doi:10.13362/j.jpmed.202641092　　文章编号:2096-529X(2026)04-0312-05

化合物 1-13 对黑色素瘤细胞黑色素生成及帕金森病样损伤的影响

王晓涵[1]　王焕焕[2]　李琦[1]

(1　青岛大学基础医学院,山东 青岛　266071;　2　山东恒业生物技术有限公司)

[摘要]　**目的**　探究化合物 1-13 对黑色素瘤细胞黑色素生成以及帕金森病(Parkinson's disease,PD)样损伤的影响。**方法**　通过酶活性实验检测化合物 1-13 对于酪氨酸酶活性的影响。通过四甲基偶氮唑盐(MTT)实验检测 0、1、5、10、20、50、100 μmol/L 的化合物 1-13 处理下小鼠黑色素瘤细胞(B16F10)的存活率。将 B16F10 细胞分为 a～h 组,a 组不加任何试剂处理,b 组加入 1 mmol/L 1-甲基-4-苯基吡啶鎓碘化物(MPP^+)溶液处理,c、d、e 组分别加入 2.5、5.0、10.0 μmol/L 曲酸处理 1 h 以后加入 1 mmol/L MPP^+ 溶液处理,f、g、h 组分别加入 2.5、5.0、10.0 μmol/L 化合物 1-13 处理 1 h 后加入 1 mmol/L MPP^+ 溶液处理,通过 MTT 法检测 a～h 组细胞存活率。再将 B16F10 细胞分为 A～F 组,其中 A 组不加任何试剂处理,B 组加入 1 μmol/L α-黑素细胞刺激素(α-MSH)处理,C、D 组加入 1 μmol/L α-MSH 处理后再分别加入 50、100 μmol/L 曲酸处理,E、F 组加入 1 μmol/L α-MSH 处理后再分别加入 50、100 μmol/L 化合物 1-13 处理,通过黑色素生成实验检测 A～F 组细胞黑色素生成量。将 18 只雄性 C57BL/6J 小鼠分为对照组、模型组、给药组,每组 6 只。模型组和给药组小鼠腹腔注射 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP),对照组小鼠腹腔注射等体积生理盐水;而后给药组小鼠灌胃化合物 1-13,对照组与模型组小鼠灌胃等体积的生理盐水,通过旷场实验评估三组小鼠的运动功能。**结果**　酪氨酸酶活性检测结果显示,化合物 1-13 能抑制酪氨酸酶的活性。MTT 实验结果显示,不同浓度化合物 1-13 对 B16F10 细胞存活率无明显影响($P>0.05$)。黑色素生成实验结果显示,与 B 组相比,C～F 组细胞的黑色素生成量均显著降低($F=328.70$,$q=16.42\sim47.47$,$P<0.01$);与 D 组相比,E、F 组细胞的黑色素生成量显著降低($q=4.81$、12.99,$P<0.05$)。MTT 实验结果显示,与 b 组相比,d～f 组细胞存活率均显著升高($F=138.50$,$q=4.21\sim21.33$,$P<0.05$);与 e 组相比,h 组细胞存活率显著升高($q=10.21$,$P<0.01$)。旷场实验结果显示,与模型组相比,给药组小鼠在实验装置中进入中心区域的次数、在中心区域的运动距离以及总运动距离均显著增加($F=15.47\sim19.62$,$q=6.07\sim7.56$,$P<0.01$)。**结论**　化合物 1-13 可通过抑制酪氨酸酶活性以抑制细胞黑色素的生成,从而改善 PD 样损伤。

[关键词]　帕金森病;1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶;一元酚单氧酶;酶抑制剂;黑色素生成;神经保护

[中图分类号]　R971.5　　[文献标志码]　A

Effect of compound 1-13 on melanogenesis of melanoma cells and Parkinson's disease-like injury

WANG Xiaohan, *WANG Huanhuan*, *LI Qi*　(School of Basic Medicine, Qingdao University, Qingdao 266071, China)

[**ABSTRACT**]　***Objective***　To investigate the effect of compound 1-13 on melanogenesis of melanoma cells and Parkinson's disease (PD)-like injury.　***Methods***　Enzyme activity assay was used to observe the effect of compound 1-13 on tyrosinase activity. MTT assay was used to measure the viability of mouse melanoma B16F10 cells treated with compound 1-13 at concentrations of 0, 1, 5, 10, 20, 50, and 100 μmol/L. B16F10 cells were divided into groups a－h. The cells in group a were not given any treatment; the cells in group b were treated with 1 mmol/L 1-methyl-4-phenylpyridinium iodide (MPP^+) solution; the cells in groups c, d, and e were pretreated with kojic acid at concentrations of 2.5, 5.0, and 10.0 μmol/L, respectively, for 1 hour, followed by the addition of 1 mmol/L MPP^+ solution; the cells in groups f, g, and h were pretreated with compound 1-13 at concentrations of 2.5, 5.0, and 10.0 μmol/L, respectively, for 1 hour, followed by the addition of 1 mmol/L MPP^+ solution. MTT assay was used to measure the viability of cells in groups a－h. B16F10 cells were divided into groups A－F. The cells in group A were not given any treatment; the cells in group B were incubated with 1 μmol/L α-melanocyte-stimulating hormone (α-MSH); the cells in groups C and D were treated with 1 μmol/L α-MSH, followed by the addition of kojic acid at concentrations of 50 and 100 μmol/L, respectively; the cells in groups E and F were treated with 1 μmol/L α-MSH, followed by the addition of compound 1-13 at concentrations of 50 and 100 μmol/L, respectively. Melanogenesis assay was used to measure the production of melanin by the cells in groups A－F. A total of 18 male C57BL/6J mice were divided into control group, model group, and treatment group, with 6 mice in each group. The mice in the model group and the treatment group were given intraperitoneal injection of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), while those in the control group were given intraperitoneal injection of an equal volume of normal saline; then the mice in the treatment group were given compound 1-13 by gavage, and those in the control group and the model group were

[收稿日期]　2026-01-27;　[修订日期]　2026-05-28

[基金项目]　山东省自然科学基金青年项目(ZR2022QH-067)

[通信作者]　李琦,Email:prettylucy@163.com

given an equal volume of normal saline by gavage. The open field test was used to assess the motor function of mice in all three groups. ***Results*** The tyrosinase activity test showed that compound 1-13 could inhibit tyrosinase activity. MTT assay showed that different concentrations of compound 1-13 had no significant effect on the viability of B16F10 cells ($P>0.05$). Melanogenesis assay showed that compared with group B, groups C－F had a significant reduction in melanin production ($F=328.70$, $q=16.42-47.47$, $P<0.01$), and compared with group D, groups E and F had a significant reduction in melanin production ($q=4.81$, 12.99, $P<0.05$). MTT assay showed that compared with group b, groups d－f had a significant increase in cell viability ($F=138.50$, $q=4.21-21.33$, $P<0.05$), and compared with group e, group h had a significant increase in cell viability ($q=10.21$, $P<0.01$). The open field test showed that compared with the model group, the treatment group had significant increases in the number of entries into the central zone, the distance traveled in the central zone, and the total distance traveled ($F=15.47-19.62$, $q=6.07-7.56$, $P<0.01$). ***Conclusion*** Compound 1-13 can suppress melanogenesis by inhibiting tyrosinase activity and alleviate PD-like injury.

[**KEY WORDS**] Parkinson disease; 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine; Monophenol monooxygenase; Enzyme inhibitors; Melanogenesis; Neuroprotection

帕金森病(Parkinson's disease,PD)是典型的神经系统退行性疾病,其发病率在全球神经退行性疾病中位居第二位[1],预计到 2040 年,PD 的发病率将升高至当前的 2～3 倍[2]。PD 患者的临床表现多样,主要包括震颤、肌强直等运动症状以及情绪异常、睡眠障碍等非运动症状,目前仍缺乏有效治疗手段[3-4]。PD 的关键病理特征之一是黑质中神经黑色素(NM)异常沉积,其过量生成与酪氨酸酶的异常激活直接相关[5]。酪氨酸酶作为 NM 合成的限速酶,可将左旋酪氨酸催化为左旋多巴(L-DOPA)并最终转化为 NM,脑内酪氨酸酶的过度表达会导致 NM 累积,加剧多巴胺(DA)能神经元损伤,因此靶向抑制酪氨酸酶活性是 PD 的潜在治疗策略[6-10]。然而,目前仍缺乏结构新颖、机制明确的酪氨酸酶抑制剂用于 PD 治疗。本课题组前期通过基于结构的虚拟筛选(SBVS)获得了一种新型酪氨酸酶抑制剂 1-13[11],并展现出了对 PD 的治疗潜力。本研究拟探讨化合物 1-13 在酪氨酸酶介导 NM 生成中的调控作用,及其在 PD 样损伤中的作用,为 PD 治疗药物的研发提供新的候选化合物与理论依据。

1　材料与方法

1.1　主要材料与试剂

小鼠黑色素瘤细胞(B16F10)购自中国医学科学院基础医学研究所细胞培养中心。氢氧化钾、甲醇、二甲基亚砜(DMSO)购自上海泰坦科技股份有限公司,1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)和 1-甲基-4-苯基吡啶鎓碘化物(MPP^+)购自上海阿达玛斯试剂有限公司,左旋酪氨酸、L-DOPA、曲酸购自上海阿拉丁生化科技股份有限公司,胎牛血清、酪氨酸酶、四甲基偶氮唑盐(MTT)、DMEM 培养基购自美国西格玛奥德里奇公司,磷酸盐缓冲液(PBS,pH 为 6.8±0.1)购自常德比克曼生物科技有限公司,α-黑素细胞刺激素(α-MSH)购自美国 MCE 公司。

1.2　酶活性实验检测化合物 1-13 对酪氨酸酶活性的影响

将 25 000 U 酪氨酸酶溶于 75 mL 双蒸水中,得到 333 kU/L 的酪氨酸酶工作液,于－20 ℃避光储存。称取 2.3 mg 的左旋酪氨酸和 2.5 mg L-DOPA,分别溶解于 10 mL 的 PBS 当中,得到浓度为 1.25 mmol/L 的溶液。将 42 mg 曲酸固体溶于 10 mL 甲醇中配制浓度为 10^{-1} mol/L 母液,并用甲醇逐级稀释,经甲醇梯度稀释得到 10^{-9}～10^{-4} mol/L 共 6 个浓度的工作液。将 1 mg 化合物 1-13 溶于 DMSO 中,得到 10^{-1} mol/L 母液,经甲醇梯度稀释得到 10^{-9}～10^{-4} mol/L 6 个浓度的工作液。实验在 96 孔板中进行,向孔板中加入 90 μL PBS、5 μL 化合物 1-13 工作液、50 μL 底物(左旋酪氨酸/L-DOPA)溶液,于 25 ℃下孵育 10 min,再加入 5 μL 酪氨酸酶工作液引发反应。以左旋酪氨酸为底物时,25 ℃反应 30 min;以 L-DOPA 为底物时,25 ℃反应 5 min,而后检测 475 nm 波长下各孔的吸光度值。对照组(100%酶活性)用 PBS 替代待测化合物。绘制酶活性百分比-浓度对数曲线,而后使用 GraphPad Prism 6.0 软件分别计算化合物 1-13 对酪氨酸酶的单酚氧化酶活性(以左旋酪氨酸为底物)和双酚氧化酶活性(以 L-DOPA 为底物)的 IC_{50}。

1.3　MTT 实验检测化合物 1-13 对 B16F10 细胞存活率的影响

B16F10 细胞在置于 10%胎牛血清以及双抗(100 kU/L 青霉素、100 mg/L 链霉素)的 DMEM 培养基当中培养。培养条件为 37 ℃、含体积分数 0.05 CO_2,并保持饱和湿度。将 B16F10 细胞以每孔 5 000 个的密度接种至 96 孔板中,分别加入不同终浓度为 1、5、10、20、50、100 μmol/L 的化合物 1-

13 进行处理，同时设置未经化合物 1-13 处理的对照组（即 0 μmol/L）。所有细胞置于细胞培养箱中培养 48 h 后，每孔加入 10 μL MTT 溶液，孵育 4 h，弃去上清液，加入 100 μL DMSO 溶液，检测 490 nm 波长下各组的吸光度值，并计算细胞存活率。

再将 B16F10 细胞以每孔 5 000 个的密度接种至 96 孔板中，分为 a～h 组。各组细胞培养 24 h 后，弃去细胞上清液。a 组不加任何试剂处理，b 组加入 1 mmol/L MPP^+ 处理；c、d、e 组分别加入 2.5、5.0、10.0 μmol/L 曲酸处理 1 h 后，再加入 1 mmol/L MPP^+ 溶液处理；f、g、h 组分别加入 2.5、5.0、10.0 μmol/L 的化合物 1-13 处理 1 h 之后，再加入 1 mmol/L MPP^+ 溶液处理。各组细胞培养 48 h 后，采用 MMT 法检测细胞存活率。

1.4　黑色素生成实验检测 A～F 组细胞黑色素生成量

将 B16F10 细胞以每孔 1×10^5 个的密度接种至 6 孔板中，分为 A～F 组，其中 A 组不加任何试剂处理，B 组加入 1 μmol/L α-MSH 处理，C、D 组加入 1 μmol/L α-MSH 处理后分别加入 50、100 μmol/L 曲酸处理，E、F 组加入 1 μmol/L α-MSH 处理后分别加入 50、100 μmol/L 化合物 1-13 处理。各组细胞培养 48 h 后，收集细胞，于 4 ℃下 3 000 r/min 离心 5 min，弃去上清液，使用 500 μL PBS 重悬后二次离心获取沉淀。向沉淀中加入含 10% DMSO 的 1 mol/L NaOH 水溶液，于 80 ℃下孵育 1 h，而后采用酶标仪检测各组于 450 nm 波长下的吸光度值，并计算黑色素生成量。

1.5　旷场实验评估三组小鼠的运动功能

雄性 C57BL/6J 小鼠 18 只，4～6 周龄，体质量 18～20 g，购自山东朋悦实验动物科技有限公司。将所有小鼠随机分成对照组、模型组、给药组，每组 6 只。实验第 1 天，模型组和给药组小鼠腹腔注射 MPTP(20 mg/kg)，每 2 h 注射 1 次，共注射 4 次，对照组小鼠以同样的方式注射等体积生理盐水。在最后一次注射 MPTP 后 24 h，给药组小鼠灌胃化合物 1-13(10 mg/kg)，对照组与模型组小鼠灌胃等体积的生理盐水，2 h 后进行旷场实验[12-14]，通过运动轨迹评估各组小鼠进入旷场中心区域的次数、在中心区域的运动距离及总运动距离。

1.6　统计学处理

使用 GraphPad Prism 6.0 软件对数据进行统计学分析。计量资料结果以 $\bar{x}\pm s$ 表示。多组数据间的比较使用单因素方差分析，进一步组间两两比较采用 Tukey 检验。所有实验均独立重复 3 次，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　化合物 1-13 对酪氨酸酶活性的抑制作用

酶活性实验结果显示，化合物 1-13 对于酪氨酸酶的单酚氧化酶活性的 IC_{50} 为(22.5±7.0)μmol/L，对于酪氨酸酶的双酚氧化酶活性的 IC_{50} 为(19.4±4.4)μmol/L。

2.2　化合物 1-13 对 B16F10 细胞存活率的影响

MTT 实验结果显示，使用 0、1、5、10、20、50、100 μmol/L 的化合物 1-13 处理 48 h 以后，B16F10 细胞存活率分别为(100.00±8.02)%、(95.79±4.86)%、(95.66±1.25)%、(94.21±3.52)%、(94.87±6.41)%、(91.49±5.96)%以及(90.41±1.60)%，各组之间比较无显著的统计学差异($P>0.05$)。

2.3　A～F 组细胞黑色素生成量比较

黑色素生成实验结果显示，A～F 组细胞的黑色素生成量分别为(100.00±3.07)%、(218.90±7.23)%、(173.10±3.50)%、(122.70±0.94)%、(109.30±6.00)%、(86.47±5.44)%，各组间比较差异具有统计学意义($F=328.70$，$P<0.01$)；与 A 组相比较，B 组细胞的黑色素生成量显著升高($q=42.15$，$P<0.01$)；与 B 组相比，C～F 组细胞的黑色素生成量均显著降低($q=16.42\sim47.47$，$P<0.01$)；与 C 组相比，D 组细胞的黑色素生成量显著降低($q=18.07$，$P<0.01$)；与 D 组相比，E、F 组细胞的黑色素生成量显著降低($q=4.81$、12.99，$P<0.05$)；与 E 组相比，F 组细胞的黑色素生成量显著降低($q=8.18$，$P<0.01$)。

2.4　a～h 组细胞存活率比较

MTT 实验结果显示，a～h 组细胞存活率分别为(100.00±3.03)%、(71.04±1.39)%、(69.27±2.50)%、(74.91±0.88)%、(81.25±0.59)%、(82.77±0.58)%、(85.40±0.53)%、(90.61±1.07)%，各组间比较差异具有显著的统计学意义($F=138.50$，$P<0.01$)；与 a 组相比，b 组细胞存活率显著降低($q=33.67$，$P<0.01$)；b 组与 c 组相比无显著差异($P>0.05$)；与 b 组相比，d～h 组细胞存活率均显著升高($q=4.21\sim21.33$，$P<0.05$)；与 c 组相比，d、e 组细胞存活率均显著升高($q=6.14$、13.05，$P<0.01$)；与 f 组相比，g 组细胞存活率无显著差异($P>0.05$)，h 组细胞存活率显著升高($q=$

8.55，$P<0.01$）；与 e 组相比，f、g 组细胞存活率无显著差异（$P>0.05$），h 组细胞存活率显著升高（$q=10.21$，$P<0.01$）。

2.5　三组小鼠的运动功能比较

旷场实验结果显示，对照组、模型组、给药组小鼠在实验装置中进入中心区域的次数、在中心区域的运动距离以及总运动距离均具有显著差异（$F=15.47\sim19.62$，$P<0.01$）；与对照组相比，模型组小鼠上述指标均显著降低（$q=5.67\sim8.58$，$P<0.05$）；与模型组相比，给药组上述指标均显著增加（$q=6.07\sim7.56$，$P<0.01$）。见表 1。

表 1　三组小鼠旷场实验结果（$n=6$，$\bar{x}\pm s$）

组别	进入中心区域的次数（次）	在中心区域的运动距离（d/mm）	总运动距离（d/mm）
对照组	7.33±1.37	63.10±31.77	1 229.68±350.45
模型组	1.33±1.21	12.53±10.28	375.92±138.03
给药组	5.67±2.34	79.99±17.86	1 051.12±284.79

3　讨　　论

据最新的流行病学数据报道，2050 年全球 PD 患者将达到 2 520 万例，该病的诊疗负担将会持续性加重[15]。PD 的组织病理学特征主要包括：①被称为路易小体的胞质内包涵体，其主要成分为 α-突触核蛋白，该蛋白错误折叠形成的寡聚体被认为具有神经毒性，可导致 DA 神经元的死亡[16-17]；②存在于 DA 神经元中的 NM，其含量在 PD 患者中显著增多[18]。目前临床治疗 PD 的一线药物主要包括儿茶酚-O-甲基转移酶抑制剂、单胺氧化酶 B 型抑制剂及 DA 受体激动剂等，这些药物仅可有效缓解 PD 的临床症状、改善患者运动波动等表型，但无法对受损 DA 能神经元发挥保护与修复作用，难以从根源上阻断疾病的进展，尚且不能实现对 PD 的根治[19-21]。因此，研发兼具症状缓解作用与神经保护功效的新型候选药物，是当前 PD 药物研发的核心方向与迫切需求。

已有研究证实，酪氨酸酶在人脑黑质的 DA 能神经元中发挥关键催化作用，可介导左旋酪氨酸转化为 L-DOPA，同时催化 DA 生成 NM[22-23]。NM 异常蓄积与 PD 发病机制密切相关，且其蓄积水平随着年龄增长不断升高，是推动 PD 病程进展的重要危险因素[24]。靶向抑制酪氨酸酶活性、减少 NM 异常合成，是干预 PD 病理进程、治疗 PD 的潜在有效靶点与全新途径。本课题组前期通过 SBVS 得到一种新型酪氨酸酶抑制剂化合物 1-13，发现其具备优异的酪氨酸酶抑制潜力[11]，同时也展现出了对于 PD 的较好的治疗潜力。基于此，本研究拟从体内外评估化合物 1-13 对黑色素生成以及 PD 样损伤的影响。

本研究中，酪氨酸酶活性检测结果显示，化合物 1-13 可有效抑制酪氨酸酶的活性，与先前研究结果一致[11]。MTT 实验结果显示，各浓度化合物 1-13 处理组细胞存活率与对照组无显著差异，证明该化合物在一定作用浓度范围内无明显细胞毒性，为其后续药理活性研究提供了安全基础。MSH 是脑垂体分泌的多肽类激素，产生于人的脑垂体前叶细胞中，有 α 与 β 两种亚型，常作为一种造模剂以诱导细胞产生黑色素[25]。本研究中的黑色素生成实验结果显示，与 A 组相比，B 组细胞的黑色素生成量显著增加，表明诱导成功；经化合物 1-13 或阳性对照药物曲酸治疗后，B16F10 细胞中黑色素生成量随药物浓度增加逐渐减少，并且化合物 1-13 对黑色素生成的抑制效果优于曲酸，提示化合物 1-13 是一种有效的黑色素生成抑制剂。此外，本研究 MPP^+ 诱导细胞损伤的实验结果显示，与 a 组相比，b 组细胞的存活率显著降低，提示 B16F10 细胞在经过浓度 1 mmol/L 的 MPP^+ 溶液孵育后出现明显细胞损伤，而经化合物 1-13 处理后细胞存活率显著提高，并且随浓度增加逐渐升高。上述结果表明，在较低剂量且安全的浓度范围内，化合物 1-13 可显著抑制黑色素瘤细胞中黑色素的生成，同时对 MPP^+ 诱导的细胞损伤具有保护作用，且效果优于阳性对照药物曲酸。

本研究进一步构建 MPTP 诱导的 PD 样损伤小鼠模型，通过旷场实验评估化合物 1-13 对小鼠自主运动能力的影响。实验结果显示，模型组小鼠进入中心区域的次数、在中心区域的运动距离及总运动距离均显著低于对照组，表明 MPTP 成功诱导小鼠产生运动障碍；化合物 1-13 治疗可有效改善 PD 样损伤模型小鼠的自主活动能力与运动行为异常，提示化合物 1-13 对 MPTP 诱导的 PD 样损伤具有保护作用。体内外实验结果共同表明，化合物 1-13 可抑制酪氨酸酶活性和黑色素生成，从而改善 PD 样损伤模型小鼠的运动功能异常，展现出黑色素代谢调控与 PD 样损伤的双重药理活性。

综上所述，化合物 1-13 可通过抑制酪氨酸酶活性以抑制细胞的黑色素生成，同时从体内外水平改善 PD 样损伤，体现了化合物 1-13 在黑色素代谢调控与 PD 样损伤保护方面的双重活性。本研究有望

为 PD 新型候选药物的挖掘与后续机制研究提供实验基础与理论参考。

伦理批准和动物权利声明:本研究涉及的所有动物实验均已通过青岛大学青岛医学院伦理委员会的审核批准(文件号 QDU-AEC-2025409)。所有实验过程均遵照《实验动物管理条例》的条例进行。
作者声明:所有作者均参与了研究设计及论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] KULCSAROVA K, SKORVANEK M, POSTUMA R B, et al. Defining Parkinson's disease: Past and future[J]. J Parkinsons Dis, 2024,14(s2):S257-S271.

[2] DORSEY E R, CONSTANTINESCU R, THOMPSON J P, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030[J]. Neurology, 2007,68(5):384-386.

[3] CATTANEO C, JOST W H. Pain in Parkinson's disease: Pathophysiology, classification and treatment[J]. J Integr Neurosci, 2023,22(5):132.

[4] COSTA H N, ESTEVES A R, EMPADINHAS N, et al. Parkinson's disease: A multisystem disorder[J]. Neurosci Bull, 2023,39(1):113-124.

[5] NAGATSU T, NAKASHIMA A, WATANABE H, et al. The role of tyrosine hydroxylase as a key player in neuromelanin synthesis and the association of neuromelanin with Parkinson's disease[J]. J Neural Transm (Vienna), 2023,130(5):611-625.

[6] CACABELOS R. Parkinson's disease: From pathogenesis to pharmacogenomics[J]. Int J Mol Sci, 2017,18(3):551.

[7] GARCÍA MOLINA P, SAURA-SANMARTIN A, BERNA J, et al. Considerations about the inhibition of monophenolase and diphenolase activities of tyrosinase. Characterization of the inhibitor concentration which generates 50% of inhibition, type and inhibition constants. A review[J]. Int J Biol Macromol, 2024,267:131513.

[8] MENARD R, BAANANNOU A, HALLUIN C, et al. The small molecule ML233 is a direct inhibitor of tyrosinase function[J]. Commun Biol, 2025,8(1):506.

[9] PISANO L, TURCO M, SUPURAN C T. Biomedical applications of tyrosinases and tyrosinase inhibitors[M]//Tyrosinase. Amsterdam: Elsevier, 2024:261-280.

[10] ZOLGHADRI S, BAHRAMI A, HASSAN KHAN M T, et al. A comprehensive review on tyrosinase inhibitors[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2019,34(1):279-309.

[11] QI S L, GUO L N, LIANG J X, et al. A new strategy for the treatment of Parkinson's disease: Discovery and bio-evaluation of the first central-targeting tyrosinase inhibitor[J]. Bioorg Chem, 2024,150:107612.

[12] ARDASHOV O V, PAVLOVA A V, IL'INA I V, et al. Highly potent activity of (1R, 2R, 6S)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl) cyclohex-3-ene-1, 2-diol in animal models of Parkinson's disease[J]. J Med Chem, 2011,54(11):3866-3874.

[13] JACKSON-LEWIS V, PRZEDBORSKI S. Protocol for the MPTP mouse model of Parkinson's disease[J]. Nat Protoc, 2007,2(1):141-151.

[14] LI Q, MO J, XIONG B C, et al. Discovery of resorcinol-based polycyclic structures as tyrosinase inhibitors for treatment of Parkinson's disease[J]. ACS Chem Neurosci, 2022,13(1):81-96.

[15] SU D N, CUI Y S, HE C Z, et al. Projections for prevalence of Parkinson's disease and its driving factors in 195 countries and territories to 2050: Modelling study of Global Burden of Disease Study 2021[J]. BMJ, 2025,388:e080952.

[16] MEHRA S, SAHAY S, MAJI S K. α-Synuclein misfolding and aggregation: Implications in Parkinson's disease pathogenesis[J]. Biochim Biophys Acta Proteins Proteom, 2019,1867(10):890-908.

[17] WEINTRAUB D, AARSLAND D, CHAUDHURI K R, et al. The neuropsychiatry of Parkinson's disease: Advances and challenges[J]. Lancet Neurol, 2022,21(1):89-102.

[18] ROCHA E M, DE MIRANDA B, SANDERS L H. Alpha-synuclein: Pathology, mitochondrial dysfunction and neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2018,109(Pt B):249-257.

[19] GENCLER O S, OZTEKIN N, OZTEKIN M F. Comparison of pramipexole versus ropinirole in the treatment of Parkinson's disease[J]. Ideggyogy Sz, 2022,75(1-2):39-49.

[20] MÜLLER T, MUELLER B K, RIEDERER P. Perspective: Treatment for disease modification in chronic neurodegeneration[J]. Cells, 2021,10(4):873.

[21] REGENSBURGER M, IP C W, KOHL Z, et al. Clinical benefit of MAO-B and COMT inhibition in Parkinson's disease: Practical considerations[J]. J Neural Transm (Vienna), 2023,130(6):847-861.

[22] CARBALLO-CARBAJAL I, LAGUNA A, ROMERO-GIMÉNEZ J, et al. Brain tyrosinase overexpression implicates age-dependent neuromelanin production in Parkinson's disease pathogenesis[J]. Nat Commun, 2019,10(1):973.

[23] WEI C J, HOU X M, JIANG X L, et al. Plant-derived monomers for grey hair reversal through upregulation of melanogenesis and tyrosinase activity[J]. J Cell Mol Med, 2025,29(11):e70534.

[24] HIRSCH E C, GRAYBIEL A M, AGID Y. Selective vulnerability of pigmented dopaminergic neurons in Parkinson's disease[J]. Acta Neurol Scand Suppl, 1989,126:19-22.

[25] HUNT G. Melanocyte-stimulating hormone: A regulator of human melanocyte physiology[J]. Pathobiology, 2008:12-21.

(本文编辑　李京蔓)