

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

刘圆圆^{1,2}, 彭婷^{3,4}, 姚娟^{3,4,5*}, 刘永琦^{1,2*}

(1. 甘肃中医药大学基础医学院, 兰州 730000; 2. 敦煌医学与转化教育部重点实验室, 兰州 730000;
3. 甘肃中医药大学药学院, 兰州 730000; 4. 西北中藏药省部共建协同创新中心, 兰州 730000;
5. 甘肃省中医药研究中心, 兰州 730000)

[摘要] 阿尔茨海默病、帕金森病、多发性硬化等神经退行性疾病的病理表现为异常蛋白质的聚集和积累、小胶质细胞激活和线粒体功能障碍等,最终导致神经元结构或功能逐渐丧失,并随着时间的推移而恶化,这些病理过程与活性氧(ROS)的产生有关,ROS会引起氧化应激并破坏蛋白质、脂质和DNA,引发细胞和组织损伤。Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)/核因子E₂相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE)信号通路是维持机体氧化还原平衡、防御氧化应激损伤的主要机制,Nrf2通过与细胞质中Keap1的解离和核转移,激活ARE相关的一系列抗氧化基因的表达,以保护机体免受氧化损伤,因此Keap1/Nrf2/ARE信号通路激活剂的发现与研究对神经退行性疾病的防治具有重要意义。天然产物因有显著的生物活性、不良反应小等特点,是新药研发的宝库。研究表明,多种天然产物能够激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路,发挥神经保护作用。根据天然产物的结构特点,可分为黄酮类、萜类及挥发油类、多酚类和苯丙素类等。该文概述了Keap1/Nrf2/ARE信号通路调节疾病的内在机制,并总结了基于该信号通路的天然产物在神经保护方面的研究进展,以期研发防治神经退行性疾病的临床药物提供参考和依据。

[关键词] Kelch样ECH相关蛋白1(Keap1)/核因子E₂相关因子2(Nrf2)/抗氧化反应元件(ARE); 信号通路; 神经退行性疾病; 氧化应激; 天然产物

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284;R33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2023)07-0262-12

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230107

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail//11.3495.R.20221202.1540.005.html>

[网络出版日期] 2022-12-05 10:46:28

Neuroprotection of Natural Products Based on Keap1/Nrf2/ARE Signaling Pathway: A Review

LIU Yuanyuan^{1,2}, PENG Ting^{3,4}, YAO Juan^{3,4,5*}, LIU Yongqi^{1,2*}

(1. Basic Medical College, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;
2. Dunhuang Key Laboratory of Medicine and Transformation, Ministry of Education, Lanzhou 730000, China;
3. College of Pharmacy, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;
4. Northwest Collaborative Innovation Center for Traditional Chinese Medicine Co-constructed by Gansu Province & MOE of PRC, Lanzhou 730000, China;
5. Research Center of Traditional Chinese Medicine, Gansu Province, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] The pathological manifestations of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease,

[收稿日期] 2022-07-19

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(82104370);甘肃省自然科学基金项目(21JR1RA270);甘肃省中医药研究中心开放课题(zyx-2020-17)

[第一作者] 刘圆圆,在读硕士,从事中西医结合防治神经系统疾病研究,E-mail:1303213820@qq.com

[通信作者] *姚娟,博士,副教授,从事中医药与神经保护作用研究,E-mail:yaojuan05@163.com;

*刘永琦,博士,教授,从事中西医结合基础研究,E-mail:liuyongqi73@163.com

Parkinson's disease, and multiple sclerosis, are abnormal protein aggregation and accumulation, microglia activation, and mitochondrial dysfunction, which eventually lead to the gradual loss of neuronal structure or function and deteriorate over time. These pathological processes are related to the production of reactive oxygen species (ROS), which can cause oxidative stress and damage proteins, lipids, and DNA, leading to cell and tissue injuries. The Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)/nuclear factor E₂-related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE) signaling pathway is the main mechanism to maintain the redox balance of the body and defend against oxidative stress injury. Nrf2 activates the expression of a series of antioxidant genes related to ARE through the dissociation of Keap1 and nuclear transfer in the cytoplasm to protect the body from oxidative damage. Therefore, the discovery and study of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway activator is of great significance for the prevention and treatment of neurodegenerative diseases. Because of the remarkable biological activity and slight side effects, natural products are a treasure trove for new drug research and development. Studies have shown that a variety of natural products can activate the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway and play a neuroprotective role. According to the structural characteristics, natural products can be divided into flavonoids, terpenoids, volatile oils, polyphenols, and phenylpropanoids. This study summarized the underlying mechanism of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in regulating diseases and reviewed the research progress on natural products based on this signaling pathway in neuroprotection to provide references for the development of clinical drugs for the prevention and treatment of neurodegenerative diseases.

[Keywords] Kelch-like ECH-associated protein 1 (Keap1)/nuclear factor E₂-related factor 2 (Nrf2)/antioxidant response element (ARE); signaling pathway; neurodegenerative disease; oxidative stress; natural products

Kelch样 ECH 相关蛋白 1 (Keap1)/核转录因子 E₂ 相关因子 2 (Nrf2)/抗氧化反应元件 (ARE) 信号通路控制着机体氧化还原的稳态, 当机体遭受氧化损伤时, 活性氧 (ROS) 的含量升高, 超过了细胞抗氧化防御系统的清除能力, 即出现了氧化应激的状态, 此时, 亲电试剂会修饰 Keap1 上的半胱氨酸残基, 使 Nrf2 不再适用于 Keap1 介导的泛素化和蛋白酶体降解, Keap1 与 Nrf2 解离, 解离的 Nrf2 易位到细胞核, 激活 ARE 相关的 II 相解毒基因和抗氧化基因的表达, 如 NAD(P)H: 醌氧化还原酶 1 (NQO1)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、血红素加氧酶-1 (HO-1)、谷胱甘肽巯基转移酶 (GST)、硫氧还蛋白 (Trx)、超氧化物歧化酶 (SOD) 等, 以保护细胞免受氧化损伤^[1]。

随着人口老龄化的发展, 神经退行性疾病近年来发病率逐年升高, 全球有超过 6 000 万人患有这些无法治愈的疾病, 包括阿尔茨海默病 (AD)、帕金森病 (PD)、肌萎缩侧索硬化 (ALS)、亨廷顿病 (HD)、多发性硬化 (MS) 等^[2]。据调查, 目前全球 AD 患者人数已高达 5 000 万, 预计 2050 年将增加至 15 200 万, AD 已成为全球第五大死因^[3]。全球 PD 的发病率约为 0.3%, 在 65 岁以上老年人群中发病率为 1%~2%、85 岁以上发病率为 3%~5%, 男性患

PD 的相对风险约为女性的 1.46 倍^[4]。ALS 发病年龄多在 30~60 岁, 多数在 45 岁以上发病, 且男性多于女性, 患者的生存期通常为 3~5 年, 5 年生存率仅为 10%^[5]。由此可见, 这些疾病严重影响着人类的生活质量, 给家庭和社会带来沉重的负担, 且目前尚无有效的药物可以治愈此类疾病。因此, 寻找新的药物和治疗方法已经成为研究热点。天然产物是指植物、动物、微生物和海洋生物体内的组成成分、代谢产物或内源性的化学物质。天然产物是新药研发的宝库, 有着无可比拟的重要地位, 其结构的多样性、生物活性显著和不良反应小等特点, 决定了其在参与生理病理过程中所具有的独特优势, 因此是发现候选药物和药物先导结构的重要来源。氧化应激是神经退行性疾病发生和发展的主要致病因素, 因此, 靶向 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路的天然产物的研究, 对该病的临床治疗具有重要价值^[6]。

1 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路

1.1 Nrf2 Nrf2 是一个 66 kDa 的蛋白质, 由 605 个氨基酸组成, 分为 7 个保守的功能区 (Neh1~Neh7)。Nrf2 与 Keap1 的相互作用、Nrf2 的稳定化和泛素化均由 N 端的 Neh2 结构域决定, Neh2 通过高亲和力的 ETGE 基序和低亲和力的 DLG 基序与 Keap1 相互作用^[7], Neh2 还含有赖氨酸残基, 赖氨酸残基是

泛素化的底物,参与Keap1依赖型的Nrf2泛素化和蛋白酶体降解^[8]。Neh4和Neh5共同代表转录激活域,可以增强在启动子中具有ARE序列基因的Nrf2依赖性转录激活^[9]。Neh6控制着不依赖于Keap1的降解途径,并且富含丝氨酸,通过其不被Keap1识别的DSGIS(天冬氨酸-丝氨酸-甘氨酸-异亮氨酸-丝氨酸)和DSAPGS(天冬氨酸-丝氨酸-丙氨酸-脯氨酸-甘氨酸-丝氨酸)基序,调节Nrf2的稳定性,糖原合酶激酶-3 β (GSK-3 β)介导Nrf2中DSGIS基序的磷酸化,促进了 β -转导重复相容蛋白(β -TrCP)与Nrf2的结合,Nrf2因此被泛素分子标记,靶向蛋白酶体降解^[10]。Neh1结构域,含有基本的亮氨酸拉链基序,允许Nrf2与ARE结合;此外,Neh1可与泛素结合酶E2相互作用,调控Nrf2的稳定性,并且Neh1结构域释放了Nrf2核易位所必需的核定位信号^[8]。Neh3结构域负责染色质重塑后ARE依赖基因的反式激活^[11]。Neh7结构域可与视黄酸X受体 α (RXR α)相互作用,从而抑制Nrf2的活性^[12]。

1.2 Keap1 Keap1的相对分子质量为69 kDa,含有27个半胱氨酸残基,主要存在于细胞质中,其中大部分可以被氧化还原或亲电偶联^[13]。Keap1的主要结构域包括①N末端结构域(NTR),②BTB结构域,③IVR(BACK)结构域,④含有6个重复的Kelch结构的DGR结构域,⑤C末端结构域^[14-15]。BTB结构域介导Keap1的同源二聚化、与Cullin 3(Cul3)-环盒蛋白1(Rbx1)复合物的相互作用,并且对亲电化合物敏感,亲电化合物可以共价修饰BTB结构域的Cys151,发挥生物学效应^[16]。IVR结构域含有丰富的半胱氨酸残基(Cys257、Cys272、Cys288、Cys297),是氧化还原信号的传感器,其中具有高度活性的半胱氨酸可以作为药理激活的靶点。IVR结构域在其近端部分包含一个3-box基序,提供了额外的与Cul3相互作用的位点^[17]。DGR结构域包含6个重复的Kelch基序(KR1~KR6),形成了一个六叶 β 螺旋桨结构,介导Keap1与Nrf2的连接^[14]。

1.3 ARE ARE是一种包含特定DNA序列的顺式调节元件,位于II相代谢酶基因编码的上游。在氧化应激的条件下,稳定化的Nrf2从细胞质易位到细胞核,与小肌肉腱膜纤维肉瘤(Maf)同源二聚化,激活ARE相关的基因表达,发挥细胞保护作用^[15]。

1.4 Keap1与Nrf2的相互作用 在Keap1-Cul3-Rbx1组成的E3泛素连接酶复合物中,Keap1作为底物衔接蛋白,Rbx1与负载泛素的泛素结合酶E₂结合,Cul3提供连接Keap1和Rbx1的支架。这些复合

物能够正确定位Nrf2结合的Keap1和泛素结合酶E₂结合的Rbx1,从而促进Nrf2的泛素化和蛋白酶体降解^[18]。在稳态条件下,Keap1构成了E₃泛素连接酶的一部分,调控Nrf2的活性。尽管引发抗氧化反应的化学物质结构各异,但他们大多都有一个共同的性质:亲电中心允许他们与蛋白质中的半胱氨酸反应,这一特点表明依赖于蛋白质硫醇修饰的机制是II相代谢酶诱导剂发挥细胞保护作用的内在原理^[15]。通常,可以上调II相药物代谢酶基因表达的化合物,统称为II相代谢酶诱导剂。Keap1是II相代谢酶诱导剂、Nrf2活性和细胞保护基因表达调控的重要传感器。通过对Keap1基因敲除小鼠的研究和分析,表明在没有Keap1的情况下,Nrf2及其下游的抗氧化基因都被激活,并且他们不能在添加II相代谢酶诱导剂时进一步上调,因此Keap1是II相代谢酶诱导剂发挥作用的关键因素^[18]。研究表明,II相代谢酶诱导剂不会使Keap1与Cul3分离^[19],Keap1和Cul3之间的解离发生在1h之内,而Nrf2在15min内可被诱导剂所稳定,所以,Keap1构象的改变是稳定Nrf2的主要机制^[20]。Nrf2的稳定化目前比较公认的是“铰链和门锁”模型,即高亲和力的ETGE基序起到铰链的作用,低亲和力的DLG基序起到门锁的作用,在生理条件下使Keap1锁定在Neh2区域,有利于Nrf2通过泛素化和蛋白酶体的作用不断降解,在氧化应激的刺激下,Keap1同源二聚体的构象发生变化,其构象的改变可扰乱与低亲和力的DLG基序的相互作用,但不扰乱与高亲和力的ETGE基序的相互作用,因此,DLG与Keap1解离,而ETGE仍与Keap1铰链式连接,此时,Nrf2不再适用于Keap1-Cul3复合物引起的泛素化,最终逃离蛋白酶体的降解,达到稳定化的状态^[21]。

2 Keap1/Nrf2/ARE信号通路与神经退行性疾病

神经退行性疾病表现为神经元结构和功能的逐渐丧失,特征是失去控制氧化还原、能量代谢、神经炎症和蛋白质平衡的稳态功能,而Nrf2是这些功能的主要控制者^[22]。氧化应激是导致神经退行性疾病中神经元损伤的核心机制,多种证据表明,包括活性氧、活性氮和亲电物质在内的活性生物中间体形成增加是神经退行性疾病进展和加重的关键因素^[23]。氧化应激可由外源性过程,如环境污染物、药物、病毒、细菌、电离辐射、重金属、不良饮食和吸烟^[24]或内源性过程,如免疫细胞激活、炎症、缺血、感染、癌症和衰老引起^[25-26]。大脑本身无法存储葡萄糖和氧气,完全依靠血液循环来提供营养,这

使得其对缺氧耐受性极差,而神经元又具有耗氧量高和抗氧化能力低的特点,导致其中会积累过多不可降解的氧化分子,加之氧化还原信号参与记忆巩固、神经元分化和可塑性过程,因此大脑很容易被氧化,当氧化剂没有被及时清除时,大脑便会受到氧化损伤,导致神经元死亡和大脑功能改变,从而引发一系列疾病,其中就包括神经退行性疾病^[27]。

细胞程序性死亡通路的异常激活已成为神经退行性疾病的一个常见特征,研究表明,Nrf2可抑制NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎症小体的形成,减少细胞程序性坏死^[28]。Nrf2可通过加速胞外、胞内“有毒”铁的转化和代谢,并辅助清除由铁紊乱引起的过氧化物堆积,从而抑制细胞的铁死亡^[29]。因此,Nrf2的激活对治疗神经退行性疾病具有重要的价值。

2.1 AD AD也被视为一种蛋白质错误折叠的疾病,致病机制是脑内细胞外 β 淀粉样蛋白(A β)沉积和细胞内Tau蛋白聚集导致神经元死亡和认知障碍,病理表现为氧化应激、神经炎症和认知功能的逐渐丧失^[30]。据报道,APP/PS1小鼠中Nrf2基因缺失增强了炎症反应,并增加了细胞内A β_{42} 和A β_{40} 的水平^[31]。此外,Nrf2可以转录谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4),抑制AD细胞模型中的铁死亡^[32]。

2.2 PD PD的病理特征包括黑质致密部多巴胺能神经元的缺失和 α -突触核蛋白在神经元内积聚成路易小体^[33],患者表现出静息性震颤、姿势不稳、步态失衡、运动迟缓、痴呆等症状。研究表明,在6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的PD细胞模型中,Nrf2的激活对脑损伤具有一定的修复作用^[34]。ZHONG等^[35]发现大鼠PD模型表现出肌肉力量受损、Nrf2磷酸化受抑制和细胞焦亡增加,而Nrf2过表达可有效抑制大鼠的细胞焦亡。

2.3 ALS ALS的病理机制为大脑皮质中的上运动神经元和脑干、脊髓中下运动神经元的变性和缺失,导致随意肌进行性衰弱,并在2~5年内由膈肌衰竭而死亡^[36],在成人中的发病率较高,迄今为止,ALS仍然没有有效的治疗方法^[37]。大量研究表明,Keap1和Nrf2活性的改变可以解释与ALS相关的进行性运动神经元的变性和死亡,已在ALS细胞和动物模型中观察到Keap1和Nrf2活性的失调,并在人类组织中得到证实^[38]。

2.4 HD HD的病因是患者第四号染色体上的Huntington基因发生变异,产生了变异的蛋白质,该蛋白质在细胞内形成大的分子团,逐渐在脑中积

聚,影响神经细胞的功能。临床上,HD表现为运动障碍,包括运动协调能力的丧失,以及各种认知和精神障碍^[39]。研究表明,在3-硝基丙酸(3-NPA)诱导的HD大鼠模型中,Nrf2的激活可发挥抗氧化、减轻神经炎症和抑制细胞凋亡的作用^[40]。

2.5 MS MS是以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变为主要特点的自身免疫病,临床表现为肢体无力、感觉异常、共济失调等^[41]。ROS是MS发生和进展的关键致病因素,研究表明,Nrf2通路的激活可清除ROS、提高抗氧化酶水平、降低小胶质细胞的活化并限制髓磷脂的吞噬和分解,防止神经元和少突胶质细胞的氧化损伤^[42]。MS是一种复杂的疾病,调节Keap1/Nrf2/ARE信号通路,可产生多靶点的细胞保护作用,从而治疗MS^[43]。

3 天然产物通过 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路改善神经退行性疾病

由于直接抗氧化剂的半衰期较为短暂,并且消耗速度快,需要不断的再生以发挥持续的保护作用,间接抗氧化剂可以不具有氧化还原活性,因为其主要通过上调各种抗氧化酶的含量而发挥作用,他们的半衰期较长,还参与直接抗氧化剂的再生。所以,针对于Keap1/Nrf2/ARE信号通路的小分子激活剂,即间接抗氧化剂,是治疗与该通路相关的神经退行性疾病的潜在候选药物,对于Nrf2的小分子激活剂的研究近年也来一直受到广泛关注^[44]。根据天然产物化学结构的不同,可分为黄酮类、萜类及挥发油类、多酚类和苯丙素类等。

3.1 单体化合物

3.1.1 黄酮类 木犀草素是存在于多种植物中的天然黄酮类小分子,具有抗氧化、抗炎、抗肿瘤等作用。研究表明,木犀草素可以激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路,保护神经细胞免受1-甲基-4-苯基吡啶离子(MPP⁺)诱导的神经损伤,并且这种保护作用可以通过抑制细胞外调节蛋白激酶(ERK)的激活而减弱^[45]。

黄芩素是黄芩中含量最高的化合物之一,具有抗氧化、保护脑血管、抗血小板凝集等药理特点。ZHANG等^[46]发现黄芩素可以通过激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路,增加HO-1的含量来减轻PC12细胞受到的6-OHDA诱导的氧化损伤,其在PC12细胞中以时间和浓度依赖的方式增加Nrf2、HO-1的水平并降低Keap1的含量。此外,黄芩素可诱导Nrf2的核转位并增强ARE依赖基因的转录活性,提供神经保护作用。

槲皮素是一种黄酮类化合物,存在于许多维管植物中,如洋葱、茶、咖啡和浆果^[47],具有抗氧化、抗癌、降血压、防辐射、神经保护、抑制血小板聚集等广泛的药理作用。研究表明,槲皮素能提高 $A\beta_{25-35}$ 诱导的AD细胞模型的存活率,促进细胞增殖,并拮抗 $A\beta_{25-35}$ 的毒性,降低乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)的活性,增加SOD、GSH-Px和HO-1等细胞保护酶的含量,其机制与激活Nrf2介导的细胞抗氧化防御系统有关^[48]。

黄腐酚是啤酒花中的一种多酚查尔酮,具有抗氧化、抗癌,抗血管生成,抗炎,抗菌等作用。YAO等^[49]研究认为黄腐酚可以激活Nrf2以保护PC12细胞免受氧化损伤,其中的 α,β -不饱和酮基团是其发挥抗氧化作用的关键结构。

淫羊藿苷来源于小檗碱科植物淫羊藿,具有刺激免疫、抑制神经损伤、抗癌等药理特点。XU等^[50]发现淫羊藿苷可以激活Nrf2信号通路,防治 H_2O_2 诱导的SH-SY5Y细胞的神经损伤,减少ROS的积累,增加SOD的水平,淫羊藿苷可明显上调Nrf2、HO-1和NQO1的表达,其抗凋亡和抗氧化作用可以被Keap1/Nrf2/ARE信号通路抑制剂ML385所阻断。

小豆蔻明是一种从草豆蔻中分离出来的查尔酮,具有多种药理特性,如抗氧化、抗癌、抗炎、诱导自噬等。研究表明,小豆蔻明在PC12细胞中减弱了 H_2O_2 和6-OHDA诱导的细胞毒性,小豆蔻明预处理的PC12细胞以浓度依赖的方式上调Nrf2控制的II相解毒基因的表达,并在沉默Nrf2表达后不能提供神经保护作用^[51]。

葛根素是从中药葛根中分离出的具有扩张冠状动脉作用的异黄酮类衍生物,有神经保护,抗氧化,降血压等药理活性。研究表明,葛根素可以通过激活Nrf2信号通路,抑制MPP⁺诱导的氧化应激损伤,提高PC12细胞中谷胱甘肽(GSH)的生物合成能力,增加Nrf2在细胞核内的积累。同时,葛根素在转录和翻译水平上上调了ARE驱动的谷氨酸-半胱氨酸连接酶催化亚基(GCLC)的含量,改善MPP⁺中毒的野生型小鼠的运动障碍,抑制中脑腹侧氧化应激,但对Nrf2基因敲除小鼠作用不明显^[52]。

此外,ZENG等^[53]发现异甘草素可通过抑制ROS或核转录因子- κ B(NF- κ B)介导的NLRP3炎症小体激活,调节Nrf2参与的细胞保护信号通路,从而减轻实验性脑出血后早期脑损伤。ZHOU等^[54]研究认为,原花青素B2可以通过激活磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)/蛋白激酶B(Akt)信号通路调节Nrf2的

稳定性,保护小鼠大脑皮质神经元免受氯氟菊酯(CYP)诱导的氧化损伤。IKRAM等^[55]发现橙皮素通过调节 $A\beta$ 小鼠模型中的Nrf2/Toll样受体4(TLR4)/NF- κ B信号传导来提供神经保护作用。YARDIM等^[56]研究发现水飞蓟素可以通过激活Nrf2,上调一系列抗氧化基因的表达,减弱多西紫杉醇诱导的大鼠中枢和外周神经毒性。

3.1.2 萜类及挥发油 木香烯内酯是一种天然倍半萜内酯,最初是从菊花中分离出来的,具有抗氧化、抗癌、降血糖等作用。研究表明,木香烯内酯可以激活Nrf2以减轻PC12细胞的氧化损伤,促进Nrf2的核转位,增加抗氧化基因的表达,而Nrf2基因敲除会减弱木香烯内酯的神经保护作用。此外,木香烯内酯可以降低ROS水平并恢复细胞硫醇稳态,参与维持氧化还原平衡^[57]。

穿心莲内酯是天然植物穿心莲的主要有效成分,具有抗氧化、神经保护、抗炎、抗病原微生物等广泛的药理活性。研究表明,穿心莲内酯是治疗AD的潜在药物,可以通过激活细胞自噬和Nrf2介导的p62信号通路,显著改善 $A\beta_{1-42}$ 引起的神经细胞死亡,恢复细胞核形态、以及LDH、MDA、ROS和线粒体膜电位的异常变化。实时荧光定量PCR和蛋白免疫印迹法分析表明,穿心莲内酯激活了自噬相关基因的转录和表达,同时增加Nrf2和p62蛋白在mRNA和蛋白质水平上的含量,并降低了 $A\beta_{1-42}$ 干预的细胞中磷酸化的Tau蛋白和p21蛋白的水平^[58]。

鼠尾草酸是一种植物化学物质,存在于膳食草药如迷迭香中,具有抗氧化和抗微生物的特性,MIMURA等^[59]研究认为鼠尾草酸可修饰Keap1中的半胱氨酸残基,并以剂量依赖的方式激活Nrf2,在转基因AD小鼠模型中,证实了鼠尾草酸可通过激活Nrf2途径在动物中发挥神经保护作用。

丹参酮II_A是丹参中的主要活性成分,为二萜化合物,具有抗炎、抗氧化、抗癌等药理作用。研究表明,丹参酮II_A可以通过激活Nrf2/ARE信号通路防止黑质纹状体多巴胺能神经元的退变。在SH-SY5Y细胞中使用丹参酮II_A可减弱6-OHDA诱导的细胞毒性,并显著降低LDH的释放和ROS的产生,上调ARE相关的基因表达,包括HO-1、GCLC等^[60]。

此外,MENG等^[61]发现 β -细辛醚可以通过激活PI3K/Akt/Nrf2信号通路,改善 $A\beta$ 诱导的PC12细胞的神经毒性。LI等^[62]研究认为熊果酸可以通过激

活Nrf2信号通路使大脑免受氧化损伤。

3.1.3 多酚类化合物 姜黄素是一种从姜科、天南星科的一些植物根茎中提取的天然多酚类化合物,有抗氧化、抗炎和抗癌等药理作用。RAHAMAN等^[63]发现姜黄素可通过提高细胞活力、增加细胞内GSH的水平和增强抗氧化防御系统的能力,减轻细胞内的神经毒性,降低LDH的含量和DNA的损伤,有效发挥对PC12细胞的神经保护作用。另有研究表明,姜黄素通过激活Keap1/Nrf2/ARE依赖的细胞保护通路,降低氧化应激,减少喹啉酸诱导的纹状体形态改变从而治疗HD^[64]。

白藜芦醇是一种在葡萄叶及葡萄皮中提取合成的多酚类有机化合物,具有抗氧化、抗炎、抗癌及心血管保护等药理作用。研究表明,白藜芦醇可以通过PI3K/Akt/Nrf2信号通路上调HO-1的水平,减弱A β ₁₋₄₂干预的PC12细胞的神经毒性^[65]。

羟基酪醇是橄榄油中一种多酚类天然产物,由于其抗氧化、抗癌等重要的药理活性而受到越来越多的关注。PENG等^[66]发现羟基酪醇在体外有效清除自由基,在PC12细胞中对6-OHDA诱导氧化应激损伤具有保护作用,作用机制主要通过激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路,增加细胞保护基因的表达。

芒果苷是一种多酚类化合物,主要从芒果、芒果叶和茎皮中提取,具有抗氧化、抗癌,抗糖尿病,抗炎和心血管保护等药理意义,研究表明,芒果苷可以通过激活Nrf2信号通路使细胞免受氧化损伤,并上调Nrf2控制的抗氧化基因的表达^[67]。

此外,RONG等^[68]发现迷迭香酸可通过对Nrf2的激活,减弱PC12细胞中A β 诱导的氧化应激损伤。THUMMAYOT等^[69]研究认为花青素通过抑制SK-N-SH细胞中TLR4/NADPH氧化酶4(NOX4)下游的NF- κ B活性来减弱A β ₂₅₋₃₅诱导的神经炎症,并极大地促进了Nrf2从细胞质向细胞核的易位,上调细胞保护酶的含量。

3.1.4 苯丙素类 绿原酸是金银花中提取到的一种苯丙素类化合物,具有抗氧化、清除自由基和兴奋中枢神经系统等药理作用。YAO等^[70]发现绿原酸可以上调II相解毒基因的表达,如HO-1、NQO1、GSH、Trx1等,而Nrf2基因敲除消除了这种作用,并且绿原酸可作为直接抗氧化剂和间接抗氧化剂对细胞提供双重保护。

和厚朴酚是厚朴树皮主要活性成分,有抗炎、抗菌、抗衰老、抗癌、抗病原微生物、抗氧化、神经保护等药理作用。研究表明,和厚朴酚可以通过激活

Nrf2信号通路减轻氧化应激诱导的神经毒性,增加谷胱甘肽水平和上调多种细胞保护蛋白(HO-1、NQO1等)来减弱H₂O₂或6-OHDA诱导的对PC12的细胞毒性,和厚朴酚细胞保护作用被沉默Nrf2表达所拮抗,表明Nrf2参与了其对细胞的保护过程^[71]。

WANG等^[72]认为毛蕊花糖苷可以通过Nrf2、ERK和PI3K/Akt等信号通路,减轻A β 、谷氨酸和过氧化亚硝酸离子诱导的神经毒性,抑制细胞凋亡。

3.1.5 其他类 萝卜硫素是一种从西兰花中分离出来的异硫氰酸盐,具有抗氧化能力,研究表明,萝卜硫素可以通过增加Nrf2和HO-1的水平来发挥神经保护作用,并伴随着胱天蛋白酶-3(Caspase-3)活性的抑制和脂质过氧化的降低^[73]。黄连素是从中药黄连中提取的一种生物碱,具有抗氧化、抗炎、抗癌等药理作用,研究表明,黄连素可以增强骨髓间充质干细胞的活力和神经生长因子的分泌,并激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路来减轻神经元细胞的凋亡和氧化损伤^[74]。

3.2 部分中药复方及中成药 调更汤常用于更年期综合征,研究发现,调更汤具有抗氧化和抗凋亡的特性,其通过激活Nrf2,降低c-Jun氨基末端激酶(JNK)的活性,最终下调H₂O₂诱导的剪切的胱天蛋白酶-3(cleaved Caspase-3)、cleaved Caspase-9和B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)相关X蛋白(Bax)的水平,从而治疗神经退行性疾病^[75]。抵当汤是活血化瘀通络的经典方剂,广泛用于治疗脑卒中和AD。LU等^[76]发现抵当汤可激活组蛋白去乙酰化酶1(Sirtuin1)介导的Akt/Nrf2/HO-1信号通路,有效抑制神经细胞的氧化应激损伤和凋亡。参芪扶正注射液常用于肺脾气虚证,研究表明,在ALS动物模型中,发现参芪扶正注射液可激活Nrf2,并有效地延长动物的总生存期,改善大脑的病理损伤^[77]。

4 总结与展望

以氧化应激为主要病因的神经退行性疾病,整体机制复杂,涉及不同信号通路之间的相互作用,治疗上一直是尚未解决的难题,目前的药物尚不能阻止疾病的进展,因此针对该病有效药物的研发具有重要意义。Nrf2是机体内源性抗氧化系统的转录因子,可调动大量细胞保护性基因的表达,Nrf2的激活会涉及全身众多信号分子的变化,引发对炎症、自噬、凋亡等信号通路的保护性调节,因此,Nrf2是一个非常具有前途的药物靶点。激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路发挥神经保护作用的天然产物及机制总结见表1。

表1 激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路发挥神经保护作用的天然产物及机制

Table 1 Natural products and mechanisms that activate Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway to exert neuroprotective effects

类型	天然产物	主要来源	实验模型	作用机制	参考文献
黄酮类	木犀草素	木犀草、芹菜、青椒、蒲公英、紫苏	MPP ⁺ 干预的PC12细胞和C6细胞	以ERK依赖的方式激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路	[45]
	黄芩素	黄芩、木蝴蝶、百里香	6-OHDA干预的PC12细胞	激活Keap1/Nrf2/HO-1信号通路,上调Nrf2、HO-1、细胞核Nrf2(nuclear Nrf2)表达,下调Keap1表达	[46]
	槲皮素	荞麦的秆和叶、沙棘、山楂、洋葱	A β_{25-35} 干预的PC12细胞	激活Sirtuin1/Nrf2/HO-1信号通路,上调SOD、GSH-Px、过氧化氢酶(CAT)、Sirtuin1、Nrf2表达	[47-48]
	黄腐酚	啤酒花	H ₂ O ₂ 、6-OHDA干预的PC12细胞	激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路,上调HO-1、NQO1、TrxR1、Trx1、nuclear Nrf2表达	[49]
	淫羊藿苷	淫羊藿	H ₂ O ₂ 干预的SH-SY5Y细胞	激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路,上调HO-1、NQO1表达	[50]
	小豆蔻明	草豆蔻	H ₂ O ₂ 、6-OHDA干预的PC12细胞	激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路,上调HO-1、NQO1、Trx1、TrxR1、GCLC、谷氨酸-半胱氨酸连接酶调节亚基(GCLM)的转录水平	[51]
	葛根素	葛根	MPP ⁺ 干预的C57BL/6小鼠和PC12细胞	通过GSK-3 β /Nrf2/ARE信号通路,上调GCLC、Nrf2表达	[52]
	异甘草素	甘草、肉豆蔻、板蓝根、红血藤	SD大鼠脑出血模型	激活Nrf2信号通路,抑制ROS、NF- κ B介导的NLRP3炎症小体的激活	[53]
	原花青素B ₂	葡萄	CYP干预的C57BL/6小鼠大脑皮层神经元	通过激活P13K/Akt信号通路,调节Nrf2/ARE信号通路	[54]
	橙皮素	佛手果实、蕉柑果实、柠檬果实、藜檬果皮、枸橼成熟果实	A β_{1-42} 干预C57BL/6N小鼠、HT22细胞、BV-2细胞	调节Nrf2/TLR4/NF- κ B信号通路,上调Nrf2、HO-1表达,下调TLR4、磷酸化NF- κ B(p-NF- κ B)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达	[55]
	水飞蓟素	乳蓟	多西他赛(DTX)干预的SD大鼠	激活Nrf2/HO-1信号通路,上调Nrf2、HO-1、Bcl-2转录,下调Bax转录	[56]
萜类及挥发油	木香桉内酯	木香、旋覆花、棣棠花、孔雀草	H ₂ O ₂ 、6-OHDA干预的PC12细胞	激活Nrf2/ARE信号通路,上调NQO1、TrxR1、Trx1、HO-1、nuclear Nrf2表达	[57]
	穿心莲内酯	穿心莲	A β_{1-42} 干预的PC12细胞	激活自噬和Nrf2介导的p62信号通路,上调Nrf2、p62表达,下调磷酸化Tau蛋白(p-Tau)、p21表达	[58]
	鼠尾草酸	迷迭香、鼠尾草	U373MG细胞	通过Nrf2和激活转录因子4(ATF4)协同作用,上调TrxR1、HO-1表达	[59]
	丹参酮II _A	丹参	6-OHDA干预的SH-SY5Y细胞	通过miR-153/Nrf2/ARE信号通路,上调HO-1、NQO1、GCLC、GCLM表达,下调cleaved Caspase-9、cleaved Caspase-3表达	[60]
	β -细辛醚	石菖蒲	A β_{1-42} 干预的PC12细胞	通过P13K/Akt/Nrf2信号通路,上调p-P13K、p-Akt、HO-1、nuclear Nrf2表达,下调cleaved Caspase-3表达	[61]
	熊果酸	苹果、罗勒、越桔、蔓越莓、接骨木花	小鼠局灶性脑缺血模型	激活Nrf2信号通路,上调nuclear Nrf2、HO-1表达,下调TLR4、NF- κ B表达	[62]
多酚类化合物	姜黄素	郁金、姜黄、莪术、石菖蒲	砷干预的PC12细胞	激活Nrf2信号通路,上调Nrf2、Akt、ERK、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、Bcl-2表达,下调Unc-51样自噬激活激酶1(ULK1)、微管相关蛋白-轻链3(LC3)、p53、Bax、细胞色素C(CytC)表达	[63-64]
	白藜芦醇	虎杖、决明、桑树、葡萄、花生	A β_{1-42} 干预的PC12细胞	激活P13K/Akt/Nrf2信号通路,上调HO-1、Nrf2、PI3K、p-Akt表达	[65]
	羟基酪醇	橄榄的果实和枝叶中	H ₂ O ₂ 、6-OHDA干预的PC12细胞	激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路,上调HO-1、NQO1、TrxR表达	[66]
	芒果苷	芒果的果实、叶、树皮、知母的根茎、地上部分、射干的花、叶	H ₂ O ₂ 、6-OHDA干预的PC12细胞	激活Keap1/Nrf2/ARE信号通路,上调HO-1、NQO1、TrxR1、Trx1的转录水平	[67]
	迷迭香酸	迷迭香	A β_{25-35} 干预的PC12细胞	通过Akt/GSK-3 β /Fyn信号通路,激活Nrf2/ARE信号通路	[68]

续表 1

类型	天然产物	主要来源	实验模型	作用机制	参考文献
	花青素	蓝莓、樱桃、草莓、葡萄、黑醋栗、山桑子	A β_{25-35} 干预的 SK-N-SH 细胞	通过 TLR4/NOX4 信号通路,抑制 NF- κ B 信号通路和激活 Nrf2 信号通路,上调 nuclear Nrf2、HO-1、NQO1、GCLC 表达	[69]
苯丙素类	绿原酸	杜仲、金银花、向日葵、继木、咖啡、可可树	H ₂ O ₂ 干预的 PC12 细胞	激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,上调 HO-1、NQO1、Trx1、TrxR1、Nrf2 表达	[70]
	和厚朴酚	厚朴或凹叶厚朴的干皮、根皮及枝皮	H ₂ O ₂ 、6-OHDA 干预的 PC12 细胞	激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,上调 HO-1、NQO1、Trx1、TrxR1 表达	[71]
	毛蕊花糖苷	大叶紫珠、车前子、地黄、肉苁蓉、紫竹叶	A β_{25-35} 干预的 PC12 细胞	通过 ERK 和 PI3K/Akt 信号通路上调 Nrf2、HO-1 表达	[72]
其他	萝卜硫素	西兰花、芥蓝、北方圆红萝卜	大鼠缺氧缺血模型	激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路,上调 Nrf2、HO-1 表达	[73]
	黄连素	黄连、黄柏、三颗针	叔丁基过氧化氢(t-BHP)干预的 C57BL/6J 小鼠骨髓间充质干细胞和大脑皮层神经元	激活 Keap1/Nrf2/HO-1 信号通路,上调 nuclear Nrf2、HO-1 表达,下调细胞质 Nrf2(cytosolic Nrf2)、Keap1 表达	[74]

Keap1 作为 Nrf2 的伴侣分子,常被认为可与药物产生直接作用,由于其具有高度活性的半胱氨酸,药物小分子可通过在胞质中与 Nrf2 竞争性的结合 Keap1,此时, Nrf2 逃离了 Keap1-Cul3-Rbx1 泛素连接酶复合物介导的泛素化和蛋白酶体降解,稳定化的 Nrf2 转移到细胞核中,激活下游抗氧化与解毒基因的表达。Keap1 中高度活性的半胱氨酸残基: Cys151、Cys273 和 Cys288 已经被证明是诱导 Nrf2 转录活性的传感器^[78],基于课题组的研究, DGR 结构域中的 Cys513、Cys368 也可能是潜在的活性反应位点。小分子与 Keap1 的相互作用复杂而多样,而具体的不同作用模式与机制更有待进一步的挖掘和探索。此外,其他调节机制也可以参与 Nrf2 的激活,如非共价修饰 Keap1^[79],负调控 GSK-3 β ^[80]、蛋白激酶 C 的磷酸化^[81]或 p38 蛋白的磷酸化以稳定 Nrf2^[82]等。

血脑屏障(BBB)是一种选择性渗透屏障,在中枢神经系统(CNS)中将循环血液与大脑细胞外液分隔开,以保护 CNS 免受外源性损伤,但是,也阻止了药物进入大脑。穿越 BBB 的能力有助于药物对 CNS 的治疗应用,因此,在对天然产物筛选的同时,穿越 BBB 的能力也是重要的筛选条件。天然产物因具有独特的优势,近年来,在神经保护方面的研究进展已被广泛报道,有些也已经用于临床治疗,如石杉碱甲在我国被广泛用于治疗 AD,大蒜素、香草酸、白藜芦醇已处于治疗神经退行性疾病的临床研究阶段。基于已有的研究结果,含有 α 、 β -不饱和酮结构的天然化合物可以与 Keap1 上的半胱氨酸发生迈克尔加成反应,可能更易于激活 Nrf2。大量的

研究已经证实天然产物的临床价值,因此 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路可作为防治神经退行性疾病的靶点,并为研发新药提供参考及依据。

[参考文献]

- [1] ZHANG Q, LIU J, DUAN H, et al. Activation of Nrf2/HO-1 signaling: An important molecular mechanism of herbal medicine in the treatment of atherosclerosis via the protection of vascular endothelial cells from oxidative stress[J]. J Adv Res, 2021, 34: 43-63.
- [2] WANG Z, HE C, SHI J S. Natural products for the treatment of neurodegenerative diseases[J]. Curr Med Chem, 2020; 5790-5828.
- [3] 汪睿彤,刘珏. 阿尔茨海默病的流行病学研究进展[J]. 中国慢性病预防与控制, 2021, 29(9): 707-711.
- [4] 刘疏影,陈彪. 帕金森病流行现状[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16(2): 98-101.
- [5] 朱晓昶,岳茂兴,郝冬琳,等. 肌萎缩侧索硬化症临床诊疗新进展[J]. 中华卫生应急电子杂志, 2019, 5(1): 38-56.
- [6] KAHROBA H, RAMEZANI B, MAADI H, et al. The role of Nrf2 in neural stem/progenitors cells: From maintaining stemness and self-renewal to promoting differentiation capability and facilitating therapeutic application in neurodegenerative disease [J]. Ageing Res Rev, 2021, 65: 101211.
- [7] ULASOV A V, ROSENKRANZ A A, GEORGIEV G P, et al. Nrf2/Keap1/ARE signaling: Towards specific regulation[J]. Life Sci, 2022, 291: 120111.
- [8] BAIRD L, YAMAMOTO M. The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway[J].

- Mol Cell Biol, 2020, 40(13): e00099-e00120.
- [9] CHANG M, WILSON C J, KARUNATILLEKE N C, et al. Exploring the conformational landscape of the Neh4 and Neh5 domains of Nrf2 using two different force fields and circular dichroism[J]. J Chem Theory Comput, 2021, 17(5): 3145-3156.
- [10] 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.
- [11] KRAJKA-KUŹNIAK V, PALUSZCZAK J, BAER-DUBOWSKA W. The Nrf2-ARE signaling pathway: An update on its regulation and possible role in cancer prevention and treatment[J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(3): 393-402.
- [12] BAI X, CHEN Y, HOU X, et al. Emerging role of NRF2 in chemoresistance by regulating drug-metabolizing enzymes and efflux transporters[J]. Drug Metab Rev, 2016, 48(4): 541-567.
- [13] 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.
- [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] 姚娟, 吴平安, 李芸, 等. Keap1/Nrf2/ARE 信号通路及其激活剂的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(10): 1342-1346.
- [16] ZHAO S, SONG T, GU Y, et al. Hydrogen sulfide alleviates liver injury through the S-Sulphydrated-Kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear erythroid 2-related factor 2/low-density lipoprotein receptor-related protein 1 pathway[J]. Hepatology, 2021, 73(1): 282-302.
- [17] MORETTI D, TAMBONE S, CERRETANI M, et al. NRF2 activation by reversible KEAP1 binding induces the antioxidant response in primary neurons and astrocytes of a Huntington's disease mouse model[J]. Free Radic Biol Med, 2021, 162: 243-254.
- [18] WAKABAYASHI N, ITOH K, WAKABAYASHI J, et al. Keap1-null mutation leads to postnatal lethality due to constitutive Nrf2 activation[J]. Nat Genet, 2003, 35(3): 238-245.
- [19] MCMAHON M, SWIFT S R, HAYES J D. Zinc-binding triggers a conformational-switch in the cullin-3 substrate adaptor protein KEAP1 that controls transcription factor NRF2 [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 360: 45-57.
- [20] NGUYEN T, SHERRATT P J, HUANG H C, et al. Increased protein stability as a mechanism that enhances Nrf2-mediated transcriptional activation of the antioxidant response element. Degradation of Nrf2 by the 26 S proteasome[J]. J Biol Chem, 2003, 278(7): 4536-4541.
- [21] BAIRD L, DINKOVA-KOSTOVA A T. The cytoprotective role of the Keap1-Nrf2 pathway [J]. Arch Toxicol, 2011, 85(4): 241-272.
- [22] CUADRADO A. Brain-protective mechanisms of transcription factor NRF2: Toward a common strategy for neurodegenerative diseases [J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2022, 62: 255-277.
- [23] ZHAO S, ZANG G, ZHANG Y, et al. Recent advances of electrochemical sensors for detecting and monitoring ROS/RNS[J]. Biosens Bioelectron, 2021, 179: 113052.
- [24] KIM J J, KIM Y S, KUMAR V. Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies [J]. J Trace Elem Med Biol, 2019, 54: 226-231.
- [25] CAMPISI J, KAPAHI P, LITHGOW G J, et al. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing[J]. Nature, 2019, 571(7764): 183-192.
- [26] DIKALOV S, ITANI H, RICHMOND B, et al. Tobacco smoking induces cardiovascular mitochondrial oxidative stress, promotes endothelial dysfunction, and enhances hypertension [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2019, 316(3): H639-H646.
- [27] FÃO L, MOTA S I, REGO A C. Shaping the Nrf2-ARE-related pathways in Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. Ageing Res Rev, 2019, 54: 100942.
- [28] CHEN W, TENG X, DING H, et al. Nrf2 protects against cerebral ischemia-reperfusion injury by suppressing programmed necrosis and inflammatory signaling pathways [J]. Ann Transl Med, 2022, 10(6): 285.
- [29] 高雅萱, 宋顺晨, 盛奕, 等. Nrf2 在脑铁代谢中作用的研究进展[J]. 中国病理生理杂志, 2021, 37(8): 1499-1504.
- [30] LI C, GÖTZ J. Tau-based therapies in neurodegeneration: opportunities and challenges [J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(12): 863-883.
- [31] JOSHI G, GAN K A, JOHNSON D A, et al. Increased Alzheimer's disease-like pathology in the APP/PS1 Δ E9 mouse model lacking Nrf2 through modulation of

- autophagy [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36 (2) : 664-679.
- [32] LANE D J R, METSELAAR B, GREENOUGH M, et al. Ferroptosis and Nrf2: An emerging battlefield in the neurodegeneration of Alzheimer's disease [J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(7):925-940.
- [33] 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.
- [34] MURAKAMI S, MIYAZAKI I, ASANUMA M. Neuroprotective effect of fermented papaya preparation by activation of Nrf2 pathway in astrocytes [J]. *Nutr Neurosci*, 2018, 21(3):176-184.
- [35] ZHONG Y, CAI X, DING L, et al. Nrf2 inhibits the progression of Parkinson's disease by upregulating AABR07032261.5 to repress pyroptosis [J]. *J Inflamm Res*, 2022, 15:669-685.
- [36] CHIA R, CHIÒ A, TRAYNOR B J. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: Diagnostic and clinical implications [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(1):94-102.
- [37] YOSHINO H. Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Expert Rev Neurother*, 2019, 19(3):185-193.
- [38] PETRI S, KÖRNER S, KIAEI M. Nrf2/ARE signaling pathway: Key mediator in oxidative stress and potential therapeutic target in ALS [J]. *Neurol Res Int*, 2012, 2012:878030.
- [39] 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.
- [40] IBRAHIM W W, ABDEL RASHEED N O. Diapocynin neuroprotective effects in 3-nitropropionic acid Huntington's disease model in rats: Emphasis on Sirt1/Nrf2 signaling pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2022, 30(5):1745-1758.
- [41] DOBSON R, GIOVANNONI G. Multiple sclerosis-a review [J]. *Eur J Neurol*, 2019, 26(1):27-40.
- [42] OHL K, TENBROCK K, KIPP M. Oxidative stress in multiple sclerosis: Central and peripheral mode of action [J]. *Exp Neurol*, 2016, 277:58-67.
- [43] MICHALIČKOVÁ D, HRNČÍŘ T, CANOVÁ N K, et al. Targeting Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in multiple sclerosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 873:172973.
- [44] YU C, XIAO J H. The Keap1-Nrf2 system: A mediator between oxidative stress and aging [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021:6635460.
- [45] WRUCK C J, CLAUSSEN M, FUHRMANN G, et al. Luteolin protects rat PC12 and C6 cells against MPP⁺ induced toxicity via an ERK dependent Keap1/Nrf2/ARE pathway [J]. *J Neural Transm Suppl*, 2007(72):57-67.
- [46] ZHANG Z, CUI W, LI G, et al. Baicalein protects against 6-OHDA-induced neurotoxicity through activation of Keap1/Nrf2/HO-1 and involving PKC α and PI3K/Akt signaling pathways [J]. *J Agric Food Chem*, 2012, 60(33):8171-8182.
- [47] LI Y, YAO J, HAN C, et al. Quercetin, inflammation and immunity [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3):167.
- [48] YU X, LI Y, MU X. Effect of quercetin on PC12 Alzheimer's disease cell model induced by A β ₂₅₋₃₅ and its mechanism based on Sirtuin1/Nrf2/HO-1 pathway [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:8210578.
- [49] YAO J, ZHANG B, GE C, et al. Xanthohumol, a polyphenol chalcone present in hops, activating Nrf2 enzymes to confer protection against oxidative damage in PC12 cells [J]. *J Agric Food Chem*, 2015, 63(5):1521-1531.
- [50] XU Y, LU X, ZHANG L, et al. Icaritin activates Nrf2/Keap1 signaling to protect neuronal cells from oxidative stress [J]. *Chem Biol Drug Des*, 2021, 97(1):111-120.
- [51] PENG S, HOU Y, YAO J, et al. Activation of Nrf2-driven antioxidant enzymes by cardamomin confers neuroprotection of PC12 cells against oxidative damage [J]. *Food Funct*, 2017, 8(3):997-1007.
- [52] 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.
- [53] ZENG J, CHEN Y, DING R, et al. Isoliquiritigenin alleviates early brain injury after experimental intracerebral hemorrhage via suppressing ROS- and/or NF- κ B-mediated NLRP3 inflammasome activation by promoting Nrf2 antioxidant pathway [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1):119.
- [54] ZHOU L, CHANG J, GAO Y, et al. Procyanidin B₂ protects neurons from cypermethrin-induced oxidative stress through the P13K/Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. *J Southern Med Univ*, 2021, 41(8):1158-1164.
- [55] IKRAM M, MUHAMMAD T, REHMAN S U, et al. Hesperetin confers neuroprotection by regulating Nrf2/TLR4/NF- κ B signaling in an A β mouse model [J]. *Mol*

- Neurobiol, 2019, 56(9):6293-6309.
- [56] YARDIM A, KUCUKLER S, ÖZDEMİR S, et al. Silymarin alleviates docetaxel-induced central and peripheral neurotoxicity by reducing oxidative stress, inflammation and apoptosis in rats [J]. Gene, 2021, 769:145239.
- [57] PENG S, HOU Y, YAO J, et al. Activation of Nrf2 by costunolide provides neuroprotective effect in PC12 cells[J]. Food Funct, 2019, 10(7):4143-4152.
- [58] GU L, YU Q, LI Q, et al. Andrographolide protects PC12 cells against β -amyloid-induced autophagy-associated cell death through activation of the Nrf2-mediated p62 signaling pathway [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9):2844.
- [59] MIMURA J, INOSE-MARUYAMA A, TANIUCHI S, et al. Concomitant Nrf2- and ATF4-activation by carnosic acid cooperatively induces expression of cytoprotective genes [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(7):1706.
- [60] ZHANG X S, HA S, WANG X L, et al. Tanshinone II_A protects dopaminergic neurons against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity through miR-153/NF-E₂-related factor 2/antioxidant response element signaling pathway [J]. Neuroscience, 2015, 303:489-502.
- [61] MENG M, ZHANG L, AI D, et al. β -asarone ameliorates β -amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells by activating PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12:659955.
- [62] LI L, ZHANG X, CUI L, et al. Ursolic acid promotes the neuroprotection by activating Nrf2 pathway after cerebral ischemia in mice [J]. Brain Res, 2013, 1497:32-39.
- [63] RAHAMAN M S, BANIK S, AKTER M, et al. Curcumin alleviates arsenic-induced toxicity in PC12 cells via modulating autophagy/apoptosis [J]. Ecotoxicol Environ Saf, 2020, 200:110756.
- [64] YAVARPOUR-BALI H, GHASEMI-KASMAN M, PIRZADEH M. Curcumin-loaded nanoparticles: A novel therapeutic strategy in treatment of central nervous system disorders [J]. Int J Nanomedicine, 2019, 14:4449-4460.
- [65] HUI Y, CHENGYONG T, CHENG L, et al. Resveratrol attenuates the cytotoxicity induced by amyloid- β_{1-42} in PC12 cells by upregulating heme oxygenase-1 via the PI3K/Akt/Nrf2 pathway [J]. Neurochem Res, 2018, 43(2):297-305.
- [66] PENG S, ZHANG B, YAO J, et al. Dual protection of hydroxytyrosol, an olive oil polyphenol, against oxidative damage in PC12 cells [J]. Food Funct, 2015, 6(6):2091-2100.
- [67] PENG S, HOU Y, YAO J, et al. Neuroprotection of mangiferin against oxidative damage via arousing Nrf2 signaling pathway in PC12 cells [J]. Biofactors, 2019, 45(3):381-392.
- [68] RONG H, LIANG Y, NIU Y. Rosmarinic acid attenuates β -amyloid-induced oxidative stress via Akt/GSK-3 β /Fyn-mediated Nrf2 activation in PC12 cells [J]. Free Radic Biol Med, 2018, 120:114-123.
- [69] THUMMAYOT S, TOCHARUS C, JUMNONGPRAKHON P, et al. Cyanidin attenuates A β_{25-35} -induced neuroinflammation by suppressing NF- κ B activity downstream of TLR4/NOX4 in human neuroblastoma cells [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(9):1439-1452.
- [70] YAO J, PENG S, XU J, et al. Reversing ROS-mediated neurotoxicity by chlorogenic acid involves its direct antioxidant activity and activation of Nrf2-ARE signaling pathway [J]. Biofactors, 2019, 45(4):616-626.
- [71] HOU Y, PENG S, LI X, et al. Honokiol alleviates oxidative stress-induced neurotoxicity via activation of Nrf2 [J]. ACS Chem Neurosci, 2018, 9(12):3108-3116.
- [72] WANG H Q, XU Y X, ZHU C Q. Upregulation of heme oxygenase-1 by acteoside through ERK and PI3K/Akt pathway confer neuroprotection against beta-amyloid-induced neurotoxicity [J]. Neurotox Res, 2012, 21(4):368-378.
- [73] PING Z, LIU W, KANG Z, et al. Sulforaphane protects brains against hypoxic-ischemic injury through induction of Nrf2-dependent phase 2 enzyme [J]. Brain Res, 2010, 1343:178-185.
- [74] WEN C, HUANG C, YANG M, et al. The secretion from bone marrow mesenchymal stem cells pretreated with berberine rescues neurons with oxidative damage through activation of the Keap1-Nrf2-HO-1 signaling pathway [J]. Neurotox Res, 2020, 38(1):59-73.
- [75] GAO X, LI S, LIU X, et al. Neuroprotective effects of Tiaogeng decoction against H₂O₂-induced oxidative injury and apoptosis in PC12 cells via Nrf2 and JNK signaling pathways [J]. J Ethnopharmacol, 2021, 279:114379.
- [76] LU J, HUANG Q, ZHANG D, et al. The protective effect of didang tang against AlCl₃-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.
- [77] SUGIMOTO K, LIU J, LI M, et al. Neuroprotective effects of Shenqi Fuzheng injection in a transgenic SOD1-G93A mouse model of amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12:701886.
- [78] SHIN J W, CHUN K S, KIM D H, et al. Curcumin induces stabilization of Nrf2 protein through Keap1 cysteine modification[J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 173:113820.
- [79] PALLESEN J S, TRAN K T, BACH A. Non-covalent Small-Molecule Kelch-like ECH-associated protein 1-nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Keap1-Nrf2) inhibitors and their potential for targeting central nervous system diseases [J]. *J Med Chem*, 2018, 61(18):8088-8103.
- [80] HAYES J D, CHOWDHRY S, DINKOVA-KOSTOVA A T, et al. Dual regulation of transcription factor Nrf2 by Keap1 and by the combined actions of β -TrCP and GSK-3[J]. *Biochem Soc Trans*, 2015, 43(4):611-620.
- [81] HUANG H C, NGUYEN T, PICKETT C B. Phosphorylation of Nrf2 at Ser-40 by protein kinase C regulates antioxidant response element-mediated transcription [J]. *J Biol Chem*, 2002, 277(45):42769-42774.
- [82] ZHANG H, YUAN B, HUANG H, et al. Gastrodin induced HO-1 and Nrf2 up-regulation to alleviate H₂O₂-induced oxidative stress in mouse liver sinusoidal endothelial cells through p38 MAPK phosphorylation [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51(10):e7439.

[责任编辑 周冰冰]

· 书讯 ·

对入住重症监护病房的患者及家属心理状态的调查分析

——评《重症医学：揭开ICU的神秘面纱》

重症监护室(ICU)是专门收治危重病症并给予精心监测和治疗的专业病房,可以密切关注患者病情,及时对患者的治疗方案进行调整。ICU是全封闭管理,为避免感染,所以不允许家属陪护,也不允许非相关工作人员进入,因此大家对于ICU的感觉是神秘的。因对ICU了解甚少,家属普遍担心患者的安危,加上不能随时探视和陪护,因此拒绝进入ICU,从而错失配合救治的机会,面对这些问题患者家属应调节心理需求。

《重症医学:揭开ICU的神秘面纱》由上海市医学会,上海市医学会危重病专科分会组著,上海科技出版社2018年3月出版。本书通过问答的形式全面介绍ICU内的环境、设备、医疗护理工作及不同临床科室、不同疾病的重症医学相关知识,以通俗易懂的医学术语介绍了ICU内的环境、设备、医疗护理工作。让广大读者能读懂并了解ICU及重症急救相关知识,让有需要的患者和家属能抛开对ICU的恐惧心理,愿意接受并积极配合在ICU内的监护治疗和早期康复。该书共有十九个部分,在重症医学简介中讲述了为何不让家属随意进入重症监护室进行探视。每部分内容通过问答形式,揭开ICU的神秘面纱,让非重症专业医护人员及非医疗行业的普通大众能读懂和了解ICU,并普及重症急救相关知识。使读者能了解和学会一些自救方法,突发危重状况及时就医,接受并配合在ICU内的常规监护和治疗。患者在入住重症监护室的第一天和第三天的心理需求,可以整合为患者自身情况,预后情况,日常护理情况及缓解心理压力等。入住重症监护室的第一天,患者病情处于急性期,生命健康时刻受到威胁,医护人员争分夺秒抢救生命,全力救治重症患者,而无法顾及到患者家属的心情。患者家属面对突如其来的疾病不能很好地应对,又不能及时在医护人员身上得到反馈,此时家属常出现不同程度的焦虑情绪,需要更快了解患者实时病情。因患者病情危重,医院又有严格的探视制度,这就需要ICU医务人员妥善安排家属探视时间。患病情逐渐稳定下来,家属通过自我调节对患者病情有一定的了解,对重症监护室的情况可以基本应对。此时重症监护室高昂治疗费影响患者家属的情绪,降低经济负担变为首要的心理需求。针对重症监护室外患者家属的各种心理需求,可以及时将病情、治疗情况和各项费用告知家属。患者在完成入院评估后,医护人员应该选择家属易于理解、接受的方式,对患者的病情进行充分告知,并介绍患者可能发生的一切合理病情变化,使家属做好充分的思想准备。同时将治疗情况及各项详细费用展示给家属,指派专人解释各项检查的必要性,并且做好随时与患者家属沟通的准备,对患者家属的各种反应做好心理疏导,极大可能减轻其紧张、焦虑感,同时减少不必要的医疗纠纷。对患者家属的精神痛苦也需要给予理解和各种帮助,如患者死亡,要做好妥善处理,安慰家属并进行相应的心理疏导。因患者家庭经济情况的不同,面对重症监护高昂的治疗费用,所体现的经济压力不同,因此治疗过程应更具个性化,医护人员在不影响患者治疗效果的前提下,结合患者家庭具体经济情况,选取符合其家庭经济的治疗手段,并应争取患者家属同意,减轻其家庭负担。同时在使用高价药物和医疗设备之前一定注意提前告知家属,做到收费透明,并征得其签字同意。ICU是全封闭管理,不能有家属全程陪同患者的救治,此时应以不影响患者治疗、休息,且不造成感染符合ICU管理制度为前提,尽可能满足患者及家属的相处需求。

《重症医学:揭开ICU的神秘面纱》全书以通俗易懂的语言解释专业的医学问题,使更多的人对ICU有正确的认知,并能读懂ICU以及重症急救相关知识,让有需要的患者和家属能抛开对ICU的恐惧心理,愿意接受并积极配合在ICU内的监护治疗和早期康复,为公众提供专业的健康科普知识。

[基金项目] 张家口市科学技术局(2121005A)

(作者刘莎,马晓雁,孙慧敏,张家口市第一医院,河北 张家口 075000)