

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.10.046

Nrf2-ARE 信号通路在神经退行性疾病中的作用研究进展 *

熊章鄂¹ 张攀² 赵博² 仝巧云¹ 王婷^{2Δ}

(1 三峡大学第一临床医学院 宜昌市中心人民医院 湖北 宜昌 443000; 2 三峡大学医学院 湖北 宜昌 443002)

摘要:神经退行性疾病(Neurodegenerative disease)是一类以神经元退行性病变为基础的慢性、进行性、不可逆的神经系统疾病的总称,主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿舞蹈病(Huntington disease, HD)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)、脊髓肌萎缩症(spinal muscular atrophy, SMA)、不同类型脊髓小脑共济失调(spinal cerebella ataxias, SCA)等。其病因和发病机制十分复杂,其中,氧化应激学说近年来受到了人们的广泛关注和普遍认可。而研究表明,Nrf2-ARE 信号通路是体内抗氧化应答机制中最重要的通路之一,其能对氧化应激导致的神经细胞损伤产生保护作用,即阻止神经细胞的病变和凋亡,进而延缓神经退行性疾病的发生发展,因而有望成为神经退行性疾病的有效治疗靶标。本文就 Nrf2-ARE 信号通路结构特点及 Nrf2-ARE 信号通路在神经退行性疾病中的作用研究进展作一综述。

关键词:Nrf2-ARE 信号通路;氧化应激;神经退行性疾病

中图分类号:Q964 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)10-1991-03

The Role of Nrf2-ARE Signal Pathway in Neurodegenerative Disease*

XIONG Zhang-e¹, ZHANG Pan², ZHAO Bo², TONG Qiao-yun¹, WANG Ting^{2Δ}

(1 First Clinical Medical College of Three Gorges University, Yichang Central People's Hospital, Yichang, Hubei, 443000, China;

2 Medical College of Three Gorges University, Yichang, Hubei, 443002, China)

ABSTRACT: The neurodegenerative disease is a class of chronic progressive irreversible degenerative diseases in the nervous system. It mainly contains Alzheimer's disease (AD), Parkinson disease (PD), Huntington disease (HD), amyotrophic lateral sclerosis (ALS), Spinal meouscular atrophy (SMA), different types of spinal cerebella ataxia (SCA). Its etiologies and pathogeneses are very complex, among which the theory of oxidative stress received widespread concern and general acceptance in recent years. Meanwhile, study shows that Nrf2-ARE pathway is one of the most important antioxidant response pathway, which may protect the nerve cells from oxidative stress, thereby delays the occurrence and development of degenerative diseases, thus to be an effective therapeutic target in neurodegenerative diseases. In this review, we discuss the role of Nrf2-ARE pathway in neurodegenerative disease, together with the progress of the study concerning it.

Key words: Nrf2-ARE pathway; oxidative stress; neurodegenerative diseases

Chinese Library Classification(CLC): Q964 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)10-1991-03

前言

神经退行性疾病是一类以神经元退行性病变为基础的慢性、进行性、不可逆的神经系统疾病的总称。其病因和发病机制复杂多样,其中,氧化应激学说近年来受到了人们的广泛关注和普遍认可。研究表明,Nrf2-ARE 信号通路是体内抗氧化应答机制中最重要的通路之一,Nrf2 受到应激后进入胞核并识别结合抗氧化反应元件(ARE)上的相应序列,从而启动下游基因特别是抗氧化及 II 相解毒基因的转录,从而提高细胞应对氧化应激的能力进而产生细胞保护作用。越来越多的研究表明,Nrf2-ARE 在神经退行性疾病的发生发展中起着重要作用,因而有望成为神经退行性疾病的有效治疗靶标。本文就 Nrf2-ARE 信号通路结构特点及 Nrf2-ARE 信号通路在神经退行性疾病中的作用研究进展作一综述。

1 Nrf2-ARE 信号通路概述

1.1 Nrf2

核转录相关因子 -2(nuclear factor-erythroid 2-related factor 2, Nrf2), 又称 NFE2L2, 其蛋白分子量 66 KD, 其含有一高度保守的碱性亮氨酸拉链(leucine zipper bZIP)结构, 为转录因子 CNC (cap'n'collar)家族成员之一, 它于 1994 年由 Moi 等人发现并命名^[1]。生理条件下, Nrf2 合成后不断被降解, 因而其在细胞内的水平很低。Nrf2 含有 Neh 1~6 这 6 个高度保守的结构域。Neh 1 区包含 1 个 C' 端亮氨酸拉链结构 bZIP, 它与细胞核内的小 Maf 蛋白(small Maf proteins) 结合形成异二聚体之后, 使得 Nrf2 识别并结合抗氧化反应元件(antioxidant response element, ARE)上的相应序列, 从而启动下游基因特别是抗氧化及 II 相解毒基因的转录。Neh 2 区是 Nrf2 与胞浆蛋白 Keap1 的结合

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81100957)

作者简介:熊章鄂, 硕士, 主治医师, 肠神经系统相关疾病机制研究 E-mail: autumner_2000@163.com

Δ 通讯作者:王婷, 博士, 副教授, 中药药理与神经衰老 E-mail: tingting0301@126.com

(收稿日期:2013-10-29 接受日期:2013-11-23)

区,它含有 ETGE 基序,其在 Nrf2 与 Keap1 结合过程中发挥关键作用,研究发现 ETGE 序列的缺失或突变都会导致 Nrf2 与 Keap1 结合能力的丧失^[2]。Neh3 结构域有高度保守性,它位于 Nrf2 的羧基端,并能与 DNA 解螺旋酶结合蛋白 6(chromodomain helicase DNA binding protein 6,CHD6)结合,从而上调 Nrf2 靶基因的表达^[3]。Neh4、Neh5 参与启动下游基因转录:Nrf2 进入细胞核并与 ARE 结合后需要其 Neh4、Neh5 结构域与共激活因子(CREB)结合蛋白(CBP)等转录激活剂结合之后才能启动其靶基因的转录过程^[4]。此外,Neh6 结构域为 Nrf2 的氧化还原非敏感区,其对于 Nrf2 在氧化应激状态下的降解起重要作用^[5]。Nrf2 通过诱导 ARE 依赖的基因如还原性的辅酶 II (NADPH),醌氧化还原酶-I (NQO-1),超氧化歧化酶(SOD),谷胱甘肽 S 转移酶(GST),谷胱甘肽过氧化物酶(GPX),血红素加氧酶-1(HO-1),过氧化氢酶(CAT)等的表达而发挥重要的细胞内抗氧化作用^[6]。目前认为 Nrf2 是能够调节多种抗氧化酶表达转录的中心蛋白,是调控细胞对抗外来异物和氧化损伤的关键转录因子,Nrf2 缺失或激活障碍会导致细胞对应激源的敏感性增高。

1.2 Keap1

Keap1 为 Nrf2 的抑制剂,它参与 Nrf2 依赖的抗氧化过程。其为一个含有 624 个氨基酸的多肽,与胞浆肌动蛋白结合,通过调节 Nrf2 的合成与降解而对其产生负向调节作用,共含 5 个区。其中,KELCH/DGR 区(double glycine repeat,DGR)含有 6 个甘氨酸重复序列,为 Keap1 和 Neh2 区的结合位点^[7]。BTB/POZ 区与 Nrf2-Keap1 的结合力有关,能介导 Keap1 二聚体化,其 Ser104 突变可影响 Keap1 二聚化,进而影响 Keap1 与 Nrf2 的结合^[7]。插入区 IVR 富含半胱氨酸,为 Keap1 与亲电化合物及氧化剂发生反应的部位。同时由于 IVR 区参与泛素化连接酶形成,因而与 Nrf2 的稳定性有关^[8]。在生理状态下,Keap1 与胞浆肌动蛋白结合而将 Nrf2 锚定在胞浆;而当其受到亲电试剂或氧化剂作用时,即使得氧化还原平衡偏向于氧化一侧时,Nrf2 即与 Keap1 解偶联并转移入核,与 Maf 蛋白结合成异二聚体后识别并结合 ARE 元件,启动抗氧化酶和 II 相解毒酶基因的转录,从而提高细胞应对氧化应激的能力^[9]。

1.3 Nrf2-ARE 信号通路

ARE 为一个特异性的 DNA 启动子结合序列,它位于 SOD、GST 等保护性基因的 5' 端,能被多种亲电性和氧化性化合物激活,启动 II 相抗氧化酶和解毒酶基因的表达,提高细胞组织应对应激的能力从而起到保护作用^[9]。正常情况下,Nrf2 被 Keap1 锚定于细胞质,受到外来刺激时,激活的 Nrf2 与 Keap1 解离转移进入细胞核,在核内与 Maf 蛋白结合成异二聚体后与 ARE 结合,从而启动受 ARE 调控的基因转录,这一连续过程称为 Nrf2-ARE 信号通路^[2]。此外,Nrf2 作为转录因子,也可以通过结合其自身基因 5' 端的 ARE 序列,调节其蛋白的转录活性^[2]。研究发现,活化的 Nrf2-ARE 信号通路可通过抑制由泛素介导的 Nrf2 蛋白的降解,从而稳定 Nrf2 蛋白在细胞质的浓度,进而增强 Nrf2 蛋白的转录活性^[10]。这表明 Nrf2-ARE 信号通路的激活存在一种正反馈调节机制。因此,Nrf2-ARE 信号通路在抗应激、抗凋亡、抗炎反应、抗肿瘤以及调节心脑血管应激、神经保护等方面发挥着广泛的作用。

2 神经退行性疾病与氧化应激

神经退行性疾病(Neurodegenerative disease)是一类以神经元退行性病变为基础的慢性、进行性、不可逆的神经系统疾病的总称,主要包括阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)、帕金森病(Parkinson's disease,PD)、亨廷顿舞蹈病(Huntington disease,HD)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis,ALS)、脊髓肌萎缩症(spinal muscular atrophy,SMA)、不同类型脊髓小脑共济失调(spinal cerebella ataxias,SCA)等。其病因十分复杂,其可能的发病机制有蛋白质异常聚集、线粒体功能障碍、兴奋性毒性、炎症和细胞凋亡及氧化应激等^[11]。随着对神经细胞凋亡研究的进一步深入,氧化应激学说受到了普遍关注和广泛认可,并成为了近来的研究热点。神经元具有一些内在特征:较高的代谢、含量丰富的易被氧化的脂肪酸、含浓度较高的能催化产生羟基自由基的过渡金属、较低的抗氧化水平及再生能力等,这些特点使其极易受到氧化应激的攻击^[12]。越来越多的研究表明,氧化应激在多种神经退行性疾病病变过程中发挥了重要作用。氧化应激产生的 ROS 直接或间接地损伤细胞内蛋白质、脂质、核酸等大分子物质的生理功能,是神经退行性疾病发生发展的重要病理生理学基础。氧化应激使得特定脑组织区域的神经细胞受到 ROS 攻击,细胞发生凋亡,进而恶化直至神经网络功能紊乱,最终发生神经退行性疾病^[13]。

3 Nrf2-ARE 信号通路与 AD

AD 是以进行性认知功能障碍和行为损害为特征的中枢神经系统退行性病变,是老年性痴呆的最常见类型。临床上表现为记忆障碍、失语、失用、失认、视空间障碍、抽象思维和计算力损害、人格和行为的改变等。AD 患者典型的病理改变为以新皮质区为主的脑组织中较多的 β 淀粉样蛋白(A β)堆积和神经纤维变性,前者促进氧自由基生成而产生神经毒性损伤^[14]。多个实验证明 AD 的发生与氧化应激有关^[14];AD 患者脑组织中能刺激氧自由基产生的神经毒性反应元件、铁、锌、铜、铝等增加;蛋白及 DNA 氧化生物标记技术表明,来源于 AD 患者脑组织的蛋白和 DNA 氧化程度增加,在退变严重的脑组织区域则更加明显;在 AD 患者脑组织中可见增多的脂质过氧化。氧化应激在 AD 病理过程中的作用越来越明确,并被认为是 AD 发展的早期事件。Nrf2-ARE 信号通路作为体内最重要的抗氧化通路,在 AD 发生过程中产生积极作用。同时,较多研究表明,该通路激活可降低可溶性 A β 水平,因而,该通路被认为是 AD 治疗潜在的突破口。研究表明,较正常小鼠相比,A β 沉积的转基因 AD 小鼠脑组织中 Nrf2 总蛋白及核内的水平均降低,这表明在 AD 患者体内 Nrf2 水平及活性降低^[15]。在 AD 转基因小鼠模型体内,Nrf2 基因和 Nrf2-ARE 信号通路调节基因表达下调,这与脑组织中淀粉样蛋白沉积增加相关;在体外培养的海马细胞中,通过抗氧化剂特丁基对苯二酚和 Nrf2 的过度表达激活 Nrf2-ARE 信号通路进而降低可溶性 A β 水平从而发挥细胞保护作用,这与 Nrf2-ARE 信号通路相关基因表达增加相关;在体内,通过腺病毒介导的 Nrf2 过度表达可以改善记忆障碍并减少 A β 的水平及星形胶质细胞增生^[16]。合成三萜类衍生物 CDDO 作为一种 Nrf2-ARE 信号通路激活剂通过干

扰 Nrf2 与 Keap1 的结合而增强 Nrf2-ARE 信号通路的活性^[15]。研究表明,将 CDDO-甲酰胺注入转基因 AD 小鼠体内可以增强其记忆力,减少蛋白氧化,减少胶质细胞增生,减少淀粉样蛋白沉积及降低可溶性 A β 水平^[17]。以上研究表明,Nrf2-ARE 信号通路在 AD 的发生发展中起着重要的作用。

4 Nrf2-ARE 信号通路 with PD

PD 是一种较常见的神经退行性疾病,临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍为主要特征。在细胞水平,PD 以黑质-纹状体内多巴胺能神经元选择性丢失及神经元胞质中路易小体沉积为主要特征。多年来研究表明,氧化应激及线粒体功能障碍在 PD 病理过程中发挥着重要作用^[18]。Nrf2 作为转录调节因子,它能诱导抗氧化酶、蛋白酶等多种参与氧化应激和线粒体生物合成的基因表达,因而有望成为影响氧化应激、线粒体功能障碍及其在帕金森病中作用的有效因素。通过研究 Nrf2 基因缺陷小鼠、尸检帕金森者大脑以及分析患者基因序列,发现 Nrf2 调节失控与 PD 病理过程存在紧密联系^[19]。研究发现,PD 患者黑质中 ARE 调控的蛋白如 NQO1 及 HO-1 反应性上调,暗示 PD 患者 Nrf2-ARE 信号通路的激活,但 Nrf2 激活的基因转录能被多种因素所抑制。当 PD 相关的 DJ-1 蛋白缺乏时,Nrf2 蛋白不稳定,转录反应极易被 ROS 等多种因素所阻滞^[14]。为研究 Nrf2-ARE 信号通路 with PD 的关系,人们利用多巴胺拮抗剂 6-羟基多巴胺(6-OHDA)构造了 PD 体内动物模型,高浓度的 6-OHDA 能激活 Nrf2-ARE 信号通路而成为体内抗氧化损伤的一种重要的内源性保护机制;反之,体内外模型中 Nrf2 水平的降低能够提高 6-OHDA 所致损伤的易感性^[14]。通过将 Nrf2 过度表达的神经胶质细胞移植入小鼠脑内从而诱导 Nrf2-ARE 信号通路的激活,结果其对 6-OHDA 所致损伤的易感性显著降低。Nrf2 基因遗传缺陷的小鼠对于 MPTP 的敏感性增加^[20]。与正常的野生型小鼠相比,Nrf2 基因敲除的小鼠由 MPTP 诱导的多巴胺能神经元退行性变及小胶质细胞激活更加明显。这表明 Nrf2 对于小胶质细胞激活也有重要的调节作用^[21]。星形胶质细胞能通过分泌一种或者多种因子调节 Nrf2 的激活进而调节小胶质细胞的激活。用星形胶质细胞条件培养基来培养小胶质细胞,其能够以一种 ARE 依赖的方式诱导小胶质细胞内 Nrf2 的核转位,同时通过增强其内 HO-1 启动子的活性进而提高 HO-1 的表达和激活。此外,研究表明某些治疗 PD 的药物如司来吉兰也是通过激活 Nrf2-ARE 信号通路发挥药理作用的^[22]。上述的实验结果均表明,Nrf2-ARE 信号在 PD 的进程中扮演着重要的角色。

5 结语和展望

近年来,有关 Nrf2-ARE 信号通路 with 神经退行性疾病的资料越来越多,对于各种模型研究显示,Nrf2-ARE 信号通路的激活将成为治疗神经退行性疾病的有效治疗靶标。研究表明,多种药物及天然产物能激活 Nrf2-ARE 信号通路,但这些物质能否有效地通过血脑屏障,调节神经细胞与胶质细胞,进而有效地对抗神经毒性有待于进一步研究。同时,由于动物模型多由离体实验或急性损伤所致,而人类神经退行性疾病的发生则是由长期暴露于多种致病因素所致,因此要完全揭示其在人体内

疾病发展进程中的作用及变化规律,则需对慢性疾病模型甚至基因模型等进行进一步研究。鉴于 Nrf2-ARE 信号通路在神经退行性疾病进程中的重要作用,对其转录、翻译、蛋白修饰等分子水平的深入探讨对于寻找抗神经退行性疾病药物作用靶点、开发新药、预防疾病发生发展具有重要意义。

参考文献(References)

- [1] Bock KW. Ah receptor- and Nrf2-gene battery members: Modulators of quinone-mediated oxidative and endoplasmic reticulum stress [J]. *Biochem Pharmacol*, 2012,83(7):833-838
- [2] Hybertson BM, Gao B, Bose SK, et al. Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2 Activation [J]. *Mol Aspects Med*, 2011,32(4-6):234-246
- [3] Nioi P, Nguyen T, Sherratt PJ, et al. The carboxy-terminal Neh3 domain of Nrf2 is required for transcriptional activation [J]. *Mol Cell Biol*, 2005,25 (24):10895-10906
- [4] Lee JM, Li J, Johnson DA, et al. Nrf2, a multi-organ protector [J]. *FASEB J*, 2005,19(9):1061-1066
- [5] McMahon M, Thomas N, Itoh K, et al. Redox-regulated turnover of Nrf2 is determined by at least two separate protein domains, the redox-sensitive Neh2 degron and the redox-insensitive Neh6 degron [J]. *J Biol Chem*, 2004,279(30):31556-31567
- [6] Yu M, Li H, Liu Q, et al. Nuclear factor p65 interacts with Keap1 to repress the Nrf2-ARE pathway [J]. *Cell Signal*, 2011,23(5):883-892
- [7] Kwak MK, Kensler TW. Targeting NRF2 signaling for cancer chemoprevention [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2010,244(1):66-76
- [8] Ogura T, Tong KI, Mio K, et al. Keap1 is a forked-stem dimer structure with two large spheres enclosing the intervening, double glycine repeat, and C-terminal domains [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010,107(7):2842-2847
- [9] Kaspar JW, Niture SK, Jaiswal AK. Nrf2: Nrf2 (Keap1) signaling in oxidative stress [J]. *Free Radic Biol Med*, 2009,47(9):1304-1309
- [10] Stewart D, Killeen E, Naquin R, et al. Degradation of transcription factor Nrf2 via the ubiquitin-proteasome pathway and stabilization by cadmium [J]. *J Biol Chem*, 2003,278(4): 2396-2402
- [11] Tsang AH, Chung KK. Oxidative and nitrosative stress in Parkinson's disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009,1792(7):643-650
- [12] Johri A, Beal MF. Antioxidants in Huntington's disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2012,1822(5):664-674
- [13] Williamson TP, Johnson DA, Johnson JA. 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] 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
- [15] Liby KT, Yore MM, Sporn MB. Triterpenoids and rexinoids as multifunctional agents for the prevention and treatment of cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2007,7(5):357-369
- [16] Kannine K, Malm TM, Jyrkkanen HK, et al. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 protects against beta amyloid [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2008,39 (3):302-313. methylamide improves memory and decreases amyloid plaques in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Neurochem*, 2009,109(2):502-512 (下转第 2000 页)

- [11] 张忠玲,李国忠,陈旭辉,等. 上矢状窦闭塞后水通道蛋白-4 表达与血-脑脊液屏障破坏的关系[J]. 中国全科医学, 2010,(3):245-250
Zhang Zhong-ling, Li Guo-zhong, Chen Xu-hui, et al. Relationship between Aquaporin-4 Expression and Blood-brain Barrier Damage after Superior Sagittal Sinus Obstruction[J]. Chinese General Practice, 2010, (3):245-250
- [12] 沙杜鹃,李启明,李瑾,等. β -七叶皂甙钠对脑缺血小鼠脑组织白介素-1 β ,水通道蛋白-4 表达及脑梗死体积和脑水肿的影响[J]. 临床神经病学杂志, 2011, 24(4):281-284
Sha Du-juan, Li Qi-ming, Li Jin, et al. Effects of β -Aescinat on expression of interleukin-1 β , aquaporin 4 in brain tissue and volume of cerebral infarct and edema in mice with cerebral ischemic[J]. Journal of Clinical Neurology, 2011, 24(4):281-284
- [13] 孟飞,衣服新,叶志军,等. 艾芬地尔对大鼠局灶性脑缺血损伤后脑水肿和 AQP-4 表达的影响[J]. 神经解剖学杂志, 2010, 2:192-196
Meng Fei, Yi Fu-xin, Ye Zhi-jun, et al. The effect of ifenprodil on cerebral edema and AQP4 expression after the focal brain ischemia reperfusion injury in rat[J]. Chinese Journal of Neuroanatomy, 2010, 2:192-196
- [14] Manley G T, Fujimura M, Ma T, et al. Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke[J]. Nature medicine, 2000, 6(2):159-163
- [15] Igarashi H, Huber V J, Tsujita M, et al. Pretreatment with a novel aquaporin 4 inhibitor, TGN-020, significantly reduces ischemic cerebral edema[J]. Neurological Sciences, 2011, 32(1):113-116
- [16] Zeng H K, Wang Q S, Deng Y Y, et al. Hypertonic saline ameliorates cerebral edema through downregulation of aquaporin-4 expression in the astrocytes[J]. Neuroscience, 2010, 166(3):878-885
- [17] Higashida T, Peng C, Li J, et al. Hypoxia-Inducible Factor-1 Contributes to Brain Edema after Stroke by Regulating Aquaporins and Glycerol Distribution in Brain [J]. Current Neurovascular Research, 2011, 8(1):44-51
- [18] Qing W G, Dong Y Q, Ping T Q, et al. Brain edema after intracerebral hemorrhage in rats: the role of iron overload and aquaporin 4: Laboratory investigation[J]. Journal of neurosurgery, 2009, 110(3):462-468
- [19] 江承平, 王小明, 吴碧华. 抑肽酶对脑出血大鼠水通道蛋白 4 和 9 表达的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4(4): 443-446
Jiang Cheng-ping, Wang Xiao-ming, Wu Bi-hua. Effects of aprotinin on level of aquaporin-4, 9 in rats with intracerebral hemorrhage[J]. Chinese Journal of Clinicians, 2010, 4(4): 443-446
- [20] 吴林, 李文姬, 张其瑞, 等. 逐瘀安脑丸对大鼠实验性脑出血后水通道蛋白 4, 铁离子表达及脑水肿的作用研究[J]. 时珍国医国药, 2010, 21(2):383-385
Wu Lin, Li Wen-ya, Zhang Qi-rui, et al. Effect of Zhuyu Annao Pill on AQP4 and Fe²⁺ Expression and Cerebral Edema after Experimental Cerebral Hemorrhage in Rats[J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2010, 21(2):383-385
- [21] Tang Y, Wu P, Su J, et al. Effects of Aquaporin-4 on edema formation following intracerebral hemorrhage [J]. Experimental Neurology, 2010, 223(2):485-495
- [22] Higashida T, Kreipke C W, Rafols J A, et al. The role of hypoxia-inducible factor-1 α , aquaporin-4, and matrix metalloproteinase-9 in blood-brain barrier disruption and brain edema after traumatic brain injury: Laboratory investigation [J]. Journal of neurosurgery, 2011, 114 (1):92-101
- [23] 张强, 张磊, 李兵, 等. 乌司他丁预处理对小鼠颅脑损伤保护的初步研究[J]. 中华神经外科疾病研究杂志, 2011, 10(3):197-199
Zhang Qiang, Zhang Lei, Li Bing, et al. Protective effect of ulinastatin pretreatment on traumatic brain injury mouse model [J]. Chin J Neurosurg Dis Res, 2011, 10(3):197-199
- [24] Rao K V R, Reddy P V B, Curtis K M, et al. Aquaporin-4 expression in cultured astrocytes after fluid percussion injury [J]. Journal of Neurotrauma, 2011, 28(3):371-381

(上接第 1993 页)

- [18] Tansey MG, Frank-Cannon T, McCoy MK, et al. Neuroinflammation in Parkinson's disease: is there sufficient evidence for mechanism-based interventional therapy? [J]. Front Biosci, 2008,13:709-717
- [19] Tufekci KU, Civi Bayin E, Genc S, et al. The Nrf2/ARE Pathway: A Promising Target to Counteract Mitochondrial Dysfunction in Parkinson's Disease[J]. Parkins Dis, 2011:314082
- [20] Chen PC, Vargas MR, Pani AK, et al. Nrf2-mediated neuroprotection in the MPTP mouse model of Parkinson's disease: Critical role for the astrocyte[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009,106(8):2933-2938
- [21] Rojo AI, Innamorato NJ, Martin-Moreno AM, et al. Nrf2 regulates microglial dynamics and neuroinflammation in experimental Parkinson's disease[J]. Glia, 2010,58(5):588-598
- [22] Hara H, Ohta M, Adachi T. Apomorphine protects against 6-hydroxy-dopamine-induced neuronal cell death through activation of the Nrf2-ARE pathway[J]. J Neurosci Res, 2006, 84(4):860-866