

## · 综 述 ·

## 秀丽隐杆线虫在帕金森病研究中的应用\*

杨玉洁 综述, 李 頔<sup>△</sup> 审校

(重庆医科大学附属第二医院药学部, 重庆 400010)

**[摘要]** 帕金森病(PD)是一种常见于老年人的神经系统变性疾病,主要以静止性震颤、运动迟缓、肌肉强直为主要特征。秀丽隐杆线虫在神经系统疾病研究方面具有其独特优势,是一种广泛应用的模式生物。该文简要归纳了秀丽隐杆线虫模型的特点,重点综述了秀丽隐杆线虫在 PD 研究中的应用,为 PD 机制研究及新药研发提供了参考和选择。

**[关键词]** 帕金森病; 秀丽隐杆线虫; 动物模型; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2024.03.019

**中图法分类号:**R741;R383.1+9

**文章编号:**1009-5519(2024)03-0454-05

**文献标识码:**A

**Application of Caenorhabditis elegans in Parkinson's disease research\***YANG Yujie, LI Di<sup>△</sup>

(Department of Pharmacy, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

**[Abstract]** Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease commonly in the elderly, which is mainly characterized by resting tremor, bradykinesia, and muscle tonus. *Caenorhabditis elegans* has its unique advantages in the study of neurological diseases and is a widely used model organism. The paper briefly summarized the characteristics of the *Caenorhabditis elegans* model and focuses on the application of *Caenorhabditis elegans* in the study of PD, which provided reference and options for the study of PD mechanism and the development of new drugs.

**[Key words]** Parkinson's disease; *Caenorhabditis elegans*; Animal model; Review

帕金森病(PD)是一种以平衡能力受损、运动迟缓、僵硬和存在静息性震颤为特征的神经运动障碍疾病,是继阿尔茨海默病之后第二常见的神经退行性疾病。PD 主要病理改变为中脑黑质致密部多巴胺神经元进行性变性缺失,残存的神经元细胞质内路易小体形成,主要成分为 $\alpha$ -突触核蛋白( $\alpha$ -syn)、泛素等<sup>[1]</sup>,但 PD 是一种由多因素导致的疾病,其确切的病理机制还未阐明。

动物模型是研究疾病机制和药物筛选的重要载体,稳定的动物模型有利于阐明疾病的病因、分子机制及治疗药物评价。秀丽隐杆线虫(以下简称线虫)因其神经系统结构简单、虫体透明易观察、生命周期短等优势在 PD 研究中得到广泛应用。现将线虫用于 PD 研究中优势,以及基于线虫模型的基础研究归纳如下,旨在为防治 PD 提供文献参考。

**1 线虫模型用于 PD 研究的生理优势**

SYDNEY BRENNER 最早发现线虫,并首次将其作为动物模型用于遗传基础研究,证明了线虫是一种非常有价值的模式动物<sup>[2]</sup>。线虫与人类的同源物

和旁系同源基因包括 7 943 个基因,相同的蛋白质编码基因组超过 41%。此外线虫 3 357 个基因与《在线人类孟德尔遗传数据库》注释的人类基因具有同源性,占线虫基因组的 17%<sup>[3]</sup>,且线虫的基因组是第一个被完全测序的多细胞生物的基因组。

与其他 PD 动物模型比较,线虫具有许多更适于遗传和发育研究的生物学待性:(1)哺乳动物的神经系统由数十亿个神经元组成,而成年线虫全身只有 302 个神经元,约 1 000 个体细胞,大大降低了复杂性,提高了神经元分析的准确性。线虫的生理功能齐全,包括神经感触、肌肉运动、消化排泄和生殖等组织系统。(2)线虫通体透明,通过在活体中表达荧光蛋白,很容易看到神经元,可研究整个发育过程中的神经元变化,这是线虫优于其他动物模型的关键点<sup>[3]</sup>。(3)易于人工培养。线虫雌雄同体,自体繁殖,生命周期短,大大缩短了研究周期,研究成本较低。其可在-80℃液氮中保存数十年,可像培养细胞那样无限制地获得线虫<sup>[4]</sup>。(4)最大优势之一是易于基因操作,通过微注射或微粒子轰击可在不到 1 个月的时间内

\* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2022GDRC003)。

<sup>△</sup> 通信作者, E-mail:303495@hospital.cqmu.edu.cn。

产生转基因线虫。(5)线虫包含多种神经递质,17个信号传导通路中有12个通路(包括胰岛素信号转导通路、p38促分裂原活化蛋白激酶信号传导通路和转化生长因子- $\beta$ 信号传导通路等)在线虫中是保守的<sup>[5]</sup>。基于以上的特点,线虫成为神经退行性疾病研究中一种很好的模式生物,对PD药物靶点的发现与确证,以及新的治疗药物研究均具有重要贡献。

## 2 线虫模型在PD研究中的应用

在PD研究方面,相比含有上万个多巴胺能神经元的脊椎动物,线虫仅有8个映射良好的多巴胺能神经元,包括两对头侧神经元、头部一对前颈咽神经元和尾部一对后颈咽神经元,这便于观察神经元的变化<sup>[6]</sup>。此外其与许多PD相关的基因均具有同源性,如LRRK2/lrk-1、PINK1/pink-1、PRKN/pdr-1、DJ-1/djr-1.1/djr-1.2和ATP13A2/catp-6<sup>[7]</sup>。因此,线虫成为研究PD的良好模型。

### 2.1 常见的线虫PD模型

#### 2.1.1 6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导的线虫模型

2020年 TSAI等<sup>[8]</sup>将线虫暴露于6-OHDA中,6-OHDA诱导线虫对食物的感知行为变慢,体内氧化应激水平增强,超氧化物歧化酶、过氧化氢酶、谷胱甘肽、谷胱甘肽还原酶水平降低,丙二醛升高,诱导线虫线粒体DNA损伤,导致线虫多巴胺能神经元退化,致其寿命变短。CHALORAK等<sup>[9]</sup>研究表明,6-OHDA会逐渐损伤线虫的头侧神经元和前颈咽神经元的细胞体,使多巴胺神经退行性变,导致食物感知和乙醇回避行为缺陷,缩短寿命。此外分子信号分析表明,6-OHDA暴露可增加凋亡通路中egl-1、ced-3基因的表达,也可显著降低磷酸肌醇-3激酶/蛋白激酶B(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白生存通路,抑制寿命相关基因——age-1、let-363、pdk-1、akt-1、akt-2的表达。BRAUNGART等<sup>[10]</sup>将1-甲基-4-苯基-四氢吡啶(MPTP)用于线虫模型并模拟出与人相似的PD症状,340~1000  $\mu\text{mol/L}$ 的MPTP就可导致线虫移动缺陷,如缓慢、不均匀的运动伴有抽搐和卷曲。线虫摄取MPTP的机制与脊椎动物相似,均是通过单胺转运体主动转运到多巴胺能神经元中,破坏线粒体呼吸链。之后的研究表明,MPTP可进入大脑,并在单胺氧化酶介导下在胶质细胞中迅速转化为有毒代谢物——1-甲基-4-苯基吡啶,使腺苷三磷酸水平降低、自由基增加,选择性地破坏多巴胺能神经元<sup>[11]</sup>。CHEN等<sup>[12]</sup>用6-OHDA处理的HT22细胞和BZ555线虫为模型,高良姜素处理后可通过激活Nrf2/Keap1信号通路,抑制6-OHDA诱导的线虫多巴胺神经退行性变,显著降低线虫活性氧水平。此外,黄芩苷可有效地增加6-OHDA处理的线虫Bcl-2的表达,降低caspase-3水平,有效逆转ced-9(哺乳动物Bcl-2的同源物)表达的下降和ced-3(哺乳动物caspase-3的同源物)表达的增加<sup>[13]</sup>。有研究表明,额叶苷A和

人参皂苷Rg3这两种天然皂苷均可显著改善6-OHDA诱导线虫的多巴胺神经退行性变,延长线虫寿命,下调凋亡介质——egl-1和ced-3,上调sod-3和cat-2的表达,表明二者通过抑制凋亡介质和刺激抗氧化酶恢复PD线虫模型的多巴胺神经元活力发挥神经保护作用,且只有额叶苷A可通过上调ubh-4、hsf-1、hsp-16.1、hsp-16.2的表达降解转基因线虫的 $\alpha\text{-syn}$ 表达,所以,额叶苷A可能是一种很有前途的PD的治疗药物<sup>[14]</sup>。

#### 2.1.2 鱼藤酮诱导的线虫模型

鱼藤酮是一种天然的化合物,是一种常见的杀虫剂,来源于百合、金银花和杜鹃植物的根和茎,可抑制线粒体复合体I的电子传递链,易透过血脑屏障,不需要任何转运体进入多巴胺能神经元,还能诱导体内 $\alpha\text{-Syn}$ 聚集。鱼藤酮会导致线虫的线粒体未折叠蛋白反应激活,诱导线虫线粒体损伤,破坏线粒体稳态,进而导致多巴胺能神经元退化及线虫死亡,并且呈一定的浓度依赖性<sup>[15]</sup>。鱼藤酮是常用的PD线虫模型诱导物,会导致线虫的头部摆动频率、身体弯曲频率和觅食行为发生异常<sup>[16]</sup>,常见于PD研究中。最新研究表明,鱼藤酮暴露能诱导线虫线粒体外膜通道蛋白外膜转运酶7,以及内膜呼吸链酶复合物I、II、III的表达水平显著降低,还可导致自噬相关丝氨酸/苏氨酸激酶活性蛋白PINK1的表达明显增加。表明线粒体相关膜蛋白与PD的神经毒性具有密切联系,为进一步探索PD的环境病因提供了支持,也为防治PD提供了重要依据<sup>[17]</sup>。

#### 2.1.3 锰诱导的线虫模型

锰的过量沉积会降低星形胶质细胞中谷氨酸转运体蛋白的表达和谷氨酸摄取,导致细胞外谷氨酸水平增加,增强谷氨酸受体的敏感性,从而导致线粒体功能障碍、氧化应激和最终的多巴胺能神经元丢失,出现神经系统功能障碍和锥体外系运动障碍<sup>[18-19]</sup>。已有研究证明,在线虫的生长培养基中补充适量锰可增加其平均寿命和生育能力,并增强其抗热应激性<sup>[20]</sup>,但大量锰会诱导线虫体内活性氧形成、谷胱甘肽水平增加、线粒体膜电位改变等,导致多巴胺神经元死亡<sup>[21]</sup>。因此,维持良好的锰水平非常重要。SOARES等<sup>[21]</sup>以线虫为模型发现了参与金属诱导的神经元变性的分子靶点及金属与分子靶点之间的新关系,表明有组基因与金属诱导的神经退行性变有关,如SKN-1、MTL(亚型1和2)和不同的热休克蛋白。靶向作用于这些基因可能是一种有效地改变神经元脆弱性的方法,从而减缓神经元的损失和临床症状的恶化。

#### 2.1.4 百草枯诱导的线虫模型

由于百草枯的化学结构类似于1-甲基-4-苯基吡啶<sup>[22]</sup>,也具有氧化还原性质,与分子氧在细胞内反应形成大量超氧自由基,会导致线虫行动迟缓、多巴胺神经元丢失、线粒体结构损伤、腺苷三磷酸消耗并增加自噬<sup>[23]</sup>。该模型除用于PD研究外,也常用于抗衰老及抗氧化研究,用百草

枯作为自由基引发剂探讨线虫在氧化胁迫后药物对生物体的抗氧化作用。在线虫体内胰岛素/胰岛素样生长因子-1(IGF-1)信号通路是一条进化上保守的内分泌通路,能调节各种生物的寿命并让生物在受迫的条件下存活,基因 *daf-2*、*daf-16* 在线虫胰岛素信号途径具有至关重要地位,对线虫的抗衰老和延长寿命发挥着关键作用。有研究表明,茺荑水提物可显著影响胰岛素/IGF-1 信号通路氧化衰老有关基因的表达量,提高线虫的寿命<sup>[24]</sup>。刘静等<sup>[25]</sup>研究表明,百草枯会导致线虫衰老相关基因 *daf-16*、*sod-3*、*ctl-1*、*hsp16.2* 以及哺乳动物 *Nrf2* 同源物(*skn-1*) mRNA 表达水平显著下调,而金钗石斛总生物碱可改善衰老线虫模型的移动能力,减少脂褐素沉积,提高虫体内超氧化物歧化酶活力,上调 *daf-16*、*skn-1* 基因发挥延缓衰老的作用。这些研究结果也许能为深入探究衰老机制找到突破口。

**2.1.5 转基因线虫模型** 线虫的基因组是第一个被完全测序的多细胞生物体,利用相关遗传学操作[正向遗传学筛选、反向遗传学核糖核酸干扰(RNAi)筛选]很容易获得携带 PD 基因的线虫模型。 $\alpha$ -syn 是家族性和特发性 PD 一个重要的发病因素,现已发现了多个与 PD 相关的基因,如 *PARK1*、*PARK2*、*PARK5*、*PARK6*、*PARK7*、*PARK8*、*PARK9*、*PARK11* 和 *PARK13*。在线虫中发现了 6 个同源基因,但不包括编码  $\alpha$ -syn 的 *PARK1*,这个特性允许建立过表达人源  $\alpha$ -syn 的野生型或突变型线虫模型,而不用考虑内源性  $\alpha$ -syn 的影响,简化了实验条件<sup>[26]</sup>。 $\alpha$ -syn 过表达可导致线虫运动减少、多巴胺能神经元减少、树突减少及神经元传递中断增多,在多巴胺能神经元中过表达会诱导线虫产生渐进性、时间依赖性神经退行性疾病和运动缺陷<sup>[27]</sup>。TYSON 等<sup>[28]</sup>用 BiFC-syn 线虫模型研究  $\alpha$ -syn 在神经元间的转移机制发现,自噬/溶酶体途径是  $\alpha$ -syn 转移的主要因素,自噬的破坏会导致  $\alpha$ -syn 积累的净增加。相关基因的突变,如 *catp-6*/*ATP13A2* 和 *lrk-1*(*lrrk2*)会损害自噬,而 *vps-35* 的突变则会损害逆转录物传递必要的溶酶体酶的能力,影响溶酶体功能。而 *djr-1.2*(*dj-1*)、*pink-1*、*pdr-1*(*parkin*)、*ATP13A2* 是调节活性氧和线粒体健康的重要基因,也是调控 PD 的重要基因。最近几年为更加准确地研究单个基因的作用,促使靶向基因编辑技术迅速发展大大推进了线虫反向遗传学研究,包括 *Cre/Lox P* 和 *FRT/FLP* 重组酶技术、*Mos1* 转座子技术、*ZFNs* 技术、*TALENs* 技术和 *CRISPR/Cas9* 技术。这些技术使用靶向特定 DNA 序列的重组酶、转座酶和核酸酶,方便了研究特定基因在线虫细胞功能的行使,以及线虫个体生长、发育过程中的作用,更好地找到疾病的治疗靶点<sup>[29]</sup>。

**2.2 线虫模型在 PD 运动功能评价方面的应用** PD 表现出的运动障碍主要与多巴胺能回路有关,多巴胺能回路损伤直接影响线虫的以下几种行为,常用

的评价线虫多巴胺依赖行为的测试如下<sup>[30-31]</sup>。

**2.2.1 基础减慢或食物感知行为** 通常情况下线虫在有细菌食物的情况下爬行比没有食物时更慢,但当多巴胺信号中断时阻止了线虫在有食物时减慢的能力,从而使爬行速度加快。为测量线虫的基础减慢行为,先在缓冲液中清洗然后转移到有或没有细菌的琼脂平板上,记录 20~60 s 线虫身体弯曲的频率。基础减慢率=(无食物的运动速率-有食物的运动速率)/有食物的运动速率<sup>[32]</sup>或=(有细菌存在时线虫的运动速率/没有细菌存在时线虫的运动速率) $\times 100$ <sup>[33]</sup>。

**2.2.2 趋化性测试** 线虫可感知环境中引起吸引或排斥趋化性的化学线索。在实验室条件下线虫会远离接触乙醇,然而当持续暴露于乙醇中时线虫会对乙醇产生耐受性和偏好,这种反应是由多巴胺系统控制的。乙醇趋化性试验是将琼脂平板分为 2 个象限,在其中一个象限中加入乙醇,将线虫转移到测试板上,使其自由探索 30 min。为评估目标化学物的效果对目标象限和对照象限中的线虫进行量化,计算偏好指数=(乙醇象限的线虫数量-对照象限的线虫数量)/测试线虫总数。复方壬醇也有类似的效果,其引起强烈的负趋化反应,这种对壬醇厌恶气味的反应受多巴胺信号调节<sup>[34]</sup>。当体内多巴胺含量减少时线虫需更长的时间对化学刺激做出反应,这个测试可间接测量线虫体内的多巴胺含量。

**2.2.3 区域限制搜索行为** 其行为是一种觅食行为,线虫在一定区域内寻找食物时会频繁地转换角度,当无法找到食物时其会扩大搜索区域。线虫的觅食轨迹由宽阔的弧线组成,这种方式提高了觅食效率,这也是一种涉及多巴胺信号传导的目标定向行为,去除或破坏多巴胺能神经元可导致该行为异常或消失。将喂养良好的线虫转移到没有食物的琼脂平板上并在转移后 5、30 min 后录像 60 s,分析每条线虫的轨迹,计算每个时间点轨迹角度大于 90° 的转弯次数。

**2.2.4 游泳性瘫痪测试** 将健康线虫置于在液体中,最初虫体会剧烈拍打,但在拍打约 6 min 后会表现出“瘫痪”,即一种游泳性瘫痪的现象。多巴胺能功能受损的线虫,如酪氨酸羟化酶突变体线虫是不会显示出这种行为的,表明内源性多巴胺是调控拍打行为所必需的神经信号。该试验在 L4 幼虫期阶段的线虫中很容易观察到,但随着年龄的增长这种现象会变得不那么明显。

**2.2.5 其他** 还有研究对线虫的头部摆动频率、身体弯曲频率、排便频率、繁殖力及在固体板上的爬行速度进行了分析,以评价其他多巴胺依赖行为能力。

### 3 线虫模型的局限性

线虫是一种很有价值的模式生物,但也具有一定局限性。线虫的生理结构与人具有一定差距,无法模拟或不能完全模拟人类疾病的病理过程<sup>[35]</sup>。如线虫

没有心脏、血管、呼吸系统、免疫系统等,成虫的体细胞是有丝分裂后产生的。此外线虫缺乏同源性  $\alpha$ -syn,神经元的连接与人类不同,一些分子途径不存在。利用线虫对多巴胺神经元进行分子生物学实验具有一定挑战,这也使线虫在模拟人类疾病方面具有一定局限性。

#### 4 展 望

线虫是研究 PD 发病机制及新药筛选的一种极好的模式生物,神经系统结构简单,神经行为多样,基因组完全被测序,可很好地研究单个基因在 PD 中的作用,结果与哺乳动物具有可比性。除 PD 外,线虫也适合研究阿尔茨海默病、亨廷顿病、衰老、痴呆、运动障碍等疾病。

线虫体积小且研究成本较低,适合进行高通量药物筛选,这是目前啮齿类动物所无法实现的。2021 年 SOHRABI 等<sup>[36]</sup>发现, RNAi 介导的线虫神经元支链氨基酸转移酶 1 的敲低会随着年龄的增长而导致异常的痉挛样“卷曲”行为,而对导致线虫 PD 样卷曲功能障碍的修饰物进行大规模筛选可能揭示新的疾病机制,并确定潜在的治疗方法。所以,该学者创建了一个基于机器学习算法的线虫快照分析平台量化线虫的行为表型,通过该平台已确定了几种现有药物作为潜在治疗 PD 的候选药物。平台不仅用于支链氨基酸转移酶 1 敲低线虫,还可用于研究其他 RNAi 处理或其他遗传株线虫卷曲、近卷曲和非卷曲的游泳姿势(如胆碱能突变体 *cha-1* 和 *unc-17*)。近年来,还发展了一项新技术——微流控芯片技术<sup>[37-38]</sup>,其具有控制精确、灵活集成和自动化等优势,适用于采用线虫模型对高通量、高内涵药物进行毒性筛选研究,以探究神经元活动与行为学间的联系,对 PD 的诊治具有重大意义。在我国有大量研究利用线虫进行抗 PD 中药活性成分的评价与筛选,而这些新技术的开发与应用对研究 PD 具有重大意义,也将促进传统中药及天然化合物的发展。

#### 参考文献

- [1] 郭佳帅,崔炎格,杨文静,等. 星形胶质细胞铁代谢在帕金森病中的作用机制研究进展[J]. 生命科学, 2021, 33(10):1206-1214.
- [2] BRENNER S. The genetics of *Caenorhabditis elegans*[J]. *Genetics*, 1974, 77(1):71-94.
- [3] CALDWELL K A, WILLICOTT C W, CALDWELL G A. Modeling neurodegeneration in *Caenorhabditis elegans* [J]. *Dis Model Mech*, 2020, 13(10):dmm046110.
- [4] 宋洁,吴德玲,王桐生,等. 神经退行性疾病的秀丽隐杆线虫模型研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(10):4146-4150.
- [5] 许云,阮秦莉,王梦. 秀丽隐杆线虫在神经退行性

疾病致病机制研究及中药干预作用中的应用[J]. 上海中医药大学学报, 2016, 30(4):92-97.

- [6] HARRINGTON A J, HAMAMICHI S, CALDWELL G A, et al. *C. elegans* as a model organism to investigate molecular pathways involved with Parkinson's disease [J]. *Dev Dyn*, 2010, 239(5):1282-1295.
- [7] COOPER J F, VAN RAAMSDONK J M. Modeling Parkinson's disease in *C. elegans* [J]. *J Parkinsons Dis*, 2018, 8(1):17-32.
- [8] TSAI R T, TSAI C W, LIU S P, et al. Maackain ameliorates 6-hydroxydopamine and SNCA pathologies by modulating the PINK1/parkin pathway in models of parkinson's disease in *caenorhabditis elegans* and the SH-SY5Y cell line [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12):4455.
- [9] CHALORAK P, DHARMASAROJA P, MEE-MON K. Downregulation of eEF1A/EFT3-4 enhances dopaminergic neurodegeneration after 6-OHDA exposure in *C. elegans* model [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:303.
- [10] BRAUNGART E, GERLACH M, RIEDERER P, et al. *Caenorhabditis elegans* MPP+ model of Parkinson's disease for high-throughput drug screenings [J]. *Neurodegener Dis*, 2004, 1(4/5):175-183.
- [11] WANG Y M, PU P, LE W D. ATP depletion is the major cause of MPP+ induced dopamine neuronal death and worm lethality in alpha-synuclein transgenic *C. elegans* [J]. *Neurosci Bull*, 2007, 23(6):329-335.
- [12] CHEN Q X, ZHOU L, LONG T, et al. Galangin exhibits neuroprotective effects in 6-OHDA-induced models of parkinson's disease via the Nrf2/keap1 pathway [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(8):1014.
- [13] MA J, WANG R, CHEN T, et al. Protective effects of baicalin in a *caenorhabditis elegans* model of parkinson's disease [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2021, 10(3):409-417.
- [14] CHALORAK P, SANGUANPHUN T, LIMBOONREUNG T, et al. Neurorescue effects of frondoside and ginsenoside Rg3 in *c. elegans* model of parkinson's disease [J]. *Molecules*, 2021, 26(16):4843.
- [15] RICHARDSON J R, QUAN Y, SHERER T B, et al. Paraquat neurotoxicity is distinct from that of MPTP and rotenone [J]. *Toxicol Sci*, 2005, 88(1):193-201.

- [16] 查倩,高向东,陈松. VHL 抑制剂对鱼藤酮所致帕金森病秀丽隐杆线虫模型的影响[J]. 中国药科大学学报,2021,52(3):346-351.
- [17] 吴思雨. 鱼藤酮和百草枯诱发帕金森病神经毒性及其线粒体相关膜蛋白机制[D]. 上海:华东师范大学,2018.
- [18] KWAKYE G F, PAOLIELLO M M, MUKHOPADHYAY S, et al. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease: Shared and distinguishable features[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(7):7519-7540.
- [19] LIN Y T, HOANG H, HSIEH S I, et al. Manganous ion supplementation accelerates wild type development, enhances stress resistance, and rescues the life span of a short-lived caenorhabditis elegans mutant[J]. Free Radic Biol Med, 2006, 40(7):1185-1193.
- [20] BENEDETTO A, AU C, AVILA D S, et al. Extracellular dopamine potentiates Mn-induced oxidative stress, Lifespan reduction, and dopaminergic neurodegeneration in a BLI-3-dependent manner in Caenorhabditis elegans [J]. PLoS Genet, 2010, 6(8):e1001084.
- [21] SOARES F A, FAGUNDEZ D A, AVILA D S. Neurodegeneration induced by metals in caenorhabditis elegans[J]. Adv Neurobiol, 2017, 18:355-383.
- [22] BRENT J, SCHAEFFER T H. Systematic review of Parkinsonian syndromes in short- and long-term survivors of paraquat poisoning[J]. J Occup Environ, 2011, 53(11):1332-1336.
- [23] WU S, LEI L, SONG Y, et al. Mutation of hop-1 and pink-1 attenuates vulnerability of neurotoxicity in C. elegans; The role of mitochondria-associated membrane proteins in Parkinsonism [J]. Exp Neurol, 2018, 309:67-78.
- [24] 刘畅,徐悦,单承莺,等. 芫荽提取物对秀丽隐杆线虫体内抗氧化活性的初步探究[J]. 食品工业科技, 2020, 41(20):285-289.
- [25] 刘静,吴芹,刘波,等. 金钗石斛总生物碱抗秀丽隐杆线虫衰老作用及其机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2019, 33(6):421-422.
- [26] 赵亦周,王香明. 帕金森病的秀丽隐杆线虫模型研究进展[J]. 转化医学杂志, 2017, 6(4):248-250.
- [27] LAKSO M, VARTIAINEN S, MOILANEN A M, et al. Dopaminergic neuronal loss and motor deficits in caenorhabditis elegans overexpressing human alpha-synuclein[J]. J Neurochem, 2003, 86(1):165-172.
- [28] TYSON T, SENCHUK M, COOPER J F, et al. Novel animal model defines genetic contributions for neuron-to-neuron transfer of  $\alpha$ -synuclein[J]. Sci Rep, 2017, 7(1):7506.
- [29] 陈向阳,冯雪竹,光寿红. 靶向基因编辑技术在秀丽隐杆线虫中的应用[J]. 中国科学:生命科学, 2018, 48(3):266-277.
- [30] COOPER J F, VAN RAAMSDONK J M. Modeling Parkinson's disease in C. elegans[J]. J Parkinsons Dis, 2018, 8(1):17-32.
- [31] MAULIK M, MITRA S, BULT-ITO A, et al. Behavioral phenotyping and pathological indicators of Parkinson's disease in C. elegans models[J]. Front Genet, 2017, 8:77.
- [32] COOPER J F, DUES D J, SPIELBAUER K K, et al. Delaying aging is neuroprotective in Parkinson's disease: A genetic analysis in C. elegans models[J]. NPJ Parkinson Dis, 2015, 1:15022.
- [33] NARANJO-GALINDO F J, AI R, FANG E F, et al. C. elegans as an animal model to study the intersection of DNA repair, aging and neurodegeneration[J]. Front Aging, 2022, 3:916118.
- [34] SASHIDHARA K V, MODUKURI R K, JADIYA P, et al. Benzofuran-chalcone hybrids as potential multifunctional agents against Alzheimer's disease: Synthesis and in vivo studies with transgenic Caenorhabditis elegans[J]. Chem Med Chem, 2014, 9(12):2671-2684.
- [35] 翟畅,叶波平. 秀丽隐杆线虫与药物筛选[J]. 药物生物技术, 2017, 24(5):464-467.
- [36] SOHRABI S, MORDE, KALETSKY R, et al. High-throughput behavioral screen in C. elegans reveals Parkinson's disease drug candidates[J]. Commun Biol, 2021, 4(1):203.
- [37] 吴佳颖,李栋基,陈翔,等. 基于微流控芯片技术的秀丽隐杆线虫药物筛选体系研究进展[J]. 药物分析杂志, 2021, 41(6):929-942.
- [38] 曾武,卢明,彭立辉. 微流控技术在神经科学中的应用[J]. 医学综述, 2017, 23(13):2501-2505.

(收稿日期:2023-05-10 修回日期:2023-08-16)