

- a population study. *Neurology*, 2006, 66(4): 545-550.
- [4] Bond DS, Roth J, Nash JM, et al. Migraine and obesity: epidemiology, possible mechanisms and the potential role of weight loss treatment. *Obes Rev*, 2011, 12(5): e362-e371.
 - [5] Peterlin BL, Andrea LR, Alan MR, et al. Obesity and migraine: the effect of age, gender and adipose tissue distribution. *Headache*, 2010, 50(1): 52-62.
 - [6] Vo M, Ainalem A, Qiu C, et al. Body Mass Index and Adult Weight Gain Among Reproductive Age Women With Migraine. *Headache*, 2011, 51(4): 559-569.
 - [7] Mattsson P. Migraine headache and obesity in women age 40-74 years: a population-based study. *Cephalalgia*, 2007, 27(8): 877-880.
 - [8] Keith SW, Wang C, Fontaine KR, et al. BMI and headache among women: results from 11 epidemiologic datasets. *obesity (silver spring)*, 2008, 16(2): 377-383.
 - [9] Winter AC, Berger K, Buring JE, et al. Body mass index, migraine, migraine frequency and migraine features in women. *Cephalalgia*, 2009, 29(2): 269-278.
 - [10] Bigal ME, Rapoport AM. Obesity and chronic daily headache. *Curr Pain Headache Rep*, 2012, 16(1): 101-109.
 - [11] Recker A, Goadsby PJ. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a molecular link between obesity and migraine? *Drug News Perspect*, 2010, 23(2): 112-117.
 - [12] Peterlin BL, Bigal ME, Tepper SJ, et al. Migraine and adiponectin: is there a connection? *Cephalalgia*, 2007, 27(5): 435-446.
 - [13] Guldiken B, Guldiken S, Demir M, et al. A low leptin levels in migraine: a case control study. *Headache*, 2008, 48(7): 1103-1107.
 - [14] Peterlin BL. The role of the adipocytokines adiponectin and leptin in migraine. *J Am Osteopath Assoc*, 2009, 109(6): 314-317.
 - [15] Guldiken B, Guldiken S, Demir M, et al. A insulin resistance and high sensitivity C-reactive protein in migraine. *Can J Neurol Sci*, 2008, 35(4): 448-451.
 - [16] Takeshima T. Metabolic syndrome and prevention of migraine headache. *Brain Nerve*, 2009, 61(10): 1143-1153.
 - [17] Novack V, Fuchs L, Lantsberg L, et al. Changes in headache frequency in premenopausal obese women with migraine after bariatric surgery: a case series. *Cephalalgia*, 2011, 31(13): 1336-1342.
 - [18] Bond DS, Vithiananthan S, Nash JM, et al. Improvement of migraine headaches in severely obese patients after bariatric surgery. *Neurology*, 2011, 76(13): 1135-1138.
 - [19] Schütt M, Brinkhoff J, Drenckhan M, et al. Weight reducing and metabolic effects of topiramate in patients with migraine: an observational study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2010, 118(7): 449-452.
 - [20] Berilgen MS, Bulut S, Gonen M, et al. Comparison of the effects of amitriptyline and flunarizine on weight gain and serum leptin, C peptide and insulin levels when used as migraine preventive treatment. *Cephalalgia*, 2005, 25(11): 1048-1053.
 - [21] Domingues RB, Teixeira AL, Domingues SA. Physical practice is associated with less functional disability in medical students with migraine. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69(1): 39-43.

α -共核蛋白异常积聚及其在帕金森病发病机制中的作用

朱潇颖 综述 吴云成 审校

上海交通大学医学院附属第一人民医院神经内科,上海市 200080

摘要: 帕金森病(PD)的主要病理改变为黑质多巴胺神经元变性和 Lewy 体形成。纤维化积聚的 α -共核蛋白(ASN)是 Lewy 体的主要组成成分。研究证实 ASN 寡聚体具神经毒性,ASN 异常积聚被认为在 PD 发病机制中发挥了关键作用。

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81171205);国家重点基础研究发展计划(973)项目(2011cb707506);上海市浦江人才计划(11PJJD019);上海市卫生局科研课题面上项目(2010106)

收稿日期: 2012-01-29; **修回日期:** 2012-05-10

作者简介: 朱潇颖(1980-),女,硕士,主治医师,主要研究方向为帕金森病和运动障碍疾病的临床与基础研究。

通讯作者: 吴云成(1972-),男,医学博士、留美博士后,副主任医师,硕士生导师。主要研究方向为帕金森病和阿尔茨海默病的发病机制及神经保护治疗研究。Email: drwu2006@hotmail.com。

ASN 的基因突变、过度表达、异常修饰或清除减少都可能引起其异常积聚。异常积聚的 ASN 通过刺激免疫反应、诱导多巴胺神经元凋亡、降低自噬作用、破坏高尔基体组成等途径导致多巴胺神经元变性。本文针对 α -共核蛋白异常积聚的具体机制及其在帕金森病发病过程中的作用作一综述。

关键词: 帕金森病; α -共核蛋白; 异常积聚; 寡聚体

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是仅次于阿尔茨海默病的第二大神经变性疾病, 可有广泛的运动和非运动系统症状, 其主要临床表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势失衡等^[1,2]。PD 的主要病理特征是黑质多巴胺能神经元变性缺失和路易小体 (Lewy bodys, LBs) 形成^[3], 这种病理改变可能在典型运动症状出现前数年即已开始^[2]。作为 LBs 的主要组成成分的 α -共核蛋白 (α -synuclein, ASN) 的异常积聚和/或线粒体功能障碍可能是 PD 的主要发病机制^[46]。研究表明, ASN 的突变或过度表达导致了 PD 的发生, 而 ASN 寡聚体 (oligomer) 的形成在 PD 的发病机制中发挥着关键作用^[4,7,8]。

1 α -共核蛋白的发现、基本结构、生理作用

1988 年, Maroteaux 等从电鳐鱼的带电器官胆碱能神经终末分离出一种由 143 个氨基酸所组成的蛋白质 - 共核蛋白 (synuclein), 包括 α 、 β 、 γ -synuclein 三种亚型。其中, α -共核蛋白 (α -synuclein, ASN) 是一种广泛分布于中枢神经系统突触前膜末梢的小分子可溶性蛋白。ASN 由 140 个氨基酸组成, 分成 3 部分: ①氨基端 (1-60): 具有 4 个不完全重复序列, 易形成两性 α 螺旋, α 螺旋结构对神经元有保护作用, 数目越多, 保护作用越强; ②NAC 区 (61-90): 该区是 ASN 发生积聚的关键区域, 具有很强的形成 β 片层结构的趋向; ③羧基端 (91-140): 该区富含酸性氨基酸, 带大量负电荷, 具有强的亲水性, 与 ASN 在正常状态下保持无规则卷曲状态有关。ASN 有四个酪氨酸残基, 其中一个靠近氨基端, 另外三个靠近羧基端^[9]。

到目前为止, ASN 的生理作用尚未完全阐明。有些研究表明, ASN 局限在神经细胞突触前膜的囊泡内^[10], 可能通过调节突触囊泡的循环而影响中枢神经递质, 如多巴胺的储存和释放^[11,12]; 也可能作为一种伴侣蛋白, 它与胞浆内多功能伴侣蛋白 14-3-3 具有 40% 的同源性, 而且能与 14-3-3 蛋白及其相关蛋白如蛋白激酶 C (PKC)、BAD、某些细胞外调节激酶等结合并抑制 PKC 的活性, 从而产生相应的神经细胞毒性, 并最终导致神经系统变性疾病^[13]。

2 α -共核蛋白的积聚机制

影响 ASN 积聚的因素很多, 其中 ASN 的过度

表达是重要原因之一, ASN 基因的突变如 A53T 或 A30P, 也可以导致其大量积聚。家族性 PD 患者的研究发现, 大多数患者都有 A53T 或 A30P 位点的突变。而 A53T 或 A30P 位点的突变形成的蛋白积聚体则会阻断分子伴侣介导的自噬途径 (chaperone-mediated autophagy, CMA), 使其被吞噬降解减少, 从而更易引起 ASN 的积聚。ASN 自身在 Ser-129 位点的磷酸化能加剧其积聚^[14,15], 最近研究提示, 这种 Ser-129 磷酸化的 ASN 可能具有一定的神经毒性^[15]。某些外界因素如 5, 6, 7-三羟黄酮可诱导 ASN 部分结构 β 片层化, 促进稳定的可溶性 ASN 寡聚体形成, 从而阻止这些 ASN 寡聚体进一步积聚形成不溶性的纤维积聚体, 最终避免或减轻了 ASN 的异常沉积^[16]。如前所述, ASN 含有 4 个酪氨酸残基, 研究表明, 细胞色素 C 及 H_2O_2 和酪氨酸残基相互作用能引起 ASN 的共价聚合^[9]。细胞色素 C 是催化电子传递的酶类, H_2O_2 也具有强氧化性, 它们组成过氧化物系统, 能促使两个酪氨酸残基之间共价结合形成二酪氨酸酯, 进而促使 ASN 的共价聚合。

3 α -共核蛋白寡聚体在 PD 发生中的作用

ASN 寡聚体与 PD 的发生密切相关。Kordower 等^[17]在 PD 患者脑内进行了移植黑质神经元的实验, 结果发现, 在临床症状加重的 PD 患者脑内, 其移植的神经元内 ASN 寡聚体的表达增加; 而那些临床症状未加重的患者脑内移植的神经元内则未发现 ASN 寡聚体表达增加。该研究充分说明了, ASN 寡聚体能够导致 PD 的发生、加重 PD 的临床症状。小鼠体内实验研究结果也表明, 含有 ASN 寡聚体的小鼠神经元细胞很快死亡^[18]。Outeiro 等^[19]的一项研究结果也证实了 ASN 寡聚体的神经毒性。在该研究中, 研究者分别将野生型 ASN、ASN 二聚体及 ASN 寡聚体转到人类神经胶质细胞内, 结果发现, ASN 寡聚体的毒性比野生型 ASN 增加了大概 20%。

4 α -共核蛋白引起帕金森病多巴胺能神经元变性的作用机制

4.1 ASN 的过度表达和积聚能活化小胶质细胞并刺激适当的免疫反应

小胶质细胞存在于中枢神经系统, 与巨噬细

胞、淋巴细胞类似,小胶质细胞的主要作用之一就是在大脑中起免疫防御作用。正常情况下,小胶质细胞处于静止状态,细胞表面的 MHC 抗原及抗原递呈物质都处于低表达状态,当受到病毒、异物、坏死细胞等的刺激时,小胶质细胞会被激活,此时,细胞的形态,表面受体等都会发生变化,同时释放一些炎症因子^[20]。研究证实,活化的小胶质细胞和 PD 的发病机制有着密切的联系^[21]。活化的小胶质细胞引起 PD 的机制主要是小胶质细胞活化后能释放大量的神经毒性因子,包括肿瘤坏死因子(TNF- α)、氧化反应产物(ROS)、核转录因子-kappa B (nuclear factor-kappa B, NF- κ B)和白三烯等^[20]。既往研究表明,细胞内异常活化因子如 ROS、炎症因子、NF- κ B 与多巴胺能神经元变性密切相关^[22,23]。积聚的硝基化 ASN 能引起小胶质细胞活化,并导致神经炎症反应^[24]。PD 患者黑质内小胶质细胞活化程度与 ASN 积聚程度相关^[25]。Reynolds 等^[23]的另一项研究结果表明,和对照组相比,在被积聚的硝基化 ASN 活化的小胶质细胞内,可以检测到更多的神经毒性因子,包括 ROS、炎症因子、NF- κ B。最近,有研究人员将能过度表达 ASN 的 AAV2-SYN(研究组)和 AAV2-GFP(对照组)病毒分别感染相同的小鼠体内,结果发现研究组的小鼠体内能大量表达 CD68⁺ 细胞,这些细胞体积小,有活化小胶质细胞(CD68⁺)的形态学上的特征,而对照组 CD68⁺ 细胞几乎不表达,该项研究提示积聚的 ASN 可以引起小胶质细胞的活化^[26]。

有证据表明,PD 患者体内免疫反应应答被激活。PD 患者的尸检样本显示,在黑质,免疫球蛋白 IgG 和多巴胺神经元相结合,提示小胶质细胞上有 IgG 结合受体(Fc γ RI);体内、外观观察发现,小胶质细胞对 IgG 的应答导致其神经毒性。将从 PD 患者的血清中提纯得到的 IgG 注入到小鼠的黑质会导致多巴胺神经元的丢失;PD 患者的脑脊液对于多巴胺细胞系也具有细胞毒性。在以往的 MPTP 腹腔注射小鼠 PD 模型实验中,观察到黑质和纹状体有大量 CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞浸润,在小胶质细胞 MHC I 和 II 抗原的表达均增加。上述结果表明,免疫应答反应能引起多巴胺神经元变性,并导致 PD 的发生。ASN 的修饰状态、尤其是硝基化的 ASN,可引起丰富的免疫应答^[24]。这一假说得到了部分实验的证实,如在 MPTP 腹腔注射 PD 动物模型发现,在颈部淋巴结内可以检测到硝基化的

ASN,正常 ASN 和硝基化 ASN 的抗体也可以检测到。这些研究结果同样也证实了上述观点^[26],研究组小鼠黑质神经元内存在大量免疫球蛋白 IgG,对照组少量;研究组黑质也观察到了大量的 B 和 T 淋巴细胞的浸润。这一实验结果也充分说明,ASN 的过度表达和积聚刺激相应的免疫反应,从而引起多巴胺能神经元的变性。

4.2 α -共核蛋白和多巴胺的相互作用

过度表达的 ASN 能增加多巴胺神经元对多巴胺的敏感性,引起细胞凋亡或死亡及影响细胞的生存力^[27]。该研究首先用人类多巴胺能神经细胞瘤 BE(2)-M17 建立了过表达 ASN 和不表达 ASN 的细胞系,然后在过表达 ASN 和不表达 ASN 的细胞系中加入相同浓度的多巴胺,结果发现,过表达 ASN 的细胞的死亡率较对照组高 25%,同时细胞的成活率下降 57%,研究者认为 ASN 过度表达可能影响了多巴胺的新陈代谢^[11]。

哥伦比亚大学的一项研究^[28]发现,多巴胺修饰的 ASN (dopamine-modified α -syn, DA- α -syn) 会阻止分子伴侣介导的自噬反应(CMA)。该研究结果显示 DA- α -syn 会更牢固更紧密的和溶酶体膜结合,结合后会阻止溶酶体的转位,从而使溶酶体无法完成对 ASN 的吞噬作用,从而导致细胞内 ASN 过量而引起积聚,并产生对多巴胺的毒性;除了阻止溶酶体对自身的吞噬作用外,DA- α -syn 还会影响其他底物和溶酶体的结合及其吞噬作用,导致其他底物也大量堆积。DA- α -syn 对 CMA 的阻滞可能是 PD 患者黑质多巴胺神经元大量丢失的一个重要原因。此外,CMA 阻滞使得多巴胺能细胞对外界应激因素的易感性增加,容易引起细胞的凋亡和死亡。大量底物无法清除,尤其是细胞毒性物质的积聚,也会引起细胞的凋亡和死亡^[28]。最近有研究提示 ASN 同线粒体功能障碍相关,积聚的 ASN 锚于多巴胺神经元线粒体内膜,影响线粒体复合物 I 的功能,并增加自由基的产生,从而参与多巴胺神经元损伤^[29,30]。

4.3 α -共核蛋白降低自噬作用产生毒性

自噬是真核细胞内降解受损的蛋白质、细胞器及潜在的毒素使细胞得以生存的一种溶酶体途径。它包括大自噬(macroautophagy)、小自噬(microautophagy)及前面提到的分子伴侣介导的自噬(CMA)。自噬相关蛋白(Atg)在自噬体形成时发挥作用,其中起主要作用的是 Atg9。Winslow 等^[31]的研究结果

显示:和对照组相比,实验组细胞内 Atg9 含量大大降低,这证实了 ASN 能降低大自噬作用。由于大自噬作用是清楚细胞内有积聚倾向的蛋白的主要途径,大自噬作用的降低,使得这些蛋白大量积聚产生毒性,这些均会导致细胞更易于凋亡^[32]。相反,通过寻找合适的化合物来增强线粒体自噬(mitophagy),能有效清除受损线粒体,从而达到保护多巴胺能神经元免受线粒体神经毒素的损伤^[30,33],为 PD 的未来治疗提供了新的思路。

4.4 α -共核蛋白积聚严重破坏高尔基体的组成并产生相应的细胞毒性

在酵母体内的研究显示,ASN 积聚成囊泡群会严重破坏高尔基体的组成^[8]。众所周知,高尔基体是细胞内蛋白质的加工场所,蛋白质在内质网合成后转运到高尔基体进行一系列的修饰、加工。如果高尔基体的结构遭到破坏,大量蛋白质的加工将无法进行,那么蛋白质的一系列功能也就无法完成,从而导致相应的细胞的死亡或凋亡。该研究表明,ASN 在酵母体内积聚成这种囊泡群和 PD 患者脑内黑质多巴胺能神经元内的 LBs 类似。在人体内,ASN 是否也会因为会影响高尔基体的功能而导致 PD 的发生,还需要进一步的研究。

5 展望

由于 ASN 的大量积聚,形成具有多巴胺能神经元毒性的寡聚体,后者进一步导致 PD 的产生。然而,ASN 的基因突变、过度表达、异常修饰或清除减少都可能引起其异常积聚,因此,从减少 ASN 基因突变、降低其过度表达、增加其异常积聚体的清除等方面进行 PD 的治疗研究,为将来临床治疗 PD 提供了新的思路 and 可能。然而,此类研究仍不充分,仍需进行大量的基础和临床研究。

参 考 文 献

- [1] Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(4): 368-376.
- [2] Wu YC, Le WD, Jankovic J. Preclinical biomarkers of Parkinson's disease. *Arch Neurol*, 2011, 68(1): 22-30.
- [3] Forman MS, Lee VM, Trojanowski JQ. Nosology of Parkinson's disease: looking for the way out of a quagmire. *Neuron*, 2005, 47(4): 479-482.
- [4] Schnabel J. Secrets of the shaking palsy. *Nature*, 2010, 466(7310): S2-S5.
- [5] Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of alpha-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. *Acta Neuropathol*, 2010, 120(2): 131-143.
- [6] Emmer KL, Waxman EA, Covy JP, et al. E46K human alpha-synuclein transgenic mice develop Lewy-like and tau pathology associated with age-dependent, detrimental motor impairment. *J Biol Chem*, 2011, 286(40): 35104-35118.
- [7] McFarland NR, Fan ZY, Xu K, et al. Alpha-synuclein S129 phosphorylation mutants do not alter nigrostriatal toxicity in a rat model of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68(5): 515-524.
- [8] Soper JH, Roy S, Stieber A, et al. Alpha-synuclein-induced aggregation of cytoplasmic vesicles in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Biol Cell*, 2008, 19(3): 1093-1103.
- [9] Ruf RA, Lutz EA, Zigoneanu IG, et al. Alpha-Synuclein conformation affects its tyrosine-dependent oxidative aggregation. *Biochemistry*, 2008, 47(51): 13604-13609.
- [10] Bisaglia M, Mammi S, Bubacco L. Structural insights on physiological functions and pathological effects of alpha-synuclein. *FASEB J*, 2009, 23(2): 329-340.
- [11] Larsen KE, Schmitz Y, Troyer MD, et al. Alpha-synuclein overexpression in PC12 and chromaffin cells impairs catecholamine release by interfering with a late step in exocytosis. *J Neurosci*, 2006, 26(46): 11915-11922.
- [12] Nemani VM, Lu W, Berge V, et al. Increased expression of alpha-synuclein reduces neurotransmitter release by inhibiting synaptic vesicle reclustering after endocytosis. *Neuron*, 2010, 65(1): 66-79.
- [13] Ostrerova N, Petrucci L, Farrer M, et al. alpha-Synuclein shares physical and functional homology with 14-3-3 proteins. *J Neurosci*, 1999, 19(14): 5782-5791.
- [14] Gorbatyuk OS, Li SD, Sullivan LF, et al. The phosphorylation state of Ser-129 in human alpha-synuclein determines neurodegeneration in a rat model of Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(2): 763-768.
- [15] Sato H, Arawaka S, Hara S, et al. Authentically phosphorylated α -synuclein at Ser129 accelerates neurodegeneration in a rat model of familial Parkinson's disease. *J Neurosci*, 2011, 31(46): 16884-16894.
- [16] Hong DP, Fink AL, Uversky VN. Structural characteristics of the alpha-synuclein oligomers stabilized by the flavonoid baicalein. *J Mol Biol*, 2008, 383(1): 214-223.
- [17] Kordower JH, Chu YP, Hauser RA, et al. Lewy body-like pathology in long-term embryonic nigral transplants in Parkinson's disease. *Nat Med*, 2008, 14(5): 504-506.
- [18] Desplats P, Lee HJ, Bae EJ, et al. Inclusion formation and neuronal cell death through neuron-to-neuron transmission of alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(31): 13010-13015.

- [19] Outeiro TF, Putcha P, Tetzlaff JE, et al. Formation of toxic oligomeric alpha-synuclein species in living cells. *PLoS One*, 2008, 3(4): e1867.
- [20] Lull ME, Block ML. Microglial activation and chronic neurodegeneration. *Neurotherapeutics*, 2010, 7(4): 354-365.
- [21] Whitton PS. Inflammation as a causative factor in the aetiology of Parkinson's disease. *Br J Pharmacol*, 2007, 150(8): 963-976.
- [22] Thomas MP, Chartrand K, Reynolds A, et al. Ion channel blockade attenuates aggregated alpha synuclein induction of microglial reactive oxygen species; relevance for the pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurochem*, 2007, 100(2): 503-519.
- [23] Reynolds AD, Kadiu I, Garg SK, et al. Nitrated alpha-synuclein and microglial neuroregulatory activities. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2008, 3(2): 59-74.
- [24] Reynolds AD, Glanzer JG, Kadiu I, et al. Nitrated alpha-synuclein-activated microglial profiling for Parkinson's disease. *J Neurochem*, 2008, 104(6): 1504-1525.
- [25] Croisier E, Moran LB, Dexter DT, et al. Microglial inflammation in the parkinsonian substantia nigra; relationship to alpha-synuclein deposition. *J Neuroinflammation*, 2005, 2: 14.
- [26] Theodore S, Cao SW, McLean PJ, et al. Targeted overexpression of human alpha-synuclein triggers microglial activation and an adaptive immune response in a mouse model of Parkinson disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2008, 67(12): 1149-1158.
- [27] Bisaglia M, Greggio E, Maric D, et al. Alpha-Synuclein overexpression increases dopamine toxicity in BE(2)-M17 cells. *BMC Neurosci*, 2010, 11: 41.
- [28] Martinez-Vicente M, Talloczy Z, Kaushik S, et al. Dopamine-modified alpha-synuclein blocks chaperone-mediated autophagy. *J Clin Invest*, 2008, 118(2): 777-788.
- [29] Chinta SJ, Mallajosyula JK, Rane A, et al. Mitochondrial α -synuclein accumulation impairs complex I function in dopaminergic neurons and results in increased mitophagy in vivo. *Neurosci Lett*, 2010, 486(3): 235-239.
- [30] Choubey V, Safiulina D, Vaarmann A, et al. Mutant A53T alpha-synuclein induces neuronal death by increasing mitochondrial autophagy. *J Biol Chem*, 2011, 286(12): 10814-10824.
- [31] Winslow AR, Chen CW, Corrochano S, et al. α -Synuclein impairs macroautophagy; implications for Parkinson's disease. *J Cell Biol*, 2010, 190(6): 1023-1037.
- [32] Ravikumar B, Berger Z, Vacher C, et al. Rapamycin pretreatment protects against apoptosis. *Hum Mol Genet*, 2006, 15(7): 1209-1216.
- [33] Wu Y, Li X, Zhu JX, et al. Resveratrol-activated AMPK/SIRT1/autophagy in cellular models of Parkinson's disease. *Neurosignals*, 2011, 19(3): 163-174.