栀子醇提物对 MPTP 致帕金森病小鼠多巴胺能神经元的保护作用

张奇昌，汪泽，陈阳，王雅溶

（遵义医科大学珠海校区药学教研室，广东珠海 519041）

摘要：本研究以 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶（MPTP）所致帕金森病（Parkinson's disease，PD）小鼠为模型，系统研究药食两用资源栀子醇提物对 PD 小鼠多巴胺能神经元保护作用。栀子醇提物（25、50、100 mg/kg）给药小鼠，检测 PD 小鼠行为学，免疫组化检测黑质多巴胺，研究栀子醇提物对 PD 小鼠多巴胺能神经元保护作用。与模型组相比，低、中、高剂量组爬杆时间分别减少了 24.03%（p>0.05）、26.43%和 26.99%（均为 p<0.05）；转轴时间分别增加了 64.16%、77.46%、86.76%（均为 p<0.05）；拉力大小分别增加了 16.95%（p>0.05）、22.56%和 31.84%（均为 p<0.05）。栀子醇提物组 TH 阳性细胞数目显著高于模型组。与模型组相比，低、中、高剂量组多巴胺（DA）分别增加了 100%、138.46%、187.18%（均为 p<0.05）；二羟苯乙酸（DOPAC）分别增加了 52.63%、89.47%、110.53%（均为 p<0.05）。此外，与模型组相比，低剂量组小鼠血清中 TNF-α、IL-1β、IL-6 含量分别减少了 18.30%、23.86%、26.03%（均为 p<0.05）。数据显示，栀子醇提物能够显著改善 MPTP 诱导的 PD 小鼠行为变化，保护多巴胺能神经元，在治疗 PD 药物研发方面具有良好的潜力。

关键词：栀子醇提物；MPTP；帕金森；多巴胺；神经保护

文章篇号：1673-9078(2019)010-12-18 DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2019.10.003

Protective Effect of *Gardenia jasminoides* Extract on Dopaminergic Neurons in Mice with Parkinson's Disease Induced by MPTP

ZHANG Qi-chang, WANG Ze, CHEN Yang, WANG Ya-rong

(Zunyi Medical University Zhuhai Campus, Department of Pharmacy, Zhuhai 519041, China)

Abstract: In this study, mice with Parkinson's disease (PD) caused by MPTP were used as a model to systematically study the protective effects of *Gardenia jasminoides* extract from the medicinal and edible resources on the dopaminergic neurons in PD mice. The PD mice were administrated with *Gardenia jasminoides* extract (25, 50, 100 mg/kg) to detect the behavior. Detection of substantia nigra dopamine in mice by immunohistochemistry, to study the protective effect of *Gardenia jasminoides* extracts on dopaminergic neurons in PD mice. Compared with the model group, the climbing time of the low, medium and high dose groups decreased by 24.03% (p>0.05), 26.43% and 26.99% (both p<0.05) respectively; the rotational time increased by 64.16% (p<0.05), 77.46% (p<0.05) and 86.76% (p<0.05), respectively. The tensile strength increased by 16.95% (p>0.05), 22.56% (p<0.05) and 31.84% (p<0.05), respectively. The behavior of PD mice was significantly improved after *Gardenia jasminoides* extract treatments. The number of TH-positive cells in the *Gardenia jasminoides* extracts group was significantly higher than that in the model group. Compared with the model group, the DA of the low, medium and high dose groups increased by 100% (p<0.05), 138.46% (p<0.05) and 187.18% (p<0.05), respectively. The DOPAC increased by 52.63% (p<0.05), 89.47% (p<0.05) and 110.53% (p<0.05), respectively; In addition, compared with the model group, the serum levels of TNF-α, IL-1β, IL-6 in the low-dose group were reduced by 18.30% (p<0.05), 23.86% (p<0.05) and 26.03% (p<0.05), respectively. The data show that the *Gardenia jasminoides* extracts can significantly improve MPTP-induced behavioral changes in PD mice, protect dopaminergic neurons, and have good potential in the development of PD drugs.

收稿日期：2019-04-28

基金项目：国家自然科学基金项目(21562051；21162046；81860617)；贵州省教育厅创新群体重大研究项目(黔教合 KY[2016]037；KY[2017]044)；贵州省科技厅科技支撑项目(黔科合支撑[2018]2766)

作者简介：张奇昌(1994-)，男，硕士研究生，研究方向：中药活性成分筛选

通讯作者：陈阳(1977-)，男，教授，研究方向：中药活性成分筛选；共同通讯作者：王雅溶（1991-），女，实验师，研究方向：中药成分分析

Key words: *Gardenia jasminoides* extract; MPTP; Parkinson's disease; dopamine; neuroprotection

帕金森氏病(Parkinson's disease，PD)是一种运动障碍性中枢神经系统疾病，常见于中老年人。PD 临床症状主要表现为静止性震颤，运动缓慢、肌肉僵直以及姿势平衡障碍等，严重影响生活质量。随着社会老龄化趋势的进一步发展，PD 在中国发病率逐年攀升[1]。PD 的主要病理改变以脑黑质多巴胺能神经元丧失，纹状体多巴胺含量明显减少以及黑质和蓝斑存在路易小体等特点[2]，但其确切的发病机制仍然不清楚。

目前临床早期主要以左旋多巴替代疗法为主，左旋多巴可有效缓解 PD 症状，但长期治疗会引起诸多副反应，如易跌倒、强直发作、痴呆、姿势不稳、自主神经功能紊乱等，严重危害身体健康[3]。故研发安全、有效的抗 PD 药物至关重要。

近年来，天然药物研究是治疗 PD 研究热点。栀子为茜草科植物栀子(*Gardenia jasminoides* Ellis)干燥成熟果实，是卫生部发布的第一批药食两用品种之一[4]。栀子黄色素是从栀子果实中提取的一种天然色素，主要有效成分包括西红花苷和西红花酸。栀子黄色素具有色泽鲜艳、安全无毒等优点，被广泛应用于食品工业[5]。栀子醇提物除具有上述食用价值外，还具有抗氧化、降血脂、保肝利胆、抗炎、保护神经、抗抑郁、抗肿瘤等广泛药理功效[6]，其主要药理活性成分为环烯醚萜苷类(京尼平苷)和西红花苷类化合物。

大量文献报道，栀子醇提物具有神经营养和神经保护作用，同时通过调节机体免疫系统和机体代谢，促进神经修复。郝文宇等[7]发现栀子粗提物对抑郁模型小鼠行为有明显改善作用，并能显著促进海马区神经元发生，提示栀子粗提物具有良好的抗抑郁作用。Zuo 等[8]研究发现栀子提取物具有改善异质性及多因性阿尔茨海默病模型大鼠的空间学习记忆能力。目前，栀子醇提物治疗 PD 尚未见报道，因此本研究以 MPTP(1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶)所致的 PD 小鼠为模型，研究栀子醇提物对 PD 多巴胺能神经元保护作用，为栀子醇提物作为开发天然食用色素和防治 PD 功能食品提供前期基础。

1 材料与方法

1.1 原料、试剂与实验动物

栀子（*Gardenia jasminoides* Ellis）购自珠海市金湾区源春林药房；免疫染色一抗稀释液；IL-1beta ELISA 试剂盒、IL-6 ELISA 试剂盒购自美国 Cloud-Clone Crop 公司；1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶（MPTP）购自美国 Sigma 公司。

雄性 C57BL/6 小鼠，2 月龄，体重(22±1) g，购自广州省医学实验动物中心，SPF 级，合格证号：SCXK（粤）2013-0002。动物饲养于遵义医科大学珠海校区实验动物中心。实验中所有操作均遵循遵义医科大学实验动物伦理委员会规定。

1.2 主要仪器设备

YLS-4C 转棒式疲劳仪，济南益延科技开发有限公司产品；YLS-13A 大小鼠抓力测试仪，济南益延科技开发有限公司产品；全自动酶标仪（WLX 800UV），美国宝特；液质联用仪 Agilent 1290 型液相色谱谱仪（在线脱气机，二元泵，自动进样器和 DAD 检测器）；Agilent Technologies 6530 Q-TOF 液相色谱质谱联用仪（MassHunter 工作站和 MassHunter Qualitative Analysis 质谱分析软件）。

1.3 实验方法

1.3.1 栀子醇提物制备

2 kg 栀子干燥果实，粉碎，60%乙醇冷浸，提取液负压抽滤去除杂质后，减压浓缩，冷冻干燥，得到栀子醇提物（*Gardenia jasminoides* ethanol extract，GJE）。

1.3.2 小鼠造模及给药

小鼠随机分为 5 组，即：对照组、模型组、GJE 组(25、50、100 mg/kg)。每日经口灌胃给予 GJE，(正常对照组和模型组给予蒸馏水)，连续 19 d。从第 11 d 开始，在灌胃给予 GJE 1 h 后，除对照组外所有实验小鼠均腹腔注射 MPTP 30 mg/(kg·d)[9]，对照组注射等体积的生理盐水，连续 5 d。所有小鼠均在第 19 d 灌胃给予 GJE 2 h 后处死。

1.3.3 行为学检测

1.3.3.1 爬杆实验

取直径 1 cm、高 50 cm、顶部有一直径 3 cm 木球的光滑木杆。测试时将被测小鼠置于软木小球上，记录小鼠爬到杆底所需要的时间并作统计学分析。在给药第 8 d 测定所有小鼠爬杆时间，并在第 18 d 给药 1 h 后，再次测定其爬杆时间。

1.3.3.2 转轴实验

将小鼠置于转棒上，测试小鼠从转棒开始旋转到从转棒上掉落的时间。在给药第 8 d 测定所有小鼠转轴时间，并在第 19 d 给药 1 h 后，测定其转轴时间。

1.3.3.3 抓力实验

将受试小鼠放置于拉力仪上，抓住小鼠尾部，向后直线拉拽，记录抓力数据。在给药第 8 d 测定所有小鼠拉力大小，并在第 15 d 给药后，再次测定其拉力。

1.3.4 取材及样品处理

水合氯醛（0.01 mL/g）麻醉小鼠，开胸，剪开右心耳，先用生理盐水灌注左心室，再用 4%多聚甲醛缓冲液灌注，取中脑组织，多聚甲醛缓冲液内固定，冰扳上剥离双侧纹状体，液氮保存。

1.3.5 免疫组化检测黑质多巴胺能神经元

从多聚甲醛固定液中取出中脑组织，病理常规脱水，石蜡包埋，切片，制片。采用 SP 三步法免疫组化染色，免疫组化流程按说明书操作。

注：设置阴性对照组，即随机选取对照组、模型组、给药组中一张片子作为阴性片，滴加等量未含一抗的稀释液，其他步骤相同。

1.3.6 纹状体 DA、DOPAC、高香草酸（HVA）含量测定

1.3.6.1 纹状体样品处理

取各组小鼠纹状体，加适量高氯酸除蛋白，制备匀浆，12000 r/min，4 ℃，离心，取上清液，过滤。

1.3.6.2 纹状体 DA 含量测定

色谱条件：流动相：A（乙腈）；B（0.05%甲酸-水）。质谱条件：ESI，正离子扫描检测；选择 *m/z* 为 154.08（DA 加 H^+）的 ES^+色谱图进行定量。

1.3.6.3 纹状体 DOPAC、HVA 含量测定

色谱条件与上述一致。质谱条件：ESI，负离子扫描检测；选择 167.04（DOPAC 去 H^+）、*m/z* 为 226.05（HVA 加 $HCOO^-$）ES^-色谱图进行定量。

1.3.7 ELISA 检测血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 含量测定

水合氯醛麻醉小鼠，心脏采血，室温静置，离心(10000 r/min，20 min)，取上层血清，于-20 ℃下保存。ELISA 流程，按说明书操作。

1.3.8 图片与统计学处理

于 20 倍视野下采集图像，利用图像分析软件 IPP 6.0（Image-Pro Plus 6.0）的 Count/Size 工具对全图进行光密度分析，计算出每张图片光密度。数据处理用 SPSS 16.0 统计软件做统计学分析，实验结果以 X±SD 表示，组间显著性差异采用 one-way ANOVA 检验及相关性分析，$p<0.05$ 表示差异具有显著统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 栀子醇提物对 PD 小鼠行为学影响

MPTP 是一种神经毒素，其诱导 PD 机制为通过破坏黑质中产生多巴胺的神经细胞，引发急性 PD。目前，MPTP 为黑质 DA 神经元退行性病变的有效诱导剂，已在小鼠、狗、猴等多种动物中诱导出 PD 样症状与病理性改变[10]。基于此，本研究通过腹腔注射 MPTP 诱导 PD 小鼠，研究 GJE 对 PD 多巴胺能神经元保护作用。结果显示，本研究建立的 MPTP 小鼠具有典型的 PD 行为学特征。

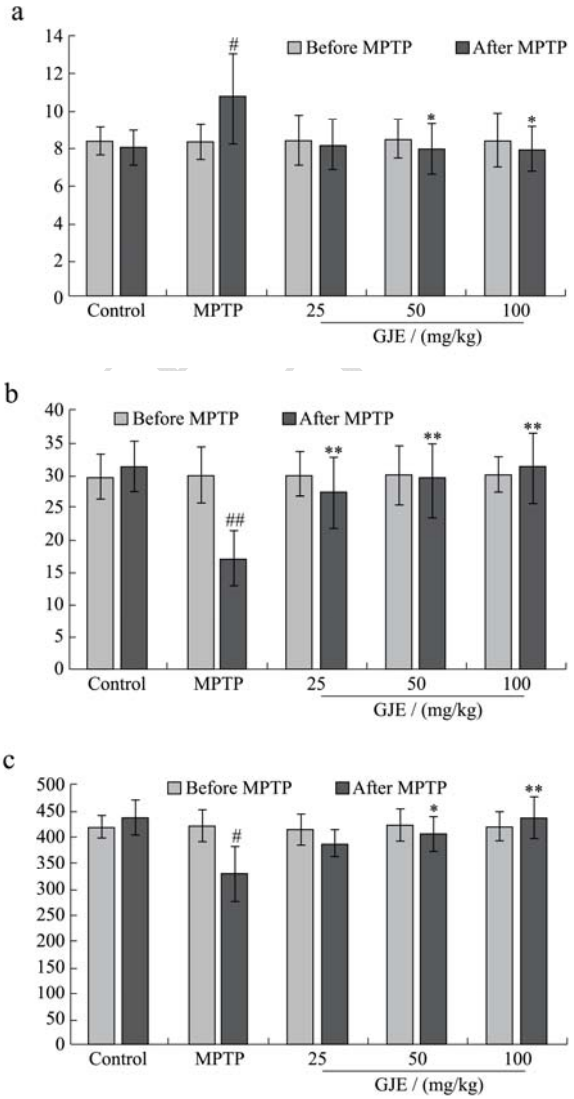


图 1 GJE 对 PD 小鼠行为学的影响

Fig.1 GJE effect on behavior of PD mice

注：a：爬杆时间，# $p<0.05$（与对照组比较），* $p<0.05$（与模型组比较）；b：转轴时间，## $p<0.001$（与对照组比较），** $p<0.001$（与模型组比较）；c：拉力大小，# $p<0.01$（与对照组比较），* $p<0.05$，** $p<0.01$（与模型组比较）。

如图 1a 所示，在给药第 18 d，与对照组相比，模型组爬杆时间增加了 34.24%（$p<0.05$）。与模型组相比，低剂量组爬杆时间减少了 24.03%（$p>0.05$），小鼠爬杆时间有下降趋势，但不具有统计学差异；中剂量组爬杆时间减少了 26.43%（$p<0.05$），高剂量组爬

杆时间减少了 26.99%（p<0.05），均具有显著性差异。

如图 1b 所示，在给药第 19 d，与对照组相比，模型组转轴时间减少了 46.39%（p<0.05）。与模型组相比，低剂量组转轴时间增加了 64.16%（p<0.05）；中剂量组转轴时间增加了 77.46%（p<0.05）；高剂量组转轴时间增加了 86.76%（p<0.05），均有显著性差异。

如图 1c 所示，在给药第 15 d，与对照组相比，模型组拉力大小减少 24.39%（p<0.05）。与模型组相比，低剂量组拉力大小增加 16.95%（p>0.05），小鼠拉力有增加趋势，但不具有统计学差异；中剂量组拉力大小增加 22.56%（p<0.05）；高剂量组拉力大小增加 31.84%（p<0.05），均具显著性差异。以上数据显示，与模型组相比，中、高剂量组对爬杆、转轴、拉力均有明显药效，而低剂量组只对转轴行为产生显著改善。

栀子苷别名京尼平苷，是栀子醇提物众多药理活性物质的基础之一，具有保肝利胆、降血糖、抗炎、神经保护等作用[6]。陈毅美等[11]发现京尼平苷能够显著减轻 MPTP 小鼠出现的急性行为学异常，如肌肉震颤、竖尾、僵直等，并能延长小鼠在转棒实验中的掉落潜伏期和游泳实验中的游泳时间，显著改善 MPTP 模型小鼠的平衡能力和运动协调能力。总体上，京尼平苷和 GJE 对 PD 多巴胺能神经元具有保护作用，能显著改善 PD 小鼠运动障碍。

2.2 栀子醇提物对 PD 小鼠多巴胺能神经元影响

黑质-纹状体 DA 系统是锥体外系运动的调控中心，中脑黑质 DA 能神经元的变性死亡、导致纹状体 DA 含量减少，当 DA 含量减少≥70%时患者即产生震颤麻痹、肌强直及运动迟缓等 PD 症状[12]。如图 2 所示，阴性对照组未见黑质 TH 阳性细胞。与对照组相比，模型组黑质 TH 阳性细胞数目明显下降，各剂量 GJE 组的 TH 阳性细胞数目明显高于模型组，显示 GJE 具有明显保护多巴胺能神经元作用。

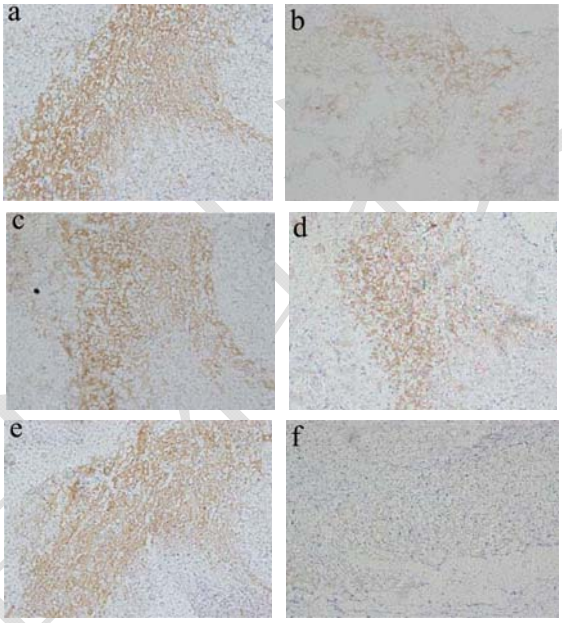


图2 免疫组化检测栀子醇提物对PD小鼠TH阳性细胞数目的影响

Fig.2 Effects of MPTP and GJE on TH expression in PD mice

注：a：对照组；b：MPTP(模型组)；c：GJE(25 mg/kg)；d：GJE(50 mg/kg)；e：GJE(100 mg/kg)；f：阴性对照组。

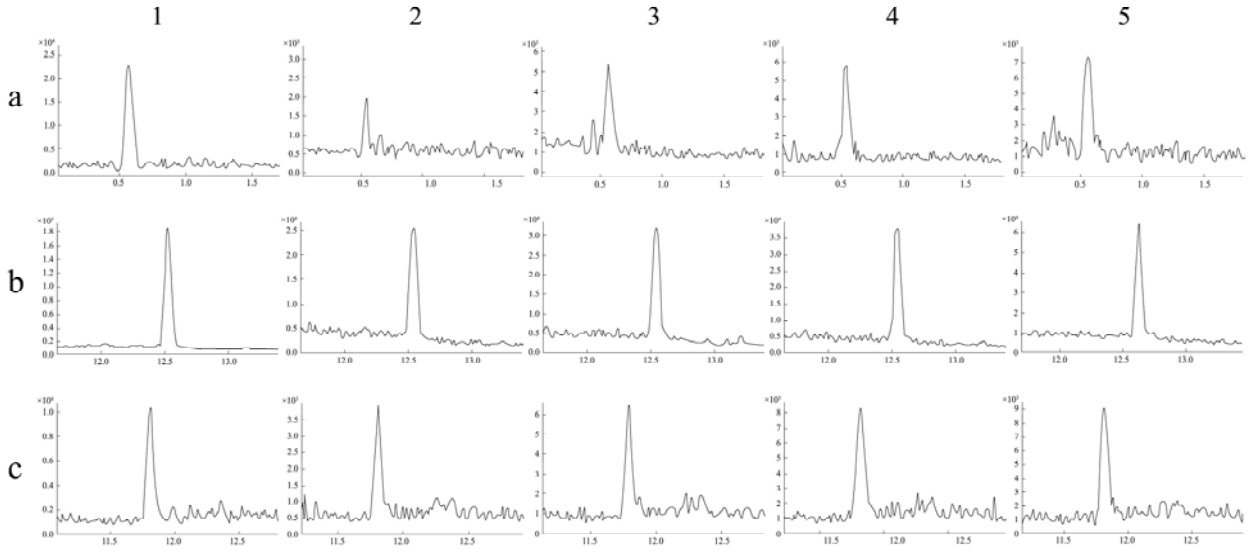


图 3 小鼠纹状体 DA、DOPAC、HVA 质谱-色谱图

Fig.3 Mass spectrometry-Chromatogram of DA, DOPAC and HVA in mouse striatum

注：a: DA 正离子质谱-色谱图（m/z=154.08），b: DOPAC 负离子质谱-色谱图（m/z=167.04），c: HVA 负离子质谱-色谱图（m/z=226.05）；1：对照组，2：MPTP（模型组），3：GJE（25 mg/kg），4：GJE（50 mg/kg），5：GJE（100 mg/kg）。

表 1 GJE 对 PD 小鼠纹状体 DA、DOPAC、HVA 含量的影响

Table 1 Effect of GJE on the content of DA, DOPAC and HVA in the striatum of PD mice (n=6)

Group	DA/ (ng/mg wet tissue)	DOPAC/ (ng/mg wet tissue)	HVA/ (ng/mg wet tissue)	(HVA+DOPAC)/ DA ratio
Control	8.71±0.41	1.32±0.042	2.74±0.36	0.47±0.061
Model	0.78±0.10##	0.19±0.0263##	1.14±0.15##	2.13±0.37##
GJE/(25 mg/kg)	1.56±0.11*	0.29±0.063**	1.86±0.36**	1.39±0.30^
GJE/(50 mg/kg)	1.86±0.34*	0.36±0.042**	2.01±0.23**	1.32±0.34^
GJE/(100 mg/kg)	2.24±0.16*	0.40±0.025**	2.37±0.21**	1.24±0.16^

注：##p<0.001(与对照组比较)；**p<0.05，^p<0.01，*p<0.001(与模型组比较)。

表 2 GJE 对 PD 小鼠血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 的影响（pg/mL）

Table 2 Effects of GJE on serum TNF-α、IL-1β、IL-6 in PD mice (pg/mL, n=6)

Group	TNF-α	IL-1β	IL-6
Control	157.17±12.46	97.07±19.54	59.37±12.02
Model	311.83±43.28#	241.78±34.45#	134.38±24.55#
GJE/(25 mg/kg)	254.75±19.23*	184.10±24.32*	99.4±16.85*
GJE/(50 mg/kg)	204.55±33.78**	132.06±30.28**	80.23±11.79**
GJE/(100 mg/kg)	165.31±19.81**	104.02±20.74**	61.39±14.54**

注：#p<0.001（与对照组比较）；*p<0.05，**p<0.01（与模型组比较）。

此外，有文献报道，黑质致密部 DA 能神经元损伤会导致纹状体的 DA 神经递质大量减少，从而引起纹状体内 DA、HVA、DOPAC 的含量减少[13-15]。基于此，本研究对 PD 小鼠纹状体 DA、HVA、DOPAC 含量测定，结果显示（图 3，表 1），与模型组相比，低、中、高剂量组 DA 分别增加了 100.00%、138.46%、187.18%（均为 p<0.05）；DOPAC 分别增加了 52.63%、89.47%、110.53%（均为 p<0.05）；HVA 分别增加了 63.16%、76.32%、107.89%（均为 p<0.05）；（HVA+DOPAC）/DA 分别减少了 34.74%、38.03%、41.78%（均为 p<0.05）。

前期研究[11]显示，京尼平苷能保护多巴胺能神经元丢失。该研究通过免疫组织化学检测黑质 TH 阳性细胞，结果显示，京尼平苷治疗组与 MPTP 组相比，小鼠黑质致密部 TH 阳性细胞数量明显增加 35%，并且胞浆着色深，胞体轮廓清晰亦主要为圆形或卵圆形，显示细胞恢复正常。我们的研究和文献数据显示，京尼平苷和 GJE 能够显著改善 MPTP 诱导的多巴胺水平降低以及保护多巴胺能神经元，其中药效物质基础可能主要是京尼平苷。

2.3 栀子醇提物对 PD 小鼠血清 TNF-α、IL-1β、IL-6 的影响

研究显示，免疫炎性机制参与 PD 的发生与发展，其中小胶质细胞和星形胶质细胞作用日益受关注。目前，小胶质细胞在 PD 中作用机制主要包括：小胶质细胞免疫学表型的改变、小胶质细胞功能变化-细胞毒物质的产生、促炎细胞因子释放等[16]。基于上述，本研究检测外周血清炎性因子水平变化，进一步研究栀子醇提物对 PD 小鼠神经保护作用。采用 ELISA 法检测小鼠血清中 TNF-α、IL-1β、IL-6 炎症因子含量。数据显示（表 2），模型组小鼠血清炎症因子含量显著升高。与模型组相比，低、中、高剂量组小鼠血清中 TNF-α 含量分别减少了 18.30%、34.40%、46.99%（均为 p<0.05）；IL-1β 含量分别减少了 23.86%、45.38%、56.98%（均为 p<0.05）；IL-6 含量分别减少了 26.03%、40.30%、54.32%（均为 p<0.05）。

文献报道，经 LPS 处理的大鼠中脑原代细胞培养发现，细胞因子 TNF-α、IL-1β 表达增多，直接造成 DA 能神经元死亡[16]。此外，谢晓艳等[17]研究显示，在 LPS 诱导的小胶质细胞炎症损伤模型中，京尼平苷通过 MAPK/NF-KB 信号通路对 NO、ROS、iNOS 表达具有抑制作用。结合本研究以上 TNF-α、IL-1β、IL-6 炎症因子检测数据，我们推测，京尼平苷和 GJE 可能通过抑制小胶质细胞免疫炎性反应，从而保护动物脑部，而达到对 PD 小鼠的神经保护作用。

3 结论

3.1 帕金森病主要病理特征是中脑黑质致密部多巴胺能神经元进行性变性坏死，伴有胞浆内路易氏小体沉积。此外，PD 也与其他神经元退变相关，包括 Meynert 基底核胆碱能神经元，中缝核 5-羟色胺神经元、蓝斑去甲肾上腺素能神经元及外周自主神经系统神经元。目前，帕金森病的致病机制主要包括：免疫炎性机制、代谢性炎症病理机制、氧化应激与凋亡机制[18,19]。

3.2 研究显示，栀子醇提物中主要有效成分西红花苷和京尼平苷具有神经保护作用[6]。Rao 等[20]利用 PD 果蝇模型发现西红花苷可以降低鱼藤酮诱导的 PD 果蝇死亡率，并且随着抗氧化酶活性的增强，还原型谷胱甘肽(GSH)和 TSH 的降低水平显著恢复，抑制了线粒体功能障碍和氧化应激水平的增加，同时恢复多巴胺水平，延迟果蝇运动缺陷的发病时间。Zhang 等[21]用西红花苷处理可显著减弱 MPP^+诱导的细胞损伤和凋亡，还抑制了线粒体功能障碍，保护线粒体膜电位和 ATP 合成。

3.3 Su 等[22]探讨了 microRNA-21 对神经元中 *α*-synuclein 表达的作用以及京尼平苷在 PD 中的神经保护作用，发现京尼平苷预处理可显著下调 miR-21 进而抑制 miR-21/线粒体相关膜蛋白 2A（LAMP2A）轴中 α-synuclein 的表达。向绍通等[23]报道京尼平苷对 A*β*25-35 诱导的神经元损伤具有保护作用，明显改善 AD 大鼠认知和行为能力。另外，Chen 等[24]考察了京尼平苷的神经保护作用，发现京尼平苷能够诱导 PC12 细胞分化，并能对抗过氧化物对 PC12 细胞的氧化损伤，增强 Bcl-2 蛋白的表达，减少 Bax 蛋白的表达，从而保护神经细胞。综上所述，栀子苷可能是通过抗炎、抗氧化应激和凋亡等药理机制，来发挥治疗帕金森病的药理活性。这一系列研究均仅针对栀子醇提物中成分栀子苷的抗帕金森药理活性，而本研究则显示，栀子醇提物也可能通过以上抗炎药理机制发挥抗帕金森病的药理活性。综上，本研究系统研究栀子醇提物对帕金森病小鼠模型多巴胺能神经元保护作用。数据显示，栀子醇提物具有显著改善动物运动障碍，保护多巴胺能神经元。总体上，栀子醇提物具有明显保护帕金森病多巴胺能神经元，在治疗帕金森病药物和功能食品研发方面具有良好的潜力。

参考文献

[1] 王岚,孙圣刚.帕金森病发病机制研究进展[J].临床内科杂志,2006,23(6):365-368
WANG Lan, SUN Sheng-gang. Research progress on pathogenesis of Parkinson's disease [J]. Journal of Clinical Internal Medicine, 2006, 23(6): 365-368.

[2] Wu X, Cai H, Ge R, et al. Recent Progress of imaging agents for Parkinson’s disease [J]. American Journal of Preventive Medicine, 2011, 12(6): 551-563

[3] 陈彪.左旋多巴在帕金森病治疗中的地位及进展[J].中国临床神经科学,2017,5:546-550
CHEN Biao. The status and progress of levodopa in the treatment of Parkinson's disease [J]. Chinese Journal of Clinical Neuroscience, 2017, 5: 546-550

[4] 王立,李娜,李言,等.栀子醇提物果功能成分及开发应用研究进展[J].食品与机械,2018,7:173-178
WANG Li, LI Na, LI Yan, et al. Research progress of functional components and development and application of gardenia fruit [J]. Food and Machinery, 2018, 7: 173-178

[5] 陈峰,陈剑锋.栀子醇提物色素的复配调色研究[J].中国调味品,2014,3:74-77
CHEN Feng, CHEN Jian-feng. Study on compound color matching of gardenia pigment [J]. China Condiment, 2014, 3: 74-77

[6] Xiao W, Li S, Wang S, et al. Chemistry and bioactivity of *Gardenia jasminoides* [J]. Journal of Food & Drug Analysis, 2016, 25(1): 43-61

[7] 郝文宇,杨楠,高云周,等.栀子醇提物粗提物对抑郁模型小鼠行为学及海马神经发生的影响[J].中国比较医学杂志,2009,19(10):11-14,31
HAO Wen-yu, YANG Nan, GAO Yun-zhou, et al. Effects of gardenia alcohol extract on behavior and hippocampal neurogenesis in depressed mice [J]. Chinese Journal of Comparative Medicine, 2009, 19(10): 11-14, 31

[8] Zuo Y M, Cai M T, Zhang Z L, et al. Effect of extracts from *Gardenia jasminoides* Ellis on spatial learning memory in rat model of heterogeneity/multi-factors Alzheimer's disease [J]. Lishizhen Medicine & Materia Medica Research, 2014, 9: 2055-2057

[9] RoJas P, Ruiz-Sánchez E, RoJas C, et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761) modulates the expression of dopamine-related genes in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine induced Parkinsonism in mice [J]. Neuroscience, 2012, 223(30): 246-257

[10] 孙涛.帕金森病实验动物模型的研究进展[J].中国新药杂志,2014,18:2155-2160
SUN Tao. Research progress of experimental animal model of Parkinson's disease [J]. Chinese Journal of New Drugs,

2014, 18: 2155-2160.

[11] 陈毅美,李琳,张彦芳,等.京尼平苷对 MPTP 所致帕金森病小鼠模型的神经保护作用研究[J].神经解剖学杂志,2015,5: 629-634
CHEN Yi-mei, LI Lin, ZHANG Yan-fang, et al. Neuroprotective effect of geniposide on MPTP-induced Parkinson's disease in mice [J]. Chinese Journal of Neuroanatomy, 2015, 5: 629-634.

[12] 刘洪梅,刘美英,刘庆飞,等.老年中脑黑质神经型钙黏附蛋白表达增加可能参与黑质多巴胺能神经元退行性变[J].解剖学杂志,2019,1:14-17
LIU Hong-mei, LIU Mei-ying, LIU Qing-fei, et al. Increased expression of neuro-cadherin in the elderly substantia nigra may be involved in the degeneration of dopaminergic neurons in the substantia nigra [J]. Chinese Journal of Anatomy, 2019, 1: 14-17

[13] Gruden M A, Davydova T V, Narkevich V B, et al. Intranasal administration of alpha-synuclein aggregates: a Parkinson\"s disease model with behavioral and neurochemical correlates [J]. Behavioural Brain Research, 2014, 263: 158-168

[14] Zhang W, Ma J, Chen H, et al. Comparison of rat models of acute Parkinson’s disease caused by 6-hydroxydopamine-induced damage [J]. Chinese Journal of Pharmaceutical Analysis, 2014, 4(34): 602-606

[15] Zhang W X, Jing-Yi M A, Chen H, et al. Effects of echinacoside on striatal and hippocampus extracellular fluid of monoamine neurotransmitter in Parkinson's disease rats [J]. Chinese Pharmacological Bulletin, 2014, 30(8): 1131-1136

[16] 王翠,曲明威,尚德静.胶质细胞在帕金森病免疫炎性反应机制中的作用[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2018,25(5):67-70
WANG Cui, QU Ming-wei, SHANG De-jing. The role of glial cells in the immune inflammatory response mechanism of Parkinson's disease [J]. Chinese Journal of Neuroimmunology and Neurology, 2018, 25(5): 67-70

[17] 谢晓艳.栀子醇提物苷对脂多糖诱导的小胶质细胞激活的抑制机制研究[D].重庆:重庆医科大学,2011
XIE Xiao-yan. Inhibitory mechanism of gardenoside on lipopolysaccharide-induced microglial cell activation [D]. Chongqing: Chongqing medical university, 2011

[18] 卢芳,刘树民,杨婷婷.帕金森病的最新国内外研究进展[J].中国老年学杂志,2009,29(9):1171-1174
LU Fang, LIU Shu-min, YANG Ting-ting. The latest research progress of Parkinson's disease at home and abroad [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2009, 29(9): 1171-1174

[19] Bene R, Antic S, Budisic M, et al. Parkinson's disease [J]. Acta Clm Croat, 2009, 48(3): 377-380

[20] Rao S V, Muralidhara, Yenisetti S C, et al. Evidence of neuroprotective effects of saffron and crocin in a drosophila model of Parkinsonism [J]. Neurotoxicology, 2015, 52: 230-242

[21] Zhang G F, Zhang Y, Zhao G. Crocin protects PC12 cells against MPP(+)-induced injury through inhibition of mitochondrial dysfunction and ER stress [J]. Neurochem Int, 2015, 89: 101-110

[22] Su C, Yang X, Lou J. Geniposide reduces α-synuclein by blocking microRNA-21/lysosome-associated membrane protein 2A interaction in Parkinson disease models [J]. Brain Res, 2016, 1644: 98-106

[23] 向绍通,徐书雯,肖豪,等.栀子醇提物苷通过 ERK1/2-Nrf2 通路发挥对 Aβ25-35 诱导的阿尔兹海默病大鼠模型的神经保护作用[J].华中科技大学学报(医学版),2018,47(1): 27-32,37
XIANG Shao-tong, XU Shu-wen, XIAO Hao, et al. The neuroprotective effect of gardenoside on Aβ25-35-induced alzheimer's disease rat model through erk1/2 -Nrf2 pathway [J]. Acta Medicinae Universitatis Scientiae et Technologiae Huazhong, 2018, 47(1): 27-32, 37

[24] Chen Y, Zhang Y, Li L, et al. Neuroprotective effects of geniposide in the MPTP mouse model of Parkinson's disease [J]. European Journal of Pharmacology, 2015, 768: 21-27