doi:10.11659/jjssx.11E021034

·综 述·

帕金森病相关分子机制研究进展

何 甜[1],陈缤彬[2],石清明[3],郑露瑶[2],李欣怡[2],李丹凤[4],刘柯婷[5],肖 莉[6] (1.成都医学院2018级临床医学专业,四川 成都 610500;2.成都医学院2019级麻醉学专业,四川 成都 610500;3.西部战区疾病预防控制中心,甘肃 兰州 730020;4.成都医学院2017级医学影像学专业,四川 成都 610500;5.成都市第七人民医院神经内科,四川 成都 610200;6.成都医学院人体解剖学教研室/发育与再生重点实验室,四川 成都 610500)

[摘 要] 帕金森病是中老年人第二大神经性疾病,临床主要表现为静止性震颤、运动迟缓、强直和姿势反射障碍。帕金森病的高患病率、高致残率和慢性病程等特点,严重影响患者的生活质量,加重社会负担。帕金森病的发病有多方面原因,包括黑质细胞自噬、线粒体功能障碍、炎症反应和机体氧化应激等。本文拟从信号通路对帕金森病的保护性和损伤性机制方面阐述帕金森病的发病机制,为其临床治疗和药物研发提供参考。

[关键词] 帕金森病;信号通路;炎症反应;氧化应激;细胞凋亡

[中图分类号] R742 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-11-04

Advances in molecular mechanisms related to Parkinson's disease

HE Tian[1], CHEN Bin-bin[2], SHI Qing-ming[3], ZHENG Lu-yao[2], LI Xin-yi[2], LI Dan-feng[4], LIU Ke-ting[5], XIAO Li[6] (1. Grade 2018 of Clinical Medicine Major, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 2. Grade 2019 of Anesthesiology Major, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 3. Center of Disease Control and Prevention, Western Theater Command, Lanzhou Gansu 730020, China; 4. Garde 2017 of Medical Imaging Major, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 5. Department of Neurology, Chengdu Seventh People's Hospital, Chengdu Sichuan 610200, China; 6. Department of Human Anatomy, Chengdu Medical College/Key Laboratory of Development and Regeneration, Chengdu Sichuan 610500, China)

Abstract: Parkinson's disease is the second most common neurological disease in the elderly, with main clinical manifestations of rest tremor, bradykinesia, rigidity and postural instability. Its high prevalence, high disability rate, and chronic disease course seriously affect the quality of life of patients and increase the social burden. The pathogenesis of Parkinson's disease has many causes, including autophagy of substantia nigra, mitochondrial dysfunction, inflammatory response, body oxidative stress, etc. This article intends to elucidate the pathogenesis of Parkinson's disease from the perspective of signaling pathways on the protective and damaging mechanisms of Parkinson's disease, in order to provide references for its clinical treatment and drug development.

Keywords: Parkinson's disease; signaling pathways; inflammatory response; oxidative stress; cell apoptosis

帕金森病是中老年人的第二大神经性疾病,临床主要表现为静止性震颤、运动迟缓、强直以及姿势反射障碍,其病理表现为纹状体和中脑黑质多巴胺能神经元凋亡,α-突触核蛋白在黑质残余神经元细胞质内聚集形成路易小体[1]。我国65岁以上人群中帕金森病的患病率约为1.7%,目前至少有300万例帕金森病患者,且随着我国老龄化的加剧,患病人数呈持续上升趋势。帕金森病具有高患病率、高致残率和慢性病程等特点,因此了解帕金森病的发病机制、积极寻找有效的治疗手段和药物,对于提高患者的生活质量、减轻社会负担具有重要意义。目前帕金森病的发病机制主要包括黑质细胞自噬、线粒体功能障碍、炎症反应和机体氧化应激等。笔者根据以往国内外帕金森病发病机制的研究进展,从信号通路方面对其分子机制进行综述,以期为其临床诊治提供参考。

1 损伤性机制

1.1 p38MAPK信号通路

MAPK是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,存在于所有真核生物中,其主要负责将细胞外信号传递至细胞核内,是信息交流的交汇点,可调控转录因子活性及基因表达,主要涉及以下信号通路:ERK、JNK/SAPK、ERK5/BMK和p38。每条信号通路的作用底物和激活机制不尽相同,其中JNK/SAPK和p38信号通路可在紫外线、渗透压、细胞因子和生理应激等条件下被激活,又称为应激信号通路,参与炎症、应激反应诱导的细胞凋亡。p38是由360个氨基酸组成的蛋白激

[基金项目] 四川省教育厅项目(18ZB0179);发育与再生四川省重点实验室开放基金项目(SYS16-010);四川省大学生创新实验项目(S202113705079;S201913705054;201713705076);成都医学院—成都市第七人民医院联合科研基金项目(2021LHJYPJ-07)

[通信作者] 肖 莉,E-mail:18692990@qq.com

酶,能被炎症因子、应激刺激和革兰氏阳性细菌细胞壁成分(脂多糖)等激活。p38 能促进白细胞的聚集和活化,并参与合成细胞因子和调控转录因子的活性。当细胞受到刺激时,可引起细胞内的 p38 磷酸化,磷酸化的 p38 转移到细胞核,从而激活 p38 信号通路下游的转录因子 ELK、ATF-2 和 AP-1[2]。此外,磷酸化的 p38 参与星形胶质细胞的活化和炎症因子的分泌,而炎症因子能诱导细胞凋亡;p38 信号通路的激活导致缺氧状态下的星形胶质细胞增殖减少,通过上调促凋亡蛋白 Bax、Cleaved caspase-3 的表达并下调星形胶质细胞中抑凋亡蛋白 Bcl-2 的表达从而促进细胞凋亡[3]。还有研究在脂多糖诱导小胶质细胞激活介导的多巴胺能神经元变性实验中发现,脂多糖通过激活 p38MAPK 信号通路促进小胶质细胞活化,从而导致中脑黑质多巴胺能神经元变性[4]。Corti 等[5]在近 50% 的常染色体隐性早发帕金森病患者中发现了 parkin 基因突变,且 parkin 基因与哺乳动物氨基酰-tRNA 合成酶复合物的关键结构成分 p38 相互作用,泛素化并促进 p38 降解;对成人中脑 p38 表达的分析显示,正常多巴胺能神经元具有较强的免疫反应,可在特发性帕金森病中标记脂多糖,这表明 p38 在帕金森病的发病机制中发挥了作用。Neves 等[6]的研究证明,6-羟多巴胺诱导的超氧阴离子和一氧化氮启动了 p38 信号通路,激活了线粒体凋亡通路,从而导致帕金森病的形成。有研究发现,在使用 p38 特异性抑制剂 SB239063、SB202190、SB203580、BRB0796 后,p38 活性受到抑制,可减轻多巴胺能神经元的损伤,提高存活率[7]。同时,还有研究证明香椿子多酚能够通过抑制 p38MAPK 信号通路降低小胶质细胞和星形胶质细胞的表达,从而显著改善帕金森病大鼠的异常行为[8]。此外,在 MPTP 诱导的小鼠脑切片中发现,黑质致密部存活的神经元中磷酸化的 p38 染色增加,故认为 p38 抑制剂有助于保护帕金森病患者中脑区存活的神经元,同时可延缓疾病进展[9]。有研究证明,在帕金森病患者的中脑黑质多巴胺能神经元大量丢失的同时,病变神经元中 p38 被明显激活[4-5]。由此推测,p38MAPK 信号通路的激活可导致中脑黑质多巴胺能神经元的损伤及丢失,在帕金森病的发生发展中具有重要作用。

1.2 JNK/SAPK 信号通路

JNK/SAPK 为 MAPK 家族中的一员,与细胞周期、细胞生长、细胞凋亡和应激等密切相关,JNK 信号通路的激活可导致线粒体复合体Ⅰ减少、细胞色素 C 释放、细胞内活性氧增加等一系列变化,从而引起多巴胺能神经元异常。JNK 包括 JNK1、JNK2 和 JNK3,其中 JNK1 和 JNK2 在全身广泛表达,而 JNK3 仅在脑、心和睾丸等器官中特异性表达。有研究证明,在用 6-羟多巴胺制备的帕金森病模型中,加入不同浓度 6-羟多巴胺可逐渐激活 JNK3 且其活化表达高于对照组(未做任何处理)[10]。并且,用 JNK3 抑制剂乙酰半胱氨酸和 K252a(诺卡氏菌液)可分别抑制早期和晚期的 JNK3 活化,从而延缓帕金森病的进程。有研究发现,JNK 信号通路的上游可被多种信号分子(如 MKK4、MKK7、MAPKKK)、电离辐射、紫外线照射、蛋白合成抑制剂、渗透压改变、休克、促炎细胞因子和某些生长因子以及 ras 癌基因表达产物等激活,激活的 JNK/SAPK 磷酸化形成 p-JNK。C-Jun、ATF-2、ELK-1、IL-1β 和 IL-6 等是 JNK/SAPK 的下游信号分子,可被 p-JNK 激活,从而启动细胞凋亡程序[11-12]。综合大量文献发现,鱼藤酮刺激细胞激活 JNK 信号通路后,p-JNK 进一步激活诱生型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase,iNOS)产生一氧化氮,从而抑制核糖核苷酸还原酶、超氧化物歧化酶及线粒体复合体Ⅰ、Ⅱ、Ⅳ等的功能,并造成脂质过氧化反应和起始 DNA 降解,进而导致细胞凋亡。杨旭明[13]的研究发现,在 MPTP 诱导的帕金森病小鼠模型中,黑质致密部酪氨酸羟化酶阳性神经元表达显著减少,Cox2、caspase-3 和 p-JNK 蛋白表达显著升高,TUNEL 阳性细胞数增多。还有研究表明,在 MPP^+ 诱导的帕金森病模型中,使用 JNK 抑制剂 SP600125 处理后可抑制 JNK 磷酸化,从而减少细胞损伤,抑制细胞凋亡[14]。还有研究证明通过抑制 JNK 信号通路激活,可降低 JNK、p-JNK 表达,显著缓解 MPTP 导致的黑质纹状体多巴胺能神经元变性,从而实现对多巴胺能神经元的保护作用[8]。

1.3 Notch 信号通路

Notch 信号通路是由 Notch 受体、Notch 配体及 CSL 等下游效应分子组成的、在进化中高度保守的信号通路,主要包括受体 Notch1-4,配体 Jagged1、Jagged2,效应分子 Hes1、Hes5 等,通过相邻细胞间 Notch 受体与 Notch 配体的结合来传递 Notch 信号(旁则抑制),进而起到调节细胞、组织、器官分化和发育的作用[15]。当 Notch 信号通路被激活时,Notch 受体经过两次剪接形成 Notch-1 胞内结构域后入核,与 DNA 结合蛋白 Rbpj 及其他辅助因子结合形成复合物,共同启动 Notch 信号通路效应基因的表达,从而调节神经系统。Notch 受体和 Notch 配体在小胶质细胞中均有表达。正常情况下,Notch 信号通路可使多种未分化的细胞维持原状态并保持一定的数量;但当 Notch 信号通路异常时,可导致小胶质细胞的极化状态及功能发生改变,这与阿尔兹海默病、帕金森病、多发性硬化、缺血性脑损伤等多种神经退行性疾病密切相关[15]。中

枢神经系统的 Notch 信号通路可抑制神经干细胞向神经元分化,并促进神经干细胞向放射状胶质细胞分化。Tanigaki 等[16]的研究发现,Notch-1 受体高表达可明显减少神经元和少突胶质细胞数量,促进放射状胶质细胞的分化。Cao 等[17]的研究发现,使用脂多糖活化小胶质细胞后,Notch-1 受体表达增加,阻断 Notch-1 表达则可降低 IL-6、IL-1、iONS 等炎症因子的表达。已有研究证实,炎症环境可促进小胶质细胞 Notch 信号的上调,且 Notch 信号也参与调控小胶质细胞的炎症因子表达[17]。MPTP 处理后的帕金森病小鼠 Notch 信号通路被激活,多巴胺能神经元受到损伤,数量减少;而给予 DAPT(Notch 信号通路抑制剂)后能有效阻断 MPTP 对多巴胺能神经元的损伤[18]。王鹏翔等[19]通过建立帕金森病小鼠模型发现,Notch 信号通路缺失可导致多巴胺能神经元数量减少,阻断 Notch 信号通路可减轻 MPTP 对多巴胺能神经元的损伤。周笑莉[20]通过建立帕金森病大鼠模型研究龟板水煎液对帕金森病的治疗作用,结果显示,Notch-1 可抑制路易小体的表达,减少大鼠脑组织中多巴胺能神经元的丢失,缓解帕金森病大鼠的病情。此外,都艳玲[21]的研究证明,阻断 Notch 信号通路后,小鼠中脑黑质致密部存活的多巴胺能神经元数量增多;同时,M1 型小胶质细胞活化减弱、神经元凋亡减少,M2 型小胶质细胞活化增强,对神经元起到修复作用。因此,阻断 Notch 信号通路可以减少多巴胺能神经元的损伤和丢失。

2 保护性机制

2.1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路

PI3K/AKT/mTOR 信号通路广泛分布于中枢神经系统,参与细胞周期的调控[10]。多种细胞外生长因子和神经营养因子(如表皮生长因子、人表皮生长因子、胰岛素样生长因子、血小板衍生生长因子和血管内皮生长因子)与络氨酸激酶受体结合后,受体自身发生磷酸化,并催化磷脂酰肌醇二磷酸(PIP_2)生成第二信使磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP_3),PIP_3与 AKT N 端的 PH 结构域结合后,可使 AKT 从胞质转移到胞膜,最终使 AKT 磷酸化并被激活,从而启动 PI3K/AKT 信号通路。活化后的 AKT 又可以直接或间接磷酸化 mTOR,从而激活 mTOR 形成 mTOR 复合物 1(TORC1);TORC1 为 PI3K/AKT 下游的核心组件,负责调控各种蛋白的合成[22]。PI3K/AKT 通过调节下游的凋亡相关蛋白和细胞周期调控蛋白活化过程,从而调控细胞生存、分化、生长、增殖代谢及血管生成和转移等过程,并参与胶质细胞和神经元的生存、分化和凋亡等过程。PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活可抑制细胞自噬进程,从而减少细胞凋亡,促进内皮细胞生存,减轻神经损伤,减少炎症细胞死亡,避免神经元的损伤。有研究表明,AKT 和磷酸化的 AKT 作为丝氨酸/苏氨酸特异蛋白激酶,在帕金森病患者的黑质致密部中明显低表达[23]。Chen 等[24]的研究发现,使用 PI3K 抑制剂 LY294002 阻断 PI3K/AKT 信号通路后,伊卡林诱导的帕金森病模型小鼠纹状体中多巴胺和酪氨酸羟化酶免疫反应阳性神经元数量减少。研究发现,帕金森病患者的凋亡因子 PIEM、线粒体凋亡诱导因子 1 表达水平显著降低,抗凋亡因子 DJ-1、AKT-1 表达水平显著升高,抗凋亡的 PI3K/AKT 信号通路被过度激活[25]。

2.2 Nrf2/ARE 信号通路

Nrf2 是一种参与内源性抗氧化的关键元件,在氧化应激条件下能结合氧化反应元件 ARE 并启动氧化应激相关基因的转录,从而发挥对机体的保护作用[26]。Nrf2 属于 CNC 亚家族,是高度保守的碱性亮氨酸拉链结构的转录因子,包括 7 个功能域:Neh1 ~ Neh7。Neh1 含有 1 个 C 端亮氨酸拉链结构,负责调控 Nrf2 与细胞核内的小 Maf 蛋白、ARE 蛋白的结合,从而启动 Nrf2 下游基因的转录。Neh2 包含 2 个重要的基序:DLG 和 ETGE,这两个基序对于 Nrf2 必不可少,尤其是 ETGE,负责调控 Nrf2 与 Keap1 的结合。当 Nrf2 被激活后,可以诱导 ARE 依赖型基因的转录,从而提高细胞的抗氧化能力[1]。Keap1 是基于 cullin 的 E3 泛素连接酶的底物连接体,含有 624 个氨基酸,在正常情况下通过泛素化和蛋白酶体降解来抑制 Nrf2 的转录活性。ARE 是一个特异性的 DqNA 启动子结合序列,当受到亲点试剂和氧化剂影响时,可启动体内抗氧化酶基因和Ⅱ相解毒酶基因的转录,提高细胞和组织的抗氧化能力,从而发挥对机体的保护作用。当细胞受到氧化剂攻击时,Keap1 中 BTB/POZ 区上的 ser104 发生突变,导致 Keap1 构象发生改变而无法与 Nrf2 结合,从而释放 Nrf2,Nrf2 被激活并进入细胞核内与 Maf 蛋白和 ARE 蛋白结合,启动体内抗氧化酶基因和Ⅱ相解毒酶基因的转录,提高细胞和组织的抗氧化应激能力,从而发挥对机体的保护作用。研究表明,Nrf2/ARE 信号通路异常与帕金森病的发生发展有关,激活 Nrf2/ARE 信号通路可以缓解细胞和组织的氧化应激损伤[27-28]。李脉泉[1]的研究发现,苯乙醇苷类化合物能与 Nrf2/ARE 信号通路中 Nrf2、Nrf2 下游的Ⅱ相解毒酶及 Keap1 相互作用,从而激活 Nrf2/ARE 信号通路,对受到氧化损伤的细胞起保护作用。此外,研究发现姜黄素可以激活 Nrf2/ARE 信号通路,通过上调星形胶质细胞中Ⅱ相解毒酶的表达,增强机体内源

性抗氧化能力,从而减轻氧化应激对细胞造成的损伤[27-29]。有研究发现,在阻断 Nrf2/ARE 信号通路后,柚皮素对小鼠脑内多巴胺能神经元的保护作用消失[30]。在 6-羟多巴胺诱导的帕金森病小鼠模型中发现,小鼠体内 Nrf2 的表达水平与小鼠体对 6-羟多巴胺的敏感性成反比,Nrf2 表达水平越高,小鼠对 6-羟多巴胺的敏感性越低,反之越高[31]。在 MPTP 诱导的帕金森病小鼠模型中也有同样发现[27]。这说明 Nrf2/ARE 信号通路在帕金森病的发生发展过程中对多巴胺能神经元起保护作用。

2.3 TLR3/TRIF 信号通路

Toll 样受体是一类十分重要的蛋白分子,不仅参与多种非特异性免疫反应,也连接着非特异性免疫及特异性免疫。在神经系统中,Toll 样受体主要在小胶质细胞和巨噬细胞中表达[32],人类 TLR3 是 Toll 家族成员之一,属于Ⅰ型跨膜蛋白,由胞外区、跨膜段、胞内区组成,是一类保守的先天免疫受体[33]。Toll 样受体可以特异性识别多种抗原分子,被称为病原相关分子模式。TLR3 主要介导 TRIF 信号通路,TLR3/TRIF 信号通路的激活参与神经免疫炎症,通过转化小胶质细胞 M1/M2 的表型,从而参与帕金森病的发生发展。研究表明,在帕金森病的发生中,炎症发挥了至关重要的作用,其中小胶质细胞活化为中枢神经系统炎症的主要表现[34]。小胶质细胞在中脑黑质致密部分布最为密集,是脑组织的常驻细胞,在神经系统的发育过程中,小胶质细胞不仅可以为周围神经元的神经胶质细胞提供营养,还负责清理、吞噬坏死的神经元和其他细胞残骸,以维持中枢神经系统的正常运行[35]。当小胶质细胞受到来自胞外或胞内的刺激而被激活时,胞体变得肥大,分支数目由多变少、分支变短变粗,呈典型的阿米巴样,并迁移到受损部位释放 IL-1β、TNF-α 等炎症因子和氧自由基,从而加重神经元的损伤,称为 M1 型小胶质细胞。随着细胞炎症进程的发展,M2 型小胶质细胞经替代途径激活,主要通过分泌 IL-10 等抗炎因子与 M1 型小胶质细胞拮抗,抑制炎症反应,从而减轻神经元的损伤。帕金森病患者的黑质致密部神经元减少,并伴随大量神经胶质细胞增生,激活的小胶质细胞聚集在路易小体周围。由此推测 TLR3/TRIF 信号通路的激活与帕金森病的发生发展密切相关。用 TLR3 配体 Poly-IC 处理后促炎因子 TNF-α 水平降低,而抑炎因子 IFN-β 水平升高[36],提示 Poly-IC 可能通过激活 TLR3/TRIF 信号通路发挥对多巴胺能神经元的保护作用。杨明[37]的研究也证实激活 TLR3/TRIF 信号通路可以抑制小胶质细胞的活化,减少中脑黑质促炎因子的释放,并促进抗炎因子的释放,从而改善 MPTP 诱导的帕金森病小鼠的炎症微环境,进而减少星形胶质细胞受到的炎症刺激,对黑质多巴胺能神经元起保护作用。此外,敲除 TRIF 后的小胶质细胞受到多巴胺能神经元损伤的刺激后迁移能力有所降低,向不同表型转化的能力也有所降低,提示 TLR3/TRIF 信号通路可以影响小胶质细胞的迁移与转化,改变中脑黑质炎症因子水平,进而影响帕金森病的发生发展[38]。

3 展望

帕金森病的发病机制十分复杂,与帕金森病相关的损伤性及保护性机制的信号通路并不是完全独立,而是相互关联。PI3K/AKT/mTOR 信号通路激活可导致帕金森病的发生,也可以抑制其发生,同时还可抑制细胞自噬,减少细胞凋亡,从而发挥对多巴胺能神经元的保护作用;p38MAPK 信号通路和 JNK/SAPK 信号通路均可在紫外线、渗透压、细胞因子和生理应激条件下被激活,参与炎症、应激反应下的细胞凋亡,从而损伤多巴胺能神经元;而 Nrf2/ARE 信号通路在细胞受到氧化应激损伤时被激活并发挥保护作用。TLR3/TRIF 信号通路和 Notch 信号通路都与小胶质细胞的激活有关,其中 TLR3/TRIF 信号通路对多巴胺能神经元的作用还与小胶质细胞的激活类型有关。帕金森病严重威胁人类的健康,尽快了解帕金森病的发病机制、找到治疗帕金森病的方法与药物至关重要。

[参考文献]

[1] 李脉泉. Nrf2-ARE 信号通路介导的苯乙醇苷神经保护作用及机理研究[D]. 杭州:浙江大学,2018.

[2] 刘琼霜,胡玉英. P38/JNK/ERK 通路对帕金森病发病机制的影响及其中医药治疗研究进展[J]. 湖南中医杂志,2018,34(6):174-176. doi:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.06.083.

[3] 邵广田,陈霄雷,邵璐斐. p38 信号通路对缺氧下大鼠星形胶质细胞增殖凋亡的影响及机制研究[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(13):1252-1255. doi:10.3969/j.issn.1671-4695.2017.13.002.

[4] 黎 钢,马 嵘,孙圣刚,等. p38 MAPK 信号通路在小胶质细胞激活介导多巴胺能神经元变性中的作用研究[J]. 脑与神经疾病杂志,2006,14(2):105-107. doi:10.3969/j.issn.1006-351X.2006.02.009.

[5] Corti O,Hampe C,Koutnikova H,et al. The p38 subunit of the aminoacyl-tRNA synthetase complex is a Parkin substrate:linking protein biosynthesis and neurodegeneration[J]. Hum Mol Genet,2003,12(12):1427-1437. doi:10.1093/hmg/ddg159.

[6] Neves KR,Nobre HV Jr,Leal LK,et al. Pentoxifylline neuroprotective effects are possibly related to its anti-inflammatory and TNF-alpha inhibitory properties,in the 6-OHDA model of Parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis,2015,2015:108179. doi:10.1155/2015/108179.

[7] 魏子峰,刘 江,周洪霞,等. p38MAPK 抑制剂对 MPTP 模型小鼠黑质多巴胺能神经元的保护作用[J]. 神经解剖学杂志,2014,30(3):330-334. doi:10.11670/1000-7547.201403014.

[8] 庄文欣,陈 超,马一闻,等. 香椿子多酚通过抑制 p38MAPK 信号

通路减轻帕金森病大鼠的神经炎症反应[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2019,35(9):794 - 799. doi:10.13423/j.cnki.cjcmi.008903.
[9] 樊逸云,唐培宸,顾欣霞,等. 虫草素对 MPTP 诱导的小鼠多巴胺能神经元损伤的保护作用及其机制[J]. 中国药理学通报,2018,34(6):797 - 803.
[10] 王胜男. 甘松对 6-OHDA 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤的保护作用及机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
[11] 杨莎莎. 苁蓉舒痉颗粒对帕金森病模型大鼠内质网应激相关蛋白的影响[D]. 福州:福建中医药大学,2019.
[12] 刘雅儒. 基于 JNK 信号通路探讨电针对脑缺血再灌注小鼠神经细胞凋亡的调控作用[D]. 北京:北京中医药大学,2018.
[13] 杨旭明. JNK 通路在帕金森病小鼠黑质细胞炎症与凋亡过程中的调控作用及中药干预后的变化[C]//中国中西医结合学会. 2017 年第五次世界中西医结合大会论文摘要集(上册),2017:122.
[14] 陈 娟,吴庆文,贾玉凤,等. 丁苯酞对帕金森病细胞模型 JNK 通路死亡受体途径相关凋亡因子的影响[J]. 医药导报,2017,36(2):145 - 149. doi:10.3870/j.issn.1004 - 0781.2017.02.007.
[15] 侯晓婷,李玉珠,曾常茜. Notch 信号通路与神经退行性疾病[J]. 中国医药指南,2020,18(12):33 - 34. doi:10.15912/j.cnki.gocm.2020.12.013.
[16] Tanigaki K, Nogaki F, Takahashi J, et al. Notch1 and Notch3 instructively restrict bFGF-responsive multipotent neural progenitor cells to an astroglial fate[J]. Neuron, 2001, 29(1): 45 - 55. doi: 10.1016/s0896 - 6273(01)00179 - 9.
[17] Cao Q, Lu J, Kaur C, et al. Expression of Notch-1 receptor and its ligands Jagged-1 and Delta-1 in amoeboid microglia in postnatal rat brain and murine BV-2 cells[J]. Glia, 2008, 56(11): 1224 - 1237. doi: 10.1002/glia.20692.
[18] 巴 黎,丁雪冰,王雪晶,等. Notch 信号通路在 1-甲基-4-苯基吡啶诱导的人神经母细胞瘤细胞凋亡中的作用[J]. 中华医学杂志,2014,94(13):1025 - 1028. doi:10.3760/cma.j.issn.0376 - 2491.2014.13.019.
[19] 王鹏翔,池益利,张 婵,等. 阻断 Notch 信号通路降低 1-甲基-4 苯基-1,2,3,6-四氢吡啶诱导的多巴胺能神经元损伤[J]. 解剖学报,2017,48(4):404 - 409. doi:10.16098/j.issn.0529 - 1356.04.006.
[20] 周笑莉. 龟板提取物靶向 Notch 信号通路抗帕金森病的分子机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2017.
[21] 都艳玲. Notch 信号调控小胶质细胞极化对帕金森病模型多巴胺能神经元的影响[D]. 西安:第四军医大学,2013.
[22] 张治楠,梁丽艳,连嘉惠,等. 中枢神经系统 PI3K/AKT/mTOR 信号通路研究进展[J]. 实用医学杂志,2020,36(5):689 - 694. doi:10.3969/j.issn.1006 - 5725.2020.05.028.
[23] Guo Z, Cao W, Zhao S, et al. Protection against 1-methyl-4-phenyl in Parkinson's pyridinium-induced neurotoxicity in human neuroblastoma SH-SY5Y cells by soyasaponin Ⅰ by the activation of the phosphoinositide 3-kinase/AKT/GSK3β pathway[J]. Neuroreport, 2016, 27(10):730 - 736. doi:10.1097/WNR.0000000000000603.
[24] Chen WF, Wu L, Du ZR, et al. Neuroprotective properties of icariin in MPTP induced mouse model of Parkinson's disease: involvement of PI3K/Akt and MEK/ERK signaling pathways[J]. Phytomedicine, 2016, 25:93 - 99. doi:10.1016/j.phymed.2016.12.017.
[25] 马浩洁. 基于 L-OPA1 探讨补阴牵正方调控线粒体动态平衡防治帕金森病的机制[D]. 北京:北京中医药大学,2021.
[26] 黄婷婷,郝冬琳,吴波娜,等. 尿酸激活 Nrf2-ARE 信号通路对帕金森病小鼠的保护作用[J]. 安徽医药,2019,23(7):1315 - 1319. doi:10.3969/j.issn.1009 - 6469.2019.07.011.
[27] 靖 旭. 柚皮素通过激活 Nrf2/ARE 信号通路对 6-OHDA 致帕金森性神经损伤的保护作用[D]. 济南:山东大学,2014.
[28] Yang SH, He JB, Yu LH, et al. Protective role of curcumin in cadmium-induced testicular injury in mice by attenuating oxidative stress via Nrf2/ARE pathway[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2019, 26(33): 34575 - 34583. doi: 10.1007/s11356 - 019 - 06587 - 9.
[29] 郭 豫,赵 建,赵江燕,等. 姜黄素对 D-半乳糖致衰老大鼠氧化应激及 Nrf2/ARE 通路的影响[J]. 华西药学杂志,2016,31(3):232 - 234. doi:10.13375/j.cnki.wcjps.2016.03.005.
[30] 尹昌胜. Nrf2-ARE 通路激活在姜黄素拮抗甲基汞神经毒性中的作用研究[D]. 镇江:江苏大学,2017.
[31] de Vries HE, Witte M, Hondius D, et al. Nrf2-induced antioxidant protection: a promising target to counteract ROS-mediated damage in neurodegenerative disease? [J]. Free Radic Biol Med, 2008, 45(10):1375 - 1383. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2008.09.001.
[32] Hirsch EC, Standaert DG. Ten unsolved questions about neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2021, 36(1): 16 - 24. doi: 10.1002/mds.28075.
[33] 廖永锋,朋立超. 糖尿病痛性周围神经病变大鼠脊髓小胶质细胞 Toll 样受体 3 的变化[J]. 中国临床医学,2011,18(3):284 - 286. doi:10.3969/j.issn.1008 - 6358.2011.03.005.
[34] Hanisch UK, Kettenmann H. Microglia: active sensor and versatile effector cells in the normal and pathologic brain[J]. Nat Neurosci, 2007, 10(11): 1387 - 1394. doi: 10.1038/nn1997.
[35] Appel-Cresswell S, Vilarino-Guell C, Encarnacion M, et al. Alpha-synuclein p. H50Q, a novel pathogenic mutation for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2013, 28(6): 811 - 813. doi: 10.1002/mds.25421.
[36] 王鹏飞. TLR3 配体 Poly-IC 后处理对脑缺血再灌注损伤的治疗效应及其机制研究[D]. 重庆:第三军医大学,2014.
[37] 杨 明. TLR3/TRIF 信号通路在帕金森病模型炎症反应中的作用及机制研究[D]. 成都:成都医学院,2016.
[38] 单明慧. 小胶质细胞 TRIF 信号在帕金森病发生中的作用及机制[D]. 成都:成都医学院,2015.

(编辑:龙小芬)