

本文引文格式:王功俊,包成政,罗雪莲,等.阿拉伯木聚糖联合美多芭对帕金森病大鼠炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 及 IFN- γ 表达的影响[J].右江民族医学院学报,2023,45(2):202-207.

【论著与临床报道】

阿拉伯木聚糖联合美多芭对帕金森病大鼠炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 及 IFN- γ 表达的影响

王功俊¹,包成政¹,罗雪莲¹,王洁²,黄晓华²,黄小睿¹,张仕姣¹,李雪斌^{1,2,3}

(1. 右江民族医学院,广西 百色 533000;

2. 右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000;

3. 广西高校桂西地区高发病防治研究重点实验室,广西 百色 533000)

摘要:目的 探究阿拉伯木聚糖(araboxylan,AX)联合美多芭对鱼藤酮诱导的帕金森病(parkinson's disease,PD)大鼠模型炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 及 IFN- γ 的影响。**方法** 42 只大鼠随机选取 28 只进行 PD 造模,造模后分为帕金森模型组(PD 组)、美多芭组(M 组)和阿拉伯木聚糖组(AX 组)、美多芭+阿拉伯木聚糖组(MX 组)4 个组;其余 14 只随机均分为空白组和溶剂组,每组 7 只。M 组美多芭干预,AX 组 AX 干预,MX 组 AX 联合美多芭干预,灌胃 14 d,每天 1 次。进行悬挂试验及爬杆实验,蛋白免疫印迹(Western Blotting, WB)检测黑质纹状体 IFN- γ 蛋白和免疫组化检测黑质纹状体 IL-1 β 蛋白,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组血清 TNF- α 、IL-1 β 的表达。**结果** 悬挂实验:AX、M 组、MX 组较 PD 组悬挂时间延长,四肢肌力改善,且 MX 组症状恢复更明显($P < 0.01$)。WB:AX 组、M 组、MX 组与 PD 组比较,黑质纹状体 IFN- γ 的含量减少($P < 0.05$)。免疫组化:AX 组、M 组、MX 组与 PD 组比较,黑质纹状体 IL-1 β 表达量明显减少。ELISA:AX 组、M 组、MX 组与 PD 组比较血清 TNF- α 降低。差异有统计学意义($P < 0.05$),MX 组较 AX 组明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阿拉伯木聚糖联合美多芭抑制鱼藤酮诱导的帕金森病大鼠炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 及 IFN- γ 的释放,较好地改善了大鼠的神经功能。

关键词:阿拉伯木聚糖;帕金森病;神经炎症;肿瘤坏死因子 α ;白细胞介素 1 β ; γ 干扰素

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2023)02-0202-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2023.02.006

Effects of araboxylan combined with madopar on the expression of inflammatory factors TNF- α , IL-1 β and IFN- γ in rats with Parkinson's disease

Wang Gongjun¹, Bao Chengzheng¹, Luo Xuelian¹, Wang Jie², Huang Xiaohua²,

Huang Xiaorui¹, Zhang Shijiao¹, Li Xuebin^{1,2,3}

(1. Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000, Guangxi, China;

2. The Affiliated Hospital of Youjiang Medical University for Nationalities, Baise 533000,

Guangxi, China; 3. Guangxi University Key Laboratory of High Incidence Prevention

and Control Research in Western Guangxi, Baise 533000, Guangxi, China)

基金项目:国家自然科学基金项目(81860226);广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(S2018073);右江民族医学院横向课题(YYHX2021001)

第一作者简介:王功俊(1989—),男,在读硕士研究生,研究方向:阿拉伯木聚糖防治帕金森病的研究, E-mail:173959131@qq.com

通讯作者简介:李雪斌(1969—),男,医学博士,教授,博士、硕士研究生导师,研究方向:脑血管疾病发病机制, E-mail:13507766338@139.com

Abstract: **Objective** To investigate the effects of araboxylan (AX) combined with madopar on inflammatory factors TNF- α , IL-1 β and IFN- γ in rats with rotenone-induced Parkinson's disease (PD). **Methods** Twenty-eight rats were randomly selected from forty-two rats for PD modeling, and they were divided into 4 groups after PD modeling: Parkinson's model group (PD group), madopar group (M group), araboxylan group (AX group), and madopar+araboxylan group (MX group). The remaining 14 rats were randomly divided in to blank group and solvent group, with 7 rats in each group. The M group was treated with madopar; The AX group was treated with araboxylan, and the MX group was treated with a combination of madopar and araboxylan. All the rats were treated by intragastric gavage for 14 days, once a day. The suspension test and climbing-pole test were performed, and Western Blotting (WB) was used to detect IFN- γ protein in the substantia nigra striatum, while immunohistochemistry was used to detect IL-1 β protein in the substantia nigra striatum. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression of TNF- α and IL-1 β in the serum of each group. **Results** In the suspension test, compared with those of the PD group, the hanging time was prolonged and limb muscle strength was improved in the AX, M and MX groups, and recovery of symptoms was more obvious in MX group ($P < 0.05$); the results of WB showed that, compared with that of PD group, the concentration of IFN- γ in the substantia nigra striatum decreased in the AX, M and MX groups ($P < 0.05$). The results of Immunohistochemistry showed that, compared with that of the PD group, the expression of IL-1 β in substantia nigra striatum in the AX group, M group, MX group significantly decreased. The results of ELISA showed that, compared with that of the PD group, the serum TNF- α decreased in the AX, M and MX groups, the differences were statistically significant ($P < 0.05$), MX group was significantly lower than AX group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Araboxylan combined with madopar inhibit the release of inflammatory factors TNF- α , IL-1 β and IFN- γ in rats with rotenone-induced Parkinson's disease, and improve the neurological function of rats quite well.

Key words: araboxylan; Parkinson's disease; neuroinflammation; TNF- α ; IL-1 β ; IFN- γ

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二种常见的神经退行性疾病,全球发病率估计为 0.1%~0.2%^[1]。其典型的病理特征是黑质(SN)中多巴胺能神经元的逐渐丧失,以及 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)在中枢神经系统(central nervous system, CNS)的异常聚集导致路易小体(lewy body)的形成^[2]。近年来关于 Toll 样受体/核转录因子- κ B(TLR/NF- κ B)信号通路及 PD 相关炎症介质产生的研究越来越多^[3]。簇集的 α -突触核蛋白与 Toll 样受体结合并激活小胶质细胞,核因子- κ B(NF- κ B)活化,启动肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及白细胞介素 1(IL-1 β)的表达,促炎细胞因子过度产生和分泌诱导细胞死亡并加速 PD 发病及病程进展^[4]。 γ 干扰素(IFN- γ)是一种由 I 型辅助性 T 细胞产生的促炎细胞因子^[5]。目前的治疗方法,如多巴胺能激动剂、抗胆碱能药或单胺氧化酶抑制剂可以缓解 PD 症状,长期用药副作用较大,急需研发新药物,减缓或停止潜在的神经变性过程。然而,目前的治疗方法不足以根除或限制疾病的发展,它们只有助于症状的改善,且治疗过程中常常出现“开关现象”、“剂末现象”、“晨僵现象”等,影响治疗效果。阿拉伯木聚糖(araboxylan, AX)是一种多糖,由阿拉伯糖、

木糖和少量其他碳水化合物组成。AX 具有抗氧化抗炎、降血糖、抗肿瘤和肠道益生菌菌群的增殖能力^[6]。本研究拟采用鱼藤酮诱导 PD 大鼠模型,通过 AX 干预后观察 PD 大鼠的运动症状改变情况,检测炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IFN- γ)分泌,了解各组大鼠炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 及 IFN- γ 的变化与 PD 大鼠的神经功能相关性,探讨 AX 防治 PD 可能作用机制,为 AX 用于预防和/或治疗 PD 临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 健康雄性 SPF 级 Sprague-Dawley (SD)大鼠 42 只,6~8 周龄,体重 160~180 g,购买于广东维通利华实验动物技术有限公司,许可证号:SCXK(粤)2022-0063。大鼠饲养于右江民族医学院 SPF 医学实验动物研究中心,大鼠自由摄食,并适应饲养环境 1 周。实验中涉及的动物操作程序已得到右江民族医学院实验动物伦理委员会批准。

1.1.2 主要试剂及仪器 鱼藤酮及葵花油(美国 Sigma 公司),美多芭(上海罗氏制药有限公司),阿拉伯木聚糖(AX)(赛普瑞特分子生物科技辽宁有限公司),兔抗 IL-1 β 单克隆抗体及兔抗 IFN- γ 单克隆抗体(英

国 Abcam 生物试剂公司), 鼠抗 β -actin 单克隆抗体(中国武汉 Protein 公司), 山羊抗鼠二抗和山羊抗兔二抗(美国 ThermoFisher 公司), 冰冻切片机(德国 LEICA 公司), 光学显微镜(德国 LEICA 公司), ELISA 试剂盒(中国武汉伊莱瑞特生物科技有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组 SD 成年雄性大鼠 42 只, 随机选取 28 只进行 PD 造模, 造模后并分为帕金森模型组(PD 组)、美多芭组(M 组)和阿拉伯木聚糖组(AX 组)、美多芭+阿拉伯木聚糖组(MX 组)4 个组, 每组 7 只。其余 14 只随机分为空白对照组和溶剂对照组, 每组 7 只。

1.2.2 造模 采用颈背部皮下注射鱼藤酮法制备 PD 模型: 鱼藤酮(1.5 mg/kg)溶解于葵花油, 浓度 1.5 mg/mL, 给予颈背部皮下注射^[7], 每连续给药 6 d 后, 停药 1 次, 连续 28 d。按照 YANG Y 等^[8]行为学标准评分, PD 模型大鼠出现典型的毛色变黄变脏、弓背、拒捕减弱、震颤等表现则视为造模成功。溶剂对照组: 连续颈背部皮下注射葵花油 1.5 mg/(kg·d), 每连续给药 6 d 后, 停药 1 次, 连续 28 d。

1.2.3 给药方法 空白对照组、溶剂对照组及 PD 组: 不予处理, 正常饲养。AX 组、M 组、MX 组模型制备成功后, M 组美多芭灌胃(50 mg/kg, 每天 1 次)干预, AX 组使用 AX 灌胃(0.8 g/kg, 每天 1 次)干预, MX 组使用 AX(0.8 g/kg, 每天 1 次)联合美多芭(50 mg/kg, 每天 1 次)灌胃, 各组大鼠在喂养 14 d, 最后一次灌胃后 24 h, 应用悬挂试验及爬杆进行行为学研究。

1.2.4 行为学检测方法 干预后每只大鼠进行悬挂爬杆和爬杆训练 3 次, 训练完毕对其进行行为学测定。悬挂实验: 用于检测大鼠肌张力, 将大鼠两前爪悬挂于水平放置的金属丝(直径 2 mm、长约 30 cm)上, 金属丝距地面 1 m, 记录大鼠落地前的时间。对悬挂时间进行评分: 0~4 s 为 0 分, 5~9 s 为 1 分, 10~14 s 为 2 分, 15~19 s 为 3 分, 20~24 s 为 4 分, 25~29 s 为 5 分, 超过 30 s 为 6 分。每只大鼠重复测量 3 次, 每次间隔 5 min。爬杆实验: 评估大鼠四肢运动的协调性, 木杆上顶端放置圆形球, 杆(高 60 cm、直径 0.7 cm)用医用纱布缠好, 保证有摩擦力; 将大鼠头向下放置在木杆的顶部, 使大鼠沿杆自然爬下, 观察其下行过程中的行为并计分, 每只鼠允许爬杆 3 次。评分标准如下: 四肢并用, 一次顺利从杆上爬下为 0 分; 螺旋向下爬行但兼有后肢滑行行为的为 0.5 分; 上杆后间歇停顿数次后爬下, 但可抱紧金属杆为 1 分; 滑行后掉落为 1.5 分; 不能抓杆, 直接掉落为 2.0 分。

1.2.5 样本提取 所有大鼠进行行为学测试完成后, 次日每组随机选取 6 只大鼠用异氟醚对大鼠进行深度麻醉后, 开腹腔腹主动脉采血, 常温静置 1 h 后, 于 4 °C 离心机 1 000 r/min, 离心 20 min, 取上清液, 放 -80 °C 存冰箱。每组随机选取 6 只大鼠, 断头取脑, 于冰盘上迅速开颅取脑, 液氮急速冷冻, 放置 -80 °C 冰箱保存备用, 用于 WB 检测大鼠黑质纹状体的 IFN- γ 蛋白表达; 另外剩下每组 1 只大鼠进行胸腔内注射生理盐水和 4% 多聚甲醛进行内固定, 迅速取脑, 置于 4% 多聚甲醛室温保存, 应用免疫组化检测 IL-1 β 蛋白的表达。

1.2.6 实验方法

1.2.6.1 ELISA 检测大鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 含量 从 -80 °C 冰箱取出血清, 静置 20 min。按照说明书给样本及标准品稀释, 每孔 100 μ L 加样分别加入样品稀释液、不同浓度梯度的标准品、待测样品, 封板膜封板, 37 °C 孵育, 加酶, 显色后加入终止液, 用酶标仪检测波长在 450 nm 处吸光度值。

1.2.6.2 免疫组化 从 4% 多聚甲醛取出大鼠, 按照大鼠脑定位图谱, 切到大鼠黑质纹状体层面, 常规脱蜡至水, 厚度为 6 μ m, 切片用 3% 柠檬酸修复液高压修复, 打开顶阀后修复 10 min。将压力锅自然冷却至室温, 然后用蒸馏水洗涤 5 min。加入 3% 甲醇过氧化氢 20 min, 用蒸馏水冲洗 5 min, 用 PBS 浸泡 1 min, 滴 5% BSA, 室温孵育 30 min 弃去, 滴一抗工作溶液在 4 °C 过夜, 滴二抗, 在 37 °C 孵育 20 min, 封片, 显微镜观察、图像采集。

1.2.6.3 WB 检测 从 -80 °C 冰箱取出样本, 随机分离出一侧中脑黑质放于离心管中, 于研钵中磨碎黑质脑组织, 蛋白提取试剂盒提取总蛋白, BCA 法测定蛋白浓度, 依次进行 12.5% SDS-PAGE 电泳分离蛋白, 电泳至溴酚蓝刚跑出即可终止, 转印至 PDDF 膜上, 快速封闭液封, 一抗孵育过夜, TBST 洗膜 3 遍, 加入二抗, 室温孵育 2 h, ECL 法发光显影, 图片保存, ImageJ 软件分析数据, 以 β -actin 为内参, 计算相对表达量。

1.3 统计学方法 所有数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。采用 SPSS 27.0 中的单因素方差分析进行数据分析统计, 对组间两两比较: 方差齐采用 LSD 检验; 方差不齐采用 Dunnett's T3 检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 行为学结果

2.1.1 悬挂实验 PD 模型组与空白组、溶剂组悬挂时间明显缩短, 差异有统计学意义(P < 0.001); AX 组、M 组与 PD 模型组比较, 悬挂时间延长, 差异有统

计学意义 ($P < 0.05$); MX 组与 PD 模型组比较, 悬挂时间延长, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 而且 MX 组较 AX 组、M 组悬挂时间延长, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 说明各组大鼠给予干预后, 明显改善了大鼠的肌张力, 而且联合干预改善症状更明显。见表 1。

表 1 各组大鼠悬挂实验结果

组别	n	悬挂评分
空白组	7	4.00±1.91
溶剂组	7	3.57±1.72
PD 组	7	0.57±0.79 ^a
AX 组	7	2.43±1.40 ^b
M 组	7	2.57±1.51 ^b
MX 组	7	2.86±1.57 ^c
F		7.134
P		<0.001

注: ①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示; ②与空白组相比, a: $P < 0.001$; 与 PD 组相比, b: $P < 0.05$, c: $P < 0.01$ 。

2.1.2 爬杆实验 PD 模型组与空白组、溶剂组, 大鼠四肢协调能力明显减弱, 下滑加速, 甚至不能抱杆、直接坠落, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。AX 组、M 组大鼠与 PD 组比较, 四肢协调力显著改善, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。MX 组较 PD 组明显改善症状, 爬杆过程中, 四肢并用, 动作协调, 能一次性爬到杆底, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 说明各组大鼠给予干预后, 明显改善了大鼠的四肢协调力, 而且联合干预改善症状更明显。见表 2。

表 2 各组大鼠爬杆实验结果

组别	n	爬杆评分
空白组	7	0.21±0.27
溶剂组	7	0.29±0.27
PD 组	7	1.50±0.41 ^a
AX 组	7	0.93±0.45 ^b
M 组	7	0.93±0.53 ^b
MX 组	7	0.79±0.15 ^c
F		9.937
P		<0.001

注: ①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示; ②与空白组相比, a: $P < 0.001$; 与 PD 组相比, b: $P < 0.05$, c: $P < 0.01$ 。

2.2 ELISA 检验 与空白对照组、溶剂对照组比较, PD 模型组血清 TNF- α 含量增高, 差异有显著意义 ($P < 0.001$); AX、M 组、MX 组与 PD 模型组比较血清 TNF- α 含量均降低, AX 组与 PD 模型组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); M 组与 PD 模型组比较, 差

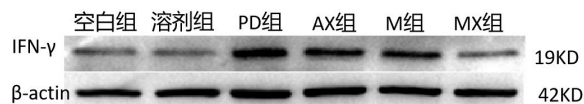
异有统计学意义 $P < 0.05$; MX 组与 PD 模型组比较, 差异有显著意义 ($P < 0.001$)。MX 组与 M 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); MX 组与 AX 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与空白对照组、溶剂对照组比较, PD 模型组血清 IL-1 β 含量增高, 差异有显著意义 ($P < 0.001$); AX、M 组、MX 组与 PD 模型组比较血清 IL-1 β 含量均降低, AX 组与 PD 模型组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); M 组、MX 组与 PD 模型组比较, 差异有显著意义 ($P < 0.001$)。MX 组与 M 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); M 组、MX 组与 AX 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组大鼠 ELISA 检测 TNF- α 、IL-1 β 结果 单位: $\mu\text{g}/\mu\text{L}$

组别	n	TNF- α	IL-1 β
空白对照组	6	66.26±38.17	116.70±13.56
溶剂对照组	6	59.90±56.92	127.80±17.54
PD 组	6	215.30±99.33 ^a	218.30±24.35 ^a
AX 组	6	184.70±39.24	189.50±22.57 ^b
M 组	6	109.60±27.94 ^b	160.40±26.13 ^c
MX 组	6	82.43±15.83 ^{cd}	143.40±29.21 ^{cd}
F		8.951	17.147
P		<0.001	<0.001

注: ①表内计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示; ②与正常组相比, a: $P < 0.001$, 与 PD 组相比, b: $P < 0.05$, c: $P < 0.001$; 与 AX 组比较, d: $P < 0.001$ 。

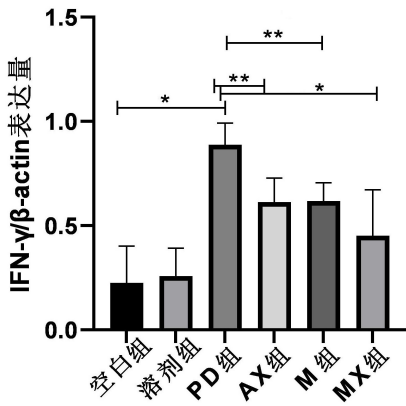
2.3 WB 检测各组大鼠脑黑质纹状体组织中 IFN- γ 蛋白相对表达量比较 与空白对照组、溶剂对照组比较, PD 组黑质纹状体 IFN- γ 的含量增高, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$); 与 PD 组比较, AX 组、M 组黑质纹状体 IFN- γ 的含量降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 PD 组比较, MX 组黑质纹状体 IFN- γ 的含量降低, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。与 AX 组比较, MX 组黑质纹状体 BDNF 蛋白表达增加, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。M 组与 AX 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见图 1、图 2。



注: IFN- γ (γ 干扰素); β -actin 内参。

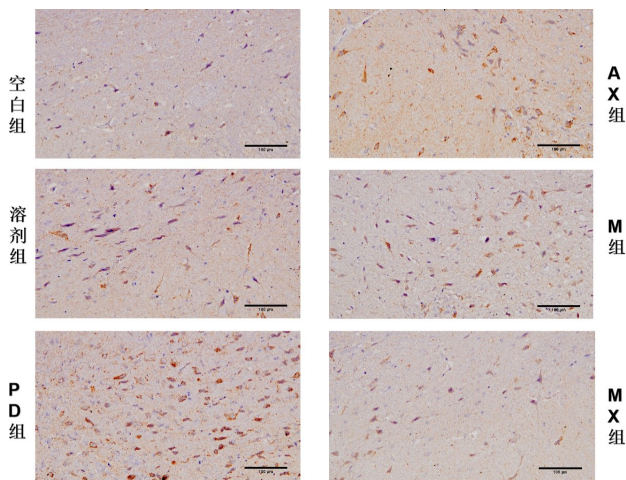
图 1 黑质纹状体 IFN- γ 蛋白表达情况

2.4 免疫组化 与空白对照组、溶剂对照组比较, 模型组黑质纹状体 IL-1 β 表达量明显增加; 与 PD 组比较, AX、M 组、MX 组黑质纹状体 IL-1 β 表达量减少。如图 3。



注:IFN- γ (γ 干扰素);两组比较,* $P < 0.001$,** $P < 0.05$ 。

图 2 黑质纹状体 IFN- γ 蛋白相对表达量



注:细胞核为蓝色,阳性表达为棕黄色。

图 3 免疫组化黑质纹状体 IL-1 β 蛋白表达情况

3 讨论

PD 是一种进行性神经退行性疾病,神经炎症反应是导致多巴胺能神经元神经变性的原因之一^[9-10]。大量研究表明,炎症和氧化应激与 PD 发病机制之间的联系已被证实,大脑中促炎症细胞因子的水平升高,如 TNF- α 、IL-1 β 和 IFN- γ ,是 PD 的主要病理特征之一^[11]。中枢神经系统的免疫细胞,如小胶质细胞和星形胶质细胞,通过释放因子来调节炎症,以及活性氧的形成^[12]。这些因素的释放导致炎症反应,对神经元有毒性作用。因此,过度和不规则的小胶质细胞激活在 PD 病理中起着重要作用,促炎症细胞因子的释放,导致细胞凋亡,以及多巴胺能神经元的损失^[4]。过去数年发表的大量关于炎症在多巴胺能神经元逐渐丧失中的作用的研究证实,神经炎症是 PD 致病的重要组成部分^[13]。在动物模型中,已知农药鱼藤酮能诱导多巴胺能神经元的中度损伤,并再现 PD 的许多运动和非运动症状,包括周围病变、神经炎症、睡眠障碍,目前已是造 PD 大鼠模型的经典方法^[14]。本研究采用

连续颈背部皮下注射鱼藤酮溶剂于葵花油 1.5 mg/(kg·d),每连续给药 6 d 后,停药 1 次,连续 28 d,PD 模型大鼠出现典型的毛色变黄变脏、弓背、拒捕减弱、震颤等表现则视为造模成功^[15]。研究表明,AX 是较为有效的免疫调节剂,还具有抗炎、抗氧化、降血糖和抗肿瘤的特性^[16-17]。AX 干预大鼠后抑制了 NF- κ B 的表达^[18-19],NF- κ B 信号通路与氧化应激和炎症反应密切相关^[20],NF- κ B 可以改变炎症细胞因子如 TNF- α 和 IL-1 β 的表达^[19]。本研究中探讨了 AX 对 PD 动物模型脑内神经炎症性损伤的保护作用,实验结果表明,神经毒性物质鱼藤酮诱导的 PD 模型脑内黑质纹状体小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,促进血清中炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 的释放,脑内黑质纹状体 IL-1 β 和 IFN- γ 表达量增高。AX 组、M 组、MX 组与 PD 组比较,血清中 TNF- α 、IL-1 β 的含量均降低,而且 MX 组与 AX 组、M 组比较,其降低更为明显;血清中 TNF- α 在 MX 组与 AX 组比较中,差异有统计学意义。大脑内黑质纹状体 WB 结果显示,AX 组、M 组、MX 组给予干预后 IFN- γ 蛋白相对的表达量均较低,而且 MX 组与 AX 组、M 组比较,其降低较为明显;在行为学悬挂实验和爬杆实验中发现各组大鼠给予干预后症状明显改善,结果表明 AX 能有效地改善 PD 大鼠的运动症状及抑制炎症因子的释放。

本研究结果表明,AX 联合美多芭能有效的抑制炎症因子 TNF- α 、IL-1 β 和 IFN- γ 的释放,减轻 PD 大鼠黑质纹状体神经元的损失,较好地改善 PD 的神经功能,为 AX 联合美多芭用于治疗 PD 的临床应用提供了新的靶点,同时为临床用药选择提供了新的思路。

参考文献:

- [1] TYSNES O B,STORSTEIN A. Epidemiology of parkinson's disease[J]. J Neural Transm (Vienna),2017,124(8):901-905.
- [2] PEREZ-PARDO P,DODIYA H B,ENGEN P A,et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease:a translational study from men to mice[J]. Gut,2019,68(5):829-843.
- [3] 王述菊,马骏,王彦春,等. 电针对帕金森病模型大鼠黑质区 c-Jun 氨基末端激酶和 TNF- α 、IFN- γ 、IL-1 β 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2017,35(1):43-46.
- [4] ÇINAR E,TEL B C,SAHIN G. Neuroinflammation in parkinson's disease and its treatment opportunities[J]. Balkan Med J,2022,39(5):318-333.
- [5] 崔立昆,徐胜. IFN- γ 在肿瘤免疫及免疫治疗中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2022,29(2):157-162.
- [6] PANG J X,ZHANG Y,TONG X Y,et al. Recent devel-

- opments in molecular characterization, bioactivity, and application of arabinoxylans from different sources[J]. *Polymers (Basel)*, 2023, 15(1): 225.
- [7] 柴星星, 鲍波, 叶成, 等. 鱼藤酮诱导制备 SD 大鼠帕金森病模型的可行性[J]. *山东医药*, 2015, 55(1): 9-11.
- [8] YANG Y, DENG P Y, SI Y K, et al. Acupuncture at GV20 and ST36 improves the recovery of behavioral activity in rats subjected to cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Front Behav Neurosci*, 2022, 16: 909512.
- [9] 欧汝威, 商慧芳. 帕金森病疾病修饰治疗进展[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2022, 22(3): 147-154.
- [10] WANG Y J, PU Z J, ZHANG Y R, et al. Exercise training has a protective effect in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine mice model with improved neural and intestinal pathology and modified intestinal flora[J]. *Behav Brain Res*, 2023, 439: 114240.
- [11] LEE Y, LEE S, CHANG S C, et al. Significant roles of neuroinflammation in Parkinson's disease: therapeutic targets for PD prevention[J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(5): 416-425.
- [12] YE Q, SRIVASTAVA P, AL-KUWARI N, et al. Oncogenic *BRAF*^{V600E} induces microglial proliferation through extracellular signal-regulated kinase and neuronal death through c-Jun N-terminal kinase[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18(7): 1613-1622.
- [13] AMIN R, QUISPE C, DOCEA A O, et al. The role of tumour necrosis factor in neuroinflammation associated with Parkinson's disease and targeted therapies[J]. *Neurochem Int*, 2022, 158: 105376.
- [14] MORAIS L H, HARA D B, BICCA M A, et al. Early signs of colonic inflammation, intestinal dysfunction, and olfactory impairments in the rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease[J]. *Behav Pharmacol*, 2018, 29(2 and 3-Spec Issue): 199-210.
- [15] 张辉, 马惠清, 王晓娟. 银杏叶提取物通过激活 Nrf2-ARE 信号通路对帕金森病大鼠发挥脑保护作用[J]. *沈阳药科大学学报*, 2018, 35(8): 675-679.
- [16] OOI S L, PAK S C, MICALOS P S, et al. The health-promoting properties and clinical applications of rice bran arabinoxylan modified with shiitake mushroom enzyme—a narrative review[J]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2539.
- [17] MENDEZ-ENCINAS M A, CARVAJAL-MILLAN E, RASCON-CHU A, et al. Ferulated arabinoxylans and their gels: functional properties and potential application as antioxidant and anticancer agent[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018: 2314759.
- [18] 黄雯莉, 赵航, 树林一, 等. 阿拉伯木聚糖治疗肥胖的研究进展[J]. *中国食物与营养*, 2019, 25(05): 52-56.
- [19] HUANG B, GUI M X, NI Z N, et al. Chemotherapeutic drugs induce different gut microbiota disorder pattern and NOD/RIP2/NF- κ B signaling pathway activation that lead to different degrees of intestinal injury[J]. *Microbiol Spectr*, 2022, 10(6): e167722.
- [20] LI Y, YU P F, KESSLER A L, et al. Hepatitis E virus infection activates NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 inflammasome antagonizing interferon response but therapeutically targetable[J]. *Hepatology*, 2022, 75(1): 196-212.
- 收稿日期: 2023-01-06; 修回日期: 2023-02-16
- (上接第 194 页)
- [15] CERSOSIMO M G, RAINA G B, PECCI C, et al. Gastrointestinal manifestations in Parkinson's disease: prevalence and occurrence before motor symptoms[J]. *J Neurol*, 2013, 260(5): 1332-1338.
- [16] LIU Y Q, KONG C, GONG L, et al. The association of post-stroke cognitive impairment and gut microbiota and its corresponding metabolites[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(4): 1455-1466.
- [17] MOHAJERI M H, LA FATA G, STEINERT R E, et al. Relationship between the gut microbiome and brain function[J]. *Nutr Rev*, 2018, 76(7): 481-496.
- [18] ZHU S B, JIANG Y F, XU K L, et al. The progress of gut microbiome research related to brain disorders[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 25.
- [19] MENDIS M, LECLERC E, SIMSEK S. Arabinoxylans, gut microbiota and immunity[J]. *Carbohydr Polym*, 2016, 139: 159-166.
- [20] HALD S, SCHIOLDAN A G, MOORE M E, et al. Effects of arabinoxylan and resistant starch on intestinal microbiota and short-chain fatty acids in subjects with metabolic syndrome: a randomised crossover study[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7): e159223.
- [21] 万国慧, 魏晓嘉, 李佳园, 等. 甘松抗帕金森病作用及对大鼠肠道菌群的影响[J]. *中国中药杂志*, 2021: 47(2): 499-510.
- 收稿日期: 2023-01-03; 修回日期: 2023-02-18