

刘继红,邵思迈,赵振荣,等. Nrf2-ARE 信号通路在帕金森病中的作用 [J]. 中国比较医学杂志, 2022, 32(4): 145-150.
Liu JH, Shao SM, Zhao ZR, et al. The role of the Nrf2-ARE pathway in Parkinson's disease [J]. Chin J Comp Med, 2022, 32(4): 145-150.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2022.04.021

Nrf2-ARE 信号通路在帕金森病中的作用

刘继红¹,邵思迈¹,赵振荣¹,史 洛¹,郝 莉¹,张紫娟^{1,2},张振强^{1,2*}

(1.河南中医药大学医学院,郑州 450046;2.河南中医药大学中医药科学院,郑州 450046)

【摘要】 核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid-2 related factor2, Nrf2)/抗氧化反应元件 (antioxidant response element, ARE) 信号通路是一种受氧化还原信号调节的重要抗氧化通路,其通路的激活在调控氧化应激、维持线粒体功能、抑制多巴胺能神经元铁死亡及恢复神经元功能等方面发挥重要作用,已逐渐成为近几年来帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 研究的热点。本文通过对近些年有关 Nrf2-ARE 通路的结构、功能及其在 PD 治疗中作用机制的实验结论进行分析、总结,为进一步明确其与氧化应激在 PD 发生发展中的关系、开发新的靶向 Nrf2-ARE 通路的 PD 相关治疗药物提供思路。

【关键词】 帕金森病;氧化应激;Nrf2-ARE

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2022) 04-0145-06

The role of the Nrf2-ARE pathway in Parkinson's disease

LIU Jihong¹, SHAO Simai¹, ZHAO Zhenrong¹, SHI Ming¹, HAO Li¹, ZHANG Zijuan^{1,2}, ZHANG Zhenqiang^{1,2*}

(1. Medical School, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China.

2. College of Traditional Chinese Medicine, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046)

【Abstract】 The nuclear factor erythroid-2-related factor2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) signaling pathway is an essential antioxidant pathway regulated by redox. Activation of this pathway plays an important role in regulating oxidative stress, maintaining mitochondrial function, inhibiting ferroptosis in dopaminergic neurons and protecting them against oxidative damage. Targeting this pathway for the treatment of Parkinson's disease (PD) has become a research focus. In this review, we summarize and analyze the current research on the Nrf2-ARE pathway, including the mechanisms, function and relation with PD. These insights may help further clarify the relationship between Nrf2-ARE pathway and PD and aid in developing new ideas for new PD drugs targeting the Nrf2-ARE pathway.

【Keywords】 Parkinson's disease; oxidative stress; Nrf2-ARE

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是目前除阿尔茨海默病以外的第二大常见中枢神经系统退行性疾病,其主要以上肢静止性震颤伴有运动迟缓、僵硬和步态困难为主要临床症状。随着老龄化人口的增加,65 岁以上老年人的 PD 发病率急剧上升,

已成为全球增长最快的老年神经退行性疾病。预计到 2040 年,PD 患者将超过 1200 万^[1]。PD 引起的高致残率给病人、家庭和社会带来了巨大的经济损失。

PD 的主要病理特征是中脑黑质致密部多巴胺

【基金项目】 河南省科技创新领军人才项目 (204200510022); 河南省科技攻关项目 (202102310078, 212102310828, 172102310286, 222102310280); 河南省高校重点科研项目 (19A310012)。

【作者简介】 刘继红 (1991—), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治神经退行性疾病。E-mail: ljh15736783819@163.com

【通信作者】 张振强 (1971—), 男, 博士, 教授, 博士生导师, 研究方向: 中西医结合防治脑病。E-mail: zhang_zhenqiang@126.com

能神经元的丢失及纹状体中多巴胺递质的丢失^[2]。迄今为止,还没有可以阻止 PD 进展的有效药物。虽然抗胆碱能药、多巴胺类药和多巴胺受体激动剂已用于治疗 PD,但其疗效不好,副作用也较明显,因此对于 PD 有效药物的探求迫在眉睫。

PD 的发病机制涉及多种学说,如神经炎症学说,线粒体功能障碍学说和氧化应激学说等,其中氧化应激学说得到广泛认可,抗氧化疗法逐渐成为近些年来攻克帕金森病的重要研究方向。在神经元对抗氧化应激的过程中,抗氧化信号通路发挥了重要作用。Nrf2-ARE (nuclear factor erythroid-2 related factor2, Nrf2/antioxidant response element, ARE) 信号通路是一条重要的抗氧化通路,可通过调控下游抗氧化蛋白的表达进而逆转机体的氧化损伤,降低多巴胺能神经元的丢失,已成为研究帕金森病抗氧化疗法的重要靶点。本文从抗氧化应激的角度探讨了 Nrf2-ARE 通路在帕金森病治疗中的作用。

1 氧化应激与帕金森病

正常人体中脑黑质致密部的多巴胺能神经元通过分泌多巴胺(dopamine, DA)控制运动的灵活和平衡^[3]。当黑质致密部的 DA 水平降至 70%~80% 以下时,会出现包括运动迟缓、静止性震颤、僵硬和姿势不稳等帕金森病的症状^[4]。黑质致密部的氧化应激是导致多巴胺能神经元丢失的重要机制^[5-8]。

氧化应激是细胞内源性活性氧(reactive oxygen species, ROS)的代谢失衡即 ROS 产生过多而清除减少,它通过对不同的生物分子造成不可逆转的损伤和改变不同的信号通路而导致毒性^[9]。Angelova 等^[10]认为氧化应激使得脂质过氧化的产物代谢失衡,触发了神经元的坏死和凋亡。Musgrove 等^[6]利用体内、外实验证实了 ROS 的聚集会引起迷走神经背核的 α -突触核蛋白(α -synuclein, α -syn)向中脑的转移并在中脑神经元中异常聚集,触发神经元的凋亡,因此 ROS 的代谢失衡是 PD 重要的致病机制。而神经元高氧量的需求和高能量的产生,使它成为了 ROS 产生的重要场所,也使 PD 患者中脑黑质致密部成为氧化应激的主要场所^[10-11]。因此抗氧化疗法成为研究治疗 PD 的重要方向。

虽然抗氧化剂在 PD 的体内外模型中显示出重

要的保护作用,但在临床试验中几乎没有一种抗氧化剂被证明是有效的^[10]。因此科学家们将研究的重点放在了抗氧化过程的重要信号通路上,如 Nrf2-ARE 信号通路,因此探究 Nrf2-ARE 信号通路在生命活动中的抗氧化作用对于阻断帕金森病的进行性脑损伤具有巨大的研究价值。

2 Nrf2-ARE 信号通路与氧化应激

2.1 Nrf2-ARE 信号通路的调节机制

核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor erythroid-2 related factor 2, Nrf2)是真核生物中一个重要的抗氧化转录因子,属于碱性亮氨酸拉链(cap 'n' collar-basic leucine zipper, CNC-bZip) 转录因子家族^[12]。Nrf2 由 605 个氨基酸组成,可分为七个功能结构域(Neh1-7),其 N 端的 Neh2 结构域是抑制蛋白 E3 泛素连接酶复合物底物(cullin 3/ring-box1)接头蛋白 Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1)的结合位点,通常情况下,同源二聚体 Keap1 通过两个基序(低亲和力的 DLG 基序和高亲和力的 ETGE 基序)与一个 Nrf2 分子的 Neh2 结构域结合,一旦结合, Nrf2 就被 Cullin3 精确定位于两个基序之间的七个赖氨酸残基上进行泛素化降解,因此在细胞内的浓度较低^[13-14]。Nrf2 的 Neh1 结构域具有其基本的 CNC-bZip 基序,在氧化和亲电应激条件下,由于 Keap1 中的半胱氨酸残基的化学修饰(例如氧化和烷基化)改变了 Keap1 的底物适配器功能,使其不能针对 Nrf2 进行降解,但是 Nrf2 仍然能够与 Keap1 结合,使可用的 Keap1 同源二聚体饱和,并允许新结合的 Nrf2 移位到细胞核中,同小分子肌动蛋白(small Maf proteins, sMaf)进行二聚化,并与细胞核中的抗氧化反应元件 ARE 序列结合,促进了抗氧化物的转录和表达^[15]。

抗氧化反应元件 ARE 是 Nrf2 的结合靶点,存在于细胞保护基因的启动子调控区。在正常情况下, ARE 被 sMaf 蛋白阻断, sMaf 没有转录激活结构域,即使与 ARE 结合,其靶基因的表达仍不能被激活^[16]。而在亲电体和活性氧的刺激下, Nrf2 入核与 sMaf 形成异构二聚体,其形成的二聚体与 ARE 结合才能激活靶基因的转录^[17]。因此在一般情况下, Nrf2 不能入核进行其下游靶蛋白的表达,但在氧化应激条件下 Nrf2 可入核并激活下游靶基因的转录。

2.2 Nrf2-ARE 信号通路调控的下游靶蛋白

Nrf2-ARE 通路激活后可调节一系列细胞保护

蛋白基因的表达,这些蛋白参与了许多细胞过程,包括活性氧的清除、异物代谢、谷胱甘肽和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(又称还原性辅酶 II, nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NAD(P)H)的稳态以及自噬等^[18-19]。我们将这种保护途径称为解毒系统,其所包含的物质包括氧化还原因子(第一阶段),结合酶(第二阶段),药物外排转运体(第三阶段)。其中第一阶段包括 500 多种产物,包括氧化还原平衡因子、应激反应蛋白、解毒酶和代谢酶的编码基因,如醌氧化还原酶 1(quinone oxidoreductase 1, NQO1)、血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽 S-转移酶(glutathione S-transferase, GST)、谷胱甘肽还原酶(glutathione reductase, GSR)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)以及巯基还原酶等等。代谢物在此之后经历第二相代谢,在那里它们与大的极性基团(如葡萄糖醛酸、谷胱甘肽、硫酸盐或甘氨酸)结合,以增加它们的水溶性并促进它们的排泄^[20]。

3 Nrf2-ARE 信号通路的激活与帕金森病

为探究 PD 与 Nrf2 之间的相关性, Petrillo 等^[21]采集了 45 名 PD 患者的外周血并对其进行检测,发现 Nrf2 及其下游靶基因 NQO1、谷氨酸半胱氨酸连接酶(glutamate-cysteine ligase, GCL)、GSR 在 PD 患者外周血白细胞中表达上调,表明 PD 患者 Nrf2 通路被激活,并且对细胞的氧化应激产生了良性调节作用。Nakano-Kobayashi 等^[22]在 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶(1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine, MPTP)诱导的 PD 小鼠模型中,检测到抗氧化药物可使 PD 小鼠纹状体中 Nrf2 及其下游转录蛋白 NAD(P)H、NQO1 和 HO-1 均高表达。MPTP 是一种神经毒性药物,对多巴胺能神经元具有定向破坏性,可造成实验小鼠的类 PD 运动功能障碍,已被证实是一种重要的帕金森小鼠模型药物^[23-24]。因此, Nrf2-ARE 信号通路的激活对于 PD 中神经元的抗氧化具有重要意义。

3.1 Nrf2-ARE 信号通路促进 PD 中抗氧化应激

氧化应激是导致 PD 发病的重要机制, Nrf2-ARE 作为一条重要的抗氧化调节通路,在 PD 的抗氧化中发挥了重要作用,虽然其具体机制尚未完全阐明,但研究者们已通过建立多种 PD 体内、外模型,来探究 Nrf2-ARE 信号通路在 PD 中的抗氧化应激作用。

3.1.1 Nrf2 调控 NQO1 的表达

越来越多的证据表明,在 PD 患者中 DA 的氧化及随之而来的醌修饰所产生的多巴胺醌(dopamine quinones, DAQ)具有高度的神经毒性,是造成多巴胺能神经元丢失及 PD 运动障碍的重要机制^[25]。NQO1 是 II 相解毒酶家族的成员,它可防止环化醌类化合物在氧化还原循环过程中产生的破坏作用和氧化应激。Luo 等^[26]证实了 NQO1 在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中通过抑制 ROS 来降低黑质神经元的神经毒性。Kaji 等^[27]用鱼藤酮诱导的 PD 小鼠模型进行实验观察到 Nrf2 的核转位与 NQO1 的表达密切相关。此研究被 Monir 等^[28]证实,即在鱼藤酮诱导的 PD 大鼠模型中,通过观察大鼠纹状体中 Nrf2 与 HO-1 和 NQO1 表达上调的一致性,建立起三者之间的密切相关性。因此,多方面的研究表明了 NQO1 为 Nrf2 通路下游靶蛋白产物之一。

3.1.2 Nrf2 调控 HO-1 的表达

HO-1 是血红素加氧酶家族的一员,在体内介导有毒的血红素分解代谢,使之分解为具有清除自由基能力的胆绿素和胆红素来为细胞提供保护作用^[29]。除此之外,在氧化应激条件下,HO-1 还可通过保护氧化损伤,调节炎症来调节细胞凋亡以促进血管生成^[30]。据报道,HO-1 对多巴胺能神经元的保护也可通过激活胶质细胞源性和脑源性神经营养因子的合成来实现。因此,HO-1 在 PD 氧化损伤的修复发挥着重要作用。

多种证据已经表明 HO-1 的表达受到 Nrf2 的调控。Kim 等^[31]在 MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中,通过 Nrf2 激活剂上调 Nrf2 的表达,观察到 HO-1 与之正相关性表达,这种高表达减轻了小鼠黑质中多巴胺能神经元的变性以及运动障碍。Kwon 等^[32]用 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导的神经毒性和氧化应激在体外细胞模型中模拟 PD 的神经病理症状,并用金丝桃苷作为治疗药物,观察到了依赖于 Nrf2 的 HO-1 的强表达,并且抑制了 6-OHDA 诱导的氧化应激引起的神经元死亡。而柳雪蕾等^[33]在通过艾灸治疗 6-OHDA 诱导的 PD 大鼠模型中观察到,在纹状体中检测到 Nrf2 的激活及 HO-1 表达的增加。这一点也在其它 PD 的体内模型被证实,张辉等^[34]在鱼藤酮塑造的 PD 小鼠模型中,用银杏叶提取物有效地激活了其脑内 Nrf2-ARE 抗氧化通路,诱导 HO-1 的高表达,改善其脑内的氧化应激,保护黑质中的多巴胺能神经元,进而改善

其运动障碍。因此,多方面的证据表明了 HO-1 即为 Nrf2 通路下游靶蛋白,在 PD 中发挥了积极作用。

3.2 Nrf2-ARE 促进了 PD 中线粒体功能的正常运行

线粒体通常被称作“能量工厂”,这归结于它们在 OXPHOS 过程中合成的三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)为细胞的生命环节提供能量^[35]。氧化磷酸化的过程对于神经细胞来说至关重要,因神经元中的神经代谢较为旺盛,需要高水平的 ATP 来进行神经传递和维持跨膜细胞的离子梯度^[36]。但同时,线粒体也是细胞内源性 ROS 的主要来源^[37]。线粒体中电子传递链(electron transport chain, ETC)复合物 I 和 II 处的电子泄露、复合物 I 的损伤及线粒体的分裂都会导致氧的不完全还原,从而形成超氧化物,对神经元造成不可逆的损伤^[38]。Pettilo 等^[21]的临床研究证实了 Nrf2 在 PD 患者外周血白细胞中高表达,且参与细胞线粒体中氧化应激的防御。

Nrf2 不仅可以通过其下游抗氧化蛋白的表达来抑制线粒体内膜上所发生的氧化损伤,还可通过影响线粒体动力相关蛋白来影响线粒体的发生,这主要是通过抑制线粒体的异常分裂来完成的^[39]。Zhang 等^[40]在鱼藤酮诱导的 PD 大鼠模型中,使用岩藻糖胶激活 Nrf2 通路,改善线粒体形态和呼吸能力,提高线粒体复合体 I 的活性,降低了 PD 模型鼠纹状体中神经元的死亡。

Martinez 等^[41]利用鱼藤酮和 MPTP 诱导了 PD 小鼠模型,并通过抑制 ETC 而诱发了 PD 的相关运动障碍。Holmström 等^[42]利用 Nrf2-KO (Nrf2 基因敲除)小鼠胚胎成纤维细胞与野生型小鼠的成纤维细胞对比发现, Nrf2-KO 细胞中的线粒体膜电位显著降低并观察到线粒体去极化, ATP 水平降低及呼吸功能受损,而 Nrf2 基因激活增加了线粒体膜电位和 ATP 水平,提高了线粒体的呼吸速率和氧化磷酸化的效率。

因此, Nrf2 除了通过上调其下游抗氧化蛋白的表达进行抗氧化应激之外,还可提高线粒体膜电位,上调线粒体呼吸作用,氧化磷酸化和 ATP 的合成,并且在维持线粒体动态平衡等方面都发挥了重要作用。

3.3 Nrf2-ARE 信号通路抑制了 PD 中的铁死亡

铁死亡是一种铁依赖性的、与氧化密切相关的、非凋亡形式的细胞死亡。铁是一种在生物圈中

普遍存在的过渡金属,由于其参与电子转移反应的作用,对于正常的细胞功能必不可少。但过量的铁可以产生有毒的 ROS,对细胞造成不可逆的损伤^[43]。Zucca 等^[44]对这一现象做出了更加详细的解释,即当含有神经黑色素的细胞器在衰老过程中积累了大量毒素和铁时,神经退化过程就会被触发。这个过程具体来说主要包括:多巴胺可以被铁氧化形成多巴胺醌,此过程跟与铁依赖发生的芬顿反应(H_2O_2 被亚铁还原生成羟自由基-OH,导致的强氧化应激反应)密切相关,多巴胺醌可以进入细胞的毒性途径,与不同蛋白质的氨基酸残基(主要是半胱氨酸残基)形成加合物,对蛋白质造成损伤。

Nrf2 途径可通过挽救细胞氧化损伤进而抑制 PD 中多巴胺能神经元的铁死亡。Han 等^[45]通过对比发现,老龄鼠中脑黑质和纹状体中铁含量明显高于青年小鼠,而在过表达 Nrf2 的 PD 模型鼠中,铁沉积显著减少,同时该过表达组的 ROS 的生成和氧化应激水平被显著减少。这项研究直接证明了 Nrf2 通过减少氧化应激来降低 PD 中神经元的铁死亡。而 Sun 等^[46]做了更加细致的研究,他们在体内斑马鱼和体外人多巴胺能细胞系(SH-SY5Y 细胞)模型中通过上调 Nrf2-ARE 信号通路,观察到促进 Nrf2 核移位和上调抗氧化蛋白血红素加氧酶-1(HO-1)的表达对 6-羟基多巴胺(6-hydroxydopamine, 6-OHDA)诱导的多巴胺能细胞铁死亡具有保护作用。

因此,在 PD 中,神经黑色素的积累导致了细胞内铁的沉积,进而促进了细胞过量的活性氧的生成,触发了细胞死亡,但是 Nrf2-ARE 信号通路可通过促进下游抗氧化蛋白的表达来抑制细胞的这种铁依赖性死亡。

3.4 Nrf2 其它途径的神经保护作用

值得注意的是,虽然广泛的研究集中于 Nrf2-ARE 通路的抗氧化作用,但其抗炎和抗凋亡作用也值得深入研究。

核转录调节因子 κB (nuclear factor kappa B, NF- κB) 是细胞中重要的炎症反应调节因子,对具有神经毒性的炎症介质的产生发挥了关键作用^[47-48]。Wardyn 等^[49]认为 Nrf2 的缺失会提高 NF- κB 的活性,导致细胞炎症因子产生增加,而 NF- κB 通路又可反向调节 Nrf2 的转录和活性,对其靶基因表达有双重影响,但其相互作用机制尚待进一步研究。

此外, Lim 等^[50]通过使用 Nrf2 激动剂观察到

MPTP 诱导的 PD 小鼠模型中线粒体凋亡蛋白的表达下调从而逆转了线粒体凋亡。推测, Nrf2-ARE 通路的激活可通过调节凋亡蛋白进而减轻多巴胺能神经元的死亡。因此 Nrf2-ARE 通路不仅在 PD 中发挥了重要的抗氧化作用, 而且在抗炎和抗凋亡途径中也发挥了不可忽视的作用, 但其具体作用机制尚不清楚。

4 结语

帕金森病的发病机制至今尚未完全探明, 但氧化损伤已被认为是重要的发病机制, 抗氧化疗法已成为治疗帕金森病的重要研究方向。本文从分子角度结合近几年的实验研究探究了 Nrf2-ARE 通路在 PD 中的抗氧化作用; 从 Nrf2-ARE 通路的结构, 分析其通过促进下游抗氧化酶的生成, 进而逆转了线粒体功能, 降低了细胞的铁死亡途径。除了抗氧化作用的调节之外, Nrf2 还可通过抗炎和抗凋亡途径, 实现对 PD 的正向保护调节。Nrf2-ARE 通路在 PD 中的抗氧化作用提示我们在日后对 PD 的研究中, 可通过探究此通路中相关蛋白的表达来研究药物对于 PD 的神经保护作用, 同时, Nrf2-ARE 通路在抗炎与抗凋亡途径的作用机制尚未完全清楚, 具有较大的研究潜力, 相信通过日后对调节此通路的药物的相关研究将会为帕金森病患者带来希望。

参考文献:

- [1] Dorsey ER, Sherer T, Okun MS, et al. The emerging evidence of the parkinson pandemic [J]. J Parkinsons Dis, 2018, 8(1): S3-S8.
- [2] Puspita L, Chung SY, Shim JW. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease [J]. Mol Brain, 2017, 10(1): 53-65.
- [3] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 101-121.
- [4] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of parkinson disease: a review [J]. JAMA, 2020, 323(6): 548-560.
- [5] Blesa J, Trigo-Damas I, Quiroga-Varela A, et al. Oxidative stress and Parkinson's disease [J]. Front Neuroanat, 2015, 9: 91.
- [6] Musgrove RE, Helwig M, Bae EJ, et al. Oxidative stress in vagal neurons promotes parkinsonian pathology and intercellular α -synuclein transfer [J]. J Clin Invest, 2019, 129(9): 3738-3753.
- [7] Chang K, Chen C. The role of oxidative stress in Parkinson's disease [J]. Antioxidants, 2020, 9(7): 597-608.
- [8] Konovalova J, Gerasymchuk D, Parkkinen I, et al. Interplay between MicroRNAs and oxidative stress in neurodegenerative diseases [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 6055.
- [9] Michalska P, León R. When it comes to an end; oxidative stress crosstalk with protein aggregation and neuroinflammation induce neurodegeneration [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(8): 740-774.
- [10] Angelova PR, Esteras N, Abramov AY. Mitochondria and lipid peroxidation in the mechanism of neurodegeneration: Finding ways for prevention [J]. Med Res Rev, 2021, 41(2): 770-784.
- [11] Puspita L, Chung SY, Shim JW. Oxidative stress and cellular pathologies in Parkinson's disease [J]. Mol Brain, 2017, 10(1): 53.
- [12] Sykiotis GP, Bohmann D. Stress-activated cap 'n' collar transcription factors in aging and human disease [J]. Sci Signal, 2010, 3(112): 3.
- [13] Chowdhry S, Zhang Y, McMahon M, et al. Nrf2 is controlled by two distinct β -TrCP recognition motifs in its Neh6 domain, one of which can be modulated by GSK-3 activity [J]. Oncogene, 2013, 32(32): 3765-3781.
- [14] Stefanson AL, Bakovic M. Dietary regulation of Keap1/Nrf2/ARE pathway: focus on plant-derived compounds and trace minerals [J]. Nutrients, 2014, 6(9): 3777-3801.
- [15] Keum YS, Choi BY. Molecular and chemical regulation of the Keap1-Nrf2 signaling pathway [J]. Molecules, 2014, 19(7): 10074-10089.
- [16] Blank V. Small Maf proteins in mammalian gene control: mere dimerization partners or dynamic transcriptional regulators? [J]. J Mol Biol, 2008, 376(4): 913-925.
- [17] Misra JR, Lam G, Thummel CS. Constitutive activation of the Nrf2/Keap1 pathway in insecticide-resistant strains of Drosophila [J]. Insect Biochem Mol Biol, 2013, 43(12): 1116-1124.
- [18] Cassarino DS, Fall CP, Swerdlow RH, et al. Elevated reactive oxygen species and antioxidant enzyme activities in animal and cellular models of Parkinson's disease [J]. Biochim Biophys Acta, 1997, 1362(1): 77-86.
- [19] Cuadrado A, Rojo AI, Wells G, et al. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases [J]. Nat Rev Drug Discov, 2019, 18(4): 295-317.
- [20] Sivanzade F, Bhalerao A, Cucullo L. Cerebrovascular and neurological disorders: protective role of NRF2 [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14): 3433-3463.
- [21] Petrillo S, Schirinzi T, Di Lazzaro G, et al. Systemic activation of Nrf2 pathway in Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2020, 35(1): 180-184.
- [22] Nakano-Kobayashi A, Fukumoto A, Morizane A, et al. Therapeutics potentiating microglial p21-Nrf2 axis can rescue neurodegeneration caused by neuroinflammation [J]. Sci Adv, 2020, 6(46): eabc1428.
- [23] 杨东明, 杨利峰, 赵德明, 等. 帕金森病动物模型的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2020, 28(3): 397-404.
- [24] 蒙健林, 梁健芬, 张兴博, 等. 帕金森病实验动物模型的研究进展及评价 [J]. 中国实验动物学报, 2021, 29(3): 399-404.

- [25] Drukarch B, Van Muiswinkel FL. Drug treatment of Parkinson's disease. Time for phase II [J]. *Biochem Pharmacol*, 2000, 59(9): 1023-1031.
- [26] Luo S, Kang SS, Wang ZH, et al. Akt phosphorylates NQO1 and triggers its degradation, abolishing its antioxidative activities in Parkinson's disease [J]. *J Neurosci*, 2019, 39(37): 7291-7305.
- [27] Kaji H, Matsui-Yuasa I, Matsumoto K, et al. Sesaminol prevents Parkinson's disease by activating the Nrf2-ARE signaling pathway [J]. *Heliyon*, 2020, 6(11): e05342.
- [28] Monir DM, Mahmoud ME, Ahmed OG, et al. Forced exercise activates the Nrf2 pathway in the striatum and ameliorates motor and behavioral manifestations of Parkinson's disease in rotenone-treated rats [J]. *Behav Brain Funct*, 2020, 16(1): 9-21.
- [29] Schipper HM, Song W, Tavittian A, et al. The sinister face of heme oxygenase-1 in brain aging and disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2019, 172: 40-70.
- [30] Loboda A, Damulewicz M, Pyza E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 333(17): 3221-3247.
- [31] Kim S, Indu Viswanath AN, Park JH, et al. Nrf2 activator via interference of Nrf2-Keap1 interaction has antioxidant and anti-inflammatory properties in Parkinson's disease animal model [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 167: 107986.
- [32] Kwon SH, Lee SR, Park YJ, et al. Suppression of 6-hydroxydopamine-induced oxidative stress by hyperoside via activation of Nrf2/HO-1 signaling in dopaminergic neurons [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 5832.
- [33] 柳雪蕾, 芦娟, 田叶, 等. 艾灸激活 Nrf2/ARE 通路抗帕金森病模型大鼠氧化应激损伤的机制研究 [J]. *中国针灸*, 2020, 40(8): 857-862.
- [34] 张辉, 马惠清, 王晓娟. 银杏叶提取物通过激活 Nrf2-ARE 信号通路对帕金森病大鼠发挥脑保护作用 [J]. *沈阳药科大学学报*, 2018, 35(8): 675-679, 695.
- [35] Nunnari J, Suomalainen A. Mitochondria: in sickness and in health [J]. *Cell*, 2012, 148(6): 1145-1159.
- [36] Kann O, Kovács R. Mitochondria and neuronal activity [J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(2): C641-C657.
- [37] Díaz-Moreno I, De la Rosa MA. IUBMB focused meeting/FEBS workshop: Crosstalk between nucleus and mitochondria in human disease (CrossMitoNus) [J]. *IUBMB Life*, 2021, 73(3): 489-491.
- [38] Lopez-Fabuel I, Martin-Martin L, Resch-Beusher M, et al. Mitochondrial respiratory chain disorganization in Parkinson's disease-relevant PINK1 and DJ1 mutants [J]. *Neurochem Int*, 2017, 109: 101-105.
- [39] Kang TC. Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2) and mitochondrial dynamics/mitophagy in neurological diseases [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(7): 617.
- [40] Zhang L, Hao J, Zheng Y, et al. Fucoidan protects dopaminergic neurons by enhancing the mitochondrial function in a rotenone-induced rat model of Parkinson's disease [J]. *Aging Dis*, 2018, 9(4): 590-604.
- [41] Martinez TN, Greenamyre JT. Toxin models of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2012, 16(9): 920-934.
- [42] Holmström KM, Baird L, Zhang Y, et al. Nrf2 impacts cellular bioenergetics by controlling substrate availability for mitochondrial respiration [J]. *Biol Open*, 2013, 2(8): 761-770.
- [43] Dixon SJ, Lemberg KM, Lamprecht MR, et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5): 1060-1072.
- [44] Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 155: 96-119.
- [45] Han K, Jin X, Guo X, et al. Nrf2 knockout altered brain iron deposition and mitigated age-related motor dysfunction in aging mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 162: 592-602.
- [46] Sun Y, He L, Wang T, et al. Activation p62-Keap1-Nrf2 pathway protects 6-hydroxydopamine-induced ferroptosis in dopaminergic cells [J]. *Mol Neurobiol*, 2020, 57(11): 4628-4641.
- [47] Zhang Q, Lenardo MJ, Baltimore D. 30 years of NF- κ B: A blossoming of relevance to human pathobiology [J]. *Cell*, 2017, 168(1-2): 37-57.
- [48] Flood PM, Qian L, Peterson LJ, et al. Transcriptional factor NF- κ B as a target for therapy in Parkinson's disease [J]. *Parkinsons Dis*, 2011, 2011: 216298.
- [49] Wardyn JD, Ponsford AH, Sanderson CM. Dissecting molecular cross-talk between Nrf2 and NF- κ B response pathways [J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(3): 621-626.
- [50] Lim HS, Moon BC, Lee J, et al. The insect molting hormone 20-hydroxyecdysone protects dopaminergic neurons against MPTP-induced neurotoxicity in a mouse model of Parkinson's disease. [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 159: 23-36.

[收稿日期]2021-06-28