

Nrf2 激活剂在阿尔茨海默病治疗中的应用

吴钰凤,徐莉莉,狄斌*,李博**

(中国药科大学药物分析系,蛋白质化学与结构生物学重点实验室,南京 210009)

摘要 阿尔茨海默病是一种不可逆的神经退行性疾病,以细胞外老年斑(SP)中 β 淀粉样蛋白的异常沉积、tau蛋白过度磷酸化形成的细胞内神经原纤维缠结(NFT)为特征,病因尚不明确,氧化应激被认为是导致AD发生发展的重要因素。Keap1-Nrf2-ARE信号通路是机体抗氧化和/或亲电应激的最重要的防御机制之一,激活此通路可诱导一系列细胞保护基因的转录,减少氧化应激,发挥神经保护作用。本文概述了黄酮类、酚类、羧酸类、酯类及其他类Nrf2激活剂对阿尔茨海默病的治疗作用。

关键词 Nrf2 激活剂;阿尔茨海默病;氧化应激;神经保护;神经退行性疾病

中图分类号 R965 **文献标志码** A **文章编号** 1000-5048(2019)06-0648-11

doi:10.11665/j.issn.1000-5048.20190603

引用本文 吴钰凤,徐莉莉,狄斌,等. Nrf2 激活剂在阿尔茨海默病治疗中的应用[J]. 中国药科大学学报,2019,50(6):648-658.
Cite this article as: WU Yufeng, XU Lili, DI Bin, et al. Application of Nrf2 activators in the treatment of Alzheimer's disease[J]. J China Pharm Univ, 2019, 50(6): 648-658.

Application of Nrf2 activators in the treatment of Alzheimer's disease

WU Yufeng, XU Lili, DI Bin*, LI Bo**

Department of Pharmaceutical Analysis, Key Laboratory on Protein Chemistry and Structural Biology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China

Abstract Alzheimer's disease (AD) is an irreversible neurodegenerative disease. Main features in AD brains are abnormal deposition of amyloid-beta peptide (A β) in extracellular senile plaques (SP), intracellular neurofibrillary tangles (NFT) formed by hyperphosphorylated tau. The cause of AD is not clear. Oxidative stress is considered to be an important factor leading to the development of AD. Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway is one of the most important defense mechanisms of antioxidant and/or electrophilic stress in the body. The activation of Keap1-Nrf2-ARE signaling pathway induces the transcription of a range of cytoprotective genes and reduces oxidative stress. This article outlines the therapeutic effect of flavonoids, phenols, carboxylic acids, esters and other Nrf2 activators on Alzheimer's disease.

Key words Nrf2 activator; Alzheimer's disease; oxidative stress; neuroprotection; neurodegenerative disease

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81202491, No. 81773693) and the Fundamental Research Funds for the Central Universities (No. 2632017ZD07)

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)是老年人中最常见的神经退行性疾病,其临床表现为记忆缺陷和认知能力下降,这些都是由于海马和大脑皮层的突触神经元丢失引起的。AD患者脑中的

主要神经病理学特征为细胞外老年斑中 β 淀粉样蛋白(amyloid- β ,A β)的异常沉积和过度磷酸化的tau蛋白形成的细胞内缠结(neurofibrillary tangles,NFTs)^[1]。依据发病年龄,AD分为家族型和散发

型两种亚型。家族型只占所有 AD 病例中的 5% ~ 10%, 一般 55 岁前发病, 是由编码淀粉样蛋白前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP)、早老蛋白 1 和早老蛋白 2 这 3 种蛋白的基因突变引起的, 以上 3 种蛋白均参与 A_β 肽的产生。散发型病例约占所有 AD 病例的 90% ~ 95%, 通常表现为发病年龄较晚 (≥65 岁)^[2]。AD 的病因迄今未明, 在多种因素共同作用下发病, 可能与年龄、遗传和其他因素 (包括教育水平、头部外伤、饮食、其他疾病如糖尿病等) 有关, 目前尚无有效的治疗方法^[3]。与线粒体功能障碍有关的氧化应激已被确证为促进 AD 发生发展的重要因素。与正常大脑相比, AD 患者脑组织中的氧化应激增加, 在人 AD 患者大脑的海马神经元细胞核中检测到 Nrf2 水平降低, Nrf2 介导的抗氧化和解毒基因转录减少, 胞内氧化还原稳态失衡, 导致疾病发生^[4]。

氧化应激 (oxidative stress, OS) 由体内氧化还原状态失衡诱导产生, 涉及体内反应活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 的过量蓄积或抗氧化系统的功能障碍^[2,5]。在正常生理条件下, 机体产生的 ROS 与抗氧化系统消除的 ROS 处于动态平衡。当 ROS 的产生超过抗氧化系统的消除能力时则会产生 OS, 造成细胞损伤。由于大脑的高耗氧量和丰富的多不饱和脂肪酸 (易于氧化), 更易受到 ROS 的影响^[6]。

Keap1-Nrf2-ARE 信号通路是机体抗氧化和/或亲电子应激最重要的防御机制之一, 通过此通路可以调节细胞的氧化还原状态以维持细胞稳态, 减少 OS。研究表明, 随着年龄增长, 脑中 Nrf2 表达下降及 ROS 累积可导致 OS。因此, 激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路可能是治疗 AD 的一个新的研究方向。本文主要综述 Nrf2 激活剂在 AD 治疗中的应用。

1 阿尔茨海默病与氧化应激

氧气是需氧生物生存不可或缺的元素之一, 但氧原子存在两个孤对电子, 因此氧气易于形成自由基。反应 ROS 是体内一类氧的单电子还原产物, 由于其不成对的价电子, ROS 通常具有寿命短、不稳定和高反应性^[7]。ROS 主要包括超氧自由基阴离子 (·O₂⁻)、羟基自由基 (HO·)、氢过氧自由基 (HO₂·) 和过氧自由基 (ROO·), 以及非自由基衍

生物 O₂、过氧化氢 (H₂O₂) 和过氧亚硝酸盐 (ONOO⁻) 等。ROS 主要来源包括外源性和内源性, 前者主要有辐射、大气污染物和一些化学物质 (如抗癌剂、芳香烃类、抗生素、杀虫剂等), 后者主要来自于线粒体^[7-8]。ROS 是不可避免的生理副产物, 在生物系统中发挥双刃剑的功能^[2,9]。在正常生理条件下, 线粒体、NADPH 氧化酶 (NADPH-oxidase, Nox) 和黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO) 产生的 ROS 通过内源性抗氧化剂维持在相对较低的水平。但当体内 ROS 和抗氧化剂水平之间的平衡被打破, 体内 ROS 累积, 产生 OS, 从而导致蛋白质、核酸、脂质氧化损伤, 影响机体正常功能, 诱发疾病如肿瘤、糖尿病、AD、帕金森病、亨廷顿病等的发生^[7,10]。然而, 细胞具有酶和非酶抗氧化系统, 可以消除自由基, 减少 ROS, 从而维持氧化还原稳态。抗氧化酶主要包括超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT) 和谷胱甘肽过氧化物酶/还原酶 (glutathione peroxidase/glutathione reductase, GPx/GR) 和过氧化物酶。非酶抗氧化系统包括谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、还原形式的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH)、抗坏血酸和硫辛酸以及膳食来源的多酚和类胡萝卜素等化合物^[11]。

中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 对 OS 特别敏感, 原因如下: (1) 大脑消耗能量大, 对氧气需求量高 (大脑每分钟可以代谢高达约 4×10^{21} 个葡萄糖分子); (2) 大脑中特定的神经化学反应 (如多巴胺氧化) 产生高水平的 ROS; (3) 衰老导致大脑中金属离子沉积增加, 加速 ROS 的产生; (4) 大脑中具有高丰度的易于氧化的多不饱和脂肪酸^[8]。大脑中的 OS 增加促进 AD 的发生和发展^[10], 其来源有: (1) 脂质氧化增加, 产生的过氧化产物活性醛, 包括 4-羟基壬烯酸、丙二醛、2-丙烯醛 (丙烯醛) 以及 8-异前列腺素; (2) 蛋白质氧化增加, 产生羰基蛋白质和 3-硝基酪氨酸; (3) DNA 氧化增加, 导致 DNA 双链断裂, 产生高水平的 8-羟基脱氧鸟苷和 8-羟基鸟嘌呤; (4) 抗氧化剂水平或抗氧化酶活性降低, 研究发现 AD 患者血浆中的抗氧化剂如白蛋白、胆红素、尿酸、番茄红素、维生素 A、维生素 C 和维生素 E 水平降低。AD 大脑不同区域 (包括额叶和颞叶皮层) 的抗氧化酶的活性显著降低 (如 SOD、CAT、GPx 和血红素加氧酶 HO-1);

(5) 大腦中汞、鐵和鋁沉積物增加，刺激產生更多的自由基；(6) 能量代謝減少和細胞色素 C 氧化酶 (cytochrome C oxidase) 活性降低等^[2,12]。

AD 的確切病因仍然未知，然而，越來越多的證據表明 ROS 可能發揮關鍵作用，因為在 AD 患者的大腦中經常觀察到高水平的 ROS。雖然 ROS 可能不是 AD 的觸發因素，但它们可能通過氧化損傷及與線粒體的相互作用加劇疾病進展。因此，通過降低體內 ROS 水平，維持細胞氧化還原穩態可能是治療 AD 的一個新的研究方向。

2 Keap1-Nrf2-ARE 通路與氧化應激

細胞不斷受到外源性 (異生素、藥物和紫外線等) 和內源性 (ROS、氫過氧化物和醌等) 物質的刺激，一旦體內氧化還原穩態被打破，則會導致相關疾病的发生^[13]。為抵禦 OS，細胞具有不同的防禦系統以抵禦其造成的損傷。Keap1-Nrf2-ARE 信號通路是機體抗氧化應激的最重要的防禦機制之一，它與炎症性疾病密切相關，包括腫瘤、神經退行性疾病、心血管疾病和衰老等^[14]。

核因子紅細胞系-2 相關因子 2 (nuclear factor erythroid 2 related factor 2, Nrf2)，是碱性亮氨酸拉鏈 (basic leucine zipper, bZIP) 轉錄因子家族中的一員。Nrf2 介導了超過 100 種 OS 相關基因的表達，包括抗氧化蛋白、I 期和 II 期解毒酶、生長因子、蛋白酶體亞基以及一些轉錄因子等。這些蛋白編碼基因的啟動子區都含有順式調節元件 ARE 序列 (抗氧化應答元件)，它是 Nrf2 的結合靶標^[14-15]。

Kelch 样 ECH 伴隨蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 是一種銜接蛋白，可與泛素連接酶 (Cul3-Rbx1) 及 Nrf2 結合。Keap1 具有 3 個重要的半胱氨酸殘基 (Cys151、Cys273 和 Cys288)，可以感知細胞的氧化還原狀態，並對 Nrf2 進行負調節。在正常生理條件下，Nrf2 以無活性的形式存在於胞漿中，並與 Keap1 偶聯，Keap1 介導 Nrf2 的泛素化蛋白酶體降解，使胞漿中的 Nrf2 保持在低濃度水平。在 OS 存在的條件下 (例如 ROS 或親電化學物質)，Keap1 中的半胱氨酸殘基被共價修飾，導致 Keap1 的構象改變，Keap1 與 Nrf2 解聚，Nrf2 的泛素化降解過程停止，新合成的 Nrf2 累積並易位至細胞核中，誘導一系列細胞保護基因 (如 SOD、CAT、GPx、HO-1、NADPH 酢氧化

還原酶 (NQO1) 等) 的轉錄，最終導致防禦系統的激活，維持細胞穩態。簡而言之，Keap1-Nrf2-ARE 信號傳導途徑可以調節細胞的氧化還原狀態以維持細胞穩態。許多研究已經證明 Nrf2 在細胞對氧化和其他形式應激的適應性反應中發揮重要作用，Keap1-Nrf2-ARE 通路的激活有助於保護人類抵抗各種疾病，包括心血管疾病、糖尿病、神經退行性疾病和腫瘤等。許多學者認為 Nrf2 是治療 AD 的靶標，並且研究發現，激活 Keap1-Nrf2-ARE 通路在帕金森病、亨廷頓病和多發性硬化症等其他神經退行性疾病中也具有很強的治療潛力。因此，開發 Nrf2 激活劑激活 Keap1-Nrf2-ARE 通路可以作為減少 OS、治療 AD 的一個新的嘗試^[14,16-18]。

3 Nrf2 激活劑在阿爾茨海默病中的應用

眾多研究表明，相對於正常大腦，AD 患者腦內 Nrf2 的含量下降，OS 明顯增加。OS 會導致腦內 β 淀粉樣蛋白的沉積， $\text{A}\beta$ 肽沉積會加劇 OS，導致 AD 疾病的發生與發展。Keap1-Nrf2-ARE 信號通路是維持體內氧化還原穩態的重要調節通路，Nrf2 激活劑可以增加腦內 Nrf2 的含量，誘導細胞保護基因的轉錄，減少 OS，改善 AD 症狀，可作為治療 AD 的候選化合物。本文根據激活劑的結構分類，主要綜述黃酮類、酚類、羧酸類、酯類及其他類 Nrf2 激活劑用於 AD 治療的研究進展，為研究者提供參考。

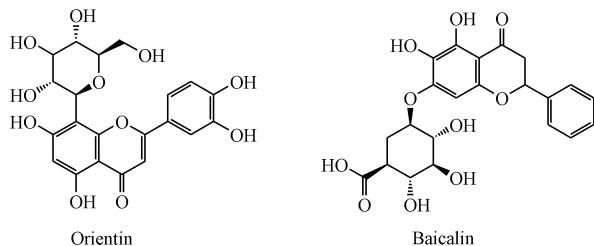
3.1 黃酮類

黃酮類化合物泛指基本母核為 2-苯基色原酮的一系列化合物，廣泛存在於自然界中，多為抗氧化劑，可清除體內自由基，阻止細胞衰老。部分黃酮類化合物為 Nrf2 激活劑，可增加腦內 Nrf2 的含量，作為治療 AD 的有效候選化合物。

荭草昔 (orientin) 是一種黃酮類化合物，已被證明具有多種生物活性，如抗炎、抗糖化、抗氧化、抗菌和輻射防護等^[19]。Law 等^[20]發現 orientin 可以降低半胱天冬酶 3、7、8 和 9 的活性，從而減少神經細胞 SH-SY5Y 的凋亡。Yu 等^[21]將 $\text{A}\beta_{1-42}$ 肽注射到小鼠的雙側海馬中構建 AD 模型，同時腹腔注射 orientin，發現 orientin 可以激活小鼠的 Nrf2/HO-1 信號通路，提高海馬中 Nrf2、HO-1 水平，降低 ROS 含量，降低蛋白質的氧化產物 3-硝基酪氨酸、脂質氧化產物 4-羥基壬烯醛和 DNA 氧化產物 8-羥

基-2'-脱氧鸟苷水平, 抑制 $\text{A}\beta_{1-42}$ 肽诱导的 OS, 减弱 $\text{A}\beta_{1-42}$ 肽诱导的 AD 小鼠海马中的线粒体功能障碍和细胞凋亡。水迷宫实验发现 orientin 可改善认知功能障碍, 可作为治疗 AD 的候选化合物。

黄芩苷 (baicalin) 是从植物黄芩 (*Scutellaria baicalensis* Georgi) 的干燥根中提取分离出来的一种黄酮类化合物, 具有多种生物活性, 如抗炎、抗氧化、抑菌、利尿等^[22-23]。Chen 等^[24]发现黄芩苷可改善 AD 模型大鼠的记忆障碍, 减少胶质细胞的活化, 抑制炎症因子 TNF- α 和 IL-6 的释放。Ding 等^[22]用 $\text{A}\beta_{1-42}$ 肽建立了 AD 大鼠模型, 发现黄芩苷可以上调 Nrf2 表达, 降低丙二醛 (malonaldehyde, MDA) 水平, 减少脂质氧化, 上调 CAT、SOD、GPx 等抗氧化酶的基因和酶的表达。同时, 黄芩苷可下调



3.2 酚类

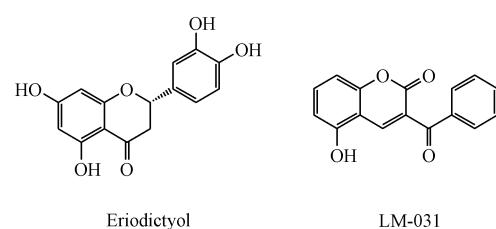
酚类化合物广泛存在于自然界中。部分酚类化合物为亲电子化合物, 可以与 Keap1 上的特定巯基反应, 在细胞质中释放 Nrf2, Nrf2 易位至细胞核, 与启动子上的抗氧化反应元件 (ARE) 结合, 诱导Ⅱ相保护基因的转录, 保护细胞抵御 OS。

特丁基对苯二酚 (tertiary butylhydroquinone, tBHQ) 是一种食用抗氧化剂, 也是已知的 Nrf2 诱导剂。Eftekharzadeh 等^[27]报道 tBHQ 可抑制 $\text{H}_2\text{O}_2/\text{FeSO}_4$ 和/或 4-羟基-2-壬烯醛刺激下 NT₂N 神经细胞的死亡, 减少氧化应激, 提高谷胱甘肽的水平, 抑制 $\text{A}\beta$ 斑块的形成。Liu 等^[28]报道 tBHQ 可通过增加脑抗氧化能力/降低氧化应激水平促使 $\text{A}\beta$ 肽从脑中降解/清除。Nouhi 等^[29]将 $\text{A}\beta_{1-42}$ 肽注射到大鼠海马两侧构建 AD 模型, 发现膳食补充 tBHQ 可增加大鼠脑中 Nrf2、GSH、HO-1 和谷氨酰半胱氨酸合成酶的含量, 降低 MDA 水平, 减少氧化应激, tBHQ 的预处理可降低大鼠脑内 $\text{A}\beta$ 沉积, 具有治疗 AD 的潜力。

细胞色素 C、半胱天冬酶 3 和 9 的水平, 减少 OS。黄芩苷还可以改善 $\text{A}\beta_{1-42}$ 肽引起的学习和记忆障碍 (水迷宫), 抑制神经细胞凋亡, 减轻 $\text{A}\beta_{1-42}$ 肽引起的海马损伤, 对 AD 模型大鼠具有保护作用, 对 AD 治疗具有指导意义。

Jing 等^[25]报道圣草酚 (eriodictyol) 可通过激活 Nrf2 通路保护原代神经元抵御 $\text{A}\beta_{25-35}$ 肽引发的死亡, 减少 OS, 可能作为治疗 AD 的新型化合物。

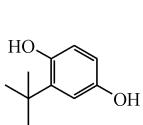
此外, Lee 等^[26]研究了甘草查耳酮 A 和香豆素的合成衍生物 LM-031 对 $\text{A}\beta$ 肽聚集的抑制作用, 对 ROS 的清除作用及对 Tet-On $\text{A}\beta$ -GFP 293/SH-SY5Y AD 细胞模型的保护作用。机制研究表明 LM-031 通过增强 HSPB1 和 Nrf2 相关的抗氧化途径表现出抗 $\text{A}\beta$ 毒性的神经保护作用。



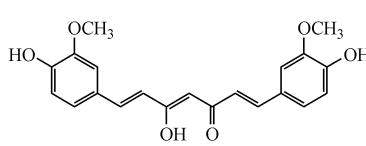
Eriodictyol LM-031

姜黄素 (curcumin) 是源自姜黄根茎的主要活性类多酚化合物, 具有抗 $\text{A}\beta$ 、抗炎、抗氧化和金属螯合特性^[30]。在分子水平上, 姜黄素含有亲电子 α, β -不饱和羰基, 它可以选择性地与亲核试剂如 Keap1 上的半胱氨酸的巯基反应, 从而释放出 Nrf2, 激活 Keap1-Nrf2 通路。Sarkar 等^[31]报道姜黄素可减轻有机磷农药和 $\text{A}\beta_{25-35}$ 肽刺激条件下神经母细胞瘤细胞的 OS, 减少 ROS 含量, 诱导 Nrf2 的核转录, 增加细胞存活率, 减少神经毒性, 增加 DNA 修复酶 APE1 (adaptive preindicative encoding)、pol β (polymerase beta) 和 PARP1 (poly ADP-ribose polymerase) 酶的表达, 减轻 AD 症状。

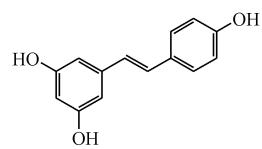
Chen^[32]和 Yang 等^[33]曾报道白藜芦醇 (resveratrol) 和白花丹素 (plumbagin) 等酚类化合物均可以激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路, 使 Nrf2 易位至细胞核中, 促进细胞保护基因的转录, 导致细胞防御系统的激活, 保护神经细胞, 减轻 AD 症状, 可作为治疗 AD 的候选化合物, 为 AD 治疗提供新的研究方向^[34]。



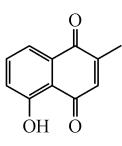
Tertiary butylhydroquinone (tBHQ)



Curcumin

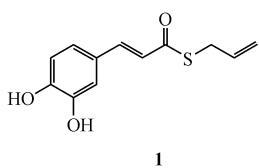


Resveratrol

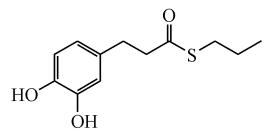


Plumbagin

此外,Simoni等^[35]报道了一类新的抗聚集剂,其先导化合物1在初步研究中表现出令人满意的结果。基于A_β肽识别的要求,研究者通过药物合理设计得到儿茶酚衍生物12。在SH-SY5Y神经母细胞瘤细胞中,化合物12呈现出显著的自由基清除特性能够触发Nrf2通路并诱导Nrf2-依赖的防御基因NQO1。



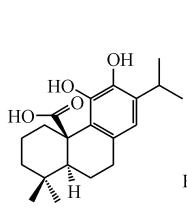
1



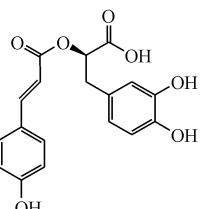
12

3.3 羧酸类

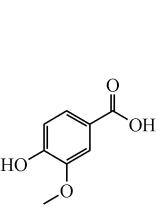
鼠尾草酸(carnosic acid, CA)是一种在迷迭香和鼠尾草中发现的化学物质,具有抗氧化、延缓衰老等作用^[36]。它是一种亲电子化合物,通过氧化应激转化为活性形式,激活Keap1-Nrf2-ARE信号通路,使Nrf2易位至细胞核中,诱导Ⅱ相抗氧化酶如HO-1、NQO1等的转录,保护细胞抵御OS。在细胞模型中,对暴露于A_β寡聚肽环境中的原代神经元具有保护作用。在AD动物模型中,CA可减少树突状损失、突触丢失、神经胶质增生、A_β肽沉积、缓解AD症状^[37]。



Carnosic acid (CA)



Rosmarinic acid



Vanillic acid

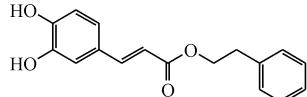
迷迭香酸(rosmarinic acid)是从多种药用植物如迷迭香中分离得到的水溶性羧酸类化合物,是一种天然的抗氧化剂^[38]。Rong等^[39]用A_β₂₅₋₃₅肽孵育PC12细胞构建AD模型,发现迷迭香酸可增强Nrf2核转录,与ARE结合,提高Nrf2、HO-1的蛋白及mRNA水平,降低ROS含量,减少脂质过氧化物,降低细胞的OS水平,可作为AD神经保护治疗的候选物。

香草酸(vanillic acid)由传统中药当归中获得,常作为食品和药品的调味剂,具有抗氧化、抗炎和神经保护作用。Singh等^[40]发现香草酸可抵御磺胺甲噁唑引起的氧化应激,改善小鼠学习和记忆功能,发挥抗炎和抗氧化作用。Amin等^[41]向小鼠脑内注射A_β₁₋₄₂构建AD模型,导致ROS水平升高、神经炎症、突触缺陷、记忆障碍和神经变性。腹腔注射香草酸可激活Nrf2/HO-1通路,提高GSH的水平并抑制ROS的产生,降低A_β₁₋₄₂肽诱导的神经细胞凋亡和神经炎症,并改善认知缺陷。同时,香草酸对细胞无不良作用并可增加暴露于A_β₁₋₄₂肽的HT22的细胞活力,可作为AD治疗的有效候选化合物。

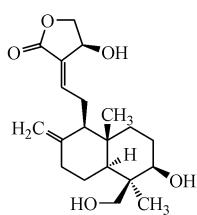
3.4 酯类

咖啡酸苯乙酯(caffeic acid phenethyl ester, CAPE)是蜂胶中的主要成分之一,具有广泛的药理活性,包括抗炎、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤等,可透过血脑脊液屏障(BBB)。Morroni等^[42]通过向小鼠脑内注射A_β肽引发ROS水平升高、神经变性、神经炎症和记忆障碍。腹膜内给予CAPE后发现CAPE可激活Nrf2/HO-1通路,提高海马区Nrf2和HO-1水平,降低ROS水平和神经细胞死亡,改善学习记忆和认知功能,减少神经胶质细胞(小胶质细胞和星形胶质细胞)活化,发挥抗氧化和抗炎作用。因此,CAPE可作为进一步治疗AD的研究对象。

穿心莲内酯(andrographolide)是从亚洲和欧洲的药用植物穿心莲中提取的主要活性成分,是一种二萜内酯类化合物,具有多种药理活性,包括抗炎、抗病毒、抗肿瘤、抗糖尿病和保肝作用等^[43]。Serrano等^[44]报道穿心莲内酯可减少A_βPPswe/PS-1小鼠的认知障碍。Seo等^[45]报道穿心莲内酯可以诱导海马HT22细胞内Nrf2的表达,促进Nrf2从细胞质易位至细胞核,从而激活含ARE的基因转录和抗氧化蛋白表达。穿心莲内酯减少了白细胞介素IL-6、IL-1_β、前列腺素(PG)E2和一氧化氮(NO)的产生,抑制胶质细胞活化。这些结果表明穿心莲内酯可能具有进一步治疗AD的潜力。

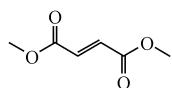


Caffeic acid phenethyl ester (CAPE)

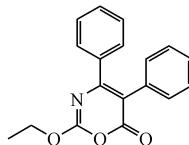


Andrographolide

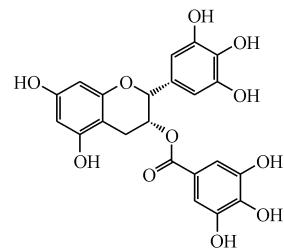
富马酸二甲酯 (dimethyl fumarate, DMF) 是百健公司开发的用于治疗多发性硬化症的药物, 以商品名 Tecfidera 销售, 它是一种前药, 在体内可转化为其活性代谢产物富马酸单甲酯 (monomethyl fumarate, MMF)。2013 年 3 月, 美国 FDA 批准 DMF 作为一线药物用于治疗复发型多发性硬化症患者,



Dimethyl fumarate (DMF)



EDPOO



Epigallocatechin gallate (EGCG)

3.5 其他结构类

除上述黄酮类、酚类、羧酸类、酯类化合物外, 研究者还发现一些其他结构的化合物具有 Nrf2 诱导活性, 可减少 OS, 为 AD 治疗提供参考。

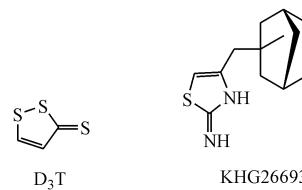
3H-1,2-二硫杂环戊烯-3-硫酮 (D_3T) 是一种强效的自由基清除剂, 能够激活 Nrf2 信号通路^[52]。Burton 等^[53]报道 D_3T 可激活 Nrf2 通路保护小鼠免受 MPTP 诱导的神经毒性, 对 Nrf2 敲除小鼠没有保护作用。Wang 等^[54]利用 $N_2a/APPswe$ 细胞构建 AD 细胞模型, 分析表明: D_3T 可显著上调 Nrf2 的 mRNA 转录和蛋白质表达, 随后增强 $N_2a/APPswe$ 细胞中 HO-1 和 NQO1 的 mRNA 转录, 同时, 小干扰 RNA 对 Nrf2 的下调使 D_3T 的细胞保护作用消失, 说明 D_3T 通过激活 Nrf2 通路发挥保护作用。除此之外, D_3T 能够降低 AD 细胞模型中 ROS 的生成, 提高线粒体膜电位 (mitochondrial membrane potential, MMP) 水平, 改善线粒体障碍并降低 MDA 含量。此外, 用 D_3T 处理细胞 24 h, 显示出对 $N_2a/APPswe$ 细胞中 $A\beta$ 肽水平的显著抑制, 可作为 AD 治疗的补充。

KHG26693 是一种噻唑衍生物, Cho 等^[55]报道 *KHG26693* 可显著减弱原代皮质神经元中 $A\beta$ 肽诱

2014 年 1 月再获欧洲 EMA 批准^[46]。DMF 可提高 Nrf2 的 mRNA 和蛋白质水平, 减少 H_2O_2 诱导的 ROS 产生, 降低 OS 引起的细胞死亡^[47]。Campolo 等^[48]用 $A\beta_{1-42}$ 肽刺激 SH-SY5Y 建立 AD 模型, 发现 DMF 及其 MMF 可以减少 $A\beta_{1-42}$ 肽诱发的细胞死亡, 降低 tau 蛋白的过度磷酸化, 通过 Nrf2 通路诱导 SOD 和 HO-1 的活化, 从而降低 OS, 具有神经保护作用, 为 AD 的治疗提供了有力支持。

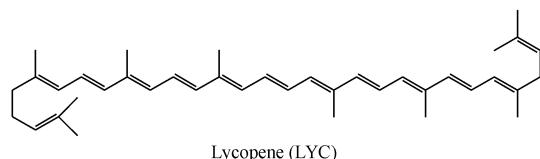
此外, Ansari 等^[49]曾报道 EDPOO, 表没食子儿茶素没食子酸酯 (epigallocatechin gallate, EGCG)^[50]及吡咯烷二硫代氨基甲酸酯等酯类化合物^[51], 可以通过激活 Nrf2 通路, 改善 AD 症状, 为 AD 治疗提供支持。

导的氧化应激。Kim 等^[56]通过将 $A\beta_{25-35}$ 肽注射到小鼠海马区构建小鼠 AD 模型, 腹腔给予 KHG26693。研究表明, KHG26693 可激活 AD 小鼠模型中的 Nrf2 通路, 提高 HO-1 表达, 降低 TNF- α 和 IL-1 β 水平。KGH26693 通过降低 iNOS 水平降低 $A\beta$ 肽介导的丙二醛生成, 下调 MMP 水平, 减少蛋白质氧化 (蛋白质羰基)、脂质氧化 (MDA) 和 ROS 的形成, 提高抗氧化酶如 CAT、SOL 和 GPx 的表达, 保护大脑免受 $A\beta$ 肽诱导的氧化损伤, 为治疗 AD 的潜在化合物。

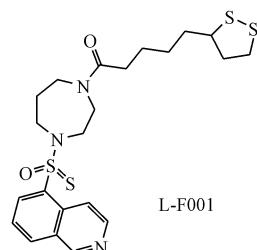
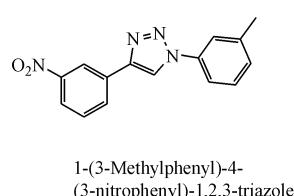
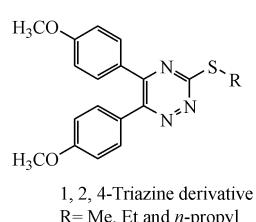


番茄红素 (lycopene, LYC) 是一种在番茄、西瓜、杏等中发现的红色植物色素, 已被证明具有抗氧化、抗肥胖和抗肿瘤等药理活性。Yu 等^[57]曾报道 LYC 可通过抑制 OS 和 tau 蛋白过度磷酸化改善含 P301L 突变的 tau 转基因小鼠的认知能力。Wang 等^[58]评价了番茄红素对 LPS 诱导的神经炎

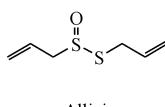
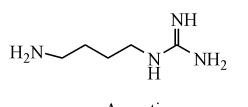
症和 OS 的影响,发现 LYC 提高了细胞核中 Nrf2 的表达,HO-1 和 NQO1 的表达量也随之升高,显著降低了 $\text{A}\beta_{1-42}$ 肽的沉积,降低了 IBA-1(小胶质细胞激活标记物)的表达,减少了炎症介质如 iNOS、COX-2、IL-1 β 和基质金属蛋白酶 mRNA 的水平,增强了抗氧化酶如 GSH 的表达,减少了 OS 水平,并且它可改善由 LPS 引起的记忆损失和认知功能障碍,是治疗 AD 的候选药物。



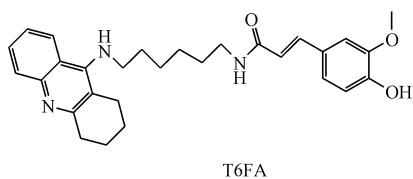
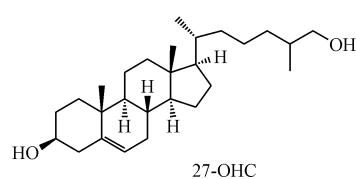
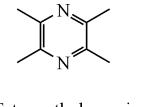
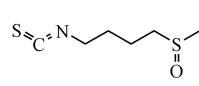
Tusi 等^[59]报道 1,2,4-triazine 衍生物可以诱导 Nrf2 转运入核继而上调 HO-1、谷胱甘肽过氧化物酶和谷氨酰半胱氨酸合成酶的表达。此类三嗪类衍生物可以透过 BBB 进而发挥神经保护作用。BBB 是 AD 药物开发的另一个问题,因为 98% 的



此外,Song 等^[67]报道胍丁胺(agmatine)、大蒜素(allicin)^[68]、萝卜硫素(sulforaphane)^[69-70]、川芎嗪(tetramethylpyrazine)^[71]、27-羟基胆固醇(oxysterol 27-hydroxycholesterol, 27-OHC)^[72]、壳寡糖^[73]、



CART 肽^[74]及他克林-6-阿魏酸(tacrine-6-ferulic acid, T6FA)^[75]等均有抗氧化活性,可通过激活 Nrf2 通路增强抗氧化酶的表达,抵御 AD 模型中的 OS,改善 AD 症状,为 AD 治疗提供参考。



4 总结与展望

根据世界老年痴呆症报告,2015 年全球约有

4 680 万人患有痴呆症,预计这个数字几乎每 20 年翻一番,是仅次于心力衰竭致老年人死亡的第二大原因^[76]。AD 是最常见的痴呆类型,占所有痴呆的

潜在 CNS 药物不能穿越 BBB^[60]。

Kerr 等^[61]首次报道了 1-(3-methylphenyl)-4-(3-nitrophenyl)-1,2,3-triazole 的体内研究结果,证实其对 Nrf2 的负调控因子 Keap1 的特异性抑制作用,进而抵御 AD 诱导剂 $\text{A}\beta_{42}$ 肽的神经元毒性,与 Nrf2 激活相关。该研究强调在 AD 的治疗中,特异性抑制 Keap1 是 Nrf2 激活的有效途径,为进一步研究 Keap1 直接抑制剂预防体内神经元变性提供支持。

Chen 和 Shen 等^[62-63]的一系列研究发现 L-F001 可抵御 OS 从而产生神经保护作用。L-F001 可直接抑制 NF- κ B 激活进而直接抑制促炎因子的表达^[64-65]。L-F001 上调 Nrf2 下游靶基因 HO-1 和 GCLM 的表达。总之,这些结果表明新型多功能 ROCK 抑制剂 L-F001 通过抑制 NF- κ B 并激活 Nrf2 从而抑制体内神经炎症,L-F001 可能是治疗神经炎症相关 CNS 疾病的理想候选药物,包括 AD^[66]。

50% ~75%^[77]。AD 是一种不可逆的神经退行性疾病,以 SP 的广泛分布、NFT 的形成、慢性神经炎症、神经元损伤和突触丧失等为特征^[78]。AD 的病因尚不明确,其可能是多种因素共同作用的结果,引发和促进 AD 的生化和遗传因素包括:(1)OS 增加;(2)慢性炎症;(3)线粒体功能障碍;(4)由淀粉样蛋白前体蛋白产生的 A β ₁₋₄₂ 肽;(5)蛋白酶体抑制和(6)淀粉样蛋白前体蛋白、早老素-1 和早老素-2 基因的突变等^[79]。越来越多的研究表明,中枢神经系统中脂质、蛋白质、DNA 的氧化引发的 OS 在 AD 疾病的发生发展中起着关键作用^[80],可导致神经细胞死亡,影响大脑正常结构和功能。氧化应激是指抗氧化剂和氧化剂之间的失衡导致细胞内 ROS 积累,引发氧化损伤,这种失衡可由自由基增加或抗氧化防御减少引发^[81]。体内产生的 ROS 大多来自于呼吸链,通常 ROS 维持在低水平,具有细胞信使等重要功能^[6]。但细胞积累过多的 ROS 会引发氧化应激,由于大脑的高氧消耗(占全身消耗量的 20%),大脑可能对氧化应激引起的氧化损伤特别敏感。为抵御氧化应激,细胞具有不同的防御系统调控氧化应激导致的损伤。Ⅱ相抗氧化反应被认为是细胞中最重要的防御途径,受转录因子 Nrf2 的调节^[18]。转录因子 Nrf2 调节超过 250 个细胞保护基因的表达,这些基因在其启动子区中含有 ARE^[82],参与 I、Ⅱ 和 Ⅲ 期解毒反应、GSH 和过氧化物酶/硫氧还蛋白代谢、NADPH 产生、脂肪酸氧化、铁代谢、蛋白酶体、自噬过程、以及其他转录因子的基因调控^[83],发挥细胞保护作用。研究 AD 患者死后脑组织,发现其氧化应激增加, Nrf2 的含量下降。因此,激活 Keap1-Nrf2-ARE 信号通路可能是治疗 AD 的一个新的研究思路。

到目前为止,将激活 Nrf2 信号通路应用于 AD 的治疗已经取得了显著成就。许多研究者探索了 Nrf2 在各种 AD 模型中的保护作用,以及 Nrf2 对抗有毒试剂和氧化应激的保护作用。极为重要的是许多研究表明,在在体和离体的 AD 模型中,上调 Nrf2 以激活相应的抗氧化酶体系显示其保护作用。激活 Nrf2-ARE 信号通路可能是治疗 AD 的有效靶标。Nrf2 激活剂代表了一系列新型药物,可以激活多种细胞防御体系。但是,与 Nrf2 诱导剂相关的报道有限,仍需要深入了解这些诱导剂的功能以及其作用机制,为 AD 的治疗提供指导和帮

助。只有更加全面深刻地研究 Nrf2 才能更有效地研发出治疗阿尔茨海默病的新药。

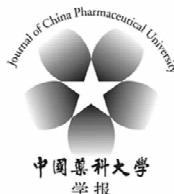
参 考 文 献

- [1] Mattson MP. Pathways towards and away from Alzheimer's disease [J]. *Nature*, 2004, **430**(7000):631–639.
- [2] Wang XL, Wang WZ, Li L, et al. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, **1842**(8):1240–1247.
- [3] Scheltens P, Blennow K, Breteler MMB, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2016, **388**(10043):505–517.
- [4] Ramsey CP, Glass CA, Montgomery MB, et al. Expression of Nrf2 in neurodegenerative diseases [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2007, **66**(1):75–85.
- [5] Reddy VP, Zhu XW, Perry G, et al. Oxidative stress in diabetes and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, **16**(4):763–774.
- [6] Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, et al. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease [J]. *Redox Biol*, 2018, **14**:450–464.
- [7] Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, et al. Oxidative stress and its significant roles in neurodegenerative diseases and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2014, **16**(1):193–217.
- [8] Chiuchiù V, Orlacchio A, Maccarrone M. Is modulation of oxidative stress an answer? The state of the art of redox therapeutic actions in neurodegenerative diseases [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, **2016**:7909380.
- [9] Ferrer MD, Sureda A, Mestre A, et al. The double edge of reactive oxygen species as damaging and signaling molecules in HL60 cell culture [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2010, **25**(2/3):241–252.
- [10] Liu ZW, Zhou TY, Ziegler AC, et al. Oxidative stress in neurodegenerative diseases: from molecular mechanisms to clinical applications [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, **2017**:2525967.
- [11] Shohami E, Beit-Yannai E, Horowitz M, et al. Oxidative stress in closed-head injury: brain antioxidant capacity as an indicator of functional outcome [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997, **17**(10):1007–1019.
- [12] Rojas-Gutierrez E, Muñoz-Arenas G, Treviño S, et al. Alzheimer's disease and metabolic syndrome: a link from oxidative stress and inflammation to neurodegeneration [J]. *Synapse*, 2017, **71**(10):e21990. DOI:10.1002/syn.21990.
- [13] Nitre SK, Khatri R, Jaiswal AK. Regulation of Nrf2—an update [J]. *Free Radic Biol Med*, 2014, **66**:36–44.
- [14] Lu MC, Ji JA, Jiang ZY, et al. The keap1-nrf2-ARE pathway as a potential preventive and therapeutic target: an update [J]. *Med Res Rev*, 2016, **36**(5):924–963.
- [15] Taguchi K, Motohashi H, Yamamoto M. Molecular mechanisms of the Keap1-Nrf2 pathway in stress response and cancer evolution [J]. *Genes Cells*, 2011, **16**(2):123–140.

- [16] Vriend J, Reiter RJ. The Keap1-Nrf2-antioxidant response element pathway: a review of its regulation by melatonin and the proteasome [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2015, **401**: 213–220.
- [17] Kovac S, Angelova PR, Holmström KM, et al. Nrf2 regulates ROS production by mitochondria and NADPH oxidase [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2015, **1850** (4): 794–801.
- [18] Buendia I, Michalska P, Navarro E, et al. Nrf2-ARE pathway: an emerging target against oxidative stress and neuroinflammation in neurodegenerative diseases [J]. *Pharmacol Ther*, 2016, **157**: 84–104.
- [19] Sun Y, Yuan HY, Hao LL, et al. Enrichment and antioxidant properties of flavone C-glycosides from trollflowers using macro-porous resin [J]. *Food Chem*, 2013, **141** (1): 533–541.
- [20] Law BNT, Ling APK, Koh RY, et al. Neuroprotective effects of orientin on hydrogen peroxide-induced apoptosis in SH-SY5Y cells [J]. *Mol Med Rep*, 2014, **9** (3): 947–954.
- [21] Yu LJ, Wang SL, Chen X, et al. Orientin alleviates cognitive deficits and oxidative stress in A β ₁₋₄₂-induced mouse model of Alzheimer's disease [J]. *Life Sci*, 2015, **121**: 104–109.
- [22] Ding HT, Wang HT, Zhao YX, et al. Protective effects of baicalin on A β ₁₋₄₂-induced learning and memory deficit, oxidative stress, and apoptosis in rat [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2015, **35** (5): 623–632.
- [23] Kranich R, Busemann AS, Bock D, et al. Rational design of novel, potent small molecule pan-selectin antagonists [J]. *J Med Chem*, 2007, **50** (6): 1101–1115.
- [24] Chen C, Li XH, Gao PL, et al. Baicalin attenuates alzheimer-like pathological changes and memory deficits induced by amyloid β 1-42 protein [J]. *Metab Brain Dis*, 2015, **30** (2): 537–544.
- [25] Jing X, Shi HY, Zhu XY, et al. Eriodictyol attenuates β -amyloid 25-35 peptide-induced oxidative cell death in primary cultured neurons by activation of nrf2 [J]. *Neurochem Res*, 2015, **40** (7): 1463–1471.
- [26] Lee SY, Chiu YJ, Yang SM, et al. Novel synthetic chalcone-coumarin hybrid for A β aggregation reduction, antioxidation, and neuroprotection [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2018, **24** (12): 1286–1298.
- [27] Eftekharzadeh B, Maghsoudi N, Khodagholi F. Stabilization of transcription factor Nrf2 by tBHQ prevents oxidative stress-induced amyloid beta formation in NT2N neurons [J]. *Biochimie*, 2010, **92** (3): 245–253.
- [28] Liu RM, Akhter H, Li L, et al. Therapeutic potential and anti-amyloidosis mechanisms of tert-butylhydroquinone for Alzheimer's disease [J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, **51**: S90–S91.
- [29] Nouhi F, Tusi SK, Abdi A, et al. Dietary supplementation with tBHQ, an Nrf2 stabilizer molecule, confers neuroprotection against apoptosis in amyloid β -injected rat [J]. *Neurochem Res*, 2011, **36** (5): 870–878.
- [30] Chin D, Huebbe P, Pallauf K, et al. Neuroprotective properties of curcumin in Alzheimer's disease: merits and limitations [J]. *Curr Med Chem*, 2013, **20** (32): 3955–3985.
- [31] Sarkar B, Dhiman M, Mittal S, et al. Curcumin revitalizes amyloid beta (25-35)-induced and organophosphate pesticides pestered neurotoxicity in SH-SY5Y and IMR-32 cells via activation of APE1 and Nrf2 [J]. *Metab Brain Dis*, 2017, **32** (6): 2045–2061.
- [32] Chen CY, Jang JH, Li MH, et al. Resveratrol upregulates heme oxygenase-1 expression via activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, **331** (4): 993–1000.
- [33] Yang H, Tang CY, Luo C, 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.
- [34] Nakhate KT, Bharne AP, Verma VS, et al. Plumbagin ameliorates memory dysfunction in streptozotocin induced Alzheimer's disease via activation of Nrf2/ARE pathway and inhibition of β -secretase [J]. *Biomedicine Pharmacother*, 2018, **101**: 379–390.
- [35] Simoni E, Serafini MM, Caporaso R, et al. Targeting the nrf2/amyloid-beta liaison in alzheimer's disease: a rational approach [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2017, **8** (7): 1618–1627.
- [36] Posadas SJ, Caz V, Largo C, et al. Protective effect of supercritical fluid rosemary extract, *Rosmarinus officinalis*, on antioxidants of major organs of aged rats [J]. *Exp Gerontol*, 2009, **44** (6/7): 383–389.
- [37] Lipton SA, Rezaie T, Nutter A, et al. Therapeutic advantage of pro-electrophilic drugs to activate the Nrf2/ARE pathway in Alzheimer's disease models [J]. *Cell Death Dis*, 2016, **7** (12): e2499. DOI: 10.1038/cddis.2016.389.
- [38] Zhang SC, Yan Y, Wang BQ, et al. Selective responses of enzymes in the two parallel pathways of rosmarinic acid biosynthetic pathway to elicitors in *Salvia miltiorrhiza* hairy root cultures [J]. *J Biosci Bioeng*, 2014, **117** (5): 645–651.
- [39] Rong H, Liang YN, Niu YC. 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.
- [40] Singh JC, Kakalij RM, Kshirsagar RP, et al. Cognitive effects of vanillic acid against streptozotocin-induced neurodegeneration in mice [J]. *Pharm Biol*, 2015, **53** (5): 630–636.
- [41] Amin FU, Shah SA, Kim MO. Vanillic acid attenuates A β ₁₋₄₂-induced oxidative stress and cognitive impairment in mice [J]. *Sci Rep*, 2017, **7**: 40753.
- [42] Morroni F, Sita G, Graziosi A, et al. Neuroprotective effect of caffeoic acid phenethyl ester in a mouse model of Alzheimer's disease involves nrf2/HO-1 pathway [J]. *Aging Dis*, 2018, **9** (4): 605.
- [43] Hsu YH, Hsu YL, Liu SH, et al. Development of a bifunctional andrographolide-based chemical probe for pharmacological study [J]. *PLoS One*, 2016, **11** (4): e0152770. DOI: 10.1371/journal.pone.0152770.

- [44] Serrano FG, Tapia-Rojas C, Carvajal FJ, et al. Andrographolide reduces cognitive impairment in young and mature A β PPswe/PS-1 mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2014, **9**: 61.
- [45] Seo JY, Pyo E, An JP, et al. Andrographolide activates keap1/nrf2/ARE/HO-1 pathway in HT22 cells and suppresses microglial activation by a β ₄₂ through nrf2-related inflammatory response [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, **2017**: 5906189.
- [46] Bompuzzi R. Dimethyl fumarate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: an overview [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2015, **8**(1): 20–30.
- [47] Wang Q, Chuikov S, Taitano S, et al. Dimethyl fumarate protects neural stem/progenitor cells and neurons from oxidative damage through nrf2-ERK1/2 MAPK pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2015, **16**(6): 13885–13907.
- [48] Campolo M, Casili G, Lanza M, et al. Multiple mechanisms of dimethyl fumarate in amyloid β -induced neurotoxicity in human neuronal cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, **22**(2): 1081–1094.
- [49] Ansari N, Khodagholi F, Amini M. 2-Ethoxy-4,5-diphenyl-1,3-oxazine-6-one activates the Nrf2/HO-1 axis and protects against oxidative stress-induced neuronal death [J]. *Eur J Pharmacol*, 2011, **658**(2/3): 84–90.
- [50] Cascella M, Bimonte S, Muzio MR, et al. The efficacy of Epigallocatechin-3-gallate (green tea) in the treatment of Alzheimer's disease: an overview of pre-clinical studies and translational perspectives in clinical practice [J]. *Infect Agents Cancer*, 2017, **12**: 36.
- [51] Liddell JR, Lehtonen S, Duncan C, et al. Pyrrolidine dithiocarbamate activates the Nrf2 pathway in astrocytes [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, **13**: 49.
- [52] Cui YB, Ma SS, Zhang CY, et al. Pharmacological activation of the Nrf2 pathway by 3H-1,2-dithiole-3-thione is neuroprotective in a mouse model of Alzheimer disease [J]. *Behav Brain Res*, 2018, **336**: 219–226.
- [53] Burton NC, Kensler TW, Guilarte TR. *In vivo* modulation of the Parkinsonian phenotype by Nrf2 [J]. *Neurotoxicology*, 2006, **27**(6): 1094–1100.
- [54] Wang L, Wang M, Hu J, et al. Protective effect of 3H-1,2-dithiole-3-thione on cellular model of Alzheimer's disease involves Nrf2/ARE signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, **795**: 115–123.
- [55] Cho CH, Kim EA, Kim J, et al. *N*-Adamantyl-4-methylthiazol-2-amine suppresses amyloid β -induced neuronal oxidative damage in cortical neurons [J]. *Free Radic Res*, 2016, **50**(6): 678–690.
- [56] Kim J, Cho CH, Hahn HG, et al. Neuroprotective effects of *N*-adamantyl-4-methylthiazol-2-amine against amyloid β -induced oxidative stress in mouse *Hippocampus* [J]. *Brain Res Bull*, 2017, **128**: 22–28.
- [57] Yu LX, Wang WG, Pang W, et al. Dietary lycopene supplementation improves cognitive performances in tau transgenic mice expressing P301L mutation via inhibiting oxidative stress and tau hyperphosphorylation [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, **57**(2): 475–482.
- [58] Wang J, Li LX, Wang Z, et al. Supplementation of lycopene attenuates lipopolysaccharide-induced amyloidogenesis and cognitive impairments via mediating neuroinflammation and oxidative stress [J]. *J Nutr Biochem*, 2018, **56**: 16–25.
- [59] Tusi SK, Ansari N, Amini M, et al. Attenuation of NF-kappaB and activation of Nrf2 signaling by 1,2,4-triazine derivatives, protects neuron-like PC12 cells against apoptosis [J]. *Apoptosis*, 2010, **15**(6): 738–751.
- [60] Miller G. Drug targeting. Breaking down barriers [J]. *Science*, 2002, **297**(5584): 1116–1118.
- [61] Kerr F, Sofola-Adesakin O, Ivanov DK, et al. Direct Keap1-Nrf2 disruption as a potential therapeutic target for Alzheimer's disease [J]. *PLoS Genet*, 2017, **13**(3): e1006593. DOI: 10.1371/journal.pgen.1006593.
- [62] Chen MH, Liu Q, Liu AM, et al. Simply combining fasudil and lipoic acid in a novel multitargeted chemical entity potentially useful in central nervous system disorders [J]. *RSC Adv*, 2014, **4**(70): 37266–37269.
- [63] Shen W, Wang L, Pi RB, et al. L-F001, a multifunctional ROCK inhibitor prevents paraquat-induced cell death through attenuating ER stress and mitochondrial dysfunction in PC12 cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, **464**(3): 794–799.
- [64] Liu GH, Qu J, Shen X. NF-kappaB/p65 antagonizes Nrf2-ARE pathway by depriving CBP from Nrf2 and facilitating recruitment of HDAC3 to MafK [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, **1783**(5): 713–727.
- [65] Li WG, Khor TO, Xu CJ, et al. Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NFkappaB-inflammatroy response and elicits apoptosis [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, **76**(11): 1485–1489.
- [66] Chen JK, Yin W, Tu YL, et al. L-F001, a novel multifunctional ROCK inhibitor, suppresses neuroinflammation *in vitro* and *in vivo*: involvement of NF- κ B inhibition and Nrf2 pathway activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, **806**: 1–9.
- [67] Song J, Hur BE, Bokara KK, et al. Agmatine improves cognitive dysfunction and prevents cell death in a streptozotocin-induced Alzheimer rat model [J]. *Yonsei Med J*, 2014, **55**(3): 689–699.
- [68] Zhu YF, Li XH, Yuan ZP, et al. Allicin improves endoplasmic reticulum stress-related cognitive deficits via PERK/Nrf2 antioxidative signaling pathway [J]. *Eur J Pharmacol*, 2015, **762**: 239–246.
- [69] An YW, Jhang KA, Woo SY, et al. Sulforaphane exerts its anti-inflammatory effect against amyloid- β peptide via STAT-1 dephosphorylation and activation of Nrf2/HO-1 cascade in human THP-1 macrophages [J]. *Neurobiol Aging*, 2016, **38**: 1–10.
- [70] Pu D, Zhao YX, Chen JL, et al. Protective effects of sulforaphane

- on cognitive impairments and AD-like lesions in diabetic mice are associated with the upregulation of nrf2 transcription activity [J]. *Neuroscience*, 2018, **381**:35–45.
- [71] Guan DS, Su YF, Li YX, et al. Tetramethylpyrazine inhibits CoCl_2 -induced neurotoxicity through enhancement of Nrf2/GCLc/GSH and suppression of HIF1 α /NOX2/ROS pathways [J]. *J Neurochem*, 2015, **134**(3):551–565.
- [72] Ma WW, Li CQ, Yu HL, et al. The oxysterol 27-hydroxycholesterol increases oxidative stress and regulate Nrf2 signaling pathway in astrocyte cells [J]. *Neurochem Res*, 2015, **40**(4):758–766.
- [73] Huang HC, Hong L, Chang P, et al. Chitooligosaccharides attenuate Cu^{2+} -induced cellular oxidative damage and cell apoptosis involving Nrf2 activation [J]. *Neurotox Res*, 2015, **27**(4):411–420.
- [74] Jiao W, Wang YC, Kong LH, et al. CART peptide activates the Nrf2/HO-1 antioxidant pathway and protects hippocampal neurons in a rat model of Alzheimer's disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, **501**(4):1016–1022.
- [75] Huang WY, Chao XJ, Ouyang Y, et al. Tacrine-6-ferulic acid, a novel multifunctional dimer against Alzheimer's disease, prevents oxidative stress-induced neuronal death through activating Nrf2/ARE/HO-1 pathway in HT22 cells [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, **18**(11):950–951.
- [76] Prina M, Wimo A, Guerchet M, et al. The global observatory for ageing and dementia care [J]. *Alzheimer's Disease International: World Alzheimer Report* 2015. 1–82.
- [77] Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society [J]. *Lancet Neurol*, 2016, **15**(5):455–532.
- [78] Tramutola A, Lanzillotta C, Perluigi M, et al. Oxidative stress, protein modification and Alzheimer disease [J]. *Brain Res Bull*, 2017, **133**:88–96.
- [79] Prasad KN. Simultaneous activation of Nrf2 and elevation of antioxidant compounds for reducing oxidative stress and chronic inflammation in human Alzheimer's disease [J]. *Mech Ageing Dev*, 2016, **153**:41–47.
- [80] Jiang TF, Sun Q, Chen SD. Oxidative stress: a major pathogenesis and potential therapeutic target of antioxidative agents in Parkinson's disease and Alzheimer's disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2016, **147**:1–19.
- [81] Huang WJ, Zhang X, Chen WW. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease [J]. *Biomed Rep*, 2016, **4**(5):519–522.
- [82] Cuadrado A. NRF₂ in neurodegenerative diseases [J]. *Curr Opin Toxicol*, 2016, **1**:46–53.
- [83] Hayes JD, Dinkova-Kostova AT. The Nrf2 regulatory network provides an interface between redox and intermediary metabolism [J]. *Trends Biochem Sci*, 2014, **39**(4):199–218.



中國藥科大學學報

中国精品科技期刊 中国高校精品科技期刊
中国中文核心期刊 中国科学引文数据库核心期刊

传播医药科技创新研究成果的优秀媒体

药学前沿
提供药学领域的前沿信息 反映最新的药学研究进展

创新成果
展示医药科技最新成果 构建学术交流的平台

研究论文
科学研究原创论文 国家重大药学研究基金产出论文

邮发代号：28-115，欢迎订阅，欢迎投稿！