

- acetylcholine receptors [J]. Neurosci Lett,2014,570:97-101.
- [22] HOSHINO K,HASEGAWA K,KAMIYA H,et al. Synapse-specific effects of IL-1 β on long-term potentiation in the mouse hippocampus [J]. Biomed Res,2017,38(3):183-188.
- [23] 王晶,殷亮,吕涌涛,等. S100B 在癫痫患者脑脊液和血清中的表达[J]. 实用医学杂志,2016,32(20):3422-3424.
- [24] SOYSAL H,DOĞAN Z,KAMİŞLI Ö.Effects of phenytoin and lamotrigine treatment on serum BDNF levels in offsprings of epileptic rats [J]. Neuropeptides,2016,56:1-8.
- (收稿日期:2017-11-01,修回日期:2018-01-06)

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.07.011

◇ 药学研究 ◇

尿酸激活 Nrf2-ARE 信号通路对帕金森病小鼠的保护作用

黄婷婷,郝冬琳,吴波娜,毛伦林,张金

作者单位:江苏大学附属武进人民医院神经内科,江苏 常州 213002

通信作者:郝冬琳,女,主任医师,研究方向为神经系统疾病,E-mail:haodljs@163.com

基金项目:常州市武进区科技支撑计划(WS201504)

摘要:目的 探讨尿酸对帕金森病(PD)小鼠的神经保护作用以及对核因子 E2 相关因子 2(Nrf2)的调控作用。方法 雄性 C57BL/6J 小鼠(6~8 周、20~25 g)30 只,采用随机数字表法分为三组:对照组(生理盐水)、1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)组、尿酸组(尿酸+MPTP),每组各 10 只。MPTP 组小鼠经腹腔注射 MPTP(20 mg/kg),每天 1 次,连续 7 d。尿酸组于 MPTP 给药之前 2 h 腹腔注射尿酸(250 mg/kg),共 13 d(MPTP 注射前 3 d,MPTP 注射同时的 7 d,MPTP 结束后 3 d)。对照组接受 0.9% 生理盐水代替 MPTP 和尿酸。在第 14 天测量各组小鼠的行为和认知功能,处死小鼠获取脑组织,免疫荧光染色测定黑质酪氨酸羟化酶(TH)的表达。实时荧光定量 PCR 检测 Nrf2 及下游基因 mRNA 的表达。免疫组化检测海马白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达。酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清和海马 IL-1 β 、白细胞介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。结果 尿酸能改善 PD 小鼠的行为学和认知功能,增加黑质 TH 阳性多巴胺能神经元数目和纹状体多巴胺含量。尿酸增加 Nrf2 和 Nrf2 下游基因 mRNA 的表达,包括 γ -GCLC、HO-1 和 NQO1。尿酸显著提高 MPTP 处理小鼠黑质区 SOD、CAT、GSH 含量,降低 MDA 含量。尿酸抑制海马组织 IL-1 β 蛋白的表达,并降低血清和海马中 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平。结论 尿酸对 PD 小鼠多巴胺能神经元显示神经保护特性,其机制可能与尿酸通过激活 Nrf2-ARE 通路及调节神经炎症和氧化应激有关。

关键词:帕金森病; 尿酸; 氧化应激; 神经炎症; 核因子 E2 相关因子 2; 黑质; 多巴胺能神经元

Neuroprotective effect of uric acid on Parkinson disease mice through Nrf2-ARE signaling pathway

HUANG Tingting,HAO Donglin,WU Bona,MAO Lunlin,ZHANG Jin

Author Affiliation: Department of Neurology, Wujin Hospital Affiliated to Jiangsu University, Changzhou, Jiangsu 213002, China

Abstract: Objective The purpose of this study was to investigate the in vivo neuroprotective effect of uric acid, and its modulation on Nrf2. **Methods** PD was induced in male C57BL/6 mice through intraperitoneal injection with MPTP (20 mg/kg) for 7 d, and divided into control, MPTP (saline) and uric acid groups (250 mg/kg). Behavioral and cognitive functions were measured at d 14. Mice were killed and brain tissues were obtained. Immunofluorescent staining was used to detect tyrosine hydroxylase (TH) expression. Real-time quantitative PCR was used to measure the mRNA expressions of Nrf2 and its downstream genes. Immunohistochemistry was used to detect the expression of interleukin-1 β (IL-1 β) in hippocampus. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect serum and hippocampal levels of IL-1 β , interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α). **Results** Uric acid can improve the behavioural and cognitive functions of PD mice, increase the TH positive neurons in substantia nigra and dopamine content in striatum. The mRNA expressions of Nrf2, γ -glutamate-cysteine ligase catalytic subunit (γ -GCLC), heme oxygenase-1 (HO-1) and NQO1 can be elevated by uric acid. Uric acid can increase superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione (GSH) levels and decrease malondialdehyde (MDA) content in substantia nigra of MPTP mice. Uric acid can inhibit the expression of IL-1 β in hippocampus and decrease the levels of IL-1 β , IL-6 and TNF- α in serum and hippocampus of MPTP mice. **Conclusion** Uric acid shows neuroprotective

properties in dopaminergic neurons of PD mice by activating Nrf2-ARE pathway and modulating neuroinflammation and oxidative stress.

Key words: Parkinson's disease (PD); uric acid; oxidative stress; neuroinflammation; nuclear factor E2 related factor 2 (Nrf2); substantia nigra; dopaminergic neurons

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见的神经变性疾病,主要临床表现是运动障碍,包括静止性震颤、肌强直和运动迟缓。PD的病理特征是黑质和纹状体多巴胺能神经元丢失。氧化应激和神经炎症是PD主要的发病机制,可能参与了多巴胺能神经元的损伤^[1-2]。由于1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)通过诱导活性氧和炎症反应,选择性损伤多巴胺能神经元,使得MPTP注射动物制成的PD动物模型成为广泛应用的PD动物模型^[3]。目前多巴胺替代治疗只能缓解症状,但不能阻止神经变性过程。长期使用会产生运动障碍等并发症^[4]。因此,寻找有效的神经保护剂并探索多巴胺能神经元丢失的机制,仍然是PD治疗的重要挑战。

尿酸是饮食嘌呤或核酸降解的最终产品。高尿酸水平与多种疾病有关,包括高血压、动脉粥样硬化、高脂血症和胰岛素抵抗^[5]。尿酸是一种强抗氧化分子,对某些中枢神经系统疾病具有保护作用。与健康对照相比,PD病人的血清和黑质尿酸水平显著降低^[6-7]。因此,我们推测尿酸的抗氧化特性可能对PD的多巴胺能神经元具有保护作用。

本研究自2015年5月至2017年5月应用MPTP诱导PD小鼠,并观察尿酸的神经保护作用以及尿酸对氧化应激和神经炎症的调控。

1 材料与方法

1.1 药品和试剂 尿酸和MPTP购自美国Sigma-Aldrich公司,并在盐水中溶解。给药前,尿酸溶液通过2.2 mm无菌过滤器进行纯化。兔抗小鼠酪氨酸羟化酶(TH)抗体(目录号t8700)购自美国Millipore公司。抗体Nrf2(目录号12721p)购自美国细胞信号技术公司。

1.2 动物 雄性C57BL/6J小鼠(6~8周、20~25 g)30只,购自上海斯莱克实验动物有限公司。小鼠饲养于SPF条件、恒温(21±1)℃及自动12 h/12 h的光暗循环。所有的动物研究均由江苏大学附属武进医院动物伦理委员会批准。

1.3 分组 采用随机数字表法将30只小鼠分为三组:对照组(生理盐水)、MPTP组、尿酸组(尿酸+MPTP),每组各10只。MPTP组小鼠经腹腔注射MPTP(20 mg/kg)每天1次,连续7 d。尿酸组于

MPTP给药之前2 h腹腔注射尿酸(250 mg/kg),共13 d(MPTP注射前3 d, MPTP注射同时的7 d, MPTP结束后3 d)。对照组接受0.9%生理盐水代替MPTP和尿酸。在第14天测量各组小鼠的行为和认知功能,然后杀死小鼠获取脑组织进行进一步的分析。

1.4 行为学测量 (1)转棒试验:将小鼠置于直径7 cm的旋转圆棒上,调整转棒速度为30周/分。记录小鼠被置于棒上至坠落的时间(跌落潜伏期),每只动物重复测3次,每次间隔5 min,取平均值。测试前每只动物均进行两次适应性训练。(2)爬杆试验:将小鼠头端向下置于杆顶,记录小鼠由60 cm高度爬至杆底平面的时间(爬下时间),每只动物测3次,每次间隔5 min。测试前引导小鼠自杆顶爬下至杆底两次进行适应。

1.5 认知功能测量 应用Morris水迷宫试验测定小鼠空间学习记忆能力,包括定位导航试验和空间探索试验。定位导航试验:一个透明平台放置在4个象限中的1/2个半径内,水面高于平台顶部1 cm。小鼠被放置在远离平台的相对象限,允许它找到并爬上平台。每只小鼠发现并爬上平台的时间被记录为逃避潜伏期,并从4个象限的试验结果得到平均值。如果小鼠没有找到平台,逃避潜伏期记为60 s,空间探索试验:从水池中移去上面的平台,小鼠被置于前一个测试的对面象限的水中。观察每只小鼠的游泳路径60 s,记录小鼠越过原平台位置的次数。

1.6 免疫荧光染色 行为学测试后,小鼠以4%水合氯醛,0.9%生理盐水灌注15 min麻醉,采用多聚甲醛(4%)在0.1 mol/L PBS(pH 7.4)中固定20 min,收集大脑组织,多聚甲醛4℃固定过夜后,30%蔗糖在4℃保存72 h。用冷冻切片机把大脑切成20 μm连续冠状切片。然后将切片保存在0.1 mol/L的PBS中,用3% BSA和0.3%的Triton室温孵育2 h封闭抗原。PBS洗涤后,切片用兔抗小鼠TH抗体(1:400)4℃孵育24 h,用Alexa Fluor 488处理标记的羊抗兔IgG(1:400)室温暗处孵育2 h。洗涤后,用激光共聚焦荧光显微镜对切片进行成像,计数TH阳性神经元数。

1.7 纹状体多巴胺水平 分离小鼠两侧纹状体,在

超声波破碎均质化, 4℃离心 10 000 $g \times 10$ min。分离上清液(10 μ L)并注入装有电化学检测器的高效液相色谱系统(Milford, MA, 美国), 以 0.8 mL/min 流速测量多巴胺含量。

1.8 实时定量聚合酶链反应(qRT-PCR) 小鼠于第 7 天和第 14 天处死, 取黑质组织并置于无 RNase 离心管, 存储在 -80℃。采用 Trizol 试剂提取总 RNA 并用 Superscript III 酶逆转录为 cDNA。靶基因的 mRNA 的表达用 SYBR Green PCR 试剂盒(TaKaRa, 日本)和 Real-time PCR 系统(Applied Biosystems, 美国)。PCR 反应条件如下: 95℃ 5 min, 60℃ 20 s, 40 个扩增循环。管家基因 β -actin 作为内对照。PCR 引物序列: Nrf2, 正向: 5'-TCTTGAG-TAAGTCGAGAAGTGT-3'; 反向: 5'-GTTGAAACT-GAGCGAAAAAGGC-3'。 γ -GCLC, 正向: 5'-GGGGT-GACGAGGTGGAGTA-3'; 反向: 5'-GTTGGGGTTT-GTCCTCTCCC-3'。HO-1, 正向: 5'-AAGCCGAGAAT-GCTGAGTTCA-3'; 反向: 5'-GCCGTGTAGATATGGTA-CAAGGA-3'。NQO1, 正向: 5'-ATGGGAGGTG-GTCGAATCTGA-3'; 反向: 5'-GCCTTCCTTATACGC-CAGAGATG-3'。

1.9 免疫印迹(Western blot) 小鼠于第 7 天和第 14 天处死, 取黑质组织用 RIPA 裂解液和蛋白酶抑制剂处理 30 min。蛋白质样品(50 μ g)由 8% 的 SDS-PAGE 分离并转移到 PVDF 膜, 并用 5% 脱脂牛奶封闭抗原。膜与兔抗小鼠 Nrf2 抗体(1:200)4℃孵育过夜。0.1% TBST 洗涤 3 次后, 该膜与辣根过氧化物酶(HRP)标记的羊抗兔第二抗体(1:10 000)在室温下孵育 1 h。抗原抗体复合物用增强化学发光法(ECL Amersham 生命科学、英国)检测。

1.10 氧化应激活性评估 取小鼠中脑组织并制备匀浆, 通过 4℃离心 10 000 $g \times 10$ min 分离上清液。用分光光度法测定试剂盒(南京建成生物工程研究所, 南京, 中国)测量氧化应激蛋白含量。用酶标仪(ricso rk201, 深圳瑞科索科技有限公司, 深圳, 中国)测定超氧化物歧化酶(SOD, 560 nm 吸光度), 过氧化氢酶(CAT, 405 nm), 还原型谷胱甘肽(GSH, 420 nm)和丙二醛(MDA, 532 nm)。

1.11 免疫组织化学染色 小鼠以 4% 水合氯醛麻醉, 取海马组织 4% 多聚甲醛固定过夜。脱水后, 海马组织用石蜡包埋制作连续切片(5 μ m 厚)。切片进行脱蜡脱水, 用 3% 过氧化氢孵育灭活内源过氧化物酶。切片 3% BSA 处理 1 h, 然后用兔抗小鼠 IL-1 β (1:100)4℃孵育过夜。PBS 洗两次后, 切片用

山羊抗兔 IgG 抗体(生物素化酶-1:100)在室温下孵育 2 h, 用二氨基联苯胺(DAB)着色, 并用苏木精复染。Olympus BX51 显微镜(奥林巴斯公司, 日本)观察并计数 IL-1 β 阳性神经元, 选择随机 5 个视野计数计算细胞密度(细胞数/HP)。

1.12 血清细胞因子分析 术后 14 d 取小鼠海马和血清标本。通过 4℃离心 10 000 $g \times 10$ min 分离制备海马匀浆上清液和血清, 样本存储在 -80℃。用 ELISA 法检测 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平(R&D Systems 公司, 美国), 用酶标仪测量 450 nm 处的光密度(OD)值。至少重复试验 3 次。

1.13 统计学方法 数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 用 SPSS19.0 进行统计学分析。单因素方差分析用于多组比较, 其次用 q 检验进行两两比较。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 尿酸改善 MPTP 诱导的行为和认知功能障碍 我们首先研究尿酸对 PD 小鼠运动功能的影响。尿酸处理(250 mg/kg)延长 MPTP 小鼠的跌落潜伏期, 缩短爬下时间(图 1A, 1B)。这些结果表明尿酸对 MPTP 诱导的运动平衡缺陷有改善作用。

我们还进行了 Morris 水迷宫试验评价 PD 小鼠的认知功能。尿酸缩短了小鼠逃避潜伏期, 增加穿越平台次数($P < 0.05$)(图 1C, 1D)。这表明 MPTP 对小鼠的空间学习和记忆有明显的损害, 但尿酸处理可减轻这种损伤。

2.2 尿酸 MPTP 诱导的 PD 小鼠具有神经保护作用 我们应用免疫荧光染色来观察 MPTP 小鼠多巴胺能神经元。荧光图显示了对照组、MPTP 组和尿酸组黑质区 TH 阳性神经元(图 2A、B、C)。定量数据表明, 与对照组相比, MPTP 小鼠 TH 阳性神经元减少, 这种减少能被尿酸处理部分缓解(图 2D)。我们还测量了纹状体多巴胺含量。与对照组相比, MPTP 小鼠纹状体多巴胺含量显著下降。尿酸增加 MPTP 处理小鼠的多巴胺含量(图 2E)。这些数据表明尿酸对 PD 小鼠多巴胺能神经元具有有效的神经保护作用。

2.3 尿酸激活 Nrf2-ARE 通路并抑制氧化应激 我们进行荧光定量 PCR 检测抗氧化分子 Nrf2 的 mRNA 表达。与对照组相比, MPTP 小鼠黑质 Nrf2 mRNA 水平明显下降, 而尿酸显著增加 Nrf2 的转录表达(图 3A)。此外, 相比尿酸处理第 7 天, 第 14 天小鼠的 Nrf2 的 mRNA 水平明显更高。然后我们分析了 Nrf2 的靶基因 mRNA 的表达。和 MPTP 组相比, 尿酸处理 7 d 和 14 d 均显著上调 γ -GCLC、HO-1 和

NQO1 的 mRNA 表达(图 3B、C、D)。

为了进一步研究尿酸对氧化应激的影响,我们测定了 PD 小鼠中脑组织的氧化应激蛋白含量。MPTP 小鼠 SOD、CAT 和 GSH 含量显著降低,提示 MPTP 可能破坏中脑抗氧化防御系统。然而尿酸处理显著升高 SOD、CAT 和 GSH 含量(图 4A、B、C)。MPTP 升高小鼠中脑 MDA 含量,而尿酸降低 MDA 含量(图 4D)。综上所述,尿酸对 MPTP 诱导的 PD 小鼠的中脑组织具有抗氧化作用。

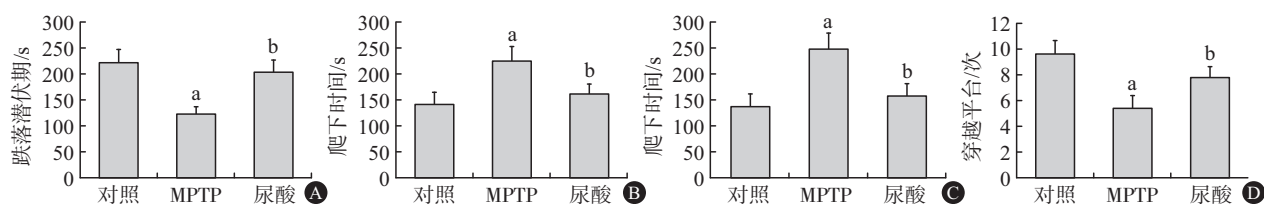
2.4 尿酸抑制神经炎症反应并降低炎症细胞因子表达 为了探讨尿酸对 PD 小鼠炎症反应的影响,我们测量了小鼠海马 IL-1 β 蛋白的表达。免疫组化显示了对照组、MPTP 组和尿酸组海马区 IL-1 β 阳性神经元(图 5A、B、C)。定量分析表明,与对照组小鼠相比,MPTP 小鼠 IL-1 β 阳性神经元数量明显升高,尿酸显著降低 IL-1 β 阳性神经元数目($P < 0.05$)(图 5D)。这些结果表明,尿酸能有效抑制 MPTP 诱导的神经炎症反应。

为了探讨尿酸对 PD 小鼠系统性炎症反应的影响,

我们测定了尿酸处理 MPTP 小鼠海马和血清中炎症细胞因子的水平。MPTP 诱导海马和血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平显著升高,但被尿酸处理所显著抑制($P < 0.05$)(图 5E、F、G)。这表明,尿酸可能抑制 PD 小鼠产生促炎症细胞因子,并可能与减轻脑损伤有关。

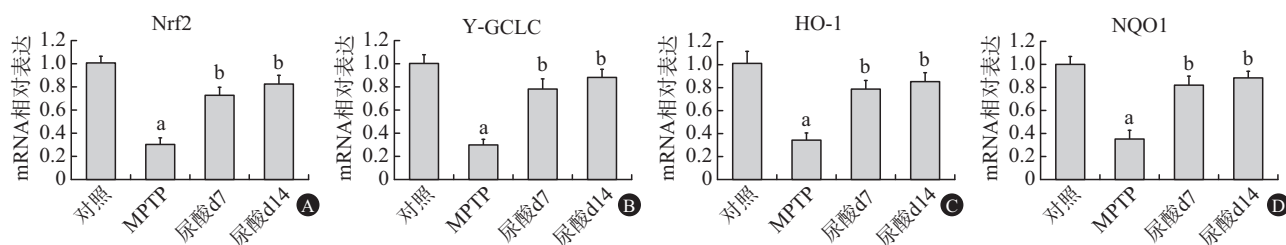
3 讨论

本研究表明,尿酸能显著减轻 MPTP 诱导的 PD 小鼠的行为和认知功能障碍,降低黑质区 TH 阳性神经元数目和纹状体多巴胺含量。尿酸激活 Nrf2-ARE 通路,增强 PD 小鼠黑质 Nrf2 mRNA 和下游靶基因 γ -GCLC、HO-1 和 NQO1 的转录。尿酸对氧化应激有抑制作用,增加中脑 SOD、CAT 和 GSH 含量,降低 MDA 含量。尿酸降低海马区 IL-1 β 阳性神经元数,降低海马和血清 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 水平。这些数据提供了明确的证据表明尿酸对 PD 小鼠多巴胺能神经元具有有效的神经保护作用。此外,这种保护作用可能与 Nrf2-ARE 通路激活,抑制氧化应激及炎症反应有关。



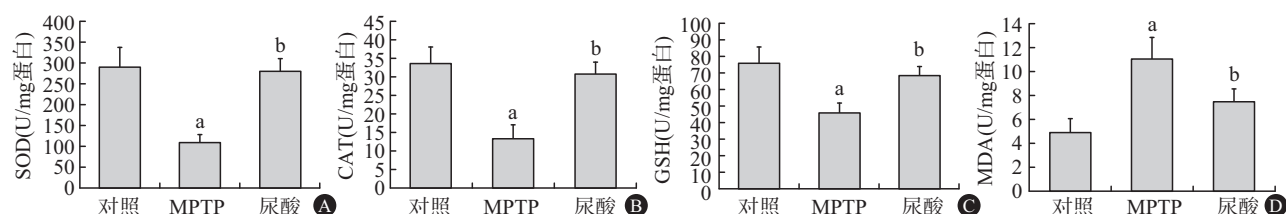
注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与 MPTP 组相比,^b $P < 0.05$

图1 尿酸改善 PD 小鼠运动和认知功能:尿酸明显延长跌落潜伏期(A),缩短爬下时间(B)。Morris 水迷宫测试显示与 MPTP 组相比,尿酸处理显著降低逃避潜伏期(C),增加穿越平台数(D)



注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与 MPTP 组相比,^b $P < 0.05$

图3 尿酸激活 Nrf2-ARE 信号通路。尿酸显著增加 MPTP 小鼠 Nrf2 mRNA 的表达水平(d7, d14)(A),以及增加 Nrf2 应答基因 γ -GCLC (B),HO-1 (C)和 NQO1 (D)的 mRNA 表达水平



注:与对照组相比,^a $P < 0.05$;与 MPTP 组相比,^b $P < 0.05$

图4 尿酸抑制 MPTP 小鼠氧化应激:与对照组相比,MPTP 小鼠的中脑 SOD(A)、CAT(B)和谷胱甘肽(C)水平降低,MDA 含量升高。尿酸处理可显著提高 MPTP 小鼠 SOD、CAT 和 GSH 含量,降低 MDA 含量

尿酸是核酸降解产物,与健康对照组相比,PD病人血清和黑质中尿酸含量明显降低^[6-7]。低尿酸血症与PD病人的认知功能障碍有关^[8]。因此,提高血清尿酸水平可能对PD动物和病人有神经保护作用。我们以往的研究表明,尿酸盐抑制6-OHDA诱导的PC12细胞氧化损伤^[9]。本研究则提供了尿酸对PD神经保护的体内证据。尿酸不仅改善行为和认知障碍,还能保护多巴胺能神经元,表现为黑质TH阳性神经元数增多和纹状体多巴胺含量增加。本研究中尿酸处理采用腹腔注射(250 mg/kg)的方法。而我们以前的研究表明,腹腔注射尿酸盐能提高PD大鼠血浆(55%)和纹状体(36.8%)尿酸盐含量^[10]。这表明尿酸可以穿过血脑屏障,是PD的一种很有前途的治疗策略。

本研究表明,尿酸能在MPTP小鼠黑质激活Nrf2信号通路。Nrf2是一种转录因子,氧化应激时能结合抗氧化反应元件(ARE)并启动几百种氧化应激相关基因的转录。Nrf2-ARE抗氧化通路异常参与了PD的发病^[11]。我们的结果显示尿酸增强转录的Nrf2靶基因包括 γ -GCLC、HO-1和NQO-1,这些基因都具有抗氧化功能。我们以前的研究在体外培养的细胞系证明了尿酸的抗氧化功能:体外尿酸盐预处理能在6-OHDA诱导的多巴胺能细胞激活Nrf2-ARE信号通路^[12]。综上所述,尿酸抑制MPTP小鼠氧化应激反应,可能是通过激活Nrf2-ARE抗氧化通路实现的。

本研究还表明,尿酸能有效抑制MPTP小鼠的神经炎症反应,如海马区IL-1 β 阳性神经元数量显著减少。海马位于颞叶,与学习记忆功能相关。MPTP诱导的PD小鼠显示海马细胞凋亡和短时记忆减弱^[13],这与PD病人的认知功能降低是一致的^[14]。此外,海马区高表达IL-1 β 能损害小鼠的空间记忆能力^[15],这证实了本实验中尿酸降低PD小鼠海马区IL-1 β 表达,同时改善了空间记忆能力。神经炎症反应不仅参与了PD的发病机制,还能促进各种炎性细胞因子释放入循环,如IL-1 β ,IL-6和TNF- α ^[16],这是与我们的结果一致。因此,尿酸可能通过血脑屏障直接靶向脑组织,尤其是黑质和海马,从而对PD小鼠发挥抗炎作用。

总之,本研究证实尿酸对帕金森小鼠多巴胺能神经元具有显著的神经保护作用。尿酸对运动和认知功能的改善,可能与激活Nrf2-ARE通路,抑制氧化损伤和炎症反应有关。尿酸可能是PD的一种很有前途的治疗剂。

(本文图2,5见插图7-2)

参考文献

- [1] 孟凛冽,李峰,伞勇智,等.帕金森病氧化应激机制及抗氧化药物治疗进展[J].现代生物医学进展,2015,15(2):380-383.
- [2] 高靓,张玉虎,王丽娟.帕金森病与神经免疫炎症研究的新进展[J].临床神经病学杂志,2014,27(3):234-236.
- [3] YOKOYAMA H,KUROIWA H,YANO R,et al. Targeting reactive oxygen species, reactive nitrogen species and inflammation in MPTP neurotoxicity and Parkinson's disease [J]. Neurol Sci, 2008,29(5):293-301.
- [4] BARGIOTAS P,KONITSIOTIS S. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: emerging treatments [J]. Neuropsychiatr Dis Treat,2013,9:1605-1617.
- [5] SO A,THORENS B. Uric acid transport and disease [J]. J Clin Invest,2010,120(6):1791-1799.
- [6] WEN M,ZHOU B,CHEN YH,et al. Serum uric acid levels in patients with Parkinson's disease: A meta-analysis [J]. PLoS One, 2017,12(3):e0173731. DOI:10.1371/journal.pone.0173731.
- [7] CHURCH WH,WARD VL. Uric acid is reduced in the substantia nigra in Parkinson's disease: effect on dopamine oxidation [J]. Brain Res Bull,1994,33(4):419-425.
- [8] 陶陈娟,李圆,王小川,等.帕金森病患者血尿酸、谷胱甘肽水平与认知功能的相关性研究[J].全科医学临床与教育,2017,15(1):14-16,20.
- [9] ZHU TG,WANG XX,LUO WF,et al. Protective effects of urate against 6-OHDA-induced cell injury in PC12 cells through antioxidant action [J]. Neurosci Lett,2012,506(2):175-179.
- [10] GONG L,ZHANG QL,ZHANG N,et al. Neuroprotection by urate on 6-OHDA-lesioned rat model of Parkinson's disease: linking to Akt/GSK3 β signaling pathway [J]. J Neurochem,2012,123(5):876-885.
- [11] 吕娥,付文玉. Nrf2-ARE抗氧化通路在帕金森病中的作用[J].神经解剖学杂志,2016,32(2):277-280.
- [12] ZHANG N,SHU HY,HUANG T,et al. Nrf2 signaling contributes to the neuroprotective effects of urate against 6-OHDA toxicity[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e100286. DOI: 10.1371/journal.pone.0100286.
- [13] KIM M,CHO KH,SHIN MS,et al. Berberine prevents nigrostriatal dopaminergic neuronal loss and suppresses hippocampal apoptosis in mice with Parkinson's disease [J]. Int J Mol Med,2014,33(4):870-878.
- [14] COSGROVE J,ALTY JE,JAMIESON S. Cognitive impairment in Parkinson's disease [J]. Postgrad Med J, 2015, 91(1074): 212-220.
- [15] MOORE AH,WU M,SHAFTTEL SS,ET AL. Sustained expression of interleukin-1 β in mouse hippocampus impairs spatial memory [J]. Neuroscience,2009,164(4):1484-1495.
- [16] MORE SV,KUMAR H,KIM IS,et al. Cellular and molecular mediators of neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Mediators Inflamm,2013,2013:952375. DOI:10.1155/2013/952375.

(收稿日期:2017-10-13,修回日期:2017-12-27)