Y细胞Bax、Bcl-2蛋白水平的影响

实验分组同“3.4”项。鱼藤酮造模和SNP-9给药干预SH-SY5Y细胞24 h后,提取细胞总蛋白,Western blot检测细胞凋亡相关蛋白Bax和Bcl-2的水平。结果如图7所示,对比空白对照组,鱼藤酮模型组细胞Bax/Bcl-2显著增加。对比鱼藤酮模型组,SNP-9给药干预显著缓解Bax/Bcl-2的异常增

加。实验结果表明SNP-9可能通过调控凋亡相关通路中的Bax/Bcl-2,进而发挥神经保护作用。

## 4 讨论

PD具有复杂的发病机制,目前对于PD的发病原因尚未完全明确。氧化应激是PD发病过程中的关键病理事件<sup>[10-11]</sup>。氧化应激源于细胞内氧化与抗氧化作用的失调,进而造成ROS的累积。过



**Figure 7** Effects of SNP-9 and rotenone on the levels of Bax and Bcl-2 in SH-SY5Y cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

A: Levels of Bax and Bcl-2 detected by Western blot; B: Quantitative analysis of the levels of Bax/Bcl-2

\*\*\* $P < 0.001$  vs control group; \*\* $P < 0.01$  vs rotenone group

量的 ROS 造成细胞膜脂质、蛋白质和核酸氧化损伤,从而破坏神经元的结构完整性,造成神经元信息传递受损<sup>[12]</sup>,提示氧化应激可能与多巴胺能神经元的退化密切相关。线粒体作为细胞的能量工厂,对于能量生成、ROS 产生、细胞凋亡的调节至关重要<sup>[13]</sup>。鱼藤酮是一种线粒体电子传递链复合物 I 的抑制剂,能够造成多巴胺神经元  $\alpha$ -syn 聚集<sup>[14]</sup>,并且导致 ROS 的过度生成,引起多巴胺能神经元的氧化应激<sup>[15]</sup>,是模拟 PD 病理常用的神经毒性分子<sup>[16-17]</sup>。SH-SY5Y 细胞经过分化后能够提高多巴胺合成限速酶 TH 的表达水平,并增加细胞对神经毒性分子的敏感性<sup>[18-19]</sup>。因此,本研究通过鱼藤酮损伤分化后的 SH-SY5Y 细胞建立模拟 PD 病理的细胞模型,考察 SNP-9 对 PD 细胞模型的作用和机制。

细胞凋亡可能参与了神经退行性疾病的发生发展,其中线粒体介导的细胞凋亡途径,抑凋亡蛋白(Bcl-2 和 Bcl-xL)和促凋亡蛋白(Bax 和 Bak)的平衡起着关键作用<sup>[20]</sup>。抑制线粒体介导的凋亡可能对神经退行性疾病具有保护作用<sup>[21]</sup>。在本研究中,SNP-9 可能通过影响凋亡相关蛋白 Bax/Bcl-2 信号通路,减少鱼藤酮诱导的 SH-SY5Y 细胞凋亡和 ROS 水平,缓解 TH 和  $\alpha$ -syn 水平异常。本研究为 SNP-9 应用于治疗 PD 提供实验依据。

## References

- [1] Panicker N, Kam TI, Wang H, *et al.* Neuronal NLRP3 is a parkin substrate that drives neurodegeneration in Parkinson's disease[J]. *Neuron*, 2022, **110**(15): 2422-2437.e9.
- [2] Mahul-Mellier AL, Bartscher J, Maharjan N, *et al.* The process of Lewy body formation, rather than simply  $\alpha$ -synuclein fibril-

lization, is one of the major drivers of neurodegeneration[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, **117**(9): 4971-4982.

- [3] Davie CA. A review of Parkinson's disease[J]. *Br Med Bull*, 2008, **86**: 109-127.
- [4] Mantovani S, Smith SS, Gordon R, *et al.* An overview of sleep and circadian dysfunction in Parkinson's disease[J]. *J Sleep Res*, 2018, **27**(3): e12673.
- [5] Hussein A, Guevara CA, Del Valle P, *et al.* Non-motor symptoms of Parkinson's disease: the neurobiology of early psychiatric and cognitive dysfunction[J]. *Neuroscientist*, 2023, **29**(1): 97-116.
- [6] Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, **91**(8): 795-808.
- [7] Bloem BR, Okun MS, Klein C. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2021, **397**(10291): 2284-2303.
- [8] Yao S, Xu Z, Chen S, *et al.* Silk fibroin hydrolysate improves memory impairment via multi-target function[J]. *J Funct Foods*, 2022, **89**: 104942.
- [9] Xu Z, Chen S, Wang Y, *et al.* Neuroprotective effects of silk fibroin hydrolysate against A $\beta_{25-35}$  induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells and primary hippocampal neurons by regulating ROS inactivation of PP2A[J]. *J Funct Foods*, 2018, **45**: 100-109.
- [10] Zaman V, Shields DC, Shams R, *et al.* Cellular and molecular pathophysiology in the progression of Parkinson's disease[J]. *Metab Brain Dis*, 2021, **36**(5): 815-827.
- [11] Subramaniam SR, Chesselet MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease[J]. *Prog Neurobiol*, 2013, **106-107**: 17-32.
- [12] Trist BG, Hare DJ, Double KL. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease[J]. *Aging Cell*, 2019, **18**(6): e13031.
- [13] Ott M, Gogvadze V, Orrenius S, *et al.* Mitochondria, oxidative stress and cell death[J]. *Apoptosis*, 2007, **12**(5): 913-922.
- [14] Rocha SM, Bantle CM, Aboellail T, *et al.* Rotenone induces

- regionally distinct  $\alpha$ -synuclein protein aggregation and activation of glia prior to loss of dopaminergic neurons in C57Bl/6 mice[J]. *Neurobiol Dis*, 2022, **167**: 105685.
- [15] Radad K, Al-Shraim M, Al-Emam A, *et al.* Rotenone: from modelling to implication in Parkinson's disease[J]. *Folia Neuro-pathol*, 2019, **57**(4): 317-326.
- [16] Chen YJ, Gao XD, Chen S. Effects and mechanisms of FGF21 on neuronal damage induced by rotenone[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2020, **51**(6): 718-723.
- [17] Zha Q, Gao XD, Chen S. Effects of VHL inhibitor on rotenone-induced *Caenorhabditis elegans* model of Parkinson's disease[J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2021, **52**(3): 346-351.
- [18] Lopes FM, da Motta LL, De Bastiani MA, *et al.* RA differentiation enhances dopaminergic features, changes redox parameters, and increases dopamine transporter dependency in 6-Hydroxydopamine-induced neurotoxicity in SH-SY5Y cells[J]. *Neurotox Res*, 2017, **31**(4): 545-559.
- [19] Lopes FM, Schröder R, da Frota ML, Jr., *et al.* Comparison between proliferative and neuron-like SH-SY5Y cells as an *in vitro* model for Parkinson disease studies[J]. *Brain Res*, 2010, **1337**: 85-94.
- [20] Dionísio PA, Amaral JD, Rodrigues CMP. Oxidative stress and regulated cell death in Parkinson's disease[J]. *Ageing Res Rev*, 2021, **67**: 101263.
- [21] Wu Y, Chen M, Jiang J. Mitochondrial dysfunction in neurodegenerative diseases and drug targets via apoptotic signaling[J]. *Mitochondrion*, 2019, **49**: 35-45.

## ·征订启事·

### 欢迎订阅2022年《中国药科大学学报》

《中国药科大学学报》是由国家教育部主管、中国药科大学主办的药学中文核心期刊,主要刊登合成药物化学、天然药物化学、生药学、中药学、药剂学、药物分析、药代动力学、药物生物技术、药理学、药事管理等学科的原创新研究论著。

《中国药科大学学报》在药学界享有较高的学术声誉,目前已被国际上多家著名权威数据库(CA, IPA, SCOPUS, JST, IC, EMBASE/Excerpta Medica, CAS)等所收录,被国内权威数据库《中文核心期刊要目总览》(2020年版)、中国科学引文核心数据库(CSCD核心)、中国科技论文统计源数据库等列为药学类核心期刊,屡获原国家新闻出版总署、教育部、科技部等各种优秀期刊奖。

2020年,《中国药科大学学报》被评为中国高校百佳科技期刊,2021年被评为华东地区优秀期刊。根据中国知网《中国学术期刊影响因子年报》的数据显示:《中国药科大学学报》2021年最新复合影响因子突破1,达到1.137,在药学期刊界的学术声誉和影响力持续不断攀升,在高等院校、科研机构、制药企业、医院等单位拥有众多读者。

本刊为双月刊,128页。国际标准开本,国内外公开发行。欢迎到当地邮局订阅,漏订者可直接与编辑部联系。

国内刊号:CN 32-1157/R

国内邮发代号:28-115

地址:南京市童家巷24号

电话:025-83271566

E-mail: xuebao@cpu.edu.cn

ISSN: 1000-5048

定价: 40元/期, 全年240元

邮政编码: 210009

传真: 025-83271279

http://www.zgykdxxb.cn