

## 沉默信息调节因子 1/p53 信号通路参与 MPTP 诱导的帕金森病小鼠多巴胺能神经元丢失

郭彦杰<sup>1,2</sup>, 冯娅<sup>2</sup>, 李璇<sup>2</sup>, 赵文娟<sup>3</sup>, 马金旺<sup>1</sup>, 吴云成<sup>2</sup>

1. 新乡医学院第三附属医院神经内科, 河南省新乡市 453003

2. 上海交通大学附属第一人民医院神经内科, 上海市 200080

3. 上海交通大学药学院, 上海市 200240

**摘要:**目的 研究沉默信息调节因子 1 (SIRT1) 和 p53 在 MPTP 诱导的帕金森病 (PD) 小鼠模型多巴胺能神经元凋亡中的可能作用。方法 将健康雄性 C57BL/6 小鼠随机分为对照组、MPTP 组, 采用行为学方法检测行为学改变, 高效液相色谱 (HPLC) 检测多巴胺 (DA)、二羟基苯乙酸 (DOPAC) 和高香草酸 (HVA) 的含量变化, 免疫荧光染色法观察两组小鼠黑质酪氨酸羟化酶 (TH) 阳性神经元数目的变化及 SIRT1 表达情况, TUNEL 法观察黑质细胞凋亡情况, Western blot 法检测 TH、SIRT1、p53、乙酰化 p53 (ac-p53)、B 淋巴细胞瘤-2 基因 (Bcl-2) 和 Bax 的表达情况。结果 行为学结果显示 MPTP 组小鼠爬杆转向时间及爬杆总时间均较对照组小鼠显著延长 ( $P < 0.01$ )。HPLC 结果提示 MPTP 组的 DA、DOPAC 及 HVA 含量较对照组显著下降 ( $P < 0.01$ )。免疫荧光结果显示 MPTP 小鼠黑质区 TH 阳性神经元数目及 SIRT1 表达较对照组均显著减少。TUNEL 检测结果显示, 与对照组相比, MPTP 组凋亡阳性细胞数明显增多。Western blot 结果显示, 与对照组相比, MPTP 组的 TH、SIRT1、Bcl-2 蛋白表达显著下降 ( $P < 0.01$ ), p53、ac-p53、Bax 蛋白表达显著升高 ( $P < 0.01$ )。结论 MPTP 模型小鼠行为学异常、TH 阳性神经元减少、DA 及其代谢产物下降提示成功复制 PD 动物模型, 同时 MPTP 模型小鼠的 SIRT1、p53 及凋亡相关蛋白表达异常, 提示该信号通路可能参与了 PD 的疾病过程。

**关键词:** 帕金森病; 沉默信息调节因子 1; 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶; p53; 小鼠

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.01.009

## Silent information regulator1/p53 signaling pathway is involved in loss of dopaminergic neurons induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine in mice with Parkinson's disease

GUO Yan-Jie<sup>1,2</sup>, FENG Ya<sup>2</sup>, LI Xuan<sup>2</sup>, ZHAO Wen-Juan<sup>3</sup>, MA Jin-Wang<sup>1</sup>, WU Yun-Cheng<sup>2</sup>. 1. Department of Neurology, The Third Affiliated Hospital, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003, China; 2. Department of Neurology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China; 3. School of Pharmacy, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200240, China

Corresponding author: WU Yun-Cheng, E-mail: yunchw@medmail.com.cn

**Abstract: Objective** To investigate the possible effect of silent information regulator 1 (SIRT1) and p53 in loss of dopaminergic neurons induced by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP) in a mouse model of Parkinson's disease (PD). **Methods** Healthy male C57BL/6 mice were randomly divided into control group and MPTP group. Behavioral test was conducted to observe behavioral changes; high-performance liquid chromatography (HPLC) was used to measure the changes in the levels of dopamine (DA), dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), and homovanillic acid (HVA); immunofluorescent staining was used to observe the change in

**基金项目:** 国家自然科学基金面上项目 (81371410, 81171205, 81471232, 81671251, 81971185); 上海交通大学医工交叉基金 (YG2014MS31)

**收稿日期:** 2019-05-20; **修回日期:** 2019-11-11

郭彦杰与冯娅为共同第一作者。

**作者简介:** 郭彦杰 (1990-), 女, 硕士, 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。

冯娅 (1989-), 女, 在读博士, 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。

**通信作者:** 吴云成 (1972-), 男, 医学博士, 教授, 博士生导师, 主要从事脑血管病、神经变性病及运动障碍疾病的临床与基础研究。

E-mail: yunchw@medmail.com.cn.

the number of tyrosine hydroxylase (TH)-positive neurons and the expression of SIRT1 in substantia nigra; the TUNEL method was used to observe cell apoptosis in the substantia nigra; Western blot was used to measure the expression of TH, SIRT1, p53, acetylated p53 (ac-p53), B-cell lymphoma-2 (Bcl-2), and Bax. **Results** The behavioral analysis showed that compared with the control group, the MPTP group had longer turning time and total pole-climbing time in pole-climbing test ( $P < 0.01$ ). HPLC results showed that the MPTP group had significantly lower levels of DA, DOPAC, and HVA than the control group ( $P < 0.01$ ). Immunofluorescence assay showed that compared with the control group, the MPTP group had significantly lower number of TH-positive neurons and expression of SIRT1 in the substantia nigra. The TUNEL results showed that the MPTP group had a significantly higher number of apoptosis-positive cells than the control group. Western blot showed that compared with the control group, the MPTP group had significant reductions in the protein expression of TH, SIRT1, and Bcl-2 ( $P < 0.01$ ) and significant increases in the protein expression of p53, ac-p53, and Bax ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Behavioral abnormalities, reduction in TH-positive neurons, and reductions in DA and its metabolites in MPTP model mice suggest that the animal model of PD is successfully established. Abnormal expression of SIRT1, p53, and apoptosis-related proteins in MPTP model mice indicates that the SIRT1/p53 signaling pathway may be involved in the development of PD.

**Key words:** Parkinson's disease; silent information regulator 1; 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; p53; mouse

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种常见的神经变性疾病,其主要的病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元的变性丢失<sup>[1]</sup>。基因突变、环境毒素的接触、线粒体功能障碍和氧化应激等因素共同参与了 PD 的发病,但是多巴胺能神经元凋亡的具体机制至今未完全阐明。

p53 是一种重要的转录因子,因其在细胞凋亡中的重要作用备受关注。p53 蛋白含有多个保守的结构域,能够被多种转录后修饰机制所调控,如磷酸化、泛素化和类泛素化、硝基化、甲基化和乙酰化等,其中 p53 蛋白的乙酰化修饰是介导其转录激活的重要机制之一<sup>[2]</sup>。沉默信息调节因子 1 (silent information regulation 1, SIRT1) 是一种 NAD<sup>+</sup> 依赖的去乙酰化酶,通过直接靶向去乙酰化组蛋白或其他转录因子如 p53 而被认为是一种可能的保护因子<sup>[3,4]</sup>。本实验在动物活体水平探讨 SIRT1 与 p53 在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP) 小鼠模型中的变化,为阐明 SIRT1/p53 信号通路参与 PD 的发病机制提供实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物

雄性 C57BL/6 小鼠 20 只,10~12 周龄,体重 24~28 g,由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供(生产许可证编号:SCXK(沪)2012-0002)。小鼠每笼 4~5 只,自由进食和饮水,室温 20~25℃,相对湿度 40%~50%,12 h 昼夜节律,饲养于上海交通大学实验动物中心(使用许可证编号:SYXK(沪)2013-0052)。

### 1.2 实验动物分组与给药

雄性 C57BL/6 小鼠适应 1 周后,进行行为学

训练 1 周,随机分为对照组和 MPTP 组,每组各 10 只。MPTP 组小鼠腹腔注射 MPTP (30 mg/kg, Sigma, USA),对照组腹腔注射等量生理盐水,连续注射 5 d。最后一次给药后第 21 天处死小鼠,取材,进行后续实验。

### 1.3 行为学实验

在首次给药前 1 天、及末次给药后第 1、7、14、21 天分别进行行为学测试。爬杆实验 (pole test) 的装置<sup>[5]</sup>是长 60 cm,直径约 1 cm,上端覆以直径约 2.5 cm 的球形突起。实验时将小鼠头朝上置于球形突起,记录其自放置于杆顶到头转向下的时间 (T-turn) 和自放置杆顶至爬至杆底后肢着地的总时间 (T-total)。每只小鼠测试 3 次取平均值,每次测试间隔 10 min 以上。

### 1.4 小鼠心脏灌注及取材

末次行为学检测结束后,一部分小鼠经心脏灌注取全脑用于组织免疫荧光检测。按 40 mg/kg 腹腔注射 10% 水合氯醛进行麻醉,之后心脏灌注操作,断头,小心剥离全脑,置于 4% 多聚甲醛 (paraformaldehyde, PFA) 中进行后固定 24 h,然后依次浸于 20% 和 30% 蔗糖溶液中脱水,至脑组织下沉至瓶底。脑组织经 OCT 包埋后在冰冻切片机上进行冠状切片,脑片厚度为 20 μm。脑片储存于脑片防冻液中, -20℃ 保存进行免疫荧光及 TUNEL 检测。另一部分小鼠经颈椎脱臼处死、断头取脑,冰上迅速分离纹状体和黑质,保存于液氮进行高效液相色谱 (high performance liquid chromatography, HPLC) 及 Western blot 检测相关蛋白表达。

### 1.5 高效液相色谱检测神经递质

取剥离纹状体称重,按 10 μl/mg 加入含有 10

mM 依地酸钠钙 (ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA) 的磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 中。冰上避光静置 15 min, 超声破碎组织。以 4℃, 15 000 rpm, 离心 10 min, 取上清, 记录样品上清量。上清中加入等体积含 10 mM EDTA 的 0.4 M 的冷冻 HClO<sub>4</sub> 混匀。冰上避光静置 15 min 后, 以 4℃, 15 000 rpm, 离心 15 min, 取中间层进行 HPLC 检测, 检测 DA 及其代谢产物。

## 1.6 免疫荧光检测黑质区 TH 阳性神经元及 SIRT1 表达

参照小鼠脑图谱每一个标本取 3 片相同部位脑片, 采用免疫荧光检测黑质区酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 阳性神经元及 SIRT1 表达。主要流程如下: 洗去脑片防冻液→冰冻切片抗原修复液室温修复 5 min→洗去抗原修复液→10% 山羊血清封闭 1 h→一抗孵育: 加 TH 及 SIRT1 抗体, 4℃ 过夜→洗去多余一抗→二抗孵育 (避光): 加抗鼠荧光二抗 (Alexa Fluor 594) 及抗兔荧光二抗 (Alexa Fluor 488), 室温 1 h→洗去多余二抗 (避光)→含 DAPI 的抗荧光淬灭封片液封片→避光晾干→使用奥林巴斯 BX51 荧光显微镜, 在放大 10 倍、20 倍视野下观察拍摄。

## 1.7 黑质细胞凋亡检测

取 1.4 中制备的各组脑组织切片, 根据 TUNEL 细胞凋亡检测试剂盒操作步骤进行常规脱水、透明和封片。使用奥林巴斯 BX51 荧光显微镜, 在放大 10 倍、20 倍、40 倍视野下观察拍摄。

## 1.8 Western blot 检测纹状体区 TH、SIRT1、p53、ac-p53、Bcl-2、Bax 蛋白的表达

取各组小鼠纹状体组织, 称重, 按照适当比例分别加入包含蛋白酶抑制剂和磷酸酶抑制剂的 RIPA 裂解液, 冰上组织匀浆器破碎 30 s, 置于冰上摇床裂解 30 min, 在 4℃、16 000 rpm 条件下离心 30 min, 收集上清液。BCA 法测定蛋白浓度。各标本取 40 μg, 上样, 使用 SDS-PAGE 凝胶电泳分离蛋白, 电泳结束后将蛋白转印到 PVDF 膜上, 完成转膜后使用 5% BSA 液室温封闭 1 h, 分别加入不同一抗 TH (1:2 000)、SIRT1 (1:1 000)、p53 (1:1 000)、ac-p53 (1:1 000)、Bcl-2 (1:1 000)、β-actin (1:2 000)、Bax (1:1 000), 4℃ 孵育过夜。次日用 TBST 清洗, 再分别加入辣根过氧化物酶标记的抗兔或抗小鼠二抗 (1:5 000) 室温孵育 1 h, ECL 显色照相, 结果用 Image-J 软件分析图像。

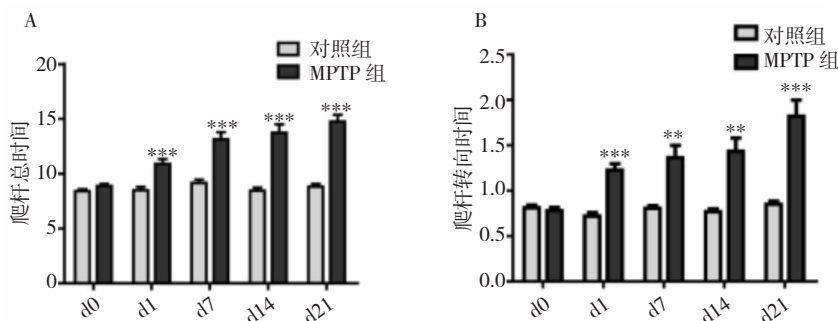
## 1.9 统计学分析

采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。所有数据均用均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。行为学数据的比较使用重复测量数据的方差分析; 组间比较用单因素方差分析; 组内两两比较采用 Dunnett's T3 检测或 LSD 法。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 MPTP 诱导的帕金森病小鼠表现出行为学异常

爬杆试验是常用的评价 MPTP 模型小鼠运动迟缓的指标。PD 患者临床上也常常表现为运动迟缓。我们发现给予 MPTP 后的各个时间点, MPTP 组的转向时间 (T-turn) (P < 0.01) 及爬杆总时间 (T-total) (P < 0.001) 均较对照组小鼠显著延长。见图 1。



注: A: 爬杆总时间 (T-total); B: 转向时间 (T-turn)。\* P < 0.01、\*\*\* P < 0.001 均为与对照组比较 (n = 10)

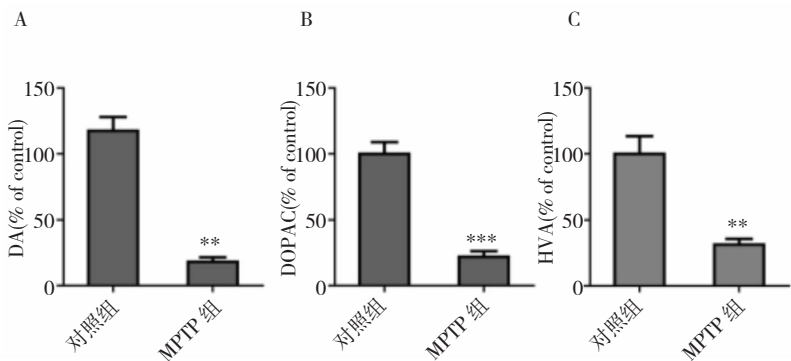
图 1 MPTP 对小鼠行为学的影响

### 2.2 MPTP 诱导的帕金森病小鼠纹状体多巴胺及其代谢产物含量下降

我们使用 HPLC 检测两组小鼠脑纹状体组织多

巴胺 (DA)、二羟基苯乙酸 (DOPAC) 及高香草酸 (HVA) 的含量。我们发现 MPTP 组 DA (P < 0.01)、DOPAC (P < 0.001) 及 HVA (P < 0.01) 含

量与对照组比较均明显减少。见图 2。



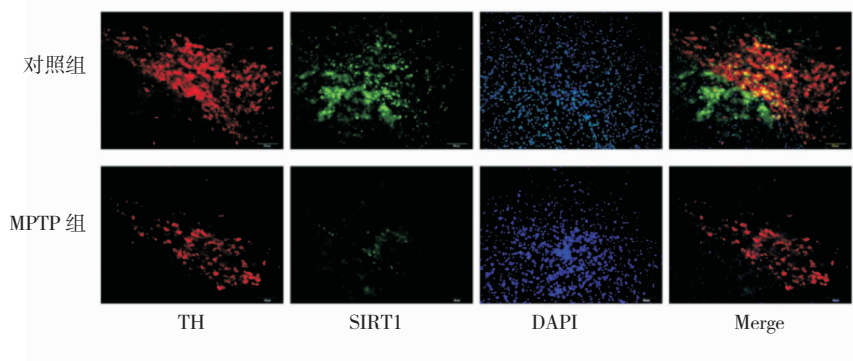
注：A：DA；B：DOPAC；C：HVA。\*  $P < 0.05$ 、\*\*  $P < 0.01$ 、\*\*\*  $P < 0.001$  均为与对照组比较 ( $n = 4$ )

图 2 MPTP 对小鼠纹状体 DA 及其代谢产物的影响

### 2.3 MPTP 诱导的小鼠 TH 阳性神经元丢失与 SIRT1 蛋白表达下降一致

PD 患者主要的病理改变为黑质致密部 DA 能神经元变性丢失。在本研究中,我们首先利用免疫

荧光双标同时染色 TH 阳性神经元 (红色荧光) 及 SIRT1 蛋白 (绿色荧光)。我们发现 MPTP 组小鼠黑质区 TH 阳性神经元数目减少的同时, SIRT1 蛋白表达也明显减少。见图 3。

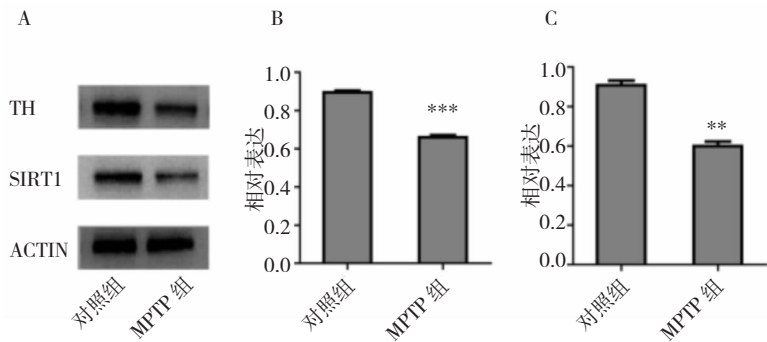


注：黑质区 TH 阳性神经元 (红色荧光) 与 SIRT1 免疫荧光 (绿色荧光) 双染典型图片,图中标尺:50  $\mu\text{m}$

图 3 MPTP 对小鼠黑质区 TH 阳性神经元及 SIRT1 蛋白表达的影响

进一步通过 Western blot 检测两组小鼠纹状体区 TH 及 SIRT1 蛋白表达水平。我们发现, MPTP 组小鼠纹状体区 TH 及 SIRT1 蛋白表达与对照组比较

均明显减少 (图 4)。该结果与黑质区免疫荧光双标结果一致。



注：A：纹状体区 TH 及 SIRT1 蛋白 Western blot 图谱；B：纹状体区 TH 与 ACTIN 灰度比统计图；C：纹状体区 SIRT1 与 ACTIN 灰度比统计图。\*  $P < 0.01$ 、\*\*\*  $P < 0.001$  均为与对照组比较

图 4 MPTP 对纹状体区 TH 及 SIRT1 蛋白表达的影响

## 2.4 MPTP 对小鼠黑质细胞凋亡及凋亡相关蛋白的影响

细胞凋亡在 PD 的发病机制中扮演重要的角色。TUNEL 检测结果显示,与对照组相比,MPTP 组黑质区凋亡阳性细胞数明显增多(图 5)。细胞凋亡的途径通常包括外部信号途径和内部细胞凋亡途径,其中线粒体介导的细胞内部凋亡通路主要是由 DNA 损伤后激活的 p53 蛋白诱导,而 p53 蛋白的乙酰化修饰是介导其转录激活的重要机制之一。本实验中,我们发现,MPTP 组小鼠纹状体区 SIRT1 蛋白下降的同时,乙酰化的 p53 蛋白含量较对照组明显升高,同时 p53 总蛋白的含量也升高(图 6)。因此我们推测,MPTP 能通过抑制 SIRT1 而引起乙酰化的 p53 蛋白含量的升高,进而促进黑质多巴胺能细胞凋亡。

Bcl-2 家族在调控细胞凋亡中具有重要作用,其可分为促进凋亡和抑制凋亡蛋白两类。Bcl-2 和 Bax 是该家族中最主要的抑制凋亡和促进凋亡的蛋白质,细胞内此两种蛋白表达的异常与细胞凋亡的发生密切相关<sup>[6]</sup>。我们发现,MPTP 组小鼠 Bcl-2 蛋白质的水平较对照组明显下降,与之相对应的是,MPTP 组 Bax 蛋白质水平较对照组显著升高(图 6)。

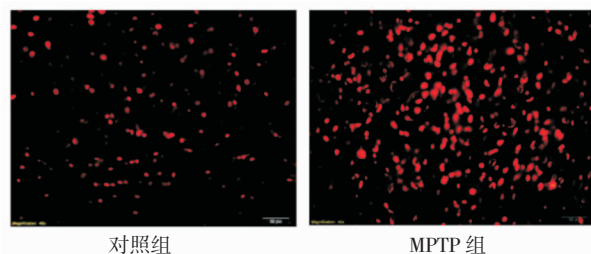
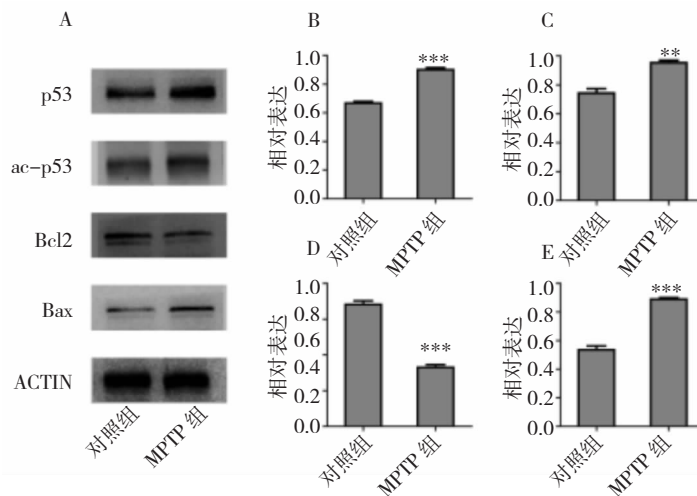


图 5 MPTP 对小鼠黑质区细胞凋亡的影响。图中标尺:20  $\mu\text{m}$



注:A:纹状体区 p53、ac-p53、Bcl-2、Bax 蛋白 Western blot 图谱;B:纹状体区 p53 与 ACTIN 灰度比统计图;C:纹状体区 ac-p53 与 ACTIN 灰度比统计图;D:纹状体区 Bcl-2 与 ACTIN 灰度比统计图;E:纹状体区 Bax 与 ACTIN 灰度比统计图。\* $P < 0.01$ 、\*\*\* $P < 0.001$  均为与对照组比较

图 6 MPTP 对纹状体区 p53、ac-p53 及凋亡相关蛋白表达的影响

## 3 讨论

PD 最主要的病理改变是中脑黑质多巴胺能神经元的变性丢失,且目前的多巴胺替代疗法只能缓解临床症状,未能减少多巴胺能神经元的凋亡,缓解疾病的进展<sup>[1,7,8]</sup>。目前对 PD 的研究主要是通过神经毒素特异性的损伤中脑黑质多巴胺能神经元,模拟 PD 的病理改变和临床症状而实现的。MPTP 是常用的制备 PD 动物模型的药物<sup>[9]</sup>。与既往研究结果一致<sup>[10]</sup>,本研究发现,MPTP 小鼠的爬杆总时间及爬杆转向时间均较对照组明显延长,因爬杆实

验是常用的评价 MPTP 模型小鼠运动迟缓的指标,爬杆动作的完成同时需要姿势调整及平衡协调能力的参与,说明本实验中 MPTP 小鼠行为学上出现运动迟缓及姿势协调障碍。同时,我们利用 HPLC 对 DA 及其代谢产物的检测结果及利用免疫荧光对小鼠黑质区 TH 阳性神经元的检测结果,共同证实本实验中 MPTP 小鼠能复制出 PD 的病理及生化改变。总之,本研究利用 MPTP 亚急性造模方式<sup>[11]</sup>,即 MPTP 按 30 mg/kg 连续腹腔注射 5 天,能够产生稳定的 PD 病理生化及行为学改变,此种造

模方法可应用于临床医学生科研和实践教学。

p53 是一种常见的转录因子,通过多种信号通路参与了细胞周期、细胞代谢和自噬、细胞凋亡等过程的调节,尤其在细胞凋亡中的作用备受瞩目。研究发现,鱼藤酮处理 PC12 细胞后,通过激活 p38MAPK 诱导 p53 蛋白向细胞核内的转移而上调 Bax 的表达,最终引起线粒体依赖的细胞凋亡<sup>[12]</sup>。脂多糖处理 PC12 细胞后,通过激活 p53-caspase3 途径诱导细胞凋亡<sup>[13]</sup>。神经元接触 6-羟基多巴胺后,仅 p53 蛋白丝氨酸-15 位点发生磷酸化的细胞发生死亡,表明 p53 信号通路的激活可能是 6-羟基多巴胺暴露引起细胞凋亡的始动因素<sup>[12]</sup>。以上提示,p53 蛋白是 PD 模型多巴胺能神经元死亡的重要中介因子。p53 蛋白含有多个保守的结构域,能够被多种转录后修饰机制所调控,如磷酸化、泛素化和类泛素化、硝基化、甲基化和乙酰化等。其中 p53 蛋白的乙酰化修饰是介导其转录激活的重要机制之一。

SIRT1 是一种 NAD<sup>+</sup> 依赖的去乙酰化酶,通过直接靶向去乙酰化组蛋白或其他转录因子如 p53 而被认为是一种可能的保护因子。本实验在动物活体水平探讨 SIRT1、p53 及相关凋亡蛋白在 MPTP 小鼠中变化,发现 MPTP 模型小鼠 TH 阳性神经元凋亡的同时,SIRT1 蛋白表达下调,p53 蛋白表达及其乙酰化活性上调,促凋亡蛋白 Bax 表达上调,抑制凋亡蛋白 Bcl-2 表达下调,提示 SIRT1-p53 信号通路参与了 PD 的发病过程,激活或上调 SIRT1 可能通过调控 p53 蛋白乙酰化水平,进而抑制 p53 介导的细胞凋亡。未来研究靶向激活或上调 SIRT1 相关药物,可能为 PD 的治疗提供新的思路。

#### 参 考 文 献

- [1] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease [J]. Lancet, 2015, 386(9996): 896-912.
- [2] Ong ALC, Ramasamy TS. Role of Sirtuin1-p53 regulatory axis in aging, cancer and cellular reprogramming [J]. Ageing Res Rev, 2018, 43: 64-80.
- [3] Feng Y, Liu T, Dong SY, et al. Rotenone affects p53 transcriptional activity and apoptosis via targeting SIRT1 and H3K9 acetylation in SH-SY5Y cells [J]. J Neurochem, 2015, 134(4): 668-676.
- [4] Shi X, Pi L, Zhou S, et al. Activation of Sirtuin 1 Attenuates High Glucose-Induced Neuronal Apoptosis by Deacetylating p53 [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 274.
- [5] Drucker-Colin R, Garcia-Hernandez F. A new motor test sensitive to aging and dopaminergic function [J]. J Neurosci Methods, 1991, 39(2): 153-161.
- [6] Hwang GH, Jeon YJ, Han HJ, et al. Protective effect of butylated hydroxyanisole against hydrogen peroxide-induced apoptosis in primary cultured mouse hepatocytes [J]. J Vet Sci, 2015, 16(1): 17-23.
- [7] 李璇,吴云成.线粒体功能障碍及相关药物在帕金森病中的作用 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(2): 178-181.
- [8] 郭彦杰,董素艳,赵文娟,等.白藜芦醇通过 SIRT1/AMPK 信号通路减轻 MPTP 诱导的小鼠多巴胺能神经元丢失 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2016, 43(2): 97-102.
- [9] Jackson-Lewis V, Przedborski S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. Nat Protoc, 2007, 2(1): 141-151.
- [10] Guo YJ, Dong SY, Cui XX, et al. Resveratrol alleviates MPTP-induced motor impairments and pathological changes by autophagic degradation of alpha-synuclein via SIRT1-deacetylated LC3 [J]. Mol Nutr Food Res, 2016, 60(10): 2161-2175.
- [11] 崔新新,董素艳,郭彦杰,等. MPTP 小鼠脑沉默信息调节因子 1 和缺氧诱导因子-1 $\alpha$  的表达及行为学检测 [J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44(1): 28-34.
- [12] Wu F, Wang Z, Gu JH, et al. p38(MAPK)/p53-Mediated Bax induction contributes to neurons degeneration in rotenone-induced cellular and rat models of Parkinson's disease [J]. Neurochem Int, 2013, 63(3): 133-140.
- [13] Ye J, Liu Z, Wei J, et al. Protective effect of SIRT1 on toxicity of microglial-derived factors induced by LPS to PC12 cells via the p53-caspase-3-dependent apoptotic pathway [J]. Neurosci Lett, 2013, 553: 72-77.