基于Keap1/Nrf2/ARE信号通路探讨中医药干预帕金森病的研究进展

岳刘平[1,2]，孙永康[1,3]，徐方飚[1,2]，宋研博[1,2]，吴易俊[1,2]，余欢[1,2]，王新志[1,3*]
（1. 河南中医药大学 第一附属医院 脑病中心，郑州 450099；2. 河南中医药大学 第一临床医学院，郑州 450046；3. 中西医防治重大疾病河南省协同创新中心，郑州 450046）

［摘要］ 帕金森病（PD）是一种以运动功能障碍为主要临床表现的慢性进展性神经退行性疾病，主要病理特征为中脑黑质多巴胺能神经元的缺失、α-突触核蛋白（α-Syn）异常聚集和路易氏小体的形成，其发病机制尚未完全明确。近年来，PD的发病率逐渐上升，而目前的治疗手段，只能改善其症状，不能阻止疾病进展，且不良反应多，因此寻找治疗PD的有效药物迫在眉睫。现代研究表明，Kelch样ECH相关蛋白1（Keap1）/核因子E_2相关因子2（Nrf2）/抗氧化反应元件（ARE）信号通路与氧化应激、神经炎症、细胞凋亡、铁死亡及线粒体功能障碍等存在密切的联系，在PD病理生理发展过程中发挥着关键的作用。大量研究进一步证实，中医药可通过整体辨证观和微观分子通路对疾病进行调控，且具有多靶点、多途径和不良反应少等独特优势，为PD的治疗提供了新的策略。该文阐述了Keap1/Nrf2/ARE信号通路在PD发生发展中的作用机制，并总结了中药单体及有效成分、复方和针灸精准靶向调控Keap1/Nrf2/ARE信号通路干预PD的最新研究，以期为研发防治PD的临床药物提供参考依据。

［关键词］ Kelch样ECH相关蛋白1（Keap1）/核因子E_2相关因子2（Nrf2）/抗氧化反应元件（ARE）；信号通路；中医药；帕金森病；研究进展
［中图分类号］ R285.5；R742.5 ［文献标识码］ A ［文章编号］ 1005-9903（2026）09-0307-11
［doi］ 10.13422/j.cnki.syfjx.20241916
［网络出版地址］ https://link.cnki.net/urlid/11.3495.r.20250103.1332.002
［网络出版日期］ 2025-01-06 09:41:17 ［增强出版附件］ 内容详见http://www.syfjxzz.com或http://cnki.net

Traditional Chinese Medicine Intervention in Parkinson's Disease Based on Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway: A Review

YUE Liuping[1,2], SUN Yongkang[1,3], XU Fangbiao[1,2], SONG Yanbo[1,2], WU Yijun[1,2], YU Huan[1,2], WANG Xinzhi[1,3*]
(1. *Encephalopathy Center, The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou* 450099, *China*; 2. *The First Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou* 450046, *China*; 3. *Collaborative Innovation Center of Prevention and Treatment of Major Diseases by Chinese and Western Medicine, Zhengzhou* 450046, *China*)

［Abstract］ Parkinson's disease (PD) is a chronic progressive neurodegenerative disorder primarily characterized by motor dysfunction. The main pathological features include the loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra, abnormal aggregation of alpha-Synuclein (α-Syn), and the formation of Lewy bodies. However, the exact mechanisms remain unclear. In recent years, the PD incidence has gradually increased, while current treatment methods are limited to symptom alleviation, incapable of halting

［收稿日期］ 2024-09-17
［基金项目］ 中医药传承与创新“百千万”人才工程（岐黄工程）——国家中医药领军人才支持计划项目（国中医药人教发［2018］284号）；河南省“双一流”创建学科中医学科学研究专项（HSRP-DFCTCM-2023-5-07，HSRP-DFCTCM-2023-8-29）
［第一作者］ 岳刘平，在读硕士，从事中医药防治脑血管疾病研究，E-mail：yueliuping@163.com
［通信作者］ *王新志，二级教授，主任医师，博士生导师，从事中医药防治脑血管疾病研究，E-mail：znqznq@163.com

disease progression, and prone to adverse effects, thus making it urgent to search for medicines effective for PD. Modern research indicates that the Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)/nuclear factor E_2 related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) signaling pathway is closely related to oxidative stress, neuroinflammation, apoptosis, ferroptosis, and mitochondrial dysfunction, playing a crucial role in the pathophysiological development of PD. A large number of studies have further confirmed that traditional Chinese medicine (TCM) can regulate diseases through a holistic view of Syndrome differentiation and microscopic molecular pathways. With unique advantages, such as multiple targets, multiple pathways, and fewer adverse reactions, TCM provides a new strategy for PD treatment. This article elucidates the mechanism of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in the occurrence and development of PD, while summarizing the latest research on PD intervention by TCM monomers, active ingredients, and compounds, as well as acupuncture via the precise targeted regulation of the Keap1/Nrf2/ARE pathway, aiming to provide a reference for clinical medicine development to prevent and treat PD.

[**Keywords**] Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)/nuclear factor E_2 related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE); signaling pathway; traditional Chinese medicine; Parkinson's disease; review

帕金森病(PD)又称震颤麻痹,是中老年常见的锥体外系神经退行性疾病,临床主要表现为静止性震颤、肌强直、动作迟缓、姿势平衡障碍及精神障碍等[1-2]。主要的病理特征为中脑黑质多巴胺能神经元的缺失、α-突触核蛋白(α-Syn)异常聚集形成的路易氏小体和神经变性等,其潜在的发病机制尚未完全明确[3-5]。目前的治疗手段主要为药物治疗、手术治疗、运动疗法及护理疗法等,只能改善其症状,不能阻止病情发展,更无法治愈,且不良反应多[6-7]。随着年龄的增长,PD患病率增长速度较其他神经系统疾病增长更快[8]。因此,研发靶向作用精准、疗效确切且不良反应小的药物,对PD的治疗具有重要意义。近些年,研究发现PD涉及的通路众多,Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)/核因子E_2相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)是其关键信号通路,该通路在抗氧化、抗炎、抑制细胞凋亡、铁死亡及维持线粒体功能等方面发挥着重要的作用,是治疗PD靶点之一[9-11]。研究表明,中医药通过调控Keap1/Nrf2/ARE信号通路,在治疗PD方面展现出巨大潜力[12]。基于此,本文阐述了Keap1/Nrf2/ARE信号通路在PD病理生理过程中的作用机制,以及中医药通过整体观念与微观分子理论结合调控Keap1/Nrf2/ARE信号通路干预PD的相关研究,为今后其在PD临床诊疗实践中提供新的治疗途径。

1 Keap1/Nrf2/ARE信号通路

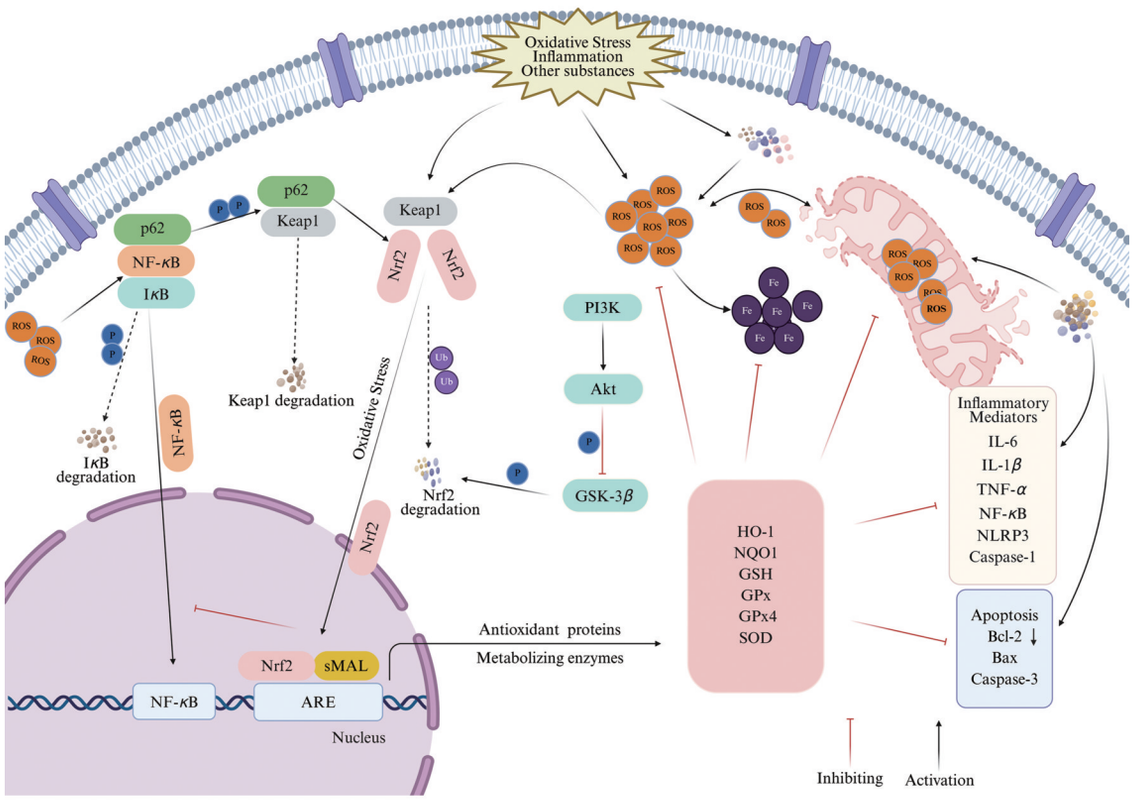
Keap1是一种E3泛素连接酶的底物识别亚单位,在蛋白质的泛素化修饰中起着重要作用,含有多个结构域,包括N端(NTR)、布罗莫结构域和超末端结构域(BTB)区域、中间结构域(IVR)、Kelch区域及C端的结构域(CTR)[13]。Kelch区域是Keap1与Nrf2结合的关键结构域,影响Nrf2的稳定性和活性,BTB结构域参与Keap1的同源二聚化及与Cullin3(Cul3)的结合,这对于其作为E3泛素连接酶的适配器至关重要[14-15]。Nrf2是一种位于细胞内的多功能转录因子,属于碱性亮氨酸拉链(CNC-bZip)转录因子家族,包含7个功能相关的Nrf2-ECH同源结构域(Neh1-Neh7),这些结构域对Nrf2的激活与基因的转录有着重要的作用,在细胞防御机制中扮演着关键的角色[16]。在正常生理条件下,细胞内Nrf2水平较低,Nrf2的Neh2区域高亲和力(ETGE)和低亲和力(DLG)结合基序与负性调控蛋白Keap1结合形成二聚体复合物,抑制Nrf2核转位,使其失去活性并促进其在细胞质内泛素化降解[17-18]。当细胞受到氧化应激(OS)或其他亲电物质刺激时,Keap1上的半胱氨酸残基会发生改变,使其E3连接酶接头丧失活性,Nrf2与Keap1解偶联,Nrf2进入细胞核,其Neh1结构区域同小分子肌动蛋白(sMaf)进行二聚化形成异源二聚体,再结合到ARE上,激活下游靶基因表达[19-20]。ARE位于抗氧化蛋白和Ⅱ相解毒酶基因上游的顺式作用元件上,存在于许多细胞保护基因的启动子区域,通常呈现出较低的甲基化水平,这有利于基因的转录,在OS条件下,ARE区域的甲基化水平会进一步降低,从而调控相关基因的表达,这些基因通常编码抗氧化酶、调控药物代谢酶和其他能够保护细胞免受损伤的蛋白质表达[21-22]。

Keap1/Nrf2/ARE信号通路激活后,促进体内多种抗氧化酶和解毒酶的转录,主要包括超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GPx)、谷胱甘肽S-转移酶(GST)、血红素氧合酶-1(HO-1)和NAD(P)H醌氧化还原酶1(NQO1)等蛋白分子,这些酶有助于清除自由基,减少细胞和组织氧化损伤[23-24]。同时,Keap1/Nrf2/ARE信号通路与磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)、核转录因子-κB(NF-κB)和丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)等信号通路存在复杂的交互作用,共同发挥保护神经元的作用[25-27]。如PI3K的激活可驱动下游Akt磷酸化,并抑制糖原合成酶激酶-3β(GSK-3β)的活性,避免由GSK-3β磷酸化造成Nrf2的降解。多项报道表明,Keap1/Nrf2/ARE信号通路在多种慢性和衰老性疾病方面都表现出良好的预防和治疗作用,如神经退行性疾病[28]、癌症[29]和心血管系统疾病[30]等。因此,深入梳理Keap1/Nrf2/ARE信号通路在PD中发挥的作用,有利于为PD研究提供理论依据和新的治疗思路。

2 Keap1/Nrf2/ARE信号通路在PD中的作用

Keap1/Nrf2/ARE信号通路可通过调控下游靶基因表达,以及与NF-κB、MAPK和PI3K/Akt等信号分子相互串扰作用,协同抑制机体过氧化反应、神经炎症、细胞凋亡、铁死亡及改善线粒体功能障碍等,避免α-突触核蛋白(α-Syn)聚集、路易小体形成和神经变性,减少多巴胺能神经元的损伤和缺失,改善了PD样运动和非运动症状。Keap1/Nrf2/ARE信号通路作用机制见图1。

2.1 OS OS是由于体内氧化还原反应失衡,活性氧(ROS)和活性氮(RNS)在体内过度累积,超过细胞或组织的抗氧化



注：IκB. 核因子 κB 抑制剂；GSH. 谷胱甘肽；GPx4. 谷胱甘肽过氧化物酶 4；ROS. 活性氧；Bcl-2.B 细胞淋巴瘤-2；Bax.Bcl-2 相关 X 蛋白；Caspase-3. 胱天蛋白酶-3；IL-6. 白细胞介素-6；IL-1β. 白细胞介素-1β；TNF-α. 肿瘤坏死因子-α；Caspase-1. 胱天蛋白酶-1

图 1　Keap1/Nrf2/ARE 信号通路作用机制

Fig. 1　Mechanism of action of Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway

能力，进而攻击生物体内氨基酸、脂质和核酸等分子，引起一系列级联反应，导致细胞氧化性损伤[31-32]。虽然 PD 的病理机制尚不清楚，但越来越多的证据表明，OS 在 PD 发病机制中，发挥关键的作用[33]。OS 促进 ROS 大量生成，增强了 α-Syn 聚集和路易小体形成，并攻击细胞大分子，神经发生变性，导致机体功能障碍[34-35]。同时，PD 病理损伤促进 ROS 产生，导致恶性循环，加速 PD 病程进展[36]。研究表明，亲电子 Nrf2 激活剂在星形胶质细胞中上调内源性 Nrf2 表达，增强了细胞的抗氧化能力，促进了 α-Syn 清除，并发现皮质神经元中 α-Syn 聚集未见明显变化，主要由于皮质神经元没有启动 Nrf2 依赖的转录反应，进一步证明了靶向促进 Nrf2 在神经元中的发育，可增强蛋白正常稳态，进而改变神经退行性疾病的轨迹[37]。Keap1/Nrf2/ARE 信号通路是细胞内重要抵抗 OS 的防御系统，当生物体内 ROS 积累过多时，机体启动一系列瀑布式级联反应，Keap1 与 Nrf2 的结合被抑制，Nrf2 转移到细胞核中，并激活 ARE 驱动的下游基因表达，如 HO-1，谷胱甘肽 S-转移酶（GSTs）、GPx、SOD 和谷胱甘肽（GSH）等，这些酶清除自由基，增强细胞的抗氧化能力，保护多巴胺神经元[38-39]。KIM 等[40]研究了一种新型的 Nrf2 激活剂，通过干扰 Keap1 与 Nrf2 之间的相互作用，诱导 Nrf2 蛋白分子依赖性抗氧化酶基因 HO-1、NQO1 和 GSH 表达，减少了 OS 的损伤，抑制了神经元的变性，有效地改善了 PD 运动功能障碍和相关行为缺陷。

2.2　神经炎症　神经炎症是一种重要的防御机制，疾病的早期阶段，适度的炎症反应有助于机体识别病变，清除内外致病因素，恢复内环境稳态，而持续慢性炎症刺激或过度炎性细胞的募集会导致细胞和组织的损伤[41-42]。Nrf2 信号通路激活后，可通过下游效应因子和介导多种分子，抑制神经炎症的发生[43]。α-Syn 的异常聚集会激活小胶质细胞，活化的小胶质细胞释放大量促炎因子，促炎因子进一步激活小胶质细胞，从而导致炎症因子风暴，加速神经元的损伤[44-45]。Nrf2 激活后可通过多个途径抑制反应性神经毒性小胶质细胞产生，抑制促炎因子和氧化自由基过度表达[46]。

此外，Nrf2 信号分子可负向调节炎性细胞因子和趋化因子的表达，抑制神经炎症，改善细胞损伤[47-48]。研究发现，Nrf2 干扰了脂多糖（LPS）诱导的促炎细胞因子的表达，包括白细胞介素-6（IL-6）和白细胞介素-1β（IL-1β），且 Nrf2 与促炎基因的启动子结合，并干扰其转录，而不依赖于其在 ROS 调节中的作用[21,49]。神经炎症和 OS 是相互依存的过程，促氧化物质的产生与抗氧化剂和解毒能力之间的失衡，导致 ROS 蓄积，促进炎症因子大量分泌。Keap1/Nrf2/ARE 信号通路的激活促进 HO-1、NQO1 和 GSH 等抗氧化酶生成，清除生物体内的 ROS，进而抑制由 ROS 介导的炎症，如肿瘤坏死因子（TNF）、白细胞介素-1（IL-1）和 IL-6 等，发挥神经元保护作用[50-51]。Nrf2 与 NF-κB 存在错综复杂的交互作用，Nrf2 下游靶基因 HO-1 对 NF-κB 具有负性调控作用，HO-1 介导蛋白

核因子κB抑制蛋白α(IκBα)的磷酸化,阻止IκB-α的降解,并干扰下游通路来抑制Toll样受体(TLR)/NF-κB信号传导,阻止炎性转录因子NF-κB激活途径,进而抑制肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-1和IL-6等炎性因子的生成,并抑制了由ROS的增多导致OS介导的NF-κB激活[52-53]。

Nrf2/NOD样受体蛋白3(NLRP3)/胱天蛋白酶-1(Caspase-1)信号通路途径也在神经炎症发生机制中起着重要作用,Nrf2的激活可以抑制NLRP3炎症小体生成和Caspase-1的活化,减轻炎症和细胞损伤,缓解运动障碍和黑质纹状体多巴胺能退化[54]。另外,PARK等[55]研究表明,Nootkatone化合物能够激活星形胶质细胞中的Nrf2信号通路,减少TNF-α和IL-1β的生成,有助于保护神经元免受1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)诱导产生的毒性,从而抑制炎症反应和神经变性,改善PD小鼠的运动功能。

2.3 细胞凋亡 细胞凋亡是指细胞通过一系列程序性反应自我消亡的过程,是一种复杂而精确的细胞死亡机制,对维持机体组织的发育和细胞的稳态至关重要,由细胞凋亡引起的进程性脑组织损伤是一种病理学标志,这与PD的发生发展密切相关[56-57]。Nrf2分子被激活后,可调控凋亡相关因子的表达,如增强抗凋亡分子B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)表达,抑制Caspase-3和Bcl-2相关X蛋白(Bax)等促凋亡因子的转录,抑制细胞凋亡,进而减少多巴胺能神经元的丢失[58-59]。实验研究表明,Nrf2蛋白的激活,可以显著降低Caspase-3和Bax的表达,提高Bcl-2水平,增强细胞活力,抑制由利多卡因诱导人神经母细胞瘤细胞(SH-SY5Y)凋亡[60]。此外,Nrf2能够上调Bcl-2家族蛋白[如骨髓细胞白血病-1(MCL-1)因子]的表达,这些蛋白通常具有抗凋亡作用,并抑制凋亡因子Bax、切割型(cleaved)Caspase-3/Caspase-3和C/EBP同源蛋白(CHOP)的表达,阻止细胞凋亡的发生,发挥神经元保护作用[61]。HU等[62]通过研究表明,金葡萄菌素可通过激活Nrf2信号,上调HO-1靶基因的表达,抑制细胞免受6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的损伤,阻止线粒体依赖的凋亡途径,改善了PD的功能障碍。

2.4 铁死亡 铁死亡是一种新型的调节性细胞死亡方式,主要由于细胞内亚铁离子(Fe^{2+})的累积和脂质活性氧的增加,催化细胞死亡[63-64]。细胞内Fe^{2+}积聚会促进自由基大量生成,进一步引发细胞内脂质的过氧化反应,当脂质过氧化物的水平超过细胞的清除能力时,就会启动程序性铁死亡,进而加速细胞和组织损伤[65-66]。多项研究表明,生物体内GPx4是铁死亡重要的调节因子,抑制GPx4或其上游因子可诱导铁死亡,其能将GSH转化为谷胱甘肽二硫化物(GSSG),同时将有害的脂质过氧化物还原为无害的醇类,当GPx4生成不足和功能受到抑制时,细胞内的脂质过氧化物过度累积,加速生物体铁死亡的发生[67-68]。Nrf2在铁死亡过程中,通过激活ARE的转录,驱动下游GPx4蛋白的表达,进而清除细胞内脂质过氧化物,抑制Fe^{2+}的聚积[69-70]。实验研究表明,螯合体1(SQSTM1/p62)蛋白可通过激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路抑制铁死亡,其机制可能是促进下游HO-1、GPx4和GSH等基因表达,清除细胞内的铁沉积,抑制脂质过氧化物的堆聚,以达到对多巴胺能神经元的保护作用[71]。此外,SUN等[72]研究发现p62通过与Nrf2竞争性的结合Keap1蛋白,增加Nrf2稳定性,并激活下游HO-1靶基因,抑制由6-OHDA诱导的铁依赖性细胞死亡。

2.5 线粒体功能障碍 线粒体主要负责能量生成、脂质代谢、OS和细胞信号传导等,是维持细胞正常功能的重要细胞器,同时是ROS生成的场所,其功能障碍可导致能量产生不足、脂质代谢异常及OS失衡等[73-75]。Nrf2通过上调多种重要转录因子的表达,对线粒体功能维持发挥直接作用,且与线粒体编码因子相互作用,控制核编码线粒体蛋白的表达,促进线粒体发生、增强线粒体自噬和清除线粒体中过量的ROS等,有效地改善了PD样症状和病理变化[76-77]。研究表明,四甲基吡嗪硝酮(TMPN)可通过上调PD小鼠模型中过氧化物酶体增殖受体γ辅激活因子-1α(PGC-1α)/Nrf2的表达,激活下游ARE的转录,进而增强抗氧化酶基因的表达,缓解机体应激反应,改善线粒体功能的紊乱,提高多巴胺能神经元存活率,增加纹状体中多巴胺(DA)含量[78]。Nrf2因子的激活,有助于通过调节线粒体生物合成和能量生成来增强线粒体功能,同时通过增强细胞的抗氧化系统防御能力,帮助维持线粒体的稳态,避免线粒体损伤[79]。去乙酰化酶3(SIRT3)是Sirtuin蛋白家族的一员,主要存在于线粒体中,在线粒体稳态和代谢调节中发挥重要作用。CHEN等[80]研究发现氨基丙基咔唑化合物(P7C3)通过促进Nrf2核转位,增加SIRT3基因的表达,促进线粒体自噬和减少ROS的生成,阻止了多巴胺神经损伤。

3 中药调控Keap1/Nrf2/ARE信号通路对PD的干预作用

PD属于中医学“颤证”范畴,多数医家认为本病病位主要在肝,可涉及脑、脾、肾、心和肺等多个脏腑,中医认为其主要病机与肝肾阴虚、气血不足及筋脉失养等密切相关。中医药通过调控Keap1/Nrf2/ARE信号通路治疗PD过程体现了整体观和微观辨证理论的结合。当神经细胞微环境的稳态被OS、炎症和铁死亡等因素打破,神经元生长、增殖、凋亡、衰老等自然进程受阻,以致机体内环境改变。中医药可以通过对微观分子靶点调控,改善OS、神经炎症、细胞凋亡、铁死亡及线粒体功能等,以维持细胞正常生理稳态,缓解多巴胺能神经元的损伤,从而阻止PD的发生发展[81]。

3.1 中药单体及有效活性成分基于Keap1/Nrf2/ARE信号通路对PD的干预作用 银杏叶是一种常用的中药材,具有改善血液循环、抗氧化和保护中枢神经系统等多种药用价值[82]。研究表明,银杏叶可通过激活Nrf2信号,增加胆碱能酶和酪氨酸羟化酶(TH)阳性细胞含量,减少RNS、Caspase-3和髓过氧化物酶(MPO)释放,改善PD样运动和非运动症状[83]。五味子具有敛肺止咳、生津止渴和补肾宁心等功效,其可通过激活脑源性神经营养因子(BDNF)/Nrf2/NF-κB信号通路,缓解由6-OHDA诱导的PD小鼠的多巴胺能神经元OS、神经炎症和细胞凋亡等,改善机体功能[84]。此外,研究发现紫苏叶提取物可通过激活星形胶质细胞和小胶质细胞中ARE基因,驱动HO-1表达,上调谷氨酰半胱氨酸合成酶信使RNA(γ-GCS mRNA)、一氧化碳(CO)、鸟苷酸环化酶

（GC）和蛋白激酶 G（PKG）含量，增强多巴胺能神经元抗氧化作用[85]。谷伟等[86]通过临床试验发现，红景天注射液明显改善 PD 患者症状，其机制可能是通过激活 Nrf2 的表达，增加 SOD 和 GSH-Px 的含量，降低丙二醛（MDA）的水平，进而缓解了机体的氧化损伤，阻止了患者 PD 病理进展。

3.1.1 黄酮醇类 研究表明，槲皮素通过激活 Nrf2 表达，促进 GPx4、GSH、SOD 和溶质载体家族 7 成员 11（SLC7A11）基因转录，减少 MDA 和 ROS 含量，显著抑制脂质过氧化诱导的铁死亡，提高线粒体膜电位和质量，恢复线粒体形态，从而避免多巴胺能神经元的丢失[87-88]。葛根素是葛根发挥药效的关键成分，可通过抑制 Nrf2 核排斥，驱动谷氨酸半胱氨酸连接酶催化亚基（GCLC）的表达，促进 GSH 生成，清除过量的 ROS，并抑制 GSK-3β 的磷酸化，有效改善了 PD 运动和非运动症状[89]。通过体内外实验发现，根皮素可调节哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mTOR）/p62 与 Nrf2 双向反馈通路，调节 mTOR、p62 和自噬相关蛋白（Atg5、Atg7 和 Beclin）等表达，降低 ROS、细胞色素 C（Cyt C）和 Bax 的水平，增加了 TH 阳性细胞含量，阻止 α-Syn 的聚集，有效改善小鼠的运动能力和焦虑样行为[90]。黄芩苷可显著上调 Nrf2 及其下游抗氧化酶的表达，抑制 NLRP3 炎症小体的激活，减轻生物体内 OS、小胶质细胞活化和炎症反应，其抑制 NLRP3 炎症小体的激活可能依赖于 Nrf2 介导的抗氧化反应机制[91]。栀子苷是栀子主要活性成分，具有退热、解烦、凉血和利尿等功效，其通过激活 Nrf2 信号，调节 mTOR 蛋白表达，阻止神经元的变性死亡，发挥神经保护作用[92]。研究发现，淫羊藿次苷Ⅱ可能是通过阻止 Keap1 的表达，增加 Nrf2 及下游抗氧化酶的水平，抑制 MDA、Bax、Caspase-3、切割型聚腺苷二磷酸核糖聚合酶（cleaved PARP）、长链脂酰辅酶 A 合成酶 4（ACSL4）和转铁蛋白受体 1（TFR1）的生成，进而抑制 OS、细胞凋亡和铁死亡等[93]。研究证实，姜黄素可通过激活 Nrf2 的表达，增强 Bcl-2 表达，降低 Bax 和 Caspase-3 含量，调控自噬相关因子 p62 和微管相关蛋白 1 轻链 3Ⅱ型（LC3Ⅱ），促进细胞抗氧化功能，恢复自噬机制，维持线粒体正常功能，抑制细胞凋亡，改善 PD 模型小鼠的运动协调能力[94]。白藜芦醇可通过抑制信号转导与转录激活因子 1（STAT1）和 Keap1 的表达，激活 Nrf2 和 SLC7A11 蛋白，驱动下游基因的转录，并抑制了鱼藤酮对 IL-6、IL-1β 和 TNF-α 的诱导作用，减弱神经炎症和 OS，增强了神经元的保护作用[95]。研究发现，杨梅素有效地减轻了 PD 运动障碍，其机制可能是促进了 Nrf2 核转位和 GPx4 的表达，抑制了 α-Syn 堆积，进而阻止了铁死亡，恢复了神经递质水平[96]。水仙苷可通过激活微小 RNA-200a（miR200a）/Nrf2/GSH 信号通路，同时增强细胞外信号调节激酶（ERK）和 Akt 的活性，并降低了 c-Jun 氨基末端激酶（JNK）和 p38 MAPK 的含量，进而抑制了 ROS 增加和细胞凋亡途径[97]。

3.1.2 萜类 莫诺苷是一种主要从山茱萸的干燥成熟果肉中提取的活性分子，研究表明其可通过激活 Nrf2/ARE 信号通路，上调 GSH、GPx4、SLC7A11、铁蛋白重链（FTH1）和膜铁转运蛋白（FPN）等表达，降低 ROS 和 MDA 水平，改善脂质代谢异常，阻止铁死亡，修复线粒体损伤[98]。隐丹参酮可通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路，阻止 NF-κB 激活，抑制 IL-1β、IL-6 及诱导型一氧化氮合酶（iNOS）等炎性标志物生成，进而保护神经元免受炎症损伤[99]。研究表明，芳樟醇可通过激活 Nrf2、BDNF 和神经生长因子（NGF），上调 HO-1、TH、沉默信息调节因子 1（SIRT1）、Bcl-2、帕金蛋白（Parkin）、γ-氨基丁酸 A 型受体 α1 亚单位（GABAAα1）和 γ-氨基丁酸 B 型受体（GABAB）等信号分子，改善神经元损伤[100]。体外实验表明，穿心莲内酯具有显著的神经保护作用，其机制可能是激活了 Nrf2/Keap1 信号通路，增加 SOD、HO-1、GPx、过氧化氢酶（CAT）和谷胱甘肽 S-转移酶 P1（GSTP1）活性，提高抗氧化能力，以及通过增强线粒体自噬清除 α-Syn 聚集，发挥神经元保护作用[101]。研究表明，芍药苷可能通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路，增强 SOD、HO-1、GSH 和 Bcl-2 表达，降低 MDA、Bax 和 cleaved Caspase-3 的含量，抑制 OS 和细胞凋亡，显著改善了 PD 模型小鼠的运动功能障碍[102]。研究证实，天麻素可以通过激活 p38 MAPK/Nrf2 信号通路诱导 HO-1 表达，降低 ROS 含量，增高膜电位和 Bcl-2/Bax，显著地提高了细胞生存率[103]。ZHANG 等[104]研究发现雷公藤红素可通过激活 Nrf2/NLRP3/Caspase-1 信号通路，抑制炎症介质的生成和释放，阻止神经炎症的发生。此外，研究表明齐墩果酸[105]、黄芪甲苷Ⅳ[106]、芝麻醇[107]均可以激活 Nrf2 信号，启动下游靶基因的转录，显著降低 ROS 的含量，阻止 α-Syn 积聚，抑制多巴胺能神经元变性，改善机体病理特征。

3.1.3 苯丙素类 研究表明，藁本内酯通过激活 Nrf2/硫氧还蛋白还原酶（TrxR）信号通路，调节小胶质细胞的表型极化，维持体内氧化与抗氧化的平衡，从而保护神经元[108]。通过体内外实验研究发现，红景天苷可激活 Nrf2/GPx4 信号通路，增加 TH、GPx4、Nrf2 的表达，提高线粒体膜电位，降低 MDA 和游离铁的含量，进而抑制了铁死亡[109]。

3.1.4 香豆素类 羌活醇是从羌活中提取出来的生物活性成分，具有抗炎、抗氧化和抗风湿等生理功效[110-111]。研究表明，羌活醇可通过激活 Akt/Nrf2/HO-1 信号轴抑制小胶质细胞活化，阻止炎性因子和促炎因子的生成，抑制炎症反应，从而避免了神经炎症损伤[112]。

3.1.5 皂苷类 人参皂苷 Rk_1 是一种从人参中提取的化合物，具有增强免疫功能、调节神经系统功能和抑制肿瘤生长等作用[113-114]。研究表明，人参皂苷 Rk_1 可能通过激活 SIRT3 介导的 Nrf2/HO-1 信号通路，发挥抗炎、抗氧化和抑制细胞凋亡等神经保护作用，从而减轻了神经损伤[115]。

3.1.6 生物碱 钩藤生物碱是钩藤中的主要活性成分，具有抗炎、降血压和神经保护等多种药理作用[116]。研究表明，钩藤生物碱通过抑制 TLR4/NF-κB/NLRP3 和激活 Nrf2/HO-1 信号通路，显著减轻了 MPTP 诱导 PD 的小鼠运动功能缺陷和多巴胺能神经损伤，逆转血清中炎症和 OS 因子的异常分泌，从而避免了神经元的损伤[117]。

综上所述，研究进一步证实了，中药单体及有效活性成分可通过激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路，启动下游抗氧化酶基因的转录和调控其他蛋白分子表达，显著地提高了机体

的抗氧化能力，抑制了神经炎症、细胞凋亡及铁死亡等病理机制，改善了PD的运动症状和非运动症状。此外，通过文献检索发现，激活Nrf2分子通路治疗PD的中药有效成分，以黄酮类和萜类单体化合物居多，其他潜在的靶向治疗PD中药单体有待探究。现将中药单体及活性成分调控Keap1/Nrf2/ARE信号干预PD的具体作用机制进行总结，见增强出版附加材料[83-117]。

3.2 中复方和针灸基于Keap1/Nrf2/ARE信号通路对PD的干预作用 神得安片可激活PGC-1α/Nrf2信号通路，增强HO-1、DA及代谢产物[3，4-二羟苯乙酸（DOPAC）和高香草酸（HVA）]等分子的活性，阻止α-Syn的聚集，有效地保护多巴胺能神经元，延缓了PD的病程进展[118]。五子衍宗丸通过上调Nrf2和HO-1蛋白表达，降低Keap1分子水平，抑制机体OS反应，提高细胞的存活率，进而避免了多巴胺能神经元变性损伤[119]。此外，研究表明镇肝熄风汤可显著增加由MPTP诱导PD模型小鼠细胞内Nrf2/HO-1信号通路表达，发挥神经元保护作用，改善PD小鼠的运动能力[120]。边颂博[121]通过临床试验发现，熄风定颤丸可能通过激活Nrf2信号通路，增强下游GSH基因表达，有效地改善了PD患者运动症状，提高了患者生存质量。抵挡汤可通过激活SIRT1介导的Akt/Nrf2/HO-1信号通路，抑制乳酸脱氢酶（LDH）的释放，增加抗氧化活性和抑制线粒体凋亡途径，改善了运动功能[122]。补肾活血法可通过上调PD模型大鼠Nrf2、NQO1、HO-1、5-羟色胺（5-HT）、TH、BDNF和多巴胺D1受体（DRD1）表达，抑制OS损伤，发挥多巴胺能神经元保护作用[123]。

针灸是一种传统中医疗法，具有数千年的历史，其主要通过针刺或灸法来调节机体的气血和经络，以达到治疗疾病和维护健康的目的。现代研究通过分子理论进一步证实，针刺具有显著的抗氧化、抗炎和抗凋亡等作用，对多种疾病具有良好的治疗效果[124]。通过动物实验研究表明，电针刺激小鼠“风府”“太冲”和“足三里”穴改善PD行为学障碍的作用机制，可能是激活大脑纹状体中Nrf2和HO-1表达，减轻PD小鼠OS，进而提高纹状体中TH阳性纤维表达，发挥神经保护作用[125]。郑合昇[126]研究发现，电针刺激可激活Nrf2/GPx4信号通路，抑制铁死亡的发生，减少多巴胺能神经元的缺失，进而发挥治疗PD的作用。此外，研究发现电针刺激“足三里”可改善PD小鼠运动功能障碍，减少黑质多巴胺神经元丢失，抑制神经炎症反应，其机制可能与调节Nrf2/NLRP3/Caspase-1信号通路相关[127]。柳雪蕾等[128]研究表明，艾灸“百会”和“四神聪”可激活Nrf2/ARE信号通路，减轻PD大鼠黑质纹状体系统OS损伤，从而发挥对多巴胺能神经元的保护作用。

综上，现代研究表明，中药复方和针灸可通过调控Keap1/Nrf2/ARE信号通路，阻止神经变性，抑制多巴胺能神经元的缺失，改善PD的运动功能障碍。将中药复方和针灸通过调控Keap1/Nrf2/ARE信号通路抵抗PD的作用机制进行总结，见增强出版附加材料[118-128]。

4 总结与展望

PD是最常见的以运动障碍为主要表现的中枢神经性退行疾病之一，严重影响并威胁着人类的健康和生活。目前传统治疗药物可以一定程度上改善运动和非运动症状，但无法阻止病程发展也不能实现彻底治愈。近年多项研究表明，Keap1/Nrf2/ARE信号通路在PD中发挥重要作用，激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路能够通过参与机体OS、神经炎症、细胞凋亡、铁死亡和线粒体功能障碍等，显著减轻PD相关运动功能的损伤。目前已发现中药单体或有效活性成分、中药复方及针灸能够干预Keap1/Nrf2/ARE信号通路，可直接激活该通路促进抗氧化酶和代谢酶的表达，并抑制ROS和脂质过氧化物等生成，缓解OS，抑制铁依赖性细胞死亡。同时，中药可通过该通路影响下游抗氧化靶基因及与该通路相互作用的促炎因子、抗炎因子和炎症活性小体等表达，从而减轻了炎症诱导的神经元和脑组织损伤。此外，中医药通过调控Keap1/Nrf2/ARE信号通路抑制细胞凋亡和铁死亡，维持线粒体稳态，这些作用显著改善了PD的运动和非运动功能障碍，延缓疾病的病程进展。由此可见，中医药在治疗PD中具有显著优势，能够极大地减缓患者病程进展，提高患者生存质量，为未来PD治疗研究提供了药材选择及新的研发思路等方面的理论依据。

中医药虽在调控Keap1/Nrf2/ARE信号通路防治PD中展现出了广阔的应用前景和巨大潜力，但也存在一些问题。目前相关研究主要停留在动物实验和体外细胞实验阶段，缺乏人体临床试验评估，且针对PD恢复期和预后的研究相对短缺，对于机制间的相互影响作用也缺乏进一步探讨，仍需进行更多的基础和临床研究，以进一步验证其疗效和安全性。此外，大部分研究多局限于中药单体或有效活性成分，对于中医最精华部分的中药配伍及组方研究不深，缺乏相应的文献证据支持，距中医的病-证-方-药细化论治思路仍有较大差距。因此，在现有研究的基础上，进一步明确中医药调控Keap1/Nrf2/ARE信号通路在其中发挥作用的关键节点及其具体作用机制，控制变量，研究多因子、多通路之间的协同影响作用，积极探讨中药组合所带来的作用差异，逐步完成从中药单体到中药药对再到中药组方的跨越，细化分析其对PD不同证型的作用差别。综上，目前中医药调控Keap1/Nrf2/ARE信号通路仍存在不足，但随着未来研究的进一步推进，中医药对Keap1/Nrf2/ARE信号通路的调控有望对PD的临床防治和药物研发提供更多思路。

［利益冲突］ 本文不存在任何利益冲突。

［参考文献］

［1］ YE H, ROBAK L A, YU M, et al. Genetics and pathogenesis of Parkinson's Syndrome［J］. Annu Rev Pathol, 2023, 18: 95-121.

［2］ 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.

［3］ COHEN J, MATHEW A, DOURVETAKIS K D, et al. Recent research trends in neuroinflammatory and neurodegenerative disorders［J］. Cells, 2024, 13(6): 511.

[4] LINDSAY H G, HENDRIX C J, GONZALEZ MURCIA J D, et al. The role of atypical chemokine receptors in neuroinflammation and neurodegenerative disorders[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(22): 16493.

[5] TOFARIS G K. Initiation and progression of α-Synuclein pathology in Parkinson's disease[J]. Cell Mol Life Sci, 2022, 79(4): 210.

[6] CHHETRI J K, MEI S, WANG C, et al. New horizons in Parkinson's disease in older populations[J]. Age Ageing, 2023, 52(10): afad186.

[7] ARMSTRONG M J, OKUN M S. Diagnosis and treatment of parkinson disease: A review[J]. JAMA, 2020, 323(6): 548-560.

[8] BLOEM B R, OKUN M S, KLEIN C. Parkinson's disease[J]. Lancet, 2021, 397(10291): 2284-2303.

[9] GEORGE M, THARAKAN M, CULBERSON J, et al. Role of Nrf2 in aging, Alzheimer's and other neurodegenerative diseases[J]. Ageing Res Rev, 2022, 82: 101756.

[10] ZHANG C, SHAO W, YUAN H, et al. Engineered extracellular vesicle-based nanoformulations that coordinate neuroinflammation and immune homeostasis, enhancing Parkinson's disease therapy[J]. ACS Nano, 2024, 18(34): 23014-23031.

[11] CHAKKITTUKANDIYIL A, SAJINI D V, KARUPPAIAH A, et al. The principal molecular mechanisms behind the activation of Keap1/Nrf2/ARE pathway leading to neuroprotective action in Parkinson's disease[J]. Neurochem Int, 2022, 156: 105325.

[12] JIN X, DONG W, CHANG K, et al. Research on the signaling pathways related to the intervention of traditional Chinese medicine in Parkinson's disease: A literature review[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 326: 117850.

[13] DAYALAN NAIDU S, DINKOVA-KOSTOVA A T. Keap1, a cysteine-based sensor and a drug target for the prevention and treatment of chronic disease[J]. Open Biol, 2020, 10(6): 200105.

[14] KOPACZ A, KLOSKA D, FORMAN H J, et al. Beyond repression of Nrf2: An update on Keap1[J]. Free Radic Biol Med, 2020, 157: 63-74.

[15] TU W, WANG H, LI S, et al. The anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in chronic diseases[J]. Aging Dis, 2019, 10(3): 637-651.

[16] MORGENSTERN C, LASTRES-BECKER I, DEMIRDÖĞEN B C, et al. Biomarkers of Nrf2 signalling: Current status and future challenges[J]. Redox Biol, 2024, 72: 103134.

[17] MALHOTRA D, PORTALES-CASAMAR E, SINGH A, et al. Global mapping of binding sites for Nrf2 identifies novel targets in cell survival response through ChIP-Seq profiling and network analysis[J]. Nucleic Acids Res, 2010, 38(17): 5718-5734.

[18] IEGRE J, KRAJCOVICOVA S, GUNNARSSON A, et al. A cell-active cyclic peptide targeting the Nrf2/Keap1 protein-protein interaction[J]. Chem Sci, 2023, 14(39): 10800-10805.

[19] LIU S, PI J, ZHANG Q. Signal amplification in the Keap1-Nrf2-ARE antioxidant response pathway[J]. Redox Biol, 2022, 54: 102389.

[20] ZGORZYNSKA E, DZIEDZIC B, WALCZEWSKA A. An overview of the Nrf2/ARE pathway and its role in neurodegenerative diseases[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9592.

[21] MAGESH S, CHEN Y, HU L. Small molecule modulators of Keap1-Nrf2-ARE pathway as potential preventive and therapeutic agents[J]. Med Res Rev, 2012, 32(4): 687-726.

[22] RAGHUNATH A, SUNDARRAJ K, NAGARAJAN R, et al. Antioxidant response elements: Discovery, classes, regulation and potential applications[J]. Redox Biol, 2018, 17: 297-314.

[23] SUN H J, DING S, GUAN D X, et al. Nrf2/Keap1 pathway in countering arsenic-induced oxidative stress in mice after chronic exposure at environmentally-relevant concentrations[J]. Chemosphere, 2022, 303(Pt 3): 135256.

[24] KURZHAGEN J T, NOEL S, LEE K, et al. T cell Nrf2/Keap1 gene editing using CRISPR/Cas9 and experimental kidney ischemia-reperfusion injury[J]. Antioxid Redox Signal, 2023, 38(13/15): 959-973.

[25] YAMAMOTO M, KENSLER T W, MOTOHASHI H. The Keap1-Nrf2 system: A thiol-based sensor-effector apparatus for maintaining redox homeostasis[J]. Physiol Rev, 2018, 98(3): 1169-1203.

[26] LI J, WANG T, LIU P, YANG F, et al. Hesperetin ameliorates hepatic oxidative stress and inflammation via the PI3K/Akt-Nrf2-ARE pathway in oleic acid-induced HepG2 cells and a rat model of high-fat diet-induced NAFLD[J]. Food Funct, 2021, 12(9): 3898-3918.

[27] YU C, XIAO J H. The Keap1-Nrf2 system: A mediator between oxidative stress and aging[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021, 2021: 6635460.

[28] 刘圆圆, 彭婷, 姚娟, 等. 基于 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路的天然产物在神经保护方面的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(7): 262-273.
LIU Y Y, PENG T, YAO J, et al. Neuroprotection of natural products based on Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway: A review[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(7): 262-273.

[29] NAIR B, ADITHYA J K, CHANDRABABU G, et al. Modulation of carcinogenesis with selected GRAS nutraceuticals via Keap1-Nrf2 signaling pathway[J]. Phytother Res, 2023, 37(10): 4398-4413.

[30] DHYANI N, TIAN C, GAO L, et al. Nrf2-Keap1 in cardiovascular disease: Which is the cart and which the horse?[J]. Physiology (Bethesda), 2024, 39(5): 14.

[31] TIBERI J, CESARINI V, STEFANELLI R, et al. Sex

differences in antioxidant defence and the regulation of redox homeostasis in physiology and pathology[J]. Mech Ageing Dev, 2023, 211: 111802.

[32] JIANG T, SUN Q, CHEN S. Oxidative stress: A major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease[J]. Prog Neurobiol, 2016, 147: 1-19.

[33] TRIST B G, HARE D J, DOUBLE K L. Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson's disease[J]. Aging Cell, 2019, 18(6): e13031.

[34] SIMON D K, TANNER C M, BRUNDIN P. Parkinson disease epidemiology, pathology, genetics, and pathophysiology[J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 1-12.

[35] PICCA A, GUERRA F, CALVANI R, et al. Mitochondrial dysfunction, protein misfolding and neuroinflammation in Parkinson's disease: Roads to biomarker discovery[J]. Biomolecules, 2021, 11(10): 1508.

[36] NIU Y, ZHANG J, DONG M. Nrf2 as a potential target for Parkinson's disease therapy[J]. J Mol Med (Berl), 2021, 99(7): 917-931.

[37] BAXTER P S, MÁRKUS N M, DANDO O, et al. Targeted de-repression of neuronal Nrf2 inhibits α-Synuclein accumulation[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(2): 218.

[38] ZHAO H, SONG J, WANG T, et al. Selenium nanoparticles decorated with polysaccharides from *Sargassum fusiforme* protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity in PC12 cells and rat model of Parkinson's disease[J]. Nanomedicine, 2024, 59: 102755.

[39] THIRUVENGADAM M, VENKIDASAMY B, SUBRAMANIAN U, et al. Bioactive compounds in oxidative stress-mediated diseases: Targeting the Nrf2/ARE signaling pathway and epigenetic regulation[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(12): 1859.

[40] KIM S, INDU VISWANATH A N, PARK J H, 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: 107989.

[41] MAROGIANNI C, SOKRATOUS M, DARDIOTIS E, et al. Neurodegeneration and inflammation-an interesting interplay in Parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(22): 8421.

[42] PAJARES M, I ROJO A, MANDA G, et al. Inflammation in Parkinson's disease: Mechanisms and therapeutic implications[J]. Cells, 2020, 9(7): 1687.

[43] HUANG B, HU G, ZONG X, et al. α-Cyperone protects dopaminergic neurons and inhibits neuroinflammation in LPS-induced Parkinson's disease rat model via activating Nrf2/HO-1 and suppressing NF-κB signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 115: 109698.

[44] ZHENG T, ZHANG Z. Activated microglia facilitate the transmission of α-Synuclein in Parkinson's disease[J]. Neurochem Int, 2021, 148: 105094.

[45] SAHA S, BUTTARI B, PROFUMO E, et al. A perspective on Nrf2 signaling pathway for neuroinflammation: A potential therapeutic target in Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. Front Cell Neurosci, 2021, 15: 787258.

[46] JAYARAM S, KRISHNAMURTHY P T. Role of microgliosis, oxidative stress and associated neuroinflammation in the pathogenesis of Parkinson's disease: The therapeutic role of Nrf2 activators[J]. Neurochem Int, 2021, 145: 105014.

[47] RAJAN S, TRYPHENA K P, KHAN S, et al. Understanding the involvement of innate immunity and the Nrf2-NLRP3 axis on mitochondrial health in Parkinson's disease[J]. Ageing Res Rev, 2023, 87: 101915.

[48] URUNO A, YAMAMOTO M. The Keap1-Nrf2 system and neurodegenerative diseases[J]. Antioxid Redox Signal, 2023, 38(13/15): 974-988.

[49] KOBAYASHI E H, SUZUKI T, FUNAYAMA R, et al. Nrf2 suppresses macrophage inflammatory response by blocking proinflammatory cytokine transcription[J]. Nat Commun, 2016, 7: 11624.

[50] IORIO R, CELENZA G, PETRICCA S. Multi-target effects of β-caryophyllene and carnosic acid at the crossroads of mitochondrial dysfunction and neurodegeneration: From oxidative stress to microglia-mediated neuroinflammation[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(6): 1199.

[51] MENG H W, SHEN Z B, MENG X S, et al. Novel flavonoid 1, 3, 4-oxadiazole derivatives ameliorate MPTP-induced Parkinson's disease via Nrf2/NF-κB signaling pathway[J]. Bioorg Chem, 2023, 138: 106654.

[52] LI R, JIA Z, ZHU H. Regulation of Nrf2 signaling[J]. React Oxyg Species (Apex), 2019, 8(24): 312-322.

[53] SAHA S, BUTTARI B, PANIERI E, et al. An overview of Nrf2 signaling pathway and its role in inflammation[J]. Molecules, 2020, 25(22): 5474.

[54] XU L L, WU Y F, YAN F, et al. 5-(3, 4-Difluorophenyl)-3-(6-methylpyridin-3-yl)-1, 2, 4-oxadiazole (DDO-7263), a novel Nrf2 activator targeting brain tissue, protects against MPTP-induced subacute Parkinson's disease in mice by inhibiting the NLRP3 inflammasome and protects PC12 cells against oxidative stress[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 134: 288-303.

[55] PARK J E, LEEM Y H, PARK J S, et al. Astrocytic Nrf2 mediates the neuroprotective and anti-inflammatory effects of nootkatone in an MPTP-induced Parkinson's disease mouse model[J]. Antioxidants (Basel), 2023, 12(11): 1999.

[56] GIELECIŃSKA A, KCIUK M, YAHYA E B, et al. Apoptosis, necroptosis, and pyroptosis as alternative cell death pathways induced by chemotherapeutic agents?[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer, 2023, 1878(6): 189024.

[57] BEKKER M, ABRAHAMS S, LOOS B, et al. Can the interplay between autophagy and apoptosis be targeted as a novel therapy for Parkinson's disease?[J]. Neurobiol Aging, 2021, 100: 91-105.

[58] XU Y, MENG X, ZHAO W X, et al. Neuroprotective effect of ginsenoside Re on drosophila model of Parkinson's disease [J]. Chin J Chin Mater Med, 2023, 48(7): 1927-1935.

[59] HE J, ZHANG X, LIAN C, et al. Keap1/Nrf2 axis regulates H_2O_2-induced apoptosis of pancreatic β-cells[J]. Gene, 2019, 691: 8-17.

[60] XUE Y, WANG A Z. DJ-1 plays a neuroprotective role in SH-SY5Y cells by modulating Nrf2 signaling in response to lidocaine-mediated oxidative stress and apoptosis [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2020, 36(8): 630-639.

[61] KONG Q, DENG H, LI C, et al. Sustained high expression of Nrf2 and its target genes induces dysregulation of cellular proliferation and apoptosis is associated with arsenite-induced malignant transformation of human bronchial epithelial cells [J]. Sci Total Environ, 2021, 756: 143840.

[62] HU K, ZHU S, WU F, et al. Aureusidin ameliorates 6-OHDA-induced neurotoxicity via activating Nrf2/HO-1 signaling pathway and preventing mitochondria-dependent apoptosis pathway in SH-SY5Y cells and *Caenorhabditis elegans* [J]. Chem Biol Interact, 2024, 387: 110824.

[63] DIXON S J, LEMBERG K M, LAMPRECHT M R, et al. Ferroptosis: An iron-dependent form of nonapoptotic cell death[J]. Cell, 2012, 149(5): 1060-1072.

[64] CHU J, LI J, SUN L, et al. The role of cellular defense systems of ferroptosis in Parkinson's disease and Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18): 14108.

[65] MANISCALCHI A, BENZI JUNCOS O N, CONDE M A, et al. New insights on neurodegeneration triggered by iron accumulation: Intersections with neutral lipid metabolism, ferroptosis, and motor impairment[J]. Redox Biol, 2024, 71: 103074.

[66] DING X S, GAO L, HAN Z, et al. Ferroptosis in Parkinson's disease: Molecular mechanisms and therapeutic potential[J]. Ageing Res Rev, 2023, 91: 102077.

[67] COSTA I, BARBOSA D J, BENFEITO S, et al. Molecular mechanisms of ferroptosis and their involvement in brain diseases[J]. Pharmacol Ther, 2023, 244: 108373.

[68] SUN J, LIN X M, LU D H, et al. Midbrain dopamine oxidation links ubiquitination of glutathione peroxidase 4 to ferroptosis of dopaminergic neurons[J]. J Clin Invest, 2023, 133(10): e165228.

[69] TANG D, CHEN X, KANG R, et al. Ferroptosis: Molecular mechanisms and health implications[J]. Cell Res, 2021, 31(2): 107-125.

[70] ANANDHAN A, CHEN W , NGUYEN N, et al. α-Syn overexpression, Nrf2 suppression, and enhanced ferroptosis create a vicious cycle of neuronal loss in Parkinson's disease [J]. Free Radic Biol Med, 2022, 192: 130-140.

[71] YAO Y, LI P S, JIANG S, et al. A mechanism study on the antioxidant pathway of Keap1-Nrf2-ARE inhibiting ferroptosis in dopaminergic neurons[J]. Curr Mol Med, 2025, 25(1): 37-44. .

[72] SUN Y, HE L, WANG T, et al. Activation of p62-Keap1-Nrf2 pathway protects 6-hydroxydopamine-induced ferroptosis in dopaminergic cells[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(11): 4628-4641.

[73] SUBRAMANIAM S R, CHESSELET M F. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in Parkinson's disease[J]. Prog Neurobiol, 2013, 106-107: 17-32.

[74] ELDEEB M A, THOMAS R A, RAGHEB M A, et al. Mitochondrial quality control in health and in Parkinson's disease[J]. Physiol Rev, 2022, 102(4): 1721-1755.

[75] BRILLO V, CHIEREGATO L, LEANZA L, et al. Mitochondrial dynamics, ROS, and cell signaling: A blended overview[J]. Life (Basel), 2021, 11(4): 332.

[76] JAMWAL S, BLACKBURN J K, ELSWORTH J D. PPARγ/PGC1α signaling as a potential therapeutic target for mitochondrial biogenesis in neurodegenerative disorders[J]. Pharmacol Ther, 2021, 219: 107705.

[77] BENTO-PEREIRA C, DINKOVA-KOSTOVA A T. Activation of transcription factor Nrf2 to counteract mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease[J]. Med Res Rev, 2021, 41(2): 785-802.

[78] GUO B, ZHENG C, CAO J, et al. Tetramethylpyrazine nitrone exerts neuroprotection via activation of PGC-1α/Nrf2 pathway in Parkinson's disease models[J]. J Adv Res, 2024, 64: 195-211.

[79] MURAKAMI S, KUSANO Y, OKAZAKI K, et al. Nrf2 signalling in cytoprotection and metabolism [J]. Br J Pharmacol, 2026, 183(1): 101-114.

[80] CHEN Y, ZHU Z, YAN Y, et al. P7C3 suppresses astrocytic senescence to protect dopaminergic neurons: Implication in the mouse model of Parkinson's disease[J]. CNS Neurosci Ther, 2024, 30(7): e14819.

[81] 尚小龙, 王玉, 徐陈陈, 等. 中医药防治帕金森病的机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(17): 248-259.
SHANG X L, WANG Y, XU C C, et al. Mechanism of traditional Chinese medicine in prevention and treatment of Parkinson's disease: A review [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(17): 248-259.

[82] BARBALHO S M, DIREITO R, LAURINDO L F, et al. *Ginkgo biloba* in the aging process: A narrative review[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(3): 525.

[83] ADEBAYO O G, ADUEMA W, EMMANUEL M U, et al. The anti-parkinson potential of *Gingko biloba*-supplement mitigates cortico-cerebellar degeneration and neuropathobiological alterations via inflammatory and apoptotic mediators in mice[J]. Neurochem Res, 2022, 47(8): 2211-2229.

[84] YAN T, MAO Q, ZHANG X, et al. *Schisandra chinensis* protects against dopaminergic neuronal oxidative stress, neuroinflammation and apoptosis via the BDNF/Nrf2/NF-κB pathway in 6-OHDA-induced Parkinson's disease mice [J]. Food Funct, 2021, 12(9): 4079-4091.

[85] MASAKI Y, IZUMI Y, MATSUMURA A, et al. Protective

effect of Nrf2-ARE activator isolated from green perilla leaves on dopaminergic neuronal loss in a Parkinson's disease model[J]. Eur J Pharmacol, 2017, 798: 26-34.

[86] 谷伟, 孙梓旭, 贾海莉, 等. 红景天注射液对帕金森病患者治疗效果及血清 DJ-1/Nrf2 通路相关氧化应激指标的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2024, 23(3): 254-258.
GU W, SUN Z X, JIA H L, et al. Effect of *Rhodiola* injection on treatment efficacy and oxidative stress indicators related to serum DJ-1/Nrf2 pathway in the patients with Parkinson's disease[J]. J Clin Exp Med, 2024, 23(3): 254-258.

[87] LIN Z H, LIU Y, XUE N J, et al. Quercetin protects against MPP(+)/MPTP-induced dopaminergic neuron death in Parkinson's disease by inhibiting ferroptosis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 7769355.

[88] JIANG Y, XIE G, ALIMUJIANG A, et al. Protective effects of querectin against MPP(+)-induced dopaminergic neurons injury via the Nrf2 signaling pathway[J]. Front Biosci: Landmark Ed, 2023, 28(3): 42.

[89] LI X, ZHANG J, ZHANG X, et al. Puerarin suppresses MPP(+)/MPTP-induced oxidative stress through an Nrf2-dependent mechanism[J]. Food Chem Toxicol, 2020, 144: 111644.

[90] SHIRGADWAR S M, KUMAR R, PREETI K, et al. Neuroprotective effect of phloretin in Rotenone-induced mice model of Parkinson's disease: Modulating mTOR-Nrf2-p62 mediated autophagy-oxidative stress crosstalk[J]. J Alzheimers Dis, 2023, 94(s1): S109-S124.

[91] HUANG J, ZHANG X, YANG X, et al. Baicalin exerts neuroprotective actions by regulating the Nrf2-NLRP3 axis in toxin-induced models of Parkinson's disease[J]. Chem Biol Interact, 2024, 387: 110820.

[92] ZHOU Q, CHEN B, XU Y, et al. Geniposide protects against neurotoxicity in mouse models of rotenone-induced Parkinson's disease involving the mTOR and Nrf2 pathways[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A): 116914.

[93] FAN W, ZHOU J. Icariside Ⅱ suppresses ferroptosis to protect against MPP(+)-Induced Parkinson's disease through Keap1/Nrf2/GPx4 signaling[J]. Chin J Physiol, 2023, 66(6): 437-445.

[94] RATHORE A S, SINGH S S, BIRLA H, et al. Curcumin modulates p62-Keap1-Nrf2-mediated autophagy in rotenone-induced Parkinson's disease mouse models[J]. ACS Chem Neurosci, 2023, doi: 10. 1021/acschemneuro. 2c00706.

[95] LI H, SHEN Y, XIAO H, et al. Resveratrol attenuates rotenone-induced inflammation and oxidative stress via STAT1 and Nrf2/Keap1/SLC7A11 pathway in a microglia cell line[J]. Pathol Res Pract, 2021, 225: 153576.

[96] GU S C, XIE Z G, GU M J, et al. Myricetin mitigates motor disturbance and decreases neuronal ferroptosis in a rat model of Parkinson's disease[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 15107.

[97] FU R H, TSAI C W, LIU S P, et al. Neuroprotective capability of narcissoside in 6-OHDA-exposed Parkinson's disease models through enhancing the MiR200a/Nrf-2/GSH axis and mediating MAPK/Akt associated signaling pathway[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(11): 2089.

[98] LI M, ZHANG J, JIANG L, et al. Neuroprotective effects of morroniside from *Cornus officinalis* sieb. et zucc against Parkinson's disease via inhibiting oxidative stress and ferroptosis[J]. BMC Complement Med Ther, 2023, 23(1): 218.

[99] ZHOU Y, WANG X, YING W, et al. Cryptotanshinone attenuates inflammatory response of microglial cells via the Nrf2/HO-1 pathway[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 852.

[100] CHANG W H, HSU H T, LIN C C, et al. Linalool, a fragrance compound in plants, protects dopaminergic neurons and improves motor function and skeletal muscle strength in experimental models of Parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5): 2514.

[101] PRASERTSUKSRI P, KRAOKAEW P, PRANWEERAPAIBOON K, et al. Neuroprotection of andrographolide against neurotoxin MPP(+)-induced apoptosis in SH-SY5Y cells via activating mitophagy, autophagy, and antioxidant activities[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10): 8528.

[102] ZHANG J, BAI Q, WEN Q, et al. Paeoniflorin protects 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease mice by inhibiting oxidative stress and neuronal apoptosis through activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. Neuroreport, 2023, 34(5): 255-266.

[103] JIANG G, HU Y, LIU L, et al. Gastrodin protects against MPP(+)-induced oxidative stress by up regulates heme oxygenase-1 expression through p38 MAPK/Nrf2 pathway in human dopaminergic cells[J]. Neurochem Int, 2014, 75: 79-88.

[104] ZHANG C, ZHAO M, WANG B, et al. The Nrf2-NLRP3-Caspase-1 axis mediates the neuroprotective effects of Celastrol in Parkinson's disease[J]. Redox Biol, 2021, 47: 102134.

[105] PINGALE T D, GUPTA G L. Oleanolic acid-based therapeutics ameliorate rotenone-induced motor and depressive behaviors in parkinsonian male mice via controlling neuroinflammation and activating Nrf2-BDNF-dopaminergic signaling pathways[J]. Toxicol Mech Methods, 2024, 34(4): 335-349.

[106] YANG C, MO Y, XU E, et al. Astragaloside Ⅳ ameliorates motor deficits and dopaminergic neuron degeneration via inhibiting neuroinflammation and oxidative stress in a Parkinson's disease mouse model[J]. Int Immunopharmacol, 2019, 75: 105651.

[107] 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.

[108] PENG S, CHEN Y, WANG R, et al. Z-ligustilide provides a neuroprotective effect by regulating the phenotypic polarization of microglia via activating Nrf2-TrxR axis in the Parkinson's disease mouse model[J]. Redox Biol, 2024, 76: 103324.

[109] SHEN J, CHEN S, LI X, et al. Salidroside mediated the Nrf2/

GPx4 pathway to attenuates ferroptosis in Parkinson's disease [J]. Neurochem Res, 2024, 49(5): 1291-1305.

[110] INTHANON S, DEJKRIENGKRAIKUL P, YODKEEREE S. Notopterol suppresses IL-17-induced proliferation and invasion of A549 lung adenocarcinoma cells via modulation of STAT3, NF-κB, and AP-1 activation [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(20): 15057.

[111] HUA P, LIANG R, TU Y, et al. Reactive oxygen species and nitric oxide scavenging nanoparticles alleviating rheumatoid arthritis through adjusting the seeds and growing soils [J]. Acta Pharm Sin B, 2023, 13(12): 5016-5029.

[112] YE B, HE D, HU J, et al. Notopterol inhibits LPS-induced inflammation in BV-2 cells via Akt/Nrf2/HO-1 signaling axis [J]. Int Immunopharmacol, 2023, 120: 110334.

[113] LI Q, SUN H, LIU S, et al. Ginsenoside Rk_1 inhibits HeLa cell proliferation through an endoplasmic reticulum signaling pathway [J]. J Ginseng Res, 2023, 47(5): 645-653.

[114] SHE L, SUN J, XIONG L, et al. Ginsenoside RK_1 improves cognitive impairments and pathological changes in Alzheimer's disease via stimulation of the AMPK/Nrf2 signaling pathway [J]. Phytomedicine, 2024, 122: 155168.

[115] REN Y, YE D, DING Y, et al. Ginsenoside Rk_1 prevents 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced Parkinson's disease via activating silence information regulator 3-mediated Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. Hum Exp Toxicol, 2023, 42: 9603271231220610.

[116] CAO R, WANG Y, ZHOU Y, et al. Advanced researches of traditional uses, phytochemistry, pharmacology, and toxicology of medical Uncariae Ramulus Cum Uncis [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 325: 117848.

[117] ZHANG C, ZHOU J, ZHUO L, et al. The TLR4/NF-κB/NLRP3 and Nrf2/HO-1 pathways mediate the neuroprotective effects of alkaloids extracted from Uncaria rhynchophylla in Parkinson's disease [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 333: 118391.

[118] SHENG X, YANG S, WEN X, et al. Correction: Neuroprotective effects of Shende'an tablet in the Parkinson's disease model [J]. Chin Med, 2024, 19(1): 106.

[119] 潘涛, 肖琪, 樊慧杰, 等. 五子衍宗丸对帕金森病小鼠神经元运动功能的作用及其可能的机制 [J]. 解放军医学杂志, 2024, 49(5): 550-556.
PAN T, XIAO Q, FAN H J, et al. Effect and possible mechanism of Wuzi Yanzong pill on motor function of neurons in Parkinson's disease mice [J]. Med J Chin PLA, 2024, 49(5): 550-556.

[120] 秦文, 毕尧, 刘得水, 等. 镇肝熄风汤通过 Nrf2/HO-1 通路对 1-甲基-4-苯基-1, 2, 3, 6-四氢吡啶诱导帕金森病小鼠的影响 [J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(24): 2301-2304.
QIN W, BI Y, LIU D S, et al. Effect of Zhengan Xifeng decoction on Parkinson's disease mice induced by 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine through Nrf2/HO-1 pathway [J]. J Qiqihar Med Coll, 2022, 43(24): 2301-2304.

[121] 边颂博. 基于 Nrf2/ARE 通路探讨补益肝肾中药调控帕金森病氧化应激机制的研究 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2022.
BIAN S B. Study on the mechanism of tonifying liver and kidney herbs inregulating oxidative stress in Parkinson's disease based on Nrf2/ARE pathway [D]. Zhengzhou: Henan University of Traditional Chinese Medicine, 2022.

[122] LU J, HUANG Q, ZHANG D, et al. The protective effect of Didang Tang against $AlCl_3$-induced oxidative stress and apoptosis in PC12 cells through the activation of SIRT1-mediated Akt/Nrf2/HO-1 pathway [J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 466.

[123] 陈琦. 补肾活血法对 PD 模型大鼠 Nrf2 抗氧化损伤通路的作用机制 [D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2017.
CHEN Q. Mechanism of Bushen Huoxue on Nrf2 mediated antioxidant pathway in rat Parkinson's disease model [D]. Beijing: Chinese People's Liberation Army (PLA) Medical School, 2017.

[124] LI N, GUO Y, GONG Y, et al. The anti-inflammatory actions and mechanisms of acupuncture from acupoint to target organs via neuro-immune regulation [J]. J Inflamm Res, 2021, 14: 7191-7224.

[125] 包小立, 李媛媛, 汪瑶, 等. 电针激活 Nrf2/HO-1 通路抗帕金森病模型小鼠氧化应激的机制研究 [J]. 安徽中医药大学学报, 2024, 43(2): 32-37.
BAO X L, LI Y Y, WANG Y, et al. Mechanism of electroacupuncture against oxidative stress in a mouse model of Parkinson's disease by activating the nuclear factor erythroid 2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathway [J]. J Anhui Univ Chin Med, 2024, 43(2): 32-37.

[126] 郑合昇. 电针激活 Nrf2/GPx4 信号通路抑制铁死亡改善帕金森病的机制研究 [D]. 咸阳: 陕西中医药大学, 2022.
ZHENG H S. The mechanism of electroacupuncture-mediated improvementof Parkinson's disease by inhibiting ferroptosis throughactivating Nrf2/GPx4 signal pathway [D]. Xianyang: Shaanxi University of Chinese Medicine, 2022.

[127] 张小蕾, 胡梦妮, 荣臻, 等. 电针对帕金森病小鼠 Nrf2/NLRP3/Caspase-1 通路介导的细胞焦亡的影响 [J]. 针刺研究, 2024, 49(1): 15-22.
ZHANG X L, HU M N, RONG Z, et al. Effect of electroacupuncture on Nrf2/NLRP3/Caspase-1 pathway mediated-pyroptosis in mice with Parkinson's disease [J]. Acupunct Res, 2024, 49(1): 15-22.

[128] 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.
LIU X L, LU J, TIAN Y, et al. Effect and mechanism of moxibustion on oxidative stress injury in rats with Parkinson's disease by activating Nrf2/ARE pathway [J]. Chin Acupunct Moxib, 2020, 40(8): 857-862.

[责任编辑 顾雪竹]