

热量限制在帕金森病康复中的应用研究进展

邢天洋¹ 王璐¹ 崔银洁²

¹康复大学青岛医院(青岛市立医院)神经康复科, 青岛 266000; ²天津中医药大学医学技术学院, 天津 301617

通信作者: 崔银洁, Email: whylittlee@163.com

【摘要】 热量限制是一类通过限制食物摄入量从而减少热量的营养方式, 一直以来被应用于延长寿命以及治疗心血管、肿瘤等相关疾病。帕金森病是一类常见的神经退行性疾病, 其发病率仅次于阿尔兹海默症。目前已有研究证实, 热量限制可以有效预防并治疗帕金森病, 提高患者生活质量, 并减缓疾病进展, 但其确切的作用机制尚不清楚。本文简要介绍了热量限制的 3 种分类, 将近年来热量限制预防和治疗帕金森病的相关研究进行系统汇总与分析, 并从氧化应激与炎症、神经营养因子、细胞自噬以及神经保护四个方面概括总结, 旨在为热量限制治疗帕金森病的临床应用及科学研究提供参考和指导。

【关键词】 帕金森病; 热量限制; 氧化应激; 神经营养因子; 自噬; 神经保护

基金项目: 国家自然科学基金(82105019)

Funding: National Natural Science Foundation of China(82105019)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.10.019

帕金森病是一种常见的神经系统退行性疾病, 主要病理改变为中脑黑质多巴胺能神经元丢失, 导致纹状体多巴胺含量显著减少, 从而引起一系列运动和非运动症状^[1]。随着人均寿命普遍延长, 帕金森病的发病率亦呈现逐年升高趋势, 现已成为仅次于阿尔兹海默病的第二常见神经退行性疾病^[2]。2021 年中国疾病预防控制中心发布了对帕金森病患者最新的流行病学调查, 发现我国 60 岁及以上人群中帕金森病的患病率为 1.37%, 65 岁及以上人群中帕金森病的患病率为 1.63%, 估计目前我国帕金森病患者总数可能高达 362 万人^[3]。目前关于帕金森病的机制研究尚不明确, 其中环境因素、年龄老化、氧化应激、遗传因素是帕金森病多巴胺神经元丢失的常见原因。帕金森病的治疗方法包括药物治疗、手术治疗、运动疗法和心理干预等^[4], 但上述治疗措施仅能延缓疾病进程, 尚不能彻底治愈帕金森病, 因此临床治疗过程中仍需要对帕金森病患者进行长期康复管理。

近年来, 越来越多的研究开始关注热量限制(caloric restriction)这一新兴的营养干预方法。热量限制是指在充分保证生物体营养成分的情况下, 通过减少食物摄入限制热量的一种低热量饮食标准, 具有延缓衰老、抗氧化应激等多重功效。目前已有多项研究证实, 热量限制对心血管疾病、阿尔兹海默病及帕金森病等神经退行性疾病具有保护作用。本文主要就热量限制的分类及其在帕金森病康复中的相关机制和应用做一综述, 旨在为帕金森病的临床及基础研究提供参考和思路。

热量限制的分类与应用

热量限制以限制热量为核心, 主要分为单纯热量限制、间歇性禁食和生酮饮食三大类。

1. 单纯热量限制: 是指为生物提供必要营养的前提下, 限制每餐摄入量以达到热量限制的目的, 通常为总摄入热量的 30%~40%^[5]。早在 1935 年, McCay 等^[5] 研究发现, 单纯

热量限制可以延长大鼠寿命。而近年来, 单纯热量限制的研究更多着眼于神经退行性疾病, Dhurandhar 等^[6] 研究发现, 采用 20% 的单纯热量限制能够明显改善阿尔兹海默病动物模型的认知损伤, 提高神经肽 Y 与刺鼠色蛋白相关蛋白因子的表达。

2. 间歇性禁食: 是一种正常饮食与禁食状态循环的限制热量方法, 如第 1 天不饮食或少饮食, 第 2 天正常饮食, 通过限制摄入天数来达到热量限制的目的^[7]。该治疗方法目前主要用于肥胖及 II 型糖尿病的控制干预^[8]。中枢神经疾病中的间歇性禁食被证实能够减轻脊髓损伤后大鼠运动与感觉功能的恢复^[9]。Jeong 等^[9] 将脊髓损伤小鼠分为随意饮食组和间歇性禁食组(在 24 h 内自由进食和 24 h 内仅饮水循环的饮食方式)饲养 70 d, 发现间歇性禁食组小鼠的运动和感觉评分明显高于随意饮食组, 表明在动物实验中间歇性禁食具有改善运动和感觉功能障碍的作用。

3. 生酮饮食: 也属于热量限制的一种, 它要求患者摄入高脂肪、低碳水化合物、适量的蛋白质等营养素, 通过改变患者的饮食结构, 从而在一定程度上限制热量总摄入量^[10-11]。生酮饮食最初于 20 世纪 20 年代由美国医生 Hugh Conklin 首次提出并应用于癫痫治疗, 随着研究不断深入, 生酮饮食在改善癫痫方面逐渐得到认可和推广。Groleau 等^[12] 采用生酮饮食治疗 48 例患有顽固性癫痫的儿童, 经 15 个月的治疗, 患儿癫痫发作率下降了约 50%。研究发现, 炎症是导致癫痫的重要因素之一, 生酮饮食可以提高体内不饱和脂肪酸的水平, 合成过氧化物酶体增殖物激活受体抑制炎症^[11]。因而有学者认为, 生酮饮食可能通过减缓神经炎症从而减少癫痫发作^[13]。2018 年 Phillips 等^[14] 的一项临床研究表明, 摄入热量限制在每天 1750 kcal (1 kcal=4.17 kJ) 的生酮饮食饮食, 包括 152 g 脂肪(67 g 饱和脂肪)、75 g 蛋白质、16 g 净碳水化合物和 11 g 纤维, 能够抑制帕金森病患者的典型临床症状, 延缓疾病发展。此外, 研究表明, 生酮饮食在改善神经性疼痛、炎症性疼痛^[15] 以及抑制胶质

瘤的生长^[16]等方面也具有一定的疗效。

热量限制在帕金森病康复中的应用与相关机制

一、热量限制通过抑制氧化应激与炎症发挥神经保护作用

目前帕金森病的发病机制尚不十分清楚,比较公认的是线粒体功能障碍、氧化应激反应、炎症反应等^[17]。有研究指出,帕金森病患者额叶皮质中泛醌氧化还原酶的含量明显降低^[18-20],黑质中可发现氧化应激性损伤^[21]。氧化应激造成活性氧与机体自身代谢中间产物不平衡,导致细胞出现损伤,尤其是谷胱甘肽水平严重降低,使得线粒体复合物 I 活性降低,从而增加脂质、蛋白质和 DNA 的氧化损伤^[22]。研究表明,热量限制能够提高线粒体解偶联蛋白(uncoupling protein,UCP)水平,从而影响神经元在氧化应激中的适应性^[23];UCP 是一种调节细胞代谢及信号转导的蛋白质,具有神经保护作用^[24]。有研究者在 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine,MTPT)盐酸盐诱导的帕金森病小鼠模型中发现,UCP 过度表达的转基因小鼠黑质神经元抗氧化活性明显升高^[25],这是由于 UCP 通过抗氧化应激与保持线粒体膜电位来防止多巴胺能神经元丢失^[26]。炎症是神经退行性疾病的另一个突出特征^[27],帕金森病患者的脑脊液和基底神经节中显示出 IL-1,IL-6 和 TNF- α 的含量增加。研究者在帕金森病患者大脑组织中发现,神经胶质细胞可产生大量炎症因子,如 TNF- α ,IL-1 β 和 IFN- γ 以及 iNOS 等炎症因子的过度聚集加剧了多巴胺神经元的丢失^[28]。大量的研究证实,热量限制可以通过抑制神经炎症有效改善帕金森病症状,延缓疾病进程^[29-30]。

二、热量限制促进神经营养因子与抗氧化调节蛋白的表达发挥神经保护作用

神经营养因子是神经元生长与存活的一种重要蛋白质,能够促进神经元的分化与存活,还具有维持调节反射弧功能的作用^[31]。Rahmani 等^[32]研究发现,帕金森病患者血清中的脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor,BDNF)含量明显低于健康人。研究发现,早中期帕金森病患者血清中的 BDNF 含量与帕金森病严重程度呈正相关,这表明 BDNF 水平的升高极有可能是帕金森病的一种代偿机制,即中枢神经系统通过升高 BDNF 水平来对抗神经元丢失,但目前尚无直接证据证明这一观点^[33]。有学者通过腺病毒将 BDNF 基因转移到小鼠体内,发现 BDNF 改善了帕金森病小鼠的认知和运动功能障碍^[34]。热量限制可能通过提高帕金森病动物模型中脑内神经营养因子的表达含量,为神经元提供营养支持以起到一定的治疗效果。Maswood 等^[29]的研究中,热量限制组猴子在单纯热量限制饲养 6 个月后注射 MTPT 溶液诱导帕金森病模型,与正常饮食组对比,热量限制组猴子的运动损伤较正常饮食组的轻,且热量限制组猴子的脑内脑源性神经营养因子与胶质细胞源性神经营养因子含量明显升高,表明热量限制可能通过提高脑源性和胶质细胞源性神经营养因子的表达从而促进多巴胺能神经元中神经保护信号转导的激活。

核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2,Nrf2)作为调控抗氧化应激的一种关键转录因子,在诱导机体的抗氧化应答中起着重要作用^[35],如调节氧化还原平衡、药物代谢和排泄、能量代谢、铁代谢、氨基酸代谢、生存、增殖、自噬、蛋白酶体降解、DNA 修复和线粒体生理机能。激活星形

胶质细胞的 Nrf2 途径能对周围神经元提供神经保护作用,防止周围神经元因氧化应激造成损伤^[36]。研究发现,缺乏 Nrf2 会增加小鼠对帕金森病神经毒素的敏感性^[37]。星形胶质细胞对 Nrf2-ARE 通路的调节,是减少或预防帕金森病神经元死亡的一个有前途的治疗靶点。Csiszar 等^[38]研究发现,热量限制能够有效提高脑血管内皮细胞 Nrf2 含量,这与 Nrf2 的调节因子 miR-144 有关,热量限制能够治疗神经退行性疾病很可能与 Nrf2 诱导微血管再生有关。

三、热量限制通过调节自噬水平保护神经元细胞

自噬作为除坏死与凋亡之外的另一种细胞死亡方式被广泛关注,自噬是溶酶体中细胞器与胞浆内的大分子物质大量溶解并产生亚细胞膜重构的过程^[39]。适度的自噬可以在机体受到威胁时发挥保护作用,但自噬过于活跃则会损伤细胞^[40]。有大量的帕金森病临床与动物研究观察到了非正常的自噬水平^[41-42]。姜宁等^[39]发现,帕金森病小鼠脑内微管相关蛋白 1 轻链 3 的含量显著升高,这意味着帕金森病小鼠的细胞自噬水平提高。热量限制具有抑制细胞自噬的作用,Ferreira-Marques 等^[43]的细胞研究通过将大鼠胚胎神经元细胞暴露于缺乏养分环境中的模拟热量限制条件,结果显示热量限制组可以抑制细胞自噬水平。

四、热量限制通过提高神经保护因子水平改善帕金森病功能障碍

胃饥饿素又称脑肠肽,有研究表明,脑肠肽与学习、情绪等人脑高级功能有关,且极有可能在一些神经系统疾病的发病机制中发挥重要作用^[44]。脑肠肽可以减弱 MPTP 的神经毒性,抑制多巴胺能神经元的丢失,这或许意味着脑肠肽可以改善帕金森病^[45]。Bayliss 等^[46]的研究证实,热量限制可以明显提高包括腺苷酸活化蛋白激酶在内的多种脑肠肽的血浆含量,且不同浓度水平的脑肠肽对于帕金森病症状改善的程度不同,热量限制可能通过腺苷酸活化蛋白激酶对多巴胺能神经元进行调节。

已知帕金森病的主要病理变化是黑质致密部多巴胺能神经元丢失和路易小体形成^[47],而 α -突触核蛋白正是路易小体的主要组成成分之一。有数据表明,帕金森病早期患者的自主神经功能障碍与 α -突触核蛋白的异常沉淀有关^[48]。Griffioen 等^[49]发现,限制热量摄入可以影响 α -突触核蛋白的积累,有效逆转自主神经功能异常,而能量摄入增多则会加剧帕金森病进程,故热量限制可能通过减少 α -突触核蛋白达到延缓帕金森病进程的目的^[50]。

国外有学者发现, α -突触核蛋白会抑制受损、老化的线粒体降解^[51],而黑质多巴胺神经元中的氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1 α (proliferators-activated receptor gamma coactivator 1 α ,PGC-1 α)活性决定了黑质多巴胺神经元对 α -突触核蛋白的易感性^[52]。PGC-1 α 是脑肠肽中的成员之一,对线粒体增殖起调节作用,该物质的过度表达会导致 ROS 生成减少,同时促进线粒体生物合成,从而抑制神经元细胞凋亡^[53]。PGC-1 α 除与线粒体功能有关外,还可通过调节硫化物质量水平在神经元功能中发挥重要神经保护作用。Kiebish 等^[54]研究发现,PGC-1 α 小鼠与正常小鼠相比,其皮质中有一种硫苷脂明显缺乏,这种硫苷脂是一种关键的维持神经功能的髓鞘特异性脂质;当长期热量限制 22 个月后,与正常小鼠相比,PGC-1 α 小鼠基本恢复了硫苷脂水平,这亦证明了热量限制可能是通过调节

PGC-1 α 以提高硫苷脂含量,从而改善帕金森病的功能障碍。

总结

热量限制作为一种营养干预手段,具有抗衰老、改善代谢、抑制过度炎症与氧化应激等多方面优势。动物实验中,热量限制对神经系统疾病导致的运动功能障碍具有一定的改善作用;深入探究热量限制的作用机制及应用方法对于研究帕金森病、阿尔兹海默病等神经系统退行性疾病具有重要意义。

综上所述,热量限制治疗帕金森病的机制研究大多是从动物模型实验中获得,目前尚无确切的理论,这可能与动物模型本身具有一定的复杂性有关。将热量限制这一治疗方式应用于帕金森病患者还有许多挑战:①热量限制需搭配营养食谱、监测生理指标,耗资巨大;②热量限制会产生乏力、头晕、体重明显下降等不良反应;③满足低热量与营养充足双重目标的节食才能称为热量限制,且热量限制需要终身坚持;④目前国内关于热量限制的临床与基础研究还存在一些缺陷,如热量限制饮食的种类和限制热量的比例、热量限制维持的时间没有统一的标准。热量限制治疗帕金森病机制的研究形式较为单一。因此,未来通过热量限制治疗帕金森病可以更多地从联合运动疗法、药物等方面开展应用研究。

参 考 文 献

- [1] Fu X, Wang J, Cai H, et al. Co-application of C16 and Ang-1 improves the effects of levodopa in Parkinson disease treatment[J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:3797-3814. DOI:10.2147/JIR.S368291.
- [2] Dorsey E, Constantinescu R, Thompson J, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030[J]. *Neurology*, 2007, 68(5):384-386. DOI:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03.
- [3] Qi S, Yin P, Wang L, et al. Prevalence of Parkinson's disease: a community-based study in China[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(12):2940-2944. DOI:10.1002/mds.28762.
- [4] 王丽娟, 聂坤, 高玉元, 等. 中国帕金森病重复经颅磁刺激治疗指南[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(10):577-585. DOI:10.3969/j.issn.1002-0152.2021.010.001.
- [5] Mccay CM, Crowell MF, Maynard LA. The effect of retarded growth upon the length of life span and upon the ultimate body size.1935[J]. *Nutrition*, 1989, 5(3):155-172.
- [6] Dhurandhar EJ, Allison DB, van Groen T, et al. Hunger in the absence of caloric restriction improves cognition and attenuates Alzheimer's disease pathology in a mouse model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4):e60437-e60444. DOI:10.1371/journal.pone.0060437.
- [7] Seimon R, Shi Y, Slack K, et al. Intermittent moderate energy restriction improves weight loss efficiency in diet-induced obese mice[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1):e145157-e145176. DOI:10.1371/journal.pone.0145157.
- [8] Stanek A, Brozyna-Tkaczyk K, Zolghadri S, et al. The role of intermittent energy restriction diet on metabolic profile and weight loss among obese adults[J]. *Nutrients*, 2022, 14(7):1509-1523. DOI:10.3390/nu14071509.
- [9] Jeong M, Plunet W, Streijger F, et al. Intermittent fasting improves functional recovery after rat thoracic contusion spinal cord injury[J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(3):479-492. DOI:10.1089/neu.2010.1609.
- [10] Gjedde A, Crone C. Induction processes in blood-brain transfer of ketone bodies during starvation[J]. *Am J Physiol*, 1975, 229(5):1165-1169. DOI:10.1152/ajplegacy.1975.229.5.1165.
- [11] Robbins JP, Solito E. Does neuroinflammation underlie the cognitive changes observed with dietary interventions[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16(5):854050-854065. DOI:10.3389/fnins.2022.854050.
- [12] Groleau V, Schall JI, Stallings VA, et al. Long-term impact of the ketogenic diet on growth and resting energy expenditure in children with intractable epilepsy[J]. *Dev Med Child Neurol*, 2014, 56(9):898-904. DOI:10.1111/dmcn.12462.
- [13] Michalik L, Auwerx J, Berger J, et al. International Union of Pharmacology. LXI. Peroxisome proliferator-activated receptors[J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(4):726-741. DOI:10.1124/pr.58.4.5.
- [14] Phillips MCL, Murtagh DKJ, Gilbertson LJ, et al. Low-fat versus ketogenic diet in Parkinson's disease: a pilot randomized controlled trial[J]. *Mov Disord*, 2018, 33(8):1306-1314. DOI:10.1002/mds.27390.
- [15] Masino S, Ruskin D. Ketogenic diets and pain[J]. *J Child Neurol*, 2013, 28(8):993-1001. DOI:10.1177/0883073813487595.
- [16] Klement RJ, Bandyopadhyay PS, Champ CE, et al. Application of Bayesian evidence synthesis to modelling the effect of ketogenic therapy on survival of high grade glioma patients[J]. *Theor Biol Med Model*, 2018, 15(1):12-26. DOI:10.1186/s12976-018-0084-y.
- [17] Haelterman N, Yoon W, Sandoval H, et al. A mitocentric view of Parkinson's disease[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2014, 37:137-159. DOI:10.1146/annurev-neuro-071013-014317.
- [18] Parker WJ, Parks J, Swerdlow R. Complex I deficiency in Parkinson's disease frontal cortex[J]. *Brain Res*, 2008, 1189(1):215-218. DOI:10.1016/j.brainres.2007.10.061.
- [19] Keeney P, Xie J, Capaldi R, et al. Parkinson's disease brain mitochondrial complex I has oxidatively damaged subunits and is functionally impaired and misassembled[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(19):5256-5264. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0984-06.2006.
- [20] Acin-Perez R, Bayona-Bafaluy M, Fernandez-Silva P, et al. Respiratory complex III is required to maintain complex I in mammalian mitochondria[J]. *Mol Cell*, 2004, 13(6):805-815. DOI:10.1016/s1097-2765(04)00124-8.
- [21] Alam ZI, Jenner A, Daniel SE, et al. Oxidative DNA damage in the parkinsonian brain: an apparent selective increase in 8-hydroxyguanine levels in substantia nigra[J]. *J Neurochem*, 1997, 69(3):1196-1203. DOI:10.1046/j.1471-4159.1997.69031196.x.
- [22] Dias V, Junn E, Mouradian M. The role of oxidative stress in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2013, 3(4):461-491. DOI:10.3233/JPD-130230.
- [23] Geisler JG, Marosi K, Halpern J, et al. DNP, mitochondrial uncoupling, and neuroprotection: a little dab'll do ya[J]. *Alzheimers Dement*, 2017, 13(5):582-591. DOI:10.1016/j.jalz.2016.08.001.
- [24] Da CR, Martinez A, Ferreira S. 2,4-Dinitrophenol blocks neurodegeneration and preserves sciatic nerve function after trauma[J]. *J Neurotrauma*, 2010, 27(5):829-841. DOI:10.1089/neu.2009.1189.
- [25] Conti B, Sugama S, Lucero J, et al. Uncoupling protein 2 protects dopaminergic neurons from acute 1,2,3,6-methyl-phenyl-tetrahydropyridine toxicity[J]. *J Neurochem*, 2005, 93(2):493-501. DOI:10.1111/j.1471-4159.2005.03052.x.
- [26] Kwok K, Ho P, Chu A, et al. Mitochondrial UCP5 is neuroprotective by preserving mitochondrial membrane potential, ATP levels, and redu-

- cing oxidative stress in MPP+ and dopamine toxicity[J]. *Free Radic Biol Med*, 2010, 49 (6): 1023-1035. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.06.017.
- [27] Varcin M, Bentea E, Michotte Y, et al. Oxidative stress in genetic mouse models of Parkinson's disease [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2012, 2012(4): 624925. DOI: 10.1155/2012/624925.
- [28] Hunot S, Boissiere F, Faucheux B, et al. Nitric oxide synthase and neuronal vulnerability in Parkinson's disease[J]. *Neuroscience*, 1996, 72 (2): 355-363. DOI: 10.1016/0306-4522(95)00578-1.
- [29] Maswood N, Young J, Tilmont E, et al. Caloric restriction increases neurotrophic factor levels and attenuates neurochemical and behavioral deficits in a primate model of Parkinson's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101 (52): 18171-18176. DOI: 10.1073/pnas.0405831102.
- [30] Sampaio-Marques B, Pereira H, Santos A, et al. Caloric restriction rescues yeast cells from alpha-synuclein toxicity through autophagic control of proteostasis [J]. *Aging*, 2018, 10 (12): 3821-3833. DOI: 10.18632/aging.101675.
- [31] Benitez-Temino B, Davis-Lopez D C M, Morcuende S, et al. Functional diversity of neurotrophin actions on the oculomotor system [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(12): 1-29. DOI: 10.3390/ijms17122016.
- [32] Rahmani F, Saghazadeh A, Rahmani M, et al. Plasma levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Brain Res*, 2018, 1704 (10): 127-136. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.10.006.
- [33] Ventriglia M, Zanardini R, Bonomini C, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor levels in different neurological diseases [J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013 (17): 901082-901088. DOI: 10.1155/2013/901082.
- [34] Chang E, Wang J. Brain-derived neurotrophic factor attenuates cognitive impairment and motor deficits in a mouse model of Parkinson's disease [J]. *Brain Behav*, 2021, 11 (8): e2251-e2258. DOI: 10.1002/brb3.2251.
- [35] Kim M, Jeon J. Recent advances in understanding Nrf2 agonism and its potential clinical application to metabolic and inflammatory diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (5): 2846-2880. DOI: 10.3390/ijms23052846.
- [36] 赵春阳, 王晓良, 彭英. Nrf2 在神经退行性疾病中的作用及激活剂的研究进展 [J]. *药理学报*, 2015, 50(4): 375-384. DOI: 10.16438/j.0513-4870.2015.04.012.
- [37] Colton CA. Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2009, 4 (4): 399-418. DOI: 10.1007/s11481-009-9164-4.
- [38] Csiszar A, Gautam T, Sosnowska D, et al. Caloric restriction confers persistent anti-oxidative, pro-angiogenic, and anti-inflammatory effects and promotes anti-aging miRNA expression profile in cerebrovascular endothelial cells of aged rats [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307 (3): H292-H306. DOI: 10.1152/ajpheart.00307.2014.
- [39] 姜宁, 曹玮, 宋超, 等. 早期运动训练对帕金森小鼠中脑和纹状体的影响: 自噬与线粒体动力学关系的研究 [J]. *中国运动医学杂志*, 2012, 31(2): 134-139. DOI: 10.16038/j.1000-6710.2012.02.004.
- [40] Shintani T, Klionsky D. Autophagy in health and disease: a double-edged sword [J]. *Science*, 2004, 306(5698): 990-995. DOI: 10.1126/science.1099993.
- [41] Shen Y, Tang Y, Zhang X, et al. Adaptive changes in autophagy after UPS impairment in Parkinson's disease [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2013, 34(5): 667-673. DOI: 10.1038/aps.2012.203.
- [42] Ahmed I, Liang Y, Schools S, et al. Development and characterization of a new Parkinson's disease model resulting from impaired autophagy [J]. *J Neurosci*, 2012, 32(46): 16503-16509. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0209-12.2012.
- [43] Ferreira-Marques M, Aveleira C, Carmo-Silva S, et al. Caloric restriction stimulates autophagy in rat cortical neurons through neuropeptide Y and ghrelin receptors activation [J]. *Aging*, 2016, 8(7): 1470-1484. DOI: 10.18632/aging.100996.
- [44] 路静, 史利根, 包爱民. Ghrelin 在脑内的效应研究进展 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2012, 41(6): 689-695. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2012.06.014.
- [45] Jiang H, Li LJ, Wang J, et al. Ghrelin antagonizes MPTP-induced neurotoxicity to the dopaminergic neurons in mouse substantia nigra [J]. *Exp Neurol*, 2008, 212(2): 532-537. DOI: 10.1016/j.expneurol.2008.05.006.
- [46] Bayliss J, Lemus M, Stark R, et al. Ghrelin-AMPK signaling mediates the neuroprotective effects of calorie restriction in Parkinson's disease [J]. *J Neurosci*, 2016, 36 (10): 3049-3063. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4373-15.2016.
- [47] 孙倩, 陈伟, 陈生弟. 帕金森病早期诊断的生物学标志物 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2013, 13(8): 667-672. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2013.08.004.
- [48] 刘旺, 赵虹, 夏兆云, 等. 帕金森病相关病理演变研究进展 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2022, 17(03): 148-151. DOI: 10.16780/j.cnki.sjssngcj.20200807.
- [49] Griffioen K, Rothman S, Ladenheim B, et al. Dietary energy intake modifies brainstem autonomic dysfunction caused by mutant alpha-synuclein [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34 (3): 928-935. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2012.07.008.
- [50] Gräff J, Kahn M, Samiei A, et al. A dietary regimen of caloric restriction or pharmacological activation of SIRT1 to delay the onset of neurodegeneration [J]. *J Neurosci*, 2013, 33 (21): 8951-8960. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5657-12.2013.
- [51] Shamoto-Nagai M, Hisaka S, Naoi M, et al. Modification of alpha-synuclein by lipid peroxidation products derived from polyunsaturated fatty acids promotes toxic oligomerization: its relevance to Parkinson disease [J]. *J Clin Biochem Nutr*, 2018, 62 (3): 207-212. DOI: 10.3164/jcbn.18-25.
- [52] Ciron C, Zheng L, Bobela W, et al. PGC-1alpha activity in nigral dopamine neurons determines vulnerability to alpha-synuclein [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2015, 3: 16. DOI: 10.1186/s40478-015-0200-8.
- [53] 耿慧霞, 李莺歌, 石贞玉, 等. PGC-1α 过表达逆转 OGD/R 诱导的神经元线粒体功能降低和凋亡 [J]. *中国病理生理杂志*, 2017, 33 (11): 2078-2083. DOI: 10.3969/j.issn.1000-4718.2017.11.025.
- [54] Kiebish MA, Young DM, Lehman JJ, et al. Chronic caloric restriction attenuates a loss of sulfatide content in PGC-1α^{-/-} mouse cortex: a potential lipidomic role of PGC-1α in neurodegeneration [J]. *J Lipid Res*, 2012, 53(2): 273-281. DOI: 10.1194/jlr.M020628.

(修回日期: 2023-09-03)

(本文编辑: 汪玲)