

丙泊酚调节 MPP+诱导的 SH-SY5Y 细胞线粒体氧化应激和凋亡

谭莹¹⁾, 秦海燕¹⁾, 孙翔¹⁾, 苏彦伊¹⁾, 王英宝²⁾
(1)昆明医科大学第一附属医院麻醉科, 云南昆明 650032;
(2)昆明市延安医院泌尿外科, 云南昆明 650051)

[摘要] **目的** 探讨不同浓度的丙泊酚(propofol, PPF)对1-甲基-4-苯基吡啶离子(1-Methyl-4-phenylpyridinium, MPP+)诱导的帕金森(Parkinson's disease, PD)模型细胞氧化应激和凋亡的作用。**方法** 利用1 mM MPP+诱导人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 构建 PD 细胞模型。PPF 处理组分别用 10、20、40、80 μ M PPF 在 MPP+诱导前刺激 SH-SY5Y 细胞 4 h。细胞计数法(cell counting kit-8, CCK-8)评估细胞增殖活力。2', 7'-二氯二氢荧光素二乙酸酯(H2DCF-DA)荧光探针用于检测细胞中活性氧(reactive oxygen species, ROS)。试剂盒分别检测丙二醛(malondialdehyde, MDA)和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase, NADPH)氧化酶的水平。Western blot 用于检测线粒体和细胞质中细胞色素 c 的蛋白表达以及细胞中 Bcl-2、Bax 和 Cleaved caspase-3 蛋白表达。流式细胞术分析细胞凋亡率。**结果** MPP+诱导明显抑制 SH-SY5Y 细胞的增殖($P < 0.001$), 促进细胞中 ROS($P < 0.001$)、MDA($P < 0.001$)、NADPH 氧化酶($P < 0.01$)、细胞质中细胞色素 c 的表达($P < 0.01$)并诱导细胞凋亡($P < 0.001$)以及促凋亡蛋白 Bax 和 Cleaved caspase-3 的表达($P < 0.01$), 减少线粒体中细胞色素 c 的蛋白表达($P < 0.01$)和抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达($P < 0.01$)。PPF 预处理可缓解 MPP+诱导引起的 SH-SY5Y 细胞增殖抑制以及氧化应激和凋亡的促进作用($P < 0.001$), 且 40 μ M 和 80 μ M 对细胞的作用更为显著。**结论** PPF 预处理可缓解 MPP+诱导的 SH-SY5Y 细胞氧化应激, 减少细胞凋亡。

[关键词] 帕金森; 氧化应激; 1-甲基-4-苯基吡啶离子; 丙泊酚

[中图分类号] R742.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2095-610X(2024)03-0035-07

Propofol Regulates MPP+-induced Mitochondrial Oxidative Stress and Apoptosis in SH-SY5Y Cells

TAN Ying¹⁾, QIN Haiyan¹⁾, SUN Xiang¹⁾, SU Yanyi¹⁾, WANG Yingbao²⁾

(1) Dept. of Anesthesiology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032; 2) Dept. of Urology, Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming Yunnan 650051, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of different concentrations of PPF on oxidative stress and apoptosis of PD model cells induced by MPP+. **Methods** The human neuroblastoma cell SH-SY5Y was induced by 1 mM MPP+ to establish PD cell model. In PPF treatment group, SH-SY5Y cells were stimulated with 10, 20, 40 and 80 μ M PPF for 4 h before MPP+ induction. Cell counting kit-8(CCK-8) was performed to evaluate cell proliferation activity. H2DCF-DA fluorescent probe was used to detect ROS in cells. The levels of MDA and NADPH oxidase were analyzed by the kit. Western blot examined the protein expression of cytochrome c in mitochondria and cytoplasm, as well as the relative expression of Bcl-2, Bax and cleaved caspase-3 in SH-SY5Y cells. Apoptosis rate was analyzed by flow cytometry. **Results** MPP+ significantly inhibited the proliferation of SH-SY5Y cells($P < 0.001$), promoted the level of ROS($P < 0.001$), MDA($P < 0.001$), NADPH oxidase($P < 0.01$), cytochrome c in

[收稿日期] 2023-12-25

[基金项目] 昆明市卫生科技人才培养基金资助项目[2023-sw(后备)-18]

[作者简介] 谭莹(1986~), 女, 云南瑞丽人, 医学硕士, 主治医师, 主要从事麻醉与心脑血管保护研究工作。

[通信作者] 王英宝, E-mail: 944450200@qq.com

cytoplasm ($P < 0.01$) and induced apoptosis ($P < 0.001$) and the relative expression of pro-apoptosis protein Bax and cleaved caspase-3 ($P < 0.01$), reduced cytochrome c protein in mitochondria ($P < 0.01$) and the relative expression of anti-apoptosis protein ($P < 0.01$). PPF pretreatment alleviated the proliferation inhibition, oxidative stress and apoptosis promotion of SH-SY5Y cells induced by MPP+ ($P < 0.001$), and the effects of 40 μM and 80 μM on cells were more significant. **Conclusion** PPF pretreatment can alleviate the oxidative stress of SH-SY5Y cells induced by MPP+ and reduce apoptosis rate.

[**Key words**] Parkinson's disease; Oxidative stress; MPP+; Propofol

帕金森(Parkinson's disease, PD)是 α -突触核蛋白聚集介导的黑质致密性多巴胺能神经元丢失的神经退行性疾病, 可导致运动和非运动症状, 运动症状的特征是运动障碍, 包括运动迟缓、静止性震颤和肌肉强直, 非运动症状包括认知障碍、抑郁、焦虑、嗅觉和味觉减退以及睡眠障碍等^[1]。流行病学研究显示, 60 岁以上人群的 PD 发病率增加, 80 岁以上人群的发病率达 3%, 且男性的 PD 发病率高于女性^[2]。随着人口老龄化的加重, 全球范围内 PD 的发病率也在逐渐升高。然而, 目前尚没有治愈 PD 的有效方法。

氧化应激诱导的稳态失衡是多种神经退行性疾病的常见特征。一般认为氧化应激主要由活性氧(reactive oxygen species, ROS)、活性氮等强氧化性自由基引起。ROS 主要在线粒体中产生, ROS 增多可能会使细胞的氧化还原平衡转向氧化状态, 促进细胞的氧化应激水平, 使线粒体中的大分子受到氧化损伤, 损伤大分子的积聚进一步导致细胞的基本功能受损并激活细胞死亡途径, 最终引起细胞死亡。临床研究表明, PD 患者氧化应激水平升高^[3]。因此, 抑制氧化应激水平可能是 PD 治疗的关键途径。

丙泊酚(propofol, PPF)是临床常用的全身静脉麻醉剂, 具有抗氧化活性。研究发现, PPF 刺激可减少 PD 大鼠大脑中的氧化应激, 具有氧化损伤的神经保护作用^[4]。本研究通过 MPP+ 诱导 PD 细胞模型, 探讨不同浓度的 PPF 预处理对 PD 模型细胞氧化应激的作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂

细胞完全培养基购自南京科佰生物科技有限公司。1 mM MPP+ 购自美国 Sigma-Aldrich。PPF 购自美国 Merck。CCK-8 试剂盒、H2DCF-DA 荧光探购自美国 MedChemExpress。MDA 和 NADPH 氧化酶测定试剂盒购自南京建成。细胞质蛋白提

取试剂盒购自上海泽叶生物, 线粒体蛋白提取试剂盒购自北京百奥莱博。兔抗细胞色素 c、GAPDH、Bcl-2、Bax 抗体、山羊抗兔二抗购自北京博奥森。兔抗 COX4 和 Cleaved caspase-3 抗体购自 Abcam。Annexin V-FITC/PI 试剂盒购自美仑生物。

1.2 细胞及细胞培养

人神经母细胞瘤细胞 SH-SY5Y 购自南京科佰。细胞培养于细胞完全培养基(含 1% 非必需氨基酸、1 mM 丙酮酸钠以及 10% 胎牛血清), 放入 5% CO₂ 细胞培养箱培养, 每 2 d 更换一次新鲜培养液。

1.3 细胞处理

状态良好的 SH-SY5Y 细胞, 经消化后接种至新的培养板, 将 1 mM MPP+ 加至培养液中, 轻轻摇匀。将培养板放入细胞培养箱, 培养 24 h 以诱导 PD 细胞模型。

MPP+ + 10 μM PPF 组、MPP+ + 20 μM PPF 组、MPP+ + 40 μM PPF 组、MPP+ + 80 μM PPF 组 SH-SY5Y 细胞在经 MPP+ 处理前, 分别培养于含 10、20、40、80 μM PPF 的培养基内 4 h。弃去培养液, 再将细胞转移至含 1 mM MPP+ 的培养基中培养 24 h。NC 组细胞常规培养, 不进行 MPP+ 和 PPF 处理。

1.4 CCK-8 检测细胞增殖

处理完成的各组细胞接种至 96 孔板, 置于细胞培养箱过夜培养, 向每孔中加入含 10 μL 的 CCK-8 溶液 100 μL , 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 2 h, 酶标仪测定吸光度值(450 nm)。

1.5 ROS 水平

H2DCF-DA 荧光探针用于检测 SH-SY5Y 细胞中 ROS 的水平。经 MPP+ 或 PPF 处理后的细胞, 用 PBS 漂洗 2 次, 加入含 20 μM H2DCF-DA 的 PBS 与细胞 37 $^{\circ}\text{C}$ 避光孵育 30 min。洗涤后, 利用流式细胞仪检测荧光强度。

1.6 MDA 和 NADPH 氧化酶活性检测

MDA 和 NADPH 氧化酶检测试剂盒用于检测 SH-SY5Y 细胞中 MDA 和 NADPH 氧化酶水平。

MDA: 根据试剂盒说明书, 配置 MDA 的三号试剂并用 50% 冰醋酸按 2 : 1 稀释。各组中的细胞经超速离心使其破裂, 使用前摇匀。分别向离心管中加入等量的待测样品和试剂一、1.5 mL 试剂二、1.5 mL 试剂三, 混匀后 95 °C 水浴 40 min, 冷却后 4000 r/min, 离心 10 min, 取上清测定吸光度值。

NADPH 氧化酶: 试剂盒中的试剂一和三用于裂解细胞, 离心后取上清。再用 10000 r/min, 离心 10 min, 下层沉淀中加入试剂二和试剂三, 利用超声波处理 90 s (每超声 3s 间隔 10 s)。取 40 μ L 样本中分别试剂四 (700 μ L)、五 (100 μ L)、六 (160 μ L), 混匀。分光光度计检测 600 nm 处 20 s (A1) 和 80 s (A2) 的吸光度值。 $\Delta A = A1 - A2$ 。

1.7 Western blot 检测细胞色素 c 以及 Bcl-2、Bax 和 Cleaved caspase-3 蛋白表达

收集对照组、MPP+ 以及 MPP+ 和 PPF 处理后的 SH-SY5Y 细胞, 分别利用细胞质蛋白和线粒体蛋白提取试剂盒提取细胞质和线粒体中的蛋白。采用聚丙烯酰胺凝胶电泳法将蛋白样品按分子量分离并转移至 PVDF 中。转移后的蛋白与 5% 脱脂牛奶在室温中封闭 2 h, 漂洗后与一抗 (兔抗细胞色素 c 抗体 1 : 1000, 兔抗 GAPDH 抗体 1 : 10000, 兔抗 COX4 1 μ g/mL, 兔抗 Bcl-2 1 : 1000, 兔抗 Bax 1 : 1000, 1 : 兔抗 Cleaved caspase-3 1 : 500) 在 4 °C 条件中孵育过夜, 洗涤, 再分别与山羊抗兔二抗室温孵育 2 h。增强化学发光试剂处理

后, 凝胶成像仪显影。GAPDH 作为细胞质及全细胞蛋白检测的内参, COX4 作为线粒体蛋白检测内参。Image J 软件分析目的蛋白。

1.8 流式细胞术检测细胞凋亡率

利用 Annexin V-FITC/PI 试剂盒检测凋亡率。收集处理后的各组细胞, 室温中用 Annexin V-FITC 染色 10 min, 洗涤后用 PI 试剂染色 10 min。流式细胞仪分析凋亡细胞比例。

1.9 统计学处理

所有数据均表示为“均数 \pm 标准差”。独立样本 *t* 检验分析 2 组间差异。单因素方差分析多组间差异, Tukey's 事后检验用于多组间的进一步两两比较。 $P < 0.05$ 认为差异存在统计学意义。所有数据分析和绘图利用 GraphPad Prism 8.0 完成。

2 结果

2.1 MPP+ 诱导对 SH-SY5Y 细胞线粒体氧化应激的作用

通过 MPP+ 刺激 SH-SY5Y 细胞构建 PD 细胞模型, 实验检测发现, 相比 NC 组, MPP+ 诱导组中细胞增殖活力降低, 见图 1A, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。H2DCF-DA 荧光探针检测结果显示, MPP+ 作用增加 SH-SY5Y 细胞中 ROS 水平 ($P < 0.001$, 图 1B 和图 1C)。试剂盒检测结果见图 1D 和图 1E, MPP+ 诱导组中 MDA ($P < 0.001$, 图 1D)

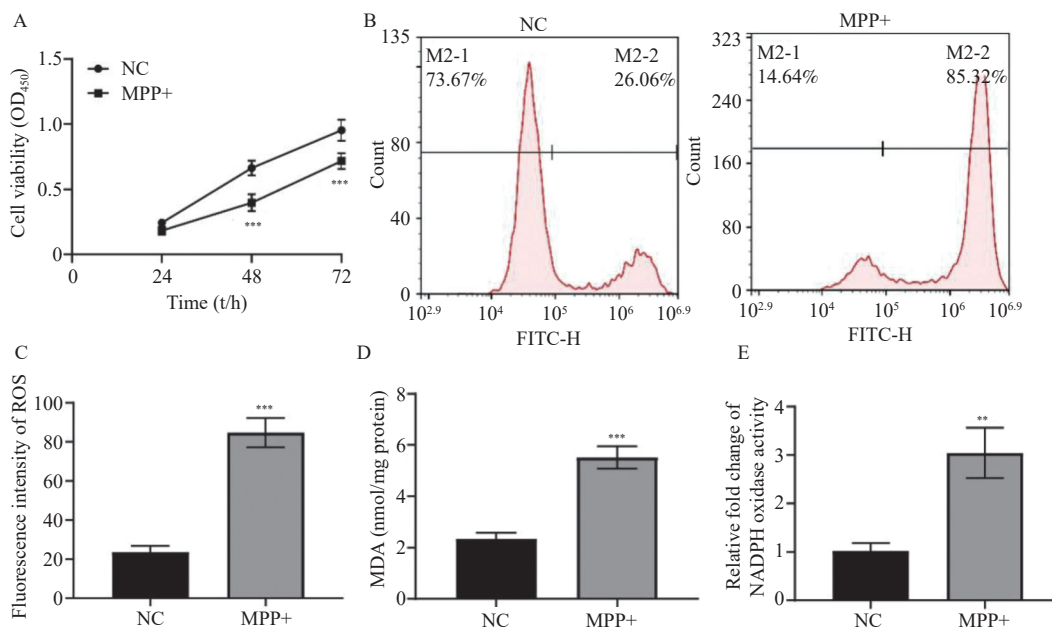


图 1 MPP+ 诱导对 SH-SY5Y 细胞线粒体氧化应激的作用

Fig. 1 Effect of MPP+ induction on mitochondrial oxidative stress in SH-SY5Y cells

A: MPP+ 诱导对 SH-SY5Y 细胞增殖活力的作用; B: 荧光探针检测 ROS 水平; C: ROS 水平统计; D: 试剂盒检测 MDA 水平; E: 试剂盒检测 NADPH 氧化酶水平; 与 NC 组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

和 NADPH 氧化酶活性 ($P < 0.01$, 图 1E) 高于 NC 组。对细胞质和线粒体中细胞色素 c 检测发现 (图 2A), 与 NC 组相比, MPP+ 诱导组 SH-SY5Y 细胞线粒体中细胞色素 c 表达降低 ($P < 0.001$, 图 2B), 细胞质中细胞色素 c 表达升高 ($P < 0.01$, 图 2B)。双染法流式细胞术结果表明, MPP+ 刺激

组中 SH-SY5Y 细胞凋亡率高于 NC 组 ($P < 0.001$, 图 2C 和 D)。凋亡相关蛋白表达表明, Bcl-2 在 MPP+ 处理组中表达降低 ($P < 0.01$, 图 2E 和 F), MPP+ 处理组中 Bax 和 Cleaved caspase-3 表达高于对照组 ($P < 0.01$)。由此可知, MPP+ 诱导抑制 SH-SY5Y 细胞增殖, 诱导细胞氧化应激和凋亡。

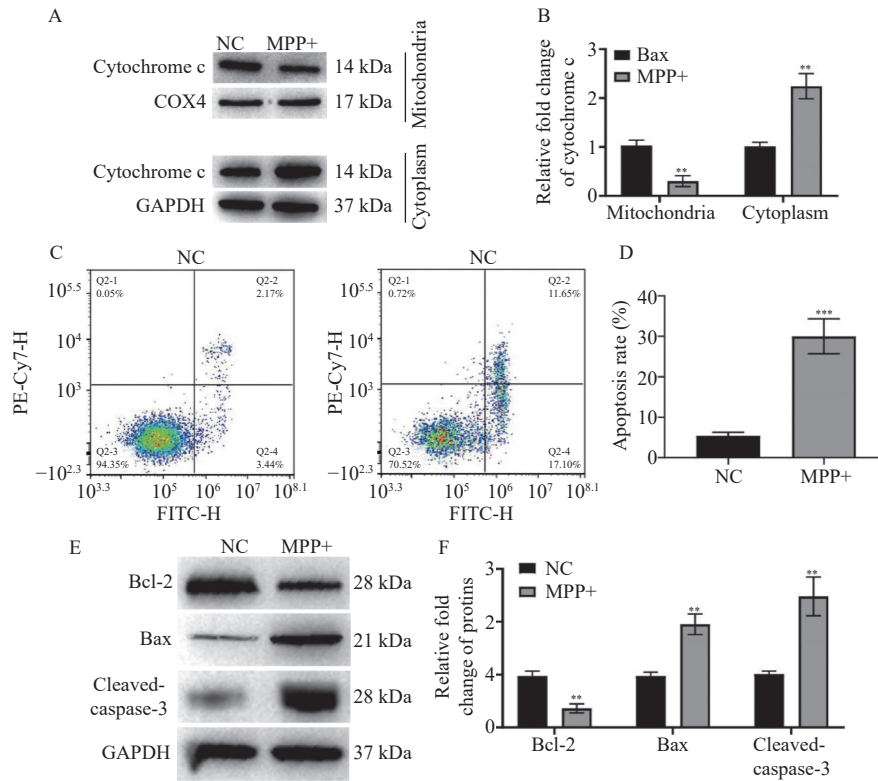


图 2 MPP+ 诱导对 SH-SY5Y 细胞中细胞色素 C 和细胞凋亡的影响

Fig. 2 Effect of MPP+ induction on cytochrome c and cell apoptosis in SH-SY5Y cells

A: Western blot 用于检测细胞色素 c 的蛋白表达; B: 细胞色素 c 蛋白表达统计; C: 细胞凋亡检测; D: 细胞凋亡率统计; E: Western blot 检测凋亡相关蛋白表达; F: 凋亡相关蛋白表达统计; 与 NC 组相比, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

2.2 PPF 对 MPP+ 诱导的 SH-SY5Y 细胞线粒体氧化应激和凋亡的作用

有研究表明, PPF 可抑制大脑中的氧化应激水平, 对氧化损伤的神经具有保护作用^[4]。但其对 MPP+ 刺激引起的细胞氧化应激的作用尚不清楚。利用不同浓度的 PPF 分别刺激 SH-SY5Y 细胞, 探讨其对细胞线粒体氧化应激的作用。对细胞增殖活力检测发现, 与 MPP+ 组相比, PPF 处理促进细胞的增殖活力 ($P < 0.001$), 且随着 PPF 浓度的增加, 细胞的增殖活力增加, 其中 40 μM 和 80 μM PPF 处理对细胞增殖活力没有明显差异, 见图 3A。流式细胞术检测 H2DCF-DA 探针荧光强度, 结果见图 3B、图 3C, PPF 处理组中 ROS 浓度降低, 20 μM 、40 μM 和 80 μM 组与未经 PPF 处理组相比差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。对

MDA 和 NADPH 氧化酶水平检测发现, 随着刺激细胞的 PPF 浓度增加, 细胞中 MDA ($P < 0.001$), 见图 3D 和 NADPH 氧化酶 ($P < 0.001$, 图 3E) 的水平逐渐降低, 40 μM 和 80 μM PPF 处理组中 MDA 和 NADPH 氧化酶浓度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

随后, 通过 Western blot 检测 SH-SY5Y 细胞线粒体和细胞质中细胞色素 c 的蛋白表达, 见图 4A, 相比较于 MPP+ 组, PPF 刺激促进线粒体中细胞色素 c 的蛋白表达 ($P < 0.001$), 见图 4B, 降低细胞色素 c 在细胞质中的水平 ($P < 0.001$), 见图 4B。对细胞凋亡率检测发现, PPF 预处理可减少 MPP+ 诱导的细胞凋亡, 且 40 μM 和 80 μM PPF 刺激组细胞的凋亡率与 MPP+ 组相比差异有统计学意义 ($P < 0.001$), 见图 4C 和图 4D。Western blot 结果显示, Bcl-2 相对表达随 PPF 的浓度升高而

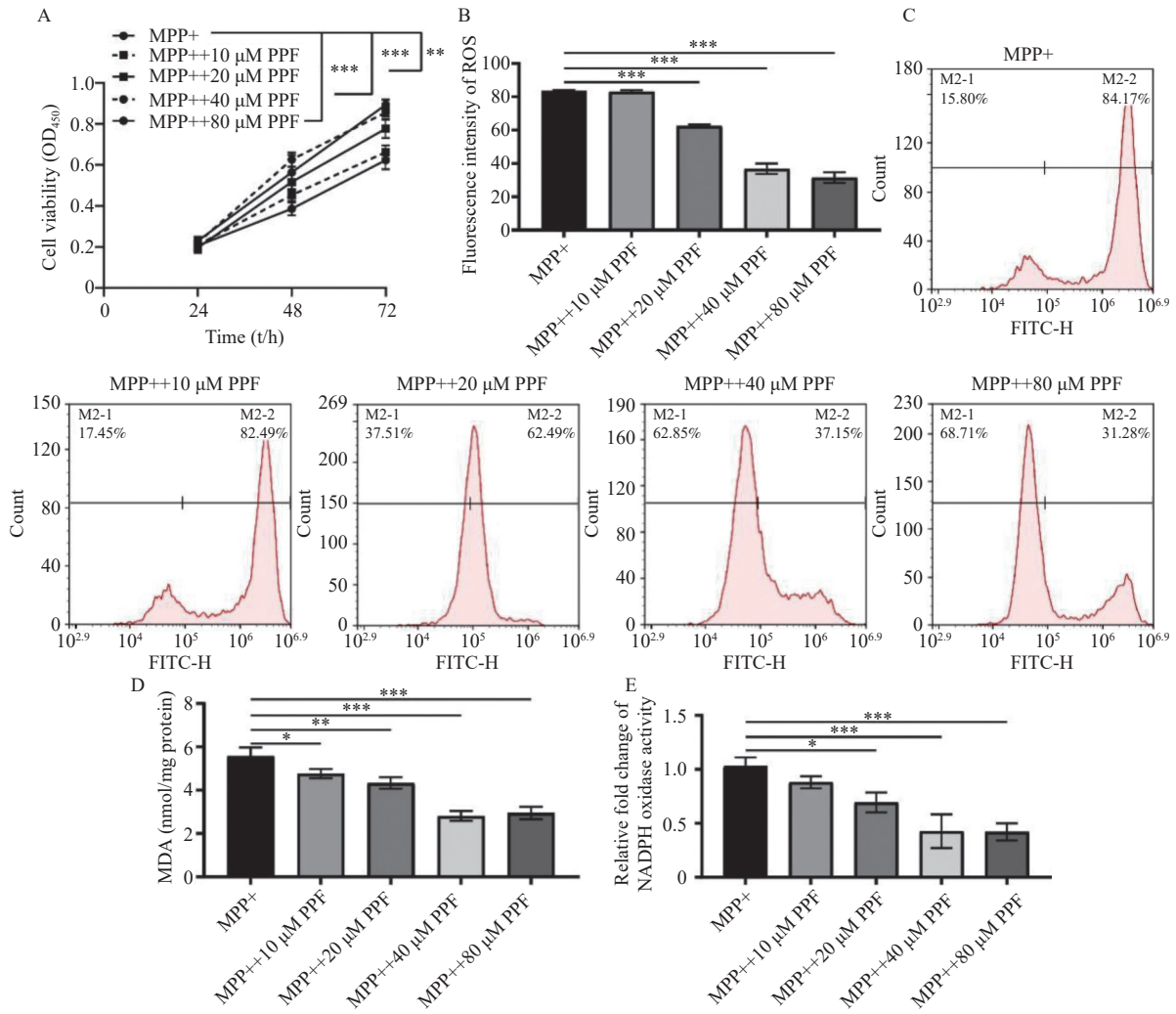


图3 PPF 调控 MPP+ 诱导的 SH-SY5Y 细胞线粒体氧化应激

Fig. 3 PPF regulated MPP+-induced mitochondrial oxidative stress in SH-SY5Y cells

A: 不同浓度 PPF 对 SH-SY5Y 细胞增殖活力的作用; B: ROS 荧光强度统计; C: 荧光探针检测不同浓度 PPF 对 ROS 水平的影响; D: 不同浓度 PPF 对细胞中 MDA 浓度的影响; E: 不同浓度 PPF 对细胞中 NADPH 氧化酶浓度的影响; 与 MPP+ 组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

升高 ($P < 0.001$, 图 4E 和 F), Bax 和 Cleaved caspase-3 表达随 PPF 的浓度升高降低, 且在 40 μM 和 80 μM PPF 组中 Bcl-2、Bax 和 Cleaved caspase-3 相对表达与对照组相比差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。由此表明, PPF 通过抑制 SH-SY5Y 细胞线粒体氧化应激和凋亡, 降低 MPP+ 诱导的神经毒性。

3 讨论

PD 是一种进行性、年龄依赖性神经退行性疾病。由于全球人口预期寿命的延长, PD 患者的数量将随老龄化进一步增加, 给经济和医疗保健系统增加很大的负担[5]。因此, 了解疾病的发病机制对寻找 PD 的有效治疗方法至关重要。

3.1 诱导 PD 细胞模型的常见试剂

笔者的研究表明, MPP+ 诱导可抑制 SH-SY5Y 细胞的增殖, 促进细胞的氧化应激并诱导细胞凋亡。此外, 还可通过 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)、1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP)、百草枯、鱼藤酮等神经毒素诱导 PD 细胞模型。Alarcon-Gil 等[6] 利用 35 μM 6-OHDA 处理的 SH-SY5Y 细胞存活率明显降低, 凋亡率增加。Yao 等[7] 通过 2500 μM MPTP 诱导 PC12 细胞构建 PD 模型, 诱导后的细胞存活率降低、凋亡增加、线粒体膜电位降低、ROS 水平增加。300 $\mu\text{M}/\text{mL}$ 的百草枯诱导 SH-SY5Y 细胞可抑制细胞活力、促进细胞凋亡和 ROS 积累[8]。Han 等[9] 利用鱼藤酮诱导 SH-SY5Y 细胞, 发现

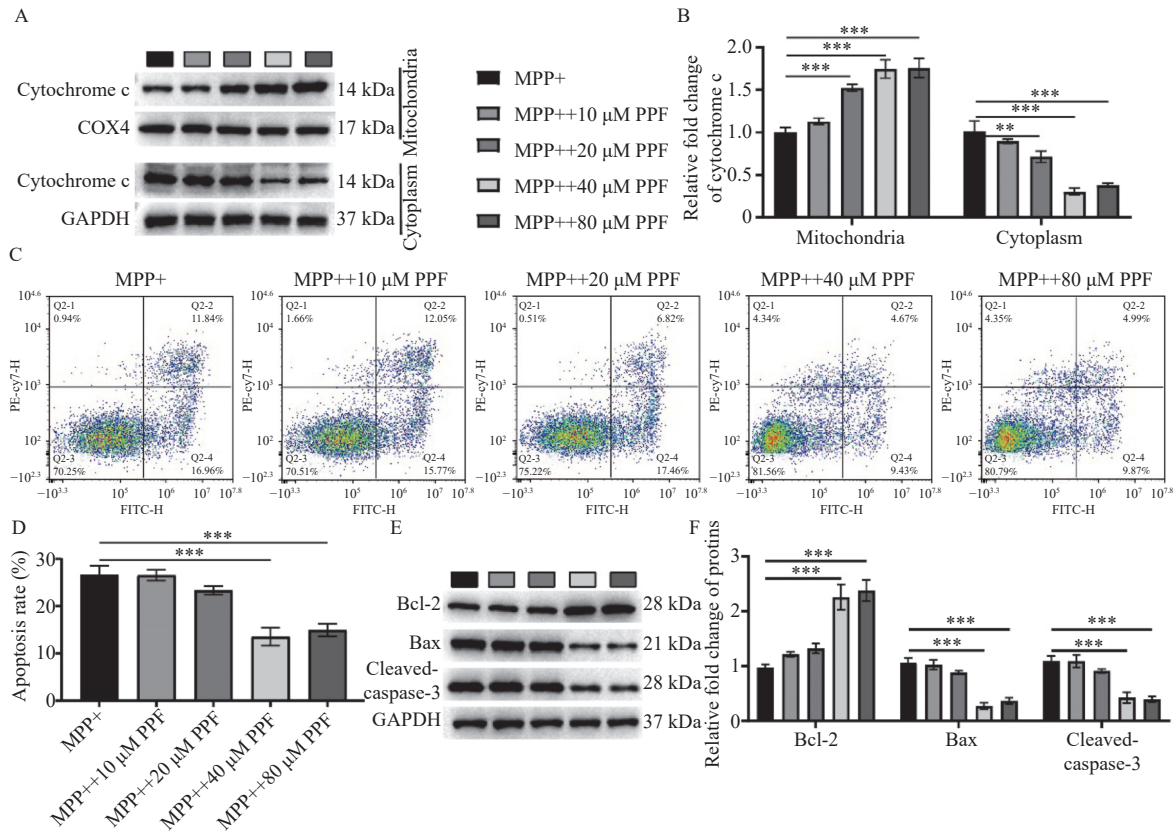


图 4 PPF 调控 MPP⁺诱导的 SH-SY5Y 细胞中细胞色素 c 和细胞凋亡

Fig. 4 PPF regulated MPP⁺-induced cytochrome c and cell apoptosis in SH-SY5Y cells

A: Western blot 检测线粒体及细胞质中细胞色素 c 的蛋白表达; B: 细胞色素 c 蛋白表达统计; C: 细胞凋亡率检测; D: 细胞凋亡率统计; E: Western blot 检测凋亡相关蛋白表达; F: 凋亡相关蛋白表达统计; 与 MPP⁺组比较, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

1 ~ 200 μ M 鱼藤酮可降低细胞活力并促进细胞凋亡。

3.2 氧化应激与 PD

氧化应激在 PD 的发生和发展中发挥主导作用。目前, 已经有大量研究表明抑制氧化应激可缓解 PD。过表达 miR-375 可通过抑制 SP1, 改善 PD 大鼠的神经炎症和氧化应激, 促进大鼠纹状体中的多巴胺含量并减轻神经元凋亡^[10]。恩格列净可以缓解鱼藤酮诱导的 PD 大鼠内质网应激并增强自噬^[11]。抗组胺药依巴斯汀可通过下调 PD 模型小鼠的氧化应激、组胺和炎症水平, 减轻 PD 症状^[12]。注射硒纳米颗粒至 PD 大鼠可减轻氧化应激, 降低 MDA 水平^[13]。白藜芦醇可充当抗氧化剂, 提高内源性抗氧化状态、清除 ROS, 从而减少 PD 的氧化应激^[14]。笔者的研究发现, PPF 预处理可减轻 MPP⁺诱导对 HY-SY5Y 细胞增殖的抑制作用, 降低细胞中 ROS、MDA 以及 NADPH 水平, 减少细胞凋亡。

3.3 PPF 与氧化损伤

PPF 是常见的静脉镇静药物, 具有起效快、消除快、作用持续时间短、麻醉恢复快、不良反应发生率低、无致畸和致突变作用等特点, 是临

床上广泛使用的静脉镇静剂。研究发现, PPF 具有抗氧化特性, 可通过降低氧化应激对脑缺血再灌注损伤^[15]、心肌梗死^[16]、PD 大鼠^[4]等氧化损伤起保护作用。在心肌缺血再灌注损伤中, PPF 可减轻异丙肾上腺素诱导的氧化损伤、炎症反应和心肌细胞凋亡^[16]。PPF 通过减少促炎细胞因子的分泌、乙酰胆碱酯酶活性以及氧化应激水平, 保护大鼠脑室内链脲佐菌素诱导的认知功能障碍和神经元损伤^[17]。在顺铂诱导的周围神经病变大鼠中, PPF 可增加内源性抗氧化剂, 减少脂质过氧化以及炎症水平, 对顺铂诱导的神经毒性发挥保护作用^[18]。笔者发现 40 μ M 和 80 μ M PPF 预处理后, MPP⁺诱导的 SH-SY5Y 细胞增殖活性相比于对照组增加, 氧化应激水平和凋亡率明显降低, 表明 PPF 可能通过抑制氧化应激对 PD 模型细胞具有保护作用。同时, Wang 等^[19]也表明, PPF 可缓解 MPP⁺诱导的神经毒性。高青等^[20]发现, PPF 可通过激活 Nrf2 抑制 RAGE/NF- κ B 信号通路, 抑制 PD 大鼠脑黑质区的神经炎症因子, 改善大鼠认知障碍。对于需要全身麻醉的 PD 患者, 具有神经保护及抗氧化作用的 PPF 对需要全身麻

醉的 PD 患者具有良好优势。然而, PPF 对 PD 中氧化应激的具体调节机制需要在未来的研究中进一步探索。

综上所述, MPP+刺激可抑制 SH-SY5Y 细胞的增殖、诱导氧化应激和细胞凋亡。PPF 预处理可明显缓解细胞的氧化应激和凋亡, 对 MPP+处理的细胞具有保护作用。

[参考文献]

- [1] Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(4): 368-376.
- [2] Prajjwal P, Flores Sanga H S, Acharya K, et al. Parkinson's disease updates: Addressing the pathophysiology, risk factors, genetics, diagnosis, along with the medical and surgical treatment[J]. *Ann Med Surg (Lond)*, 2023, 85(10): 4887-4902.
- [3] Medeiros M S, Schumacher-Schuh A, Cardoso A M, et al. Iron and oxidative stress in parkinson's disease: An observational study of injury biomarkers[J]. *PLoS One*, 2016, 11(1): e0146129.
- [4] Romuk E, Szczurek W, Nowak P, et al. Effects of propofol on oxidative stress parameters in selected parts of the brain in a rat model of parkinson disease[J]. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*, 2016, 70(0): 1441-1450.
- [5] Kalia L V, Lang A E. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912.
- [6] Alarcon-Gil J, Sierra-Magro A, Morales-Garcia J A, et al. Neuroprotective and anti-inflammatory effects of linoleic acid in models of parkinson's disease: The implication of lipid droplets and lipophagy[J]. *Cells*, 2022, 11(15): 2297.
- [7] Yao Y, Liao C, Qiu H, et al. Effect of eleutheroside e on an MPTP-induced parkinson's disease cell model and its mechanism[J]. *Molecules*, 2023, 28(9): 3820.
- [8] Ju D T, Sivalingam K, Kuo W W, et al. Effect of vasicinone against paraquat-induced MAPK/p53-mediated apoptosis via the IGF-1R/PI3K/AKT pathway in a parkinson's disease-associated SH-SY5Y cell model[J]. *Nutrients*, 2019, 11(7): 1655.
- [9] Han X, Han B, Zhao Y, et al. Rosmarinic acid attenuates rotenone-induced neurotoxicity in sh-sy5y parkinson's disease cell model through abl inhibition[J]. *Nutrients*, 2022, 14(17): 3508.
- [10] Cai L J, Tu L, Li T, et al. Up-regulation of microRNA-375 ameliorates the damage of dopaminergic neurons, reduces oxidative stress and inflammation in Parkinson's disease by inhibiting SP1[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(1): 672-689.
- [11] Motawi T K, Al-Kady R H, Abdelraouf S M, et al. Empagliflozin alleviates endoplasmic reticulum stress and augments autophagy in rotenone-induced Parkinson's disease in rats: Targeting the GRP78/PERK/eIF2 α /CHOP pathway and miR-211-5p[J]. *Chem Biol Interact*, 2022, 362: 110002.
- [12] Ayaz M, Anwar F, Saleem U, et al. Parkinsonism attenuation by antihistamines via downregulating the oxidative stress, histamine, and inflammation[J]. *ACS Omega*, 2022, 7(17): 14772-14783.
- [13] Salaramoli S, Amiri H, Joshaghani H R, et al. Bio-synthesized selenium nanoparticles ameliorate Brain oxidative stress in Parkinson disease rat models[J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(6): 2055-2064.
- [14] Zamanian M Y, Parra R M R, Soltani A, et al. Targeting Nrf2 signaling pathway and oxidative stress by resveratrol for Parkinson's disease: An overview and update on new developments[J]. *Mol Biol Rep*, 2023, 50(6): 5455-5464.
- [15] Yu W, Gao D, Jin W, et al. Propofol prevents oxidative stress by decreasing the ischemic accumulation of succinate in focal cerebral ischemia-reperfusion injury[J]. *Neurochem Res*, 2018, 43(2): 420-429.
- [16] Yang Y, Xia Z, Xu C, et al. Ciprofol attenuates the isoproterenol-induced oxidative damage, inflammatory response and cardiomyocyte apoptosis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1037151.
- [17] Sun L, Dou X, Yang W. Propofol protects rats against intracerebroventricular streptozotocin-induced cognitive dysfunction and neuronal damage[J]. *Folia Morphol (Warsz)*, 2023, 82(2): 248-255.
- [18] Gonullu E, Dagistan G, Erkin Y, et al. Demonstration of the protective effect of propofol in rat model of cisplatin-induced neuropathy[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2023, 124(1): 64-69.
- [19] Wang S, Song T, Leng C, et al. Propofol protects against the neurotoxicity of 1-methyl-4-phenylpyridinium[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(1): 309-314.
- [20] 高青, 秦燕, 任晓亮, 等. 基于Nrf2/RAGE/NF- κ B信号通路探究丙泊酚对帕金森病大鼠认知障碍的影响[J]. *西部医学*, 2023, 35(12): 1745-1750.