·综述·

帕金森病中多巴胺能神经元的程序性细胞死亡机制

杨璇, 杨兵, 张翼, 梁咏梅, 李阔, 徐畅, 宋彬彬, 于佳

作者单位

北京中医药大学附属北京老年医院老年病临床与康复研究所

北京 100095

基金项目

北京市自然科学基金资助项目(7184221); 国家自然科学基金资助项目(81601117); 国家留学基金国家公派访问学者项目(201709110044); 北京市百千万人才工程资助项目(2017A14); 北京市科技新星计划资助项目(Z181100006218045); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才资助项目(2015-3-117; 北京老年医院院内课题(2016bjlnyy-青-5、2017bjlnyy-青-2)

收稿日期

2018-02-16

通讯作者

杨兵

bghigr@163.com

于佳

jyu319@163.com

摘要 帕金森病(PD)是常见的神经退行性疾病,其病理基础是黑质多巴胺能神经元的变性死亡。近年来研究发现PD中多巴胺能神经元变性死亡主要是程序性细胞死亡,涉及细胞凋亡、自噬样细胞死亡、程序性细胞坏死等多种类型。本文将对PD中多巴胺能神经元的程序性细胞死亡机制进行综述,以期更好的认识PD的发病机制和干预靶点。

关键词 帕金森病;细胞凋亡;自噬样细胞死亡;细胞坏死

中图分类号 R741;R741.02;R742.5 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.06.008

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以运动功能障碍为主要症状的常见神经退行性疾病。我国65岁以上人群PD患病率为1.7%,目前PD患者总数超过200万,每年新发近10万例^[1]。PD的病理基础是黑质多巴胺能神经元的变性死亡^[2]。近年来研究发现,PD中多巴胺能神经元变性死亡主要是程序性细胞死亡(programmed cell death, PCD),涉及细胞凋亡、自噬样细胞死亡、程序性细胞坏死等多种类型^[3-5]。本文将对PD中多巴胺能神经元的PCD机制进行综述,以期更好的认识PD的发病机制和干预靶点。

1 细胞凋亡

细胞凋亡为I型PCD,是一个主动过程。在形态学上,细胞凋亡表现为细胞及胞核皱缩、染色质凝集、核膜核仁破碎,最终形成凋亡小体,凋亡小体可迅速被周围吞噬细胞吞噬。在生化水平上,细胞凋亡的特征主要表现为效应分子caspase的激活。在PD患者黑质内存在凋亡样的细胞,其形态表现为核固缩、染色质碎裂及凋亡小体形成,随后又利用TUNEL标记法检测到PD患者黑质内DNA发生片段化,而免疫染色结果则显示PD患者黑质内活化caspase-3阳性多巴胺能神经元百分比明显高于对照组^[6]。以上证据表明,在PD发生过程中有细胞凋亡发生。

细胞凋亡有3种途径:死亡受体途径、线粒体途径和内质网途径。

1.1 死亡受体途径

死亡受体途径为胞外信号所诱导的细胞凋亡途径,也称外源性凋亡途径。当死亡配体与其受体结合后,受体通过其胞浆区死亡结构域募集衔接蛋白,衔接蛋白通过其死亡效应域和Procaspase-8形成死亡诱导复合物,Procaspase-8经同源活化形成活化的caspase-8,激活启动下游caspase相关蛋白酶级联反应,最终导致细胞凋亡^[6]。

大量实验证据表明PD发生过程中死亡受体途径被激活。Fas凋亡抑制分子2(Fas-apoptotic

inhibitory molecule 2, Faim2)是一种主要在神经系统内表达的蛋白,可以阻碍Fas诱导凋亡的发生, Komnig等^[7]发现Faim2基因敲除的小鼠对神经毒素MPTP的损伤更敏感,其黑质多巴胺能神经元丢失较正常小鼠更明显,提示Fas凋亡通路参与了PD毒性物质诱导的多巴胺能神经元死亡。此外,Chen等^[8]在富亮氨酸重复激酶2(Leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)突变体G2019S转基因小鼠黑质中检测到活化caspase-8水平明显增加,并且证实LRRK2是通过调节MKK4-JNK通路激活细胞凋亡通路。Ho等^[9]则提出了LRRK2激活死亡受体途径的另一机制:LRRK2与Fas死亡结构域蛋白(Fas-associating protein with a novel death domain, FADD)直接相互作用,而LRRK2突变体G2019S、R1441C和Y1699C与FADD的作用显著增强,抑制FADD活性或敲减caspase-8表达均可降低LRRK2诱导的细胞凋亡。PD相关蛋白Parkin和DJ-1功能缺失也可导致死亡受体途径激活。Sul等^[10]证实Parkin可以通过调节Fas相关因子1(Fas-associated factor 1, FAF1)的降解影响多巴胺能神经元变性,FAF1作为Parkin的底物,在Parkin功能缺失情况下在细胞中大量积累,在细胞中过表达FAF1导致细胞对MPTP毒性刺激更敏感。Fu等^[11]发现DJ-1可以与FADD相结合并竞争性抑制Procaspase-8与FADD结合,阻碍caspase-8的激活,而PD相关DJ-1突变L166P则会抑制DJ-1和FADD的结合,从而促进死亡受体途径激活。

1.2 线粒体途径

线粒体通路又称内源性凋亡途径,在各种促细胞凋亡信号作用下,线粒体外膜通透性发生改变,位于线粒体膜间隙的细胞色素c(Cytochrome c, Cyto c)等促凋亡活性蛋白释放至胞浆内,与凋亡蛋白酶活化因子-1(Apoptotic protease activating factor 1, Apaf-1)及Procaspase-9形成凋亡复合物,活化caspase-9,激活caspase-3,使细胞凋亡^[12]。BCL-2蛋白家族与线粒体膜通透性改变密切相关,包括促凋亡和抑凋亡蛋白,其中BAX和BCL-2分别

是典型的促凋亡和抑凋亡蛋白。在凋亡信号刺激下, BAX发生转位至线粒体, 插入线粒体膜中并聚合形成通道, 促使线粒体膜通透性增加, 而 BCL-2 可与 BAX 形成异源二聚体抑制 BAX 同源二聚体的形成, 抑制其对线粒体膜通透性的影响^[12]。

线粒体功能障碍是 PD 发病过程中一个重要的早期病理机制^[4]。研究显示 MPTP 可导致小鼠黑质和体外培养细胞 Cyto c 大量释放, caspase-9 和 caspase-3 的激活^[13]。PD 相关基因 α -Synuclein 也被证明与线粒体凋亡通路激活相关。Liu 等^[14]在 PC12 细胞中过表达 α -Synuclein 突变体 A53T 导致线粒体发生去极化, Cyto c 大量释放, 激活 caspase-9。此外, 还有研究显示 BCL-2 家族蛋白参与了 PD 发生。研究者在 PD 患者和 MPTP 毒性损伤小鼠的黑质及过表达 α -Synuclein 的 PC12 细胞中均观察到 BAX 表达量升高^[5]。预先在大鼠纹状体内注射 BAX 抑制肽 Bip-V5 可以有效的降低 6-OHDA 导致的黑质多巴胺能神经元大量丢失^[15]。在 MPTP 损伤小鼠黑质致密部可观察到 BCL-2 表达量明显降低, 而在细胞内过表达 BCL-2 可以抑制 MPTP 对于细胞的损伤作用^[5]。

1.3 内质网途径

内质网途径, 即内质网应激引起的细胞凋亡, 是近些年发现的一种新的凋亡途径。内质网钙离子稳态失衡、蛋白糖基化过程被抑制、错误折叠或非折叠蛋白在内质网中大量积累均会引起内质网应激。细胞可通过增加蛋白折叠分子伴侣表达、抑制其他蛋白表达及增强内质网降解等多种机制以应对内质网应激^[16]。但当损伤持续进行, 会导致定位于内质网的 Procaspase-12 特异激活, 并协同其他内质网应激分子激活 Procaspase-9, 再通过 caspase-3 途径促使细胞凋亡, caspase-12 对 caspase-9 的激活不依赖线粒体凋亡途径成分 Apaf-1 和 Cyto c^[16]。此外, 内质网应激还可以诱导 C/EBP 同源蛋白 (C/EBP homologous protein, CHOP) 大量表达, 在非应激状态下, CHOP 表达水平很低。在多个细胞系 (3T3 成纤维细胞、Hela 细胞) 中过表达 CHOP 均可导致细胞凋亡发生^[17]。

PD 的主要病理特征之一是神经元内路易小体形成, 主要是由 α -Synuclein 和一些其它的错误折叠蛋白组成, 可导致内质网应激反应^[4]。研究者在细胞和动物 PD 模型中均发现有内质网应激引起细胞凋亡的证据。研究显示 MPTP 损伤小鼠黑质内活化 caspase-12 水平明显升高^[18]。Colla 等^[19]在 A53T 转基因小鼠黑质中也观察到了内质网应激的发生及 caspase-12 的激活, 而抑制内质网应激明显减轻 A53T 转基因小鼠多巴胺能神经元变性。此外, 还有证据显示 CHOP 也介导了诱发 PD 的毒性物质所导致的细胞死亡。Zhao 等^[20]在 MPTP 处理的 SY5Y 细胞中观察到 CHOP mRNA 水平和蛋白水平明显升高。Park 等^[21]发现在杀虫剂 dieldrin 处理的 SN4741 细胞内 CHOP 表达量升高, 而下调干扰 CHOP 表达可以完全抑制 dieldrin 诱导的细胞凋亡。

2 自噬样细胞死亡

细胞自噬是细胞通过自身形成的囊泡, 吞噬胞浆内变性蛋白质和细胞器, 并与溶酶体融合降解, 是一种通过蛋白质和受损

细胞器重复利用来维持细胞稳态的过程^[22]。过度自噬可触发 PCD, 即自噬样细胞死亡, 人们将其定义为 II 型 PCD, 其病理特征为胞质中出现大量自噬体和自噬溶酶体, 既不激活 caspase 蛋白, 也不形成凋亡小体^[23]。自噬样死亡细胞通常会出现空泡状自噬体积聚, 但并非所有自噬体积聚的细胞均为自噬样死亡细胞。Shen 等^[24]提出噬样死亡的标准: ①没有凋亡参与; ②在死亡细胞中不仅是自噬标记物增加, 还要有自噬潮增加; ③抑制自噬能够有效抑制细胞死亡。目前, 人们对于细胞自噬是如何导致细胞死亡的机制仍不明确, 其中的一种可能机制是自噬可能降解线粒体或代谢底物导致细胞内代谢发生障碍; 另一种可能的机制是促进细胞存活蛋白选择性的被募集至自噬体中发生降解^[23]。

细胞自噬参与了 PD 的发生。研究者在 PD 患者黑质中检测到空泡状的自噬体和自噬溶酶体体积聚以及 LC3-II 表达量升高^[25]。PD 相关蛋白 α -Synuclein、LRRK2、DJ-1、Parkin 和 PINK1 均参与调节自噬, 而 MPTP、6-OHDA、百草枯和鱼藤酮等均可导致细胞内自噬体增加^[5]。但是, 目前仍缺乏明确证据表明自噬样死亡细胞是否参与 PD 发生。Hu 等^[26]发现在斑马鱼中过表达自噬相关蛋白 Atg5 显著抑制 MPTP 诱导的多巴胺能神经元死亡。而 Garcia-Garcia 等^[27]发现在 SK-N-SH 过表达 Atg5 显性负性突变体提高 MPP+ 和百草枯诱导的细胞死亡。上述结果提示激活细胞自噬在 PD 模型中发挥保护作用, 而抑制细胞自噬促进 PD 模型中的神经元死亡。但 Meredith 等^[28]在 MPTP 处理的小鼠黑质内观察到了胞浆空泡状自噬体积聚等自噬样细胞死亡形态改变。但是, 自噬体积聚可能不仅是细胞自噬增加所导致, 还有可能由于溶酶体功能障碍, 事实上, 已有研究表明溶酶体功能障碍先于自噬体增加的发生^[25]。Hung 等^[29]发现利用 siRNA 敲减大鼠黑质 Atg7 表达抑制 MPTP 诱导的 Cyto c 释放以及 caspase-9 激活, 提示细胞自噬参与了 MPTP 诱导的细胞凋亡。因此, 自噬样死亡细胞是否参与 PD 的发生, 抑或是通过调节其他细胞死亡通路来影响神经元的存活仍需要进一步的研究。

3 细胞坏死死亡通路

3.1 细胞急性坏死

细胞急性坏死是由于 ATP 耗竭所导致的一种快速的细胞死亡方式, 形态学特征包括线粒体肿胀, 溶酶体破裂以及胞膜完整性严重破坏。cyclophilin D 被认为是可以区分细胞坏死和细胞凋亡的分子标记^[30]。Thomas 等^[30]发现急性 MPTP 损伤的 cyclophilin D 基因敲除小鼠线粒体呼吸链复合 I 活性降低明显低于野生型小鼠, 线粒体凋亡相关蛋白 BAX 和 BCL-2 未发生明显改变; 而亚急性 MPTP 处理的 cyclophilin D 基因敲除小鼠线粒体损伤与野生型小鼠相比无明显差异, 提示急性而非亚急性 MPTP 损伤会导致黑质中细胞坏死发生。在过表达 A53T 的 PC12 细胞中只有 3% ~ 5% 的死亡细胞表现为坏死形态。因此, 在 PD 黑质多巴胺能神经元变性死亡过程中, 细胞急性坏死可能并不发挥主要作用^[31]。

过去人们通常认为细胞坏死是一种被动性的死亡。但近年来研究发现 Necroptosis 和 Parthanatos 程序性坏死通路, 这 2

种死亡通路通常是在凋亡通路受到抑制的情况下发生。此外,随着对肿瘤细胞死亡机制研究的深入,人们还发现了另一种区别于其他程序性死亡的细胞死亡机制铁死亡(ferroptosis)。

3.2 Necroptosis

Necroptosis是指由死亡受体配基启动、通过死亡受体介导的细胞坏死。在形态学特征方面,Necroptosis具有明显的坏死特性,表现为细胞膜完整性严重破坏,细胞、细胞器肿胀,而核内染色质缺乏明显形态改变。Necroptosis不涉及caspase等效应分子,并可以被necrostatin抑制^[32]。Wu等^[33]观察到在6-OHDA处理前1h将necrostatin-1加入PC12细胞中可以有效抑制6-OHDA诱导的细胞死亡,提示Necroptosis可能参与了6-OHDA对细胞的毒性作用。但是,目前仍然缺乏Necroptosis在PD患者以及PD动物模型中发生的证据。因此,Necroptosis是否参与了PD发生仍需要进一步的研究。

3.3 Parthanatos

Parthanatos是一类由聚腺苷二磷酸核糖聚合酶1[poly(ADP-ribose) polymerase 1, PARP-1]介导的不依赖caspase的细胞死亡。PARP-1在细胞核中大量表达,催化PAR生成,新生成的PAR可促进损伤的DNA进行修复。但是在病理情况下,PARP-1过度激活,导致大量PAR合成并在细胞内积聚,这一反应需要NAD⁺和ATP参与,因此造成细胞内NAD⁺和ATP的耗竭。PAR会导致线粒体内细胞凋亡诱导因子(apoptosis inducing factor, AIF)释放,并促进AIF进入细胞核,诱导细胞死亡^[34]。

有研究检测到在PD患者中脑内PAR水平明显升高^[35],提示在PD患者中脑PARP过度激活。PARP基因敲除显著降低6-OHDA对小鼠黑质多巴胺能神经元的毒性作用^[36]。此外,人们还发现PARP抑制剂有效减轻MPTP导致的多巴胺能神经元变性^[37],表明Parthanatos参与了MPTP诱导的细胞死亡。氨基酰-tRNA合成酶复合物相互作用多功能蛋白2(aminoacyl-tRNA synthetase complex interacting multifunctional protein-2, AIMP2)是Parkin的底物,在Parkin失活情况下在神经元内大量积聚。Lehmann等^[38]发现Parkin突变果蝇体内PARP过度激活,而将PARP突变失活可有效抑制Parkin突变引起的线粒体去极化和多巴胺能神经元变性死亡。Lee等^[39]发现AIMP2转基因小鼠黑质多巴胺能神经元发生变性死亡,且中脑内PARP过度激活,PARP表达缺失或活性抑制能够有效减轻AIMP2转基因小鼠黑质多巴胺能神经元变性。以上证据均证实了Parthanatos参与了PD的发生,抑制PARP的过度激活可能是一个有潜在应用价值的PD药物开发方向。

3.4 铁死亡

铁死亡须依赖于细胞内大量的铁离子,在形态上表现为线粒体皱缩,染色质凝集,细胞器肿胀,胞膜和线粒体外膜破裂;其特征性生化改变包括谷胱甘肽(glutathione, GSH)耗竭和脂质过氧化。铁死亡可以被一种小分子化学合成物ferrostatin-1特异的抑制,因此能否被ferrostatin-1抑制也被作为铁死亡的一个判定标准^[40]。

多年来的研究表明铁离子代谢紊乱和PD的发病相关。黑质内大量铁离子的沉积是PD的一个重要特征^[41]。铁离子可以诱导细胞产生羟自由基,并且促进黑质多巴胺能神经元内多巴胺发生氧化,导致多巴胺能神经元氧化应激加重。还有研究发现转铁蛋白(transferrin)以及其受体(transferrin receptor, TfR)的突变对PD可能有保护性的作用^[42],Transferrin可将血液中的二价铁离子运至细胞表面,通过TfR经胞吞途径将铁离子摄取进入细胞内,增加细胞内铁离子浓度,因此这一证据也表明铁离子的沉积和PD发病有关。

过度氧化应激也是PD的一个病理生理特征。有证据显示在PD发病的早期黑质中的GSH含量就明显下降^[43]。而经检测发现PD患者黑质脂质过氧化水平显著高于PD患者大脑其他部位以及正常对照人群大脑^[43]。

上述的研究表明PD的病理生理改变具有铁死亡的生化特征。此外,还有研究发现铁死亡抑制剂ferrostatin-1可以有效抑制鱼藤酮以及MPP⁺诱导的SH-SY5Y细胞死亡^[44,45]。Do Van等^[43]也发现在MPTP处理前在小鼠脑内注射ferrostatin-1可以减轻MPTP毒性导致黑质多巴胺能神经元的丢失及纹状体神经纤维受损,改善小鼠的运动功能。以上的证据表明铁死亡可能参与了PD的病理过程。但目前仍缺乏PD患者脑内神经元发生铁死亡的直接证据,这需要在今后的研究中进行明确。

4 小结

PD发病过程中多巴胺能神经元变性死亡涉及多种类型的PCD通路,包括死亡受体途径、线粒体途径、内质网途径所介导的细胞凋亡,以及necroptosis、parthanatos、铁死亡等程序性细胞坏死。自噬样细胞死亡是否参与PD,目前尚存在争议。对PD死亡机制的深入理解将会为PD的防治提供新的思路,并为PD发生早期神经保护药物的开发提供靶点以及理论依据。

参考文献

- [1] Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, et al. The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Mov Disord*, 2014, 29: 1583-1590.
- [2] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2015, 386: 896-912.
- [3] Guiney SJ, Adlard PA, Bush AI, et al. Ferroptosis and cell death mechanisms in Parkinson's disease[J]. *Neurochem Int*, 2017, 104: 34-48.
- [4] Michel PP, Hirsch EC, Hunot S. Understanding Dopaminergic Cell Death Pathways in Parkinson Disease[J]. *Neuron*, 2016, 90: 675-691.
- [5] Venderova K, Park DS. Programmed cell death in Parkinson's disease[J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2012, 2: pii: a009365.
- [6] Fulda S. Targeting extrinsic apoptosis in cancer: Challenges and opportunities[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2015, 39: 20-25.
- [7] Komnig D, Schulz JB, Reich A, et al. Mice lacking Faim2 show increased cell death in the MPTP mouse model of Parkinson disease[J]. *J Neurochem*, 2016, 139: 848-857.
- [8] Chen CY, Weng YH, Chien KY, et al. (G2019S) LRRK2 activates MKK4-JNK pathway and causes degeneration of SN dopaminergic neurons in a transgenic mouse model of PD[J]. *Cell Death Differ*, 2012, 19: 1623-1633.
- [9] Ho CC, Rideout HJ, Ribe E, et al. The Parkinson disease protein leucine-rich repeat kinase 2 transduces death signals via Fas-associated

- protein with death domain and caspase-8 in a cellular model of neurodegeneration[J]. *J Neurosci*, 2009, 29: 1011-1016.
- [10] Sul JW, Park MY, Shin J, et al. Accumulation of the parkin substrate, FAF1, plays a key role in the dopaminergic neurodegeneration[J]. *Hum Mol Genet*, 2013, 22: 1558-1573.
- [11] Fu K, Ren H, Wang Y, et al. DJ-1 inhibits TRAIL-induced apoptosis by blocking pro-caspase-8 recruitment to FADD[J]. *Oncogene*, 2012, 31: 1311-1322.
- [12] Wu CC, Bratton SB. Regulation of the intrinsic apoptosis pathway by reactive oxygen species[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2013, 19: 546-558.
- [13] Zheng M, Liu C, Fan Y, et al. Neuroprotection by Paeoniflorin in the MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 116: 412-420.
- [14] Liu Z, Yu Y, Li X, et al. Curcumin protects against A53T alpha-synuclein-induced toxicity in a PC12 inducible cell model for Parkinsonism[J]. *Pharmacol Res*, 2011, 63: 439-444.
- [15] Ma C, Pan Y, Yang Z, et al. Pre-administration of BAX-inhibiting peptides decrease the loss of the nigral dopaminergic neurons in rats[J]. *Life Sci*, 2016, 144: 113-120.
- [16] Fu XL, Gao DS. Endoplasmic reticulum proteins quality control and the unfolded protein response: the regulative mechanism of organisms against stress injuries[J]. *Biofactors*, 2014, 40: 569-585.
- [17] Li Y, Guo Y, Tang J, et al. New insights into the roles of CHOP-induced apoptosis in ER stress[J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2014, 46: 629-640.
- [18] Huang HJ, Wang YT, Lin HC, et al. Soluble Epoxide Hydrolase Inhibition Attenuates MPTP-Induced Neurotoxicity in the Nigrostriatal Dopaminergic System: Involvement of alpha-Synuclein Aggregation and ER Stress[J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55:138-144.
- [19] Colla E, Coune P, Liu Y, et al. Endoplasmic reticulum stress is important for the manifestations of alpha-synucleinopathy in vivo[J]. *J Neurosci*, 2012, 32: 3306-3320.
- [20] Zhao Q, Yang X, Cai D, et al. Echinacoside Protects Against MPP(+)-Induced Neuronal Apoptosis via ROS/ATF3/CHOP Pathway Regulation[J]. *Neurosci Bull*, 2016, 32: 349-362.
- [21] Park E, Chun HS. Protective effects of quercetin on dieldrin-induced endoplasmic reticulum stress and apoptosis in dopaminergic neuronal cells [J]. *Neuroreport*, 2016, 27: 1140-1146.
- [22] 李潇, 李红远, 李义会, 等. 自噬在脑缺血中的作用[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11: 536-538.
- [23] Lin L, Baehrecke EH. Autophagy, cell death, and cancer[J]. *Mol Cell Oncol*, 2015, 2: e985913.
- [24] Shen HM, Codogno P. Autophagic cell death: Loch Ness monster or endangered species[J]? *Autophagy*, 2011, 7: 457-465.
- [25] Dehay B, Bove J, Rodriguez-Muela N, et al. Pathogenic lysosomal depletion in Parkinson's disease[J]. *J Neurosci*, 2010, 30: 12535-12544.
- [26] Hu ZY, Chen B, Zhang JP, et al. Upregulation of autophagy-related gene 5 protects dopaminergic neurons in a zebrafish model of Parkinson's disease[J]. *J Biol Chem*, 2017, 292:18062-18074.
- [27] Garcia-Garcia A, Anandhan A, Burns M, et al. Impairment of Atg5-dependent autophagic flux promotes paraquat- and MPP(+)-induced apoptosis but not rotenone or 6-hydroxydopamine toxicity[J]. *Toxicol Sci*, 2013, 136: 166-182.
- [28] Meredith GE, Totterdell S, Beales M, et al. Impaired glutamate homeostasis and programmed cell death in a chronic MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. *Exp Neurol*, 2009, 219: 334-340.
- [29] Hung KC, Huang HJ, Lin MW, et al. Roles of autophagy in MPP+-induced neurotoxicity in vivo: the involvement of mitochondria and alpha-synuclein aggregation[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e91074.
- [30] Thomas B, Banerjee R, Starkova NN, et al. Mitochondrial permeability transition pore component cyclophilin D distinguishes nigrostriatal dopaminergic death paradigms in the MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16: 855-868.
- [31] Smith WW, Jiang H, Pei Z, et al. Endoplasmic reticulum stress and mitochondrial cell death pathways mediate A53T mutant alpha-synuclein-induced toxicity[J]. *Hum Mol Genet*, 2005, 14: 3801-3811.
- [32] Degtarev A, Huang Z, Boyce M, et al. Chemical inhibitor of nonapoptotic cell death with therapeutic potential for ischemic brain injury [J]. *Nat Chem Biol*, 2005, 1: 112-119.
- [33] Wu JR, Wang J, Zhou SK, et al. Necrostatin-1 protection of dopaminergic neurons[J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10: 1120-1124.
- [34] Andradi SA, Dawson TM, Dawson VL. Mitochondrial and nuclear cross talk in cell death: parthanatos[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1147: 233-241.
- [35] Soos J, Engelhardt JI, Siklos L, et al. The expression of PARP, NF-kappa B and parvalbumin is increased in Parkinson disease[J]. *Neuroreport*, 2004, 15: 1715-1718.
- [36] Kim TW, Cho HM, Choi SY, et al. (ADP-ribose) polymerase 1 and AMP-activated protein kinase mediate progressive dopaminergic neuronal degeneration in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e919.
- [37] Efremova L, Schildknecht S, Adam M, et al. Prevention of the degeneration of human dopaminergic neurons in an astrocyte co-culture system allowing endogenous drug metabolism[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172: 4119-4132.
- [38] Lehmann S, Costa AC, Celardo I, et al. Parp mutations protect against mitochondrial dysfunction and neurodegeneration in a PARKIN model of Parkinson's disease[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2166.
- [39] Lee Y, Karuppagounder SS, Shin JH, et al. Parthanatos mediates AIMP2-activated age-dependent dopaminergic neuronal loss[J]. *Nat Neurosci*, 2013, 16: 1392-1400.
- [40] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. *Cell*, 2012, 149: 1060-1072.
- [41] Ayton S, Lei P. Nigral iron elevation is an invariable feature of Parkinson's disease and is a sufficient cause of neurodegeneration[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 581256.
- [42] Rhodes SL, Buchanan DD, Ahmed I, et al. Pooled analysis of iron-related genes in Parkinson's disease: association with transferrin[J]. *Neurobiol Dis*, 2014, 62: 172-178.
- [43] Do Van B, Gouel F, Jonneaux A, et al. Ferroptosis, a newly characterized form of cell death in Parkinson's disease that is regulated by PKC[J]. *Neurobiol Dis*, 2016, 94: 169-178.
- [44] Kabiraj P, Valenzuela CA, Marin JE, et al. The neuroprotective role of ferrostatin-1 under rotenone-induced oxidative stress in dopaminergic neuroblastoma cells[J]. *Protein J*, 2015, 34: 349-358.
- [45] Ito K, Eguchi Y, Imagawa Y, et al. MPP+ induces necrostatin-1- and ferrostatin-1-sensitive necrotic death of neuronal SH-SY5Y cells[J]. *Cell Death Discov*, 2017, 3: 17013.

(本文编辑:唐颖馨)