doi:10.11659/jjssx.01E023038

·综 述·

炎症相关信号通路在帕金森病中的研究进展

陈缤彬[1],税玉莲[2],石清明[3],任治琼[2],贾渊缘[2],白 云[2],李佳桦[2],刘柯婷[4],肖 莉[5] (1.成都医学院2019级麻醉学专业,四川 成都 610500;2.成都医学院2020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.成都市第七人民医院神经内科,四川 成都 610200;5.成都医学院人体解剖学教研室/发育与再生四川省重点实验室,四川 成都 610500)

[摘 要] 帕金森病(PD)是一种常见的神经退行性疾病,病理表现主要为黑质区多巴胺神经元进行性丢失,纹状体多巴胺(DA)含量减少及α-突触核蛋白堆积,临床表现为静止性震颤、肌肉僵直、运动缓慢、姿势异常等。尽管PD的病因尚未明确,但来自人类样本和动物模型的大量证据表明炎症参与其发病或进展,提示炎症可能是PD发生发展的重要机制之一。本文就帕金森病相关炎症信号通路展开综述,以期为开发抗炎新药治疗PD提供参考。

[关键词] 帕金森病;炎症;信号通路;综述

[中图分类号] R742 [文献标识码] A [收稿日期] 2023-01-08

Research progress of inflammation-related signaling pathways in Parkinson′s disease

CHEN Bin-bin[1], SHUI Yu-lian[2], SHI Qing-ming[3], REN Zhi-qiong[2], JIA Yuan-yuan[2], BAI Yun[2], LI Jia-hua[2], LIU Ke-ting[4], XIAO Li[5] (1.Anesthesiology Major, Grade 2019, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 2.Anesthesiology Major, Grade 2020, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China; 3.Center of Disease Control and Prevention, Western Theater Command, Lanzhou Gansu 730020, China; 4.Department of Neurology, Chengdu Seventh People′s Hospital, Chengdu Sichuan 610200, China; 5.Department of Human Anatomy/Development and Regeneration Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu Medical College, Chengdu Sichuan 610500, China)

Abstract: Parkinson′s disease (PD) is a common neurodegenerative disease. Its pathological manifestations are mainly the progressive loss of dopamine neurons in the substantia nigra, the decrease of dopamine (DA) content in the striatum and the accumulation of α-synuclein. Its clinical manifestations are static tremor, muscle rigidity, bradykinesia, and abnormal posture. Although the etiology of PD is not yet clear, there is a large amount of evidence from human samples and animal models that inflammation is involved in its pathogenesis or progression, suggesting that inflammation may be one of the important mechanisms for the occurrence and development of PD. This article reviews the inflammation-related signaling pathways in Parkinson′s disease, in order to provide reference for the development of new anti-inflammatory drugs for the treatment of PD.

Keywords: Parkinson′s disease; inflammation; signaling pathway; review

帕金森病(Parkinson′s disease,PD)是一种常见的神经退行性疾病,病理表现主要为黑质区多巴胺神经元进行性丢失,纹状体多巴胺(dopamine,DA)含量减少及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,临床表现为静止性震颤、肌肉僵直、运动缓慢、姿势异常等。PD的发病率和患病率不断增加,在65岁以上的老年人中,年发病率为2%~3%[1]。由于PD初期诊断难、病程长、致残率高、缺乏有效预防措施等,同时社会老龄化问题日益严峻,PD可能对未来的社会保障系统和医疗系统带来巨大的负担,因此,积极寻找有效的治疗方法变得十分重要。神经炎症主要是由位于中枢神经系统的小胶质细胞和星形胶质细胞介导的炎症反应。其中胶质细胞的激活是神经炎症发生发展的关键。大量研究结果显示,在PD患者的黑质区发现多巴胺能神经元减少、小胶质细胞活化、T细胞浸润以及各种促炎因子释放增加[2-3]。提示神经炎症可能是导致PD发病或病情进展的关键因素之一,干预神经炎症反应的进程,可能是治疗PD的一个潜在靶点。本文主要综述与PD相关的炎症信号通路的研究进展,以期找到可能的治疗靶点。

1 核因子κB(nuclear factor kappa B, NF-κB)信号通路

NF-κB是一种多效性的转录因子,最早由David Baltimore团队于1986年发现[4]。NF-κB广泛存在于神

[基金项目] 四川省大学生创新实验项目(202213705031;S202113705079;S201913705054);2022年成都市医学科研课题(2022307);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

经系统中,在各种细胞和组织中大量表达,如小胶质细胞、神经元和星形胶质细胞,其活化后直接或间接地调节炎症反应的激活和促炎因子的产生,在炎症的调节中发挥重要作用[5]。NF-κB以多种形式出现,由五种蛋白质组成:c-Rel、p50(NF-κB1)、p52(NF-κB2)、p65(RelA)和RelB。其中p50和p65亚基的无活性二聚体组合最为普遍,存在于细胞核中。五种分子都有Rel同源结构域,即一个含有300个氨基酸的氨基端,能够使DNA结合以及自身二聚化。NF-κB的活化包括经典途径与非经典途径,其中经典途径研究最广泛,且与炎症反应密切相关;而非经典途径主要参与细胞激活和分化的调节。细胞质中NF-κB可被核因子抑制物(inhibitor of NF-κB,IκB)抑制,使其保持在无活性的三聚体状态存在于细胞胞浆中,但在炎症情况下,其可由炎症因子(如TNF、LPS)和细胞表面受体[如Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)、TNF受体和IL-1受体]激活[6]。PD病理学的特征之一是α-突触核蛋白的积聚,而这些从退化的神经元释放出的α-突触核蛋白最终会激活神经胶质细胞中的NF-κB并产生促炎细胞因子,从而加重神经变性失活。若利用药物抑制NF-κB入核,降低其转录活性,便能抑制小鼠小胶质细胞中炎症因子的生成,最终发挥抑制炎症和神经保护作用[7]。若敲除星形胶质细胞中参与NF-κB途径炎症启动的必需激酶IKK2的相关基因,将抑制由MPTP制备的PD模型中星形胶质细胞炎症基因的激活,并且发挥神经保护作用[8]。提示抑制NF-κB的激活可能通过抑制炎症反应的产生从而保护DA能神经元。有研究发现,NF-κB的家族成员c-Rel亚基表现出对炎症的抑制作用,c-Rel可以通过抑制BV2细胞中的炎症基因表达来抑制小胶质细胞过度激活,反之,应用c-Rel抑制剂会加重MPTP对DA神经元的损伤,而缺乏c-Rel的小鼠会出现迟发性帕金森综合征,此外PD患者血液样本中c-Rel的表达显著降低[9-10]。提示在PD进展中c-Rel的激活可能发挥重要的抑制炎症和神经保护作用。NF-κB介导的神经炎症在PD发病机制中起重要作用,因此,抑制NF-κB的过度激活可能是预防PD进展的潜在治疗机制,而对NF-κB的研究可以考虑从不同亚基入手,使药物作用靶点更加精确。

2 TLR信号通路

TLR是先天免疫系统受体,主要参与非特异性免疫,存在于各种人体细胞和组织中,包括免疫细胞、上皮细胞、神经细胞和神经胶质细胞。TLR具有与Ⅰ型跨膜蛋白受体相同的基本结构,由C端、N端、中央跨膜域组成。C端(LRR)作为配体识别域;N端(TIR)能够识别细胞外病原体以及组织损伤信号,促进下游信号或底物处理;中央跨膜域在LRR和TIR之间,结合LRR和TIR[11]。人类细胞中的TLR亚型有10种,其中TLR4为首个发现,也是与炎症关系最密切的受体,TLR4信号传导还与α-syn诱导的星形胶质细胞活化和炎症反应有关。TLR介导的神经炎症可能导致PD患者的多巴胺能神经损失[12]。TLR主要在小胶质细胞上表达,在黑质区内错误折叠的α-突触核蛋白可以被小胶质细胞膜上的TLR识别,进而激活下游的MyD88或NF-κB,有助于触发促炎细胞因子和氧化应激分子的产生,从而导致神经炎症[13]。用MPTP处理的小鼠黑质区TLR4含量明显增加[14]。多项研究表明,使用药物抑制TLR4/MyD88/NF-kB信号通路,可以缓解由MPTP诱导的PD小鼠脑内DA能神经元的炎症反应作用,进而改善小鼠的运动能力,并发挥神经保护作用[15-16]。提示TLR介导炎症反应,在PD的发生发展中发挥重要作用。

3 JAK/STAT信号通路

JAK/STAT信号通路包括三个主要部分:受体、JAK(Janus激酶)、STAT(信号传感器和转录激活剂)。JAK是一种胞内细胞因子受体,主要包括JAK1、JAK2、JAK3、Tyk2,其主要作用是识别细胞因子。STAT是JAK下游的重要效应分子,主要包括STAT1、STAT2、STAT3、STAT4、STAT5a、STAT5b、STAT6[17]。JAK/STAT信号通路是一条多种细胞因子共用的信号通路,每个细胞因子利用JAK和STAT成员的特定组合来转导独特的信号,该通路的激活有助于产生致病性炎症。当细胞外的细胞因子识别并结合细胞膜上的特异受体时,细胞质中JAK的激酶活性被激活,活化的JAK将细胞因子受体的胞质结构域中的酪氨酸残基磷酸化,为STAT提供对接位点,使STAT被磷酸化而活化。活化的STAT蛋白形成同源或异二聚体从细胞质转移到细胞核中,将细胞外的化学信号传导到核内DNA基因启动子上,从而引起DNA转录并且激活细胞[18]。抑制JAK/STAT信号的表达将限制促炎细胞因子的分泌,导致抗炎因子IL-4和IL-10表达升高,从而减轻炎症反应[19]。在MPP^+处理的小鼠嗜铬细胞瘤细胞(PC12细胞)中,抑制JAK/STAT信号通路,可以减轻炎症反应,同时降低IL-1β、IL-6、IL-17A等促炎因子的表达,进而发挥神经保护作用[20]。提示抑制JAK/STAT信号通路的激活可能通过抑制炎症发挥神经保护作用,有助于PD的治疗。有研究指出JAK/STAT信号通路的合成抑

制剂或天然抑制剂可能成为治疗PD的新策略[21]。JAK/STAT介导的神经炎症在PD发病机制中起着重要作用,因此,抑制JAK/STAT信号通路的激活可能是预防PD进展的潜在治疗机制。

4 MAPK信号通路

MAPK是一类丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶,可调节各种细胞活动,包括炎症、基因表达、细胞增殖、分化、凋亡等,在调节炎症反应方面起重要作用。哺乳动物中研究最广泛的MAPK亚型包括JNK、p38MAPK、ERK。其中JNK和p38MAPK作用于应激反应和炎症反应;EPK主要作用于生长因子相关刺激引起的细胞反应[22]。

4.1 JNK途径

JNK1和JNK2在全身大多数组织中表达,而JNK3主要在大脑神经元细胞中表达。JNK信号通路可被紫外线照射、炎性细胞因子、DNA损伤、氧化应激等因素激活,而后激活其下游效应因子c-Jun和COX-2,其中c-Jun可能与DA能神经退行性变化有关,COX-2可能与炎症反应的产生有关[23]。通常情况下,JNK位于细胞质中,在受到外界刺激时,JNK从胞浆转移到胞核并激活c-Jun,通过与ATF蛋白形成同源或异源二聚体来发挥效应[24]。有研究表明,6-OHDA可激活PC12细胞的JNK通路,使JNK、p-JNK表达显著增加。使用药物后可能通过抑制JNK通路,进而抑制下游炎症因子IL-1β、IL-6表达,显著减轻6-OHDA所致的PC12细胞炎性损伤,发挥神经保护作用[25]。

4.2 p38途径

目前已克隆出6种p38MAPK亚型,其中对p38-α和p38-β的研究最为广泛,p38-δ最近被认为在神经退行性疾病和炎症性疾病中发挥作用。p38可激活NF-κB信号通路并释放炎性细胞因子。首先p38磷酸化IκBα,导致其与NF-κB的p65亚基解离,从而促进p65亚基易位到细胞核,与DNA序列结合并启动炎症反应相关mRNA的转录。动物实验表明,MPTP处理的小鼠中脑黑质中p38MAPK介导NF-κB的核易位,并且MPTP给药产生p38MAPK的激活,这与NF-κB和炎症因子的增加相关[26]。提示p38MAPK可能作为NF-κB上游的靶点调控炎症反应。当抑制用神经毒素6-羟多巴胺处理的PC12细胞的p38MAPK信号通路,将出现抗炎和神经保护作用[27-28]。

5 Notch信号通路

Notch信号通路广泛存在于多种组织和细胞中,由细胞外配体、跨膜受体、DNA结合蛋白及靶基因四部分组成,哺乳动物有4种跨膜受体(Notch1-4)和5种配体(Jagged 1、Jagged 2、Delta-like 1、Delta-like 3、Delta-like 4)。相邻细胞之间可以通过Notch信号通路相互作用,从而调节细胞分化,影响组织或器官的形成和形态,在神经元、少突胶质细胞和星形胶质细胞正常发育以及调节中枢神经系统紊乱方面起着重要作用。Notch信号的产生和传递依赖相邻细胞之间Notch受体与配体的结合,之后经过两次剪切,Notch细胞内结构域被释放,并进入细胞核与DNA结合蛋白CSL结合,以促进靶基因的转录[29]。有研究表明,氟西汀可能通过调节Notch信号通路、抑制小胶质细胞活化和抑制炎症反应,缓解LPS诱导的PD大鼠模型的抑郁样和运动行为方面的问题,发挥神经保护作用[30]。有研究发现,MPTP处理的小鼠Notch信号通路被激活,出现炎症和氧化应激反应,同时DA能神经元丢失和小胶质细胞活化;而抑制Notch信号通路可以缓解MPTP诱导的PD小鼠的运动障碍,减轻炎症和氧化应激反应[31]。提示抑制Notch信号通路的激活可能抑制炎症,从而保护DA能神经元。

6 RhoA/ROCK信号通路

RhoA是三磷酸鸟苷结合蛋白,是Rho家族中的成员之一,由核心鸟嘌呤核苷酸结合结构域(G结构域)、插入结构域和C末端结构域组成。RhoA的主要下游效应是丝氨酸-苏氨酸激酶ROCK1/2,受到刺激时,RhoA与GDP解离,之后与GTP结合进入活化状态,最终与下游效应蛋白ROCK相互作用并激活,启动影响细胞行为和形态的细胞内信号级联反应。RhoA/ROCK信号传导通过调节小胶质细胞迁移、吞噬作用和炎症因子(如ROS、TNFα、IL-6、IL-1β和NO)的释放,在小胶质细胞活化中起重要作用[32]。有多项研究认为,使用药物下调RhoA/ROCK2信号通路相关蛋白表达,抑制炎症因子表达,能减轻DA能神经元损伤,改善PD小鼠的运动障碍,其机制可能与抑制脑内RhoA/ROCK2信号通路介导的炎症反应有关[33-35]。提示RhoA/ROCK2信号通路可能是治疗PD炎症反应的重要靶点。

7 NLRP3信号通路

NLRP3炎症小体是存在于小胶质细胞中的一种炎性复合物,由NLR蛋白、ASC衔接蛋白、Caspase-1的前体蛋白组成。在刺激作用下,NLRP3炎症小体会导致小胶质细胞持续活化,进而激活Caspase-1,促进

IL-1β等炎症因子的分泌,引起神经炎症反应,导致组织损伤。有研究表明,NLRP3炎症小体下游的炎性产物会增加PD大鼠模型中DA神经元退行性变的速率[36]。使用药物抑制NLRP3、ASC、Caspase-1的表达,可改善PD小鼠模型的运动症状和黑质纹状体区域内的神经变性[37]。提示NLRP3炎症小体的激活参与了PD发生和发展,可能成为今后PD治疗的潜在靶点。尽管一些研究表明,在单核细胞和小胶质细胞系以及PD动物模型中可以检测到NLRP3炎症小体的活化;但针对PD患者的研究显示,PD相关的神经炎症可能不是NLRP3炎症小体激活的结果,而是促炎因子和抗炎因子之间的不平衡导致[38]。提示NLRP3在PD发生发展中的作用还需进一步研究阐明。

8 PI3K/AKT信号通路

PI3K/AKT信号通路与PD密切相关,其中PI3K由p85调控亚基和p110催化亚基组合而成;AKT存在3种分型:AKT1、AKT2、AKT3,各种分型在不同部位发挥作用[39]。当细胞受到刺激时,PI3K被激活,PI3K的活化促进PIP2向PIP3转化,进而募集和活化AKT,促进下游炎症因子的释放[40]。PI3K/AKT通过调节不同的下游效应因子,可以发挥不同的作用共同参与细胞的各项调节,如可通过激活下游的mTOR增强细胞自噬发挥神经保护作用,也可激活NF-κB增强神经炎症反应导致神经变性。PI3K/AKT在细胞自噬方面的研究更加丰富,在神经炎症方面的研究还需进一步阐明。基于PI3K/AKT信号通路发挥作用的药物可以使PD小鼠模型黑质纹状体区域内炎症因子释放减少,进而改善相应的神经炎症反应并减少异常蛋白的过表达,延缓PD的进程,发挥预防或治疗PD的作用[41]。提示抑制PI3K/AKT信号通路可能通过抑制神经炎症反应从而发挥神经保护作用,可能成为治疗PD的潜在靶点。

9 展望

PD是一个世界性的医学难题,其具有高发病率和高致残率的特点,目前医学界尚无特效的治疗手段,现有的临床治疗方法效果欠佳。炎症反应是PD发生发展过程中重要的机制,本文介绍了NF-κB信号通路、TLR信号通路、JAK/STAT信号通路、MAPK信号通路、Notch信号通路、RhoA/ROCK信号通路、NLRP3信号通路、PI3K/AKT信号通路,这些炎症相关通路是炎症反应中的核心环节,并且这些信号通路是相互协调反应的,形成一张信号通路网,但彼此之间如何进行相互协调还需更多的研究阐明。而针对已知的炎症相关信号通路,研究相应的抗炎药物可能为PD的临床治疗提供新的策略。

[参考文献]

[1] Tolosa E, Garrido A, Scholz SW, et al. Challenges in the diagnosis of Parkinson's disease[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(5): 385-397. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00030-2.

[2] Badanjak K, Fixemer S, Smajić S, et al. The contribution of microglia to neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9): 4676. doi: 10.3390/ijms22094676.

[3] Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes[J]. Transl Neurodegener, 2020, 9(1): 42. doi: 10.1186/s40035-020-00221-2.

[4] Sen R, Baltimore D. Inducibility of kappa immunoglobulin enhancer-binding protein Nf-kappa B by a posttranslational mechanism[J]. Cell, 1986, 47(6): 921-928. doi: 10.1016/0092-8674(86)90807-x.

[5] Singh SS, Rai SN, Birla H, et al. NF-κB-mediated neuroinflammation in Parkinson's disease and potential therapeutic effect of polyphenols[J]. Neurotox Res, 2020, 37(3): 491-507. doi: 10.1007/s12640-019-00147-2.

[6] Dolatshahi M, Ranjbar Hameghavandi MH, Sabahi M, et al. Nuclear factor-kappa B (NF-κB) in pathophysiology of Parkinson disease: diverse patterns and mechanisms contributing to neurodegeneration[J]. Eur J Neurosci, 2021, 54(1): 4101-4123. doi: 10.1111/ejn.15242.

[7] 陈 茜,任晓曦,邓邺云,等. GABA_A受体激动剂通过NF-κB信号通路抑制炎症因子的释放[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2022, 38(5): 630-637. doi: 10.13865/j.cnki.cjbmb.2022.03.1669.

[8] Kirkley KS, Popichak KA, Hammond SL, et al. Genetic suppression of IKK2/NF-κB in astrocytes inhibits neuroinflammation and reduces neuronal loss in the MPTP-Probenecid model of Parkinson's disease[J]. Neurobiol Dis, 2019, 127: 193-209. doi: 10.1016/j.nbd.2019.02.020.

[9] Wang Z, Dong H, Wang J, et al. Pro-survival, and anti-inflammatory roles of NF-κB c-Rel in the Parkinson's disease models[J]. Redox Biol, 2020, 30: 101427. doi: 10.1016/j.redox.2020.101427.

[10] Parrella E, Bellucci A, Porrini V, et al. NF-κB/c-Rel deficiency causes Parkinson's disease-like prodromal symptoms and progressive pathology in mice[J]. Transl Neurodegener, 2019, 8(1): 183-202. doi: 10.1186/s40035-019-0154-z.

[11] Seumen CHT, Grimm TM, Hauck CR. Protein phosphatases in TLR signaling[J]. Cell Commun Signal, 2021, 19(1): 45. doi: 10.1186/s12964-021-00722-1.

[12] Heidari A, Yazdanpanah N, Rezaei N. The role of Toll-like receptors and neuroinflammation in Parkinson's disease[J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 135. doi: 10.1186/s12974-022-02496-w.

[13] Kumar V. Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation[J]. J Neuroimmunol, 2019, 332: 16-30. doi: 10.1016/j.jneuroim.2019.03.012.

[14] Panaro MA, Lofrumento DD, Saponaro C, et al. Expression of TLR4 and CD14 in the central nervous system (CNS) in a MPTP mouse model of Parkinson's-like disease[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2008, 30(4): 729-740. doi: 10.1080/08923970802278557.

[15] 李　旭,王　玥,刘国力. 基于TLR4/myd88/NF-kb信号通路探讨木犀草素对MPTP诱导的帕金森病模型小鼠的炎症影响[J]. 沈阳农业大学学报,2021,52(2):218-223. doi:10.3969/j.issn.1000-1700.2021.02.012.

[16] Fan Y, Maghimaa M, Chinnathambi A, et al. Tomentosin reduces behavior deficits and neuroinflammatory response in MPTP-induced Parkinson's disease in mice[J]. J Environ Pathol Toxicol Oncol, 2021, 40(1):75-84. doi:10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.v40.i1.70.

[17] Jain M, Singh MK, Shyam H, et al. Role of JAK/STAT in the neuroinflammation and its association with neurological disorders[J]. Ann Neurosci, 2021, 28(3-4):191-200. doi:10.1177/09727531211070532.

[18] Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway:from bench to clinic[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1):402. doi:10.1038/s41392-021-00791-1.

[19] Porro C, Cianciulli A, Trotta T, et al. Curcumin regulates anti-inflammatory responses by JAK/STAT/SOCS signaling pathway in BV-2 microglial cells[J]. Biology (Basel), 2019, 8(3):51. doi:10.3390/biology8030051.

[20] 马一闻,陈　超,毕素贞,等. 褪黑素基于JAK-STAT通路对MPP~+诱导的PC12细胞炎性损伤的影响[J]. 中国老年学杂志,2020, 40(13):2856-2860. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2020.13.055.

[21] Lashgari NA, Roudsari NM, Momtaz S, et al. The involvement of JAK/STAT signaling pathway in the treatment of Parkinson's disease[J]. J Neuroimmunol, 2021, 361:577758. doi:10.1016/j.jneuroim.2021.577758.

[22] Yue J, López JM. Understanding MAPK signaling pathways in apoptosis[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7):2346. doi:10.3390/IJMS21072346.

[23] Singh A, Upadhayay S, Mehan S. Understanding abnormal c-JNK/p38mapk signaling overactivation involved in the progression of multiple sclerosis:possible therapeutic targets and impact on neurodegenerative diseases[J]. Neurotox Res, 2021, 39(5):1630-1650. doi:10.1007/s12640-021-00401-6.

[24] De Los Reyes Corrales T, Losada-pérez M, Casas-tintó S. JNK Pathway in CNS Pathologies[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(8):3883. doi:10.3390/ijms22083883.

[25] 李　侃,李港澳,马一闻,等. 香椿子多酚通过JNK通路抑制6-羟多巴胺诱导PC12细胞炎症损伤[J]. 中国老年学杂志,2019,39(10):2449-2453. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2019.10.049.

[26] Wang X, Sun X, Niu M, et al. RAGE silencing ameliorates neuroinflammation by inhibition of p38-NF-κB signaling pathway in mouse model of Parkinson's disease[J]. Front Neurosci, 2020, 14:353. doi:10.3389/fnins.2020.00353.

[27] 蔡美云,庄文欣,吕　娥,等. 山奈酚通过抑制p38 MAPK通路减轻6-羟多巴胺(6-OHDA)诱导的PC12细胞炎症[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2020,36(7):583-589. doi:10.13423/j.cnki.cjcmi.009028.

[28] Zhou JS, Zhu Z, Wu F, et al. NADPH ameliorates MPTP-induced dopaminergic neurodegeneration through inhibiting p38mapk activation[J]. Acta Pharmacol Sin, 2019, 40(2):180-191. doi:10.1038/s41401-018-0003-0.

[29] Kim S, Lee M, Choi YK. The role of a neurovascular signaling pathway involving hypoxia-inducible factor and notch in the function of the central nervous system[J]. Biomol Ther (Seoul), 2020, 28(1):45-57. doi:10.4062/biomolther.2019.119.

[30] Zhang J, Zhang N, Lei J, et al. Fluoxetine shows neuroprotective effects against LPS-induced neuroinflammation via the Notch signaling pathway[J]. Int Immunopharmacol, 2022, 113(Pt A):109417. doi:10.1016/j.intimp.2022.109417.

[31] Wang Y, Zhou Y, Wang X, et al. Osthole alleviates MPTP-induced Parkinson's disease mice by suppressing notch signaling pathway[J]. Int J Neurosci, 2019, 129(9):833-841. doi:10.1080/00207454.2019.1573171.

[32] Schmidt SI, Blaabjerg M, Freude K, et al. Rhoa signaling in neurodegenerative diseases[J]. Cells, 2022, 11(9):1520. doi:10.3390/cell11091520.

[33] 刘　京,刘得水,张英博,等. 牛膝-白芍配伍对帕金森病小鼠神经炎症及rhoa/ROCK2信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(21):50-57. doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20221207.

[34] Tseng YT, Lin WJ, Chang WH, et al. The novel protective effects of loganin against 1-methyl-4-phenylpyridinium-induced neurotoxicity:enhancement of neurotrophic signaling, activation of IGF-1R/GLP-1R, and inhibition of rhoa/ROCK pathway[J]. Phytother Res, 2019, 33(3):690-701. doi:10.1002/ptr.6259.

[35] Iyer M, Subramaniam MD, Venkatesan D, et al. Role of rhoa-ROCK signaling in Parkinson's disease[J]. Eur J Pharmacol, 2021, 894:173815. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173815.

[36] Chatterjee K, Roy A, Banerjee R, et al. Inflammasome and α-synuclein in Parkinson's disease:a cross-sectional study[J]. J Neuroimmunol, 2020, 338:577089. doi:10.1016/j.jneuroim.2019.577089.

[37] 张新宁,陈志刚,陈　路,等. 补肾益髓方对帕金森病模型小鼠脑组织NLRP3炎症小体激活相关蛋白表达的影响[J]. 中医杂志,2023,64(1):71-76. doi:10.13288/j.11-2166/r.2023.01.013.

[38] Piancone F, La Rosa F, Marventano I, et al. The role of the inflammasome in neurodegenerative diseases[J]. Molecules, 2021, 26(4):593. doi:10.3390/molecules26040953.

[39] Zhang Z, Sun X, Wang K, et al. Hydrogen-saturated saline mediated neuroprotection through autophagy via PI3K/AKT/mTOR pathway in early and medium stages of rotenone-induced Parkinson's disease rats[J]. Brain Res Bull, 2021, 172:1-13. doi:10.1016/j.Brainresbull.2021.04.003.

[40] Yao Z, Li J, Bian L, et al. Nootkatone alleviates rotenone-induced Parkinson's disease symptoms through activation of the PI3K/Akt signaling pathway[J]. Phytother Res, 2022, 36(11):4183-4200. doi:10.1002/ptr.7552.

[41] Long HZ, Cheng Y, Zhou ZW, et al. PI3K/AKT signal pathway:a target of natural products in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and Parkinson's disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12:648636. doi:10.3389/fphar.2021.648636.

(编辑:贺绍梅)