

# FSD-C10 抑制 MPTP 诱导的帕金森病小鼠氧化应激及炎症反应研究

樊慧杰<sup>1</sup>, 李艳荣<sup>1</sup>, 柴智<sup>1\*</sup>, 刘建春<sup>1</sup>, 殷福栋<sup>1</sup>, 王新亮<sup>1</sup>, 闫玉清<sup>2</sup>, 肖保国<sup>3</sup>, 马存根<sup>1,2\*</sup> (1.山西中医药大学神经生物学研究中心/国家中医药管理局多发性硬化益气活血重点研究室, 山西 晋中 030619; 2.山西大同大学脑科学研究所, 山西 大同 037009; 3.复旦大学华山医院神经病学研究所, 上海 200025)

**摘要:** 目的 研究口服 FSD-C10 对帕金森病(Parkinson's disease, PD)小鼠的治疗作用, 并探讨其相关机制。方法 小鼠随机分为正常组、PD 组和 FSD-C10 组(50 mg·kg<sup>-1</sup>), 旷场行为学测试评估小鼠移动的总距离、休息时间、穿格次数; Western blotting 检测脑组织酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)、ROCKII; 比色法检测脑组织过氧化氢酶(catalase, CAT)、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)、丙二醛和一氧化氮(nitric oxide, NO); ELISA 检测脑组织肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )及白介素-6(interleukin-6, IL-6)。结果 与正常组比较, PD 组小鼠移动的总距离、穿格次数降低( $P<0.01$ ), 休息时间延长( $P<0.01$ ), TH 表达降低( $P<0.05$ ), ROCKII 表达增高( $P<0.05$ ), CAT 活力下降( $P<0.05$ ), GSH 含量降低( $P<0.01$ ), 丙二醛含量升高( $P<0.05$ ), TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 NO 升高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。与 PD 组比较, FSD-C10 组小鼠移动的总距离、穿格次数增加( $P<0.05$ ), 休息时间缩短( $P<0.01$ ), TH 表达增高( $P<0.05$ ), ROCKII 表达降低( $P<0.05$ ), CAT 活力增加( $P<0.01$ ), GSH 含量升高( $P<0.01$ ), 丙二醛含量降低( $P<0.01$ ), TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 NO 下降( $P<0.01$ )。结论 口服 FSD-C10 可以改善 PD 小鼠的行为学表现, 对 PD 有明确的治疗作用, 其作用机制可能与恢复氧化-抗氧化体系平衡、减少炎症因子分泌相关。

**关键词:** 帕金森病; FSD-C10; 氧化应激; 抗炎作用

中图分类号: R965.1 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)03-0294-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.03.002

引用本文: 樊慧杰, 李艳荣, 柴智, 等. FSD-C10 抑制 MPTP 诱导的帕金森病小鼠氧化应激及炎症反应研究[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(3): 294-299.

## Study on FSD-C10 Inhibiting Oxidative and Inflammatory Responses in MPTP Induced Parkinson's Disease Mice

FAN Huijie<sup>1</sup>, LI Yanrong<sup>1</sup>, CHAI Zhi<sup>1\*</sup>, LIU Jianchun<sup>1</sup>, YIN Fudong<sup>1</sup>, WANG Xinliang<sup>1</sup>, YAN Yuqing<sup>2</sup>, XIAO Baoguo<sup>3</sup>, MA Cungen<sup>1,2\*</sup> (1.Neurobiology Research Center/The Key Research Laboratory of Benefiting Qi for Acting Blood Circulation Method to Treat Multiple Sclerosis of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Shanxi University of Chinese Medicine, Jinzhong 030619, China; 2.Institute of Brain Science, Shanxi Datong University, Datong 037009, China; 3.Institute of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200025, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To explore the therapeutic effect and related mechanism of oral administration of FSD-C10 on Parkinson's disease(PD) mice. **METHODS** Mice were randomly divided into normal group, PD group and FSD-C10 group (50 mg·kg<sup>-1</sup>). The total distance, rest time and crossing numbers were evaluated by open field test. Tyrosine hydroxylase(TH) and ROCKII in the brain were detected by Western blotting. Catalase(CAT), glutathione(GSH), malondialdehyde and nitric oxide(NO) were detected by colorimetric method. The levels of inflammatory factors tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-6(IL-6) in the brain were measured by ELISA. **RESULTS** Compared with the normal group, the total distance and the crossing numbers were decreased( $P<0.01$ ), the rest time was increased( $P<0.01$ ), the level of TH was decreased( $P<0.05$ ), the level of ROCKII was increased( $P<0.05$ ), the activity of CAT was decreased( $P<0.05$ ), the concentration of GSH was decreased( $P<0.01$ ), the concentration of malondialdehyde was increased ( $P<0.05$ ), and the concentrations of inflammatory factors TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and NO were increased( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ) in the PD group. Compared with the PD group, the total distance and the crossing numbers were increased( $P<0.05$ ), the rest time was

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81703978); 中央引导地方科技发展资金自由探索类基础研究项目(YDZX20201400001483); 山西省青年拔尖人才支持计划项目(晋组办字[2019]35号); 山西省自然科学基金项目(201901D111334); 山西省留学回国人员科技活动项目择优资助项目(20200026); 山西省回国留学人员科研资助项目(2021-142); 山西省卫健委“四个一批”科技兴医创新计划项目(2020TD05); 山西省“四个一批”科技兴医创新计划医学科技领军人才项目(2020RC05); 山西省高等学校科技创新计划项目(2019L0724); 山西中医药大学科技创新能力培育计划“基础研究专项”项目(2020PY-JC-03); 山西中医药大学青年科学家培育计划项目(2021PY-QN-03); 山西中医药大学学科建设项目(研学科函[2021]4号)

**作者简介:** 樊慧杰, 女, 博士, 副教授 E-mail: fanhuijie.happy@163.com \*通信作者: 柴智, 男, 博士, 教授 E-mail: chaizhi008@126.com 马存根, 男, 博士, 教授 E-mail: macungen@sxtcm.edu.cn

decreased( $P<0.01$ ), the level of TH was increased( $P<0.05$ ), the level of ROCKII was decreased( $P<0.05$ ), the activity of CAT was increased( $P<0.01$ ), the concentration of GSH was increased( $P<0.01$ ), the concentration of malondialdehyde was decreased( $P<0.01$ ), and the concentrations of inflammatory factors TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 and NO were decreased( $P<0.01$ ) in the FSD-C10 group. **CONCLUSION** Oral administration of FSD-C10 can improve the behavior of PD mice, and has a clear therapeutic effect in PD mice. The therapeutic effect may be related to the recovery of the balance of oxidation-antioxidation system and the reduction of the secretion of inflammatory factors.

**KEYWORDS:** Parkinson's disease; FSD-C10; oxidative stress; anti-inflammatory effect

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是仅次于阿尔茨海默病的第二大慢性神经系统变性疾病, >65 岁人群患病率为1.7%, 近年来发病率呈现上升、年轻化的趋势<sup>[1]</sup>。PD 的主要病理特征是黑质致密部中多巴胺(dopamine, DA)能神经元的丢失, 主要临床表现是进行性运动、行为障碍<sup>[2]</sup>。1982 年, 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)被发现可以诱发急性震颤、运动迟缓、步态失调。C57BL/6 对 MPTP 敏感, 能够复制出 PD 的大部分病理特征, 所以经 MPTP 处理的 C57BL/6 小鼠是 PD 研究中被应用最为广泛的动物模型<sup>[3-4]</sup>。

Rho/Rho 激酶信号通路(Rho/Rho kinase signaling pathway, Rho/ROCK)是机体内普遍存在的一条信号通路, 广泛参与细胞生长、分化、收缩、迁移等多种生命活动。研究表明, MPTP 诱导 PD 小鼠黑质中小胶质细胞的 ROCKII 出现异常激活的现象, Y27632 是 ROCK 抑制剂, 其可以使异常激活的小胶质细胞减少, DA 能神经元死亡率降低, 提示 ROCK 抑制剂有望成为治疗 PD 疾病的潜力药物<sup>[5]</sup>。目前法舒地尔(fasudil, FSD)是临床上唯一使用的 ROCK 抑制剂, 研究发现腹腔注射的 FSD 可以抑制脑组织中 ROCKII 的高表达, 可以改善 PD 小鼠的行为学表现、提高 DA 能神经元的存活率<sup>[6]</sup>。但是由于 FSD 安全窗口小、血压波动大的缺点, 限制了其在临床上广泛、长期的使用。FSD-C10 是 FSD 的新型衍生物, 能够有效抑制 ROCK, 并且其细胞毒性和血管舒张程度均减弱<sup>[7]</sup>。本研究探讨新型 ROCK 抑制剂 FSD-C10 经口服给药对 PD 的作用及其机制。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物

清洁级 C57BL/6 小鼠 24 只, ♂, 鼠龄 8~10 周, 体质量为(19 $\pm$ 1)g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物生产许可证号为 SCXK(京)2016-0006。实验前小鼠在动物房适应性

饲养 1 周。伦理审批号: 2020DW269; 本批小鼠的实验动物合格证号: 11400700310163。

### 1.2 主要药物与试剂

药物 FSD-C10(由天津红日药业股份有限公司制备, 纯度 $\geq$ 98%)<sup>[7]</sup>; MPTP(美国 Sigma-Aldrich, 批号: SLBM9246V); BCA 蛋白质定量检测试剂盒(上海生工生物技术股份有限公司, 批号: FB14DA0001); 酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)—抗(英国 Abcam, 批号: GR 3204690-2); 过氧化氢酶(catalase, CAT)试剂盒(批号: 20210927)、还原型谷胱甘肽(glutathione, GSH)试剂盒(批号: 20180102)、丙二醛试剂盒(批号: 20180111)、一氧化氮(nitric oxide, NO)试剂盒(批号: 20210917)均购自南京建成生物工程研究所; 肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )ELISA 试剂盒(批号: P155996)、白介素 1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )ELISA 试剂盒(批号: P156121)、白介素 6(interleukin-6, IL-6)ELISA 试剂盒(批号: P144951)均购自美国 R&D 公司; ROCKII—抗(批号: 8236S)购自 Cell Signaling Technology 公司。

### 1.3 仪器

MSI-DIG-RT 啮齿动物步态检测分析系统(美国 MSI 公司); Trans-Blot<sup>®</sup>SD Cell 转膜仪、Trans-Blot<sup>®</sup>SD Cell 凝胶成像分析仪均购自美国 Bio-Rad 公司; C-1150 酶标仪(德国 Leica 公司)。

## 2 方法

### 2.1 PD 模型的制备和分组

24 只小鼠随机分为正常组、PD 组和 FSD-C10 组, 每组 8 只。PD 组和 FSD-C10 组均腹腔注射 MPTP 建立小鼠的 PD 模型, 第 1 天剂量为 15 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup>; 第 2 天剂量为 20 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup>; 第 3~7 天剂量为 30 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup>。正常组给予等量生理盐水灌胃 7 d。FSD-C10 组从 MPTP 处理的第 1 天起, 给小鼠灌胃 FSD-C10, 剂量为 50 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup>, 连续给药时间为 14 d。正常组和 PD 组给予等量生理盐水灌胃 14 d。

## 2.2 旷场行为学测试

旷场行为学测试用于评价小鼠的自主活动能力。将4只小鼠分别放入观察箱(长50 cm,宽50 cm,高50 cm)中适应30 min;同时在旷场行为学测试分析系统 Smart 3.0 软件中,将旷场底部划分为9个方格。适应结束后,保持环境安静,摄像机录像小鼠的自主活动,每次录像时间为10 min,录像3次,收集并分析各组小鼠移动的总距离、休息时间、穿格次数等数据。每换4只小鼠要彻底清除观察箱,并用75%乙醇清洁,以避免气味对其他小鼠行为方式的干扰<sup>[8]</sup>。

## 2.3 Western blotting 检测 TH、ROCKII

取脑组织裂解液,BCA法测定的蛋白质浓度,依据蛋白质浓度计算各样本 SDS-PAGE 电泳的上样体积。样品与5×loading buffer以4:1比例混合上样,5%浓缩胶堆积蛋白,10%分离胶分离蛋白。电泳结束,半干式转膜法将凝胶蛋白转移到甲醇活化的PVDF膜,稳压20 V,时间40 min,5%脱脂奶粉摇床上封闭PVDF膜2 h,TBST充分洗涤后,加入TH、ROCKII一抗(均1:1 000),于4℃孵育过夜,次日TBST充分洗涤后,加入二抗(1:10 000)摇床孵育2 h,TBST冲洗后加ECL化学发光液,Bio-Rad凝胶成像分析仪拍照蛋白质条带,Image Lab 3.0 软件分析蛋白质的灰度值。

## 2.4 CAT、丙二醛、GSH 及 NO 的比色法检测

取脑组织匀浆液,分别参照CAT、丙二醛、GSH及NO试剂盒说明书的操作步骤完成实验。基于比色法分别计算出脑组织中CAT活力,丙二醛、GSH及NO的含量。

## 2.5 ELISA 检测 TNF-α、IL-1β 及 IL-6

具体操作步骤参照炎症因子TNF-α、IL-1β及IL-6试剂盒说明书。根据各炎症因子的标准曲线计算各样本的浓度。

## 2.6 统计学方法

数据的统计分析采用 GraphPad Prism 5.0 软件,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用ANOVA,两两比较用 $t$ 检验, $P < 0.05$ 表明差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 FSD-C10 对 PD 小鼠旷场行为学的影响

旷场测试行动轨迹显示,与正常组比较,PD组小鼠行动轨迹简单,中间区域活动减少,移动的总距离显著降低( $P < 0.01$ ),休息时间明显延长( $P < 0.01$ ),穿格次数明显降低( $P < 0.01$ );与PD组比较,FSD-C10组的行动轨迹复杂,中间区域活动量增大,运动控制能力提高,移动的总距离显著增加( $P < 0.05$ ),休息时间明显缩短( $P < 0.01$ ),穿格次数明显增多( $P < 0.05$ ),表明FSD-C10可以提升小鼠的自主行为活动能力。结果见图1。

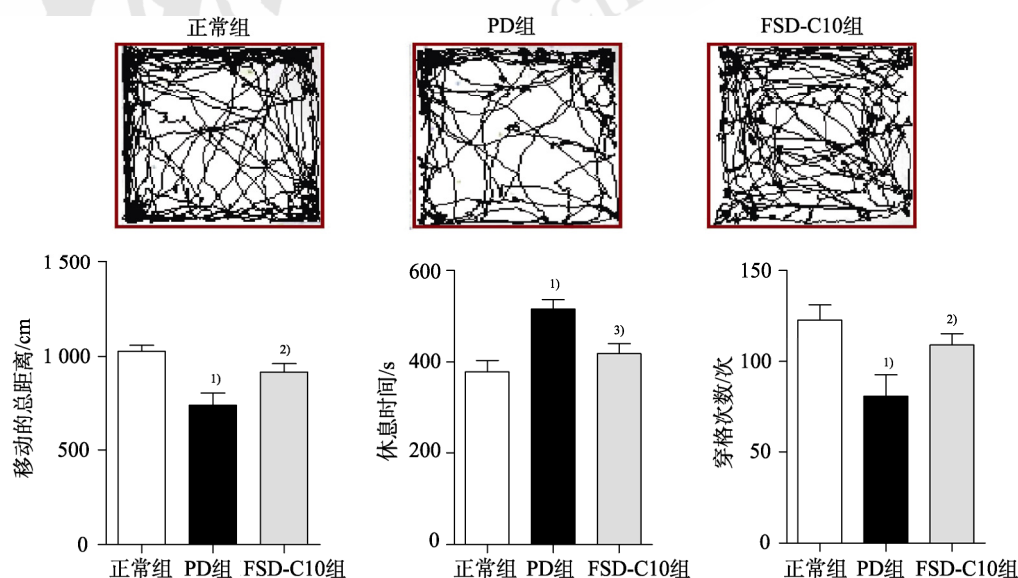


图1 FSD-C10对PD小鼠旷场行为学的影响

与正常组比较,<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与PD组比较,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>3)</sup> $P < 0.01$ 。

Fig. 1 Effect of FSD-C10 on open field behavior of PD mice

Compared with normal group, <sup>1)</sup> $P < 0.01$ ; compared with PD group, <sup>2)</sup> $P < 0.05$ , <sup>3)</sup> $P < 0.01$ .

### 3.2 FSD-C10 对脑组织 TH 的影响

TH 的 Western blotting 检测显示,与正常组比较,PD 组脑组织 TH 表达水平明显降低( $P<0.05$ );与 PD 组比较,FSD-C10 组小鼠脑组织 TH 表达水平明显增高( $P<0.05$ ),表明 FSD-C10 可以增加脑组织 DA 合成过程中限速酶 TH 的水平。结果见图 2。

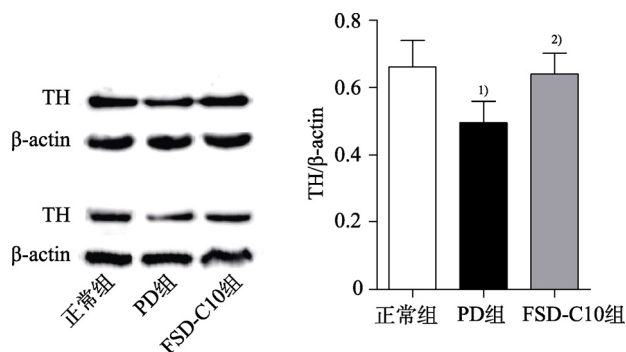


图 2 FSD-C10 对脑组织 TH 的影响

上下 2 组条带表示同一组的重复检测;与正常组比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与 PD 组比较,<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

Fig. 2 Effect of FSD-C10 on TH of brain tissue

Upper and lower 2 sets of bands indicated repeated detection in the same group; compared with normal group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; compared with PD group, <sup>2)</sup> $P<0.05$ .

### 3.3 FSD-C10 对脑组织 ROCKII 的影响

ROCKII 的 Western blotting 检测显示,与正常组比较,PD 组脑组织 ROCKII 表达水平明显增高( $P<0.05$ );与 PD 组比较,FSD-C10 组脑组织 ROCKII 表达水平明显降低( $P<0.05$ ),表明 FSD-C10 对脑组织 ROCKII 有抑制作用。结果见图 3。

### 3.4 FSD-C10 对脑组织氧化应激指标 CAT、GSH 及丙二醛的影响

氧化应激指标检测显示,与正常组比较,PD 组脑组织 CAT 活力明显下降( $P<0.05$ )、GSH 的含量明显降低( $P<0.01$ )、丙二醛的含量显著升高( $P<0.05$ );与 PD 组比较,FSD-C10 组脑组织 CAT

活力明显增加( $P<0.01$ )、GSH 的含量明显升高( $P<0.01$ )、丙二醛的含量显著降低( $P<0.01$ ),表明 FSD-C10 可以增加抗氧化因子的水平,降低过氧化产物。结果见图 4。

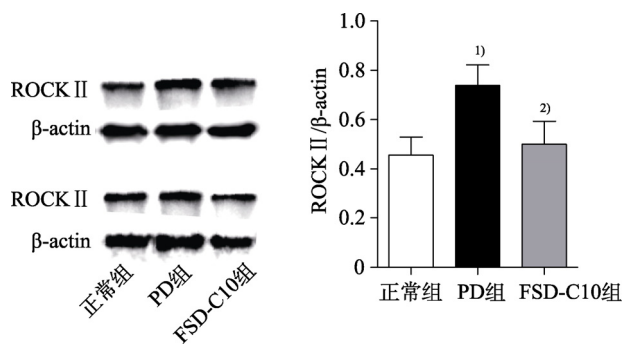


图 3 FSD-C10 对脑组织 ROCKII 的影响

上下 2 组条带表示同一组的重复检测;与正常组比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与 PD 组比较,<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

Fig. 3 Effect of FSD-C10 on ROCKII of brain tissue

Upper and lower 2 sets of bands indicated repeated detection in the same group; Compared with normal group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ ; compared with PD group, <sup>2)</sup> $P<0.05$ .

### 3.5 FSD-C10 对脑组织炎症因子的影响

与正常组比较,PD 组脑组织 TNF- $\alpha$ 、IL-6 均明显增加( $P<0.05$ ),IL-1 $\beta$  及 NO 均显著升高( $P<0.01$ );与 PD 组比较,FSD-C10 组脑组织 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 及 NO 均明显下降( $P<0.01$ ),表明 FSD-C10 可以减少炎症因子的分泌。结果见图 5。

## 4 讨论

尽管 PD 的病因尚不完全清楚,但是 DA 能神经元内氧化应激和炎症机制是导致 PD 疾病的重要环节<sup>[9-12]</sup>。在正常代谢时,由于脑耗氧量占身体总耗氧量的 20%,并且抗氧化防御体系的 CAT、GSH 比较薄弱,所以脑组织较全身其他组织器官而言,氧在脑组织的线粒体中更容易代谢产生 ROS<sup>[13-14]</sup>。而更为重要的是,黑质似乎又是脑组织中最脆弱区域之一,这源于黑质中的 DA 可以受单胺氧化

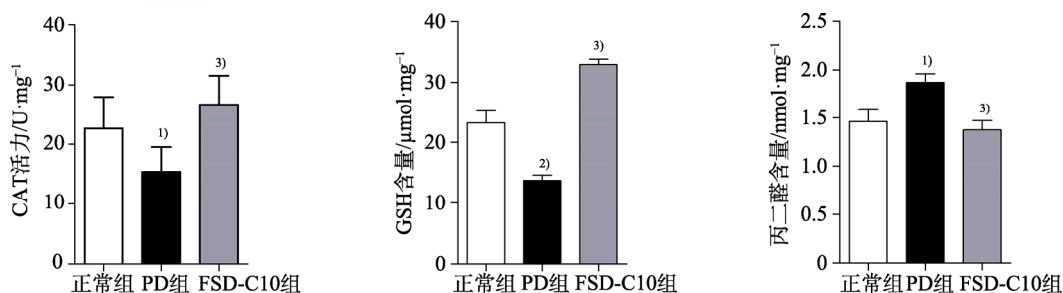


图 4 FSD-C10 对脑组织 CAT、GSH 及丙二醛的影响

与正常组比较,<sup>1)</sup> $P<0.05$ ,<sup>2)</sup> $P<0.01$ ;与 PD 组比较,<sup>3)</sup> $P<0.01$ 。

Fig. 4 Effect of FSD-C10 on CAT, GSH and malondialdehyde of brain

Compared with normal group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ , <sup>2)</sup> $P<0.01$ ; compared with PD group, <sup>3)</sup> $P<0.01$ .

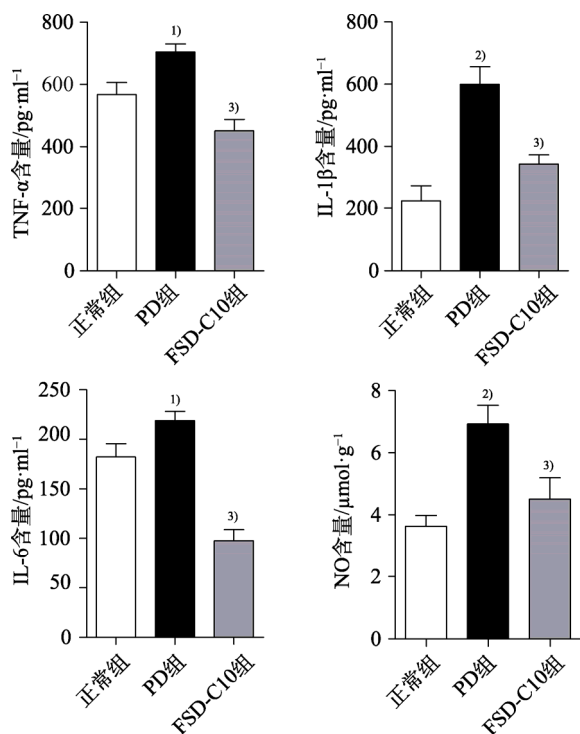


图5 FSD-C10对脑组织炎症因子的影响  
与正常组比较, <sup>1)</sup> $P<0.05$ , <sup>2)</sup> $P<0.01$ ; 与PD组比较, <sup>3)</sup> $P<0.01$ 。  
**Fig. 5** Effect of FSD-C10 on inflammatory factor of brain  
Compared with normal group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ , <sup>2)</sup> $P<0.01$ ; compared with PD group, <sup>3)</sup> $P<0.01$ .

酶的催化生成过氧化氢,这就决定了其易处于高水平的氧化应激状态,但在生理情况下过氧化氢可以被GSH清除,避免了过氧化氢对脂质过氧化而产生的毒性作用。否则,会导致氧化—抗氧化体系的失衡,进而引起脑组织损伤<sup>[15]</sup>。PD患者脑中IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 等促炎细胞因子的分泌与神经元的破坏密切相关<sup>[16]</sup>。在细菌内毒素脂多糖诱导的PD模型中,DA能神经元呈现进行性的丢失,同样表明炎症在黑质纹状体通路退化过程中的重要作用<sup>[17-18]</sup>。

研究发现,ROCK的激活参与了DA能神经元的死亡,抑制ROCK可以增加DA神经元细胞的存活数目<sup>[19]</sup>。临床上使用的ROCK抑制剂是FSD。先前研究结果显示,FSD-C10与FSD结构相似,能够有效抑制ROCKII,可以在体外诱导神经元突触的形成,FSD-C10可以促进实验性自身免疫脑脊髓炎模型小鼠的神经营养因子的表达<sup>[7,20]</sup>,抑制中枢神经系统NF- $\kappa$ B及炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6和TNF- $\alpha$ 的表达<sup>[21]</sup>,FSD-C10可以明显改善阿尔茨海默病模型小鼠的学习和记忆能力,具体机制可能与减少炎症因子的分泌相关<sup>[22-23]</sup>,FSD-C10对脑组织产生保护作用;并且FSD-C10与FSD相

比,当FSD腹腔注射剂量为每只1 600  $\mu$ g和每只2 000  $\mu$ g时,小鼠2 h后的死亡率分别为33%和67%,而腹腔注射相同剂量FSD-C10的小鼠在2 h后并无死亡现象发生<sup>[7]</sup>;FSD-C10对血管的舒张作用较轻,提示FSD-C10在神经退行性疾病中不仅具有良好的治疗潜力,而且不良反应小。

本研究用新型ROCK抑制剂FSD-C10口服干预PD,显示口服FSD-C10可以提升PD小鼠的自主活动能力、改善运动障碍;口服FSD-C10可以增加脑组织DA合成过程中限速酶TH的水平;表明口服FSD-C10可能通过抑制脑组织ROCKII的表达,保护小鼠黑质中DA能神经元,对PD小鼠有明确的治疗作用;氧化应激指标的试验结果显示,口服FSD-C10可以增加CAT活力、上调GSH含量,并使脂质过氧化的标志性指标丙二醛水平降低;炎症因子IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 及NO的结果显示,口服FSD-C10能抑制炎症因子的释放;再次证实FSD-C10在神经退行性疾病的治疗中可以减轻炎症损伤,并且表明口服FSD-C10对PD的治疗机制可能与减轻氧化应激、炎症对DA能神经元的损伤有关。

本研究为临床上治疗PD提供了一个新的策略和思路,但是仍需要对其进行深入研究,以期提供更多的科学依据。

## REFERENCES

- [1] ZOU Y M, LIU J, TIAN Z Y, et al. Systematic review of the prevalence and incidence of Parkinson's disease in the People's Republic of China[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2015, 11(6): 1467-1472.
- [2] MOON H E, PAEK S H. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease[J]. Exp Neurobiol, 2015, 24(2): 103-116.
- [3] KIN K, YASUHARA T, KAMEDA M, et al. Animal models for Parkinson's disease research: Trends in the 2000s[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(21): 5402. Doi: 10.3390/ijms20215402.
- [4] WU X F, DUAN L X, GAO X L, et al. Study on preventive and therapeutic effects of Erzhi Pills on mice with Parkinson's disease induced by MPTP[J]. China J Chin Mater Med(中国中药杂志), 2019, 44(19): 4219-4224.
- [5] VILLAR-CHEDA B, DOMINGUEZ-MEIJIDE A, JOGLAR B, et al. Involvement of microglial RhoA/Rho-kinase pathway activation in the dopaminergic neuron death. Role of angiotensin via angiotensin type 1 receptors[J]. Neurobiol Dis, 2012, 47(2): 268-279.
- [6] LI Y H, YU J W, XI J Y, et al. Fasudil enhances therapeutic efficacy of neural stem cells in the mouse model of MPTP-induced Parkinson's disease[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(7): 5400-5413.

- [7] XIN Y L, YU J Z, YANG X W, et al. FSD-C10: A more promising novel ROCK inhibitor than Fasudil for treatment of CNS autoimmunity[J]. Biosci Rep, 2015, 35(5): e00247. Doi: 10.1042/bsr20150032.
- [8] SEDELIS M, SCHWARTING R K, HUSTON J P. Behavioral phenotyping of the MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. Behav Brain Res, 2001, 125(1/2): 109-125.
- [9] BLES A J, TRIGO-DAMAS I, QUIROGA-VARELA A, et al. Oxidative stress and Parkinson's disease[J]. Front Neuroanat, 2015(9): 91. Doi: 10.3389/fnana.2015.00091.
- [10] CAI L J, TU L, LI T, et al. Up-regulation of microRNA-375 ameliorates the damage of dopaminergic neurons, reduces oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease by inhibiting SP1[J]. Aging, 2020, 12(1): 672-689.
- [11] RAHMAN M M, CHAKRABORTI R R, POTOL M A, et al. Epalrestat improves motor symptoms by reducing oxidative stress and inflammation in the reserpine induced mouse model of Parkinson's disease[J]. Animal Model Exp Med, 2020, 3(1): 9-21.
- [12] ZHOU F, JU J, FANG Y J, et al. Salidroside protected against MPP<sup>+</sup>-induced Parkinson's disease in PC12 cells by inhibiting inflammation, oxidative stress and cell apoptosis[J]. Biotechnol Appl Biochem, 2019, 66(2): 247-253.
- [13] ZHOU C, HUANG Y, PRZEDBORSKI S. Oxidative stress in Parkinson's disease: A mechanism of pathogenic and therapeutic significance[J]. Ann N Y Acad Sci, 2008, 1147: 93-104.
- [14] FAVIER A. Oxidative stress in human diseases[J]. Ann Pharm Fr, 2006, 64(6): 390-396.
- [15] SINGH R P, SHARAD S, KAPUR S. Free radicals and oxidative stress in neurodegenerative diseases: relevance of dietary antioxidants[J]. J Indian Acad Clin Med, 2004, 5(3): 218-225.
- [16] ALAM Q, ALAM M Z, MUSHTAQ G, et al. Inflammatory process in Alzheimer's and Parkinson's diseases: Central role of cytokines[J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(5): 541-548.
- [17] ZHAO Y F, QIONG-ZHANG, ZHANG J F, et al. The synergy of aging and LPS exposure in a mouse model of Parkinson's disease[J]. Aging Dis, 2018, 9(5): 785-797.
- [18] BOK E, CHO E J, CHUNG E S, et al. Interleukin-4 contributes to degeneration of dopamine neurons in the lipopolysaccharide-treated substantia nigra *in vivo*[J]. Exp Neurol, 2018, 27(4): 309-319.
- [19] BATE C, GENTLEMAN S, WILLIAMS A. A-synuclein induced synapse damage is enhanced by amyloid- $\beta_{1-42}$ [J]. Mol Neurodegener, 2010, 5(1): 1-9.
- [20] LI Y H, XIE C, ZHANG Y, et al. FSD-C10, a Fasudil derivative, promotes neuroregeneration through indirect and direct mechanisms[J]. Sci Rep, 2017(7): 41227. Doi: 10.1038/srep41227.
- [21] LI Y H, YU J Z, LIU C Y, et al. Intranasal delivery of FSD-C10, a novel Rho kinase inhibitor, exhibits therapeutic potential in experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. Immunology, 2014, 143(2): 219-229.
- [22] GU Q F, YU J Z, GUO M F, et al. Neuroprotective effect of novel Rho kinase inhibitor FSD-C10 on a mouse model of Alzheimer disease[J]. Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志), 2019, 35(12): 2227-2234.
- [23] GU Q F, YU J Z, WU H, et al. Effect of FSD-C10 on modulation of inflammatory microenvironment in an Alzheimer disease double transgenic mouse model[J]. Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志), 2017, 33(10): 1729-1737.

收稿日期: 2021-03-22

(本文责编: 蔡珊珊)