

帕金森病动物模型非运动症状研究进展

张鑫强¹, 成柯怡², 刘晓华^{3,4*}

¹陕西中医药大学基础医学院, 陕西咸阳 712000; ²陕西中医药大学临床医学院, 陕西咸阳 712000; ³陕西省中医体质与疾病防治重点实验室, 陕西咸阳 712000; ⁴陕西省中西医结合心血管病防治重点实验室, 陕西咸阳 712000

[中图分类号] R742.5 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0862.2025.1111

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张鑫强, 成柯怡, 刘晓华. 帕金森病动物模型非运动症状研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2026, 51(1): 121-131.

[收稿日期] 2025-05-06 [录用日期] 2025-10-20 [上线日期] 2025-11-11

[摘要] 帕金森病(PD)是全球第二大神经退行性疾病, 其临床症状包括运动症状和非运动症状(NMS)。NMS主要包括嗅觉功能、睡眠、自主神经功能和认知功能的障碍及精神症状等, 其出现往往早于典型的运动症状, 但由于其复杂性和隐匿性, 易导致疾病的诊断延误、治疗延迟。明确NMS及其发病机制, 对于PD早期诊断和治疗具有重要意义。不同的PD动物模型具有其特征性的NMS。本文综述国内外常用PD动物模型NMS的特点, 以期为NMS的相关研究提供参考。

[关键词] 帕金森病; 非运动症状; 动物模型

Research progress on animal models of early nonmotor symptoms of Parkinson's disease

Zhang Xin-Qiang¹, Cheng Ke-Yi², Liu Xiao-Hua^{3,4*}

¹School of Basic Medicine, ²School of Clinical Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China

³Shaanxi Key Laboratory of Constitution and Disease Prevention of Traditional Chinese Medicine, Xianyang, Shaanxi 712000, China

⁴Shaanxi Key Laboratory of Integrated Traditional and Western Medicine for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases, Xianyang, Shaanxi 712000, China

*Corresponding author, E-mail: xiaohualiu@sntcm.edu.cn

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (82004221), the Key Laboratory Project of Shaanxi Provincial Department of Education (23JS005), and the College Students Innovation and Entrepreneurship Training Program of Shaanxi University of Chinese Medicine (S202410716063)

[Abstract] Parkinson's disease (PD) is the second largest neurodegenerative disease worldwide, with clinical symptoms including motor symptoms and nonmotor symptoms (NMS). NMS mainly includes dysomnia, sleep disorders, somatoform autonomic dysfunction, cognitive impairment, and psychiatric symptoms. The appearance of NMS often precedes typical motor symptoms, but it often leads to delayed diagnosis and treatment due to its complex and insidious nature. Clarifying NMS and its pathogenesis is of great significance for the early diagnosis and treatment of PD. This article reviews the NMS of commonly used PD models at home and abroad, aiming to provide a reference for the study of NMS.

[Key words] Parkinson's disease; nonmotor symptoms; animal model

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中老年人常见的神经退行性疾病; 全球65岁以上人群患病率达3.7%, 且发病年龄呈年轻化趋势, 严重影响患者的生活质量, 造成沉重的医疗及社会负担^[1]。PD的典型病理变化是中脑黑质致密部(substantia nigra pars

compacta, SNc)多巴胺能神经元(dopaminergic neuron, DAN)变性坏死和路易小体(lewy body, LB)的形成^[2]。DAN变性死亡的具体机制尚不清楚, 目前认为是多因素综合作用的结果, 包括氧化应激、线粒体功能障碍、 α -突触核蛋白(α -syn)聚集、神经

[基金项目] 国家自然科学基金(82004221); 陕西省教育厅重点实验室项目(23JS005); 陕西中医药大学大学生创新创业训练计划项目(S202410716063)

[作者简介] 张鑫强, 硕士研究生, 主要从事神经退行性疾病的中西医结合方面的临床与基础研究

[通信作者] 刘晓华, E-mail: xiaohualiu@sntcm.edu.cn

炎症、遗传等。

除了典型的运动症状, PD患者还伴有非运动症状(nonmotor symptoms, NMS), 且NMS往往出现更早。临床上将NMS出现到PD确诊这一时期称为前驱期。NMS主要包括嗅觉功能、睡眠、自主神经功能和认知功能的障碍及精神症状等^[3]。临床病理学研究显示, 出现NMS时, 疾病发展尚未累及SNc; 但出现运动症状且确诊为PD时, SNc中DAN数量已减少约80%^[3]。因此建立合适的早期NMS模型对于PD早期诊断、治疗和机制研究具有重要意义。目前, NMS特异性模型较少, 而PD典型的运动异常模型相对较多。本文对这些模型的NMS进行综述, 以期NMS的研究提供参考。

1 PD患者常见的NMS及动物模型检测方法

1.1 嗅觉功能障碍 嗅觉功能障碍是PD早期甚至前驱期较常见的NMS。流行病学研究显示, 约90%的PD患者在运动症状出现数年前即可出现嗅觉异常^[4]; 表现为对不同气味和相似气味的辨别力下降、对低浓度气味的感知阈值增高^[5]。在动物模型中, 常用来评估嗅觉功能的实验有埋藏食物实验(buried pellet test, BPT)、木块实验(block test, BT)和气味习惯化/去习惯化测试等。

1.2 睡眠障碍 研究显示, PD患者睡眠障碍患病率达80%, 在PD早期即可出现, 主要表现为失眠、日间嗜睡、异态睡眠等; 其中异态睡眠可表现为快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD), 在PD患者中患病率高达52%^[6]。在动物模型中, 睡眠障碍的检测常借助多导睡眠图(脑电图/肌电图)和视频录像监测动物的清醒次数、快速眼动(rapid eye movement, REM)时间、非快速眼动(non rapid eye movement, NREM)时间。

1.3 自主神经功能障碍 自主神经功能障碍是PD多系统受累的表现。一项前瞻性队列研究显示, 71%的初诊PD患者在基线评估时至少存在1项自主神经功能异常; 3年后100%存在明显自主神经功能障碍, 表现为胃肠功能障碍(胃动力减弱、肠道运动功能降低、肠道屏障功能受损)及心血管、泌尿和性功能障碍等, 以胃肠功能障碍更常见^[7]。常通过胃肠功能和心血管功能检测来评价自主神经功能。主要方法为动物钡餐灌胃后, 通过X线成像监测胃排空面积来评估胃动力; 动物异硫氰酸荧光素(FITC)标记的葡聚糖灌胃后, 检测血液中荧光强度, 评估肠道屏障功能; 另外, 胭脂红灌胃后, 观测红色粪便(被胭脂红染色后呈现红色)出现的时间间隔, 评估肠道运动功能; 也可直接观察动物粪便数量或重量的变化, 间接评估胃肠运动功能。心血管功能的

评估主要通过检测动脉血压、心率、血浆儿茶酚胺水平等指标。

1.4 认知功能障碍 纵向队列研究显示, 认知功能障碍在PD患者的患病率可达30%, 表现为执行功能障碍, 记忆力减退, 视觉、空间功能障碍, 注意力下降^[8-10]。在动物模型中, 常通过莫里斯水迷宫(morris water maze, MWM)实验、径向臂迷宫(radial arm maze, RAM)实验、新物体识别(novel object recognition, NOR)实验、Y迷宫实验(Y maze test, YMT)、被动回避反应(passive avoidance response, PAR)、食物挖掘逆向学习能力实验、5项选择连续反应时间任务(5-choice serial reaction time task, 5-CSRT)实验等检测动物的学习、记忆、反应等认知功能。

1.5 精神症状 抑郁和焦虑是PD较常见的精神症状。纵向队列研究显示, PD患者抑郁患病率达38%^[11], 表现为持续性快感缺乏、躯体不适, 以及其他认知、行为和社会功能异常。PD患者焦虑患病率达30%, 临床表现为广泛性焦虑、社交恐惧等^[12]。评估动物焦虑、抑郁的常见检测方法有明暗箱实验(light dark box test, LDBT)、旷场实验(open field test, OFT)、高架十字迷宫(the elevated plus maze, EPM)实验、强迫游泳实验(forced swim test, FST)和悬尾实验(tail suspension test, TST)、蔗糖偏好实验等。

2 常用PD动物模型及其NMS

目前常用的PD动物模型主要有: (1)神经毒素模型, 包括1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP)模型、6-羟多巴(6 hydroxydopamine, 6-OHDA)模型、鱼藤酮模型等; (2)神经炎症模型, 如脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)模型^[13]; (3) α -syn相关模型, 包括 α -syn原纤维注射模型和 α -syn基因突变模型; (4)基因工程模型, 如富含亮氨酸重复激酶2(leucine-rich repeat kinase 2, LRRK2)模型、PTEN诱导假定激酶1(Pink1)模型等; (4)临床药物模型, 如利血平模型。这些动物模型通过不同的机制引起DAN变性死亡^[14](图1)。

2.1 MPTP模型及其主要NMS MPTP本身无毒, 但在星形胶质细胞内可代谢为有毒性的MPP⁺, 因其化学结构与多巴胺(dopamine, DA)相似, 可通过DA转运蛋白被DAN选择性摄取, 抑制线粒体复合物的电子传递链, 引发线粒体功能障碍和氧化应激, 最终导致DAN变性死亡^[15]。MPTP模型具有种属特异性, 大鼠对其有较强的抵抗力, 小鼠C57BL/6对其敏感性较高, 因此, 本文重点讨论该小鼠的NMS表现。常用的给药方式包括腹腔注射和皮下注射等, 通过调节MPTP注射剂量和给药时间, 可建立急性(20 mg/kg, 次/2 h, 共4次)、亚急性[30 mg/(kg·d),

连续5 d]和慢性PD模型^[16](MPTP与丙磺舒合用)。

嗅觉功能障碍在不同的MPTP模型出现时间有所差异,其中鼻腔给药(1 mg)模型出现较早,给药5 d后动物便出现气味辨别能力下降^[17];亚急性模型在末次给药2 d后动物出现嗅觉功能异常^[18];急性模

型的表现则相对滞后,在末次给药14 d后出现嗅觉功能障碍^[19];MPTP联合丙磺舒慢性模型表现最晚,动物在给药35 d后出现嗅觉功能减退^[20]。急性、亚急性和慢性模型中,动物的胃肠功能障碍在末次给药7 d后出现^[21-23]。

多巴胺能神经元突触前

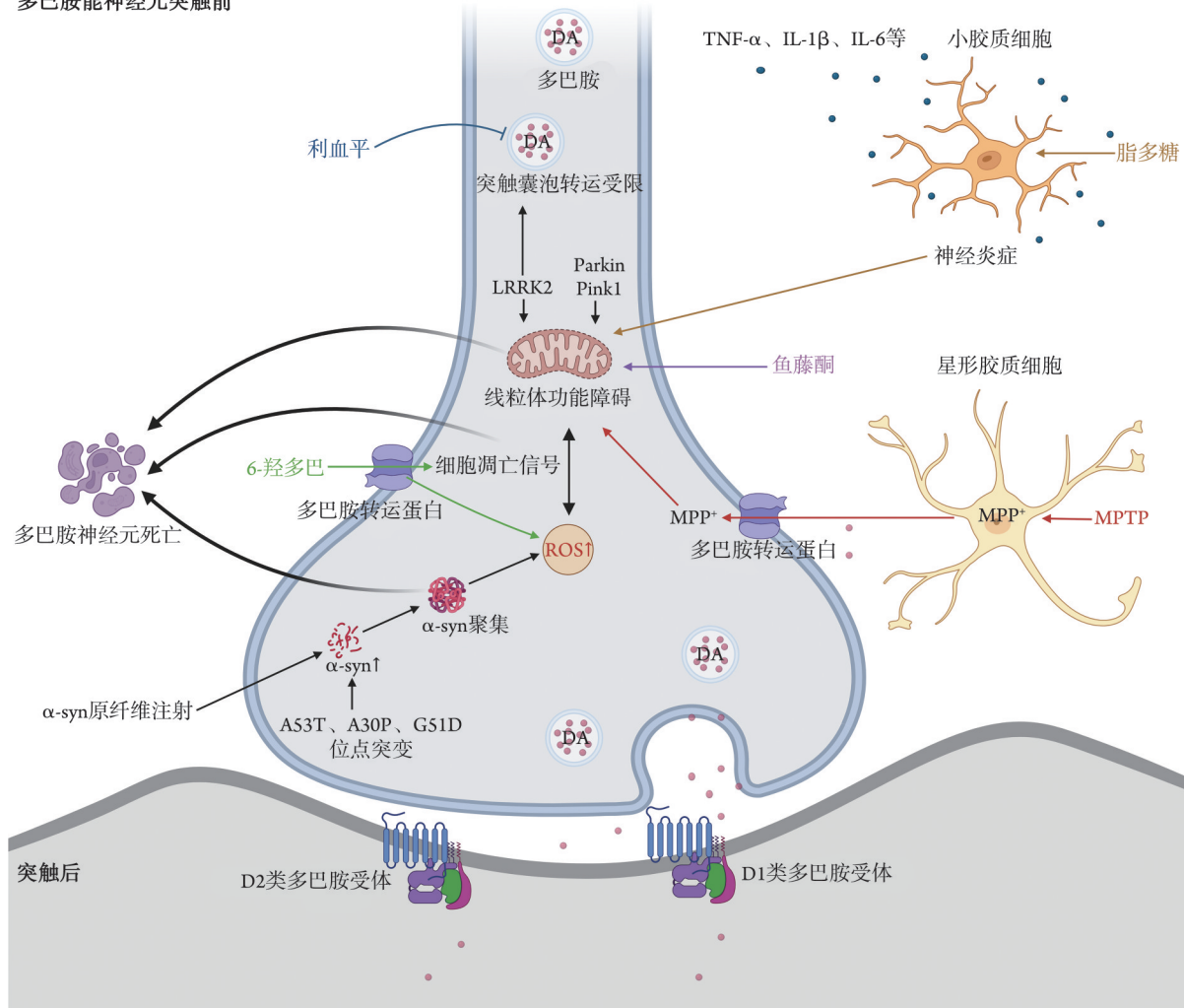


图1 帕金森病动物模型的多巴胺能神经元死亡机制

Fig.1 Mechanism of dopaminergic neuron death in Parkinson's disease models

MPTP. 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶; MPP⁺. 1-甲基-4-苯基吡啶; α-syn. α-突触核蛋白; ROS. 活性氧; DA. 多巴胺; LRRK2. 富含亮氨酸重复激酶2; Pink1. PTEN 诱导激酶1; Parkin. E3 泛素蛋白连接酶 Parkin; TNF-α. 肿瘤坏死因子-α; IL. 白细胞介素

认知功能障碍在MPTP模型主要表现为空间学习和记忆力下降,出现时间也存在差异。急性模型末次给药3 d后,小鼠在RAM实验中出现相关症状^[24];在慢性模型中出现较晚,小鼠末次给药39 d后,在NOR和YMT中才出现相关症状^[20]。

精神症状方面,MPTP亚急性模型末次给药1 d后,小鼠在FST中呈现抑郁行为^[25];急性模型末次给药3 d后,在LDBT和EPM实验中均出现焦虑行为^[26];双侧鼻腔给药11 d后,小鼠在FST中出现抑郁行为^[17];在慢性模型中,40 d后小鼠在TST中出现抑郁样行为^[20]。

MPTP模型操作便捷、成本低,是研究环境毒素引发PD早期嗅觉障碍和线粒体相关发病机制的理想模型;但很少见LB形成的报道^[15]。此外,急性和亚急性模型在短期内即可引起DAN死亡,出现典型的运动症状并可能干扰NMS的评估。MPTP联合丙磺舒可诱导α-syn在NMS相关脑区及外周组织的表达,在一定程度上模拟PD渐进性的病理进程^[20]。

2.2 6-OHDA模型及其主要NMS 6-OHDA与DA结构相似,摄入神经元后可引起氧化应激,造成线粒体损伤,同时激活细胞凋亡相关的信号通路,导致DAN死亡。利用6-OHDA构建PD模型多采用SNc、

纹状体或内侧前脑束等部位立体定位注射的方法,可单侧或双侧注射^[15]。

相较于纹状体部注射模型,SNc部注射6-OHDA模型嗅觉功能障碍出现更早。C57BL/6J小鼠双侧SNc部注射6-OHDA(2 μg/μl, 1 μl)7 d后,出现嗅觉功能障碍^[27];而双侧纹状体部注射(4 μg/μl, 1.25 μl)4周后,才出现气味辨别能力下降^[28]。

6-OHDA模型可模拟典型的睡眠障碍。C57BL/6小鼠双侧纹状体部注射6-OHDA(10 μg/μl, 0.5 μl)10 d后,出现嗜睡症状,脑电图监测显示,小鼠觉醒次数减少,总睡眠时间和NREM时间增加,但REM时间变化不明显^[29];也有研究呈现相反的结果,Wistar大鼠单侧SNc部注射(12 μg/2 μl, 1 μl)14 d后出现失眠症状,脑电图监测发现大鼠觉醒次数和时长增加,而REM睡眠时长无明显变化^[30]。

自主神经功能障碍在6-OHDA模型的主要表现有胃肠和心血管功能异常。SD大鼠双侧SNc部注射(4 μg/2 μl, 2 μl)6周后,出现明显的肠道屏障功能受损、胃动力减弱和肠道运动障碍^[31];SD大鼠单侧内侧前脑束双靶点注射(9 μg/3 μl, 3 μl; 7.5 μg/3 μl, 3 μl)4周后,出现结肠运动减退,8周后胃动力减弱^[32];Wistar大鼠双侧SNc部注射(6 μg/μl, 1 μl)6 d后,平均动脉压下降^[33];Wistar大鼠单侧纹状体部注射(24 μg/μl, 0.5 μl)61 d后,对去氧肾上腺素诱导的心动过缓反应和硝普钠诱导的心动过速反应减弱^[34]。

6-OHDA模型也呈认知功能障碍。Lister大鼠双侧纹状体部注射6-OHDA(8 μg/2 μl, 2 μl)5 d后,在食物挖掘逆向学习能力实验中学习能力降低^[35];Wistar大鼠双侧纹状体(24 μg/μl, 1 μl)和蓝斑核(locus coeruleus, LC)(24 μg/μl, 0.5 μl)注射16 d后,在MWM实验中空间学习记忆能力下降^[36];另一剂量(10 μg/2 μl, 4 μl)纹状体注射8周后,在3-CSRT中出现逆向学习能力下降^[37];SD大鼠单侧内侧前脑束注射(8 μg/2 μl, 2 μl)3周后,在持续注意力实验中评分降低;另一剂量(4 μg/μl, 4 μl)注射4周后,在MWM中出现空间学习和记忆力下降^[38]。

在精神症状方面,焦虑和抑郁往往相伴出现。C57BL/6J小鼠右侧纹状体部注射6-OHDA(4 μg/2 μl, 2 μl)1周后,在OFT和EPM中表现为焦虑症状,在FST中出现抑郁行为^[39];C57BL/6J小鼠左内侧前脑束注射(1 μg/2 μl, 2 μl)2周后,在FST和TST中出现抑郁行为^[40];SD大鼠单侧SNc部注射(6 μg/2.3 μl, 2.3 μl)3周后,在LDBT和EPM中出现焦虑症状,在蔗糖偏好实验和FST中出现抑郁行为^[41]。

6-OHDA模型选择性损害DAN,能够模拟PD部分NMS症状,而NMS往往伴随运动症状,在一些

模型中部分NMS可在运动症状之前出现^[27-28,36]。该模型属于急性模型,难以模拟PD渐进性病理变化,无法诱导形成LB,且操作难度较大。

2.3 鱼藤酮模型及其主要NMS 鱼藤酮是来源于鱼藤的一种呋喃香豆素类化合物,易穿过血脑屏障,可与线粒体复合物I结合破坏氧化磷酸化,诱发氧化应激导致DAN凋亡坏死^[15]。鱼藤酮模型的给药方式多样,有灌胃给药、腹腔注射、鼻腔给药等。

多数鱼藤酮模型均出现嗅觉功能障碍,但不同模型的具体表现和出现时间有明显差异。Swiss小鼠鱼藤酮[30 mg/(kg·d)]灌胃7 d后,表现出气味分辨能力下降^[42];Wistar大鼠腹腔注射鱼藤酮[3 mg/(kg·d)]30 d后,寻找到隐藏食物的时间延长^[43];值得注意的是,BALB/c小鼠持续鼻腔给予鱼藤酮微乳剂[0.1 mg/(kg·d)],4周后出现气味辨别能力下降,6周后才出现运动功能障碍^[44]。

鱼藤酮模型伴有自主神经功能障碍,表现为胃肠和心血管功能障碍。Swiss小鼠鱼藤酮[30 mg/(kg·d)]灌胃7 d后,出现结肠转运时间延长^[42];C57BL/6小鼠鱼藤酮[10 mg/(kg·d)]灌胃6周后,出现肠道屏障功能受损^[45];Lewis小鼠鱼藤酮(2 mg/kg,每周5次)灌胃6周后,出现肠道转运时间延长^[46];C57BL/6小鼠腹腔注射鱼藤酮[30 mg/(kg·d)]4周后,肠道运动功能降低,粪便含水量降低,排便频率也有所下降^[47]。Wistar大鼠腹腔注射鱼藤酮[3 mg/(kg·d)]3 d后,平均动脉压和血浆去甲肾上腺素水平降低,7 d后血浆肾上腺素水平降低^[48]。

鱼藤酮模型可模拟部分认知功能障碍。研究显示,腹腔注射鱼藤酮[1.5 mg/(kg·d)]的C57BL/6J小鼠3周后开始表现出空间学习和记忆力下降,且可持续31 d^[49];C57BL/6小鼠鱼藤酮[30 mg/(kg·d)]灌胃4周后,在YMT中同样表现出该障碍^[50]。

对于鱼藤酮模型的精神症状,研究发现,C57BL/6J小鼠腹腔注射鱼藤酮[2.5 mg/(kg·d)]14 d后,在TST中出现抑郁行为^[51];SD大鼠腹腔注射鱼藤酮[2 mg/(kg·d)]15 d后,表现对蔗糖的偏好率下降,21 d后的OFT和22 d后的EPM实验中均出现焦虑症状^[52]。

鱼藤酮模型成本较低,给药方式多样,可促进α-syn的磷酸化和聚集,能模拟PD的主要NMS症状及疾病进展过程^[53]。然而,鱼藤酮降解快、模型易自愈,影响效果评估,不能很好地模拟人类PD的慢性进程。

2.4 神经炎症模型及其主要NMS LPS是一种内毒素,为革兰阴性菌细胞壁的主要成分,可激活小胶质细胞释放多种炎症因子导致DAN凋亡,常用的给药方法有腹腔注射、鼻腔给药等^[13]。

嗅觉功能障碍方面, C57BL/6小鼠连续鼻腔给药(1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, 10 $\mu\text{g}/\text{d}$)6周后, 小鼠出现气味辨别能力下降^[54]。睡眠功能障碍方面, C57BL/6小鼠单次腹腔注射LPS(10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)7 d后, 在脑电图监测中小鼠出现嗜睡和RBD症状^[55]。SD大鼠双侧SNc部注射(2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, 2 μl)3周后, 动物表现出明显的胃动力降低^[56]。

ICR小鼠是一种远交群实验小鼠, 是LPS模型认知功能障碍研究常用的实验动物。腹腔注射LPS[250 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 共7 d]的小鼠在10 d后的MWM实验和15 d后的NOR实验中均出现空间学习和记忆力下降^[57]; 以另一剂量[400 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$, 共7 d]腹腔注射, 则在8 d后的MWM实验和17 d后的PAT实验中出现空间学习和记忆力下降^[58]。

LPS模型也可模拟PD的异常精神症状。SD大鼠腹腔注射LPS[0.5 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]4 d后, 大鼠出现蔗糖偏好率下降, 在OFT中呈现焦虑症状^[59]; C57BL/6小鼠腹腔注射LPS[1 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$]5 d后, 在后续的蔗糖偏好实验、FST、TST中均出现抑郁行为^[60]。

LPS模型成本低、给药方式多样, 能够重点研究神经炎症在NMS发病机制中的作用; 但LPS诱导的神经损伤往往为急性损伤, 不能很好地模拟PD缓慢进展的慢性病程。此外, LPS的来源细菌多样, 不同来源的LPS化学结构和免疫原性存在差异, 可影响实验结果的可比性^[13]。

2.5 α -syn相关模型及其主要NMS α -syn是一种由SNCA基因编码的小分子蛋白质, 是LB的主要成分, 被认为是PD的关键病理标志物。 α -syn聚合体可在细胞内形成包涵体, 干扰线粒体功能, 引起炎症反应、氧化应激等导致神经元死亡^[15]。 α -syn模型有注射预制原纤维模型和SNCA转基因模型两类, 常见的突变位点有A53T、G51D等。 α -syn原纤维注射模型的嗅觉障碍有明显的性别差异; 雌性C57BL/6N小鼠双侧嗅球部注射鼠源 α -syn原纤维(5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, 0.8 μl)1个月后, 出现气味检测阈值升高, 而雄性小鼠未表现出同样的嗅觉功能障碍^[61]。不同来源的 α -syn原纤维也会影响嗅觉功能障碍的表现。研究显示, 雌性C57BL/6J小鼠单侧嗅球部注射鼠源 α -syn原纤维(5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, 0.8 μl)或人源 α -syn原纤维(5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, 0.8 μl)后, 分别在3个月和12个月时出现气味检测阈值升高^[62]; 将 α -syn原纤维注射到小鼠十二指肠(2.5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, 2.5 μl)和幽门肌层(2.5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, 2.5 μl)7个月后, 出现空间学习和记忆力下降, 以及焦虑和抑郁症状, 9个月时出现嗅觉异常^[63]。

C57BL/6J小鼠外侧被盖核注射人源 α -syn原纤维(5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, 0.2 μl)2周后, 出现失眠症状和RBD, 模型可进一步发展为其他NMS表型(抑郁、嗅觉及胃

肠功能障碍)和SNc部病理改变, 实现从RBD向PD的表型转化^[64]; SD大鼠双侧SNc部注射人 α -syn重组腺相关病毒(3 μl), 在3周后的FST和8周后蔗糖偏好实验中均表现出抑郁行为, 在此期间大鼠未出现运动障碍^[65]; C57BL/6J小鼠单侧纹状体部注射人 α -syn重组腺相关病毒(0.5 μl)4周后, 在MWM等实验中出现认知功能下降^[66]。

α -syn转基因小鼠在模拟PD渐进性病理和症状方面优势明显。A53T小鼠在2月龄时出现精细运动和感觉缺陷, 同时脑区 α -syn表达增加; 6月龄时在YMT中表现空间学习和记忆力缺陷且持续加重; 8月龄开始出现明显的运动功能障碍, 直到12月龄时出现SNc部DAN死亡。值得注意的是, A53T小鼠不仅没有出现焦虑, 反而出现年龄依赖的焦虑症状减轻, 这可能与DAT受到 α -syn异常调控相关^[67-68]。此外, 有研究显示, A30P小鼠虽然和A53T小鼠均在3月龄时出现肠道转运时间延长、粪便含水量降低并持续增重, 但在此期间A30P小鼠没有出现运动功能障碍^[69]; G51D小鼠在3月龄时嗅球部和迷走神经背核(dorsal motor nucleus of vagus, DMV)中检测出磷酸化 α -syn水平升高, 6月龄时出现嗅觉和胃肠功能障碍, 12月龄时才出现SNc部DAN死亡和运动障碍^[70]。

α -syn是LB的主要成分。因此, α -syn模型可精准模拟LB的病理特征, 适用于研究 α -syn病理级联反应。但 α -syn模型造模时间长、成本高、操作难度大, 且DAN变性死亡程度低, α -syn原纤维预制质量、活性等方面控制难度较大。

2.6 常用转基因模型及其主要NMS 基于PD的家族遗传致病基因, 常见的转基因模型有LRRK2模型、Pink1模型、Parkin模型等。LRRK2是一种由PAPK8基因编码的蛋白激酶, 参与细胞内囊泡运输、线粒体稳态、自噬等过程, 一些特定的LRRK2位点突变会增强下游底物的磷酸化, 导致DAN变性死亡^[15]。Pink1和Parkin基因编码的蛋白共同参与线粒体自噬^[15]。Pink1是丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 当线粒体受损时, Pink1会在受损线粒体的外膜积累, 通过磷酸化Parkin, 激活Parkin的E3泛素连接酶活性, 促进线粒体自噬、降解。

LRRK2-R1441G转基因小鼠模型在15月龄时寻取食物时间延长, 但未出现运动功能障碍^[71]。LRRK2-G2019S转基因小鼠模型在2月龄时呈现逆向学习能力下降^[72]; 且小鼠表现出年龄依赖的焦虑症状和抑郁行为加重, 但运动功能正常^[73]。Pink1基因敲除大鼠可模拟PD的胃肠运动障碍, 4月龄时肠道转运时间延长, 6月龄时粪便颗粒数量减少^[74]。5月龄的Parkin基因敲除小鼠在YMT和NOR中呈现空间

学习和记忆力下降^[75-76]。

转基因模型可在基因水平上模拟PD的发病机制,有助于深入研究疾病的遗传基础,但转基因模型操作难度大、成本高、耗时久、症状模拟不全面,且未观察到明显的DAN退化或神经元结构改变^[15]。

2.7 利血平模型 利血平是肾上腺素能受体抑制剂类降压药,可抑制单胺类神经递质的囊泡转运,可导致DA等神经递质水平下降;长期低剂量服用可渐进性模拟PD过程,部分症状和神经递质的改变在停药后可恢复^[77]。

研究显示,利血平长期给药可引起ICR小鼠的NMS,且呈剂量依赖性加重。将利血平以0.9、3.0、9.0 μg/ml三种剂量混合到小鼠的饮水中,小鼠第3周出现寻取食物时间延长,第4周开始粪便颗粒数量和含水量下降,第8—10周表现出抑郁行为^[78-79]。

利血平模型操作简单、成本低、安全性高,可重现α-syn的表达,在一定程度上可模拟PD患者NMS的进展,但未观察到明显的DAN变性死亡^[77-78]。利血平不仅作用于DA,还作用于其他神经递质,这可能会干扰研究PD症状的研究。

3 PD模型NMS机制探讨

NMS的机制尚不完全明确。目前认为,NMS出现与PD的病理进程相关。PD早期病变部位主要局限于嗅球和DMV,临床症状主要为嗅觉和胃肠功能障碍;病变部位发展至蓝斑核和中缝核(raphe nuclei, RN)时,出现睡眠功能障碍及抑郁、焦虑等精神症状^[80];随着病程进展,前额叶皮质和海马损伤时出现认知功能障碍^[81]。

3.1 嗅觉功能障碍 嗅球是PD嗅觉功能障碍的主要病理部位,在上述模型中均出现损伤;主要病理机制有神经炎症、α-syn异常、氧化应激等。MPTP、鱼藤酮和LPS模型均有小胶质细胞和星形胶质细胞的激活,离子钙结合衔接分子1(Iba-1)、胶质纤维酸性蛋白(GFAP)和促炎因子白细胞介素(IL)-17A、IL-1β表达水平增高,抗炎因子IL-10水平降低。炎症也是引起α-syn表达异常的主要原因。研究显示,IL-1β/IL-1R1信号通路可引发α-syn异常累积,抑制IL-1R1可减少α-syn沉积^[54];抑制NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NLRP3)炎症小体的激活,可增强自噬体-溶酶体融合,促进α-syn自噬、降解,减轻嗅觉功能障碍^[82]。除了嗅球部外,嗅觉相关皮层(前嗅核和梨状皮层)α-syn的异常表达也是导致嗅觉功能障碍的原因^[61-62]。

3.2 睡眠障碍 6-OHDA、LPS和α-syn模型均表现为睡眠障碍。基于6-OHDA模型的研究显示,SNc部的DAN降低导致丘脑-皮层-海马环路功能紊乱影响

睡眠期的脑区震荡^[30];伴随外侧被盖核胆碱能神经元、谷氨酸能神经元减少,且破坏REM睡眠抑制机制而诱发睡眠异常,而给予胆碱能神经元激活剂则可改善症状^[29,83]。LPS模型中,前额叶皮层和海马炎症因子IL-6、TNF-α、IL-1β、Iba-1水平升高是引发睡眠障碍的主要机制,通过抑制神经炎症可减轻睡眠障碍^[55]。α-syn注射模型中,α-syn在蓝斑下核异常聚集可导致睡眠障碍^[64]。

3.3 胃肠功能障碍 多数PD模型可出现胃肠功能障碍。主要病理机制有肠道微生物生态失调、炎症,以及肠神经系统和自主神经系统神经递质及α-syn异常。MPTP、鱼藤酮模型中均呈现肠道菌群失衡,促炎菌(梭杆菌属)增多,抗炎菌(阿克曼氏菌)减少。在MPTP模型中,肠道α-syn异常积累引发施万细胞激活,并通过Toll样受体2介导的炎症通路上调核因子κB(NF-κB)、NLRP3、IL-1β水平导致胃肠功能障碍^[22];使用5-羟色胺4(5-HT₄)受体拮抗剂可加重炎症、菌群失调和SNc部DAN丢失,提示5-HT₄受体在PD病理进程中发挥保护作用^[21]。6-OHDA模型中,炎症因子IL-1β和IL-8水平升高,IL-10水平降低;骶副交感核和DMV神经递质的变化(乙酰胆碱、血管活性肠肽、神经型一氧化氮合酶降低,毒蕈碱受体M₂R和M₃R代偿性上调)导致胃肠功能障碍^[31]。鱼藤酮和α-syn转基因模型均出现肠神经系统α-syn异常累积,引起胃肠功能障碍。在鱼藤酮模型中,肠道屏障被破坏,紧密连接蛋白(ZO-1、Occludin、Claudin-1)表达降低,在粪便微生物移植治疗后肠道微生物群落恢复,肠道炎症和屏障破坏减轻,可缓解胃肠功能障碍,抑制SNc的神经炎症,减少DAN的损伤^[47]。心血管功能异常常见于6-OHDA和鱼藤酮模型。这两种模型均出现延髓心血管中枢交感(延髓头端腹外侧区)神经元损伤,并伴随平均动脉压、心率下降,给予α-肾上腺素能拮抗剂(哌唑嗪)后,平均动脉压下降更小,对去氧肾上腺素(α₁-肾上腺素能受体激动剂)引发的心动过缓反应减弱,提示交感α-肾上腺素能系统传递受损;而使用β-肾上腺素能拮抗剂(普萘洛尔)或毒蕈碱受体拮抗剂(阿托品)后,平均动脉压变化不明显,提示β-肾上腺素能通路和迷走神经功能未受明显影响^[33-34,48]。

3.4 认知功能障碍 上述模型均出现认知功能障碍,主要病理改变为学习记忆脑区,如海马、LC等出现α-syn沉积、神经递质及电活动异常、炎症反应等。MPTP模型中海马、LC部α-syn沉积,谷氨酸和谷氨酰胺水平降低^[24]。6-OHDA模型中LC部甲状腺素(TH)减少,海马电活动异常(δ/θ频段功率增大、α/β/γ频段功率减小)^[36,38]。Parkin基因敲除模型出现海马区长时程增强受损及纹状体DA转运蛋白异

常^[77]。神经炎症是导致认知功能障碍的重要原因。鱼藤酮模型研究显示,神经炎症早于神经退行性变,并通过氧化应激及神经凋亡[Iba-1、GFAP、TNF- α 、IL-1 β 、Bcl-2 相关 X 蛋白(Bax)、caspase-3、丙二醛(MDA)表达水平升高,PSD-95(突触标志物)、谷胱甘肽(GSH)、Bcl-2 表达水平降低],最终导致认知障碍;给予小胶质细胞抑制剂 PLX3397 或米诺环素后,上述病理改变可逆转^[49]。LPS 模型研究显示,海马 G 蛋白偶联受体 17(G protein-coupled receptors, GPR17)通过激活 NF- κ B 通路,促进神经炎症并抑制环磷酸腺苷效应元件结合蛋白(CREB)/脑源性神经营养因子(BDNF)通路,诱导神经元凋亡;敲低或抑制 GPR17 可调控上述通路,缓解认知障碍^[57]。 α -syn 注射模型的背内侧纹状体中 α -syn 聚集,下调胆碱能中间神经元的谷氨酸受体 2D(NR2D)亚型 N-甲基天冬氨酸(NMDA)受体,抑制乙酰胆碱释放,减弱间接通路棘突投射神经元上毒蕈碱型受体 1 的激活,从而导致认知功能障碍^[66]。

3.5 精神症状 情绪和情感调控涉及多环路网络,包括奖赏/动机系统(如腹侧被盖区-前额叶皮层/伏隔核)、情绪情景评估的杏仁核,以及与压力反应相关的下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA 轴)等脑区^[84-86]。这些部位的神经递质异常、炎症和 α -syn 沉积是 PD 模型精神症状的主要机制。在 MPTP、6-OHDA、鱼藤酮和 LRRK2-G2019S 基因模型中,均出现海马或皮层神经递质改变,5-HT 和多巴胺(DA)水平降低^[25-26,41,66,73]。MPTP、6-OHDA、鱼藤酮、LPS、利血平模型中,SNc 部炎症因子 Iba-1、GFAP、IL-6、TNF- α 等表达水平升高^[17,20,39,52,58-59,78-79];SNc 区域与纹状体、海马、杏仁核之间存在功能性和结构性连接,SNc 部的炎症反应及 DAN 的损失,可减弱情绪调控能力,出现焦虑、

抑郁等异常。在 α -syn 转基因模型中,SNc 部 α -syn 沉积会引发 HPA 轴过度激活和突触可塑性相关蛋白(脊柱蛋白、活性调节细胞骨架相关蛋白)下调^[63,65]。

综上,不同脑区 α -syn 沉积、神经炎症和神经递质异常是 NMS 的主要机制,且脑区同一病理改变可参与不同 NMS 的发生,如海马可通过多途径、多机制引发睡眠、学习和记忆、精神状态的改变。这些病理机制的研究为开发 NMS 的治疗药物提供了重要的方向和靶点。

4 总结与展望

PD 患者的 NMS 临床表现多样,发病机制尚无定论,也缺少特异性的模型^[87-88],相关研究常基于运动损伤模型。PD 造模方法多样,这使得研究者在选择模型时缺乏明确的指导,增加了研究的不确定性和难度。本文综述了近几年来常用 PD 模型中的 NMS,比较了各模型 NMS 机制的差异(表 1)。例如, MPTP 和鱼藤酮鼻腔给药模型相比于其他模型,更早出现嗅觉功能障碍,且运动功能影响更小;LPS 模型腹腔注射模型操作简单,睡眠功能出现时间更早; α -syn 相关模型自主神经功能、认知功能和精神症状方面的表现更具特征,可模拟 PD 的关键病理变化(LB 形成)和病程进展(NMS 早于运动症状);转基因模型的局限性在于难以模拟 PD 典型的病理变化和行为特征;目前利血平模型研究较少,并不是一种稳健的模型。基于上述模型机制的研究,已有部分药物在临床试验中取得一定疗效,例如,针对 α -syn 沉积的药物 Anle138b、布坦奈普(Posiphen)、普拉西奈单抗(PRX002);针对神经炎症的奈夫拉莫德(Neflamapimod)、沙格司亭(Sargramostim)。 α -syn 沉积、神经炎症在 PD 治疗方面已呈现一定的临床转化潜力^[89]。

表 1 常见帕金森病(PD)动物模型的非运动症状(NMS)及其机制

Tab.1 Nonmotor symptoms (NMS) and its mechanism in Parkinson's disease (PD) animal models

NMS	模型	出现时间	病理机制	参考文献
	MPTP 模型	最早 5 d 后出现	SNc 和纹状体甲状腺素 \downarrow , SNc 部 Iba-1、GFAP、IL-17A、丙二醛、 α -syn \uparrow	[17-23]
	6-OHDA 模型	最早 7 d 后出现	DAN \downarrow 导致僧帽细胞过度活动(钙反应增强),引发嗅球神经网络异常;OB 肾小球层 DAN \downarrow	[27-28]
	鱼藤酮模型	最早 4 周后出现	嗅球、纹状体和 SNc 部甲状腺素 \downarrow , α -syn、Iba-1、GFAP、IL-1 β \uparrow , IL-10 \downarrow	[42-44]
嗅觉功能障碍	LPS 模型	6 周后出现	嗅球部小胶质细胞激活,促进 IL-1 β 表达,进而通过 IL-1R1 依赖机制导致嗅球部 α -syn 过表达和聚集,并向 SNc 和纹状体传播	[54]
	α -syn 模型	最早 1 个月后出现	前嗅核和梨状皮层出现 α -syn	[61-63,69-70]
	LRRK2-R1441G 转基因模型	15 月龄时出现	DAN 变性死亡	[71]
	利血平模型	最早 3 周后出现	α -syn 基因低甲基化引起 α -syn \uparrow , 以及自噬损伤	[78-79]

(续表)

NMS	模型	出现时间	病理机制	参考文献
睡眠功能障碍	6-OHDA模型	最早10 d后出现	背外侧端被盖核胆碱能神经元、谷氨酸能神经元退化	[29-30]
	LPS模型	7 d后出现	血清、海马和内侧前额叶皮层炎症因子IL-6、TNF- α 、IL-1 β 、Iba-1 \uparrow	[55]
	α -syn模型	2周后出现	下外侧被盖核、SNc、嗅球等区域的 α -syn聚集、甲状腺素 \downarrow	[64]
自主神经功能障碍	MPTP模型	最早7 d后出现	5-HT ₄ 受体在PD病理进程中起保护作用; 肠道菌群失衡; 肠道中p- α -syn异常积累, 施万细胞激活, 并通过Toll样受体2介导的炎症通路	[21-23]
	6-OHDA模型	5~6周后出现	炎症因子IL-1 β \uparrow 和IL-8 \uparrow , IL-10 \downarrow ; 骶副交感核胆碱能神经元减少、结直肠内乙酰胆碱、血管活性肠肽含量降低、神经元型一氧化氮合酶表达减少, 毒蕈碱受体M ₂ R、M ₃ R \uparrow	[31-32]
	鱼藤酮模型	最早7 d后出现	5-HT代谢异常、肠道菌群失衡、紧密连接蛋白 \downarrow 、 α -syn \uparrow	[42-47]
	LPS模型	3周后出现	DMV中甲状腺素 \uparrow 、胆碱乙酰转移酶 \downarrow	[56]
	α -syn模型	最早在3月龄时出现	肠神经系统中出现 α -syn聚集	[69-70]
	Pink1基因敲除模型	4月龄时出现	产生氧化应激和线粒体损伤, 导致DAN死亡	[74]
	利血平模型	4周后出现	SNc部 α -syn基因低甲基化、DA \downarrow , 自噬损伤(p62 \uparrow)	[78-79]
认知功能障碍	MPTP模型	最早3 d后	α -syn在纹状体、SNc、嗅球及结肠沉积; SNc部甲状腺素 \downarrow 、GFAP \uparrow ; 海马部谷氨酸 \downarrow 、谷氨酰胺 \downarrow 、皮层5-HT \downarrow	[20,24]
	6-OHDA模型	最早5 d后出现	纹状体DA \downarrow ; SNc和LC部甲状腺素 \downarrow ; 海马异常振荡; 前额叶皮层DA \downarrow , 去甲肾上腺素 \downarrow	[35-37]
	鱼藤酮模型	最早3周后出现	炎症因子Iba-1、GFAP、TNF- α 、IL-1 β \uparrow , 氧化应激(MDA \uparrow)、和凋亡(Bax、caspase-3 \uparrow)	[49-50]
	LPS模型	最早8 d后出现	海马GRP17 \downarrow 、神经炎症、氧化应激、胆碱能功能障碍;	[57-58]
	α -syn模型	4个月时出现	背内侧纹状体中 α -syn聚集, 下调胆碱能中间神经元的NR2D亚型NMDA受体, 抑制乙酰胆碱释放, 进而减弱间接通路棘突投射神经元上毒蕈碱型受体1的激活, 导致认知功能障碍	[66]
	LRRK2-G2019S转基因模型	2月龄时出现	前额叶皮层和纹状体的胆碱能神经元 \downarrow	[72]
	Parkin敲除模型	5~6月龄时出现	海马突出可塑性改变	[77]
精神症状	MPTP模型	最早1 d后出现	腹侧被盖区DAN减少和退化; 皮层5-HT \downarrow 和纹状体DA \downarrow ; SNc部炎症因子Iba-1、GFAP \uparrow	[17,20,25-26]
	6-OHDA模型	最早1周后出现	Toll样受体4参与激活小胶质细胞引起神经炎症; 纹状体和SNc部甲状腺素 \downarrow , 炎症因子Iba-1、GFAP \uparrow	[38-41]
	鱼藤酮模型	最早14 d后出现	皮质、海马单胺类神经递质(DA、5-HT)水平下降, 甲状腺素 \downarrow , 炎症因子Iba-1、GFAP \uparrow	[51-52]
	LPS模型	最早4 d后出现	SNc部甲状腺素 \downarrow , 炎症因子Iba-1、IL-6、TNF- α \uparrow	[59-60]
	α -syn模型	最早8周后出现	SNc部 α -syn沉积引发下丘脑-垂体-肾上腺轴过度激活和突触可塑性相关蛋白下调	[63,65]
	LRRK2-G2019S转基因模型	2月龄时出现	海马区5-HT水平降低	[73]
	利血平	最早8周后出现	海马CA1区存在补体(C1q、C3)激活、炎症因子TNF- α 、IL-1 β 、Iba-1 \uparrow	[78-79]

\downarrow .降低; \uparrow .增高。MPTP. 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶; SNc. 黑质致密部; 6-OHDA. 6-羟多巴; LPS. 脂多糖; α -syn. α -突触核蛋白; Iba-1. 离子钙结合衔接分子1; GFAP. 胶质纤维酸性蛋白; 5-HT. 5-羟色胺; IL. 白细胞介素; MDA. 丙二醛; Bax. Bcl-2相关X蛋白; caspase-3. 胱天蛋白酶-3; p62. 泛素结合蛋白62; CA1. 海马角1区; C1q. 补体成分1q亚成分; C3. 补体成分3; p- α -syn. 磷酸化 α -突触核蛋白; ROS. 活性氧; DA. 多巴胺; DAN. 多巴胺能神经元; LRRK2. 富含亮氨酸重复激酶2; TNF- α . 肿瘤坏死因子- α

【参考文献】

- (9996): 896-912.
- [1] Sharma S, Awasthi A, Singh S. Altered gut microbiota and intestinal permeability in Parkinson's disease: pathological highlight to management[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 712: 134516.
- [2] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2015, 386 (9996): 896-912.
- [3] Leite Silva ABR, Gonçalves de Oliveira RW, Diógenes GP, et al. Premotor, nonmotor and motor symptoms of Parkinson's disease: a new clinical state of the art[J]. *Ageing Res Rev*, 2023, 84: 101834.
- [4] Roos DS, Klein M, Doty RL, et al. Decline of olfactory function in

- Parkinson's disease: a ten-year longitudinal study[J]. *J Parkinsons Dis*, 2024, 14(7): 1877718X241298708.
- [5] Fatuzzo I, Niccolini GF, Zoccali F, *et al.* Neurons, nose, and neurodegenerative diseases: olfactory function and cognitive impairment[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2117.
- [6] Iranzo A, Cochen de cock V, fantini ML, *et al.* Sleep and sleep disorders in people with Parkinson's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(9): 925-937.
- [7] Pfeiffer RF. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Neurotherapeutics*, 2020, 17(4): 1464-1479.
- [8] Wallace ER, Segerstrom SC, Van horne CG, *et al.* Meta-analysis of cognition in Parkinson's disease mild cognitive impairment and dementia progression[J]. *Neuropsychol Rev*, 2022, 32(1): 149-160.
- [9] 刘惠苗, 李艳敏, 张永志, 等. 帕金森病睡眠障碍与认知功能关系研究[J]. *中国实用内科杂志*, 2024, 44(10): 842-847.
- [10] 付旭东, 李茂庚, 程波, 等. 神经退行性疾病患者血清神经丝轻链蛋白水平变化的 Meta 分析[J]. *医学新知*, 2024, 34(4): 424-437.
- [11] Cong S, Xiang C, Zhang S, *et al.* Prevalence and clinical aspects of depression in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of 129 studies[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2022, 141: 104749.
- [12] Yu X, Wu Q, Liu Y, *et al.* Cognitive behavioral therapy for anxiety and depression symptoms in people of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2025, 17: 1440850.
- [13] Skrzypczak-wiercioch A, Salat K. Lipopolysaccharide-induced model of neuroinflammation: mechanisms of action, research application and future directions for its use[J]. *Molecules*, 2022, 27(17): 5481.
- [14] Dovonou A, Bolduc C, Soto Linan V, *et al.* Animal models of Parkinson's disease: bridging the gap between disease hallmarks and research questions[J]. *Transl Neurodegener*, 2023, 12(1): 36.
- [15] 胡毅龙, 赵怡楠, 苗晋鑫, 等. 大小鼠帕金森病行为学评价方法概述及常用动物模型特点分析[J]. *中国实验动物学报*, 2024, 32(7): 942-954.
- [16] 孙涛. 帕金森病实验动物模型的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(18): 2155-2160.
- [17] Oliveira BDS, Toscano ECB, Abreu LKS, *et al.* Nigrostriatal inflammation is associated with nonmotor symptoms in an experimental model of prodromal Parkinson's disease[J]. *Neuroscience*, 2024, 549: 65-75.
- [18] Guo Q, Wang Y, Yu L, *et al.* Nicotine restores olfactory function by activation of prok2R/Akt/FoxO3a axis in Parkinson's disease[J]. *J Transl Med*, 2024, 22(1): 350.
- [19] Yang J, Lv DJ, Li LX, *et al.* Nicotine improved the olfactory impairment in MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease [J]. *Neurotoxicology*, 2019, 73: 175-182.
- [20] Han NR, Kim YK, Ahn S, *et al.* A comprehensive phenotype of non-motor impairments and distribution of alpha-synuclein deposition in parkinsonism-induced mice by a combination injection of MPTP and probenecid[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 599045.
- [21] Cui C, Shi Y, Hong H, *et al.* 5-HT₄ receptor is protective for MPTP-induced Parkinson's disease mice *via* altering gastrointestinal motility or gut microbiota[J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2023, 18(4): 610-627.
- [22] Jiang W, Cheng Y, Wang Y, *et al.* Involvement of abnormal p- α -syn accumulation and TLR2-mediated inflammation of schwann cells in enteric autonomic nerve dysfunction of Parkinson's disease: an animal model study[J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(8): 4738-4752.
- [23] Cai B, Zhong L, Wang Q, *et al.* Curcumin alleviates 1-methyl-4-phenyl- 1,2,3,6-tetrahydropyridine- induced Parkinson's disease in mice *via* modulating gut microbiota and short-chain fatty acids[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1198335.
- [24] Özkan A, Bülbül M, Derin N, *et al.* Neuropeptide-S affects cognitive impairment and depression-like behavior on MPTP induced experimental mouse model of Parkinson's disease[J]. *Turk J Med Sci*, 2021, 51(6): 3126-3135.
- [25] Tang J, Lu L, Wang Q, *et al.* Crocin reverses depression-like behavior in Parkinson disease mice *via* VTA-mPFC pathway[J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(7): 3158-3170.
- [26] Yang R, Ye S, Zhang S, *et al.* Serotonin and dopamine depletion in distinct brain regions may cause anxiety in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated mice as a model of early Parkinson's disease[J]. *Neuroreport*, 2023, 34(11): 551-559.
- [27] Zhang W, Sun C, Shao Y, *et al.* Partial depletion of dopaminergic neurons in the substantia nigra impairs olfaction and alters neural activity in the olfactory bulb[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 254.
- [28] Medeiros D, Masini D, Plewnia C, *et al.* Dopamine D2 receptor activation counteracts olfactory dysfunction and related cellular abnormalities in experimental parkinsonism[J]. *Heliyon*, 2024, 10(16): e35948.
- [29] Miranda NC, Oliveira LM, Moreira TS, *et al.* Sleep-related respiratory disruptions and laterodorsal tegmental nucleus in a mouse model of Parkinson's disease[J]. *iScience*, 2024, 27(11): 111251.
- [30] Ciric J, Kapor S, Perovic M, *et al.* Alterations of sleep and sleep oscillations in the hemiparkinsonian rat[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 148.
- [31] Zhang XL, Zhang XH, Yu X, *et al.* Enhanced contractive tension and upregulated muscarinic receptor 2/3 in colorectum contribute to constipation in 6-hydroxydopamine-induced Parkinson's disease rats[J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 770841.
- [32] Vegezzi G, Al Harraq Z, Levandis G, *et al.* Radiological analysis of gastrointestinal dysmotility in a model of central nervous dopaminergic degeneration: comparative study with conventional *in vivo* techniques in the rat[J]. *J Pharmacol Toxicol Methods*, 2014, 70(2): 163-169.
- [33] Ariza D, Sisdeli L, Crestani CC, *et al.* Dysautonomias in Parkinson's disease: cardiovascular changes and autonomic modulation in conscious rats after infusion of bilateral 6-OHDA in substantia nigra [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2015, 308(3): H250-H257.
- [34] Falquetto B, Tuppy M, Potje SR, *et al.* Cardiovascular dysfunction associated with neurodegeneration in an experimental model of Parkinson's disease[J]. *Brain Res*, 2017, 1657: 156-166.
- [35] Tait DS, Phillips JM, Blackwell AD, *et al.* Effects of lesions of the subthalamic nucleus/zona incerta area and dorsomedial striatum on attentional set-shifting in the rat[J]. *Neuroscience*, 2017, 345: 287-296.
- [36] Bustelli IB, Oliveira LM, Correa-Netto NF, *et al.* Behavioral effects of 6-hydroxydopamine-induced damage to nigro-striatal pathway and Locus coeruleus as a rodent model of Parkinson's disease[J]. *Behav Brain Res*, 2024, 462: 114873.
- [37] Wang Z, Flores I, Donahue EK, *et al.* Cognitive flexibility deficits in

- rats with dorsomedial striatal 6-hydroxydopamine lesions tested using a three-choice serial reaction time task with reversal learning [J]. *Neuroreport*, 2020, 31(15): 1055-1064.
- [38] Liu W, Zhang R, Feng H, *et al.* Fluoxetine tunes the abnormal hippocampal oscillations in association with cognitive impairments in 6-OHDA lesioned rats [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 409: 113314.
- [39] Somensi N, Lopes SC, Gasparotto J, *et al.* Role of toll-like receptor 4 and sex in 6-hydroxydopamine-induced behavioral impairments and neurodegeneration in mice [J]. *Neurochem Int*, 2021, 151: 105215.
- [40] Cui J, Zhao D, Xu M, *et al.* Characterization of graded 6-hydroxydopamine unilateral lesion in medial forebrain bundle of mice [J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1): 3721.
- [41] Drui G, Carnicella S, Carcenac C, *et al.* Loss of dopaminergic nigrostriatal neurons accounts for the motivational and affective deficits in Parkinson's disease [J]. *Mol Psychiatry*, 2014, 19(3): 358-367.
- [42] Morais LH, Hara DB, Bicca MA, *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.
- [43] Babatunde BR, Adeyeye TA, Johnson VF, *et al.* Rotenone induced olfactory deficit in Parkinson's disease rat model: the protective role of adenosine A2A receptors antagonist [J]. *J Chem Neuroanat*, 2023, 127: 102188.
- [44] Sharma M, Sharma N, Khairnar A. Intranasal rotenone induces alpha-synuclein accumulation, neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration in middle-aged mice [J]. *Neurochem Res*, 2023, 48(5): 1543-1560.
- [45] Dodiya HB, Forsyth CB, Voigt RM, *et al.* Chronic stress-induced gut dysfunction exacerbates Parkinson's disease phenotype and pathology in a rotenone-induced mouse model of Parkinson's disease [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 135: 104352.
- [46] Drolet RE, Cannon JR, Montero L, *et al.* Chronic rotenone exposure reproduces Parkinson's disease gastrointestinal neuropathology [J]. *Neurobiol Dis*, 2009, 36(1): 96-102.
- [47] Zhao Z, Ning J, Bao X Q, *et al.* Fecal microbiota transplantation protects rotenone-induced Parkinson's disease mice *via* suppressing inflammation mediated by the lipopolysaccharide-TLR4 signaling pathway through the microbiota-gut-brain axis [J]. *Microbiome*, 2021, 9(1): 226.
- [48] Zhang Z, Du X, Xu H, *et al.* Lesion of medullary catecholaminergic neurons is associated with cardiovascular dysfunction in rotenone-induced Parkinson's disease rats [J]. *Eur J Neurosci*, 2015, 42(6): 2346-2355.
- [49] Zhang D, Li S, Hou L, *et al.* Microglial activation contributes to cognitive impairments in rotenone-induced mouse Parkinson's disease model [J]. *J Neuroinflamm*, 2021, 18(1): 4.
- [50] Soni R, Pankaj V, Roy S, *et al.* Upregulation of the PI3K/Akt and Nrf2 pathways by the DPP-4 inhibitor sitagliptin renders neuroprotection in chemically induced Parkinson's disease mouse models [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2025, 16(7): 1402-1417.
- [51] Zhao X, Kong D, Zhou Q, *et al.* Baicalein alleviates depression-like behavior in rotenone-induced Parkinson's disease model in mice through activating the BDNF/TrkB/CREB pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 140: 111556.
- [52] Nemutlu Samur D, Akçay G, Yildirim S, *et al.* Vortioxetine ameliorates motor and cognitive impairments in the rotenone-induced Parkinson's disease *via* targeting TLR-2 mediated neuroinflammation [J]. *Neuropharmacology*, 2022, 208: 108977.
- [53] Ibarra-Gutiérrez MT, Serrano-García N, Orozco-Ibarra M. Rotenone-induced model of Parkinson's disease: beyond mitochondrial complex I inhibition [J]. *Mol Neurobiol*, 2023, 60(4): 1929-1948.
- [54] Niu H, Wang Q, Zhao W, *et al.* IL-1 β /IL-1R1 signaling induced by intranasal lipopolysaccharide infusion regulates alpha-Synuclein pathology in the olfactory bulb, substantia nigra and striatum [J]. *Brain Pathol*, 2020, 30(6): 1102-1118.
- [55] Hua R, Ding Y, Liu X, *et al.* Lonicerae japonicae flos extract promotes sleep in sleep-deprived and lipopolysaccharide-challenged mice [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 848588.
- [56] Zheng LF, Zhang Y, Chen CL, *et al.* Alterations in TH- and ChAT-immunoreactive neurons in the DMV and gastric dysmotility in an LPS-induced PD rat model [J]. *Auton Neurosci*, 2013, 177(2): 194-198.
- [57] Liang Y, Kang X, Zhang H, *et al.* Knockdown and inhibition of hippocampal GPR17 attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice [J]. *J Neuroinflammation*, 2023, 20(1): 271.
- [58] Oh YC, Jeong YH, Pak ME, *et al.* Banhasim-tang attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment by suppressing neuroinflammation in mice [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7): 2019.
- [59] Zhang J, Xue B, Jing B, *et al.* LPS activates neuroinflammatory pathways to induce depression in Parkinson's disease-like condition [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 961817.
- [60] Ali T, Rahman SU, Hao Q, *et al.* Melatonin prevents neuroinflammation and relieves depression by attenuating autophagy impairment through FOXO3a regulation [J]. *J Pineal Res*, 2020, 69(2): e12667.
- [61] Johnson ME, Bergkvist L, Mercado G, *et al.* Deficits in olfactory sensitivity in a mouse model of Parkinson's disease revealed by plethysmography of odor-evoked sniffing [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 9242.
- [62] Rey NL, Steiner JA, Maroof N, *et al.* Widespread transneuronal propagation of α -synucleinopathy triggered in olfactory bulb mimics prodromal Parkinson's disease [J]. *J Exp Med*, 2016, 213(9): 1759-1778.
- [63] Kim S, Kwon SH, Kam TI, *et al.* Transneuronal propagation of pathologic α -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2019, 103(4): 627-641.e7.
- [64] Shen Y, Yu WB, Shen B, *et al.* Propagated α -synucleinopathy recapitulates REM sleep behaviour disorder followed by parkinsonian phenotypes in mice [J]. *Brain*, 2020, 143(11): 3374-3392.
- [65] Caudal D, Alvarsson A, Björklund A, *et al.* Depressive-like phenotype induced by AAV-mediated overexpression of human α -synuclein in midbrain dopaminergic neurons [J]. *Exp Neurol*, 2015, 273: 243-252.
- [66] Chen J, Liu Y, Su M, *et al.* The aggregation of α -synuclein in the dorsomedial striatum significantly impairs cognitive flexibility in Parkinson's disease mice [J]. *Biomedicine*, 2024, 12(8): 1634.
- [67] Paumier KL, Sukoff Rizzo SJ, Berger Z, *et al.* Behavioral characterization of A53T mice reveals early and late stage deficits related to Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2013, 8(8): e70274.

- [68] Oaks AW, Frankfurt M, Finkelstein DI, *et al.* Age-dependent effects of A53T alpha-synuclein on behavior and dopaminergic function [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e60378.
- [69] Kuo YM, Li Z, Jiao Y, *et al.* Extensive enteric nervous system abnormalities in mice transgenic for artificial chromosomes containing Parkinson disease-associated alpha-synuclein gene mutations precede central nervous system changes[J]. *Hum Mol Genet*, 2010, 19(9): 1633-1650.
- [70] Kim Y, McInnes J, Kim J, *et al.* Olfactory deficit and gastrointestinal dysfunction precede motor abnormalities in alpha-Synuclein G51D knock-in mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2024, 121(39): e2406479121.
- [71] Dranka BP, Gifford A, Mcallister D, *et al.* A novel mitochondrially-targeted apocynin derivative prevents hyposmia and loss of motor function in the leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2(R1441G)) transgenic mouse model of Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 583: 159-164.
- [72] Hussein A, Tielemans A, Baxter MG, *et al.* Cognitive deficits and altered cholinergic innervation in young adult male mice carrying a Parkinson's disease Lrrk2G2019S knockin mutation[J]. *Exp Neurol*, 2022, 355: 114145.
- [73] Lim J, Bang Y, Choi JH, *et al.* LRRK2 G2019S induces anxiety/depression-like behavior before the onset of motor dysfunction with 5-HT1A receptor upregulation in mice[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(7): 1611-1621.
- [74] Krasko MN, Szot J, Lungova K, *et al.* Pink1^{-/-} rats demonstrate swallowing and gastrointestinal dysfunction in a model of prodromal parkinson disease[J]. *Dysphagia*, 2023, 38(5): 1382-1397.
- [75] Kurtenbach S, Wewering S, Hatt H, *et al.* Olfaction in three genetic and two MPTP-induced Parkinson's disease mouse models[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e77509.
- [76] Rial D, Castro A A, Machado N, *et al.* Behavioral phenotyping of Parkin-deficient mice: looking for early preclinical features of Parkinson's disease[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114216.
- [77] Li Y, Yin Q, Li Q, *et al.* Botulinum neurotoxin A ameliorates depressive-like behavior in a reserpine-induced Parkinson's disease mouse model *via* suppressing hippocampal microglial engulfment and neuroinflammation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(7): 1322-1336.
- [78] Li Y, Yin Q, Wang B, *et al.* Preclinical reserpine models recapitulating motor and non-motor features of Parkinson's disease: roles of epigenetic upregulation of alpha-synuclein and autophagy impairment[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 944376.
- [79] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, *et al.* Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003, 24(2): 197-211.
- [80] Irvani MM, Shoaib M. Executive dysfunction and cognitive decline, a non-motor symptom of Parkinson's disease captured in animal models[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2024, 174: 231-255.
- [81] Gu YY, Liu MX, Zhao XR, *et al.* Cordycepin promotes autophagic degradation of α -synuclein *via* CacyBP/SIP activation for ameliorating olfactory dysfunction against Parkinson's disease[J]. *Free Radic Biol Med*, 2025, 238: 522-541.
- [82] Chen QZ, Shang JM, Jiang YQ, *et al.* Gut microbial dysbiosis aggravated Parkinson-like pathology induced by MPTP/probenecid [J]. *Physiol Behav*, 2025, 299: 115008.
- [83] 潘涛, 肖琪, 樊慧杰, 等. 五子衍宗丸对帕金森病小鼠神经元运动功能的作用及其可能的机制[J]. *解放军医学杂志*, 2024, 49(5): 550-556.
- [84] Elum JE, Szelenyi ER, Juarez B, *et al.* Distinct dynamics and intrinsic properties in ventral tegmental area populations mediate reward association and motivation[J]. *Cell Rep*, 2024, 43(9): 114668.
- [85] Xiang S, Xie C, Xiao X, *et al.* Distinct neural networks of emotional valence and uncertainty in the human amygdala underlying different mental disorders[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2025, 70(13): 2061-2065.
- [86] Meng Y, Li Y, Gu H, *et al.* Androgen receptors in corticotropin-releasing hormone neurons mediate the sexual dimorphism in restraint-induced thymic atrophy[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2025, 122(12): e2426107122.
- [87] 王丹丹, 任彬彬. 丁酸在帕金森病防治中的作用及其机制研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2025, 50(9): 1179-1185.
- [88] 张灿, 陈艳. 帕金森病胃肠动力障碍发病机制和治疗的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(1): 280-287.
- [89] Gonzalez-Robles C, Bandmann O, Schapira AHV. Neuroprotection in Parkinson disease[J]. *Neurol Ther*, 2025, 14(5): 1747-1767.

(责任编辑: 蒋铭敏)