中药调控Nrf2/HO-1信号通路干预帕金森病的机制研究进展Δ

姚佳霖[1,2*]，白绿峰[3]，关运祥[1]，钱百成[1]，王宝亮[1#]（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.南阳张仲景医院内科一病区，河南 南阳 473007）

中图分类号 R965；R742.5 **文献标志码** A **文章编号** 1001-0408（2025）06-0764-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2025.06.22

摘 要 帕金森病（PD）是一种临床常见的以运动障碍为主要临床表现的慢性神经退行性疾病，核转录因子红系2相关因子2（Nrf2）/血红素加氧酶1（HO-1）信号通路与PD的发生发展密切相关。中药单体黄酮类（金鱼草素、芦丁等）、生物碱类（喜树碱、青藤碱、钩藤中提取的生物碱）、萜类（丹参酮ⅡA、香芹酚、芍药苷）、酚类（鞣花酸、迷迭香酸）、皂苷类（人参皂苷RK_1）及中药复方（五子衍宗丸、帕病2号方）可通过激活Nrf2/HO-1信号通路来抵抗氧化应激损伤、抑制炎症反应和α-突触核蛋白的异常聚集、调节神经营养因子，从而减轻多巴胺能神经元损伤。

关键词 帕金森病；中药；Nrf2/HO-1信号通路

Mechanism research progress of traditional Chinese medicine in the intervention of Parkinson's disease by regulating the Nrf2/HO-1 signaling pathway

YAO Jialin[1,2], BAI Lufeng[3], GUAN Yunxiang[1], QIAN Baicheng[1], WANG Baoliang[1] (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. Internal Medicine Ward 1, Nanyang Zhang Zhongjing Hospital, Henan Nanyang 473007, China)

ABSTRACT Parkinson's disease (PD) is a common chronic neurodegenerative disease with movement disorders as the main clinical manifestation. The nuclear factor-erythroid 2-related factor 2 (Nrf2)/heme oxygenase-1 (HO-1) signaling pathway is closely associated with the occurrence and progression of PD. TCM flavonoid monomers (luteolin, rutin, etc.), alkaloids (camptothecin, sinomenine, and alkaloids extracted from *Uncaria rhynchophylla*), terpenes (tanshinone ⅡA, carvacrol, paeoniflorin), phenols (ellagic acid, rosmarinic acid), saponins (ginsenoside RK_1), and traditional Chinese medicine compounds (Wuzi yanzong pill and PD formula-2) can resist oxidative stress damage, inhibit inflammatory responses and abnormal aggregation of α-synuclein, and regulate neurotrophic factors by activating the Nrf2/HO-1 signaling pathway, thereby alleviating dopaminergic neuronal damage.

KEYWORDS Parkinson's disease; traditional Chinese medicine; Nrf2/HO-1 signaling pathway

帕金森病（Parkinson's disease，PD）是全球第二常见神经退行性疾病，以静止性震颤、运动迟缓、肌肉紧张和运动不协调为主要临床表现[1]。流行病学调查显示，目前全球约有超过850万的PD患者，且患病率呈逐年上升趋势，预计到2040年，全球PD患者的数量将超过1 200万人，将会带来巨大的经济和社会负担[2]。该病的主要病理特征为α突触核蛋白（α-synuclein，α-Syn）异常聚集体（即路易体）的增多和脑黑质多巴胺能神经元的丢失。目前已被报道的病理机制主要包括氧化应激、神经炎症、线粒体功能障碍、蛋白质降解受损和钙稳态紊乱等[3]。药物治疗是PD的主要治疗手段，化学药治疗以多巴胺替代治疗为主，但长期使用会导致症状波动或伴随异动症等并发症，且此类方案存在难以修复神经损伤、改善认知和精神障碍等缺陷，增加了PD患者的周围神经病变、认知障碍和骨质疏松风险[4]。

中医理论中PD属“颤证”范畴，病机属本虚标实，以肝肾亏虚为本、风火痰瘀为标。中药可通过多途径、多靶点、多通路治疗PD，再通过组方配伍，对机体神经、免疫、内分泌等多个系统产生整体调节作用，在缓解运动障碍的同时，还能够对便秘、失眠、多汗等非运动症状产生较好疗效，有助于减轻PD患者的用药负担，提高患者的生活质量。核转录因子红系2相关因子2（nuclear factor-erythroid 2-related factor 2，Nrf2）/血红素加氧酶1（heme oxygenase-1，HO-1）信号通路与PD的发生发展密切相关，具有作为PD治疗靶点的潜力。本文总结了Nrf2/HO-1信号通路在PD中的作用机制，并综述了中药单体及中药复方通过调控该通路干预PD的研究进展，

Δ**基金项目** 国家中医药管理局2022年全国名老中医药专家传承工作室建设项目（No.国中医药人教函〔2022〕75号）；河南省中医药青苗人才第二批培养项目（No.豫卫中医函〔2021〕16号）；河南省中医药拔尖人才培养项目（No.2022ZYBJ06）

＊**第一作者** 硕士研究生。研究方向：中医药防治脑血管疾病。E-mail：yaojialin2022@163.com

＃**通信作者** 主任医师，教授，博士生导师。研究方向：中医药防治脑血管疾病。E-mail：wang_baoliang@163.com

以期为PD的防治提供新的治疗策略和思路。

1 Nrf2/HO-1与PD的关系

Nrf2是一种碱性亮氨酸拉链转录因子，可特异性地识别并结合抗氧化反应元件（antioxidant response element，ARE），调控包括*HO-1*在内的多种抗氧化基因的表达，是关键的抗氧化反应转录因子[5]。HO-1是血红素降解的限速酶，其代谢产物包括一氧化碳（CO）、游离亚铁（Fe^{2+}）和胆绿素（biliverdin，BV）[6]。其中，BV被还原生成胆红素（bilirubin，BR）后，能够清除脑组织中羟自由基等活性氧从而发挥抗氧化效应；CO可通过激活可溶性鸟苷酸环化酶（soluble guanylate cyclase，SGC）和丝裂原活化蛋白激酶（mitogen-activated protein kinase，MAPK）通路等机制介导抗凋亡和抗炎效应；Fe^{2+}可通过诱导铁蛋白重链的合成和激活膜铁转运蛋白来降低细胞内Fe^{2+}水平，从而减轻氧化损伤[7]。正常生理状态下，Kelch样环氧氯丙烷相关蛋白1（Kelch-like ECH associated protein 1，Keap1）能持续降解Nrf2以维持其低水平表达；转录因子BTB-CNC同源体1（BTB and CNC homology 1，BACH1）可通过与Nrf2竞争结合ARE位点，抑制HO-1表达[8]。当机体遭受氧化应激反应时，Keap1-Nrf2复合体会解离，从而使Nrf2转位至细胞核，激活*HO-1*等基因的表达，以增强细胞的抗氧化损伤能力[9]。

1.1 抗氧化应激损伤

PD的发生存在多种氧化应激机制，主要包括线粒体功能障碍、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶激活、多巴胺自身氧化代谢以及Fe^{2+}积累等[10]。Nrf2是机体氧化还原的主要转录因子，其表达能够激活下游HO-1、谷胱甘肽过氧化物酶（glutathione peroxidase，GPX）、谷胱甘肽S-转移酶（glutathione S-transferase，GST）、醌氧化还原酶1[NAD（P）H：quinone oxidoreductase 1，NQO1]和超氧化物歧化酶（superoxide dismutase，SOD）等抗氧化酶，显著提高神经元的抗氧化应激能力[11]。相关研究报道，Nrf2-ARE激活剂能通过诱导Nrf2转位至细胞核，增加NQO1和HO-1的表达，从而增强多巴胺能神经元对慢性氧化应激损伤的抵抗能力，减轻PD患者大脑黑质和纹状体多巴胺能神经元酪氨酸羟化酶（tyrosine hydroxylase，TH）的丢失[12]。Williamson等[13]的研究证实，Nrf2/ARE信号通路的激活能增强1-甲基-4-苯基-1，2，3，6-四氢吡啶（MPTP）诱导的PD模型小鼠的抗氧化应激能力，从而减轻小鼠的多巴胺能神经元损伤。

1.2 减轻神经炎症

慢性神经炎症是PD的病理学特征之一，小胶质细胞和星形胶质细胞介导的炎症反应与神经元退化和疾病进展直接相关，二者均可释放促炎因子，造成神经元的永久性损伤[14]。同时，α-Syn的积累也会引发并维持神经炎症反应[15]。Nrf2能够通过激活下游HO-1等抗氧化酶，减少活性氧的生成，从而抑制核因子κB（nuclear factor-κB，NF-κB）信号通路的活化，抑制促炎因子肿瘤坏死因子α、白细胞介素1β（interleukin-1β，IL-1β）和IL-6的生成，同时抑制核苷酸结合结构域富含亮氨酸重复序列和含热蛋白结构域受体3（nucleotide-binding domain leucine-rich repeat and pyrin domain-containing receptor 3，NLRP3）的活化，从而抑制PD中的炎症反应[3]。通过激活Nrf2/HO-1信号通路能够促使巨噬细胞向抗炎M2表型转换，抑制小胶质细胞的过度激活，显著改善PD中的炎症损伤[16]。

1.3 抑制α-Syn异常聚集

α-Syn是路易体的主要组成成分，是PD发病的关键因素。α-Syn的异常聚集可导致神经炎症和线粒体功能障碍，进而引发多巴胺能神经元的变性[17]。因此，减少α-Syn的生成、抑制其聚集以及促进其降解被认为是治疗PD的有效途径。相关研究表明，在神经母细胞瘤细胞中，Fe^{2+}能通过抑制Nrf2/HO-1信号通路的激活，加剧α-Syn聚集，并产生神经毒性[18]。实验研究发现，HO-1过表达能够促进PD模型细胞中蛋白酶体对α-Syn的降解[19]，同时还能够诱导星形胶质细胞自噬以清除聚集的α-Syn[20]。

1.4 调节神经营养因子

脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor，BDNF）和胶质细胞源性神经营养因子（glial cell-derived neurotrophic factor，GDNF）在多巴胺能神经元的存活和形态分化中起着重要作用，并能够抑制其退化，已被证明是PD的潜在治疗靶点。Cao等[21]研究发现，激活Nrf2能够调控BDNF的转录，逆转MPTP诱导的PD模型小鼠大脑黑质中BDNF的下降；萝卜硫素能通过激活Nrf2促进BDNF的表达，从而保护PD模型小鼠的多巴胺能神经元受损。Hung等[22]研究表明，诱导HO-1激活可上调PD模型大鼠黑质中BDNF和GDNF的表达；HO-1的下游产物CO和BR也能够调节BDNF和GDNF的表达。

综上所述，激活Nrf2/HO-1信号通路能够抗氧化应激、减轻神经炎症、抑制α-Syn异常聚集以及调节神经营养因子，从而改善PD症状。

2 中药调控Nrf2/HO-1信号通路干预PD

2.1 中药单体

2.1.1 黄酮类化合物

金鱼草素是一种存在于骨碎补中的天然黄酮类化合物。Hu等[23]的研究发现，金鱼草素在6-羟基多巴胺（6-hydroxydopamine，6-OHDA）诱导的PD模型细胞中能够通过激活Nrf2/HO-1信号通路和线粒体依赖性细胞凋亡通路，发挥神经保护作用。芦丁是一种天然黄酮醇，存在于瓜蒌皮、连翘等多种中药中。Lai等[24]的研究表明，芦丁在1-甲基-4-苯基吡啶离子（MPP^+）诱导的PD模型细胞中可能通过激活Nrf2/HO-1/NQO1信号通路、增加抗增殖蛋白2和自噬体标记蛋白的表达来发挥抗氧化应激和改善线粒体功能的作用，进而逆转PD。知母

的活性成分芒果苷是一种由C-葡萄糖基黄酮组成的天然化合物。Zhou等[25]的研究发现，芒果苷能够减少α-Syn异常聚集，调节G蛋白偶联受体激酶相互作用蛋白1，激活Nrf2/HO-1信号通路，抵抗氧化应激反应，从而减轻鱼藤酮诱导的PD模型细胞损伤，改善MPTP诱导的PD小鼠运动障碍。

2.1.2　生物碱类化合物

喜树碱（camptothecin，CPT）来自珙桐科植物喜树，是一种天然吡咯喹啉类生物碱。He等[26]的研究发现，CPT能够抑制PD模型小鼠的黑质神经元损伤，能通过激活蛋白激酶B（又名Akt）/Nrf2/HO-1信号通路、NF-κB信号通路，来抑制小胶质细胞的M1极化，促进其M2极化，从而抑制神经炎症反应，改善PD模型小鼠的运动障碍。青藤碱是中药青风藤中的一种重要的活性成分。张玲玉等[27]的研究表明，青藤碱能够上调MPTP诱导的PD模型小鼠脑皮质中TH、Nrf2、HO-1蛋白的表达以及磷酸化糖原合成酶激酶-3β与糖原合酶激酶-3β的蛋白表达比值，降低脑内及外周IL-1β、IL-6水平，减少NF-κB抑制蛋白降解和NF-κB活化，从而缓解氧化应激损伤，抑制炎症反应，发挥神经保护作用。Zhang等[28]的研究发现，钩藤中提取的生物碱能够抑制*TLR4*、*NLRP3*等基因的表达，促进Nrf2/HO-1信号通路的激活，抑制炎症介质分泌，从而减轻SH-SY5Y神经元细胞的神经炎症损伤，显著缓解MPTP诱导的PD模型小鼠的运动障碍。

2.1.3　萜类化合物

丹参酮ⅡA是一种从丹参根部分离所得的二萜类化合物。Zhang等[29]的研究表明，丹参酮ⅡA能够剂量依赖性地抑制PD模型小鼠大脑黑质中TH阳性细胞减少和胱天蛋白酶3（Caspase-3）的活化，上调B淋巴细胞瘤2（B-cell lymphoma-2，Bcl-2）水平，下调Bcl-2相关X蛋白（Bcl-2 associated X protein，Bax）、活性氧和丙二醛水平，促进帕金森病蛋白7（又称DJ-1）、Nrf2的表达，有效改善PD小鼠的肌肉协调和运动学习功能。香芹酚是一种广泛存在于多种芳香植物中的单萜类化合物。Shah等[30]的研究显示，香芹酚能够剂量依赖性地增加NQO1蛋白的表达，通过激活Nrf2/HO-1信号通路抑制NLRP3炎症小体的激活，从而降低PD模型小鼠脑组织中炎症因子IL-1β、IL-18水平，改善PD模型小鼠的神经炎症，进而逆转PD模型小鼠的运动障碍。芍药苷是芍药的主要活性成分。Zhang等[31]的研究显示，芍药苷能够显著增加MPTP诱导的PD模型小鼠黑质TH阳性细胞的表达，减少多巴胺能神经元损伤和凋亡，提高SOD和GSH含量，减少丙二醛含量，增加Bcl-2蛋白表达，抑制Bax的蛋白表达，明显改善PD模型小鼠的运动功能障碍，其机制可能与激活Nrf2/HO-1信号通路、抑制多巴胺能神经元的氧化应激和凋亡相关。

2.1.4　酚类化合物

鞣花酸是一种来自石榴、覆盆子等植物的天然多酚类化合物。研究表明，鞣花酸能够缓解6-OHDA诱导的PD模型大鼠的行为异常，增加大鼠黑质中TH阳性神经元的数量，降低纹状体单胺氧化酶B水平，诱导Nrf2、HO-1的表达；其可通过激活雌激素受体β/Nrf2/HO-1信号通路，改善细胞凋亡和氧化应激，从而发挥神经元保护作用[32]。迷迭香酸来自迷迭香，是一种天然酚酸类化合物。Zhao等[33]的研究发现，迷迭香酸能够减轻MPTP诱导的多巴胺能神经元损伤，抑制活性氧和丙二醛的生成，促进DJ-1、磷酸化Akt、Nrf2的表达，其对PD模型斑马鱼的神经保护作用可能与调节DJ-1/磷酸化Akt/Nrf2信号通路相关。

2.1.5　皂苷类化合物

人参皂苷RK_1主要来自中药红参。Ren等[34]的研究显示，人参皂苷RK_1能够抑制MPP^+诱导的PD模型小鼠纹状体和黑质区域中TH的表达减少和小胶质细胞M1型标志物离子钙结合适配分子1的表达增加，显著逆转MPP^+诱导的PC-12细胞Bax、Bcl-2和Caspase-3水平变化，降低乳酸脱氢酶和活性氧水平，促进SOD表达，能通过上调去乙酰化酶Sirtuin 3激活Nrf2/HO-1信号通路，抑制细胞凋亡、氧化应激和炎症反应，缓解MPTP诱导的PD模型小鼠运动障碍，保护神经元。

2.1.6　联苯类化合物

天麻是一种常用于眩晕、头痛等神经系统疾病的中药，具有抗氧化活性。20C是天麻分离所得的一种新型联苯化合物，Huang等[35]的研究发现，20C能够抑制鱼藤酮诱导的PD模型细胞（PC12细胞）凋亡和氧化应激损伤，运用小干扰RNA敲除*NFE2L2*基因后部分逆转了20C对PD模型细胞的保护作用，表明20C的上述作用可能与激活Nrf2/ARE/HO-1信号通路有关。

2.2　中药复方

五子衍宗丸出自唐代《悬解录》，是补肾益精的经典名方。潘涛等[36]的研究发现，五子衍宗丸能够缓解MPTP诱导的PD模型小鼠的运动功能障碍，升高PD模型小鼠脑组织中TH、Nrf2、HO-1的表达水平，抑制脑组织中Keap1表达，表明五子衍宗丸的神经保护机制可能与调控Keap1/Nrf2/HO-1信号通路、抑制氧化应激反应有关。帕病2号方是国家优秀中医临床人才雒晓东主任中医师根据长期治疗PD的临证经验总结所得，具有滋补肝肾、熄风止颤之效。研究显示，帕病2号方能明显上调6-OHDA诱导的PD模型大鼠黑质组织中Nrf2核蛋白和HO-1蛋白的表达，提示帕病2号方可能通过激活Nrf2/HO-1信号通路发挥抗氧化应激损伤、保护神经元的作用[37]。

3　总结与展望

Nrf2/HO-1信号通路在PD治疗中具有重要作用。本研究以Nrf2/HO-1信号通路为切入点，系统梳理了中

药干预PD的最新研究进展，发现中药单体黄酮类（如金鱼草素、金丝桃苷等）、生物碱类（喜树碱、青藤碱、钩藤中提取的生物碱）、萜类（丹参酮ⅡA、香芹酚、芍药苷等）、酚类（鞣花酸、迷迭香酸）、皂苷类（人参皂苷RK_1）及中药复方（五子衍宗丸、帕病2号方）可通过激活Nrf2/HO-1信号通路来抵抗氧化应激损伤、抑制炎症反应和α-Syn的异常聚集、调节神经营养因子，从而保护多巴胺能神经元。

然而目前对于中药调节Nrf2/HO-1信号通路治疗PD的研究尚存在一些不足：（1）目前中药复方及中成药的相关研究相对较少，主要集中于中药活性成分对Nrf2/HO-1信号通路的调节机制方面，但如何通过药物配伍更高效地发挥治疗作用，以及中药复方和中成药如何通过调节Nrf2/HO-1信号通路治疗PD的相关机制等方面仍需深入研究。（2）目前关于中药调控Nrf2/HO-1信号通路干预PD的研究大多集中在细胞或动物水平的研究，尚缺乏在临床中的应用效果及安全性研究，今后需通过进一步的临床研究为相关药物的开发应用提供指导。（3）现已发现多种中药活性成分对PD具有治疗作用，然而这些活性成分通过何种给药途径以及药物代谢途径能够更好地发挥疗效，还需进一步开展相关药剂学及药动学研究。（4）Nrf2/HO-1信号通路与多条通路多个靶点存在交互作用，如Keap1、DJ-1、NLRP3等，该信号通路及上游、下游靶点之间的交互作用有待进一步研究。未来，仍需通过更深入、更广泛的实验和临床研究，为中药对PD的治疗提供更多理论支持和科学指导，从而为PD的治疗提供更多可能。

参考文献

[1] POSTUMA R B, BERG D, STERN M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12): 1591-1601.

[2] ZHONG Q Q, ZHU F. Trends in prevalence cases and disability-adjusted life-years of Parkinson's disease: findings from the global burden of disease study 2019[J]. Neuroepidemiology, 2022, 56(4): 261-270.

[3] 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.

[4] BOELENS KEUN J T, ARNOLDUSSEN I A, VRIEND C, et al. Dietary approaches to improve efficacy and control side effects of levodopa therapy in Parkinson's disease: a systematic review[J]. Adv Nutr, 2021, 12(6): 2265-2287.

[5] CUADRADO A, MANDA G, HASSAN A, et al. Transcription factor Nrf2 as a therapeutic target for chronic diseases: a systems medicine approach[J]. Pharmacol Rev, 2018, 70(2): 348-383.

[6] WU Y H, HSIEH H L. Roles of heme oxygenase-1 in neuroinflammation and brain disorders[J]. Antioxidants (Basel), 2022, 11(5): 923.

[7] NITTI M, PIRAS S, BRONDOLO L, et al. Heme oxygenase 1 in the nervous system: does it favor neuronal cell survival or induce neurodegeneration?[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2260.

[8] ZHANG A Q, SUZUKI T, ADACHI S, et al. Distinct regulations of HO-1 gene expression for stress response and substrate induction[J]. Mol Cell Biol, 2021, 41(11): e0023621.

[9] MA Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity[J]. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2013, 53: 401-426.

[10] WANG Y M, GAO L Y, CHEN J C, et al. Pharmacological modulation of Nrf2/HO-1 signaling pathway as a therapeutic target of Parkinson's disease[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 757161.

[11] DING K, WANG H D, XU J G, et al. Melatonin stimulates antioxidant enzymes and reduces oxidative stress in experimental traumatic brain injury: the Nrf2-ARE signaling pathway as a potential mechanism[J]. Free Radic Biol Med, 2014, 73: 1-11.

[12] 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.

[13] WILLIAMSON T P, JOHNSON D A, JOHNSON J A. Activation of the Nrf2-ARE pathway by siRNA knockdown of Keap1 reduces oxidative stress and provides partial protection from MPTP-mediated neurotoxicity[J]. Neurotoxicology, 2012, 33(3): 272-279.

[14] ROODVELDT C, BERNARDINO L, OZTOP-CAKMAK O, et al. The immune system in Parkinson's disease: what we know so far[J]. Brain, 2024, 147(10): 3306-3324.

[15] SINGH K, SETHI P, DATTA S, et al. Advances in gene therapy approaches targeting neuro-inflammation in neurodegenerative diseases[J]. Ageing Res Rev, 2024, 98: 102321.

[16] LASTRES-BECKER I, ULUSOY A, INNAMORATO N G, et al. α-Synuclein expression and Nrf2 deficiency cooperate to aggravate protein aggregation, neuronal death and inflammation in early-stage Parkinson's disease[J]. Hum Mol Genet, 2012, 21(14): 3173-3192.

[17] NEGI S, KHURANA N, DUGGAL N. The misfolding mystery: α-synuclein and the pathogenesis of Parkinson's disease[J]. Neurochem Int, 2024, 177: 105760.

[18] HE Q, SONG N, JIA F, et al. Role of α-synuclein aggregation and the nuclear factor E2-related factor 2/heme oxygenase-1 pathway in iron-induced neurotoxicity[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2013, 45(6): 1019-1030.

[19] SONG W, PATEL A, QURESHI H Y, et al. The Parkinson's disease-associated A30P mutation stabilizes alpha-synuclein against proteasomal degradation triggered by heme oxygenase-1 over-expression in human neuroblastoma cells[J]. J Neurochem, 2009, 110(2): 719-733.

[20] ZUKOR H, SONG W, LIBERMAN A, et al. HO-1-mediated macroautophagy: a mechanism for unregulated iron deposition in aging and degenerating neural tissues[J]. J Neurochem, 2009, 109(3): 776-791.

[21] CAO Q Q, ZOU Q M, ZHAO X, et al. Regulation of BDNF transcription by Nrf2 and MeCP2 ameliorates MPTP-induced neurotoxicity[J]. Cell Death Discov, 2022, 8(1): 267.

[22] HUNG S Y, LIOU H C, FU W M. The mechanism of heme oxygenase-1 action involved in the enhancement of neurotrophic factor expression[J]. Neuropharmacology, 2010, 58(2): 321-329.

[23] HU K, ZHU S S, WU F Y, 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.

[24] LAI X Y, ZHANG Y J, WU J N, et al. Rutin attenuates oxidative stress via PHB2-mediated mitophagy in MPP^+-induced SH-SY5Y cells[J]. Neurotox Res, 2023, 41(3): 242-255.

[25] ZHOU H, MAO Z, ZHANG X N, et al. Neuroprotective effect of mangiferin against Parkinson's disease through G-protein-coupled receptor-interacting protein 1 (GIT1)-mediated antioxidant defense[J]. ACS Chem Neurosci, 2023, 14(8): 1379-1387.

[26] HE D W, FU S P, ZHOU A, et al. Camptothecin regulates microglia polarization and exerts neuroprotective effects via activating Akt/Nrf2/HO-1 and inhibiting NF-κB pathways *in vivo* and *in vitro*[J]. Front Immunol, 2021, 12: 619761.

[27] 张玲玉, 何长宏, 赵忠正, 等. 青藤碱调节GSK3β/Nrf2/HO-1及NF-κB信号通路对帕金森病小鼠的神经保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2024, 35(5): 607-614.
ZHANG L Y, HE C H, ZHAO Z Z, et al. Neuroprotective effect of sinomenine on Parkinson's disease mice by regulating GSK3β/Nrf2/HO-1 and NF-κB signaling pathways [J]. Tradit Chin Drug Res Clin Pharmacol, 2024, 35(5): 607-614.

[28] ZHANG C X, ZHOU J Y, ZHUO L X, 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.

[29] ZHANG J Z, WANG Y H, JI X W, et al. Tanshinone ⅡA protects against dopaminergic neuron degeneration via regulation of DJ-1 and Nrf2/HO-1 pathways in a rodent model of Parkinson's disease[J]. Trop J Pharm Res, 2021, 18(5): 1017-1025.

[30] SHAH S, PUSHPA TRYPHENA K, SINGH G, et al. Neuroprotective role of carvacrol via Nrf2/HO-1/NLRP3 axis in rotenone-induced PD mice model[J]. Brain Res, 2024, 1836: 148954.

[31] ZHANG J Y, BAI Q Y, WEN Q T, 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.

[32] BALUCHNEJADMOJARAD T, RABIEE N, ZABIHNEJAD S, et al. Ellagic acid exerts protective effect in intrastriatal 6-hydroxydopamine rat model of Parkinson's disease: possible involvement of ERβ/Nrf2/HO-1 signaling[J]. Brain Res, 2017, 1662: 23-30.

[33] ZHAO Y, HAN Y J, WANG Z H, et al. Rosmarinic acid protects against 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-induced dopaminergic neurotoxicity in zebrafish embryos[J]. Toxicol In Vitro, 2020, 65: 104823.

[34] REN Y, YE D, DING Y P, 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.

[35] HUANG J Y, YUAN Y H, YAN J Q, et al. 20C, a bibenzyl compound isolated from *Gastrodia elata*, protects PC12 cells against rotenone-induced apoptosis via activation of the Nrf2/ARE/HO-1 signaling pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2016, 37(6): 731-740.

[36] 潘涛, 肖琪, 樊慧杰, 等. 五子衍宗丸通过调控Keap-1/Nrf2/HO-1通路保护帕金森病小鼠神经元[J/OL]. 解放军医学杂志, 2023 (2023-10-11) [2024-09-14]. https://link.cnki.net/urlid/11.1056.R.20231009.0852.002.
PAN T, XIAO Q, FAN H J, et al. Wuzi yanzong pill protects neurons of Parkinson's disease mice by regulating Keap-1/Nrf2/HO-1 pathway[J/OL]. J Med Chin PLA, 2023 (2023-10-11) [2024-09-14]. https://link. cnki. net/urlid/11.1056.R.20231009.0852.002.

[37] 赵贝贝, 郑春叶, 雒晓东, 等. 帕病2号方对帕金森病模型大鼠中脑黑质Nrf2, HO-1表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(8): 158-162.
ZHAO B B, ZHENG C Y, LUO X D, et al. Research on expressions of Nrf2 and HO-1 in substantia nigra of rats with Parkinson's disease treated with Pabing 2 formula [J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2014, 20(8): 158-162.

（收稿日期：2024-09-24　修回日期：2024-10-22）
（编辑：李　劲）