

本文引文格式:吴成豪,谢庆娥,王灿,等.虎杖苷通过 NCOA4 介导的铁自噬通路抗帕金森病铁死亡的机制研究[J].右江民族医学院学报,2026,48(4):530-536.

【论著与临床报道】

虎杖苷通过 NCOA4 介导的铁自噬通路抗帕金森病铁死亡的机制研究

吴成豪¹,谢庆娥¹,王灿¹,高萌召²

(1. 安徽中医药高等专科学校基础医学院,安徽 芜湖 241002;

2. 安徽中医药高等专科学校护理学院,安徽 芜湖 241002)

摘要:目的 探讨虎杖苷(Polydatin,PO)对 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的帕金森病(PD)模型小鼠是否具有神经保护作用,并探讨其作用是否与调控核受体共激活因子 4(NCOA4)介导的铁蛋白自噬通路相关。方法 采用 MPTP[30 mg/(kg·d)]腹腔注射诱导 C57BL/6 小鼠 PD 模型。设对照组(Control)、模型组(MPTP)、美多芭组[MDP,50 mg/(kg·d)]及 PO 低、中、高剂量组[PO-L、PO-M、PO-H,25 mg/(kg·d)、50 mg/(kg·d)、100 mg/(kg·d)]。通过转棒、悬吊和爬杆实验评估小鼠运动功能;苏木精-伊红(HE)染色、透射电镜观察黑质组织病理学与超微结构改变;免疫组化检测酪氨酸羟化酶(TH)表达;普鲁士蓝染色与亚铁检测试剂盒分析铁沉积;酶联免疫吸附法测定谷胱甘肽(GSH)与丙二醛(MDA)含量;Western Blot 检测酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(ACSL4)、谷胱甘肽过氧化物酶 4(GPX4)、核受体共激活因子 4(NCOA4)、铁蛋白重链 1(FTH1)、整合体 1(p62)及微管相关蛋白 1 轻链 3β(LC3B)等蛋白表达。结果 与 MPTP 组相比,PO 干预能改善 PD 小鼠的运动功能障碍,增加黑质神经元数量,改善核形态与线粒体结构,并显著提升 TH 阳性表达。同时,PO 可减轻黑质铁沉积,降低亚铁离子水平,提高 GSH 与 GPX4 含量,并下调 MDA 与 ACSL4 表达水平;下调 NCOA4、LC3B II/I 的表达水平,上调 FTH1 与 p62 蛋白表达水平。结论 PO 对 MPTP 诱导的 PD 小鼠具有明确的神经保护作用,其神经保护作用可能与调控 NCOA4 及铁蛋白自噬相关蛋白表达、改善细胞内铁稳态并减轻铁死亡相关损伤有关。

关键词:虎杖苷;帕金森病;铁死亡;铁自噬;神经保护;核受体共激活因子 4

中图分类号:R742.5

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2026)04-0530-07

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2026.04.006

Mechanism of Polydatin against ferroptosis in Parkinson's disease via NCOA4-mediated ferritinophagy pathway

WU Chenghao¹, XIE Qing'e¹, WANG Can¹, GAO Mengzhao²

(1. School of Basic Medicine, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Wuhu

241002, Anhui, China; 2. School of Nursing, Anhui College of Traditional

Chinese Medicine, Wuhu 241002, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To investigate whether Polydatin (PO) exerts neuroprotective effects in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced Parkinson's disease (PD) model mice, and to further clarify whether its efficacy is associated with regulating the nuclear receptor coactivator 4 (NCOA4)-mediated ferritinophagy pathway. **Methods** C57BL/6 mice received intraperitoneal injections of MPTP [30 mg/(kg·d)] to establish the PD model. Mice were randomized into six groups: control, MPTP model, Madopar

[MDP, 50 mg/(kg · d)], and low-, medium-, and high-dose PO groups [PO-L: 25 mg/(kg · d), PO-M: 50 mg/(kg · d), PO-H: 100 mg/(kg · d), respectively]. Rotarod test, hanging wire test and pole test were performed to evaluate motor function of mice. Hematoxylin-eosin (HE) staining and transmission electron microscopy were adopted to observe pathological and ultrastructural changes in the substantia nigra. Immunohistochemistry was used to detect the expression of tyrosine hydroxylase (TH). Prussian blue staining and ferrous iron assay kit were applied to analyze iron deposition. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to measure the contents of glutathione (GSH) and malondialdehyde (MDA). Western Blotting was performed to detect the protein levels of acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (ACSL4), glutathione peroxidase 4 (GPX4), nuclear receptor coactivator 4 (NCOA4), ferritin heavy chain 1 (FTH1), sequestosome 1 (p62), and microtubule-associated protein 1 light chain 3 β (LC3B). **Results** Compared with the MPTP group, PO intervention significantly alleviated motor dysfunction in PD mice, increased the number of substantia nigra neurons, improved nuclear morphology and mitochondrial structure, and markedly elevated TH positive expression. Meanwhile, PO alleviated iron deposition, reduced ferrous ion levels in the substantia nigra, increased the contents of GSH and GPX4, and downregulated the levels of MDA and ACSL4. Moreover, PO downregulated the expression of NCOA4 and LC3B-II/LC3B-I ratio, while upregulating the protein expression of FTH1 and p62. **Conclusion** PO exhibits obvious neuroprotective effects against MPTP-induced PD in mice. The neuroprotective mechanism may be related to regulating the expression of NCOA4 and ferritinophagy-related proteins, improving intracellular iron homeostasis and alleviating ferroptosis-associated damage.

Key words: Polydatin; Parkinson's disease; ferroptosis; ferritinophagy; neuroprotection; nuclear receptor coactivator 4

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是临床常见神经退行性疾病^[1-3],其病理核心是中脑黑质多巴胺能神经元进行性丢失,导致多巴胺递质水平下降及运动功能障碍^[4-5]。随着全球人口老龄化程度加剧,帕金森病发病率持续攀升。虽然多巴胺替代疗法是目前主要治疗手段,但存在毒副作用及严重耐药性问题^[6],亟需开发新型药物和创新疗法。铁死亡作为一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式,被证实是 PD 神经元丢失的关键机制之一^[7-8]。铁死亡的发生与细胞内铁代谢失衡密切相关,其中,核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)介导的铁蛋白自噬(ferritinophagy)是关键调控环节^[9]。该通路过度激活时, NCOA4 将铁蛋白重链 1(ferritin heavy chain 1, FTH1)靶向运至溶酶体降解,导致游离铁释放增加,从而加剧铁超载与氧化应激,最终触发铁死亡^[10-11]。因此,靶向 NCOA4-铁蛋白自噬轴是 PD 神经保护的潜在新策略。

虎杖苷(Polydatin, PO)是一种天然芪类化合物,为白藜芦醇的糖基化前体,广泛存在于葡萄、花生及葡萄酒中^[12-13]。研究表明,PO 具有抗氧化^[13-15]、抗炎^[16]等多种药理活性,并能透过血脑屏障^[17],提示其具有神经保护潜力。多项研究已证实,PO 对帕金森病^[18-19]及衰老相关认知障碍在内的多种中枢神经系统疾病具有防治作用^[20]。然而,其作用是否通过调控 NCOA4 介导的铁蛋白自噬通路进而抑制铁死亡来实

现,目前研究仍较为缺乏。因此,本研究拟通过 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导的 PD 小鼠模型,验证 PO 的神经保护效应,并重点探究其作用机制是否与调控 NCOA4-铁蛋白自噬-铁死亡通路相关。本研究旨在为 PD 的治疗提供新的候选药物和理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物与分组给药 SPF 级 C57BL/6 小鼠,8 周龄,体重 20~22 g,购自河南斯克贝斯生物科技股份有限公司,饲养于温度(25±2)℃、湿度 40%~50%、12 h 光暗循环环境。适应性饲养 7 d 后,采用随机数字表法将 48 只小鼠分为 6 组(每组 8 只):对照组(Control),模型组(MPTP),美多芭组[MDP, 50 mg/(kg · d)],PO 低、中、高剂量组[PO-L、PO-M、PO-H, 25 mg/(kg · d)、50 mg/(kg · d)、100 mg/(kg · d)]。除 Control 组外,其余各组连续 7 d 腹腔注射 MPTP[(30 mg/(kg · d⁻¹))]诱导 PD 模型。造模次日,各给药组分别灌胃 MDP 或 PO, Control 组及 MPTP 组给予等体积 0.5%羧甲基纤维素钠,连续 14 d。末次给药后进行行为学测试,随后麻醉灌注取脑,分离黑质组织用于后续检测。所有动物实验经安徽中医药高等专科学校动物伦理委员会批准(审批号: AHUCM-rats-2023027)。

1.2 行为学测试 采用转棒实验(转速 5~40 r/min,记录跌落潜伏期,最长 300 s)、悬吊实验(前爪抓

握玻璃横杆,记录滑脱潜伏期,最长 60 s)及爬杆实验(记录头朝下爬至杆底时间,最长 120 s)评估小鼠运动功能。每只小鼠测试 3 次取平均值,操作者不知晓分组情况。

1.3 组织病理学与超微结构观察 黑质组织经 4%多聚甲醛固定、石蜡包埋、4 μm 切片后行 HE 染色,光镜下观察神经元形态。透射电镜观察:组织经 5%戊二醛固定、锇酸后固定、梯度脱水、树脂包埋、超薄切片、铀铅染色后观察线粒体等超微结构。免疫组化:切片经脱蜡、3% BSA 封闭后,加兔抗 TH 抗体(1:100)4℃过夜,HRP 标记二抗室温孵育 2 h,DAB 显色、苏木素复染,ImageJ 分析平均光密度值。

1.4 铁沉积与亚铁水平检测 普鲁士蓝铁染色:石蜡切片脱蜡后与等体积亚铁氰化钾/盐酸混合液孵育 1 h,核固红复染,光镜下观察铁沉积。亚铁离子(Fe^{2+})含量测定:采用亚铁测定试剂盒(上海碧云天生物技术股份有限公司),组织裂解后于 593 nm 波长测定吸光度。

1.5 谷胱甘肽(GSH)与丙二醛(MDA)含量检测 黑质组织裂解后离心取上清,按 ELISA 试剂盒(南京建成生物工程研究所)说明书操作,分别测定 GSH 和 MDA 含量。

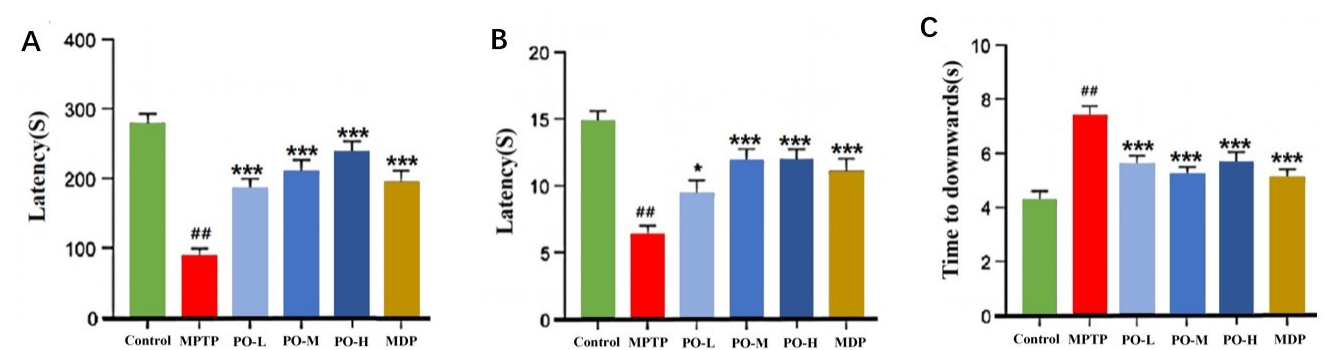
1.6 Western Blot 黑质组织裂解、匀浆、离心后取上清,BCA 法定量。蛋白样品经 SDS-PAGE 电泳、湿转至 PVDF 膜,5%脱脂牛奶封闭 1 h,分别与一抗[β -

actin 1:500;NCOA4 1:1000;FTH1 1:1000;整合体 1(Sequestosome 1,SQSTM1/p62) 1:1000;微管相关蛋白 1 轻链 3 β (Microtubule-Associated Protein 1 Light Chain 3 Beta,LC3B)1:1000;谷胱甘肽过氧化物酶 4(Glutathione Peroxidase 4,GPX4)1:1000;酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(Acyl-CoA Synthetase Long-Chain Family Member 4,ACSL4) 1:5000)]4℃孵育过夜,HRP 二抗室温孵育 1 h,ECL 显影,ImageJ 分析条带灰度值。每组 5 个生物学重复。

1.7 统计学方法 采用 GraphPad prism 9.5 软件进行全部统计学分析,正态分布计量资料数据以($\bar{x} \pm s$)表示。采用 Shapiro-Wilk 检验正态性、Levene 检验方差齐性。多组比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间两两比较采用 Dunnett's *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PO 可减轻 PD 小鼠模型中的运动功能障碍 行为学测试显示,与 Control 组比较,MPTP 组显著缩短小鼠在旋转棒和玻璃横杆上的坠落潜伏期($P < 0.01$),并延长爬下木杆的时间($P < 0.01$)。而给予 PO 治疗后能改善 MPTP 诱导的 PD 小鼠运动功能障碍。各给药组显著延长了小鼠在旋转棒实验和悬吊实验中的潜伏期,同时缩短了杆实验中的下杆时间($P < 0.05$, $P < 0.001$)。见图 1。



注:A 为转棒实验;B 为悬吊实验;C 为爬杆实验。
$P < 0.01$ 与 Control 组对比,*** $P < 0.001$ 与 MPTP 组对比,* $P < 0.05$ 与 MPTP 组对比。

图 1 各组小鼠行为学测试结果

2.2 PO 对 PD 小鼠黑质组织病理学的影响 HE 染色结果显示:与 Control 组相比,MPTP 组神经元数量减少,细胞核出现固缩且形态不规则,染色加深提示细胞发生变性与坏死,周围小胶质细胞数量增多。与

MPTP 组相比,PO 组能够减轻这种病变。在 PO-H 组和 MDP 组中,黑质神经元形态正常、胞核较大、轮廓清晰,同时胶质细胞结构更清晰,未观察到神经元噬神经现象及卫星现象,见图 2。

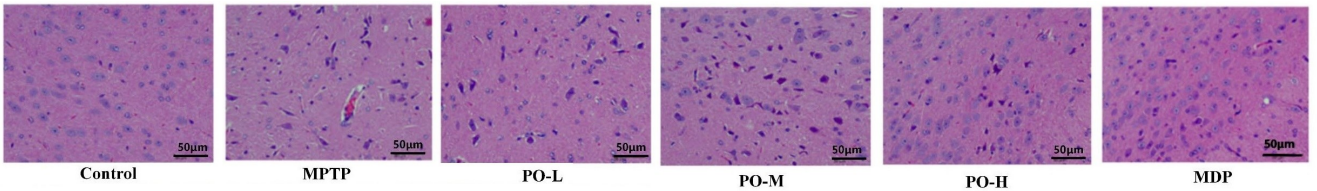
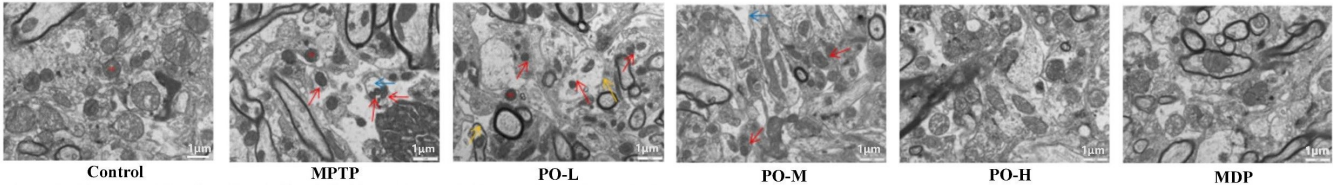


图 2 小鼠脑黑质 HE 染色(×200;标尺:50 μm)

2.3 PO 对 PD 小鼠脑黑质神经元细胞线粒体超微结构的影响 透射电镜结果显示:与 Control 组相比,MPTP 组轴突内少量神经纤维出现轻度溶解,多数线粒体收缩、嵴间隙增宽、膜密度增加,可见凋亡样改变。

与 MPTP 组相比,PO-L 组和 PO-M 组部分线粒体仍可见轻度固缩改变。而在 PO-H 组与 MDP 组中,轴突内神经纤维分布丰富,线粒体形态结构基本正常,见图 3。

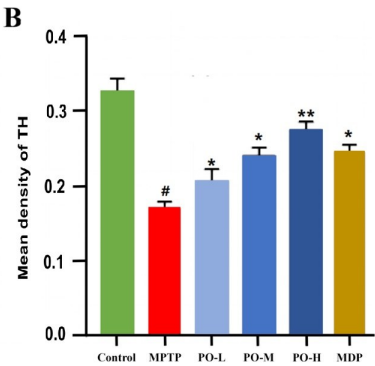
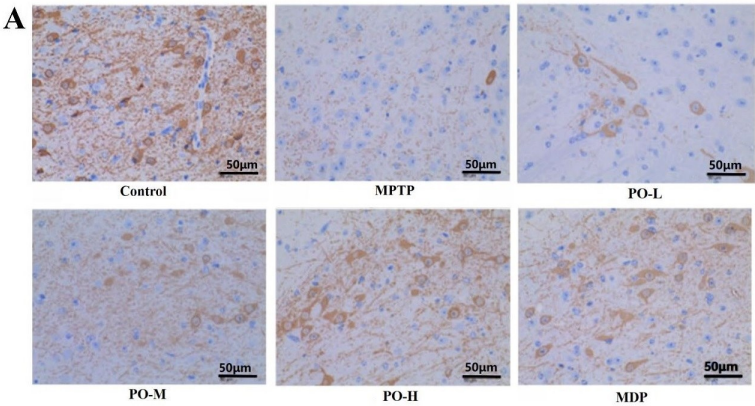


注:红色箭头指示线粒体固缩,蓝色箭头指示神经纤维溶解(×10 000;标尺:1 μm)。

图 3 黑质区超微结构经透射电镜观察结果

2.4 PO 对 PD 小鼠脑黑质 TH 阳性表达的影响 免疫组化结果显示:与 Control 组相比,MPTP 组酪氨酸羟化酶(TH)阳性神经元表达量显著降低($P<0.05$)。

PO 可剂量依赖性地诱导 TH 表达,PO-H 组效果优于 MDP 组,显著高于 MPTP 组($P<0.01$),见图 4。



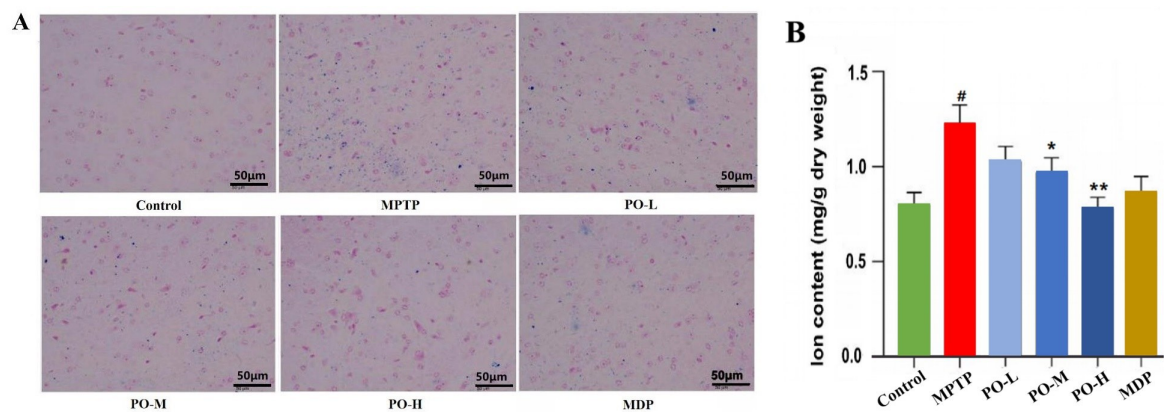
注:A 为脑黑质免疫组化染色结果(×200;标尺:50 μm);B 为 TH 表达水平统计。

$P<0.05$ 与 Control 组对比, * $P<0.01$ 与 MPTP 组对比, * $P<0.05$ 与 MPTP 组对比。

图 4 PO 对 PD 小鼠黑质 TH 表达的影响

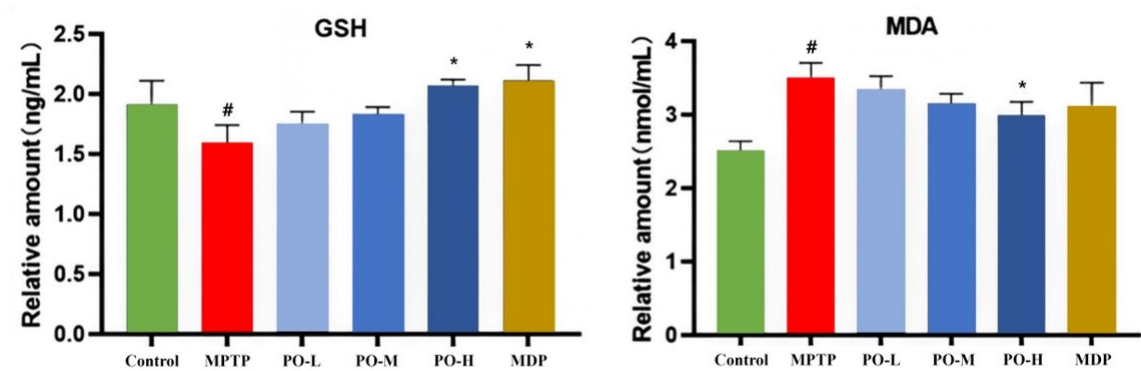
2.5 PO 对 PD 小鼠脑黑质病理性铁沉积的影响 普鲁士蓝染色结果显示(见图 5A)。Control 组小鼠黑质区蓝色颗粒较少,MPTP 组蓝色铁沉积更为明显;与 MPTP 组相比,PO 各剂量组及 MDP 组蓝色沉积表现有所减轻。同样,MPTP 组小鼠脑黑质中亚铁离子含量较 Control 组显著升高($P<0.05$)。PO 能够降低黑质中的亚铁离子水平(见图 5B)。

2.6 PO 对 PD 小鼠脑黑质中 GSH 和 MDA 水平的影响 MPTP 组小鼠脑黑质组织中 GSH 水平相较于 Control 组小鼠显著下降($P<0.05$),而 MDA 水平则显著上升($P<0.05$)。在给予 MDP 和 PO 进行治疗后,PO-H 组 GSH、MDA 水平相较于 MPTP 组则有显著的改善($P<0.05$)。见图 6。



注:A 为脑黑质普鲁士蓝染色结果($\times 200$;标尺:50 μm);B 为黑质中的亚铁水平。
$P<0.05$ 与 Control 组对比, ** $P<0.01$ 与 MPTP 组对比, * $P<0.05$ 与 MPTP 组对比。

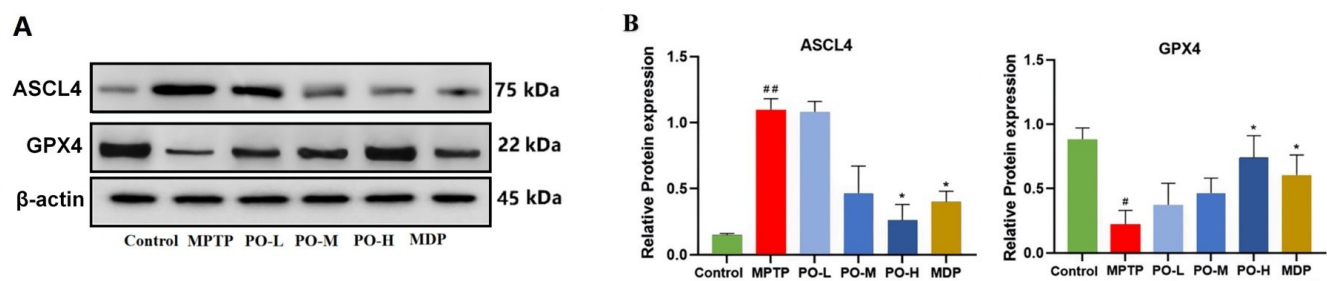
图 5 PO 对 PD 小鼠黑质铁沉积的影响



注: # $P<0.05$ 与 Control 组对比, * $P<0.05$ 与 MPTP 组对比。

图 6 各组小鼠黑质中 GSH 和 MDA 的水平

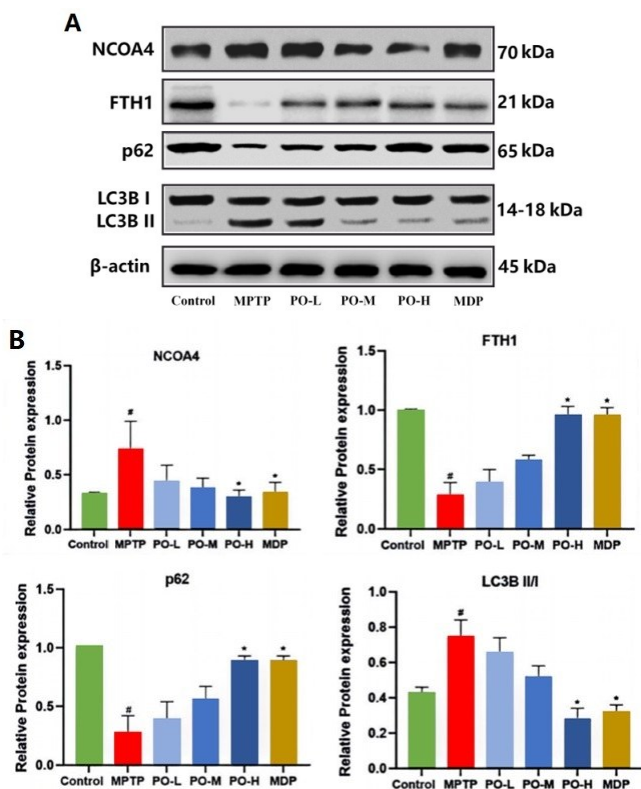
2.7 PO 对 PD 小鼠脑黑质 ACSL4、GPX4 水平的影响 相较于 Control 组,MPTP 组中小鼠黑质中 ACSL4 水平显著上升($P<0.01$),GPX4 水平显著下调($P<0.05$)。给予药物治疗后,尤其是 PO-H 组和 MDP 组,ACSL4 和 GPX4 的水平相较于 MPTP 组分别呈下降及上升趋势($P<0.05$)。见图 7。



注:A 为蛋白免疫印迹图;B 为 ACSL4 与 GPX4 的相对表达水平。
$P<0.01$ 与 Control 组对比, # $P<0.05$ 与 Control 组对比, * $P<0.05$ 与 MPTP 组对比。

图 7 各组小鼠脑黑质 ACSL4、GPX4 蛋白相对表达水平比较

2.8 PO 对 PD 小鼠黑质铁自噬相关蛋白 NCOA4、FTH1、p62、LC3B II / I 表达情况的影响 与 Control 组相比,MPTP 组小鼠脑黑质中 NCOA4 相对表达量和 LC3B II / I 显著上升($P<0.05$),FTH1 和 p62 相对表达量则显著下降($P<0.05$)。经由 PO-H 组和 MDP 组中 NCOA4 相对表达量和 LC3B II / I 显著下降($P<0.05$),FTH1 和 p62 相对表达量则显著上升($P<0.05$)。见图 8。



注:A为蛋白免疫印迹图;B为 NCOA4、FTH1、p62 及 LC3B II/I 的相对表达水平。

* $P < 0.05$ 与 Control 组对比, * $P < 0.05$ 与 MPTP 组对比。

图 8 各组小鼠脑黑质 NCOA4、FTH1、p62、LC3B 蛋白相对表达水平比较

3 讨论

本研究证实,PO 对 MPTP 诱导的 PD 小鼠具有明确的神经保护作用,能有效改善运动功能障碍,增加黑质神经元数量,并提升 TH 表达。其核心机制可能与调控 NCOA4 介导的铁蛋白自噬、改善铁稳态并抑制铁死亡有关。黑质多巴胺能神经元丢失是 PD 的关键病理基础,TH 是多巴胺合成的限速酶。本研究中,PO 干预不仅逆转了 MPTP 所致的神经元数量减少,还显著提升了 TH 表达,提示其对多巴胺能神经元具有保护作用^[21-22]。这种保护作用很可能源于对下游铁死亡通路的有效干预。

铁死亡是一种铁依赖性、脂质过氧化驱动的程序性细胞死亡形式,与 PD 密切相关^[23]。本研究中,MPTP 诱导后小鼠黑质出现显著铁沉积、GSH 耗竭、MDA 升高及线粒体结构损伤,并伴随促铁死亡蛋白 ACSL4 上调和关键抑制蛋白 GPX4 下调,均为铁死亡的典型特征^[24]。PO 治疗能显著逆转上述异常,表明其通过抑制脂质过氧化与增强抗氧化防御来抵抗铁死亡。值得注意的是,PO 在纠正脂质过氧化的同时显著降低了病理性铁沉积,提示其作用靶点可能位于铁死亡上游,即调节铁代谢稳态。细胞内铁稳态的关键调控环节之一

是铁蛋白自噬,即由 NCOA4 介导的选择性自噬过程^[25]。NCOA4 将 FTH1 运至溶酶体降解并释放铁离子,其中 LC3B II/I 与 p62 在该过程中发挥关键作用^[26]。研究表明^[27],抑制 NCOA4 可遏制铁自噬,稳定铁蛋白水平,从而抑制脂质过氧化及细胞死亡。本研究中,MPTP 处理导致黑质 NCOA4 及 LC3B II/I 水平升高,FTH1 和 p62 水平下降,提示铁蛋白自噬被过度激活。给予 PO 干预后,铁沉积减少、铁死亡指标改善。基于此,本研究提出 PO 发挥神经保护作用的潜在机制:MPTP 毒性刺激通过上调 NCOA4 过度激活铁蛋白自噬,导致储存铁大量释放,引起游离铁超载;过量铁通过 Fenton 反应催化脂质过氧化,耗竭 GSH 和 GPX4,并促使 ACSL4 介导的致死性磷脂合成,最终驱动多巴胺能神经元铁死亡。PO 则通过抑制 NCOA4 表达或功能,减轻铁蛋白自噬的异常活化,维持铁储存能力,从源头上缓解铁超载,进而抑制下游脂质过氧化级联反应,阻断铁死亡进程。

本研究尚存在局限性:主要基于蛋白表达及组织学证据,未能直接证明 NCOA4 介导的铁蛋白自噬在该过程中发挥决定性因果作用。此外,MPTP 模型涉及多种病理通路,PO 的保护作用也可能与其抗氧化或抗炎等综合效应有关。具体机制有待通过自噬通量分析、共定位或遗传学干预等手段进一步验证。

综上所述,PO 能有效改善 PD 小鼠的运动功能及神经元损伤,其神经保护作用与调控 NCOA4 及铁蛋白自噬相关蛋白表达、改善铁稳态并减轻铁死亡有关。本研究为阐释 PO 抗 PD 的分子机制提供了新的实验依据。

参考文献:

- [1] AARSLAND D, BATZU L, HALLIDAY G M, et al. Parkinson disease-associated cognitive impairment [J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 47.
- [2] RAI S N, SINGH P, VARSHNEY R, et al. Promising drug targets and associated therapeutic interventions in Parkinson's disease [J]. Neural Regen Res, 2021, 16(9): 1730-1739.
- [3] RAI S N, SINGH P. Advancement in the modelling and therapeutics of Parkinson's disease [J]. J Chem Neuroanat, 2020, 104: 101752.
- [4] SCHWEITZER J S, SONG B, KIM K S. A step closer to autologous cell therapy for Parkinson's disease [J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(4): 595-597.
- [5] VIJARATNAM N, SIMUNI T, BANDMANN O, et al. Progress towards therapies for disease modification in Parkinson's disease [J]. Lancet Neurol, 2021, 20(7): 559-572.
- [6] DE BIE R M A, CLARKE C E, ESPAY A J, et al. Initia-

tion of pharmacological therapy in Parkinson’s disease: when, why, and how[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(5): 452-461.

[7] 李毛, 兰瑞, 杨东东, 等. 莫诺苷通过 Nrf2/ARE 通路抑制铁死亡对帕金森病小鼠的保护作用[J]. *中成药*, 2025(4): 1297-1304.

[8] 姚亚妮, 夏欢, 冯婷婷, 等. 铁死亡脂质过氧化损伤调控通路与帕金森病发病机制的研究[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2025, 27(6): 793-797.

[9] TANG M Z, CHEN Z, WU D, et al. Ferritinophagy/ferroptosis: Iron-related newcomers in human diseases[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9179-9190.

[10] LIU J, KUANG F M, KROEMER G, et al. Autophagy-dependent ferroptosis: machinery and regulation[J]. *Cell Chem Biol*, 2020, 27(4): 420-435.

[11] FERNÁNDEZ-GARCÍA V, GONZÁLEZ-RAMOS S, MARTÍN-SANZ P, et al. Unraveling the interplay between iron homeostasis, ferroptosis and extramedullary hematopoiesis[J]. *Pharmacol Res*, 2022, 183: 106386.

[12] SCHIMITH L E, DOS SANTOS M G, ARBO B D, et al. Polydatin as a therapeutic alternative for central nervous system disorders: a systematic review of animal studies [J]. *Phytother Res*, 2022, 36(7): 2852-2877.

[13] DIMITRIJEVIĆ A, MARIĆ S, JOCIĆ A, et al. Green Extraction Strategy Using Bio-Based Aqueous Biphasic Systems for Polyphenol Valorization from Grape By-Product [J]. *Foods*, 2024, 13(6): 954.

[14] MENG Q H, LIU H B, WANG J B. Polydatin ameliorates renal ischemia/reperfusion injury by decreasing apoptosis and oxidative stress through activating sonic hedgehog signaling pathway [J]. *Food Chem Toxicol*, 2016, 96: 215-225.

[15] WEN H, SHI W W, QIN J H. Multiparameter evaluation of the longevity in *C. elegans* under stress using an integrated microfluidic device [J]. *Biomed Microdevices*, 2012, 14(4): 721-728.

[16] XIE X, PENG J, HUANG K P, et al. Polydatin ameliorates experimental diabetes-induced fibronectin through inhibiting the activation of NF-κB signaling pathway in rat glomerular mesangial cells[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2012, 362(1/2): 183-193.

[17] HUANG B X, LIU J X, MENG T Y, et al. Polydatin prevents lipopolysaccharide (LPS)-induced Parkinson’s disease via regulation of the AKT/GSK3β-Nrf2/NF-κB signaling axis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2527.

[18] AHMED M R, SHAIKH M A, BALOCH N A, et al. Neuroprotective potential of polydatin against motor abnormalities and dopaminergic neuronal loss in rotenone induced Parkinson model[J]. *Int J Morphol*, 2018, 36(2): 584-591.

[19] CHEN Y P, ZHANG D Q, LIAO Z, et al. Anti-oxidant polydatin (piceid) protects against substantia nigral motor degeneration in multiple rodent models of Parkinson’s disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2015, 10(1): 4.

[20] XU L Q, XIE Y L, GUI S H, et al. Polydatin attenuates d-galactose-induced liver and brain damage through its anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects in mice[J]. *Food Funct*, 2016, 7(11): 4545-4555.

[21] SUN F L, MA Y F, LI D, et al. Gentiopicroside attenuated dopaminergic neurodegeneration via inhibiting neuroinflammatory responses and ferroptosis in experimental models of Parkinson’s disease[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2025, 136(5): e70036.

[22] SHENG Y C, HUANG J N, WU W L, et al. TIGAR plays neuroprotective roles in MPP+/MPTP-induced Parkinson’s disease by alleviating ferroptosis[J]. *Eur J Pharmacol*, 2025, 995: 177430.

[23] MA Q J, WU J L, LI H X, et al. The role of TRPV4 in ferroptosis in MPP+/MPTP-induced Parkinson’s disease models[J]. *Tissue Cell*, 2025, 96: 103019.

[24] BRENNER S. Parkinson’s disease may be due to failure of melanin in the Substantia Nigra to produce molecular hydrogen from dissociation of water, to protect the brain from oxidative stress[J]. *Med Hypotheses*, 2014, 82(4): 503.

[25] 黎海燕, 李萌竹, 陈孟璇, 等. 帕金森病小鼠动物模型铁死亡特征及运动障碍差异比较[J]. *实用医学杂志*, 2025, 41(22): 3501-3509.

[26] DEV S, ASTHANA S, SINGH P, et al. Dopamine degrades ferritin by chaperone-mediated autophagy to elevate mitochondrial iron level in astroglial cells[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 229: 39-57.

[27] ZHAO X X, KANG Z W, HAN R X, et al. JWA binding to NCOA4 alleviates degeneration in dopaminergic neurons through suppression of ferritinophagy in Parkinson’s disease[J]. *Redox Biol*, 2024, 73: 103190.

收稿日期: 2025-12-28; 修回日期: 2026-04-24

(本文编辑 覃黎黎)