

# 基于脂质组学的EPA调节帕金森病细胞模型脂代谢的作用研究

范嘉瑞<sup>1\*</sup>, 唐勇<sup>2</sup>, 毛胜敏<sup>1</sup>, 李昱辰<sup>1</sup>, 白群华<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学公共卫生学院, 重庆

<sup>2</sup>重庆市中医骨科医院门诊部, 重庆

收稿日期: 2026年3月8日; 录用日期: 2026年4月2日; 发布日期: 2026年4月9日

## 摘要

目的: 本研究旨在探讨二十碳五烯酸(Eicosapentaenoic acid, EPA)对帕金森病(Parkinson's disease, PD)体外模型的神经保护作用, 及EPA在神经细胞脂质代谢途径中的潜在保护机制。方法: 通过鱼藤酮(Rotenone)干预建立PD体外模型, 将人神经母瘤细胞(SH-SY5Y)分为四组培养24 h: 对照组(CON组)、模型组(Rotenone组)、治疗组(Rotenone + EPA组)、EPA组, 每组进行6次生物重复。24 h培养结束后进行以下处理: 通过CCK-8试剂测定每组细胞活力; 利用透射电镜(TEM)观察处理后的细胞超微结构变化; 将四组细胞收集后进行高分辨率非靶向脂质组相对定量测定, 分析EPA对PD神经细胞脂质代谢的影响。结果: EPA可显著提高模型组的细胞活率, 并恢复脑源性神经营养因子BDNF、胶质细胞源性神经营养因子GDNF的mRNA表达水平; EPA改善PD模型神经细胞中的线粒体自噬; EPA使PD神经细胞中的脂质代谢谱发生显著变化。结论: EPA对鱼藤酮诱导的PD细胞模型具有神经保护作用, 通过改善其脂质代谢紊乱增强对神经细胞膜的稳定性。

## 关键词

帕金森病, 二十碳五烯酸, 脂质组学, SH-SY5Y细胞, 线粒体自噬

# Lipidomic-Based Investigation of EPA-Mediated Modulation of Lipid Metabolism in a Cellular Model of Parkinson's Disease

Jiarui Fan<sup>1\*</sup>, Yong Tang<sup>2</sup>, Shengmin Mao<sup>1</sup>, Yuchen Li<sup>1</sup>, Qunhua Bai<sup>1#</sup>

<sup>1</sup>College of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 范嘉瑞, 唐勇, 毛胜敏, 李昱辰, 白群华. 基于脂质组学的 EPA 调节帕金森病细胞模型脂代谢的作用研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1991-2001. DOI: 10.12677/acm.2026.1641442

## Abstract

**Objective:** This study aims to explore the neuroprotective effect of Eicosapentaenoic acid (EPA) on an *in vitro* model of Parkinson's disease (PD), as well as the potential protective mechanism of EPA in the lipid metabolism pathways of nerve cells. **Methods:** A PD *in vitro* model was established through Rotenone intervention. Human neuroblastoma cells (SH-SY5Y) were divided into four groups and cultured for 24 hours: control group (CON group), model group (Rotenone group), treatment group (Rotenone + EPA group), and EPA group. Biological replicates were performed in each group six times. After the 24-hour culture was completed, the following treatments were carried out: The viability of each group of cells was determined by CCK-8 reagent; The ultrastructural changes of the treated cells were observed by transmission electron microscopy (TEM). The four groups of cells were collected and subjected to high-resolution non-targeted relative quantitative determination of lipids to analyze the effect of EPA on lipid metabolism in PD nerve cells. **Result:** EPA could significantly increase the cell viability of the model group and restore the mRNA expression levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF). EPA improves mitochondrial autophagy in nerve cells of the PD model; EPA causes significant changes in the lipid metabolism profile of PD nerve cells. **Conclusion:** EPA has a neuroprotective effect on rotenone-induced PD cell models, enhancing the stability of nerve cell membranes by improving lipid metabolism disorders.

## Keywords

Parkinson's Disease, Eicosapentaenoic Acid, Lipidomics, SH-SY5Y Cells, Mitophagy

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见神经退行性疾病,在老年人群中发病率仅次于阿尔茨海默病[1]。帕金森病的主要病理改变是中脑黑质(substantia nigra pars compacta, SNpc)多巴胺能神经元的退变,导致纹状体多巴胺(DA)含量减少,从而引发运动调控功能障碍,临床表现包括静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍等[2]。目前,治疗策略只能缓解运动症状,不能减缓疾病进展[3]。PD发病机制十分复杂[4],脂质代谢紊乱可能在PD、阿尔兹海默症(AD)等多种神经退行性疾病的发展过程中起着重要作用[5],越来越多的研究关注到PD中脂质代谢的变化[6][7]。

脂质在中枢神经系统(CNS)中的含量在人体内位居第二,仅次于脂肪组织,不仅是细胞膜的主要构成成分,也是重要的能量储备。目前,已有众多证据表明PD病人脂质代谢谱发生紊乱[8][9],大脑中磷脂、鞘脂等脂质在神经退行性疾病中发生了异常变化[10]。但脂质代谢影响多巴胺能神经元(Dopaminergic neurons, DN)的具体机制仍有待研究。实验证据显示Omega-3多不饱和脂肪酸(PUFAs)对PD小鼠模型的肠-脑轴功能、运动损伤和神经炎症具有保护作用,比如 $\alpha$ -亚麻酸(ALA)[11]、二十碳五烯酸乙酯(E-EPA)[12]、EPA和DHA[13]等。尽管EPA等Omega-3 PUFAs在PD等神经退行性疾病中发挥了强大的抗炎、

抗氧化能力[14][15],但EPA在脂质代谢途径中对PD的影响尚未明确。

EPA可能会影响PD中神经细胞的脂质环境,这种改变对DNs的生存环境亦有影响,包括对其炎症环境、膜功能和信号转导的改善作用等。因此,本研究通过鱼藤酮建立PD体外模型,利用透射电镜观察细胞超微结构,探索EPA是否会影响脂滴的形成与周转,从而调节细胞的能量稳态和脂毒性,并利用高分辨率非靶向脂质组学相对定量技术分析EPA处理后的PD细胞模型中各类脂质的变化,为探索脂质代谢途径中EPA对PD病理进展的影响和作用提供实验数据,也为EPA等Omega-3 PUFAs作为预防PD神经炎症的保健营养物质提供实验依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 实验细胞

人SH-SY5Y细胞购于武汉普诺赛生命科技有限公司(IMR-32,人神经母细胞瘤细胞,湖北武汉)。在补充有10%胎牛血清、青霉素(100 U/ml)和链霉素(100 μg/ml)的DMEM完全培养基中(Gibco,含L-谷氨酰胺和丙酮酸钠)中培养细胞,置于饱和湿度的恒温培养箱中,温度维持在37℃,5%浓度CO<sub>2</sub>。保证每周更换培养基2次。

### 2.2. 主要试剂与仪器

鱼藤酮(99.65%,MCE);EPA(95%,罗恩试剂);DMEM(Gibco);胎牛血清(LONSERA);青霉素/链霉素双抗(碧云天);0.25%胰酶(碧云天);CCK-8试剂(碧云天);总RNA提取试剂盒(北京普洛麦格生物技术有限公司);Prime Script™ RT Master Mix(日本TaKaRa);TB Green Premix Ex Taq™ MII(日本TaKaRa);恒温培养箱(海尔HCP-80);CFX Connect™ Real-Time PCR仪(美国Bio-Rad);T100™ ThermoCycle PCR仪(美国Bio-Rad);酶标仪(美国Thermo);透射电子显微镜(日本JEOL JEM-1400PLUSJ)。

### 2.3. 方法

#### 2.3.1. 鱼藤酮处理

当SH-SY5Y细胞接种24h后,弃去完全培养基,用含鱼藤酮(1g溶于25.354mL DMSO为100mM)终浓度为10nM、50nM、100nM、150nM、200nM、250nM、300nM的完全培养基分别干预24h以探索鱼藤酮干预的最佳浓度。

#### 2.3.2. EPA处理

当SH-SY5Y细胞接种24h后,弃去完全培养基,用含特定终浓度的鱼藤酮及不同终浓度的EPA完全培养基干预细胞24h,以通过CCK-8试剂测定EPA对神经细胞活力的保护能力。EPA终浓度分别为10μM、25μM、50μM、75μM、100μM、150μM、200μM。

#### 2.3.3. CCK-8测定

细胞活力通过CCK-8法进行测定。将细胞接种于96孔板,经鱼藤酮或EPA处理后,每孔加入10μL CCK-8试剂,于37℃避光孵育2h。随后使用酶标仪测量在450nm处的吸光度。细胞活力以相对于溶剂对照组的百分比表示,计算公式为细胞活力(%)=[(As - Ab)/(Ac - Ab)] × 100%。所有实验均独立重复三次。

#### 2.3.4. 实时荧光定量PCR(RT-qPCR)检测神经营养因子

通过RT-qPCR法检测SH-SY5Y细胞中神经营养因子BDNF、GDNF的mRNA表达水平。所使用的引物序列(见表1):

**Table 1.** Primer sequences for target genes**表 1.** 靶基因引物序列

Gene	Forward primers (5' to 3')	Reverse primer (5' to 3')
<i>GAPDH</i>	TGCACCACCAACTGCTTAGC	GGCATGGACTGTGGTCATGAG
<i>BDNF</i>	CTACGAGACCAAGTGCAATCC	AATCGCCAGCCAATTCTCTTT
<i>GDNF</i>	GGCAGTGCTTCCTAGAAGAGA	AAGACACAACCCCGGTTTTTG

### 2.3.5. 透射电镜

细胞经过鱼藤酮和 EPA 处理固定时间后, 以 0.25%胰酶消化收集细胞颗粒, 并用 PBS 洗涤三次, 随后经 2.5%戊二醛固定, 随后通过梯度乙醇脱水, 环氧树脂包埋。使用超薄切片机切取 70 nm 超薄切片, 经醋酸铀酰和柠檬酸铅双重电子染色后, 于透射电子显微镜下观察并采集图像。

### 2.3.6. 高分辨率非靶脂质组相对定量分析

将经过 EPA 处理后的 SH-SY5Y 细胞模型组和经溶剂对照处理的模型组用胰酶消化收集细胞, 每组进行 6 次生物重复, 并用预冷的 PBS 缓冲液洗涤三次, 随后将细胞颗粒低温运往上海应用蛋白科技有限公司进行非靶脂质代谢组学和数据分析。

### 2.3.7. 统计学方法

实验数据以均数  $\pm$  标准误差(Mean  $\pm$  SEM)表示。统计分析和作图软件为 GraphPad Prism 10.1.2 版本。利用单因素方差分析(ANOVA)检验各组间显著性差异, 当  $P < 0.05$  时认为结果具有统计学意义。

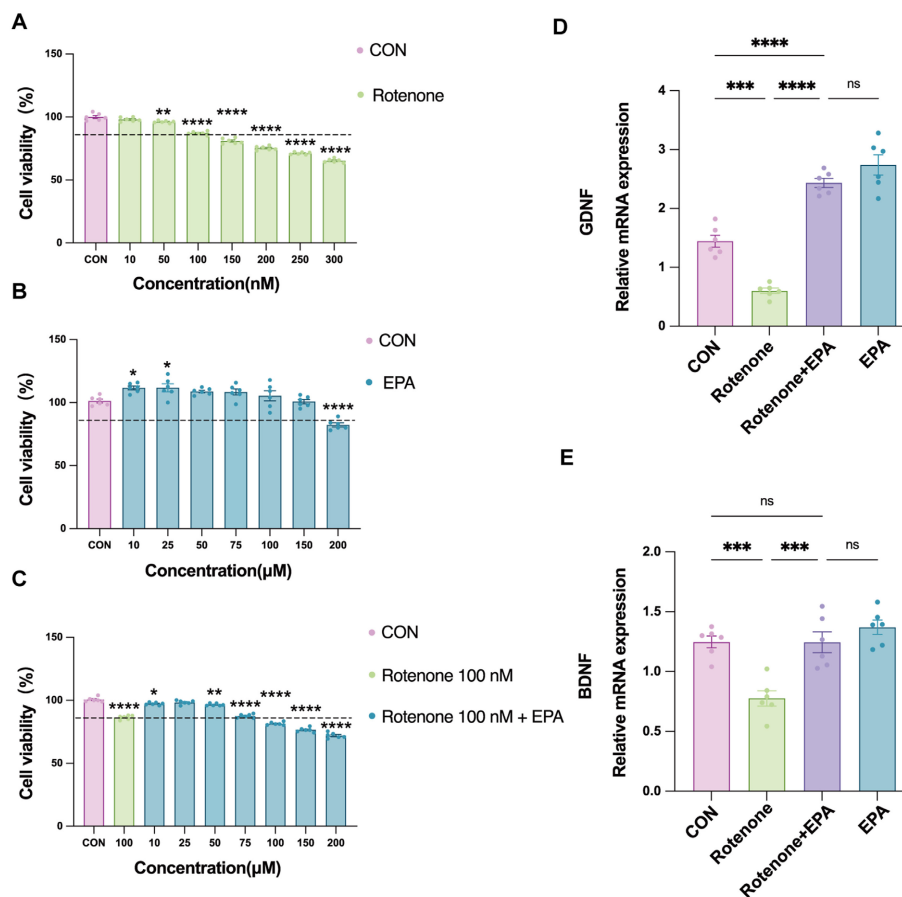
## 3. 结果

### 3.1. EPA 对 PD 模型细胞活力的影响

我们在体外用天然的神经毒素鱼藤酮建立了 SH-SY5Y 细胞 PD 损伤模型, 通过 CCK-8 法检测 EPA 在 PD 模型中对神经细胞活力的保护能力。结果显示, 100 nM 的鱼藤酮作用于 SH-SY5Y 细胞 24 小时后, 使细胞活力显著降低至 90%以下( $87.15\% \pm 1.36\%$ ,  $P < 0.0001$ ) (见图 1(A)); EPA 单独处理 SH-SY5Y 细胞 24 小时后, 在 10  $\mu$ M ( $111.7\% \pm 3.63\%$ ,  $P < 0.05$ )和 25  $\mu$ M ( $111.8\% \pm 7.73\%$ ,  $P < 0.05$ )浓度中增强了其细胞活力(见图 1(B)); 当用 EPA 与 100 nM 鱼藤酮同时处理细胞 24 小时后发现 EPA 显著抑制了鱼藤酮的细胞毒性, 且在 25  $\mu$ M ( $98.37\% \pm 1.61\%$ )效果最好, 恢复到 CON 组( $100.6\% \pm 1.83\%$ )近似水平(见图 1(C))。因此, 后续选取 25  $\mu$ M 剂量的 EPA 进一步验证其对细胞的神经保护作用。另外, 我们通过 RT-qPCR 检测了胶质细胞源性神经营养因子 GDNF 及脑源性神经营养因子 BDNF, 结果表明 EPA 能显著增加其在鱼藤酮诱导的 PD 细胞模型中的 mRNA 表达水平(见图 1(D), 图 1(E))。

### 3.2. EPA 对 PD 模型超微结构的影响

透射电镜下观察对照组(CON 组)、PD 模型组(Rotenone 组)、EPA 干预模型组(RE 组)和单独 EPA 作用(EPA 组)的 SH-SY5Y 细胞超微结构, CON 组中箭头所指为正常线粒体结构(见图 2(A)); EPA 组中线粒体外膜光滑连续、膜内嵴排列清晰、基质电子密度均匀, 状态良好(见图 2(B)); Rotenone 组中红色圈出部分为线粒体自噬, 线粒体已被双层膜结构包裹, 并由溶酶体清除受损的线粒体, 箭头所指部分为严重水肿、形状不规则的线粒体结构, 其嵴结构破坏, 排列稀疏, 部分嵴结构消失(见图 2(C)), 橙色圈出部分为脂滴, 出现显著聚集的现象(见图 2(E)); RE 组线粒体结构相对正常, 未发现线粒体自噬或明显蓄积的脂滴, 但仍然存在较轻程度的线粒体水肿(见图 2(D))。



**Figure 1.** Results of cell viability assay and neurotrophins mRNA levels  
**图 1.** 细胞活力实验及神经营养因子 mRNA 水平检测结果

### 3.3. EPA 对 PD 模型脂质代谢的影响

高分辨率非靶脂质代谢分析结果显示,正、负离子模式下在 CON 组、Rotenone 组、RE 组和 EPA 组的 SH-SY5Y 细胞中检测到 47 种脂质亚类,3929 种脂质分子。各组具体的脂质组成情况见图 3。

主成分分析显示,在 PD 模型组中补充 EPA 后,Rotenone 组和 RE 组间样本特征存在显著的统计学差异(见图 4(A)),这表明 EPA 显著影响了鱼藤酮诱导的 PD 模型中脂质的组成。在脂质亚类水平上,气泡图直观展现了具有显著差异的脂质亚类分子,其中甘油三酯(TG)类具有最多的差异脂质分子,其次为磷脂酰乙醇胺(PE)、磷脂酰胆碱(PC)类(见图 4(B))。

链长度是脂质分子具有的脂肪酸链的 C 原子总和,在 TG 类中,当碳链长度达到 54 及以上时,RE 组的脂质分子量高于 Rotenone 组且具有统计学意义,即 EPA 增加了 TG 类脂质分子的碳链长度(见图 5(A));链饱和度是脂质分子所具有的脂肪酸链的双键数量的总和,TG 类中,当双键数量达到 5 个及以上时,RE 组的脂质分子量高于 Rotenone 组且具有统计学意义,即 EPA 增加了 TG 类脂质分子的不饱和度(见图 5(B))。另外,EPA 还延长了胆固醇酯(ChE)、甘油二酯(DG)、脂肪酸(FA)、磷脂酰甘油(PG)、PE、PC 类脂质分子的碳链长度,同时提高了这些脂质亚类的不饱和度。

进一步分析 RE 组与 Rotenone 组间差异脂质分子构成发现,前 50 种具有显著差异性的脂质分子均属于 TG、PE、PC 类,聚类热图显示了其在样本间的相对丰度情况,可见各类脂质分子中装载的脂肪酸分子多为二十二碳五烯酸(DPA)、二十二碳六烯酸(DHA),且多为高不饱和脂质分子(见图 6)。

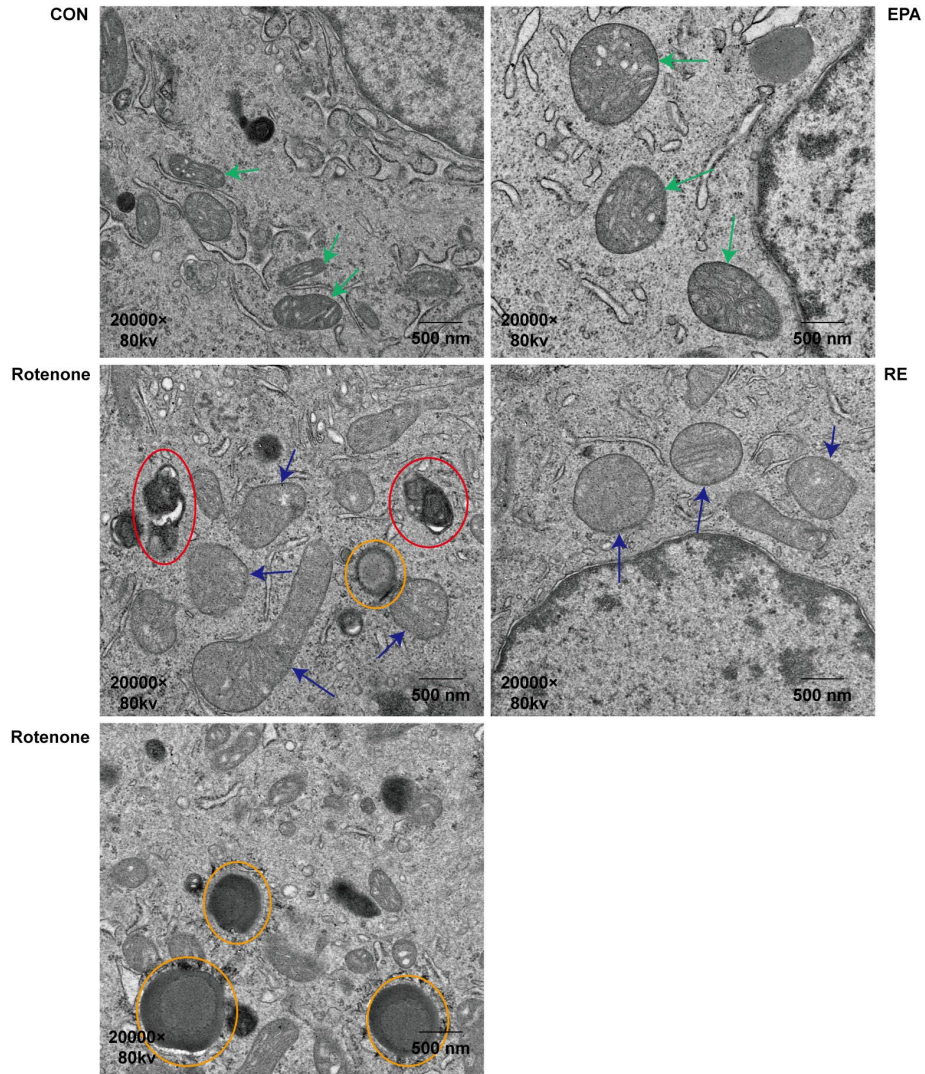


Figure 2. Ultrastructure of cells by transmission electron microscopy  
图 2. 透射电镜下细胞的超微结构

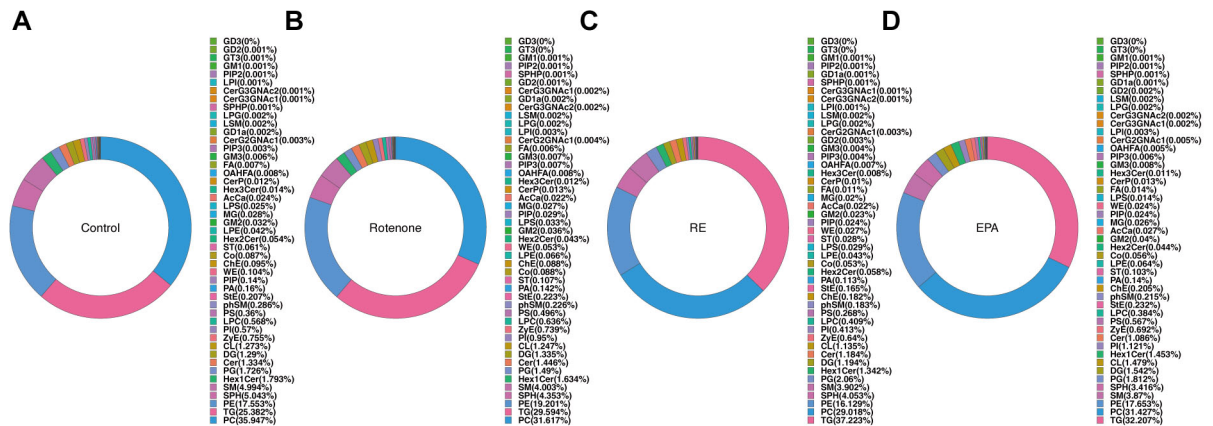
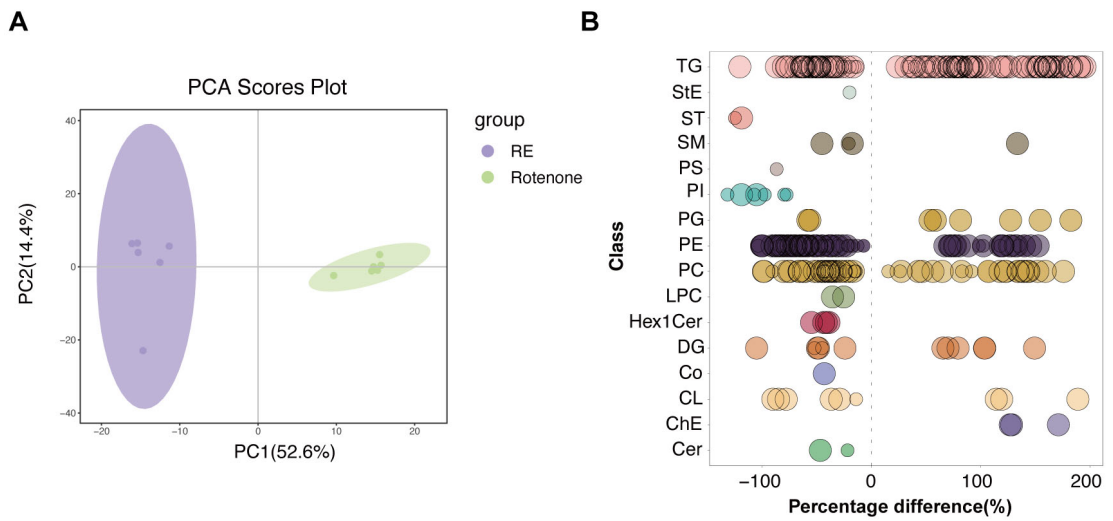
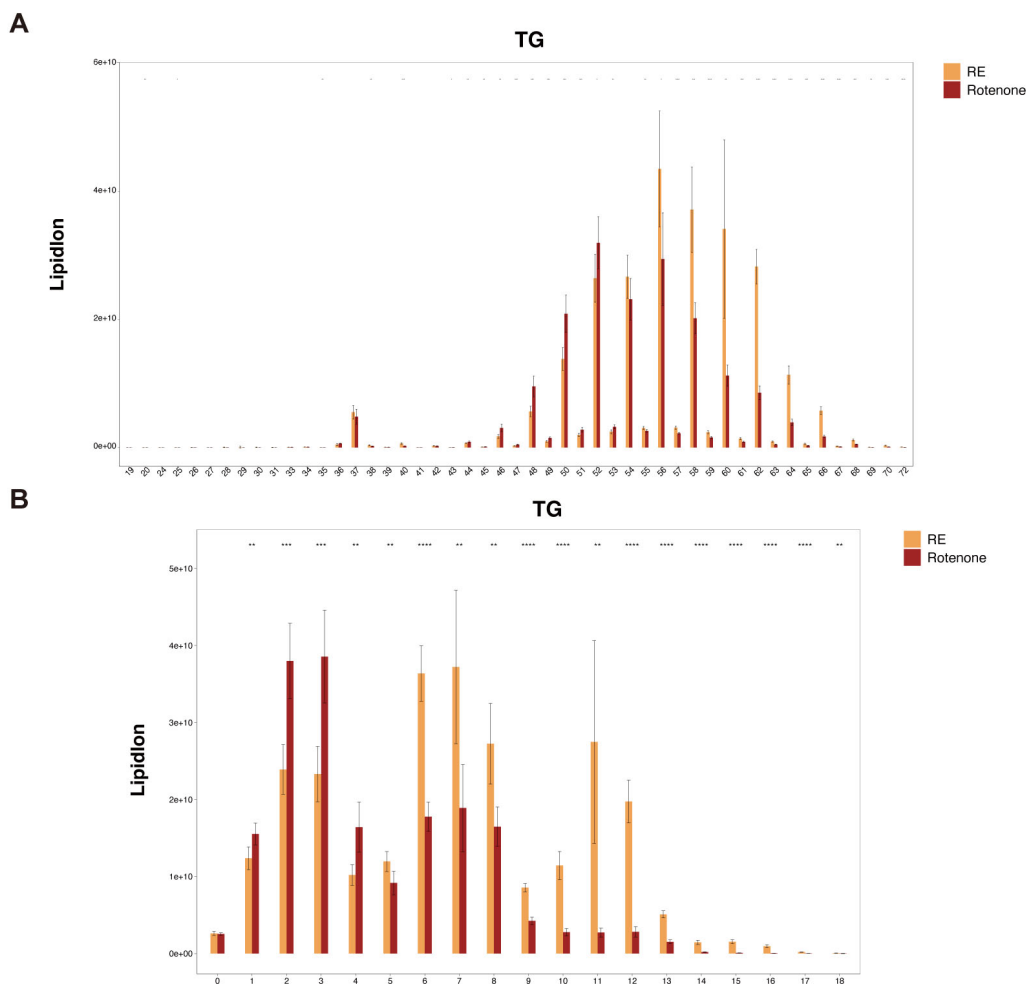


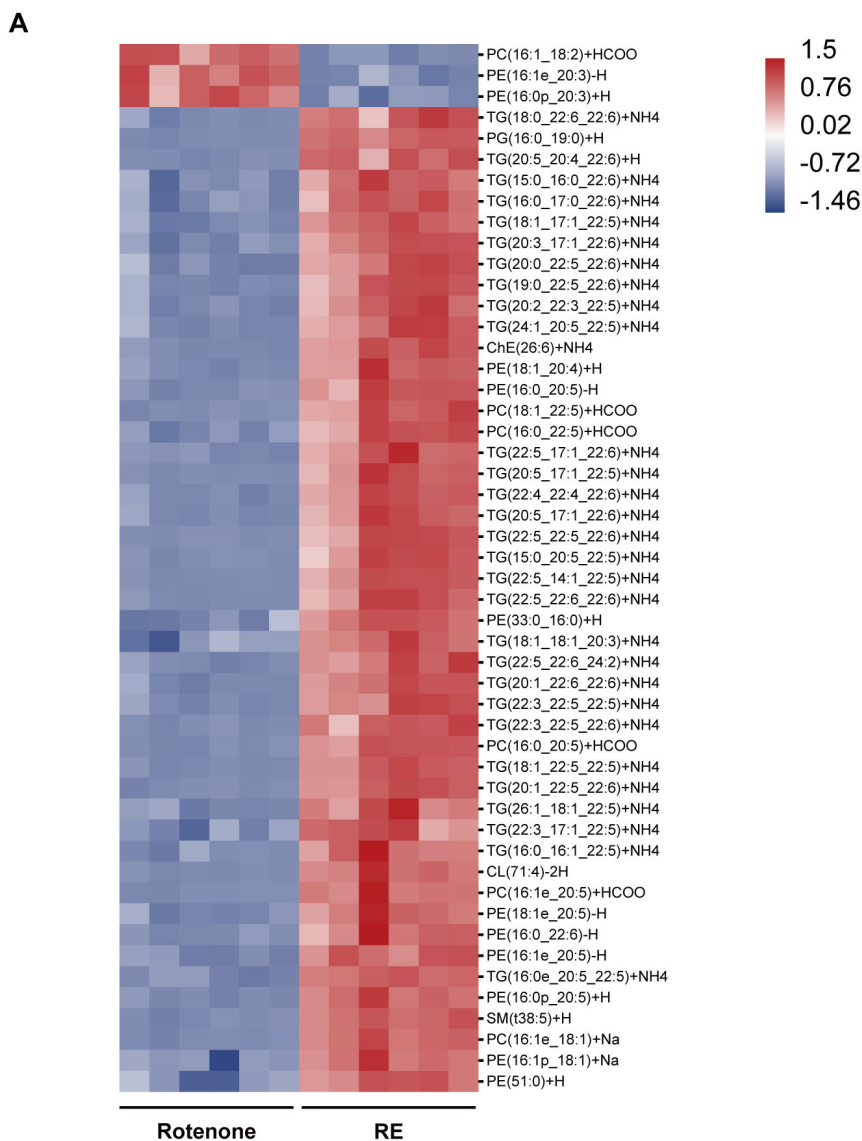
Figure 3. Analysis of lipid composition  
图 3. 脂质组成情况分析



**Figure 4.** Lipid differences between the Rotenone and RE groups  
**图 4.** Rotenone 组和 RE 组脂质分子差异情况



**Figure 5.** Changes in carbon chain length and saturation of TG lipid molecules  
**图 5.** TG 类脂质分子碳链长度和碳链饱和度变化



**Figure 6.** Heatmap of molecular clustering of top 50 differential lipids

**图 6.** 前 50 种差异脂质分子聚类热图

#### 4. 讨论

PD 病理发展过程十分复杂, PD 病理性特征的关键是由错误折叠的  $\alpha$ -突触核蛋白形成的路易小体, 而这些路易小体中除蛋白质外, 还存在高含量的脂质成分[16], 且 PD 中脂质代谢发生紊乱是常见现象。因此, 脂质代谢紊乱是其病程进展中的核心环节, 也是导致神经细胞膜结构和功能失调、线粒体功能破坏、神经炎症加剧以及蛋白质错误折叠与聚集的关键。我们的研究表明, EPA 对鱼藤酮诱导的 PD 神经细胞模型有保护作用, 能逆转鱼藤酮造成的细胞活力下降、BDNF 和 GDNF 神经营养因子 mRNA 表达水平的降低以及氧化应激环境下导致的脂滴蓄积、线粒体自噬等损伤效应, 并调节神经细胞脂质组成从而影响其损伤修复能力。

研究发现, 在 PD 患者中 n-3、n-6 多不饱和脂肪酸含量是显著低于正常人群的, 比如 DHA、ALA, 反而饱和脂肪酸的含量在 PD 病人中明显升高[17]。而在我们的研究中, 也发现鱼藤酮诱导的 PD 细胞模

型经过 EPA 干预培养后,其脂质组成发生显著变化,尤其是装载 DHA、DPA、EPA 等 Omega-3 PUFAs 的 TG、PE、PC 类脂质分子含量的显著增加,这提示 EPA 调节 PD 神经细胞中的脂质代谢发生重塑,特别是 TG 类脂质分子的显著变化。当细胞膜中的 TG 被酯酶水解时,释放出游离的 DHA、EPA,可在环氧化酶的催化下衍生出抗炎因子,且在 TG 中储存的 EPA 还可参与膜磷脂的更新,增加细胞膜的流动性从而改善膜结构。有研究表明,PD 病人大脑中发现的脂质代谢谱变化可以在由鱼藤酮诱导的 PD 细胞模型中精确重复,包括 PE 这类保护性脂质的减少,神经酰胺(Cer)等有害脂质的增多[18]。而我们的研究也发现 PE 类脂质分子的显著增加,且多含有 DHA、EPA。Cer 是强大的促炎脂质介质,其水平升高是线粒体应激、氧化应激和细胞凋亡的强效信号,能够激活小胶质细胞和星形胶质细胞,从而释放促炎因子,加剧神经元损伤[19]。我们的实验结果显示, Cer 类脂质分子含量在经过 EPA 处理后的细胞模型中也表现为下降趋势。还有研究表明, PD 患者脑脂中溶血磷脂酰胆碱(LPC)水平显著增多[20],而 LPC 会诱导  $\alpha$ -Syn 聚集,加重 PD 认知功能障碍,破坏自噬溶酶体途径和溶酶体酸化,从而加重毒性  $\alpha$ -突触核蛋白积累[21],还会触发小胶质细胞异常活化,过度吞噬前额叶皮层的多巴胺能突触,导致其执行功能障碍[22]。在本研究中,我们发现 EPA 使 PD 细胞模型中的 LPC 类脂质分子含量显著减少( $P < 0.05$ ),同时通过透射电镜中观察到自噬溶酶体减少。在碳链长度方面,我们发现 EPA 提高了 PD 神经细胞脂质中碳链长度高达 54 个及以上 C 原子数的 TG 类脂质分子含量,及碳链长度达到 38 的 PE、PC 类,碳链长度达到 32 及以上的 PG、DG 类,碳链长度达到 20 及以上的 ChE 类脂质分子含量,其中 TG、PE、PC 类为神经细胞膜的重要组成部分,其碳链长度调节双层膜厚度,碳链变长有利于增强膜厚度;在碳链饱和度方面,EPA 提高了 PD 神经细胞脂质中双键数量达到 5 个及以上的 TG、PE、PC、ChE、DG、FA 类脂质分子含量,而 TG、PE、PC 类脂质分子不饱和度的提高有利于增加细胞膜的流动性。脂滴是细胞储存中性脂质(如 TG、ChE)的细胞器,在透射电镜下,EPA 减少了 PD 神经细胞模型中脂滴的蓄积,也在一定程度上减轻了线粒体水肿,这表明 EPA 可能促进了细胞的脂肪酸氧化供能,缓解鱼藤酮导致的线粒体损伤而无法在病理条件下正常提供足够能量的情况,也进一步表明 EPA 使 PD 神经细胞脂质代谢发生重塑。

在本研究中,我们强调 EPA 在脂质代谢途径对 PD 神经细胞模型的作用,通过高分辨率非靶脂质组学技术表明了 SH-SY5Y 细胞模型中脂质代谢谱的变化,从脂质含量、碳链长度、碳链饱和度等维度对结果进行了解释。但我们的研究仍然存在一定的局限性,首先对于显著变化的脂质亚类,比如 TG、PE、PC 等脂质相关的关键基因和代谢酶表达研究并未深入,未来需要结合特定脂质代谢通路中脂质合成或代谢酶的蛋白质表达情况深入分析解释分子机理。其次,SH-SY5Y 细胞系来源于人神经母瘤细胞,在代谢状态和应激反应方面与原代神经元存在差异,研究结论在外推至生理或病理状态下需要审慎对待,未来我们将在动物模型或原代神经元模型中进行深入研究。

总体而言,我们的研究提示 PD 病理过程中脂质代谢的紊乱可能通过 EPA 等 Omega-3 PUFAs 进行调节改善,进而影响神经元细胞膜的结构功能,提高其损伤修复的能力和神经保护作用,尤其是线粒体、脂滴等细胞器在应激条件下的功能恢复。鉴于脂质代谢在 PD 中的重要性,未来在此研究基础上进一步探索是十分有意义的。

## 5. 结论

综上,本研究结果显示,EPA 可显著增强 PD 神经细胞活力和神经营养因子的表达,对线粒体自噬有保护作用,可改善脂滴蓄积情况,且使 PD 神经细胞中脂质组成发生显著变化,调节各类脂质分子的碳链长度及碳链饱和度。这些结果表明 EPA 对 PD 神经细胞的保护作用可能与其调节脂质相关代谢有关,揭示了 EPA 对 PD 神经细胞脂质代谢谱的影响,并提示 EPA 等 Omega-3 PUFAs 可能成为预防或改善 PD 病理的潜在营养物质。

## 基金项目

本研究由重庆市科卫联合中医药科研项目基金(编号 2026ZYB022), 重庆市渝中区科技局自然科学基金(编号 20240122)资助。

## 参考文献

- [1] Kalia, L.V. and Lang, A.E. (2015) Parkinson's Disease. *The Lancet*, **386**, 896-912. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61393-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61393-3)
- [2] Johnson, M.E., Stecher, B., Labrie, V., Brundin, L. and Brundin, P. (2019) Triggers, Facilitators, and Aggravators: Redefining Parkinson's Disease Pathogenesis. *Trends in Neurosciences*, **42**, 4-13. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2018.09.007>
- [3] Armstrong, M.J. and Okun, M.S. (2020) Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease. *JAMA*, **323**, 548-560. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360>
- [4] Li, H., Zeng, F., Huang, C., Pu, Q., Thomas, E.R., Chen, Y., *et al.* (2024) The Potential Role of Glucose Metabolism, Lipid Metabolism, and Amino Acid Metabolism in the Treatment of Parkinson's Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **30**, e14411. <https://doi.org/10.1111/cns.14411>
- [5] Fasano, A., Visanji, N.P., Liu, L.W.C., Lang, A.E. and Pfeiffer, R.F. (2015) Gastrointestinal Dysfunction in Parkinson's Disease. *The Lancet Neurology*, **14**, 625-639. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00007-1](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00007-1)
- [6] Quansah, E., Peelaerts, W., Langston, J.W., Simon, D.K., Colca, J. and Brundin, P. (2018) Targeting Energy Metabolism via the Mitochondrial Pyruvate Carrier as a Novel Approach to Attenuate Neurodegeneration. *Molecular Neurodegeneration*, **13**, Article No. 28. <https://doi.org/10.1186/s13024-018-0260-x>
- [7] Liu, M., Jiao, Q., Du, X., Bi, M., Chen, X. and Jiang, H. (2021) Potential Crosstalk between Parkinson's Disease and Energy Metabolism. *Aging and disease*, **12**, 2003-2015. <https://doi.org/10.14336/ad.2021.0422>
- [8] Galper, J., Dean, N.J., Pickford, R., Lewis, S.J.G., Halliday, G.M., Kim, W.S., *et al.* (2022) Lipid Pathway Dysfunction Is Prevalent in Patients with Parkinson's Disease. *Brain*, **145**, 3472-3487. <https://doi.org/10.1093/brain/awac176>
- [9] Sinclair, E., Trivedi, D.K., Sarkar, D., Walton-Doyle, C., Milne, J., Kunath, T., *et al.* (2021) Metabolomics of Sebum Reveals Lipid Dysregulation in Parkinson's Disease. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1592. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21669-4>
- [10] Naudí, A., Cabré, R., Jové, M., Ayala, V., Gonzalo, H., Portero-Otín, M., *et al.* (2015) Lipidomics of Human Brain Aging and Alzheimer's Disease Pathology. In: *International Review of Neurobiology*, Elsevier, 133-189. <https://doi.org/10.1016/bs.irm.2015.05.008>
- [11] Techaniyom, P., Korsirikoon, C., Rungruang, T., Pakaprot, N., Prombutara, P., Mukda, S., *et al.* (2024) Cold-Pressed Perilla Seed Oil: Investigating Its Protective Influence on the Gut-Brain Axis in Mice with Rotenone-Induced Parkinson's Disease. *Food Science & Nutrition*, **12**, 6259-6283. <https://doi.org/10.1002/fsn3.4265>
- [12] Luchtman, D.W., Meng, Q. and Song, C. (2012) Ethyl-Eicosapentaenoate (E-EPA) Attenuates Motor Impairments and Inflammation in the MPTP-Probenecid Mouse Model of Parkinson's Disease. *Behavioural Brain Research*, **226**, 386-396. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.09.033>
- [13] Ceccarini, M.R., Ceccarelli, V., Codini, M., Fettucciari, K., Calvitti, M., Cataldi, S., *et al.* (2022) The Polyunsaturated Fatty Acid EPA, but Not DHA, Enhances Neurotrophic Factor Expression through Epigenetic Mechanisms and Protects against Parkinsonian Neuronal Cell Death. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 16176. <https://doi.org/10.3390/ijms232416176>
- [14] Sharma, R., Bhate, L., Agrawal, Y. and Aspatwar, A. (2025) Advanced Nutraceutical Approaches to Parkinson's Disease: Bridging Nutrition and Neuroprotection. *Nutritional Neuroscience*, **28**, 1134-1150. <https://doi.org/10.1080/1028415x.2025.2469170>
- [15] Alves, B.d.S., Schimith, L.E., da Cunha, A.B., Dora, C.L. and Hort, M.A. (2024) Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Parkinson's Disease: A Systematic Review of Animal Studies. *Journal of Neurochemistry*, **168**, 1655-1683. <https://doi.org/10.1111/jnc.16154>
- [16] Shahmoradian, S.H., Lewis, A.J., Genoud, C., Hench, J., Moors, T.E., Navarro, P.P., *et al.* (2019) Lewy Pathology in Parkinson's Disease Consists of Crowded Organelles and Lipid Membranes. *Nature Neuroscience*, **22**, 1099-1109. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0423-2>
- [17] Fabelo, N., Martín, V., Santpere, G., Marín, R., Torrent, L., Ferrer, I., *et al.* (2011) Severe Alterations in Lipid Composition of Frontal Cortex Lipid Rafts from Parkinson's Disease and Incidental Parkinson's Disease. *Molecular Medicine*, **17**, 1107-1118. <https://doi.org/10.2119/molmed.2011.00119>

- 
- [18] Hällqvist, J., Toomey, C.E., Pinto, R., Baldwin, T., Doykov, I., Wernick, A., *et al.* (2025) Multi-Omic Analysis Reveals Lipid Dysregulation Associated with Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease Brain. *Nature Communications*, **16**, Article No. 10490. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-65489-2>
- [19] Custodia, A., Aramburu-Núñez, M., Correa-Paz, C., Posado-Fernández, A., Gómez-Larrauri, A., Castillo, J., *et al.* (2021) Ceramide Metabolism and Parkinson's Disease—Therapeutic Targets. *Biomolecules*, **11**, Article 945. <https://doi.org/10.3390/biom11070945>
- [20] Yilmaz, A., Ashrafi, N., Ashrafi, R., Akyol, S., Saiyed, N., Kerševičiūtė, I., *et al.* (2025) Lipid Profiling of Parkinson's Disease Brain Highlights Disruption in Lysophosphatidylcholines, and Triacylglycerol Metabolism. *npj Parkinson's Disease*, **11**, Article No. 159. <https://doi.org/10.1038/s41531-025-01023-x>
- [21] Mu, C., Shao, K., Su, M., Guo, Y., Qiu, Y., Sun, R., *et al.* (2025) Lysophosphatidylcholine Promoting  $\alpha$ -Synuclein Aggregation in Parkinson's Disease: Disrupting Gcase Glycosylation and Lysosomal  $\alpha$ -Synuclein Degradation. *npj Parkinson's Disease*, **11**, Article No. 47. <https://doi.org/10.1038/s41531-025-00902-7>
- [22] Liu, Y., Chen, R., Mu, C., Diao, J., Guo, Y., Yao, X., *et al.* (2025) Enhanced Microglial Engulfment of Dopaminergic Synapses Induces Parkinson's Disease-Related Executive Dysfunction in an Acute LPC Infusion Targeting the mPFC. *Aging Cell*, **24**, e70003. <https://doi.org/10.1111/ace1.70003>